

# 表皮内神経とタイトジャンクションバリアに着目した敏感肌の新たな改善アプローチ

花王株式会社 スキンビューティ第1研究所 加藤 亜里沙/住田 泰輝

## 1. はじめに

敏感肌は、明らかな臨床所見が認められない場合でも、様々な環境要因によって誘発されるかゆみ、灼熱感、刺痛などの不快な感覚反応を主徴とする肌状態と定義される<sup>1)</sup>。世界規模での敏感肌実態の調査によると、その有病率は地域や文化によって異なるものの、全体として約半数以上が敏感肌を経験していることを示す報告もあり<sup>2)</sup>、多くのヒトが経験する、非常にありふれた皮膚トラブルである。一方で、敏感肌は主観的な自覚症状に基づく診断に依存するため、症状の有無や重症度の客観的評価が難しく、生理学的・疫学的特性はいまだ十分に解明されていない。

敏感肌の主な臨床的特徴として、経皮水分蒸散量の変化<sup>3)</sup>、角層セラミド量の減少<sup>4)</sup>、表皮における細胞間接着の破綻<sup>5)</sup>、電流刺激に対する閾値の低下<sup>6)</sup>、及び表皮内神経密度の変化<sup>7)</sup>などが報告されている。これらの知見から、表皮バリアと感覚神経の双方の機能異常が皮膚過敏症状の基盤にあると考えられている。

我々はこれまでに、主に角層バリア機能の変調に着目し、遊離型セラミドのプロファイル変化<sup>8)</sup>及び結合型セラミドの不飽和脂肪酸/飽和脂肪酸比率の変化<sup>9)</sup>が敏感肌の皮膚過敏症状と関連することを報告してきた。一方で、敏感肌の多様性へ

の考慮や生検皮膚組織を用いた研究事例が少ないなど、特に神経の解剖学的基盤については依然として未解明であった。

## 2. 研究の目的

本稿では、敏感肌者及び非敏感肌者から採取した皮膚組織を用い、表皮に存在するタイトジャンクションの機能変容と神経終末の局在に着目し、敏感肌の皮膚過敏症状との関連性の検証を行った研究結果を紹介する。併せて、敏感肌の改善を目的とし、タイトジャンクションの形成促進効果のある化粧品成分の探索と、その成分を配合した試験製剤の敏感肌に対する有効性についても示す。

## 3. 敏感肌の表皮内神経終末の解剖学的評価

### 3.1. 臨床試験の概要

敏感肌における表皮内神経の解剖学的変化を検討するために、20~50歳代の健康な日本人女性(N=114)を対象に、皮膚過敏症状に関する自己評価質問票及び乳酸刺激試験による評価を実施した。乳酸刺激試験では、10%乳酸水溶液と蒸留水(対照)を上腕内側部に塗布し、塗布30秒後、2.5分後、5分後の感覚刺激の程度を7段階尺度で評価し、スコア値(乳酸塗布時のスコア-蒸留水塗布時のスコア)を算出した。なお、目視可能な皮

膚疾患、重大な医学的状態、重度のアレルギー（例：スギ花粉）、妊娠、及び授乳の可能性がある被験者は除外した。

最終的に、敏感肌の自覚があり乳酸刺激試験のスコア値が1.5以上を敏感肌群〔N=3、47.67±4.79歳（平均±標準偏差）〕、及び敏感肌の自覚がなくスコア値が0を非敏感肌群（N=3、43.00±7.68歳）として選抜し、上腕内側部にてパンチバイオプシー（生検）により皮膚組織を採取した。本試験は東京駅センタービルクリニック治験審査委員会（治験実施計画書番号：ODW20210126）及び花王株式会社ヒト試験研究倫理委員会（承認番号：D167-210215）の承認のもと実施し、全被験者から文書によるインフォームドコンセントを取得した。

### 3.2. 実験手法①：肌性状の評価

23±2℃、45±5%の相対湿度の室内で20分以上馴化後、上腕において、角層の静電容量（Capacitance）をCorneometer CM825（Courage+Khazaka）で、経表皮水分蒸散量（Trans-epidermal water loss：TEWL）をTewameter TM300（Courage+Khazaka）で測定した。

### 実験手法②：免疫組織化学染色

神経線維の組織学的評価のために、採取した皮膚組織を用いてProtein Gene Product 9.5（PGP9.5）

及びクローディン4（Claudin-4）に対する免疫組織化学染色を行った。

### 3.3. 結果

敏感肌群に分類された3人の参加者は、乳酸刺激テストで最高得点の3人であり、平均スコアは1.83±0.29（平均±標準偏差）で、軽度から中等度の皮膚過敏症状を有することが示唆された。非敏感肌群と比較して、敏感肌群はTEWL値が高い傾向にあり、Capacitanceに明らかな差異は認められなかった。これは、肌の外観に異常は認められないものの、バリア機能がわずかに損なわれていることを示唆している（表1）。

採取した皮膚組織に対して神経細胞マーカーPGP9.5を用いた免疫組織化学染色を行ったところ、両群ともにPGP9.5陽性神経線維の大部分は表皮の中間層に存在していた〔図1（a）〕。しかし敏感肌群では、有棘層から顆粒層にかけてのクローディン4陽性領域に貫入し、角層直下まで伸長する神経線維終末が多く観察された。定量解析により、敏感肌群の皮膚ではこのような神経線維の数が非敏感肌群に比べて有意に増加していることが示された〔図1（b）〕。

### 3.4. 考察

実験結果より、敏感肌では表皮内の神経線維終

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。