

# マルホ皮膚科セミナー

2017年3月2日放送

「第40回日本小児皮膚科学会 ② 教育講演2

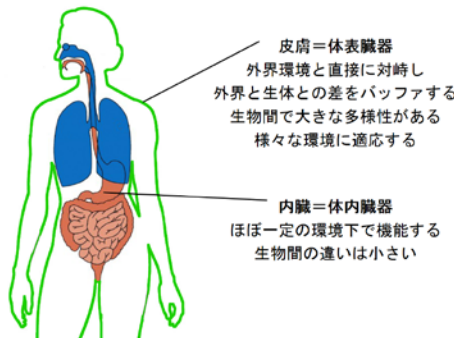
なぜペンギンはしもやけにならないの？  
～生物環境適応戦略から考える皮膚の発生と多様性～

慶應義塾大学 皮膚科  
准教授 久保 亮治

## はじめに

今日は皮膚のバリア機構、特に体温の調節機構についてお話ししたいと思います。

皮膚は私たちの身体を覆う、体表臓器です。身体の内側にある臓器、いわゆる内臓との大きな違いは、皮膚は直接、外の世界にさらされる臓器である、という点です。そのため、皮膚は外の世界からの様々な刺激から、私たちの身体を守るバリアとしての機能を備えています。例えば、角質のバリアによって、乾燥によるダメージから私たちの身体を守っています。全身の皮膚を角質が覆うようになったことが、脊椎動物が陸上へと

<p>内臓と比べた時の体表臓器（皮膚）の特徴とは？</p>  <p>皮膚＝体表臓器 外界環境と直接に対峙し 外界と生体との差をバッファする 生物間で大きな多様性がある 様々な環境に適応する</p> <p>内臓＝体内臓器 ほぼ一定の環境下で機能する 生物間の違いは小さい</p>	<p>皮膚は様々な外界からの刺激から身体を守っている</p> <table border="1"><tr><td>紫外線</td><td>寒さ・暑さ</td></tr><tr><td>乾燥</td><td>毒素・微生物</td></tr></table>	紫外線	寒さ・暑さ	乾燥	毒素・微生物
紫外線	寒さ・暑さ				
乾燥	毒素・微生物				

進出できたひとつの要因と考えられます。また、様々な病原体が体内に入らないように跳ね返しているのも、角質のバリアです。紫外線によるダメージについては、角質で紫外線を反射し、メラニンで紫外線を吸収することによって、幹細胞のゲノム DNA を紫外線から守り、発ガンを防いでいます。

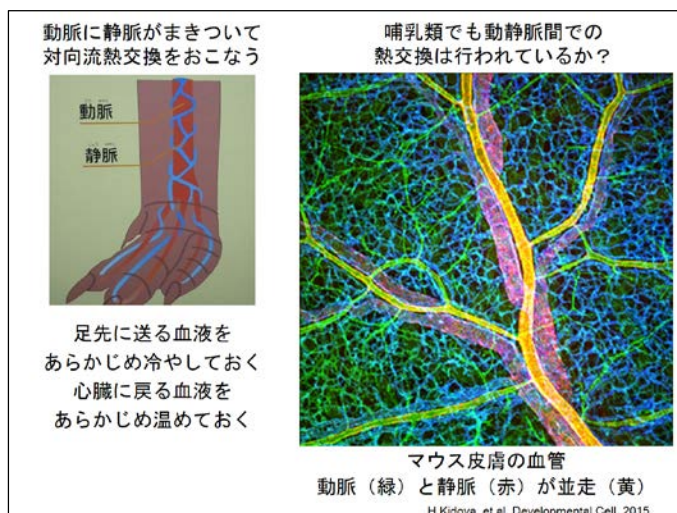
皮膚にはもうひとつ、大切な働きがあります。それは暑さ寒さから、私たちの身体を守る働きです。寒い環境においては、体の熱がどんどん奪われていくのを防ぎます。暑い環境においては、皮膚から熱を逃がすことで体温を下げ、熱中症を防いでいます。今日は、皮膚による体温の調節機構について、2つの話題をお話しします。1つ目は血流のコントロールによる体温調節、2つ目は毛と汗による体温調節のお話です。

### 血流のコントロールによる体温調節

まず、血流のコントロールによる体温調節について紹介します。暑い環境では皮膚の毛細血管が拡張して、少しでも熱を体表から逃がそうとします。なので、暑いところでは顔が赤くなりますね。一方、寒い環境では、毛細血管が収縮して、皮膚は白くなります。これは血液から熱を奪われないようにするためです。ただし、ずっと血管が収縮したまま、血流が途絶えていると、虚血になって組織にダメージが出てしまいます。いわゆるしもやけや凍瘡の一因となります。では、南極の氷の上を歩くペンギンの足や、氷が浮いた池の上を泳ぐ鴨の足は、どうしてしもやけや凍瘡になってしまわないのでしょうか？

実は彼らの足には、足先で冷えた血液を心臓まで運ぶ静脈が、暖かい血液を心臓から運んでくる動脈のまわりに、網目のようにまきつくワンダーネットと呼ばれる構造があります。ここで、動脈の血液は、冷えた静脈の血液に熱を奪われ、足先に到達するころには摂氏5～6度にまで温度が下がります。そのため、池の冷たい水や氷に足が直接接触していても、ほとんど熱を奪われることがなく、実にうまくできた仕組みといえます。

実は、私たち哺乳類の皮膚においても、動脈と静脈は、お互いに平行して走っていることが、16世紀ごろにはすでに知られていました。末梢から戻ってくる静脈血と、中枢



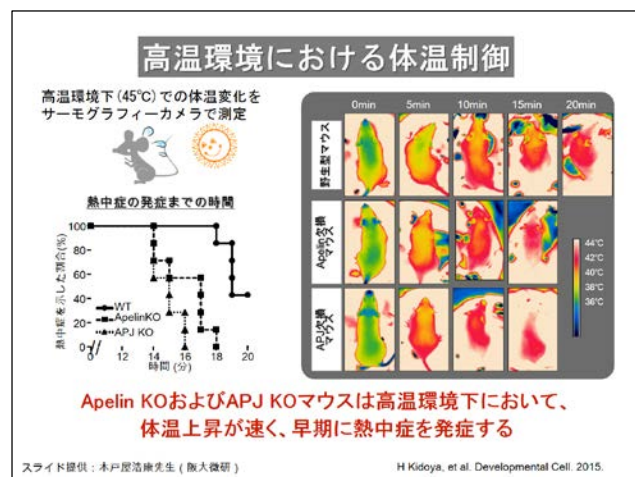
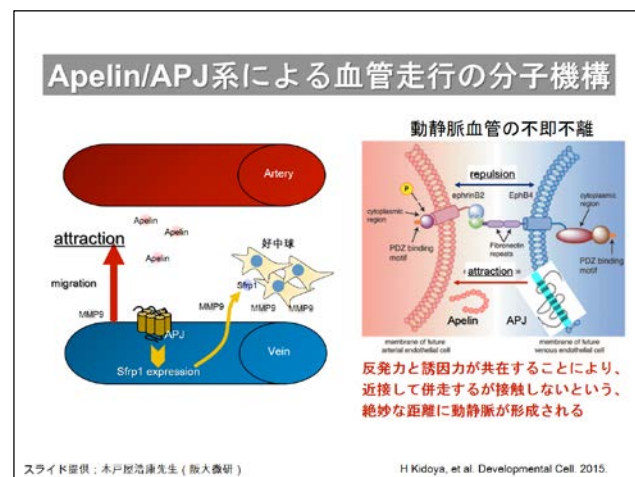
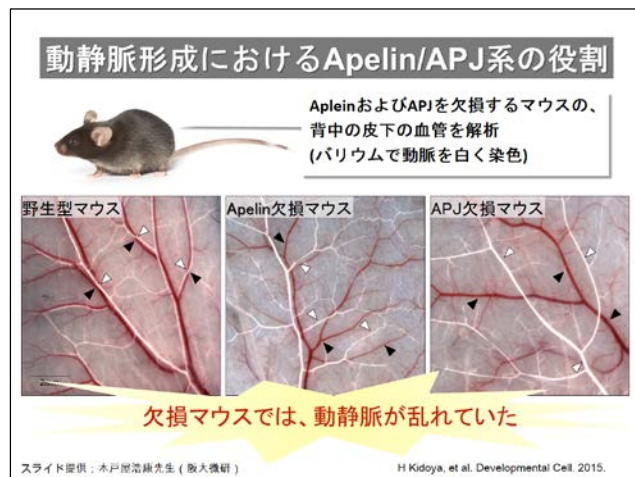
から運ばれてくる動脈血が互いに反対向きに流れており、動脈血と静脈血の間で熱交換されていると考えられていました。これを対向流熱交換といいます。しかし、その熱交換が本当に生物学的に意味のあるものかどうかは未解明でした。

2015年に、皮膚の発生において、動脈と静脈を平行に走らせるシグナルが初めて明らかになりました。アペリンと呼ばれるリガンドと、APJと呼ばれるアペリンのレセプターです。アペリンが、動脈の内皮細胞から分泌され、静脈の内皮細胞はそのシグナルをAPJによって受け取ります。このシグナルが伝達されないと、動脈と静脈が平行に走らなくなってしまうことが、それぞれのノックアウトマウスで示されました。大阪大学微生物病研究所の高倉研の木戸屋さんたちの仕事です。

動脈と静脈を平行に走らせるためのシグナルがある、というだけでも面白いのですが、この話には続きがあります。これらのノックアウトマウスでは、皮膚の動脈と静脈が平行に走っておらず、熱交換ができません。つまり、このマウスを使えば、哺乳類の皮膚において、動静脈間での熱交換が本当に役に立っているのか、という何世紀も前からの疑問に初めて答えることができるのです。

このノックアウトマウスを寒い環境に置くと、野生型のマウスと比べて、速いスピードで体温が下がっていきました。つまり、末梢で冷えた血液が静脈を戻っていく時に、動脈と静脈が離れてしまっているため、動脈血を冷やすことができなくなり、暖かいままの動脈血が末梢に達してしまっ、そこから熱がどんどん外に奪われてしまい、速いスピードで体温が下がっていったと考えられました。

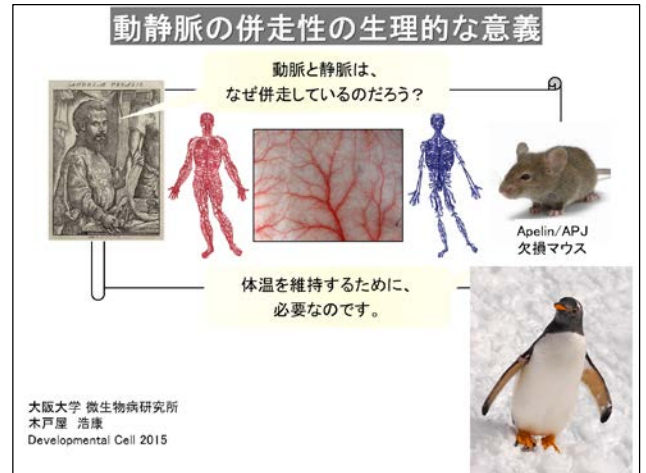
逆に、体温よりも高い温度環境にこのノックアウトマウスを置いたところ、野生型マウスよりも早いスピードで体温が上がっていき、熱中症になりやすいことがわかりました。末梢で暖まった静脈血によって、動脈血の温度をあらか





じめ上げておくことができないため、動脈血が、より多くの熱を吸収してしまい、早いスピードで体温が上がっていったと考えられました。

以上のことから、哺乳類の皮膚では、きちんと発生の時に分子的にコントロールされて動脈と静脈が平行に走っていること、それが、体温よりも極端に寒い環境や暑い環境において、できるだけ体温を一定に保つために役立っていることが明らかになりました。私たちの皮膚の血管網にも、こんな隠された秘密があったのです。



### 毛と汗による体温調節

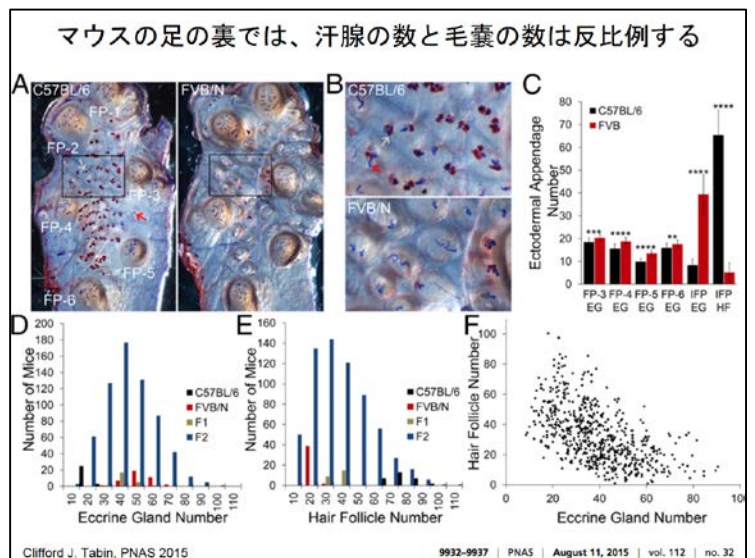
さて、2つ目の話題に移りましょう。次は毛と汗の話です。

毛と言えば保温です。ふわふわと暖かい毛は、羽毛布団などでおなじみです。鳥の羽毛には、保温のためのダウンと呼ばれるふわふわの羽毛と、飛ぶためのフェザーと呼ばれる羽毛があります。恐竜の時代に、保温のために羽毛が生まれ、後にその一部が飛ぶためのフェザーへと変化したと考えられています。我々哺乳類の毛は、鳥の羽毛とはまったく違う構造ですが、役割はよく似ていて、体温の維持、物理的なクッション、紫外線防御など、様々なバリアとして働いています。

毛が体温の維持に使われる一方、汗は体温を下げるために使います。実は、体温を下げるために汗を使う哺乳類は珍しいです。なぜなら、毛で覆われた内側の皮膚に汗をかいても、汗は蒸発せず、気化熱で体温を下げるができないからです。例えば犬は汗をかかないので、舌を出してはあはあして、体温を下げています。

つまり、毛があると汗をかいても役に立たず、毛がないと汗は役に立つわけです。じゃあ、毛の密度と汗腺の密度って関係しているのでは？と面白いことを考えた人がいます。

彼らが着目したのはマウスの足の裏です。マウスは足の裏にだけ汗腺があります。面白いことに B6 という系統のマウスの足の裏には毛嚢がたくさんあ



って、汗腺は少ないです。一方、FVB という系統のマウスの足の裏には、汗腺がたくさんあって、逆に毛嚢は少ないです。じゃあ、毛嚢が多い B6 マウスと汗腺が多い FVB マウスを掛け合わせるとどうなるか？という、毛嚢の多い子マウスと汗腺の多い子マウスが混ざって生まれてきました。そこで、古典的な遺伝学的手法を使って、毛嚢の密度を決めている遺伝子と、汗腺の密度を決めている遺伝子が、それぞれ染色体のどこにあるのか、というのを、マウス同士を掛け合わせて、染色体上の位置をどんどん絞り込んでいきました。そうすると驚いたことに、毛嚢も汗腺もどちらも、マウスの染色体の1番の同じ場所がそれぞれの密度を決めるのに大切ということがわかりました。さらに1番染色体の上で場所を絞り込んでいったところ、なんと En1 というたった1つの転写因子が毛嚢と汗腺の密度を決めている、ということがわかりました。En1 がたくさん発現すると毛嚢が減って汗腺が増え、逆に En1 が減ると、毛嚢が増えて、汗腺が減るとことがわかったのです。この転写因子が、ヒトにおいて汗腺が多くなったことにかかわっているのかどうかはまだ不明ですが、身体の表面の外観や機能を、たった一つの遺伝子の発現量が変わるだけで大きく変化させる仕組みがある、というところが、この発見のもっとも面白いところかもしれません。

進化という観点からみると、皮膚というのは、外界の変化に対応していかなければならない臓器で、対応しきれなかった場合は、その種が減んでしまうわけです。ひとつの転写因子の変化で皮膚の付属器が大きく形を変えてしまう、それはつまり、突然変異によってその種のなかの一部が生き残ることができる、そんなメカニズムにつながっているのかもしれない。

