

第2回 Tie2(タイツー) フォーラム

～血流美人とアンチエイジング～

- | | | |
|-------------|--|--|
| 13:00～13:10 | 挨拶 | (株)食品化学新聞社 代表取締役社長 川添辰幸
丸善製薬(株) 代表取締役社長 井元勝恵氏 |
| 13:10～13:55 | 「血流美人の作り方 ～より良い人生のために～」 | 金沢医大病院女性総合医療センター 赤澤 純代 氏 (座長: 望月 直樹 氏) |
| 13:55～14:40 | 「Tie2 活性化による血管老化および血管病の予防」 | 大阪大学微生物病研究所 高倉 伸幸 氏 (座長: 望月 直樹 氏) |
| 14:40～15:00 | 休 憩 (20分) | |
| 15:00～15:45 | 「Tie2 活性化によるリンパ機能促進メカニズムとその薬剤開発
～天然素材中の Tie2 活性化物質の同定～」 | (株)資生堂新成長領域研究センター 加治屋 健太郎 氏 (座長: 梁木 利男 氏) |
| 15:45～16:30 | 「Tie2 活性化に着目した抗シワ素材およびアイケア素材の開発」 | 丸善製薬(株)総合研究所 大戸 信明 氏 (座長: 梁木 利男 氏) |
| 16:30～17:00 | パネルディスカッション (司会: 望月 直樹 氏) | |
| 17:15～19:00 | 懇親会 (会場: 3階「アロン」) | |

主催 株式会社食品化学新聞社

共催 日本血管生物医学会、ジーン・ステム株式会社

後援 丸善製薬株式会社

目 次

演題：血流美人の作り方.....	2
～より良人生のために～	
金沢医科大学・総合内科・女性総合医療センター・副センター長 赤澤純代	
演題：Tie2活性化による血管老化および血管病の予防」	4
大阪大学微生物病研究所・情報伝達分野・教授 高倉伸幸	
演題：Tie2活性化によるリンパ機能促進メカニズムとその薬剤開発.....	6
～天然素材中のTie2活性化物質の同定～	
(株)資生堂 新成長領域研究開発センター・皮膚科学研究グループ 加治屋健太郎	
演題：Tie2活性化に着目した抗シワ素材およびアイケア素材の開発.....	9
丸善製薬(株)研究開発本部・機能性研究部・係長 大戸信明	

血流美人の作り方 ～より良人生のために～

金沢医科大学・総合内科・女性総合医療センター

副センター長 赤澤純代

血流の不調といったら、動脈硬化とか、静脈瘤などの病気を思い浮かべる人が多いのでは？ 「まだまだ、そんな年齢じゃないから大丈夫」なんて、そんな呑気に言っている場合ではありません。実は血流の悪さが、女性特有のさまざまな不調に直結していて、放っておくと重大な病気を引き起こす可能性がある事が最近、明らかにされてきています。

また、これまでの西洋医療は、病気になった人を待つ医療でしたが、東洋医学の未病を治すという概念は、養生といいすなわちライフスタイルの選択+α・漢方などもより良い人生を生きるために注目されています。特に女性は、現代社会で限りなく、ホルモンのバランスがずれやすくなっています。女性ホルモンは卵巣で作られますが、その分泌の指令を出しているのは脳にある視床下部です。視床下部は、内分泌系、自律神経系、本能の行動である食欲・性欲なども関係しています。自律神経は、交感神経・副交感神経がそれぞれ拮抗する作用を持ち、体の機能を維持している。このバランスの乱れと血流の悪さが、冷えを作り出しています。

冷え症は、病気の診断基準が明確になく、病気としては扱われない曖昧なもので、自覚症状で本人が冷えを感じるときに診断されています。漢方での冷えは、昔より万病のもとと言われており、女性疾患という生理痛を始め子宮内膜症・片頭痛・更年期障害・痔・肩こり・シミ・しわにまで多彩に関係しています。

冷えの原因は、熱を作るための筋肉不足、食事の不具合、さらに血流の悪さを増長させる運動不足や精神的なストレスによる末しょう循環の障害などが考えられます。ところが、これらを改善すると女性の悩みである不定愁訴も同時に改善されることを、女性外来の中で多数経験してきたのです。食べたモノで身体は作られますが、栄養補給には血流がカギとなります。末端の細胞レベルにまで酸素と栄養を供給するわけです。また、老廃物の除去には体の隅々での血流・リンパの流れが重要です。これらの巡りは細胞の一つ一つを元気にすることで、個々の臓器を構成する重要な器官として働いています。つまり、内臓美人が健康に直接つながっているわけです。この辺の話をご紹介します。

持ち物：小さな鏡が手持ちであれば、セルフチェック用に使います。

略歴

あか ざわ すみ よ
赤 澤 純 代

現職：金沢医科大学病院 21世紀集学的医療センター
女性総合医療センター副センター長
生活習慣病センター 講師

学歴：

1992年 3月 金沢医科大学 医学部 卒業
1994年 4月 金沢医科大学大学院 内科学Ⅰ 入学
1994年 4月より東京大学第三内科（現・循環器内科）へ内地留学 研究医
1998年 3月 金沢医科大学大学院 卒業

職歴：

1998年 4月 東京大学第三内科 研究医
2000年 4月 東京大学先端技術研究所 ゲノムサイエンス 派遣研究員
2001年 4月 金沢医科大学循環器内科 助手
2004年 6月 金沢医科大学病院 21世紀集学的医療センター 助手
2009年 金沢医科大学病院 生活習慣病センター 講師
2009年 金沢医科大学病院 女性総合医療センター 副センター長

Tie2活性化による血管老化および血管病の予防

大阪大学微生物病研究所・情報伝達分野

教授 高倉伸幸

血管内皮細胞は、血管内腔を被う一層の細胞集団であり血管内と組織間の物質・水の透過性を調節する重要な機能を担っている。体の中の諸臓器に酸素を運ぶためにも透過性は確保されなければならない。しかし、異常な透過性の亢進状態により抹消組織では水分の漏出が起こるために浮腫が生じてしまうことになる。水分の吸収に重要なリンパ管も血管から発生する管であり一層のリンパ管内皮細胞で覆われており、リンパ管からも水分の吸収がおきる。

血管内皮細胞・リンパ管内皮細胞の安定化に重要な調節機構としてアンジオポエチン-1/Tie2受容体がある。アンジオポエチン-1/Tie2は

- ① 血管の異常な分枝や発芽を抑えること
 - ② Aktキナーゼを活性化して内皮細胞の寿命の調節を行うこと
 - ③ 細胞接着（血管内皮細胞同士、血管内皮細胞と内皮細胞を裏打ちする基底膜分子も）
- ことにより内皮細胞の安定化をもたらすと考えられている。

血管内皮細胞の寿命は我々の体の中では、100-1000日と言われており、血管内皮細胞を安定化することがすなわち血管からの異常な水分などの漏出を防ぐことに繋がる。したがって、アンジオポエチン-1/Tie2受容体による血管内皮細胞の安定化が、血管寿命と血管の健康度を決定していると考えられる。

本講演では、上記①—③について、血管内皮細胞を培養して得られた知見をもとに分子細胞生物学的にアンジオポエチン-1/Tie2受容体の情報伝達を解析した結果を紹介する。

略歴

たか くら のぶ ゆき
高 倉 伸 幸

現 職 教授

大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野

略 歴（学歴／職歴／研究歴）

昭和63年3月：三重大学医学部卒業

昭和63年6月-平成5年3月：三重大学第2内科（血液内科）

平成9年3月：京都大学大学院医学研究科博士課程修了，医博士学位取得

平成9年4月：熊本大学医学部、助手

平成11年10月：同上、講師

平成12年4月：熊本大学発生医学研究センター、講師

平成12年10月 同上、助教授

平成13年4月：金沢大学がん研究所、教授

平成14年10月?平成18年3月：独立行政法人 科学技術振興機構、
戦略的創造研究推進事業、さきがけ研究21、兼務

平成18年4月より、大阪大学教授、金沢大学がん研究所客員教授兼任。

平成21年10月より CREST、研究代表者兼務

所属学会

日本癌学会	評議員
日本血管生物医学会	理事
日本炎症・再生医学会	評議員
日本心脈管作動物質学会	評議員
十全医学会	評議員
日本血液学会	会員
日本内科学会	会員
日本免疫学会	会員
国際実験血液学会（ISEH）	会員

T i e 2 活性化によるリンパ機能促進メカニズムとその薬剤開発 ～天然素材中のT i e 2 活性化物質の同定～

(株)資生堂・新成長領域研究開発センター・皮膚科学研究グループ

加治屋健太朗

皮膚の血管及びリンパ管は真皮に存在して隅々までくまなく張り巡らされている。血管は、血液を供給して皮膚温を維持し、栄養や酸素の供給、不要な水分を回収している。一方、皮膚のリンパ管は、余分な水分、血管では回収することができない比較的大きなたんぱく質、細胞などの老廃物を回収して排出するだけでなく、免疫細胞の通り道として免疫応答に関与するなど重要な役割を果たしているが、その機能については不明な点が多かった。近年、血管内皮細胞とリンパ管内皮細胞とを分離するマーカー遺伝子が発見されたことで、リンパ管研究が急速に進展し、リンパ管の機能を制御する様々な遺伝子も発見された⁽¹⁾。

我々は、皮膚の老化におけるリンパ管の機能的な寄与を解析した。皮膚の老化を促進する因子として、紫外線、酸化、乾燥などが知られている。その中でも最大の要因である紫外線の照射により、皮膚では表皮の肥厚、炎症性細胞の真皮内への浸潤と共にリンパ管の拡張が観察された。拡張したリンパ管は、過剰に漏れやすくなり本来の回収する機能が低下することで、炎症性細胞が真皮に残り皮膚炎症を遅延させて、真皮マトリックスのダメージを引き起こし、ひいてはしわの形成につながると考えられた⁽²⁾。さらに、炎症時の拡張したリンパ管の構造を精査に解析すると、リンパ管内皮細胞の細胞間接着因子であるタイトジャンクションの局在変化とその分子の発現減少によりリンパ管内皮細胞の間がルーズになり、過剰にもれやすくなっていることがわかった。最近、血管成熟化を担う血管内皮細胞の受容体Tie2がリンパ管内皮細胞にも発現することが示されリンパ管の形成に関与することが報告された⁽³⁾。そこで、Tie2の活性化（リン酸化）がリンパ管の構造安定化ひいては皮膚炎症に防御的に働くかどうかを解析した。Tie2は、リンパ管内皮細胞にも発現し、そのリガンドとして知られるAngiopoietin-1 (Ang1) は、Tie2をリン酸化し、リンパ管内皮細胞の遊走、管腔形成を濃度依存的に促進していた。siRNAを用いた検討から、Ang1はTie1ではなくTie2を活性化してリンパ管内皮細胞の管腔形成を促進していた。また、Ang1は、炎症によって悪化するリンパ管の漏出性を抑制することも明らかになった⁽⁴⁾。Tie2の活性化はリンパ管を安定化することが示された。

紫外線が恒常的にあたった光老化した皮膚では、目じりなどに特徴的なしわの形成が見られる。化粧品機能評価法ガイドラインのしわグレードをもとに皮膚科専門医が判定したしわのグレード別に皮膚の内部を解析した検討から、しわグレードの低い皮膚に比べて、しわグレードの高い皮膚では血管およびリンパ管の数が顕著に減少することが知られている。これらは、しわの形成に血管及びリンパ管が機能的に関与することを示唆している。また、紫外線が当たっていない自然加齢した皮膚でも血管は、血管内皮細胞の周囲を取り

囲む壁細胞の割合が顕著に減少することで、不安定化し、過剰に漏れやすい状態になっていることがわかった。さらに、リンパ管の細胞接着因子の発現も老化皮膚で低下することから、血管・リンパ管の安定化・正常化に重要なTie2が老化に関与すると考えられた。そこで、血管内皮細胞を継代して老化させた細胞老化モデルを用いてTie2の寄与を検討したところ、老化に従ってTie2の発現そのものは変わらない一方で、Tie2の活性化能が老化するに従って低下することが明らかになった。これらの事実は、Tie2の活性化が血管及びリンパ管の成熟化・安定化に関わるだけでなくそれらの不安定化に起因した皮膚の老化に密接に関与することを示している⁶⁾。

Tie2の活性化は、皮膚の血管・リンパ管が関与する症状だけでなく、老化を予防し防御的に働くと考えられたことから、Tie2を活性化する生薬を、Tie2を高発現させた血球由来のBaF3細胞、静脈由来血管内皮細胞及びリンパ管内皮細胞を用いてELISA及びウエスタンブロッティングの手法によりスクリーニングした。200種類以上の生薬をスクリーニングしたところ、ケイヒエキスに強いTie2活性化能があることを見出した。また、ケイヒエキスは細胞同士の接着を強めることで内皮細胞の透過性を抑制することも明らかになった。さらに、より強いTie2活性のある化合物探索を目的に、ケイヒエキス中の成分をHPLCにより分画し、Tie2を活性化する画分をNMR分析した。その結果、シリングレシノールを同定するに至った。シリングレシノールは、フロフラン型リグナン類に分類される化合物であり、これまでに抗酸化作用や抗菌活性が知られているが血管およびリンパ管に対する機能は知られておらず新規の作用であった。シリングレシノールのTie2活性化作用を評価したところ、ケイヒエキスと比較して更にTie2のリン酸化を促進する効果が認められ活性化化合物のひとつであることが確認された。シリングレシノールを多く含むケイヒエキスなどの植物エキ스는、Tie2を活性化して、血管及びリンパ管の機能を正常化し、それらが関与するむくみなどの肌症状を改善できるだけでなく、ひいては皮膚の老化を予防、改善するポテンシャルがあると考えられる。

【参考文献】

- 1.Kajiya, K., Hirakawa, S., Ma, B., Drinnenberg, I., and Detmar, M. 2005. Hepatocyte growth factor promotes lymphatic vessel formation and function. *EMBO J* 24:2885-2895.
- 2.Kajiya, K., Sawane, M., Huggenberger, R., and Detmar, M. 2009. Activation of the VEGFR-3 pathway by VEGF-C attenuates UVB-induced edema formation and skin inflammation by promoting lymphangiogenesis. *J Invest Dermatol* 129:1292-1298.
- 3.Tammela, T., Saariisto, A., Lohela, M., Morisada, T., Tornberg, J., Norrmén, C., Oike, Y., Pajusola, K., Thurston, G., Suda, T., et al. 2005. Angiopoietin-1 promotes lymphatic sprouting and hyperplasia. *Blood* 105:4642-4648.
- 4.Kajiya, K., Kidoya, H., Sawane, M., Matsumoto-Okazaki, Y., Yamanishi, H., Furuse, M., and Takakura, N. 2012. Promotion of Lymphatic Integrity by Angiopoietin-1/Tie2 Signaling during Inflammation. *Am J Pathol* 180:1273-1282.
- 5.Sawane, M., and Kajiya, K. 2012. Ultraviolet light-induced changes of lymphatic and blood vasculature in skin and their molecular mechanisms. *Exp Dermatol* 21 Suppl 1:22-25.

略歴

かじや けんたろう
加治屋 健太郎（農学博士）

（生年月日）1977年3月28日

学歴：1999年3月 東京大学工学部化学生命工学科専攻卒業

2001年3月 東京大学新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻卒業
修士（分子生物学）

2008年9月 東京農工大学農学系研究科卒業 博士（農学）

研究歴：

2001 資生堂入社

2001-2003 研究員； 資生堂リサーチセンター皮膚科学研究グループ

2003-2004 客員研究員；CBRC/ハーバード皮膚科学研究所

2004-2005 客員研究員；スイス連邦工科大学薬学部

2005-現在 研究員； 資生堂リサーチセンター皮膚科学研究グループ

236-8643 神奈川県横浜市金沢区福浦2-12-1

TEL: +81-45-788-7291, Fax: +81-45-788-7277

学会役員（所属学会）：

評議員 日本研究皮膚科学会（2010年度より）

評議員 日本リンパ学会（2008年度より）

Tie2活性化に着目した抗シワ素材およびアイケア素材の開発

丸善製薬(株)・研究開発本部・機能性研究部

係長 大戸信明

毛細血管は体の隅々まで栄養を送り届け、リンパ管は老廃物を回収する機能を持っている。しかし、これらの機能は、加齢や種々のストレスが原因で低下し、漏れやすい血管や老廃物の滞留に繋がることから、血管機能の老化を抑え、健康な血管構造を維持することは、体の老化や生活習慣病の発症を防ぐ鍵となるとされる。

この毛細血管の構造的な安定化には血管内皮細胞に存在するTie2と呼ばれる受容体の活性化が重要な役割を果たしていることが報告されている。このTie2は血管内皮細胞のほかリンパ管内皮細胞にも存在が示され、壁細胞から放出されるアンジオポエチン-1によって活性化され、内皮細胞同士の接着や壁細胞との接着を強め血管構造の安定化に関与するという概念が一般的になっている。また、最近の研究で、このTie2の活性化や内皮細胞と壁細胞の接着は年齢とともに低下するという知見も報告され、Tie2の活性化と血管やリンパ管の老化の関係が科学的にも証明されつつある。

弊社では、天然素材である植物由来抽出物にTie2活性化作用を持つ素材を探索し、これまでにヒハツ（*Piper longum*）を紹介し、血管やリンパ管のTie2活性を高めることで、これらの構造的な安定化を誘導し、むくみの予防・改善効果に繋がる可能性について報告した（第1回Tie2フォーラム）。

今回、我々はTie2を活性化させる植物素材として、新たにスターフルーツ（*Averrhoa carambola*）の葉およびツルレンゲ（*Astragalus complanatus*）の種子を見出した。これらのエキ스는マウスを用いた血管透過性抑制試験（マイルスアッセイ）において、血管からの漏れを抑制した。当講演ではスターフルーツ葉エキスの抗シワ素材およびツルレンゲエキスのアイケア素材としての開発の実例について述べる。

略歴

おお と のぶ あき
大 戸 信 明

現 職 係長

丸善製薬株式会社 研究開発本部 機能性研究部 生物活性研究課

略 歴（学歴／職歴）（昭和49年2月2日 岡山県生まれ）

平成9年3月： 岡山大学 工学部 生物応用工学科 卒業

平成11年3月： 岡山大学大学院 工学研究科 生物応用工学専攻 修了

平成11年4月～： 丸善製薬(株) 研究開発本部 開発研究部 薬粧開発課入社
研究開発本部 生物化学研究部 生物活性研究課を経て
現在、営業本部 営業開発部 薬粧開発課

平成13年10～12月： Albany College of Pharmacy（米国NY）（Robert M Levin教授）

平成23年5月～： 大阪大学微生物病研究所 研究員

所属学会

日本炎症・再生学会 会員

日本研究皮膚科学会 会員

日本NO学会 会員