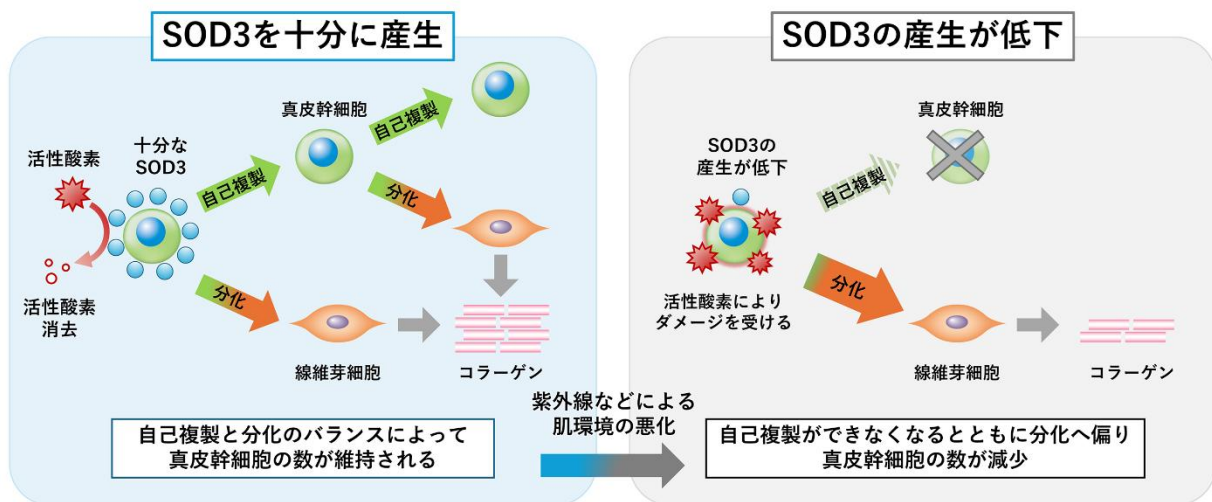


肌の幹細胞が自らを維持するメカニズムを発見

抗酸化酵素 SOD3 が幹細胞の自己複製と分化のバランスを調節

日本メナード化粧品株式会社(愛知県名古屋市中区丸の内 3-18-15、代表取締役社長: 野々川 純一)は、藤田医科大学(豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98)応用細胞再生医学講座(教授: 赤松 浩彦)及び皮膚科学講座(教授: 杉浦 一充)と共同で、真皮幹細胞が自ら分泌する抗酸化酵素「SOD3(スーパーオキシドジスムターゼ 3)」が、自己複製と分化のバランスを保ち、真皮幹細胞の維持に重要な役割を果たしていることを明らかにしました。



真皮幹細胞は、自らを増やす「自己複製」と、コラーゲンなどを作る線維芽細胞へ変化する「分化」という 2 つの能力を持ち、このバランスを保つことで、自身の数を維持しながら新しい細胞を生み出しています。しかし、真皮幹細胞は加齢とともに減少し、それに伴う線維芽細胞やコラーゲンの減少が、シワやタルミなどの肌老化につながると考えられています。一方、真皮幹細胞の数には個人差があります。そこで本研究では、この個人差が生じる原因を詳しく解析しました。

その結果、真皮幹細胞が少ない人の肌では、活性酸素を消去する抗酸化酵素「SOD3」の量が少ないことを発見しました。さらに、真皮幹細胞自身が SOD3 を分泌すること、SOD3 が不足すると真皮幹細胞の自己複製能が低下する一方、線維芽細胞への分化が進むことが明らかになりました。つまり、SOD3 は幹細胞の自己複製と分化のバランスを保ち、真皮幹細胞の数を維持するために重要な因子であることがわかりました。さらに、加齢や紫外線などで生じる炎症性サイトカインによって SOD3 の分泌が減少することも明らかになりました。

これらの結果から、加齢や紫外線により SOD3 が減少することで、真皮幹細胞の自己複製と分化のバランスが崩れ、幹細胞の数が減少するというメカニズムが示唆されました。

本研究により、真皮幹細胞が自ら分泌する SOD3 が、幹細胞を維持する鍵となることが明らかになりました。今後、この発見を活かし、肌の再生や老化予防を目的とした、医療・美容分野における新たな技術への応用を目指します。

なお、本研究の成果は学術雑誌『Journal of Dermatological Science』オンライン版に掲載されました。

1. 真皮幹細胞が少ない人の肌では、抗酸化酵素「SOD3」が減少している

真皮幹細胞が「多い人」と「少ない人」の違いを調べるため、それぞれの真皮組織から分離した細胞を用いて発現するタンパク質を網羅的に解析しました。その結果、真皮幹細胞が少ない人の細胞では活性酸素を消去する抗酸化酵素「SOD3」が少ないことが明らかになりました。さらに、皮膚組織の観察においても、真皮幹細胞が少ない人の真皮では SOD3 の量が少ないことが確認されました(図 1)。

また、真皮幹細胞と線維芽細胞の SOD3 遺伝子の発現量を比較した結果、真皮幹細胞では線維芽細胞よりも SOD3 の遺伝子発現量が有意に高いことがわかりました(図 2)。

これらの結果から、真皮幹細胞が自ら SOD3 を分泌しており、その量の違いが真皮幹細胞の数の違いに関係していると考えられました。

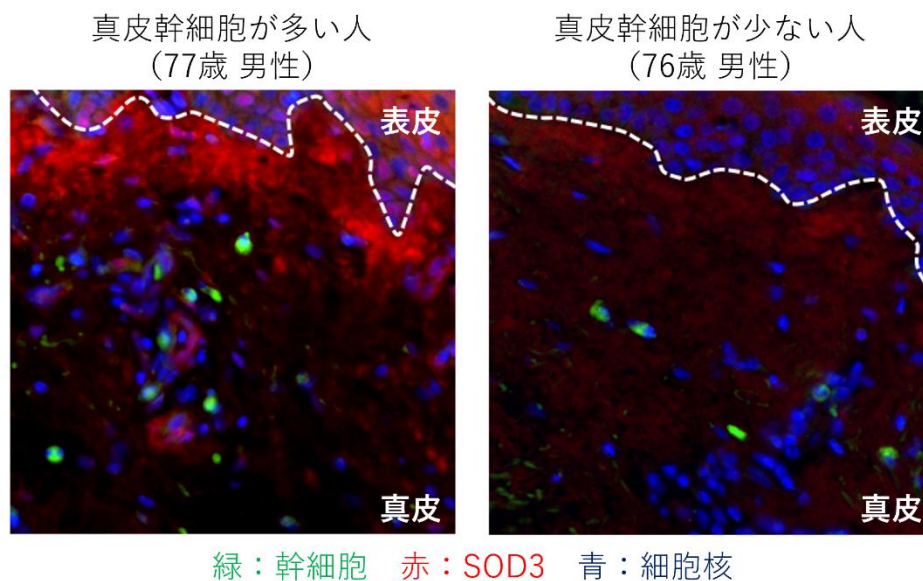


図 1 真皮組織における SOD3 量の比較

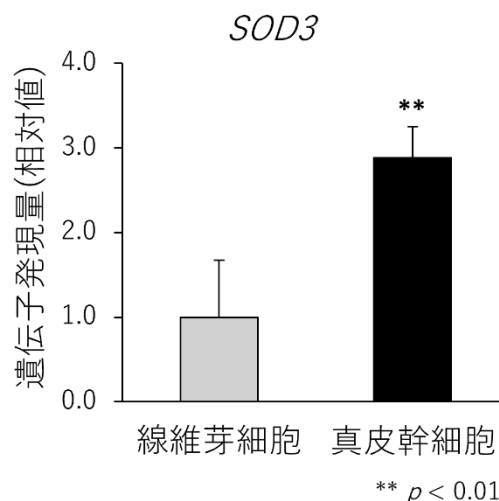


図 2 真皮の細胞における SOD3 遺伝子発現

2. SOD3 が不足すると、活性酸素が増加し DNA にダメージが生じる

SOD3 の遺伝子発現を人工的に抑えた真皮幹細胞 (SOD3 抑制真皮幹細胞) を作製し、正常な真皮幹細胞と比較しました。その結果、SOD3 抑制真皮幹細胞では、細胞内の活性酸素が増加し、DNA へのダメージが生じやすくなることが観察されました (図 3)。

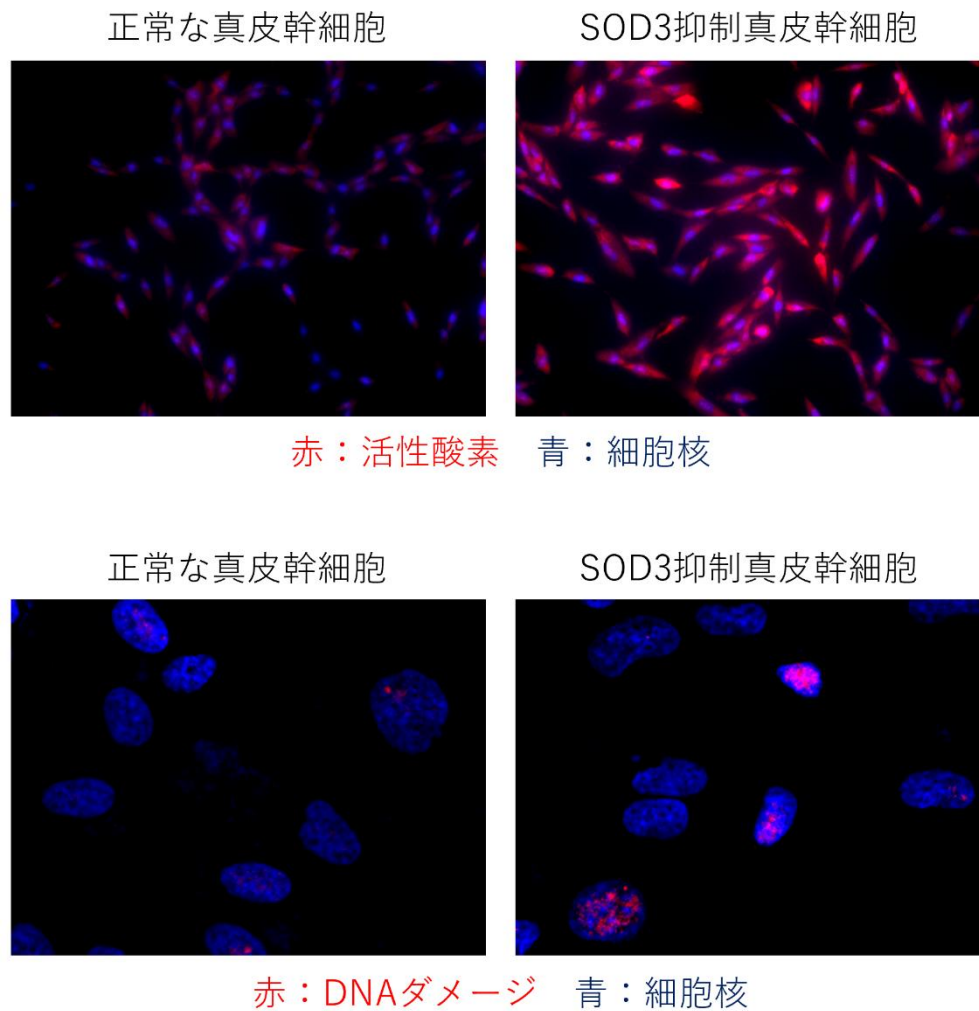


図 3 SOD3 抑制による活性酸素の増加と DNA ダメージの蓄積

3. SOD3 が不足すると、真皮幹細胞の自己複製と分化のバランスが崩れる

SOD3 の発現低下により生じる DNA ダメージが真皮幹細胞に与える影響を解析しました。その結果、SOD3 抑制真皮幹細胞では、細胞の自己複製能が低下していました(図 4)。また、幹細胞としての特徴を示す遺伝子(幹細胞マーカー遺伝子)の発現量が低下した一方、線維芽細胞としての特徴を示す遺伝子(線維芽細胞マーカー遺伝子)の発現量が高まることが確認されました(図 5)。つまり、SOD3 分泌が低下して、活性酸素によって DNA にダメージを受けた真皮幹細胞は、自己複製が止まり、線維芽細胞への分化が進むことがわかりました。

これらの結果から、SOD3 は真皮幹細胞の自己複製と分化のバランスに関わり、その不足が真皮幹細胞の減少につながることを示唆されました。

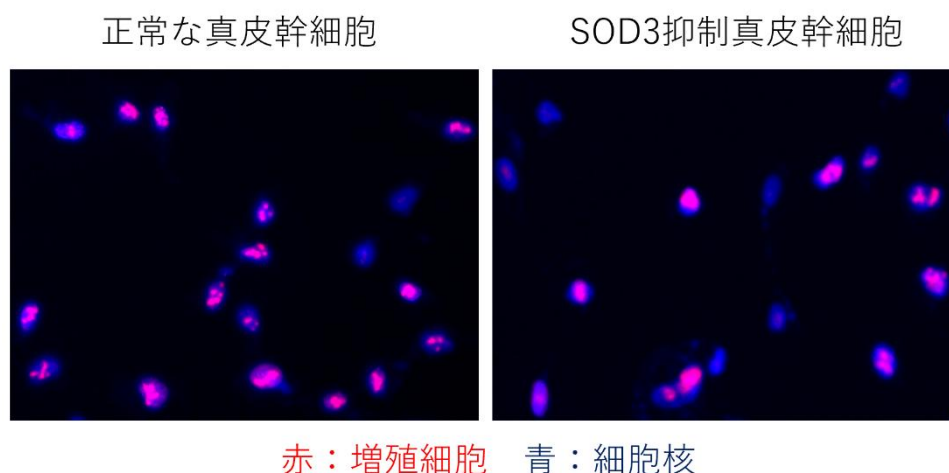


図 4 SOD3 抑制による自己複製能の低下

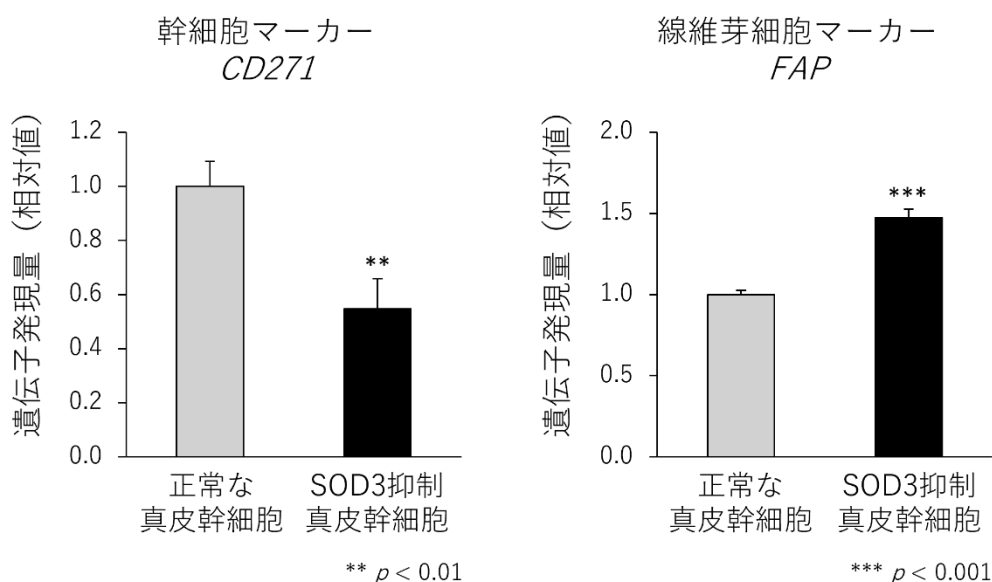


図 5 SOD3 抑制による幹細胞マーカー・線維芽細胞マーカーの変化

4. 炎症性サイトカインによって SOD3 の遺伝子発現が低下する

真皮幹細胞において SOD3 が減少する原因を調べたところ、加齢や紫外線などの影響によって生じる炎症性サイトカインが真皮幹細胞の SOD3 遺伝子の発現を低下させることがわかりました(図 6)。

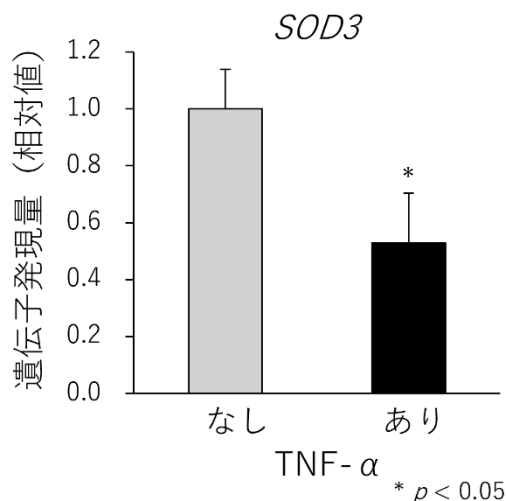


図 6 炎症性サイトカイン(TNF- α)による SOD3 遺伝子発現の抑制

5. 本研究のまとめ

今回の研究から、加齢や紫外線などによる肌環境の悪化によって SOD3 が減少すると、真皮幹細胞の自己複製能が低下する一方、線維芽細胞への分化が進み、真皮幹細胞の減少につながるという新たなメカニズムが明らかになりました(図 7)。真皮幹細胞における SOD3 の発現を適切に制御することで、真皮幹細胞を維持して肌の再生の促進や老化予防につながると考えられます。本研究成果は、医療・美容分野における新たな技術への応用が期待されます。

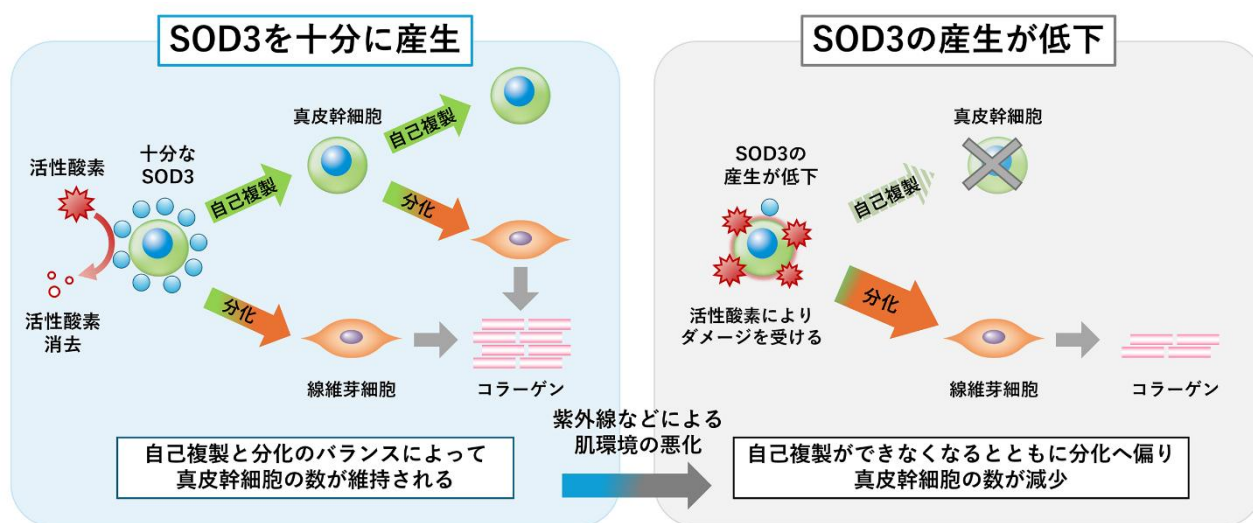


図 7 真皮幹細胞が減少するメカニズム