



肌の老化は時計遺伝子の活性化で修復される —第44回日本研究皮膚科学会で発表—

日本研究皮膚科学会第44回年次学術大会・総会
(会期:2019年11月8～10日, 会場:ホテル青森)より

肌の変化をメタボロミクスで検証

ランチョンセミナー6にて、肌の時計遺伝子であるPer1の活性剤が、老化した肌を再生し若返らせることが報告された。エスティローダー研究所のNadine Pernodet氏による発表で、生体内皮膚生物学に位置づけられるこの研究では、近年大きな進展がみられるgenomicsやproteomicsなどの、いわゆる「omics」技術の1つであるmetabolomics(メタボロミクス)が応用された。また、セミナーの冒頭、基礎研究や臨床研究などへのメタボロミクスの応用を確立した米Metabolon社のKirk Beebe氏が、同技術の概念や仕組みについて論じた。

生体内システムには何百種類もの代謝物質が存在する。メタボロミクスはそれらを1つのサンプルから網羅的に解析する技術だ。個々の生体における表現型や特徴は代謝プロセスと関連するため、生体における代謝の様相を捉えることは表現型の理解につながる。

Beebe氏らはメタボロミクスを確立するための最初のステップとして、質量分析等によりさまざまな代謝物質や合成物質を選り分け、それらのピークを記録した巨大なリファレンスライブラリーを構築した。さらに、サンプル内に出現するピークをスクリーニングし、それがライブラリー内のどの物質に当たるのかを照合できるソフトウェア・システムも開発した。このシステムで皮脂に含まれるさまざまな物質をスクリーニン

グしたところ、皮膚の脂質のほとんどが脂肪生成ラインから新規に生成されたものであることが確認された。さらに、脂肪生成の経路にその抑制体を投与すると、脂質のほとんどが減少していく一方で、一部の脂質はそのまま残存するか異なる特性をもつようになることも明らかにされた。Beebe氏に続くPernodet氏の講演では、以上の知見をもとに肌の細胞機能の最適化に向けたアプローチが概説された。

皮膚細胞はサーカディアンリズムと同期している

地球上のあらゆる生命種は、約24時間周期の地球の自転に基づく昼と夜のリズムによって細胞機能を最適化し、健康を図り、生存能力を維持している。このリズムは、サーカディアンリズム(概日リズム)と呼ばれる。Pernodet氏は初めに、今回の研究対象である肌もそれによって制御されていることをまとめて解説した。

皮膚は生体を環境から保護するバリアであり、常に環境に直接さらされている。皮膚細胞はサーカディアンリズムと同期し、昼間は紫外線(UV)を含めたさまざまな環境からの刺激に対処するため、皮膚はより厚くなり、潤いを維持するために皮脂産生も活発になる(図1)。また、皮膚に悪影響を与えるバクテリアを制圧するためにpH値も高くなる。さらにDNAが環境から悪影響を受けないように、細胞増殖も低下する。一方、夜間になると初めにオートファジー機能が活性化され、皮膚に蓄積したダメージを取り除く。続いてDNA修復機能が亢進し、細胞増殖が活発になり、コラーゲン生成とともに表皮の構成成分であるロリクリンやフィラグリンの発現がピークとなる。すなわち、翌日も皮膚を保護するために、夜間は皮膚細胞そのものやバリア機能が修復・回復される。このような皮膚細胞のサーカディアンリズムとの同期は、健康で若い肌でとくに強固に維持されていることもわかっている。





図1 昼は皮膚が厚くなり、皮脂が増え、保護機能が高まる。夜は皮膚の主要成分が産生され、細胞増殖も亢進し、翌日のために皮膚細胞やバリア機能が修復・回復される。

加齢によって 肌の修復・回復機能が低下する

Pernodet氏の研究では、サーカディアンリズムと同期する顔の皮膚の修復メカニズム、それに関連する代謝物質の変化、代謝物質プロフィールに与える加齢の影響が検証された。対象はアジア人女性で、20～25歳の若年層31例と60歳以上の高年層32例それぞれの顔の皮膚組織を午前7時と午後7時の2回採取し、比較した。顔の皮膚組織の採取には、メタボロン社が開発したサンプリングを用い、Tape-stripと呼ばれる粘着テープを使用して得られた代謝物質の評価には同氏らが作成したライブラリーを活用した。

Tape-stripから357の代謝物質が検出された。そのうちの272個は肌の見た目に関連したもので、160個は加齢によって変化することがわかった。また、ネットワーク・マッピングと呼ばれる手法を用いて代謝物質を検証したところ、若年層の肌では多数の代謝物質が夜に上方修正されていた。

次に代謝物質の損失と修復・回復の関連を、タンパク質損傷、酸化性損傷、炎症、バリアの強さの4つのカテゴリーに分けて検証した。タンパク質は、昼間に皮膚がUVや環境にさらされることを反映し、午後7時の肌では損傷が多く、とくに高年層ではより増加していた。また若年層の肌では、夜間にタンパク質が効率よく修復・回復されていたが、高年層では十分に修復・回復されずに損傷が残存していた。酸化性損傷に関連する代謝物質も午後7時には増えるが、効果的な皮膚保護機能を有する若年層の肌では大きな増加がない一方で、高年層ではダメージが修復されず日々蓄積されていくこ

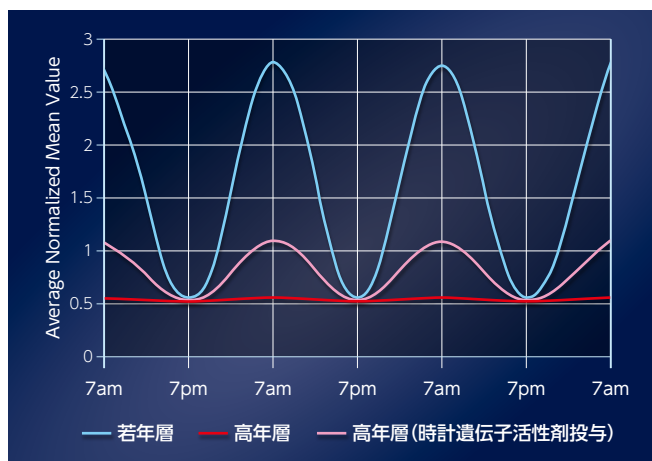


図2 若年層の肌では日々早朝に強固なバリア機能が形成されるが、高年層の肌ではバリアのダメージが蓄積される。しかし、Per1時計遺伝子トリペプチドを塗布すると、肌のサーカディアンリズムが再同期され、肌での修復・保護のサイクルが回復される。

とが確認された。炎症マーカーも同様の結果だった。バリアについては、若年層の皮膚では強固な皮膚バリアが午前7時から形成され、昼間に受けたバリアのダメージも夜間に修復されていた。しかし老化した高年層の肌では皮膚バリアの強度はとても低く、ダメージも蓄積されていくことがわかった(図2)。

時計遺伝子活性剤で若い肌を取り戻せる

こうした検討と並行して、Per1時計遺伝子を活性化させるトリペプチドを高年層に2カ月間肌に塗布する試験も行った。この活性剤は肌のサーカディアンリズムとの同期を再調整、再構築することが、*in vitro*で証明されている。その結果、2カ月間の塗布後には若年層の肌であって高年層では失われていた86の重要な代謝物質が回復していた。さらにタンパク質損傷、酸化性損傷、炎症も改善され、バリア機能も一定程度修復されることが明らかになった(図2)。

Pernodet氏は最後に、「若年層の肌の代謝物質は修復・保護の自然な周期に従って変化する。しかし、高年層の肌ではサーカディアンリズムに同期する修復機能が衰え、損傷等に関連する代謝物質がより多く蓄積する。今回の検討では、Per1時計遺伝子活性を高めるトリペプチドによる処置を行うことで、肌をサーカディアンリズムと再同期させられることがわかった。そして、再同期によって高年層の肌での修復・保護のサイクルを回復させることで、若々しい肌により近い状態に戻すことができた」と総括した。