

## 先天的なシミのできにくさに着目し新たなターゲットを発見 RBMS3 遺伝子がシミ抑制に関与していることを解明

ポーラ・オルビスグループの研究・開発・生産を担うポーラ化成工業株式会社(本社:神奈川県横浜市、社長:片桐崇行)は、肌の老化現象の一つであるシミについて研究し、以下を発見しました。

- ① シミのできやすい人とできにくい人の遺伝子の間で RBMS3 遺伝子(補足資料 1)に違いがあること
- ② 本遺伝子が線維芽細胞のメラノサイト刺激因子の発現を減少させること
- ③ アルテアエキスに本遺伝子の発現を増加させる作用があること

### シミのできやすさに関与する遺伝子を新たに突き止めた

これまでの研究で、紫外線などの生活環境がシミの発生に大きく影響することが明らかにされてきました。一方で、年齢を重ねる過程で紫外線の影響を多く受けているにもかかわらず、シミのできにくい人があることに我々は経験的に気が付いていました。このことは、シミの発生には環境などの後天的な要因だけではなく、生まれ持った先天的な要因が関係している可能性を示しています。そこで、シミのできやすい人(若くてもシミのある人)だけでなく、シミのできにくい人(年を重ねてもシミのない人)にも着目し、先天的な要因を網羅的に調べることでできる遺伝子解析手法 GWAS 解析(補足資料 2)を用いて、両者の遺伝子の違いを明らかにしようと試みました(図 1)。

解析した結果、これまでシミとの関連が知られていなかった RBMS3 という遺伝子が、シミのできやすさに関与していることが明らかになりました。GWAS 解析を用いたからこそ、予想もしていなかった遺伝子とシミとの関連性を突き止めることに繋がりました。

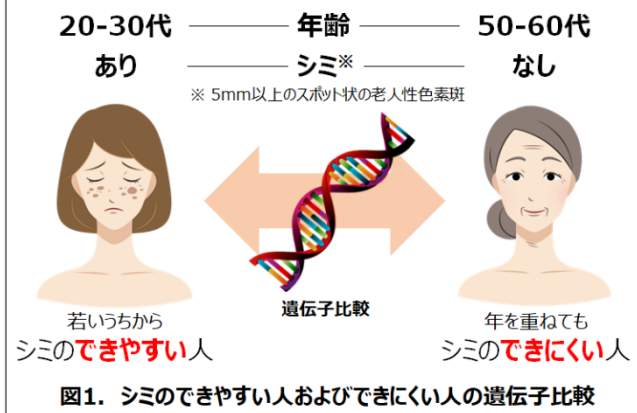
### 新たに見出した遺伝子は線維芽細胞を介してシミへ作用する

RBMS3 遺伝子がどのようにシミのできやすさに関与しているか、細胞実験で調べたところ、線維芽細胞で RBMS3 遺伝子が減少すると、メラノサイト刺激因子の発現を増やし、メラノサイトのメラニン産生量を増加させることが判明しました(補足資料 3)。このことから、RBMS3 遺伝子は線維芽細胞を介して、シミのできやすさに関与しており、シミのできにくい人では本遺伝子がよく機能することで、シミのできにくい体質になっていると考えられます。

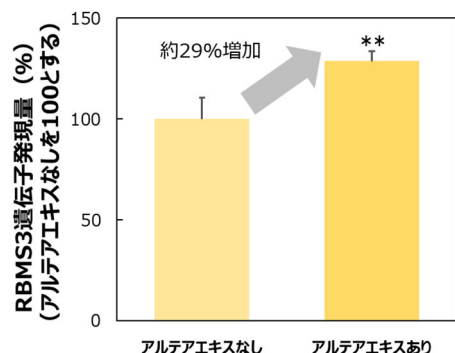
これを受けて、線維芽細胞で本遺伝子を増やすことができればシミ予防に繋がると考え、エキスの探索を行いました。線維芽細胞にさまざまなエキスを添加し、その働きを確認したところ、花・茎・根など全草が薬として用いられてきたアルテアという植物のエキスに RBMS3 遺伝子の発現量を増加させる作用を見出しました(図 2)。

ポーラ化成工業は今後も GWAS データを活用して研究を推進してまいります。

### 遺伝子比較によりシミのできやすさに関わる遺伝子を探索



### アルテアエキスはRBMS3遺伝子の発現量を増加させる



線維芽細胞にアルテアエキスを添加して培養し、RBMS3遺伝子の発現量を解析。(t検定、平均値+標準偏差、N=4、\*\*: $p<0.01$ )

## 【補足資料 1】 RBMS3 とは

RBMS3 とは、RNA Binding Motif Single Stranded interacting Protein 3 の略で、RNA 結合タンパク質の生成に関わる遺伝子です。肺がん、乳がんなどのがん抑制因子として知られています。

## 【補足資料 2】 GWAS 解析とは

Genome-Wide Association Study の略。個人間の遺伝情報の差から、先天的要因のみを抽出できる解析手法。従来、疾患と遺伝子の変異との関連を調べるために用いられてきました。

本研究ではシミができにくい人とできやすい人の遺伝子を比較し、両者の違いを見出すために、本解析手法を用いました。

## 【補足資料 3】 RBMS3 遺伝子減少によるメラニン産生への影響

RBMS3 遺伝子のシミへの作用を調べるため、皮膚の主要な細胞であるケラチノサイト、メラノサイト、線維芽細胞を用いて実験を行いました。それぞれの細胞で RBMS3 遺伝子の発現量を人為的に減少させたところ、線維芽細胞において、メラノサイトでのメラニン産生を促進する働きのあるメラノサイト刺激因子の発現量が増加することが分かりました(図 3)。また、RBMS3 遺伝子の発現を人為的に減少させた線維芽細胞の培養上清をメラノサイトに添加すると、メラノサイトのメラニン産生量が増加することも分かりました(図 4)。これらより、RBMS3 が減少することが、シミ形成の一因となっている可能性が示されました。

### RBMS3 遺伝子の減少がメラノサイト刺激因子を増加させ、メラニンの産生を促進する

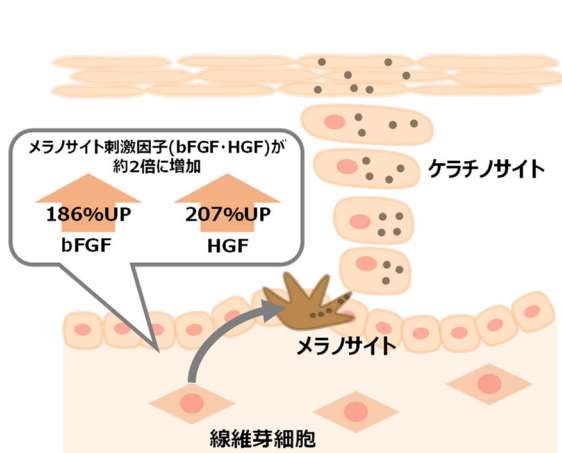


図3. RBMS3 遺伝子減少によるメラノサイト刺激因子の増加

線維芽細胞のRBMS3遺伝子を人為的に減少させ、他の遺伝子の発現量への影響を網羅的に解析。有意差の認められたメラノサイト刺激因子のうち、発現量の変化の大きい2遺伝子を抜粋した(t検定、平均値、N=3、bFGFは $p<0.01$ 、HGFは $p<0.001$ で有意に増加)。なお、人為的に発現を減少させていない線維芽細胞の遺伝子発現量を100%とした。

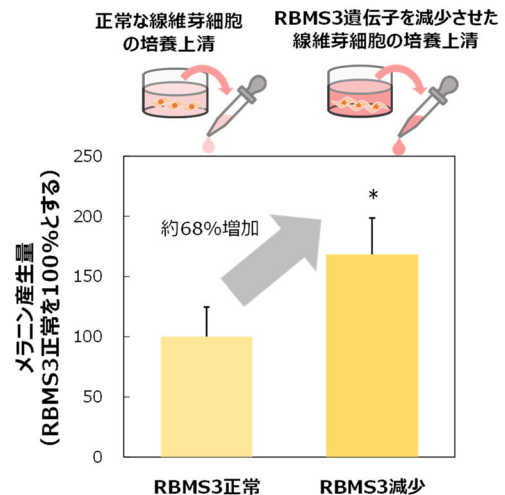


図4. RBMS3 遺伝子減少によるメラニン産生量の増加

線維芽細胞のRBMS3遺伝子を人為的に減少させ、その培養上清をメラノサイトに添加。メラノサイトのメラニン産生量を解析した。なお、人為的に発現を減少させていない線維芽細胞の培養上清を添加した際のメラノサイトのメラニン産生量を100%とした。(t検定、平均値+標準偏差、N=3、\*: $p<0.05$ )