

細胞増殖休止期のタンパク質が線維芽細胞を活性化することを発見 「F13A」は DNA 修復、細胞増殖、コラーゲン産生を促進する

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、ヒト真皮由来の線維芽細胞の細胞周期に加えて休止期にも着目した研究を独自に進め、以下を発見しました。

- ① 線維芽細胞では、増殖を休んでいる「休止期」にタンパク質「F13A」が増加する
- ② F13A(補足資料2)は、線維芽細胞において DNA 損傷を修復し、細胞増殖、コラーゲン産生を活性化する
- ③ クダモノケイソウ果皮エキスとアーチチョーク葉エキスの組み合わせの添加によって、休止期の線維芽細胞では F13A の発現が増加する

このことから、クダモノケイソウ果皮エキスとアーチチョーク葉エキスの混合エキスは、F13A を増加させ、線維芽細胞の活動を活性化することが期待されます。本知見の一部は、2024年9月4日～7日に開催される欧州研究皮膚科学会(European Society for Dermatological Research 2024)にて発表予定です。

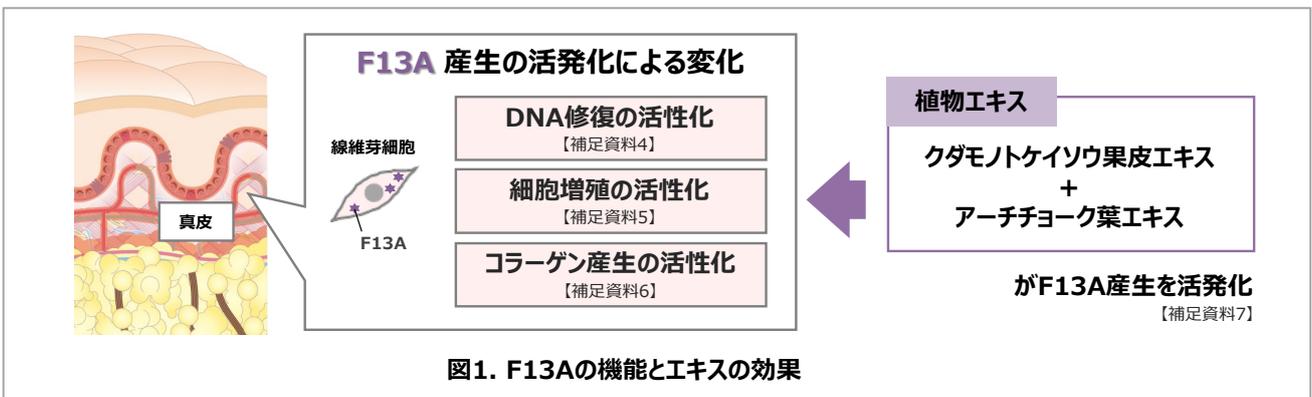


図1. F13Aの機能とエキスの効果

細胞増殖を休んでいる線維芽細胞は何をしている？

線維芽細胞は、皮膚の真皮においてコラーゲンなどを産み出すことから、肌のハリに影響する細胞として注目されています。細胞の状態には、分裂・増殖のサイクル(細胞周期)に入っている時期と、増殖を休んでいる「休止期」があります(補足資料1)。ポーラ化成工業によるこれまでの研究で、休止期の線維芽細胞は実はコラーゲン6を増産しており^{※1}、肌のハリなどに影響する可能性が示されました。そこで休止期の線維芽細胞が他にどのような特徴をもつのか、詳しく研究を進めました。

※1 参考リリース:「増殖休止中の線維芽細胞はコラーゲン6増産体制にあることを発見 コラーゲン6を介し真皮全体に影響を及ぼしている可能性も」(2023年6月29日) http://www.pola-rm.co.jp/pdf/release_20230629_1.pdf

休止期の線維芽細胞で増加する F13A が、線維芽細胞の DNA 修復、細胞増殖、コラーゲン産生に働きかける

真皮由来の線維芽細胞を用いた実験で、細胞を休止期に導く条件で培養すると、細胞周期の異なるさまざまな細胞が混ざっている場合に比べて、F13A(補足資料2)というタンパク質の遺伝子発現量が増加することが分かりました(補足資料3)。これは、真皮の線維芽細胞にとって、休止期は F13A を活発に生み出す時期であることを表しています。

F13A の役割を探るため、線維芽細胞に F13A を添加したところ、「DNA 損傷の修復」「細胞増殖」そして「コラーゲン産生」が活性化することが分かりました(図1、補足資料4、5、6)。

以上のことから、休止期にある線維芽細胞は、増殖は休んでいても、F13A の増加を通じて線維芽細胞全体の活動を活性化していると考えられます。

植物エキスに F13A を増やす作用を発見

クダモノケイソウ果皮エキスとアーチチョーク葉エキスの混合物が、休止期の F13A 産生をさらに高めることを見出しました(補足資料7)。本研究は、肌のハリ・リフトアップを実現するための新たなメカニズムの理解につながります。

【報道関係者の皆さまからのお問い合わせ先】(株) ポーラ・オルビスホールディングス コーポレートコミュニケーション室
広報担当 Tel 03-3563-5540 / Mail webmaster@po-holdings.co.jp

※在宅勤務を推奨しておりますので、お電話がつかない場合はメールにてお問い合わせください。

【補足資料 1】細胞周期と休止期について

細胞には、分裂して増殖する細胞周期(G1期、S期、G2期、M期からなる)と呼ばれる状態と、増殖を停止している休止期(G0期)と呼ばれる状態が存在します(図2)。休止期にはいくつかの定義がありますが、ここでは増殖能力は保ちつつも増殖のための活動を休んでいて、環境に応じて再び細胞周期に戻る状態を研究対象としました。

これまでの研究報告から、皮膚でも休止期の線維芽細胞が一定レベル存在すると考えられます。しかし、これまで真皮の線維芽細胞の休止期だけに着目した研究はほとんどありません。

細胞が増殖を停止している時期を休止期と呼ぶ

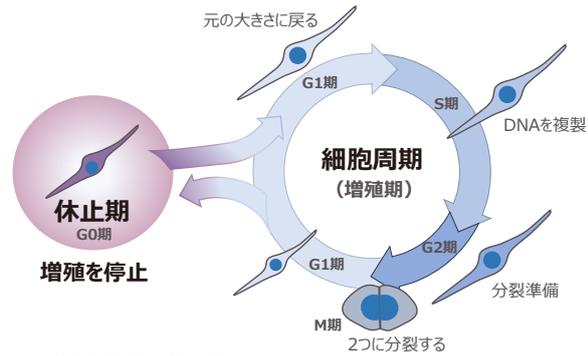


図2. 細胞周期と休止期

細胞が2つの細胞に分裂する一連の時期を細胞周期という。休止期は、G1期の途中で細胞周期から外れて、細胞分裂に関わる活動を停止している状態。

【補足資料 2】F13A について

F13A (Coagulation Factor XIII A Chain) は細胞外に分泌されて活性を持つタンパク質で、フィブリンの安定化に関与して創傷治癒の過程に働くことが知られています。

ポーラ化成工業でこれまで進めてきた線維芽細胞の研究の中で、休止期では F13A の発現が増加することが分かったことから、F13A に着目して研究を進めることとしました。

【補足資料 3】休止期の線維芽細胞では F13A の産生が増加する

休止期に導く条件で真皮由来の線維芽細胞を培養すると、細胞周期の異なるさまざまな細胞が混ざっている場合に比べて、F13A の遺伝子発現量が増加することが分かりました(図3)。

これは、真皮の線維芽細胞にとって、休止期は F13A を活発に生み出す時期であることを表しています。

休止期の線維芽細胞はF13Aの産生が増える

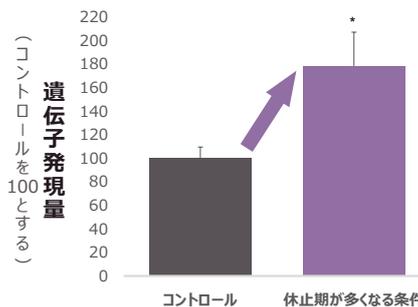


図3. F13Aの遺伝子発現量

休止期に導く条件(増殖期の指標であるMK167遺伝子の発現が低下する条件)で線維芽細胞を培養し、F13Aの遺伝子発現量を調べた。

n = 4
平均値+標準誤差
*: p < 0.05
t検定

【補足資料 4】F13A は DNA 修復を活性化させる

DNA 損傷に対する F13A の影響を調べました。休止期に導く条件で培養した真皮由来の線維芽細胞に F13A を添加すると、DNA 修復に関連する遺伝子が活性化し(図4 グラフ)、DNA 損傷量が減少しました(図4 画像)。これにより、F13A は DNA 損傷の修復を活性化することが示されました。

F13Aの存在でDNA修復が活性化する

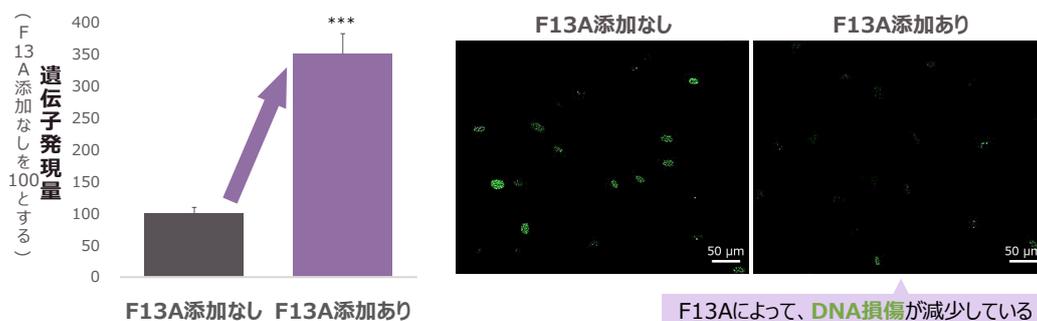


図4. F13AのDNA修復に与える影響

休止期に導く条件で培養した線維芽細胞にF13Aタンパク質を添加し、DNA修復に関わる遺伝子の発現量とDNA損傷の状態を解析。

グラフ: DNA二本鎖切断の修復に働くタンパク質の例としてDNA ligase 4 (LIG4) の遺伝子発現を確認。

n = 5, 平均値+標準誤差, ***: p < 0.001, t検定。

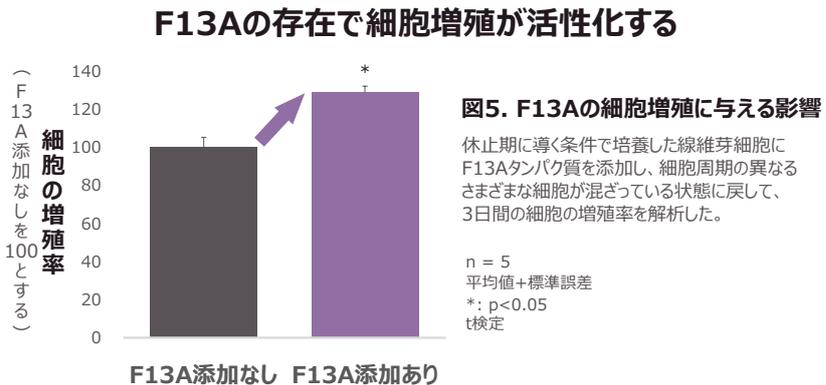
画像: DNA二本鎖切断マーカー(リン酸化H2AX)で損傷部位を染色。緑: 細胞核の中のDNA損傷部位

©2024 ポーラ化成工業

【補足資料 5】 F13A は細胞増殖を活性化させる

F13A の細胞の増殖能力に対する影響を調べました。

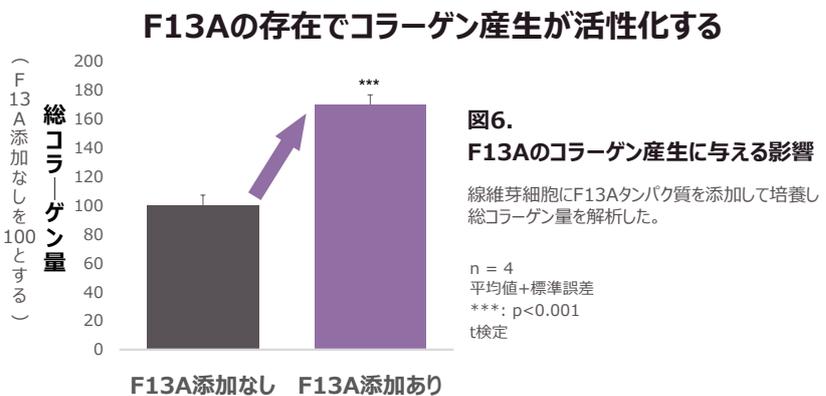
休止期に導く条件で培養した真皮由来の線維芽細胞に F13A を添加し、細胞周期の異なるさまざまな細胞が混ざっている状態に戻すと、細胞増殖が活性化することが分かりました(図 5)。



【補足資料 6】 F13A はコラーゲン産生を活性化させる

F13A のコラーゲンの産生に対する影響を調べました。

細胞周期の異なるさまざまな細胞が混ざった状態で培養されている線維芽細胞に F13A を添加すると、コラーゲン産生が活性化することが分かりました(図 6)。



【補足資料 7】 F13A を増やすエキスを発見

休止期の F13A 産生をさらに高めることのできる成分を探索したところ、クダモノケイソウ果皮エキスとアーチチョーク葉エキスの混合物が有効であることが分かりました(図 7)。

休止期の線維芽細胞のF13A産生が植物エキスによりさらに活発化

