

毛の根元でおこる真皮再生に着想し、 真皮再生の鍵因子プレイオトロフィン^{※1}を発見 プレイオトロフィンの働きを高めるエキスも発見

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、代表取締役社長:片桐崇行)は、毛の根元周辺では歳を重ねても真皮が再生されていたことに着目し、下記を見出しました。

- ① 毛の根元の細胞から分泌される因子「プレイオトロフィン」が、周辺の細胞群に働きかけ、真皮を再生に導く
- ② 植物と海藻の複合エキ스가、プレイオトロフィンの働きを高める

本研究により、プレイオトロフィンが、ヒトの皮膚内で起こる日常的な皮膚再生の鍵因子であることが明らかになりました。これは、これまで研究が進んでいなかった、人の手による皮膚再生の実現につながりうる知見です。成果の一部は、2025 年 5 月 7 日～10 日に開催される米国研究皮膚科学会で発表されます^{※2}。

毛の根元周辺の真皮は、線維構造が若々しく維持されている

ヒトの再生能力は非常に限定的で、皮膚を傷跡なく作り直すことは困難です。またヒト真皮のコラーゲン線維は、加齢に伴い量・質ともに低下していきます。

一方、毛の生え変わりに応じ、皮膚の中の毛包^{※3}はダイナミックに伸び縮みを繰り返しています(補足資料1)。その過程で毛包が短く縮んでいく期間でも、毛包があった場所に傷や空洞ができてしまうことはなく、新しい真皮で埋められていくように見えます。このことから、毛包が縮む退行期の毛の根元周辺では、毛包のない領域と比較して、真皮の再生が盛んであるという仮説を立てました。

実際に毛の根元周辺を観察してみると、高齢のヒトの真皮でもきめ細かいコラーゲン線維が詰まっており、若いヒトの真皮と似た状態であることが認められました(図1)。つまり、毛包があった場所には新しい真皮が盛んに作られている可能性があると考えられます。そこでポーラ化成工業は、そのメカニズムには真皮再生のヒントが隠されていると考え、理化学研究所と共同で、毛の根元周辺で起こる真皮再生の仕組みを解き明かす研究を進めてきました^{※4}。

真皮を再生に導く鍵因子はプレイオトロフィンだった

共同研究では、毛包の周りの細胞一つ一つがどのような遺伝子を発現しているかを集めたデータベースを構築し、発生^{※5}や再生との関与が報告されている分泌因子「プレイオトロフィン」が発現していることを見出しました^{※6,7}。ポーラ化成工業はこれに着想を得て独自に研究を進展させ、プレイオトロフィンが毛の根元の細胞から分泌されることや、真皮再生につながる現象を促していることを見出しました(補足資料2～4)。プレイオトロフィンは、毛の根元周辺で起こる真皮再生において中心的役割を果たす可能性があります。

この仕組みを真皮全域に波及させると、真皮構造を根本的に作り替える方策につなげられる可能性があります(図2)。そこでプレイオトロフィンの働きを高めるエキスを探索し、シストセイラタマリシホリアエキスとナギイカダ根エキスの混合物にその効果を見出しました(補足資料5)。

本研究の知見は、組織再生の理解に新たな視点を提供できると期待しています。

毛の根元周辺の真皮では組織再生が起こっており その能力は年齢を重ねても維持される

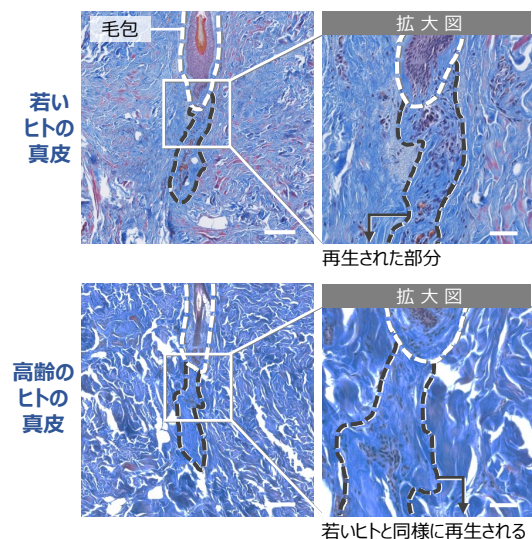


図1. 毛の根元周辺のコラーゲン染色像

若齢および高齢のヒト皮膚より薄切切片を作成し
マッソントリクロム染色を実施

青色: コラーゲン、白点線: 毛包、黒点線: 真皮再生領域
スケールバー: 左図 100 μm、右図 25 μm

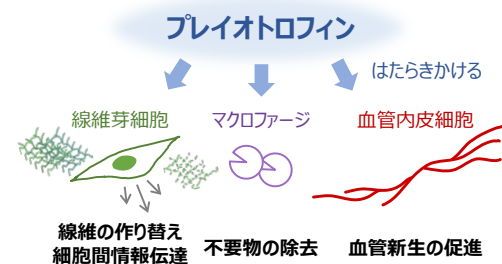


図2. プレイオトロフィンが導く真皮再生の概念図

◆ 研究のポイント ◆

- 「プレイオトロフィン」は、毛の根元周辺に存在する細胞群に働きかけ、真皮の再生に導く
 - ・プレイオトロフィンに着目した経緯 (補足資料 2)
 - ・プレイオトロフィンが真皮の再生に導くことを解明
 - ① 線維芽細胞に対する働き (補足資料 3-A)
 - ② 血管内皮細胞に対する働き (補足資料 3-B)
 - ③ マクロファージに対する働き (補足資料 3-C)
 - ・プレイオトロフィンにより真皮線維構造が良化することを確認 (補足資料 4)
- プレイオトロフィンの働きを高めるエキスを発見 (補足資料 5)

※1 Pleiotrophin: PTN

※2 「Pleiotrophin-mediated improvement of collagen fibrous structure leads to dermal regeneration」 Society for Investigative Dermatology 2025

※3 毛の根元を包む皮膚内部の構造

※4 「ポーラ化成工業が理化学研究所と共同研究契約を締結」(2017年3月28日) https://www.pola-rm.co.jp/pdf/release_20170328.pdf

※5 受精後に組織や器官ができていく過程

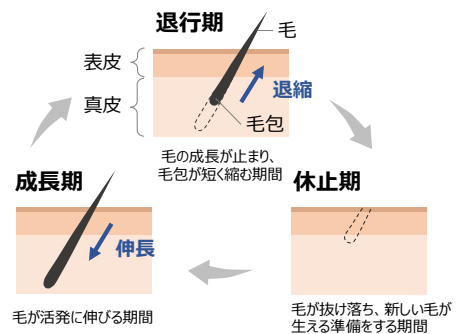
※6 「Single-cell transcriptome atlas of adult human skin tissue regeneration during the hair cycle」 International Symposium on Skin Stem Cell Dynamics 2023

※7 プレプリント論文公開中 <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4690956>

【補足資料 1】毛周期とは

毛が成長し、抜け落ちるまでの一連のサイクルを毛周期と呼びます。このサイクルは主に、休止期、成長期、退行期という3つの段階に分かれています。毛の根元に存在する毛包は、成長期に真皮深部まで伸長し、退行期には短く縮みます(図3)。

図3. 毛周期の概念図



【補足資料 2】プレイオトロフィンに着目した経緯

毛の根元周辺では、なぜ盛んに真皮を再生できるのでしょうか。その理由として、毛の根元周辺では、真皮の再生能力を高める指令役を担う因子が分泌されているのではないかと考えました。

そこで、理化学研究所と共同で構築したデータベースから、指令役を担う因子の候補を探しました。このデータベースは、毛包周囲に存在する細胞一つ一つの遺伝子発現情報を集めたものです。そこから、発生や再生との関与が報告されている分泌因子「プレイオトロフィン」に着目し、毛の根元での発現を確認しました。

皮膚組織でプレイオトロフィンを染色してみると、毛の根元に存在する毛包角化細胞において、退行期になると発現することが分かりました(図4)。

これを受けて、次に、毛包角化細胞から放出されたプレイオトロフィンが、周囲の細胞群へ届き、真皮再生に向けて指令を与えている可能性を検証することにしました。

プレイオトロフィンは、退行期毛包に特徴的に発現する

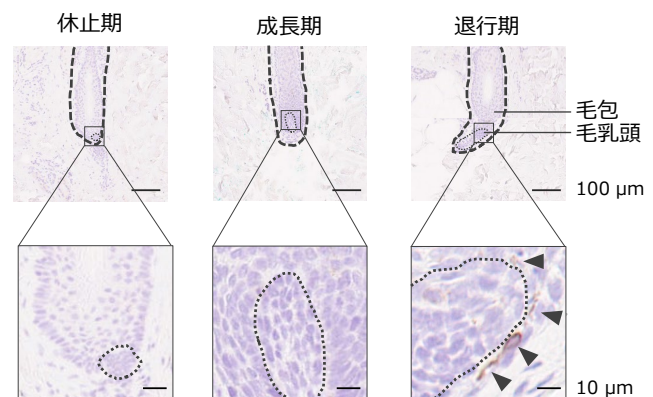


図4. プレイオトロフィンの発現

ヒト腹部由来の皮膚組織を用いて、各毛周期の毛包について、プレイオトロフィンの免疫染色を行った。毛周期は毛包の形態をもとに判定した。

褐色：プレイオトロフィン

▶：プレイオトロフィン陽性の毛包角化細胞

【補足資料 3-A】プレイオトロフィンの働き説明① 線維芽細胞に働きかけて真皮再生を誘導する

真皮再生のためには、主な構成成分であるコラーゲンなどの細胞外マトリックスの再構築が必要です。そこで再構築の役割を担う線維芽細胞に対してプレイオトロフィンを添加し、影響を調べました。

培養実験の結果、プレイオトロフィンの添加により、細胞間の情報伝達を担う分泌因子群の産生が高まることが分かりました。細胞外マトリックスの分解や構築を担う遺伝子群の発現も高まっていました(図5)。

このことから、プレイオトロフィンは線維芽細胞に働きかけ、線維構造の作り替えに働き、さらに、分泌因子を介して周囲の細胞種にまで働きかけていると推測できます。

プレイオトロフィンは線維芽細胞に働きかけ、細胞間の情報伝達および細胞外マトリックスの再構築を促す

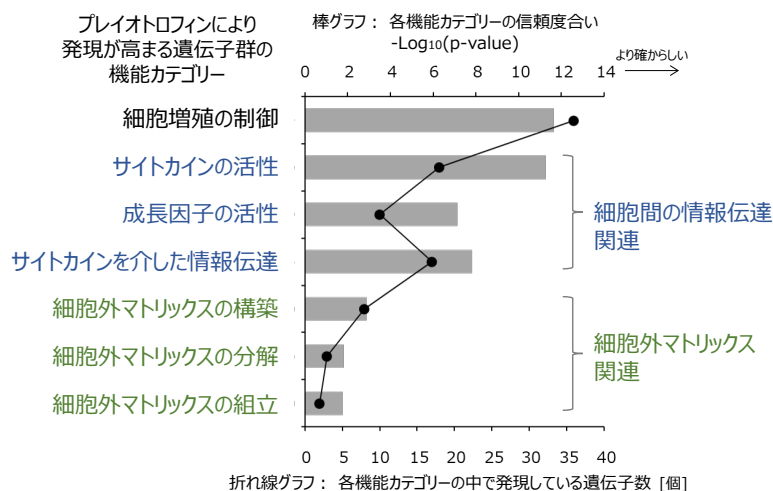


図5. プレイオトロフィンが線維芽細胞の機能に及ぼす影響

プレイオトロフィン存在下でヒト皮膚由来線維芽細胞を培養し、遺伝子発現変化を網羅的に解析。発現が2倍以上有意に亢進した遺伝子を抽出し、それら遺伝子の機能を解析してランク付けした。

【補足資料 3-B】プレイオトロフィンの働き説明② 血管内皮細胞に働きかけて真皮再生を誘導する

真皮再生のためには、栄養の供給も必要です。そのためには血管を張り巡らす必要があることから、プレイオトロフィンが血管の新生に及ぼす影響を検証しました。

血管内皮細胞にプレイオトロフィンを添加すると、形成された管の長さの総和と、分岐点の総数が増加しました(図6)。これによりプレイオトロフィンが血管新生を促すことが示されました。

プレイオトロフィンは血管内皮細胞に働きかけ、血管新生を促す

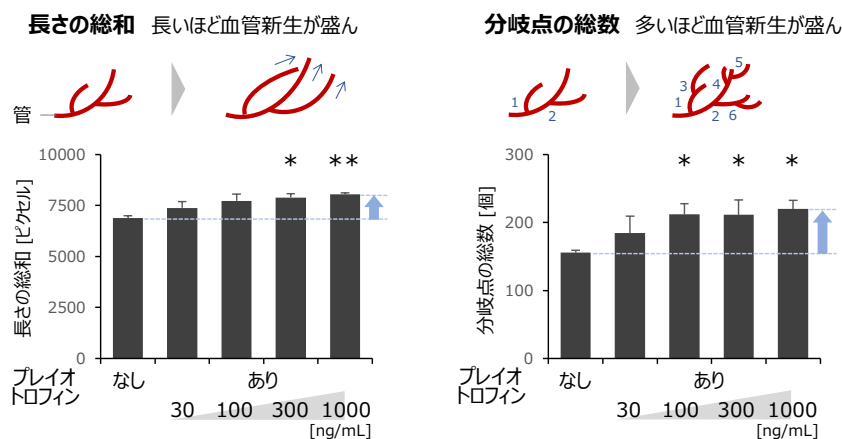


図6. プレイオトロフィンが血管新生に及ぼす影響

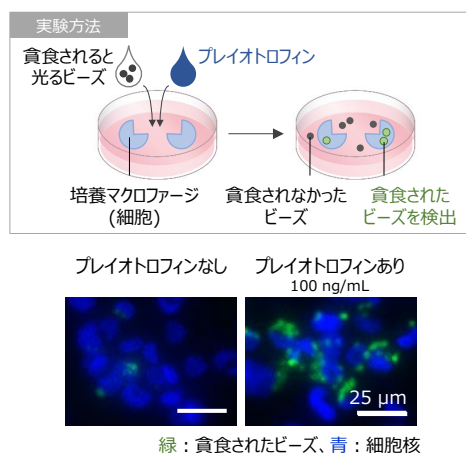
プレイオトロフィン存在下でヒト皮膚由来血管内皮細胞を培養。血管内皮細胞が形成した管をカルセイン染色し、長さの総和および分岐点の総数を指標に、血管新生を評価した。

n=5、平均値+標準誤差、ダネット検定：* $p<0.05$ 、** $p<0.01$ 、vs プレイオトロフィンなし

【補足資料 3-C】プレイトロフィンの働き説明③ マクロファージに働きかけて真皮再生を誘導する

真皮再生のためには、細胞が正常な機能を発揮する組織環境を整えることも重要です。そのためには、不要な細胞や物質を組織から取り除かなくてはなりません。そこで活躍するのが、白血球の一種であるマクロファージです。マクロファージは自らの内側に異物を取り込み、除去します(貪食)。そこで、マクロファージの貪食能に対するプレイトロフィンの影響を検証しました。

マクロファージに、異物としてビーズを与える実験を行ったところ、プレイトロフィン存在下では、マクロファージに取り込まれたビーズの数が有意に増加し、貪食能が高まっていることが示されました(図7)。



プレイトロフィンはマクロファージに働きかけ、貪食を促す

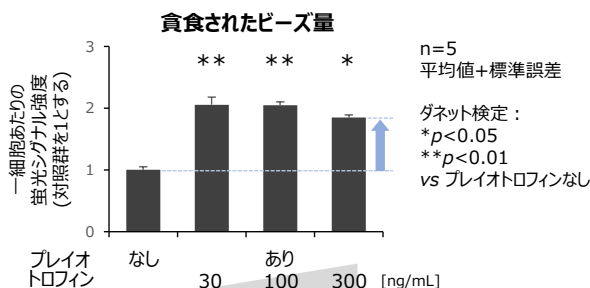


図7. プレイトロフィンがマクロファージの機能に及ぼす影響

プレイトロフィン存在下でマクロファージの貪食能を評価した。
評価には、貪食されると光るビーズを用いた。

【補足資料 4】プレイトロフィンによる真皮再生を確認 (コラーゲン線維構造の改良)

補足資料 3-A～C より、プレイトロフィンが真皮再生に紐付くさまざまな現象を誘導することが分かってきました。そこで次に、プレイトロフィンが多い真皮では、コラーゲン線維構造の状態が良くなるのか検証しました。

検証には、組織内の細胞が反応性を維持している新鮮な皮膚片を用いました。皮膚片をプレイトロフィン存在下で 7 日間培養すると、縮れて質の低下した線維構造が減り、代わりにきめ細かい線維の新生が認められ線維密度も高くなっていました(図8)。

真皮構造が顕著に改善していたことから、老化に伴う真皮コラーゲン線維の構造的な劣化に対し、プレイトロフィンが改善に寄与する可能性が示されました。

プレイトロフィンは真皮線維構造を改良する

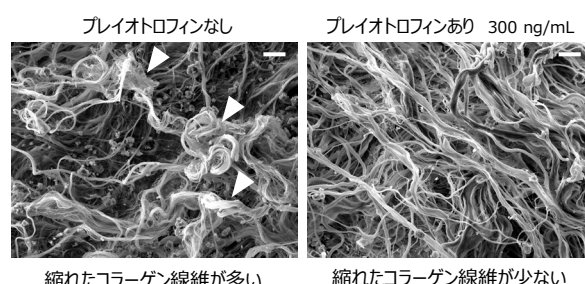


図8. プレイトロフィンが真皮線維構造に及ぼす影響

プレイトロフィン存在下で、ヒト顔部由来の新鮮な皮膚片を7日間培養。
走査型電子顕微鏡で真皮コラーゲン線維構造を観察した。
4例の代表例、スケールバー: 10 μm ▷: 縮れたコラーゲン線維

【補足資料 5】プレイトロフィンによる真皮再生を促すエキスを発見

プレイトロフィンの働きを真皮全域に波及させると、真皮構造を根本的に作り替える方策につなげられる可能性があります。そこで、毛包角化細胞に性質が近く、毛包以外にも広く分布する表皮角化細胞(表皮細胞)を用いて、プレイトロフィンの分泌を促す成分、そして線維芽細胞におけるプレイトロフィン受容体の発現を高める成分を探索しました。

その結果、シストセイラタマリシホリアエキスとナギイカダ根エキスの混合物が有効であることが分かりました(図9)。

プレイトロフィンおよび受容体の遺伝子発現が、複合エキスにより増加

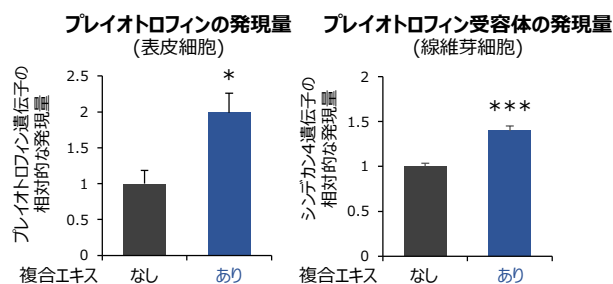


図9. プレイトロフィンおよび受容体の遺伝子発現に対するエキスの作用

(左) 表皮細胞にエキスを添加し、プレイトロフィンの遺伝子発現量を調べた
(右) 線維芽細胞にエキスを添加し、プレイトロフィン受容体として知られるシンデカン4の遺伝子発現量を調べた

複合エキス: シストセイラタマリシホリアエキス、ナギイカダ根エキスの混合物
n=6, 平均値+標準誤差、t検定: * $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, vs 複合エキスなし