

老化線維芽細胞の特徴とストレス曝露の影響からうかがう皮膚へのアプローチとその展望

県立広島大学 生物資源科学部 齋藤 靖和

1. はじめに

皮膚は紫外線や大気汚染物質、乾燥といった様々な外的環境ストレスに曝されており、それらに対抗しつつも短期的あるいは長期的な影響を受けている。紫外線をはじめとするストレスは直接的あるいは皮膚内で二次的に発生する活性酸素種〔reactive oxygen species (ROS)〕などを介してDNAや脂質、タンパク質を攻撃し、皮膚の機能低下(水分、乾燥、小ジワ)、構造変化(シワ、タルミ、弾力)、色調異常(シミ、黄変)、細胞傷害、炎症、老化(生理的老化、光老化)、発がんなどの様々な異常を引き起こす^{1~5)}。したがって、健全な皮膚を維持するには様々なストレスから皮膚を防護することが必要となる。我々はこれまでにヒト表皮角化細胞傷害に対する紫外線A波(UVA)^{6~9)}、紫外線B波^{8) 9)}、酸化ストレス曝露など^{9~11)}といった短期的な外的ストレス傷害に対して防御効果を示す化合物を見いだしてきた。

一方、皮膚は加齢変化がわかりやすい組織であり、長期的な皮膚への環境ストレス曝露や内的変化により光老化や生理的老化が進む^{12) 13)}。老化した皮膚では菲薄化や老人性色素斑の増加、細胞外マトリクス成分(コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸など)の減少が起こり、皮膚の構造や機能に影響を与える^{14~16)}。近年、これら老化に

伴う皮膚変化の一因として細胞老化が注目されている^{17) 18)}。細胞老化は、分裂の繰り返し、テロメアの短縮、DNAダメージを伴う強いストレス曝露などをきっかけに誘導され、種々の生理活性物質を分泌する特徴(Senescence-Associated Secretory Phenotype: SASP)により炎症性サイトカイン、ケモカイン、細胞外マトリクス分解酵素や増殖因子、エクソソームなどの生理活性物質を介して慢性炎症や組織異常を誘導し、様々な疾患の発症・進展素地となる¹⁹⁾。実際、紫外線などを契機に皮膚内で細胞老化が誘導されることから^{20) 21)}、老化細胞の存在は皮膚老化の重要な因子であり、皮膚老化制御のターゲットの1つとされている^{17) 18) 22~25)}。したがって皮膚老化細胞に起こる機能的変化やストレス応答性を理解することは、「外的環境ストレスに対抗する皮膚防御」研究及びそれを踏まえた皮膚制御法の開発にとって有益である。そこで本稿では、皮膚線維芽細胞の細胞老化に関する我々の研究の一部を紹介する。

2. 皮膚老化線維芽細胞

ヒト皮膚線維芽細胞NB1RGBの継代培養を繰り返し、老化細胞を取得した。継代培養毎に累積細胞分裂回数〔Population doubling level (PDL)〕を算出し、細胞平均径を計測した。また、老化関連 β -ガラクトシダーゼ〔Senescence-Associated

β -galactosidase (SA- β -gal)〕染色²⁶⁾により細胞老化を確認した結果、PDL増加に伴う細胞分裂速度の低下、細胞の扁平肥大化を伴うサイズの増大や細胞形態の不均一化などの形態異常が認められた〔図1 (A)〕。また、細胞老化の指標の1つでもあるSA- β -gal染色陽性細胞率もPDLの増加に伴い顕著に増加した〔図1 (B)〕。これらの結果を踏まえ、本研究ではPDL33以下を非老化細胞、PDL50以上を老化細胞と定義して各実験に用いた。

3. 老化細胞の特徴

3.1. 老化細胞の酸化ストレスレベルとビタミンC取込み

老化細胞の特徴として細胞内ROSレベルの増大が知られている^{27~29)}。そこで非老化/老化細胞内のスーパーオキシド ($O_2^{\cdot-}$) 及びROSレベルを評価した^{30) 31)}。その結果、非老化細胞に比べ老

化細胞においてそれぞれ約4.4倍〔図2 (A)〕、約3.3倍〔図2 (B)〕と増加していた。また、これまでに我々は別の老化細胞においてビタミンC (VC) の細胞内取込みが亢進しているという結果を得ていたことから^{26) 27)}、非老化/老化NB1RGB細胞間のVC量及びVC添加後の細胞内量(取込み量)の違いを調べたところ、老化細胞の方がVC添加前(−)、及び添加後(+)のいずれにおいても細胞内VC量がそれぞれ約5.0倍、約5.9倍と高いことが確認された〔図2 (C)〕。老化細胞で細胞内ROSレベルが高い反面、抗酸化物質でもあるVCの細胞内量及び取込み量が多いという特徴から、細胞内ROSの増加に対する適応性変化ではないか、また、老化細胞はVC要求性が高く、数多くある抗酸化物質の中でVCは老化細胞に対する相性が良いのではないかと考えている。



これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。