

紫外線が引き起こす肌の光老化

金沢大学薬学部薬学科 6 年 森 俊暢

Collagen Fragments Inhibit Hyaluronan Synthesis in Skin Fibroblasts in Response to Ultraviolet B (UVB)

Katharina Rock, Maria Grandoch, Marc Majora, Jean Krutmann, and Jens W. Fischer
J. Biol. Chem. 286, 18268–18276 (2011)

私たちは、日常生活を送る中で太陽光に含まれる紫外線 (UV) を肌に浴びている。肌は体表の表皮とその下層の真皮から構成され、肌への UV の照射は光老化と呼ばれる老化を引き起こす原因となる。光老化では真皮の細胞外マトリックスの主要な構成成分であるコラーゲンやヒアルロン酸が減少することが知られ、UV の照射を重ねることで細胞外マトリックスの減少が積み重なり、しわやたるみなどが肌の老化症状として生じる。

UV によるコラーゲンの減少については、表皮や真皮において UV により発現が誘導されたタンパク質分解酵素の一種 **matrix metalloproteinase 1 (MMP1)** がコラーゲンの分解と断片化を引き起こすと考えられている。一方、ヒアルロン酸の減少については、老化 (年齢を重ねることで起こる自然老化と光老化の両方) に伴って真皮でのヒアルロン酸の合成が低下することは知られていたものの、その詳しい仕組みは不明であった。

本論文で Rock らは、断片化したコラーゲン (collagen fragments, CF) がヒアルロン酸の合成を妨げる仕組みを新たに見出した。地表に届く UV のうち波長の短い UVB は、表皮の角化細胞や真皮の線維芽細胞での **MMP1** の発現を亢進してコラーゲンの断片化を引き起こす。CF が生理活性を有することが知られることから、著者らは、UVB によるコラーゲンの断片化とヒアルロン酸の合成阻害とが関係していると予想した。

ヒト線維芽細胞に CF を添加して培養すると、分泌されるヒアルロン酸の量が減少した。また、この時の線維芽細胞では、ヒアルロン酸合成酵素 (hyaluronan synthase, HAS) のうち **HAS2 mRNA** が減少していることが分かった。HAS のサブタイプには **HAS1~3** の 3 種類があり、線維芽細胞で転写されている HAS mRNA の 95 % が HAS2 であることから、ヒアルロン酸の分泌が減少した原因は HAS2 の発現が低下するためであると考えられた。しかし、細胞外の CF が HAS2 の発現の低下を導くためには、細胞内に情報を伝える必要がある。著者らは、血管平滑筋では CF がインテグリン $\alpha_v\beta_3$ を活性化することに着目して、CF による HAS2 の発現の抑制にもインテグリンが関与していると予想した。ヒト線維芽細胞をインテグリン $\alpha_v\beta_3$ の抗体で処理後に CF と反応させると、**HAS2 mRNA** の減少が見られなくなった。また、ヒト線維芽細胞にインテグリンのアゴニストであるペプチドを添加すると、**HAS2 mRNA** が減少した。以上より、CF がリガンドとなってインテグリン $\alpha_v\beta_3$ を活性化し、その結果として HAS2 の発現が抑制されると考察された。

次に著者らは、細胞への UVB の照射によっても **HAS2 mRNA** の減少が起こるかを検証した。コラーゲングル中で線維芽細胞を培養する真皮モデルに UVB を照射すると、24 時間後に **MMP1 mRNA** が増加し、48 時間後には、CF の増加と **HAS2 mRNA** の減少が観察された。さらに、**MMP1** 阻害またはイン

テグリン $\alpha_v\beta_3$ からのシグナルを遮断する条件下で UVB を照射したところ、HAS2 mRNA の減少が見られなかった。以上のことより、真皮の線維芽細胞への UVB の照射によって発現が誘導される MMP1 がコラーゲンを分解し、生成されたコラーゲン断片がインテグリンを活性化して HAS2 の発現を抑制すると分かった。

今回の報告によって、コラーゲンの分解とヒアルロン酸の減少とが関係していることが分かった。また、他の論文で、UV の照射を受けた表皮の角化細胞ではバニロイド受容体の一種である transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の発現が増加すること、TRPV1 の発現亢進と MMP1 の発現亢進との間に正の相関があること、そして TRPV1 の阻害によって MMP1 の発現が減少することが報告されている (*J. Invest. Dermatol.* 127, 2328-2335; *Exp. Dermatol.* 18, 431-436; *J. Cell. Physiol.* 219, 766-775)。

これらと本論分の結果とを考え合わせると、図 1 のようなモデルが考えられる。① UVB の照射を受けた皮膚では TRPV1 を介して MMP1 の発現が誘導され、② 真皮のコラーゲンの分解が起きる。次に、③ 分解されたコラーゲンがインテグリン $\alpha_v\beta_3$ を介して HAS2 の発現を抑制してヒアルロン酸の産生が減少する。そして、④ コラーゲンの分解とヒアルロン酸生産の減少という 2 つの現象によって、真皮の細胞外マトリックスの破壊が起きて肌の老化につながる。

以上のことは、TRPV1 が光老化予防対策の標的になることを示唆する。しかし、TRPV1 の線維芽細胞での発現については解析されておらず、UV 照射時の線維芽細胞での MMP1 の発現の亢進に TRPV1 が働いているかは分からない。線維芽細胞での TRPV1 発現の有無と、MMP1 発現への関与についての検証が必要である。

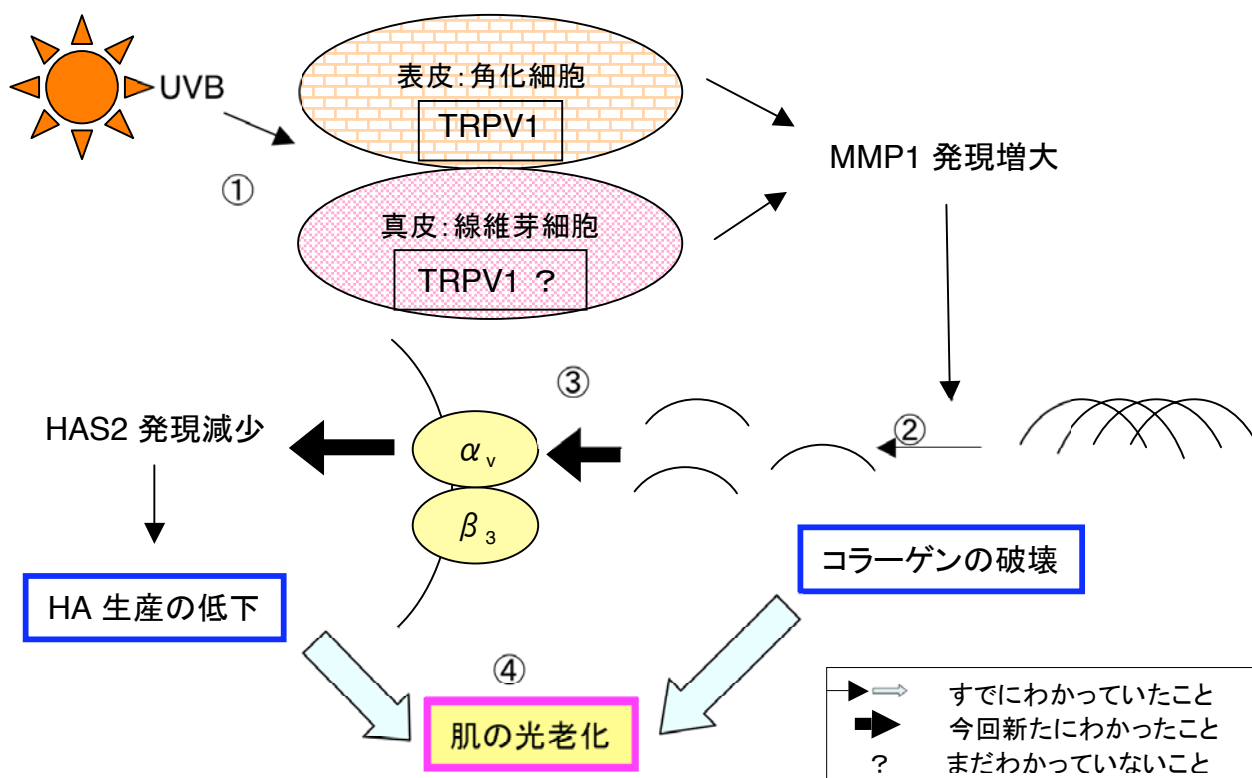


図 1. UVB 照射による肌の光老化のモデル