

～線維芽細胞とオートファジーについて～

☆線維芽細胞の細胞周期

細胞には細胞周期というものがあり、分裂・増殖のサイクルに入っている時期（G1期, S期, G2期, M期）と、増殖を休んでいる **G0期** というものがあります。

G0期には、神経細胞や脂肪細胞、筋肉細胞のように **増殖できない状態にまで分化した場合や、老化してそれ以上増殖できない場合** も含まれます。

真皮に存在する線維芽細胞は G0期や G1期（増殖期）になることが知られており、真皮にも G0期の線維芽細胞が一定数いると考えられます。

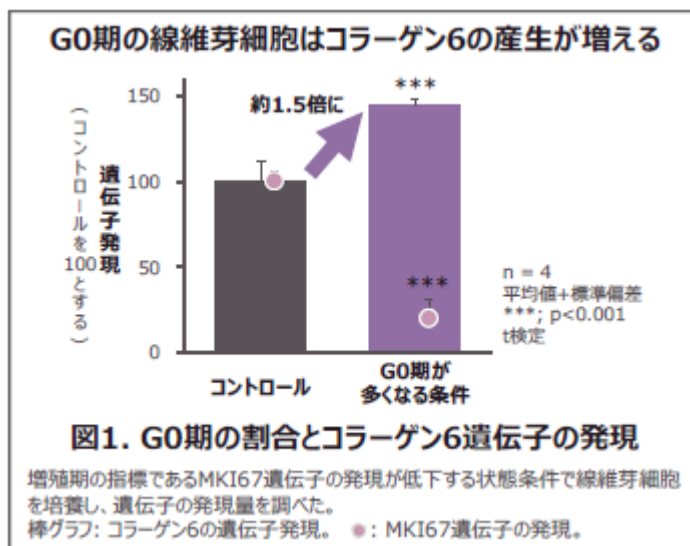
☆増殖休止中の線維芽細胞とコラーゲン6

線維芽細胞は皮膚の真皮でコラーゲンやヒアルロン酸を生み出すことから肌のハリに影響する細胞です。

そんな線維芽細胞の G0期はどのようなことが起こっているのかを調べた実験があります。

下記に実験内容とその結果を示します。

・G0期の線維芽細胞はコラーゲン6の産生を行っている



G0期の細胞が多くなる条件でヒトの真皮由来の線維芽細胞を培養してみると、様々な周期の存在する細胞と比べてコラーゲン6の遺伝子発現量が増えていることがわかりました。

→真皮の線維芽細胞にとって、G0期はコラーゲン6を活発に生み出す時期であるということです。

コラーゲン6は真皮に存在する他の成分同士を結びつける作用があります。そのためコラーゲン6が失われると皮膚の強度が低下し、肌のハリが損なわれてしまうということです。

・加齢により真皮の網状層でコラーゲン6が減少する

20～60代の女性8名の皮膚を解析したところ、50～60代の真皮の深い部分にあたる網状層でコラーゲン6が減少していることがわかりました。

真皮の表層である乳頭層では、年代間での大きな違いは見られませんでした。(次ページ参照)

→加齢により真皮の網状層でコラーゲン6が減少する

G0期の線維芽細胞がコラーゲン6の産生を行っているという結果を考えると、線維芽細胞の数や、正常な細胞周期のサイクルがコラーゲン6の産生に関わってくると考えられます。

細胞が増殖を停止している時期をG0期と呼ぶ

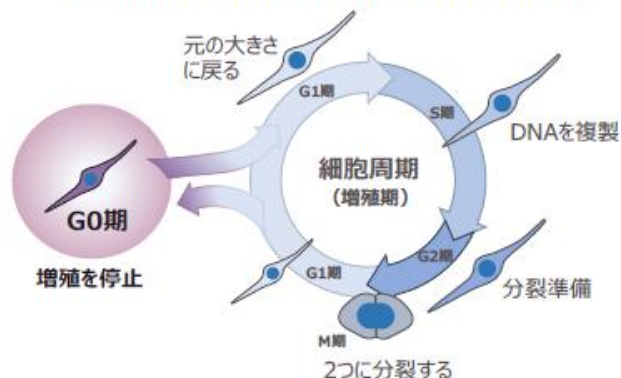


図3. 細胞周期とG0期

細胞が2つに分裂する一連の時期を細胞周期という。G0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。

加齢により 真皮奥深くの網状層でコラーゲン6が減少

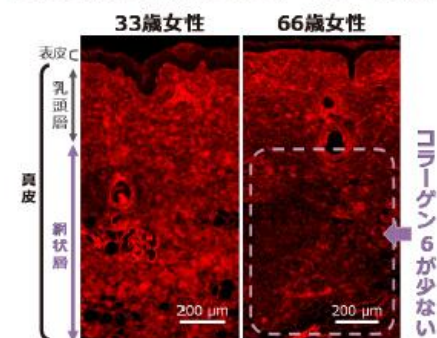


図1. 真皮でのコラーゲン6の加齢変化 (代表例)
皮膚組織を薄く切り、免疫染色法でコラーゲン6を染色。
赤: コラーゲン6

図1のような、コラーゲン6を染色した皮膚組織の画像を用いて20~30代と50~60代のコラーゲン6の量を数値化し比べました。

解析の結果、乳頭層では年代間で違いが認められなかったのに対して、網状層では20~30代に比べて50~60代ではコラーゲン6が少なくなっていることが分かり、数値の上でも加齢による変化が捉えられました(図5)。

網状層では、コラーゲン6が加齢により減少していた

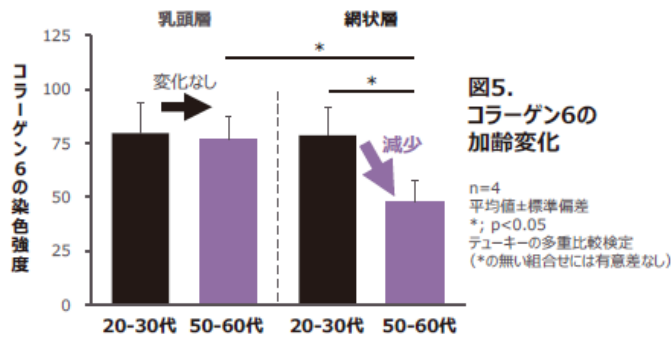


図5. コラーゲン6の加齢変化

n=4
平均値±標準偏差
*: p<0.05
テューキーの多重比較検定
(*の無い組合せには有意差なし)

コラーゲン6を染色した皮膚断面の画像から、乳頭層・網状層それぞれ同じ面積の領域を解析領域として切り抜いた。解析領域について、1ピクセルごとの染色の強さを調べ、その平均値を指標として各検体のコラーゲン6量を推定した。

・コラーゲン6はヒトの真皮線維芽細胞においてオートファジーを活性化させる

さらにコラーゲン6の役割を解析すると線維芽細胞のオートファジーを活性化させていることがわかりました。

コラーゲン6の存在でオートファジーが活性化する

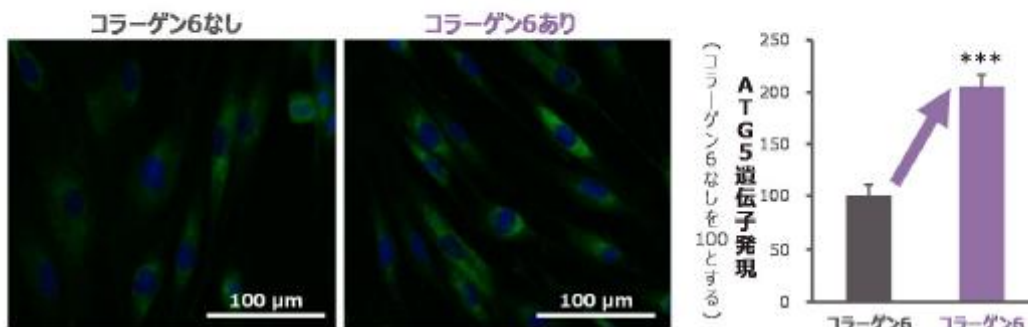


図2. コラーゲン6のオートファジーに与える影響

コラーゲン6でコートしたシャーレの上で線維芽細胞を培養しオートファジーの状態を解析した。
写真: オートファゴソームという膜状の構造を試薬で染色した。 緑: オートファゴソーム、青: 細胞核
棒グラフ: オートファゴソーム形成に働くATG5たんぱく質の遺伝子発現。 n = 3、平均値+標準偏差、***; p<0.001, t検定。

↑画像は線維芽細胞の細胞核を青に、オートファゴソーム(オートファジーの途中でできる袋状のもの)を緑に染色したものです。コラーゲン6ありの方が染色されています。またオートファゴソーム形成に働くとされる、オートファジー関連タンパク質 Atg5 の遺伝子発現量も増えていました。

つまり G0 期の線維芽細胞は、増殖は休んでいるものの、コラーゲン6の増加を通して真皮構造を維持したり、オートファジーによって線維芽細胞自体のメンテナンスをしているということです。

※細胞には増殖の時期(プラセンタの作用)も必要ですが、休止期(オートファジー)の時期も必要ということです。

参考資料: 株式会社ポーラ・オルビスホールディングス ニュースリリースより (2023.6.29)