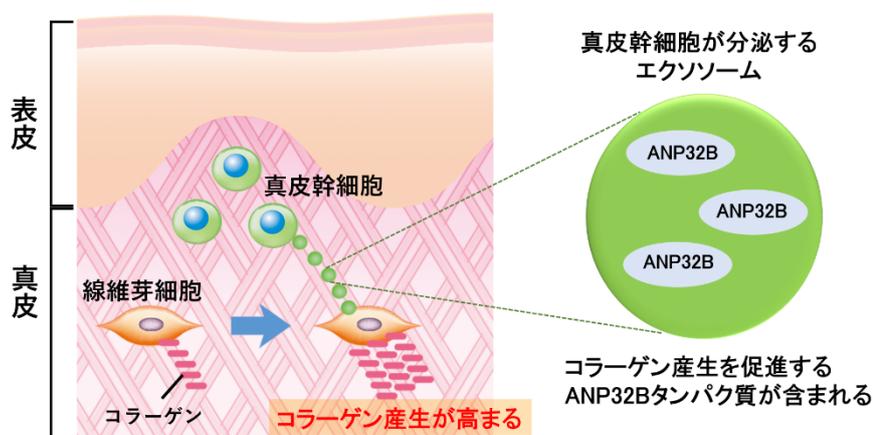


## 真皮幹細胞が分泌するエクソソームの変化が 肌のコラーゲン産生に関わることを発見

日本メナード化粧品株式会社(愛知県名古屋市中区丸の内 3-18-15、代表取締役社長:野々川 純一)は、藤田医科大学医学部(愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1 番地 98)応用細胞再生医学講座(教授:赤松 浩彦)及び皮膚科学講座(教授:杉浦 一充)との共同研究によって真皮幹細胞が分泌するカプセル状の物質「エクソソーム」に含まれる特定の成分が、皮膚のコラーゲン産生に関係していることを発見しました。また、この成分が加齢によって減少することで、皮膚のコラーゲン産生が低下することも明らかにしました。



真皮幹細胞のエクソソームで線維芽細胞のコラーゲン産生が高まるメカニズム

身体の細胞は様々な方法で情報交換を行い、生命活動を維持しています。エクソソームは細胞が分泌するカプセル状の物質で、その中にタンパク質や miRNA<sup>※1</sup>などを内包し、他の細胞に輸送することができます。エクソソームを受け取った細胞は、内包された物質の影響で、活動を活発化させたり低下させたりするため、エクソソームは細胞間の情報伝達手段の一つとして、近年注目されています。

真皮幹細胞は、皮膚のコラーゲンを作り出す線維芽細胞の起源となる細胞ですが、研究の結果、線維芽細胞のコラーゲン産生を高めるタンパク質(ANP32B)を含んだエクソソームを分泌していることが明らかになりました。さらに、加齢によって真皮幹細胞の ANP32B の発現が低下することも発見しました。ANP32B の発現が低下すると、真皮幹細胞から分泌されるエクソソームに含まれる ANP32B が減少し、線維芽細胞が受け取る ANP32B も減少します。その結果、線維芽細胞のコラーゲン産生が低下すると考えられます。

皮膚のエクソソームに関する研究はまだまだ始まったばかりで不明な点が多くあります。今後も、真皮幹細胞が分泌するエクソソームに着目し、エクソソームの機能低下が起きる原因を追究して、老化に対する新たなアプローチとして創生してまいります。なお、本研究の成果は 2022 年 7 月 1 日に発行された Biological and Pharmaceutical Bulletin に掲載されました。

※1 miRNA:21~25 塩基長の一本鎖 RNA 分子。遺伝子の発現調節に関与する。

### 【研究内容に関するお問い合わせ先】

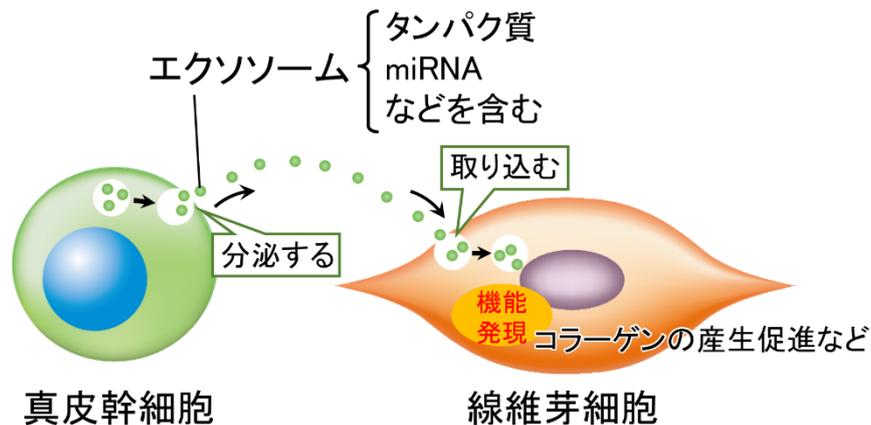
日本メナード化粧品株式会社 総合研究所 (名古屋市西区鳥見町 2-7)

TEL:052-531-6263 Mail:k-info@menard.co.jp 研究担当:眞田・山田 資料担当:福永

## 1. エクソソームについて

身体の細胞は様々な方法で細胞同士の情報交換を行い、生命活動を維持しています。そのメカニズムとして近年注目されているものが「エクソソーム」です。エクソソームは細胞から分泌される直径 50～150nm 程度の小胞(カプセル状の構造)で、細胞内に含まれるタンパク質や miRNA<sup>※1</sup>などをエクソソームに内包して、他の細胞に輸送することができるため、細胞間の情報伝達手段の一つと考えられています。分泌されたエクソソームを取り込んだ細胞では、内包されていたタンパク質や miRNA によって遺伝子発現など細胞の機能に変化が起こることが知られています。エクソソームは、分泌する細胞によって内包物が増えるため、その作用は多様です。特に骨髄や臍帯由来の幹細胞が分泌するエクソソームには、組織の修復効果が多く報告されており、再生医療分野への応用が期待されています。このように、骨髄等の幹細胞が分泌するエクソソームの機能は解明されつつありますが、皮膚の幹細胞については、分泌するエクソソームに関する報告は少なく、その機能は不明な点が多くあります。

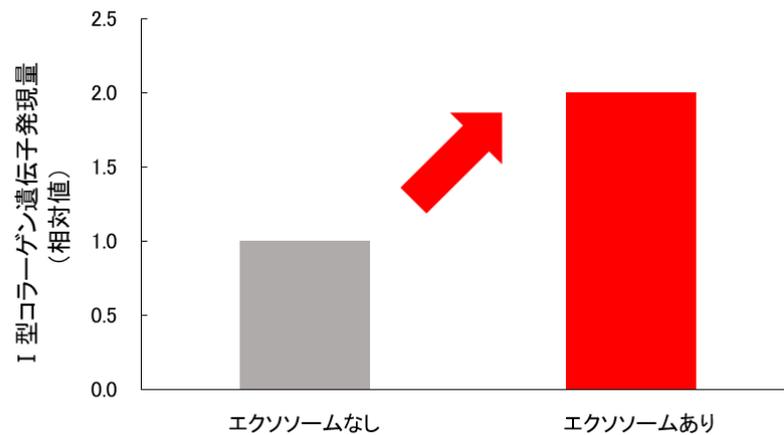
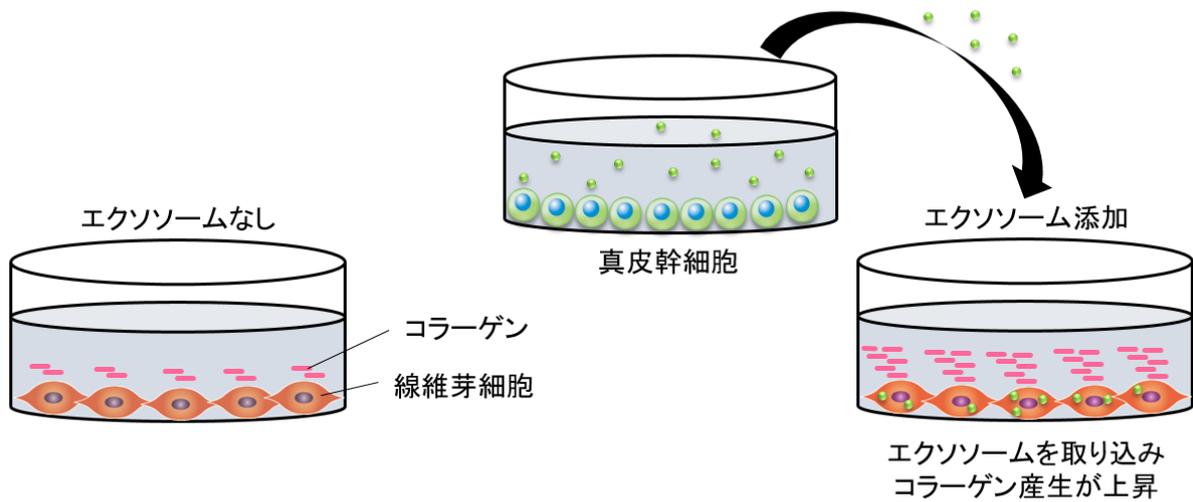
※1 miRNA: 21～25 塩基長の一本鎖 RNA 分子。遺伝子の発現調節に関与する。



エクソソームの働き

## 2. 真皮幹細胞が分泌するエクソソームは、線維芽細胞のコラーゲン産生を促進する

真皮幹細胞が分泌したエクソソームを添加して線維芽細胞を培養し、コラーゲン産生への影響を検討しました。その結果、線維芽細胞はエクソソームを取り込み、真皮の主要成分である I 型コラーゲンの産生が高まることが分かりました。



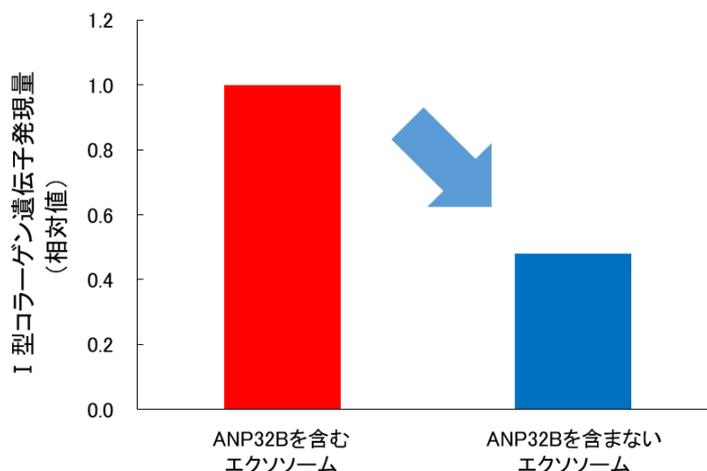
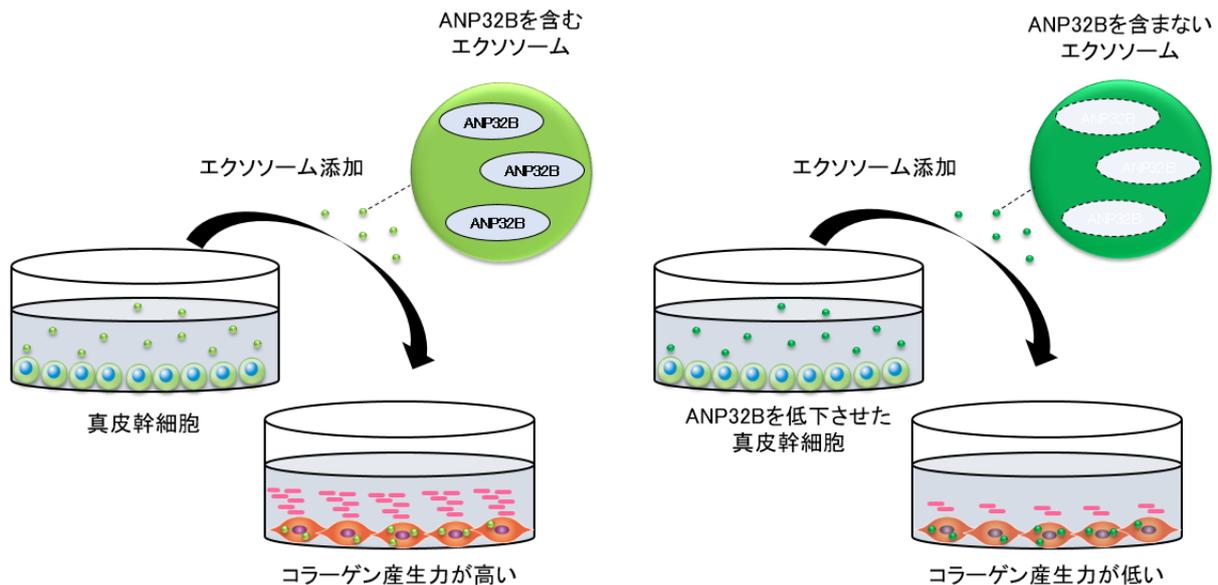
真皮幹細胞由来エクソソームによる線維芽細胞のコラーゲン産生への影響

### 3. コラーゲン産生を促進するタンパク質 ANP32B の特定に成功

真皮幹細胞が分泌するエクソソームが線維芽細胞のコラーゲン産生を促進するメカニズムを明らかにするため、真皮幹細胞由来エクソソームのプロテオーム解析<sup>※2</sup>を行いました。その結果、真皮幹細胞由来エクソソームに特徴的な74種類のタンパク質を同定しました。この74種類のタンパク質について検討を進め、コラーゲン合成シグナルの一つに関連がある Acidic Nuclear Phosphoprotein 32 Family Member B (ANP32B) と呼ばれるタンパク質に着目しました。

そして、ANP32B の発現を低下させた真皮幹細胞を作成し、その細胞が分泌した ANP32B が含まれていないエクソソームを線維芽細胞に取り込ませました。その結果、ANP32B が含まれないエクソソームを取り込んだ線維芽細胞は、ANP32B が含まれたエクソソームを取り込んだ線維芽細胞に比べ、コラーゲン産生が低いことが分かりました。つまり、真皮幹細胞は、エクソソームによって ANP32B を受け渡すことで、線維芽細胞のコラーゲン産生を促進していることが明らかになりました。

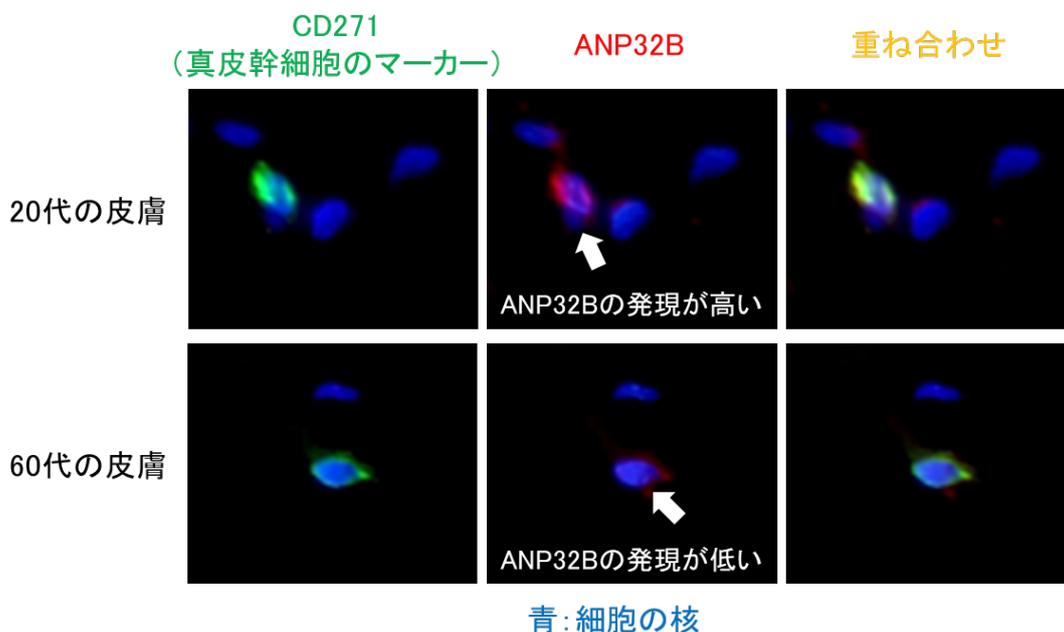
※2 プロテオーム解析: 生体内のタンパク質を網羅的に解析する手法。今回の検討では、エクソソームに含まれるタンパク質に特化して解析。



### ANP32B による真皮幹細胞由来エクソソームの機能への影響

#### 4. 真皮幹細胞における ANP32B の発現は加齢に伴い低下する

これまでの研究から、真皮幹細胞は加齢に伴ってその数が減少することが分かっており、真皮幹細胞由来エクソソームの量も加齢に伴って減少してしまうと考えられます。今回の検討では、加齢に伴い真皮幹細胞における ANP32B の発現がどのように変化するのか解析しました。その結果、20 代の皮膚の真皮幹細胞に比べて、60 代の皮膚の真皮幹細胞において ANP32B の発現が低くなっていました。このことから、真皮幹細胞由来エクソソームに含まれる ANP32B の量も加齢によって減少し、真皮幹細胞由来エクソソームの機能が低下してしまうと考えられました。そのため、真皮のコラーゲン産生を維持し若々しい肌を保つためには、真皮幹細胞の数を維持するだけでなく、ANP32B の発現低下を防ぎ、真皮幹細胞由来エクソソームの機能を維持することも重要です。



#### 真皮幹細胞における ANP32B の発現の加齢変化

#### 5. 掲載雑誌・タイトル・著者について

雑誌名： Biological and Pharmaceutical Bulletin

論文タイトル： Enhanced type I collagen synthesis in fibroblasts by dermal stem/progenitor cell-derived exosomes

掲載アドレス： [https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/45/7/45\\_b21-01084/\\_article](https://www.jstage.jst.go.jp/article/bpb/45/7/45_b21-01084/_article)

著者： 眞田 歩美 1、山田 貴亮 1-3、長谷川 靖司 1.3-4、石井 佳江 1-2、長谷部 祐一 1.4、岩田 洋平 3、有馬 豪 3、杉浦 一充 3、赤松 浩彦 2、

所属：

1 日本メナード化粧品株式会社 総合研究所

2 藤田医科大学 医学部 応用細胞再生医学講座

3 藤田医科大学 医学部 皮膚科学講座

4 名古屋大学大学院 医学系研究科 名古屋大学メナード協同研究講座