

特集

育毛・脱毛・白髪メカニズム

ブロッコリースプラウト抽出物の育毛効果

メラニン合成を活性化する機能性ペプチド

アキノゲシエキスの育毛・抗白髪作用

花色素ポリフェノール配合女性用育毛剤

ヒト頭皮角層バイオマーカーとしてのDJ-1

老化物質AGEによる脱毛機構

桑根皮エキスの男性型脱毛抑制

卵黄由来の育毛素材と育毛内外美容

最新研究 保存効力試験における真菌の菌数調整の影響

連載 未来の美肌/品質保証大戦略/中国市場に挑む/化粧品合成高分子

特集／育毛・脱毛・白髪のメカニズム

Elucidation of mechanism — hair growth, hair loss, gray hair

脱毛因子の解明とブロッコリースプラウト抽出物の育毛効果

Elucidation of Hair Loss Factors and Hair Growth Promoting Effects of Broccoli Sprouts Extract

……………毛髪クリニックリープ21 都築啓晃・渡邊尚子・岡村勝正 } (14)
 ……………近畿大学 山田秀和・緒方文彦・川崎直人 }

白髪を防ぎ、メラニン合成を活性化する機能性ペプチドの効果の検討

Experimentation of the peptide function which improved graying hair and activates melanin synthesis

……………聖マリアンナ医科大学 形成外科学内 幹細胞再生医学 (Angfa 寄附) 講座 佐藤有里・井上 肇 (21)

花色素ポリフェノール配合女性用育毛剤の開発とその有用性評価

Development and Evaluation of the medicated hair essence including "flower-color" polyphenols

……………サントリーウエルネス 健康科学研究所 岡田亜砂子 (29)

老化物質 AGE による脱毛機構

Advanced glycation end-products as novel risk factors for the onset of age-related alopecia

……………サラヴィオ化粧品 サラヴィオ中央研究所 宮田光義・御筆千絵・加世田国与士 (34)

桑根皮エキス配合育毛剤の男性型脱毛症に対する効果

New hair restorer including *Morus alba* root bark extract. - Novel function and effect on androgenic alopecia -

……………バスクリン 製品開発部 松浦大輔・金谷裕敏・綱川光男・谷野伸吾 (38)

ヒト頭皮角層バイオマーカーとしての DJ-1 に関する研究

Examination of DJ-1 as biomarker in human scalp stratum corneum

……………ファンケル 総合研究所 ビューティサイエンス研究センター 濱田和人 (44)

育毛作用と抗白髪作用を併せ持つ新規素材・アキノノゲシエキス

"Akinonogeshi extract", a novel material having hair growth and hair pigmentation activities

……………東洋新薬 尾上貴俊・森川琢海・北村整一・鐺田仁人 (50)

卵黄由来の新規育毛素材の創出と育毛内外美容の進展

The development of egg yolk-derived hair growth peptides and prospects for hair growth treatment

……………ファーマフーズ 原田清佑・中村紀夫, シャルレ 山村春男 (55)

〔翻訳〕

毛髪の修復と強化、育毛のための戦略

Strategies for Hair Repair, Strengthening and Growth

……………ISPE srl Luigi Rigano (61)

老化物質 AGE による脱毛機構

宮田光義 御筆千絵 加世田国与士

1. はじめに

最近の老化に関する調査によると、実年齢より若く見られたいと思っている日本人は約6割にも及んでおり、加齢によって気になる部分として、毛髪は常に上位に入っている。実際に、毛髪の太さや密度は年齢とともに減少し、脱毛が進行することが報告されている¹⁾。このような背景の中で、老化による脱毛の予防・改善を目的とした商品のニーズは非常に高くなっている。

近年、老化物質として注目を集めているものの1つにAGE (Advanced Glycation End-products, 最終糖化産物)がある。糖化によって最終的に生成されるAGEは加齢にともなって体内に蓄積され、多くの老化現象に関与している²⁾³⁾。例えば、真皮線維芽細胞や表皮ケラチノサイト (Keratinocyte, KC) において、AGEは活性酸素種 (Reactive Oxygen Species, ROS) の発生やDNAダメージを介して、炎症や細胞老化、または、細胞死を引き起こし、肌の老化を早めることが報告されている⁴⁾。しかしながら、脱毛をはじめとする頭髪に関するトラブルは老化現象の1つと考えられているにもかかわらず、AGEとの関連は未知のままである。

そこで、私たちはAGEと脱毛の関係を調べるため、ヒト由来の毛乳頭細胞 (Dermal Papilla Cell, DPC) とKCを用いて、AGEが毛包内における上皮間葉相互作用に及ぼす影響について調査した。

2. AGEによる上皮間葉相互作用の阻害

2-1. 細胞増殖抑制

毛包におけるDPCと毛母細胞 (Hair Matrix Cell, HMC) の相互作用はヘアサイクルの制御に

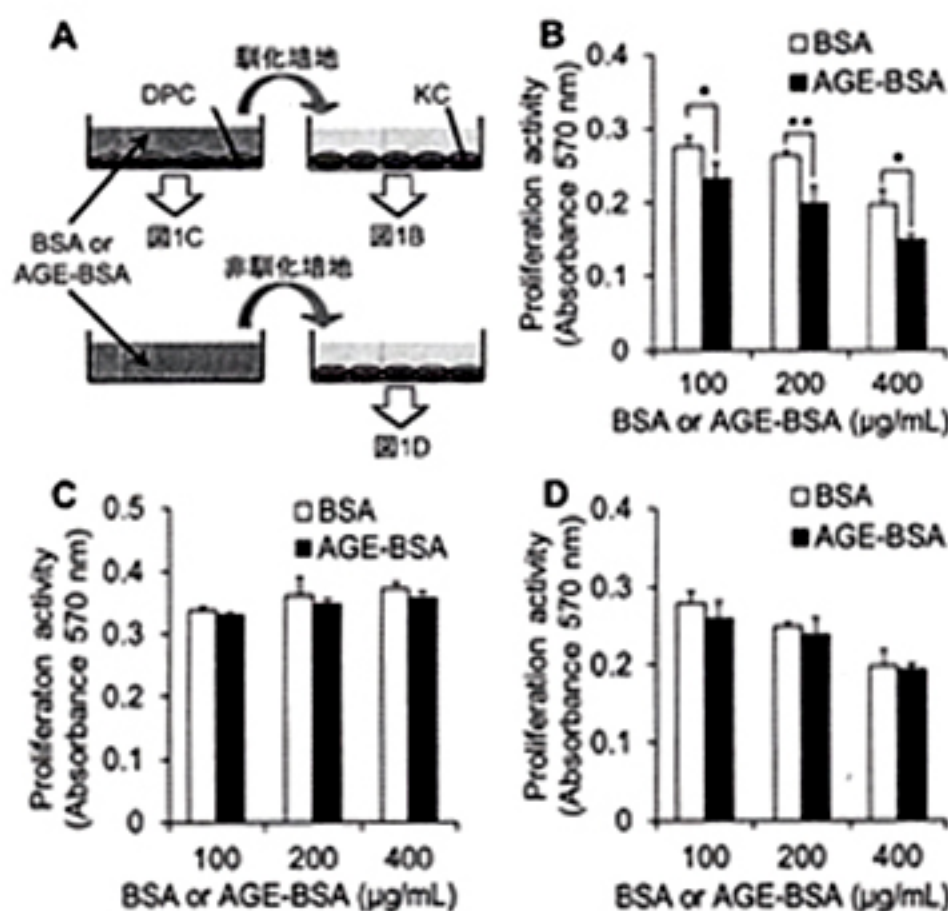


図1 AGEによる上皮間葉相互作用の阻害

(A) 実験の概略図。BSAあるいはAGE-BSAを含む培地で調製したDPC馴化培地でKCを培養した。(B) AGE-BSAを含むDPC馴化培地でKCを3日間培養したところ、KCの増殖活性が抑制された。一方、AGE-BSAは直接的にはDPC及びKCの増殖活性に影響を与えなかった(C, D)。*, $p < 0.05$; **, $p < 0.005$ ($n = 3$)

主要な役割を担っている⁹⁾。この相互作用が異常をきたすと脱毛が引き起こされることが知られている。例えば、男性型脱毛症患者由来のDPCは、アンドロゲンの作用により、TGF- β やDKK-1などの脱毛因子を過剰に分泌して、毛髪のもととなるHMCの増殖抑制や細胞死を引き起こすことで、成長期から退行期への移行を早めることがわかっている¹⁰⁾。

AGEが上皮間葉相互作用に及ぼす影響を検証するために、AGE-BSA (AGE化されたウシ血清アルブミン) 存在下でDPCを培養した培地 (馴化培地) を調製し、これらで培養したKCの細胞増殖活性を測定した (図1A)。AGE-BSAを含む馴化培地を用いた場合、KCの細胞増殖活性は有意に低下した (図1B)。一方で、AGE自体はDPC、または、KCの増殖活性に直接的な影響を与えなかった (図1C, 図1D)。これらの結果から、AGEはDPCに作用して、KC増殖の阻害因子を誘導することが示唆された。

2-2. AGEによって誘導される増殖阻害因子

AGEは軟骨細胞や血管内皮細胞において、TNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインの発現を亢進する⁸⁾⁹⁾。また、これらの炎症性サイトカインは、脱毛因子として働き、HMCの細胞死を引き起こし、毛成長を阻害することが知られている¹⁰⁾¹¹⁾。

AGEによってDPCから誘導される増殖阻害因子を同定するために、DPCをAGE-BSAで処理し、炎症性サイトカイン (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α) のmRNAレベルをRT-PCRで調べた。その結果、AGE-BSAは、これら一連の炎症性サ

イトカインのmRNAレベルを濃度依存的に増加させることが判明した (図2A)。また、TNF- α ではAGE処理後3時間で、それ以外の炎症性サイトカインにおいては6時間でピークを迎え、24時間までAGEによる炎症性サイトカインの発現亢進作用が維持された (図2B)。さらに、培地中に分泌されたIL-6とTNF- α のタンパク質レベルも、AGE-BSAによって有意に増加していることを確認した (図2C)。一方、そのほかの代表的な脱毛因子 (TGF- β 1やDKK-1など) については、AGE-BSAによるmRNAレベルの変化は見られなかった (data not shown)。

したがって、AGEによるDPC-HMC間相互作用の阻害には、脱毛に関連する一連の炎症性サイトカインが関与していることが示唆され、これらの炎症性サイトカインの過剰分泌がHMCの増殖を阻害することにより、脱毛を引き起こすことが示唆された。

2-3. 細胞内シグナル伝達機構

炎症性サイトカインの発現制御に関与している主な転写因子としてNF- κ Bがある。軟骨細胞や血管内皮細胞において、AGEはNF- κ Bの活性化を介して炎症性サイトカインを誘導することが報告されている⁸⁾⁹⁾。

そこで、DPCにおけるAGEの炎症性サイトカイン発現亢進作用にもNF- κ Bが関与するかを検討した。NF- κ B阻害剤 (バルテノリド, PN) で前処理したDPCをAGE-BSAで刺激したところ、IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8, TNF- α の発現は抑制された (図3A)。したがって、DPCにおいて、

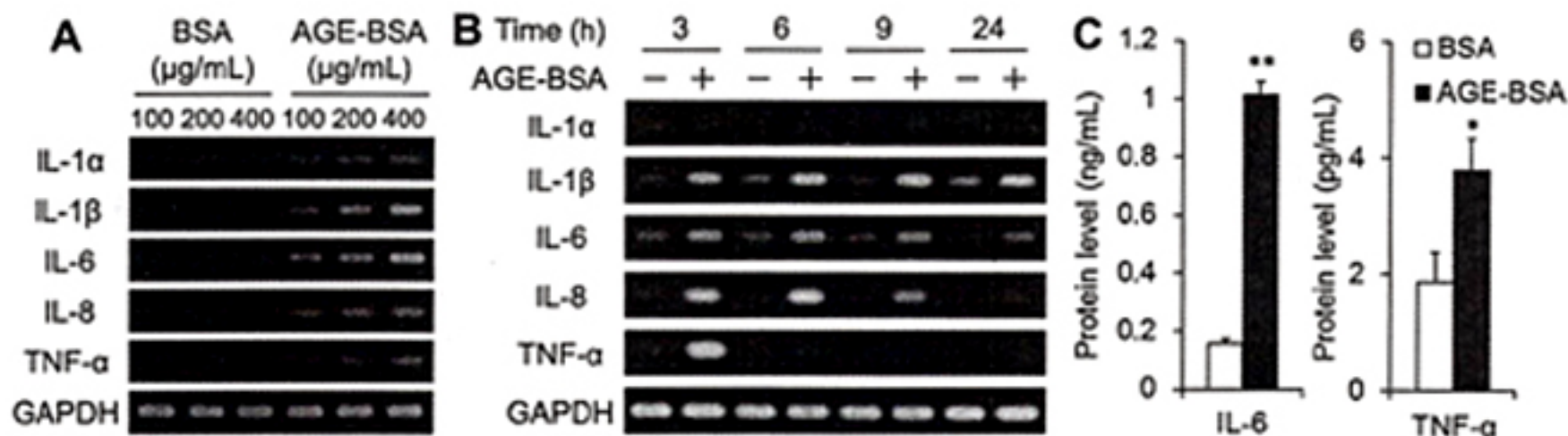


図2 AGEによる炎症性サイトカイン発現亢進

(A) AGE-BSAはDPCにおいて脱毛に関連する炎症性サイトカインの発現を濃度依存的に誘導した。

(B) AGE-BSAによる炎症性サイトカイン発現の経時変化。

(C) AGE-BSAはDPCで産生されるIL-6とTNF- α のタンパク質量を増加させた。

*. $p < 0.05$; **. $p < 0.005$ ($n = 3$)

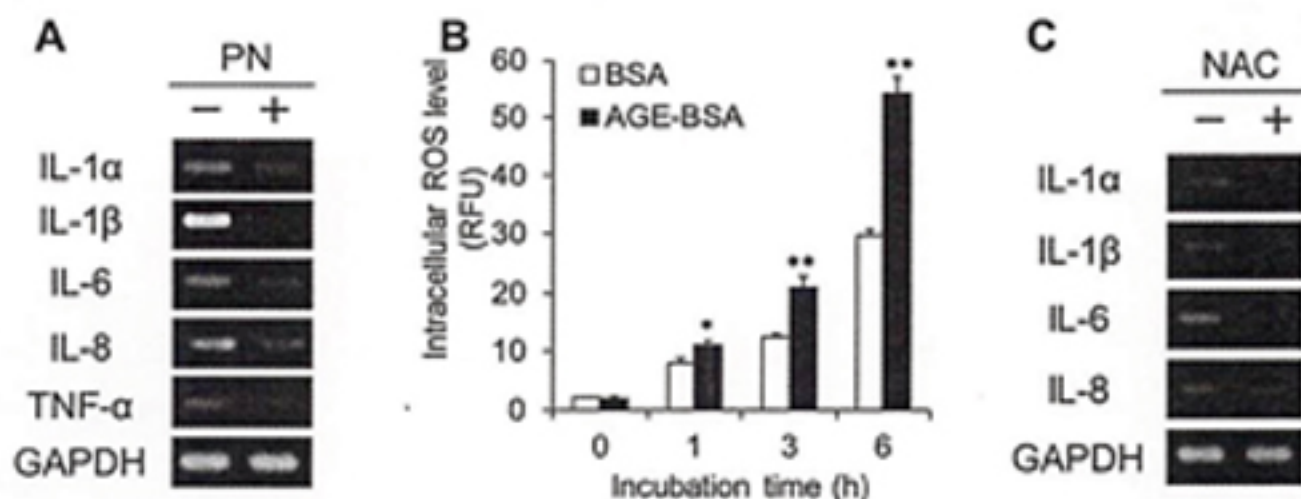


図3 AGEはROSによるNF- κ Bの活性化を介して、炎症性サイトカインの発現を増加させる
 (A) AGE-BSAによって誘導された炎症性サイトカインはNF- κ B阻害剤(PN)で抑制された。
 (B) AGE-BSAはDPC内のROS量を増加させた。*, $p < 0.05$; **, $p < 0.005$ ($n = 3$)
 (C) AGE-BSAによって増加された炎症性サイトカインはROS阻害剤(NAC)で抑制された。

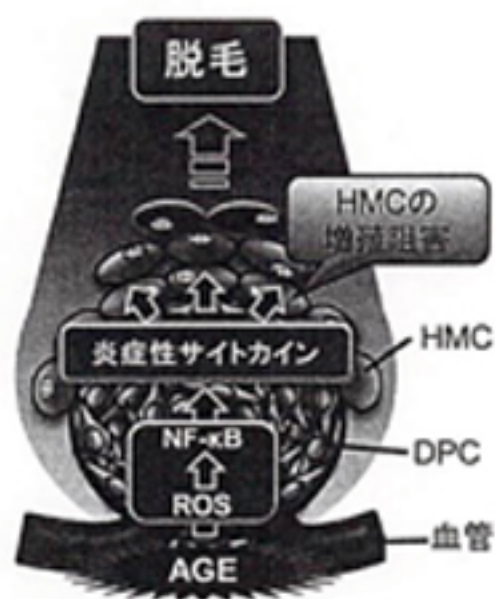


図4 老化物質AGEによる脱毛モデル
 DPCにおいてAGEはROSによるNF- κ Bの活性化を介して、一連の炎症性サイトカインを誘導する。サイトカインの過剰分泌により、HMCの増殖が阻害され、脱毛を引き起こす。

AGEがNF- κ B経路を介して、炎症性サイトカインの発現を亢進させると考えられた。

NF- κ Bを活性化する主な制御因子としてROSがある。心筋細胞において、AGEは細胞内ROS量の上昇を通じて、NF- κ Bを活性化させることが知られている¹²⁾。DPCにおいてROSがAGEによるNF- κ B活性化に関与しているかを調べた。その結果、AGE-BSA処理によってDPC内のROS量が有意に増加すること、そして、その作用は時間経過とともに高まることがわかった(図3B)。次に、ROS阻害剤(N-アセチル-L-システイン、NAC)で前処理したDPCをAGE-BSAで刺激したところ、AGE-BSAによって亢進される炎症性サイトカイン(IL-1 α 、IL-1 β 、IL-6、IL-8)の発現は抑制された(図3C)。

以上、DPCにおいて、AGEは主にROSが引き

起こすNF- κ B経路の活性化を介して、一連の炎症性サイトカインの発現を誘導することが示唆された(図4)。

3. おわりに

加齢にともなう代表的な脱毛症として、男性型脱毛症、女性型脱毛症、老人性脱毛症及びこれらの混合型の脱毛症が知られている。近年の報告によると、これらの脱毛症と炎症との関連が示唆されている。例えば、男性型脱毛症の場合、DPCから過剰分泌されるIL-6がHMCの増殖を抑制し、毛幹の伸長を妨げることが報告されている¹³⁾。また、老人性脱毛症では、DPCにおけるNF- κ Bの発現が亢進していることが知られている¹⁴⁾。今回得られた結果は、AGEが毛包の老化を引き起こし、加齢にともなう脱毛症の進行を加速させる原因物質の1つであることを強く示唆している。

参考文献

- 1) R.M. Trüeb, D.J. Tobin, "Aging Hair", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 61~65 (2010)
- 2) C. Ott et al., *Redox Biol.*, **2**, 411~429 (2014)
- 3) X. Fan et al., *Free Radic. Biol. Med.*, **49**, 847~856 (2010)
- 4) H. Pigeon, *Pathol. Biol. (Paris)*, **58**, 226~231 (2010)
- 5) V.A. Botchkarev, J. Kishimoto, *J. Investig. Dermatol. Symp. Proc.*, **8**, 46~55 (2003)
- 6) S. Inui, S. Itami, *J. Dermatol. Sci.*, **61**, 1~6 (2011)
- 7) M.H. Kwack et al., *J. Invest. Dermatol.*, **128**, 262~269 (2008)
- 8) S.S. Nah et al., *FEBS Lett.*, **581**, 1928~1932 (2007)
- 9) J. Liu et al., *FEBS J.*, **276**, 4598~4606 (2009)
- 10) T. Soma et al., *J. Invest. Dermatol.*, **111**, 948~954

- (1998)
 11) M.H. Kwack et al., *J. Invest. Dermatol.*, **132**, 43~49
 (2012)
 12) M. Zhang et al., *Circulation*, **113**, 1235~1243

- (2006)
 13) R.M. Trüeb, D.J. Tobin, "Aging Hair", Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 67~76 (2010)

Advanced glycation end-products as novel risk factors for the onset of age-related alopecia

Abstract : Advanced glycation end-products (AGEs) increase with age in most organs and tissues. AGEs are involved in the onset of aging-related diseases by damaging cellular functions. However, despite of the fact that some types of alopecia are closely related with age, whether or not AGEs could trigger the hair problems has remained unknown. Therefore, we have investigated how AGEs are involved in the intercellular communication between the mesenchymal and the epidermal cells. AGE-BSA inhibited the proliferation of epidermal keratinocytes via dermal papilla cells (DPCs). The inhibitory factor induced pro-inflammatory cytokines (IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-8 and TNF- α), mainly, through the ROS-mediated NF- κ B pathway in DPCs. In summary, AGE-BSA up-regulates alopecia-related pro-inflammatory cytokines in DPCs, which inhibits the mesenchymal-epidermal interaction. The present findings suggest that AGEs trigger the senescence of hair follicles.

Key words : Advanced glycation end-products, age-related alopecia, mesenchymal-epidermal interaction, pro-inflammatory cytokines, dermal papilla cells



Mitsuyoshi Miyata^{*1} Chie Mifude^{*2} Kuniyoshi Kaseda^{*3}

^{*1-3} Saravio Central Inst., Saravio Cosmetics Ltd.
 株式会社サラヴィオ化粧品 サラヴィオ中央研究所
 〒 874-0842 大分県別府市大字鶴見 1356-6

^{*1} 2010年東京海洋大学大学院 海洋科学技術研究科応用生命科学専攻修了, 海洋科学博士。
 2013年サラヴィオ化粧品入社。

現在, サラヴィオ中央研究所 首席研究員, 大分大学 客員研究員。

^{*2} 2008年長崎国際大学 健康管理学部健康栄養学科卒業,
 2011年サラヴィオ化粧品入社。

現在, サラヴィオ中央研究所 主任研究員, 大分大学 客員研究員。

^{*3} 1999年九州工業大学大学院 情報工学研究科情報科学専攻修了, 情報工学博士。
 同年, 産業技術総合研究所, 2004年マリーキュリー研究所 博士研究員を経て,
 2010年サラヴィオ化粧品入社。

現在, サラヴィオ中央研究所 所長。