



NEWS RELEASE

2024年12月5日

若返りの鍵「マイトリガーゼ」の新知見 ～肌が受けたDNAダメージを自ら修復する力は、マイトリガーゼの減少で阻害～

大正製薬株式会社〔本社：東京都豊島区 社長：上原 茂〕（以下、当社）は、かねてより研究してきたミトコンドリアに存在する酵素「Mitochondrial Ubiquitin Ligase（マイトリガーゼ）」と肌に関する研究において、マイトリガーゼの減少によって酸化ストレス後のダメージ修復が阻害されることを新たに発見しました。本研究成果は2024年11月27日～29日に開催された第47回日本分子生物学会年會にて発表いたしました。



【研究背景】

細胞の活動に必要なエネルギーを生み出すミトコンドリアの機能低下は、老化に深く関連しています。これまでに当社は、ミトコンドリアに存在するマイトリガーゼの減少が、肌老化を引き起こす可能性を確認してきました^{*1}。

私たちの肌は日々ストレスにさらされ、肌細胞にあるDNAが損傷を受けています。DNAが損傷すると、活性酸素が産生され、肌老化の原因となります（図1）。しかし、私たちの肌にはDNA損傷を修復させ

る仕組み（DNA 損傷修復応答）が備わっており、この損傷修復応答が働くことで損傷した DNA を元の状態に戻し、活性酸素の産生を制御し、肌老化に抵抗しています。

本研究ではミトリガーゼと肌を修復する力の関連に着目し、酸化ストレスを受けた後のダメージ修復におけるミトリガーゼの役割について検討しました。

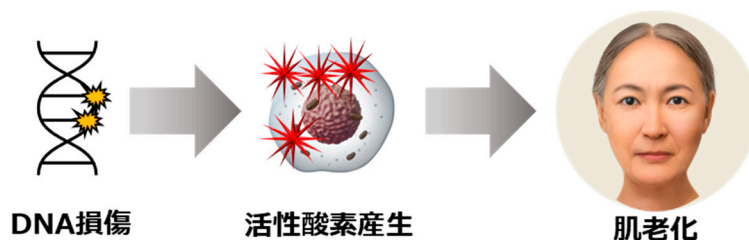


図1 DNA 損傷が肌老化を促進するイメージ

※1 2024年4月17日発表リリース

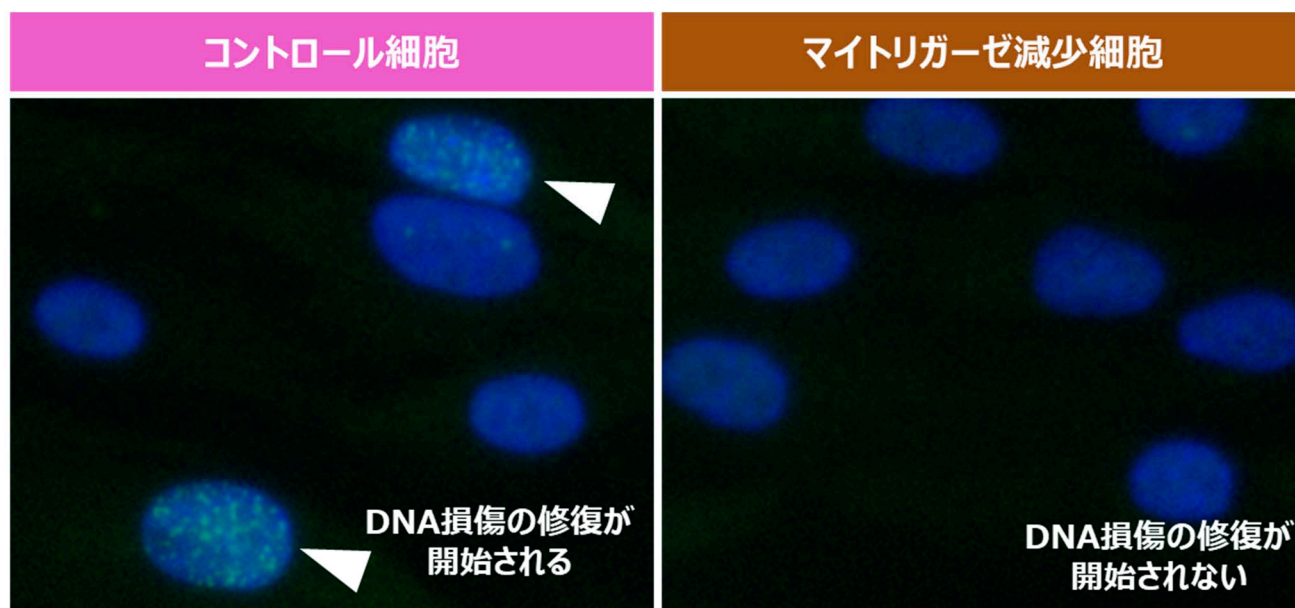
『若返りの鍵「ミトリガーゼ」と肌老化の関係を多角的に解明～コラーゲン、老化マーカー、肌細胞の動きへの影響～』

URL : <https://www.taisho.co.jp/company/news/2024/20240417001535.html>

【研究成果】

1. 若返りの鍵「ミトリガーゼ」が減ると DNA 損傷修復応答が阻害される

DNA 損傷修復応答が、ミトリガーゼ減少状態ではどのように変化するかを肌の細胞を用いて調べました。正常時（コントロール細胞）では、酸化ストレス刺激によって DNA 損傷修復応答（緑色の点）が開始されますが、ミトリガーゼが減少した細胞では、酸化ストレス刺激を受けても DNA 損傷修復応答が開始されないことがわかりました（図2）。



真皮線維芽細胞を用いた評価。酸化ストレス刺激4日目のDNA損傷修復応答を蛍光免疫染色にて観察。

緑：DNA損傷修復因子（ γ H2AX），青：細胞核（DAPI）

図2 ミトリガーゼの減少による DNA 損傷修復応答の阻害

2. 「ミトリガーゼ」の減少による DNA 損傷修復応答の阻害が、活性酸素の増加に影響

ミトリガーゼを減少させた肌の細胞を用いて、酸化ストレス刺激に伴う活性酸素の産生を調べました。正常時（コントロール細胞）では、酸化ストレス刺激により活性酸素が増加しますが、DNA 損傷修復応答が開始されるため、その後刺激を止めると活性酸素は増加しませんでした。一方で、ミトリガーゼが減少した細胞では、DNA 損傷修復応答が開始されず、酸化ストレス刺激を止めた後も活性酸素が増加し続けることが明らかとなりました（図 3）。

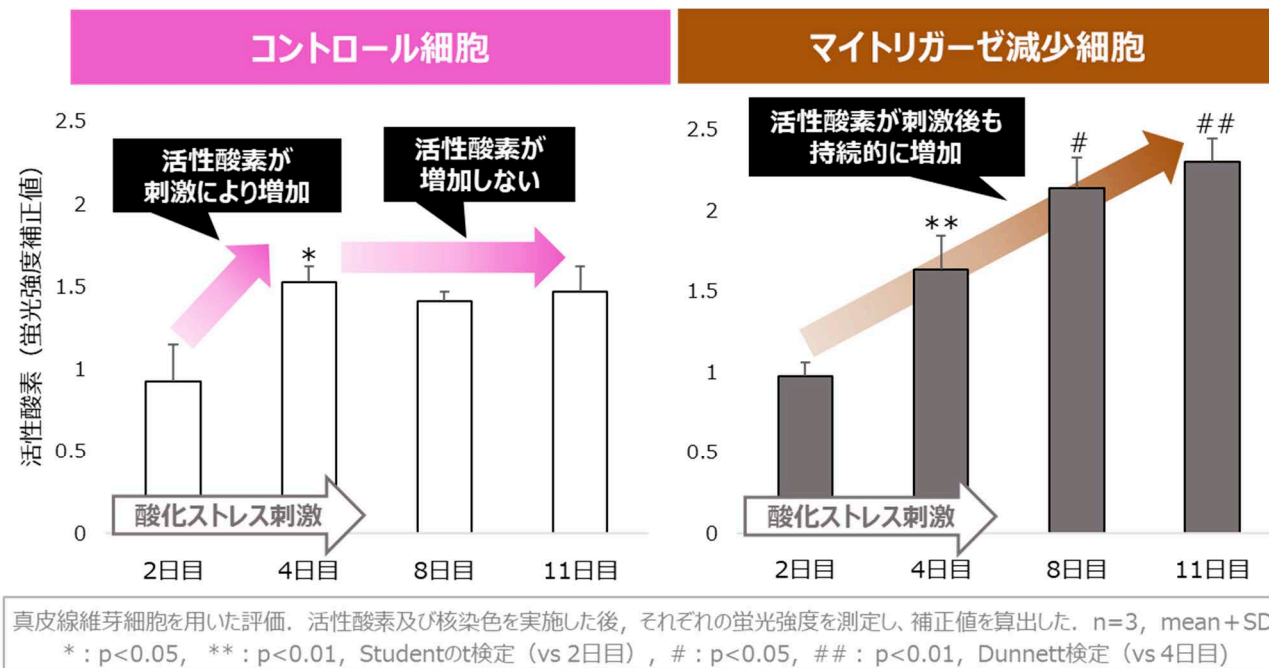


図 3 ミトリガーゼの減少による活性酸素の持続的な増加

【まとめ】

ミトリガーゼが減少すると、酸化ストレスによって起こる DNA 損傷修復が十分に行われず、その後活性酸素が増え続けてしまうことが明らかとなりました。つまり、加齢によってミトリガーゼが減少した状態で酸化ストレスを受けると、肌老化が加速する可能性があります。このことから、若返りの鍵「ミトリガーゼ」を活性化することができれば、肌のダメージ修復力が高まり、肌老化に抵抗できることが期待されます。

私たち大正製薬は、健康で美しくあり続けたいと願う生活者の方々に向けて、これからも美しい肌に繋がる先端の美容研究を進め、その研究成果を皆様にお届けしてまいります。

【用語説明】

- Mitochondrial Ubiquitin Ligase (ミトリガーゼ)：柳茂教授（学習院大学）が 2006 年に発見したミトコンドリアに存在する酵素。ミトコンドリアにおけるユビキチン化（タンパク質分解の目印）に関わる。
- DNA 損傷：外的・内的要因によって障害を受けることで起こる DNA の変化。生体には DNA 損傷を修復する機構が備わっているが、老化とともにその修復能力が低下する。
- 活性酸素：近傍に存在するさまざまな生体内物質と反応し、細胞死や細胞の機能不全を誘導する反応性の高い化学種。