

平成 31 年 1 月 29 日

報道機関 各位

熊本大学  
再春館製薬所**熊本県産の“不知火菊”にしみ抑制効果の可能性を確認  
～しみの原因に加齢関連タンパク質が関与～**

熊本大学大学院生命科学研究部 分子遺伝学分野 尾池 雄一 教授、遠藤 元誉 助教（平成 30 年 8 月より産業医科大学医学部 分子生物学講座 教授）と株式会社再春館製薬所との産学官連携による共同研究において、加齢関連タンパク質であるアンジオポエチン様因子 2（ANGPTL2）の過剰な作用が、皮膚関連細胞株のマウスメラノーマ細胞株<sup>注 1</sup>）やヒト表皮角化細胞株<sup>注 2</sup>）においてしみの原因となるメラニンの産生促進をもたらすこと、また不知火菊<sup>注 3</sup>）抽出物が ANGPTL2 の産生抑制を介してメラニン産生を抑制できることを見出しました。本研究成果は、皮膚科学の国際専門誌「Experimental Dermatology」（電子版）に平成 30 年 12 月 16 日に掲載されました。

**研究の内容**

皮膚組織において、紫外線暴露などに起因する炎症が生じた場合、紫外線から皮膚を守るためにメラニン色素の産生が促進することが知られています。また、このメラニン色素の産生が過剰に応答した場合、しみの原因となってしまうことが知られています。一方、タンパク質「ANGPTL2」は、加齢に伴い様々な組織で産生が増加し、その結果、細胞の様々な活動に重要なエネルギー産生の低下や慢性炎症を引き起こし、糖尿病、心血管病、がんなどの加齢に伴ってその発症が増加する加齢関連疾患の発症・進展を促進するタンパク質として注目されています。また、常に紫外線暴露される肌が露出している部分の皮膚は、紫外線暴露の少ない服などで隠れている部分の皮膚と比較して ANGPTL2 の発現・産生が増加していることが知られています。今回我々は、皮膚関連細胞株であるマウスメラノーマ細胞株（B16）、ヒト表皮角化細胞株（HaCaT）を用いた研究により、ANGPTL2 の作用とメラニン産生との関連について解析し、以下のことを明らかにしました。

- ① しみの原因の一つである紫外線の暴露によって、マウスメラノーマ細胞株やヒト表皮角化細胞株において ANGPTL2 の産生が誘導される。
- ② ヒト表皮角化細胞から ANGPTL2 産生が増加すると、ANGPTL2 作用が促進され、メラニン産生を促す  $\alpha$ -メラノサイト刺激ホルモン（ $\alpha$ -MSH）、エンドセリン-1（ET-1）の産生が増加する（図 1）。
- ③ マウスメラノーマ細胞から ANGPTL2 産生が増加すると、ANGPTL2 作用が促進され、メラニン産生を促す酵素チロシナーゼの活性が上昇し、メラニン産生が増加する（図 2）。
- ④ ANGPTL2 発現・産生の抑制効果を有する有用植物として見出した不知火菊抽出物に、メラニン産生を促す酵素の活性抑制、メラニン産生抑制作用がある（図 3、図 4）。

### 今後の展開

本研究により、ANGPTL2 作用促進によりメラニン産生が増加されること、不知火菊抽出物が ANGPTL2 の産生抑制を介してメラニン産生経路を抑制できる天然物であることが明らかとなりました（図 5）。不知火菊抽出物の毒性は低く、現在、不知火菊抽出物に含まれる ANGPTL2 の発現を抑制する特定成分の同定（特許出願中）も行なっており、既に応用されている化粧品以外への応用など更なる展開が期待できます。

### 〈用語解説〉

注 1) メラノーマ細胞：しみの原因物質のメラニンを作り出す細胞。メラニンを隣接する表皮角化細胞や髪の毛母細胞に受け渡すことで、肌や髪の毛の暗色化を起こします。

注 2) 表皮角化細胞：皮膚の表皮の 90%を占める細胞。最終的に角質化し皮膚の表面となり垢として皮膚から剥がれ落ちます。

注 3) 不知火菊：学名 *Chrysanthemum indicum* x *Erigeron annuus*。熊本県不知火地方で観賞用として栽培されている菊で、「お茶として飲むと病気が治る」という言い伝えのもと、ひっそりと民間伝承されてきました。また、他の研究グループからも複数の有用性が報告されている有用植物です（写真 1）。



写真 1： 不知火菊

### 〈論文情報〉

#### 論文名

**“UV-B-activated B16 melanoma cells or HaCaT keratinocytes accelerate signaling pathways associated with melanogenesis via ANGPTL 2 induction, an activity antagonized by Chrysanthemum extract”**

(紫外線によって活性化されたメラノーマ細胞や表皮角化細胞は ANGPTL2 の発現誘導を介してメラニン産生を促進させ、菊抽出物はその活性を抑制する)

著者

Gaku Satou, Daisuke Maji, Takayuki Isamoto, Yuichi Oike, Motoyoshi Endo

雑誌

Experimental Dermatology

doi

10.1111/exd.13862

URL

<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/exd.13862>

【お問い合わせ先】

熊本大学大学院生命科学研究部

分子遺伝学分野

担当：教授 尾池 雄一

TEL：096-373-5140

E-mail：oike@gpo.kumamoto-u.ac.jp

株式会社再春館製薬所老化研究所

担当：佐藤 岳

TEL：096-289-4444

E-mail：g.sato@saishunkan.co.jp

(参考図)

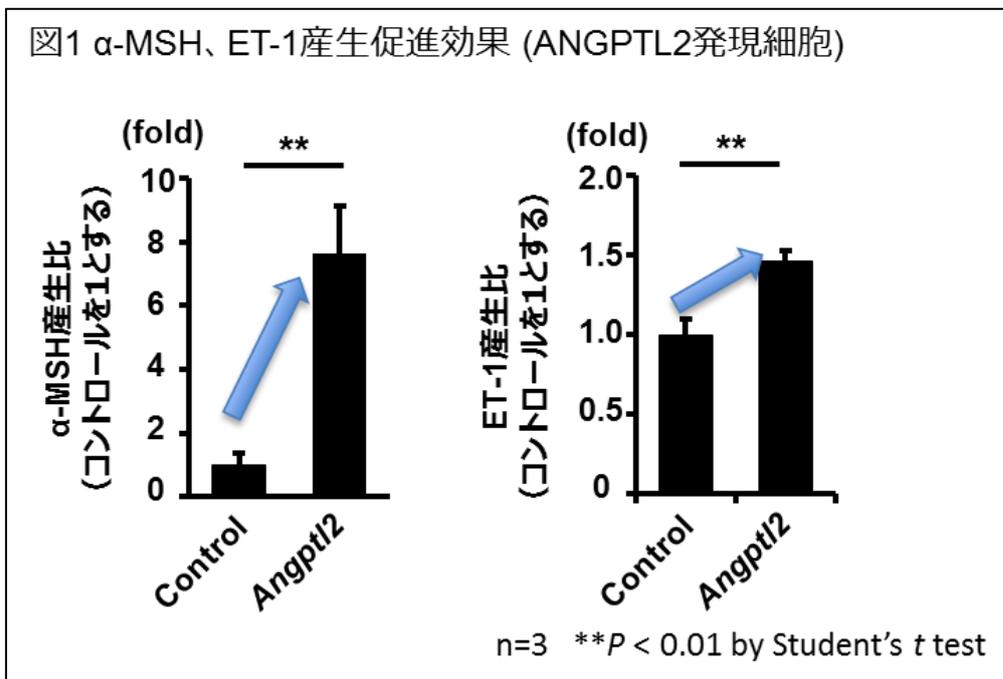


図 1 : ANGPTL2 産生を増加させたヒト表皮角化細胞株(*Angptl2*)では、通常の対照細胞株 (Control)と比較して、メラニン産生を促進させるα-MSH、ET-1の産生が増加していました。

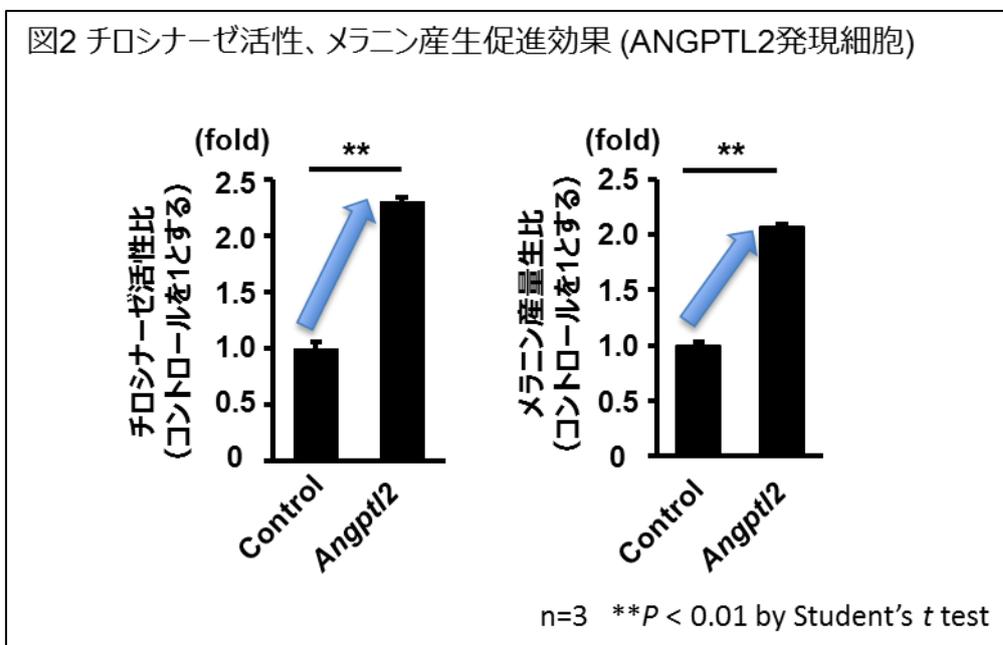


図 2 : ANGPTL2 産生を増加させたマウスメラノーマ細胞株(*Angptl2*)では、通常の対照細胞株 (Control)と比較して、メラニン産生を引き起こす酵素であるチロシナーゼ活性が上昇しており、メラニン産生量も増加していました。

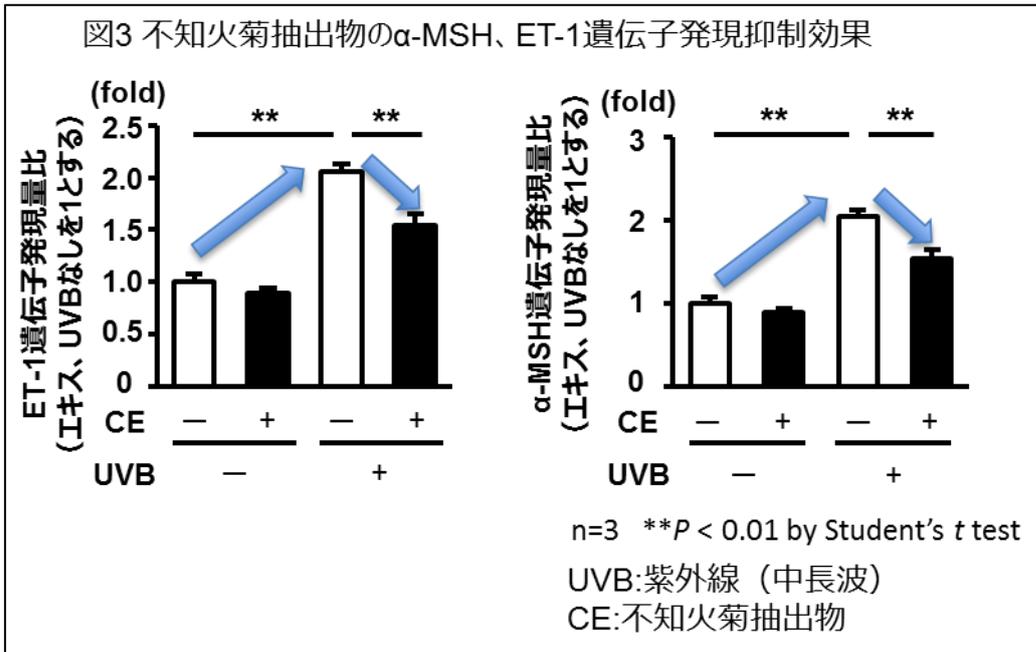


図3 : ヒト表皮角化細胞株に紫外線(UVB)の照射、不知火菊抽出物(CE)の添加実験を行った結果、UVB 照射により高まったメラニン産生を促進させるα-MSH、ET-1 の産生を抑制しました。この効果は、不知火菊抽出物(CE)による ANGPTL2 産生抑制作用によると考えられます。

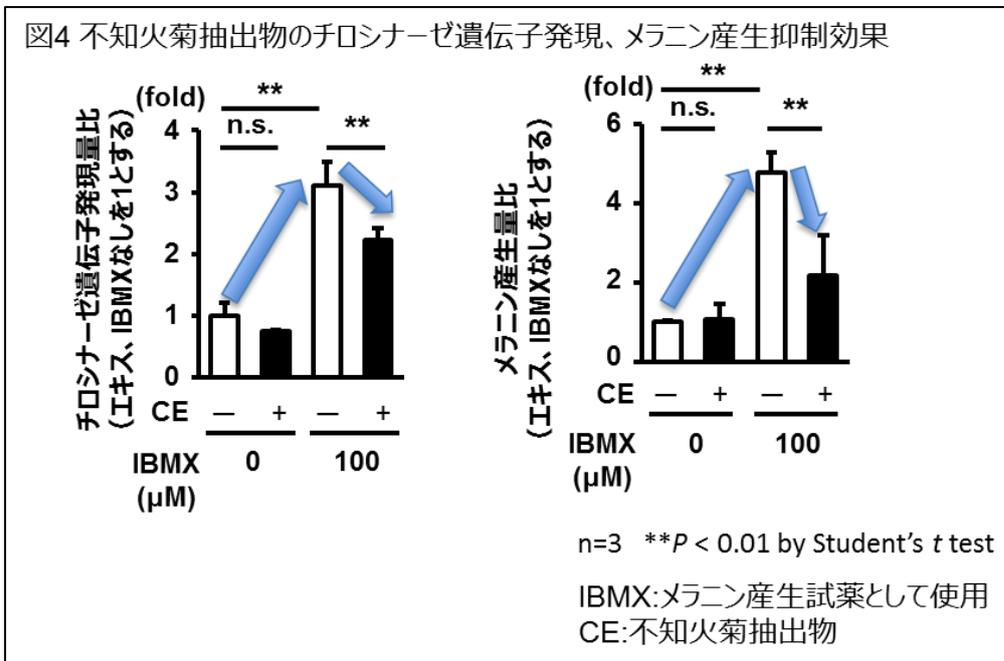


図4 : マウスメラノーマ細胞株にメラニン産生を高める IBMX と不知火菊抽出物(CE)の添加実験を行った結果、不知火菊抽出物が IBMX 刺激により高まったチロシナーゼ発現、メラニン産生を抑制することが分かりました。この効果は、不知火菊抽出物(CE)による ANGPTL2 産生抑制作用によると考えられます。

## 不知火菊のしみ抑制作用機序

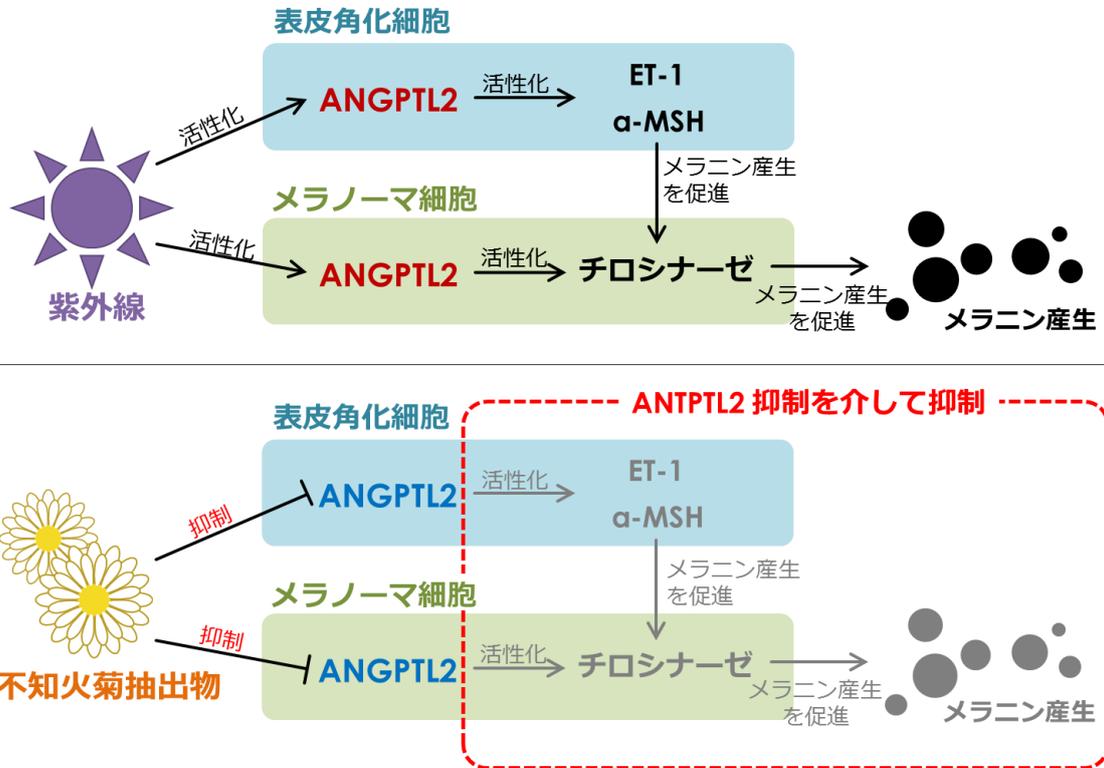


図 5 : 今回の研究で、(1) ANGPTL2 が過剰に産生されるとメラニン産生が増加すること、(2) 不知火菊抽出物が、ANGPTL2 の産生抑制による作用抑制をもたらす、メラニン産生経路を抑制し、メラニン産生を抑制することが明らかになりました。