

紫外線ダメージ抑制作用を有する熱帯植物の探索と作用メカニズムの解析

信州大学大学院農学研究科

水品 善之

Many naturally occurring agents are believed to protect against ultraviolet (UV)-induced skin damage. I established an *in vitro* assay to measure cellular DNA polymerase (Pol) activity in cultured normal human epidermal keratinocytes (NHEK) by modifying Pol inhibitor activity, and screened 10 tropical plant extracts for Pol activity enhancement. I found that the fruit of Rose Myrtle (*Rhodomyrtus tomentosa*) was the strongest enhancer of Pol activity in UVB-irradiated NHEK. I next sought to examine the effect of the Rose Myrtle extract active component, piceatannol, on UVB-induced damage and inflammation in cultured NHEK. The protective effect of rose myrtle extract and the two key components, piceatannol and piceatannol-4'-*O*- β -D-glucopyranoside, on UVB-induced damage and inflammation in cultured NHEK was investigated. The 80% ethanol extract from rose myrtle fruit with piceatannol exhibited protection of UVB-induced cytotoxicity in NHEK; however, piceatannol-4'-*O*- β -D-glucopyranoside exhibited no protection, as determined by a 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide assay. This extract and piceatannol reduced the production of UVB-induced cyclobutane pyrimidine dimers and enhanced the cellular enzyme activity of the DNA polymerases in UVB-irradiated NHEK, suggesting that UVB-stimulated DNA damage was repaired by the polymerases. In addition, the secretion of prostaglandin E2, which is an inflammatory mediator, was decreased. These results indicated that rose myrtle fruit extract and its key constituent, piceatannol, are potential photoprotective candidates for UV-induced skin damage.

1. 緒言

UVB (290–320 nm) は紫外線の中でも皮膚に対する影響が大きいとされており、直接DNAに作用して損傷を引き起こすと同時に、他の光吸収物質を介して活性酸素種を発生させることで、紅斑や色素沈着などさまざまな影響を及ぼすことが知られている。また、紫外線の長期暴露は光老化を引き起こし、シミ、シワ、たるみ、乾燥の原因となる¹⁾。

このような紫外線の皮膚に対する有害作用は一般的に広く認識されており、サンスクリーン剤(すなわち物理的遮蔽剤)の使用が普及している。しかし、この方法だけでは紫外線による損傷を完全に防ぐことはできないと考えられており、紫外線によるDNA損傷などは最少紅斑量の10分の1でも起こること²⁾やサンスクリーン剤を使用して紅斑が現れていなくても、免疫抑制やマトリックスメタロプロテアーゼの活性化が起こることが示されている³⁾。そこで、紫外線を物理的に遮蔽する方法だけでなく、皮膚本来がもつ防御能力を上げる防御法を開発できないかと考えた。生体(細胞)に内在する損傷DNAを修復する酵素群のひとつであるDNA修復型DNA合成酵素(DNAポリメラーゼ、Polと略す)に注目した。

Polは、ヒトをはじめとする高等真核生物ではゲノム解析などによって、数多くの分子種が近年に次々と発見されて、2015年現在では、15種類のPol分子種が報告されている(Table 1)⁴⁻⁷⁾。Polの機能は、主にDNAの複製(コピー)、損傷DNAの修復、DNAの組換えの3つであり、各Pol分子種がこれらの機能を分業していると考えられている^{4,5)}。ミトコンドリアのDNA合成(複製と修復)はPol γ が担当し、残りの14種類のPolは細胞核のDNA合成を行う。15種類のPol分子種は、このような機能の類似性やアミノ酸配列の相同性からA、B、X、Yの4つのファミリーに分類されている^{4,5,8)}。さらに、*in vitro*における酵素反応は塩(KCl)によって阻害されるPol分子種(=DNA複製型のPol α , δ , ϵ)と、塩の存在で活性に影響を受けないか、むしろ活性化するPol分子種(上記の3つ以外)に分かれる。

これまでに私は、各Pol分子種の活性がある精製酵素を準備し、*in vitro*系のPol阻害活性測定法を開発して⁹⁻¹¹⁾特許を取得した¹²⁾。この測定法を応用して、Pol精製酵素の代わりに皮膚上皮系の角化細胞(ケラチノサイト)を用いて、紫外線を照射した細胞の抽出液を調製し、細胞内のPol活性を測定する技術を立ち上げた。そして、UVB照射によってヒト皮膚角化細胞内のPol活性が上昇することを確認した。さらに、この細胞内Pol活性を上昇させる天然物があるか探索(スクリーニング)した。その際の探索源は熱帯植物抽出物とした。なぜならば、熱帯地方は日々強い紫外線に暴露されており、そこに生息する植物は常にDNA損傷が起こっている。熱帯植物には、内在性の損傷DNA修復系、すなわち修復型Polを活性化させる物質が存在すると考えられるからである。

本研究では、熱帯植物抽出物から正常ヒト新生児表皮角



Screening for suppression of inflammatory responses against UVB-induced DNA damage in skin cells from natural plant extract, and analysis of its suppressive mechanism

Yoshiyuki Mizushina

Graduate School of Agriculture, Shinshu University

化細胞 (Normal Human Epidermal Keratinocytes, NHEK) 内の DNA 修復型 Pol を活性化する成分の単離・精製、化学構造の決定、紫外線ダメージ抑制メカニズムの解析を実施した。

2. 実験

2.1. NHEKの細胞培養

NHEK と増殖添加剤を含む Epilife-KG2 培地 (KGM) はクラボウから購入した。NHEK を 75cm² シャーレに 3 × 10⁵ 個 / 5 mL KGM を播種して、37℃、5% CO₂ 条件下で 75% コンフルエントになるまで培養した。MDSO に溶かした被験試料を最終 0.05% になるように添加後、24 時間培養した (Fig. 1)。培地を Hank's 緩衝液に交換してから

UVB (0 ~ 150 mJ/cm²) を照射して、KGM に戻して 2 ~ 24 時間培養した。

2.2. NHEK 内の Pol 活性測定

培養した NHEK をスクレイパーで回収して、プロテアーゼ阻害剤を含む細胞溶解緩衝液 (50mM Tris-HCl (pH 7.5), 1 mM EDTA, 5 mM 2-mercaptoethanol, 15% glycerol) に溶解させた。遠心上清を回収してタンパク定量したものを細胞抽出液として Pol 活性測定に使用した。

Pol 反応には、基質として鋳型 DNA とデオキシリボヌクレオチド (dNTP) の 2 つを必要とするが、*in vitro* 系の本測定における Pol の基質は、鋳型 DNA として合成 DNA の poly (dA)/oligo(dT)₁₈、デオキシリボヌクレオチドと

Table 1 Human Pol species

Name	Catalytic subunit		Family ^{a)}	Function	KCl (120 mM) inhibition
	Gene	Size of protein (kDa)			
Pol α	<i>POLA1</i>	166	B	DNA replication priming	+
Pol β	<i>POLB</i>	38	X	BER and meiotic recombination	-
Pol γ	<i>POLG</i>	140	A	Mitochondrial DNA replication and repair	-
Pol δ	<i>POLD1</i>	124	B	DNA replication, NER, and MMR	+
Pol ε	<i>POLE</i>	262	B	DNA replication, NER, and MMR	+
Pol ζ	<i>REV3L</i>	353	B	TLS and mutagenesis	-
Pol η	<i>POLH</i>	78	Y	Bypass of UV radiation-induced DNA adducts, especially CPDs	-
Pol θ	<i>POLQ</i>	290	A	Defence against ionizing radiation-induced DNA damage	-
Pol ι	<i>POLI</i>	80	Y	Backup enzyme for UV radiation-induced DNA adducts and BER	-
Pol κ	<i>POLK</i>	99	Y	Bypass of bulky adducts, backup enzyme for NER	-
Pol λ	<i>POLL</i>	63	X	V(D)J recombination; possibly and joining	-
Pol μ	<i>POLM</i>	55	X	V(D)J recombination; possibly and joining	-
Pol ν	<i>POLN</i>	100	A	? (ICL repair or testis-specific function)	-
REV1	<i>REVI</i>	138	Y	TLS and mutagenesis, anchor for several Pols	-
TdT	<i>DNTT</i>	58	X	Immunoglobulin diversity at junctions of coding regions	-

BER, base excision repair; CPD, cyclobutane pyrimidine dimer; ICL, interstrand crosslink; MMR, mismatch repair; NER, nucleotide excision repair; Pol, DNA polymerase; TdT, terminal deoxynucleotidyl transferase; TLS, translesion DNA synthesis; UV, ultraviolet.

^{a)} In human cells, these enzymes fall into four distinct families, designated A, B, X, and Y, based on amino acid sequence.

して放射性同位元素のトリチウムで標識した $[^3\text{H}]\text{-dTTP}$ を用いた (Fig. 1)。そして、Polによって重合された $[^3\text{H}]\text{-dTTP}$ の放射活性を液体シンチレーションカウンターで定量することでPol活性とした^{10,11)}。

2. 3. 細胞死抑制作用の評価

NHEKを48穴プレートに播種し、サブコンフルエントになるまで培養後、培地をHank's液に交換し、 $50\text{mJ}/\text{cm}^2$ のUVBを照射した。KGMで溶解した被験試料(溶解のため終濃度0.5% DMSOを含む、以降の実験についても同様に含む)に交換し、24時間培養後の生存率をMTTアッセイにより測定し、UVB非照射を100%、UVB照射被験試料無添加を0%となるように細胞死抑制率を計算した。

2. 4. DNA中のシクロブタン型ピリミジンダイマー (CPD)の評価

NHEKを60mmシャーレに播種し、サブコンフルエン

トになるまで培養後、KGMで溶解した被験試料を各シャーレに添加し24時間培養した。培地をHank's液へ交換し、 $50\text{mJ}/\text{cm}^2$ のUVBを照射した。KGMで溶解した被験試料に交換し、4時間培養後、細胞をセルスクレーパーにより回収した。

回収した細胞よりQIAamp Blood Kit (QIAGEN)を用いてDNAの抽出、精製後、同濃度になるよう希釈したDNA中のCPD量を抗CPDモノクローナル抗体(コスモバイオ)を用いたELISA法により定量した。

2. 5. プロスタグランジンE₂ (PGE₂)の評価

NHEKを48穴プレートに播種し、サブコンフルエントになるまで培養したのち、KGM-hydに交換し、さらに1日培養した。培地をHank's液へ交換し、 $50\text{mJ}/\text{cm}^2$ のUVBを照射した後、KGM-hydで溶解した被験試料に交換し、24時間培養した。培養上清中のPGE₂量をPGE₂EIAKit (Cavman Chemical)を用いて定量した。

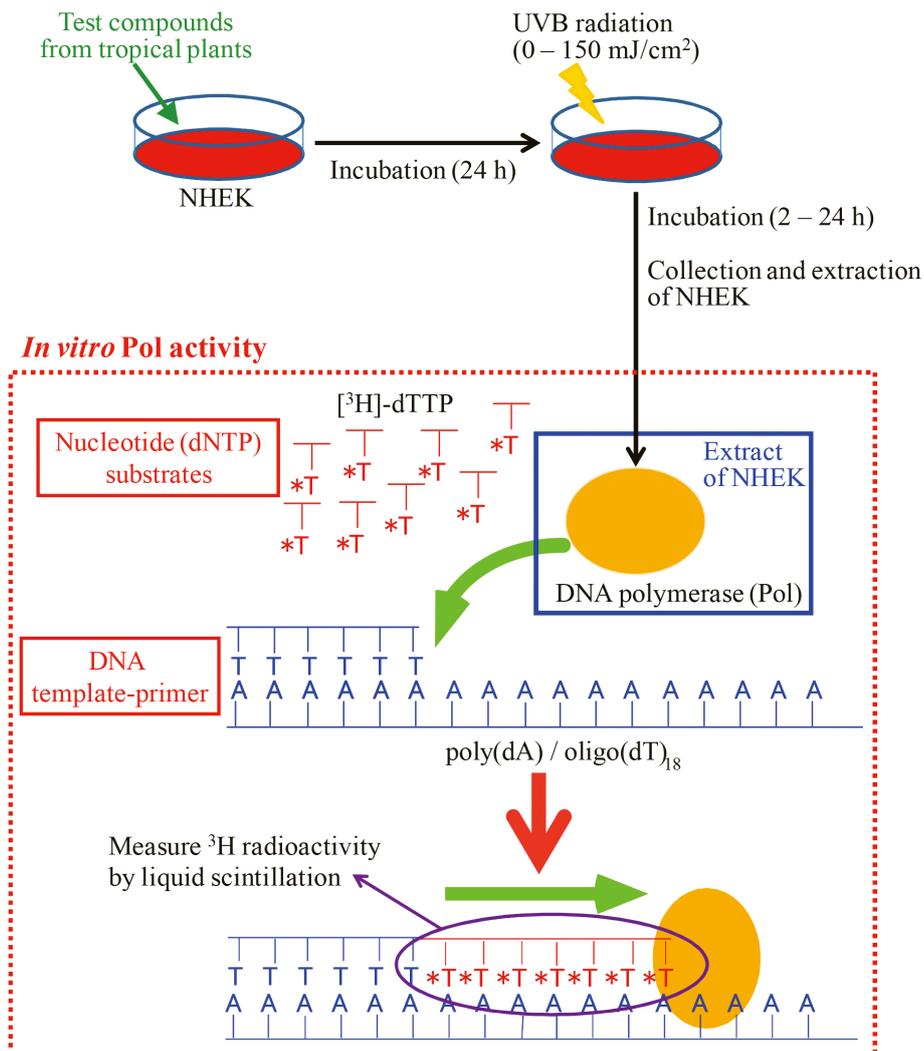


Fig. 1 *In vitro* cellular Pol activity assay using cell extract from UVB-exposed NHEK

2. 6. 統計学的検定

実験結果は平均値 ± 標準誤差により示した。また、統計学的有意差検定には、Student's t-testを用い、 $p < 0.05$ の場合を有意差ありと判断した。

3. 結果

3. 1. NHEK内のPol活性測定条件検討

NHEK内のPol活性測定系を立ち上げるにあたり、UVB照射量と照射後の培養時間の検討を行った。NHEKの細胞抽出液には塩が含まれていない。塩が無い細胞抽出液と120 mM KClを添加した場合のPol活性を比較した。前者はDNA複製型のPol α 、 δ 、 ϵ を含む全てのPol分子種(DNA複製 + DNA修復)の活性値であり、後者はPol α 、 δ 、 ϵ を除いたDNA修復型Pol分子種のみ活性値であると考えられる(Table 1)。

まずUVB照射後の培養時間を1時間に固定して、UVB照射量を0~150 mJ/cm²の範囲で振った。UVB照射量が12.5 mJ/cm²と50 mJ/cm²ではPol活性の増加は見られなかったが、50 mJ/cm²以上ではPol活性化が見られた(Fig. 2A)。このUVB照射によるPol活性化は、120 mM KCl有りの方が1.2倍以上高くなった。

次にUVB照射量を100 mJ/cm²に固定して、UVB照射後の培養時間を2~24時間の範囲で振った。その結果、4時間培養で最も高いPol活性の増加を見出した(Fig. 2B)。

Fig. 2AではUVB照射量とPol活性化は相関しているように見えるが、150 mJ/cm²照射では細胞死(アポトーシス)を誘発するため不適であると考えた。そこで、2番目にPol活性化させた50 mJ/cm²が至適であると考察した。Fig. 2BからUVB照射後は4時間培養が至適であることが分かった。これらの条件でPol活性化する熱帯植物の探索を行った。

3. 2. NHEK内のPolを活性する熱帯植物の探索と活性成分の精製と同定

10種類の熱帯植物果実の抽出物(凍結乾燥後の80%エタノール抽出物)は、丸善製薬(株)から提供していただいた。UVB照射したNHEKのPolを最も活性化したのはテンニンカ(*Rhodomirtus tomentosa*)であった。そこで、テンニンカ果実の乾燥物100 gを1Lの80%エタノールで大量に抽出した。得られた抽出物(6.6 g)を疎水カラムクロマトグラフィー(Diaion HP-20)、シリカゲルカラムクロマトグラフィー、およびHPLCにかけることにより、Pol活性化成分(1.14 mg)の完全精製に成功した。そして、NMRおよびMSで構造解析した結果、既知物質のピセアタンノール(Fig. 3)であった。

以降の実験は、市販試薬のピセアタンノールとピセアタンノールを含有しているテンニンカの80%エタノール抽

出物を用いた。

3. 3. テンニンカ抽出物とピセアタンノールのNHEK内Pol活性化

Fig. 1に示したUVB照射NHEK内Pol活性測定系を用いて、テンニンカ抽出物とピセアタンノールのPol活性化を調査した。測定系の条件は、UVB(50 mJ/cm²)照射し4時

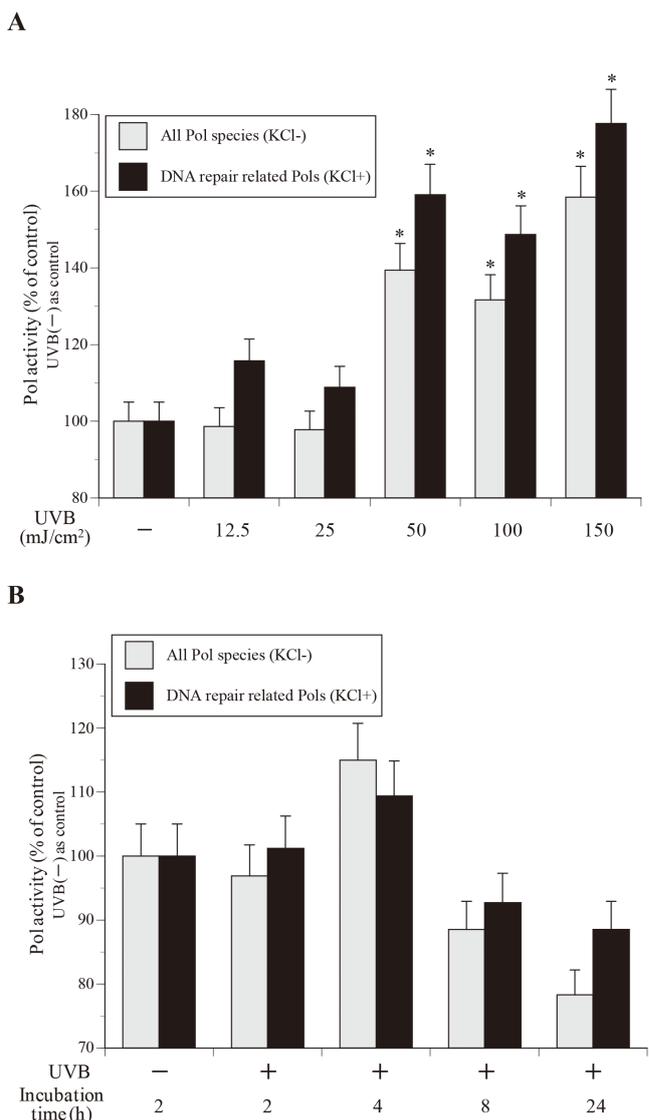


Fig. 2 Examination of cellular Pol activity in UVB-exposed NHEK. (A) Cellular Pol activity was dependent upon the level of UVB irradiation (0–150 mJ/cm²). NHEK were cultured for 1 h after UVB irradiation. (B) Pol activity is dependent upon incubation time (2–24 h) above 100 mJ/cm² UVB-exposed NHEK. Gray bars and black bars are all human Pol species and DNA repair-related Pol species, respectively (the standard reaction conditions without or with 120 mM KCl, respectively). The Pol activity of vehicle control without UVB irradiation was taken as 100%. All data are expressed as mean ± SEM (n=3). * $P < 0.05$ compared with the UVB (-) vehicle control.

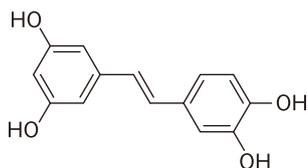


Fig. 3 Structure of purified compound 1 (piceatannol) from Rose Myrtle fruit (*Rhodomyrtus tomentosa*)

間培養した (Fig. 2)。塩 (120mM KCl) 無し全 Pol 分子種の活性を Fig. 4A、塩有りの DNA 修復型 Pol 分子種の活性を Fig. 4B に示す。Fig. 4A, B は同じ傾向であり、テンニンカ抽出物 (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$)、ピセアタンノール (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$) とともに Pol 活性を 1.1 ~ 1.2 倍上昇させた。UVB 照射と併用すると 1.6 ~ 2 倍近くまで Pol 活性が増加した。この増加は UVB 照射と被験試料の添加の相加効果ではなく相乗効果であった。ピセアタンノールはテンニンカ抽出物の 5 分の 1 の添加濃度であったが Pol 活性化が大きかった。ピセアタンノールの配糖体である piceatannol-4'-O- β -D-glucopyranoside には Pol 活性化作用は見られなかった (データ示さず)。

3. 4. テンニンカ抽出物とピセアタンノールの UVB 照射 NHEK の細胞毒性

50 mJ/cm^2 の UVB 照射による NHEK への影響を調査した。NHEK は、UVB 照射によって細胞生存率が若干低下した。しかし、アポトーシスは誘導していなかった (データ示さず)。そこへテンニンカ抽出物とピセアタンノールを添加すると濃度依存的に細胞生存率が高くなった (Fig. 5)。

3. 5. テンニンカ抽出物とピセアタンノールの UVB 照射 NHEK の DNA 修復能

UVB による直接的な DNA 損傷に対する作用を検討するために、主要な DNA 損傷である CPD に着目し、NHEK を用いて UVB によって生成する CPD の低下作用を検討した。その結果、Fig. 6 のようにピセアタンノールとテンニンカ抽出物には UVB 照射 4 時間後における CPD 量の低下作用が観察された。その強さはピセアタンノールの方が顕著であった。

3. 6. テンニンカ抽出物とピセアタンノールの UVB 照射 NHEK のプロスタグランジン E₂ (PGE₂) 産生への影響

紫外線による皮膚の炎症に対する作用検討のため、炎症性メディエーターとして PGE₂ に着目し、NHEK を用いて UVB 照射による PGE₂ 産生に対するテンニンカ抽出物およびピセアタンノールの効果を検討した。その結果、Fig. 7 のように抑制作用を示した。その効果は、1.0 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のピセアタンノールで顕著であった。

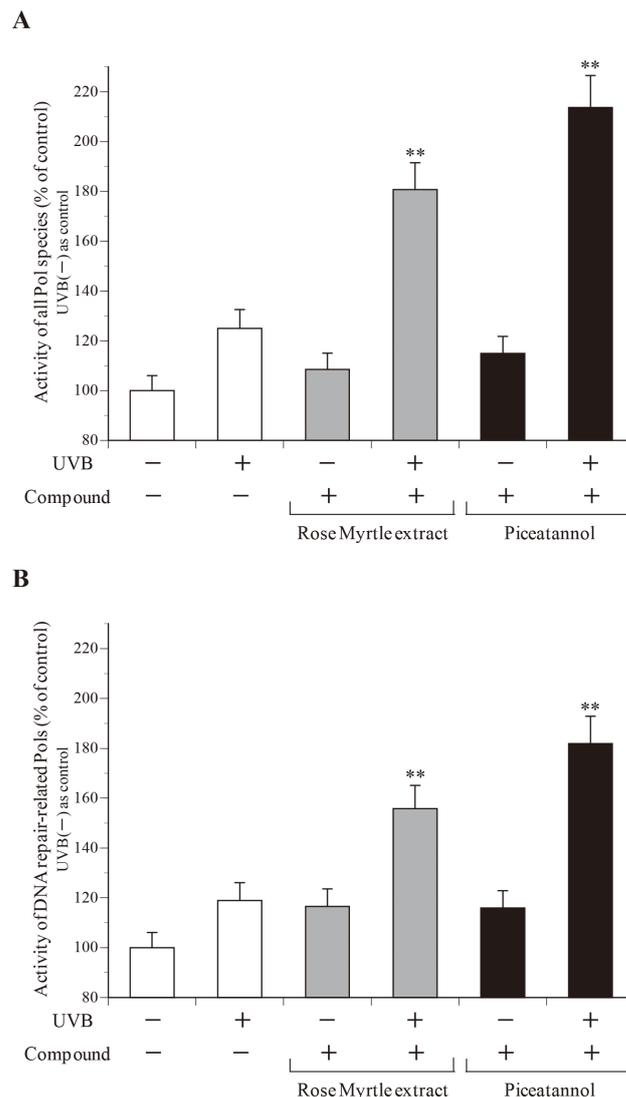


Fig. 4 Effect of Rose Myrtle extract and piceatannol on NHEK Pol activity with or without UVB irradiation. (A) Pol activity of all human Pol species using standard reaction conditions without KCl. (B) Pol activity of DNA repair-related Pol species using standard reaction conditions with 120mM KCl. NHEK were incubated for 24 h with or without each compound (10 $\mu\text{g}/\text{mL}$ Rose Myrtle extract and 2 $\mu\text{g}/\text{mL}$ piceatannol) before UVB (50 mJ/cm^2) irradiation. Pol activity of vehicle control without UVB irradiation was taken as 100%. All data are expressed as mean \pm SEM (n=3). ** $P < 0.01$ compared with the UVB (-) vehicle control.

4. 考 察

テンニンカ果実エキスの NHEK に対する UVB 誘導細胞死抑制作用について、エキスより単離した成分について同様の作用が認められるか試験したところ、ピセアタンノールに抑制作用が確認されたことから活性成分のうちの一つであると考えられる。テンニンカ抽出物 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 中に含まれるピセアタンノールの濃度は、その含量から約 0.1

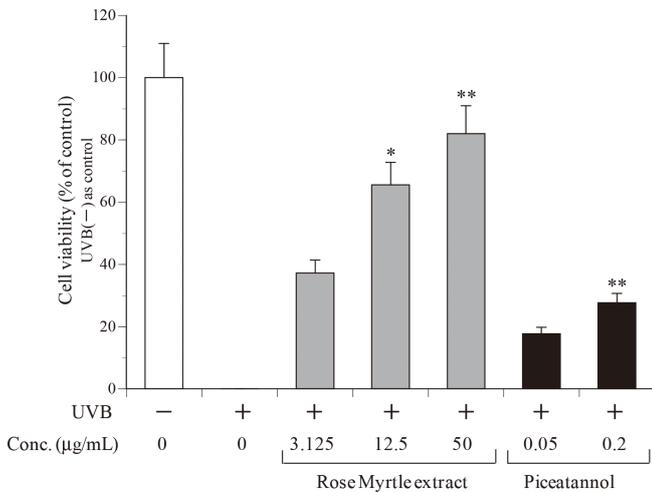


Fig. 5 Effect of Rose Myrtle extract and piceatannol on cell viability of UVB-exposed NHEK. NHEK were irradiated with UVB (50 mJ/cm²), and treated with each compound at the indicated concentrations. MTT assays were used to evaluate living cells 24 h after treatment. The cell viability of vehicle control with or without UVB irradiation was taken as 0% or 100%, respectively. All data are expressed as mean ± SEM (n=6). *P < 0.05 and **P < 0.01 compared with the UVB (-) vehicle control.

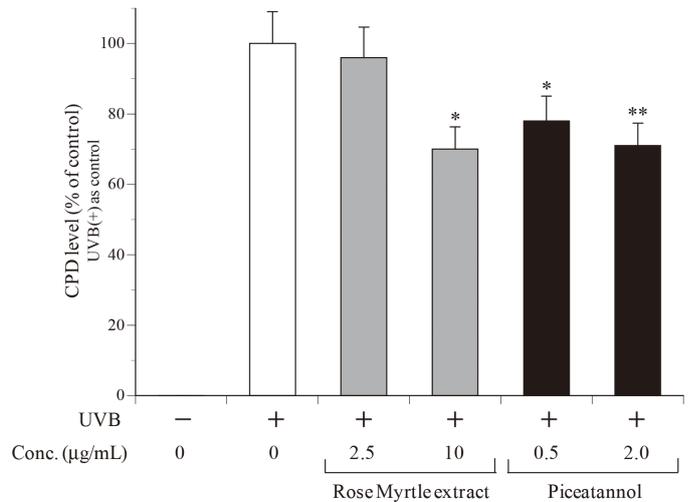


Fig. 6 Effect of Rose Myrtle extract and piceatannol on UVB-induced CPD production in NHEK. NHEK were incubated with each compound at the indicated concentrations before and after UVB (50 mJ/cm²) irradiation. CPD was quantitatively evaluated by DNA-ELISA. CPD production by vehicle control with or without UVB irradiation was taken as 100% or 0%, respectively. All data are expressed as mean ± SEM (n = 6). *P < 0.05 and **P < 0.01 compared with the UVB (+) vehicle control.

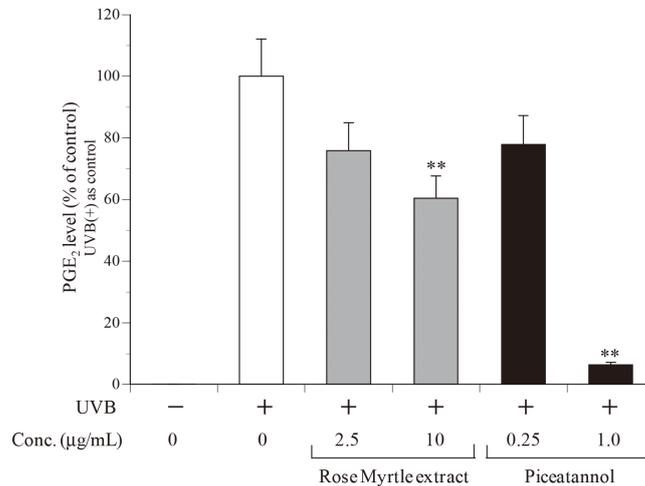


Fig. 7. Effect of Rose Myrtle extract and piceatannol on UVB-induced PGE₂ production in NHEK. NHEK were incubated with each compound at the indicated concentrations after UVB (50 mJ/cm²) irradiation. Supernatant PGE₂ was quantitatively evaluated by ELISA. PGE₂ production by vehicle control with or without UVB irradiation was taken as 100% or 0%, respectively. All data are expressed as mean ± SEM (n = 5). **P < 0.01 compared with the UVB (+) vehicle control.

μg/mLと考えられる。実際にピセアタンノールについて0.1μg/mLでは試験していないが、その上下の濃度における試験結果より、ピセアタンノールのみがテンニンカ抽出物の活性を担っているとは考えられないが、主要な成分ではあると考えられる。テンニンカ抽出物中には、その他の単離できていない成分が含まれると考えられ、ピセアタンノールをはじめ、多種の活性成分が相乗・相加効果を発揮し、成分単独では得られない高い作用を示すであろう。

我々の皮膚は常に外界からの物理的・化学的・温度変化、そして紫外線曝露など様々な刺激に晒されている。その一つである紫外線曝露はシミ・シワ・たるみといった皮膚の形態的変化(光老化)、炎症及び皮膚ダメージの長期蓄積による皮膚がん前駆症を誘因し放置すると皮膚がんなどの病気を引き起こす原因となる¹³⁾。細胞は環境要因による刺激で生じたDNA損傷の増大に対してDNA修復を行うが、DNA修復が追いつかなくなった細胞はがん化するかアポトーシス(プログラム細胞死)により除去される。光老化や発がんの直接的原因は、紫外線によって引き起こされるCPDの生成によるDNA損傷と活性酸素種によるDNA塩基の酸化損傷(8-oxo-dG)であり、ともにPol(特にDNA修復型Pol分子種)の塩基の取り込みエラーにより突然変異を誘発する原因となり得る。従って、光老化や発がんを未然に防ぐためには、これらのDNA損傷の発生を抑えること、すなわちDNA損傷修復作用を促進させることが非常に有効であると考えられる。皮膚細胞内のDNA修復型Pol活性を増大(活性化)させることができれば紫外線曝露によるDNA損傷は直ちに修復されて正常な状態を維持できる。

色素性乾皮症(XP)は重篤な光過敏症とPolη欠損に伴うDNA修復異常に関連した発がんを特徴とする常染色体劣勢遺伝疾患である。XPはさまざまなDNA修復に関連した遺伝子の変異により8つのグループに分けられる(A~Gとバリエーション体)。このXP原因遺伝子であるPolηは、ヌクレオチド除去修復(NER)遺伝子に属しているため(Table 1)、XP患者の傷害を受けた細胞はCPDを取り除くことができず、高頻度な発がんに繋がる¹⁴⁾。また、XP患者では紫外線照射により、光過敏反応として重篤な炎症を起こすことは有名である。これらのことから、XP患者ではCPDのようなDNA損傷の修復ができないことによって、炎症が悪化することを示している。つまりCPDが炎症の引き金である可能性が考えられる。また、XPA患者においてUV照射後の重篤な炎症部位で高濃度のPGE₂が観察されるという報告から¹⁵⁾、CPDはPGE₂産生を誘導する可能性が示唆された。よってCPDの減少は抗炎症につながると考えられ、今回の試験におけるテンニンカ抽出物とピセアタンノールのPGE₂産生抑制作用のメカニズムの第一序として、CPD量の減少が考えられる。

5. 総括

本研究では、紫外線防御を単なるサンスクリーン剤で行うという従来の考えだけでなく、DNA修復型Pol活性化という生物化学的なアプローチによって防御する「non-sunscreen photoprotection」という新しい観点を取り入れ、植物エキスの紫外線による肌への影響を抑える作用と肌本来が持つ防御作用を高める作用について、その有効成分の探索とともに検討した。

熱帯植物のうち、テンニンカ果実の80%エタノール抽出物に含まれるピセアタンノールは、ヒト表皮角化細胞においてPol活性化とUVBダメージ抑制作用を有し、その作用メカニズムとしてCPDの減少作用といったDNAダメージ抑制作用が示唆された。また、PGE₂のような炎症要因を抑制する作用も認められた。これより、テンニンカ抽出物やピセアタンノールのCPDのようなDNA損傷の抑制に基づいた抗炎症作用のメカニズムの可能性について考察できた(Fig. 8)。

以上の結果から、テンニンカ抽出物は、その成分であるピセアタンノールの働きにより、DNA修復型Pol活性化に伴うDNA損傷作用というアプローチにより、紫外線による細胞へのダメージを抑制することで紅斑のような短期的な症状や光老化のような長期的な症状を抑制する植物素材であると考えられ、日常的に使用する基礎化粧品への応用が期待される。さらに本研究の成果として、紫外線防御を単なるサンスクリーン(紫外線遮蔽)剤で対処するという従来の概念とは異なった皮膚細胞本来が持つ紫外線防御能力を高める『ノン・サンスクリーン剤』の開発が期待できる。

謝辞

本研究を実施するにあたり、研究助成を賜りました公益財団法人コスメトロジー研究振興財団に心から感謝を申し上げます。特に、本助成期間中に大学を異動しましたが、スムーズな手続きに携わっていただきました財団事務局の川端徹様に深謝いたします。

本研究の一部は、すでに次の学術論文として公表している。

Shiratake S, Nakahara T, Iwahashi H, Onodera T, *Mizushima Y, : Rose myrtle (*Rhodomyrtus tomentosa*) extract and its component, piceatannol, enhance the activity of DNA polymerase and suppress the inflammatory response elicited by UVB-induced DNA damage in skin cells, Mol. Med. Rep., 12, 5857-5864, 2015. (*Corresponding author)

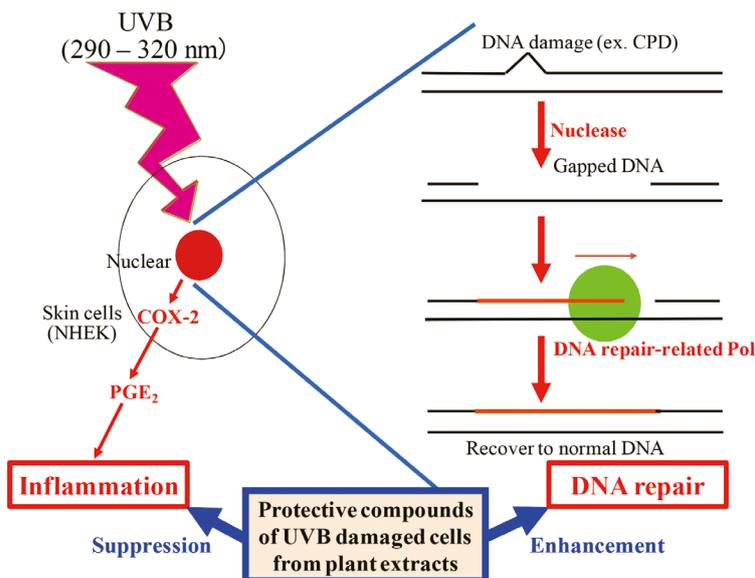


Fig. 8 The relationship between enhanced DNA repair-related Pol activity and suppression of inflammation in UVB-irradiated skin cells treated with plant extract.

(引用文献)

- 1) 武田克之, 原田昭太郎, 安藤正典, 監修, : 化粧品の有用性評価技術の進歩と将来展望, 薬事日報社, 125-143, 2001.
- 2) 栗原浩司, : フレグランスジャーナル, 9, 83-88 2002.
- 3) Matsui MS, : 第9回光老化研究会講演要旨集, 34, 2008.
- 4) Hubscher U, Maga G, Spadari S, : Eukaryotic DNA polymerases, Annu. Rev. Biochem., 71, 133-163, 2002.
- 5) Bebenek K, Kunkel TA, In: DNA Repair and Replication Advances in Protein Chem., (Yang W, eds), Elsevier, San Diego, 69, 137-165, 2004.
- 6) Takata K, Shimizu T, Iwai S, Wood RD, : Human DNA polymerase N (POLN) is a low fidelity enzyme capable of error-free bypass of 5S-thymine glycol, J. Biol. Chem., 281, 23445-23455, 2006.
- 7) Yamtich J, Sweasy JB, : DNA polymerase family X: function, structure, and cellular roles, Biochim. Biophys. Acta, 1804, 1136-1150, 2010.
- 8) Friedberg EC, Feaver WJ, Gerlach VL, : The many faces of DNA polymerases: strategies for mutagenesis and for mutational avoidance, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 97, 5681-3, 2000.
- 9) Mizushina Y, Yagi H, Tanaka N, Kurosawa T, Seto H, Katsumi K, Onoue M, Ishida H, Iseki A, Nara T, Morohashi K, Horie T, Onomura Y, Narusawa M, Aoyagi N, Takami K, Yamaoka M, Inoue Y, Matsukage A, Yoshida S, Sakaguchi K, : Screening of inhibitor of eukaryotic DNA polymerases produced by microorganisms, J. Antibiot. (Tokyo), 49, 491-492, 1996.
- 10) Mizushina Y, Tanaka N, Yagi H, Kurosawa T, Onoue M, Seto H, Horie T, Aoyagi N, Yamaoka M, Matsukage A, Yoshida S, Sakaguchi K, : Fatty acids selectively inhibit eukaryotic DNA polymerase activities in vitro, Biochim. Biophys. Acta, 1308, 256-262, 1996.
- 11) Mizushina Y, Yoshida S, Matsukage A, Sakaguchi K, : The inhibitory action of fatty acids on DNA polymerase beta, Biochim. Biophys. Acta, 1336, 509-521, 1997.
- 12) 特許 第 3821867 号, 発明の名称: DNA ポリメラーゼ活性阻害剤, 出願日: 1995 年 7 月 4 日, 登録日: 2006 年 6 月 30 日, 特許権者: 坂口謙吾, 東洋水産(株), 発明者: 田中伸和, 北村晃利, 坂口謙吾, 水品善之, 松原行雄
- 13) Scharffetter-Kochanek K, Wlaschek M, Brenneisen P, Schauen M, Blaudschun R, Wenk J, : UV-induced reactive oxygen species in photocarcinogenesis and photoaging, Biol. Chem., 378, 1247-1257, 1997.
- 14) Robbins JH, Kraemer KH, Lutzner MA, Festoff BW, Coon HG, : Xeroderma pigmentosum. An inherited diseases with sun sensitivity, multiple cutaneous neoplasms, and abnormal DNA repair, Ann. Intern. Med., 80, 221-248, 1974.
- 15) Kuwamoto K, Miyauchi-Hashimoto H, Tanaka K, Eguchi N, Inui T, Urade Y, Horio T, : Possible involvement of enhanced prostaglandin E2 production in the photosensitivity in xeroderma pigmentosum group A model mice, J. Invest. Dermatol., 114, 241-246, 2000.