
营养与健康所等发现皮肤上皮组织衰老的新调控机制与潜在治疗靶

作者：writer 来源：中国科学院

本文原地址：<https://www.iikx.com/news/progress/15267.html>

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

8月16日，中国科学院上海营养与健康研究所研究员张亮团队与上海交通大学医学院附属第九人民医院教授李青峰团队合作，在Nature Aging上，在线发表了最新研究成果A stress-induced miR-31 – CLOCK – ERK pathway is a key driver and therapeutic target for skin aging

。该研究通过小鼠模型研究与临床样本分析，发现一条由基因组或物理损伤激活的miR-31 – CLOCK – ERK信号通路是驱动皮肤上皮组织衰老的关键分子机制，并揭示了颇具临床应用潜力的靶向干预途径。

由表皮、毛囊、皮脂腺等附属结构组成的皮肤上皮组织，是人体最外层的屏障和构成人体外观的主要成分。皮肤上皮组织衰老是人体衰老的显著的外在特征，表现为毛发稀疏/白化、表皮变薄、愈伤功能衰退等。除了生理年龄外，皮肤上皮组织的衰老还受到多种因素影响。“风吹日晒”“熬夜”等均会加速皮肤衰老。此外，肿瘤放疗中的电离辐射和早老症也可诱发某些类似于皮肤衰老的症状。拮抗皮肤衰老的新技术具有可观的潜在应用价值，而驱动皮肤上皮组织衰老的具体分子机制尚不完全清楚，且缺乏高效的临床干预手段。

已知基因组损伤是驱动皮肤衰老的重要因素。人体中，紫外辐射、电离辐射（IR）、早老症等损害基因组的内外环境因素均可显著加速皮肤衰老（Rittie et al., Cold Spring Harbor perspectives in medicine 2015；Garinis et al., Nature Cell Biology 2008；Bertell et al., Journal of Surgical Oncology 1977）。前期研究表明，衰老过程中的DNA损伤诱导皮肤毛囊干细胞（HFSC）向表皮转分化并耗竭，这构成了驱动皮肤毛囊衰老的核心机制（Matsumura et al., Science 2016）。本研究中，为了深入解析基因组损伤促进皮肤衰老的分子机制，分析了局部电离辐射刺激（LIR）对小鼠皮肤衰老的长期影响。其显著加速了局部皮肤衰老，引发秃发、白发、愈伤缺陷、干细胞耗竭等典型皮肤衰老表型。研究比较自然衰老与LIR早衰的小鼠皮肤样本，提出miR-31是一个在两者的毛囊干细胞（HFSC）中均显著上调的microRNA。紫外辐射、电离辐射或物理损伤，均可迅速激活皮肤上皮干细胞中的miR-31表达。科研人员构建miR-31的转基因和条件性敲除小鼠模型，认为miR-31是驱动HFSC衰老耗竭的关键因子，在皮肤上皮组织中的过表达导致类似于衰老的秃发、愈伤障碍、HFSC耗竭现象，而其在HFSC中的条件性敲除显著抑制皮肤的自然衰老和电离辐射导致的皮肤早衰，且无有害副作用，这提示靶向抑制miR-31或是防治皮肤衰老的安全有效的新途径。转录组分析和谱系追踪分析显示，miR-31通过下调其靶基因Clock的表达来激活经典的MAPK/ERK信号通路，进而驱动HFSC向表皮转分化并耗竭。在此基础上，研究发现以临床抗癌药物曲美替尼（Trametinib）为代表的MAPK/ERK通路抑制剂能够显著拮抗电离辐射导致的小鼠皮肤早衰，无明显副作用，且能够在口服或皮肤涂抹给药条件下均生效。这为防治皮肤衰老指出了颇具临床潜力的“老

药新用”途径。临床样本分析发现，miR-31表达上调与人类毛囊的衰老相关，也与人类表皮的自然衰老和肿瘤放疗导致的放射性皮肤早衰密切相关。这条miR-31 – CLOCK – MAPK/ERK调控通路在人类表皮细胞中同样成立，且同样能够被紫外光辐射迅速激活。研究推测，该通路或同时参与人类表皮和毛囊衰老过程。此外，该通路中节律基因Clock的存在，暗示了昼夜节律紊乱促进皮肤衰老的潜在新机制。

物理创伤同样可以刺激HFSC向表皮转分化并参与修复表皮（Chernyavsky et al., Journal of Biological Chemistry 2005）。MAPK/ERK是促进皮肤愈伤的经典信号通路，而miR-31同样能够被物理创伤激活并促进短期愈伤。因此，这条能够被物理损伤和基因组损伤同时激活的miR-31 – Clock – ERK通路，在某种程度上统一了愈伤和衰老这两个看似矛盾的过程。它是一把“双刃剑”：通过动员皮肤上皮干细胞来加强短期的损伤修复能力，却损害了这些干细胞的长期维持，加速了皮肤的衰老。强化皮肤的短期修复能力可能有利于野生动物抵御不良环境侵袭。而对多数现代人而言，阻断这条通路所带来的皮肤衰老延缓效果可能更有价值。

该研究指出了两个颇具临床潜力的皮肤衰老和早衰防治靶点：miR-31和MAPK/ERK。鉴于miR-31在小鼠皮肤上皮干细胞中的条件性敲除并无可见副作用，研究预期以小核酸护肤品的形式通过皮肤表面递送拮抗miR-31反义抑制剂可能是延缓自然皮肤/毛发衰老或抵御皮肤光老化的可行途径。作为口服抗癌药物的多种MAPK/ERK通路抑制剂（如曲美替尼等）已得到临床应用。研究将口服曲美替尼改造成涂抹药剂，发现其可高效渗入皮肤，仅需短期涂抹即可有效拮抗小鼠皮肤的辐照早衰，且无可见副作用。这提示曲美替尼涂剂可能被用于拮抗电离辐射所导致的放射性皮炎后遗症。这种慢性疾病影响多数肿瘤放疗患者和其他电离辐射暴露者，导致长期性皮肤屏障功能和愈伤功能障碍，且目前并无特效防治手段。鉴于MAPK/ERK在皮肤功能中的广泛重要性，研究预期MAPK/ERK抑制剂只有在经过审慎评估的低剂量下才可能被应用于拮抗自然皮肤衰老的日常护肤/护发用品。

相关研究成果已申报国内发明专利。研究工作得到科技部、中科院、国家自然科学基金委员会、上海市等的资助。

[论文链接](#)

a、miR-31在人类衰老毛囊中表达上调；b、谱系追踪显示miR-31上调促进小鼠毛囊干细胞向表皮转分化；c、miR-31在小鼠毛囊干细胞中的条件性敲除（cKO）延缓皮肤自然衰老；d、皮肤表面涂抹MEK抑制剂曲美替尼（+T）显著抑制皮肤辐照早衰

研究团队单位：上海营养与健康研究所

更多科学进展 请访问 <https://www.iikx.com/news/progress/>

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，[爱科学iikx.com](http://www.iikx.com)转发