

《解 説》

皮膚におけるコラーゲン代謝に関わる分子

大石 祐一

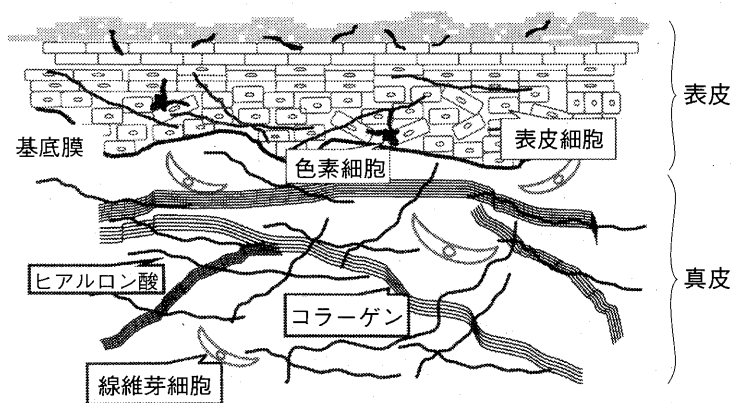
中部大学応用生物学部

1. はじめに

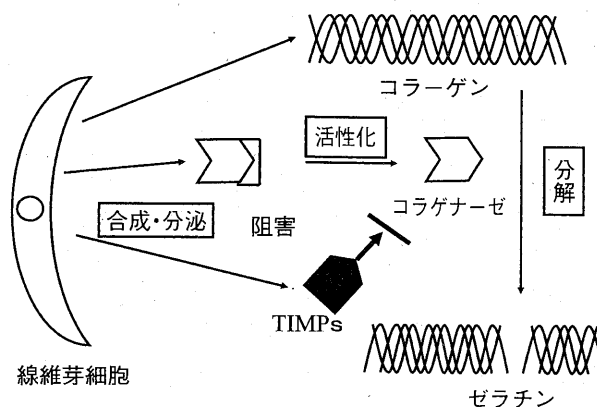
皮膚は、動物体の境界に存在し、体内水分の蒸散抑制および体外物質の体内への侵入を防御する非常に大きく、重要な器官である。その構造は、基底膜 (basement membrane) をはさんで、真皮 (dermis) と表皮 (epidermis) に分けられる (第1図)。基底膜は、IV型コラーゲン (type IV collagen), ラミニン (laminin), ヘパラン硫酸プロテオグリカン (heparan sulfate proteoglycan) などから構成されている。表皮はさらに外層から角質層 (stratum corneum epidermidis), 淡明層 (stratum lucidum), 顆粒層 (stratum granulum epidermidis), 有棘層 (stratum spinosum epidermidis), 基底層 (stratum basale epidermidis) に分けられる。表皮は、表皮細胞 (keratinocyte) の集合体であるが、細胞間には、ヒアルロン酸 (hyaluronic acid, hyaluronan) や、細胞間脂質であるセラミド (ceramide) などが存在し、水分の蒸散を防いでいる。一方、真皮には線維芽細胞が

存在し、コラーゲン (collagen), ヒアルロン酸, エラスチン (elastin) などを合成し、細胞外マトリックス (extracellular matrix, ECM) を構成する。これらのECMは、皮膚の弾力性, 「はり」, 「くすみ」, 「しわ」, 「たるみ」などに関わっているとされている。たとえば、真皮で最も多いコラーゲンが部分的に異常に分解されるとそこが窪み, 「しわ」になる。コラーゲンは、体内で最も多いタンパク質であり、真皮の乾燥重量の70%以上になるとされている (Uittoら, 1999)。

真皮中のコラーゲン, すなわち, I型およびIII型コラーゲンの皮膚中での代謝の研究において、合成系および分解に関わる酵素であるコラゲナーゼ (collagenase) の研究 (第2図) は、それぞれ個々によくなされているが、コラゲナーゼの阻害物質である組織由来金属プロテイナーゼ阻害物質 (tissue inhibitor of metalloproteinases, TIMPs) を含めた総合的な研究はなされていないのが現状である。



第1図 皮膚の構造



第2図 コラーゲン代謝に関わる分子

キーワード: コラーゲン, コラゲナーゼ, TIMP

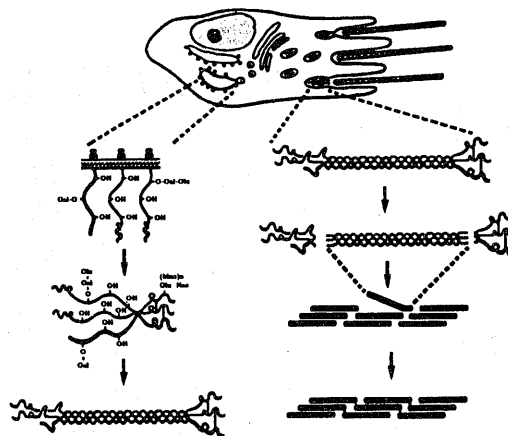
受 理 日: 2002年1月15日

本稿では、コラーゲン代謝について、栄養条件による変化を中心に総合的に解説したい。

2. コラーゲン

コラーゲンはECMの1つであり、三重らせん構造のドメインを1つ以上もち、分子集合体を形成するタンパク質である。現在、約20種類のコラーゲンが確認されている(第1表)。真皮に存在するコラーゲンとしては、I、III型コラーゲンなどがあり、I型コラーゲンは真皮中のコラーゲンの80%以上を占める。また、III型コラーゲンは約10%を占め、これらは、II型、V型、XI型とともに幅1.5nm、長さ300nmのヒモ状の形態をした線維性コラーゲンと呼ばれている(安達ら, 2000, Uittoら, 1999)。コラーゲン分子は、グリシン、プロリンが非常に多い分子である。

コラーゲンの合成は、第3図(安達ら, 2000)に示すように、細胞内の粗面小胞体で α 鎖(三重らせんのうちの1分子)が合成され、3本が集まってプロコラーゲンとなる。この段階でプロリンおよびリシンのうち一部がヒドロキシル化され、ヒドロキシプロリン、およびヒドロキシリシンとなり、アミノ酸のヒドロキシル基がペプチド鎖間で



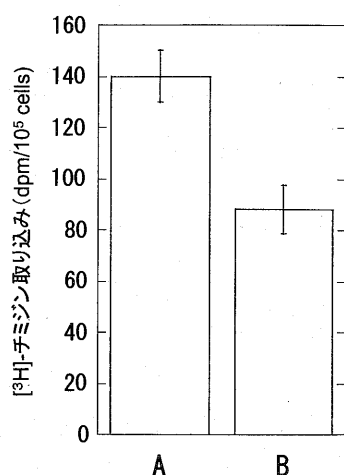
第3図 コラーゲン合成と会合体形成の模式図

水素結合を作り、三重らせんの安定化に役立っている。特に、ヒドロキシプロリンは動物細胞のほかのタンパク質にはめったにないので、コラーゲンの定量に使用される。アスコルビン酸(ビタミンC)は、このヒドロキシル化に関わっているといわれている。 α 鎖は、リジルオキシダーゼなどの酵素により糖鎖が付加され、3本の α 鎖(I型コラーゲンの場合では2本の $\alpha 1$ 鎖と1本の $\alpha 2$ 鎖)が三つ編みを取り、1分子のプロコラーゲン(コラーゲンヘリックス)となる。プロコラーゲンはゴルジ装置を経由して細胞外に分泌された後、プロテアーゼによりN末およびC末がプロセッシングされ、コラーゲン分子となる。このコラーゲン分子をトロポコラーゲン(tropocollagen)という。コラーゲン分子は細胞外で集合し、さらに分子内架橋あるいは分子間架橋をつくりさらに安定化し、張力に対する強度をます。これが線維性コラーゲン(fibrillar collagen)と呼ばれるものである。

コラーゲンは加齢に伴って減少する。これが皮膚の弾力性低下をまねき、「しわ」や「たるみ」の原因の1つとなる。後述する栄養条件の悪化でも同様なことが起きていると考えられる。加齢に伴い、老化架橋と呼ばれる架橋がなされ、これがコラーゲンの不溶性を増す。この老化架橋の原因にはメイラード反応や活性酸素があるといわれている。老化架橋は、真皮に存在する線維芽細胞のDNA合成の抑制など(第4図, Ohshimaら, 1993)、コラーゲンを足場としている細胞の活動に影響を与える。このことから藤本らは老化に伴うコラー

第1表 コラーゲン遺伝子とタイプ

型	α 鎖	分類	組織または生産細胞
I	$\alpha 1, \alpha 2$	線維性	皮膚, 骨, 腱
II	$\alpha 1$	線維性	軟骨
III	$\alpha 1$	線維性	胎児皮膚, 血管, 胃腸管
IV	$\alpha 1, \alpha 2$	基底膜	基底膜
	$\alpha 3, \alpha 4$	基底膜	基底膜
	$\alpha 5, \alpha 6$	基底膜	基底膜
V	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$	線維性	偏在
VI	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$	細線維	偏在
VII	$\alpha 1$	アンカリンフィブリル	アンカリンフィブリル
VIII	$\alpha 1, \alpha 2$	短鎖	内皮細胞
IX	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$	ファシット	軟骨
X	$\alpha 1$	短鎖	肥厚性軟骨
XI	$\alpha 1, \alpha 2, \alpha 3$	線維性	軟骨
XII	$\alpha 1$	ファシット	腱, 靱帯, 軟骨膜, 骨膜, 角膜
XIII	$\alpha 1$		偏在
XIV	$\alpha 1$	ファシット	皮膚, 腱, 角膜
XV	$\alpha 1$	マルチプレキシン	基底膜
XVI	$\alpha 1$	ファシット	皮膚, 内臓, 軟骨
XVII	$\alpha 1$	BP-180	ヘミデスモソーム
XVIII	$\alpha 1$	マルチプレキシン	基底膜
XIX	$\alpha 1$	ファシット	基底膜



第4図 コラーゲン上での線維芽細胞によるDNA合成

A: 無処理コラーゲン

B: 活性酸素で架橋形成を起こしたコラーゲン

(Ohshimaら, 1993)

ゲン代謝悪循環を提唱している(藤本ら, 2000). すなわち, コラーゲンの老化架橋が起こると細胞の活性が減少し, それに伴いコラーゲンの代謝回転速度が低下する. そうすると, コラーゲンはメイラード反応や, 活性酸素による攻撃を受ける機

会が増加する. その結果, 細胞の基質としてのコラーゲンの機能が低下するというものである. これは肌の老化に関わるので, メイラード反応や活性酸素によるコラーゲンの変質の阻止の研究が化粧品メーカーなどを中心に盛んである.

3. コラゲナーゼとそのファミリー

I型およびIII型コラーゲンを分解するコラゲナーゼには, 微生物由来のものと哺乳類由来のものがあ, 分解機構は全く異なる. 微生物由来コラゲナーゼはコラーゲンを細かく分解するのに対し, 哺乳類由来のコラゲナーゼは, コラーゲン分子を3:1, すなわち, 分子量約300,000の分子を225,000と75,000の分子に, 1箇所のみにて切断する. 哺乳類の体内でのコラーゲン分解の第一段階目は後者の酵素コラゲナーゼによって行われ, コラーゲンを変性させる. この変性したものをゼラチンと呼び, ゼラチンは他の酵素によって, 細かく分解される.

このコラゲナーゼは, マトリックスメタロプロテイナーゼ (Matrix Metalloproteinases, MMP) に属する (第2表). 現在, このMMPは, 23種類

第2表 MMP遺伝子ファミリー

グループ	名 称	MMP番号	分子量		主 な 基 質	産 生 細 胞 ・ 組 織
			不活性型	活性型		
コラゲナーゼ群	組織コラゲナーゼ	MMP-1	52,000	41,000	I, II, III, VII, X型コラーゲン	線維芽細胞, 滑膜細胞, 軟骨細胞
			56,000	45,000	プロテオグリカン, テネイシン	マクロファージ, がん細胞
	好中球コラゲナーゼ	MMP-8	75,000	65,000	I, II, III型コラーゲン	好中球
ゼラチナーゼ/ IV型コラゲナーゼ群	コラゲナーゼ3	MMP-13	65,000	55,000	I, II, III型コラーゲン, プロテオグリカン	乳がん細胞, 軟骨細胞, 線維芽細胞
	ゼラチナーゼA	MMP-2	72,000	67,000	IV, V, VI, XI型コラーゲン, エラスチン	線維芽細胞, 軟骨細胞, マクロファージ, がん細胞
	ゼラチナーゼB	MMP-9	92,000	84,000	III, IV, V型コラーゲン, エラスチン, エンタクチン	好中球, マクロファージ 破骨細胞, Tリンパ球
ストロムライシン群	ストロムライシン-1	MMP-3	57,000	45,000	プロテオグリカン, III, IV型コラーゲン	滑膜細胞, 軟骨細胞, 線維芽細胞
	ストロムライシン-2	MMP-10	59,000	28,000	ラミニン, フィブロネクチン	
細胞膜貫通型MMP群			56,000	47,000	III, IV, V型コラーゲン, ラミニン, プロテオグリカン	がん細胞, Tリンパ球
	MT1-MMP	MMP-14	66,000	60,000	I, II, III型コラーゲン, プロテオグリカン	がん細胞, 線維芽細胞, 軟骨細胞
	MT2-MMP	MMP-15	68,000	62,000	フィブロネクチン, ラミニン	がん細胞
	MT3-MMP	MMP-16	64,000	55,000	III型コラーゲン	グリオーマ細胞
	MT4-MMP	MMP-17	不 明	不 明	不明	不明
	MT5-MMP	MMP-24	不 明	不 明	プロテオグリカン	グリオーマ細胞
その他の群	MT6-MMP	MMP-25	不 明	不 明	ゼラチン	白血病
	マトリライシン	MMP-7	28,000	19,000	プロテオグリカン, IV型コラーゲン	がん細胞, マクロファージ
	ストロムライシン-3	MMP-11	58,000	28,000	ラミニン, プロテオグリカン	がん間質細胞
	メタロエラスターゼ	MMP-12	54,000	45,000	エラスチン	マクロファージ
				22,000		
	ヒト新規MMP	MMP-19	57,000	不 明	フィブロネクチン, ラミニン	滑膜細胞, 卵巣
	エナメルリン	MMP-20	不 明	不 明	エナメル, ゼラチン	エナメル芽細胞
	ヒト新規MMP	MMP-21	不 明	不 明	不明	不明
	ヒト新規MMP	MMP-23	不 明	不 明	不明	卵巣, 子宮内膜, 精巣, 前立腺
	マトリライシン-2	MMP-26	不 明	不 明	IV型コラーゲン, フィブロネクチン	胎盤, 子宮
	ヒト新規MMP	MMP-27	不 明	不 明	不明	不明
	エピライシン	MMP-28	不 明	58,000	カゼイン	表皮の精巣, 肺, がん細胞
				55,000		

Okadaら, 2001を改変した.

知られており，コラゲナーゼ，ゼラチナーゼ (gelatinase)，ストロムライシン (stromelysin)，細胞膜貫通型MMP (membrane type-MMP, MT-MMP) およびその他のグループに分けられる。コラゲナーゼは3種類知られており，MMP-1 (間質系コラゲナーゼ)，MMP-8 (好中球コラゲナーゼ) およびMMP-13 (間質系コラゲナーゼ) の3種類が存在するが，ゲ歯類においては，MMP-1の存在は確認されていない。また，MMP-8は炎症時等に好中球から分泌され，コラーゲンの分解を行う。歯周炎などにおける炎症や歯槽骨の吸収はこのMMP-8が関わっていると言われている (Sorsaら，1988, Sorsaら，1990)。

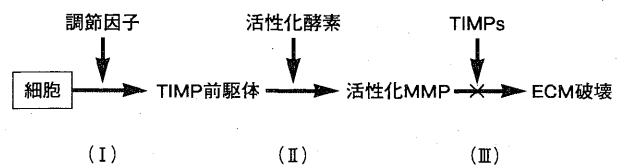
ゼラチナーゼのグループには，2種類MMP-2 およびMMP-9がある。基質は，基底膜に存在するⅣ型コラーゲンおよびⅤ型コラーゲン，ゼラチン，プロテオグリカンなどである。Ⅳ型コラーゲンは，血管にも豊富に存在し，ガン細胞の転移において非常に重要な酵素 (特にMMP-2) といわれており，British Biotech Pharmaceuticals社などが本酵素の阻害薬 (ヒドロキサム酸) を抗がん転移剤として開発中である (Ecclesら，1996, Wojtowiczら，1997, Wojtowiczら，1999)。

ストロムライシンのグループは，2種類MMP-3 およびMMP-10があげられる。基質は，プロテオグリカンなどである。また，不活性型MMP (proMMP) も重要な基質となる。

細胞膜貫通型は，現在6種類見つかっているが，これらの最も重要な役割の1つは，ガン転移に関わる酵素proMMP-2の活性化である。ここにはあとでふれるTIMP-2も必要といわれている (Kinoshitaら，1998)。

最近，MMPの新しい基質が見つかっている。その例としてインスリン様成長因子結合タンパク質-3 (Insulin-like growth factor binding protein-3, IGFBP-3) および-5があげられる (Thraillkillら，1994, Fowlkesら，1995)。これらはインスリン様成長因子 (Insulin-like growth factor, IGF) と結合し，その活性を阻害する。MMPによるIGFBPの分解がコラーゲン代謝などのECMの代謝にどのような影響を及ぼすかについては今後の研究が必要であろう。

上記のMT-MMP以外の3つのグループのMMP およびその他に属するMMPは，不活性型 (pro型) として細胞外に分泌される。活性化には，MMP-



第5図 MMPの活性調節機構

2以外はプラスミンなどのセリン系プロテアーゼや活性型ストロムライシンが必要である。ストロムライシンが重要である1つの要因はここにある。歯周病対策としてプラスミン阻害剤を含有している歯磨剤はプラスミンを阻害することでMMPの活性化を抑制し，血管損傷阻害の作用を提唱していると考えられる。

MMPの活性は3段階で制御されている (第5図)。第1段階目はサイトカインなどの調節因子によるMMP合成である。第2段階目は，MMPのプロ型からの活性化である。最後の段階は活性化されたMMPの内在性の阻害物質TIMPsによる阻害である。よって，コラーゲン代謝における分解系を考察する上では，コラゲナーゼのmRNA量あるいは合成量だけでなく，活性化されたコラゲナーゼ量やTIMPs量が必要である (宮崎ら，1996)。

4. TIMPs

先にもふれたように，コラーゲン代謝分解系に関わるMMPの活性制御においてTIMPは非常に重要な分子である。このTIMPは，様々な細胞が産生する。皮膚においては，線維芽細胞および表皮細胞が産生する。現在4種類知られており (第3表)，12個のシステイン残基がよく保存され6個のループを形成するといわれている。MMPとは1:1で結合し，ほぼ不可逆的に阻害する (Umenishiら，1991)。また，TIMP-1はプロMMP-9との複合体を形成し，活性化を制御している。

TIMPは，他にも細胞増殖因子などの活性が

第3表 TIMP遺伝子の種類

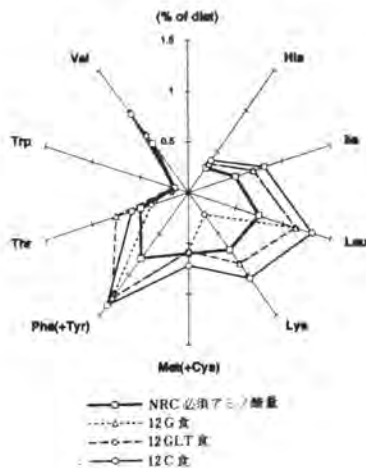
名 称	分子量	糖 鎖	増殖 活性	そ の 他
TMP-1	28,500	あり	あり	proMMP-9と結合
TMP-2	21,000	なし	あり	proMMP-2と結合，活性化
TMP-3	21,000	なし	不明	
TMP-4	22,000	不明	不明	

あるといわれている (Hayakawaら, 1992, Hayakawaら, 1994)。

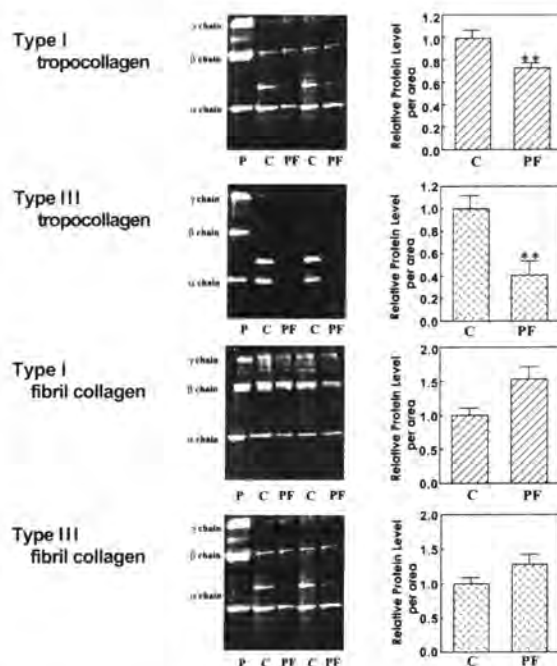
5. 皮膚におけるコラーゲン代謝

(Oishiら, 2002)

今まで触れてきたようにコラーゲン代謝には



第6図 12%カゼイン食 (12C) および12%グルテン食 (12G) の必須アミノ酸12GLT:12%グルテン食にリシン、トレオニンを添加した食餌 (実験応用生物化学, 1995から)



第7図 栄養条件の異なった食餌のラット皮膚コラーゲンへの影響

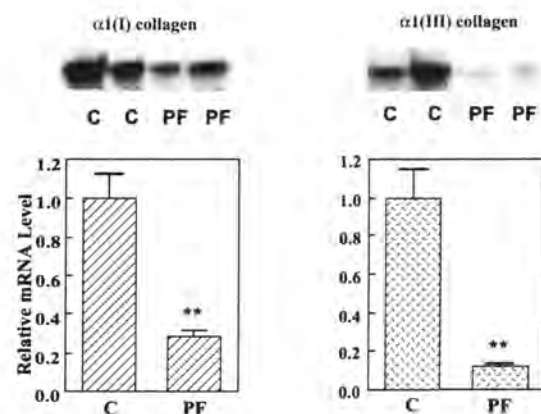
P;ポジティブコントロール, C;12C食餌ラット, PF;PF食餌ラット, n=5, **;P<0.01
12C食餌ラットの皮膚の各コラーゲン量をウエスタンブロットにて測定し, その値を1としたときのPF食餌ラット皮膚のコラーゲン量を表した。

様々な分子が関わっている。このコラーゲン代謝は、副腎皮質ホルモン、インスリンや栄養条件の悪化などによって大きく影響を受ける。ここでは、栄養条件、特にタンパク質の質が皮膚コラーゲン代謝に与える影響について解説したい。

1週間無タンパク質食 (PF)、およびアミノ酸組成がほぼ理想的な12%カゼイン食 (12C) 摂食 (第6図) のラットから皮膚を採取し、コラーゲン代謝に関わる分子のmRNA量、タンパク質量を検討した。

I型およびIII型トロポコラーゲン量は、12C摂食に比して、PFで顕著に減少した。しかし、両型ともに線維性コラーゲン量は変化なかった (第7図)。トロポコラーゲンは合成された直後のコラーゲンであることを考えると、本結果は、コラーゲン合成が栄養条件の悪化により減少した可能性が考えられた。

そこで、次に各型コラーゲンのmRNA量を lysate RNase Protection Assay法により測定した。本方法は、皮膚を可溶化した後、直接プローブとハイブリダイゼーションさせることが可能であるため、 β -アクチンなどの内因性標準をとらずに皮膚単位面積当たりあるいは皮膚単位重量あたりでmRNA量を測定できるという特徴を有している。トロポコラーゲン量と同様に、単位面積当たりI、III型コラーゲン ($\alpha 1$ (I) および $\alpha 1$ (III) コラ

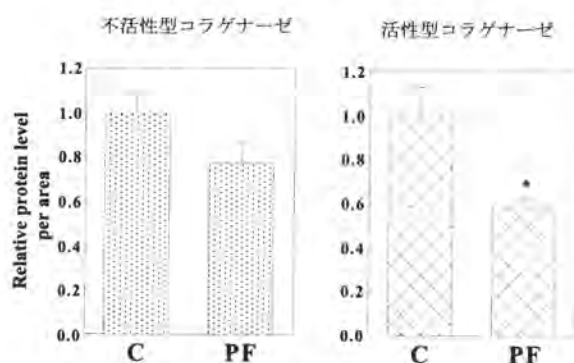


第8図 栄養条件の異なった食餌のラット皮膚コラーゲンへmRNAへの影響

C;12C食餌ラット, PF;PF食餌ラット, n=5,

** ;P<0.01

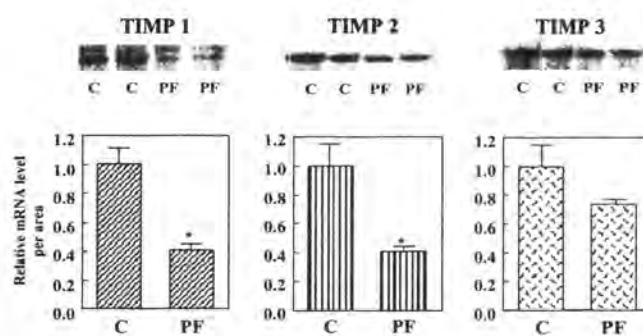
12C食餌ラットの皮膚の各コラーゲンmRNA量を lysate RNase protection assay法にて測定し, その値を1としたときのPF食餌ラット皮膚のコラーゲン量を表した。



第9図 栄養条件の異なった食餌のラット皮膚コラゲナーゼ量への影響

C:12C食餌ラット, PF:PF食餌ラット, n=5, *:P<0.05

12C食餌ラットの皮膚の各コラゲナーゼ量をウエスタンブロットにて測定し, その値を1としたときのPF食餌ラット皮膚のコラゲナーゼ量を表した。



第10図 栄養条件の異なった食餌のラット皮膚TIMP mRNA量への影響

C:12C食餌ラット, PF:PF食餌ラット, n=5, *:P<0.05

12C食餌ラットの皮膚の各TIMP mRNA量をlysate RNase protection assay法にて測定し, その値を1としたときのPF食餌ラット皮膚のTIMP mRNA量を表した。

ーゲン)とともに12C摂食に比して, PFでは顕著に減少した(第8図)。特に, Ⅲ型コラーゲンmRNA量は84%減少した。Ⅲ型コラーゲンは, 創傷治癒において, I型コラーゲンよりも先に合成される分子であることから(Clarkら, 1999), 本結果は栄養条件の悪化による創傷治癒遅延の原因にⅢ型コラーゲン合成量の減少が関わることを示唆している。

栄養条件の悪化は, 分解系にも影響を与えた。コラゲナーゼは, 12C摂食に比して, PF摂食により活性型コラゲナーゼ量が減少した(第9図)。また, その阻害物質であるTIMP-1および-2のmRNA量も減少した(第10図)。しかし, その減少率は, 合成系に比べて低かった。これらの結果は, 栄養条件の悪化がコラーゲン代謝に大きな影響を与え, とくに合成系に影響を与え, 創傷治癒の遅延の原因の1つになると考えられた。

栄養条件が何故コラーゲン代謝へ大きな影響を与えるかについては, NoguchiらのIGF-Iおよびその結合因子IGFBP-1の研究と, Peterkofskyらの絶食したモルモットでの皮膚中コラーゲン合成に関する研究が参考になると思われる。Noguchiらは, 無タンパク質食摂食により, IGFBP-1量が増加し, IGF-Iと結合し, IGF-Iの活性を阻害し, IGF-I活性の減少を報告している(Miuraら, 1992, Takenakaら, 2000)。またPeterkofskyらは, 絶食によりIGF-I活性が低下し, 皮膚においてコラーゲン合成の低下を報告している(Gosiewskaら, 1994)。上記結果から, 栄養条件(タンパク質の

質)の悪化は, IGFBP-1を増加させることによりIGF-1の活性を減少させ, コラーゲン合成を抑制させたと考えられた。

6. おわりに

ここまで, 皮膚におけるコラーゲン代謝について, 栄養条件の悪化を中心に述べてきた。現在, 日本は高齢社会となり, 医療的な課題として, 褥創, 骨粗しょう症, 糖尿病などの疾病の予防対策がある。また, 医療費削減の面からも健康維持, 疾病予防ということが言われている。一方, 若い世代では, やせたいという思いのためにバランスの欠く食事制限が行われている。また, 生活の質の向上に伴い, 加齢に伴う「しわ」「たるみ」「くすみ」に対してそれらを少しでも遅らせたい, 少なくしたいという欲求が老若男女を問わず広まっている。それらは, 1兆5000億円と言われる化粧品市場の繁栄からも伺える。さらに世界では, 内戦等により食事が不十分となり, 栄養失調の人々が多く存在する。

これらについて考える上で, 老化における研究, 栄養学的な面, さらに予備軍も含め1000万人以上の罹患者がいると言われる糖尿病の研究において, とりわけ体内で大きな割合を占め, 細胞の機能に大きな役割を果たしているECM, 特にコラーゲン, ヒアルロン酸に関する研究がさらに必要であろう。

7. 謝辞

本稿作成するにあたり、研究を支援していただきました中部大学応用生物学部教授野口忠先生、東京大学大学院農学生命科学研究科助教授加藤久典先生に厚く御礼申し上げます。

8. 参考文献

- 安達栄治郎, 澤田 元 2000. 細胞外マトリックスの主要線維成分, 「細胞外マトリックス —基礎と臨床—」小出 輝, 林 利彦編 愛智出版, 2-40.
- 岡田保典, 橋本学爾 2001. マトリックスメタロプロテアーゼによる細胞外マトリックス代謝と関節破壊, 生化学, 73: 1309-1321.
- 藤本大三郎 2000. 細胞外マトリックスと老化, 「細胞外マトリックス —基礎と臨床—」小出 輝, 林 利彦編 愛智出版, 287-296.
- 宮崎 香, 東 昌市, マトリックスメタロプロテアーゼの構造と機能—特にがんの浸潤・転移における役割—, 生化学 68: 1791-1807. (1996)
- Clark, R. A. F. 1999. Mechanism of Cutaneous Wound Repair. In "Dermatology in general medicine, 5th edn.", eds Fitzpatrick, T. B., Freedberg, I. M., Eisen, A. Z., Wolff, K., Austen, K. F., Goldsmith, L. A., and Katz, S. I. The McGraw Hill, New York, 326-341.
- Eccles, S. A., Box, G. M., Court, W. J., Bone, E. A., Thomas, W., and Brown, P. D. 1996. Control of lymphatic and hematogenous metastasis of a rat mammary carcinoma by the matrix metalloproteinase inhibitor batimastat (BB-94). *Cancer Res.* 56: 2815-2822.
- Fowlkes, J. L., Suzuki, K., Nagase, H., Thrall, K. M. 1994. Proteolysis of insulin-like growth factor binding protein-3 during rat pregnancy: a role for matrix metalloproteinases. *Endocrinology* 135: 2810-3.
- Gosiewska, A., Wilson, S., Kwon, D., and Peterkofsky, B. 1994. Evidence for an in vivo role of insulin-like growth factor-binding protein-1 and -2 as inhibitors of collagen gene expression in vitamin C-deficient and fasted guinea pigs. *Endocrinology*, 134, 1329-1339.
- Hayakawa, T., Yamashita, K., Tanzawa, K., Uchijima, E., and Iwata, K. 1992. Growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-1 (TIMP-1) for a wide range of cells. A possible new growth factor in serum.. *FEBS Lett.* 298, 29-32.
- Hayakawa, T., Yamashita, K., Ohuchi, E., and Shinagawa, A. 1994. Cell growth-promoting activity of tissue inhibitor of metalloproteinases-2 (TIMP-2). *J Cell Sci.* 107: 2373-9.
- Kinoshita, T., Sato, H., Okada, A., Ohuchi, E., Imai, K., Okada, Y., and Seiki, M. 1998. TIMP-2 promotes activation of progelatinase A by membrane-type 1 matrix metalloproteinase immobilized on agarose beads. *J. Biol. Chem.* 273: 16098-16103.
- Miura, Y., Kato, H., and Noguchi, T. 1992. Effect of dietary proteins on insulin-like growth factor-1 (IGF-1) messenger ribonucleic acid content in rat liver. *Br. J. Nutr.*, 67: 257-265.
- Oishi, Y., Fu, Z. W., Ohnuki, Y., Kato, H., and Noguchi, T. 2002. Effects of Protein Deprivation on $\alpha 1$ (I) and $\alpha 1$ (III) collagen and Its Degradation system in Rat Skin. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 66: 117-126.
- Takenaka, A., Komori, K., Morishita, T., Takahashi, S.-I., Hidaka, T., and Noguchi, T. 2000. Amino acid regulation of gene transcription of rat insulin-like growth factor-binding protein-1. *J. Endocrinol.* 164: R11-R16.
- Sorsa, T., Uitto, V.-J., Suomalainen, K., Vauhkonen M., and Lindy, S. 1988. Comparison of interstitial collagenases from human gingiva, sulcular fluid and polymorphonuclear leukocytes. *J Periodontal Res.* 23: 386-93.
- Sorsa, T., Suomalainen, K., Uitto, V. J. 1990. The role of gingival crevicular fluid and salivary interstitial collagenases in human periodontal diseases. *Arch Oral Biol.* 35 Suppl 193S-196S.
- Thrall, K. M., Quarles, L. D., Nagase, H., Suzuki, K., Serra, D. M., Fowlkes, J. L. 1995. Characterization of insulin-like growth factor-binding protein 5-degrading proteases produced throughout murine osteoblast differentiation. *Endocrinology* 136: 3527-33.
- Uitto, J., Pulkkinen, L., and Chu, M. L. 1999. Collagen in Biology of extracellular matrix, blood

- vesseles, and nerves. In "Dermatology in general medicine, 5th edn.", eds Fitzpatrick, T.B., Freedberg, I.M., Eisen, A.Z., Wolff, K., Austen, K.F., Goldsmith, L.A., and Katz, S.I. The McGraw Hill, New York, 245-259.
- Umenishi, F., Umeda, M., and Miyazaki, K. J. 1991. Biochem. Efficient purification of TIMP-2 from culture medium conditioned by human hepatoma cell line, and its inhibitory effects on metalloproteinases and in vitro tumor invasion. J. Biochem. 110 : 189-195.
- Wojtowicz, P.S.1999. Clinical potential of matrix metalloprotease inhibitors. Drugs R D. 1 : 117-29.
- Wojtowicz, P.M, Dickson, RB, and Hawkins, MJ.1997. Matrix metalloproteinase inhibitors. Invest New Drugs. 15 : 61-75.
- Title;** Collagen, Collagenase, and Tissue Inhibitor of Metalloproteinases in Rat Dermis.
- Author;** Yuichi Oishi
- Key words;** Collagen, Collagenase, TIMP