

## 加齢に伴う真皮エラスチン線維の変性メカニズムを解明

### ～アスタキサンチンによる、新たなハリ・弾力改善アプローチを発見～

株式会社コーセー(本社:東京都中央区、代表取締役社長:小林 一俊)は、星薬科大学 組織再生学研究室 輪千 浩史(わち ひろし)教授との共同研究により、加齢に伴う真皮エラスチン線維(弾性線維)<sup>※1</sup>の変性は、小胞体シャペロンBiP<sup>※2</sup>産生量の減少による、フィブリリンの形状変化が原因であることを明らかにしました。さらに、アスタキサンチンがこの小胞体シャペロンBiP遺伝子の発現量を高めることを見出しました。この研究で得られた成果を今秋発売の新商品へ応用していきます。

#### 研究の背景

コーセーは、シワやたるみが発生するメカニズムを解明するために、1990年代から、皮膚の構造や弾力を維持する上で重要な役割を担う、真皮エラスチン線維をターゲットにした研究を続けてきました。

真皮エラスチン線維は、細胞から分泌されたフィブリリンと呼ばれるタンパク質からなる細線維上に、トロポエラスチンと呼ばれる球状のタンパク質が沈着・架橋して形成されます(図1)。

真皮エラスチン線維が加齢や紫外線により変性すると、シワやたるみが生じると言われています。しかし、紫外線の慢性暴露による変化、いわゆる光老化と、加齢による生理的変化である自然老化では異なる皮膚症状を示します。光老化に伴う皮膚症状のメカニズムについては、紫外線照射によるモデル実験を用いた報告がこれまで多くなされているのに対して、加齢に伴う自然老化のメカニズムについては、細胞での再現実験が困難なことから報告が少なく、真皮エラスチン線維に関する報告もほとんどありませんでした。

そこでコーセーは、同一人物由来の加齢モデル細胞系列<sup>※3</sup>を用いて、加齢に伴うフィブリリンの形状変化を見出し、そのメカニズムの解明に向けて検討を行いました。

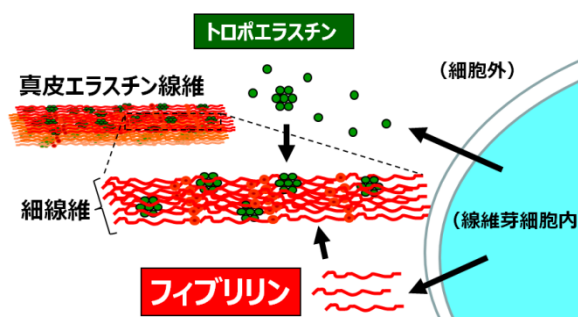


図1 真皮エラスチン線維の形成

#### 発見① 加齢に伴うフィブリリンの変性のメカニズム

今回、同一人物由来の加齢モデル細胞系列のうち、老齢細胞(62歳)と若齢細胞(36歳)を用いてフィブリリンの線維形状を比較したところ、老齢細胞では部分的に凝集し、不均一なフィブリリン細線維構造が確認されました(図2)。

また、細胞が作り出すタンパク質を網羅的に解析した結果、老齢細胞はタンパク質のクオリティをコントロールする小胞体シャペロンBiP産生量が減少していることが明らかとなりました(図3)。そこで、若齢細胞のBiP遺伝子を人為的に減少させたところ、老齢細胞と同様な、凝集したフィブリリンの線維構造を形成することが確認されました(図4)。

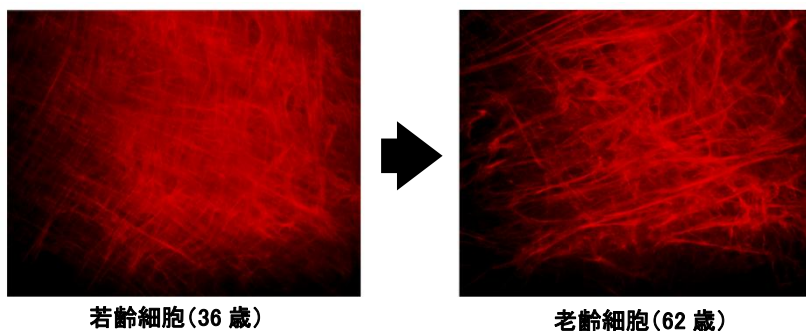


図2 同一人物由来の加齢モデル細胞系列が作り出すフィブリリン細線維

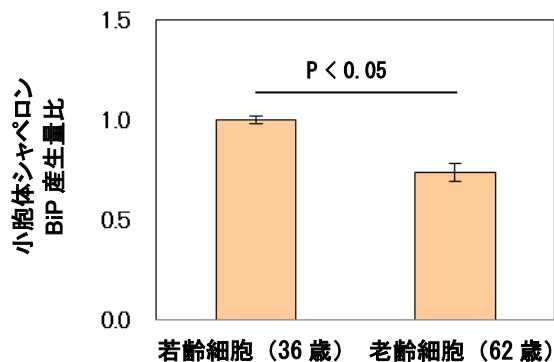


図3 同一人物由来の加齢モデル細胞系列における小胞体シャペロン BiP の産生量

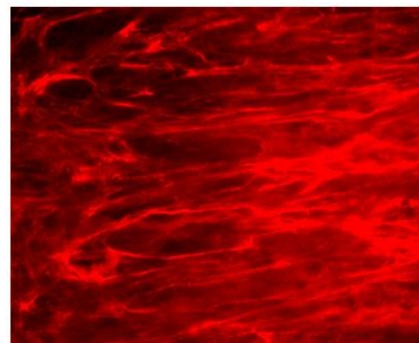


図4 BiP 遺伝子を人為的に減少させた若齢細胞(36歳)が作り出すフィブリリン細線維

これらの結果より、加齢に伴いフィブリリンのクオリティーが低下し、細線維の形成不良が起きることが示唆されます。これは、小胞体シャペロンBiPの産生量を高め、フィブリリンのクオリティーを向上させることが、加齢による真皮エラスチン線維の変性を改善し、皮膚のハリ弾力向上へつながると考えられます。

本知見は、2016年米国で開催された「国際化粧品技術者会連盟(IFSCC)オーランド大会」にて発表しました。IFSCC : The International Federation of Societies of Cosmetic Chemists

### 発見② アスタキサンチンは、小胞体シャペロンBiP遺伝子の発現量を高める

これまでコーセーでは、アスタキサンチンに活性酸素の中でも特に老化に影響のある一重項酸素に対する優れた消去効果と、コラーゲンの変性を抑制する効果を見出しています。

そこで今回は、老齢細胞にアスタキサンチンを添加したときの真皮エラスチン線維形成への効果を検討しました。

この結果、アスタキサンチンに小胞体シャペロンBiP遺伝子の発現量を有意に増加させる効果を見出しました(図4)。すなわち、アスタキサンチンは加齢した細胞において、フィブリリンのクオリティーを向上させ、真皮エラスチン線維の変性を抑制し、改善する可能性があると考えられます。

本知見は、2018年3月に開催された日本薬学会第138年会にて発表しました。

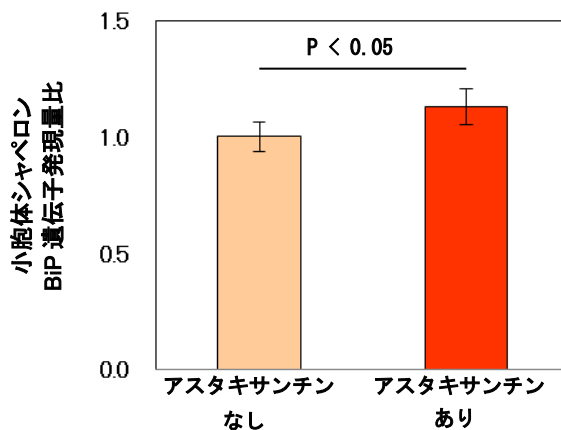


図5 老齢細胞(62歳)におけるアスタキサンチンのBiP 遺伝子発現促進効果

### 今後の展望

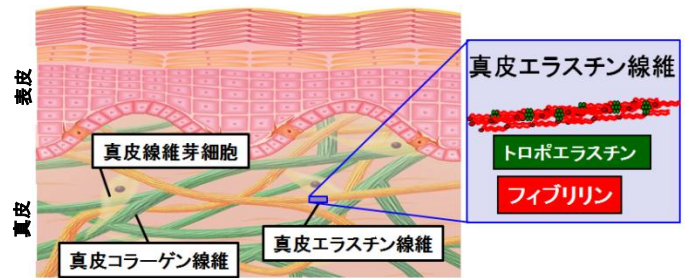
コーセーでは、長期に渡りエイジングに関わる研究として、真皮や活性酸素の研究を行ってきました。その中で、アスタキサンチンに優れた一重項酸素消去効果とコラーゲン変性抑制効果があることを発見し、業界でいち早く化粧品へ応用してきました。今回、さらに研究を重ね、加齢に伴うフィブリリンの変性メカニズムを明らかにするとともに、アスタキサンチンの新たな効果を見出しました。

今後も、シワやたるみのメカニズム解明研究を通じ、お客さまのニーズに応えられるようなアンチエイジング化粧品の開発を行っていきます。

## ワード解説

### ※1 真皮エラスチン線維

エラスチン線維とは主にフィブリリンとトロポエラスチンからなり、動脈、心臓、肺といった弾力に富む臓器に多く存在する線維です。別名「弾性線維」と呼ばれ、真皮においても構造維持に働き、皮膚の弾力において重要な役割を担います。



### ※2 小胞体シャペロンBiP

小胞体シャペロンとは、タンパク質の正しい構造形成を手助けし、そのタンパク質が正常な働きをするために必要な因子の総称です。小胞体シャペロンの中でもBiPは、異常な構造のタンパク質を認識するセンサーとして働き、タンパク質の品質管理(クオリティーコントロール)において重要な役割を担っています。

### ※3 同一人物由来の加齢モデル細胞系列

30年以上の歳月をかけ、同一人物から異なる年齢時に採取した細胞。同一人物ゆえ、個人差の影響がなく“加齢”という因子のみを反映した細胞であるため、“加齢”に伴い進行するさまざまな変化やメカニズムを正確に調べることができる、世界でも希少な細胞系列です。