

作成 2022年1月21日 (第1版)
更新

ポリオキソメタレートによる皮膚抗老化作用 (要約)

藤波 克之^{1,2}、 団 克昭³、 香川(田中) 聡子²、 河村 伊久雄²

1: FSX株式会社

2: 横浜薬科大学

3: 生物活性研究機構 研究開発部門

要旨

炎症や糖による過剰な活性酸素の生成は、体内に様々な老化現象を及ぼすことが知られている。それゆえ、活性酸素の発生を抑える事で、肌のしわや黄斑やくすみ、たるみを予防する事ができるかもしれない。2つのポリ酸(VB2/VB3=VB化合物)の肌に対する抗老化作用を評価する為、今回の研究では、VBがヒト皮膚繊維芽細胞において、糖化最終産物(AGEs)や過酸化水素(H₂O₂)の酸化ストレス暴露による抗老化反応をどれほど回復させるのかを調査した。AGE単独で暴露させた際の細胞におけるAGE受容体のmRNA発現レベルと比較して、VB2、VB3を加えた実験では、AGEの受容体(FEEL-1,FEEL-2,RAGE)の発現レベルは非常に多くの増加を示した。さらにヒートショックプロテイン(Hsp)でも、単独で暴露させた際と比較して、5つのHspではmRNAの発現レベルが著しく増加した。VB化合物は、細胞死及びROS(活性酸素)の生成を抑制した。またVB化合物は、ストレス環境下において、これらの有害な作用を予防する効果もあった。さらに、H₂O₂の暴露により引き起こされる「AQP-1,AQP-3の発現抑制」及び、「ヒアルロン酸やエラスチンの生成減少」を予防する事が分かった。これらの研究の結果から、VB2、VB3は潜在的に抗老化作用を有している事を示した。

論文情報

掲載ジャーナル: スイス バーゼル MDPI社『Applied Sciences』

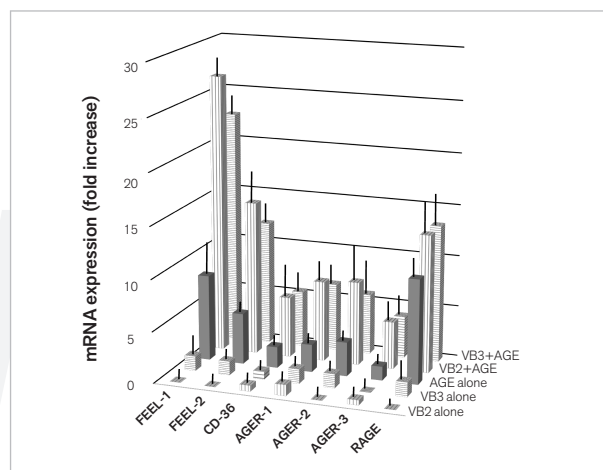
論文タイトル: Anti-aging effects of Polyoxometalates on skin (ポリオキソメタレートによる皮膚抗老化作用)

論文掲載 URL: <https://doi.org/10.3390/app112411948>

抗糖化作用：AGE受容体-mRNAの発現

糖化反応は、生物全体の老化や疾患に関与するAGEsを生成する。

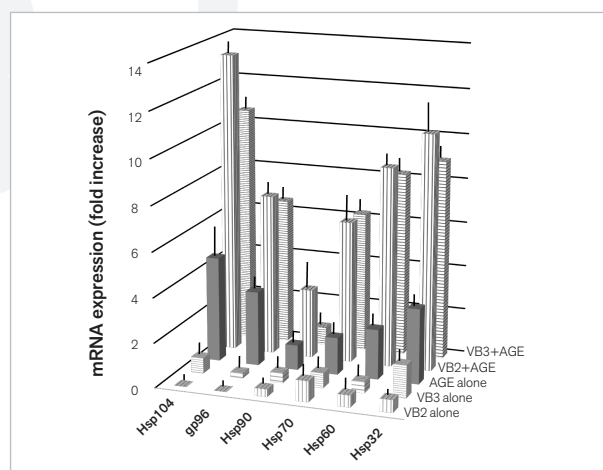
VB化合物(VB2/VB3)を単独で正常な皮膚繊維芽細胞に添加しても、AGE受容体のmRNA発現に大きな変化はなかったが、刺激としてAGEが付加された状態でVBを添加させた際には、AGEsの分解・除去に関わるAGE受容体、特にFEEL-1,-2のmRNAレベルを有意に上昇させた。



抗糖化作用：Hsp-mRNAの発現

細胞が熱や紫外線、活性酸素等からストレスを受けた際には、細胞を保護するHsp(ヒートショックプロテイン)が発現する。

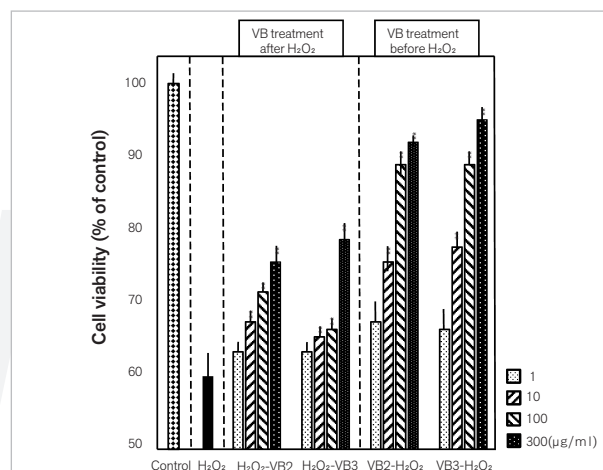
VB化合物(VB2/VB3)を単独で正常な皮膚繊維芽細胞に添加しても、HspのmRNA発現に大きな変化は見られなかったが、刺激としてAGEが付加された状態でVBを添加させた際には、特に細胞内タンパク質の品質を保持するようなHspの誘導が示された。



酸化ストレス測定：細胞生存率

皮膚線維芽細胞に過酸化水素(H_2O_2)による酸化ストレスを付加する前後で、VB化合物(VB2/VB3)を添加し、細胞生存率の変化を検証した。

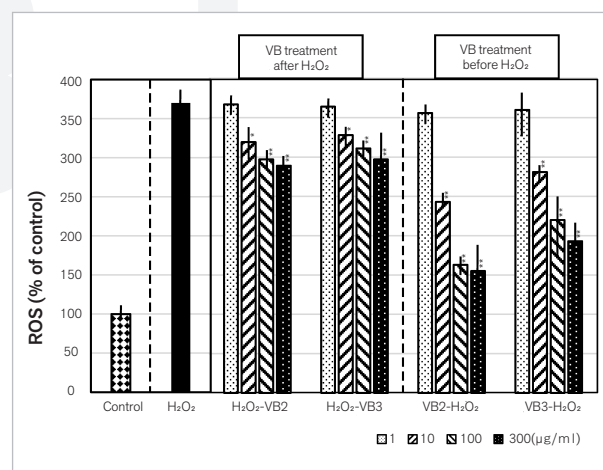
皮膚線維芽細胞に酸化ストレスを与えると、細胞生存率が59%にまで低下する実験系において、VBを添加すると、細胞生存率は濃度依存的に上昇し、最大で76% (VB2)、78% (VB3)となった。またVBを添加するタイミングは、酸化ストレスを与える前(前処理)の方が、後処理より細胞生存率が有意に高く、より強い細胞保護作用が認められた。



細胞内活性酸素(ROS)に対する効果

皮膚線維芽細胞に過酸化水素(H_2O_2)による酸化ストレスを付加する前後で、VB化合物(VB2/VB3)を添加し、細胞内のROS(活性酸素)に対する効果を検証した。

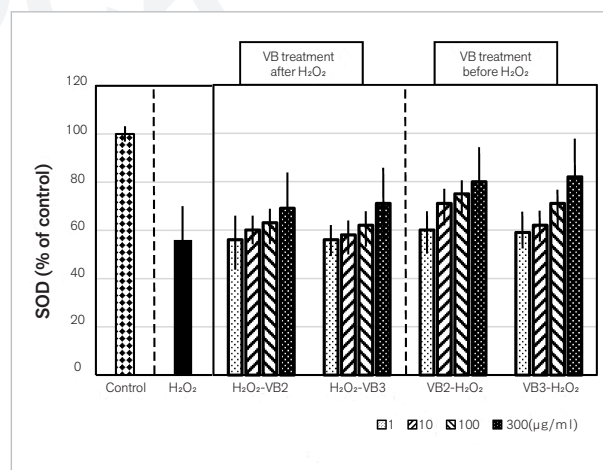
皮膚線維芽細胞に酸化ストレスを与えると、細胞内のROSは370%に上昇する実験系において、VBを添加すると、VB2、VB3ともに濃度依存的にROSの上昇を抑制する効果が認められた。また予めVBを添加(前処理)した方が、その抑制効果は強かった。



活性酸素を分解する酵素(SOD)生成に対する効果

皮膚線維芽細胞に過酸化水素(H_2O_2)による酸化ストレスを付加する前後で、VB化合物(VB2/VB3)を添加し、細胞内のSOD(活性酸素分解酵素)の回復効果を検証した。

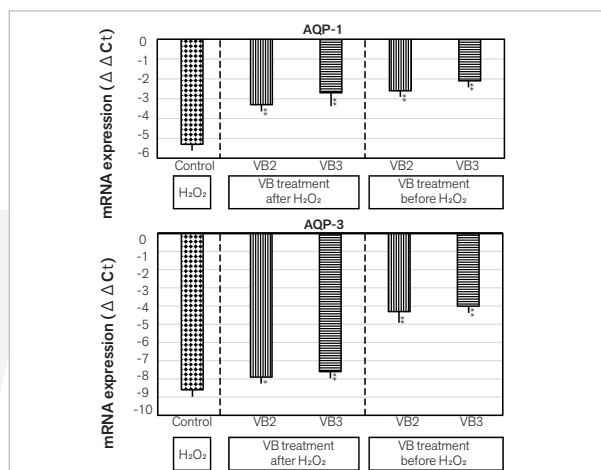
酸化ストレスを与えると、細胞内のSODの産出は56%に抑制される実験系において、VBを添加すると、VB2、VB3ともに濃度依存的にSODの抑制を回復させる傾向が認められた。



皮膚線維芽細胞活性化に関わる アクアポリン(AQP-1、AQP-3)の抑制回復効果

皮膚線維芽細胞に過酸化水素(H_2O_2)による酸化ストレスを付加する前後で、VB化合物(VB2/VB3)を添加し、皮膚の保湿に関わる因子であるアクアポリンの1型と3型のmRNAを測定した。

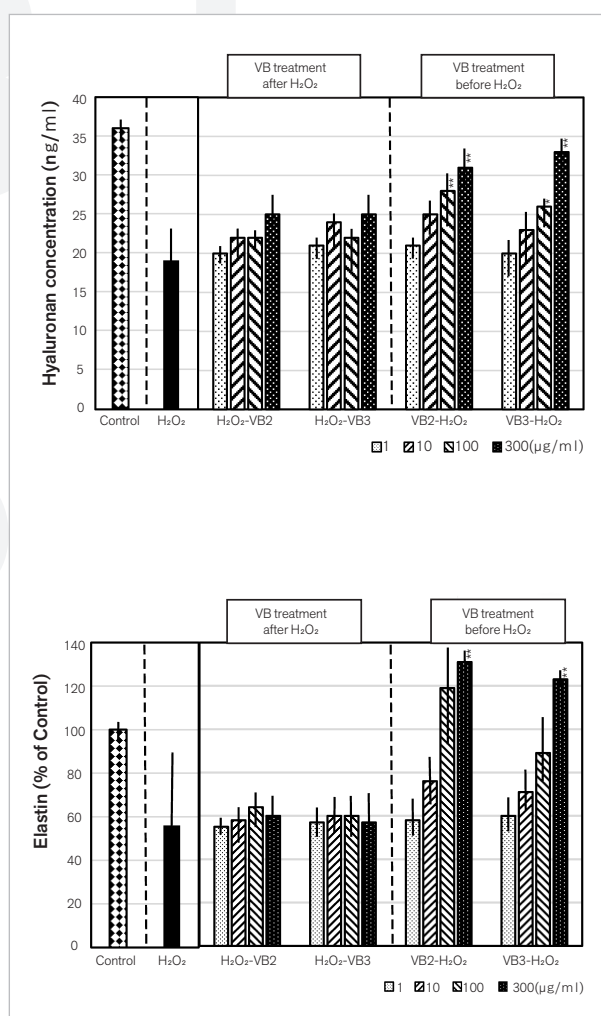
酸化ストレスを与えると細胞表面に発現するアクアポリンのレベルが低下することが明らかになったが、VBを添加すると、VB2、VB3ともに濃度依存的に回復する現象が確認された。予めVBを添加(前処理)した方が、回復能力が強い傾向にあった。



ヒアルロン酸及びエラスチンの抑制回復効果

皮膚線維芽細胞に過酸化水素(H_2O_2)による酸化ストレスを付加する前後で、VB化合物(VB2/VB3)を添加し、皮膚の保湿に効果的であるヒアルロン酸及び、皮膚の再生に有効なエラスチンの回復効果を検証した。

皮膚線維芽細胞から培養上清中に分泌されるヒアルロン酸量は、酸化ストレスにより半分に減少したが、VBを添加すると、VB2、VB3ともに回復傾向が認められた。予めVB添加(前処理)した方が回復能力が強い傾向にあった。また、エラスチン生成量は酸化ストレスにより56%に抑制されたが、予めVBを添加した前処理では、VB2、VB3ともに著しい回復を見せ、濃度によってはコントロール以上に有意に高い生成量を示す結果となった。尚、後処理では有意な変化はみられなかった。

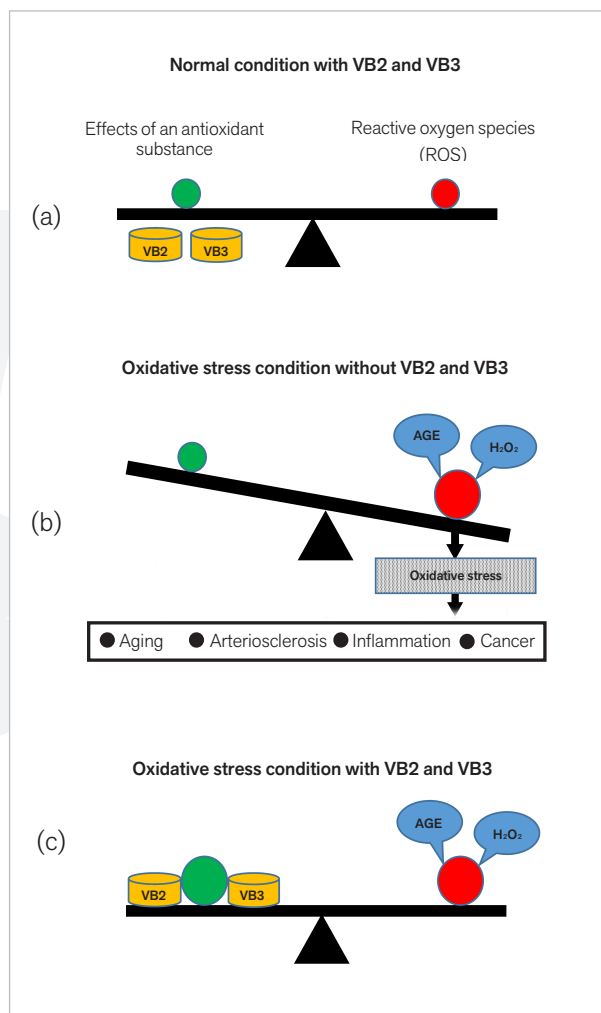


酸化ストレスと抗酸化作用とのバランスの重要性

(a)
ストレスがない通常的环境下において、VB化合物(VB2/VB3)を添加しても、細胞内に変化はなく、抗酸化物質作用と活性酸素とのバランスが保たれている。

(b)
AGEや H_2O_2 が付加され細胞内のROSが蓄積すると、酸化ストレス状態となり、細胞内のバランスが崩れ、様々な疾患の原因となる。

(c)
AGEや H_2O_2 が付加され細胞内のROSが蓄積し、酸化ストレス状態の時にVBを添加すると、VB2、VB3は抗酸化物質の産出を増加させたり、ストレスに対する細胞反応を強くするなど、細胞内のバランスを保つよう抗酸化物質の効果をサポートする。



結論

抗ウイルス活性化化合物であるVB2、VB3が、AGEや H_2O_2 による皮膚線維芽細胞へのストレスに対して多面的に、またどちらもほぼ同様に抗糖化、抗酸化作用を示した。VB2、VB3を単独で細胞に添加しても、様々なパラメーターに変動は見られなかった。このことから、VB2、VB3は共に皮膚の抗老化作用物質としての可能性が強く示唆された。