

作成 2025年10月23日 (第1版)  
更新

# 皮膚細胞の老化ストレス応答における ポリオキソメタレートの増強効果

藤波 克之<sup>1,2</sup>、 團 克昭<sup>3,4</sup>、 富永 ななみ<sup>1</sup>、 香川(田中) 聡子<sup>2</sup>、 河村 伊久雄<sup>2</sup>

1: FSX株式会社

2: 横浜薬科大学 健康薬学科

3: 生物活性研究機構 研究開発部門

4: 横浜薬科大学 薬学部

## 論文情報

掲載ジャーナル：欧州医学会『Medical Research Archives』

論文タイトル：Enhancing effect of polyoxometalates on the aging stress responses of skin cells  
皮膚細胞の老化ストレス応答におけるポリオキソメタレートの増強効果

論文掲載：doi: <https://doi.org/10.18103/mra.v13i8.6726>

論文掲載 URL：https://esmed.org/MRA/mra/article/view/6726

## 要旨

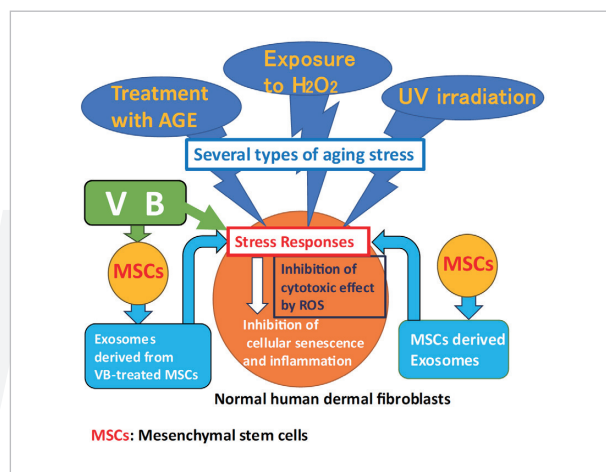
老化細胞の蓄積は、老化の一因として注目されている。皮膚においては、様々な環境因子が皮膚を刺激し、皮膚細胞に老化ストレスを与えている。このストレスが細胞内に活性酸素（ROS）を蓄積させることで、細胞老化を促進する。また、幹細胞から分泌されるエクソソーム（※）は、皮膚再生やストレス抑制に重要な役割を果たすことが明らかになっている。様々な生理活性を持つポリオキソメタレートの中で、VB2、VB3は、皮膚に塗布できる化粧品成分として開発されている。私たちは、これらのVBが皮膚老化ストレスに対する細胞の抵抗力を高めるかどうかを評価し、そのメカニズムを解明した。実験では、皮膚線維芽細胞を糖化（終末糖化産物＝AGE）、酸化（ $\text{H}_2\text{O}_2$ ）、光老化（紫外線を5分または25分照射）に曝露し、曝露の前または後にVBs（VB1、VB2、VB3）を処理した。VBsが細胞のストレス応答を増強するかどうかは、3つのパラメータ（コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸合成酵素）のmRNAレベルの変化によって決定した。また、幹細胞をVBsで処理すると、通常分泌されるものとは異なる特性を持つエクソソームが分泌されるかどうかも調べた。さらに今回や以前の研究で、ヒト皮膚線維芽細胞をVBsで処理すると、細胞内のROS蓄積が抑制されることから、ミトコンドリア酸素消費速度（OCR）と、細胞内抗酸化物質であるグルタチオンの合成原料であるシスチンの取り込みについても調べた。VBsは、検討したすべての老化ストレスに対する細胞抵抗性を高めた。VB1は直接、細胞抵抗性を高めた一方で、VB3は間葉系幹細胞から分泌されたエクソソームを介して抵抗性を高めた。さらにVB2は、直接的にも幹細胞由来エクソソームを介しても、どちらともで抵抗性を高める結果となった。これら複数種類のVBを組み合わせることで、多面的な抗老化効果を発揮する可能性が示唆された。

### （※）幹細胞由来エクソソーム

細胞間の情報伝達や成分の運搬を担う、ナノサイズのカプセル状の物質です。幹細胞から放出されると目的の細胞へ届き、袋状のカプセルが破れることで内部に含まれる遺伝子やたんぱく質などの重要な成分を輸送します。皮膚では角質層から真皮層まで幅広くアプローチし、うるおいやハリを保つはたらきを持っています。ターンオーバーを整え、シミやくすみを防ぐことで、若々しく健やかな肌へ導く成分として注目されています。

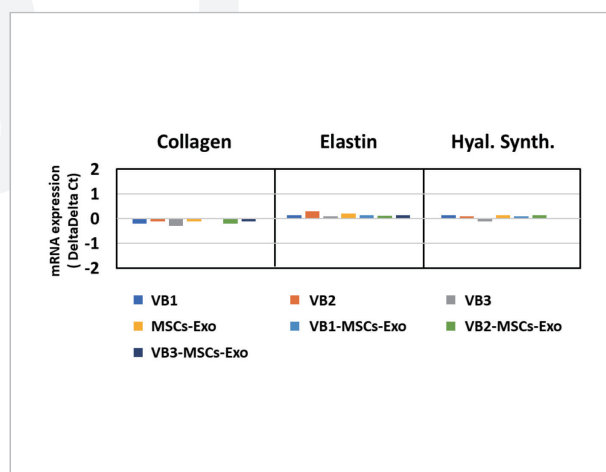
## 老化ストレスに対する細胞応答を調査する実験の概念図 (図1)

本研究では、VBs (VB1、VB2、VB3) が皮膚老化ストレスに対する細胞の抵抗力を高めるかどうかを評価するため、正常な皮膚線維芽細胞に糖化 (AGE)、酸化 ( $H_2O_2$ )、紫外線照射 (UV照射) による老化ストレスを与えたときのVBs、さらにVBsで処理した間葉系幹細胞から分泌されたエクソソーム (VBs-MSCs-Exo) の効果を解析した。VBsが細胞のストレス応答を増強するかどうかは、老化ストレスによって低下する3つのパラメータ (コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸合成酵素) のmRNAレベルの変化によって評価した。



## 正常な皮膚線維芽細胞にVBs及びVBs処理した幹細胞由来エクソソーム添加によるコラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素のmRNA発現 (図2)

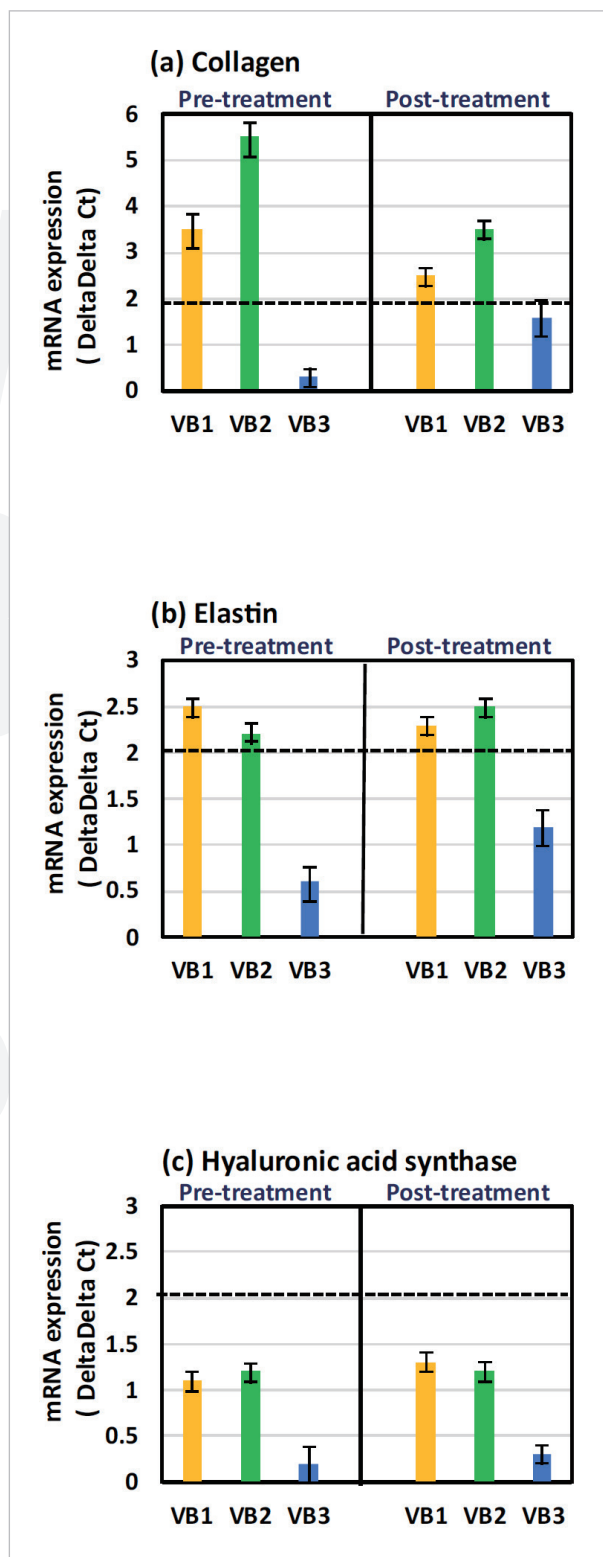
ストレスを受けていない正常な皮膚線維芽細胞にVBs (VB1,VB2,VB3) 並びに幹細胞由来エクソソーム、VBs処理した幹細胞由来エクソソーム (VBs-MSCs-Exo) を添加し、皮膚の恒常性維持に寄与する重要な3つのパラメータ (コラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素) の4時間後のmRNAレベルの変化を調べた。VBsは正常細胞には影響を与えなかった。



## 糖化ストレス：VBs添加によるコラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素のmRNA発現 (図3)

皮膚線維芽細胞に糖化ストレス (AGE) を2時間曝露し、ストレス付加の前または後の4時間、VB処理を施し、mRNAを抽出した。皮膚の恒常性維持に寄与する重要な3つのパラメータ (コラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素) のmRNAレベルの変化を調べた。

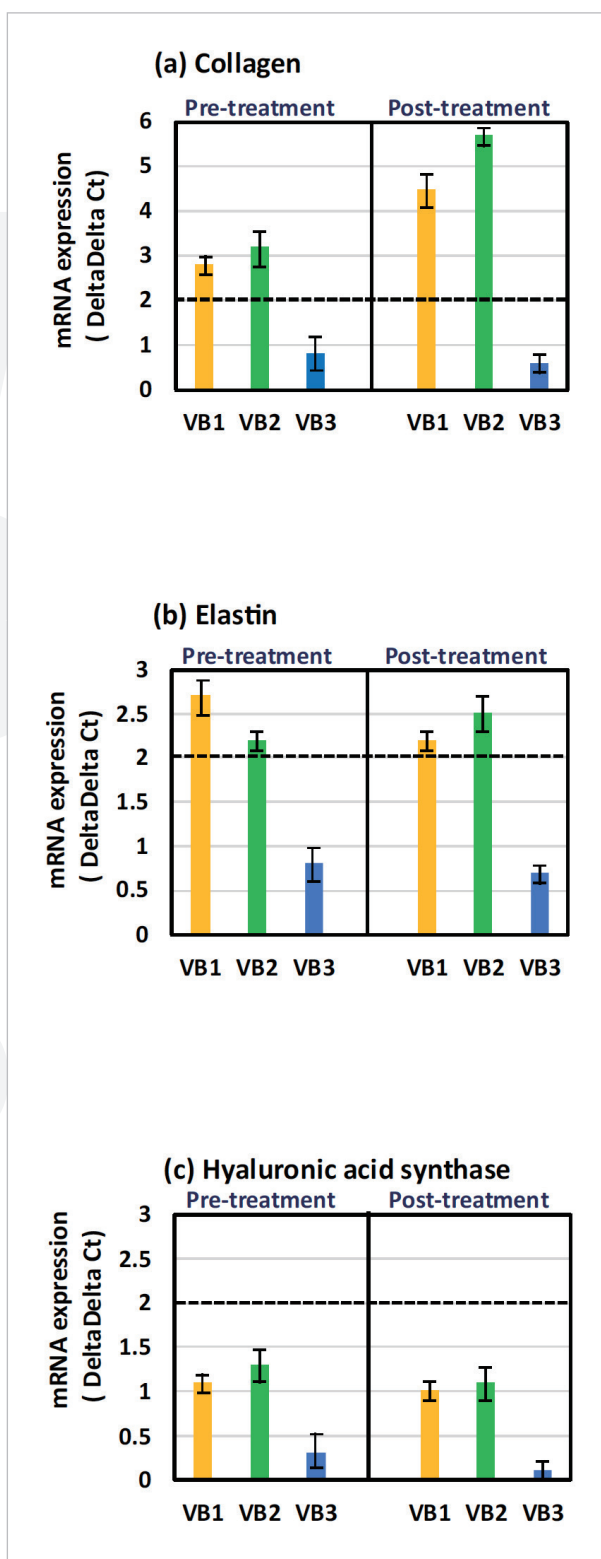
VB1、VB2は添加するタイミングに関わらず、コラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素のmRNA発現を明らかに増加させた。特にVB2のコラーゲンを増加させる効果は強力である。



## 酸化ストレス：VBs添加によるコラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素のmRNA発現 (図4)

皮膚線維芽細胞に酸化ストレス ( $H_2O_2$ ) を2時間曝露し、ストレス付加の前または後の4時間、VB処理を施し、mRNAを抽出した。皮膚の恒常性維持に寄与する重要な3つのパラメータ (コラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素) のmRNAレベルの変化を調べた。

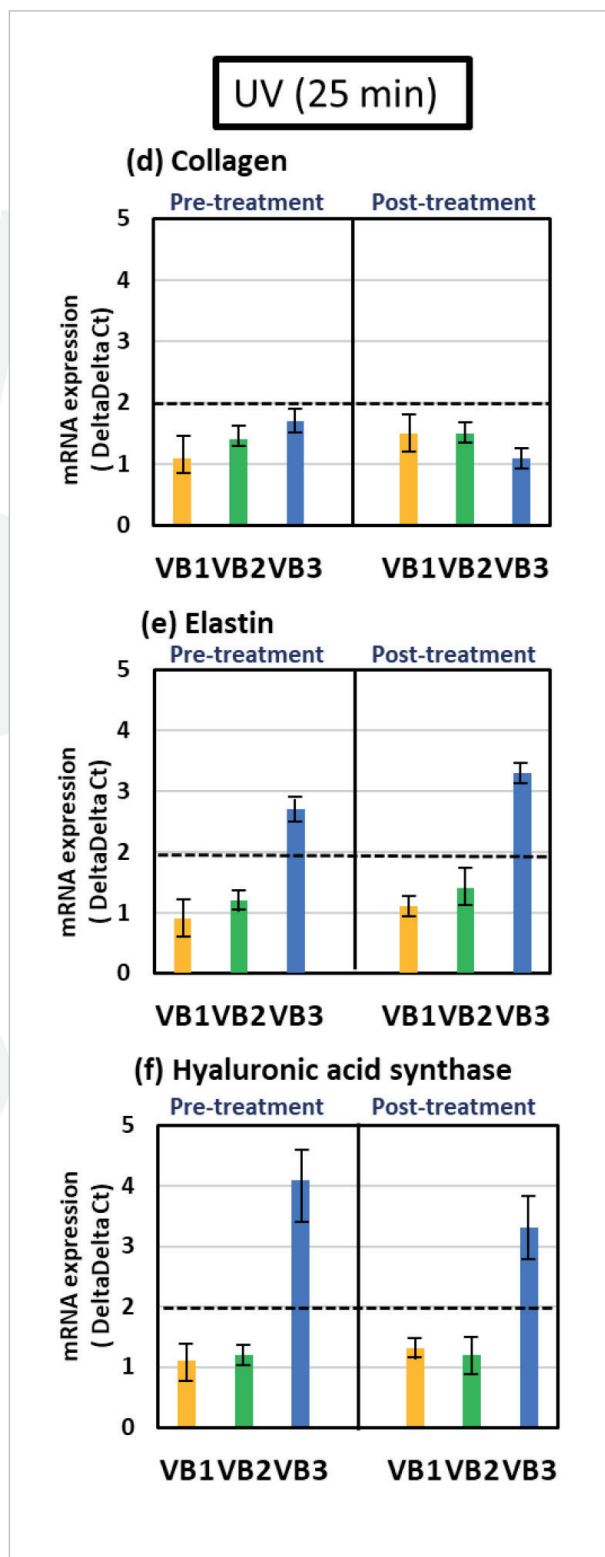
VB1、VB2は添加するタイミングに関わらず、コラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素のmRNA発現を有意に増加させた。



## 光老化ストレス：VBs添加によるコラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素のmRNA発現（図5）

皮膚線維芽細胞に紫外線ストレス（UV照射）を25分曝露し、ストレス付加の前または後の4時間、VB処理を施し、mRNAを抽出した。皮膚の恒常性維持に寄与する重要な3つのパラメータ（コラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素）のmRNAレベルの変化を調べた。

VB3は添加するタイミングに関わらず＜エラスチン＞＜ヒアルロン酸合成酵素＞の発現を明らかに増加させた。

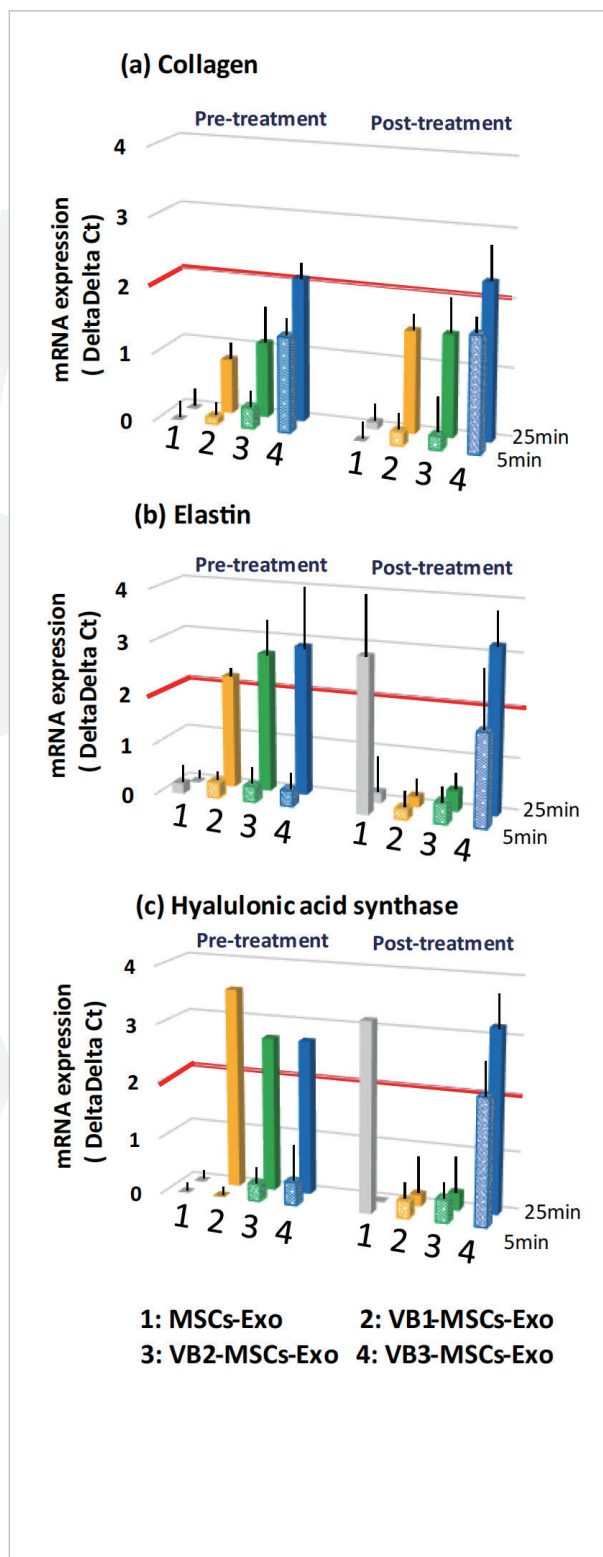


## 光老化ストレス：VBsで処理した幹細胞由来エクソソームによるコラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素のmRNA発現（図6）

皮膚線維芽細胞に紫外線ストレス（UV照射）を5分/25分曝露し、ストレスを与える前または後の4時間、幹細胞由来の通常のエクソソーム（MSCs-Exo）及び、VBsで処理した幹細胞由来エクソソーム（VBs-MSCs-Exo）を添加し、mRNAを抽出した。皮膚の恒常性維持に寄与する重要な3つのパラメータ（コラーゲン／エラスチン／ヒアルロン酸合成酵素）のmRNAレベルの変化を調べた。

25分のUVストレスを付加した結果を見ていくと、VB3は添加するタイミングに関わらず、3つのパラメータすべてにおいて大幅な増加が認められた。またVB1、VB2については、単独添加では有意な増加は認められなかった（図5）が、VBs処理をした幹細胞由来エクソソームでは、ストレス付加前に添加すると、＜エラスチン＞＜ヒアルロン酸合成酵素＞の発現が大幅に増加した。

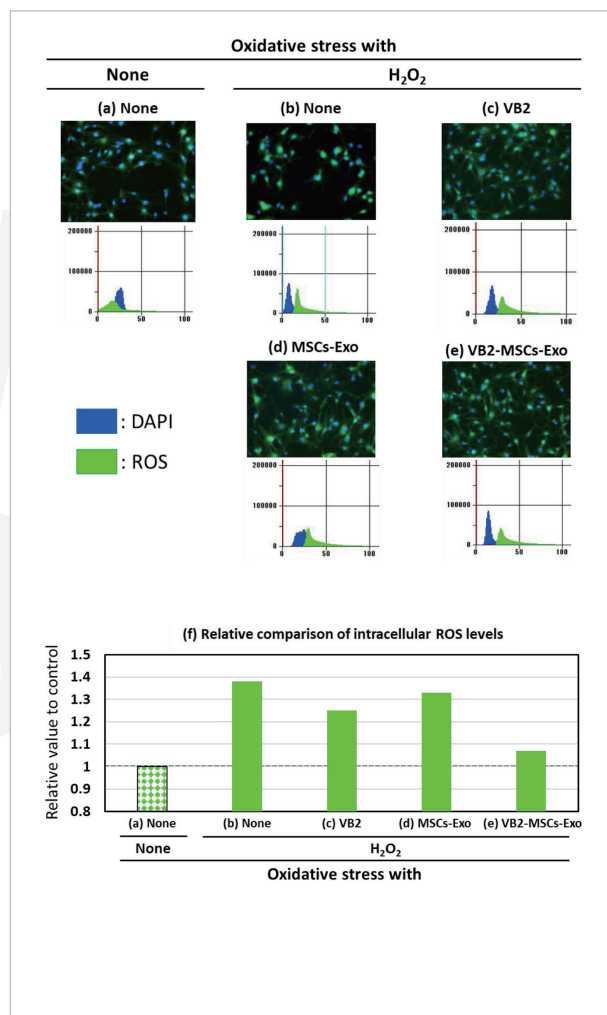
また5分間紫外線ストレスを付加した後に、未処理のMSCs-Exoを添加すると、＜エラスチン＞＜ヒアルロン酸合成酵素＞に顕著な増加が認められたが、25分照射後にはその効果は消失した。





## 酸化ストレスにより生じる活性酸素（ROS）に対する、VB2及びVB2で処理した幹細胞由来エクソソームの抑制効果（図7）

皮膚線維芽細胞にストレスを付加する4時間前に、VB2及び、幹細胞由来の通常のエクソソーム（MSCs-Exo）、VB2で処理した幹細胞由来エクソソーム（VB2-MSCs-Exo）を添加した後、酸化ストレス（H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）を2時間曝露した。蛍光標識を使って細胞内のROSの増加レベルを評価した。皮膚線維芽細胞に酸化ストレス（H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>）を与えると、細胞内のROSが増加する実験系において、VB2を添加すると増加を抑制することが確認された。さらに、通常の幹細胞由来エクソソームを添加した場合には、ROSをほとんど抑制できなかったのに対して、VB2で処理した幹細胞由来エクソソームを添加したところ、ROSの増加を大幅に抑制していることが確認できた。このことから、VB2には、直接的にも、また幹細胞由来エクソソームを介しても、細胞のストレス反応に影響を与え、効果を発揮することが示唆された。

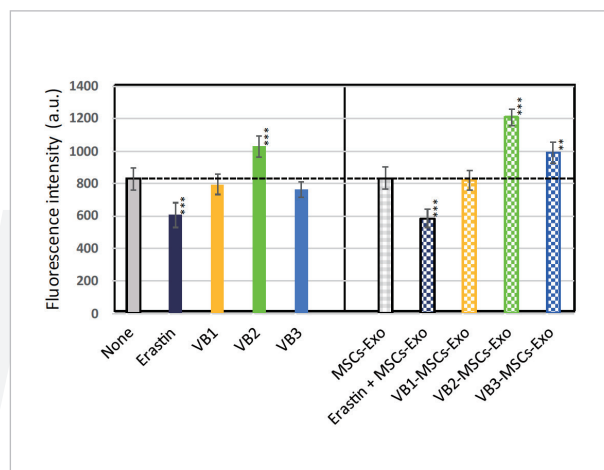




## 酸化ストレスを受けた皮膚線維芽細胞に対するVBs及びVBsで処理した幹細胞由来エクソソームによる、細胞内へのシスチン取り込み量 (図8)

細胞内の活性酸素 (ROS) の蓄積を抑制するVBsの抗酸化メカニズムを解明するため、細胞内抗酸化物質であるグルタチオン生成に寄与するシスチンの取り込み量を調べた。皮膚線維芽細胞内に活性酸素 (ROS) の蓄積を誘発し、その後VBs、幹細胞由来の通常のエクソソーム (MSCs-Exo) 及び、VBsで処理した幹細胞由来エクソソーム (VBs-MSCs-Exo) を添加し、その抑制効果を評価した。

VB2と、VB2、VB3で処理した幹細胞由来のエクソソームは、シスチンの取り込み量が明らかに増加した結果が得られた。VB1については特に有意な結果は得られなかった。VB2、VB2で処理した幹細胞由来エクソソームは、シスチンの取り込みを増加させ、細胞内抗酸化物質であるグルタチオン合成を介して細胞内のROSを減らす効果が示唆された。



## 結論

VBはストレスを受けていない正常な皮膚線維芽細胞に対しては特に影響を与えなかったが、老化ストレス (糖化: AGE、酸化:  $H_2O_2$ 、紫外線: UV照射) を受けた細胞に添加した場合には、皮膚の恒常性維持に重要な3つの因子 (コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸合成酵素) で抵抗性を増強した。この効果はVB2およびVB1より強く見られた。一方、VB3は幹細胞由来エクソソームを介してストレス抵抗性を高めた。このことから複数種類のVBを組み合わせることで、多面的な抗老化効果を発揮する可能性が示唆された。そのメカニズムとして、VB2およびVB2、VB3で処理した幹細胞由来エクソソームでシスチンの取り込みを増加させることで、細胞内の抗酸化物質であるグルタチオンの合成を介して細胞内のROSを減らすことが示唆された。