

平松 直人\*1／呉 暁紅\*1／霜鳥 健太\*1

## 1. はじめに

### 1-1 シワ形成

シワは肌悩みの中でも常に上位に位置するキーワードである。様々な人と対面する生活の中で、自分の老いを実感し、これに抵抗を抱く人は決して少なくはないだろう。よって、老化に直結するシワを改善したいという願望はいつの時代でも変わらず、だからこそシワに関する研究は常に進歩しているのである。

皮膚は表皮、真皮、皮下組織の3層で構成されており、その中でも真皮は線維芽細胞や血管内皮細胞などの細胞成分と線維芽細胞が作り出すコラーゲン、エラスチン、グリコサミノグリカンなどの細胞外マトリックス (ECM: Extracellular Matrix) によって構成されている<sup>1)</sup>。ECMは真皮層の恒常性維持に働いており、組織の弾性特性を生み出す役割を担っているが、このECMが減少したりあるいは変性したりすると皮膚弾力性が損なわれ、結果、シワが形成される<sup>2)</sup>。

ECMに影響を及ぼす因子としては物理的刺激などの外的要因が深くかかわっている<sup>3)</sup>。例えば、ダイオキシンなどの多環式芳香炭化水素 (PAHs) は細胞内での活性酸素種の生成を亢進させることでI型コラーゲナーゼ (MMP-1: Matrix Metalloproteinase-1) の合成を促進させる<sup>4) 5)</sup>。また、UVBが表皮角化

細胞においてNLRP3遺伝子発現とIL-1 $\beta$ 産生を亢進させ、表皮角化細胞からの炎症性メディエーター放出を誘導することで<sup>6)</sup>、MMPによるECM分解を引き起こす。一方、内的要因として加齢に伴う生理的老化もシワ形成に寄与しており、例えば線維芽細胞は加齢とともに増殖能や遊走能が低下する<sup>7)</sup>。また、老化に伴い線維芽細胞のコラーゲン合成量も減少する<sup>8)</sup>。したがって、肌のシワ形成を抑制するためには、活性酸素種の生成や炎症性サイトカインの産生を抑制したり、あるいは線維芽細胞の働きを高めてECM産生を促進させたりすることが重要となる。

### 1-2 エクソソームの肌への効果

近年、細胞同士の新たな相互作用としてエクソソームが注目されている。エクソソームはあらゆる細胞から分泌される脂質二重膜に包まれた細胞外小胞<sup>9)</sup>で、主に細胞間における情報伝達の役割を担う<sup>10)</sup>。その中でも、特に間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームの肌細胞に対する効果については多数の報告がなされている。

例えば、Shinらは脂肪組織由来間葉系幹細胞のエクソソームが炎症性サイトカインレベルの抑制やセラミド合成促進によって、アトピー性皮膚炎における表皮バリア機能を回復させたことを報告している<sup>11)</sup>。また、Oscarらはエクソソームの治

療用途に関する総説の中で、ダメージ細胞に対する創傷治癒や血管新生における促進作用についても述べている<sup>9)</sup>。さらに、Liらは脂肪由来幹細胞のエクソソームが線維芽細胞の増殖を促進させたりI型及びⅢ型コラーゲン、エラスチンのmRNA発現を亢進させたりすることを報告している<sup>12)</sup>。特に間葉系幹細胞は皮下組織にも存在していることから<sup>13)</sup>、間葉系幹細胞由来エクソソームの産生を促進させることができれば、エクソソームを介した抗シワ効果も期待できる。

### 1-3 パチルス / (コメヌカエキス / ダイズエキス) 発酵液

我々は線維芽細胞賦活作用を指標とした原料開発を進める中で、大豆抽出物と米糠エキスを当社独自に単離した納豆菌で発酵させたパチルス / (コメヌカエキス / ダイズエキス) 発酵液に高いECM産生促進効果を見いだした。さらに最新の研究成果として、パチルス / (コメヌカエキス / ダイズエキス) 発酵液の真皮への作用が間葉系幹細胞から産生されるエクソソームを介してもたらされている可能性についても確認している。そこで本稿では、この発酵液を主成分とする製品名『CELABIO<sup>®</sup>』の線維芽細胞に与える様々な効果についてご紹介する。

### 1-4 納豆菌

CELABIOは植物エキスを納豆菌で発酵させて作る原料であるが、その発酵直後の香りはまさに

あり、分類学上は枯草菌 (*Bacillus subtilis*) に属するが、納豆製造に適する微生物ということで学名は枯草菌の変種を表す *Bacillus subtilis* var. *natto* と表記される<sup>14)</sup>。納豆菌は納豆の粘性物質のもとであるグルタミン酸ポリマーの  $\gamma$ -ポリグルタミン酸 ( $\gamma$ PGA) やフルクトースポリマーのフルクタンを合成する<sup>15)</sup>。よって、納豆菌を所定の条件下において培養すると、その培養液は高い粘性を帯びる。実際にCELABIOにも適度な粘性が付与されており、塗布した際の滑らかな肌なじみにも寄与している。

*Bacillus*属細菌の発酵物については食品用途に限らず化粧品用途にも使用されており、例えば日本化粧品工業連合会の「化粧品の成分表示名称リスト」において「パチルス」で検索をかけると、2024年4月1日現在において72件がヒットする。*Bacillus*属細菌は酵素産生に優れた微生物であり、特にアミラーゼ活性やプロテアーゼ活性を有していることから<sup>16)</sup>、肌に浸透しやすいといわれる500Da以下の成分<sup>17)</sup>を作り出す能力にも長けている。

また、肌に対する有用な効果についての報告もある。生薬の一種である黄耆 (オウギ) の納豆菌発酵物には、未発酵物と比較して表皮角化細胞及び線維芽細胞におけるヒアルロン酸産生能を高める効果が確認されている<sup>18)</sup>。そのほか、皮膚モデル試験において *B. subtilis chungkookjang* 由来の低分子- $\gamma$ PGAがNMF (天然保湿因子) を増加

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。