

## 好中球エラスターゼに着目した シワ改善有効成分開発

磯田 隆宏\*1

### 1. はじめに

シワは、50代の女性の60%以上の方が実感される肌悩みとして挙げており、主要な肌悩みの1つであることがわかる<sup>1)</sup>。医薬部外品及び化粧品の効能に関する「薬発第1341号薬務局長通達」が1980年に発令され、薬用化粧品の効能から小ジワに関する内容が削除されて以来、日本で抗シワ効果を謳うことができる化粧品や医薬部外品は存在しなかった。そのため、レーザー治療やボトックスなどの美容医療によるアプローチがとられてきたが、美容医療と比較して手軽に実施可能である抗シワ化粧品や医薬部外品が消費者に望まれてきた。そして、2011年に化粧品における「乾燥による小ジワを目立たなくする」効能が認められた後、2016年に「シワ改善」効能を有する医薬部外品の製造販売が承認された。その後も、化粧品各社から抗シワ作用を標榜する化粧品や医薬部外品の発売が相次いでいる。

本稿では、2016年に日本で初めて「シワを改善する医薬部外品」として製品販売承認を受けた抗シワ医薬部外品とその有効成分である三フッ化イソプロピルオキソプロピルアミノカルボニルピロリジンカルボニルメチルプロピルアミノカルボニルベンゾイルアミノ酢酸ナトリウム (NEI-L1<sup>®</sup>) についての概要を中心に紹介する。

### 2. シワ形成メカニズムと好中球エラスターゼ

シワは、加齢に伴って現れる皮膚形状の変化であり、顔面などの露光部、特に目尻や額、口の周りや首などの表情筋による負荷がかかりやすい部位で頻発する。後述するように、紫外線を浴びることで生じる真皮の細胞外マトリックス (ECM) が変性するとともに、表情筋などによって、皮膚が繰り返し変形することでシワが形成されると考えられる。ヘアレスマウスにおいても、慢性的な紫外線暴露により、シワが形成されることや<sup>2)</sup>、皮膚に人為的な圧縮を加えてもシワは形成されないが、圧縮とともに紫外線暴露を受けた場合にはシワの形成が認められたことから、これらの2つの要素がシワ形成に重要であることがわかる<sup>3)</sup>。

慢性的な紫外線暴露で生じる皮膚老化を光老化と呼ぶ。光老化が生じている露光部皮膚において、真皮のコラーゲン線維束の構造が変化することや線維束が細くなることが確認されている (図1)<sup>4)</sup>。また、コラーゲン線維束の構造の正常さと皮膚の物性値の間には正の相関が認められることから、コラーゲン線維束の変性が皮膚物性変化を引き起こすことで、シワが形成されると考えられる<sup>5)</sup>。エラスチンなどにより構成される弾性線維の露光部真皮における構造変化も報告されており、弾性

線維の1つであるオキシタラン線維の消失や<sup>6)</sup>、エラスチン線維が凝集した構造が確認されている<sup>7)</sup>。このような弾性線維の構造変化による皮膚物性の変化もシワ形成に関与すると考えられる。

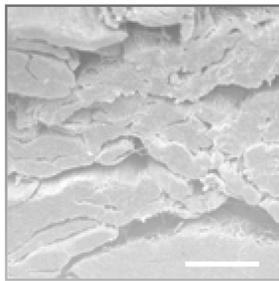
好中球は白血球の一種であり、自然免疫などに関与する。創傷治癒などの炎症反応が惹起された際に血管から組織中に浸潤することが知られているが、紫外線に暴露した皮膚においても、好中球が真皮内に浸潤することが報告されている<sup>8)</sup>。

我々の解析においても、露光部位である目尻の真皮には、非露光部位である腹部の真皮よりも好中球が多く認められた(図2)。好中球はセリンプロテアーゼである好中球エラスターゼを高発現しているが、この酵素は基質特異性が低く、エラスチンのみならず、コラーゲンやプロテオグリカンなどのECM分解に関与することが知られている<sup>9)</sup>。また、ECMの分解酵素であるマトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)は、光老化で生じるコ

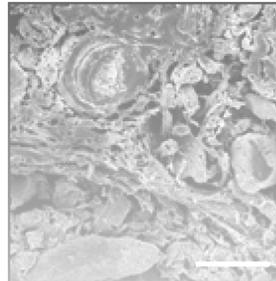
■ 図1 非露光部と露光部における真皮コラーゲン線維束構造

非露光部である腹部と、露光部である目尻部の真皮のコラーゲン線維束を走査型電子顕微鏡(SEM)で観察した。スケールバー：10 μm

非露光部(腹部)



露光部(目尻)



Gomi T, Aesthet Dermatol. 2014;24(3):282-289より一部改変

■ 図2 非露光部と目尻シワ部における好中球の局在解析

抗好中球エラスターゼ抗体を用いて、腹部及び、目尻シワ部の好中球の皮膚中局在を解析した。緑色蛍光(矢頭)：好中球エラスターゼ、青色：細胞核、白色点線：基底膜。スケールバー：100 μm

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。