

好中球エラスターゼによる 真皮線維芽細胞の機能低下と 抗シワ有効成分NEI-L1[®]によるその抑制

ポーラ化成工業株式会社 製品設計開発部 籠橋 葉子／横田 真理子

1. はじめに

皮膚の老化には、加齢に伴う内因性老化（自然老化）と太陽光線や環境因子による外因性老化がある¹⁾。生活者は、主に顔などの露光部位における皮膚の変化により老化を認識しており、老化した皮膚の特徴的な外観として色調の変化と表面形態の変化が知られている。この表面形態の変化としては、シワやタルミ、毛穴目立ちなどが報告されており、この原因として皮膚の機械的強度や弾力性低下が考えられている²⁾。

老化に関する肌悩みの中でも、30代以降の女性の約70%がシワに悩んでいるという調査結果がある³⁾など、シワの改善は生活者のニーズが高く、美容医療や化粧品の重要なターゲットである。その一方で、シワを気にしている全国の男女約5,300名を対象としたアンケート調査では、シワができることが確認されている顔の15部位のうち、シワができる部位として思い浮かぶ部位をすべて選んでいただいたところ、半数以上の方に選ばれたのはうれい線、額、目尻の3部位にとどまり、シワができるにも関わらずそのように認識されていない部位が多いことが確認されている⁴⁾。これらの部位はシワができたことに気づきにくく、お手入れを始めるのが遅くなることが考えられる。そのため、シワを効果的にケアするためにはピンポ

イントなケアだけでなく顔全体のケアが重要と考えられる。

そこで本稿では、シワの形成メカニズムとシワを改善する医薬部外品有効成分であるフッ化イソプロピルオキシ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〔以下、NEI-L1[®]（ニールワン[®]）とする〕の作用機序について概説するとともに、好中球エラスターゼによる真皮線維芽細胞の機能低下とそれを抑制するNEI-L1[®]の作用について新たな知見を紹介し、シワ改善における顔全体のスキンケアの重要性を議論する。

2. 背景

2.1. シワ形成のメカニズムとNEI-L1[®]の開発

皮膚は角層・表皮及び真皮、皮下組織から構成されている。角層・表皮は皮膚の最外層に位置し、外界からアレルゲンなどの異物侵入を防ぐだけでなく、体内からの水分蒸散を防ぐために非常に重要な役割を担っている。加齢などの内因性あるいは気温、湿度の低下といった外因性の要因により水分保持力が低下すると、肌表面の柔軟性の低下を招き、初期のシワ形成に関与すると考えられている。そのため、角層・表皮へのケアもシワ対策として重要である。

一方、真皮は表皮の10倍以上の厚さを持ち、そ

の大部分はコラーゲン線維や弾性線維、ヒアルロン酸などの細胞外マトリクス（以下、ECMとする）から構成される。これらは主に真皮線維芽細胞によって産生され、真皮のホメオスタシス維持に働いている。ECMの減少や変性は、皮膚弾力性を大きく損なう要因となり、シワ形成に多大な影響を与えることが報告されている。

好中球から放出されるセリンプロテアーゼの一種、好中球エラスターゼは、ほかのタンパク分解酵素と比べて基質特異性が非常に低く、真皮を構成するコラーゲン線維や弾性線維、基底膜など様々な構造体の分解に関与する⁵⁾⁶⁾。これらの変性は、シワ形成と密接な関係にあると考えられていることから、我々は好中球エラスターゼがシワ形成を促していると仮説を立て、好中球エラスターゼを阻害する物質を探索した結果NEI-L1[®]を見いだした。このNEI-L1[®]を配合した製剤はプラセボ製剤と比べて、目尻のシワを有意に改善することが確認され、日本初の「シワを改善する医薬部外品」として2016年に厚生労働省から製造販売承認を得ている。

2.2. 好中球エラスターゼとシワ形成

好中球は通常、健康な皮膚にはほとんど存在しないが、紫外線曝露や創傷に伴う炎症によって血管内から皮膚内に浸潤することが知られている⁷⁾。しかしながら、シワが形成されやすい部位の1つである目尻における好中球の浸潤について先行報

節の「シワができたことに気がつきにくい部位」においても、腹部に比べ単位面積当たりのNE陽性細胞数が有意に多いことを確認している。また、紫外線を繰り返し曝露した皮膚では、真皮中に好中球が浸潤しNE活性が上昇すること、また、NEがproMMP-1 (Matrix Metalloproteinase) 及びproMMP-2を活性化し、ECMの分解酵素であるMMP-1及びMMP-2に変換することを明らかにした⁸⁾。

しかしながら、NEが真皮線維芽細胞に及ぼす影響については、これまでほとんど研究されてこなかった。真皮において、線維芽細胞はECMを産生し、そこに付着する形で存在している。そして、ECM上を遊走して広がり、互いにECMを手繰り寄せることでECMに機械的な強度を与え、皮膚の弾力性維持に寄与する⁹⁾。一方で、ECMも線維芽細胞に影響を及ぼしており、ECMは単に足場として機能するだけでなく、線維芽細胞の伸長や極性形成にかかわることが知られている¹⁰⁾。そこで我々は、NEが線維芽細胞に直接的に与える影響と、NEがECMの分解を介して線維芽細胞に間接的に与える影響について検討したため、その知見を紹介する。

3. 実験

3.1. 細胞増殖能評価

ダルベッコ改変イーグル培地〔DMEM (Gibco)〕にウシ胎児血清〔FBS (Gibco)〕を0.1%添加し

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。