

## UVA/UVB誘導MMPsに対する イデベノンの抑制効果

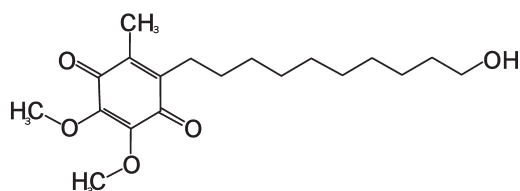
株式会社JC皮膚科学研究所 機能性素材研究開発部  
株式会社JC皮膚科学研究所 メディカル素材研究開発部

中島 弘明  
前田 大介

### 1. はじめに

皮膚の老化は、加齢に伴う内因性変化と、紫外線 (UV) などの外的因子による光老化の両面から進行する。特に光老化は、シワやタルミといった形態的变化を加速させる主要因であり、その分子機構の解明は皮膚科学における重要な課題である。光老化に関与する紫外線は波長によりUVA (320~400 nm) 及びUVB (280~320 nm) であり、それぞれ異なる深達度と生物学的影響を有する。UVAは真皮層にまで到達し、MAPK/AP-1シグナル伝達経路を介してマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP)、特にMMP-1の発現を誘導することで、コラーゲン及びエラスチン線維の分解・変性を引き起こし、タルミやシワが形成される。一方、UVBは主に表皮細胞 (HEK) に作用し、DNA損傷及び炎症性サイトカインの産生を誘導する。初期炎症因子であるインターロイキン-1 $\alpha$  (IL-1 $\alpha$ ) は、オートクラインにより周囲の表皮細胞での顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) の分泌を促す。IL-1 $\alpha$  及びGM-CSFはパラクラインシグナルとして真皮線維芽細胞 (NHDF) に作用し、中性エンドペプチダーゼ (NEP) の発現を促進し、エラスチンの変性を通じて皮膚の弾力性を低下させることによりシワ形成を引き起こす<sup>1)</sup>。

これらの紫外線刺激により誘導される細胞応答において活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS) の生成が重要である。ROSはNF- $\kappa$ BやMAPKなどのシグナル伝達経路を活性化し、炎症性因子やMMPsの発現を促進することで、皮膚構造の破壊と老化を加速させる。先行研究において様々な抗酸化物質が活性酸素の消去によるMMPsの活性化を抑制することが報告されている。本研究では、強力な抗酸化作用を有するイデベノン (Idebenone : IDB) に着目した。IDBは、コエンザイムQ10 (CoQ10) の構造類似体であり、分子量が小さく皮膚への浸透性に優れるとされる。その抗酸化力は、ビタミンCやE、CoQ10を上回ると報告されており<sup>2)</sup>、ROSの除去を通じて皮膚細胞の酸化ストレスを軽減し、MMPsの発現抑制やコラーゲン・エラスチン線維の保護に寄与する可能性が示唆されている<sup>3)</sup>。また、臨床試験においては0.5%及び1.0%濃度での6週間の使用により、乾燥・小ジワ・水分量・炎症マーカーの改善が確認されている<sup>4)</sup>。しかしながら、これまでにUVによるMMPsの活性化メカニズムに対するIDBの効果についての詳細な検証はされていない。本論文では、IDB及びリポソーム化したIDBを用いてUVA及びUVBによって活性化されるMMPsへの抑制効果について紹介する。



■図1 イデベノンの構造

## 2. Retisome® IDB

リポソームは、リン脂質を基材とした単層膜または多重膜構造を有する脂質カプセルであり、医療及び化粧品分野において、ドラッグデリバリーシステム (Drug Delivery System : DDS) を目的として広く利用されている。Retisome® IDB (以下、R-IDB) は、油性抗酸化成分であるイデベノンを高圧乳化法によりカプセル化したリポソーム原料である (IDB濃度：0.3%)。本研究に用いたR-IDBは、独自の調製技術により平均粒子径を約60 nmに制御しており、これにより一般的なリポソーム製剤と比較して高い透明性を有する

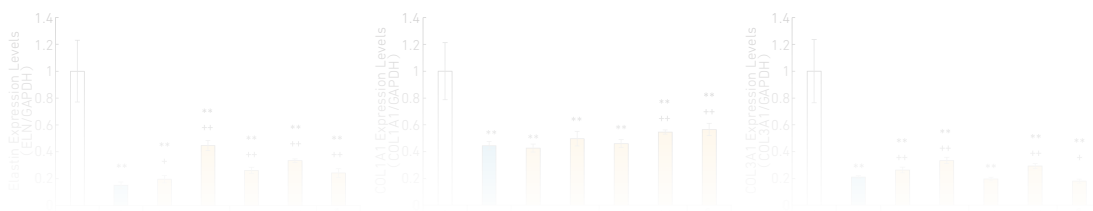
とともに、物理的安定性にも優れている。

## 3. UVA誘導MMPsに対するイデベノンの効果

### 3.1. IDBによる抗炎症作用及びECM発現亢進作用

UVAを直接照射することによりNHDFで発生が促進される炎症性因子及び発現低下が報告されているECMに対するイデベノンの効果を評価した<sup>5)</sup>。試験方法は5%FBS含有DMEM培地で培養したNHDFを96ウェルプレートに播種し、24時間培養した。翌日、試験品を含有する0.5%FBS含有DMEM培地を調製し、培地を交換した (前培養)。培養後、培地を除去し、HBSS(-)に置き換え、UVAを14 J/cm<sup>2</sup>照射した。照射後、試験品を含有する0.5%FBS含有DMEM培地に交換して、24時間培養した (後培養)。培養後、細胞を回収し、各mRNA発現量をReal time RT-qPCR法で解析し、GAPDHを用いて規定化した。

NHDFにUVA照射を行った結果、エラスチンならびにI型及びⅢ型コラーゲンのmRNA発現は有意な低下を示したが、IDB及びR-IDBの添加



これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。