

## オートファジーから考える抗老化戦略： エクソソームとは何かを改めて考える

早稲田大学 人間科学学術院

原 太一・矢野 敏史

丸亀 裕貴・宮内 勇樹

### 1. はじめに

近年、エクソソームをはじめとする細胞外小胞 (extracellular vesicles : EVs) が、皮膚の恒常性維持や炎症の制御、創傷修復、さらには老化の調節にかかわる細胞間コミュニケーション分子として注目されている。特に化粧品・美容医療の分野では、幹細胞や植物に由来する「エクソソーム」素材への関心が急速に高まり、すでに多くの製品が市場に登場している。しかし、EVsがもたらす作用は一様に望ましいものとは限らない。幹細胞由来のEVsは、コラーゲン産生の促進や抗炎症作用を介して組織修復に寄与することが期待されている。一方で、細胞老化関連分泌形質 (senescence-associated secretory phenotype : SASP) を示す老化細胞から放出されるEVsは、炎症性サイトカインや老化関連miRNAを含み、周囲の細胞に老化を波及させる、パラクラインセネッセンスを誘導する。状況によってEVsは、「若さ」を支える因子にも、「老化」を広げる因子としても働く。この小胞の「質」の制御にかかわる機構として、筆者らはオートファジー・リソソーム系に注目している。オートファジーは、細胞内成分を分解・再利用するリサイクリングシステムであり、不良タンパク質や機能の低下したオルガネラをリソソームで分解することで、細胞内の品質管理を担っている。エクソソームの前駆体で

ある多胞体 (multivesicular body : MVB) はエンドサイトーシスとオートファジーの両膜輸送経路に関連しており、リソソーム機能が低下するとMVBは分解経路ではなく分泌経路へと移行しやすくなる。この「分解と分泌のバランス」の崩壊が、老化細胞から質が低いEVsが多量に放出される一因になっている可能性がある。本稿では、食品由来及び幹細胞由来EVsを取り上げ (第2章)、続いて情動ホルモンによるエクソソームの質の変化に関する我々の知見を紹介し (第3章)、オートファジー・リソソーム系とEVs分泌の接点について論じる (第4・5章)。

### 2. 食品・細胞由来EVsによるアンチエイジング

#### 2.1. 食品由来エクソソームの血中移行と生体調節機能

食品にはエクソソーム様のナノ小胞や機能性miRNAが含まれており、経口摂取後に消化管における分解を回避して血中へ移行し遠隔臓器の遺伝子発現を調節しうるとの報告があるが、後述のとおり再現性を巡って活発な議論が続いている。Mancaらは、ミルク由来エクソソーム及びその内包miRNAがマウス各臓器に到達することを報告した<sup>1)</sup>。Zhangらは、植物miRNA (MIR168a) がヒト血中で検出されること、さらにはそれらのmiRNAが肝臓のLDLRAP1を標的とする可能性

を示し<sup>2)</sup>、「食べたmiRNAが働く」という概念(cross-kingdom regulation)を提示した。ただし、cross-kingdom regulationについては、再現性が得られない例も報告されており、Witwer & Hirschiは食餌性miRNAの脊椎動物への伝達仮説には追加の裏付けが必要であると結論づけている<sup>3)</sup>。また、miRNAの生物学的意義についての一般化には慎重を要するという提唱もなされている<sup>4)</sup>。一方、食品の機能性の新たな作用機序としての報告も増えており、生体調節機能の一軸として今後のさらなる解析が期待される。一方、ミルク由来EVs (milk-derived extracellular vesicles : mEVs) の経口投与時の体内動態については一定の知見が蓄積している。Khanamらは、蛍光標識した牛乳由来小型EVsをマウスに経口投与し、見かけのバイオアベイラビリティが約45%に達すると推定した<sup>5)</sup>。Sukreetらは、mEVsの腸管吸収にGalectin-3及びガラクトース残基が関与することを分子レベルで示した<sup>6)</sup>(表1)。これらの結果は、mEVsが単なる栄養素ではなく経口投与で体内循環へ移行しうるバイオ担体としての特徴を有することを示している。

## 2.2. 食品成分のエクソソーム分泌に与える影響

ような内在性の老化制御にかかわる小胞分泌に関与する経路が存在するのではないかと仮定し、現在研究を進めている。このような食品成分によるエクソソームを介した生体調節や老化制御は、化粧品応用の観点からは、次世代インナーアンチエイジング製品の開発の視点として有望であると考えられる。

## 2.3. 幹細胞由来エクソソームによる皮膚抗老化のヒト臨床エビデンス

化粧品・美容医療領域で最も応用が進んでいるのは、間葉系幹細胞 (mesenchymal stem cell : MSC) 由来エクソソームである。Parkらは、ヒト脂肪組織幹細胞由来エクソソーム含有溶液とマイクロニードリングを併用する12週間のsplit-faceデザインの無作為化比較試験 (n=28) を実施し、マイクロニードリング単独の対照側と比較して、エクソソーム併用側ではシワ・弾力・水分量・色素沈着の有意な改善が認められたと報告している<sup>8)</sup>。また、作用機序の観点から、Cuiらは、毛包由来MSC-エクソソームに含まれるmiR-125b-5pがTGF- $\beta$ 1/Smad経路を介してI型・III型コラーゲン発現を上昇させMMP-1を抑制することを、UVB誘導光老化モデルを用いて示した<sup>9)</sup>。さら

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。