

ヤギミルク由来細胞外小胞の機能特性と化粧品素材への応用

株式会社ファンケル 総合研究所 石渡 潮路・當山 亜利沙

1. はじめに

皮膚老化は、シワ・タルミといった形態変化として顕在化し、その主因は真皮に存在する線維芽細胞の機能低下及び細胞老化と考えられる。しかしながら、近年の研究から皮膚老化は単一細胞種の変化のみによって説明されるものではなく、表皮細胞、真皮細胞、さらには幹細胞を含む多様な細胞間の相互作用により制御されていることが明らかになってきた。このような細胞間相互作用の理解において、重要な役割を果たすのが細胞外小胞 (Extracellular Vesicles ; EVs) である。EVsは細胞から分泌される直径100 nm前後の脂質二重膜を有する微細粒子で、ドナー細胞が分泌するタンパク質やmRNA、miRNAなど様々な因子を内包し、これらをレシピエント細胞に運ぶメッセンジャーの役割を果たす。特にエクソソームはその代表的なサブタイプとして知られ、その特性から、医療分野では疾患バイオマーカーやドラッグデリバリーシステム (DDS) への応用を含めた研究が進展している。皮膚におけるEVs/エクソソームの働きについても研究が盛んになされている。例えば、真皮幹細胞/前駆細胞由来エクソソームが線維芽細胞のコラーゲン産生を促進すること¹⁾、ケラチノサイト由来エクソソームがメラノサイトに作用してチロシナーゼ活性を上昇させ、色素関

連遺伝子の発現を誘導し、メラニン含有量が増加することなどが報告されている²⁾。さらに、脂肪組織由来間葉系幹細胞 (adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSC) は他の細胞型よりも多くのエクソソームを分泌し、そのエクソソームが創傷治癒や血管新生を促進するなど、幹細胞に類似した生理活性を示すことが知られ、再生医療への応用が期待されている³⁾。我々はこれまでの研究において、ADSC由来EVsがヒト皮膚線維芽細胞に取り込まれ、複数種のコラーゲンやエラスチンの遺伝子発現を促進すること、さらにその作用には特定のマイクロRNAsがかかわっていることを明らかにしてきた⁴⁾。これらの知見は、EVsを介した細胞間コミュニケーションが真皮機能維持において重要な役割を果たすことを示唆している。このことから、ADSCに働きかけ、コラーゲン、エラスチン産生にかかわるmiRNAを含むEVs分泌を促進することが、皮膚老化を抑制する1つの方法となり得ると考えた。しかし、外用した成分が脂肪層まで到達することは困難と考えられる。そこで、我々はADSC由来EVsと同様の機能を有し、かつ外用可能な新規化粧品素材の開発を目的として、食品由来、特にヤギミルクをEVsの供給源とした素材開発に取り組み、ヒトにおける有効性を確認した素材を得た。本稿では、ヤギミルク由来EVs (goat milk-derived EVs,

GMEVs) の応用可能性及び安全性について検討した結果を中心に報告する。

2. ヤギミルクへの着目

近年、EVsを含む化粧品原料の開発は急速に進展している。特にヒト臍帯間葉系幹細胞由来エクソソームに関しては研究が進み、皮膚の再生と修復を促進すること、紫外線照射によるROS産生とDNA損傷を軽減し、オートファジーを活性化することで細胞保護効果をもたらす可能性が報告されており⁵⁾、前述したADSC由来エクソソームとともに外用による皮膚老化抑制作用が期待され、これらを化粧品原料として応用する動きが盛んである。しかし、ヒト由来EVsを化粧品原料として応用する場合、供給量、コスト、倫理面、規制上の課題が存在する。このため近年では食品由来EVs、特にミルク由来EVsが、実用性の高い新規

バイオアクティブ素材として注目されている。

ミルクは生体由来でありながら安定供給が可能であり、かつEVsを豊富に含有することから、実用的なEVs供給源として極めて有望である。牛乳及び初乳由来EVsに関しては、すでに多くの研究が報告されている。牛乳由来EVsはヒト表皮角化細胞や線維芽細胞に取り込まれること、フィラグリンやアクアポリン3といった保湿関連因子の発現促進、紫外線障害後のコラーゲン回復、抗炎症作用、メラニン生成抑制作用、毛包活性化といった多面的な皮膚への作用が報告されている^{6~11)}。さらに、ヒト試験においても、保湿性やシワ改善効果が示されており¹¹⁾、ミルク由来EVsが化粧品用途に適した基盤技術であることが裏付けられている。その代表的なものを表1に示す。しかしながら、これらの研究の多くは牛乳を対象としたものであり、GMEVsに関しては、炎症過程の検出に

■表1 ミルク由来EVs/エクソソームの皮膚への効果に関する既報告

分類	由来	応用分野	実験系	主な知見	文献
EVs	牛初乳由来EVs	創傷治癒・皮膚再生	線維芽細胞、内皮細胞、マウス創傷モデル	細胞増殖・遊走、血管新生促進、再上皮化促進、凍結乾燥後も活性維持	Kim H et al., Adv Healthc Mater, 2022 ⁶⁾
	牛初乳由来	抗老化	ヒト表皮角化細胞	メラニン産生抑制、MMP抑制	Han, G.

これ以降の閲覧を希望の場合は、本誌をご購読ください。