

DE LA MER

海藻シーケルプferment^{※1}が肌炎症のスパイラルを阻止し、皮膚細胞のダメージ修復を促進させる事を発見

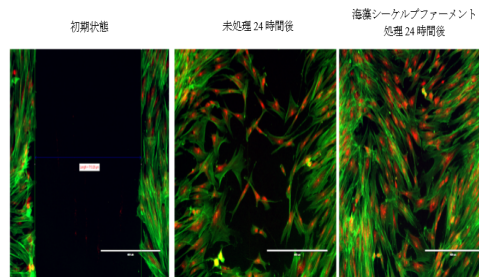
細胞のダメージ修復を促進させる事を発見

—目に見える肌の老化へアプローチ—

2019 年 7 月 / マックスヒューバーリサーチラボは、海藻シーケルプfermentが肌内で起こるあらゆる炎症を鎮静し、収束を促進させる事を明らかにしました。また、炎症により生じた皮膚状態の修復にも優れた効果がある事を突き止めました。

今回の研究から明らかにされた海藻シーケルプfermentの働き

1. 【防止】炎症の初期および増幅期で炎症の悪化を抑制する
2. 【鎮静】起こってしまった炎症の収束を早める
3. 【修復】炎症による皮膚細胞のダメージを修復し、皮膚強度を回復するために重要な線維芽細胞の遊走を促進する(下図)



この研究成果は、2018 年 12 月 12-15 日にオーストリアのウィーンで開催された第3回炎症性皮膚疾患サミット^{※2}、及び 2019 年 6 月 10-15 日にミランで開催された世界皮膚科学会議^{※3}で発表しました。

※1 海藻シーケルプferment...海藻シーケルプを主要原料として低温バイオ発酵させた原料。

※2 2014 年に設立した本サミットでは炎症性皮膚疾患の分野における新しい概念や最先端の治療戦略を探究する目的で2年に1度開催され、世界中から500人を超える専門医師・研究者が参加しています。

※3 世界最大規模の皮膚科学会で、15000人を超える専門家がこの学会に参加しています。

研究内容の紹介

肌における炎症

炎症は何らかの有害な刺激によって皮膚細胞が傷害を受けたとき、生体の恒常性を保とうと起こる生体防御反応です。細胞が傷害を受けると、生体は原因物質や壊死した細胞を除去しようと一連の反応を自然な防御反応として開始します。それは『開始』、『増殖』、『収束』という過程で発症後から鎮静に向かいます。そして原因が除去され、細胞増殖により組織が修復されると炎症反応は終了します。

今回、海藻シーケルプファーメントを用いた実験から、海藻シーケルプファーメントが炎症の初期（開始）・増幅・収束の各段階で炎症を鎮める作用をしめすだけでなく、組織を修復し、より強固な真皮ネットワークを形成することを初めて明らかにしました。

炎症の種類と経過段階

炎症には急性炎症と慢性炎症があり、急性炎症の段階で原因となる物質を素早く取り除く事が重要です。取り除けないまま炎症が続くと慢性炎症となり、肌の老化を加速させる原因となります。花粉などの大気物質によって生じる赤みやかゆみ、紫外線を浴びたことによって生じる肌炎症だけでなく、物理的なこすれ等の弱い炎症であっても、度重なるダメージは皮膚へと蓄積されます。このダメージの蓄積が肌不調を引き起こし、やがては肌の老化のサインである“シワ”や“ほうれい線”などの原因となってしまうのです。

この炎症の経過段階は初期、増幅期、収束期の3段階に分ける事ができます。（図 1）

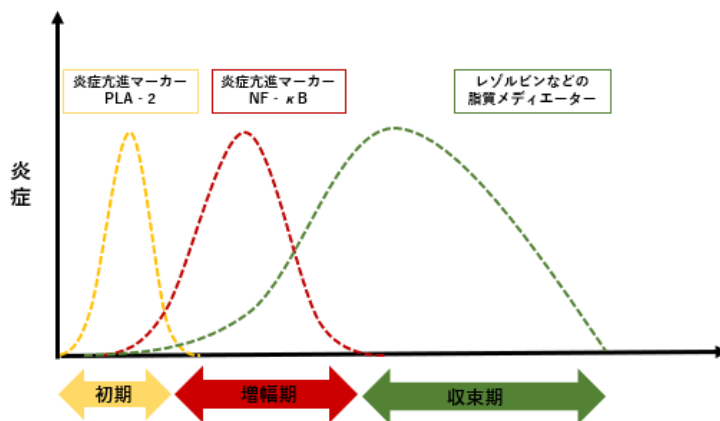


図 1. 炎症の3段階とその際に働く分子

(Nature. 2014 June 5; 510(7503): 92–101. doi: 10.1038/nature 13479. より改変)

図 1 に示す通り炎症は初期（黄色）、増幅期（赤色）、収束期（緑）の3段階で経過していきます。

炎症初期で刺激を受け、増幅期では炎症反応が強く起こります。その後、刺激がなくなると収束期に入り炎症が収束していくのです。

これら炎症の3段階にはその各々において炎症の有無を表す指標である特定の分子が発現しています。
例えば、炎症初期に重要となる指標が炎症仲介物質とも呼ばれる、炎症メディエーターです。炎症メディエーターは様々な組み合わせで炎症が生じたことを伝達し、反応を進めます。

初期： 炎症の初期では、この炎症メディエーターを活性化させる重要な酵素である分泌型ホスホリパーゼ A2(sPLA2) が炎症の有無を判断する重要な指標となります。

増幅期： 増幅期では転写因子 NF-κB の活性化が重要となります。NF-κB は遺伝子のスイッチをオン・オフする働きをして遺伝子の発現を調整する重要なたんぱく質です。紫外線などの影響により NF-κB が活性化されると、角化異常、メラノサイトの過剰な活性化、またコラーゲンの分解等が促進されます。
そのため、ホスホリパーゼ A2(PLA2)と NF-κB は炎症の亢進を示す炎症亢進マーカーと言われ、炎症の初期及び増幅期では PLA-2、NF-κB などの炎症亢進マーカーが発現しています。

収束期： 収束期には抗炎症作用をもつレゾルビンなどの脂質メディエーターが発現し、過剰な炎症反応の抑制と収束期を促進することにより皮膚を健康で恒常的な状態に戻します。

海藻シーケルプファーマントの3つの働き

1.【防止】 炎症の初期および増幅期で炎症の悪化を抑制する

1-1 初期: 炎症の初期に増加する炎症亢進マーカーである PLA-2 を用いて、炎症初期段階における海藻シーケルプファーマントの有用性を評価しました。図 2 に示す通り、海藻シーケルプファーマントは濃度依存的に sPLA2 酵素を抑制できている事が明らかになりました。すなわち海藻シーケルプファーマントが炎症の初期段階で炎症を抑えることが分かりました。

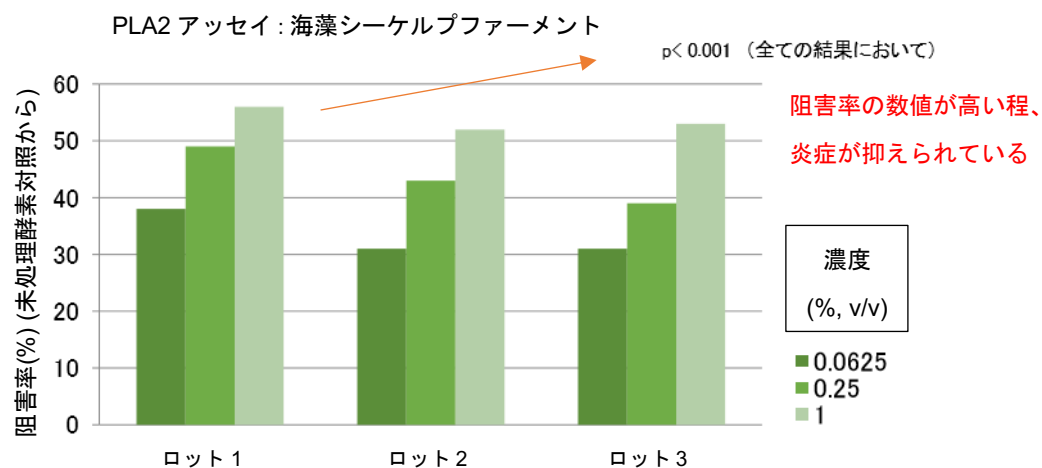


図 2. 海藻シーケルプファーマントによる炎症亢進マーカー (sPLA2) の抑制

海藻シーケルプファーマント 3 ロットを用い sPLA2 酵素への抑制能力を評価した。

1-2 増幅期： UV 照射による炎症亢進マーカー、NF-κB の局在化を測定する事で、炎症初期段階における海藻シーケルプファーマントの有用性を評価しました。正常ヒト表皮角化細胞(NHEK 細胞)を用いた実験において、炎症が起こっていない状態では、NF-κB は細胞核外に観察されます。(図 3 左)しかし、UVB を照射すると、核内への移行が観測されます。(図 3 中)そこで、NHEK 細胞に 2%の海藻シーケルプファーマントを添加し、5 時間培養後 UVB を照射すると、NF-κB は核外に留まる事が観測されました。(図 3 右)つまり、海藻シーケルプファーマントが炎症の増幅段階においても炎症を抑制することが示されました。

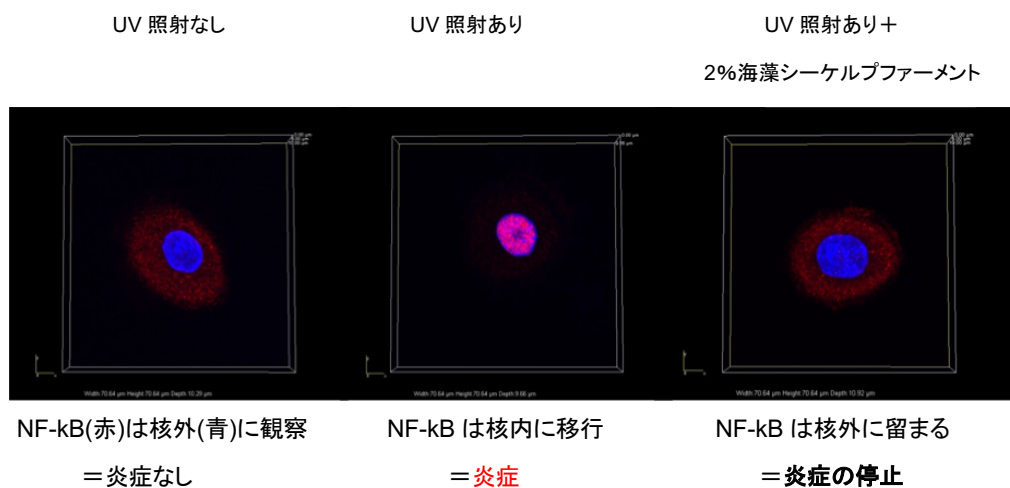


図 3.海藻シーケルプファーマントによる炎症亢進マーカー（NF-κB）の抑制

海藻シーケルプファーマントを用い、UVB（紫外線 B）NHEK 細胞（照射後の正常上皮角化細胞）における NF-κB の発現移行を確認した。培養 NHEK 細胞に 2%の海藻シーケルプファーマントを添加後 5 時間培養し、共焦点顕微鏡で観察を行った。細胞は NF-κB（赤色：抗 NF-κB 抗体）、核（青色：DAPI）で染色した。

2.【鎮静】起こってしまった炎症の収束を早める

一方、今まで炎症の収束は炎症メディエーターなどの炎症を起こす物質が減る事による受動的な反応と考えられてきましたが、近年では抗炎症作用をもつ脂質メディエーターが関与していることが分かってきており、これらの脂質メディエーターは炎症を積極的に収束する作用を持つと考えられています。
中でもレゾルビン代表する脂質メディエーターで、炎症細胞や炎症化学物質の生成と輸送を阻害することで細胞の炎症を抑えることが分かっています。

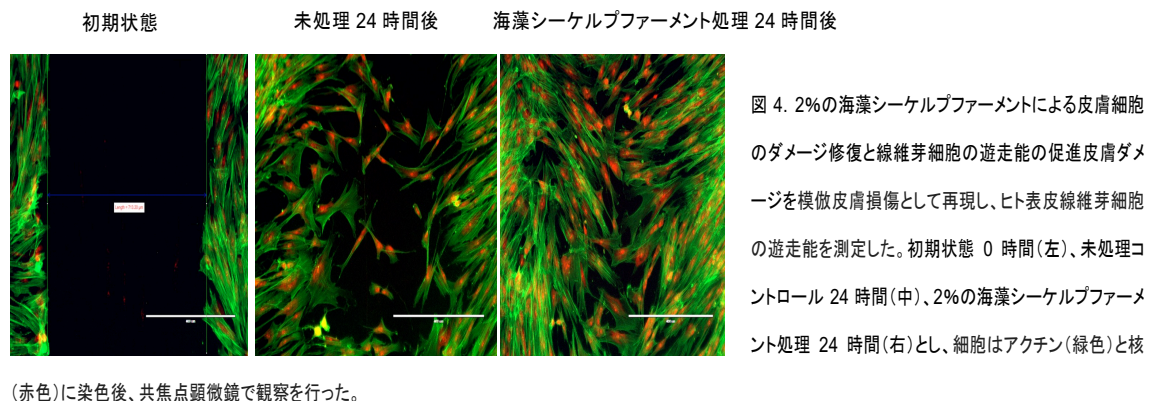
今回、実験では海藻シーケルプファーマントの収束期における役割を突き止めるため、炎症反応が起こる前の培養単核細胞に 2%の海藻シーケルプファーマントを添加し、その後 24 時間培養を行いました。その結果、脂質メディエーターのレゾルビンの産生が亢進し、その結果として炎症の収束が促進され、バランスの取れた健康的な状態に素早く回復する事が示されました。この実験は Ambiotis 研究所^{※4}(フランス、トゥールーズ)にて実施されました。

※4 Ambiotis 研究所；炎症の治療に関する研究を行う世界初の医薬品開発業務受託機関

3. 【修復】炎症による皮膚細胞のダメージを修復し、皮膚強度を回復するために重要な線維芽細胞の遊走を促進する

細胞遊走とは、細胞がある場所から別の場所に移動するプロセスですが、炎症によって損傷した組織の回復や再生に重要な性質です。例えば炎症の治癒過程では、傷に向かってそれを埋めるように線維芽細胞や表皮細胞が増殖・遊走することで傷が収束していきます。

今回実験では、海藻シーケルプファーメントが線維芽細胞の遊走を促進するか検証しました。実験方法として炎症の治癒過程を再現するため培養した細胞にひっかき傷をつけて、細胞の無い領域をつくり、その領域が細胞の遊走や増殖により埋められていく様子を観察しました。その結果、2%の海藻シーケルプファーメントを添加したサンプルでは何も加えなかったサンプル(未処理のコントロール)に比べ 3 倍速く損傷を修復する事が明らかになりました。(図 4) この結果から、海藻シーケルプファーメントが炎症による皮膚細胞のダメージを修復するだけでなく、炎症が起こる前に塗布することによって、細胞の修復力が向上することが示唆されました。



初期状態 0 時間(左)、未処理コントロール 24 時間(中)、2%の海藻シーケルプファーメント処理 24 時間(右)の細胞を比較した所、海藻シーケルプファーメントは未処理の対照と比べて細胞隙間を埋め細胞遊走を促進しました。今回の研究結果からは海藻シーケルプファーメントが皮膚細胞の遊走速度を上昇させることも明らかになりました。

これらの培養細胞を用いた実験により、海藻シーケルプファーメントが炎症 3 段階全てに作用することで皮膚細胞が本来持っている修復能力を高め、細胞ネットワークを強めたことが分かったと同時に、はじめて肌の炎症抑制と修復過程に関連があることが示されました。

「今までコントロール出来ないと思われていた炎症の収束期という段階において、能動的に収束しうる可能性について聞いた時、目に見える肌の老化に対抗して肌修復を促進させる新しいアイデアが閃いたのです。」と主任研究員ナディーン・ペルノデ博士は語ります。「今回の実験結果から海藻シーケルプファーメントは炎症の収束を活性化するだけでなく細胞遊走のスピードを速めました。こうして収束期の促進が細胞ダメージ修復を早めることが分かったのです。これは考えてみれば、まったく理に叶った事といえるでしょう。」

このリリースに関するお問い合わせ先 : ELCジャパン株式会社 サイエнтиフィック コミュニケーションズ

☎03-6625-1910

ドウ・ラ・メール ブランド、製品に関するお問い合わせ先 : ドウ・ラ・メール事業部 PR

☎03-6625-1061