

**皮膚の伸び縮みによる刺激でシワが定着する一因を解明
「ビタミンB6」にシワ改善につながる効果を確認
「ビタミンB6」を含有した独自の単層リポソームを開発**

2022年6月20日

富士フイルム株式会社（本社：東京都港区、代表取締役社長・CEO：後藤 禎一）は、皮膚の伸び縮みによる刺激（以下、メカニカルストレス）でシワが定着する一因を解明しました。またエネルギー代謝に関わる成分として知られる「ビタミンB6」に、メカニカルストレスによって定着したシワの改善につながる効果があることを見出しました。さらに「ビタミンB6」を含有した独自の単層リポソーム※1を開発しました。

【今回の研究成果】

1. メカニカルストレスによって細胞が変形し、皮膚弾力性が低下することを発見しました。
2. メカニカルストレスを与えた細胞において、真皮構成成分であるコラーゲンやエラスチン関連因子が減少することを実証しました。
3. ビタミンB6に、メカニカルストレスによる、コラーゲンやエラスチン関連因子へのダメージを回復し、シワの改善につながる効果があることを見出しました。
4. ビタミンB6を独自の単層リポソームに含有した「真皮用ビタミンB6リポソーム」を開発しました。

当社は、今回の研究により「シワ改善」へ導く新しいアプローチを見出しました。今後、本研究成果を化粧品の開発に応用する予定です。

※1 リポソームとは、細胞膜の構成成分であるリン脂質を用いて、ナノサイズ（1mの10億分の1サイズ）に微細化されたカプセル状の微粒子のこと。

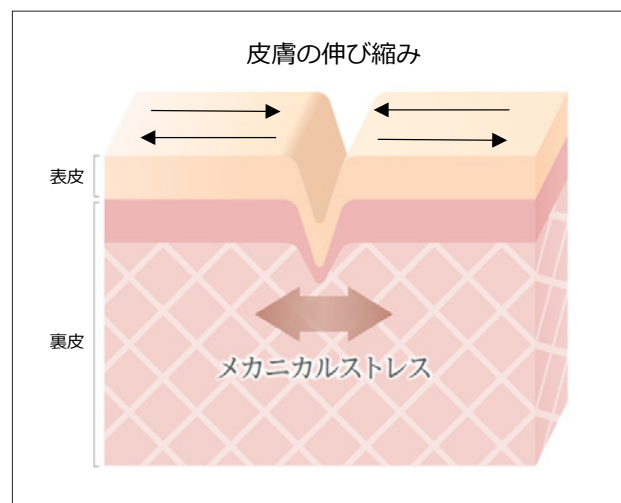
【研究背景】

まばたきや表情の変化などにより、皮膚は日常的に伸び縮みしています。目尻のシワやほうれい線のシワは、加齢変化および紫外線を浴びることだけではなく、このような伸び縮みによる刺激であるメカニカルストレスで定着すると考えられています（図1）。

しかし、メカニカルストレスとシワ形成の関係についての従来の研究では、平面的な解析にとどまり、皮膚が日常的に受ける刺激に近い3次元での検証が行われていないため、詳細なメカニズムの解明には至っていません。

そこで当社は、皮膚の弾力を保つ機能を持つ真皮に着目し、皮膚の構造により近い3次元真皮モデルを作製。3次元真皮モデルにメカニカルストレスを与え、皮膚を健康に保つ役割を持つ線維芽細胞の形態を解析することによって、メカニカルストレスの影響を検証しました。

【図1】皮膚の伸び縮みによって生じるメカニカルストレス

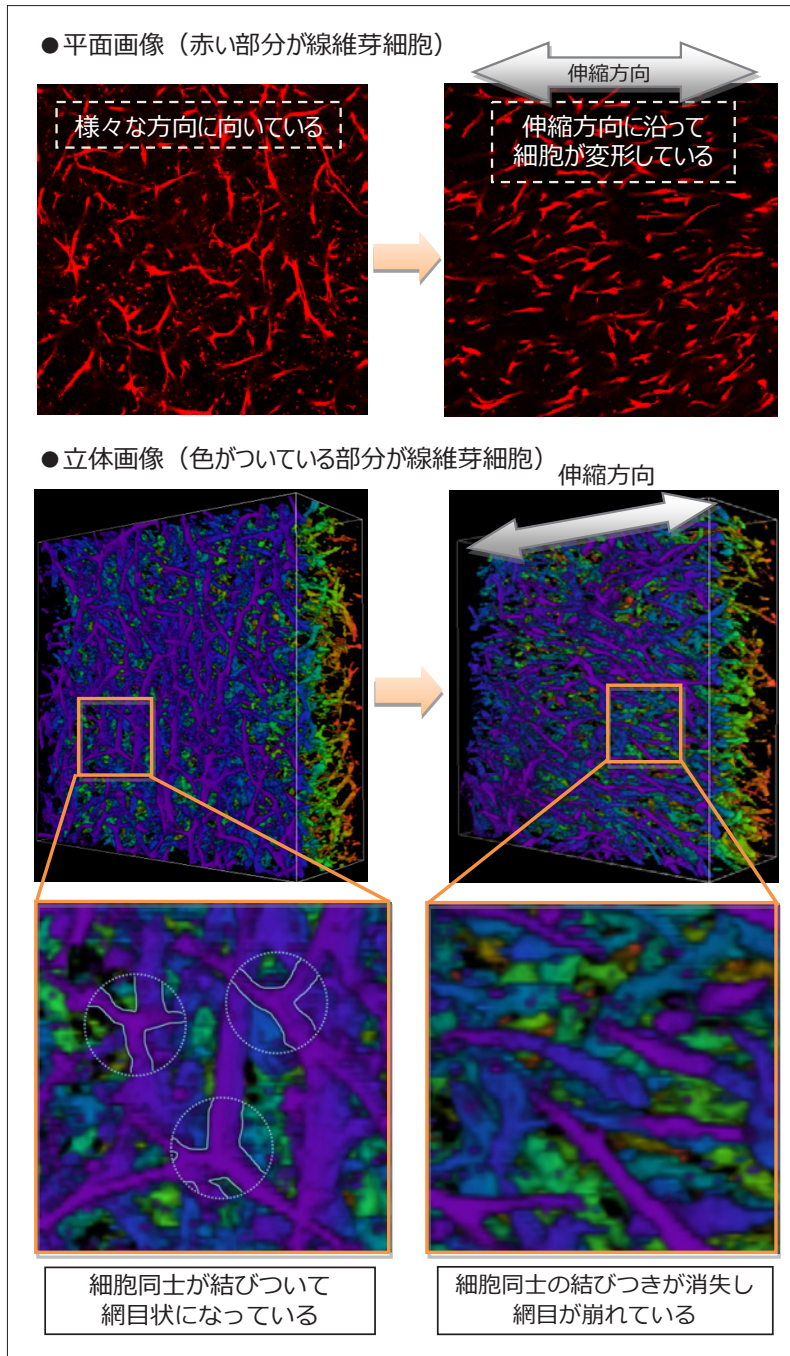


【今回の研究成果の詳細】

1. メカニカルストレスによって細胞が変形し、ネットワーク構造が破綻する現象を発見

3次元構造を有し、コラーゲンやエラスチンなどを作り出すことで皮膚を健康に保つ線維芽細胞を含んだ3次元真皮モデルに対して、メカニカルストレスを与えると、同ストレスの伸縮方向に沿って線維芽細胞が変形し、ネットワーク構造（細胞同士の結びつき）が破綻することを発見しました。平面画像では、細胞の変形を確認でき、さらに立体画像によって、ネットワーク構造の破綻をはっきりと捉えることができました（図2）。

【図2】メカニカルストレスによるネットワーク構造の破綻



■ 実験方法

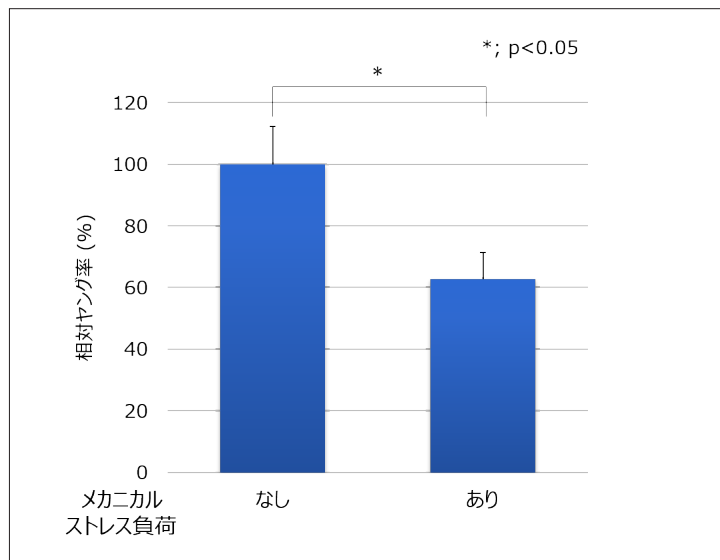
専用装置を使って、線維芽細胞を含む3次元真皮モデルに一定方向のメカニカルストレスを24時間繰り返し与え、組織内の細胞の状態を解析した。

■ 結果

メカニカルストレスを与えた3次元真皮モデル中の線維芽細胞が伸縮方向に沿って変形した。また、ストレスを与えた組織中の線維芽細胞では、細胞同士の結びつきが消失し、ネットワーク構造が破綻していることが明らかになった。

さらに、皮膚の動きによる圧力でネットワーク構造が破綻した3次元真皮モデルを、超微小な組織断片の物理特性を測定できる装置で解析したところ、弾力性が低下していることがわかりました(図3)。

【図3】メカニカルストレスが皮膚の弾力性に及ぼす影響



■ 実験方法

メカニカルストレスを与えた線維芽細胞を含む3次元真皮モデルのヤング率(弾力性に寄与する係数)を計測した。メカニカルストレスを与えていないモデルのヤング率を100%とし、与えたモデルのヤング率を相対値で示した。

■ 結果

メカニカルストレスを与えた3次元真皮モデルのヤング率は63%となり、弾力性が低下していることを確認した。

2. メカニカルストレスによって線維芽細胞の遺伝子発現が減少することを実証

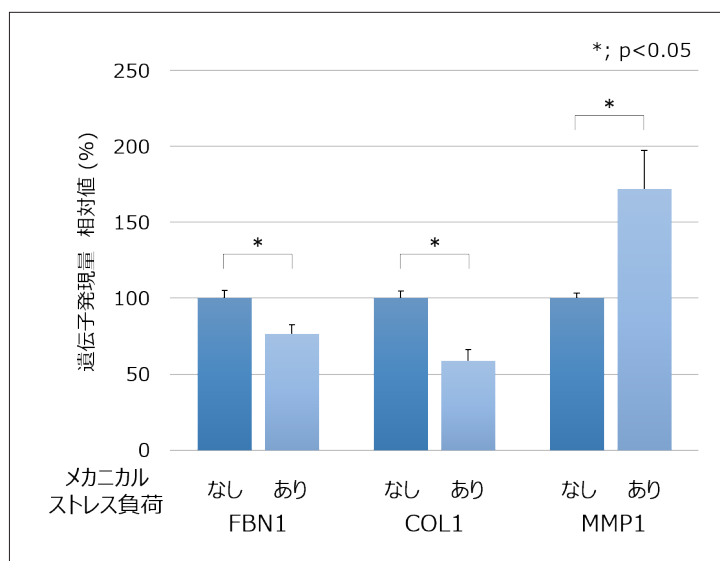
メカニカルストレスが線維芽細胞に与える影響を、シワ形成に関与する遺伝子の観点から検証しました。その結果、メカニカルストレスによって、皮膚の弾力を保つエラスチンやコラーゲンの形成に関与するたんぱく質「FBN1」※2「COL1」※3の遺伝子発現量が減少することがわかりました。さらにコラーゲンを分解してしまう酵素「MMP1」※4の遺伝子発現量が増加することを実証しました(図4)。

※2 フィブリリン1 (Fibrillin-1) の略称。弾性線維(エラスチン線維)形成に必要な糖たんぱく質。

※3 コラーゲン1 (Collagen-1) の略称。真皮を構成する膠原線維の主成分。

※4 コラーゲン分解酵素 (Matrix metalloproteinase-1) の略称。主に I, II, III 型コラーゲンを分解する酵素。

【図4】メカニカルストレスによる線維芽細胞への影響



■ 実験方法

線維芽細胞に24時間メカニカルストレスを与えた後に、各遺伝子発現量を測定。メカニカルストレスを与えていない線維芽細胞における発現量を100%とし、各遺伝子発現量を相対値で示した。

■ 結果

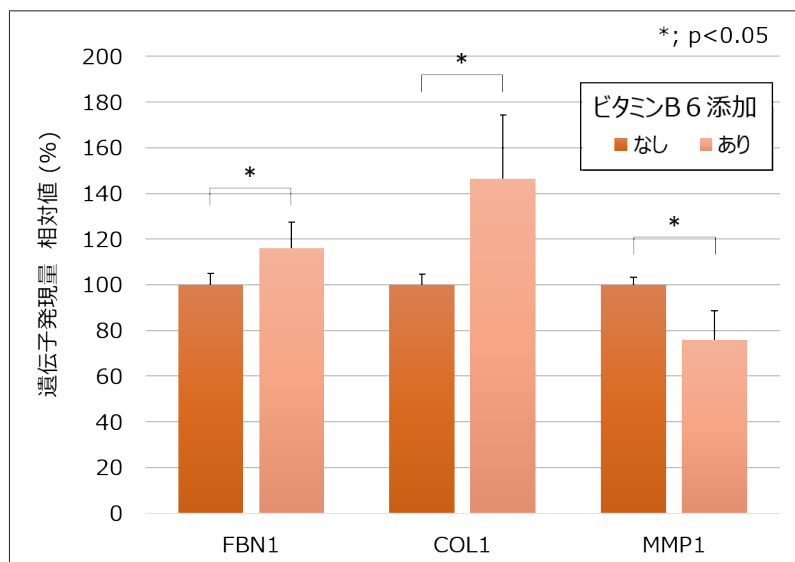
メカニカルストレスを与えた細胞においてFBN1とCOL1の遺伝子発現量が減少し、MMP1の遺伝子発現量が増加することを確認した。

真皮は、その構成要素であるエラスチンやコラーゲンの変形・減少によってハリや弾力を失い、その結果、深いシワやたるみが生じることが知られています。本研究の結果から、メカニカルストレスによって細胞のネットワーク構造が破綻し皮膚の弾力が低下すること、さらにコラーゲンやエラスチンの形成に関与する遺伝子の発現量が減少すること、という複数の機序によってシワが定着すると考えられます。

3. ビタミンB6にコラーゲンやエラスチン関連因子に対する改善効果を発見

メカニカルストレスによる各遺伝子への影響を改善する成分を探索したところ、エネルギー代謝に関わる成分として知られている、水溶性成分のビタミンB6にFBN1とCOL1を増加させ、MMP1を減らす効果があることを発見。つまり、ビタミンB6がメカニカルストレスで悪化する因子を回復させ、シワ改善に導く可能性を見出しました(図5)。

【図5】 ビタミンB6が各遺伝子発現量に与える影響



■ 実験方法

線維芽細胞にメカニカルストレスを与え、その後5ppmのビタミンB6を添加して培養。添加から24時間後に、各遺伝子発現量を測定した。ビタミンB6を添加していない線維芽細胞における発現量を100%とし、各遺伝子発現量を相対値で示した。

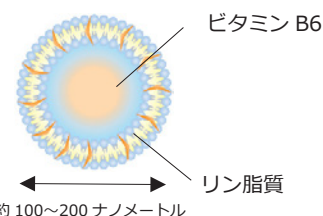
■ 結果

ビタミンB6を添加することによりFBN1とCOL1の遺伝子発現量が増加し、MMP1の遺伝子発現量が減少することを確認した。

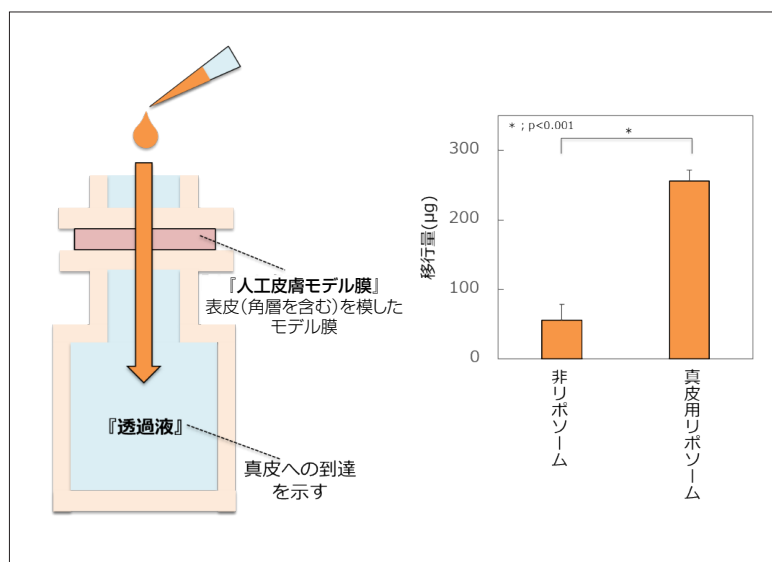
4. ビタミンB6を独自リポソームに含有した「真皮用ビタミンB6リポソーム」を開発

水溶性のビタミンB6は、皮膚最外層の角層が主に油溶性成分で構成されているため、角層となじみにくく、皮膚浸透性が低いという課題がありました。そこで、ビタミンB6の皮膚浸透性の向上を目的として、当社が医薬品事業で培ってきたリポソームの知見を生かし、独自の単層リポソームにビタミンB6を含有した「真皮用ビタミンB6リポソーム」を開発しました。なお、真皮用リポソームに含有することで、真皮への成分の浸透性が向上することを確認しています(図6)。

真皮用ビタミンB6リポソーム



【図6】 真皮用リポソーム含有成分の浸透性向上効果



■ 実験方法

表皮(角層を含む)を模した人工皮膚モデル膜を用い、水溶性成分の浸透性を検証した。非リポソーム(リポソーム化せず)、真皮用リポソームをそれぞれ人工皮膚モデル膜に添加し、72時間経過した時点での透過液への移行量をそれぞれ計測した。

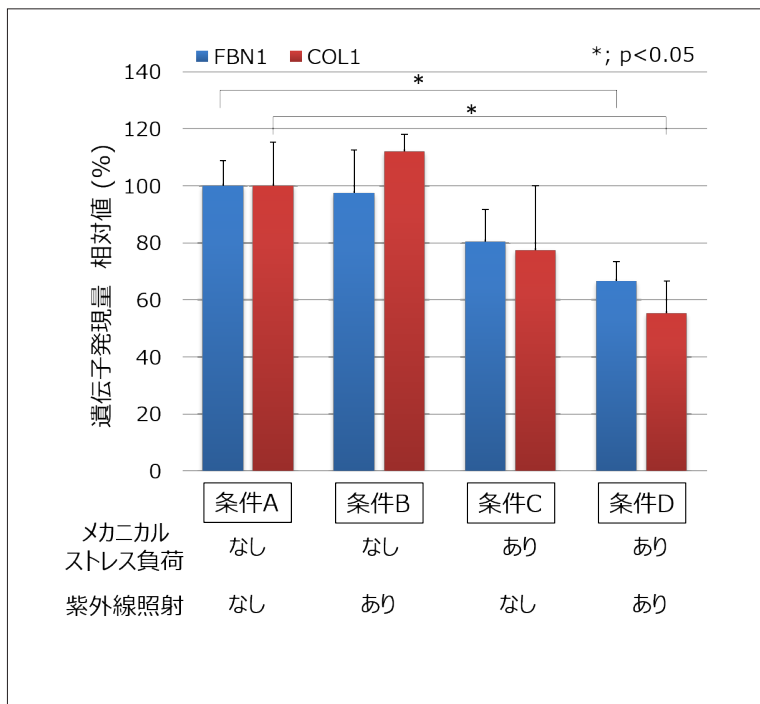
■ 結果

リポソーム化により、人工皮膚モデル膜および透過液への水溶性成分の移行量が増加。非リポソームと比べて、真皮用リポソームでは透過液中で約5倍の量の水溶性成分が検出された。

【参考資料】メカニカルストレスによるダメージは紫外線照射によって悪化

メカニカルストレスのみならず紫外線照射も受けた線維芽細胞において、発現量に変化がある遺伝子を探索しました。この結果、メカニカルストレスによって生じた、コラーゲンやエラスチンの形成に関連するFBN1とCOL1の遺伝子へのダメージが、紫外線照射によってさらに悪化することを明らかにしました（図7）。このことから、シワを防ぐためには、紫外線の刺激から皮膚を守ることも重要になると考えられます。

【図7】メカニカルストレスを与えた細胞における紫外線照射影響の検証



■ 実験方法
メカニカルストレスと紫外線照射 (UVA、5J/cm²) の有無に応じて条件 A～D を設定し、6 時間後の線維芽細胞における各種遺伝子発現を測定した。メカニカルストレスも紫外線照射も受けていない線維芽細胞 (条件 A) における遺伝子発現量を 100% とし、各条件での発現量を相対値で示した。

■ 結果
FBN1 と COL1 の遺伝子発現量において、紫外線照射のみ (条件 B) では、影響が生じなかったが、紫外線照射もメカニカルストレスも与えた (条件 D) ところ、メカニカルストレスのみ与えた場合 (条件 C) よりも減少する傾向があることを見出しました。

本件に関するお問い合わせは、下記にお願いいたします。

<報道関係>
富士フィルムホールディングス株式会社 コーポレートコミュニケーション部 広報グループ
TEL 03-6271-2000

<その他>
株式会社 富士フィルム ヘルスケア ラボラトリー 商品開発・ブランド推進本部 TEL 03-6300-6089