



シワシミ抑制機能を有する自己回復タンパク質 HSP70

2011年9月7日 09:30 スペインにて(日本時間7日16:30)発表

熊本大学との共同研究の成果を第41回 欧州研究皮膚科学会にて

株式会社 再春館製薬所（本社：熊本県上益城郡 代表取締役社長：西川正明 以下、再春館製薬所）は、水島 徹（慶應義塾大学教授・熊本大学教授）研究室と共同で研究を進めてきた「UV依存のシワ形成に対するHSP70（自己回復タンパク質 以下、HSP70）の抑制効果」等、4つの演題をスペイン バルセロナで2011年9月7日（水）現地時間 09：30（日本時間7日 16：30）に開催される第41回 欧州研究皮膚科学会※にて発表いたします。

＜発表演題＞

- ① 「UV依存のシワ形成に対するHSP70の抑制効果」
松田 実（熊本大学大学院生命科学研究部）
- ② 「HSP70誘導生薬（ヤバツイ、ルーミアアルニカ）によるメラニン産生抑制効果と細胞保護効果」
山下 泰弘（熊本大学大学院生命科学研究部）
- ③ 「UVB依存の皮膚傷害に対するHSP70の保護効果」
新屋 龍太郎（熊本大学大学院生命科学研究部）
- ④ 「HSP70によるメラニン産生抑制効果」
星野 竜也（熊本大学大学院生命科学研究部 助教）

欧州研究皮膚科学会※

皮膚研究を専門とする学会であり、ヨーロッパ圏だけでなくアメリカやアジアからも研究者や皮膚科医が参加し、専門的な議論がされる学会です。化粧品研究のまさに最先端であり、未来の化粧品のターゲットとなる知見が数多く発表されます。

今回の発表で注目すべき点は、HSP70がシワを抑制することの実証①、HSP70を増やす生薬（ヤバツイとルーミアアルニカ）が見出した美白作用と皮膚保護作用②です。これらの研究から、年齢肌の悩みのひとつである「シワ」をHSP70が防いでくれることが示唆されました。

一般的に、紫外線がお肌にあたると、コラーゲンやエラスチンが分解されシワになります。しかし、お肌であらかじめ自己回復タンパク質であるHSP70を増やしていると、コラーゲンやエラスチンが守られ、お肌の土台となる真皮が壊れるのを防ぐため、シワになりにくいと考えられます。

また、これまでの研究から、ヤバツイやルーミアアルニカなどのHSP70誘導生薬が、お肌を守り、シワ・シミを防ぐ可能性を見出しました。

水島 徹教授の研究室と再春館製薬所はこれまでも、皮膚におけるダメージの防御や自己回復に関与する研究を進め、HSP70を増加させる天然原料ヤバツイ、コラーゲン生成を促すHSP47を増加させるチューリップエキスを現行のドモホルンリンクルに配合し、実用化して参りました。当研究の成果といたしまして、HSP70誘導生薬ルーミアアルニカを今秋発売予定の「進ドモホルンリンクル」シリーズ内に配合いたします。

再春館製薬所は今後も、今の時代を自分らしく生き、美しく年齢を重ねていきたいと願う女性たちを応援し、常に「ドモホルンリンクル」の進化を追求して参ります。



【ヤバツイ】
HSP70を増加させる天然原料



【チューリップ】
HSP47を増加させる天然原料



【ルーミアアルニカ】
HSP70を増加させる天然原料



株式会社 再春館製薬所 広告広報企画部：渡辺、西崎

熊本県上益城郡益城町寺中1363-1

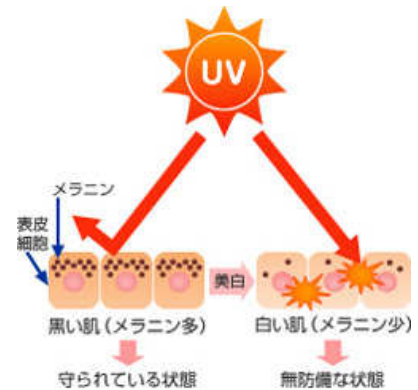
TEL:096-289-4444(代表) FAX:096-289-6000 <http://www.0120444444.com>

これまでの課題：「美白のジレンマ」

表皮と真皮の間にはメラノサイトと呼ばれる真っ黒な細胞が存在し、これは皮膚が紫外線を浴びることで、メラニンという黒い物質を大量に生産します。生産されたメラニンは皮膚表面に向かって移動し、皮膚を覆う形となり、これをメラニンキャップと呼びます（左図）。これが日焼けのメカニズムであり、日焼けは紫外線から肌を守るための仕組みなのですが、一方で、過剰にメラニンが生産されてそれが蓄積されたり、ターンオーバーがうまくいかないと、シミになってしまいます。

とは言え、単にメラニン生産を抑える抗シミ化粧品は、紫外線を皮膚内部に侵入しやすくしてしまい、紫外線による皮膚障害を悪化させてしまいます（右図）。

さらに、真皮はコラーゲン層で埋め尽くされていますが、紫外線により真皮のコラーゲンが減ったり劣化したりすると、シワの原因となります。単にコラーゲンを塗るだけでは、紫外線や加齢によるコラーゲンの質的な低下を十分に抑えることは出来ません。



肌の自己回復力を根本から強化

そこで再春館製薬所は、人間が元来持つ、ストレスに対して自己を守り再生させる性質を持つ、HSP70に着目し、擬似ダメージによりHSP70を増やす天然物（ヤバツイノルーマニアアルニカ）を進ドモホルンリンクルに配合しました。

このHSP70が細胞をしっかり守るため、皮膚はメラニンを過剰に生産する必要がありません。これにより「美白のジレンマ」にとらわれないリスクの少ないシミ対策の実現と同時に、シワの原因となるコラーゲン分解を防ぐことでお肌を守りながら美白する新発想を活かしました。



お肌を守りながら美白する新しい概念を初めて提唱

進ドモホルンリンクルとは・・・

漢方の製薬会社再春館製薬所が1974年、日本で初めてコラーゲン配合の基礎化粧品「ドモホルンリンクル」の開発に成功しました。年齢肌ひとすじの基礎化粧品として誕生以来37年。ドモホルンリンクルはシワ・シミのためにその時その時できることのすべてを込めて、進化を続けてきました。2011年秋、4年ぶりのリニューアルを迎え、ドモホルンリンクルはますますの進化を目指して、動き始めます。



株式会社 再春館製薬所 広告広報企画部：渡辺、西崎
熊本県上益城郡益城町寺中1363-1

TEL:096-289-4444(代表) FAX:096-289-6000 <http://www.0120444444.com>

①演題名:UV依存性のシワ形成に対するHSP70の抑制効果

Title: Suppression of UV-induced Wrinkle Formation by Expression of HSP70

演者名: 松田 実^{1,2}、水島 徹³

所属: 1 熊本大学大学院生命科学研究部, 2 再春館製薬所, 3 慶應義塾大学大学院薬学研究科

<要旨>

紫外線 (UV) により皮膚は傷害を受け、メラニンの過剰生成によるシミの形成と、細胞外マトリクス(コラーゲン・エラスチン線維等)の傷害によるシワの形成は、美容・健康上大きな問題になる。

一方、炎症を介して過剰に活性化されるMMPs(コラーゲン分解酵素)やエラスターゼは、シワ形成において重要な原因と考えられている。

HSPファミリーの中でも特にHSP70は様々なストレスによって誘導されることが知られている。また、我々は最近HSP70の発現が炎症の抑制だけでなく、メラニン生成を抑制することを見出している。

今回の研究では、HSP70過剰発現マウスを用いてUV依存のシワ形成におけるHSP70の影響について確認を行った。HSP70発現マウスにおいて、コラーゲン・エラスチン線維の傷害が顕著に抑制された。さらにHSP70発現マウスにおいてUV照射後の皮膚の粘弾性の低下が抑制された。皮膚内のMMPs、エラスターゼの活性についても抑制することを見出した。これらは、熱ショックをかけたマウスにおいても同様に確認された。

今回の研究は、HSP70がUV依存のシワ形成を抑制するという初めての実証であり、HSP70の誘導剤がUV依存のシワ形成に有効であることを示唆している。



②演題名：HSP70誘導生薬(ヤバツイ、ルーマニアアルニカ)によるメラニン産生抑制効果と細胞保護効果

Title: HSP70 inducers from herbs and their effect on melanin production and cell damage

演者名：山下 泰弘¹、間地 大輔²、水島 徹³

所属：1 熊本大学大学院生命科学研究部, 2 再春館製薬所, 3 慶應義塾大学大学院薬学研究科

<要旨>

紫外線 (UV) により過剰なメラニンが産生されるとシミが形成され、美容・健康上大きな問題になる。従って、メラニン産生を抑制する物質は、シミの形成を防ぐ美白剤として有望である。

しかしメラニンはUVから皮膚を保護する役割を担っているため、単にメラニン産生を抑制するとUVによる皮膚傷害、DNA傷害を悪化させてしまう。そこでUVによる皮膚傷害、DNA傷害を悪化させることなく、メラニン産生を抑制する美白剤の開発が望まれている。

最近我々は、Heat shock protein 70 (HSP70)が、UV依存の皮膚傷害、及びDNA傷害を抑制することを見出した。

一方、我々は本大会で報告するように、HSP70がメラニン産生の律速酵素であるチロシナーゼの発現を転写レベルで抑制し、メラニン産生を抑制することを見出した。

以上の結果は、HSP70誘導剤がメラニン産生を抑制すると共に、UV依存の皮膚傷害、及びDNA傷害を抑制することにより、理想的な美白剤になることを示唆している。今回我々は、約400種類の生薬からHSP70誘導生薬のスクリーニングを行い、有望な生薬を複数見出したので報告する。

特に誘導能の高かったヤバツイは、マウスメラノーマ由来細胞であるB16細胞において、細胞毒性を示さない濃度でHSP70を強く誘導した。さらに我々は、ヤバツイ及びアルニカがB16細胞においてメラニン産生を抑制することを見出した。またヤバツイ及びアルニカは、チロシナーゼやチロシナーゼの転写因子である

Microphthalmia-associated transcriptional factor (MITF)の発現を転写レベルで抑制した。

本研究より、我々が見出したヤバツイなどのHSP70誘導生薬はUVによる皮膚傷害、DNA傷害を悪化させることなくメラニン産生を抑制する理想的な美白剤になることが期待される。現在、ヤバツイ・アルニカを配合した化粧品開発を進めている。



株式会社 再春館製薬所 広告広報企画部：渡辺、西崎

熊本県上益城郡益城町寺中1363-1

TEL:096-289-4444(代表) FAX:096-289-6000 <http://www.0120444444.com>

③演題名:UVB依存の皮膚傷害に対するHSP70の保護効果

Title:Prevention of UVB Radiation-induced Epidermal Damage by Expression of Heat Shock Protein 70

演者名:松田 実^{1,2}、新屋 龍太郎¹、水島 徹³

所属: 1 熊本大学大学院生命科学研究部, 2 再春館製薬所, 3 慶應義塾大学大学院薬学研究科

<要旨>

紫外線 (UV)、特にUVB波はアポトーシス(細胞自死)、DNA傷害、炎症反応を介して皮膚へ傷害を与える。HSPファミリーはUVを含む様々なストレスで誘導されるが、その中でもHSP70はそれらのストレスに対して抵抗するように働くことが知られている。HSP70のnuclear factor kappa B (NF- κ B)の阻害作用のような抗炎症作用も最近の研究で明らかになってきている。これらの研究結果はHSP70がUVB依存の皮膚傷害を抑制することを示唆している。

そこで我々はHSP70を過剰発現した培養皮膚細胞及び過剰発現マウスを用いてHSP70 がUVB依存の皮膚傷害を抑制するか否かを確認した。

通常のマウスではアポトーシスの誘導などのUVB依存の皮膚傷害が現れるが、HSP70過剰発現マウスではその傷害が抑制された。培養皮膚細胞においても、HSP70発現によって、アポトーシスの抑制が確認された。

さらに、UVB照射で確認されるIKB- α (NF- κ Bの阻害因子)量が減少するが、HSP70過剰発現マウスにおいてはその反応が抑制された。

我々は既にHSP70がDNA傷害の修復作用を見出しているが、今回の研究によってUVB依存の皮膚傷害に対する保護作用を明らかにした。さらに、HSP70の皮膚傷害抑制効果がアポトーシスの抑制、抗炎症効果、DNA傷害の抑制によって現れていることも示唆している。



株式会社 再春館製薬所 広告広報企画部：渡辺、西崎
熊本県上益城郡益城町寺中1363-1

TEL:096-289-4444(代表) FAX:096-289-6000 <http://www.0120444444.com>

④演題名：HSP70によるメラニン産生抑制効果

Title: Suppression of Melanin Production by Expression of HSP70

演者名：星野 竜也¹、間地 大輔²、水島 徹³

所属：1 熊本大学大学院生命科学研究部、2 再春館製薬所、3 慶應義塾大学大学院薬学研究科

<要旨>

紫外線 (UV) により過剰なメラニンが産生されるとシミが形成され、美容・健康上大きな問題になる。

従って、メラニン産生を抑制する物質は、シミの形成を防ぐ美白剤として有望である。しかしメラニンはUVから皮膚を保護する役割を持っているので、単にメラニン産生を抑制すると、UVによる皮膚傷害、DNA傷害を促進する危険性がある。そこでUVによる皮膚傷害、DNA傷害を悪化させることなくメラニン産生を抑制する美白剤が望まれている。

最近我々はHSP (Heat shock protein) 70などのHSPは、UV依存の皮膚傷害、DNA傷害を抑制することを見出した。しかしながら、HSPがメラニン産生にどのような影響を与えるのかはよく分かっていなかった。そこで我々はHSP70のメラニン産生に対する効果を検討した。マウスメラノーマ由来細胞であるB16細胞に3-Isobutyl-1-methylxanthine (IBMX)を添加し、メラニン産生を誘導した。HSP70を過剰発現させると、このメラニン産生が抑制されることを見出した。また、HSP70過剰発現によりメラニン産生の律速酵素であるチロシナーゼの発現が転写レベルで抑制されることを見出した。

一方、HSP70はチロシナーゼの転写因子であるMicrophthalmia-associated transcriptional factor (MITF)の発現には影響を与えなかった。そこで我々はHSP70がMITFと相互作用し、MITFの転写活性を抑制する可能性を考え、試験管内転写系を用いてこれを証明した。さらに、HSP70過剰発現マウスでは、UV照射後のメラニン産生が抑制されていることを見出した。

これらの結果は、*in vitro*、*in vivo*においてHSP70がメラニン産生を抑制することを示唆している。この知見からHSP70の誘導剤は、UVによる皮膚傷害、DNA傷害を悪化させることなくメラニン産生を抑制する理想的な美白剤になることが期待される。

