

新規コラーゲン産生能向上剤による アンチエイジングへの応用

大阪市立大学大学院 ¹⁾生活科学研究科、²⁾工学研究科

小島 明子 ¹⁾、湯浅 勲 ¹⁾、東 秀紀 ²⁾

QuickTime[®]
Player
© 1999 Apple Computer, Inc. All rights reserved.

京都大学化学研究所

平竹 潤、韓 立友

背景 1

- 生体内に存在するタンパク質のうち、約30%はコラーゲンである。コラーゲンは結合組織や皮膚、骨などの構成成分として必要不可欠な物質である。
- しかしながら、加齢に伴ってこれらに含まれるコラーゲン量は減少し、さらに、コラーゲンを産生する細胞自身のコラーゲン合成能が低下することから、老化や疾病の発症を引き起こす。
- これらのことから、コラーゲン合成能の低下を抑制することは、人々のQOL改善・向上において重要な課題である。

背景 2

- 我々は肝線維化および肝硬変発症メカニズムについての研究から、肝臓内でコラーゲンを産生する細胞（肝星細胞）のコラーゲン合成能亢進の機序を解明した^{1, 2)}。

1) A. Kojima-Yuasa, et al.:

Chemico-Biological Interactions 146: 89-99 (2003)

2) A. Kojima-Yuasa, et al.:

Free Radical Biology and Medicine 39: 631-640 (2005)

- 肝線維化・肝硬変において、コラーゲン合成能の亢進は病態の進行を意味する。

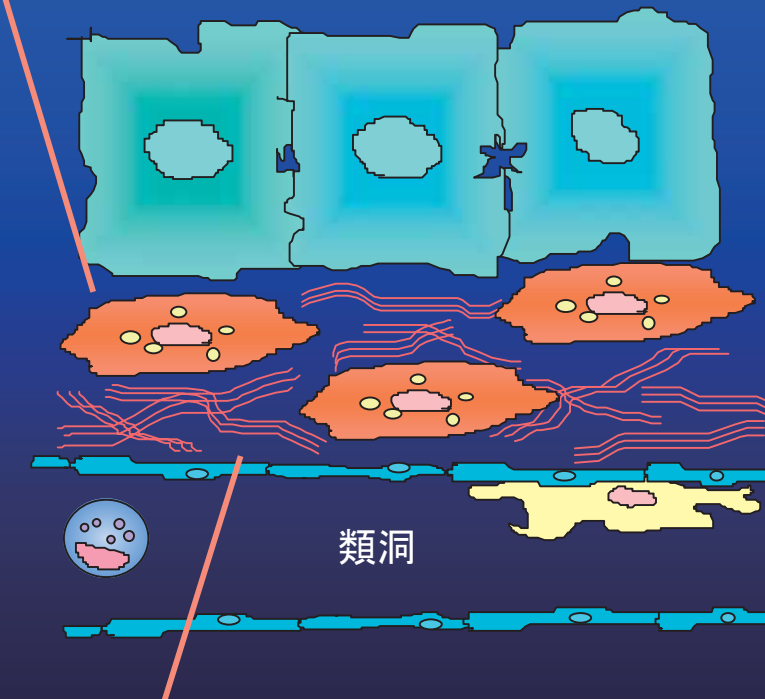
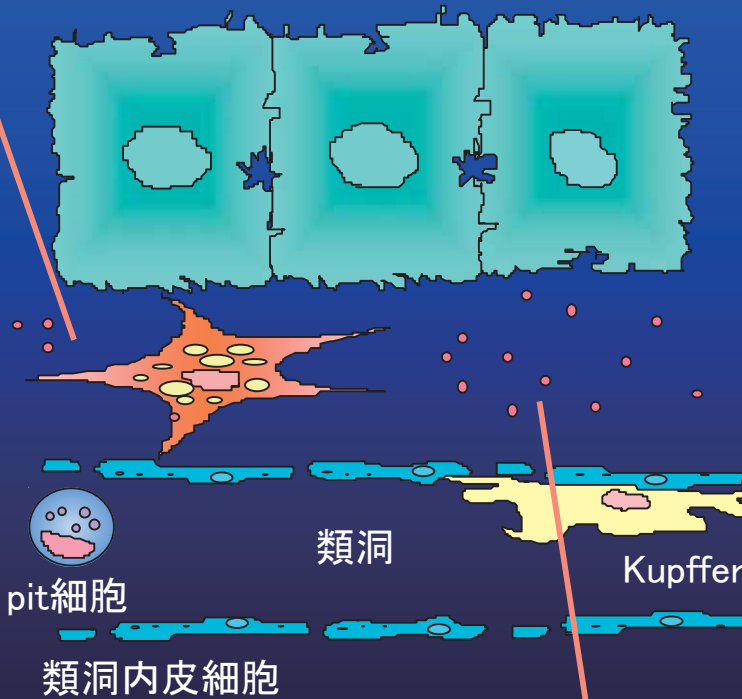
正常肝

肝線維化

静止期の肝星細胞

肝細胞

活性化した肝星細胞



基底膜様 細胞外マトリックス
多量の細胞外マトリックス (タイプIおよびタイプIIIコラーゲン)

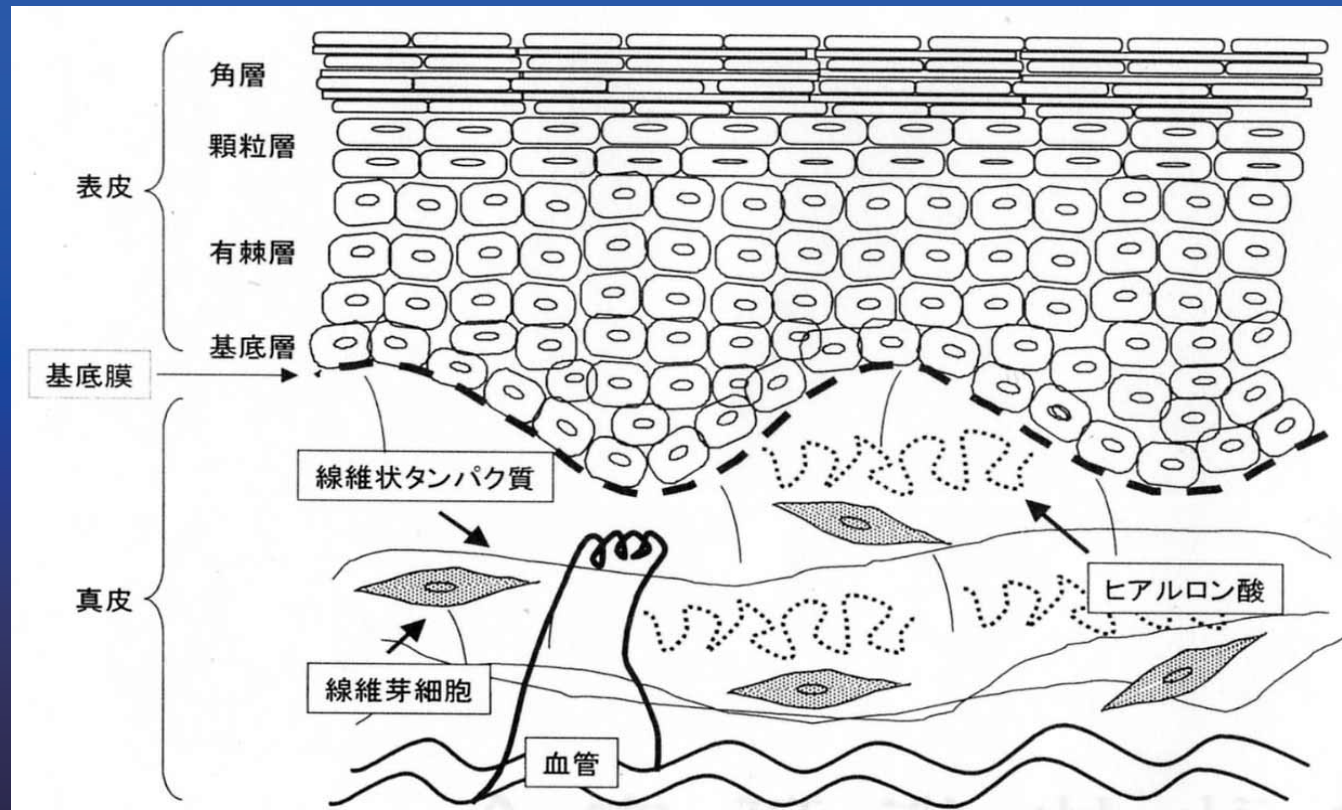
背景 3

- コラーゲン量が豊富である方が人々の健康や若さの維持に有効な部位（皮膚や骨など）においては、そこに存在するコラーゲン産生細胞のコラーゲン合成能を亢進させれば、若さと健康の維持、老化防止や疾病予防の一端を担うことが可能となる。

背景 4

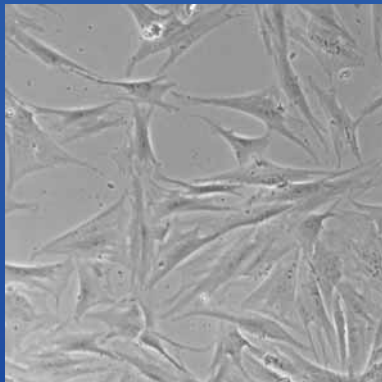
- 我々は、肝線維化および肝硬変発症メカニズムについての研究において、ある種の物質が細胞のコラーゲン産生量を顕著に増加させることを見い出し、これらをコラーゲン産生能向上剤として応用した。

表皮と真皮の模式図



杉山義宣: 食品と容器 44: 132-138 (2003) より引用

ヒト正常皮膚由来線維芽細胞



+ コラーゲン産生能向上剤
24時間培養

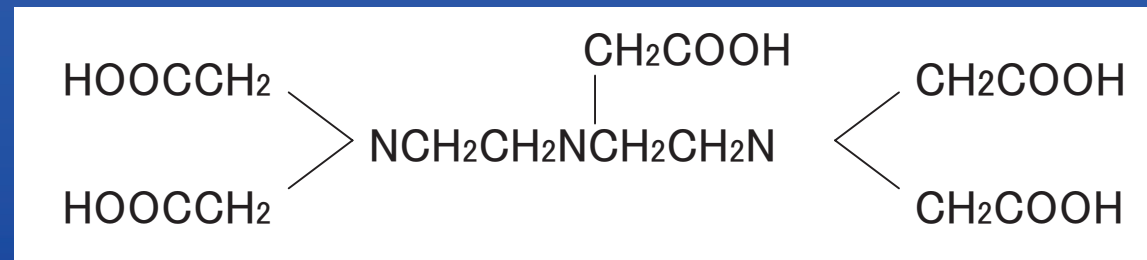
細胞内におけるI型コラーゲンの発現

免疫組織化学的解析および
NIH imageソフトによる定量化

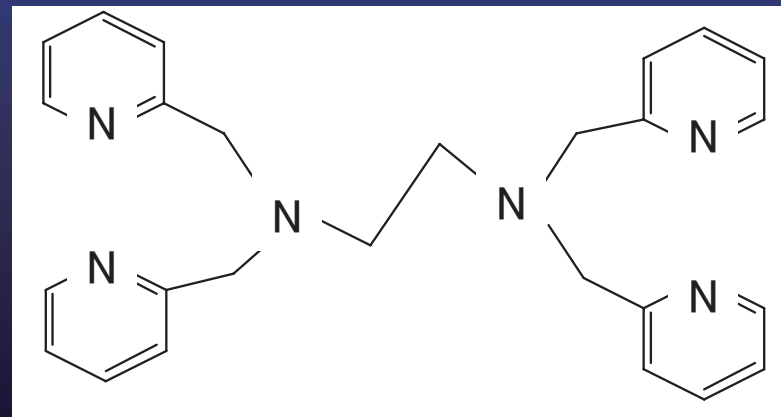
コラーゲン合成能の亢進は？

コラーゲン産生能向上剤

DTPA (diethylenetriamine pentaacetic acid)



TPEN (N,N,N',N'-tetrakis(2-pyridylmethyl)ethylenediamine)



ACA (1'-acetoxychavicol acetate)



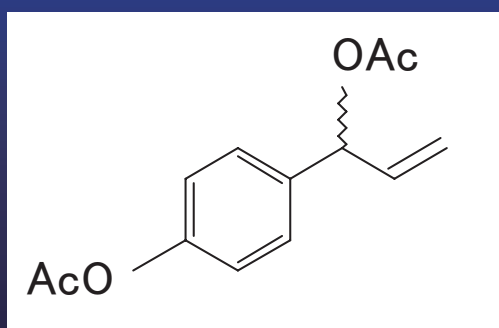
東南アジア原産植物性食物の1つであるナンキョウの根茎に含まれる。天然にはS体ACAとして存在する。

ACAの合成法

H. Azuma, et al.:

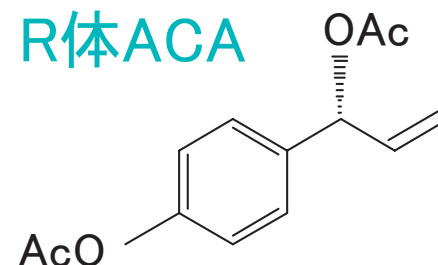
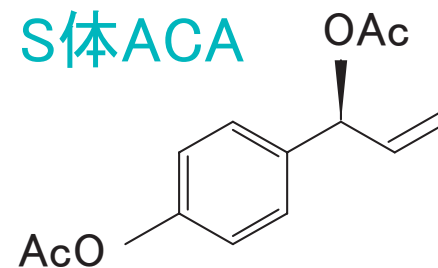
Bioorganic & Medical Chemistry 14:1811-1818 (2006)

TBS保護1'-hydroxychavicolの合成



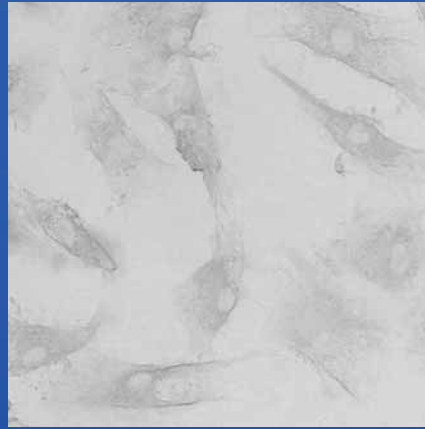
ラセミ体ACA

リパーゼPSを用いた光学分割

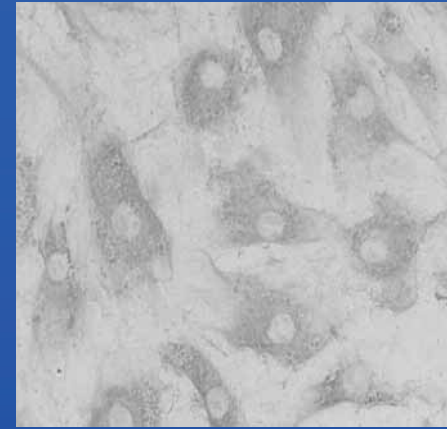




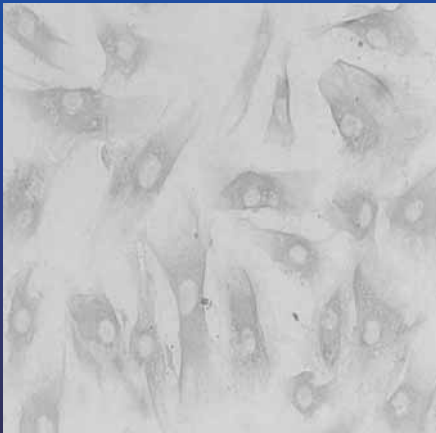
コントロール



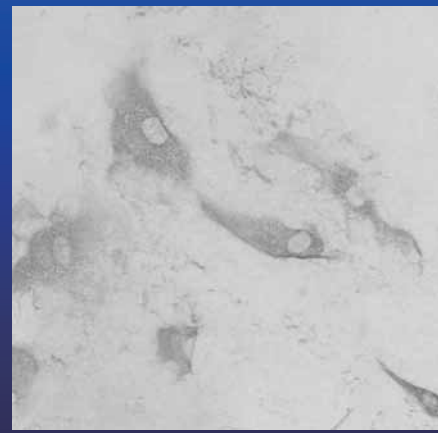
DTPA (10 μM)



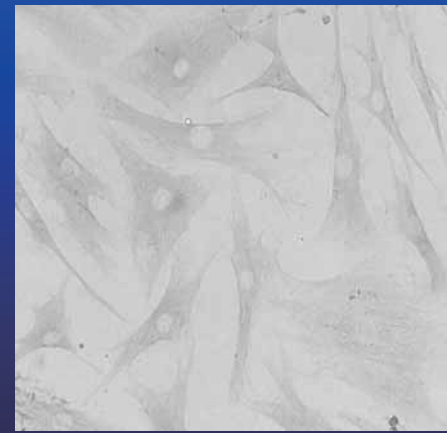
DTPA (50 μM)



ACA (1 μM)



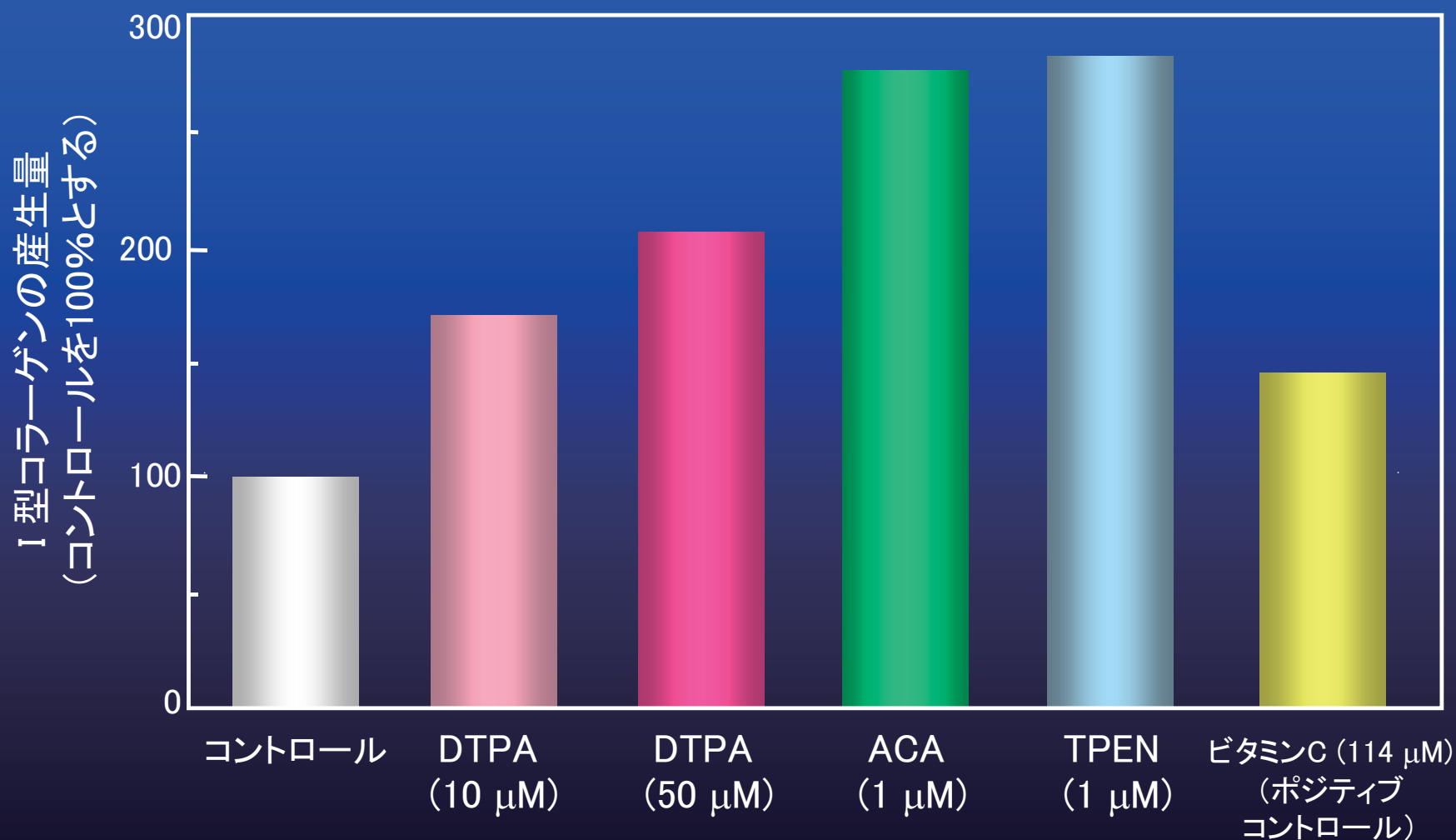
TPEN (1 μM)



ビタミンC (114 μM)
(ポジティブコントロール)

ヒト皮膚由来線維芽細胞の I 型コラーゲン染色像

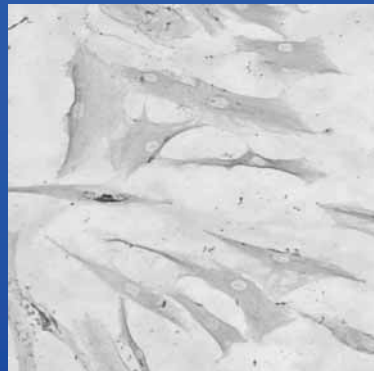
画像解析によって定量化された ヒト皮膚由来線維芽細胞のI型コラーゲンの産生量



合成ACA(ラセミ体、S体、R体)を添加したときの ヒト皮膚由来線維芽細胞のI型コラーゲン染色像



コントロール



ラセミ体ACA
(1 μM)



S体ACA
(1 μM)



R体ACA
(1 μM)

ラセミ体、S体、R体のいずれも
コラーゲン合成能向上剤として有効である。



安価で合成可能なラセミ体ACAが利用できる。

化粧品への応用

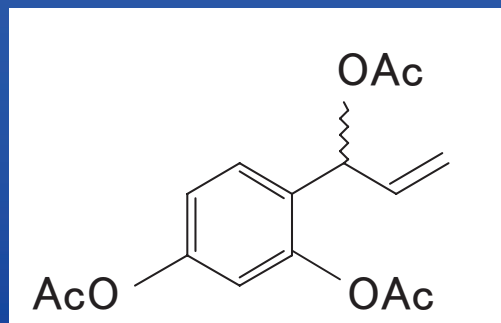
化粧品は水溶液やクリームまたは乳液として使用される。

ACAは非水系においてその化学構造は安定性を示すが、水溶液中では3'位にアセトキシル基の転位が起こるなど、化学構造の安定性が若干悪い。

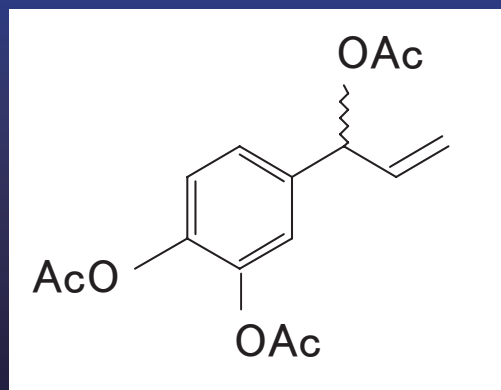


水溶液中においても安定性のあるACAの類似化合物を合成し、新規のコラーゲン産生向上剤を開発した。

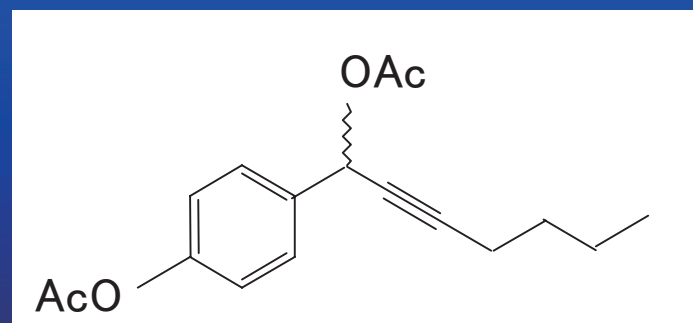
新規コラーゲン産生向上剤である ACAの類似化合物



2,4-ACA



3,4-ACA



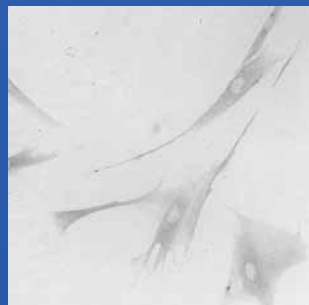
trp-7C-ACA



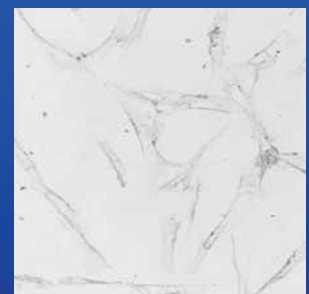
コントロール



ACA (0.1 μM)



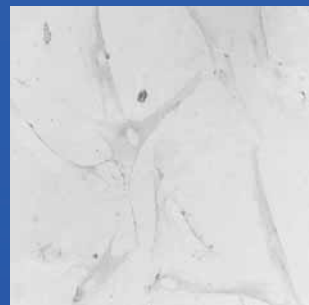
2,4-ACA (0.1 μM)



3'-ACA (0.1 μM)



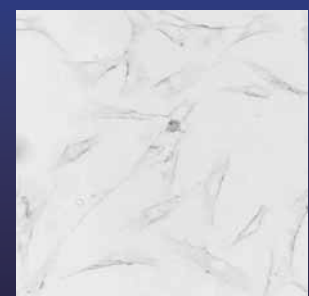
rac-m-ACA (0.1 μM)



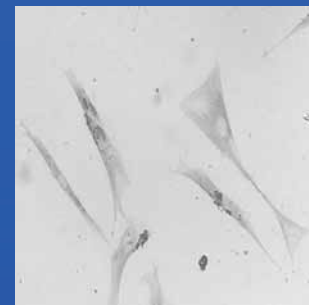
3,4-ACA (0.1 μM)



rac-ADC (0.1 μM)



rac-o-ACA (0.1 μM)



trp-7C-ACA (0.1 μM)



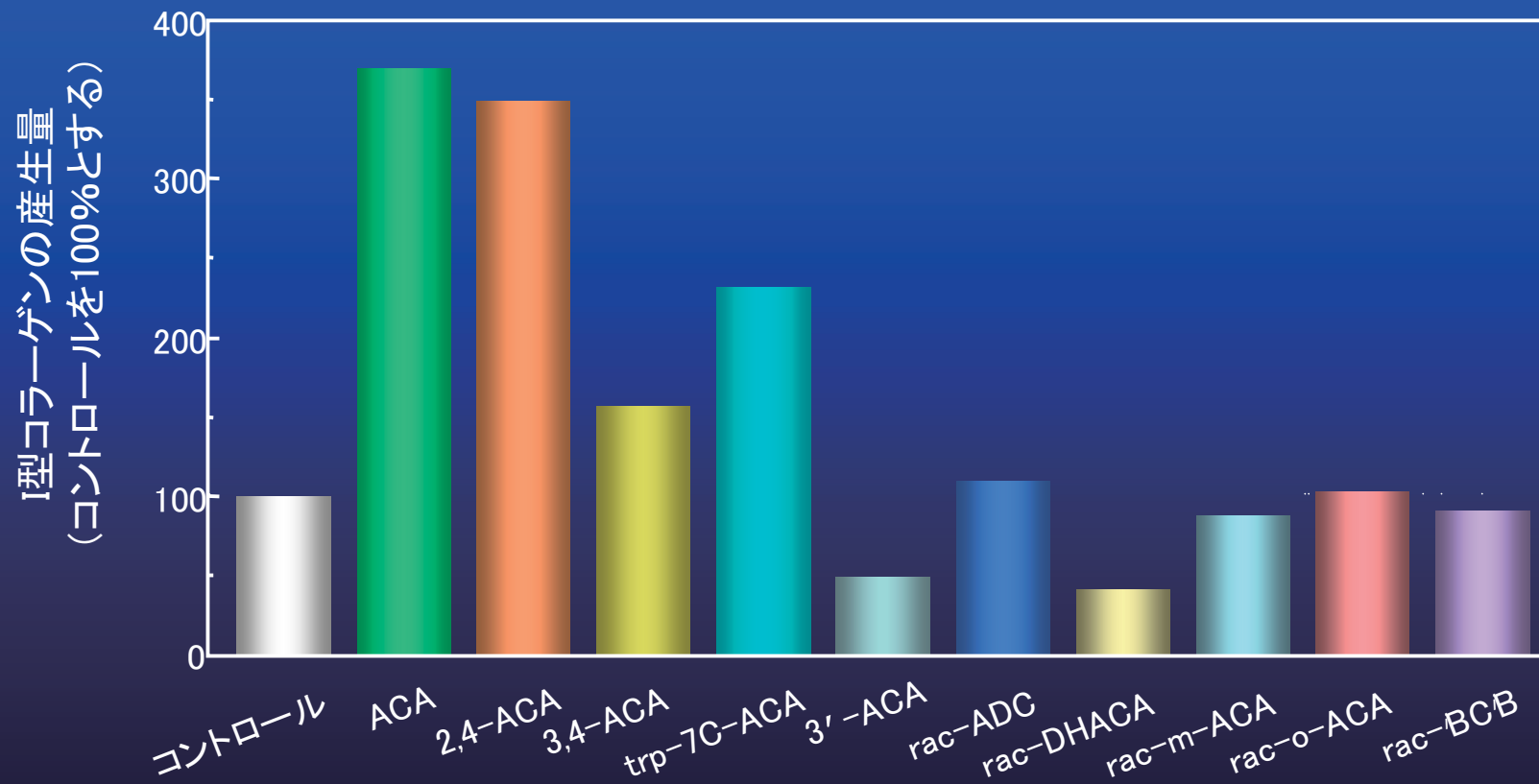
rac-DHACA (0.1 μM)



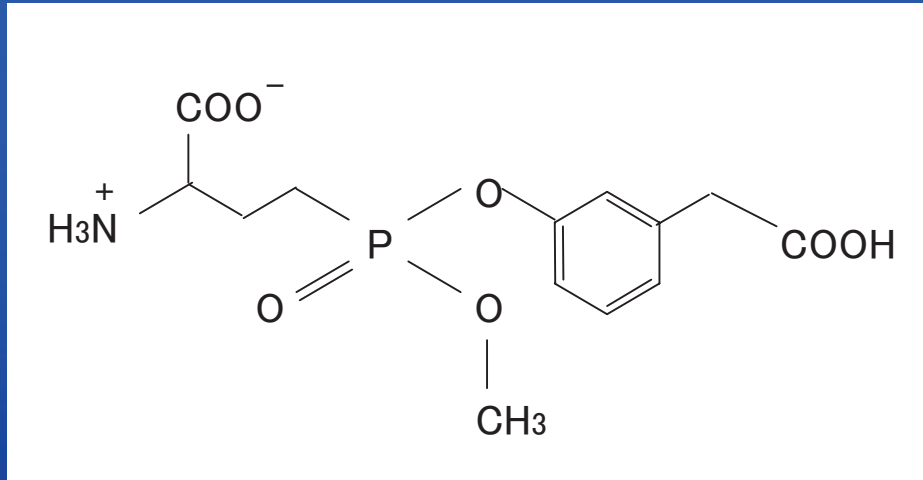
rac-BCB (0.1 μM)

ヒト皮膚由来線維芽細胞のI型コラーゲン染色像

画像解析によって定量化された ヒト皮膚由来線維芽細胞のⅠ型コラーゲンの産生量



2-amino-4-[[3-(carboxymethyl)phenyl](methyl)phosphono]butanoic acid



ホスホン酸ジエステル誘導体および
その製造方法:
平竹 潤、坂田完三、韓 立友
(特願2006-188282)

- GGT (γ -Glutamyltranspeptidase) 阻害剤である
ホスホン酸ジエステル誘導体
- 細胞内GSH量を低下させる。

新規コラーゲン産生能向上剤としての可能性は？



コントロール



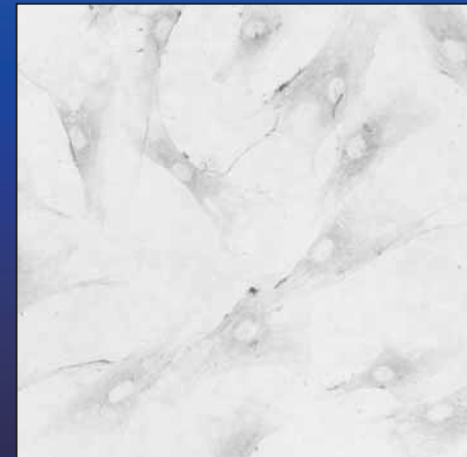
GGT inhibitor (10 μ M)



ビタミンC (114 μ M)
(ポジティブコントロール)



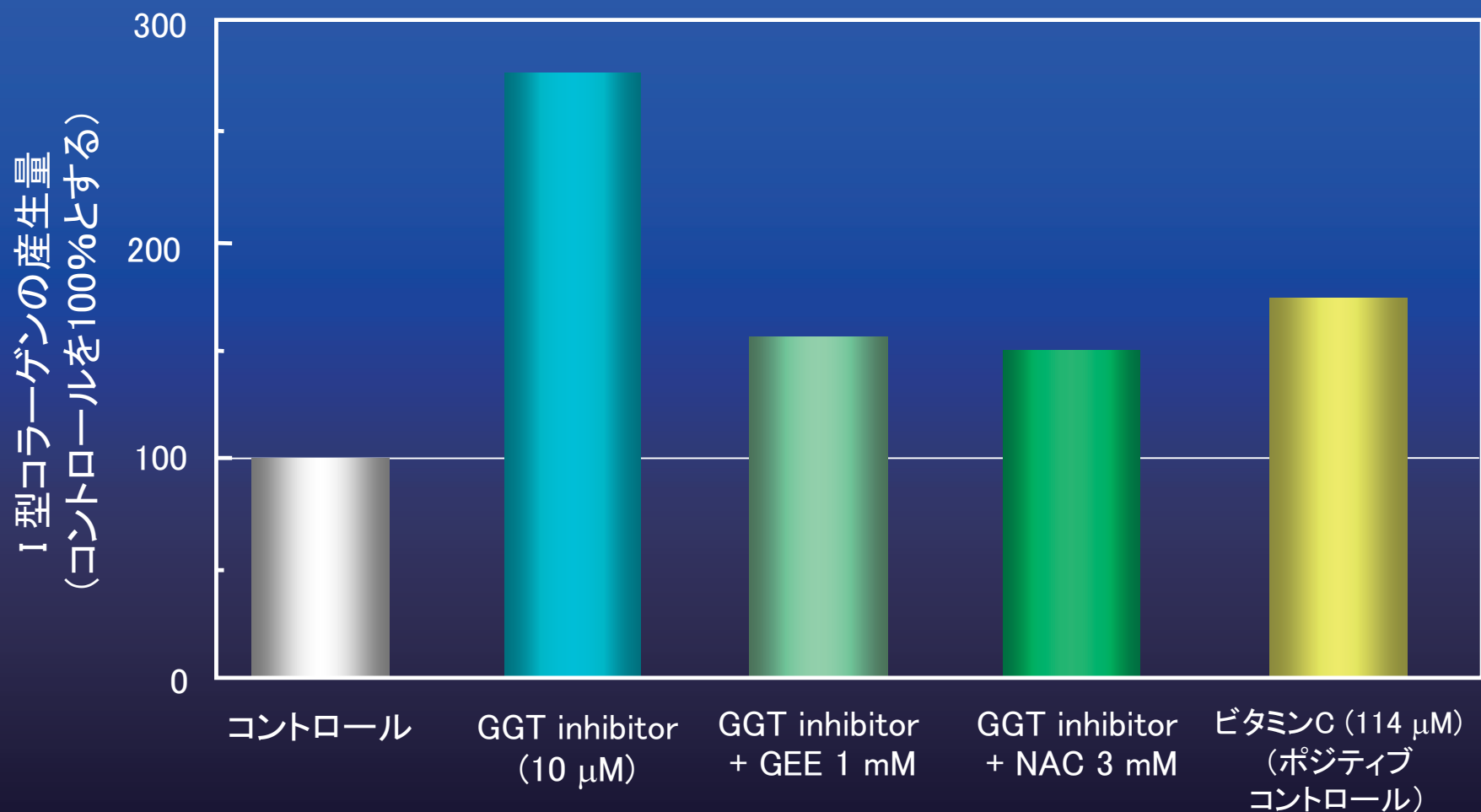
GGT inhibitor (10 μ M)
+ NAC 3 mM



GGT inhibitor (10 μ M)
+ GEE 1 mM

ヒト皮膚由来線維芽細胞のI型コラーゲン染色像

画像解析によって定量化された ヒト皮膚由来線維芽細胞の I 型コラーゲンの産生量



新技術の概要および従来技術との比較

コラーゲン産生能向上剤の簡便でかつ有効なスクリーニング法を確立し、さらに本法を用いて、皮膚の老化防止または改善のために有用なコラーゲン産生能向上剤としての新規素材を提供し、化粧品の開発に応用する。

皮膚線維芽細胞のコラーゲン産生能を向上させる物質としてビタミンCが知られているが、我々が見出した新規コラーゲン産生能向上剤は、ビタミンCの作用の数倍の効果をもつ。

想定される用途

化粧品、創傷治療薬、骨・軟骨の老化防止、歯茎安定剤など

本技術に関する知的財産権

- 「コラーゲン産生向上剤」 特開2006-151860
発明人：湯浅 勲、小島明子
出願人：財団法人大阪産業振興機構
- 「コラーゲン産生促進剤」 特開2009-79004
発明人：湯浅 勲、小島明子、東 秀紀
出願人：財団法人大阪産業振興機構
- 「皮膚用材組成物」 特願2009-105825
発明人：湯浅 勲、小島明子、平竹 潤、韓 立友
出願人：公立大学法人大阪市立大学

お問い合わせ先

大阪市立大学 新産業創生研究センター
コーディネータ 渡辺敏郎

TEL: 06-6605-3469

FAX: 06-6605-3552

E-mail: watanabt@ado.osaka-cu.ac.jp