

## 学会出展のご案内

### 第60回日本皮膚科学会中部支部学術大会

開催日時：10/10(土)～11(日)  
会場：国立京都国際会館(京都)

### 第27回日本頭蓋顎顔面外科学会 学術集会

開催日時：11/19(木)～20(金)  
会場：京王プラザホテル(東京)

### 第53回日本形成外科学会総会・学術集会 ランチョンセミナー

開催日時：2010年4/7(水)～9(金)  
会場：石川県立音楽堂、ANA、JALホテル(石川)

### 第61回日本皮膚科学会西部支部学術大会

開催日時：10/24(土)～25(日)  
会場：B-CON PLAZA 別府国際コンベンションセンター(福岡)

### 第73回日本皮膚科学会東京支部学術大会

開催日時：2010年2/20(土)～21(日)  
会場：京王プラザホテル(東京)

### 第109回日本皮膚科学会総会 ランチョンセミナー

開催日時：2010年4/16(金)～18(日)  
会場：大阪国際会議場、リーガロイヤルホテル大阪、堂島リバーフォーラム(大阪)

## 『ビタミンCローション&クリームの作り方講習会』承ります



日本全国どこでも無料で(離島は除く)出張講習いたします。  
無料のイオン導入講習会や有料のメデカルエステ施術講習会もございます。

【予約受付中】お申し込み・お問い合わせは **TEL.0120-31-6588** へどうぞ。

バックナンバーをご希望の方はお申しつけください



特集：ストレッチャマーク 2008年9月号  
特集：グロスファクターペプチド 2008年12月号  
特集：葉酸、B3 2009年2月号  
特集：抗酸化成分で皮膚老化ケア 2009年4月号  
特集：APP、TPNa 2009年6月号

#### 化粧品原料カルテ

- No.1 桑白皮エキス
- No.2 ニンニクB1エキス
- No.3 水溶性フラレン
- No.4 ミルクトリペプチド
- No.5 APPS(ビタミンC誘導体)
- No.6 TPNa(ビタミンE誘導体)
- No.7 脂溶性フラレン



株式会社 アイ・ティー・オー  
東京本社：〒180-0006 東京都武蔵野市中町1-6-7-3F  
Tel 0422-60-3434 Fax 0422-60-3435  
神戸支店：〒650-0047 兵庫県神戸市中央区港島南町5-5-2-352  
Tel 078-304-7499 Fax 078-304-7599

Tel **0120-31-6588**  
E-mail **ito@provitamin.jp**

本誌内容の詳細・お問い合わせは上記へ。クリニックで活用されたい場合は追加でお送りいたします。

<http://www.provitamin.jp>

# CLI COS NEWS 2009 10月

Clinic Cosmetic News  
クリニックのための化粧品情報誌  
『クリ・コス・ニュース』  
VOLUME 09

## 再生医療で注目の シグナルタンパク その美容医療への 応用について

シグナルタンパク(シグナル伝達物質、シグナルペプチド)は、再生医療の発展とともに化粧品原料の新しいトレンドとして注目され始めている。既に、多くのシグナルタンパクが化粧品原料として登録され使用されているが、その構造や機能についてはあまり知られていない。そこで、シグナルタンパクについて、最新の化粧品原料を取り上げて解説したい。

シグナルタンパクにより増殖した角化細胞

#### 再生医療技術と化粧品

##### ■ 再生医療技術を生かした化粧品原料の開発が進む ■

再生医療における基本的な技術の一つは、幹細胞を培養し各組織に分化させ、それを生体に移植するというものである。幹細胞の大量取得が困難である現状では、自己の細胞を採取して培養増殖させ、再び自己の生体内へ戻すという美容医療が一部の大学病院や医療機関などで始まっている。しかし、組織培養などの煩雑な操作が必要で、コストが高いために一部の富裕層を対象とする美容法に限定されると考えられる。

そこで、より手軽な外用塗布により細胞移植並みに効果を発揮する化粧品原料の開発に世界の化粧品メーカーがしのぎを削っている。その中で最も実現可能性の高いものが、グロスファクターやサイト

カインを含むシグナルタンパクとその関連物質の外用塗布による既存の皮膚細胞の活性化である(細胞移植ではない)。既に、bFGF(basic fibroblast growth factor)が、血管内皮細胞、線維芽細胞等に存在するFGF受容体に結合し、血管新生作用や肉芽形成促進作用等を示すため、褥瘡、皮膚潰瘍に対して医薬品として認可されており、医薬市場では今後も成長因子やシグナルタンパク類の認可が期待されている。

#### 期待される分野は?

##### ■ シグナルタンパクを活用できる化粧品分野とは… ■

基礎化粧品として期待される分野としてはシミ、シワ、キメ、タルミ、育毛、ニキビ、毛穴、紫外線ケア等があるが、これらに効果を発揮するシグナルタンパクを含有する化粧品も既に上市されはじ

めている。

ところで、海外では医薬品成分であっても化粧品原料として使用できるものが多いが、日本では薬事法の制約により、医薬品原料として登録された原料は、特別な許可なしに化粧品原料として使用できない。さらに広告宣伝の規制もあり、成分のメカニズムと効果についての説明が化粧品ではできない。本誌では、現在シグナルタンパク(ペプチド)系の化粧品原料として実際に流通している原料を取り上げ、その作用メカニズムを詳しく紹介したい。

一口にシグナルタンパクといってもその効果は、細胞増殖、細胞死誘導等幅広く、また、一つのタンパクが複数の作用を持つ事も多い。今回は、海外で注目され、今後日本にも上陸すると思われるデカペプチド-10、オリゴペプチド-54、ウイントを取り上げて解説する。



# 細胞増殖、アポトーシス誘導又は抑制作用…。 シグナルタンパクの、化粧品原料としての重要ポイント

シグナルタンパク系の化粧品原料の効果として、皮膚細胞の増殖活性やアポトーシス抑制、メラニン生成の抑制、毛母細胞の活性化など、多様な効果が確認されてきている。一つのシグナルタンパクが複数の効果を有することが一般的であるばかりでなく、さらに、複数のシグナルタンパクを組み合わせることにより、効果をより高める可能性も模索されている。今回は、デカペプチド-10、オリゴペプチド-54、ウイントを取り上げ、それぞれがもつ主な作用を紹介するとともに、これらを組み合わせることによって発現する効果について触れたい。

## 多様な細胞増殖活性を引き起こす Decapeptide-10 (デカペプチド-10)

アメリカ化粧品工業会(The Personal Care Products Council)の化粧品原料登録名称(INCI NAME)において“デカペプチド-10”という名称で登録されているこの化粧品原料は、アミノ酸10個からなる分子量1.2kDaのペプチドである。弱酸性のpH5で安定し、10-25ppmの微量で効果を発揮するという。

主な作用は、皮膚角化細胞の増殖や遊走化作用、皮膚細胞のアポトーシス抑制、そして最近特に注目されている毛母細胞の活性化作用等である。図1は、デカペプチドの角化細胞の増殖遊走化作用を示した顕微鏡写真である。デカペプチドを10ng(中央)と1μg(右)培地に添加した角化細胞は、無添加コントロール(左)に比較し、細胞が増殖し遊走化しているのが観察された。更に、異なる濃度のデカペプチドで処理された角化細胞は、濃度依存的に細胞増殖率が上がった(図2)

これらのデカペプチドの細胞増殖遊走化作用は、これらに深く関与するPI3キナーゼの活性化によるものであると考えられている。図3は、デカペプチドの添加によるPI3キナーゼの濃度依存的

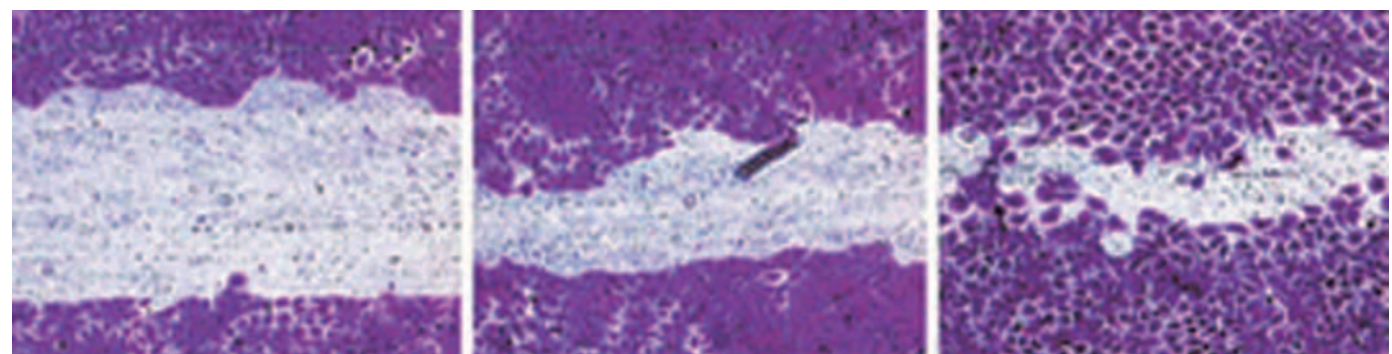


図1 デカペプチドの角化細胞の増加 (SRB染色)

な増加を示したものである(無添加コントロール(左)、デカペプチドを10ng(中央)と1μg(右)添加)。PI3キナーゼはイノシトールリン脂質をリン酸化させ、3位がリン酸化されたホスファチジルイノシトールを生成させる。PI3Kの活性化はその下流にある分子を介して細胞分化・増殖や代謝、細胞遊走、細胞骨格の再構築など多様な細胞増殖活性を引き起こすことが知られており、一般にインスリン受容体により活性化され、特に、細胞へのグルコースの取り込みやタンパク質およびグリコゲンの合成に関与しているといわれている。

さらに、デカペプチドには、過酸化水素等により誘導されたアポトーシスを抑制する作用(図4)や、男性型脱毛症に関連するアンドロジェンのキー分子であるDKK-1(Dickkopf-1)の発現抑制作用が確認されている。この他、幹細胞の増殖を促進し(図5)、培養細胞の形態の変化を引き起こす効果(図6)もある。

## メラニン生成を抑制する オリゴペプチド-54

INCI Name オリゴペプチド-54は、デカペプチドとほぼ同等の分子量

1.25kDaのペプチドであり、メラニン生成を抑制し骨形成タンパクの一つであるBMP4をブロックする作用を持っている(図8)。BMPは骨、血管、腎臓の異常を治療する上で有望なシグナルタンパクファミリーであり、トランスフォーミング増殖因子β(TGF-β)スーパーファミリーに属している。また、BMP4は髪の毛の最長部に対して抑制的に働くことも知られ、オリゴペプチド-54は、この働きをブロックするために毛髪の成長を促進すると考えられている。

## 育毛効果も 期待されるウイント

ウイントは分泌性タンパクで、そのシグナルは受容体から細胞内のAxinへと伝達され、β-カテニンのリン酸化と分解を抑制する。その結果、β-カテニン転写因子TCF複合体の形成により標的遺伝子の発現がおこり、発生時の体軸や体節の形成、細胞増殖や分化を促進することが知られている。最近、オリゴペプチド-54とデカペプチド及び細胞増殖促進作用のあるウイントの3ペプチドとの併用で、臨床的にも有効な育毛効果が発現することが認められた

(図7)。これら3ペプチドの作用シテムを図8にまとめた。

## 副作用が少なく、安全性に優れた シグナルタンパク

このようにシグナルタンパクには多くの作用が知られている。化粧品

の様な外用塗布の場合はペプチドの作用はマイルドであるが、目的に応じて複数のペプチドを組み合わせることにより複数のシグナルの方向性をコントロールすることが可能となり、目的の効果を強化できると考えられる。

さらに、化学合成された薬効成分

に比較し、副作用の少ないマイルドな効果を期待できる可能性がある。今のところ臨床的な育毛試験においても特質すべき副作用は見られず、化学合成された育毛成分に比較し安全性の点でも優れているようである。今後、癌細胞との併用培養系などでの安全性評価が待たれる。

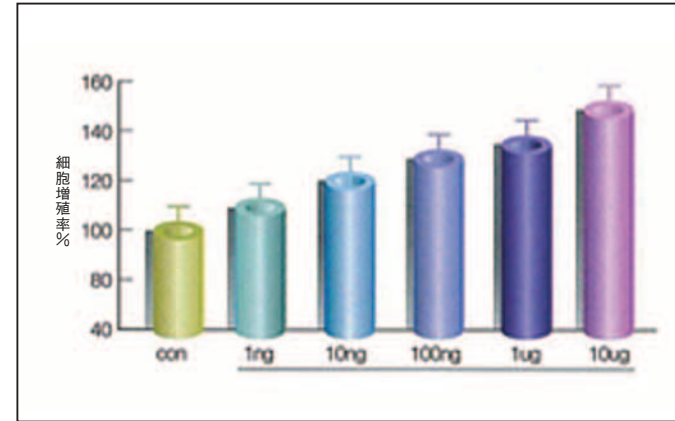


図2 デカペプチドの角化細胞増殖率の上昇効果 (いずれも72時間処理後の状態を示す)



図3 デカペプチドの添加によるPI3キナーゼの増加(無添加コントロール左、デカペプチド10ng:中央と1μg:右)

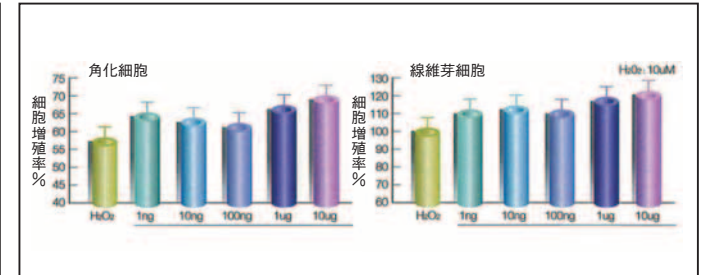


図4 デカペプチドのH2O2により誘導された角化細胞と線維芽細胞の抗アポトーシス作用

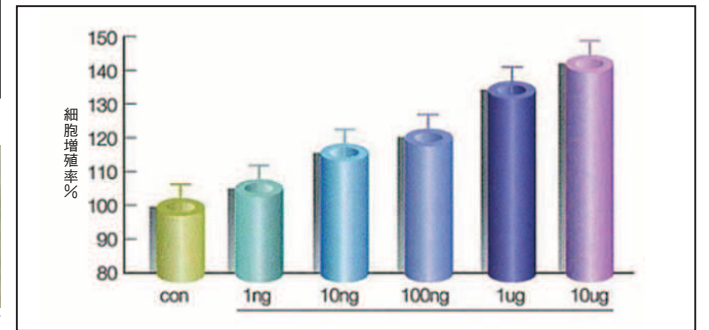


図5 デカペプチドの幹細胞増殖作用

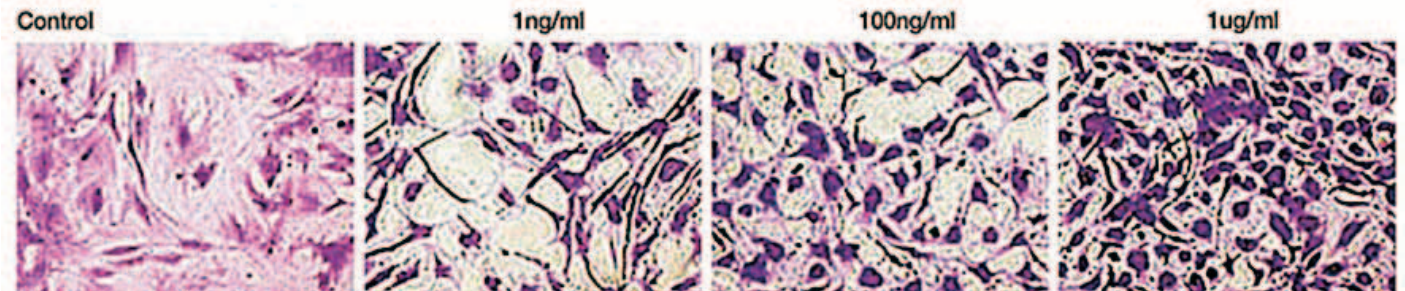


図6 デカペプチドの濃度依存的な細胞増殖と形態変化誘導作用

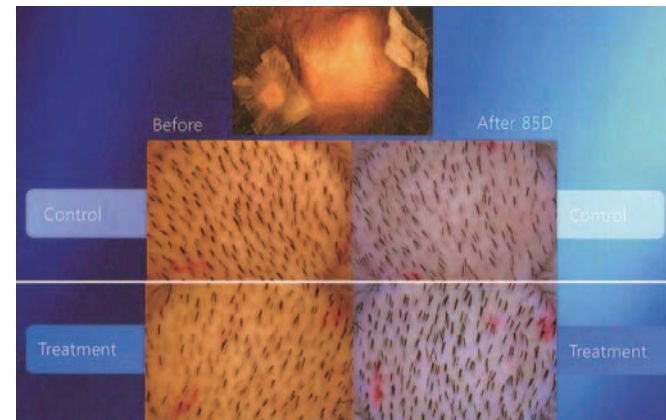


図7 3ペプチド(オリゴペプチド-54、デカペプチド、WINT(ウイント))の併用による男性頭髪の育毛効果を示している。コントロール(上)と3種ペプチド塗布区(下)を比較すると明らかにafterの塗布区の毛髪の太さが際立っている。

図8 育毛効果を発現する3ペプチド(オリゴペプチド-54、デカペプチド-10、ウイント)の作用メカニズム

