

作成 2026年2月24日（第1版）

更新

ポリオキソメタレートによる皮膚恒常性における メラニン合成およびマクロファージ機能への作用

藤波 克之^{1,2}、 冨永 ななみ¹、 團 克昭^{3,4}、 香川(田中) 聡子²、 河村 伊久雄²

1: FSX株式会社

2: 横浜薬科大学 健康薬学科

3: 生物活性研究機構 研究開発部門

4: 横浜薬科大学 薬学部

論文情報

掲載ジャーナル：『Medical Research Archives』

論文タイトル：Polyoxometalates-mediated regulation of melanin biosynthesis and macrophage function in skin homeostasis

ポリオキソメタレートによる皮膚恒常性におけるメラニン合成およびマクロファージ機能への作用

論文掲載：doi: <https://doi.org/10.18103/mra.v14i1.7121>

要旨

皮膚は複雑な多層構造の器官であり、バリア機能、免疫・化学的防御、感覚受容、代謝調節といった必須機能がある。生体の恒常性（ホメオスタシス）は、心理・社会的ストレスや加齢、免疫細胞活動の影響を受ける。常在細胞である皮膚線維芽細胞は、細胞外マトリックスを合成し、メラノサイトはそばかすや老人性斑点の原因となるメラニン色素を生成する。

皮膚の恒常性は免疫監視機構によって維持されている。マクロファージは異物や老化細胞を貪食し、また炎症を抑制する一酸化窒素やサイトカイン、ケモカインを産出する。最近の研究により、皮膚マクロファージはスタビリン-1（STAB1）を介して老化細胞を認識し、貪食によってそれらを排除し、線維芽細胞成長因子-2（FGF2）を分泌することで近傍の幹細胞にシグナルを送り、再生を促すことが提唱された。ポリオキソメタレート（ポリ酸）は、遷移金属元素に6個または8個の酸素元素が配位した構造を基本骨格とする多種多様なクラスター構造から成る。これらの化合物は抗菌性及び抗ウイルス性を示し、さらに皮膚科学やアンチエイジングへの応用の可能性が期待されている。3種のポリ酸からなるVB、VB1:VOSO₄、VB2:K₁₁H[(VO)₃(SbW₉O₃₃)₂]・27H₂O、VB3:Na₂[SbW₉O₃₄]・19H₂Oは、皮膚線維芽細胞及び間葉系幹細胞において抗酸化作用及び抗老化作用を示すことが実証されている。その作用の一部は、シスチンの取り込みが増加し、それによりグルタチオン合成が増強することによるものと考えられる。

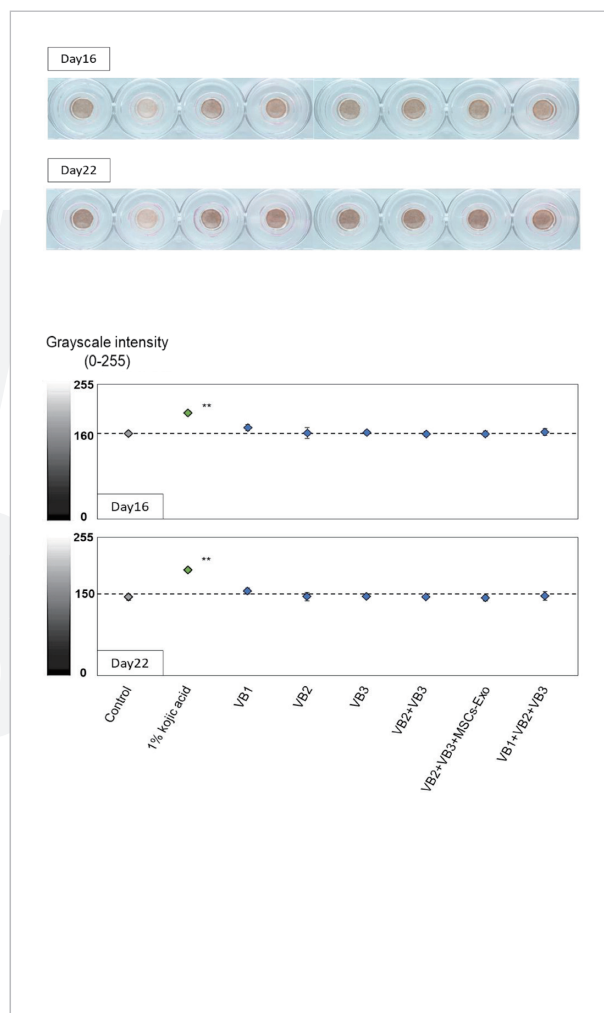
本研究では、ケラチノサイトとメラノサイトからなるヒト皮膚3次元モデルを採用し、VBがメラニン合成に与える影響と、VBが表皮層を透過するかを検証した。さらにヒト単球性U937細胞株を用いて、マクロファージを介した老化細胞の制御や組織再生に対するVBの効果も検討した。これによりVBはチロシナーゼ活性を抑制することでメラニン合成を阻害することが示唆された。さらにVBは表皮層を透過し、真皮層に局在するマクロファージに作用し、STAB-1及びFGF2の発現を上昇させた。これらの知見は、老化細胞の認識と再生シグナル伝達の増強を通じて、VBがマクロファージ機能を調節することを示唆している。実際にVBは、U937細胞株を用いた実験により、マクロファージにおけるSTAB1及びFGF2の発現を上昇させることが確認されている。VBは色素代謝や免疫恒常性を調節する生理活性化化合物として、皮膚の再生や抗老化に関与している可能性が高いことが示唆された。

VIRUS
BLOCK

3D皮膚モデルを使用した表皮画像の解析 (図1)

3D皮膚モデルを使用して色素沈着について評価した。表皮表面に検体を継続的に3週間添加し、16日目と22日目の表面画像を撮影し、色調変化を観察した。その後グレースケール(0-255)を用いて数値化した。

すべての検体で、16日目より22日目の方が黒化が進んで見える。1% kojic acidでは、コントロール群と比べると明らかに白色化が認められるが、VB群については特に差異は見られなかった。画像をグレースケールに変換して数値化して比べても、同様の結果だった。



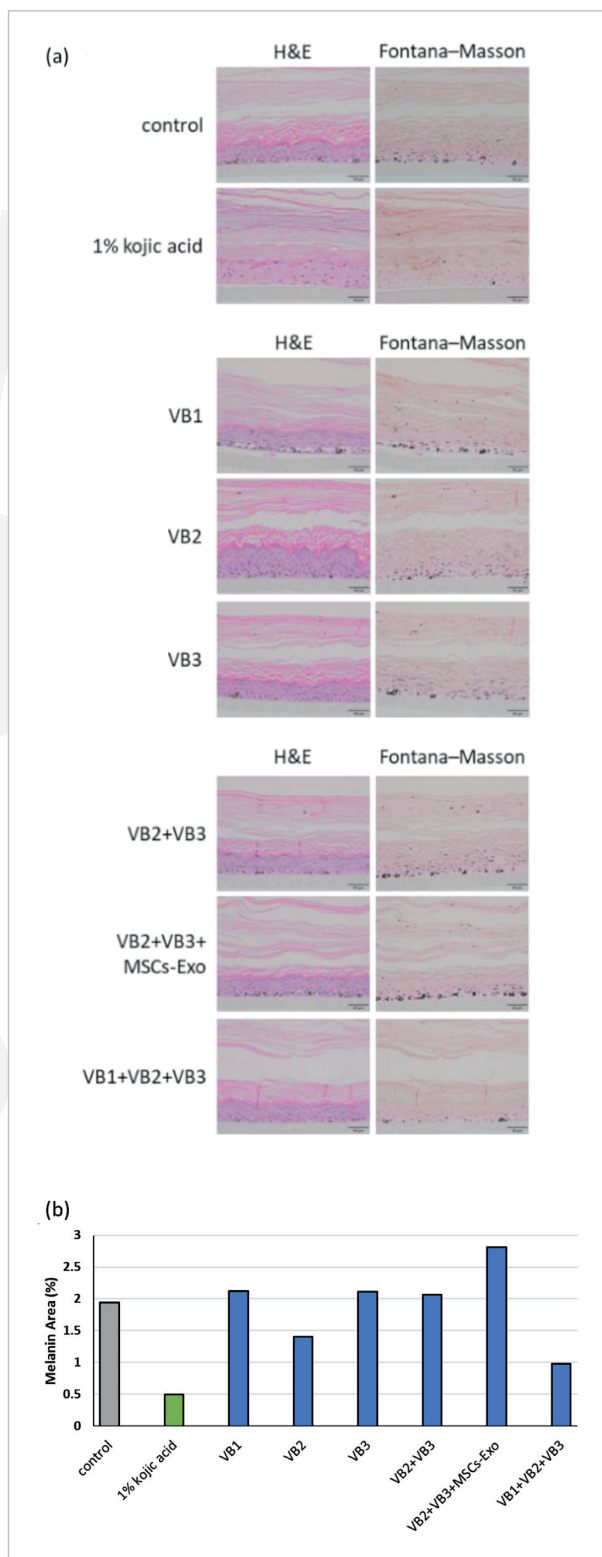
3D皮膚モデルの病理組織標本（図2）

(a) 22日目に一部の皮膚組織切片をホルマリン処理し、H&E(ヘマトキシリン&エオシン)染色およびフォンタナ-マッソ染色によりメラニンの存在を確認した。

H&E染色で核は無傷であることが確認できたが、1% kojic acidでは表皮の構造に変化が認められた。有棘層が失われ、角質層も菲薄化していた。VB1は全体に染色が弱く、VB2は層構造をはっきりと有し、有棘層の厚みやひだの構造も十分だった。

(b) フォンタナ-マッソ染色で確認されたメラニン陽性領域を画像解析した。

1% kojic acidでは明らかなメラニンの減少が確認された。またVB2単独、VB1+VB2+VB3でもメラニンの減少が確認された。



3D皮膚モデルにおけるメラニン及びチロシナーゼ活性の測定 (図3)

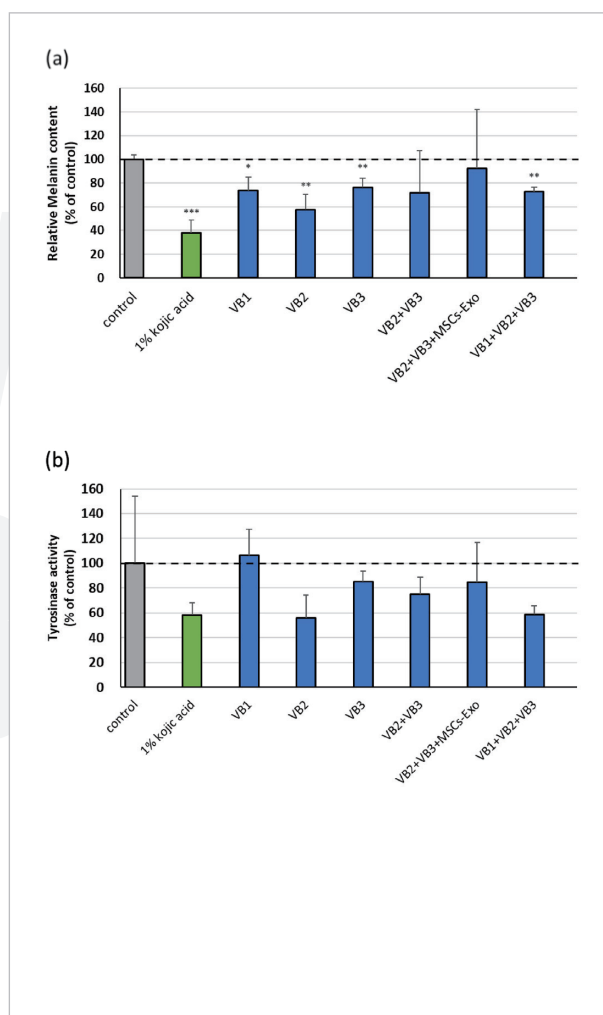
22日目に、チャンバーの組織全体におけるメラニン量及びチロシナーゼ活性を測定した。

(a)メラニン量

メラニン量は1%kojic acid、VB1、VB2、VB3単独及びVB1+VB2+VB3の併用で有意な減少が認められた。VB群の中では、VB2単独が最も強い抑制効果を示した。

(b)チロシナーゼ活性

チロシナーゼ活性は、各群とも有意な差は得られなかったが、メラニン量が低いVB2単独、VB1+VB2+VB3併用では、1%kojic acidと同等レベルまでチロシナーゼ活性を抑制する傾向がみられた。

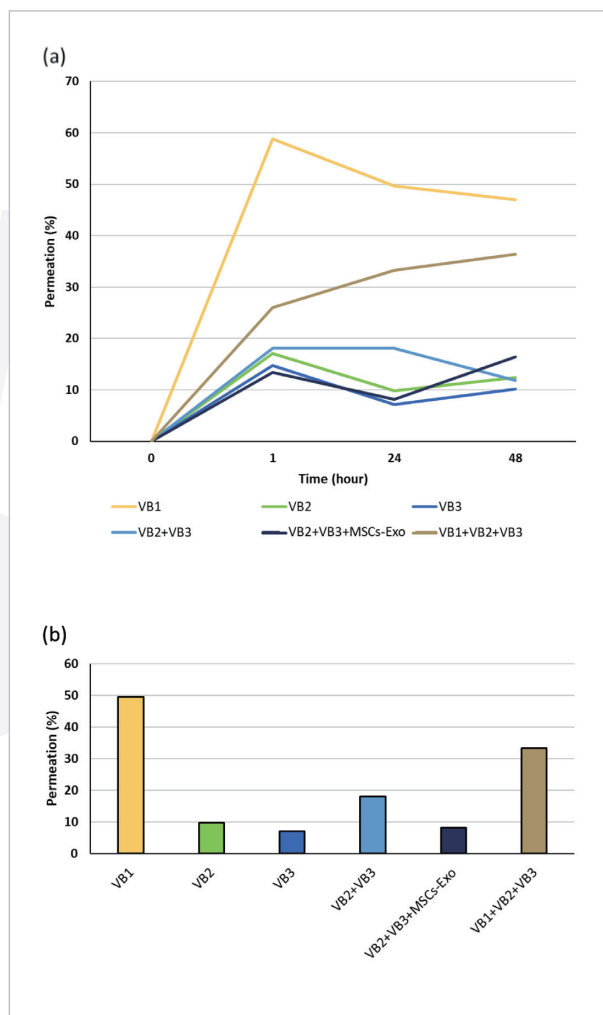


VBの皮膚透過率を検証するための配合元素の検出 (図4)

皮膚モデル培養プレートのチャンバー下部から培養液を回収し、培養液中のVBの元素成分 (V, S, W, Sb) を定量することで、VBの皮膚透過率を検証した。

(a) すべてのVB群において、添加後1時間ですでにVBの元素成分が検出され、表皮層を透過していることが判明した。その後24時間、48時間において、透過率に特に大きな増減はなく、一定の透過率を示した。

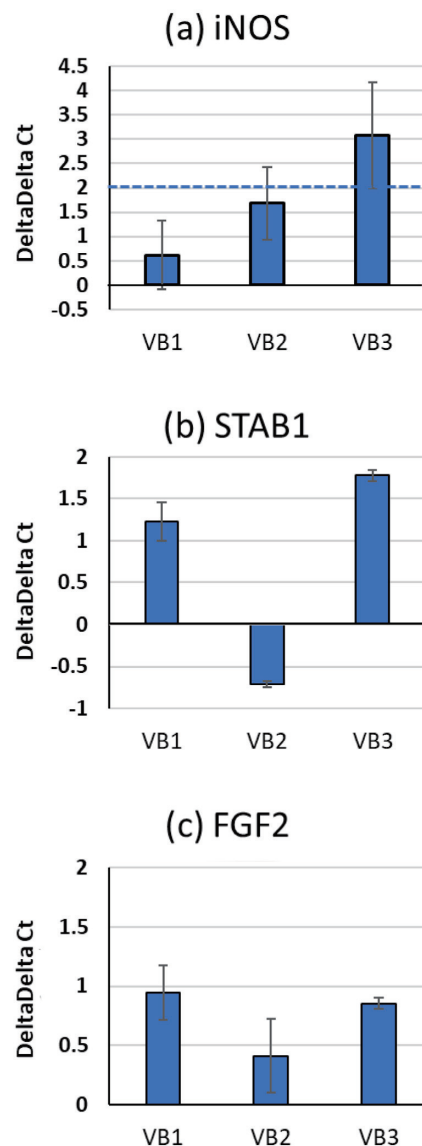
(b) 24時間後の透過率が最も高かったのは、VB1単独の49.6%で、次に高かったのはVB1+VB2+VB3の33.3%だった。



VBがマクロファージ機能に及ぼす作用 (mRNA) (図5)

VBが表皮層を通過することが確認できたため、真皮層に存在するマクロファージ機能への影響を想定し、VBのマクロファージの活性について検討を行った。マクロファージ活性の解析には定量RT-PCRを使用し、VB1、VB2、VB3を添加したときのマクロファージにおける(a)NO合成酵素(iNOS)、(b)STAB1、(c)FGF2を測定した。

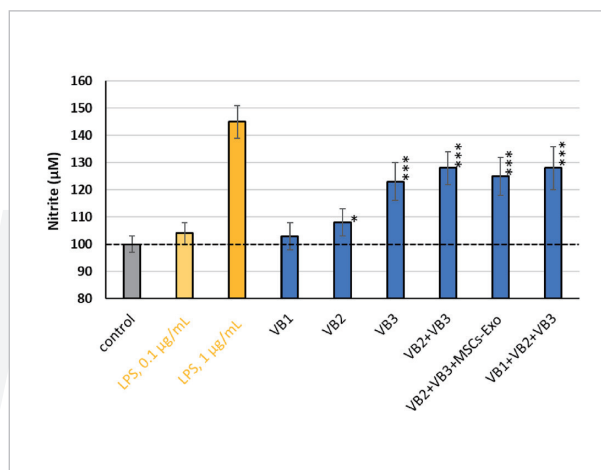
測定の結果、NO合成酵素は上昇する傾向が認められた。特にVB3では有意差のある上昇 (DeltaDeltaCt 2以上) が認められた。老化細胞を認識するSTAB1は、VB1、VB3で上昇傾向が認められた。さらに貪食した際に近傍の幹細胞へ再生を促すFGF2も、有意な差ではなかったが、VB1、VB3で強い上昇傾向を示した。



VBがマクロファージ機能に及ぼす作用 (NO産生) (図6)

VB3がmRNAレベルでNO合成酵素を顕著に上昇させたので、マクロファージが生成するNitrite量を測定した。LPSを陽性コントロールとして用いた。

Nitrite生成量は、LPS, 1 μ g/mlで顕著に増加したが、LPS, 0.1 μ g/mlとVB1を除いて各群で有意な上昇を示した。その上昇の程度は、mRNAレベルで見られたiNOSとほぼ同様の傾向が認められた。単独ではVB3が最も強く、VB2とVB3を併用すると、相加効果が認められた。

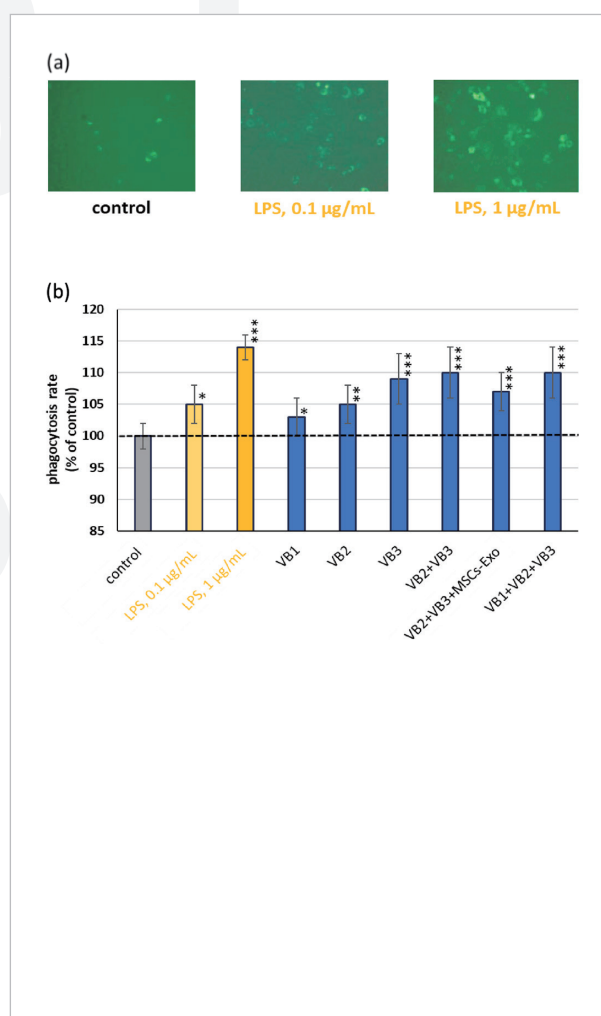


VBがマクロファージ機能に及ぼす作用 (食食能) (図7)

蛍光ビーズの取り込み量によって、マクロファージの食食能を評価した。マクロファージにVB1,VB2,VB3と蛍光ビーズを同時に一定量添加し、マクロファージが食食したビーズの蛍光強度を測定した。LPSを陽性コントロールとして用いた。

(a)LPSは濃度に依存して食食能が高まることが画像でも確認され、食食能を評価し得るマクロファージであることが示された。

(b)その評価系を用いてVBの食食能を測定した結果、各群において有意な上昇が確認された。特にVB3では、強い活性を示し、VB2やVB1との併用によって、効果が阻害されることはなかった。



結論

ヒト皮膚3次元モデルを用いた実験により、VBはチロシナーゼの活性を阻害することでメラニン合成を抑制することが確認された。真皮層まで浸透するVBは、マクロファージの活性化に寄与する可能性が高い。この活性化は、老化細胞を認識するSTAB1の発現、そして皮膚の再生を促す成長因子であるFGF2にも影響を与える可能性がある。これらの知見はVBが色素調節及び皮膚再生メカニズムの双方に関与していることを示唆している。

メラニン合成に与える効果はVB1,VB2,VB3で少し異なるため、これらVBを複数併用することで、相加効果や相乗効果を期待できる。VBはヒト皮膚3次元モデルに繰り返し添付しても細胞毒性は認められず、色素代謝や免疫恒常性を調節する、安全な化粧品原料としての可能性を示している。

VB
LB
VIRUS
BLOCK