

CLINIQUE

1- (2,4-ジヒドロキシフェニル) -3- (2,4-ジメトキシ-3-メチルフェニル) プロパン (DP) の抗糖化作用および抗黄くすみ作用

クリニック研究所の色素沈着に関する研究の中で、肌の黄くすみを促進する原因として糖化に着目した新しい研究が行われました。

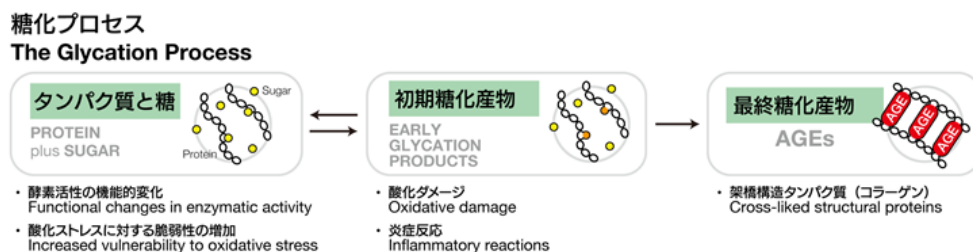
その研究結果に基づき、ユリ科のディアネラ・エンシフォリア抽出物と同等の合成化合物である 1- (2,4-ジヒドロキシフェニル) -3- (2,4-ジメトキシ-3-メチルフェニル) プロパン (以下、DP) が、糖化と皮膚のくすみに影響を与えることが示されました。

クリニックの研究者は、2022 年 11 月に開催された日本研究皮膚科学会 (JSID) で、この成分の抗糖化作用と抗くすみ作用の結果に関するデータを発表しました。

糖化と AGEs について

糖化は、タンパク質と糖が結びついて起こる非酵素反応であり、糖化最終産物 (AGEs) の形成に繋がる反応を言います。

AGEs の形成には、酸化、重合、脱水、架橋などの複数の段階があります。AGEs 形成の初期段階は通常可逆的ですが、後期の段階となるとほとんど不可逆的となります。 [1,2,3]



AGEs の形成

1. 糖化反応

糖は体の細胞や組織を構成するタンパク質と結合し、体温によって加熱されて糖化反応を引き起こします。これにより、酸化ストレスに対する脆弱性が高まります。

2. タンパク質の変性(初期糖化産物)

糖化プロセスの初期であれば、糖の濃度が下がればタンパク質は正常に戻ります。しかし、高濃度の糖に長期間さらされるとタンパク質は劣化します。これにより酸化損傷や炎症反応が引き起こされます。

3. AGEs の生成 (最終糖化産物)

最終形態である AGEs は毒性が高く、美容だけでなく健康や老化にも悪影響を及ぼします。この AGEs には架橋した糖が関与しており、これにより肌構造全体の硬直化が進む可能性があります [4]。

AGEs は年齢に関係なく体内に存在していますが、皮膚への蓄積は加齢に伴って劇的に増加することが観察されています。

さらに、日光に曝された皮膚で AGEs が過剰に沈着する事から、AGEs の形成には紫外線が重要な役割を果たしている可能性があることが知られています。皮膚における AGEs の生成や沈着を増加させる外的要因としては、日光だけでなく喫煙や食事も挙げられます。[3]

AGEs の肌への影響

AGEs は、関連するタンパク質の正常な生理学的機能に悪影響を及ぼし、肌の質感（キメ）の乱れ、色素沈着、シワ、バリア機能の低下、炎症、全体的な老化など、さまざまな悪影響をもたらします。[5]

肌の質感（キメ）

AGEs は、タンパク質の変性を引き起こしたり、架橋コラーゲンのようにタンパク質を機能しないように変化させたりする可能性があります。

コラーゲンのようなターンオーバー速度の遅いタンパク質は、皮膚内部では特に糖化反応の標的となりやすいといえます。コラーゲンは長寿命タンパク質として知られ、何年もの間皮膚内に留まる為です。また、コラーゲンだけでなく、エラスチンも糖化に弱い長寿命のタンパク質として知られ、変性したエラスチンは肌のたるみと関連しています。

このように、肌において糖化は肌全体の老化の促進や硬化につながる可能性があります。[5,6]

色素沈着・くすみ

AGEs が蓄積すると肌が黄色味を帯びたり、さらに肌細胞に沈着する事で肌がくすんだように見えることがあります。糖化したタンパク質は分解されにくい為、AGEs が表皮に蓄積すると、新陳代謝が低下しサイクルが乱れてしまいます。それに加え、糖化によって発生する活性酸素によって酸化も促進されます。

その結果、過剰な皮膚の色素沈着が落屑という自然なプロセスによって適切に除去される事ができず、くすみ等の色素の沈着の原因となり、負のスパイラルに陥ります。[5,6]

シワの増加

コラーゲンとエラスチンは、健康的で若々しい肌を保つために欠かせない要素です。これらのタンパク質が糖化プロセスによって損傷を受けると、ほうれい線、シワ、皮膚のたるみや緩みが肌表面に現れます。加えて、AGEs は架橋された糖を含むため、全体的な構造が硬くなる可能性が考えられます。この構造の硬直性が、目に見えるシワの発生の潜在的な要因となりうるのです。[7,8]

バリア機能の低下

肌の保護バリア層は、脂質の二重層で構成されています。この脂質が糖化によって損傷を受けると、皮膚を保護する為の 1) 水分を保持する。2) 有害なアレルゲンや刺激を防ぐ。という二つの主要な機能を適切に果たすことができなくなります。

従って、肌のバリア機能が低下すると、脱水や炎症が起こる可能性があります。[7]

炎症

AGEs は全身の炎症経路を活性化し、にきび、湿疹などの炎症性皮膚疾患を悪化させることが知られています。[3,7]

加えて、AGEs は細胞増殖の低下、細胞老化の促進、細胞外マトリックス合成の低下、フリーラジカルや炎症誘発性メディエーターの形成の増加など、あらゆる負の原因となると考えられています。これらのプロセスは全て、肌の老化を引き起こす可能性があります。[3]

クリニック研究所は 2022 年日本皮膚科学会 (JSID) において、DP が抗糖化に有効である事を示しました。

・ DP

正式分子名：1- (2,4-ジヒドロキシフェニル) -3- (2,4-ジメトキシ-3-メチルフェニル) プロパン (DP) (図 1) はユリ科のディアネラ・エンシフォリアに比較的豊富に存在し、チロシナーゼへの非常に特異性の高い阻害剤です。また、抗酸化作用によりメラニンの蓄積を抑制することが報告されています。[9,10]

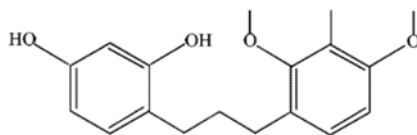


図 1. 1- (2,4-ジヒドロキシフェニル) -3- (2,4-ジメトキシ-3-メチルフェニル) プロパン (DP)

AGEs は紫外線および青色スペクトル内の異なる励起/発光波長における自己蛍光の測定で検出する事ができます。実験では DP の抗糖化特性を評価するため、3D 皮膚モデルを使用し自己蛍光を減少させる能力を測定した。

また、ポジティブコントロールとして、くすみを引き起こす糖化剤 MGO を使用しました。結果、DP (0.5%および 0.1%) は、1 日目から 7 日目まで、Ex/Em370/440 nm において MGO 誘導性の自己蛍光を減少させ、AGEs を有意に減少させることが認められました。効果は 0.5%と 0.1%の DP で最も顕著にみられ、7 日目の p 値は 0.04 と 0.03 となりました。(図 2)

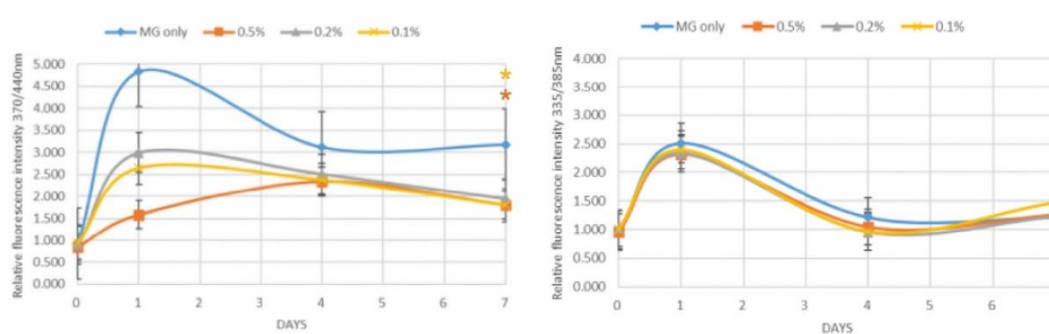


図2. Ex/Em 370/440nm 波長における7日間にわたる DP の自己蛍光値 (左) Ex/Em 335/385nm 波長における7日間にわたる DP の自己蛍光値 (右) それぞれ各群について3回の独立した測定から得られた蛍光強度を平均値で表し、未処理のコントロールを1としました。(* = $p < 0.05^{*1}$)

さらに、3D 皮膚培養モデルの写真分析をした結果では、MGO 単体処理したポジティブコントロールと比較し、MGO の存在下で 0.2% DP を添加処理した際の7日目の褐変度が減少していました。(図3)

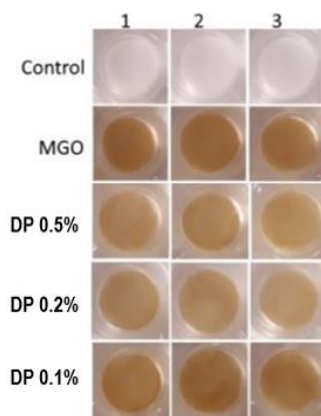


図3. 各皮膚培養モデルの写真とイメージ J による 褐色度の定量化。

AGEs の悪影響は肌老化の原因のひとつとなる可能性があります。

今回行った実験では、自己蛍光の測定で AGEs の値を検出することができる事を利用し、3D 皮膚モデルを用いて、自己蛍光を減少させる DP の能力を測定しました。その結果、DP は褐変シグナルに影響を与える事が認められました。

「私たちの研究結果は、化合物 DP の抗糖化能力を示しており、それが肌のくすみの減少にも関連している可能性がある事が分かりました。これは、明るく透明感があり、キメの整った均一な肌を目指す "白玉美肌^{※2}" に向けた、ホリスティックで多面的なアプローチの重要な要素になります」と、エスティ ローダー カンパニーズ R&D バイオサイエンス 皮膚生理学のバイスプレジデントを務めるトム・マモン博士は述べています。

参考文献

1. Tom Mammone^{1,2}, Jaimie Jerome¹, Bin Wei Deng³, Jian (Richard) Cao³, Ewa Markiewicz⁴, Olusola Idowu⁴.¹Estée Lauder Companies Research and Development, Melville, New York, USA, ²Clinique Research Labs, Melville, New York, USA, ³Estée Lauder Companies Research and Development, Asia Innovation Center, Shanghai, China, ⁴HexisLab Ltd, The Catalyst, 3 Science Square, Newcastle Helix, NE4 5TG, Newcastle, UK, Anti-glycation and anti-sallowness effects of certain materials in 3D skin equivalent models, JSID Poster P12-26
2. Gill, Vidhu et. al., Biomolecules 2019, 9, 888; doi:10.3390/biom9120888 Advanced Glycation End Products (AGEs)
3. Paraskevi Gkogkolou & Markus Böhm (2012) Advanced glycation end products, Dermato-Endocrinology, 4:3, 259-270, DOI: 10.4161/derm.22028 July–December 2012
4. Glycation and ageing: measurement and treatment, Aesthetic Features, Anti-ageing, Prime - Journal
5. Anti-Aging Medical Research Center and Glycative Stress Research Center, Faculty of Life and Medical Sciences, Doshisha University, Kyoto, Japan Glycative Stress Research 2018; 5 (1): 050-054
6. Zoe Diana Draelos, MD, Dermatology Consulting Services; and Peter T. Pugliese, MD Cosmetics & Toiletries, Glycation and Skin Aging: A Review Jul 15th, 2013,
7. <https://lesliebaumannmd.com/what-is-glycation-and-how-does-it-affect-your-skin/>
8. Zheng, W.; Li, H.; Go, Y.; Chan, X.H.; Huang, Q.; Wu, J. Research Advances on the Damage Mechanism of Skin Glycation and Related Inhibitors. Nutrients 2022, 14, 4588. <https://doi.org/10.3390/nu1421458>
9. Nesterov, A., Zhao, J., Minter, D., Hertel, D., Wenwen, C., Abeysinghe, M., Hong, M., and Qi, J. 1-(2,4-Dihydroxyphenyl)-3-(2,4-dimethoxy-3-methylphenyl)propane, a Novel Tyrosinase Inhibitor with Strong Depigmenting Effects *Chem. Pharm. Bull.* 56(9) 1292—1296 (2008).
10. Mammone T, Muizzuddin N, Declercq L, Clio D, Corstjens H, Sente I, Van Rillaer K, Matsui M, Niki Y, Ichihashi M, Giacomoni PU, Yarosh D Modification of skin discoloration by a topical treatment containing an extract of *Dianella ensifolia*: a potent antioxidant. *J Cosmet Dermatol.* 2010 Jun;9(2):89-95.

※1. p 値（有意確率）が 0.05（5%）以下であることを意味する有意差を示す。

※2. 白玉美肌… 白玉のように明るく、キメの整った均一で美しい肌のこと。

【このリリースに関する問い合わせ先】

ELC ジャパン合同会社 サイエントフィック コミュニケーションズ
TEL : 03-6625-1910

【クリニック ブランド・製品に関するお問い合わせ先】

クリニック事業部 コンシューマー エンゲージメント グループ
TEL : 03-6625-1202 FAX:050-3737-5139 PR 代表 email:clpr@clinique.co.jp

ESTÉE
LAUDER
COMPANIES

クリニックについて

アレルギーテスト済み*1。100%無香料*2。「健康な肌こそが、美しい肌の基本」とクリニックは考えます。肌への刺激が少ないまま、効果を最大限に生み出すため、全ての製品において、アレルギーテスト済み。また肌に刺激を与える要因となる、香料は使用していません。クリニックは、およそ 50 年の間、600 万回にわたるアレルギーテスト*1を行ってきました。厳格なガイドラインに基づき、1 回でもアレルギー反応が出た場合は、製品の処方を見直しています。

*1 すべての方にアレルギーが起きないというわけではありません。 *2 フレグランス「クリニック ハッピー」関連製品を除く。