

フラボノイドとアスコルビン酸の相乗効果で 表皮細胞の酸化を防ぐ力を強化

ヒドロキシラジカル消去とNRF2活性化を併せ持つ複合素材を発見

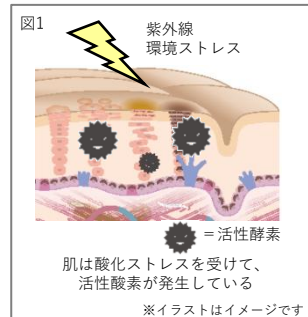
株式会社ポーラ（本社：東京都品川区、代表取締役社長：小林 琢磨）のPOLAイノベーションセンターは、三生医薬株式会社（本社：静岡県富士市、代表取締役社長：今村 朗、以下 三生医薬）と共同で、フラボノイドとアスコルビン酸を含むエキスの併用が、ヒドロキシラジカル消去とNRF2活性化に対し効果的であることを明らかにしました。この抗酸化メカニズム研究の成果を、2025年12月3日～5日に開催される第48回日本分子生物学会年会において、三生医薬と共同で発表します。

酸化へのアプローチは「即効性」と「持続性」の両立が重要

日常では紫外線や環境ストレスによって肌は酸化ストレスを受けています。このストレスから肌を守るには、2つの仕組みが重要です。

1つは、発生したばかりの活性酸素をすぐに取り除く「即効性」の高い直接的な抗酸化作用で、アスコルビン酸が代表的です。もう1つは、表皮細胞のスイッチNRF2（補足資料1）に働き、抗酸化酵素を増やすことで細胞そのものの防御力を高める、「持続性」の高い細胞内の抗酸化作用です。

どちらか一方だけでは不十分であり、両方をバランスよく活用することで、より効果的に酸化ストレスから守ることが重要であるとポーラは考えました(図1)。



「即効性」の高いフラボノイド類を探索

ヒドロキシラジカルは、体の中で生じる活性酸素の中でも特に強い酸化力を持ち、細胞に大きなストレスを与えることで知られています。このヒドロキシラジカルを取り除く働きは、体の外から摂取する抗酸化成分に大きく依存しています。中でも、植物に含まれるフラボノイド類には強い抗酸化作用があることがわかっています。

そこで、数多くあるフラボノイドの中から、ヒドロキシラジカルを効果的に除去できるものを見つけるために、発生させたヒドロキシラジカルを各フラボノイドと混合し、ラジカルがどれだけ減少するか測定する試験を実施し、比較研究を行いました(表1)。

表1 ヒドロキシラジカル消去能比較

	IC50(μM)
ヘスベリジン	1.5
エリオシトリン	1.7
カテキン	2.2
ネオヘスベリジン	2.4
アスコルビン酸	10.6
ネオエリオシトリン	13.5
ナリンギン	14.9
ナリンゲニン	15.7
タンジェレチン	141.6
ノビレチン	N.D.

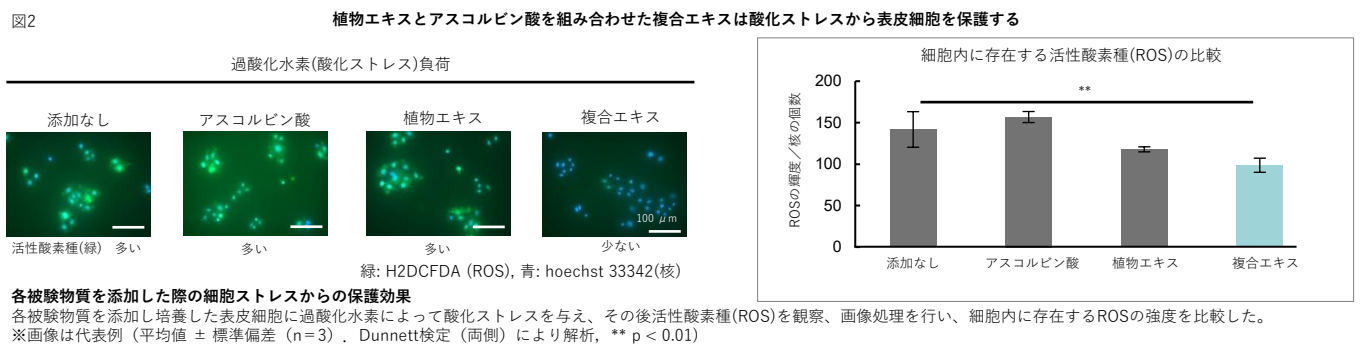
各フラボノイド類とアスコルビン酸のヒドロキシラジカル消去能を比較した。
(IC50: ヒドロキシラジカルの働きを半分に抑えるために必要な濃度)

「即効性」と「持続性」を併せ持つ、複合エキスを開発

比較研究の結果(表1)をもとに、ヒドロキシラジカル除去作用の高いフラボノイドを多く含む植物エキス(補足資料2)を選定し、その植物エキスとアスコルビン酸を組み合わせた複合エキスを、細胞を過酸化水素(酸化ストレス)負荷から守るか調べました。複合エキスを表皮細胞に加えて酸化ストレスを与えたところ、他の細胞よりもROSのシグナルが低く、酸化ストレスが起きにくいことが分かりました(図2)。

このことから、複合エキスには、細胞の抗酸化力を高め、細胞を酸化ストレスから守る働きがあると示されました。

さらに、メカニズム解析から複合エキスによって酸化ストレス防御のスイッチ「NRF2」が核内移行、活性化され、それにより働く抗酸化遺伝子(HMOX1)も増加し、細胞が自ら酸化ストレスに対抗できる状態であることが示されました(補足資料3)。

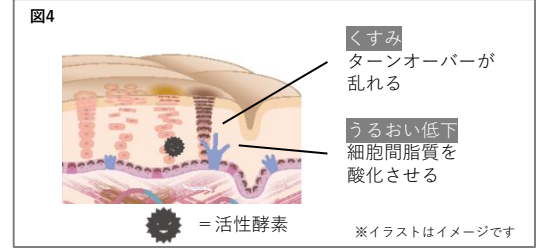
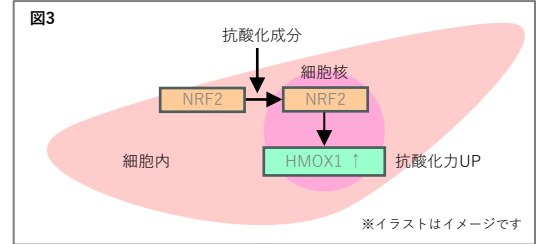


今回の結果は、即効性の高い直接的なラジカル消去と持続性の高い細胞内抗酸化応答の両立を実現する新たな抗酸化戦略であり、より効果的な皮膚保護素材の開発につながる知見です。

【補足資料1】 NRF2とは

NRF2(Nuclear factor-erythroid 2-related factor 2)は、細胞が酸化ストレスから自らを守るために働く“防御スイッチ”のような存在です。転写因子と呼ばれるタンパク質で、普段は細胞質の中で抑えられていますが、抗酸化成分をきっかけに活性化すると核内に移動し、抗酸化酵素や解毒酵素をつくる遺伝子をオンにします(図3)。

紫外線や大気汚染などにさらされる皮膚では、活性酸素（ROS）が発生しやすく、くすみやうるおい低下の原因になります(図4)。NRF2は、こうした酸化ストレスを抑え、細胞の炎症反応を和らげ、肌のバリア機能を保つうえで欠かせない働きを担っています。また、NRF2の活性化は全身の健康にも関わっており、慢性的な酸化ストレスや炎症の進行を防ぎ、老化の抑制や細胞のエネルギー代謝維持にも役立つことが知られています。



【補足資料2】 植物エキスの由来となる4種の植物果実（フラボノイドを多く含む）

- レモン(学名) Citrus limon ミカン科ミカン属
- ベルガモット(学名) Citrus bergamia ミカン科ミカン属
- じゃばら(学名) Citrus jabara ミカン科ミカン属
- 青みかん(学名) Citrus unshiu ミカン科ミカン属

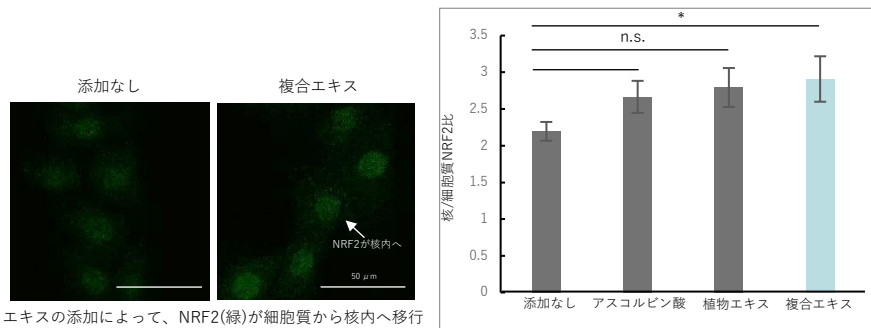
【補足資料3】

植物エキスとアスコルビン酸を組み合わせた複合エキスはNRF2を活性化し、抗酸化遺伝子の発現を増強する

植物エキスとアスコルビン酸を組み合わせた複合エキスによって、酸化ストレス防御スイッチNRF2タンパクの核内移行が促進されるか解析しました。

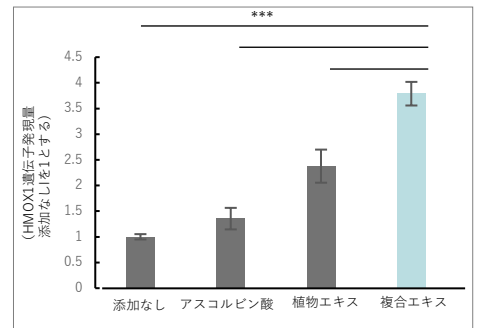
複合エキスは、添加なしと比べて、有意にNRF2の核内移行が促進されていることが明らかとなりました(図5)。また、NRF2により活性化される抗酸化遺伝子（HMOX1）の発現も増加しており(図6)、細胞が自ら酸化ストレスに対抗できる状態になっていることが示されました。

図5 酸化ストレス防御スイッチNRF2の核内移行が増強する複合エキスを発見



各被験物質を添加した際のNRF2の核内移行の比較
in vitroで各被験物質を添加し培養した表皮細胞のNRF2(緑色)を観察、画像処理を行い、核内に移行したNRF2タンパク質の発現強度を比較した。
※画像は代表例（平均値 ± 標準偏差（n=3）、Dunnett検定（両側）により解析、*p<0.05。）

図6 複合エキスはNRF2の下流遺伝子の発現を増強する



HMOX1の発現への影響
in vitroで表皮細胞に各被験物質を添加し、HMOX1遺伝子発現量をRT-qPCRで解析（n=3, 平均値 ± 標準偏差, Tukey検定により解析、*** p<0.001）

【補足資料4】 発表詳細について

第48回 日本分子生物学会年会（2025年12月3日～5日）
演題名：ヒドロキシラジカル消去とNRF2活性化を併せ持つ複合素材の探索
ポスター番号：2P-486