

シワが刻まれにくい“しなやかな真皮”に修復する鍵を発見 柔軟性を支える因子「RSPO3」の役割を解明

ポーラ・オルビスグループの研究・開発・生産を担うポーラ化成工業株式会社(本社:神奈川県横浜市、社長:鶴岡宏樹)は、シワ形成に関わる真皮の「網状層」とその線維芽細胞に着目し、網状層の線維芽細胞では生まれながらに発現が低下している因子 RSPO3(R-Spondin3)が、柔軟性に富んだ真皮づくりに関わることを見出しました。本成果は、シワ部位を表情圧に強いしなやかな真皮に導く、新たなアプローチにつながる可能性があります。

- ① 真皮線維芽細胞の「RSPO3」の発現が減ると、柔軟な真皮を構成する各種タンパク質の発現が減少する
- ② マロニエとマツリカの混合エキスが、真皮線維芽細胞における「RSPO3」の発現を促進し、柔軟な真皮を構成する各種タンパク質の産生を高める

シワが深いほど、真皮の「網状層」が薄くなっている

シワの形成には、長年の紫外線に加えて、表情の動きに伴う圧縮力(表情圧®※1)が皮膚に繰り返しかかることにより、皮膚内の炎症性因子の産生が高まり、真皮構成成分が分解されることが一因であると考えられています。真皮は、表皮の下に乳頭層とその下の網状層の2層に分かれており、シワが深いほど真皮の網状層が薄くなっていることが知られています(図1)。また、乳頭層と比べて網状層のコラーゲン線維束は太く硬いことが知られており、当社では、網状層が硬く表情圧の力を分散させづらいために、皮膚細胞に圧縮刺激がかかり、炎症反応が生じ真皮の分解につながっていると考えました。そのため、網状層をただ修復するのではなく、柔軟性に富んだ真皮に修復することが重要だと考えました(図2)。

※1 表情圧は、(株)ポーラの登録商標です。

一方、当社の研究員が英国研究機関で行った研究では、ヒトの皮膚では生まれながらにして、真皮の乳頭層と網状層の線維芽細胞の特徴が異なることが明らかになっています(補足資料1)。この線維芽細胞の特徴の違いが、長い年月をかけて網状層でシワが形成されていく原因になっていると考え、これらの細胞で発現が異なる遺伝子について追加解析を行いました。

生まれながらに網状層で発現が低い RSPO3

追加解析の結果、タンパク質産生の制御に関わる RSPO3 という遺伝子の発現量が、生まれながらにして網状層では乳頭層の約半分であることが分かりました。そこで、RSPO3 が柔軟性に富んだ真皮づくりに関わる可能性を検証しました(補足資料2)。

RSPO3 は柔軟性に富んだ真皮づくりに寄与

真皮線維芽細胞の RSPO3 遺伝子の発現を人工的に抑制すると、I型コラーゲンに加え、真皮の形成や柔軟性に関わるさまざまな遺伝子の発現量が減少しました(表1、補足資料2)。つまり、網状層では、RSPO3 の発現が少ないことが柔軟性に富んだ真皮の産生が抑えられる一因になっていると考えられました。さらに、マロニエとマツリカの混合エキスが RSPO3 遺伝子の発現量を増やし、柔軟な真皮に関わる各種タンパク質の産生を促すことを見出しました(補足資料3)。

これらの結果から、シワ部位の RSPO3 の発現を促進させることが、しなやかで表情圧に強い真皮への修復につながる可能性が示されました。

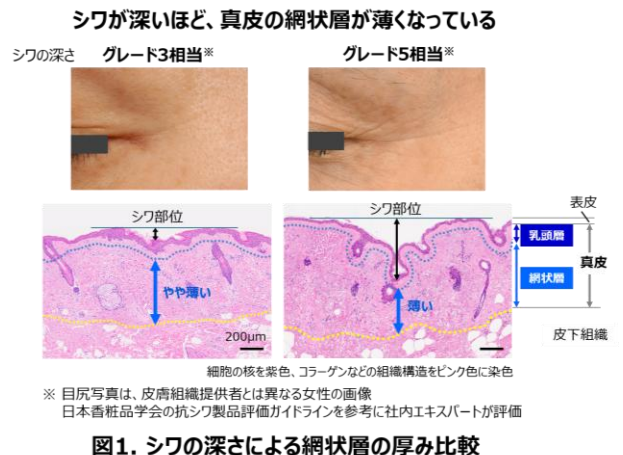


図1. シワの深さによる網状層の厚み比較

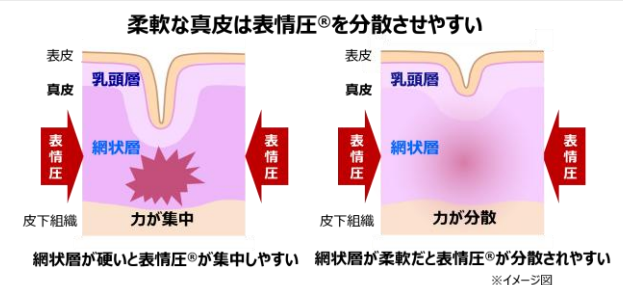


図2. シワ部位への表情圧®の影響

RSPO3の発現が減ると、柔軟な真皮の産生に関わる遺伝子の発現が減少

発現が減少した遺伝子の例	産生されるタンパク質とその機能
COL1A1	I型コラーゲン 真皮の構造を支える主要成分
COL3A1	III型コラーゲン コラーゲン線維に柔軟性を与える
COL5A1	V型コラーゲン コラーゲン線維の太さや配列を制御する
DCN	デコリン
FBN1	フィブリリン 真皮の伸縮性を支える
FN1	フィブロネクチン 真皮成分と細胞のネットワーク形成を支える

表1. RSPO3の発現減少による影響

【補足資料 1】 真皮の乳頭層・網状層の特徴と RSPO3 着目の経緯

真皮は、表皮の直下にある乳頭層と、その下に広がる網状層に分けられます(図 3)。乳頭層のコラーゲン線維束は細く柔軟である一方、網状層のコラーゲン線維束は太く硬いことが報告されています。肌全体を支えるためには、網状層で太く硬いコラーゲン線維束が産生されることが重要ですが、シワ部位のように表情圧®が繰り返しかかる部位では、シワを再び刻ませないように、表情圧を分散することのできる、より柔軟な真皮に修復されることが重要だと考えられました。

一方、線維芽細胞研究において、これまで成人の皮膚では乳頭層と網状層の線維芽細胞の特徴が異なることが報告されています。また、当社の研究員が海外研究機関で行った研究※²において、胎児後期の皮膚でも、つまり生まれながらにして、乳頭層と網状層の線維芽細胞の特徴が異なることが明らかにされています。この違いが、両層のコラーゲン線維束の性質が異なる要因になっていると考えられます。

そこで当社では、乳頭層で発現が多く、網状層で発現が少ない遺伝子に着目し、胎児期皮膚の公開データを追加解析しました。その結果、網状層の線維芽細胞では、タンパク質産生の制御に関わる RSPO3 (R-Spondin3) という遺伝子の発現量が顕著に少ないことが分かりました(図 4)。

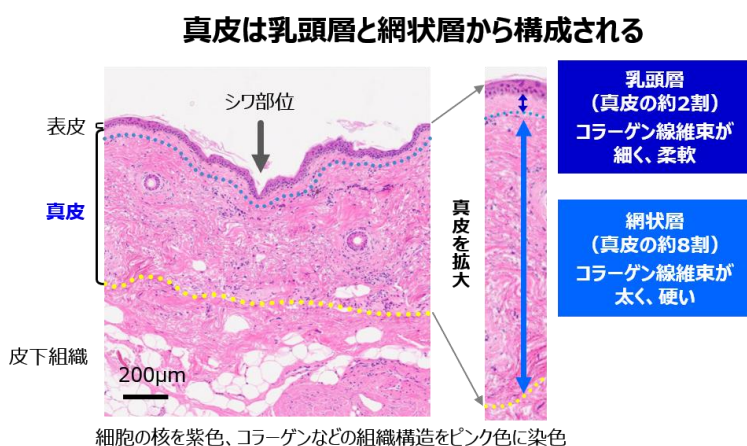


図3. シワ部位の皮膚断面画像および乳頭層・網状層の性質

**網状層の線維芽細胞では、乳頭層の線維芽細胞と比べて
タンパク質の産生を制御するRSPO3の遺伝子発現が少ない**

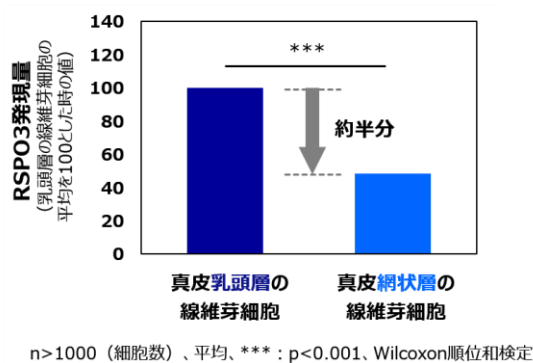


図4. 乳頭層と網状層の線維芽細胞のRSPO3発現量比較

文献2にて公開された、胎児後期の各線維芽細胞の遺伝子発現データについて追加解析

※2 当社における真皮の線維芽細胞の特徴についての研究

当社の研究員が英国の研究機関にて行った研究では、胎児の後期からすでに乳頭層と網状層の線維芽細胞の特徴が異なることを突き止め、昨年、皮膚科学分野で世界的に評価の高い雑誌『Journal of Investigative Dermatology』に研究成果が掲載されました。

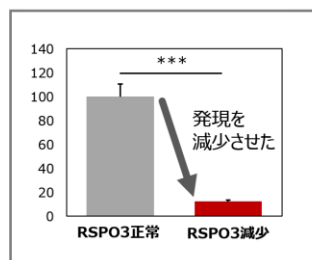
【論文】 N Morioka, *et al.* Fetal Fibroblast Heterogeneity Defines Dermal Architecture during Human Embryonic Skin Development. J Invest Dermatol, 2025;145(5):1081-1091.

【補足資料 2】 RSPO3 は柔軟な真皮成分の産生に関与

真皮線維芽細胞で RSPO3 遺伝子の発現を人工的に減少させたところ、真皮の主要成分であるI型コラーゲンをはじめ、コラーゲン線維束の柔軟性や太さの制御に関わるIII型・V型コラーゲン、デコリン、皮膚の伸縮性に関わる弾性線維を構成するフィブリリン、真皮成分と細胞のネットワーク形成を支えるフィブロネクチンを産生する各遺伝子の発現が減少しました(図 5)。

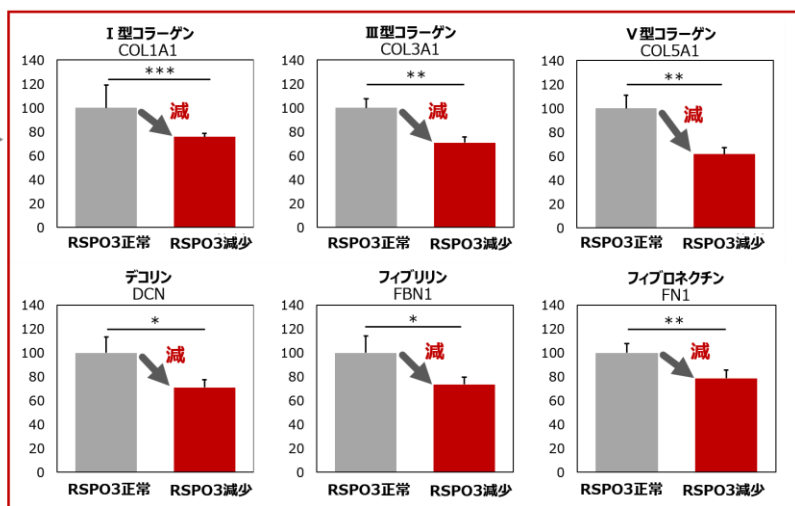
このことから、RSPO3 は真皮の形成や柔軟性を支える因子であると考えられました。

RSPO3遺伝子の働きを調べるため 人工的に発現を減少



影響を
確認

RSPO3遺伝子の発現が減ると 真皮の形成や柔軟性に関わるさまざまなタンパク質の遺伝子発現が減少した



無処理群の平均を100とした時の値 (各群n=3、平均+標準偏差、***: p<0.001、**: p<0.01、*: p<0.05、t検定)

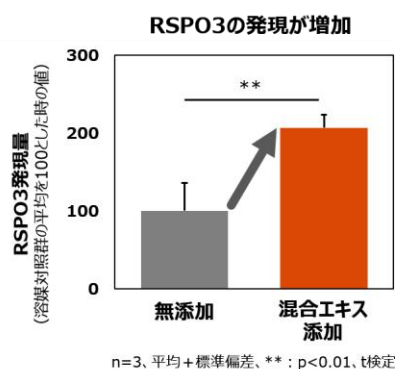
図5. RSPO3遺伝子の真皮産生への影響

培養した真皮線維芽細胞のRSPO3遺伝子発現を人工的に減少させ、各遺伝子の発現量を測定した。

【補足資料 3】 マロニエ・マツリカ混合エキスが RSPO3 発現と真皮成分産生を促進

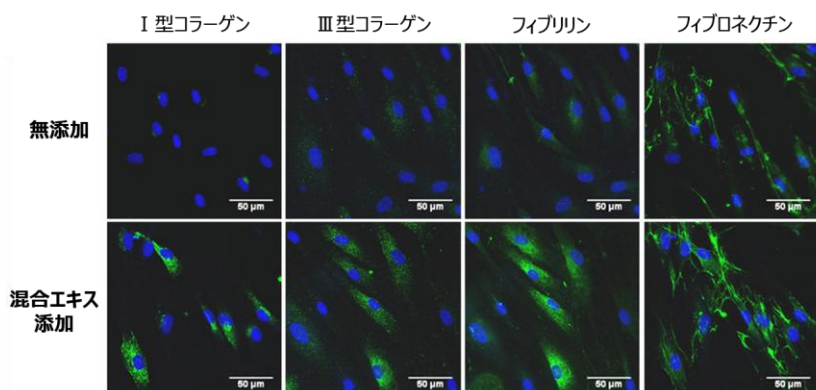
マロニエ(セイヨウトチノキ)とマツリカ(ジャスミンの一種)の混合エキスを、真皮線維芽細胞の RSPO3 遺伝子の発現を促進する作用を見出しました。また、この混合エキ스는、I型・III型コラーゲンなど、真皮の形成や柔軟性に関わるタンパク質の産生を高めることも確認しました(図 6)。

マロニエ・マツリカ混合エキスのRSPO3発現促進作用により、柔軟な真皮の産生が期待できる



真皮線維芽細胞に混合エキスを添加し、一定時間後にRSPO3の遺伝子発現量を測定 (無添加群には溶媒を添加)

柔軟な真皮をつくるさまざまなタンパク質の産生が増加



真皮線維芽細胞に混合エキスを添加し、一定時間後に各タンパク質を蛍光で標識された抗体で染色

青 : 細胞核
黄緑 : 各タンパク質

図6. マロニエ・マツリカ混合エキスの作用