

研究開発

資生堂、ミトコンドリア代謝を抑えることで表皮幹細胞が活性化することを解明

～幹細胞を内側からコントロールする美肌への新しいアプローチ～

資生堂は、細胞のエネルギーを作り出す働きをしているミトコンドリア^{※1}のATP^{※2}産生を制御するMPC1^{※3}を抑制することによって、ヒトの表皮幹細胞が増加することを明らかにしました。さらに、タモギタケエキスが表皮細胞のMPC1発現を抑制し、表皮幹細胞の活性化に働くことを発見しました。これらの結果は、幹細胞に一時的にエネルギー産生が低い休息状態を与えることで活性を促し、表皮細胞全体が良好な状態になるという、幹細胞を介した新たな美肌へのアプローチの可能性を示しています。

本研究は、R&D戦略3本柱の1つである「Skin Beauty INNOVATION」のもと、10年に渡る当社幹細胞研究の最新知見として生み出されました。肌を根本的に生まれ変わらせることができるようになる未来に向けて、当社は幹細胞の研究を今後も進化させます。

※1 ミトコンドリア:細胞内小器官で食物から体内に取り入れられた糖や脂質の代謝物を取り込んでATPを産生する。

※2 ATP:アデノシン三リン酸。様々な細胞活性のためのエネルギーとして使われる。

※3 ミトコンドリアピルビン酸キャリア1(MPC1):ATP合成に必要なピルビン酸をミトコンドリア内へ輸送するタンパク質。

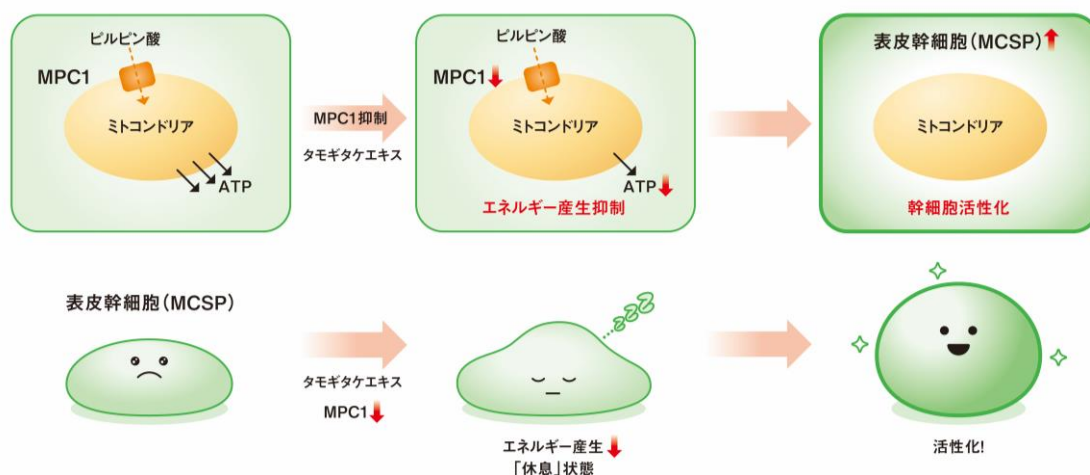


図1 MPC1を抑制することで表皮幹細胞が活性化される

研究の背景

皮ふのターンオーバーは、表皮の細胞が絶えず増殖・分化することで起こり、健やかな肌の維持に役立っています。その細胞の供給源となるのが、表皮の最も深い部位である基底層に存在する表皮幹細胞です。資生堂はこれまで、表皮幹細胞を健やかに保つことが若々しい肌の実現にとって非常に重要であると考え、10年にわたって表皮幹細胞研究に取り組んできました。その結果、表皮の基底層の下に存在する基底膜を介して表皮幹細胞の維持をサポートすることで、肌の保湿やバリア機能、さらに真皮のコラーゲン産生にも寄与することを発見してきました。

一方で、2012年にノーベル医学・生理学賞を受賞したiPS細胞技術など、表皮幹細胞に限らず生体内の幹細胞は健康や医療の分野で重要な対象であることから研究が進んでいます。昨今、生体内の幹細胞では、細胞のエネルギーを作り出す器官であるミトコンドリアの活性が低いことが明らかになり、低エネルギー状態になることで幹細胞が活性化されることが科学的に証明され話題となっています。そこで、我々は、表皮幹細胞においても、低エネルギー状態を作り出すことで細胞を活性化できるのではないかと考え、研究に取り組みました。

ミトコンドリア活性の抑制により表皮幹細胞を活性化

ミトコンドリアにエネルギー産生の材料となるピルビン酸を供給するタンパク質、MPC1 に着目し、表皮幹細胞への影響を解析しました。培養細胞に MPC1 の阻害剤を加えてミトコンドリアの活性を抑制すると、表皮幹細胞マーカーである MCSP^{※4} の遺伝子発現が増加すること(図 2)、加えて遺伝子だけではなく表皮幹細胞そのものが増加することを明らかにしました(図 3)。また、培養皮ふ組織に MPC1 阻害剤を塗布することで、皮ふ中の表皮幹細胞が増加することも明らかになりました(図 4)。このことから、ミトコンドリア活性を一時的に抑制することで表皮幹細胞を活性化できると考えられます。

※4 MCSP(Melanoma-associated Chondroitin Sulfate Proteoglycan) : 本研究では MCSP を細胞表面に発現している細胞を表皮幹細胞としている

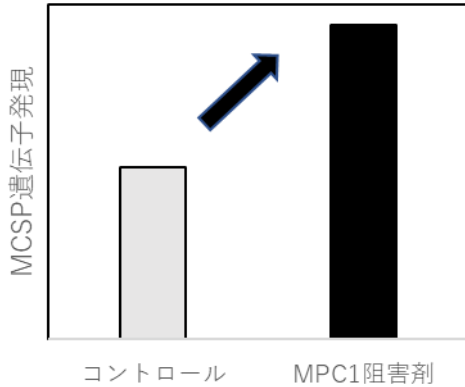


図 2 培養細胞における表皮幹細胞マーカー(MCSP)遺伝子の発現

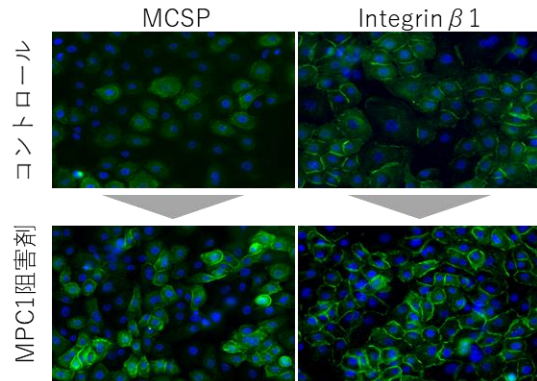


図 3 培養細胞における表皮幹細胞マーカータンパク質の染色像(MCSP, Integrin $\beta 1$:どちらも緑色で、表皮幹細胞の存在を示している)

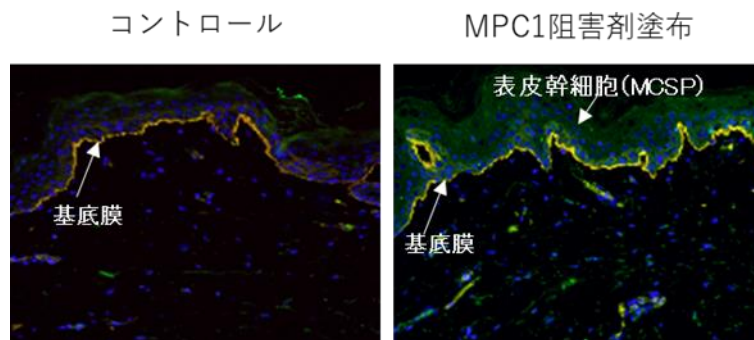


図 4 培養皮ふにおける MPC1 阻害剤の効果(MCSP を緑色で染色)

タモギタケエキスに MPC1 抑制効果があることを発見

MPC1 の抑制によって表皮幹細胞が活性化されたことから、MPC1 遺伝子発現を指標に薬剤の探索を行い、124 品の候補薬剤の中からタモギタケエキスに MPC1 発現を抑制する効果を見出しました(図 5)。

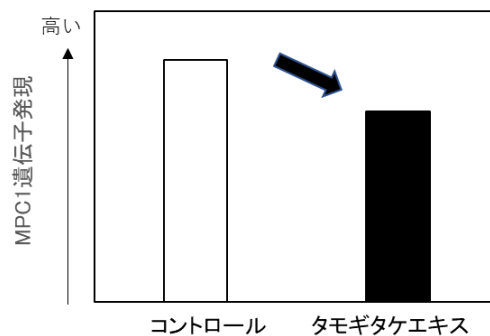


図 5 タモギタケエキスによる MPC1 遺伝子発現抑制効果

今後の展望

本研究成果により、表皮幹細胞においても、細胞のエネルギー産生を一時的に抑えて、いわば「休息」状態を与えることで細胞が活性化し、結果として表皮細胞全体が良好な状態になる可能性が示されました。このことは細胞の内側(ミトコンドリア)から幹細胞をコントロールするという新しい美肌へのアプローチです。当社は、今後も表皮幹細胞研究を進化させ、エイジングによるさまざまな肌悩みへの対応を実現します。

R&D 戦略について:

本研究は、R&D 戦略 3 本柱の 1 つである「Skin Beauty INNOVATION」のもと、10 年に渡る当社幹細胞研究の最新知見として生み出されました。

・2022 年統合レポート(ビューティーイノベーション)

https://corp.shiseido.com/report/jp/2022/value_creation/innovation/

・キーワード

Skin Beauty INNOVATION、幹細胞

【関連するニュースリリース】

資生堂、世界初・表皮幹細胞が肌のうるおいを左右することを発見(2015 年)

https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/0000000001832/1832_p2i83_jp.pdf

資生堂、あらゆるお客さまが“肌の若返り”に近づく、新規有用成分を開発(2018 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000002573>

資生堂、表皮幹細胞の維持が真皮コラーゲン線維の再生に寄与することを確認(2021 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000003159>

<参考情報>

研究員たちの挑戦

■R&D 理念『DYNAMIC HARMONY』のアプローチ

本研究は、資生堂独自の R&D 理念『DYNAMIC HARMONY』の Inside/Outside というアプローチで進めました。肌のターンオーバーの起点ともいえるべき、深い部位に存在する表皮幹細胞に着目し、肌表面にあらわれるエイジング悩みとの関連を研究しています。

■表皮の源をより良い状態に

我々は長年の研究で表皮幹細胞を維持する技術を開発してきました、今回、表皮の源となる幹細胞の維持にとどまらず、幹細胞をより良い状態にすることができないかと考え、この研究をスタートしました。長年の研究で培った表皮幹細胞の性質を保ちながら培養する技術が基盤となり、幹細胞の活性化を実現することが出来ました。

■健やかな肌の実現に向けて表皮幹細胞の謎を紐解く

表皮幹細胞は未知な部分が多いため、皮膚科学の分野だけでなく、幹細胞の研究が進んでいる再生医療の分野などの最新知見や技術を取り入れることが重要と考えています。今回の研究成果である、MPC1 抑制による幹細胞の活性化は、資生堂で培った研究技術と生命科学の最新技術の融合により生まれました。今後も表皮幹細胞の機能や老化における謎を一つ一つ紐解くことで、老化や環境変化に負けない健やかな肌を実現するソリューションの提供を目指していきます。



八谷有宇子研究員

R&D 理念「DYNAMIC HARMONY」とは

・資生堂、独自の R&D 理念「DYNAMIC HARMONY」を制定(2021 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000003252>

・「DYNAMIC HARMONY」特設ページ

<https://corp.shiseido.com/jp/rd/dynamicharmony>