

## 研究開発

## 資生堂、CBRC との共同研究で、表皮幹細胞の老化制御の可能性を明らかに

～皮膚の幹細胞研究は「量」に加えて「質」へとさらなる進化～

資生堂は、マサチューセッツ総合病院皮膚科学研究所(CBRC)<sup>※1</sup>との5年来の共同研究により、表皮幹細胞の老化を抑制するRNA<sup>※2</sup>結合タンパク質 YBX1<sup>※3</sup> がリン酸化<sup>※4</sup>により機能低下し、細胞老化を引き起こすことを明らかにしました。さらに、YBX1 のリン酸化を抑制することで表皮幹細胞が増加することを明らかにし、表皮幹細胞の量を維持するためには、表皮幹細胞の「質」も重要であることを示しました。本研究成果を応用し、表皮幹細胞の老化抑制を介したさまざまな肌のエイジング悩みへのアプローチを目指します。

本研究の成果の一部は、2023年5月10日～13日に東京にて開催した国際研究皮膚科学会(International Societies of Investigative Dermatology: ISID)にて、CBRC と資生堂の双方から発表しました。

※1 CBRC (Cutaneous Biology Research Center)。1989年に資生堂のサポートにより、ハーバード医科大学とマサチューセッツ総合病院が設立した皮膚科学領域の先進的な研究開発をする総合研究所。資生堂からも研究員を派遣し、世界的な研究者とともに共同研究を行っている。

※2 リボ核酸: DNA(デオキシリボ核酸)に保持された遺伝情報は、RNAに転写され、その情報をもとにタンパク質が合成される。

※3 YBX1 (Y-box binding protein-1)。DNA や RNA に結合することでタンパク質の合成を転写および翻訳過程で制御し、細胞機能を調整することが知られている。

※4 タンパク質の翻訳後修飾の一つで、リン酸基がつくことでタンパク質の構造が変化、活性の変化が起こる。

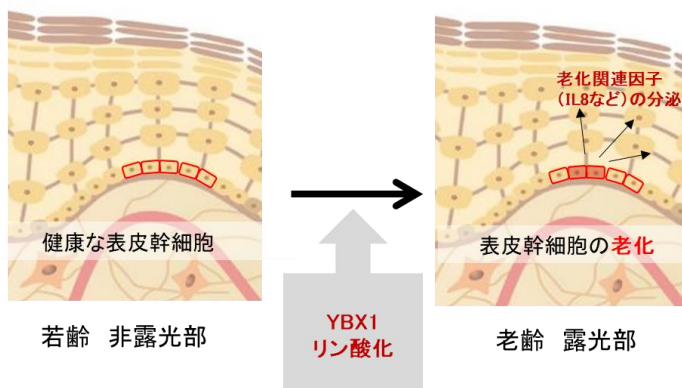


図1 YBX1 がリン酸化されることで表皮幹細胞の老化が引き起こされる

## 研究の背景

皮膚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<sup>※5</sup>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。

本研究の共同研究先であるCBRCのAnna Mandinova 助教授のチームは、これまでの研究で、YBX1というRNAに結合するタンパク質の減少が、表皮幹細胞を老化させ、また、周囲の細胞を老化させる物質の分泌をも促してしまうことを明らかにしています。本研究では、表皮幹細胞の量だけではなく、質の変化にも着目し、さらなる幹細胞研究の進化に挑みました。

※5 表皮幹細胞: 本研究では、MCSP(Melanoma-associated Chondroitin Sulfate Proteoglycan)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。

### YBX1 がリン酸化されることで表皮幹細胞の老化が引き起こされる

本研究において、CBRC の Mandinova 助教授のチームと資生堂は、様々な年齢のヒトから採取した表皮幹細胞の多くで、YBX1 がリン酸化し機能低下していることを明らかにしました。また、YBX1 のリン酸化を抑制する薬剤を表皮幹細胞を含む培養細胞に加え、細胞老化の指標であるベータガラクトシダーゼ (beta-Gal) を染色し (図 2 左、青)、その量を比較した結果 (図 2 右)、細胞老化を抑制する効果が見られました。

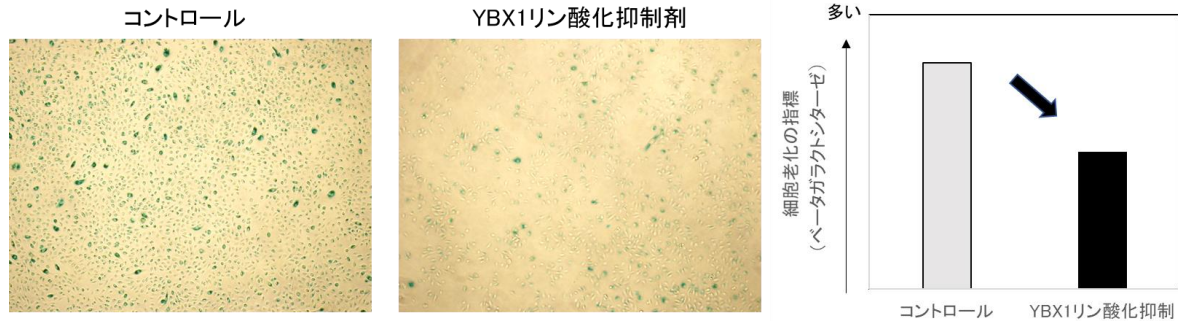


図 2 YBX1 リン酸化を抑制する効果をもつ薬剤は表皮幹細胞を含む培養細胞の細胞老化を抑制する。

### 光老化により YBX1 のリン酸化が起きている

実際のヒトの皮ふでは加齢や日光の影響による表皮幹細胞の減少に伴って YBX1 陽性細胞が減少していました。その一方で、日光の当たらない部位 (非露光部) の皮膚に比べて日光の当たる部位 (露光部) の皮膚において、リン酸化した YBX1 が著しく増加していることが明らかになりました (図 3)。長年日光を浴び続けることにより引き起こされる皮ふの変化、光老化が、YBX1 のリン酸化の要因になっている可能性が示されました。

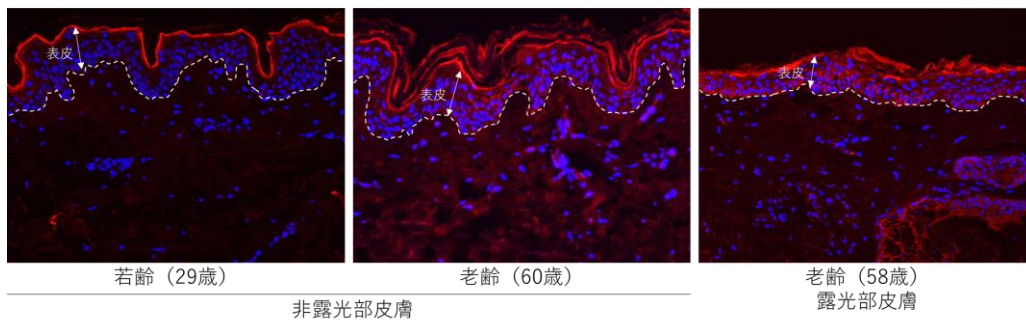


図 3 表皮層の細胞 (矢印の範囲) のリン酸化 YBX1 (赤) が光老化により増加する

### YBX1 リン酸化の抑制により表皮幹細胞が増加する

ヒト皮ふの切片に、YBX1 のリン酸化を抑制する薬剤を加えて培養すると、表皮幹細胞が増加することが明らかとなりました (図 4)。

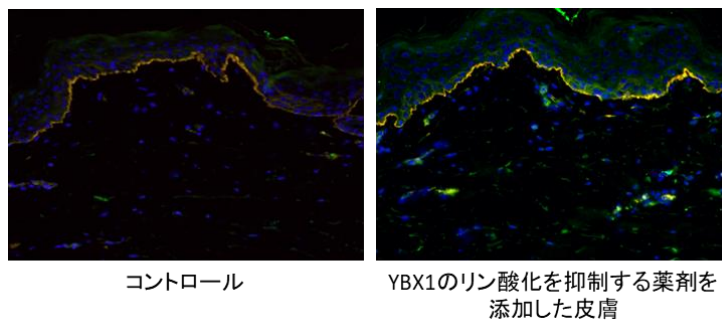


図 4 YBX1 のリン酸化を抑制すると表皮幹細胞 (緑色や赤色で示される部分: 表皮幹細胞性を示すタンパク質) が増加する

以上の発見により、表皮幹細胞の老化抑制のカギであるタンパク質 YBX1 が、リン酸化により機能低下し、表皮幹細胞の老化を促すことが明らかになりました。当社は、今後も若々しい肌を実現する皮ふのターンオーバーの源でもある、表皮幹細胞を健やかに保つことが重要であると考え、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アプローチを目指します。

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、世界有数の研究機関である米国の CBRC との 10 年来の共同研究成果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/](https://corp.shiseido.com/report/jp/2022/value_creation/innovation/)

・キーワード

Skin Beauty INNOVATION、幹細胞

#### 参考:CBRC と資生堂との表皮基底膜・幹細胞に関する共同研究の歩み

ハーバード医科大学附属皮膚科学研究所と米国マサチューセッツ州ボストンにあるマサチューセッツ総合病院が設立した皮膚科学研究所(CBRC)は皮膚科学の領域では世界トップクラスの研究所として知られています。資生堂は、CBRC が設立された 1989 年から表皮基底膜に関する共同研究をスタートし、老化の初期段階で表皮基底膜の構造が損傷し変化していることを明らかにしてきました。その成果は 2000 年の IFSCC(国際化粧品技術者会連盟)ベルリン大会にて、基盤部門での最優秀賞を受賞しています<sup>※6</sup>。その後も資生堂にて表皮基底膜の研究を継続し、老化による表皮基底膜損傷が表皮幹細胞減少にかかわっていることを発見しました<sup>※7</sup>。さらに表皮幹細胞に関しては共同研究を 2015 年から開始し、本研究知見を導き出しており、CBRC と資生堂との 30 年以上の共同研究によって得られた皮膚科学研究の一大成果が、本研究知見と言えます。

※6: 肌内部からじわじわ進む老化を、初期段階でケアできる!? <https://corp.shiseido.com/jp/rd/ifsc/09.html>

※7: 資生堂の入山俊介研究員が、日本結合組織学会 大高賞を受賞 <https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000003230>

#### 【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](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=00000000002573>

資生堂、皮膚科学の共同研究で 30 周年(2019 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000002755>

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=00000000003159>

## <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ております。肌のターンオーバーの起点ともいべき、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。

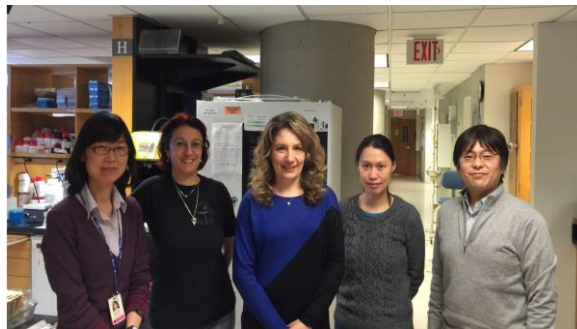
#### ■表皮幹細胞研究への思い

私たちは、長年の表皮基底膜研究の結果、老化による表皮基底膜の変化を起点に、表皮幹細胞が減少することを明らかにしてきました。この表皮幹細胞の減少がどのように生じるのか？が我々の次なる研究課題となっていました。一方、CBRC の Mandinova 助教授のチームは YBX1 という非常にユニークな機能を持つタンパク質に着目し、その表皮での機能を明らかにしてきました。CBRC と資生堂は 2015 年から表皮幹細胞の老化という共通の課題に着目し、Mandinova 助教授のチームとの共同研究によって、表皮幹細胞の機能低下(質的変化)に切り込んだ革新的な研究成果を見出すことができました。

表皮は体の最外層にあり、お客さまがうるおいや肌触りを感じることで、肌の調子を感じやすい部分です。表皮では細胞が常に生まれ変わり、層を成してバリアを形成することで環境変化から常に体内を守っていますが、表皮幹細胞は表皮細胞の源となる重要な細胞です。一方で、表皮幹細胞は周囲の環境の影響を非常に受けやすく、単離や、皮ふ中の状態を維持したまま培養することが難しく、未知の部分が多い細胞です。今後も、謎の多い幹細胞の性質を明らかにしていくことにチャレンジし、お客さまに新たな価値を提供していきます。



八谷有宇子研究員



資生堂にて表皮基底膜・幹細胞研究をリードしてきた入山俊介室長(右)とCBRCのAnna Mandinova 助教授(中央)のチーム

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>