

研究開発

皮膚の免疫細胞が老化細胞を除去する新たなメカニズムを明らかに ～皮膚の免疫機能が老化を予防している可能性を発見、Cell 誌へ掲載～

資生堂とマサチューセッツ総合病院皮膚科学研究所(以下: CBRC)^{※1}は、共同研究により新たな皮膚の免疫細胞の機能として、老化した線維芽細胞(老化細胞)を除去すること、そのメカニズムを発見しました。これまで老化細胞は、年齢とともに蓄積すると考えられていましたが、年齢の皮膚においても必ずしも老化細胞が多いわけではなく、免疫細胞の一種である Cytotoxic CD4⁺ T 細胞(以下: CD4 CTL)^{※2}が老化細胞の蓄積抑制に強く関わっていることを明らかにしました。また、CD4 CTL が老化細胞の蓄積を抑えるメカニズムとして、老化細胞内で活性化したヒトサイトメガロウイルス(以下: HCMV)^{※3}の一部分(抗原)が老化細胞の表面に出現することで、それを CD4 CTL が認識し、老化細胞を選択的に除去していることを世界で初めて発見しました(図 1)。

資生堂は、「肌自らが持つ力で未来の肌悩みを未然に防ぐ」という考えのもと、30 年以上前から肌の免疫機能に関する研究に CBRC と共に取り組み、常に進化を続けています。今後、本研究成果から皮膚に備わっている免疫を介して老化細胞の蓄積を抑えるような、革新的な価値開発を目指します。

なお、本研究成果は 2023 年 3 月 30 日に Cell 誌^{※4}に掲載されました。

※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 Cytotoxic CD4⁺ T 細胞(CD4 CTL): T細胞の一種で、理想的な健康長寿のモデルとされる超長寿者に多い免疫細胞であることも知られている

※3 ヒトの多くが幼少時に感染し、ほとんどが無症状で、生涯にわたって潜伏感染しているウイルス

※4 生命科学分野において世界最高峰の学術雑誌

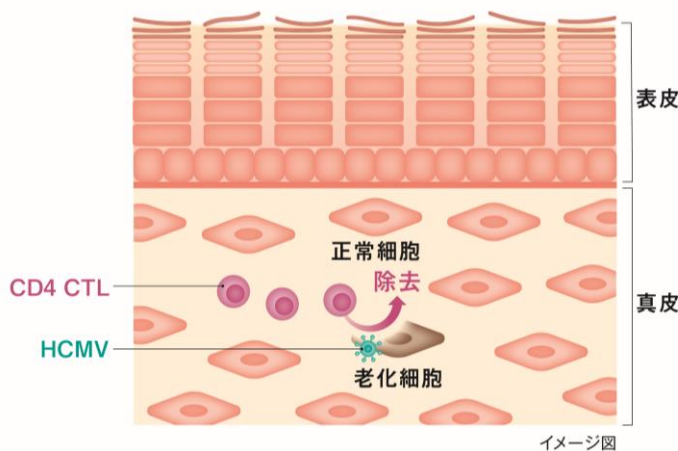


図 1 CD4 CTL が HCMV を目印にして老化細胞を除去する(イメージ図)

研究背景

老化細胞は、加齢とともに体内で徐々に増加し、慢性炎症状態を誘発、継続することで、老化や老化関連疾患を促進していると考えられています。しかし、ヒトのさまざまな臓器における老化細胞の蓄積の状況やそれを抑制するメカニズムはいまだ解明されていないことが多くあります。私たちは、皮膚の健康を保つためには、ヒトの皮膚における老化細胞除去の生理的なメカニズムを探ることが重要であると考え、本研究を進めました。

発見 1: 年齢の皮膚では、年齢とともに老化細胞は増加していない

最初に、ヒトの皮膚組織において、加齢とともに老化細胞が蓄積されるかどうかを調査した結果、若齢の皮膚と年齢の皮膚を比べると、老化細胞が有意に増加していることがわかりました(図 2)。一方で、年齢の皮膚だけで見てみると、50 代から 70 代にかけて、加齢に伴って老化細胞は有意には増加していないことがわかりました(図 3)。このことから、年齢における老化細胞の蓄積は、何らかの要因によって抑えられている可能性が示されました。

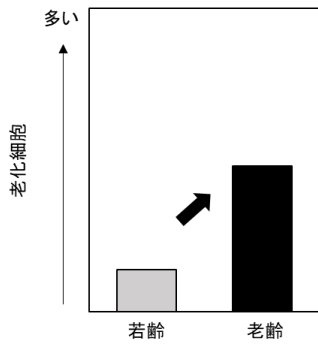


図2 老化細胞は、老齢の皮ふに多い

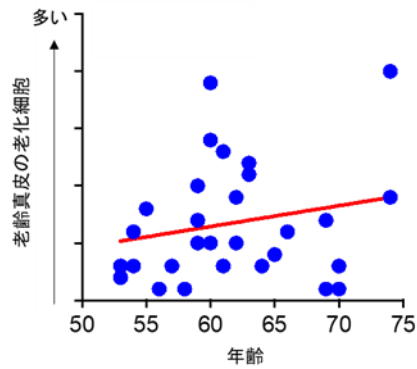


図3 老齢の皮ふでは、老化細胞と年齢は相関しない

発見 2: 免疫細胞の一種である CD4 CTL が老化細胞を選択的に除去する

老齢の皮ふにおいて老化細胞の蓄積を抑える要因を探ったところ、老齢の皮ふでは、免疫細胞の一種である CD4 CTL が多いほど老化細胞が少なく、CD4 CTL が老化細胞の蓄積を抑えている可能性が示唆されました(図 4)。そこで、実際に CD4 CTL が老化細胞を除去できるかどうかを調べるため、正常な線維芽細胞(正常細胞)と老化した線維芽細胞(老化細胞)をヒトの皮ふから分離した免疫細胞と共に培養したところ、CD4 CTL によって老化細胞が選択的に除去されることが確認されました(図 5)

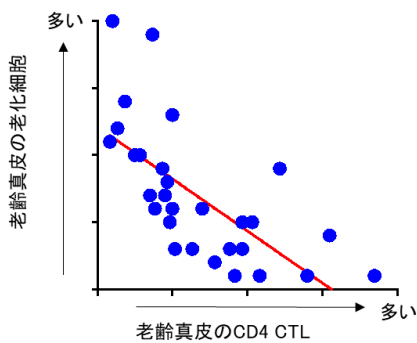


図4 免疫細胞(CD4 CTL)が多い肌ほど、老化細胞は少ない

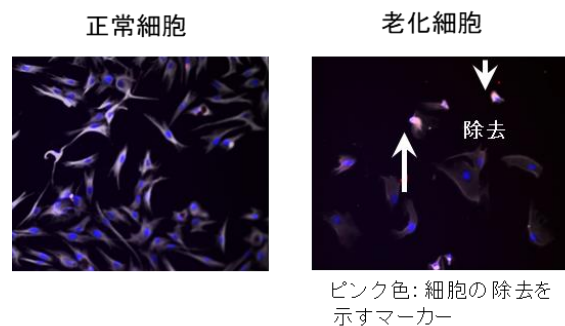


図5 免疫細胞(CD4 CTL)が、老化細胞を選択的に除去する

発見 3: ヒトサイトメガロウイルス(HCMV)が CD4 CTL の老化細胞除去を助ける

次に、CD4 CTL がどのようなメカニズムで老化細胞だけを除去するのかを探った結果、老化細胞内に共生している HCMV というウイルスの一部分(抗原)が老化細胞の表面に出現し、CD4 CTL がその抗原を目印として認識することで老化細胞を除去していることを発見しました(図 6)。

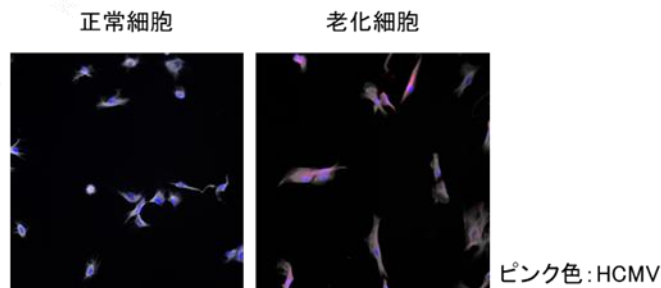


図6 老化細胞上では HCMV が提示されている

本研究により、皮ふの免疫細胞の新たな機能として、老化細胞の除去という働きを明らかにしました。今後はこれらの知見をもとに、皮ふにおける老化細胞の蓄積を防ぐ免疫細胞に着目し、老化に根本からアプローチする革新的な価値を創出します。

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、血管やリンパ管、免疫、神経など、皮膚内部の状態と肌との関連を明らかにする研究として進めました。

・2023 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/2023/message/cmio/>

・キーワード

Skin Beauty INNOVATION、肌免疫

資生堂における「肌の免疫」に関する研究の取り組み

資生堂は、30 年以上にわたり肌の免疫機能に関する研究を CBRC と共に取り組んでいます。CBRC との研究成果は 1993 年に「Nature」誌へ掲載されるなど、世界的にも非常に高い評価を得ています。資生堂の肌免疫研究は常に進化を続け、今回の免疫細胞の老化細胞除去メカニズムの発見により、革新的な肌免疫研究は、年齢にとらわれない肌本来の美しさを生み出すものへとさらに飛躍していきます。



CBRC の Dr. Shadmehr Demehri(左)と資生堂の長谷川達也研究員(右)

Shiseido Innovation Conference 2023

12:15～肌の免疫研究の 30 年にわたる研究と最新知見(みらい開発研究所 加治屋 健太郎)

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

参考: 当社の過去の免疫に関する研究成果

(1) 「肌の免疫」に関する新たな皮膚生理学の分野を創出(1993 年)

論文掲載科学雑誌 Nature; 13 May, 1993

(2) 肌トラブルの新たなメカニズムを解明(2007 年)

論文掲載科学雑誌 J Invest Dermatol 2007; 127:362-371

(3) ランゲルハンス細胞に直接はたらきかけ「肌の免疫力」を高める複合成分の開発に成功(2014 年)

https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/0000000001651/1651_f1j63_jp.pdf

(4) 資生堂、加齢による皮膚免疫力変化のメカニズムの一端を解明(2020 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000002984>

論文掲載科学雑誌 J Invest Dermatol 2020; 140:1327-1334

(5) 資生堂、男性ホルモンにより皮膚免疫が低下するメカニズムを解明(2020 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000003031>

(6) 細胞傷害性 CD4+ T 細胞がサイトメガロウイルス抗原を標的として老化細胞を除去する (2023 年)

Cytotoxic CD4+ T cells eliminate senescent cells by targeting cytomegalovirus antigen、著者: Tatsuya Hasegawa, Tomonori Oka, Heehwa G. Son, Valeria S. Oliver-García, Marjan Azin, Thomas M.Eisenhaure, David J. Lieb, Nir Hacohen, and Shadmehr Demehri.

DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2023.02.033>

(7) 資生堂、エクトインがメラニン合成を促進し 肌の免疫機能強化へと導く可能性を発見(2023 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000003680>

(8) 資生堂、免疫機能が整っている人の肌は 睡眠の乱れによる影響を受けにくいことを発見(2023 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000003696>

<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います。肌と免疫との新たな関係性メカニズムを解明することで、老化の根本要因の本質に迫り、肌自らが持つ力で健やかで美しい肌の実現を目指します。

■常に進化し続ける当社の肌免疫研究

資生堂では 30 年以上前から、肌の健康に免疫が重要であることに着目し、研究を進化させてきました。免疫細胞が正しく機能し、病原体などの異物を除去するためには、免疫細胞が異物を自分以外(非自己)として正確に認識することがまず重要です。私たちは、今回、皮ふの免疫細胞が老化細胞を非自己として捉え除去している可能性に着目し研究を進め、まさに予想していた通りでありながら、免疫が肌の老化予防に関わっていたという画期的な新事実の発見に至りました。

資生堂の免疫研究は、これまでに神経(こころ)とのつながりを発見したり、本研究においては、肌に共生する微生物のウイルスとのつながりを介した老化予防を発見したりと、こころや微生物といった予期していなかった見えない要素と免疫が多様につながっていることを発見・証明してきています。そのことは、さまざまな研究分野との融合を積極的に進める、資生堂の免疫研究の強みと考えています。お客さまの加齢や肌悩みから解放された肌本来の美しさの実現に向けて、今後も異分野と融合しながら多様な視点で捉えることで、肌を健康にする力を大きく秘めた免疫の能力を解き明かしていきたいと考えています。

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=0000000003252>

・「DYNAMIC HARMONY」特設ページ

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