

## 資生堂、肌の免疫を司る “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

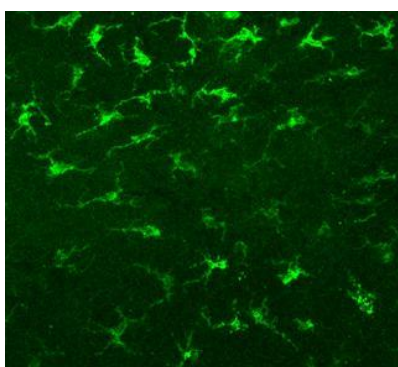
資生堂は、肌への刺激や肌内部に侵入した異物、さらに肌内部で発生した肌トラブルを引き起こす因子から肌を守り、老化を抑えて健やかな肌を維持する「肌の免疫力」に着目した研究を進めてきています。この度、肌の免疫を司っているランゲルハンス細胞<sup>※1</sup>の自己防御機能である、『肌トラブルを引き起こす因子(刺激応答因子)を自ら鎮静化し、炎症などの肌トラブルを未然に防ぐはたらき』が、加齢によって低下することを見出しました。

この低下したランゲルハンス細胞に直接はたらきかけ、自己防御機能を回復させる成分として、 $\beta$ -グルカン(ベータ・グルカン)を含む3成分を効果的に組み合わせた複合成分<sup>※2</sup>の開発に成功し、特許を出願しました(日本を含む9カ国)。さらに、複合成分を配合したプロトタイプ美容液(試作品)を使用すると、低下した自己防御機能が回復し、肌の免疫力が高まることを世界で初めて実証しました。

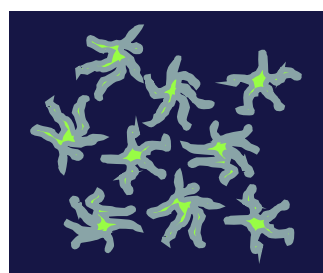
今後は、本研究成果を応用したスキンケア商品の発売に向けて、研究開発を進めていきます。

肌免疫に関する研究は、米国・ボストンにある世界最高レベルの皮膚科学総合研究所“CBRC (MGH/ハーバード皮膚科学研究所)<sup>※3</sup>”との共同研究を含め、20年以上にわたって進めてきています。

- ※1 骨髄で造られる樹状細胞で、表皮上部に網目状のネットワークを形成するように存在している(全体の細胞数の2~5%)。1886年に発見した医学者パウル・ランゲルハンスにちなんで名づけられている。



表皮中(平面)のランゲルハンス細胞を染色  
(網目状に明るく光っているのがランゲルハンス細胞)



ランゲルハンス細胞のイメージ図

- ※2  $\beta$ -グルカン、アクアインプール(資生堂独自開発)、ブルガリアローズウォーターの複合成分。 $\beta$ -グルカンには単体でもランゲルハンス細胞の免疫機能を高める効果はあるが、複合成分にすることによって、その効果をさらに高めることを見出し、特許出願中(日本含む9カ国)。
- ※3 CBRC(MGH/ハーバード皮膚科学研究所): 1989年に資生堂、米国・ボストンのマサチューセッツ総合病院(MGH)、ハーバード医科大学の三者によって設立された皮膚科学総合研究所。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ます。  
CBRC: Cutaneous Biology Research Center

## 肌の免疫力とランゲルハンス細胞

肌を若わかしく・美しく保つためには、肌本来の力を引き出し、肌の生命力を高める恒常性(ホメオスタシス)を維持することが重要です。資生堂は、この肌の恒常性を維持するための一つとして、肌の免疫を司るランゲルハンス細胞が重要な役割を担っていると考え、研究を進めてきました。ランゲルハンス細胞には以下のように、1970年代に発見され、ノーベル賞(2011年:Steinman 博士)受賞の元となった「指令機能」に加え、最近では肌のトラブルを未然に防ぐ「自己防御機能」があることが新たにわかってきました。資生堂では、この新たな機能も「肌の免疫力」と捉えています。

【指令機能】肌内部にカビなどのばい菌や有害な化学物質などの異物の侵入を感知すると、他の免疫細胞(リンパ細胞)に異物を攻撃して抵抗するよう指令を出す

【自己防御機能】紫外線や乾燥、有害な化学物質などの外的刺激や心的ストレスによって、肌内部に炎症などの肌トラブルを引き起こす刺激応答因子の出現を感知すると、刺激応答因子を自ら直接攻撃して防御する

このように、ランゲルハンス細胞は他の細胞に指令を出す監督(マネージャー)のような機能と、自ら攻撃する選手(プレーヤー)のような機能をもちあわせていることが知られています。

## 資生堂における「肌の免疫」に関する研究の取り組み

### (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、資生堂は肌の免疫を司っているランゲルハンス細胞を介して、肌と心(脳)が密接につながっていることを科学的に立証した世界的な発見<sup>※4</sup>をし、神経免疫皮膚内分泌学(NICE)という新しい皮膚生理学の分野を創出しました。この研究成果は、1989年に資生堂と米国のハーバード医科大学ならびに同マサチューセッツ総合病院(MGH)が共同で創設した、世界最高レベルの皮膚科学総合研究所 CBRC(MGH/ハーバード皮膚科学研究所)との共同研究から生まれました。この発見を機に、「肌の免疫」に関する研究をさらに深めることとしました。

※4 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、肌トラブルには、それまで知られていた過剰な紫外線や乾燥などの肌ストレス因子が直接的に作用しているものと、異なるメカニズムがあることを解明しました。新たに解明したメカニズムは、肌ストレスや外的刺激によって肌内部で発生した刺激応答因子が、表皮を構成する角化細胞(ケラチノサイト)中の刺激レセプター(受容体)に到達すると、過剰な肌ダメージ因子が発生し炎症などの肌トラブルを引き起こすというものです<sup>※5</sup>。

一方、ランゲルハンス細胞は刺激応答因子を自ら攻撃して鎮静化し、肌トラブルの発生を未然に防ぐ自己防御機能がある、という研究成果が外部研究機関より発表されていました。

そこで、加齢とランゲルハンス細胞の自己防御機能の関係を解明するとともに、新たなスキンケア・ソリューションの開発に向けた研究を進めることとしました。

※5 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、ランゲルハンス細胞が刺激応答因子を鎮静化する自己防御機能は、加齢によって低下することを発見しました。自己防御機能が低下した肌では、角層のバリア機能の低下や真皮のコ

ラーゲン線維の破壊など、肌あれや肌の弾力低下といった不調な肌の現象がおこってきます。この低下した自己防御機能を回復させ肌の免疫力を高めるために、ランゲルハンス細胞に直接はたらきかける、 $\beta$ -グルカンを含む3成分を効果的に組み合わせた複合成分を開発に成功しました。

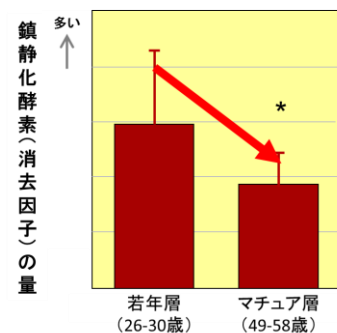
この複合成分を配合したプロトタイプ美容液(試作品)を実際に使用したところ、ランゲルハンス細胞の自己防御機能が高まることを世界で初めて確認しました。

### 今回発見した新知見と対応成分の開発やその効果

#### (1) 加齢によって低下していたランゲルハンス細胞の自己防御機能

ランゲルハンス細胞は、その表面がCD39という酵素(消去因子)で覆われています。この酵素が刺激応答因子を鎮静化することによって、ランゲルハンス細胞の自己防御機能は発揮されています。

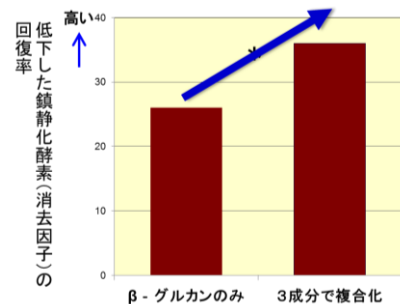
この機能の加齢による変化を調べるために、若年層(26~30歳、N=10)とマチュア層(49~58歳、N=12)の被験者から表皮サンプルを採取し、ランゲルハンス細胞の消去因子の量を解析したところ、マチュア層の消去因子の量は若年層より著しく減少していました。このことより、加齢によって刺激応答因子を鎮静化する自己防御機能が低下していることがわかりました。【図1】



【図1】 加齢による鎮静化酵素(消去因子)の変化

#### (2)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成分開発

そこで、加齢で低下したランゲルハンス細胞に直接はたらきかけ、自己防御機能を回復させ肌の免疫力を高める成分の開発を進めました。アガリクスなどのキノコ類や酵母に多く含まれ、免疫賦活効果が高いことで知られている $\beta$ -グルカンを含む3つの成分を効果的に組み合わせた複合成分<sup>※2</sup>は、 $\beta$ -グルカン単独よりもランゲルハンス細胞の自己防御機能が高まることを見出し、特許申請しました(日本を含む9カ国)。【図2】

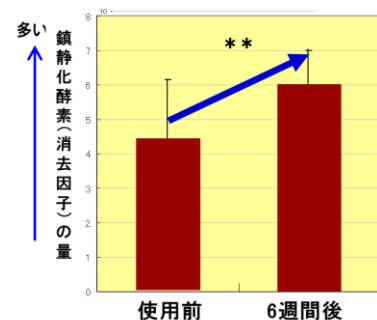


【図2】 3成分の複合化による高まった鎮静化酵素(消去因子)の回復率

#### (3) プロトタイプ美容液(試作品)によるヒトでの効果を世界で初めて確認

この複合成分を配合したプロトタイプ美容液(試作品)を、同じ被験者に6週間使用してもらったところ、世界で初めて低下したランゲルハンス細胞の自己防御機能が高め、肌の免疫力が高まることを確認しました。【図3】

特にマチュア層では、連用前の若年層に近いレベルまで機能が回復する効果が認められました。



【図3】 ヒトでの実使用で確認された鎮静化酵素(消去因子)の回復効果

#### 今後の進め方

資生堂は、今回の研究成果を応用したスキンケア商品の発売に向けて、開発を進めていきます。あわせて新技術開発に結びついた基盤研究成果については、本年 5 月に米国・アルバカーキ(ニューメキシコ州)で開催される米国研究皮膚科学会(Society for Investigative Dermatology(SID))で発表する予定です。

さらに今後も、肌の恒常性を維持する新たなソリューション開発に向けて、本領域を含めた肌の基礎研究を継続していきます。