

エスティ ローダー、最新のエピジェネティクス研究成果により 皮膚の老化に関わる〈マイクロ シグナル分子〉を特定、 さらにサーカディアン リズムとのつながりを解明

2020年6月1日 — エスティ ローダー研究所は13年にわたり、肌に関するエピジェネティクス研究に着目し、この分野をリードしてきました。今回、エピジェネティック マイクロ シグナル分子のひとつ、miR-146aと呼ばれるマイクロRNAが、コラーゲン産生や細胞の増殖など若々しい皮膚のための自然な皮膚細胞活動の多くをサポートしていることを、初めて解明しました。細胞シグナル伝達についてのこの画期的な研究結果は、複数の権威ある国際会議で発表され、すでに第78回SID(米国研究皮膚科学会議)で承認され、2020年7月には学会誌に掲載される予定です。

研究の背景

エピジェネティクスとは、DNA塩基配列の変化を伴わない、後天的な修飾による遺伝子の発現の変化を研究する領域のことです。近年、老化の約25%が遺伝子コードそのものに起因することに対し、老化を引き起こすプロセスの約75%は、エピジェネティックな変化、つまり後天的な要因によって決定することが分かってきました。エピジェネティックな標識は、生活スタイルや紫外線への曝露などを含む環境刺激に対して、迅速に反応します。ここで重要なことは、これらの変化は可逆的であるため、変化の発現を逆転あるいは遅らせることができる製品や治療の開発機会が提供されたということです。

エピジェネティクス分野は、この数十年で急速に進歩しています。2000年代初頭、エピジェネティック マイクロシグナル分子の強力な新しい種類であるマイクロRNA(miRまたはmiRNA)が発見されました。現在、miRの研究は非常に活発に行われており、診断およびプレジジョン・メディシン(遺伝子分析を基に個人々の症状に特化する最先端の精密医療)の基礎となっています。miRは、平均して22ヌクレオチド^{*1}程度を含むごく小さなRNAであるため、その一部は細胞から細胞へ素早く移動することができ、遺伝子調節の主要な担い手として機能します。それらは、多くの生物学的プロセスをコントロールするための遺伝子発現を微調整し、組織のリモデリングにおける有力なレギュレーターとなる、極めて組織特異的な存在です。多くのエピジェネティック レギュレーターは、発現した細胞内でのみ活性化するのに対し、一部のmiRはそのシグナル伝達力を隣接する細胞やその先の細胞にまで拡張できるという特質を持ちます。これらのmiRはエクソソームと呼ばれる細胞内の小胞に読み込まれ、元の細胞を離れて隣接する細胞に組み込まれていき、細胞内ターゲットの永続的な活性化をもたらします。科学者たちは、身体さまざまな組織においてマイクロ シグナル分子(miR)が担う機能を自然の状態と疾病状態の両面から解明してきましたが、皮膚におけるその役割は未解明のままでした。

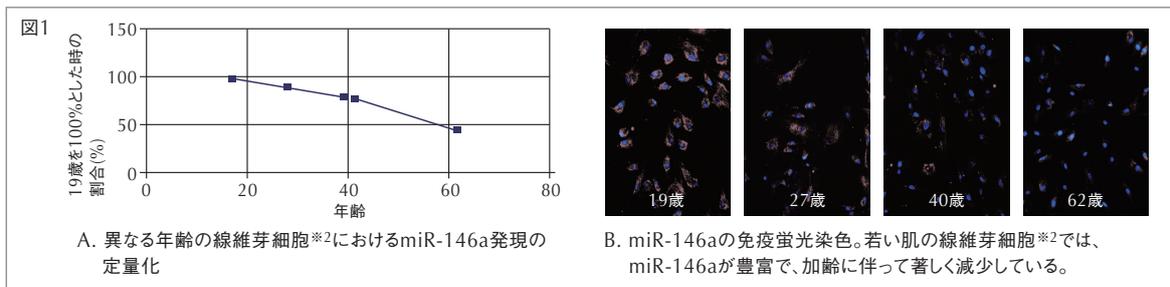
※1 リン酸・糖・塩基で構成されるDNAやRNAの基本単位

研究の成果

皮膚のエピジェネティック ターゲットを識別する

肌の老化におけるmiRの役割について洞察を得るためには、皮膚細胞で実験を行う必要があります。エスティ ローダー研究所は、皮膚の老化メカニズムに最も強く関連するターゲットを特定するために、正常ヒト皮膚の線維芽細胞(NHDF)における約80のmiRの発現を定量化しました。その中のひとつ、miR-146aの遺伝子発現は年齢とともに有意に減少し、19歳の細胞と比較して62歳の細胞では51%減少しました(図1AおよびB)。この加齢に伴う発現の減少に加えて、エスティ ローダーの研究所は、miR-146aを特異的な阻害剤で処理したとき、細胞内のPer-1時計遺伝子の発現が減少することに着目。すなわちmiR-146aの損失が、サーカディアンリズムと関連していることを示しました。

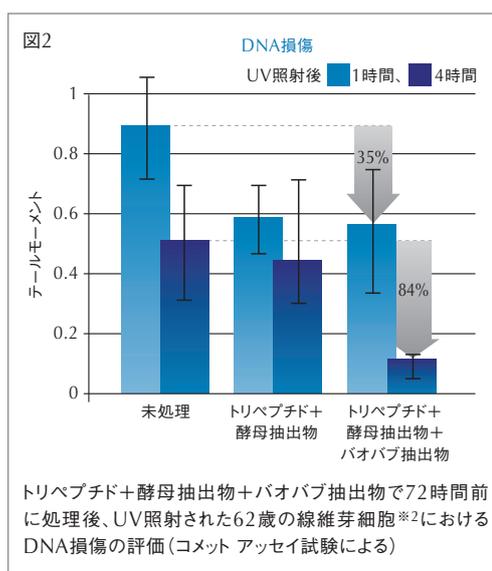
「これらの結果には、私たちが特定したmiRであるmiR-146aが皮膚の老化とともに減少し、そのメカニズムはサーカディアンリズムに関連していることが強く示されています」と、エスティ ローダー R&Dの主任研究者であるDr.ナディーン ペルノデ(グローバル リサーチ&ディベロップメント, スキン バイオロジー&バイオアクティブ, ヴァイス プレジデント)は述べています。



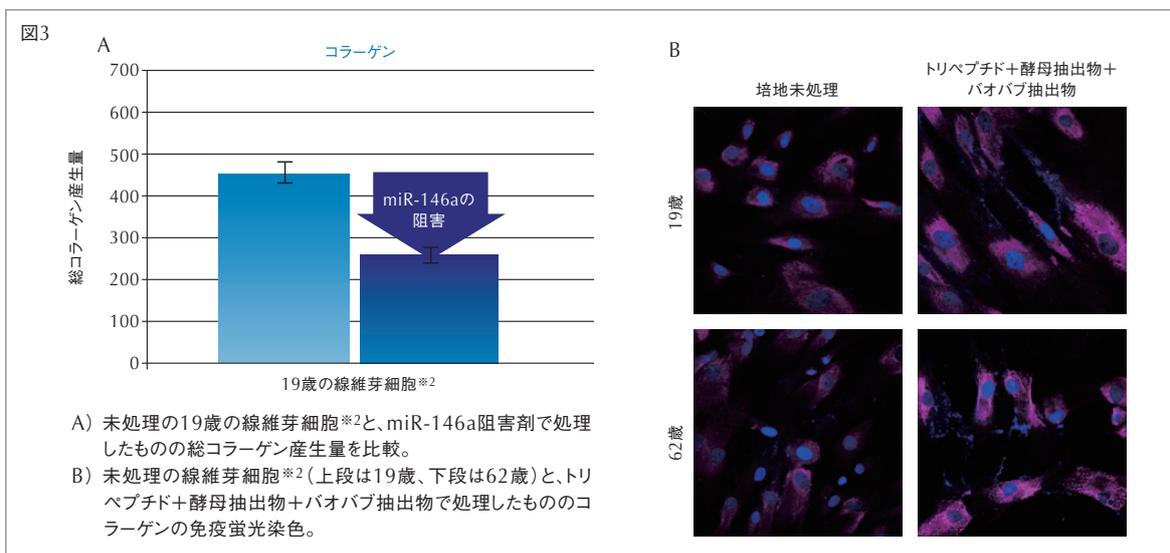
miR-146aを活性化する因子を同定する

次にエスティ ローダー研究所は、バオバブ抽出物で48時間処理した後の62歳の皮膚細胞では、miR-146aの発現が5.8倍に高まることを突き止めました。さらに、miR-146aの減少による肌の老化への影響と、年齢を重ねた細胞の老化プロセスにおいて、バオバブ抽出物によりmiR-146aを活性化させた場合の修復能力の変化について調査しました。

皮膚が老化するにつれて、細胞の保護と修復メカニズムの効率が低下し、ダメージが蓄積していきます。この現象は、紫外線(UVAおよびUVB)への曝露を含む、外因性の老化要因に肌がさらされることにより、さらに進行します。そこで図2の実験では、62歳の細胞をUV照射する72時間前に、トリペプチドと酵母抽出物とバオバブ抽出物によって処理しました。未処置の細胞と処置後の細胞における、紫外線照射1時間後と4時間後のDNA損傷について評価した結果(コメット アッセイ試験による)、それぞれ35%と84%、紫外線誘発によるDNA損傷が減少していることが示されました(図2)。また、トリペプチドと酵母抽出物のみで処理した場合より、バオバブ抽出物を添加することで、DNA損傷の減少がさらに有意に改善されたことも認められました(図2)。

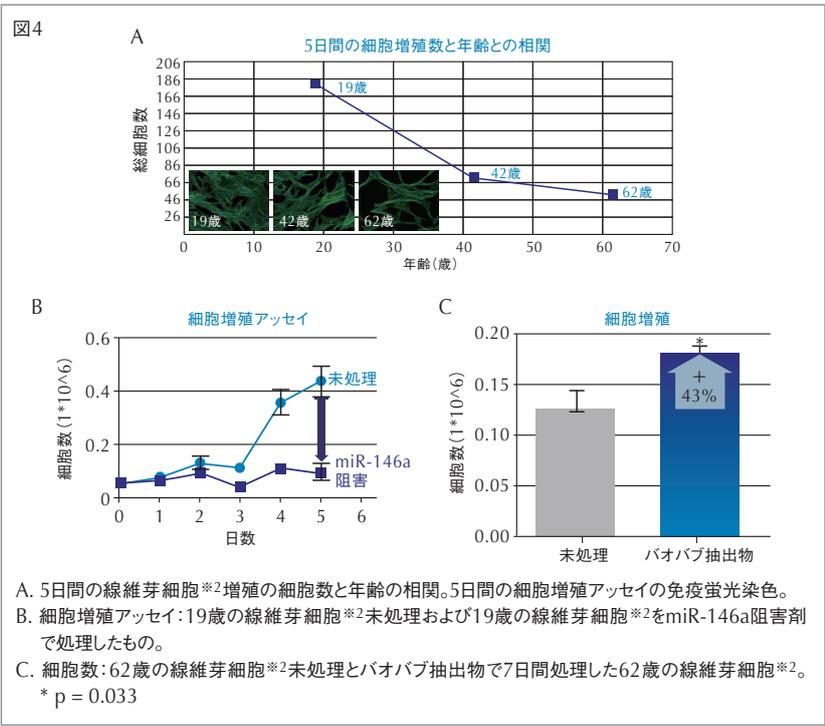


DNAの損傷と並ぶ皮膚の老化の特性として、皮膚の自然な真皮サポート ネットワークが破壊されることが挙げられます。これにより、皮膚のたるみ、ハリやボリュームの損失が引き起こされます。真皮の線維芽細胞は、コラーゲンなどの細胞外マトリックスとなるタンパク質を産生し、皮膚細胞を支える“足場”を構成しています。19歳の細胞においてmiR-146aを阻害した図3の実験では、コラーゲンの有意な減少が示されました(図3A)。一方、トリペプチドと酵母抽出物とバオバブ抽出物で72時間処理した19歳と62歳の細胞では、コラーゲンの発現が有意に増加しました(図3B)。



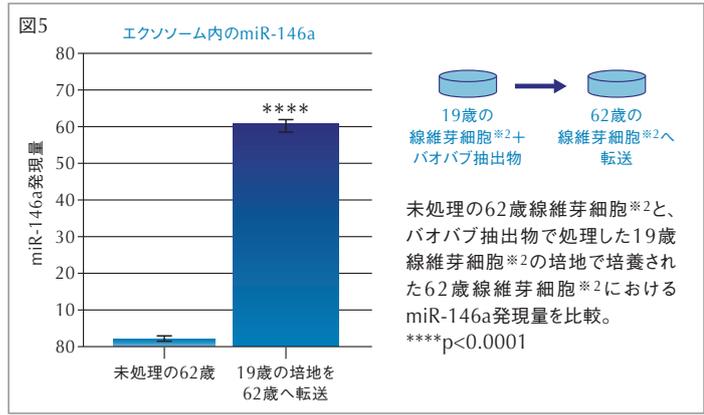
※2 正常ヒト皮膚繊維芽細胞

これらの事象に加えて、おそらく皮膚の老化を最も決定づける目に見える特徴とは、加齢に伴う細胞増殖の喪失でしょう(図4A)。この細胞増殖能力の低下は、加齢によるmiR-146a発現の減少と関連し(図1A)、さらにmiR-146aを阻害すると、19歳の細胞においても増殖が減少したことが分かっています(図4B)。エステローダーの研究では、この減少傾向の逆を示し、未処理の細胞と比べてバオブバ抽出物を用いて一度処理した細胞では、miR-146aが活性化し、62歳の細胞数が43%大幅に増加したことを示しました(図4C)。



細胞間の移動

図5の実験では、エクソソーム内でmiR-146aが細胞外に輸送されるかを調べるために、バオブバ抽出物で処理した19歳の線維芽細胞^{※2}の培地で62歳の線維芽細胞^{※2}を培養しました。48時間の培養後、処理した62歳細胞と未処理の62歳細胞を比較するとmiR-146aの発現が約60倍に増加し(図5)、エクソソームに含まれたmiR-146aが細胞から細胞へ移動することが証明されました。



※2 正常ヒト皮膚線維芽細胞

研究成果の要約

エステローダー研究所は、目に見えない皮膚の老化の兆候である自然な細胞の変化に、miR-146aが大きく寄与していることを初めて実証しました。さらに、老化した皮膚細胞でのmiR-146aの発現を増強し、コラーゲン産生と細胞増殖のプロセスの改善に役立つ成分として、バオブバ抽出物を特定しました。

「長年にわたるエピジェネティクスとサーカディアンリズムに関する研究に基づき、私たちは特定のマイクロシグナル分子の存在を同定しました。これは皮膚の老化への理解を深め、私たちが革新的なスキンケア処方を開発し続けていくのに役立つでしょう。」とDr. ナディーン ペルノデは述べています。

エステローダーについて

エステローダーは、世界に先駆けて成功した女性起業家の一人であるミセス エステローダーによって設立された、ザ エステローダーカンパニーズ インコーポレイテッドのメインブランドです。創業者の意志を受け継ぎ、女性のニーズと夢を深く理解し、革新的で高機能かつ洗練されたスキンケアやメイクアップ、フラグランスを創り続けています。現在、エステローダーは世界150カ国以上において、オンラインショップを含むさまざまなチャネルで女性たちとふれあう機会を持っています。そのすべての場において、ふれあう一人ひとりに最高のものを届けるという創業者ミセス エステローダーの変わらぬ信念が反映されています。

このリリースに関するお問い合わせ先: ELCジャパン株式会社 サイエントフィック コミュニケーションズ
 ☎03-6625-1910
 エステローダー ブランド、製品に関するお問い合わせ先: エステローダー事業部 コミュニケーションズ部
 ☎03-6625-1111