

## 研究開発

資生堂、世界初、光学リアルタイム解析法 FLIM の応用で、  
シミがシミを呼ぶ特有の細胞老化現象を解明

～“シミの一生”に着目し、独自のトリプル薬剤を開発、2024 年 IFSCC 最優秀賞受賞～

資生堂は、シミ研究の常識を覆すような革新的なアプローチで、シミの悪化メカニズムを解明しました。生きたヒトの皮ふをリアルタイムで観察することができる FLIM<sup>※1</sup> を用いて、シミ部位の細胞代謝を評価する新手法を世界で初めて<sup>※2</sup> 確立し、これまで観察が難しかった、シミがどのように悪化していくかという「シミの一生」を時間軸で捉えることに成功しました。本手法を活用することで、シミ部位で起こる細胞老化現象がシミの悪化根源であることを解明し、シミの悪化に対応する独自のトリプル薬剤を開発しました(図 1)。“シミの一生”に新たに着目し、従来のシミ研究の常識を覆すような、シミの悪化根源へ対応する新たなソリューションを実現します。

この画期的な研究成果は、化粧品技術に関する世界最大の権威ある研究発表会である IFSCC<sup>※3</sup> の口頭発表基礎部門で最優秀賞を受賞し、次世代の化粧品技術として高く評価されました。加えて、第 32 回日本色素細胞学会学術大会(2024/11/2～11/3)にて発表しました。今後も先進の研究知見を応用し、革新的なソリューションの開発を目指していきます。

※1 FLIM とは: Fluorescence Lifetime Imaging Microscopy. 蛍光寿命イメージング顕微鏡法。蛍光分子の固有の性質である蛍光寿命を利用して画像化する観察手法

※2 FLIM による特定の電子伝達体から表皮のシミ部位の細胞代謝を評価する方法が世界初である(クラリベイト社調べ 2024 年 9 月)

※3 IFSCC とは: The International Federation of Societies of Cosmetic Chemists. 本研究成果は、第 34 回国際化粧品技術者会連盟イグアス大会 2024 (2024/10/14～10/17)で最優秀賞を受賞

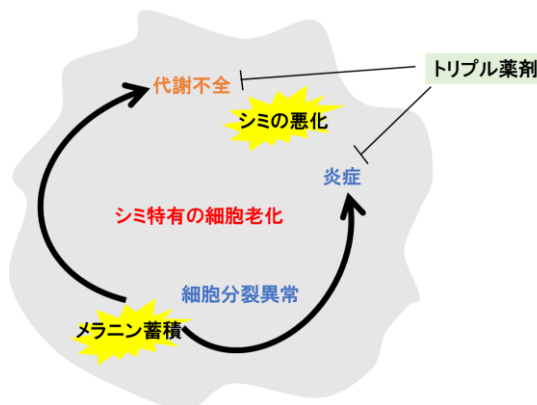


図 1 シミ特有の細胞老化現象とそのソリューション

## 研究背景

当社は 100 年を超える肌研究と先進のシミ研究から、これまでメラニンやシミが発生する肌内部環境への多角的なアプローチで様々なシミ形成要因を解明してきました。シミを解き明かすには皮ふ内部構造の観察が重要であると考え、シミでのメラニンの蓄積具合や異常な毛細血管の形成、メラニンの過剰生成を促す黒化スパイラルや慢性微弱炎症といったシミ特有の要因を突き止め、ソリューションを開発してきました。一方で、こうしたシミ特有の要因に結びつく肌内部のダイナミックな変化を実際の皮ふと同様の環境において細胞レベルでとらえる必要があることがわかってきました。しかしながら、生きたシミ内部を細胞レベルで、かつリアルタイムで解析することは困難でした。シミの根本解決のためには、“シミの一生”に着目し、皮ふ細胞の一生でおこっている活動状態、すなわち細胞内の代謝変化としてとらえる必要がありました。今回、FLIM を用いて生きた皮ふを観察する新手法を確立し、世界で初めてシミにおけるミトコンドリア代謝を観察し、その代謝状態を検証することに挑戦しました。

**FLIM を応用したシミ部位の細胞代謝を評価する新手法を確立し、シミ特有の細胞老化現象を解明**

FLIM を用いた解析によって、生きたヒトの皮膚のシミ部位では、非シミ部位に比べて表皮細胞内のミトコンドリア代謝が低下していることが分かりました(図 2)。また、過剰なメラニン蓄積が、このミトコンドリア代謝の低下を起こすことを確認し(図 3)、さらに細胞老化も引き起こすことを明らかにしました(図 4)。シミ部位では、メラニンの蓄積によってミトコンドリア代謝が低下し、細胞老化が生じることでシミが悪化すると考えられ、いわば、シミがシミを呼ぶ悪化根源があることを明らかにしました。

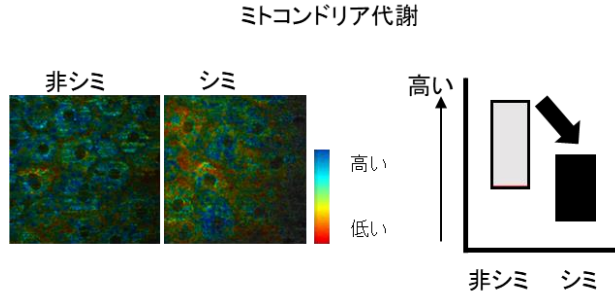


図 2 シミ部位では、非シミ部位に比べて表皮細胞内のミトコンドリア代謝が低下

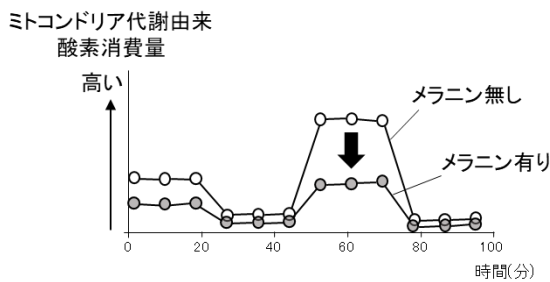


図 3 過剰なメラニン蓄積は、ミトコンドリア代謝を低下させる

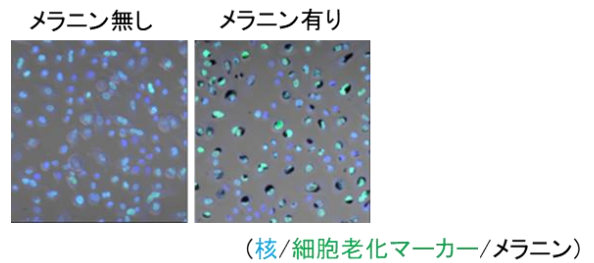


図 4 過剰なメラニン蓄積は細胞老化を引き起こす

**資生堂独自のトリプル薬剤がシミ特有の細胞老化現象を改善**

ヒトの皮膚で 6 週間の連用塗布を行った結果、資生堂独自のトリプル薬剤を配合した基剤において、シミにおけるミトコンドリア代謝が高まることを見出しました(図 5)。細胞老化の主要な要因のひとつであるミトコンドリア活性低下を抑えるとともに、老化した細胞から分泌され、さらに細胞老化を悪化させる SASP 因子<sup>※4</sup>のひとつである GRO $\alpha$ <sup>※5</sup>を抑制することが分かりました(図 6)。

※4 細胞老化随伴分泌現象(senescence-associated secretory phenotype: SASP) と呼ばれる細胞老化した細胞が分泌する炎症因子等を含む様々な因子の総称

※5 表皮角化細胞(ケラチノサイト)から分泌される SASP のひとつ。メラノサイトがメラノーマへ転換する過程にもかかわることが知られている

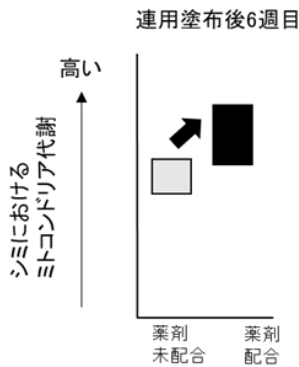


図 5 トリプル薬剤配合基剤の連用塗布にて、シミのミトコンドリア代謝が高まる

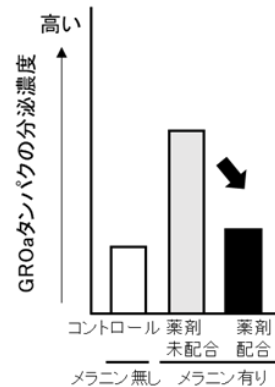


図 6 トリプル薬剤配合基剤は、GRO $\alpha$ を抑制した

**今後の展望**

資生堂は 2030 年に向けたビジョンとして「Personal Beauty Wellness Company」を掲げ、生涯を通じて一人ひとりの自分らしい健康美の実現を目指しています。多様な肌悩みに対応し、個々の美の追求をサポートするため、シミ・くすみなどの肌悩みに対する深い理解とソリューション開発に向けて研究を深化させていきます。

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、シミ・くすみ、シワ、たるみ、毛穴など、長年に渡りお客さまが悩む「不変の肌悩み」の原因解明・ソリューション開発することを目的として進めました。

・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、シミ・くすみ、シミの一生

**参考:関連する主なニュースリリース**

・シミ部位ではメラニンを蓄積した角化細胞の分裂が低下していることを発見(2008 年)

[https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/0000000000956/956\\_w6q94\\_jp.pdf](https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/0000000000956/956_w6q94_jp.pdf)

・シミの悪循環を抑制する新美白技術を開発(2010 年)

[https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/00000000001225/1225\\_g5j21\\_jp.pdf](https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/00000000001225/1225_g5j21_jp.pdf)

・肌の奥からシミを増殖させる新たなメカニズムを解明(2012 年)

[https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/00000000001438/1438\\_n8i43\\_jp.pdf](https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/00000000001438/1438_n8i43_jp.pdf)

・肌を切らずに毛細血管を可視化することに成功(2017 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000002265>

・異常な毛細血管ネットワークがシミ形成に関与することを発見(2017 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000002264>

・シミの肌内部における血管構造異常の 3D 可視化に成功(2018 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000002498>

・シミ部位の血管密度が色素沈着の改善に影響することを発見(2020 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000002975>

・血管を介したシミ形成に繋がる新たな要因を確認(2020 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000003009>

・細胞接着分子 E-カドヘリンがシミの発生・定着に関与することを発見(2022 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000003497>

・加齢が日中の紫外線下でのシミリスクを増加させることを発見し、その抑制法を開発(2024 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=00000000003759>

(以下、余白)

## <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。非侵襲観察技術によりシミ内部に潜む過剰なメラニン蓄積からのシミ悪化の現象を見出し、効果的な実効薬剤の組み合わせを創出しました。

#### ■“シミの一生”に着目した、シミ研究の常識を覆すような革新的なアプローチ

シミが広がり、色が濃くなったり、数が増えたり、私たちが歳を重ねるごとにシミは多様に変化していきます。多様な加齢変化を“シミの一生”としてとらえることで皆さまの一生のシミ悩みに応えることができる、という想いからこの研究ははじまりました。そのためには、千差万別のシミの中にある普遍的な現象をとらえる着眼点と技術の絶え間ない探索が必要でした。ミトコンドリアの代謝や細胞老化は、研究領域としては当たり前の存在になりつつあるカテゴリーですが、その当たり前の中に、隠されていたシミ部位特有の本質がありました。そして、この発見を通して、シミに根本的にアプローチする薬剤の組み合わせの開発にもつながりました。私たちの今回の研究開発は、まだ第一章がはじまったばかりです。シミの一生を見つめ、理解していくことで、お客さまに新たなシミへのアプローチと確かなソリューションを提供していきます。



井上大悟研究員

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>