



2023年9月15日

報道関係者各位

慶應義塾大学
北里大学

肌の夏バテをミネラルで予防！

－酸化ストレスからマグネシウムが肌を守る－

慶應義塾大学大学院理工学研究科修士課程の藤田圭吾（研究実施時）、同大学理工学部および北里大学未来工学部の岡浩太郎教授、慶應義塾大学理工学部の堀田耕司准教授、新藤豊専任講師らは、株式会社資生堂みらい開発研究所の勝田雄治博士、後藤真紀子博士と共同で、活性酸素種にさらされたヒトのケラチノサイトで細胞内マグネシウムイオン濃度が上昇し、それが細胞内のエネルギー産生器官であるミトコンドリアを酸化ストレスから保護する効果があることを発見しました。

ヒトの皮膚は紫外線への暴露により発生する活性酸素種に常にさらされています。活性酸素種による酸化ストレスは、肌の老化、炎症やさまざまな疾患の原因になると言われています。その原因の一つは、ミトコンドリアという重要な細胞内のエネルギー産生器官の活動が酸化ストレスで阻害されることです。本研究で注目したマグネシウムイオンは皮膚を構成する細胞の増殖促進や皮膚バリア機能の回復に役立つことがこれまでに知られていましたが、皮膚細胞の内部でのマグネシウムイオンの動態とその役割については明らかにされていませんでした。今回、蛍光イメージング法を用いて、皮膚表皮の大部分を占めるケラチノサイトが活性酸素種の一つである過酸化水素にさらされた際に、細胞内マグネシウムイオン濃度を増加させ、それがミトコンドリアの機能低下を抑制し、酸化ストレスから細胞を保護することを明らかにしました。さらに、細胞外からマグネシウムイオンを取り込ませることでこの保護効果を増強できることを発見しました。このように、マグネシウムイオンの抗酸化作用を明らかにしたとともに、皮膚を保護する成分としてのマグネシウムイオンの有効性を示すことにも成功しました。

本成果は2023年8月24日に国際誌『*Communications Biology*』に掲載されました。

【概要】

マグネシウムは美肌作用があるミネラルと言われており、温泉やバスソルトの有効成分として知られています。しかし、マグネシウムが皮膚を構成する細胞の内部でどのような役割を果たしているのかはほとんど知られていません。細胞内部ではイオン化したさまざまなミネラルがその濃度を変化させることで細胞内シグナルとして働いていますが、マグネシウムイオンに関しては細胞内濃度を測定するための良い方法が少なく、その濃度変化を測ることが難しかったのです。本研究グループはマグネシウムイオンの濃度に応じて蛍光の強度を変化させる試薬を開発し、それを用いて多くの細胞でマグネシウムイオンの変化を可視化してきました。その結果、神経細胞やがん細胞でのマグネシウムイオンの濃度変化は、細胞内のエネルギー産生器官であるミトコンドリアと関係が深いことがわかってきました。

今回研究対象とした皮膚の細胞は私たちの体を構成する細胞の中でも特に紫外線に当たる機

会が多い細胞です。強い紫外線を受けた細胞内では活性酸素種が発生して細胞に酸化ストレスを与えることで細胞の機能低下を引き起こし、それが細胞の老化や疾患の原因にもなると言われています。活性酸素種の攻撃ターゲットの一つにはミトコンドリアがあり、その機能低下を招きまします。前述したようにミトコンドリアとマグネシウムイオンは深い関係があることがわかってきていたので、皮膚でも活性酸素種による酸化ストレスを受けた時に細胞内のマグネシウムイオン濃度が増加して、それが何らかの重要な役割を果たすのではないかと考えました。

本論文で著者らは、皮膚表皮の大部分を占めるケラチノサイトという細胞が活性酸素種の一種である過酸化水素にさらされた際の細胞内マグネシウムイオン濃度の変化を、蛍光イメージング法を用いて詳細に調べました。その結果、過酸化水素にさらされたケラチノサイトでは細胞内マグネシウムイオン濃度が徐々に上昇することを発見しました(図1)。また、マグネシウムイオン濃度変化は新生児由来のケラチノサイトよりも成人由来のケラチノサイトの方が顕著でした。活性酸素種への暴露は細胞内エネルギー通貨であるATPの減少につながるため、ATP濃度変化も調べマグネシウムイオン濃度変化と比較したところ、ATPの減少が起こりにくい新生児由来のケラチノサイトではマグネシウムイオン濃度の上昇も起こりにくく、一方でミトコンドリアによるATP産生を阻害してよりATPが減少しやすい状態にしたケラチノサイトでは、マグネシウムイオン濃度の上昇は大きくなりました。これらの結果から過酸化水素にさらされた細胞内ではATP濃度減少がマグネシウムイオン濃度の上昇を引き起こすと考えました。細胞内でマグネシウムイオンは、その多くがATPと強く結合してMg-ATP複合体を形成しています。ATPが消費されるとATPに結合していたマグネシウムはイオンとして遊離するため、細胞内のマグネシウムイオン濃度は増加します。酸化ストレス下のケラチノサイトでは多くのATP(Mg-ATP複合体)が消費されて、その結果マグネシウムイオンが遊離してきます。

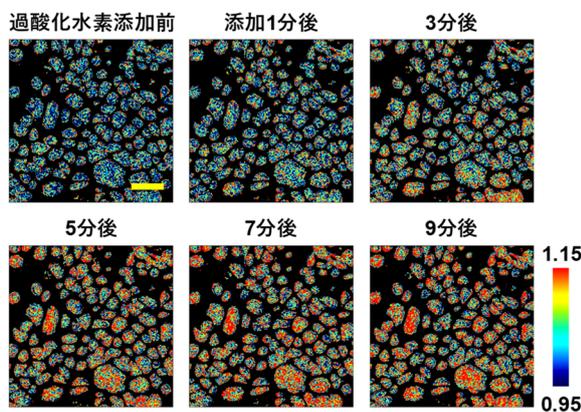


図1. 蛍光イメージングでとらえたケラチノサイト内のマグネシウムイオン濃度変化の様子。青色は濃度がほとんど上昇していない箇所、赤色は濃度が大きく上昇した箇所を示しています。過酸化水素添加後に多くの細胞で徐々にマグネシウムイオン濃度が上昇していく様子がわかります。カラーバー：濃度上昇率、スケールバー：100 μm 。

次に酸化ストレスによるミトコンドリアへのダメージとマグネシウムイオンの関係について調べました。酸化ストレスはミトコンドリア機能を阻害してその膜電位を低下させるため、ミトコンドリア膜電位の低下をダメージの指標とすることができます。そこで、マグネシウムイオンの濃度変化とミトコンドリア膜電位の変化を同時蛍光イメージングにより比較してみました。すると、マグネシウムイオン濃度が大きく上昇した細胞では過酸化水素によるミトコンドリア膜電位低下は小さく、逆にマグネシウムイオン濃度があまり上昇しなかった細胞ではミトコンドリア膜電位の低下は大きいことがわかりました。これらには強い相関があり、マグネシウムイオンが濃度依存的にミトコンドリア膜電位の低下を抑えている可能性が示唆されました(図2)。その検

証のために、細胞の外側の溶液中のマグネシウムイオン濃度を増やして細胞の中にマグネシウムイオンを取り込ませてみたところ、細胞内のマグネシウムイオン濃度が増加した分だけ、さらにミトコンドリア膜電位の低下を抑制することができました。これは細胞内マグネシウムイオンが濃度依存的に過酸化水素によるミトコンドリアのダメージを抑えており、マグネシウムイオンがミトコンドリアを保護していることを示しています。このことから、ATP 消費時に Mg-ATP から遊離してきたマグネシウムイオンは ATP 消費の単なる副産物ではなく、ミトコンドリアを保護する重要な役割があることを示しています。また、活性酸素種に対応するために大量の ATP が産生されたことで遊離したマグネシウムイオンが ATP 産生の重要な器官であるミトコンドリアを保護するというフィードバックループが形成されていたことも大変興味深い発見です (図 3)。さらに、細胞外からマグネシウムイオンを取り込ませることが追加的な効果を発揮したことは、抗酸化の有効成分としてのマグネシウムイオンの可能性を示しています。

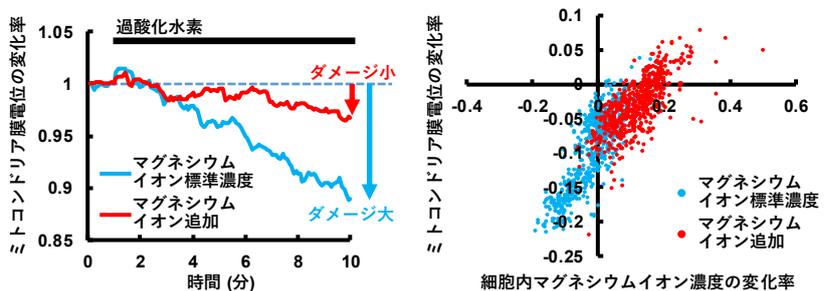


図2. マグネシウムイオンによる濃度依存的な酸化ストレスからのミトコンドリアの保護。左図は過酸化水素にさらされたケラチノサイト内のミトコンドリア膜電位の低下を示しています。追加でマグネシウムイオンを取り込ませたケラチノサイトではミトコンドリア膜電位の低下 (ミトコンドリアへのダメージに対応) が小さいことがわかります。右図は同時蛍光イメージングによる、各ケラチノサイト内のマグネシウムイオン濃度変化率とミトコンドリア膜電位変化率を示しています。これらには強い相関が見られました。また、マグネシウムイオンを取り込ませた細胞 (赤) ではその分ミトコンドリア膜電位の低下も抑制できていることがわかります。

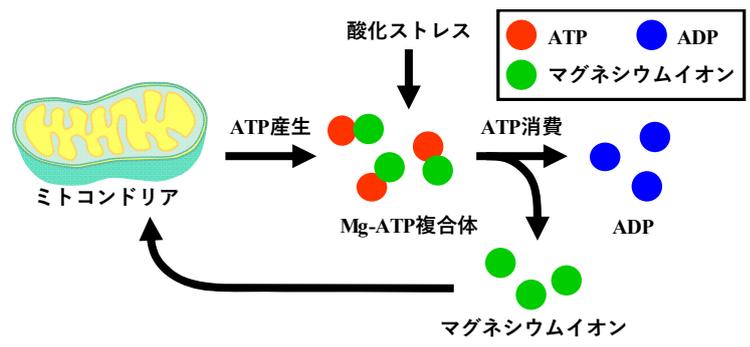


図 3. 本研究で発見したフィードバックループ。酸化ストレスが負荷された細胞内ではATPが消費されてADPに変換される際にマグネシウムイオンが遊離しその濃度が上昇します。これが ATP 産生に重要な器官であるミトコンドリアを酸化ストレスのダメージから保護します。

<原論文情報>

【題名】 Intracellular Mg^{2+} protects mitochondria from oxidative stress in human keratinocytes (細胞内マグネシウムイオンはヒト由来ケラチノサイト内で酸化ストレスからミトコンドリアを保護する)

【著者名】 Keigo Fujita, Yutaka Shindo, Yuji Katsuta, Makiko Goto, Kohji Hotta and Kotaro Oka

【掲載誌】 *Communications Biology*

【論文 URL】 <https://doi.org/10.1038/s42003-023-05247-6> 【DOI】 10.1038/s42003-023-05247-6

※ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

※本リリースは文部科学記者会、科学記者会、各社科学部等に送信させていただいております。

・研究内容についてのお問い合わせ先

慶應義塾大学 理工学部 生命情報学科 専任講師 新藤豊 (しんどうゆたか)

TEL : 045-566-1673 FAX : 045-566-1789 E-mail : shindo@z5.keio.jp

・本リリースの配信元

慶應義塾広報室 (望月)

TEL : 03-5427-1541 FAX : 03-5441-7640

E-mail : m-pr@adst.keio.ac.jp <https://www.keio.ac.jp/>

学校法人北里研究所総務部広報課

TEL : 03-5791-6422 FAX : 03-3444-2530

E-mail : kohoh@kitasato-u.ac.jp <https://www.kitasato.ac.jp/>