

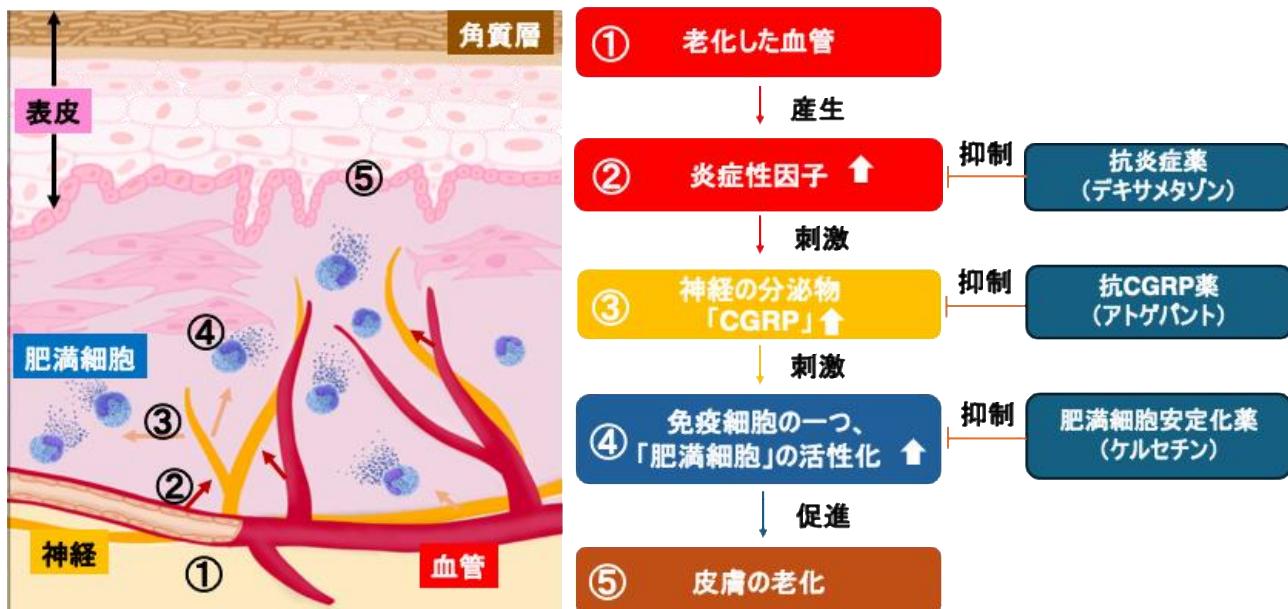


報道関係者 各位

2025年11月27日

見えない“血管の老化”が肌年齢を進める  
— 血管→神経→免疫の新連鎖を解明、加齢皮膚の治療標的を提示 —

神戸薬科大学 臨床薬学研究室(教授:江本 憲昭)ほかの研究グループは、血管内皮細胞の老化が、神経ペプチド CGRP と肥溝細胞の活性化(神経-免疫軸)を介して皮膚の“内因性(加齢性)老化”を促進することを世界で初めて明らかにしました。マウスを用いた研究で、老化した内皮細胞が放出する炎症性因子(SASP)が皮膚の神経を刺激し CGRP 産生を高め、その結果、肥溝細胞の脱顆粒が進み、真皮の菲薄化、コラーゲン劣化、創傷治癒遅延などの老化徴候が生じることを示しました。さらに、肥溝細胞の安定化や CGRP 経路の阻害により、これらの老化徴候を有意に抑制できることも示しました。



【研究成果のポイント】

- 老化した血管内皮細胞が、CGRP を介した肥溝細胞の活性化を引き起こし、皮膚の内因性老化を促進するメカニズムを解明しました。
- 老化内皮細胞の SASP(炎症性分泌因子)が神経を刺激して CGRP 産生を増加 → 肥溝細胞の脱顆粒を誘導しました。
- 肥溝細胞安定化薬(例:ケルセチン)や CGRP 受容体阻害薬(例:アトゲパント)、デキサメタゾンによる SASP 抑制で、真皮菲薄化・コラーゲン劣化・創傷治癒遅延などの老化表現型が改善しました。
- 皮膚老化における血管-神経-免疫の新規クロストークを提示し、加齢皮膚の新しい治療標的となる可能性を示しました。



## 【研究の背景】

皮膚の老化には、紫外線など外的要因による「外因性老化」と、加齢そのものによる「内因性(加齢性)老化」があります。内因性老化では、真皮のコラーゲン減少、真皮の菲薄化、創傷治癒の遅延などが特徴です。一方、血管内皮細胞は加齢で老化しやすく、SASP と呼ばれる炎症性分泌因子を放出して周囲組織に影響を与えます。本研究は、血管老化が皮膚老化を上流から駆動するのか、またその分子機序は何か、という疑問に挑みました。

## 【研究の内容】

- 血管内皮細胞特異的に老化を誘導したマウスで、皮膚の内因性老化徵候(真皮菲薄化、コラーゲン低下、創傷治癒の遅延)を確認しました。
- 老化内皮細胞が放出する SASP が皮膚神経を活性化し、神経ペプチド CGRP の高発現を誘導しました。
- CGRP が肥満細胞の脱顆粒を促し、炎症シグナルを増幅し、皮膚老化表現型を促進しました。
- 介入実験：
  - ケルセチン(肥満細胞安定化)投与で、脱顆粒が減少し、真皮－表皮接合部(DEJ)形態や真皮厚が改善しました。
  - アトゲバント(CGRP 受容体阻害)の局所投与で、脱顆粒と炎症シグナルが低下し、DEJ 指標が改善しました。
  - デキサメタゾンで SASP を抑制すると、CGRP 発現・NF $\kappa$ B 活性・老化マーカーが低下し、皮膚老化表現型が緩和しました。

## 【考察と治療への応用】

本研究は、EC-SASP → 神経(CGRP) → 肥満細胞という血管－神経－免疫の連関が皮膚の内因性老化を加速することを示しました。既存薬やドラッグ・リポジショニング候補(CGRP 阻害薬、肥満細胞安定化薬など)を加齢皮膚の新規治療へと展開できる可能性があります。今後は、ヒト皮膚での検証や長期安全性の評価、他の皮膚細胞(線維芽細胞・ケラチノサイト)への直接影響の解明が課題です。

## 【用語解説】

- **内因性(加齢性)老化**:紫外線など外的要因ではなく、加齢に伴う皮膚の老化。真皮の菲薄化、コラーゲン劣化、創傷治癒遅延などが特徴。
- **血管内皮細胞の老化(セネッセンス)**:不可逆的な細胞周期停止と SASP 分泌を伴う細胞状態。周囲組織の恒常性を乱す。
- **SASP(Senescence-Associated Secretory Phenotype)**:老化細胞が分泌する炎症性サイトカイン、ケモカイン、分解酵素など。
- **CGRP(カルシトニン遺伝子関連ペプチド)**:感覚神経から分泌される神経ペプチド。血管・免疫・痛覚など多彩な作用を持つ。
- **肥満細胞の脱顆粒**:ヒスタミンやトリプターゼ等の内容物を細胞外へ放出する現象。炎症やかゆみ、組織リモデリングに関与する。



### 【発表雑誌】

雑誌名: Communications Biology (2025年11月26日号電子版に掲載)

論文名: Endothelial senescence drives intrinsic skin aging via the neuroimmune CGRP-mast cell axis in mice

### 【参照 URL】

Communications Biology 誌ウェブページ (<https://www.nature.com/articles/s42003-025-09097-2>)

<p>&lt;研究に関する問い合わせ&gt;</p> <p>神戸薬科大学臨床薬学研究室 教授 江本 憲昭 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7536  E-mail: <a href="mailto:emoto@kobepharma-u.ac.jp">emoto@kobepharma-u.ac.jp</a> URL: <a href="https://www.kobepharma-u.ac.jp/edrs/faculty_member_list/clinical_pharmacy.html">https://www.kobepharma-u.ac.jp/edrs/faculty_member_list/clinical_pharmacy.html</a></p>	<p>&lt;報道に関する問い合わせ&gt;</p> <p>神戸薬科大学 入試広報課 〒658-8558 神戸市東灘区本山北町4丁目19-1 TEL: 078-441-7691 FAX: 078-441-7693  E-mail: <a href="mailto:nyushi@kobepharma-u.ac.jp">nyushi@kobepharma-u.ac.jp</a> URL: <a href="https://www.kobepharma-u.ac.jp">https://www.kobepharma-u.ac.jp</a></p>
---	---