

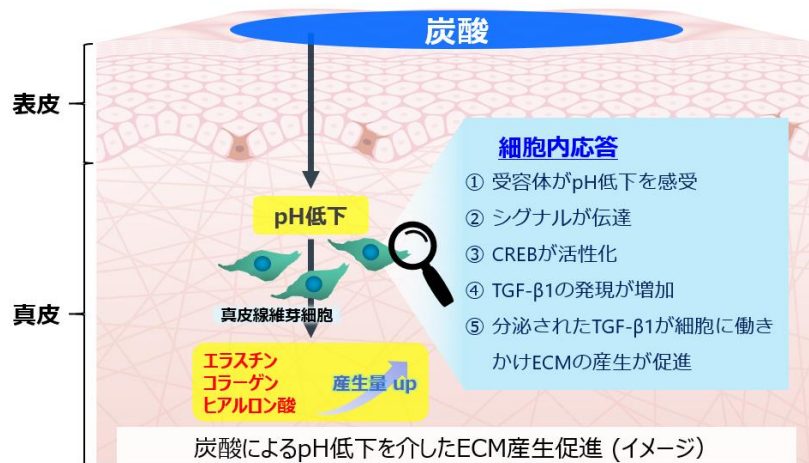
&lt;発表資料&gt;

2023年7月4日 23067

## 炭酸の真皮組織に対する作用を新たに発見

### 皮内 pH が低下することでエラスチン、コラーゲン、ヒアルロン酸の産生が促進

花王株式会社(社長・長谷部佳宏)生物科学研究所・スキンケア研究所は、炭酸ガス(CO<sub>2</sub>)が経皮吸収された際に起こる組織内の pH 低下に着目し、真皮の主要な構成成分であり皮膚の弾力性維持に重要なエラスチン、コラーゲン、ヒアルロン酸(細胞外マトリックス、以下 ECM)の産生に与える影響を真皮線維芽細胞において評価しました。その結果、低 pH の環境下では、いずれの ECM 産生も促進することを見いだしました。さらに、その作用メカニズムを解析し、細胞内シグナル伝達経路の一端を明らかにしました。



今回の研究成果は、Experimental Dermatology にオンライン公開されました\*1。また、第 48 回日本化粧品学会(2023年6月23~24日・東京都)にて発表しました。

\*1 Carbon dioxide-induced decrease in extracellular pH enhances the production of extracellular matrix components by upregulating TGF-β1 expression via CREB activation in human dermal fibroblasts. Exp Dermatol. 2023;00:1-12. doi:10.1111/exd.14867

## 背景

炭酸が皮膚から体内へ浸透することで血行がよくなることは広く知られていますが、花王ではこれまで、炭酸配合製剤の塗布によって落屑(らくせつ)や炎症などが改善することを、表皮の pH 低下を主たるメカニズムとして報告してきました\*2。今回はさらに、皮膚の形状や弾力性の維持において重要な真皮機能への炭酸の有用性を期待し、正常ヒト皮膚線維芽細胞を用いて、細胞外環境の pH 低下が ECM の産生に及ぼす影響とその作用メカニズムを検討しました。

\*2 「Carbon dioxide ameliorates reduced desquamation in dry scaly skin via protease activation」 Int J Cosmet Sci. 2020; 42:564-572.

<https://doi.org/10.1111/ics.12641>

「Carbon dioxide inhibits UVB-induced inflammatory response by activating the proton-sensing receptor, GPR65, in human keratinocytes」 Sci Rep. 2021; 11:379. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-79519-0>

## 炭酸配合製剤の添加による真皮層の pH 低下を確認

三次元皮膚モデルの角層側に炭酸配合製剤もしくは pH を同一に調整した炭酸非配合製剤を添加し、炭酸の皮膚透過性と皮内 pH への影響を評価しました。その結果、炭酸配合製剤を添加した場合のみ、pH 低下が確認されたことから、製剤中に溶解した炭酸が角層側から真皮層まで浸透したことが示唆されました(図 1)。

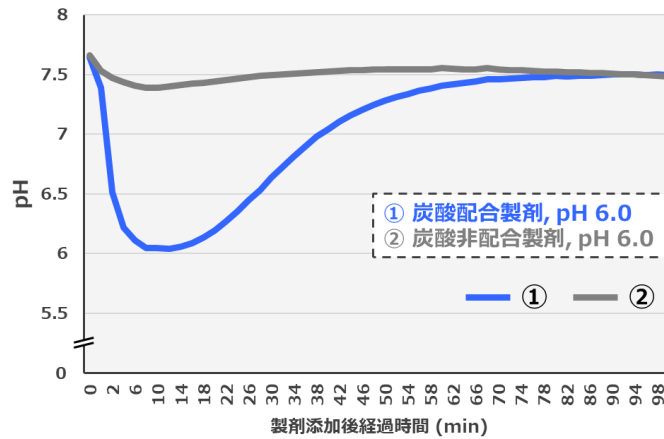


図 1 製剤添加による三次元皮膚モデル真皮下層のpH比較

この結果に基づいて、炭酸配合製剤の塗布により真皮の pH が低下することを想定し、さらなる検討を進めました。

## 低 pH 環境において真皮線維芽細胞による ECM 産生が促進することを発見

pH を 6.5 に低下させた培地、あるいは pH 非調整 (pH 7.6~pH 7.8) の培地にて線維芽細胞を培養し、エラスチン線維及びコラーゲン線維の形成、ヒアルロン酸産生量を評価しました。その結果、細胞外環境の pH 低下により、皮膚の弾力性維持に関わる主要な ECM 群が同じように産生促進する極めて珍しい作用が明らかとなりました(図 2)。

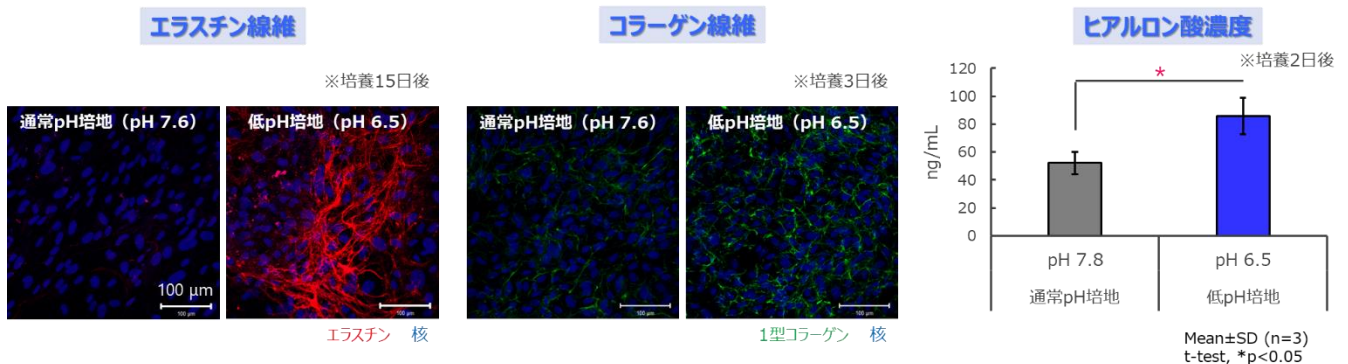


図2 真皮の低pH環境がECM産生に与える影響

## 細胞外環境の pH 低下を起点とした細胞内シグナル伝達経路を推測

炭酸配合製剤の塗布により、真皮の ECM 産生が促進する可能性を追究するため、線維芽細胞が外部環境の pH 低下を感受した際に活性化するシグナル伝達経路について検討しました。その結果、線維芽細胞で特定の受容体が pH 低下を感受すると、そのシグナルが細胞内で伝達され、活性化した情報伝達因子 CREB<sup>\*3</sup> が TGF- $\beta$  1<sup>\*4</sup> の産生を促すことが明らかになりました。TGF- $\beta$  1 は ECM の発現制御に関与するタンパク質で、TGF- $\beta$  1 が線維芽細胞に働きかけることで、各種 ECM の産生を促進することが知ら

れています。

\*3 cAMP response element binding protein: cAMP 応答配列 (CRE) と呼ばれる特定の DNA 配列に結合し、遺伝子の転写調節を行う因子。

TGF- $\beta$  1 遺伝子のプロモーター領域にも CRE が存在することが知られている。

\*4 Transforming Growth Factor- $\beta$  1: 生体の恒常性を維持する上で重要なサイトカインの1つで、細胞外マトリックスの産生及び沈着促進において主要な役割を担う因子。

## まとめ

今回の研究により、炭酸配合製剤の塗布が誘導し得る真皮の pH 低下が、線維芽細胞の ECM 産生を促進することがメカニズムの一端とともに示されました。今後も炭酸の多面的な作用を明らかにし、肌を美しく健やかな状態へ導くための検討を深めていきます。