

## 研究開発

資生堂、CCN2 が毛細血管へ働きかけ、  
美肌に重要な成分を増加させる「美肌遺伝子」であることを発見

～CCN2 遺伝子発現を促進するソリューション開発にも成功～

資生堂は、20 年以上独自に研究を進めてきた、肌老化を促進する悪玉因子セルピン b3 の遺伝子発現量が高い時、肌の組織構造の強化などに関わる遺伝子である CCN2 の発現が有意に低くなることを明らかにしました。また、CCN2 は毛細血管に存在する細胞ペリサイト<sup>※1</sup>(図 1)に働きかけ、美肌を維持する上で重要なコラーゲンの主要構成成分<sup>※2</sup> やヒアルロン酸の前駆体<sup>※3</sup> を増加させることを発見し(図 2)、CCN2 がいわば「美肌遺伝子」であることを突き止めました。さらに、CCN2 の遺伝子発現を促進する成分として、チャノキの葉エキスを見出しました。

CCN2 発現量は年齢と相関関係がないことも確認しており、本研究成果を活用し、年齢に関わらず美しく健やかな肌を実現する新たなソリューション開発を目指します。

※1 毛細血管の血管内皮細胞に接着し、毛細血管の構造を安定化している細胞。血管周皮細胞とも言う

※2 ヒドロキシプロリン

※3 N-アセチルグルコサミン-6-リン酸

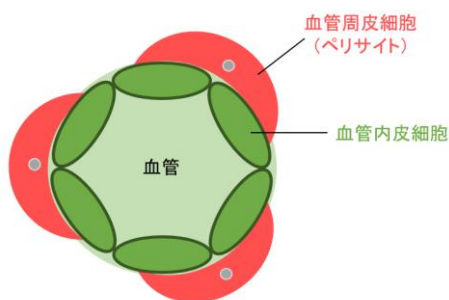


図1 毛細血管の構造。ペリサイトは、毛細血管の構造の安定化に寄与している

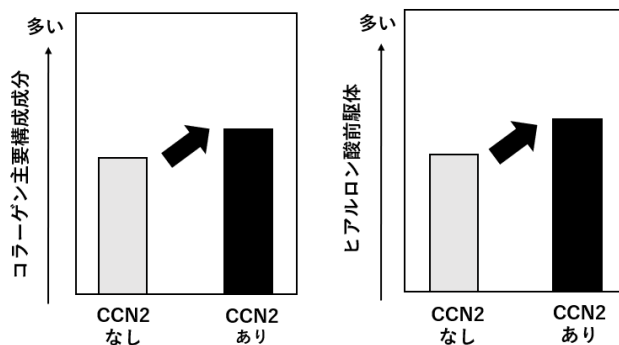


図2 ペリサイトにて、CCN2 はコラーゲン構成成分及びヒアルロン酸前駆体を増加させる

## 研究背景

資生堂は、これまでに悪玉因子セルピン b3 が紫外線や花粉、睡眠中断など体内外の様々な要因で増加することによって、表皮にダメージを蓄積させることに加え、基底膜や真皮にまで悪影響を及ぼすなど、肌老化を加速するメカニズムを明らかにし<sup>※4</sup>、セルピン b3 の増加を抑えるアプローチを基に研究を行ってきました。

また、20 年以上にわたり、肌と密接な関係を持つ毛細血管の研究にも注力しており、毛細血管が肌の弾力を生み出すメカニズムも明らかにしています。適度な弾力の環境下では、毛細血管中に存在する因子 APJ の発現が高まり毛細血管が太くなることを確認しました<sup>※5,6</sup>。さらにその後の研究で、毛細血管の外側に接着しているペリサイトが表皮幹細胞様に変化することで表皮の再生を促している可能性を発見<sup>※7</sup>しました。

本研究は、これまでの悪玉因子セルピン b3 に関する独自研究と、当社が強みとする血管研究を掛け合わせ、皮ふ内部と肌状態の関係をさらに解明し、より美しく健やかな肌を実現するための新たなソリューション開発への応用を目指しました。

※4 資生堂、肌老化を加速する新メカニズムを発見(2011 年)

[https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/0000000001278/1278\\_c8y20\\_jp.pdf](https://corp.shiseido.com/jp/newsimg/archive/0000000001278/1278_c8y20_jp.pdf)

※5 資生堂、肌の弾力と毛細血管の関係性を解明(2019 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000002780>

※6 資生堂、毛細血管が肌の弾力を生み出すメカニズムを解明(2020 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000002911>

※7 資生堂、毛細血管が表皮再生を促していることを発見(2022 年)

<https://corp.shiseido.com/jp/news/detail.html?n=0000000003494>

### 悪玉因子セルピン b3 と関連して変動する「美肌遺伝子」CCN2 の発見

資生堂は、悪玉因子セルピン b3 の発現が増えた際に影響を受ける遺伝子を広く調べ、CCN2 という遺伝子の発現量が、セルピン b3 が多く発現した際に低くなることを確認しました。(図 3)。

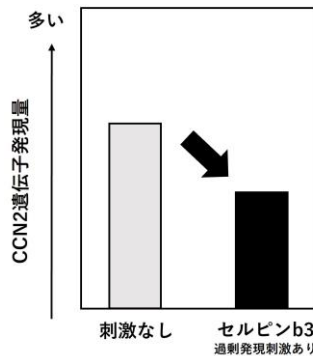


図 3 セルピン b3 が多い時、CCN2 の発現量は少ない

### CCN2 が美肌を実現するメカニズムの一つとして、毛細血管への効果など新知見を発見

これまで美肌との関連が深いことがわかっているペリサイトと CCN2 の関係性を調べる研究を行ったところ、CCN2 がペリサイトに働きかけることで、真皮の組織構造を強化し、ハリを実現するのに必要なコラーゲンの主要構成成分が増加すること、また、肌のうるおい保持に欠かせないヒアルロン酸の前駆体が増加することを発見しました(図 2)。これにより、CCN2 は毛細血管にもペリサイトを介したアプローチが可能な遺伝子であるということを確認しました。

また、CCN2 の発現量は年齢と相関関係がなく、どの年代の人でもアプローチ可能な遺伝子であることも明らかにしました。(図 4)。

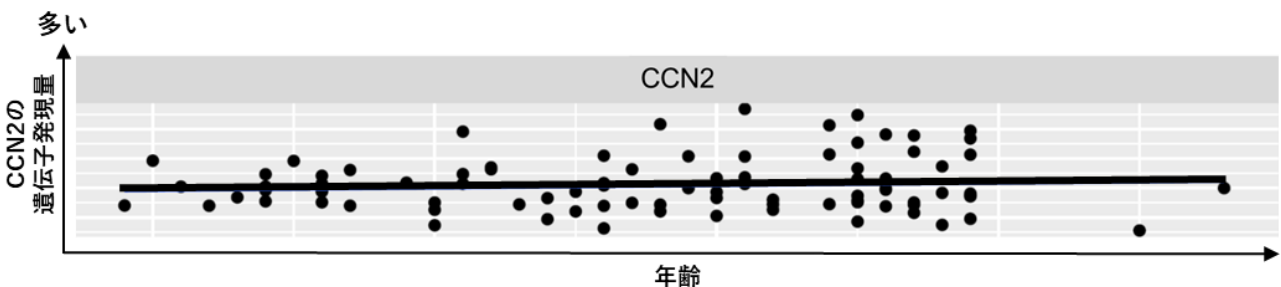


図 4 CCN2 の発現量と年齢に相関関係はない

### CCN2 の遺伝子発現量を増加させる化粧品原料: チャノキの葉エキス

続いて、CCN2 の遺伝子発現を促進する上で有用な成分を探索したところ、チャノキの葉エキスに CCN2 の発現促進効果を見出しました(図 5)。本エキスによって、CCN2 の発現促進を介して毛細血管、真皮や肌構造へアプローチし、年齢に関わらず、美しく健やかな肌の実現を目指します。

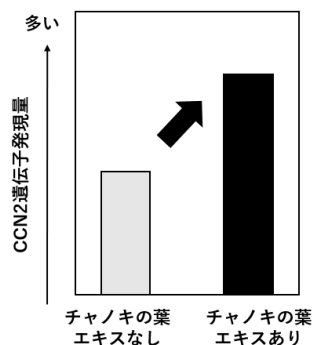


図 5 チャノキの葉エキスによる CCN2 発現促進効果

## R&D 戦略について

R&D 戦略 3 本柱の 1 つである「Skin Beauty INNOVATION」のもと、皮ふ内部の状態と肌との関連を明らかにする皮ふ基盤研究領域を応用し、ブランドのコアサイエンスとなる研究として進めました。

・2022 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/2022/value\\_creation/innovation/](https://corp.shiseido.com/report/jp/2022/value_creation/innovation/)

・キーワード

Skin Beauty INNOVATION、皮ふ基盤、血管

## <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。細胞と細胞の間でメッセンジャーとして機能する CCN2 に着目し、表皮から真皮に存在する毛細血管を繋ぐメカニズムの解明に挑戦しました。全身を巡る血管を介した美しく健やかな肌を実現する、新たな美のアプローチとソリューションの創出を目指します。



米田早織研究員

#### ■20 年以上セルピン b3 を研究してきた資生堂ならではのアプローチ

私たち資生堂は、紫外線や花粉、睡眠中断など、体内外の様々な要因で増加するセルピンb3 が肌老化を促進するメカニズムを 20 年以上独自に研究してきました。その中で、「セルピン b3 と関連して変動する別の遺伝子が存在するのではないか」という仮説をもったのが、今回の研究を始めたきっかけです。そこで、表皮細胞での創傷治癒や真皮細胞でのコラーゲン産生を促進する CCN2 に着目し、加齢とは相関がなくどの年齢の人でもアプローチ可能な遺伝子であること、全身と皮膚を繋ぐ血管細胞での ECM 関連物質増加効果を新たに発見しました。またそのソリューションとして、日本に縁のあるチャノキの葉エキスの効果を見出すことにも成功しました。

#### ■細胞実験だけでなく多方面アプローチへの挑戦

また今回は細胞実験だけでなく、8 年もの歳月をかけて取得したグローバルのお客さまデータを用いた研究に挑戦しました。研究員自らが直接現地へ行き、海外のメンバーとディスカッションを重ね、臨機応変に対応しながらデータを取得しました。このように細胞実験からグローバルのお客さま調査に至る、CCN2 への多方面アプローチによって新しい発見を実現しました。この研究が、お客さまが年齢に縛られずいつまでも自分らしく美しい人生を送る一助となることを切に願っています。

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>