

2025年4月30日

報道関係各位

ロート製薬株式会社

皮膚におけるビタミン C の新知見

—DNA 脱メチル化を介した表皮角化細胞増殖メカニズムを説明—

ロート製薬株式会社(本社:大阪市、社長:杉本雅史)は、ロートグループ 総合経営ビジョン 2030 である「Connect for Well-being」の実現に向けて、ビタミン C の生体内の機能解明に向けた研究をすすめています。今回、東京都健康長寿医療センター研究所の石神昭人副所長、佐藤綾美研究員(現:東洋大学准教授)と北陸大学薬学部の佐藤安訓准教授との共同研究にて、ビタミン C(L-アスコルビン酸)が DNA の脱メチル化を介して表皮の細胞増殖を促進し、表皮の厚みを増加させる新たなメカニズムを明らかにしました。

本研究内容は皮膚科学において権威のある米国研究皮膚科学会誌「Journal of Investigative Dermatology」(2025年4月20日付)に掲載されました。

1. 研究成果のポイント

- ◆ ビタミン C が表皮角化細胞の増殖を促進し、表皮細胞層の厚みに寄与することを確認
- ◆ ビタミン C は細胞増殖に関連する遺伝子の DNA 脱メチル化^{※1}を介して、表皮角化細胞の増殖を促進することを発見
- ◆ 皮膚におけるビタミン C の役割に「エピジェネティクス制御による細胞増殖」が加わり、肌老化への新たな介入法となる可能性を示唆

エピジェネティクスとは

エピジェネティクスは、DNA の並び(配列)を変えずに、どの遺伝子が働くかを制御する仕組みです。細胞はこの仕組みを使って、自らの性質を維持したり、環境に応じて柔軟に応答したりしています。近年では老化や疾患にも深く関わることでわかってきています。

2. 研究の背景

ビタミン C(L-アスコルビン酸)は、抗酸化作用やコラーゲン合成促進(引用文献1)、紫外線によるダメージ軽減といった機能で広く知られ(引用文献2)、スキンケア製品に幅広く利用されてきました。特に表皮においては、紫外線や環境ストレスから細胞を守る働きを持ち、血液中よりも高濃度に蓄積されることが知られています(引用文献3,4)。これは、ビタミン C が肌の恒常性維持において重要な役割を果たしていることを示唆しています。

近年では、ビタミン C が DNA 脱メチル化酵素(TET: Ten-eleven translocation)の補因子として働くことが報告されており、幹細胞の初期化やがん研究など、様々な分野で注目されています(引用文献5)。一方で、ヒト表皮角化細胞におけるビタミン C のエピジェネティックな役割は、これまでほとんど明らかにされていませんでした。

そこで本研究では、ヒト三次元培養表皮モデルと網羅的な解析技術を用いて、ビタミン C が表皮角化細胞にどのような影響を与えるのか、さらにその背景にあるエピジェネティックな変化がどのように関与しているのかを明らかにすることを目的としました。

3. 結果

ヒトの表皮を模したヒト三次元培養表皮モデルを構築し、表皮角化細胞におけるビタミン C のエピジェネティック制御に

関する役割を調べました。その結果、細胞にビタミン C が取り込まれると、表皮の厚み、細胞の増殖、および DNA 脱メチル化の指標である 5-ヒドロキシメチルシトシン(5-hmc)が増加しました。(図 1)また、この効果は DNA 脱メチル化酵素の阻害剤により減弱しました。(図 2) 以上の結果により、ビタミン C が TET 依存的に DNA 脱メチル化を促進していることが明らかになりました。

さらに、ビタミン C がどのように遺伝子を制御しているかを調べるため、マイクロアレイ解析※2 および全ゲノムバイサルファイトシーケンス(WGBS: Whole-genome bisulfite sequencing)解析※3 を行いました。その結果、細胞増殖に関連する 12 遺伝子の発現がビタミン C により増加することがわかりました。

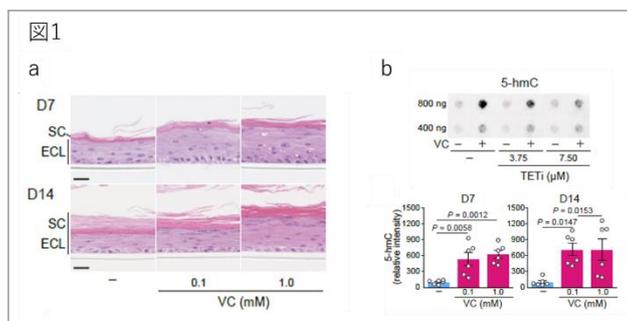


図1: ビタミンCによる表皮厚みの増加(a)と5hmCの増加(b)

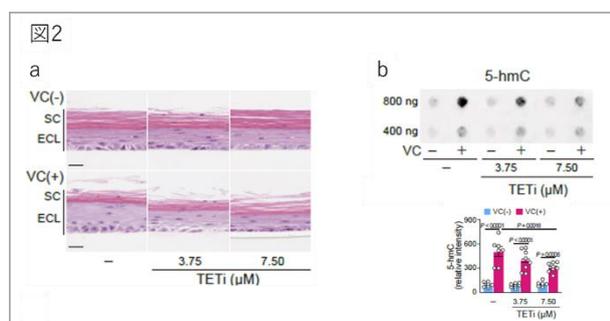


図2: TET阻害剤によるビタミンCの作用の減弱

<試験方法>

ヒト三次元培養表皮モデルを構築し、ビタミン C(VC)ナトリウム塩を 0, 0.1, 1.0 mM の濃度で添加した培地で 7 日間または 14 日間培養を行った。培養後、モデルからパラフィン切片を作製し、HE 染色 (hematoxylin and eosin) を実施した。(図 1a) ヒト三次元表皮モデルを VC(0, 0.1, 1.0 mM) 添加条件で 7 日間または 14 日間培養し、DNA を抽出。5-hmC(5-ヒドロキシメチルシトシン)のドットプロットを実施した。抗 5-hmC 抗体により検出後、画像解析ソフトでシグナル強度を定量した。(n=6、Tukey 検定) (図 1b)

ヒト三次元培養表皮モデルを構築し、VC(1.0 mM)を単独または TET 酵素阻害剤(Bobcat339)との併用(3.75 μM または 7.50 μM)で 14 日間培養した。培養後に DNA を抽出し、5-hmC を対象としたドットプロット法を実施した。DNA 試料をメンブレンにスポットし、抗 5-hmC 抗体で検出。得られたシグナル画像を画像解析ソフトで定量し、VC 単独処理群および VC+TET 阻害剤群の間で比較した。(n=7~8, Tukey 検定) (図 2a) 培養終了後、パラフィン切片を作製し、HE 染色により組織構造を観察した。顕微鏡下で撮影した画像をもとに、表皮細胞層(ECL)の厚みを画像解析ソフトで測定し、VC 単独処理群と VC+TET 阻害剤併用群の間で比較した(n=6~8, Tukey 検定)。(図 2b)

(北陸大学実施)

4. 考察

本研究により、ビタミン C が TET 酵素を介して DNA の脱メチル化を促進し、それにより表皮細胞の増殖や表皮構造の厚みを増加させることが考えられます。さらに、増殖関連遺伝子の脱メチル化と発現促進が示されたことから、エピジェネティクスの観点からも表皮におけるビタミン C の新たな意義が見出されました。ビタミン C がもつ抗酸化作用にとどまらず、新たに“エピジェネティック制御”という生体内で起こりうる機能に注目したものであり、肌の老化やバリア機能の低下といった課題への根本的なアプローチに繋がる可能性があります。

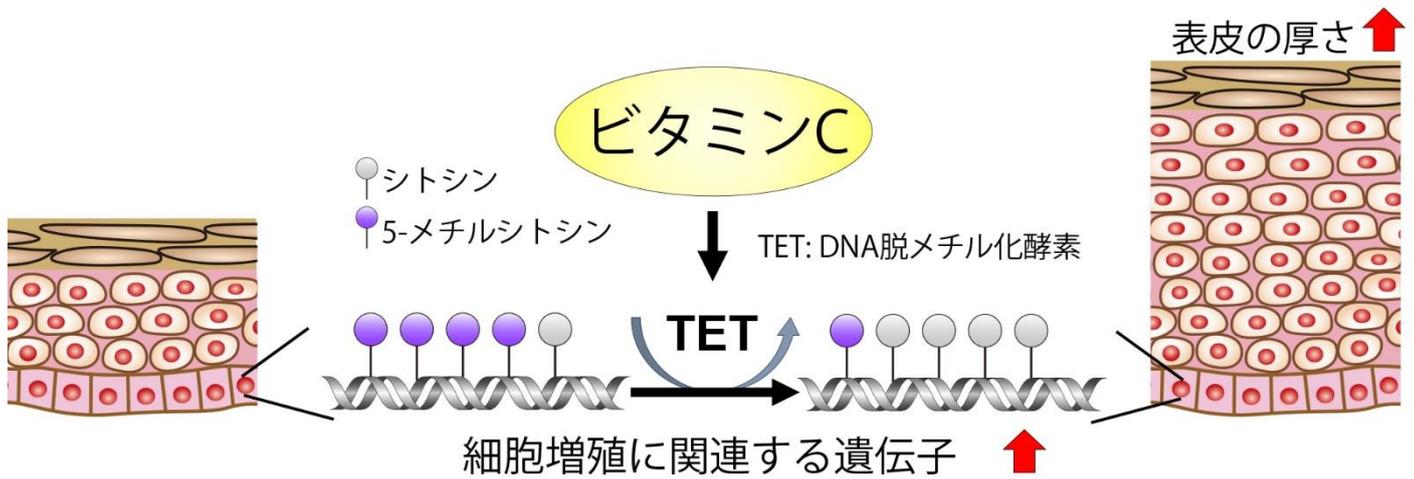


図3 ビタミンCはDNA脱メチル化と細胞増殖に関連する遺伝子の発現を増加させることにより、表皮角化細胞の増殖を促進し、表皮の厚みを増加させる

5. 本研究成果が社会に与える影響(本研究成果の意義)

本研究は、エピジェネティクスという可逆的な遺伝子制御メカニズムを介して、ビタミンCが表皮に与える影響を包括的に示しました。エピジェネティックな変化は、皮膚に存在する多様な細胞の運命を時空間的に制御しており、可逆的であることから、加齢に伴う細胞機能の変化を再構築する手段として注目されています。本研究により、ビタミンCによるエピジェネティック制御を活用した臨床応用やスキンケアへの新たな戦略の可能性が示唆され、生活の質(QOL)の改善とともに、心身ともに健康で豊かな健康長寿社会の実現に貢献すると期待できます。

特記事項

本研究成果は、2025年4月20日に米国科学誌「Journal of Investigative Dermatology」(電子版)に掲載されました。

タイトル: *Vitamin C promotes epidermal proliferation by promoting DNA demethylation of proliferation-related genes in human epidermal equivalents*

著者名: Yasunori Sato, Ayami Sato, Florence, Akari Kuwano, Yasunari Sato, Tsuyoshi Ishii, Akihito Ishigami 他

なお、本研究はJSPS科研費19K05902の助成を受けて行われ、東京都健康長寿医療センター研究所の石神昭人副所長、佐藤綾美研究員(現:東洋大学准教授)、北陸大学の佐藤安訓准教授の協力を得て行われました。

引用文献

1. Masaki H. Role of antioxidants in the skin: Anti-aging effects. *J Dermatol Sci* 2010;58(2):85-90.
2. Kawashima S, Funakoshi T, Sato Y, Saito N, Ohsawa H, Kurita K, et al. Protective effect of pre- and post-vitamin C treatments on UVB-irradiation-induced skin damage. *Sci Rep* 2018;8(1):16199.
3. Padayatty SJ, Sun H, Wang Y, Riordan HD, Hewitt SM, Katz A, et al. Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 2004;140(7):533-7.
4. Pullar JM, Carr AC, Vissers MCM. The roles of vitamin C in skin health. *Nutrients* 2017;9(8).

5. Lee Chong T, Ahearn EL, Cimmino L. Reprogramming the epigenome with vitamin C. Front Cell Dev Biol 2019;7:128.

- 用語説明

※1 DNA 脱メチル化

DNAの塩基のひとつである「シトシン」に付加されたメチル基(CH₃基)が取り除かれることで、遺伝子の働き(転写)が促進されやすくなる変化を指す。通常、メチル化されたシトシンは5-メチルシトシン(5-mC)と呼ばれ、これは遺伝子を“オフ”の状態に保つ役割を持つ。

ビタミンCなどの働きにより、この5-mCがTET酵素によって5-ヒドロキシメチルシトシン(5-hmC)に変換されることで、メチル化が解除(脱メチル化)され、遺伝子が再び“オン”になる準備が整う。

このように、5-hmCはDNA脱メチル化のマーカーとしても知られている。

※2 マイクロアレイ解析

数千~数万の遺伝子の発現量を同時に測定できる解析手法。遺伝子発現の増減を網羅的に調べることで、特定の処理(例:ビタミンC添加)が細胞に与える影響を可視化できる。

※3 WGBS 解析(Whole Genome Bisulfite Sequencing)

DNA全体のメチル化状態を塩基レベルで網羅的に解析する手法。ビスルファイト処理によりメチル化されたサイトを識別し、ゲノム全体のメチル化パターンを可視化する。

<お問い合わせ先>

ロート製薬株式会社 広報・CSV推進部

〒530-0011 大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪タワーB29階

大阪オフィス TEL:06-6758-1211 FAX:06-6758-9820

東京オフィス TEL:03-5442-6074 FAX:03-6832-6006

広報・CSV推進部 大阪・東京共通メールアドレス:pr@rohto.co.jp

ロート製薬株式会社は、大阪・関西万博「大阪ヘルスケアパビリオン」のスーパープレミアムパートナーです。

