医療との連携でアトピー寛解とセラミド組成との関連を発見

kao × 国立大学法人 大分大学 OITA UNIVERSITY

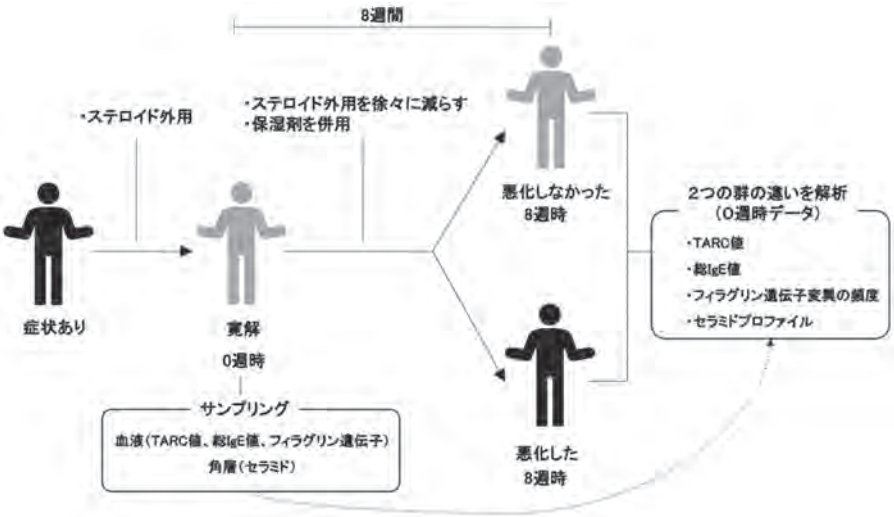
乾燥性敏感肌などを対象としたスキンケア商品を手掛ける花王。大分大学医学部皮膚科学講座との産学連携で、アトピー性皮膚炎患者を対象とした研究から、アトピー性皮膚炎の寛解の判断にセラミドの質が有効であることを明らかにした。アトピー性皮膚炎の新たなバイオマーカーとして期待されるほか、スキンケアの領域を広げる可能性もある。研究の経緯と背景となる理念などについて担当者に聞いた。（編集部）

花王株式会社 スキンケア研究所 室長 海津 一宏氏

アトピー性皮膚炎寛解の新たなマーカー候補を発見

――大分大学との産学連携で、アトピー性皮膚炎患者さんを対象とした研究を実施されました。まずは研究の概要をお話しいただけますか。

海津　中等症から重症のアトピー性皮膚炎患者さん39人を対象とした研究です。外用療法で寛



■図1　研究デザイン　（図1、図2：大分大学と花王の2023年7月28日付け共同プレスリリースから引用、表題など一部改変）

解（症状が軽減またはほぼ消失し、臨床的にコントロールされた状態）を達成した人に保湿クリームを使ってもらいつつ、ステロイド外用を徐々に減らし、8週間後に寛解を維持できた人と悪化した人の違いを調べました。

その結果、皮膚のバリア機能にかかわるタンパク質であるフィラグリンの遺伝子の変異や、重症度の指標として用いられるTARCの血中濃度については、寛解を維持できた人と維持できなかった人で違いは認められませんでしたが、寛解判断時における角層の細胞間脂質、特にセラミドの質に統計的有意な違いが見つかりました。悪化した群におけるセラミドNDS、NS、NH、AHの炭素鎖長は、悪化しなかった群の炭素鎖長に比べて有意に短鎖化しており、その中でも、NDS、NS、NHは群間の差が顕著でした（図2）。

この結果は、セラミドの質が将来的にアトピー性皮膚炎の新たな寛解のバイオマーカーになる可能性を示唆するもので、興味深い知見だと捉えています。

――アトピー性皮膚炎患者さんの寛解の維持にセラミドの質がかかわっていることを示す研究成果というわけですね。この研究を実施しようと考えた背景はどのようなものですか。

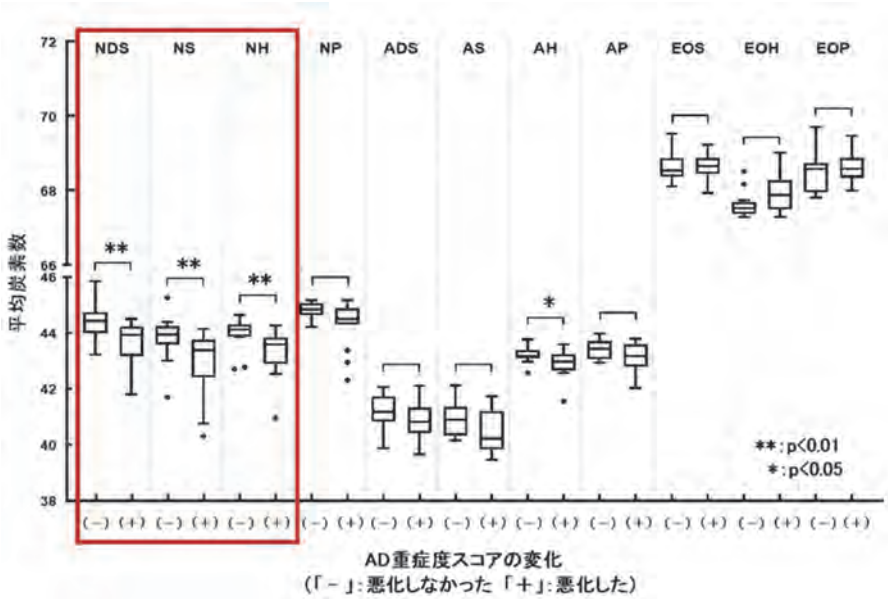
海津　我々は以前から、乾燥性敏感肌の方々をターゲットとしたスキンケア商品の開発に携わってきました。スキンケアで肌の悩みにお応えしたいという想いがあるからです。

乾燥性敏感肌では角層の細胞間脂質の機能がしっかりしておらず、角層の保湿バリア機能が低いと考えています。改善のためにはセラミドの果たす役割が重要だと考えて研究を続けてきました。そのため、角層の保湿バリア機能が低く、ひどい乾燥肌の典型例であるアトピー性皮膚炎患者さんにおいて、スキンケアによる保湿がどこまで有用なのかを確かめたいという発想で今回の研究を実施しました。

今回の研究の結果から、現在の製品では応えられていない部分が何なのかを“因数分解”できれば、次の技術開発の提案につながるはずだという考えが根底にあります。

――アトピー性皮膚炎ではスキンケアが必要なのですか。

海津　化粧品は治療薬ではありませんが、治療の際、補助的な保湿剤として肌の潤いを保つた



■図2　寛解時（0週）における角層セラミドの質（炭素鎖長）

めに貢献できると考えます。アトピー性皮膚炎に関しては、保湿剤の必要性が治療ガイドラインにも明記されています。

今回の研究では、セラミドの質がアトピー性皮膚炎など、ひどい乾燥肌の症状にかかわる可能性があるという発見が大切です。私たちがこれまでやってきたセラミドの貢献が大きいことを示していると思います。

――今回の研究を産学連携で実施したのはなぜですか。

海津　乾燥性敏感肌の健常者の方々については、私たちが単独で進めてきました。化粧品原料を塗布したときにピリピリとした感覚を感じやすい敏感肌の人を対象に、肌の性質を調べたり、スキンケア製剤を使ってもらい、肌の状態がどうなったか、効果を実感したかなどを確認する研究を行っています。今回はアトピー性皮膚炎患者さんを対象としたため、医師の協力が不可欠となりました。

―― 本研究は大分大学との共同研究ですね。大分大学を選んだのはどのような理由でしょうか。

海津　大分大学医学部皮膚科学講座の波多野豊教授がセラミドや皮膚バリアとアトピー性皮膚炎の関連について詳しく、またアトピー性皮膚炎の患者さんを日常的に診られているためです。また、波多野先生が米国カリフォルニア大学サンフランシスコ校のPeter M. Elias先生の教室（当時）に留学されておりますが、弊社の生物科学研究所のあるメンバーも同教室に在籍していたことがあり、その者からの紹介がありました。

――ご縁は大切ですね。本研究のタイムラインについて教えていただけますか。

海津　2014年7月に、私の前任者が波多野先生に共同研究の申し出をしたところ、ご快諾していただき、同年12月に契約を締結して研究を開始しました。当初、3年契約でしたが、契約終了時期の2017年3月になってもご協力いただけるアトピー性皮膚炎の患者さんが十分集まらなかったため、大分大学に延長をご依頼した上で社内の承認をとって2年間の延長を決めました。

その結果、期待通りの成果を得ることができました。研究結果をまとめた論文は、インパクト

ファクターの高い論文誌（Journal of Investigative Dermatology）に掲載され、メディアでも研究成果が取り上げられて注目を集めました。

―研究で苦労したことはありますか。

海津　被験者の患者さんがなかなか集まらなかったことです。患者さんに対する働きかけは大学側が担っていて、私たちは接触することができませんでした。先生方にはポスターを作っていただいたり、関連医療機関に声をかけたりするなどご尽力いただき、5年かけて分析に足る人数が集まりました。分析に供したのは最終的には39人ですが、脱落した方もいるので、協力していただいた患者さんはもっと多くいます。

ただし、39人という人数は微妙で、この時点で解析してよいかどうかの判断は困難でした。幸い良い研究成果となるデータセットが得られました。

企業理念に埋め込まれたオープンイノベーション気質

――今回は患者さんを対象としたということで、大分大学医学部との共同研究を実施されました。産学連携に踏み切ることができた花王の研究土壌についてお話しください。

海津　もともと花王は「マトリックス運営」という考え方をもっています。例えばスキンケアクリームを開発するのは商品開発研究所ですが、基盤研究所が開発に協力しています。さらに商品として発売するには、安全性を評価する安全性科学研究所、成分などの分析を行う解析科学研究所、香りなど感性にかかわる部分を担当する感覚科学研究所などがかかわります。複数の研究組織が様々な形でかかわり、商品を作り出しているのです。

このように当社には複数の研究組織があり、専門家も集まっていますが、それでも手の届かない領域があります。その場合には、社内のマトリックス運営を拡張する形で、産学連携などにより、社外の力を得て取り組んでいます。つまり、私たちにとって産学連携とは、私たちの専門性が及ばないところを外部に補ってもらう仕組みといえます。

今回の研究ではアトピー性皮膚炎の患者さんを対象にしました。残念ながら我々は医学部ではないので、このマトリックスの考え方を拡張して大学医学部の先生方にご協力いただきました。

――もともと花王の中にオープンイノベーションの発想と仕組みがあるということですね。マトリックス運営は研究部門だけのものではないといえるのではありませんか。

海津　マトリックス運営は研究体制を指す用語ですが、実際には研究組織だけでなく、マーケティング部門や製造部門もかかわっています。社内の複数部門が1つの目的に向かってスクラムを組んでかかわるという意味ではご指摘のとおりです。

マトリックス運営に加えて、当社には「花王ウェイ」という企業理念があります。すべての仕事の起点は生活者であり、一人ひとりの生活者を深く理解することで、生活を豊かにする製品を提案できると考えています。花王ウェイの「行動原則」には「共生視点」「個の尊重と力の結集」「果敢に挑む」などがあります。産学連携の研究テーマを設定する場合でも、花王ウェイの理念に則り、生活者の課題を解決できる課題を選んでいます。

例えば、私たちが乾燥性敏感肌を対象としたスキンケア商品を開発する場合、乾燥性敏感肌の人たちの肌の悩みをしっかり理解しながら商品を提案することが、共生視点の中の「生活者理解」だと考えています。

また、スキンケア製剤の有用性を確実に示すために他部門の力を借り、それでも不十分なら外部の力を借りて、しっかりとエビデンスを得る。これは「個の尊重と力の結集」に当たります。

「果敢に挑む」の一例を挙げると、例えば、乾燥性敏感肌向け製剤に含まれるセラミドケア

のための成分は、とても結晶化しやすいために扱いが難しく、品質を保証するのが容易ではありません。しかし、肌にとって有用な成分なので、困難な品質管理に努めながら、今日まで40年にわたって製剤化技術の向上に取り組んでいます。

このように、ブランドごと、チームごとに、花王ウェイを現場の状況に応じて解釈しながら業務を進めています。

強固なエビデンスに基づくスキンケア商品を提案したい

――産学連携を行う場合、商品開発のテーマに必要な技術を外部から取り入れたいというベネフィットを追求するケースも多いのですが、今回の花王の研究は基礎研究に根ざした共同研究といえますね。

海津　私たちはエビデンスがしっかりしたスキンケア商品を提案していきたいと考えています。最近では、お客様がSNSやWebサイトなどから多くの情報を入手しています。だからこそしっかりした情報やエビデンスに基づいて商品を提案していかなければならないと考えます。そのためには社内だけでなく、社外の第三者の視点が入る方が、よりしっかりしたエビデンスベースができると思っています。

――一連の研究や商品開発は乾燥敏感肌を対象とされていますね。それ以外の肌トラブルに対してセラミドを標的としたアプローチは有効でしょうか。

海津　あり得ると考えています。私たちなりの考え方ですが、例えば、脂性肌だと思われている方でも洗顔してみると肌が突っ張るという人もいます。そういう方にはセラミドの働きを補うようなアプローチが有用だと考えています。

皮脂は、分泌されたあと時間が経つと変性し、肌に対して悪影響を与えてしまうような成分が含まれています。その際、角層のバリア機能が弱いと影響を受けやすくなります。そこでバリア機能を補ってあげることで影響を減らすことが可能だと考えられます。皮脂の多少にかかわらず、セラミドの働きを補うことは大切です。

また、皮脂を選択的に落としますが、細胞間脂質は落とさないという選択的な洗浄機能を盛り込むことで、セラミドの働きを守って汚れを洗い落とせるという提案も行っています。

――大分大学との取り組みはいったん終了ですか。

海津　引き続き共同研究を進めようとしている段階です。継続というよりは、新たな仮説とテーマで共同研究を進めさせていただきたいと考えています。

――期待しています。ありがとうございました。

PROFILE

海津 一宏（かいづ かずひろ）

1997年東京都立大学大学院（理学研究科化学専攻）修士課程修了。同年、花王株式会社入社。2003年State University of New York at Buffalo, Department of Chemical and Biological Engineering, Guest Researcher（花王から1年間留学）。2018年信州大学大学院総合工学系研究科にて論文により学位取得。博士（工学）。2023年花王株式会社スキンケア研究所室長。これまでスキンケア製品（主にリーブオン系）の開発業務、製剤化研究、敏感肌研究に従事してきた。