

# 化合物の皮膚内分布を見える化し 安全で有効な化粧品開発を目指す

**POLA R&M**  
ポーラ化成工業株式会社



 獨協医科大学  
Dokkyo Medical University

ポーラ化成工業は獨協医科大学との産学連携で、化粧品などの皮膚浸透を画像で可視化する共同研究を進めている。有効で安全かつエビデンスに基づく化粧品などの開発を加速する狙いだ。共同研究の概要や経緯、今後の展望などについて、研究者に聞いた。  
(編集部)



ポーラ化成工業フロンティア研究所の宮坂 美行氏

## 化合物分子をイオン化して量や分布を 可視化

——産学連携で化粧品成分の皮膚内分布の可視化を試みていますね。まず、研究の概要を説明してください。

宮坂 プロジェクトは「皮膚浸透プロジェクト」

と名付けられています。「質量分析イメージング」と呼ばれる分析技術を用いて、化合物の皮膚内分布を明らかにしようというものです。ポーラ化成工業としては、このプロジェクトで得られた知見を、化粧品や医薬部外品の製品開発に役立てようと考えています。

当社がお客様にお届けする化粧品や医薬部外

品は、望む効果が得られることはもちろん、安心、安全を確保し、長く使っていただけることが大前提だと考えています。そのためにも、皮膚に塗った成分が皮膚内のどこにどれだけ分布しているのかを知ることが重要です。

このプロジェクトで用いる質量分析イメージング技術は、皮膚内における化合物の位置と量を2次元の画像で表示できますので、製品開発に役立つ情報が得られると考えています。また、化粧品成分の分布が実はこうだったというエビデンスを構築する上で有用な技術です。化粧品の効能効果を裏付けたり、新たな機能を持った製品を開発したりするのに役立つでしょう。

——興味深いですね。お肌に塗った化粧品の成分が皮膚内でどのように広がっていくかを画像表示できるということですね。測定の流れや原理についてお話しください。

宮坂 化粧品などを皮膚に塗ると、その成分が皮膚内に浸透していきます。質量分析イメージングを用いると、化合物が皮膚内のどこにどの程度の量があるかを知ることができます。

まず、皮膚の断面が観察できるように切り出した切片を作成します。この切片に特殊な薬剤を塗ってレーザーを照射すると、照射部位に含まれる分子がイオン化し、そのイオンを検出することで、特定の物質がどこにどれくらいあるかを知ることができます。イオン化の原理はMALDI（マトリックス支援レーザー脱離イオン化法）と呼ばれ、もともと島津製作所の田中耕一氏が開発し、ノーベル賞を獲得した原理を

用いています。

レーザーを数ミクロンから数十ミクロン間隔で照射し、その都度MALDI法を実施することで、物質の2次元分布を知ることができます。

MALDI法はペプチドやタンパク質のような大きな分子もイオン化して質量分析できるのが大きな特徴です。しかしイオン化のしやすさは物質ごとに異なり、試行してみないとわからないところがあります。

なお、研究では適切な手続きを経て市販されているヒト皮膚組織や、食用ブタの処理で不要となる皮膚組織などを用いています。

——どのような化合物の分布が見られますか。

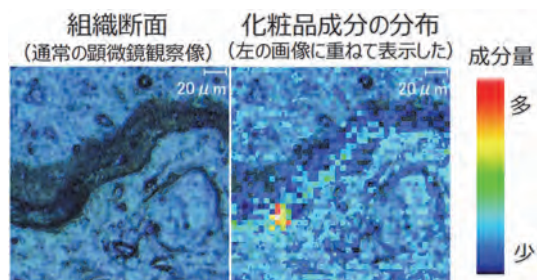
宮坂 分子量が数百の低分子から2000程度のペプチドまで様々な分子の分布を見ることができます。それまでは特定の化合物の分布を知る方法として、標的分子に蛍光色素を結合させる方法がありましたが、標識（蛍光体を結合）すると、化合物の性質が変わってしまう可能性があります。その点、質量分析イメージングでは、標識が不要なので、ありのままの分子挙動を観察できるのが利点の1つです。

——ペプチドなどは角層を透過できないのではありませんか。

宮坂 たしかにペプチドなどの大きな分子は角層は透過しづらいと言われています。しかし、毛包は角層よりバリアが弱いとも言われており、うまく透過させられるのではないかと考えています。一般に毛包は皮膚面積の0.1%程度で割合は大きくありませんが、大きな分子の透過には重要な役割を果たしている可能性があります。

——研究ではどのような苦労がありましたか。

宮坂 2023年3月にプロジェクトに参画してから、いくつかの化合物のイメージング条件の最適化を模索してきました。観察したい成分の分布を高感度で観察するための装置の条件や、MALDI法で質量分析する際、イオン化を助けるために用いる補助成分として何を用いたら相性が良いかなどはわかっていませんでした。そ



■図1 化合物分布の分析結果の例

こで、実際に様々な薬剤を混ぜてみたり、割合を少しずつ変えたりして測定するなど、見たいものをきちんと見るための条件をトライアンドエラーで探しました。

また、皮膚の切片を作成する際、固定のために樹脂などを用いますが、そうした物質が混入すると、標的化合物の分布が変わったり、質量分析の際、ノイズになったりすることがあります。そのため、そうした素材を使わずに切片を作ることを試んでいます。

当初はそういったノウハウを持ち合わせていませんでしたが、獨協医科大学側が多くの知識をお持ちなので、指導を受けて検討を重ねることで適切に測定できるようになってきました。こうしたことも、アカデミアと連携するメリットの1つだと考えています。

なお、連携している獨協医科大学先端医科学研究センターの分子病態研究室では、皮膚科以外にも多くの臨床教室とコラボレーションをしており、脳神経や循環器、消化器など、様々な疾患組織における分子動態を研究しています。

## ふだんからの交流が新たな研究に発展した

——産学連携に踏み出した背景や流れについて教えてください。どのようなきっかけで獨協医科大学との連携に踏み切ったのですか。

宮坂 日頃からの人的交流がきっかけになりました。別のプロジェクトで交流があった社内の研究員が、学会で獨協医科大学先端医科学研究センター分子病態研究室の小川覚之先生とお話する機会があり、皮膚浸透プロジェクトについて伺いました。

その研究員は私の関心を覚えてくれていて、帰社後、私に小川先生らのプロジェクトについて教えてくれました。その話をもとに、今回のプロジェクトへの参画を申し込んだのが発端です。社内での研究員同士のつながりと、研究員と社外の専門家とのつながり、その両方がうまく結びついた結果だと思います。他部署の研究



■図2 「皮膚浸透プロジェクト」について

員ともお互いの関心を共有する機会があり、それが産学連携に寄与したと言えます。

——自由な雑談ができる風土があるということですね。

宮坂 自分たちだけでできることには限界がありますので、自分とほかの人の専門を掛け合わせて新しいことを生み出すといったイノベーションの心構えが研究員の間で醸成されていると思います。外部との連携も積極的に行おうという雰囲気です。

——共同研究のタイムラインなどについてお話しください。

宮坂 獨協医科大学のプロジェクト自体は2022年8月頃から動き出していました。当社は2022年末頃から参画に向けて動き始め、2023年3月に共同研究の契約を締結しました。1年ごとに契約を更新する形で、現在も共同研究を続けています。

プロジェクトの中で当社と獨協医科大学は、化粧品や医薬部外品の皮膚内分布を明らかにしていく研究を大きな柱としています。役割分担としては、当社が化粧品などを皮膚組織に浸透させた後、切片を作成し、その切片を大学に持参して、小川先生の指導を受けながら測定を実施するという流れです。

——皮膚浸透プロジェクトには他社も参画されて

います。

宮坂 当社のほか、株式会社金冠堂と株式会社テクニスコが参画しています。金冠堂は医薬品成分の浸透を、テクニスコは質量分析イメージングに関わる、測定や培養に関連したデバイスを作成する技術を持っています。

——1対多の形の産学連携は比較的珍しいですね。複数の民間企業が1つの大学と共同研究を行う形で、何か困難や不都合はありましたか。

宮坂 それぞれの企業が検討したいと考える課題が異なっていましたし、各社がそれぞれ大学と共同研究契約を結び、並行して進める形になっていたのも、特に問題はありませんでした。

また、1対多ならではのメリットもあります。例えばテクニスコが研究している培養デバイスは注視しています。別の研究契約を大学と結んでいる他社とコラボレーションを行うには課題もありますが、研究の幅を広げるという点では好ましいと思います。

——ポーラ化成工業におけるオープンイノベーションの取り組みについて教えてください。

宮坂 当社ではオープンイノベーションを積極的に推進しています。その活動は10年ほど前から活発になっていて、今では、ほぼすべてのテーマで、なんらかの形で外部の企業や研究機関と連携しています。自社だけでできることには限界があり、外部の技術と自分たちが持っている技術を掛け合わせることで新しいものを生み出せるという考え方に基づくものです。産学連携もその一環として捉えています。基盤研究だけでも現時点で10近い産学連携プロジェクトが社内で行われています。企業連携を含めると、自社だけのプロジェクトは皆無に近いというのが実情です。

## 近い将来、生きた組織の観察も可能に

——今回の共同研究が、新たな化粧品の開発や、これまでわからなかった有効性や安全性の検討などにどのように役立っていくのでしょうか。

宮坂 例えば、「より早く浸透する」、「より均一に浸透する」といった特徴を備えた化粧品の開発には、成分が皮膚のどこに浸透したかという「位置に関する情報」を得ることで、「どうすれば成分をその場所に届けられるか」を検討することができるようになります。今回のプロジェクトで用いているイメージング技術はこうした検討に役立つことは明かです。

——現在は、皮膚を凍結したり樹脂で固定した状態で観察していますが、生きた状態でイメージングするのは難しいでしょうか。

宮坂 確かにヒトの皮膚に塗ったときの浸透性を知ることはとても重要です。ヒトの生体でイメージングを行うのは難しそうですが、生きた培養細胞での観察は、近い将来、可能になるのではないかと思います。世界中のバイオ関連企業が、皮膚を3次元的に培養するデバイスを開発中です。そうした技術とのコラボレーションによって、生きた皮膚での成分の浸透を見ることができそうです。

——ありがとうございました。

(取材・執筆：柳本 操)

## PROFILE

### 宮坂 美行 (みやさか よしゆき)

2002年横浜国立大学大学院工学研究科修了。2024年日本大学大学院薬学研究科博士課程修了。博士(薬学)。2002年ポーラ化成工業株式会社に入社後、一貫して機能性成分の研究開発に従事、有効成分の体内・皮膚内薬物動態の評価を中心に、開発プロジェクトリーダーも兼任。有効成分の開発と共に、皮膚浸透をコントロールする技術の基礎研究も行い、安全性と有効性を両立した化粧品の創出につなげている。