

エビデンス重視で有効・安全な化粧品原料づくりに舵を切る



加齢による肌のハリやシワを改善する一丸ファルコスの化粧品原料「アデプルン」は、天然素材の網羅的探索によって誕生した。岐阜大学との産学連携により、有効成分の同定にも成功し、大学の研究者から「これほどうまくいった共同研究は例がない」との評価を得たという。研究開発の経緯や今後の展望について、開発部開発2課課長の坂元孝太郎氏に聞いた。

(編集部)



一丸ファルコス 開発部開発2課 課長の坂元 孝太郎氏

脂肪細胞に作用する天然素材を探し出す

——アデプルンは2021年に上市されました。まず、アデプルンの概要についてお話しください。

坂元 アデプルンはキク科の多年草であるアルニカ (*arnica montana*；和名はセイヨウサギグ)の花エキスを主な素材とした化粧品原料です(図1)。一丸ファルコスは天然素材を使っ



■図1 欧米の高山地帯に分布するアルニカ

た化粧品や健康食品の原料を製造しており、アデプレンもその1つです。「脂肪細胞に作用するお肌のボリュームアップエキス」として化粧品メーカーに提供しています。

アルニカ自体は、もともと欧州で古くから使われてきたハーブの一種で、運動後の筋肉の炎症や痛みを抑えたり、関節リウマチや痛風の治療など、整形外科に近い領域で使われていました。これまで皮下脂肪への効能について言及されたことはありませんでした。

——ではなぜアルニカ花エキスを注目したのでしょうか。

坂元 最初からアルニカ花に注目していたわけではなく、探索の結果、たどり着いたということです。

今回の開発テーマとして最初に設定したのが、「脂肪細胞の増殖と肥大」でした。年を取ると顔などの脂肪層が薄くなり、ハリを失ってしわしわとした肌になっていきます。

化粧品による肌のハリやシワの改善については、表皮層や真皮層に対してはそれなりに効果があるものが知られています。しかし、皮下脂肪については、「脂肪層は深い位置にあるため、外用で有効性を発揮できるわけがない」

という先入観があり、これまでほとんど誰も手をつけていませんでした。美容医療では、脂肪やヒアルロン酸の注入が行われていますが、医療機関に出向かなければならず、また処置費用が高額になりがちといった課題があります。

そこで私たちは、脂肪細胞に対して増殖・肥大の効果を持つ植物性天然素材を見つけ出すため、網羅的探索を実施しました。380種の素材について抽出液（エキス）を作り、1つひとつヒト由来の皮下前駆脂肪細胞に対する評価を行いました（図2）。

その結果、アルニカ花エキ스가、前駆脂肪細胞の増殖を促進する働きでは380種の素材中1位、成熟した脂肪細胞への分化を促進して脂肪滴を増やす作用でも同3位と、高い有効性を持つことが明らかになりました。

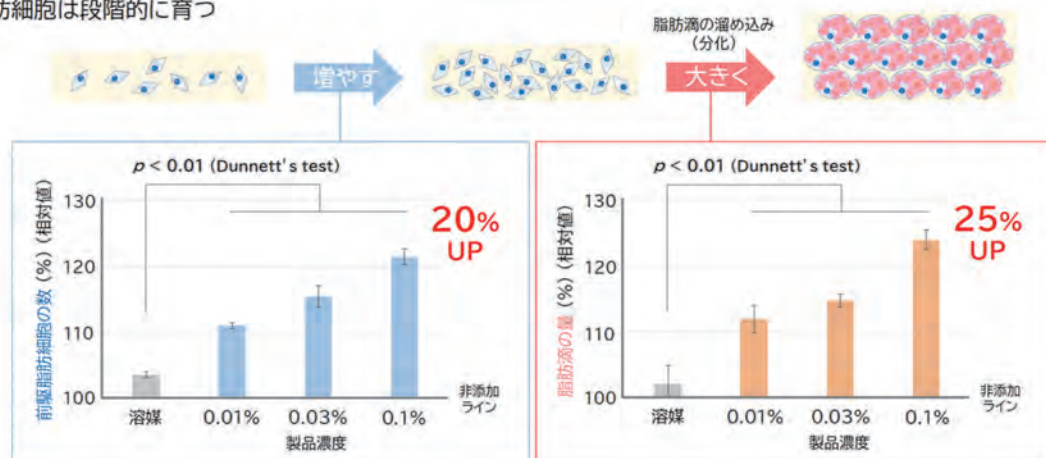
——ヒトへの有効性についての検討をされていますね。

坂元 唇と唇以外の顔についての臨床試験を実施しました。40～60歳代の男女12人を対象に、アデプレンを1%含有するリップジェルを1日3回4週間、唇に塗布してもらい、試験前と試験後の唇のボリューム、シワ、明度を比較しました。その結果、いずれも統計学的に有意な改善が認められました。

また、同じ男女12人に対して、唇以外の顔の片側にアデプレン1%含有のフェイスジェルを、もう一方の側にアデプレンを含まないフェイスジェルを1日2回、4週間塗布してもらい、顔のボリューム、肌の弾力、シワ、明度などを比較したところ、いずれの項目ともアデプレンを含むフェイスジェルを塗布した側はアデプレンを含まないフェイスジェルを塗布した側に対し、有意な改善がみられました。

また、20歳代から50歳代までの女性22人を対象として、朝晩2回ずつ4週間にわたり、アデプレンを1%含有した乳液をバストに塗布してもらったところ、開始時点と比較してバストの有意なボリューム増大が認められました。平均

脂肪細胞は段階的に育つ



■ 図2 アデプロンは前駆脂肪細胞の増殖と脂肪細胞の肥大を促す。その効果は溶媒と比較して0.01%濃度で有意に強く、0.1%までは用量依存的に増大した。

増加率は0.3%、最大増加率は1.5%で、改善が認められたのは22人中16人(72.7%)でした。

—— 安全性の検討についても教えてください。

坂元 安全性については動物代替法(実験動物を極力用いずヒト由来細胞試験などに置き換える)での検討をまず行っています。問題ないことがわかった上でヒトの肌に貼るパッチ試験を実施したところ、原液による試験でも問題ありませんでした。化粧品には1%濃度で用いますので、ほとんど心配ないと考えています。累積刺激及び感作試験(HRIPT)においても、発赤やびらんなど目に見える異常は認められませんでしたので、アレルギーの問題もないと思われます。こうした安全性などの確認を経て、2021年5月に「アデプロン」の商品名で上市しました。

岐阜大学との産学連携に踏み切る

—— アデプロンについて、大学との共同研究を行った経緯について教えてください。

坂元 2020年から22年までの3年間にわたり、岐阜大学応用生物科学部の光永徹教授、山内恒生助教(肩書はいずれも当時)らとの共同研究を実施しました。自社における探索で、アルニカ花抽出物が脂肪細胞の増殖・肥大効果が大き

いことがわかっていましたので、有効成分を突き止めるのが主な目的です。

植物の抽出物には様々な成分が入っており、1000種類を超える場合もあります。漢方薬やハーブをはじめ、有効性が確認されているものは数多くありますが、何が有効成分なのかわかっているものはそれほど多くありません。私たちも様々な天然由来化粧品原料を研究・開発する過程で、できるだけ有効成分を特定したいと思っていますが、突き止められないケースの方が多いのが実情です。

一丸ファルコスでは標準的な分析法を確立していますが、分析が難しいものも少なくありません。アルニカ花エキスは当社にとっては分析の難易度が高い素材でした。そのため、天然物の機能成分の分析・同定のノウハウや経験を有する研究機関との共同研究が不可欠でした。

結果として、脂肪細胞の増殖と肥大の両方についてポジティブな作用をもたらす成分として、「6-O-メタクリロイルヘレナリン」と「6-O-イソブチリルヘレナリン」の2つを同定することができました。

—— 共同研究先として光永先生、山内先生の研究室を選んだ理由は何ですか。

坂元 天然物分析の知見やノウハウに加え、当社にない分析装置や分析手法を持っていることが挙げられます。重要なポイントの1つは、成分を分離・精製する工程が当社と大きく異なることです。

当社の分析手法は、特定の物質を吸着する性質を持つ固体素材(担体)が詰まったカラムに分析対象の溶液を流し、成分を分画していく方式を採用しています。分離をしながら機能も同時に評価していきます。

一方、光永先生らが用いているのは少し異なる手法で、有機溶媒による液-液分離や、当社では扱っていない豊富な担体を用いたカラム精製を行っています。そのため、それぞれの成分に適した方法で成分を分離することができます。アルニカ花エキスには、似た化学構造を持つ化合物が豊富に含まれており、より精密な分離が可能となる光永先生らの手法が適していました。

また、光永先生らの研究室の質量分析装置は、当社の装置よりも分析できる分子量の上限が高く、より大きな分子の解析ができます。NMR(核磁気共鳴装置)も保有しており、分子の3次元構造解析が可能でした。

こうした知見や設備の特色に加えて、当社の役員が以前から光永先生と交流があり、「光永先生にお願いすれば間違いない」として仲介を受けたこともきっかけとなっています。なお、アルニカ花エキス自体の有効性や安全性は確認できていましたので、商品化のスケジュールの関係もあって共同研究は上市決定後となりました。—— アデプルスに関する産学連携をどのように評価していますか。

坂元 成功例と考えています。大学側の研究者からも、「これほどうまくいった共同研究はかつてない。トラブルもなく、大変スムーズに進められた」と高く評価されました。成功した理由としては、研究のゴールをしっかり示したことと、双方の役割分担を明確にしたことが挙げられます。光永先生からは「一丸ファルコスは

研究の進め方がよくわかっている」という言葉をいただきました。

なお、トラブルはありませんでしたが、想定外で困惑したことがありました。大学から要求されたアルニカ花エキスのサンプルの量が想定より多かったことです。当初、数ℓ程度で十分と考えていましたが、実際は固形物(粉末)200gを求められました。これは原料の液体では約50kgに相当します。余裕をもって調製することを考えると、液体で100kgが必要でした。製品供与ではないため工場に調製を依頼できず、研究室で用意して粉末化するのに大変な苦勞をしました。

—— 研究プロジェクトのメンバーについて教えてください。

坂元 当社からは私と研究員2人の計3人、岐阜大学からは光永先生、山内先生と学生さん1人が参画しました。研究期間は2020年から3年間です。研究費用はすべて当社が負担しました。また、得られた知見に関する特許は当社が一括買い取りしました。

—— アデプルスについてもう少し伺います。アデプルスを含む化粧品をヒトの肌に塗布した場合、実際に皮下組織に浸透するのでしょうか。

坂元 実際のヒトの肌で有効成分の移行を確認するのは困難なので、あくまで推察ですが、見つかった活性化化合物の分子量が350程度と小さく、油脂に溶けやすい構造なので、皮膚への浸透性はあると考えられます。また、ヒトの皮下脂肪組織の培養細胞を使った試験管内の試験では、0.01%といった低濃度でも、溶媒のみと比較して統計学的に有意な差が認められました。ヒトの肌に塗布する化粧品におけるアデプルの濃度は1%なので、100分の1量が浸透すれば有効性を発揮すると考えています。

—— アルニカ花エキスを含む化粧品で、脂肪細胞の増殖や肥大をうたったものはこれまでなかったのですか。

坂元 ありませんでした。医療用ハーブとして

の歴史が長いのに脂肪細胞への作用が指摘されてこなかった理由の1つとして、アルニカ花エキスには、脂肪細胞を増やして大きくする成分だけでなく、その逆の働きをする成分も含まれていることが挙げられます。

当社が開発した抽出法を用いると、マイナスの作用を持つ成分があまり含まれず、相対的に増殖・肥大成分が多くなって、効果が期待できます。海外他社の原料で、脂肪細胞を増やさないことを標榜しているメーカーがありますが、抽出法が異なる可能性があります。

なお、アデプルの製造時には、大学に試料を提供した際の抽出法と似た方法を採用しています。実際、アデプルの製品にも脂肪細胞に対する有効成分が含まれていることは確認しています。

—— 製品開発に当たっては、380種類もの植物エキスの探索をされましたが、アデプルの開発以外にも役立ちそうですね。

坂元 そのとおりです。探索と併せてライブラリーを構築しました。実は、これまで当社には、一貫した形式のライブラリーがありませんでした。製薬企業では医薬品の候補物質を探索するプラットフォームとして化合物ライブラリーを持っています。そのミニチュア版を構築したという認識です。

実際、アデプルを上市后、「ジュニパーブライト」、「ヒアルガード」といった製品を送り出していますが、それらの素材となる植物エキスは、構築したライブラリーから見つかっています。

—— 産学連携を含めた今後の研究開発の方向性についてお話しください。

坂元 私の課では、医薬品の外用剤のメカニズムを取り入れた化粧品を作っていきたいと考えています。医薬品の成分を使うわけではなく、標的となる細胞や分子に作用する物質を探するという発想です。また、開発段階で有効成分を同定し、作用が明らかになってから上市するという取り組みも進めたいと考えています。当社は

古くからアカデミアと共同研究をしていた経緯があり、今後とも積極的に産学連携を進めていきます。

—— ありがとうございます。

PROFILE

坂元 孝太郎（さかもと こうたろう）

2002年鹿児島大学工学部卒。2007年鹿児島大学大学院博士課程修了。博士（工学）。2007年より武田薬品工業株式会社に創薬研究に従事、2018年に一丸ファルコス株式会社に初の主席研究員、2022年より現職。脂肪細胞に着目した肌のボリュームアップ原料「アデプル」を2021年に、細胞内の濁り物質を低減する肌のブライトニング原料「ジュニパーブライト」を2023年に上市。創薬研究で培った技術と知識で効果を体感できる化粧品原料を開発している。原著論文42報。