

「より自信を持って 提案できる素材」の誕生へ

丸善製薬株式会社



信州大学 | 農学部
SHINSHU UNIVERSITY

ニキビや肌荒れを引き起こす炎症応答の出発点にアプローチする、丸善製薬の化粧品原料「和ism<ユキノシタ>」。信州大学との産学連携によって、植物エキスを含まれる無数の成分の中から活性成分を同定することに成功した。企業と研究者がそれぞれのゴールを達成し社内外から高い評価を得た。同社研究開発本部室長の本曾昭典氏に研究開発の経緯とプロセスについて詳しく聞いた。



丸善製薬株式会社研究開発本部室長の本曾 昭典氏

新たな抗炎症素材の探索が目的だった

——ユキノシタエキスの有効性について、信州大学農学部との共同研究で学術的な成果を挙げられています。まず、共同研究を行うことになった経

緯から教えてください。

本曾 化粧品原料の各種評価、価値付けを行う中で、自社だけではマンパワー不足や特殊な機器設備を保有していないといった課題があり、その部分を産学連携によって補い、かつ、新た

な価値を見いだしたいということで取り組み先の大学を探していました。

——貴社はもともとアカデミアとの付き合いは長いのですか。

木曾 はい。例えば甘草という植物から得られるグリチルリチン酸は、1970年代に大学病院の皮膚科の先生に患者さんへの塗布試験を行っていただいていた。古くから外部機関との協力関係を重視する風土があると思います。

——そんな中で、信州大学との取り組みが始まったわけですね。なにかきっかけがあったのですか。

木曾 先ほどお話ししたようにグリチルリチン酸は抗炎症効果を持つのですが、さらに広く植物エキスの中から、新たな切り口の抗炎症素材を探索したい、というテーマがありました。しかし、国内で化粧品原料の評価や開発を行っている大学はそう多くなく、食品分野が圧倒的に多いのが現状です。いくつかの大学が候補に挙

がりましたが、その中で、主に食品の機能性成分の研究をされていた信州大学農学部河原岳志准教授に弊社からコンタクトしました。炎症やアレルギーが専門分野であったこと、また、当社が持ち合わせていない評価法や設備をお持ちだったことなどからでした。

——事前にご縁があったわけではなく、飛び込み営業のような形でアクセスされたのですね。

木曾 そうなのです。研究室に出向いてお話をすると、河原先生も化粧品分野に興味を持ち始めておられたタイミングとのことでした。また、当社が数多くの原料を取り扱っており、研究素材の対象を広く確保できることにも興味を示してくださいました。

ユキノシタエキスで研究をスタート

——共同研究はどのように進んだのですか。

木曾 取り組みを進める上で、河原先生も論文化というゴールが必要でした。まず当社から、



■図1 雪をイメージさせる小さな白い花で知られる生薬。植物名：ユキノシタ（雪の下）、コジソウ（虎耳草）。「和ism<ユキノシタ>」は、世界的化粧品アワード「BSB Innovation Award 2023」の最も革新的なアクティブ原料（ニキビ・毛穴ケア）部門で第1位を獲得した

伝承的に抗炎症、抗アレルギー効果があるとされてきた素材を選定し、河原先生に提案しました。さらに、論文化するためには「新規性」という要素も必要になります。科学的に証明されていないものを河原先生とともに調査した上で、対象素材を絞り込みました。

河原先生にDNAマイクロアレイ解析という手法で炎症応答因子を網羅的に確認していただきました。炎症応答因子208種のうち、炎症性サイトカイン (TNF- α) の刺激によって79種の遺伝子発現が増加し、その79種の遺伝子のうち、実に70種の遺伝子発現が、ユキノシタエキス (図1) の添加により抑制されました。この結果は、同時に評価したほかの素材と比較して非常に優秀なものでした。さらに、ユキノシタエキスにより最も強く発現が抑制されたのは、Toll様受容体2 (Toll-like receptor 2、以下、TLR2) でした。このTLR2に着目し、ユキノシタエキスがその遺伝子発現を濃度依存的に抑制することがリアルタイムPCR試験により確認されました

(図2)。ユキノシタ (生薬名：虎耳草) は、日本中に広く分布し、伝統的に民間薬や食用として活用されてきました。特に、傷や腫れといった症状に民間薬として古くから用いられてきた薬草ですが、そのエキスが持つ皮膚への有用性メカニズムの一端が明らかになったというわけです。

——双方の役割分担について教えてください。

木曾 当初は、当社の役割は素材の提供で、すべての実験は河原先生に進めていただき、見いだされた知見を先生に論文化していただくことを想定していました。

その後、ユキノシタエキスで検討を進めることになったのですが、エキスだけでの評価研究では論文の価値が高まらない、ということで、途中からは成分の単離というプロセスも加わりました。その成分の単離を当社が行うことになり、単離された成分を河原先生にお送りして繰り返し試験をしていただきました。最終的には、活性成分の一つとしてprocyanidin B2 3,3'-di-

ユキノシタエキスの基礎研究

(信州大学・河原准教授との共同研究)

ユキノシタエキスによる、TLR2を介した炎症応答抑制作用

研究成果の論文化

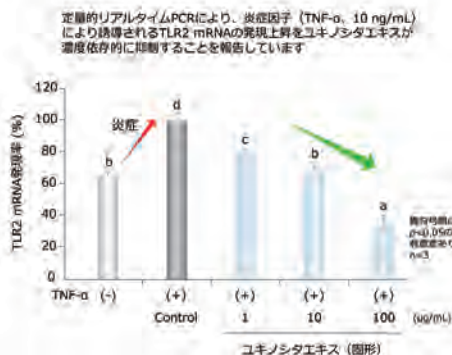
Inhibitory effect of strawberry geranium (*Saxifraga stolonifera*) on Toll-like receptor 2-mediated inflammatory response in human skin keratinocytes. (ヒト皮膚ケラチノサイトにおけるTLR2誘導炎症応答に対するユキノシタの抑制効果)

Takeshi Kawahara et al., *Journal of Ethnopharmacology*, 2021 Jul 15;275:114039, DOI: 10.1016/j.jep.2021.114039

研究の概要

- ▶ マイクロアレイ解析により、ユキノシタエキスが70種の炎症応答因子の上昇を抑制することを確認
- ▶ そのうち最も強く抑制したTLR2に着目し、ユキノシタエキスがその遺伝子発現 (右図) 及びタンパク質の産生を抑制することを確認
- ▶ ユキノシタエキスがTLR2活性化による炎症応答因子 (IL-8) の発現上昇を抑制することを確認
また、同作用に対するエキス中の関与成分として procyanidin B2 3,3'-di-O-gallateを特定

本研究成果はIFSCC 2021 カンクーン中間大会での発表も実施しています。



■図2

O-gallateという成分が特定されました。

——成分の特定が重要で、エキスのデータだけでは論文的価値が高まらないのですね。

木曾 はい。エキスの中のどの成分が、どのように効いているのかを証明することは非常に重要です。実際に化粧品メーカーからも「何の成分が効いているのかを知りたい」という問合せがあります。

試験系の構築、活性成分の特定に 長い道のり

——共同研究の進行過程において、なにか行き詰まった局面はあったのでしょうか。

木曾 今回、ターゲットとしたのは、ユキノシタエキスとその成分によるTLR2の過剰な発現を起点とする炎症応答の抑制でした。

炎症応答の起点にアプローチすることで、従来の抗炎症剤とは異なる新たな価値を見いだせると考えました。TLR2は、表皮角化細胞などの上皮細胞の細胞膜に存在する受容体タンパク質で、ニキビの原因となるアクネ菌や肌荒れの原因となる黄色ブドウ球菌などのグラム陽性菌を認識し、それらを排除する機構におけるセンサーの役割を担います。当初、河原先生は、細胞に菌を添加することでTLR2の過剰な活性化を誘導する試験を検討されていたのですが、「なかなかほかの文献で報告されているような反応が起こらない」ということがありました。そこで、特異的にTLR2を活性化するリガンドを添加してみたところ、安定的にTLR2の活性化が促される試験系を構築することができました。

また、先ほども少しお話ししましたが、複数の成分から構成されている植物エキスから活性成分を見いだすのも困難でした。「成分がばらける」という言い方をするのですが、エキスの作用を一部説明できる特定の成分にたどりつくまでは、河原先生も相当なご苦労をされたと思います。無事、活性成分の一つを特定でき、研究

結果は論文誌「Journal of Ethnopharmacology」に掲載されました(*)。そして当社も、当初より目指していた新たな価値をユキノシタエキスに見いだすことができました。

互いに共通のゴールを目指した

——共同研究を振り返って、貴社、大学側にとってそれぞれどのような価値があったと考えられますか。

木曾 そうですね。成分を単離するということは当社の強みであり、論文の価値を高める意味でも重要なカギを握ったと思います。また、河原先生の試験系、知識、技術を活用させていただくことで、当社も少ないマンパワーで価値の高い研究成果を挙げることができました。

——企業とアカデミアという立場の違いから難しかったことはありましたか。例えば、研究コスト面など……。

木曾 当社は化粧品原料を販売するビジネスの立場、そして河原先生は新たな知見を見だし、論文化を目指す研究者です。立場は異なるものの、互いをリスペクトし、問題なく進められました。ただ、2016年に研究をスタートし、終了まで5年かかりました。少し長かかりすぎたかなとは感じていますが、河原先生も人手不足の中、授業と並行して、自ら実験を行うなどして研究を進めてくださいました。共通のゴールに到達するまではある程度の時間はかかるという理解していました。窓口となっていた私が、都度、社内にも説明をし、費用を予算として上げる、という繰り返しで進めました。

当社はこの研究成果を、2021年の「IFSCC2021メキシコ中間大会」にて発表しました。その後も河原先生とのおつきあいは続いており、先生も化粧品分野での興味範囲を広げられているのでは

* J Ethnopharmacol.2021 Jul 15;275:114039.

「和ism\ワイズム」は同社登録商標

と推察しています。いったんユキノシタエキスのプロジェクトは終了しましたが、別の切り口での研究も今後進めていきたいと考えています。

研究が発展し、販促部隊からも喜ばれる

——ユキノシタエキ스로見いだされた基礎研究は、貴社の中で次の取り組みにつながっているのですか。

木曾 はい。ユキノシタエキスのニキビ、肌荒れ対策の新知見として見いだされた結果を、さらなる研究へと発展させています。

メンタルストレスは、健康な肌のバランスに悪影響をもたらし、ニキビが出来やすい肌を作り、ニキビそのものがストレス源になる、というふうに悪循環を起こします。TLR2は、ストレスホルモンの刺激によって増加することが報告され、メンタルストレスによるニキビの原因の一つと考えられています。そこで、正常ヒト表皮角化細胞を用いて、ストレスホルモンであるコルチゾールの刺激により誘導したTLR2の発現上

昇をユキノシタエキスが抑制する作用を確認しました(図3)。これにより、ストレスとニキビの悪循環を止める効果が期待できる、というさらなる価値を見いだすことができました。さらには、ヒト試験においても高い効果が確認されています。ニキビがしやすい被験者24名に対して二重盲検無作為化並行群間比較試験を行ったところ、ユキノシタエキス配合製剤8週間の塗布により、ニキビの発生が有意に抑制され、さらに画像においても改善効果が確認されました。

——社内でも反響はありましたか。

木曾 ヒト試験を計画するにあたっては、エキスの作用メカニズムなど高い効果が期待できる根拠となる基礎データが重要です。もちろん試験なのでやってみないとわからないところはあるのですが、ユキノシタエキスは期待度も高く、実際に高い効果が得られました。社内外でも反響が高く、営業からも「メンタルストレスと肌」の関係にも話を広げて紹介でき、提案がしやす

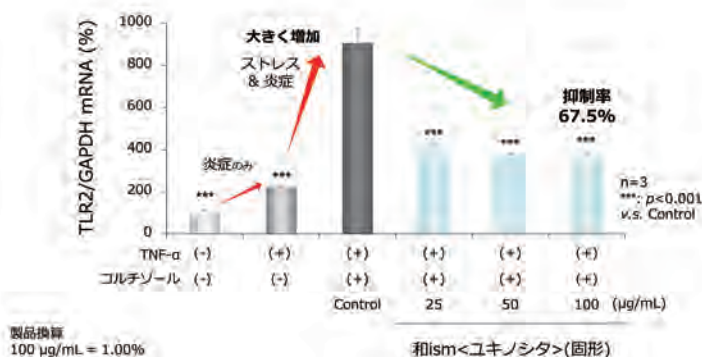
ストレスとニキビの悪循環へのアプローチ

ストレスホルモン(コルチゾール)誘導TLR2 mRNA発現上昇抑制

試験方法：正常ヒト表皮角化細胞⇒試料添加⇒24時間培養⇒TNF-α (10 ng/mL)、コルチゾール (2 μM)、試料添加⇒6時間培養⇒リアルタイムRT-PCR

結果

和ism<ユキノシタ>に、ストレスホルモン刺激によるTLR2 mRNA発現上昇を抑制する作用が確認されました。メンタルストレスの影響によって活性化するTLR2の働きを鎮静化することで「ストレスとニキビの悪循環」をストップさせる効果が期待できます。



■ 図3

い」といわれています。基礎研究をもとに応用研究として当社で発展させ、その成果を販促部隊が提案するといういい流れができ、最終的に自信を持って化粧品メーカーさんに提案している素材となりました。

研究成果と製品をセットで市場に提案する

——研究成果をもとに、提案はすでに始めていらっしゃるのですか。

木曾 2023年より、今回の一連のニキビケアのデータを基にした「和ism＜ユキノシタ＞」の提案を開始しています。採用された事例も多々あります。どんどん市場に浸透しているところです。

——例えば、うがった見方かもしれないのですが、貴社の研究成果をもとに、海外の化粧品メーカーなどが他社のユキノシタエキスを買う、という可能性もありえるかと思います。学術成果と貴社のメリットの関係について、どのようにお考えでしょうか。

木曾 我々が化粧品メーカーに提案する際には、「我々の」ユキノシタエキスで、こういうデータがありますということを明確にお伝えしています。植物エキスはいわゆる溶媒を使って抽出し、植物の原体からエキスを得ています。濃度を含めた抽出溶媒の違い、抽出条件の違いなどによって得られるエキスは異なります。そのため、表示名称は「ユキノシタエキス」として同一でも、ほかの原料メーカーさんのユキノシタエキスと当社のユキノシタエキスは全く異なり、「当社のユキノシタエキスによってこういう効果を確認している」というエビデンスを強くアピールしています。効果を得るために配合していただくのであれば、当社のエキスを、試験の実施濃度に応じた推奨量にて配合いただきたい旨をお伝えしています。

今回の知見を、肌トラブルを予防する化粧品

原料の研究開発や皮膚機能のさらなる解明に応用していきたいと考えています。

——ありがとうございました。

(取材・執筆：柳本 操)

PROFILE

木曾 昭典 (きそ あきのり)

1995年広島大学大学院工学研究科修士課程修了。同年、丸善製薬株式会社入社。現在 研究開発本部室 室長。これまで天然由来素材並びに成分の機能性研究に従事。