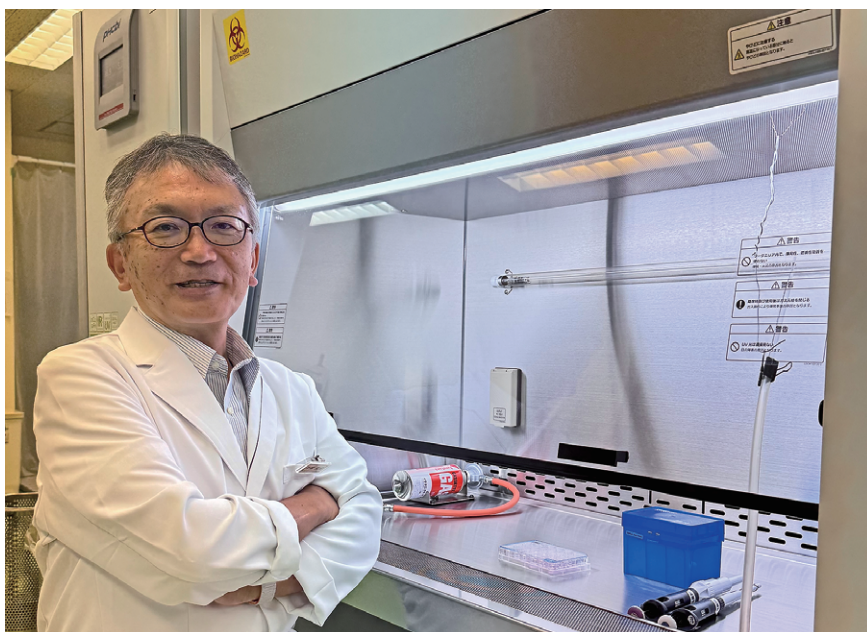


自社開発の3D皮膚モデルの実効性を確認 強みと弱みの「見える化」でさらなる進化へ



武庫川女子大学
Mukogawa Women's University

顧客志向型のODM事業を推進するアンズコーポレーションは、ヒト皮膚由来の細胞から再構築した独自の3D皮膚モデルを2022年に開発した。この3D皮膚モデルの客観的な評価と改善のため、2023年より武庫川女子大学の仁木洋子准教授との共同研究を開始し、多くの成果を得ている。スキンサイエンス研究室長の手塚克成氏に、共同研究の詳細と今後の展開について聞いた。



スキンサイエンス研究室長の手塚克成氏

新たな*in vitro*評価系の確立が課題だった

——貴社は、化粧品開発において重要な課題であ

る動物実験代替法として、独自の「アンズ3D皮膚モデル」を開発し、武庫川女子大学と共同研究を行っています。そもそも貴社が3D皮膚モデル

の開発に着手された経緯から教えてください。

手塚 私が2020年11月に入社した当時、当社は3次元培養技術を持っていませんでした。「企業の独自性を追求するために3D皮膚モデルを作る」というミッションのもと、新たにスキンサイエンス研究室が開設され、私たちが担当することになりました。ご存じのとおり、動物実験代替法の導入は化粧品業界全体の大きな潮流です。当社も他社と同様に安全性評価試験（OECD-TG439：皮膚刺激性試験）などを導入していましたが、課題は、有用性・機能性評価試験でした。

——有用性・機能性評価試験において、どのような課題があったのですか。

手塚 従来の*in vitro*で行う有用性・機能性試験では、単層培養細胞に原料を反応させて生物学的変化をみる、酵素アッセイによってメラニン合成の阻害の程度をみる、といったことが行われますが、これらは基本的に水溶性原料しか評価ができません。また、私たちが開発する化粧品は、乳液や美容液、クリームといった油性物質を含むものも多く、これら油性原料や処方の評価は、ヒトモニター(*in vivo*)試験を行うことになります。一方、ヒトモニター試験には、個体差があり相対評価が難しい、季節や測定環境に左右される、肌状態の測定のみで作用点の解析が難しい、といった課題があります。モニター試験は湿度や日射しのリスクが低い秋から冬に殺到し、モニター確保が難しく、時間とコストもかかります。当社の強みである高機能処方や敏感肌処方の開発において、安定的かつ効率的に測定し、複数の素材や原料を同一条件下で同時評価できる、堅牢な*in vitro*評価システムの社内開発が求められていました。

——2020年に手塚さんが着手された3D皮膚モデルの開発は、いつ完成したのですか。

手塚 当初は表皮モデルと表皮真皮（全層）モデルの両方に取り組んでいましたが、表皮モデルを作っていて感じたのは「表皮の成熟には、真皮層

が重要である」ということ。そこで、表皮モデルの開発は中断し、表皮+真皮モデルに集中することになりました。1年半ほどで完成し、特許を申請、2022年11月に学会発表を行いました。

大学選びで重要視した3つの条件とは

——3D皮膚モデルが完成するとともに、共同研究先を探し始めたのですか。

手塚 そうです。すでに社内でも機能性評価試験を行い始めていましたが、経営層から「念のため、大学の先生に確認していただければ」という意見がありました。確かに当時、「これがベストの皮膚モデルだ」と思っていたのですが、独りよがりの見方に偏る危険性もあります。このモデルを化粧品科学の研究者はどう見るのか、新たな意見をいただくことで、強みも弱みも明らかにできる。それによって私たちの皮膚モデルをもっと進化させることができる、と考えました。

——共同研究先として、武庫川女子大学薬学部皮膚生理学研究室の仁木洋子准教授に決められました。大学選びで重視した条件は？

手塚 第1に、3D皮膚モデルを用いた皮膚科学研究において、深い専門知識と豊富な実績をお持ちであること。第2に、当社にはない独自技術やノウハウがあること。第3に、輸送を考慮し、私たちが持ち運び可能な関西エリアに拠点を置く大学であることでした。当時、輸送技術の開発が未着手であったためですが、武庫川女子大学はラボから非常に近く、いわゆるスプの冷めない距離で、密なディスカッションができました。関西圏で3~4大学の候補を挙げて検討しましたが、仁木先生は化粧品メーカーのエスティローダーで基礎研究に従事されたご経験があり、化粧品科学、皮膚科学の豊富な知識をお持ちです。医学系の先生は再生医療に深い関心をお持ちですが、やはり化粧品業界に明るい先生のほうが研究成果をプロダクトに直結させやすいと考え、仁木先生にお願いすることになりました。

ビジネス視点の議論で刺激を受けた

——共同研究ではどのようにテーマが決められたのですか。

手塚 2023年に共同研究がスタートしました。こちらからは、当社の3D皮膚モデルを試用し客観的な視点から評価いただきたいこと、試用結果を通じて強みと弱みを「見える化」することにより改善点や優位性を把握したい、とお伝えしました。加えて、研究成果をアカデミア側から外部発表いただくことも期待しました。

共同研究を始める前のヒアリングの際に、3D皮膚モデルを持ち込み、プレゼンをしました(図1)。私たちの3D皮膚モデルがヒトの皮膚構造を再現している詳細をご説明しました。

——先生の反応はいかがでしたか。

手塚 プレゼンしたときに最初に聞いていただいた言葉が「面白い、興味がある、ちょっと触ってみたい」でした(笑)。「先生の知見を使って触りつくしてください」と、こちらもお話しました

ね。3Dモデルの製造が当社の役割、評価が仁木先生の役割ということで共同研究が始まりました。当社は、製造に3~4名、先生とのやりとりや研究室の学生さんへの技術レクチャーに2~3名という体制で、現在も研究を継続しています。

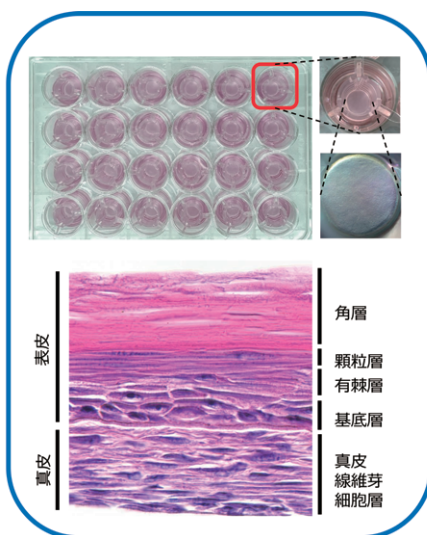
——共同研究でのやりとりで印象的だったことはありますか。

手塚 仁木先生は化粧品会社ご出身ということもあってか、出口を見据えた研究、というビジネスマインドをお持ちです。先生から繰り返し問われて議論したのが、「御社は何を求めているという方向に行きたいのか」ということでした。ブレーンストーミングする中で「そこが面白いんじゃない？」とアドバイスいただき、発想がさらに広がる、ということが多かったですね。私自身、独自の3D皮膚モデルを作ったものの、これが本当にいいのか、自分の考え方は偏っていないか、ということが気にかかっていました。ともに研究者の視点を持つ方と話ができて、応援していただいたことが本当にありがたかったですね。また、当社は

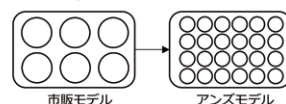
●表皮+真皮の同時評価

- ヒト皮膚のような表皮4層構造
+
応答性を高めた真皮線維芽細胞層

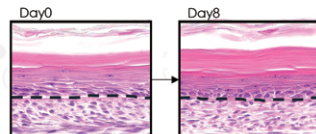
- 表皮の収縮なく、薬剤の角層側からの直接塗布が可能



- スループット向上
市販モデルにない24well plateフォーマット



- 塗布開始から1W以上の培養が可能



(肌悩みモデル構築→製品評価など)
例) 敏感肌処方 x 微弱炎症モデル

■図1 アンズコーポレーションの独自の3D皮膚モデル

表皮と真皮から構成された3D皮膚モデル。表皮の収縮がなく、クリーム、エマルジョン、美容液といった素材を直接塗布し、浸透する過程をみることができる。塗布開始から1週間以上の培養が可能で、肌悩みモデルの構築と製品評価などに対応できる。

研究室の学生に技術のレクチャーも行いましたが、作業記録書などの文書が専門外の人には理解しにくいとわかり、業務の属人化を招くリスクに気づくことができました。学生からの率直な質問や技術指導を通して、私たちの視野が広がり、改善点が見えるという収穫もありました。

市販のモデルとの比較により優位性を確認

——武庫川女子大学との共同研究によって、どのような研究成果が得られましたか。

手塚 研究の過程で、当社が取得できていなかった課題として、皮膚透過性を測る浸透試験を実施できないか先生に打診しました。皮膚の角層側に化合物をのせると徐々に浸透して真皮を通過し、下側に化合物が出てきます。その化合物の濃度を経時的に測定する試験ですが、私たちのラボでは装置がなく測定できていなかったのです。仁木先生は自身で工夫し、ぶれなく測定できる方法を開発してくださいました。その結果、3D皮膚モデルでは経時的に表皮深部に浸透すること、表皮への浸透割合が少ないことも確認できました(図2)。常にいろいろなアイデアをお持ちの先生で、高い

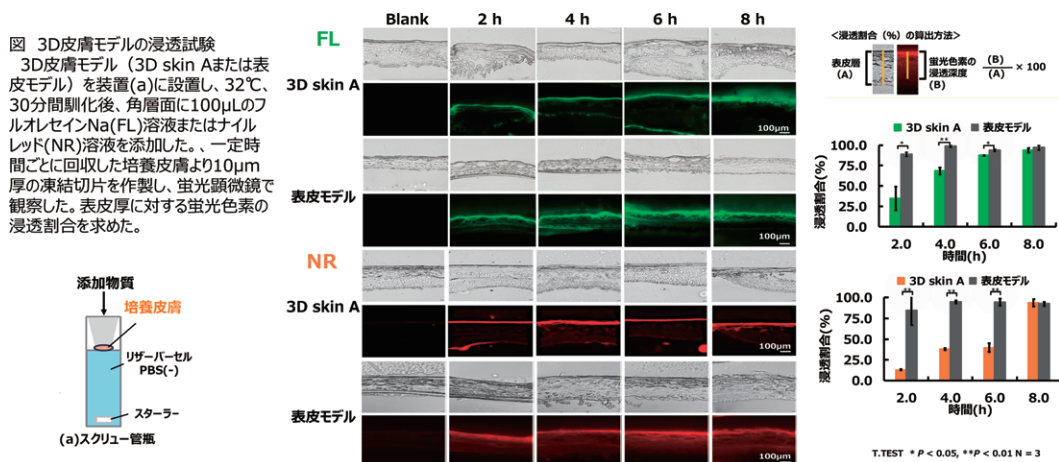
機械を買わなくとも自分で工夫して装置を作る、ということを厭わずやってくださる姿勢に学ばれました。

また、バリア機能を確認するために3D皮膚モデルの経表皮水分蒸散量 (TEWL) の測定を行ったところ、3D皮膚モデルは表皮モデルと比較し、ヒト摘出皮膚に近い値を示し、高い角層バリア機能を有することも確認しました(図3)。

安全性と有効性を評価する上で、バリア機能の再現性があることはとても重要ですので、大きな手応えを得ることができました。仁木先生には昨年3回学会発表をしていただき、当社も学会で共同発表を行いました。うち1回は発表学生が「若手研究者優秀賞」を受賞しました。

——共同研究を行ったからこそ得られた知見はありましたか。

手塚 当社ではできない「他社皮膚モデルとの比較」も実施いただき、継続して学会発表してくださっています。アカデミアは市販の皮膚を購入できますが、私たちは入手が困難であるため、他社との比較試験は難しく、そこにチャレンジしてい



【結果】画像から表皮モデルでは、2時間後には表皮全層へのFL、NRの浸透が観察された。一方、3D skin Aでは経時的に、表皮深部に浸透することが示された。加えてFL、NR共に、3D skin Aの方で表皮への浸透割合は低かった。(日本薬学会第145年会 (福岡))

■ 図2 武庫川女子大学との共同研究 3D皮膚モデルの浸透試験

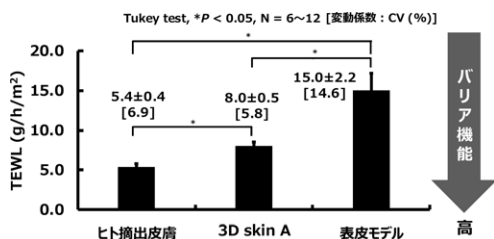


図 3D皮膚モデルの経表皮水分蒸散量 (TEWL) 皮膚バリア性の指標であるTEWL値を測定した。

【結果】3D Skin Aはヒト抽出皮膚に近い値となり、高い角層バリア機能を持つことを示した。
(日本薬学会第145年会 (福岡))

■図3 武庫川女子大学との共同研究 3D皮膚モデルのバリア機能試験

ただけたのも中立的機関ならではの成果と捉えています。今後研究が進み、当社のほうが劣っている、という結果も起こりうると思いますが、改善点と受け止めて改良していきたいです。そもそも当社の皮膚モデルの強みと弱みを明確にしていたことが目的ですので、続々と明らかにしていただいていることが最も嬉しいことです。今後も、研究テーマをその都度設定しながら、研究を進めていきたいと考えています。

コスト面、時間短縮といった優位性を高める

——独自の3D皮膚モデルの開発は、業界に先駆けれた取り組みなのですか。

手塚 大手化粧品メーカーは当然、行っていると思いますが、私たちのようなODMメーカーが安全性評価だけでなく機能性や処方そのものの評価を行う3D皮膚モデルを開発した、という点では先駆けといえると思います。ODMメーカーはいろいろな会社の製品を取り扱う必要があります。コンセプトに合致する製品開発ができていないかを確認し、機能面で差別化をしたいときに、定量的な評価システムがあることは重要です。複数の素材や原料を横並び評価することが可能になったことで、処方開発中に、適切な原料配合量の決定、

リニューアル時の新旧処方の比較、自社処方と他社処方（ベンチマーク品）との比較などが実現でき、製品開発をより着実に進められるようになりました。良い製品があっても認知されないというのが一番不幸なことです。お客様に処方や製品の品質を正しく理解していただいた上で納得して選んでいただきたいときに、3D皮膚モデルがあることは強力な強みになります。

——競合他社の動きは？

手塚 取り組んでおられる企業は私のところに直接話を聞きに来られます。展示会などで技術紹介セミナーを行うと聴講に来られ、質問して下さいます。

——独自の3D皮膚モデルを持つことで、コスト削減や時間的短縮も可能になりますか。

手塚 そのとおりです。市販の表皮真皮モデルは国内よりも米国やフランスのシェアが大きく、当然、輸入コストがかかります。それを用いてスクリーニングをするのは、資金的な体力がないと難しい。また、輸入によって日数がかかるので皮膚モデルの劣化リスクも発生します。弊社製造のモデルを評価に使うことでスケジュールのコントロールが容易になります。ただ、当社はODMメーカーですので、ODM案件を持ち込まれたお客様に限り、機能性評価をセットでご提案しています。

ヒト試験の確度を高める活用も

——アカデミアが取り組んでいる再生医療と比較して、3D皮膚モデルの位置づけは？

手塚 再生医療の研究を進める先生方は、iPS細胞からオルガノイドを形成し、さらに分化させて皮脂腺や汗腺、毛包などを作ろうとしておられます。そこから見ると私たちの研究は、皮膚細胞に刺激を与えて表皮細胞を誘導するわけで「古い研究」と思われる先生も多いかと思います。「これは皮膚ではない」といわれれば、全くそのとおりです。しかし、皮膚を部分的に再現したシンプル

なモデルだからこそ、表皮細胞、真皮細胞に対するレスポンス、表皮と真皮がどう相互作用するかについて、ノイズのないシャープな解析が可能です。シンプルだからこそ、評価系としての利用可能性が向上したと考えています。また、大量のスクリーニングに耐えられるオルガノイドを100個、1000個と用意しようとする莫大なコストがかかるでしょう。医薬品ではない消費者向けの化粧品でどこまでコストをかけられるかを踏まえて開発した3D皮膚モデルは、1つの完成形だと自負しています。

——今後、国内・海外の化粧品業界にどのように活用を進めていきますか。

手塚 国内では、3D皮膚モデルの特性を明らかにしながらODM案件を増やしていきます。新たな計測技術や解析技術が必要になってくるため、ベンチャー企業との連携も始めているところです。また、海外市場は薬機法の縛りがないため、活用をさらに広げていきたいです。中国では3D皮膚モデルの評価が多く行われているという話も聞きます。アメリカの評価会社に持ち込んだときに、「*in vivo*の確度を高める試験方法としてかなり興味がある」とコメントをいただきました。ヒトのモニター試験ではコントロールできないことが起こる頻度が多い。そこで、まずヒト培養細胞でスクリーニングし、処方を作り、その処方を3D皮膚モデルで評価し、確度を高めたところでヒトのモニター試験で最終確認する、というような評価システムをイメージしていただいているのかなと思いました。

——今後、3D皮膚モデルが*in vivo*に置き換わっていくことはあるのでしょうか。

手塚 開発者がいうのもなんですが、置き換わるとは思っていません。皮膚モデルには「きめ」もなく、毛穴も皮脂腺も汗腺も毛髪もありません。すべてを置き換えることは不可能であり、ヒトの肌でないとわからないところはモニター試験が必

要です。シンプルにしたからこそ見えるものがある、というのが3D皮膚モデルです。3D皮膚モデルでできることが一気に増えたので、これを用いていろいろな化粧品の機能性を解明していきたいと思っています。

——ありがとうございました。

(取材・執筆：柳本 操)

PROFILE

手塚 克成 (てづか かつなり)

名古屋市立大学大学院薬学研究科博士後期課程修了、博士(薬学)。日本たばこ産業株式会社 医薬総合研究所、大塚化学株式会社 糖鎖工学研究所およびバイオベンチャーにおいて、バイオ医薬品(抗体医薬)や再生医療等製品の開発に従事。2020年より現職。独自の3D皮膚モデルの開発およびスキンケア製品の評価システム構築に取り組んでいる。