

HLA多型の関わる接触性皮膚炎リスク評価系の基盤構築についての研究

千葉大学大学院薬学研究院 伊藤 晃成

1. 緒言

化粧品成分による接触性皮膚炎には個人差があり、その一因としてヒト白血球抗原 (HLA) 多型の関与が示唆されている¹⁾。医薬品分野では、HLA多型と薬物過敏症の関連が広く研究されており、特にHLA-B*57:01は抗HIV薬アバカビルによる過敏症発症に重要な役割を果たすことが明らかになっている²⁾。アバカビルはHLA-B*57:01のペプチド提示溝に直接結合し、提示されるペプチドの種類を変えることでT細胞を活性化すると考えられている³⁾。一方、化粧品成分についても、*in silico*ならびに*in vitro*の実験からHLA-B*57:01との相互作用が示唆されているものがあるが⁴⁾、これらがアバカビルと同様の機序でHLA-B*57:01を介した免疫活性化を引き起こすかは不明である。

我々のこれまでの研究により、アバカビルを曝露したケラチノサイトではHLA-B*57:01依存的な小胞体ストレス応答が認められており、小胞体ストレスが皮疹発症に関与する可能性が示唆されている。HLAを介した薬疹発症の機序を解明するには、HLA-B*57:01依存的にアバカビルが誘導する小胞体ストレスのストレッサーとなる因子を特定することが重要である。一般に、小胞体ストレスはタンパク質のミスフォールディングや凝集によって引き起こされる。小胞体内にミスフォー

ルドタンパク質が蓄積すると、免疫グロブリン重鎖結合タンパク質 (BiP) は小胞体ストレスセンサーであるInositol Requiring 1 (IRE1) やActivating Transcription Factor 6 (ATF6) から解離し、ミスフォールドタンパク質に結合する。BiPが解離すると、IRE1はリン酸化されて転写因子XBP1を活性化し、ATF6はゴルジ体へ移行して切断され、N末端の断片が転写因子として核へ移行することで小胞体ストレス応答が惹起される。

アバカビル過敏症の発症機序は、HLA上のペプチドレパートリー変化をT細胞が異物として認識することで説明されてきた。一方で、HLA-B*57:01に加え、タンパク質のフォールディングやペプチドの搭載をサポートするHeat Shock Protein (HSP) 70-HomやEndoplasmic Reticulum Aminopeptidase (ERAP) 1の遺伝子多型もアバカビル過敏症に関連することが、ゲノムワイド関連解析で示されている。これらの知見から、HLA複合体の形成やフォールディングに関与する細胞内因子が、アバカビル過敏症の発症に影響を与えている可能性が示唆される。実際に我々は、HLA-B*57:01を発現した細胞にアバカビルを曝露すると、 β_2 microglobulin (β_2m) やペプチドと適切な三量体を形成していない異常な構造のHLAが増加することを確認している⁵⁾。これにより、アバカビルがHLA複合体の細胞内組み立

て過程に影響を与えている可能性が示唆される。

HLA-B*57:01の細胞内挙動に注目することは、アバカビル過敏症の発症機序の理解だけでなく、HLAを介した免疫系の活性化に関する新たな知見をもたらす可能性がある。また、化粧品成分による接触性皮膚炎の発症機序の解明にも寄与すると考えられる。特に、化粧品成分がHLA-B*57:01を介してどのように免疫活性化を引き起こすのかを明らかにすることで、HLA多型を考慮した新たな評価法の開発につながる可能性がある。

本研究では、HLA-B*57:01を発現するケラチノサイトにアバカビルを曝露した際のHLAの細胞内局在、HLAとBiPの結合、および細胞内でのアバカビルとHLAの相互作用について解析し、小胞体ストレスが生じる機序を探索することを目的とした。

2. 方法

2.1. 初代ケラチノサイトの単離と各種化合物曝露時のHLAとBiPの結合変化評価

生後1-2日のB*57:01あるいはB*57:03多型導入マウスから皮膚組織を回収し、抗生物質と5 mg/mL dispase (Wako Pure Chemical; Osaka, Japan) 入りのCnT-PR培地 (CELLnTEC; Bern, Switzerland) 中で4℃で15-18時間インキュベーションした。真皮と表皮を分離して表皮のみを回収した後、accutaseを用いて表皮からケラチノサイトを単離した。ケラチノサイトを抗生物質入りCnT-PR培地に懸濁し、コラーゲンコートした12ウェルプレート (Greiner Bio-One, GmbH, Germany) に 3×10^5 cells/wellで播種した。12-16時間後に培地交換を行い、培養6日目にCnT-PRに溶解したアバカビル100 μ Mを曝露した。細胞を可溶化してHLAをFlagタグで免疫沈降し、共沈したBiPをウェスタンブロットで検出した。

2.2. 免疫染色

細胞を4% PFAで固定 (4℃、15分間) した。続いて、0.01% Triton X-100/PBSで透過処理 (4℃、15分間) し、1% BSA/PBSでブロッキング (室温、30分間) した。マウス抗FLAG mAbおよびウサギ抗カルネキシンpAbと反応 (室温、1時間; 1% BSA/PBSで希釈) させ、続いてAlexa Fluor 488標識抗マウスIgG抗体およびAlexa Fluor 546標識抗ウサギIgG抗体と反応 (室温、1時間; 1% BSA/PBSで希釈) させた。RNaseAを加えて細胞内RNAを消化し、TO-PRO-3を加えて核を染色し、Fluorescent Mounting Mediumで封入した。染色した細胞は、共焦点レーザー顕微鏡 Zeiss LSM 700 (Airyscan およびZENソフトウェアを搭載; Carl Zeiss社製) を用いて観察した。

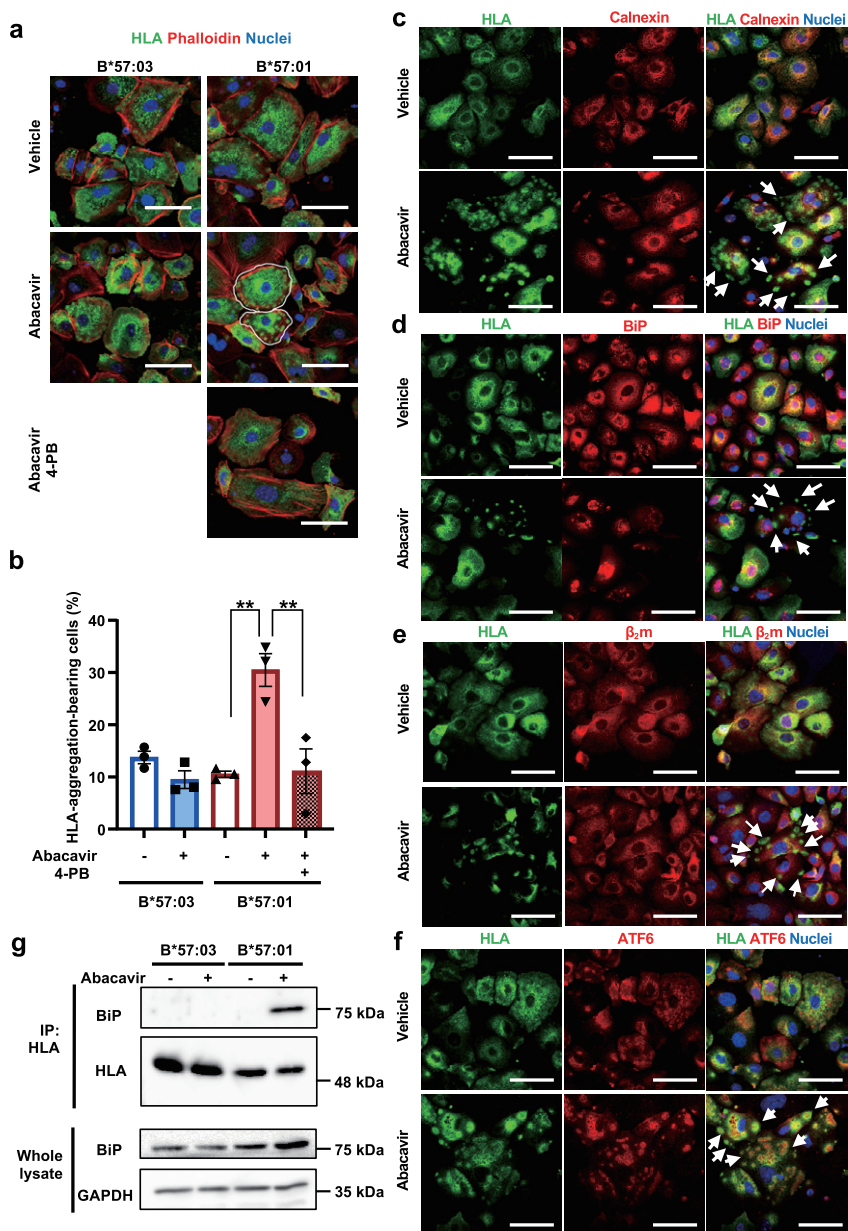
3. 結果

3.1. アバカビル曝露時のHLAの細胞内局在の变化の評価

アバカビルがHLAの細胞内局在に与える影響を評価した結果、B*57:01-KCにおいてアバカビル曝露後にHLAの細胞内凝集体が顕著に観察された (図1a, b)。一方、B*57:03-KCでは、アバカビル曝露の有無にかかわらずHLAの細胞内凝集体の形成はほとんど認められなかった (図1a, b)。さらに、アバカビル曝露によるHLA-B*57:01の細胞内凝集体の形成は、4-フェニル酪酸による前処理によって抑制された (図1a)。

また、HLAなどの糖鎖付加を阻害し、小胞体内でミスフォールドタンパク質の発現を促進するツニカマイシンを曝露すると、HLAの多型に依存せずケラチノサイトでHLAの細胞内凝集体が形成されることも確認している (data not shown)。この結果は、HLAの細胞内凝集体が、小胞体内でのミスフォールドに起因する可能性を示唆している。

次に、細胞内のHLA-B*57:01の局在を解析し



■ 図1 アバカビルはケラチノサイトにおいてHLA-B*57:01のミスフォールディングと凝集を誘導する

(a) HLA-B*57:01 多型導入マウス由来のケラチノサイト (B*57:01-KC) および HLA-B*57:03 多型導入マウス由来のケラチノサイト (B*57:03-KC) をアバカビル (100 μ M) の有無で 30 分間処理した後に固定し、HLA を FLAG タグで検出した。スケールバーは 50 μ m。

(b) 各実験で 210~396 個の細胞を観察し、図 a 中の白線で示すような凝集を示す細胞を計数した。c, d, e, f) B*57:01-KC における HLA と各種タンパク質の共染色。a) と同様の条件で細胞を処理したのち、抗カルネキシン (c)、抗 BiP (d)、抗 β_2 m (e)、または抗 ATF6 (f) 抗体で染色した。さらに、抗 FLAG 抗体および TO-PRO-3 で染色した。矢印は FLAG タグ付きタンパク質 (HLA に相当) の凝集体を示している。スケールバーは 50 μ m。g) B*57:03-KC および B*57:01-KC にアバカビル (100 μ M) 有無で 30 分間曝露した後に細胞を可溶化し、抗 FLAG 抗体で HLA を回収した後に抗 BiP 抗体および抗 FLAG 抗体で検出した。GAPDH はローディングコントロール。

たところ、小胞体内の分子シャペロンであるカルネキシンおよびBiPと共局在していることが確認され、HLA-B*57:01が主に小胞体に局在することが示唆された(図1c、d)。しかし、HLAの細胞内凝集体の多くはカルネキシンやBiPとは共局在していなかった(図1c、d)。HLAは通常、重鎖と β_2m が会合した複合体を形成することから、HLAの凝集体に β_2m が含まれるか調べた。その結果、HLA-B*57:01重鎖の多くは β_2m と共局在した一方で、凝集体部分には β_2m の染色がほとんど認められなかった(図1e)。さらに、アバカビル曝露後のB*57:01-KCでは、ATF6の細胞内凝集体が観察され、この凝集体がHLA-B*57:01と共局在することも確認された(図1f)。

3.2. アバカビル曝露時の HLA のミスフォールディングの評価

細胞可溶化液中のHLAを免疫沈降したところ、アバカビル曝露を受けたB*57:01-KCでは、コントロールと比較してBiPの結合量が増加していた(図1g)。BiPは小胞体内のミスフォールドタンパクと結合する分子シャペロンであることから⁶⁾⁷⁾、この結果は、アバカビル曝露によりHLA-B*57:01が小胞体内でミスフォールドした可能性を示唆している。一方、B*57:03-KCでは、アバカビル曝露後もHLAとBiPの結合亢進は認められなかった(図1g)。同様の実験をHLA-Tgマウス由来の肝細胞に対して行った結果、B*57:01-Tg由来の肝細胞では、アバカビル曝露によるHLAとBiPの結合亢進は観察されなかった(data not shown)。

4. 考察

ケラチノサイトにおいて、HLA多型依存的にアバカビルが小胞体ストレス応答を誘導することが明らかとなった。小胞体ストレスは通常、タンパク質のミスフォールディングや凝集によって引き起こされる⁸⁾。ア

バカビル曝露後、一部のHLA-B*57:01が細胞内で凝集体を形成し、それらには β_2m が共局在していないことが確認された。この結果は、正常なHLA複合体の形成が阻害されていることを示唆している。さらに、ATF6の染色結果から、 β_2m と会合していないHLAがATF6を巻き込んで凝集した可能性も考えられる。免疫沈降の結果、HLA-B*57:01とBiPの結合が亢進しており、小胞体内でのHLAのミスフォールディングが小胞体ストレスの一因となっていることが示された。また、アバカビル存在下では、HLAがATF6とともに小胞体から出芽し、細胞内で凝集体を形成することが示唆された。小胞体から出芽したATF6が細胞内で凝集すると、ATF6シグナル伝達が阻害され、小胞体ストレスがさらに亢進する可能性がある⁹⁾¹⁰⁾。しかし、この凝集体の形成メカニズムは未解明の部分が多く、詳細な解析が今後の課題となる。

HLAの成熟過程に直接的または間接的に関与する遺伝的背景が薬疹の発症に関連することが報告されている。HSP70およびプロテアソームサブユニットの変異は、薬物誘発性Stevens-Johnson症候群/中毒性表皮壊死症(SJS/TEN)の発症と関連し¹¹⁾¹²⁾、分子シャペロンHSP70-Homの変異はアバカビル過敏症と関係する¹³⁾。また、HLAに搭載される抗原ペプチドの最終プロセッシング酵素であるERAP1の遺伝子変異はHLA-B*57:01保因者におけるアバカビル過敏症と¹⁴⁾、ERAP2の遺伝子変異はHLA-C*04:01保因者におけるネビラピン誘発性SJS/TENと¹⁵⁾関連している。これらの遺伝子はHLA複合体の安定性に関与し、その変異が薬剤誘発性のミスフォールディングを引き起こし、小胞体ストレスの亢進に寄与する可能性が指摘されている^{16~19)}。

我々は、薬物過敏症に関連するHLA多型ではHLA重鎖と β_2m の親和性が低く、小胞体内に蓄積しやすいことを報告している⁵⁾。これは、小胞体内でのHLAのミスフォールディングや薬物に

よる小胞体ストレス応答が薬疹の発症に関与する可能性を示唆している。HLA複合体の安定性に影響を与える因子を明らかにすることは、HLAを介した薬物誘発性小胞体ストレス応答の解明のみならず、毒性の個人差、細胞種間の違い、組織間の特性を理解する上でも重要である。

アバカビル曝露によるHLA-B*57:01の凝集体形成やBiPとの結合量の変化は、HLAを発現する細胞の由来組織によって異なる可能性も示唆されている。具体的には、ケラチノサイトではHLA-B*57:01とBiPの結合はアバカビル曝露により亢進したが(図1g)、同じくB*57:01多型導入マウスから単離した初代肝細胞ではそのような変化は認められなかった(data not shown)。HLAの凝集体形成に組織差が生じる機序は現時点で不明だが、小胞体での成熟速度の違いが関与する可能性が考えられる。HLA複合体の組み立てと構造安定性は、Transporter Associated with Antigen Processing (TAP) 1、Tapasin、TAP-Binding Protein-Related (TAPBPR)などのPeptide Loading Complex (PLC)を構成するタンパク質に依存している。PLCを構成するタンパク質の発現レベルは組織や細胞種ごとに異なり、例えば、Tapasin、TAPBPR、ERAPIを含むタンパク質の発現量は、肝細胞に比べてケラチノサイトでは低いことが示唆されている(Human Protein Atlas, <https://www.proteinatlas.org/>)。この発現の違いがHLA複合体の組み立てに影響を与えている可能性がある。

アバカビルのようにHLAのペプチド結合溝にはまり込み、HLAと強く結合する化合物の報告は限られている。Schutteらは、皮膚刺激性が知られる22種類の化粧品成分を対象に、各種HLA多型とのドッキングシミュレーションを実施し、安息香酸ベンジル、サリチル酸ベンジル、桂皮酸ベンジルがHLA-B*57:01と結合する可能性を見出した⁴⁾。さらに、これら3化合物について

HLA-B*57:01保有者の末梢血単核球を用いたT細胞活性化試験を行い、サリチル酸ベンジルがリンパ球の増殖やサイトカイン産生を亢進させることが確認されている。しかし、これらの化合物がアバカビルと同様にHLA-B*57:01に直接結合し、提示ペプチドを変化させるのか、また、本研究で観察されたような小胞体ストレス応答を引き起こすのかについては明らかではなく、今後の検討が必要である。

5. 総括

HLA-B*57:01依存的なアバカビル曝露による小胞体ストレス応答がケラチノサイトで顕著に観察され、HLAのミスフォールディングとBiPとの結合亢進が確認された。本知見を活用することで、HLA多型に基づく化粧品成分の影響評価が可能となり、安全性評価の高度化に寄与することが期待される。

謝辞

本研究の一部は、PNAS Nexus, Volume 3, Issue 4, April 2024, pgae140にて報告した。本研究の遂行に当たり、多大なご支援をいただきました公益財団法人コーセーコスメトロジー研究財団に深く御礼申し上げます。本研究の実施にあたり多大な貢献をいただいた風岡顯良博士、青木重樹准教授をはじめとする研究室の現役ならびにOB/OGメンバーに深く感謝申し上げます。

参考文献・他

- 1) Sieben S, Hertl M, Al Masaoudi T, Merk HF and Blömeke B: Characterization of T Cell Responses to Fragrances. *Toxicol Appl Pharmacol* 172: 172-178, 2001.
- 2) Mallal S, Nolan D, Witt C, *et al.*: Association between presence of HLA-B*5701, HLA-DR7, and HLA-DQ3 and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir.

- 3) Illing PT, Vivian JP, Dudek NL, *et al.*: Immune self-reactivity triggered by drug-modified HLA-peptide repertoire. *Nature* 486: 554-558, 2012.
- 4) Schutte RJ, Zhang X, An N, Ostrov DA and Vukmanović S: Molecular docking predictions of fragrance binding to human leukocyte antigen molecules. *Contact Dermatitis* 81: 174-183, 2019.
- 5) Shirayanagi T, Kazaoka A, Watanabe K, *et al.*: Weak complex formation of adverse drug reaction-associated HLAB57, B58, and B15 molecules. *Toxicol In Vitro* 82: 105383, 2022.
- 6) Accili D, Kadowaki T, Kadowaki H, Mosthaf L, Ullrich A and Taylor SI: Immunoglobulin heavy chain-binding protein binds to misfolded mutant insulin receptors with mutations in the extracellular domain. *J Biol Chem* 267: 586-590, 1992.
- 7) Hurlley SM, Bole DG, Hoover-Litty H, Helenius A and Copeland CS: Interactions of misfolded influenza virus hemagglutinin with binding protein (BiP). *J Cell Biol* 108: 2117-2126, 1989.
- 8) Hibino M, Sugiura K, Muro Y, Shimoyama Y and Tomita Y: Cyclosporin A induces the unfolded protein response in keratinocytes | *Archives of Dermatological Research. Arch Dermatol Res* 303: 481-489, 2011.
- 9) Amodio G, Venditti R, De Matteis MA, Molteni O, Pignataro P and Remondelli P: Endoplasmic Reticulum stress reduces COPII vesicle formation and modifies Sec23a cycling at ERESs. *FEBS Lett* 587: 3261-3266, 2013.
- 10) Credle JJ, Forcelli PA, Delannoy M, *et al.*: α -Synuclein-mediated inhibition of ATF6 processing into COPII vesicles disrupts UPR signaling in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 76: 112-125, 2015.
- 11) Alfirevic A and Pirmohamed M: Predictive Genetic Testing for Drug-Induced Liver Injury: Considerations of Clinical Utility. *Clin Pharmacol Ther* 92: 376-380, 2012.
- 12) Nicoletti P, Bansal M, Lefebvre C, *et al.*: ABC Transporters and the Proteasome Complex Are Implicated in Susceptibility to Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis across Multiple Drugs. *PLOS ONE* 10: e0131038, 2015.
- 13) Martin AM, Nolan D, Gaudieri S, *et al.*: Predisposition to abacavir hypersensitivity conferred by HLA-B*5701 and a haplotypic Hsp70-Hom variant. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101: 4180-4185, 2004.
- 14) Pavlos R, Deshpande P, Chopra A, *et al.*: New genetic predictors for abacavir tolerance in HLA-B*57:01 positive individuals. *Hum Immunol* 81: 300-304, 2020.
- 15) Carr DF, Bourgeois S, Chaponda M, *et al.*: Genome-wide association study of nevirapine hypersensitivity in a sub-Saharan African HIV-infected population. *J Antimicrob Chemother*: dkw545, 2017.
- 16) Hammer GE, Gonzalez F, Champsaur M, Cado D and Shastri N: The aminopeptidase ERAAP shapes the peptide repertoire displayed by major histocompatibility complex class I molecules. *Nat Immunol* 7: 103-112, 2006.
- 17) Kim I, Kim JH, Rhee JY, *et al.*: Patient HSP70-hom TG haplotype is associated with decreased transplant-related

mortality and improved survival after sibling HLA-matched hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Transplant* 24: 459-466, 2010.

- 18) Tran TM, Gill T, Bennett J, *et al.*: Paradoxical Effects of Endoplasmic Reticulum Aminopeptidase 1 Deficiency on HLA-B27 and Its Role as an Epistatic Modifier in Experimental Spondyloarthritis. *Arthritis Rheumatol* 75: 220-231, 2023.
- 19) Vitulano C, Tedeschi V, Paladini F, Sorrentino R and Fiorillo MT: The interplay between HLA-B27 and ERAP1/ERAP2 aminopeptidases: from anti-viral protection to spondyloarthritis. *Clin Exp Immunol* 190: 281-290, 2017.

Title : Establishment of a Foundational Risk Assessment Model for HLA-Associated Allergic Contact Dermatitis

Author : Kousei ITO

Graduate School of Pharmaceutical Sciences, Chiba University

Abstract : Allergic contact dermatitis (ACD) induced by cosmetic ingredients varies among individuals, and human leukocyte antigen (HLA) polymorphisms have been implicated in this variability. In the pharmaceutical field, HLA polymorphisms are well known to influence drug hypersensitivity, with HLA-B57:01 playing a crucial role in abacavir-induced hypersensitivity reactions. Abacavir binds directly to the peptide-binding groove of HLA-B57:01, altering the peptide repertoire and triggering T-cell activation. Similarly, some cosmetic ingredients have been suggested to interact with HLA-B*57:01, but their ability to induce immune activation through the same mechanism remains unclear.

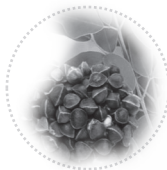
Our previous studies demonstrated that exposure to abacavir induces HLA-B*57:01-dependent endoplasmic reticulum (ER) stress responses in keratinocytes, suggesting that ER stress may contribute to skin rash development. To understand the mechanism of HLA-mediated drug-induced hypersensitivity, it is critical to identify the stress factors that trigger ER stress in response to abacavir exposure. Misfolded proteins and aggregates accumulate in the ER, leading to the dissociation of the molecular chaperone BiP from stress sensors such as IRE1 and ATF6, activating the unfolded protein response (UPR).

This study aims to analyze the intracellular localization of HLA-B57:01 in keratinocytes exposed to abacavir, its interaction with BiP, and the role of ER stress in immune activation. The findings could provide insights into HLA-associated immune activation and contribute to the development of novel risk assessment methods for ACD caused by cosmetic ingredients. By understanding how HLA-B57:01 interacts with specific compounds, this research may facilitate the establishment of personalized safety evaluation strategies, ultimately improving consumer protection against immune-mediated adverse reactions.

※本論文は、(公財)コーセーコスメトロジー研究財団(改称前)の公益事業として執筆されたものであり、論文掲載にあたり(公財)コーセー小林財団のご承諾を得ております。また、財団HPでも無償公開しています。
<https://kose-kobayashi-foundation.or.jp/>



Beyond Beauty 環境ストレスから肌を保護



Purisoft®

“奇跡の木”モリンガ由来プロテイン

- 汚染粒子の付着防止
- 大気汚染物質やUVIによる炎症や酸化から肌を保護



Arganyl®

アップサイクルされたアルガン葉エキス

- ブルーライトによるダメージからDNAを保護
- UVAIにより誘発されるROSを抑制



WEBSITE

BASFジャパン株式会社 ケア・ケミカルズ事業部
お問い合わせ: care-chemicals-jp@basf.com

■ BASF
We create chemistry

すこやかな毎日、
ゆたかな人生

Glico

シミ・しわ・毛穴にアプローチ
ハリのある肌へ

バイオグリコーゲン®

- ・ 酵素で合成された植物由来のグリコーゲンです。
- ・ 肌の保湿力を高めます。
- ・ PM2.5 や紫外線などのダメージを受けにくくします。

商品紹介動画はこちら



グリコ栄養食品株式会社

〒555-8502 大阪市西淀川区歌島 4-6-5
☎ 06-6477-8366 email: gn-inquiry@glyco.com
<https://www.glyco.com/nutrition/>

本広告は化粧品原料としての情報であり、当該原料を配合した最終製品の効果効能を示すものではありません。

植物由来の機能性多価アルコール

アクアオール®

HAIR	自然由来指数	SKIN
うねり・広がり抑制	(水を含む)	エモリエント効果
ツヤ向上	0.99	ツヤ向上

化粧品表示名称
加水分解水添デンプン、水

B フードサイエンス株式会社

【問合せ先】

Mail

Webinar@bfsci.co.jp

研究開発サイト

<https://rd.bfsci.co.jp/cosme/>



研究開発サイト

研究開発の
ヒントはこちら



ぼけっとこすめラボ

処方例
コンセプト資料

基底膜層を修復する細胞接着性を有するペプチド

XVII型コラーゲン(合成ヒト遺伝子組換ポリペプチド-165)

micoreCol.XVII Pro (分子量 6,000)

ARHC® XVII Powder (分子量 15,000 ~ 25,000)

細胞内外にまたがる膜貫通コラーゲン

ヒトたん白質の生物活性と同等または上回る機能を発揮
アミノ酸序列がヒトと 100%一致

皮脂を抑制し、毛穴を収斂

ReClear-D15(ジペプチド-15)

旧称グリシルグリシン

過剰な皮脂(不飽和脂肪酸)が不全角化を引き起こし、
毛穴の開きを加速させる

ReClear-D15 はカルシウムイオンのコントロールで
表皮細胞の電荷バランスを整え、毛穴を縮小

抗老化遺伝子サーチュインを活性化

NMN(β -ニコチンアミドモノヌクレオチド)

ミトコンドリアのエネルギー産生向上とテロメアの保護
ヒトパッチ・RIPT 試験済、DNA マイクロアレイ解析
により抗酸化・美白・抗炎症の遺伝子発現減少を確認

優れた抗酸化と美白機能

Glutathione(グルタチオン)

活性酸素を抑制し、チロシナーゼの活性を阻害
ユーメラニンの生成をフェオ(白)メラニンの生成
に誘導

活性酸素の発生を抑制し、メラニンの過剰生成を
抑制

皮膚再生・抗炎症・育毛効果

UltraHeal-Pro(トリペプチド-1銅)

コラーゲンの分解阻害と bFGF 等の発現を促し
コラーゲンやグリコサミノグリカンの産生促進お
よび活性酸素の抑制

塩酸塩につき安定で無臭

細胞のエネルギーを活性化

NAD+

(ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド)

ATP の産生を促進し、ミトコンドリアを保護・修復
ミトコンドリアの膜電位を高め保護

紫外線や酸化ストレスによる細胞の損傷を修復



株式
会社

壽

商

會

〒103-0023 東京都中央区日本橋本町1-4-7
TEL.03-3279-2311 (代) FAX.03-3279-2318
E-mail : contact@kotobuki-shokai.co.jp

美しさは、 原料から 始まる。



日油グループ
株式会社 ジュアンビューティ

本社 〒150-6012 東京都渋谷区恵比寿4-20-3
尼崎工場 〒660-0095 兵庫県尼崎市大浜町1-56
知多工場 〒470-2373 愛知県知多郡武豊町字嶋田17-1
<https://jeunebeauty.co.jp/>

化粧品ODMのお問い合わせ先

 **日油 株式会社**

機能材料事業部 H・B営業部
TEL.03-5424-6690 FAX.03-6837-5343
<https://www.nof.co.jp/>

GeoFuse[®]-moist

マイクロプラスチックビーズ代替
生分解性のある天然素材だけで
しっとり滑らかな感触粉末

粉体の設計から製造・供給まで
世界が認めた新しい感触評価理論*に
基づいた新素材として提供

* 33rd 2023IFSCC TOP10 POSTER技術



株式会社 **マツモト交商**

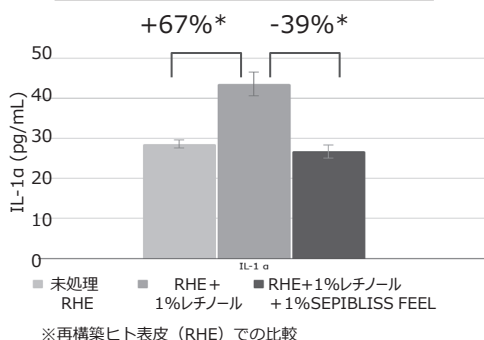
本社：東京都中央区日本橋室町2-3-1 TEL:03-3241-5164
大阪支社：大阪市中央区瓦町3-4-15 TEL:06-7654-2250
<https://www.matsumoto-trd.com>

SEPIBLISS FEEL (セピブリスフィール)

化粧品表示名称：
コリアンダー種子油

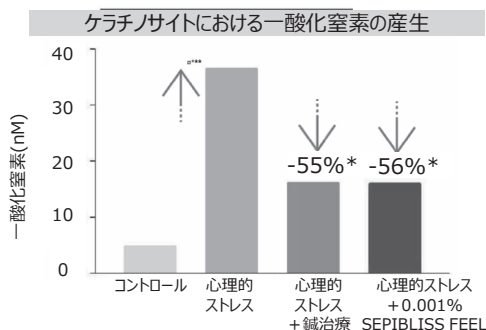
肌と心の緩和、針治療のような効果、幸せ分子の保護

レチノール刺激からの保護



レチノールにより
誘導されるIL-1αから保護

鍼治療のような効果



心理ストレスマーカーを
抑える鍼治療のような働き

アリスタヘルスアンドニュートリションサイエンス(株)
☎ 03-5203-9412 ■ cosme@upl-ltd.com <https://ahns.arysta-hns.jp/>

FOMASOL 100®

インドソープツリー果実由来
天然界面活性剤

- * 敏感肌
- * デリケートゾーン
- * マイルドクレンジング
- * 高い泡密度と泡もち
- * 選択殺菌効果



お問い合わせ：

カガクする、専門 商社 樋口商会
株式会社 樋口商会

事業開発本部 事業開発部

〒108-0075 東京都港区港南2-16-2太陽生命品川ビル10F

TEL:03-5479-2820 / FAX:03-5479-5677

URL:www.higuchi-inc.co.jp

化粧品表示名称：

水、ムクロジ果実エキス、レウコノストック／ダイコン根発酵液

イギリス Alchemy Ingredients 社製

ALCHEMY
ingredients

100%植物由来 COSMOS承認のサステナブル原料

Instathix®

オイルインジェルを調整する乳化、増粘、安定化、感触向上の4つの機能を併せ持つ COSMOS 承認多機能性原料

Sclerothix®

カルボマー代替を意図した天然由来の増粘・ゲル化剤
分散しやすいパウダーで塩分や洗浄性界面活性剤との共存可能

HIPEgel® Oleo C

内油相率が80%・90%のO/W型エマルジョンを調製するオイルゲル化剤

Sapogel® Q

濃厚な質感を持つ半透明で安定なバーム製剤、ワックスフリーのクレンジングバームやリップ製品調製が可能



販売総代理店



株式会社 シバハシケミファ

Mail sc48-support@shibahashi-chemifa.co.jp

大阪本社

〒541-0051 大阪府大阪市中央区備後町2丁目1-1 第二野村ビル7F

TEL 06-4256-1302 FAX 06-4256-1305

東京
オフィス

〒108-0075 東京都港区港南2-16-1 品川イーストワンタワー4F (リージャスセンター内)

TEL 03-6890-8282 FAX 03-6890-8283

教えて「TOAちゃん」!

キャラクターはなぜ生まれたの?

ヨロコ美とともに

TOA

私たちTOA株式会社は、お客さまの多種多様なニーズに合わせて、化粧品の「中身」をつくっている会社です。そのためにも、アイデアや創造のヒラメキを大切にしています。そのヒラメキを「始まりの一滴」と捉え、水滴のキャラクター「TOAちゃん」が誕生しました。水滴が落ちると、波紋が広がるように、お客さまに「ヨロコ美」の輪を広げていきたいと思っています。



TOAのヒラメキを
カタチにしました!

TOA株式会社

〒541-0041 大阪市中央区北浜3-5-29 日本生命淀屋橋ビル17F Tel: 06-6227-5261(代)

化粧品OEM/ODMの
TOA株式会社WEBへ▶



連載企画

Serialization

化粧品開発のフロンティア

〈グローバル企業のR&D戦略を読む〉

98

パーパス経営と技術革新の統合を検証する

GLOBAL BEAUTY INSIGHT

〈グローバルな美容&コスメの最新トレンド〉

106

汚染から肌・毛髪を守るための技術革新

—スキンケア・ヘアケア分野における

最新イノベーション動向—

クローズアップ Cosme industry

〈日本の化粧品産業の注目動向と今後〉

110

化粧品市場における
M&Aに関する一考察

K-Beauty 躍進の背景を探る

〈韓国コスメの競争力の源泉とグローバル展開〉

116

K-Beautyの海外販路拡大を支える
輸出支援企業の成長

化粧品規制 information

〈アジア各国の規制の現状と対策〉

120

中国の査察を恐れるな
品質管理を産業政策へ昇華させつつある
中国のGMP高度化

研究開発の羅針盤

〈イノベーションを生む情報の見つけ方・使い方〉

124

情報源の特徴とおすすめの情報源

新連載

化粧品知財の戦略地図

〈研究開発の強みを、事業競争力へ転換する〉

128

化粧品知財戦略の基本と全体像

—なぜ化粧品業界に知財戦略が必要なのか—