



材料
イノベーション推進事業

DDS（ドラッグデリバリーシステム）研究を 女性用薬用育毛剤へ

株式会社ナノエッグ

取材：October 2017

INTRODUCTION

概要

皮膚や毛髪から薬を体内に、新規経皮伝達システムを確立

医療の分野においては、抗がん剤の研究のように生命の維持に関わる研究が、近年、世界的にも活発に進められています。しかし、生命の持続に関わる研究以外にも取り組む価値の大きなものはまだまだあります。その一つが QOL（Quality of Life：生活の質）の向上です。この QOL 向上のための一つとして育毛剤の研究に取り組んでいるのが、株式会社ナノエッグです。株式会社ナノエッグは、独自に開発した新規経皮伝達システムである、ナノカプセル化技術「NANOEGG®（ナノエッグ）」や、ジェル状外用基剤「NANOCUBE®（ナノキューブ）」を配合したスキンケア化粧品類などを販売しています。こうした技術や実績をベースに、2008 年度からは NEDO の「イノベーション推進事業（研究開発型ベンチャー技術開発助成事業）」に参画し、育毛剤の製品開発に取り組みました。NEDO の支援により実施した基礎研究や初期の製剤化の研究開発が実を結び、2016 年には女性用薬用育毛剤「ふわり」の販売を開始しました。

BEGINNING

開発への道

経皮吸収薬剤研究中に舞い降りたセレンディピティ

飲み薬、塗り薬、貼り薬など、薬にはさまざまなタイプがあります。薬を効率よく患部に運び、狙った箇所で薬を放出できれば、効果は大きく、副作用を少なくできる可能性が高くなります。「ドラッグデリバリーシステム (DDS)」とは、そうした薬剤投与経路を最適化して、医薬品の効果をよりよく発揮させるために設計された投与形態のことを言います。

株式会社ナノエッグは、この DDS、なかでも「経皮吸収薬剤」を長年研究している大学発ベンチャー企業です。同社は、設立者である代表取締役社長で、聖マリアンナ医科大学難病治療研究センター客員教授でもある山口葉子さんが研究開発した経皮伝達システム「NANOEGG® (ナノエッグ)」、「NANOCUBE® (ナノキューブ)」を配合したスキンケア化粧品の販売や、皮膚科学研究から難治性皮膚疾患の創薬研究を行っています。

山口さんは、医科大学の客員教授であり、理学博士でありながら専門は物理学という異色の経歴を持っていますが、その研究者としてのキャリアは外資系化学会社で始まりました。

山口さんは企業において、メカニズムの解明といった基礎研究に取り組んでいましたが、研究にかかるコストの問題から研究継続が困難となったため退職しました。その後、企業での研究時代に興味を抱いた物理化学分野で博士号を取得、さらに X 線の研究にも取り組みました。

それらの知見を異分野で生かしたいと考え、次なるポストとして聖マリアンナ医科大学を選んだことで、DDS の研究と出会いました。従来は多くの研究者が DDS として、細胞膜の脂質二重膜を模した材料で作られた小さなカプセルであるリポソームを合成し、この中に薬を入れて体内に運搬するという方法を考えてきました。それに対して、これまで他分野で学んできた山口さんは、今までにない発想のカプセルを開発したいと考えました。

通常、カプセル製剤を設計する場合、カプセルを作製した後に薬を中に入れます。一方、山口さんは、薬自身を鑄型のようにして、その周りを何かで包めば、カプセルの外形に左右されずに 100% 薬を内包したカプセルが作成できるのではと考えました。そのために細菌の細胞構造などを参考にし、直径 15nm のコア (薬剤) とそれを包み込むシェル (外皮) による、ナノカプセルを作り出すことに成功しました。

このナノカプセルは、薬剤がカプセル内に内包されているため、薬剤が狙った箇所に到達するまでに減少する量を抑制できるほか、粒子の平均直径が約数 nm ~ 数十 nm と極めて小さく、また粒子表面が皮膚細胞間脂質に似た性状であるなどの特色から、皮膚に塗布した際に浸透しやすく、薬理効果の向上が期待できることもわかりました。こうして誕生したのが、同社の基盤技術である「NANOEGG® (ナノエッグ)」でした (図 1)。

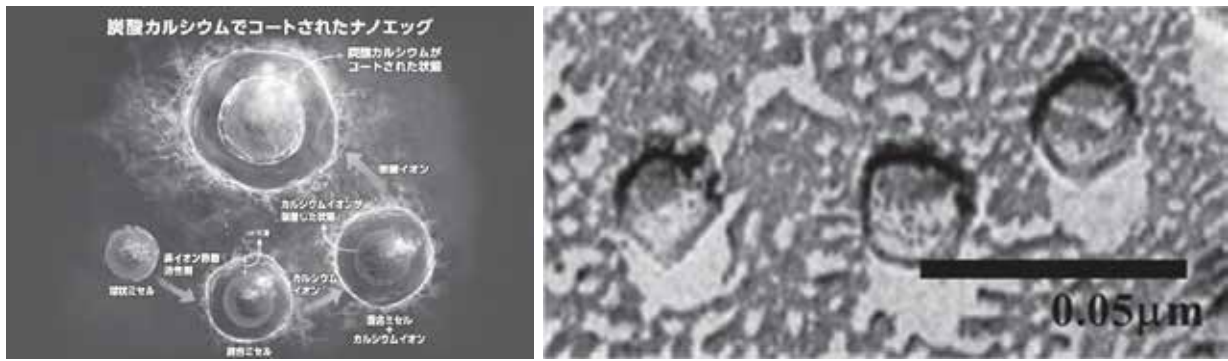


図1 「NANOEGG® (ナノエッグ)」の模式図 (上)、水中の「NANOEGG® (ナノエッグ)」の電子顕微鏡写真 (下) (画像提供：ナノエッグ)

山口さんは続いて、皮膚に一時的に薬の通過経路を作り出す基剤の開発に取り組みました。

薬が皮膚の角層に侵入していくには、薬が通るための道が必要です。そこで山口さんは、細胞間脂質が作るラメラ構造を詳細に検討し、その構造を一時的に変える（相転移）ことで、侵入経路を作り出せることを発見しました。

相転移は瞬間的にしか発生しませんが、そのおかげで皮膚に与えるダメージも少なくすみます。こうして開発された経皮吸収を促進する基剤「NANOCUBE® (ナノキューブ)」は、粘弾性の性質を持つワセリン様の質感を持ったジェルで、親水性・親油性薬剤のどちらも内包することができます (写真1)。



写真1 「NANOCUBE® (ナノキューブ)」

そうした「NANOCUBE® (ナノキューブ)」の研究中に、研究員から聞いた一言が、山口さんを新たな応用分野である育毛剤の開発へと導きました。「『NANOCUBE® (ナノキューブ)』を研究用のヘアレスマウスに塗ると、なぜか毛が生えてきてしまうという報告を受けて、これはもしかしたら、新しい育毛剤が作れるかもしれないと考えました」(山口さん)

当時すでに育毛剤市場には、植物エキスを入れた女性用育毛剤、血流促進成分が入った男性用育毛剤、さらに、毛母細胞を破壊するタンパク質の働きを阻害する酵素を配合した男性用育毛剤等々、様々な育毛メカニズムや成分をもとにした製品がありました。

しかし、「NANOCUBE® (ナノキューブ)」のように、水、油、界面活性剤、グリセリンを混合したタイプの育毛剤は、市場に存在していませんでした（写真2）。山口さんは、「そこで、実用化に向けて NEDO 事業に申請することにしました。学术界では NEDO はややなじみが薄く、『NANOEGG® (ナノエッグ)』や『NANOCUBE® (ナノキューブ)』の研究開発では、他の公的機関から支援を得ていましたが、実用化・事業化を後押しする NEDO を選択しました」と、当時を振り返ります。



写真2 「ふわり」に含まれる成分

「NEDO の支援を受けるにあたっては、当時、すでにベンチャー企業を設立していたので、『実用化』という意味での信頼性があったことが、有利に働いたのだと思います。プレゼンテーションでは、審査員の方の懸念点を一掃するぞというぐらいの勢いで臨み、すべての質問に自信を持って返答しました」（山口さん）

BREAKTHROUGH

プロジェクトの突破口

「NANOCUBE® (ナノキューブ)」はどのように働くのか

NEDO 事業のもとナノエッグでは、「NANOCUBE® (ナノキューブ)」を皮膚に塗ることで発生した現象のメカニズム解明と製剤化基礎技術の確立を、並行して実施しました。

そもそも皮膚は、外界から体を守る働きを担っており、皮膚から体内に簡単に物質が入っていかないようバリアする機能を持っています（→「なるほど基礎知識」参照）。皮膚の最表面（表皮）の構造を見てみると、角質細胞の隙間を細胞間脂質が埋めています。細胞間脂質もセメントのように硬い固体です。「NANOCUBE® (ナノキューブ)」は、一時的にこの細胞間脂質を、固相から液相へと変化（相転移）させることで、物質の通り道を作ります。

皮膚の表面にある角質細胞は、言わば死んだ細胞で、そこに「NANOCUBE® (ナノキューブ)」を塗っても何も起こらないはずですが、ところがヘアレスマウスの場合、「NANOCUBE® (ナノキューブ)」を塗ると毛が生えてきました。これは、「NANOCUBE® (ナノキューブ)」により皮膚に物質の通り道ができ、皮膚の内側まで物質が届いたため、皮膚の内側にある毛母細胞や毛乳頭にも、何かしらの変化が起きるためだろうと予測されました。

脱毛・薄毛にもコラーゲンが関連していた

化粧品を開発しているナノエッグには、肌のコラーゲンを簡単に測定できるモニター機器がありました。通常は、顔に当てて使う機器ですが、それを頭皮に使ってみたところ、興味深い結果が現れました。「脱毛や薄毛の部分の頭皮は、コラーゲン量が少ないことがわかったのです」（山口さん）

山口さんは説明します。「コラーゲンが異常に分解されると、シワができるとよく言われていますが、脱毛や薄毛にも、コラーゲン量が関係していたのです。コラーゲンの少ないスカスカな皮膚だと、毛も抜けてしまうのです」

「これは、皮膚が土壌、髪の毛が植物だと考えるとわかりやすいと思います。スカスカな土壌だと、茎を少し引っ張ったら簡単に植物は抜けてしまいますよね。脱毛や薄毛にコラーゲンが関係するということを明らかにしたのは、おそらく私たちが初めてでしょう」（山口さん）

コラーゲンを作る、分解するというスイッチを操作する 「NANOCUBE®（ナノキューブ）」

続いて、「NANOCUBE®（ナノキューブ）」を塗るとコラーゲンの産生にどのような変化をもたらされるのか、生化学的な実験を実施しました。すると、「NANOCUBE®（ナノキューブ）」を塗るとコラーゲンが増えることがわかりました。

さらに、コラーゲン分解に関する変化も起きていました。実は、皮膚には硬くなってしまったコラーゲンを分解する酵素が存在し、この酵素が活性化することでコラーゲンが分解されます。

脱毛や薄毛部位では、コラーゲンを分解する酵素が活性化していることがわかっています。つまり、脱毛や薄毛部位では、コラーゲンをどんどん分解しようとしているのです。ところが、そこに「NANOCUBE®（ナノキューブ）」を塗るとコラーゲンを分解する酵素の活性が弱まり、コラーゲンの分解が抑制されることがわかりました。

山口さんは、「『NANOCUBE®（ナノキューブ）』が、コラーゲンに関連する複数のタンパク質の調整役をしているとわかりました」と言います。

「ホメオスタシス（恒常性）という人間に本来備わっているメカニズムのスイッチをうまく入れるのが『NANOCUBE®（ナノキューブ）』の役割なのです。『NANOCUBE®（ナノキューブ）』を皮膚に塗ると、コラーゲンの分解が抑制されることで、毛乳頭がコラーゲンに接触し続けることができ、毛母細胞に毛を元気にしてよいというサインを送り続けます。それで毛が育つのではないかと推測しています」（山口さん）

そこで、開発当初は、皮膚に塗っていた「NANOCUBE®（ナノキューブ）」でしたが、毛乳頭に効率よく刺激を与えるには、皮膚から毛乳頭にたどり着くよりも、髪の毛から毛乳頭にたどり着くほうが効果的ではないかと、発想の転換を行いました。実際に、髪の毛に塗ってみると、たしかに「NANOCUBE®（ナノキューブ）」の吸収が確認できました。

この結果を受け、製品化にあたっては、皮膚ではなく髪の毛の根本に塗るという方式へ、形も液状からムース状に変更しました（写真3）。

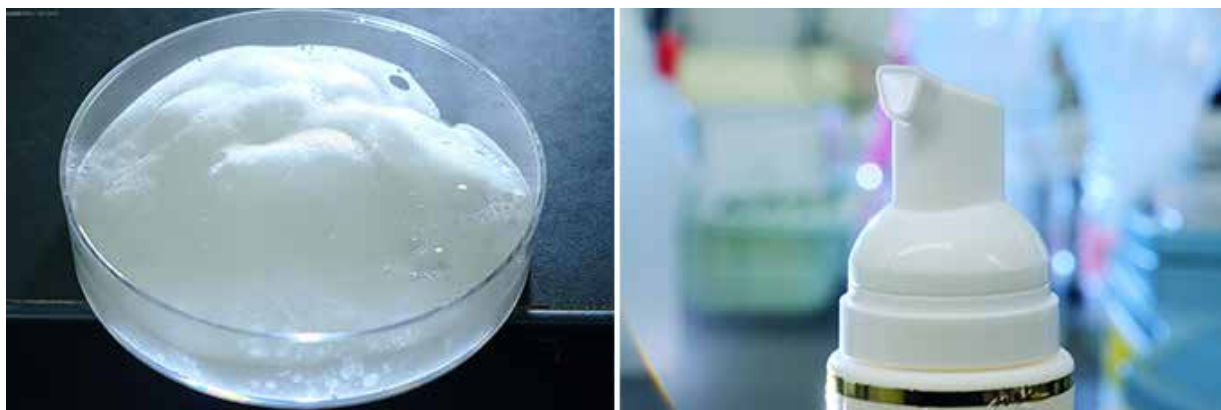


写真3 ムース状の「ふわり」（左）、ボトルの吹き出し口（右）

こだわりの臨床試験

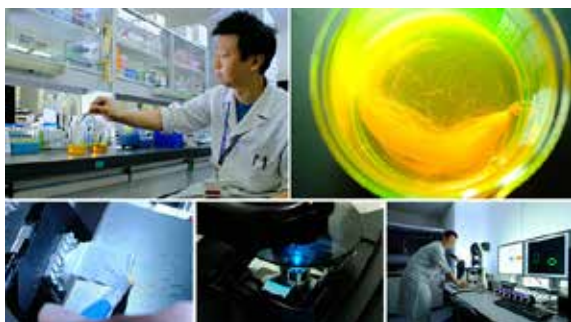


写真4 ナノエッグでの臨床研究 毛髪を蛍光染色（上段）、蛍光染色した毛髪を冷凍し断面をスライスし試料を作成（下段左）、NEDOの支援で導入した顕微鏡でその状況を観察、分析する（下段中央・右）

NEDO 事業終了後、商品発売までには、4 年余りの時間を要しました。NEDO 事業の期間に基礎研究や初期の製剤化はできましたが、そこから商品化までに、まだまだすべきことがありました。

その一つに臨床研究があります。育毛剤は医薬部外品であり、医薬品ではありません。ですから、臨床研究は義務づけられてはいません。しかし山口さんは、「臨床研究をして効果のないものは商品にしないという社内のルールを設けています」と言います（写真4）。

「効果が確認できていないのに『毛が太くなります』などという商品を、私は売りたいありません。ですから、育毛剤の臨床研究もしっかりと実施しました」（山口さん）

聖マリアンナ医科大学でボランティア（10名）を募集し、「NANOCUBE®（ナノキューブ）」による育毛剤を実際に使用してもらいました。ナノエッグでは、被験者の頭頂部や頭皮を撮影し、その変化を克明に記録しました。そして、画像に映る毛髪1本ずつ太さを計測し、「ふわり」の効果を確認していきました（写真5）。



写真5 頭頂部の撮影（左）、CCDによる頭皮撮影（中央）、毛髪の太さを1本ずつ計測（右）



その結果、新たな発毛は確認できませんでしたが、毛が太くなりコシが出てくるという育毛の効果については、統計的に有意な結果を得ることができました（図2）。

図2 臨床試験の結果例（資料提供：ナノエッグ）

命に関わらない研究でも取り組む価値は大きい

山口さんは言います。「抗がん剤などと比べると、医学界で育毛剤の研究をする人は少ないのが現状です。生命の維持に関わるような研究が活発に行われるのは、必至なのかもしれません。しかし、髪が薄くなるということは、男性も、女性ならなおさら、QOL（Quality of Life：生活の質）を著しく下げてしまうものなのです」

「わが社の化粧品に対するお客様からのお礼のお手紙を読んだときに、私は『QOL を上げる研究も大切』だと確信しました。ですから、私は、みんながやらない研究かもしれないけれど、育毛剤の研究に真摯に取り組んできました」（山口さん）

そうした心遣いは「ふわり」の容器のデザインにも反映されています。それは、容器を見ただけでは育毛剤だと気づかれないようにしたことです。洗面所に「ふわり」が置いてあるのを家族が見ても育毛剤とはすぐにわからないように、また、現在は店頭販売をしていませんが、将来的に店頭販売した場合も、周囲に「この人は育毛剤を買うんだな」と思われぬように、細やかな気遣いが込められています（写真6）。



写真6 「ふわり」販売当初のボトル（左）と包装（右）

FOR THE FUTURE

開発のいま、そして未来

NEDO 事業を振り返って

NEDO の支援が「ふわり」の基礎研究を支えたのは言うまでもありません。しかし、それだけでなく、発売にあたり「『ふわり』は、経済産業省管轄の NEDO の助成事業の結果得られたものです」と WEB サイトなどに記載できたことで、皆様に信用いただけたと山口さんは言います。

山口さんは NEDO による支援について、「事業期間中の帳票類の確認作業などは手間でしたが、振り返ると、事業初期のなかなか目立った成果が上がらずに苦労しているところを、長い目で見守っていただけたのは、とても助かりました」と語ります。

「NANOCUBE® (ナノキューブ)」の真骨頂は

2016 年 6 月に販売開始となった女性用育毛剤「ふわり」。今後の目標を山口さんは、「製品としては完成しましたので、次は本格的に売上を拡大していくことです。規模の小さなベンチャーとして、どのような戦略で顧客拡大を図るか、工夫のしどころです」と話します。

また、女性用だけでなく男性用育毛剤の開発については、「ふわり」とは違った視点が必要だと山口さんは言います。「脱毛の原因は、現在いくつかはわかってきていますが、それだけではないと思います。もっと他に、とても重要な要因があるのかもしれない。生物に備わっている複雑な生化学の経路には、まだまだ未知の領域が残されています」

そして、研究者としての目標は、「NANOCUBE® (ナノキューブ)」で針を一切使わずに薬物を体に投与する技術を開発することだと話します。

注射針を使う医療行為は、医師や看護師でないとできません。「NANOCUBE® (ナノキューブ)」で薬を体内に取り込めたら、医師や看護師が不足している地域の人にも、貼り薬や塗り薬で予防接種を届けられるようになるはずです。

「針を使えば薬剤の投与は簡単ですが、皮膚を経由して薬剤を入れることは本当に難しいことです。それゆえ、あまり挑戦する人がいません。だからこそ、私はそこに挑んでいきたいのです」(山口さん)

開発者の横顔



株式会社ナノエッグ
代表取締役社長
山口 葉子 さん

新しい分野にもひるまず挑戦し続ける

他分野から医学、生化学の分野に進んだ山口さん。長年の研究成果である「NANOEGG®（ナノエッグ）」に、大勢の人から「山口さんの作った『NANOEGG®（ナノエッグ）』、いいね！」と評価され、それを世の中の役に立てたいとベンチャー企業の創業者となりました。その経営哲学もユニークです。

「研究者こそ経営をやるべき。なぜなら、自分が作り上げた技術に対する熱い思いを持っているから。経営のプロは、儲かるか、儲からないかという判断基準で意思決定をするけれど、研究者は、『何とか私の研究成果で世の中を幸せにしたい』と思って頑張るでしょ？」と思いを語ります。

「研究者のなかには、経営をやってはいけないと思っている人もいますが、やってみると、研究と経営は似ています。仮説を立てて、実際に試して、その結果を検証し、また新たな仮説を立てる。PDCA サイクルを回し続けるという手法は、研究も経営も同じです。研究者は経営も得意なはずと思っています」

髪の毛（毛髪）が生えるしくみ

毛髪のうち、皮膚の中に埋まっている部分を毛根といいます。毛根の周りは、皮膚の一部である真皮と連続している毛包に覆われています。毛包のうち、毛のすぐ外側には環状にコラーゲンが存在しており、さらにその外側には縦方向にコラーゲンが存在しています。この環状と縦方向のコラーゲンの間には少量の弾性繊維も存在しています。

毛根の根本側は球状に膨れており、毛球と呼ばれています。毛球は毛乳頭を上から覆うような構造をしています。毛球には、毛乳頭と接する毛母細胞と呼ばれる細胞があります。この毛母細胞から次々と細胞が発生していくことで毛髪が伸びていきます。

また、毛乳頭はコラーゲンや血管とも接触しているため、毛が生えるために必要な栄養を血管から受け取るのも毛乳頭の役割です。

つまり、毛髪を伸ばすためには毛乳頭に栄養を届け、毛母細胞を活性化させる必要があるのです。

しかし毛根は皮膚に埋まっているため、育毛剤に含まれる栄養を皮膚から毛乳頭に届けるには、皮膚の表面から毛根、さらには毛乳頭まで、育毛剤を浸透させる必要があります。ですが、皮膚は外界から身を守るために異物を浸透させないようにする機能があります。それが皮膚のバリア機能です。

そこで、山口さんは毛髪に育毛剤を直接塗ることで、より効率的に育毛効果を発揮させようと考えました。

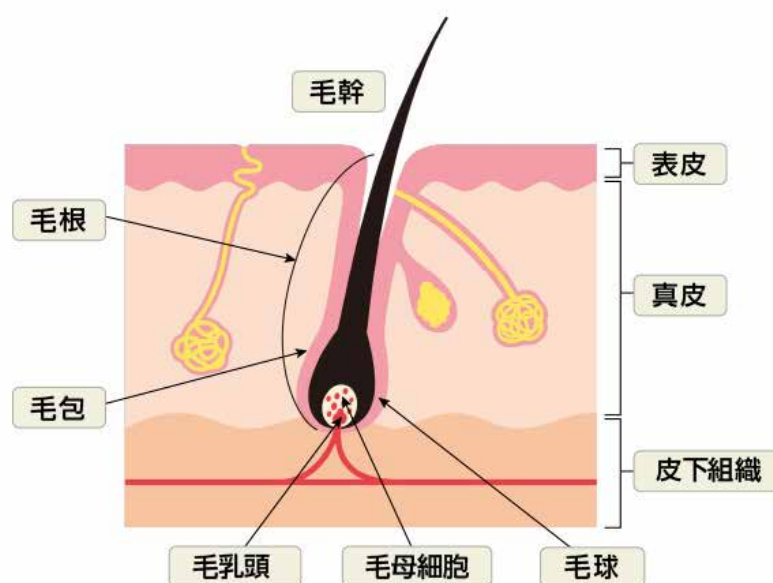


図3 毛根の断面図



「イノベーション推進事業」

(2007～2013年度)

(NEDO 内担当部署：イノベーション推進部)

日本経済の持続的な発展のためには、社会ニーズに対応する技術の課題解決に向けて、大学や研究開発型ベンチャー等が有する優れた技術シーズを活用し、新規市場を創出して社会に普及することが重要です。そこで NEDO では本事業において、大学・研究機関や研究開発型ベンチャー（設立 10 年以内）が保有する優れた技術シーズの研究開発を促進し、実用化につなげ、新たなイノベーションを推進することで、日本社会の課題解決と雇用の創出を目指しました。

NEDO は事業期間中に、研究開発への支援を行うだけでなく、技術の優位性を広く理解してもらうとともに、企業名、商品名の認知を広めるために、展示会への出展や講演のセッティングなどの支援も積極的に行いました。

そして、研究開発成果を迅速に実用化・事業化に結び付けることで、イノベーション創出のための基盤強化を実施しました。

関連プロジェクト

イノベーション推進事業／平成 20 年度第二次補正産業技術実用化開発費補助事業／自発的毛根賦活機能を有する効果的脱毛症治療剤の開発（2008-2010 年度）

http://www.nedo.go.jp/activities/CA_00019.html