

**研究成果展開事業 研究成果最適展開支援プログラム**  
**本格研究開発ステージ 起業挑戦タイプ 平成 23 年度終了課題**  
**事後評価報告書**

研究開発課題名	新規 $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT) 阻害剤によって引き起こされる細胞内コラーゲン産生の応用
プロジェクトリーダー	京都大学 平竹 潤
研究責任者	京都大学 平竹 潤
起業家	松本 和男
側面支援機関	(財)京都産業21

## 1. 研究開発の目的

グルタチオン代謝分解に関わる $\gamma$ -グルタミルトランスぺプチダーゼ (GGT) の特異的阻害剤 GGsTop™ が、ヒト皮膚線維芽細胞のコラーゲン産生を亢進させることを発端に、加齢に伴う肌のタルミやシワを改善する画期的なアンチエイジング化粧品素材としての実用化をめざした。GGsTop™ は 10 $\mu$ M の低濃度で、ヒト線維芽細胞のコラーゲン、エラスチン、HSP47 など皮膚の有用タンパク質の発現を大きく亢進し、ヒト角化細胞の遊走・増殖を促進、紫外線による活性酸素種の発生を抑えるなど、きわめて有用で複合的な作用があることを見だし特許出願した。ヒトモニター試験でも保湿効果と肌弾力の向上、適度なシワ改善効果が認められ、毒性や刺激性が全くない安全性を確認したことから、新しいアンチエイジング化粧品(原料)として実用化し、事業展開する。

## 2. 研究開発の概要

### ①成果

GGsTop™ のコラーゲン産生亢進活性にもとづいて、コラーゲンを外から与えるのではなく、皮膚細胞の内から増やす新しい抗老化化粧品素材の実用化を目標に開発を行った。GGsTop™ が、皮膚に有用な複数のタンパク質を産生亢進、細胞の増殖促進、光老化抑制など、皮膚美容科学的に有用な数々の活性をもつことを明らかにし特許出願した。GGsTop™ は、GGT 阻害を介して細胞へのシステイン供給を低下させ、軽い酸化ストレスを与えることで、逆に、細胞の抗酸化ストレス応答を誘導する作用機序が明らかになった。本化合物には毒性がなく、皮膚にとって好ましい複合的な活性を示す背景には、細胞が本来もっている自己防衛機能を目覚めさせる作用機序があると考えられる。この画期的なコンセプトにもとづき、新しい抗老化化粧品素材として本格的に事業化した。

研究開発目標	達成度
①ヒトにおける有効性の確認する。	①プラセボおよび市販ペプチド系抗しわ剤を対照に、10-30 名による3ヶ月連用のヒトモニター試験を3回実施した。角質水分含量、肌弾力が向上すること、その効果は市販抗しわ剤と同等以上で、被験者の実感でも好成績を示した。
②GGsTop™ によるコラーゲン産生亢進の作用機序を明らかにする。	②GGT の阻害を介し、グルタチオン濃度を変動させることで細胞に軽い酸化ストレスを与え、細胞が本来有している抗酸化ストレス応答を誘導させ

<p>③GGsTop™の安全性を確認する。</p>	<p>る作用機序がほぼ明らかになった。</p> <p>③細胞毒性試験、日本化粧品工業連合会の定める9項目の安全性試験(動物実験)、ヒトモニター試験、ヒトパッチテストの各項目をすべてクリアし、安全性を確認した。コラーゲン産生亢進は皮膚線維芽細胞に特異的で、たとえば、肝星細胞ではコラーゲン亢進は全く見られない。</p>
<p>④GGsTop™の効率的合成法(工業的製法)を確立し、正確なコスト計算を行う。</p>	<p>④5工程、総収率 30%で、効率的に GGsTop™を合成する製法を確立し、12 kg までのスケールアップが可能であることを実証し正確なコスト計算を行った。初年度の事業に必要な 10 kg の生産を完了した。</p>
<p>⑤GGsTop™の安定性を評価し、製品剤形を決定する。</p>	<p>⑤GGsTop™は2%含水 1,3-ブチレングリコール溶液中では、25℃にて4ヶ月以上、変化なく安定的に保存できることを確認、当該溶媒中、1%濃度溶液を最終製品剤形と決定した。</p>
<p>⑥皮膚美容科学的に有用な GGsTop™の諸性質を明らかにする。</p>	<p>⑥ ヒト線維芽細胞のエラスチン・HSP47・平滑筋アクチンの産生亢進、紫外線曝露によるヒト皮膚線維芽細胞内の H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> 産生を抑制し細胞死を抑制、ヒト角化細胞の損傷部位の細胞内活性酸素種濃度が上昇、細胞の遊走・増殖を促進させる。</p>

## ②今後の展開

GGsTop™(ナールスゲン)をアンチエイジング化粧品市場へ広く浸透させる。外からコラーゲンを与えるのではなく、細胞が自ら持っている自己防衛機能を誘導し、細胞の内からコラーゲンを増やして肌のハリやツヤを改善させるという新しいコンセプトにもとづく新規素材として、アンチエイジング化粧品にパラダイムシフトをもたらす。このコンセプトに沿って、第二世代の GGT 阻害剤、GGsTop™類縁体を開発し、科学的エビデンスにもとづいた確かなアンチエイジング素材を提供する。

## 3. 総合所見

目標通りの成果が得られ、自立成長が期待されるベンチャー企業が創出されている。各研究機関が十分機能を発揮し精緻に研究が進められ、かつ、起業ベンチャーにおける事業分析も十分なされている。