

特集

2

“出口”を見据えた研究開発によりベンチャー企業を設立

研究成果を社会に還元

京都大学で開発された画期的なアンチエイジング化粧品原料「ナールスゲン™ (GGsTop™)」は、大学発ベンチャーの(株)ナールスコーポレーションによって製造・販売への道筋がつけられつつある。ナールスコーポレーションが戦略的に研究開発成果を世に出すために大切にされたことは、安全性の追求と、人との出会いであった。



平竹 潤

ひらたけ・じゅん
京都大学化学研究所 教授

1985年、京都大学大学院農学研究科修士課程修了。農学博士。米国イリノイ大学シカゴ校博士研究員を経て、96年、京都大学化学研究所助教授、2008年から現職。主な専門分野は、生物有機化学、酵素化学、有機合成化学。

松本 和男

まつもと・かずお
株式会社ナールスコーポレーション
代表取締役

1965年、京都大学大学院（農芸化学専攻）修了後、田辺製薬(株)入社。農学博士。取締役・研究開発企画センター所長兼特許センター所長、医薬育成研究所所長兼医療開発研究所所長等、取締役・常務執行役員、東京総括・東京本部長を経て退社。2009年から起業家として活動。2012年から現職。



するための戦略

「ナルスゲン™」を役立てたい… 設計者にはある「読み」があった

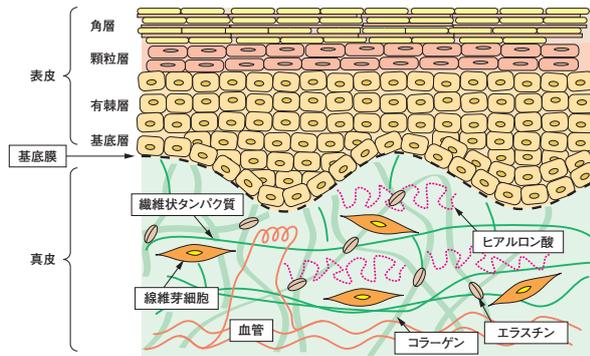
「花の色は うつりにけりな いたづらに わが身世にふる なめせしに」——小野小町は自らの容姿が衰えていく様を百人一首にこう詠んだ。中国の楊貴妃は若返りの特効薬として冬虫夏草を服用したと伝えられる。古今東西、どれほど多くの女性たちが肌の老化に嘆き、涙してきたことか。21世紀の科学は、この願いに応えることができるのだろうか？

京都大学化学研究所教授の平竹潤さんは、ヒトの酵素の働きを解明する研究に取り組む過程で、生物が持つペプチドであるグルタチオンの代謝にかかわる重要な酵素「GGT ※1」の働きだけを阻害する物質「GGsTop™ (ナルスゲン™)」の合成に成功した。

GGTと肝機能の関係は知られていたが、ほかの部分の細胞でのGGTの振る舞いはよくわかっていなかった。これまで、良いGGT阻害剤が見つかっておらず、従来は「アシピシン」と呼ばれる微生物由来の代謝物がGGT阻害剤として使われていた。しかし、アシピシンはGGTのみを特異的に阻害する化合物ではない上、強い細胞毒性も有している。GGTの機能を解明するには、毒性がなく、GGTに特化した阻害剤が必要だと考え、設計したのがナルスゲン™だった。

「これまでのGGT阻害剤とは異なり、リ

■皮膚の構造とコラーゲンの産生



真皮にある「線維芽細胞」にはコラーゲンやエラスチンをつくり出す機能があり、皮膚を内側から支え、皮膚の張りやつやを維持している。この線維芽細胞の機能が加齢や紫外線などによって低下すると、肌弾力が衰え、結果として肌のたるみやシワの増加につながる。

ンを含んだアミノ酸の誘導体を新たに設計しました。そのようなもので、安定性が高く、酵素にフィットする構造をつくればGGTの阻害だけに効くのではないかとデザインしました」(平竹さん)

開発したGGT阻害剤「ナルスゲン™」を何かに役立てられないかと考えた平竹さんには、一つの「読み」があった。

GGTは、細胞内に比較的高濃度に存在する抗酸化物質グルタチオンを分解する作用がある。グルタチオンが分解されると、アミノ酸の一種、システインができる。このシステインは新たなグルタチオンをつくり出す原料となる。ということは、GGTの働きを阻害すれば、グルタチオンが分解されなくなり、システインが足りなくなるので、細胞の中で新しいグルタチオンをつくれなく

なる。兵糧攻めのようなものだ。これが何か面白い生理作用を引き起こすのではないか……。そんな時、GGTとコラーゲンの産生に注目したのが、かつて大学院生として平竹さんと共にGGT阻害剤の開発に携わった共同研究者の韓立友さんだ。韓さんは大阪市立大学准教授の小島明子さんらのグループが発表した、肝臓の細胞でグルタチオン濃度が下がるとコラーゲン産生が促進されるという論文と、特許を見つけた。早

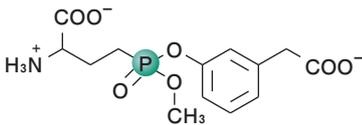
【用語解説】

※1 GGT (γ-グルタミルトランスペプチダーゼ)

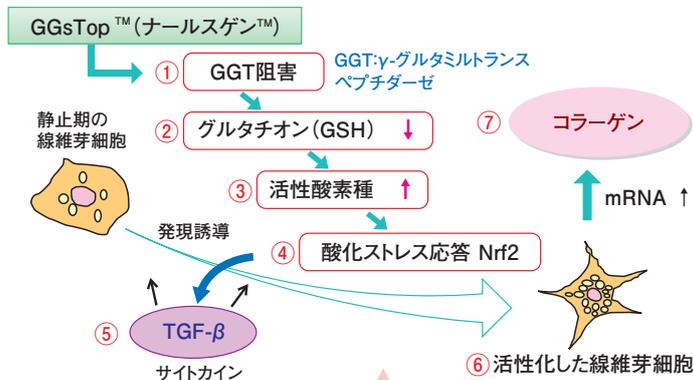
別名「γGTP」とも呼ばれる酵素。肝機能が低下すると肝細胞のGGTが血中に漏れ出すため、肝機能検査のマーカーとして使われる。

■ナルスゲン™の作用のしくみ

GGsTop™ (ナルスゲン™)

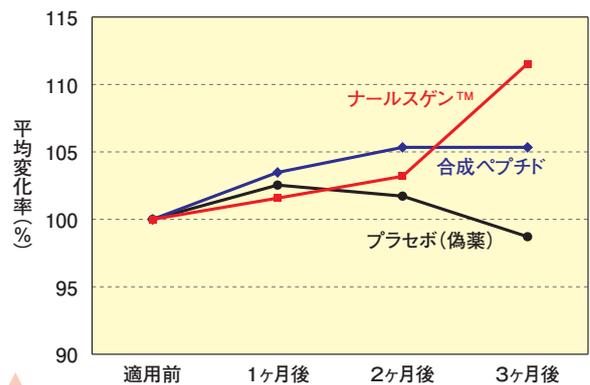
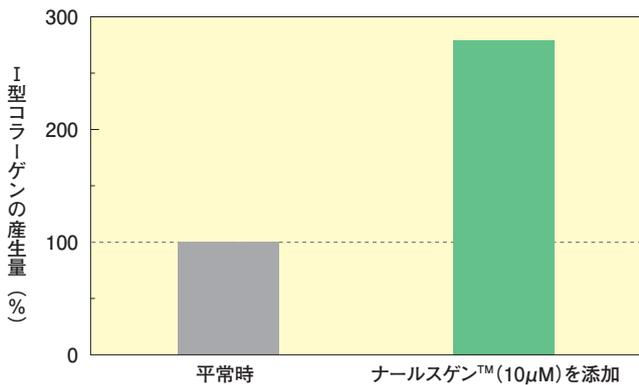


これまでのGGT阻害剤とは異なり、リン(P)を含んだアミノ酸誘導体を新たに設計し、この構造をベースに、さまざまなデザインを試し、検証を行いながら、最終的にGGTに特異的に働く化合物としてこの構造(ナルスゲン™)に行き着いた。



ナルスゲン™によりGGTの働きが阻害されると、抗酸化物質グルタチオンの量が減少するため、細胞内の活性酵素種が増加し、酸化ストレスが生じる。すると、細胞内の防御システムが作動(酸化ストレス反応)し、線維芽細胞が活性化、コラーゲンの産生が促進される。

■コラーゲンの産生促進効果 (左)と、ヒトモニター試験による肌弾力改善の経時変化 (右)



ヒト皮膚由来線維芽細胞にナールスゲン™を添加すると、細胞内でのコラーゲンの産生量が2~3倍に増加した (左グラフ)。また、ヒトによるモニタリングテストでは、ナールスゲン™を含む化粧水を使用した場合、プラセボ(偽薬)を使用した場合と比べて肌弾力が使用3ヶ月後、大幅に向上した (右グラフ)。その効果は、既存の抗しわ剤合成ペプチドに勝るとも劣らないものだった。

速小島さんにコンタクトを取り、皮膚の細胞にナールスゲン™を添加する実験を行ってもらった。すると、ナールスゲン™は予想を大きく超えて、皮膚の細胞でコラーゲン産生を促進した。皮膚に存在するコラーゲンといえば、肌に弾力性と張りを与え、つやを増す効果、つまり美容効果・若返り効果をもつ繊維状のタンパク質で、皮膚真皮にある線維芽細胞によって産生されることが知られている。また、コラーゲン同様、肌の張りに効果のあるエラスチンの産生量も1.5倍以上に増加することが確認された。ヒトによるモニタリングテストでは、ナールスゲン™を含む化粧水を使用した場合 (1~3ヶ月) は、偽薬 (プラセボ) に比べ肌弾力が大幅に向上し、角質水分量も増大した。

しかし、毒性はないか？ 人に使用して大丈夫だろうか？ もし化粧品としての製品化を考えるならば、安全性の確保は最も大切な要素だ。そこで、平竹さんらは安全性、毒性試験を徹底的に行った。その結果、細胞、動物、

ヒトで行った試験のいずれにおいても、毒性や副作用はまったく見い出されず、極めて安全性の高い化合物であることがわかった。また、肝臓でコラーゲンが増えると肝硬変などの疾病につながる恐れがある。そのため、小島さんに皮膚以外の細胞に対する作用も入念に調べてもらった。その結果、肝臓の細胞ではコラーゲンの産生は全く見られず、投与されたナールスゲン™が肝臓に回っても「肝臓ではコラーゲンを産生せず、皮膚にのみ特異的に働く」ことが判明したのだ。これはGGT阻害剤としてナールスゲン™を開発していた平竹さんにとって僥倖^{きやうこう}とも言えるうれしい発見であった。

ベンチャーにはよい出会いと戦略的な研究が必須

京都は歴史的にも、ベンチャー企業が数多く生まれてきた地だ。しかし一般に研究者の場合、実用に近い化合物を開発すると、基礎研究に戻る場合が多い。ところが、平竹さんはあえて自ら「起業」というリスクに挑戦した。それはなぜだろうか。

「コラーゲンを皮膚の線維芽細胞でのみ、選択的に発現させることができるなら、美容科学的に大変な意義があると感じたのです。大学の研究者といえども、成果の社会還元挑戦すべきだと思いました。

特許を取って企業に使ってもらうという選択肢もあると思いますが、それを進めるにも、研究者が自らPRしていく熱意がないと難しいのです。それに、企業に提案するにはまだ私たちのデータも足りませんでした。ちょうどその頃、JSTから

A-STEPという非常によいベンチャー支援システムが用意されていることを知りました。これも大きなきっかけになりました」

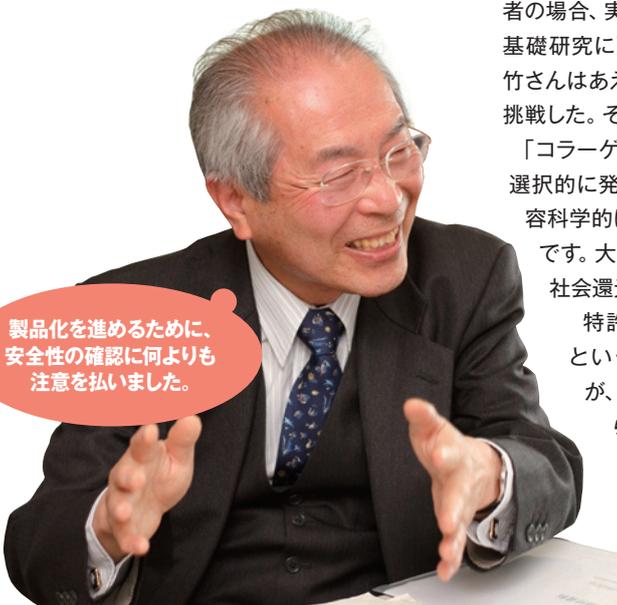
ベンチャーで大事なものは資金だけではない。誰と組むかがベンチャーの成否を決定づける。平竹さんは、戦略的に成果を社会に出すために必要なパートナーとして、研究室の先輩、松本和男さんに声をかけた。

「ベンチャーをやるには、お互いの信頼関係がいちばん大事です。松本さんは研究室の大先輩ですし、製薬企業でのご経験も長く、専門知識はもちろん、仕事のやり方、進め方も知っています。協力を求めるには、打って付けの人物だったのです」(平竹さん)

平竹さんからベンチャーの話を持ちかけられたとき、松本さんは何を考え、どう決断したのだろうか。

「私はね、自分の年齢をいちばん気にしていたのですよ。2009年当時、私は既に70に手が届いていました。ただ、JSTのA-STEPの中で、今回のように起業にいちばん近いケースでは、申請段階で共同研究パートナー企業や販売業者などの顔ぶれが決まり、今後の見通しがある程度必要になるので、その道筋をつけるところに私の経験が生きておりました」と、松本さんは当時のことを振り返る。そしてベンチャーを起業するにあたり二つの課題をクリアする必要があると考え、戦略的に研究を進めた。「まずは安全性です。副作用が出ないことが最も大事です。平竹先生には、毒性が出たらそこでプロジェクトをストップするよ、と言いつけました」

幸いなことに、実験を重ねても毒性はまったく検出されなかった。細胞レベルでの毒性検査では、効能が出る濃度 (1μM) の1000倍 (1mM) でも大丈夫だと証明した。更に、化粧品工業連合会が指定するガ



製品化を進めるために、安全性の確認に何よりも注意を払いました。



イドラインに沿った9項目の安全性試験（急性毒性、光毒性など）も実施したが、ここでも問題はなかった。

「二つ目の課題は、製品の安定性です。これは専門知識・ノウハウをもとに、何ヶ月という期間のチェックをしなければわかりません。困っていたとき、さる有力な企業から『品質保証のベテラン』の助っ人、多胡彰郎さんがきてくれました。本当にいい出会いに恵まれたと感謝しています」と松本さん。

確かに、同じ品質の化合物を安定的に供給できることは、事業化の必須要件だ。品質がばらついたり、保存している間に色が変わったりするようでは製品として使えない。多胡さんは水溶液にただけでは保存が難しい場合でも、アルコール性の成分とうまく混ぜ、「この条件なら、〇ヶ月間、安定して保存できる」という条件を見つけ出した。そのおかげで、先行して取引を予定していた企業との交渉も、スムーズに進展させることができたという。

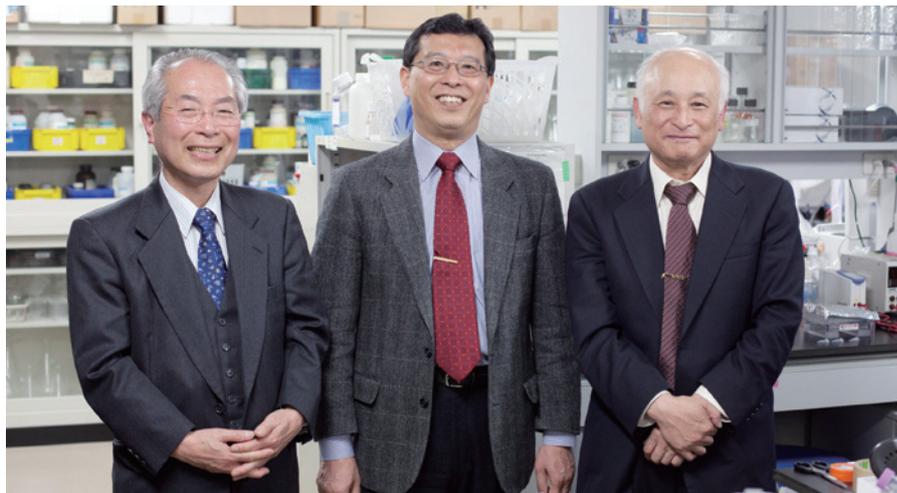
「私は製薬会社で基礎研究から開発まで全部歩いてきた経験から、チェックポイントがわかっています。その目で見ても、『これならば大丈夫』と私自身が納得できるデータが次々に出てきました。そうすると現金なもので、年齢なんか関係なくなりました。データが私を元気にし、若返らせてくれたのです」と松本さんは笑った。皮膚のコラーゲンは若さのもとになるが、松本さんには「いいデータ」が若返りの特効薬となったようだ。

大学発ベンチャーだからこそ信頼を得て社会の役に立ちたい

こうして、信頼できる人々や「いいデータ」との出会いに恵まれ、ナルスコーポレーションを設立したのが2012年3月2日。「ナルスゲン™」の大きな可能性の開拓に向けてスタートを切った。ちなみに、社名の「ナルス」はNippon Amenity Health based on Life Scienceの頭文字（NAHLS）をとったものだ。「生命科学の研究にもとづき快適と健康を提供する」という企業理念が込められている。

大学発ベンチャーで難しいのは出口戦略だ。モノをつくるだけではなく、世に広めていくためのしきみを整えなければならない。そこで重要なパートナーとなったのが、A-STEPの申請段階からメンバーに加わり、ヒトモニター試験などで全面的に協力してきたコラーゲンビジネスのリーディングカンパニー、株式会社ドクターシーラボである。

「ドクターシーラボ社は、ある一定期間の



京都大学の研究室にて。写真右は、平竹さん、松本さんの強力な助っ人となった品質保証のスペシャリスト、多胡彰郎さん。

独占的先行実施を予定しています。まずそこで着実に実績を築きたいと思っています。そして次第にほかの企業とも組んで、販路を拡大していきたいです。更に海外へも販路を広げるべく、複数の企業と折衝中です」（松本さん）

当面は、化粧品メーカーへの原料提供を先行して行い、そこで成功を重ねながら、医薬部外品や薬用化粧品、そして医薬品へと展開を拡大していきたいという。

最後に、ベンチャー設立の秘訣と今後の目標を聞いた。

「何よりも、リーダーの信頼性が不可欠です。今回の起業についても、平竹先生の誠実さにみなさんが心打たれて、信頼してくださったからこそ、ここまで順調に進めてこられたのだと思います。まずは研究者、起業家、協力会社との間で信頼関係を築くことが大切です。

また、大学発のベンチャーですから、最終目的は社会の役に立つことです。利益の追求だけではなく、産業界の活性化や技術力の向上につながるような事業の推進を考えたいと思います。そのためには、私や多胡さんのように、企業で長いキャリアを積んできた人が、豊富な経験や知識を生かして活躍できる場がもっと増えれば……と願っています」（松本さん）

「研究者としては、自分でつくった化合物が世界中で使われ、皆に喜ばれるのがうれしいですね。これまでの研究で、ナルスゲン™には、抗酸化物質のグルタチオン濃度を一時的に減少させ、細胞内の酸化ストレスをわずかに増やす効果があることがわかりました。それを細胞がキャッチし、普段は

眠っている『酸化ストレスに対抗するためのスイッチ』が入るのです。その結果、コラーゲンやエラスチンの産生が促進されることがわかってきました。つまりナルスゲン™は、細胞がもともと持っている抵抗力をうまく引き出してコラーゲン産生に結びつけるという、画期的なメカニズムをもった物質で、非常におもしろいところを突っついているように思います。まだまだわからない部分はありますが、メカニズムの全容を解明して、新しいコンセプトを打ち立てたいです。そのヒントは必ず、ナルスゲン™の構造の中にあるはずですよ」（平竹さん）

京都には「京都市ベンチャー企業目利き委員会」というベンチャー支援機関があり、3月末、ナルスコーポレーションはAランクのお墨付きを受けた。このことも自信につながったという。

今、ベンチャーの地・京都から世界に向けて、女性の願いをかなえるべく、大学発の画期的なビジネスが追い風を受けて船出をしようとしている。



起業を成功させるには、パートナーとの信頼関係を築くことが大切です。