特集 EGF 次世代化粧品原料の核となるか

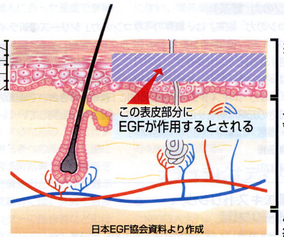
この数年、内外美容の概念が提唱され、化粧品とサプリメントは、美と若さを保つための両輪として提案され始めた。昨年の薬事法改正は、こうした動きに拍車をかけ健食メーカーや製薬会社など異業種参入が相次いでいる。展開のキーワードはアンチエイジング、美肌など――。そうした中、新しい化粧品素材として注目が集まってきたのがEGFだ。皮膚細胞の新生が期待できる化粧品素材として関係者から興味が集まり、今秋からは原料サプライヤーの参入が相次ぎ、次世代化粧品原料として注目が高まってきている。

細胞新生作用の期待など機能性に注目集まる

化粧品原料のポストQ$_{10}$となるか

EGFはEpidermal Growth Factorの略で、日本では上皮細胞増殖因子と訳される。Growth Factorは、細胞増殖因子のことで、サイトカインのひとつ。人体に存在し、人体各部の細胞の増殖・分化などに関与し、細胞間のシグナルとして重要な役割を行う、成長や再生に働きかける因子として注目される。近年研究が進み、その種類は100種類を超えるとされる。その一つがEGFである。

EGFは、皮膚の表面にある細胞に働きかけて分裂、集合を繰り返しながら、新しい細胞の産生を促進する作用が注目されている。同時に血流を良くし、血管を修復し、コラーゲンの蓄積を促す効果も期待されることなどから中国では火傷による皮膚移植や、角膜切開による傷の回復促進などの目的に、医療の分野で使用されてきた実績があるという。



日本EGF協会資料より作成

このEGFは加齢によってその分泌量が減少していくとされ、これを肌の老化現象の原因の一つとし、EGFを肌に補給することで皮膚細胞の新生を促すことにつながるのではというのが化粧品原料としての着目点になっている。実際、海外でも複数のヒト試験で、シワ改善効果やEGFの塗布により肌のターンオーバー（表皮の新陳代謝）促進効果が認められた文献が発表されている。

しかし、高純度のEGFは、初期の国際マーケットでは1gで約8,000万円と高価で、一般用途での利用は困難だった。遺伝子工学の発展により、ようやく大量生産が可能になり、スキンケア分野での利用が可能となった。EGFにはさまざま種類があり、原料の由来によって正確な表記が細分化されている。E.Coli（イーコーライ・遺伝子組み換えの非病原性大腸菌）由来のEGFは、米国ではすでに米国化粧品工業連合（CTFA）により化粧品原料としての登記がなされており、国際的な化粧品原料登記のハンドブックInternational Cosmetic Ingredient Dictionary and Handbookに掲載されている。日本では昨年10月に日本化粧品工業連合会に「ヒトオリゴペプチド-1」が登録されており、日本EGF協会によると「ヒトオリゴペプチド-1と表示できるのはE.Coli由来のみ」という。

EGFの発見とノーベル賞

EGFはEpidermal Growth Factorの略で、日本では上皮細胞成長因子と訳される。

近年、Growth Factor（グロスファクター）と呼ばれる細胞増殖因子の研究が進んでいるが、EGFもそのひとつ。皮膚の表面にある受容体と結びつき、新しい細胞の生産を促進する、体内で形成されるタンパク質の一種である。

細胞増殖因子は1953年、Rita Levi-Montalcine氏によりNGF（Nerve Growth Factor・神経成長因子）の発見に始まるとされ、その後、アメリカの生物学者スタンレー・コーエン博士の協力によりさらに進展する。コーエン博士は、マウスの顎下腺抽出物から一種の新しいタンパク質（mEGF）を単独分離することに成功。その物質が新生マウスの眼瞼が開くことや、歯の出現を促進するキーを握っていることを突き止める。博士はマウスの開眼を早めるのはNGFとは異なる淡白質であることを明らかにするとともに、眼瞼が早期に開くのは表皮の増殖が促された結果であることから、この因子をEGFと名づけた。NGFとEGFの発見はその後の細胞増殖因子研究の先駆けとなった業績から、1986年に両氏はノーベル生理学・医学賞を受賞した。

この上皮細胞再生因子は53個のアミノ酸から形成されるタンパク質で、人間及び哺乳動物の体内に存在。加齢とともに減少するとされる。皮膚の表面にある受容体（細胞膜を貫通する糖タンパク質）は、EGFが細胞内で酸和状態となると、余分なEGFを受け入れることができなくなるという自動調節機能を持つとされ、大量に皮膚に投与しても、不必要な分裂や増殖を引き起こすことがないといわれている。

（シールド・ラボ、日本EGF協会資料をもとに本紙が作成）

特集 EGF

企業動向

日本におけるEGF配合化粧品の展開が始まったのは昨年の秋。1年が経過した現在、末端商品も急増。原料・OEMメーカーの参入も相次ぎ、シールド・ラボ、丸栄トレーディング、ホルスの3社が新たな名乗りを上げた。さらにキッコーマンやアリスタライフサイエンスも化粧品原料展開を検討中である。

■――――――――――――シールド・ラボ

㈱シールド・ラボ（東京都豊島区）は、酵母由来EGFの原料供給をこのほどスタートした。同原料は中国から同社を通じて独占的に供給されるもので、年間100kg以上の供給が可能だ。表示名称は『酵母由来ポリペプチド』。粉末タイプで、化粧品原料として幅広い応用が期待されている。

粉末タイプ原料をメインとしたのは「液体では保存料等を入れる必要がある。いつまでも高品質、ナチュラルな原料として、粉末タイプをおすすめしている」という。また同社EGFは高い安全性も特長。「酵母由来のため、殺菌工程の必要がないため」という。

酵母由来の利点は安全性だけでなく大量生産が可能となったことにもある。『1g1,000万円』ともいわれるEGFだが、市場信頼より廉価で提供できる。同社ではEGF供給について、ニーズにあったさまざまな使い方や価格帯での提供を行う。「1万円以下の商品も設計できる」など、柔軟に対応する。

また同社では、EGFにヒアルロン酸、コラーゲン等を配合した化粧品、『EGFレミューズ』のOEM展開を行う。同品はEGFに、高分子・低分子配合ヒアルロン酸、高純度アテロコラーゲン、L-アルギニン、ポリ-γ-グルタミン酸を配合した高い生物活性力価（IU/mg）を保証するという『EGF（上皮成長因子）』（粉末、溶液）の供給を本格稼動。㈱シールド・ラボは、酵母由来の粉末タイプEGF原料の供給をこのほどスタートした。

㈱ホルスも自社工場で生産する化粧品原料『EGF（ヒトオリゴペプチド-1）』の供給を開始。キッコーマン㈱は、関連会社のピケタ醤油㈱が研究を進めてきた『hEGF』を今秋の弊社主催の食品開発展で初公開。「現在化粧品としての提案も視野に入れ、商品化を検討中」とする。

中国産原料を扱うのはバイオリンク販売、丸栄トレーディング、シールド・ラボの3社で、国内産原料をうたうのはホルス、キッコーマンの2社。この他、アリスタライフサイエンス㈱が韓国企業CAREGEN社のEGFに関して国内総代理店契約を締結し、安全性などのデータ確認などを進めながら日本市場での展開を検討している。

原料は、E.Coli由来と酵母由来があり発酵技術により抽出されるという。価格は、十数年前までは『1g8,000万円』の希少素材だったことが嘘伝され話題の一つになっているが、遺伝子工学の発展により大量生産が可能になり、現在は「種類により異なるが1gで900～1,300万円、化粧品用途だと粉末で1,000万円前後が一つの目安」とされる。中国製の液体原料だと『100ppm（0.01%）で80～100万円、50ppm（0.005%）で40～60万円』と関係者もいる。「いずれにしても高価だが化粧品に配合する場合の有効量は1㎎あたり0.1㎍程度からとされるので商品化が可能となる。

末端商品は、日本EGF協会が推奨する商品だけでも16社24アイテムが販売されており、各社共にリピーターを獲得し好調に推移しているという。シールド・ラボはEGFにヒアルロン酸、コラーゲン等を配合した化粧品の『EGF レミューズ』のOEM展開を開始。同品は北里大学・黒柳能光教授との共同研究による商品で、配合成分はすべて医療で使用できるグレードのものという。ホルスはグループ会社の㈱日本天然物研究所から、EGF配合のジェルとエッセンスを発売、テレビショッピングなどで展開する。このほか、丸栄トレーディングやシールド・ラボ、ホルスともに「唯大手や中堅の化粧品会社で商品化を検討しており、来春には商品化が進みそうだ」という。

また、EGF配合化粧品市場で先鞭をつけたバイオリンク販売は、11月よりaFGF（Acid Fibroblast Growth Factor・線維芽細胞増殖因子）配合の美容液を発売した。「EGFが皮膚の表皮に対して作用するのに対し、FGFは肌の真皮の部分に作用し、米国のin vivoでのヒト試験ではEGFとの併用で皮膚の老化却制に相乗効果がみられた」という。

求められる安全性の提示

皮膚細胞の新生が期待されることなどから、新化粧品原料としてEGFに対する注目が集まっているが、一方、業界関係者の中には導入に慎重な姿勢を見せるところも少なくない。その要因としては「変異原性試験による安全性の確認や生理活性などの提格化、組み換え遺伝子残存試験データなどを提示してほしい」との声だ。すでに日本EGF協会は使用原料にAmes試験データ、プラスミド残存データの添付を義務付けており、丸栄トレーディングなどのように、EGFの品質を保証するものとして生物活性力価（IU/mg）を規格化して提案する企業もでてきた。原料・OEMメーカのこうした安全性担保・規格化への対応によっては今後の市場の拡がりが大いに期待される化粧品原料といえる。

原料メーカが相次いで参入

日本でのEGF展開の先鞭をつけたのは㈱バイオリンク販売。昨年11月より自社美容液製品などを上市、「これまでに10万個以上を供給した」という。同社ではOEM業務も行い、すでに多くのEGF商品を手がけている。

今秋に入り、原料供給メーカーの参入が相次いだ。㈱丸栄トレーディングは、ホームページも見られる。EGFのイメージを損なわないように、コンプライアンスに基づく宣伝活動の提案も必要と考え、協会がその一助となればと思っている」とする。

「EGF配合をうたう商品が急増する中、それに比例し消費者や業界関係者からの問い合わせが増えている」という。問い合わせの内容は、「EGFとはなに？や原料供給についてなどさまざま」だという。同会ではまた、EGFに関する知識と最新の情報提供を行うセミナーなども定期的に開催している。

配合量などを企画した品質保証マークを

日本EGF協会

NPO日本EGF協会は一般消費者ならび販売者に対して化粧品用途におけるEGFの正確な情報を提供することを主目的に今年の1月より活動を開始し、7月にNPOとして認可された。

同協会では一部の粗悪なEGF配合商品によりEGFのイメージが損なわれないようにEGF配合量や生理活性数値などに関するガイドラインを設けており、これに適合する製品に対し品質保証マーク（右）を発行している。すでに品質保証マークをつけた商品は16社より24アイテムが販売されており、各社共にリピーターを獲得し好調に推移しているという。さらに、最近では日本EGF協会の生理活性定量試験の受託も開始している。

「EGFの知名度が高まるにつれ、一部に誇大広告や薬事法への抵触が懸念される

特集 EGF

美容液。北里大学・黒柳能光教授との共同研究による商品で、配合成分はすべて医療で使用できるグレードのものという。EGFを使用した化粧品では初めての冷結乾燥スポンジ商品となる。ユーザーが水を加えて使用するタイプの商品。皮膚表面の受容体と結びつくことで、うるおいやハリを与える効果があるとされている。同品はこのEGFを1あたり50㎍配合した。「保存料等の添加物を一切含んでいない」安心・安全、高級化粧品として、訪販、ネットワーク販売などにルートをもつ企業に向け提案している。

■――――――――――――バイオリンク販売

㈱バイオリンク販売（大阪市中央区）は、日本EGF協会が発行するマーク認定商品の総代理店でもある。

昨年の11月より同協会推奨商品の美容液『EGFエクスラエッセンス』と『エクストラロゼクリーム』の2品をOEMとPBで展開し始めた。「日本におけるEGF商品の先駆け商品としてトータルで10万個以上を販売・供給した」という。

同社原料は中国産で医薬品GMP認定工場で製造されたものだという。「中国国内で外用剤として医療用途でも利用される高品質のEGF。3,000例におよぶ臨床データや変異原性試験など各種安全性データを有する」。9月にはaFGF（acid Fibroblast GroWth Factor・線維芽細胞成長因子）配合の美容液『セルソアン アルティメットエッセンス30㎖』を発売した。

■――――――――――――丸栄トレーディング

㈱丸栄トレーディング（東京都千代田区）は、高い生物活性力価（IU/mg）を保証する『EGF（上皮成長因子）』（粉末、溶液）を供給している。同社が供給するEGFは、中国の大手企業グループ、横店グループの上海アベロア薬物研究院が発酵法により製造するもので、粉末（95%以上）、溶液（5%以上）の2アイテムをラインアップする。大きな特長である生物活性力価（IU/mg）は、粉末で1×10^6以上、溶液で$4\sim6\times10^4$を規格化している。

同社によれば「分泌発現の発酵法により、純度の高い、天然構造のEGFを生産しているので、EGFの決め手である活性力価を保証できる」という。アベロア薬物研究院が実施した試験によると、EGF含有クリームは、窒温保存12カ月、100℃水浴45分間においても生物活性が安定している。EGF含有クリームを用いたヒト試験では、明らかなシワ改善効果が認められた。ウサギの皮膚に対するEGF長期毒性試験（塗擦）、ラットによるEGF長期毒性試験（経口投与）において高い安全性も確認されている。日本国内でのパッチテストもクリアしている。

■――――――――――――ホルス

㈱ホルス（東京都新宿区）は、新素材の化粧品原料『EGF（ヒトオリゴペプチド-1）』の供給を今秋から開始した。

大きな特長は、上皮細胞の生成をサポートすること。皮膚表面の受容体と結びつき、新しい肌細胞の産生を促進、活性化させる。また、皮膚の弾力、保湿力の向上なども期待できる。米国で実施された60日間の臨床試験では、EGF塗布による新生細胞の増加が平均で288%、最大で872%の増加率が確認されている。原料は乳白色の液状で、EGF濃度は10ppm以上。自社工場（埼玉県入間市）で生産しており、「大手通販メーカーなどと商談が進んでいる」という。

代表取締役・三井幸雄氏は「もともと医療現場で使用されていたものだから、安全・機能性とも信頼の高い成分。"身体の内から肌を再生する新しいアンチエイジング成分"として広げていきたい」と同素材に期待を寄せる。また「発毛作用も期待できる」としており、現在、EGFと他素材を組み合わせたテープ着模を進めている。

グループ会社の㈱日本天然物研究所（東京都新宿区）からは、最終製品のBGF配合のジェル（50g、8,400円）とエッセンス（30㎖、1万2,600円）をテレビショッピングなどで展開する。

■――――――――――――アリスタライフサイエンス

アリスタライフサイエンス㈱（東京都中央区）は、遺伝子組み換え非病原性大腸菌由来の成長因子様ヒトオリゴペプチドの日本国内での供給準備段階にある。同社が扱うのは韓国のCAREGEN社の遺伝子組み換え非病原性大腸菌由来の成長因子様ヒトオリゴペプチドで総代理店契約を締結している。

「化粧品原料としての高機能性ペプチド各種を扱う当社のラインアップ強化として検討している。化粧品原料としてのポテンシャルは高いが活性だけでなく、安全性の担保を最重要視しておりさらに調査・試験を進めており慎重に展開を探りたい」としている。

■――――――――――――キッコーマン

キッコーマン㈱は、関連会社のピケタ醤油㈱が研究を進めてきた『hEGF』を今秋の弊社主催の食品開発展で初公開した。「現在化粧品としての提案も視野に入れ、商品化を検討中」とする。

商品は純度95%以上の無添加凍結乾燥粉末。動物由来成分不使用という。活性はED_{50}<2.0Ng/㎖。

食品開発展では3つのSS結合からなり、安定したアミノ酸構造を持つ特長を挙げていた。すでにピケタ醤油が日本農芸化学学会で「バチルスプレイスによる上皮細胞増殖因子の工業的製造法」と題し研究発表している。

学術報告

EGFに対する学術的研究は米国や中国を中心に進められている。以下はいくつかの文献の要旨である。興味深いのは、日本においても1982年に神戸大学第3内科教授であった藤田拓男氏らにより、EGFの研究が行われていたことである。

Age-related decreae of urinary excretion of human epidermal growth factor（hEGF）（加齢による体内hEGFの減少）

Masahito Uchihashi,Yukio Hirata, Takuo Fujita and Shigeru Matsukura

Third Division, Department of Medicine, Kobe University School of Medicine, Kobe650, and Division of Clinical Nutrition, Department of Medicine, Kyoto University Faculty of Medicine, Kyoto 606, Japan（Received in final form June 3.1982）

尿中に排出されるEGFに年齢が同影響しているのかを調べるためにヒトEGFに対する放射免疫測定法を用いて20～79歳の健常人102名の尿中EGF量を評価した。EGFの尿中排出量は年齢が高くなるとともに顕著に低下したが、女性は男性よりも多くEGFを排出していた。加齢に伴う尿中EGF排出量の低下は、EGFの合成や分泌の低下によるものと考えられる。

（Life Sciences vol.31,679-683(1982) より、英訳は本紙編集部による）

この他、1997年にアメリカのペイズブラウン氏らにより行われた臨床試験では、健康な肌にクリームを担体として1gEGFを60日間塗布した後に新生細胞の成長を平均284%促進していたことが確認されている。（引用資料：US Patent#5618544）

また、hEGFの毒性の研究としては、中国の国家医薬管理局薬物安全性評価・研究センターと上海医薬工業研究院毒理研究室が、現在国際的に医薬や日用化学界で使用されている遺伝子工学でつくられたhEGFの安全性を証明している。