



株式会社
GIFU EXOSOME

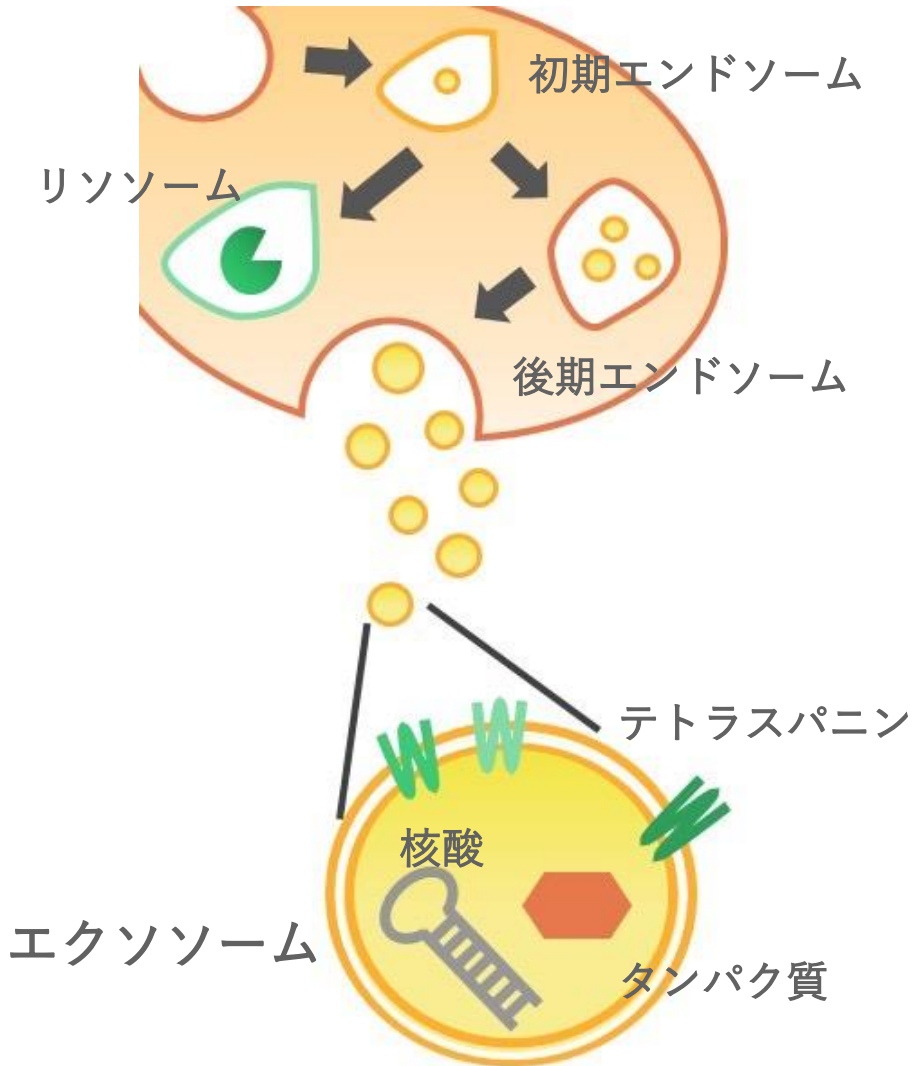


エクソソームを活用した美味しい化粧品の創出

1 μ m

2024/04/11
第37回 Meet up Chubu

背景

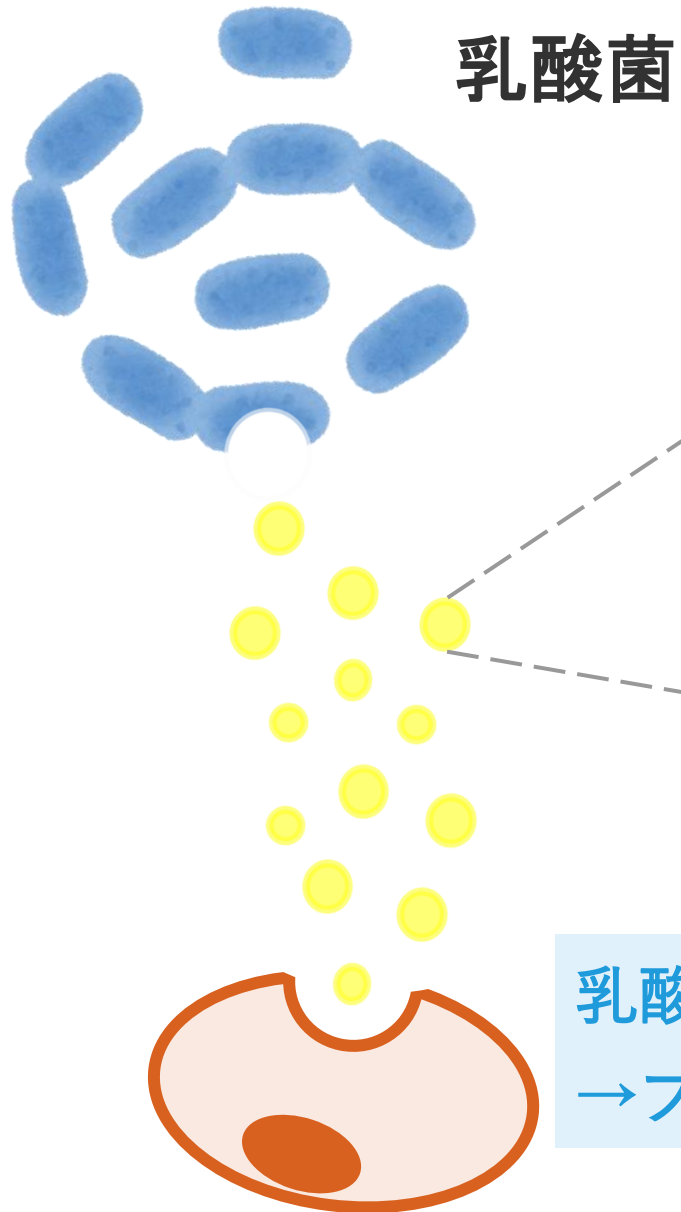


■ エクソソーム

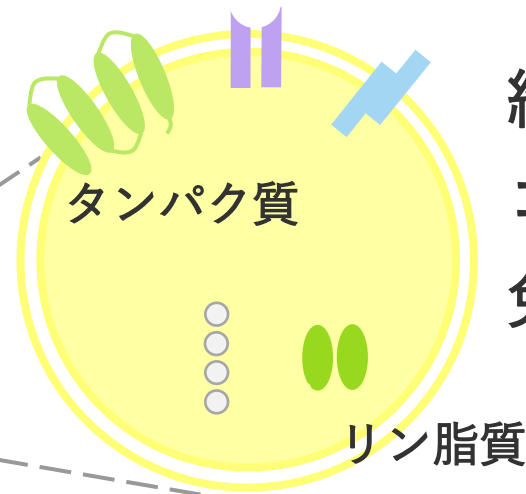
- 細胞から分泌される細胞外小胞(EV)
- タンパク質や核酸などの生理活性物質を内包
- 細胞に受け渡されることで様々な機能を引き起こす
例) 免疫応答、メラニン合成制御、創傷治癒 など
- 化粧品などで近年注目されている

>> エクソソームの評価と定量には標準化された手順がない

細胞外小胞(EV)



乳酸菌



EV内部の構造

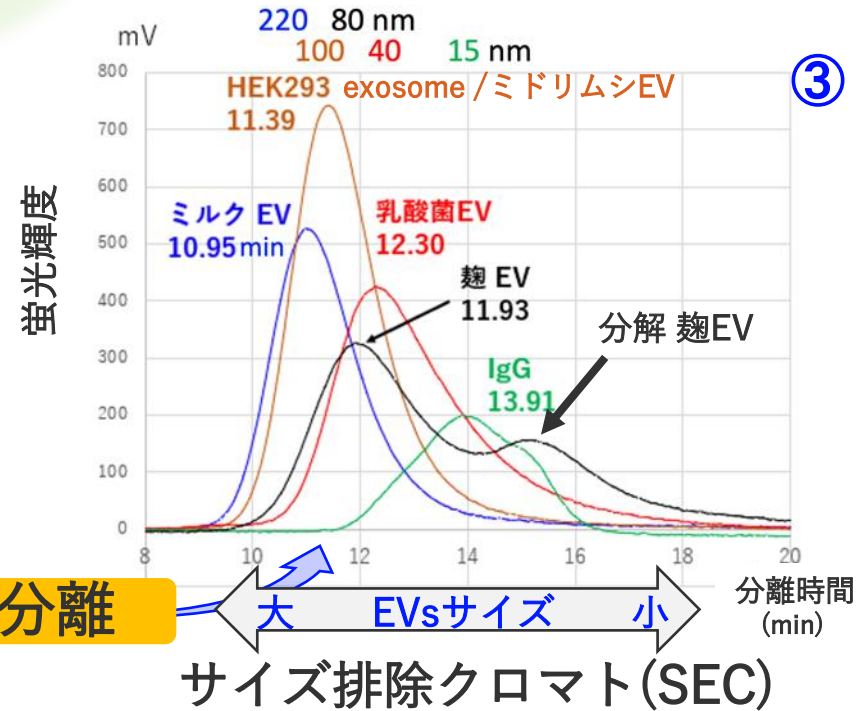
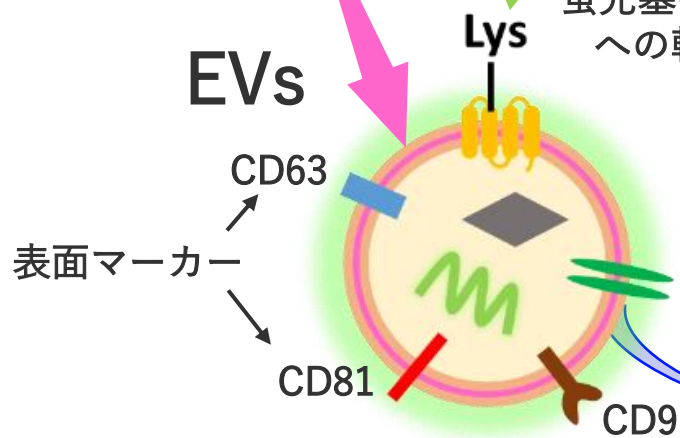
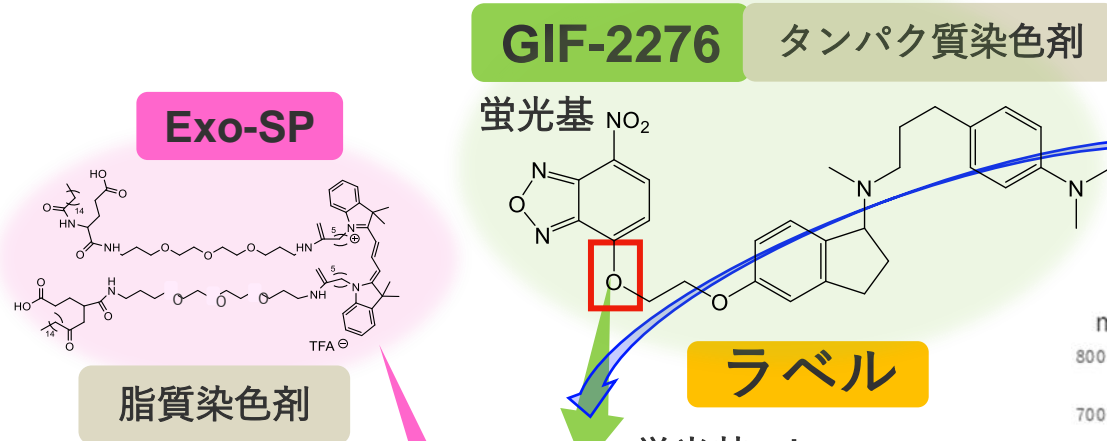
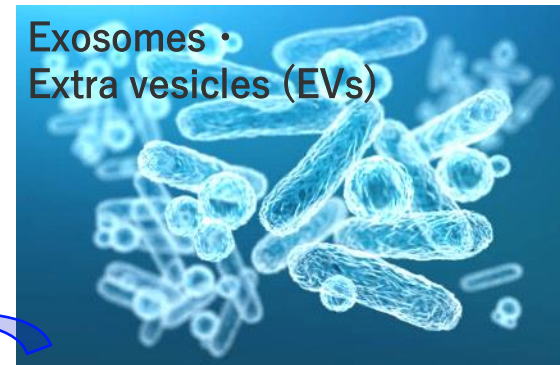
細胞間の
コミュニケーション機構
免疫応答などに関与

乳酸菌

→プロバイオティクスとして注目！



EVs検出の3つ技術



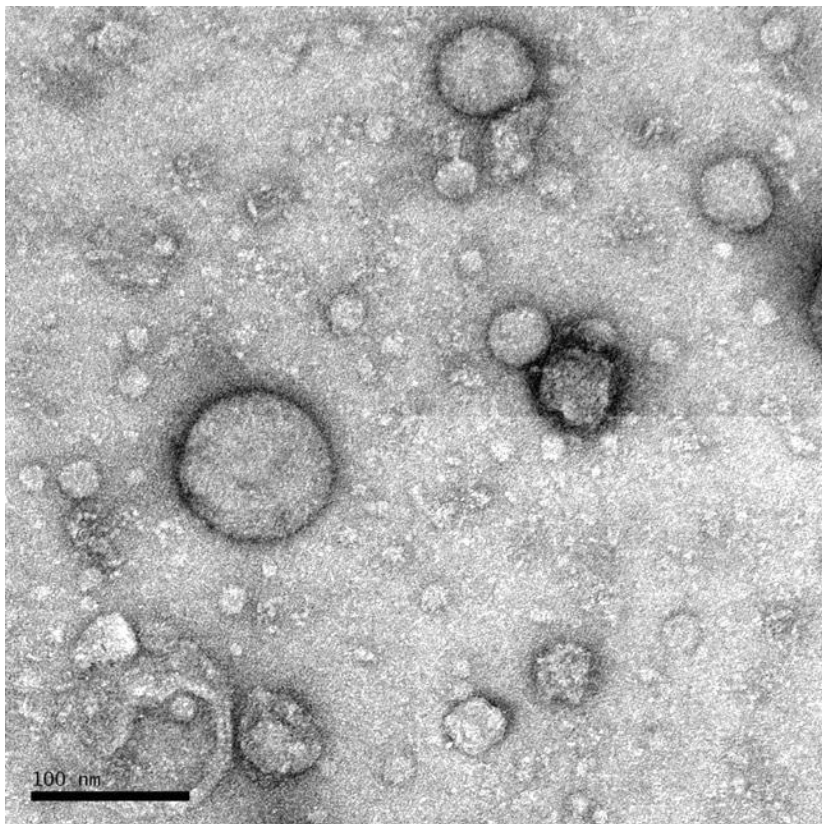
① 特願2021-012443 (W02022163446: 6ヶ国移行中)

② 特願2022-141909 (PCT/JP2023/ 28846)

HPLC-SEC法とは？

EV測定 of 既存技術の矛盾

電子顕微鏡 (ミルク)

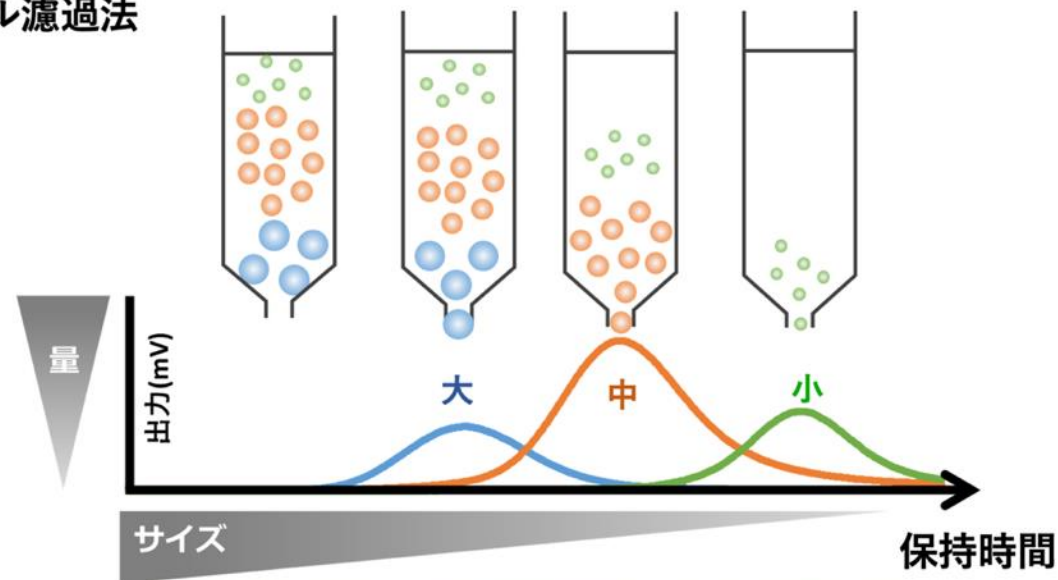


100nm

>100nmのEVは希

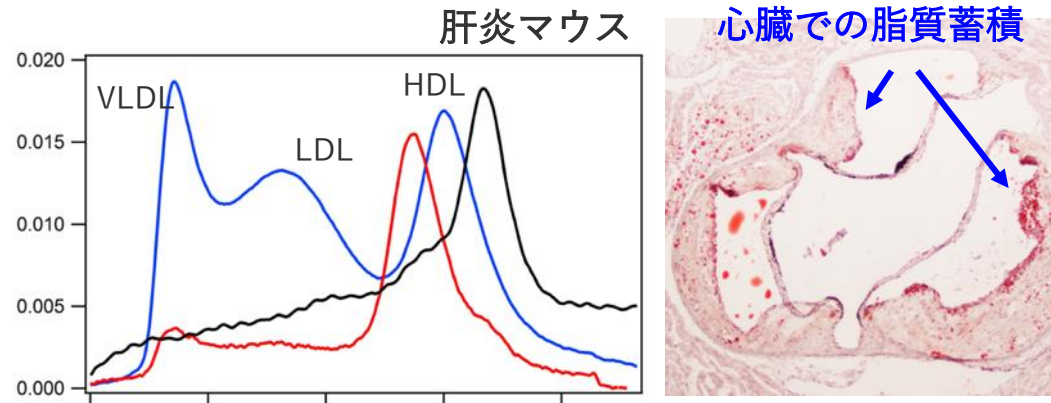
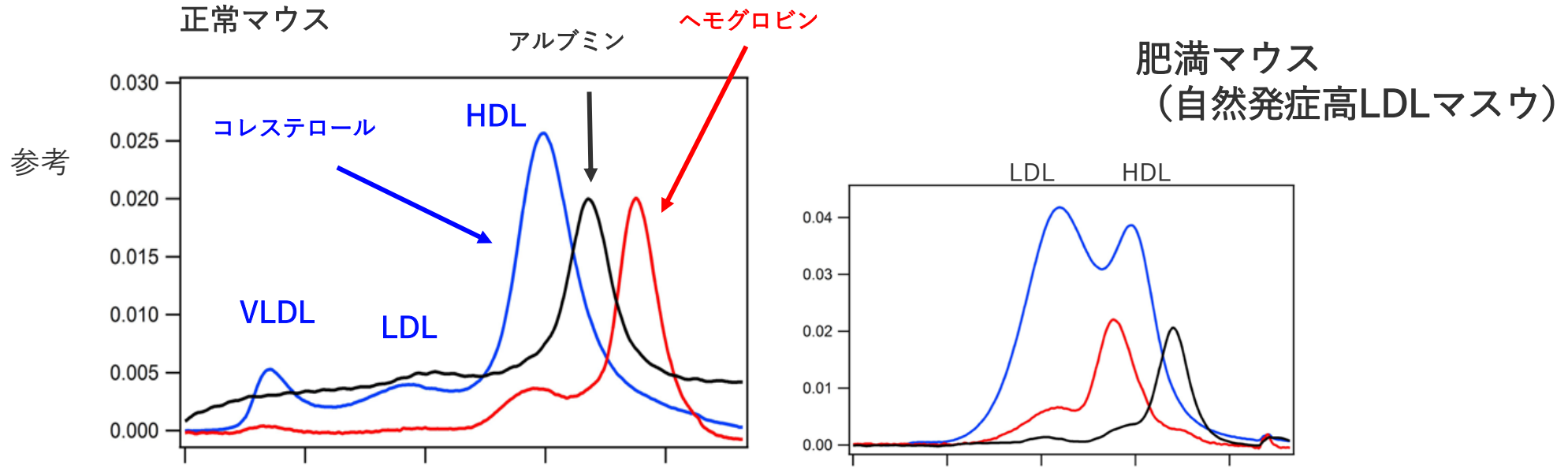
提案： ゲル濾過法で分離

ゲル濾過法



EVのサイズと量の同時測定が可能

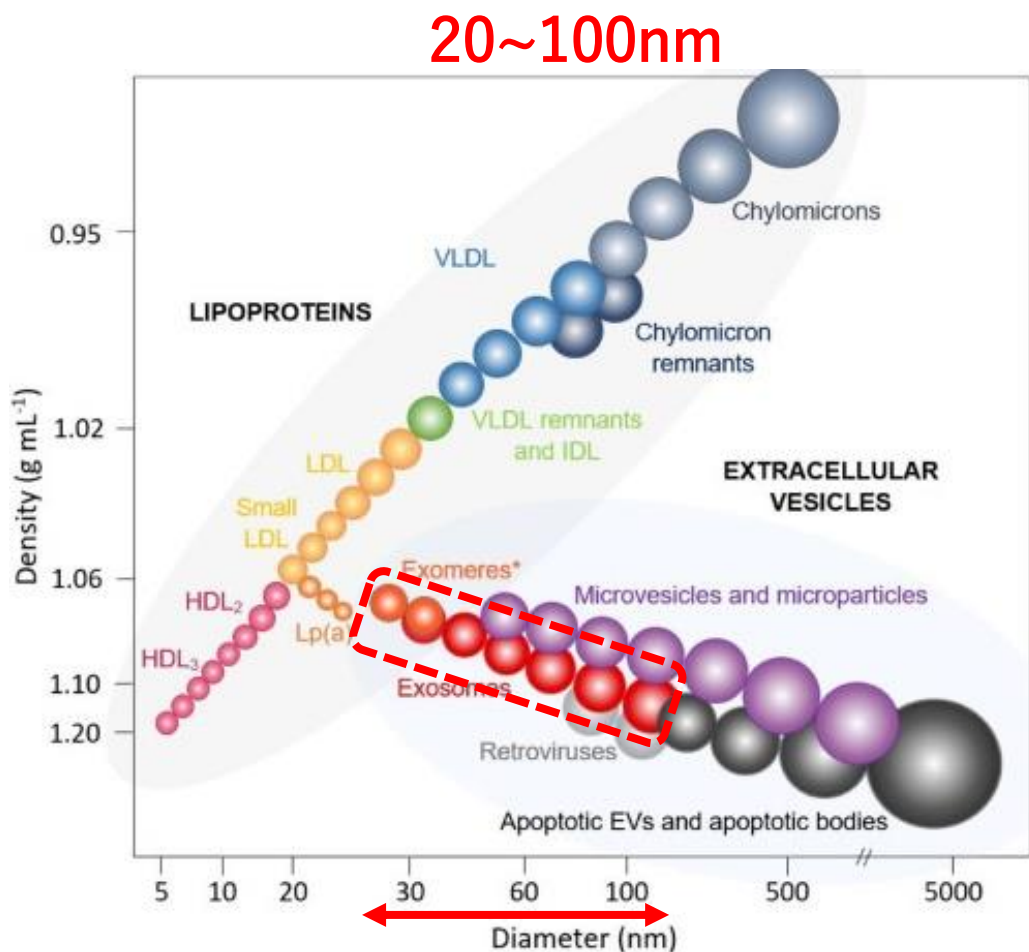
コレステロールの変化と炎症マーカーの質の新たな検出法



慢性炎症に伴い、ヘモグロビンの分離位置が変化する。

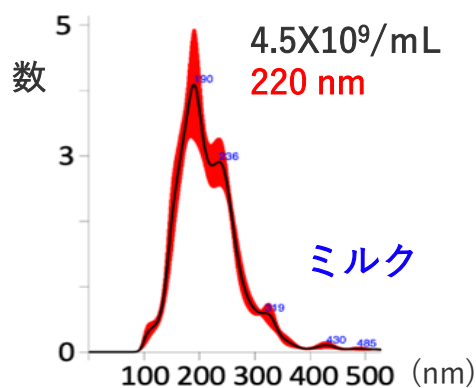
Haptoglobinの誘導が示唆される心血管系への影響は？

EV測定 of 既存技術



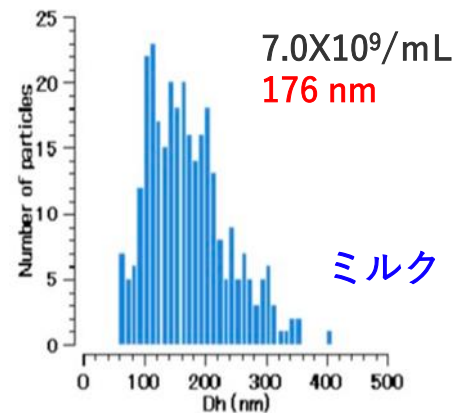
J Chromatogr A . 2021 Jan 11:1636:461773. より

NanoSight



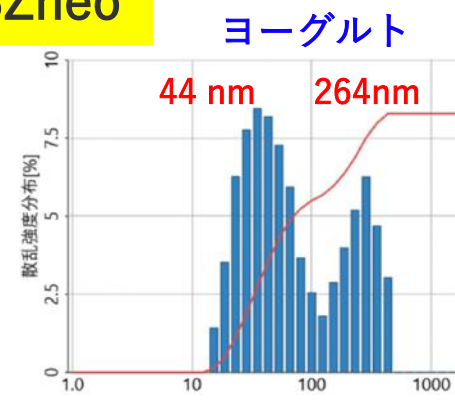
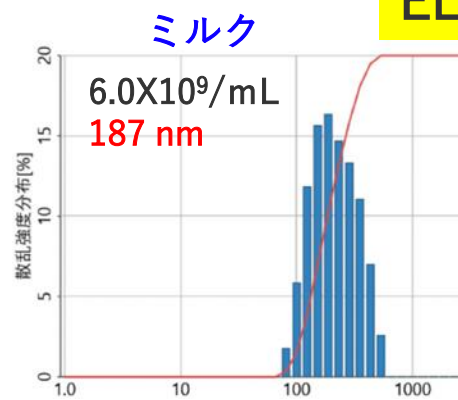
100nm~600nm

VideoDrop



60nm~500nm

ELSZneo



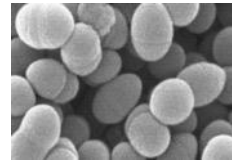
10nm~1000nm

様々なヨーグルト

乳酸菌

多くのヨーグルトで複数菌株が利用されている

乳酸球菌



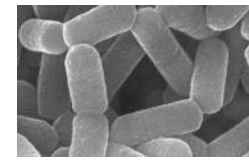
ストレプトコッカス



ラクトコッカス



乳酸桿菌



ラクトバチルス



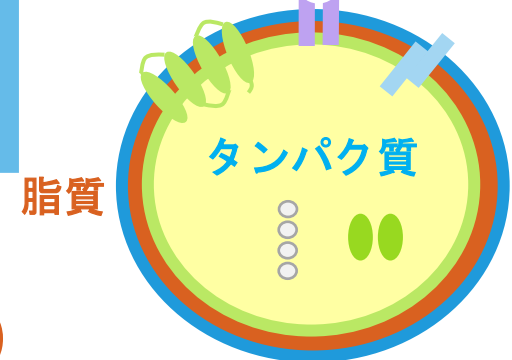
ビフィズス菌



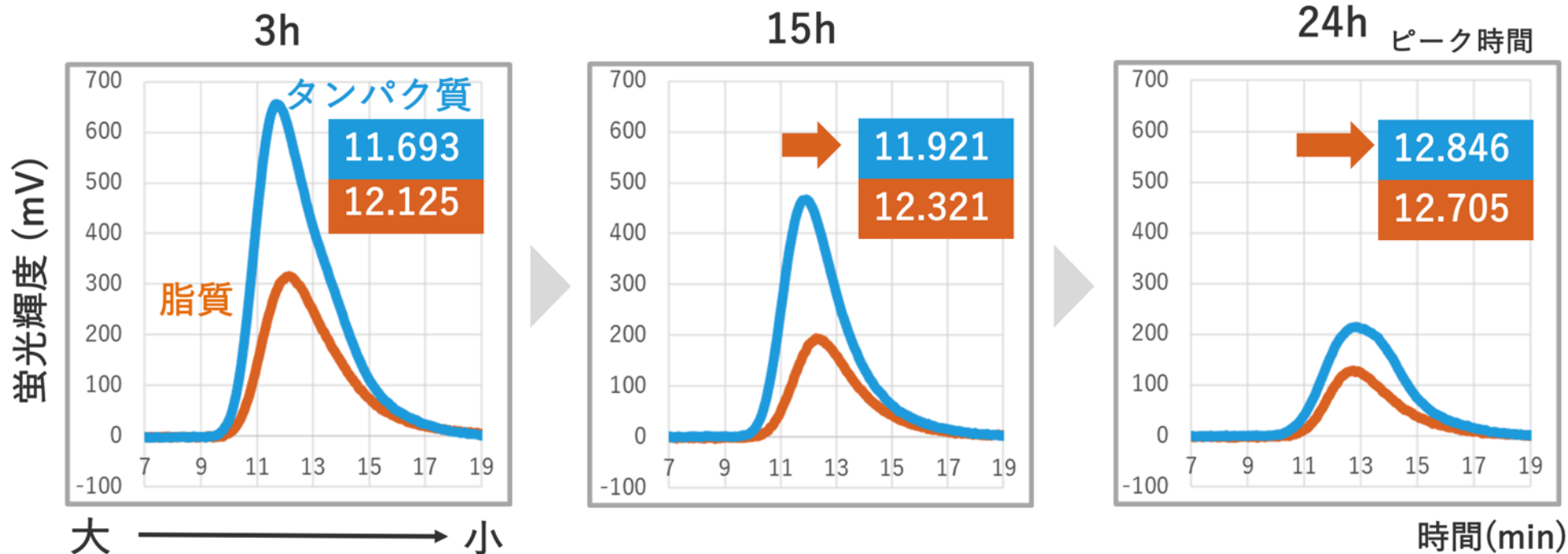
ラクトバチルスも含む

ラクトバチルスも含む

HPLCによる乳酸菌由来EVの測定



発酵過程でのEVの変化(各サンプル20倍希釈)



ミルク型

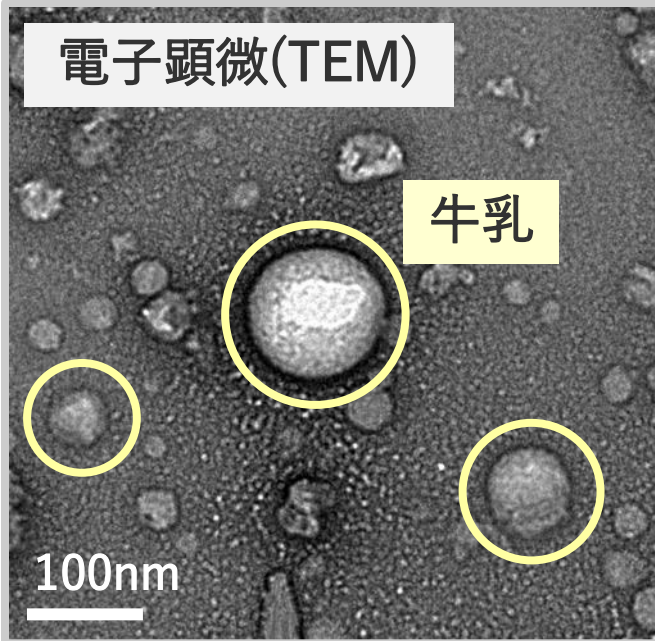
乳酸菌型

ピーク面積：量

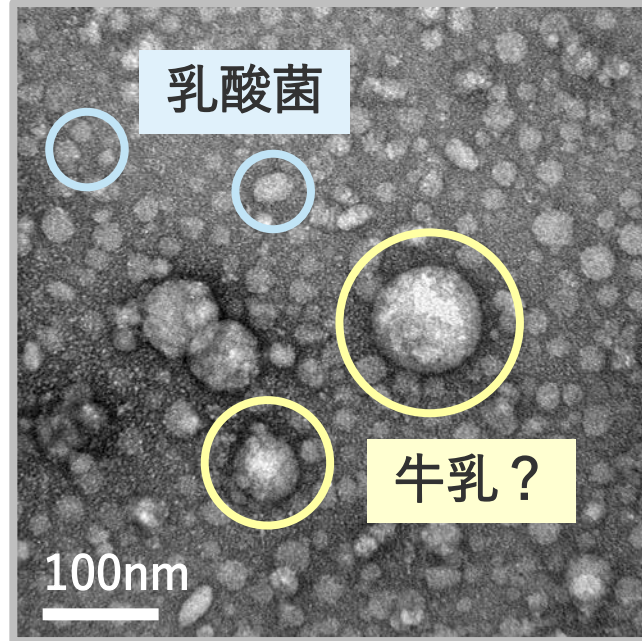
ピーク時間：サイズ

乳酸菌由来EVのサイズ測定

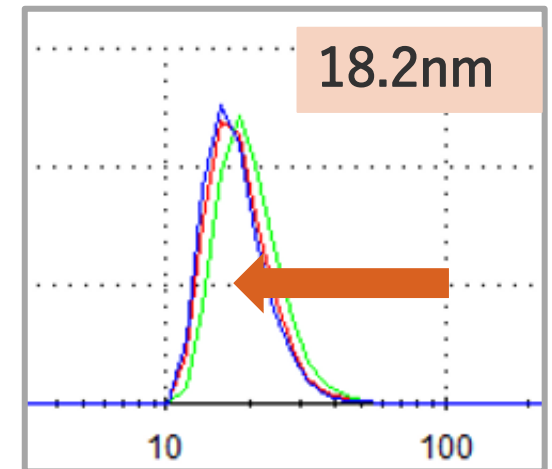
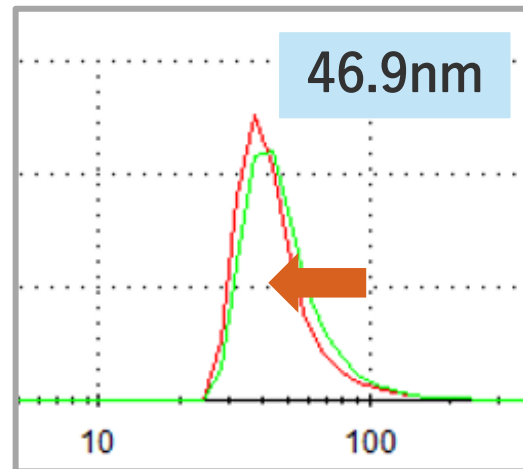
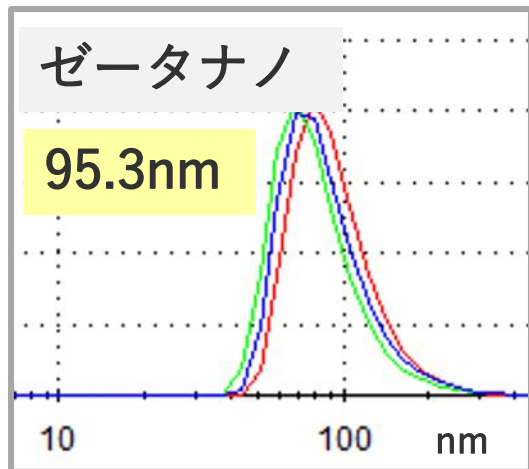
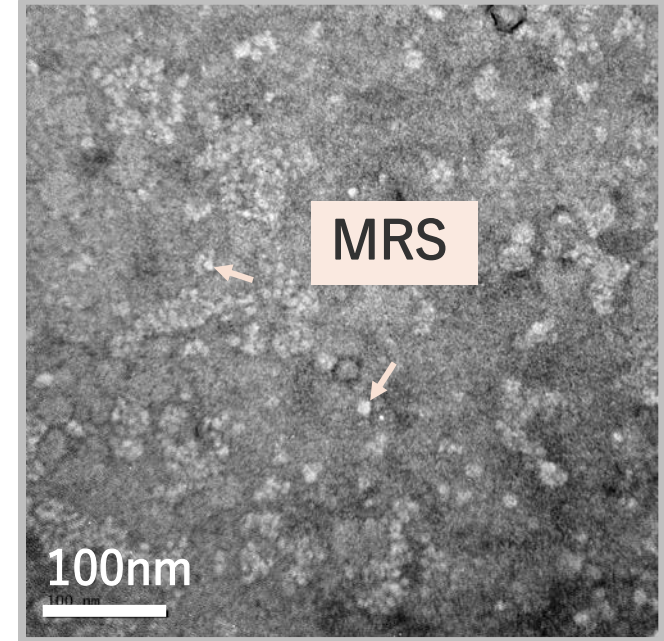
ミルク



ヨーグルト



MRS培地

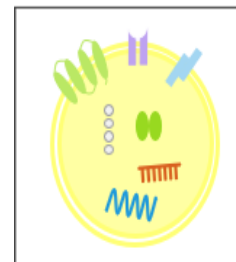


ヨーグルトEVの免疫・メラニン合成調節活性



再発酵
(牛乳)

EV
精製

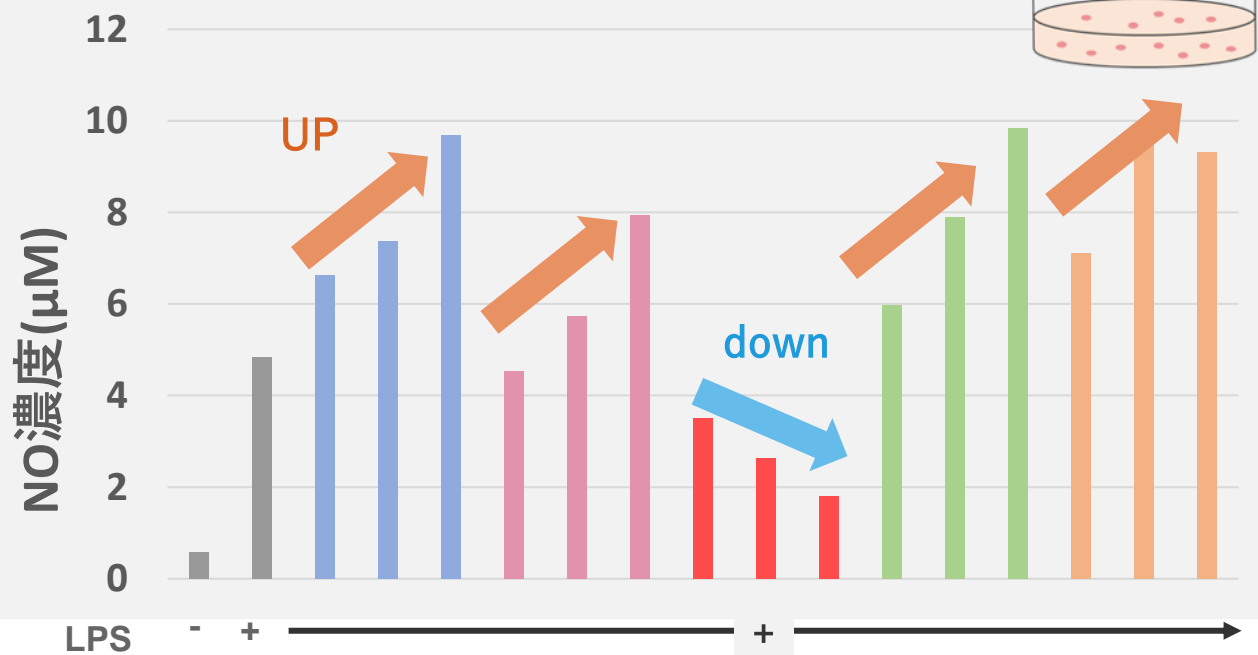


乳酸菌EV



マクロファージ
に添加

免疫活性化
試験



* 同じ牛乳で
再発酵

メラニン
合成試験



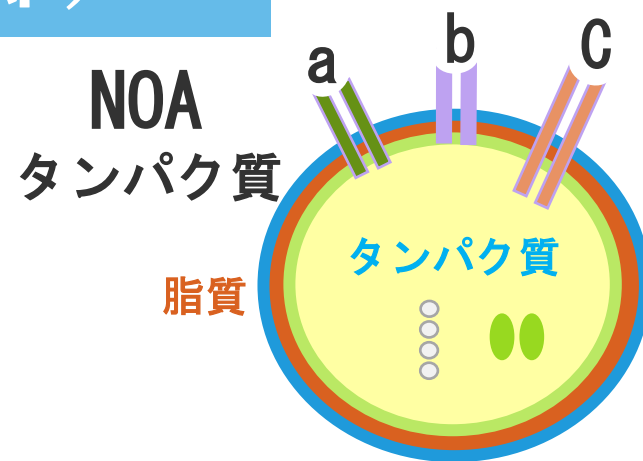
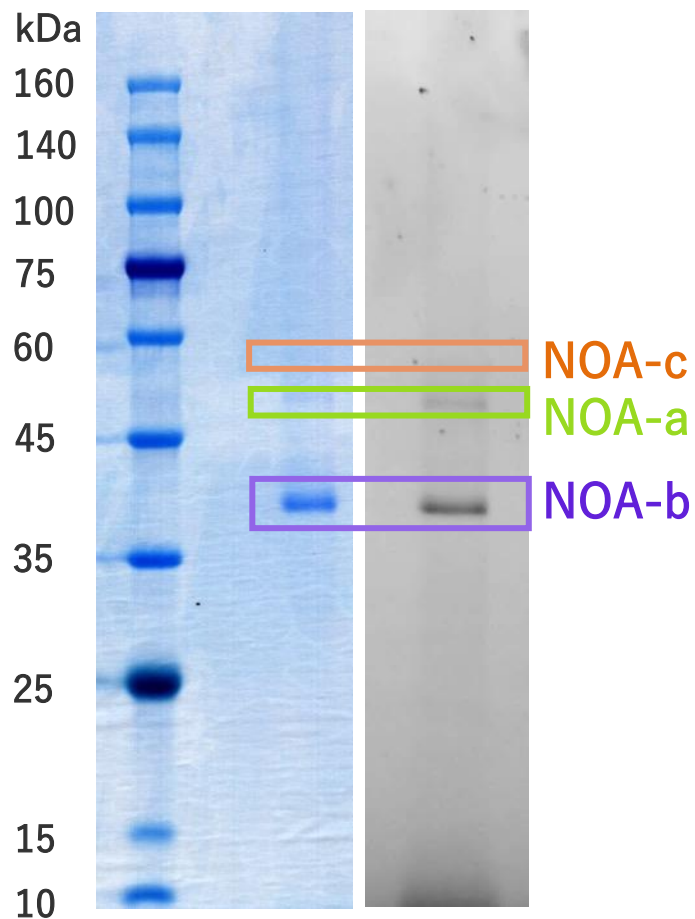
乳酸菌由来EVの機能 (免疫調節)

乳酸菌

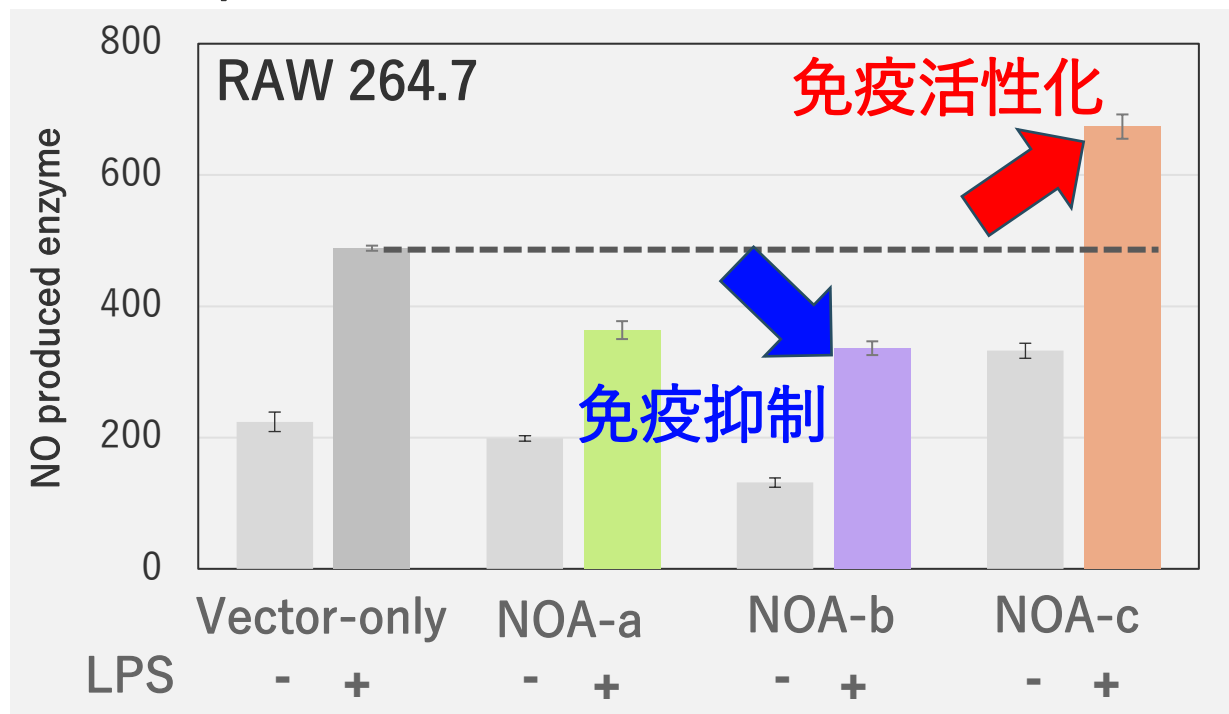
Lactobacillus delbrueckii sunki

MRS-EV

CBB GIF-2276



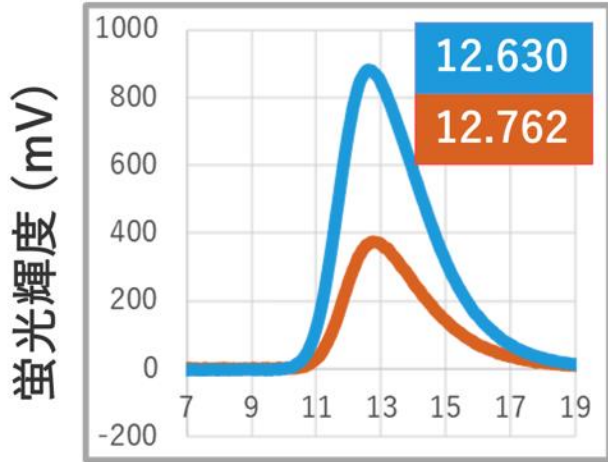
iNOS promoter (免疫活性指標)



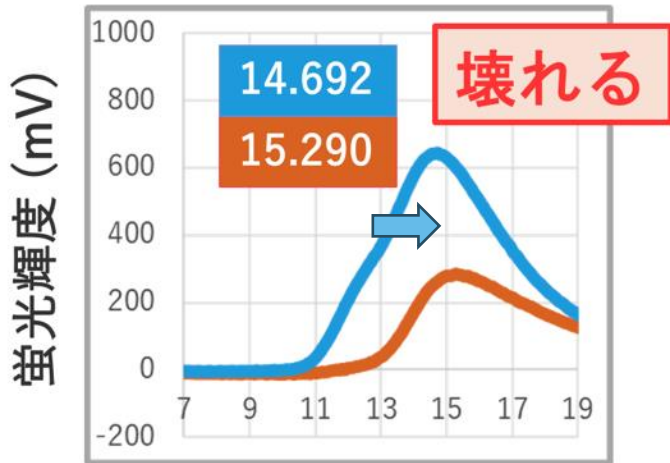
乳酸菌由来EVの化粧品耐性 (応用編)

化粧水A

5 min

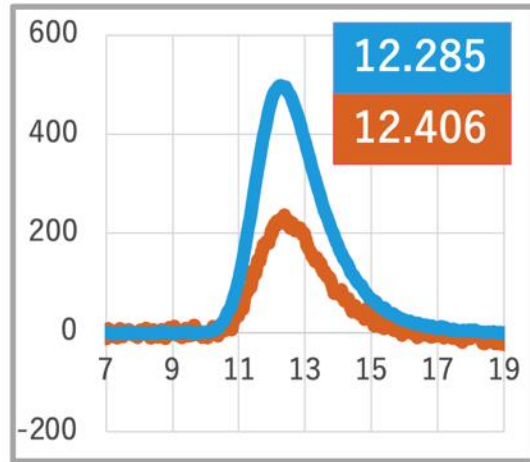


3 h

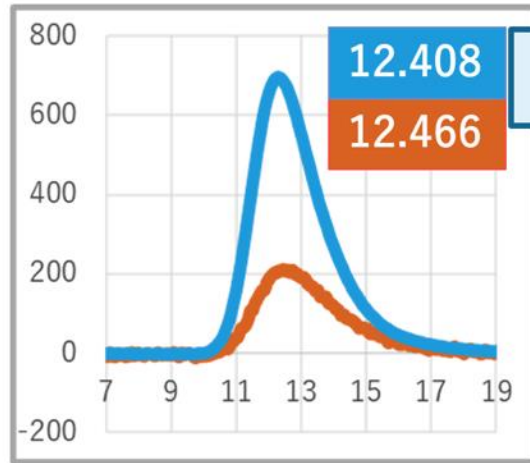


乳液A

5 min

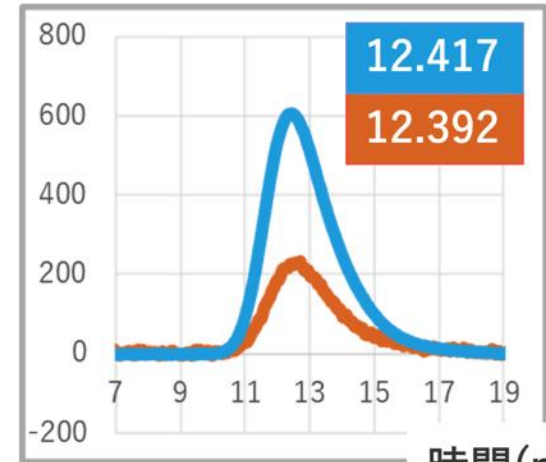


3 h

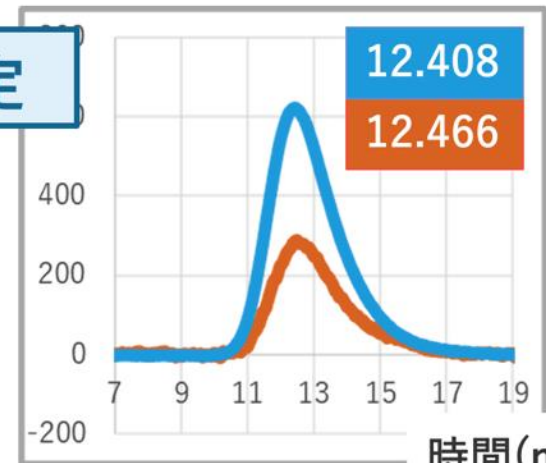


化粧水B

5 min



3 h



安定性試験の例

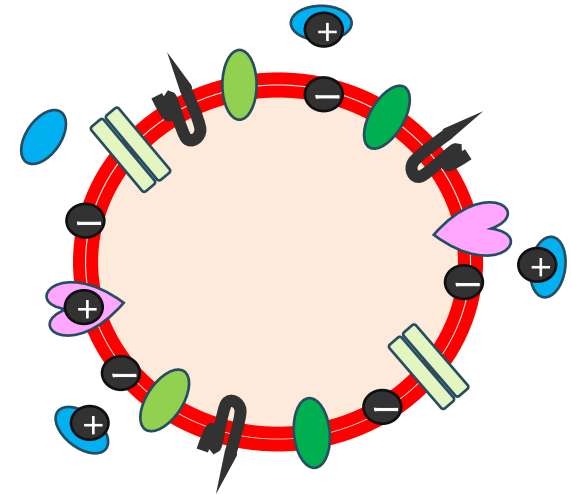
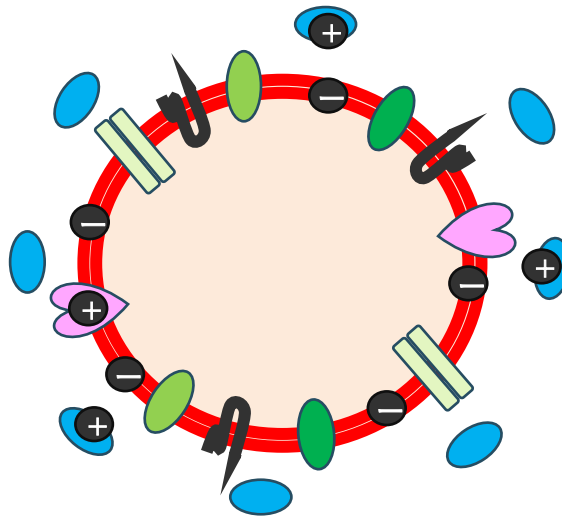
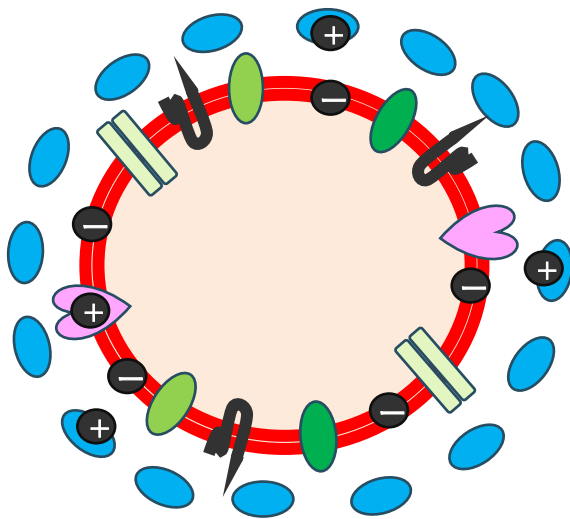
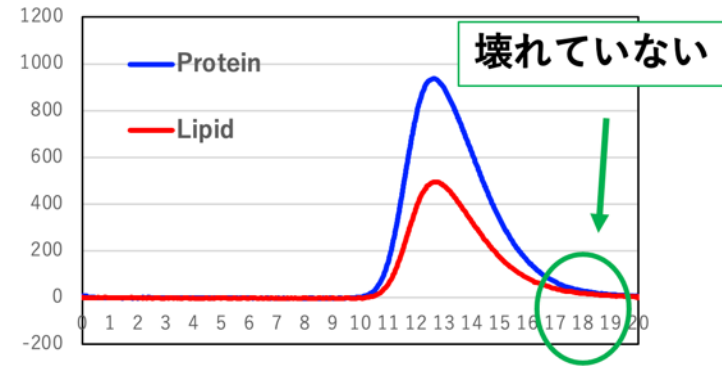
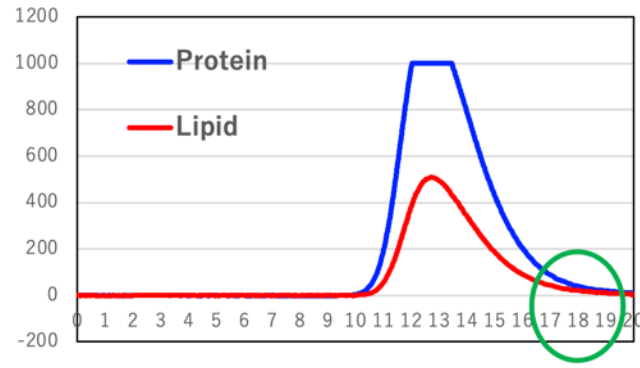
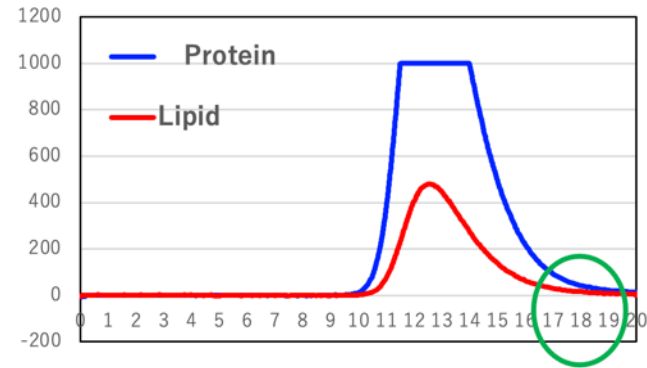
BG: ブチレングリコール

ヨーグルトEVのコア（中心）は安定

Cont

BG 5%

BG 10%

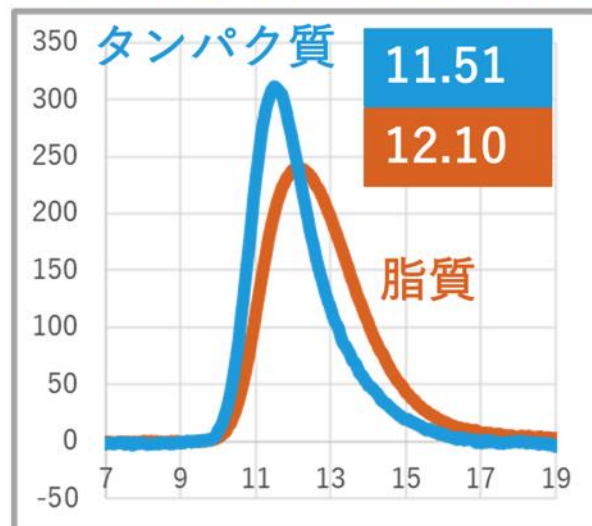


岐阜大学・工・物質化学コース 武野先生の繊維

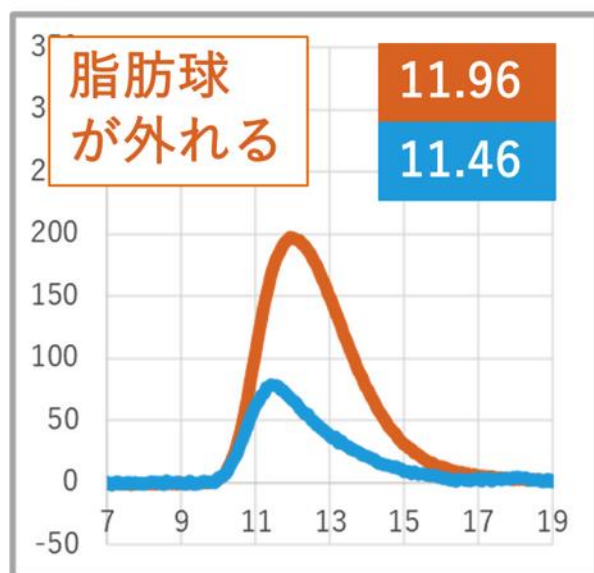
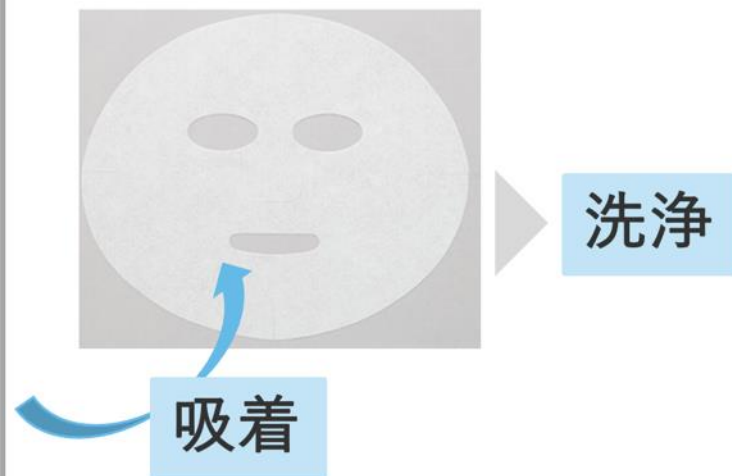
孔開き繊維へのEV吸着



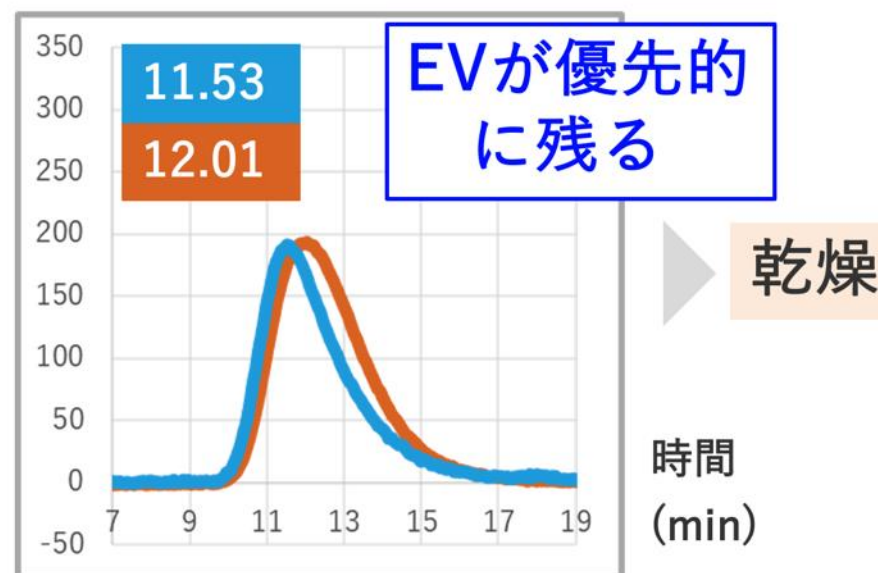
乳酸菌粗抽出液



EVパック



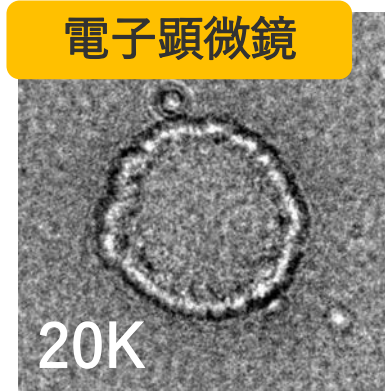
溶出



人工エクソソーム（抗炎症・抗メラニン合成抑制）の合成

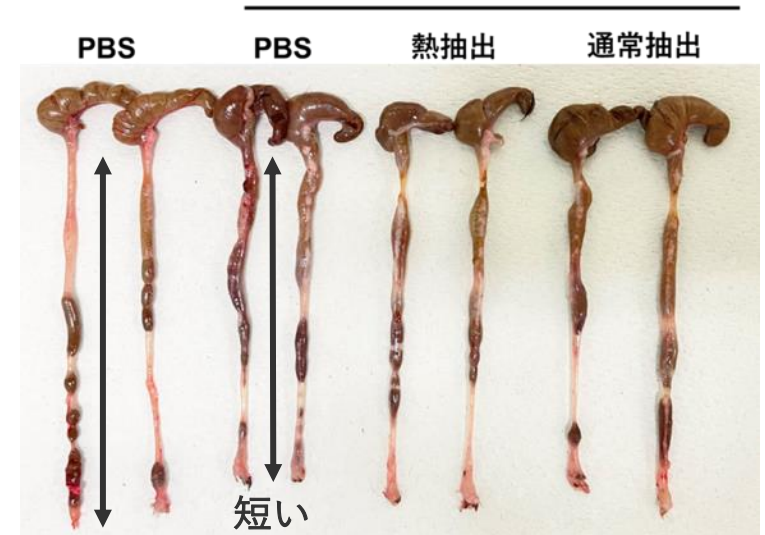
ミドリムシ、クロレラ、昆布茶

特願2023-199229



マウス大腸炎に有効

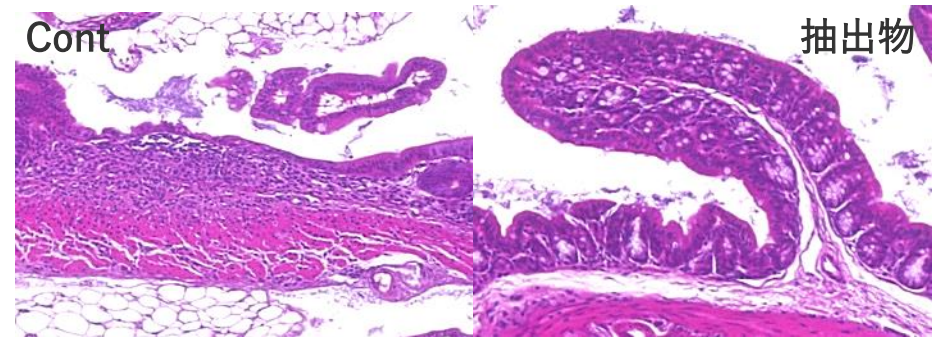
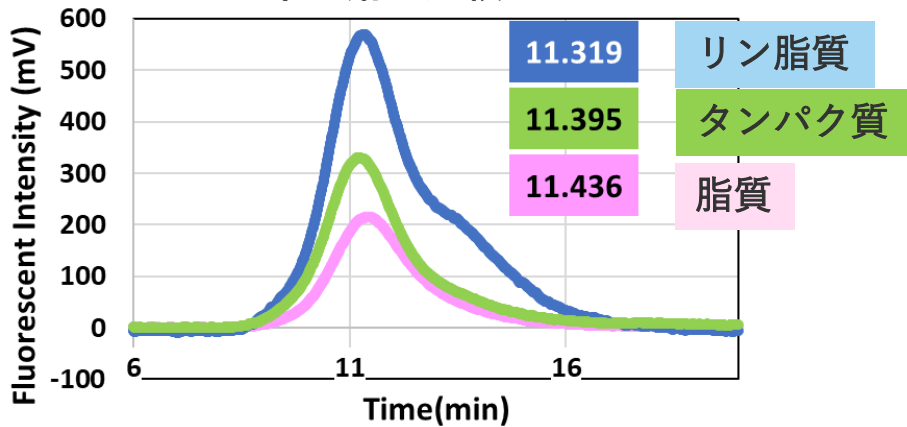
DSS



120°C



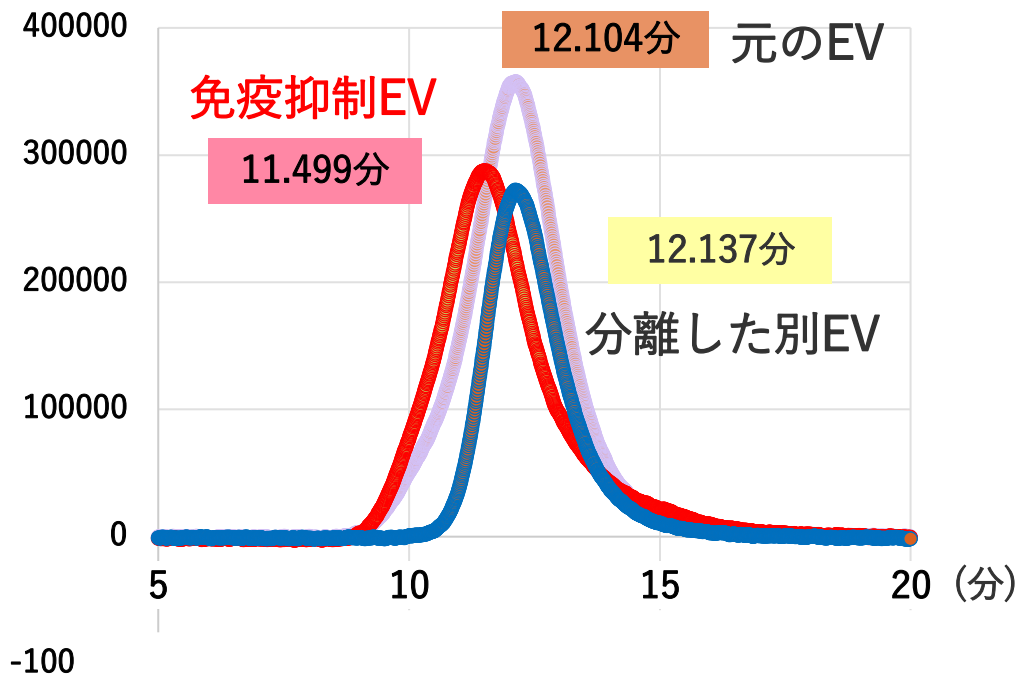
染色剤の比較



ダメージがところどころ

免疫抑制EVの効果

イオン交換樹脂によるEVの再分離



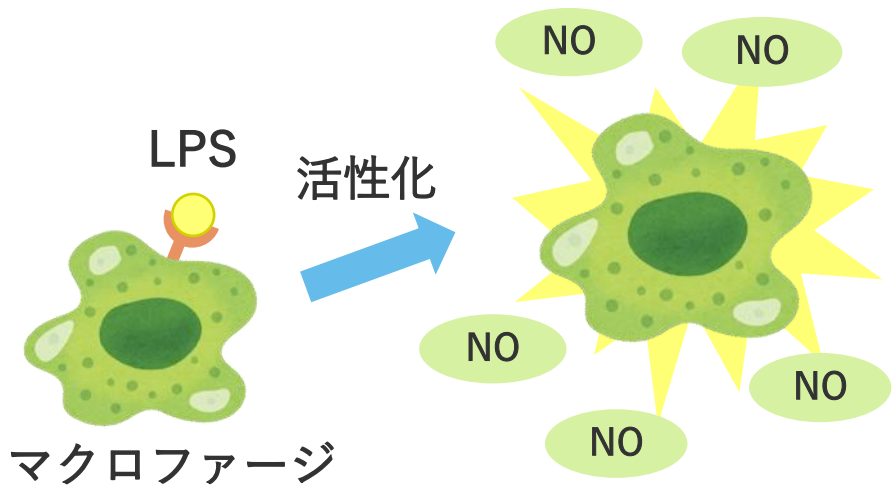
洗剤かぶれ(ステロイド耐性)



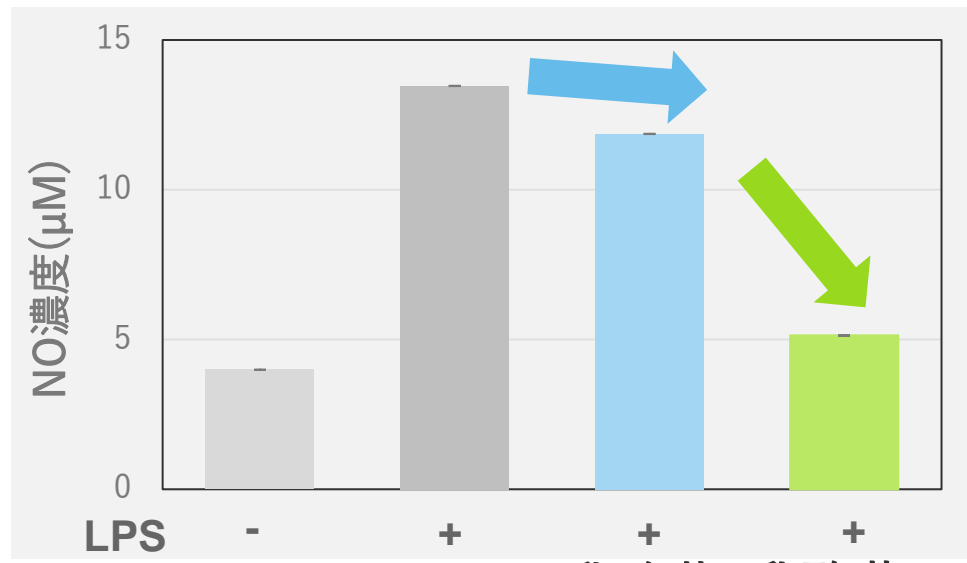
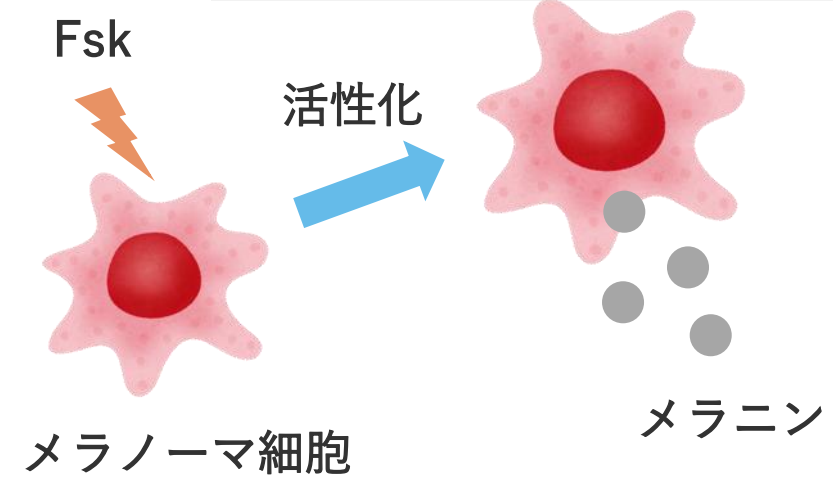
市販Kitとの組み合わせ、複数分離

人工合成(Hybrid-EVs)の創出 (ではありません)

NO測定



メラニンアッセイ



Euglena



特願2023-199229

健康食品・化粧品の開発障壁と注意点

——商品への「エクソソーム」表示——

薬機法

厚生労働省

都道府県

医薬品・医薬部外品との
誤解を避ける

罰則 行政指導・逮捕

景品表示法

消費者庁

都道府県

虚偽・誇大表現を避ける
効果・効能に合理的根拠

注意・改善命令・措置命令

ヒトで未実証の効果・効能を表示してはいけない

まずは、「エクソソーム」の商品表示化を達成します。

エクソソームの作用で

法律に触れない**作用・効果**は??

岐阜大生協



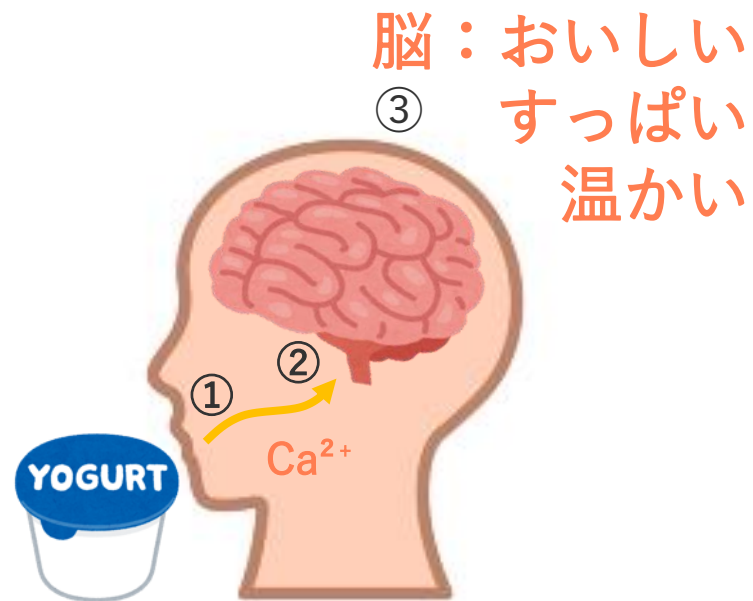
美味しさ!!



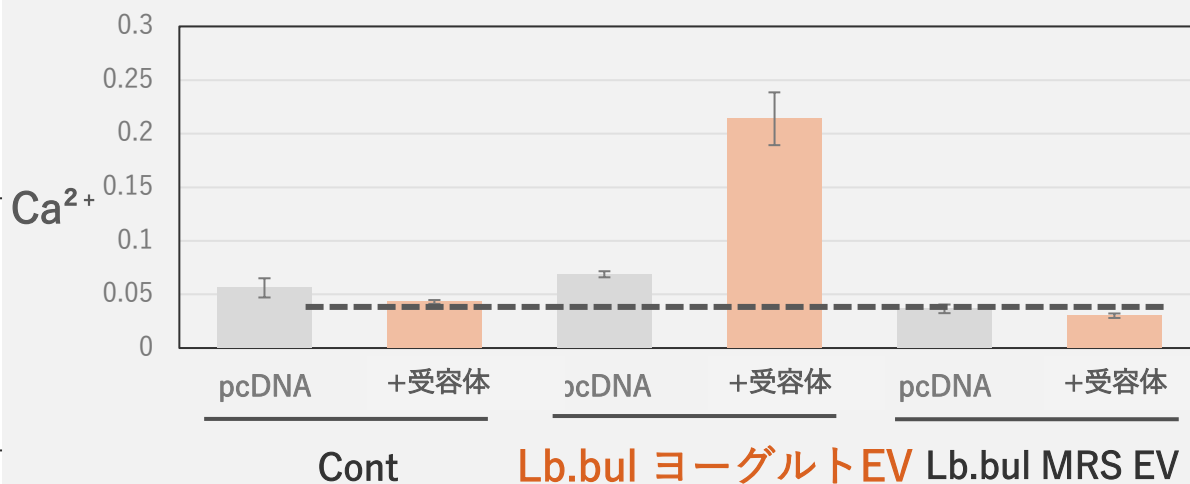
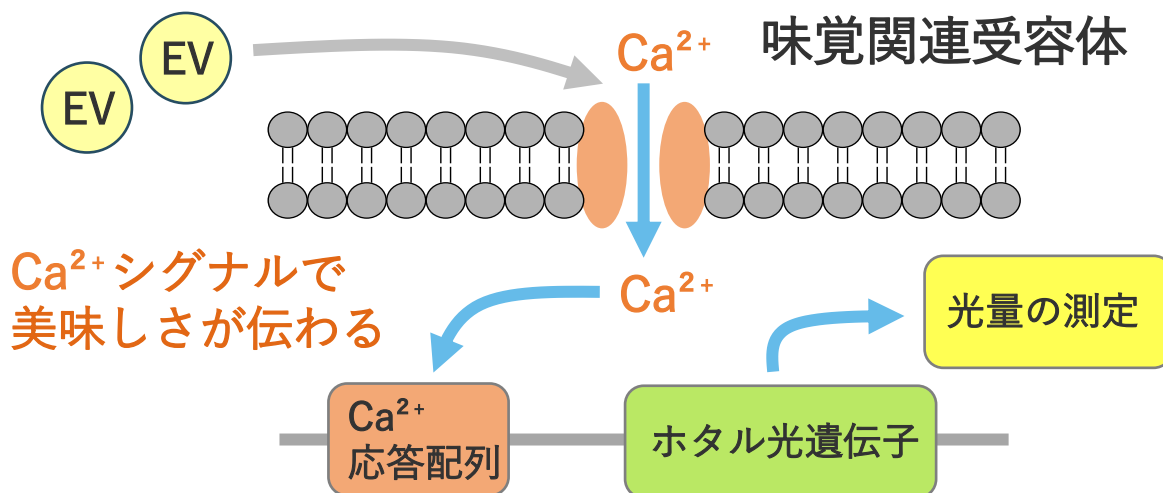
「美味しいエクソソーム®」に商標申請

乳酸菌由来EVの味評価

味覚が伝わる仕組み



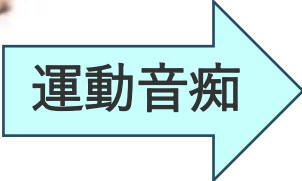
Ca^{2+} モニターの利用



2023 人気猫系統 1位： スコティッシュホールド



1年少しで
メタボです。



耳がたれていて
かわいい。



竹森家のHappyちゃん

2016年

Osteoarthritis and Cartilage 24 (2016) 1441–1450

**Osteoarthritis
and Cartilage**

雑誌名：関節炎
と関節



A dominant *TRPV4* variant underlies osteochondrodysplasia in Scottish fold cats



B. Gandolfi ^{†*}, S. Alamri [‡], W.G. Darby [§], B. Adhikari ^{||}, J.C. Lattimer [†], R. Malik [¶],
C.M. Wade [#], L.A. Lyons [†], J. Cheng ^{||}, J.F. Bateman ^{††}, P. McIntyre [§], S.R. Lamandé ^{†‡},
B. Haase ^{#*‡}

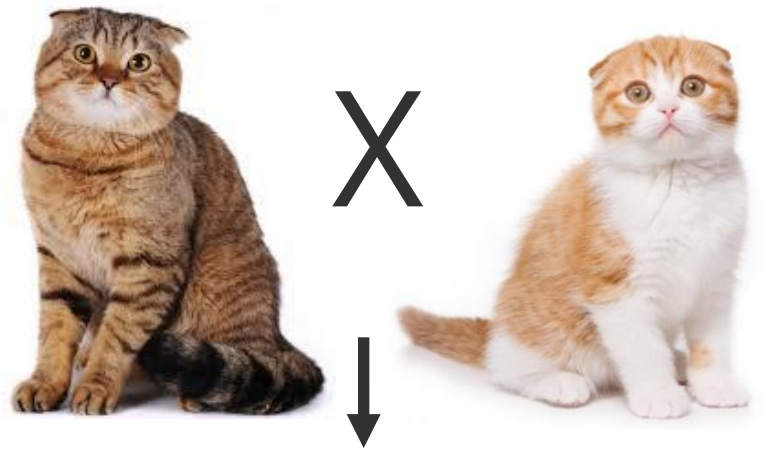
重力センサー TRPV4の異常

Sequence change (cDNA) [†]	Location	Protein	Scottish fold 1
c.25 T>C	Exon 2	Y9H	T/C
c.28G>A	Exon 2	A10T	G/A
c.33A>G	Exon 2	Silent	G/G
c.63T>C	Exon 2	Silent	C/C
c.69C>T	Exon 2	Silent	C/C
c.252C>T	Exon 2	Silent	C/T

↑ 遺伝子変異です。

スコティッシュホールドの注意点

スコティッシュホールド同士の交配は
絶対にダメです。



軟骨が形成
されません。

ヒトTRPV4欠損



立てない子が産まれます。

TRPV4の活性不全例

無重力：立てません。



宇宙飛行士の帰還
読売新聞 2023 3/11

高齢者



冷え性

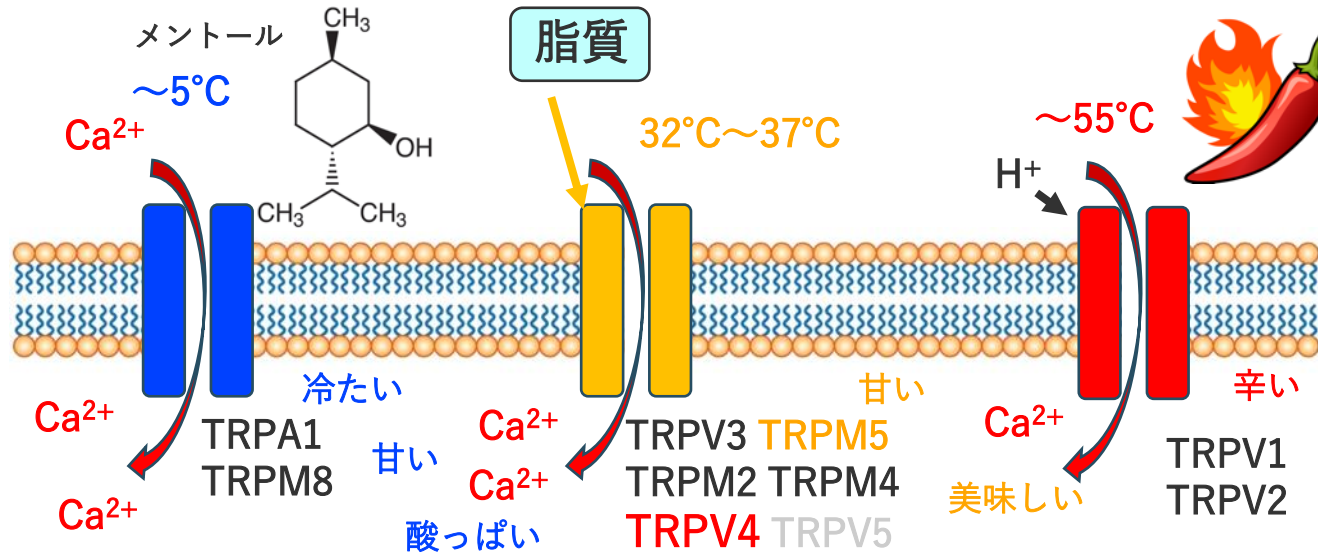


乾燥肌



味覚異常

TRPV4とは温感受容体です。Ca²⁺チャネルです。



活性化させると。

すっぱいもの好き

酸味修飾

温感 肌感

重力感知



受容体	活性化温度閾値	発現部位	関連疾患
TRPV1	43°C<	感覚神経・脳	炎症性腸疾患、食道炎、肺疾患など
TRPV2	52°C<	感覚神経・脳・脊髄・肺・肝臓・膵臓・大腸・膀胱上皮・筋肉・免疫細胞	筋委縮、心筋症など
TRPV3	32-39°C<	皮膚・感覚神経・脳・脊髄・胃・大腸	結腸直腸がん、温度感覚異常など
TRPV4	27-35°C<	皮膚・脳・膀胱上皮・腎臓・肺・内耳・血管上皮	変容性骨異形成症、皮膚乾燥症など
TRPM4	Warm	心臓・肝臓など	糖尿病、多発性硬化症など
TRPM5		味細胞・膵臓	耐糖能異常、味覚異常
TRPM2	36°C<	脳・膵臓・免疫細胞など	免疫異常、双極性障害など
TRPM8	<25-28°C	感覚神経・前立腺	温度感覚異常、痛覚異常
TRPA1	<17°C	感覚神経・腸管エンテロクロマフィン細胞	冷刺激異痛症、炎症性疾患など

…温度以外に**脂質**とも反応する受容体

ヨーグルトEVsは、
美味しい・
運動能力UP・
保湿・肌感UP
のはずです。



結構、スリムに
なりました。

まとめ

乳酸菌 Mix細胞外小胞 (Hybrid EVs) の化粧品への応用

食品・化粧品
メーカー

乳酸菌株選別

EV-rich 乳酸菌培養上清

測定依頼

安定性試験

低分子を他食品からの
転送にも成功!!

飲んでも美味しい
化粧品



株式会社
GIFU EXOSOME

将来

メラニン合成を抑制

知財： 岐阜大+
GIFU EXOSOME

Fsk(-)

Fsk(+)



特願2023-199229

+
抗炎症
効果・効能
(岐阜大学との共同研究)

測定依頼

資材供給

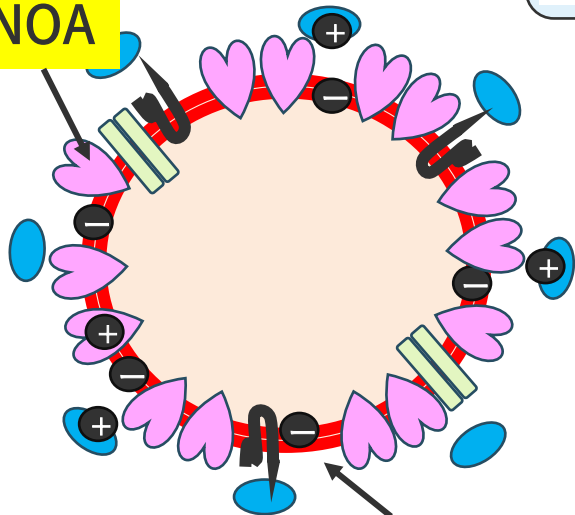
知財: 岐阜大学と共同

大量精製

EVパック

繊維メーカー

NOA



低分子

駅 KIOSK(キオスク)で販売中

甘酒の高機能化



あさちゃん甘酒 (渡辺酒造) 岐阜県大垣市

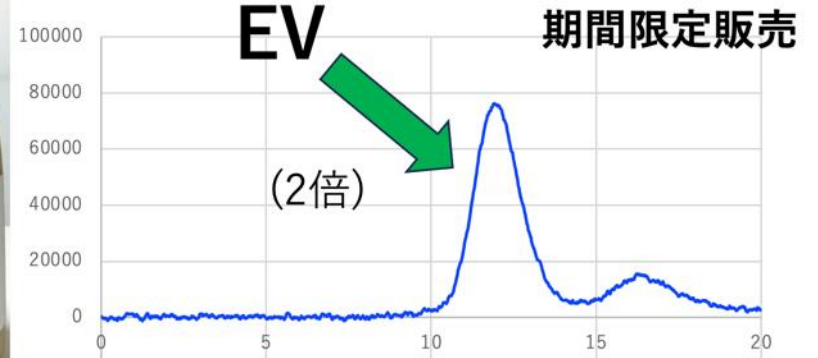


Supported by   清流の国 岐阜県 Gifu Prefecture  岐阜市 Gifu City

Produced by  Gifu Univ. with Gifu Rice [特別米]



Gifu Univ. with Gifu Rice [特別米]



ご購入希望の方は、[info \[アットマーク\] gifuexosome.com](mailto:info@gifuexosome.com)まで

共創を希望

出資元
化粧品原料の開発
(乳酸菌EVs-rich)

化粧品メーカー

費用感:
1000万円

大学から独立

- ・人
- ・場所
- ・知財
- ・テック系ベンチャーの経営ノウハウ

他出資元

費用感: 2000万円



株式会社
GIFU EXOSOME

「体感」
肌感・味



2023年度 実績
10社・約40件
150万円

乳酸菌メーカー

食品:
EVsを取り出す
必要なし

牛乳メーカー

今現在、共創ならず
(商品改良で終わる)

ご静聴、ありがとうございました。

現在 2024.4

助成事業者

・商品開発～
販売



駅
キオスクへ

企業Cへ

CEO 五十川 裕高

営業

小坂井 雅次



経理・財務

小川 律子



株式会社

GUFU EXOSOME

提案者 古田 享史

(主任研究者)

研究員(兼)

古田 享史

化合物合成

監査役 吉田宰志



関牛乳

CTO 竹森 洋

研究員

森田 洋子

細胞評価

研究員/
技術営業

竹森 洋

EVs評価

岐阜大学



東海国立
大学機構



岐阜大学

研究員

竹森 洋

EVs精製

国際申請中特許 2件
共同出願 1件

・受託測定

10社

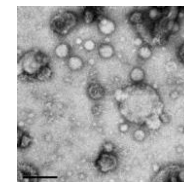
40件

企業A

企業B

企業C

企業D



・論文(英文)作製 関連10報/年

1年後 2025.4

- ・ 受託測定
- ・ 商品開発

20社

100件

企業A

企業B

企業C

企業D

助成事業者

CEO 古田 享史 または
森田 洋子 または
専任 A 氏 または B 氏

COO 五十川 裕高

CMO

小坂井 雅次



CFO

小川 律子



株式会社

GUFU EXOSOME (主任研究者)

CTO 古田 享史

研究員(兼)
古田 享史

化合物合成

研究員

森田 洋子

細胞評価

研究員

A 氏
(派遣から
スタート)
EVs評価

監査役 吉田 宰志



知財3件の独占実施

岐阜大学



- ・ 共同研究先

企業B

研究員

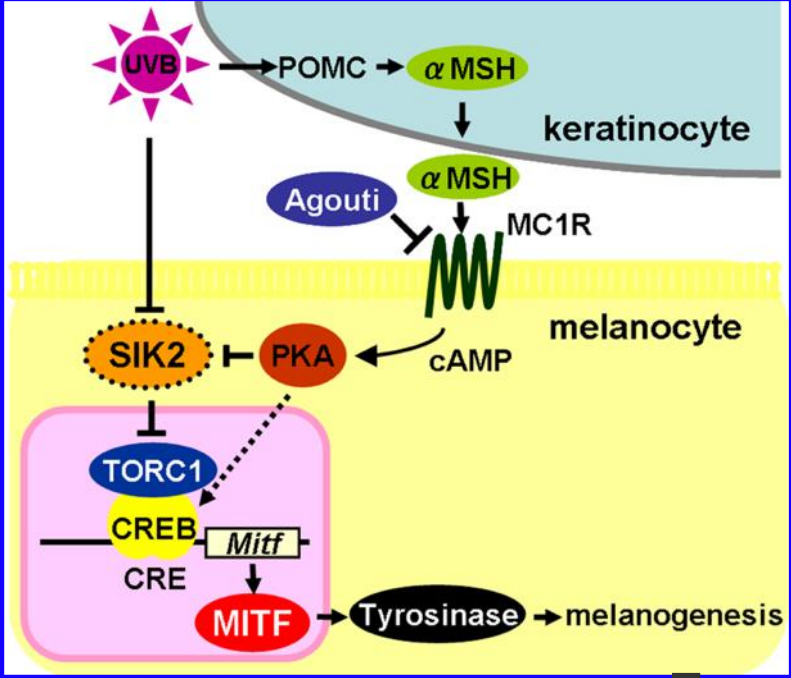
竹森 洋

EVs精製

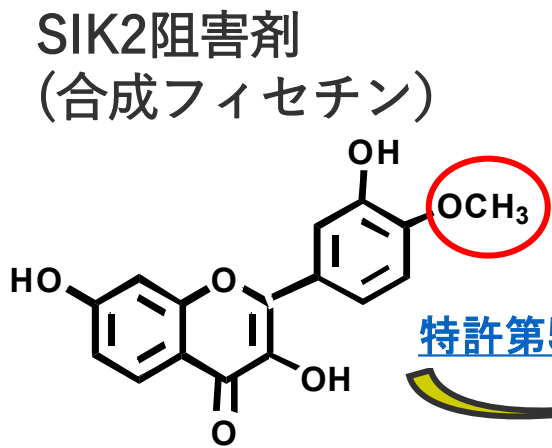
- ・ 論文(英文)作製補助 2報/年



SIKとメラニン合成の転写シグナル



商品化(2016)
 <X-線照射白髪モデル>



特許第5769387号 メラニン産生促進剤

PLoS One. 2011;6(10):e26148.

<天然物スクリーニング>

~2,500化合物
 ~5,000化合物

共創を希望

2023年度

- ・ 地元酒蔵と甘酒改良 → 大量製造不可・在庫リスク
(2024年度：パウチ化でサイズ↓・数↑)
- ・ 10社からのべ40件の受託解析 → ほぼ儲からない
(全て、化粧品関連：内容は分かりません。)

助言ができないため、停滞気味

2024年度

- ・ 10社からのべ100件の受託解析予定 (化粧品)
- ・ 独自化粧品素材の開発 (食品素材から：例えば乳酸菌)
可能な限り動物実験回避
- ・ 化粧品の甘酒ver. ← 原料メーカーと開発(1件予定:岐阜県)
- ・ 化粧品メーカーと原料開発：岐阜大のノーハウを活用
 - * 乳酸菌原料メーカーと共創 (弊社の儲けはない)
 - * 化粧品部門のない牛乳メーカーと共創

HPLC-SEC analysis

