農業副産物を原料にした
安価で高純度のビタミンA化合物

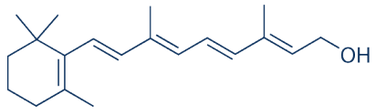
金沢大学　新学術創成研究機構
准教授　柘植　陽太

2025年9月4日

本研究開発の概要

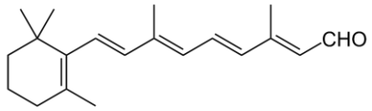
ビタミンA化合物(レチノイド)

レチノール



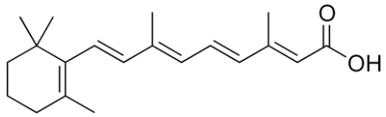
✓ 最も安定(貯蔵体)
✓ 活性体になるために
変換が必要

レチナール



✓ 視覚に必要
✓ 抗菌活性がある
✓ 不安定

レチノイン酸



✓ 肌における機能化合物
(抗老化・皮膚ターンオーバー)
✓ 炎症作用がある

医薬品、化粧品、
飼料、栄養補助食品

レチノイドの市場規模
16億ドル(2024)

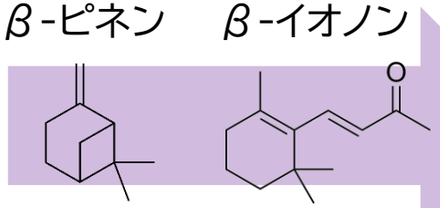
Future Market Insights Inc.

従来の
化学プロセス

↓

本研究の
バイオプロセス

β-ピネン　β-イオノン



→ レチナール

廃糖蜜　コリネ型細菌

→ **バイオレチナール
の生産**

✓ SDGs
3　すべての人に健康と福祉を
9　産業と技術革新の基盤をつくろう
13 気候変動に具体的な対策を

✓ カーボンニュートラルへの貢献
化学プロセスのバイオプロセスへの転換

現在使用されている
化学合成のレチナールやレチノールを
バイオレチナールで置き換える

レチナールの利点

特性	レチノイン酸	レチナール	レチノール
活性発現速度	即効	速い（1段階変換）	遅い（2段階変換）
刺激性	高い	中程度（炎症は低い）	低い（炎症は中程度）
安定性	良好	要安定化（抗酸化・遮光）	比較的良好
規制	処方薬のみ	化粧品グレードあり	OTC化粧品多数
用途	医療的抗老化、腫瘍治療	プレミアム化粧品	一般化粧品
特徴	肌に対するダメージ大	活性/耐性比が良好	使用量が多くなる

用途	2024年市場規模
外用レチノイド（スキンケア・化粧品）	9.4億ドル
全身性レチノイド（腫瘍治療）	5.0億ドル
栄養強化（食品添加・動物飼料）	5.5億ドル

GlobeNewswire, archivemarketresearch

レチノイン酸の強力さとレチノールの穏やかさを両立し、
かつ抗菌性を兼ね備えた「中間型レチノイド」として、
レチナールは敏感肌～一般肌まで幅広い使用者に適した設計が可能

レチナールの利点

Antibacterial Activity of Retinaldehyde against *Propionibacterium acnes*

M. Pechère[a] J.-C. Pechère[b] G. Siegenthaler[a] L. Germanier[a], J.-H. Saurat[a]

[a]Department of Dermatology and DHURDV, Geneva University Hospital, and [b]Department of Genetics and Microbiology, University of Geneva School of Medicine, Geneva, Switzerland

Dermatology (1999) 199:29-31

レチナールとレチノイン酸の最小発育阻止濃度(MIC mg/L)

Strains	No.	Retinal	Retinoic acid
Propionibacterium acnes	CIP 179	4	>128
Propionibacterium acnes	CIP 53119	4	>128
Propionibacterium acnes	CIP 53117	8	>128
Escherichia coli	NCTC 10418	>128	>128
Pseudomonas aeruginosa	ATCC 9027	>128	>128

レチナールはニキビ菌に対する抗菌活性が高い

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

レチナールの利点

- ✓ EUでは「市販スキンケア中のビタミンA系化合物濃度制限（0.3%以下）」の規制が2025年から施行される（Commission Regulation (EU) 2024/996）→レチノールは現状0.05%-1.0%配合
- ✓ 従って、より低い濃度で高い効果が出せるレチナールへの関心が高まっている

The Clinical Efficacy and Tolerability of a Novel Retinaldehyde Serum With Firming Peptides to Improve Skin Texture and Signs of Photoaging

Hailey Konisky BS,[a] Whitney P. Bowe MD,[b,c] Pada Yang BS,[c] Kseniya Kobets MD MHS[a]

[a]Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY
[b]Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, NY
[c]Dr. Whitney Bowe Beauty, Greenwich, CT

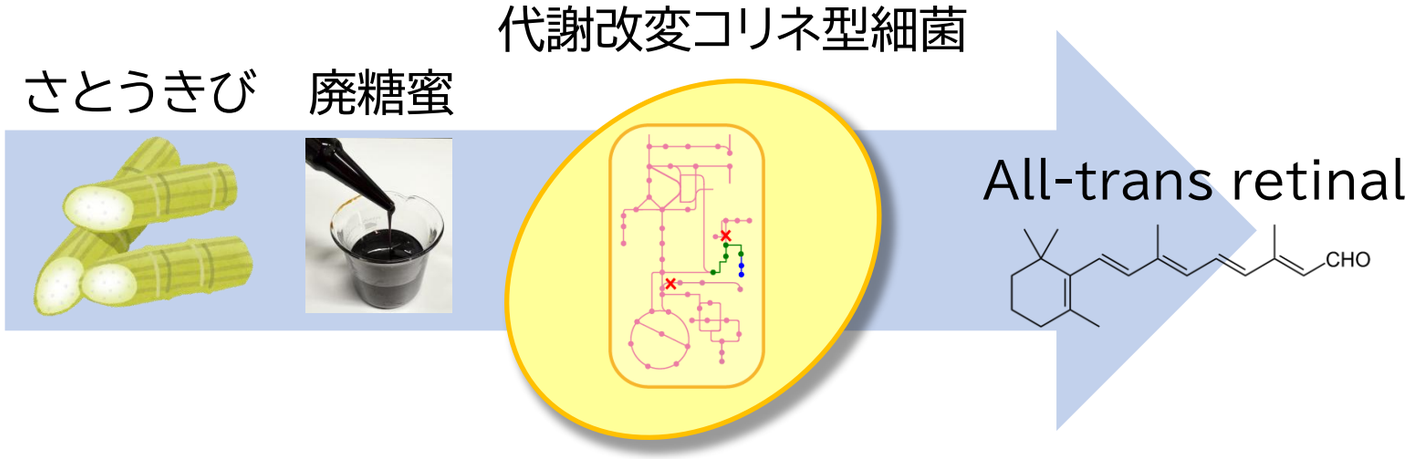
J Drugs Dermatol (2024) 23(11):992-997

- ✓ レチノイン酸は3000以上の遺伝子発現を制御し、細胞のターンオーバーを速め、コラーゲンやグリコサミノグリカンの合成を促進する
- ✓ レチノールはレチノイン酸の1/20, レチナールの1/10の活性しかないため、使用量が多くなる
- ✓ レチノイン酸は炎症・細胞の剥離を引き起こす

- ✓ 0.1% レチナールを含むテストプロダクトを32名の被験者（全て女性、57%が敏感肌）に週3回、8週間塗布した
  - 顔の色素沈着：19%の軽減
  - 首の色素沈着：15%の軽減
  - 顔の微細なシワ：12%の改善
  - 胸部の微細なシワ：19%の改善
  - 毛穴の目立ち：20%の改善
  - 安全性：刺激やアレルギー反応は認められず

レチナールは敏感肌の被験者に対しても副作用がなく、効果を発揮する

技術シーズ



- ✓ コリネ型細菌を宿主として用いる（レチノイドの生産例なし）
- ✓ 安価な廃糖蜜と培地からレチナール生産が可能
- ✓ 高い生産量（>100 mg/L）
- ✓ 高純度（他のレチノイド化合物の生成なし）

特許：特願2025-77658、柘植陽太、Hao Wenhui、原清敬
「レチナールの合成方法」、特許権者：金沢大学、静岡県立大学

バイオレチナール生産の競合技術

微生物を用いたレチナール生産

Host	Product composition and titer	Calculation of concentration	Culture medium, carbon source	Reference
Escherichia coli	67 mg/L retinal, 54 mg/L retinol, 15 mg/L retinyl acetate	Unknown	2YT medium, glycerol	Jang et al, Microb Cell Fact, 2011
Yarrowia lipolytica	0.26 g/L retinal and 4.86 g/L retinol	One-phase (aqueous)	YPD, refined glucose	Park et al, Metab Eng, 2022
Saccharomyces cerevisiae	2094 mg/L retinal and 1256 mg/L retinol	Volume of organic phase	Modified Verduyn medium, refined xylose	Sun et al, ACS Synth Biol, 2019
S. cerevisiae	63.34 mg/L retinal and 2479.34 mg/L retinol	Volume of aqueous phase	YPD, refined glucose	Hu et al, Bioresour Bioprocess, 2022
S. cerevisiae	69.13 mg/L retinal (>99%)	Unknown	SC, refined glucose	Mo et al, Green Chem, 2022
C. glutamicum	104.9 mg/L retinal (>99%)	Volume of aqueous phase	BTM, Molasses	This study

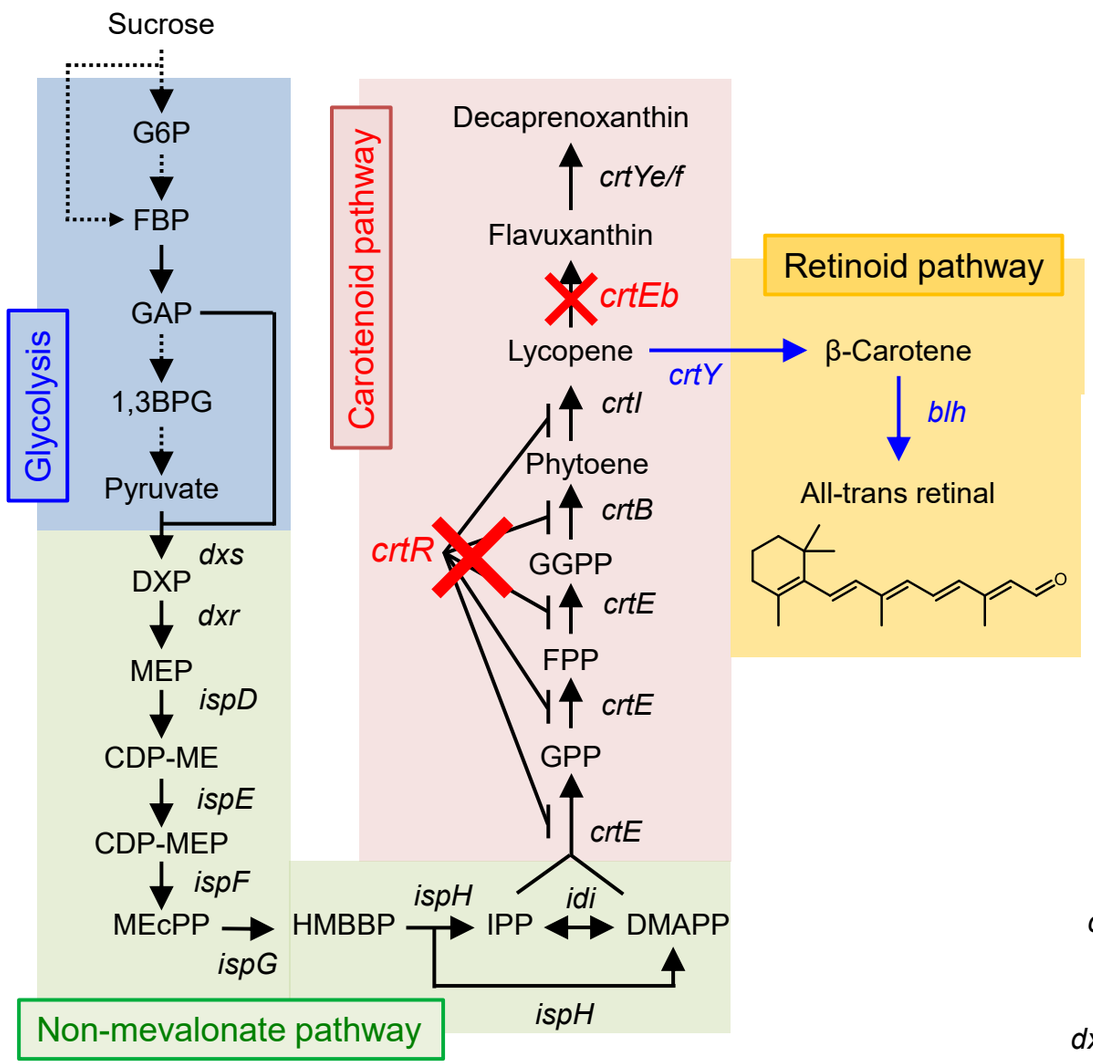
✓ これまでに大腸菌、出芽酵母、*Yarrowia lipolytica*が宿主として用いられている
✓ 多くが他のレチノイドとの混合物の生産
✓ 原料として高価な培地と精製糖の使用

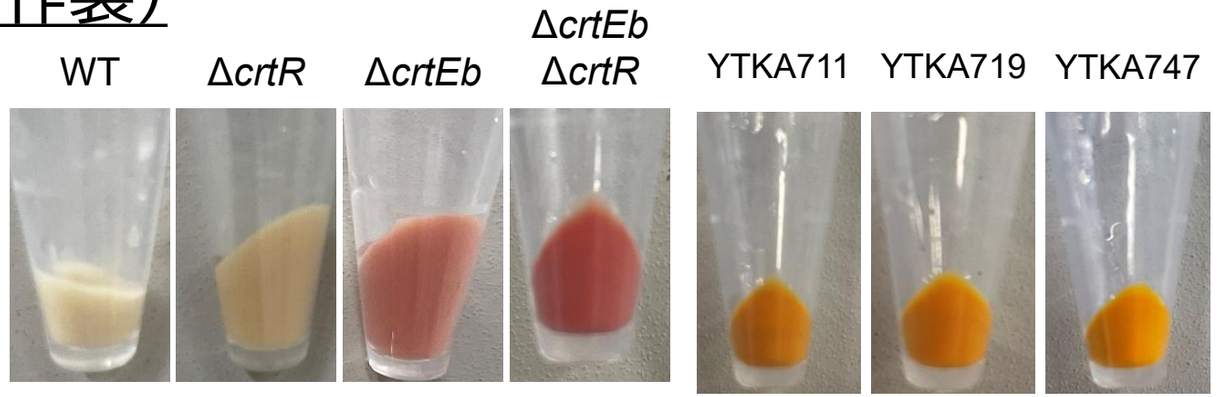
⇩

✓ コリネにはレチナールを他のレチノイドに変換する酵素がない
✓ レチナール生産の原料コストは1/10以下

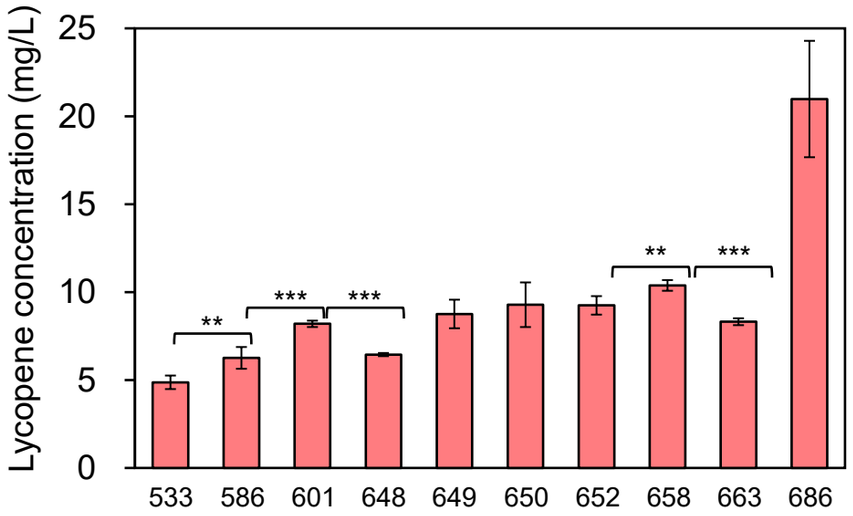
本技術では高純度かつ安価なレチナール生産が可能

研究結果(レチナール生産株の作製)



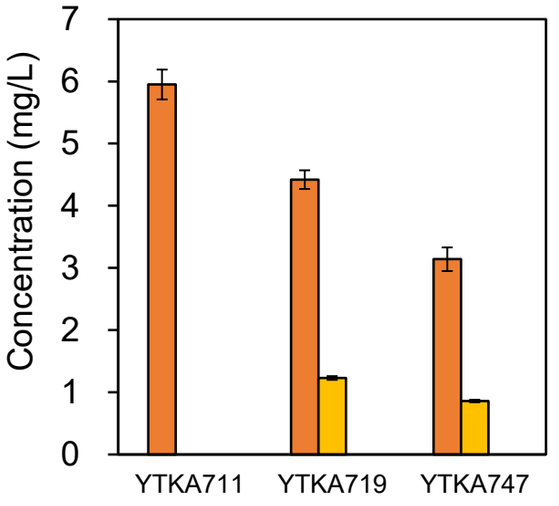


リコピン生産量



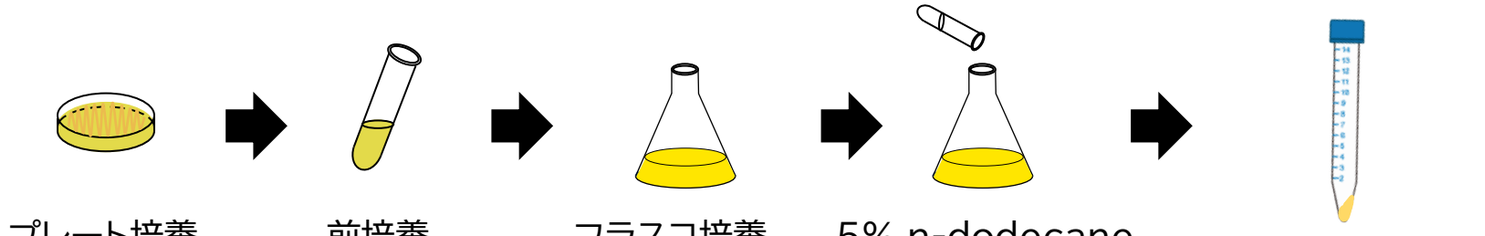
	533	586	601	648	649	650	652	658	663	686
crt operon	–	+	+	+	+	+	+	+	+	+
dxs	–	–	+	+	+	+	+	+	+	+
idi	–	–	–	+	–	+	+	+	+	+
dxr and *ispG*	–	–	–	–	+	+	+	+	+	+
ispH	–	–	–	–	–	+	+	+	+	+
ispE operon	–	–	–	–	–	–	+	+	+	+
ispD and *ispF*	–	–	–	–	–	–	–	–	+	–
gapA (ATG→GTG)	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+

レチナール・β-カロテン生産量



	YTKA711	YTKA719	YTKA747
crtY	+	+	+
blh	–	+	++

研究結果(二相培養)



プレート培養
30°C 24 h

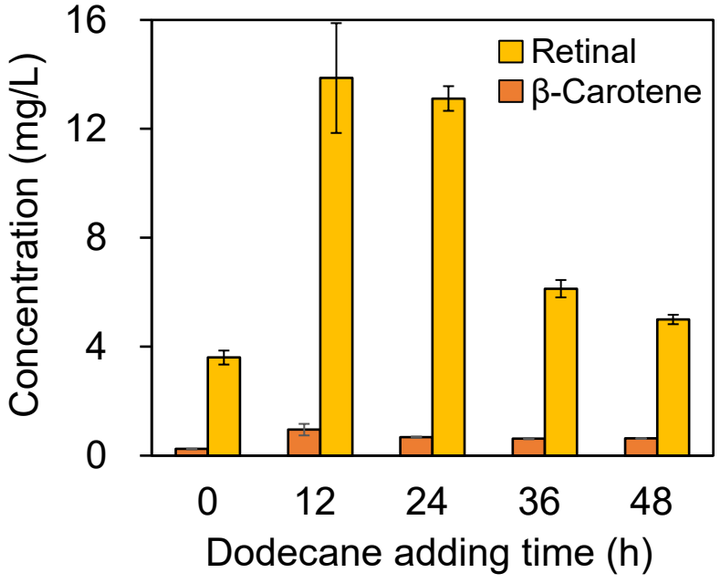
前培養
30°C 24 h
BHI+Suc

フラスコ培養
0-48 h,
30℃, 180 rpm
BTM+Suc

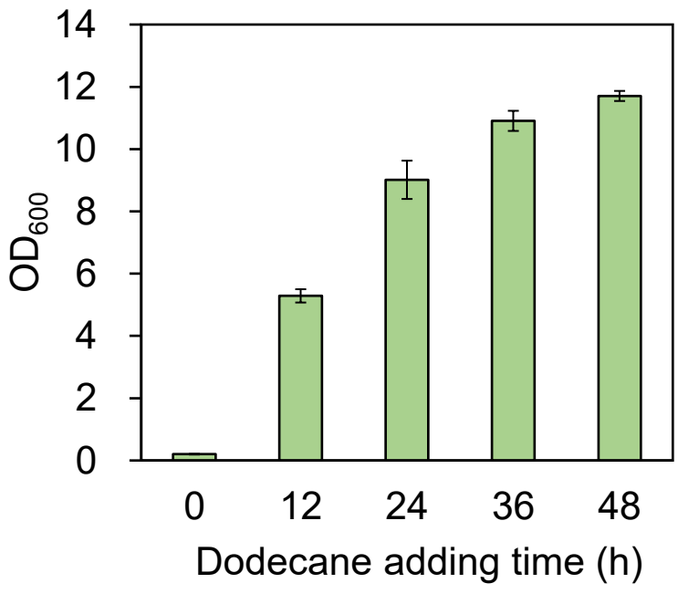
5% n-dodecane
with 1% BHT
30℃, 180 rpm
total 72 h
BTM+Suc

有機相を回収して
HPLC分析

レチナール・β-カロテン生産量

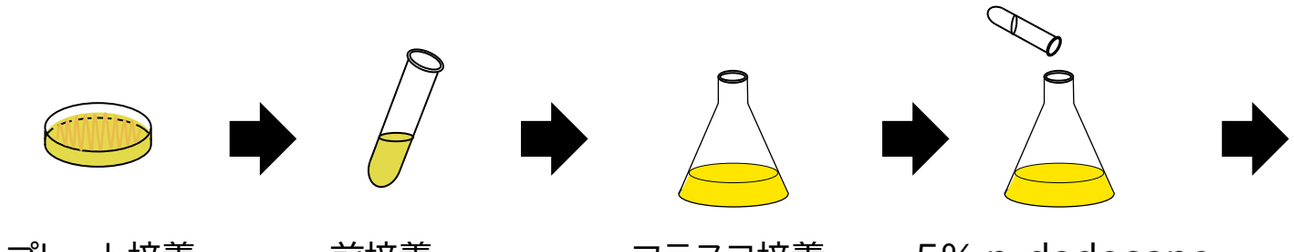


細胞増殖



24 hが最もレチナール/β-カロテン濃度比が高かった

研究結果(培養温度の最適化)



プレート培養
30℃ 24 h

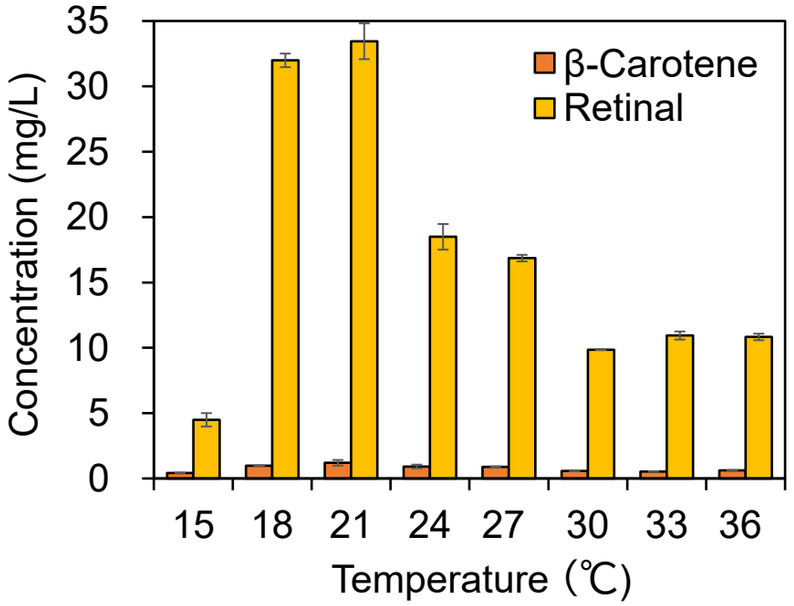
前培養
30℃ 24 h
BHI+Suc

フラスコ培養
24 h, 180 rpm
BTM+Suc
15-36℃

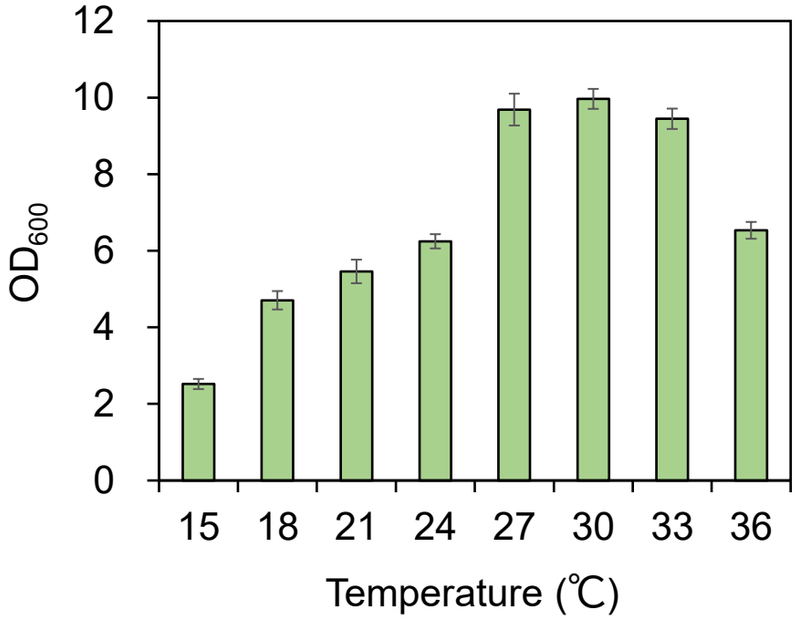
5% n-dodecane
with 1% BHT
180 rpm, 48h
BTM+Suc

有機相を回収して
HPLC分析

レチナール・β-カロテン生産量



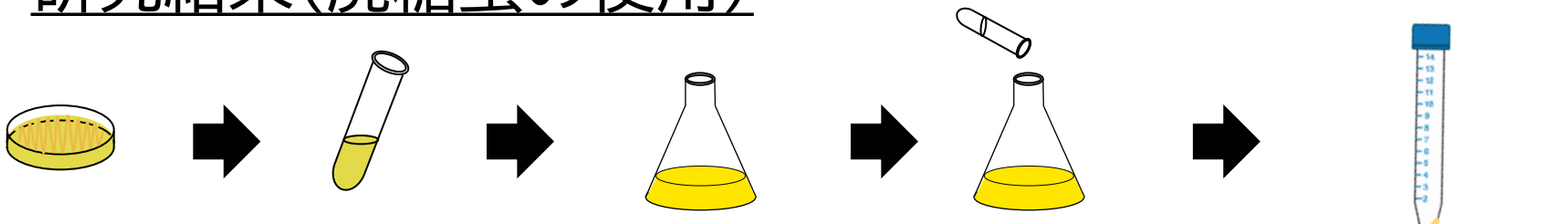
細胞増殖



レチナール生産の最適温度と増殖至適温度は大きく異なる

新技術説明会
New Technology Presentation Meetings!

研究結果(廃糖蜜の使用)



プレート培養
30°C 24 h

前培養
30°C 24 h
BHI+Suc

フラスコ培養
24 h, 21°C,
180 rpm
BTM+Suc or
BTM+Molasses
without vitamins

5% n-dodecane
with 1% BHT
21°C, 180 rpm, 48h
BTM+Suc or
BTM+Molasses
without vitamins

有機相を回収して
HPLC分析

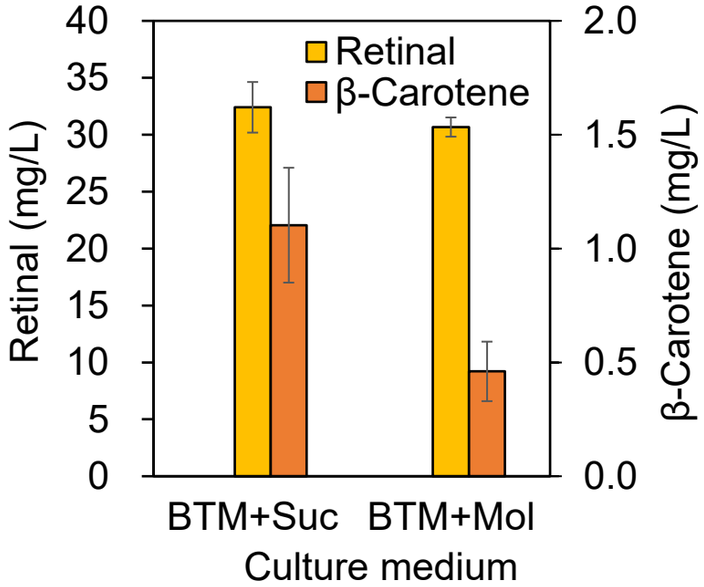
BTM+sucrose L^{-1}

Urea	2 g
Ammonium sulfate	7 g
KH_2PO_4	0.5 g
K_2HPO_4	0.5 g
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0.5 g
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	10 mg
$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	6 mg
$MnSO_4 \cdot 5H_2O$	6 mg
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	1 mg
$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	0.2 mg
$NiCl_2 \cdot 6H_2O$	0.02 mg
Biotin	10 mg
Thiamine	10 mg
Protocatechuic acid	10 mg
Sucrose	2%

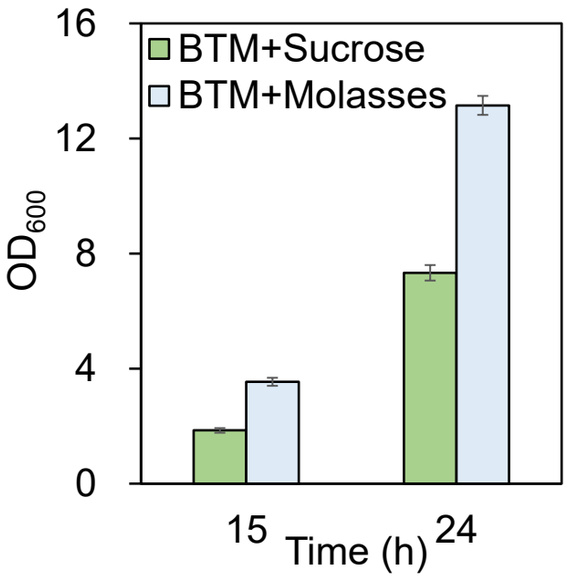
BTM+molasses L^{-1}

Urea	2 g
Ammonium sulfate	7 g
KH_2PO_4	0.5 g
K_2HPO_4	0.5 g
$MgSO_4 \cdot 7H_2O$	0.5 g
$CaCl_2 \cdot 2H_2O$	10 mg
$FeSO_4 \cdot 7H_2O$	6 mg
$MnSO_4 \cdot 5H_2O$	6 mg
$ZnSO_4 \cdot 7H_2O$	1 mg
$CuSO_4 \cdot 5H_2O$	0.2 mg
$NiCl_2 \cdot 6H_2O$	0.02 mg
Molasses	2%

レチナール・β-カロテン生産量

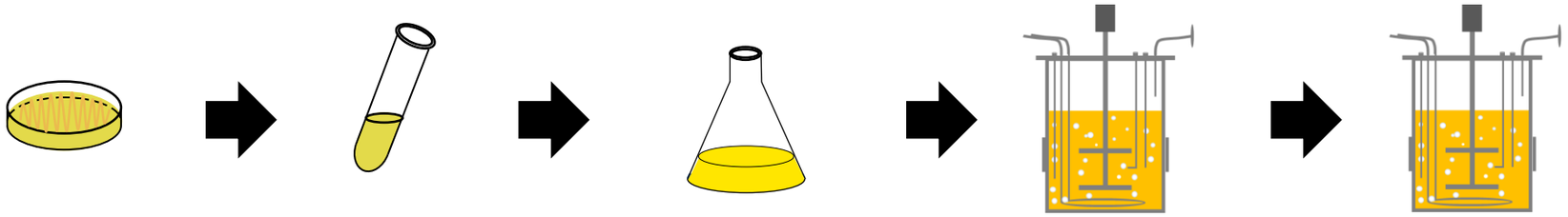


細胞増殖



廃糖蜜を使用しても
同等のレチナール生産量を示した

研究結果(ジャーファーメンターによる生産)



プレート培養
30°C 24 h

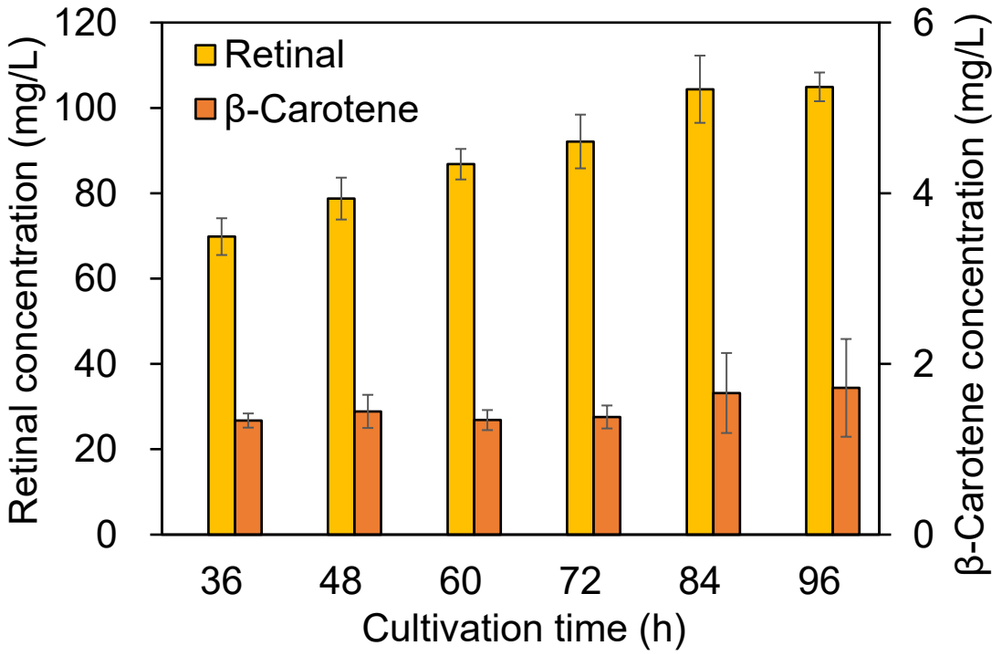
試験管
30°C 24 h
BHI+Suc

フラスコ培養
30℃, 24 h, 180 rpm
BTM+Molasses

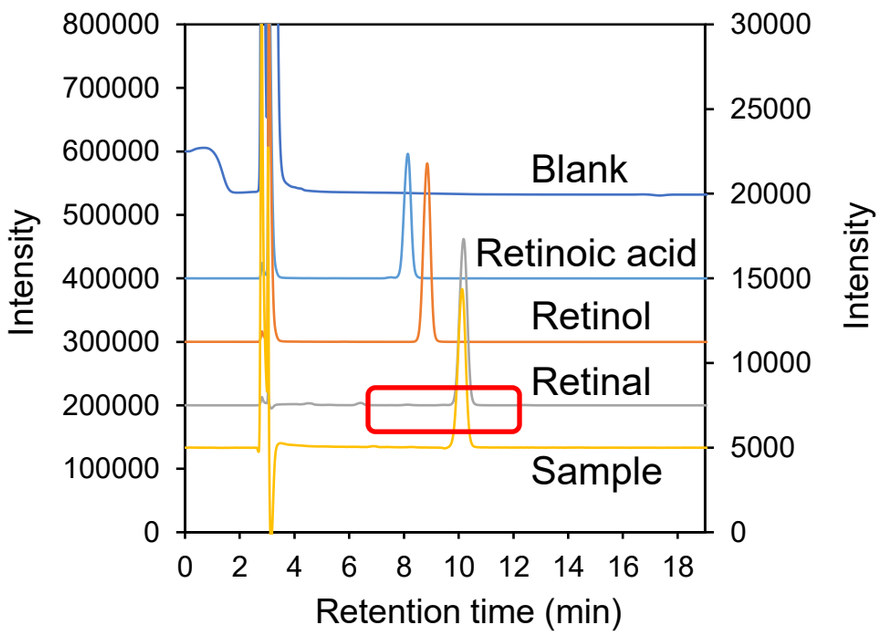
ジャーファーメンター培養
700 rpm, 21°C,
pH=7, 24 h,
Initial OD_{600}=1.0
BTM+Molasses

5% dodecane
with 1% BHT,
21℃, 72 h
BTM+Molasses

レチナール・β-カロテン生産量



HPLCクロマトグラム



105 mg/Lのレチナールが生産され、他のレチノイド化合物は生成しなかった

従来技術とその問題点

- ✓現在、スキンケア・化粧品原料として使用されているビタミンA化合物はレチノールが主流であるが、EUをはじめとしてレチナールが注目されている。
- ✓しかし、レチナールはレチノールと同様、化学合成により作られている。
- ✓本技術は再生可能資源を原料に、バイオプロセスで作ったバイオレチナールを提供する。

新技術の特徴･従来技術との比較

- ✓バイオプロセスで合成したレチナールが提供可能
- ✓これまでのバイオレチナールはレチノールなどの他のレチノイド化合物との混合物の生産が多く、培地も高価格な培地を使用していた
- ✓本技術では安価な培地と廃糖蜜を原料にできるため、培地コストが1/10程度まで削減されることが期待される
- ✓本技術では他のレチノイド化合物の混入がない高純度のレチナールの生産が可能

想定される用途

✓バイオ由来のプレミアムなスキンケア・化粧品原料として利用できると考えられる。

実用化に向けた課題

- ✓現在、バイオレチナール生産についての基礎技術は確立済み。しかし、精製方法の確立が必要である。
- ✓今後、さらなる高生産株の作製を進めるとともに、培養条件の最適化を行っていく。
- ✓実用化に向けて、不安定なレチナールを分解させずに精製する技術を確立する。

社会実装への道筋

時期	取り組む課題や明らかにしたい原理等	社会実装へ取り組みについて記載
基礎研究	・バイオレチナール生産の基礎技術の確立が完了	
現在	・バイオレチナール生産株の作製と培養手法、分析手法の確立が完了	JSTのA-STEP事業(育成フェーズ)に応募済み(5月)
3年後	・よりレチナール生産能力が高く、前駆体(β-カロテン)の蓄積が少ない菌株の開発 ・バイオレチナール精製技術の確立	JSTのA-STEP事業(実用化フェーズ)に応募 サンプル提供が実現
5年後	・化学合成由来のレチナールとバイオ由来のレチナールに含まれる不純物の比較 ・スケールアップ生産の実現 ・バイオレチナールの品質試験	評価基礎データの提供

企業への期待

✓微生物の大規模培養技術や、スキンケア・化粧品原料の品質試験技術を持つ企業との共同研究を希望。

✓新規スキンケア・化粧品製品の開発や、バイオ分野への参入を考えている企業には、本技術の導入が有効と思われる。

企業への貢献、PRポイント

- 本技術はバイオ技術でレチナールの生産が可能なため、プレミアムなスキンケア・化粧品原料の提供で企業に貢献できると考えられる。
- バイオ分野への参入・本格導入を希望する場合は技術指導等が提供可能

本技術に関する知的財産権

- 発明の名称　：レチナールの合成方法
- 出願番号　：特願2025-77658
- 出願人　：金沢大学、静岡県立大学
- 発明者　：柘植陽太、Hao Wenhui、原清敬

お問い合わせ先

金沢大学ティ・エル・オー

ＴＥＬ　　076-264-6115
e-mail　　info@kutlo.co.jp