

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7134322号
(P7134322)

(45)発行日 令和4年9月9日(2022.9.9)

(24)登録日 令和4年9月1日(2022.9.1)

(51)国際特許分類	F I	
A 6 1 K 36/23 (2006.01)	A 6 1 K	36/23
A 6 1 K 31/7048(2006.01)	A 6 1 K	31/7048
A 6 1 P 17/14 (2006.01)	A 6 1 P	17/14
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 6 1 K 8/9789(2017.01)	A 6 1 P	43/00 1 2 1
請求項の数 12 (全7頁) 最終頁に続く		

(21)出願番号	特願2021-193220(P2021-193220)	(73)特許権者	000126676 株式会社アデランス 東京都新宿区新宿一丁目6番3号
(22)出願日	令和3年11月29日(2021.11.29)	(74)代理人	100145403 弁理士 山尾 憲人
(62)分割の表示	特願2020-81531(P2020-81531)の 分割	(74)代理人	100122297 弁理士 西下 正石
原出願日	令和2年5月1日(2020.5.1)	(72)発明者	河北 龍志 東京都中央区日本橋室町1-11-2 二葉ビル4F 株式会社アップワード内
(65)公開番号	特開2022-31819(P2022-31819A)	(72)発明者	伊藤 憲男 東京都新宿区新宿一丁目6番3号 株式 会社アデランス内
(43)公開日	令和4年2月22日(2022.2.22)	審査官	大島 彰公
審査請求日	令和4年4月28日(2022.4.28)		
早期審査対象出願			
最終頁に続く			

(54)【発明の名称】 A G E s 形成抑制用組成物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

有効成分として、セロリエキスとルチンとを含む A G E s 形成抑制用組成物であって、
該セロリエキスは、セロリの茎、葉、又は茎及び葉のエキスを含み、
該ルチンの使用量は、A G E s 形成抑制用組成物の体積を基準にして 8 0 ~ 1 5 0 μ M
であり、

タンパク質と糖との反応を抑制することによる、A G E s 形成抑制用組成物（但し、ルチンは、セロリエキスに含まれるルチンを除く。）。

【請求項2】

セロリエキスはセロリの水又は 1 , 3 - ブチレングリコール、あるいは他の有機溶媒（
有機溶媒を含んだ水も含む。）による抽出液である請求項1に記載の A G E s 形成抑制用
組成物。

【請求項3】

セロリエキスはセロリの水又は 1 , 3 - ブチレングリコール（ 1 , 3 - ブチレングリコ
ールを含んだ水も含む。）による抽出液である請求項1又は2に記載の A G E s 形成抑制
用組成物。

【請求項4】

セロリの重量と抽出水の体積との比率が 1 / 5 ~ 1 / 0 . 2 である請求項1 ~ 3 のいず
れか一項に記載の A G E s 形成抑制用組成物。

【請求項5】

セロリはセロリ茎部を含む請求項 1 ~ 4 のいずれか一項に記載の A G E s 形成抑制用組成物。

【請求項 6】

前記セロリエキスの使用量は、A G E s 形成抑制用組成物の重量を基準にして 0 . 2 ~ 5 . 0 重量%である請求項 1 ~ 5 のいずれか一項に記載の A G E s 形成抑制用組成物。

【請求項 7】

前記ルチンの使用量は、A G E s 形成抑制用組成物の体積を基準にして 1 0 0 μ M である請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の A G E s 形成抑制用組成物。

【請求項 8】

請求項 1 ~ 7 のいずれか一項に記載の A G E s 形成抑制用組成物から成る A G E s 形成抑制剤。 10

【請求項 9】

外用剤である請求項 8 に記載の A G E s 形成抑制剤。

【請求項 10】

シャンプー、リンス又は育毛剤である請求項 8 に記載の A G E s 形成抑制剤。

【請求項 11】

セロリエキスを提供すること、
ルチンを提供すること、及び
セロリエキスとルチンとを合わせることを含む、A G E s 形成抑制用組成物の製造方法であって、
該セロリエキスは、セロリの茎、葉、又は茎及び葉のエキスを含み、
該ルチンの使用量は、A G E s 形成抑制用組成物の体積を基準にして 8 0 ~ 1 5 0 μ M であり、
タンパク質と糖との反応を抑制することによる、A G E s 形成抑制用組成物の製造方法（但し、ルチンは、セロリエキスに含まれるルチンを除く。）。

20

【請求項 12】

前記ルチンの使用量は、A G E s 形成抑制用組成物の体積を基準にして 1 0 0 μ M である請求項 11 に記載の A G E s 形成抑制用組成物の製造方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

30

【0001】

本発明は、AGEs形成抑制用組成物に関し、詳しくは、AGEs形成抑制剤、中でもAGEs形成抑制外用剤に関する。

【背景技術】

【0002】

AGEs (Advanced Glycation End Products の略語) は、タンパク質の糖化反応により生成される産物の総称であり、最終糖化産物又は後期糖化生成物などと言われる。AGEs は、体内に蓄積し、糖尿病、動脈硬化、神経性疾患など、加齢性慢性疾患等に関わる様々な症状を引き起こす又は症状を悪化させると報告されており、特に老化との関与が指摘されている。

40

【0003】

図 1 は、髪の毛が成長するメカニズムを模式的に示した断面図である。毛の根元にある毛乳頭細胞は、髪の毛を成長させる栄養素や発毛因子を毛母細胞に送り出している。毛母細胞は、毛乳頭細胞のまわりにあり、活発に細胞分裂を行って髪の毛を作っている細胞である。したがって、発毛因子を毛母細胞がしっかりと受けとることで、髪の毛の成長が維持されることになる。逆に、毛乳頭細胞と毛母細胞との協調関係がうまくいなくなると、薄毛になってしまう。

【0004】

最近のわれわれの研究により（非特許文献 1）、毛乳頭細胞の所に AGEs が溜まってくると、2 つの細胞の協調関係を狂わす炎症物質が毛乳頭細胞から出てくることがわかってき

50

た。その結果、毛母細胞の細胞分裂が障害され、髪の毛の成長が抑えられてしまう。

【先行技術文献】

【非特許文献】

【0005】

【文献】Eur J Dermatol. 2015 Jul-Aug;25(4):359-61

Matsui T, Yamagishi S, et al. Immunol Lett. 2015 Oct;167(2):141-6

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

かかる場合、全体的に髪の毛が細く、薄くなっていくので、どちらかと言うと女性に多く見られる頭頂部（頭のとっぺん）のびまん性の薄毛にAGEsが関係しているようである。なお、AGEsが毛乳頭細胞に作用するには、細胞に存在する鍵穴にAGEsがはまりこまなければならない。このAGEsがはまりこむ穴は、AGEs受容体と言われ、英語でRAGE（レイジ）と呼ばれている。つまり、AGEsは、しわやたるみだけでなく、薄毛にも関わっていたのである。

10

【0007】

本発明は上記問題を解決するものであり、その目的とするところは、安全性及び有用性に優れたAGEs形成抑制用組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明は、有効成分として、セロリエキスとルチンとを含むAGEs形成抑制用組成物を提供する。セロリエキスとルチンを含む組成物を、以下、「CR2」と呼ぶことがある。

20

【0009】

ある一形態においては、セロリエキスはセロリの水抽出液である。

【0010】

ある一形態においては、セロリの重量と水の体積との比率が1/5～1/0.2である。

【0011】

ある一形態においては、セロリはセロリ茎部を含む。

【0012】

また、本発明は、上記いずれかのAGEs形成抑制用組成物を含むAGEs形成抑制剤を提供する。

30

【0013】

また、本発明は、外用剤である上記AGEs形成抑制剤を提供する。

【0014】

また、本発明は、シャンプー、リンス又は育毛剤である上記AGEs形成抑制剤を提供する。

【発明の効果】

【0015】

本発明によれば、安全性及び有用性に優れたAGEs形成抑制用組成物が提供される。

【図面の簡単な説明】

40

【0016】

【図1】髪の毛が成長するメカニズムを模式的に示した断面図である。

【図2】セロリエキス、ルチン、又は両方を存在させた場合に、アルブミンとグリセルアルデハイドとからのAGEsの生成量がどのように変化するかを示したグラフである。

【図3】セロリエキスを存在させた場合に、ヒト内皮細胞のアルブミンによる酸化ストレスレベルがどのように変化するかを示したグラフである。

【図4】セロリエキスを存在させた場合に、ヒト内皮細胞のアルブミンによるRAGE遺伝子発現レベルがどのように変化するかを示したグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0017】

50

< セロリエキス >

「セロリ」は、学名が「*Apium graveolens var. dulce*」であり、セリ科の植物である。セロリは、淡色野菜に分類され、大別して、中間種、緑色種、黄色種、東洋在来種の4品種が流通している。本発明では、セロリの茎、葉、又は茎及び葉を使用する。セロリエキスは、セロリの茎又は葉から非水溶性成分を取り除いた液体成分をいう。

【0018】

セロリエキスは、原料であるセロリを準備し、粉碎、搾汁、濾過、固液分離、及び要すれば精製を行うことで製造することができる。搾汁の際に、粉碎したセロリに溶媒を添加してもよい。そのことで、セロリから液体成分を効率良く抽出することができる。

【0019】

セロリから液体成分を抽出する溶媒としては、水又は1,3-ブチレングリコール、あるいは他の有機溶媒を用いることができる（有機溶媒を含んだ水も含む。）。有機溶媒は、典型的にはメタノールやエタノールが挙げられるが、アセトン、ジエチルエーテル、酢酸エチル、ヘキサンなど、公知の有機溶媒を広く含む。抽出溶媒として水を使用する場合は、得られるセロリエキスのpHを安定させる観点から、好ましくは、リン酸緩衝液を使用する。

【0020】

例えば、所定量のセロリに所定量の水を加え、セロリをミキサーで粉碎、濾過及び遠心分離を行ったのち、透明な上澄みを採取して、セロリエキスを得ることができる。セロリと水の使用量は、例えば、セロリ粉碎物の重量と水の体積との比率が $1/5 \sim 1/0.2$ になる量である。セロリと水の使用量をこの範囲にすることで、得られるセロリエキスの安定性が向上する。セロリ粉碎物の重量と水の体積との比率は、好ましくは、 $1/2 \sim 1/0.5$ 、より好ましくは $1/1.5 \sim 1/0.7$ である。

【0021】

セロリエキスの原料として、濃縮セロリ汁又は還元セロリ汁を使用してよく、そうすることで、前記セロリの準備、破碎及び搾汁と云った工程を省くことが可能である。医薬部外品として市販されているセロリエキスを使用してもよい。

【0022】

セロリエキスの使用量は、AGEs形成抑制用組成物の重量を基準にして、 $0.2 \sim 5.0$ 重量%である。セロリエキスの使用量を上記範囲にすることで、AGEs形成抑制効果が向上する。セロリエキスの使用量は、AGEs形成抑制用組成物の体積を基準にして、好ましくは $0.4 \sim 3.0$ 重量%、より好ましくは $0.7 \sim 2.0$ 重量%である。

【0023】

< ルチン >

ルチンは、高等植物や野菜・果物に広く含まれている無味、無臭のフラボノイド類の一つであり、古くからビタミンCとともに脆弱化した毛細血管を補強・改善する作用、フラボノイド類の持つ着色、酸化防止作用をはじめ、多々の機能を有する天然抽出物として関心がもたれており、医薬品、医薬品原料としての用途において実績のある物質である。

【0024】

ルチンは、例えば、蕎麦の新芽等のルチン高含有植物から抽出することで、製造することができる。ルチンは、例えば、市販されているものを使用することができる。ルチンは、水溶性が増大するよう改変されたルチンであってもよい。かかる水溶性ルチンの具体例としては、グルコシル化ルチンが挙げられる。

【0025】

ルチンの使用量は、AGEs形成抑制用組成物の体積を基準にして、 $20 \sim 500 \mu\text{M}$ （マイクロモル/リットル）である。ルチンの使用量を上記範囲にすることで、AGEs形成抑制効果が向上する。ルチンの使用量は、AGEs形成抑制用組成物の体積を基準にして、好ましくは $50 \sim 250 \mu\text{M}$ 、より好ましくは $80 \sim 150 \mu\text{M}$ である。

【0026】

< AGEs形成抑制用組成物 >

10

20

30

40

50

本発明のAGEs形成抑制用組成物は、AGEs形成抑制剤として、優れたAGEs形成抑制効果を示す。本発明のAGEs形成抑制用組成物は、例えば、頭皮においてAGEsの形成を抑えるだけでなく、すでに頭皮や毛乳頭に存在するAGEsによる内皮細胞障害や炎症反応を抑制することで、育毛をサポートする。本発明のAGEs形成抑制用組成物は、石鹸及び化粧品等に含有させて外用剤として使用する場合、特にシャンプー、リンス及び育毛剤等に含有させて外用剤として使用する場合に、極めて有用性が高い。

【実施例】

【0027】

<CR2(セロリエキス+ルチン)の作用に関して>

医薬部外品であり薬用石鹸、シャンプー・リンス等、除毛剤、育毛剤、その他の薬用化粧品、腋臭防止剤、禁忌剤、浴用剤として認められている二つの成分セロリエキスとルチンを用いて、AGEs形成抑制効果、ならびにAGEsによる酸化ストレス産生とRAGE遺伝子発現抑制作用について検討を行った。まず、新鮮なセロリ50gに50mlのリン酸緩衝液を加え、ミキサーで粉碎後、カーゼで濾過し、遠心分離を行ったのち、透明な上澄みを採取してセロリエキスとして実験に用いた。ルチンは、和光純薬から純度90%のものを購入した。

10

【0028】

1) AGEs形成抑制作用

0.2Mリン酸バッファー(pH7.4)溶液中で25mg/mlのウシ血清アルブミンと2mMのグリセルアルデハイド(還元糖)を最終濃度1%セロリエキス、最終濃度100μMルチン存在、非存在下に1日間37度でインキュベーションした。その後、サンプルをリン酸バッファーで透析後、AGEs化したアルブミン量をAGEsに対するモノクローナル抗体を用いたELISA法で既報のごとく測定した(参考:非特許文献2)。標準曲線におけるAGEs化したアルブミンの50%阻害濃度を1Uとした。

20

【0029】

結果:ELISA法により、グリセルアルデハイドに由来するAGEsを特異的に測定したところ、ルチン、セロリエキスそれぞれ単独の投与では、AGEsの形成は抑えられる傾向にはあったものの、その効果は統計学的に有意ではなかった。しかし、最終濃度1%セロリエキスと最終濃度100μMルチン共存下では、AGEsの形成が有意に抑えられることが見出された(図2、各群N=5、結果は平均値±標準偏差。統計は、Student t testで解析。*,p

30

0.05)。

【0030】

2) 内皮細胞における酸化ストレス産生とAGEs受容体であるRAGE遺伝子発現誘導に対する作用

ヒト内皮細胞を1%セロリエキス存在、非存在下に100μg/mlのAGEs化したアルブミン(以下、AGEs)あるいは非糖化コントロールアルブミン(以下、アルブミン)で処理し、30分後に酸化ストレス産生を、4時間後にRAGE遺伝子発現をそれぞれ蛍光試薬法とRT-PCR法で解析した。

【0031】

結果:1%セロリエキスにより、内皮細胞においてAGEsによる酸化ストレス産生とRAGE遺伝子の発現誘導が抑えられることが明らかにされた(図3と図4、酸化ストレスは、各群N=12、RAGE遺伝子発現は、各群N=5、結果は平均値±標準偏差。統計は、Student t testで解析。*,p 0.05,**,p 0.01、アルブミン+2mMグリセルアルデハイド(1日間))。

40

【0032】

<考察>

本研究では、2つの医薬部外品であるセロリエキスとルチンを合わせることで(CR2)、AGEsの形成が有意に抑えられることが世界で初めて明らかにされた。さらに、セロリエキスは、抗酸化、RAGE発現抑制作用を介して、内皮細胞においてAGEsに対する反応性を低下させることが示された。以上のことから、CR2は、頭皮におけるAGEsの形成を抑える

50

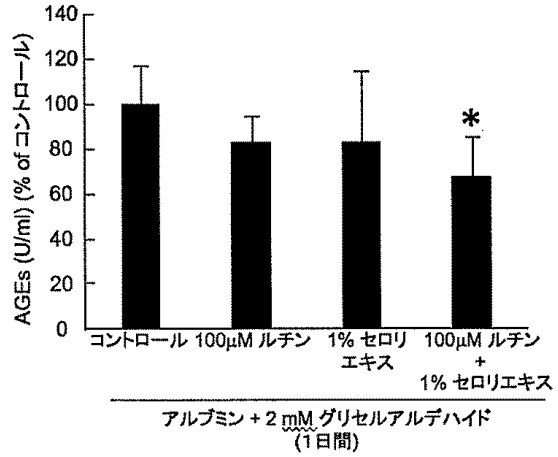
だけでなく、すでに頭皮や毛乳頭に存在するAGEsによる内皮細胞障害や炎症反応を抑制することで、育毛をサポートする可能性が考えられる。AGEs-RAGE系のしわ、しみ、薄毛など美容への悪影響を鑑みると、CR2はシャンプー・リンスや育毛剤として極めて有用性が高い成分の組み合わせだと予想される。

【図面】

【図 1】



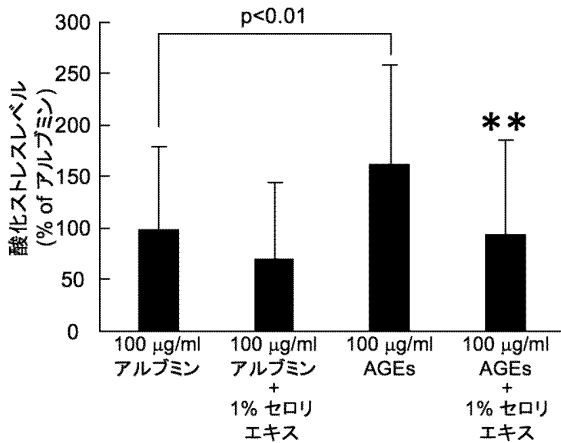
【図 2】



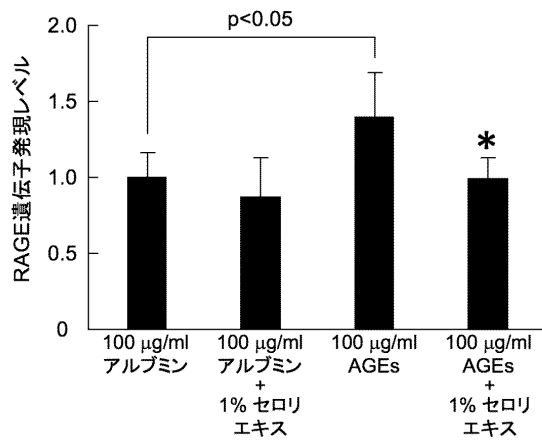
10

20

【図 3】



【図 4】



30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

		F I	
A 6 1 K	8/60 (2006.01)	A 6 1 K	8/9789
A 6 1 Q	5/02 (2006.01)	A 6 1 K	8/60
A 6 1 Q	5/12 (2006.01)	A 6 1 Q	5/02
		A 6 1 Q	5/12

(56)参考文献

特開 2 0 1 6 - 0 0 6 0 3 6 (J P , A)

特開 2 0 1 8 - 1 8 8 3 7 5 (J P , A)

特開 2 0 0 9 - 0 9 6 7 3 1 (J P , A)

ヘアリプロ史上最多の5種類の有効成分を配合した『ヘアリプロ 薬用スカルブグロウ JET』
4月17日(金)より, 2020年04月17日, <https://www.aderans.co.jp/newsrelease/detail/20200417124326.html>

Notulae Botanicae Horti Agrobotanici Cluj-Napoca, 2017年, 45(1), p. 179-184, DOI:10.15835/nbha45110678

Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, 2020年02月19日, Volume 20
20, Article ID 8321732, p. 1-12, <https://doi.org/10.1155/2020/8321732>

糖化ストレスと抗糖化作用の評価, オレオサイエンス, 2018年, 第18巻、第2号, p. 67-73,
https://www.jstage.jst.go.jp/article/oleoscience/18/2/18_67/_pdf/-char/ja

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

A 6 1 K、A 6 1 P、A 6 1 Q

J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)

C A p l u s / R E G I S T R Y / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S (S T N)