

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5855949号
(P5855949)

(45) 発行日 平成28年2月9日(2016.2.9)

(24) 登録日 平成27年12月18日(2015.12.18)

(51) Int.Cl.

F 1

A61K 8/97	(2006.01)	A61K 8/97
A61Q 5/10	(2006.01)	A61Q 5/10
A61Q 3/02	(2006.01)	A61Q 3/02

請求項の数 2 (全 11 頁)

(21) 出願番号

特願2012-5292 (P2012-5292)

(22) 出願日

平成24年1月13日 (2012.1.13)

(65) 公開番号

特開2013-144651 (P2013-144651A)

(43) 公開日

平成25年7月25日 (2013.7.25)

審査請求日

平成26年3月31日 (2014.3.31)

(73) 特許権者 391064131

ヒノキ新薬株式会社

東京都千代田区二番町9番地6

(74) 代理人 100062373

弁理士 稲木 次之

(74) 代理人 100110906

弁理士 加藤 和彦

(72) 発明者 田沼 靖一

東京都八王子市別所2-21 ノナ由木坂
8-707

(72) 発明者 海老塚 重夫

東京都千代田区麹町二番町9番地6号 ヒ
ノキ新薬株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ケラチン産生促進剤、染毛用剤及びマニキュア用剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

エゾウコギ抽出物を有効成分として配合した、毛髪保護作用を有する染毛用剤。

【請求項2】

エゾウコギ抽出物を有効成分として配合した、爪保護作用を有するマニキュア用剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は皮膚角層ケラチンタンパク質（以下ケラチン）の産生を促進するケラチン産生促進剤、ケラチン減少による毛髪、爪の劣化等の現象の防止・緩和に有用な染毛用剤及びマニキュア用剤に関する。 10

【背景技術】

【0002】

ケラチンは、皮膚の表層の組織である角質や爪、毛髪を構成する主要タンパク質であり、これらの組織が常に新生され成長（新陳代謝）するために非常に重要な役割を果たす。

【0003】

ケラチンはストレスやホルモンバランスの異常、加齢による新陳代謝の衰え等により、産生量が減少する。このことによりケラチン成分の不十分な角質や爪、毛髪が作られ、強度の不足した肌や、脆い爪、コシのなく細い毛髪といった表皮組織の弱体化を招く。特に 20

肌の強度不足は紫外線などの外的刺激、感染症等に対する防御力の低下や老化現象を引き起こすことになる。脆い爪や細い毛髪は、特にマニキュアや染毛を行う時に問題となる。

【0004】

高分子であるケラチンは消化管や皮膚から吸収されにくいので、ケラチン自体を摂食したり皮膚に塗布しても、表皮組織内のケラチン量の増進につながりにくいと言われている。従って、表皮組織に本来備わっている自然のケラチン産生能を活性化し、ケラチンの産生を促進することにより、ケラチン不足による表皮組織の弱体化を防止し、炎症、感染症、老化等の問題を予防するようなケラチン産生促進剤、食品、皮膚外用剤等が求められている。

【0005】

特開平11-158053号公報は、ウコギ科植物の抽出物等を配合した化粧料が、皮膚の保湿、血行促進、皮膚疾患の改善作用をもつことを開示している。また特開2001-181147号公報は、エゾウコギ抽出物等を配合した毛髪用化粧料が、紫外線吸収作用により毛髪の損傷を防止し、毛髪の亀裂や毛羽立ちを防ぐことを開示している。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開平11-158053号公報

【特許文献2】特開2001-181147号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明においては、ケラチン産生を促進し、ケラチン減少にともなう強度の不足した肌や、脆い爪、コシのなく細い毛髪といった表皮組織の弱体化を予防・改善しうる新規のケラチン産生促進剤と、それを配合した新規の食品、皮膚外用剤、育毛剤を提供することを目的とする。更に表皮細胞の分化に著しい影響を与えることなく、従って幹細胞の分化能を維持しつつケラチン産生能のみを増大させるケラチン産生促進剤を提供することも目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

前記目的を達成するために、本発明者らは、安全性に優れた物質の中から、ケラチン産生促進効果を発現させる物質を得るべく鋭意研究を重ねた結果、従来は強壮作用や抗ストレス作用を有する物質として知られていたエゾウコギ抽出物が顯著なケラチンの産生促進効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0009】

エゾウコギ (Siberian ginseng、学名Acanthopanax Senticosus Harms) はウコギ科の落葉低木であり、滋養・強壮作用や抗ストレス作用のある薬用植物として知られている。本発明に用いられるエゾウコギ抽出物は、エゾウコギの茎、根及び葉などから水又は有機溶媒で抽出する。抽出に用いる有機溶媒は極性溶媒であっても非極性溶媒であってもよく、抽出方法にも特に制限はない。

【0010】

本発明のケラチン産生促進剤におけるエゾウコギ抽出物の配合量は剤型や用途に応じて調整することができるが、安定性、安全性などの点から希釈して用いることが好ましい。発明者の実験によれば、エゾウコギ抽出物を単独で用いても、表皮細胞のケラチン産生機能を高め、良好なケラチン産生促進作用を發揮する。比較的低濃度のエゾウコギ抽出物でも効果があるため、これを食品、皮膚外用剤、育毛剤等に安全に配合することができる。

【0011】

本発明のケラチン産生促進剤を配合する食品には、必須成分であるエゾウコギ抽出物に加えて、必要に応じ、本発明の効果を損なわない範囲内で甘味料、防腐剤、酸化防止剤、香料、生薬や栄養補助剤等を配合できる。また、本発明のケラチン産生促進剤を配合する食品の形態は、粉末、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤等、経口摂取可能な様々な形態を

10

20

30

40

50

とりうるほか、他の飲食品に添加することもできる。

【0012】

本発明のケラチン産生促進剤を配合する皮膚外用剤には、必須成分であるエゾウコギ抽出物に加えて、必要に応じ、本発明の効果を損なわない範囲内で化粧料、医薬部外品、医薬品等に一般に用いられる各種成分、水性成分、保湿剤、増粘剤、紫外線吸収剤、紫外線散乱剤、防腐剤、酸化防止剤、香料、色剤、薬剤、生薬等を配合できる。また、本発明のケラチン産生促進剤を配合する皮膚外用剤の剤型は任意であり、例えば化粧水等の可溶化系、乳液、クリーム等の乳化系、あるいは軟膏、粉末分散系、水・油二層系、水・油・粉三層系等のような剤型でもかまわない。

【0013】

本発明のケラチン産生促進剤は、毛髪・爪の主成分であるケラチンを増やすから、育毛剤及び染毛用・マニキュア用薬剤に配合することにより、毛髪・爪等の劣化を効果的に防止することができる。これらの薬剤には、本発明の効果を損なわない範囲で、製剤の機能に必要な他の成分を配合することができる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0014】

以下、本発明を試験的な実施例により詳細に説明する。この説明は本発明の実施方法を明らかにするためのものであり、例示した手法、数値等は発明を限定するものではない。

【0015】

エゾウコギ抽出物のサイトケラチン1産生誘導能の検定試験

<試料>

試料は日本粉末株式会社製のエゾウコギ抽出物（原生薬換算比約20:1）を用いた。

<試験方法>

(試験対象)

ヒト表皮由来細胞株H a C a T細胞をサイトケラチン1産生能の細胞評価系として用いた。H a C a T細胞はヒト表皮での基底層の細胞に相当し、培養条件を変えることにより細胞増殖が停止し、有棘層以降の細胞に分化する形質を現す性質がある。サイトケラチン1は表皮の角質を形成する主成分であり、基底層ではほとんど産生されておらず、有棘層以降から産生が見られるケラチンである。したがって一般的には基底層の細胞が分化した指標（分化マーカー）として扱われている。

【0016】

(試験方法)

上記H a C a T細胞株を基本培養液（ダルベッコ改变イーグル培地、培養補助因子としてウシ胎児血清を最終濃度10%で添加）を用いて12穴プラスチックプレート中に1穴あたり 1.5×10^4 個（培養面積の約10%を占める培養密度）播種し、5%CO₂インキュベータ内で37℃で培養した。

【0017】

エゾウコギ抽出物（E S E）を基本培養液に1/100容量添加した培養液（以下、E S E培養液と略す）を調製し、播種後1日目にこれらの培養液へ交換後、4日目に1日目と同じE S E培養液と基本培養液のみの2系統の培養液に交換して培養を継続し、E S E添加群及びE S E除去群の2系統の細胞培養群を構築した。更に3日後に細胞を回収し、細胞内のサイトケラチン1の有無及び産生変化をウエスタン・プロット法により解析した。対照群としては、30%エタノールを1/100容量（最終濃度0.3%）添加した培養液にて培養を行った細胞を用いた。サイトケラチン1の検出結果を図1及び図2に示す。

【0018】

(試験結果)

上記試験の結果、E S E添加群において、サイトケラチン1が通常よりもはるかに多く産生されることが判明した。対照群の細胞ではサイトケラチン1はほとんど産生されなかつた。また、エゾウコギ処理を中断するとサイトケラチン1の産生量は速やかに対照群と同程度にまで低下した。顕微鏡による観察結果から、細胞形態（細胞分化）は対照群とほ

10

20

30

40

50

ぼ同じ未分化状態であった。これらの結果は、サイトケラチン1の産生量の増加が、幹細胞の分化によるものではなく、各表皮細胞でのサイトケラチン1産生能の直接的な増加によるものであることを示す。

【0019】

上記より、本発明品にはヒト皮膚の表皮細胞の分化に影響を与えることなく、直接的にサイトケラチン1の産生を強力に誘導する作用があることが明らかとなった。

【実施例1】

【0020】

一方、表皮におけるケラチンの状態や物性は、NMF (Natural Moisturizing Factor : 天然保湿因子)などのアミノ酸量の変化によっても影響を受けることが知られており、例えばNMFをアセトン・エーテル/水処理などにより強制的に除去した荒れ肌モデルにおいては、皮膚の柔軟性低下を伴うケラチン凝集が見られる。凝集したケラチンは単純に水を付与するだけでは再分散せず、角質の水分保持能に影響を及ぼす（非特許文献1）。サイトケラチン1は表皮有棘層で発現し、角化やバリア機能の他に肌のキメの細かさに影響を及ぼす。

【非特許文献1】「フレグランスジャーナル」、2004年9月号、p. 53

【0021】

そこで荒れ肌の被験者に対してエゾウコギ抽出物含有食品及び皮膚外用剤を適用し、そのサイトケラチン1産生促進作用による皮膚角層状態の変化、特に肌の乾燥、ざらつき、ごわつき、キメの状態や肌荒れに対する改善効果の試験を行った。

【0022】

食品製造例1(1)ドリンクの製造：エゾウコギ抽出物を0.1%配合した試験品を表1の通り調製し、1ヶ月間の実使用試験を行った。エゾウコギ抽出物は、エゾウコギの根を30%エタノール水溶液で抽出し原生薬換算値14:1(固形分約35%)で、試験品1本10mL当たり原生薬換算50mgを含有する。

【表1】

原材料	配合量
エゾウコギ抽出物	0.1% (原生薬換算 50mg/10mL)
海藻抽出物	0.3%
米胚芽・大豆発酵抽出物	3.0%
サンザシエキス	0.1%
バラ花びら抽出物	0.2%
緑茶エキス	3.0%
ルイボスティエキス	0.2%
DL-アラニン	0.05%
L-アルギニン	0.05%
ガラクトオリゴ糖	3.0%
L-グルタミン酸塩	0.05%
グリシン	0.03%
L-シスチン	3.0%
難消化性デキストリン	0.05%
ビタミンC	0.1%
ブドウ糖果糖液糖	6.0%
L-プロリン	0.03%
リン酸	0.5%
クエン酸	0.2%
水	80.04%

10

20

30

40

【0023】

パネラーとしては皮膚の乾燥、ざらつき、ごわつき、肌荒れ等の症状を顕著に呈する20代後半～50代の女性14名にて行った。これらの組成物は1日1回1本10mL、2週間～1ヶ月使用してもらい、使用性試験前および使用試験終了後に皮膚の状況について「改善した」、「やや改善した」、「変化なし」の3段階にて評価した。試験の結果は各評価を得たパネラー数にて表2に示した。

【0024】

【表2】

		2週間	1ヶ月
乾燥	改善	3	2
	やや改善	1	5
	変化なし	10	7
ざらつき ごわつき	改善	4	4
	やや改善	1	1
	変化なし	10	10
肌あれ	改善	4	7
	やや改善	2	3
	変化なし	8	4

10

【0025】

表2に示されるように、試験品は皮膚のざらつきやごわつきに対しては連用2週間目から改善効果を有し、乾燥や肌荒れに対しても連用するに従い効果が高まることが認められた。また、アレルギー反応や好転反応を示したパネラーはいなかった。

【実施例2】

【0026】

皮膚外用剤製造例(1)美容液の製造：常法により抽出したエゾウコギ抽出物を用いて、表3記載の組成を有する美容液を製造した。

【表3】

原料	実施例	比較例
エゾウコギ抽出物	1.0%	
グリセリン	7.5%	←
ヒドロキシエチルセルロース	0.25%	←
水酸化カリウム	0.08%	←
ジステアリン酸デカグリセリド	1.3%	←
ミリスチン酸イソトリデシル	11.0%	←
セチルアルコール	0.8%	←
イソプロピルパルミテート	6.0%	←
エチルパラベン	0.1%	←
香料	0.02%	←
水	72.0%	←

20

【0027】

エゾウコギ抽出物の作製方法は、エゾウコギの根茎の細切り1kgに30v/v%エタノール約5Lを加え、ゆるやかに加熱抽出した後、ろ過した。残渣は30v/v%エタノール約5Lで2回ずつ同様に抽出を行い、全抽出液を合わせて50℃で減圧濃縮を行い、濃縮液約500mLを得た。この液に無水エタノールを適量加えエタノール濃度を30v/v%に調製した。これを7~10日間冷所に放置して熟成させ、この工程で生じるオリや沈殿をろ過して除去すると同時に30v/v%エタノールを追加して製品500mLを得た。

【0028】

パネラーとして20代以上の女性42名にエゾウコギ配合美容液を1日1~2回適量を3ヶ月間首に塗布してもらい、皮膚の乾燥、キメ、肌荒れに対する改善効果を評価した（実際の試験は塗布無との比較）。各評価を得たパネラー数は図3~5及び表4に示す通りであった。

【表4】

人数	キメ			肌荒れ			乾燥		
	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月	1ヶ月	2ヶ月	3ヶ月
20代	8/18	5/18	6/12	6/8	2/6	5/6	9/18	8/10	5/10
30代	7/18	6/11	7/18	4/6	1/2	1/5	7/11	6/10	6/9
40代	7/9	7/9	5/6	5/7	6/6	5/6	8/10	8/9	6/8
合計	22/35	18/33	18/33	15/21	9/14	11/17	24/34	22/29	17/27

40

【0029】

50

次にパネラーとして27歳女性の首片側に長期連用し、定期的に形態観察を行い、図6、図7の結果を得た。キメ指数は肌の外観のキメの均一性を数値化したもので、均一の場合（最大値）を1とし、乱れるほど数値は低下する。キメ変化率は、首で[左+1.3、右-0.23（18ヶ月）]、デコルテは[左+0.93、右-0.36（14ヶ月）]であり、連用特異的にキメの乱れが改善した。

【0030】

また、パネラーとして6名の首角質の水分量を測定し、エゾウコギ抽出物配合美容液の連用者と非連用者、あるいは連用部位と非連用部位とで比較し、表5、6、及び図8、9の結果を得た。

【表5】

首	連用	AVG	S.E	T-test
KT (3M)	-(左)	34.2	6.6	0.00423 (1.5倍↑)
	+(右)	51.2	7.0	
TS (3M)	-(右)	281.2	57.1	0.01389 (1.4倍↑)
	+(左)	380.0	29.9	
H (10M)	-(右)	167.4	17.4	0.00563 (1.8倍↑)
	+(左)	288.9	93.8	

10

20

【表6】

首	連用	AVG	S.E	T-test
K	-(右)	157.4	8.6	0.08412
	-(左)	144.4	11.7	

30

【0031】

首片側のみ連用した被験者3名（KT、TS、H）全員で、連用部位特異的に角質水分量が有意に上昇した。（表5及び図8）。製剤を使用しなかった被験者（K）の首は、左右どちらも同等の角質水分量であり、有意差は見られなかった（表6及び図9）。

【0032】

首全面に連用した被験者では、4名中2名（TH、MY）で経年的に有意な増大が見られた。有意差が見られた2名の連用期間は5～10ヶ月であった。冬期の間に連用すれば1.4～1.8倍、更に長期間連用することで1.2～2.7倍の角質水分量増大が示された（首での連用）。つまり、連用によって肌の水分保持能が高まることで乾燥を予防し、乾燥による肌荒れやキメの乱れを改善する効果を示すと考える。

40

【実施例3】

【0033】

皮膚外用剤製造例（2）パック剤の製造：表7Aの成分を加熱溶解し、これに加熱、混合したBの成分を攪拌しながら加え、冷却した後香料を適量加え放置して、表7記載の組成を有するパック剤を製造した。

【表7】

原料		実施例	比較例
A	エゾウコギ抽出物	1.0%	←
	ε-アミノカプロン酸	0.1%	←
	グリチルリチン酸モノアンモニウム	0.1%	←
	ポリビニルアルコール	15.0%	←
	グリセリン	3.0%	←
	精製水	75.3%	←
B	防腐剤	適量	←
	コレステロールエステル	0.5%	←
	シリコーンオイル	3.0%	←
エチレングリコールモノステアレート		2.0%	←

10

【実施例4】

【0034】

皮膚外用剤製造例(3)クリームの製造：常法により抽出したエゾウコギ抽出物を用いて、表8記載の組成を有するクリームを製造した。

【表8】

原料		実施例	比較例
エゾウコギ抽出物		1.0%	←
ビタミンE酢酸エステル		0.1%	←
グリチルレチン酸ステアリル		0.1%	←
ステアリン酸モノグリセリド		5.0%	←
ステアリン酸		3.5%	←
ベヘニルアルコール		2.0%	←
パルミチン酸イソプロピル		5.0%	←
グリセリン		6.0%	←
ブチレングリコール		6.0%	←
ブチルパラベン		0.08%	←
香料		0.01%	←
水		71.26%	←

20

【実施例5】

【0035】

育毛剤の製造：常法により抽出したエゾウコギ抽出物を用いて、表9及び表10記載の組成を有する育毛剤を製造した。

30

【表9】

原料		実施例	比較例
エゾウコギ抽出物		1.0%	←
エタノール		40.0%	←
グリセリン		1.0%	←
香料		適量	←
水		水を加えて100%とする	←

【表10】

40

原料		実施例	比較例
エゾウコギ抽出物		0.5%	←
ビタミンE酢酸エステル		0.1%	←
パンテニルエーテル		0.5%	←
センブリ抽出エキス		0.2%	←
エタノール		40.0%	←
1, 3-ブチレングリコール		1.0%	←
香料		適量	←
水		水を加えて100%とする	←

【産業上の利用可能性】

【0036】

50

本発明のケラチン産生促進剤は、ヒト表皮細胞におけるケラチン産生能を飛躍的に増加させる効果があり、ケラチン減少にともなうコシのなく細い毛髪、脆い爪といった現象を予防・改善する効果が期待できる。したがって、染毛用剤・マニキュア用剤等の製造上有用である。

【図面の簡単な説明】

【0037】

【図1】電気泳動による対照群、ESE添加群及びESE除去群のサイトケラチン1の検出結果を示す写真である。

【図2】同じ試験におけるサイトケラチン1の産生量を、対照群の0日目を1とした相対値で示したグラフである。
10

【図3】実施例2に係る美容液の肌荒れに対する改善効果を示すグラフである。

【図4】同じ美容液の乾燥に対する改善効果を示すグラフである。

【図5】同じ美容液の肌のキメに対する改善効果を示すグラフである。

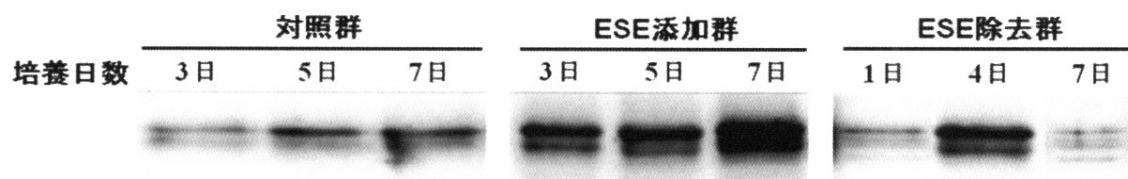
【図6】同じ美容液を連用した場合の肌のキメの変化（首）を示すグラフである。

【図7】同じ美容液を連用した場合の肌のキメの変化（デコルテ）を示すグラフである。

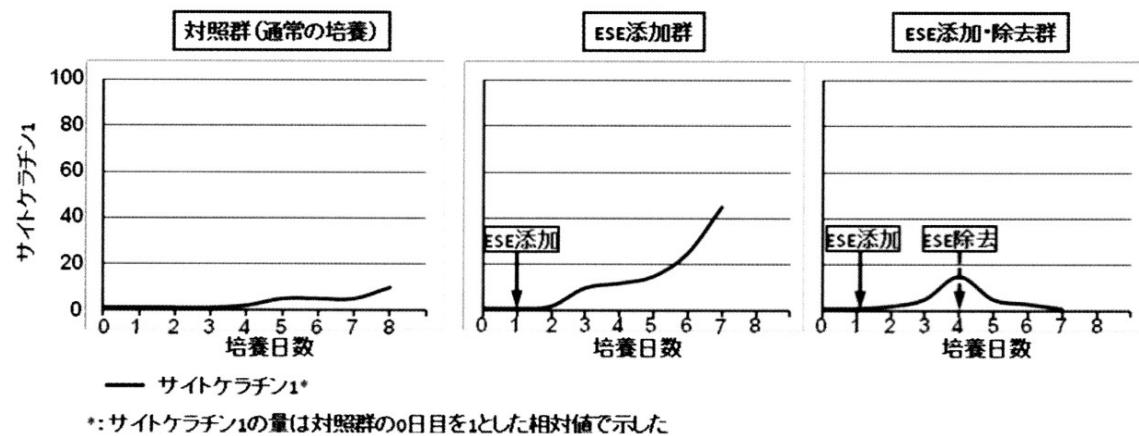
【図8】同じ美容液を連用した場合の角質水分量の変化を示すグラフである。

【図9】製剤を使用しなかった被験者の角質水分量の変化を示すグラフである。

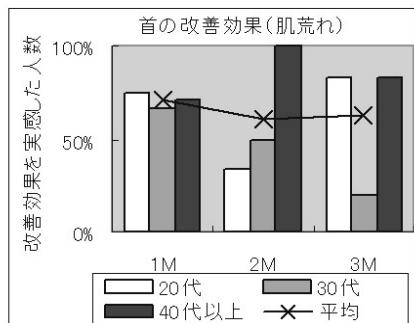
【図1】



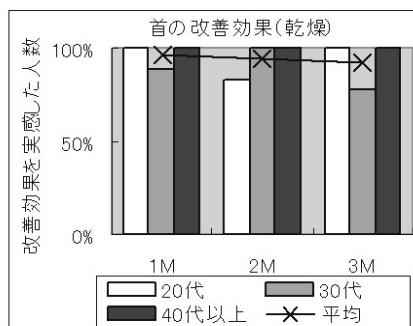
【図2】



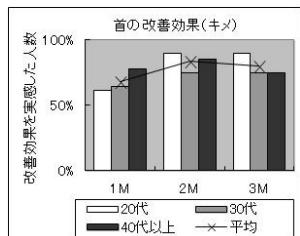
【図3】



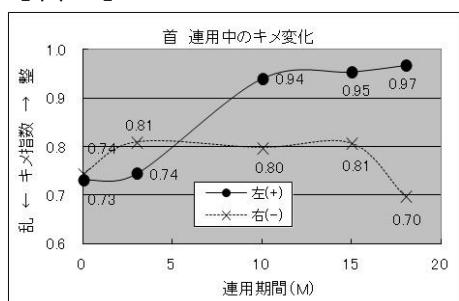
【図4】



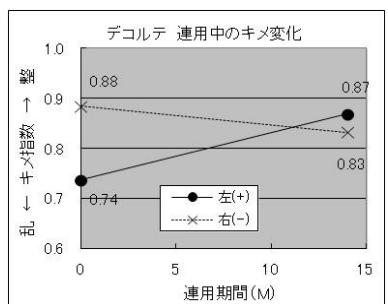
【図5】



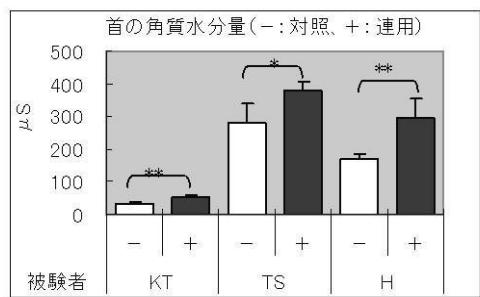
【図6】



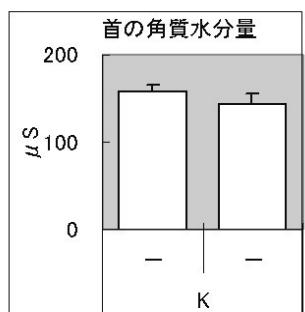
【図7】



【図8】



【図9】



フロントページの続き

(72)発明者 阿部 英明

静岡県伊豆の国市長岡 1407番地の48 株式会社肌粧品科学開放研究所内

審査官 今村 明子

(56)参考文献 特開2005-194246 (JP, A)

特開昭60-092204 (JP, A)

特開2006-111560 (JP, A)

特開昭61-100510 (JP, A)

特開2005-002068 (JP, A)

特開2000-212059 (JP, A)

特開2008-214204 (JP, A)

特開2007-228872 (JP, A)

特開2005-320253 (JP, A)

特開2003-079352 (JP, A)

特開2002-199857 (JP, A)

特開2003-038140 (JP, A)

特開昭60-049775 (JP, A)

特開2012-148991 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/00 - 8/99

A61Q 1/00 - 90/00

CAPLUS / MEDLINE / EMBASE / BIOSIS (STN)