

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局



(43) 国際公開日
2006 年 5 月 26 日 (26.05.2006)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 2006/054792 A1

(51) 国際特許分類:

A61K 8/42 (2006.01) A61Q 5/00 (2006.01)
A61K 8/44 (2006.01) C12N 15/00 (2006.01)
A61K 8/55 (2006.01)

[JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP).

(21) 国際出願番号:

PCT/JP2005/021629

(74) 代理人: 青木 篤, 外(AOKI, Atsushi et al.); 〒1058423 東京都港区虎ノ門三丁目 5 番 1 号 虎ノ門 3 7 森ビル 青和特許法律事務所 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日:

2005 年 11 月 18 日 (18.11.2005)

(25) 国際出願の言語:

日本語

(26) 国際公開の言語:

日本語

(30) 優先権データ:

特願 2004-335918
2004 年 11 月 19 日 (19.11.2004) JP
特願 2004-352459 2004 年 12 月 6 日 (06.12.2004) JP

(81) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 株式会社資生堂 (SHISEIDO COMPANY, LTD.) [JP/JP]; 〒1048010 東京都中央区銀座 7 丁目 5 番 5 号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてののみ): 相馬 勤 (SOMA, Tsutomu) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 飯野 雅人 (IINO, Masato) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 田島 正裕 (TAJIMA, Masahiro) [JP/JP]; 〒2248558 神奈川県横浜市都筑区早渕 2-2-1 株式会社資生堂 リサーチセンター (新横浜) 内 Kanagawa (JP). 福西 宏忠 (FUKUNISHI, Hirotada)

(84) 指定国 (表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: SPRINGINESS AND STIFFNESS IMPROVING AGENT FOR HAIR AND COSMETIC PREPARATION FOR HAIR

(54) 発明の名称: 毛髪はり・こし改善剤および毛髪用化粧品

(57) Abstract: This invention provides a springiness and stiffness improving agent for hair comprising as an active ingredient at least one compound selected from the group consisting of N-acetyl-DL-serine, O-acetyl-L-serine, N-acetylglycine, O-phospho-L-serine, phosphoglyceric acid, glycylserine, and pharmaceutically acceptable salts thereof, and a cosmetic preparation for hair.

(57) 要約: N-アセチル DL セリン、O-アセチル L セリン、N-アセチルグリシン、O-ホスホ L セリン、ホスホグリセリン酸、グリシルセリンおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される 1 種以上の化合物を有効成分とする毛髪はり・こし改善剤および毛髪用化粧料の提供。

WO 2006/054792 A1

明 細 書

毛髪はり・こし改善剤および毛髪用化粧品

技術分野

本発明は、毛髪のはり・こしを改善する薬剤および該薬剤を含有する毛髪用化粧品に関し、より詳しくは、毛髪・毛包の細胞を賦活化することにより、更に詳しくは、毛髪関連遺伝子の発現を上昇することにより、毛髪のはり・こしを改善する薬剤および該薬剤を含有する毛髪用化粧品に関する。

背景技術

毛髪に関する悩みとしては、薄毛、抜け毛といった毛根、毛包の健康状態に関わるものと、硬い、柔らかい、はり・こしが無い、枝毛、くせ毛、パサツクといった毛髪の物性に関わるものがある。また、毛髪の物性に関わる悩みであっても、外的要素に起因するダメージ、例えばパーマ剤やブリーチ剤処理、紫外光暴露、大気汚染物質暴露、コーミング摩擦など、毛髪に対する直接的なダメージによるものと、毛幹形成における内的要素が関与する場合とが考えられる。後者の場合におけるヘアケアでは、毛髪の質の改善を図るだけでなく、毛根、毛包自体の健康状態を良好にする手当が必要とされる。従って、一口に毛質の状態が良くないといっても、そのケア方法はその原因により様々である。

毛髪自体はその表面を覆うキューティクル（毛小皮）、その内部にあって毛髪の大部分を占める毛皮質及び中心部の毛髄質から構成される。毛髪の硬さやはり・こし感にはキューティクルが大きく寄与していることが明らかにされている（曾我部敦他、J. S o c. C

o s m e t . C h e m . J a p a n , V o l . 3 6 , N o . 3 (2 0 0 2) p p . 2 0 7 - 2 1 6 「毛髪物性に関する研究 1 - 毛髪の短径・長径測定と曲げ応力評価法」)。キューティクルは酸性ヘアケラチン H a 1、H a 2、塩基性ケラチン H b 1、H b 2 などの繊維タンパク質や修飾酵素、例えばトランスグルタミナーゼ、ペプチジルアルギニンディミナーゼ、さらには顆粒成分トリコヒアリン S 100 など、様々な成分から構成されることまでは知られている。しかしながら、これら各成分と毛質、例えば毛髪のはりやこしとの関係については十分に解明されていない。毛質を左右するメカニズムが生化学・分子生物学レベルにおいて十分には解明されれば、既存の毛質改善剤に比べ一層顕著な効果を奏するものの提供が可能となり得る。

毛髪にはり・こしを付与するとされる従来の毛髪用化粧料としては、例えば、特開平 1 1 - 3 0 2 1 2 9 号公報に記載されているような、反応性官能基が結合したシリル基を有する共重合体を配合した毛髪処理用組成物であって、毛髪上で加水分解によってシロキサン結合 $\text{Si}-\text{O}-\text{Si}$ を形成し、これにより共重合体分子間を架橋せしめることにより、毛髪にハリとコシを付与するものがある。しかしながら、これらの従来の毛髪用化粧料は、毛髪の表面にコーティングされるものであって、毛髪に浸透し又は毛包に吸収されて毛髪・毛包の細胞を賦活化することにより毛髪のはり・こしを改善するものではない。

他方、タウリンを有効成分とする細胞賦活剤が特開 2 0 0 2 - 9 7 1 1 6 号公報に、N-メチルタウリンを有効成分とする細胞賦活剤および毛髪はり・こし改善剤が国際公開 WO 2 0 0 2 / 0 3 4 2 5 3 号公報にそれぞれ記載されている。これらの薬剤の作用効果として、細胞増殖の活性化による、毛髪細胞コントロール、毛髪成長

期延長、毛髪細胞増殖の活性化、毛髪はり・こし改善が記載されているが、ここでの毛髪はり・こし改善効果は、依然として、毛髪¹の物性試験（ねじりトルク）により評価されている。従って、生化学・分子生物学レベルでの活性評価に基づく新規な毛髪はり・こし改善剤が求められている。

発明の開示

本発明は、生化学・分子生物学レベルでの活性評価に基づく新規な毛髪はり・こし改善剤を提供することを目的とする。

本発明者は、毛髪のはり・こし（その尺度となる硬さ、より詳しくはヤング率）と毛髪関連遺伝子の発現との相関関係を調べたところ、ヘアケラチン遺伝子、特にヘアケラチンH a 2 遺伝子、ヘアケラチンH b 2 遺伝子及び／又はケラチン関連タンパク質K A P 5 . 1 ~ 5 の各遺伝子の発現が亢進するほど、より好ましくはヘアケラチンH a 2 遺伝子、K A P 5 . 1 遺伝子、K A P 5 . 2 遺伝子又はK A P 5 . 4 遺伝子の発現が亢進するほど、毛髪のヤング率が高くなる、即ち毛髪にはり、こし感がでることを見出して、「ヘアケラチン遺伝子を指標とした毛質評価方法」についての日本国特許出願を行っている（日本国特願2 0 0 4 - 1 6 4 5 9 6 号）。

本発明者は、今般、各種の薬剤が毛髪関連遺伝子の発現に及ぼす効果を評価するためのアッセイ系を新たに構築し、このアッセイ系を用いて、種々の化合物が毛髪関連遺伝子の発現に及ぼす効果について鋭意検討したところ、ある種の薬剤化合物に毛髪関連遺伝子の発現を上昇する効果があることを見出し、本発明を完成するに至った。

即ち、本発明は、O - ホスホセリン、ホスホグリセリン酸、セリンエチルエステル、ベンジルオキシカルボニルセリン、O - ベンジ

ルセリン、グリシルセリン、アセチルグリシン、グリシルグリシン、ヒポタウリン、チオタウリン、メチオニンメチルエステル、ビタミンU、2-アミノ-6-(メチルスルホニル)ベンゾチアゾール、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルホン酸、ジメチル4-(アセチルアミノ)シクロヘキサノール-1,3-ジカルボキシレート、タウロシアミン、チアゾリジン-2-カルボン酸、3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)-1-プロパンスルホン酸ナトリウム、L-ホモセリン、N-ベンジル-L-セリン、H-Ser-Val-OH、2-アミノベンゾチアゾール、(2-アミノ-4-チアゾリル)酢酸、セリン、アセチルセリン、セリンメチルエステル、グリシン、システイン、シスチン、アセチルシステイン、ホモシステイン酸、メチオニン、グルタチオン、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12、アデノシン、ジブチルcAMPおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種以上の化合物を有効成分とする毛髪はり・こし改善剤に関する。

本発明はまた、O-ホスホセリン、ホスホグリセリン酸、セリンエチルエステル、ベンジルオキシカルボニルセリン、O-ベンジルセリン、グリシルセリン、アセチルグリシン、グリシルグリシン、ヒポタウリン、チオタウリン、メチオニンメチルエステル、ビタミンU、2-アミノ-6-(メチルスルホニル)ベンゾチアゾール、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルホン酸、ジメチル4-(アセチルアミノ)シクロヘキサノール-1,3-ジカルボキシレート、タウロシアミン、チアゾリジン-2-カルボン酸、3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)-1-プロパンスルホン酸ナトリウム、L-ホモセリン、N-ベンジル-L-セリン、H-Ser-Val-OH、2-アミノベンゾチアゾール、(2-アミノ-4-チアゾリル)酢酸、セリン、アセチルセリン、セリンメチルエステル、

グリシン、システイン、シスチン、アセチルシステイン、ホモシステイン酸、メチオニン、グルタチオン、葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、アデノシン、ジブチルcAMPおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種以上の化合物を含んでなる毛髪用化粧品に関する。

本発明はまた、O-ホスホセリン、ホスホグリセリン酸、セリンエチルエステル、ベンジルオキシカルボニルセリン、O-ベンジルセリン、グリシルセリン、アセチルグリシン、グリシルグリシン、ヒポタウリン、チオタウリン、メチオニンメチルエステル、ビタミンU、2-アミノ-6-(メチルスルホニル)ベンゾチアゾール、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルホン酸、ジメチル4-(アセチルアミノ)シクロヘキサン-1,3-ジカルボキシレート、タウロシアミン、チアゾリジン-2-カルボン酸、3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)-1-プロパンスルホン酸ナトリウム、L-ホモセリン、N-ベンジル-L-セリン、H-Ser-Val-OH、2-アミノベンゾチアゾール、(2-アミノ-4-チアゾリル)酢酸、セリン、アセチルセリン、セリンメチルエステル、グリシン、システイン、シスチン、アセチルシステイン、ホモシステイン酸、メチオニン、グルタチオン、葉酸、ビタミンB₆、ビタミンB₁₂、アデノシン、ジブチルcAMPおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種以上の化合物を含んでなる毛髪用化粧料を毛髪または頭皮に適用することを含んでなる毛髪はり・こし改善方法に関する。

本発明はまた、O-ホスホセリン、ホスホグリセリン酸、セリンエチルエステル、ベンジルオキシカルボニルセリン、O-ベンジルセリン、グリシルセリン、アセチルグリシン、グリシルグリシン、ヒポタウリン、チオタウリン、メチオニンメチルエステル、ビタミ

ンU、2-アミノ-6-(メチルスルホニル)ベンゾチアゾール、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルホン酸、ジメチル4-(アセチルアミノ)シクロヘキサン-1,3-ジカルボキシレート、タウロシアミン、チアゾリジン-2-カルボン酸、3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)-1-プロパンスルホン酸ナトリウム、L-ホモセリン、N-ベンジル-L-セリン、H-S e r -V a l -O H、2-アミノベンゾチアゾール、(2-アミノ-4-チアゾリル)酢酸、セリン、アセチルセリン、セリンメチルエステル、グリシン、システイン、シスチン、アセチルシステイン、ホモシステイン酸、メチオニン、グルタチオン、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12、アデノシン、ジブチルcAMPおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種以上の化合物を水相又は油相に添加して毛髪用化粧料を製造することを特徴とする毛髪用化粧料の製造方法に関する。

本発明の薬剤化合物を含有する毛髪はり・こし改善剤および毛髪用化粧料は、毛髪または頭皮に使用されることにより、毛髪に浸透し又は毛包に吸収されて、細胞内でケラチン関連タンパク質KAP5の発現を亢進し、毛髪のはり・こしを改善し得る。

図面の簡単な説明

図1は、ヒトKAP5.1~5.1遺伝子の推定コードタンパク質のアミノ酸配列比較を示す。

図2は、KAP5遺伝子群の発現調節を示す。

図3は、ヘアケラチンHa1遺伝子の発現量と、毛髪のヤング率との関係を示す。

図4は、ヘアケラチンHa2遺伝子の発現量と毛髪のヤング率との関係を示す。

図 5 は、ヘアケラチン H b 2 遺伝子の発現量と毛髪のヤング率との関係を示す。

図 6 は、K A P 5 . 2 遺伝子の発現量と毛髪のヤング率との関係を示す。

図 7 は、K A P 5 . 1 及び K A P 5 . 4 遺伝子の発現量と毛髪のヤング率との関係を示す。

図 8 は、K A P 5 . 1 レポータープラスミドの構築および構成を示す。図 8 - A は K A P 5 . 1 遺伝子と K A P 5 . 2 遺伝子を含む D N A 断片の P C R 増幅を示し、図 8 - B は増幅した D N A 断片のレポータープラスミドベクター p G L - 3 b a s i c へのクローニングを示す。

図 9 は、図 8 に続く K A P 5 . 1 レポータープラスミドの構築図であり、サブクローニングによる K A P 5 . 1 遺伝子翻訳領域（開始コドン以降）の削除を示す。

発明を実施するための最良の形態

本発明は、毛髪・毛包の細胞を賦活化することにより、より詳しくは毛髪関連遺伝子の発現を上昇させることにより、毛髪のはり・こしを改善する薬剤および毛髪用化粧品に関するものであり、生化学・分子生物学レベルでの活性評価に基づく、より詳しくはケラチン関連タンパク質 K A P 5 遺伝子の発現調節効果のアッセイに基づく新規な毛髪はり・こし改善剤および毛髪用化粧料を提供するものである。

本発明者は、既に出願した日本国特願 2 0 0 4 - 1 6 4 5 9 6 号「ヘアケラチン遺伝子を指標とした毛質評価方法」において、毛髪の硬さと毛髪から抽出される各種遺伝子との相関性を調べるため、毛髪の硬さの指標であるヤング率を測定し、その測定結果と各種遺

伝子の R T - P C R により測定した発現量との関係を Spearman の順位相関係数を用い、統計学的に分析した (Zar, J. H. J. Amer. Stat. Assoc. 67:578~580, 1970 「Significance testing of the Spearman rank correlation coefficient」)。その結果、毛髪のヤング率は、ヘアケラチン H a 2、K A P 5. 1、K A P 5. 2、K A P 5. 4 遺伝子の発現量が多いと統計学的に有意に高まることを見出した (その結果について詳しくは、本願明細書実施例の「ヘアケラチン遺伝子と毛質との関係」を参照のこと)。また、ヘアケラチン H b 2 遺伝子の発現量が多い場合も、統計学的に有意ではないが、毛髪のヤング率が高まることを見出した。一方で、毛皮質のその他の構成タンパク質、例えばヘアケラチン H a 1 については、毛髪の硬さとの間で相関性はなかった。従って、毛皮質と比較して、キューティクル構成タンパク質や関連遺伝子が毛髪の硬さに関与する割合が高いことが示唆された。

ヘアケラチン H a 2 遺伝子 (NCBI GenBANK Source 「X90761」) はケラチン遺伝子ファミリーの一構成員である酸性タンパク質をコードする。ヘアケラチン H a 2 は I 型ヘケラチンであり、II 型ケラチンとヘテロ二量化して毛髪や爪などを構成する。I 型ヘケラチンは染色体第 17q12-q21 領域に位置する。

ヘアケラチン H b 2 遺伝子 (NCBI GenBANK Source 「Y19207」) はケラチン遺伝子ファミリーの一構成員である塩基性タンパク質をコードする。ヘアケラチン H b 2 は II 型ヘケラチンであり、I 型ケラチンとヘテロ二量化して毛髪や爪などを構成する。II 型ヘケラチンは染色体第 12q13 領域に位置する。

ヒトケラチン関連タンパク質 (K A P) 5 ファミリーに属する K A P 5. 1 ~ 5 遺伝子 (配列番号 1 ~ 5) (Homo sapiens genomic DNA, chromosome 11 clone:RP11-684B2, complete sequences. AC

CESSION:AP000867) は塩基配列のみ既知のヒトESTであり、機能に関する報告はされていない。KAP5. 1～5 遺伝子の発現の亢進と毛髪の硬さとの関係は不明であった。特に何らかの理論に拘束されるわけではないが、例えばKAP5. 2 遺伝子によりコードされる推定タンパク質はシステインリッチであり(約35.5%)、また低分子アミノ酸であるグリシンとセリンを豊富に含む(それぞれ18.8%及び24.2%)アミノ酸186個からなるため、 α -ヘリックスなどの二次構造を形成せず、ケラチン繊維の間に容易に入り込むことができ、また多数セリン残基のOH基による多数の水素結合の形成も考えられるため、毛髪の機械的強度に大きく寄与している可能性がある。他のKAP5 遺伝子も同様にシステイン、グリシン、セリンを豊富に含み、発現生成物はKAP5. 2と同様の構造を有し、毛髪の機械的強度に大きく寄与すると考えられる。下記の表1にKAP5. 1～5 遺伝子推定コードタンパク質の一部アミノ酸組成を示す。

表1 ヒトKAP5.xの特性

	aa residues	MW(kDa)	pI	contents			
				Cys	Ser	Gly	Pro
KAP5.1	164	15.0	8.06	59 36.0%	35 21.3%	37 12.6%	8 4.9%
KAP5.2	186	17.4	8.30	66 35.5%	45 24.2%	35 18.8%	10 5.4%
KAP5.3	168	16.1	8.34	60 35.7%	39 23.2%	27 16.1%	10 6.0%
KAP5.4	201	17.9	8.20	66 32.8%	37 18.4%	59 29.4%	8 4.0%
KAP5.5	155	14.5	8.17	55 35.5%	35 22.6%	30 19.4%	8 5.5%

KAP5. 1～5. 5 遺伝子(配列番号1～5)はヒトケラチン関連タンパク質KAP5ファミリーに属する、互いに相同性の比較的高い遺伝子群である。各遺伝子によりコードされる推定タンパク質のアミノ酸配列同士の相同性の高さは、図1及び下記の表2から

明らかである。

表 2 ヒトKAP5.x-アミノ酸配列の相同性一

	KAP5.1	KAP5.2	KAP5.3	KAP5.4
KAP5.2	86			
KAP5.3	72	74		
KAP5.4	69	68	52	
KAP5.5	81	70	72	63

本発明者は、毛髪の硬さ（ヤング率）との相関性が認められたヘアケラチンH a 2、H b 2 遺伝子、ヒトケラチン関連タンパク質K A P 5 . 1、K A P 5 . 2、K A P 5 . 4 遺伝子のうち、特にK A P 5 . 1 遺伝子について、この毛髪関連遺伝子の発現に各種薬剤が及ぼす効果を評価するためのレポーターアッセイ系を新たに構築した。このアッセイ系を用いて、種々の化合物がK A P 5 . 1 遺伝子の発現に及ぼす効果について鋭意検討した。その結果、ある種の薬剤化合物にK A P 5 . 1 遺伝子の発現を上昇する効果があることを見出した。

先に記載のとおり、K A P 5 . 1 ~ 5 . 5 遺伝子（配列番号 1 ~ 5）はヒトケラチン関連タンパク質K A P 5 ファミリーに属する、互いに相関性の比較的高い遺伝子群である。また、図 2 から分かるように、K A P 5 . 1 遺伝子のプロモーター領域の配列と他のK A P 5 . 2 - 5 . 5 遺伝子のプロモーター領域の配列とは互いに非常に近似しており、その制御機構は同等である可能性が高い。従って、K A P 5 . 1 遺伝子の発現を亢進する薬剤は他のK A P 5 遺伝子の発現も亢進している可能性が非常に高いと考えられる。

さらに、先に記載のとおり、K A P 5 . 1 遺伝子の発現量が多いほど毛髪のヤング率が統計学的に有意に高まることから、K A P 5

． 1 遺伝子の発現を上昇する薬剤は毛髪の硬さを向上し、毛髪のはり・こしを改善する。

本発明において毛髪はり・こし改善効果が見込まれる毛髪用化粧料は、後述する実施例で毛髪関連遺伝子の発現亢進効果が認められた薬剤であり、これらは以下：（１）セリン、グリシン、システインとその誘導体、前駆体；（２）その他の含硫アミノ酸；（３）その他の含硫化合物；（４）ビタミン類；（５）アデニル酸シクラーゼ活性化物質；に分類することができる。

本発明の薬剤化合物のうち（１）セリン、グリシン、システインとその誘導体、前駆体に属するものとしては、セリン、グリシン、システインの他、Ｏ－ホスホセリン（Ｏ－ホスホＬセリン）、ホスホグリセリン酸、ホスホヒドロキシピルビン酸、セリンエチルエステル、ベンジルオキシカルボニル化セリン誘導体（Ｚ－セリン誘導体）、Ｏ－ベンジルセリン（ $H-Ser-OBzl$ ）、グリシルセリン、アセチルグリシン（ N －アセチルグリシン）、グリシルグリシン、これらの薬学的に許容される塩、例えばホスホグリセリン酸バリウム、アセチルセリン（ N －アセチル DL セリン、 O －アセチル L セリン）、セリンメチルエステル、シスチン、アセチルシステイン、ホモシステイン酸、これらの薬学的に許容される塩、例えば DL －システイン塩酸塩、グリシン塩基性塩（ $A1$ ）、セリンメチルエステル塩酸塩、２塩酸－ D －シスチン、２塩酸－ L －シスチン、 L －システイン塩酸塩、 D －システイン塩酸塩、 O －アセチル－ L －セリン塩酸塩、等が含まれる。ベンジルオキシカルボニル化セリン誘導体（ $Z-Ser$ 誘導体）の例としては、ベンジルオキシカルボニルセリン（ $Z-Ser-OH$ ）、ベンジルオキシカルボニル－ N －メチル－セリン（ $Z-N-Me-Ser-OH$ ）、ベンジルオキシカルボニル－ O －ベンジルセリン（ $Z-Ser-OBzl$ ）

、タウロシアミン、チアゾリジン-2-カルボン酸、3-(2-ベンゾチアゾリルチオ)-1-プロパンスルホン酸ナトリウム、L-ホモセリン、N-ベンジル-L-セリン、H-Ser-Val-OH、2-アミノベンゾチアゾール、(2-アミノ-4-チアゾリル)酢酸これらの薬学的に許容される塩等が含まれる。

これらのうち毛髪用化粧料中に含まれるのが好ましい薬剤は、O-ホスホセリン、ホスホグリセリン酸、ホスホヒドロキシピルビン酸、セリンエチルエステル、ベンジルオキシカルボニルセリン (Z-Ser-OH)、O-ベンジルセリン (H-Ser-OBzl)、グリシルセリン、アセチルグリシン、グリシルグリシン、これらの薬学的に許容される塩、例えばO-ベンジルセリン塩酸塩 (H-Ser-OBzl · HCl)、ホスホグリセリン酸バリウム、セリン、アセチルセリン、セリンメチルエステル、グリシン、システイン、シスチン、アセチルシステイン、ホモシステイン酸、メチオニン、グルタチオン、葉酸、ビタミンB6、ビタミンB12、アデノシン、ジブチルcAMP等である。

本発明の薬剤化合物のうち(2)その他の含硫アミノ酸に属するものとしては、メチオニン、ヒポタウリン、チオタウリン、メチオニンメチルエステル、ビタミンU (メチルメチオニンスルホニウム塩、例えばメチルメチオニンスルホニウムの塩化物、臭化物、ヨウ化物を含む)、これらの薬学的に許容される塩、例えばメチオニンメチルエステル塩酸塩、等が含まれる。

これらのうち毛髪用化粧料中に含まれるのが好ましい薬剤は、メチオニン、ヒポタウリン、チオタウリン、メチオニンメチルエステル、ビタミンUクロライド (塩化メチルメチオニンスルホニウム)、これらの薬学的に許容される塩等である。

本発明の薬剤化合物のうち(3)その他の含硫化合物に属するも

のとしては、グルタチオン、2-アミノベンゾチアゾール、2-アミノ-6-(メチルスルホニル)ベンゾチアゾール、N-(2-アセトアミド)-2-アミノエタンスルホン酸、2-(アミジノチオ)エタンスルホン酸、これらの薬学的に許容される塩等が含まれる。

本発明の薬剤化合物のうち(4)ビタミン類に属するものとしては、葉酸、ビタミンB6(ピリドキシン、ピリドキサール、ピリドキサミンを含む)、ビタミンB12(コバラミンとも呼ばれ、シアノコバラミン、メチルコバラミン、アデノシルコバラミン等を含む)、その薬学的に許容される塩、例えば葉酸ナトリウム塩、ピリドキシン塩酸塩等が含まれる。

本発明の薬剤化合物のうち(5)アデニル酸シクラーゼ活性化物質に属するものとしては、アデノシン、ジブチルcAMP、ジメチル4-(アセチルアミノ)シクロヘキサノール-1,3-ジカルボキシレート、これらの薬学的に許容される塩、例えばジブチルcAMPリン酸ナトリウム等が含まれる。これらのうち毛髪用化粧料中に含まれるのが好ましい薬剤は、ジブチルcAMP、ジメチル4-(アセチルアミノ)シクロヘキサノール-1,3-ジカルボキシレート、その薬学的に許容される塩である。

「薬学的に許容される塩」とは、薬剤化合物とほぼ同等の生物活性を保持し、かつ毒性でない塩をいう。このような塩の例としては、特に限定されないが、(1)薬剤化合物に含まれるカルボキシ基、リン酸基等のような酸基の水素イオンを、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アルミニウム等の金属イオンやアンモニウムイオン等のような陽イオンで置換した塩、(2)無機酸(例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸、硝酸、等)と共に形成される酸付加塩、(3)酢酸、シュウ酸、酒石酸、コハク酸、リン

ゴ酸、フマル酸、マレイン酸、アスコルビン酸、安息香酸等のような有機酸と共に形成される塩、(4)水和物、等が挙げられる。薬学的に許容される塩の例としては、ホスホグリセリン酸バリウム、セリンエチルエステル塩酸塩、メチオニンエチルエステル塩酸塩、O-ベンジルセリン塩酸塩 ($\text{H-Ser-OBzl} \cdot \text{HCl}$)、ベンジロキシカルボニル-O-ベンジルセリン塩酸塩 ($\text{Z-Ser-OBzl} \cdot \text{HCl}$) 等がある。

本発明の薬剤化合物は、光学異性体が存在する場合には、光学異性体であってよい。本発明の薬剤化合物は、L体、D体、これらの混合物およびラセミ混合物のいずれをも包含し得る。また、薬剤化合物中に1つ以上のキラル中心が存在する場合にはエナンチオ異性体が存在し得るとともに、2つ以上のキラル中心が存在する場合にはジアステレオ異性体が存在し得るが、本発明の薬剤化合物は、エナンチオ異性体、ジアステレオ異性体、これらの混合物およびラセミ混合物のいずれをも包含し得る。

本発明の薬剤化合物を含む毛髪用化粧料の剤形は、特に限定されず、毛髪のはり・こしを改善するために通常使用される形態のいずれでもよい。例えば、液状、乳液状、乳化クリーム状、クリーム状、ジェル状、ワックス状、霧状、泡状、エアゾール等が挙げられる。本発明の毛髪用化粧料は、例えば、ヘアリキッド、ヘアトニック、ヘアクリーム、ムース、トリートメント、育毛剤、シャンプー、リンス、クリーム、乳液、パック等の製品として応用できる。

本発明の薬剤化合物の配合量は、毛髪化粧料の剤形にもよるが、毛髪化粧料の全量中、一般には0.001～20質量%、好ましくは0.01～5質量%である。

本発明の毛髪化粧料は、本発明の効果を損なわない範囲内で、化粧品、医薬部外品、医薬品の一般配合成分を、必要に応じて配合し

て常法により調製することができる。一般配合成分は、例えば、粉末成分、液体油脂、固体油脂、ロウ、炭化水素油、高級脂肪酸、高級アルコール、エステル油、シリコーン油、アニオン界面活性剤、カチオン界面活性剤、両性界面活性剤、非イオン界面活性剤、保湿剤、水溶性高分子、増粘剤、皮膜剤、紫外線吸収剤、金属イオン封鎖剤、低級アルコール、多価アルコール、糖、アミノ酸、有機アミン、高分子エマルジョン、pH調製剤、皮膚栄養剤、ビタミン、酸化防止剤、酸化防止助剤、香料、水、等である。

具体的に配合可能な成分の例は次の通りである。毛髪化粧料は、必要に応じ、下記成分の一種または二種以上を配合して、目的とする剤形に応じて常法により製造される。

無機粉末：タルク、カオリン、雲母、絹雲母（セリサイト）、白雲母、金雲母、合成雲母、紅雲母、黒雲母、パーミキュライト、炭酸マグネシウム、炭酸カルシウム、ケイ酸アルミニウム、ケイ酸バリウム、ケイ酸カルシウム、ケイ酸マグネシウム、ケイ酸ストロンチウム、タングステン酸金属塩、マグネシウム、シリカ、ゼオライト、硫酸バリウム、焼成硫酸カルシウム（焼セッコウ）、リン酸カルシウム、フッ素アパタイト、ヒドロキシアパタイト、セラミックパウダー、金属石鹸（ミリスチン酸亜鉛、パルミチン酸カルシウム、ステアリン酸アルミニウム）、窒化ホウ素。

有機粉末：ポリアミド樹脂粉末（ナイロン粉末）、ポリエチレン粉末、ポリメタクリル酸メチル粉末、ポリスチレン粉末、スチレンとアクリル酸の共重合体樹脂粉末、ベンゾグアナミン樹脂粉末、ポリテトラフルオロエチレン粉末、セルロース粉末。

無機顔料：無機白色顔料（二酸化チタン、酸化亜鉛）、無機赤色系顔料（酸化鉄（ベンガラ）、チタン酸鉄）、無機褐色系顔料（ γ -酸化鉄）、無機黄色系顔料（黄酸化鉄、黄土）、無機黒色系顔料

（黒酸化鉄、低次酸化チタン）、無機紫色系顔料（マンゴバイオレット、コバルトバイオレット）、無機緑色系顔料（酸化クロム、水酸化クロム、チタン酸コバルト）、無機青色系顔料（群青、紺青）；パール顔料（酸化チタンコーテッドマイカ、酸化チタンコーテッドオキシ塩化ビスマス、酸化チタンコーテッドタルク、着色酸化チタンコーテッドマイカ、オキシ塩化ビスマス、魚鱗箔）。

金属粉末顔料（アルミニウムパウダー、銅パウダー）。

有機顔料：赤色 201 号、赤色 202 号、赤色 204 号、赤色 205 号、赤色 220 号、赤色 226 号、赤色 228 号、赤色 405 号、橙色 203 号、橙色 204 号、黄色 205 号、黄色 401 号、及び青色 404 号、赤色 3 号、赤色 104 号、赤色 106 号、赤色 227 号、赤色 230 号、赤色 401 号、赤色 505 号、橙色 205 号、黄色 4 号、黄色 5 号、黄色 202 号、黄色 203 号、緑色 3 号、青色 1 号、天然色素（クロロフィル、 β -カロチン）。

液体油脂：アボガド油、ツバキ油、タートル油、マカデミアナッツ油、トウモロコシ油、ミンク油、オリーブ油、ナタネ油、卵黄油、ゴマ油、パーシック油、小麦胚芽油、サザンカ油、ヒマシ油、アマニ油、サフラワー油、綿実油、エノ油、大豆油、落花生油、茶実油、カヤ油、コメヌカ油、シナギリ油、日本キリ油、ホホバ油、胚芽油、トリグリセリン。

固体油脂：カカオ脂、ヤシ油、馬脂、硬化ヤシ油、パーム油、牛脂、羊脂、硬化牛脂、パーム核油、豚脂、牛骨脂、モクロウ核油、硬化油、牛脚脂、モクロウ、硬化ヒマシ油。

ロウ：ミツロウ、カンデリラロウ、綿ロウ、カルナウバロウ、ベイベリーロウ、イボタロウ、鯨ロウ、モンタンロウ、ヌカロウ、ラノリン、カポックロウ、酢酸ラノリン、液状ラノリン、サトウキビロウ、ラノリン脂肪酸イソプロピル、ラウリン酸ヘキシル、還元ラ

ノリン、ジョジョバロウ、硬質ラノリン、セラックロウ、ポリオキシエチレン（以下「POE」と称する）ラノリンアルコールエーテル、POEラノリンアルコールアセテート、POEコレステロールエーテル、ラノリン脂肪酸ポリエチレングリコール、POE水素添加ラノリンアルコールエーテル。

炭化水素油：流動パラフィン、オゾケライト、スクワラン、プリスタン、パラフィン、セレシン、スクワレン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス。

高級脂肪酸：ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、ベヘニン酸、オレイン酸、ウンデシレン酸、トール油脂肪酸、イソステアリン酸、リノール酸、リノレイン酸、エイコサペンタエン酸（EPA）、ドコサヘキサエン酸（DHA）。

高級アルコール：直鎖アルコール（ラウリルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、ベヘニルアルコール、ミリスチルアルコール、オレイルアルコール、セトステアリルアルコール）、分枝鎖アルコール（バチルアルコール、2-デシルテトラデシノール、ラノリンアルコール、コレステロール、フィトステロール、ヘキシルドデカノール、イソステアリルアルコール、オクチルドデカノール）。

エステル油：ミリスチン酸イソプロピル、オクタン酸セチル、ミリスチン酸オクチルドデシル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸ミリスチル、オレイン酸デシル、ジメチルオクタン酸ヘキシルデシル、乳酸セチル、乳酸ミリスチル、酢酸ラノリン、ステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソセチル、12-ヒドロキシステアリン酸コレステリル、ジ-2-エチルヘキサン酸エチレングリコール、ジペンタエリスリトール脂肪酸エステル、モノイソステアリン酸N-アルキル

グリコール、ジカプリン酸ネオペンチルグリコール、リンゴ酸ジイソステアリル、ジ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセリン、トリ-2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセリン、トリオクタン酸グリセリン、トリイソパルミチン酸グリセリン、トリイソステアリン酸トリメチロールプロパン、セチル2-エチルヘキサノエート、2-エチルヘキシルパルミテート、トリミリスチン酸グリセリン、トリ-2-ヘプチルウンデカン酸グリセライド、ヒマシ油脂肪酸メチルエステル、オレイン酸オレイル、アセトグリセライド、パルミチン酸2-ヘプチルウンデシル、アジピン酸ジイソブチル、N-ラウロイル-L-グルタミン酸-2-オクチルドデシルエステル、アジピン酸ジ-2-ヘプチルウンデシル、エチルラウレート、セバシン酸ジ-2-エチルヘキシル、ミリスチン酸2-ヘキシルデシル、パルミチン酸2-ヘキシルデシル、アジピン酸2-ヘキシルデシル、セバシン酸ジイソプロピル、コハク酸2-エチルヘキシル、クエン酸トリエチル。

シリコーン油：鎖状ポリシロキサン（ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、ジフェニルポリシロキサン）、環状ポリシロキサン（オクタメチルシクロテトラシロキサン、デカメチルシクロペンタシロキサン、ドデカメチルシクロヘキサシロキサン）、3次元網目構造のシリコーン樹脂、シリコーンゴム、変性ポリシロキサン（アミノ変性ポリシロキサン、ポリエーテル変性ポリシロキサン、アルキル変性ポリシロキサン、フッ素変性ポリシロキサン）。

アニオン界面活性剤：脂肪酸セッケン（ラウリン酸ナトリウム、パルミチン酸ナトリウム）、高級アルキル硫酸エステル塩（ラウリ

ル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸カリウム)、アルキルエーテル硫酸エステル塩(P O E -ラウリル硫酸トリエタノールアミン、P O E -ラウリル硫酸ナトリウム)、N -アシルサルコシン酸(ラウロイルサルコシンナトリウム)、高級脂肪酸アミドスルホン酸塩(N -ミリストイル-N -メチルタウリンナトリウム、ヤシ油脂肪酸メチルタウリッドナトリウム、ラウリルメチルタウリッドナトリウム)、リン酸エステル塩(P O E -オレイルエーテルリン酸ナトリウム)、P O E -オレイルエーテルリン酸、P O E -ステアリルエーテルリン酸、スルホコハク酸塩(ジ-2 -エチルヘキシルスルホコハク酸ナトリウム、モノラウロイルモノエタノールアミドポリオキシエチレンスルホコハク酸ナトリウム、ラウリルポリプロピレングリコールスルホコハク酸ナトリウム)、アルキルベンゼンスルホン酸塩(リニアドデシルベンゼンスルホン酸ナトリウム、リニアドデシルベンゼンスルホン酸トリエタノールアミン、リニアドデシルベンゼンスルホン酸)、高級脂肪酸エステル硫酸エステル塩(硬化ヤシ油脂肪酸グリセリン硫酸ナトリウム)、N -アシルグルタミン酸塩(N -ラウロイルグルタミン酸モノナトリウム、N -ステアロイルグルタミン酸ジナトリウム、N -ミリストイル-L -グルタミン酸モノナトリウム)、硫酸化油(ロート油)、P O E -アルキルエーテルカルボン酸、P O E -アルキルアリルエーテルカルボン酸塩、 α -オレフィンスルホン酸塩、高級脂肪酸エステルスルホン酸塩、二級アルコール硫酸エステル塩、高級脂肪酸アルキロールアミド硫酸エステル塩、ラウロイルモノエタノールアミドコハク酸ナトリウム、N -パルミトイルアスパラギン酸ジトリエタノールアミン; カゼインナトリウム。

カチオン界面活性剤: アルキルトリメチルアンモニウム塩(塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ラウリルトリメチルアン

モニウム)、アルキルピリジニウム塩(塩化セチルピリジニウム)、塩化ジステアリルジメチルアンモニウムジアルキルジメチルアンモニウム塩、塩化ポリ(N, N'-ジメチル-3, 5-メチレンピペリジニウム)、アルキル四級アンモニウム塩、アルキルジメチルベンジルアンモニウム塩、アルキルイソキノリニウム塩、ジアルキルモリホニウム塩、POE-アルキルアミン、アルキルアミン塩、ポリアミン脂肪酸誘導体、アミルアルコール脂肪酸誘導体、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム。

両性界面活性剤: イミダゾリン系両性界面活性剤(2-ウンデシル-N, N, N-(ヒドロキシエチルカルボキシメチル)-2-イミダゾリンナトリウム、2-ココイル-2-イミダゾリニウムヒドロキサイド-1-カルボキシエチロキシ2ナトリウム塩)、ベタイン系界面活性剤(2-ヘプタデシル-N-カルボキシメチル-N-ヒドロキシエチルイミダゾリニウムベタイン、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、アルキルベタイン、アミドベタイン、スルホベタイン)。

親油性非イオン界面活性剤: ソルビタン脂肪酸エステル(ソルビタンモノオレエート、ソルビタンモノイソステアレート、ソルビタンモノラウレート、ソルビタンモノパルミテート、ソルビタンモノステアレート、ソルビタンセスキオレエート、ソルビタントリオレエート、ペンタ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン、テトラ-2-エチルヘキシル酸ジグリセロールソルビタン)、グリセリンポリグリセリン脂肪酸(モノ綿実油脂肪酸グリセリン、モノエルカ酸グリセリン、セスキオレイン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリン、 α , α' -オレイン酸ピログルタミン酸グリセリン、モノステアリン酸グリセリンリンゴ酸)、プロピレングリコール脂肪酸エステル(モノステアリン酸プロピレングリコール)、

硬化ヒマシ油誘導体、グリセリンアルキルエーテル。

親水性非イオン界面活性剤：POE-ソルビタン脂肪酸エステル（POE-ソルビタンモノオレエート、POE-ソルビタンモノステアレート、POE-ソルビタンモノオレート、POE-ソルビタンテトラオレエート）、POEソルビット脂肪酸エステル（POE-ソルビットモノラウレート、POE-ソルビットモノオレエート、POE-ソルビットペンタオレエート、POE-ソルビットモノステアレート）、POE-グリセリン脂肪酸エステル（POE-グリセリンモノステアレート、POE-グリセリンモノイソステアレート、POE-グリセリントリイソステアレート等のPOE-モノオレエート）、POE-脂肪酸エステル（POE-ジステアレート、POE-モノジオレエート、ジステアリン酸エチレングリコール）、POE-アルキルエーテル（POE-ラウリルエーテル、POE-オレイルエーテル、POE-ステアリルエーテル、POE-ベヘニルエーテル、POE-2-オクチルドデシルエーテル、POE-コレスタノールエーテル）（プルロニック）、POE・POP-アルキルエーテル（POE・POP-セチルエーテル、POE・POP-2-デシルテトラデシルエーテル、POE・POP-モノブチルエーテル、POE・POP-水添ラノリン、POE・POP-グリセリンエーテル）、テトラPOE・テトラPOP-エチレンジアミン縮合物（テトロニック）、POE-ヒマシ油硬化ヒマシ油誘導体（POE-ヒマシ油、POE-硬化ヒマシ油、POE-硬化ヒマシ油モノイソステアレート、POE-硬化ヒマシ油トリイソステアレート、POE-硬化ヒマシ油モノピログルタミン酸モノイソステアリン酸ジエステル、POE-硬化ヒマシ油マレイン酸、POE-硬化ヒマシ油コハク酸）、POE-ミツロウ・ラノリン誘導体（POE-ソルビットミツロウ）、アルカノールアミド（ヤシ油脂肪

酸ジエタノールアミド、ラウリン酸モノエタノールアミド、ラウリン酸ジエタノールアミド、脂肪酸イソプロパノールアミド)、 $\text{P} \overset{\text{+}}{\text{O}}$ E-プロピレングリコール脂肪酸エステル、 $\text{P} \overset{\text{+}}{\text{O}}$ E-アルキルアミン、 $\text{P} \overset{\text{+}}{\text{O}}$ E-脂肪酸アミド、ショ糖脂肪酸エステル、アルキルエトキシジメチルアミンオキシド、トリオレイルリン酸。

保湿剤：ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グルセリン、1, 3-ブチレングリコール、キシリトール、ソルビトール、マルチトール、コンドロイチン硫酸、ヒアルロン酸、ムコイチン硫酸、カロニン酸、アテロコラーゲン、コレステリル-12-ヒドロキシステアレート、乳酸ナトリウム、胆汁酸塩、d1-ピロリドンカルボン酸塩、短鎖可溶性コラーゲン、ジグリセリン(EO)PO付加物、イザヨイバラ抽出物、セイヨウノコギリソウ抽出物、メリロート抽出物。

天然の水溶性高分子：植物系高分子{アラビアガム、トラガカン トガム、ガラクタン、グアガム、キャロブガム、カラヤガム、カラギーナン、ペクチン、カンテン、クインスシード(マルメロ)、アルゲコロイド(カッソウエス)、デンプン(コメ、トウモロコシ、バレイショ、コムギ)、グリチルリチン酸}、微生物系高分子(キサンタンガム、デキストラン、サクシノグルカン、ブルラン)、動物系高分子(コラーゲン、カゼイン、アルブミン、ゼラチン)。

半合成の水溶性高分子：デンプン系高分子(カルボキシメチルデンプン、メチルヒドロキシプロピルデンプン)、セルロース系高分子(メチルセルロース、エチルセルロース、メチルヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、セルロース硫酸ナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、結晶セルロース、セルロース末)、アルギン酸系高分子(アルギン酸ナトリウム、

アルギン酸プロピレングリコールエステル)。

合成の水溶性高分子：ビニル系高分子（ポリビニルアルコール、ポリビニルメチルエーテル、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー）、ポリオキシエチレン系高分子（ポリエチレングリコール 20, 000、40, 000、60, 000 のポリオキシエチレンポリオキシプロピレン共重合体）、アクリル系高分子（ポリアクリル酸ナトリウム、ポリエチルアクリレート、ポリアクリルアミド）、ポリエチレンイミン、カチオンポリマー。

増粘剤：アラビアガム、カラギーナン、カラヤガム、トラガカン トガム、キャロブガム、クインスシード（マルメロ）、カゼイン、デキストリン、ゼラチン、ペクチン酸ナトリウム、アラギン酸ナトリウム、メチルセルロース、エチルセルロース、CMC、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、PVA、PVM、PVP、ポリアクリル酸ナトリウム、カルボキシビニルポリマー、ローカストビーンガム、グアーガム、タマリントガム、ジアルキルジメチルアンモニウム硫酸セルロース、キサンタンガム、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ベントナイト、ヘクトライト、ケイ酸 A 1 Mg（ビーガム）、ラポナイト、無水ケイ酸。

紫外線吸収剤：安息香酸系紫外線吸収剤 {パラアミノ安息香酸（以下、PABAと略す）、PABAモノグリセリンエステル、N，N－ジプロポキシPABAエチルエステル、N，N－ジエトキシPABAエチルエステル、N，N－ジメチルPABAエチルエステル、N，N－ジメチルPABAブチルエステル、N，N－ジメチルPABAエチルエステル}、アントラニル酸系紫外線吸収剤（ホモメンチル－N－アセチルアントラニレート）、サリチル酸系紫外線吸収剤（アミルサリシレート、メンチルサリシレート、ホモメンチルサリシレート、オクチルサリシレート、フェニルサリシレート、ベ

ンジルサリシレート、p-イソプロパノールフェニルサリシレート）、桂皮酸系紫外線吸収剤（オクチルシンナメート、エチル-4-イソプロピルシンナメート、メチル-2, 5-ジイソプロピルシンナメート、エチル-2, 4-ジイソプロピルシンナメート、メチル-2, 4-ジイソプロピルシンナメート、プロピル-p-メトキシシンナメート、イソプロピル-p-メトキシシンナメート、イソアミル-p-メトキシシンナメート、オクチル-p-メトキシシンナメート、2-エチルヘキシル-p-メトキシシンナメート、2-エトキシエチル-p-メトキシシンナメート、シクロヘキシル-p-メトキシシンナメート、エチル- α -シアノ- β -フェニルシンナメート、2-エチルヘキシル- α -シアノ- β -フェニルシンナメート、グリセリルモノ-2-エチルヘキサノイル-ジパラメトキシシンナメート）、ベンゾフェノン系紫外線吸収剤（2, 4-ジヒドロキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2, 2'-ジヒドロキシ-4, 4'-ジメトキシベンゾフェノン、2, 2', 4, 4'-テトラヒドロキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシ-4'-メチルベンゾフェノン、2-ヒドロキシ-4-メトキシベンゾフェノン-5-スルホン酸塩、4-フェニルベンゾフェノン、2-エチルヘキシル-4'-フェニルベンゾフェノン-2-カルボキシレート、2-ヒドロキシ-4-n-オクトキシベンゾフェノン、4-ヒドロキシ-3-カルボキシベンゾフェノン）、3-(4'-メチルベンジリデン)-d, 1-カンファー、3-ベンジリデン-d, 1-カンファー、2-フェニル-5-メチルベンゾキサゾール、2, 2'-ヒドロキシ-5-メチルフェニルベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-5'-t-オクチルフェニル)ベンゾトリアゾール、2-(2'-ヒドロキシ-

5'-メチルフェニルベンゾトリアゾール、ジベンザラジン、ジアニソイルメタン、4-メトキシ-4'-tert-ブチルジベンゾイルメタン、5-(3,3-ジメチル-2-ノルボルニリデン)-3-ペンタン-2-オン。

金属イオン封鎖剤：1-ヒドロキシエタン-1，1-ジフォスホン酸、1-ヒドロキシエタン-1，1-ジフォスホン酸四ナトリウム塩、エデト酸二ナトリウム、エデト酸三ナトリウム、エデト酸四ナトリウム、クエン酸ナトリウム、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、グルコン酸、リン酸、クエン酸、アスコルビン酸、コハク酸、エデト酸、エチレンジアミンヒドロキシエチル三酢酸3ナトリウム。

低級アルコール：エタノール、プロパノール、イソプロパノール、イソブチルアルコール、tert-ブチルアルコール。

多価アルコール：2価のアルコール（エチレングリコール、プロピレングリコール、トリメチレングリコール、1，2-ブチレングリコール、1，3-ブチレングリコール、テトラメチレングリコール、2，3-ブチレングリコール、ペンタメチレングリコール、2-ブテン-1，4-ジオール、ヘキシレングリコール、オクチレングリコール）、3価のアルコール（グリセリン、トリメチロールプロパン）、4価アルコール（ペンタエリスリトール（1，2，6-ヘキサントリオール））、5価アルコール（キシリトール）、6価アルコール（ソルビトール、マンニトール）、多価アルコール重合体（ジエチレングリコール、ジプロピレングリコール、トリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、テトラエチレングリコール、ジグリセリン、ポリエチレングリコール、トリグリセリン、テトラグリセリン、ポリグリセリン）、2価のアルコールアルキルエーテル（エチレングリコールモノメチルエーテル、エチレングリ

コールモノエチルエーテル、エチレングリコールモノブチルエーテル、エチレングリコールモノフェニルエーテル、エチレングリコールモノヘキシルエーテル、エチレングリコールモノ2-メチルヘキシルエーテル、エチレングリコールイソアミルエーテル、エチレングリコールベンジルエーテル、エチレングリコールイソプロピルエーテル、エチレングリコールジメチルエーテル、エチレングリコールジエチルエーテル、エチレングリコールジブチルエーテル)、2価アルコールアルキルエーテル(ジエチレングリコールモノメチルエーテル、ジエチレングリコールモノエチルエーテル、ジエチレングリコールモノブチルエーテル、ジエチレングリコールジメチルエーテル、ジエチレングリコールジエチルエーテル、ジエチレングリコールブチルエーテル、ジエチレングリコールメチルエチルエーテル、トリエチレングリコールモノメチルエーテル、トリエチレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノメチルエーテル、プロピレングリコールモノエチルエーテル、プロピレングリコールモノブチルエーテル、プロピレングリコールイソプロピルエーテル、ジプロピレングリコールメチルエーテル、ジプロピレングリコールエチルエーテル、ジプロピレングリコールブチルエーテル)、2価アルコールエーテルエステル(エチレングリコールモノメチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノエチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノブチルエーテルアセテート、エチレングリコールモノフェニルエーテルアセテート、エチレングリコールジアジベート、エチレングリコールジサクシネート、ジエチレングリコールモノエチルエーテルアセテート、ジエチレングリコールモノブチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノメチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノエチルエーテルアセテート、プロピレングリコールモノプロピルエーテルア

セテート、プロピレングリコールモノフェニルエーテルアセテート）、グリセリンモノアルキルエーテル（キシルアルコール、セ¹ラキルアルコール、パチルアルコール）、糖アルコール（ソルビトール、マルチトール、マルトトリオース、マンニトール、ショ糖、エリトリトール、グルコース、フルクトース、デンプン分解糖、マルトース、キシリトース、デンプン分解糖還元アルコール）、グリソリッド、テトラヒドロフルフリルアルコール、P O E - テトラヒドロフルフリルアルコール、P O P - ブチルエーテル、P O E ・ P O P - ブチルエーテル、トリポリオキシプロピレングリセリンエーテル、P O P - グリセリンエーテル、P O P - グリセリンエーテルリン酸、P O E ・ P O P - ペンタンエリスリトールエーテル、ポリグリセリン。

単糖：三炭糖（D - グリセリルアルデヒド、ジヒドロキシアセトン）、四炭糖（D - エリトロース、D - エリトルロース、D - トレオース、エリスリトール）五炭糖（L - アラビノース、D - キシロース、L - リキソース、D - アラビノース、D - リボース、D - リブロース、D - キシルロース、L - キシルロース）、六炭糖（D - グルコース、D - タロース、D - ブシコース、D - ガラクトース、D - フルクトース、L - ガラクトース、L - マンノース、D - タガトース）、七炭糖（アルドヘプトース、ヘプロース）、八炭糖（オクツロース）、デオキシ糖（2 - デオキシ - D - リボース、6 - デオキシ - L - ガラクトース、6 - デオキシ - L - マンノース）、アミノ糖（D - グルコサミン、D - ガラクトサミン、シアル酸、アミノウロン酸、ムラミン酸）、ウロン酸（D - グルクロン酸、D - マンヌロン酸、L - グルロン酸、D - ガラクツロン酸、L - イズロン酸）。

オリゴ糖：ショ糖、グンチアノース、ウンベリフェロース、ラク

トース、プランテオース、イソリクノース、 α ， α -トレハロース、ラフィノース、リクノース、ウンビリシン、スタキオースベルバスコース。

多糖：セルロース、クインスシード、コンドロイチン硫酸、デンプン、ガラクトタン、デルマトン硫酸、グリコーゲン、アラビアガム、ヘパラン硫酸、ヒアルロン酸、トラガントガム、ケラタン硫酸、コンドロイチン、キサンタンガム、ムコイチン硫酸、グアガム、デキストラン、ケラト硫酸、ローカストビンガム、サクシノグルカン、カロニン酸。

アミノ酸：中性アミノ酸（スレオニン）、塩基性アミノ酸（ヒドロキシリジン）。

アミノ酸誘導体：アシルサルコシンナトリウム（ラウロイルサルコシンナトリウム）、アシルグルタミン酸塩、アシル β -アラニンナトリウム、ピロリドンカルボン酸。

有機アミン：モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、モルホリン、トリイソプロパノールアミン、2-アミノ-2-メチル-1, 3-プロパンジオール、2-アミノ-2-メチル-1-プロパノール。

高分子エマルジョン：アクリル樹脂エマルジョン、ポリアクリル酸エチルエマルジョン、アクリルレジン液、ポリアクリルアルキルエステルエマルジョン、ポリ酢酸ビニル樹脂エマルジョン、天然ゴムラテックス。

pH調製剤：乳酸-乳酸ナトリウム、クエン酸-クエン酸ナトリウム、コハク酸-コハク酸ナトリウム。

ビタミン：ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンC、ビタミンE、これらの誘導体、パントテン酸および誘導体、ビオチン、ニコチン酸アミド。

酸化防止剤：トコフェロール、ジブチルヒドロキシトルエン、ブチルヒドロキシアニソール、没食子酸エステル。

酸化防止助剤：リン酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、ケファリン、ヘキサメタフォスフェイト、フィチン酸、エチレンジアミン四酢酸。

保存料：パラオキシ安息香酸エステル。

染毛料：アクリル樹脂アルカノールアミン液。

噴射剤：各種の液化石油ガス（LPG）、例えばプロパン、ブタン、イソブタンを主成分とするLPG、ジメチルエーテル、液化石油ガスとジメチルエーテルの混合物のような液化ガス、窒素ガスや炭酸ガスのような圧縮ガス。

その他の配合可能成分：防腐剤（エチルパラベン、ブチルパラベン）、消炎剤（グリチルリチン酸誘導体、グリチルレチン酸誘導体、サリチル酸誘導体、ヒノキチオール、酸化亜鉛、アラントイン）、美白剤（胎盤抽出物、ユキノシタ抽出物、アルブチン）、各種抽出物（オウバク、オウレン、シコン、シャクヤク、センブリ、パーチ、セージ、ビワ、ニンジン、アロエ、ゼニアオイ、アイリス、ブドウ、ヨクイニン、ヘチマ、ユリ、サフラン、センキュウ、ショウキュウ、オトギリソウ、オノニス、ニンニク、トウガラシ、チンピ、トウキ、海藻）、賦活剤（ローヤルゼリー、感光素、コレステロール誘導体）、血行促進剤（ノニル酸ワレニルアミド、ニコチン酸ベンジルエステル、ニコチン酸 β -ブトキシエチルエステル、カプサイシン、ジンゲロン、カンタリスチンキ、イクタモール、タンニン酸、 α -ボルネオール、ニコチン酸トコフェロール、イノシトールヘキサニコチネート、シクランデレート、シンナリジン、トラゾリン、アセチルコリン、ベラパミル、セファランチン、 γ -オリザノール）、抗脂漏剤（硫黄、チアントール）、抗炎症剤（トラネキ

サム酸)。

以下、具体例を挙げて、本発明を更に具体的に説明する。なお、本発明はこれにより限定されるものではない。

実施例

ヘアケラチン遺伝子と毛質との関係

1. 遺伝子発現量の測定方法

抜去毛髪検体からのcDNA調製法

頭髮を抜きその毛根部約1cmを液体窒素中で凍結し、そのまま液体窒素中に放置した。凍結した毛根部5本を集め、RNA抽出液ISOGEN(ニッポンジーン) 1mlの入った1.5mlチューブに入れ、ボルテックスミキサーにて十分に攪拌した。クロロフォルム200 μ lを加えて再度ボルテックスミキサーにて十分に攪拌した後に、小型微量遠心分離機により遠心分離(15000rm、15分間)し、RNAを含む水相約500 μ lを回収した。回収した溶液に50 μ lの3M酢酸ナトリウムと1 μ lのエタ沈メイト(ニッポンジーン)を添加して十分に攪拌した。さらに1mlのイソプロパノールを加えて攪拌し、小型微量遠心分離機により遠心分離(15000rm、20分間)して、全RNAを沈殿させた。上清を捨てた後に75%エタノールを加え、再び小型微量遠心分離機により遠心分離(15000rm、10分間)した。上清を捨てて沈殿を風乾させ、50 μ lのnuclease free waterに溶解させた。DNase I 処理により混在するゲノムDNAを除去し、再度エタノール沈殿により全RNAを回収して、20 μ lのnuclease free waterに溶解させた。このうち、1.0 μ lを用いてNanoDrop (Technologies, Inc.) によりRNAの濃度を測定した。得られた全RNA 100ngからcDNAを合成し、PCRによる各遺伝子発現量の定量に用いた。

リアルタイムPCR法による遺伝子発現の定量化

合成したcDNA、検出・定量化する遺伝子に特異的なプライマー、リアルタイムPCR 試薬 (Roche) を混合し、ライトサイクラーキットシステムにて350SにてリアルタイムPCRを行い、検出・定量化する遺伝子の断片を増幅した。この際、濃度既知の同じ遺伝子断片 (PCR産物 $10^2 \sim 10^{11}$ コピー相当) を同様にリアルタイムPCRにより増幅して検量線を作成し、サンプル中に含まれる検出・定量化する遺伝子の発現量を、単位 ($1 \mu\text{g}$) RNA当たりのコピー数として算出した。

各遺伝子に特異的かつgenomic DNAを増幅しないプライマーとして、以下の組合せのプライマーを用いた。

ヒトヘアセラチンHa1

センス GGAATGCCAGAGGAGCA (配列番号 6)

アンチセンス CAGAGAGTTCTCTGGGTGA (配列番号 7)

ヒトヘアセラチンHa2

センス AACACGCTGGAGATCGA (配列番号 8)

アンチセンス CACAGGTGGTGCAGGAA (配列番号 9)

ヒトヘアセラチンHb2

センス CCCGTGAATATCTCAGTGA (配列番号 10)

アンチセンス CAAGGAGGGAACACTGGA (配列番号 11)

ヒトKAP5.2

センス ACTGTAGCTGTGTCCTGA (配列番号 14)

アンチセンス GATGAAGATGAAGGGTGA (配列番号 15)

2. 毛髪の硬さ(ヤング率)の測定

測定用サンプルの調製法

毛髪1本ずつについて、両端(間隔3cm)に耐水紙のタグをつけて番

号を記入する。シャンプーにて軽く洗浄してから水洗し、イオン交換水に浸した後に恒温・恒湿室(25℃、湿度50%)で風乾させた。

毛径の測定

恒温・恒湿室(25℃、湿度50%)にて、レーザー光を利用した毛径測定装置SK-2000(カトーテック/資生堂)により、毛髪サンプルの長径および短径を2mm間隔にて20mmの長さに亘って測定し、これらの平均値をその毛髪サンプルの長径および短径とした。

曲げ応力測定

毛髪サンプルの曲げ応力は、トルク感知式曲げ応力測定装置KES-SH(カトーテック)により、恒温・恒湿室(25℃、湿度50%)にて測定した。曲げ速さは、 $0.5\text{cm}^{-1}/\text{sec.}$ に設定し、曲率(ρ) $\pm 1.0\sim 2.0\text{cm}^{-1}$ における各毛髪サンプルの曲げ応力(M)を測定した。

ヤング率の算出

各毛髪サンプル1本1本について毛径と曲げ応力を測定し、断面二次モーメント(I)を用いた以下の算出式により各毛髪サンプル1本1本のヤング率(E)を算出した。

$$E = M \cdot \rho / I$$

このとき、毛髪断面を楕円に近似し、さらに毛髪が曲がるときには短径側で曲がると仮定した場合、断面二次モーメント(I)は次の式で表される。

$$I = \pi / 4 \cdot a^3 \cdot b \quad (a \text{ は毛髪の短半径、} b \text{ は毛髪の長半径})$$

遺伝子発現との比較には、まとめてRNA抽出した毛髪サンプル5本それぞれについてヤング率を算出し、それらの平均値を用いた。

ヘアケラチンH a 1 遺伝子、ヘアケラチンH a 2 遺伝子、ヘアケラチンH b 2 遺伝子、K A P 5 . 2 遺伝子それぞれの発現量と、毛髪のヤング率との関係を図 3 ～ 6 に示す。また、以下の表に、各遺伝子発現量と毛髪のヤング率のSpearman順位相関係数 r_s を示す。

表 3 ヤング率と各遺伝子発現の順位相関係数 r_s

遺伝子	順位相関係数 r_s
ヘアケラチンH a 1 遺伝子	-0.134
ヘアケラチンH a 2 遺伝子	0.459*
ヘアケラチンH b 2 遺伝子	0.427
K A P 5 . 2 遺伝子	0.487*

両側確率* $P < 0.05$ となる最小の $r_s = 0.447$ (Spearmanの検定表)。

以上の実験から、パネル 20 名によるヒト試験において、毛髪の硬さ（ヤング率）とヘアケラチンH a 2 遺伝子及びヒトK A P 5 . 2 遺伝子の発現に有意な相関が認められた。また、毛髪の硬さヘアケラチンH b 2 遺伝子の発現との間では、有意ではないが、ヘアケラチンH b 2 遺伝子の発現量が高いほど、毛髪は顕著に硬くなることも認められた。尚、毛髪の硬さとヘアケラチンH a 1 遺伝子の発現との間では相関は認められなかった。

3. 毛髪のヤング率とK A P 5 . 1 及び 5 . 4 遺伝子の発現との関係の検討

パネル 11 名の頭髪の硬さ（ヤング率）を上記のとおり測定し、ヤング率 11.4 以上を「高ヤング率頭髪」、換言すれば「はり・こし感」のある髪、10.2 以下を低ヤング率毛髪、換言すれば「はり・こし感」のない髪にグループ分けし、それぞれのグループ

についてKAP5.1及びKAP5.4遺伝子の発現量を、上記と同様にしてリアルタイムPCR法により調べた。

使用したプライマーは以下のとおりである：

ヒトKAP5.1

センス TCTCTTCCCA AGTCAACTGC (配列番号12)

アンチセンス AGAGTGTTGG ACAGGCAAAG (配列番号13)

ヒトKAP5.4

センス GTGCAGTTTG GCTCAGA (配列番号18)

アンチセンス TTCTCCAGCT CATCATCCAT (配列番号19)

その結果を図7に示す。図7(a)は「高ヤング率頭髮」(High)と「低ヤング率頭髮」(Low)の平均値及び標準偏差($p < 0.05$)を示す。この図は、上記グループ分けにより、「高ヤング率頭髮」グループと「低ヤング率頭髮」グループのヤング率において有意な差があることを示している。図7(b)はKAP5.1遺伝子について、「高ヤング率頭髮」(High)と「低ヤング率頭髮」(Low)における発現量の差を示している。低ヤング率頭髮に比べ、高ヤング率頭髮においてKAP5.1遺伝子の発現が亢進していることが明らかである。図7(c)はKAP5.4遺伝子について、「高ヤング率頭髮」(High)と「低ヤング率頭髮」(Low)における発現量の差を示している。低ヤング率頭髮に比べ、高ヤング率頭髮においてKAP5.4遺伝子の発現が亢進していることが明らかであり、また図7(b)との対比から、高い及び低ヤング率の頭髮におけるKAP5.4遺伝子の発現量の差はKAP5.1遺伝子のそれに比べて顕著でもあった。以上の結果から、ヤング率が高い頭髮、即ちはり・こし感のある頭髮においては、KAP5.1及びKAP5.4遺伝子、特にKAP5.4遺伝子の発現も有意に高まることが明らかとなった。従って、毛質の評価の指標として、KAP5.

1 及び K A P 5 . 4 遺伝子の発現の測定も有意義であることがわかった。

先に記載のとおり、K A P 5 . 1 ~ 5 . 5 遺伝子（配列番号 1 ~ 5）はヒトケラチン関連タンパク質 K A P 5 ファミリーに属する、互いに相同性の比較的高い遺伝子群である。各遺伝子によりコードされる推定タンパク質のアミノ酸配列同士の相同性の高さは、図 1 及び前述の表 1 から明らかである。

また、先にも述べたが、K A P 5 . 1 ~ 5 遺伝子によりコードされる各推定タンパク質は全てシステインリッチであり、また低分子アミノ酸であるグリシンとセリンを豊富に含むため、 α -ヘリックスなどの二次構造を形成せず、ケラチン繊維の間に容易に入り込むことができ、また多数セリン残基の O H 基による多数の水素結合の形成も考えられるため、毛髪 of 機械的強度に大きく寄与していると考えられる。K A P 5 . 1 ~ 5 遺伝子推定コードタンパク質の一部アミノ酸組成は表 2 に示したとおりである。

従って、K A P 5 遺伝子ファミリーにおける遺伝子間の相同性の高さ及びコードタンパク質間の構造類似性に基づき、K A P 5 . 1、5 . 2 及び 5 . 4 に関して得られた上記結果から、K A P 5 . 3 及び 5 . 5 の発現を調べることによっても毛質の評価が可能であるものと類推できる。

4. *in situ* ハイブリダイゼーション法（ISH法）によるヒト KAP5 遺伝子発現部位の同定

KAP5.1~5リボプローブの作製

抜去毛髪より調製した cDNA と、KAP5.1, KAP5.2, KAP5.3, KAP5.4, KAP5.5 のそれぞれについて、以下の表 4 に示すプライマーを用い

て、T7ポリメラーゼのプロモーター配列をアンチセンス側に付加した形で、各KAP5の遺伝子断片を増幅した。

遺伝子名 (分子名)	翻訳領域				ISHでのプローブ領域(3'非翻訳領域)					大きさ bp
	位置		大きさ		プライマーの位置と配列					
	Start	stop	DNA (bp)	アミ/酸残基数 Mw (kDa)	Forward		Reverse			
KAP5.1	55198	55695	498	164	15.0	55881 tctcttcccaagtcactgc (配列番号12)	55900	56086 agagtgttggaaggcaaaag (配列番号13)	56067	206
KAP5.2	65953	66516	564	186	17.4	66570 actgtagctgtgtcctga (配列番号14)	66587	66902 gatgaagatgaagggtgga (配列番号15)	66884	332
KAP5.3	76555	77064	510	168	16.1	76933 caatccagctgctgcaa (配列番号16)	76949	77302 gtgcagtttggtctcaga (配列番号17)	77286	370
KAP5.4	93485	94093	609	201	17.9	94198 ttctccagctcatcatcat (配列番号18)	94217	94416 ggtcagaccttgcatctcag (配列番号19)	94397	219
KAP5.5	110734	110264	471	155	14.5	110205 ctctgaatcagttcatccaca (配列番号20)	110184	109831 aaggagaccttctgtgtctcacag (配列番号21)	109852	375

増幅した各遺伝子断片を市販のキット (Wizard SV Gel and PCR clean-up System: Promega) で精製した後に、T7ポリメラーゼとDIG RNAラベリングキット (Roche) により、各KAP5遺伝子特異的なリボプローブを作製した。

各KAP5遺伝子の発現部位の同定

頭皮組織の中性フォルマリン固定・パラフィン包埋サンプルをミクロトームにより5 μ mに薄切して頭髪毛包を含む組織切片 (スライドガラス) を作製し、ベントナ社の自動染色装置 (ベントナHXシステムディスカバリー) およびin situ hybridization 用の試薬リボマップキット (ベントナ) を用いて、各KAP5遺伝子特異的なリボプローブ (スライド1枚当たり200ng) と反応させた。さらに、プローブと反応させた組織切片を自動染色装置上でアルカリフォスファターゼ標識抗DIG抗体 (Roche) と反応させた。自動染色装置より組織切片の載ったスライドガラスを取り出し、トリス-塩酸バッファー (pH9.0) で洗浄した後にBM-purple (Roche) と約5時間程度反応させ、各KAP5遺伝子の発現部位を青紫色の染色部位として可視化した。その結果、KAP5.1, KAP5.2, KAP5.3, KAP5.4, KAP5.5遺伝子全てが、キューティクル部位に特異的に存在することが認められた。

実験 1

KAP5.1 レポータープラスミドの構築

毛髪の硬さ (ヤング率) と相関性が認められたKAP5.1について、PCR法により転写調節領域を増幅した後、レポータープラスミドの構築を行った。

A. DNA断片のPCR増幅

KAP5.1 遺伝子とKAP5.2 遺伝子を含む約15kbのD

NA断片を、5'末端に制限酵素NotIおよびMluIの認識サイトを付加したNM-F1プライマー（配列番号22）とR2プライマー（配列番号23）を用いて、市販のヒトゲノムDNA（Promegaより入手）を鋳型としてPCR法により増幅した（図8-A）。

なお、PCR反応の条件は下記の表に示す通りである。

表 5

94°C	2分	
94°C	10秒	10サイクル
65°C	30秒	
68°C	8分	
94°C	10秒	20サイクル
65°C	30秒	
68°C	8分+10秒(1サイクルにつき10秒ずつ増加)	
68°C	8分	

NM-F1プライマー（配列番号22）とR2プライマー（配列番号23）は下記の表に示す通りである。なお、表に示す番号はHomo sapiens genomic DNA, chromosome 11 clone:RP11-684B2, complete sequences. ACCESSION:AP000867.5の配列番号の位置を表示する。

表 6

配列22:

TTTGCGGCCGCGACGCGTTTTCAGTAATGTGCCCCCTCTTATGCT

NotI サイト MluI サイト KAP5.1 遺伝子 5' 上流領域の特異的配列

51039 TTTTCAGTAATGTGCCCCCTCTTATGCT 51064

配列23:

66762 AGGTTGAAGTGATGAGGTCAGGAAAG 66737

KAP5.2 遺伝子 3' 下流領域の特異的配列

B. DNA断片のベクターへのクローニング

増幅したDNA断片を制限酵素MluIとNheIで二重消化して、アガロースゲル電気泳動により分離してから約4.9 kbのDNA断片を回収した。このDNA断片を、ホタルルシフェラーゼ (firefly luciferase) をコードする遺伝子を有するレポーターベクターpGL-3 basic (Promegaより入手) のMluIとNheIサイトの間にクローニングした (図8-B)。サブクローニング [ステップ1: SacI/NcoI断片 (154 bp, 図9) をpGL-3 basicにサブクローニング。ステップ2: 得られたプラスミドにSacI断片 (約4.0 kb, 図9) を挿入] により、KAP5.1の5'上流領域 (配列番号24) を含むレポータープラスミドpGL-3-KAP5.1を構築した (図9)。

実験 2

KAP5.1レポーターアッセイ

不死化外毛根鞘細胞 (IORS) (特開2000-89より入手) を75 cm² フラスコに80万細胞播種し、37℃・5%CO₂の条件下で6日間培養する。培地はKeratinocyte-SFM培地 (Gibco) を用いる。

1日目: プラスミドDNA導入 (一過性)。培養したIORS細胞を、Effectene Transfection Reagent (QIAGEN) のマニュアルに従って、上記の構築したレポータープラスミドpGL3-KAP5.1 (firefly luciferase) と、市販の内部標準プラスミドpRL-TY (renilla luciferase) で、Dualに形質転換した。

2日目：形質転換した細胞を24ウェルのマルチウェルプレートに1ウェル当たり10～16万細胞となるように播き直し、37℃・5%CO₂の条件下で一晩培養する。

3日目：各ウェルの培地を、各種薬剤を溶解させた基礎培地と交換し、37℃・5%CO₂の条件下で一晩培養する。

4日目：アッセイ。デュアルルシフェラーゼ・レポーター・アッセイ系（Dual-Luciferase Reporter Assay System）（Promega）を用い、該製造者のマニュアルに従って各ウェルごとのルシフェラーゼ活性を測定する。ルミノメーターはAutoLumat LB953（BERTHOLD）を用いる。

試験に用いた薬剤は、下記の通りである。

試験薬剤：

O-ホスホセリン（ナカライテスクより入手、L）

ホスホグリセリン酸（ナカライテスクより入手）

セリンエチルエステル（和光純薬より入手、L）

Z-Ser-OH（SIGMAより入手、L）

H-Ser-OBzl·HCl（SIGMAより入手、L）

アセチルグリシン（ナカライテスクより入手、L）

グリシルグリシン（SIGMAより入手、L）

グリシルセリン（SIGMAより入手、L）

ヒポタウリン（和光純薬より入手）

チオタウリン（相互薬工より入手）

ビタミンUクロライド（東京化成より入手）

2-アミノ-6-（メチルスルホニル）ベンゾチアゾール（和光純薬より入手）

N-（2-アセトアミド）-2-アミノエタンスルホン酸（アル

ドリッチより入手、純度 99 %)

2 - (アミジノチオ) エタンスルホン酸 (東京化成より入手、純度 > 98 %)

ジメチル 4 - (アセチルアミノ) シクロヘキサン - 1, 3 - ジカルボキシレート (MAYBRIDGE より入手)

塩酸 - L - オルニチン (和光純薬より入手)

L - シトルリン (和光純薬より入手)

L - スレオニン (和光純薬より入手)

チアミン (和光純薬より入手)

チロシン (和光純薬より入手)

塩化コリン (和光純薬より入手)

タウロシアミン (和光純薬より入手、純度 > 98 %)

チアゾリジン - 2 - カルボン酸 (東京化成より入手、純度 > 98 %)

3 - (2 - ベンゾチアゾリルチオ) - 1 - プロパンスルホン酸ナトリウム (アルドリッチより入手、純度 95 %)

L - ホモセリン (東京化成より入手)

N - ベンジル - L - セリン (BACHEM より入手、純度 > 99 %)

H - S e r - V a l - O H (国産化成より入手)

2 - アミノベンゾチアゾール (ナカライテスクより入手、純度 98 %)

(2 - アミノ - 4 - チアゾリル) 酢酸 (東京化成より入手、純度 > 97 %)

セリン (和光純薬より入手、L、純度 99 %)

N - アセチルセリン (SIGMA より入手、DL)

O - アセチルセリン (SIGMA より入手、L)

セリンメチルエステル (A l d r i c hより入手、L、純度 98 %、塩酸塩)

グリシン (ナカライテスクより入手、純度 99 %)

システイン (F L U K Aより入手、L、純度 99.5 %)

シスチン (S I G M Aより入手、L、純度 98.5 %)

アセチルシステイン (S I G M Aより入手、L、純度 99 %)

ホモシステイン酸 (S I G M Aより入手、L、純度 99 %)

メチオニン (和光純薬より入手、L、純度 99 %)

グルタチオン還元型 (S I G M Aより入手、L、純度 99 %)

葉酸 (和光純薬より入手、純度 98 ~ 102 %)

アデノシン (S I G M Aより入手、純度 99 %)

ジブチル c A M P (S I G M Aより入手、純度 97 %、N⁶, 2'-O-ジブチリルアデノシン 3', 5'-サイクリックモノホスフェートナトリウム塩)

ネガティブコントロールとして、薬剤を含有しないことを除いて同じ条件のアッセイを行った (K-S F M (-))。

アッセイ結果を表 7 ~ 9 に示す。表 7 及び 8 に示す各種薬剤は K A P 5.1 の遺伝子発現を亢進する効果が認められた。これに対し、表 9 に示す薬剤は K A P 5.1 の遺伝子発現の亢進効果が認められなかった。

表 7

薬剤名	亢進率（コントロールの％比）
Ｏ－ホスホセリン	109 (10ppm), 117 (100ppm)
ホスホグリセリン酸	107 (10ppm)
セリンエチルエステル	123 (300ppm)
Z－Ser－OH	112 (10ppm)
H－Ser－OBzl・HCl	125 (100ppm), 137 (300ppm)
アセチルグリシン	107 (10ppm)
グリシルグリシン	113 (10ppm)
グリシルセリン	149 (10ppm)
ヒポタウリン	126 (10ppm)
チオタウリン	106 (10ppm)
メチオニンメチルエステル	119 (10ppm)
ビタミンUクロライド	111 (10ppm), 127 (100ppm)
2－アミノ－6－（メチルスルホニル）ベンゾチアゾール	132 (10ppm), 168 (100ppm)
N－（2－アセトアミド）－2－アミノエタンスルホン酸	116 (100ppm)
2－（アミジノチオ）エタンスルホン酸	117 (1ppm), 149 (10ppm)
ジメチル4－（アセチルアミノ）シクロヘキサン－1，3－ジカルボキシレート	124 (10 μM), 127 (100 μM)
タウロシアミン	119% (10ppm)
チアゾリジン－2－カルボン酸	103% (10ppm), 112% (100ppm)
3－（2－ベンゾチアゾリルチオ）－1－プロパンスルホン酸ナトリウム	107% (10ppm), 115% (100ppm)
L－ホモセリン	115% (10ppm), 115% (100ppm)
N－ベンジル－L－セリン	125% (10ppm), 127% (100ppm)
H－Ser－Val－OH	109% (100ppm)
2－アミノベンゾチアゾール	112% (100ppm)
（2－アミノ－4－チアゾリル）酢酸	112% (100ppm)

表 8

薬剤名	亢進率(コントロールの%比)
セリン	120 (10ppm)
N-アセチル-DL-セリン	114 (10ppm), 119 (100ppm)
O-アセチル-L-セリン	118 (100ppm)
セリンメチルエステル	131 (10ppm), 138 (100ppm)
グリシン	125 (100ppm)
システイン	118 (1ppm)
シスチン	119 (1ppm)
アセチルシステイン	111 (10ppm), 119 (100ppm)
ホモシステイン酸	109 (100ppm)
メチオニン	111 (10ppm)
グルタチオン	115 (10ppm), 119 (100ppm)
葉酸	116 (10ppm)
アデノシン	109 (10 μ M), 121 (100 μ M)
ジブチリックcAMP	167 (25ppm)

表 9

薬剤名	亢進率(コントロールの%比)
塩酸-L-ornithine	104 (10ppm), 98 (100ppm)
L-citrulline	99 (10ppm), 103 (100ppm)
L-threonine	100 (10ppm), 95 (100ppm)
thiamin	105 (10ppm), 99 (100ppm)
tyrosine	86 (10ppm), 105 (100ppm)
塩化コリン	103 (10ppm), 105 (100ppm)

本例ではKAP5.1についてのみアッセイ結果を示したが、先に述べたように、KAP5.1遺伝子のプロモーター領域の配列と

他のK A P 5 . 2 - 5 . 5 遺伝子のプロモーター領域の配列が互いに非常に近似しており（図2）、その制御機構は同等である可能性が高いことから、K A P 5 . 1 の発現を亢進する薬剤は他のK A P 5 遺伝子の発現も亢進し、はり、こし感を改善している可能性が非常に高い。

実験 3

毛髪用化粧料の調製

本発明の毛髪用化粧料の処方例を以下に示す。なお、配合量は質量％である。ワックスの硬度は（株）アイテクノエンジニアリング製カードメーター・マックスME-415で測定した（径：5.6 mm；速度：7 sec／インチ；荷重：200 g；温度：37℃）。粘度は芝浦システム株式会社製単一円筒型回転粘度計1287温度30℃で測定した。尚、ジェル、トリートメント等の高粘度のものはVS-H1型（ローターNo. 6／10 rpm）、ミスト、ヘアリキッド、ムース、ヘアトニック、育毛剤等の低粘度のものはVS-A1型（ローターNo. 1／60 rpm）を使用した。

処方例

処方例 1 . 1 ワックス

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するワックスを調製した。乳化ワックス状、硬度20。このワックスは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（チオタウリン） 0 . 5

流動パラフィン 1 0

マイクロクリスタリンワックス 1 0

ジメチルポリシロキサン 4

ステアリルアルコール 4
プロピレングリコール 10
カルナウバロウ 3
イソステアリン酸 0.5
ステアリン酸 4.5
テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット 2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 3
ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸 2
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン 3
トリエタノールアミン 1
パラオキシ安息香酸エステル 適量
ポリアクリル酸ナトリウム 適量
精製水 残余
香料 適量。

処方例 1. 2 ワックス

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するワックスを調製した。乳化ワックス状、硬度 20。このワックスは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（セリン） 0.5
流動パラフィン 10
マイクロクリスタリンワックス 10
ジメチルポリシロキサン 4
ステアリルアルコール 4
プロピレングリコール 10
カルナウバロウ 3
イソステアリン酸 0.5

ステアリン酸 4. 5
テトラ-2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット 2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 3
ポリオキシエチレンオレイルエーテルリン酸 2
自己乳化型モノステアリン酸グリセリン 3
トリエタノールアミン 1
パラオキシ安息香酸エステル 適量
ポリアクリル酸ナトリウム 適量
精製水 残余
香料 適量。

処方例 2. 1 ミスト

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するミストを調製した。霧状（エアゾール）、粘度 5。このミストは使用感も良く、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（グリシルグリシン） 0. 5
アクリル樹脂アルカノールアミン液 1 2
ラウリン酸ジエタノールアミド 0. 5
エタノール 5 7
ポリオキシエチレンオレイルエーテル 0. 5
精製水 残余

処方例 2. 2 ミスト

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するミストを調製した。霧状（エアゾール）、粘度 5。このミストは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（セリン） 0. 5

アクリル樹脂アルカノールアミン液 1 2
ラウリン酸ジエタノールアミド 0. 5
エタノール 5 7
ポリオキシエチレンオレイルエーテル 0. 5
精製水 残余

処方例 3. 1 ジェル

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するジェルを調製した。透明固形状（ジェル）、粘度 3 0 0 0 0。このジェルは使用感もよく、はり、こし感の向上が見られた。

薬剤（ヒポタウリン） 0. 5
ベヘニルアルコール 1
グリセリン 5
1, 3 - ブチレングリコール 5
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油コハク酸（5 0 E. O.） 4
0
水酸化カリウム 1
パラメトキシ桂皮酸 2 - エチルヘキシル 0. 1
精製水 残余
香料 適量。

処方例 3. 2 ジェル

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するジェルを調製した。透明固形状（ジェル）、粘度 3 0 0 0 0。このジェルは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（セリン） 0. 5
グリセリン 5

ベヘニルアルコール 1
 グリセリン 5
 1, 3-ブチレングリコール 5
 ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油コハク酸 (50 E. O.) 4
 0
 水酸化カリウム 1
 パラメトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシル 0.1
 精製水 残余
 香料 適量。

処方例 4. 1 ヘアリキッド

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するヘアリキッドを調製した。透明固形状、粘度 8。このヘアリキッドは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤 (アセチルグリシン) 0.5
 エタノール 55
 プロピレングリコール 5
 ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン・ペンタエリスリトールエーテル (5EO) 25
 パラメトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシル 0.5
 色素 適量
 精製水 残余
 香料 適量。

処方例 4. 2 ヘアリキッド

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するヘアリキッドを調製した。透明固形状、粘度 8。このヘアリキッドは使用感

もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（葉酸） 0.1

エタノール 55

プロピレングリコール 5

ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレン・ペンタエリスリトールエーテル（5EO） 25

パラメトキシ桂皮酸 2-エチルヘキシル 0.5

色素 適量

精製水 残余

香料 適量。

処方例 5. 1 トリートメント

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するトリートメントを調製した。乳化クリーム状、粘度 25000。このトリートメントは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（チオタウリン） 0.5

流動パラフィン 10

ワセリン 3

ジメチルポリシロキサン 2

プロピレングリコール 10

ポリオキシプロピレン（40）ブチルエーテル 2

テトラ 2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリット 3

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 2

水酸化カリウム 0.1

カルボキシビニルポリマー 0.3

精製水 残余

香料 適量。

処方例 5. 2 トリートメント

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するトリートメントを調製した。乳化クリーム状、粘度 2 5 0 0 0。このトリートメントは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（セリン） 0. 5

流動パラフィン 1 0

ワセリン 3

ジメチルポリシロキサン 2

プロピレングリコール 1 0

ポリオキシプロピレン（4 0）ブチルエーテル 2

テトラ 2 - エチルヘキサン酸ペンタエリスリット 3

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 2

水酸化カリウム 0. 1

カルボキシビニルポリマー 0. 3

精製水 残余

香料 適量。

処方例 6. 1 ムース

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するムースを調製した。原液／噴射剤 9 0 / 1 0。泡状（エアゾール）、粘度 5。このムースは使用感も良く、はり、こし感の向上がみられた。

原液：

薬剤（グリシルグリシン） 0. 5

揮発性イソパラフィン 0. 5

エタノール 1 0

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0. 5

ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンデシルエーテル 0
. 5

ビワ葉エキス 0. 1

ユカフォーマー S M 1 0

精製水 残余。

噴射剤：

L P G

処方例 6. 2 ムース

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するムースを調製した。原液／噴射剤 9 0 ／ 1 0。泡状（エアゾール）、粘度 5。このムースは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

原液：

薬剤（セリン） 0. 5

揮発性イソパラフィン 0. 5

エタノール 1 0

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0. 5

ポリオキシエチレン・ポリオキシプロピレンデシルエーテル 0
. 5

ビワ葉エキス 0. 1

ユカフォーマー S M 1 0

精製水 残余。

噴射剤：

処方例 7. 1 ヘアトニック

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するヘアトニックを調製した。透明液状、粘度 7。このヘアトニックは使用感も

良く、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（アセチルグリシン） 0.5
エタノール 60
ジプロピレングリコール 2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.5
乳酸 適量
乳酸ナトリウム液 適量
グリチルリチン酸モノアンモニウム 0.1
ニコチン酸アミド 0.1
酢酸DL- α -トコフェロール 0.1
L-メントール 0.2
色素 適量
精製水 残余
香料 適量。

処方例 7. 2 ヘアトニック

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有するヘアトニックを調製した。透明液状、粘度7。このヘアトニックは使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（葉酸） 0.1
エタノール 60
ジプロピレングリコール 2
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 0.5
乳酸 適量
乳酸ナトリウム液 適量
グリチルリチン酸モノアンモニウム 0.1
ニコチン酸アミド 0.1

酢酸DL- α -トコフェロール 0.1

L-メントール 0.2

色素 適量

精製水 残余

香料 適量。

処方例 8. 1 育毛剤

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有する育毛剤を調製した。透明液状、粘度7。この育毛剤は使用感も良く、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（アセチルグリシン） 0.5

エタノール 80

イソステアリルアルコール 2

1, 3-ブチレングリコール 3

ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 1

ラウリル硫酸ナトリウム 0.3

DL-リンゴ酸 適量

β -グリチルレチン酸 0.2

パントテニルエチルエーテル 0.1

ニコチン酸ベンジル 0.1

ニコチン酸アミド 0.1

酢酸DL- α -トコフェロール 0.5

デシルテトラデシルジメチルアミンオキシド液（20%） 5

L-メントール 1

処方例 8. 2 育毛剤

以下の処方に従い、常法により本発明の薬剤を含有する育毛剤を

調製した。透明液状、粘度7。この育毛剤は使用感もよく、はり、こし感の向上がみられた。

薬剤（葉酸） 0.1
エタノール 80
イソステアリルアルコール 2
1, 3-ブチレングリコール 3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油 1
ラウリル硫酸ナトリウム 0.3
DL-リンゴ酸 適量
 β -グリチルレチン酸 0.2
パントテニルエチルエーテル 0.1
ニコチン酸ベンジル 0.1
ニコチン酸アミド 0.1
酢酸DL- α -トコフェロール 0.5
デシルテトラデシルジメチルアミンオキシド液（20%） 5
L-メントール 1.

産業上の利用の可能性

本発明の毛髪はり・こし改善剤および毛髪用化粧料は、毛髪または頭皮に使用されることにより、毛髪に浸透し又は毛包に吸収されて、毛髪のはり・こしを改善し得るものであり、美容方法として有用である。

請 求 の 範 囲

1. N-アセチルDLセリン、O-アセチルLセリン、N-アセチルグリシン、O-ホスホLセリン、ホスホグリセリン酸、グリシルセリンおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種以上の化合物を有効成分とする毛髪はり・こし改善剤。

2. N-アセチルDLセリン、O-アセチルLセリン、N-アセチルグリシン、O-ホスホLセリン、ホスホグリセリン酸、グリシルセリンおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種以上の化合物を含んでなる毛髪用化粧品。

3. N-アセチルDLセリン、O-アセチルLセリン、N-アセチルグリシン、O-ホスホLセリン、ホスホグリセリン酸、グリシルセリンおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種以上の化合物を毛髪または頭皮に適用することを含んでなる毛髪はり・こし改善方法。

4. N-アセチルDLセリン、O-アセチルLセリン、N-アセチルグリシン、O-ホスホLセリン、ホスホグリセリン酸、グリシルセリンおよびこれらの薬学的に許容される塩からなる群より選択される1種以上の化合物を水相又は油相に添加して毛髪用化粧料を製造することを特徴とする毛髪用化粧料の製造方法。

Fig.1

KAP5.1	MGCCGCSEGC	GSGCCGCGSG	CGGCGSGCGG	-----CGS	SCCVPVCCCK	PVCCCVFPACS	CSSCGSGCGS
KAP5.2	MGCCGCSGGC	GSGCCGCGSG	CGGCGSSCR-	-----	---VPICCK	PVCCCVFPACS	CSSCGSGCGS
KAP5.3	MGCCGCSGGC	GSSCGGCDSS	CGSGSGGCRG	-----CGP	SCCAPVYCCK	PVCCCVFPACS	CSSCG-----
KAP5.4	MGCCGCSGGC	GSGCCGCGSG	CGGCGSGCGG	YSGCGGCGS	SCCVPVCCCK	PVCCCVFPACS	CSSCGSGCGS
KAP5.5	MGCCGCSGGC	GSGCCGCGSG	SGGCGSGCGG	-----CGS	SCCVPICCK	PVCCCVFPACS	CSSCGSGCGS
Consensus	MGCCGCSgGC	GsgCGGCGSg	CGgCGSgCrg	cg.	scvP!cCKK	PVCCCVFPACS	CSSCGsgcgs
KAP5.1	KGCGSGCGGS	KGCGSGCGGS	KGCGSGCGGS	QCSCYKPCCC	SSGCGSSCCQ	SSCCKPCCCQ	SSCCKPCCCS
KAP5.2	KGGRGSCGGS	KGDCGSGCGS	KGCGSGCGGS	QCSCCKPCCC	SSGCGSSCCQ	SSCCKPCCSQ	SSCCKPCSCS
KAP5.3	-----	KRGCGSGCGS	KGCGSGCGGS	QCSCCKPCCC	SSGCGSSCCQ	CSCCKPY---	-----CS
KAP5.4	KGDCGSGCGS	KGCGSGCGGS	KGCGSGCGGS	KGCGSGCGGS	KGCGSGCGGS	KGCGSGCGGS	KGCGSGCGCS
KAP5.5	KGG-----	---CGSCGS	KGCGSGCGGS	QSNCCCKPCCS	SSGCGSFCCQ	SSCSKPCC--	-----
Consensus	kg..gscggs	KggCGSGCGS	KGCGSGCGGS	qcsCckpccc	ssGgSsccq	.scCkpc...	...c..c.CS
KAP5.1	S-G-----	-----	-----	-----	-----SQ	SSCCVPVCCQ	CKI
KAP5.2	S-GGSSCCQ	SSCCKPCCSQ	SSCCKPCCC-	SSGCGSSCCQ	SSCCKPCCSQ	SSCCVPICCCQ	CKI
KAP5.3	QCSCKPCCS	SSGRGSSCCQ	SSCCKPCCS-	SSGCGSSCCQ	SSCCKPCCSQ	SRCCVPVCYQ	CKI
KAP5.4	QCNCCKPCCC	SSGCGScc-Q	SSCCNPCCCCQ	SSCCVPVCCQ	SSCCKPCCCCQ	SSCCVPVCCQ	CKI
KAP5.5	---CQSSCCQ	SSCCKPCCCCQ	SSCC-----	-----Q	SSCFKPCCCCQ	SSCCVPVCCQ	CKI
Consensus	.c.CckpCC.	SSgcgscc.Q	SSCckPCCc.	SSgCgssCCQ	SSCCKPCCcsQ	SsccVP!CcQ	CKI

Fig.2

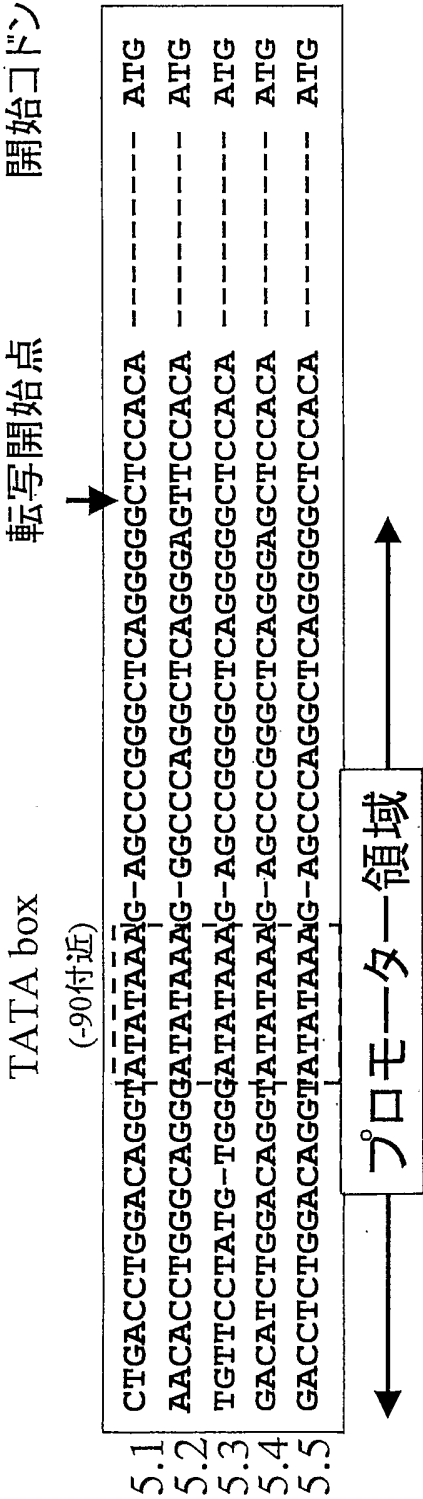
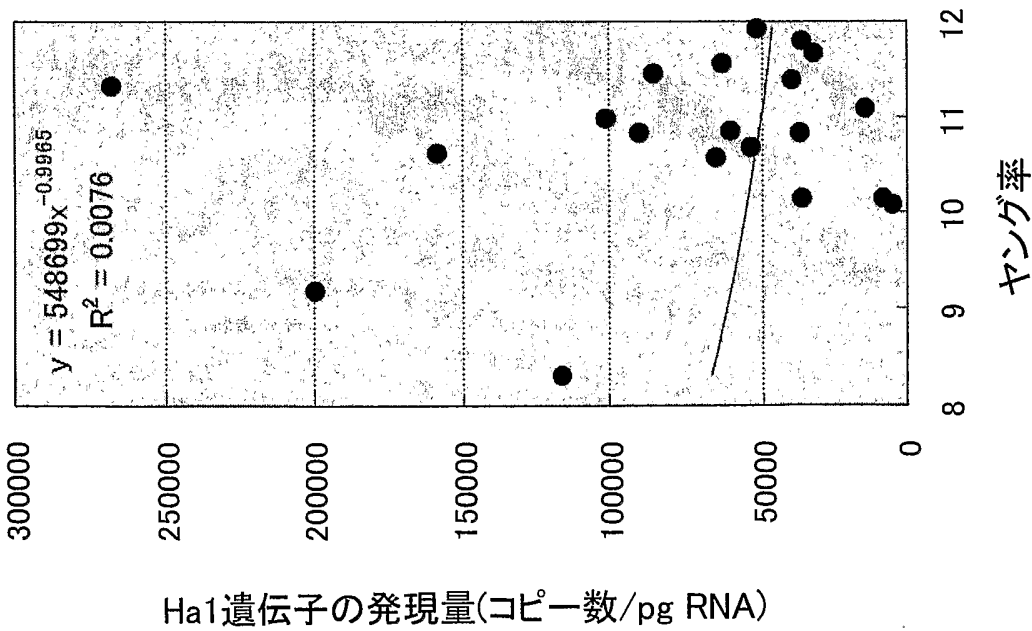
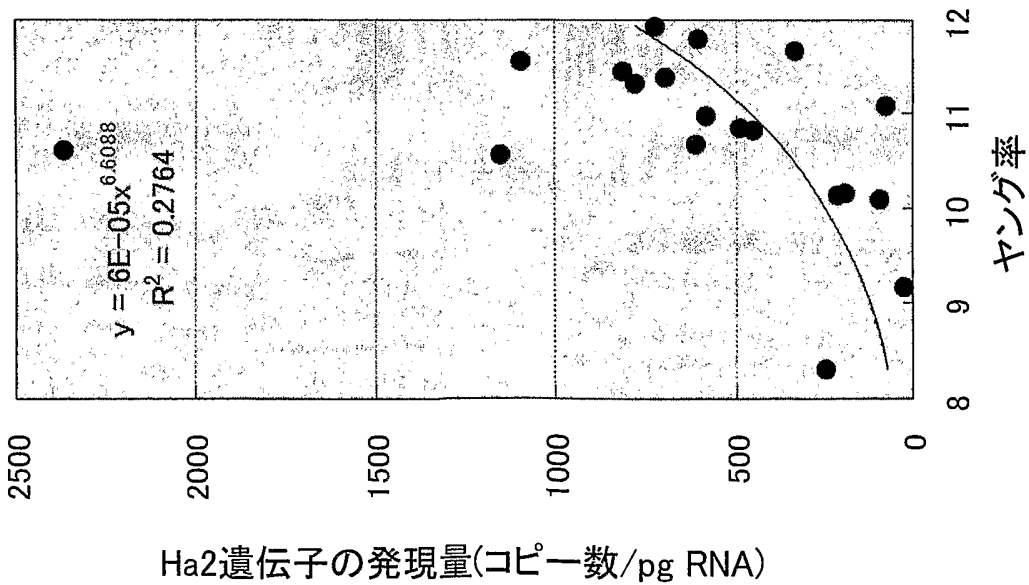


Fig.3



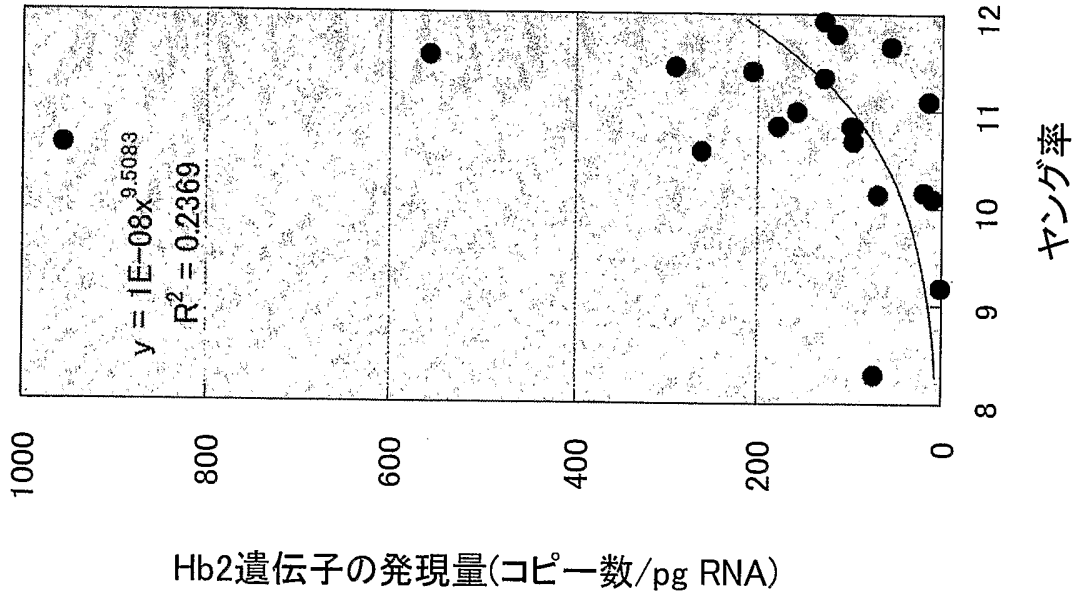
パネル 番号	ヤング率 x	Ha1発現量 y		順序		順序差	
		r_x	r_y	d_i	d_i^2		
1	8.31	116220	1	17	16	256	
2	10.69	53060	8	10	2	4	
3	11.68	32000	18	4	-14	196	
4	10.84	90320	10	15	5	25	
5	11.46	85560	16	14	-2	4	
6	10.63	158320	7	18	11	121	
7	10.10	4660	3	1	-2	4	
8	10.84	36540	9	7	-2	4	
9	9.19	198900	2	19	17	289	
10	11.81	35840	19	5	-14	196	
11	11.41	39740	15	8	-7	49	
12	11.10	14428	13	3	-10	100	
13	10.99	100780	12	16	4	16	
14	11.58	63040	17	12	-5	25	
15	11.94	51000	20	9	-11	121	
16	10.16	36440	4	6	2	4	
17	10.59	64960	6	13	7	49	
18	11.34	268000	14	20	6	36	
19	10.86	59720	11	11	0	0	
20	10.17	8308	5	2	-3	9	
				$\sum d_i^2$		1508	
		Spearman 検定表から、n=20でP<0.05 となる		$6 \sum d_i^2$		9048	
		最小の r_s は 0.447。		$20^3 - 20$		7980	
					r_s	1.1338	
						-0.134	

Fig.4



パネル 番号	ヤング率 x	Ha2発現量 y	順序		順序差	
			r_x	r_y	d_i	d_i^2
1	8.31	241.95	1	6	5	25
2	10.69	610.50	8	13	5	25
3	11.68	331.80	18	7	-11	121
4	10.84	446.85	10	8	-2	4
5	11.46	810.00	16	17	1	1
6	10.63	2369.50	7	20	13	169
7	10.10	89.50	3	3	0	0
8	10.84	446.85	9	9	0	0
9	9.19	19.83	2	1	-1	1
10	11.81	603.50	19	12	-7	49
11	11.41	692.50	15	14	-1	1
12	11.10	70.65	13	2	-11	121
13	10.99	582.50	12	11	-1	1
14	11.58	1087.00	17	18	1	1
15	11.94	725.00	20	15	-5	25
16	10.16	207.15	4	5	1	1
17	10.59	1144.00	6	19	13	169
18	11.34	778.00	14	16	2	4
19	10.86	489.60	11	10	-1	1
20	10.17	182.95	5	4	-1	1
					$\sum d_i^2$	720
Spearman 検定表から、n=20でP < 0.05 となる						
最小の r_s は 0.447。						
					$6 \sum d_i^2$	4320
					$20^3 - 20$	7980
						0.5414
					r_s	0.4586

Fig.5



パネル 番号	ヤング率		Hb2発現量		順序		順序差	
	x	y	r_x	r_y	d_i	d_i^2		
1	8.31	73.33	1	7	6	36		
2	10.69	94.53	8	8	0	0		
3	11.68	54.03	18	5	-13	169		
4	10.84	95.53	10	9	-1	1		
5	11.46	290.13	16	18	2	4		
6	10.63	955.33	7	20	13	169		
7	10.10	9.24	3	2	-1	1		
8	10.84	96.73	9	10	1	1		
9	9.19	0.33	2	1	-1	1		
10	11.81	113.07	19	11	-8	64		
11	11.41	203.93	15	16	1	1		
12	11.10	14.65	13	3	-10	100		
13	10.99	155.73	12	14	2	4		
14	11.58	554.13	17	19	2	4		
15	11.94	126.67	20	12	-8	64		
16	10.16	67.07	4	6	2	4		
17	10.59	260.33	6	17	11	121		
18	11.34	127.80	14	13	-1	1		
19	10.86	177.00	11	15	4	16		
20	10.17	18.25	5	4	-1	1		
					$\sum d_i^2$	762		
Spearman 検定表から、n=20で $P < 0.05$ となる								
最小の r_s は 0.447。								
					$6 \sum d_i^2$	4572		
					$20^3 - 20$	7980		
						0.5729		
					r_s	0.4271		

Fig.6

ハネル 番号	ヤング率 x	KAP5.4発現量		順序		順序差	
		y		r _x	r _y	d _i	d _i ²
1	8.31	23.38		1	4	3	9
2	10.69	102.70		8	10	2	4
3	11.68	40.02		18	6	-12	144
4	10.84	94.60		10	9	-1	1
5	11.46	170.65		16	14	-2	4
6	10.63	450.90		7	19	12	144
7	10.10	8.60		3	2	-1	1
8	10.84	167.75		9	13	4	16
9	9.19	0.76		2	1	-1	1
10	11.81	81.60		19	8	-11	121
11	11.41	136.20		15	11	-4	16
12	11.10	42.00		13	7	-6	36
13	10.99	191.00		12	15	3	9
14	11.58	377.45		17	18	1	1
15	11.94	211.10		20	16	-4	16
16	10.16	11.17		4	3	-1	1
17	10.59	269.25		6	17	11	121
18	11.34	546.50		14	20	6	36
19	10.86	153.35		11	12	1	1
20	10.17	29.03		5	5	0	0
						$\sum d_i^2$	682
Spearman 検定表から、n=20でP<0.05 となる							
最小のr _s は 0.447。							
						$6 \sum d_i^2$	4092
						$20^3 - 20$	7980
							0.5128
						r _s	0.4872

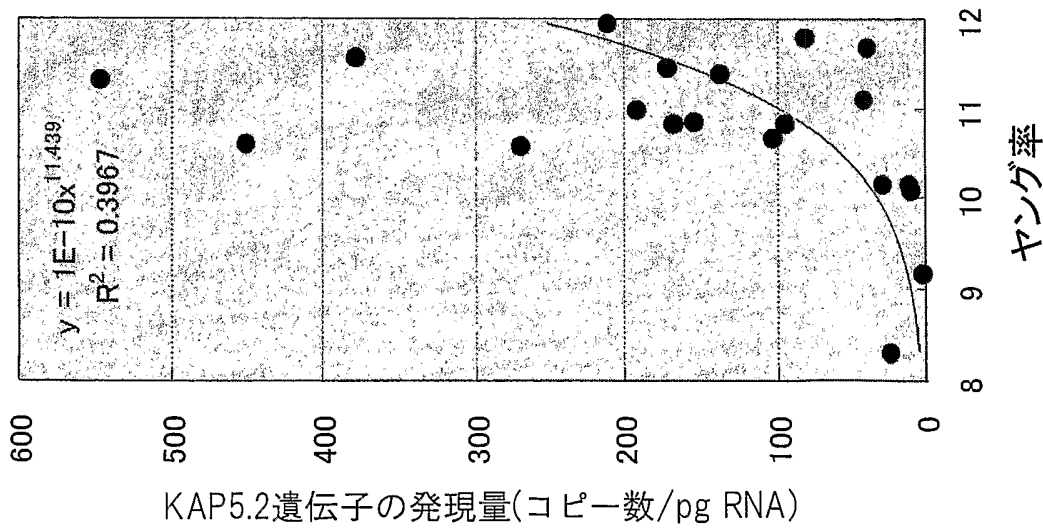


Fig.7

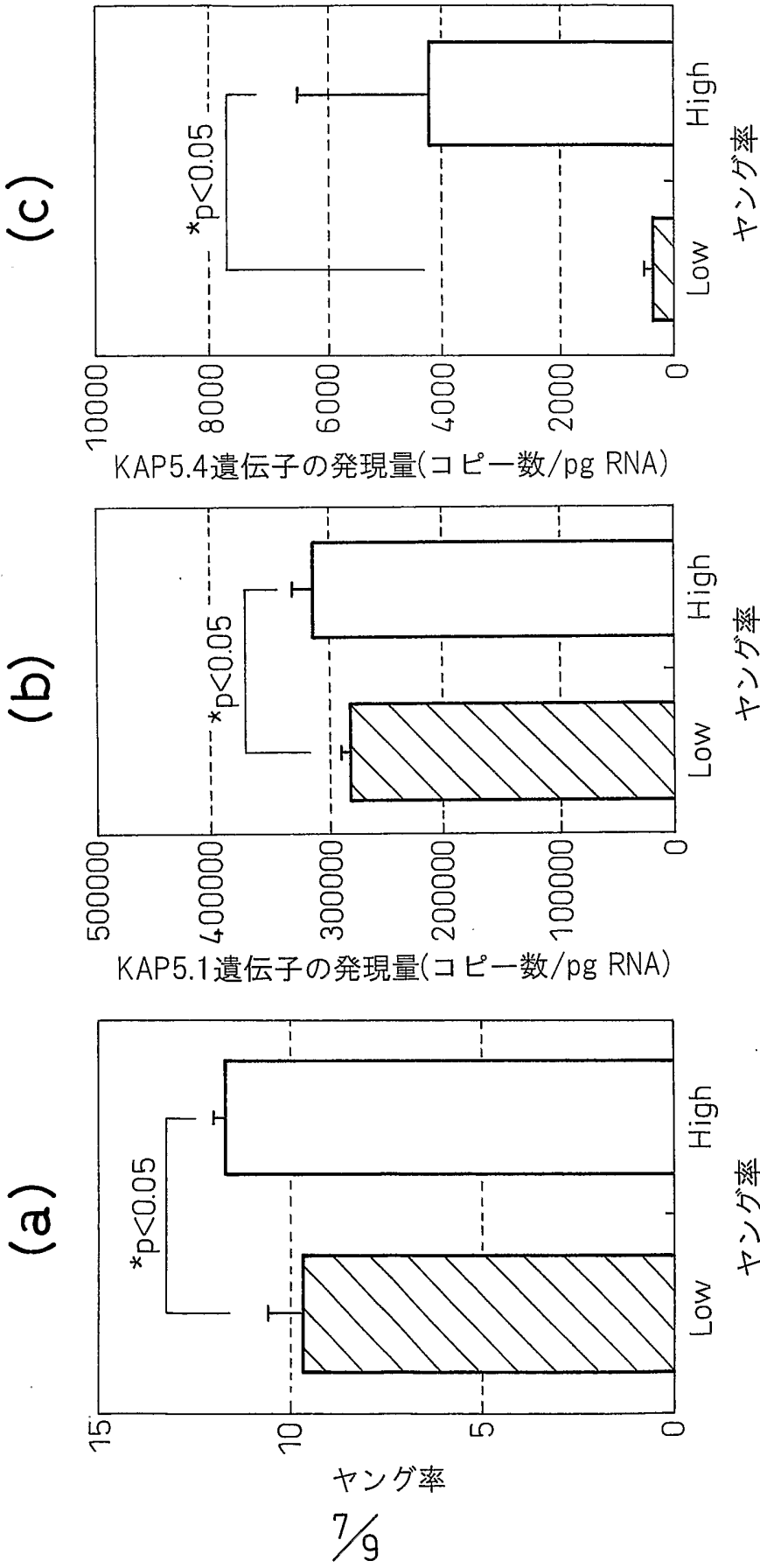
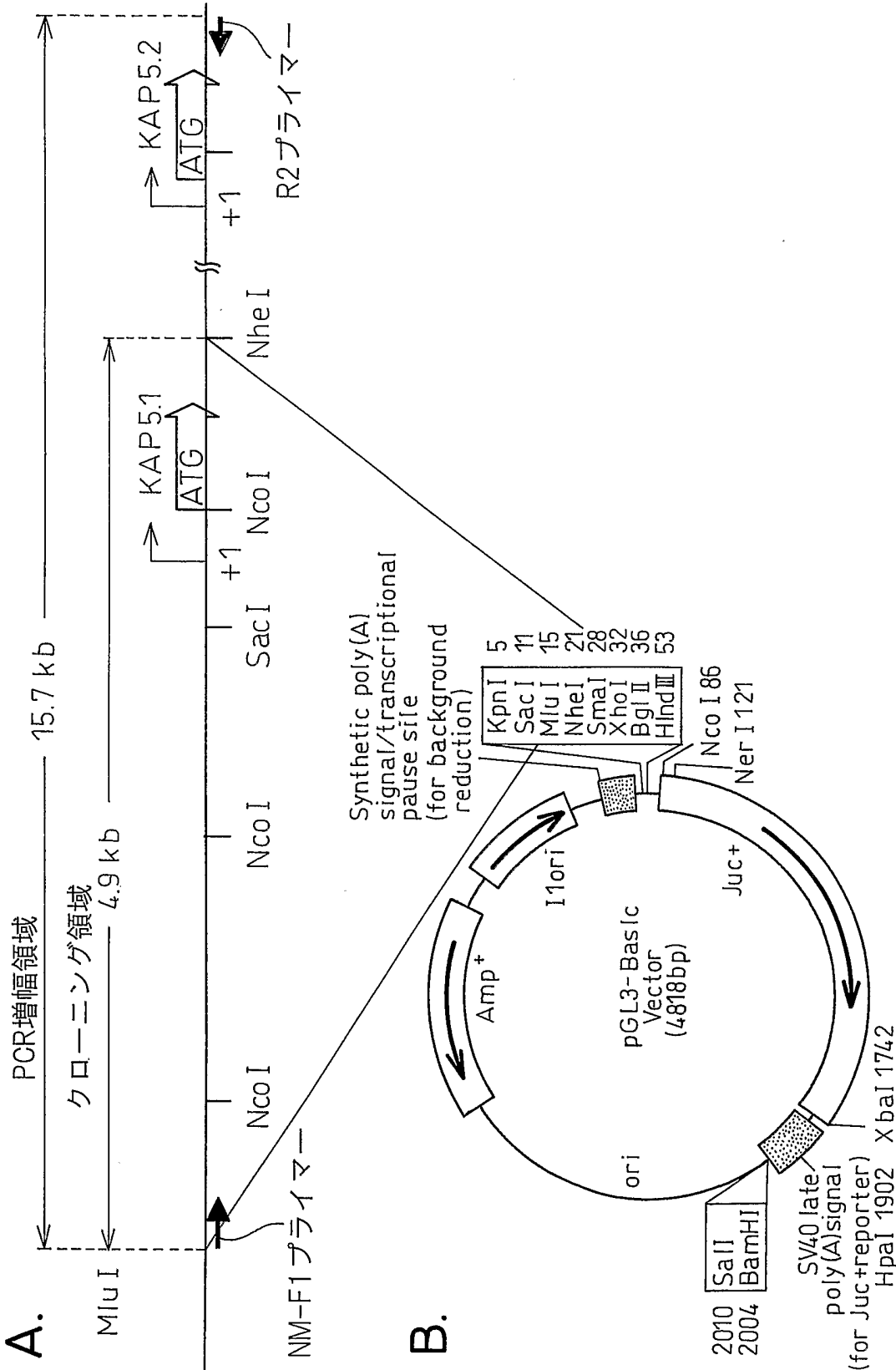


Fig.8



SEQUENCE LISTING

<110> SHISEIDO CO. LTD.

<120> Hair Fitness/Body Improving Agents and Hair Cosmetics

<130> R-892

<150> JP 2004-335918

<151> 2004-11-19

<150> JP 2004-352459

<151> 2004-12-06

<160> 24

<210> 1

<211> 498

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> KAP5. 1

<300>

<308> AP000867

<400> 1

atgggctgct gtggctgttc cgaaggctgt ggctccggct gtgggggctg tggctccggc
tgtgggggct gtggctctgg ctgtggggga tgtggctcca gctgctgtgt gcccgctgc
tgctgcaagc ccgtgtgctg ctgtgtgcca gcctgttcct gctccagctg tggctcctgt
gggggctcca agggaggctg tggctcctgt gggggctcca aggggggctg tggctcttgt
gggggttcta aggggggctg tggttcttgt ggctgtccc agtgcagctg ctataagccc
tgctgctgct cctcaggctg tgggtcatcc tgctgccagt ccagctgctg taagccctgc
tgctgccagt ccagctgctg taagccctgc tgctgttcct caggctgtgg gtcctctgc
tgccagtcca gttgctgcaa tccctgctgc tcccagtcta gctgctgtgt ccccgctgc
tgccagtgtg agatctga

<210> 2

<211> 564

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> KAP5. 2

<300>

<308> AP000867

<400> 2

atgggctgct gtggctgctc tggaggctgt ggctccggct gtgggggctg cggctctggc
tgtgggggat gtggctctag ctgctgtgtg cccatctgct gctgcaagcc cgtgtgctgc
tgtgtgccag cctgttcctg ctccagctgt ggctcctgtg ggggctccaa ggggggccgt
ggctcctgtg ggggctccaa gggggactgt ggctcctgtg ggggctccaa gggaggctgt
ggttcttgtg gctgctccca gtgcagctgc tataagccct gctgttgctc ctcaggctgt
gggtcatcct gctgccagtc cagctgctgc aaacctgct gttcccagtc cagctgttgt
aagccctgca gctgctcttc aggctgtggg tcacctgct gccagtccag ctgctgcaag
ccctgctgtt cccagtccag ctgctgtaag ccctgctgct gctcttcagg ctgtgggtca
tcctgctgcc agtccagctg ctgcaagccc tgctgttccc agtccagctg ctgtgtccca
atttgctgcc agtgcaagat ctga

<210> 3

<211> 510

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> KAP5. 3

<300>

<308> AP000867

<400> 3

atgggctgct gtggctgctc cggaggctgt ggctccagct gtggaggctg tgactccagc
tgtagggagct gtggctctgg ctgcaggggc tggggccca gctgctgtgc acccgcttac
tgctgcaagc ccgtgtgctg ctgigtcca gcctgttcct gctctagctg tggcaagcgg
ggctgtggct cctgtggggg ctccaaggga ggctgtggtt ctgtggctg ctcccagtcg
agttgtgca agccctgctg ttgctcttca ggctgtgggt catcctgctg ccagtcgagc
tgctgcaagc cctactgctc ccagtcgagc tgctgtaagc cctgttgctc ctccctgggt
cgtgggtcat cctgctgcca atccagctgc tgcaagccct gctgctcatc ctccagctgt
gggtcatcct gctgccagtc cagctgctgc aagccctgct gctccagtc cagatgctgt
gtccctgtgt gctaccagtg caagatctga

<210> 4

<211> 609

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> KAP5. 4

<300>

<308> AP000867

<400> 4

atgggctgct gtggctgctc cggaggctgt ggctccggct gtgggggttg tggctccggc
tgtaggggct gtggctccgg ctgtgggggc tatggctctg gctgtggggg ctgtggctcc
agctgctgtg tgcccgctctg ctgctgcaag ccgctgtgct gctgtgtgcc agcctgttcc
tgctccagct gtggctcctg tgggggctcc aagggggact gtggctcttg tgggggctcc
aaagggggct gtggttcctg tgggggctcc aaggggggct gtggctcctg tgggggctcc
aaggggggct gtggttcttg tgggggctcc aaggggggct gtggctcctg tgggggctcc
aaaggtggct gtggttcctg tgggggctcc aaggggggct gtggttcttg tggctgctcc
cagtgcaatt gctgtaagcc ctgctgctgc tcctcaggct gtggatcctg ctgccagtcc
agctgctgca atccctgctg ctgccagtcc agctgctgtg tccccgtgtg ctgccagtct
agctgctgca agccctgctg ctgtcagtcc agctgctgtg tccccgtgtg ctgccagtgt
aagatctga

<210> 5

<211> 471

<212> DNA

<213> Homo Sapiens

<220>

<223> KAP5. 5

<300>

<308> AP000867

<400> 5

atgggctgct gtggctgttc tggaggctgt ggctctggct gtgggggctg tggctccggc
agtgggggct gtggctcttg ctgtgggggc tgtggctcca gctgctgtgt gccatttgc
tgctgcaagc ctgtgtgctg ctgtgtgcca gcctgttcct gctccagctg tggctcctgt
gggggctcca aagggggctg tggctcttgt gggagctcca agggtaggtg tggttcttgt
ggctgctccc agtccaactg ctgtaagccc tgctgctcct cctcaggctg tgggtcattc
tgctgccagt ccagctgctc caaacctgc tgctgccaat ccagctgctg ccagtcagc
tgctgcaagc cctgctgctg ccaatccagc tgctgccagt ctagctgctt caagccctgc
tgctgccagt ccagctgctg tgtccccgtg tgctgccagt gtaagatctg a

<210> 6

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sense Primer

<400> 6

ggaatgccag aggagca

17

<210> 7

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antisense Primer

<400> 7

cagagagttc tctgggtga

19

<210> 8

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sense Primer

<400> 8

aacacgctgg agatcga

17

<210> 9

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antisense Primer

<400> 9

cacaggtggt gcaggaa

17

<210> 10

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sense Primer

<400> 10	
cccgatgaata tctcagtga	19
<210> 11	
<211> 18	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Antisense Primer	
<400> 11	
caaggaggga acactgga	18
<210> 12	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Sense Primer	
<400> 12	
tctcttccca agtcaactgc	20
<210> 13	
<211> 20	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220>	
<223> Antisense Primer	
<400> 13	
agagtgttgg acaggcaaag	20

<210> 14

<211> 18

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sense Primer

<400> 14

actgtagctg tgcctga

18

<210> 15

<211> 19

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antisense Primer

<400> 15

gatgaagatg aagggtgga

19

<210> 16

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sense Primer

<400> 16

caatccagct gctgcaa

17

<210> 17

<211> 17

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antisense Primer

<400> 18

gtgcagtttg gctcaga

17

<210> 18

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sense Primer

<400> 18

ttctccagct catcatccat

20

<210> 19

<211> 20

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antisense Primer

<400> 19

ggtcagacct tgcattctcag

20

<210> 20

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Sense Primer

<400> 20

ctctgaatca gttcatccca ca

22

<210> 21

<211> 22

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Antisense Primer

<400> 21

aaggagacct tcttgctcac ag

22

<210> 22

<211> 43

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> NM-F1

<400> 22

tttgcggccg cacgcgtttt cagtaatgtg cccctcttat gct

<210> 23

<211> 26

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> R2

<400> 23

aggttgaagt gatgaggtca ggaaag

<210> 24

<211> 4159

<212> DNA

<213> Homo sapiens

<220>

<223> Upper Stream of KAP5.1

<300>

<308> AP000867.5

<400> 24

tttcagtaat gtgccccctct tatgctctcc tcagggttta gcatgcatcc cttaaacaaa
gaaagtagcc tcatataagc aatggttttg tgactagagt gcctcagtc attattgctg
ctataagata ataattgacc tgggtaattg ataaagaaca gaaatgtact ttctcagagt
cctgaaggct gggaagtcca agatcaaggt gctgatatct ggtgtgggcc ttcttactgt
gtcttcacat attggaaggc agaagggcaa gagagcatga atatgttgtc ctcacatggc
agaagaacag aaaggggtga atgccctctc tcaagtcctt cttggagcag cactaattca
ttccaagtac cttttgtag gccccacctc ccaacactct tgcattgggg atgaagtttc
taatacatga attttggggg acacatgcag accatggcat aaaggaacct ctctccccac
atggagtaca actgagcagg gaaccagct gagcagctga agtaagcagc ctaagaggag
tgaacactct gcctggggaa gagagaaaac aacagcagag agacttgtga gattttcaga
aataattgag taggggaaaa gattccccac aaacaacaag atgaggatag attattctta
tttggatagg aaaggaaagg atattgtctg ggtgcagtg ctcacacctg caatcccagc
actttgggag gccaaaggtag gaggatcact ggaggccagg agtttgagac cagccagagc
aacatggcaa ggccccatct ctacaaaaag tttaaaagtt agctgggtat ggtgatacat
gcctatatte ccagctacct aggaggccaa ggcgggaaga ttccttaagc ccagaagttt
gaaggtgcag taagctgtgg tcacgtcact gcaatccagc ccaggtgaca gaggaagact
tcacttaaaa aaaaaaagt gatccccagt aatatagttt gcatgcttcc tccaaatctt
atgttggtgg ggcctgctgg gaggtgtttg gatcatgggt gtagatttt catgaatggt
ttagcaccat ctcttgggtg atgaataagt tcgagcaaga tctggttgtt taaaaatatg
tggcactgac caggcatggg ggctcatgca tgtcatctca acactttggg aggctgaggt

gggcagatca cctgaggta ggagttcgag accagcctga ccaacaggga gaaaccctgt
ctctactaaa aatacaaaat tagccagggtg tgggtggtgca tgcctgtact cccagctatt
cgggaggctg aggcaggaga atcacttgaa cctgggaagc ggaggttgcg gtgagccgag
atcatgccat tgtactccag cctgagtaac aagagcaaaa ctccatctca aaaaaaaaaat
gtgtggcctc tgtccctcca ccagctctct ctttctcagc tgtcaccatg tggcatgcct
gctcctgctt tgcctttctac catgaataaa agctccctga gggcctcacc agaagctgag
cagatgtcgg tgccatgctt gtacaactag cagaaccagg agccaattaa acctttttta
tttataaatt acccagcctc agatatctct ttaiggcaac acaaaaaata cagaaaactg
taccaggaat ggtatgttgc tataaagtca cctgaaaatg tggaggtgac tttaggaactg
ggtaatggcc agagattgga agatTTTTGG agggctcaga agaagacaga aagatgagga
aaaggtggga actcctttga gactggttaa atggttgtgt ccaaaataat taaagtgata
agaacaatga agtccagcct gatgaggctc cagatggaaa tgaggaactt actgaaaact
aaaacaaaga tcacttgtgt tacaccttgg cagagagctt gaccatattg tgcttcatgc
cctagggggc tctgaaaatt tctacttagg agtgatgact taggatatct agtggagaa
atttctaagc agcaaacatt caagctgtgg cctgactgaa tctaaccatg tattctcaca
tgcaagagca cataaatgaa ttaaagttgg aatttatatt taaaaggga tcaaagtgt
aaagtttgg aactttgcag catggccatg tggcagagaa tgaaaaagca ttatcaggag
aggaatccaa gcaggctata gagcaaccac ctgctagaga tattagcatg actcaaaaaa
caaacaaaaa aaccaagtg ctaatagcca acacaattgg aaaagacttc aaatgcattt
caaaagtgtt tgagacagcc cctctcatca ctgacctaga ggtctaggag gacaccatgg
tttcaggggc tcaccccagg cctcactgc cctgcatagc cttggagcac tgctccccac
acataggcta ctccagctcc agcctcagct caaaagacct caaatgtaac tctggcttca
gagggtgcaa gccataagcc ttggtagctc ccatgtggtg ttaagcctgt aggtgcgtag
aatacaagag tgaaggaggc ttgggacct ctacctagat tgcagaggat ttatgagaaa
gcctgggcac tcaggcagaa gcctgctgca ggggcagagc ccgcacagag gatataact
agggcagtgt agaggggaaa tgtggagtag gagggccaca cagagtcctc actggggcat
tgcttaattg agctgtgggg aggaggacac catcctccag gcccagaat ggtagagcca
ctggcagctt acatcttgag catggagaag ctgcaggcac acaactccaa ccatgagag
cagctgcagg gtgcgaacct tgcaaagcca caagggtgga gttccccaag gccttaggag
cccacccctc actccagtgt accctggatg tgggactggg agtccaagga cattattttg
gagctttaag atttaatggc tgccctgctg gatttcagac atgcatgggg tctgtagccc
cttcctttgg gctgatttct cctttttgga atgggaatgt ttaccaatg cctccacct
catgtatctt caaagtaaat aatgtgtttt gattttcaca agttcattgg tggaggggac
ttggacttgg gactttggac ttgatgttgg aatgagtcaa gacattgaga ggactgttgg
gaagagatga ttctattctg caatgtaagg acatgagatt tgaggggtca aggggataat
gatacagttg ggatgtcccc tccaaatctc ttgtcgaaat gtaatcccca gtgttgaagg

aggggcctgc aaggaggtgt ttaggtcatg ggggcggatc cctcatgact ggcttagcgc
catctccttg gtgatgagtg ttticactca gatctggttg ttcgcaagtg tgtggcccc
cctcaccctt tgetcccact ctacgatgt ggtgagcctg ctccctgcttc accttccacc
atgaggaaaa gctccctgag ggcctgcca gaagctgagc agaggtgggt gccatgcttg
tgcagcctgc agaaccatga gccattctaa cttttccttt ataaattacc cagcttcaag
tatttcttta gagcaatgca aaactgagaa tggcatgagt aaaatataaa gaccatggat
aattttgaaa tctaaaaatg tgaaattaat attcctgggg gagtcaacac aggaaagatg
agagcacgtg ggcaaaggct gttgccatt ggtcacatgt ggtcagcaga gaggaggta
ccagcacctt ggagctttgc gggaagcacc agacagcctg gagctgaggt ttcaattgta
ggggccaaaa caaataggga aaaagacaaa tttagtaaac aaagaaagta gatgctcaac
tgagccagga ggaagtcact agcaaagagg aaaaaaata gagctctgga aaaatagcgt
aaacagtcac aaggaagcga cctgtattg tgcctgacct ctggacaggt atataaagag
cccgggctca gggggctcca cacctgcacc tccctctcac ctgctcctct acctgctcca
ccctcaatcc accagaacc

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021629

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K8/42 (2006.01), A61K8/44 (2006.01), A61K8/55 (2006.01), A61Q5/00 (2006.01), C12N15/00 (2006.01) According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC				
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K8/42, A61K8/44, A61K8/55, A61Q5/00, C12N15/00 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Jitsuyo Shinan Koho 1922-1996 Jitsuyo Shinan Toroku Koho 1996-2006 Kokai Jitsuyo Shinan Koho 1971-2006 Toroku Jitsuyo Shinan Koho 1994-2006 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAPLUS (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JOIS (JST)				
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT				
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.		
X	JP 2002-534369 A (Ruey J. Yu), 15 October, 2002 (15.10.02), Claims 1, 3, 10, 12; Par. No. [0012]; example 5 & WO 2000/040217 A1 & US 6159485 A & CA 2358457 A & BR 2000007430 A & EP 1143925 A1 & AU 775209 B2 & EP 1570840 A2	1-4		
X	JP 03-086812 A (Unilever N.V.), 11 April, 1991 (11.04.91), Claims 1, 2; examples 1, 10, 27, 38 & EP 415598 A1 & CA 2023090 A & AU 9060962 A1 & BR 9004038 A & ZA 9006498 A & IN 171130 A	1-4		
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.				
<table border="0"> <tr> <td> * Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed </td> <td> "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family </td> </tr> </table>			* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family			
Date of the actual completion of the international search 06 January, 2006 (06.01.06)		Date of mailing of the international search report 24 January, 2006 (24.01.06)		
Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office		Authorized officer		
Facsimile No.		Telephone No.		

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021629

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	JP 11-508542 A (Hans Schwarzkopt GmbH.), 27 July, 1999 (27.07.99), Claims 3, 7, 9, 11, 17; page 11, lines 20 to 28; examples 61 to 70 & WO 1997/001323 A1 & DE 19617490 A1 & AU 9662236 A1 & EP 835093 A1 & RU 2173134 C2 & AT 261297 E & ES 2217319 A & US 6129770 A	1-4
X	JP 2001-89330 A (Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd.), 03 April, 2001 (03.04.01), Claim 2; example 2 (Family: none)	1-4
Y	JP 05-139947 A (Ruey J. Yu), 08 June, 1993 (08.06.93), Claims 1, 2, 6 & EP 508324 A2 & JP 04-506634 A & WO 1992/18116 A1 & AU 9219265 A1 & BR 9205870 A & AT 177629 E & ES 2039336 A & AU 9214094 A1 & CA 2065664 A & AU 9533192 A1 & US 6051609 A & US 6384079 B1 & US 6191167 B1 & AU 9923905 A1	1,3
A	JP 05-255386 A (L'Oreal), 05 October, 1993 (05.10.93) & EP 498728 A1 & FR 2672288 A1 & CA 2060615 A & US 5234909 A & ES 2078676 A & US 5412125 A	1-4
A	JP 2000-000089 A (Shiseido Co., Ltd.), 07 January, 2000 (07.01.00) (Family: none)	1-4
A	WO 2003/042387 A1 (Keio University), 22 February, 2003 (22.02.03) & US 2005/170366 A	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2005/021629

In the description, there is a description to the effect that the percentage enhancement (an increase in luciferase activity relative to negative control) in a KAP 5.1 reporter assay indicates a KAP 5.1 gene expression enhancement effect. In the above assay system, however, it is understood that the percentage enhancement is increased also when the growth of immortalization external root sheath cells was promoted.

Therefore, an increase in the percentage enhancement neither supports a KAP 5.1 gene expression enhancement in the above cells nor supports an improvement in springiness and stiffness of hair by the gene expression enhancement.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K8/42 (2006.01), A61K8/44 (2006.01), A61K8/55 (2006.01), A61Q5/00 (2006.01), C12N15/00 (2006.01)															
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. A61K8/42, A61K8/44, A61K8/55, A61Q5/00, C12N15/00															
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922-1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996-2006年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994-2006年</td> </tr> </table>				日本国実用新案公報	1922-1996年	日本国公開実用新案公報	1971-2006年	日本国実用新案登録公報	1996-2006年	日本国登録実用新案公報	1994-2006年				
日本国実用新案公報	1922-1996年														
日本国公開実用新案公報	1971-2006年														
日本国実用新案登録公報	1996-2006年														
日本国登録実用新案公報	1994-2006年														
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus (STN), MEDLINE (STN), BIOSIS (STN), EMBASE (STN), JOIS (JST)															
C. 関連すると認められる文献															
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号													
X	JP 2002-534369 A (ルーイ・ジェイ・ユー), 2002.10.15 請求項 1、3、10、12、【0012】、実施例 5 等参照 & WO 2000/040217 A1 & US 6159485 A & CA 2358457 A & BR 2000007430 A & EP 1143925 A1 & AU 775209 B2 & EP 1570840 A2	1-4													
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。															
<table border="0"> <tr> <td>* 引用文献のカテゴリー</td> <td>の日の後に公表された文献</td> </tr> <tr> <td>「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの</td> <td>「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの</td> </tr> <tr> <td>「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの</td> <td>「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)</td> <td>「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの</td> </tr> <tr> <td>「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献</td> <td>「&」同一パテントファミリー文献</td> </tr> <tr> <td>「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願</td> <td></td> </tr> </table>				* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献	「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの	「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの	「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの	「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献	「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願	
* 引用文献のカテゴリー	の日の後に公表された文献														
「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの	「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの														
「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの	「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの														
「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)	「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの														
「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献	「&」同一パテントファミリー文献														
「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願															
国際調査を完了した日 06.01.2006		国際調査報告の発送日 24.01.2006													
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 天野 貴子 電話番号 03-3581-1101 内線 3451	<table border="1"> <tr> <td>4C</td> <td>9444</td> </tr> </table>	4C	9444										
4C	9444														

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	JP 03-086812 A (ユニリーバ・ナームローゼ・ベンノートシャープ), 1991. 04. 11 請求項 1、2、実施例 1、10、27、38 等参照 & EP 415598 A1 & CA 2023090 A & AU 9060962 A1 & BR 9004038 A & ZA 9006498 A & IN 171130 A	1 - 4
X	JP 11-508542 A (ハンス・シュヴァルツコプフ・ゲゼルシャフト・ミッ ト・ベシュレンクテル・ハフツング・ウント・コンパニー・コマンディ ットゲゼツシャフト), 1999. 07. 27 請求項 3、7、9、11、17、第 11 頁第 20-28 行、実施例 61-70 等参照 & WO 1997/001323 A1 & DE 19617490 A1 & AU 9662236 A1 & EP 835093 A1 & RU 2173134 C2 & AT 261297 E & ES 2217319 A & US 6129770 A	1 - 4
X	JP 2001-89330 A (協和発酵工業株式会社), 2001. 04. 03 請求項 2、実施例 2 等参照 (ファミリーなし)	1 - 4
Y	JP 05-139947 A (ルーイ・ジェイ・ユー), 1993. 06. 08 請求項 1、2、6 等参照 & EP 508324 A2 & JP 04-506634 A & WO 1992/18116 A1 & AU 9219265 A1 & BR 9205870 A & AT 177629 E & ES 2039336 A & AU 9214094 A1 & CA 2065664 A & AU 9533192 A1 & US 6051609 A & US 6384079 B1 & US 6191167 B1 & AU 9923905 A1	1, 3
A	JP 05-255386 A (コリアル), 1993. 10. 05 & EP 498728 A1 & FR 2672288 A1 & CA 2060615 A & US 5234909 A & ES 2078676 A & US 5412125 A	1 - 4
A	JP 2000-000089 A (株式会社資生堂), 2000. 01. 07 (ファミリーなし)	1 - 4
A	WO 2003/042387 A1 (学校法人慶應義塾), 2003. 02. 22 & US 2005/170366 A	1 - 4

明細書には、KAP5.1レポーターアッセイにおける亢進率（ネガティブコントロールに対するルシフェラーゼ活性の増加率）はKAP5.1の遺伝子発現の亢進効果を示すものである旨記載されているが、前記アッセイ系では、不死化外毛根鞘細胞の増殖が促進された場合にも前記亢進率が上昇するものと解される。

よって、前記亢進率の上昇が前記細胞におけるKAP5.1の遺伝子発現の亢進及を裏付けるものとも、それにともなう毛髪のはり、こし感の向上を裏付けるものとも認められない。