

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6204019号
(P6204019)

(45) 発行日 平成29年9月27日(2017.9.27)

(24) 登録日 平成29年9月8日(2017.9.8)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 8/9789 (2017.01)	A 61 K 8/9789
A 61 K 8/9761 (2017.01)	A 61 K 8/9761
A 61 Q 19/00 (2006.01)	A 61 Q 19/00
A 61 Q 7/00 (2006.01)	A 61 Q 7/00
A 61 Q 19/10 (2006.01)	A 61 Q 19/10

請求項の数 3 (全 13 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2013-2066(P2013-2066)
(22) 出願日	平成25年1月9日(2013.1.9)
(65) 公開番号	特開2014-133711(P2014-133711A)
(43) 公開日	平成26年7月24日(2014.7.24)
審査請求日	平成27年12月4日(2015.12.4)

(73) 特許権者	000000918 花王株式会社 東京都中央区日本橋茅場町1丁目14番1 0号
(74) 代理人	100076439 弁理士 飯田 敏三
(74) 代理人	100141771 弁理士 星野 宏和
(72) 発明者	森 忍 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株 式会社研究所内
(72) 発明者	木内 里美 栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株 式会社研究所内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 CGI-58発現促進剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

グアバ(Psidium guajava)抽出物、プーアール茶(Puer tea)抽出物、ラフマ(Apo cynum venetum)抽出物、ダイダイ(Citrus aurantium)抽出物、セイヨウネズ(Juniperus communis)抽出物、及びコガネバナ(Scutellaria baicalensis)抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、CGI-58発現促進剤。

【請求項 2】

グアバ(Psidium guajava)抽出物、プーアール茶(Puer tea)抽出物、ラフマ(Apo cynum venetum)抽出物、ダイダイ(Citrus aurantium)抽出物、セイヨウネズ(Juniperus communis)抽出物、及びコガネバナ(Scutellaria baicalensis)抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、魚鱗癬症候群の改善剤。 10

【請求項 3】

グアバ(Psidium guajava)抽出物、プーアール茶(Puer tea)抽出物、ラフマ(Apo cynum venetum)抽出物、及びセイヨウネズ(Juniperus communis)抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、毛髪形成異常予防又は改善剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、CGI-58発現促進剤に関する。

【背景技術】

【0002】

脂肪分解不全により全身の細胞に脂質（脂肪）が異常に蓄積することで発症する症状として、魚鱗癬症候群が発症する。魚鱗癬症候群の1つとしてシャナリン・ドルフマン（Chananin-Dorfman）症候群があり、シャナリン・ドルフマン症候群の原因遺伝子の1つがCGI-58遺伝子であり、魚鱗癬患者ではCGI-58の発現が低いことも知られている。CGI-58とは、Comparative gene identification-58のことであり、別名 / hydrolase domain-containing protein 5（略してABHD5）とも呼ばれる蛋白質である。魚鱗癬症候群に関して、培養細胞にCGI-58を強制発現させると蓄積された脂肪の分解が亢進し、細胞内への脂質の蓄積が改善することが知られている。したがって、魚鱗癬の予防及び改善には、CGI-58の発現を促進することが有効である。

10

さらに、CGI-58遺伝子のノックアウトマウスやRNA抑制試験によって、脂質代謝や輸送が阻害され細胞内に過剰に脂質が蓄積し、皮膚の角層が正常に形成されなくなると、皮膚機能や毛髪の形成に異常をきたすことも知られている。

【0003】

したがって、脂質の代謝や輸送に関与しているCGI-58の発現を促進し、皮膚機能の改善、毛髪形成異常の予防又は改善に有効な、CGI-58発現促進剤が求められている。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、CGI-58の発現を促進する、CGI-58発現促進剤の提供を課題とする。また、本発明は、皮膚機能を改善する、皮膚機能改善剤の提供を課題とする。さらに、本発明は、毛髪形成の異常を予防又は改善する、毛髪形成異常予防又は改善剤の提供を課題とする。

20

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者等は上記課題に鑑み、CGI-58の発現を促進する新規物質を探求すべく鋭意検討を行った。その結果、プーアール茶（Puer tea）抽出物、ラフマ（Apocynum venetum）抽出物、グアバ（Psidium guajava）抽出物、ダイダイ（Citrus aurantium）抽出物、セイヨウネズ（Juniperus communis）抽出物、及びコガネバナ（Scutellaria baicalensis）抽出物がCGI-58の発現を促進し、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤の有効成分として有用であることを見い出した。本発明はこれらの知見に基づいて完成するに至った。

30

【0006】

すなわち、本発明は、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、CGI-58発現促進剤に関する。

また、本発明は、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、皮膚機能改善剤に関する。

さらに、本発明は、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、毛髪形成異常予防又は改善剤に関する。

40

【発明の効果】

【0007】

本発明のCGI-58発現促進剤は、CGI-58の発現を促進することができる。また、本発明の皮膚機能改善剤は、皮膚機能を改善することができる。さらに、本発明の毛髪形成異常予防又は改善剤は、毛髪形成の異常を予防又は改善することができる。

【発明を実施するための形態】

【0008】

本明細書において、「改善」とは、疾患、症状又は状態の好転、疾患、症状又は状態の悪化の防止又は遅延、あるいは疾患、症状又は状態の進行の逆転、防止又は遅延をいう。

50

また、本明細書において、「非治療的」とは、医療行為、すなわち治療による人体への処置行為を含まない概念である。

さらに、本明細書において、「予防」とは、個体における疾患若しくは症状の発症の防止又は遅延、あるいは個体の疾患若しくは症状の発症の危険性を低下させることをいう。

【0009】

本発明のCGI-58発現促進剤は、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする。後述の実施例で実証するように、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物はCGI-58発現促進効果を有する。

10

さらに、前述のように、CGI-58の発現を促進することで、皮膚機能（角層形成機能、角化異常、魚鱗癬症候群、バリア機能、保湿機能など）の改善、毛髪形成異常の予防又は改善が可能となる（例えば、Akiyama M. et al., Journal of Investigative Dermatology, 2003, vol. 121, p. 1029-1034; Lass A. et al., Cell Metabolism, 2006, vol. 3, p. 309-319; Randner F. et al., Journal of Biological Chemistry, 2010, vol. 285, p. 7300-7311; Montero-Moran G. et al., Journal of Lipid Research, 2010, vol. 51, p. 709-719; Yamaguchi T. et al., Journal of Lipid Research, 2007, vol. 48, p. 1078-1089参照）。したがって、CGI-58発現促進効果を有するプーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物は、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤の有効成分とすることができる。

20

【0010】

本発明におけるプーアール茶とは、ツバキ（Theaceae）科ツバキ（*Camellia*）属の常緑樹であるチャノキ（*Camellia sinensis*）から製造され、加熱によって酸化発酵を止めた緑茶をコウジカビで発酵させたり、熟成させたものである。プーアール茶は、主に飲用として用いられている。

本発明におけるラフマとは、キヨウチクトウ（Apocynaceae）科バシクルモン（*Apocynum*）属の多年草の植物である。ラフマの葉は、薬草又は飲用として広く用いられている。

本発明におけるグアバとは、フトモモ（Myrtaceae）科バンジロウ（*Psidium*）属の熱帯性の低木である。グアバの果実は食用として、グアバの葉は飲用として、広く用いられている。

30

本発明におけるダイダイとは、ミカン（Rutaceae）科ミカン（*Citrus*）属の常緑樹である。ダイダイの果実は食用として、ダイダイの果皮を乾燥させたものは漢方薬として、広く用いられている。

本発明におけるセイヨウネズとは、ヒノキ（Cupressaceae）科ビャクシン（*Juniperus*）属の針葉樹である。セイヨウネズは主に園芸用として栽培されている。

本発明におけるコガネバナとは、シソ（Lamiaceae）科タツナミソウ（*Scutellaria*）属の多年草である。コガネバナの根を乾燥させたものは漢方薬として広く用いられている。

【0011】

本発明において、チャノキ、ラフマ、グアバ、ダイダイ、セイヨウネズ、及びコガネバナの全ての任意の部分が使用可能である。例えば、チャノキ、ラフマ、グアバ、ダイダイ、セイヨウネズ、及びコガネバナの全草、根、塊根、根茎、莖、葉、樹脂、花、実、果実、種子、殻、果実、果皮、莢、芽、花穂等の任意の部分、及びそれらの組み合わせのいずれか1つ又は2つ以上を使用することができる。

40

本発明においてプーアール茶抽出物を得るには、チャノキの葉を抽出することが好ましい。

本発明においてラフマ抽出物を得るには、ラフマの全草を抽出することが好ましい。

本発明においてグアバ抽出物を得るには、グアバの葉を抽出することが好ましい。

本発明においてダイダイ抽出物を得るには、ダイダイの果皮を抽出することが好ましい

本発明においてセイヨウネズ抽出物を得るには、セイヨウネズの果実を抽出することが好ましい。

本発明においてコガネバナ抽出物を得るには、コガネバナの根を抽出することが好ましい。

なお、本発明において、前記抽出物として市販の抽出物を用いてもよい。

【0012】

本発明において用いる前記抽出物の製造方法については、前記植物を通常の方法で抽出することにより抽出物を得ることができる。具体的には、前記植物を乾燥させた乾燥物、その粉碎物等を圧搾抽出することにより得られる搾汁、水蒸気蒸留物、各種抽出溶剤による粗抽出物、粗抽出物を分配又はカラムクロマトなどの各種クロマトグラフィーなどで精製して得られた抽出物画分などを各種抽出物として用いることができる。10

前記植物はそのまま抽出に供することも可能であるが、より抽出効率を高めるために、乾燥、細断、粉碎等の工程を加えることも好ましい。また、本発明においては、前記抽出物、水蒸気蒸留物、圧搾物等のいずれかを単独で、又は2種以上を組み合わせて使用してもよい。なかでも、前記抽出物としては、前記植物を乾燥させた乾燥物又はその粉碎物から、抽出溶剤を用いて得られた抽出物を用いることがより好ましい。

【0013】

抽出溶剤としては、極性溶剤、非極性溶剤のいずれをも使用することができ、これらを混合して用いることもできる。例えば、水；メタノール、エタノール、プロパノール、ブタノール等のアルコール類；エチレングリコール、プロピレングリコール、ブチレングリコール等の多価アルコール類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；酢酸メチル、酢酸エチル等のエステル類；テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等の鎖状及び環状エーテル類；ポリエチレングリコール等のポリエーテル類；ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等のハロゲン化炭化水素類；ヘキサン、シクロヘキサン、石油エーテル等の炭化水素類；ベンゼン、トルエン等の芳香族炭化水素類；ピリジン類；超臨界二酸化炭素；油脂、ワックス、その他オイル等が挙げられる。あるいは、上記溶剤の2種以上を組み合わせた混合物を、抽出溶剤として用いることができる。このうち、水、アルコール類、水-アルコール混合液、多価アルコール類を用いるのが好ましく、エタノール水溶液やプロピレングリコール水溶液を用いるのがより好ましい。20

【0014】

前記抽出物を得るための抽出条件については、使用する溶剤によって異なり、通常の条件を適用できる。例えば水、アルコール類、多価アルコール類又はこれらの混合物により抽出する場合、好ましくは前記植物1質量部に対して1容量部以上100容量部以下の溶剤を用い、前記植物を0以上（好ましくは15以上）100以下（好ましくは40以下）で1時間以上（好ましくは5時間以上）30日間以下（好ましくは10日間以下）浸漬又は加熱還流すればよい。また、抽出効率を向上させるため、併せて攪拌を行ったり、溶媒中でホモジナイズ処理を行ってもよい。30

【0015】

上記溶媒で抽出して得られた抽出物はそのまま使用してもよいが、さらに適当な分離手段、例えばゲル濾過、クロマトグラフィー、精密蒸留、活性炭処理等により活性の高い画分を分画して用いることができる。本発明において、前記抽出物とは、このようにして得られた各種抽出物、その希釀液、その濃縮液、その精製物又はそれらの乾燥末を包含するものである。40

【0016】

本発明のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤には、前記有効成分のうちのいずれか1種を利用して、2種以上を併用してもよい。また、前記抽出物を有効成分としてそのまま用いてもよいし、前記抽出物を有効成分として含有する組成物として用いてもよい。

【0017】

本発明のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤の形態50

は特に制限されないが、例えば、医薬組成物、化粧料組成物若しくは食品組成物とするか、又はこれらに含有させることができる。

【0018】

医薬組成物を調製する場合は、通常、前記有効成分と好ましくは薬学的に許容される担体を含む製剤として調製する。薬学的に許容される担体とは、一般的に、前記有効成分とは反応しない、不活性の、無毒の、固体又は液体の、增量剤、希釈剤又はカプセル化材料等をいい、例えば、水、エタノール、ポリオール類（例えば、プロピレングリコール、ブチレングリコール、グリセリン、及びポリエチレングリコール等）、適切なそれらの混合物、植物性油などの溶媒又は分散媒体などが挙げられる。

【0019】

医薬組成物は、経口により、非経口により、例えば、口腔内に、皮膚に、皮下に、粘膜に、静脈内に、動脈内に、筋肉内に、腹腔内に、臍内に、肺に、脳内に、眼に、及び鼻腔内に投与される。経口投与製剤としては、錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤、チュアブル剤、ペレット剤、シロップ剤、液剤、懸濁剤及び吸入剤などが挙げられる。非経口投与製剤としては、坐剤、保持型浣腸剤、点滴剤、点眼剤、点鼻剤、ペッサリー剤、注射剤、口腔洗浄剤並びに軟膏、クリーム剤、ゲル剤、制御放出パッチ剤及び貼付剤などの皮膚外用剤などが挙げられる。本発明の医薬組成物は、徐放性皮下インプラン트の形態で、又は標的送達系（例えば、モノクローナル抗体、ベクター送達、イオン注入、ポリマーマトリックス、リポソーム及びミクロスフェア）の形態で、非経口で投与してもよい。

【0020】

医薬組成物はさらに医薬分野において慣用の添加剤を含んでいてもよい。そのような添加剤には、例えば、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、抗酸化剤、着色剤、矯味剤などがあり、必要に応じて使用できる。長時間作用できるように徐放化するためには、既知の遅延剤等でコーティングすることもできる。賦形剤としては、例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、寒天、軽質無水ケイ酸、ゼラチン、結晶セルロース、ソルビトール、タルク、デキストリン、デンプン、乳糖、白糖、ブドウ糖、メタ珪酸アルミニウムマグネシウム、リン酸水素カルシウム等が使用できる。結合剤としては、例えば、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、エチルセルロース、カゼインナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、寒天、精製水、ゼラチン、デンプン、トラガント、乳糖等が挙げられる。崩壊剤としては、例えば、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、カルボキシメチルセルロースカルシウム、結晶セルロース、デンプン、ヒドロキシプロピルスターーチ等が挙げられる。滑沢剤としては、例えば、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、硬化油、ショ糖脂肪酸エステル、ロウ類等が挙げられる。抗酸化剤としては、トコフェロール、没食子酸エステル、ジブチルヒドロキシトルエン（BHT）、ブチルヒドロキシアニソール（BHA）、アスコルビン酸等が挙げられる。必要に応じてその他の添加剤や薬剤、例えば制酸剤（炭酸水素ナトリウム、炭酸マグネシウム、沈降炭酸カルシウム、合成ヒドロタルサイト等）、胃粘膜保護剤（合成ケイ酸アルミニウム、スクランブルファート、銅クロロフィリンナトリウム等）を加えててもよい。

【0021】

化粧料組成物を調製する場合、その形態は特に制限されず、溶液、乳液、粉末、水・油二層系、水・油・粉末三層系、ゲル、タブレット等の固形、エアゾール、ミスト、カプセル及びシート等任意の形態とすることができます。また、化粧料組成物の製品形態も任意であり、例えば、洗顔料、メーキャップ落とし、化粧水、美容液、パック、乳液、クリーム及びサンスクリーン等のスキンケア化粧料、ファンデーション、化粧下地、口紅、アイシャドー、アイライナー、マスカラ、アイブロー、頬紅及びネイルエナメル等のメイクアップ化粧料、ヘアシャンプー、ヘアリンス、整髪料、染毛料及び育毛剤等の毛髪化粧料、石鹼、ボディソープ、デオドラント化粧料及び浴用剤等のボディ洗浄料、歯磨剤及び洗口剤等の口腔化粧料、香水等の芳香化粧料等が挙げられる。また、この化粧料は、日本の薬事法上、化粧品もしくは医薬部外品のどちらに属しても良い。

10

20

30

40

50

【0022】

化粧料組成物は、化粧品、医薬部外品及び医薬品等に慣用される他の成分、例えば、粉末成分、液体油脂、固体油脂、ロウ、炭化水素、高級脂肪酸、高級アルコール、エステル、シリコーン、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調整剤、皮膚栄養剤、ビタミン、酸化防止剤、酸化防止助剤、香料、水等を必要に応じて配合し、常法により製造することができる。

その他の化粧料組成物に配合可能な成分としては、例えば、防腐剤、消炎剤、美白剤、各種植物抽出物、賦活剤、血行促進剤、抗脂漏剤、抗炎症剤及び殺菌剤等が挙げられる。 10

【0023】

本発明の医薬組成物及び化粧料組成物は、口腔用組成物、外用組成物、内服組成物などの形態で適用することができる。

【0024】

食品組成物を調製する場合、その形態は特に制限されず、飲料も含まれる。一般食品の他に、皮膚機能の改善、及び毛髪形成異常の予防又は改善等、CGI-58発現の促進により治療、予防又は改善しうる疾患又は状態の治療、予防又は改善等をコンセプトとしてその旨を表示した飲食品、すなわち、健康食品、機能性食品、病者用食品及び特定保健用食品なども含まれる。健康食品、機能性食品、病者用食品及び特定保健用食品は、具体的には、細粒剤、錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤、シロップ剤、液剤、流動食等の各種製剤形態として使用することができ、これら製剤のために使用することができる。製剤形態の食品組成物は、医薬製剤と同様に製造することができ、前記有効成分と、食品として許容できる担体、例えば適当な賦形剤（例えば、でん粉、加工でん粉、乳糖、ブドウ糖、水等）等とを混合した後、慣用の手段を用いて製造することができる。さらに、食品組成物は、スープ類、ジュース類、乳飲料、茶飲料、コーヒー飲料、ココア飲料、ゼリー状飲料などの液状食品組成物、プリン、ヨーグルトなどの半固体食品組成物、パン類、うどんなどの麺類、クッキー、チョコレート、キャンディ、ガム、せんべいなどの菓子類、ふりかけ、バター、ジャムなどのスプレッド類等の形態もとりうる。また、食品には、飼料も含まれる。 20

【0025】

食品組成物には、種々の食品添加物、例えば、酸化防止剤、香料、各種エステル類、有機酸類、有機酸塩類、無機酸類、無機酸塩類、無機塩類、色素類、乳化剤、保存料、調味料、甘味料、酸味料、果汁エキス類、野菜エキス類、花蜜エキス類、pH調整剤、品質安定剤などの添加剤を単独、あるいは併用して配合してもよい。 30

【0026】

本発明のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤の投与対象は、好ましくは温血脊椎動物であり、より好ましくは哺乳動物である。本明細書において哺乳動物は、例えば、ヒト、並びにサル、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、ネコ、ウシ、ウマ、ブタなどの非ヒト哺乳動物が挙げられる。本発明のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤は、ヒト、サルなどの靈長類、特にヒトへの投与に好適である。 40

【0027】

本発明のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤における前記有効成分の投与量は、個体の状態、体重、性別、年齢、素材の活性、投与又は摂取経路、投与又は摂取スケジュール、製剤形態又はその他の要因により適宜決定することができる。例えば、前記有効成分の質量に基づき、錠剤、飲料などの経口摂取形態の場合、1日あたり、成人（体重60kg）あたり、好ましくは0.1mg以上、より好ましくは10mg以上、好ましくは10g以下、より好ましくは1000mg以下である。また、前記有効成分は、1日1回～数回に分け、又は任意の期間及び間隔で摂取・投与され得る。

【0028】

10

20

30

40

50

本発明のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤における前記有効成分の含有量は、上記投与量を達成するように適宜決定できる。例えば、本発明のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤において、入浴剤、塗布剤などの皮膚外用形態の場合、前記有効成分の含有量は、0.0001質量%以上が好ましく、0.01質量%以上がより好ましく、10質量%以下が好ましく、5質量%以下がより好ましい。

【0029】

上述した実施形態に関し、本発明はさらに以下のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、毛髪形成異常予防又は改善剤、方法及び使用を開示する。

【0030】

<1> プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、CGI-58発現促進剤。
10

<2> プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、皮膚機能改善剤。

<3> プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を有効成分とする、毛髪形成異常予防又は改善剤。

【0031】

<4> 前記プーアール茶抽出物がチャノキの葉の抽出物である、前記<1>～<3>のいずれか1項記載のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤。

<5> 前記ラフマ抽出物がラフマの全草の抽出物である、前記<1>～<3>のいずれか1項記載のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤。

<6> 前記グアバ抽出物がグアバの葉の抽出物である、前記<1>～<3>のいずれか1項記載のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤。

<7> 前記ダイダイ抽出物がダイダイの果皮の抽出物である、前記<1>～<3>のいずれか1項記載のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤。

<8> 前記セイヨウネズ抽出物がセイヨウネズの果実の抽出物である、前記<1>～<3>のいずれか1項記載のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤。

<9> 前記コガネバナ抽出物がコガネバナの根の抽出物である、前記<1>～<3>のいずれか1項記載のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤。

<10> 前記プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物が、プーアール茶、ラフマ、グアバ、ダイダイ、セイヨウネズ及びコガネバナをそれぞれエタノール水溶液で抽出して得られた、前記<1>～<19>のいずれか1項記載のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤。

<11> 前記有効成分の含有量が0.001質量%以上（好ましくは0.01質量%以上）10質量%以下（好ましくは5質量%以下）である、前記<1>～<10>項のいずれか記載のCGI-58発現促進剤、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤。

【0032】

<12> CGI-58発現促進剤としての、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種の使用。

<13> CGI-58発現促進剤の製造のための、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種の使用。

10

20

30

40

50

<14> プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を、CGI-58発現促進剤として使用する方法。

<15> プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を用いる、CGI-58発現促進方法。

<16> 前記プーアール茶抽出物がチャノキの葉の抽出物である、前記<12>～<15>のいずれか1項記載の使用又は方法。

<17> 前記ラフマ抽出物がラフマの全草の抽出物である、前記<12>～<15>のいずれか1項記載の使用又は方法。 10

<18> 前記グアバキ抽出物がグアバの葉の抽出物である、前記<12>～<15>のいずれか1項記載の使用又は方法。

<19> 前記ダイダイ抽出物がダイダイの果皮の抽出物である、前記<12>～<15>のいずれか1項記載の使用又は方法。

<20> 前記セイヨウネズ抽出物がセイヨウネズの果実の抽出物である、前記<12>～<15>のいずれか1項記載の使用又は方法。

<21> 前記コガネバナ抽出物がコガネバナの根の抽出物である、前記<12>～<15>のいずれか1項記載の使用又は方法。

<22> 前記プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物が、プーアール茶、ラフマ、グアバ、ダイダイ、セイヨウネズ及びコガネバナをそれぞれエタノール水溶液で抽出して得られた、前記<12>～<21>のいずれか1項記載の使用又は方法。 20

<23> 前記有効成分の含有量が0.001質量%以上(好ましくは0.01質量%以上)10質量%以下(好ましくは5質量%以下)である、前記<12>～<22>のいずれか1項記載の使用又は方法。

【0033】

<24> 皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤としての、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種の使用。

<25> 皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤の製造のための、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種の使用。 30

<26> プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を、皮膚機能改善剤、又は毛髪形成異常予防又は改善剤として使用する方法。

<27> 皮膚機能改善方法、又は毛髪形成異常予防又は改善方法のために用いる、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種。

<28> 皮膚機能改善薬、又は毛髪形成異常予防又は改善薬の製造のための、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種の使用。 40

<29> 皮膚機能、又は毛髪形成異常の非治療的な処置方法のために用いる、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種の使用。

<30> プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を医薬組成物又は化粧料組成物の形態で適用する、前記<29>項記載の使用。

<31> プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を外用組成物の形態で適用する、前記<30>項記載の使用。 50

< 3 2 > プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物からなる群より選ばれる少なくとも1種を食品又は飲料の形態で適用する、前記<2 9>項記載の使用。

< 3 3 > 前記プーアール茶抽出物がチャノキの葉の抽出物である、前記<2 4 > ~ < 3 2 >のいずれか1項記載の使用又は方法。

< 3 4 > 前記ラフマ抽出物がラフマの全草の抽出物である、前記<2 4 > ~ < 3 2 >のいずれか1項記載の使用又は方法。

< 3 5 > 前記グアバ抽出物がグアバの葉の抽出物である、前記<2 4 > ~ < 3 2 >のいずれか1項記載の使用又は方法。

< 3 6 > 前記ダイダイ抽出物がダイダイの果皮の抽出物である、前記<2 4 > ~ < 3 2 >のいずれか1項記載の使用又は方法。 10

< 3 7 > 前記セイヨウネズ抽出物がセイヨウネズの果実の抽出物である、前記<2 4 > ~ < 3 2 >のいずれか1項記載の使用又は方法。

< 3 8 > 前記コガネバナ抽出物がコガネバナの根の抽出物である、前記<2 4 > ~ < 3 2 >のいずれか1項記載の使用又は方法。

< 3 9 > 前記プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物が、プーアール茶、ラフマ、グアバ、ダイダイ、セイヨウネズ及びコガネバナをそれぞれエタノール水溶液で抽出して得られた、前記<2 4 > ~ < 3 8 >のいずれか1項記載の使用又は方法。

< 4 0 > 前記有効成分の含有量が0.001質量%以上(好ましくは0.01質量%以上)10質量%以下(好ましくは5質量%以下)である、前記<2 4 > ~ < 3 9 >のいずれか1項記載の使用又は方法。 20

【実施例】

【0034】

以下、本発明を実施例に基づきさらに詳細に説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0035】

製造例1 プーアール茶抽出物の調製

プーアール茶(東海薬草研究所より入した1年熟成品)10gと、イオン交換水100mLとを混合して、70℃で7時間抽出後濾過し、99.5体積%エタノール10mLを加え、プーアール茶抽出物(95mL)を得た(蒸発残分1.56%)。 30

【0036】

製造例2 ラフマ抽出物の調製

ラフマの全草より、水又は含水エタノールで抽出して得られたラフマエキス末を松浦薬業より入手し、50体積%エタノール水溶液で固形分濃度1%に調製した。

【0037】

製造例3 グアバ抽出物の調製

グアバの葉を熱水で抽出して得られたグアバ葉エキスを松浦薬業より入手し、20体積%エタノール水溶液で固形分濃度1%に調製した。

【0038】

製造例4 ダイダイ抽出物の調製

ダイダイの果皮(新和物産社より入手)40gと、50体積%エタノール水溶液400mLとを混合して、室温(約20℃)で7日間抽出後濾過し、ダイダイ抽出物(270mL)を得た(蒸発残分3.7%)。 40

【0039】

製造例5 セイヨウネズ抽出物の調製

セイヨウネズの果実(新和物産社より入手)40gと、50体積%エタノール水溶液400mLとを混合して、室温(約20℃)で7日間抽出後濾過し、セイヨウネズ抽出物(340mL)を得た(蒸発残分2.7%)。

【0040】

製造例 6 コガネバナ抽出物の調製

コガネバナの根（新和物産社より入手）40gと、50体積%エタノール水溶液400mLとを混合して、室温（約20℃）で7日間抽出後濾過し、コガネバナ抽出物（320mL）を得た（蒸発残分3.4%）。

【0041】

試験例 1 レポーターアッセイによるCGI-58遺伝子転写活性測定

ヒトCGI-58遺伝子において転写開始点から上流約2Kbpまでをプロモーター領域とし、PCR法によりHuman genomic DNA（Promega社）を鋳型としてCGI-58遺伝子クローニングした。これを制限酵素で処理し、pGL3-Basic Vector（Promega社）のマルチクローニングサイトへ導入することで、CGI-58発現用プラスミドを構築した。10

タイプIコラーゲンをコートした培養プレートへ培養線維芽細胞3T3-L1を播種し、5%牛胎児血清、100unit/mLペニシリン、100μg/mLストレプトマイシンを含む高グルコースダルベック・フォークト変法イーグル最小必須培地（DMEM）で一晩培養後、Lipofectamin LTX（商品名、ライフテクノロジーズジャパン社）を用いて前記CGI-58発現用プラスミド、及びコントロールレポーターベクターとしてphRL-TKベクター（Promega社）をトランスフェクションした。トランスフェクション3時間後に製造例1～6で調製した評価サンプルを濃度が30μg/mLとなるようにそれぞれ添加し、一晩培養後にDual-Glo Luciferase Assay System（商品名、Promega社）を用いて転写活性を測定した。

CGI-58発現用プラスミドによるホタルルシフェラーゼ発光量に対する、phRL-TKによるウミシイタケルシフェラーゼ発光量で標準化した値をCGI-58遺伝子転写活性とし、評価サンプルを添加しない対照群の転写活性に対する相対値を相対CGI-58遺伝子転写活性値（%）とした。同一条件での試験を培養プレートの3ウェルで行い、平均値を算出した。20

その結果を表1に示す。

【0042】

【表1】

表1 (n=3)

試料	CGI-58遺伝子転写活性(%)
プーアール茶抽出物	1.32±0.11
ラフマ抽出物	1.45±0.09
グアバ抽出物	2.14±0.16
ダイダイ抽出物	1.67±0.10
セイヨウネズ抽出物	2.57±0.18
コガネバナ抽出物	1.89±0.07

【0043】

表1の結果から明らかなように、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物をそれぞれ添加することにより、CGI-58遺伝子の転写活性が上昇した。したがって、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズ抽出物、及びコガネバナ抽出物は、CGI-58の発現を促進する。40

【0044】

試験例 2 培養脂肪細胞でのCGI-58遺伝子発現解析

培養線維芽細胞3T3-L1を5%牛胎児血清、100unit/mLペニシリン、100μg/mLストレプトマイシンを含む高グルコースDMEMでコンフルエントに達するまで培養した後、0.5mMイソブチルメチルキサンチン、0.25マイクロMデキサメタゾン、10μg/mLインスリンを添加した分化誘導培地にて2日間培養し、前記高グルコースDMEMで2日間培養した。前記製造例で調製した評価サンプルを分化誘導開始初日より濃度10μg/mLとなるように培地に添加した。50

培養後の細胞よりトータルRNAを抽出しcDNAに逆転写した後、Taq Man Assayによる定量的PCRを行った。CGI-58遺伝子の発現量は、ハウスキーピング遺伝子36B4発現量で標準化し、評価サンプルを添加しない対照群での発現量に対する相対値を相対CGI-58遺伝子発現量(%)とした。同一条件での試験を培養プレートの3ウェルで行い、平均値を算出した。

その結果を表2に示す。

【0045】

【表2】

表2 (n=3)	
試料	CGI-58遺伝子発現量(%)
プーアール茶抽出物	152±11
グアバ抽出物	106±3

10

【0046】

表2の結果から明らかなように、プーアール茶抽出物、及びグアバ抽出物をそれぞれ添加することにより、CGI-58遺伝子の発現量が上昇した。したがって、プーアール茶抽出物、及びグアバ抽出物は、CGI-58の発現を促進する。

【0047】

上記試験例1及び2より、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズミ抽出物、及びコガネバナ抽出物はCGI-58発現促進効果を有する。したがって、プーアール茶抽出物、ラフマ抽出物、グアバ抽出物、ダイダイ抽出物、セイヨウネズミ抽出物、及びコガネバナ抽出物は、皮膚機能改善剤、及び毛髪形成異常予防又は改善剤の有効成分とすることができます。

20

【0048】

処方例

前記製造例で得られた抽出物を有効成分として、本発明の皮膚機能改善剤、毛髪形成異常予防又は改善剤として、下記に示す組成のジェル状クリーム、液体浴用剤、及び飲料を常法により各自調製できる。

【0049】

30

1. ジェル状クリーム

プーアール茶抽出物	1 質量 %
マイクロクリスタリンワックス	2 質量 %
セチルイソオクタネート	7 質量 %
ポリオキシエチレン(20)グリセリロールトリイソステアリン酸エステル	0.3 質量 %
精製水	5 質量 %
有機ベントナイト	1.2 質量 %
1,3-ブチレングリコール	5 質量 %
流動パラフィン	バランス
	合計 100

40

【0050】

2. 液体浴用剤

セイヨウネズミ抽出物	20 質量 %
オクタン酸トリグリセライド	33 質量 %
ミリスチン酸オクチルドデシル	33 質量 %
ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル(40E.O.)	12 質量 %
流動パラフィン	バランス
	合計 100

50

【0051】

3. 飲料

グアバ抽出物	1 質量 %
果糖ブドウ糖液糖	2 5 質量 %
食塩	0 . 2 質量 %
ブドウ果汁	2 0 質量 %
ビタミン C	0 . 1 質量 %
<u>精製水</u>	<u>バランス</u>
	合計 1 0 0

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
A 6 1 K	36/61	(2006.01) A 6 1 K 36/61
A 6 1 K	36/82	(2006.01) A 6 1 K 36/82
A 6 1 K	36/24	(2006.01) A 6 1 K 36/24
A 6 1 K	36/752	(2006.01) A 6 1 K 36/752
A 6 1 K	36/14	(2006.01) A 6 1 K 36/14
A 6 1 K	36/539	(2006.01) A 6 1 K 36/539
A 6 1 P	43/00	(2006.01) A 6 1 P 43/00
A 6 1 P	17/00	(2006.01) A 6 1 P 17/00
A 6 1 P	17/14	(2006.01) A 6 1 P 17/14

(72)発明者 村瀬 孝利
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内
(72)発明者 橋爪 浩二郎
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内
(72)発明者 楠奥 比呂志
栃木県芳賀郡市貝町赤羽2606 花王株式会社研究所内

審査官 駒木 亮一

(56)参考文献 特開2009-256270(JP,A)
特開平09-002969(JP,A)
特開2008-105985(JP,A)
特開2007-001914(JP,A)
特開2001-220312(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9
A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0
A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 0 5
A 6 1 K 3 6 / 0 7 - 3 6 / 9 0 6 8