

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第5904695号  
(P5904695)

(45) 発行日 平成28年4月20日(2016.4.20)

(24) 登録日 平成28年3月25日(2016.3.25)

(51) Int.Cl.	F 1
A 61 K 35/20 (2006.01)	A 61 K 35/20
A 61 K 8/99 (2006.01)	A 61 K 8/99
A 61 K 35/74 (2015.01)	A 61 K 35/74
A 61 P 17/16 (2006.01)	A 61 P 17/16
A 61 P 43/00 (2006.01)	A 61 P 43/00 1 1 1

請求項の数 7 (全 6 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2009-500921 (P2009-500921)	(73) 特許権者	501105842 ジボダン エス エー スイス国 1214 ヴェルニエ、 シュ マン ド ラ パルフェムリー 5番
(86) (22) 出願日	平成19年3月21日 (2007.3.21)	(74) 代理人	100102842 弁理士 葛和 清司
(65) 公表番号	特表2009-530360 (P2009-530360A)	(72) 発明者	リューレイ, セヴァリーン イギリス国 ケント州 ティーエヌ23 5アール7、アシュフォード、リンステッ ド クローズ 42
(43) 公表日	平成21年8月27日 (2009.8.27)	(72) 発明者	ワトキンズ, ステファン イギリス国 ケント州 ティーエヌ24 9エイチゼット、アシュフォード、ケニン トン プレース 1
(86) 國際出願番号	PCT/GB2007/001003		
(87) 國際公開番号	W02007/110589		
(87) 國際公開日	平成19年10月4日 (2007.10.4)		
審査請求日	平成22年3月18日 (2010.3.18)		
審判番号	不服2014-11651 (P2014-11651/J1)		
審判請求日	平成26年6月18日 (2014.6.18)		
(31) 優先権主張番号	0605949.7		
(32) 優先日	平成18年3月24日 (2006.3.24)		
(33) 優先権主張国	英国 (GB)		

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】皮膚の処置のための発酵乳製品の使用

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

カゼインタンパク質を含まない、加水分解されていない乳清タンパク質を含む、ヨーグルトまたはヨーグルト由来タンパク質性物質ベースのコラーゲン構造化促進用の皮膚への局所適用発酵乳製品。

## 【請求項 2】

乳製品が 10 重量 % 以下の乳脂肪を含む、請求項 1 に記載の発酵乳製品。

## 【請求項 3】

乳製品がヨーグルトまたはヨーグルト由来タンパク質性物質を含む、請求項 1 または 2 に記載の発酵乳製品。

10

## 【請求項 4】

乳製品が乾燥状態である、請求項 1 ~ 3 のいずれかに記載の発酵乳製品。

## 【請求項 5】

乳製品が生細菌を含まない、請求項 1 ~ 4 のいずれかに記載の発酵乳製品。

## 【請求項 6】

乳製品が生細菌を含まず、10 重量 % 以下の乳脂肪を含む、噴霧乾燥した加工ヨーグルト製品である、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の発酵乳製品。

## 【請求項 7】

発酵乳製品が局所適用製品にて適用される、請求項 1 ~ 6 のいずれかに記載の発酵乳製品。

20

**【発明の詳細な説明】****【技術分野】****【0001】**

本発明は、皮膚、特にヒトの皮膚の処置のための、加水分解されていない乳清タンパク質を含む発酵乳製品の使用に関する。

**【背景技術】****【0002】**

乳および乳製品は、皮膚の状態を整え、潤いを与えるために、水分および油脂を皮膚に加える手段として何百年もの間、美容スキンケア用途に用いられてきた。発酵乳（例えばヨーグルト）も歴史的にスキンケア用途のために用いられてきた。かかるヨーグルトは、典型的にはカゼイン含量が高い。

10

**【0003】**

日光への暴露が皮膚構造にダメージを与えることは十分に立証されている。このダメージに応答して、皮膚は、コラーゲンおよび他の関連する皮膚要素、例えば多糖などの迅速な生成を介して自ら修復する。残念ながら、この迅速な形成は、弹性線維症と称する状態である、構造化されていない、線維の「混乱」（'mess' of fibres）をもたらし得る。コラーゲンを構造化する能力を示す成分は、一般的に、必ずしも望ましいとは限らない結果である、コラーゲン合成をも誘発する。

**【0004】**

WO 2004/098632（雪印）は、乳塩基性タンパク質画分またはその加水分解物を含む、皮膚コラーゲン形成を促進する阻害剤を含む美容組成物を開示する。

20

**【0005】**

US 6,203,805 (Color Access) は、皮膚におけるコラーゲンの生成を強化するための乳清タンパク質の使用を開示する。

**【0006】**

EP 0046326 Aは、加水分解されていない乳清製品の化粧品における使用を開示する。

**【発明の開示】****【0007】**

本発明は、皮膚に局所適用したときに、皮膚の弾力 (firmness) を向上させることを目的とする、実質的にカゼインタンパク質を含まない、加水分解されていない乳清タンパク質を含む発酵乳製品の使用に関する。

30

**【0008】**

本発明において用いられる特定の発酵乳製品は、コラーゲン合成を促進せずに、コラーゲンを構造化することに効果的であることが見出された。この驚くべき異例な特性は、当該製品が皮膚に局所適用されたときに皮膚の弾力が向上するという結果をもたらす。

**【0009】**

実質的にカゼインタンパク質を含まないとは、当該製品が5重量%未満、好ましくは3重量%未満、さらに好ましくは2重量%未満、またはさらに1重量%未満のカゼインタンパク質を含むことを意味する。

**【0010】**

40

したがって、さらなる側面において、本発明は、皮膚に局所適用したときに、コラーゲン合成を促進せずに、コラーゲンを構造化することを目的とする、実質的にカゼインタンパク質を含まない、加水分解されていない乳清タンパク質を含む発酵乳製品の使用に関する。

**【0011】**

当該発酵乳製品の新規特性は、皮膚がその修復過程の一部として自然にコラーゲンを生成するときの、傷んだ皮膚への使用において当該製品を特に適したものとする。

**【0012】**

したがって、さらなる側面において、本発明は、コラーゲン構造化を目的とする、傷んだ皮膚への適用のための、実質的にカゼインタンパク質を含まない、加水分解されていな

50

い乳清タンパク質を含む発酵乳製品の使用に関する。

【0013】

好ましくは、当該乳製品は低脂肪または無脂肪であり、典型的にはスキムミルクの発酵によって達成される。低脂肪または無脂肪は、一般的には、乳製品が、10重量%以下の乳脂肪、好ましくは5重量%以下の乳脂肪、さらに好ましくは2重量%以下の乳脂肪を含むか、または乳脂肪を含まないことを意味する。

【0014】

当該発酵乳製品は、典型的にはヨーグルトベースである。本発明は、ヨーグルト、好ましくはセミスキムミルクまたはスキムミルクから製造されたヨーグルトを用いてもよい。しかしながら、どのヨーグルトも実質的にカゼインタンパク質を含まない必要がある。本発明は、代替的に、さまざまなヨーグルト由来タンパク質性物質を用いてもよい。特に、本発明は、実質的に全てのカゼインタンパク質を除去する処理によって加工した加工(modified)ヨーグルトを好都合に用いる。かかる加工は、低アレルギー性の物質を生成する利点(アレルギー誘発効果は、一般的にカゼインタンパク質に起因するため)、また脂質分の一部を除去する利点、および臭う傾向の少ない物質を生成する利点(乳および乳ベース製品に関連する酸敗臭は、一般的にカゼインタンパク質および/または脂質により引き起こされるため)を有する。ヨーグルトを、カゼインタンパク質の除去を補うために乳清タンパク質の添加によってさらに加工してもよい。かかる加工は、好適には、ヨーグルト製造のための従来方法における発酵段階の前に行う。

【0015】

当該発酵乳製品は、組成物への含有のために、望ましくは液体状態よりも、乾燥状態(例えば粉末または顆粒の形態)で用いる。乾燥発酵乳製品の局所適用製品における成分としての使用は、液体状態のそれと比較して、特に乾燥成分の長い保存期間、微生物の低含有量および微生物増殖のリスク回避の点において、特定の実益を有する。乾燥状態の物質は、粉末または無水製品に組み入れることもできる。

【0016】

当該発酵乳製品は、好ましくは噴霧乾燥技術によって、都合よく乾燥される。好ましい乾燥技術は、当業者に周知である。

【0017】

Yogurteneの商標で知られ、Quest Internationalからフードサプリメントとして入手可能な、噴霧乾燥した加工ヨーグルト製品を用いることが特に好ましい。Yogurteneは、選択された乳画分:乳清、濃縮乳清(乳の乳清相の成分)および無脂肪粉乳(2%)を、典型的なヨーグルト菌(*Streptococcus thermophilus*および*Lactobacillus bulgaricus*)で発酵したものからなる。カゼインタンパク質はアレルギー反応に関連するので、乳清が好ましいタンパク質源である。発酵が完了すると、液体ヨーグルトを噴霧乾燥し、自由流動性で、若干吸湿性の、低臭の白からオフホワイトの粉末を製造する。

【0018】

当該発酵乳製品は、好ましくは実質的に生細菌を含まず、すなわち、1000cfu/g以下の、好ましくは、500cfu/g以下の、さらに好ましくは、200cfu/g以下の生細菌を含むか、または全く生細菌を含まない。細菌は、当業者に周知の方法での乳製品の加熱処理によって、都合よく破壊することができる。

【0019】

本発明において用いられる発酵乳製品は、典型的には、局所適用製品にて、皮膚、特にヒトの皮膚に適用される。好適な製品の例は、ボディーウオッシュ組成物、石鹼ベースの製品、スキンクリームおよびローション、日焼け止めおよびアフターサン製品、ならびに特にアンチエイジング組成物であり、これはセルライト、たるみ、しわ、しみなどの処置のための組成物も含んでもよい。他の好適な製品は、口紅、ファンデーションなどの化粧品である。

【0020】

局所適用製品における発酵乳製品の量は、適用に依存して異なるが、一般的には、0.

10

20

30

40

50

0.05 ~ 2.0 重量 % の範囲内である。

【0021】

本発明を以下の例において、例として、さらに詳細に説明する：

【0022】

例1：コラーゲン線維組織

コラーゲンは、ヒト皮膚の主な構成要素であり、皮膚の弾力性および物理的特性の大部分を担っている。コラーゲンを正常ヒト皮膚線維芽細胞 (N H D F) とともに *in vitro* でインキュベートすると、N H D F は自然に可溶性コラーゲンに結合し、構造化した格子に組織化する。このプロセスが生じると、得られた構造物は目に見えて収縮し、収縮のレベルは、生じた構造化の量に正比例する。

10

【0023】

コラーゲン組織化の速度は、系への異なる成分の添加によって影響され得る。したがって、ある物質が格子形成の速度を促進し、皮膚に局所適用された場合に「硬化させる」効果を有し得ることを示すことができる。

【0024】

コラーゲン溶液は、*in vitro* で調製し (1.3 mg / ml)、N H D F (100,000 N H D F / ml) とともに 168 時間インキュベートした (対照)。「格子収縮」の量は、24 時間、72 時間、144 時間および 168 時間ににおいて観察した。この期間中、同じ濃度のコラーゲン / N H D F を、0.08 mg / ml、0.4% mg / ml および 2 mg / ml の Yogurtene<sup>TM</sup> とともにインキュベートした。陽性対照である、トランスフォーミング増殖因子 (ベータ-TGF) を用いて、Yogurtene<sup>TM</sup> の格子促進効果と比較した。それぞれの試験は、トリプリケートで行い、平均収縮を計算した。

20

表1 (下記) は、実験期間中に測定した、コラーゲン溶液の表面積を示す。

【0025】

【表1】

表1

		24時間 インキュベーション	72時間 インキュベーション	144時間 インキュベーション	168時間 インキュベーション				
処理		表面積 (mm <sup>2</sup> )	平均	表面積 (mm <sup>2</sup> )	平均	表面積 (mm <sup>2</sup> )	平均	表面積 (mm <sup>2</sup> )	平均
対照	-	590.70	557.20	464.70	443.54	332.10	328.57	264.39	266.50
		549.52		433.36		309.79		258.96	
		531.37		432.56		343.81		276.14	
ベータ-TGF	10ng/ml	589.89	586.75	456.84	436.64	192.89	193.24	107.19	110.27
		580.88		416.06		194.06		121.69	
		589.49		437.03		192.76		101.92	
Yogurtene	2mg/ml	562.61	560.72	419.74	411.62	301.20	297.58	223.45	213.82
		545.66		394.42		292.20		215.04	
		573.89		420.69		299.34		202.96	
	0.4mg/ ml	559.88	549.48	450.62	442.17	336.42	332.79	243.58	243.46
		525.61		422.87		319.17		234.32	
		562.96		453.02		342.78		252.47	
	0.08mg/m l	529.16	517.51	430.42	416.94	333.33	321.89	264.25	264.69
		511.60		406.61		309.85		258.10	
		511.77		413.79		322.48		271.73	

30

【0026】

このように、Yogurtene<sup>TM</sup> は、顕著なコラーゲン構造化を示す。

【0027】

40

50

例2：皮膚細胞外マトリックス合成

正常ヒト皮膚線維芽細胞（N H D F）を放射性標識 [<sup>3</sup> H] プロリンとともにin-vitroで培養した。コラーゲンはプロリンリッチなタンパク質である。N H D Fの培養後に、タンパク質中に見出される放射性標識プロリンのレベルは、コラーゲン合成の速度の尺度である。Yogurtene<sup>TM</sup>を細胞培養物に加え、プロリン取り込み（コラーゲン合成）の速度へのYogurtene<sup>TM</sup>の効果を測定することができる。

## 【0028】

この研究では、放射性標識プロリンの増加を：（i）可溶性／分泌タンパク質、および（ii）細胞内および細胞外マトリックス（E C M）タンパク質において調査した。

## 【0029】

ベータ-トランスフォーミング増殖因子（-TGF）およびアスコルビン酸は、周知のコラーゲン合成促進物質であり、両方の研究において対照として用いた。

## 【0030】

表2および表3は、関連するタンパク質において見出されたプロリンのレベルを示す。

## 【0031】

## 【表2】

表2：可溶性タンパク質へのプロリンの取り込み

処理	濃度	カウント/分
対照	-	8180
β-TGF	10 ng/ml	17303
アスコルビン酸	20 µg/ml	17918
	2 mg/ml	8759
Yogurtene <sup>TM</sup>	0.4 mg/ml	8589
	0.08 mg/ml	8363
	0.016 mg/ml	7992

## 【0032】

## 【表3】

表3：細胞内およびECM層タンパク質へのプロリンの取り込み

処置	濃度	カウント/分
対照	-	10325
β-TGF	10 ng/ml	18386
アスコルビン酸	20 µg/ml	12764
	2 mg/ml	11421
Yogurtene <sup>TM</sup>	0.4 mg/ml	11917
	0.08 mg/ml	10418
	0.016 mg/ml	11023

## 【0033】

このデータは、Yogurtene<sup>TM</sup>がコラーゲンの合成を増加させないことを立証する。

10

20

30

---

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I  
A 6 1 Q 19/08 (2006.01) A 6 1 Q 19/08

合議体

審判長 蔵野 雅昭

審判官 内田 淳子

審判官 穴吹 智子

(56)参考文献 特表2002-529387 (JP, A)

特表2004-501199 (JP, A)

特開平3-41019 (JP, A)

特開2000-344648 (JP, A)

特表平5-508542 (JP, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 35/00-35/76

A61K 8/00-8/99

J D r e a m I I