

(19) 日本国特許庁(JP)

## (12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4704419号  
(P4704419)

(45) 発行日 平成23年6月15日(2011.6.15)

(24) 登録日 平成23年3月18日(2011.3.18)

(51) Int.Cl.	F 1
A 6 1 K 8/36	(2006.01)
A 6 1 K 8/20	(2006.01)
A 6 1 K 8/19	(2006.01)
A 6 1 Q 19/08	(2006.01)
	A 6 1 K 8/36
	A 6 1 K 8/20
	A 6 1 K 8/19
	A 6 1 Q 19/08

請求項の数 3 (全 6 頁)

(21) 出願番号	特願2007-335549 (P2007-335549)
(22) 出願日	平成19年12月27日 (2007.12.27)
(65) 公開番号	特開2009-155269 (P2009-155269A)
(43) 公開日	平成21年7月16日 (2009.7.16)
審査請求日	平成22年4月28日 (2010.4.28)

早期審査対象出願

(73) 特許権者	502285457 学校法人順天堂 東京都文京区本郷2-1-1
(73) 特許権者	000166959 御木本製薬株式会社 三重県伊勢市黒瀬町1425番地
(74) 代理人	110000084 特許業務法人アルガ特許事務所
(74) 代理人	100068700 弁理士 有賀 三幸
(74) 代理人	100077562 弁理士 高野 登志雄
(74) 代理人	100096736 弁理士 中嶋 俊夫

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】皮膚角化促進剤

## (57) 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

(A) 酪酸又は酪酸塩と、(B) カルシウムハロゲン化物、水酸化カルシウム、無機酸カルシウム塩及び有機酸カルシウム塩から選ばれる水に溶解してカルシウムイオンを遊離する化合物とを含有する皮膚角化促進剤。

## 【請求項 2】

成分(A)と成分(B)の含有質量比((A)/(B))が50/1~1/50である請求項1記載の皮膚角化促進剤。

## 【請求項 3】

ソラヤシン遺伝子発現量を増大して皮膚の角化を促進するものである請求項1又は2記載の皮膚角化促進剤。 10

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、皮膚の角化を促進し、皮膚の老化防止、皮膚のトラブル改善に有用な組成物に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

皮膚は体の最も外側に存在しており、細菌などの外界からの刺激に対するバリアとしての役割を有している。皮膚においては、角質細胞が基底細胞から有棘細胞、顆粒細胞、さ 20

らには角層細胞へと約4週間かけて変化(角化)し、これらの細胞内で細胞間脂質やNMF、さらにはコニファイドエンベロープを形成することによってバリア機能を成し遂げている。しかし老化等によってこの角化の速度が低下すると、皮膚のくすみや肌荒れなどを引き起こすことが知られている。そのためこの角化を改善する原料や皮膚外用剤が積極的に開発されてきた。

#### 【0003】

皮膚の角化を促進する物質としては、タイソウ抽出物(特許文献1)やハス胚芽抽出物(特許文献2)などの生薬抽出物が数多く報告されている。

【特許文献1】特開2006-316028号公報

【特許文献2】特開2002-68993号公報

10

#### 【発明の開示】

##### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0004】

しかしながら、これら従来の角化促進成分の作用は十分ではなく、より優れた皮膚角化促進剤の開発が望まれている。

従って、本発明の目的は、皮膚のバリア機能の改善、皮膚の老化防止に有用な皮膚角化促進剤を提供することにある。

#### 【課題を解決するための手段】

#### 【0005】

そこで本発明者らは、皮膚の角化とともにコニファイドエンベロープの成分として生成される蛋白質であるソラヤシンの発現量を指標として皮膚角化促進剤を探索してきたところ、カルシウムイオンと酪酸類とを併用すれば、それらを単独で使用した場合に比べて相乗的にソラヤシン発現が増強され、皮膚の角化促進剤として有用であることを見出し、本発明を完成した。

20

#### 【0006】

すなわち、本発明は(A)酪酸又はその誘導体、及び(B)カルシウムイオン供給化合物を含有する皮膚角化促進剤を提供するものである。

#### 【発明の効果】

#### 【0007】

本発明の皮膚角化促進剤は、皮膚の角化と共に生成するソラヤシンの発現を顕著に促進することにより皮膚の角化を促進する。またソラヤシンは、コニファイドエンベロープの成分であることから、本発明の皮膚角化促進剤を用いれば、皮膚のバリア機能が改善される。さらにソラヤシンは抗菌作用を有することから、本発明の皮膚角化促進剤を用いれば、皮膚に対して抗菌作用を付与できる。

30

#### 【発明を実施するための最良の形態】

#### 【0008】

本発明の皮膚角化促進剤は、(A)酪酸又はその誘導体と(B)カルシウムイオン供給化合物との相乗作用により強力に皮膚の角化を促進する。

#### 【0009】

(A)酪酸又はその誘導体としては、酪酸、酪酸塩、酪酸エステル等が挙げられる。酪酸エステルとしては、酪酸メチル、酪酸エチル等の酪酸アルキルエステルが挙げられる。酪酸塩としては、酪酸ナトリウム、酪酸カリウム等の酪酸アルカリ金属塩、酪酸カルシウム等の酪酸アルカリ土類金属塩が挙げられる。

40

#### 【0010】

本発明の皮膚角化促進剤中の(A)酪酸又はその誘導体の含有量は、十分な皮膚角化促進作用を得る点から、0.0001~50質量%、さらに0.0001~20質量%、特に0.0001~10質量%が好ましい。

#### 【0011】

(B)カルシウムイオン供給化合物としては、水に溶解してカルシウムイオンを遊離する化合物であれば特に制限されず、例えばカルシウムハロゲン化物、水酸化カルシウム、

50

無機酸カルシウム塩、有機酸カルシウム塩が挙げられる。ここでカルシウムハロゲン化物としては、塩化カルシウム、臭化カルシウム等が挙げられる。無機酸カルシウム塩としては、磷酸カルシウム、硝酸カルシウム等が挙げられる。有機酸カルシウムとしては、酢酸カルシウム、乳酸カルシウム、クエン酸カルシウム、グルコン酸カルシウム、コハク酸カルシウム等が挙げられる。これらの化合物は、1種又は2種以上を組み合せて使用することができる。

#### 【0012】

本発明の皮膚角化促進剤中の(B)カルシウム供給化合物の含有量は、十分な皮膚角化促進作用を得る点からカルシウムイオン濃度が0.001mM以上となる量であればよく、0.001~1.0mMとなる量、さらに0.01~5mMとなる量、特に0.062~0.5mMとなる量が好ましい。具体的なカルシウムイオン供給化合物の含有量は、用いる化合物によって異なるが、例えば0.0001~50質量%、さらに0.001~20質量%、特に0.001~10質量%が好ましい。

#### 【0013】

また、本発明の皮膚角化促進剤中の(A)酪酸又はその誘導体と(B)カルシウム供給化合物との含有質量比は、相乗作用を得る点から、(A)/(B)=50/1~1/50、さらに30/1~1/30、さらに20/1~1/20が好ましい。

#### 【0014】

後記実施例に示すように、成分(A)と成分(B)とを併用すると、これらを単独で用いた場合に比べて相乗的にソラヤシン遺伝子発現量を増大させる。ここで、ソラヤシンは、皮膚の角化とともにコーニファイドエンベロープの成分として生成されることが知られており、皮膚角化の指標として有用である。本発明の組成物は、このソラヤシンの発現を顕著に増強させて皮膚角化促進剤として有用である。また、ソラヤシンは、コーニファイドエンベロープの成分であるから、本発明の皮膚角化促進剤を用いれば、皮膚のバリア機能が改善される。また、ソラヤシンは抗菌作用を有することが知られているため、本発明皮膚角化促進剤を用いれば、皮膚の抗菌作用が増強され、バリア機能が増大する。

#### 【0015】

本発明の皮膚角化促進剤は、皮膚外用剤の形態で皮膚に適用するのが好ましい。皮膚外用剤には、皮膚化粧料、外用医薬部外品、医療用皮膚外用剤が含まれる。

#### 【0016】

また、本発明の皮膚角化促進剤には、上記成分の他に医薬品や化粧品の各種製剤において使用されている界面活性剤、油性成分、保湿剤、高分子化合物、紫外線吸収剤、抗炎症剤、殺菌剤、酸化防止剤、金属イオン封鎖剤、防腐剤、ビタミン類、色素、香料、水等を配合することができる。

#### 【0017】

上記界面活性剤としては、アニオン性、カチオン性、非イオン性、天然、合成のいずれの界面活性剤も使用できるが、皮膚に対する刺激性を考慮すると非イオン性のものを使用することが好ましい。非イオン性界面活性剤としては、例えばグリセリン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビット脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレングリコール、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンアルキルエーテル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンヒマシ油、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、アルキルグリコシド等が挙げられる。

#### 【0018】

油性成分としては、油脂類、ロウ類、炭化水素類、高級脂肪酸類、高級アルコール類、エステル類、精油類、シリコーン油類などを挙げることができる。油脂類としては、例えば大豆油、ヌカ油、ホホバ油、アボガド油、アーモンド油、オリーブ油、カカオ油、ゴマ油、パーシック油、ヒマシ油、ヤシ油、ミンク油、牛脂、豚脂等の天然油脂、これらの天然油脂を水素添加して得られる硬化油及びミリスチン酸グリセリド、2-エチルヘキサン

10

20

30

40

50

酸トリグリセリド等の合成トリグリセリド等が；ロウ類としては、例えばカルナバロウ、鯨ロウ、ミツロウ、ラノリン等が；炭化水素類としては、例えば流動パラフィン、ワセリン、パラフィンマイクロクリスタリンワックス、セレシン、スクワラン、ブリストン等が；高級脂肪酸類としては、例えばラウリン酸、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、リノール酸、リノレン酸、ラノリン酸、イソステアリン酸等が；高級アルコール類としては、例えば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、オレイルアルコール、ラノリンアルコール、コレステロール、2-ヘキシルデカノール等が；エステル類としては、例えばオクタン酸セチル、オクタン酸トリグリセライド、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ミリスチル、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、アジピン酸イソプロピル、ステアリン酸ブチル、オレイン酸デシル、イソステアリン酸コレステロール、P O E ソルビット脂肪酸エステル等が；精油類としては、例えばハッカ油、ジャスミン油、ショウ脑油、ヒノキ油、トウヒ油、リュウ油、テレピン油、ケイ皮油、ベルガモット油、ミカン油、ショウブ油、パイン油、ラベンダー油、ベイ油、クローブ油、ヒバ油、バラ油、ユーカリ油、レモン油、タイム油、ペパーミント油、ローズ油、セージ油、メントール、シネオール、オイゲノール、シトラール、シトロネラール、ボルネオール、リナロール、ゲラニオール、カンファー、チモール、スピラントール、ピネン、リモネン、テルペノン系化合物等が；シリコーン油類としては、例えばジメチルポリシロキサン等が挙げられる。これら上述の油性成分は一種又は二種以上を組み合わせて使用することができる。  
 本発明においては、このうち特にミリスチン酸グリセリド、2-エチルヘキサン酸トリグリセリド、ラノリン、流動パラフィン、ワセリン、パラフィンマイクロクリスタリンワックス、スクワラン、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、リノール酸、リノレン酸、イソステアリン酸、セチルアルコール、ステアリルアルコール、オレイルアルコール、コレステロール、オクタン酸セチル、オクタン酸トリグリセライド、ミリスチレン酸イソプロピル、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸コレステロール、P O E ソルビット脂肪酸エステル、ハッカ油、トウヒ油、ケイ皮油、ローズ油、メントール、シネオール、オイゲノール、シトラール、シトロネラール、ゲラニオール、ピネン、リモネン、ジメチルポリシロキサンを使用することが好ましい。

## 【0019】

本発明の皮膚角化促進剤には、さらに下記のような成分を配合することができるが、その成分もこれらに限定されるものではない。

(a) 色素類；黄色4号、青色1号、黄色202号等の厚生省令に定められたタール色素別表I及びIIの色素、クロロフィル、リボフラビン、クロシン、紅花、アントラキノン等の食品添加物として認められている天然色素等。

(b) ビタミン類；ビタミンA、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE等。

(c) その他；殺菌剤、防腐剤、その他製剤上必要な成分等。

## 【0020】

本発明の皮膚角化促進剤は、前記必須成分に必要に応じて前記任意成分を加え、常法に従って製造することができ、クリーム、乳液、化粧水等の形態とすることができる。

## 【実施例】

## 【0021】

次に実施例を挙げて本発明を詳細に説明する。

## 【0022】

## 実施例1

皮膚は角化とともに細胞膜を蛋白質で裏打ちしてコーニファイドエンベロープを形成していく。この折、角化とともにコーニファイドエンベロープの成分として生成される蛋白質として抗菌力を有するソラヤシンが知られている。本試験ではこのソラヤシンの遺伝子発現量を指標として、カルシウム塩と酪酸塩の組み合わせによる角化への影響を検討した。

<試験方法>

10

20

30

40

50

4系代目の人包皮由来ケラチノサイトを6ウェルのプレート1ウェルあたり $2.25 \times 10^5$ 個播種し、3日間培養(37°C、95% Air, 5% CO<sub>2</sub>)して70%コンフルエントにする。そして、CaCl<sub>2</sub>(0.062~0.5mM)、酪酸ナトリウム(0.03~1mM)或は両方CaCl<sub>2</sub>(0.062~0.5mM)と酪酸ナトリウム(0.03~1mM)を加えて、48時間で培養する。その後、上清を捨てて、細胞を完全に溶解する。全RNAを抽出し、RNAを逆転写してcDNAを作成し、定量リアルタイムPCRを用いてソラヤシンの遺伝子発現量を検出した。

## &lt;試験結果&gt;

結果を図1~4に示す。

その結果、塩化カルシウム及び酪酸ナトリウム単品ではほとんどソラヤシンの遺伝子は発現していないにもかかわらず、2成分を組み合わせることによって遺伝子発現量が飛躍的に増加することが明らかとなった。

## 【図面の簡単な説明】

## 【0023】

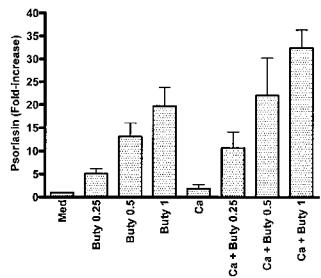
【図1】Ca<sup>2+</sup> 0.062mMと酪酸ナトリウムの併用によるソラヤシン発現増強作用を示す図である。図中、Psoriasisはソラヤシン、Medは培地のみ、Butyは酪酸ナトリウム単独、CaはCa<sup>2+</sup>単独、Ca+ButyはCa<sup>2+</sup>及び酪酸ナトリウムの併用を示す。

【図2】Ca<sup>2+</sup> 0.125mMと酪酸ナトリウムの併用によるソラヤシン発現増強作用を示す図である。

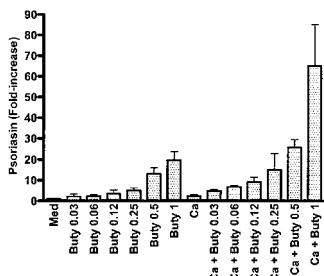
【図3】Ca<sup>2+</sup> 0.25mMと酪酸ナトリウムの併用によるソラヤシン発現増強作用を示す図である。

【図4】Ca<sup>2+</sup> 0.5mMと酪酸ナトリウムの併用によるソラヤシン発現増強作用を示す図である。

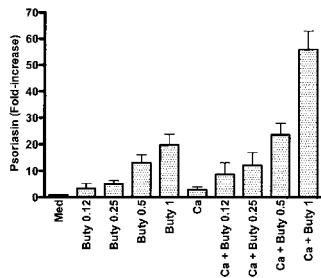
【図1】



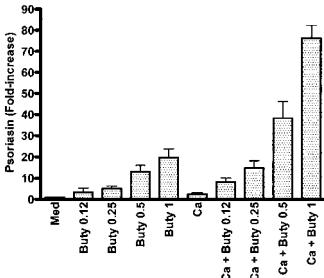
【図3】



【図2】



【図4】



10

20

---

フロントページの続き

(74)代理人 100117156  
弁理士 村田 正樹  
(74)代理人 100111028  
弁理士 山本 博人  
(72)発明者 ニヨンサバ フランソワ  
東京都文京区本郷 2 - 1 - 1 順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター内  
(72)発明者 岡本 晖公彦  
三重県伊勢市黒瀬町 1425 御木本製薬株式会社内  
(72)発明者 前山 薫  
三重県伊勢市黒瀬町 1425 御木本製薬株式会社内  
(72)発明者 服部 文弘  
三重県伊勢市黒瀬町 1425 御木本製薬株式会社内  
(72)発明者 小川 秀興  
東京都文京区本郷 2 - 1 - 1 順天堂大学医学部アトピー疾患研究センター内

審査官 馳平 裕美

(56)参考文献 特開平04-049212 (JP, A)  
特開平02-193918 (JP, A)  
特開平01-305026 (JP, A)  
特開2003-342195 (JP, A)  
特表2000-510840 (JP, A)  
特表2001-513536 (JP, A)  
特開平08-020523 (JP, A)  
特開平11-279042 (JP, A)  
編集後記, FRAGRANCE JOURNAL Vol.20, No.2, 日本, 津野田 勲 C フレグランス ジ  
ャーナル社, 1992年 2月, 第20巻, 107頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 K 8 / 00 ~ 8 / 99  
A 61 Q 1 / 00 ~ 99 / 00  
A 61 P 17 / 00 ~ 17 / 18  
C A / R E G I S T R Y (S T N)  
J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I )