

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2004-315384

(P2004-315384A)

(43) 公開日 平成16年11月11日(2004.11.11)

(51) Int. Cl. ⁷	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 7/48	A 6 1 K 7/48	4 B 0 1 8
A 2 3 L 1/305	A 2 3 L 1/305	4 C 0 8 3
A 6 1 K 7/00	A 6 1 K 7/00 C	
	A 6 1 K 7/00 L	
	A 6 1 K 7/00 X	
審査請求 未請求 請求項の数 3 O L (全 17 頁)		

(21) 出願番号	特願2003-108620 (P2003-108620)	(71) 出願人	000001029 協和醗酵工業株式会社 東京都千代田区大手町1丁目6番1号
(22) 出願日	平成15年4月14日 (2003. 4. 14)	(72) 発明者	高橋 知也 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和醗酵 工業株式会社筑波研究所内
		(72) 発明者	神村 彩子 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和醗酵 工業株式会社筑波研究所内
		(72) 発明者	小林 麻子 茨城県つくば市御幸が丘2番地 協和醗酵 工業株式会社筑波研究所内
		Fターム(参考)	4B018 MD19 ME14
最終頁に続く			

(54) 【発明の名称】 美白剤

(57) 【要約】

【課題】皮膚に対して安全でかつ優れた美白作用を示す美白剤、または美白用の飲食品、飲食品用添加剤もしくは化粧品を提供すること。

【解決手段】グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する、皮膚に対して安全でかつ優れた美白作用を示す美白剤、ならびに美白用の飲食品、飲食品用添加剤および化粧品を提供する。

【選択図】 なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白剤。

【請求項 2】

グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白用の飲食品または飲食品添加剤。

【請求項 3】

グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白用の化粧品。

【発明の詳細な説明】**【0001】****【発明の属する技術分野】**

本発明は、グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白剤、ならびに美白用の飲食品、飲食品添加剤および化粧品に関する。

【0002】**【従来の技術】**

美白とは、皮膚におけるメラニン色素の沈着によるしみ、そばかす、くすみ等を予防または改善することである。

アミノ酸の美白作用に関しては、L-システインのメラニン生成抑制作用が知られている（非特許文献 1 参照）。また、ヒスチジン、トリプトファン、チロシン、メチオニンおよびシスチンは、ペルオキシナイトライトの生成阻害による美白作用が期待されている（特許文献 1 参照）。

【0003】

一方、グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩のメラニン生成抑制による美白作用については知られていない。

また、N-アセチルアミノ酸を含有する局所療法組成物が特許文献 2 に開示されているが、N-アセチルグリシン、N-アセチルスレオニン、N-アセチルヒドロキシプロリンまたはN-アセチルアスパラギン酸の色素沈着予防または改善に関するデータはいっさい示されていない。

【0004】**【非特許文献 1】**

「ジャーナル・オブ・インベスティゲイティブ・ダーマトロジー（Journal of Investigative Dermatology）」、1996年、第 107 巻、p. 698 - 702

【0005】**【特許文献 1】**

特開 2002 - 326922 号公報

【0006】**【特許文献 2】**

特表 2002 - 534369 号公報

【0007】**【発明が解決しようとする課題】**

本発明の目的は、皮膚に対して安全でかつ優れた美白作用を示すグリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、ある

10

20

30

40

50

いはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白剤、または美白用の飲食品、飲食品添加剤もしくは化粧品を提供することである。

【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明は、下記の(1)～(3)に関する。

(1) グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白剤。

【0009】

(2) グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白用の飲食品または飲食品添加剤。

10

(3) グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白用の化粧品。

【0010】

【発明の実施の形態】

本発明で用いるスレオニン、ヒドロキシプロリンまたはアスパラギン酸には、立体異性体としてそれぞれL体およびD体が知られている。具体的には、D-スレオニン、L-スレオニン、D-ヒドロキシプロリン、L-ヒドロキシプロリン、D-アスパラギン酸およびL-アスパラギン酸があげられ、本発明ではいずれのアミノ酸も用いることができるが、L-スレオニン、L-ヒドロキシプロリンまたはL-アスパラギン酸が好ましく用いられる。

20

【0011】

本発明で用いるグリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンまたはアスパラギン酸の製造法は特に限定されず、醗酵法、酵素法、合成法、またはそれらの組み合わせにより製造される。

本発明で用いるグリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンまたはアスパラギン酸の各N-アシル誘導体としては、該各アミノ酸のD体またはL体の各N-アシル誘導体があげられる。該各N-アシル誘導体のアシルとしては、特に制限がないが、好ましくは炭素数1～22、より好ましくは炭素数1～10、特に好ましくは炭素数2または3のアシルがあげられ、具体的にはホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、デカノイル、エイコサノイル、ドコサノイル等をあげることができる。

30

【0012】

グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンまたはアスパラギン酸の各N-アシル誘導体は、それぞれグリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンまたはアスパラギン酸から、例えば国際公開第00/51561号パンフレット等に記載の公知の方法により製造することができる。

得られたグリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンまたはアスパラギン酸の各N-アシル誘導体は、結晶化、クロマトグラフィー等の通常の精製法を用いて精製することができる。

40

【0013】

グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体の各塩における塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アンモニウム、テトラメチルアンモニウム等のアンモニウム塩、モルホリン、ピペリジン等の付加した有機アミン付加塩、塩酸塩、硫酸塩等があげられる。

【0014】

本発明の美白剤は、グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸

50

、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上（以下、本発明の有効成分ともいう）を含有し、必要に応じて薬理的に許容される一種もしくはそれ以上の担体と一緒に混合し、製剤学の技術分野においてよく知られている任意の方法により製造される。さらに、美白に有効な任意の他の成分が添加されていてもよい。

【0015】

美白に有効な任意の他の成分としては、例えば、システイン、メチオニン、ヒスチジン、アスコルビン酸もしくはアスコルビン酸誘導体またはその塩、プロアントシアニジン、還元型グルタチオン、酸化型グルタチオン等があげられる。

アスコルビン酸もしくはアスコルビン酸誘導体またはその塩としては、アスコルビン酸、L-アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸ナトリウム、アスコルビン酸カルシウム、L-アスコルビン酸ステアリン酸エステル、L-アスコルビン酸硫酸エステルナトリウム、アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム・5水塩、アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム、アスコルビン酸グルコシド、パルミチン酸アスコルビル、ジパルミチン酸アスコルビル等があげられる。

10

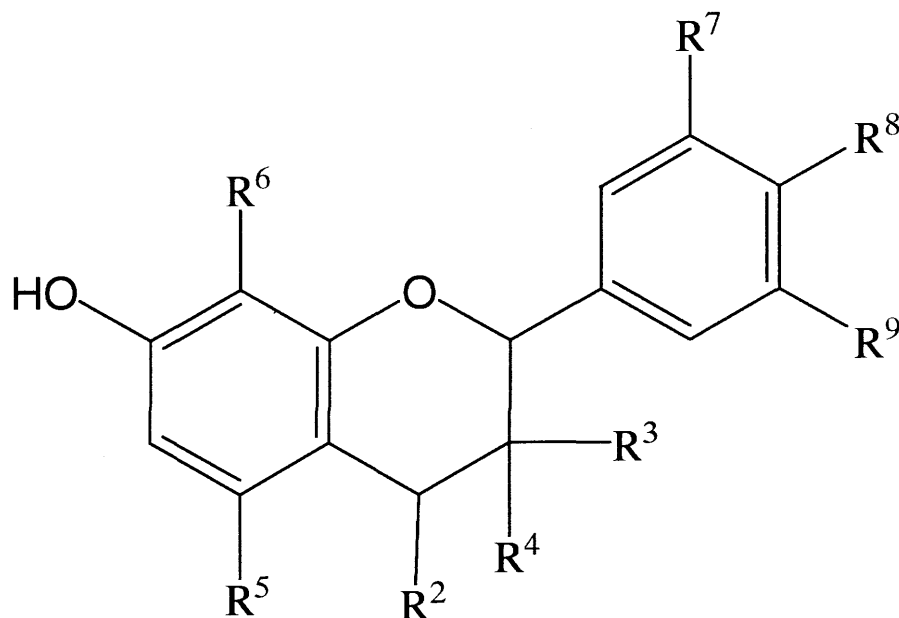
【0016】

プロアントシアニジンとしては、植物からの抽出精製または化学合成により得ることができ、下記の一般式(I)で表されるフラバン-7-オール誘導体が4 b 8結合で2個以上結合した化合物群等があげられる。

【0017】

【化1】

20



(I)

30

【0018】

(式中、R³ および R⁴ は、水素、水酸基、ガロイルオキシ基またはグルコピラノシルオキシ基を表し、R²、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸ および R⁹ は、水素または水酸基を表す) 一般式(I)で表されるフラバン-7-オール誘導体の好ましい具体例としては、カテキン、エピカテキン、ガロカテキン、エピガロカテキン、アフゼレチン、エピアフゼレチン等があげられる。

40

【0019】

プロアントシアニジンは、ブドウ属、リンゴ属、オオムギ属、カキ属、ココヤシ属、カカオ属、マツ属、コケモモ属、フラガリア属、インゲン属、ナンキンマメ属等に属するブドウ、リンゴ、オオムギ、カキ、ヤシ、カカオ、マツ、ブルーベリー、イチゴ、アズキ、ピーナッツ等の各種の植物から抽出精製して得られる。植物からの抽出精製は、公知の方法 [ケミカル アンド ファーマシューティカル ブリテン (Chemical & Ph

50

armaceutical Bulletin), 38: 3218, 1990および同, 40: 889-898, 1992]により行うことができる。

【0020】

プロアントシアニジンの化学合成による製造方法としては、エピカテキンまたはカテキンの2量体の製造方法[ジャーナル オブ ケミカル ソサエティー パーキン トランザクション I (Journal of the Chemical Society: Perkin Transactions I): 1535~1543, 1983]により製造することができる。

本発明の美白剤の投与経路は、色素沈着改善に効果的なものを使用するのが望ましく、経口または、例えば外用などの非経口をあげることができる。

10

【0021】

投与する剤形としては、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、丸剤、カプセル剤、懸濁剤、乳剤、エリキシル剤、シロップ剤、液剤、浸剤・煎剤、エキス剤、チンキ剤、流エキス剤等の経口剤、注射剤、点滴剤、外用剤、坐剤等の非経口剤のいずれでもよいが、経口剤または外用剤として好適に用いられる。

経口剤を製剤化するには、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、分散剤、懸濁剤、乳化剤、希釈剤、緩衝剤、抗酸化剤、細菌抑制剤等の添加剤を用いることができる。

【0022】

経口剤の剤形が、錠剤、散剤、顆粒剤等の場合には、乳糖、白糖、ブドウ糖、蔗糖、マンニトール、ソルビトール等の糖類、バレイショ、コムギ、トウモロコシ等の澱粉、炭酸カルシウム、硫酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム等の無機物、結晶セルロース、カンゾウ末、ゲンチアナ末等の植物末等の賦形剤、澱粉、寒天、ゼラチン末、結晶セルロース、カルメロースナトリウム、カルメロースカルシウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム、アルギン酸ナトリウム等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク、水素添加植物油、マクロゴール、シリコーン油等の滑沢剤、ポリビニールアルコール、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース、エチルセルロース、カルメロース、ゼラチン、澱粉のり液等の結合剤、脂肪酸エステル等の界面活性剤、グリセリン等の可塑剤などを添加して、製剤化することができる。

20

【0023】

また、経口剤の剤形がシロップ剤等の液体調製物である場合は、水、蔗糖、ソルビトール、果糖等の糖類、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール等のグリコール類、ごま油、オリーブ油、大豆油等の油類、p-ヒドロキシ安息香酸エステル類等の防腐剤、ストロベリーフレーバー、ペパーミント等のフレーバー類などを添加して、製剤化することができる。

30

【0024】

本発明の経口美白剤の投与量は、症状の程度、患者の年齢、体重等に応じて異なるが、通常成人に対し一日あたり、有効成分として、100~20000mg、好ましくは100~1000mg、さらに好ましくは200~500mgであり、1日に1回または数回に分けて投与する。投与期間は、特に限定はないが、通常14日間~3年間、好ましくは4週間~6ヶ月間投与する。

40

【0025】

本発明の外用剤の剤形としては、本発明の有効成分を配合しうる剤形であればどのような剤形を用いてもよい。例えば、適当な化粧品または医薬品基剤と配合して液状または固形状の剤形で、美白化粧品または美白外用薬として提供される。

液状または固形状の剤形としては、化粧水、美容液、乳液等の液状の剤形、クリーム、軟膏、ジェル等の固形状の剤形があげられ、各々好適な基剤に本発明の有効成分を添加し、常法により製造することができる。

【0026】

本発明の外用剤は、本発明の有効成分に加え、必要に応じて通常化粧品や外用薬に配合される成分を含有してもよい。

50

配合成分としては、例えば、固形油・半固形油、液体油、保湿剤、エモリエント剤、界面活性剤、水溶性高分子、油溶性高分子、有機および無機顔料、有機粉体、紫外線吸収剤、防腐剤、酸化防止剤、pH調整剤、殺菌剤、ビタミン類、生薬類・生薬成分、皮膚柔軟剤、香料、色素、エタノール、精製水等をあげることができ、本発明の目的、効果を損なわない質的、量的範囲内で配合可能である。

【0027】

固形油・半固形油としては、ワセリン、ラノリン、セレシン、マイクロクリスタリンワックス、カルナバロウ、キャンデリラロウ、椰子油脂肪酸、ラウリン酸、硬化牛脂脂肪酸等の高級脂肪酸、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、ペヘニルアルコール等の高級アルコール等をあげることができる。

10

【0028】

液体油としては、例えばアボガド油、オリーブ油、ホホバ油等の植物油、オレイン酸、イソステアリン酸等の脂肪酸、ヘキサデシルアルコール、オレイルアルコール等のアルコール類、2-エチルヘキサン酸セチル、ミリスチン酸-2-オクチルドデシル、ジ-2-エチルヘキサン酸ネオペンチルグリコール、トリ-2-エチルヘキサン酸グリセロール、オレイン酸-2-オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル、トリイソステアリン酸グリセロール、2-エチルヘキサン酸ジグリセリド等のエステル油、長鎖アシルグルタミン酸オクチルドデシルエステル等のエステル油、ジメチルポリシロキサン、メチルハイドロジェンポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、オクタメチルシクロテトラシロキサン等のシリコン油、流動パラフィン、スクワレン、スクワラン等の液状炭化水素油等をあげることができる。

20

【0029】

保湿剤としては、脂溶性保湿剤、低分子保湿剤および高分子保湿剤をあげることができる。

脂溶性保湿剤としては、例えば、リゾレシチン、レシチン、コレステロール、コレステロールエステル、スフィンゴ脂質等をあげることができる。

低分子保湿剤としては、セリン、グルタミン、ソルビトール、マンニトール、グリセリン、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、1,3-ブチレングリコール、プロピレングリコール、乳酸、乳酸塩等をあげることができる。

30

【0030】

高分子保湿剤としては、ヒアルロン酸、ヒアルロン酸ナトリウム、エラスチン、アルギン酸、ムコ多糖類、ポリエチレングリコール、ポリアスパラギン酸塩、水溶性キチン等をあげることができる。

エモリエント剤としては、例えば長鎖アシルグルタミン酸コレステリルエステル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、12-ヒドロキシステアリン酸、ステアリン酸、ロジン酸、ラノリン脂肪酸コレステリルエステル等をあげることができる。

【0031】

界面活性剤としては、例えばポリオキシエチレンセチルエーテル、ポリオキシエチレンステアリン酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、グリセリン脂肪酸エステル、ポリグリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の非イオン界面活性剤、塩化ベンザルコニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジセチルジメチルアンモニウム、塩化ペヘニルトリメチルアンモニウム等のカチオン界面活性剤、2-ココイル-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、アミド酢酸ベタイン等の両性界面活性剤、高級アルコール硫酸塩、高級アルコールエーテル硫酸塩、長鎖脂肪酸アルカリ金属塩、長鎖脂肪酸アルカリ土類金属塩、長鎖脂肪酸塩基性アミノ酸塩、N-長鎖アシルアミノ酸、N-長鎖アシルアミノ酸塩等のアニオン界面活性剤をあげることができる。

40

【0032】

水溶性高分子としては、例えばカルボキシメチルセルロース、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、トランガンタガ

50

ム、カラギーナン、デキストリン、デキストリン脂肪酸エステル、カルボキシビニルポリマー、キサンタンガム、ゼラチン、アルギン酸ナトリウム、アラビアゴム等の化粧品に汎用される水溶性高分子等をあげることができる。

【0033】

油溶性高分子としてはポリビニルピロリドン・エイコセン共重合体、ポリビニルピロリドン・ヘキサデセン共重合体、ニトロセルロース、高分子シリコン等の化粧品に汎用される油溶性高分子等をあげることができる。

有機および無機顔料としては、例えばケイ酸、無水ケイ酸、ケイ酸マグネシウム、タルク、セリサイト、マイカ、カオリン、ベンガラ、クレー、ベントナイト、チタン被膜雲母、オキシ塩化ビスマス、酸化ジルコニウム、酸化マグネシウム、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化アルミニウム、硫酸カルシウム、硫酸バリウム、硫酸マグネシウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、酸化鉄、群青、酸化クロム、水酸化クロム、カラミンおよびカーボンブラックおよびこれらの複合体等の無機顔料、ポリアミド、ポリエステル、ポリプロピレン、ポリスチレン、ポリウレタン、ビニル樹脂、尿素樹脂、フェノール樹脂、フッ素樹脂、ケイ素樹脂、アクリル樹脂、メラミン樹脂、エポキシ樹脂、ポリカーボネート樹脂、ジビニルベンゼン・スチレン共重合体、シルクパウダー、セルロース、C I ピグメントイエロー、C I ピグメントオレンジ等の有機顔料、およびこれらの無機顔料と有機顔料の複合顔料等をあげることができる。

10

【0034】

有機粉体としては、ステアリン酸カルシウム等の金属石鹸、セチルリン酸亜鉛ナトリウム、ラウリルリン酸亜鉛、ラウリルリン酸カルシウム等のアルキルリン酸多価金属塩、N - ラウロイル - L - アラニンカルシウム、N - ラウロイル - L - アラニン亜鉛、N - ラウロイルグリシンカルシウム等のアシルアミノ酸多価金属塩、N - ラウロイル - タウリンカルシウム、N - パルミトイル - タウリンカルシウム等のアミドスルホン酸多価金属塩、N - ラウロイル - L - リジン、N - パルミトイルリジン、N - パルミトイルオルニチン、N - ラウロイルアルギニン、N - 硬化牛脂脂肪酸アシルアルギニン等のN - アシル塩基性アミノ酸、N - ラウロイルグリシルグリシン等のN - アシルポリペプチド、L - アミノカプリル酸、L - アミノラウリン酸等のL - アミノ脂肪酸、ポリエチレン、ポリプロピレン、ナイロン、ポリメチルメタクリレート、ポリスチレン、ジビニルベンゼン・スチレン共重合体、四フッ化エチレン等の樹脂粉体等を用いることができる。

20

30

【0035】

紫外線吸収剤としては、例えばパラアミノ安息香酸、パラジメチルアミノ安息香酸オクチル等のパラアミノ安息香酸誘導体、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン等のベンゾフェノン誘導体、パラメトキシ桂皮酸エチル、パラメトキシ桂皮酸オクチル等のメトキシ桂皮酸誘導体、サリチル酸オクチル、サリチル酸ホモメンチル等のサリチル酸誘導体、N - ベンゾイル - O - メチル - L - デヒドロチロシン - 2 - エチルヘキシルエステル等のL - デヒドロアミノ酸誘導体、4 - (3,4 - ジメトキシフェニル)メチレン - 2,5 - ジオキソ - 1 - イミダゾリジンプロピオン酸2 - エチルヘキシルエステル等のベンザールヒダントイン誘導体、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、4 - tert - ブチル - 4' - メトキシジベンゾイルメタン、2 - (2' - ヒドロキシ - 5' - メチルフェニル)ベンゾトリアゾール等をあげることができる。

40

【0036】

防腐剤としては、パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸イソプロピル、ソルビン酸等をあげることができる。

酸化防止剤としては、没食子酸、没食子酸プロピル、エリソルビン酸等をあげることができる。

pH調整剤としては、クエン酸、乳酸、アルギニン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等をあげることができる。

【0037】

殺菌剤としては、ヒノキチオール、トリクロサン、クロルヘキシジングルコン酸塩、フェ

50

ノキシエタノール、レゾルシン、イソプロピルメチルフェノール、アズレン、サリチル酸、ジंकピリチオン等をあげることができる。

ビタミン類としては、酢酸 d l - トコフェロール、d l - トコフェロール、ビタミン E、ニコチンアミド、D - パントテニルアルコール、ピオチン、リボフラビン等をあげることができる。

【0038】

生薬類・生薬成分としては、アロエエキス、ニンジンエキス、グリチルリチン酸ジカリウム等をあげることができる。

皮膚柔軟剤としては、流動パラフィン、ワセリン、オリーブ油、スクワラン、ラノリン、合成エステル油等をあげることができる。

10

香料、色素は通常化粧品に用いるものであれば、どのようなものを用いてもよい。

【0039】

本発明の外用剤中の本発明の有効成分の含有量は、通常 0.01 ~ 10 重量%、好ましくは 0.1 ~ 5 重量%、より好ましくは 0.3 ~ 3 重量%である。

本発明の外用剤の投与量は、症状の程度、患者の年齢等に応じて異なるが、通常成人に対し一日あたり、有効成分として、1 ~ 200 mg、好ましくは 1 ~ 100 mg、さらに好ましくは 10 ~ 50 mg であり、1日に1回または数回に分けて投与する。投与期間は、特に限定はないが、通常 14日間 ~ 3年間、好ましくは 4週間 ~ 6ヶ月間投与する。

【0040】

本発明の飲食品添加剤は、本発明の経口剤と同様な方法により調製することができる。飲食品添加剤は、通常、必要に応じて他の飲食品添加物を混合または溶解し、例えば粉末、顆粒、ペレット、錠剤、各種液剤の形態に加工製造される。本発明の飲食品は、飲食品中に有効成分または本発明の食品添加剤を添加する以外は、一般的な飲食品の製造方法を用いることにより、加工製造することができる。

20

【0041】

また、本発明の飲食品は、例えば流動層造粒、攪拌造粒、押し出し造粒、転動造粒、気流造粒、圧縮成形造粒、解砕造粒、噴霧造粒、噴射造粒等の造粒方法、パンコーティング、流動層コーティング、ドライコーティング等のコーティング方法、パフドライ、過剰水蒸気法、フォームマット方法、マイクロ波加熱方法等の膨化方法、押出造粒機やエキストルーダー等の押出方法等を用いて製造することもできる。

30

【0042】

本発明の飲食品は、ジュース類、清涼飲料水、茶類、アルコール飲料、乳酸菌飲料、発酵乳、冷菓、バター、チーズ、ヨーグルト、加工乳、脱脂乳等の乳製品、ハム、ソーセージ、ハンバーグ等の畜肉製品、蒲鉾、竹輪、さつま揚げ等の魚肉練り製品、だし巻き、卵豆腐等の卵製品、クッキー、ゼリー、チューインガム、キャンディー、スナック菓子等の菓子類、パン類、麺類、漬物類、燻製品、干物、佃煮、塩蔵品、スープ類、調味料等、いずれの形態のものであってもよい。

【0043】

また、本発明の飲食品は、例えば粉末食品、シート状食品、瓶詰め食品、缶詰食品、レトルト食品、カプセル食品、タブレット状食品、流動食品、ドリンク剤等の形態のものであってもよい。

40

本発明の飲食品は、美白作用を有する機能性食品として用いることができる。

本発明の飲食品または飲食品添加剤には、一般的に飲食品に用いられる食品添加物、例えば甘味料、着色料、保存料、増粘安定剤、酸化防止剤、発色料、漂白料、防かび剤、ガムベース、苦味料、酵素、光沢剤、酸味料、調味料、乳化剤、強化剤、製造用剤、香料、香辛料抽出物等が添加されてもよい。

【0044】

本発明の飲食品中への有効成分または飲食品添加剤の添加量は、飲食品の種類、当該飲食品の摂取により期待する効果等に応じて適宜選択されるが、有効成分として、通常は 0.01 ~ 50 重量%、好ましくは 0.05 ~ 30 重量%、さらに好ましくは 0.1% ~ 30

50

重量%含有するように添加される。

本発明の飲食品の摂取量は、摂取形態、摂取者の年齢、体重等に応じて異なるが、通常成人に対し一日あたり有効成分として、100~20000mg、好ましくは100~10000mg、さらに好ましくは200~500mgであり、1日に1回または数回に分けて摂取させる。摂取期間は、特に限定はないが、通常は14日間~3年間、好ましくは4週間~6ヶ月間である。

【0045】

上記のとおり、グリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を経口投与または皮膚に適用することにより、皮膚における色素沈着の改善等、美白作用が得られる。以下に、グリシン、L-スレオニン、L-ヒドロキシプロリン、L-アスパラギン酸およびN-アセチル-L-ヒドロキシプロリンの美白作用に関する試験例を示す。

10

試験例

メラノサイト・ケラチノサイト共培養系を用い、メラニン生成抑制作用について試験した。

【0046】

細胞の分離および培養はTanigakiらの方法[アーカイブズ オブ デルマトロジカル リサーチ (Archives of Dermatological Research), 284, 290-296 (1992)]を改変して行った。

すなわち、4日令のC3Hマウス(日本チャールスリバー社製)の背部皮膚を採取し、500単位/mlのディパーゼ(合同酒清社製)および5%ウシ胎児血清(インビトロジェン社製)を含むイーグル最少必須培地(Eagle's Minimum Essential Medium、日水製薬社製)で4、16時間処理した。得られた皮膚切片から表皮を剥離し、真皮層を0.25%コラゲナーゼN-2(新田ゼラチン社製)および10%ウシ胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地(Dulbecco's modified Eagle Medium、日水製薬社製)で37、1時間処理し真皮懸濁液を得た。真皮懸濁液を口径212ミクロンのナイロンメッシュ(日本理化学機械社製)で濾過後、濾液を1000rpmで5分間遠心分離し、毛包組織を含むペレットを得た。

20

【0047】

ペレットに、カルシウムマグネシウムフリー・ダルベッコリン酸緩衝溶液(Dulbecco's Phosphate-Buffered Saline、宝酒造社製)溶液を加え、ピペットを用いて懸濁後、15分間静置することにより毛組織を沈降させた。得られた毛組織を用いて、上記ペレットで行った、カルシウムマグネシウムフリー・ダルベッコリン酸緩衝溶液の添加、ピペットによる懸濁、15分間静置・沈降操作と同様の操作を3回繰り返した。得られた毛組織に0.1%エチレンジアミン四酢酸(EDTA)-0.25%トリプシン液(インビトロジェン社製)を加え、37で5分間処理後、10%ウシ胎児血清を含むダルベッコ改変イーグル培地を加え、 5×10^5 /mlの細胞濃度の毛組織細胞液を調製した。毛組織細胞液を24穴のI型コラーゲンコートプレート(岩城硝子社製)へ1ml/ウェルずつ播種し、37、5%CO₂下で24時間培養を行った。

30

40

【0048】

培養後、MCDB 153培地(極東製薬社製)にウシインシュリン(シグマ社製)を終濃度5 mg/L、マウス上皮増殖因子(EGF)(宝酒造社製)を終濃度5 μg/L、ウシ下垂体抽出物(極東製薬社製)を終濃度40 mg/L、ヒトトランスフェリン(シグマ社製)を終濃度10 mg/L、ハイドロコチゾン(シグマ社製)を終濃度0.4 mg/L、プロゲステロン(コラボラティブ リサーチ社製)を終濃度0.63 μg/L、O-ホスホエタノールアミン(シグマ社製)を終濃度14 mg/L、エタノールアミン(シグマ社製)を終濃度6.1 mg/L、ペニシリン(和光純薬社製)を終濃度50 U/ml、ストレプトマイシン(和光純薬社製)を終濃度50 μg/ml、コレラトキシン(シグマ社製)を終濃度10 ng/ml、塩基性線維芽細胞増殖因子(b

50

F G F) (シグマ社製) を終濃度 2 0 n g / m L 、 トリヨ - ドチロニン (和光純薬社製) を終濃度 6 . 5 n g / m L 、 メラノサイト刺激ホルモン (カルバイオケム社製) を終濃度 0 . 1 μ g / m l および塩化カルシウム (和光純薬社製) を終濃度 0 . 1 7 m m o l / l となるように添加した培地へ培地交換し、37、5% C O₂ 存在下で3日間培養を行った。

【0049】

さらに、上記の培地にグリシン (和光純薬社製) 、 L - スレオニン (協和発酵工業社製) 、 L - ヒドロキシプロリン (協和発酵工業社製) 、 L - アスパラギン酸 (和光純薬社製) 、 N - アセチル - L - ヒドロキシプロリン (協和発酵工業社製) を添加した培地へ培地交換し、さらに、37、5% C O₂ 存在下で4日間培養を行った。なお培地は一日おきに交換した。 10

【0050】

培養終了時に、細胞増殖度およびメラニン生成度の測定を行った。

細胞増殖度の測定は、MTT [3 - (4 , 5 - D i m e t h y l t h i a z o l - 2 - y l) - 2 , 5 - d i p h e n y l t e t r a z o l i u m b r o m i d e] を用いた方法で行った [実験医学別冊 バイオマニュアルUPシリーズ 分子生物学研究のための培養細胞実験法、89 - 92頁、羊土社 (1995年)] 。24穴マイクロプレートの各ウェルに培養液1mlに対し5mg/ml のMTT (シグマ社製) のカルシウムマグネシウムフリー・ダルベッコリン酸緩衝溶液0.1 mlを加え、揺らして均一にし、37、5% C O₂ 存在下で4時間培養した。4時間後培養液を吸引し、各々のプレートに0.04 mol/L の塩酸イソプロピルアルコール溶液を1 ml加え、ウェル中に生成したフォルマザンが完全に溶けるまで混和した。650 nmを対照として570 nmにおける吸光度を測定し、細胞増殖度を求めた。 20

【0051】

メラニン生成度の測定は以下のように行った。すなわち、培養終了後に培養液を除去し、各ウェルを50 mmol/L、pH6.8のリン酸緩衝溶液で2回洗浄した後、1%トリトンX-100を含むリン酸緩衝溶液を0.5 ml加え、マイクロミキサーで1分間プレートを攪拌して細胞膜を破壊した。そこに、0.4% L - ドーパ (和光純薬社製) を含むリン酸緩衝溶液を0.2 ml加え、37で8時間反応させた。405 nmの吸光度を測定し、式1よりメラニン生成度を算出した。 30

【0052】

【数1】

$$\text{式1} \quad \text{メラニン生成度} = \frac{\text{料添加時の吸光度} - \text{細胞未添加時の吸光度}}{\text{料未添加時の吸光度} - \text{細胞未添加時の吸光度}} \times 100$$

また、試料未添加時の細胞増殖度を100とし、式2より相対メラニン生成度を算出した。

【0053】

【数2】

$$\text{式2} \quad \text{相対メラニン生成度} = \frac{\text{メラニン生成度}}{\text{相対細胞増殖度}} \times 100$$

対照群における相対メラニン生成度を100としたときの、被検物質の添加群における相対メラニン生成度を第1表に示す。

【0054】

【表1】

10

20

30

40

第1表

有効成分	相対メラニン生成度
グリシン (0.1 mmol/l)	74
グリシン (1 mmol/l)	66
グリシン (10 mmol/l)	35
L-スレオニン (0.1 mmol/l)	26
L-スレオニン (1 mmol/l)	36
L-スレオニン (10 mmol/l)	26
L-ヒドロキシプロリン (0.1mmol/l)	82
L-ヒドロキシプロリン (1 mmol/l)	80
L-ヒドロキシプロリン (10 mmol/l)	60
L-アスパラギン酸 (0.1 mmol/l)	87
L-アスパラギン酸 (1 mmol/l)	86
L-アスパラギン酸 (10 mmol/l)	70
N-アセチル-L-ヒドロキシプロリン (0.1mmol/l)	97
N-アセチル-L-ヒドロキシプロリン (1 mmol/l)	96
N-アセチル-L-ヒドロキシプロリン (10 mmol/l)	85

10

20

【0055】

以下に、本発明の態様を実施例および参考例で説明する。

【実施例】

実施例1

下記の組成のように配合し、精製水を加えて全量を1000mlとして、美白ドリンク剤を調製する。

グリシン	5.0g	
L-スレオニン	5.0g	
L-アスパラギン酸	5.0g	
アスコルビン酸	5.0g	
安息香酸ナトリウム	1.0g	
果糖	10.0g	
香料		適量
色素		適量

30

【0056】

実施例2

下記の組成のように配合し、単発式打錠機で打錠して、直径7mm、重量250mgの錠剤を製造する。

グリシン	1.0g	
L-スレオニン	1.0g	
L-アスパラギン酸		1.0g
アスコルビン酸	1.0g	
リンゴ由来プロアントシアニジン(参考例1)	1.0g	
乳糖	15.0g	

40

50

乾燥コーンスターチ 0 .
 3 g
 タルク
 0 . 2 7 g
 ステアリン酸カルシウム 0 . 0 3
 g

【 0 0 5 7 】

実施例 3

下記の組成のように配合し、単発式打錠機で打錠して、直径 7 m m、重量 2 5 0 m g の錠剤を製造する。

グリシン		1 . 0 g	
L - スレオニン		1 . 0 g	
L - ヒドロキシプロリン	1 . 0 g		
アスコルビン酸		1 . 0 g	
L - システイン		0 . 5 g	
還元型グルタチオン	0 . 5 g		
乳糖		1 5 . 0 g	
乾燥コーンスターチ	0 . 3 g		
タルク		0 . 2 7 g	
ステアリン酸カルシウム	0 . 0 3 g		20

【 0 0 5 8 】

実施例 4

下記の組成のように配合し、精製水を加えて全量を 1 0 0 g として、美白化粧水を調製する。

グリシン		0 . 5 g	
L - スレオニン		0 . 5 g	
L - ヒドロキシプロリン		0 . 5 g	
アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム		2 . 0 g	30
リング由来プロアントシアニジン (参考例 1)		0 . 1 g	
グリチルリチン酸ジカリウム		0 . 0 5 g	
エチルアルコール		5 . 0 g	
・ 3 - ブチレングリコール		3 . 0 g	
ポリオキシエチレン (2 5) グリセリルピログルタミン酸イソステアリン酸ジエステル		0 . 3 g	40
香料			

適量

パラオキシ安息香酸メチル

0 . 1 g

【 0 0 5 9 】

実施例 5

下記組成の油相成分および水相成分をそれぞれ均一に溶解し、水相に油相を攪拌しながら加え、美白美容液 1 0 0 g を調製する。

(油相成分)

10

20

30

40

50

ポリオキシエチレン(25)グリセリルピログルタミン酸イソステアリン酸ジエステル

0.3 g		
1、3-ブチレングリコール		
2.0 g		
香料	適量	
(水相成分)		
グリシン	0.5 g	10
L-スレオニン	0.5 g	
L-ヒドロキシプロリン	0.5 g	
L-メチオニン	0.2 g	
アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム・5水塩	3.0 g	
リンゴ由来プロアントシアニジン(参考例1)	0.1 g	
カルボキシビニルポリマー		20
0.1 g		
トリエタノールアミン		
0.1 g		
グリセリン	1.0 g	
パラオキシ安息香酸メチル		
0.1 g		
クエン酸	0.1 g	
クエン酸ナトリウム		30
0.2 g		
エタノール	5.0 g	
精製水	適量	

【0060】

実施例6

下記組成の油相成分および水相成分をそれぞれ均一に溶解し、水相に油相を攪拌しながら加え、美白美容液100gを調製する。

(油相成分)

ポリオキシエチレン(25)グリセリルピログルタミン酸イソステアリン酸ジエステル		40
0.3 g		
ラノリン	0.05 g	
1,3-ブチレングリコール		
3.0 g		
香料	適量	

(水相成分)

N-アセチル-グリシン		50
-------------	--	----

0 . 5 g		
L - スレオニン		
0 . 5 g		
N - アセチル - L - ヒドロキシプロリン	0 . 5 g	
L - ヒスチジン塩酸塩		
0 . 3 g		
アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	2 . 0 g	
リンゴ由来プロアントシアニジン (参考例 1)	0 . 1 g	
エタノール		
1 . 0 g		10
パラオキシ安息香酸メチル		
0 . 1 g		
カルボキシビニルポリマー		
0 . 0 5 g		
ヒアルロン酸ナトリウム		
0 . 0 5 g		
コンドロイチン硫酸ナトリウム		0
. 0 2 g		
アテロコラーゲン		
0 . 0 0 3 g		20
精製水		
	適量	
【 0 0 6 1 】		
実施例 7		
下記組成の油相成分および水相成分をそれぞれ 8 0 に熱して均一にし、水相を油相に攪拌しながら加え、美白乳液 1 0 0 g を調製する。		
(油相成分)		
スクワラン		
4 . 0 g		
小麦胚芽油		30
2 . 0 g		
モノグリセリルステアレート		
1 . 0 g		
ポリオキシエチレンステアリルエーテル	4 . 0 g	
パラオキシ安息香酸プロピル		
0 . 1 g		
(水相成分)		
グリシン		
0 . 5 g		
N - アセチル - L - スレオニン		0 40
. 5 g		
N - アセチル - L - ヒドロキシプロリン	0 . 5 g	
リンゴ由来プロアントシアニジン (参考例 1)	0 . 1 g	
パラオキシ安息香酸メチル		
0 . 2 g		
プロピレングリコール		
0 . 1 g		
ポリエチレングリコール 6 0 0 0		0 .
2 g		
ヒアルロン酸ナトリウム		50

0 . 0 5 g		
精製水	8 6 . 7 5 g	
【 0 0 6 2 】		
実施例 8		
下記組成の油相成分および水相成分をそれぞれ 8 0 に熱し均一にし、油相に水相を攪拌しながら加え、乳化後冷却し、美白クリーム 1 0 0 g を調製する。		
(油相成分)		
スクワラン		
	5 . 0 g	10
オリーブ油		
	3 . 0 g	
水添ラノリン		
	2 . 0 g	
ミツロウ		
	2 . 5 g	
グリセリルモノステアレート		
	2 . 0 g	
ポリオキシエチレン (1 0 モル) ステアリルエーテル	2 . 5 g	
ソルビタンモノステアレート		20
	1 . 5 g	
1 , 3 - ブチレングリコール		
	3 . 0 g	
香料		微量
(水相成分)		
グリシン	0 . 5 g	
L - スレオニン		
	0 . 5 g	
アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム	2 . 0 g	
リンゴ由来プロアントシアニジン (参考例 1)	0 . 1 g	30
グリセリン		
	3 . 0 g	
カルボキシビニルポリマー		
	0 . 0 3 g	
トリエタノールアミン		
	0 . 0 3 g	
メチルパラベン		
	0 . 3 g	
精製水		
	7 2 . 0 4 g	40

【 0 0 6 3 】

参考例 1

市販のリンゴジュース (J A 社製) 2 1 . 6 L を、水で平衡化したダイヤイオン H P - 2 0 樹脂 (三菱化成社製) を充填したカラム (9 c m × 5 0 c m : 3 1 7 9 m l 体積) に通塔し、9 L の脱塩水および 2 L のメタノールでカラムを洗浄した。次に 1 L のメタノールで目的物質を溶出させ、減圧濃縮後もう一度、水で平衡化したダイヤイオン H P - 2 0 樹脂 (三菱化成社製) を充填したカラム (7 . 2 c m × 4 8 c m : 1 9 5 3 c m 体積) に通塔し、4 L の脱塩水、4 L の 2 0 % (v / v) メタノール水溶液、4 L の 3 0 % (v / v) メタノール水溶液で順次カラムを洗浄後、4 L の 4 0 % (v / v) メタノール水溶液で目的物質を溶出させ、溶媒を減圧留去し、6 . 1 g の乾固物を得た。

【0064】

次に、これを50mlの25%(v/v)メタノール水溶液に溶解し、25%(v/v)メタノール水溶液で平衡化したセファデックスLH-20を充填したカラム(3.4cm×30cm:272ml体積)に通塔し、500mlの25%(v/v)メタノール水溶液、500mlの50%(v/v)メタノール水溶液で順次カラムを洗浄後、500mlの75%(v/v)メタノール水溶液で目的物質を溶出し、溶媒を減圧留去し、リンゴ由来プロアントシアニジン1.5gを得た。

【0065】

ポーター法[ポーターら(Porter L J et al.)、ファイトケミストリー(Phytochemistry)、第25巻、223-230ページ、1986年]にて、試薬プロシアニジンB-2(フナコシ社製)を標準物質とする純度検定を行った結果、該乾固物には80%以上のプロアントシアニジンが含まれていた。

10

【0066】

【発明の効果】

本発明により、皮膚に対して安全でかつ優れた美白作用を示すグリシン、スレオニン、ヒドロキシプロリンもしくはアスパラギン酸、または該各アミノ酸のアシル誘導体、あるいはその塩から選ばれる一種以上を有効成分として含有する美白剤、または美白用の飲食品、飲食品添加剤もしくは化粧品を提供することができる。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C083 AA082 AA122 AB432 AC022 AC102 AC122 AC182 AC242 AC302 AC312
AC342 AC402 AC422 AC442 AC482 AC542 AC581 AC582 AC661 AC662
AD042 AD092 AD212 AD242 AD332 AD342 AD412 AD432 AD512 AD532
AD642 CC04 CC05 DD15 DD23 DD27 DD31 EE10 EE16