

(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2012-140378

(P2012-140378A)

(43) 公開日 平成24年7月26日(2012.7.26)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 8/60 (2006.01)	A 6 1 K 8/60	4 B 0 1 7
A 6 1 K 31/7004 (2006.01)	A 6 1 K 31/7004	4 B 0 1 8
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16	4 C 0 8 3
A 2 3 L 1/30 (2006.01)	A 2 3 L 1/30 Z	4 C 0 8 6
A 2 3 L 2/52 (2006.01)	A 2 3 L 2/00 F	
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 15 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号 特願2010-294388 (P2010-294388)
 (22) 出願日 平成22年12月29日 (2010.12.29)

(71) 出願人 306018365
 クラシエホームプロダクツ株式会社
 東京都港区海岸3丁目20番20号
 (72) 発明者 韓 立坤
 神奈川県横浜市保土ヶ谷区神戸町134番
 地 クラシエホームプロダクツ株式会社ビ
 ューティケア研究所内
 (72) 発明者 齋藤 雅人
 東京都港区海岸3丁目20番20号 クラ
 シエホームプロダクツ株式会社内
 Fターム(参考) 4B017 LC03 LK06 LK11
 4B018 LB08 MD08 MD18 MD27 ME14
 MF10

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 チロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤、並びにこれらを含む化粧料、飲食品組成物及び医薬品組成物

(57) 【要約】

【課題】日常生活のなかで老化や紫外線などにより引き起こされる皮膚のシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を予防・治療する効果に優れ、従来のものより安定なチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤、並びに化粧料、飲食品組成物及び医薬品組成物を提供すること。

【解決手段】フルクトシルシトルリンを有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤、並びにこれらを含む化粧料、飲食品組成物及び医薬品組成物である。

【選択図】なし

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

フルクトシルシトルリンを有効成分として含有することを特徴とするチロシナーゼ活性阻害剤。

【請求項 2】

フルクトシルシトルリンを有効成分として含有することを特徴とするメラニン産生抑制剤。

【請求項 3】

フルクトシルシトルリンを有効成分として含有することを特徴とする美白剤。

【請求項 4】

請求項 1 に記載のチロシナーゼ活性阻害剤を含有する化粧品、飲食品組成物または医薬品組成物。

【請求項 5】

請求項 2 に記載のメラニン産生抑制剤を含有する化粧品、飲食品組成物または医薬品組成物。

【請求項 6】

請求項 3 に記載の美白剤を含有する化粧品、飲食品組成物または医薬品組成物。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

本発明はチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤に関し、詳しくは、紫外線などにより引き起こされる皮膚のシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を予防・治療する効果に優れ、従来のもより安定なチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤に関する。また、チロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤を含有する化粧品、飲食品組成物及び医薬品組成物に関する。

【背景技術】**【0002】**

皮膚は身体の最外層にあるため、日常生活のなかで環境因子の影響を容易に受けており、紫外線やそれにより発生する活性酸素や過酸化脂質などが、炎症を引き起こしたり、皮膚などの組織に大きなダメージを与えたりする。さらに皮膚内にある色素細胞は紫外線やそれによって引き起こされた炎症等によって活性化され、細胞内のメラニン産生が著しく亢進し、最終的にシミ、ソバカスや日焼け後の皮膚色素沈着を引き起こす。この現象は、皮膚や細胞を紫外線等から守る上では、生体にとって必要な現象であるが、近年、美容上の観点からメラニン合成を抑制することが必要とされている。

【0003】

一般に、メラニンは色素細胞の中で、メラニン合成酵素であるチロシナーゼの働きによって、チロシンからドーパ、ドーパからドーパキノンに変化し、ついで 5, 6 - ジヒドロキシインドフェノール等の中間体を経て形成されるものとされている。従って、皮膚のシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を予防・治療するためには、メラニン合成を抑制すること、メラニン合成酵素であるチロシナーゼの活性を阻害することが考えられる。

【0004】

これまでにチロシナーゼの活性を阻害できる物質が提案され、または使われてきた。その代表的なものは、アスコルビン酸類、過酸化水素、ヒドロキノン、カテコール、硫黄類、コウジ酸、アルブチン、グルタチオン等（例えば、特許文献 1 または 2 参照。）が挙げられる。その他にも、o - クマル酸 - D - グルコサイドからなるもの（例えば、特許文献 3 参照。）や、焼成栗皮抽出物を含有するもの（例えば、特許文献 4 参照。）などもある。

【0005】

一方、アルギニンとグルコースまたはマルトースとを酸の共存下でメイラード反応させることにより得られる化合物が、血管拡張作用を有すること（例えば、特許文献 5 参照。）

10

20

30

40

50

や、抗炎症作用、TNF- α 産生抑制作用、シクロオキシゲナーゼ-2 活性阻害作用、抗老化作用、I 型コラーゲン産生促進作用、IV 型コラーゲン産生促進作用、トランスグルタミナーゼ-1 産生促進作用、ヒアルロン酸産生促進作用及び一酸化窒素産生促進作用を有すること（例えば、特許文献 6 参照。）が知られている。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献 1】特開平 10 - 182404 号公報

【特許文献 2】特開平 10 - 279460 号公報

【特許文献 3】特許 2986262 号公報

【特許文献 4】特開 2007 - 126406 号公報

【特許文献 5】特開平 9 - 316091 号公報

【特許文献 6】特開 2010 - 90076 号公報

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

前記背景技術のように、従来のチロシナーゼ活性阻害剤によれば、細胞内でのメラニン産生が抑制され、シミ等を含めた皮膚色素沈着を緩和することができる。しかしながら、従来のチロシナーゼ活性阻害剤には、例えば、アスコルビン酸のように、耐熱性に乏しく経時変化が起こり易く、十分な効果を得るには、多量のチロシナーゼ活性阻害剤を要する場合もあった。一方、特許文献 4 のように及び特許文献 5 のようにアルギニンとグルコースまたはマルトースとの反応物が種々の作用を有することは知られていたが、チロシナーゼ活性阻害作用、メラニン産生抑制作用及び美白作用を有することは知られていなかった。更に、シトルリンとグルコースの反応物は知られていなかった。

【0008】

本発明の目的は、日常生活のなかで老化や紫外線などにより引き起こされる皮膚のシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を予防・治療する効果に優れ、従来のものより安定なチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤を提供することにある。また副次的に、これらを含むことにより皮膚のシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を予防・治療する効果に優れる化粧品、飲食品組成物及び医薬品組成物を提供することにある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、前記事情に鑑み鋭意研究を行った結果、フルクトシルシトルリンがチロシナーゼ活性阻害作用、メラニン産生抑制作用及び美白作用を有することを見出した。

【0010】

本発明は、フルクトシルシトルリンを有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤である。フルクトシルシトルリンを有効成分として含有するメラニン産生抑制剤である。フルクトシルシトルリンを有効成分として含有する美白剤である。また、これらのチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤または美白剤を含有する化粧品、飲食品組成物または医薬品組成物である

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、日常生活のなかで老化や紫外線などにより引き起こされる皮膚のシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を予防・治療する効果に優れ、従来のものより安定なチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤が提供できる。また、これらを含むことにより皮膚のシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を予防・治療する効果に優れる化粧品、飲食品組成物及び医薬品組成物が提供できる。

【発明を実施するための形態】

【0012】

以下、本発明を詳細に説明する。

10

20

30

40

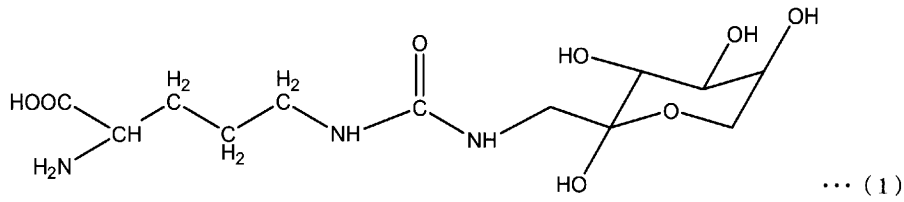
50

【 0 0 1 3 】

本発明に用いられるフルクトシルシトルリンは下記一般式（ 1 ）で表される化合物と、下記一般式（ 2 ）で表される化合物の混合物である。

【 0 0 1 4 】

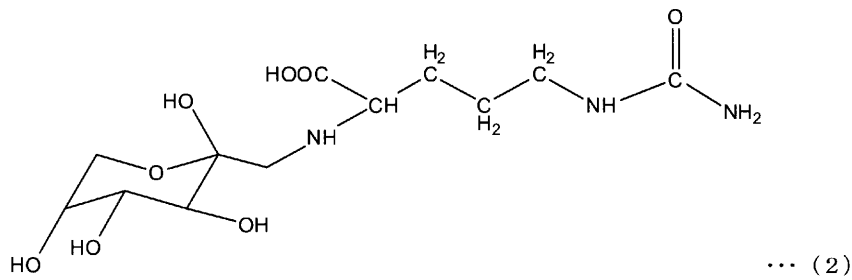
【 化 1 】



10

【 0 0 1 5 】

【 化 2 】



20

【 0 0 1 6 】

本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤においては、前記フルクトシルシトルリンを単独で用いるほか、目的に応じて化粧料、飲食品組成物または医薬品組成物に通常用いられている成分または使用が許容されている成分を、本発明の効果を損なわない範囲内で適宜配合することができる。このような成分例は各種の他の美白剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、保湿剤、紫外線防止剤などが挙げられ、適宜一種単独または二種以上を併用できる。本発明のチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤、あるいはこれらを含む化粧料、飲食品組成物または医薬品組成物におけるフルクトシルシトルリンの配合量は、チロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤、あるいはこれらを含む化粧料、飲食品組成物または医薬品組成物の総量を基準として、乾燥固形分換算で0.005質量%（以下、wt%と略する。）以上、10wt%以下が効果の発現性や原価の点から考えて好ましい。特に0.005wt%以上、5wt%以下が製品に配合して応用する際に好ましい。

30

【 0 0 1 7 】

本発明に用いられるフルクトシルシトルリンの製造方法としては、例えば、シトルリンを用いて、グルコースと酸の存在下で加温することにより製造することができる。具体的には、シトルリンとグルコースとを溶媒としての酸に溶解させ、70℃で30分間加温する。シトルリンとグルコースとの反応は、シトルリン100質量部に対して、グルコース1~1000質量部、好ましくは50~300質量部とする。上記反応の溶媒としては、有機酸が好ましく、例えば、酢酸、酪酸などが挙げられる。特に酢酸が好ましい。なお、水溶液中で両物質を反応させると、効率が低下するので、氷酢酸などの無水状態で液状を示す酸を溶媒として用いることが好ましい。上記反応の温度条件としては、常温から沸点までの任意の温度で行えるが、反応速度及び効率の面から60~80℃の温度条件が好ましい。反応時間は温度や溶媒としての酸の種類によって異なるが、通常5~300分程度であり、10~60分が好ましい。反応後、冷却したのち不溶性物質をろ過または遠心分離して除去し、得られたる液または上清から反応溶媒としての酸を留去することにより、フルクトシルシトルリンを含む混合物を得ることができる。

40

50

【0018】

チロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤及び美白剤、あるいはこれらを含む化粧料、飲食品組成物または医薬品組成物に用いる場合は、フルクトシルシトルリンを含む混合物のままでも使用可能であるが、必要に応じて、常法によりフルクトシルシトルリンを含む混合物からフルクトシルシトルリンを精製して使用する。

【0019】

精製の方法は、特に限定されるものではなく、常法により行うことができる。例えば、溶媒を留去して得られた混合物を2～5倍量の水に溶解し、陽イオン交換樹脂などを用いるカラムクロマトグラフィーに付して、陽イオン交換樹脂の約2～6倍容量の水で洗浄したのち、樹脂の約4～6倍容量の0.5～2%アンモニア水でフルクトシルシトルリンを溶出させ、フルクトシルシトルリンを得ることができる。得られたフルクトシルシトルリンフラクションをサイズ排除クロマトグラフィー及び逆相クロマトグラフィーなどの任意の有機化合物精製法を用いて精製することによりフルクトシルシトルリンを得ることができる。

10

【0020】

本発明においては、フルクトシルシトルリンを有効成分とするチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤または美白剤を、化粧料、飲食品組成物または医薬品組成物に配合する際に、チロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤または美白剤とともに配合する他の成分としては、化粧料、飲食品組成物または医薬品組成物のそれぞれにおいて通常使用できるものなら全て使用できるが、効能、効果に応じ以下の物質から適宜選択できる。

20

【0021】

本発明の化粧料には、フルクトシルシトルリン単体またはフルクトシルシトルリン含有混合物を有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤または美白剤のほかにも、例えば一般に化粧料で用いられている賦形剤、香料などをはじめ、油脂類、界面活性剤、保湿剤、本発明の美白剤以外の美白剤、pH調整剤、粘結剤類、多価アルコール類、精油及び香料類、増粘剤、防腐剤、本発明の抗酸化剤以外の抗酸化剤、紫外線吸収剤、顔料、植物粉碎物及び生薬類、無機塩類及び無機酸類、洗浄剤、乳化剤などの各種化粧料成分を適宜配合することができる。

【0022】

前記油脂類としては、一般に化粧料で汎用されている、例えば大豆油、アーモンド油、パラフィン、セタノール、アボガド油、オリーブ油、ホホバ油、ヤシ油、バーム油、ヌカ油、ホホバ油、卵黄油、ひまし油、スクワラン、アボガド油、ラノリン、流動パラフィン、白色ワセリンなどの植物性油脂；牛脂、豚脂、馬脂、タートル油、ミンク油、パーセリン油、スクワランなどの動物性油脂；メチルポリシロキサン、ベヘニルアルコール、トリカプリン酸グリセリル、トリオクタン酸グリセリル、流動パラフィンなどの合成油脂などが挙げられる。

30

【0023】

前記界面活性剤としては、例えばラウリル硫酸ナトリウム、ラウリル硫酸トリエタノールアミン、ラウリン酸ジエタノールアミドなどの陰イオン性界面活性剤；ステアリルトリメチルアンモニウムクロライド、セチルトリメチルアンモニウムクロライド、塩化ベンザルコニウムなどの陽イオン性界面活性剤；グリセリルモノステアレート、ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノステアレート、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ショ糖エステル、脂肪酸アミドなどの非イオン性界面活性剤などが挙げられる。

40

【0024】

前記保湿剤としては、例えばグリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、ポリオキシグリセリン(26E.O)、ピロリドンカルボン酸ソーダ、パンテテイン-Sスルホン酸塩などの合成保湿剤；ヒアルロン酸、エラスチン、ケラチン、デルマトン硫酸、コラーゲン、胎盤抽出液、ローヤルゼリー、微生物発酵液、例えばキチン、キトサン、ペクチンなどや、その他の植物や動物由来の抽出液などの天然保湿剤などが挙げ

50

られる。

【0025】

前記本発明の美白剤以外の美白剤としては、例えば、アスコルビン酸、アルブチンやこれらの誘導体などのほかにも、胎盤抽出液、その他の植物や動物由来の抽出液などが挙げられる。

【0026】

前記pH調整剤としては、例えばクエン酸、乳酸、サリチル酸、酒石酸、りんご酸、クエン酸、安息香酸、クエン酸ナトリウム、フマル酸、リン酸一水素ナトリウム、リン酸二水素カリウム、などの有機酸、無機酸及びその塩類などが挙げられる。

【0027】

前記粘結剤類としては、一般に化粧品で汎用されている、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ナトリウム塩、カゼイン、ペクチン、デンプン、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ローカストビーンガム、カラギナン、寒天、カーボポールなどが挙げられる。

【0028】

前記多価アルコール類としては、グリセリン、プロピレングリコール、ソルビトール、ポリエチレングリコール、1,3-ブチレングリコールなどが挙げられる。

【0029】

前記精油及び香料類としては、ラベンダー油、ジャスミン油、ローズ油、レモン油、オレンジ油、ハッカ油、タイム油、ショウブ油、ウイキョウ油、スギ油、ヒバ油、ヒノキ油、バラ油、ユーカリ油、カンファー、ペパーミント油、スペアミント油、ゲラニオール、ミカン油、トウヒ、シトロネロール等の天然及び合成香料などが挙げられる。

【0030】

前記増粘剤としては、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Na、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシビニルポリマー、ポリビニルアルコール、アルギン酸ナトリウム、カラギーナン、キサンタンガム、ベントナイトなどが挙げられる。

【0031】

前記防腐剤としては、例えばメチルパラベン、エチルパラベン、プロピルパラベン、ブチルパラベンなどのパラオキシ安息香酸エステル、フェノキシエタノール、エタノール、デヒドロ酢酸などが挙げられる。

【0032】

前記抗酸化剤としては、例えばアルコールビン酸、EDTA4Na, EDTA2Na、ブチルオキシトルエンなどが挙げられる。

【0033】

前記紫外線吸収剤としては、紫外線を選択的に吸収する性質を有するものであれば特に限定されることはないが、例えば、オキシベンゾン、オキシベンゾンスルホン酸、テトラヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシベンゾフェノン、シノキサート、ジイソプロピルケイ皮酸メチル、メトキシケイ皮酸オクチル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラアミノ安息香酸オクチル等が挙げられる。

【0034】

前記顔料としては、例えばベンガラ、黄酸化鉄、黒酸化鉄、酸化チタン、ナイロンパウダー、酸化亜鉛、セリサイト、マイカ、タルクなどが挙げられる。

【0035】

前記植物粉砕物及び生薬類としては、レモンの皮、海藻、ヒノキ、ヒバ、フッカス、米ヌカ、シュウブ、ショウキョウ、カンゾウ、チンピ、トウヒ、ユズ、トウキ、ニンジン、ハッカ、ケイヒ、ウバイ、ヨモギ、ドクダミ、モモノハ、カミツレ、アロエ、ジャスミン、ローズヒップ、ラベンダー、グァバ、オウゴン、クコ、レイシ、ニワトコ、アシタバ、ウコギ、ゴボウ、黒ゴマ、黒米等の粉砕物及びその抽出液などが挙げられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 3 6 】

無機塩類及び無機酸類として、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、ホウ酸、ほう砂、硫酸ナトリウム、硫化ナトリウム、硫化カリウム、硝酸ナトリウム、硝酸カルシウム、硫酸アンモニウム、チオ硫酸ナトリウム、リン酸水素カルシウム、塩化カリウム、塩化アンモニウム、リン酸ナトリウム、次亜硫酸ナトリウム、チオ硫酸カルシウム、硫黄、セスキ炭酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、無水ケイ酸、メタケイ酸、ホウ酸などが挙げられる。

【 0 0 3 7 】

前記洗浄剤としては、例えば、脂肪酸石鹼、カルボン酸型界面活性剤、アルキル硫酸エステル型界面活性剤、スルホサクシネート型界面活性剤、タウレート系、アシルサルコシン系、アシル - アラニン系等のアシル化アミノ酸型界面活性剤、リン酸エステル型界面活性剤等のアニオン界面活性剤、イミダゾリン型、アルキルベタイン型、アルキルアミドベタイン型、アルキルスルホベタイン型の両性界面活性剤やアルキルサッカライド類、EO付加型界面活性剤等などが挙げられる。

10

【 0 0 3 8 】

前記乳化剤は、化粧品原料として公知の物質を用いることができる。特に好ましいものとして、ショ糖ラウリン酸エステル、ショ糖ミリスチン酸エステル、ショ糖パルミチン酸エステル、ショ糖ステアリン酸エステル、ショ糖オレイン酸エステル、ショ糖エルカ酸エステル等のショ糖脂肪酸エステル、テトラグリセリンモノステアリン酸エステル、テトラグリセリンモノオレイン酸エステル、テトラグリセリントリステアリン酸エステル、ヘキサグリセリンモノラウリン酸エステル、ヘキサグリセリンモノミリスチン酸エステル、ヘキサグリセリンモノステアリン酸エステル、ヘキサグリセリントリステアリン酸エステル、デカグリセリンモノラウリン酸エステル、デカグリセリンモノミリスチン酸エステル、デカグリセリンモノステアリン酸エステル、デカグリセリンジステアリン酸エステル、デカグリセリントリステアリン酸エステル、デカグリセリンペンタステアリン酸エステル、デカグリセリンモノイソステアリン酸エステル、デカグリセリンジイソステアリン酸エステル、デカグリセリンペンタイソステアリン酸エステル、デカグリセリンモノオレイン酸エステル、デカグリセリントリオレイン酸エステル、デカグリセリンペンタオレイン酸エステル等のポリグリセリン脂肪酸エステル、モノイソステアリン酸ソルビタン、セスキイソステアリン酸ソルビタン、トリイソステアリン酸ソルビタン等のソルビタン分岐脂肪酸エステル、大豆レシチン、卵黄レシチン、水素添加大豆レシチン、水素添加卵黄レシチン、更にこれらのレシチン類を酵素処理によりモノアシル体としたリゾレシチン及び/または水素添加リゾレシチン、ヒドロキシ化したヒドロキシレシチン等のレシチン類、モノイソステアリン酸グリセリル、セスキイソステアリン酸グリセリル、ジイソステアリン酸グリセリル等のグリセリン分岐脂肪酸エステル等を挙げることができる。

20

30

【 0 0 3 9 】

さらに、本発明の化粧料は、前記のもの以外にも、必要に応じてその他の成分として、乳糖、牛乳、練乳、チタン、タルク等の無機顔料、イソプロピルメチルフェノール、塩酸クロロヘキシジン、グルコン酸クロロヘキシジンなどの殺菌剤、ビタミンA、ビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンP、CoQ10、CoQ9、CoQ8などのビタミン類及び補酵素、無水珪酸、合成珪酸アルミニウム等流動化剤及び医薬品組成物、医薬部外品並びに化粧料用タール系色素等をフルクトシルシトルリン単体またはフルクトシルシトルリン含有混合物を有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤または美白剤とともに適宜配合出来る。

40

【 0 0 4 0 】

本発明の化粧料の形態は特に限定されるものではないが、例えばクリーム、乳液、化粧水、エッセンス、洗顔料、クレンジング料、パックなどの基礎化粧料、口紅、ファンデーション、アイカラーなどのメイクアップ化粧料、ボディソープ、石鹼、シャンプー、リンス、コンデショナーなどのトイレットリー製品、毛髪用セット剤などの毛髪用化粧料として用いることができる。

50

【0041】

本発明の飲食品組成物の形態としては特に限定されず、例えば、ジェル、粉末、液体、顆粒、クリーム状、ペースト状、固形等を挙げることができる。また、本発明の飲食品組成物の種類としても特に限定されず、例えば、菓子類（チューインガム、キャンディ、グミ、タブレット、チョコレート、ゼリー等）、氷菓（アイスクャンディー、アイスクリーム、シャーベット等）、冷菓（ゼリー、プリン、水ようかん等）、麺類をはじめとする澱粉系食品、粉末飲食品、飲料（スープ、コーヒー、茶類、ジュース、炭酸飲料、ココア、アルコール飲料、ゼリー状ドリンク等）、ベーカリー食品（クッキー、ビスケット、パン、パイ、ケーキ等）、油脂食品（マーガリン、ショートニング、ファットスプレッド等）、乳製品（牛乳、ヨーグルト、乳清飲料、乳酸菌飲料、バター、クリーム、チーズ等）等を挙げることができる。

10

【0042】

本発明の前記飲食品組成物はそれぞれ常法により製造することができ、必要に応じて、本発明の目的を損なわない範囲で下記の成分を適宜選択してフルクトシルシトルリン単体またはフルクトシルシトルリン含有混合物を有効成分として含有するチロシナーゼ活性阻害剤、メラニン産生抑制剤または美白剤とともに配合できる。例えば、糖質甘味料（果糖、ブドウ糖、タガトース、アラビノース等の単糖類、乳糖、オリゴ糖、麦芽糖、トレハロース等の少糖類、粉末水あめ、デキストリン、糖アルコール等）、高甘味度甘味料（スクラロース、アセスルファムK、ステビア等）、でん粉等の多糖類、油脂類、乳製品、安定剤、乳化剤、香料（バニリン、リナロール、天然香料等）、色素、着色料、酸味料、風味原料（卵、コーヒー、茶類、ココア、果汁果肉、ヨーグルト、酒類等）、香味料（ラズベリーフレーバー、アップルフレーバー、コーヒーフレーバー等）、湿化防止剤、電解質、抗酸化剤、保存料、湿潤剤、蛋白質、アミノ酸、ペプチド、食物繊維、有機酸（クエン酸、リンゴ酸、フマル酸、マロン酸、コハク酸、酒石酸、乳酸等）、ビタミン類（L-アスコルビン酸、d1-トコフェロール、ビタミンB1、ビタミンB2、ナイアシン、パントテン酸、ビタミンB6、ビタミンB12、葉酸、ピオチン、イノシトール等）、ミネラル（亜鉛、鉄、カルシウム、マグネシウム、クロム、セレン、カリウム、ナトリウム等）、グルコサミン、酵母、卵殻膜、リコピン、アスタキサンチン、その他カロテノイド、シルク、コンドロイチン、セラミド、プラセンタエキス、フカヒレエキス、深海鮫エキス、スクワレン、 γ -アミノ酪酸、カゼインドデカペプチド、生栗皮抽出物、栗の葉抽出物、栗のいが抽出物、栗果肉抽出物、栗樹皮抽出物、キャベツ発酵エキス、バラの花びら抽出物、ブドウ葉抽出物、ブドウ種子抽出物、りんごポリフェノール、カミツレエキス、ライチ種子エキス、ゴツコラエキス、月桃葉エキス、ハス胚芽エキス、スターフルーツ葉エキス、桑葉抽出物、グアバ茶抽出物、赤ワイン、緑茶、紅茶、ウーロン茶、コーヒー、ココア、チョコレート、黒ゴマ、豆類、豆乳、ナッツ類、きのこ類、緑黄食野菜類、ヨード卵等の卵由来原料、カテキン類、その他ポリフェノール類、ラズベリーケトン、低分子アルギン酸、サイリウム種皮、イチヨウ葉抽出物、松樹皮抽出物、ナットウキナーゼ、植物ステロール、ジアシルグリセロール、キトサン、ヒアルロン酸、メチルスルフォニルメタン、コウジ酸、エラグ酸、アルブチン、ルシノール、マグノリグナン、リン酸L-アスコルビン酸マグネシウム、CoQ10、 α -リポ酸等が挙げられる。

20

30

40

【0043】

本発明の医薬品組成物の剤型としては特に限定されず、経口投与製剤でも非経口投与製剤のいずれであっても構わない。具体的には、エアゾール剤、液剤、エキス剤、エリキシル剤、カプセル剤（ハードカプセル、ソフトカプセル、マイクロカプセル）、顆粒剤、丸剤、眼軟膏剤、経皮吸収型製剤、懸濁剤、乳剤、坐剤（含腫剤）、散剤、酒精剤、錠剤（素錠、コーティング錠、特殊錠）、シロップ剤、浸剤・煎剤、注射剤（水溶性注射剤、非水溶性注射剤）、貼付剤、チンキ剤、点眼剤、トローチ剤、軟膏剤、パップ剤、芳香剤、リニメント剤、リモナーゼ剤、流エキス剤、ローション剤などが挙げられる。これらの製剤は、製剤技術分野における慣用方法にて製造でき、例えば日本薬局方記載の方法で製造することができる。これらの製剤は、ヒトを含む哺乳動物に対して安全に投与することが

50

できるものである。

【0044】

前記薬理的に許容される担体としては特に限定されず、製剤素材として公知である各種担体物質を使用することができる。前記担体物質としては特に限定されず、例えば、固形製剤においては、賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤等を挙げることができる。前記担体物質に加えて、更に、防腐剤、着色剤、天然色素、甘味剤等の製剤添加物も必要に応じて用いることができる。これらの物質として、乳糖、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、エチルセルロース、トウモロコシデンプン、結晶セルロース、カルメロースカルシウム、無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク等が具体的に例示できるが、これらに限られるものではない。

10

【0045】

液状製剤における前記担体物質としては特に限定されず、例えば、溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤等として配合されるもの等を挙げることができる。更に、防腐剤、着色剤、水不溶性レーキ色素、甘味剤等の製剤添加物も必要に応じて用いることができる。これらの物質として、マンニトール、塩化ナトリウム、グルコース、ソルビトール、グリセロール、キシリトール、フルクトース、マルトース、マンノース等の等張化剤、亜硫酸ナトリウム等の安定化剤、ベンジルアルコール、パラヒドロキシ安息香酸メチル等の保存剤等の他、溶解補助剤、無痛化剤やpH調整剤等が具体的に例示できるが、これらに限られるものではない。

20

【実施例】

【0046】

以下、実施例及び比較例を例示することにより、本発明を具体的に説明する。なお、本発明はこれら実施例により何ら限定されるものではない。

【0047】

・試料の調整（フルクトシルシトルリンの製造）

シトルリン2g、グルコース2g及び氷酢酸50mlの混合物を80℃で30分間加熱攪拌した。得られた溶液をろ過し、ろ液を濃縮し、乾燥して混合物2.6gを得た。これを50mlの水に再溶解し、陽イオン交換樹脂を充填したカラムに供し、1%アンモニア水で溶出させる。溶出液を濃縮し、凍結乾燥してフルクトシルシトルリンフラクション1.1gを得た。得られたフルクトシルシトルリンフラクション(1.1g)をシリカゲルカラム及びバイオゲルP-2にて精製し、フルクトシルシトルリン0.38gを得た。このフルクトシルシトルリンは一般式(1)で表される化合物と、下記一般式(2)で表される化合物の混合物である。

30

【0048】

・チロシナーゼ活性阻害作用の測定

前記製造で得られたフルクトシルシトルリンについて、L-チロシンを基質として用いてチロシナーゼ活性阻害作用を測定した。実験操作法としては、2mMのL-チロシン溶液0.2mlに表1に示す添加濃度となるように調製したフルクトシルシトルリン0.2ml、チロシナーゼ溶液(200µg/ml)0.02ml及び0.1Mのリン酸緩衝液(pH7.0)0.2mlを添加し、よく混合し、37℃で15分間反応させ、475nmにおける吸光度を測定した。フルクトシルシトルリン無添加の場合についても同様に操作して475nmの吸光度を測定し、フルクトシルシトルリンのチロシナーゼ阻害率を算出した。フルクトシルシトルリンのチロシナーゼ活性阻害作用の測定結果を表1に示す。

40

【0049】

【表 1】

	添加被検物質	添加濃度 (mg/ml)	ラジカル消去作用 (%)
比較例 1	なし	0.00	0.0
実施例 1	フルクトシルシトルリン	0.40	13.2±1.1
実施例 2	フルクトシルシトルリン	0.96	27.4±1.6
実施例 3	フルクトシルシトルリン	1.60	54.4±2.4
比較例 2	シトルリン	1.60	6.8±1.3

【0050】

表 1 に示した結果から明らかなように、フルクトシルシトルリンは濃度依存的にチロシナーゼ活性阻害作用を示した。

10

【0051】

・細胞毒性の測定

前記製造で得られたフルクトシルシトルリンについて、ヒト正常新生児皮膚繊維芽細胞 (NHDF) を用いて細胞毒性を評価した。実験操作法としては、ヒト正常新生児皮膚繊維芽細胞を 10% 牛血清含有するイーグル MEM 培地を用いて培養した後、トリプシン / EDTA 溶液処理により細胞を回収し、 1×10^5 cells/ml の濃度になるように 2% 牛血清含有するイーグル MEM 培地で希釈した後、48 穴培養プレートに 2×10^4 個ずつ播種し、5% CO₂ 環境下、37℃ で 24 時間培養した。培養終了後、フルクトシルシトルリン含有 2% 牛血清含有するイーグル MEM 培地を加えて、さらに 24 時間培養を行い、細胞の生存率の測定によって細胞への影響を評価した。細胞生存率は、比較例 1 での細胞数を 100% とし、各実施例での細胞数により算出した。数値が大きいほど細胞賦活作用を示し、細胞毒性を示さないことになる。一方、100% 以下になると細胞毒性を示すことになる。

20

【0052】

【表 2】

	添加被検物質	添加濃度 (mg/ml)	細胞生存率 (%)
比較例 3	なし	0.00	100.0
実施例 4	フルクトシルシトルリン	0.02	101.0±2.1
実施例 5	フルクトシルシトルリン	0.10	105.6±1.8
実施例 6	フルクトシルシトルリン	0.20	110.0±2.4

30

【0053】

表 2 に示した結果から明らかなように、フルクトシルシトルリンは濃度依存的に細胞賦活作用を示し、細胞毒性を示さなかった。

【0054】

以下に、本発明の化粧品及び医薬品組成物の実施例を示す。組成は Wt % で示す。

【0055】

(実施例 7) 化粧水	wt %
フルクトシルシトルリン	0.1
N - アセチルグルコサミン	0.05
エタノール	7.5
プラセンタエキス	0.05
D - パントテニルアルコール	0.1
グリチルリチン酸ジカリウム	0.1
フェノキシエタノール	0.3
モノラウリン酸ポリオキシエチレンソルビタン (20E.O.)	0.3
ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油	0.05
エドト酸二ナトリウム	0.05
濃グリセリン	3.5
1, 3 - ブチレングリコール	2.5
ポリグリセリン	0.5

40

50

キサントガム	0 . 5	
ソルビット液	5 . 0	
カルボキシビニルポリマー	0 . 1	
精製水	t o 1 0 0	
【 0 0 5 6 】		
(実施例 8) 乳液	w t %	
フルクトシルシトルリン	0 . 1	
D - パントテニルアルコール	0 . 1	
グリチルリチン酸ジカリウム	0 . 1	
流動パラフィン	1 0 . 0	10
濃グリセリン	5 . 0	
ジブロピレングリコール	1 0 . 0	
ソルビット液	5 . 0	
サラシミツロウ	0 . 5	
流動パラフィン	1 . 5	
親油型モノステアリン酸グリセリル	0 . 1	
ステアリン酸	0 . 3	
メチルポリシロキサン	1 . 0	
ワセリン	1 . 0	
コレステロール	0 . 0 2	20
ベントナイト	0 . 1	
N - ステアロイル - L - グルタミン酸ナトリウム	0 . 3	
キサントガム	0 . 2	
ベヘニルアルコール	0 . 3	
フェノキシエタノール	0 . 2	
ヒアルロン酸ナトリウム (2)	0 . 0 5	
水溶性コラーゲン (F)	0 . 1	
鮭卵巣抽出物	0 . 1	
パラオキシ安息香酸エステル	0 . 1	
N - アセチルグルコサミン	0 . 0 5	30
精製水	t o 1 0 0	
【 0 0 5 7 】		
(実施例 9) クリーム	w t %	
フルクトシルシトルリン	0 . 1	
D - パントテニルアルコール	1 . 0	
グリチルリチン酸ジカリウム	0 . 5	
流動パラフィン	4 . 0	
サラシミツロウ	0 . 5	
コレステロール	1 . 0	
メチルシクロポリシロキサン	2 . 0	40
ジブロピレングリコール	7 . 0	
親油型モノステアリン酸グリセリル	0 . 3	
セチル硫酸ナトリウム	1 . 0	
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	1 . 0	
ヒアルロン酸ナトリウム (2)	0 . 5	
水溶性コラーゲン (F)	0 . 1	
フェノキシエタノール	0 . 5	
エデト酸二ナトリウム	0 . 0 5	
N - アセチルグルコサミン	0 . 0 5	
精製水	t o 1 0 0	50

【 0 0 5 8 】		
(実施例 1 0) パック	w t %	
フルクトシルシトルリン	0 . 5	
タルク	2 5 . 0	
プロピレングリコール	6 . 0	
K C 1	0 . 1	
香料	適 量	
カオリン	t o 1 0 0	
【 0 0 5 9 】		
(実施例 1 1) 乳液	w t %	10
フルクトシルシトルリン	0 . 2	
ステアリン酸	2 . 0	
セタノール	2 . 0	
ワセリン	2 . 0	
ラノリンアルコール	1 . 5	
流動パラフィン	9 . 0	
スクワラン	3 . 5	
ソルビトール	1 0 . 0	
トリエタノールアミン	1 . 0	
プロピレングリコール	5 . 0	20
防腐剤	適 量	
香料	適 量	
精製水	t o 1 0 0	
【 0 0 6 0 】		
(実施例 1 2) 栄養クリーム	w t %	
フルクトシルシトルリン	1 . 0	
ステアリン酸	2 . 0	
ステアリルアルコール	8 . 0	
還元ラノリン	2 . 0	
スクワラン	8 . 0	30
オクチルドデカノール	6 . 0	
防腐剤	適 量	
香料	適 量	
プロピレングリコール	5 . 0	
グリセリン	3 . 0	
乳酸	0 . 3	
クエン酸ナトリウム	0 . 5	
精製水	t o 1 0 0	
【 0 0 6 1 】		
(実施例 1 3) スリミングマッサージジェル	w t %	40
フルクトシルシトルリン	2 . 0	
グリセリン	6 0 . 0	
P E G 2 0 0	1 4 . 0	
ポリビニルアルコール	0 . 2	
精製水	t o 1 0 0	
【 0 0 6 2 】		
(実施例 1 4) スリミングマッサージソープ	w t %	
フルクトシルシトルリン	5 . 0	
ラウリン酸	1 0 . 0	
水酸化カリウム	2 . 8	50

ヤシ油脂肪酸カリウム液	30.0	
エデト酸2ナトリウム	0.15	
メチルセルロース	0.5	
ラウリン酸アミノプロピルベタイン液	2.0	
グリセリン	8.0	
香料	適量	
精製水	to 100	
【0063】		
(実施例15) マッサージ用ジェル	wt %	
フルクトシルシトルリン	0.5	10
カフェイン	0.1	
カルボキシビニルポリマー	0.5	
ポリビニルアルコール	3.0	
グリセリン	35.0	
ポリエチレングリコール400	45.0	
エタノール	適量	
防腐剤	適量	
精製水	to 100	
【0064】		
実施例7から15の各化粧品は、通常の化粧品の製造方法に準じた。また、フルクトシルシトルリンは、実施例1~6に使用したのと同じ製法による精製試料を使用した。いずれの化粧品も連用によりシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を改善した。		20
【0065】		
(実施例16) 顆粒剤	wt %	
フルクトシルシトルリン	10.0	
デンプン	30.0	
乳糖	49.0	
結晶セルロース	to 100	
前記の各重量部を均一に混合し、常法により作製し顆粒剤とした。		
【0066】		30
(実施例17) 錠剤	wt %	
フルクトシルシトルリン	1.0	
結晶セルロース	1.5	
ビタミンC	20.0	
香料	1.0	
グアガム	0.1	
DKエステル	1.5	
粉糖	to 100	
【0067】		
(実施例18) ソフトカプセル剤	wt %	40
フルクトシルシトルリン	3.0	
ビタミンE	20.0	
小麦胚芽油	15.0	
グリセリン脂肪酸エステル	5.0	
ミツロウ	2.0	
シソ油	to 100	
前記成分を混合し、ゼラチン、グリセリンからなるセラチン皮膜に充填し常法に準じソフトカプセルとした。		
【0068】		
(実施例19) ハードカプセル剤	wt %	50

フルクトシルシトルリン	1 5 . 0
アスコルビン酸ナトリウム	1 8 . 0
デキストリン	2 4 . 0
グリセリン脂肪酸	0 . 5
粉糖	t o 1 0 0

前記成分を混合し、ゼラチンからなるカプセル容器に充填し常法に準じハードカプセルとした。

【 0 0 6 9 】

いずれの医薬品組成物もシミ、ソバカスや日焼け後の色素沈着を改善した。

フロントページの続き

(51)Int.Cl. F I テーマコード(参考)
C 1 2 N 9/99 (2006.01) C 1 2 N 9/99

Fターム(参考) 4C083 AA072 AA082 AB032 AB332 AB432 AB442 AC012 AC022 AC072 AC092
AC102 AC122 AC132 AC172 AC242 AC302 AC422 AC432 AC442 AC482
AC532 AC542 AC642 AC662 AC712 AC782 AC852 AD042 AD092 AD112
AD152 AD172 AD201 AD202 AD262 AD332 AD352 AD432 AD492 AD512
AD532 BB60 CC01 CC03 CC04 CC05 CC07 DD31 DD41 EE16
FF01
4C086 AA01 AA02 EA01 MA01 MA04 MA28 MA63 NA14 ZA89