

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第4646364号  
(P4646364)

(45) 発行日 平成23年3月9日(2011.3.9)

(24) 登録日 平成22年12月17日(2010.12.17)

(51) Int. Cl.	F 1	
A 6 1 K 36/71 (2006.01)	A 6 1 K 35/78	F
A 6 1 K 8/97 (2006.01)	A 6 1 K 8/97	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 P 17/00 (2006.01)	A 6 1 P 17/00	
A 6 1 Q 17/00 (2006.01)	A 6 1 Q 17/00	

請求項の数 5 (全 8 頁)

(21) 出願番号	特願2000-204445 (P2000-204445)	(73) 特許権者	000113470
(22) 出願日	平成12年7月6日(2000.7.6)		ポーラ化成工業株式会社
(65) 公開番号	特開2002-20303 (P2002-20303A)		静岡県静岡市駿河区弥生町6番48号
(43) 公開日	平成14年1月23日(2002.1.23)	(74) 代理人	100100549
審査請求日	平成19年4月24日(2007.4.24)		弁理士 川口 嘉之
		(74) 代理人	100090516
			弁理士 松倉 秀実
		(74) 代理人	100089244
			弁理士 遠山 勉
		(72) 発明者	斉藤 優子
			神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地
			ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
		(72) 発明者	太田 豊
			神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地
			ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内
			最終頁に続く

(54) 【発明の名称】メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤及びそれを含有する化粧品

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

キンポウゲ科のアキカラマツ(学名: Thalictrum minus var. hypoleucum)のエッセンスからなる、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤。

【請求項2】

エッセンスが根茎の極性溶媒による抽出物であることを特徴とする、請求項1に記載のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤。

【請求項3】

デンドライトの伸長抑制が、マクロファージ由来のデンドライト伸長促進因子の抑制作用に起因することを特徴とする、請求項1又は2に記載のメラノサイトの伸長抑制剤。

【請求項4】

請求項1~3何れか1項に記載のメラノサイトの伸長抑制剤を含有することを特徴とする、光による炎症を伴った、皮膚の黒化現象或いはソバカスの予防用の皮膚外用剤。

【請求項5】

化粧品であることを特徴とする、請求項4に記載の、光による炎症を伴った、皮膚の黒化現象或いはソバカスの予防用皮膚外用剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤及び化粧品などの皮膚外用剤に関し、

更に詳細には、メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤により、メラノサイトとマクロファージの相互作用を抑制するのに好適な、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来の技術】

メラノサイトは動物において、色素に係わる生命現象の主演となっていることは既に知られていることであるが、かかる色素であるメラニンがメラノサイトで産生され、どのような経緯で表皮細胞に移動していくかについては、未だ詳細には知られておらず、かかるメラニン顆粒の移動には、マクロファージが関与している場合が少なくないことのみが知られているにすぎない。かかるマクロファージの関与については、メラノサイトのデンドライトの伸長因子（DEF）を産生することにより為されていることが指摘されているが、この様な伸長因子の働きを抑制する試みや、抑制することによりメラノサイトのデンドライトの伸長を抑制すること、該デンドライトの伸長抑制により、メラニン顆粒の移動を抑制し、皮膚が黒化するのを防ぐ試みは全く為されていない。更に、キンボウゲ科のアキカラマツ（学名：Thalictrum minus var. hypoleucum）及びノ又はオウレン（学名：Coptis chinensis Franch）の根茎等の植物体のエッセンスにこの様なメラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用が有ることも全く知られていない。

10

【 0 0 0 3 】

他方、メラノサイトによって産生されるメラニン顆粒の異常によって生じる色素異常の解決は、美しい白い肌を具現化するための人類永年の解決課題であり、この為、種々の努力が為され、多くの成果が得られてきており、そのメカニズムについても様々なものが得られているが、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制に着目したものはなく、この様なメカニズムにより、光の関与する色素異常であって、炎症を伴う色素異常症の予防や改善などの対応に有用であることは全く知られていない。又、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して、従来良く知られているアスコルビン酸などのメラニン生成阻害剤の効果が今ひとつであり、この様な色素異常の予防或いは改善手段の開発が望まれていた。

20

【 0 0 0 4 】

更に、キンボウゲ科のアキカラマツ（学名：Thalictrum minus var. hypoleucum）及びノ又はオウレン（学名：Coptis chinensis Franch）の根茎のエッセンスは、抗菌作用を有していることは既に知られていることであるが、このものがメラノサイトのデンドライト伸長を抑制する作用を有していることは全く知られておらず、従って、このものを含有する化粧品などの皮膚外用剤がメラノサイトのデンドライト伸長を抑制し、以て、色素異常、取り分け、光が関与し、炎症を伴って起こる色素異常の予防と改善に有用であることは全く知られていないことであった。

30

【 0 0 0 5 】

【発明が解決しようとする課題】

本発明は、この様な状況下為されたものであり、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段を提供することを課題とする。

【 0 0 0 6 】

【課題の解決手段】

この様な状況に鑑みて、本発明者らは、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段を求めて、鋭意研究を重ねた結果、キンボウゲ科のアキカラマツ（学名：Thalictrum minus var. hypoleucum）の植物体のエッセンス、好ましくは根茎のエッセンスに優れたメラノサイトのデンドライトの伸長抑制作用を見出し、かかる作用を有する物質を皮膚外用剤に含有させることにより、この様な皮膚外用剤が、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常の予防・改善に有用であることを見出し、発明を完成させるに至った。

40

即ち、本発明は次に示す技術に関するものである。

( 1 ) キンボウゲ科のアキカラマツ（学名：Thalictrum minus var. hypoleucum）のエッ

50

センスからなる、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤。

(2) エッセンスが根茎の極性溶媒による抽出物であることを特徴とする、(1)に記載のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤。

(3) デンドライトの伸長抑制が、マクロファージ由来のデンドライト伸長促進因子の抑制作用に起因することを特徴とする、(1)又は(2)に記載のメラノサイトの伸長抑制剤。

(4) (1)～(3)何れかに記載のメラノサイトの伸長抑制剤を含有することを特徴とする、光による炎症を伴った、皮膚の黒化現象或いはソバカスの予防用の皮膚外用剤。

(5) 化粧品であることを特徴とする、(4)に記載の、光による炎症を伴った、皮膚の黒化現象或いはソバカスの予防用の皮膚外用剤。

10

以下、本発明について、実施の形態を中心に詳細に説明を加える。

【0007】

【発明の実施の形態】

(1) 本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤

本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤は、キンポウゲ科のアキカラマツ(学名: *Thalictrum minus* var. *hypoleucum*)のエッセンスからなる。ここで、エッセンスとは、かかる植物の植物体それ自身、植物体を乾燥或いは細切、粉碎など加工した加工物等を溶媒で抽出した抽出物、抽出物の溶媒を除去した、溶媒除去物、抽出物乃至はその溶媒除去物をカラムクロマトグラフィーや液液抽出で精製した精製分画物などの総称を意味する。これらの内、本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤としては、根茎の溶媒抽出物乃至はその溶媒除去物が好ましく例示でき、かかる溶媒としては、極性溶媒が特に好ましく例示できる。この様な極性溶媒としては、例えば、水、エタノール、メタノール、1,3-ブタンジオール、プロピレングリコールなどのアルコール類、酢酸エチルや蟻酸メチルなどのエステル類、アセトンやメチルエチルケトンなどのケトン類、クロロホルムや塩化メチレン等のハロゲン化炭化水素類、アセトニトリル等のニトリル類、ジエチルエーテルやテトラヒドロフランなどのエーテル類から選ばれる1種乃至は2種以上が好ましく例示できる。これらの内、特に好ましいものは、水及び/又はアルコール類である。この様な抽出物を作成するには、植物体乃至はその加工物に1～10倍量の溶媒を加え、室温であれば数日、沸点付近の温度であれば数時間浸漬すればよい。しかる後に、不溶物を濾過などで除去し、必要に応じて減圧濃縮後、凍結乾燥により溶媒除去することが出来る。キンポウゲ科のアキカラマツ(学名: *Thalictrum minus* var. *hypoleucum*)の根茎の場合、根茎部分をメタノール抽出後、減圧濃縮し、そして場合によって凍結乾燥するのがエッセンスとして特に好ましい。それは、根茎の部分がメラノサイトのデンドライトの伸長抑制成分が多く含まれており、特に好ましいからである。かくして得られた、本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤である、キンポウゲ科のアキカラマツ(学名: *Thalictrum minus* var. *hypoleucum*)の根茎のエッセンスは、メラノサイトがデンドライトを伸長するのを抑制する作用に優れ、以て、メラノサイトより皮膚組織へメラニン顆粒が移動するのを抑制し、この様なメラニン顆粒の移動をメカニズムとする、光照射時に生じる、炎症を伴った黒化やソバカスなどの色素異常を予防或いは改善する作用を有する。この様な作用は、マクロファージが放出するメラノサイトのデンドライトの伸長因子がメラノサイトに働きかけるのを阻害することを機序としていると考えられる。勿論、色素異常が、メラニン顆粒の産生にあたってこの様なルートをとることから、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、光照射による炎症を伴った黒化やソバカス以外の色素異常も抑制するが、この様な色素異常は他の手段でも予防や改善が可能であるため、本発明の効果の特徴は前記の光照射時に生じる、炎症を伴った黒化やソバカスなどの色素異常を予防或いは改善する作用と言える。

20

30

40

【0008】

(2) 本発明のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤  
本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤は、マクロファージが放出するメラノサイトのデンドライトの伸長因子がメラノサイトに働きかけるのを阻害することを機序とし

50

ているので、メラノサイトとマクロファージとが協調的に働く生命現象を抑制することが出来、この様なメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を、皮膚外用剤に含有させることにより、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象へ対応する事が出来る。即ち、本発明の皮膚外用剤は、メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用であって、本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤を含有することを特徴とする。ここで、本発明で言う皮膚外用剤とは、皮膚に外用で適用される組成物の総称であって、貼付剤を含む皮膚外用医薬や洗浄剤を含む化粧料が好ましく例示でき、これらの内では、化粧料であることが特に好ましい。これは、本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤は、安全性が高く、作用が穏やかであるためである。メラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象としては、特に好ましくは前述の光照射による炎症を伴った黒化やソバカスなどの色素異常がまず一番重要な課題として挙げられるが、その他炎症反応なども含まれる。本発明のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤に於ける、メラノサイトのデンドライトの伸長抑制剤の好ましい含有量は、皮膚外用剤全量に対して、0.001重量%～10重量%であり、更に好ましくは0.01重量%～5重量%である。これは、少なすぎるとデンドライトの伸長抑制作用が発揮されない場合があり、多すぎても効果が頭打ちになり他の処方成分の自由度を損なうことがあるからである。

10

#### 【0009】

本発明のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤は、上記必須成分以外に、通常化粧料や皮膚外用医薬で使用される任意の成分を含有することが出来る。かかる任意成分としては、例えば、スクワラン、ワセリン、マイクロクリスタリンワックス等の炭化水素類、ホホバ油、カルナウバワックス、オレイン酸オクチルドデシル等のエステル類、オリーブ油、牛脂、椰子油等のトリグリセライド類、ステアリン酸、オレイン酸、リチノレイン酸等の脂肪酸、オレイルアルコール、ステアリルアルコール、オクチルドデカノール等の高級アルコール、スルホコハク酸エステルやポリオキシエチレンアルキル硫酸ナトリウム等のアニオン界面活性剤類、アルキルベタイン塩等の両性界面活性剤類、ジアルキルアンモニウム塩等のカチオン界面活性剤類、ソルビタン脂肪酸エステル、脂肪酸モノグリセライド、これらのポリオキシエチレン付加物、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脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤類、ポリエチレングリコール、グリセリン、1,3-ブタンジオール等の多価アルコール類、増粘・ゲル化剤、酸化防止剤、紫外線吸収剤、色剤、防腐剤、粉体等を含有することができる。本発明のメラノサイトとマクロファージが関与する皮膚現象対応用の皮膚外用剤は、抗炎症剤として知られるプレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、インドメタシン、ジクロフェナックナトリウム等を配合させれば相乗効果により日光による炎症を伴う黒化症に有意義である。勿論、従来のメラニン産生抑制剤である、アスコルビン酸類やアルブチンなどのハイドロキノン類を含有することも相乗的な効果を発揮する場合があります、有利である。

20

30

#### 【0010】

##### 【実施例】

以下に実施例を挙げて更に詳細に本発明について説明を加えるが、本発明がこれら実施例にのみ、限定を受けないことは言うまでもない。

40

#### 【0011】

##### <実施例1>

キンボウゲ科のオウレン(学名:Coptis chinensis Franch)の根茎500gに5lのメタノールを加え、攪拌しながら2時間、90℃で加熱し、室温まで冷却した後、濾過して不溶物を取り除き、減圧濃縮後、凍結乾燥した。そして、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤であるキンボウゲ科のオウレン(学名:Coptis chinensis Franch)の根茎エッセンス1を得た。

#### 【0012】

##### <実施例2>

キンボウゲ科のアキカラマツ(学名:Thalictrum minus var. hypoleucum)の根茎500

50

g に 5 l のメタノールを加え、攪拌しながら 2 時間、90℃ で加熱し、室温まで冷却した後、濾過して不溶物を取り除き、減圧濃縮後、凍結乾燥した。そして、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤であるキンポウゲ科のアキカラマツ（学名：Thalictrum minus var. hypoleucum）の根茎エッセンス 2 を得た。

【 0 0 1 3 】

< 実施例 3 >

上記実施例 1, 2 のオウレンのエッセンス 1 及び / 又はアキカラマツのエッセンス 2 のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤を用いて、デンドライト伸長抑制作用を調べた。即ち、予め常法に従い、マウス腹腔より、マクロファージを回収し、10% FBS 加イーグルの最少培地で希釈し、 $2 \times 10^6$ セル/ml の濃度のマクロファージ液を調整しておいた。このものを 90  $\mu$ l ずつ 35 mm シャーレに分注し、これに 0.05 mW/cm<sup>2</sup> で 20 分間の紫外線照射を行った。これらのメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤であるキンポウゲ科のオウレン（学名：Coptis chinensis Franch）及び / 又は、アキカラマツ（学名：Thalictrum minus var. hypoleucum）の根茎のエッセンス 1、2 を乾燥重量 % で 0.005% となるよう DMSO に溶かして加え 37℃ で 1 晩培養した。又、他方マウスの尾を切り、尾の表皮を細かく刻みシャーレに入れ 0.5% トリプシンにて 37℃ で一晩処理し、ピンセットを用いて、表皮と真皮に分離し、表皮のみを回収し、0.5% トリプシンにて 37℃ で 20 分間処理し、フィルター濾過でメラノサイトのみを濾液として集めた。このメラノサイトを含む濾液を、イーグルの最少培地に 10% FBS、 $10^{-4}$ M の IBMX 及び 10 ng/ml の TPA を加えた培地で、37℃、48 時間培養した。これを同培地で懸濁させ、96 穴ウェルに 1000 セル/ウェルずつ分注し、37℃ で一晩培養した。メラノサイトの培地を捨て、PBS で 3 回洗浄した後、10% FBS 加イーグルの最少培地 35  $\mu$ l に置換した。これに前記検体を含むマクロファージの培養上清 35  $\mu$ l ずつ添加し、37℃ で二晩培養し、光学顕微鏡下写真撮影を行い、この写真よりデンドライトの長さを測定した。結果を表 1 に示す。これより、本発明のメラノサイトのデンドライト伸長抑制剤であるキンポウゲ科のオウレン（学名：Coptis chinensis Franch）及び / 又は、アキカラマツ（学名：Thalictrum minus var. hypoleucum）のエッセンス 1、2 は、デンドライト伸長の抑制作用に優れることが分かる。

( 検体 )

- 1) メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤であるキンポウゲ科のオウレン（学名：Coptis chinensis Franch）の根茎のエッセンス 1 の DMSO 溶液（0.005%）
- 2) メラノサイトのデンドライト伸長抑制剤であるキンポウゲ科のアキカラマツ（学名：Thalictrum minus var. hypoleucum）のエッセンス 2 の根茎のエッセンスの DMSO 溶液（0.005%）
- 3) DMSO（ポジティブコントロール）
- 4) マクロファージ上清を加えない（ネガティブコントロール）

【 0 0 1 4 】

【 表 1 】

検体	デンドライトの長さ (μM)
オウレンのエッセンス 1 0.005%	20.78
アキカラマツのエッセンス 2 0.005%	19.21
ポジティブコントロール	37.31
ネガティブコントロール	12.92

【 0 0 1 5 】

< 参考例 1 >

以下に示す処方化粧水を作成した。即ち、処方成分を室温で攪拌可溶化して化粧水を得た。この化粧水について、シミ、そばかすに悩むパネラー 1 群 3 名を用いて、1 ヶ月間、朝晩 1 日 2 回使用してもらいそのシミ、そばかすの予防及び改善効果を評価してもらった。

評価基準は、評点 2：著しい改善、評点 1：明らかな改善、評点 0.5：わずかな改善、

10

20

30

40

50

評点0：改善なしの基準である。平均評点は0.78であった。本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制効果のあるオウレンのエッセンス1を含有する化粧水は、シミ、そばかすの改善に効果のあることが認められた。

オウレンのエッセンス1	1	重量部
1,3-ブタンジオール	5	重量部
グリセリン	3	重量部
クエン酸ナトリウム	0.1	重量部
メチルパラベン	0.2	重量部
エタノール	8	重量部
水	82.7	重量部

10

## 【0016】

## &lt;実施例4&gt;

以下に示す処方化粧水を作成した。即ち、処方成分を室温で攪拌可溶化して化粧水を得た。この化粧水について、シミ、そばかすに悩むパネラー1群3名を用いて、1ヶ月間、朝晩1日2回使用してもらいそのシミ、そばかすの予防及び改善効果を評価してもらった。評価基準は、評点2：著しい改善、評点1：明らかな改善、評点0.5：わずかな改善、評点0：改善なしの基準である。平均評点は0.81であった。本発明のメラノサイトのデンドライトの伸長抑制効果のあるアキカラマツのエッセンス2を含有する化粧水は、シミ、そばかすの改善に効果のあることが認められた。

アキカラマツのエッセンス2	1	重量部
1,3-ブタンジオール	5	重量部
グリセリン	3	重量部
クエン酸ナトリウム	0.1	重量部
メチルパラベン	0.2	重量部
エタノール	8	重量部
水	82.7	重量部

20

## 【0017】

## &lt;参考例2&gt;

下記に示す処方に従って、皮膚外用剤を作成した。即ち、処方成分を攪拌分散して、皮膚外用剤を得た。このものは光による炎症を伴った、光による皮膚の黒化現象或いはソバカスに対して著効を示した。

30

オウレンのエッセンス	0.5	重量部
プレドニゾロン	1	重量部
ワセリン	85	重量部

## 【0018】

## &lt;参考例3&gt;

以下に示す処方に従ってクリームを作製した。即ち、イ、ロ、ハをそれぞれ80に加熱溶解して、イにロを徐々に加え、更にハを加え乳化した後、ホモミキサーにより乳化粒子を均一化し、冷却してクリームを得た。このクリームは、炎症を伴うそばかす等に優れた効果があった。

40

## 【0019】

イ)		
スクワラン	10	重量部
セタノール	3	重量部
ソルビタンセスキステアレート	2	重量部
ポリオキシエチレン(20)ベヘニルエーテル	2	重量部
ビタミンA酸	1	重量部
ロ)		
1,3-ブタンジオール	5	重量部
オウレンのエッセンス	1	重量部

50

カルボキシビニルポリマー	0 . 3	重量部
水	4 0	重量部
ハ)		
水	3 7 . 3	重量部
水酸化カリウム	0 . 2	重量部

【 0 0 2 0 】

【発明の効果】

本発明によれば、炎症を伴った色素異常やソバカスなどの色素異常に対して有効な予防或いは改善手段を提供することができる。

---

フロントページの続き

(72)発明者 鈴木 聡

神奈川県横浜市戸塚区柏尾町560番地 ポーラ化成工業株式会社 戸塚研究所内

審査官 菊池 美香

(56)参考文献 特開昭57-185210(JP,A)

特開平11-046782(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 36/71

A61K 8/97

A61P 17/00

A61P 43/00

A61Q 17/00

CA/MEDLINE/EMBASE/BIOSIS/NAPRALART(STN)

JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)