

(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2014-129254

(P2014-129254A)

(43) 公開日 平成26年7月10日(2014.7.10)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 36/28 (2006.01)	A 6 1 K 35/78 T	4 B 0 1 8
A 6 1 K 8/97 (2006.01)	A 6 1 K 8/97	4 C 0 8 3
A 6 1 K 8/55 (2006.01)	A 6 1 K 8/55	4 C 0 8 6
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)	A 6 1 Q 19/08	4 C 0 8 8
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 2 1	

審査請求 未請求 請求項の数 5 O L (全 9 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2012-286538 (P2012-286538)
 (22) 出願日 平成24年12月28日 (2012.12.28)

(71) 出願人 000004341
 日油株式会社
 東京都渋谷区恵比寿四丁目20番3号
 (74) 代理人 100102369
 弁理士 金谷 育
 (74) 代理人 100146927
 弁理士 船越 巧子
 (72) 発明者 大久保 剛
 神奈川県川崎市川崎区千鳥町3-3 日油株式会社内
 Fターム(参考) 4B018 LB10 MD61 ME10 MF01
 4C083 AA111 AA112 AC901 AC902 CC02
 EE11
 4C086 AA02 DA40 MA03 MA05 MA63
 NA14 ZA36 ZA89 ZC75
 最終頁に続く

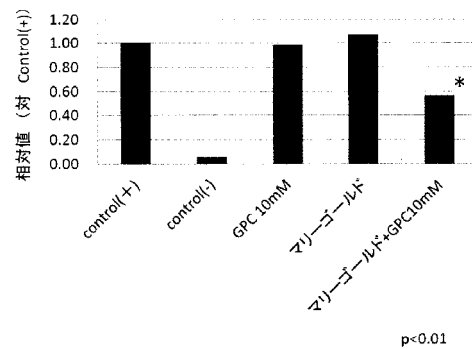
(54) 【発明の名称】 皮膚用抗老化組成物

(57) 【要約】

【課題】 キク科コウオウソウ属植物の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとを組み合わせる有効成分として含有する、MMP-13産生抑制剤、血管新生抑制剤、及び抗しわ剤として有用な皮膚用抗老化組成物を提供する。

【解決手段】 キク科コウオウソウ属植物(マリーゴールド)の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとを組み合わせる有効成分として含有する、MMP-13産生抑制作用、血管新生抑制作用、及び抗しわ作用を有する皮膚用抗老化組成物。

【選択図】 図1



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

キク科コウオウソウ属の植物の抽出物と s n - グリセロホスホ (3) コリンとを必須成分として含有する皮膚用抗老化組成物。

【請求項 2】

前記キク科コウオウソウ属の植物の抽出物がマリーゴールド (*Calendula officinalis*) の抽出物である請求項 1 記載の皮膚用抗老化組成物。

【請求項 3】

前記キク科コウオウソウ属の植物の抽出物と s n - グリセロホスホ (3) コリンとを組み合わせる血管新生抑制成分として含有する請求項 1 または 2 に記載の皮膚用抗老化組成物。

10

【請求項 4】

前記キク科コウオウソウ属の植物の抽出物と s n - グリセロホスホ (3) コリンとを組み合わせる MMP - 13 (*matrix metalloproteinase - 13*) 産生抑制成分として含有する請求項 1 または 2 に記載の皮膚用抗老化組成物。

【請求項 5】

前記請求項 1 ~ 4 のいずれか 1 項に記載の皮膚用抗老化組成物を含有する抗しわ剤。

【発明の詳細な説明】**【技術分野】****【0001】**

20

本発明は、マリーゴールド等のキク科コウオウソウ属 (*Tagetes*) の植物の抽出物を含有する皮膚用抗老化組成物に関する。より詳細には、キク科コウオウソウ属植物の抽出物と s n - グリセロホスホ (3) コリンとを必須成分として含有する、MMP - 13 の産生阻害効果を有する抗しわ剤として特に有用な皮膚用抗老化組成物に関する。

【背景技術】**【0002】**

MMP - 13 は、腫瘍に栄養や酸素を供給するための血管新生を促進させることが知られている (非特許文献 1) 。

特に、紫外線照射を過度に行うと、血管内皮細胞増殖因子 (*Vascular Endothelial Growth Factor*、VEGF) の産生を促して血管形成が起きることが知られている (非特許文献 2) 。

皮膚で血管新生が起きるとサイトカインにより好中球が活性化され、血管内皮に結合してエラスターゼなどを含む顆粒を放出する。このためエラスチンの分解が起き、しわが形成される。

30

【0003】

血管新生を抑制することは抗しわ手段として有効である。そのためには、血管新生促進物質の 1 つである MMP - 13 の産生抑制乃至産生阻害が有効な手段と考えられている。そこで、クオリティー・オブ・ライフ (QOL) の観点から今日まで多くの皮膚用抗老化組成物が開発されている。

【0004】

MMP - 9 の産生を阻害させることで抗しわ効果を有するサラシア属植物の抽出物 (特許文献 1)、エラスターゼ阻害活性及びコラーゲン産生促進作用を有することで抗しわ効果を生むアイスランドモス (*Cetraria islandica*) の抽出物 (特許文献 2)、I 型コラーゲンの産生を促進することで抗しわ効果を生むセネデスムス属の植物プランクトン抽出物 (特許文献 3) など、各種植物抽出物による抗しわ効果を有する皮膚用抗老化組成物が開発されてきた。しかし、マリーゴールド抽出物と s n - グリセロホスホ (3) コリンの組み合わせたものはない。

40

【0005】

マリーゴールド抽出物に関しては、セラミド産生促進効果及び保湿効果 (特許文献 4)、アレルギー症状抑制効果 (特許文献 5)、グリケーション阻害効果 (特許文献 6) などが知られているが、s n - グリセロホスホ (3) コリンと組み合わせた場合に MMP - 1

50

3 産生抑制に直接的に作用する効果を発揮することは知られていない。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0006】

【特許文献1】特開2011-178747号公報

【特許文献2】特開2007-302607号公報

【特許文献3】特開2007-186471号公報

【特許文献4】特開2011-079754号公報

【特許文献5】特開2007-135495号公報

【特許文献6】特開2004-250445号公報

10

【非特許文献】

【0007】

【非特許文献1】Cazorla, M., Hernandez, L., Nadal, A., Balbin, M., Lopez, J.M., Vizoso, F., Fernandez, P.L., Iwata, K., Cardesa, A., Lopez-Otin, C. and Campo, E. "Collagenase-3 expression is associated with advanced local invasion in human squamous cell carcinomas of larynx." The Journal of Pathology. 186, 144-150, 1998

20

【非特許文献2】Yano K, Kajiyama K, Ishiwata M, Hong YK, Miyakawa T, Detmar M., "Ultraviolet B-induced skin angiogenesis is associated with a switch in the balance of vascular endothelial growth factor and thrombospondin-1 expression" J Invest Dermatol., 122(1):201-8, 2004 Jan.

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

30

本発明は、キク科コウオウソウ属植物の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリン(GPC)とを組み合わせることで有効成分として含有する、MMP-13産生抑制剤、血管新生抑制剤、及び抗しわ剤を提供することを目的とするものである。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明者らは、キク科コウオウソウ属の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとを組み合わせることにより、皮膚用抗老化作用、抗しわ作用に優れた組成物を調製できることを見出し、以下の発明を完成するに至ったものである。

【0010】

(1)キク科コウオウソウ属の植物の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとを必須成分として含有する皮膚用抗老化組成物。

40

(2)前記キク科コウオウソウ属の植物の抽出物がマリーゴールド(Calendula officinalis)の抽出物である(1)項に記載の皮膚用抗老化組成物。

(3)前記キク科コウオウソウ属の植物の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとを組み合わせることで血管新生抑制成分として含有する(1)項または(2)項に記載の皮膚用抗老化組成物、または血管新生抑制剤。

(4)前記キク科コウオウソウ属の植物の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとを組み合わせることでMMP-13(matrix metalloproteinase-13)産生抑制成分乃至産生阻害成分として含有する(1)項または(2)項に記載の皮膚用抗老化組成物、またはMMP-13産生阻害剤。

50

(5) 前記キク科コウオウソウ属の植物の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとを組み合わせ、抗しわ成分として含有する(1)項または(2)項に記載の皮膚用抗老化組成物、または抗しわ剤。

【発明の効果】

【0011】

本発明によれば、植物抽出物を有効成分として含有する優れた皮膚用抗老化組成物が提供される。本発明の皮膚用抗老化組成物は、優れたMMP-13産生阻害作用を有することによって、特に抗しわ剤として優れた効果を奏する。

【図面の簡単な説明】

【0012】

【図1】本発明の皮膚用抗老化組成物におけるIL-1の刺激によって惹起されるMMP-13の産生抑制効果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0013】

本発明の皮膚用抗老化組成物は、キク科コウオウソウ属の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリン(GPC)とを必須成分として含有する。

【0014】

本発明の皮膚用抗老化組成物に用いられるキク科コウオウソウ属の抽出物はマリーゴールド(*Calendula officinalis*)の抽出物である。

【0015】

本発明の皮膚用抗老化組成物において用いられるキク科コウオウソウ属の抽出物の製造方法は、特に限定されるものではないが、例えば、キク科コウオウソウ属の植物を加熱滅菌した後、熱水抽出することにより得ることができる。この他にも水抽出及びエタノール抽出を採用することによっても得ることができる。抽出液はそのままの液体として、またはさらに濃縮して活性成分を高含有率で含有する液体の状態で使用することができるし、乾燥して固形物とした状態でも使用することができる。

【0016】

キク科コウオウソウ属の抽出物は、sn-グリセロホスホ(3)コリンと共存した状態で、生体内において血管新生促進物質の一つであるMMP-13の産生を阻害する優れた作用を有しており、特に、皮膚で血管新生が起きた場合にエラスチンの分解によって形成されるしわの発生を効果的に防止する「抗しわ作用」を有している。キク科コウオウソウ属の抽出を有効成分として含有する本発明の皮膚用抗老化組成物は、それ自体を医薬品や食品(医薬組成物又は食品組成物)とすることができるし、医薬組成物又は食品組成物の有効成分とすることができる。

【0017】

本発明において「抗しわ作用」とは、生体内においてMMP-13の産生を効果的に抑制する作用を包含している。従って、本発明の皮膚用抗老化組成物は、MMP-13の産生を抑制して、皮膚にしわが形成されることを防止する医薬品や食品の成分として有用である。

【0018】

本発明の皮膚用抗老化組成物におけるキク科コウオウソウ属の植物の抽出物の配合量は、製剤の形態によって相違するが、製剤全体に対して、通常0.01~90質量%、好ましくは1~70質量%、より好ましくは5~50質量%である。

【0019】

本発明の皮膚用抗老化組成物におけるsn-グリセロホスホ(3)コリンの配合量は、製剤全体に対して、通常0.01~85質量%、好ましくは0.1~30質量%、より好ましくは1~10質量%である。

【0020】

本発明の皮膚用抗老化組成物におけるキク科コウオウソウ属の植物の抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンの配合比率は、質量比で、(キク科コウオウソウ属の植物の抽

10

20

30

40

50

出物) / (sn - グリセロホスホ(3)コリン) = 1 : 5 ~ 5 : 1 の範囲で、十分な MMP - 13 の産生抑制効果が得られるように適宜選択される。

【0021】

本発明の皮膚用抗老化組成物は、常法にしたがって製剤化することができる。製剤としては固体製剤であっても液体製剤であってもよい。かかる製剤としては、例えば、錠剤、丸剤、顆粒剤、糖衣剤、カプセル、乳剤、液剤、ゲル、シロップ、スラリー、懸濁物等が挙げられる。また、製剤化においては、製剤上の必要に応じて、賦形剤等の添加剤を加えることができる。賦形剤としては、目的によって、充填剤、結合剤、凝固剤、滑たく剤、崩壊剤、色素、甘味料、香料、コーティング剤等を単独で、もしくはこれらを組み合わせで使用することができる。

10

【0022】

本発明のキク科コウオウソウ属の植物の抽出物と sn - グリセロホスホ(3)コリンからなる皮膚用抗老化組成物を食品として構成する場合、その態様に特に制限はなく、一般の加工食品のほかに、健康食品、機能性食品、濃厚流動食、栄養補助食品、飲料及び食品を含む飲食物、又は、これらの添加物とすることができる。具体的には、皮膚用抗老化組成物を、サプリメント、清涼飲料に配合することができるが、特に限定されるものではない。また、皮膚用抗老化組成物は、そのまま食品に添加してもよく、或いは食品の原材料として加工して添加してもよい。

【0023】

本発明の食品の形態としては、液状、ゲル状、粉末状あるいは固形状等の食品が挙げられる。本発明の食品の具体例としては、飲料(スポーツドリンク、茶、スープ等)、ゼリー飲料、ヨーグルト、フローズンヨーグルト、調味料(ドレッシング、マヨネーズ、ふりかけ、味噌、醤油、焼肉のたれ等)、麺類、畜肉魚肉加工食品(ハム、ソーセージ等)、ジャム、乳製品(牛乳、クリーム、バター、チーズ、マーガリン等)、パン、菓子類(ゼリー、アイスクリーム、シャーベット、プリン等)等が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0024】

皮膚用抗老化組成物を含む食品は、食品の形態に応じて他の添加物を含むものであってもよい。このような添加物として、賦形剤、増量剤、結合剤、防湿剤、防腐剤、強化剤、増粘剤、乳化剤、食品添加物、調味料等を挙げることができる。食品添加物としてはビタミン類、ミネラル、キチン、キトサン、レシチン、ローヤルゼリーなどが挙げられる。調味料としては、グラニュー糖、蜂蜜、ソルビットなどの甘味料；アルコール；クエン酸、リンゴ酸、酒石酸などの酸味料；香料；色素などが挙げられ、本発明の食品を好みの味や色に調整するために用いることができる。また、本発明の目的と関連する公知の素材を併用してもよい。

30

【0025】

本発明の皮膚用抗老化組成物を含む食品は、当業者が通常行う方法により製造することができる。例えば、粉末状の食品を得るには、キク科コウオウソウ属の植物の抽出物と sn - グリセロホスホ(3)コリンを含有する液状の皮膚用抗老化組成物に、デキストリン、シクロデキストリン、デンプン、マルトースなどの賦形剤を必要に応じて添加して、凍結乾燥、噴霧乾燥などの乾燥方法により粉末とすることにより得ることができる。また、賦形剤の他にも、必要に応じて、ビタミン、ミネラル、動植物や魚介類の油脂、タンパク質、糖質、色素、香料、その他の食用添加剤等をさらに添加することができる。

40

【0026】

本発明のキク科コウオウソウ属の植物の抽出物と sn - グリセロホスホ(3)コリンからなる皮膚用抗老化組成物からなる食品は、他の生理活性物質又は健康食品素材と組み合わせても構わない。このような物質としては、例えば、青汁、健康酢、健康茶、ローヤルゼリー、アロエ、ブルーベリー、プロポリス、イソフラボン、ノニ、核酸、にんにく、ウコン、酵素、高麗ニンジン、雑穀、納豆、イチョウ葉、発芽玄米、マカ、メシマコブ、ブドウ種子、スピルリナ、明日葉、フコイダン、牡蠣、馬油、桑葉、サラシア、ハナピラタ

50

ケ、田七ニンジン、カシス、シジミ、キクイモ、コラーゲン、クロレラ、グルコサミン、キトサン、カルニチン、C o Q 1 0、セラミド、オクタコサノールなどが挙げられる。

【 0 0 2 7 】

キク科コウオウソウ属の植物の抽出物と s n - グリセロホスホ (3) コリンからなる皮膚用抗老化組成物における両成分は、食経験も充分ある極めて安全な物質であるので、本発明の食品の摂取量は厳しく制限されるものではないと考えられる。その摂取量の下限は目的に応じた効果を発揮しうる最低量とされ、上限は摂取のしやすさ、経済性等の観点から実際的な量を基準として設定することができる。経口投与の場合、通常、成人 1 日あたり、皮膚用抗老化組成物約 0 . 1 m g ~ 約 5 g、好ましくは約 1 0 m g ~ 約 2 g を摂取すればよい。もちろん、摂取する者の年齢、体重、症状、服用期間、治療経過等に応じて変化させることもできる。1 日あたりの量を数回に分けて摂取することもできる。

10

【 0 0 2 8 】

本発明のキク科コウオウソウ属の植物の抽出物と s n - グリセロホスホ (3) コリンからなる皮膚用抗老化組成物を医薬品として構成する場合、一つの実施態様においては、医薬品は経口投与に好適に製剤化される。経口投与に好適な製剤は、水、生理食塩水のような希釈液に有効量の皮膚用抗老化組成物を溶解させた液剤、有効量の皮膚用抗老化組成物を固体や顆粒として含んでいるカプセル剤、顆粒剤、散剤又は錠剤、適当な分散媒中に有効量の皮膚用抗老化組成物を懸濁させた懸濁液剤、有効量の皮膚用抗老化組成物を溶解させた溶液を適当な分散媒中に分散させ乳化させた乳剤等である。

20

【 0 0 2 9 】

本発明の医薬品において、皮膚用抗老化組成物の有効成分の投与量は、投与形態、投与対象の種類、投与ルート、投与期間、体重、年齢等によって異なるが、上述した本発明の食品の場合の摂取量と同様な範囲とすることができる。もちろん、上述したように投与量は種々の条件で変動するため、上記投与量より少ない量で十分な場合もあり、また範囲を超えて投与する必要のある場合もある。

【 0 0 3 0 】

本発明の皮膚用抗老化組成物を含む医薬品は、必須の有効成分である皮膚用抗老化組成物に加えて、脂質代謝を促進する化合物 (食品学的に又は薬学的に許容されるもの) を 1 種類以上含んでもよい。皮膚用抗老化組成物を形成している両成分以外の成分としては、スフィンゴ脂質、セラミド、コレステロール、コレステロール誘導体、リン脂質などの油性成分、 α -アミノカブロン酸、グリチルリチン酸、 β -グリチルレチン酸、塩化リゾチーム、グアイアズレン、ヒドロコルチゾンなどから選択される抗炎症剤を添加することもできる。

30

【 0 0 3 1 】

本発明では、皮膚用抗老化効果の指標として MMP - 1 3 の産生抑制効果を示す。このため、皮膚において MMP - 1 3 の産生が原因となる皮膚のしわの発生抑制効果が期待できる。また、既存の治療薬との併用によってその効果が期待される。

【 実施例 】

【 0 0 3 2 】

以下、実施例および比較例により本発明を具体的に説明するが、本発明の技術的範囲は以下の実施例等によって限定されるものではない。なお、以下の実施例等において、「 % 」は「質量 % 」を示す。

40

【 0 0 3 3 】

< 皮膚用抗老化組成物の調製 >

マリーゴールド (*Calendula officinalis*) の花 5 g を加圧滅菌 (1 2 1 ° C 、 2 0 分) によって殺菌を行い、殺菌後、8 0 ° C の熱水 1 0 0 m L で 1 時間抽出し、濾過して抽出液を得た。得られた抽出液を蒸発濃縮して蒸発残分 1 % の抽出物を調製した。

s n - グリセロホスホ (3) コリン (商品名 : ニチユ G P C 8 5 R 日油社製) 1 0 0 μ M 水溶液と上記の蒸発残分 1 % 抽出物水溶液を 1 : 1 で混合して抗老化組成物を調製し

50

た。

【0034】

< 試験例 >

ヒト正常皮膚線維芽細胞 (Fibroblasts: 理研ジーンバンク: NB1RGB) を用いて以下の試験を行った。

細胞数をカウント 1×10^5 / mL になるように培地 (10% FBS - DMEM) に懸濁させた。細胞懸濁培地を6穴プレートに2 mL / well 播種し、37℃、5% CO₂ インキュベーターで24時間培養した。培養後、前記被験抗老化組成物溶液を50 µL / well 添加し、さらに、37℃、5% CO₂ インキュベーターで24時間培養した。

培養後、0.1 µg / mL human IL-1 (genzyme社) を50 µL / well 添加し、37℃、5% CO₂ インキュベーターで4時間培養し炎症を惹起させた。

培養後、ISOGEN処理により細胞を回収し、mRNAの抽出およびcDNAの作製を定法に準拠して行った。その後、RT-PCR法によりmRNAの発現量を定量した。

同様の試験を、前記マリーゴールドの花からの蒸発残分1%抽出物の固形分を単独で用いたものと、sn-グリセロホスホ(3)コリンの100 µM溶液を単独で用いたものについても実施した。

また、controlとして、被験抗老化組成物が無添加の状態では炎症を惹起させないものをcontrol(+)、被験抗老化組成物が無添加の状態では炎症を惹起させないものをcontrol(-)とした。結果を図1に示す。図中、「GPC」は「sn-グリセロホスホ(3)コリン」を意味する。

なお、統計処理は、F検定によって分散を調べたのち、T検定を行った。

$p < 0.01$ で有意差ありとした。

【0035】

図1に示されるように、マリーゴールド (Calendula officinalis) の花から得られる抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとの混合物の溶液からなる被験抗老化組成物溶液が添加された培養細胞は、IL-1で炎症を惹起してもcontrol(+) に比べてMMP-13のmRNAの発現量が明らかに抑制されている。

これは、「マリーゴールド抽出物単独溶液」や、「sn-グリセロホスホ(3)コリン単独溶液」が添加されたものに比べても顕著に抑制されていた。

このように、マリーゴールド (Calendula officinalis) の花から得られる抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとの混合物は、IL-1の刺激によって惹起されるMMP-13の産生を効果的に抑制するので、MMP-13によって促進されるヒト正常皮膚の血管新生を抑制して皮膚の張りを維持し、しわの発生を抑制する効果を奏するものと判断できる。

【産業上の利用可能性】

【0036】

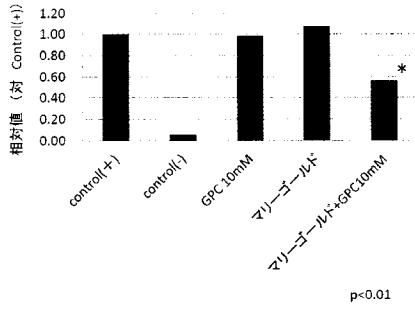
上記したように、マリーゴールド (Calendula officinalis) の花から得られる抽出物とsn-グリセロホスホ(3)コリンとを含有する組成物は、両成分を単独で使用した場合には奏し得ないMMP-13の産生抑制効果を奏するので、MMP-13によって促進されるヒト正常皮膚の血管新生を抑制して皮膚の張りを維持し、しわの形成を抑制する「皮膚用抗老化組成物」、なかんずく、「抗しわ剤」として特に有用であると判断できる。

【0037】

また、上記の両成分は、該抽出物は食経験が充分であるので、内服用抗しわ剤として製剤化することが可能なものであるし、しわ防止効果が期待される健康食品用添加成分としても有用である。

さらに、外用製剤の有効成分としても有用であるし、化粧品用添加成分としての利用も期待できるものである。

【 図 1 】



フロントページの続き

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード(参考)
A 6 1 P	17/00	(2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 K	31/685	(2006.01)	A 6 1 K	31/685
A 6 1 P	9/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00 1 1 1
A 2 3 L	1/30	(2006.01)	A 6 1 P	9/00
			A 2 3 L	1/30 B

Fターム(参考) 4C088 AB12 AB26 AC03 BA08 BA09 MA02 NA14 ZA36 ZA89 ZC75