

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第4918202号
(P4918202)

(45) 発行日 平成24年4月18日(2012.4.18)

(24) 登録日 平成24年2月3日(2012.2.3)

(51) Int.Cl.

F 1

| | | |
|--------------|-----------|--------------|
| A 61 K 8/97 | (2006.01) | A 61 K 8/97 |
| A 61 K 8/99 | (2006.01) | A 61 K 8/99 |
| A 61 Q 19/08 | (2006.01) | A 61 Q 19/08 |

請求項の数 2 (全 9 頁)

| | |
|------------|-------------------------------------|
| (21) 出願番号 | 特願2001-341491 (P2001-341491) |
| (22) 出願日 | 平成13年11月7日 (2001.11.7) |
| (62) 分割の表示 | 特願2001-189706 (P2001-189706) の分割 |
| 原出願日 | 平成13年6月22日 (2001.6.22) |
| (65) 公開番号 | 特開2003-2813 (P2003-2813A) |
| (43) 公開日 | 平成15年1月8日 (2003.1.8) |
| 審査請求日 | 平成20年5月30日 (2008.5.30) |

| | |
|-----------|--|
| (73) 特許権者 | 591230619 株式会社ナリス化粧品 大阪府大阪市福島区海老江1丁目11番1 7号 |
| (72) 発明者 | 田中 弘 大阪市福島区海老江1丁目11番17号 株式会社 ナリス化粧 品内 |
| 審査官 | 光本 美奈子 |

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】皮膚組成物

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

フスコポリア属に属するきのこの抽出物、リナム属又はシナピス属に属する植物の抽出物から選択される1種又は2種以上からなるコラゲナーゼ阻害剤。

【請求項 2】

フスコポリア属に属するきのこが白樺茸、リナム属植物が亜麻、シナピス属に属する植物が白介であることを特徴とする請求項1記載のコラゲナーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、植物抽出物類を配合した化粧料に関し、さらに詳しくは、コラゲナーゼ阻害作用を有し、皮膚のハリや弾力を保持し、若々しい肌の状態を維持することができる抗老化化粧料に関する。本発明の化粧料は、基礎化粧品をはじめ、メーキャップ化粧品、などに好適に使用しうるものである。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】

従来、抗老化化粧料の必要性が考慮されてきていたが、老化に関するメカニズム、定義などが明らかではなかったため、一般的には、肌の潤いとして保湿状態の計測や肌の弾力の計測を行って判定してきた。ところが近年、老化に関する研究が進められ、皮膚老化の原因としては、第一には加齢が重要な因子であり、さらに紫外線による影響が皮膚老化に関

わる直接的な因子として挙げられる。皮膚老化の具体的な現象としては、皮膚真皮におけるコラーゲンやエラスチンの減少、ヒアルロン酸をはじめとするムコ多糖類の減少、紫外線による細胞の損傷などが知られている。

【0003】

コラーゲンについてはコラゲナーゼ、即ちMMP-1(マトリックスメタロプロテアーゼ)が皮膚の真皮マトリックスの主な構成成分であるタイプI, IIIコラーゲンを分解する酵素として知られている。その発現は紫外線の照射により大きく増加し、紫外線によるコラーゲンの減少、変性の原因の一つとなり、皮膚のシワ形成等の大きな要因の一つであると考えられる。コラゲナーゼ活性を阻害することはコラーゲンを保護し、線維を形成するマトリックスを保護することとなり、皮膚の老化を防ぐうえで重要である。ところが、従来の抗老化化粧料には線維芽細胞を活性化し、コラーゲンの産生量を増加させる機序を持つたものは多く認められるが、コラゲナーゼ活性の阻害に着目したものは存在していない。10

【0004】

したがって本発明はコラゲナーゼの活性を抑えて皮膚の線維成分を保護し、皮膚のハリ、弾力を回復・維持することで皮膚の老化を防止し、若々しい肌の状態を維持する効果を奏する抗老化剤を提供することを目的とする。

【0005】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題の解決に向けて鋭意検討を行った結果、アガリクス(*Agaricus*)属、サンゴハリタケ(*Hericium*)属、フスコポリア(*Fuscoporia*)属、グリフォラ(*Grifola*)属に属するきのこ類から抽出された抽出物、リナム(*Linum*)属、シナピス(*Sinapis*)属、ローズマリー(*Rosmarinus*)属、バンジロウ(*Psidium*)属、グナファリウム(*Gnaphalium*)属、セントーレ(*Centaurea*)属、ヒソップ(*Hyssopus*)属、レオントポジウム(*Leontopodium*)属、アンスリスカス(*Anthriscus*)属、ロールス(*Laurus*)属、ニンファエア(*Nymphaea*)属、シリングガ(*Syringa*)属、カレンデュラ(*Calendula*)属、ブリムラ(*Primula*)属、トルネラ(*Turnera*)属、スカビー(*Scurvy*)属、トリフォリウム(*Trifolium*)属、コンバラリア(*Convallaria*)属、コンソリダ(*Consolida*)属、ガーデニア(*Gardenia*)属、シトラス(*Citrus*)属に属する植物の抽出物にコラゲナーゼ活性を抑制する効果を有することを見出し、本発明を完成するに至った。20

【0006】

本発明に用いることの出来るきのこ類、植物は特に限定されないが、アガリクス(*Agaricus*)属に属するきのこにはアガリクス(*Agaricus blazei murill*)、ハラタケ(*Agaricus campestris L.:Fr.*)等が挙げられる。30

【0007】

サンゴハリタケ(*Hericium*)属に属するきのこにはサンゴハリタケ(*Hericium ramosum (Merat)Banker*)、ヤマブシタケ(*Hericium erinaceum(Bull.:Fr.)Pers.*)等が挙げられる。

【0008】

フスコポリア(*Fuscoporia*)属に属するきのこには白樺茸(*Fuscoporia obliqua*)等が挙げられる。40

【0009】

グリフォラ(*Grifola*)属に属するきのこにはマイタケ(*Grifola frondosa (Fr) Gray*)等が挙げられる。

【0010】

リナム(*Linum*)属植物には亜麻(*Linum usitatissimum L.*)等が挙げられる。

【0011】

シナピス(*Sinapis*)属植物には白介(*Sinapis alba L.*)等が挙げられる。

【0012】

ローズマリー(*Rosmarinus*)属に属する植物にはローズマリー(*Rosmarinus officinalis L.*)等が挙げられる。50

【0013】

バンジロウ (*Psidium*) 属に属する植物にはグアバ (*Psidium guajava* L.) 等が挙げられる。

【0014】

グナファリウム (*Gnaphalium*) 属に属する植物にはエバラスティング (*Gnaphalium uliginosum* L.) 等が挙げられる。

【0015】

セントーレ (*Centaurea*) 属に属する植物にはコーンフラワー (*Centaurea cyanus* L.) 等が挙げられる。

【0016】

ヒソップ (*Hyssopus*) 属に属する植物にはヒソップ (*Hyssopus officinalis* L.) 等が挙げられる。

10

【0017】

レオントポジウム (*Leontopodium*) 属に属する植物にはエーデルワイス (*Leontopodium alpinum*) 等が挙げられる。

【0018】

アンスリスカス (*Anthriscus*) 属に属する植物にはチャービル (*Anthriscus cerefolium* (L.) HOFFM.) 等が挙げられる。

【0019】

ロールス (*Laurus*) 属に属する植物にはローレル (*Laurus nobilis* L.) 等が挙げられる。

20

【0020】

ニンファエア (*Nymphaea*) 属に属する植物にはホワイトウォーターリリー (*Nymphaea alba* L.) 等が挙げられる。

【0021】

シリンガ (*Syringa*) 属に属する植物にはライラック (*Syringa vulgaris*) 等が挙げられる。

【0022】

カレンデュラ (*Calendula*) 属に属する植物にはポットマリーゴールド (*Calendula officinalis*) 等が挙げられる。

30

【0023】

プリムラ (*Primula*) 属に属する植物にはプライムローズ (*Primula vulgaris* Huds.)、サクラソウ (*Primula sieboldii* E. Morren)、ユキワリソウ (*Primula modesta* Bisset et S. Moore var. *modesta*) 等が挙げられる。

【0024】

トルネラ (*Turnera*) 属に属する植物にはダミアナ (*Turnera diffusa* Willd. var. *aphrodisiaca* (W. Arndt) U. R. B.) 等が挙げられる。

【0025】

スカビー (*Scurvy*) 属に属する植物にはスカビーグラス (Scurvy grass) 等が挙げられる。

40

【0026】

トリフォリウム (*Trifolium*) 属に属する植物にはレッドクローバー (*Trifolium pratense* L.) 等が挙げられる。

【0027】

コンバラリア (*Convallaria*) 属に属する植物にはリリー・オブ・ザ・バリー (*Convallaria majalis* L.) 等が挙げられる。

【0028】

コンソロダ (*Consolida*) 属に属する植物にはヒエンソウ (*Consolida ambigua*) 等が挙げられる。

【0029】

50

ガーデニア (Gardenia) 属に属する植物にはクチナシ (Gardenia jasminoides Ellis f. grandiflora Makino) 等が挙げられる。

【0030】

シトラス (Citrus) 属に属する植物にはレモン (Citrus limon BURM.) 等が挙げられる。

【0031】

本発明で用いることの出来るきのこ類、植物類の使用部位は特に限定されない。きのこ類であれば、子実体、胞子、或いは培養菌糸を生のまま或いは乾燥したものを用いて抽出することが出来る。就中、入手のしやすさから子実体が好適である。植物類は、葉、枝、茎、花、果実、根、種子等或いは全草を生のまま或いは乾燥したものを用いて抽出することが出来るが、就中、リナム (Linum) 属、シナピス (Sinapis) 属は、種子が好適である。

10

【0032】

これらの抽出物の調製は特に限定されないが、例えば種々の適當な有機溶媒を用いて、低温下から加温下で抽出される。抽出溶媒としては、例えば、水；メチルアルコール、エチルアルコール等の低級1価アルコール；グリセリン、プロピレンギリコール、1，3-ブチレンギリコール等の液状多価アルコール；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン；酢酸エチルなどのアルキルエステル；ベンゼン、ヘキサン等の炭化水素；ジエチルエーテル等のエーテル類；ジクロルメタン、クロロホルム等のハロゲン化アルカン等の1種または2種以上を用いることが出来る。就中、水、エチルアルコール、1，3-ブチレンギリコールの1種または2種以上の混合溶媒が特に好適である。

【0033】

本発明に用いることの出来る抽出物の抽出方法は特に限定されないが、例えば乾燥したものであれば重量比で1～1000倍量、特に10～100倍量の溶媒を用い、常温抽出の場合には、0以上、特に20～40で1時間以上、特に3～7日間行うのが好ましい。また、60～100で1時間、加熱抽出しても良い。

20

【0034】

以上のような条件で得られる上記各抽出物は、抽出された溶液のまま用いても良いが、さらに必要により、濾過等の処理をして、濃縮、粉末化したものを適宜使い分けて用いることが出来る。

【0035】

本発明の化粧料における抽出物の配合量は、蒸発乾燥分に換算して0.00001～20.0重量%が好ましく、特に0.01～10.0重量%の範囲が最適である。

30

【0036】

本発明の化粧料は上記必須成分のほか、水性成分、油性成分、植物抽出物、動物抽出物、粉末、界面活性剤、油剤、アルコール、pH調整剤、防腐剤、酸化防止剤、増粘剤、色素、香料等を必要に応じて混合して適宜配合することにより調製される。本発明の化粧料の剤型は特に限定されず、化粧水、乳液、クリーム、パック、パウダー、スプレー、軟膏、分散液、洗浄料等種々の剤型とすることができます。

【0037】

【実施例】

以下、本発明による各種抽出物のコラゲナーゼ抑制効果にかかる試験実施例を示すと共にその素材を用いた化粧料への応用処方例等について述べるが、ここに記載された実施例に限定されないのは言うまでもない。

40

【0038】

(1) 溶液及び培養液の調製

試料溶液としては、きのこ類のアガリクス、ハラタケ、サンゴハリタケ、ヤマブシタケ、白樺茸、マイタケは子実体を、さらに、亜麻、白介は種子を、ローズマリー、グアバ、エバーラスティング、コーンフラワー、ヒソップ、エーデルワイス、チャービル、ローレル、ホワイトウォーターリリー、ライラック、ポットマリーゴールド、プライムローズ、ダミアナ、スカビーグラス、レッドクローバー、リリー・オブザバリー、ヒエンソウ、クチナシ、レモンは全草を乾燥したものを粉末にし、50%エタノール水溶液で37にて一週

50

間侵漬抽出した。抽出物を乾燥し、これら乾燥エキス100mgにジメチルスルホキシド(DMSO)を500μl、PBS(-)9.5mlを加えて溶解し、試料溶液とした。さらに、アガリクス、ハラタケ、サンゴハリタケ、ヤマブシタケ、白樺茸、マイタケについては、乾燥した子実体粉末を沸騰水浴中で30分間抽出した。抽出物を乾燥し、これら乾燥エキス100mgにPBS(-)10mlを加えて溶解し、試料溶液とした。

【0039】

1. 細胞の培養

 細胞は人胎児皮膚ケラチノサイト(Clontech社)を用い、培地はGIBCO社のケラチノサイトSFM合成培地にて培養した。直径8cmのシャーレ(50cm²)に人皮膚ケラチノサイト細胞をコンフルーエントになるまで培養した。コンフルーエントになった細胞に各種抽出液を添加し、24時間培養した。培養後、培養液を捨てUV-B 20mJ/cm²照射した。その後、増殖因子添加物無添加のケラチノサイトSFM培地10mlで4時間培養し、その培養液を回収した。次に牛胎児血清15%を加えたHam's F-12培地で正常人皮膚線維芽細胞を12wellシャーレに培養する。線維芽細胞がコンフルーエントになった時に培地を捨て回収した増殖因子添加物無添加のケラチノサイトSFM培地で48時間培養し、培養液のMMP-1活性を測定した。

2. MMP-1活性の測定

MMP-1活性の測定は、12wellシャーレ(培地1ml)で48時間培養した線維芽細胞の培養液400μlを取り、4M-NaCl、40μlを添加し(株)ヤガイ型コラゲナーゼ活性測定キットにて活性型MMP-1の測定を行った。

【0040】

【表1】および【表2】に各種試料のMMP-1活性測定の結果を示す。

【表1】および【表2】に示したようにアガリクス、ハラタケ、サンゴハリタケ、ヤマブシタケ、白樺茸、マイタケさらに、亜麻、白介の種子、ローズマリー、グアバ、エバーラスティング、コーンフラワー、ヒソップ、エーデルワイス、チャービル、ローレル、ホワイトウォーターリリー、ライラック、ポットマリーゴールド、プライムローズ、サクラソウ、ユキワリソウ、ダミアナ、スカビーグラス、レッドクローバー、リリー・オブザバリー、ヒエンソウ、クチナシ、レモンの全草の抽出物はいずれも高いMMP-1活性抑制効果を示した。

【0041】

【表1】

| 添加試料名 | 系内添加濃度(ppm) | MMP-1活性 |
|------------------------|-------------|---------|
| 亜麻種子 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 69 |
| 白介種子 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 95 |
| グアバ 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 0 |
| アガリクス 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 76 |
| ハラタケ 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 76 |
| サンゴハリタケ 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 71 |
| ヤマブシタケ 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 82 |
| 白樺茸 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 73 |
| マイタケ 50%エタノール水溶液抽出物 | 200 | 77 |
| アガリクス 水抽出物 | 500 | 88 |
| ハラタケ 水抽出物 | 500 | 81 |
| サンゴハリタケ 水抽出物 | 500 | 85 |
| ヤマブシタケ 水抽出物 | 500 | 91 |
| 白樺茸 水抽出物 | 500 | 70 |
| マイタケ 水抽出物 | 500 | 72 |
| UV-B 20mJ 暴射 | | 120 |
| 非照射 | | 62 |

【0042】

【表2】

10

20

30

40

| 添加試料名 | 系内添加濃度(ppm) | MMP-1活性 |
|--------------|-------------|---------|
| ローズマリー | 100 | 84 |
| エバラスティング | 304 | 70 |
| コーンフラワー | 399 | 85 |
| ヒップ | 373 | 26 |
| エーデルワイス | 197 | 62 |
| チャーピル | 67 | 45 |
| ローレル | 107 | 83 |
| ホリカホリカリリー | 136 | 81 |
| ライラック | 152 | 49 |
| ホットペッポールト | 255 | 70 |
| プライムローズ | 129 | 55 |
| サクラソウ | 230 | 68 |
| ユキワリソウ | 198 | 71 |
| ダミアナ | 96 | 8 |
| スカビーグラス | 70 | 0 |
| レッドクローバー | 112 | 49 |
| リーベオブザバリー | 85 | 0 |
| ヒエンソウ | 66 | 11 |
| クチナシ | 453 | 7 |
| レモン | 101 | 18 |
| UV-B 20mJ 照射 | | 101 |
| 非照射 | | 54 |

10

【0043】

次に本発明の各種成分を配合した化粧料の処方例の例を示すが本発明はこれに限定されるものでない。

化粧料の処方例

【0044】

(1) 化粧用クリーム(重量%)

- a) ミツロウ ... 2.0
- b) ステアリルアルコール ... 5.0
- c) ステアリン酸 ... 8.0
- d) スクワラン ... 10.0
- e) 自己乳化型グリセリルモノステアレート ... 3.0
- f) ポリオキシエチレンセチルエーテル(20E.O.) ... 1.0
- g) リリーオブザバリー(花)水溶液抽出物 ... 3.0
- h) 1,3-ブチレングリコール ... 5.0
- i) 水酸化カリウム ... 0.3
- j) 防腐剤・酸化防止剤 ... 適量
- k) 精製水 ... 残部

製法a) ~ f)までを加熱溶解し、80℃に保つ。g) ~ k)までを加熱溶解し、80℃に保ち、a) ~ f)に加えて乳化し、40℃まで攪拌しながら冷却する。

【0045】

30

(1) 化粧用クリーム(重量%)

- a) ミツロウ ... 2.0
- b) ステアリルアルコール ... 5.0
- c) ステアリン酸 ... 8.0
- d) スクワラン ... 10.0
- e) 自己乳化型グリセリルモノステアレート ... 3.0
- f) ポリオキシエチレンセチルエーテル(20E.O.) ... 1.0
- g) 白樺茸(子実体)水抽出物 ... 3.0
- h) 1,3-ブチレングリコール ... 5.0
- i) 水酸化カリウム ... 0.3
- j) 防腐剤・酸化防止剤 ... 適量
- k) 精製水 ... 残部

製法a) ~ f)までを加熱溶解し、80℃に保つ。g) ~ k)までを加熱溶解し、80℃に保ち、a) ~ f)に加えて乳化し、40℃まで攪拌しながら冷却する。

【0046】

40

(2) 乳液(重量%)

- a) ミツロウ ... 0.5
- b) ワセリン ... 2.0
- c) スクワラン ... 8.0
- d) ソルビタンセスキオレエート ... 0.8

50

- e)ポリオキシエチレンオレイルエーテル(20E.O.)... 1.2
- f)ハラタケ(胞子)50%エタノール水抽出物...2.0
- g)1,3-ブチレングリコール...7.0
- h)カルボキシビニルポリマー...0.2
- i)水酸化カリウム...0.1
- j)精製水...残部
- k)防腐剤・酸化防止剤...適量
- l)エタノール...7.0

製法a)～e)までを加熱溶解し、80℃に保つ。f)～k)までを加熱溶解し、80℃に保ち、a)～e)に加えて乳化し、50℃まで攪拌しながら冷却する。
50℃でl)を添加し、40℃まで冷却する。

【0047】

- (3)化粧水(重量%)
- a)ダミアナ(根)50%エタノール水溶液抽出物...1.0
 - b)ヒソップ(茎)50%エタノール水溶液抽出物...1.0
 - c)グリセリン...5.0
 - d)ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(20E.O.)...1.0
 - e)エタノール...6.0
 - f)香料...適量
 - g)防腐剤・酸化防止剤...適量
 - h)精製水...残部

製法a)～h)までを混合し、均一に溶解する。

【0048】

- (3)化粧水(重量%)
- a)ローズマリー(全草)水抽出物...1.0
 - b)グリセリン...5.0
 - c)ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート(20E.O.)...1.0
 - d)エタノール...6.0
 - e)香料...適量
 - f)防腐剤・酸化防止剤...適量
 - g)精製水...残部

製法a)～g)までを混合し、均一に溶解する。

【0049】

- (4)パック剤(重量%)
- a)クチナシ(花)50%エタノール水溶液抽出物...1.0
 - b)アガリクス(菌糸)水抽出物...2.0
 - c)酢酸ビニル樹脂エマルジョン...15.0
 - d)ポリビニルアルコール...10.0
 - e)オリーブ油...3.0
 - f)グリセリン...5.0
 - g)酸化チタン...8.0
 - h)カオリン...7.0
 - i)エタノール...8.0
 - j)香料...適量
 - k)防腐剤・酸化防止剤...適量
 - l)精製水...残部

製法a)～l)までを混合し、よく攪拌、分散させ均一にする。

【0050】

- (4)パック剤(重量%)
- a)コーンフラワー(根)50%エタノール水溶液抽出物...1.0

10

20

30

40

50

- b)酢酸ビニル樹脂エマルジョン...15.0
- c)ポリビニルアルコール...10.0
- d)オリーブ油...3.0
- e)グリセリン...5.0
- f)酸化チタン...8.0
- g)カオリン...7.0
- h)エタノール...8.0
- i)香料...適量
- j)防腐剤・酸化防止剤...適量
- k)精製水...残部

10

製法a)～k)までを混合し、よく攪拌、分散させ均一にする。

【0051】

【効果確認試験】

(1)塗布によるヒトでの効果確認試験

被験者として、20～50歳の女性15名に1日2回（朝、夜）連続3ヵ月間、本発明品と比較品のそれぞれを使用させ、塗布部位の状態を試験前後で比較し、改善効果を調べた。本試験には、【0044】で示した化粧料を用い、比較例には【0044】に示した化粧料からリリーオブザバリー抽出物を除いて精製水で調製した化粧料を作成し、その塗布による効果について調べた。本発明の有効成分を配合した化粧料を毎日塗布しながら肌のシワの状態を塗布開始前及び3ヶ月塗布後におけるアンケートで集計し、効果の確認を行つた。結果は【表3】に示す。

20

【0052】

<判定基準>

著効：塗布開始前と比較して皮膚のシミ・シワが著しく改善した。

有効：塗布開始前と比較して皮膚のシミ・シワが改善した。

やや有効：塗布開始前と比較して皮膚のシミ・シワが少し改善した。

無効：塗布開始前と比較して変化がなかった。

【0053】

【表3】からも明らかなように、対照品と比較していずれも高い効果が認められた。

【0054】

【表3】

| | 著効 | 有効 | やや有効 | 無効 |
|--------------------|----|----|------|----|
| コラゲナーゼ活性抑制成分配合化粧料 | 2 | 4 | 7 | 2 |
| コラゲナーゼ活性抑制成分無配合化粧料 | 0 | 0 | 3 | 12 |

30

【0055】

【発明の効果】

以上詳述したごとく、本発明の化粧料は、コラゲナーゼ活性抑制効果に優れており、皮膚のシワの防止に有効である。

フロントページの続き

(56)参考文献 特開2001-163754(JP,A)
特開平02-049710(JP,A)
特開平09-040552(JP,A)
特開平06-345636(JP,A)
特開平06-199649(JP,A)
特開平05-262635(JP,A)
天然超分子の化学 平成6-8年度成果報告書, 1998年, 35-38頁

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A61K 8/00~8/99
A61Q 1/00~99/00
PubMed
BIOSIS(DIALOG)
JSTPlus/JMEDPlus/JST7580(JDreamII)