

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7621628号
(P7621628)

(45)発行日 令和7年1月27日(2025.1.27)

(24)登録日 令和7年1月17日(2025.1.17)

(51)国際特許分類		F I	
A 6 1 K	8/9794(2017.01)	A 6 1 K	8/9794
A 6 1 K	36/899(2006.01)	A 6 1 K	36/899
A 6 1 P	17/00 (2006.01)	A 6 1 P	17/00
A 6 1 P	17/04 (2006.01)	A 6 1 P	17/04
A 6 1 P	29/00 (2006.01)	A 6 1 P	29/00
請求項の数 1 (全13頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2018-208491(P2018-208491)	(73)特許権者	000162021 共栄化学工業株式会社 大阪府大阪市西区北堀江 1 丁目 6 番 8 号
(22)出願日	平成30年11月5日(2018.11.5)	(72)発明者	澤木 茂 大阪市西区北堀江 1 丁目 6 番 8 号 株式 会社テクノーブル内
(65)公開番号	特開2020-75872(P2020-75872A)	(72)発明者	澤木 茂豊 大阪市西区北堀江 1 丁目 6 番 8 号 株式 会社テクノーブル内
(43)公開日	令和2年5月21日(2020.5.21)	(72)発明者	岩野 英生 大阪市西区北堀江 1 丁目 6 番 8 号 株式 会社テクノーブル内
審査請求日	令和3年11月5日(2021.11.5)	(72)発明者	小椋 将岐 大阪市西区北堀江 1 丁目 6 番 8 号 株式 会社テクノーブル内
審判番号	不服2023-7278(P2023-7278/J1)	最終頁に続く	
審判請求日	令和5年5月2日(2023.5.2)		

(54)【発明の名称】 皮膚外用剤及びスクリーニング方法

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

(A) 米の抽出物溶液を蛋白分解酵素で処理して得られる加水分解物溶液と、(B) 米糠の抽出物溶液を蛋白分解酵素で処理して得られる加水分解物溶液との混合物溶液を有効成分とするストレスに起因する神経成長因子生成の抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、生体安全性にすぐれ、皮膚外用剤（医薬部外品、化粧品等）に配合される機能性材料に関する。

【背景技術】

【0002】

近年、様々な環境因子やストレスに対して、生体内の免疫系が過剰に反応し、これにより皮膚において紅斑や痒み等の自覚症状が現れる人が増加している。このため、鎮痒用、鎮痛用、又は抗ストレス用の皮膚外用剤の有効成分が求められているが、十分に有効性を発揮し、生体安全性にすぐれた有効成分が見出されていない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

本発明者らは、上記課題を解決すべき鋭意研究した結果、米抽出物の加水分解物溶液と

米糠抽出物の加水分解物溶液の混合物溶液が、表皮又は真皮における知覚過敏の要因となる神経成長因子（Nerve growth factor:NGF）の生成を顕著に抑制する効果を奏することを見出した。従来、米抽出物の加水分解物溶液又は米糠抽出物の加水分解物溶液を皮膚外用剤（化粧料等）の有効成分とすることは、例えば、引用文献１～３に記載の技術により公知化されているが、米抽出物の加水分解物溶液と米糠抽出物の加水分解物溶液の混合物溶液が神経成長因子の生成を抑制する効果を奏することについては知られていなかった。

【０００４】

【文献】特開平０７-０４１４２６号

【文献】特開平０７-２４２５３１号

【文献】特開平０７-２５２１２９号

【課題を解決するための手段】

【０００５】

本発明は、（Ａ）米の抽出物溶液を蛋白分解酵素で処理して得られる加水分解物溶液と、（Ｂ）米糠の抽出物溶液を蛋白分解酵素で処理して得られる加水分解物溶液との混合物溶液からなることを特徴とする神経成長因子生成抑制剤である。

また、本発明は、肌荒れ改善用、鎮痒用、鎮痛用又は敏感肌用の皮膚外用剤の有効成分をスクリーニングする方法であって、培養液中で表皮細胞を培養する第１の工程と、前記培養液中に内分泌系のストレスホルモンを添加して培養する第２の工程と、前記培養液中に内分泌系のストレスホルモン及び有効成分を添加して培養する第３の工程と、第２の工程及び第３の工程でそれぞれ培養した表皮細胞における神経成長因子の遺伝子発現量を測定し、比較する工程と、内分泌系のストレスホルモンにより誘導された神経成長因子生成抑制効果を有する有効成分を選択する第４の工程を含む方法である。

【発明の効果】

【０００６】

本発明によれば、天然物由来で生体安全性にすぐれ、かつ、神経成長因子（Nerve growth factor:NGF）の生成を抑制する成分に基づき、肌荒れ改善用、鎮痒用、鎮痛用又は敏感肌用の皮膚外用剤を提供することができる。さらに、痒みを伴う皮膚疾患（アトピー性皮膚炎等）改善用の皮膚外用剤も提供することができる。

【図面の簡単な説明】

【０００７】

【図１】図１は、神経成長因子生成抑制効果を評価する試験の結果を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【０００８】

以下、本発明の好ましい実施の形態について詳細に説明する。

本発明は、（Ａ）米の抽出物溶液を蛋白分解酵素で処理して得られる加水分解物溶液と、（Ｂ）米糠抽出物溶液を蛋白分解酵素で処理して得られる加水分解物溶液との混合物溶液を有することを特徴とする。

【０００９】

以下、米の抽出物溶液を加水分解して得られる加水分解物溶液と米糠の抽出物溶液を加水分解して得られる加水分解物溶液の調製方法について、詳細に説明する。抽出物溶液の調製は、まず、米及び米糠を、必要ならば予め水洗して異物を除いた後、そのまま又は乾燥した上、必要に応じて細切又は粉碎し、抽出溶媒と接触させて抽出を行う方法（例えば、浸漬法、向流抽出法等の方法）により調製することができる。

【００１０】

抽出溶媒としては、水；メタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコール類；エチレングリコール、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、グリセリン等の多価アルコール類；酢酸エチル、酢酸ブチル、プロピオン酸メチル等のエステル類；アセトン、メチルエチルケトン等のケトン類；エチルエーテル、イソプロピルエーテル等のエーテル類；ｎ－ヘキサン、トルエン、クロロホルム等の炭化水素系溶媒等が挙げられ、それらは単独で又は二種以上混合して用いられる。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 1 】

本発明においては、水、低級アルコール類又は多価アルコール類等の親水性溶媒が好適である。この親水性溶媒を用いる場合の好ましい例としては、例えば、水、低級アルコール類（特にエタノール）、又は多価アルコール（特に、1, 3 - ブチレングリコール）の単独使用、或いは、水と低級アルコール類（特にエタノール）との混合溶媒、又は水と多価アルコール類（特に1, 3 - ブチレングリコール）との混合溶媒の使用等が挙げられるが、なかでも水単独、又は水と1, 3 - ブチレングリコールの混合溶媒が特に好ましい。

【 0 0 1 2 】

混合溶媒を用いる場合の混合比は、例えば水と1, 3 - ブチレングリコールとの混合溶媒であれば、容量比（以下同じ）で1 : 10 ~ 20 : 1、水とエタノールとの混合溶媒であれば、1 : 10 ~ 25 : 1の範囲とすることが好ましい。

10

【 0 0 1 3 】

また、米又は米糠と抽出溶媒との重量比は好ましくは1 : 1 ~ 1 : 50の範囲であり、より好ましくは、1 : 2 ~ 1 : 20の範囲である。

【 0 0 1 4 】

本発明において、米の抽出物溶液を調製する際は、アルカリ調整剤を用いてpHを調製することが好ましい。アルカリ調製剤としては、例えば、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウム等のナトリウム塩、水酸化カリウム等のカリウム塩等が挙げられる。それらの中でも、水酸化ナトリウム、炭酸ナトリウムが好ましい。抽出時のpH、抽出処理時間及び抽出温度は、使用する抽出溶媒やアルカリ調製剤の種類等によって異なるが、本発明においては、抽出時のpH : pH 8 . 5 ~ 14 . 0、抽出時間 : 6時間 ~ 7日間、及び抽出温度 : 4 ~ 40 が好ましい。

20

【 0 0 1 5 】

また、本発明において、米糠の抽出物溶液を調製する際は、酸性調整剤を用いてpHを調製することが好ましい。酸性調整剤としては、塩酸、硫酸、燐酸等の無機酸、又は酢酸、乳酸、リンゴ酸、クエン酸等の有機酸等が挙げられる。抽出時のpH、抽出処理時間及び抽出温度は、使用する抽出溶媒や酸性調整剤の種類によって異なるが、本発明においては、抽出時のpH : pH 1 ~ 4、抽出時間 : 6時間 ~ 7日間、抽出温度 : 4 ~ 40 が好ましい。

【 0 0 1 6 】

上述の抽出処理と並行して、又は抽出処理後、加水分解処理を施す。加水分解は蛋白分解酵素を用いた処理が挙げられる。蛋白分解酵素としては、動物由来酵素、植物由来酵素、及び微生物由来の酵素のいずれでも良い。例えば、アクチナーゼ、ペプシン、トリプシン、パパイン、キモパパイン、グリシルグリシンペプチターゼ、カルボキシペプチターゼ、アミノペプチターゼ及びプロメライン等が挙げられ、これらの1種以上を用いることができる。

30

【 0 0 1 7 】

酵素の添加量は、各植物の使用部位の固形分に対して、合計で0 . 0000001 ~ 10重量%の範囲とすることが好ましく、より好ましくは0 . 000001 ~ 1 . 0重量%の範囲である。

40

【 0 0 1 8 】

本発明において、米抽出物溶液の酵素分解物溶液（加水分解物溶液）に含まれる固形分濃度は、好ましくは、蒸発残分0 . 5 ~ 2 . 5重量%の範囲であり、米糠抽出物溶液の酵素分解物溶液（加水分解物溶液）に含まれる固形分濃度は、好ましくは、蒸発残分2 . 5 ~ 5 . 5重量%である。

【 0 0 1 9 】

上述のように調製した各酵素分解物溶液（加水分解物溶液）は、一般にはpHを3 ~ 8に調製した上で、それらを混合する。本発明において、米の抽出物溶液の酵素分解物溶液と米糠の抽出物溶液の酵素分解物溶液との混合比は、それらの混合物溶液の神経成長因子（Nerve growth factor:NGF）の生成抑制効果が得られる割合であればよく、1 : 9 ~

50

9 : 1 の範囲が好ましい。また、当該混合物溶液は、そのままの状態化粧料配合剤として使用しても良く、又減圧濃縮等により所望の濃度として使用しても良い。また、スプレードライ法等の常法により乾燥物としても良い。

【 0 0 2 0 】

また、本発明は、肌荒れ改善用、鎮痒用、鎮痛用又は敏感肌用の皮膚外用剤の有効成分をスクリーニングする方法も提供する。本発明においては、培養液中で表皮細胞を培養する第 1 の工程と、前記培養液中にストレス要因物質を添加して培養する第 2 の工程と、前記培養液中にストレス要因物質及び有効成分を添加して培養する第 3 の工程と、第 2 の工程及び第 3 の工程でそれぞれ培養した表皮細胞における神経成長因子の遺伝子発現量を測定し、比較することにより、ストレス要因物質により誘導された神経成長因子生成抑制効果を有する有効成分を選択することができる。ここで、ストレス要因物質としては、内分泌系のストレスホルモン（エピネフリン「アドレナリン」、コルチゾール、男性ホルモン等）、腫瘍壊死因子-（TNF-）、活性酸素等が挙げられる。

10

【 0 0 2 1 】

本発明に係る混合物溶液を皮膚外用剤（化粧品、医薬部外品、及び外用医薬品）の配合剤として使用する場合には、皮膚外用剤に配合可能な成分、例えば油性成分、界面活性剤（合成系、天然物系）、乳化剤、保湿剤、増粘剤、防腐・殺菌剤、消泡剤、粉体成分、抗酸化剤、キレート剤、pH 調整剤、色素、香料等を必要に応じて適宜配合することができる。また、本発明に係る混合物溶液の有効性、特長を損なわない限り、他の生理活性成分と組み合わせて配合することも何ら差し支えない。

20

【 0 0 2 2 】

ここで、油性成分としては、例えばハス油、オリーブ油、ホホバ油、ヒマシ油、大豆油、米油、米糠油、米胚芽油、ヤシ油、カミツレ油、パーム油、カカオ油、メドウフォーム油、ベルガモット油、ローズヒップ油、アラビアコーヒーノキ種子油、ランベンダー油、シアバター、ティーツリー油、アボガド油、マカデミアナッツ油、バニラ油、植物由来スクワラン等の植物由来の油脂類；ミンク油、タートル油等の動物由来の油脂類；ミツロウ、カルナウバロウ、ライスワックス、ラノリン等のロウ類；流動パラフィン、ワセリン、パラフィンワックス、スクワラン等の炭化水素類；ミリスチン酸、パルミチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、イソステアリン酸、エイコセン酸等の脂肪酸類；ラウリルアルコール、セタノール、ステアリルアルコール等の高級アルコール類；ミリスチン酸イソプロピル、パルミチン酸イソプロピル、オレイン酸ブチル、イソオクタン酸セチル、2 - エチルヘキシルグリセライド、高級脂肪酸オクチルドデシル（ステアリン酸オクチルドデシル等）等の合成エステル類及び合成トリグリセライド類等が挙げられる。

30

【 0 0 2 3 】

また、界面活性剤としては、例えば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、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリエチレングリコール脂肪酸エステル、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、ポリオキシエチレンソルビトール脂肪酸エステル等の非イオン界面活性剤；脂肪酸塩、アルキル硫酸塩、アルキルベンゼンスルホン酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル硫酸塩、ポリオキシエチレン脂肪アミン硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル硫酸塩、ポリオキシエチレンアルキルエーテル燐酸塩、 α -スルホン化脂肪酸アルキルエステル塩、ポリオキシエチレンアルキルフェニルエーテル燐酸塩等のアニオン界面活性剤；第四級アンモニウム塩、第一級～第三級脂肪アミン塩、トリアルキルベンジルアンモニウム塩、アルキルピリジニウム塩、2 - アルキル - 1 - アルキル - 1 - ヒドロキシエチルイミダゾリニウム塩、N, N - ジアルキルモルフォルニウム塩、ポリエチレンポリアミン脂肪酸アミド塩等のカチオン界面活性剤；N, N - ジメチル - N - アルキル - N - カルボキシメチルアンモニオベタイン、N, N, N - トリアルキル - N - アルキレンアンモニオカルボキシベタイン、N - アシルアミドプロピル - N, N - ジメチル - N - ヒドロキシプロピルアンモニオスルホベタイン等の両性界面活性剤等を使用することがで

40

50

きる。

【 0 0 2 4 】

また、乳化剤又は乳化助剤としては、酵素処理ステビア等のステビア誘導体、サポニン又はその誘導体、カゼイン又はその塩（ナトリウム等）、糖と蛋白質の複合体、ショ糖又はそのエステル、ラクトース、大豆由来の水溶性多糖、大豆由来蛋白質と多糖の複合体、ラノリン又はその誘導体、コレステロール、ステビア誘導体（ステビア酵素処理物等）、ケイ酸塩（アルミニウム、マグネシウム等）、炭酸塩（カルシウム、ナトリウム等）、サポニン及びその誘導体、レシチン及びその誘導体（水素添加レシチン等）、乳酸菌醗酵米、乳酸菌醗酵発芽米、乳酸菌醗酵穀類（麦類、豆類、雑穀等）等を配合することもできる。

【 0 0 2 5 】

また、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、ジプロピレングリコール、1, 3 - ブチレングリコール、ポリエチレングリコール、ソルビトール、キシリトール、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、2 - メタクリロイルオキシエチルホスホリルコリン・メタクリル酸ブチル共重合体液等があり、さらにトレハロース等の糖類、ムコ多糖類（例えば、ヒアルロン酸及びその誘導体、コンドロイチン及びその誘導体、ヘパリン及びその誘導体等）、チューペロース多糖体、エラスチン及びその誘導体、コラーゲン及びその誘導体、NMF関連物質、加水分解コンキオリン、加水分解シルク、スフィンゴモナス培養物、スフィンゴ糖脂質、セラミド（ヒト型セラミド、ユズセラミド等）、乳酸、尿素、高級脂肪酸オクチルドデシル、海藻抽出物、シラン根（白及）抽出物、各種アミノ酸及びそれらの誘導体が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

また、増粘剤としては、例えば、アルギン酸、寒天、カラギーナン、フコイダン等の褐藻、緑藻又は紅藻由来成分；シラン根（白及）抽出物；ペクチン、ローカストビーンガム、アロエ多糖体、アルカリゲネス産生多糖体等の多糖類；キサンタンガム、トラガントガム、ローカストビーンガム、グアーガム等のガム類；カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース等のセルロース誘導体；ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシビニルポリマー、マスチック樹脂、アクリル酸・メタクリル酸共重合体等の合成高分子類；ヒアルロン酸及びその誘導体；ポリグルタミン酸及びその誘導体等が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

また、防腐・殺菌剤としては、例えば、尿素；パラオキシ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、パラオキシ安息香酸プロピル、パラオキシ安息香酸ブチル等のパラオキシ安息香酸エステル類；フェノキシエタノール、ジクロロフェン、ヘキサクロロフェン、塩酸クロルヘキシジン、塩化ベンザルコニウム、サリチル酸、エタノール、ウンデシレン酸、フェノール類、ジャマール（イミダゾデニールウレア）、ポリリン酸、プロパンジオール、1, 2 - ペンタンジオール、各種精油類、樹皮乾留物、大根発酵液、サトウキビ等の植物由来のエタノール又は1, 3 - ブチレングリコール等がある。

【 0 0 2 8 】

また、粉体成分としては、例えば、セリサイト、酸化チタン、タルク、カオリン、ベントナイト、酸化亜鉛、炭酸マグネシウム、酸化マグネシウム、酸化ジルコニウム、硫酸バリウム、無水ケイ酸、雲母、ナイロンパウダー、ポリエチレンパウダー、シルクパウダー、セルロース系パウダー、穀類（米、麦、トウモロコシ、キビ等）のパウダー、豆類（大豆、小豆等）のパウダー等がある。

【 0 0 2 9 】

また、紫外線吸収剤としては、例えば、パラアミノ安息香酸エチル、パラジメチルアミノ安息香酸エチルヘキシル、サリチル酸アミル及びその誘導体、パラメトキシ桂皮酸2 - エチルヘキシル、桂皮酸オクチル、オキシベンゾン、2, 4 - ジヒドロキシベンゾフェノン、2 - ヒドロキシ - 4 - メトキシベンゾフェノン - 5 - スルホン酸塩、4 - ターシャリーブチル - 4 - メトキシベンゾイルメタン、2 - (2 - ヒドロキシ - 5 - メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、アロエ抽出物等がある。

【 0 0 3 0 】

また、消泡剤とは、例えば、エタノール、イソプロパノール、ジシロキサン、ジメチルポリシクロサン、ジメチコンケイ酸シリカ、トリシロキサン、シリル化シリカ、ジメチコン、トリメチルシロキシケイ酸、D P G イソボルニルエーテル等がある。

【 0 0 3 1 】

また、抗酸化剤としては、例えば、ブチルヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシトルエン、没食子酸プロピル、アスタキサンチン、ムラサキシキブの抽出物、シラン根の抽出物、シャクヤク抽出物、ビタミン E 及びその誘導体（例えば、ビタミン E ニコチネート、ビタミン E リノレート等）等がある。

【 0 0 3 2 】

また、キレート剤としては、例えば、エチレンジアミンヒドロキシエチル三酢酸三ナトリウム、エデト酸又はその塩類、グルコン酸、フィチン酸、ポリリン酸ナトリウム、メタリン酸ナトリウム、ヒドロキシエタンジホスホン酸四ナトリウム等がある。

【 0 0 3 3 】

また、p H 調整剤としては、例えば、クエン酸又はその塩類、乳酸又はその塩類、グリコール酸、コハク酸、塩酸、モノエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム等がある。

【 0 0 3 4 】

また、美白剤としては、t - シクロアミノ酸誘導体、コウジ酸及びその誘導体、アスコルビン酸及びその誘導体、ハイドロキノン又はその誘導体、エラグ酸及びその誘導体、ニコチン酸及びその誘導体、レゾルシノール誘導体、トラネキサム酸及びその誘導体、4 - メトキシサリチル酸カリウム塩、マグノリグナン（5,5' - ジブロピル - ビフェニル - 2,2' - ジオール）、ヒドロキシ安息香酸及びその誘導体、ビタミン E 及びその誘導体、ヒドロキシ酸、AMP（アデノシンモノホスフェイト、アデノシン 1 リン酸）が挙げられ、これらを単独で配合しても、複数を組み合わせて配合しても良い。

【 0 0 3 5 】

また、上記のコウジ酸誘導体としては、例えばコウジ酸モノブチレート、コウジ酸モノカプレート、コウジ酸モノパルミテート、コウジ酸ジブチレート等のコウジ酸エステル類、コウジ酸エーテル類、コウジ酸グルコシド等のコウジ酸糖誘導体等が、アスコルビン酸誘導体としては、例えば L - アスコルビン酸 - 2 - リン酸エステルナトリウム、L - アスコルビン酸 - 2 - リン酸エステルマグネシウム、L - アスコルビン酸 - 2 - 硫酸エステルナトリウム、L - アスコルビン酸 - 2 - 硫酸エステルマグネシウム等のアスコルビン酸エステル塩類、L - アスコルビン酸 - 2 - グルコシド、L - アスコルビン酸 - 5 - グルコシド、アスコルビルトコフェリルマレイン酸、アスコルビルトコフェリルリン酸 K、ミリスチル 3 - グリセリルアスコルビン酸、カプリル 2 - グリセリルアスコルビン酸等のアスコルビン酸糖誘導体、それらアスコルビン酸糖誘導体の 6 位アシル化物（アシル基は、ヘキサノイル基、オクタノイル基、デカノイル基等）、L - アスコルビン酸テトライソパルミチン酸エステル、L - アスコルビン酸テトララウリン酸エステル等の L - アスコルビン酸テトラ脂肪酸エステル類、3 - O - エチルアスコルビン酸、L - アスコルビン酸 - 2 - リン酸 - 6 - O - パルミテートナトリウム、グリセリルアスコルビン酸又はそのアシル化誘導体、ビスグリセリルアスコルビン酸等のアスコルビン酸グルセリン誘導体、L - アスコルビン酸リン酸アミノプロピル、L - アスコルビン酸のヒアルロン酸誘導体、3 - O - D ラクトース - L - アスコルビン酸、イソステアリルアスコルビルリン酸塩等が、ハイドロキノン誘導体としては、アルブチン（ハイドロキノン - D - グルコピラノシド）、アルブチン（ハイドロキノン - D - グルコピラノシド）等が、トラネキサム酸誘導体としては、トラネキサム酸エステル（例えば、トラネキサム酸ラウリルエステル、トラネキサム酸ヘキサデシルエステル、トラネキサム酸セチルエステル又はその塩）、トラネキサム酸のアミド体（例えば、トラネキサム酸メチルアミド）等が挙げられ、レゾルシノール誘導体としては、例えば、4 - n - ブチルレゾルシノール、4 - イソアミルレゾルシノール等が、2 , 5 - ジヒドロキシ安息香酸誘導体としては、例えば 2 , 5 - ジアセト

10

20

30

40

50

キシ安息香酸、2 - アセトキシ - 5 - ヒドロキシ安息香酸、2 - ヒドロキシ - 5 - プロピ
 オニルオキシ安息香酸等が、ニコチン酸誘導体としては、例えばニコチン酸アミド、ニコ
 チン酸ベンジル等が、 - ヒドロキシ酸としては、例えば乳酸、リンゴ酸、コハク酸、ク
 エン酸、 - ヒドロキシオクタン酸等がある。

【0036】

また、生理活性成分としては、例えば、胎盤抽出液、ソウハクヒ抽出物、ユキノシタ抽
 出物、シソ抽出物、白芥子抽出物又はその加水分解物、白芥子の発酵物、シャクヤク抽出
 物又はその加水分解物、乳酸菌抽出物、ビフィズス菌抽出物、酵母抽出物、ムラサキシキ
 ブ抽出物、ハス種子抽出物又はその加水分解物、ハス種子発酵物、ハトムギ加水分解物、
 ハトムギ種子発酵物、ローヤルゼリー発酵物、酒粕抽出物又はそれに含まれるセラミド、
 酒粕発酵物、パンダヌス・アマリリフォリウス抽出物、アルカンジェリシア・フラバ抽出
 物、トウキンセンカ抽出物、カミツレ抽出物、サンゴ草抽出物、イネの葉の抽出物又はそ
 の加水分解物、ナス（ハス、長ナス、賀茂ナス、米ナス等）抽出物又はその加水分解物、
 アンズ果実の抽出物、カタメンキリンサイ等の海藻の抽出物、アマモ等の海産顕花植物の
 抽出物、豆乳発酵物、クラゲ水、米醪抽出物、発芽米抽出物又はその加水分解物、発芽
 米発酵物、黒豆抽出物又はその加水分解物、黒糖抽出物又はその発酵物、ダマスクバラの
 花の抽出物、イランイラン花抽出物、タケノコの皮の抽出物、リノール酸及びその誘導体
 もしくは加工物（例えばリポソーム化リノール酸等）、動物又は魚由来のコラーゲン及び
 その誘導体、エラスチン及びその誘導体、グリチルリチン酸及びその誘導体（ジカリウム
 塩等）、t - シクロアミノ酸誘導体、ビタミンA及びその誘導体、アラントイン、ジイソ
 プロピルアミンジクロロアセテート、 - アミノ - - ヒドロキシ酪酸、ゲンチアナ抽出
 物、甘草抽出物、ニンジン抽出物、オタネニンジン抽出物又はその発酵物、ツバキ抽出物
 、紅参抽出物、ミツイシコンブ抽出物、ヘチマ抽出物、アナアオサ抽出物、モモ抽出物、
 ウメ抽出物、桃仁抽出物、キウイ抽出物、ヒマワリ抽出物、ジュアゼイロ（*Zizyphus joa*
zeiro）抽出物、パウダルコ樹皮抽出物、萱草（デシリリー）抽出物または発酵物、ハイビ
 スカスの花抽出物または発酵物、ハゴロモグサ抽出物、チェリモヤ抽出物、マンゴー抽出
 物、マンゴスチン抽出物、フノリ抽出物、烏龍茶抽出物、紅富貴抽出物、シラン抽出物、
 サツマイモ抽出物、山椒果皮又は種皮の抽出物または加水分解物、ベニバナ花抽出物、カ
 サブランカ抽出物、甘藷抽出物又はその発酵物、グアバ葉抽出物、オリーブ葉抽出物、セ
 イヨウトチノキ抽出物、ショウガ抽出物、バニラ抽出物、ドクダミ抽出物、晩白柚抽出物
 、アロエ抽出物、アロエベラ抽出物、イチジク花抽出物、リンゴ抽出物、ホワイトアスパ
 ラガス抽出物、カッコン抽出物、党参抽出物又はその加水分解物等がある。

【0037】

次に、製造例、試験例及び処方例によって本発明をさらに具体的に説明するが、本発明
 はそれらに限定されるものではない。なお、以下において、部はすべて重量部を、また%
 はすべて重量%を意味する。

【0038】

製造例1．米の加水分解物溶液及び米糠の加水分解物溶液からなる混合物溶液の調製

（1）米の加水分解物溶液の調製

精白米175gを、0.25N水酸化ナトリウム水溶液700gに、室温で18時間浸
 漬した。不溶物を濾過で除き、濾液に対して蛋白分解酵素であるアクチナーゼ及びパパイ
 ンをそれぞれ130mg添加して酵素分解処理を行った。酵素処理は各酵素の至適pHに
 て、40～2時間保持することによって行った。ここに得られた酵素処理液を濾過して、
 淡黄色透明の米抽出物加水分解物溶液1360gを得た（固形分濃度1.12%）。

（2）米糠の加水分解物溶液の調製

米糠500gに0.1M乳酸水溶液1500gを加え、攪拌して米糠と乳酸水溶液を十
 分混合した後、室温に1日静置した。次に不溶物を濾過で除き、濾液をパパイ
 ンで処理した。酵素処理は酵素を1.2mg使用し、酵素の至適pHに於いて、80～1時間保持す
 ることによって行った。処理により生じた不溶物を濾別し、濾液をフィチン酸でpH6.5
 として淡黄色透明の米糠抽出物加水分解溶液720gを得た（固形分濃度3.63%）。

(3) 混合物溶液の調製

上述の通り調製した米加水分解物溶液及び米糠加水分解物溶液を、米加水分解物溶液：米糠加水分解物溶液 = 6 : 4 の混合比で混合し、淡黄色透明の混合物溶液を得た（固形分濃度 1.92 %）。

【0039】

製造例 2 . 米の加水分解物溶液及び米糠の加水分解物溶液からなる混合物溶液の調製

製造例 1 の調製方法 (3) において、米加水分解物溶液：米糠加水分解物溶液 = 5 : 5 の混合比で混合する他は、製造例 1 の調製方法と同様にして、淡黄色透明の混合物溶液を得た（固形分濃度 1.95 %）。

【0040】

試験例 1 . 神経成長因子 (NGF) 遺伝子発現抑制評価

正常ヒト表皮細胞を増殖添加剤含有 HuMediaKG2 [クラボウ社製] にて 6×10^4 個 / mL に調製し、24 穴プレートに 1 mL を播種して、5 % CO₂、飽和水蒸気下、37 °C で培養した。培養 1 日後、製造例 1 の抽出物とコルチゾール (ナカライテスク社製) 40 μ M を培養液に添加して試験区を設定し、当該培養液で表皮細胞を培養した。ここで、製造例 1 の抽出物は、培養液全量に対して溶液として終濃度が 3 % となるように添加した。また、比較対照として、製造例 1 の抽出物に代えて、PBS(-) 溶液のみを培養液 (培養液全量に対する PBS(-) の終濃度を 3 % に調整したもの) に添加した対照区と、PBS(-) 溶液とコルチゾール 40 μ M を培養液に添加したコントロール区を設定した。添加 3 時間後の試験区の細胞を Trizol 試薬 (Invitrogen 社製) 0.5 mL で回収した。回収した細胞に対してクロロホルム (和光純薬工業社製) 100 μ L 添加して攪拌混合し遠心分離機 (TOMY 社製 / MX-160) で 12,500 rpm、4 分の条件下で 15 分間遠心分離した後、水層のみを 200 μ L 分取した。回収した水層にイソプロパノール (和光純薬工業社製) 500 μ L を添加して攪拌混合し、12,500 rpm、4 分の条件下で 15 分間遠心分離して total RNA の沈殿物を得た。total RNA に 75 % エタノールを 1 mL 添加して攪拌して洗浄し、12,500 rpm、4 分の条件下で 15 分間遠心分離して沈殿を回収した。回収した total RNA を所定のキット (PrimeScript RT reagent Kit with gDNA Eraser (Perfect Real Time) [タカラバイオ社製]) を用いて逆転写反応し、cDNA を合成した。合成した cDNA をサンプルとして、Thermal Cycler Dice (登録商標) Real Time System Single [タカラバイオ社製]、及び SYBR (登録商標) Premix Ex Taq TM II (Tli RNaseH Plus) [タカラバイオ社製] を用いて、各種遺伝子の発現と、内部標準物質 G3PDH 遺伝子の発現の検出を行った。ここで、G3PDH (glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) は、ハウスキーピング遺伝子 (多くの組織や細胞中に共通して一定量発現する遺伝子であって、常に発現され、細胞の維持、増殖に不可欠な遺伝子である) の一つであり、発現量が常に一定とされていることから、PCR の実験では内部標準として用いられるものである。試験結果は、G3PDH 遺伝子の発現量を一定とした場合の、それぞれの試験区での各遺伝子の発現量を比較した。本試験系においては、対照区での遺伝子発現量を 100 としたときの試験区及びコントロール区でのそれぞれの遺伝子の発現量の相対値を求めた。

【0041】

試験例 1 の結果を図 1 に示す。まず、図 1 に示すように、ストレス要因物質としてコルチゾールを添加したコントロール区では、NGF 遺伝子の発現量が顕著に増加していることが確認された。一方で、本発明に係る抽出物を添加した試験区においては、コントロール区と比較して、顕著に NGF 遺伝子の発現を抑制することが確認された。

【0042】

処方例 1 . 化粧水

[成分]		部
ホホバ油		1.0
ポリオキシエチレン (5.5) セチルアルコール		5.0
メチルパラベン		0.1
製造例 1 の混合物溶液		2.0

グリセリン	5 . 0
1 , 3 - ブチレングリコール	5 . 0
クエン酸ナトリウム	0 . 2
精製水	全量が 1 0 0 部となる量

【 0 0 4 3 】

処方例 2 . 化粧水

処方例 1 に含まれる製造例 1 の混合物溶液に代えて、製造例 2 の混合物溶液 2 . 0 部を用いるほかは、処方例 1 と同様にして化粧水を得た。

【 0 0 4 4 】

処方例 3 . 乳液

10

[成分]	部
スクワラン	5 . 0
ヘキサラン	3 . 0
ホホバ油	1 . 0
ツバキ油	1 . 5
ポリオキシエチレン (2 0) ソルビタンモノステアレート	1 . 0
親油型ステアリン酸グリセリル	1 . 0
水添大豆レシチン	1 . 5
製造例 1 の混合物溶液	3 . 0
L - アスコルビン酸 - 2 - グルコシド	2 . 0
水酸化カリウム	0 . 5
グリセリン	3 . 0
1 , 3 - ブチレングリコール	2 . 0
カルボキシメチルセルロース	0 . 3
キサントガム	0 . 2
ヒアルロン酸ナトリウム	0 . 0 1
精製水	全量が 1 0 0 部となる量

20

【 0 0 4 5 】

処方例 4 . 乳液

処方例 3 の成分中、L - アスコルビン酸 - 2 - グルコシド 2 . 0 部及び水酸化カリウム 0 . 5 部に代えてアルブチン 3 . 0 部を用いるほかは処方例 5 と同様にして乳液を得た。

30

【 0 0 4 6 】

処方例 5 . 乳液

処方例 3 の成分中、L - アスコルビン酸 - 2 - グルコシド 2 . 0 部及び水酸化カリウム 0 . 5 部に代えてニコチン酸アミド 5 . 0 部を用いるほかは処方例 3 と同様にして乳液を得た。

【 0 0 4 7 】

処方例 6 . 乳液

処方例 3 の成分中、L - アスコルビン酸 - 2 - グルコシド 2 . 0 部及び水酸化カリウム 0 . 5 部に代えてトラネキサム酸 2 . 0 部を用いるほかは処方例 3 と同様にして乳液を得た。

40

【 0 0 4 8 】

処方例 7 . 乳液

処方例 3 の成分中、L - アスコルビン酸 - 2 - グルコシド 2 . 0 部及び水酸化カリウム 0 . 5 部に代えてトラネキサム酸セチルエステル塩酸塩 2 . 0 部を用いるほかは処方例 3 と同様にして乳液を得た。

【 0 0 4 9 】

処方例 8 . 乳液

[成分]	部
スクワラン	3 . 0

50

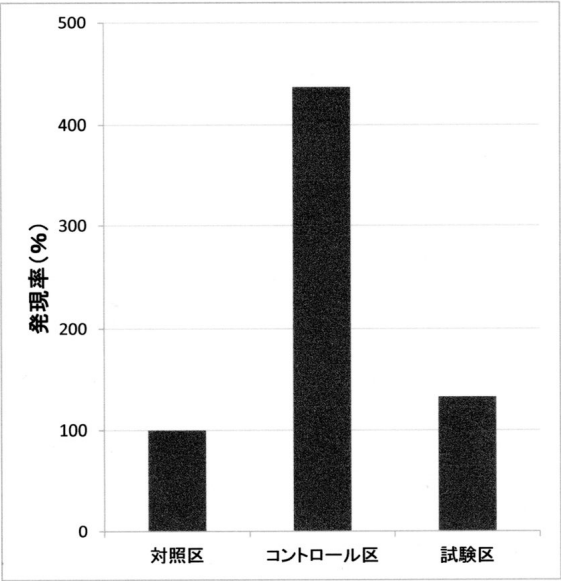
セチルアルコール	1 . 0	
モノステアリン酸ポリエチレングリコール	0 . 2	
ジプロピレングリコール	1 . 0	
イソオクタン酸セチル	1 . 0	
ジメチルポリシクロキサン	1 . 0	
製造例 1 の混合物溶液	2 . 0	
乳酸菌発酵米	2 . 0	
海藻抽出物	1 . 0	
ラフィノース	2 . 0	
1 , 3 - ブチレングリコール	2 . 0	10
L - アスコルビン酸 - 2 - グルコシド	2 . 0	
水酸化カリウム	0 . 5	
アセチル化ヒアルロン酸ナトリウム	0 . 2	
グァーガム	3 . 0	
セラミド	1 . 0	
精製水	全量が 1 0 0 部となる量	
【 0 0 5 0 】		
処方例 9 . クリーム		
[成分]	部	
オリーブ油	5 . 0	20
ホホバ油	5 . 0	
スクワラン	5 . 0	
ベヘニルアルコール	2 . 0	
パルミチン酸	2 . 5	
製造例 1 の混合物溶液	2 . 0	
乳酸菌発酵米	2 . 0	
水素添加レシチン	0 . 5	
カルボキシビニルポリマー	0 . 3	
アルギン酸ナトリウム	0 . 2	
海藻抽出物	2 . 0	30
メチルパラベン	0 . 1 5	
エチルパラベン	0 . 0 3	
精製水	全量が 1 0 0 部となる量	
【 0 0 5 1 】		
処方例 1 0 . クリーム		
[成分]	部	
ポリオキシエチレンソルビタンモノステアレート	1 . 5	
セチルアルコール	3 . 0	
モノステアリン酸グリセリル	1 . 0	
スクワラン	5 . 0	40
オリーブ油	5 . 0	
ジプロピレングリコール	3 . 0	
製造例 2 の混合物溶液	2 . 0	
ゲンチアナ抽出物	1 . 0	
甘草抽出物	2 . 0	
クエン酸	0 . 2	
メチルパラベン	0 . 2	
精製水	全量が 1 0 0 部となる量	
【 0 0 5 2 】		
実施例 1 1 . リキッドファンデーション		50

[成分]	部	
ステアリン酸	2 . 4	
モノステアリン酸プロピレングリコール	2 . 0	
セトステアリルアルコール	0 . 2	
液状ラノリン	2 . 0	
流動パラフィン	3 . 0	
ミリスチン酸イソプロピル	8 . 5	
プロピルパラベン	0 . 0 5	
製造例 1 の混合物溶液	5 . 0	
カルボキシメチルセルロースナトリウム	0 . 2	10
ベントナイト	0 . 5	
プロピレングリコール	4 . 0	
トリエタノールアミン	1 . 1	
メチルパラベン	0 . 1	
酸化チタン	8 . 0	
タルク	4 . 0	
着色顔料	適量	
精製水	全量が 1 0 0 部となる量	
【 0 0 5 3 】		
処方例 1 2 . ボディシャンプー		20
[成分]	部	
N - ラウロイルメチルアラニンナトリウム	2 5 . 0	
ヤシ油脂肪酸カリウム液 (4 0 %)	2 6 . 0	
ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	3 . 0	
メチルパラベン	0 . 1	
製造例 1 の混合物溶液	5 . 0	
1 , 3 - ブチレングリコール	2 . 0	
精製水	全量が 1 0 0 部となる量	
【 0 0 5 4 】		
処方例 1 3 . ヘアシャンプー		30
[成分]	部	
N - ヤシ油脂肪酸メチルタウリンナトリウム	1 0 . 0	
ポリオキシエチレン (3) アルキルエーテル硫酸ナトリウム	2 0 . 0	
ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン	1 0 . 0	
ヤシ油脂肪酸ジエタノールアミド	4 . 0	
メチルパラベン	0 . 1	
クエン酸	0 . 1	
製造例 1 の混合物溶液	2 . 0	
1 , 3 - ブチレングリコール	2 . 0	
精製水	全量が 1 0 0 部となる量	40
【 0 0 5 5 】		
実施例 1 4 . ヘアコンディショナー		
[成分]	部	
ポリオキシエチレン (1 0) 硬化ヒマシ油	1 . 0	
塩化ジステアリルジメチルアンモニウム	1 . 5	
塩化ステアリルトリメチルアンモニウム	2 . 0	
2 - エチルヘキサノール酸グリセリル	1 . 0	
セタノール	3 . 0	
ステアリルアルコール	1 . 0	
メチルパラベン	0 . 1	50

製造例 2 の混合物溶液
1 , 3 - ブチレングリコール
精製水

2 . 0
5 . 0
全量が 1 0 0 部となる量

【 図 面 】
【 図 1 】



10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類		F I			
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1	
A 6 1 Q	1/12 (2006.01)	A 6 1 Q	1/12		
A 6 1 Q	5/02 (2006.01)	A 6 1 Q	5/02		
A 6 1 Q	5/12 (2006.01)	A 6 1 Q	5/12		
A 6 1 Q	19/00 (2006.01)	A 6 1 Q	19/00		
A 6 1 Q	19/10 (2006.01)	A 6 1 Q	19/10		
C 1 2 Q	1/02 (2006.01)	C 1 2 Q	1/02		
C 0 7 K	1/12 (2006.01)	C 0 7 K	1/12		
C 1 2 N	1/00 (2006.01)	C 1 2 N	1/00		G
C 1 2 N	5/071(2010.01)	C 1 2 N	5/071		
G 0 1 N	33/15 (2006.01)	G 0 1 N	33/15		Z
G 0 1 N	33/50 (2006.01)	G 0 1 N	33/50		Z

合議体

審判長 井上 典之

審判官 富永 保

審判官 野田 定文

- (56)参考文献
- 特開 2 0 1 7 - 1 9 3 4 9 6 (J P , A)
 - 特開 2 0 0 6 - 1 9 3 4 8 7 (J P , A)
 - 特開 2 0 0 6 - 1 1 7 5 4 2 (J P , A)
 - 国際公開第 2 0 1 7 / 1 0 9 4 2 3 (W O , A 1)
 - 特開 2 0 1 6 - 1 9 1 6 7 3 (J P , A)
 - 特開 2 0 1 4 - 1 5 9 3 8 3 (J P , A)
 - 特開 2 0 1 6 - 1 9 0 8 2 3 (J P , A)

- (58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
- A61K8/00-8/99
 - A61Q1/00-90/00
 - A61Q36/00-36/9068