2022年3月9日
2223C

# シワ改善に特化した「薬用リンクルクリーム F37」のご提案

試作番号：20048B-5

（医薬部外品で申請中：2022年夏承認予定）

エフシー中央薬理研究所株式会社
FC Chuo-Yakuri Laboratories CO.,LTD

静岡本社：054-636-2548 FAX：054-636-3433 / 東京営業所：03-5767-1883 FAX：03-5767-1886 / WEB：www.fc-chuo-yakuri-lab.co.jp

※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。
※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

# シワ改善に特化した「薬用リンクルクリーム F37」のご提案

## 0 配合成分のご説明 (試作番号:20048B-5)

### 市場動向概況

厚生労働省から認可を受けて「シワを改善する」有効成分を配合した医薬部外品が2017年に登場して以来、市場を取り巻く環境が一変したと言っても過言ではないほど、国内外で大きなニュースとなりました。
これまでは2011年に薬事法が改正され、「乾燥による小じわを目立たなくする」という表記が精一杯でしたが、医薬部外品に限ってはさらにその先へ踏み込んだ表現ができることになったことで、草分け的存在だった株式会社ポーラの「リンクルショット メディカル セラム」に追従しようという流れが強くなっております。
そこで2020年4月現在で、各社の有効成分ごとにまとめ、それぞれの特徴を調査していきます。

### 市場動向総評

現在シワ改善の表記が認められる有効成分はニールワン、レチノールとナイアシンアミドの3成分ですが、前述の2成分はメーカーの独自成分であり、市場に原料として流通するのは何十年もの先だと考えられます。
そこで弊社では、ナイアシンアミドに着目し、トピックスにもあったシワ改善＋アルファを考えた多機能美容液を開発致します。

**ニールワン**

4つのアミノ酸誘導体から成る、POLAの独自成分です。シワ改善の有効成分として日本で初めて認定されました。
肌内部のハリを保つコラーゲンなどを分解する「好中球エラスターゼ」をブロックし、ハリを守ります。

▼

**<株式会社POLA>**
リンクルショット メディカルセラム

2017年1月に発売、2018年9月までの累計実績は約154万個販売。

ミキモト コスメティックスは、日本で初めて「シワ改善」および「美白」のダブル効果が認められた進化型薬用オールインワンジェルを2020年4月1日に発売。

**純粋レチノール**

肌の健康を保つビタミンAの一種です。変質しやすいため化粧品への配合は難しく、高度な技術によって資生堂の商品のみが有効成分として配合できます。
肌表面の水分量と肌内部のハリを保つヒアルロン酸などを増やし、ハリを与えます。

▼

**<株式会社資生堂>**
エンリッチド リンクルクリームS
**<株式会社資生堂>**
ベネフィーク レチノリフトジーニアス
**<株式会社資生堂>**
バイタルパーフェクション リンクルリフト
ディープレチノホワイト4

**ナイアシンアミド**

肌の代謝に関わるビタミンB群の一種です。シワ改善効果や美白効果をもつ有効成分として、コーセーのシワ改善クリームに配合されています。
お肌の生まれ変わり(ターンオーバー)やコラーゲン生成を促し、ハリを与えます。

▼

**<株式会社コーセー>**
ワンバイコーセー ザ リンクレス
**<株式会社コーセー>**
コスメデコルテ iP.Shot アドバンスト
**<株式会社花王>**
エスト リンクル ソリューション プラス
**<株式会社DECENCIA>**
アヤナス リンクルO／L コンセントレート

### 全成分

※■■訴求成分として次頁以降に詳細な情報を掲載しております。

| 分類 | 成分名 | 配合目的 | 成分の特徴・由来など |
|---|---|---|---|
| 有効成分 | ナイアシンアミド | | ビタミンB群に属するナイアシンの誘導体です。血行促進効果が肌のくすみを改善、皮膚を保護する「角質細胞間脂質」の合成を促進する働きを期待できます。 |
| その他の成分 | 水溶性プロテオグリカン溶液S | 湿潤剤 | サケの氷頭と呼ばれる鼻軟骨から抽出して得られるタンパク質です。EGF様作用(表皮細胞増殖促進作用)、ヒアルロン酸産生促進作用などが期待できます。 |
| | ヒアルロン酸ナトリウム(2) | 湿潤剤 | 発酵で得られるヒアルロン酸を配合しております。表皮にフィルムを形成し、水分保持能が優れています。 |
| | ブリエラスチン | 湿潤剤 | エラスチンにデスモシン・イソデスモシンが確認されています。また、コラーゲン、ヒアルロン酸等の成分との相溶性や保湿感に優れた成分です。 |
| | メマツヨイグサ抽出液 | 湿潤剤 | 根にワインのような香気をもつメマツヨイグサの種子から抽出したエキス。ガンマリノレン酸やポリフェノールを多量に含みます。 |
| | ゲンチアナエキス | 湿潤剤 | リンドウ科植物であるゲンチアナの根や茎から抽出される成分です。毛細血管の流れを促進し、さらに消炎効果も期待できます。 |
| | セイヨウオオバコ種子エキス | 湿潤剤 | セイヨウオウバコ種子エキスにのみ存在する有効成分プランタゴサイドが肌の透明感を保つ為の抗糖化作用が期待できます。 |
| | オウゴンエキス | 湿潤剤 | 黄金花と書いてコガネバナと呼ばれる多年草で多くの漢方薬に用いられており、保湿性や抗酸化性の効果が期待できます。 |
| | タイソウエキス | 湿潤剤 | クロウメモドキ科のナツメ(棗)と近縁植物の果実から抽出されたエキスです。サイクリックAMPが含まれ、肌細胞を活性化させ、本来の機能を高める働きが期待できます。 |
| | シーグラスエキス | 湿潤剤 | 海草アマモから抽出したエキスで、角層の水分保持機能をサポートし、肌のハリと透明感を保ちます。 |
| | 酵母エキス(1) | 湿潤剤 | パン酵母の溶解質から得られるエキスです。表皮の水分量を増加、かつ皮膚表面に保護膜を作り水分を保持する働きを持ちます。 |
| | コラーゲン・トリペプチド F | 湿潤剤 | 魚の鱗や皮をアルカリ又は酵素、あるいは組合せ存在下で加水分解して得られるコラーゲンタンパク加水分解物です。 |
| | オレイン酸エチル | 湿潤剤 | |
| | 部分水素添加ホホバ油 | 湿潤剤 | ホホバ種子由来の成分で、トランス脂肪酸フリー、オイルフリー、GMOフリーです。角質層中の水分の蒸発を防ぐ作用が期待できます。 |
| | ビサボロール | 湿潤剤 | カモミールなどの精油に含まれている成分です。抗炎症作用、美白、抗菌作用も期待でき、低刺激なので肌に優しいエモリエント剤です。 |
| | 濃グリセリン | 湿潤剤 | 植物デンプンを発酵させ、得られた炭素数が3であるグリコールの一種で、高い保湿効果を持ちます。 |
| | 1, 3-ブチレングリコール | 湿潤剤 | 他の油性成分との相性も良く、伸びの良い柔らかい感触を与えます。 |
| | 1, 2-ヘキサンジオール | 湿潤剤 | 保湿剤として使用できるニ価のアルコール。抗菌性に優れており、防腐・殺菌目的にも使用可能です。 |
| | イソステアリン酸イソステアリル | 湿潤剤 | イソステアリン酸とイソステアリルアルコールのエステルです。油性感が少なく、滑らかな低粘性の油剤です。 |
| | グリセリンモノ2-エチルヘキシルエーテル | 湿潤剤 | グリセリンと同等の保湿効果がありますが、エチルヘキシルグリセリンには優れた抗菌作用や消臭作用が期待できます。 |
| | メチルポリシロキサン | 消泡剤 | |
| | パルミチン酸セチル | 結合剤 | 「パルミチン酸」の化合物で、自然界では鯨ロウなどに多く含まれる油脂の一種です。 |
| | アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体 | 増粘剤 | アクリル酸、メタクリル酸、アクリル酸エステル、メタクリル酸エステルとアクリル酸アルキル(C10-30)からなる高分子を網目状にしたものです。 |
| | モノステアリン酸ソルビタン | 乳化剤 | 植物由来のソルビタンと、イソステアリン酸のエステルです。 |
| | ショ糖脂肪酸エステル | 乳化剤 | ヤシ油とショ糖を原料として作られる優れるた生分解性を持つ界面活性剤で、乳化剤や洗浄剤として用いられています。 |
| | セトステアリルグルコシド・セトステアリルアルコール | 乳化剤 | セテアリルアルコールとグルコースの縮合物です。植物から得られる乳化ワックスで、乳化安定や増粘剤として配合しております。 |
| | バチルアルコール | 乳化助剤 | 名前にアルコールとあるため、いわゆるエタノールの一種に間違われることが多いですが、アルコールではなく、非常に低刺激のエモリエント成分です。 |
| | ベヘニルアルコール | 乳化助剤 | ナタネ油の還元アルコールから得られる固形油で、安全性が高く乳化安定性に優れています。 |
| | 天然ビタミンE | 抗酸化剤 | ビタミンEのことで、脂質の抗酸化作用により、肌あれの原因となる過酸化脂質の発生を防ぐ作用に優れています。 |
| | フェノキシエタノール | 防腐剤 | 防腐剤の働きのあるアルコールの一種です。玉露の揮発成分として発見されたものです。 |
| | (香料) *無香も可能 | 着香剤 | 賦香剤として配合しております。 |
| | メタリン酸ナトリウム | 金属封鎖剤 | リン酸水溶液と炭酸ナトリウムから合成された、金属イオン封鎖剤です。 |
| | DL-リンゴ酸 | pH調整剤 | リンゴの果実にも含まれる有機酸の一つで、角質軟化作用があります。角質ケアで有名なAHAという成分にはこのリンゴ酸も含まれます。 |
| | 水酸化カリウム | pH調整剤 | 水酸化Kは代表的なアルカリ剤のひとつで水酸化カリウムを指し、塩化カリウムを電解して得られる素材でpH調整剤として配合しております。 |
| | 精製水 | 基剤 | 基剤として配合しております。 |


※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

# シワ改善に特化した「薬用リンクルクリーム F37」のご提案

## 1 ナイアシンアミド

### 成分の概要

別名ニコチン酸アミドと呼ばれており、ビタミンB3に属します。ニコチンといってもタバコに含まれる有害な含有量ではなく、ごく微配合することで後述の様々な効果が期待できます。ナイアシンアミドの歴史は古く1911年に発見されてから長い年月をかけてより安全性の高い成分となりました。

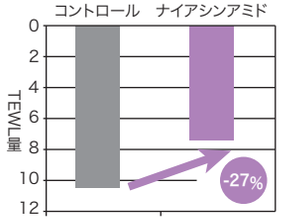
これまでナイアシンアミドには、皮膚バリアの強化や、美白作用、ニキビの改善作用などの作用が期待できる成分としていましたが、2018年に株式会社コーセーから発売された「ザ リンクレス」の発売を皮切りに、医薬部外品として抗しわ効果が認められたナイアシンアミド配合の美容液が数多く発売されました。

一時的なコスメブームとは異なり、効果が認められた医薬部外品内での新しい効果となるため、今後もリンクルケア化粧品のニーズは高まっていくと考えております。

### 抗しわ改善効果

コラーゲン減少改善による抗シワ・抗老化作用に関しては、2018年（推定）にナイアシンアミドが医薬部外品シワ改善有効成分として承認されましたが、2019年5月時点では作用メカニズムに関しては表皮と真皮の両方にアプローチとだけ記載されており、詳細なメカニズムは非公開とされています。

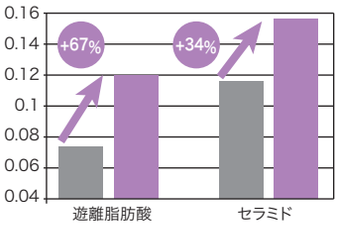
真皮と表皮の両方に働きかけ、目もと・口もと・頬・ひたいなどの、あらゆるシワの悩みをすばやくケアする有効成分ですので、表皮バリアへの改善が中心となって相乗効果によるしわ改善効果であると考えております。




### 表皮バリアの強化

そこで、ナイアシンアミドは表皮のバリア機能を維持する上で、中心的な役割を果たす角質間脂質に、直接働きかける成分です。

左図のようにコントロールと経皮水分蒸発量を比較したところ、ナイアシンアミドは蒸散量が27%減少していることから、表皮のバリア機能が向上したと考えられます。



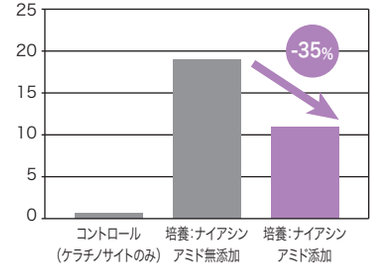

左図のとおり、12人の健康な乾燥肌の被験者に、4週間ナイアシンアミド（2%）を使用した後、角質層を剥がし脂質の抽出と数量化を行ったところ、セラミドレベルは乾燥した肌や、老人の肌では減少していることが分かりました。一方でナイアシンアミドで処置をした後、角質層におけるセラミドと遊離脂肪酸レベル（μg/mgタンパク質が）増加することが分かりました。

### 美白作用

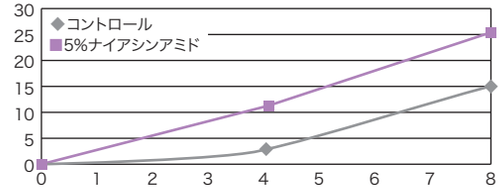
シミの一般的なメカニズムとして、メラノサイトにメラニンを生成し、皮膚を変色させます。メラノサイトには長細く指の用な樹状突起があり、それはケラチノサイトの付近まで伸びています。UV-A波が引き起こすメラニンの生合成はメラノサイトの細胞の一部であるメラノソームで発生します。メラノソームは樹状突起の上方へと動き、放出されケラチノサイトに引き渡されます。

元来無色のケラチノサイトは茶色のメラニン色素により染色されていきます。美白作用の検証を下記方法とします。

<試験方法>
・メラノサイトとメラソームに蛍光マーカー（CFDA）で印をつけます。
・ケラチノサイトは別の蛍光マーカー（PE）で印をつけます。
・どちらの細胞も一緒に培養されます。
・メラソームがケラチノサイトへ引き渡された場合、メラノソームに付けられた印はケラチノサイトの細胞内で検出されます。
・ナイアシンを添加した細胞と無添加の細胞を一緒に培養しました。
・蛍光マーカーで印を付けた7日後の測定しました。
・蛍光マーカーで印を付けたメラノサイト、メラノソーム、ケラチノサイトの培養にナイアシンアミドを1mmol/l添加しました。




ナイアシンアミドは、上記試験で検証した結果、ケラチノサイトによるメラノソームの摂取を35%まで抑制しました。ナイアシンアミドは、メラノソームの転換の抑制によって美白作用が期待できます。



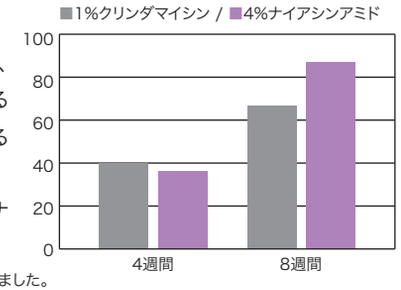

<試験方法>
・顔を左右に分けて測定　・被験者1387人
・5%のナイアシンアミドを8週間使用
・目の周りと頬のシミの画像解析

左図のとおり、コントロールでの処置に比べて、ナイアシンアミドにより、シミのサイズが減少しました。

### ニキビの改善作用

アンチアクネとしても有効ナイアシンアミドは皮膚刺激が少なく、同等のアンチアクネ剤と比較しても有意な改善が確認されているため、先述の表皮バリアの強化や美白作用も含め、表皮に対する多様な作用が期待できる機能性成分であると言えます。

右図の試験でも、クリンダマイシン抗菌剤では68%の改善に対して、ナイアシンアミドの処置では、82%の被験者がニキビを改善させました。




<試験方法>・一般的なニキビを持つ13～35歳の76人の被験者に二重盲試験を行いました。
・1日2回4%のナイアシンアミドジェル、もしくは1%のクリンダマイシン製品を8週間使用

エフシー中央薬理研究所株式会社
FC Chuo-Yakuri Laboratories CO.,LTD
静岡本社：054-636-2548 FAX：054-636-3433 / 東京営業所：03-5767-1883 FAX：03-5767-1886 / WEB：www.fc-chuo-yakuri-lab.co.jp
※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

# シワ改善に特化した「薬用リンクルクリーム F36」のご提案

## 2 ヒアルロン酸ナトリウム(2)

### 成分の概要

本試作品に配合されているヒアルロン酸ナトリウム(2)は、国内生産品です。一般的なヒアルロン酸Naは分子量が60万～150万に対し、本試作品に配合されているヒアルロン酸ナトリウム(2)は、分子量約10万の低分子であるため、保湿性やシワの改善、肌のハリに対する効果が期待できる成分です。

主な組成として、ムコ多糖類の一種であり、1gで6リットルもの水分を抱え込むと言われているため、細胞間でクッションのような役割を果たしていると考えられます。ヒアルロン酸は元々真皮に含まれており、40歳頃から減少していきます。結果的に表皮の潤いやハリも減少することから、乾燥やシワの増加に繋がると考えられます。

また、他の保湿剤と比較して、外部環境に影響されない安定した成分であり、さらにハラル認証を取得しているため、グローバルな訴求が可能な成分です。

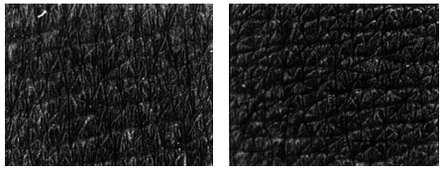
### ヒアルロン酸の保水効果がもたらす効果

ヒアルロン酸はタンパク質と結合して細胞間隙に存在すると言われています。このヒアルロン酸ータンパク質複合体は強い親水性を持ち、細胞外液の保持に作用しています。細胞間隙のヒアルロン酸が減少すると細胞外液の保持力が弱まり、細胞への栄養成分の輸送、ならびに老廃物除去が滞り、さらに細胞の老化につながると考えられます。この細胞の老化が顕著に現れるのが皮膚です。皮膚のヒアルロン酸が失われると細胞外液をとどめる力が弱まり、皮膚の水分量の減少や細胞の新陳代謝の衰えの原因となります。皮膚の水分蒸発や老廃物蓄積が進むと細胞の柔軟性が失われ萎縮します。また、加齢とともに皮膚が薄くなり弾性を失うことで毛細血管が傷つきやすくなり鬱血が多くなります。これらはシワやシミの原因と考えられています。

### 摂取による肌改善効果

体内に含まれるヒアルロン酸の約3分の1が毎日ターンオーバーしていることや、その合成量が加齢とともに減少していくことなどから、加齢に伴う皮膚症状の改善のために積極的にヒアルロン酸を摂取することは望ましいと考えられます。

ヒアルロン酸120mg 摂取群の頸背部における変化(Sa-5 23歳女性)



摂取直前　　摂取開始4週間後

## 3 酵母エキス(1)

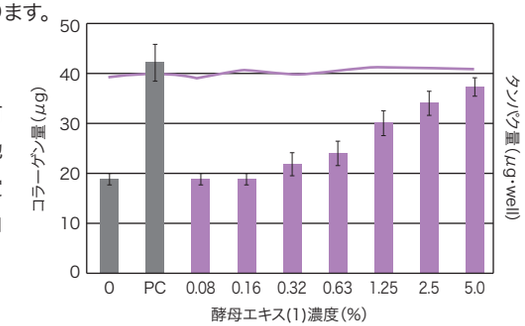
### 成分の概要

本試作品に配合している酵母エキス(1)は、パン酵母であり、特殊な製法により抽出した酵母エキスです。一般的な酵母エキスは、加水分解酵母であり、ビール酵母などが酵母自身のもつ酵素で 分解される、自己消化によって得られた物です。この酵母エキスには、自己消化では酵母細胞死滅後、数日間を有するためこの間に有効成分の破壊損失が考えられるリスクが生じます。

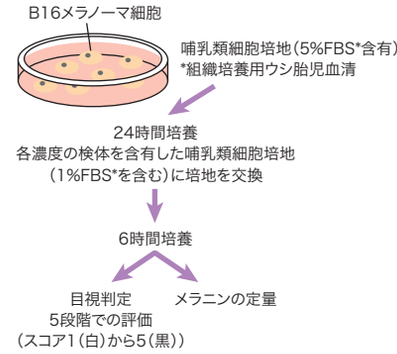
一方の抽出方法では、酵母細胞が有効成分を最高に含んだ状態での抽出し、生酵母細胞への特殊な前処理をしております。さらに、短時間処理のため有効成分の損失が最小限であることから、天然有姿の高濃度有効成分を得られることで、新たな作用が期待できる成分を得ることも期待できます。同時に、阻害物質の除去も可能なことから、高品質な発酵えきすであると考えております。

### コラーゲン産生促進作用

正常ヒト線維芽細胞を検体含有0.5%FBS-DMEM培地にて24時間培養後、培地中のコラーゲン量(I型コラーゲン)をELISAにて定量した結果、右図のとおり、処理濃度依存的に、コラーゲン産生量の有意な増加が認められました。

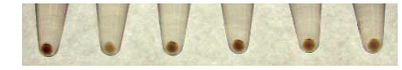


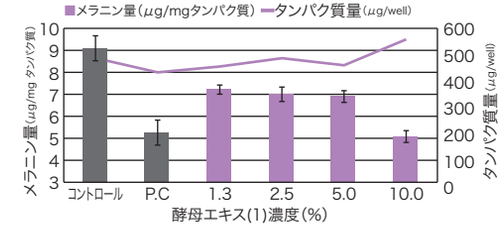

### 美白作用(in vitro)




| コントロール | P.C* | 酵母エキス(1) | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | 1.25 | 2.50 | 5.00 | 10.00 |
| 4 | 1 | 4 | 4 | 3 | 3 |

*ポジティブコントロール






エフシー中央薬理研究所株式会社
FC Chuo-Yakuri Laboratories CO.,LTD
静岡本社:054-636-2548 FAX:054-636-3433 / 東京営業所:03-5767-1883 FAX:03-5767-1886 / WEB:www.fc-chuo-yakuri-lab.co.jp
※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

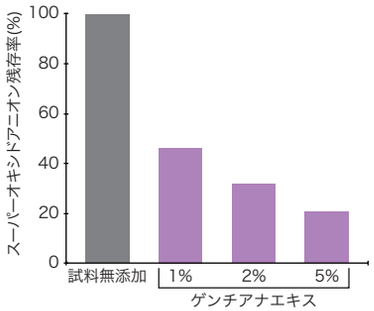
# シワ改善に特化した「薬用リンクルクリーム F37」のご提案

## 4 ゲンチアナエキス

### 成分の概要

リンドウ科植物のゲンチアナの根や根茎から取れるエキスです。ゲンチアナ（ゲンチアナ・ルテア）はアルプスなどの高山高地に生息する多年草で、夏場にはリンドウ科としては珍しい色の黄色い小さな花を咲かせる植物になります。ゲンチアナという名称は、紀元前2世紀ごろのイリリア国王ゲンティウスが薬効を発見したことから、その名が付けられたとも言われています。

細胞賦活作用、保湿性などが期待できます。




### 抗炎症作用（スーパーオキシドアニオンの消去効果）

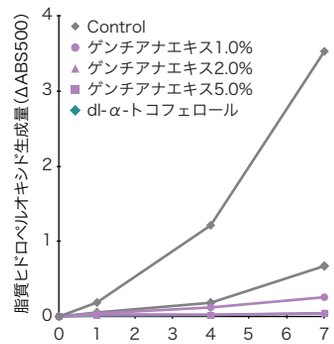
スキンケアの重要な項目として健やかな頭皮環境が挙げられますが、現代の生活において紫外線やタバコの煙、大気汚染、普段の生活における睡眠不足やストレスなど、どれも完全に防ぐことが難しい事柄です。

ゲンチアナエキスは、上記の中から特に紫外線へ肌がさらされると、まず産生される活性酸素のひとつが、スーパーオキシドアニオンです。また、炎症時の白血球やアラキドン酸カスケードなどからもスーパーオキシドアニオンは産生されます。

スーパーオキシドアニオンは、それ自身あるいは連鎖的に生じるラジカルが、皮膚細胞を攻撃し、細胞活性を低下させるなど皮膚の老化を促進します。上図の通り、ゲンチアナエキスは、スーパーオキシドアニオンに対して有効な効果が期待できます。

### 抗炎症作用（脂質ヒドロペルオキシド生成抑制効果）

皮脂や角層細胞間脂質、細胞膜脂質など皮膚中にはいたる所に脂質が存在しています。紫外線や活性酸素によってこれらの脂質は、脂質ヒドロペルオキシド(過酸化脂質)となり細胞機能や皮膚にとって重要な酵素の働きなどを阻害してしまい、炎症、あるいは乾燥などの肌トラブルを引き起こします。リノール酸は構造上、2箇所の二重結合をもち、そのため酸化されやすい脂質です。それを用いて、ゲンチアナエキスが過酸化脂質の生成を抑制する効果が認められました。その結果、ゲンチアナエキスに非常に強い脂質ヒドロペルオキシド生成抑制効果が認められました。




## 5 オウゴンエキス

### 成分の概要

オウゴンエキスは、シソ科のコガネバナの周皮を除いた根から抽出して得られたエキスで、主成分としてバイカリンまたはバイカレインを含有します。

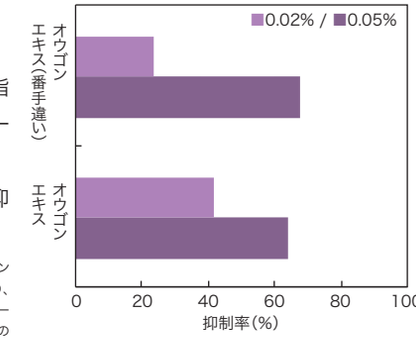
コガネバナは、中国北部からシベリアにかけてが原産の多年草で、朝鮮半島、中国、モンゴル、東シベリアに分布し、日本では薬用、観賞用に栽培されています。和名のコガネバナは黄金の花という意味ではなく、根の色が黄金色をしているところから名付けられたといいます。また、葉の形が柳の葉に似ていることから、コガネヤナギとも呼ばれています。草丈は30～60cm、茎は四稜形で、基部から多数分枝して上部は直立します。葉は対生し、皮針形でほとんど無柄です。花期は 6～9 月で、茎の先に紫色の唇形花をつけます。オウゴンエキスは、化学成分としてフラボノイド類の他、ステロール類、遊離のアミノ酸など が含まれています。中でもフラボノイド類は、オウゴンの主成分として古くから多くの化学 的研究がなされ、30 種以上の化合物について化学構造が解明されています。

### 過酸化脂質生成抑制効果

紫外線により引き起こされるリノレン酸、リノール酸の過酸化脂質生成に対するオウゴンエキスの抑制効果を、チオバルビツール酸(TBA)法を用いて検討しました。

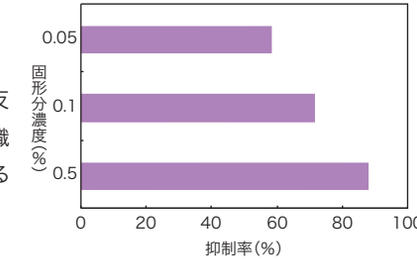
試験の結果、他の抗酸化剤と比較しても強い過酸化脂質生成抑制作用が認められました。

<試験方法>0.8%Sodium Lauryl Sulfate溶液にリノレン酸0.1%を加え溶解しました。このリノレン酸溶液を4mL取り、試料(オウゴンエキス)を加え、紫外線を1時間照射しま した。この液を1mLとり、0.8%TBA1.5mLと20%酢酸(pH 3.5)1.5mLを加え、95℃で1時間加熱しました。冷後、n-ブタノール:ピリジン(15:1)5mL 及び精製水1mLを加えよく 振った後、遠心分離しました。n-ブタノール層の532nmにおける吸光度を測定し、過酸化脂質量としました。




### 活性酸素除去効果

生体の防御因子として重要な活性酸素ですが、ラジカル連鎖反応により有害反応産物を増加させ、からだの細胞や種々の組織に害を及ぼします。活性酸素および活性酸素によって生成される過酸化脂質が老化に深く関わっていることが知られています。



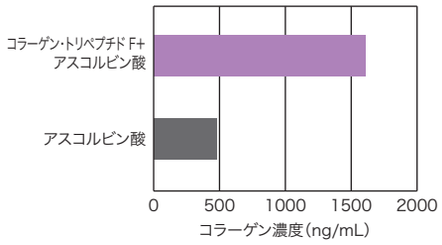

<試験方法>0.05mol/L 炭酸ナトリウム-塩酸緩衝液(pH 10.2)に、キサンチンとEDTAをそれぞれ3.0mmol/L となるよう溶解した基質液 2.6mLに、0.75mmol/LNBT水溶液0.1mL、0.15%BSA水溶液0.1mLおよび試料0.1mLを混合し、25℃にて10分間放置しました。その後、キサンチンオキシダーゼ溶液(対照におけるNBTの吸光度変化が約0.3/20分となるように用時、精製水にて希釈し調製)を0.1mL添加し、25℃にて反応を開始しました。反応開始から20分後、6.0mmol/L塩化第二銅水溶液0.1mL添加することにより反応を停止させ、反応液の560nmにおける吸光度を測定しました。なお、試料の代わりに溶媒を添加したものを対照とし、各試料および対照について酵素反応を行う前に反応停止液を添加したブランクを設定し、NBT還元抑制率を算出しました。

エフシー中央薬理研究所株式会社
FC Chuo-Yakuri Laboratories CO.,LTD
静岡本社：054-636-2548 FAX：054-636-3433 / 東京営業所：03-5767-1883 FAX：03-5767-1886 / WEB：www.fc-chuo-yakuri-lab.co.jp
※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

# 6 コラーゲン・トリペプチド F

## 成分の概要

日本国内で水揚げされた鮫の皮膚から抽出し、加水分解して得られる、コラーゲンたんぱく質加水分解物の水溶液です。コラーゲン産生促進や、皮膚のハリや瑞々しさを保つために必要なヒアルロン酸産生、抗シワなどを期待した皮膚弾力改善、肌の水分を保つ保湿作用など、スキンケアに欠かせない作用が多角的に期待できる機能性成分です。



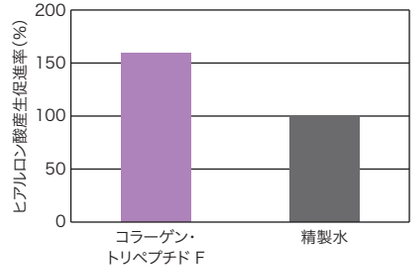

<試験方法>35mmdishにて培養したヒト正常皮膚線維芽細胞NB1RGBを1μmol/Lのアスコルビン酸、3.0μg/mLの試料が含まれる5%FCS-MEMで3日間培養しました。なおこの時、試料を添加していないものを対照としました。培養終了後それぞれの培養上清を採取し、培養上清に分泌されたTypelコラーゲンをウサギ抗ヒトTypelコラーゲン抗体を用いたELISA法により測定しました。また、同時にdish中の細胞数をカウントすることで試料の細胞生存率に及ぼす影響について検討しました。

## コラーゲン産生促進作用

左図の試験を行ったところ、コラーゲン・トリペプチド Fはコラーゲン量を増加させました。コラーゲン・トリペプチド Fが真皮層でのヒト正常皮膚線維芽細胞のコラーゲン産生を促進、もしくはコラーゲン産生時に効率的に資化されたためと考えられます。よってコラーゲン・トリペプチド Fはコラーゲン産生促進の効果が期待され、ハリを改善し、シワを抑制、さらにシワの改善にも効果が期待できます。
後述の肌弾力改善や保湿作用にも深く関わりのあるコラーゲンを効率よく産生させることで、包括的なアンチエイジング作用が期待できます。

## ヒアルロン酸産生促進作用

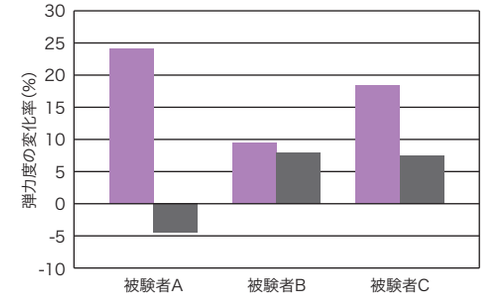
皮膚のはりやみずみずしさを保つためにヒアルロン酸は重要な働きをしています。そこで、ヒト正常皮膚線維芽細胞を用いてコラーゲン・トリペプチド Fがヒアルロン酸産生にどのような働きをしているか観察したところ、右図のとおりヒアルロン酸量を増加させました。




<試験方法>24穴プレートの各Wellに、ヒト正常皮膚線維芽細胞NHDF(NB)を5×104(cells/mL)となるように播種しました。5%FCS-MEMを用い、37°C、5%CO2にて3日間培養し、0.5%FCS-MEMに交換し、試料を終濃度10μg/mL添加しました。さらに、24時間培養後の培養上清をサンプルとして、ELISA法にてヒアルロン酸量を測定しました。なお、対照には精製水を用いて測定し、対照のヒアルロン酸量を100としてヒアルロン酸産生促進率として算出しました。

## 皮膚弾力改善作用

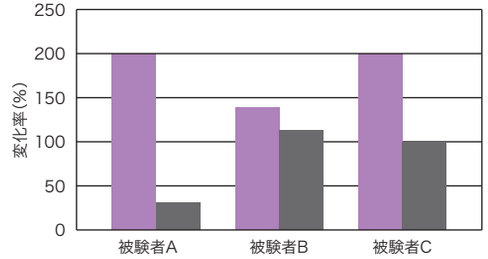
皮膚における悩みの一つとして年齢と共に失われていく皮膚のハリがあげられます。そこでコラーゲン・トリペプチド Fによる皮膚のはりへの影響を皮膚粘弾性の弾力度を指標として観察したところ、右図のようにすべての被験者においてコラーゲン・トリペプチド F塗布部位には、対照溶液塗布部位より弾力度の改善が認められました。



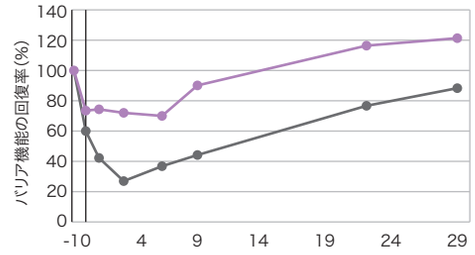

<試験方法>測定は高橋の方法2)に従って行いました。同意を得た被験者3名の左眼瞼部(眼下)にコラーゲン・トリペプチド Fローションを、右眼瞼部には対照溶液のローションを1日2回(朝・晩)4週間、適量塗布しました。測定は皮膚粘弾性測定器を用いて塗布前、4週間後に行いました。なお、試験は恒温恒湿室(室温 25°C、湿度 50%)にて行い、測定の20分前に洗顔を行いました。また、測定条件は、一気に500mbの陰圧を5秒間かけ急激に解除という操作を2回繰り返し、この操作を左右各数回実施し、皮膚粘弾性の弾力度の平均値を算出しました。その値から、塗布前と比較した4週間後の変化を百分率として算出しました。ここでの皮膚粘弾性の弾力度とは肌の弾力を示し、はりのある肌ほど値が大きくなります。

## 保湿作用

肌の水分を保ち乾燥から守ることは皮膚の老化を防ぐ上で非常に重要なことです。そこでコラーゲン・トリペプチド Fの肌荒れ時における保湿性について、電気伝導度を角層水分量の指標 として測定したところ、右図のように精製水に比べ、サンプル塗布前よりも角層水分量を増加させることが認められました。




<試験方法>同意を得た被験者3名の前腕屈側部に10%ドデシル硫酸ナトリウム溶液を1時間閉塞貼布し、肌荒れモデルを作りました。そこに試料約 0.5mLを閉塞貼布終了から1時間後、3時間後の計2回塗布しました。閉塞貼布直後と2回目のサンプル塗布から2時間後に角層水分量の測定を行いました。測定にはインピーダンスメーターを用いました。なお試 験は恒温恒湿室(室温20°C、湿度55%)にて行い、測定の20分前に洗浄を行いました。閉塞貼布直後の測定値を100として角層水分量の変化率を算出しました。




## 肌荒れ改善作用

コラーゲン・トリペプチド Fの連続塗布による肌荒れ改善効果について、経表皮水分蒸散 量(TEWL)の変化を指標として測定したところ、左図のように塗布することでTEWL値が低下し、バリア機能の改善が認められました。また精製水に比べ、肌荒れの悪化を防ぎ、早く回復しました。さらに塗布し続けることにより、試験前よりもTEWL値が低下しました。

<試験方法>同意を得た被験者の前腕屈側部に10%ドデシル硫酸ナトリウム溶液を1時間閉塞貼布し、肌荒れモデルを作りました。そこに、試料を1日に朝晩の計2回、29日間適量塗布しました。測定はTEWAMETER TM210を用い、被験部のTEWL値を 2秒間隔で1分30秒間測定し、全測定値の平均を被験部のTEWL値としました。なお、試験は恒温恒湿室(室温 20°C、湿度 55%)にて行い、測定の20分前に洗浄を行いました。閉塞貼布前の被験部のTEWL値を100として回復率を算出しました。また閉塞貼布前を-1日目、閉塞貼布直後を0日目として以後、測定日をプロットしグラフを作成しました。

エフシー中央薬理研究所株式会社
FC Chuo-Yakuri Laboratories CO.,LTD
静岡本社:054-636-2548 FAX:054-636-3433 / 東京営業所:03-5767-1883 FAX:03-5767-1886 / WEB:www.fc-chuo-yakuri-lab.co.jp
※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

# シワ改善に特化した「薬用リンクルクリーム F37」のご提案

## 7 メマツヨイグサ抽出液

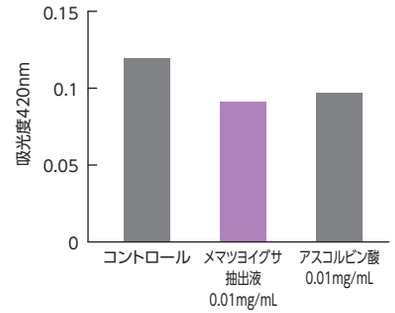
### 成分の概要

メマツヨイグサは、アカバナ科マツヨイグサ属の二年草で、北米が原産地とされています。背の高さは1～2メートルで、初夏から初秋の夕刻に黄色い花を開き、翌日の午前中にはしぼみます。
期待できる効果としては抗酸化作用、抗炎症、抗老化に加えて、アスコルビン酸やコウジ酸と同等の美白作用が期待できます。

### メラニン生成抑制作用

メマツヨイグサ抽出液には、B16マウス由来メラノーマが産生するメラニンの作成を抑制する作用を作成したところ、アスコルビン酸と同等の美白効果が期待できます。

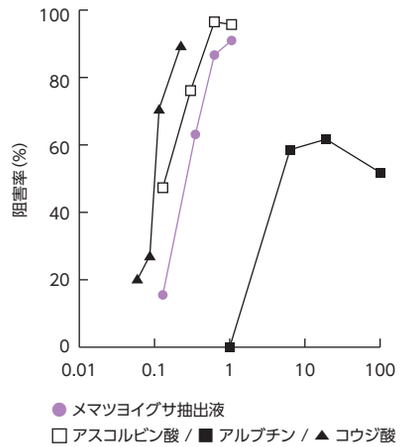
<試験方法>B16マウスメラノーマを4×10$^4$cell/dishとなるように60mmプラスチックシャーレに播種し、24時間培養しました。この培養液を各試験試料が含まれる5%FBS-MEMに交換、さらに3日間培養しました。細胞を回収し、1mol/L NaOH含有10%DMSO溶液に溶解して、420nmにおける吸光度を測定することで生成メラニン量を測定しました。また、別にMTT法で生存細胞数を測定し、細胞に及ぼす影響についても検討しました。結果は各試験試料の代わりにその溶媒を添加した陰性対照と共に吸光度で表しました。



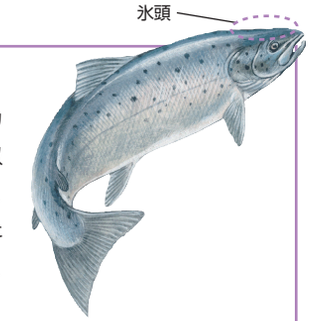

### チロシナーゼ活性阻害作用

メラニンが合成される際の主要な酵素がチロシナーゼです。本試験法はチロシナーゼの活性を阻害する作用を測定したところ、0.21mg/mLでチロシナーゼ活性を50%阻害することが分かりました。それに対してアスコルビン酸は0.14mg/mL、コウジ酸は0.11mg/mL、アルブチンは8.7mg/mLとなりました。
以上の結果から、メマツヨイグサ抽出液はアスコルビン酸およびコウジ酸と同等で、アルブチンよりも強い美白効果が期待できることが分かりました。

<試験方法>L-チロシン溶液およびMcilvaine Buffer溶液を試験管に加え、37℃の恒温槽で10分間放置しました。それぞれの試験試料を添加し、さらにチロシナーゼを加え、37℃で20分間反応させ、生成した赤色ドーパクロムの量を吸光度475nmで測定。このとき各試験試料の代わりにその溶媒を添加した陰性対照についても同様に測定し、さらに酵素を添加しない系を設け、それぞれの得られた吸光度の値から各試料のチロシナーゼ活性阻害率を算出しました。




## 8 水溶性プロテオグリカン溶液S

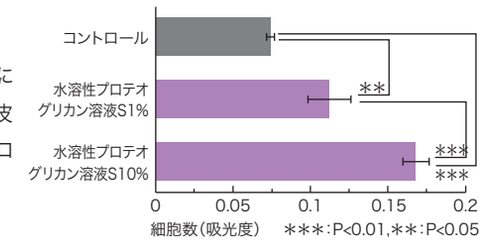



### 成分の概要

水溶性プロテオグリカン溶液Sはサケの鼻軟骨から抽出して得られたプロテオグリカンの溶液です。サケ(鮭)はシロザケ、アキアジとも呼ばれており、太平洋岸では利根川以北、日本海沿岸、北海道、カムチャッカ、北アメリカに分布しています。日本では北海道、本州北部の川で産卵、孵化し5cmくらいの大きさで川を下り、3–5年間海で過ごした後、生まれた川に遡上し産卵します。産卵期の成魚の全長は平均で70–80cmですが、大きい個体では90cmを超えることもあります。

### EGF様作用(表皮細胞増殖促進作用)

水溶性プロテオグリカン溶液Sの表皮細胞増殖促進作用を右図に示します。水溶性プロテオグリカンには濃度依存的に有意な表皮細胞増殖促進作用が認められました。以上の結果より、水溶性プロテオグリカンには表皮の新生を促すEGF様効果が期待できます。




※バーが長いほど表皮細胞増殖促進作用があります

図1:水溶性プロテオグリカン溶液Sの鱗屑量改善作用
※鱗屑量が低いほど肌荒れ改善作用があります

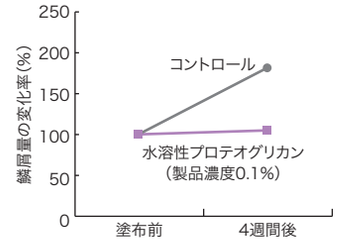
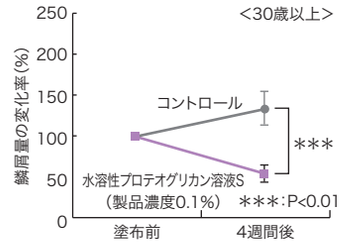



図2:水溶性プロテオグリカンの鱗屑量低下作用
※鱗屑量が低いほど肌荒れ改善作用があります



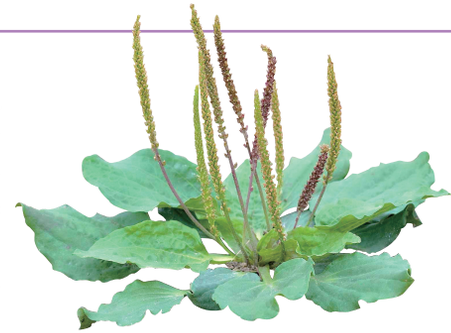

### 肌荒れ改善作用

肌荒れを起こした肌では、乾燥し角質が白くめくれあがった部分(鱗屑)がみられます。この鱗屑の割合が低いほど、肌荒れ(かさつき)が改善し、潤いのある肌となっているといえます。
水溶性プロテオグリカン溶液Sの塗布前後における鱗屑量の変化を図1に示します。水溶性プロテオグリカン溶液Sを塗布することにより鱗屑量の増加が抑えられました。さらに30歳以上の被験者群(女性5名:平均年齢35.2歳)においては、水溶性プロテオグリカン溶液Sを塗布することにより鱗屑量が有意に低下することが確認されました(図2)。
以上の結果より、水溶性プロテオグリカン溶液Sには乾燥による肌荒れを改善し、キメの整った滑らかな肌をもたらす効果が期待できます。

試 料:水溶性プロテオグリカン溶液Sを精製水にて0.1%に希釈し、試験に供しました。なお、コントロールとして30%1,3-BG溶液を同様に希釈して用いた。
試験方法:文書にて同意を得た女性被験者7名(平均年齢32.9歳)に各試料を顔左右にそれぞれ1日2回、11月から12月にかけての4週間塗布。塗布前と試験開始4週間後にビジオスキャン(VISIOSCAN VC98/COURAGE+KHAZAKA electronic GmbH社製)にて頬部(目の下約2cmの平らな一定位置)の鱗屑の定量を行いました。なお、測定は洗顔後、恒温恒湿室(室温20℃、湿度50%)にて20分間 馴化した後に行いました。

エフシー中央薬理研究所株式会社
FC Chuo-Yakuri Laboratories CO.,LTD
静岡本社:054-636-2548 FAX:054-636-3433 / 東京営業所:03-5767-1883 FAX:03-5767-1886 / WEB:www.fc-chuo-yakuri-lab.co.jp
※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

# 9 セイヨウオオバコ種子エキス



### 成分の概要

生体中に豊富にある糖は、酸化ストレスにより活性化されてタンパク質と結合し、タンパク質を変性、その機能を低下させてしまいます。このようなタンパク質のグリケーション(糖化)は皮膚においても発生し、表皮(角質)ケラチンの糖化は肌透明感を損なうと考えられ、また真皮コラーゲンなどの皮膚構造タンパク質が糖化されると、皮膚の柔軟性や弾力性が低下するといった老化現象につながります。

さらに、抗酸化酵素SODが糖化すると、皮膚の抗酸化機能が低下し、皮膚老化がさらに加速してしまうという悪循環に陥ります。タンパク質のグリケーションは元に戻らないため、タンパク質のグリケーション阻害は老化予防のために非常に重要であるといえます。

### ケラチン – グリケーション阻害作用

糖尿病が原因で起こる白内障は、元々透明な眼の水晶体のクリスタリンと呼ばれるタンパク質が、グリケーションにより白濁、着色することが原因といわれています 。同様に角質層や表皮のケラチンタンパク質がグリケーションにより変性すると、肌の透明感を低下させると考えられます。

セイヨウオオバコ種子エキスの有効成分であるプランタゴサイドが、ケラチンのグリケーションをどの程度抑制するかを蛍光AGE物質FFIを測定することにより検討しました。

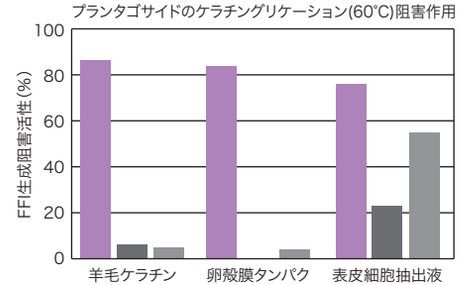
<試験方法>角質(表皮)ケラチンのモデルとして、加水分解羊毛ケラチン溶液(最終濃度1mg/mL)と加水分解卵殻膜タンパク溶液(最終濃度 1mg/mL)、表皮細胞抽出液(最終濃度 0.5mg/mL)を反応基質に用いました。表皮細胞抽出液は、培養した正常ヒト表皮細胞(クラボウ)をLysisバッファー(150mM NaCl、1% NP-40、50mM Tris-HCl <pH8.0>、1mM EDTA、1mM PMSF)にて抽出し、Sephadexゲルと限外ろ過膜により脱塩、濃縮したものを再度Lysisバッファーに溶解し、調製しました。
試料とグルコース(最終濃度 200mmol/L)、反応基質、50mmol/L リン酸緩衝液(pH7.4)を混合し、60°Cで40時間反応させました。反応液100μLにトリクロロ酢酸を 10μL加えて生じた沈殿を分取し、アルカリ性リン酸緩衝液にて溶解しました。溶解液の蛍光強度を励起波長360nm、蛍光波長460nmにて測定し、FFI量としました。下式より各試料のFFI生成阻害率を算出しました。

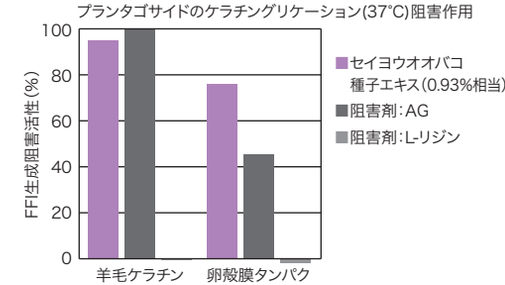
#### <60°C、40時間のグリケーション反応>

プランタゴサイドのケラチ–グリケーション(60°C、40時間)に対する阻害作用(FFI生成阻害作用)を図1に示しました。プランタゴサイドにはケラチン–グリケーションを阻害する作用が見られ、その効果はグリケーション阻害剤として知られるAGやL-リジンと比べても非常に高いことが判明しました。

#### <37°C、1か月のグリケーション反応>

プランタゴサイドのケラチン–グリケーションに対する阻害作用(FFI 生成阻害作用)を図2に示しました。プランタゴサイドはケラチン–グリケーショ ンを阻害する作用が見られ、その効果はグリケーション阻害剤として知られるAGやL- リジンと比べ ても非常に高いことが判明しました。




### コラーゲン – グリケーション阻害作用

Type Iコラーゲンのグリケーションに対するセイヨウオオバコ種子エキス抑制作用を検討しました。蛍光AGE物質* FFI生成における50%抑制値を比較したところ、セイヨウオオバコ種子エキスの機能性成分であるプランタゴサイドにはコラーゲンのグリケーションを強く抑制する作用が認められました。

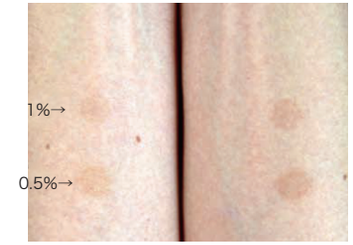
セイヨウオオバコ種子エキスには、コラーゲンのグリケーションを防ぎ、老化による シワや弾力低下を防ぐ効果が期待されます。 *AGE物質:タンパク質がグリケーションを受けて最終的にできる物質です。

| 化合物 | 50%抑制値IC50(μ mol/L) |
|---|---|
| プランタゴサイド | 14.5(セイヨウオオバコ種子エキス1.35%相当) |
| 硫酸アミノグアニジン(阻害剤) | 2,500 |

数値が小さいほど、強いコラーゲン-グリケーション阻害作用があります。

### グリケーションによる肌の褐変化阻害作用

肌の色を褐色に染めるジヒドロキシアセトン(DHA)は、角層タンパクのグリケーションモデルとなります。セイヨウオオバコ種子エキスは、このDHAによる肌の褐変化を阻害していることが確認されました。よってセイヨウオオバコ種子エキスは角層でのグリケーションを防ぎ、老化による肌透明感の低下を防ぐ効果が期待されます。





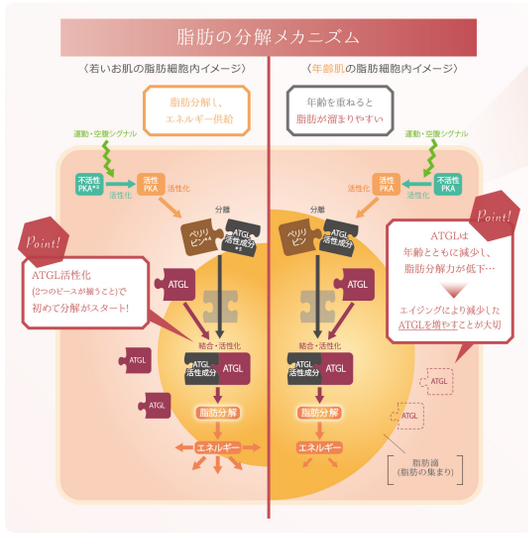
※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

# 10 タイソウエキス

## 成分の概要

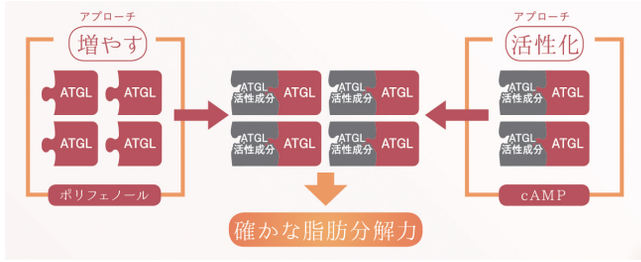
お肌にはさまざまな種類のエイジングラインがあります。同様のアンケートでは、「エイジングラインの中でも最もほうれい線が気になる」という結果が得られています。また、ほうれい線の長さが1cm短くなる事で、見た目年齢が若く感じられるとも言われています。従来のケアでは化粧品による真皮たるみケアやマッサージ等による筋力たるみケアが主流でした。しかし、脂肪たるみケアへのアプローチは不十分でした。

脂肪細胞はエネルギー源として脂肪を溜め、必要に応じて脂肪を分解し、エネルギーとして使用します。近年では、エネルギー過多により脂肪細胞が肥大化し、その影響で善玉アディポサイトカイン分泌量が減し、悪玉アディポサイトカインが増加する事がわかってきました。




脂肪の分解は、運動や空腹のシグナルを受け、ATGLに活性化成分が結合する事で初めて引き起こされます。従って、リポリダクションケアによって脂肪を分解するためには、お肌が本来持っている脂肪分解成分ATGLを効率良く働かせる事が重要です。しかし、ATGLは加齢と共に減少する事が知られています。

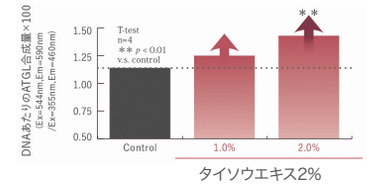
ATGL合成促進にはポリフェノール類が効果を示す事や、ATGL活性化に必要なcAMPが植物から得られる事が知られています。タイソウエキスはリポリダクションに重要な成分(ポリフェノール類、cAMP)を含み、確かな脂肪分解力を発揮します。

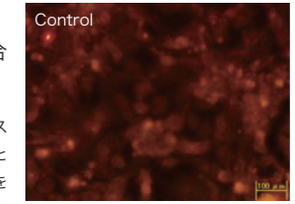


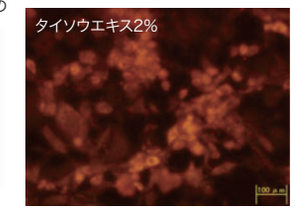

## ATGL合成促進効果

脂肪細胞内の脂肪滴の分解には、ATGLが重要です。そこで、タイソウエキスのATGL合成促進効果を確認したところ、ATGLの合成を促進する効果が確認ができました。

[試験方法]脂肪前駆細胞(3T3-L1)を96ウェルプレートに播種および分化誘導処理後、タイソウエキスを含有した培地に交換しさらに培養した。培養終了後、細胞固定およびブロッキングを行い、一次抗体として抗ATGL抗体、蛍光ラベルされた二次抗体の順に反応させた。二次抗体を洗浄除去後、蛍光強度を測定した。さらに、hoechst33342によってDNAを蛍光染色してから、蛍光強度を測定し、DNA当たりのATGL合成量を算出した。

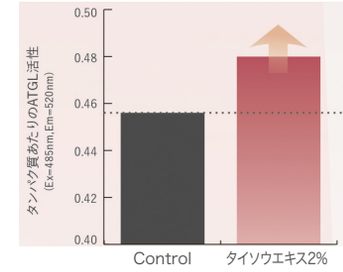


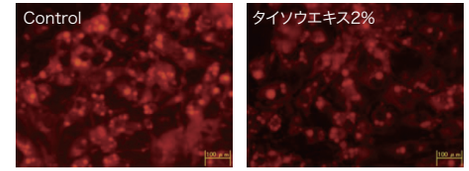

## ATGL活性化効果

ATGLが脂肪を分解するためには、ATGLを活性化することが重要です。そこでタイソウエキスのATGL活性化効果を確認したところ、ATGLを活性化する効果が認められました。




## 脂肪滴分解促進効果

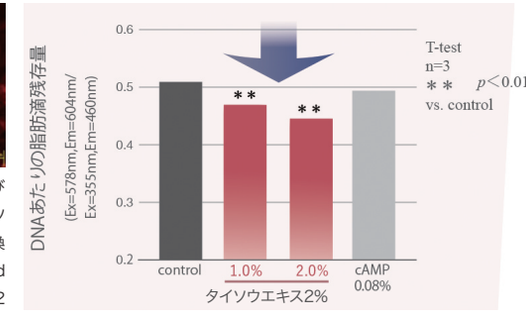
実際に脂肪細胞に蓄積した、脂肪滴の分解促進効果を確認したところ、タイソウエキスには蓄積した脂肪滴を分解促進する効果を有する事がわかりました。







[試験方法]脂肪前駆細胞(3T3-L1)を96ウェルプレートに播種および分化誘導処理後、脂肪を蓄積させた。脂肪蓄積した細胞に対しタイソウエキスを含有した培地及びcAMPを含有した培地にそれぞれ交換し、さらに培養した。培養終了後、細胞をホルマリンで固定し、NileRedにて脂肪滴を染色した。染色後、同プレートのDNAをHoechst33342を用いて測定し、DNAあたりの細胞内脂肪滴量を算出した。




エフシー中央薬理研究所株式会社
FC Chuo-Yakuri Laboratories CO.,LTD
静岡本社:054-636-2548 FAX:054-636-3433 / 東京営業所:03-5767-1883 FAX:03-5767-1886 / WEB:www.fc-chuo-yakuri-lab.co.jp
※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。

## 11 ブリエラスチン

### エラスチンとは

エラスチンは、動物の体内においてコラーゲンの次に豊富な構造タンパク物質です。エラスチンは、プロテインや、プロテオグリカン、グリコサミノグリカンなどと組み合されて結合組織中に多く存在します。エラスチンは、結合組織の柔軟性に寄与しています。コラーゲンと結合したエラスチンは、結合組織にフレキシビリティや引っ張り強度を付与します。腱、靭帯、血管壁、大動脈そして皮膚など、体内において柔軟性が最も重要である部分にあり、皮膚においては、コラーゲン繊維を束ね、原繊維表皮ネットワークを形成します。

### 成分の概要

エラスチンとは、主にコラーゲン同士を結び付ける働きを持つ繊維状のたんぱく質です。弾性繊維とも呼ばれています。ゴムのように伸び縮みする性質を持ち、皮膚の真皮や血管、靭帯などの体内で弾力性や伸縮性が必要とされる組織に存在しています。人間の体内の組織におけるエラスチン含有量は、靭帯で約78～80%、動脈で約50%、肺で約20%、皮膚の真皮で約5%を占めています。

### 本試作品に配合しているブリエラスチンについて

エラスチンはコラーゲンと同様に繊維芽細胞により生産されると考えられています。しかし、天然のエラスチンは、高い分子量をもっており、水に溶解することができません。そこで本試作品に配合したブリエラスチンは、低分子量フラクションに加水分解した水溶性です。また、ブリより得られるエラスチンの加水分解物であるため、BSE問題を起こしている従来のウシより得たエラスチンよりも安全性が訴求できると考えております。

エフシー中央薬理研究所株式会社
FC Chuo-Yakuri Laboratories CO.,LTD
静岡本社：054-636-2548 FAX：054-636-3433 / 東京営業所：03-5767-1883 FAX：03-5767-1886 / WEB：www.fc-chuo-yakuri-lab.co.jp
※当企画書に記載されている文章・写真は、パッケージや販促物、ウェブサイト等に記載できませんのでご了承願います。※当企画書に記載されている文章・写真の無断転載はご遠慮ください。