

(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2008-56569

(P2008-56569A)

(43) 公開日 平成20年3月13日(2008.3.13)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>A 6 1 K 8/44 (2006.01)</b>	A 6 1 K 8/44	4 C 0 8 3
<b>A 6 1 K 31/198 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/198	4 C 0 8 6
<b>A 6 1 K 31/51 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/51	4 C 2 0 6
<b>A 6 1 K 31/4415 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/4415	
<b>A 6 1 K 31/728 (2006.01)</b>	A 6 1 K 31/728	

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 34 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2006-231868 (P2006-231868)	(71) 出願人	306037311 富士フイルム株式会社 東京都港区西麻布2丁目26番30号
(22) 出願日	平成18年8月29日 (2006.8.29)	(71) 出願人	599002593 コージンバイオ株式会社 埼玉県坂戸市千代田5-1-3
		(74) 代理人	100115107 弁理士 高松 猛
		(74) 代理人	100132986 弁理士 矢澤 清純
		(72) 発明者	楊 春英 埼玉県坂戸市千代田5丁目1番3号 コー ジンバイオ株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 皮膚外用剤

(57) 【要約】

【課題】 保湿作用や細胞賦活作用を有し、浸透感がある皮膚外用剤を提供する。

【解決手段】 アミノ酸類のうち少なくともアルギニン、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、リジン、スレオニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、バリン、チロシン、システイン、フェニルアラニン、ヒドロキシプロリン及びアシルグルタミン、又はそれらの塩類を含有する。

【選択図】 なし

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

アミノ酸類のうち少なくともアルギニン、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、リジン、スレオニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、バリン、チロシン、システイン、フェニルアラニン、ヒドロキシプロリン及びアシルグルタミン、又はそれらの塩類を含有する皮膚外用剤。

## 【請求項 2】

アミノ酸またはそれらの塩の添加量について、アルギニンの添加量が20～400マイクロ重量パーセント、アスパラギン酸の添加量が3～60マイクロ重量パーセント、イソロイシンの添加量が30～600マイクロ重量パーセント、ロイシンの添加量が30～600マイクロ重量パーセント、リジンの添加量が30～600マイクロ重量パーセント、スレオニンの添加量が25～500マイクロ重量パーセント、グリシンの添加量が6～120マイクロ重量パーセント、ヒスチジンの添加量は8～160マイクロ重量パーセント、セリンの添加量は8～160マイクロ重量パーセント、バリンの添加量は30～500マイクロ重量パーセント、チロシンの添加量は0.08～20マイクロ重量パーセント、システインの添加量は15～300マイクロ重量パーセント、フェニルアラニンの添加量は0.12～20マイクロ重量パーセント、ヒドロキシプロリンの添加量が5～150マイクロ重量パーセントである請求項1記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 3】

アシルグルタミンがアセチルグルタミンである請求項1記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 4】

アセチルグルタミンの添加量が10～800マイクロ重量パーセントである請求項3記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 5】

ビタミンB類を含有する請求項1～4のいずれかに記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 6】

ビタミンB類がビタミンB1またはビタミンB6である請求項5記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 7】

ヒアルロン酸またはその塩を含有する請求項1～6のいずれかに記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 8】

皮膚外用剤が化粧品または医薬部外品である請求項1～7のいずれかに記載の皮膚外用剤。

## 【請求項 9】

皮膚外用剤が化粧水、乳剤、クリーム、養毛剤、パックである請求項8記載の皮膚外用剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、医薬品、医薬部外品、化粧品類（人及びその他の動物用に使用する製剤）等の各種皮膚外用剤へ適用することが出来る皮膚外用剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

皮膚は、薄い生物学的防御膜である角層によって覆われており、水分を失うことなく、乾燥した大気中でも生活出来るのは、外界と接する皮膚すなわち表皮に角層が存在しているからである。角層は、体内からの水分を失ないように保つと同時に、皮膚が正常な状態を保つように種々の調節を行っている。

しかしながら、外傷（火傷、紫外線などさまざまな刺激要因による炎症など）などにより皮膚は障害を受け、硬化し、角層は亀裂、剥落し、正常な状態の皮膚に比較して、大量の水分の喪失が起きてしまう。

## 【0003】

また、逆に、角層に必要な柔軟性・伸展性・強さを失わせる原因の一つに皮膚水分量の

低下が起因・関与する場合も多い。機能的に欠陥のある角層は、角層自身を柔軟に保ちうるだけの水分結合（保持）力がなく、その結果として、逆に大量の水分の皮膚の通過と喪失を許すこととなる。一般的には、角層はその乾燥重量の10%以下に水分含有量が減少すると、それまで保っていた皮膚のしなやかさ、柔らかさを失い、硬くもろくなり、いわゆる、カサカサした、しっとり感のない乾燥肌（皮膚）となってしまうため、非常に皮膚角層の水分量が重要なことが言える。

【0004】

そこで、従来より、化粧品としては、この点を補うために、皮膚表面の成分とほぼ同様な物質を、皮膚上に再現することが理想とされ、皮膚の代表的成分である水分と油分を主体とするものが多く用いられている。また、近年では、第3の美容成分として、NMF（  
Natural Moisturizing Factor）と言われる角層成分が注目を浴び、NMF成分であるアミノ酸類およびその誘導体の研究開発が盛んに行われ、化粧品類（保湿・洗浄・紫外線吸収・抗菌作用等）に利用されてきている（特許文献1～2など）。

10

【0005】

一方、皮膚を健康に保つために細胞賦活剤などもいろいろと提案されてきた。例えば、前述のアミノ酸類が細胞賦活作用を有することが知られているほか、ヒドロキシプロリンなどコラーゲン関連アミノ酸誘導体（特許文献1）や、N-アシルアミノ酸など種々の誘導体（特許文献3）などが提供されている。

しかしながら、添加剤が例えばアミノ酸の場合、アミノ酸、及びその誘導体の種類は多く、アミノ酸またはアミノ酸誘導体の組み合わせと皮膚細胞への有効性についての関係と、皮膚への浸透を考慮した最適の配合組み合わせなどに課題を残していた。

20

【0006】

【特許文献1】特開昭61-289016号公報

【特許文献2】特開平6-279227号公報

【特許文献3】特表2002-508308号公報

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

前記のように、アミノ酸及びその誘導体は、化粧品分野における各種の使用法が知られてはいたが、皮膚への浸透性を考慮したアミノ酸の組み合わせや配合に関してはいまだ改善の余地が残されていた。

30

従って、細胞賦活作用を有し、保湿性に優れた、医薬品・医薬部外品・化粧品類に有用な配合について添加物質を鋭意研究した。

本発明は、保湿作用や細胞賦活作用を有し、浸透感がある皮膚外用剤を提供する。

【課題を解決するための手段】

【0008】

前期の目的は下記の1から9によって達成された。

1. アミノ酸類のうち少なくともアルギニン、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、リジン、スレオニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、バリン、チロシン、システイン、フェニルアラニン、ヒドロキシプロリン及びアシルグルタミン、又はそれらの塩類を含む皮膚外用剤。

40

2. アミノ酸またはそれらの塩の添加量について、アルギニンの添加量が20～400マイクロ重量パーセント、アスパラギン酸の添加量が3～60マイクロ重量パーセント、イソロイシンの添加量が30～600マイクロ重量パーセント、ロイシンの添加量が30～600マイクロ重量パーセント、リジンの添加量が30～600マイクロ重量パーセント、スレオニンの添加量が25～500マイクロ重量パーセント、グリシンの添加量が6～120マイクロ重量パーセント、ヒスチジンの添加量は8～160マイクロ重量パーセント、セリンの添加量は8～160マイクロ重量パーセント、バリンの添加量は30～500マイクロ重量パーセント、チロシンの添加量は0.08～20マイクロ重量パーセント、システインの添加量は15～300マイクロ重量パーセント、フェニルアラニンの添加量は0.12～20マイクロ重量パーセント、ヒドロキシプロリンの

50

添加量が5～150マイクロ重量パーセントである1.の皮膚外用剤。

【0009】

3. アシルグルタミンがアセチルグルタミンである1.の皮膚外用剤。
4. アセチルグルタミンの添加量が10～800マイクロ重量パーセントである3.の皮膚外用剤。
5. ビタミンB類を含有する1.～3.の皮膚外用剤。
6. ビタミンB類がビタミンB1またはビタミンB6である5.の皮膚外用剤。
7. ヒアルロン酸またはその塩を含有する1.～6.の皮膚外用剤。
8. 皮膚外用剤が化粧品または医薬部外品である1.～7.の皮膚外用剤。
9. 皮膚外用剤が化粧水、乳剤、クリーム、養毛剤、パックである8.の皮膚外用剤。

【発明の効果】

10

【0010】

本発明によれば保湿作用や細胞賦活作用を有し、浸透感のある外用剤が提供できる。

【発明を実施するための最良の形態】

【0011】

本発明で必須として用いられるアミノ酸は、アルギニンとアスパラギン酸とイソロイシンとロイシンとリジンとスレオニンとグリシン、ヒスチジン、セリン、バリン、チロシン、システイン、フェニルアラニン又はそれらの塩類である。それらは、光学活性体でもラセミ体でもよいが、すべてL体が特に好ましい。

本発明で必須として用いられるアミノ酸の添加量について詳細に説明する。

アルギニンの添加量は20～400マイクロ重量パーセントが好ましく、40～200マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、60～120マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

20

アスパラギン酸の添加量は3～60マイクロ重量パーセントが好ましく、8～30マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、12～20マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

イソロイシンの添加量は30～600マイクロ重量パーセントが好ましく、50～300マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、80～200マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

ロイシンの添加量は30～600マイクロ重量パーセントが好ましく、50～300マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、80～200マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

【0012】

リジンの添加量は30～600マイクロ重量パーセントが好ましく、50～300マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、80～200マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

30

スレオニンの添加量は25～250マイクロ重量パーセントが好ましく、40～150マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、60～120マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

グリシンの添加量は6～120マイクロ重量パーセントが好ましく、16～60マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、20～40マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

ヒスチジンの添加量は8～160マイクロ重量パーセントが好ましく、20～90マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、30～60マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

セリンの添加量は8～160マイクロ重量パーセントが好ましく、20～90マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、30～60マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

【0013】

40

バリンの添加量は30～500マイクロ重量パーセントが好ましく、50～200マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、70～150マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

チロシンの添加量は0.08～20マイクロ重量パーセントが好ましく、0.15～15マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、0.3～12マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

システインの添加量は15～300マイクロ重量パーセントが好ましく、30～150マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、40～80マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

フェニルアラニンの添加量は0.12～20マイクロ重量パーセントが好ましく、0.15～10マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、0.3～1マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

【0014】

50

次に本発明に用いられるヒドロキシプロリンについて説明する。

ヒドロキシプロリンは光学活性体でもラセミ体でもよいが、L体が特に好ましい。ヒドロキシ基はシスでもトランスでもよい。ヒドロキシプロリンの添加量は5~150マイクロ重量パーセントが好ましく、10~90マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、15~60マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

本発明に用いられるアシルグルタミンは光学活性体でもラセミ体でもよいが、L体が特に好ましい。アシル基は炭素数2から8のアシル基が好ましく、炭素数2から6のアシル基が好ましく、炭素数2のアセチル基がもっとも好ましい。アシルグルタミンとしては、特に限定されないが、アセチルグルタミンが好ましい。アシルグルタミンの添加量は10~800マイクロ重量パーセントが好ましく、20~400マイクロ重量パーセントがさらに好ましく40~200マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

10

#### 【0015】

ビタミン類はその助酵素活性から種々の皮膚外用剤に用いられてきたが、本発明の組成物と組み合わせた場合、ビタミンB群に属するビタミン類が特に好ましい。本発明で用いられるビタミンB類は具体的にはビタミンB1、ビタミンB2、ビタミンB3、ビタミンB4、ビタミンB5、ビタミンB6、ビタミンB12、ビタミンB13、ビタミンB15、ビタミンB17、ビタミンBT、ビタミンBx、ビタミンBcであり、糖の代謝に関わるビタミンB1と脂質の代謝に関わるビタミンB2とタンパクの代謝に関わるビタミンB6が好ましく、ビタミンB1とビタミンB6がさらに好ましい。

本発明で用いられるビタミンB類の添加量は0.8~16マイクロ重量パーセントが好ましく、2~9マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、3~6マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

20

#### 【0016】

本発明において、皮膚の弾力性を保つためには、ヒアルロン酸を加えることが特に好ましく、そのヒアルロン酸はナトリウム塩でもカリウム塩でもよく、フリーの酸でもよい。本発明の皮膚外用剤が化粧品の場合、ヒアルロン酸の添加は特に好ましい。皮膚外用剤に用いられるヒアルロン酸の添加量は150~3000マイクロ重量パーセントが好ましく、300~1500マイクロ重量パーセントがさらに好ましく、400~800マイクロ重量パーセントがもっとも好ましい。

#### 【0017】

本発明の皮膚外用剤には、種々の薬効剤を添加して併用することができる。そのような薬効剤は、例えば、活性酸素除去剤、抗酸化剤、細胞賦活剤、抗炎症剤、チロシナーゼ活性阻害剤、UV吸収剤及び保湿剤である。具体的な薬効剤としては、それぞれ以下に示すものが挙げられるが、無論、それらに限定されることは無い。

30

本発明に使用できる活性酸素除去剤もしくは抗酸化剤は、特に制限が無いが、化学合成により得られたものよりも、天然物から抽出または精製されたものの方が好ましい。

#### 【0018】

活性酸素除去剤としては、例えば、 $\alpha$ -カロチン、 $\beta$ -カロチン、リコピン、ルテイン、アスタキサンチン、カプサンチン、フコキサンチン、ヘテロキサンチン、ロコキサンチン、ルテオキサンチン、リコフィル、リコキサンチン、ネオクロム、ネオキサンチン、ロドピン、ロドピナル、ロドピノール、ロドビプリン、トロリキサンチン、キサントフィル、ゼアキサンチンなどのカロチノイド類、スーパーオキシドディスムターゼ、マンニトール、ルチン及びその誘導体、ピリルピン、コレステロール、トリプトファン、ヒスチジン、クエルセチン、クエルシトリン、カテキン、カテキン誘導体、没食子酸及びその誘導体、グルタチオン及びその誘導体並びにそれらの塩、オウゴン抽出物、イチョウ抽出物、ケイソウ抽出物、サンザシ抽出物、マイカイカ抽出物、ユキノシタ抽出物、メリッサ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、ボタンビ抽出物、パセリ抽出物、トルメンチラ抽出物、羅漢果抽出物、ヤシャジツ抽出物及びジコッピ抽出物等のフラボノイドを含む植物抽出物等が挙げられる。

40

#### 【0019】

50

抗酸化剤としては、例えば、パルミチン酸レチノール、酢酸レチノール等のレチノール及びその誘導体、レチナール及びその誘導体、デヒドロレチナール等のビタミンA類；チアミン塩酸塩、チアミン硫酸塩等のチアミン類、リボフラビン、塩酸ピリドキシン、ピリドキシンジオクタノエート等のピリドキシン類、フラビンアデニンスクレオチド、シアノコバラミン、葉酸類、ニコチン酸アミド、ニコチン酸ベンジル等のニコチン酸類、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、パントテニルエチルエーテル、アセチルパントテニルエチルエーテル等のパントテン酸類、コリン、イノシトール類等のビタミンB類；L-アスコルビン酸、パルミチン酸L-アスコルビル、ジパルミチン酸L-アスコルビル、イソパルミチン酸L-アスコルビル、ジイソパルミチン酸L-アスコルビル、テトライソパルミチン酸L-アスコルビル、ステアリン酸L-アスコルビル、ジステアリン酸L-アスコルビル、イソステアリン酸L-アスコルビル、ジイソステアリン酸L-アスコルビル、ミリスチン酸L-アスコルビル、ジミリスチン酸L-アスコルビル、イソミリスチン酸L-アスコルビル、ジイソミリスチン酸L-アスコルビル、オレイン酸L-アスコルビル、ジオレイン酸L-アスコルビル、2-エチルヘキサン酸L-アスコルビル、L-アスコルビン酸リン酸エステルナトリウム、L-アスコルビン酸リン酸エステルカリウム、L-アスコルビン酸リン酸エステルマグネシウム、L-アスコルビン酸リン酸エステルカルシウム、L-アスコルビン酸リン酸エステルアルミニウム、L-アスコルビン酸硫酸エステルナトリウム、L-アスコルビン酸硫酸エステルカリウム、L-アスコルビン酸硫酸エステルマグネシウム、L-アスコルビン酸硫酸エステルカルシウム、L-アスコルビン酸硫酸エステルアルミニウム、L-アスコルビン酸ナトリウム、L-アスコルビン酸カリウム、L-アスコルビン酸マグネシウム、L-アスコルビン酸カルシウム、L-アスコルビン酸アルミニウム等のアスコルビン酸及びその誘導体並びにそれらの塩等のビタミンC類；エルゴカルシフェロール、コレカルシフェロール、ジヒドロキシスタナール等のビタミンD類；d l - ( , ) - トコフェロール、酢酸 d l - - トコフェロール、ニコチン酸 - d l - - トコフェロール、リノール酸 - d l - - トコフェロール、コハク酸 d l - - トコフェロール等トコフェロール及びその誘導体並びにそれらの塩、ユビキノン類等のビタミンE類、ジブチルヒドロキシルエン及びブチルヒドロキシアニソール等が挙げられる。

#### 【0020】

上記活性酸素除去剤、抗酸化剤のうち、好ましいものとしては、マンニトール、ベータカロチン、アスタキサンチン、ルチン及びその誘導体、イチョウ抽出物、オウゴン抽出物、ケイケットウ抽出物、ユキノシタ抽出物、メリッサ抽出物、ゲンノショウコ抽出物、エイジツ抽出物、ビタミンC類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンE及びその誘導体並びにそれらの塩が挙げられ、さらに好ましいものとしてはベータカロチン、アスタキサンチン、イチョウ抽出物、ビタミンC類及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、ビタミンE及びその誘導体ならびにそれらの塩が挙げられる。

#### 【0021】

本発明の皮膚外用剤中における活性酸素除去剤もしくは抗酸化剤の濃度は、好ましくは0.00001～50重量%であり、より好ましくは0.0001～30重量%である。但し、植物抽出物を用いる場合には、乾燥固形分が上記の範囲内であれば問題ない。また、活性酸素除去剤もしくは抗酸化剤は一種又は二種以上組み合わせて用いることができる。

#### 【0022】

(細胞賦活剤)

細胞賦活剤としては、例えば、デオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸、アデノシン一リン酸などのアデニル酸誘導体及びそれらの塩、リボ核酸及びその塩、グアニン、キサンチン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩などの核酸関連物質；血清除蛋白抽出物、脾臓抽出物、胎盤抽出物、鶏冠抽出物、ローヤルゼリーなどの動物由来の抽出物；酵母抽出物、乳酸発酵抽出物、ピフィズス菌抽出物、霊芝抽出物などの微生物由来の抽出物；ニンジン抽出物、センブリ抽出物、ローズマリー抽出物、オウバク抽出物、ニンニク

抽出物、ヒノキチオール、セファランチンなどの植物由来の抽出物； - 又は - リノレイン酸、エイコサペンタエン酸及びそれらの誘導体、コハク酸及びその誘導体並びにそれらの塩、エストラジオール及びその誘導体並びにそれらの塩、乳酸、グリコール酸、クエン酸、リンゴ酸、サリチル酸などの - ヒドロキシ酸及びそれらの誘導体並びにそれらの塩等を挙げるができる。

#### 【0023】

これら細胞賦活剤のうち、特に好ましいものとしては、デオキシリボ核酸及びその塩、アデノシン三リン酸及びその塩、血清除蛋白抽出物、胎盤抽出物、酵母抽出物、乳酸発酵抽出物、ニンジン抽出物、ヒノキチオール、コハク酸及びその誘導体並びにそれらの塩が挙げられる。

10

本発明の皮膚外用剤中における細胞賦活剤の濃度は、好ましくは0.0001~5重量%であり、より好ましくは0.001~3重量%である。但し、植物抽出物を用いる場合には、乾燥固形分が上記の範囲内であれば問題ない。また、細胞賦活剤は一種又は二種以上組み合わせる用いることができる。

#### 【0024】

(抗炎症剤)

抗炎症剤としては、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、メフェナム酸、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、アラントイン、グアiazレン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、 - アミノカブロン酸、酸化亜鉛、ジクロフェナクナトリウム、アロエ抽出物、サルビア抽出物、アルニカ抽出物、カミツレ抽出物、シラカバ抽出物、オトギリソウ抽出物、ユーカリ抽出物、ムクロジ抽出物等が挙げられる。

20

これらの抗炎症剤のうち、特に好ましいものは、グリチルリチン酸、グリチルレチン酸、グアiazレン及びそれらの誘導体並びにそれらの塩、 - アミノカブロン酸、アロエ抽出物、カミツレ抽出物である。

抗炎症剤の濃度は、組成物中に、一般には0.0001~1%、好ましくは0.01~0.5%である。但し、植物抽出物を用いる場合には、乾燥固形分が上記の範囲内であれば問題ない。また、抗炎症剤はそれぞれ一種又は二種以上を組合せて用いることができる。

#### 【0025】

(チロシナーゼ活性阻害剤)

チロシナーゼ活性阻害剤としては、システイン及びその誘導体(例えばN,N'-ジアセチルシスチンジメチル等)並びにその塩、センブクカ抽出物、ケイケツトウ抽出物、サンベンズ抽出物、ソウハクヒ抽出物、トウキ抽出物、イブキトラノオ抽出物、クララ抽出物、サンザシ抽出物、シラユリ抽出物、ホップ抽出物、ノイバラ抽出物、ヨクイニン抽出物等が挙げられる。

30

チロシナーゼ活性阻害剤の濃度は、0.0001~2%が好ましく、特に0.001~0.5%が好ましい。但し、植物抽出物を用いる場合には、乾燥固形分が上記の範囲内であれば問題ない。なお、これらは、一種又は二種以上を組合せて用いることができる。

#### 【0026】

(保湿剤)

保湿剤としては、尿素など合成化合物はもちろんのこと、天然保湿因子として知られているアミノ酸類、ピロリドンカルボン酸、乳酸塩などの低分子化合物を用いることができる。また、皮膚の構成成分であり、従来から化粧品に配合されているムコ多糖類及び/又はタンパク質が利用できる。

40

#### 【0027】

このうち、アミノ酸としては、「新有用性化粧品の開発」鈴木正人/監修、シーエムシー出版、2004年9月発行、16頁から19頁に記載のアミノ酸が挙げられる。

また、ムコ多糖類としては、例えばヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸、デルマタン硫酸、ヘパラン硫酸、ヘパリン及びケラタン硫酸並びにこれらの塩類が挙げられ、特にヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸及びこれらの塩類を好適に用いることができる。

50

また、タンパク質としては、例えばコラーゲン、エラスチン、ケラチン及びこれらの誘導体並びにその塩類を挙げることができ、特にコラーゲンが好ましい。これらの各成分は、その起源について特に制約はなく、動物由来、微生物由来、合成品のいずれであってもよい。天然起源の場合の抽出方法、精製処理方法についても特に制約はない。

これら、保湿成分については、一種類でもよく、また、適宜、二種類以上を同時に添加して使用することができる。

更にまた、保湿剤配合量は、その成分の組み合わせによっても異なるが、一般には0.0001～5%が好ましく、0.001～3%がさらに好ましい。

#### 【0028】

本発明のアミノ酸又はそれらの塩類からなるアミノ酸とビタミンBとキシリトールの組成物は、常法に従い、通常の外用組成物として知られる種々の形態の基剤に配合して調製することができる。すなわち、油剤（天然動植物油脂、半合成油脂、炭化水素油、高級脂肪酸、エステル油、シリコン油、フッ素系油剤等）、ゲル化剤、金属セッケン、界面活性剤（アニオン性、カチオン性、両性、粉体（無機粉体、有機粉体、顔料等）、アルコール類（高級アルコール、多価アルコール、ステロール等）、水溶性高分子（動植物系、微生物系、合成系）、皮膜形成剤、樹脂、防腐剤、抗菌剤、香料、精油、塩類、水（精製水、温泉水及び深層水）、PH調整剤、清涼剤、肌あれ改善剤、血行促進剤、皮膚収斂剤、抗脂漏剤、アミノ酸類、核酸関連物質、酵素、ホルモン類、包接化合物、植物抽出物、動物及び微生物由来の抽出物、紫外線散乱剤等を添加することができる。

#### 【実施例】

#### 【0029】

以下に、実施例に基づき、本発明を詳細に述べるが、本発明がこれらに限定されるものではないことは言うまでもない。

#### 【0030】

表皮角化細胞の増殖に対する培地中アミノ酸含量の効果

##### a) ヒト表皮角化細胞の培養

細胞は、ヒト正常表皮角化細胞（三光純薬）を使用した。培地は、増殖因子として50 mg/l BPE（牛脳下垂体抽出液、コージンバイオ）、5 mg/l インシュリン（SIGMA）、0.1 mM エタノールアミン（SIGMA）、0.1 mM ホスホエタノールアミン（SIGMA）、0.00001 mg EGF（上皮細胞成長因子、SIGMA）を添加したMCDB 153培地（コージンバイオ）を使用した。5%（v/v）CO<sub>2</sub> 雰囲気下、37℃でセミコンフルエント状態まで前培養した。

##### b) ヒト表皮角化細胞の調製

T75フラスコ中で増殖状態に培養された角化細胞を使用した。培地を吸引除去した後、0.25%トリプシン溶液を5 ml 添加し、室温で10分インキュベートした。ここに培地10 ml を添加し、ピペティングで細胞を剥離回収した。得られた細胞懸濁液は1000 rpm、5分間の遠心分離を行い、上清を除去した。得られた細胞ペレットを培地10 ml に懸濁し、1000 rpm、5分間の遠心分離を行い、上清を除去した。再度、得られた細胞ペレットを培地10 ml に懸濁し、1000 rpm、5分間の遠心分離を行い、上清を除去した。得られた細胞ペレットを培地2 ml に懸濁し、細胞数をカウントした。

#### 【0031】

##### c) 各種アミノ酸濃度に対するヒト表皮角化細胞の増殖

各アミノ酸の最適配合量を明らかにするために、目的とするアミノ酸のみの濃度を変更したMCDB 153培地を調製した。増殖因子として50 mg/l BPE（牛脳下垂体抽出液）、5 mg/l インシュリン、0.1 mM エタノールアミン、0.1 mM ホスホエタノールアミン、0.00001 mg EGF（上皮細胞成長因子）を添加した。この培地1 ml に上記の細胞を3 × 10<sup>4</sup> 個混合し、24穴プレートに播種し、5%（v/v）CO<sub>2</sub> 雰囲気下、37℃で5日間培養後の細胞数をカウントした。

#### 【0032】

10

20

30

40

50

## 実施例 1

ヒト表皮角化細胞の増殖に対するアミノ酸の効果

20種類のアミノ酸（和光純薬：バリン、ロイシン、イソロイシン、アラニン、アルギニン、グルタミン、リジン、アスパラギン酸、グルタミン酸、システイン、スレオニン、メチオニン、ヒスチジン、フェニルアラニン、チロシン、トリプトファン、アスパラギン、グリシン、セリン）のうち一種類のみを通常のMCDB153培地濃度のそれぞれ10重量%になる量まで減少して特定アミノ酸欠乏培地を作り、非欠乏培地と比較した。非欠乏培地の細胞数を100とした場合との相対比を以下の表1に示した。

【0033】

【表1】

10

表1 アミノ酸欠乏培地培養試験

成分	相対比
アラニン	14
アルギニン	8
アスパラギン	13
アスパラギン酸	6
システイン	9
グルタミン	16
グルタミン酸	15
グリシン	9
ヒスチジン	7
イソロイシン	7
ロイシン	6
リジン	9
メチオニン	12
フェニルアラニン	4
プロリン	13
セリン	6
スレオニン	8
トリプトファン	15
チロシン	6
バリン	9
非欠乏	100

20

30

【0034】

表1から本発明のアミノ酸、アルギニン、アスパラギン酸、イソロイシン、ロイシン、リジン、スレオニン、グリシン、ヒスチジン、セリン、バリン、チロシン、システイン、フェニルアラニン欠乏培地で増殖が特に抑制され、上記アミノ酸がヒト表皮角化細胞の増殖に特に必要なことがわかる。

40

【0035】

## 実施例 2

ヒト表皮角化細胞の増殖に対するアミノ酸と添加剤の効果

MCDB153培地にアミノ酸組成が以下の表2～23になるようにアミノ酸を添加して試験培地組成物を作った。

なお、表19の試験培地は公知の特開昭61-289016の実施例で示されたものと類似の組成である。

アミノ酸を添加しない通常のMCDB153培地における細胞数を100とした場合との相対比を以下の表24～27に示した。

50

【 0 0 3 6 】

【 表 2 】

表2 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物
	2-1 濃度(μg/ml)	2-2 濃度(μg/ml)	2-3 濃度(μg/ml)	2-4 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	160	400
アスパラギン酸	15	15	30	60
システイン	50	50	100	200
グリシン	30	30	60	100
ヒスチジン	40	40	80	150
イソロイシン	100	100	200	500
ロイシン	100	100	200	500
リジン	100	100	200	500
フェニルアラニン	10	10	20	20
セリン	40	40	80	150
スレオニン	90	90	180	400
チロシン	10	10	15	20
バリン	90	90	180	400
アセチルグルタミン	100	100	200	400
ヒドロキシプロリン	30	30	60	120
ビタミンB6	0	4	4	4
ビタミンB1	0	4	4	4

10

20

【 0 0 3 7 】

【 表 3 】

表3 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物
	2-5 濃度(μg/ml)	2-6 濃度(μg/ml)	2-7 濃度(μg/ml)	2-8 濃度(μg/ml)
アルギニン	30	300	80	80
アスパラギン酸	15	15	5	60
システイン	50	50	50	50
グリシン	30	30	30	30
ヒスチジン	40	40	40	40
イソロイシン	100	100	100	100
ロイシン	100	100	100	100
リジン	100	100	100	100
フェニルアラニン	10	10	10	10
セリン	40	40	40	40
スレオニン	90	90	90	90
チロシン	10	10	10	10
バリン	90	90	90	90
アセチルグルタミン	100	100	100	100
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

30

40

50

【 0 0 3 8 】

【 表 4 】

表4 試験培地

成分	本発明組成物 2-9 濃度(μg/ml)	本発明組成物 2-10 濃度(μg/ml)	本発明組成物 2-11 濃度(μg/ml)	本発明組成物 2-12 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15	15
システイン	20	250	50	50
グリシン	30	30	8	100
ヒスチジン	40	40	40	40
イソロイシン	100	100	100	100
ロイシン	100	100	100	100
リジン	100	100	100	100
フェニルアラニン	10	10	10	10
セリン	40	40	40	40
スレオニン	90	90	90	90
チロシン	10	10	10	10
バリン	90	90	90	90
アセチルグルタミン	100	100	100	100
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

10

20

【 0 0 3 9 】

【 表 5 】

表5 試験培地

成分	本発明組成物 2-13 濃度(μg/ml)	本発明組成物 2-14 濃度(μg/ml)	本発明組成物 2-15 濃度(μg/ml)	本発明組成物 2-16 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15	15
システイン	50	50	50	50
グリシン	30	30	30	30
ヒスチジン	10	150	40	40
イソロイシン	100	100	50	500
ロイシン	100	100	100	100
リジン	100	100	100	100
フェニルアラニン	10	10	10	10
セリン	40	40	40	40
スレオニン	90	90	90	90
チロシン	10	10	10	10
バリン	90	90	90	90
アセチルグルタミン	100	100	100	100
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

30

40

50

【 0 0 4 0 】

【 表 6 】

表6 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物
	2-17	2-18	2-19	2-20
	濃度(μg/ml)	濃度(μg/ml)	濃度(μg/ml)	濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15	15
システイン	50	50	50	50
グリシン	30	30	30	30
ヒスチジン	40	40	40	40
イソロイシン	100	100	100	100
ロイシン	40	500	100	100
リジン	100	100	50	500
フェニルアラニン	10	10	10	10
セリン	40	40	40	40
スレオニン	90	90	90	90
チロシン	10	10	10	10
バリン	90	90	90	90
アセチルグルタミン	100	100	100	100
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

10

20

【 0 0 4 1 】

【 表 7 】

表7 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物
	2-21	2-22	2-23	2-24
	濃度(μg/ml)	濃度(μg/ml)	濃度(μg/ml)	濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15	15
システイン	50	50	50	50
グリシン	30	30	30	30
ヒスチジン	40	40	40	40
イソロイシン	100	100	100	100
ロイシン	100	100	100	100
リジン	100	100	100	100
フェニルアラニン	0.15	15	10	10
セリン	40	40	10	150
スレオニン	90	90	90	90
チロシン	10	10	10	10
バリン	90	90	90	90
アセチルグルタミン	100	100	100	100
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

30

40

50

【 0 0 4 2 】

【 表 8 】

表8 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物
	2-25 濃度(μg/ml)	2-26 濃度(μg/ml)	2-27 濃度(μg/ml)	2-28 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15	15
システイン	50	50	50	50
グリシン	30	30	30	30
ヒスチジン	40	40	40	40
イソロイシン	100	100	100	100
ロイシン	100	100	100	100
リジン	100	100	100	100
フェニルアラニン	10	10	10	10
セリン	40	40	40	40
スレオニン	40	400	90	90
チロシン	10	10	0.1	400
バリン	90	90	90	90
アセチルグルタミン	100	100	100	100
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

10

20

【 0 0 4 3 】

【 表 9 】

表9 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物
	2-29 濃度(μg/ml)	2-30 濃度(μg/ml)	2-31 濃度(μg/ml)	2-32 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15	15
システイン	50	50	50	50
グリシン	30	30	30	30
ヒスチジン	40	40	40	40
イソロイシン	100	100	100	100
ロイシン	100	100	100	100
リジン	100	100	100	100
フェニルアラニン	10	10	10	10
セリン	40	40	40	40
スレオニン	90	90	90	90
チロシン	10	10	10	10
バリン	40	400	90	90
アセチルグルタミン	100	100	15	600
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

30

40

50

【 0 0 4 4 】

【 表 1 0 】

表10 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物
	2-33 濃度(μg/ml)	2-34 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80
アスパラギン酸	15	15
システイン	50	50
グリシン	30	30
ヒスチジン	40	40
イソロイシン	100	100
ロイシン	100	100
リジン	100	100
フェニルアラニン	10	10
セリン	40	40
スレオニン	90	90
チロシン	10	10
バリン	90	90
アセチルグルタミン	100	100
ヒドロキシプロリン	8	100
ビタミンB6	4	4
ビタミンB1	4	4

10

20

【 0 0 4 5 】

【 表 1 1 】

表11 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物
	2-35 濃度(μg/ml)	2-36 濃度(μg/ml)	2-37 濃度(μg/ml)	2-38 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	100	80
アスパラギン酸	15	15	20	15
システイン	50	50	60	80
グリシン	30	30	30	40
ヒスチジン	40	40	40	30
イソロイシン	100	100	200	150
ロイシン	100	100	200	150
リジン	100	100	200	200
フェニルアラニン	10	10	0.5	0.6
セリン	40	40	40	60
スレオニン	90	90	120	50
チロシン	10	10	12	10
バリン	90	90	150	120
アセチルグルタミン	100	100	150	60
ヒドロキシプロリン	30	30	50	150
ビタミンB6	2	6	4	4
ビタミンB1	2	6	4	4

30

40

50

【 0 0 4 6 】

【 表 1 2 】

表12 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物
	2-39	2-40
	濃度 ( $\mu$ g/ml )	濃度 ( $\mu$ g/ml )
アルギニン	300	80
アスパラギン酸	40	15
システイン	200	60
グリシン	100	30
ヒスチジン	150	40
イソロイシン	300	80
ロイシン	400	120
リジン	300	120
フェニルアラニン	15	20
セリン	150	150
スレオニン	200	100
チロシン	20	18
バリン	400	60
アセチルグルタミン	400	150
ヒドロキシプロリン	100	40
ビタミンB6	4	4
ビタミンB1	4	4

10

20

【 0 0 4 7 】

【表 1 3】

表13 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物
	2-41 濃度(μg/ml)	2-42 濃度(μg/ml)
アルギニン	40	80
アスパラギン酸	15	40
システイン	30	20
グリシン	50	80
ヒスチジン	80	50
イソロイシン	150	80
ロイシン	150	80
リジン	100	120
フェニルアラニン	0.5	1
セリン	20	50
スレオニン	200	80
チロシン	1	0.3
バリン	80	120
アセチルグルタミン	80	60
ヒドロキシプロリン	40	20
ビタミンB6	4	4
ビタミンB1	4	4

10

20

【0048】

【表 1 4】

表14 試験培地

成分	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物	本発明組成物
	2-43 濃度(μg/ml)	2-44 濃度(μg/ml)	2-45 濃度(μg/ml)	2-46 濃度(μg/ml)
アルギニン	40	30	80	400
アスパラギン酸	15	15	15	60
システイン	50	30	60	20
グリシン	50	16	30	8
ヒスチジン	40	20	50	10
イソロイシン	100	80	40	400
ロイシン	100	80	40	400
リジン	80	100	40	400
フェニルアラニン	1	1	0.2	1
セリン	50	60	80	10
スレオニン	150	60	200	30
チロシン	3	10	0.2	5
バリン	120	140	200	100
アセチルグルタミン	40	100	500	800
ヒドロキシプロリン	15	30	10	100
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

30

40

【0049】

50

【表 15】

表15 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-1 濃度(μg/ml)	2-2 濃度(μg/ml)	2-3 濃度(μg/ml)	2-4 濃度(μg/ml)
アルギニン	0	80	80	80
アスパラギン酸	15	0	15	15
システイン	50	50	0	50
グリシン	30	30	30	0
ヒスチジン	40	40	40	40
イソロイシン	100	100	100	100
ロイシン	100	100	100	100
リジン	100	100	100	100
フェニルアラニン	10	10	10	10
セリン	40	40	40	40
スレオニン	90	90	90	90
チロシン	10	10	10	10
バリン	40	400	90	90
アセチルグルタミン	100	100	15	600
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

10

20

【0050】

【表 16】

表16 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-5 濃度(μg/ml)	2-6 濃度(μg/ml)	2-7 濃度(μg/ml)	2-8 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15	15
システイン	50	50	50	50
グリシン	30	30	30	30
ヒスチジン	0	40	40	40
イソロイシン	100	0	100	100
ロイシン	100	100	0	100
リジン	100	100	100	0
フェニルアラニン	10	10	10	10
セリン	40	40	40	40
スレオニン	90	90	90	90
チロシン	10	10	10	10
バリン	40	400	90	90
アセチルグルタミン	100	100	15	600
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

30

40

50

【 0 0 5 1 】

【 表 1 7 】

表17 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-9 濃度(μg/ml)	2-10 濃度(μg/ml)	2-11 濃度(μg/ml)	2-12 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15	15
システイン	50	50	50	50
グリシン	30	30	30	30
ヒスチジン	40	40	40	40
イソロイシン	100	100	100	100
ロイシン	100	100	100	100
リジン	100	100	100	100
フェニルアラニン	0	10	10	10
セリン	40	0	40	40
スレオニン	90	90	0	90
チロシン	10	10	10	0
バリン	40	400	90	90
アセチルグルタミン	100	100	15	600
ヒドロキシプロリン	30	30	30	30
ビタミンB6	4	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4	4

10

20

【 0 0 5 2 】

【表 18】

表18 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-13 濃度(μg/ml)	2-14 濃度(μg/ml)	2-15 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	15
システイン	50	50	50
グリシン	30	30	30
ヒスチジン	40	40	40
イソロイシン	100	100	100
ロイシン	100	100	100
リジン	100	100	100
フェニルアラニン	10	10	10
セリン	40	40	40
スレオニン	90	90	90
チロシン	10	10	10
バリン	0	400	90
アセチルグルタミン	100	0	15
ヒドロキシプロリン	30	30	0
ビタミンB6	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4

10

20

【0053】

【表 19】

表19 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-16 濃度(μg/ml)	2-17 濃度(μg/ml)	2-18 濃度(μg/ml)
イソロイシン	50	25	0
トリプトファン	25	12.5	0
スレオニン	50	25	0
バリン	50	25	100
フェニルアラニン	25	12.5	0
メチオニン	25	12.5	0
リジン	75	37.5	100
ロイシン	50	25	0
グルタミン	300	150	100
myo-イノシトール	3.5	1.75	2
ビタミンB6	2	1	0
パントテン酸	2	1	0
ニコチンアミド	2	1	1
グルコース	500	250	1000
コハク酸	0.5	0.25	0

30

40

【0054】

【表 2 0】

表20 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-19 濃度(μg/ml)	2-20 濃度(μg/ml)	2-21 濃度(μg/ml)
アルギニン	10	10	100
アスパラギン酸	2	30	20
システイン	10	10	10
グリシン	5	30	4
ヒスチジン	50	5	10
イソロイシン	150	100	20
ロイシン	150	30	20
リジン	150	30	30
フェニルアラニン	0.8	0.5	0.3
セリン	40	40	30
スレオニン	100	80	20
チロシン	10	8	10
バリン	100	20	100
アセチルグルタミン	100	5	5
ヒドロキシプロリン	50	10	4
ビタミンB6	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4

10

20

【 0 0 5 5】

【表 2 1】

表21 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-22 濃度(μg/ml)	2-23 濃度(μg/ml)	2-24 濃度(μg/ml)
アルギニン	80	80	80
アスパラギン酸	15	15	5
システイン	60	60	20
グリシン	60	30	60
ヒスチジン	80	50	5
イソロイシン	200	150	20
ロイシン	200	150	150
リジン	200	150	150
フェニルアラニン	0.8	0.8	3
セリン	5	40	50
スレオニン	20	80	100
チロシン	0.06	5	10
バリン	120	80	20
アセチルグルタミン	5	5	5
ヒドロキシプロリン	3	3	5
ビタミンB6	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4

10

20

【 0 0 5 6 】

【表 2 2】

表22 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-25 濃度(μg/ml)	2-26 濃度(μg/ml)	2-27 濃度(μg/ml)
アルギニン	40	20	400
アスパラギン酸	15	3	60
システイン	10	15	5
グリシン	5	5	5
ヒスチジン	6	8	5
イソロイシン	100	30	10
ロイシン	100	600	20
リジン	200	300	20
フェニルアラニン	0.3	0.8	20
セリン	6	60	160
スレオニン	80	250	250
チロシン	0.05	20	30
バリン	100	500	600
アセチルグルタミン	8	60	8
ヒドロキシプロリン	5	4	3
ビタミンB6	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4

10

20

【 0 0 5 7 】

【表 2 3】

表23 試験培地

成分	比較組成物	比較組成物	比較組成物
	2-28 濃度(μg/ml)	2-29 濃度(μg/ml)	2-30 濃度(μg/ml)
アルギニン	10	15	500
アスパラギン酸	2	10	100
システイン	10	10	500
グリシン	4	5	150
ヒスチジン	160	200	200
イソロイシン	600	500	300
ロイシン	200	100	300
リジン	150	500	300
フェニルアラニン	3	30	30
セリン	40	200	200
スレオニン	20	150	300
チロシン	15	30	30
バリン	20	25	30
アセチルグルタミン	5	8	800
ヒドロキシプロリン	60	5	150
ビタミンB6	4	4	4
ビタミンB1	4	4	4

10

20

【0058】

【表 2 4】

表24 ヒト表皮角化細胞増殖促進効果

培地	相对濃度	
無添加	100	
本発明組成物 2-1	109	
本発明組成物 2-2	112	
本発明組成物 2-3	116	
本発明組成物 2-4	118	
本発明組成物 2-5	104	10
本発明組成物 2-6	110	
本発明組成物 2-7	103	
本発明組成物 2-8	111	
本発明組成物 2-9	105	
本発明組成物 2-10	114	
本発明組成物 2-11	103	
本発明組成物 2-12	108	
本発明組成物 2-13	104	
本発明組成物 2-14	111	
本発明組成物 2-15	103	20
本発明組成物 2-16	112	
本発明組成物 2-17	104	
本発明組成物 2-18	110	
本発明組成物 2-19	103	
本発明組成物 2-20	112	
本発明組成物 2-21	104	
本発明組成物 2-22	113	
本発明組成物 2-23	104	
本発明組成物 2-24	113	30
本発明組成物 2-25	105	
本発明組成物 2-26	111	
本発明組成物 2-27	103	
本発明組成物 2-28	112	
本発明組成物 2-29	104	
本発明組成物 2-30	109	
本発明組成物 2-31	103	
本発明組成物 2-32	112	
本発明組成物 2-33	104	
本発明組成物 2-34	111	40

【 0 0 5 9 】

【表 2 5】

**表25 ヒト表皮角化細胞増殖促進効果**

培地	相对濃度
無添加	100
本発明組成物 2-35	110
本発明組成物 2-36	113
本発明組成物 2-37	120
本発明組成物 2-38	118
本発明組成物 2-39	117
本発明組成物 2-40	116
本発明組成物 2-41	114
本発明組成物 2-42	115
本発明組成物 2-43	112
本発明組成物 2-44	108
本発明組成物 2-45	106
本発明組成物 2-46	104

10

【0060】

20

【表 2 6】

**表26 ヒト表皮角化細胞増殖促進効果**

比較組成物 2-1	84
比較組成物 2-2	88
比較組成物 2-3	83
比較組成物 2-4	85
比較組成物 2-5	83
比較組成物 2-6	84
比較組成物 2-7	86
比較組成物 2-8	83
比較組成物 2-9	84
比較組成物 2-10	87
比較組成物 2-11	82
比較組成物 2-12	81
比較組成物 2-13	86
比較組成物 2-14	98
比較組成物 2-15	101
比較組成物 2-16	98
比較組成物 2-17	102
比較組成物 2-18	101

30

40

【0061】

## 【表 27】

表27 ヒト表皮角化細胞増殖促進効果

比較組成物 2-19	98
比較組成物 2-20	96
比較組成物 2-21	97
比較組成物 2-22	96
比較組成物 2-23	102
比較組成物 2-24	99
比較組成物 2-25	96
比較組成物 2-26	99
比較組成物 2-27	100
比較組成物 2-28	101
比較組成物 2-29	97
比較組成物 2-30	99

10

## 【0062】

本発明組成物 2-1はヒト表皮角化細胞の増殖を促進し、ビタミンB6とビタミンB1によってその効果が増進された(本発明組成物 2-2)。アミノ酸濃度を上げるのに伴い、促進効果も大きくなるが、促進効果は無限ではなく、本発明で示した濃度でほとんど飽和した(本発明組成物 2-3,4)。

20

各アミノ酸についても、同様な濃度依存性が認められた(本発明組成物 2-5~2-34)。また、本発明のアミノ酸をまったく添加しない培地ではヒト表皮角化細胞の増殖は抑制された(比較組成物 2-1~2-15)。

また、公知のアミノ酸の組み合わせでは、増殖促進効果は認められなかった(比較組成物 2-16~2-17)。

## 【0063】

(化粧品試験)

## 参考例1

以下の組成でスキンケアローションを試作した。

30

以下の表 28 の濃度になるように各成分を70 で混合し、水溶液とした後、室温に冷却した。

## 【0064】

【表 2 8】

表28 スキンケアローション

成分	本発明組成物 濃度 ( $\mu$ g/ml)	
アルギニン	80	
アスパラギン酸	15	
N-アセチルグルタミン	100	
グリシン	30	
ヒスチジン	40	10
イソロイシン	100	
ロイシン	100	
リジン	100	
ヒドロキシプロリン	30	
セリン	40	
スレオニン	90	
バリン	90	
チロシン	0.4	
システイン	50	
フェニルアラニン	0.6	20
ビタミンB6	4	
ビタミンB1	4	
加水分解シルク	50	
クエン酸	30	
ヒアルロン酸Na	500	
キシリトール	1000	
1,3-BG	50000	
水	up to	30

【 0 0 6 5 】

参考例2

以下の組成でスキンケア用乳剤を試作した。

A液

表 2 9 の組成になるように各成分を70 で混合し、水溶液とした。

【 0 0 6 6 】

【表 29】

成分	本発明組成物 濃度(μg/ml)	
アルギニン	160	
アスパラギン酸	30	
N-アセチルグルタミン	200	
グリシン	60	
ヒスチジン	80	10
イソロイシン	200	
ロイシン	200	
リジン	200	
ヒドロキシプロリン	60	
セリン	80	
スレオニン	180	
バリン	180	
チロシン	0.8	
システイン	100	
フェニルアラニン	1.2	20
ビタミンB6	8	
ビタミンB1	8	
加水分解シルク	100	
クエン酸	60	
ヒアルロン酸Na	1000	
キシリトール	2000	
エタノール	10000	
Lipidure-PMB (日本油脂株製)	4000	
水	up to	30

【0067】

B液

表30の組成比になるように各成分を70 で混合した。

【0068】

【表30】

成分	重量比	
スクワラン	50	
1,3-BG	50	
ワセリン	20	
ポリオキシエチレンオレイルマレイル	12	
ソルピタンセスキオレイン酸エステル	8	
ミツロウ	5	

【0069】

製法

40

50

A液65mlとB液15gを70 で混合し、キサンタンガム(2%水溶液)20mlを加えて、均一になるまで70 で混合した。その後、室温に冷却した。

【0070】

参考例3

以下の組成でスキンケア用クリームを試作した。

A液

表31の組成になるように各成分を70 で混合し、水溶液とした。

【0071】

【表31】

10

表31 A液

成分	本発明組成物 濃度(μg/ml)
アルギニン	160
アスパラギン酸	30
N-アセチルグルタミン	200
グリシン	60
ヒスチジン	80
イソロイシン	200
ロイシン	200
リジン	200
ヒドロキシプロリン	60
セリン	80
スレオニン	180
バリン	180
チロシン	0.8
システイン	100
フェニルアラニン	1.2
ビタミンB6	8
ビタミンB1	8
加水分解シルク	100
クエン酸	60
ヒアルロン酸Na	1000
キシリトール	2000
エタノール	10000
Lipidure-PMB (日本油脂(株)製)	4000
水	up to

20

30

40

【0072】

B液

表32の組成比になるように各成分を70 で混合した。

【0073】

【表 3 2】

成分	重量比	
セチルアルコール	5	
ステアリン酸	3	
ペトロラタム	5	
スクワラン	5	
トリオクタノイン	10	
プロピレングリコールステアレート	7	10
セテス20(日本エマルジョン(株)製)	3	

## 【 0 0 7 4 】

## 製法

A液51mlとB液40gを70 で混合し、トリエタノールアミン1.0gを加えて、乳化均一になるまで70 で混合した。その後、室温に冷却した。

## 【 0 0 7 5 】

## 実施例 3

## スキンケアローション

## 評価方法

## 被験パネル

年齢27 - 35歳の健常女性10人で、平均年齢31.6歳

## 場所

温度約24 、湿度約55パーセントの室内。

## 評価方法

洗浄後の前腕内側の無作為な位置に塗布し、使用感(官能感)を試験官能試験結果を次の基準で点数化した。

## 【 0 0 7 6 】

- 4 とてもよく感じられる
- 3 まあ、よく感じられる
- 2 あまり感じられない
- 1 感じられない

30

## 【 0 0 7 7 】

そして、10人のパネルの評価点の平均を求め、以下のようにランク付けした。

## 【 0 0 7 8 】

- A 3.2以上
- B 2.7以上3.2未満
- C 2.2以上2.7未満
- D 1.7以上2.2未満
- E 1.7未満

40

## 【 0 0 7 9 】

## スキンケアローション

表 2 8 の組成を本発明とし、アセチルグルタミンを除いたものを比較例 3 - 1、ヒドロキシプロリンを除いたものを比較例 3 - 2とした。

## 【 0 0 8 0 】

【表 3 3】

表33 スキンケアローション

添加成分	本発明	比較例3-1	比較例3-2
アセチルグルタミン	+	-	+
ヒドロキシプロリン	+	+	-

【0081】

じゅうぶん塗りこむように塗布した後、約5分後に感想を尋ねた結果を以下に示す。

10

【0082】

【表 3 4】

表34 スキンケアローション官能試験結果

	浸透感	しっとり	伸び	総合評価
本発明	A	A	A	A
比較例3-1	C	C	B	B
比較例3-2	C	C	B	C

20

【0083】

表から明らかなように、本発明の、特定アミノ酸とアセチルグルタミン、ヒドロキシプロリンを併用したローションは浸透感を強く感じ、しっとり感と伸び感に優れ、総合的にも優れた化粧品である。

【0084】

実施例 4 (保湿効果)

評価パネルは前と同様で、平均年齢33.8歳。

保湿効果は高周波インピーダンス法によって角質水分量を測定することによって評価した。

(アサヒバイオメッド社製 高感度角層膜厚水分計ASA-MXを用い、ダブル周波数位相差振幅検出方式)

30

スキンケア用乳剤

表 29 の組成を本発明とし、アセチルグルタミンを除いたものを比較例 4 - 1、ヒドロキシプロリンを除いたものを比較例 4 - 2とした。

【0085】

【表 3 5】

表35 スキンケア乳剤

添加成分	本発明	比較例4-1	比較例4-2
アセチルグルタミン	+	-	+
ヒドロキシプロリン	+	+	-

40

【0086】

じゅうぶん塗りこむように塗布した後、約18時間後に皮膚伝導度を測定し、塗布後の増加率を求めた。

【0087】

## 【表 3 6】

表36 スキンケア乳剤	
	増加率
本発明	59
比較例4-1	42
比較例4-2	40

## 【0088】

10

表から明らかに、本発明組成物は優れた保湿性を示した。

## 【0089】

実施例 5

評価方法

評価パネルは前と同様で、平均年齢332.4歳。

毎日、朝と昼の二回、両手洗淨後、手甲部に塗布し、2週間連用することにより、使用効果試験を実施した。

試験結果を次の基準で点数化した。

皮膚賦活効果

## 【0090】

20

- 4 肌の張り、つやの改善がとても感じられる
- 3 まあ、感じられる
- 2 あまり感じられない
- 1 感じられない

## 【0091】

そして、10人のパネルーの評価点の平均を求め、以下のようにランク付けした。

## 【0092】

- A 3.2以上
- B 2.7以上3.2未満
- C 2.2以上2.7未満
- D 1.7以上2.2未満
- E 1.7未満

30

## 【0093】

肌荒れ抑制効果

## 【0094】

- 4 肌のかさつき、肌荒れの改善がとても感じられる
- 3 まあ、感じられる
- 2 あまり感じられない
- 1 感じられない

## 【0095】

40

そして、10人のパネルーの評価点の平均を求め、以下のようにランク付けした。

## 【0096】

- A 3.2以上
- B 2.7以上3.2未満
- C 2.2以上2.7未満
- D 1.7以上2.2未満
- E 1.7未満

## 【0097】

表 3 1 の組成を本発明とし、アセチルグルタミンを除いたものを比較例 5 - 1、ヒドロキシプロリンを除いたものを比較例 5 - 2とした。

50

【 0 0 9 8 】

【 表 3 7 】

表37 スキンケアクリーム

添加成分	本発明	比較例5-1	比較例5-2
アセチルグルタミン	+	-	+
ヒドロキシプロリン	+	+	-

【 0 0 9 9 】

【 表 3 8 】

10

表38 スキンケアクリーム

	皮膚賦活	肌荒抑制
本発明	A	A
比較例5-1	B	C
比較例5-2	B	C

【 0 1 0 0 】

20

表38から明らかに、本発明組成物は優れた皮膚賦活と肌荒れ抑制効果を示した。

## 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 K	8/67	(2006.01)	A 6 1 K	8/67	
A 6 1 K	8/73	(2006.01)	A 6 1 K	8/73	
A 6 1 K	8/02	(2006.01)	A 6 1 K	8/02	
A 6 1 Q	19/00	(2006.01)	A 6 1 Q	19/00	
A 6 1 Q	7/00	(2006.01)	A 6 1 Q	7/00	
A 6 1 P	17/16	(2006.01)	A 6 1 P	17/16	

(72)発明者 青木 摩利男

埼玉県朝霞市泉水3丁目1番4号 富士写真フイルム株式会社内

(72)発明者 宇佐美 隆志

埼玉県朝霞市泉水3丁目1番4号 富士写真フイルム株式会社内

Fターム(参考) 4C083 AC012 AC022 AC102 AC122 AC132 AC302 AC402 AC442 AC581 AC582  
AC661 AC662 AD331 AD332 AD452 AD631 AD632 CC02 CC04 CC05  
CC07 CC37 EE12  
4C086 AA01 AA02 BC18 BC83 EA25 MA01 MA04 MA16 MA22 MA63  
NA14 ZA89  
4C206 AA01 AA02 FA53 MA01 MA04 MA36 MA42 MA83 NA14 ZA89