

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6909569号
(P6909569)

(45) 発行日 令和3年7月28日(2021.7.28)

(24) 登録日 令和3年7月7日(2021.7.7)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 K 8/9789 (2017.01)	A 6 1 K 8/9789
A 6 1 K 36/185 (2006.01)	A 6 1 K 36/185
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1
A 6 1 P 17/16 (2006.01)	A 6 1 P 17/16
A 6 1 Q 19/08 (2006.01)	A 6 1 Q 19/08

請求項の数 5 (全 19 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2016-212605 (P2016-212605)	(73) 特許権者 594045089 オリザ油化株式会社 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地
(22) 出願日 平成28年10月31日(2016.10.31)	
(65) 公開番号 特開2018-48103 (P2018-48103A)	(72) 発明者 長井 宏樹 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オ リザ油化株式会社内
(43) 公開日 平成30年3月29日(2018.3.29)	
審査請求日 平成31年4月25日(2019.4.25)	
(31) 優先権主張番号 特願2016-182290 (P2016-182290)	(72) 発明者 森 美雪 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オ リザ油化株式会社内
(32) 優先日 平成28年9月16日(2016.9.16)	
(33) 優先権主張国・地域又は機関 日本国(JP)	(72) 発明者 岡部 繁直 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オ リザ油化株式会社内
	(72) 発明者 村井 弘道 愛知県一宮市北方町北方字沼田一番地 オ リザ油化株式会社内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】肌質改善剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

パッションフラワー(Passiflora incarnata)の葉、茎及び花からなる地上部抽出物を有効成分とするフィラグリン遺伝子発現促進剤。

【請求項2】

パッションフラワー(Passiflora incarnata)の葉、茎及び花からなる地上部抽出物を有効成分とするインボルクリン遺伝子発現促進剤。

【請求項3】

パッションフラワー(Passiflora incarnata)の葉、茎及び花からなる地上部抽出物を有効成分とするPPAR 遺伝子発現促進剤。

【請求項4】

パッションフラワー(Passiflora incarnata)の葉、茎及び花からなる地上部抽出物(クリシンを含有するものを除く)を有効成分とするPPAR 遺伝子発現促進剤。

【請求項5】

パッションフラワー(Passiflora incarnata)の葉、茎及び花からなる地上部抽出物を有効成分とするエンドセリン遺伝子発現抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、新規の成分を有効成分とし、フィラグリン及びインボルクリンの発現促進剤

及びそれらを利用した肌質改善剤に関するものである。

【背景技術】

【0002】

表皮の角質層は皮膚の最上面に位置し、水分の蒸散を押さえることで保湿機能を果たしている。また、外界からの微生物やウィルスの進入、紫外線、侵襲刺激を抑制するバリア機能を果たしている。これまで角質層に存在するスフィンゴ脂質であるセラミドはこれらの機能に重要であることが提唱されてきた。しかし、近年の研究で他のタンパク質も皮膚のバリア機能により重要な役割を果たしていることが証明されてきている。

フィラグリン(Filaggrin)は、表皮の顆粒細胞で産生される塩基性タンパク質の一種であり、皮膚のバリア機能に欠かすことのできない角質層を形成するにあたり、ケラチンとともに重要な役割を担っている。前駆体のプロフィラグリンとして生合成され、角質層が形成される段階で、リン酸プロフィラグリンが脱リン酸化と限定加水分解を受けて分解し、フィラグリンが作られる。プロフィラグリンは、フィラグリンが10~12個繋がった巨大なタンパク質である。フィラグリンが作られないと角質に異常がおこり、皮膚のバリア機能が低下し、皮膚炎の原因となる。またアトピー性皮膚炎の患者に、フィラグリンの遺伝子異常が多く見つかっていて、アトピー性皮膚炎治療の鍵となる物質として、注目されている。また、尋常性魚鱗癬の患者は、フィラグリンの発現が極度に低下していることが分かっている。

10

【0003】

一方、インボルクリン(Involucrin)はケラチノサイトや表皮に存在する高反応性、水溶性のタンパクでトランスグルタミナーゼの基質になる。最初に細胞質内に出現し、その後トランスグルタミナーゼの作用を受けて架橋重合する。最終的に不溶性のタンパク質となり、コーニファイドエンベロープ(CE)の形成に寄与している。コーニファイドエンベロープは角質のバリア機能に主要な役割を果たしている小器官である。このようにフィラグリンやインボルクリンは皮膚のバリア機能において、重要なタンパク質である。

20

【0004】

また、エンドセリンは、血管内皮細胞内で合成される、21残基のアミノ酸からなるペプチドである(非特許文献1)。血管内皮細胞から分泌されたエンドセリンは、まず平滑筋細胞のエンドセリン受容体に結合し、血管収縮をおこす。他方で、エンドセリンは血管内皮細胞自身にあるエンドセリン受容体に結合して、血管収縮を起こす。その結果、プロスタグランジンI₂、プロスタグランジンE₁、トロンボキサンB₂を産生させ、炎症を引き起こす。

30

【0005】

一方、エンドセリンはまた、血管以外の種々の組織細胞で産生され、様々な生理的役割を担っている。例えば、紫外線が肌にあたると、表皮角化細胞(ケラチノサイト)でTNF- α 及びIL-1が産生され、これがオートクラインに作用してエンドセリン-1が産生されることが報告されている(非特許文献2)。産生されたエンドセリンは、表皮色素細胞(メラノサイト)に働きかけ、シミ、そばかすの原因となるメラニンを盛んに合成させる。従って、優れたエンドセリン-1産生抑制作用を示す素材は、優れた抗炎症作用を示す。また、表皮角化細胞からのエンドセリン産生量を抑制することができれば、メラニンの過剰な合成を抑え、シミやそばかすなどの色素沈着を治療または予防することができると考えられる。

40

【0006】

また、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体: peroxisome proliferators-activated receptor(以下PPARと表す)はステロイドホルモン、サイロイドホルモン、ビタミンD₃、レチノイン酸と同様に核内レセプタースーパーファミリーに属する転写因子である。これまでに3つのサブタイプ(PPAR α 、PPAR β 、PPAR γ)が同定されており、PPARは肝臓等脂肪酸異化脳の高い組織に分布しており、脂肪酸代謝やその輸送に関わる遺伝子、コレステロールや中性脂肪の代謝に関連する遺伝子発現を制御している。PPAR γ は白色脂肪細胞や褐色脂肪細胞に顕在しており、同細胞の分化誘導に対する中心的な役割を果たすと共に成熟脂肪

50

細胞中での脂肪貯蔵の亢進を促している。

更にPPAR は皮膚のバリアー機能や脂腺細胞の活性化に関与しており、PPAR は脂腺細胞の分化に関与しているなど、皮膚との関連が深いことが知られている。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

このような背景の下、トケイソウの抽出物（種子及び果実を除く）にフィラグリン及びインボルクリンの発現を促進する作用を見出し、これにより、コーニファイドエンベロープ（CE）の形成及び成熟化を促進し、さらには、アトピー性皮膚炎や、尋常性魚鱗癬等の皮膚炎の予防、治療作用を有することを見出し、本発明を完成させた。

10

即ち、本発明は、トケイソウ抽出物の新規な用途を見出し、さらには新規の成分を有効成分とするフィラグリン、インボルクリン、PPAR、及びPPAR 遺伝子発現促進剤並びにエンドセリン遺伝子発現抑制剤を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0008】

上記課題を解決するための本発明の特徴は以下のとおりである。

1．トケイソウ（種子及び果実を除く）抽出物を有効成分とするフィラグリン遺伝子発現促進剤。

2．トケイソウ（種子及び果実を除く）抽出物を有効成分とするインボルクリン遺伝子発現促進剤。

20

3．トケイソウ（種子及び果実を除く）抽出物を有効成分とするPPAR 遺伝子発現促進剤。

4．トケイソウ（種子及び果実を除く）抽出物を有効成分とするPPAR 遺伝子発現促進剤。

5．トケイソウ（種子及び果実を除く）抽出物を有効成分とするエンドセリン遺伝子発現抑制剤。

6．上記5．に記載されたエンドセリン遺伝子発現抑制剤を含む皮膚色素沈着抑制剤。

7．トケイソウ（種子及び果実を除く）抽出物を有効成分とするコーニファイドエンベロープ成熟化剤。

8．上記1．～上記7．のいずれか1項に記載の剤を含有する肌質改善剤。

30

【図面の簡単な説明】

【0009】

【図1】トケイソウ抽出物におけるフィラグリン遺伝子発現促進作用の評価結果を示すグラフである。

【図2】トケイソウ抽出物におけるインボルクリン遺伝子発現促進作用の評価結果を示すグラフである。

【図3】トケイソウ抽出物におけるPPAR 遺伝子発現促進作用の評価結果を示すグラフである。

【図4】トケイソウ抽出物におけるPPAR の評価結果を示すグラフである。

【図5】トケイソウ抽出物におけるエンドセリン発現抑制作用の評価結果を示すグラフである。

40

【発明を実施するための最良の形態】

【0010】

以下に本発明を詳細に説明する。

本発明は、トケイソウ抽出物を有効成分とする。

トケイソウは、トケイソウ科・トケイソウ属（Passiflora）に属する植物である。本発明に用いるトケイソウの種類は特に限定されないが、例えば、Passiflora alata、Passiflora amalocarpa、Passiflora amethystina、Passiflora aurantia、Passiflora caerulea、

Passiflora capsularis、Passiflora coccinea、Passiflora edulis、Passiflora foetid

50

a、*Passiflora helleri*、*Passiflora holosericea*、*Passiflora incarnata*、*Passiflora karwinskii*、
Passiflora ligularis、*Passiflora mollissima*、*Passiflora mucronata*、*Passiflora murucuja*、
Passiflora quadrangularis、*Passiflora racemosa*、*Passiflora serratifolia*、*Passiflora tenuifolia*、
Passiflora tulae、*Passiflora vitifolia*、*Passiflora yucatanensis*等
 が挙げられるが、特に*Passiflora incarnata*が好ましい。ハルミンを含有せずにさらにそれ以外の高濃度の有効成分を得ることができるからである。

【0011】

本発明において使用されるトケイソウは、植物全体、又は植物の一部、例えば葉、茎、花、
 10 花弁、果実、根等を用いることができるが、特に葉、茎、花及びこれらからなる（即ち、
 果実及び種子を含まない）地上部を用いることが好ましい。

【0012】

本発明の原料としてトケイソウ抽出物を用いる場合、その抽出物を得るための抽出溶媒と
 しては、例えば水、低級1価アルコール（メチルアルコール、エチルアルコール、1-プロ
 パノール、2-プロパノール、1-ブタノール、2-ブタノール等）、液状多価アルコ
 ール（グリセリン、プロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール等）、低級エス
 テル（酢酸エチル等）、炭化水素（ベンゼン、ヘキサン、ペンタン等）、ケトン類（アセ
 トン、メチルエチルケトン等）、エーテル類（ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、
 ジプロピルエーテル等）、アセトニトリル等が挙げられ、それらの一種又は二種以上を用
 20 いることができる。

【0013】

好ましい抽出方法の例としては、濃度0～100%（v/v）の含水エタノール又は含
 水メタノールを用い、室温で、又は加温して1～10時間抽出を行った後、ろ過する法等
 が挙げられる。

【0014】

本発明のトケイソウの抽出物は、これを有効成分として、常法に従い、通常の概日リズム
 改善剤に使用される種々の形態の基剤に配合し、製剤化することにより概日リズム改善
 剤を得ることができるが、更に他の薬効剤と組み合わせることにより、よりこれらの効果
 を相乗的に高めた。

【0015】

本発明の肌質改善剤は、各種飲食品の素材として使用することができる。飲食品として
 は、例えば、食用油（サラダ油）、菓子類（ガム、キャンディー、キャラメル、チョコレ
 ート、クッキー、スナック、ゼリー、グミ、錠菓等）、麺類（そば、うどん、ラーメン等）
 、乳製品（ミルク、アイスクリーム、ヨーグルト等）、調味料（味噌、醤油等）、スー
 プ類、飲料（ジュース、コーヒー、紅茶、茶、炭酸飲料、スポーツ飲料等）をはじめとす
 る一般食品や、健康食品（錠剤、カプセル等）、栄養補助食品（栄養ドリンク等）が挙げ
 られる。これらの飲食品に本発明の肌質改善剤を適宜配合するとよい。

【0016】

これら飲食品には、その種類に応じて種々の成分を配合することができ、例えば、ブド
 40 ウ糖、果糖、ショ糖、マルトース、ソルビトール、ステビオサイド、コーンシロップ、乳
 糖、クエン酸、酒石酸、リンゴ酸、コハク酸、乳酸、L-アスコルビン酸、D-ト
 コフェロール、エリスリトール、グリセリン、プロピレングリコール、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、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビ
 タン脂肪酸エステル、プロピレングリコール脂肪酸エステル、アラビアガム、カラギーナン
 、カゼイン、ゼラチン、ペクチン、寒天、ビタミンB類、ニコチン酸アミド、パントテ
 ン酸カルシウム、アミノ酸類、カルシウム塩類、色素、香料、保存剤等の食品素材を使用
 することができる。さらに、健康維持機能をもった本肌質改善剤には、他の抗酸化物質や健
 康食品素材などの配剤、（例えば、抗酸化物質、還元型アスコルビン酸（ビタミンC）、
 ビタミンE、還元型グルタチン、トコトリエノール、ビタミンA誘導体、リコピン、
 50

クリプトキサンチン、アスタキサンチン、ゼアキサンチン、フコキサンチン、尿酸、ユビキノン、コエンザイムQ10、葉酸、ニンニクエキス、アリシン、セザミン、リグナン類、カテキン、イソフラボン、カルコン、タンニン類、フラボノイド類、クマリン、イソクマリン類、ブルーベリーエキス、アルブチン、タンニン、アントシアニン、リンゴポリフェノール、ブドウ種子エキス、エラジ酸、コウジ酸、サージ抽出物健康食品素材、V. (ビタミン) A、V.B1、V.B2、V.B6、V.B12、V.C、V.D、V.E、V.P、コリン、ナイアシン、パントテン酸、葉酸カルシウム、EPA、オリゴ糖、食物繊維、スクアレン、大豆レシチン、タウリン、ドナリエラ、プロテイン、オクタコサノール、DHA、卵黄レシチン、リノール酸、ラクトフェリン、マグネシウム、亜鉛、クロム、セレン、カリウム、ヘム鉄、カキ肉エキス、キトサン、キチンオリゴ糖、コラーゲン、コンドロイチン、ウコン、カンゾウ、クコシ、ケイヒ、サンザシ、生姜、霊芝、シジミエキス、スッポン、オオバコ、カミツレ、カモミール、セイヨウタンポポ、ハイビスカス、ハチミツ、ポーレン、ローヤルゼリー、ライム、ラベンダー、ローズヒップ、ローズマリー、セージ、ビフィズス菌、フェーカリス菌、ラクリス、小麦胚芽油、ゴマ油、シソ油、大豆油、中鎖脂肪酸、アガリクス、イチヨウ葉エキス、ウコン、コンドロイチン、玄米胚芽エキス、レイシ、タマネギ、DHA、EPA、DPA、甜茶、冬虫夏草、ニンニク、蜂の子、パパイア、プーアル、プロポリス、メグスリの木、ヤブシタケ、ロイヤルゼリー、ノコギリヤシ、ヒアルロン酸、コラーゲン、ギャバ、ハーブシールオイル、サメ軟骨、グルコサミン、レシチン、ホスファチジルセリン、田七ニンジン、桑葉、大豆抽出物、エキナセア、エゾウコギ、大麦抽出物、オリーブ葉、オリーブ実、ギムネマ、バナバ、サラシア、ガルシニア、キトサン、セントジョーンズワート、ナツメ、ニンジン、パッションフラワー、ブロッコリー、プラセンタ、ハトムギ、ブドウ種子、ピーナッツ種皮、ビルベリー、ブラックコホシュ、マリアアザミ、月桂樹、セージ、ローズマリー、ラフマ、黒酢、ゴーヤー、マカ、紅花、亜麻、ウーロン茶、花棘、カフェイン、カプサイシン、キシロオリゴ糖、グルコサミン、ソバ、シトラス、食物繊維、プロテイン、ブルーベリー、スピルリナ、大麦若葉、核酸、酵母、椎茸、梅肉、アミノ酸、深海鮫抽出物、ノニ、カキ肉、スッポン、シャンピニオン、オオバコ、アセロラ、パイナップル、バナナ、モモ、アンズ、メロン、イチゴ、ラズベリー、オレンジ、フコイダン、メシマコブ、クランベリー、コンドロイチン硫酸、亜鉛、鉄、セラミド、シルクペプチド、グリシン、ナイアシン、チェストツリー、セラミド、L-システイン、L-カルニチン、赤ワイン葉、ミレット、ホーステール、ピオチン、センテラアジアティカ、ハスカップ、ピクノジェノール、フキ、ルバーブ、クローブ、ローズマリー、カテキン、プーアル、クエン酸、ビール酵母、メリロート、ブラックジンジャー、ショウガ、ガジュツ、ナットウキナーゼ、ベニコウジ、トコトリエノール、ラクトフェリン、シナモン、韃靼ソバ、ココア、ユズ種子エキス、シソの実エキス、ライチ種子エキス、月見草エキス、黒米エキス、リポ酸、ギャバ、生コーヒー豆エキス、フキエキス、キウイ種子エキス、温州みかんエキス、アカショウガエキス、ニラ種子エキス、クルミ種子エキス、ブドウエキス、カンカニクジュヨウエキス、赤米エキス、白キクラゲエキス、リンゴンベリーエキス、コンブエキス、ワカメエキス、米タンパク、米ペプチド、桜エキス、ササクレヒトヨダケエキス、植物由来ポリアミン、マキベリーエキス、ジュンサイエキス、紫茶エキス、菊の花エキスなども配合することができる。

【0017】

具体的な製法としては、本発明の肌質改善剤をそのまま、抽出物の場合は粉末デキストリンとともにスプレードライまたは凍結乾燥し、これを粉末、顆粒、打錠または溶液にすることで容易に食品（インスタント食品等）に含有させることができる。また必要に応じてアラビアガム等のバインダーと混合して粉末状あるいは顆粒状にし、固形食品に添加することも可能である。また、エキスの場合はそのまま、もしくは例えば、水、エタノール、グリセリンあるいはこれらの混合物に分散溶解して、飲料に添加することも可能である。

【0018】

本発明の肌質改善剤は、薬品（医薬品および医薬部外品を含む。）の素材として用いて

10

20

30

40

50

もよい。薬品製剤用の原料に、本発明の肌質改善剤を適宜配合して製造することができる。尚、上記薬品は、ヒトに用いても良いし、ヒト以外の哺乳類動物に用いても良い。本発明の肌質改善剤に配合しうる製剤原料としては、例えば、賦形剤（ブドウ糖、乳糖、白糖、塩化ナトリウム、デンプン、炭酸カルシウム、カオリン、結晶セルロース、カカオ脂、硬化植物油、カオリン、タルク等）、結合剤（蒸留水、生理食塩水、エタノール水、単シロップ、ブドウ糖液、デンプン液、ゼラチン溶液、カルボキシメチルセルロース、リン酸カリウム、ポリビニルピロリドン等）、崩壊剤（アルギン酸ナトリウム、カンテン、炭酸水素ナトリウム、炭酸カルシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、ステアリン酸モノグリセリド、デンプン、乳糖、アラビアゴム末、ゼラチン、エタノール等）、崩壊抑制剤（白糖、ステアリン、カカオ脂、水素添加油等）、吸収促進剤（第四級アンモニウム塩基、ラウリル硫酸ナトリウム等）、吸着剤（グリセリン、デンプン、乳糖、カオリン、ベントナイト、珪酸等）、滑沢剤（精製タルク、ステアリン酸塩、ポリエチレングリコール等）などが挙げられる。

10

【0019】

本発明による肌質改善剤の投与方法は、一般的には、錠剤、丸剤、軟・硬カプセル剤、細粒剤、散剤、顆粒剤等の形態で経口投与することができる。また、水溶性製剤は、液剤として経口的に投与することができる。さらに非経口投与であってもよい。非経口剤として投与する場合は、本発明の肌質改善剤をエタノールや水など適当な可溶化剤に分散させた後、パップ剤、ローション剤、軟膏剤、チンキ剤、クリーム剤などの剤形で適用することができる。また本肌質改善剤の水溶性製剤は、そのまま、あるいは分散剤、懸濁剤、安定剤などを添加した状態で、パップ剤、ローション剤、軟膏剤、チンキ剤、クリーム剤などの剤形で適用することができる。

20

【0020】

投与量は、投与方法、病状、患者の年齢等によって変化し得るが、大人では、通常、1日当たり有効成分として5～200mg、子供では通常0.5～100mg程度投与することができる。

【0021】

本発明の肌質改善剤を薬品として使用する際の配合比は、剤型によって適宜変更することが可能であるが、通常、経口または粘膜吸収により投与される場合は約0.01～10wt%、非経口投与による場合は、0.01～20wt%程度にするとよい。なお、投与量は種々の条件で異なるので、前記投与量より少ない量で十分な場合もあるし、また、範囲を超えて投与する必要のある場合もある。医薬組成物は、前記肌質改善剤以外に、医薬分野において常用される既知の他の化合物、および経口投与に適した形態に成型するのに必要な化合物を包含していてもよい。そのような化合物としては、例えば、乳糖、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、カオリン、タルク、炭酸カルシウムなどが挙げられる。

30

【0022】

本発明の肌質改善剤は、皮膚外用剤（化粧品、医薬品および医薬部外品を含む。）として用いても、肌質改善作用を期待することができる。尚、上記皮膚外用剤は人間に用いても良いし、人間以外の哺乳類動物に用いても良い。

40

本発明の肌質改善剤を配合しうる皮膚外用剤の形態としては、例えば、乳液、石鹸、洗顔料、入浴剤、クリーム、乳液、化粧水、オーデコロン、ひげ剃り用クリーム、ひげ剃り用ローション、化粧油、日焼け・日焼け止めローション、おしろいパウダー、ファンデーション、香水、パック、爪クリーム、エナメル、エナメル除去液、眉墨、ほお紅、アイクリーム、アイシャドー、マスカラ、アイライナー、口紅、リップクリーム、シャンプー、リンス、染毛料、分散液、洗浄料等が挙げられる。

また、本発明肌質改善剤を配合しうる医薬品または医薬部外品の形態としては、軟膏剤、クリーム剤、外用液剤等が挙げられる。

【0023】

上記形態の皮膚外用剤には、本発明による肌質改善剤の他に、その肌質改善作用を損な

50

わない範囲で化粧品、医薬部外品などの皮膚外用剤に配合される成分、油分、高級アルコール、脂肪酸、紫外線吸収剤、粉体、顔料、界面活性剤、多価アルコール・糖、高分子、生理活性成分、溶媒、酸化防止剤、香料、防腐剤等を配合することができる。

例を以下に羅列するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

【0024】

(1) 油分の例

エステル系の油相成分：トリ2-エチルヘキサン酸グリセリル、2-エチルヘキサン酸セチル、ミリスチン酸イソプロピル、ミリスチン酸ブチル、パルミチン酸イソプロピル、ステアリン酸エチル、パルミチン酸オクチル、イソステアリン酸イソセチル、ステアリン酸ブチル、ミリスチン酸ブチル、リノール酸エチル、リノール酸イソプロピル、オレイン酸エチル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソステアリル、ミリスチン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、セバシン酸ジエチル、アジピン酸ジイソプロピル、ネオペンタン酸イソアラキル、トリ(カプリル・カプリン酸)グリセリル、トリ2-エチルヘキサン酸トリメチロールプロパン、トリスステアリン酸トリメチロールプロパン、テトラ2-エチルヘキサン酸ペンタエリスリトール、カプリル酸セチル、ラウリン酸デシル、ラウリン酸ヘキシル、ミリスチン酸デシル、ミリスチン酸ミリスチル、ミリスチン酸セチル、ステアリン酸ステアリル、オレイン酸デシル、リシノレイン酸セチル、ラウリン酸イソステアリル、ミリスチン酸イソトリデシル、ミリスチン酸イソセチル、ミリスチン酸イソステアリル、パルミチン酸イソセチル、パルミチン酸イソステアリル、ステアリン酸オクチル、ステアリン酸イソセチル、オレイン酸イソデシル、オレイン酸オクチルドデシル、リノール酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソプロピル、2-エチルヘキサン酸セトステアリル、2-エチルヘキサン酸ステアリル、イソステアリン酸ヘキシル、ジオクタン酸エチレングリコール、ジオレイン酸エチレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジ(カプリル・カプリン酸)プロピレングリコール、ジカプリル酸プロピレングリコール、ジカプリル酸ネオペンチルグリコール、ジオクタン酸ネオペンチルグリコール、トリカプリル酸グリセリル、トリウンデシル酸グリセリル、トリスパルミチン酸グリセリル、トリスステアリン酸グリセリル、ネオペンタン酸オクチルドデシル、オクタン酸イソステアリル、イソノナン酸オクチル、ネオデカン酸ヘキシルデシル、ネオデカン酸オクチルドデシル、イソステアリン酸イソセチル、イソステアリン酸イソステアリル、イソステアリン酸オクチルデシル、ポリグリセリンオレイン酸エステル、ポリグリセリンイソステアリン酸エステル、炭酸ジプロピル、炭酸ジアルキル(C12-18)、クエン酸トリスセチル、クエン酸トリスアラキル、クエン酸トリスオクチル、乳酸ラウリル、乳酸ミリスチル、乳酸セチル、乳酸オクチルデシル、クエン酸トリエチル、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、クエン酸トリスオクチル、リンゴ酸ジイソステアリル、ヒドロキシステアリン酸2-エチルヘキシル、コハク酸ジ2-エチルヘキシル、アジピン酸ジイソブチル、セバシン酸ジイソプロピル、セバシン酸ジオクチル、ステアリン酸コレステリル、イソステアリン酸コレステリル、ヒドロキシステアリン酸コレステリル、オレイン酸コレステリル、オレイン酸ジヒドロコレステリル、イソステアリン酸フィトステリル、オレイン酸フィトステリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソセチル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸ステアリル、12-ステアロイルヒドロキシステアリン酸イソステアリル等が挙げられる。

炭化水素系の油相成分：スクワラン、流動パラフィン、 α -オレフィンオリゴマー、イソパラフィン、セレシン、パラフィン、流動イソパラフィン、ポリブテン、マイクロクリスタリンワックス、ワセリン等が挙げられる。

動植物油とその硬化油、および天然由来のロウ：牛脂、硬化牛脂、豚脂、硬化豚脂、馬油、硬化馬油、ミンク油、オレンジラフィー油、魚油、硬化魚油、卵黄油等の動物油およびその硬化油、アボカド油、アルモンド油、オリーブ油、カカオ脂、キウイ種子油、杏仁油、ククイナツ油、ゴマ油、小麦胚芽油、コメ胚芽油、コメヌカ油、サフラワー油、シアバター、大豆油、月見草油、シソ油、茶実油、ツバキ油、トウモロコシ油、ナタネ油、硬化ナタネ油、パーム核油、硬化パーム核油、パーム油、硬化パーム油、ピーナツ油、硬

10

20

30

40

50

化ピーナツ油、ヒマシ油、硬化ヒマシ油、ヒマワリ油、ブドウ種子油、ホホバ油、硬化ホホバ油、マカデミアナツ油、メドホーム油、綿実油、硬化綿実油、ヤシ油、硬化ヤシ油等の植物油およびその硬化油、ミツロウ、高酸価ミツロウ、ラノリン、還元ラノリン、硬化ラノリン、液状ラノリン、カルナバロウ、モンタンロウ等のロウ等が挙げられる。

シリコーン系の油相成分：ジメチルポリシロキサン、メチルフェニルポリシロキサン、メチルシクロポリシロキサン、オクタメチルポリシロキサン、デカメチルポリシロキサン、ドデカメチルシクロシロキサン、メチルヒドロジェンポリシロキサン、ポリエーテル変性オルガノポリシロキサン、ジメチルシロキサン・メチルセチルオキシシロキサン共重合体、ジメチルシロキサン・メチルステアロキシシロキサン共重合体、アルキル変性オルガノポリシロキサン、末端変性オルガノポリシロキサン、アミノ変性シリコーン油、アミノ変性オルガノポリシロキサン、ジメチコノール、シリコーンゲル、アクリルシリコーン、トリメチルシロキシケイ酸、シリコーンRTVゴム等が挙げられる。

フッ素系の油相成分：パーフルオロポリエーテル、フッ素変性オルガノポリシロキサン、フッ化ピッチ、フルオロカーボン、フルオロアルコール、フルオロアルキル・ポリオキシアルキレン共変性オルガノポリシロキサン等が挙げられる。

【 0 0 2 5 】

(2) 高級アルコールの例

ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、イソステアリルアルコール、オレイルアルコール、ベヘニルアルコール、2-エチルヘキサノール、ヘキサデシルアルコール、オクチルドデカノール等が挙げられる。

【 0 0 2 6 】

(3) 脂肪酸の例

カプリル酸、カプリン酸、ウンデシレン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ステアリン酸、イソステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、アラキシン酸、アラキドン酸、ベヘン酸、エルカ酸、2-エチルヘキサン酸等が挙げられる。

【 0 0 2 7 】

(4) 紫外線吸収剤の例

パラアミノ安息香酸、パラアミノ安息香酸アミル、パラアミノ安息香酸エチルジヒドロキシプロピル、パラアミノ安息香酸グリセリル、パラアミノ安息香酸エチル、パラアミノ安息香酸オクチル、パラアミノ安息香酸オクチルジメチル、サリチル酸エチレングリコール、サリチル酸オクチル、サリチル酸トリエタノールアミン、サリチル酸フェニル、サリチル酸ブチルフェニル、サリチル酸ベンジル、サリチル酸ホモメンチル、ケイ皮酸ベンジル、パラメトキシケイ皮酸オクチル、パラメトキシケイ皮酸2-エチルヘキシル、ジパラメトキシケイ皮酸モノ2-エチルヘキサン酸グリセリル、パラメトキシケイ皮酸イソプロピル、パラメトキシヒドロケイ皮酸ジエタノールアミン塩、ジイソプロピル・ジイソプロピルケイ皮酸エステル混合物、ウロカニン酸、ウロカニン酸エチル、ヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシメトキシベンゾフェノンスルホン酸及びその塩、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノン、ジヒドロキシメトキシベンゾフェノンジスルホン酸ナトリウム、ジヒドロキシベンゾフェノン、ジヒドロキシジメトキシベンゾフェノン、ヒドロキシオクトキシベンゾフェノン、テトラヒドロキシベンゾフェノン、ブチルメトキシジベンゾイルメタン、2、4、6-トリアニリノ-p-(カルボ-2-エチルヘキシル-1-オキシ)-1、3、5-トリアジン、2-(2-ヒドロキシ-5-メチルフェニル)ベンゾトリアゾール、メチル-0-アミノベンゾエート、2-エチルヘキシル-2-シアノ-3、3-ジフェニルアクリレート、フェニルベンゾイミダゾール硫酸、3-(4-メチルベンジリデン)カンフル、イソプロピルジベンゾイルメタン、4-(3、4-ジメトキシフェニルメチレン)-2、5-ジオキソ-1-イミダゾリジプロピオン酸2-エチルヘキシル等、およびこれらの高分子誘導体やシラン誘導体等が挙げられる。

【 0 0 2 8 】

(5) 粉体・顔料の例

赤色104号、赤色201号、黄色4号、青色1号、黒色401号等の色素、黄色4号ALレーキ、黄色203号BAレーキ等のレーキ色素、ナイロンパウダー、シルクパウダー、ウレタンパウダー、テフロン（登録商標）パウダー、シリコーンパウダー、ポリメタクリル酸メチルパウダー、セルロースパウダー、デンプン、シリコーンエラストマー球状粉体、ポリエチレン末等の高分子、黄酸化鉄、赤色酸化鉄、黒酸化鉄、酸化クロム、カーボンブラック、群青、紺青等の有色顔料、酸化亜鉛、酸化チタン、酸化セリウム等の白色顔料、タルク、マイカ、セリサイト、カオリン、板状硫酸バリウム等の体質顔料、雲母チタン等のパール顔料、硫酸バリウム、炭酸カルシウム、炭酸マグネシウム、珪酸アルミニウム、珪酸マグネシウム等の金属塩、シリカ、アルミナ等の無機粉体、ステアリン酸アルミニウム、ステアリン酸マグネシウム、パルミチン酸亜鉛、ミリスチン酸亜鉛、ミリスチン酸マグネシウム、ラウリン酸亜鉛、ウンデシレン酸亜鉛等の金属セッケン、ベントナイト、スメクタイト、窒化ホウ素等が挙げられる。これらの粉体の形状（球状、棒状、針状、板状、不定形状、鱗片状、紡錘状等）および粒子径に特に制限はない。なおこれらの粉体は、従来公知の表面処理、例えばフッ素化合物処理、シリコーン処理、シリコーン樹脂処理、ペンダント処理、シランカップリング剤処理、チタンカップリング剤処理、油剤処理、N-アシル化リジン処理、ポリアクリル酸処理、金属セッケン処理、アミノ酸処理、レシチン処理、無機化合物処理、プラズマ処理、メカノケミカル処理等によって事前に表面処理されていてもいなくても構わない。

10

【0029】

(6) 界面活性剤の例

20

アニオン性界面活性剤：脂肪酸セッケン、 α -アシルスルホン酸塩、アルキルスルホン酸塩、アルキルアリルスルホン酸塩、アルキルナフタレンスルホン酸塩、アルキル硫酸塩、POEアルキルエーテル硫酸塩、アルキルアミド硫酸塩、アルキルリン酸塩、POEアルキルリン酸塩、アルキルアミドリリン酸塩、アルキロイルアルキルタウリン塩、N-アシルアミノ酸塩、POEアルキルエーテルカルボン酸塩、アルキルスルホコハク酸塩、アルキルスルホ酢酸ナトリウム、アシル化加水分解コラーゲンペプチド塩、パーフルオロアルキルリン酸エステル等が挙げられる。

カチオン性界面活性剤：塩化アルキルトリメチルアンモニウム、塩化ステアリルトリメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、塩化セトステアリルトリメチルアンモニウム、塩化ジステアリルジメチルアンモニウム、塩化ステアリルジメチルベンジルアンモニウム、臭化ベヘニルトリメチルアンモニウム、塩化ベンザルコニウム、塩化ベヘニン酸アミドプロピルジメチルヒドロキシプロピルアンモニウム、ステアリン酸ジエチルアミノエチルアミド、ステアリン酸ジメチルアミノプロピルアミド、ラノリン誘導体第四級アンモニウム塩等が挙げられる。

30

両性界面活性剤：カルボキシベタイン型、アミドベタイン型、スルホベタイン型、ヒドロキシスルホベタイン型、アミドスルホベタイン型、ホスホベタイン型、アミノカルボン酸塩型、イミダゾリン誘導体型、アミドアミン型等が挙げられる。

ノニオン性界面活性剤：プロピ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、ソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビタン脂肪酸エステル、POEソルビット脂肪酸エステル、POEグリセリン脂肪酸エステル、POEアルキルエーテル、POE脂肪酸エステル、POE硬化ヒマシ油、POEヒマシ油、POE・POP共重合体、POE・POPアルキルエーテル、ポリエーテル変性シリコーンラウリン酸アルカノールアミド、アルキルアミノオキシド、水素添加大豆リン脂質等が挙げられる。

40

天然系界面活性剤：レシチン、サポニン、糖系界面活性剤等が挙げられる。

【0030】

(7) 多価アルコール、糖の例

エチレングリコール、ジエチレングリコール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ポリプロピレングリコール、グリセリン、ジグリセリン、ポリグリセリン、3-メチル-1, 3-ブタンジオール、1, 3-ブチレングリコール、ソルビトール、マンニトール、ラフィノース、エリスリトール、グルコース、ショ糖、果糖

50

、キシリトール、ラクトース、マルトース、マルチトール、トレハロース、アルキル化トレハロース、混合異性化糖、硫酸化トレハロース、プルラン等が挙げられる。またこれらの化学修飾体等も使用可能である。

【 0 0 3 1 】

(8) 高分子の例

アクリル酸エステル/メタクリル酸エステル共重合体、酢酸ビニル/クロトン酸共重合体、酢酸ビニル/クロトン酸/ビニルネオデカネート共重合体、メチルビニルエーテルマレイン酸ハーフエステル、T-ブチルアクリレート/アクリル酸エチル/メタクリル酸共重合体、ビニルピロリドン/ビニルアセテート/ビニルプロピオネート共重合体、ビニルアセテート/クロトン酸共重合体、ビニルアセテート/クロトン酸/ビニルピロリドン共重合体、ビニルピロリドン/アクリレート共重合体、アクリレート/アクリルアミド共重合体、ビニルアセテート/ブチルマレエート/イソボルニルアクリレート共重合体、カルボキシビニルポリマー、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体等のアニオン性高分子化合物や、ジアルキルアミノエチルメタクリレート重合体の酢酸両性化物、アクリル酸オクチルアクリルアミド/アクリル酸ヒドロキシプロピル/メタクリル酸ブチルアミノエチル共重合体等の両性高分子化合物、ビニルピロリドン/ジメチルアミノエチルメタクリレートの4級化物、メチルビニルイミダゾリウムクロリド/ビニルピロリドン共重合体等のカチオン性高分子化合物、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン/酢酸ビニル共重合体、ビニルピロリドン/ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体、ビニルカプロラクタム/ビニルピロリドン/ジメチルアミノエチルメタクリレート共重合体等のノニオン性高分子化合物等がある。また、セルロースまたはその誘導体、ケラチン及びコラーゲンまたはその誘導体、アルギン酸カルシウム、プルラン、寒天、ゼラチン、タマリンド種子多糖類、キサントガム、カラギーナン、ハイメトキシルペクチン、ローメトキシルペクチン、グアーガム、アラビアゴム、結晶セルロース、アラビノガラクトサン、カラヤガム、トラガカントガム、アルギン酸、アルブミン、カゼイン、カードラン、ジェランガム、デキストラン等の天然由来高分子化合物も好適に用いることができる。

【 0 0 3 2 】

(9) 生理活性成分の例

生理活性成分としては、皮膚に塗布した場合に皮膚に何らかの生理活性を与える物質が挙げられる。例えば、美白成分、免疫賦活剤、老化防止剤、紫外線防御剤、スリミング剤、ひきしめ剤、抗酸化剤、発毛剤、育毛剤、保湿剤、血行促進剤、抗菌剤、殺菌剤、乾燥剤、冷感剤、温感剤、ビタミン類、アミノ酸、創傷治癒促進剤、刺激緩和剤、鎮痛剤、細胞賦活剤、酵素成分等が挙げられる。これらの好適な配合成分の例としては、例えばアシタバエキス、アボカドエキス、アマチャエキス、アルテアエキス、アルニカエキス、アロエエキス、アンズエキス、アンズ核エキス、イチョウエキス、ウイキョウエキス、ウコンエキス、ウーロン茶エキス、エイジツエキス、エチナシ葉エキス、オウゴンエキス、オウバクエキス、オウレンエキス、オオムギエキス、オトギリソウエキス、オドリコソウエキス、オランダカラシエキス、オレンジエキス、海水乾燥物、海藻エキス、加水分解エラスチン、加水分解コムギ末、加水分解シルク、カモミラエキス、カロットエキス、カワラヨモギエキス、甘草エキス、カルカデエキス、カキョクエキス、キナエキス、キューカンバ-エキス、グアノシン、クチナシエキス、クマザサエキス、クララエキス、クルミエキス、グレープフルーツエキス、クレマティスエキス、クロレラエキス、クワエキス、ゲンチアナエキス、紅茶エキス、酵母エキス、ゴボウエキス、コメヌカ発酵エキス、コメ胚芽油、コンフリーエキス、コラーゲン、コケモモエキス、サイシンエキス、サイコエキス、サイタイ抽出液、サルビアエキス、サボンソウエキス、ササエキス、サンザシエキス、サンショウエキス、シイタケエキス、ジオウエキス、シコンエキス、シソエキス、シナノキエキス、シモツケソウエキス、シャクヤクエキス、ショウブ根エキス、シラカバエキス、スギナエキス、セイヨウキズタエキス、セイヨウサンザシエキス、セイヨウニワトコエキス、セイヨウノコギリソウエキス、セイヨウハッカエキス、セ-ジエキス、ゼニアオイエキス、センキュウエキス、センブリエキス、ダイズエキス、タイソウエキス、タイムエキス

、茶エキス、チョウジエキス、チガヤエキス、チンピエキス、トウキエキス、トウキンセンカエキス、トウニンエキス、トウヒエキス、ドクダミエキス、トマトエキス、納豆エキス、ニンジンエキス、ニンニクエキス、ノバラエキス、ハイビスカスエキス、バクモンドウエキス、パセリエキス、蜂蜜、ハマメリスエキス、パリエタリアエキス、ヒキオコシエキス、ピサボロール、ピワエキス、フキタンポポエキス、フキノトウエキス、ブクリョウエキス、ブッチャーブルームエキス、ブドウエキス、プロポリス、ヘチマエキス、ベニバナエキス、ペパーミントエキス、ボダイジュエキス、ボタンエキス、ホップエキス、マツエキス、マロニエエキス、ミズバショウエキス、ムクロジエキス、メリッサエキス、モモエキス、ヤグルマギクエキス、ユーカリエキス、ユキノシタエキス、ヨクイニンエキス、ヨモギエキス、ラベンダーエキス、リンゴエキス、レタスエキス、レモンエキス、レンゲソウエキス、ローズエキス、ローズマリーエキス、ローマカミツレエキス、ローヤルゼリーエキス等を挙げる事ができる。

10

また、デオキシリボ核酸、ムコ多糖類、ヒアルロン酸ナトリウム、コンドロイチン硫酸ナトリウム、コラーゲン、エラスチン、キチン、キトサン、加水分解卵殻膜などの生体高分子、アミノ酸、加水分解ペプチド、乳酸ナトリウム、尿素、ピロリドンカルボン酸ナトリウム、ベタイン、ホエイ、トリメチルグリシンなどの保湿成分、スフィンゴ脂質、セラミド、フィトスフィンゴシン、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 -アミノカプロン酸、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iazレン、ヒドロコールチゾン等の免疫賦活剤、ビタミンA、ビタミンB2、ビタミンB6、ビタミンC、ビタミンD、ビタミンE、パントテン酸カルシウム、ビオチン、ニコチン酸アミド、ビタミンCエステル等のビタミン類、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、4-アミノメチルシクロヘキサンカルボン酸等の活性成分、トコフェロール、カロチノイド、フラボノイド、タンニン、リグナン、サポニン等の抗酸化剤、 α -ヒドロキシ酸、 β -ヒドロキシ酸などの細胞賦活剤、 α -オリザノール、ビタミンE誘導体などの血行促進剤、レチノール、レチノール誘導体等の創傷治癒剤、アルブチン、コウジ酸、プラセンタエキス、イオウ、エラグ酸、リノール酸、トラネキサム酸、グルタチオン等の美白剤、セファランチン、カンゾウ抽出物、トウガラシチンキ、ヒノキチオール、ヨウ化ニンニクエキス、塩酸ピリドキシン、DL- α -トコフェロール、酢酸DL- α -トコフェロール、ニコチン酸、ニコチン酸誘導体、パントテン酸カルシウム、D-パントテニルアルコール、アセチルパントテニルエチルエーテル、ビオチン、アラントイン、イソプロピルメチルフェノール、エストラジオール、エチニルエストラジオール、塩化カプロニウム、塩化ベンザルコニウム、塩酸ジフェンヒドラミン、タカナール、カンフル、サリチル酸、ノニル酸バニリルアミド、ノナン酸バニリルアミド、ピロクトンオラミン、ペンタデカン酸グリセリル、L-メントール、モノニトログアヤコール、レゾルシン、 α -アミノ酪酸、塩化ベンゼトニウム、塩酸メキシレチン、オーキシシン、女性ホルモン、カンタリスチンキ、シクロスポリン、ジンクピリチオン、ヒドロコールチゾン、ミノキシジル、モノステアリン酸ポリオキシエチレンソルビタン、ハッカ油、ササニシキエキス等の育毛剤などが挙げられる。

20

30

【0033】

(10) 酸化防止剤の例

40

亜硫酸水素ナトリウム、亜硫酸ナトリウム、エリソルビン酸、エリソルビン酸ナトリウム、チオジプロピオン酸ジラウリル、トコフェロール、トリルビグアナイド、ノルジヒドログアヤレチン酸、パラヒドロキシアニソール、ブチルヒドロキシアニソール、ジブチルヒドロキシトルエン、ステアリン酸アスコルビル、パルミチン酸アスコルビル、没食子酸オクチル、没食子酸プロピル、カロチノイド、フラボノイド、タンニン、リグナン、サポニン、リンゴエキスやチョウジエキスなどの酸化防止効果の認められる植物エキス等が挙げられる。

【0034】

(11) 溶媒の例

精製水、エタノール、低級アルコール、エーテル類、LPG、フルオロカーボン、N-メチ

50

ルピロリドン、フルオロアルコール、揮発性直鎖状シリコーン、次世代フロン等が挙げられる。

【0035】

実施例1：トケイソウ抽出物（実施例1）の作製

トケイソウとしてパッションフラワー（*Passiflora incarnata* L.）の地上部（花、葉、茎）を使用した。パッションフラワーの地上部（花、葉、茎）の乾燥品を重量に対して10倍量の30%（w/w）含水エタノールで室温、1日間、浸漬抽出し、濾過により濾液を得た。この濾液を減圧濃縮し、乾固してトケイソウ抽出物（実施例1）を得た。

実施例2：トケイソウ抽出物溶液（実施例2）の作製

パッションフラワー（*Passiflora incarnata* L.）の乾燥品を重量に対して40倍量の30%（w/w）プロパンジオールで室温、2日間、浸漬抽出し、濾過により濾液を得た。この濾液を精密濾過しと実施例2のトケイソウ抽出物を得た。このトケイソウ抽出物を5%配合した30%プロパンジオール水溶液を実施例2のトケイソウ抽出物溶液とした。

【0036】

試験例1；肌質改善、キメ改善関連遺伝子への作用

ヒト表皮角化細胞NHEKを12Wellプレートに播種し、24時間培養後、実施例1のトケイソウ抽出物（PFE）を終濃度100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように添加した。さらに24時間後、細胞を回収しRNAを抽出した。得られたRNAからcDNAを作成し、定量型リアルタイムPCR法によりPPAR α 、PPAR β 、インボルクリン（*Involucrin*）、フィラグリン（*Filaggrin*）のmRNA発現量を調べた。それぞれのデータは内因性コントロール（ β -actin）の発現量で補正した後、スチューデントのt検定によって有意差検定を行った。その結果を図1（フィラグリン）、図2（インボルクリン）図3（PPAR α ）図4（PPAR β ）に示す。

【0037】

結果及び試験例1における実施例の効果

図1～図4に示すように、PFEを添加することにより、フィラグリン、インボルクリン、PPAR α 、PPAR β のmRNA発現量が増加した。フィラグリンとインボルクリンは保湿や皮膚バリアに大きく関与するコーニファイドエンベロープの構成成分であり、PFE添加によりフィラグリンとインボルクリンのmRNA発現量が増加したため、PFEはコーニファイドエンベロープが構成、成熟し、皮膚バリア機能を十分に発揮できる形態に変化させることができ、これにより、肌質改善作用を有することがわかる。

また、PPAR α は皮膚バリアの成熟に関与しており、PPAR β は皮脂腺の分化に関与しているため、PFE添加により発現量が増加したことで、PFEは皮膚バリア機能および皮脂分泌の調整機能を有することがわかる。

以上により、PFEは、フィラグリン、インボルクリン、PPAR α 、PPAR β 遺伝子発現促進剤として機能し、これにより、皮膚バリア機能改善剤及び肌質改善剤として機能することが確認された。

【0038】

試験例2；色素沈着、赤み関連遺伝子への作用

ヒト表皮角化細胞NHEKを12Wellプレートに播種し、24時間培養後、実施例1のトケイソウ抽出物（PFE）を終濃度100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ になるように添加し、24時間培養した。培地をPBSに交換し、50 mJ/cm^2 のUVBを照射した。照射後、再度PFE添加培地に交換し培養した。24時間後、細胞を回収しRNAを抽出した。得られたRNAからcDNAを作成し、定量型リアルタイムPCR法によりエンドセリン（*Endothelin*）のmRNA発現量を調べた。それぞれのデータは内因性コントロール（ β -actin）の発現量で補正した後、スチューデントのt検定によって有意差検定を行った。その結果を図5に示す。

【0039】

結果及び試験例2における実施例の効果

図5に示すように、UVB照射により、角化細胞においてエンドセリンのmRNA発現量が増加した。エンドセリンはメラニン細胞を刺激し、メラニン生成を促進させる因子である。PFEを300 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 添加すると、エンドセリンの発現量が減少したため、PFEは、メラニンによ

10

20

30

40

50

る色素沈着を抑制する作用を有することが確認された。

以上により、PFEはエンドセリン発現抑制剤として機能し、これにより、色素沈着抑制剤として有用であることが確認された。

【 0 0 4 0 】

試験例 3 : コーニファイドエンベロープ(Cornified Envelope : CE)の成熟度の評価

あらかじめ文書にて同意を得た24歳から55歳の男女(男性1名、女性2名)3名を被験者とした。被験者には朝晩の毎日2回約1 mLの実施例 2 のトケイソウ抽出物溶液を顔全体と左足膝下に塗布していただき、塗布前と塗布開始から3週間後の各部位の角層をセロハンテープでテープストリッピングし、サンプリングした。

角層が接着したテープを細切し、dissociation buffer (2% SDS-20 mM dithiothreitol-5 mM EDTA-0.1 M Tris-HCl (pH8.5)) 1 mLに浸し、90℃、10分間、加熱する。テープ基剤を残して分散液のみを別のtubeに移して、遠心分離(4,000 g, 10分間)し上清を捨てた。沈渣(不溶物)に新しいdissociation buffer 1 mLを加えて、前述の加熱と遠心を合計4回繰り返す、可溶性物質を徹底的に除去した。この得られた沈渣をCEとした。

CEに適量のdissociation bufferを加えて分散させ、スライドガラスに滴下し、風乾した後、冷アセトン(マイナス20℃、10分間)にて固定した。PBSにて水和した後、3% BSA-PBSにてブロッキングを行った(室温、1時間)。ブロッキング後、抗インボルクリン抗体(Spring Bioscience, 1:100 in 3% PBS)にて4℃、一晩静置した。その後、洗浄し、蛍光標識抗ウサギ抗体(Alexa 488, Life technologies, 1:100 in 3% PBS)にて室温、1時間と順次染色を行った。洗浄後、Nile red染色液(3 µg/mL in 75% glycerol)を数滴滴下して封入し、蛍光顕微鏡で観察した。

未熟CEではインボルクリンの抗原性が高く、免疫染色による緑色の蛍光が強くなるが、成熟CEではCE結合脂質等の架橋や脂質付加によりインボルクリンの抗原性が低下するため、免疫染色による蛍光は弱くなる。また、Nile redは疎水的な環境下で蛍光を発する色素である。成熟CEではCE結合脂質等により高度な疎水性を獲得しているため、未熟CEに比べてNile red染色により、強い赤い蛍光を発する。よって、蛍光画像を画像処理ソフト(Image J)により解析し、未熟CEの割合を下記の式より算出した。

未熟CEの割合(%) = 未熟CE面積 / (未熟CE面積+成熟CE面積)

【 0 0 4 1 】

結果及び試験例 3 における実施例の効果

上記試験例3の結果を下記表 1 に示す。下記表 1 に示されるように、塗布前を3週間後の未熟CEの割合を比較すると、顔、左足ともに未熟CEの割合が減少していた。よって、パッションフラワーエキスを配合した実施例 2 のトケイソウ抽出物溶液にはCEの成熟を促進することが確認された。

【 0 0 4 2 】

10

20

30

【表 1】

	未熟 CE の割合	
	塗布前	3 週間後
顔	50.8%	36.9%
左足	47.9%	27.4%

10

【0043】

本実施例の肌質改善剤（トケイソウ抽出物）の配合例を示す。尚、これらは本発明を限定するものではない。

20

配合例 1：化粧クリーム

スクワラン	20.0 wt %
ミツロウ	5.0
精製ホホバ油	5.0
グリセリン	5.0
グリセリンモノステアレート	2.0
ポリオキシエチレン(20)ソルビタン-	
モノステアレート	2.0
トケイソウ抽出物	2.0
防腐剤	適量
香料	適量
精製水	残余
	100.0 wt %

30

【0044】

配合例 2：化粧水

エタノール	5.0 wt %
グリセリン	2.0
1,3-ブチレングリコール	2.0
ポリエチレンオレイルエーテル	0.5
クエン酸ナトリウム	0.1
クエン酸	0.1
トケイソウ抽出物	0.1
精製水	残余
	100.0 wt %

40

【0045】

配合例 3：ボディージェル

マカデミアナッツ油	2.0 wt %
ミリスチン酸オクチルドデシル	10.0
メチルフェニルポリシロキサン	5.0
ベヘニルアルコール	3.0

50

ステアリン酸	3.0	
バチルアルコール	1.0	
モノステアリン酸グリセリル	1.0	
テトラオレイン酸ポリオキシエチレンソルビット	2.0	
水素添加大豆リン脂質	1.0	
セラミド	0.1	
パルミチン酸レチノール	0.1	
防腐剤	適量	
ツボクサ抽出物	1.0	
トケイソウ抽出物	1.0	10
1、3 - ブチレングリコール	5.0	
精製水	残余	
100.0 wt %		
【0046】		
配合例4：乳液		
スクワラン	4.0 wt %	
ワセリン	2.5	
セタノール	2.0	
グリセリン	2.0	
親油型モノステアリン酸グリセリン	1.0	20
ステアリン酸	1.0	
L - アルギニン	1.0	
トケイソウ子抽出物	0.5	
水酸化カリウム	0.1	
香料	微量	
精製水	残余	
100.0 wt %		
【0047】		
配合例5：浴用剤（液状）		
プロピレングリコール	50.0 wt %	30
エタノール	20.0	
硫酸ナトリウム	5.0	
トケイソウ抽出物	0.5	
ラノリン	0.5	
アボガド油	0.5	
色素	1.5	
香料	2.0	
100.0 wt %		
配合例6：チューインガム		
砂糖	53.0 wt %	40
ガムベース	20.0	
グルコース	10.0	
水飴	16.0	
香料	0.5	
トケイソウ抽出物	0.5	
100.0 wt %		
【0048】		
配合例7：グミ		
還元水飴	40.0 wt %	
グラニュー糖	20.0	50

ブドウ糖	20.0	
ゼラチン	4.7	
水	9.68	
イチゴ果汁	4.0	
ブドウフレーバー	0.6	
色素	0.02	
トケイソウ抽出物	1.0	
100.0 wt %		
【0049】		
配合例 8 : キャンディー		10
砂糖	50.0 wt %	
水飴	33.0	
水	14.4	
有機酸	2.0	
香料	0.2	
トケイソウ抽出物	0.4	
100.0 wt %		
【0050】		
配合例 9 : ヨーグルト (ハード・ソフト)		20
牛乳	41.5 wt %	
脱脂粉乳	5.8	
砂糖	8.0	
寒天	0.15	
ゼラチン	0.1	
乳酸菌	0.005	
トケイソウ抽出物	0.4	
香料	微量	
水	残余	
100.0 wt %		
【0051】		
配合例 10 : 清涼飲料		30
果糖ブドウ糖液糖	30.0 wt %	
乳化剤	0.5	
トケイソウ抽出物	0.05	
香料	適量	
精製水	残余	
100.0 wt %		
【0052】		
配合例 11 : 錠菓		40
砂糖	76.4 wt %	
グルコース	19.0	
シヨ糖脂肪酸エステル	0.2	
トケイソウ抽出物	0.5	
精製水	3.9	
100.0 wt %		
【0053】		
配合例 12 : ソフトカプセル		50
イチゴ種子油	87.0 wt %	
乳化剤	12.0	
トケイソウ抽出物	1.0	

100.0 wt %

【0054】

配合例13：錠剤

乳糖	54.0 wt %
結晶セルロース	30.0
澱粉分解物	10.0
グリセリン脂肪酸エステル	5.0
トケイソウ抽出物	1.0

100.0 wt %

【0055】

配合例14：顆粒内服剤（医薬品）

トケイソウ抽出物	1.0 wt %
乳糖	30.0
コーンスターチ	60.0
結晶セルロース	8.0
ポリビニールピロリドン	1.0

100.0 wt %

10

【0056】

配合例15：キャットフード

とうもろこし	34.0 wt %
小麦粉	35.0
ミートミール	15.0
牛脂	8.9
食塩	1.0
かつおエキス	4.0
トケイソウ抽出物	1.0
タウリン	0.1
ビタミン類	0.5
ミネラル類	0.5

100.0 wt %

20

【0057】

配合例16：ドッグフード

とうもろこし	30.0 wt %
肉類（チキン）	15.0
脱脂大豆	10.0
小麦粉	25.0
糟糠類	5.0
トケイソウ抽出物	5.0
動物性油脂	8.9
オリゴ糖	0.1
ビタミン	0.5
ミネラル	0.5

100.0 wt %

30

40

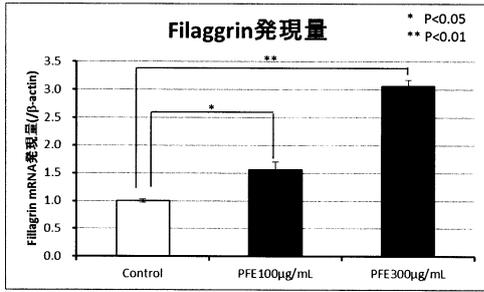
【産業上の利用可能性】

【0058】

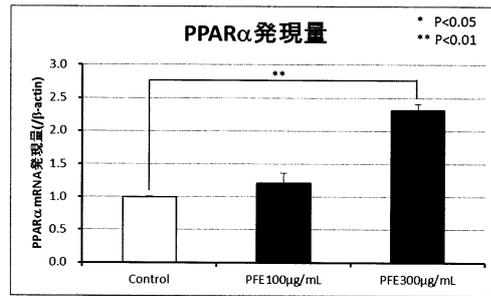
以上により、本発明は新規の成分を有効成分とする肌質改善剤を提供することができる。

。

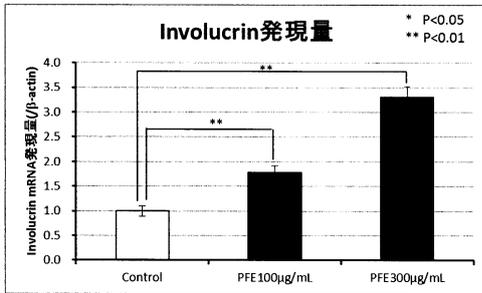
【 図 1 】



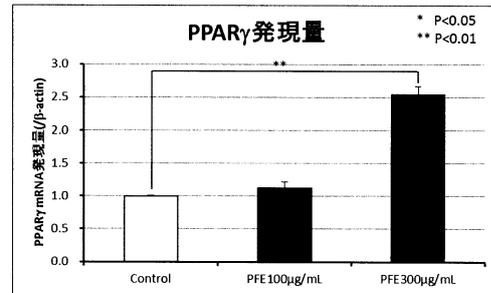
【 図 3 】



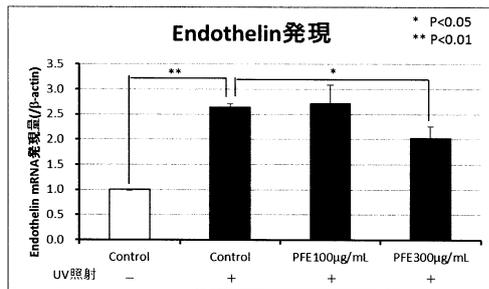
【 図 2 】



【 図 4 】



【 図 5 】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I			
A 2 3 L	33/105	(2016.01)	A 2 3 L	33/105	
A 2 3 G	4/06	(2006.01)	A 2 3 G	4/06	
A 2 3 G	3/34	(2006.01)	A 2 3 G	3/34	1 0 1
A 2 3 L	2/52	(2006.01)	A 2 3 L	2/00	F
A 2 3 L	2/38	(2021.01)	A 2 3 L	2/38	C
A 2 3 C	9/123	(2006.01)	A 2 3 C	9/123	

審査官 星 浩臣

- (56)参考文献 特開2010-065009(JP,A)
 特開2005-075766(JP,A)
 特開2002-332224(JP,A)
 特開2000-159657(JP,A)
 特表2009-527504(JP,A)
 特開2016-124842(JP,A)
 特開2004-155664(JP,A)
 国際公開第2015/127474(WO,A1)
 特表2016-503769(JP,A)
 特開2011-012011(JP,A)
 Biochemical Pharmacology, 2014年, 89, pp.503-514

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 K 8 / 0 0 - 8 / 9 9
 A 6 1 Q 1 / 0 0 - 9 0 / 0 0
 A 6 1 K 3 6 / 0 0 - 3 6 / 9 0 6 8
 A 6 1 P 1 / 0 0 - 4 3 / 0 0
 J S T P l u s / J M E D P l u s / J S T 7 5 8 0 (J D r e a m I I I)
 C A p l u s / M E D L I N E / E M B A S E / B I O S I S / W P I X (S T N)