

機能性化粧品「アスタリフト ホワイトニング エッセンス」の開発

楠田 文*, 久保 利昭*, 須藤 幸夫*, 川渕 達雄**, 織笠 敦***, 中村 善貞*

Development of functional cosmetics “ASTALIFT WHITENING ESSENCE”

Fumi KUSUDA*, Toshiaki KUBO*, Yukio SUDO*, Tatsuo KAWABUCHI**,
Atsushi ORIKASA***, and Yoshisada NAKAMURA*

Abstract

Skin blemishes are big problems. We focused particular attention on “everlasting blemishes”. We developed “ASTALIFT WHITENING ESSENCE”, which contains Astaxanthin. Astaxanthin regulates cytokine levels during the production of melanin, and along with vitamin C, inhibits excessive melanin production. The “ASTALIFT WHITENING ESSENCE” combines substances that control formation of normal blemishes with other substances to act on “everlasting blemishes”. We found this product moisturizes the skin and makes the skin more elastic. It also not only reduces the number and the size of blemishes, but inhibits the forming of wrinkles.

1. はじめに

富士フィルムは、X線画像診断や血液診断などの従来から取り組んできた「診断」領域に加え、「治療」、そして「予防」領域を含めたトータルヘルスケアカンパニーを目指している。予防領域としては、今回紹介する機能性化粧品（スキンケア化粧品）に加え、機能性食品を2006年より上市している。

女性が、スキンケアに求める機能としては、「保湿」、「美白」を抑え、「アンチエイジング」がトップになっている。肌の老化は、いわゆる遺伝子に組み込まれているとも言われる自然老化ではなく、日々浴びている紫外線およびそれにより発生する活性酸素が大きな原因となっている。この光による肌の機能低下、肌の構造の変化を「光老化」と呼び、アンチエイジングの最大のターゲットになっている。その中でも「シミ」は肌悩みのトップになっている。

2009年2月に上市したアスタリフト ホワイトニング エッセンス (Fig. 1) は、この肌悩み「シミ」に対応したものである。



Fig. 1 ASTALIFT WHITENING ESSENCE.

2. シミとは

シミの原因メラニンの生成と排出

シミの原因となるメラニン色素は、表皮に存在する色素細胞（メラノサイト）が産生するものである。メラニン色素は、色素細胞から周囲の表皮角化細胞（ケラチノサイト）へ渡され、細胞のDNAを有害な紫外線から防御する役割を担っている。

本誌投稿論文（受理2009年11月20日）

*富士フィルム（株）R&D統括本部
ライフサイエンス研究所
〒258-8577 神奈川県足柄上郡開成町牛島577

*Life Science Research Laboratories
Research & Development Management Headquarters
FUJIFILM Corporation
Ushijima, Kaisei-machi, Ashigarakami-gun, Kanagawa
258-8577, Japan

**富士フィルム（株）ヘルスケア事業統括本部
ライフサイエンス事業部
〒106-8620 東京都港区西麻布2-26-30

**Life Science Products Division
Healthcare Business Headquarters
FUJIFILM Corporation
Nishiazabu, Minato-ku, Tokyo 106-8620, Japan

***富士フィルム（株）ヘルスケア事業統括本部
ライフサイエンス事業部 事業開発室
107-0052 東京都港区赤坂9-7-3

***New Business Development Office
Life Science Products Division
Healthcare Business Headquarters
FUJIFILM Corporation
Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052, Japan

通常、このメラニン色素は、ケラチノサイトの新陳代謝（ターンオーバー）により、最終的には「ふけ」となり体外に排出される。この産生と排出の速度とがバランスすることで肌の色を維持している¹⁾。

肌が紫外線を浴びるなどの外的刺激やストレスなどの内的な刺激を受けるとメラニン色素産生が促進される。この過剰なメラニン色素産生が日焼けやシミの原因である。通常ターンオーバーにより徐々にメラニン色素が排出され、肌は本来の色を取り戻す。しかし、そのようなことが起こらないことがある。

一つはメラニン産生が止まらない現象であるが、もう一つはターンオーバーに乗らないメラニン色素が存在することによる。われわれは後者を「永遠のシミ」と名づけて今回のホワイトニングエッセンスで改善することを目指した (Fig. 2)。

この「永遠のシミ」は、メラノサイトで産生したメラニンを内包するメラノソームが基底膜の穴を通して、真皮側に落ち込み表皮のターンオーバーに乗らなくなったものである。

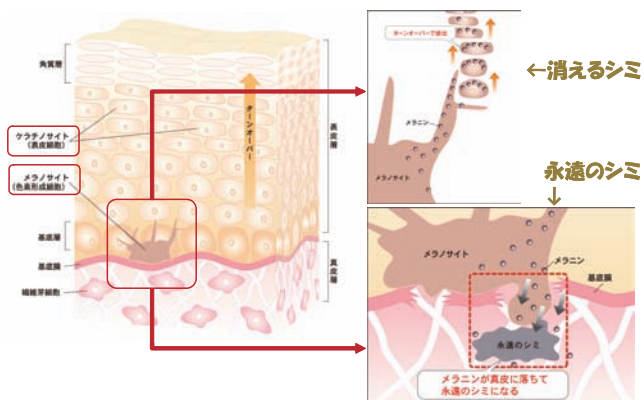


Fig. 2 Mechanism of blemish production.

メラニンの産生機序

シミの原因となるメラニン色素の生成は以下の作用機序による (Fig. 3)。

紫外線照射やそれに伴い発生する一重項酸素の刺激によりケラチノサイトで、情報伝達物質（サイトカイン）の一種であるIL-1 α （インターロイキン-1 α ）が産生される。これに伴い、メラノサイトにメラニン産生指令を送るサイトカインであるET-1（エンドセリン-1）、SCF（ステムセルファクター；幹細胞因子）やPGE2（プロスタグランジンE2）などの炎症性サイトカインがケラチノサイトで産生される。… Fig. 3 ①

また同様に、真皮に存在する線維芽細胞（フィブロブラスト）からは、HGF（ヘパトサイトグロースファクター；肝細胞増殖因子）やSCFなどのサイトカインが産生される。これらのサイトカインがメラノサイトを刺激する。… Fig. 3 ①

刺激を受けたメラノサイトは、チロシンなどの基質やチロシナーゼなどの酵素の供給を受けたメラノソーム

（細胞内小胞体的一种）内で、チロシンを出発原料として酸化重合によりメラニン色素を合成する。… Fig. 3 ②

通常メラニン色素はメラノソームに内包されたまま、メラノサイトの樹枝上突起からケラチノサイトの貪食作用によりケラチノサイト内に取り込まれる。

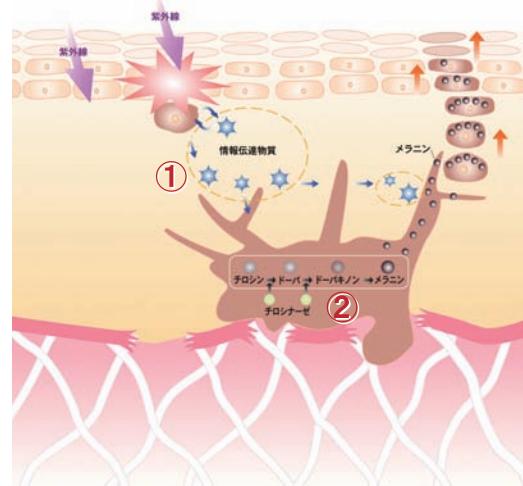


Fig. 3 Normal blemish generation mechanism.

2.1 「永遠のシミ」

永遠のシミの正体「メラノファージ」

ケラチノサイトに取り込まれず、基底膜の穴から真皮側に落ち込んだメラノソームは、真皮に存在するマクロファージにとらえられることが知られている。

マクロファージは細胞性免疫の担い手であり、遊走し異物を貪食する。真皮中に存在するマクロファージは、メラノソームを異物として貪食する。このメラノソームを貪食した状態のマクロファージをメラノファージと呼ぶ。理由は明らかになっていないが、このメラノファージは遊走性を失う。このメラノファージにとらえられ、排出されないことのないメラニンが「永遠のシミ」の正体である²⁾。

Fig. 4の左図は、基底膜上にある色素細胞中にメラニンを内包したメラノソームが存在するようす、および基底膜がその付近で無くなっているようすをとらえたものである。また右図は示した真皮中のメラノファージがメラノソームを貪食したようすをとらえたものである。

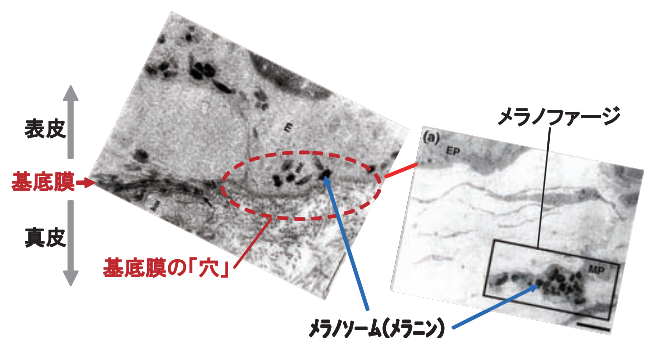


Fig. 4 Melanophage²⁾.

2.2 基底膜の破壊

基底膜とは、それが破壊されるのは

基底膜は表皮と真皮との間にある膜であり、細胞が密に詰まり比較的硬い構造の表皮と、細胞外マトリックスが中心となり比較的柔らかい構造の真皮とを接合するためのものである。またケラチノサイトの細胞分裂にも関わっている。この膜は主にIV型コラーゲンからなるシート状構造からなっている。

紫外線を浴びた表皮ケラチノサイトや真皮ファイブロブラストでは、一重項酸素の発生とともにコラーゲンを分解するMMP（マトリックス分解酵素）の産生量が増える。… Fig. 5 ④

またケラチノサイトが紫外線を浴びると炎症性のサイトカインが発生し、それもMMPの産生を促進する。… Fig. 5 ③

これらのMMPは基底膜のIV型コラーゲン分解を促進し、基底膜に穴を作る。… Fig. 5 ⑤

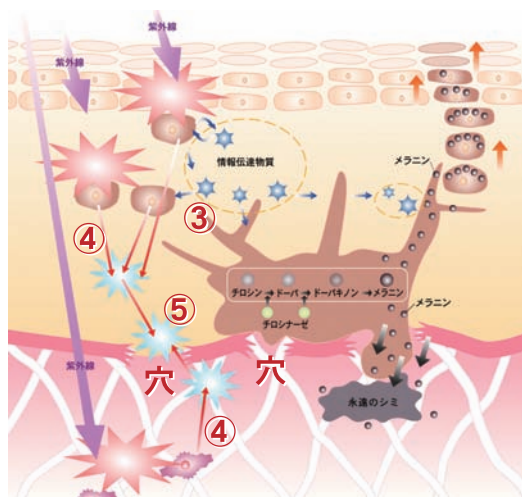


Fig. 5 Everlasting blemish generation mechanism.

3. アスタリフト ホワイトニング エッセンスの開発

商品コンセプト

今回われわれが開発したアスタリフト ホワイトニング エッセンスは、紫外線やそれに起因する一重項酸素などを起点とした上述のメカニズムにより産生されるメラニン色素生成抑制と基底膜の破壊抑制・補修とにより、「永遠のシミ」に対応することを目指したものである。

3.1 シミの生成抑制

UVの抑制と一重項酸素の消去

まず、メラニン産生抑制の最初は紫外線の防御である。これに対してアスタリフトシリーズでは、紫外線防止剤を配合したデプロテクターを用意している。

次に紫外線により発生する一重項酸素の除去である。これに対しわれわれは、同じく抗酸化作用で美容に用いられているCoQ10の1,000倍もの一重項酸素消去スピードを有しているアスタキサンチンに着目した³⁾ (Fig. 6)。

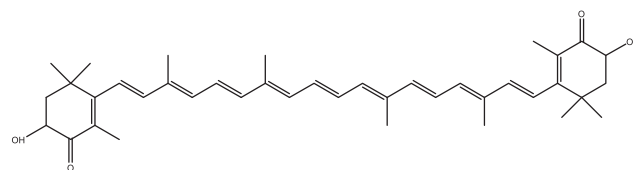


Fig. 6 Structure of Astaxanthin.

われわれが注目したアスタキサンチン

アスタキサンチンは、ヘマトコッカス藻などの藻類から得ることができるカロテノイド色素の一種である。海老やカニ、鮭などの水生生物中に食物連鎖を通じて保持されている⁴⁾。

アスタキサンチンは、主として一重項酸素からのエネルギー移動により活性消去を行なうため、酸化還元により不活性化するメカに対し繰り返し消去回数もCoQ10の1,800倍と非常に高い。

サイトカインの産生抑制

このアスタキサンチンはさらに、メラニン産生機序中の重要なパスであるサイトカインの発生抑制にも効果があることがわかった。Fig. 7にヒトケラチノサイトに紫外線を照射したときに発生するIL-1 α に対する、アスタキサンチン添加による産生抑制効果を示す。IL-1 α は他のメラニン産生指令サイトカインの上流にあるサイトカインであり、メラニン抑制効果が期待される。

また、炎症性サイトカインであり、メラノサイトからケラチノサイトへのメラノソーム受渡も指令することが知られているPGE-2のケラチノサイトでの産生についても、アスタキサンチンは同様に抑制することがわかった (Fig. 10)。

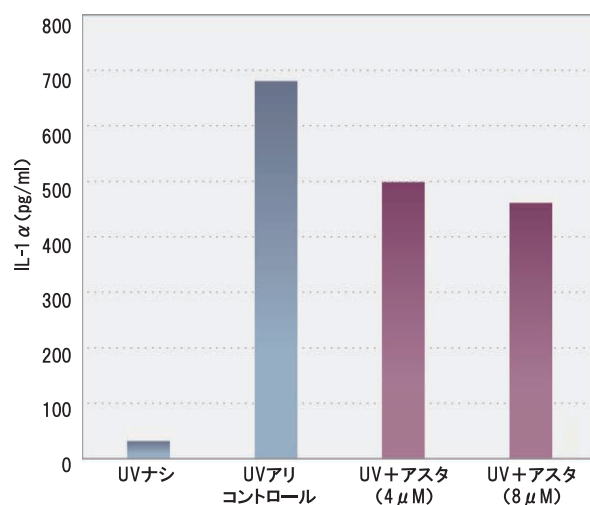


Fig. 7 Generation inhibition of IL-1 α by Astaxanthin.

メラニンの産生抑制

さらにアスタキサンチンは、メラノサイト中で起こるメラニン産生反応に対しても、APM (Fig. 8) と同様に抑制効果を示すことが確認できた。Fig. 9にメラノサイトに対する、アスタキサンチンおよびAPM添加によるメラニン産生抑制効果を示した。相乗効果はないがアスタキサンチンにもAPM同様にメラニン産生抑制効果があることがわかる。

このようにアスタキサンチンはメラニンが産生される各ステップをすべて抑制するシミ抑制に有用な成分である。われわれはこのアスタキサンチンを有効な状態で肌の奥まで届けるため、写真で培ってきた乳化分散技術を用い、約50nmサイズの乳化物を開発している⁵⁾。

3.2 基底膜の穴抑制

今回のホワイトニングエッセンスには、本製品で着目した永遠のシミの原因となる基底膜の穴についても対策する成分を配合した。

基底膜の破壊抑制

基底膜の穴を促進するMMPは、紫外線により発生する一重項酸素により産生促進することが知られている。前述のとおり、アスタキサンチンは一重項酸素を消去するだけでなく、サイトカインの産生も抑制 (Fig. 10) し、MMP産生を抑制する。

基底膜の再生

基底膜の基本構造を作っているのは、コラーゲンである。コラーゲンホワイトニングエッセンスに配合しているピココラーゲン (アセチルヒドロキシプロリン) ならびにAPMは、ファイブロブラストに作用し構造を形成するコラーゲンの産生を促進することがわかっている。

アセチルヒドロキシプロリンは、コラーゲンタンパク質に特異的に多いヒドロキシプロリンの誘導体で、肌中でヒドロキシプロリンとなる。線維芽細胞はコラーゲンタンパク質の分解物であるヒドロキシプロリンが多く存在するとコラーゲンの産生を促進するのである。

3.3 製品エビデンス

上記のように、シミの原因となるメラニン産生の各ステップに有効な成分、さらには永遠のシミの原因となる基底膜の穴を抑制する成分を配合したホワイトニングエッセンスについて、4週間の連用試験を行なった。

40代から60代の女性49名に対し、朝晩2回通常のスキンケアに加え、アスタリフト ホワイトニング エッセンスを使用して頂き使用前後での肌の状態を確認した。Fig. 11に4週間の連用におけるシミ個数の変化を、Fig. 12にシミ面積の変化を49名の平均値で示した。いずれも減少の傾向が確認できた。

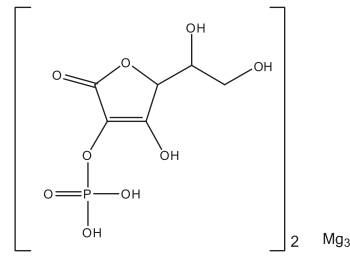


Fig. 8 Structure of the APM, “ascorbic acid manganese phosphate”.

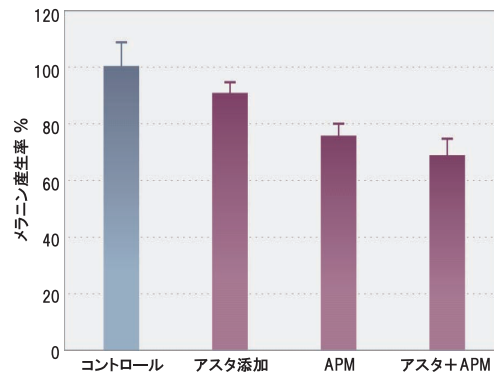


Fig. 9 Melanin production inhibition by Astaxanthin and APM.

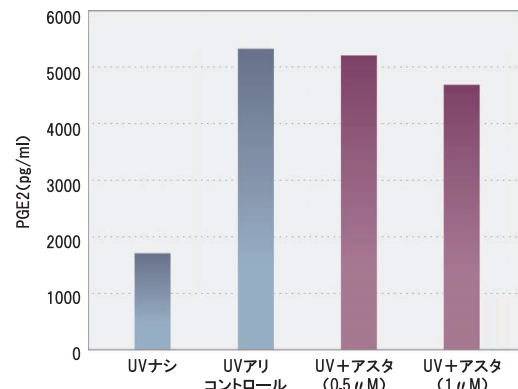


Fig. 10 Generation inhibition of PGE2 by Astaxanthin.

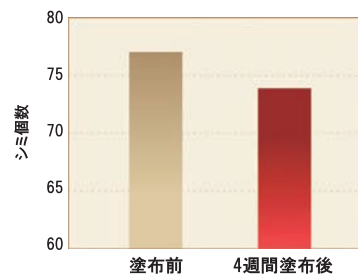


Fig. 11 Decrease in the number of blemishes after four weeks of continuous use.

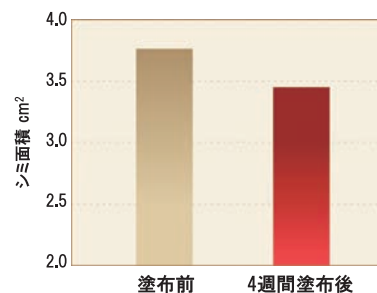


Fig. 12 Decrease in the size of blemishes after four weeks of continuous use.

さらにFig. 13にシミ減少例を示した。シミの面積減少とともに色調も淡くなっていることがわかる。

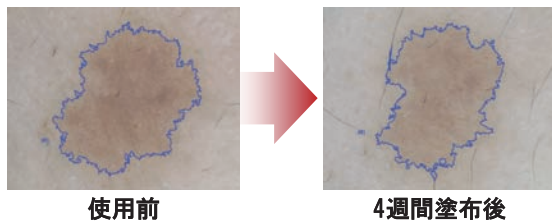


Fig. 13 Example of decrease in the color density of blemishes after four weeks of continuous use.

4. まとめ

写真技術の展開

われわれは、従来写真の開発において培ってきた技術すなわち、微細で高機能を実現する乳化分散技術（ナノテクノロジー）、各種抗酸化剤などの使いこなしを実現する抗酸化技術、そして肌と写真フィルムとに共通のコラーゲン材料技術を活用し、肌の「シミ」メカニズムに基づき配合成分を設計した機能性の化粧品として、アスタリフト ホワイトニング エッセンスを開発した（Fig. 14）。

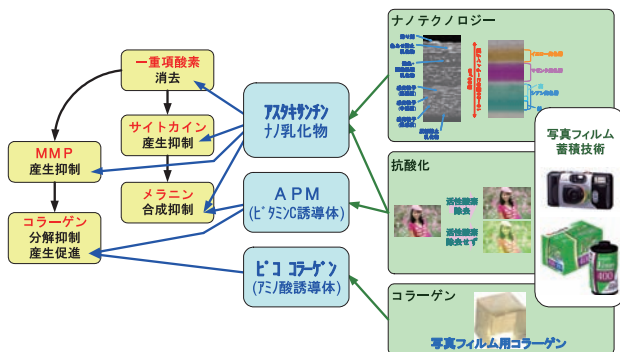


Fig. 14 Development of the photographic technology.

われわれはこれからも肌を科学し、独自の技術を込め、新たな顧客価値を提供する機能性化粧品を開発していきたい。

参考文献

- 1) 今山修平ほか編. スキンケアを科学する. 東京, 南江堂 (2008).
- 2) a) Bacharach-Buhles, M.; Lubowitzki, M.; Altmeyer, P. Dose-Dependent Shift of Apoptotic and Unaltered Melanocytes into the Dermis after Irradiation with UVA 1. *Dermatology* **198** (1), 5-10 (1999).
- b) Ünver, N.; Freyschmidt-Paul, P.; Hörster, S.; Wenck, H.; Stüb, F.; Blatt, T.; Elsässer, H-P. Alterations in the epidermal-dermal melanin axis and factor XIIIa melanophages in senile lentigo and ageing skin. *British Journal of Dermatology* **155** (1), 119-128 (2006).
- 3) 高市真一編. カロテノイドーその多様性と生理活性ー. 東京, 裳華房 (2006).
- 4) 森淳一ほか. アスタキサンチンの in vitro 抗酸化能測定. アスタキサンチン研究会. 2007.9.12報告.
- 5) 小川学, 佐藤雅男, 鈴木啓一. アスタキサンチンナノ乳化物の開発ー安定性向上と吸収効率向上. 富士フィルム研究報告. No.52, 26-29 (2007).

(本報告中にある“アスタリフト”, “ピココラーゲン”は富士フィルム(株)の登録商標です。)