

フラーレンの化粧品への応用 (その実用化までの歩み)



技術解説

松林賢司*

The application of Fullerenes for Cosmetics

Key Words : Fullerenes, Safety, Anti-oxidant, Dermatology, Cosmetics,

1. はじめに (自然界にも存在するフラーレン)

人類がフラーレン (球状の炭素同素体) を発見したのは、ほんの20年前のことであるが、今ではそのずっと前の太古の昔より自然界に存在していた分子であることがわかっている。ロシアのカレリア地方に産出する健康に良いと伝承されてきた Shungite という黒鉛ケイ石、中国の徽州で生産される高級墨、そして宇宙空間にも存在し有害な紫外線を減少させていることなどが報告されている。つまりフラーレンは、天然素材でありライフサイエンス分野においても特別な存在ではなく他の天然ミネラル同様に身近な研究対象の一つであると言える。1991年に雑誌: Science に発表された論文はフラーレンがあたかもスポンジが水を吸収するように生体に有害であるラジカル (活性酸素を含む活性分子種) を分子レベルで消去して無害化するという内容で、世界中の多くの研究者、特に生化学者の注目を集めた。この論文がきっかけとなりライフサイエンス分野では主に抗酸化物質 (= 抗ラジカル物質) として、フラーレンに関する有用な研究が活発に行われるようになった。2003年にはアメリカの創薬ベンチャー会社がラジカル消去機能を有する水溶性のフラーレン誘導体の開発に成功し製薬大手の Merck & Co. Inc. と脳内ラジカル疾患治療薬の開発に向けた前臨床研究に関するライセンス契約を締結したことを発表している。

日本でも近年、フラーレン誘導体による遺伝子導入効果、C型肝炎治療効果、及びフラーレン複合体による軟骨損傷治療効果などの優れた研究成果が多数報告されている。

2. 化粧品への応用の歴史

(資生堂も研究していたフラーレン)

フラーレンの化粧品への応用研究は、その発見当時より大手企業を中心に実施されていた。1991年に世界最大手の化粧品会社であるロレアルがフラーレンの優れた分子レベルでの分散性を利用した“メーキャップ用化粧組成物”の開発に成功し特許出願している (日本国特許番号: 2524476)。日本でも国内最大手の資生堂が1996年に当時、強い紫外線による分解で皮膚に刺激が出やすく問題になっていた一般的な有機紫外線吸収剤の代替として分解しにくく安全で、かつ紫外線を効率よく吸収するフラーレンの機能を利用した“サンケア用化粧組成物”の開発に成功し特許出願している (日本国特許番号: 3506349)。しかし残念ながら当時はフラーレンがまだ希少で高価な上に安定供給されなかった為に実用化には至らなかったようである。2002年に三菱化学株式会社の関係会社であるフロンティアカーボン株式会社が世界で初めてフラーレンの商業生産に成功し市場への供給を開始した。その後、2003年に三菱商事株式会社がフラーレンのライフサイエンス分野における有効利用・実用化を目指して設立したビタミンC60 バイオリサーチ株式会社 (以下、VC60に省略。) がフラーレンのラジカル消去・抑制機能を化粧品成分として応用する“抗酸化組成物と外用組成物”の開発に成功した。その他の研究成果と合わせて20件以上の特許を出願すると共に2005年には世界初のフラーレンを使用した化粧品有効成分: Radical Sponge®の実用化に成功している。



*Kenji MATSUBAYASHI

1965年7月生
大阪大学大学院工学研究科応用化学専攻
(1990年)
現在: 三菱商事株式会社 (元 ビタミンC60
バイオリサーチ (株) 取締役)

修士, 応用化学
TEL: 03-6405-7299
FAX: 03-6405-7708

E-mail: kenji.matsubayashi@mitsubishicorp.com

本稿においてはVC60の研究チームの歩みを紹介することによりフラーレンの化粧品への応用の道筋とその実用化を解説する。

3. 効能(美の万能選手、フラーレン)

フラーレンの化粧品利用における有用な効能は、生体に有害なラジカル($\cdot\text{OH}$ 、 O_2^- 、 $\cdot\text{NO}$ 、過酸化脂質など活性酸素を含む活性分子種)を効果的に消去・抑制することである(1)。生体に有害なラジカルは生体内外の各種ストレスによって発生し現代の病気の90%の原因物質とまで言われている。その優れた効能によって予想される化粧品成分としての効果を図1に示す。老化防止(DNA切断防御、遺伝子保護など)、美白(過剰メラニンの産出抑制)、シワ抑制(皮膚細胞死の防止)、皮脂酸化抑制、セラライト抑制、アトピー抑制、毛穴引き締め効果、アクネ治療、炎症緩和(赤ら顔の緩和)、紫外線防御など広範囲な効果・効能が期待される。紫外線、刺激性の化学物質などの内外のストレスによって皮膚に発生する過剰ラジカルは肌の健康を害し、くすみ、トラブル、及び老化を引き起こす。長期に放置しておくとも鉄が錆びてぼろぼろになるように皮膚組織が変質して肌荒れを発生して、場合によっては修復不可能になる為、化粧品業界では常に安定で安全な、そして効能の高い抗酸化物質(ラジカル消去物質)の開発・実用化が求められている。典型的な抗酸化物質はビタミンC、Eなどの各種ビタミン類であるがフラーレンは、既存のビタミン類より安定性、並びに抗酸化性能ともに高いことがその特徴である。



図1

4. 安全性(ビタミンCよりも安全なフラーレン)

一般的な工業用のフラーレンには状態によっては抽出溶媒が残留している場合があり、そのままでは医薬、食品、及び化粧品用途などのライフサイエンス分野における利用には適さない場合がある。当研究チームでは、まず工業用のフラーレンを独自の技術で丁寧に精製し医薬中間体・原料基準に適合する高いレベルまで残留溶媒などの不純物を取り除いた生体適合型の精製フラーレン: BioFullerene®を開発した。このBioFullerene®に関しては医薬品利用を想定し株式会社三菱化学安全科学研究所にて厳格なGLP基準による安全性試験を実施、その外用塗布薬としての使用における安全性(急性毒性、刺激性、アレルギー性、光毒性、遺伝毒性などを含む。)が確認された(2)。一般的に広くライフサイエンス分野で使用される抗酸化物質であるビタミンCの試験結果(急性経口毒性:ラットLD50、11,900mg/Kg、遺伝毒性:微生物、哺乳類細胞ともに陽性)と比較してもBioFullerene®の試験結果(急性経口毒性:ラットLD50、最大投与量である2000mg/Kgにおいて試験群に死亡、行動異常、及び体重の減少などの投与検体の毒性による症状が全く認められないため測定不可。遺伝毒性:微生物、哺乳類細胞ともに陰性)の高い安全性がわかる。更に化粧品成分として要求される機能を付加する為にBioFullerene®を水溶性で食品添加剤としても使用されているポリピロリドン中に分子レベルにて分散、複合化することにより安定で水溶性のフラーレン化粧品成分: Radical Sponge®の開発に成功した。Radical Sponge®は、フラーレンの複合体としての平均粒径が690nm程度であり真皮層まで浸透できない為、体内へ吸収されることはない。フラーレンの効果を最大限に発揮させる為に皮膚に馴染みやすく、皮膚表面、または一部表皮層に留まって皮膚防御の要である角質層を作るケラチノサイト(皮膚角化細胞)やメラノサイト(メラニン産出細胞)などを有害なラジカルから守るように設計されている。

5. ラジカル消去活性(ビタミンCよりも100倍以上活性が高いフラーレン)

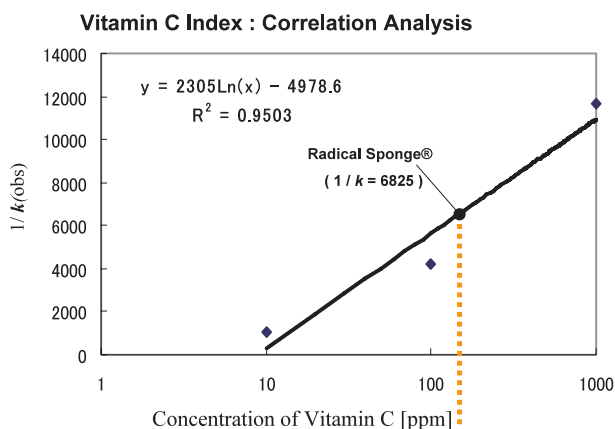
フラーレンの高いラジカル消去活性はこれまでESR法や皮膚細胞の蛍光染色法などの手法を用いて測定、確認されている(3、4)。当研究チーム

Table 1. Antioxidant activity of water-soluble fullerenes

β -carotene-linoleic acid system (%AOA)		β -carotene-H ₂ O ₂ system (%AOA)		β -carotene-photoirradiation system (%Inh)	
BHA	96.6%	Radical Sponge®	89.8%	γ -CD/C ₆₀	79.8%
PVP/C ₆₀	88.5%	1,3-BG	83.2%	PVP/C ₆₀	79.2%
Radical Sponge®	85.7%	PVP/C ₆₀	56.2%	Radical Sponge®	79.1%
γ -CD/C ₆₀	65.9%	γ -CD/C ₆₀	42.5%	APS	3.5%
APS	25.4%	APS	35.2%	Vitamin E	-3.8%
γ -CD	5.5%	PVP	9.3%		
PVP	-0.1%	γ -CD	-2.2%		

Radical Sponge® of cosmetic ingredient mainly consists of PVP/C₆₀ and 1,3-butylene glycol.
 %AOA = 100 (k_{control} - k_{sample}) / k_{control} %Inh = 100 (ΔAbs_{control} - ΔAbs_{sample}) / ΔAbs_{control}

表 1



172 times more effective than Vitamin C as Mol ratio

では簡便にその効果を測定する為に従来、食品抽出成分の抗酸化性能を測定する方法として広く用いられてきたカロテン退色法をフラレーンのラジカル消去活性の測定に適用した。カロテン退色法は、水溶液中にて黄色を呈するカロテンに各種活性酸素ラジカルを加えて酸化分解する試験区に抗酸化成分を加えてその退色速度を測定するもので退色速度が遅いほど加えた抗酸化成分の性能が高いことがわかる。表1に試験結果を示す。Radical Sponge®は、脂質ラジカル(リノール酸ラジカル)では、85.7%、過酸化水素(ヒドロキシラジカル)では89.8%、及び光照射(スーパーオキシドアニオンラジカルなど)では79.1%の退色防御率を示し、化粧品に広く使用されている安定型ビタミンCであるビタミンC誘導体(APS:アスコルビルリン酸ナトリウム)の25.8%、35.2%、及び3.5%と比較してもその抗酸化活性が優れていることが確認された(5)。また、前述と同様の実験方法を用いて典型的な抗酸化物質であるビタミンCの濃度をインデックス(指標)としRadical Sponge®中のフラレーンの1分子あたりの抗酸化能力を測定、比較した結果を図2示す。これよりフラレーン1分子の抗酸化能力(この場合は

脂質ラジカルの消去能力)はビタミンC分子172個分に匹敵する高い活性を示すことがわかる。

6. 臨床試験(フラレーンの優れた美白効果)

機能性化粧品に求められる効果の人気No.1は何といっても美白効果(ホワイトニング)である。当研究チームは、市場の要求に応えるべく美容皮膚科医師、並びに形成外科医師などの皮膚科学の専門家との共同開発によりフラレーンの機能を最大限に利用できる新しい美白効果=アンチエイジング・ホワイトニング(AAW: Anti-Aging Whitening)効果を顧客に提案している。皮膚が紫外線やストレスなどの刺激を受けるとラジカルが発生し健康な皮膚組織を攻撃、破壊する。このラジカルの刺激から皮膚組織を守る為、その発生原因である紫外線やストレスを遮断する目的で黒い還元力をもつ色素(メラニン)が産出し、肌を黒くし美白の対極である皮膚のシミ、クスマ等の原因となる。これまでの美白成分はこのように自然で健康なストレス防御機構であるメラニンの産出を薬理的に阻害してストップするものである為、そのデメリットとして遮るものがなくなった紫外線によりラジカルが発生し続け皮膚細胞の死滅を誘発し肌荒れ、シワ、及びタルミなど皮膚老化の原因になっていた。Radical Sponge®は、紫外線、及びストレスで発生するラジカルを根本的に消去、抑制するためにラジカルによる健康な細胞の破壊、疲弊を防御(アンチエイジング効果)し、同時に刺激が除去、緩和されるために過剰なメラニン産出も抑制(ホワイトニング効果)する。肌ストレスの有無にかかわらずメラニンだけを作らせないようにする従来の対処療法的な美白のアプローチではなくその原因物質である肌ストレスによるラジカルを消去・抑制することにより美白と皮膚の老化防止の両立を目指す。これが新しい美白化粧品においてフラレーンの持つ機能を最大に発揮するAAW効果である(図3)。VC60では実際にその効果を実験的(in vitro)に確認する(6)とともに東京警察病院・皮膚科の寺島医師の協力を得て臨床試験を実施した。健常な被験者32名にフラレーンを使用した化粧品成分: Radical Sponge®を1%含有した美容ジェル検体を毎日、朝夕2回塗布してもらい各被験者の使用前、及び使用後(3週間後、6週間後)の試験区の明度(L-VALUEで数値化される肌の白さを表す指標)

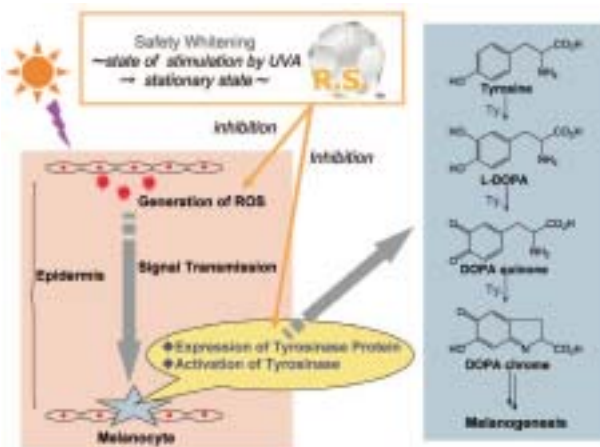


図3

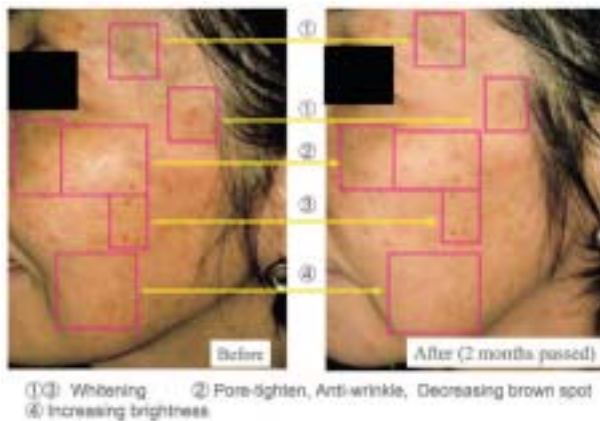


図4

の変化をカラーリーダーにより測定し統計的に評価した。その結果、3週間後で66%、及び6週間後では94%の被験者の肌に明度の向上が見られた(図4)。試験後の問診においても肌のトーンが明るくなるだけではなくハリやツヤが出てきたというコメントもあり、本試験によりRadical Sponge®を配合した化粧品によるAAW効果を実際に証明することができた(7)。

8. 実用化例(米国で認められたフラレーン)

フラレーンを使用した化粧品成分: Radical Sponge®は、2005年4月から主にドクターズコスメ(美容皮膚科医師などの皮膚科学の専門家が企画、監修、販売する機能性化粧品)向けに販売を開始し、2006年末までに全国、約450医院(クリニック)に採用されるに至っている。化粧品業界でも最も高い安全性と機能にこだわりをもつドクターズコスメの定番成分としての基盤を築くとともに、今後もその

採用件数は増加する傾向である。既に米国では一般の高級化粧品への採用も始まっており、その商品例を図5に示す。海外の採用例であるDr.Brandt(8)やDr.Perricone(9)は、全米でも一、二を争う人気を誇る皮膚科・美容外科医師でありその顧客リストには著名なセレブリティが多数名前を連ねている。フラレーンは両医師がそれぞれプロデュースするコスメシューティカル(CosmeticとPharmaceuticalsとの造語)と呼ばれる機能性化粧品に有効成分として採用されておりLVMHグループが全米に展開する高級化粧品専門店である“Sephora”を中心に販売され好評を得ており、一部日本への導入も決定している。米国では日本と異なりDermatology(皮膚科学)やCosmetology(化粧品科学)という学術分野が確立されており、大学にも専門学科が開講され最新の研究が実施されている。その意味で化粧品業界に新しいものでも科学的な根拠に裏打ちされたものであれば比較的抵抗なく受け入れられる土壌がある為にフラレーンの実用化が先行したものと推察される。



図5

9. 今後の展開(医薬品への応用も期待されるフラレーン)

現在、安全性とその効能が確認されて市場に供給されているフラレーンを使用した化粧品成分はRadical Sponge®だけである。化粧品開発における世界的な高機能化、及び配合する成分を重視する傾向は今後も続くと見られる為、Radical Sponge®に関しても他の機能性成分と同様に一般化粧品への採用が進むことが見込まれ、機能性化粧品における抗酸化成分の定番として益々の需要増加が予想される。当研究チームでは、次世代に向けて新しい用途や機能を提供する為に更なるフラレーンの複合体や誘導体(図6)等の研究開発を精力的に行っており、より

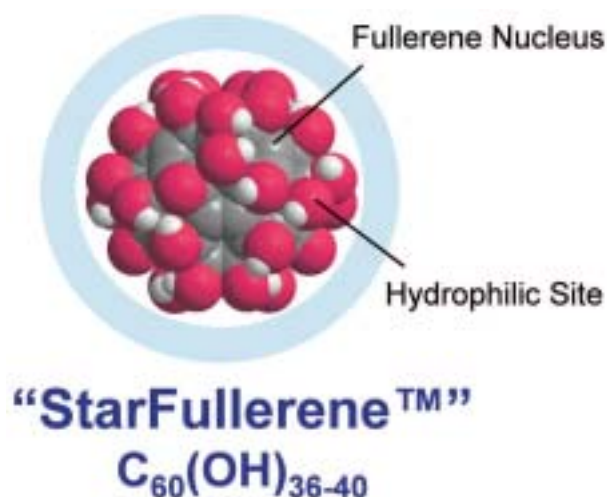


図6

多彩な商品の化粧品成分市場への供給を計画している。アンチエイジングに対する注目度がますます高くなる中、健康関連の産業も高い成長率を維持しており、今後も需要の拡大が見込まれる。フラーレンの高い安全性や機能に関する科学的なデータの蓄積が進むことにより、化粧品成分としての実用化だけではなく使用目的にあった安全性試験、及び効能試験を経た上でその他のライフサイエンス分野、即ちヘルスケアプロダクト、飼料添加物、食品添加物、及び医薬品向けの成分(10、11)などのより広範囲な商品群が順を追って市場に供給されることも遠い未来の話ではない。

10. 参考文献

- 1) K. Matsubayashi, K. Shishido, K. Maeda, A. Kayasuga, N. Miwa, *Bio Industry*, **2003**, 20(5), 82-90.
- 2) T. Mori, T. Takada, S. Ito, K. Matsubayashi, N. Miwa, T. Sawaguchi, *Toxicology* **2006**, 225, 48-54.

- 3) L. Xiao, H. Takada, K. Maeda, M. Haramato, N. Miwa, *Biomed. Pharmacother.*, **2005**, 59(7): 351-358
- 4) L. Xiao, H. Takada, K. Matsubayashi, et al., *7th Scientific Conference of the Asian Societies of Cosmetic Scientist proceeding*, **2005**, 42, 1-16
- 5) H. Takada, K. Kokubo, K. Matsubayashi, and T. Oshima, *Biosci. Biotech. Biochem.* **2006**, 70, 60491, 1-6
- 6) L. Xiao, K. Matsubayashi, N. Miwa, *Archives Dermatological Research*, **2007**, 299, 245-257
- 7) K. Matsubayashi, Y. Terashima, et al., *Asian Society of Cosmetic Chemist 8th Conference, proceeding*, **2007**, 63-66
- 8) F. Brandt, "dr. fredric brandt 10 Minutes 10 Years", **2007**, 48
- 9) N.V. Perricone, "Dr.Perricone's 7 Secrets to beauty, health and longevity", **2006**, 426
- 10) T. Mori, S. Ito, T. Kita, M. Narita, T. Suzuki, K. Matsubayashi, T. Sawaguchi, *Behavioural Pharmacology*, **2007**, 18(3), 239-249.
- 11) T. Mori, S. Ito, M. Namiki, T. Suzuki, S. Kobabayashi, K. Matsubayashi, T. Sawaguchi, *Toxicology*, **2007**, 236(3), 149-157.

11. 参考サイト

- 1) ビタミンC60バイオリサーチ株式会社
(フラーレン化粧品成分の製造販売)
<http://www.vc60.com/>
- 2) フラーレンナノチューブ研究会
(ナノカーボンの専門学会)
<http://www.fullerene-jp.org/>