

# 生体適合性高分子PLGAナノ粒子の育毛剤技術への応用

## Application of PLGA Nano Particles to Hair Growing Technology

辻本 広行<sup>a)</sup>・原 香織<sup>b)</sup>  
Hiroyuki TSUJIMOTO, Dr.Eng, Kaori HARA

(株)ホソカワ粉体技術研究所 製薬・美容科学研究所  
Pharmaceutical & Beauty Science Laboratory, Hosokawa Powder Technology Research Institute

### 1. はじめに

毛髪の分化メカニズムが分子・遺伝子レベルで解明<sup>1-5)</sup>され、毛包上皮系細胞の増殖を促進させたり、細胞増殖抑制因子の阻害成分が見出され、それらの新しい成分が育毛剤に実用されるようになってきた。育毛成分の多くは作用機序から考えて、毛包深部へ送達され毛乳頭に作用することによって育毛効果を発現するものである。したがって、育毛剤の性能は育毛成分の毛乳頭への送達能力によって決まるといっても過言ではない。

育毛成分を毛乳頭へ送達させる経路としては、角質層からの浸透性が著しく低いので、毛穴を通じた毛包ルートが主である。しかし薄毛のヒトの毛穴入口は、角栓や皮脂等で閉塞していることが多く、育毛成分を単にアルコール水溶液に溶かした育毛剤を塗布しても毛乳頭まで有効成分を効果的に浸透させることは容易ではない。この浸透性を改善する方法として、マイクロ粒子<sup>6)</sup>やナノ粒子<sup>7)</sup>を用いる方法が研究されている。Lademann.Jら<sup>7)</sup>は、直径約320nmの蛍光色素含有ナノ粒子は単なる蛍光色素分散液（非ナノ粒子系）に比べると、ブタ皮膚の毛包内への浸透性が向上し、ヒト皮膚評価においては毛包での滞留性が優れていることが見出している。筆者らも約200nmのPLGA（乳酸・グリコール酸共重合体）のナノ粒子に有効成分を封入し、ヒト摘出皮膚片へ塗布したとき、皮膚や毛包深部への内包成分の浸透性が大きく改善され、また、PLGA粒子の場合では粒子自身の加水分解に伴って内包成分を徐放するので、皮膚や毛包深部で薬効が持続

することが期待された<sup>8)</sup>。

本誌では、育毛剤の性能を最大限に引き出すために、皮膚・頭皮への浸透性の優れたPLGAナノ粒子技術を応用して開発した育毛剤、ナノインパクトレディーを紹介する。

### 2. PLGAナノ粒子の機能性評価

#### 2.1 PLGAナノ粒子の特長

有効成分の微粒子担体としては、ナノサイズのリポソームやいくつかのポリマー微粒子が提案されているが、中でもPLGAは体内で体内では水と二酸化炭素に加水分解していく体に優しい高分子である。構成成分の乳酸とグリコール酸の組成比や分子量を変えることで、内包成分の放出速度を制御できるのが特徴である。

#### 2.2 PLGAナノ粒子の皮膚浸透性評価（ヒト摘出皮膚片／改変Bronaugh拡散チャンバー）

著者らは、PLGAナノ粒子に内包成分を封入して皮膚へ塗布すると、内包成分の皮膚内浸透性が高まるということをヒト皮膚摘出片で実験し初めて明らかにした<sup>8)</sup>（図1(a)）。図1(b)は蛍光物質であるクマリン水分散液とクマリン封入PLGAナノ粒子水分散液のヒト皮膚片への浸透性を比較している。

前者は濃度を後者に対し10万倍高くしてもほとんど浸透しなかったが、後者では表皮から真皮にかけてクマリンが多く浸透し、4時間経過後も滞留していた。

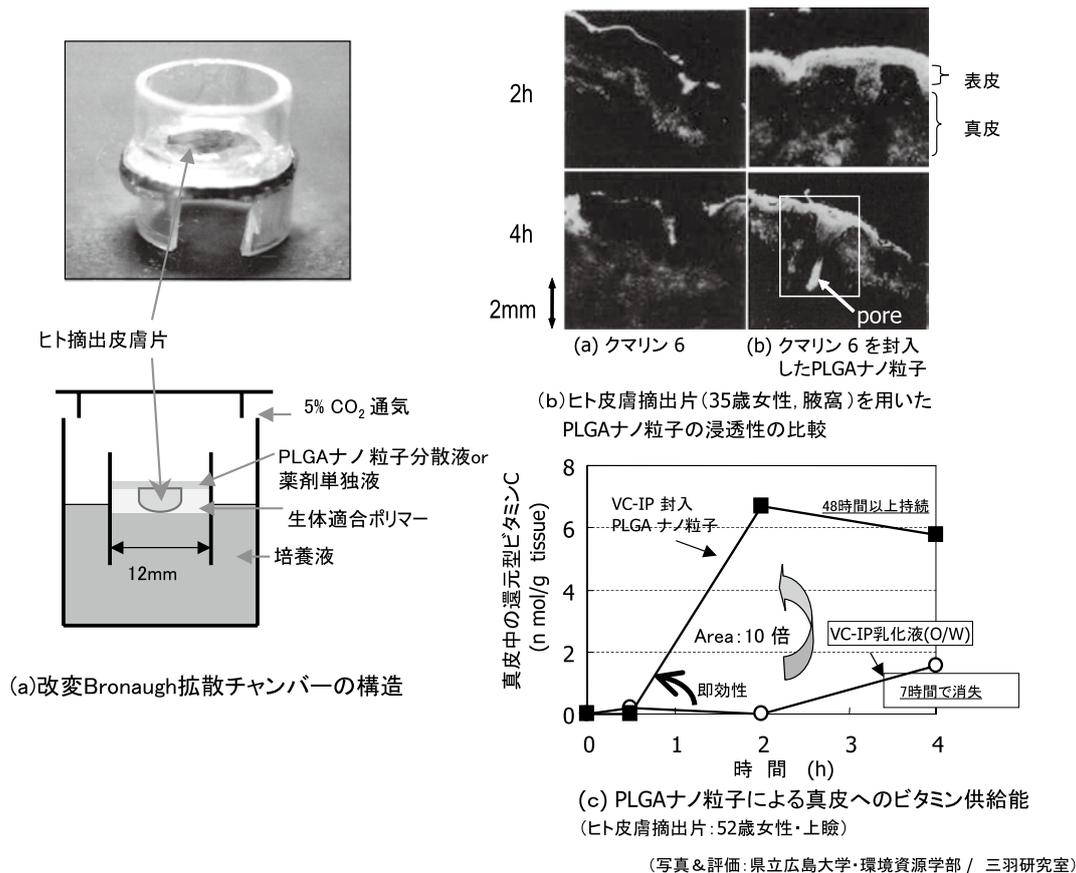


図1 PLGA ナノ粒子のヒト皮膚浸透性評価系と真皮へのビタミン C 浸透性評価

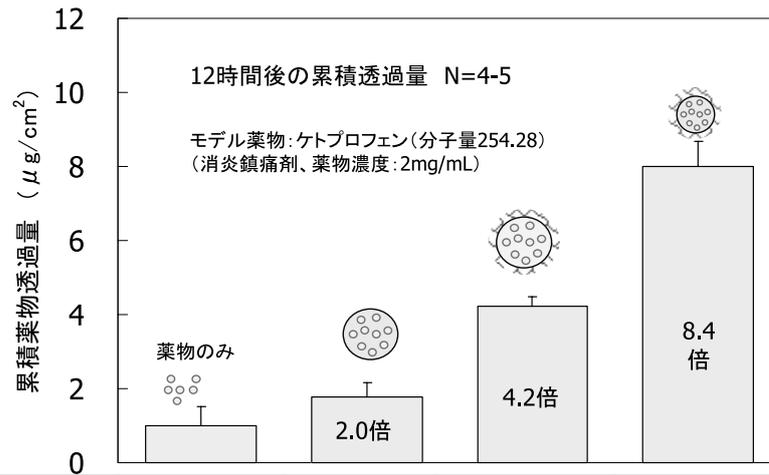
このように PLGA ナノ粒子分散液を単に塗布しただけでもクマリンが角質層に均一に浸透し分布している点は興味深い。図 1 (c) は同様に PLGA ナノ粒子に脂溶性ビタミン C 誘導体 (VC-IP: テトラヘキシルデカン酸アスコルビル) を封入し、真皮への還元型ビタミン C の供給能 (浸透量) を示している。脂溶性に富み皮膚浸透性の優れている VC-IP の乳液 (O/W エマルジョン) に比べても、PLGA ナノ粒子を水分散したただけのものであるが、真皮への還元型ビタミン C の浸透量は大きくなっており、4 時間後までのビタミン C の浸透量の積算効果は 10 倍以上であった。ここでは示さないが、真皮内で検出されるビタミン C は、VC-IP 乳液の塗布の場合は 7 時間後に消失していたのに対し、PLGA ナノ粒子分散液では 48 時間後も検出されていた。これは角質層内に分配された PLGA ナノ粒子の加水分解に伴って徐放される VC-IP が表皮から真皮へと徐々に拡散していくためであると考えられる。

この結果からスキンケアに関連して、たとえば、毎朝の化粧により、紫外線の強くなる 4 時間後の日中時にはすでに皮膚深部にビタミン C が十分に備わって

いることになり、肌にダメージを与える紫外線由来の活性酸素を除去しうるフロントディフェンダーとして皮膚防護に供しうると期待される。

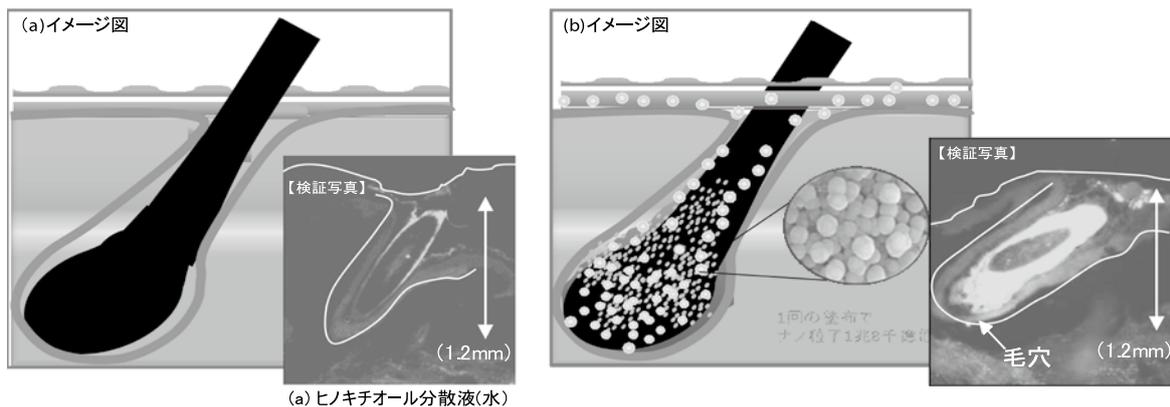
### 2.3 PLGA ナノ粒子の皮膚浸透性評価 (マウス皮膚片/水平拡散セル)

図 2 はケトプロフェン (分子量 254.28g/mol, 消炎鎮痛剤) 内包 PLGA ナノ粒子をヘアレスラット皮膚 (腹部皮膚を剃毛処理後、左右から 1 枚ずつ摘出) に対する透過性を水平拡散セル (面積: 0.95cm<sup>2</sup>) で評価した結果である。ケトプロフェンを PLGA ナノ粒子に内包 (s-1~3) したものは、ケトプロフェン懸濁液 (リン酸緩衝液) に比べ皮膚透過性は 2~8 倍充進していた。皮膚透過性は粘膜付着性を有するキトサンをナノ粒子表面へ修飾 (s-2, s-3) し、かつその粒子径を小さくする (s-3) ことで向上した。ナノ粒子にカチオニックのキトサンを修飾するとゼータ電位は正になって液中分散性は高まる。そして負に帯電している皮膚表面 (角質層) へ局在化し、角質層内への分配と拡散が進み、皮膚膜の透過量が増大していくものと考えられる。



Sample	control	S-1	S-2	S-3
平均粒子径[μm]	-	0.239	0.241	0.166
キトサン修飾	-	無	有	有
Z 電位[mV]	-	-20.3	3.5	12.2
薬物封入率[%]	-	8.5	10.2	8.2

図2 PLGA ナノ粒子による薬物（ケトプロフェン）の皮膚浸透・透過性評価（水平拡散セル）



■液体の育毛剤（従来技術）

育毛剤の浸透は十分でなく毛乳頭まで十分に届いていない？  
育毛成分も奥に届かなければ効果は薄い

■ナノ粒子分散型育毛剤

ナノ粒子自身の浸透力に加え、粒子の懸濁により  
液体の表面張力も下がり毛乳頭まで液体成分が届きやすくなる

ヒノキチオール封入 PLGA ナノ粒子の頭皮毛穴（ヒト摘出皮膚片）への浸透性

検証写真：塗布 4 hr 後の評価、ヒト皮膚片：40歳女性、頭部、ヒノキチオール濃度：0.036%、適用量：20 μL/cm<sup>2</sup>  
(写真&評価：県立広島大学・環境資源学部/三羽研究室)

- 1) ヒノキチオールの発光強度（浸透量）は (a) に比べ (b) が 3 - 5 倍高い
- 2) ヒノキチオールの PLGA ナノ粒子からの溶出率は12hrs = 55%, 96hrs = 80%

図3 PLGA ナノ粒子を用いた毛根への育毛成分送達システム

2.4 スカルプケア・育毛技術への応用

PLGA ナノ粒子に育毛成分を封入し、これを育毛ローションに懸濁させて用いる固体粒子分散タイプの育毛剤技術を考案してみた。図3はヒト摘出皮膚片中の毛包内へのヒノキチオール溶液とヒノキチオール封入 PLGA ナノ粒子の浸透性の蛍光顕微鏡による観察結果である。ヒノキチオール溶液に比べ、PLGA ナノ粒子を用いると頭皮表面から毛包深部までヒノキチオールの自家発光が3倍以上強く観察されており、毛包への

浸透性が大きく向上していた<sup>9)</sup>。従来の育毛剤の技術では、育毛成分は毛包内でアルコールなどの溶媒成分が短時間で揮発するためその効果は一過性となりやすいと考えられていたが、PLGA ナノ粒子では、毛乳頭付近へ有用成分が送達され、加水分解に伴う内包成分の徐放による薬効の持続も期待できる。

本育毛効果の検証例としては50名規模の男性モニター試験を行い、総合的な頭皮ケア、養毛・育毛効果が確認された。図4はモニター評価の一例として、21種

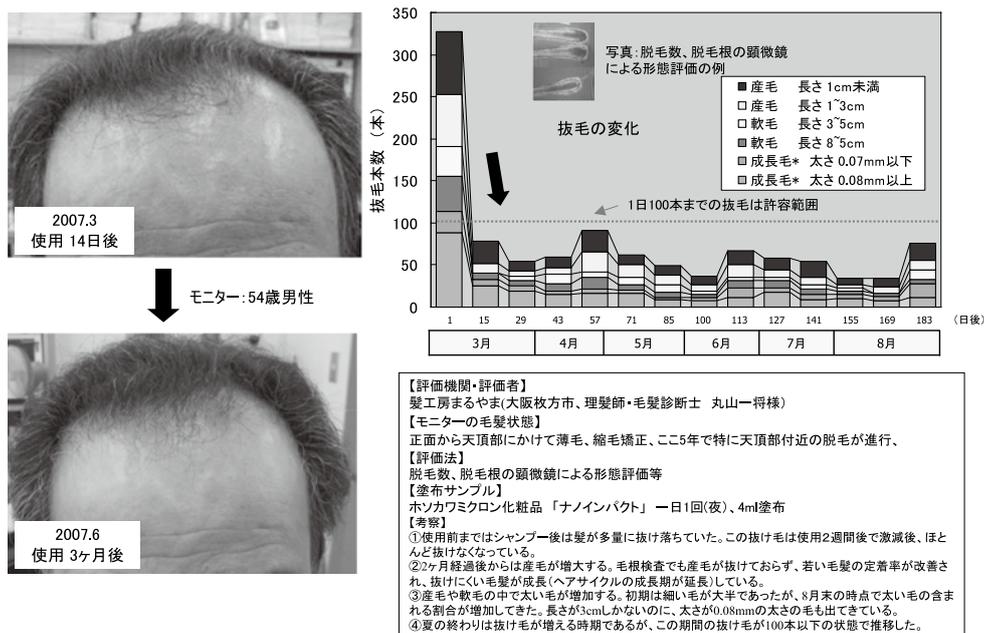
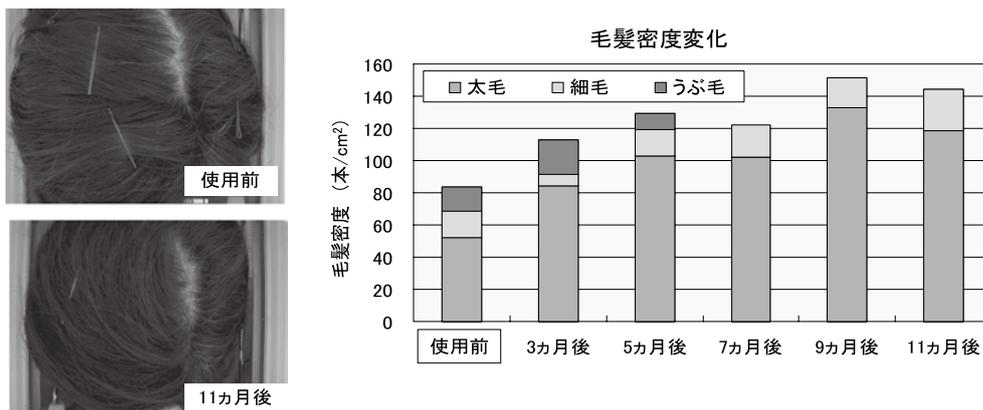


図4 固体分散型育毛剤のヒトモニター評価の一例



①頭頂部、②左の生えざわ、③右の生えざわの3箇所の頭皮画像をマイクロスコープ(倍率30倍)にて撮影。1平方センチメートルあたりの太毛、細毛、うぶ毛の毛髪本数を画像解析し、平均値をグラフにした

図5 薬用ナノインパクト レディ™のモニター試験結果の一例(54歳女性)

類の生薬エキスを配合したローションにPLGA ナノ粒子を分散させた試験液を数ヶ月塗布した標準的なモニターの記録の一例である。

## 2.5 女性の薄毛に対するスカルプケア・育毛技術の開発

薄毛の悩みは男性だけでなく女性にも少なくない。男性の薄毛には主に男性ホルモンが関与しており、頭頂部や前頭部の硬毛がヘアサイクルを繰り返すうちに次第に成長期が短縮していき、軟毛となる進行性の男性型脱毛が多いと言われている。他方、女性の薄毛で加齢に伴いヘアサイクルにおける休止期が延長していくために毛髪本数が減少し、はり・こしのが失われ、

頭部全体が疎毛になっていくと言われている。したがって、女性の薄毛対策はいかにして休止期にある毛包を成長期に移行させるかがポイントになる。

著者らはヘアサイクルの成長期への移行を促進する4種類の作用機序が異なる育毛成分(①ステビア抽出液(抗炎症作用、細胞賦活作用)、②コメヌカスフィンゴ糖脂質(毛髪成分の補給、生体内酵素によりセラミド2に変換)、③セラミド2(毛髪成分の補給)、④酢酸トコフェロール(血流促進作用))を厳選してPLGA ナノ粒子へ封入し、これらを生薬エキスを分散させた育毛ローションで30名の女性(30~60代)モニター試験を実施した。

図5に54歳女性の毛髪密度変化を例示するが、育毛

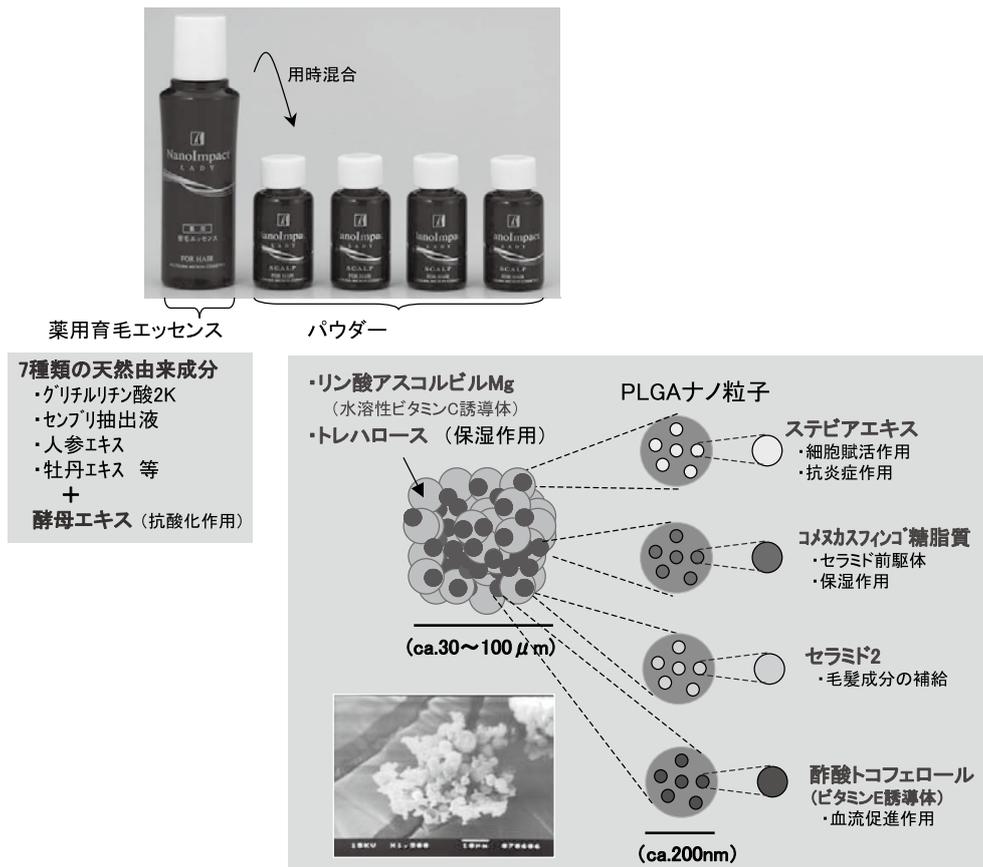


図6 NanoImpact Lady™とその機能性 PLGA ナノコンポジット粒子の構造

ローションの使用前に比べ、全体の毛髪本数が増大しており、その内訳も太さが $60\mu\text{m}$ 以上の健康な毛髪の割合が徐々に増大していた例のように、本試験での好成績を受けて PLGA ナノ粒子を用いた女性用薬用育毛剤 NanoImpact Lady™ を上市した (図6, 2007年11月)。

### 3. おわりに

「いつまでも若く・美しくありたい」という思いは、年齢を重ねても男女問わず、誰もが変わらず持ち続けている願いである。高齢化社会を迎えた現代、その社会的要求の高まりから、より高い機能性(効能効果)を有するスキンケア・スカルプケア商品の開発が望まれている。生体内分解性で安全性と機能性に優れた PLGA ナノ粒子にビタミン誘導体や育毛成分などの有用成分を封入し、美容液や育毛剤などと混ぜて使用することで、有用成分の経皮浸透促進効果は顕著である。本基礎技術を応用し、DDS コンセプトを有するナノ化粧品<sup>10)</sup> がさらに開発されると考える。

### 参考文献

- 1) Tsutomu S. et al., *J Invest Dermatol.*, 118, 993 (2002).
- 2) Hibino T. et al., *J. Dermatol Sci.*, 2004, 35, 9.
- 3) Inui S. Et al., *FASEB J.*, 2002, 16, 1967.
- 4) Stenn K., *Physiol. Rev.*, 2001, 81, 449.
- 5) Midorikawa T. at al., *J Dermatol Sci.*, 2004, 36, 25.
- 6) Teichmann A. at al., *Skin Pharmacol Physiol.*, 2006, 19 (2) , 101.
- 7) Lademann J. et al., *Eur J Pharm Biopharm.* 2007 May ; 66 (2), 159-164.
- 8) 辻本広行 他, 粉体工学会誌, 41, 867-875 (2004).
- 9) Tsujimoto H., et al., *Bioorganic & medicinal chemistry letters*, 17, 4771-4777 (2007).
- 10) 辻本広行, *Drug Delivery System*, 7, 405-415 (2006).

### Captions

Fig. 1(a) Permeability Evaluation system using humanskin biopsies

Fig. 1(b) Photos of permeability of PLGA particles into human skin biopsies of under arm skin of 35-years-old woman

Fig. 1(c) Reduced vitamin C converted from VC-IP in dermis of eyelid of 52-years-old woman

Fig. 2 Permeability evaluation of PLGA particles into mouse skin

Fig. 3 Cross-section photographs of human scalp

biopsies and follicles of a 40-years-old woman taken 4 hrs after applying (a) the hinokitiol solution ; and (b) the liquid dispersion of hinokitiol encapsulated PLGA nanoparticles

Fig. 4 Example of human monitor experiment of 54-years-old man

Fig. 5 Example of human monitor experiment of 54-years-old woman

Fig. 6 Construction of PLGA nano composite particles used for Nanolmpact Lady