



化粧品製剤におけるナノ粒子の活用 — DDS 機能を有する生体適合性 PLGA ナノ粒子の 実用例を中心に —

Utilization of PLGA Nanoparticles in Cosmetic Preparations

杉井 祐太¹, 鈴木 貴弘¹, 笹井 愛子¹, 辻本 広行²
Yuta SUGII¹, Takahiro SUZUKI¹, Aiko SASAI¹, Hiroyuki TSUJIMOTO²

¹ ホソカワミクロン株式会社 マテリアル事業部 製薬・美容科学研究センター

² 同 マテリアル事業本部長, 執行役員

¹Pharmaceutical & Beauty Science Center (PBSC), Material Business Division, Hosokawa Micron Corporation, JAPAN

²Operating Officer, Division Director Material Business Division, Hosokawa Micron Corporation, JAPAN

抄 録

機能性化粧品では皮膚や毛穴への有効成分の浸透性向上の観点からいくつかのナノ DDS (Drug Delivery System) 技術が活用されており, リン脂質分子からなるリポソームなどが代表例である。当社では岐阜薬科大学川嶋教授らが開発した生体適合性, 生体内吸収性原料の乳酸・グリコール酸共重合体 (PLGA) を用いたナノ粒子技術に着目し, 2004 年より機能性化粧品への応用を開始した。PLGA ナノ粒子の特長は①角質層・毛穴への浸透性と②内包成分の徐放化であり, これらを活かした高機能化粧品の提案を続けている。

本報では毛穴内部に問題を抱えるニキビなどの肌トラブルや, 頭髪・まつ毛の育毛に対する PLGA ナノ粒子の有効性の検証例を紹介する。

ABSTRACT

In functional cosmetics, nano-DDS (Drug Delivery System) is used to improve the permeation of the active ingredient into the skin and pores. A typical example is a liposome composed of phospholipid molecules. We have focused on the nanoparticle technology using the biodegradable poly lactic-co-glycolic acid (PLGA) developed by Professor Kawashima of Gifu Pharmaceutical University and applied to functional cosmetics since 2004. PLGA nanoparticles have the characteristics of (1) permeability to the stratum corneum and pores, and (2) sustained release of encapsulated active ingredient. In this paper, we will introduce the effectiveness examples using PLGA nanoparticles for acne and other skin problems inside the pores and hair growth on the head and eyelashes.

1 はじめに

「美白」, 「シワの改善」, 「ニキビの予防」, 「育毛」

などの機能性化粧品 “Functional cosmetics” の効果に対し消費者が求める期待度は年々増加している。これに対し, 機能性化粧品の開発では新規有効成分の



探索はもとより、皮膚浸透性技術や徐放化技術等の医薬品技術からの転用が積極的に検討されている。

有効成分の開発において、細胞試験 (*in vitro* 系) などでは期待する効能が確認されたにも関わらず、ヒトモニター試験 (*in vivo* 系) では結果を伴わないケースも少なくなく、皮膚深部の真皮層や毛穴内部に存在する皮脂腺や毛乳頭などのターゲット部位に「有効成分がしっかり届いていない」「作用持続時間が短すぎる」ことなどが一因であると考えられる。

皮膚表面には細菌やカビ、アレルゲンなどが体内に侵入するのを防ぐための強固なバリア機能(角質層)が存在するため、単純に水やアルコールに有効成分を溶解した一般的な化粧品を塗布しても有効成分を皮膚深部に送達することは容易でない。如何に有効成分を皮膚表面から目的部位に送達・滞留させるかが課題であり、これらに対する答えとして「必要な場所に」「必要な成分を」「必要なだけ」届ける得る DDS 技術の応用が模索されている。

著者らは岐阜薬科大学川嶋教授らが開発した DDS キャリアである PLGA ナノ粒子に着目し、2004 年より機能性化粧品への応用を提案し続けている^[1]。

本報では「第 25 回ホソカワ粉体工学シンポジウム」で紹介した、毛穴内部を目的部位とするニキビなどの肌トラブルや、頭髮やまつ毛の育毛について PLGA ナノ粒子による効果検証例をまとめた。

2 PLGA ナノ粒子

2.1 PLGA ナノ粒子の安全性

PLGA はその構成単位である乳酸とグリコール酸がエステル結合によってランダムに共重合した構造をもち、エステル結合部位は生体内の水存在下で容易に加水分解する。昨今ナノ粒子の体内残存性や細胞毒性等が問題視されているが、PLGA ナノ粒子は皮膚水分や体内酵素などで分解され最終的には TCA 回路 (Tri-Carboxylic Acid cycle) を経て水と二酸化炭素へと分解され体外へ排出されるため、極めて安心・安全な材料である (図 1)^[2]。

2.2 PLGA ナノ粒子の 2 大特性

1) 皮膚・毛穴への浸透性^[3]

三羽らとの共同研究では、PLGA ナノ粒子による内包成分の皮膚浸透性を検証している。ヒト摘出皮膚片を用い、①クマリン (蛍光標識剤) 単体の塗布群と、②クマリン内包 PLGA ナノ粒子の塗布群の皮膚浸透性を組織断面写真の蛍光強度で評価した。結果、② PLGA ナノ粒子塗布群では①クマリン単体と比較して 10 万分の 1 のクマリン濃度であったにも関わらず、角質層全域にその蛍光が観察され、PLGA ナノ粒子が角質層以下に確実に浸透していることが明らかとなった。さらに毛穴への浸透性では毛穴開口部 (毛孔) 近傍だけでなく、毛穴深部の毛球周辺にまでクマリンの蛍光が観察された。

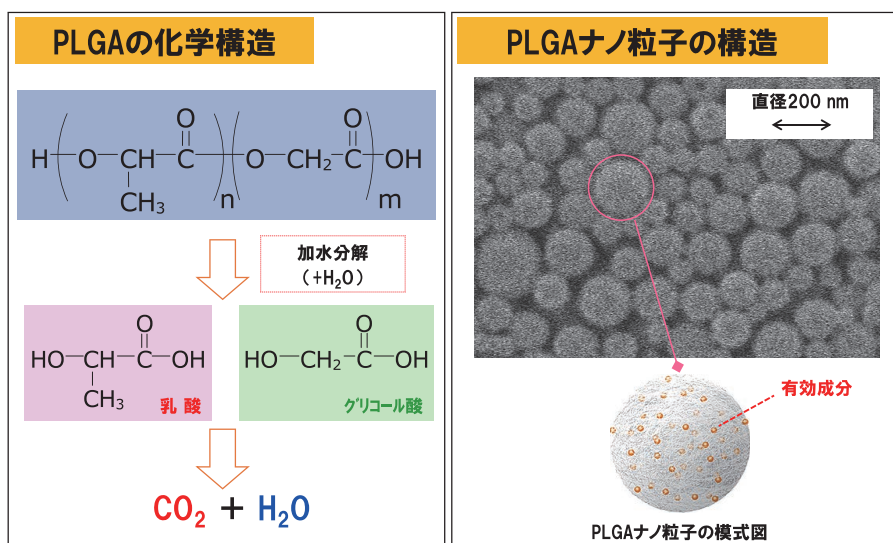


図 1 PLGA の化学構造および PLGA ナノ粒子の SEM 写真
Fig. 1 PLGA chemical constitution and SEM image of the PLGA nanoparticles.

また、VC-IP（脂溶性ビタミンC誘導体）を用いた皮膚浸透性試験では、真皮への累積浸透量はVC-IP乳化製剤（従来技術）に比べVC-IP内包PLGAナノ粒子で10倍以上（塗布後4時間の累積値）の結果となった。

2) 作用の持続性

前項のVC-IPを用いた皮膚浸透性試験では、VC-IP乳化製剤塗布群の場合、真皮中のVCは7時間以降検出されなくなったが、PLGAナノ粒子塗布群では48時間後も継続して検出された。

さらに毛穴内部での作用持続性をヒノキチオールの自家蛍光を用いて評価した結果、ヒノキチオール単体塗布群では1~2時間程度で毛穴内部の蛍光が消失した。これに対し、ヒノキチオール封入PLGAナノ粒子塗布群では10時間以上蛍光が持続する結果となった。

一般的に毛穴内部の角質組織は表面に露出しているそれと比べて粗い構造であり、一旦毛穴内部へ浸透した成分は体内へ吸収移行されやすく、毛穴内部の有効濃度を長時間保持することは難しいとされている。このPLGAナノ粒子の毛穴滞留性能は毛穴内部にターゲットをもつニキビや育毛等を対象とする機能性化粧品開発に有用な技術であると考えられた。

3 PLGA ナノ粒子による毛穴へのアプローチ

3.1 PLGA ナノ粒子による肌トラブルの改善

毛穴を介した肌トラブルで多くの方が気にすると

例えば、①ニキビ、②毛穴の目立ち（開きや黒ずみ）ではないだろうか。ニキビは90%以上の方が経験するといわれており、毛穴内部で炎症を起こし紅斑や膿疱を呈する一般的な肌トラブルで、男性ホルモンによる皮脂の過剰分泌やアクネ菌の増殖・活性化に因るものである。

同様に、毛穴の目立ちも男性ホルモンによる皮脂の過剰分泌に起因する。他にもストレスやホルモンバランスの乱れなどでも皮脂の過剰分泌が起こることによって毛穴が開いてくる。この開いた毛穴には化粧品の洗い残りや空気中のゴミなどが溜まりやすく、古くなった角質と混ざり合うことで「角栓」が生成される。これが空気に触れて酸化すると毛穴の黒ずみへと変化し、毛穴の目立ちの主な原因となる。これらの肌トラブルの作用点はいずれも毛穴内部に存在しているため、PLGAナノ粒子により有効成分を毛穴内部へ送達し、毛穴内部で効果を持続させることで改善できるのではないかと考えた。

① ニキビ肌の改善

ニキビの原因菌と言われるアクネ菌にたいする殺菌成分（トタロール）を内包したPLGAナノ粒子を作製し、ニキビの抑制・改善効果を検証した。本試験は、被験者20名（男性：10名、女性：10名）によるハーフフェイス法で実施した。右半顔に「トタロール内包PLGAナノ粒子（成分濃度：0.001%）」、左半顔に「トタロール単体（成分濃度：0.2%）」を配合したパウダー製剤を洗顔後に1日2回塗布した。結果、連用6日目でPLGAナノ粒子を用いた右半顔



図2 トタロール内包PLGAナノ粒子によるニキビ肌の改善

Fig. 2 Improvement of acne skin by PLGA nanoparticles containing Totarol.

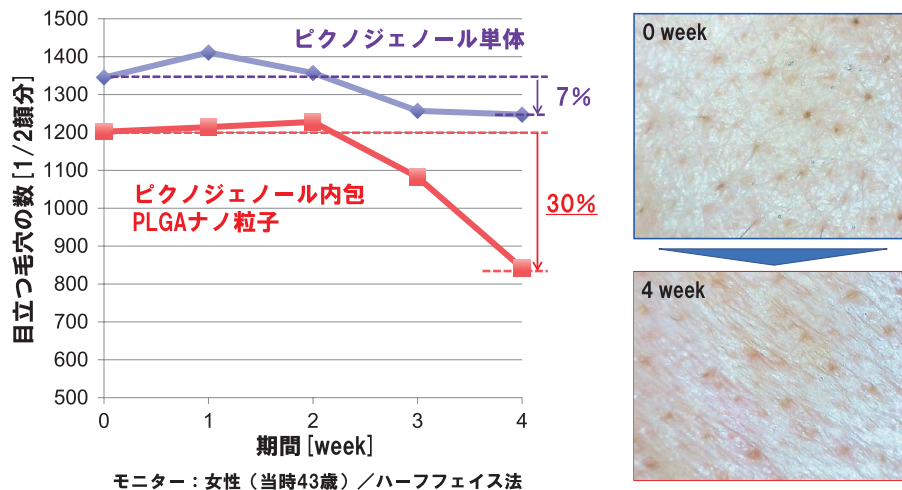


図3 ピクノジェノール内包 PLGA ナノ粒子による目立つ毛穴の改善
 Fig. 3 Improvement of noticeable pores by PLGA nanoparticles containing Pycnogenol.

では、従来技術（左半顔）の200分の1の配合量であるにも関わらずニキビ肌が大幅に改善した^[4]。他方、成分単体（左半顔）の場合はニキビの改善は認められなかった（図2）。

②毛穴の目立ちの改善

毛穴の酸化皮脂による黒ずみの予防・改善のため、抗酸化成分であるピクノジェノールを内包したPLGA ナノ粒子を作製し、毛穴の目立ちの改善効果を検証した。本試験は、被験者10名（男性：4名，女性：6名）によるハーフフェイス法で実施した。右半顔に「ピクノジェノール内包 PLGA ナノ粒子（成分濃度：0.001%）」、左半顔に「ピクノジェノール単体（成分濃度：0.1%）」を配合したパウダー製剤を洗顔後に1日2回塗布した。結果、連用1ヵ月でPLGA ナノ粒子を用いた右半顔では、従来技術（左半顔）の100分の1の配合量であるにも関わらず、目立つ毛穴の数が4倍以上減少した。また、試験開始前に見られた毛穴の黒ずみも改善した^[4]（図3）。

3.2 PLGA ナノ粒子によるまつげ育毛効果

一般的な育毛剤には、「血流・血行促進」，「毛乳頭・毛母細胞賦活」，「男性ホルモン抑制」などに対する有効成分が配合されている。これらの有効成分のターゲットである毛細血管，毛母細胞等はいずれも毛穴内部に存在しており，有効成分を毛穴に送達・滞留させる必要がある。

また，まつ毛の育毛に関しても頭髮と同じくターゲットは毛穴に存在するが，毛周期が頭髮よりも

1/14と短く，さらに成長期は毛周期全体の25%程度（頭髮の成長期は毛周期全体の90%程度）と短いという特徴がある。そのため，まつ毛育毛では非常に短い成長期の中にどれだけ太く・長く育てることができるかがポイントの短期決戦勝負である。すなわち有効成分を毛穴に効率的に届け，その効果を長時間持続させることがまつ毛育毛剤の高機能化に必須となる。

血流促進成分（ピディオキシジル）を内包したPLGA ナノ粒子配合したまつ毛美容液を用いて育毛効果を検証した。本試験は，被験者5名（男性：1名，女性：4名）に対し，右まつ毛に「ピディオキシジル内包 PLGA ナノ粒子」，左まつ毛に「ピディオキシジル単体」を配合したローション製剤を1日2回塗布し，一定期間連用後の左右の伸長差を皮膚測定器（VISIA[®]，Canfield Scientific 社製，まつ毛の長さ評価機能）を用いて評価した（ピディオキシジルの配合濃度はいずれも同じ）。

結果，連用12日目でPLGA ナノ粒子を用いた右まつ毛では，従来技術（左まつ毛）の約17%まつ毛が伸長した（図4）。

4 おわりに

毛穴を起点としたニキビなどのトラブルや頭髮・まつ毛の育毛に対するPLGA ナノ粒子の優位性を検証した。PLGA ナノ粒子は毛穴内部への有効成分の浸透性と作用持続性を向上させる特長により内包成

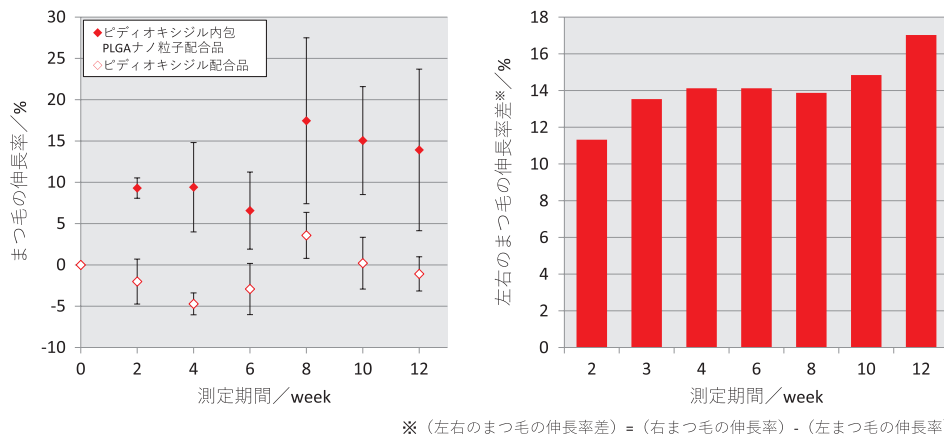


図4 ビディオキシジル内包 PLGA ナノ粒子によるまつ毛の伸長
 Fig. 4 Eyelash elongation by PLGA nanoparticles containing Pidoxyzil.

分の有効性を最大化でき、実製剤系においても高い効果を発現し得ることが明らかとなった。

今後も、人々の健康と美容に貢献できるように PLGA ナノ粒子の研究を深めて行きたい。

References

- [1] Tsukada Y., Tsujimoto H., Miwa N., Yamamoto H., Kawashima Y., PLGA Nanosphere Platform for Nanomedical System, in: Courtney Winthrop (Ed.), New Developments in Polylactic Acid Research, Nova Science Publishers, 2014, pp. 153–181. ISBN: 978-1-63463-054-2.
- [2] 辻本 広行, 安武 愛子, 坂東 容平, 三羽 信比古, 川島 嘉明, 化粧品原料としての PLGA ナノ粒子の特徴, Cosme Tech Japan, 1 (2011) 77–84.
- [3] Tsujimoto H., Hara K., Yokoyama T., Yamamoto H., Takeuchi H., Kawashima Y., Akagi K., Miwa N., Huang C.C., Percutaneous absorption study of biodegradable PLGA nano-spheres via human skin biopsies, Journal of the Society of Powder Technology, Japan, 41 (2004) 867–875. <https://doi.org/10.4164/sptj.41.867>
- [4] 杉井 祐太, 笹井 愛子, 辻本 広行, PLGA ナノ粒子を利用した機能性化粧品による毛穴トラブル改善例, The Micromeritics, 59 (2016) 108–110. <https://doi.org/10.24611/micromeritics.2016018>

〈著者紹介〉



杉井 祐太 Yuta SUGII

〔経歴〕 2012 年 関西大学大学院理工学研究科博士前期課程修了。同年ホソカワミクロン株式会社入社。粉体システム事業本部での勤務を経て、2014 年から現職。

〔専門〕 ナノマテリアル。化粧品開発業務に従事。

〔連絡先〕 YASUGII@hmc.hosokawa.com



鈴木 貴弘 Takahiro SUZUKI

〔経歴〕 2017 年 神戸大学大学院工学研究科博士前期課程修了。同年ホソカワミクロン株式会社入社。2017 年から現職。

〔専門〕 ナノ粒子のドラッグデリバリーシステム。

最近では、化粧品開発にも取り組んでいる。

〔連絡先〕 TSUZUKI@hmc.hosokawa.com



笹井 愛子 Aiko SASAI

〔経歴〕 2009年 岩手大学大学院 博士後期課程修了，博士（工学）。同年ホソカワミクロン株式会社入社。2010年より製薬・美容科学研究センターにて勤務。主任研究員。

〔専門〕 ナノマテリアル。PLGA ナノ粒子の医薬品・化粧品開発業務に従事。

〔連絡先〕 AYASUTAKE@hmc.hosokawa.com



辻本 広行 Hiroyuki TSUJIMOTO

〔経歴〕 1988年 中央大学大学院理工学研究科博士前期課程修了。博士（工学）。同年ホソカワミクロン株式会社入社。粉体工学研究所，粉体システム事業部等を経て，マテリアル事業本部長，執行役員。

〔専門〕 粉体工学，化粧品，育毛剤開発等 PLGA ナノ粒子の実用化開発の国家プロジェクト等多数。

〔連絡先〕 HYTSUJIMOTO@hmc.hosokawa.com