

PLGA ナノ粒子を用いた真皮シワの改善

Anti-wrinkle Effect Using PLGA Nanoparticles

鈴木 貴弘¹, 笹井 愛子¹, 辻本 広行²
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

近年、医薬部外品の効果効能に「シワの改善」が新たに認められたことで「真皮シワ（大ジワ）」をターゲットにした機能性化粧品の需要が高まってきている。「真皮シワ」は、真皮に存在し肌の土台を形成するコラーゲンやエラスチンの変性や産生量の減少が原因となって生じるため、両成分の産生を担う皮膚深部（真皮層）の繊維芽細胞の賦活が重要である。しかし、真皮層は強固なバリア層である角質層を含む表皮の下に存在し、さらに有効成分の濃度維持が困難なエリアであるため、「真皮層への浸透性」と「真皮層内での作用持続」を叶え得る DDS (Drug Delivery System) の要素が重要である。

本稿では、著者らの提唱する皮膚深部への成分送達性と持続性をもつ DDS 材料である PLGA ナノ粒子を用いた真皮シワの改善評価について紹介する。

ABSTRACT

In recent years, the needs of cosmetic products possessing anti-wrinkle effects are rapidly increasing, and the cosmetic products appealing its efficacy sell well. Since the target site of the active ingredient for anti-wrinkle is in the deep part of the skin, the problem is how to break through the stratum corneum, which is biological barrier, and deliver the ingredient to the target site. The PLGA (Poly-Lactide-co-Glycolide Acid) nanoparticle that we developed has DDS (Drug Delivery System) function such as excellent permeability to the stratum corneum and slow release of encapsulated content in the particle. By using this technology, the anti-wrinkle ingredients can be easily delivered deep into the skin.

In this paper, we introduce the test result of the anti-wrinkle effect by using PLGA nanoparticles.

1 はじめに

顔つきなどの外観の印象から推定された年齢は「見た目年齢」と呼ばれ、その決定要因は加齢と共に増加するシワやたるみ、くすみ、白髪などによる

形状・色の変化の割合が高い。シワとは、皮膚表面の皮溝が変化し目立つものと定義され、皮膚の老化現象のひとつであり、その原因は皮膚表面に最も近い表皮とその下の真皮の両方に存在し、とくに真皮層のケアが重要とされている (図 1)。

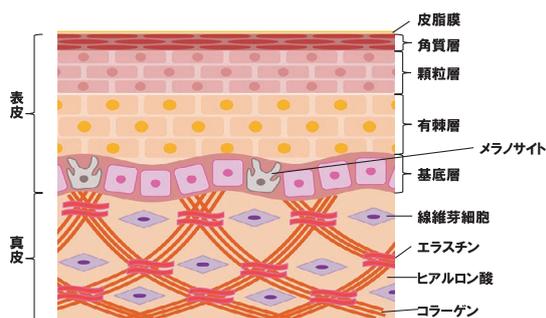


図1 皮膚の断面模式図
Fig. 1 Figure of skin.

シワは①乾燥による小ジワ, ②表情ジワ(額, 目尻), ③真皮シワ(目・口周り)に大別される。①乾燥による小ジワは一時的なもので, 化粧水や乳液などによる水分と油分の補給によって消失する可能性が高いが, 放置すると真皮シワへ移行するためこまめなケアが必要である。②表情ジワは表情筋が同一部位で伸縮を繰り返すことでその部分のコラーゲン線維束の配列が不均等になるために生じ, 経時的に真皮シワへ移行していく。対して③真皮シワは「大ジワ」とも呼ばれ, コラーゲンとエラスチン(真皮層の約7割を占めるタンパク質線維で, 両者の立体構造により皮膚のハリと弾力が保たれている)の減少・劣化が原因となって生じる。そのため, 「真皮シワ」の改善にはコラーゲン(1型, 3型等)やエラスチンの産生を促進することが必要であるとされ, 多くの有用成分が見いだされてきている。他方, 真皮は優れたバリア機能を備える角質層を有する表皮の下に位置しているため, 有用成分を水・エタノールなどに溶解させているような一般的な化粧品処方においては有用成分の真皮への送達は容易ではない。

本稿では, 著者らの提唱する皮膚深部への成分送達性と持続性を付与し得る DDS 材料である PLGA ナノ粒子を用いた真皮シワの改善評価について紹介する。

2 PLGA NP の特長

2.1 安全性

化粧品は日常的に使用するため, 使用感だけではなく高い安全性も重要な要素である。PLGA ナノ粒子を形成する基材である PLGA は体内にも存在す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つ生体適合性高分子で

ある。このエステル結合部位は体内の水分子を用いて容易に加水分解し, 最終的には TCA 回路 (Tri-Carboxylic Acid cycle) を経て水と二酸化炭素に分解され体外へ排出される^[1]。そのため, PLGA NP は近年ナノ粒子材料に懸念されている体内残留性や細胞毒性がなく, 極めて安心・安全な材料である^[2]。

2.2 皮膚浸透性, 持続性

著者らはこれまでに, PLGA NP が内包成分の皮膚浸透性向上や目的部位での効果持続性を有することを実証し, 機能性化粧品開発へと応用してきた^[3-8]。

図2はモデル粒子として蛍光標識成分を内包した PLGA NP を顔面に塗布し, 皮膚測定機器 (VISIA®, Canfield Scientific 社製, UV 写真) で撮影したものである。PLGANP を塗布した右顔全体が黄緑色に呈色しており, とくに毛穴, 額や眉間のシワの発光が強いことから PLGA ナノ粒子は毛穴やシワに集積しやすく, これらのウィークポイントをターゲットとして選択的に有用成分を送達するキャリアとして働き得ると考えられた。

さらに, PLGA NP 自身および粒子に内包された有用成分の皮膚浸透性の詳細な検討を実施した。三次元培養皮膚モデルに対し, b) FITC (蛍光標識剤) 水溶液, c) FITC 結合 PLGA NP の水分散液, d) FITC 内包 PLGA NP の水分散液をそれぞれ塗布し, 皮膚浸透性能を比較した。c) の FITC 結合 PLGA NP は, PLGA ポリマー末端に FITC を化学結合した原料でナノ粒子を作製しているため, d) とは異なり粒子から FITC を徐放することは出来ない。すなわち観察される蛍光=PLGA NP 自身の存在を示す(表1。

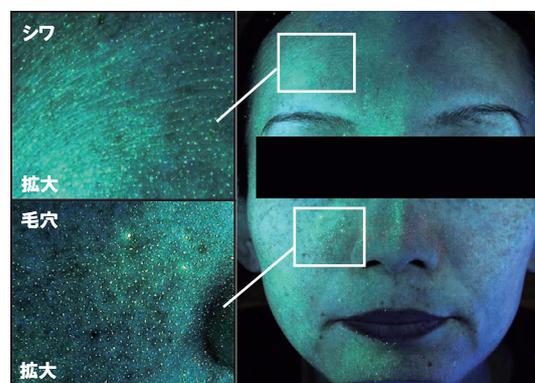


図2 PLGA ナノ粒子の部位集積性
Fig. 2 Wrinkle and pore accumulation accumulation of PLGA nanoparticles.

テクニカルノート

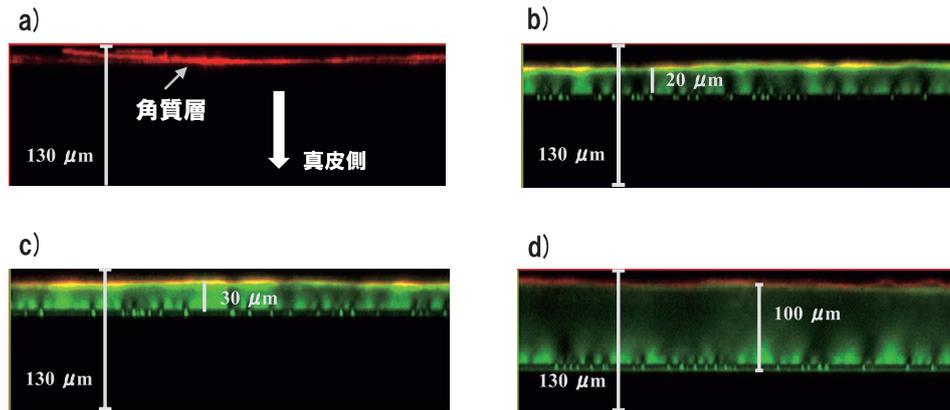


図3 ヒト皮膚モデルを用いた FITC 透過試験

a): [コントロール], b): [FITC 水溶液], c): [FITC 結合 PLGA ナノ粒子], d): [FITC 封入 PLGA ナノ粒子]

Fig. 3 CLSM images of FITC penetrated skin tissue.

a): [Control], b): [FITC Soln.], c): [FITC encapsulated PLGA NP], d): [FITC conjugated PLGA NP]

各 PLGA NP の粒子径)。

結果を図3に示す。a) コントロール群では、赤色に染色された角質層が観察されており、FITCの蛍光に干渉する皮膚組織由来の自家蛍光は観察されなかった。一般的な化粧品を模したFITC水溶液b)ではFITCの存在を示す蛍光は角質層下約20μmまでしか観察されず、水溶性のFITCは皮膚深部まで浸透できないことが確認された。対して、c) 結合型では角質層下約30μm、d) 内包型では100μmまで蛍光が観察された。これらの結果から、PLGA NP自身は水溶性成分単体よりも表皮の奥深くまで浸透し、さらに内包成分を真皮に向かって徐放化し得ることが明らかとなった。

また、今回は図示しないが、ヒトの皮膚を用いたテープストリッピング法を用いたPLGA NPの角質層への浸透度評価試験でも、PLGA NPは角質層の最下層(15層程度)まで到達していることが明らかとなっている^[9]。

3 PLGA NPによる真皮ジワの改善

次に、PLGA NP技術による真皮ジワへの改善効果を検証するためにヒトモニター試験を行った。PLGA NPへの内包する有効成分は、真皮ジワとの関係性が深い3型コラーゲンの産生を司る繊維芽細胞賦活作用が知られている「加水分解卵殻膜エキス(株キユーピー製)」とした。

被験者4名(女性:4名,うち、30代2名,40

表1 皮膚浸透性試験用 PLGA NP の物性値

Table 1 Physicochemical properties of FITC loaded or conjugated PLGA NP.

PLGA NP	平均粒子径 (nm)
FITC 結合 PLGA NP	203
FITC 封入 PLGA NP	173

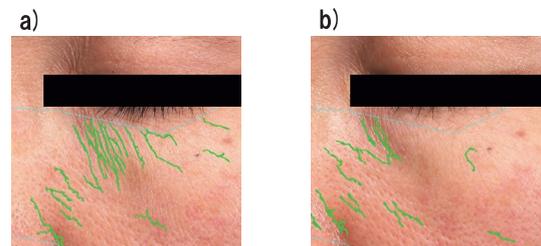


図4 PLGA 製剤連用による大じわ改善効果 a): 塗布前, b): 0.5ヶ月塗布(卵殻膜エキス封入 PLGA)

Fig. 4 Wrinkle effect using PLGA nanoparticles in human monitor test, a) Left face, before use, b) Left face, after 0.5 month of continuous use).

代2名)に卵殻膜エキス内包 PLGA NP水溶液(ブチレングリコール20%配合)を朝晩2回片顔に塗布し(ハーフフェイス法)、使用前後のシワを皮膚測定器(VISIA®, Canfield Scientific社製)のシワ判定モードを用いて計測した。

結果、著効例ではわずか2週間の連用で目立つシワ(緑ライン)の数が顕著に減少した(図4)。また、a)左顔:塗布無とb)右顔:塗布有を比較した結果、b)においては眼下部の目立つシワの数が少なく、それぞれのシワ状態も改善(薄い)していることが分

かった (図5)。

4 おわりに

本稿では PLGA NP による真皮シワの改善のエビデンスを紹介した。我々の独自技術である PLGA NP の特長は内包成分の浸透性向上と効果の持続効果であり、わずか 0.1~1.0 wt% 程度の配合量からでも使用実感を得られる場合も多い。

シミやシワ、たるみといった加齢による顔の形状変化は 30 代以上の中高年の女性の悩みの種となっている。中でもシワはその形成メカニズムに多くの要因が複雑に絡み合っているため根本解決は難しいとされてきた分野であるが、近年シワ発生のメカ

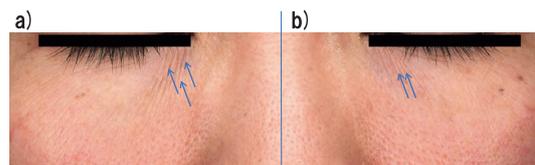


図5 PLGA 製剤を用いた真皮ジワ改善試験結果 a): 塗布なし, b): 塗布あり (卵殻膜エキス封入 PLGA)

Fig. 5 Wrinkle effect using PLGA nanoparticles in human monitor test, after 0.5 month of continuous use (Right face is not used).

ニズムは少しずつ解明されて来ており、高機能化粧品を求める消費者からの注目を集めている。

今後も PLGA NP を用いた効果・効能を底上げする機能化粧品が提案できるよう研究・開発に邁進したい。

References

- [1] 杉井 祐太, 鈴木 貴弘, 笹井 愛子, 辻本 広行, 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—, The Micromeritics, 63 (2020) 61–66. <https://doi.org/10.24611/micromeritics.2020012>
- [2] 川島 嘉明, PLGA ナノスフェアの設計と DDS への展開, 薬剤学, 66 (2006) 224–238. <https://doi.org/10.14843/jpstj.66.224>
- [3] 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.
- [4] Tsujimoto H., Hara K., Tsukada Y., Huang C.C., Kawashima Y., Arakaki M., Okayasu H., Mimura H., Miwa N., Evaluation of the permeability of hair growing ingredient encapsulated PLGA nanospheres to hair follicles and their hair growing effects, Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters, 17 (2007) 4771–4777. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2007.06.057>
- [5] 辻本 広行, 原 香織, C.C. Huang, 横山 豊和, 山本 浩充, 竹内 洋文, 川島 嘉明, 赤木 訓香, 三羽 信比古, 球形晶析法で調製した乳酸・グリコール酸共重合体ナノスフェア (PLGA NS) の経皮浸透性評価, 粉体工学会誌, 41 (2004) 867–875. <https://doi.org/10.4164/sptj.41.867>
- [6] 辻本 広行, 原 香織, 三羽 信比古, 川島 嘉明, PLGA ナノ粒子の育毛剤への応用, Cosme Tech Japan, 1 (2011) 79–85.
- [7] 辻本 広行, 坂東 容平, 三羽 信比古, 川島 嘉明, スキンケア技術への応用, Cosme Tech Japan, 1 (2011) 43–49.
- [8] 笹井 愛子, 辻本 広行, 山本 浩充, 川島 嘉明, 三羽 信比古, DDS 機能をもつ PLGA ナノ粒子によるニキビ・毛穴トラブルの改善技術, Fragrance Journal, 2 (2017) 32–38.
- [9] 笹井 愛子, 鈴木 貴弘, 杉井 祐太, 辻本 広行, ヒアルロン酸を内包した PLGA ナノ粒子による抗シワ効果検証, 粉砕, 62 (2019) 79–85. <https://doi.org/10.24611/micromeritics.2019015>

〈著者紹介〉



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。係長，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