

CLINIQUE

Allergy Tested. 100% Fragrance Free.

《 クリニック研究所 新技術 》
将来起こる色の濃いシミの形成抑制
及び既存の色素沈着を改善する

— 第44回日本研究皮膚科学会 (JSID)*1年次会議において発表 —

クリニック研究所の研究者は、2019年11月に開催された日本研究皮膚科学会 (JSID) において、皮膚の色素沈着に関する新しい発見に焦点を当てた研究データの発表を行いました。

人の皮膚色素沈着とは

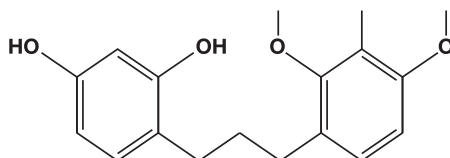
人の肌の色は、皮膚に存在するメラノサイトと呼ばれる細胞によって生成される、光吸収分子メラニンの量と種類によって決まります。メラニンは、メラノソームと呼ばれる特殊な構造内で作られます。皮膚細胞のターンオーバーや不要となった角層細胞の剥離が遅くなる、あるいは過剰なメラニンが生成されると、ダークスポット (色の濃いシミ) が現れます。

メラニンの生成中に3つの重要な酵素反応が起こり、その中でも主要な律速段階に酵素チロシナーゼが関与します。これはチロシナーゼがメラニン生成経路の最初の酵素反応を触媒するためです。メラニンは形成された後、メラノソーム内でメラノサイトの先端に移動後、ケラチノサイトに移動します。メラニン生合成を阻害するためには複数のアプローチが存在し、その多くはチロシナーゼ触媒活性の阻害やチロシナーゼ分解促進などを含む、酵素チロシナーゼを標的としているものです。

■ 〈ブライティングDP〉は将来の色素沈着の激しい部分の形成を抑制する

今回、この酵素チロシナーゼを標的とする過程で私たちが注目した、ブライティングDP 正式分子名：1-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-3-メチルフェニル)プロパン (図1) は、チロシナーゼへの非常に特異的な阻害剤であり、ユリ科のディアネラ・エンシフォリアに比較的豊富に存在します。また、このブライティングDPは抗酸化作用により、メラニンの蓄積を抑制することが報告されています。

図1 ブライティングDP: (1-(2,4-ジヒドロキシフェニル)-3-(2,4-ジメトキシ-3-メチルフェニル)プロパン)



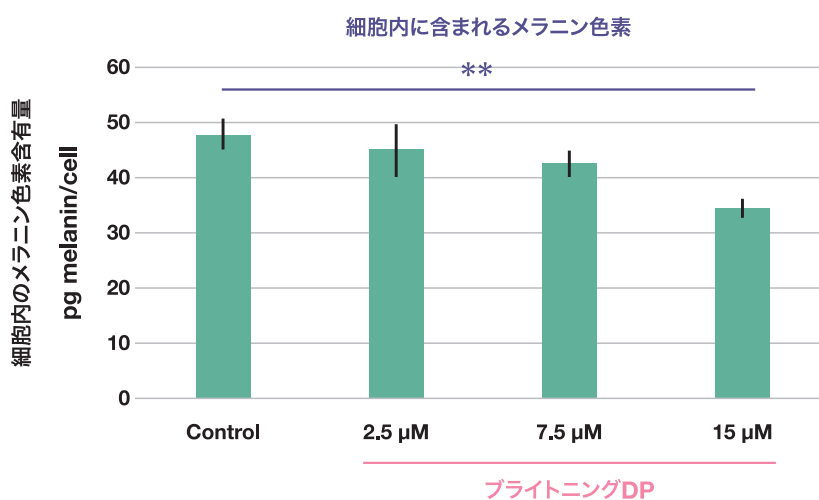
■〈ブライティングDP〉の効果

【in vitro 細胞培養試験の結果】

ブライティングDP添加処理により細胞内のメラニン色素含有量が有意に減少

軽度の色素沈着を持つメラノサイトをin vitroにて24時間培養、増殖後にブライティングDP添加処理を行い（未処理のコントロール、2.5 μ M、7.5 μ M、または15 μ M）37 $^{\circ}$ Cで96時間培養を行いました。今回、この細胞培養アッセイでは、ブライティングDP添加処理、培養後にメラニン含有量の用量依存的な減少が観察されました。また、ブライティングDPを15 μ M添加処理した事により、コントロールと比較して細胞内のメラニン色素含有量（pg melanin/cell）が29%有意に減少しました（図2）。

図2 ブライティングDP添加処理後4日の細胞内のメラニン色素 ** p <0.01**2



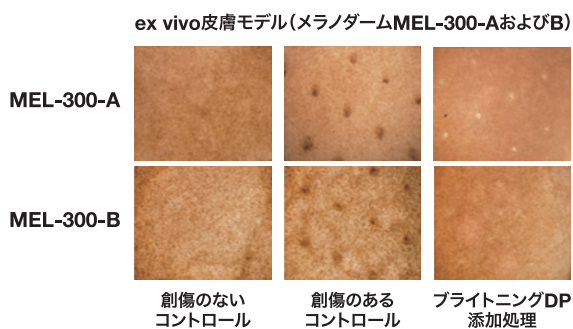
【皮膚モデルを使用した ex vivo 試験の結果】

〈ブライティングDP〉添加処理によりメラニンの定量化で有意に減少

クリニックの研究者は、人工皮膚モデル（以後、メラノダームと記載）を使用して、ex vivoにおける創傷後の色素沈着に対するブライティングDPの効果を測定しました。皮膚はブライティングDPの添加処理を行う前に、創傷または非創傷それぞれのベースラインを用い470nmの吸光度で、分光測光法により測定されました。また、この創傷は500 μ mの化粧用マイクロニードルを使用して誘発され、すべてのメラノダームにおいて毎日ブライティングDP添加処理を行いました。これらの皮膚モデルは、目視による観察のために写真として撮影をしました（図3A）。目視での観察ではex vivo色素沈着アッセイでブライティングDP添加処理を行った際に、MEL-300-A,B両タイプのメラノダームで創傷部位の周囲の色素沈着が減少した外観となった事が示されました。また、ブライティングDP添加処理を行った皮膚では、添加処理を行っていない非創傷及び創傷のコントロールの両方と比較して、メラニンの定量化に有意な減少が観察されました（図3B）。

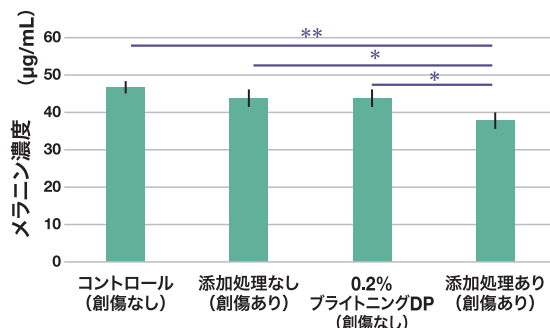
図3 メラノダーム(MEL-300-AおよびB)の色素沈着アッセイ

A. 7日目のメラノダームの代表的な画像



B. メラノダームのメラニン含有量の定量

* p < 0.05 ** p < 0.01 ※3



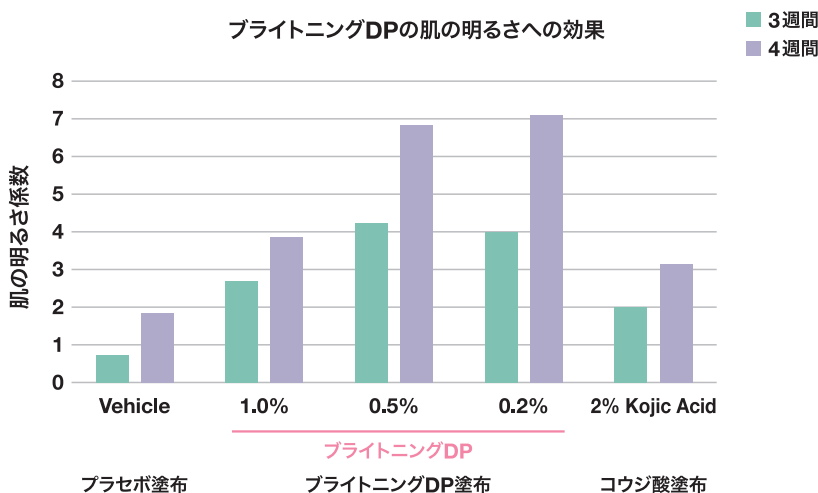
【 in vivo 試験の結果 】

〈ブライティングDP〉の肌の明るさへの優れた効果が明らかに

肌の明るさに関する臨床試験でブライティングDPの有効性をテストするために、18~45歳の肌タイプI、IIの10人の女性がニューヨークの地元の住民から被験者として集められました。被験者の条件としては、皮膚の問題を含む急性または慢性疾患のない通常健康状態でなければなりません。試験では、各被験者の背中異なる部分(約4cm²)にUV-B照射を行いました。放射源には、UV-Bを放射するフィルターを備えたキセノンアークソーラーシミュレーター(Xenon Arc Solar Simulator)を使用し、被験部位は3.5MED^{※4}のUV-Bを照射しました。照射直後から、各々の被験部位にそれぞれの試験品で土曜日と日曜日を除く毎日、4週間かけて塗布を行いました。その後、標準プロトコルに従い3週間にわたって週2回、ミノルタクロマメーターを使用して反射率を観察しました。また、これらの試験品の肌の明るさに対する効果に関する追加情報を入手するために臨床試験は4週間に延長されました。

それらの結果から、各被験部位の曲線下面積を計算しました。肌の明るさ係数は、各試験品塗布部位の曲線下面積を未塗布の照射部位から差し引いて計算されました(図4)。その結果、ブライティングDPは、0.5%と0.2%の濃度で非常に効果的に肌の明るさへとアプローチし、3週間と4週間の両方で評価基準である2%のコウジ酸よりも高い値を示しました。

図4 10人の女性に行った肌の明るさに関する臨床試験の3週間および4週間後の効果



■ 肌の既存の色素沈着改善に働く3成分

画期的な色素沈着遮断技術

最近の研究では、将来の皮膚色素沈着を悪化させるUVや他の環境的要因に対して皮膚内部で生じる酸化ストレスが引き起こす炎症において、メラニンの生成を増加させるという重要な作用が実証されています。我々の肌色の均一化技術における最新のイノベーションは、色素沈着遮断技術によるこれらのメカニズムの長年の研究に基づいています。また、成分を混合する事で、ホスホリパーゼA2を含む炎症性メディエーターを阻害し、皮膚の過剰な色素沈着を促進するシグナルを阻害します。

この混合複合体を構成する成分には以下3つが含まれます。

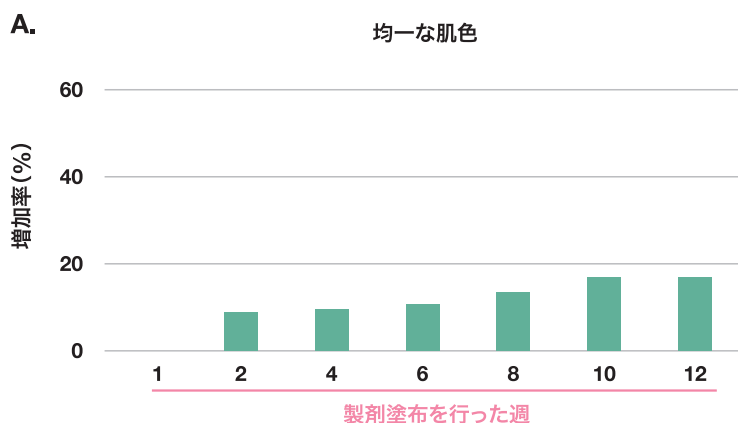
1. 玉露抽出物：天然の抗酸化物質やテアニンなどの皮膚鎮静剤を高レベルで含む、特別に栽培および収穫された緑茶です。in vitro（生体外）において、紫外線曝露による脂質過酸化、およびin vivo（生体内）での接触刺激による炎症と赤みの予防に効果的です。
2. オリザサティバ（米）ふすま抽出物：強力な抗酸化剤。
3. グリチルリチン酸二カリウム：甘草エキスに含まれる天然の抗炎症分子。

■ 複合体^{※5}を用いた臨床試験

クリニック独自の複合体の効果を検証するために、35～70歳の56人の女性が、被験者として集められました。被験者は軽度から中度の肌色の不均一性があり、顔に少なくとも3箇所に加齢によるシミまたは炎症後過剰色素沈着（PIH）がありました。今回、36～70歳の52人までが、試験を完了しました。各被験者には、初回ベースライン測定時に製剤の塗布についての指導を行い、1日に2回、12週間、製剤の塗布を行ってもらいました。評価にはライフエキスパートグレーダーを用い、初回のベースライン測定時および製剤塗布を実施してから1、2、4、6、8、10、および12週目に評価を行いました。

その結果、2週目の初めから肌色の均一性の著しい増加が検出されました（図5）。

図5 製剤塗布を行った被験者52人の肌色に関する臨床結果



— 結 論 —

これらの色素沈着の減少に対するin vitro、ex vivo、およびin vivoの結果から、私たちは〈ブライティングDP〉がメラニンの生成を阻害し、基準とした2%コウジ酸の活性を上回るほどの可能性があることを見出しました。また、臨床試験では製剤塗布を行って2週目という早い時期に肌色の均一性が著しく増加することが明らかになりました。

「すでに臨床的に証明された肌の明るさ改善技術に、色素沈着遮断技術が追加されることは、私たちの確固たる強みであり、新たな変色の蓄積を防ぐ皮膚鎮静機能の提供に繋がります。」とエステ ローダー カンパニー R&Dで皮膚生理学および薬理学のヴァイス プレジデントを務めるトム・マモン博士は述べています。

※1 毎年1回、3日間の日程で開催され、皮膚科学に関わる最新の研究発表が行われる。

※2 結果図中の**は「p値（有意確率）が0.01（1%）以下である」ということを意味する有意差を表す指標。

※3 結果図中の*は「p値（有意確率）が0.05（5%）以下である」ということ、**は「有意確率が0.01（1%）以下である」ということを意味する有意差を表す指標。

※4 MED（Minimal Erythema Dose）：照射後16～24時間で照射した部分のほぼ全域に微かな紅斑が認められる最小量の紫外線量。

※5 ブライティングDP及び3成分の混合物。

【このリリースに関するお問い合わせ先】

ELCジャパン株式会社 サイエンティフィック コミュニケーションズ

TEL：03-6625-1910

【クリニック ブランド・製品に関するお問合せ先】

クリニック事業部 コンシューマー エンゲージメント グループ

TEL：03-6625-1202 FAX：050-3737-5139 PR 代表 email：clpr@clinique.co.jp

ESTÉE
LAUDER
COMPANIES

クリニックについて

1968年にNYで誕生したクリニック。世界で初めて、皮膚科学的見地から研究・開発されたスキンケア 製品を世に送り出し、低刺激でありながら、肌本来のすこやかさを引き出す、シンプルケアを提唱しました。ブランド名の由来は「美容クリニック」(Clinique Esthetique)。皮膚科医の問診をヒントに、独自の肌カウンセリングを開発。一人ひとりの肌悩みに合わせたご提案を、ブランド創設以来、大切に続けています。現在日本では、百貨店プレステージ化粧品市場において、スキンケア製品販売数No.1[※]を誇ります。

※ 2019年1月にポーテリサーチ社から報告された、日本の百貨店市場における2016年1月-2018年12月までのレポートに基づく。