

# 美白対策！メラニンの生成を徹底ブロック

## 東洋新薬『フラバンジェノール®』のシミ予防のメカニズムを解明

健康食品・化粧品の総合受託(ODM)メーカーの株式会社東洋新薬(本社:福岡県福岡市、本部:佐賀県鳥栖市、代表取締役:服部利光)は、中部大学 芋川玄爾 客員教授と共同でフラバンジェノール®がシミの原因となる「メラニンカスケード」(メラニン生成に繋がる一連の連鎖反応)を遮断するメカニズムを解明しました。

### ■フラバンジェノール®とは

フラバンジェノール®は、フランス南西部ランド地方を主体に植林されている海岸松の樹皮から抽出される東洋新薬の独自素材です。

オリゴメリック・プロアントシアニジン(OPC)を主成分としたポリフェノールを豊富に含み、抗酸化作用や血流改善作用など様々な生理活性を示すのが特徴です。

また、フラバンジェノール®は、近年強力な美白作用や抗シワ作用が確認されており、美容分野ではシミの中でも有訴者が半数近くになるといわれる<sup>1)</sup>老人性色素斑(シミ)[注①]への美白作用が内服および塗布による臨床試験で確認されています。

この老人性色素斑のメカニズムとして、メラニン生成の指令物質であるエンドセリン[注②]が関与していることが知られています。

エンドセリンは、直接紫外線を浴びることで皮膚中において分泌される<sup>2)</sup>だけでなく、過去に浴びた紫外線ダメージによっても分泌されます<sup>3)</sup>。さらに、ヒトメラノサイト[注③]内でエンドセリン受容体[EDNRB;注④]を介してメラニン生成を促進することが判明しております。



### ■研究の背景

当社はこれまでにフラバンジェノール®の美白メカニズムとして、ヒトメラノサイト内においてメラニン生成のプロセスであるチロシナーゼ[注⑤]の活性抑制や発現抑制作用を確認しています。

今回、フラバンジェノール®の美白メカニズムとして着目したのは、「メラニンカスケード」(図1参照)です。「メラニンカスケード」とは、紫外線によって引き起こされるメラニン生成に繋がる滝のような一連の連鎖反応です。この連鎖反応は一度始まると容易に止まらずEDNRBを介してさらにメラニン生成を助長させ、負のスパイラルを引き起こします。

そこで当社はEDNRBの発現を抑制するメカニズムを探るために、フラバンジェノール®が紫外線を浴びたヒトメラノサイト内で、どのように「メラニンカスケード」に作用するかを検証しました。

### ■発表骨子

ヒトメラノサイトにUVB(紫外線)[注⑥]を照射した時にEDNRBの発現をコントロールする因子を探索するとともに、フラバンジェノール®が及ぼす影響をウェスタンブロットティング法[注⑦]を用いて検証しました。

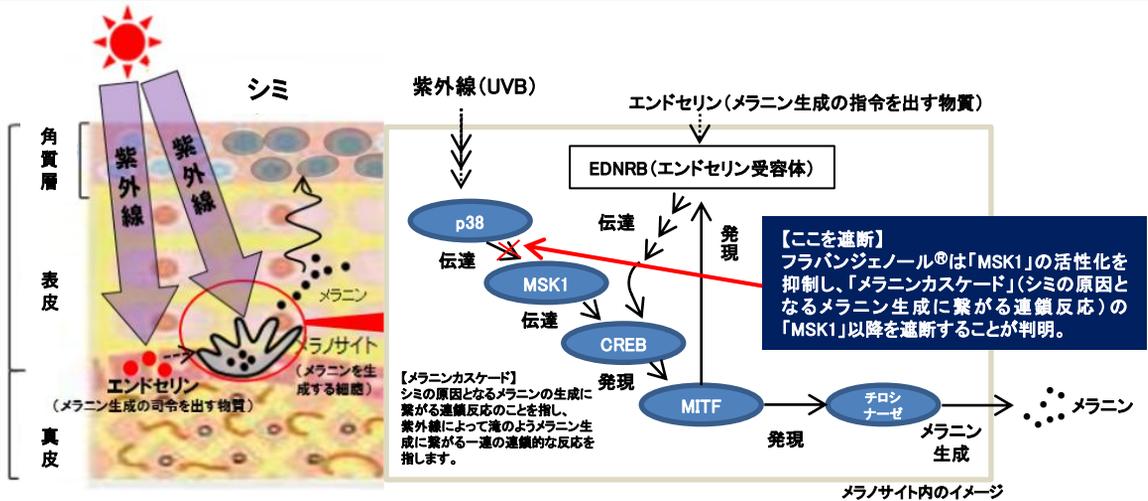
その結果、ヒトメラノサイトではUVBを浴びた時に「メラニンカスケード」が働き、p38→MSK1→CREB→MITFという細胞内シグナル伝達分子[注⑧]が連鎖的に活性化することでEDNRBの発現が増加することが初めて明らかになりました。

また、フラバンジェノール®は、「メラニンカスケード」中のp38には影響を与えず(図2参照)、MSK1以降の連鎖反応を遮断(図3参照)することでEDNRBの発現を抑制することが確認されました。

### ■研究成果

今回の研究で、MSK1の活性化を抑えることでEDNRBの発現を抑制し、外部からのメラニン生成促進の指令をヒトメラノサイトが受け取れなくすることで、相乗的に美白作用を発揮することが明らかとなりました。

# 図1. メラニンカスケードとフラバンジェノール®の効果



## 実験結果

図2. フラバンジェノール®のヒトメラノサイトにおける p38 の活性化に及ぼす影響

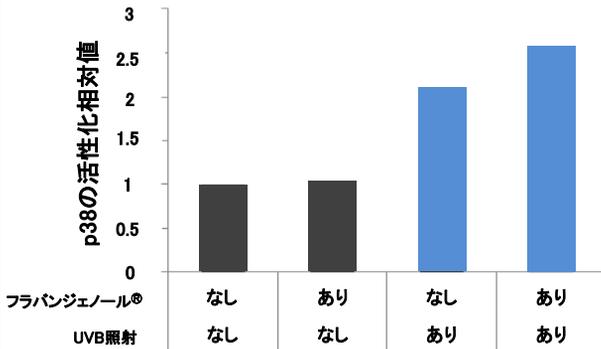
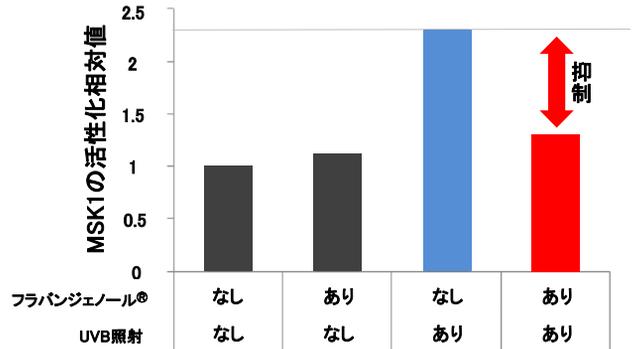


図3. フラバンジェノール®のヒトメラノサイトにおける MSK1 の活性化に及ぼす影響



## フラバンジェノール®の表示例

### 【食品】

松樹皮エキス

### 【化粧品、医薬部外品】

フランスカイガンショウ樹皮エキス

## 製品応用例

### 【食品】

ドリンク、ハードカプセル、ソフトカプセル、タブレット、顆粒、ゼリー、クッキー等

### 【化粧品、医薬部外品】

クレンジング、洗顔フォーム、石鹸、化粧水、美容液、乳液、クリーム、リップクリーム、オールインワンジェル、フェイスパック、日焼け止め、BBクリーム、フェイスパウダー 等

- [注①]老人性色素斑 : 加齢により見られるスポット状のシミで、特に30代、40代で多く見られるようになる。シミの中でも代表的なもので、シミで悩む人の半数近くは老人性色素斑と言われる。
- [注②]エンドセリン : メラニン生成のプロセスで、紫外線を受けると皮膚中にある表皮細胞から放出される情報伝達物質の一つで、エンドセリンはメラノサイト内の受容体(エンドセリン受容体(EDNRR))に作用しメラニンを生成するよう指令を出す。
- [注③]ヒトメラノサイト : ヒトの皮膚に存在する細胞で、高いメラニン生成能力を持つ。美白素材がメラニン生成におよぼす影響を評価するために一般的に用いられる。
- [注④]EDNRR : メラニン生成の指令物質であるエンドセリンを受け取り、メラノサイト内にその指令を伝える役割を担う。
- [注⑤]チロシナーゼ : メラニン生成に関与する主要な酵素の一つ。メラニン生成過程のうち、アミノ酸の一種であるL-チロシンからメラニンが生成する過程などに関与。
- [注⑥]UVB : 地上に届く紫外線のうち比較的波長が短い領域のものを指し、日焼けの要因となると考えられている。
- [注⑦]ウェスタンブロッティング法 : 無数にあるタンパク質の中から特定のタンパク質を検出する方法で、メカニズムを解明するために良く用いられている方法。
- [注⑧]シグナル伝達分子 : 細胞内外の情報を細胞内に順次伝達して、最終的に遺伝子発現などの細胞機能の変化をもたらす一連の分子群。この情報が流れる経路はシグナル伝達経路と呼ばれる。
- [p38] : 代表的な細胞内シグナル伝達分子の一つ。環境ストレスや炎症などの刺激で活性化され、これらの刺激への応答反応の中心的役割を担う分子。
- [MSK1] : p38の下流にあり、環境ストレスなどの刺激情報を仲介する細胞内シグナル伝達分子の一つ。
- [CREB] : さまざまな刺激に対応して遺伝子の発現をコントロールする転写因子の一つ。
- [MITF] : メラニン生成をはじめ、メラノサイトの機能を幅広くコントロールするため、メラノサイトのマスター因子とも呼ばれる転写因子。

＝参考文献＝

- 1) 村上富美子, 溝口昌子: 色素異常症(色素沈着症) -いわゆるシミを中心として-。日本皮膚科学会雑誌 114(14): 2305-2310 2004
- 2) Imokawa G, Yada Y, Miyagishi M: Endothelins secreted from human keratinocytes are intrinsic mitogens for human melanocytes. J. Biol.Chem. 267: 24675-24680, 1992.
- 3) Kadono S, Manaka I, Kawashima M, Kobayashi T, Imokawa G: The role of the epidermal endothelin cascade in the hyperpigmentation mechanism of lentigo senilis. J Invest Dermatol 116(4): 571-577 2001

東洋新薬は今後も『フラバンジェノール®』の機能性をさらに解明し、独自性の高い商品を開発し、より一層の拡販に注力して参ります。

### 《トピックス》

東洋新薬では、トクホ許可取得数No.1のノウハウを生かし、『機能性表示食品制度に対応した商品』に関して、機能性素材の安全性・有効性調査、臨床試験によるエビデンス取得、cGMPに準拠した工場での製造、表示・表現のサポートまで、お客様のニーズに応じたご提案をします。

#### ■株式会社東洋新薬

東洋新薬は、「これまでの常識や固定観念にとらわれない健康食品や化粧品、医薬品を創り、世界へ送り出す」という志を社名に込めて1997年に創業した健康食品・化粧品・医薬品のODMメーカーです。

健康食品・化粧品・医薬品の受託製造にとどまらず、事業全般に亘るコンサルティングや商品企画、マーケティング支援までの豊富なノウハウを活用したビジネスソリューションを提供しており、ビタミンCの600倍の抗酸化作用を持つ松樹皮抽出物『フラバンジェノール®』をはじめとする高機能性素材の研究開発にも注力しています。また、特定保健用食品(トクホ)の許可取得数は261件と日本一(2015年6月時点)で、そのノウハウを活用した独自のCRO事業(トクホ開発と臨床試験受託)を展開しています。

製造工場は、NSF GMP(ダイエタリーサプリメントの製造、包装、表示及び保管において適切な管理を行うための米国標準規格)認証を国内ODMメーカーとして初めて取得しているほか、健康補助食品GMP適合認定、ISO9001:2008、ISO22000:2005認証も取得しており、国際レベルの水準をクリアした品質管理体制を構築しています。

#### ■会社概要

社名)株式会社東洋新薬 創業)1997年9月18日 代表者)代表取締役 服部 利光

本部・鳥栖工場)佐賀県鳥栖市弥生が丘7-28

本社・福岡支店)福岡県福岡市博多区駅前2-19-27丸博多駅前ビル

東京支店)東京都千代田区内幸町1-1-7 NBF日比谷ビル 大阪支店)大阪府大阪市中央区淡路町3-6-3 御堂筋MTRビル

事業内容)健康食品・機能性食品・トクホ商品・化粧品・医薬品・化粧品・医薬部外品の受託製造、販売及び研究、開発

ホームページ) <http://www.toyoshinyaku.co.jp>

※ 『東洋新薬』のブランドロゴ、『フラバンジェノール』及びそれらのブランドロゴは、株式会社東洋新薬の登録商標です。