

## 特別賞

「ヒト型ナノセラミド」を用いた、  
乾燥を根本から改善する化粧品  
「アスタリフト ジェリー アクアリスタ」の開発

富士フイルム株式会社 医薬品・ヘルスケア研究所

田代 朋子 中畝 明菜 荒河 純 中村 善貞

## 1. 緒言

### 1-1. 女性の肌と乾燥

肌(皮膚)は体の最表面にある組織であり、外界と内面をつなぐ、重要な役割を果たしている。肌は、体の水分を維持するだけでなく、外界の刺激から、体を保護しているバリア機能を担っている。近年の研究によれば、この肌は骨格の様な単純な組織では無く、外界の環境変化・刺激や体の状態によりアクティブに変化することが分かってきている。さらに、肌の状態は心理状態とも密接に関係しており、心理状態が悪化すると肌状態が悪化するだけでなく、肌状態が悪くなることで心理状態が悪くなることも見出されている。

この肌の状態は、後述するように表皮細胞の増殖に始まり、ふけとなって剥離するに至る「ターンオーバー」によって、恒常性が維持されている。しかしながら、温湿度変化、紫外線や異物刺激などにより、炎症が発生し、肌のバリア機能が低下するとともに、ターンオーバーが異常となり、その状態が悪化する。また、年齢を重ねるとともに、肌の恒常性維持機能が低下するだけでなく、紫外線に起因する光老化によりその劣化が加速することが知られている。

女性は、乾燥だけでなく、くすみ、シミ、しわといった様々な肌変化に、常に悩まされている。バリア機能の低下に直結した肌の乾燥は、シミやしわといった様々な肌トラブルの原因にもなっている。バリア機能を回復・維持し乾燥から脱却することが、女性の肌悩みを改善し、日々の生活におけるQOL向上に重要な役割となっている。そのため、肌を乾燥から守ること、保湿がスキンケアの基本機能となっているのである。

### 1-2. 乾燥と従来の保湿剤

保湿が重要であり、スキンケアの基本であることは、古くから十分に認識されていた。そのため従来より、様々な保湿剤が開発されており、化粧品に用いられてきた。しかし、今までの保湿剤の多くは、グリセリンなどの多価アルコールやヒアルロン酸等の水溶性高分子であり、それ自身が水分を保持する「一次保湿剤」と呼ばれるものである。肌に適用した保湿剤が水分を保持することにより乾燥しにくくはなるが、恒常的に自分自身の肌を乾燥から改善させることは困難であった。

近年、皮膚化学の進歩とともに肌の恒常性維持メカニズムが詳細に解明されてきている。そこで、肌の元々もっていた機能のうち加齢により機能低下する部分を補うことで肌乾燥から脱却するアプローチの保湿剤(2次保湿剤)の開発が進んでいる。しかし、肌のメカニズムは複雑であり、根本から肌を改善させるまでには至っていない。

そこで私たちは、従来の保湿剤、従来のスキンケアでは達成できなかった、乾燥の根本を絶つことを目指し、新たな肌バリア機能回復の技術開発に着手したのである。

## 2. 肌の構造と乾燥のメカニズム

### 2-1. 肌の構造

肌は、その表面から表皮層、真皮層、皮下組織の構成になっており、表皮は主にケラチノサイト(表皮細胞)からなる。基底層で細胞分裂し新たに誕生したケラチノサイトは、徐々

に分化誘導を受け形状と機能とを変化させ、後からできてきたケラチノサイトに押し上げられるようにして、表面へ移動していく。分化の最終段階として脱核した状態を角質細胞と呼び、角質細胞に分化する際、細胞周囲に脂質などを放出し、細胞間脂質を形成する。この角質細胞とその間を埋める細胞間脂質からなる層が角層である(図1)。

ケラチノサイトが基底層から押し上げられ脱核するまでに約2週間、更に角層が剥がれ落ちるまでに約2週間かかる。肌は外界に接する過酷な条件下にあるため、常に更新されている。しかし、その恒常性は、ストレスや外界の影響、そして加齢とともに機能低下し、肌状態が悪化するのである。

最外層の角層の厚みは僅か20 μm程度であり、前述の通り、脱核した死んだ細胞の塊である。この極薄い膜である角層が人間の体を乾燥・水分蒸発から守る非常に重要な組織なのである。

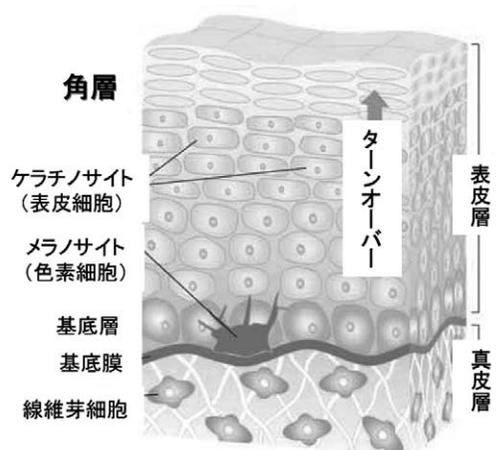


図1. 肌の模式図

## 2-2. 角層のラメラ構造と肌のバリア機能

角層は、レンガ(角質細胞)とモルタル(細胞間脂質)に例えられる構造をしており、水分の蒸散を防ぐとともに、外的な異物や刺激の侵入を防ぐ重要な役割(バリア機能)を担っている。

モルタルを担う細胞間脂質はセラミドを主成分(約50%)とし、コレステロール、脂肪酸等の両親媒性脂質から構成されている。疎水性領域、親水性領域が繰り返される層状構造(ラメラ構造)をとっており、このラメラ構造により水分が体内から蒸発するのを防いでいるのである(図2)。<sup>1)</sup>

肌バリア機能の中心を担うセラミドは加齢とともに産生能力が落ちてしまう。<sup>2)</sup>セラミド量が減少すると、バリア機能に重要なラメラ構造を綺麗に形成できなくなり、水分蒸発が起り、炎症を起こしやすい状態になる。この状態から脱却するためには、ラメラ構造を補修することが必須であり、そのキー技術は分子を配列させる自己組織化である。

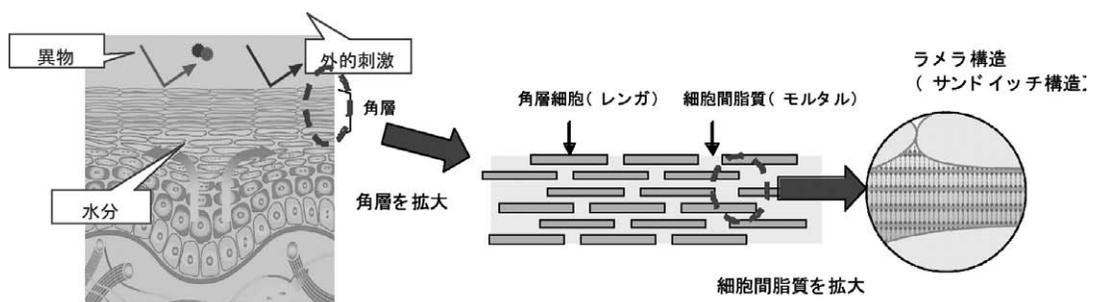


図2. 角層の機能とラメラ構造

### 2-3. 分子の自己組織化

富士フィルムは、自己組織化技術に取り組んできた。人口網膜の研究<sup>3)</sup>として、ロドプシンを自己組織化させることでの機能発現を見出している。また、液晶分子を自己組織化させることに視野角拡大を図った光学フィルムなど、自己組織化を利用した商品を上市している。

分子を自己組織化させるためには、自己組織化能力を持つ分子を設計することが重要である。相同的な、あるいは相補的な分子構造や分子間相互作用の巧みな分子内配置などを設計することが必要となる。

### 2-4. セラミドの役割

角層のラメラ構造を担うセラミドは、自己組織化によりラメラ構造を形成するための巧みな分子構造をもっている。

セラミドは、表皮の有棘層や顆粒層で、L-セリンとパルミトイル-CoA から種々の酵素の働きにより生合成される。合成されたセラミドは一旦グルコシルセラミドまたはスフィンゴミエリンとして蓄えられたあと、角質最下層で細胞外へと排出されて、酵素の作用を受けて、再びセラミドとなり、ラメラ構造を形成する。<sup>4)</sup>このようにL-セリンから生合成される角層のセラミドは、2箇所もしくは3箇所に不斉炭素を有する光学活性体である。角層のセラミドと全く同じ光学異性体構造のセラミドをヒト型セラミドと呼ぶ(図3)。

われわれは、加齢により損なわれたラメラ構造を補修させるためには、生体の生まれ持った角層の自己組織化機能に合わせて、ヒトの角層にあるセラミドと同じ構造のセラミドのみを効率的に角層に供給し、自己組織化させることにより、ラメラ構造を再構築させる必要があると考えた。

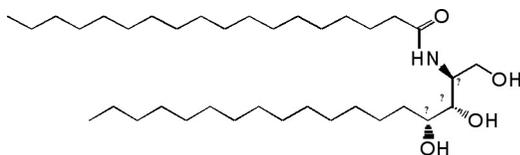


図3. ヒト型セラミドの構造例

### 2-5. 現状技術の課題

ヒト型セラミドを肌に適用することで、肌の蒸散量を抑制可能であり、アトピー患者等の治療研究が行われている。<sup>5)</sup>

しかしながら、ヒト型セラミドの自己組織化能は、諸刃の剣となる。すなわち、光学活性体で3箇所に不斉炭素があることによる自己組織化能は、反面、結晶性が非常に高く、取り扱いにくいという欠点も有する。また、水には全く溶解せず、油・多価アルコールなどあらゆる成分への溶解性が非常に低いため、化粧品への配合が困難な成分であった。そのため、ヒト型セラミドを使用する場合は、多量の油や乳化剤を使用する必要があり、高濃度配合できず、また角層への浸透性も十分でなかった。

そのため、従来の化粧品では、より取り扱いやすいセラミドに似たような構造の擬似セラミドや、角層のセラミドの前駆体であり溶解性が高い糖セラミドを使用することが多かった。しかしながら、ヒト型セラミドでないため、ラメラ構造を修復させるためには不十分であった。

### 3. NANO FOCUS 技術を用いたヒト型ナノセラミドの開発

#### 3-1. ヒト型ナノセラミド分散液の開発

ヒト型セラミドの適用により肌のバリア機能を高めるため、われわれはヒト型セラミドを水分散液の開発に着手した。バリア改善効果を目指し、①粒子径が小さく角層浸透性が高いこと、②ヒト型セラミドを高濃度・安定配合すること、を目標とした。

目標に向け、様々な乳化分散手法、処方検討を実施した。粒子径が小さく、オイル等を使用しない分散物を作成するため、新規な分散処方技術を開発した。角層浸透性は粒子表面状態や粒子径によって制御可能であるため、安定化と角層浸透性を両立させるための処方検討を行った。ヒト型セラミドは結晶性が高いため、高濃度配合した際に、経時で結晶析出が生じてしまう。分散方法・条件や分散安定化方法などの検討を繰り返し、従来品

に比較し、高濃度の分散液でありつつ、析出が生じない分散物を作製することに成功した。この独自の乳化分散技術を“NANO FOCUS”技術という。最終的に得られた分散物は、ヒト型セラミドを溶解オイルや乳化剤などを全く使用せずに水中に分散したもので、平均粒子径約 20nm と、世界最小クラスの粒子径を達成し、粒子径分布が均一で外観も透明な分散液とすることができた。透過型顕微鏡観察からも従来品に比較し、細かい粒子になっていることを確認した(図4)。この“NANO FOCUS”技術を用いたセラミド分散液をヒト型ナノセラミドと呼ぶことにした。

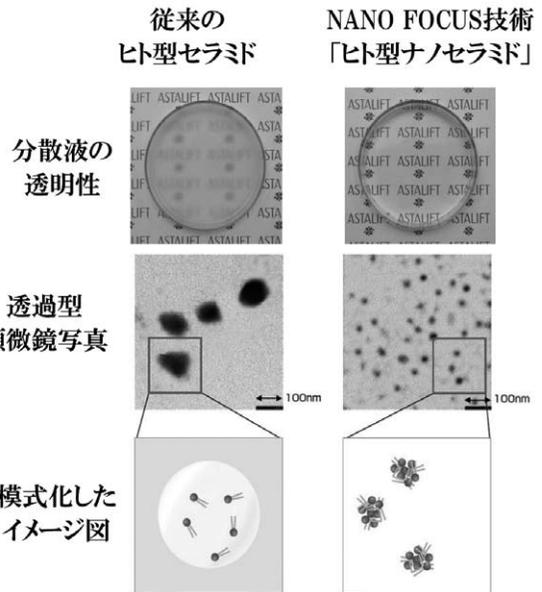


図4. ヒト型セラミド分散液のTEM写真と模式図

#### 3-2. 肌での効果

ヒト型ナノセラミドの肌への効果を確認するため、角層への浸透性試験を実施した。健常成人5名を対象に、従来品およびNANO FOCUS技術のヒト型セラミドを上腕部内側に7日間塗布し、7日後テープストリッピングにて採取し、定量した。従来品を1とした場合、ヒト型ナノセラミドでは約9倍角層浸透性が高いことが明らかとなった(図5)。

また、3次元皮膚モデル(表皮細胞を皮膚組織の様に3次元的に培養した皮膚モデル)

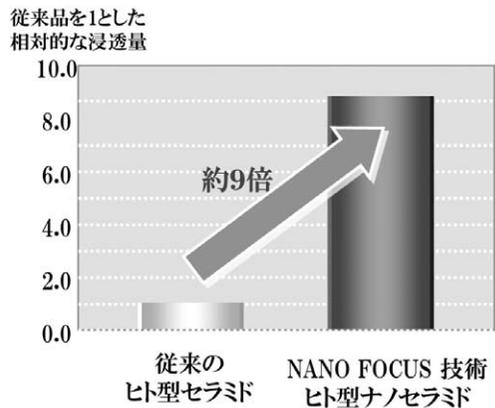


図5. 角層へのセラミド浸透量

を用い、従来品と“NANO FOCUS”技術により分散したヒト型セラミド溶液の浸透性の違いを可視化することに成功した。セラミドの検出は抗セラミド抗体を用い、蛍光抗体検出法にて行った。図6で、緑に光っている部分がセラミドであるが、従来のヒト型セラミド(左)に比較し、ヒト型ナノセラミド(右)では角層のすみずみまでセラミドが浸透していることを確認した。

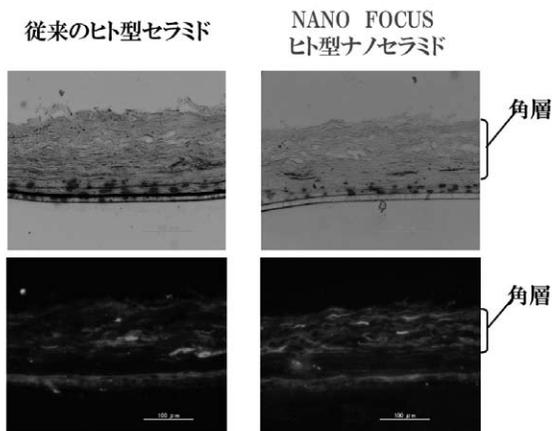


図6. 3次元皮膚モデルの光学顕微鏡写真及び蛍光顕微鏡写真

次に、実際の適用時の角層バリア機能の改善を評価するため、健常成人14名を対象に、アセトンエーテルで脱脂し、荒れた肌からの回復を調べた。荒れ肌状態にした後、従来品およびNANO FOCUS技術のヒト型セラミドを上腕部内側に塗布し、バリア機能の回復を水分蒸散量(T E W L)測定により追跡した。ヒト型ナノセラミドでは、従来のヒト型セラミドに比較し、水分蒸散量の回復が早く、バリア機能改善に有用であることが確認できた(図7)。

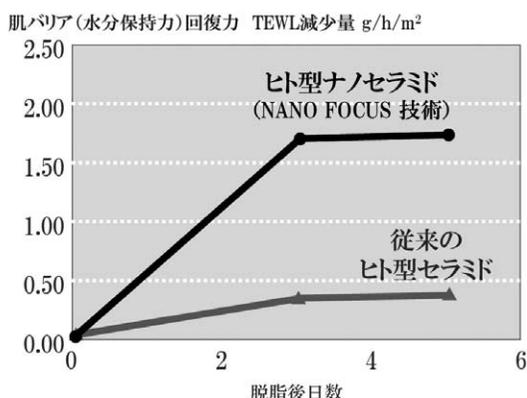


図7. 水分蒸散量の変化

## 4. ジェリーアクアリストの開発

### 4-1. 商品設計

「乾燥の根本を絶ち、本当に乾かない肌へと導く」を商品コンセプトに、このヒト型ナノセラミドを高配合し開発した商品がジェリー アクアリストである。ゲル状の剤形を選択することで、ヒト型セラミドを高濃度安定配合することが可能とした。

弱い会合力により架橋しているゲル状の製剤であるため、触った瞬間は変形するが、1～2分後には表面が平坦化(レベリング)するという特殊な物性を持っている。これにより、毎回の使用時に、新鮮な気持ちで肌のお手入れができる、特徴的な化粧品の使用感をも提供可能とした(図8)。

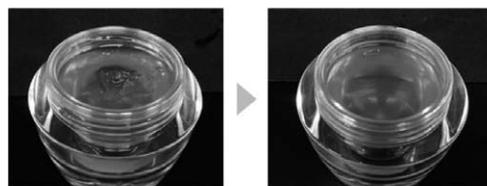


図8. 製品表面の平坦化

## 4-2. 肌での効果

バリア機能改善効果があるヒト型ナノセラミドを高配合したジェリー アクアリストについて8週間の連用試験を行った。女性10名に対し、朝晩通常のスキンケアに加え、ジェリー アクアリストを使用していただき、使用前/2週間/4週間/8週間での肌状態を確認した。図9に水分量、図10にキメスコア、毛穴スコア、シワスコアの変化を平均値で示した。水分量、キメ、毛穴、シワとも使用前に比較し、有意に改善することを確認した。

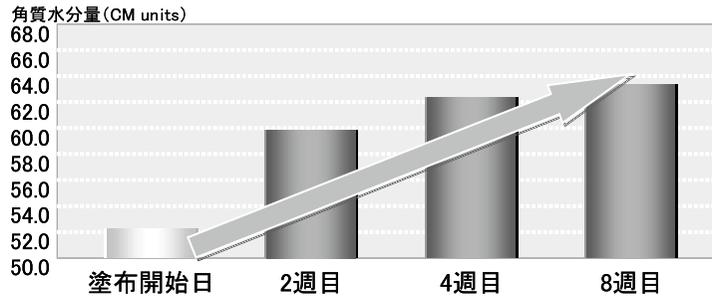


図9. 水分量の変化

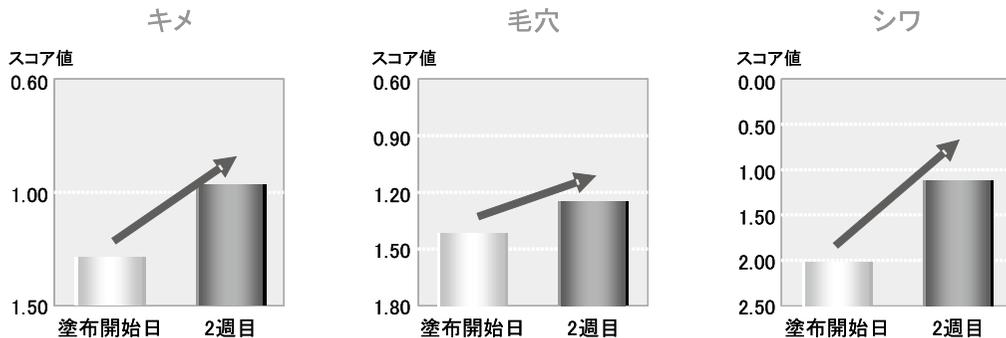


図10. 肌状態の変化

発売から、半年が経つが当初計画の2倍の売れ行きである。ほんとうに乾燥しなくなった、肌が改善したという、嬉しい声を沢山頂き、開発者としてこれ以上嬉しいことはないと感じている。

## 5. おわりに

富士フィルムでは、今回報告したヒト型ナノセラミドをはじめとし、写真フィルムで培ってきた乳化分散技術(NANO FOCUS 技術)、分子設計技術、コラーゲン技術などを応用し、高い抗酸化力を有するアスタキサンチンを微細ナノ乳化物にするなど様々なスキンケアに展開する技術を開発している。さらに種々の写真フィルムで培ってきた技術基盤を活かした技術開発、素材開発を展開していきたい。

これからも、人々のQOL向上の観点から、女性の肌悩み、人々の肌の悩みを根本的に解決できる商品、技術を開発していきたい。そして「こんな化粧品が欲しかったんだ」と言って頂けるものをお客様に届けていきたい。

## 参考文献

- 1) 美容皮膚科学、南山堂、日本皮膚科学会監修
- 2) Imokawa G, Abe A, Jin K, Higaki Y, Kawashima M, Hidano A. *J Invest Dermatol.* 1991 Apr;96(4):523-6.
- 3) Miyasaka T, et.al. *Science* 255 342-344 (1992)、同 265 762-765 (1994)
- 4) 伊東進、生化学、68、6、巻頭代謝マップ(1996)
- 5) Peter M Elias, *Journal of Investigative Dermatology* 125, 183-200

## 本技術に関する特許・学会発表

- ・国内特許 10 件出願済
- ・日本化学会 第4回関東支部大会 2010年8月30日
- ・第28回コロイド・界面技術シンポジウム 2011年1月28日