

2005年10月27日

## 全く新しい美白作用メカニズム「チロシナーゼタンパク質の成熟阻害」を有する 新規美白有効成分「マグノリグナン」の高い美白効果を実証

新規医薬部外品有効成分として厚生労働省の承認を取得

株式会社カネボウ化粧品

当社・化粧品研究所、基盤技術研究所は、植物に含まれる天然化合物をモデルにした、新しい美白有効成分「マグノリグナン」(化学構造式=図1)を、13年の歳月をかけ開発しました。更に、“チロシナーゼタンパク質の成熟阻害”という従来にない新しい美白の作用メカニズムと高い美白効果を確認し、この度、新規医薬部外品有効成分として、厚生労働省の承認を得ました。これにより当社では、同成分を配合した美白効果の高い医薬部外品スキンケア商品を、来春にも商品化する予定です。

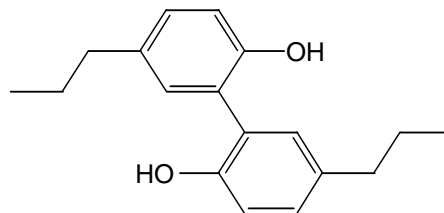


図1 「マグノリグナン」の化学構造式

また、この研究成果は、当社の目指す「総合的な美白アプローチ(トータルホワイトニングソリューション:TWS)」の鍵となる成果であり、他の作用メカニズムを持つ成分との組み合わせにより、更なる美白効果が期待できる商品開発が可能であると考えています。

### 当社の美白研究

当社では、「総合的な美白アプローチ(トータルホワイトニングソリューション:TWS)」研究として、直接的なメラニン生成抑制だけではなく、メラニン生成に関与する様々なプロセスに着目した総合的な美白研究に取り組んでいます(図2)。

従来から取り組んでいる美白アプローチとして、メラニン生成反応を促進する酵素「チロシナーゼ」を直接的に阻害するメラノサイト刺激物質(情報伝達物質)を阻害し、メラノサイトの活性化を遮断することにより、結果的にメラニン生成を抑制するメラニンの排泄を促進する作用等について研究開発を進めています。

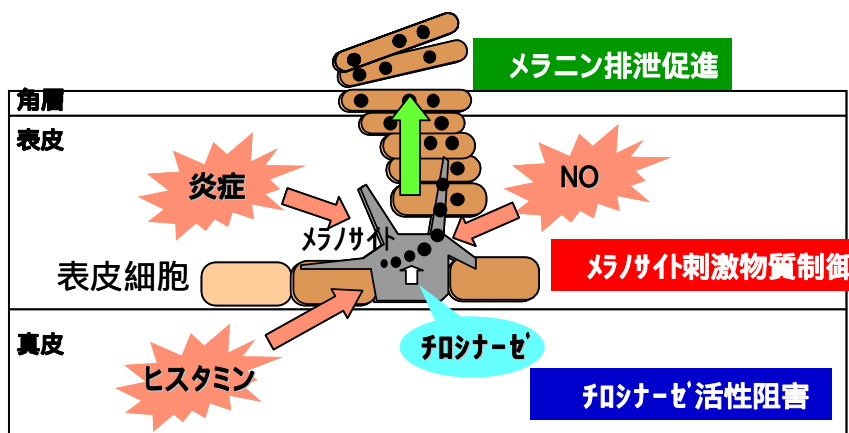


図2 カネボウ化粧品の総合的な美白アプローチ(TWS)

## 「マグノリグナン」開発の経緯

当社は、いち早く、植物に含まれる天然化合物の有用性と安全性に関する研究に取り組み、多くの知見を積み重ね、その結果を化粧品へと応用しています。

今回、美白素材の探索にあたり、天然化合物と同じ骨格構造を持つ幅広い成分（約 150 種）について、従来の美白アプローチにとらわれることなく、当社独自の美白評価システムによる試験を実施しました。その結果、中でも非常に高いメラニン生成抑制効果を示した、「フェノール性二量体」という基本骨格を持つ成分群に着目しました。

「フェノール性二量体」は、モクレン科ホオノキ（Magnolia）等の植物に含まれるポリフェノール的一种で、マグノロール、ホオノキオール等の化合物が知られています。この「フェノール性二量体」の構造をもつ「マグノロール」の類似化合物や周辺素材を徹底的に合成・評価した結果、天然成分「マグノロール」より安全で安定性が高く、美白効果の高い有効成分「**マグノリグナン**」の開発に至りました。

## 「マグノリグナン」に、従来にない美白の作用メカニズムを確認

今回開発した「**マグノリグナン**」には、非常に高いメラニン生成抑制効果が確認されたものの、前記 に相当する酵素「チロシナーゼ」活性阻害試験においては、その効果が認められず、また、前記 のメラノサイト刺激物質の阻害にも相当しないことがわかりました。このことから、「**マグノリグナン**」は、従来の美白効果を有する成分とは違う作用メカニズムでメラニン生成を抑制しているという仮説を立て、「**マグノリグナン**」が「チロシナーゼ」にどのように関与しているかについて試験を重ねました。

「チロシナーゼ」(=チロシナーゼタンパク質)は、細胞のDNAからチロシナーゼ生成情報が転写されたチロシナーゼmRNA(チロシナーゼメッセンジャーRNA)の指示に基づいて合成されます。その後、構造が立体的に変化して「**成熟型チロシナーゼタンパク質**」となり、そこで初めてメラノソーム内へ移行しメラニン生成に関与できる状態となります。

試験の結果、「**マグノリグナン**」に、**チロシナーゼタンパク質の成熟を阻害する作用**があることを確認しました。さらに、メラノソーム内へ移行したチロシナーゼタンパク質の減少も確認でき、このことから、「**マグノリグナン**」はチロシナーゼタンパク質の成熟を阻害することにより、チロシナーゼタンパク質のメラノソーム内への移行を抑え、メラニン生成に関与するチロシナーゼ量を減少させる作用をもつことがわかりました(図3)。

つまり、この“チロシナーゼタンパク質の成熟阻害”という作用メカニズムは、前記 ~ とは異なる全く新しいアプローチであるということになります。この結果は、当社のTWSの鍵となる成果

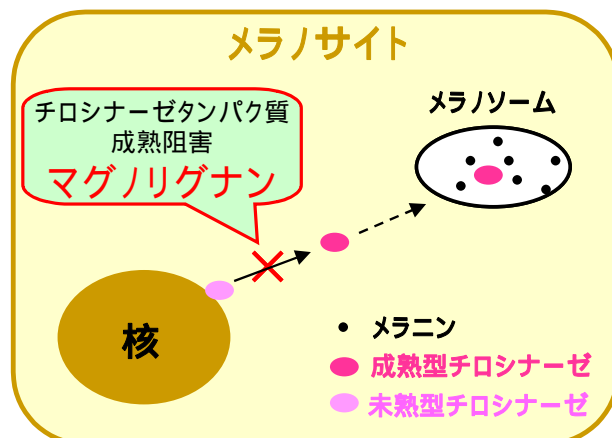


図3 「**マグノリグナン**」の作用メカニズム  
「チロシナーゼタンパク質の成熟阻害」

でもあり、「マグノリグナン」と前記 ~ の素材を組み合わせることで、より高い美白効果への可能性が広がったと考えています。

### 「マグノリグナン」の高い美白効果を実証

「マグノリグナン」を配合したスキンケア製品(試験品)の高い美白効果は、以下に示す有効性確認試験により実証されています。

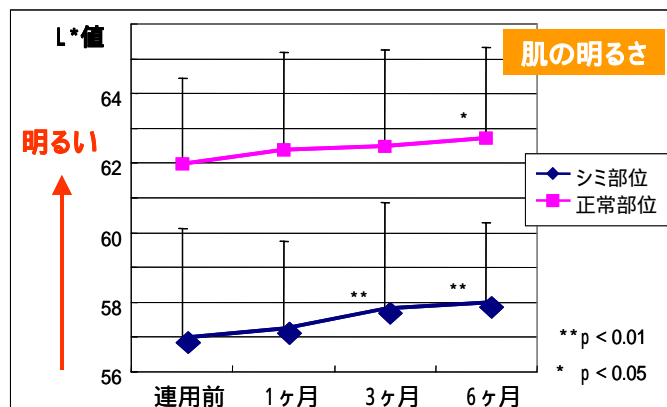
#### 1. 紫外線色素沈着に対する抑制試験

紫外線により形成された色素沈着に対して、「マグノリグナン」配合製品と無配合製品を1日3回3週間塗布後、機器による皮膚色測定と医師による診断を実施しました。その結果、「マグノリグナン」配合製品は無配合製品と比較し、有意に高い改善効果を示しました。

#### 2. シミ(肝斑等)に対する有効性確認試験

シミ(肝斑等)の色素沈着を有する被験者を対象に、「マグノリグナン」配合製品を1日2回6ヶ月間塗布した後、機器による皮膚色測定と皮膚科専門医による診断およびアンケート調査を行った結果、改善効果を確認することができました(図4)。

#### 皮膚色の経時変化(機器測定)



#### 色素沈着スコアの経時変化(皮膚科専門医による診断)

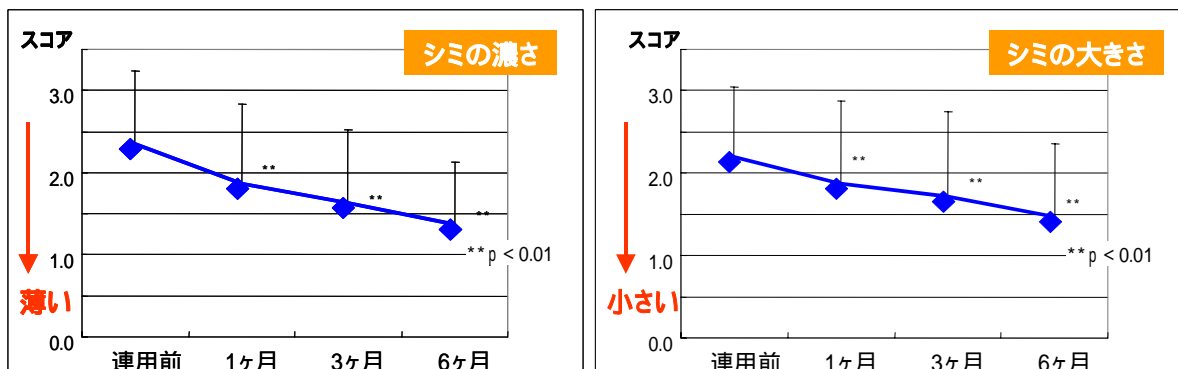


図4 「マグノリグナン」のシミ(肝斑等)に対する改善効果

### 3. ユーステスト（顔面実使用試験）

約 300 名を対象として 1 日 2 回 1 ヶ月間使用したユーステストにおいて、「肌状態の改善効果があった」との回答が多く得られ、さらに、内 100 名に対する 2 ヶ月間の追加試験でも、「肌に透明感がでた」、「肌の色が明るくなった」等の項目について非常に高い効果を実感できたという評価が得られました。

これらの有効性確認試験から、「**マグノリグナン**」配合のスキンケア製品には、**シミの濃さ、大きさ、肌全体の明るさ**において、それぞれ改善する効果があることが実証されました。

これらの研究により、当社は「**マグノリグナン**」について **従来にない新しい美白の作用メカニズム「チロシナーゼタンパク質の成熟阻害」と、非常に高い美白効果が実感できる**ことを確認し、2005 年に厚生労働省より新規医薬部外品有効成分の承認を得ました。

当社は、「**マグノリグナン**」を配合した新たな美白アプローチによる効果実感の高い医薬部外品スキンケア商品を、来春にも商品化する予定です。

以 上

#### 参考資料

##### <紫外線による色素沈着が発生するしくみ>

シミのもとになるメラニンは、肌の色素母細胞（メラノサイト）の中の小器官（メラノソーム）内で、成熟型チロシナーゼが働くことにより作られます。メラノソームにメラニンが溜まると、メラノソームごと表皮細胞へ受け渡されます。それらの集合体が、色素沈着(シミ)という目に見える状態をつくるのです。

通常、メラニンは表皮細胞のターンオーバーにより角層まで押し上げられ、最後は自然にはがれ落ちていきます。

##### <論文発表・学会発表リスト>

作用メカニズムに関して

1) Pigment Cell Research, 16: 494-500

“ Down-regulation of melanin synthesis by a biphenyl derivative and its mechanism ”

2) 第 19 回日本色素細胞学会年次学術大会（2005 年 12 月）

“ ビフェニル誘導体によるメラニン合成抑制作用 ”

美白効果等に関して

3) 西日本皮膚科，投稿中

“ マグノリグナン配合製剤の紫外線より生成される色素沈着に対する抑制効果 ”

4) 西日本皮膚科，投稿中

“ マグノリグナン配合製剤の長期使用による肝斑等の色素沈着に対する抑制効果 ”