

原 著

和漢植物由来の各種天然成分を配合した 薬用化粧品による目尻に対する抗老化効果

——ハーフフェイス法を用いた臨床試験——

菊 島 健 児¹・山 口 真 梨 子²
清 原 公 貴³・長 井 都³
羽 嶋 紗 希²・山 口 直 弥²
大 貫 宏 一 郎⁴

要 旨

老化は様々な要因によって引き起こされるが、特に顔面の皮膚は外界に面していることから紫外線などによるダメージを受けやすく、シワやたるみの原因となる。本研究では32～59歳の15名の健常で目尻に軽微なシワのある女性を被験者とし、和漢植物由来の各種天然成分を配合したピーリング作用を持つ薬用化粧品「洗い流し用パック 珀墨」を3日に1回、4週間使用した際の目尻のシワへの影響について、ハーフフェイス法を用いた臨床試験を実施した。専門の検査員が被験者の試験品使用前後の左右それぞれの目尻の写真からシワグレードの判定を行ったところ、試験品使用側の目尻に対してのみ、試験品使用前後のシワグレードに統計的有意な差異が認められた。また、被験者のアンケートからは、肌の潤い、肌の柔らかさ、なめらかさ、肌の透明感といった多くの項目においても試験品使用側の顔面においてのみ、試験品使用前後の肌の状態に有意差が認められた。以上のことから、試験品はピーリングを行うことで目尻のシワを軽減するとともに、顔面の肌の状態を良好に保つことが示唆される。

1：高知学園大学健康科学部 管理栄養学科 2：株式会社エムズサイエンス 3：新大和漢方株式会社

4：近畿大学産業理工学部 生物環境化学科

責任著者連絡先：近畿大学産業理工学部 生物環境化学科 大貫宏一郎

〒820-8555 福岡県飯塚市柏の森11-6

Tel：070-4221-1731 Fax：020-4665-3490 E-mail：ohnuki@fuk.kindai.ac.jp

**Anti-aging Effect on the Outer Corners of the Eyes by a Medicated Cosmetics Containing
Various Natural Ingredients from Japanese and Chinese Plants**
— Clinical Study by the Split-face Method —

Kenji Kikushima¹, Mariko Yamaguchi², Kimitaka Kiyohara³, Miyako Nagai³,
Saki Hajima², Naoya Yamaguchi² and Koichiro Ohnuki⁴

1 : Department of Nutrition, Faculty of Health Science, Kochi Gakuen University

2 : M'z Science Corporation

3 : Shin Yamato Kanpo Co., Ltd.

4 : Department of Biological and Environmental Chemistry, Kindai University

Corresponding author : Koichiro Ohnuki

Department of Biological and Environmental Chemistry, Kindai University

11-6, Kayanomori, Iizuka City, Fukuoka 820-8555

はじめに

近年、老化のメカニズム解明が世界中で意欲的に進められている¹⁾。老化には様々な要因の関与が示唆されており、これらが複合的に重なることで老化がもたらされると考えられているが、現在、提唱されている多くの機構は大きく2つの説に分けられる²⁾。1つは「プログラム説」であり、細胞分裂の回数や生理活性の低下があらかじめ遺伝子により先天的に決定されているというものである³⁾。この説の代表的な因子として染色体の末端に存在するテロメアが挙げられ、細胞分裂の度にテロメアが短縮することによって細胞分裂の回数を制限している⁴⁾。もう1つの説は「ダメージ蓄積説」で、後天的なダメージの蓄積により老化がもたらされるとする考えである⁵⁾。細胞はエネルギーを得るために呼吸や糖代謝を行うが、その過程において、活性酸素の発生や糖化反応など自己にダメージを与える恐れのある反応を避けることができない。これらの因子によって、遺伝子やタンパク質などに損傷が蓄積されると、細胞は次第に機能障害に陥り、最終的には細胞死につながる。特に、皮

膚は外界に面していることから、直接、外界からのダメージを受けやすい⁶⁾。中でも紫外線による真皮における肌の弾力成分であるコラーゲンやエラスチンなどの減少は、光老化の原因としてシワやたるみの発生に深く関与している⁷⁾。

老化の原因は多岐にわたることから、その予防とアンチエイジングには複合的な対策が必要とされる⁸⁾。元来、西洋医学では、老化は様々な加齢に伴う疾患の原因になるものと捉えられてきた半面、老化そのものは疾患ではなく、加齢に伴う生理的な変化であるとする見地から主に議論がなされてきた⁹⁾。他方で、漢方では固有の原因に依存した病気といった概念ではなく、身体全体の状態を「証」として捉え、それに見合った漢方薬を処方するという特徴がある¹⁰⁾。漢方薬は一般的に複数の天然由来の生薬を組み合わせで調合されるため、複合的な薬理効果が得られる。多面的な生理機能変化を擁する老化に対して、漢方のアプローチは理に適っていると言えよう。

漢方薬として用いられる成分の中でも、プラセンタエキスは、漢方において「紫河車（シカシャ）」とよばれ、不老長寿の薬として滋養

表1 試験品、薬用化粧品「洗い流し用パック 珀墨」の全成分

【有効成分】アラントイン、プラセンタエキス (1)

【その他の成分】精製水、濃グリセリン、アクリル酸・メタクリル酸アルキル共重合体、塩化ジココイルジメチルアンモニウム、臭化ステアリルトリメチルアンモニウム、ラウリルジメチルアミノ酢酸ベタイン、薬用炭、無水ケイ酸、コハク酸ジエトキシエチル、L-システイン、リボフラビン、カンゾウ抽出末、ヨクイニンエキス、テトラ2-ヘキシルデカン酸アスコルビル、アンズ果汁、ブルーネ酵素分解物、ハトムギ油、ハイビスカス花発酵液、酵母エキス (3)、ホエイ (2)、アルピニアカツマダイ種子エキス、メマツヨイグサ抽出液、ビルベリー葉エキス、ユキノシタエキス、ノバラ油、コーヒーエキス、天然ビタミンE、コメ発酵液、セイヨウナシ果汁発酵液、サクラ葉抽出液、アーティチョークエキス、豆乳発酵液、ユズセラミド、N-ステアロイルジヒドロスフィンゴシン、N-ステアロイルフィトスフィンゴシン、アロエエキス (2)、加水分解ヒアルロン酸、加水分解コラーゲン末、加水分解シルク液、エタノール、ジプロピレングリコール、1,3-ブチレングリコール、1,2-ペンタンジオール、フェノキシエタノール

本研究で用いた試験品に含まれる全成分を示した。

強壮に用いられている¹¹⁾。プラセンタエキスからは様々な生理活性物質が同定されており、現在では漢方薬だけにとどまらず、医薬品や健康食品、化粧品に広く応用されている¹²⁾¹³⁾。これまでに我々は、プラセンタエキス等、様々な天然由来成分の配合された洗顔¹⁴⁾やピーリングジェル¹⁵⁾、漢方クリーム¹⁶⁾が、目尻のシワ改善や、顔面の肌の状態を良好に保つ効果のあることを示してきた。

本研究では、30歳以上59歳以下の健常な女性で、目尻に軽微なシワがあり、乾燥肌の女性を被験者とし、薬用有効成分である水溶性プラセンタエキスをはじめ、和漢植物の配合された薬用ピーリングジェルの効果についてハーフフェイス法を用い、目尻のシワに対する効果の検証を行った。これまでの我々の試験では、毎日、朝晩2回の介入を行ったが^{14)~16)}、本研究ではピーリングジェルという特性から、介入回数を3日に1回に減らした検証を実施した。試験品であるピーリングジェル：薬用化粧品「洗い流し用パック 珀墨」には、プラセンタエキスの他にも、生薬である「山薬（サンヤク）」に多く含まれる抗炎症作用を持つ有効成分であるアラントインや¹⁷⁾、同じく抗炎症作用を持つカンゾウ抽出末¹⁸⁾、抗腫瘍作用を示すメマツヨイグサ抽出液¹⁹⁾、メラニンの分泌を阻害し美白効果の指摘されているアルピニアカツマダイ種子エキス²⁰⁾など、多くの

天然由来成分が配合されている（表1）。被験者は3日に1回、指定した日の夜に顔面の片側だけにのみ試験品を使用した。試験品の使用前と使用4週間後の被験者の目尻の写真から、専門の検査員がシワグレードを判定するとともに、被験者へのアンケートを通じて試験品使用の安全性と肌の状態への影響について評価した。

I 対象と方法

1. 被験者の選定と倫理面への配慮

被験者は30歳以上59歳以下の健常な女性を対象とし、一般財団法人日本臨床試験協会（JACTA）（東京都）が株式会社ブレイクスルー（東京都）を通じて一般募集を行った。ブレイクスルーの運営する「治験ボランティアサポートセンター」に登録している一般人に対してメールにて試験概要を示し応募者を募り、本人にJACTAが電話で再度、詳細な試験内容を説明するとともに、本人の参加意思の確認の取れた者を応募者候補とした。これまでの知見をベースに、有意水準5%、検出力80%とし、サンプルサイズは14±1例とした。応募者候補の中から、以下の選択基準を満たし、除外基準に合致せず、試験への参加を自ら希望する者を被験者として選定した。

選択基準：①30歳以上59歳以下の健常な

女性、②目尻に「化粧品機能評価法ガイドライン」²¹⁾に基づくシワグレード1~3の「1:不明瞭な浅いシワが僅かに認められる」、「2:明瞭な浅いシワが僅かに認められる」、「3:明瞭な浅いシワが認められる」に該当する比較的浅いシワを有する者、③乾燥肌の者。

除外基準:①化粧品に対するアレルギーの既往歴のある者、②妊娠中・授乳中・あるいは試験期間中にその予定のある者、③ホルモン補充療法を受けている者、④被験部位に影響を与える美容医療の経験がある者、⑤顔に炎症や皮膚疾患がある者、⑥現在、通院または医師から処方箋をもらっている者、⑦試験品の効果に影響を及ぼすサプリメント・医薬品を摂取している者、⑧同意取得時から遡って1カ月以内に他のヒト臨床試験に参加していた者、⑨試験期間中に他の臨床試験に参加の予定がある者、⑩試験総括責任医師が適切でないと認めた者。

本研究はヘルシンキ宣言(2013年10月フォルタレザ改訂)、および「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」(2021年6月施行)に則り、薬事法有識者会議倫理審査委員会(委員長:宝賀寿男弁護士)の承認を得た後(承認番号:1900191)、被験者に対して対面で本研究の目的と方法を十分に説明し、書面による同意を得た上で実施された。本臨床試験はUMIN試験ID:UMIN000052969として登録されている。

2. 試験方法

本研究はJACTAを試験機関とし、宮田晃史(ミヤタ メディカル クリニック院長)(東京都)を試験総括責任医師として実施した。測定は介入前後の2回、JACTA内検査室にて行った。

試験品は新大和漢方株式会社より提供を受け、配合成分は表1に示すとおりである。試験は同一人の顔の左右対称部位で行うハーフフェイス法を採用した。各被験者の片側(左側)の顔面を試験品使用、もう片側(右側)を試

験品不使用とし、シワグレードの判定に際して検査員は被験者と対面することなく、写真からシワの状態を判定した。その際、検査員は被験者がどちらの顔面に試験品を用いたのかを知りえない状態を維持した。試験期間は2023年11月28日~12月26日の4週間とし、使用前と4週間後の2回を測定日とした。

塗布方法は次に示すとおりである。被験者は3日に1回、指定した日の夜に、クレンジングと洗顔の後、適量を顔肌に塗布し軽くマッサージを行う。ジェルが粒状になった後、60秒ほどおいて水またはぬるま湯で洗い流す。試験品の使用以外は、使用側、不使用側ともに化粧水、日焼け止め、メイク製品の使用を許可した。試験品不使用の顔面に関しては試験品を用いない他の制約は用いず、両側に同様のケアを行うこととした。

全ての被験者に対して、期間中、試験品の使用状況と肌の状態、体調を記した日誌を毎日記入し、試験品4週間使用後の試験日に提出を義務付けた。万一、試験品塗布によると考えられる肌荒れ、炎症等が起きた場合には直ちに試験品の使用を止め、試験管理者に連絡を取ることとした。また、試験期間中は試験参加前の通常の生活を送るとともに、以下の事項を遵守するよう指導した。①試験期間中は試験参加前からの食事、運動、飲酒、喫煙、睡眠時間等の生活習慣を変えずに維持する。②試験期間中は日常範囲を大きく逸脱する過度な運動、過激な紫外線の曝露、睡眠不足、ダイエットおよび暴飲暴食(宴会、食べ放題、バイキング等)を避ける。③試験期間中は美容医療や特別なフェイシャルケア(エステなど)を受けることを禁止する。④試験期間中は評価部位に対して、本研究で検討する有効性と同様もしくは関連する効果・効能(肌質改善効果)を標榜あるいは強調した医薬品や医薬部外品あるいは化粧品、健康食品などの使用を禁止する。⑤試験期間中はやむを得ない場合を除き、医薬品を使用しない。医

薬品を使用する場合は日誌に医薬品名と使用量を記録する。⑥医薬部外品および健康食品を試験参加前から使用している場合は、使用量、使用頻度、使用方法を変更せずに継続して使用する。新たな医薬部外品・健康食品の使用は禁止する。⑦検査日前日は禁酒とし、十分に睡眠をとり体調を整える。

3. 評価方法

試験品使用前後2回の観察日に被験者の目尻のシワの撮影を行い、シワの評価を行った。観察日に、被験者は市販のクレンジング剤で化粧を落とし洗顔料で洗顔した後、温度 $21 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度 $50 \pm 5\%$ に維持された部屋で20分間安静にして肌を馴化した。その後、測定員がVISIA[®] Evolution II (Canfield Scientific)で被験者の試験品使用側、および不使用側の目尻部分を撮影した。撮影においては日本香粧品学会の定める「シワ写真撮影ガイドライン」²¹⁾に準拠した。撮られた写真をもとに、皮膚科専門医と同等の臨床経験を有する皮膚科医の管理の下、シワの評価に熟達した専門の検査員が、日本香粧品学会発行の「新規効能取得のための抗シワ製品評価ガイドライン」²¹⁾に基づき、シワグレードの評価を行った。シワの評価にあたって、検査員は被験者がどちらの顔面に試験品を用いたのかを知らされていない状態で行われた。シワグレードは8段階で構成され、高くなるほど深いシワであることを示している。検査員は以下の8段階を0.25刻みで被験者のシワの状態を評価した。「グレード0：シワは無い」、「1：不明瞭な浅いシワが僅かに認められる」、「2：明瞭な浅いシワが僅かに認められる」、「3：明瞭な浅いシワが認められる」、「4：明瞭な浅いシワの中に、やや深いシワが僅かに認められる」、「5：やや深いシワが認められる」、「6：明瞭な深いシワが認められる」、「7：著しく深いシワが認められる」。

また、副次アウトカムとして、試験品使用前後の2回、被験者に肌の状態について自記

式質問紙を用いたアンケートを実施し、試験品使用に伴う肌の状態への影響と安全性に関する評価を行った。アンケートは潤い・かさつき・柔らかさ・つや・なめらかさ・肌荒れ（ニキビ・吹き出物）・キメ・化粧のり・ハリ・シワ・透明感・洗顔後のつっぱり感・明るさ・総合的な肌の満足感の14項目からなり、「1点：非常に悪い」から「9点：非常に良い」までの9段階で、被験者自身による評価を実施した。なお、安全性については有害事象の発生による確認を行った。

4. 統計解析

試験により得られたシワグレード、ならびにアンケートの点数から平均値、標準偏差を算出し、平均値 $\pm$ 標準偏差として表わした。同側の目尻のシワ変化に関してはWilcoxon符号付順位検定、肌の状態の変化に対しては対応のある t 検定を用いるとともに、試験品使用側/不使用側の群間比較として反復測定分散分析を行った。いずれも5%未満($P < 0.05$)を有意差ありと判定した。また、多項目、多時点での多重検定について調整は行わなかった。

なお、 $P = 0.05^*$ と表記されたものは $0.045 < P < 0.050$ であることを表わしている。

II 試験結果

1. 試験品使用による目尻のシワグレードの変化

試験には32～59歳（平均年齢： 48.2 ± 7.2 歳）の15名の女性が参加し、15名全員が4週間にわたる試験を完遂した。試験期間中に試験品使用に伴う炎症や肌荒れ等の有害事象は発生しなかった。

試験品の使用前と4週間後に、被験者の試験品使用側と不使用側の目尻の写真を撮影し、その写真から専門の検査員が被験者の顔面両側それぞれの目尻のシワグレードを判定した。他方で、試験品使用側では、試験品使用前後のシワグレードに統計的有意な差異が認めら

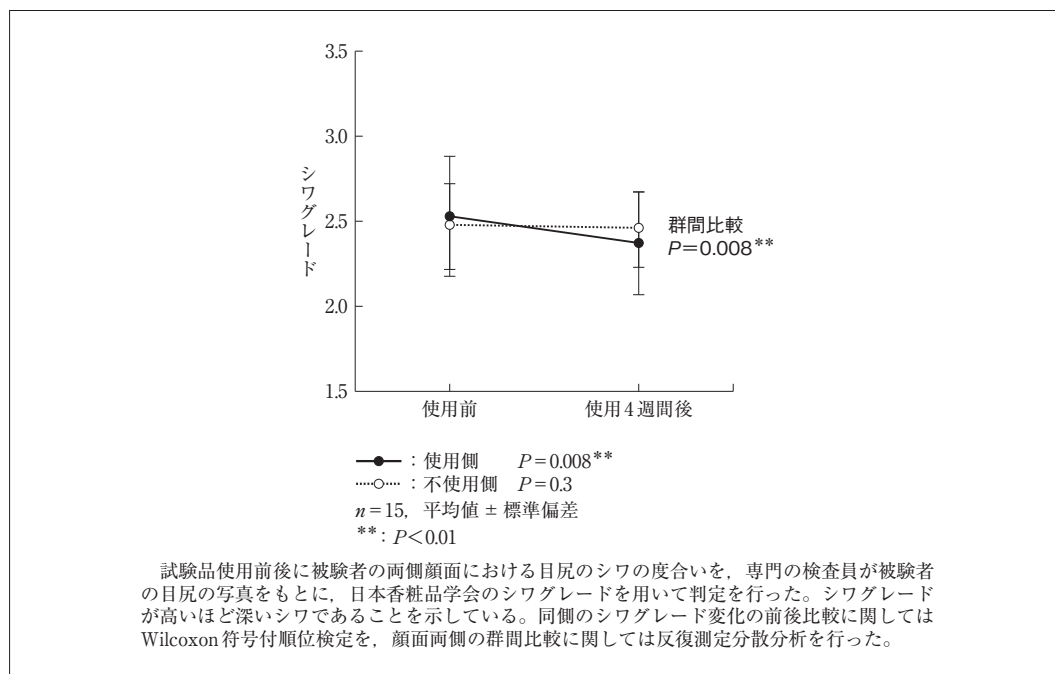


図1 試験品4週間使用による目尻のシワグレードの変化

表2 試験品4週間使用前後における目尻のシワグレード

		目尻のシワグレード		前後比較 P 値	群間比較 P 値
		使用前	使用4週間後		
目尻のシワ ($n=15$)	使用側	2.53 ± 0.35	2.37 ± 0.30	0.008**	0.008**
	不使用側	2.47 ± 0.25	2.45 ± 0.22	0.3	

平均値 $\pm$ 標準偏差

** : $P<0.01$

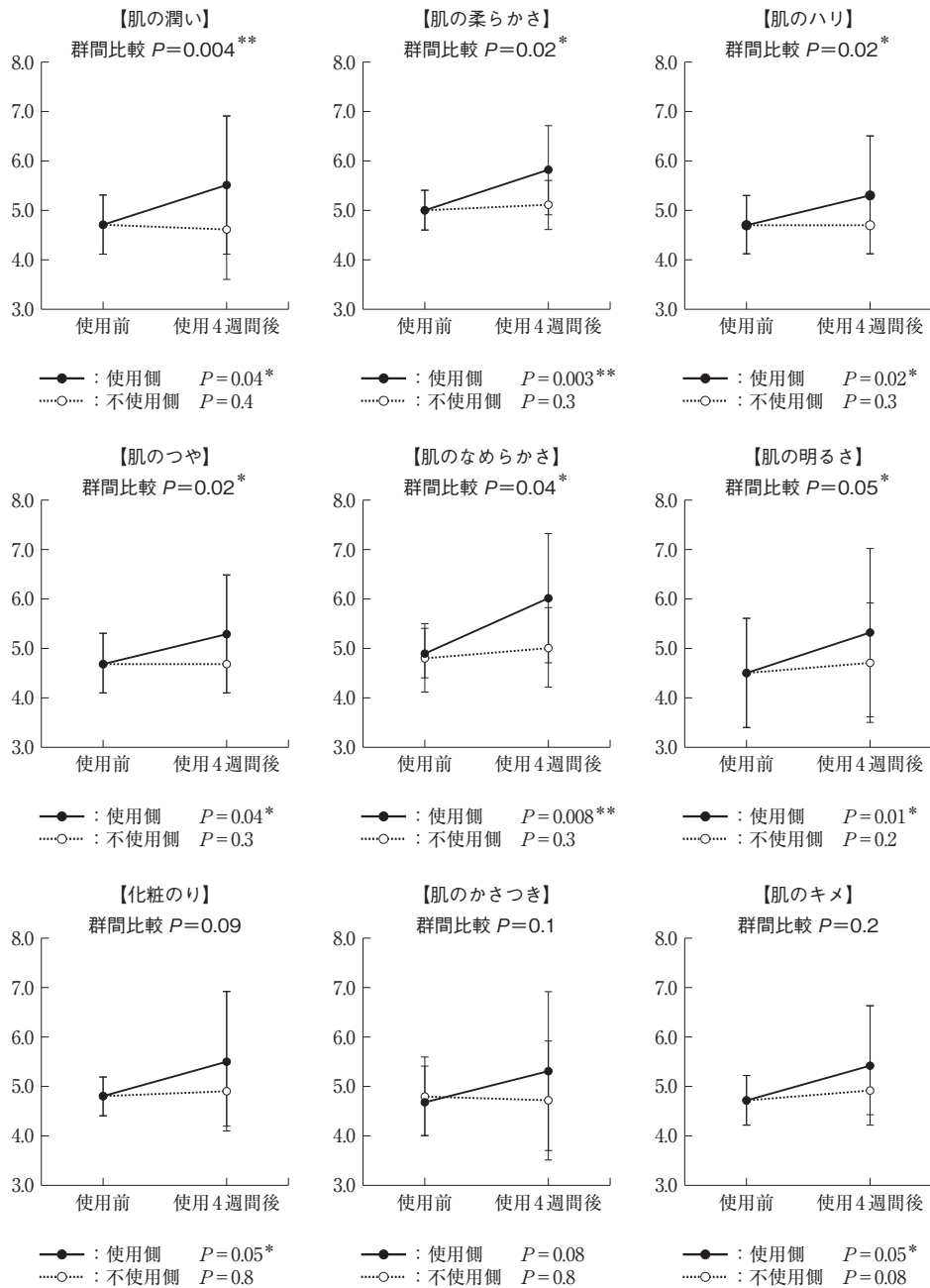
試験品使用前後に被験者の両側顔面における目尻のシワの度合いを、写真より専門の検査員が判定を行った。同側のシワグレード変化の前後比較に関してはWilcoxon符号付順位検定を、顔面両側の群間比較に関しては反復測定分散分析を行った。

れたが、試験品不使用側の目尻のシワグレードの前後比較からは差異が認められなかった(図1, 表2)。また、使用側・不使用側のシワグレード変化に対する群間比較から、両群間に統計的に有意な差異が認められた。

2. 試験品使用による肌の状態の変化

目尻のシワ以外の試験品の効果を調べるた

めに、顔の両側の肌の状態について、4週間の試験品使用前後に、被験者に対して自記式調査票を用いたアンケートを実施した(図2, 表3)。その結果、全ての検査項目に関して、試験品不使用側の顔面で統計的に有意な変化を示した項目は存在しなかった。他方で、試験品使用側において平均点の減少した項目は1



$n=15$, 平均値 ± 標準偏差
 ** : $P<0.01$ * : $P<0.05$

試験品使用側/不使用側の肌の状態を被験者のアンケートから判定した。得点の高いほど肌の状態が良好であることを表す。同側の肌の状態の変化に対しては対応のある t 検定を、顔面両側の群間比較に関しては反復測定分散分析を用いて解析した。

図2 試験品4週間使用前後における被験者アンケートによる肌の状態の変化(1)

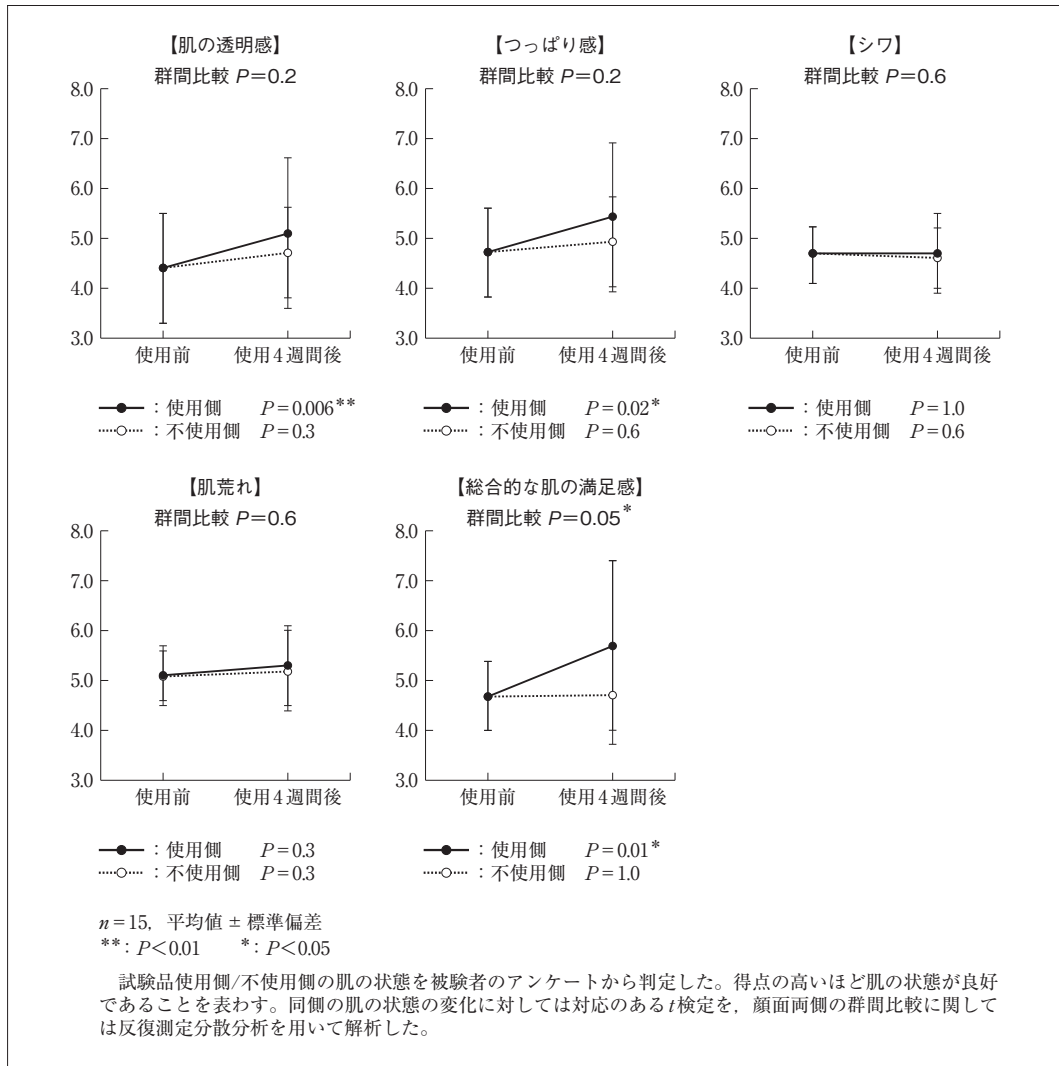


図2 試験品4週間使用前後ににおける被験者アンケートによる肌の状態の変化(2)

つもなく、「肌の柔らかさ」「肌のなめらかさ」「肌の透明感」をはじめ、多くの項目で試験品使用前後の得点に統計的有意な差異が認められた。また、試験品使用側と不使用側の群間比較から、「肌の潤い」や「総合的な肌の満足感」をはじめとした多くの項目で統計的有意差が認められた。

Ⅲ 考 察

本研究では比較的浅い目尻のシワを有する女性を被験者とし、多くの和漢植物由来の天然成分を配合した試験品、薬用化粧品「洗い流し用パック 珀墨」を3日に1回、4週間使用した際の、目尻のシワと肌の状態の変化について解析を行った。試験期間中に有害事象等は発生せず、本試験品の安全性が窺われた。試験品使用前後の左右それぞれの目尻の写真

表3 試験品4週間使用前後における被験者アンケートによる肌の状態の変化 (n=15)

		肌の状態		前後比較 P値	群間比較 P値
		使用前	使用4週間後		
肌の潤い	使用側	4.7±0.6	5.5±1.4	0.04*	0.004**
	不使用側	4.7±0.6	4.6±1.0	0.4	
肌の柔らかさ	使用側	5.0±0.4	5.8±0.9	0.003**	0.02*
	不使用側	5.0±0.4	5.1±0.5	0.3	
肌のハリ	使用側	4.7±0.6	5.3±1.2	0.02*	0.02*
	不使用側	4.7±0.6	4.7±0.6	0.3	
肌のつや	使用側	4.7±0.6	5.3±1.2	0.04*	0.02*
	不使用側	4.7±0.6	4.7±0.6	0.3	
肌のなめらかさ	使用側	4.9±0.5	6.0±1.3	0.008**	0.04*
	不使用側	4.8±0.7	5.0±0.8	0.3	
肌の明るさ	使用側	4.5±1.1	5.3±1.7	0.01*	0.05*
	不使用側	4.5±1.1	4.7±1.2	0.2	
化粧のり	使用側	4.8±0.4	5.5±1.4	0.05*	0.09
	不使用側	4.8±0.4	4.9±0.7	0.8	
肌のかさつき	使用側	4.7±0.7	5.3±1.6	0.08	0.1
	不使用側	4.8±0.8	4.7±1.2	0.8	
肌のキメ	使用側	4.7±0.5	5.4±1.2	0.05*	0.2
	不使用側	4.7±0.5	4.9±0.5	0.08	
肌の透明感	使用側	4.4±1.1	5.1±1.5	0.006**	0.2
	不使用側	4.4±1.1	4.7±0.9	0.3	
洗顔後のつっぱり感	使用側	4.7±0.9	5.4±1.5	0.02*	0.2
	不使用側	4.7±0.9	4.9±0.9	0.6	
シワ	使用側	4.7±0.6	4.7±0.8	1.0	0.6
	不使用側	4.7±0.6	4.6±0.6	0.6	
ニキビや吹き出物等の肌荒れ	使用側	5.1±0.5	5.3±0.8	0.3	0.6
	不使用側	5.1±0.6	5.2±0.8	0.3	
総合的な肌の満足感	使用側	4.7±0.7	5.7±1.7	0.01*	0.05*
	不使用側	4.7±0.7	4.7±1.0	1.0	

平均値±標準偏差

** : $P < 0.01$ * : $P < 0.05$

試験品使用前後に被験者にアンケート調査を実施し、試験品の肌の状態に及ぼす効果について検証を行った。同側の肌の状態の変化に対しては対応のあるt検定を、顔面両側の群間比較に関しては反復測定分散分析を用いて解析した。

から、専門の検査員がシワグレードの判定を行ったところ、試験品不使用側の目尻のシワに関しては、試験品使用前後のシワグレード間に統計的有意な差異は認められなかったのに対して、試験品使用側では、試験品使用前後のシワグレードに統計的有意な差異が認められた。これは、試験品使用側にのみシワグレードの減少、すなわちシワの改善が認められたことを表わしている。また、試験品使用側、不使用側のシワグレード変化の群間比較から、左右の顔面のシワグレードの変化に統計的有意な差異が確認された。これらの結果から、検査員による客観的な判定によって、本試験品を使用した側の目尻のシワにのみ、シワの改善が現れたことが示唆される。

試験品使用前後に被験者に実施したアンケートからは、試験品不使用側の顔面で統計的有意な変化を示した項目は存在しなかったのに対して、試験品使用側においては、多くの項目で試験品使用前後の得点に統計的有意な差異が認められた。また、試験品使用側/不使用側の群間比較からも、「肌の潤い」や「柔らかさ」といった多くの項目で、統計的有意な差異が認められた。これらの結果はいずれも試験品使用側の顔面における肌の状態に関して、被験者自身に改善が実感されたことを示唆している。ただし、目尻のシワへの効果に関しては、先述のとおり、検査員による客観的な判定から試験品使用に伴うシワの改善が示されたのに対して、被験者アンケートからは統計的有意な変化は認められなかった。これには、以下の3つの要因が考えられる。まず考えられるのは、今回の被験者は比較的浅い目尻のシワを有する被験者を対象としていることから、そのような浅いシワの変化を認識するためには、ある程度の訓練が必要とされる可能性がある。次に、被験者の心理的な影響である。従前の洗顔や漢方クリームを用いた臨床試験では被験者に毎日、朝夕2回の介入を実施したが^{14)~16)}、本研究では3日に

1回の介入に限定した。従前の研究では、毎日2回のケアを行うことで、被験者が肌質に気を留める機会が増加するとともに、肌の変化に対しても敏感に感じる事ができた可能性があり、アンケート結果に影響を及ぼしたと考えられる。もう1つ考えられるのは、試験品の配合成分、ならびに塗布方法の違いによる影響である。本研究で用いた試験品はピーリングジェルという形状であることから、従前の研究で用いた洗顔やクリームといった試験品の介入法に比べて、介入回数は減少するのに対して、1回の介入当たりの作用時間は長い。このような介入法の違いや成分の違いが異なる効果を生じた可能性がある。肌老化は表皮や真皮などにおける複合的な原因によってもたらされることから²²⁾、複数のスキンケアを行うことで、より多くの項目に対して、より効果的なアンチエイジング効果が得られるものと考えられ、詳細な作用の違いに関しては今後の研究課題としたい。

本試験品のピーリングジェルは表皮の古い角質層を除去するとともに、有効成分を肌に十分に浸透させる働きを持つ。ピーリングは古いケラチンを剥離させることで見た目を美しくするだけでなく、保湿能力の高い深部の角質層を露出させることで肌の透明感と潤いを演出することにつながる²³⁾。本試験品によるピーリングの効果は、被験者アンケートにおいて、「肌の柔らかさ」「肌のなめらかさ」、ならびに「肌の透明感」と「肌の潤い」に統計的有意な変化が観測されたことから示唆される。ただし、炎症反応はダメージ蓄積に伴う肌老化に直結するため、角質除去にあたっては炎症反応を引き起こさない必要がある²⁴⁾。本試験品の薬用成分であるアラントイン²⁵⁾やプラセンタエキス²⁶⁾には抗炎症作用があり、これにはプラセンタにより産生されるメラトニンによる抗酸化作用などが指摘されているが²⁷⁾、プラセンタエキスに含まれる生理活性物質に関してはまだ不明な点も多い。その他、

アンズ果汁²⁸⁾やハイビスカス花発酵液²⁹⁾³⁰⁾、ホエイ³¹⁾³²⁾、カンゾウ抽出末³³⁾、L-システイン³⁴⁾³⁵⁾、ハトムギ油³⁶⁾など、多くの配合成分においても様々なメカニズムによる抗炎症作用が指摘されている。被験者全員が肌荒れ等の問題を起こすことなく4週間の試験を終えたことから、本試験品使用によって、肌への負荷を及ぼすことなく効果的な角質除去が可能であることが窺われる。

また、角質の除去においては剥離した角質に蓄えられていた水分が失われることから、保湿成分を補えることが望ましい。肌の保湿には単に水分を補給するだけでは達成することはできない。肌に浸透して水分をつなぎ止める親水性成分 (humectant) と、皮膚表面からの水分蒸発を防ぐ役割を果たす疎水性成分 (emollient) とがバランスよく配合されている必要がある³⁷⁾。前者を代表するものとしてアミノ酸や糖鎖が挙げられ、本試験品にはセイヨウナシ果汁発酵液、コメ発酵液、ブルーネ酵素分解物といった成分が配合されており、後者ではノバラ油、ユズセラミド、ハトムギ油³⁶⁾も配合され、脂質成分が表皮からの水分蒸散を防ぐ役割が期待される。これらの emollient 効果は、アンケート結果から改善が示唆された「肌のなめらかさ」の向上につながっていると考えられる。更に、アンズ果汁には線維芽細胞に作用して真皮の保水成分であるヒアルロン酸産生を促進する効果が報告されている³⁸⁾。本試験品の真皮への働きかけに関してはより詳細な解析が必要となるが、ピーリングという手法により、クリームや洗顔に比較してより長い時間、皮膚に作用する時間が得られるために、その分だけ皮膚のより深部に浸透される可能性がある。

抗炎症・抗酸化作用、保湿作用以外にも、本試験品の成分には様々な肌質改善につながる作用が報告されている。ブルーネ酵素分解物やアルピニアカツマダイ種子エキス、コメ発酵液といった成分にはメラニン産生抑制に

よる美白効果が報告されており、プラセンタエキスは浸透の度合いに応じて真皮にも働きかけ、線維芽細胞による I 型コラーゲン産生能力を活性化することが示唆されている³⁹⁾。このような皮膚の弾力成分であるコラーゲンやエラスチンへの働きかけは真皮に由来したより深いシワに対しても効果を発揮する可能性がある。

本研究の限界 (limitation) として、試験品使用による目尻のシワの軽減や顔面の肌の状態を良好に保つ効果を示すことができたものの、シワの変化の詳細や、シワ軽減の作用機序に関しては本研究からは明らかではない。漢方という複数の成分の配合された本試験品の特性からも、特定の成分の効果を明らかにすることは困難である。シワの発生に関しては様々な動物モデル⁴⁰⁾⁴¹⁾や、培養細胞を用いた *in vitro* モデル⁴²⁾⁴³⁾の開発が進められている。今後はこれらの実験系を応用することで、シワ変化の詳細な計測が可能になるだけでなく、シワ軽減につながる成分の分子機構の解明につながるものと期待される。また、本研究の被験者は美容に興味を持ち、治験に登録している者から選定しており、確実な効果を示すためにはより一般的な被験者を対象とした大規模な試験が求められる。更に、本研究では比較的、浅いシワを有する被験者を対象としていることから、より深いシワに対する効果に関しては更なる検証が必要であり、今後の研究課題として挙げられる。

老化には様々な要因が複合的にもたらされることから、本試験品に含まれている和漢植物由来成分のように、複数のアンチエイジング効果の見込まれる成分による相乗的な対処法が効果的であると考えられる。

利益相反

本研究は一般財団法人日本臨床試験協会 (JACTA) が株式会社エムズサイエンスより研究費、試験品の提供を受けて実施した。試験品の提供元である新大

和漢方株式会社に所属する共著者は試験品に関する詳細な情報提供を行い、本研究発表に対し最終的な承認を与え、ともに責任を負うことに同意した。

参 考 文 献

- 1) Di Micco R, Krizhanovsky V, Baker D, d'Adda di Fagagna F. Cellular senescence in ageing : from mechanisms to therapeutic opportunities. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021 ; **22** : 75-95.
- 2) Jin K. Modern Biological Theories of Aging. *Aging Dis.* 2010 ; **1** : 72-74.
- 3) Kowald A, Kirkwood TBL. Can aging be programmed? A critical literature review. *Aging Cell.* 2016 ; **15** : 986-998.
- 4) Mather KA, Jorm AF, Parslow RA, Christensen H. Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2011 ; **66** : 202-213.
- 5) Gladyshev VN, Kritchevsky SB, Clarke SG, et al. Molecular Damage in Aging. *Nat Aging.* 2021 ; **1** : 1096-1106.
- 6) Merin KA, Shaji M, Kameswaran R. A Review on Sun Exposure and Skin Diseases. *Indian J Dermatol.* 2022 ; **67**(5) : 625.
- 7) Gromkowska-Kępa KJ, Puścion-Jakubik A, Markiewicz-Żukowska R, Socha K. The impact of ultraviolet radiation on skin photoaging - review of in vitro studies. *J Cosmet Dermatol.* 2021 ; **20** : 3427-3431.
- 8) Tenchov R, Sasso JM, Wang X, Zhou QA. Antiaging Strategies and Remedies : A Landscape of Research Progress and Promise. *ACS Chem Neurosci.* 2024 ; **15** : 408-446.
- 9) 川北哲也, 坪田一男. 抗加齢医学の過去, 現在, そして未来 (総論). 総合健診 2011 ; **38** : 212-222.
- 10) 佐藤広康, 西田清一郎. 漢方薬の加齢的薬効変化 : 高齢者に対する有効性. 日本薬理学雑誌 2011 ; **137** : 4-7.
- 11) Gupta V, Sinha A, Jithendra KD, et al. Placenta extract - the magical wound healer, next milestone in the healing of periodontal surgery. *IOSR-JDMS.* 2016 ; **15** : 73-79.
- 12) Donnelly L, Campling G. Functions of the placenta. *Anaesth Intensive Care Med.* 2014 ; **15** : 136-139.
- 13) 鈴木信孝. 機能性食品 : プラセンタエキス. 日本補完代替医療学会誌 2020 ; **17** : 99-104.
- 14) 菊島健児, 山口真梨子, 清原公貴ほか. プラセンタ含有洗顔の4週間使用による目尻のシワ改善効果—ハーフフェイス法を用いた単盲検比較による臨床試験—. 薬理と治療 2020 ; **48** : 1767-1775.
- 15) 菊島健児, 山口真梨子, 前田美里ほか. 天然由来成分含有ピーリングジェル4週間使用による目尻のシワ改善効果 —ハーフフェイス法を用いた単盲検比較による臨床試験—. 薬理と治療 2022 ; **50** : 1657-1665.
- 16) 菊島健児, 清水邦義, 山口真梨子ほか. 薬用漢方クリーム4週間使用による目尻のシワ改善効果 —ハーフフェイス法を用いた単盲検比較による臨床試験—. 薬理と治療 2022 ; **50** : 2005-2013.
- 17) Florentino IF, Silva DPB, Galdino PM, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Memora nodosa* and allantoin in mice. *J Ethnopharmacol.* 2016 ; **186** : 298-304.
- 18) Leite CDS, Bonafé GA, Carvalho Santos J, et al. The Anti-Inflammatory Properties of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*) -Derived Compounds in Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 ; **23** : 4121.
- 19) Timoszuć M, Bielawska K, Skrzydlewska E. Evening Primrose (*Oenothera biennis*) Biological Activity Dependent on Chemical Composition. *Antioxidants (Basel).* 2018 ; **7** : 108.
- 20) El-Haddad AE, Khaled L, Farag MA. *Alpinia katsumadai* seed from a condiment to ethnomedicine to nutraceutical, a comprehensive

- review of its chemistry and health benefits. *J Tradit Complement Med.* 2024 ; in press.
- 21) 抗老化機能評価専門委員会. 新規効能取得のための抗シワ製品評価ガイドライン. 香粧会誌 2006 ; **30** : 316-332.
- 22) 楊 一幸. シワ形成メカニズムと抗シワ製品. 香粧会誌 2019 ; **43** : 113-118.
- 23) Rawlings AV, Harding CR. Moisturization and skin barrier function. *Dermatol Ther.* 2004 ; **17**(Suppl.1) : 43-48.
- 24) Rawlings AV, Scott IR, Harding CR, Bowser PA. Stratum corneum moisturization at the molecular level. *J Invest Dermatol.* 1994 ; **103** : 731-741.
- 25) Lee MY, Lee NH, Jung D, et al. Protective effects of allantoin against ovalbumin (OVA)-induced lung inflammation in a murine model of asthma. *Int Immunopharmacol.* 2010 ; **10** : 474-480.
- 26) Lee KH, Kim TH, Lee WC, et al. Anti-inflammatory and analgesic effects of human placenta extract. *Nat Prod Res.* 2011 ; **25** : 1090-1100.
- 27) Joseph TT, Schuch V, Hossack DJ, et al. Melatonin : the placental antioxidant and anti-inflammatory. *Front Immunol.* 2024 ; **15** : 1339304.
- 28) Minaian M, Ghannadi A, Asadi M, et al. Anti-inflammatory effect of *Prunus armeniaca* L. (Apricot) extracts ameliorates TNBS-induced ulcerative colitis in rats. *Res Pharm Sci.* 2014 ; **9** : 225-231.
- 29) Geeganage JR, Gunathilaka MDTL. Mechanistic Insight Into Anti-inflammatory Potential of *Hibiscus rosa-sinensis* Flower Extract as a Herbal Remedy : A Systematic Review. *J Herb Med.* 2024 ; **45** : 100884.
- 30) Rossi A, Serraino I, Dugo P, et al. Protective effects of anthocyanins from blackberry in a rat model of acute lung inflammation. *Free Radic Res.* 2003 ; **37** : 891-900.
- 31) Adler S, Olsen W, Rackerby B, et al. Effects of Whey Protein Supplementation on Inflammatory Marker Concentrations in Older Adults. *Nutrients.* 2023 ; **15** : 4081.
- 32) Prokopidis K, Mazidi M, Sankaranarayanan R, et al. Effects of whey and soy protein supplementation on inflammatory cytokines in older adults : a systematic review and meta-analysis. *Br J Nutr.* 2023 ; **129** : 759-770.
- 33) Leite CDS, Bonafé GA, Carvalho Santos J, et al. The Anti-Inflammatory Properties of Licorice (*Glycyrrhiza glabra*)-Derived Compounds in Intestinal Disorders. *Int J Mol Sci.* 2022 ; **23** : 4121.
- 34) Kim CJ, Kovacs-Nolan J, Yang C, et al. L-cysteine supplementation attenuates local inflammation and restores gut homeostasis in a porcine model of colitis. *Biochim Biophys Acta.* 2009 ; **1790** : 1161-1169.
- 35) Fonseca KM, Macda RodriguesCosta D, da Silva VF, et al. Anti-inflammatory effect of L-cysteine (a semi-essential amino acid) on 5-FU-induced oral mucositis in hamsters. *Amino Acids.* 2021 ; **53** : 1415-1430.
- 36) Li F, Nakanishi Y, Murata K, et al. Coix Seed Extract Prevents Inflammation-mediated Skin Dryness Induced by Sodium Dodecyl Sulfate Exposure in HR-1 Hairless Mice. *Planta Med Int Open.* 2022 ; **9** : e108-e115.
- 37) Purnamawati S, Indrastuti N, Danarti R, Saefudin T. The Role of Moisturizers in Addressing Various Kinds of Dermatitis : A Review. *Clin Med Res.* 2017 ; **15** : 75-87.
- 38) Lin TK, Zhong L, Santiago JL. Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils. *Int J Mol Sci.* 2017 ; **19** : 70.
- 39) Truchuelo M, Cerdá P, Fernández LF. Chemical Peeling : A Useful Tool in the Office. *Actas*

- Dermosifiliogr.* 2017 ; **108** : 315-322.
- 40) Humbert P, Viennet C, Legagneux K, et al. In the shadow of the wrinkle : experimental models. *J Cosmet Dermatol.* 2012 ; **11** : 79-83.
- 41) Bhattacharyya TK. Skin Aging in Animal Models : Histological Perspective. In : Farage MA, Miller KW, Maibach HI, eds. *Textbook of Aging Skin*. Berlin, Heidelberg : Springer ; 2010. p.5-12.
- 42) Cruz AM, Gonçalves MC, Marques MS, et al. In Vitro Models for Anti-Aging Efficacy Assessment : A Critical Update in Dermocosmetic Research. *Cosmetics.* 2023 ; **10** : 66.
- 43) Youn J, Kim D, Kwak H, et al. Tissue-scale in vitro epithelial wrinkling and wrinkle-to-fold transition. *Nat Commun.* 2024 ; **15** : 7118.

(受理日 : 2025年7月1日)