

マイクロエマルジョンを利用したポリフェノールの皮膚へのデリバリーと 光老化防御

神戸薬科大学
北河修治

目的・背景

種々の物質の中で抗酸化剤として知られるポリフェノールに光老化に対する防御作用が期待されている。しかしながら、実際にポリフェノールを皮膚に適用する場合には、皮膚移行性が問題となる。ポリフェノールは水にも有機溶媒にも溶解しにくい化合物であり、また、代表的なポリフェノールであるフラボノイド類は比較的分子量も大きいことから皮膚への移行性は低い。マイクロエマルジョンは、油相、水相、界面活性剤、補助界面活性剤より構成される熱力学的に安定な分散系であるが、薬物の溶解度を増大するとともに経皮吸収性を増加することから、ポリフェノールの皮膚への効率的なデリバリーを目指す場合、有望な促進系であると考えられる。そこで、本研究では、疎水性の異なる3つのポリフェノールケルセチン、ゲニステイン、クロロゲン酸の皮膚へのデリバリーに対するマイクロエマルジョンの改善効果を観察した。マイクロエマルジョンとしては、油相としてミリスチン酸イソプロピル、水相として 150mM NaCl 水溶液、界面活性剤としてポリオキシエチレンモノオレエート (Tween80)、補助界面活性剤としてエタノールを構成成分とするものを用いた。また、ポリフェノールの皮膚移行に伴う、皮膚の過酸化反応に対する防御作用、紫外線照射による皮膚の紅斑形成に及ぼす影響について *in vitro* 及び *in vivo* で観察した。

結果・考察

疎水性の高いポリフェノールであるケルセチン、ゲニステインともミリスチン酸イソプロピル、150mM NaCl 水溶液における溶解度は低く、飽和溶解度でポリフェノールを適用した場合、マイクロエマルジョンを用いることで有意に改善した (1、2)。特に w/o 型のマイクロエマルジョンは o/w 型のマイクロエマルジョンに比べて、より効果的であった。一方、親水性のポリフェノールであるクロロゲン酸は、150mM NaCl 水溶液においても比較的高い溶解度を示した。マイクロエマルジョンを用いることで溶解度はさらに増大したが、疎水性のポリフェノールとは異なり、o/w 型のマイクロエマルジョンを用いることで溶解度はより顕著に改善した。

皮膚移行性に及ぼすマイクロエマルジョンの影響をモルモット背部摘出皮膚を用いて観察したところ、これらのポリフェノールの皮膚中移行量は顕著に増大した (1、2)。また、疎水性の高いケルセチン、ゲニステインについては、w/o 型のマイクロ

エマルションの方が皮膚移行性の改善効果がより大であった。一方、親水性のポリフェノールであるクロロゲン酸については、特に o/w 型のマイクロエマルションを用いることで顕著に移行量が増大した。ヒト皮膚に性状が類似しているユカタンマイクロピッグ皮膚を用いた場合にも同様なマイクロエマルションによる皮膚移行の改善が観察された。皮膚の凍結切片を調製し、切片中のポリフェノール量を測定することで、皮膚の各深さでのポリフェノールの移行量を求めた。その結果、これらのポリフェノールは、皮膚表面付近に多く存在するものの、皮膚の深部へも移行していることがわかった (1)。

次に、マイクロエマルションによって皮膚中に移行したポリフェノールの皮膚中での抗酸化作用を観察したところ、脂質の過酸化が抑制されていることがわかった (1、2)。また、これらのポリフェノールを含有し、ゲル様としたマイクロエマルションを皮膚に塗布し、UV 照射による紅斑形成に及ぼす影響を観察したところ、紅斑形成が抑制されることが確認された。

以上の結果、光老化防御製剤としてポリフェノールを含有するマイクロエマルションが有用であることが明らかとなった。また、結果を総合して考えると、溶解度の増大がマイクロエマルションによるポリフェノールの皮膚移行改善の最大の要因であることが推定された。さらには、マイクロエマルションが高密度で皮膚表面に吸着し、界面を中心に存在するポリフェノールの皮膚移行性を上げていることが考えられた。

- 1) Kitagawa S, Tanaka Y, Tanaka M, *et al.*: Enhanced skin delivery of quercetin by microemulsion, *J. Pharm. Pharmacol.*, 61, 855–860, 2009.
- 2) Kitagawa S, Inoue K, Teraoka R *et al.*: Enhanced skin delivery of genistein and other two isoflavones by microemulsion and prevention against UV irradiation-induced erythema formation, *Chem. Pharm. Bull.* 58, 398–401, 2010.