

フォトニックウォーターコスメティクス：ほとんど水からなる色材化粧品

東京農工大学

内田 紀之

The periodic microstructures selectively reflect light and show vivid colors (structural colors) despite the absence of dye molecules. Currently, we have intensively investigated the possibility of creating highly ordered dynamic photonic crystals composed almost entirely of water by utilizing charged nanosheets. In this context, we accidentally discovered photonic structures (photonic water) that can be prepared simply by dispersing plant-derived phospholipid in water. Conventional photonic structures have low biocompatibility because the majority of the dispersion consists of colloidal particles, which are reflective bodies for achieving structural colors. Our photonic water is a colloidal dispersion consisting almost entirely of water (>98%), which quickly loss the structural color when sprayed on the skin. This means that the photonic water is expected to have high biocompatibility. When the subcutaneous permeability and biocompatibility of this photonic water was systematically evaluated, it was revealed that, unlike conventional photonic structures, it has a high potential for use in color cosmetics.

1. 緒言

周期的な微細構造は光を選択的に反射させ、色素を含まないにも関わらず鮮やかな色を呈する(構造色)。このようなフォトニック結晶は光の性質を操る究極のツールであり、次世代光学材料の最有力候補である。しかし、「結晶」の名前が示す通り、数百nm周期の高秩序構造でなければならぬため、通常は固体材料で構成される。フォトニック結晶の研究は、格子のサイズや方向が変わらない(変えられない)ことを前提として発展してきた。また、一つの課題として、構成される材料はほとんどの場合、人工の有機物か金属であり、環境調和性が低く、大量生産が困難であった。一方で自然界には、細胞質などの流体よりなる動的なフォトニック結晶を巧みに使う生物(熱帯魚やカメレオンなど)が存在する。彼らは、環境に応答して自らの体色を高速かつ自在に変化するなど、静的な固体に基づく人工のフォトニック結晶では到底不可能な、動的フォトニック機能を発揮する。もし、このような生体現象を模倣し、水のような流体を主体に、高秩序の動的フォトニック結晶を構築できれば、従来のフォトニック結晶では想定すらされていなかった特性が実現され、フォトニクス分野の基礎・応用両面に破壊的イノベーションをもたらすことは間違いない。最近、筆者は植物由来のリン脂質を水に分散させるだけでナノシート状の集合構造を形成し、構造色を示すフ

ォトニック構造体(フォトニックウォーター)を構築することを偶然発見し、その応用研究を行っている。このフォトニックウォーターはほとんど水(>98%)からなるコロイド分散液であり、皮膚に散布すると速やかに脱色する。保湿剤や日焼け止めなどの化粧品は着色していると皮膚に塗布した際に皮膚が着色汚れを起こすため、従来透明または白色である。リン脂質ナノシートは皮膚に塗布する前は鮮やかな色材として働くが、皮膚に塗布後にはナノシートの特殊な形状を利用した化粧品成分として振る舞うため、上記の問題を解決する色材化粧品として有望な材料モチーフである。本研究課題ではこのほとんど水からなるフォトニック構造体の設計、および色材化粧品への応用を目的とした(図1)。

2. 方法

2.1. リン脂質ナノシートの皮下浸透性評価

皮下浸透性を評価するため、ラットの皮膚を採取し、それをフランツディフュージョンセルに設置した後、皮膚上にナノシートのサンプルを添加して拡散によって皮膚に浸透させることでその浸透挙動を評価した。

2.2. リン脂質ナノシートの生体親和性評価

生体親和性を評価するため、リン脂質ナノシートをがん細胞に投与し、その際の細胞毒性を評価した。その後、リン脂質ナノシートをマウスに尾静脈投与し、その際の血中動態を調べた。

3. 結果

リン脂質ナノシートの経皮浸透性を評価するため、まず始めに蛍光性のNBDで修飾されたリン脂質ナノシートの調整を行った。ホスファチジルエタノールアミンに対して



Photonic water cosmetics: colored cosmetics consisting almost entirely of water

Noriyuki Uchida

Affiliation Tokyo University of Agriculture and Technology

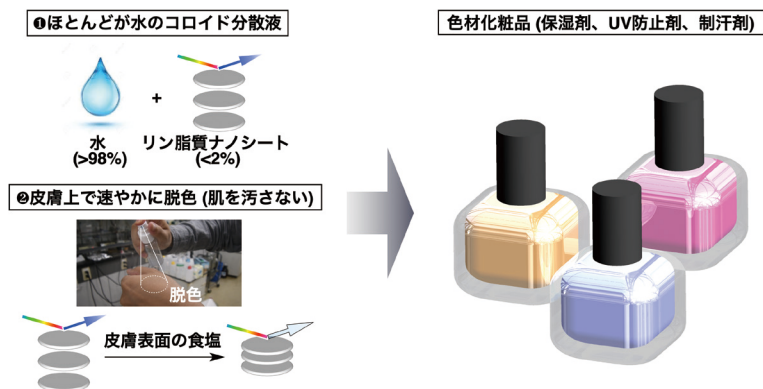


図1 リン脂質ナノシートフォトリックウォーターの特徴：①水々しさを保証する高含水性、②皮膚の着色汚れを防ぐ脱色性、および色材化粧品への応用

NBD-Fを作用させることでNBDラベル化されたリン脂質を合成し、これをリン脂質ナノシートの調整段階において混合することで、蛍光ラベル化リン脂質ナノシートの調整後行うことができた。次に、蛍光ラベルされたリン脂質ナノシートの分散液をフランツセル上のマウスの皮膚に投与し、24時間後にサンプル皮膚の切片サンプルを作成し、蛍光顕微鏡観察を行った結果を図2に示す。位相差顕微鏡画像において、角質層に由来するひだ状の組織と共に、繊維質な表皮組織を確認することができる。さらに、同じ場所の蛍光顕微鏡観察を行ったところ、驚くべきことに、角質層だけでなく、角質層を突破して表皮層にまで浸透したリン脂質ナノシートの蛍光が観察され^{1,2)}、リン脂質ナノシートが皮膚バリアとして機能する角質層を突破して浸透していることが確認された。このような高い皮下浸透性は従来のリン脂質集合体であるリポソームやミセルなどでは実現できない機能であり、本研究課題のリン脂質ナノシートが経皮投与剤として有望であることが示唆された。また、リン脂質ナノシートはその疎水性の膜中に薬剤成分を封入させることができる。そこで筆者らは化粧品成分として知られるフラレンをリン脂質ナノシートに封入し、同様に経皮投与を行ったところ、フラレン内包リン脂質ナノシートの場合も高い経皮浸透性が確認された。これはリン脂質ナノシートが化粧品成分や薬剤を皮下組織へと送達するためのキャリア材料として有望であることを示していた。

次に、リン脂質ナノシートの生体親和性を評価するため、まず始めに、リン脂質ナノシートの分散液(2.0wt%)に対して希釈操作を行い、どのような構造変化が起こるのか調べた。リン脂質ナノシートは一般的に熱力学的に不安定な集合構造であり、粒子状のミセルや中空状のリポソームに容易に構造転移することが知られており、生体機能性材料の応用が妨げられてきた。しかしながら、筆者らのリン脂質ナノシートの場合、0.2wt%という非常に低い濃度によってもナノシート状の集合構造が維持されていること

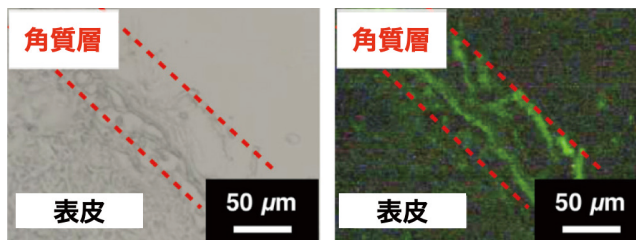


図2 蛍光性のリン脂質ナノシートを皮下に投与した際の明視野顕微鏡画像(左)、および蛍光顕微鏡画像(右)

が確認された。これは、従来のリン脂質ナノシートと異なり、本研究のリン脂質ナノシートにおいては速度論的に安定なゲル相のリン脂質膜を構成要素としているためであると考えられる。このリン脂質ナノシートの構造安定性は生体内の希釈条件下においても、ミセルなどの細胞毒性を示す傾向がある集合構造へと構造転移しないことを示しており、体内に取り込まれたリン脂質ナノシートの安全性を示す結果であった。実際、リン脂質ナノシートの分散液をがん化した線維芽細胞である3T3細胞に投与し、CCKアッセイによりその細胞毒性を評価したところ、ほとんど細胞毒性を示さないことが確認された³⁾。さらに、実際の生体内におけるリン脂質ナノシートの生体適合性を評価するため、リン脂質ナノシートを蛍光性のCy5dでラベル化し、その分散液をマウスの尾静脈に投与した後、血中動態をin vivo共焦点レーザー顕微鏡によって経時追跡を行った。その結果、リン脂質ナノシートは球状のリポソームと比較して、凝集することなく均一な分散液として血中を流れる様子が観察され、リン脂質ナノシートが体内に取り込まれた場合も有害な効果が低いことが示唆された。

4. 考察

筆者はリン脂質ナノシートが高い皮下浸透性を示したのは以下のことが理由であると考えている。皮膚組織は細胞

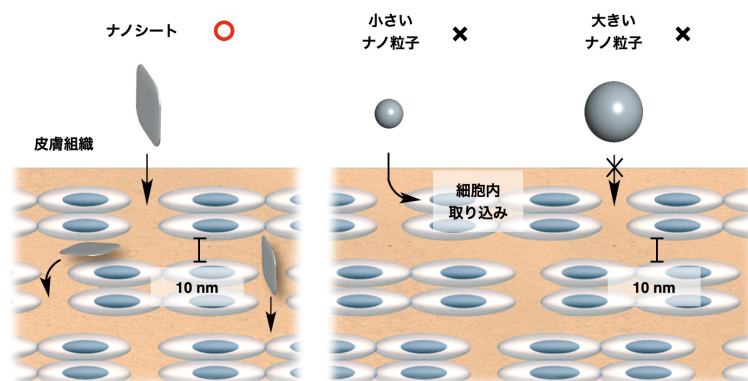


図3 リン脂質ナノシートの形状効果を利用した皮下浸透性：ナノシートは皮膚組織の狭い間隔よりも薄いため、高い浸透性を示す。小さいナノ粒子は皮膚表層の細胞に取り込まれ、大きなナノ粒子は皮膚組織の間隙を通過するのが困難

が密に敷き詰められた(10nm以下の間隙)バリア性の高い角質層に覆われた組織であり、ミセルのような微粒子は組織の表層で細胞に取り込まれてしまう一方、ベシクルは通常50nm以上の粒子であるため、効果的な皮下浸透性は期待できない。それに対し、リン脂質ナノシートはその極薄の形状(4nm以下の厚さ)から、皮膚の狭い間隙を通過して、皮膚組織へと浸透することができるため、リン脂質ナノシートが高い皮下浸透性を実現できる。過去に筆者らの他の研究グループにおいてもリン脂質ナノシートの経皮浸透性を評価した研究が報告されている。しかしながら、これらの研究においては、リン脂質ナノシートがその形状効果から経皮浸透性を示すものの、皮膚組織内で系が希釈されることにより、リポソームへと構造転移してしまい、角質層の途中までしか浸透しない材料であった。それに対し、本研究課題のリン脂質ナノシートは形状効果に加え、高い希釈安定性を有している。このため、皮下組織に浸透した後もナノシートの形状が維持され、高い経皮浸透性を示したと考えられる。より詳細な比較実験が必要となるものの、実際、本研究課題の研究結果はリン脂質ナノシートの形状効果を利用した高い皮下浸透性を示唆する結果である。今後、リン脂質ナノシートの表面修飾などを行うことで、より長い時間皮下組織に滞在する材料を設計することができれば、化粧品を始めとする様々な生体機能性材料へと応用することができると考えている。

5. 総括

本研究課題においてはリン脂質ナノシートの経皮浸透挙動と生体親和性に関する評価を行った。実際、リン脂質ナノシートは従来の球状のリポソームや粒子状のミセルと比較して高い皮下浸透性を示すと共に、細胞毒性の低さやマウスに投与した際の安全性などが確認された。リン脂質ナノシートのフォトニック構造から生じる構造色とリン脂質ナノシートが有する保湿作用などの機能を組み合わせることで、将来的に新しいタイプの化粧品が生み出されると期待される。

(引用文献)

- 1) Noriyuki Uchida*, Masayoshi Yanagi, Hiroki Hamada* "Transdermal delivery of anionic phospholipid nanoparticles containing fullerene" *Nat. Prod. Commun.* **2022**, 17, DOI: 10.1177/1934578X221078444.
- 2) Noriyuki Uchida*, Masayoshi Yanagi, Hiroki Hamada* "Bicelle composed of 1,2-dipalmitoyl-sn-glycero-3-phosphatidylcholine and sodium cholate" *Nat. Prod. Commun.* **2022**, 17, DOI: 10.1177/1934578X221092702.
- 3) Yuichiro Takagi, Noriyuki Uchida* Yasutaka Anraku, Takahiro Muraoka "Stabilization of bicelles using metal-binding peptide for extended blood circulation" *Chem. Commun.* **2022**, 58, 5164-5167.