●特集 薬用外でのリポソームの利用

リポソーム技術の化粧品への応用

炭 田 康 史

鐘紡(株)化粧品研究所 ☎ 250-0002 神奈川県小田原市寿町 5-3-28

Application of a Liposome Technique to Cosmetics

Yasushi Sumida

Cosmetics Laboratory, Kanebo LTD.,
5-3-28, Kotobuki-cho, Odawara-shi, Kanagawa 250-0002, Japan

A liposome has been applied to cosmetics field as a bio-membrane model and a vehicle of various products, especially skin care cosmetics. In this review, I introduce some experimental results related to an application of liposome technique to cosmetics.

In order to evaluate a safety of low materials and final products of cosmetics, liposomes are used as bio-membrane model instead of using some animals. The interaction between liposomes and some surfactants was studied and the results gave a good correlation with the known safety data. Moreover, liposomes comprised of stratum corneum lipids were examined as skin membrane models.

On the other hand, there are many reports concerning percutaneous penetration using liposomes as a drug-carrier. These report indicate that liposomes have an ability for improvement of an accumulation of drugs (or humectants) to the skin. That is, besides being a humectant, a liposome is a desirable drug-carrier for cosmetics.

Key words : liposome/cosmetics/membrane model/stratum corneum/percutaneous penetration/drug carrier/humectant

1. はじめに

リン脂質は、化粧品（特にスキンケア剤）に古くから汎用されており、その保湿作用、乳化作用を利用して、様々な剤型へと応用されている。当初は単なる天然由来の界面活性剤あるいは保湿剤としての価値をもって配合されていたリン脂質も、それが集合体として形成する「リポソーム」

が単なる「リン脂質」では発揮し得ない新たな価値を生み出してからは、それに対する期待が一気に膨れ上がってきたように思われる。さらには、化粧品原料としてのリン脂質も、精製技術の進歩によりその純度が格段に向上し、現在では医薬品グレードのリン脂質が化粧品に用いられるようになっている。これも、化粧品分野におけるリポソームの応用に拍車をかけた要因であると思われる。

1965年にBanghamらが、生体膜の構成成分であるリン脂質を水に分散することにより、2分子膜閉鎖小胞、すなわちリポソームが形成されることを発見して以来¹⁾、リポソームに関する研究が盛んに行われるようになった。リポソームに対する期待は、それが生体由来のリン脂質からなる生体膜類似(2分子膜)構造で形成されることから、生体膜(細胞膜)のモデルとしての応用に向けられ、さらにはその小胞内に薬物を内包することができることから、安全性に優れたドラッグキャリアーとしての応用に向けられている。これらの研究は主に医薬品分野にて行われているものであるが、化粧品分野におけるリポソームの研究も、概ねこれら2方向の応用に関するものである。

リポソームに関する基礎的な説明については多くの総説や成書におまかせずとして、本稿では、特に化粧品における研究事例をトピックス的に紹介したい。

2. 生体膜モデルとしてのリポソームの応用

化粧品が直接接する生体膜の代表は「皮膚」であり、さらにミクロな観点でみた場合には「角質層」ということになる。また、「眼粘膜」も化粧品が接触しうる、より敏感な生体膜である。化粧品分野において、リポソームを膜モデルとして利用しようとする研究は、特に化粧品の安全性評価に用いようとした例が多い。化粧品は数多くの成分が複雑に配合されており、安全性の面からは個々の配合成分または最終製剤に細心の注意がはらわれている。化粧品における安全性は第一義的には刺激性であり、最終的にはヒトあるいは動物を用いてその評価を行わねばならないが、より簡便に短時間で再現性よく評価を行うためにリポソームを細胞膜モデルとして応用しようとする試みがなされている。すなわち、リポソームと種々の化粧品配合物質との相互作用から、その物質の皮膚刺激性や眼粘膜刺激性を*in vitro*の系として評価しようとするものである。これは主に界面活性剤をターゲットとした例が多い。また、さら

Fig. 1 Effect of number of ethylene oxide (E.O.) units in C₁₂POE(n) on calcein leakage (○) from liposomes and relative turbidity (●) in liposome suspension²⁾.

にはより角質層に近いモデルを実現するため膜材料として角質細胞間脂質を用いたリポソームの評価も紹介する。

2.1 リポソームと界面活性剤との相互作用

Fig. 1に精製卵黄レシチンで調製したリポソームに非イオン界面活性剤を添加したときの、リポソームからの内包色素 (Calcein) の漏出挙動を示す²⁾。ラウリルポリ(オキシエチレン) エーテル (C₁₂POE(n)) を添加した場合、POE 数が8のときリポソームからの漏出が最大となり、この界面活性剤のI.O.B. 値は1.1~1.2であった。この傾向は生体膜への界面活性剤の作用に関する既知の論文での報告にはほぼ一致しており、こういった膜モデルを用いて実際の生体膜における相互作用の大小を見積もることが可能であることを示唆している。

また一方では、DPPCからなるリポソームに対する非イオン界面活性剤の影響を調べ、エチレンオキサイド鎖の増加とともに膜に対する影響が大きくなることを示した例がある³⁾。Fig. 2に、リポソームにヘキサデシルポリ(オキシエチレン) エーテル (C₁₆POE(n)) を添加したときの親水基近傍の微視的流動性変化を示す。蛍光偏光度 (Polarized degree) はPOE 数が大きな界面活性剤の添加によって低下し、POE 数の増加にと

Fig. 2 The relationship between polarized degree of liposomes and concentration of nonionic surfactants at 30°C³⁾.

もなって低下傾向は大きくなっている。つまり、POE 数が大きな界面活性剤はその立体障害のため親水基近傍がかさ高くなり、2 分子膜構造が壊れるものと考えられる。

さらには、実際に牛角膜から脂質を抽出してリポソームを調製し、このリポソームと界面活性剤の相互作用を評価することにより、実際の眼刺激性試験 (Draize Score) との相関性を調べた研究がある^{4, 5)}。化粧品に汎用される数種の界面活性剤を 4-ウンベリフェリルホスフェート (Um-P) を内包した牛角膜脂質リポソームに加え、その漏出挙動を調べたところ、特にカチオン性界面活性剤に著しい漏出が観察された (Fig. 3)。また、界面活性剤種による漏出挙動の傾向は Draize Score と良い相関を示した。

2.2 角質細胞間脂質を用いたリポソーム

リン脂質と同様、角質細胞間脂質も水中でリोटロピックな液晶構造をとり、2 分子膜 (ベシクル) を形成する。皮膚 (角質層) のモデルとしてリポソームを利用するならば、リン脂質を用いるよりも角質細胞間脂質を用いた方が、より実際に近い物性を評価することができるものと考えられる。角質細胞間脂質の組成は Elias や Downing らによって研究され、主にセラミド、脂肪酸、コ

Fig. 3 Dose-response relationships for the release of 4-methyl-umbelliferylphosphate (Um-P) from liposomes by surface-active agents⁴⁾.

- A₁: hexadecylpyridinium chloride
- A₂: octadecyltrimethylammonium chloride
- B₁: alkylolaurate
- B₂: sodium dodecylsulfate
- B₃: POE dodecylether sulfate
- C₁: POE(10) octylphenylether
- C₂: POE(20) octylphenylether

レステロール、コレステロール硫酸から成っていることが明らかとなった^{6, 7)}。Gray らによって始めて角質細胞間脂質組成に類似の脂質混合物を用いたリポソームの調製が報告され⁸⁾、その後 Downing らは角質層に存在する脂質のみを用いてリポソームが調製できることを報告した⁹⁾。また彼らは、このリポソームをメンブランフィルター上に固定し、膜の水分透過性を評価した¹⁰⁾。Weiner らは脂質組成とリポソーム形成能との相関を検討する¹¹⁾とともに、リポソームをフィルター上に固定して薬物の透過性を調べている¹²⁾。さらに、宮嶋らはこのようなモデル膜の薬物透過性を *in vivo* での評価結果と比較している¹³⁾。

著者らは、角質細胞間脂質を用いて調製したリポソームからの内包物質の漏出挙動を、脂質組成を変化させて調べた。リポソームを構成する各脂質の組成比をおのおの単独で変化させ (Table 1)、内包色素 (5(6)-Carboxyfluorescein: CF) の漏出を温度変化に対して測定していくと (Fig. 4)、コレステロール減少群 (Fig. 4A) にのみ顕著な漏出が観察され、脂肪酸 (パルミチン酸) 減少群 (Fig. 4B)、セラミド減少群 (Fig. 4C) ではほとんど漏出は観察されなかった¹⁴⁾。このことは、

Table 1 Lipid composition of prepared stratum corneum liposomes^{1,4)}

formulation number	CE (mM)	CH (mM)	PA (mM)	CS (mM)
1*	10.0	10.0	13.8	3.1
2	4.0	10.0	13.8	3.1
3	0.0	10.0	13.8	3.1
4	10.0	4.0	13.8	3.1
5	10.0	0.0	13.8	3.1
6	10.0	10.0	5.5	3.1
7	10.0	10.0	2.8	3.1

*A molar ratio corresponding to the composition of stratum corneum lipids which was reported by Downing

Fig. 5 CF leakage from liposomes comprised of stratum corneum lipids as a function of concentration of Triton X-100.

これら脂質混合物が形成するラメラ膜の相転移をコレステロールが抑制し、安定化していることを示すものである。また、これらのリポソームに界面活性剤 (TritonX-100) を添加した場合の漏出挙動を Fig. 5 に示す。この場合も同様に、コレステロール減少群 (Fig. 5A) にのみ、界面活性剤低濃度から顕著な漏出が観察された。これらのことから、コレステロールが実際の角質層で形成されるラメラ膜の安定性に重要な影響を与えていることが推察される。

また、経皮吸収促進剤の角質層への影響を調べる目的で、このリポソームにリモネンを添加した場合の膜流動性を測定した。所定の部位に蛍光官能基のついた脂肪酸 (9-Anthroyloxy-stearic acid : AS) をプローブとして膜中に埋め込み、膜深度の異なる部位での流動性をみると、Fig. 6 に示すように、トリカプリリン (TC) に比べリモ

Fig. 4 CF leakage from liposomes comprised of stratum corneum lipids as a function of temperature^{1,4)}. **Fig. 6** Effect of limonene (LM) and tricaprylin (TC) on polarized degree of liposomes comprised of stratum corneum lipids at different depths.

ネン (LM) は各部位での流動性を上昇 (Polarized degree を低下) させていることがわかった。さらに深い部分ではトリグリセライドの方が流動性を上昇させていることから、リモネンは膜の比較的浅い部分に留まっていることが予想される。

このように、角質細胞間脂質によって調製したリポソームを用いることにより、角質層の物理化学的特性あるいは様々な薬剤との相互作用等を *in vitro* で再現性よく評価することができる。

3. 外用剤としてのリポソームの応用

医薬品におけるリポソームの応用研究は主にドラッグキャリアーとしてのものであり、「標的とするところへ、必要な時間だけ、必要な量だけ送達するシステム (Drug Delivery System : DDS)」を実現するツールとして大きな期待が持たれた。ここで研究対象となる投与経路は、①静注によりリンパ系を通して特定の組織や器官を標的化する経路、②肝臓を経由しないで皮膚から吸収させる

Table 2 Drug concentration after five-day treatment with triamcinolone (TRMA) in ointment dosage form (control) and in liposomal (lotion) form¹⁶⁾

	ng TRMA/g tissue			
	ointment form (control)		liposomal form	
	mean	S.D. ^{a)}	mean	S.D. ^{a)}
Skin surface ^{b)}	420,602.0	± 226,938.0	490,380.0	± 168,093.0
Epidermis	15,769.2	± 4,087.8	69,966.8	± 8,544.0
Dermis	2,366.2	± 588.8	11,421.4	± 1,907.5
Subcutaneous tissue	2,072.0	± 1,395.0	1,488.2	± 451.0
Thalamic region	193.69	± 25.23	63.67	± 2.93
Brain	110.13	± 18.89	101.60	± 32.97
Blood ^{c)}	5.64	± 1.54	2.66	± 0.83
Liver	164.41	± 32.13	153.48	± 38.99
Spleen	64.49	± 21.63	37.38	± 6.11
Lung	42.20	± 16.19	42.60	± 17.02
Heart	71.85	± 15.45	63.92	± 25.69

^{a)} Standard deviation with N=8.^{b)} The data here expresses the total amount of TRMA unabsorbed into or through the skin.^{c)} The concentration here is ng TRMA/ml blood.

経路に分けられる。化粧品におけるリポソームのドラッグキャリアーとしての応用は当然、経皮によるものであり、また標的となる器官も皮膚そのものということになる。したがって、経皮吸収促進剤のように薬剤を奥深く（血中まで）吸収させる効果よりも、薬剤を皮膚中に永く留めることのほうが、化粧品として相応しいメリットとなる。

リポソームを経皮適用製剤に用いる利点としては

1) 生体膜成分からなるため、安全性・生体親和性が高い。

2) 水溶性・油溶性薬剤両方を内包することができる。

3) 構成脂質や被覆高分子を応用することにより、内包物放出速度をコントロールすることができる。

などであり、さらにスキンケア化粧料としては、リン脂質そのものが有する保湿性も重要な利点である。

3.1 皮膚吸収性¹⁵⁾

リポソームの外用剤としての応用は当然のこと

ながら、医薬用の薬剤を用いた研究に始まる。リポソームを最初に経皮適用製剤として応用したのは M. Mezei ら¹⁶⁾ であり、以後多くの研究がなされるようになった。Mezei らは、トリアムシロンアセトニドを薬物として用い、軟膏ベースとリポソーム（ローション）ベースにて局所適用したところ、皮膚（表皮 (Epidermis)、真皮 (Dermis)）中の薬物濃度は、リポソームベースの方が軟膏ベースに比べ約 4-5 倍高かったと報告している (Table 2)。また、尿中薬物濃度は逆に軟膏ベースの方が高かったことから、リポソームベースが投与部位（皮膚）により多くの薬物を貯留させているものと考えられ、標的とする部位への薬物の濃度を高めることができるキャリアーとして評価している。同様に、Lasch らはコルチゾール内包リポソームの皮膚適用を評価した¹⁷⁾。軟膏に比べ、リポソーム化することによって表皮・真皮中の薬物濃度は著しく向上し、角質層表面と真皮深部の間の薬物濃度勾配は非常に小さくなった (Fig. 7)。つまり、リポソーム化することによって薬物がより深く浸透することを示している。

Fig. 7 Concentration profiles of cortisol after application of a 1% cortisol ointment (●) and a 1% liposomal cortisol preparation (○). Penetration time, 30 min. Concentration is expressed in dpm per square centimeter¹⁷⁾.

一方, Komatsu らは, ブチルパラベン (BP) を用いた経皮吸収実験を *in vitro* で行っている¹⁸⁾. リポソームに内包した BP の皮膚透過量はリポソームを構成する脂質量の増大とともに減少した (Fig. 8). また, リポソーム (リン脂質) 自身は透過せず, 角層のバリアー機能にも影響しないことから, リポソーム中に BP を内包することは, フリーの BP 濃度を下げ, 結果として経皮吸収を減少させると考えている. また, Ganesan らは, 極性の異なる薬物を用いて皮膚透過試験を行っている¹⁹⁾. プロゲステロン, ハイドロコルチゾンのような親油性の薬物は, リポソーム化の有無にかかわらず, 比較的容易に皮膚を透過したが, 極性の高いグルコースはリポソーム化することによって著しく透過性が低下した (Fig. 9). これは, リポソームに内包されたグルコースがリポソーム外へほとんど流出しないためであると述べている. また, Knepp らもプロゲステロン (PG) を用いて同様な実験を行い²⁰⁾, リポソーム化によって皮膚透過速度が著しく減少することを報告している (Fig. 10). 彼らは, リポソームからの薬物の放出速度と皮膚透過速度との相関性を検討し, リポソームを徐放性製剤として結論づけている.

Fig. 8 Percutaneous penetration of BP from liposome suspensions *in vitro* (mean $\pm$ S.D., $n=4$)¹⁸⁾.

▽ : Egg PC, 32 mM ; Cholesterol, 16 mM ; Dicetylphosphate, 8 mM ; BP, 0.1%w/v □ : Egg PC, 16 mM ; Cholesterol, 8 mM ; Dicetylphosphate, 4 mM ; BP, 0.1%w/v △ : Egg PC, 8 mM ; Cholesterol, 4 mM ; Dicetylphosphate, 2 mM ; BP, 0.1%w/v ○ : Egg PC, 16/3 mM ; Cholesterol, 8/3 mM ; Dicetylphosphate, 4/3 mM ; BP, 0.1%w/v

Fig. 9 Fraction of permeants appearing in the receiver compartment with time from solutes in normal saline solutions and liposomal suspensions¹⁹⁾.

Fig. 10 PG release kinetics from device of PG alone (above) and PG associated with multilamellar egg phosphatidylcholine liposomes (below)²⁰⁾.

近年, Arakane らは, 化粧品で保湿剤として用いられるマンニトールで検討を行っている²¹⁾. リポソーム化することによってマンニトールの皮膚透過量, 皮膚蓄積量は大きく減少したが, 蓄積量/透過量の比は向上した (Fig. 11) と報告している.

これらの報告を総合すると, リポソームはその中に内包した薬剤の皮膚透過を抑制し, 皮膚 (角質層・表皮・真皮) 中に比較的高濃度で留めるはたらきがあると考えられる. また, それ自体も皮膚透過しないことから皮膚中でリザーバーとしての役割をはたしているものと推察される. このような物性は皮膚をターゲットとする化粧品にとって非常に有益なものであり, 各種有効成分・保湿成分等をリポソームに内包させ, その効果・持続性を高めることが可能となる.

Fig. 11 Effect of liposomal encapsulation on accumulation of topically applied mannitol in the skin²¹⁾.

Fig. 12 Changes in skin humidity as differences from the appropriate initial value, in relative Corneometer units (RU) and as percent²⁴⁾.

A : 10% (w/w) liposome dispersion in 0.9% NaCl solution containing 80% of PC and other lipids. B : 10% (w/w) liposome dispersion in 0.9% NaCl solution containing 28% of PC and other lipids. C : 10% (w/w) liposome dispersion in 0.9% NaCl solution containing 10% of PC and other lipids. D : 0.9% NaCl solution.

また, リポソームという概念は別としてリン脂質を経皮吸収促進剤として評価している例も少なくない^{22, 23)}. これらの研究はリン脂質が1種の界面活性剤としてはたっていることを示すものであり, 安全かつ温和な経皮吸収促進剤として注目されている.

3.2 保湿性

リン脂質を用いた保湿性評価の報告は多くあるが, リポソームという形態に限定すると, その報告はあまり多くない. Ghyczy らは各種リン脂質

Table 3 Comparison of an efficacy of liposome suspension (gel) (JVWR) on improvement of skin surface with that of control gel (PVWR)²⁶⁾

JVWR	≫PVWR	>PVWR	=PVWR	<PVWR	≪PVWR	計	検 定
被 験 部 位							
下 腿 伸 側	0	12	25	4	0	41	S : JVWR>PVWR*
上 肢	0	1	4	2	0	7	
頸 部	0	0	0	1	0	1	
疾 患							
尋常性魚鱗癬	0	6	7	3	0	16	N.S.
皮脂欠乏症	0	7	20	4	0	31	N.S.
そ の 他	0	0	2	0	0	2	

S : sign test * : Significant at a level of 0.05 N.S. : Not significant

で調製したリポソームを塗布したときの角質水分含有量を Corneometer を用いて経時的に測定している²⁴⁾。Fig. 12 に示すように、PC 純度が高くなるほど角質水分含有量は増加し、またその持続性も向上している。

渡辺は、リポソーム配合美容液（製品）の連用塗布による皮膚への保湿効果を調べ、塗布期間中および塗布終了後の角質水分含有量が塗布前と比較して有意に増加したことを報告している²⁵⁾。また原田は、リポソーム含有保湿製剤を用い、皮脂欠乏症、尋常性魚鱗癬等の皮膚疾患患者に対する改善効果を測定している²⁶⁾。リン脂質・コレステロール混合物からなるリポソームを3%含有したゲル状リポソーム製剤と、対照としてリポソームのみを除いたゲル状製剤を左右に連用塗布したところ、有用性の優劣比較においてリポソーム製剤に優位性が認められた (Table 3)。

4. リポソームを応用した商品

以上述べたようなリポソームの有用性に期待し、1980 年ごろから、実際の製品にリポソームを応用した化粧品が数多く上市されている。当初は欧米を中心として展開されており、その代表的なものが 1986 年クリスチャンディオールから発売された「カプチュール」である。これはリポソームの中にコラーゲン、エラスチンおよびヒアルロン酸を内包させたもので、これらの成分の皮膚への浸透性を向上させたとしている。その後、日本

においても数々のリポソーム化粧品が上市されたが、ただし、製品によってはその製剤中で必ずしもリポソーム形態をとっているあるいは保っているとは言い難いものも存在したようである。

このような状況下、リポソーム化粧品に対し、厚生省より一定の基準が設けられた(1990 年 9 月 13 日付実務連絡「リポソーム等配合化粧品の取扱い」)。これは、リポソームによる化粧品成分の皮膚への吸収促進作用を考慮した場合、その安全性が懸念されること、またリポソーム自身の製剤中での存在および安定性が製品ごとに不明確であることから設定された基準である。その内容としては、リポソーム化粧品の厚生省申請に際し、①安全性資料（急性毒性〈経口・経皮〉、皮膚一次刺激性、皮膚感作性、光感作性、変異原性、ヒトパッチ等 9 項目について製品による安全性試験）、②安定性資料（加速試験等で流通期間中リポソーム等が安定であることの証明）の提出を要求するものである。この基準設定以降、リポソームを標榜する新たな製品はしばらく途絶えたが、1992 年、国内で初めてこの基準をクリアしたものとしてコーセーから「モイスチュアリポソーム」が発売された。これもカプチュール同様、リポソームにより保湿成分の効果を向上させた製剤である。そして、1995 年、初めて医薬部外品のリポソーム製剤として鐘紡より「メイヤング〈スベリア〉エッセンス」が発売された。これは、医薬部外品の主剤をリポソームに内包させ、有効性の持続を期待したものである。その後は目立った商品の上

市は少ないが、今後も化粧品メーカー各社でリポソームを応用した化粧料の開発は続けられていくものと思われる。

5. おわりに

化粧品分野におけるリポソームの研究事例および商品化事例を記述させていただいた。著者が記述したのはリポソームに関する数多い報文のうちほんの一部を寄せ集めたにすぎず、またその内容も偏ったものとなってしまったことをお詫びする。

Bangham らが初めてリポソームを発見して以来、リポソームに関する研究は各分野の専門の方々や医薬品・化粧品の各メーカーの研究者によって、もはや30年を超えるものとなっている。これほど長い年月を経て、いまだ研究対象としての人気を得ているリポソームはそれほど魅力のある性格を持っているのであろうし、これからも研究が進められるにつれ、また違った側面を見せてくれるのであろうと期待している。

文 献

- 1) A. D. Bangham, M. M. Stardish and J. C. Watkins, *J. Mol. Biol.*, **13**, 238 (1965)
- 2) 佐々木一郎, 鈴木 正, 石井文由, 油化学, **41**, 1055 (1992)
- 3) 阿部正彦, 平松 剛, 内山浩孝, 山内仁史, 荻野圭三, 油化学, **41**, 136 (1992)
- 4) 板垣 宏, 千代田泉, 荻野滋延, 加藤 忍, 小林敏明, 藤山喜雄, 香粧会誌, **12**, 145 (1988)
- 5) 鹿子木宏之, 山口道広, 香粧会誌, **12**, 151 (1988)
- 6) S. Grayson and P. M. Elias, *J. Invest. Dermatol.*, **78**, 128 (1982)
- 7) P. W. Wertz and D. T. Downing, *J. Lipid Res.*, **24**, 759 (1983)
- 8) G. M. Gray and R. J. White, *Biochem. Soc. Trans.*, **7**, 1129 (1979)
- 9) P. W. Wertz, W. Abraham, L. Landmann and D. T. Downing, *J. Invest. Dermatol.*, **87**, 582 (1986)
- 10) W. Abraham and D. T. Downing, *J. Invest. Dermatol.*, **93**, 809 (1989)
- 11) D. Kittayanond, C. Ramachandran and N. Weiner, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **43**, 149 (1992)
- 12) D. Kittayanond, S. M. Dowton, C. Ramachandran, G. L. Flynn and N. Weiner, *J. Soc. Cosmet. Chem.*, **43**, 237 (1992)
- 13) K. Matsuzaki, T. Imaoka, M. Asano and K. Miyajima, *Chem. Pharm. Bull.*, **41**, 575 (1993)
- 14) 炭田康史, 西尾裕幸, 岩本美子, 宮島孝一郎, 膜 (MEMBRANE), **21**, 326 (1996)
- 15) 石井文由, 佐々木一郎, フレグランスジャーナル, **16**, 100 (1988)
- 16) M. Mezei and V. Gulasekharan, *Life Sci.*, **26**, 1473 (1980)
- 17) J. Lasch and W. Wohlrab, *Biomed. Biochim. Acta.*, **45**, 1295 (1986)
- 18) H. Komatsu, H. Okamoto, K. Miyagawa, M. Hashida and H. Sezaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **34**, 3423 (1986)
- 19) M. G. Ganesan, N. D. Weiner, G. L. Flynn and N. F. H. Ho, *Int. J. Pharm.*, **20**, 139 (1984)
- 20) V. M. Knepp, R. S. Hinz, F. C. Szoka, Jr and R. H. Guy, *J. Controlled Release*, **5**, 211 (1988)
- 21) K. Arakane, K. Hayashi, N. Naito, K. Iwanaga, S. Yamashita and N. Oku, *J. Soc. Cosmet. Chem. Japan*, **27**, 216 (1993)
- 22) T. Nishihata, K. Kotera, Y. Nakano and M. Yamazaki, *Chem. Pharm. Bull.*, **35**, 3807 (1987)
- 23) Y. Yokomizo and H. Sagitani, *J. Pharm. Sci.*, **85**, 1220 (1996)
- 24) C. Artmann, J. Roding, M. Ghyczy and H. G. Pratzel, *Parf. Kosm.*, **5**, 326 (1990)
- 25) 渡辺 靖, 基礎と臨床, **20**, 387 (1986)
- 26) 原田敬之, 皮膚, **36**, 697 (1994)

(受付 1999年3月12日 掲載決定 4月15日)