エイチ・ホルスタイン株式会社

ナノ化原料

・PhytoCellTec Malus Domestica：リンゴ幹細胞エキス

・PhytoCodine： 世界初の天然由来マトリカイン様ペプチド

・AstraForce：キバナオウギ根エキスのリポソーム化原料。
・NanoCacao：カカオエキスのナノエマルション。筋肉をリラックスさせることでシワ改善。
・Happybelle PE：植物性エンドルフィン（幸福ホルモン）含有セイヨウニンジンボクエキス。シクロデキストリンとリポソーム化によるダブルベクターシステム。アンチエイジング効果
・Lipobelle Soyaglycone：ダイズイソフラボン。アンチエイジング効果。
・Lipobelle Gold：コロイド性金。
・Lipobelle Royal：ローヤルゼリーをリポソーム化した原料。（プレゼン資料なし）
・Nanolipobelle H-AECL：不飽和脂肪酸を豊富に含むルリジサ種子油にビタミンA、C、Eを配合したナノエマルション。コラーゲン産生と皮脂バリア強化。
・Nanolipobelle H-EQ10：ナノ化CoQ10（プレゼン資料なし）
・Nanolipobelle t-EQ10 ：ナノ化CoQ10（プレゼン資料なし）
・Nanolipobelle DN-CoQ10 ：ナノ化CoQ10

holstein

ナノ化原料

・Lipobelle Glacier：リポソーム化アルプス氷河水。保湿。

・NanoVit oA：必須脂肪酸(n3,6,7,9)含有天然「沙棘（サジー）」果実から抽出した油のナノエマルション。抗酸化。

・NanoWhite：アルブチンやビタミンC、E、Fをリポソーム化した美白系原料。

・PoreAway：マスチック樹脂をナノ化。毛穴、ニキビケア。

・Perfection Peptide P3：ペプチドリポソームが角質細胞間の架橋構造（デスモソーム）にやさしく作用し、表皮のターンオーバーを促進し、なめらかな肌を作る

・Perfection Pepetide P7：酸化ストレスからの肌の自己防御機能を刺激するペプチドを含有したシアバターをベースにしたリポソーム原料。Nrf2を活性化することで解毒酵素を産生して細胞を強化　　。

・RoyalEpigen P5： エピジェネティクスに注目。女王蜂を生み出すとされるローヤルゼリー中のローヤラクチンを模倣したペプチドを利用し,シアバターをベースにしたリポソーム原料。肌再生を促し、明るく均一なトーンの肌を生み出す。

・PolyFructol Plus：リポソーム化イヌリン。即効性の保湿効果。洗い流し後も48時間効果が継続。

・SensAmone P5：イソギンチャクの毒を模倣したペプチドを含有したシアバターをベースにしたリポソーム原料。TRPV1ブロックによって痛みや刺激を緩和させる敏感肌用原料。

Liposomal Encapsulation

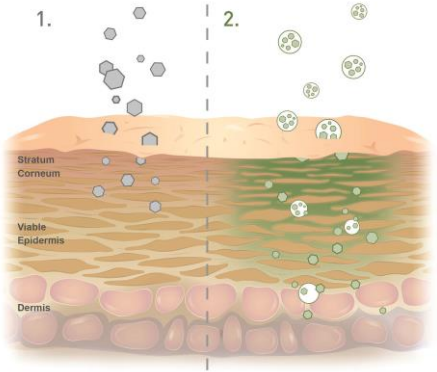
- Liposome-based Formulationsの肌との相互作用

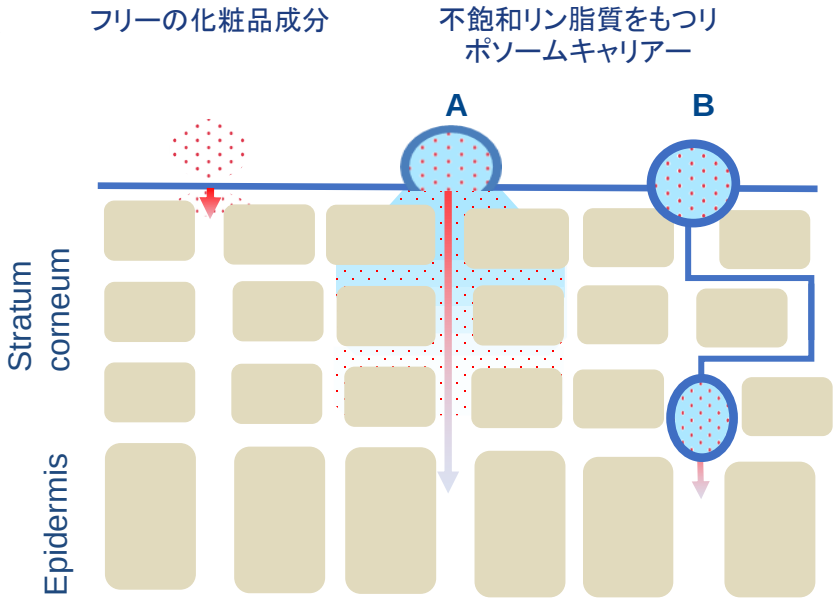
2つの機構的モデル

リポソームは下記によって親水性アクティブ成分の肌内への輸送を向上させる

A: 肌バリアのFluidization（流動化）

B: 小さなリポソームの浸透

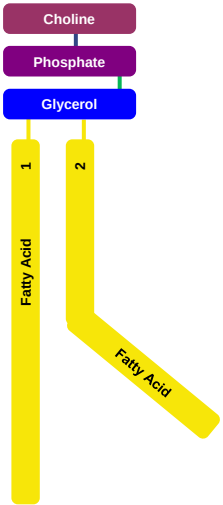




PHOSPHOLIPIDS - PROPERTIES

不飽和リン脂質

早い代謝,
深く浸透,
肌に必須脂肪酸を供給,
肌のより深い層に効果的
肌再生



優れた浸透促進剤

追加価値:
肌再生

水添リン脂質

皮膚修復と保護,
優れた肌感触,
スローな代謝,
深く浸透しない,
角質層の上部に蓄積

強力な乳化剤

追加価値:
肌修復 & 保護
優れたSkin feel

なぜ化粧品の処方へ利用するのか
=> 技術的アプローチ

	相転移温度
不飽和 PL (e.g LIPOID P 75)	< -20°C
水素添加 PL (e.g LIPOID P 75-3)	> +55°C

- リン脂質は水相または油相において分散可能
- 水への分散を通じてより良い結果があらわれる
- リン脂質は適当な凝集体（e.g. リポソーム）を形成するために相転移温度以上で加熱しなければならない

ナノ化のための原料 – リポソーム作成原料

空リポソーム（Active成分を混ぜるだけで簡単にリポソーム製造可）

- Natipide Eco：水溶性Active成分のリポソーム用
- Phosal 40IP：油溶性Active成分のリポソーム用

リン脂質単品（上記よりより小さなサイズのリポソーム作成へ）

- Phospholipon 90G
- LIPOID P100（Non-GMO、COSMOS認証）

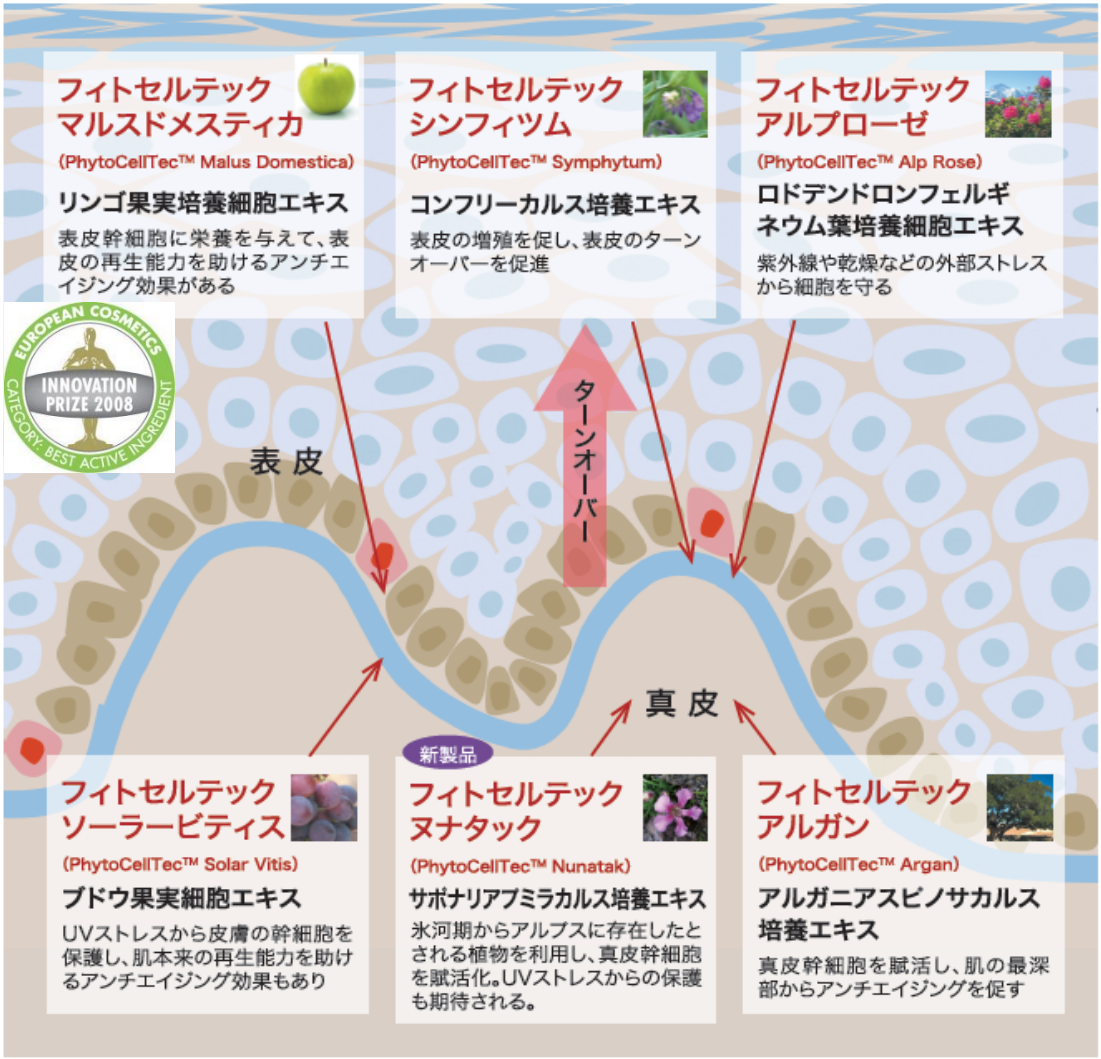
その他水添レシチンもあり。

PhytoCellTec™ Malus Domestica *SKIN*

Plant stem cells for skin stem cell protection

SWISS QUALITY PRODUCT
エイチ・ホルスタイン株式会社 Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp

© Mibelle Biochemistry, Switzerland



mibelle GROUP biochemistry

PLANT STEM CELLS
PhytoCellTec.ch™
SKIN CELL PROTECTION

フィトセルテック
ゴジ
（PhytoCellTec Goji）
クコカルス培養エキス
間葉系幹細胞を刺激してエクソソーム放出量を向上させ、細胞間コミュニケーションを利用して真皮の線維芽細胞を活性化することでコラーゲン産生等を促す。

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Uttwiler Spätlauber

- *Uttwiler Spätlauber*（ウトビラースパトラウバー）は古いスイスのリンゴ種で、18世紀中頃に植えられた苗に由来する。
- スイスの北東部で栽培。
- この種の典型的特徴は遅い葉苗条形成と遅い落葉である。
- *Uttwiler Spätlauber* は1年間しなびることのない驚異的な保存性で有名であった。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

リンゴの保存能力と肌老化

- 保存能力は栽培品種の選択の重要なファクターであった。
- 今日のリンゴ栽培品種はもはや保存は問題ではなくなったため生産量や甘いフレーバーを最大化するように選択されるようになった。
- このため酸味のある*Uttwiler Spätlauber*は市場から消え、今日では希少なリンゴ品種となった。
- スイスの「the National Action Plan for the Conservation of Plant Genetic Resources in Food and Agriculture (NAP-PGREL) 」に統合された。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

保存能力の秘密

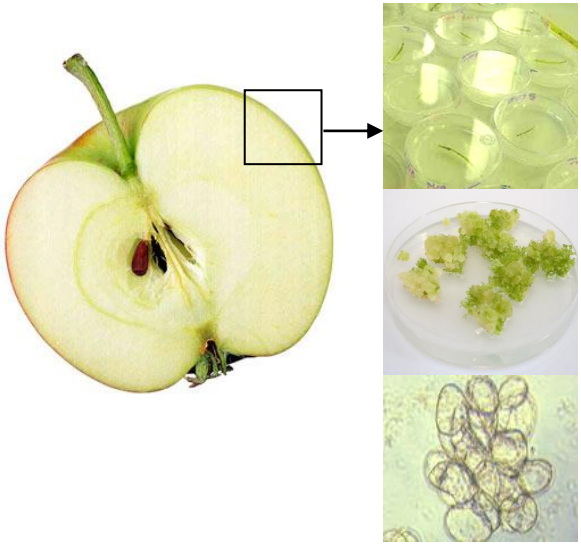
- 高い酸濃度とタンニン濃度
- リンゴ細胞の長寿性
- 未発見の因子?

このリンゴはPhytoCellTec™ technologyによってのみ利用可能

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

植物細胞培養



- 新たな細胞培養技術によって今では絶滅危惧種や希少品種の細胞培養が可能となった。
- 選択した植物の一部 (葉、果実) を傷つけカルス組織の形成を誘導する。
- 植物のカルスは脱分化した分化全能性細胞からなる (植物幹細胞)

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

PhytoCellTec™ Technology

- 無菌植物の準備
- カルス組織を誘導するために植物を傷つける
- 液体培地中でカルス細胞を成長させる
- 懸濁培養液をバイオリアクター内で成長させる
- 培地はスクロース、微量元素、植物ホルモン (サイトカイニンやオーキシン) からなる
- 培養は酸素があり、光はない状態でおこなわれる (クロロフィルフリー)
- 全ての糖が代謝された後にバッチを採取
- 細胞を洗浄して二次代謝物を放出するようにホモジナイズする
- 油溶性と水溶性成分をリポソーム構造によって抽出

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Epigenetic Factors
植物幹細胞の組成

植物幹細胞はヒト幹細胞と**似たエピジェネティックファクター**を含有する。

植物幹細胞エキスはヒト幹細胞へ**重要な栄養**を提供する。

→ 植物幹細胞の栄養成分はヒト幹細胞バイアビリティーと健全さを改善する

リンゴ *Uttwiler Spätlauber*のカルス細胞（幹細胞）

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

PhytoCellTec™ Malus Domestica
組成

全成分表示名称

PhytoCellTec™ Malus Domestica (standard version):

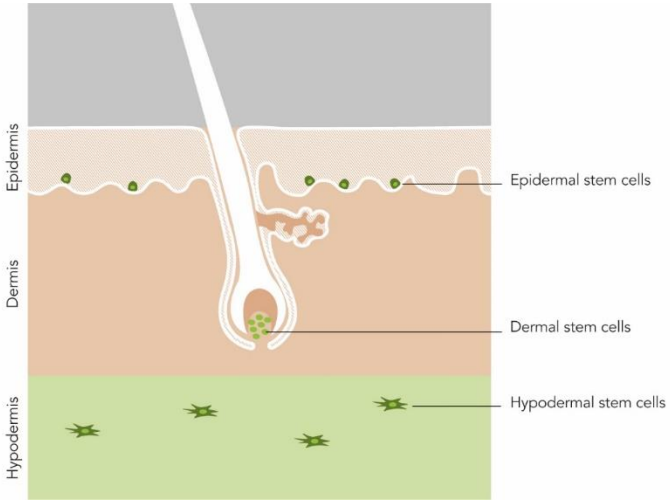
リンゴ果実培養細胞エキス、キサンタンガム、グリセリン、レシチン、フェノキシエタノール、水

推奨配合量 (standard version): 2 – 5 %

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Stem Cell Cosmetics
皮膚幹細胞とは?



皮膚幹細胞の機能:

自己複製能 - 未分化状態を維持しつつ、多数のサイクルや細胞分裂を経る能力

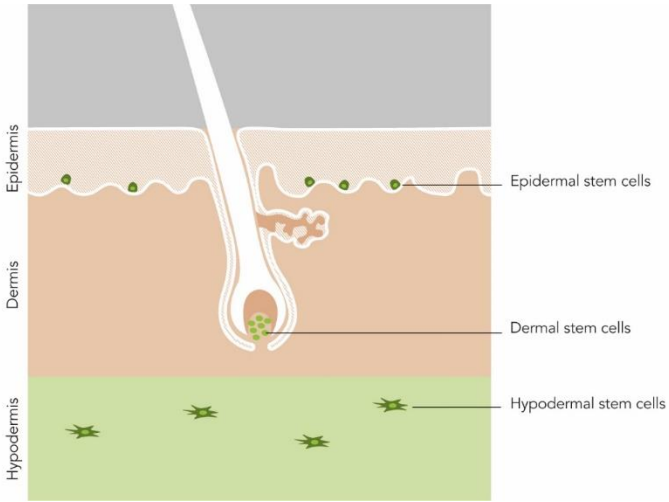
分化能 - 同じ組織の他の細胞種へ分化する能力

主要な役割 - 死にかけている細胞の補充とダメージ組織の再生

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Stem Cell Cosmetics
皮膚幹細胞とは?



皮膚には異なるタイプの幹細胞が存在している:

Epidermal skin stem cells
（表皮幹細胞）
表皮の基底層

Dermal skin stem cells
（真皮幹細胞）
真皮乳頭

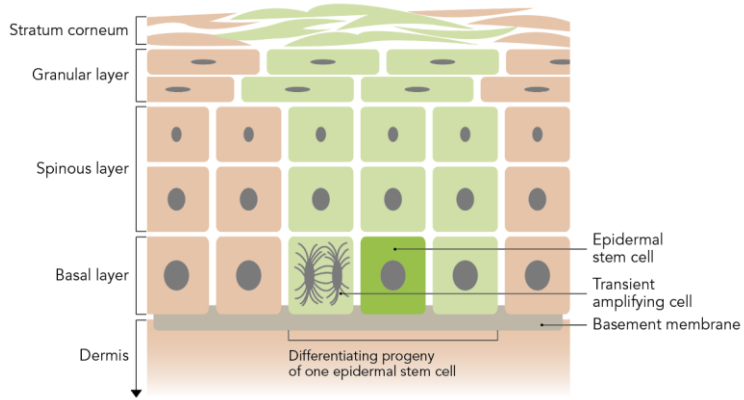
PhytoCellTec™
Malus Domestica

Hypodermal stem cells (mesenchymal stem cells)
皮下（脂肪）幹細胞（間葉系幹細胞）
皮下組織

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Epidermal Stem Cells（表皮幹細胞）

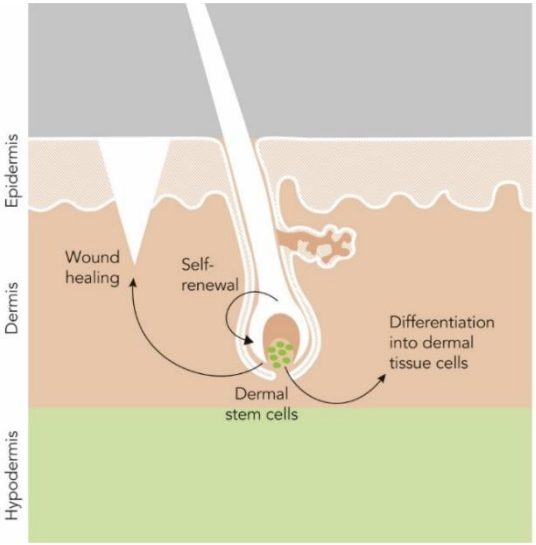


- 表皮幹細胞は基底層に局在し、基底層の細胞の 2 - 7% が幹細胞と言われている。
- 最外皮膚層や表皮を持続的に再生し、滑らかで健康的な肌外観を作っている。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

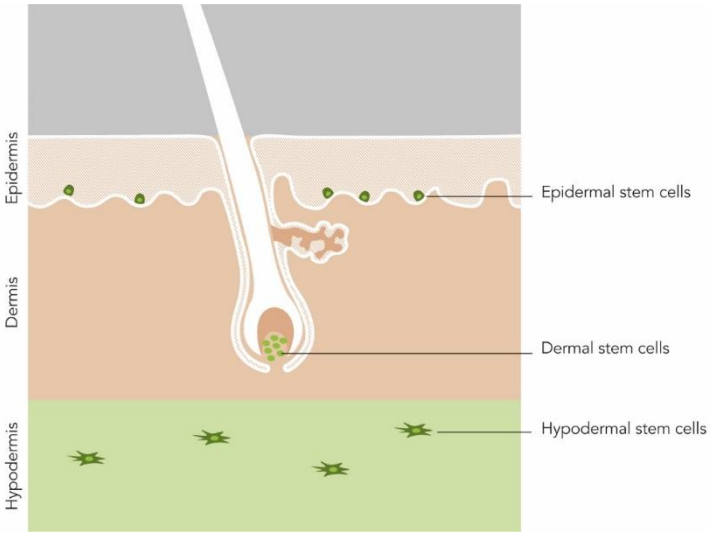
Dermal Stem Cells（真皮幹細胞）



- 真皮幹細胞は真皮乳頭に局在している。
- 繊維芽細胞のような真皮の細胞のプールを補充し、毛包の成長の制御や創傷治癒を担っている。

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

幹細胞と老化



- 幹細胞は寿命が限られている。
- 環境や内因性因子は幹細胞に影響を与える。
- 老化とともに毛の幹細胞は活性を失い、細胞数も少なくなる。
- 皮膚幹細胞を保護し、サポートする必要がある。

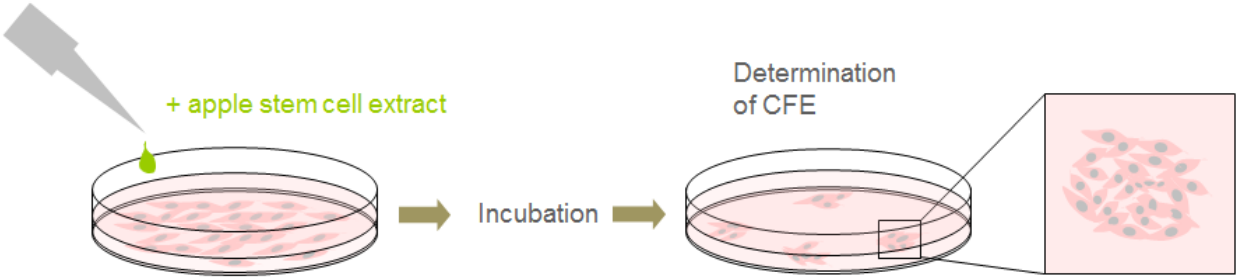
SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

表皮幹細胞のActivity Assay

→成長刺激とマーカーの過剰発現は幹細胞活性の好ましいパラメーターではない。

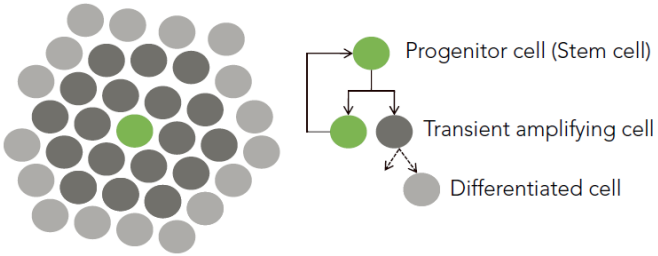
Colony forming efficiency (コロニー形成効率；CFE)

培養細胞を低密度で撒く。形成されたコロニー数が前駆細胞/幹細胞の濃度や活性を指す値となる。



SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

コロニー形成能は幹細胞の特性である



幹細胞は in vitroでコロニーを形成する特性をもつ。

コロニーは下記からなる:

- 前駆細胞
- 一時的な増殖期細胞 (中間状態の細胞)
- 分裂能を失っている分化細胞

形成されたコロニー数は生きた（活性をもった）前駆/幹細胞の値であり、コロニー形成効率（CFE）と呼ばれる。

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

表皮幹細胞特性の維持 – コロニー を形成する能力の向上

試験デザイン

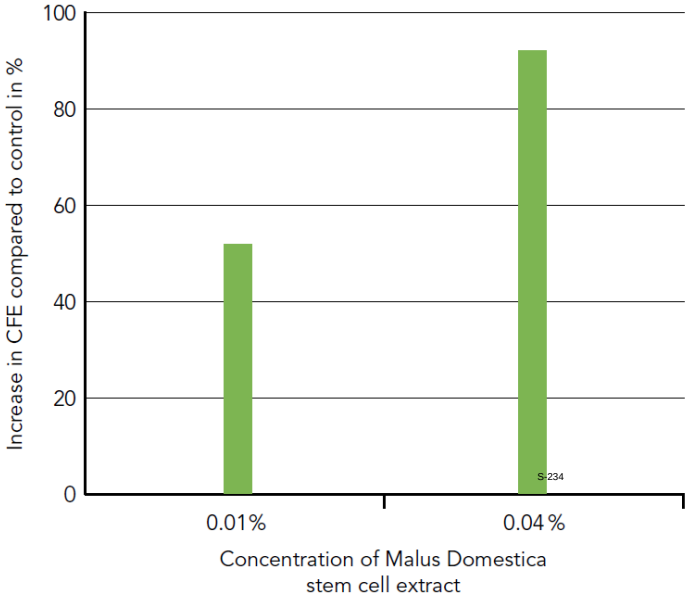
前述の方法を用いて得た表皮幹細胞を異なる濃度のMalus Domestica 幹細胞エキスで処理で処理。

細胞株:	表皮幹細胞
試料: 未処理	異なる濃度の PhytoCellTec™ Malus Domesticaで処理/ （コントロール）
パラメーター: （生きた	コロニー形成効率 (CFE), **vital progenitor/stem cell 前駆/幹細胞**）の測定

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

表皮幹細胞特性の維持

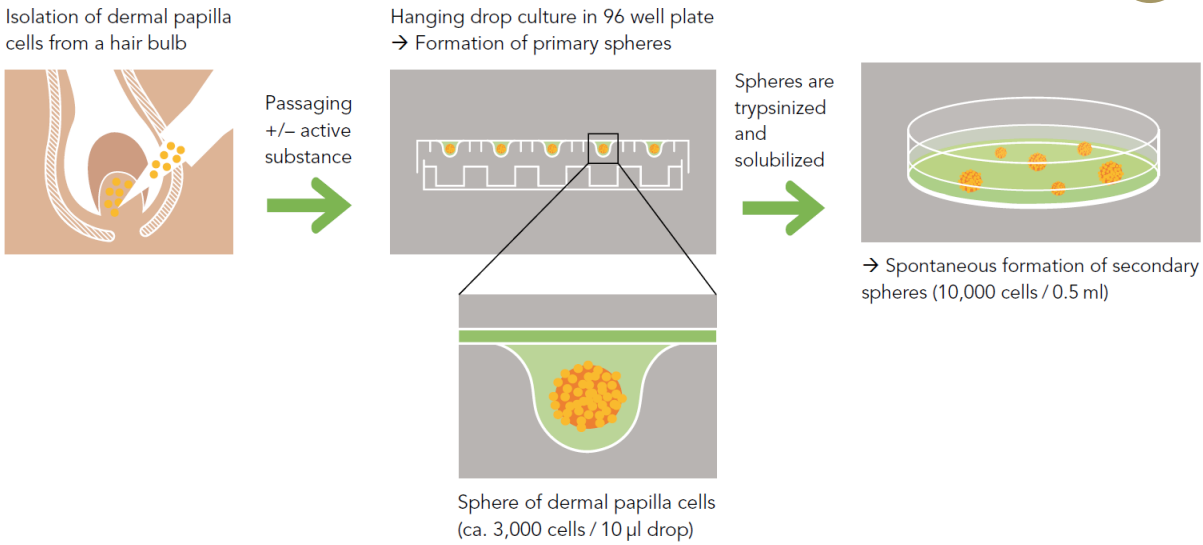


CFE はMalus Domestica幹細胞エキスの存在で**92%**向上した stem cell extract.

→ Malus Domestica 幹細胞エキスは表皮幹細胞が幹細胞特性**(”stemness（幹細胞性）”)**を維持するのを補助する。

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

真皮幹細胞: Sphere（細胞塊）形成



- 3D-spheres内での成長能は真皮幹細胞の特性である。
- Assayは**hanging drop method**を採用: 真皮幹細胞をdrop内に撒き、suspended manner（浮遊方法）で培養した → Sphereは数日後にすぐに形成
- Sphereの数とサイズの検出 (真皮幹細胞のバイタリティーのための測定)

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

真皮幹細胞特性の維持

試験デザイン
真皮幹細胞は幹細胞マーカーSox2を特異的に発現することがわかっている。

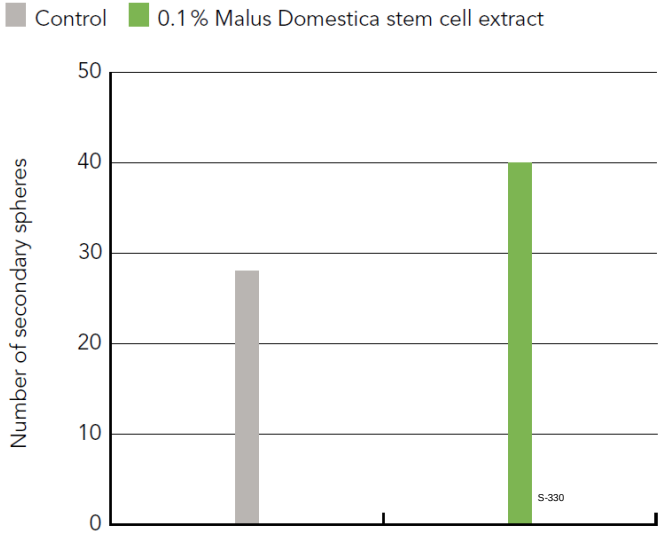
細胞株: ヒト真皮乳頭から単離した真皮幹細胞

試料: 0.1% Malus Domestica 幹細胞エキスあり/なし（コントロール）で処理

パラメーター: 3D-spheresの形成とSox2の発現 (免疫蛍光標識で可視化)

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

真皮幹細胞特性の維持



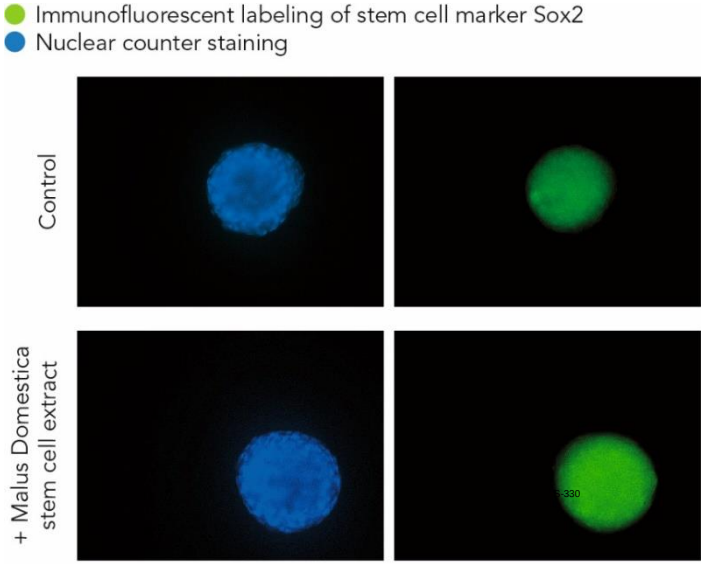
Malus Domestica 幹細胞エキスでインキュベートした培養細胞はコントロールと比較して43%多く **3D-spheres** を形成した。

→ PhytoCellTec™ Malus Domestica は真皮幹細胞がその幹細胞特性を維持する助けとなる

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

真皮幹細胞特性の維持



Spheres of dermal stem cells treated with or without Malus Domestica stem cell extract.

Malus Domestica 幹細胞エキスと共に培養した真皮幹細胞によって形成されたSpheres中の蛍光シグナル（緑色）の強度はコントロールと比較して強かった。
→ **Sox2 産生の向上**

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

層状表皮形成能の維持

試験デザイン

細胞株: 初期継代 (young) と複数継代 (old) 表皮前駆細胞により形成された3D表皮の比較

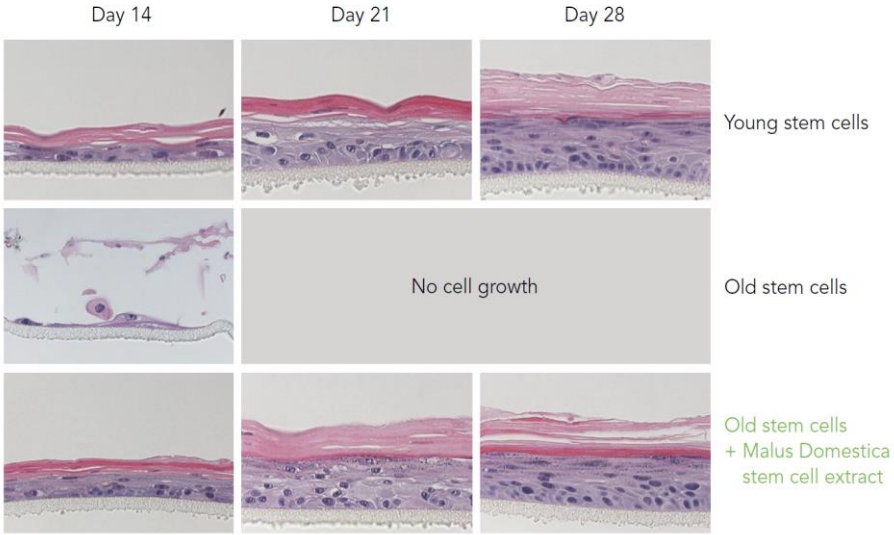
試料: 0.01% Malus Domestica 幹細胞エキスあり/なし（コントロール）での処理

パラメーター: 層状表皮の形成能

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

層状表皮形成能の維持



- Malus Domestica 幹細胞エキスで処理した“old”表皮幹細胞では初期継代のものと同様の層状表皮形成能を維持していた。
- この3D表皮層は全部で**4つの表皮層** (基底層, 有棘層, 顆粒層, 角層)からなり、**“young”表皮幹細胞で得られた表皮層と見分けがつかなかった。**

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

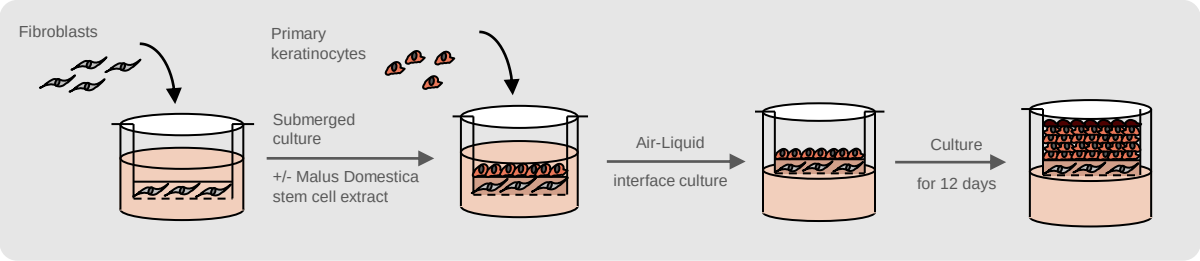
皮膚の厚さの向上

試験デザイン

細胞株: 多孔質膜上の初期継代ヒト真皮線維芽細胞

試料: +/- 0.1% Malus Domestica 幹細胞エキス

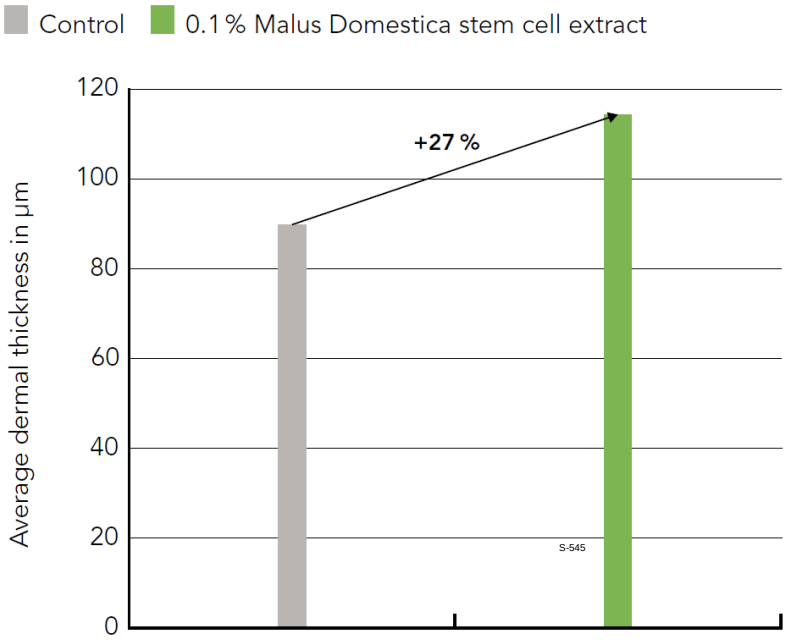
パラメーター: 皮膚の厚さ (得られた皮膚モデルの組織切片)



1. 初期継代ヒト真皮線維芽細胞を多孔質膜上に撒く → +/- 0.1% Malus Domestica 幹細胞エキスの培地に浸し2週間培養 → 真皮構造の形成
2. 上記で得られた真皮モデル上に初代表皮ケラチノサイト前駆細胞（表皮幹細胞）を撒く → 共培養培地中に浸して3日間培養
3. Air-liquid 接合部分へ皮膚モデルを上げて12日間培養

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

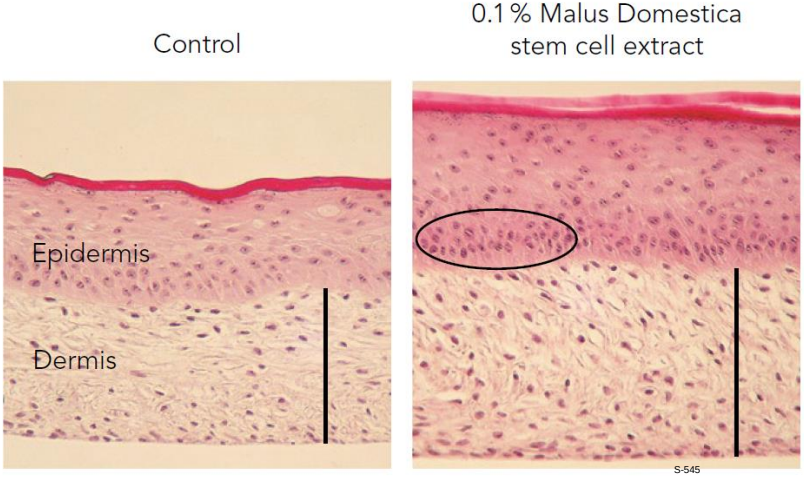
皮膚の厚さの向上



Malus Domestica 幹細胞エキスで処理した線維芽細胞は皮膚の厚さを**27%向上**した。

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

皮膚の厚さの向上



結果:

- **皮膚の厚さの向上**
- 基底膜に直接接した基底ケラチノサイト層の**構造と規則性が改善**
- Columnar morphology（円柱状構造）はより本来の形状と一致するようになり**表皮密度は向上 した**

→ Malus Domestica 幹細胞エキスは基底膜内の表皮幹細胞ニッチの形成を改善し、層状表皮層の形成をより向上させた。

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

目尻部分における抗シワ効果とハリ改善効果

試験デザイン

被験者: Irregular facial skinと目尻に中程度の深さのシワをもつ21名 (35 – 56歳、女性、白人とアジア人)

製品: 2 % PhytoCellTec™ Malus Domestica配合クリーム、placebo

使用: 1日2回、28日間、半顔ずつ目尻へ塗布

パラメーター: Skin firmness (Indentometer)

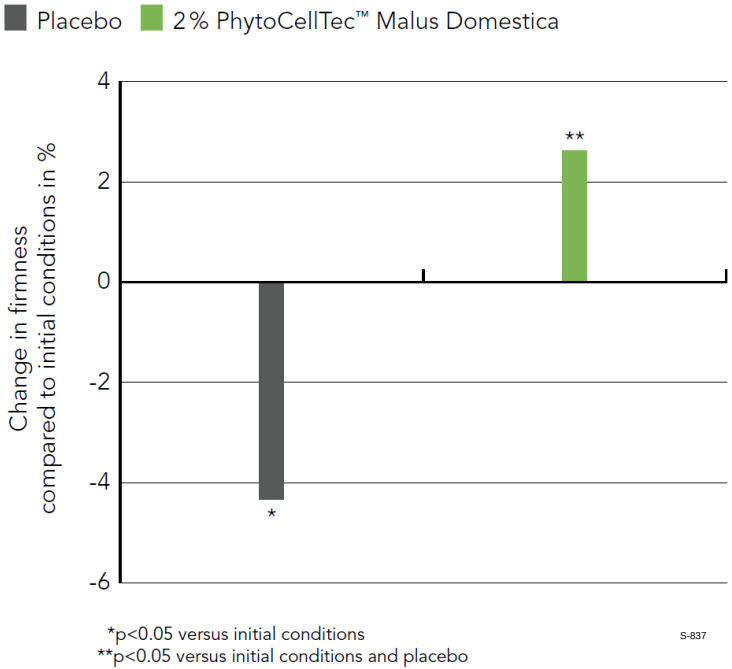
目尻のシワの深さ (PRIMOS^{lite})

ColorFace systemによる高解像度Photographyでの記録

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

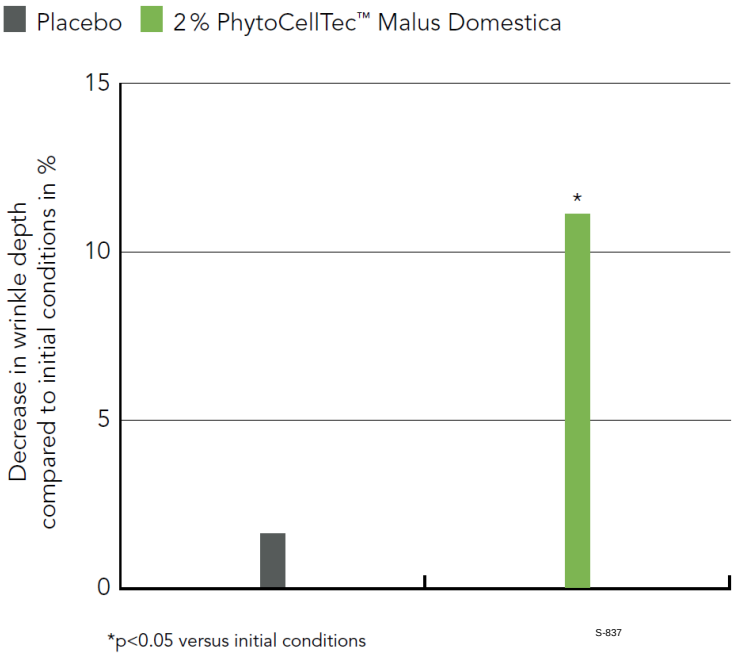
目尻部分におけるハリ改善効果



PhytoCellTec™ Malus Domesticaでの処理で肌のハリが28日後に 6.9 %向上した。

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

目尻部分における抗シワ効果



PhytoCellTec™ Malus Domestica の処理で目じりのシワの深さが28日後に初期状態と比べて**11.1 %減少した。**

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

目尻部分における視覚的抗シワ効果

Before

After 28 days

目尻のシワの深さは初期状態と比較して**11.1%減少した。** (高解像度画像, ColorFace camera)

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

PhytoCellTec™ Malus Domestica

訴求

- 皮膚幹細胞のバイタリティーの向上
- 経時的老化とたたかう
- 皮膚の再生可能性を向上
- 目まわり部分のシワとハリを両方改善

応用例

- Stem cell cosmetics
- Rejuvenation products for face and body
- Fresh cell treatments
- Anti-Aging formulations

マーケティング上の利点

- 市場で最初の植物幹細胞アクティブ原料 (EU、USA、韓国にて特許あり)
- Innovation prize 2008 (best active ingredient)
- www.phytocelltec.ch
- Logo あり

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Lipoid Kosmetik

PhytoCodine®

-Natural Messenger Peptides to Reprogram Skin Structure

BSB Innovation Award® Cosmetics 2020

3. Prize Category Most Innovative Raw Material

Approved by ECOCERT RAW MATERIAL

COSMOS APPROVED

エイチ・ホルスタイン株式会社 Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp

holstein

AT A GLANCE

PhytoCodine – Natural Messenger Peptide to Reprogram Skin Structure

・Matrikines（マトリカイン）は肌細胞に細胞外マトリクスを再編成させて組み立てるよう指示する皮膚のメッセンジャーペプチドである。今まで化粧品では合成マトリカインが利用されてきた。

・Lipoid Kosmetik社が初めて天然マトリカイン様ペプチドを調査してcedar nuts（ヒマラヤスギのナッツ）から単離し、新規アンチエイジング濃縮物「PhytoCodine®」として発売

BSB Innovation Award® Cosmetics 2020
3. Prize Category Most Innovative Raw Material

Approved by ECOCERT RAW MATERIAL
COSMOS APPROVED

- 細胞外マトリクスの再生
- 皮膚表面とテクスチャーの改善
- 顔の密度と弾力のサポート
- 成熟した肌の若返り効果

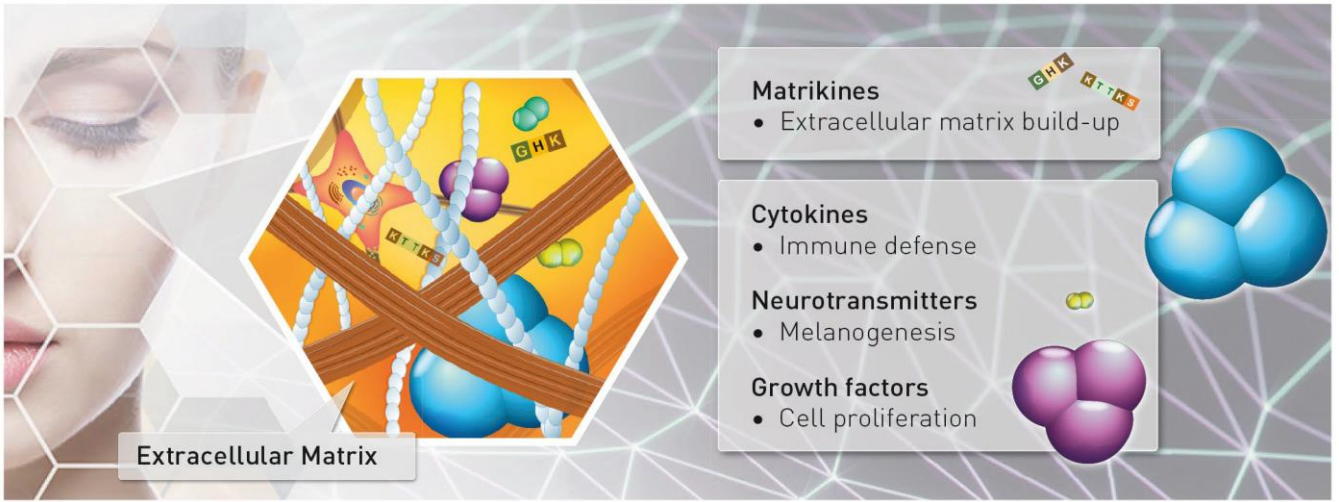
PhytoCodine®は世界初の植物由来マトリカイン様ペプチド濃縮物

OUR SKIN IS A NETWORK OF CELLS

Molecular Messengers in our Skin Facilitate Cellular Signaling & Communication

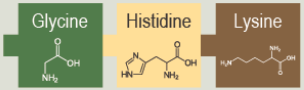
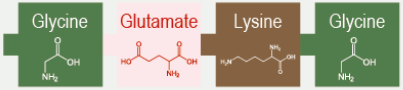
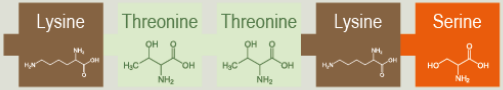
・特徴的な機能をもつシグナルメッセンジャー分子の例。細胞表面の受容体に結合することでメッセージを伝達する。

・ 老化と共にシグナル伝達やコミュニケーションは減少する。これは細胞外マトリクスへ大きく影響し、肌の質感や形状（topography）に影響する



SYNTHETIC MATRIKINESAND THEIR USE IN COSMETICS

Matrikines Promote Extracellular Matrix Synthesis

Matrikine	Amino Acid Sequence
G H K	
G E K G	
K T T K S	

・マトリカインは規定されたアミノ酸配列をもつ短いペプチドである。

・3つのMatrikines（マトリカイン）は我々の肌内で自然に産生され、ECM成分の産生や分泌を促進する。

・化粧品ではこれらマトリカインの合成アナログはECMレベルを向上させて小ジワやシワを改善するために利用される。

NATURAL MATRIKINES
Identification of the Optimal Source for Natural Matirikines

・植物を様々な基準でプレスクリーニング

>プロテオミクス

>アミノ酸プロファイル

>適当なタンパク量

>科学的文献

・ヒマラヤスギの種子をマトリカイン様ペプチドのベストな天然由来物として選定

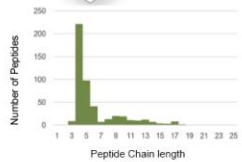
・Siberian Taigaで生育したヒマラヤスギの種子を野生で摘んで使用

NOVEL TECHNOLOGY TO PRODUCE NATURAL MATRIKINES

Lipoid Kosmetik Makes Natural Matrikine-Like Peptides Available for Cosmetics

Step 1: ヒマラヤスギ種子のタンパクの単離

タンパク精製と超臨界二酸化炭素抽出法を用いてヒマラヤスギから注意深くタンパク質を単離



Step 2: 酵素切断

特異的プロテアーゼを用いたヒマラヤスギ種子タンパクの切断で平均4-5アミノ酸鎖のペプチドのセットを用意。

Step 3: ペプチドのシーケンシング

様々なペプチドセットの配列決定（各プロテアーゼごと）し、数千の配列をデータベースへ入力。

Step 4: マトリカインのためのホモロジー (BLAST) サーチ

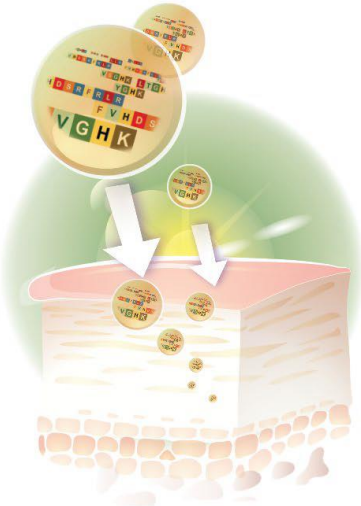
同族マトリカイン様ペプチドの同定

COMPOSITION OF PHYTOCODINE®

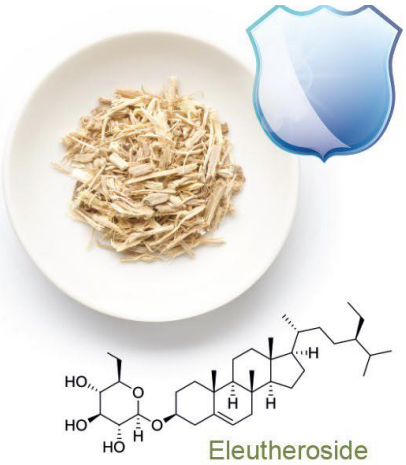
Anti-Aging Concentrate with 3 Components

マトリカイン様ペプチド
ECM産生の向上

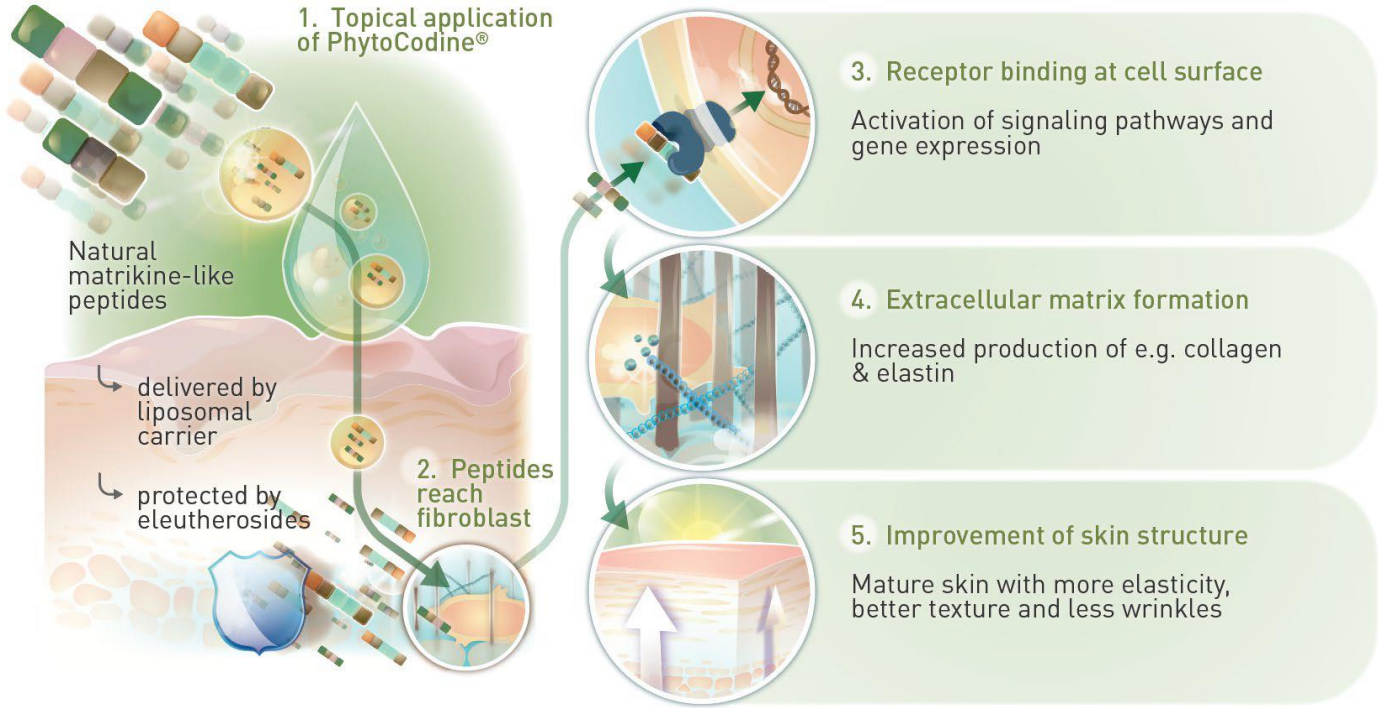
皮膚デリバリーシステム
バイオアクティブペプチド



天然エレウテロシド
Siberian Ginseng （シベリアニンジン）根由来のプロテアーゼインヒビター



MODE OF ACTION
PhytoCodine®is a Signal for Skin Rejuvenation



IN VITRO ACTIVITY

PhytoCodine®Activates ECM Gene Expression & Protein Synthesis

目的

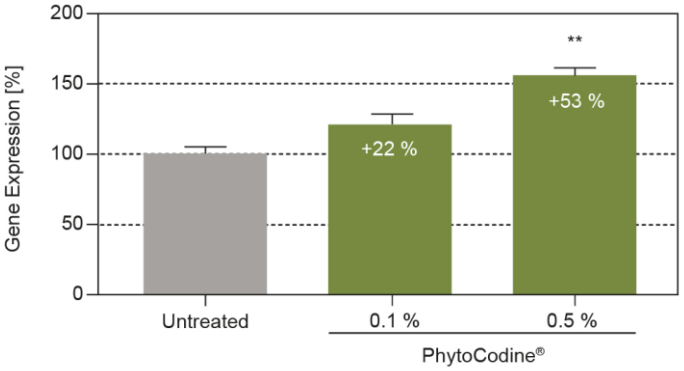
遺伝子活性と2つの主要な細胞外マトリクス（ECM）タンパクであるコラーゲンとフィブロネクチンのタンパク合成におけるPhytoCodine®の効果の確認

Design	細胞培養アッセイ
Test Panel	初代ヒト真皮線維芽細胞
Test Substances	• 遺伝子活性化: 未処理コントロール, 0.1 % と 0.5 % PhytoCodine® • タンパク産生: 未処理コントロール, 0.1 % と 0.5 % PhytoCodine®, 0.1 % と 0.5 % 市場参考品 (市場ですでに存在する合成マトリカイン)
Application Frequency	48 時間インキュベーション
Endpoint	• コラーゲン mRNA とフィブロネクチン mRNA の定量 • 放出されたプロコラーゲンタンパクとフィブロネクチンタンパクの定量

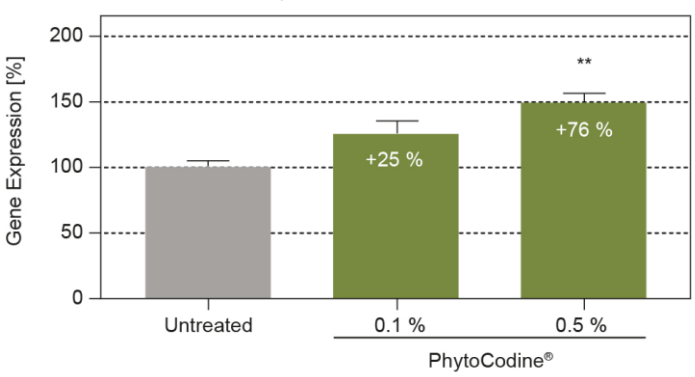
IN VITRO ACTIVITY

PhytoCodine®Activates ECM Gene Expression

コラーゲン遺伝子の発現向上

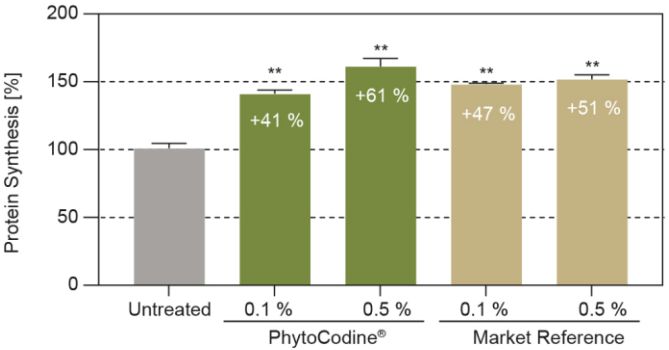


フィブロネクチン遺伝子の発現向上

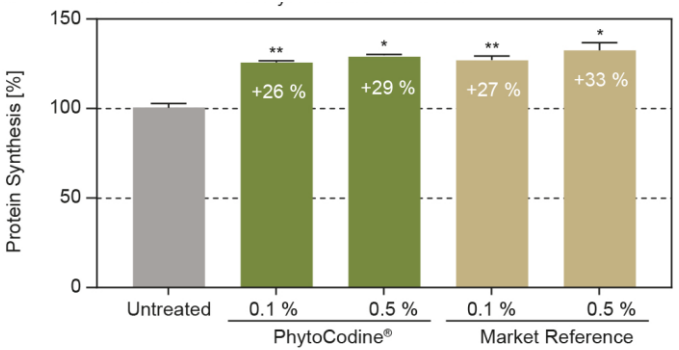


IN VITRO ACTIVITY
PhytoCodine®Activates ECM Protein Synthesis

コラーゲンタンパク合成の向上



フィブロネクチンタンパク合成の向上



PhytoCodine®は肌内で自然に産生されるマトリカインの活性を模倣
PhytoCodine®は細胞外マトリクスタンパクの産生を向上させる

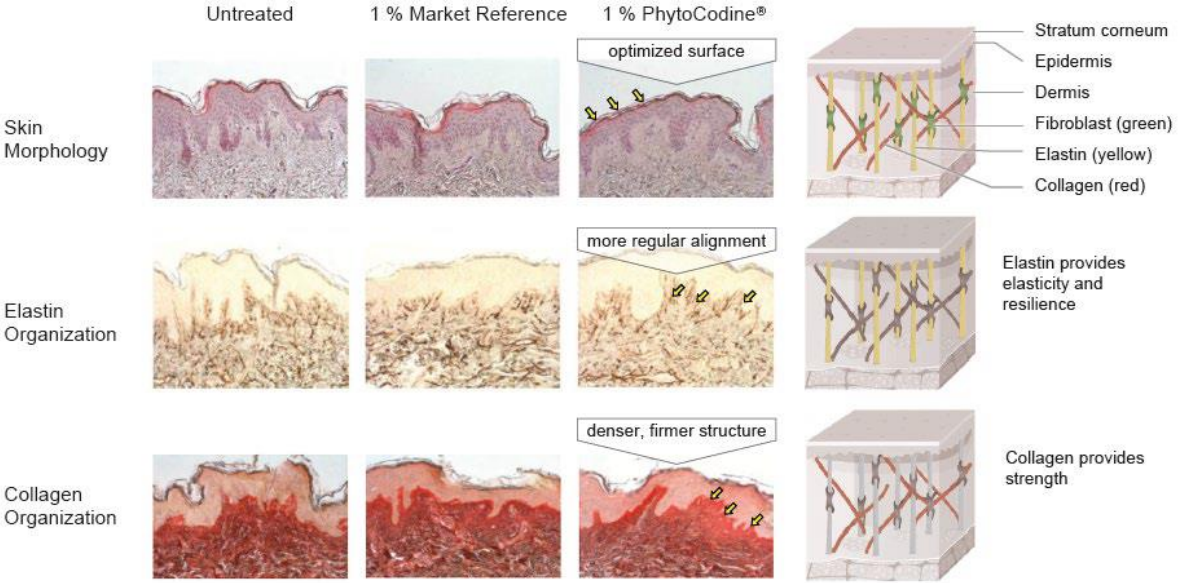
IN VITRO ACTIVITY
PhytoCodine®Optimizes Skin Structure

目的

細胞外マトリクスタンパクであるエラスチンとコラーゲンの組織や分布と同様に肌Morphology（形態）分析と肌構造完全性分析による肌テクスチャーにおけるPhytoCodine®の効果を確認。

Design	Ex vivo 免疫組織化学試験
Test Panel	Ex vivo 完全な厚さのヒト皮膚組織
Test Substances	• 未処理コントロール • 1 % 市場参考品 (市場ですでに存在する合成マトリカイン) • 1 % PhytoCodine®
Application Frequency	一度の使用と48時間インキュベーション
Endpoint	皮膚形態論とエラスチンとコラーゲン繊維組織の顕微鏡分析

IN VITRO ACTIVITY
PhytoCodine®Optimizes Skin Structure



PhytoCodine® はECMの弾性線維の組織と分布を改善する。
PhytoCodine® は肌の質感を最適化して肌の見た目をより若くさせる。

IN VIVO ACTIVITY

PhytoCodine®Improves Age-Related Properties of Facial Skin

目的

3つのアプローチによる成熟肌におけるPhytoCodine®の再生効果の確認:

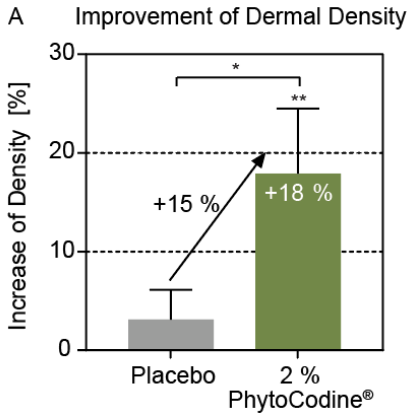
- プラセボコントロール、年齢依存的パラメーターに焦点を当てた機器評価
- 老化した肌外観に最も関連する選択的顔面部位の臨床評価
- 消費者満足度を分析するための自己評価

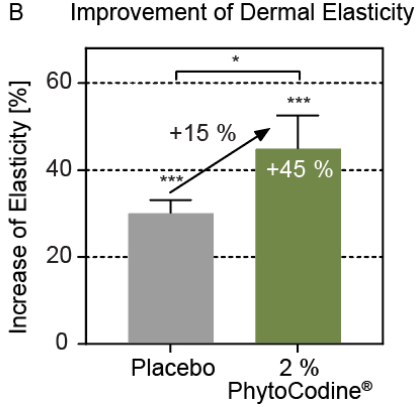
Design	二重盲目, プラセボコントロール, ランダム in vivo 試験
Test Panel	21名の白人女性被験者, 40 - 65歳, 乾燥肌をもつ
Test Substances	2 % PhytoCodine®含有クリームとプラセボクリームの塗布
Application Site	2% PhytoCodine® 配合クリームを半顔に塗布し、同一処方でPhytocodine® なしのクリーム(プラセボ) をもう一方の半顔に塗布
Application Frequency	1日2回, 56日間
Primary Endpoint	• 生物力学的作用（密度, 弾力）やskin topography（皮膚地形）（粗さ, シワ, たるみ)の機器分析 • 顔内の選択領域における老化パラメーターの臨床評価 • 自己評価: 効果と塗布の快適性における消費者意見

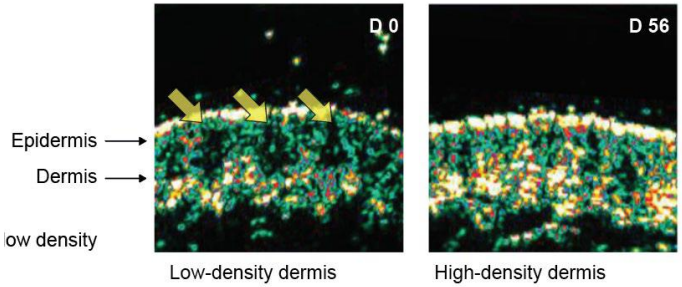
IN VIVO ACTIVITY

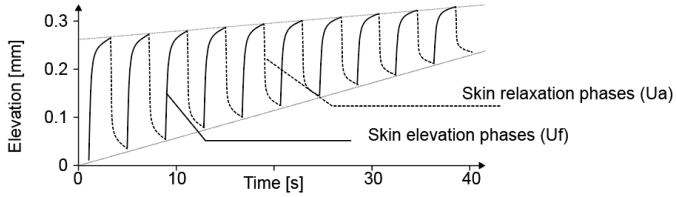
PhytoCodine®Improves Age-Related Properties of Facial Skin

生物力学的皮膚機能のプラセボコントロール機器分析





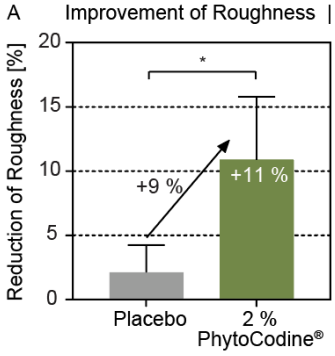


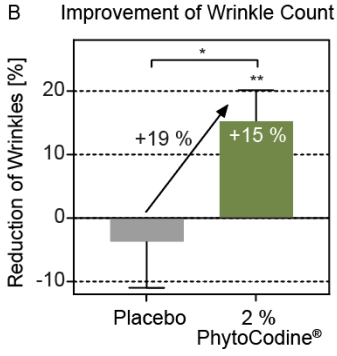


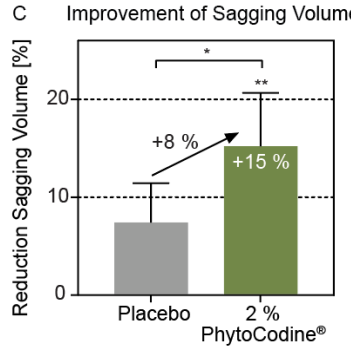
IN VIVO ACTIVITY

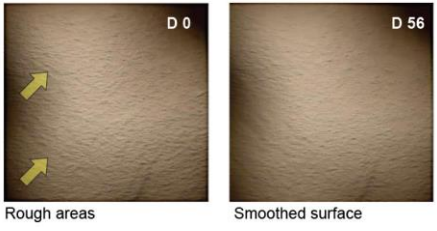
PhytoCodine®Improves Age-Related Properties of Facial Skin

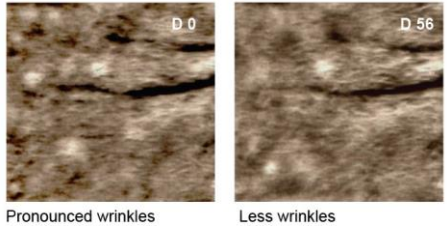
Skin Topography（皮膚形状）のプラセボコントロール機器分析

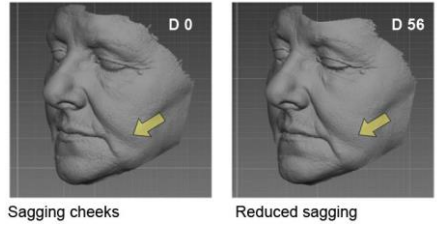












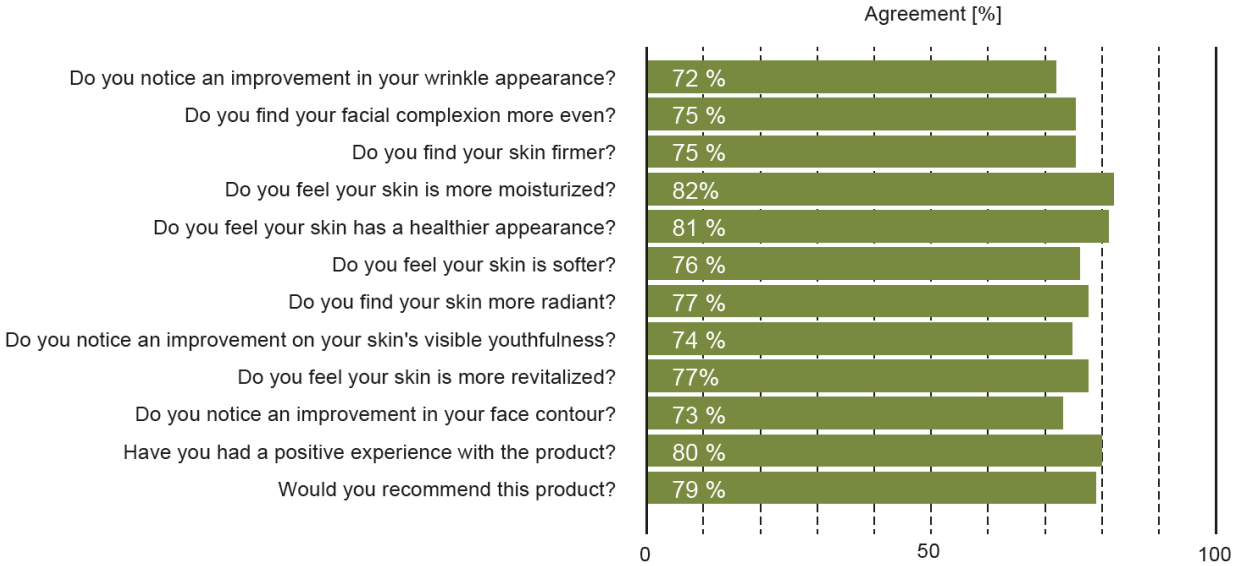
IN VIVO ACTIVITY

PhytoCodine®Improves Age-Related Properties of Facial Skin

皮膚科医による使用前後における臨床評価

IN VIVO ACTIVITY

PhytoCodine®Improves Age-Related Properties of Facial Skin



PhytoCodine® の天然のマトリカイン様ペプチドは肌再生シグナルとして機能する
PhytoCodine® は成熟した肌への強力なアンチエイジングアクティブ原料である

SUMMARY

PhytoCodine®-Natural Messenger Peptides to Reprogram Skin Structure

ACTIVE INGREDIENTS

・Cedar nut（ヒマラヤスギのナッツ）由来のマトリカイン様ペプチド
• ペプチドの浸透性を向上させるためリポソーム化
• ペプチドを保護するためのSiberian ginseng（シベリアニンジン）由来のエレウテロシド

PROVEN EFFICACY

in vitro
• 細胞外マトリクスの合成を向上

Macro-Moisture Demo
• 顔面の皮膚における年齢依存的作用を改善 (e.g. 弾力, 密度, シワ)

USER BENEFITS

• 細胞外マトリクスの再生
• 皮膚表面とテクスチャーを改善
• 皮膚密度と弾力をサポート
• 老化肌の再生効果

BSB Innovation Award® Cosmetics 2020

3. Prize Category Most Innovative Raw Material

PhytoCodine® は世界初の植物由来マトリカイン様ペプチド濃縮物である

PRODUCT DETAILS
PhytoCodine

全成分表示名称：

グリセリン、水、レシチン、加水分解野菜タンパク、エゾウコギ根エキス、ペンチレングリコール、水酸化Na、トコフェロール

推奨配合量： 0.5 – 3 %

推奨用途

- Firming& resurfacingfacecream
- Lifting & anti-sagging
- Recontouringeyecream
- Recompacting cream for face and neck
- Age-controldaycream
- Age-defensenightmask
- Skin matrixrepaircream

特徴

- 皮膚再生作用をもつ天然の細胞外マトリクスアクチベーター。ヒマラヤスギの種子由来の天然マトリカイン様ペプチドをリポソームシステムで包接し、グリセリン中のシベリアニンジンエキスと混合。
- COSMOS 承認原料
- 防腐剤フリー / 自己防腐（self-preserving）

エイチ・ホルスタイン株式会社 Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp

AstraForce

Sebum control for skin & hair

SWISS QUALITY PRODUCT

エイチ･ホルスタイン株式会社 Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Beauty Survey: blemish/acne is a major concern in Asia

Top 5 skin concerns in Asia, 2018

Thailand	Whiteheads	Indonesia	**Blemish/acne-prone** ✓	India	Sensitive
	Dark spots		Blackheads		Blackheads
	Blemish/acne-prone ✓		Acne pits		Dark circles
	Dark circles		Whiteheads		Dark spots
	Blackheads		Sensitive		**Blemish/acne-prone** ✓

China	Blackheads	Japan	**Blemish/acne-prone** ✓	South Korea	Blackheads
	Blemish/acne-prone ✓		Blackheads		**Blemish/acne-prone** ✓
	Dark circles		Dark circles		Sensitive
	Sensitive		Dark spots		Acne pits
	Fine lines		Acne pits		Dark circles

Euromonitor社

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

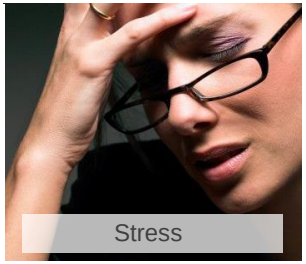
清潔でなくオイリーな肌 – 特徴

- 清潔ではない肌では皮脂腺における**皮脂の過剰産生**のために皮脂分泌が乱される。

- 清潔でない肌の特徴:
  - **Comedones（にきび、面皰）/blackheads（毛穴の黒ずみ）**や吹き出物が発生する傾向にある
  - しばしば肌がオイリーになることやテカリが生じる
  - 脱水部分と組み合わることで不均一な肌テクスチャーを導く

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

肌とBlemishes（吹き出物やシミ）



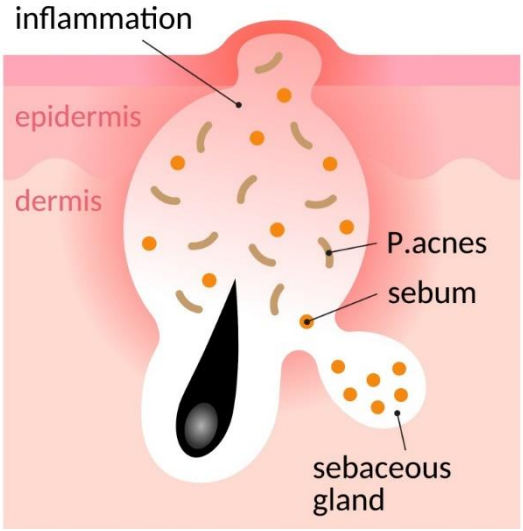
肌がオイリーになりシミが生じる原因は様々:

- 遺伝的
- ホルモン変化
- ライフスタイル (ストレス、ダイエット)
- 外的攻撃 (UV, 汚染物質, タバコ, 薬)

→ これらすべての性状は免疫システムを損なう – 肌はもろくなり攻撃されやすくなり清潔さを損なう要因となる。

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

肌とBlemishes（吹き出物やシミ）



- 分子レベルにおいて**角質化の乱れ**, **皮脂産生増加**や**リパーゼ酵素の活性向上**が発生して毛穴の詰まりにつながる。

- この過程で遊離脂肪酸量が増加し, 肌の *bacterium propionibacterium acnes* を成長させ, 最終的に肌のシミやニキビといった視覚可能な毛穴の炎症を引き起こす。

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Oily Hair

- 頭皮において高活性な皮脂腺は皮脂産生増加も導く
- 皮脂が表面上に分泌される
- 非常に活性化されたリパーゼは皮脂を切断して遊離脂肪酸をつくり頭皮の炎症や刺激を誘導する
- 頭皮と毛髪が脂っぽくなり, すぐにボサボサと乱れた外観となってツヤやボリュームを失う

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Astragalus Membranaceus（キバナオウギ）– the Plant

- 40 - 80 cm に伸びる多年生の低木
- *Leguminosae* family（マメ科）に属する
- 極限の微小生息域 (非常に乾燥して砂状の土壌)にて生育
- モンゴルや中国に由来するが現在は世界中のほとんどの涼しい乾燥地域で生育している

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Astragalus Membranaceus – 主要アクティブ成分

Astragalans (アストラガラン：多糖類)

→ 白血球応答を改善することによって免疫機能を向上させる

Formononetin (ホルモノネチン：イソフラボン)

→ 抗酸化作用、脂質過酸化を防ぐ

Astragalosides (アストラガロシド：サポニン)

→ 炎症抑制補助

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Astragalus Membranaceus（キバナオウギ）– 根の作用

- 免疫システムの強化
- 代謝や微小循環の刺激
- Adaptogen (アダプトゲン；ストレスや変化に対処する)
- 抗菌, 炎症, 抗ウイルス効果を持つことが報告されている

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Astragalus membranaceus - TCM（中国伝統医薬）における重要性

- 最も重要な中国医薬ハーブの1つ
- 気やからだの生命力, 保護エネルギーを強めるために中国医薬では2,500年以上利用されている

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Composition of AstraForce

INCI (EU/PCPC) Declaration

Astragalus Membranaceus Root Extract (and) Dipropylene Glycol (and) Glycerin (and) Lecithin (and) Phenoxyethanol (and) Aqua / Water

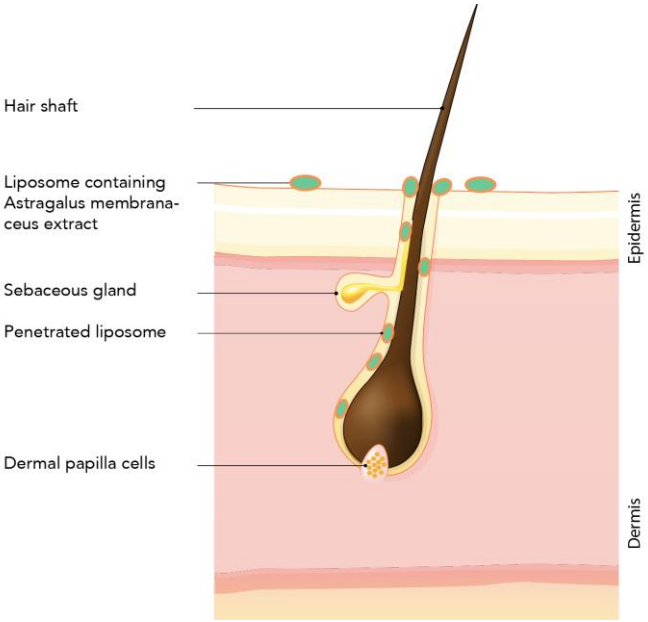
全成分表示名称

タイツリオウギ根エキス、DPG、グリセリン、レシチン、フェノキシエタノール、水

推奨配合量: 0.5 – 2 %

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Bioavailability

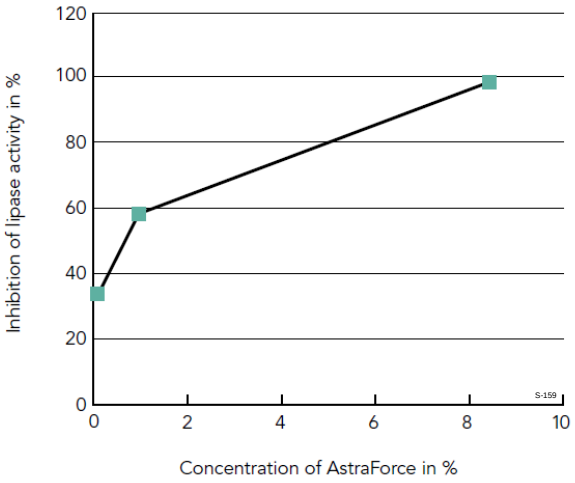


リポソームサイズ = 80 nm
→ 皮脂腺管直径よりも小さい

リポソームは皮脂腺管を通って毛包や皮脂腺へ浸透し最適なバイオアベイラビリティーを保証する

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

リパーゼ活性の阻害



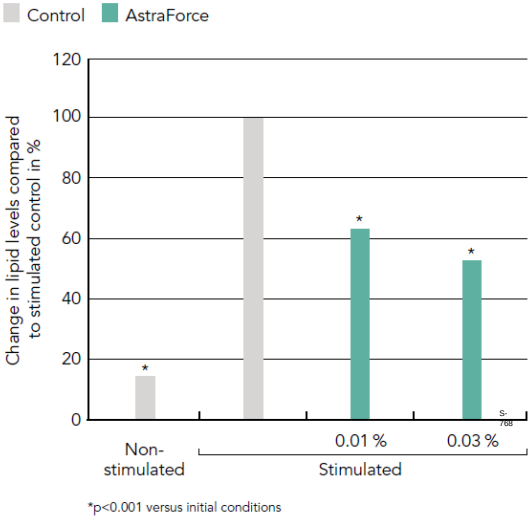
試料: 異なる濃度のAstraForce
パラメーター: リパーゼ活性

→Dose（濃度）依存的**リパーゼ活性**の阻害

→皮膚へ分泌される遊離脂肪酸の過剰産生による**皮膚炎症**の抑制

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Lipogenesis（脂質生成）の抑制



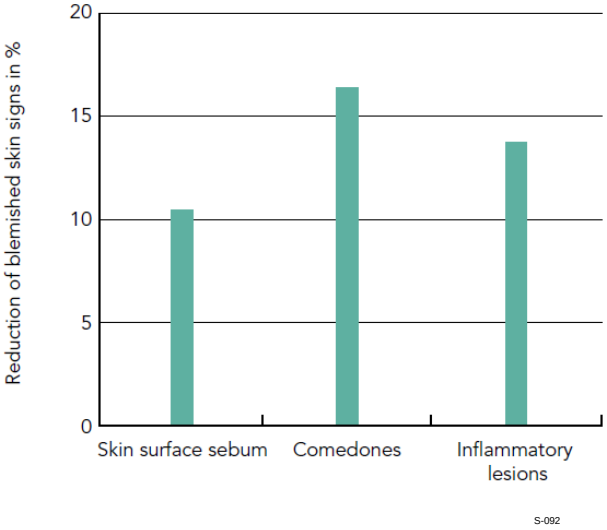
*p<0.001 versus initial conditions

細胞株: ヒトsebocytes（脂腺細胞）
試験製品: 0.01 % & 0.03 % AstraForce
処理: 試験製品で処理後, 脂腺細胞を脂漏性ミックスで7日間インキュベート (脂質生成の刺激)
パラメーター: Lipid droplet（脂肪滴）形成 (蛍光顕微鏡)

→ **脂肪滴形成と蓄積**は濃度依存的に阻害された

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Anti-Blemish 作用 –
吹き出物のある肌サインの抑制

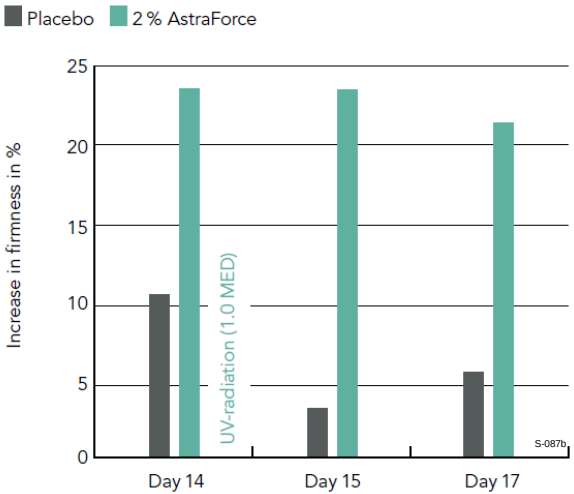


試料: 2% AstraForce含有エマルション
試験領域: 額 (half side technique)
被験者: 20名 (14 – 19歳)
処理: 1日1回を6週間
パラメーター: Sebumeter, 専門家によるcomedones（ニキビ）の数と炎症性病変の確認

→ **シミのある肌サインの減少:**
- 肌表面皮脂の 10.5%
- Comedones（ニキビ）の 16.4%
- 炎症性病変の 13.8%

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

Anti-Aging作用とストレス因子からの保護



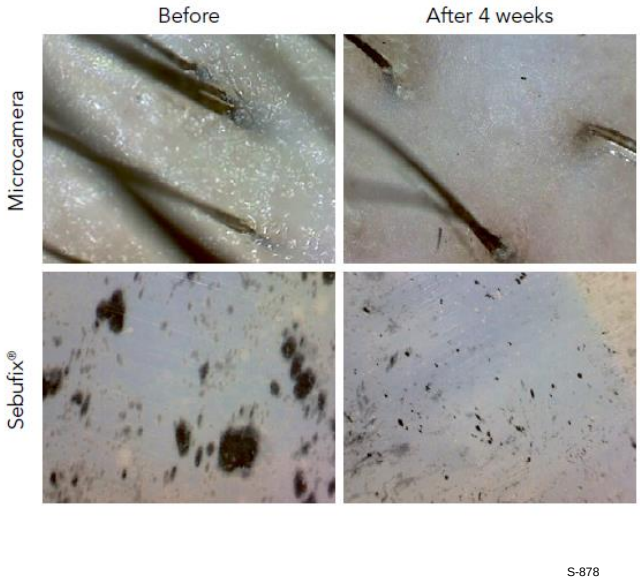
試料: 2% AstraForce配合エマルション
試験部位: 前腕内側
被験者: 20名 (18 – 60 歳)
使用: 1日2回を14日間。14日目に試験部位にUV（1 MED）照射。3日以上肌のハリを測定
パラメーター: Firmness (cutometer)

→ストレス状況下でも肌のハリ、滑らかさ、水分を維持し、改善

→ **Long-lasting（長続きする）効果**

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

頭皮の TEWL の減少

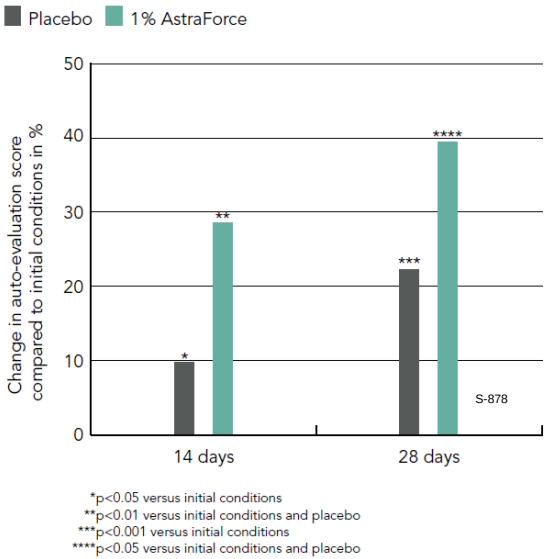


被験者: 60名 (18 - 65 歳) オイリーな頭皮をもつ
試料: 1% AstraForce配合シャンプー, placebo
処理: 髪を週に3回洗浄
パラメーター: 皮脂量 (I-scope microcamera, Sebufix®にて撮影した画像のスコアリング), 自己評価 (アンケート)

→頭皮における皮脂産生量の著しい減少
(microcamera): 28日後に - 38 %
→皮脂スポットの数とサイズが著しく減少
(Sebufix® foil)
→皮脂抑制 (アンケート): 14日後に - 28.6 %
28日後に - 39.4 %

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

頭皮の TEWL の減少



被験者: 60名 (18 – 65 歳) オイリーな頭皮を持つ
試料: 1% AstraForce配合シャンプー, placebo
処理: 週に3回髪を洗浄
パラメーター: TEWL

1% AstraForce の使用で頭皮のTEWLが減少した

14日間で - 21.8%

28日間で - 37.1%

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

AstraForce

訴求

- 肌にハリを与え滑らかにする
- 不完全さを改善し吹き出物を防ぐ
- 肌と頭皮両方の皮脂産生のバランスを調整
- クリアで整った肌外観を保証
- オイリーヘアーの皮脂コントロール

マーケティング上の利点

- 良好なバイオアベイラビリティーと効果のためのリポソーム形成
- 植物由来アクティブ原料
- 二重臨床試験で証明された活性: anti-aging & anti-blemish
- 優しいが高活性

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2020

mibelle GROUP biochemistry

NanoCacao

Deep comfort & relaxation

SWISS QUALITY PRODUCT

エイチ・ホルスタイン株式会社

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Nano Cacao（水溶性）と Nano Cacao O（油溶性）の組成

Nano Cacao

全成分表示名称

グリセリン, 水, トリ（カプリル酸/カプリン酸）グリセリル, レシチン, カカオエキス, トコフェロール, フェノキシエタノール

Nano Cacao O

全成分表示名称

トリ（カプリル酸/カプリン酸）グリセリル, カカオエキス, トコフェロール

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Are you Addicted to Chocolate?

- チョコレートは最も依存性の高い食べ物である
- 一般的に知られる利点: 催淫性, “comforter（慰安物）” と抗鬱作用
- これらの減少には異なる要因がある:
  - カカオ豆の “feel good” 化学物質
  - ホルモン 効果
  - チョコレートの官能的品質

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Cosmetics and Chocolate

カカオ豆は主にリラックス効果を求めて利用される
(anti-stress, well-being)

Skin care

Body care

SPA

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Cosmetics and Chocolate

チョコレートのマーケティングイメージも求められている
(colour, nutritive value, pleasure)

Hair care

Toiletries

Makeup

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

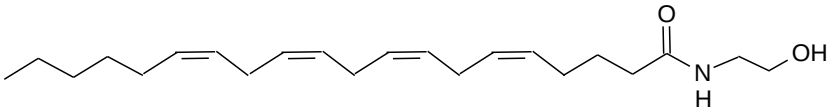
Cocoa Beans Contain „Feel-Good“ Chemicals

- **Tryptophan** ("chocolate's ecstasy")
  脳内でセロトニンを産生するための律速化学物質 → feel-good 化学物質
- **Phenylethylamine**
  (PEA, “chocolate‘s amphetamine”) 脳の快楽中枢を刺激
- **Anandamide**
  Marijuana (マリファナ; euphroria)と同じ標的を活性化し, 肌の筋肉をリラックスさせて肌の滑らかさを向上させる

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Anandamide
A Lipid Messenger of „Good-Mood“

- Ananda = “至福, 歓喜” を意味するサンスクリット語
- 神経伝達物質
- 脳内で自然に産生される
- カンナビノイドの主要な精神活性成分である THC (delta-9-tetrahydrocannabinol) に似たカンナビノイド受容体に結合
  → 内在性カンナビノイド



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Cannabinoid Receptors

- 中枢神経系内に分布
- ヒトの肌中にも存在
  - 肌神経細胞
  - マスト（神経）細胞
  - 毛包

S. Ständer et al. (2005) Distribution of cannabinoid receptor 1 (CB1) and 2 (CB2) on sensory nerve fibers and adnexal structures in human skin. Journal of Dermatological Science 38, 177-188

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Activity of Anandamide

アナンダミドは下記に関わる:

- 神経調節
- 痛覚の抑制
- 気分の刺激
- 筋肉の緩和

ジョギングのような集中的身体運動はアナンダミドの放出を刺激し, 幸福感を与える

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

カカオ豆
由来

熟した果実を持つ*Theobroma cacao* の木(鞘)

カカオの果実が開き, カカオ豆が自然に発酵し始めて最初のアロマを発生させる

乾燥して綺麗にしたカカオ豆をロースト – 割れてその香り(アロマ)を生じる

殻を除去して粗挽きカカオ豆を砕く

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

NanoCacao の調製

不活性油中での粗挽きカカオの抽出

ろ過工程

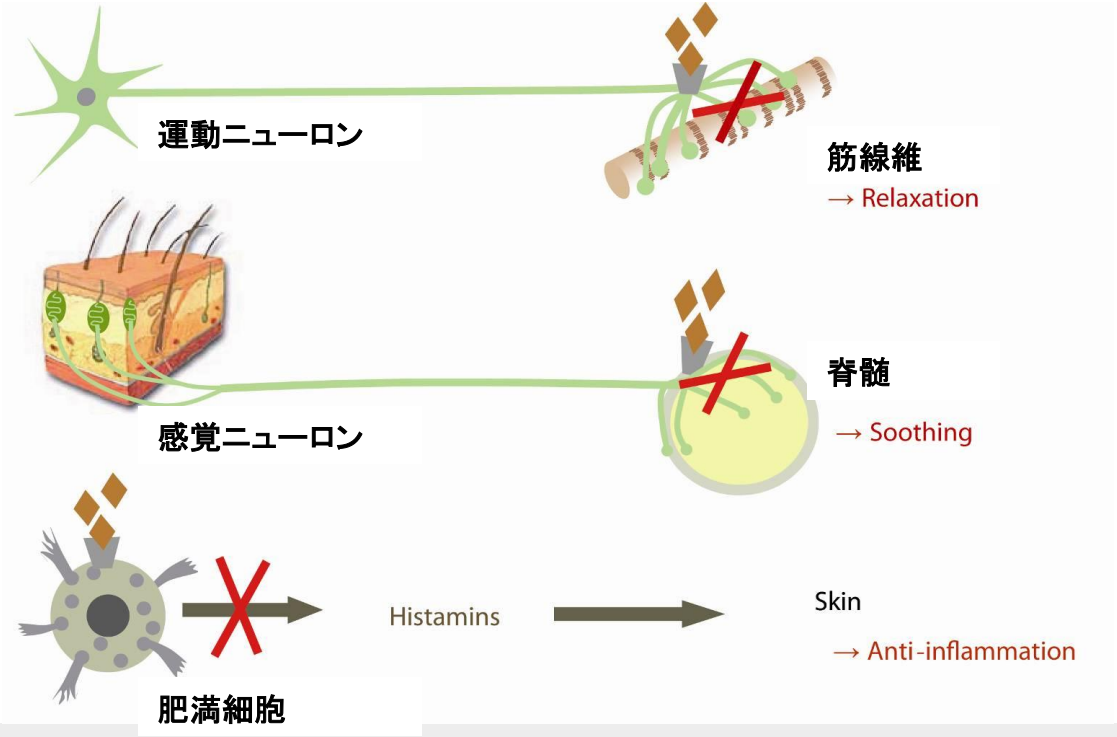
→ NanoCacao O

ナノエマルション中へオイルをカプセル化

→ NanoCacao

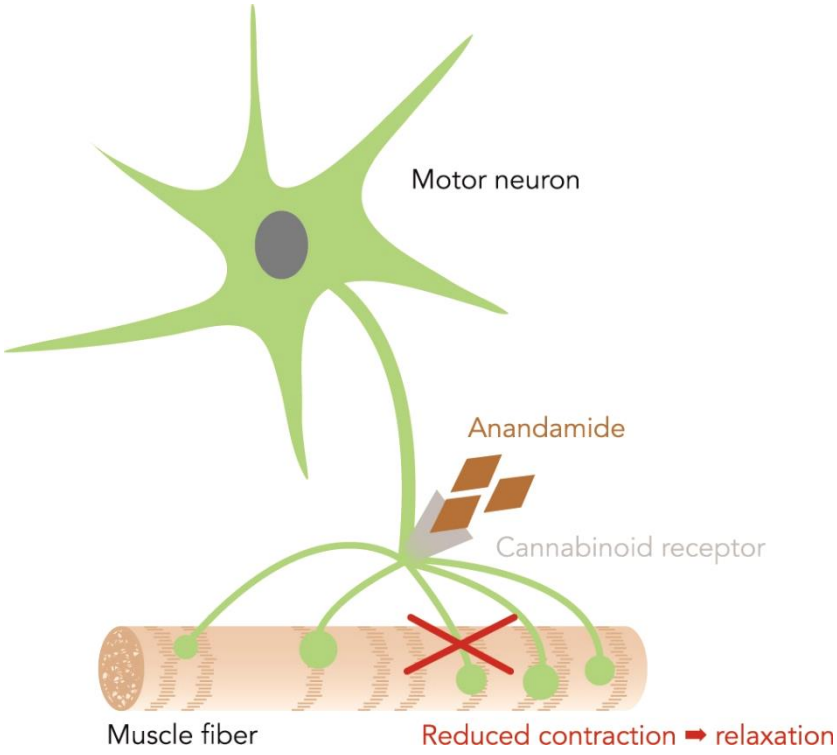
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

アナンダミドの活性プロファイル



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

アナンダミドのメカニズム



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

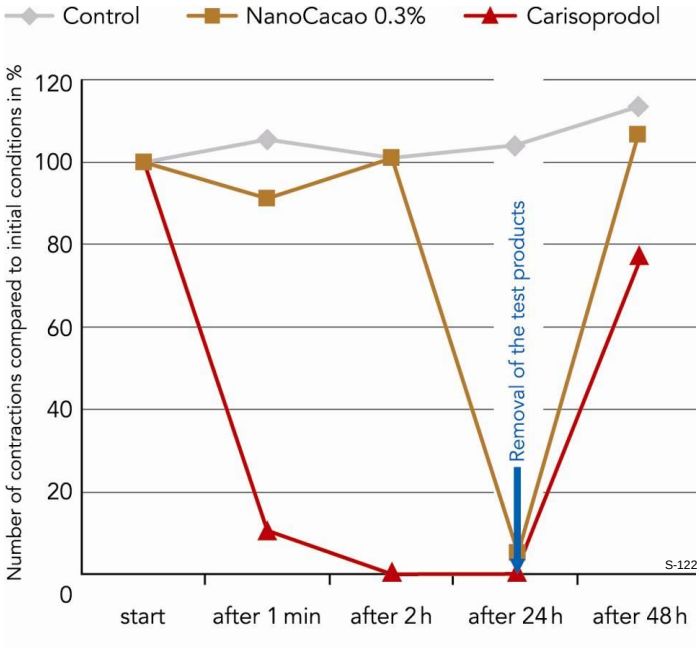
NanoCacao は筋肉の収縮をスローダウンさせる

試験デザイン

- 筋線維を脊髄神経細胞と共に共培養
- 筋肉が神経筋接合部が飽和する高レベルになる共培養21日後に使用する
- 培養は倒立顕微鏡とビデオカメラで観察
- 30秒間収縮頻度を測定

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

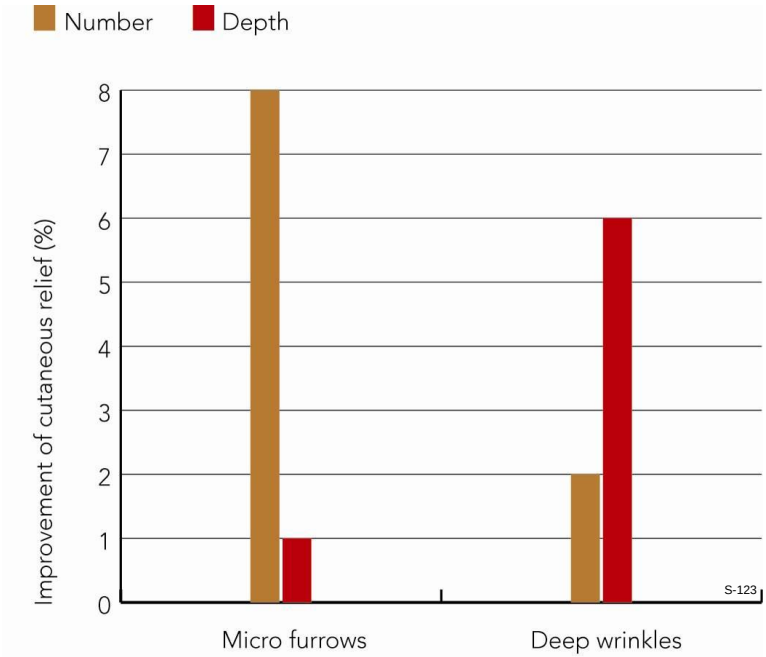
NanoCacao は筋肉の収縮をスローダウンさせる



24時間のインキュベーション後に0.3% Nano Cacao は筋肉の収縮頻度をスローダウンさせた。
この効果は完全に可逆的であった。

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

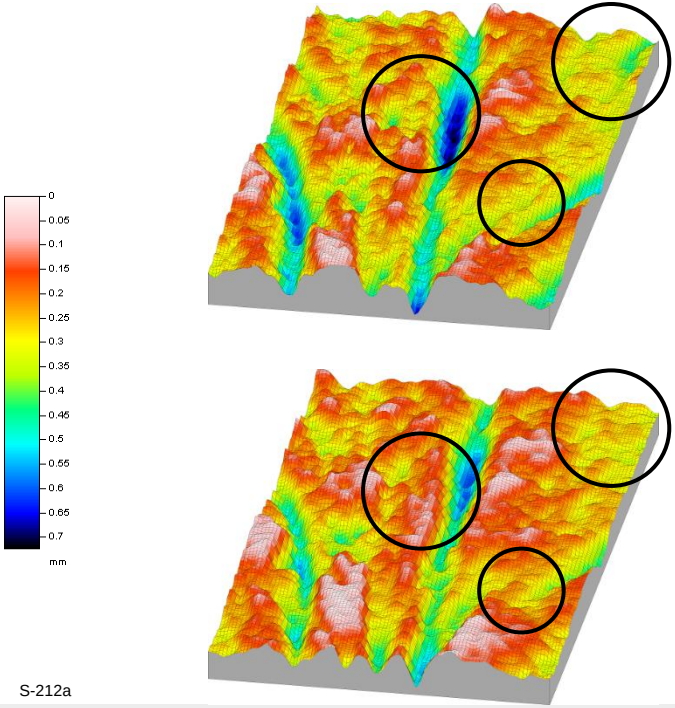
NanoCacao はシワを滑らかにする



試料:
3% NanoCacao 配合ゲル,
Active (placebo) 無しのゲル
試験部位: 目尻
被験者数: 22名
被験者の年齢: 43-59歳
使用回数:
1日1回を28日間
機器: Skin Image Analyser®

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Micro-Relief を滑らかにする効果



S-212a

試料: 3% NanoCacao エマルション
試験部位: 目尻
被験者数: 20名
被験者数: 36-61歳
使用回数: 1日2回28日間
機器: PRIMOS

28 日後の結果

- シワの深さが -15 % 減少
- 被験者の 95% でポジティブな効果

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

NanoCacao
訴求＆応用＆マーケティング上の利点

訴求

•肌の脱ストレスとリラックス

•肌の緊張を緩和

•Micro-relief を滑らかに

応用

- 抗ストレス関連製品
- カラーコスメ
- 健康と SPA 関連製品

マーケティング上の利点

- 食品と化粧品の融合のトレンドに合致
- “Swissness” 訴求

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

Happybelle-PE

Phyto-endorphins for a youthful glow

holstein

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Endorphinsとは?

- 小さなニューロペプチド
- “Endogenous morphine（内因性モルヒネ）” (= 体内で自然に産生されるmorphine)由来
- 主に脳の下垂体や視床下部で産生される
- They bind to the脳内のオピオイド受容体に結合し、痛みを和らげ wellbeing感覚を与える

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Endorphins – the Body's Very Own Happy Hormones

エンドルフィンシステムはhappy（幸福）な瞬間に関係して活性化される

下記を引き起こす:

- **Euphoria（高揚感）やhappiness（幸福感）**のようなムード変化
- **パフォーマンスの向上**
- **痛みへの抵抗力**の向上

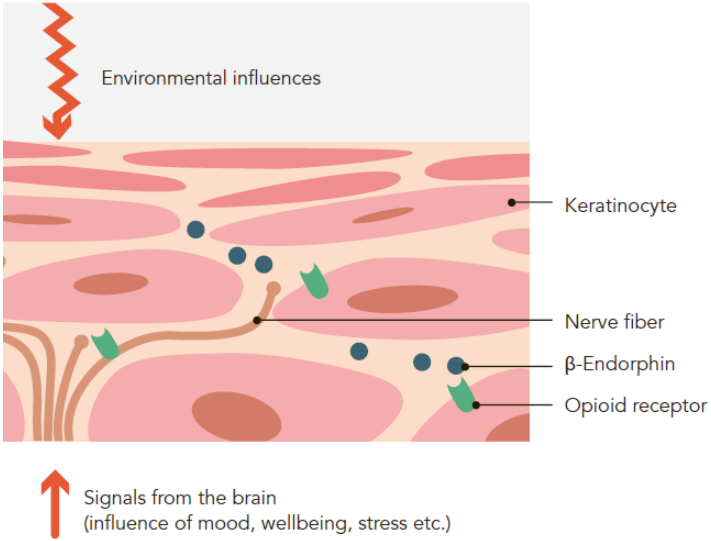
エンドルフィン産生によって引き起こされるものでよく知られるのはいわゆる**“ランナーズハイ”**(長時間の運動後にランナーたちが経験することのある高揚状態).

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Endorphin – 肌と神経細胞のオピオイド受容体システム



- 真皮や表皮中の末梢神経線維は β-エンドルフィンの受容体を持つ
- 新知見: ケラチノサイトも **β-エンドルフィンを産生する可能性**があり、その表面に**オピオイド受容体**をもつ

→ 肌と神経システム間のクロストーク
→ ケラチノサイトはβ-エンドルフィンを産生することによって肌内の神経へ影響を与えうる
→ β-エンドルフィンシグナル伝達を通じたケラチノサイト分化によって肌再生や創傷治癒が加速されうる

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Monk‘s Pepper（セイヨウニンジンボク）は植物性エンドルフィンを含有

- Monks’s pepper（セイヨウニンジンボク）は地中海地域やアジアで生育する大きな低木
- ベリーはオピオイドレセプターに結合する植物性エンドルフィンと呼ばれる物質を含有
- セイヨウニンジンボクのベリーは古代ギリシャより傷や炎症の治癒に利用されていた
- 中世では修道士は乾燥したベリーを使用し、消費後にWellbeingや幸福感といった感覚を経験していた。
- セイヨウニンジンボクのベリーはPMS (premenstrual syndrome; **バランスにおける改善**や**プロラクチンの制御)**の治療に利用されている

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Ascorbyl Tetraisopalmitate と Tocopherol の抗酸化複合体

Happybelle-PEの活性を補うためにあらゆる老化サインとたたかう2つの抗酸化因子と保湿因子をナノエマルション内に導入した:

- **Ascorbyl tetraisopalmitate**（テトラヘキシルデカン酸アスコルビル）はアスコルビン酸(**Vitamin C**)の安定な脂溶性フォームである。優れたフリーラジカルスカベンジャーであり、コラーゲンを産生を向上させてハリのある肌をつくり、色素過剰やシミを抑制する。

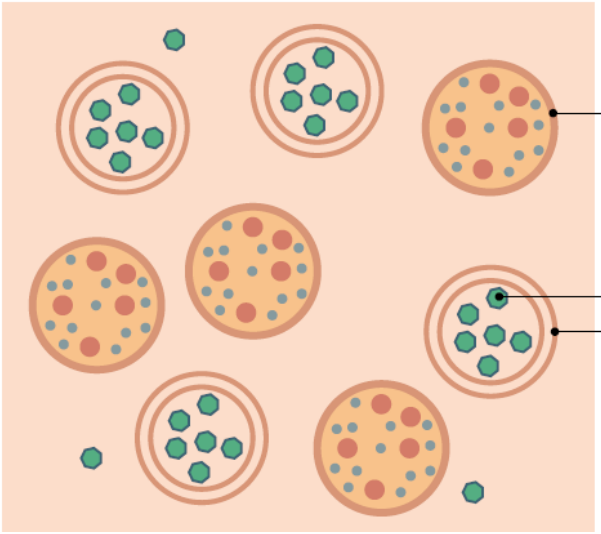
- **Tocopherol**（トコフェロール）は油溶性ビタミンEで、最も活性の高いフリーラジカルスカベンジャーの1つである

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

効果改善のためのDouble Vector System



ナノ粒子（ナノエマルション）内のトコフェロールとテトラヘキシルデカン酸アスコルビル

シクロデキストリン包摂植物性エンドルフィンリポソーム

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Happybelle-PE
組成

全成分表示名称

Happybelle-PE (standard version): レシチン、セイヨウニンジンボク果実エキス、グリセリン、テトラヘキシルデカン酸アスコルビル、トコフェロール、野菜油、シクロデキストリン、エタノール、水

Happybelle O (oil-soluble version):セイヨウニンジンボク果実エキス、 ヒマワリ種子油

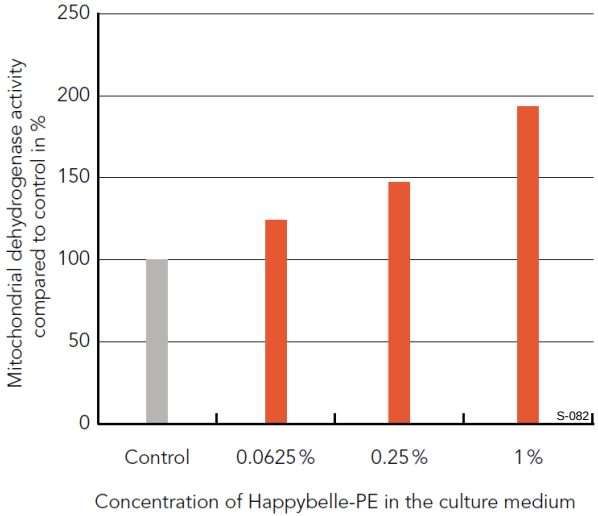
推奨配合量: 1 – 2%

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

ケラチノサイトにおける細胞活性の刺激



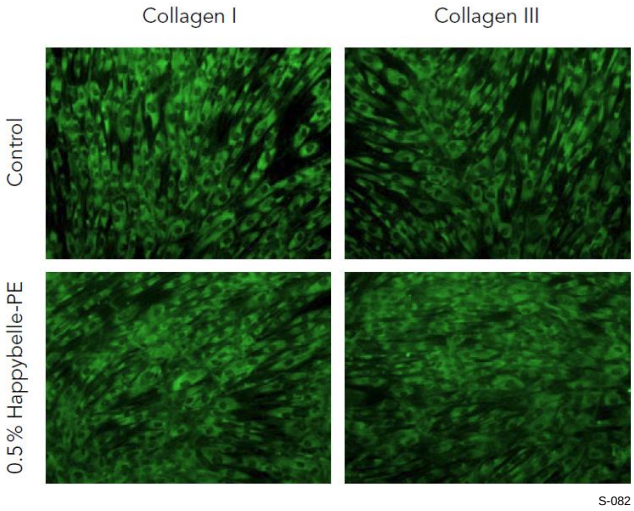
細胞培養: ヒトケラチノサイト
試料: Happybelle-PE, 複数濃度
添加: 試料添加後 72時間インキュベート
パラメーター: 細胞活性とバイアビリティー (MTT assay)

Happybelle-PE は濃度依存的に細胞活性を向上させ、1%では 194 % 向上させた

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

コラーゲン産生の向上



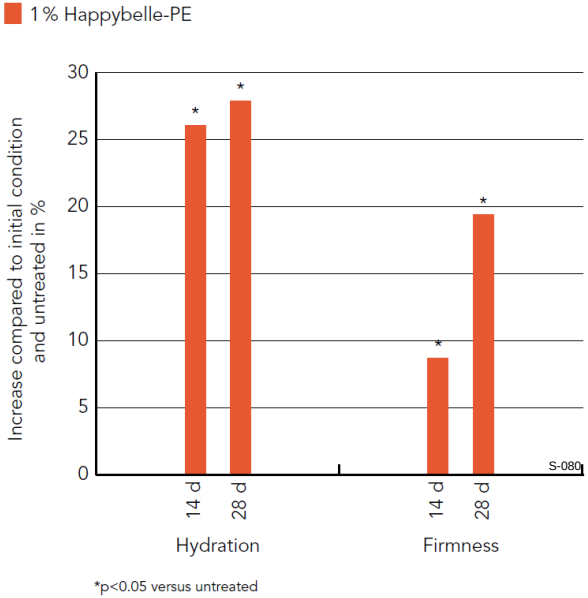
細胞培養: 正常ヒト真皮線維芽細胞 (NHDF)
試料: 0.5 % Happybelle-PE
添加: 試料添加後 72時間インキュベート
パラメーター: Collagen I と III (抗体標識, FITC [green]), 蛍光顕微鏡で可視化

Happybelle-PE はコラーゲン IとIIIの両方の産生と分泌を刺激した

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Skin Hydration と Firmnessの向上



被験者: 20名 (女性, 白人, 30 – 61歳)

試料: 1 % Happybelle-PE 含有クリーム

塗布: 前腕内側へ1日2回、28日間塗布

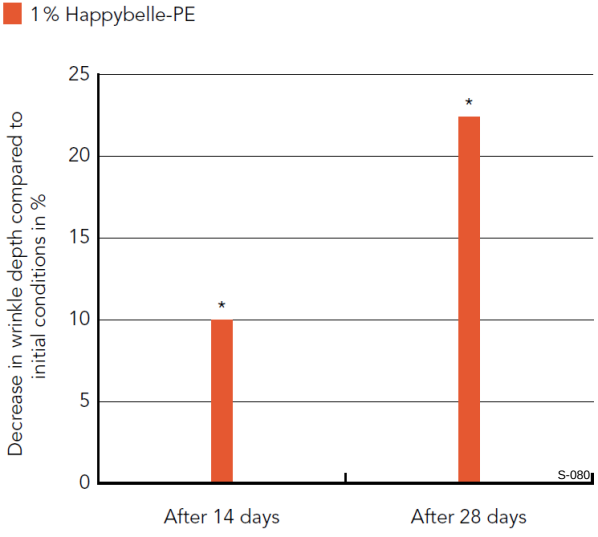
パラメーター: Skin hydration (corneometer)
Skin firmness (cutometer)

Significant increase in 未処理部分と比較して28日後にskin hydration (+28 %) と skin firmness (+19 %) は著しく向上した。

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

シワの深さの減少



被験者: 40名(女性, 白人, 30 – 61歳)

試料: 1 % Happybelle-PE 配合クリーム

塗布: 目尻, 1日2回, 28日間

パラメーター: シワの深さ (PRIMOS)

Happybelle-PEは初期状態と比較して目尻のシワを14日間で10%、28日間で22%と著しく減少させた。

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Happybelle-PE

訴求

- 肌水分とハリを向上
- 小ジワと深いシワを最小化
- コラーゲン産生を刺激
- あなたが見て感じることのできる幸せのために！

用途

- Moisturizing serums for the face and neck
- Holistic wellbeing products
- Collagen boosting formulations
- Firming anti-aging formulas

マーケティング上の利点

- 植物由来のエンドルフィン様物質
- wellbeing トレンドに

エイチ・ホルスタイン株式会社　Tel: 03-5213-5541　email: info@holstein.co.jp

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

mibelle GROUP biochemistry

Lipobelle™ Soyaglycone

Lift it up!

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Soya, the Secret of Asian Women

Asian diet is linked to

- less cardiovascular problems
- lower risk of certain cancers
- lower age-related changes in the skin ⇨ interesting for cosmetics

Why?

Because Asian diet is rich in soy and notably soy isoflavones

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Soya, the Secret of Asian Women

- Asian diet is 100 x richer in isoflavones than typical occidental diet
- **Isoflavone**

  Type of flavonoid mainly found in soybean
- **Genistein**

  Most abundant isoflavone in soy

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Genistein, a Natural Collagen Booster

Activity

- Boosts the production of collagen and prevents its degradation

Mechanism

- ↓ tyrosine kinase
- Binds to ß-estrogen receptors

Leading to

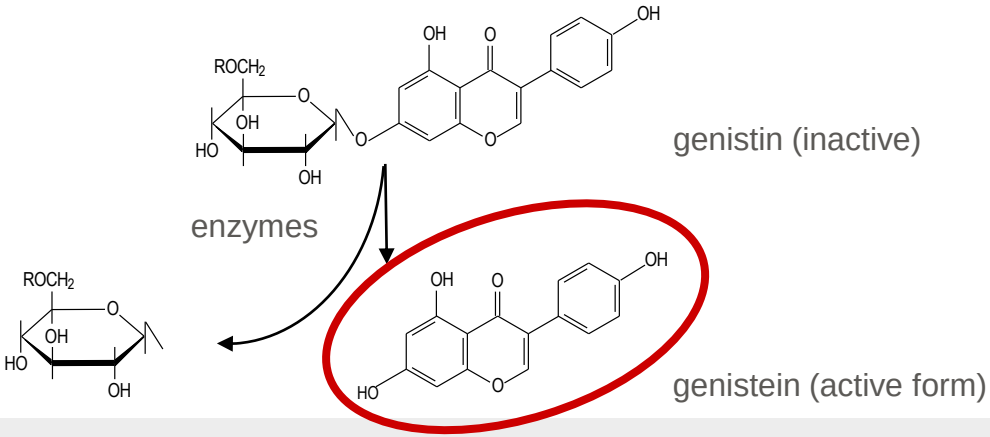
- ↑ collagen expression
- ↓ MMP expression
- ↑ TIMP expression

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Activated Genistein for Topical Application

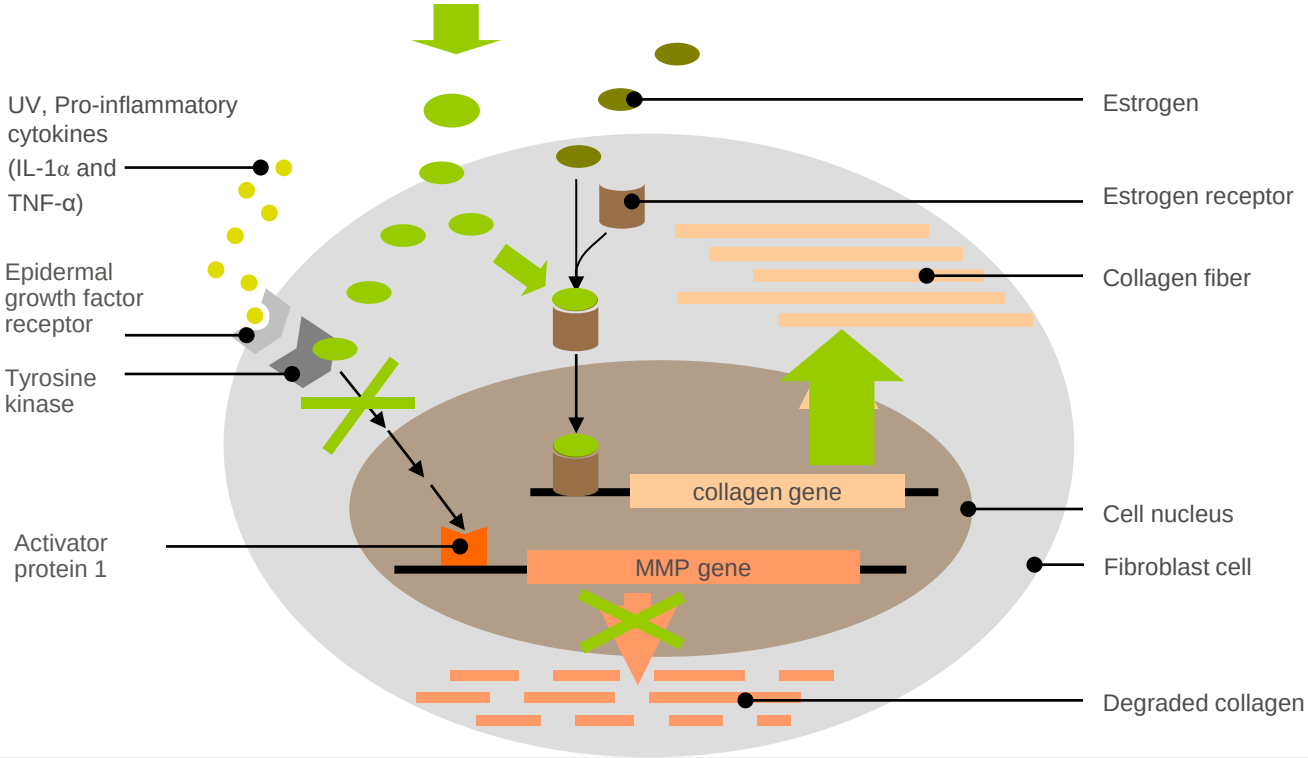
- In soybeans, genistein is chemically bound to a sugar molecule (genistin)
- When orally taken, the sugar residue is cleaved by digestive enzymes
  → activation
- For topical applications, the molecule has to be physiologically activated



SWISS QUALITY PRODUCT

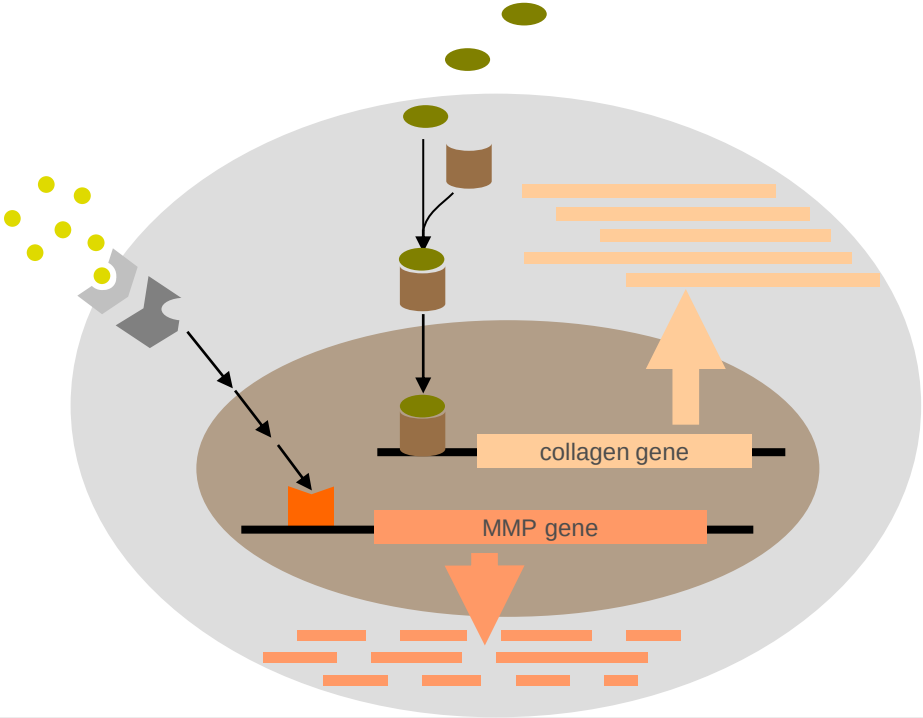
© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Mechanism of Genistein



© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

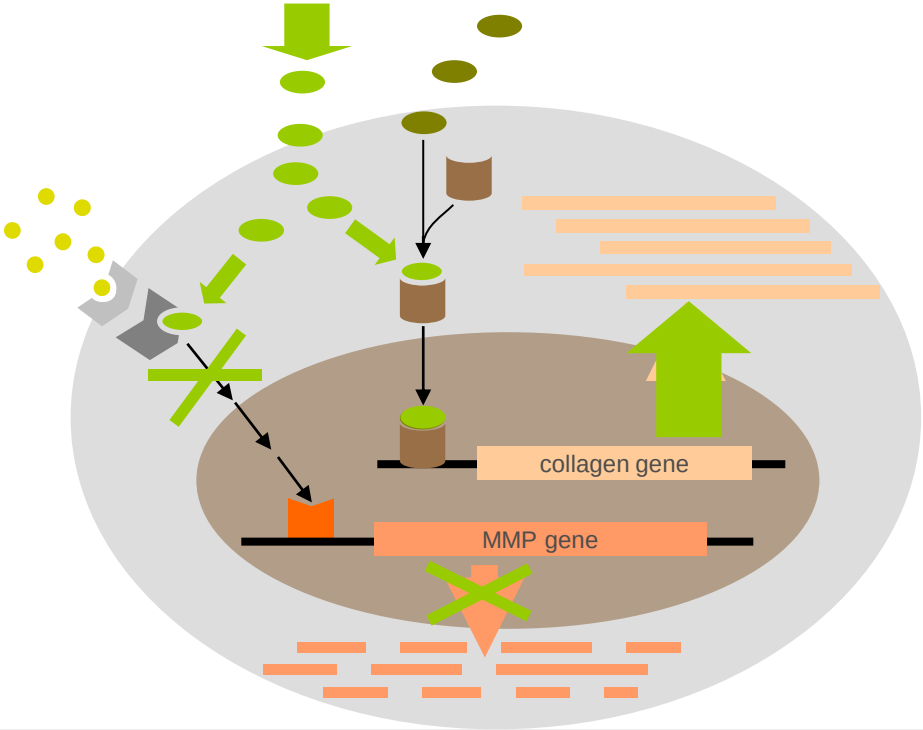
Mechanism without Genistein



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Mechanism with Genistein



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lipobelle™ Soyaglycone Composition

Genistein (Soy isoflavone)	> 0.3 %
Phospholipids	4 %
Ethanol	18 %
Tween 80V	10 %
Deionized water	ad.100 %

INCI (EU/PCPC) Declaration

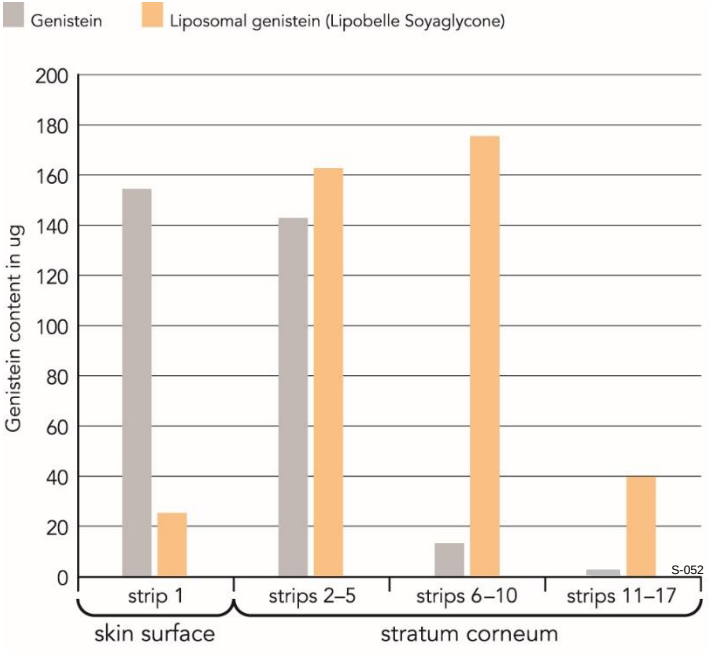
Lipobelle™ Soyaglycone (standard version): Lecithin (and) Soy Isoflavones (and) Polysorbate 80 (and) Alcohol (and) Aqua / Water

Lipobelle™ Soyaglycone MA: Lecithin (and) Soy Isoflavones (and) Glycerin (and) Alcohol

Recommended Use Level: 1 – 5 %

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Only Liposomal Genistein Penetrates into the Deep Stratum Corneum Layers

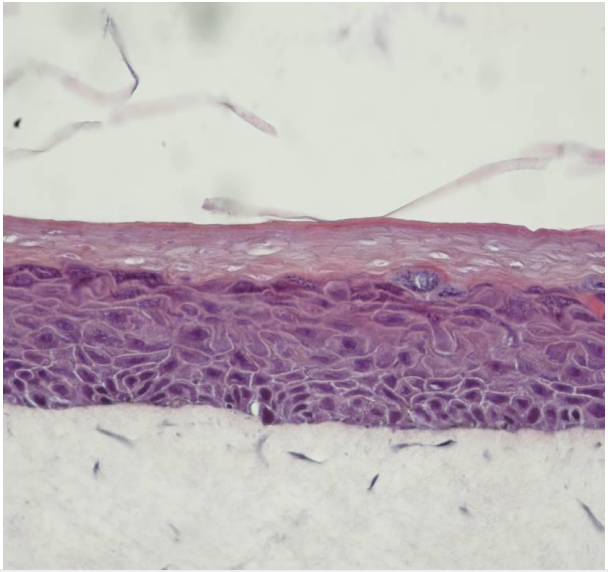


Test product: concentration equivalent to 750 µg of genistein
Test area: inner sides of forearms
Number of volunteers: 10
Age of volunteers: 31-55
Technique: repeated tape stripping 4h after application, extraction of genistein and measurement of its content by HPLC

The penetration of the encapsulated molecule was 40 times better in deeper layers of the epidermis

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Genistein Stimulates Collagen IV in a 3D Full Skin Model



Reconstructed full skin model

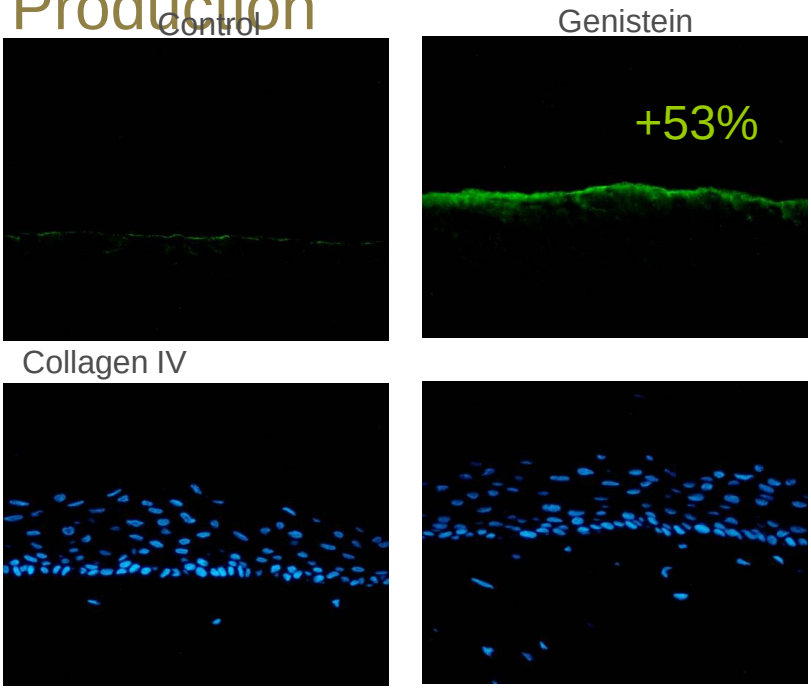
Study design

1. Preparation of a r**econstructed full skin model** from normal human fibroblasts and keratinocytes isolated from skin biopsy
2. Incubation with genistein
3. Immunofluorescent staining of collagen IV and cell nuclei (Hoechst)

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Genistein Stimulates Collagen IV Production

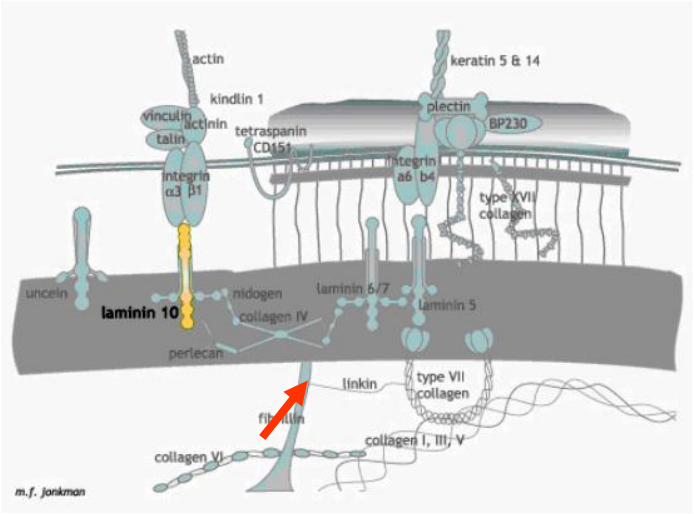


Genistein stimulates specifically Collagen IV production (+53%)

The number of cell nuclei was not increased

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

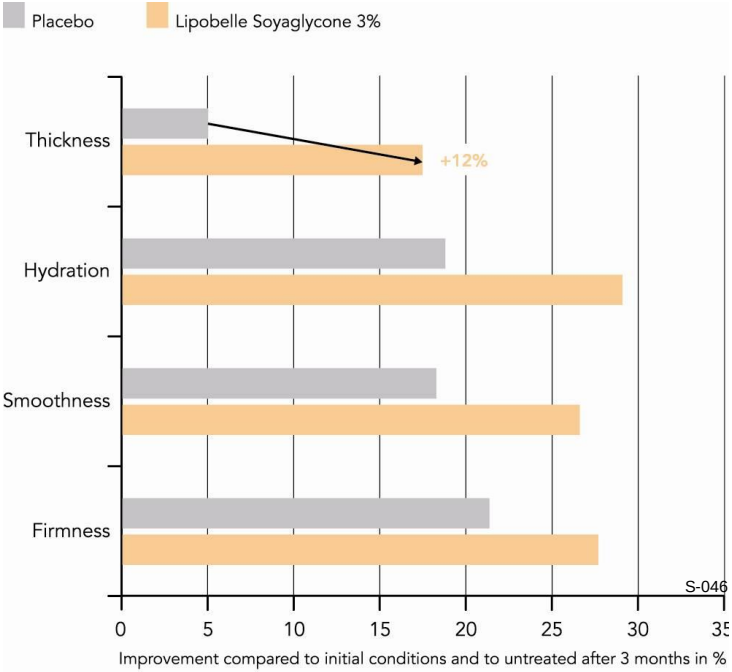
Collagen IV in Skin



- Collagen IV is an essential component for the structural integrity and function of the basement membrane
- The basement membrane controls proliferation and differentiation of the basal cells in the epidermis

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Redensifying Effect from Inside

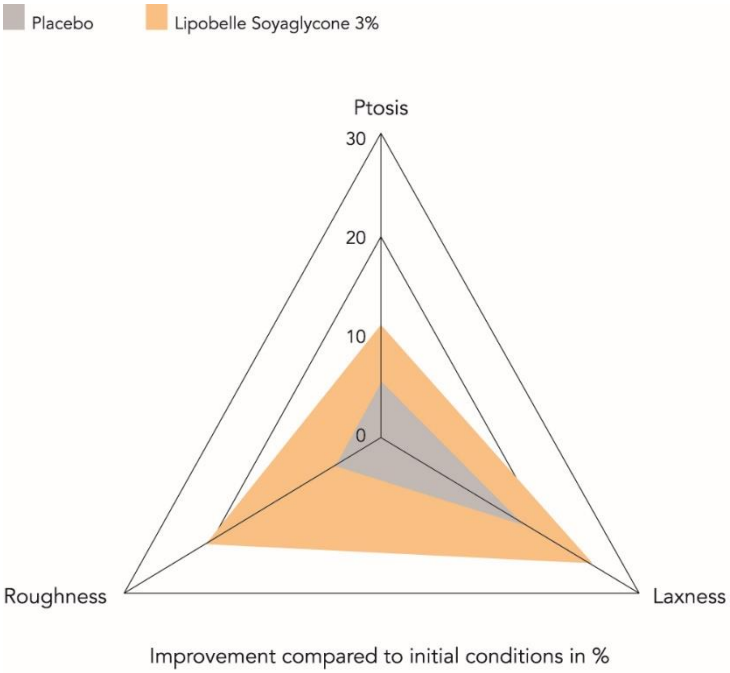


Test product: Emulsion with 3% of Lipobelle™ Soyaglycone
Test area: inner sides of forearms
Number of volunteers: 20
Age of volunteers: 55-64
Number of application: twice daily for 3 months
Instruments: ultrasound (skin thickness), cutometer (firmness), PRIMOS (smoothness), corneometer (hydration)

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lifting Effect



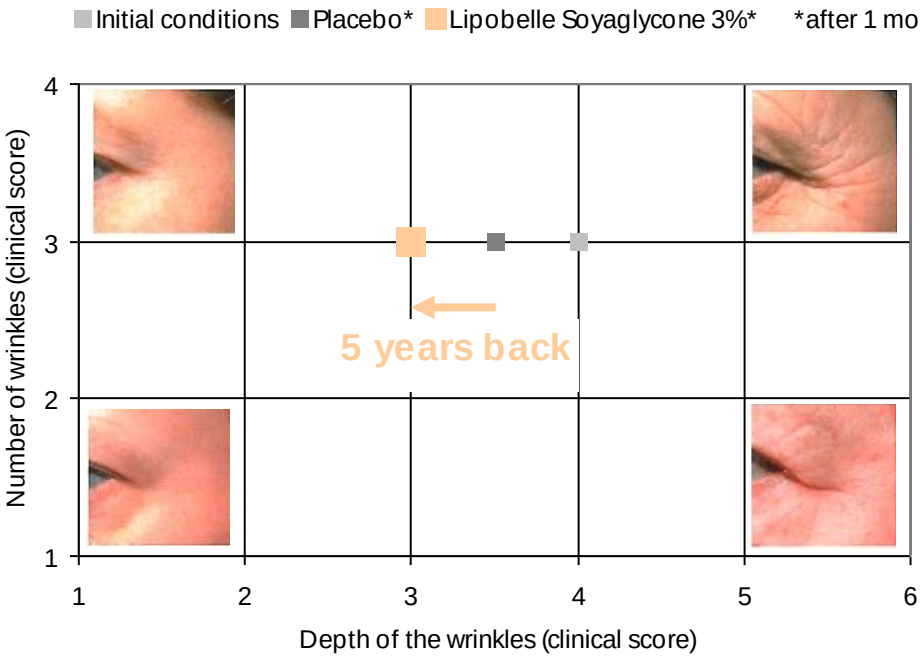
S-215/©Mibelle Biochemistry 2008

Test product: Emulsion with 3% of Lipobelle™ Soyaglycone
Test area: defined half-face
Number of volunteers: 20
Age of volunteers: 50-65
Number of application: twice daily for 1 month
Measurement: clinical score

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

A Younger-Looking Skin



Test product: Emulsion with 3% of Lipobelle™ Soyaglycone
Test area: defined half-face
Number of volunteers: 20
Age of volunteers: 50-65
Number of application: twice daily for 1 month
Measurement: clinical score of the crow's feet wrinkles

S-215/©Mibelle Biochemistry 2008

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lipobelle™ Soyaglycone

- Delivers a visible lift
- Reduces lines and wrinkles
- Re-densifies and firms the skin
- Skin appears 5 years younger

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lipobelle™ Soyaglycone Applications

- Collagen booster
- Firming products
- Lifting treatments
- Multi-dimensional anti-aging treatments

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lipobelle™ Soyaglycone Marketing Benefit

- Soy isoflavone in its most active form

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

mibelle GROUP biochemistry

Lipobelle Gold

The perfect fusion of luxury and technology

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

la prairie
Pure Gold Cellular Radiance Concentrate

Pure gold - in an ultra-beneficial colloidal suspension and as shimmering micro-particles that blend into the skin - combines with the quartz crystals, liquid crystals and reflective pigments of Radiance Complex to brighten your skin and enhance its appearance.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Helena Rubinstein
Gold Futur

Feel the luxury of pure gold on your skin!

With Gold Future, the first **energy boosting** skin care **with micro-active gold**, you can preserve the youth of your skin in luxurous manner….

….Inspired by the millenial power of gold HELENA RUBINSTEIN has created Gold Future for uncompromising women to maintain their youthful look and to awake the skin to new vitality.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Chantecaille
Nano Gold Energizing Cream

- Extraordinary cream consistently replenishes skin's energy using nanotechnology to safely deliver the power of pure gold.
- **Nanoparticles of pure gold** are bound to silk microfiber, a natural protein that is moisturizing, antioxidant, and anti-inflammatory.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Julisis Products

Liquid Gold - the power of the sun – warming, energizing, uplifting

Aurum Potabile is a traditional alchemical preparation that contains **micro-particles of purest gold in permanent solution**. These particles are so small they do not settle nor can they be filtered out. Consequently the gold remains accessible to our skin cells.

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Golden Skin
Enjoy the Luxurious Beauty

- **Gold in combination with premium skin care ingredients meets any exclusive claim.**
- Tiny particles of gold impart a healthy, youthful glow to your complexion.
- The valuable energized gold rejuvenates the skin complexion by breaking the light on the skin‘s surface

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Pure Gold Facial

- Ultrasonic Nano Mist helps tiny particles of gold to reach deeper layers of the skin
- „stimulates collagen production“
- Historical background: Cleopatra is said to have slept in a mask of gold to maintain her youthful beauty
- $400

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Gold – the Symbol for Power and Luxury

Crown of Rudolf II, Emperor of Austria

- Gold symbolizes power, beauty, purity and accomplishment.
- Today we use gold for our most significant objects: wedding rings, Olympic medals, Oscars, Grammys, money, crucifixes and ecclesiastical art.
- No other substance of the same rarity holds a more visible and prominent place in our society.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

History

- Gold = *Aurum* (latin) = "shining dawn“
- Highly valued since prehistoric times because of
  - the metal’s beauty
  - resistance to corrosion
  - easier to work than all other metals -> first metal ever used by humans.

- Primary medium of exchange in various regions of the world for millennia and as the recent monetary standard of the international financial system.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

History

- **Chinese:** Used gold leaf to enrich their food. Even today in China, people in rural villages cook their rice with a gold coin to replenish the gold in their bodies.
- **Ancient Egyptians:** Believed that gold has a health-giving power. They used gold in dentistry and ingested it for mental, bodily, and spiritual purification.
- **Medieval Europe:** Gold-coated pills and colloids (“gold waters”) were extremely popular. Alchemists mixed powdered gold into drinks to "comfort sore limbs ". They believed that gold represented the perfection of matter, and that its presence in the body would enliven and rejuvenate the life force energy. In fact, the alchemists believed gold had an unequalled balancing and harmonizing effect on all levels of body, mind, and spirit.

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Alchemist Paracelsus

Paracelsus-Theophrast Bombast von Hohenheim
Arzt, Astrologe, Theologe 1493 -1541

- Alchemist Paracelsus first prepared gold colloidal solutions in modern times.
- He called his solution of gold *Aurum Potabile* and believed it cured all manner of physical, mental, and spiritual ailments.
- "Gold receives its influence from the Sun," he wrote, "which is, as it were, the Heart of the world and by communicating these influences to the human heart it serves to fortify and cleanse it from all impurities."

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

What is Colloidal Gold?

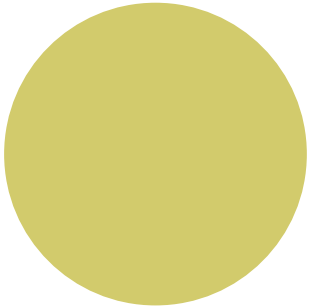
- If metallic gold is divided into fine particles with sizes ranging from 1 to 1000 Nanometer (nm), the particles are permanently suspended in solution (-> colloidal).
- Names: **Elixir of life, Activated gold, Nanogold**
- Colloidal gold has a red to purple colour

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Increase of the Surface in Colloidal Systems

1 cm^3



0.0000002%
of the ions on the surface

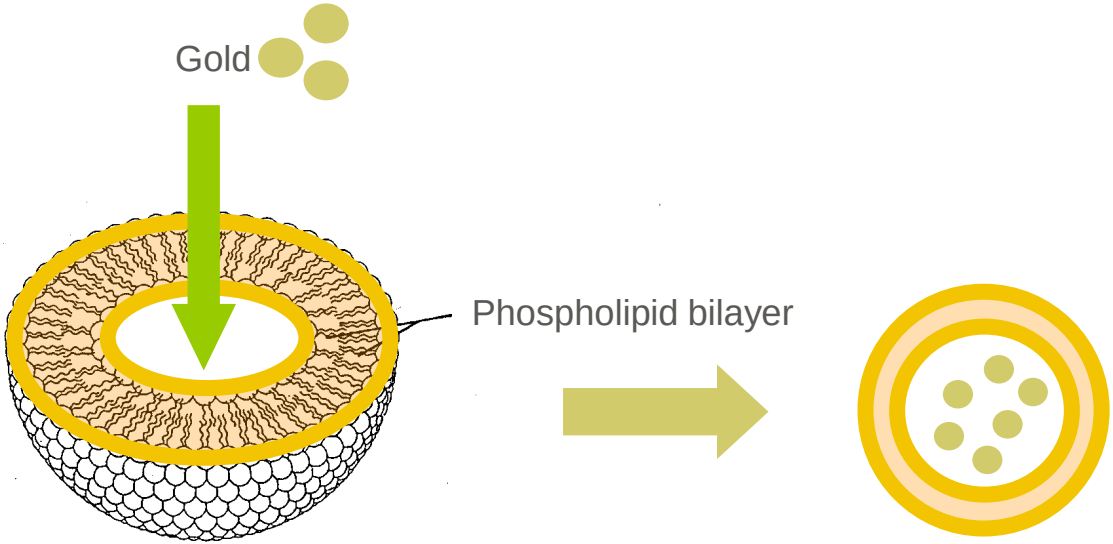
10 nm^3

25%
of the ions on the surface

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Liposomal Preparation



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Composition of Lipobelle Gold

Phospholipids	2.5%
Colloidal gold (OD = 1.0)	10%
Glycerin	ad 100%

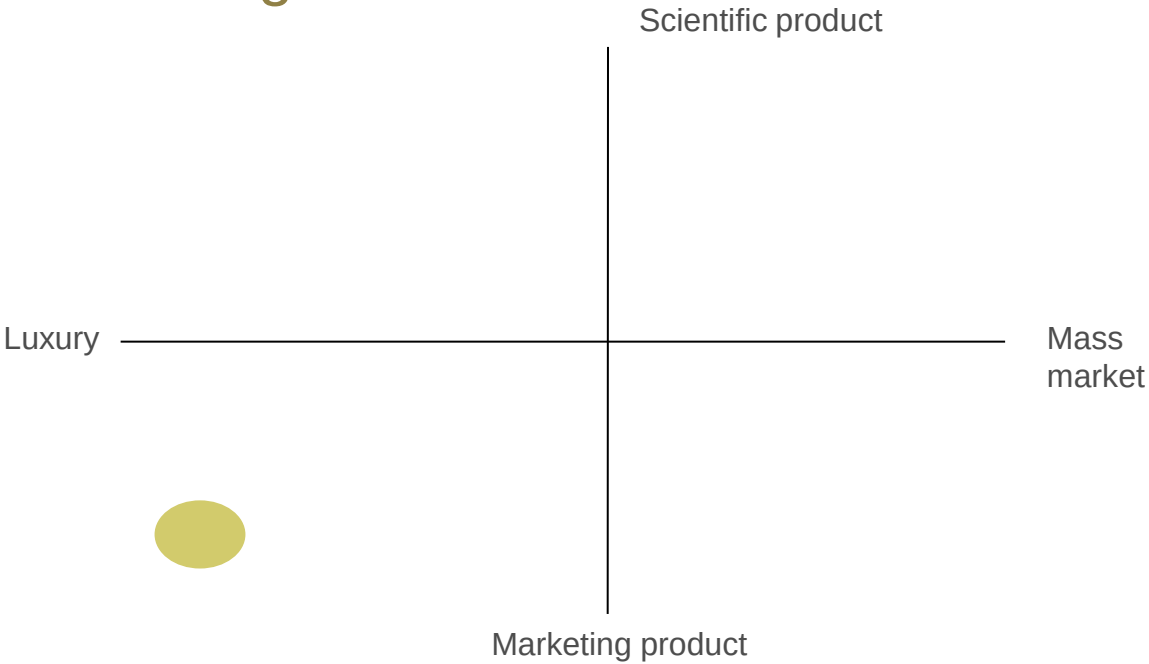
INCI:

- **EU-Declaration:** Lecithin, Colloidal Gold 'nano', Glycerin, Aqua
- **PCPC-Declaration:** Lecithin (and) Colloidal Gold (and) Glycerin (and) Water

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Lipobelle Gold Positioning



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Lipobelle Gold
Claim Ideas

- With the purest essences of gold
- For a radiant skin complexion
- Pampers skin with a feeling of pure luxury
- With the millennial power of gold
- Radiance concentrate
- Gold-infused formula

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2020

Nano-Lipobelle H-AECL

Powersnack for the skin

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Nano-Lipobelle H-AECL

A combination of defined **vitamins** and **polyunsaturated fatty acids** to effectively counteract signs of **skin aging** like wrinkles, loss of firmness and elasticity and dryness.

Vitamins and polyunsaturated fatty acids are **essential** compounds that our body can not produce itself and have to be taken up with the food.

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Vitamins A, C and E

They are the primary components involved in protection of our body against the aging process.

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Borage Oil

The richest known source of the essential polyunsaturated fatty acid, called **gamma linoleic acid** (GLA)

Borage (*borago officinalis*)

Polyunsaturated fatty acids are important components of the skin lipid film that protects skin against dryness.

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Cosmetic Properties

- The antioxidants Vitamins C and E neutralize reactive oxygen species
- Vitamin A stimulates epidermal cells to produce collagen
- Polyunsaturated fatty acids restore the skin barrier
- Nanoparticles as skin carrier systems

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Composition

Composition of Nano-Lipobelle H-AECL

Borage Seed Oil
8 %

Tocopheryl Acetate (Vitamin E Acetate)
8 %

Retinyl Palmitate (Vitamin A Palmitate)
2 %

Ascorbyl Palmitate (Vitamin C Palmitate) 0.5 %

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Nano-Lipobelle H-AECL
Claim Ideas

- Contains vitamin A, C, E and essential fatty acids - all are essential for a good looking skin
- Contains a powerful vitamin complex for skin vitalization
- With Lipobelle H-AECL, a liposomal vitamin complex that helps to soften skin for a smooth touch
- With vitamins and essential fatty acids that give an instant burst of nutrition
- With Lipobelle H-AECL, a power snack for skin
- Contains essential vitamins known to regenerate skin
- With liposomal vitamins that help to strengthen the moisture barrier
- With vitamins in a carrier system for target activity

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Properties of CoQ10 in Cosmetic and Oral Applications

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

CoQ10 Market Situation (Cosmetics)

- Increasing interest in CoQ10 in Europe, mainly in D / CH
  → mass market
- CoQ10 has been approved in Japan as cosmetic raw material
- CoQ10 boom in Japan, Korea, Thailand, Malaysia and China
- CoQ10 patent of Beiersdorf expired in 2004 in USA
  → big potential in USA which did not start off
- CoQ10 as a food supplement is booming in USA
  → shortage in the market
- New CoQ10 manufacturers in the market China and Korea, new plant in USA planned

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Mibelle CoQ10 Strategy

- Important supplier of CoQ10 in form of nanoemulsions
- Application in cosmetics, food supplement, cell culture systems and medical devices
- Development of advanced products

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Mibelle CoQ10 Products

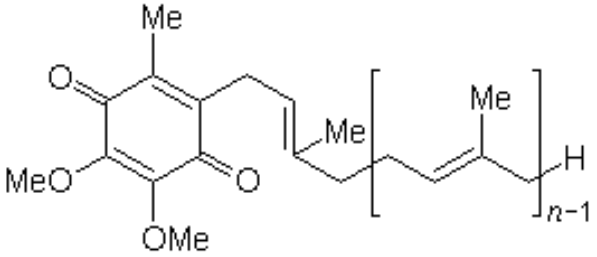
- Nano-Lipobelle™t-EQ10 1% CoQ10
  transparent
- Nano-Lipobelle™H-EQ10 5% CoQ10
  white/yellow
- Sanomit 0
  transparent

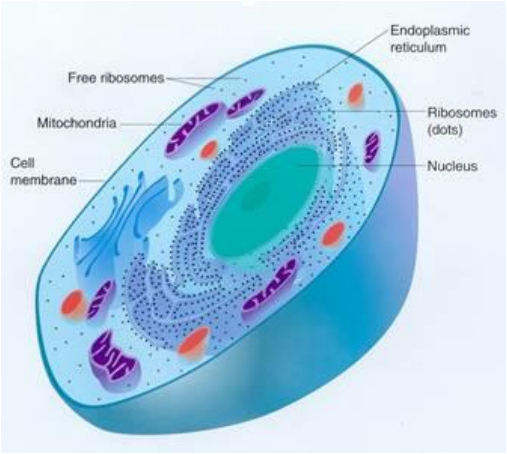
  (MSE Pharmazeutika, patented formulation for the food supplement market)

SWISS QUALITY PRODUCT

Nano-Lipobelle™DN CoQ10 oA 7% CoQ10 transparent

Presence of Coenzyme Q10





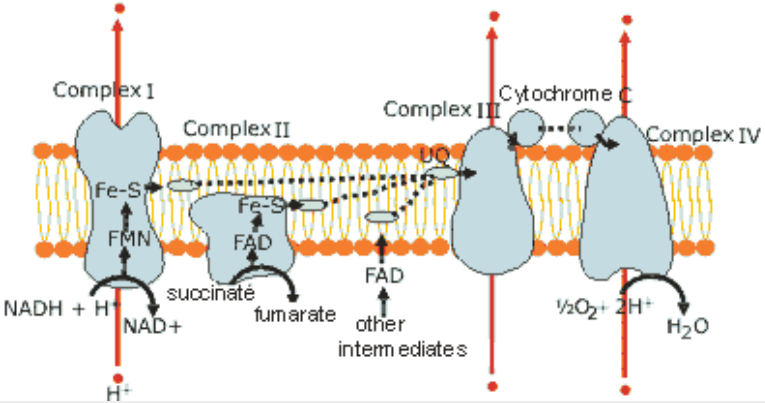
Coenzyme Q10 is present in all cells, predominantly in the mitochondria

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Functional Properties of Coenzyme Q10

- Cofactor for different enzymes
- Antioxidant and radical scavenger
- Control of membrane dynamics



© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

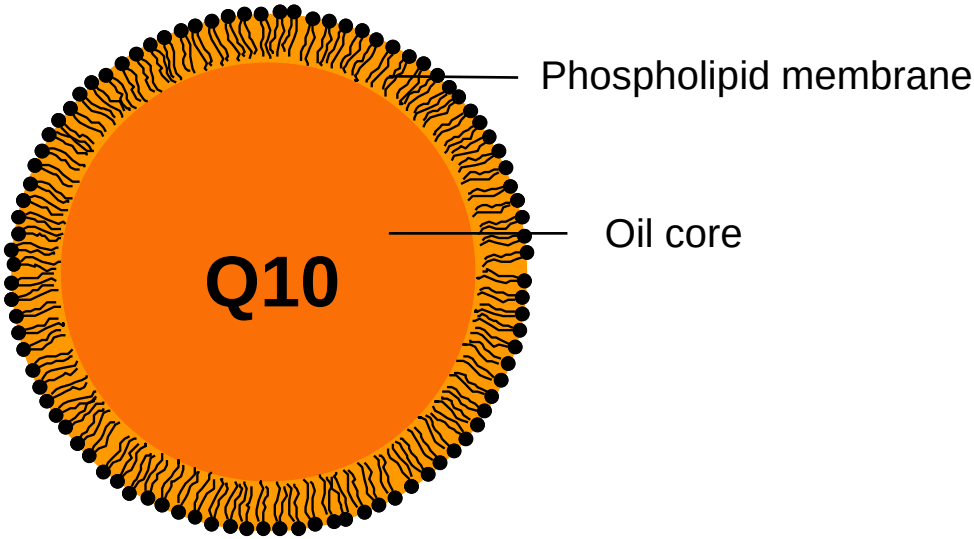
Coenzyme Q10 in Nanoemulsions

- Encapsulation of CoQ10 into nanoemulsions results in a water-dispersible form
- Particle size of 50 nm → transparent O/W emulsions
- With nanoemulsions an improved bioavailability can be achieved in oral and topical applications

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Nanoparticles with Q10



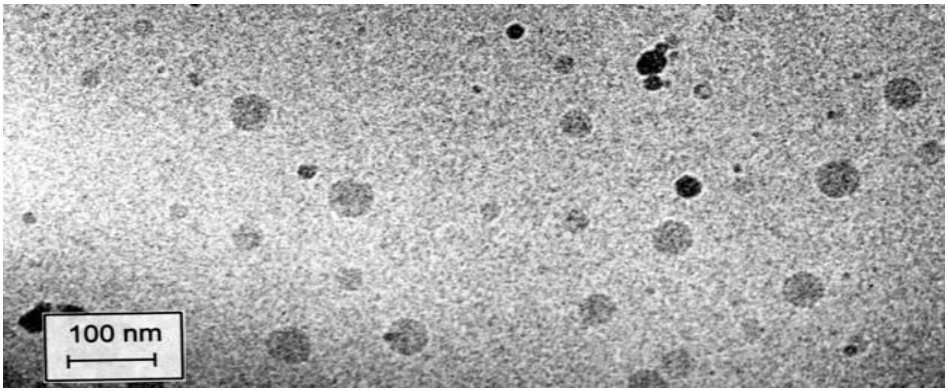
© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Transparency and Droplet Size

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

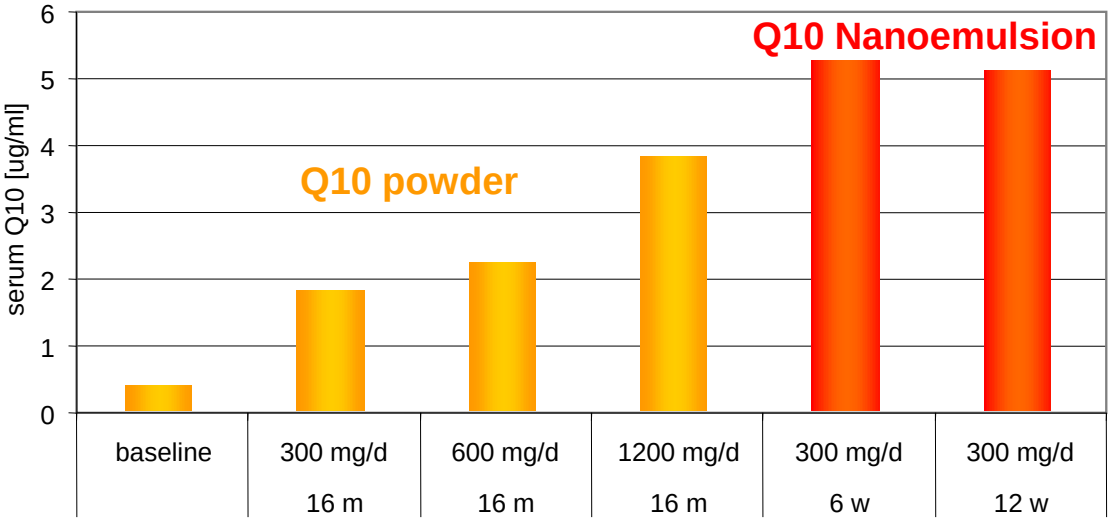
Particles Size of Q10 Nanoparticles (~50 nm)



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Bioavailability of Q10 as Powder vs Q10 in Nanoemulsion (Oral Uptake)



© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Coenzyme Q10 Improves Survival after Cardiac Arrest

University of Dresden, Germany

Test product	A 5% Coenzyme Q10 in a Nanoemulsion B Placebo Nanoemulsion
Patients	n = 25 for Verum n = 24 for Placebo
Study design	Randomised, controlled double-blind January 2000 to June 2001 250 mg CoQ10 oral immediately after cardiac arrest 150 mg CoQ10 via nasogastric tube Incl. Hyphothermia

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Results

Survival

	Placebo	Verum
Immediately	85%	71%
After 90 days	68%	33%
In good health	36%	20%
	(5 out 24)	(9 out 25)

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

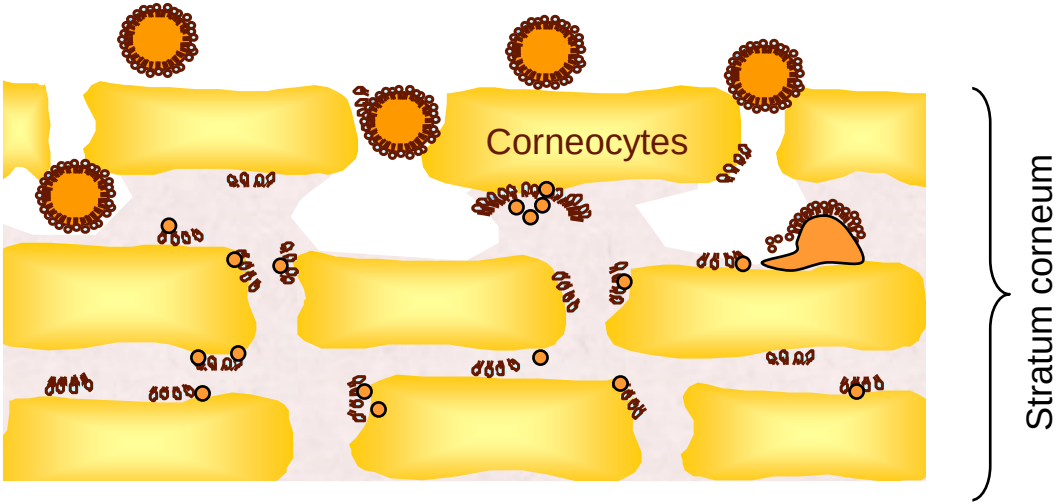
Application of Coenzyme Q10: Beneficial Effects in Topical Applications

- Protection against photo aging
- Increase of antioxidant status
- Reduction of wrinkles
- Increase of epidermal turnover
- Rejuvenation of skin by improving mitochondrial activity

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Penetration of Nanoemulsion into the Skin



Nanoemulsion with Q10

Phospholipids

Intercellular lipid domain

SWISS QUALITY PRODUCT

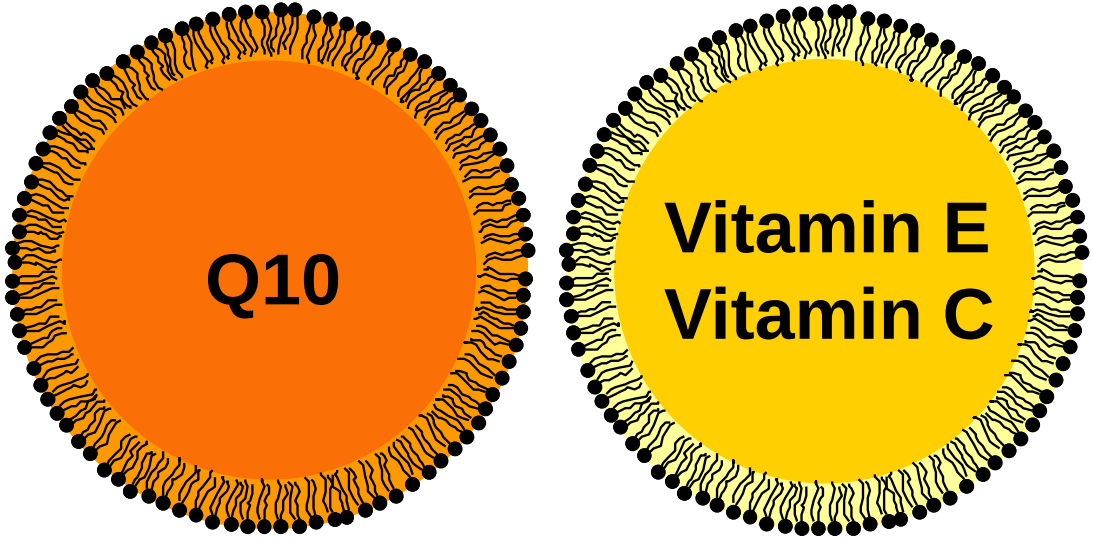
© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Improved Function by DN Structure

- CoQ10 is applied in oxidized form
- Penetration into deeper skin levels is necessary to reduce CoQ10
- Reducing molecules such as Vitamin E and C are needed
- But: Vitamin E and CoQ10 form a dark complex

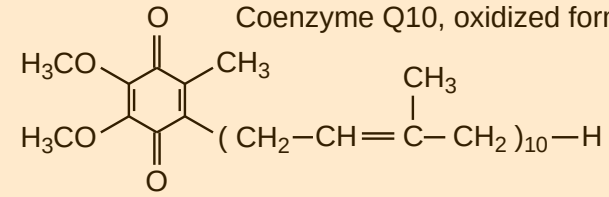
© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Structure of Nano-Lipobelle™DN CoQ10



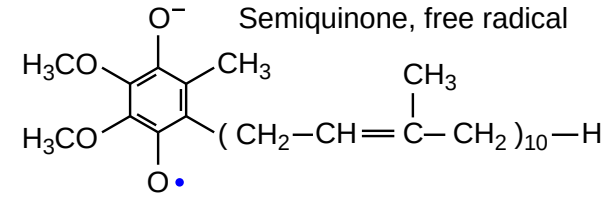
- Q10 and Vitamin E and C in two different compartments
- No negative interactions

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019



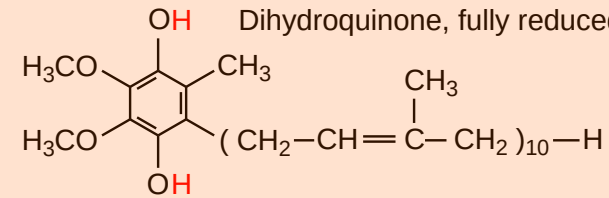
Coenzyme Q10, oxidized form

e^-



Semiquinone, free radical

$2\,H^+ + e^-$



Dihydroquinone, fully reduced form

form of application

Vitamin E
Vitamin C

active form in the skin

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Properties of Nano-Lipobelle™DN CoQ10

- CoQ10 and Vitamin E in one preparation make CoQ10 faster active in the skin
- CoQ10 / Vit E in a transparent nanoemulsion to achieve a high bioavailability (better penetration)
- High CoQ10 concentration due to supersaturated solution
- Free of alcohol

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Comparison: Nano-Lipobelle™DN CoQ10 oA Versus H-EQ10

	Nano-Lipobelle™ H-EQ10	Nano-Lipobelle™ DN CoQ10	Benefit of DN CoQ10
Particle size	~180 nm yellow	~ 80 nm Transparent, orange	Better penetration into the skin Transparent formulations
Vitamin E	Vitamin E Acetate (Derivative)	Pure, natural Tocopherol	Chemically not modified form of Vitamin E that is more active.
Activity of CoQ10	Oxidized form	Oxidized form combined with highly active antioxidant Tocopherol	Reduction capacitiy of skin is necessary

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

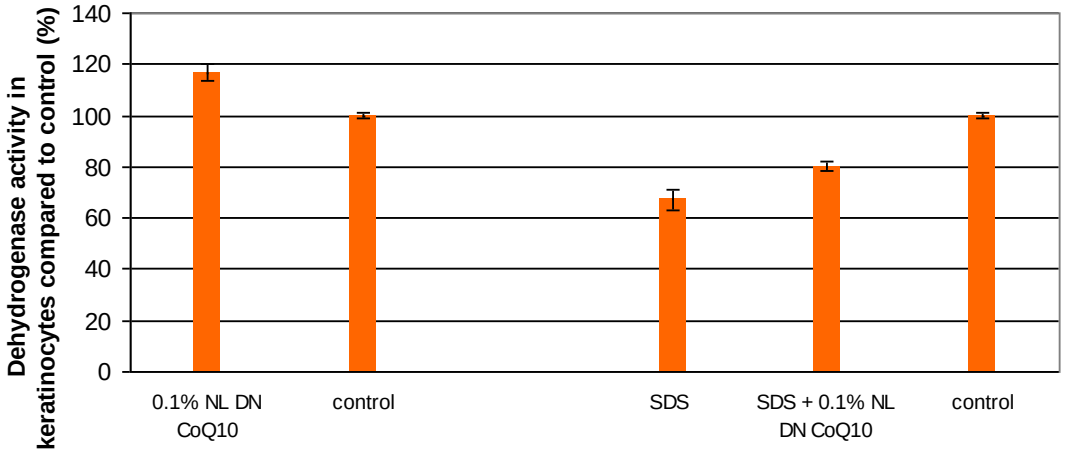
Composition of Nano-Lipobelle™DN CoQ10 oA

Coenzyme Q10		7%
Tocopherol	0.4%	
Ascorbyl Tetraisopalmitate	0.2%	
Vegetable Oil		0.8%
Lecithin		4.7%
Glycerin		60%

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Mitochondrial Dehydrogenase Activity

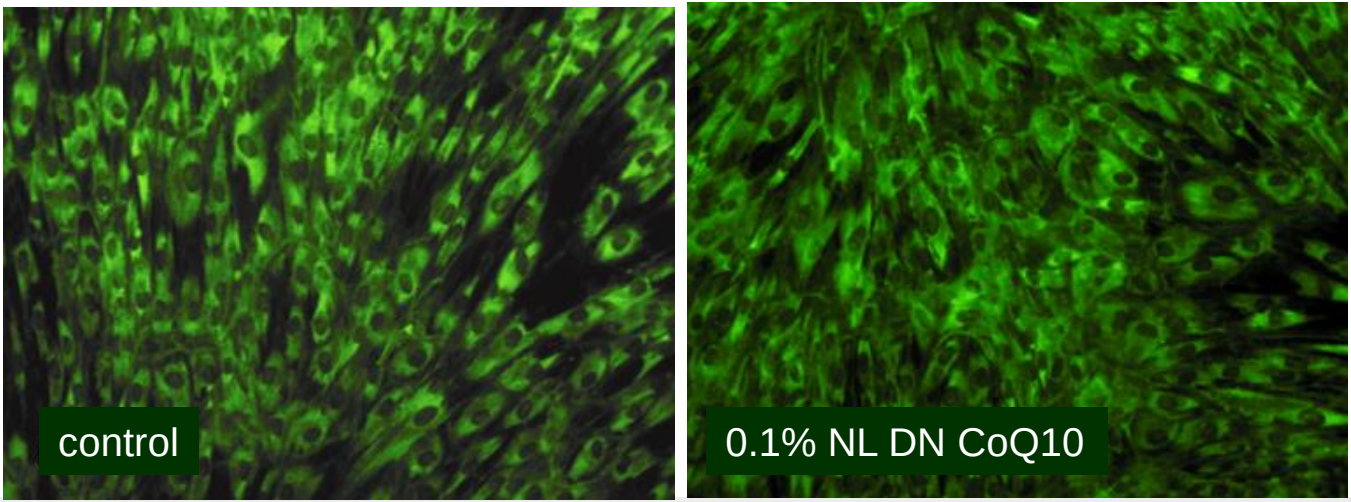


SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Collagen I in Skin Fibroblasts

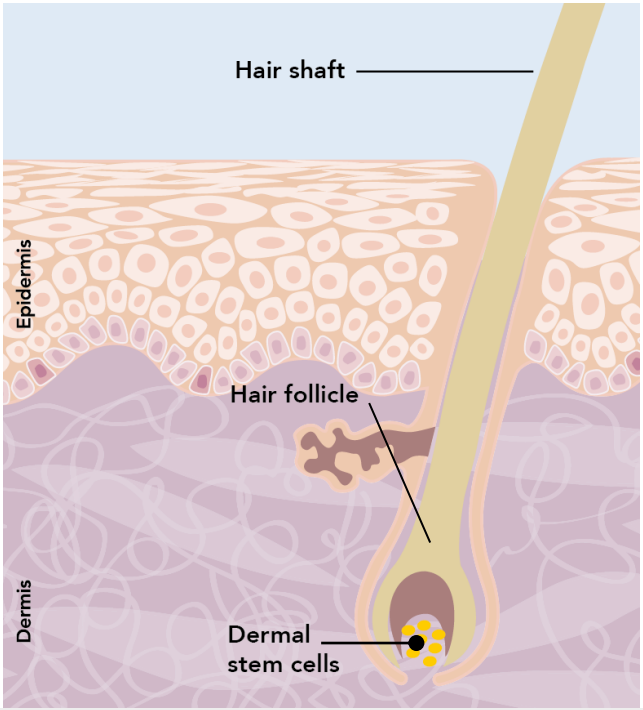
S-108



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Coenzyme Q10 and Hair



Hair consists of two parts: the visible hair shaft and the hair follicle that is embedded in the epidermis.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Coenzyme Q10 and Hair

- Only the hair bulb actively grows cells, which steadily push the previously formed cells upwards
- Hair follicle cells are very active and need a lot of energy
- Optimal energy supply by mitochondria and adequate availability of nutrients are essential for healthy and shiny hair

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

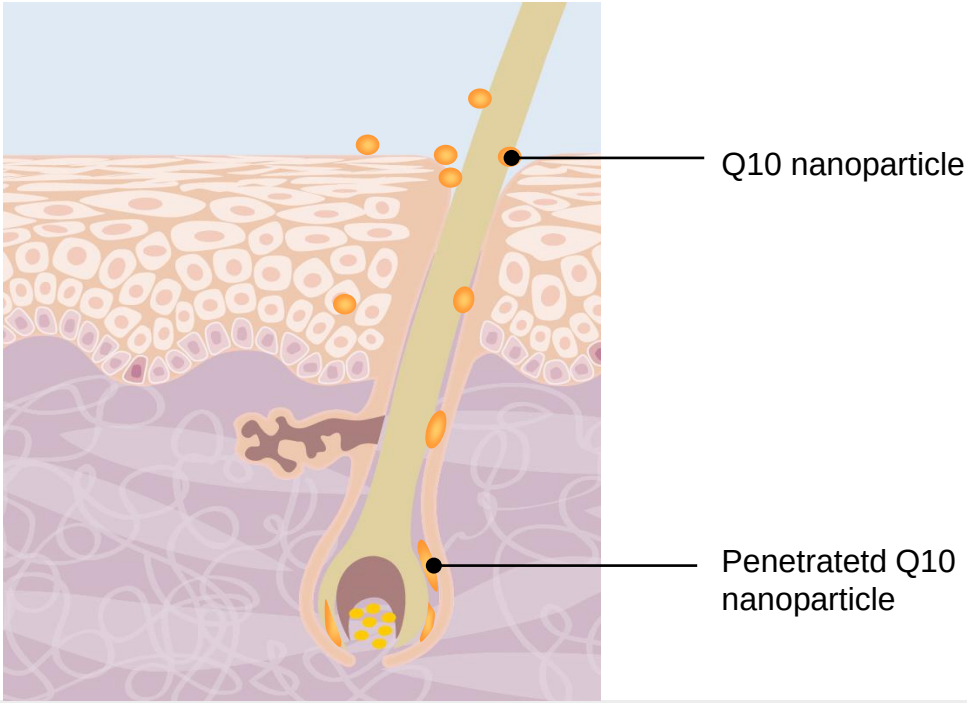
Q10 Re-Energizes Hair Follicles

- With age, the activity of hair follicle cells is reduced due to mitochondrial DNA damage
- the activity of melanocytes is reduced and results in grey hair

Supplementation with Coenzyme Q10 reenergizes hair follicle cells

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

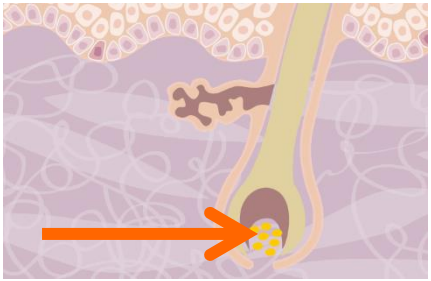
Nanoparticles Penetrate to the Hair Bulb



© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA – Two In-Vitro Studies that Prove Activity in Hair Care

1. Growth of dermal papilla cells



2. Hair follicle growth in vitro

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

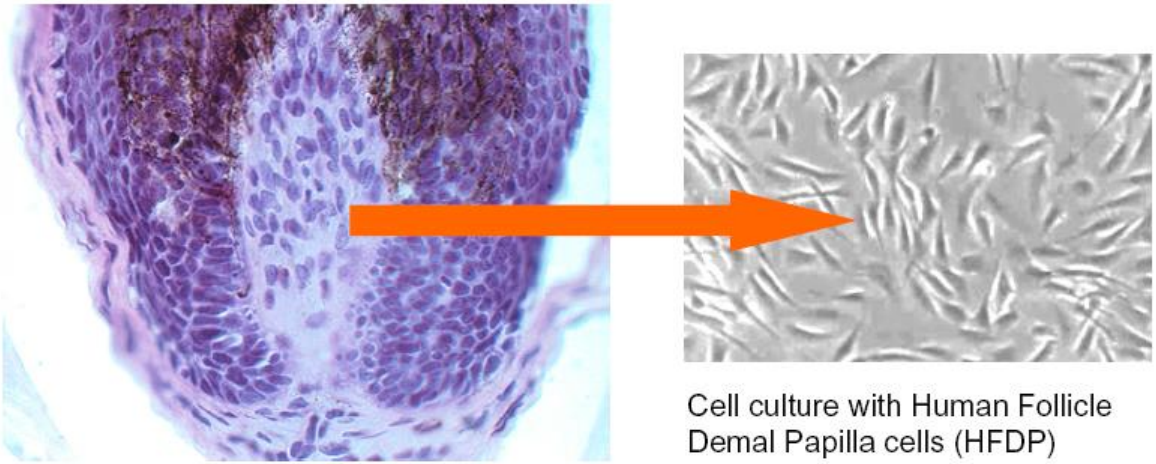
1. Stimulation of Papilla Cell Proliferation by Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA

Cells	Human Follicle Dermal Papilla cells
Test compounds	Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA Reference EGF (epidermal growth factor)
Incubation time	72h
Analysis method	DNA content by spectrophotometry (Hoechst assay).

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

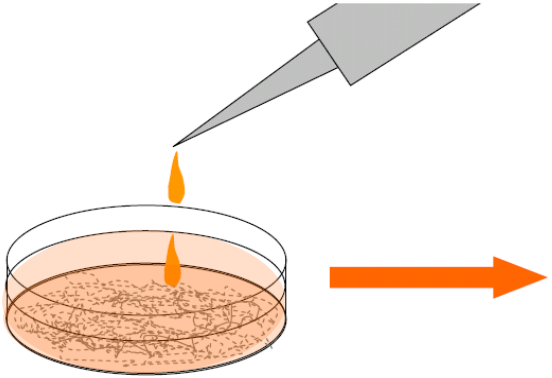
Stimulation of Papilla Cell Proliferation by Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA



Cell culture with Human Follicle Demal Papilla cells (HFDP)

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Stimulation of Papilla Cell Proliferation by Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA



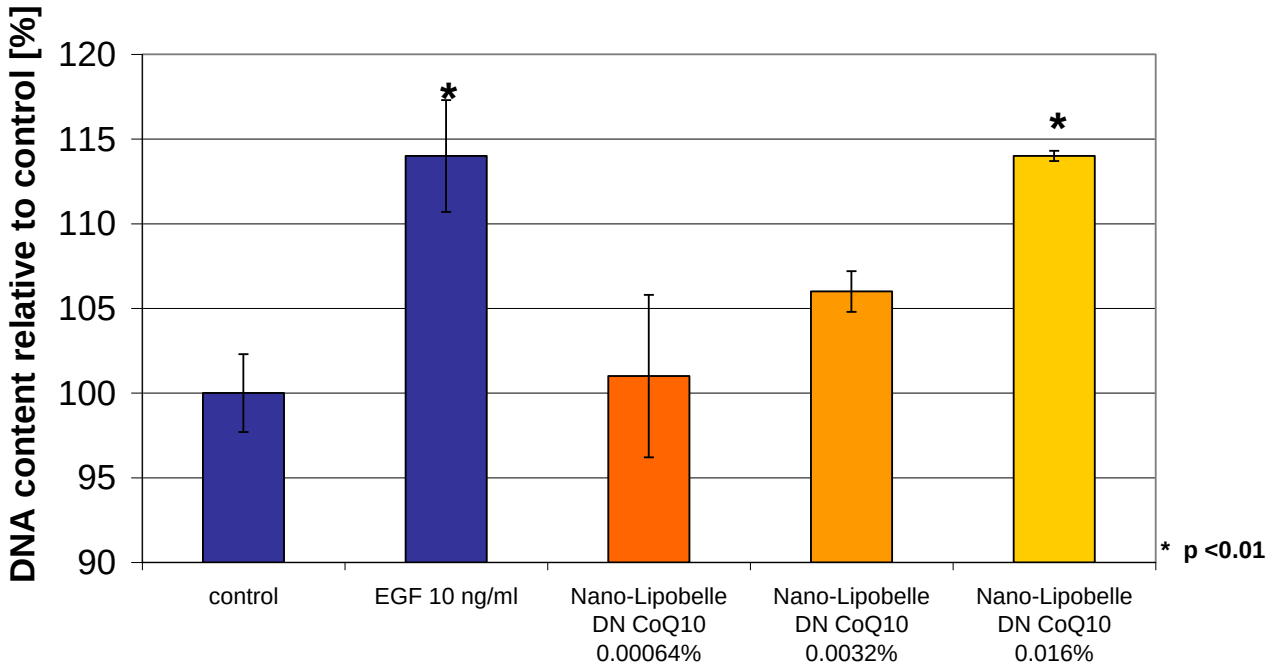
Cell culture well
with papilla cells

1. Incubation 72 h
2. Determination of cell number

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Stimulation of Papilla Cell Proliferation by Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

2. Effect of DN CoQ10 oA on Hair Follicle Growth

12 hair follicles	From human skin fragments (from micro dissection after face lifting)
Test substance	Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA Control
Design	Length measurements and photographies at day 0, day 4 and day 7 for each of the hair bulbs (= all hair bulbs).

Coenzyme Q10 is an energy supplier

- impact only on fast growing hair (anagen → catagen → telogen phase)
- fastest growing hair bulbs were chosen for data analysis

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Results

Control

Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA 0.03%

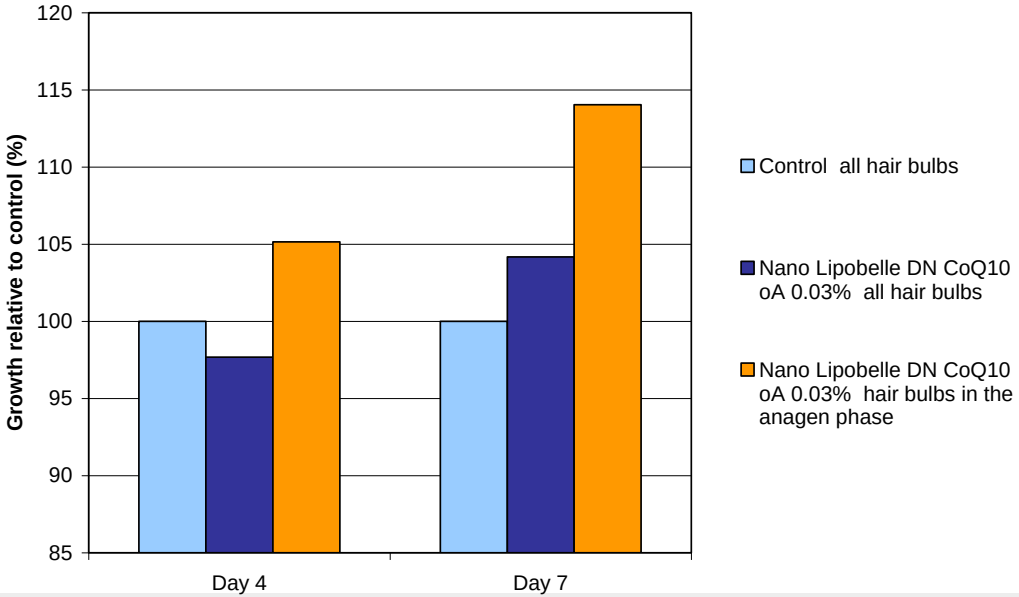
Day 0

Day 4

Day 7

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Hair Bulb Growth with Nano-Lipobelle™ DN CoQ10 oA



© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Q10 in Schwarzkopf Professional Products

„After a certain age, hair structure changes; the production rate of two essential keratins slows down and so fewer components are available to make up/reinforce the hair structure. The hair becomes weak, thin and more fragile…

…Coenzyme Q10 reactivates the production of the missing keratins“

Result

The hair regains its optimum composition. For timelessly resilient and healthy hair, full of vitality.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Summary

- CoQ10 is an endogenous factor present in all cells
- CoQ10 is the limiting factor in mitochondrial energy production
- In stressed and aged cells energy production is reduced resulting in a lower vitality
- Topical application of CoQ10 rejuvenates the skin

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Summary

- CoQ10 bioavailabilty is an essential factor for activity
- Nanoencapsulation improves CoQ10 bioavailability and makes the product "water-soluble„
- DN with Vitamin E and C improves the formation of reduced CoQ10 (bioactive form)
- Supersaturated Q10 solutions result in high concentrated CoQ10 nanoemulsions
- Patent application in Europe and USA
- Publication in press "Cosmetic Science & Technology", April 2006

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

mibelle GROUP biochemistry

Lipobelle™ Glacier

24h refreshing hydration with Swiss glacier water

Approved by ECOCERT RAW MATERIAL COSMETICS

Approved by ECOCERT RAW MATERIAL COSMOS APPROVED

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Skin and Dehydration

Water content in the skin

Dermis	80%
Stratum corneum	13%

Maintainance of the corresponding water content in each layer is very important to support the skin's physiology and integrity.

Environmental stress factors and the use of aggressive products can dehydrate the skin:

→ Skin elasticity and radiance ↓

→ Dehydration lines can appear

→ Skin sensitivity ↑

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Water from a Precious Source

- Located in Switzerland, in the heart of the Valais Alps (more than 4000 m altitude), in a magnificent surrounding of untouched snowy mountains and glaciers, the water begins its yearlong journey.
- During this journey, it is filtered and naturally enriched with minerals and trace elements as it seeps slowly through layers of rock and stone hundreds of meters deep.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

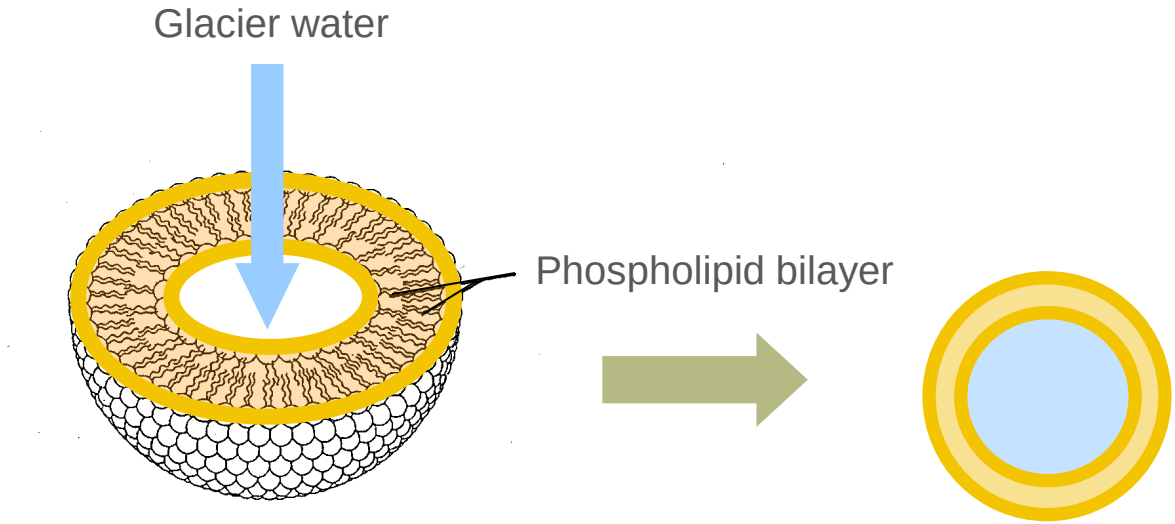
Filtered and Purified

Many years later the filtered and purified alpine water gushes out of the ground under natural high pressure (artesian well).

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

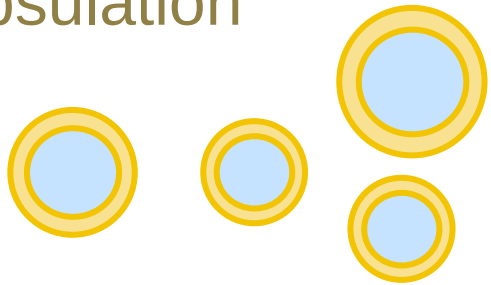
Encapsulation of Glacier Water



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Benefits of Liposomal Encapsulation



- The liposomal form **enhances the penetration** of water into the skin and offers a **long-lasting moisturizing** action.
- Phospholipids: "**physiological ingredients**" (major component of skin cell membrane)

→ very well tolerated
→ improve skin smoothness and suppleness
→ are of natural origin

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lipobelle™ Glacier Composition

Composition

• Lecithin	6 %
• Swiss Glacier Water	52 %
• Alcohol	15 %

INCI (EU/PCPC) Declaration

Lecithin (and) Alcohol (and) Aqua / Water

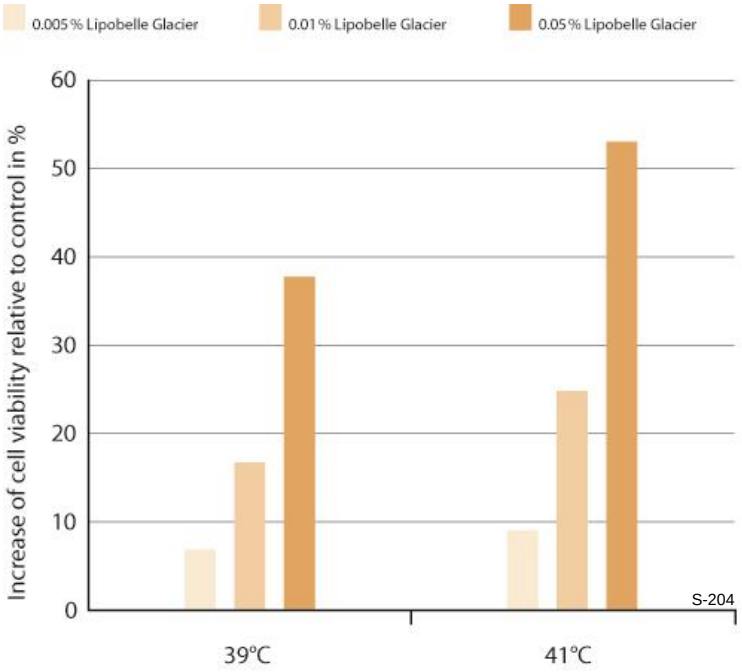
Recommended Use Level

1 – 5 %

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Protective Effect against Heat Stress

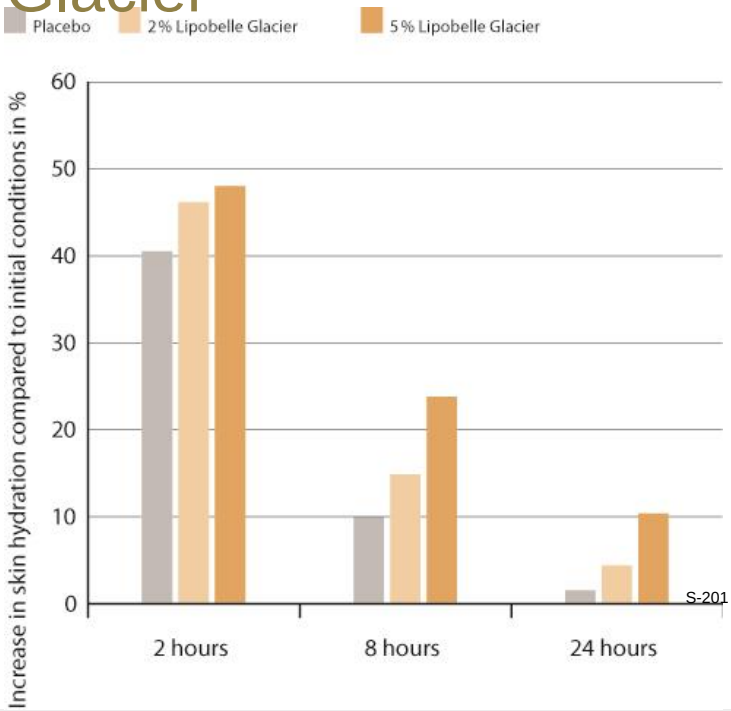


Cell line: Normal human epidermal keratinocytes
Test substance: Lipobelle™ Glacier (control = demineralised water)
Heat stress: 39°C and 41°C for 21 hours.
The percentage of living and metabolically active cells was measured using MTT assay.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Long-Lasting Hydration with Lipobelle™ Glacier



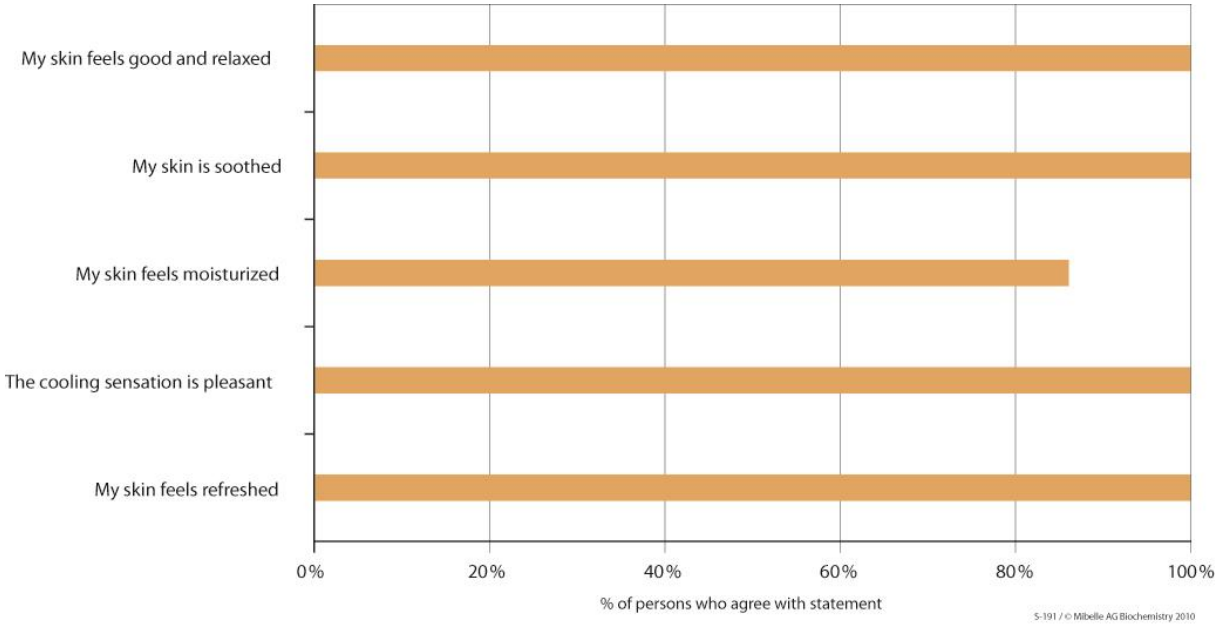
Volunteers: 20 women (25 to 60) with dry to very dry skin.
Test product: Hydrogel containing 2% and 5% Lipobelle™ Glacier
Application: Once on the inner side of forearm.

Skin hydration was measured with a cutometer 2, 4, 6, 8 and 24 hours after a single application.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Sensation of Freshness and “Well-Being”



Volunteers: 20 women (19 to 60 y)
A water splash containing 5% Lipobelle™ Glacier was sprayed once on the face, then volunteers were answering to questions.

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lipobelle™ Glacier

- 24h refreshing hydration
- Helps to protect skin on hot days
- Maintains the skin's moisture all day long
- In-depth comfort for dry skins

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lipobelle™ Glacier Applications

- Hydrating formulations
- Energizing and refreshing products
- Beauty waters, body and face splashes
- Sun care and after-sun formulations
- Men’s care

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

Lipobelle™ Glacier Marketing Benefits

- ECOCERT approved *
- COSMOS approved **
- Added value for all hydrating formulas with proven efficacy
- Freshness, mountains and purity as emotional claims
- Encapsulated water for deep and long-lasting hydration
- “Swissness” claim

* Raw material approved by ECOCERT GREENLIFE according to the Ecocert Standard for Natural and Organic Cosmetics available at www.ecocert.com

**Raw material approved by ECOCERT GREENLIFE in accordance with the COSMOS Standard

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2019

mibelle GROUP biochemistry

NanoVit oA

Bioactive omega 3, 6, 9 and 7 for skin

Approved by ECOCERT RAW MATERIAL COSMETICS

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Sea Buckthorn – a Sea Cost Plant

- Branched spiny shrub with silver colored leaves and bright orange fruits
- Native to Europe and Asia
- Can bear temperatures from

  - 43° to 40°
- They occur in dry, sandy areas and tolerate salt in the air and soil.
- “sea” = grows **near the sea**

  “buckthorn” = many **spines or thorns** in some species

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Use as a Traditional Medicinal Plant

- Herbal medicine used over centuries notably by Tibetans
- Promotes the recuperation of skin injuries and supports the healing of skin diseases.
- In ancient Greece, the plant was fed to race horses to improve their health and impart a gloss to their fur.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Sea Buckthorn Berries

- “Superfuit” because of its **nutrient** richness, **antioxidant** value and health benefits
- Is used for jams, juices and nutritional supplements.
- Its pulp oil is particularly rich in poly-unsaturated fatty acid (PUFA)

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Examples of Products with Sea Buckthorn

Food and food supplements

Cosmetics

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Omega is Still an Important Trend

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Composition of Sea Buckthorn Pulp Oil

A rich combination of omega 3, 6, 9 and 7: 50% of unsaturated fatty acids

PUFA	Omega	Involved in
Palmitoleic acid (30%)	7	wound healing, protection
Linoleic and linolenic acids (12%)	3 and 6	regeneration
Oleic acid (12%)	9	balance

Antioxidants

- Vitamin E
- ß-carotene

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Composition of NanoVit oA (=without alcohol)

• Sea Buckthorn Pulp Oil	15 %
• Lecithin	2 %
• Natural vitamin E	1 %
• Glycerin	40 %
• Sodium benzoate	0.05%

Ecocert approved

15% plant ingredients / 84.95% natural-origin ingredients

INCI (EU/PCPC) Declaration

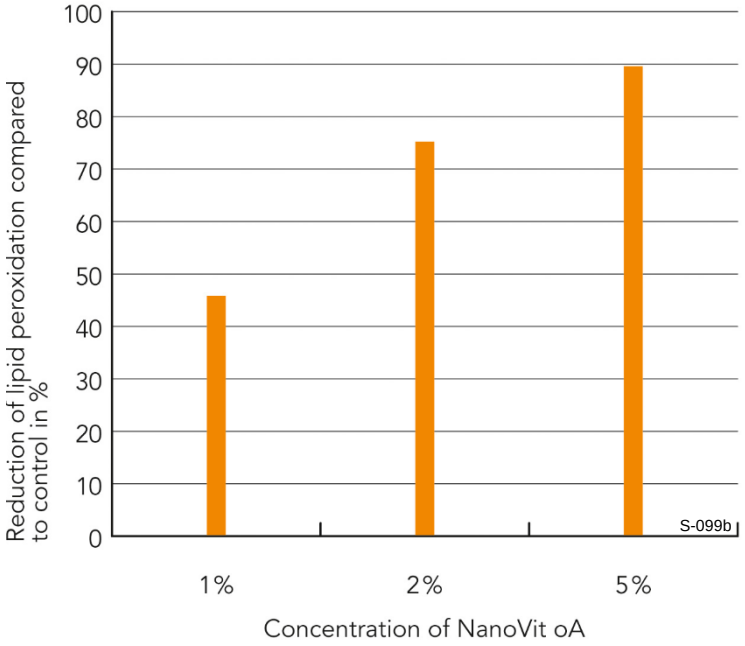
Lecithin (and) Hippophae Rhamnoides Oil (and) Tocopherol (and) Glycerin (and) Sodium Benzoate (and) Aqua / Water

Recommended Use Level: 1 – 5 %

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Antioxidant Activity (in-vitro)



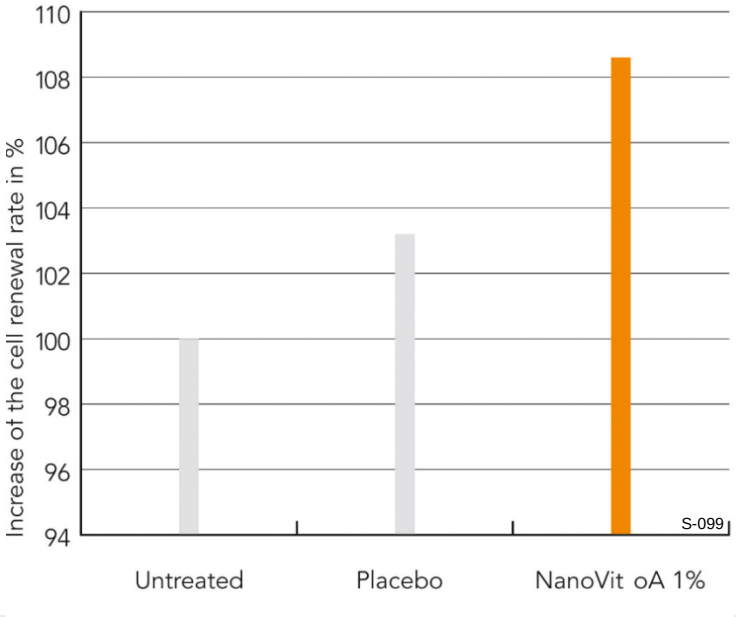
Test product:
Nano-emulsion containing borage oil (rich in polyunsaturated fatty acids)
+ different concentrations of NanoVit oA

Technique:
Measure of lipid peroxides after UVA-radiation with the thiobarbituric acid assay (transformation of lipid peroxides into malondialdehyde which forms a red complex with thiobarbituric acid). The absorbance of this complex is measured in a spectrophotometer at 532 nm. The reduction of lipid peroxides is a measure for the antioxidant activity of an active.

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Increase of Cell Renewal



Test product:
1.0% NanoVit oA hydrogel
Test area:
Inner sides of forearms
Number of volunteers: 20 (41-58 y)

Application: twice daily for 28 days
Technique: dansyl chloride staining
Measure: Level of fluorescence

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

NanoVit oA

- Regenerates the skin
- Protects against UV damage
- Anti-oxidant activity
- For a vital and healthy-looking skin
- ECOCERT® approved

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

NanoVit oA
Applications

FACE CARE
Anti-aging, regeneration

AFTER-SUN CARE
Repair

BODY CARE
Smoothing, revitalizing

MAKE-UP
Protection against dehydration

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

NanoWhite

Triple activity for skin brightening

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Market Overview

Skin discolorations are today considered to be an aging sign like wrinkles, a decreased cell renewal rate or loss of firmness.

→ Whitening = a **supplementary** anti-aging response

Corrects both wrinkles and age spots

Fights against wrinkles, skin discolorations
Improves skin tone and protection

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Market Overview

The demand for dark spot correction is not limited to Asia:

Dior

In Europe

In Asia

CHANEL

In Europe

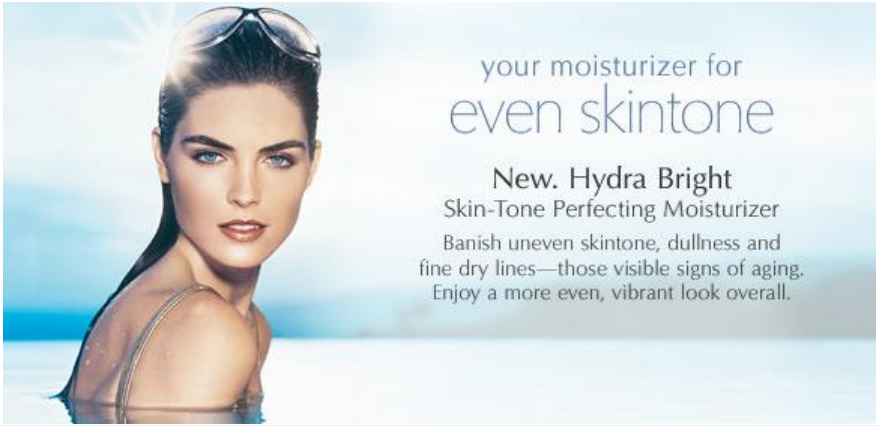
In Asia

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Market Overview

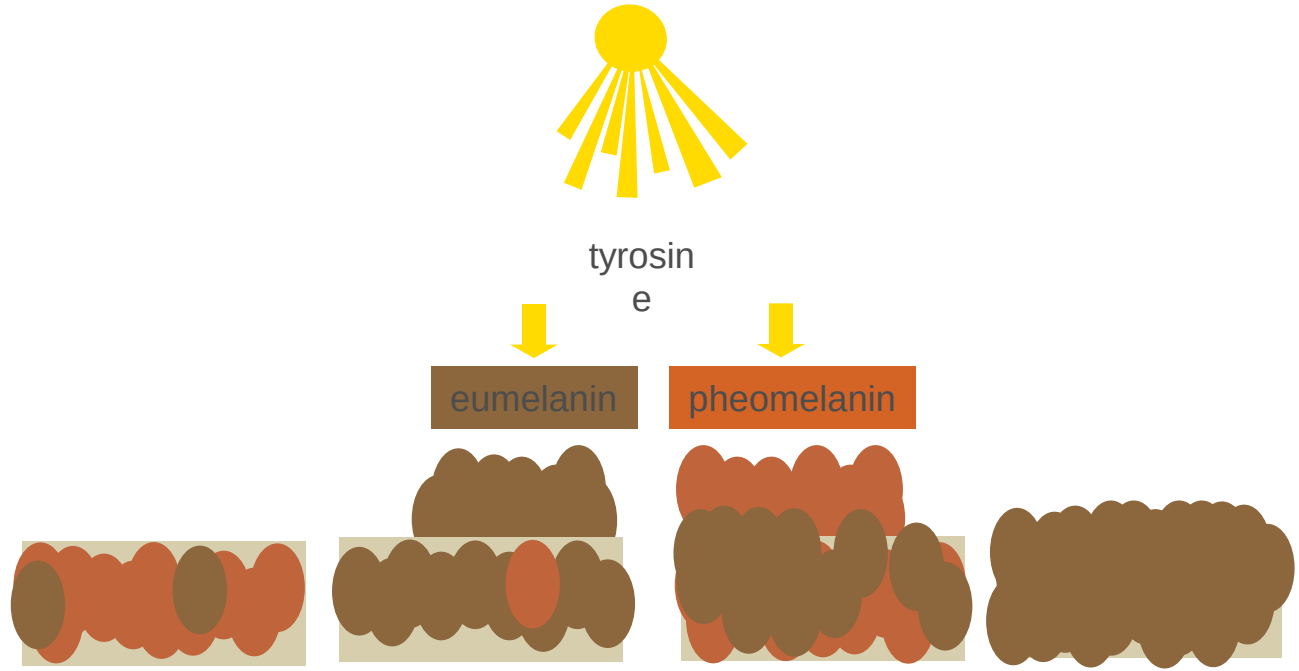
There is a new trend of “skin-tone perfecting products” using whitening active ingredients

Evens skintone
Dismisses dullness
Erases fine and dry lines



© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

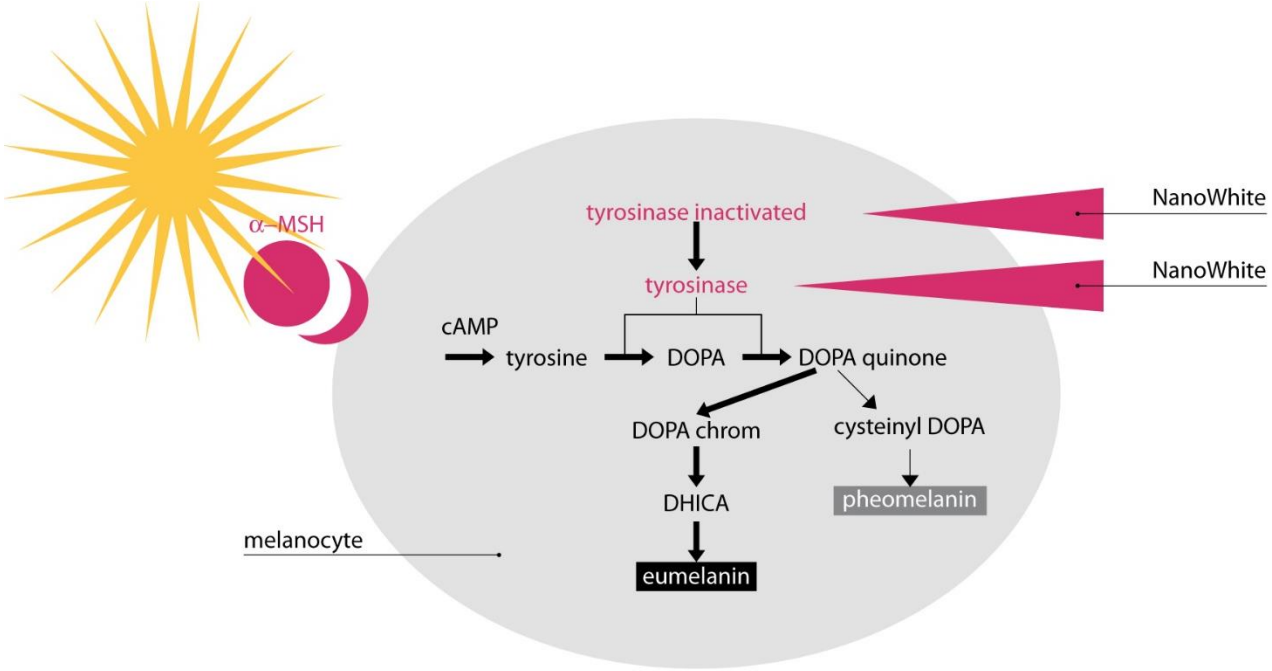
Skin Colour and Melanin



Different skin types

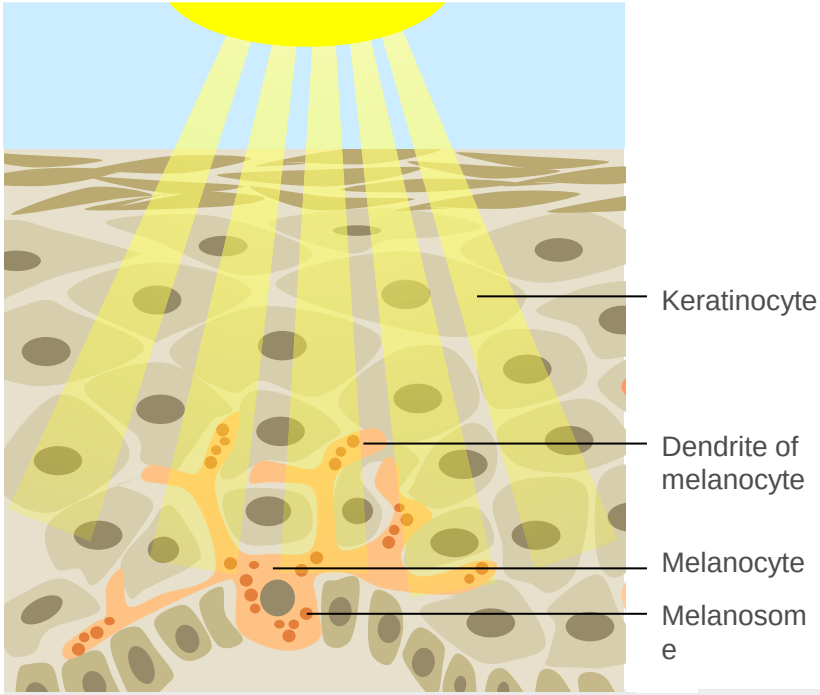
© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Melanogenesis Process



© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Skin Pigmentation Process



© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Skin Pigmentation Disorders

Hormonal variations

Sun exposures

Photo-aging

Skin irritations or inflammations

▼

Generate free radicals, oxidants and irritation signals

▼

Can disturb the pigmentation process

▼

Local discolorations + hyper-pigmentations leading to brown spots

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Composition of NanoWhite

- Lecithin
- Arbutin
- Linolenic Acid
- Linoleic Acid
- Tocopheryl Acetate
- Ascorbyl Palmitate
- Glutathione

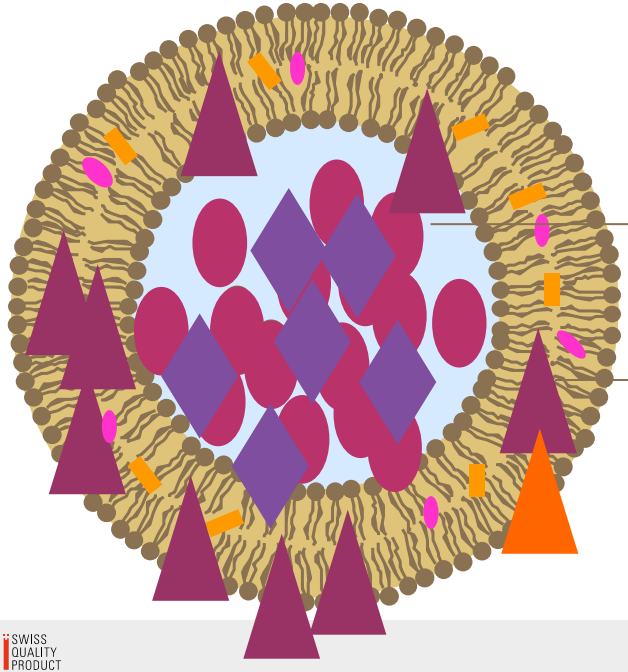
INCI (EU/PCPC) Declaration

Lecithin (and) Arbutin (and) Linolenic Acid (and) Linoleic Acid (and) Tocopheryl Acetate (and) Ascorbyl Palmitate (and) Glutathione (and) Alcohol (and) Aqua / Water

Recommended Use Level: 2 – 5 %

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

NanoWhite: a Combination of Whitening and Anti-Oxidant Ingredients



Aqueous core containing **arbutin** and **glutathione**

Bilayer membran of lecithin containing **vitamin C**, **vitamin E** and **linoleic acid**

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Benefits of the Liposomal Form

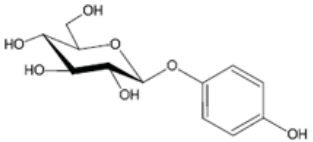
- Protection of the encapsulated materials from **deactivation**
- Combination of **water- and oil-soluble** compounds
- **Bioavailability** ↑
- Enhanced and long-lasting **activity**

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Arbutin, a Natural Compound in Bearberries

Bearberry leaves contain arbutin, a natural derivative of hydroquinone.



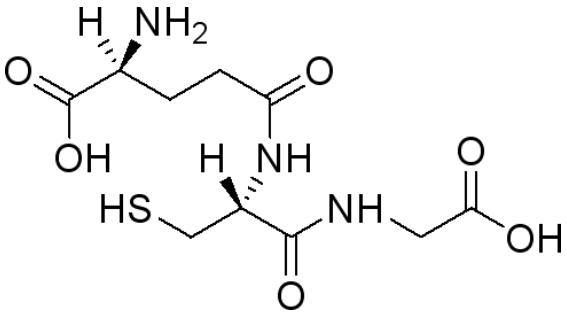
Arbutin

- strongly inhibits tyrosinase activity
- is more stable and safer than hydroquinone
- allows continued used for a long period of time
- activity not bound to tyrosinase toxicity

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Natural Reduced Glutathione

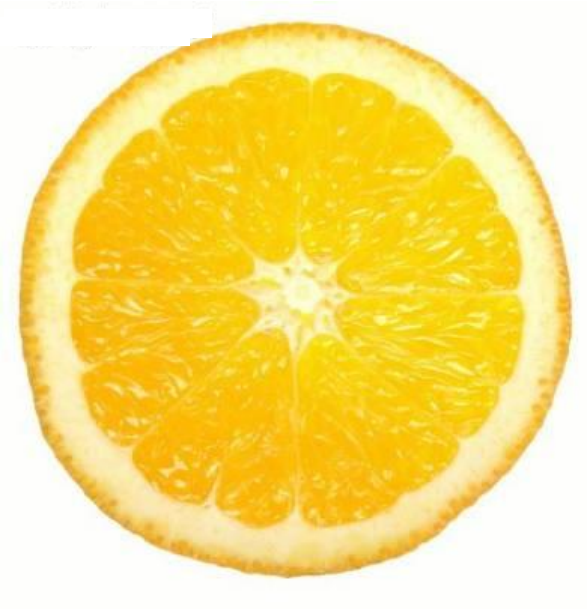


- Tripeptide found in the human body
- One of the skin's strongest antioxidants
- Inhibits the tyrosinase activity thanks to its reduction potential
- Its level decreases with age

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Vitamin C Palmitate

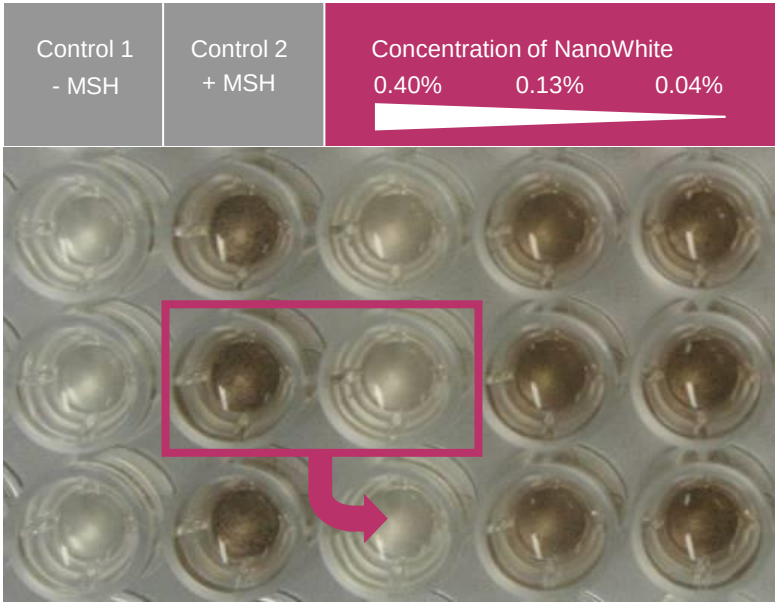


- Optimal form of vitamin C for topical application
- Has antioxidant, anti-aging and whitening properties
- Can also lighten the existing dark spots

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Inhibition of Melanin Production



Protocol
Stimulation of melanocytes with a natural hormone called α-Melanocyte Stimulating Hormone (α-MSH)
Type of melanocytes: B16
Quantification of melanin: measure of the optical density
Complementary test: evaluation of cell viability by the MTT assay

S-187

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Visualization of Melanocytes

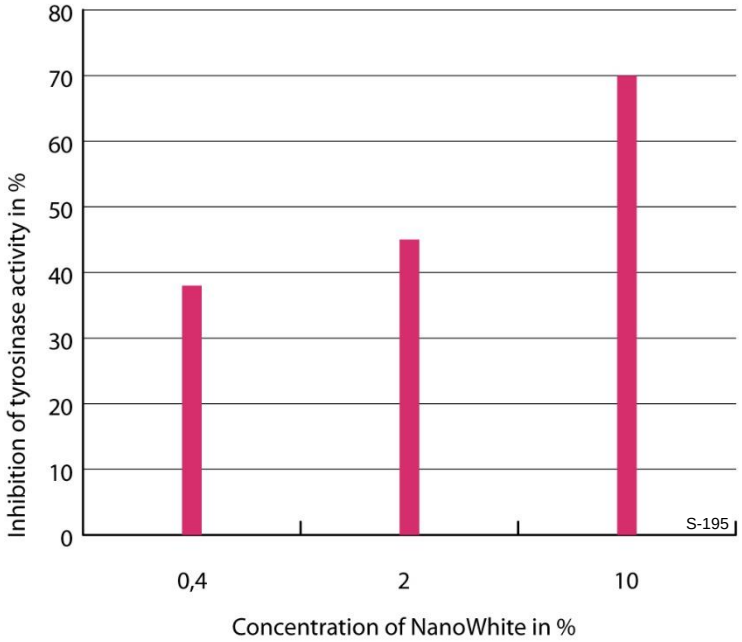
B-16 melanocytes, 20x magnified

Control 2 +MSH

NanoWhite 0.40%

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

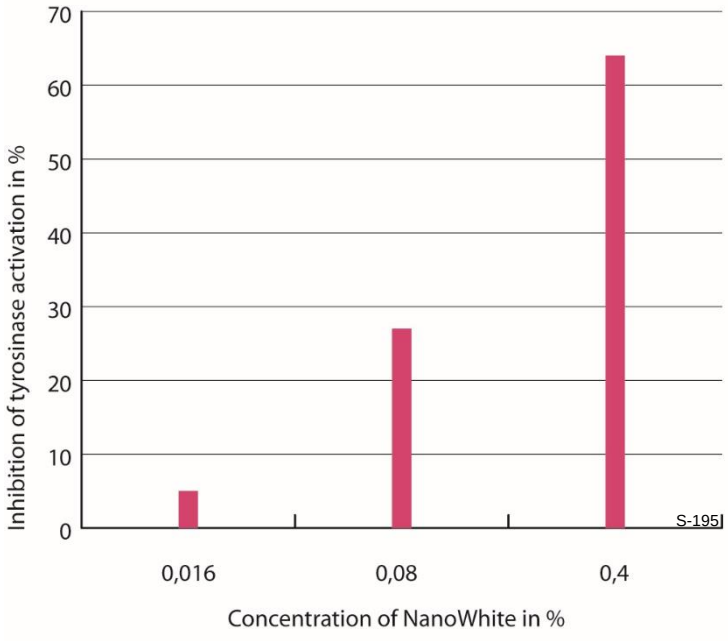
Inhibition of Human Tyrosinase Activity



Protocol
Tyrosinase + NanoWhite + L-DOPA / against controls
Quantification of tyrosinase activity: measure of the melanin content by optical density

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

Influence on Melanin Formation in Cell Cultures



Protocol
NHEM pre-treated with NanoWhite + L-DOPA / against controls
Quantification of tyrosinase activity: measure of the melanin content by optical density

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

NanoWhite

- Safely inhibits the pigmentation process
- Reduces melanin synthesis
- For a luminous even skin tone

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

NanoWhite Applications

WHITENING

for face and body

ANTI-AGING

with a uniform skin tone

BRIGHTENING

for a radiant and luminous complexion

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

NanoWhite
Marketing Benefits

- Targeted action thanks to the liposomal form
- Protective properties thanks to its high content in antioxidants
- Ideal for a daily use

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2018

PoreAway（ポアアウェイ）

肌油分コントロールに効果的なマスチック樹脂

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

キオスマスチック樹脂とは

- マスチック樹脂はギリシャのキオス島に生育する乳香樹の一つレンティスクから採取される樹脂。
- レンティスクは低灌木の常緑樹で乾燥した、岩場に生育。.
- キオス島でも南部の樹木しかマスチック樹脂を作りません。気温や土、乾燥条件等が関係していると言われている。
- マスチックは原産地名称保護(PDO)の対象製品。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

マスチック樹脂＝キオスでは金と等価

- マスチック樹脂は傷つけた樹の幹から雫状に分泌される。
- 樹脂は凝固すると半透明な象牙食を呈する。それを収穫し、水で洗浄する。
- マスチックの語源はギリシャ語で「口で噛む」。

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

マスチックは古代のチューインガム

- マスチックは特徴的な香りと治癒的性質をもつことが知られている。
- 古くからチューインガムの様に使用され、主に歯を磨いたり、口臭を整えたり、胃腸薬の代わりとして利用されている。
- ただし、値段が高いため富裕層にしか買えない代物であった。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PoreAway
組成

PoreAway

全成分**表示名称**

マスチック樹脂	2%
レシチン	2%
グリセリン	71%
エタノール	15%
水	10%

INCI / CTFA-Declaration

Pistacia Lentiscus Gum/Pistacia Lentiscus (Mastic) Gum (and) Lecithin (and) Glycerin (and) Alcohol (and) Aqua/Water

PoreAway oA（エタノールフリータイプ）全成分表示名称

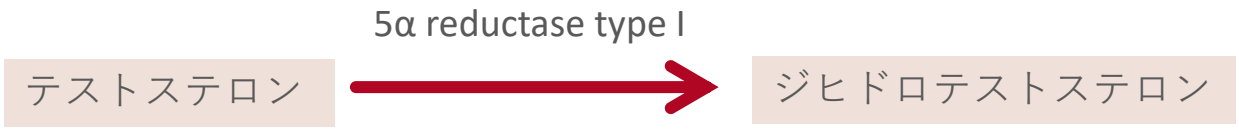
水（82%）、トリ（カプリル酸/カプリン酸）グリセリル（12.75%）、マスチック樹脂（2.25%）、水添レシチン（2%）、フェネチルアルコール（0.9%）、エチルヘキシルグリセリン（0.1%）

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

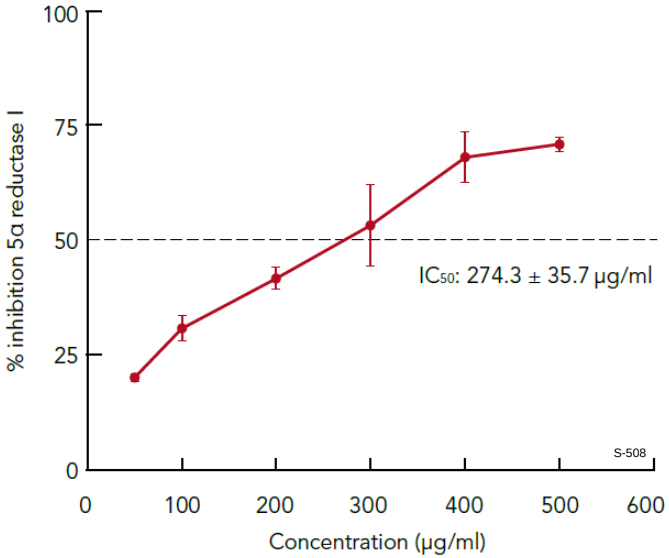
5α Reductase I の阻害

- 毛穴やニキビのような不潔な肌のサインは皮脂生産増加の結果として現れる。
- ホルモン「**ジヒドロテストステロン**」は皮脂腺における皮脂の形成を制御する。
- このホルモンは**5α reductase type I** という酵素によってテストステロンから作られる。 5α reductase type I は主に皮脂腺に存在する酵素のアイソフォームで、不潔な肌の治療のターゲットとなっている。



SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

5α Reductase I の阻害



試験内容

ヒト胎児腎臓細胞（HEK I)由来 5α reductase I の IC_{50} 値を測定

- 濃度依存的に 5α reductase I 活性を阻害
  IC_{50} 値： 274 µg/ml.
- PoreAwayは肌の皮脂生成減少に役立つ

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

毛穴の拡張

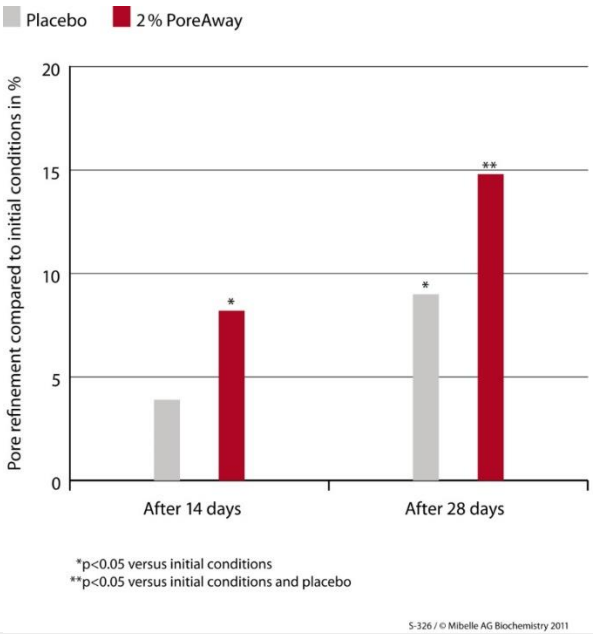
- 毛穴の拡張にはいくつかの原因がある。
  - ・皮脂の過剰な産生
  - ・過度な角質化よる皮脂線のつまり
  - ・皮膚柔軟性の低下

- 拡張した毛穴は脂症と老化のサインとしてみられる。
- 毛穴の拡張は主にＴゾーンや頬に見られる。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

開いた毛穴の改善



被験者: 毛穴拡張の白人女性20名
(24～61歳, 平均42.8)
サンプル: 2 % ポアアウェイ,プラセボ
適用回数: 1日2回、28日間
試験部位: 顔面
測定: PRIMOSによる画像解析（粗さ）

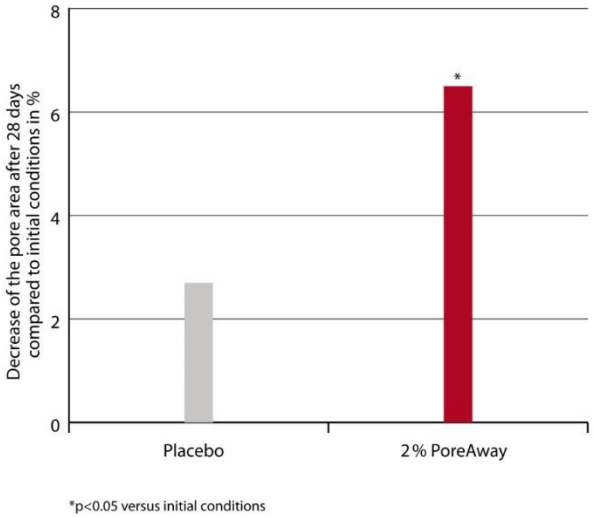
ポアアウェイに毛穴改善効果が見られた。

- 14日間で8 %
- 28日間で15 %

効果は95 %の被験者で確認できた。

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

毛穴サイズの減少



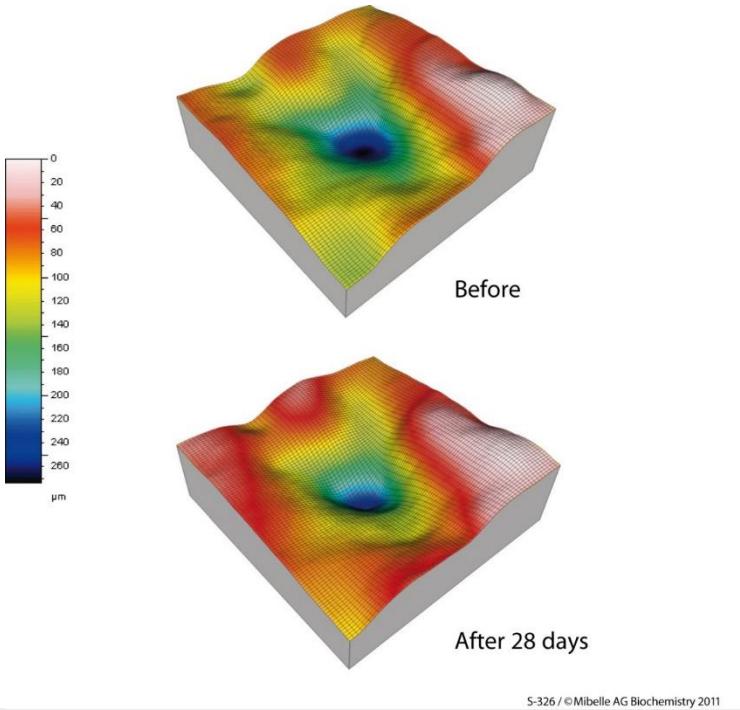
毛穴サイズ： 全ての毛穴の大きさをPRIMOSで定量した。総面積で約 6 %減少した。

同様の効果は**75%**の被験者で見られた。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

毛穴サイズの減少効果



SWISS QUALITY PRODUCT

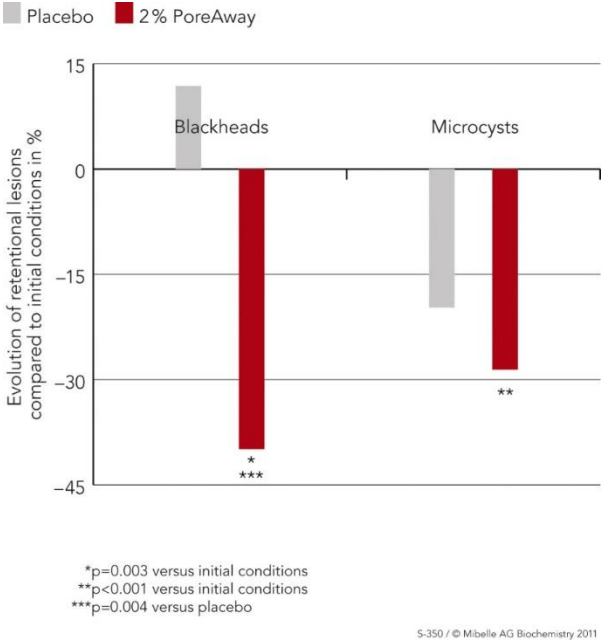
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

In-Vivo 試験(二重盲検)

被験者: 44名の持続的な発疹（毛穴の黒ずみやタイ人女性(30〜52歳)
サンプル: 2% PoreAway配合乳液, プラセボ
適用回数: 1日2回、28日
試験部位: 顔面

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

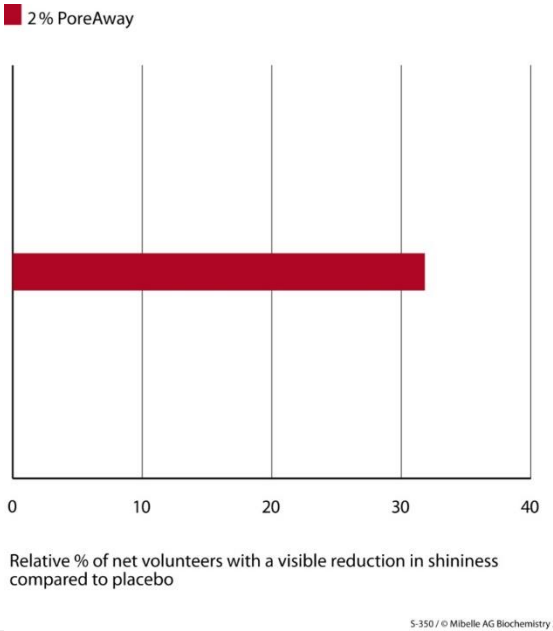
1. 抗角栓作用



PoreAwayの使用により毛穴の黒ずみが40%、マイクロシストが29%減少した

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

2. 鼻のテカりに対する作用



鼻の頭のテカりを訓練した評価者によって数値化した。

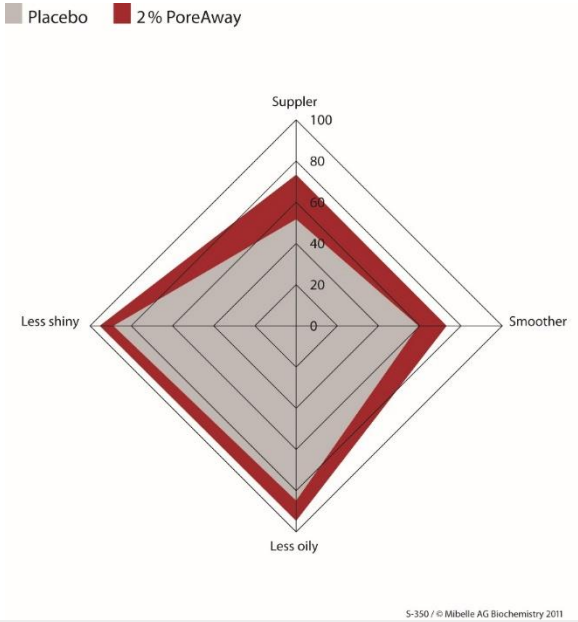
PoreAwayを使用した32%の被験者で鼻のテカりが抑えられた。

→ ポアアウェイには鼻のテカり（過剰な皮脂の産生）を抑える効果がある。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

3. 肌の質感の改善効果に対する自己認識



全ての被験者に対してアンケートを実施

PoreAwayを使用したグループには:

- 95 % で皮膚の皮脂分やテカりが抑えれると実感
- 72 % で皮膚がなめらかになったと実感
- 73 % で皮膚がしなやかになったと実感
- 95 % で一言で肌質が改善したと実感

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

4. テカりと肌質の改善効果

Before

After

S-350 / ©Mibelle AG Biochemistry 2011

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

4. 毛穴サイズとテカりの改善効果

Before

After

Before

After

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PoreAway oA Improves Pore Appearance and Sebum Production

試料: クリーム + 2 % PoreAway oA, プラセボ

被験者: 23名 (女性, 21 – 48 歳) , 不純物をもつ（清潔ではない）オイリー肌

使用: 1日2回、14日間、顔面の半分（プラセボはもう半分に塗布）

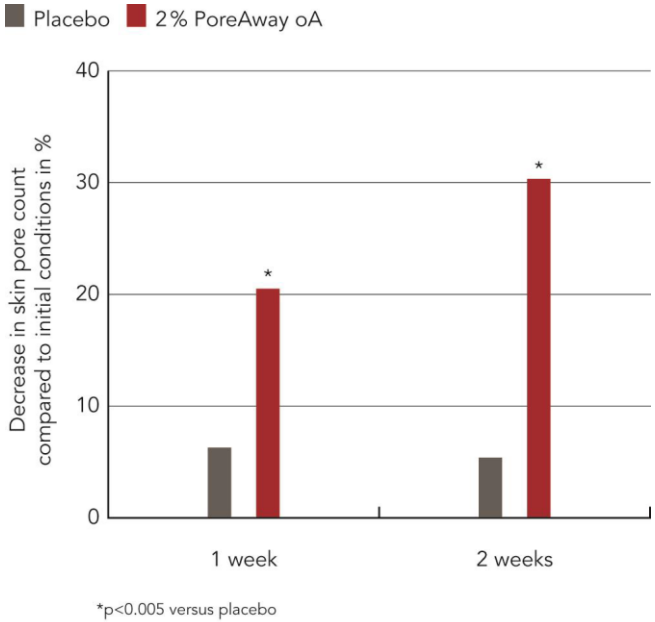
パラメーター:

- 毛穴の数と体積 (頬, Antera 3D)
- 皮脂産生 (頬, Sebumeter)
- 肌水分 (頬, Corneometer)

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

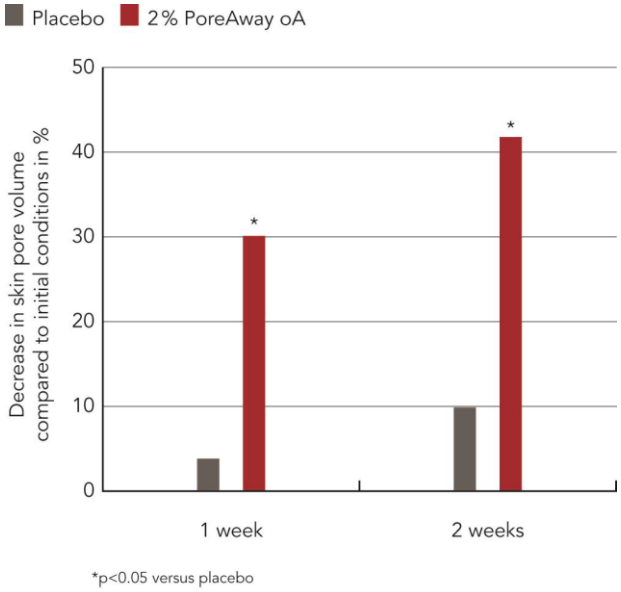
毛穴数の改善



PoreAway oA は2週間で30%以上毛穴数を減少させた

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

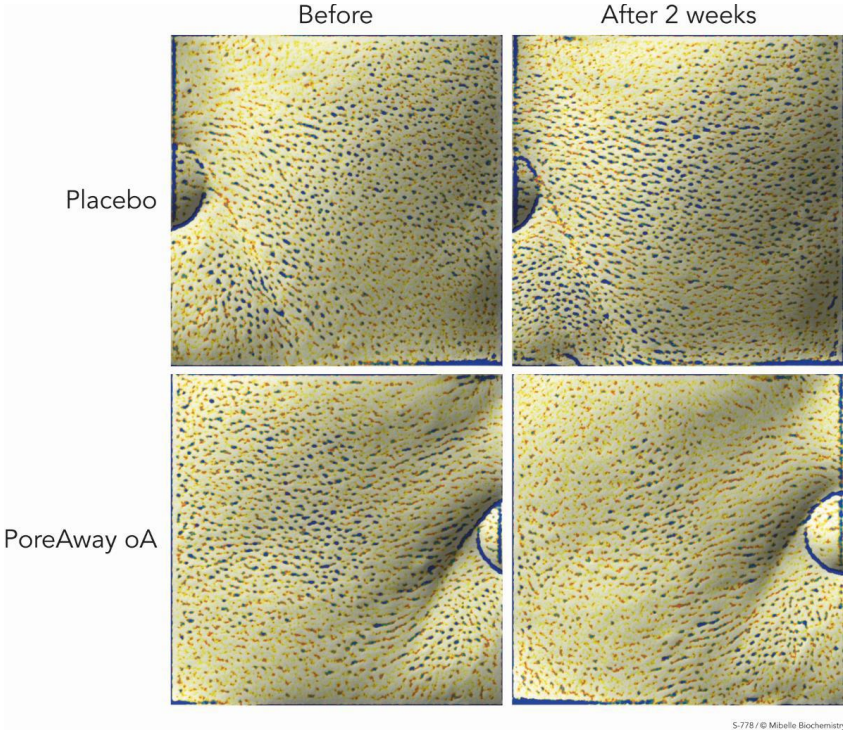
毛穴サイズの改善



PoreAway oA は2週間で毛穴の体積を40%以上縮小させた

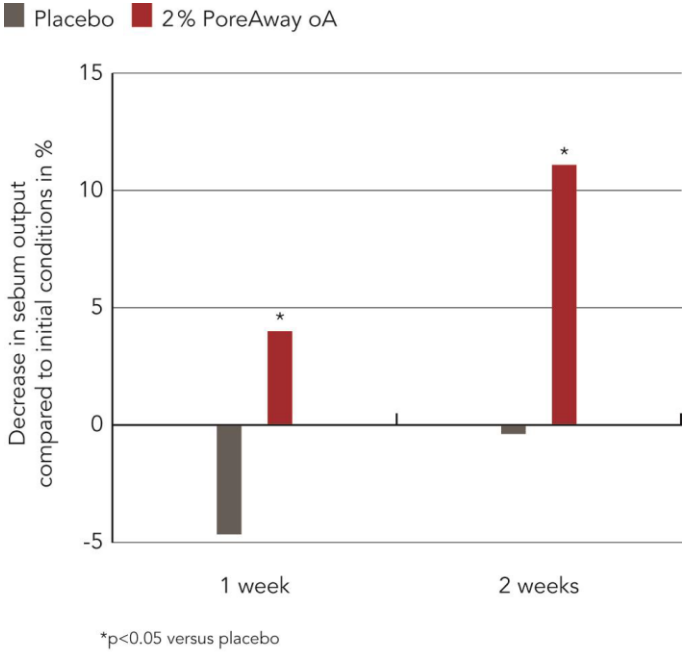
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

毛穴の視覚的改善



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

皮脂産生の改善



*p<0.05 versus placebo

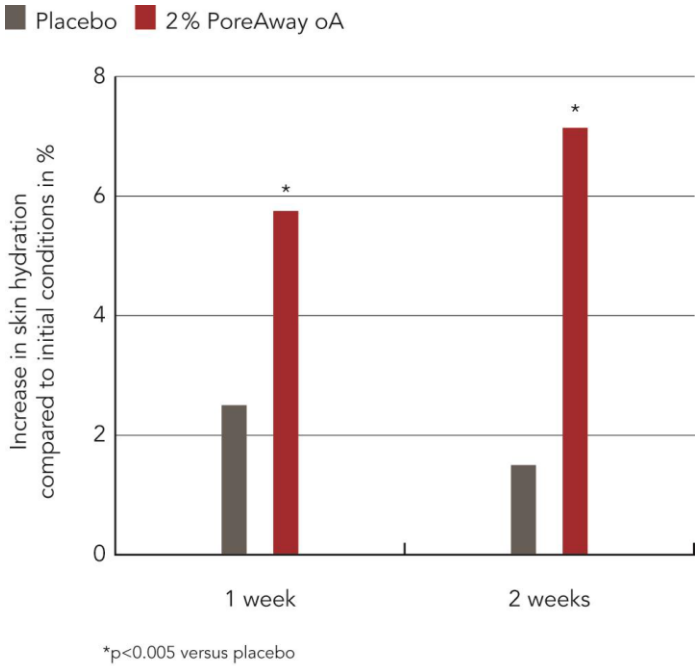
PoreAway oA は皮脂産生を著しく減少させる

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

皮脂産生の改善

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

肌水分の改善



PoreAway oA は肌水分を著しく向上させた

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PoreAway

訴求

- 毛穴を見かけ上、目立たなくする効果
- 毛穴のつまりや鼻のテカりを改善
- なめらかでしっとりした肌を作る
- 1日中キレイな肌を保つために不完全部分を効果的に管理
- 透明感のある美しい肌をつくる
- 5α reductase I を阻害する

マーケティング上の利点

- 地中海由来の新しい化粧品素材
- オールインワン– 毛穴の広がりやテカリを抑え、肌の感触を整え、なめらかでしっとりとした肌を作る
- 100% 天然由来

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

mibelle GROUP biochemistry

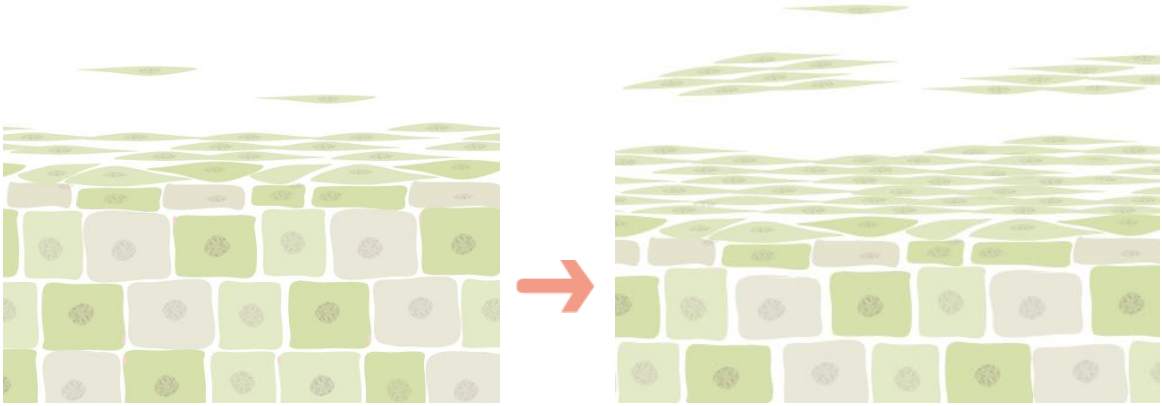
PerfectionPeptide P3

肌再生のための生体模倣ピーリング

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

老化に伴う落屑の悪化



若い肌　　高齢の肌

年齢と共に落屑過程はゆっくりと、不定期になる:

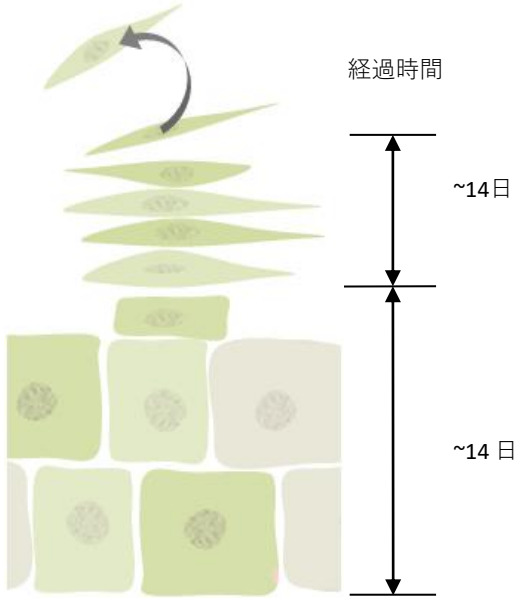
- 肌バリアは弱まる（より透過しやすくなり, 水分消失が起こる）
- プロテアーゼの活性が落ちる
- 30歳から表皮のターンオーバー時間が増加し始める

→ 乾燥、荒れ、くすんだ肌へ

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

落屑

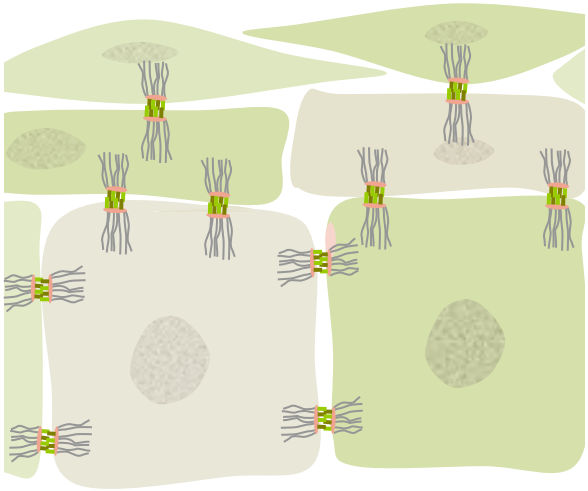


落屑:
1000 cells/cm^2/h
~5 x10^8 cells/day

角質層の厚さ:
15 – 20 cell layers

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

落屑は角層間デスモソームによって仲介される

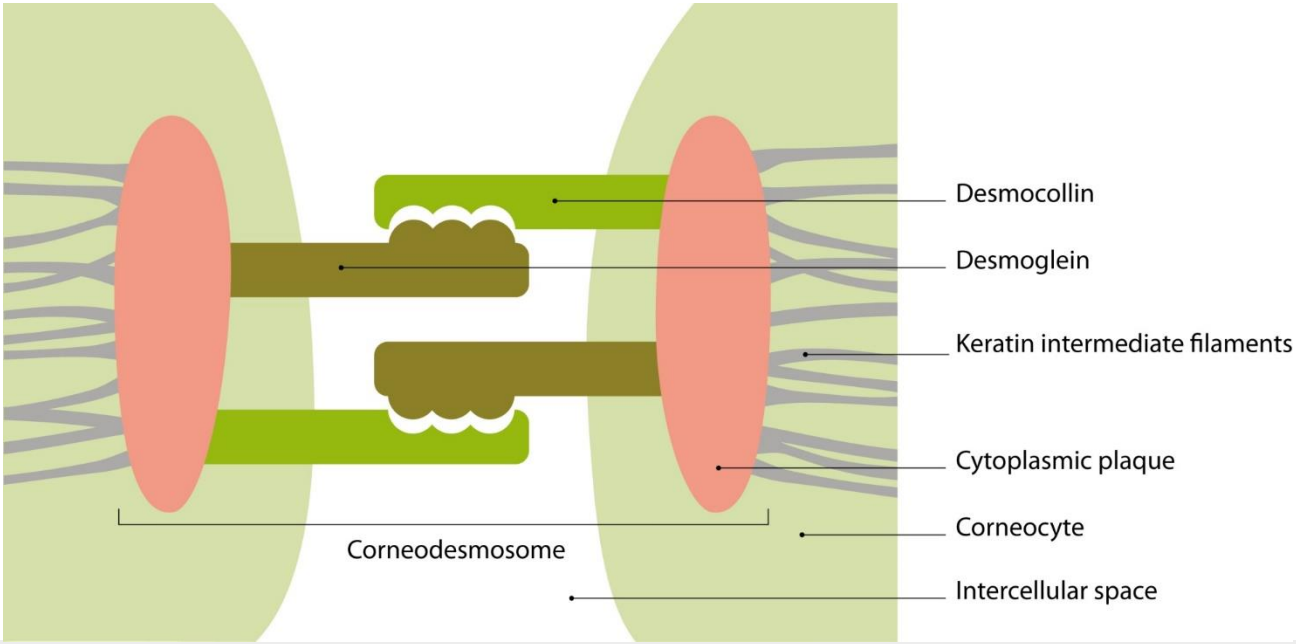


角質細胞は角層間デスモソームによって相互に接合されている。
その接合は主に角層間デスモソームを構築している２つのタンパク、デスモグレインとデスモコリンによって成り立っている。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

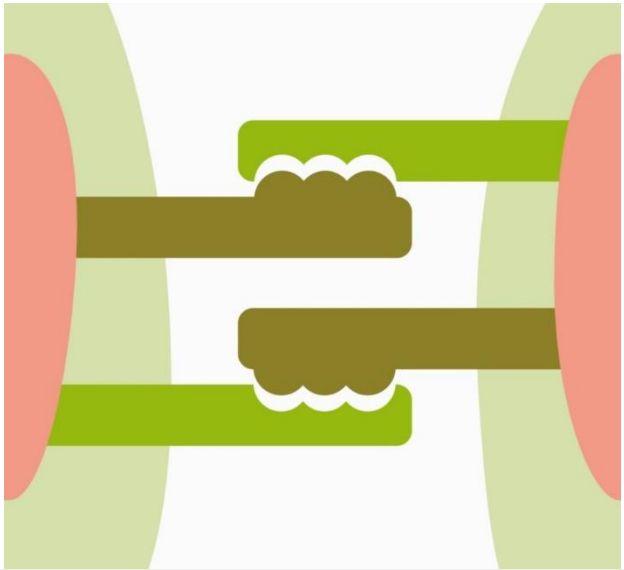
角層間デスモソーム



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

デスモグレインとデスモコリンは細胞間接着を形成する

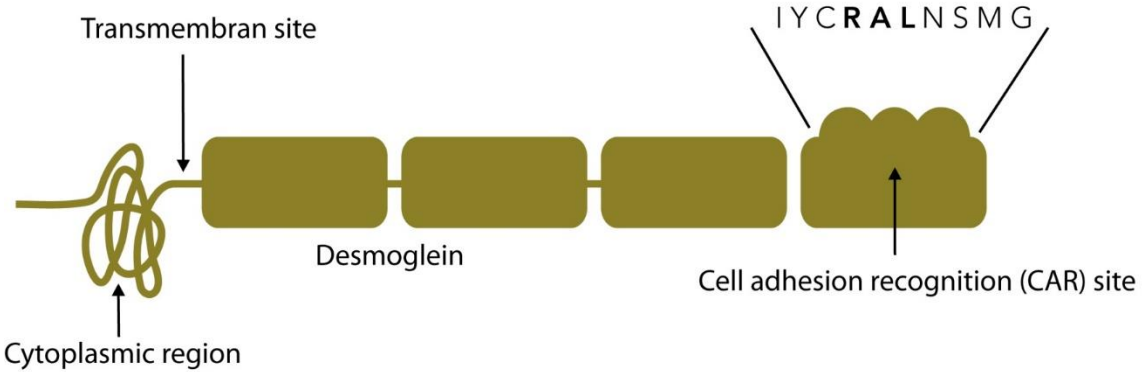


- デスモグレインとデスモコリンはお互いに補う構造を持っている。
- それらは鍵と錠のように隣り合った角質細胞間に橋を形成して互いをつなげる。
- 角質層の最外部ではこれらの橋は特定のプロテアーゼによって分解され、角質細胞は肌表面で目に見えないように落ちていく。

SWISS QUALITY PRODUCT

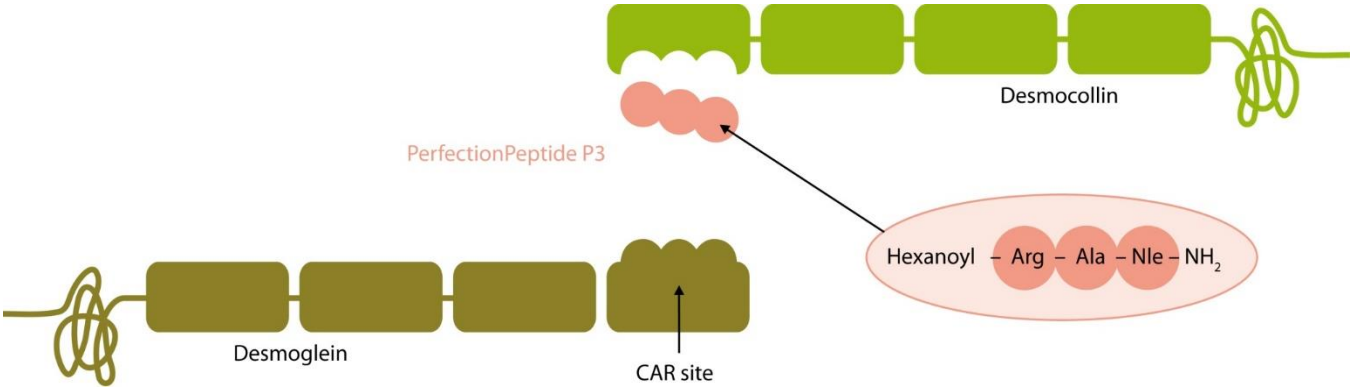
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

デスモグレインの構造



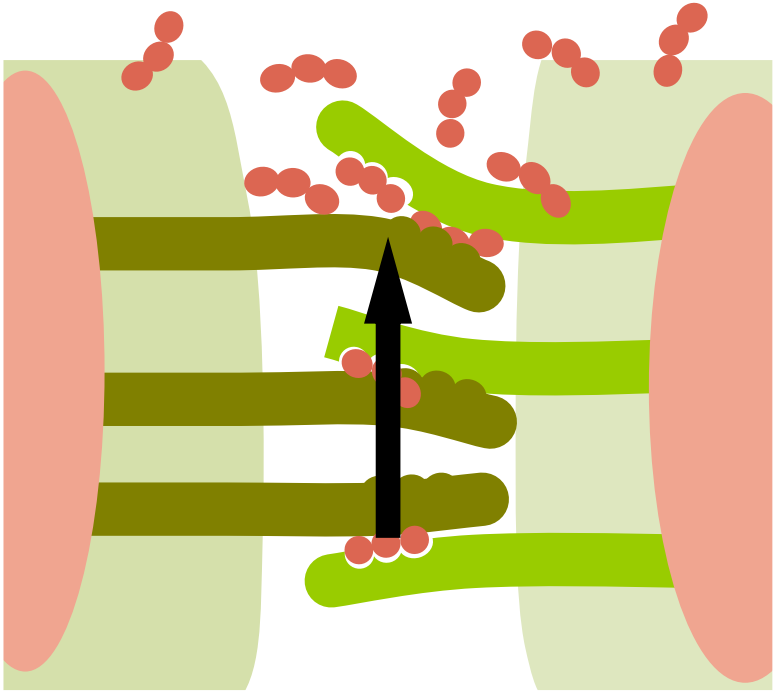
SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

PerfectionPeptide P3 はデスモグレインのCARサイトで構成される



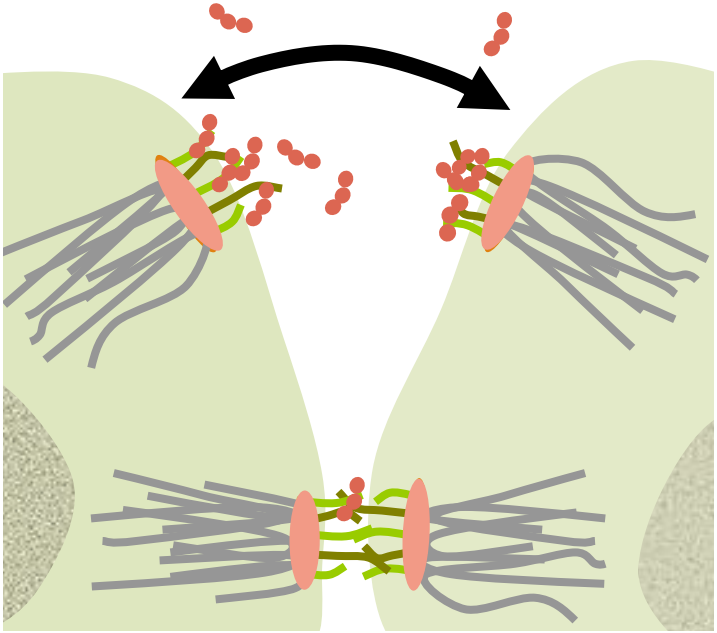
SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

細胞間接着が弱められる



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

ケラチノサイトは接触先を失う



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

PerfectionPeptide P3の利点

- 皮膚再生のスピードアップ
- 皮膚が滑らかかつ明るくなる
- 肌の光感受性が上昇しなくなる → 化学的/酸を用いたピーリングよりも肌に優しい代替となる
- PerfectionPeptide P3 はデスモコリンとデスモグレイン遺伝子の上方制御を中和する

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

PerfectionPeptide P3　組成

Hexanoyl Dipeptide Norleucine Acetate	0.01%
Lecithin	12.5%
Glycerin	35%
Phenoxyethanol	1%

INCI / CTFA-Declaration
Hexanoyl Dipeptide-3 Norleucine Acetate (and) Lecithin (and) Glycerin (and) Phenoxyethanol (and) Aqua/ Water

表示名称
酢酸ヘキサノイルジペプチド-3 ノルロイシン/レシチン/グリセリン/フェノキシエタノール/水

その他に下記2つのバージョンもあり
フェノキシエタノールフリー液体タイプ
粉末タイプ

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

落屑と肌の質における試験

被験者　20 名の女性 (41 から 58 歳)

製品　1% または 2% PerfectionPeptide P3含有ハイドロゲル, プラセボ

試験部位　前腕内側 または 目尻のしわ部分 (2%含有ゲル)

使用回数　1日2回を4週間

パラメーター　表皮ターンオーバー時間 (塩化ダンシル)

水分

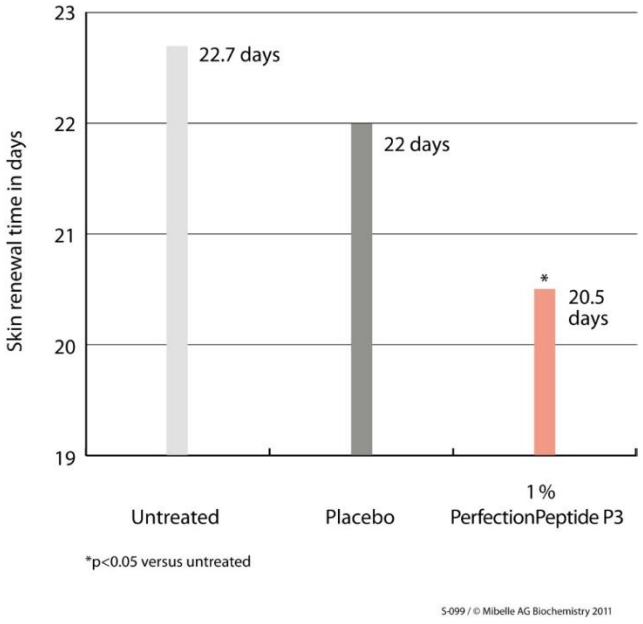
滑らかさ

しわの深さ (目尻) → PRIMOS

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

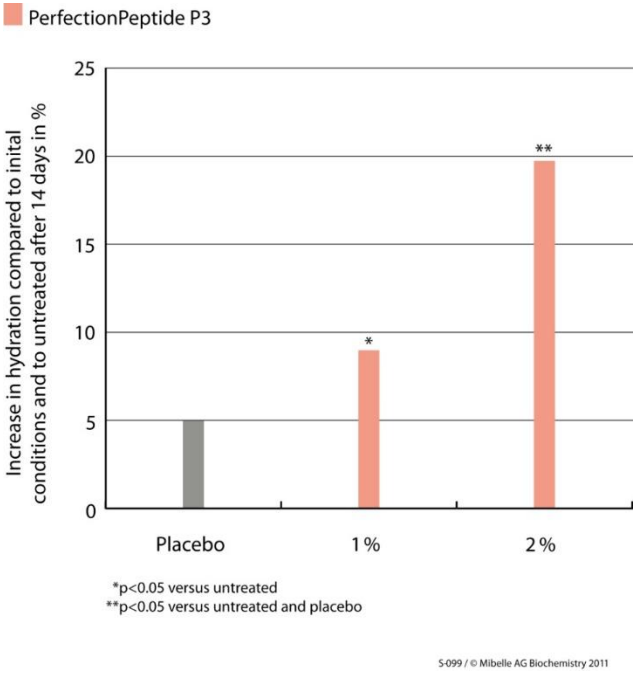
落屑の改善



1% PerfectionPeptide P3 は角質層のターンオーバーを著しく改善した。

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

14日後の肌の水分の上昇

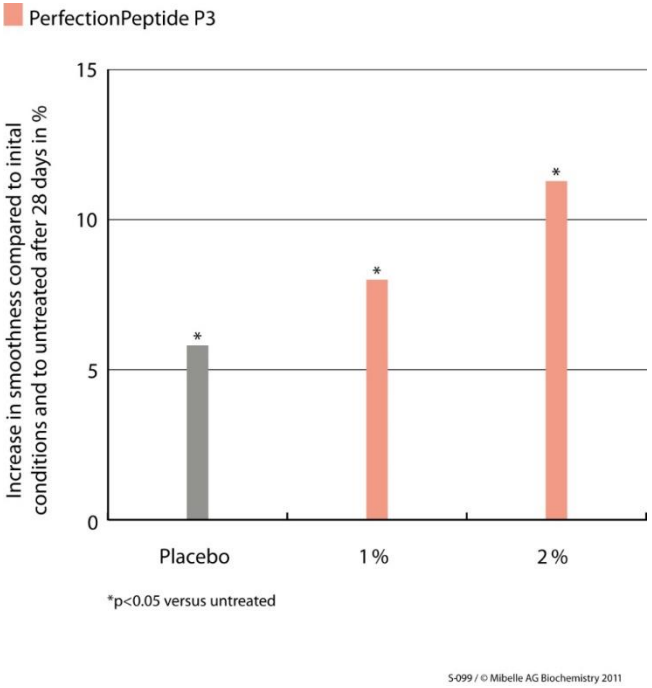


未処理やプラセボと比較して肌の水分は著しく上昇した。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

4週間後のスムージング効果

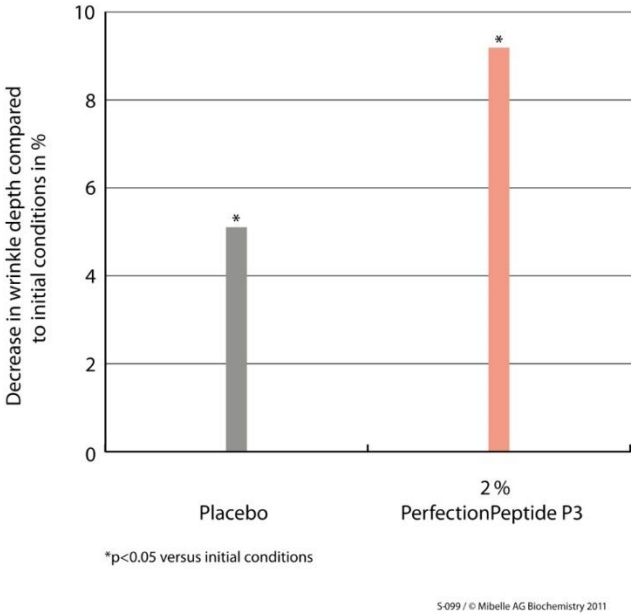


PerfectionPeptide P3 は28日後に肌を滑らかにした。（角質層の完全な再生後）

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

目尻の抗シワ効果



PerfectionPeptide P3 は目尻に置いて
しわの深さが著しく減少した。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

PerfectionPeptide P3のリサーフェシング（肌をきれいにする）効果

被験者 5 名の女性 (24 から 62 歳 平均: 47 歳)

試験品 1% PerfectionPeptide P3 含有エマルション, プラセボ

使用 前腕内側に17日間

測定項目 肌のマイクロレリーフ - しわの深さと数

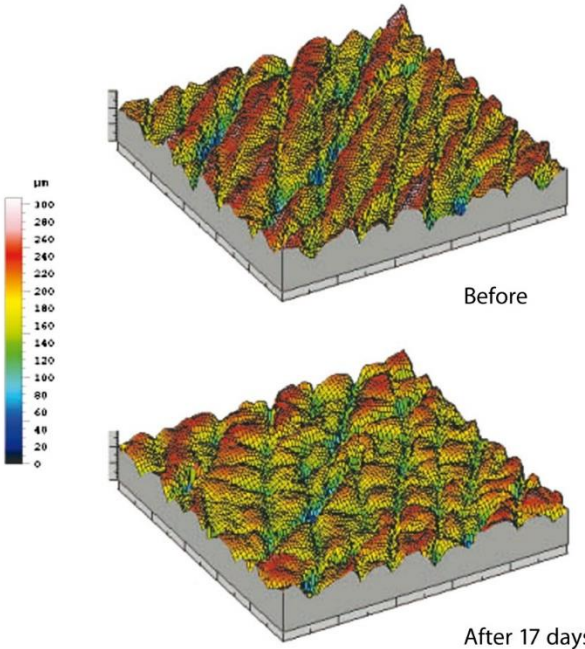
- しわの深さの中央値

3通りの細胞（未処理、プラセボ、処理済み）を電子顕微鏡で分析した。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

レーザー形状測定: 肌マイクロレリーフ

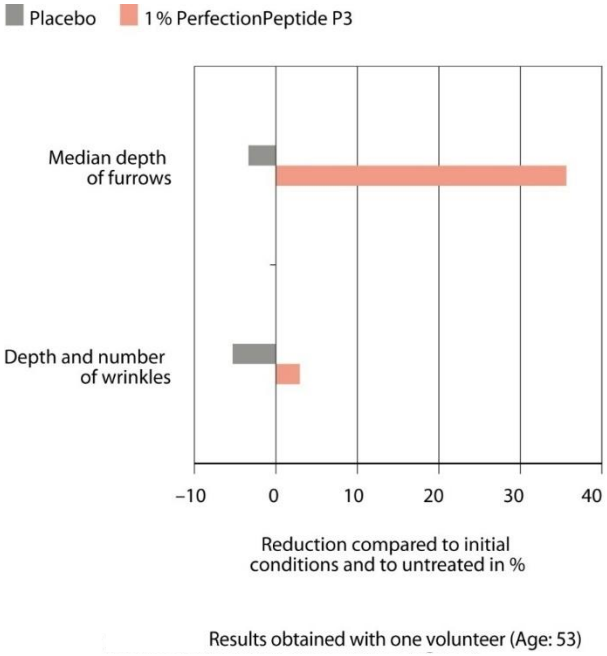


S-090 / © Mibelle AG Biochemistry 2011

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

リサーフェシング（新しい肌を作り出す）効果

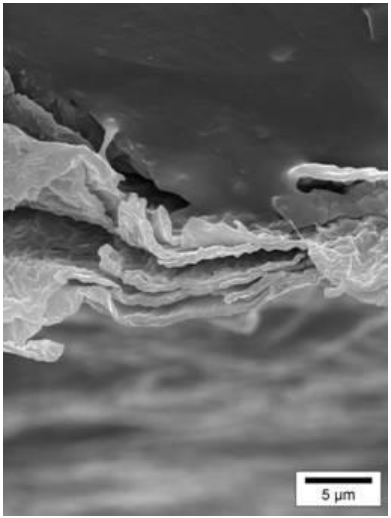


1% PerfectionPeptide P3 は目尻のしわの深さやその他の肌のしわの深さと数を減少させた。

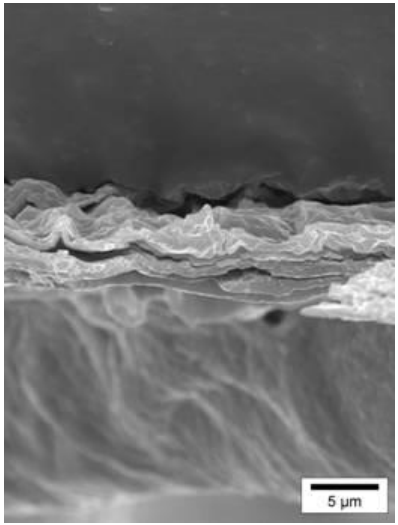
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

角質層構造の向上

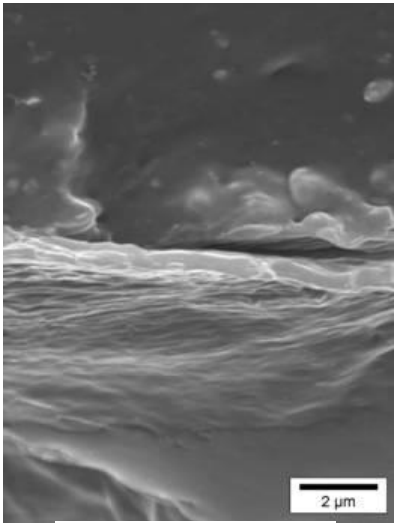
電子顕微鏡での観察 (テープストリッピング)



未処理



プラセボ



PerfectionPeptide P3

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

PerfectionPeptide P3
訴求

- 細胞の再生スピードを向上させて新鮮で活力ある肌へ
- 肌のマイクロレリーフを滑らかに
- 肌を強力に保湿
- 肌のテクスチャーを改善してしわの深さを減少させる
- 新たな輝きを伴った明るさを持つより均一な肌へ

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

PerfectionPeptide P3
応用例

- 肌質改善製品
- アンチエイジングスキンケア
- 剥離/ピーリング製品
- 顔とカラダの再生
- 肌の問題解決用美容液
- ファンデーション

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

PerfectionPeptide P3
マーケティング上の利点

- 穏やかな剥離、敏感肌にも最適
- 理学的ピーリング
- 日常的な使用に最適
- 目の周りの部分で試験済み
- 肌へのストレスなしに最良の結果を与える

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2012

mibelle GROUP biochemistry

PerfectionPeptide P7

Cellular defense regenerator

BSB Innovation Prize Cosmetics 2015

1. Prize Category Most Innovative Raw Material

SWISS QUALITY PRODUCT

エイチ・ホルスタイン株式会社

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

外因性と継時的老化

細胞の自己保護システム

- 細胞は抗酸化物質によって自己をフリーラジカルから守る

しかし

- 細胞はまた特定の抗酸化かつ解毒酵素を活性化することで有害物質を分解もする

→ この重要な自己保護機能は促進または補助が可能である

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

Nrf2: 外因性かつ継時的老化を防ぐ自己保護マスタースイッチ

Nrf2 (Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2) はサイトゾル内の転写因子であり、老化と闘う**細胞自己保護機能のマスタースイッチである**

Nrf2 の活性化は下記のことを引き起こす

- 酸化やフリーラジカル、毒素産生を加速させる老化と闘う**細胞保護酵素の合成の増加**
- グルタチオンのような細胞の抗酸化物のリサイクルと補充

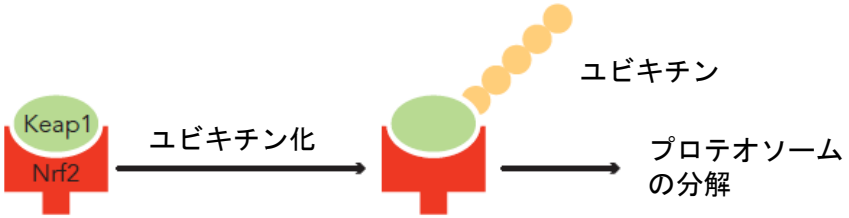
Nrf2 自己保護機能活性は老化と共に衰え、有害な化学種に対処できなくなる

しかし

→ この重要な**自己保護機能**は活性化と補助が可能

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

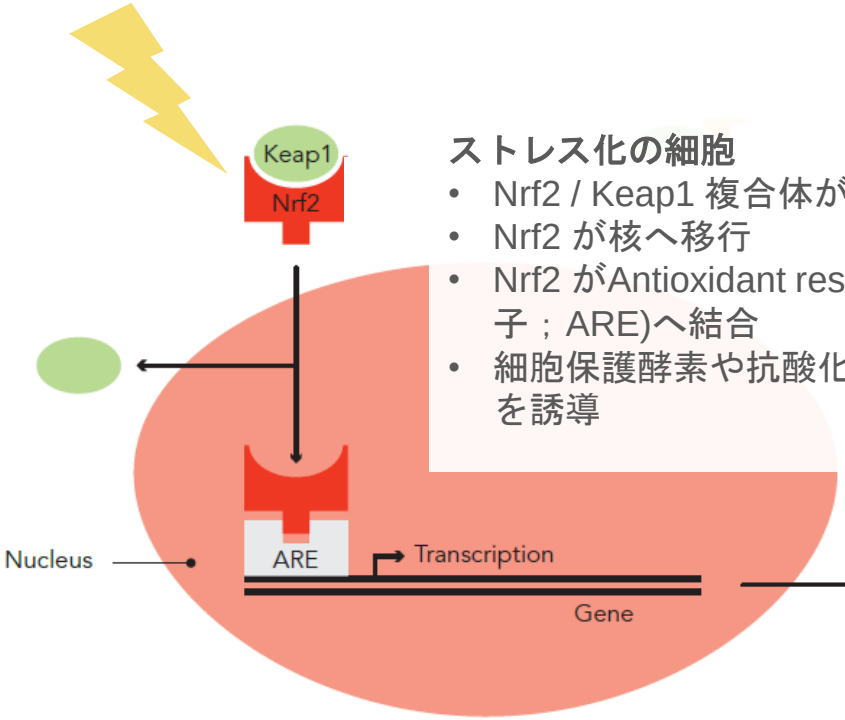
Nrf2 は細胞保護酵素を活性化する



非ストレス下の細胞 (通常の状態):
Nrf2 活性はKeap1 タンパクによって抑制されている(Kelch-like ECH-associated protein 1)
→ ユビキチン化
→ プロテオソーム分解

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

Nrf2 は細胞保護酵素を活性化する

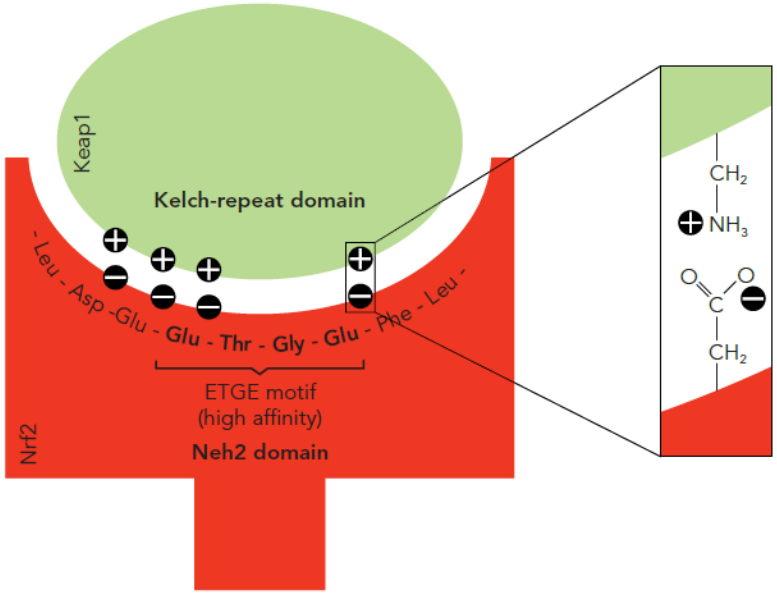


ストレス化の細胞

- Nrf2 / Keap1 複合体が分離
- Nrf2 が核へ移行
- Nrf2 がAntioxidant response element (抗酸化応答因子；ARE)へ結合
- 細胞保護酵素や抗酸化物をコードする遺伝子の転写を誘導

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

Nrf2 / Keap1 相互作用

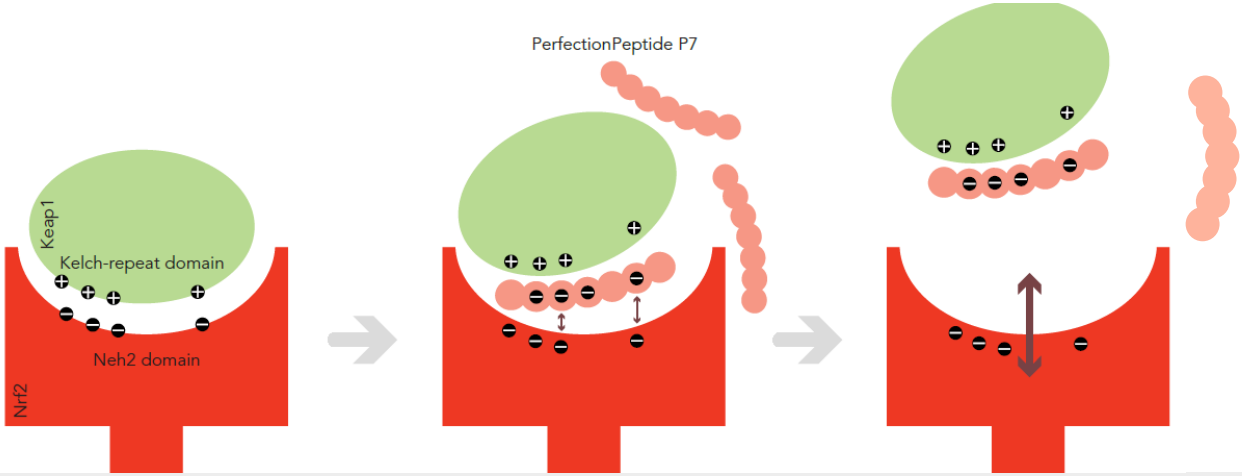


Nrf2のNeh2ドメイン内のETGE motif と Keap1 内のKelch反復ドメインを通じてNrf2 / Keap1 相互作用
相互作用はアミノ酸間のイオン結合を通じて起こる

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PerfectionPeptide P7
はNrf2 の Keap1への結合を阻害

Mibelle Biochemistry 社はNrf2 のETGE配列を含むペプタペプチドである
PerfectionPeptide P7を設計した。
PerfectionPeptide P7 は Nrf2 / Keap 1 相互作用に特異的に競合し、Nrf2 を活性化する → 細胞保護酵素の発現を誘導

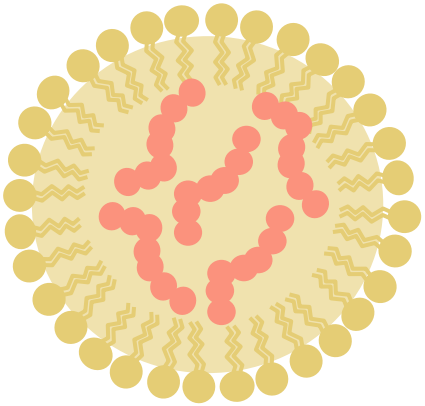


© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PerfectionPeptide P7 は Nrf2 の Keap1への結合を阻害

PerfectionPeptide P7 (heptapeptide acetyl-DE**ETGE**F) は下記の点を目的としてシアバターをベースとした革新的なソフトシェルに組み込んである

- 肌への浸透性を向上
- ケラチノサイトによる取り込みを向上
- 制御されたリリースデリバリーが可能
- 処方による分解からペプチドを保護



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PerfectionPeptide P7
組成

表示名称と含有比率

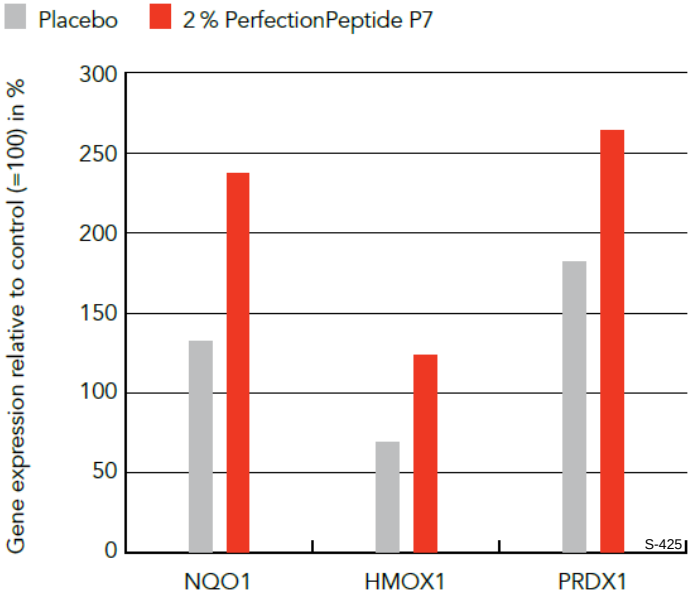
アセチル合成ヒトヘプタペプチド-1	0.014%	
水添レシチン	2%	
グリセリン	33%	
シア脂		13.3%
フェネチルアルコール	<1%	
エチルヘキシルグリセリン	<1%	
水		ad 100%

INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

Acetyl sh-Heptapeptide-1 (and) Hydrogenated Lecithin (and) Glycerin (and) Butyrospermum Parkii (Shea) Butter (and) Phenethyl Alcohol (and) Ethylhexylglycerin (and) Aqua/Water

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

試験結果
細胞保護酵素の刺激



試験試料

- 2 % PerfectionPeptide P7 in o/w cream
- Placebo

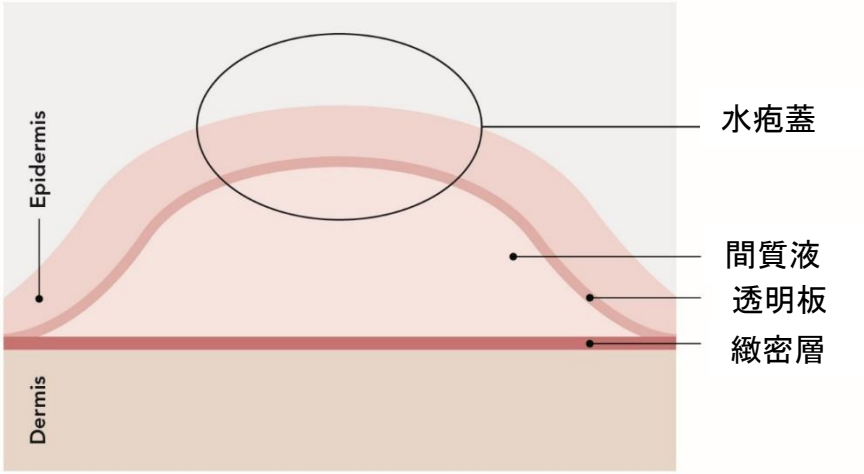
試験方法: 腹部形成外科による皮膚外植片 +/- 試料で6時間。細胞保護酵素の遺伝子発現を測定 (定量的 PCR).

Phase II と抗酸化保護酵素をコードする遺伝子を強く刺激した:

- **NQO1: NAD(P)H:quinone oxidoreductase キノン類を減少させ、毒性を取り除　　く化学的予防酵素**
- **HMOX1: Heme oxygenase-1 ヘム異化に従事**
- **PRDX1: Peroxiredoxin-1　過酸化物を減少**

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

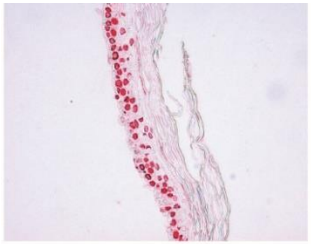
酸化ストレスの軽減 (表皮)
吸引水疱生検技術



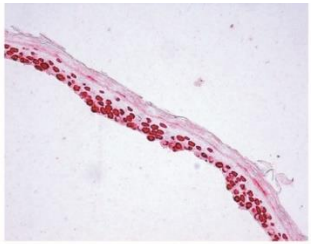
吸引水疱技術（非侵襲性 in-vivo処置）：丸く空いたプレキシガラスチャンバーを被験者の前腕に装着し吸引ポンプを取り付ける。2時間後に水疱が形成される。緻密層から透明板を切除し、真皮から完全な生存表皮を分離する。その水疱は組織の周辺由来の液で満たされている。（間質液）

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

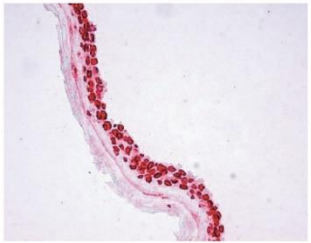
酸化ストレスの減少 (表皮)



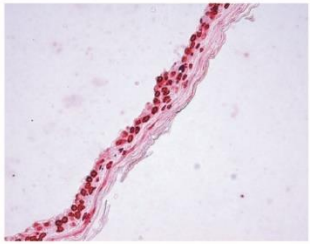
Untreated, unirradiated



Placebo, irradiated



Untreated, irradiated



2% PerfectionPeptide P7, irradiated

試験試料

- Cream + 2 % PerfectionPeptide P7
- Placebo

適用

- 1日2回、14日間
- 前腕内側

被験者

10名 (42 - 64 歳, 平均 = 51.9 歳)

照射: 20 J/cm^2 UVA

最終塗布から2時間後

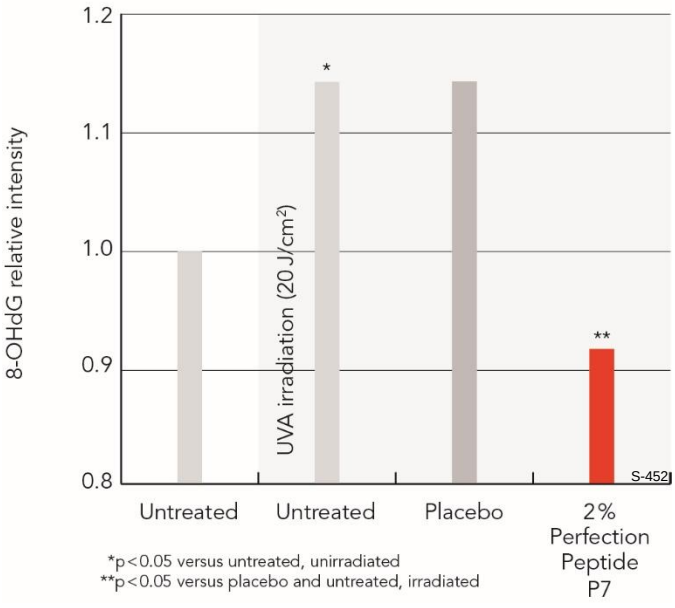
パラメーター: 酸化ストレスの度合

(照射後の表皮中の DNAダメージマーカー ; 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8-OHdG)の濃度)

S-452

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

酸化ストレスの軽減 (表皮)



結果

UVA光の照射はヒト表皮において 8-OHdG濃度の明らかな上昇を引き起こす。

Skin treated with PerfectionPeptide P7 を使用した肌はプラセボと比較して20%もDNAダメージが減少した。

PerfectionPeptide P7 は表皮を酸化ストレスにより誘導されるDNAダメージから効果的に保護する。

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

Sunburn Cells（日焼け細胞）の形成とランゲルハンス細胞の減耗からの保護効果

UVによるストレスから肌を保護する PerfectionPeptide P7 の能力を皮膚外植片中で評価:

1. Sunburn cells (SBC)の形成

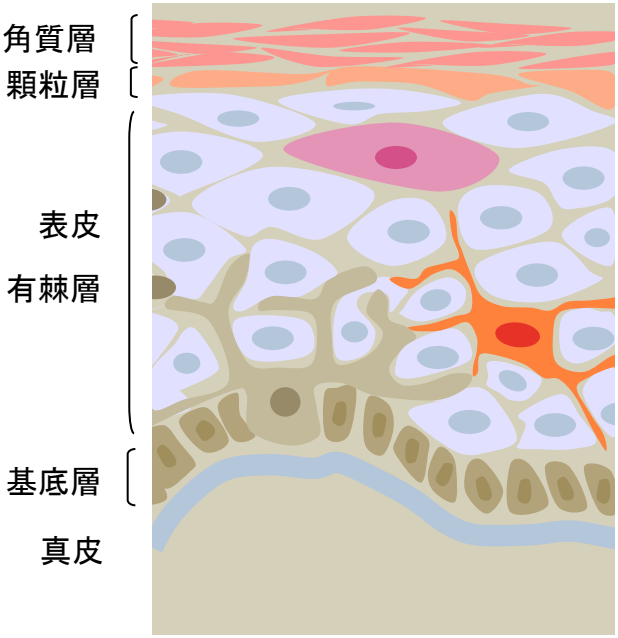
過度なUV照射により表皮中でアポトーシス（細胞自然死）ケラチノサイトが形成される。これはUVにより引き起こされる細胞ダメージを指し示す。

2. ランゲルハンス細胞 (LC)の数と形態

この抗原提示細胞は肌の免疫機能に従事している。接触感作によって、ヘルパーTリンパ球を活性化するために樹状細胞が表皮から真皮へ移動する。LCはUV照射に非常に敏感であり、表皮中でその数が減少する。

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

SBC 形成とLCの減耗からの保護効果



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

SBC形成とLCの減耗からの保護効果

試験方法

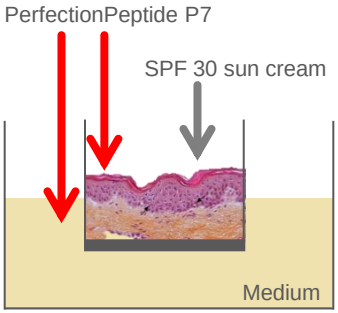
- 皮膚外植片へ24時間試験試料を塗布
- UV (UVB 1.25 J/cm2 + UVA 18.7 J/cm^2) を皮膚外植片へ照射
- 24 時間試験試料を塗布

試験試料

- 0.037% と 0.11% PerfectionPeptide P7, 全身と局所的に使用
- SPF 30 sun cream (positive reference), 局所的に使用
- 未処理 (control)

試験パラメーター

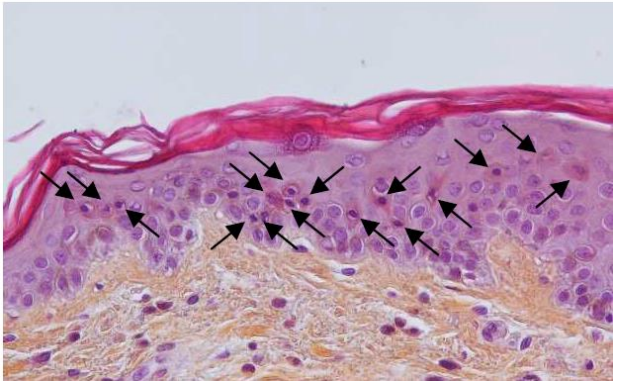
- 日焼け細胞 (SBC) とランゲルハンス細胞 (LC) の数



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

1. 日焼け細胞形成の減少

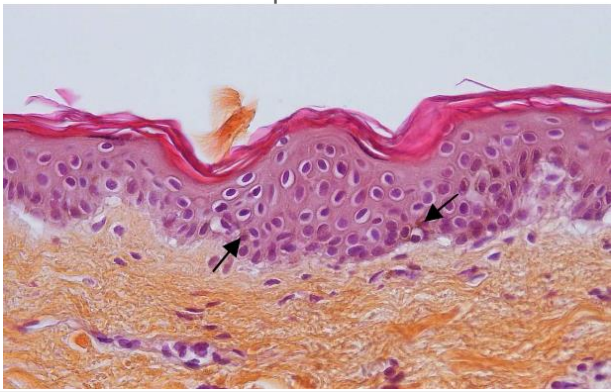
照射コントロール



+ Sun cream SPF 30

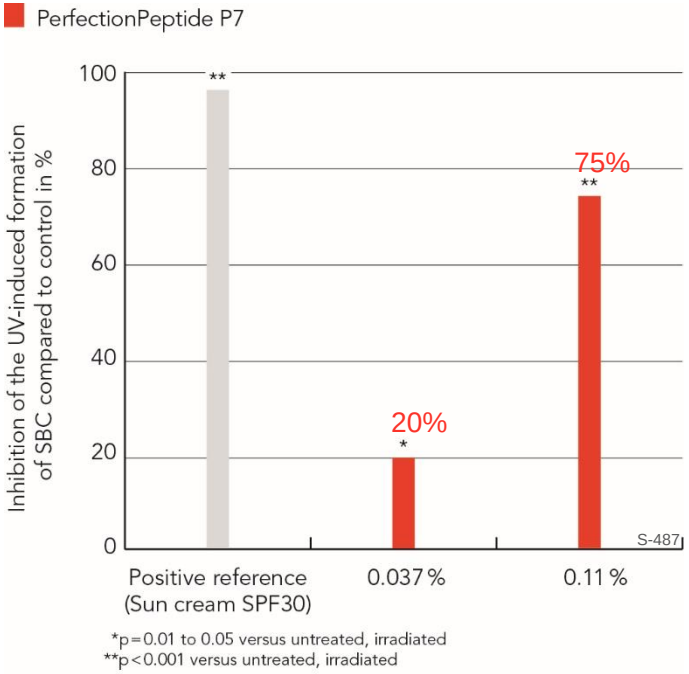
+ 0.037% PerfectionPeptide P7

+ 0.11% PerfectionPeptide P7



© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

1. 日焼け細胞形成の減少



PerfectionPeptide P7は濃度依存的にSBCの形成を強固に阻害した。

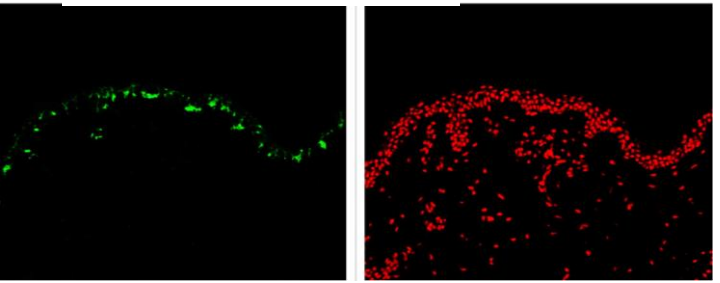
PerfectionPeptide P7 はDNAレベルで生じるUVによる細胞ダメージから肌を大いに保護することが可能

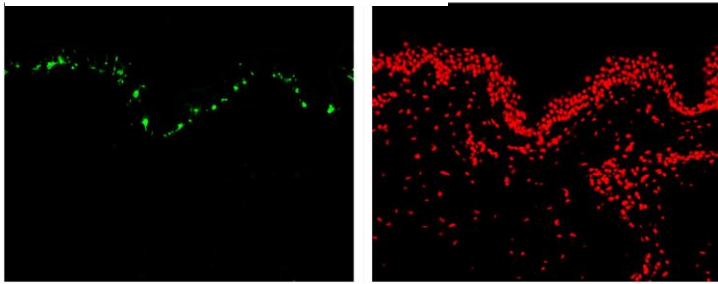
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

2. ランゲルハンス細胞における効果

未照射コントロール

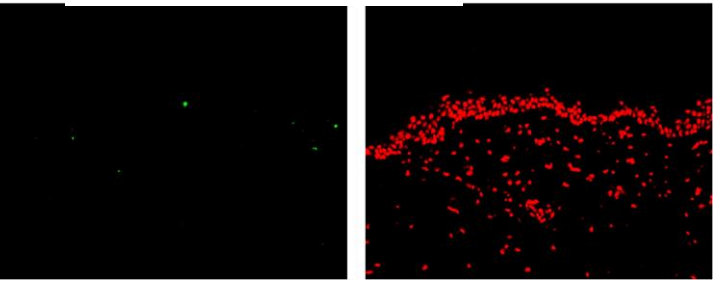
+ Sun cream SPF 30

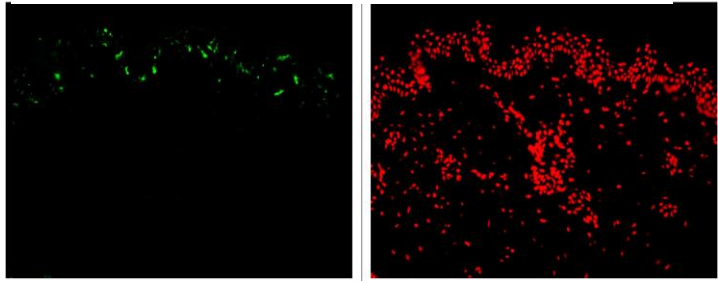




照射コントロール

+ 0.11% PerfectionPeptide P7

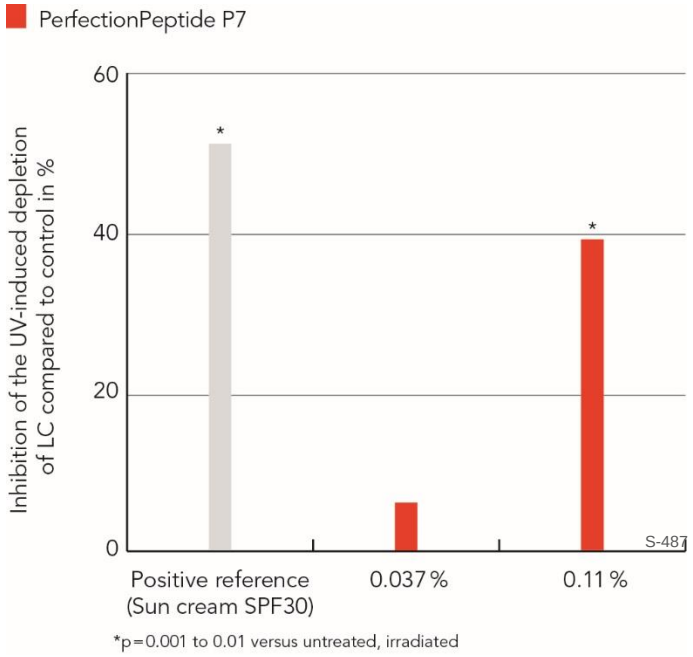




PerfectionPeptide P7: ランゲルハンス細胞における効果
ヒト皮膚外植片中のランゲルハンス細胞の免疫ラベリング (CD1a^{pos}, green)
総細胞をヨウ化プロピジウムで特定 (red).

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

2. ランゲルハンス細胞における効果



PerfectionPeptide P7 はUVによるダメージからランゲルハンス細胞を保護する手助けをする。これは照射による減耗から肌の免疫機能を守ることを意味する。

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PerfectionPeptide P7
訴求点

- 肌の自己保護能力を活性化
- 環境的老化かつ継時的老化の両方と闘う
- DNAを酸化から保護
- フリーラジカルの中和と肌の自己抗酸化能力の強化

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PerfectionPeptide P7 応用

- DD creams (daily defense)
- 保護もしくは再生スキンケア
- 老化防止製品
- サンプロテクション（日焼け前＆後どちらも可能）

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

PerfectionPeptide P7
マーケティング上の利点

- 化粧品としては初めての老化依存的ストレスを減少させるマススイッチプロモーター

  → 解毒酵素と抗酸化酵素のカスケードを活性化
- ストレスレベルに順応して濃度依存的に細胞ストレス耐性を活性化
- 肌の完全な自己保護と肌の透明化を解放
- ストレスが肌を傷つける際に生じる肌変化に関する自然のメカニズムを模倣
- 持続的リリースのための革新的なsoft-lipid carrier systemを利用した新しいペプチド
- 防腐剤フリー
- BSB Innovation Prize Winner 2015

BSB Innovation Prize Cosmetics 2015
1. Prize Category Most Innovative Raw Material

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2014

mibelle GROUP biochemistry

RoyalEpigen P5

エピジェネティック科学を通じた若返り

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

Epigenetics（エピジェネティクス）とは?

- 遺伝子学上同じでも一つの種内で異なる外観に変化する可能性がある
- 同一のゲノムを異なった読み取りや解釈を行なう可能性の裏にある科学を**「エピジェネティクス」**という

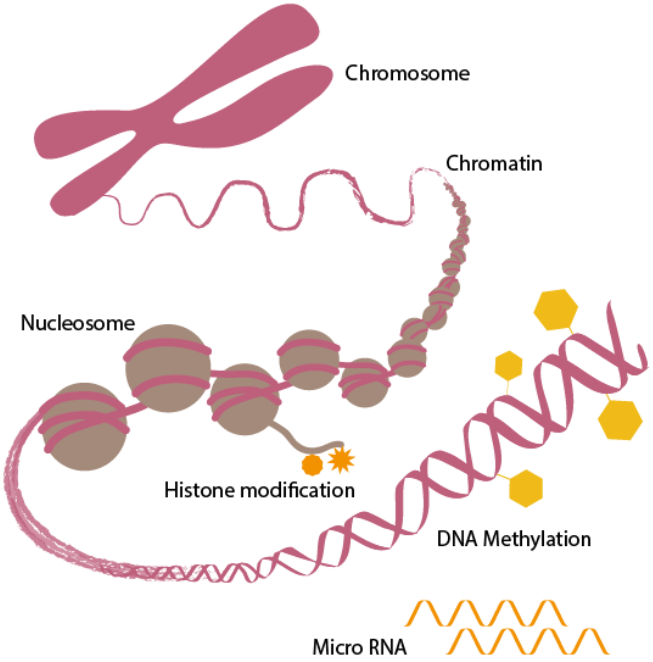
DNA はカラダの全てのパーツを組み立てるための命令を担っており、DNAはヒストンと呼ばれるタンパクの周りを包んでいる

エピゲノムは化学的なタグがDNAやヒストンに修飾されることで遺伝子発現を制御するゲノム上の構造によって表現することが可能である。
→ ある遺伝子を読み取り可能もしくは不能にする印

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

エピジェネティック制御メカニズム



エピジェネティックメカニズム
- ヒストン修飾
- DNAメチル化
- マイクロRNAs

→ 遺伝子発現をonまたはoffに/
発現向上もしくは抑制

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

エピゲノムはフレキシブル

エピジェネティック修飾とは:

- 環境や外的要因（ダイエット等）による影響
- 可逆的
- 細胞分裂に伴い細胞から細胞へ移ることがある
- ある世代から次の世代へ引き継がれることもある

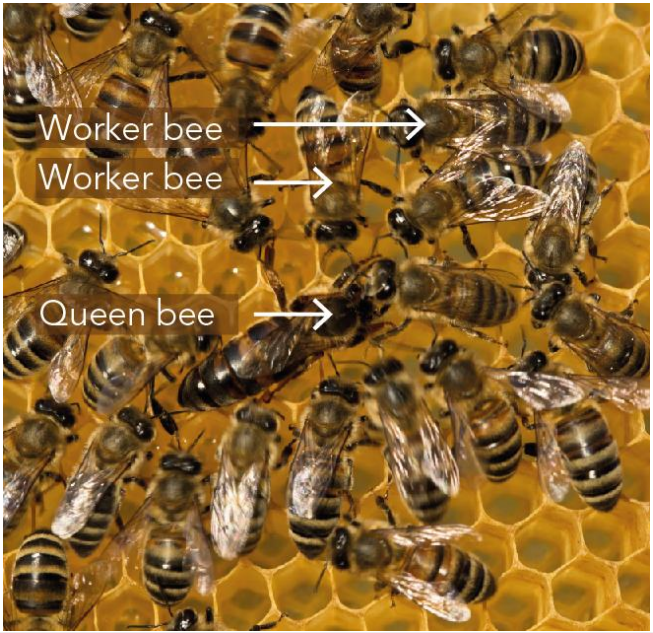
→ エピゲノムはフレキシブルである (反対に残りのゲノムは生命のために固定されたままである)

例: エピゲノムは同一の双子でさえわずかな違いを生じさせる

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

Bees（ハチ）におけるエピジェネティクス制御

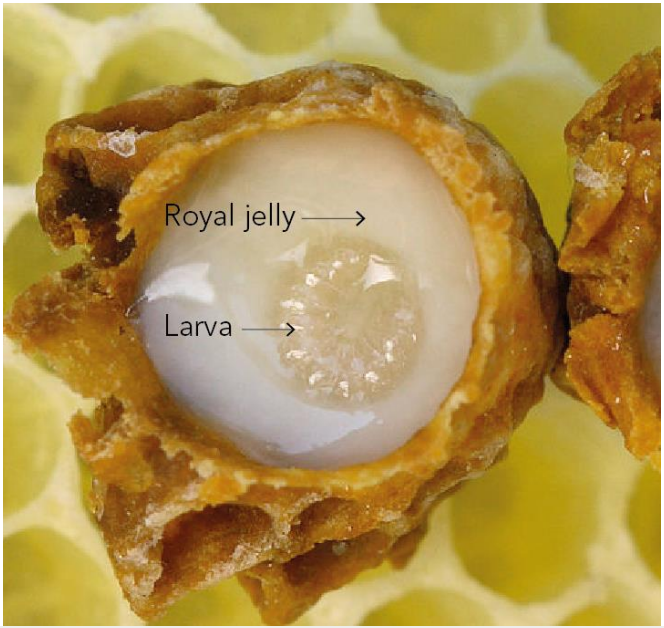


- 全てのメスのミツバチは同一のDNAを共有。かれらは互いのクローンである。
- 異なるフェノタイプ
  （働き蜂と女王蜂）
- フェノタイプにおけるエピジェネティックな変化は食性にのみ依存する

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

Royal Jelly は女王を作り出す



女王蜂の幼虫はピュアなローヤルゼリーを接種するのに対して、働き蜂は3日後のローヤルゼリー、花粉、ネクターを接種する

→ 女王蜂: 長寿 (働き蜂の寿命の10倍), カラダのサイズも大きく繁殖可能

→ **ローヤルゼリー** は幼虫のDNA中でエピジェネティック変化を引き起こして女王蜂の表現型をつくりだす

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

Royalactin（ロイヤラクチン），ローヤルゼリー中の女王蜂誘導物質

- **ローヤルゼリー**: 抗菌や抗生物質だけでなくタンパクや糖、脂肪酸、ビタミンBを含んだ混合物
- 2011年に日本の科学者が蜂の幼虫の進化におけるローヤルゼリーの効果は**Royalactin**と呼ばれるタンパクによるものであると発見
- Royalactin は **Epidermal growth factor** (EGF) 受容体や他のシグナル経路と相互作用する → エピジェネティック効果。 EGF受容体の活性化は組織再生を促進する
- Royalactin はプロテアソーム（Proteasome）の活性化（ダメージを受けたタンパクの再生）とタンパクのNeosynthesisを通じて**ターンオーバーを向上させる**

年齢と共に, EGF 活性は減少して創傷治癒能力は衰えていく

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

RoyalEpigen P5 - Royalactinをベースとした新規かつ生体模倣ペプチド

Challenge:

- Royalactin は分子が大きすぎるため肌に浸透しない!
- Royalactin タンパクは不安定で非常に早く分解してしまう

Solution:

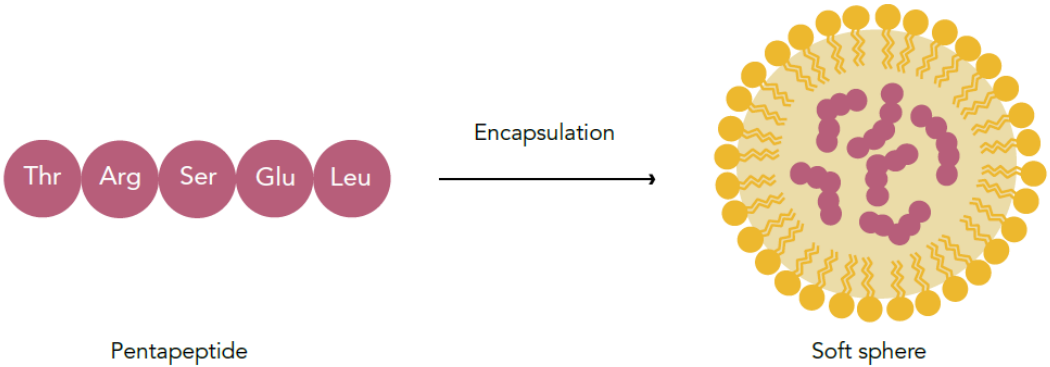
- Mibelle Biochemistry は Royalactin の活性配列をコピーしたペプチドを開発 → RoyalEpigen P5
- アルギニンをベースとして高度に保護されたドメイン（EGFやTGF-αといったヒト成長因子のようにEGF受容体への異なるリガンドによってシェアされるドメイン）に一致した5アミノ酸

Result: “Queenmaker” royalactinをベースとしたペプチド – RoyalEpigen P5

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

生物学的に活性にするためのカプセル化



シア脂を用いたソフトな球状キャリアシステムに導入
→ 肌への浸透を向上
→ ケラチノサイトによる取り込みを向上
→ 放出をコントロールしたデリバリー
→ ペプチドは処方中で分解から保護される

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

RoyalEpigen P5　組成

RoyalPeptide P5 (TRSEL)	0.014%	
Glycerin		33%
Shea Butter	13%	
Hydrogenated Lecithin	2%	
Sensiva PA	1%	
Maltodextrin	0.03%	
Water		ad 100%

INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

Pentapeptide-48 (and) Hydrogenated Lecithin (and) Glycerin (and) Butyrospermum Parkii (Shea) Butter (and) Phenethyl Alcohol (and) Ethylhexylglycerin (and) Maltodextrin (and) Aqua/Water

全成分表示名称

ペンタペプチド-48, 水添レシチン, グリセリン, シア脂, フェネチルアルコール, エチルヘキシルグリセリン, マルトデキストリン, 水

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

組織再生の加速

細胞
正常ヒト表皮ケラチノサイト (NHEK)

試験品
RoyalEpigen P5（0.011% と 0.033%）
EGF (ポジティブコントロール)

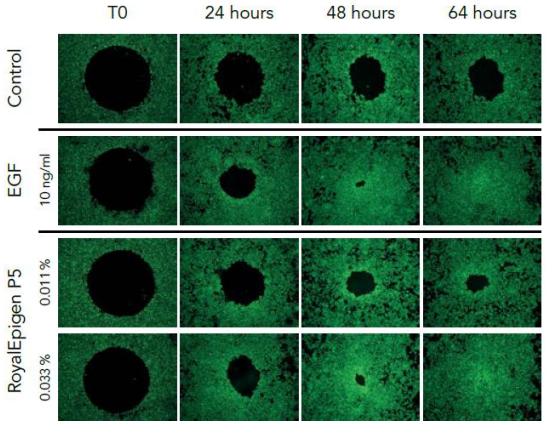
試験準備
ストッパーをウェルの中心にセットしてウェルに細胞をまく
→ cell-free 領域 (= 人工的創傷部分)。完全に細胞が接着した後, ストッパーを取り除きテスト物質を培地中へ添加もしくは未添加する。

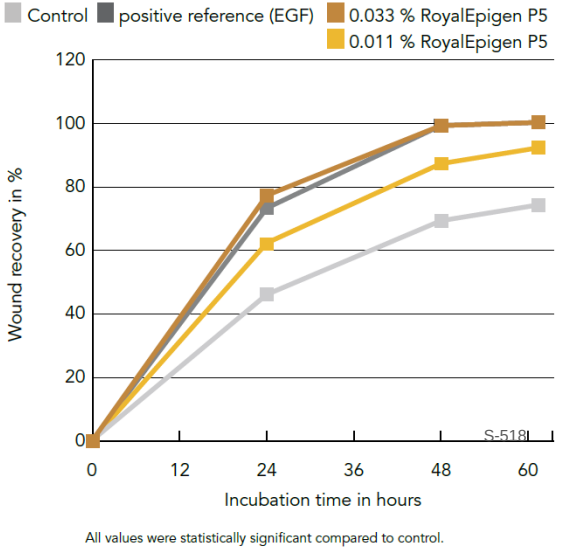
検出
染色したケラチノサイトを撮影

S-518

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

創傷部分の細胞遊走と増殖の向上





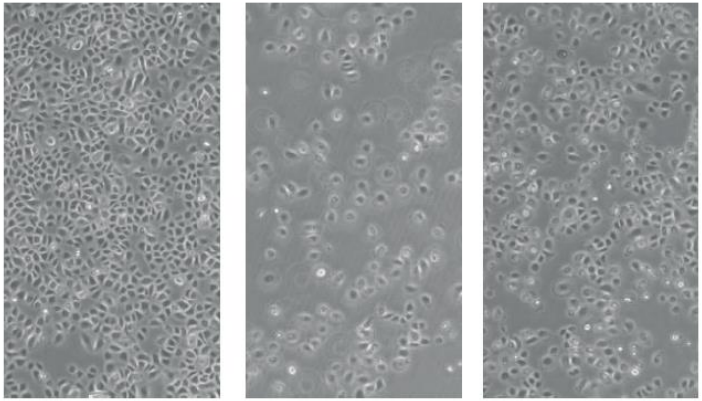
All values were statistically significant compared to control.

RoyalEpigen P5 stimulaties cell migration and proliferation after tissue injury
→ skin recovers its integrity more quickly

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

老化状態での細胞増殖の向上



Control (classic medium)

Pro-aging medium

Pro-aging medium +0.008 % RoyalEpigen P5

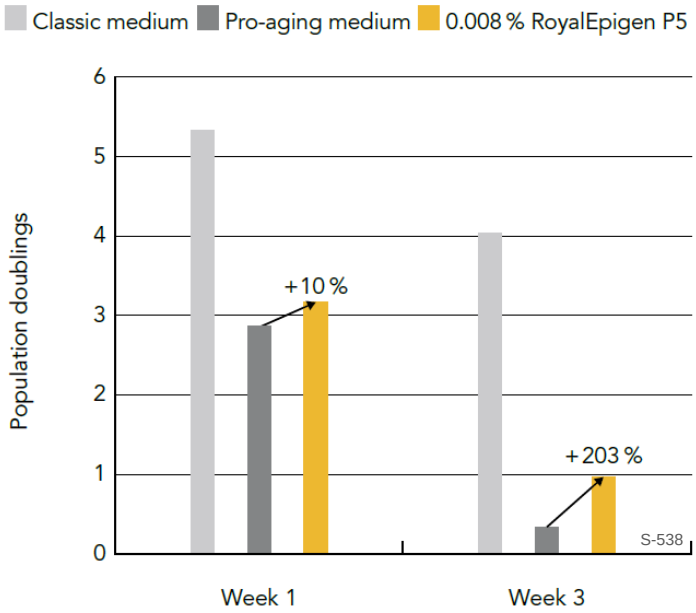
細胞
初代ヒトケラチノサイト
試験品
RoyalEpigen P5（0.008%）
試験準備
ケラチノサイトを老化培地中で培養
+/- RoyalEpigen P5 (通常の培地中のコントロールも準備)
測定
3回継代 (3週間) させて細胞数を増やして観察

RoyalEpigen P5 老化過程にかかわらず細胞増殖活性を維持させる

S-538

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

老化状態での細胞増殖の向上



RoyalEpigen P5 は老化したケラチノサイトの増殖を向上させる
+10 %（1週間後）
+23 %（2週間後）
+203 %（3週間）

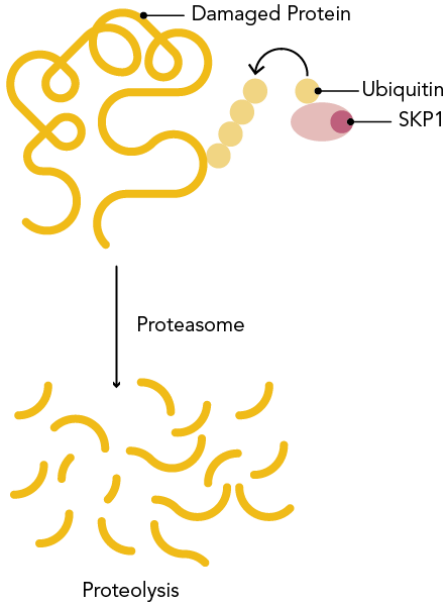
SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

Royalactin はプロテアソームによって古いタンパクの除去を活性化

- SKP1 はタンパク質をコード (ユビキチンリガーゼの構成要素)
- 傷ついたタンパクにSKP1 タグ→ 細胞自身のクリーニング機能であるプロテアソームによる認識が可能となる
- 傷ついて酸化されたタンパクが分解される
- プロテアソームの活性は老化に伴い衰える

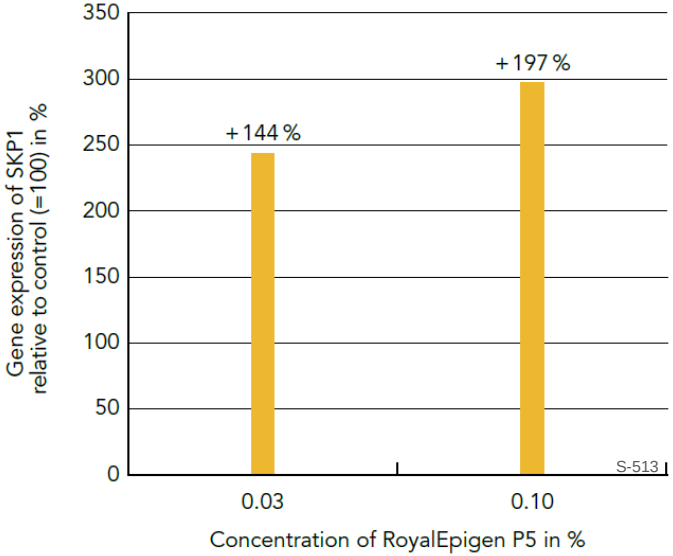
→ 酸化されたタンパクの蓄積は肌の色をくすませる。プロテアソーム機能を活性化することによりタンパクの廃棄除去を向上させることで老化効果を妨げる



SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

SKP1 活性を通じてプロテアソーム刺激



細胞
正常ヒト表皮ケラチノサイト (NHEK).
試験品
RoyalEpigen P5（0.03 % と 0.1 %）
24時間処置
測定
RT-qPCRによるSKP1 遺伝子発現

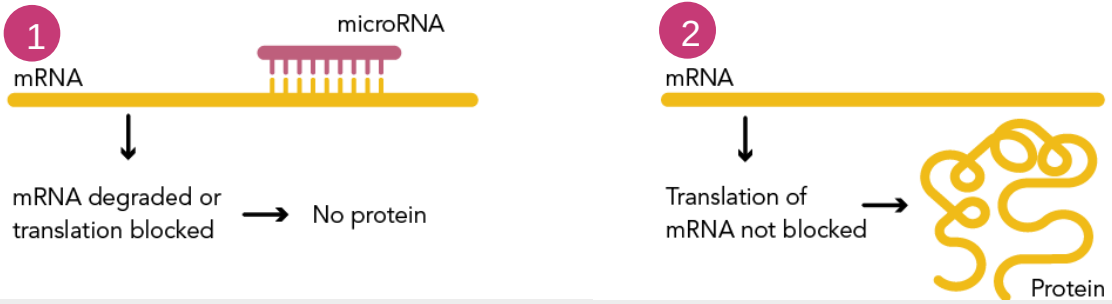
濃度依存的にSKP1 発現を向上

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

RoyalEpigen P5 はエピジェネティックメカニズムにおけるインパクトをもつ

- microRNAs (miRNAs) は小さい一本鎖のヌクレオチド鎖
- miRNAs は転写後に遺伝子発現を制御 → エピジェネティックメカニズム
- miRNAはmRNA分子内の相補配列とのベースペアリングを通じて機能する → コードされた遺伝子は発現が停止される（サイレンシング） → タンパクは産生されない (1)

→ 肌の若さに重要なタンパクを標的とするmiRNAsの下方制御は老化した肌細胞に有益 (2).



SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

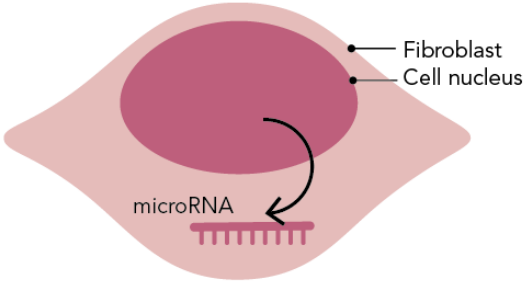
RoyalEpigen P5 はエピジェネティックメカニズムにおけるインパクトをもつ

試験デザイン

細胞種: 老化したヒト初代真皮線維芽細胞 (passage 18)

試料: 0.1% RoyalEpigen P5, コントロール (処理なしでの細胞培養)

分析: 線維芽細胞からの miRNA の抽出と単離。MicroRNA arrayを使用。

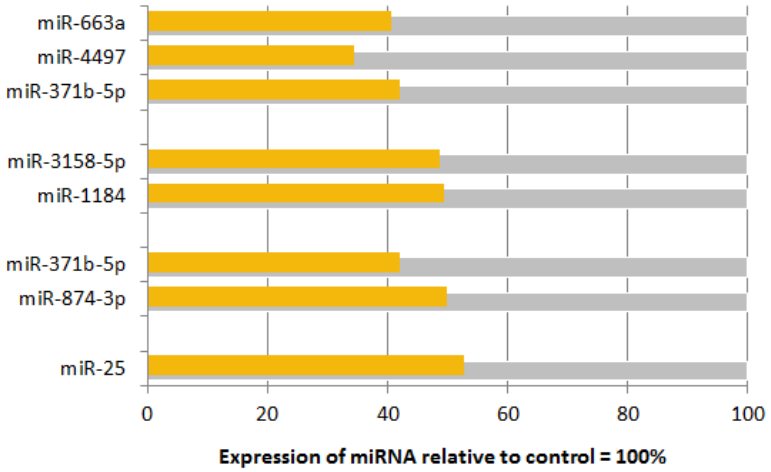


全microRNAsの発現レベルを測定し, 著しくmiRNAsの発現が変化した標的タンパクを検出

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

RoyalEpigen P5 は重要な肌タンパクの産生を再活性化する



miRNA 名	miRNA 発現の減少	制御タンパク名	タンパクの機能
miR-663a miR-4497 miR-371b-5p		COL1A1	多くの接合組織にみられるtype I collagenの主要成分をコード化する。
miR-3158-5p miR-1184		KRT6B	老化とともに減少するケラチン線維成分 Keratin 6B。創傷治癒にかかわる。
miR-371b-5p miR-874-3p		KRT77	肌やエクリン汗腺に発現する上皮ケラチン。
miR-25		E2F1-3	細胞増殖に必要な転写因子

肌老化にかかわる複数の miRNAs が下方制御された
→ RoyalEpigen P5 は老化した肌細胞にポジティブなエピジェネティック効果をもつ

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

In Vivo 試験

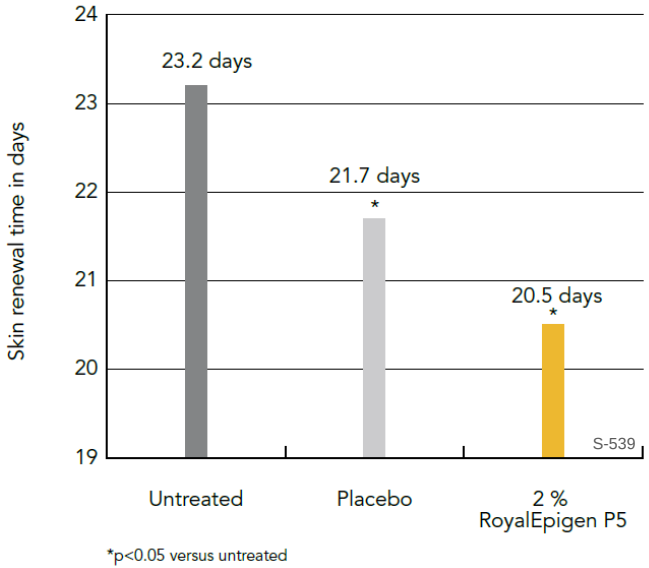
試験品: クリーム + 2% RoyalEpigen P5, プラセボ
被験者: 20名 (白人, 女性, 40-60 歳), 肌のトーン/色が不均一
使用: 1日2回を28日間, 56日間 (28日後に1日空ける)
領域: 前腕内側 / 顔 (顔は肌のトーンを均一にする試験のみ)
パラメーター:

- 角質層の再生期間
- 肌の滑らかさ
- 肌のトーンの均一性

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

肌再生の向上



Day 1-28: 2% RoyalEpigen P5 含有クリームとプラセボクリームを通常通り使用

Day 28: 角質層を接着パッチを使用し 5% 塩化ダンシルを24時間染色して蛍光を評価

Day 29-56: 2% RoyalEpigen P5 含有クリームとプラセボ を通常使用

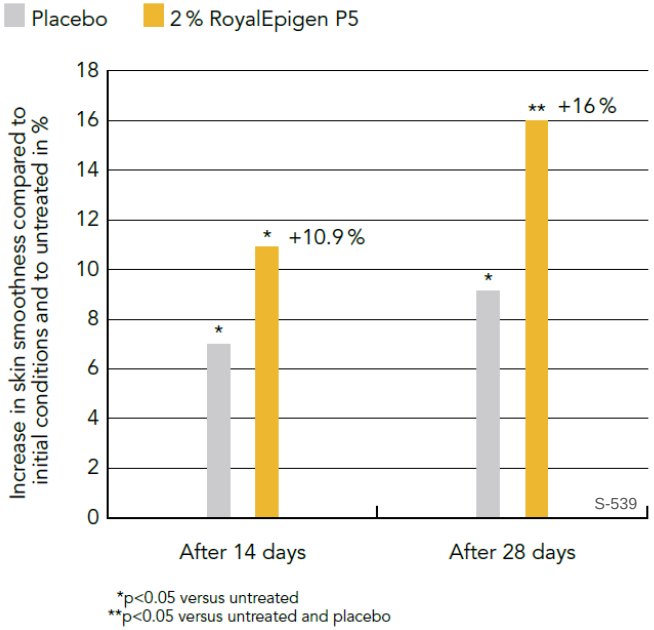
Day 43-57: 肌再生の読み出しとして蛍光シグナル減少の通常評価

未処理と比較してほぼ 12% (3 日間), プラセボと比較して6% 肌再生期間を減少

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

滑らかにする効果

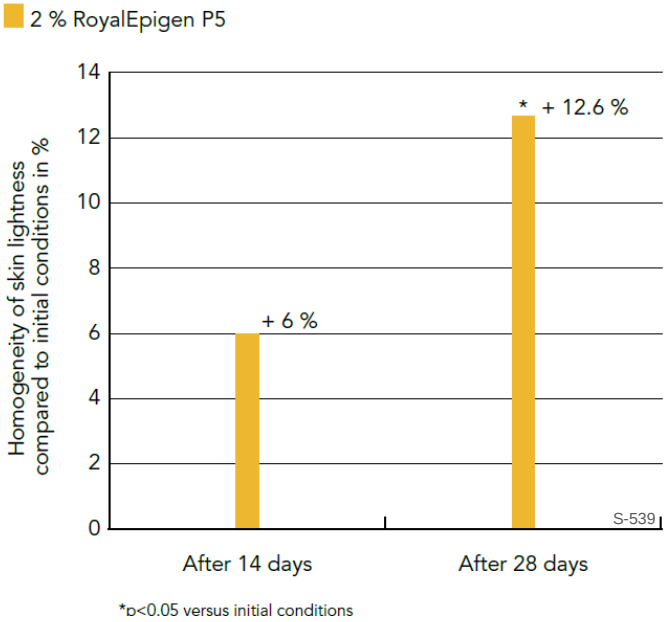


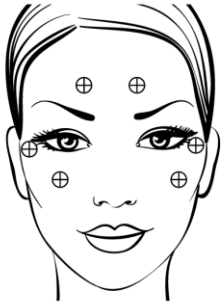
28日後に +16% 滑らかさが向上

被験者の100%で有意な効果が観察された

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

肌の均一性を向上





パラメーター
肌の明るさ L*
(顔面の 6 箇所を測定)
→ 6 L* 値の標準偏差
= 肌のトーンの均一性の測定
標準偏差↓ = 肌の均一性↑

RoyalEpigen P5 は顔の肌の均一性を著しく向上させる。
その効果は被験者の80%で観察された。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

RoyalEpigen P5
訴求点

- より均一な肌に見せる
- 肌を滑らかにするための表皮再生を加速させる
- 細胞のクリーニング過程を活性化
- エピジェネティック科学の新たな発見を応用することにより細胞老化を遅らせる

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

RoyalEpigen P5
応用

- 肌再生クリーム
- リペア美容液
- 輝度ブースター
- CC (Color Control) クリーム

推奨配合量：2 - 3 %

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

RoyalEpigen P5
マーケティング上の利点

- エピジェネティック科学に基づいた最新アンチエイジングコンセプト
- 進化したレベルでこの宝を取り出すことで化粧品においてローヤルゼリーのサクセスストーリーを継続させる
- 生体模倣ペプチドにより肌を若返らせる
- 均一かつ滑らかな肌のために細胞メカニズムを活性化
- 新たに発見されたローヤルゼリーペプチド Royalactinの機能を応用した初めてののアクティブ原料

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2016

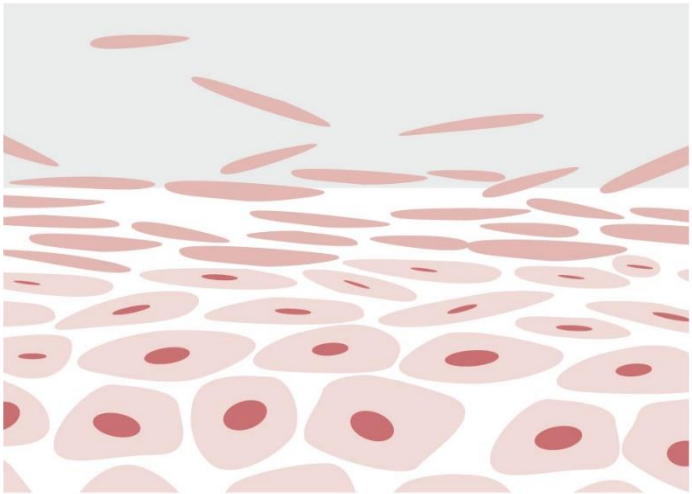
PolyFructol Plus

48h hydration and more

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

肌の保湿バランスシステム

Dry skin

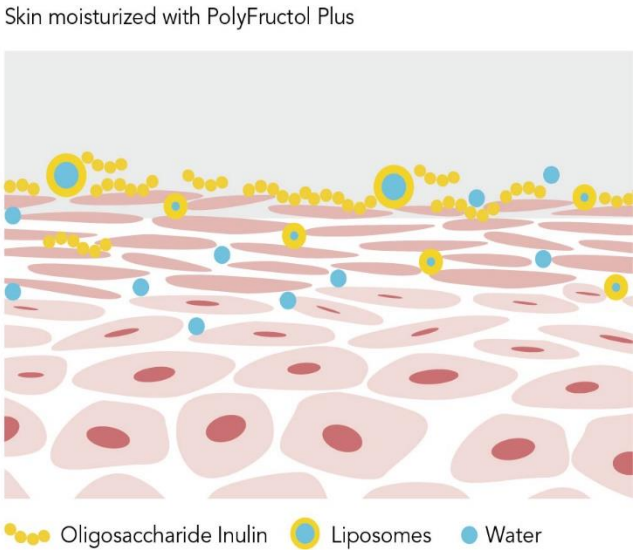


- **透過バリア**の形成はケラチノサイトがコンスタントに産生される表皮低層にて始まる
- 表皮外への遊走中に死細胞や角化細胞（角質細胞）へ変化する
- 脂質マトリクス中に組み込まれて角質細胞が水分バリアである角層を形成する
- 界面活性剤含有製品で肌を頻繁に洗うと水分バランスが崩れる可能性がある。界面活性剤が肌の脂質マトリクスを可溶化し、最終的には肌の脂質や保湿成分を洗い流してしまうことにつながる

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

肌の保湿バランスシステム



- PolyFructol Plus は**保湿成分**である**inulin（イヌリン）**を含有している: 周りの環境中から肌内へ水を引き寄せ、水分保持を補助する
- イヌリンは皮膚コンディショニング剤として作用し、肌上に滑らかで心地よい膜を形成する
- レシチンによるリポソーム化によってこれらの機能性を高めている
- イヌリンはプレバイオティクス作用をもち健康的な微生物叢へ栄養供給する → 肌の微生物叢のバランスを調整することで肌の健康的な外観を守る手助けをする
- PolyFructol Plus 肌の天然保護バリアを向上させ、良好な条件下で維持させる

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Chicory（チコリ） – 万能植物

- イヌリンは中央ヨーロッパで最も普及した野生ハーブの1つであるChicory (チコリ；*Cichorium intybus*)の根から抽出した
- 重要な薬効のある栽培植物で、その葉はサラダに利用され、根はコーヒーの代替として利用される
- 根の中の成分であるイヌリンはフルクトースのポリマーで、低カロリーな非消化性食物繊維として知られる。イヌリンは一般的にプレバイオティック、脂肪、糖代替物として使用され、胃の健康改善効果も見込めることから機能性食品の開発にも利用される。

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

PolyFructol Plus
組成

全成分表示名称

イヌリン、グリセリン、フェノキシエタノール、レシチン、キサンタンガム、水

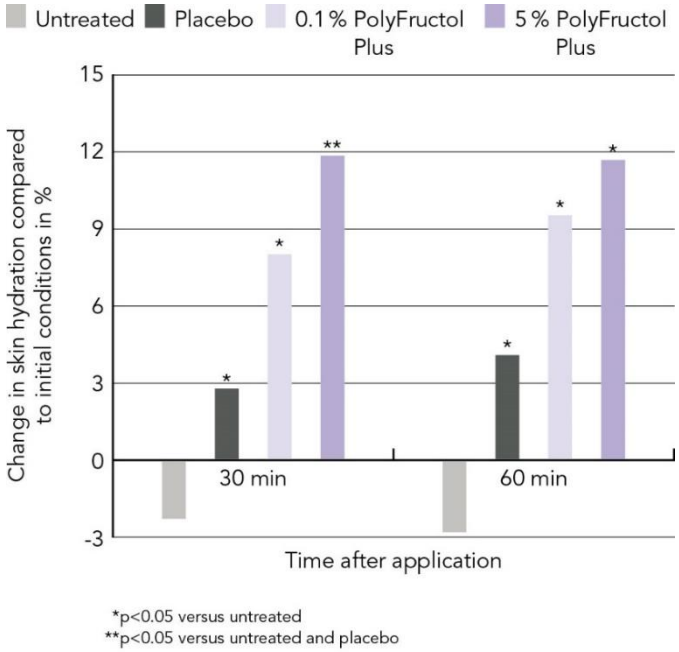
INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

Inulin (and) Glycerin (and) Phenoxyethanol (and) Lecithin (and) Xanthan Gum (and) Aqua/Water

推奨配合量: 0.1 - 5 %

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

単回塗布後の肌の保湿



被験者：20名 (女性, 白人, 26 – 49歳)

試料: 0.1% と 5% PolyFructol Plus配合シャワー製品, placebo

塗布: 前腕に1日1回塗布し、水道水で洗い流す

パラメーター: 30分後と60分後にCorneometer CM 825 PCで肌水分を測定

単回使用で洗い流した後でも濃度依存的に肌水分を向上させた

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

ストレス後の必須肌パラメーターの改善

被験者: 20名 (女性, 18 – 60歳) 正常肌 - 乾燥肌

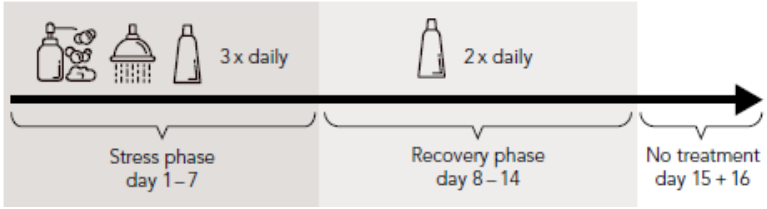
試料: 1 % PolyFructol Plus配合クリーム, placebo

使用: 下記3つのフェーズで試験実施:

① Stress phase（1-7日目）：non-hydrating showergelで洗浄→乾燥→製品塗布を1日3回

②Recovery phase（8-14日目）：製品を1日2回塗布

③No treatment（15日目 + 16日目）：製品塗布なし

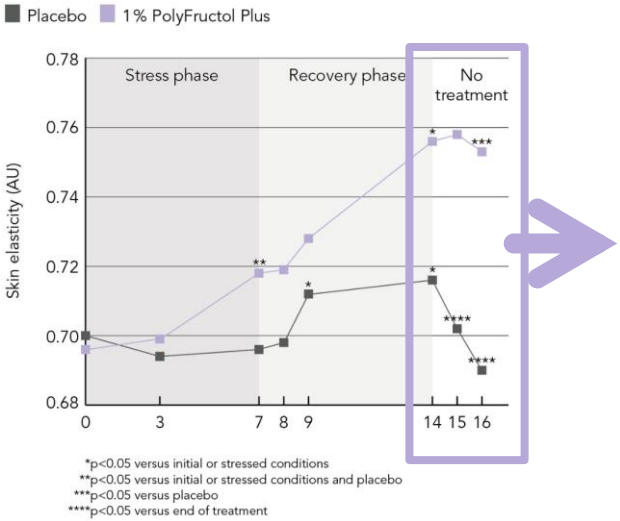


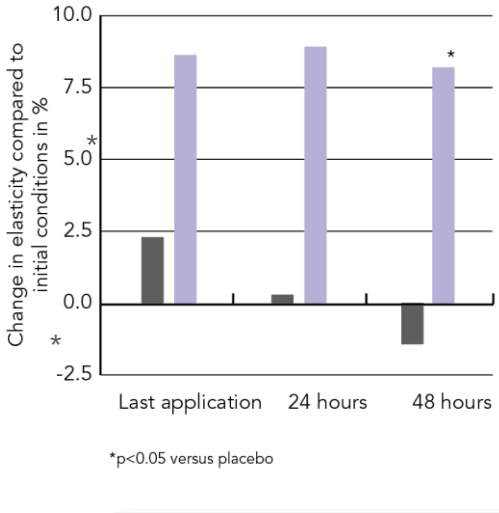
パラメーター: 異なるステージおけるskin moisture, TEWL, elasticity, firmness, roughnessを測定

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Skin Elasticityの向上

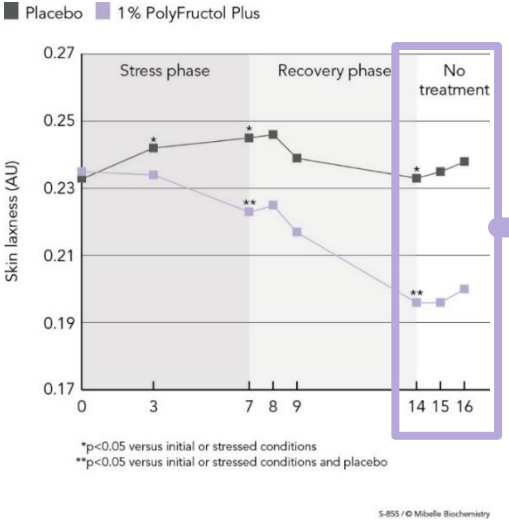


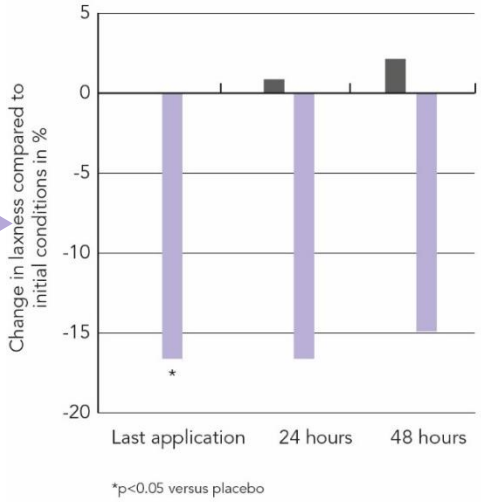


- **Skin elasticity**
  初期状態と比較して **8.6% 向上した**
- 48時間の**Long-lasting効果**

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Skin Firmnessの改善

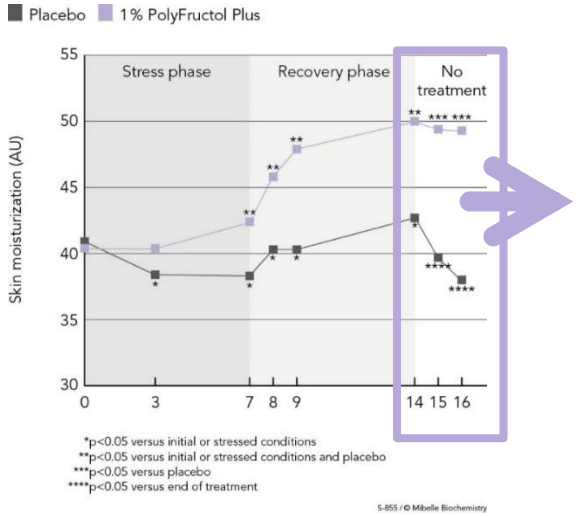


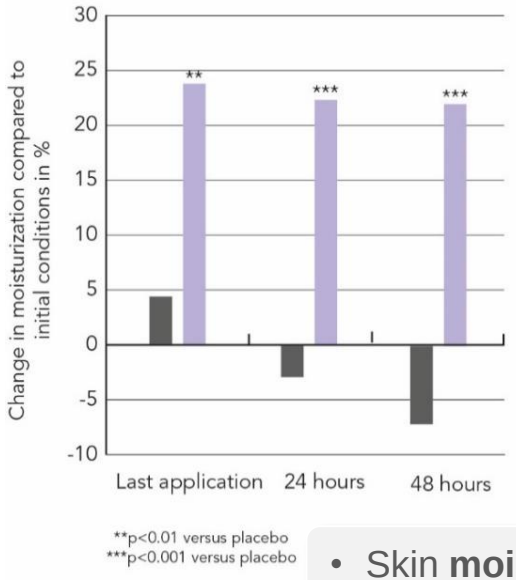


- **Skin Firmnessが16.6**% (skin laxness；弛緩の減少として測定)改善した
- 48時間の**Long-lasting効果 effect**

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Skin Moisturizationの改善

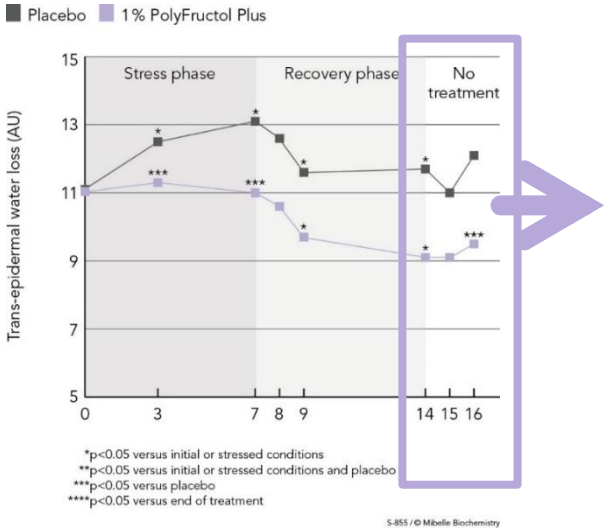


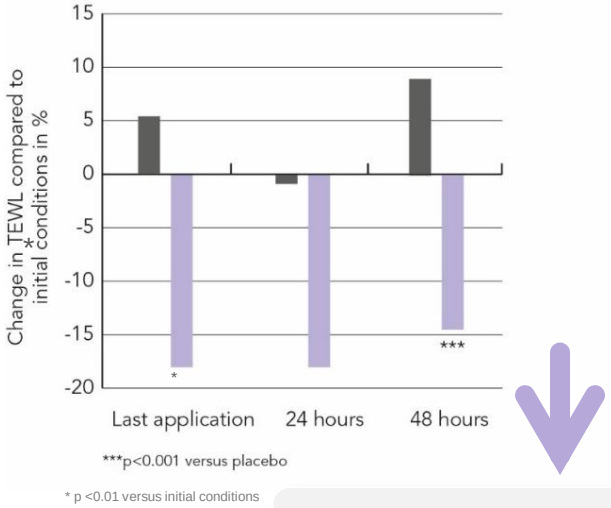


- Skin **moisturizationが23.7%向上**
- 48時間の**Long-lasting効果**

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Biochemistry, Switzerland

TEWLの改善

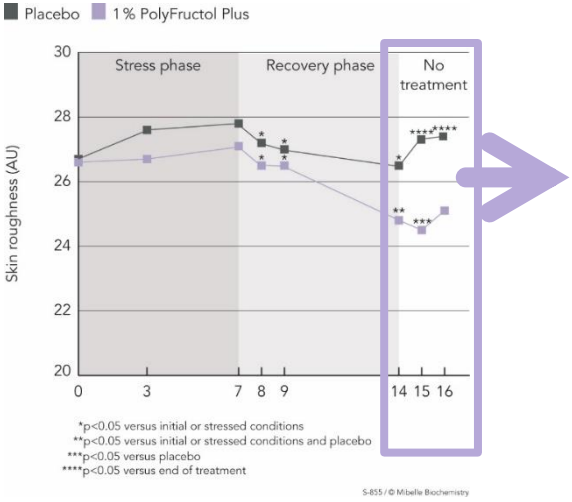


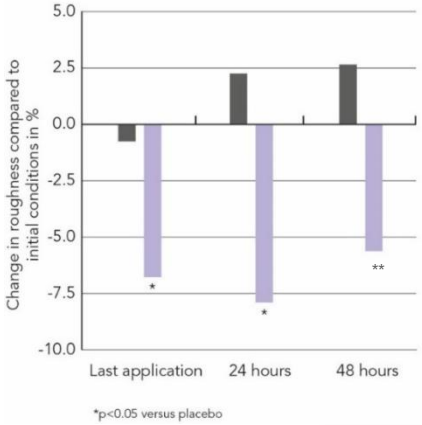


- 初期状態と比較して**TEWL**が**18.2 %**減少した
- TEWLの減少は**48時間継続**した

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

Roughnessの改善





** p <0.01 versus initial conditions

- 14日後に**roughness**が**8.5%**減少した
- 48時間のLong-lasting効果

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

PolyFructol Plus

訴求

- 乾燥肌へ即効かつ奥深くまで水分補給
- Skin elasticityとfirmnessを向上
- 肌バリアの保護と再生
- Rinse-off 製品でも機能

用途

- Hydrating shower gels
- Intensive moisturizing face care
- Barrier protection cream
- Hydrating body care

マーケティング上の利点

- 単回使用後のポジティブ効果
- 植物由来
- Free logoあり

© Mibelle Biochemistry, Switzerland

SensAmone P5

Immediate comfort for sensitive skin

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

Sensitive Skin（敏感肌）

敏感肌には3種類存在する:

I. バリア機能の低下と皮膚の過度の剥離
II. 肌内の炎症性変化
III. 刺激性をもった環境因子への皮膚の過剰反応

→ Type III が健康的な人に最もよく見られる敏感肌

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

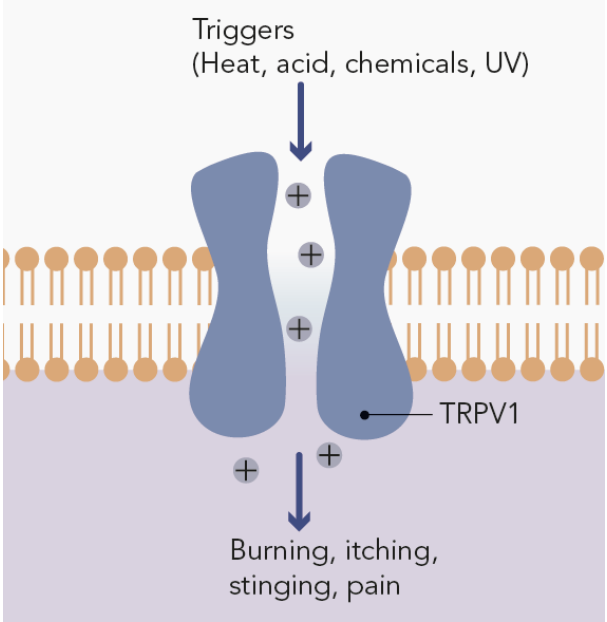
外的因子が不快な肌を生み出す

- 敏感肌はよく見られる炎症のサインや不快感によって特定される
- 日常的な刺激への過剰な反応
- 敏感肌は締め付けやかゆみ、熱さや痛みを感じ得る
- 主な原因: 感覚的な応答が非常に強い

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

TRPV1 – 痛みの受容体



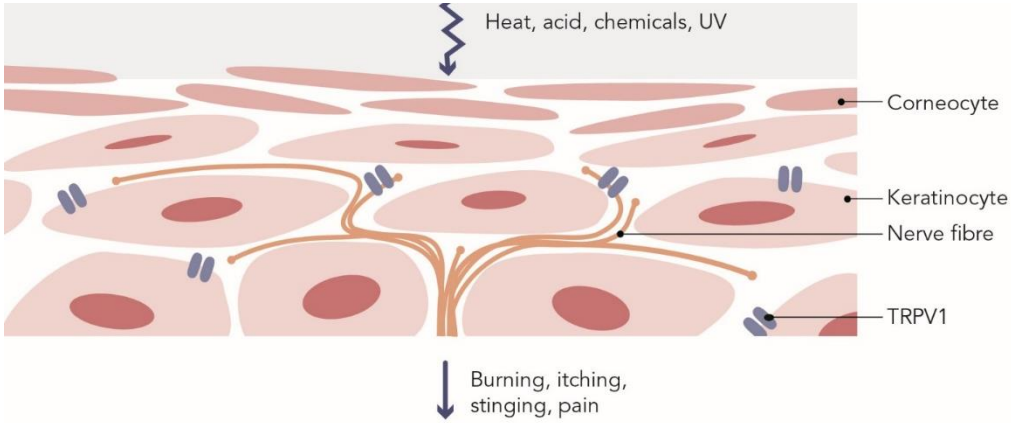
- TRPV1 (バニロイド受容体1 とも呼ばれる) は熱や痛みの受容体
- TRPV1 はカプサイシンや熱、低pHといった様々な刺激によって活性化される
- イオンを細胞内へ流入させる膜透過チャネルを広げることで応答する

→ シグナル経路の活性化が熱さ、かゆみ、痛みにつながる

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

TRPV1 – “Port of Entry”



TRPV1 は下記で発現する

- 全ての “port of entry（侵入地点）” 組織 (肌、腸などの消化管、気管…)
- そのような組織に並ぶ細胞内 (ケラチノサイト, 上皮細胞 etc.)
- 末梢神経系のニューロン内

→ 刺激からのシグナルを感知して神経細胞へ輸送

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

敏感肌の分子的要因

知覚受容体 TRPV1 の**過剰反応**による神経応答の加速や上昇:

- TRPV1 の活性化への**より低い閾値**
- “silent（休止中の）” 受容体を**目覚めさせる**

TRPV1 はさらに**肌の老化**にも関わる:

- 本質的に老化した、または光老化したヒトの肌では**TRPV1 は過剰発現する** (神経線維内やケラチノサイト内)
- 熱やIR-A照射による線維芽細胞内のTRPV1の活性化は**MMP1 上方発現とコラーゲン分解**を引き起こす → 早期の肌老化

解決策: TRPV1 の応答を抑制することにより敏感肌の許容レベルを強化すること

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

Sea Anemone（イソギンチャク）
Heteractis crispa

- 2008年, 研究者がシライトイソギンチャク（*Heteractis crispa*）の刺胞の毒内興味深いタンパク質を発見した
- 彼らはそのポリペプチドを APHC1 (= Analgesic Polypeptide HC1) と呼んだ
- 彼らはこの成分が痛みの受容体を阻害しうることを発見した

→ 初のTRPV1 のポリペプチド阻害剤

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

Sea Anemone *Heteractis crispa*

- *Heteractis crispa* isは熱帯水域と亜熱帯水域に存在するイソギンチャクである
- イソギンチャクをシェルターとするカクレクマノミのようなクマノミ属の多くのための家
- イソギンチャクの触手は防御メカニズムとエサ捕獲の両目的のための毒を含んだ細胞で武装されている

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

毒からアクティブ原料へ

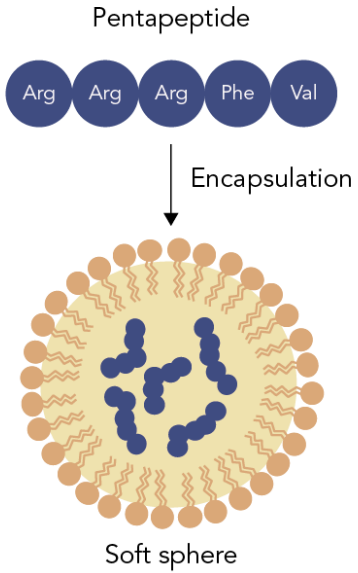
Pentapeptide

- イソギンチャク毒の TRPV1 阻害能を化粧品へ応用させるためペプチドを開発
- 毒を医薬品へ変えることを専門とするUKの会社 Venomtech社と協力
- 毒タンパクAPHC1のTRPV1結合部位を含む5つのアミノ酸から構成されるペプチド

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

毒からアクティブ原料へ



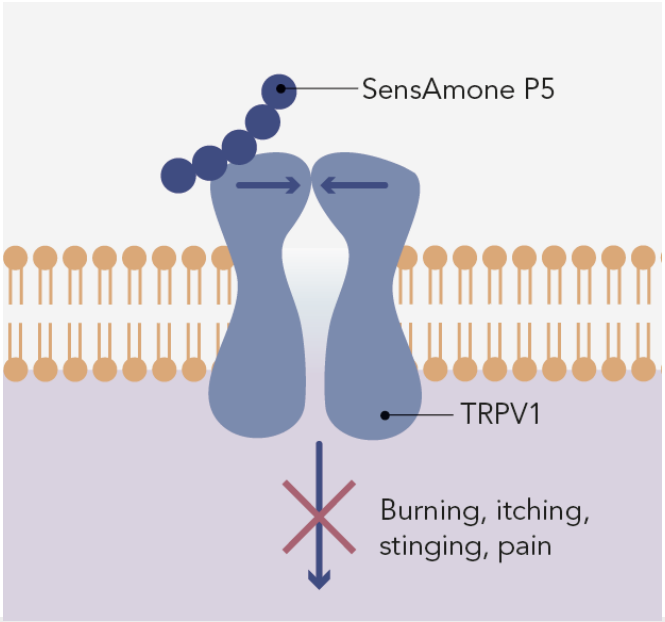
更にこのペンタペプチドを下記の目的のためにシアバターをベースとしたsoft sphereのキャリアーシステムに組み込んだ:

- 肌への浸透を向上させる
- 肌細胞による取り込みを向上させる
- Controlled-release デリバリーを可能に
- 処方中での分解からペプチドを保護

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

SensAmone P5 のメカニズム



SensAmone P5 はイソギンチャクタンパクと同様にTRPV1受容体に結合することが可能で細胞内へのイオン流入をブロックする

→ 受容体の反応性が減少

→ 痛みやかゆみの知覚や肌の不快感を正常化

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

SensAmone P5
組成

INCI

Pentapeptide-59 0.014%

Butyrospermum Parkii (Shea) Butter 15%

Hydrogenated Lecithin 2%

Phenethyl Alcohol + Ethylhexylglycerin 1%

Maltodextrin 0.04%

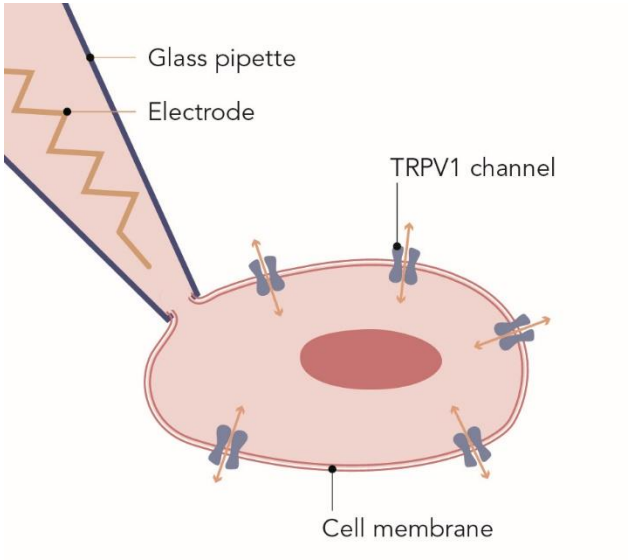
Water ad 100%

表示名称

ペンタペプチド-, 水添レシチン, シア脂, フェネチルアルコール, エチルヘキシルグリセリン, マルトデキストリン, 水

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

TRPV1 受容体の阻害を検出するための in vitro試験



Whole-cell patch clamp technique

- 電解液を含んだガラスピペットを細胞表面に固定するために使用
  → その部分は細胞膜が破壊される
  → 分子の自由な流れ

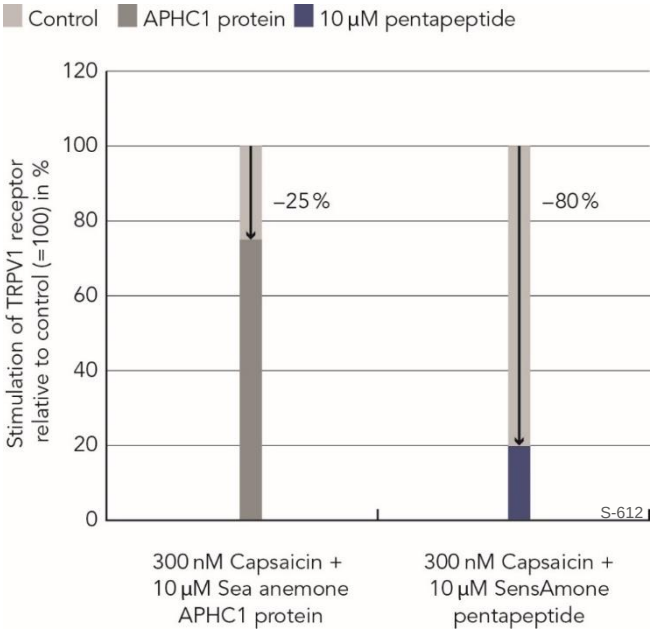
- 活性化されると TRPV1 チャネルが開き細胞中にイオンが流入するようになる

→ ピペット中の電極で電流の変化が測定可能

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

SensAmone P5 はTRPV1 を阻害



細胞:
TRPV1 を導入したCHO細胞
試験物質:
10 µM SensAmone P5 ペプチド
10 µM APHC1 全長タンパク
試験デザイン:
SensAmone P5 ペプチド存在下, もしくは非存在下で300 nM カプサイシンを添加して細胞を刺激
パラメーター:
電流変化 (パッチ・クランプ法)

SensAmone P5 はTRPV1 受容体活性を80% 阻害し, 全長タンパクよりも効果的であった。

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

In Vivo 試験

試料

- クリーム + 2% SensAmone P5
- プラセボ (half side test)

被験者

31名 (39 – 55歳, 女性, 平均年齢 47.3歳, アジア系；タイ), 乳酸スティンギングテストに反応する敏感肌を持つ

Test 1

使用前と単回塗布から2時間後の電流知覚閾値 (Current perception threshold; CPT value) 測定

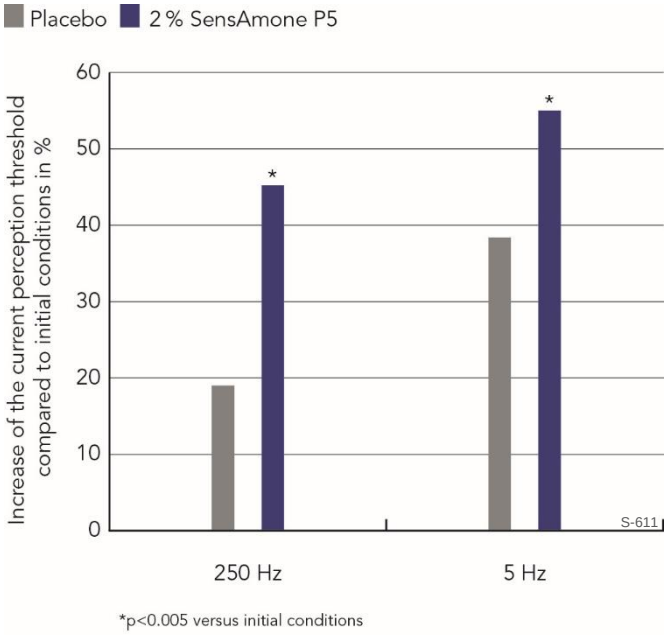
Test 2

使用前と顔面に1日2回28日塗付した後でのホウレイ線における乳酸スティンギングテスト

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

単回塗布後の肌反応性の急速な減少



電流知覚閾値 (CPT value)
複数の神経を標的とするために異なる頻度で肌へ電気刺激を与える: CPT 値が高いほど, 肌の反応性は低い

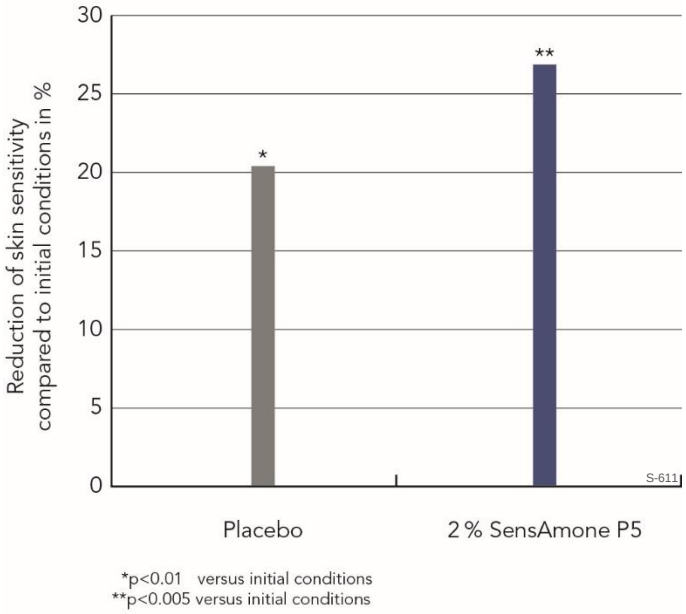
- **250 Hz:** 速い（急な）痛みを伝える小さな有髄神経線維
- **5 Hz:** 鈍い痛み, 温度を伝え, かゆみも担う小さな無髄神経線維

SensAmone P5 は単回塗布から2時間後に肌の反応性を著しく減少させる

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

SensAmone P5 は28日後に肌の感度を減少させる



乳酸スティンギングテスト
1日2回塗付を28日間。
ホウレイ線に5% 乳酸溶液を塗布。
スティンギング、熱、かゆみを4ポイントスケールで1分間のインターバルを挟みながら9分間で評価。

SensAmone P5 は28日後に26% 以上肌の感度を抑制した。

SWISS QUALITY PRODUCT
© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017

SensAmone P5 の訴求点・応用・マーケティング上の利点

訴求点

- 肌の過剰反応を緩和
- ストレスに対する肌の応答を最小化
- 敏感肌のかゆみを抑える

応用

- 敏感肌ケア
- Neurocosmetics（ニューロコスメティクス）
- 処方の刺激を抑えて快適な処方へ

マーケティング上の利点

- Venom（毒）テクノロジーに基づく
- 生体模倣ペプチドの使用
- Neurocosmtics

SWISS QUALITY PRODUCT

© Mibelle Group Biochemistry, Switzerland 2017