

エイチ・ホルスタイン株式会社

ペプチド原料

PhytoCodyne

世界初の天然由来マトリカイン様ペプチド

RoyalEpigen P5

女王蜂を生み出すローヤルゼリー中のローラクチンを模倣したペプチド。エピジェネティクスに着目した原料。

SensAmone P5

イソギンチャクの毒を模倣したペプチド。痛みや痒み、熱センサーのTRPV1をブロック。敏感肌ケア用。

Perfection Peptide P3

デスモソームに働きかけ細胞間結合を弱めるマイルドピーリング用ペプチド

Perfection Peptide P7

酸化ストレス軽減と細胞防御

STELLIGHT

トータル美白アプローチ

VERSILLIN

肌新生に関わるバーシカンを模倣したペプチド。たるみケア。

SKINARCH

様々な種類のコラーゲンやMohawkを産生させるペプチド。

PhytoCodine®

-Natural Messenger Peptides to Reprogram Skin Structure



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



COSMOS
APPROVED

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

- ・ 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

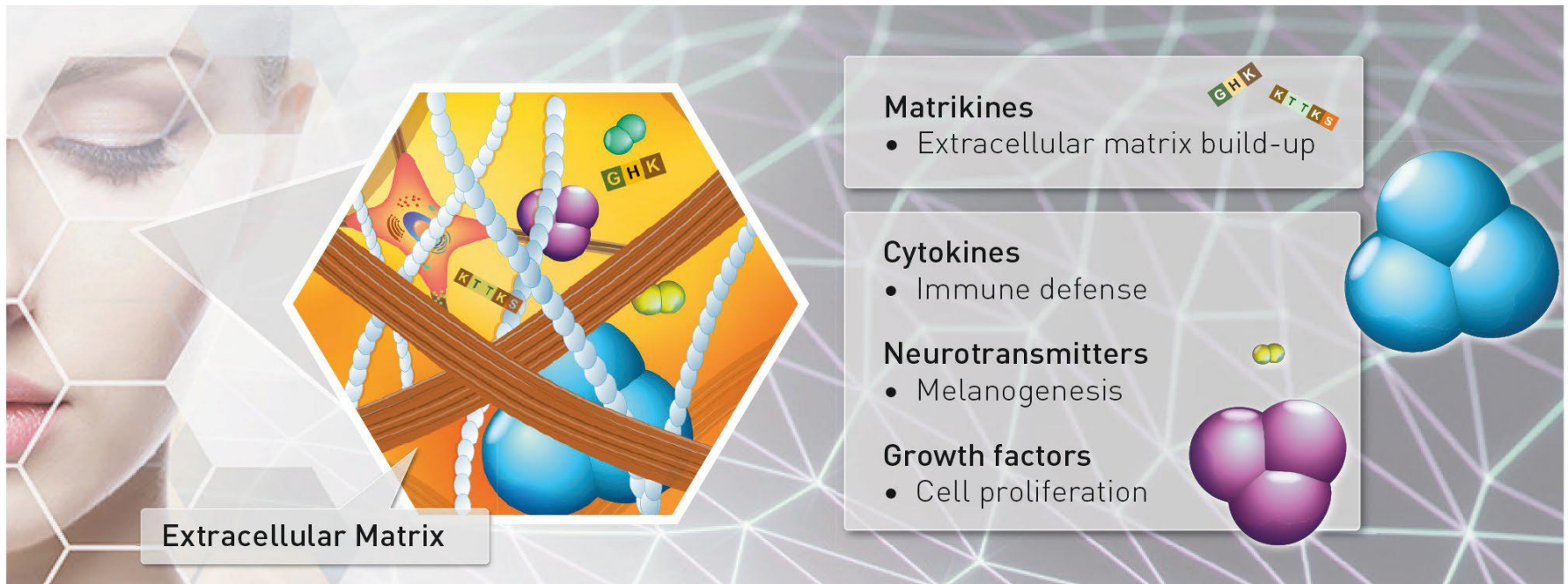


PhytoCodine®は世界初の植物由来マトリカイン様ペプチド濃縮物

OUR SKIN IS A NETWORK OF CELLS

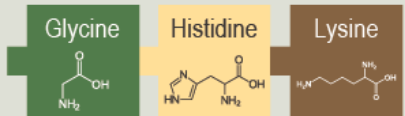
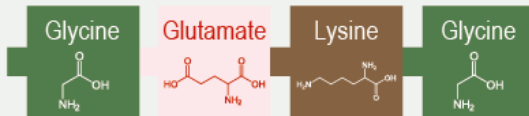
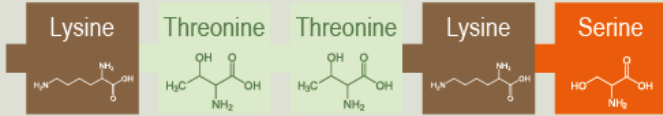
Molecular Messengers in our Skin Facilitate Cellular Signaling & Communication

- ・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 MATRIKINES AND 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



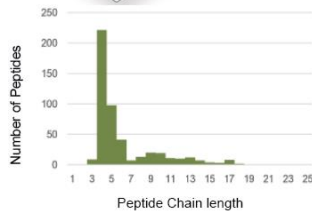
NOVEL TECHNOLOGY TO PRODUCE NATURAL MATRIKINES

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

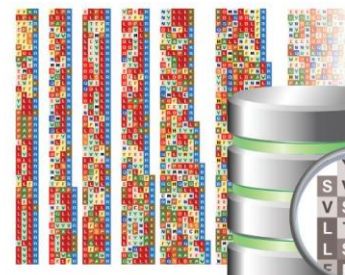
様々なペプチドセットの配列決定（各プロテアーゼごと）し、数千の配列をデータベースへ入力。



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

Peptide Database



Homology Search

Target	Matches												
Matrikine peptides from skin	Homologous matrikine peptides from cedar nuts												
GHK	<table><tr><td>YGHK</td><td>100%</td></tr><tr><td>SVGHK</td><td>100%</td></tr><tr><td>VGHK</td><td>100%</td></tr><tr><td>LTGHK</td><td>100%</td></tr><tr><td>LSGHK</td><td>100%</td></tr><tr><td>FPGHK</td><td>100%</td></tr></table>	YGHK	100%	SVGHK	100%	VGHK	100%	LTGHK	100%	LSGHK	100%	FPGHK	100%
YGHK	100%												
SVGHK	100%												
VGHK	100%												
LTGHK	100%												
LSGHK	100%												
FPGHK	100%												
GEKG	WSNGPHYGEKGYM 100%												
KTTKS	<table><tr><td>GTIKSR</td><td>80%</td></tr><tr><td>KTGKSPR</td><td>80%</td></tr></table>	GTIKSR	80%	KTGKSPR	80%								
GTIKSR	80%												
KTGKSPR	80%												

COMPOSITION OF PHYTOCODINE®

Anti-Aging Concentrate with 3 Components

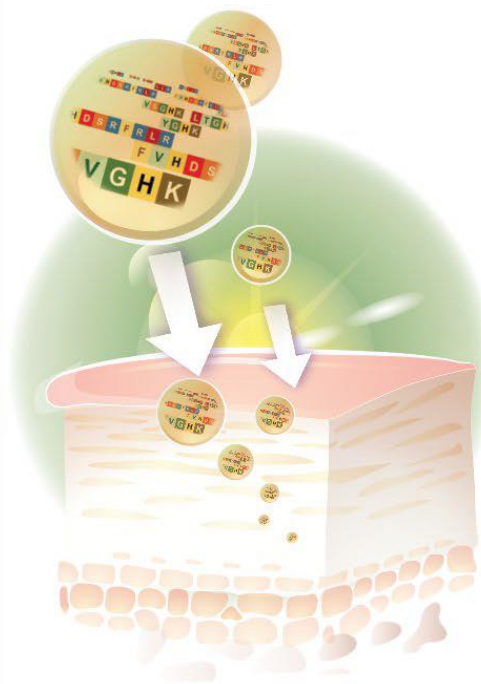
マトリカイン様ペプチド

ECM産生の向上



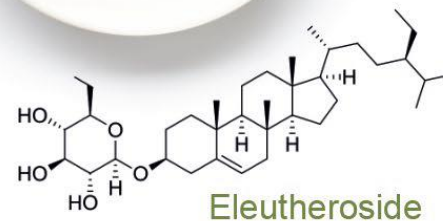
皮膚デリバリーシステム

バイオアクティブペプチド



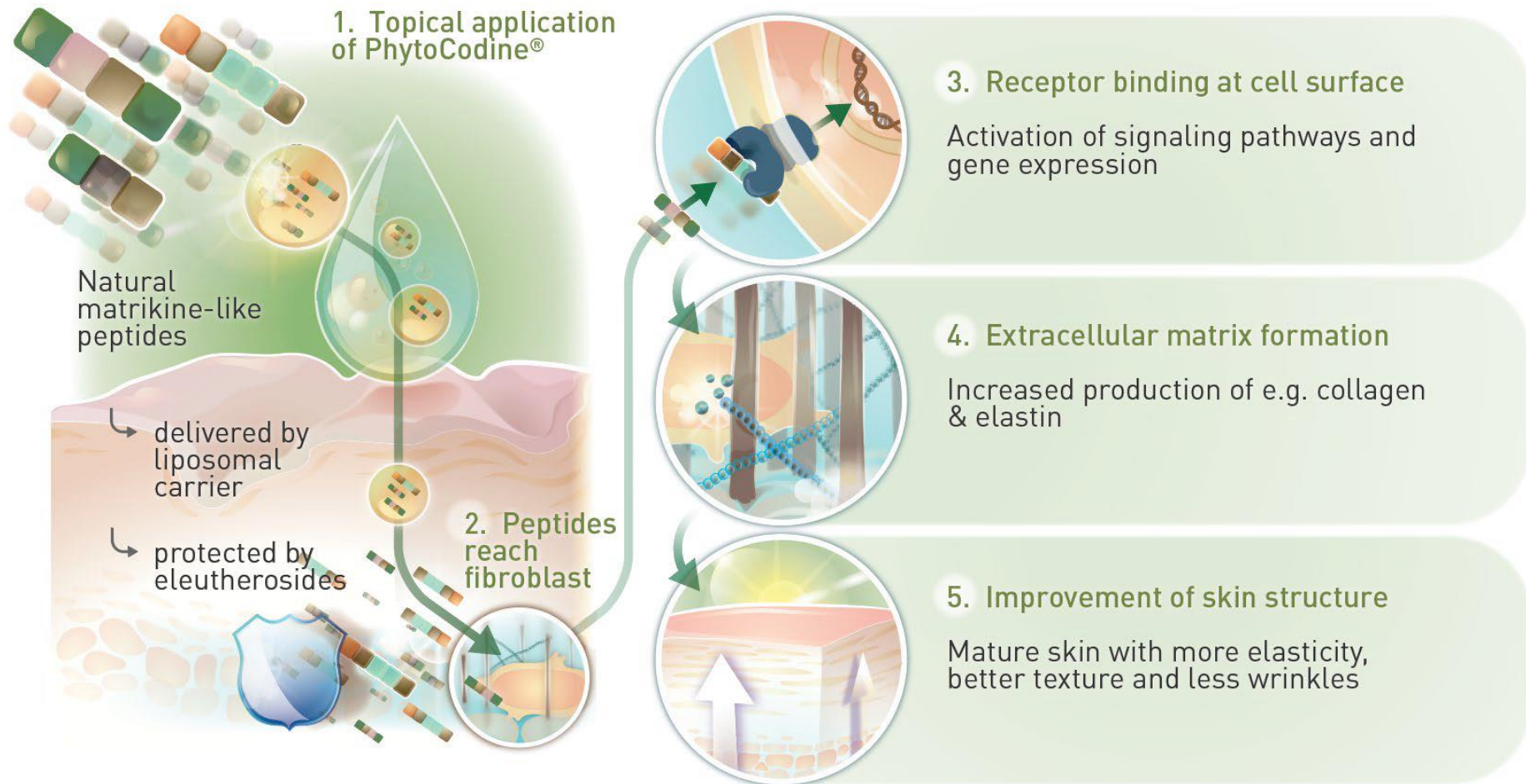
天然エレウテロシド

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

PhytoCodium® Activates ECM Gene Expression & Protein Synthesis

目的

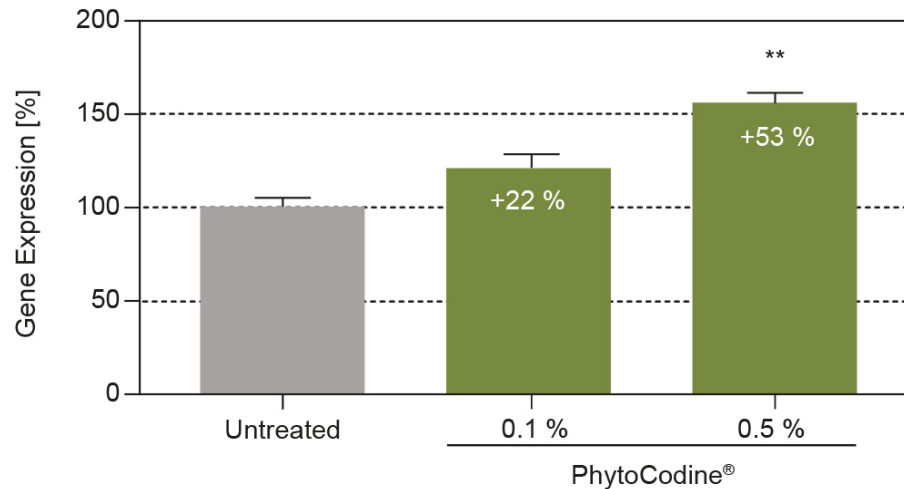
遺伝子活性と2つの主要な細胞外マトリクス（ECM）タンパクであるコラーゲンとフィブロネクチンのタンパク合成におけるPhytoCodium®の効果の確認

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 % PhytoCodium® • タンパク産生: 未処理コントロール, 0.1 % と 0.5 % PhytoCodium®, 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

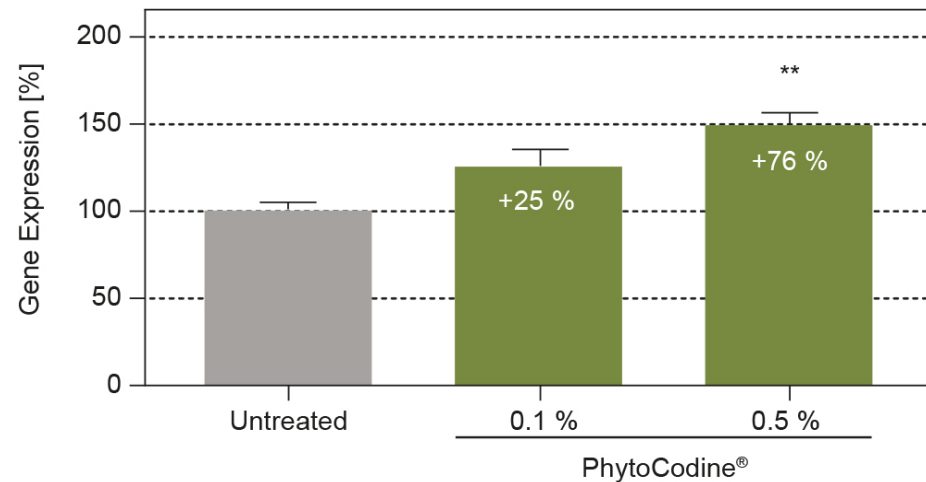
IN VITRO ACTIVITY

PhytoCodine® Activates ECM Gene Expression

コラーゲン遺伝子の発現向上



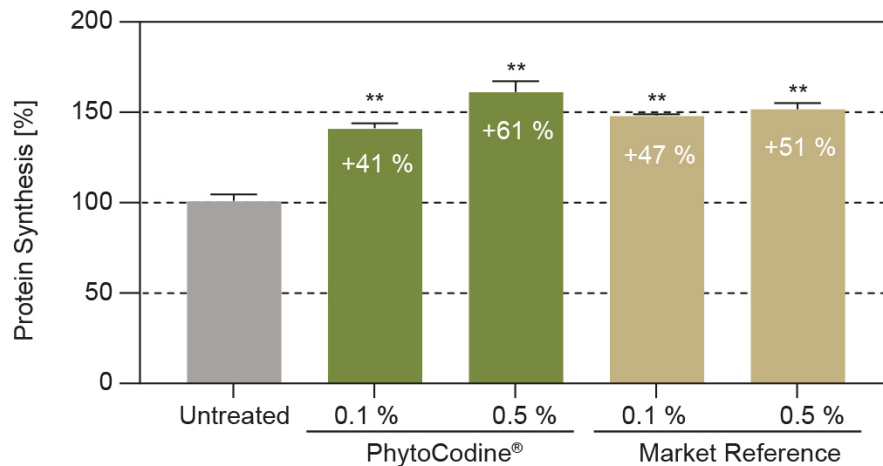
フィブロネクチン遺伝子の発現向上



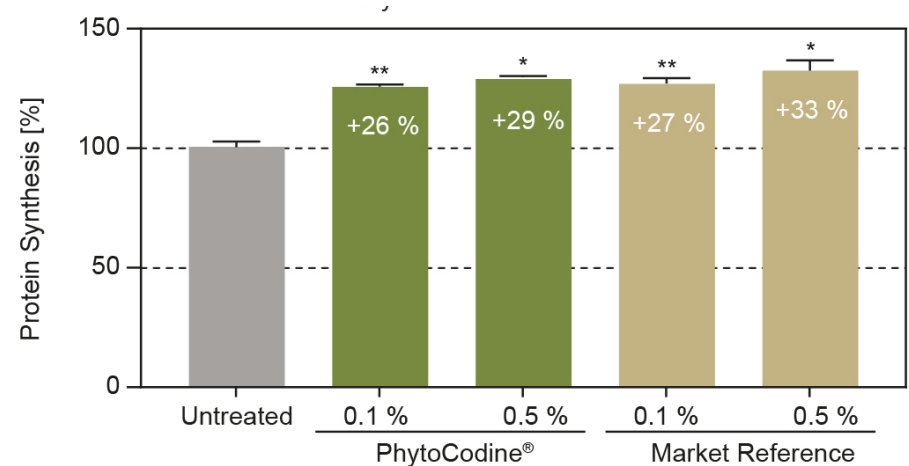
IN VITRO ACTIVITY

PhytoCodine® Activates ECM Protein Synthesis

コラーゲンタンパク合成の向上



フィブロン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

PhytoCordine® Optimizes Skin Structure

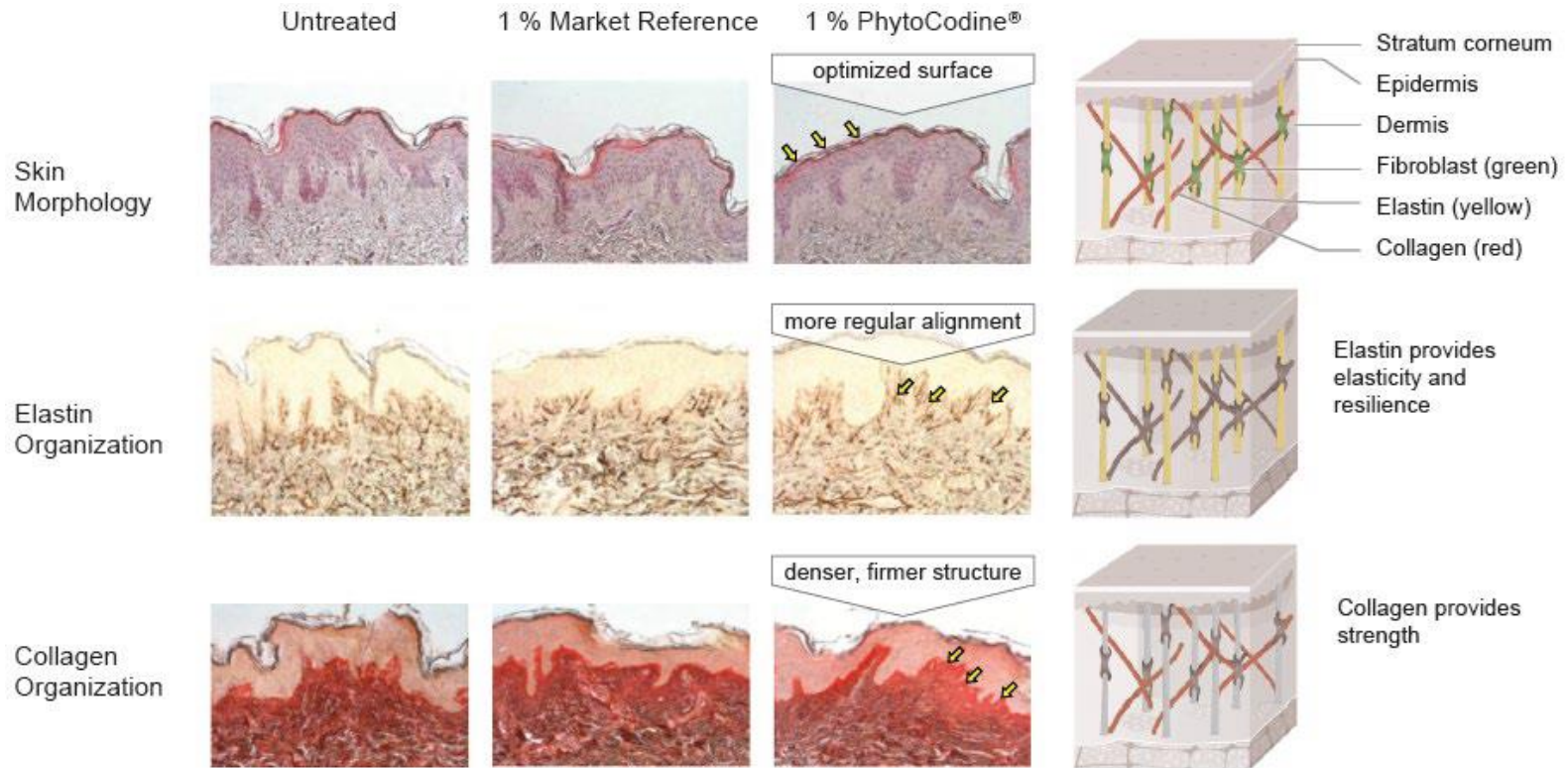
目的

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PhytoCordine®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 % PhytoCordine®
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

PhytoCordine® Optimizes Skin Structure



PhytoCordine® はECMの弾性線維の組織と分布を改善する。
PhytoCordine® 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

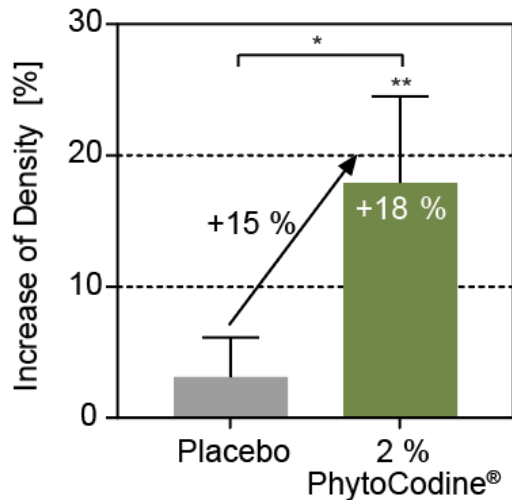
Design	二重盲目, プラセボコントロール, ランダム in vivo 試験
Test Panel	21名の白人女性被験者, 40 - 65歳, 乾燥肌をもつ
Test Substances	2 % PhytoCodine®含有クリームとプラセボクリームの塗布
Application Site	2% PhytoCodine® 配合クリームを半顔に塗布し、同一処方でPhytoCodine® ないのクリーム(プラセボ) をもう一方の半顔に塗布
Application Frequency	1日2回, 56日間
Primary Endpoint	• 生物力学的作用（密度, 弾力）やskin topography（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

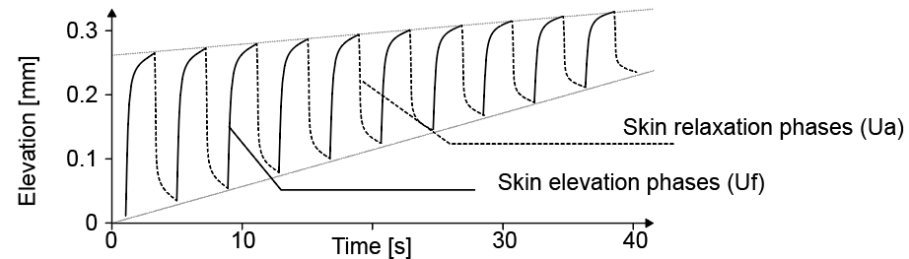
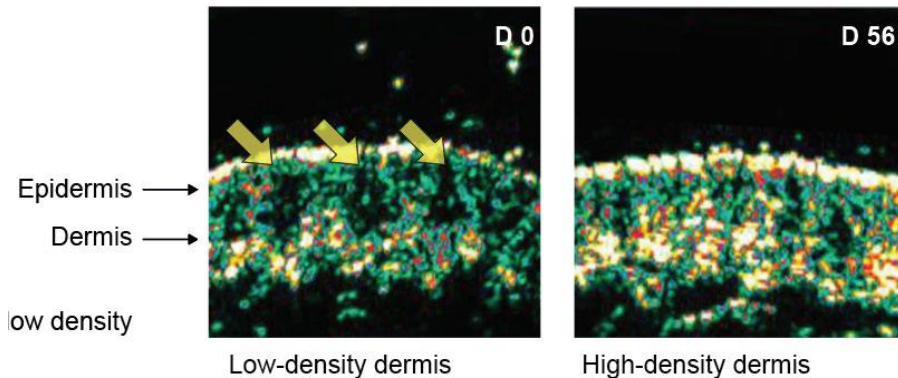
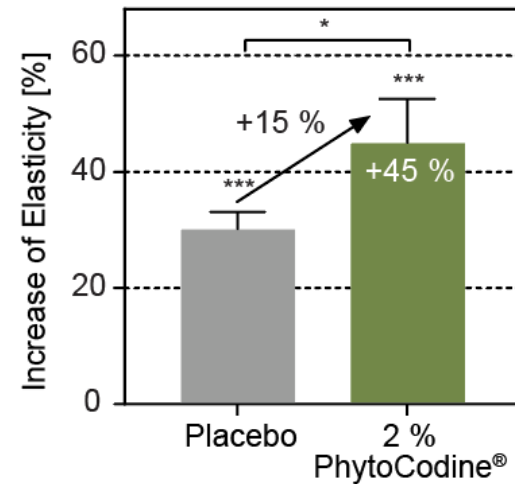
PhytoCodine® Improves Age-Related Properties of Facial Skin

生物力学的皮膚機能のプラセボコントロール機器分析

A Improvement of Dermal Density



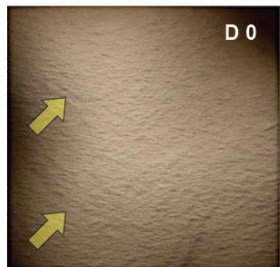
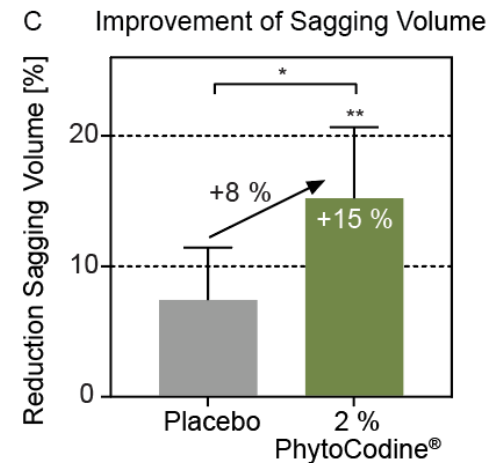
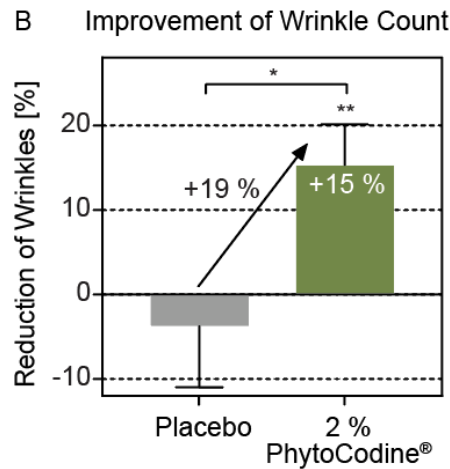
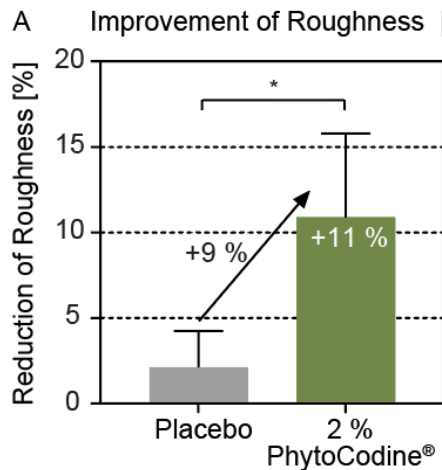
B Improvement of Dermal Elasticity



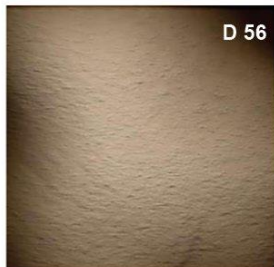
IN VIVO ACTIVITY

PhytoCodine® Improves Age-Related Properties of Facial Skin

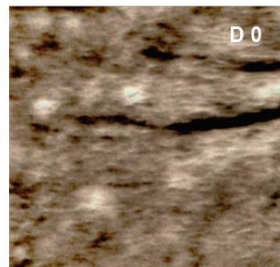
Skin Topography (皮膚形状) のプラセボコントロール機器分析



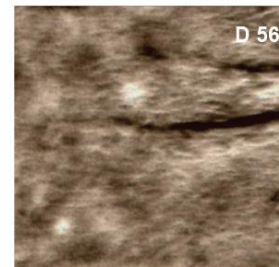
Rough areas



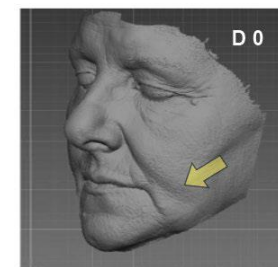
Smoothed surface



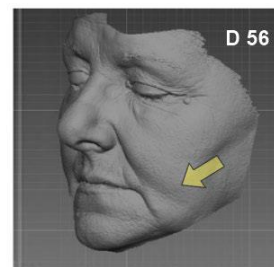
Pronounced wrinkles



Less wrinkles



Sagging cheeks

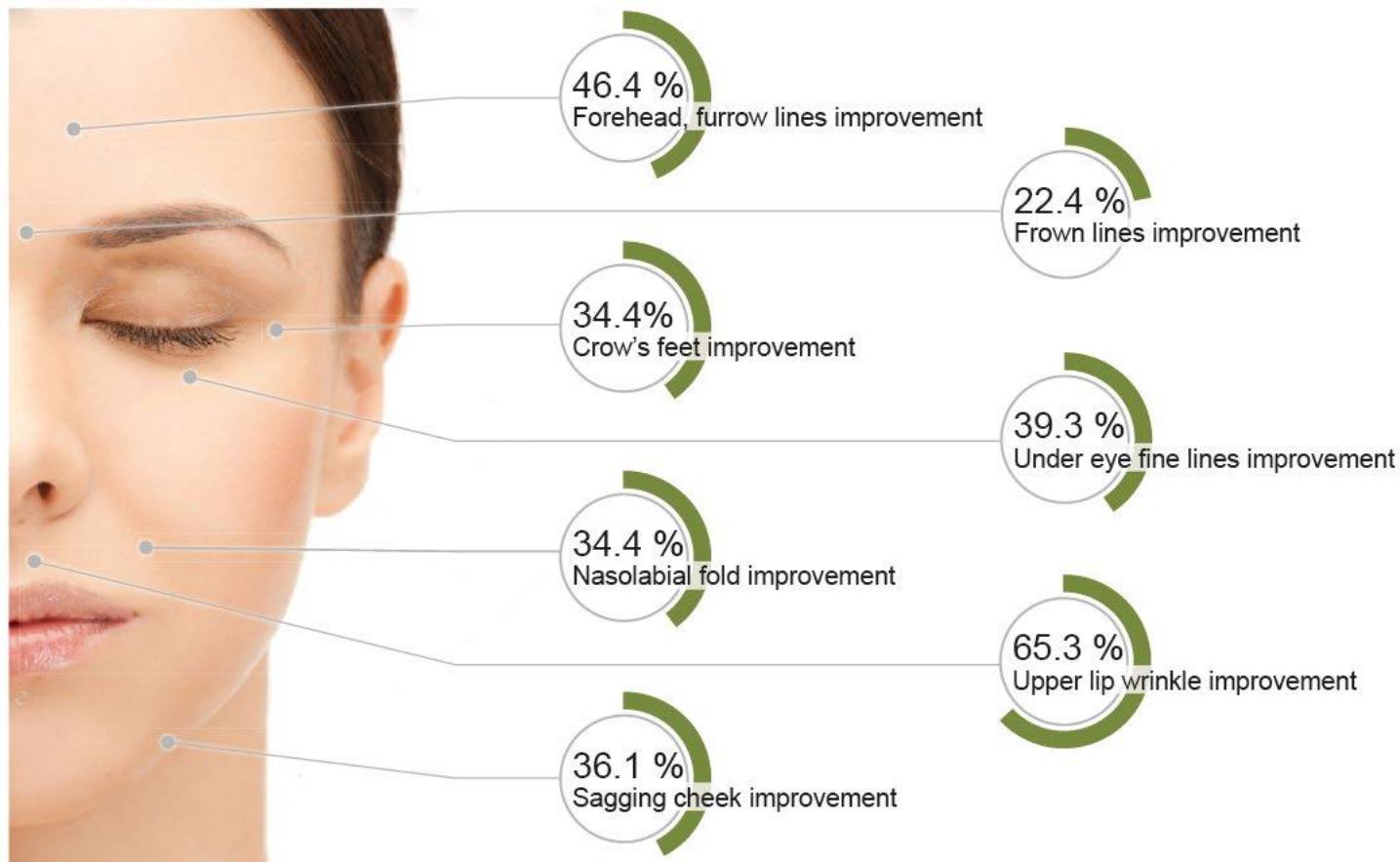


Reduced sagging

IN VIVO ACTIVITY

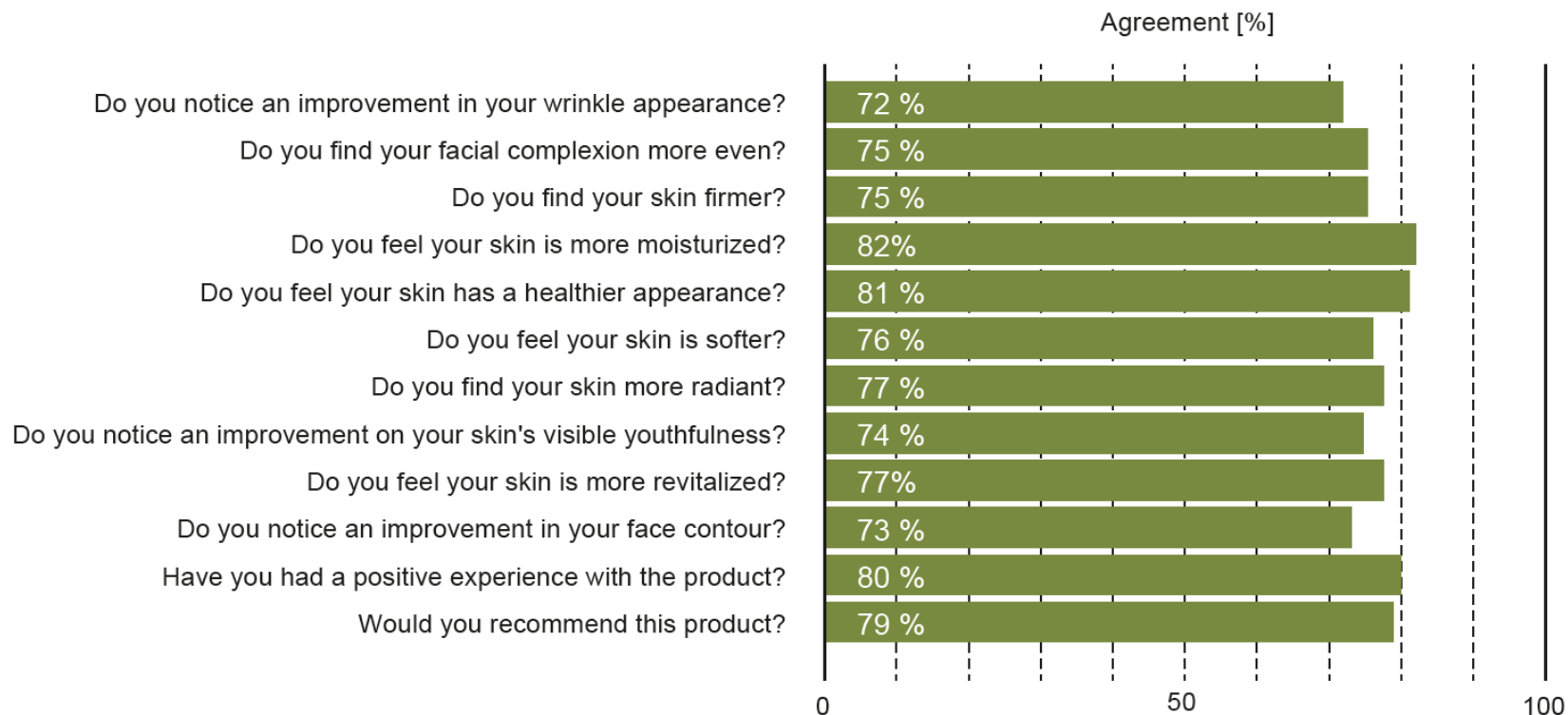
PhytoCodine® Improves Age-Related Properties of Facial Skin

皮膚科医による使用前後における臨床評価



IN VIVO ACTIVITY

PhytoCordine® Improves Age-Related Properties of Facial Skin



PhytoCordine® 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
PhytoCordine® 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な作用を改善 (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



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

PhytoCordine

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 %

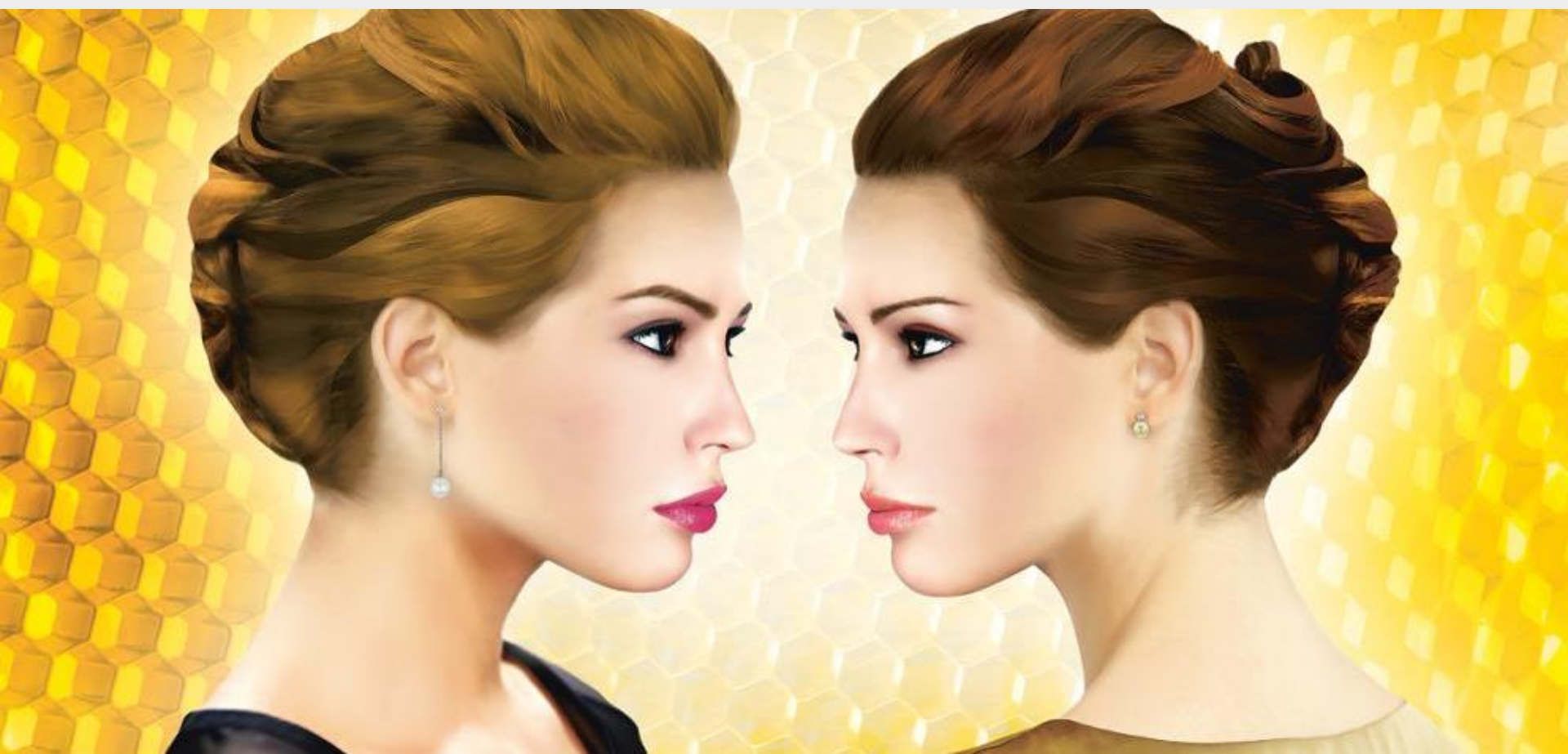
推奨用途

- Firming& resurfacingfacecream
- Lifting & anti-sagging
- Recontouringeyecream
- Recompressing 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)





RoyalEpigen P5

エピジェネティック科学を通じた若返り

Epigenetics（エピジェネティクス）とは？

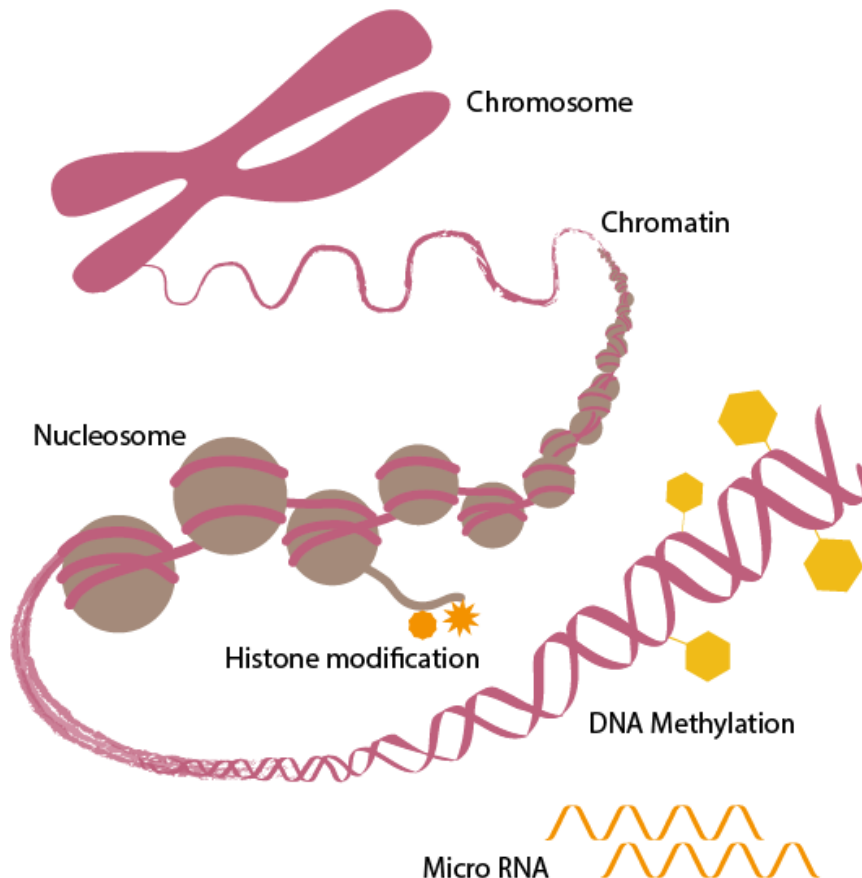
- 遺伝子学上同じでも一つの種内で異なる外観に変化する可能性がある
- 同一のゲノムを異なった読み取りや解釈を行なう可能性の裏にある科学を「エピジェネティクス」という

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

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

エピゲノムはフレキシブル



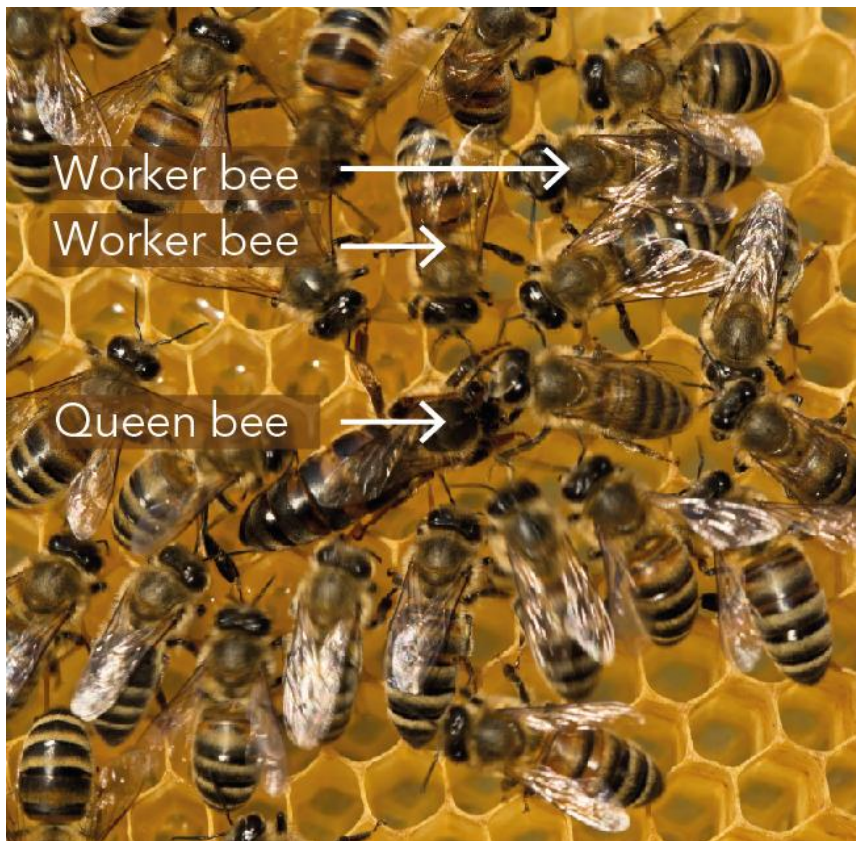
エピジェネティック修飾とは:

- 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）

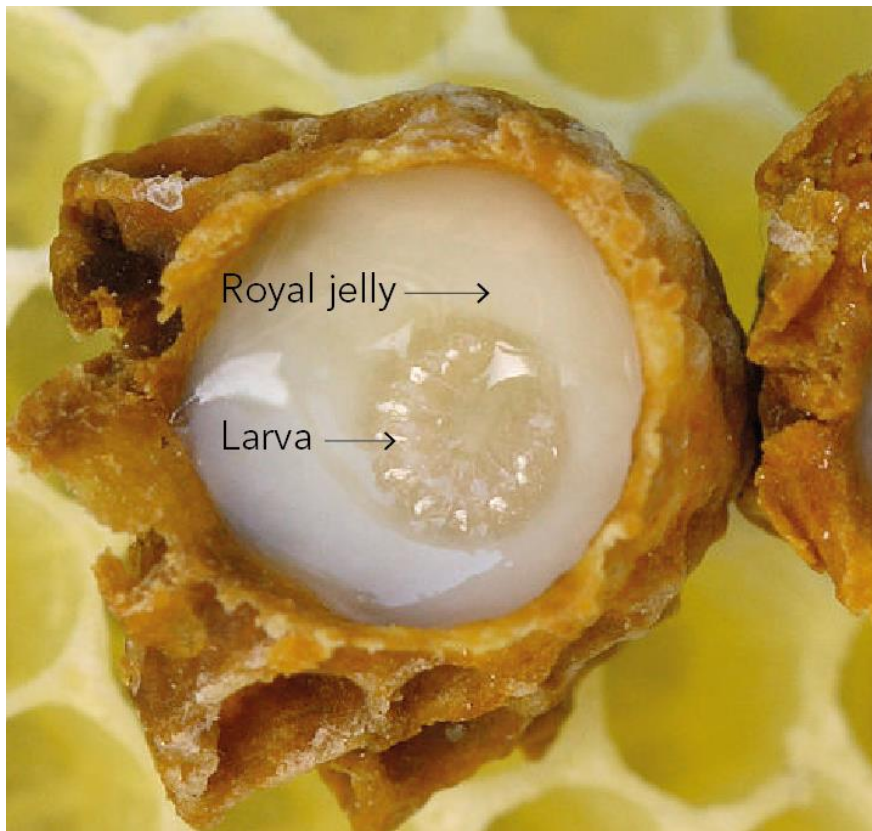
例: エピゲノムは同一の双子でさえわずかな違いを生じさせる

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

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

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

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

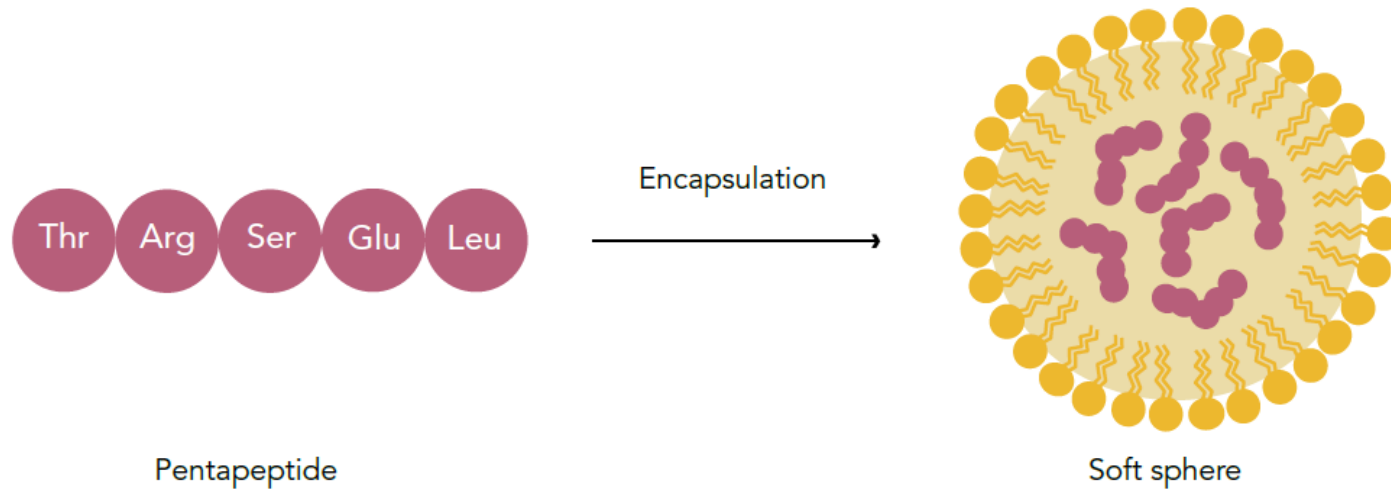
Solution:

- 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



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

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

ペントペプチド-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

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

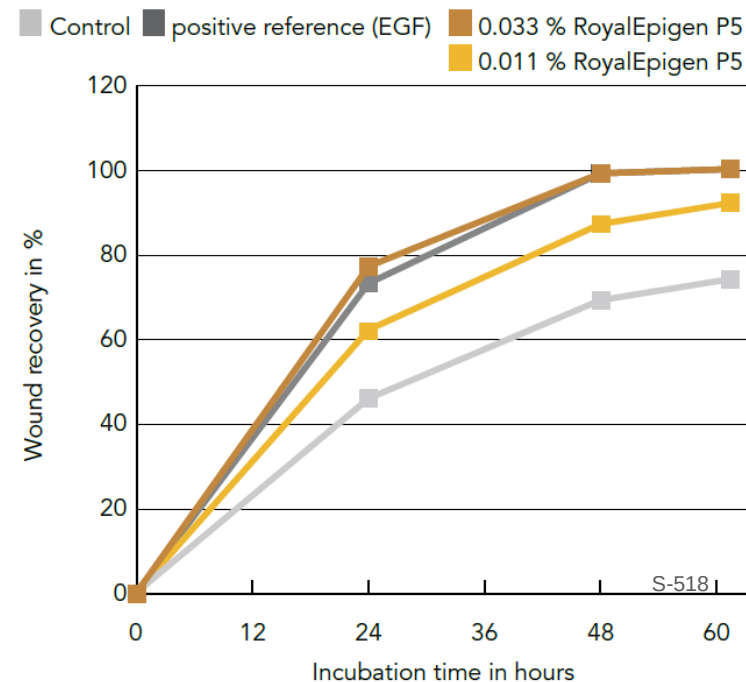
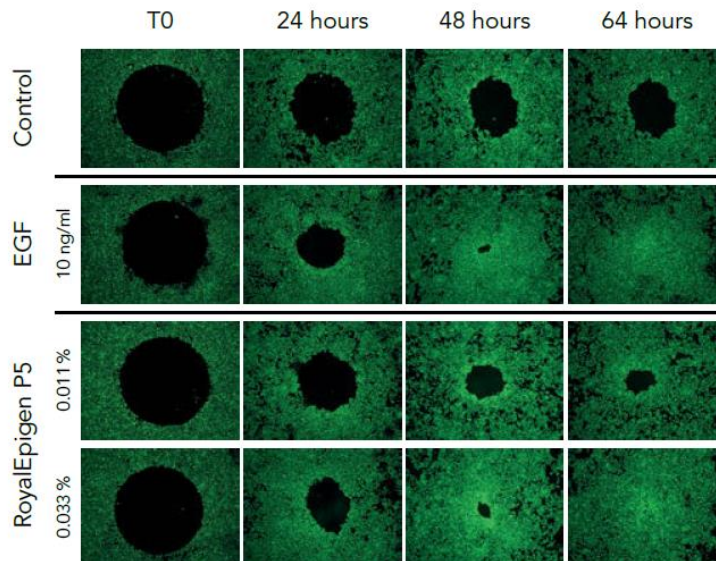
→ cell-free 領域 (= 人工的創傷部分)。完全に細胞が接着した後, ストッパーを取り除きテスト物質を培地中へ添加もしくは未添加する。

検出

染色したケラチノサイトを撮影

S-518

創傷部分の細胞遊走と増殖の向上

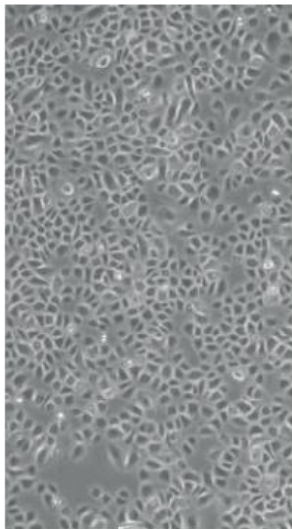


All values were statistically significant compared to control.

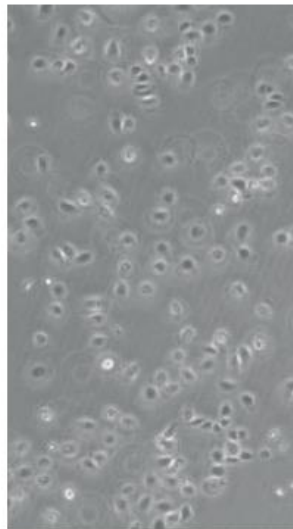


RoyalEpigen P5 stimulates cell migration and proliferation after tissue injury
→ skin recovers its integrity more quickly

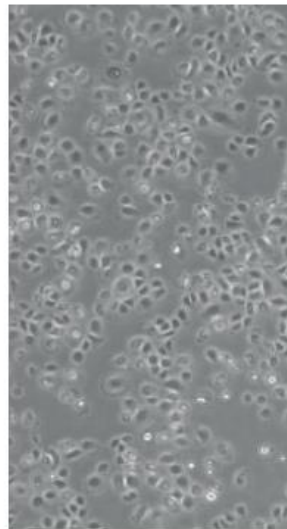
老化状態での細胞増殖の向上



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

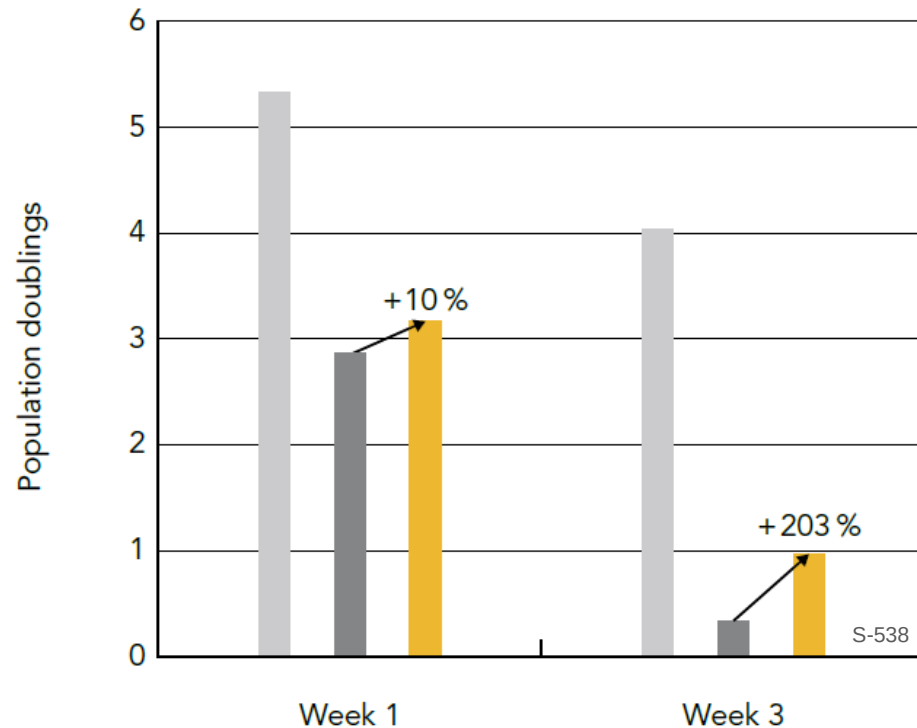
3回継代 (3週間) させて細胞数を増やして観察



RoyalEpigen P5 老化過程にかかわらず細胞増殖活性を維持させる

老化状態での細胞増殖の向上

■ Classic medium ■ Pro-aging medium ■ 0.008 % RoyalEpigen P5



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)

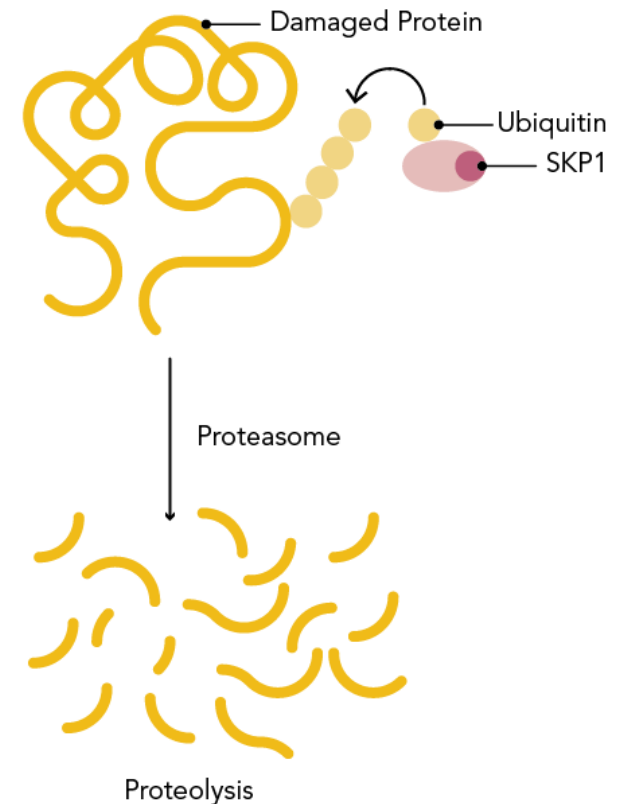
+23 % (2週間後)

+203 % (3週間)

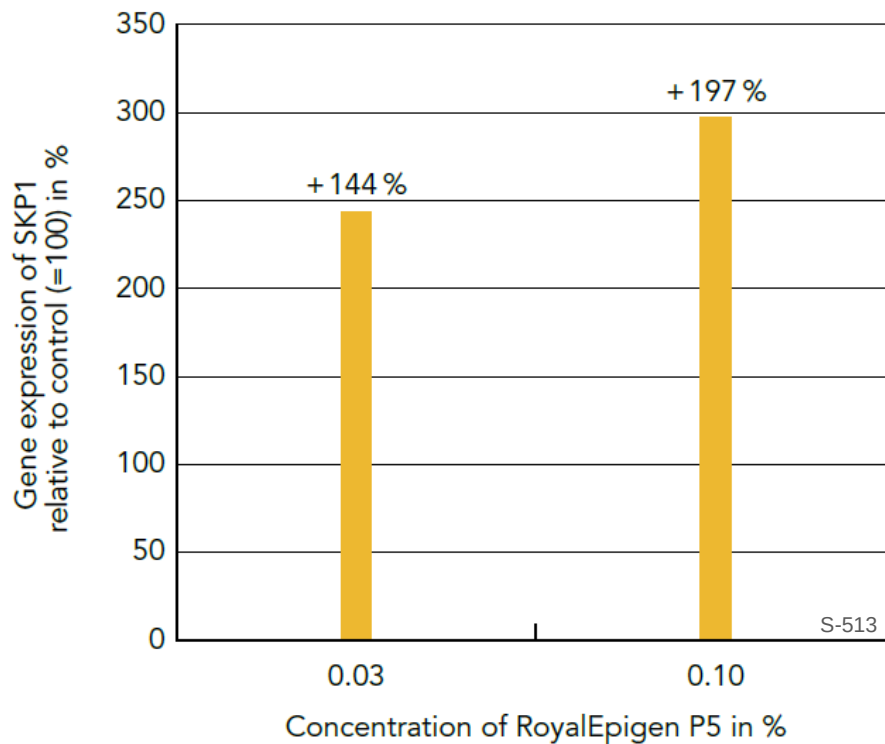
Royalactin はプロテアソームによって古いタンパクの除去を活性化

- 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にくすませる。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



SKP1 活性を通じてプロテアソーム刺激



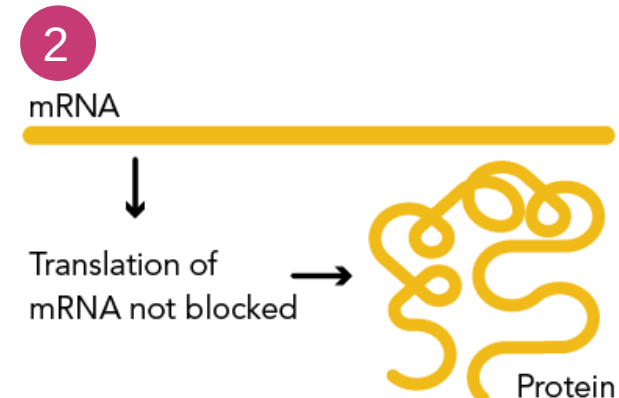
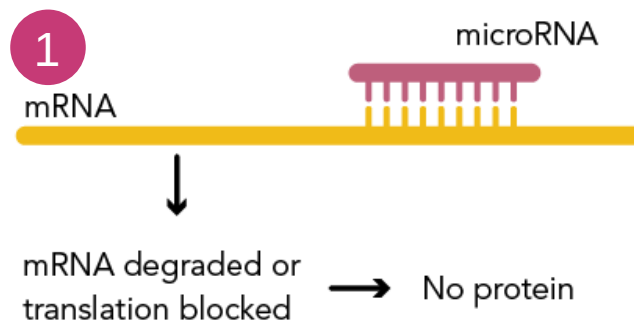
細胞
正常ヒト表皮ケラチノサイト (NHEK).
試験品
RoyalEpigen P5 (0.03 % と 0.1 %)
24時間処置
測定
RT-qPCRによるSKP1 遺伝子発現



濃度依存的にSKP1 発現を向上

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어링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).



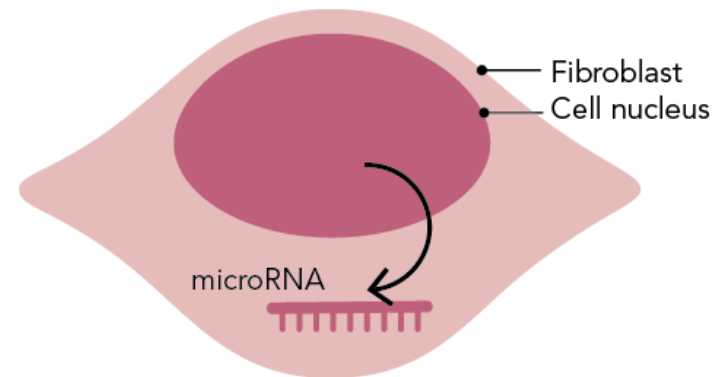
RoyalEpigen P5 はエピジェネティックメカニズムにおけるインパクトをもつ

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)

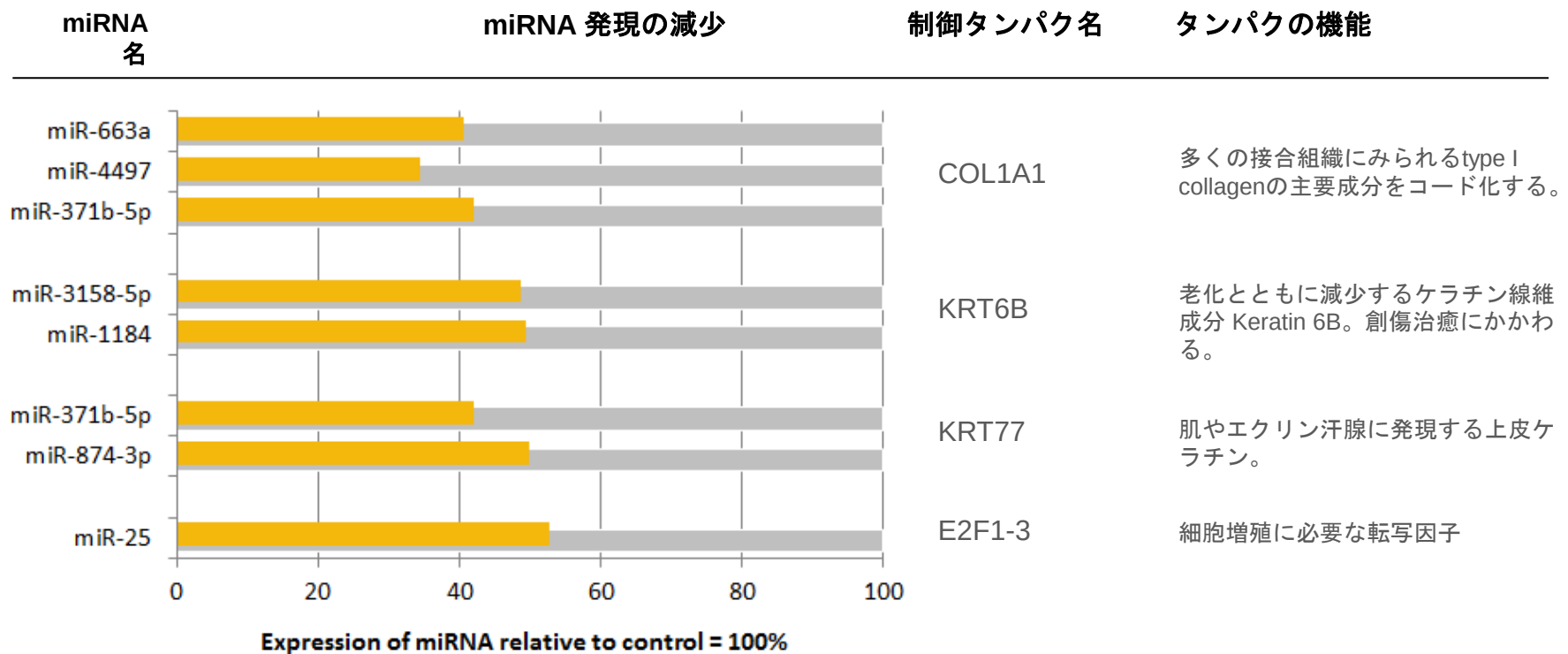
試料: 0.1% RoyalEpigen P5, コントロール (処理なしでの細胞培養)

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

RoyalEpigen P5 は重要な肌タンパクの産生を再活性化する



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

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

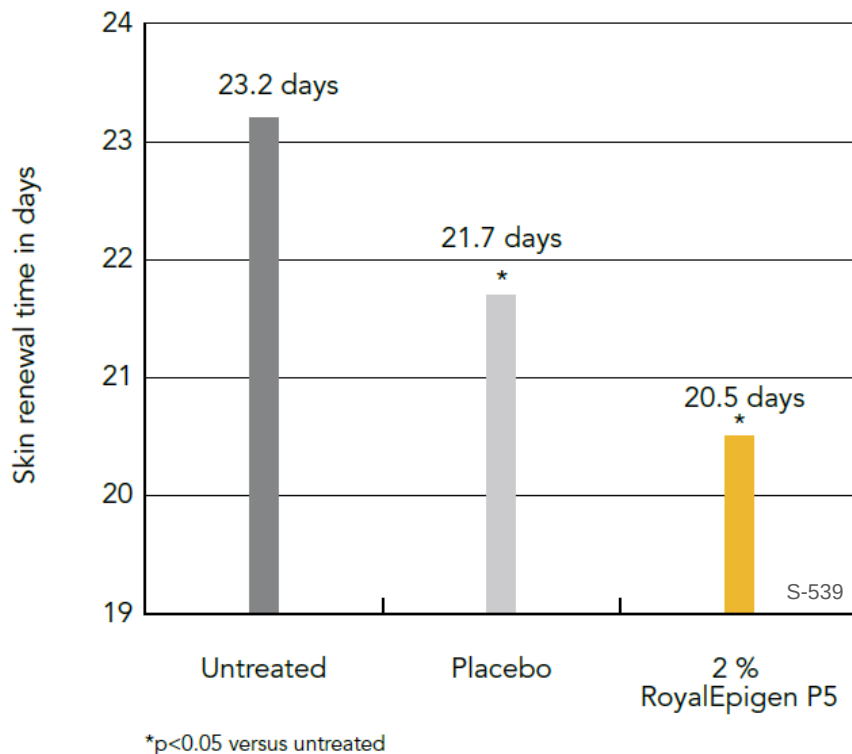
使用: 1日2回を28日間, 56日間 (28日後に1日空ける)

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

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

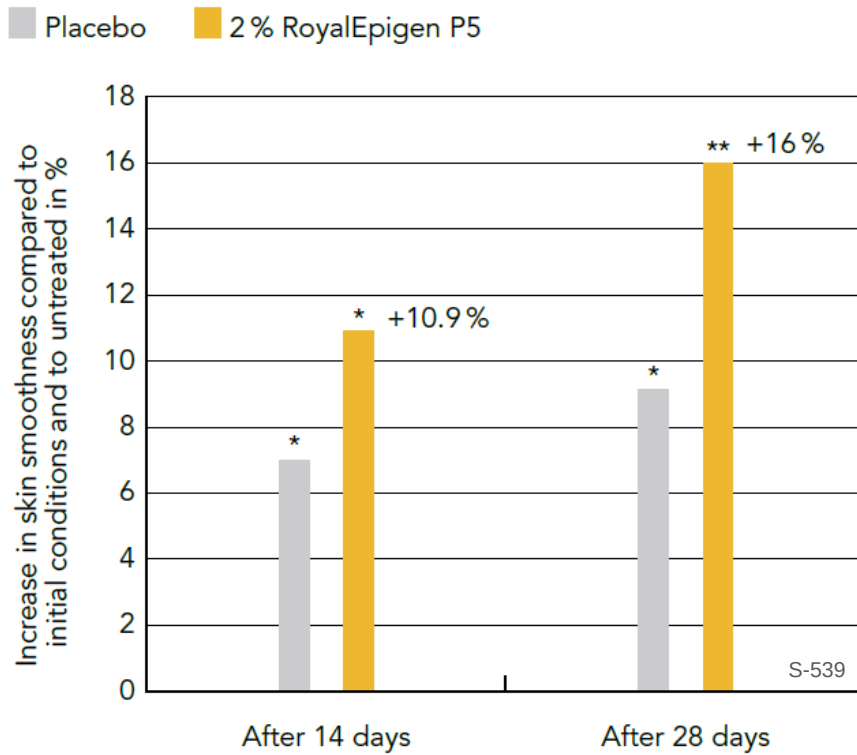
Day 29-56: 2% RoyalEpigen P5 含有クリームとプラセボを通常使用

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

滑らかにする効果



*p<0.05 versus untreated
**p<0.05 versus untreated and placebo

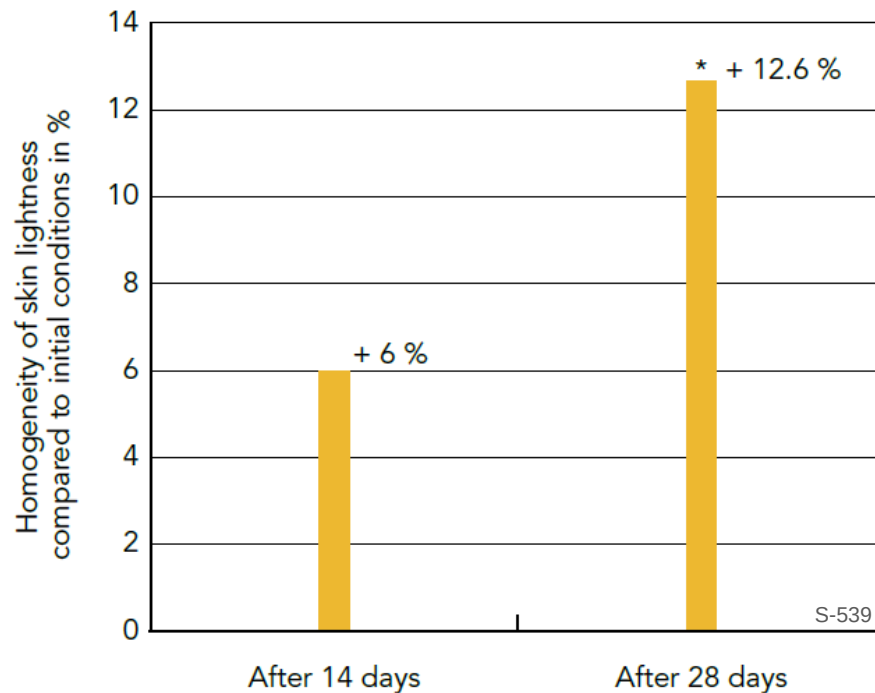


28日後に +16% 滑らかさが向上

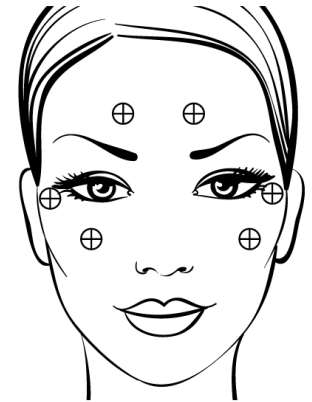
被験者の100%で有意な効果が観察された

肌の均一性を向上

■ 2 % RoyalEpigen P5



*p<0.05 versus initial conditions



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。

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

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 %

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アクティブ原料



SensAmone P5

Immediate comfort for sensitive skin

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

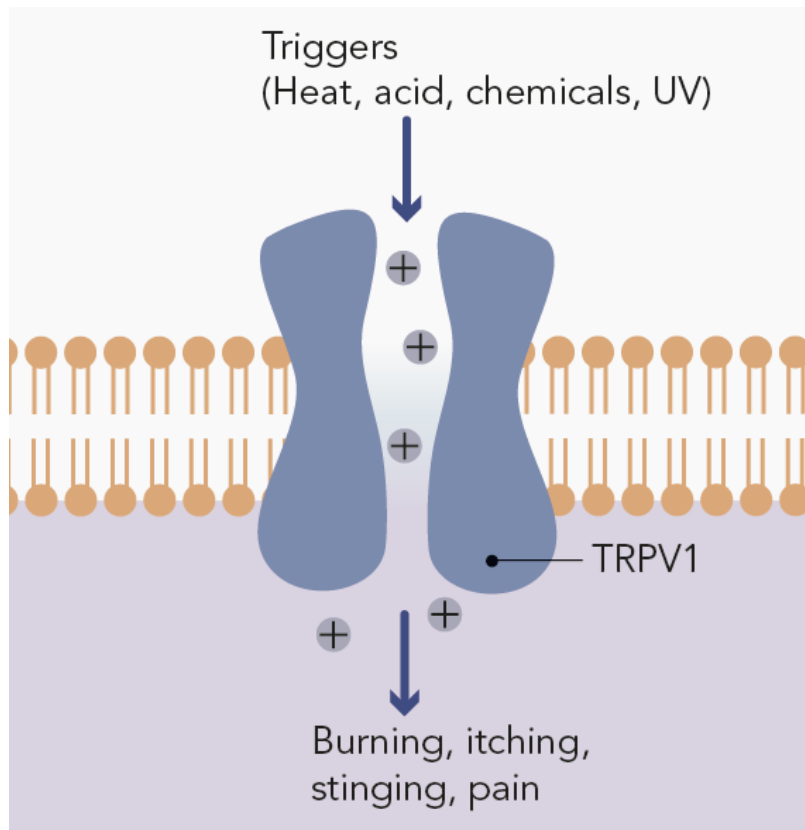
→ Type III が健康的な人に最もよく見られる敏感肌

外的因子が不快な肌を生み出す



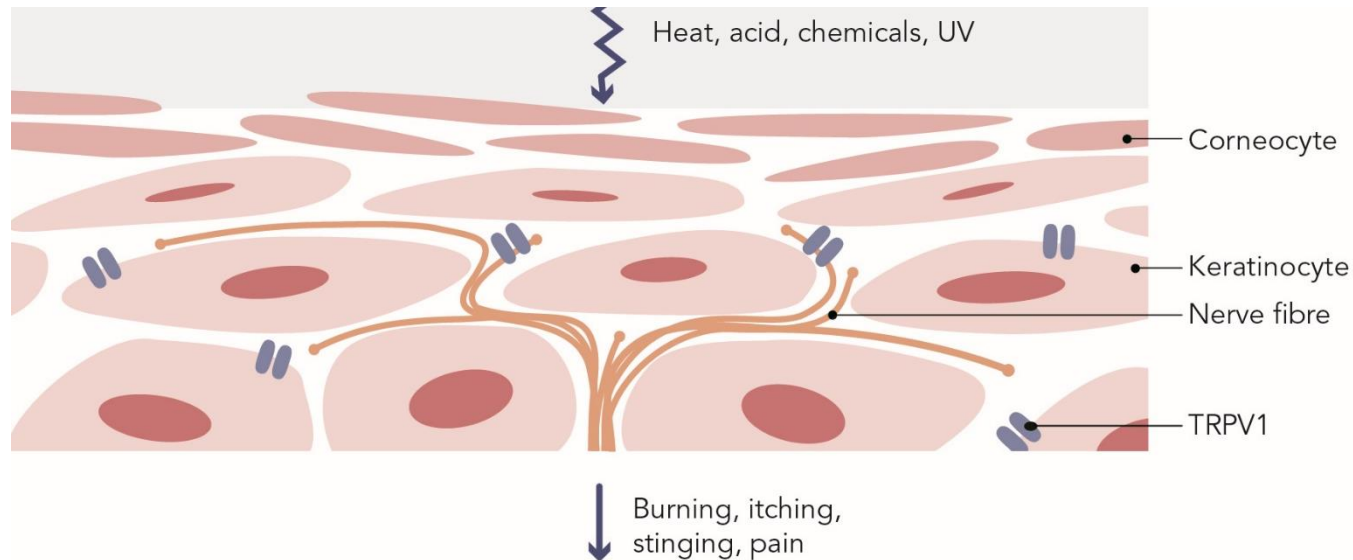
- 敏感肌はよく見られる炎症のサインや不快感によって特定される
- 日常的な刺激への過剰な反応
- 敏感肌は締め付けやかゆみ、熱さや痛みを感じ得る
- 主な原因: 感覚的な応答が非常に強い

TRPV1 – 痛みの受容体



- TRPV1 (バニロイド受容体1 と呼ばれる) 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

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

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

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

Sea Anemone *Heteractis crispata*



- *Heteractis crispata* is a tropical and subtropical sea anemone that exists in tropical and subtropical waters.
- Sea anemones serve as a shelter for many species of clownfish, similar to the anemonefish, making them a home for many species.
- The tentacles of sea anemones are a defense mechanism and a means of catching prey, both of which are toxic to the cells they contain.

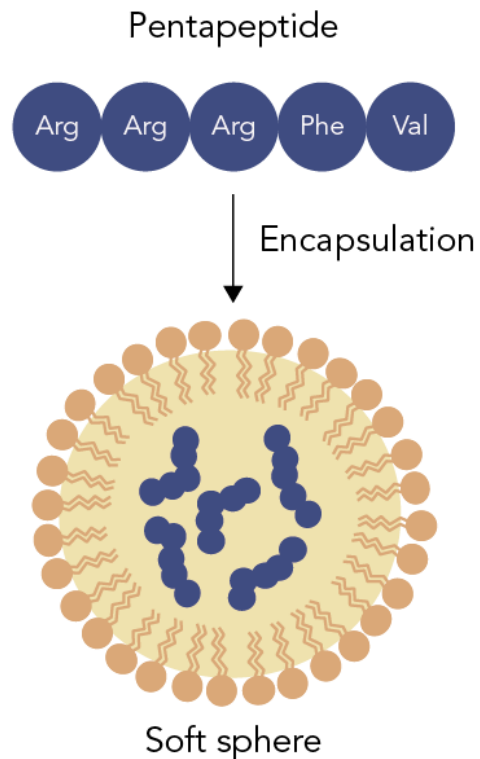
毒からアクティブ原料へ



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

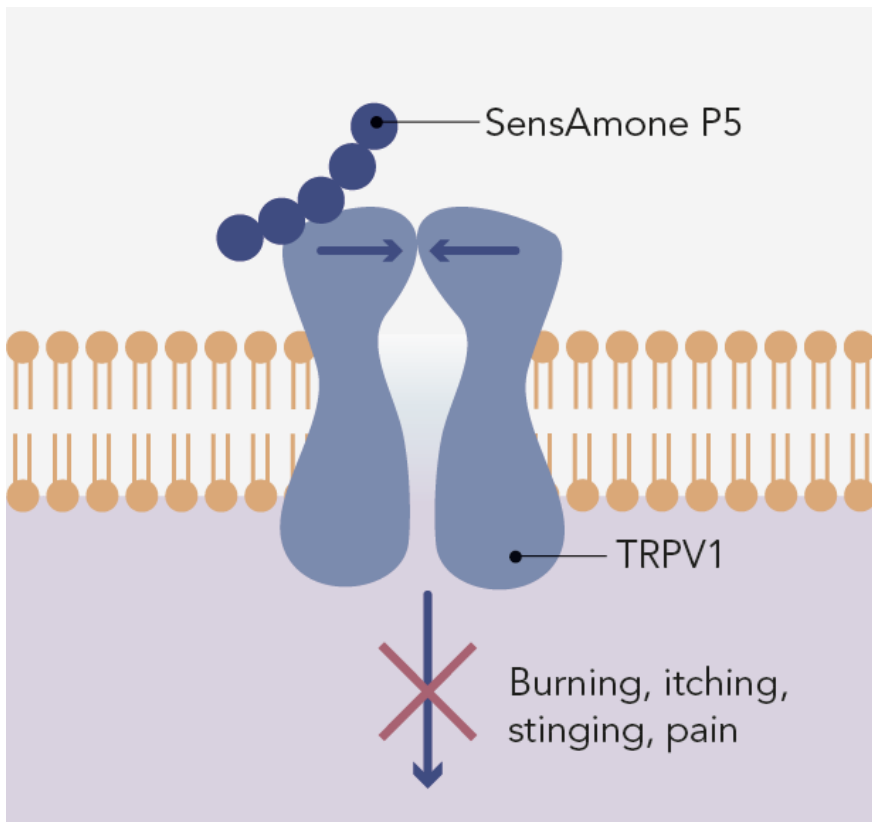
毒からアクティブ原料へ



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

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

SensAmone P5

組成

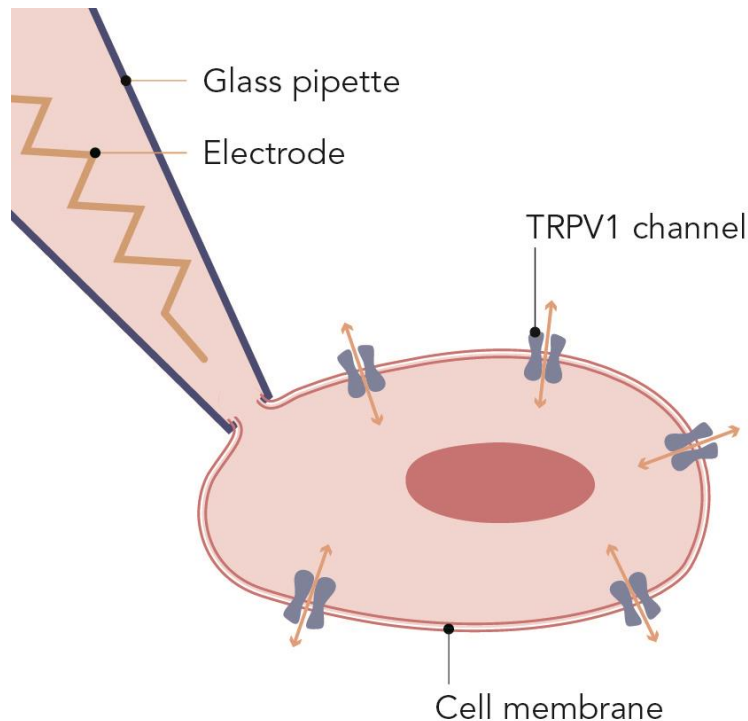
INCI

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

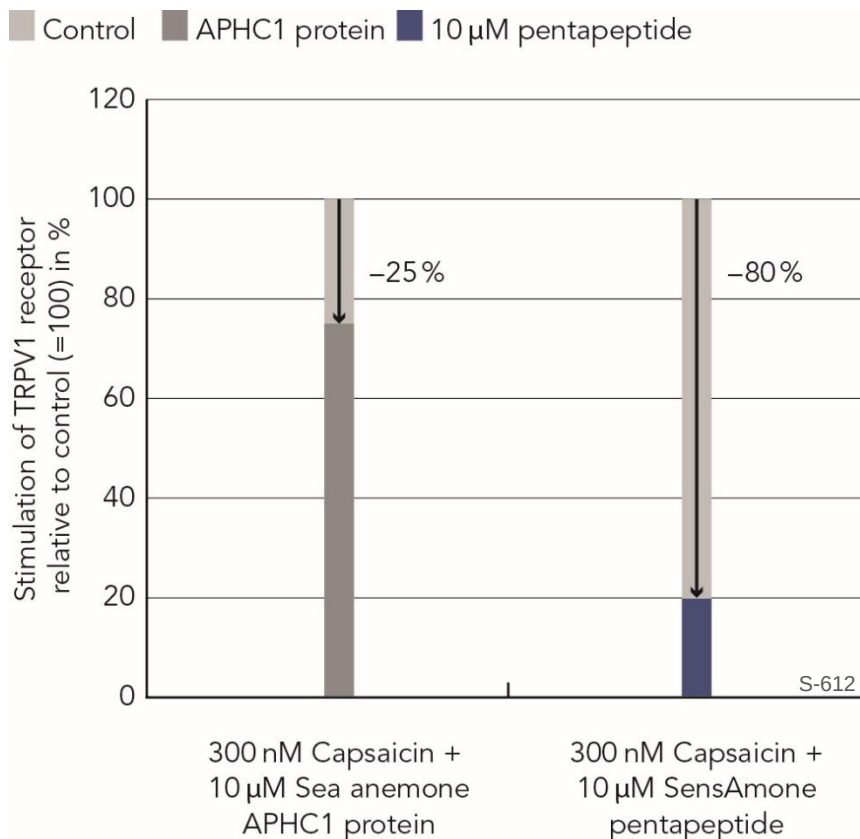
TRPV1 受容体の阻害を検出するための in vitro試験



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 チャン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

SensAmone P5 はTRPV1 を阻害



細胞:

TRPV1 を導入したCHO細胞

試験物質:

10 μ M SensAmone P5 ペプチド

10 μ M 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。

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), 乳酸スティングングテストに反応する敏感肌を持つ

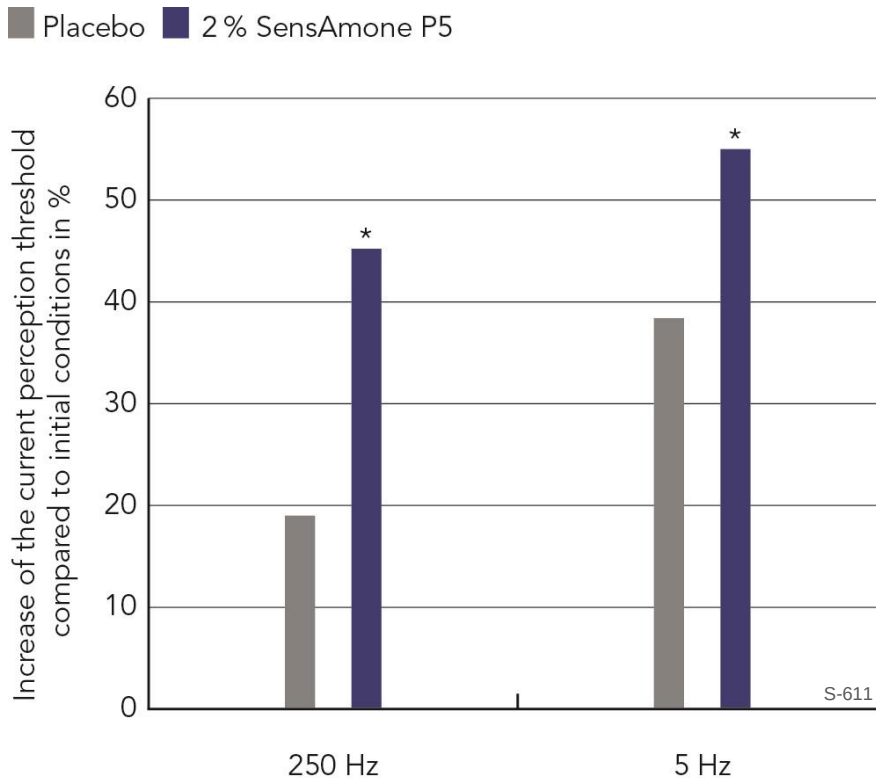
Test 1

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グングテスト

単回塗布後の肌反応性の急速な減少



*p<0.005 versus initial conditions

電流知覚閾値 (CPT value)

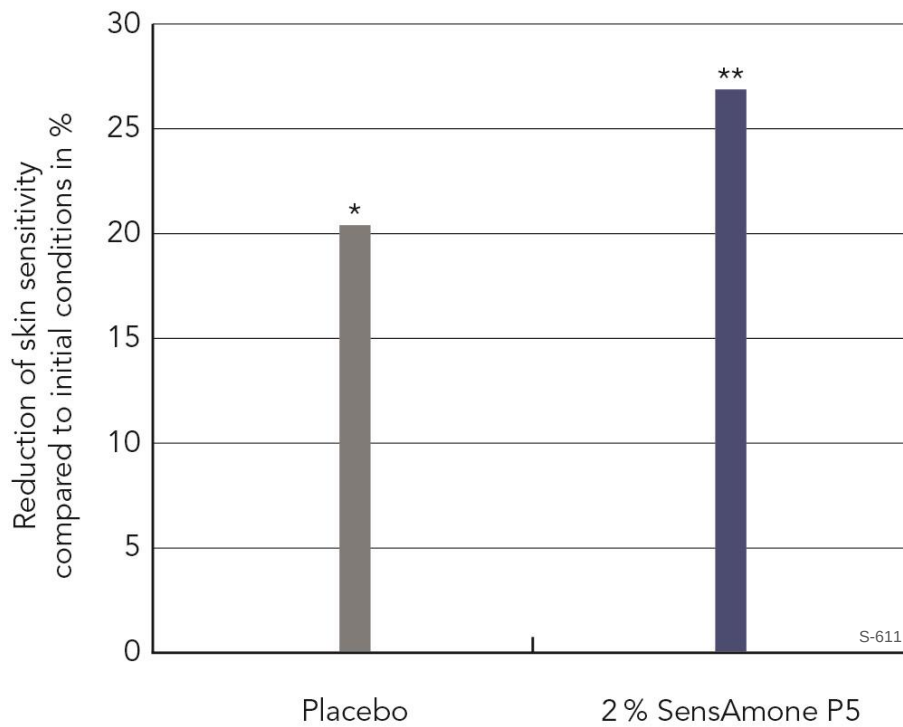
複数の神経を標的とするために異なる頻度で肌へ電気刺激を与える: CPT 値が高いほど、肌の反応性は低い

- **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

SensAmone P5 は28日後に肌の感度を減少させる



*p<0.01 versus initial conditions
 **p<0.005 versus initial conditions

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。

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

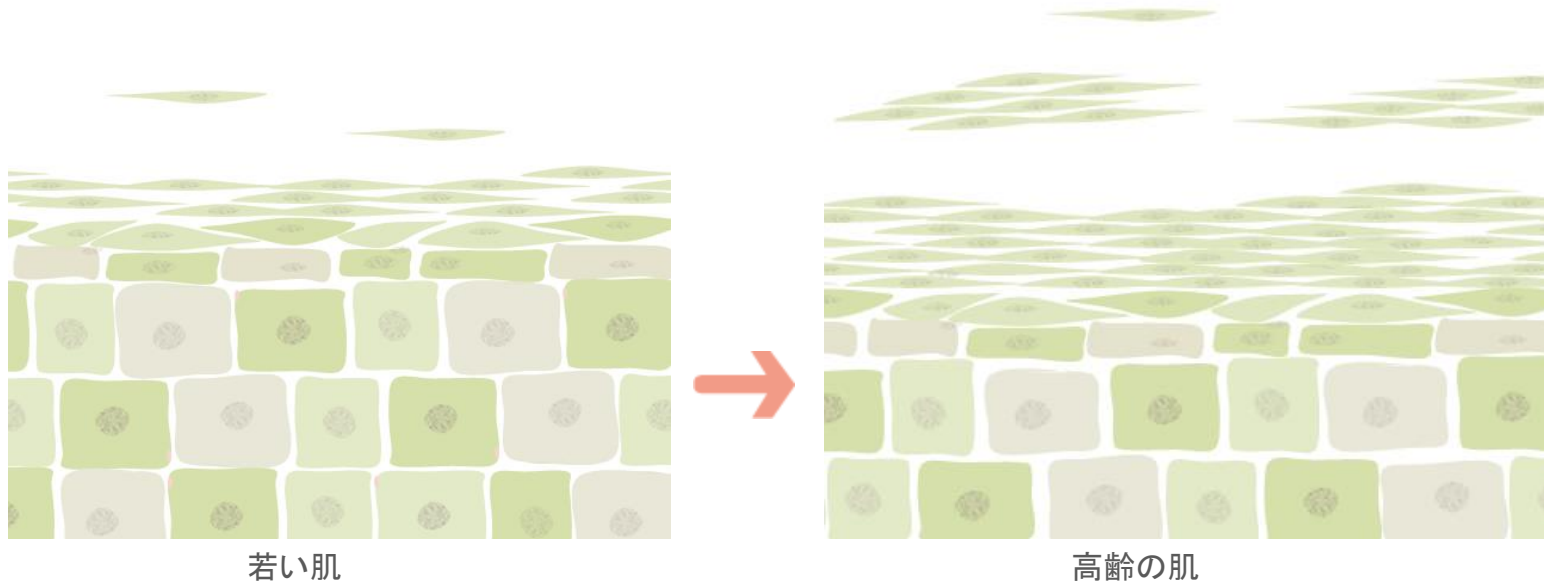
- Venom（毒）テクノロジーに基づく
- 生体模倣ペプチドの使用
- Neurocosmetics



PerfectionPeptide P3

肌再生のための生体模倣ピーリング

老化に伴う落屑の悪化

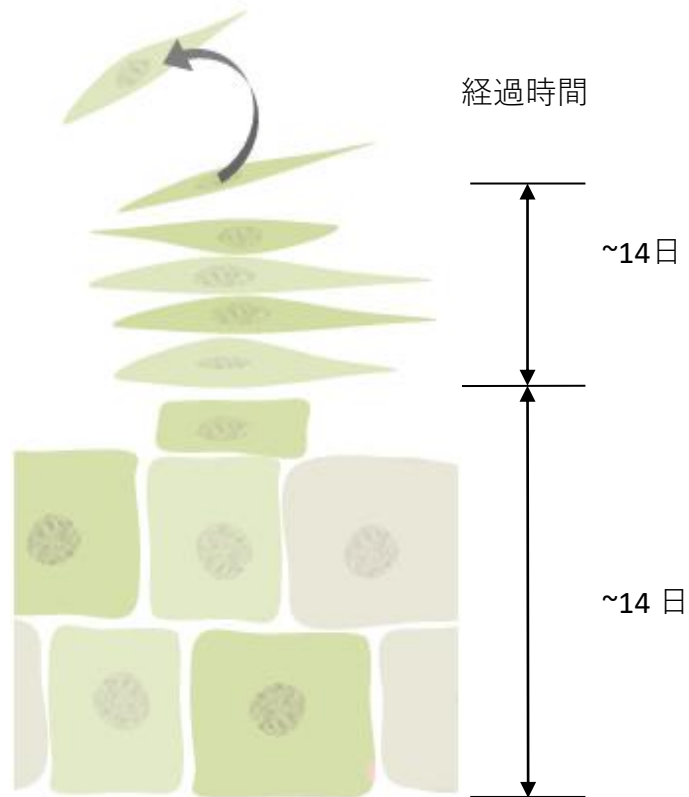


年齢と共に落屑過程はゆっくりと、不定期になる:

- 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

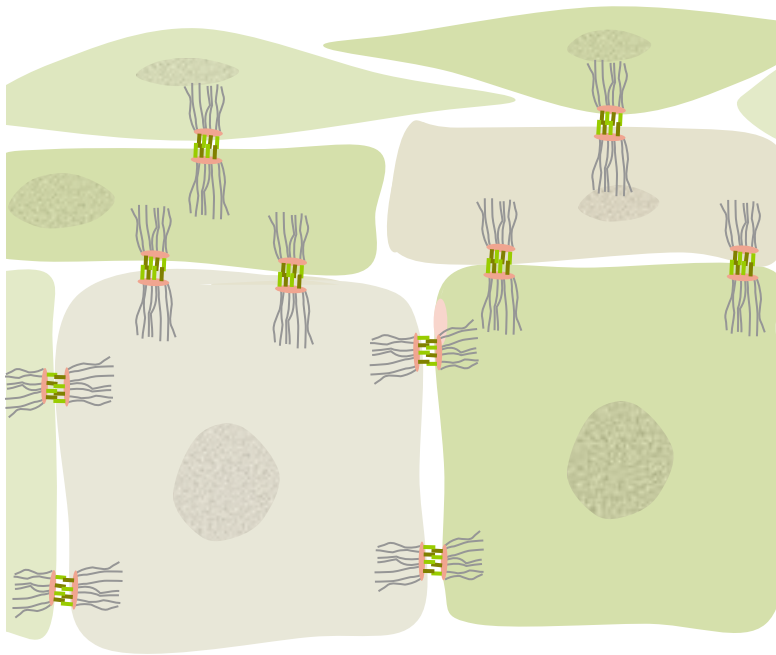
落屑



落屑:
1000 cells/cm²/h
~5 x10⁸ cells/day

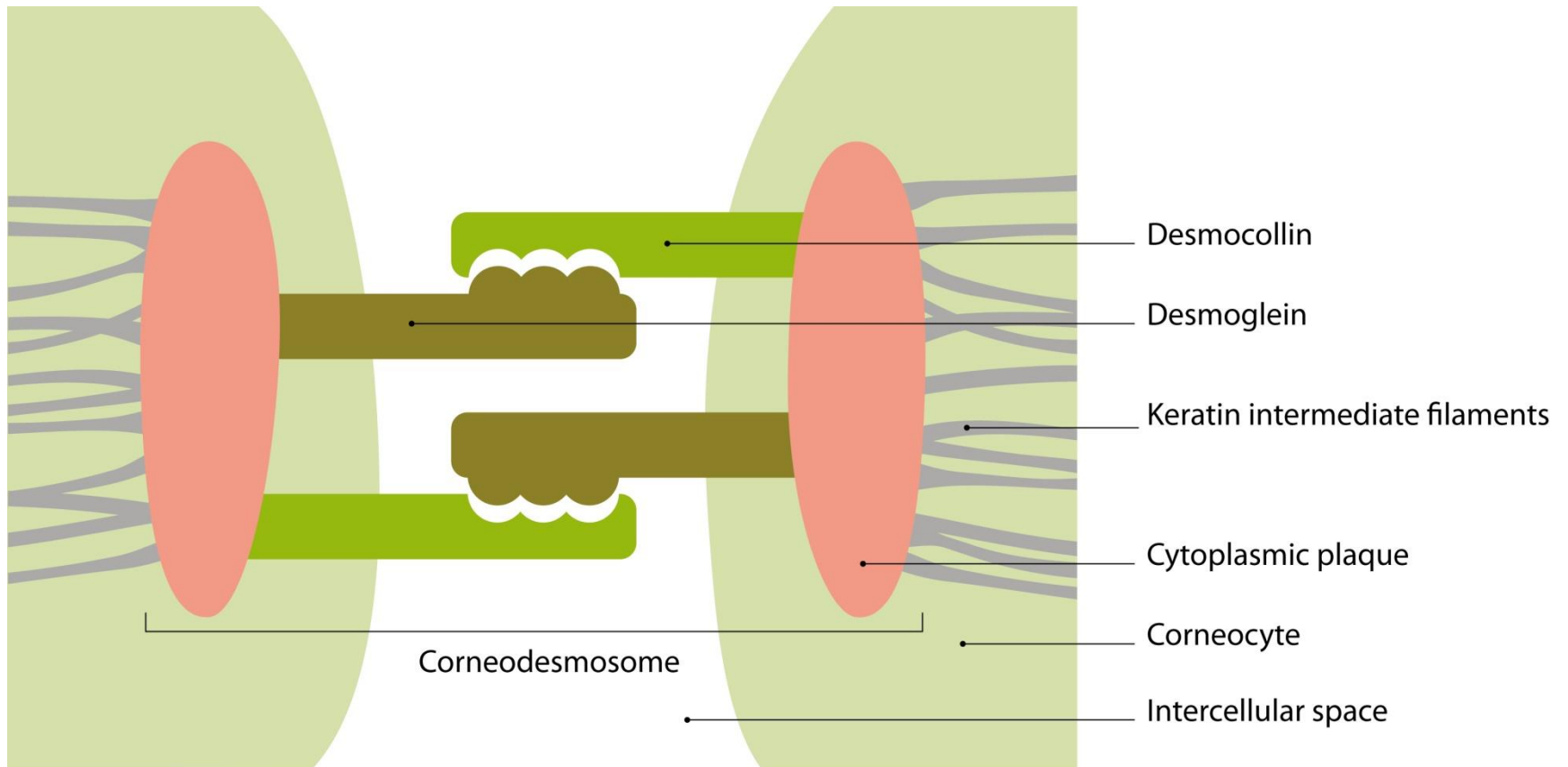
角質層の厚さ:
15 – 20 cell layers

落屑は角層間デスモソームによって仲介される

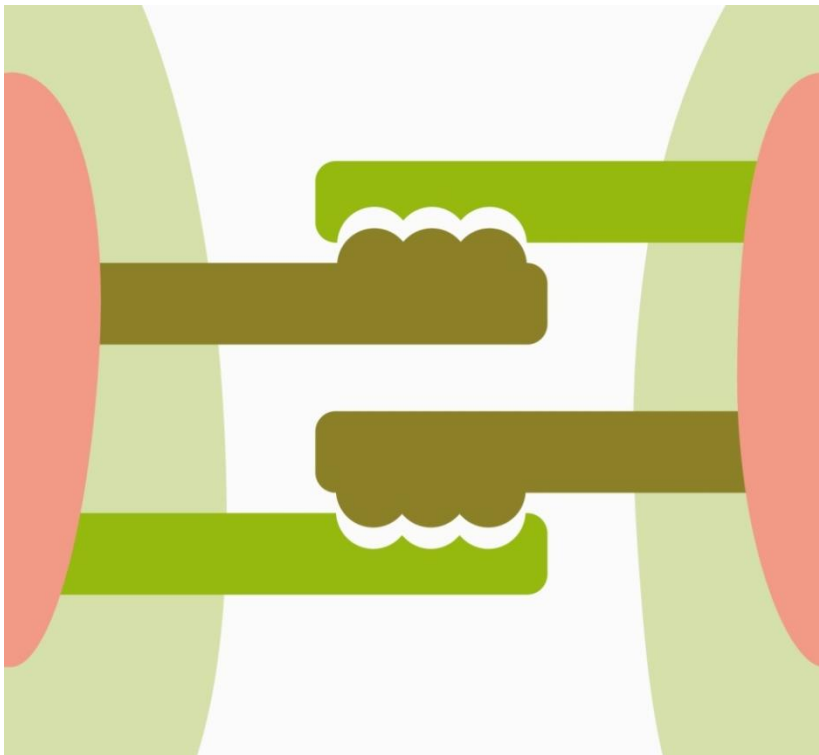


角質細胞は角層間デスモソームによって相互に接合されている。その接合は主に角層間デスモソームを構築している2つのタンパク、デスモグレインとデスモコリンによって成り立っている。

角層間デスモソーム

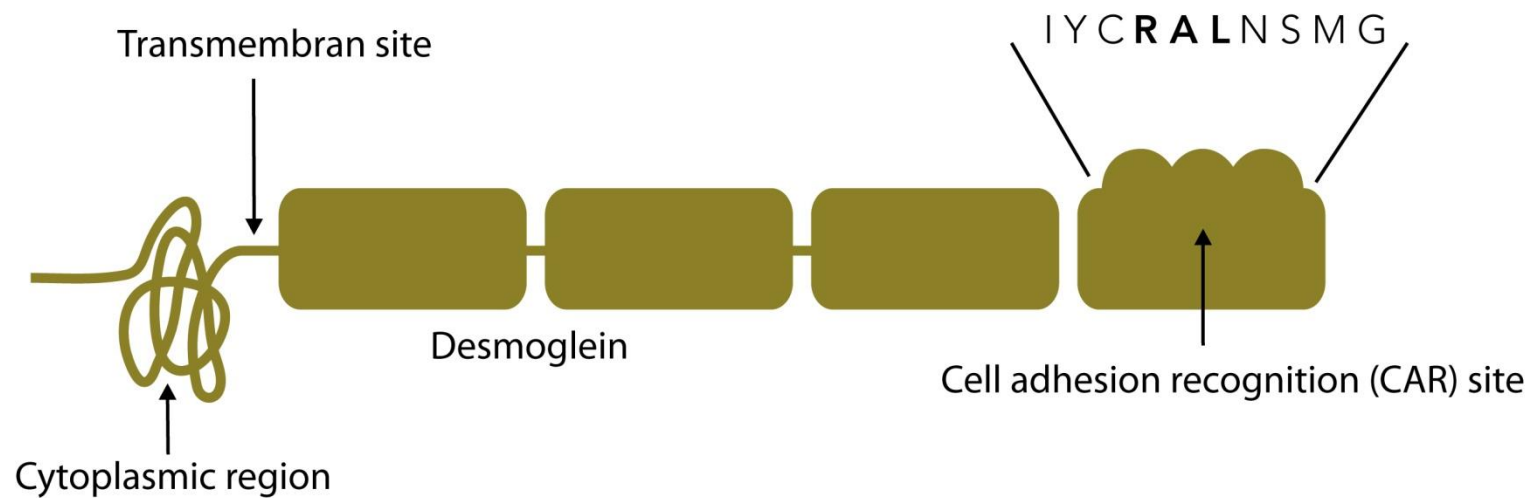


デスモグレインとデスモコリンは細胞間接着を形成する

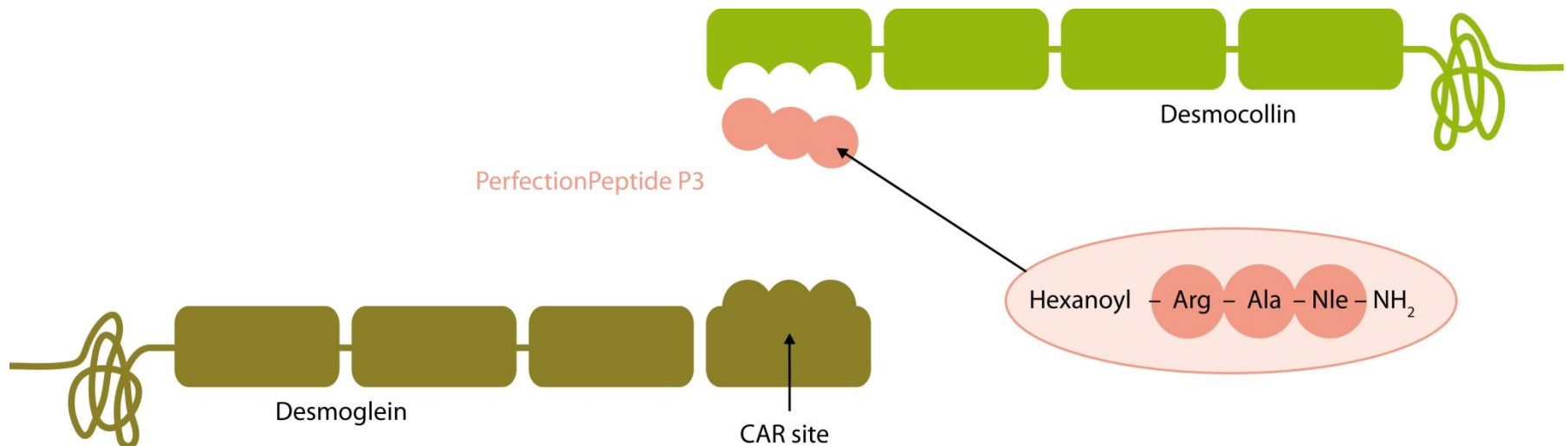


- デスモグレインとデスモコリンはお互いに補う構造を持っている。
- それらは鍵と錠のように隣り合った角質細胞間に橋を形成して互いをつなげる。
- 角質層の最外部ではこれらの橋は特定のプロテアーゼによって分解され、角質細胞は肌表面で目に見えないように落ちていく。

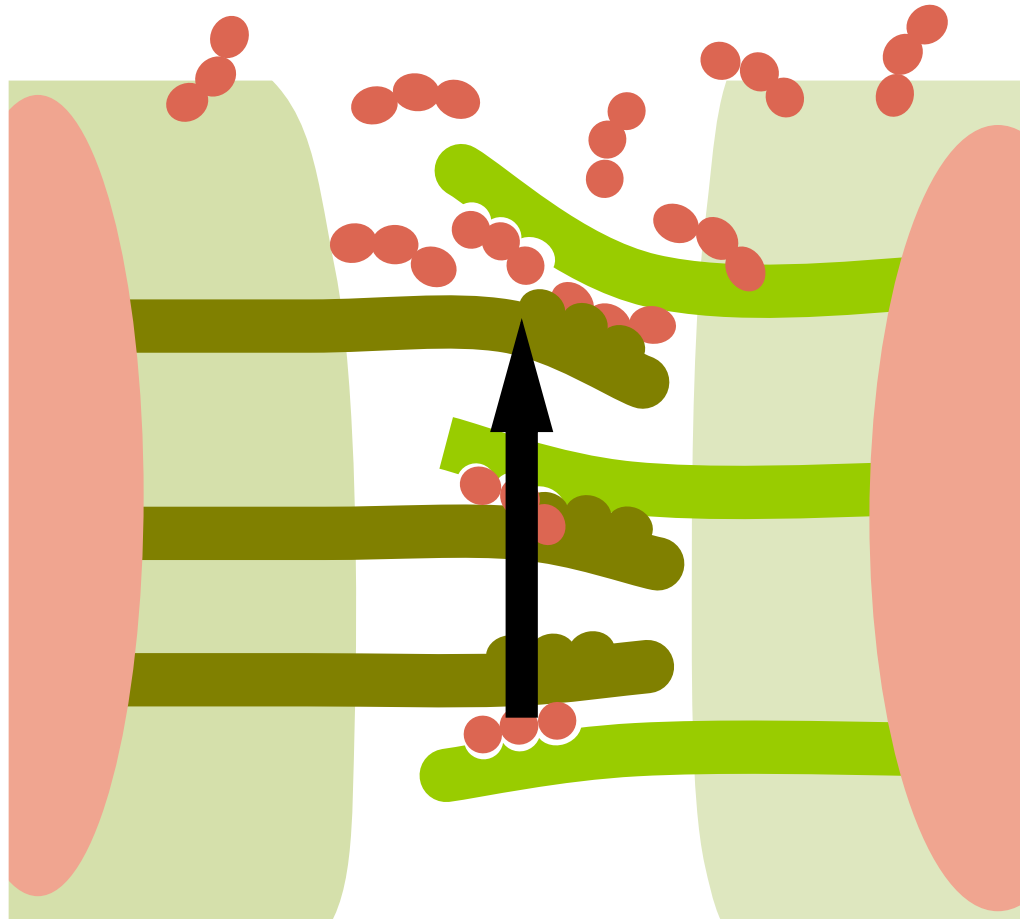
デスモグレインの構造



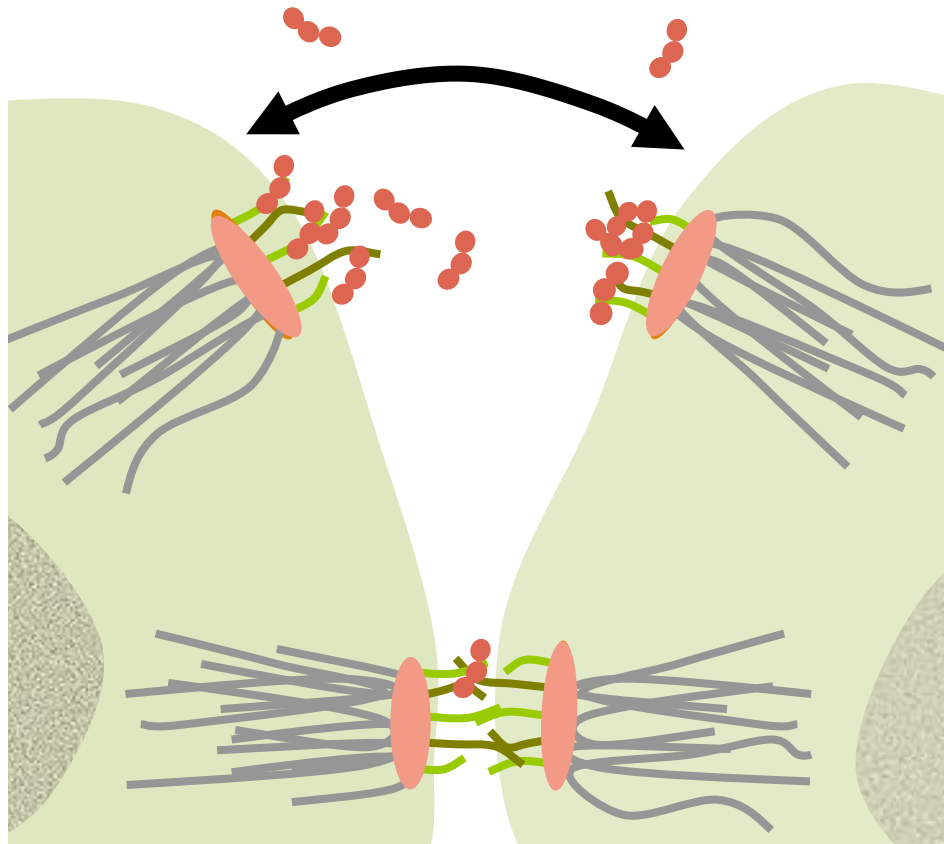
PerfectionPeptide P3 はデスモグレインの CARサイトで構成される



細胞間接着が弱められる



ケラチノサイトは接触先を失う



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

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

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

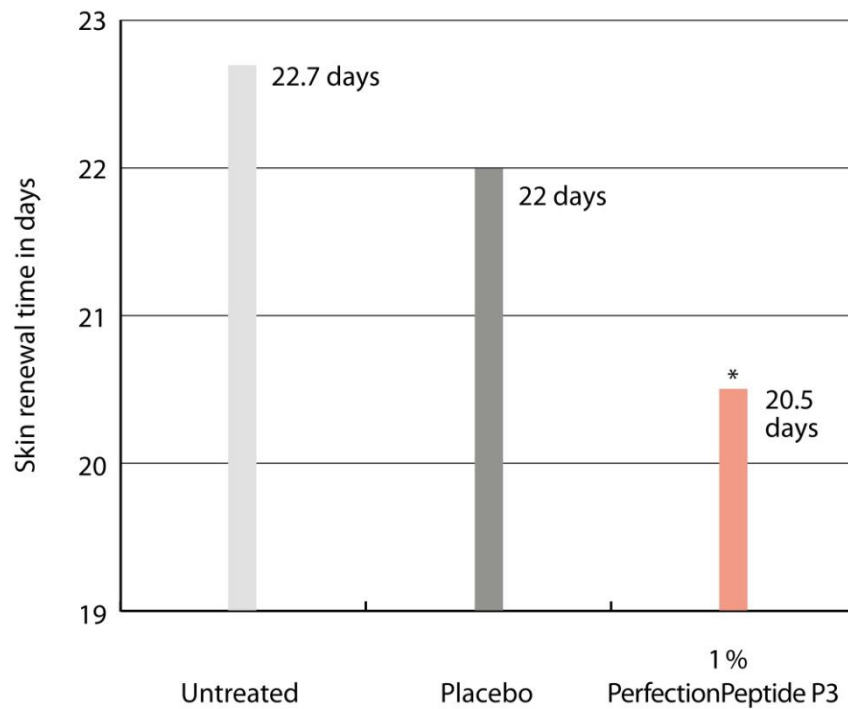
パラメーター 表皮ターンオーバー時間 (塩化ダンシル)

水分

滑らかさ

しわの深さ (目尻) → PRIMOS

落屑の改善



*p<0.05 versus untreated

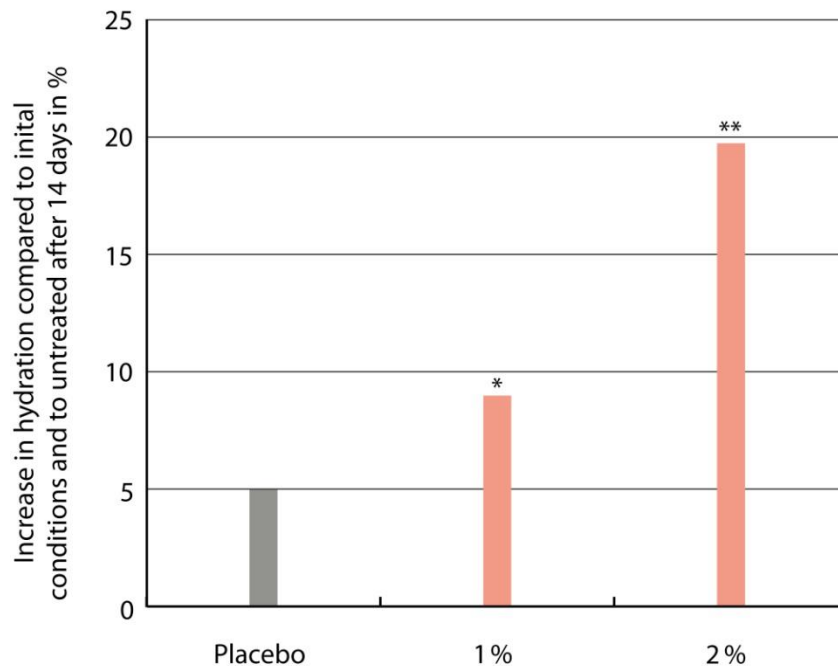
S-099 / © Mibelle AG Biochemistry 2011



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

14日後の肌の水分の上昇

■ PerfectionPeptide P3



*p<0.05 versus untreated

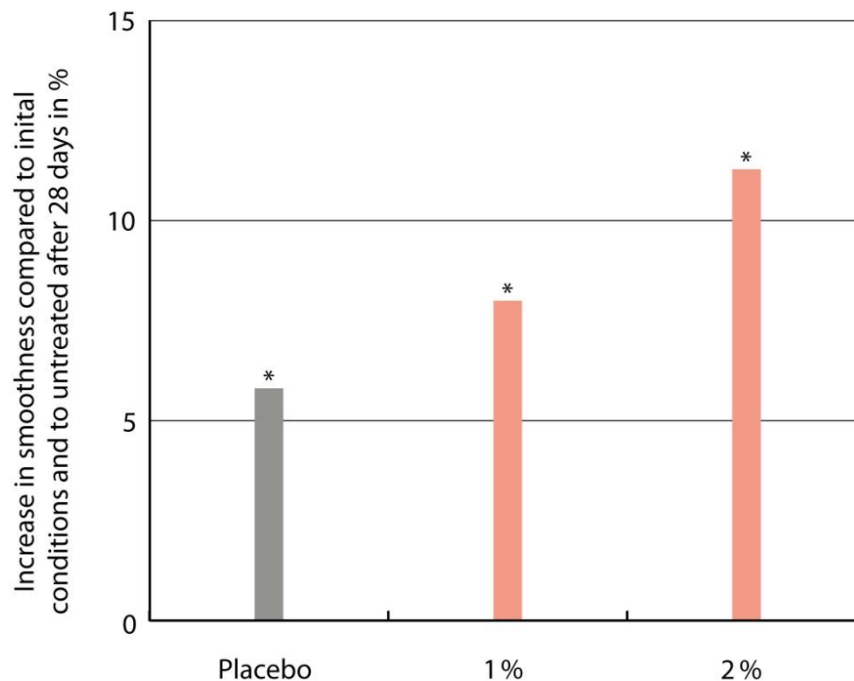
**p<0.05 versus untreated and placebo



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。

4週間後のスモージング効果

■ PerfectionPeptide P3

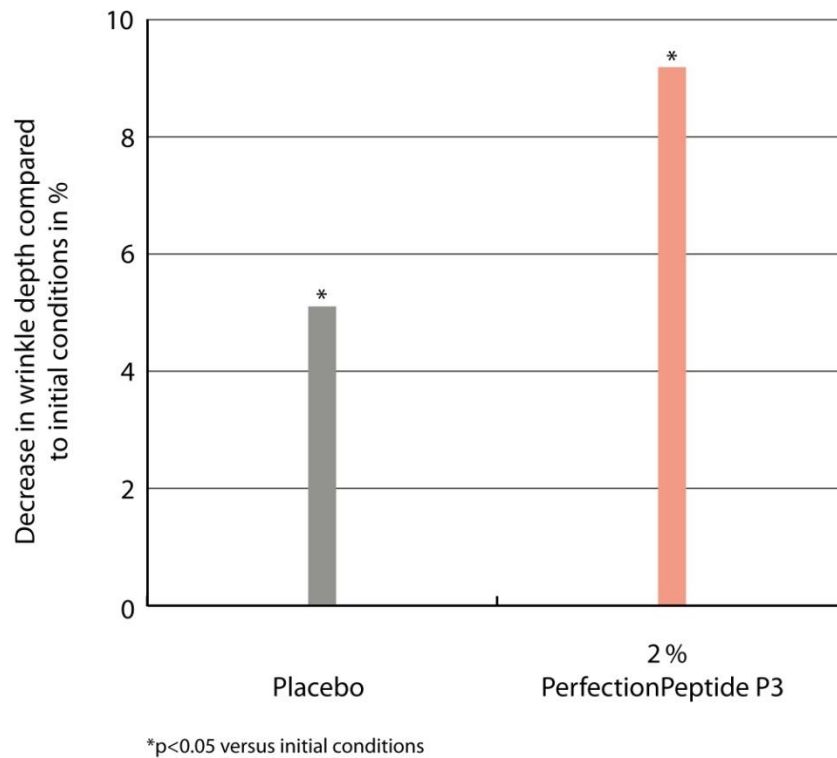


*p<0.05 versus untreated



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）

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。

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

5名の女性 (24 から 62 歳 平均: 47 歳)

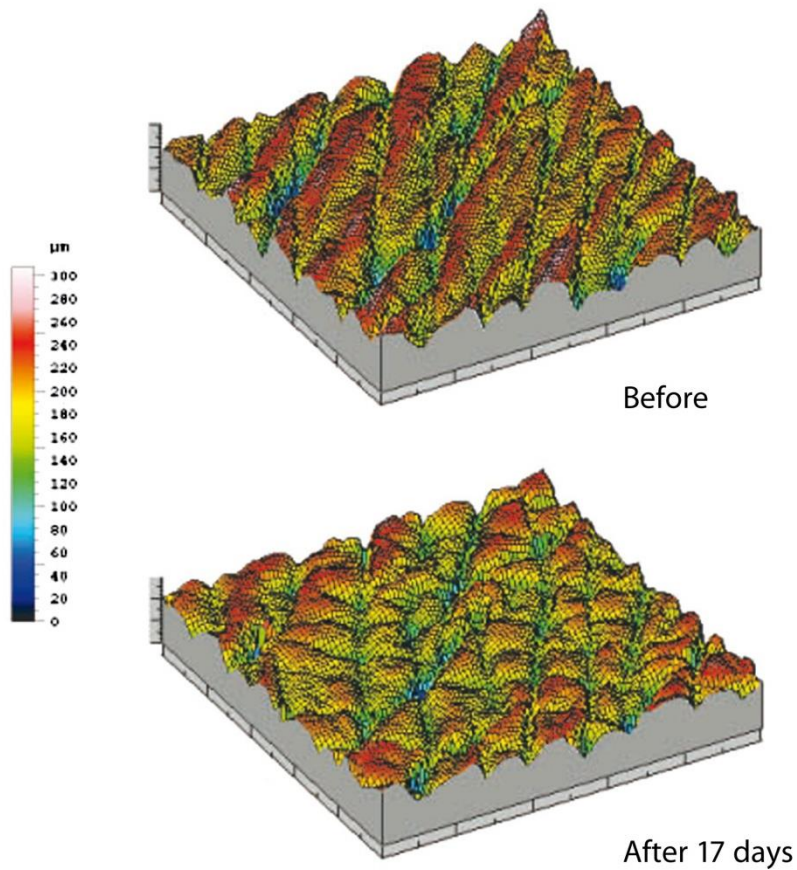
1% PerfectionPeptide P3 含有エマルジョン, プラセボ

前腕内側に**17日間**

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

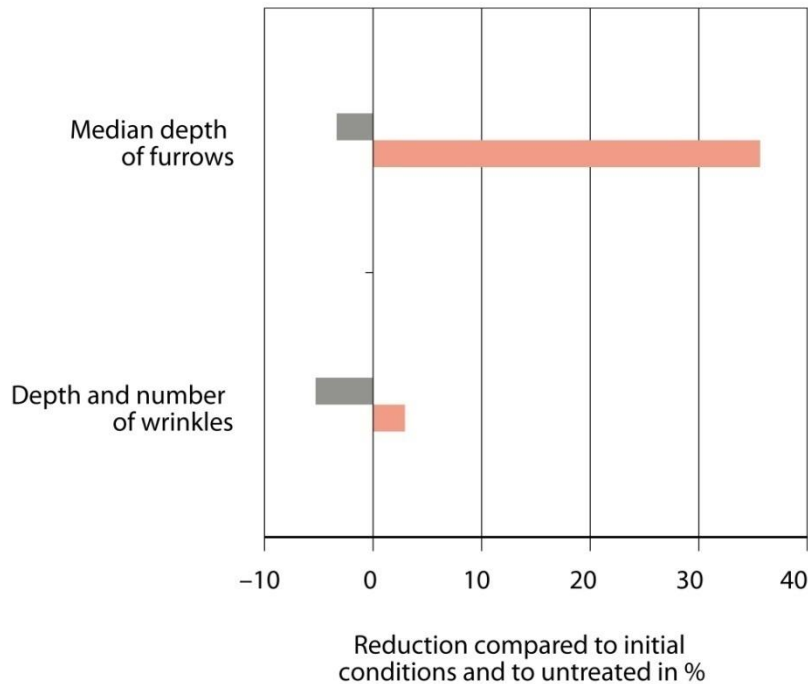
3通りの細胞（未処理、プラセボ、処理済み）を電子顕微鏡で分析した。

レーザー形状測定: 肌マイクロレリーフ



リサーフェシング（新しい肌を作り出す）効果

■ Placebo ■ 1% PerfectionPeptide P3

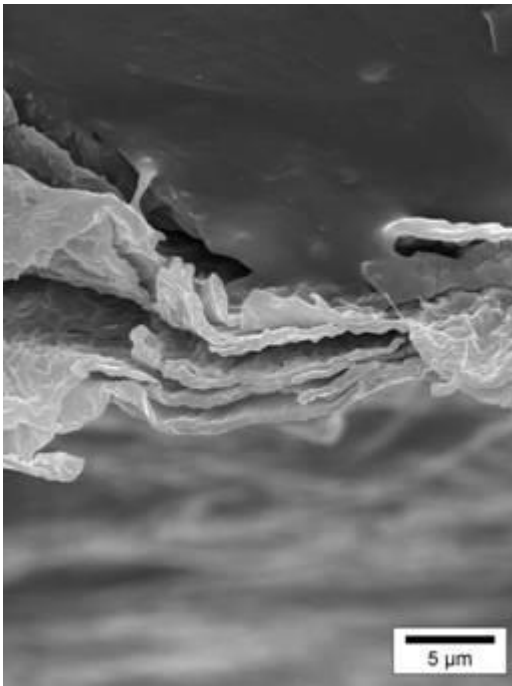


1% PerfectionPeptide P3 は目尻のしわの深さやその他の肌のしわの深さと数を減少させた。

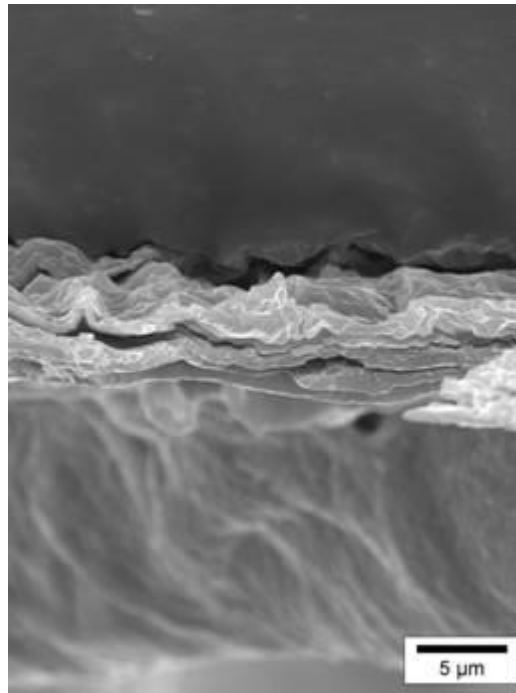
Results obtained with one volunteer (Age: 53)

角質層構造の向上

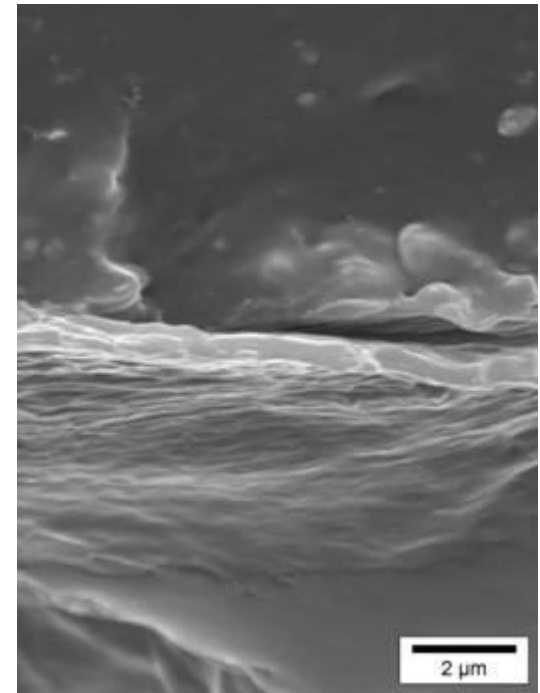
電子顕微鏡での観察 (テープストリッピング)



未処理



プラセボ



PerfectionPeptide P3

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

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

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



PerfectionPeptide P7

Cellular defense regenerator

BSB  Innovation Prize
Cosmetics 2015

1. Prize Category Most Innovative Raw Material

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

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

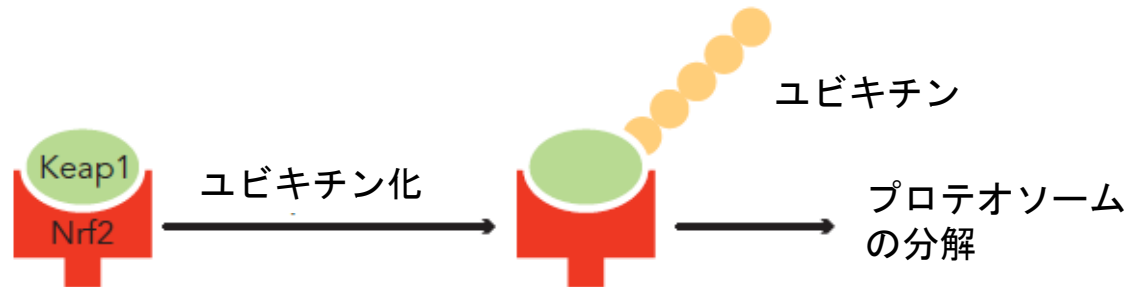
Nrf2 の活性化は下記のことを引き起こす

- 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

Nrf2 は細胞保護酵素を活性化する



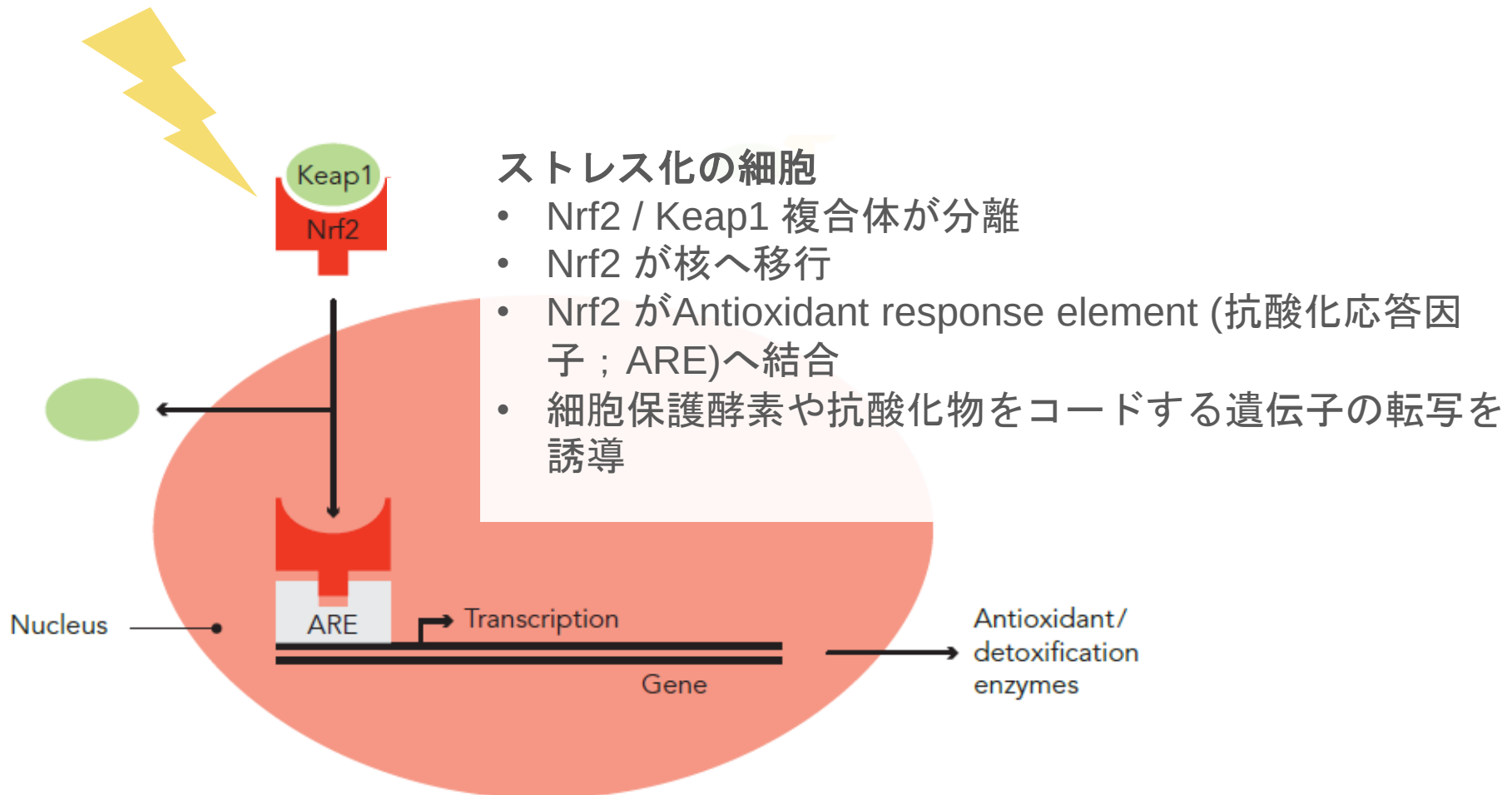
非ストレス下の細胞 (通常の状態):

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)

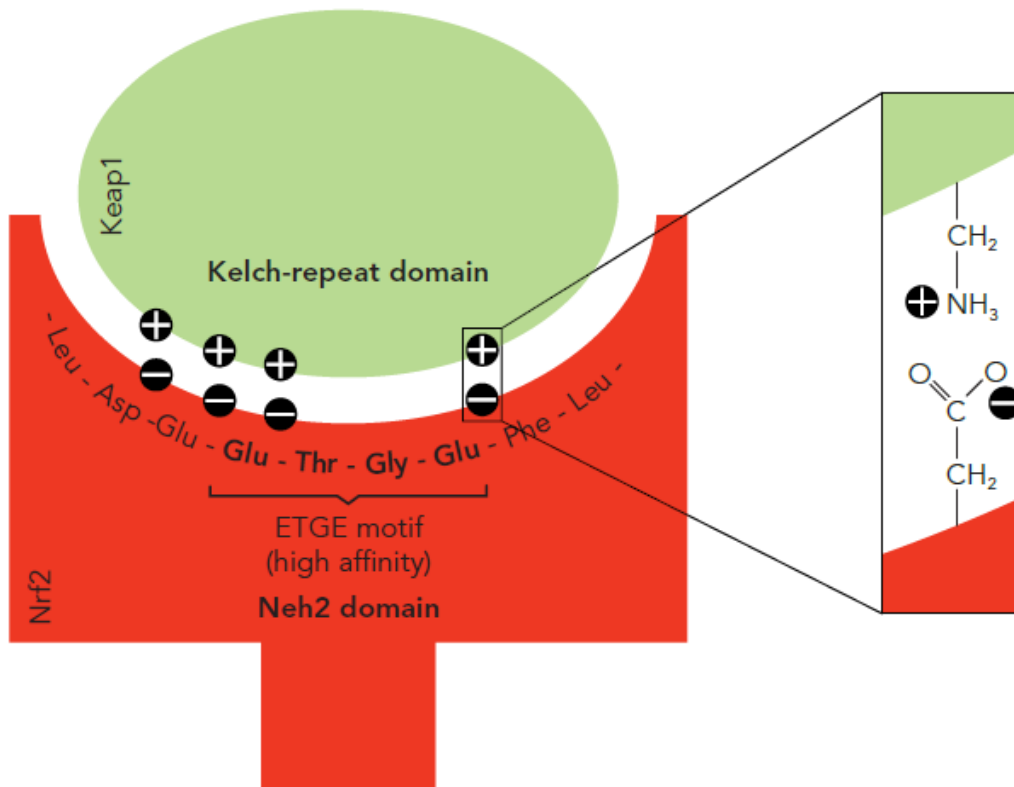
→ ユビキチン化

→ プロテオソーム分解

Nrf2 は細胞保護酵素を活性化する



Nrf2 / Keap1 相互作用

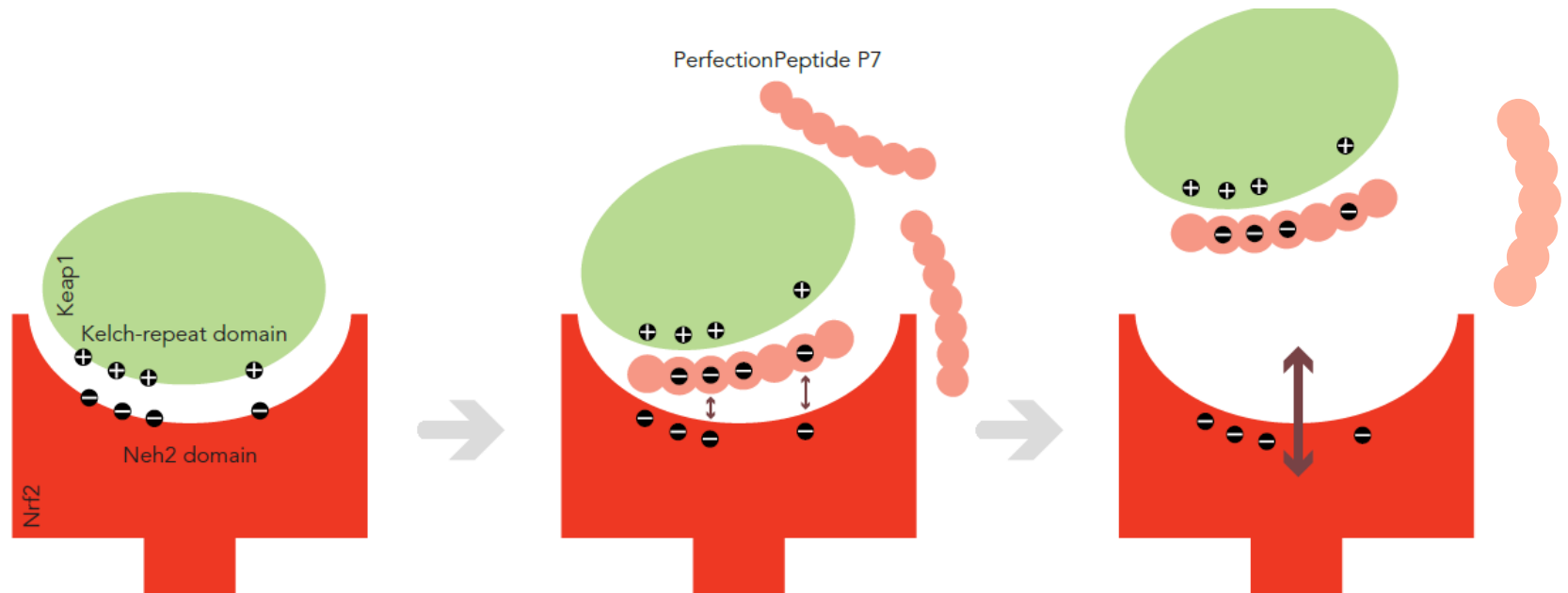


Nrf2のNeh2ドメイン内の
ETGE motif と Keap1 内の
Kelch反復ドメインを通
じてNrf2 / Keap1 相互作
用
相互作用はアミノ酸間の
イオン結合を通じて起こ
る

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

Mibelle Biochemistry 社はNrf2 のETGE配列を含むヘプタペプチドである **PerfectionPeptide P7**を設計した。

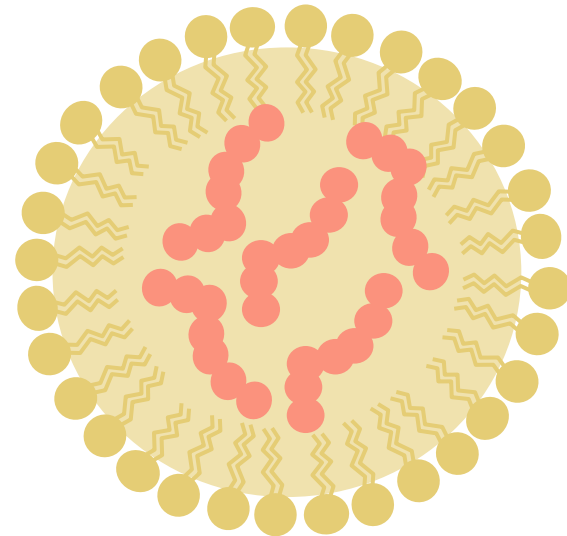
PerfectionPeptide P7 は Nrf2 / Keap 1 相互作用に特異的に競合し、Nrf2 を活性化する → 細胞保護酵素の発現を誘導



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

PerfectionPeptide P7 (heptapeptide acetyl-DEETGEF) 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
- 制御されたり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



PerfectionPeptide P7

組成

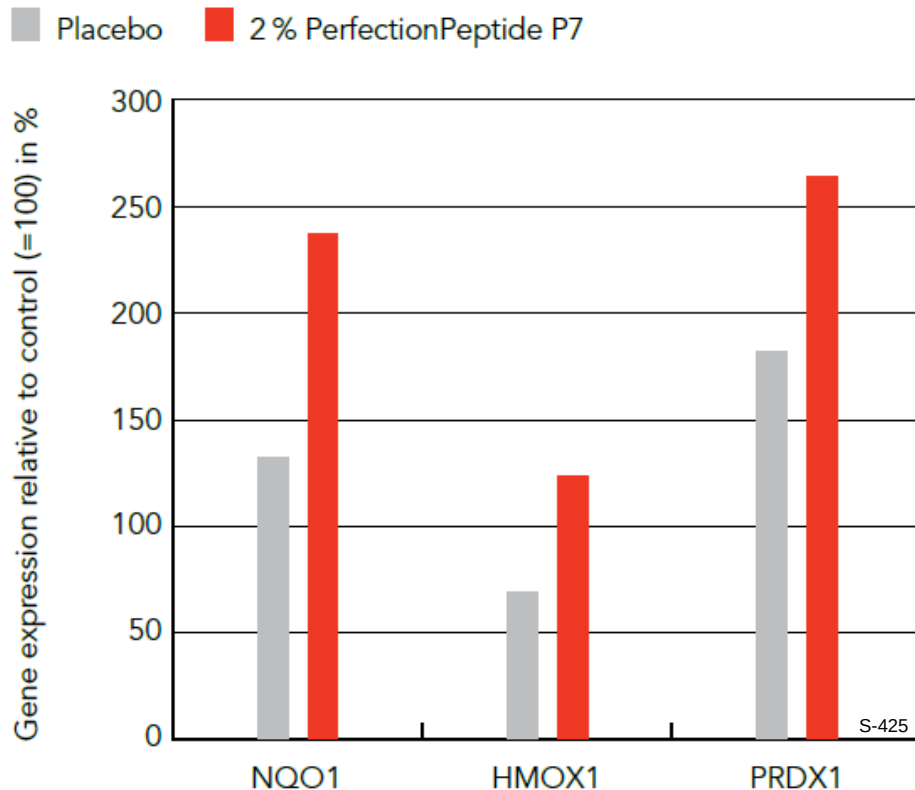
表示名称と含有比率

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

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

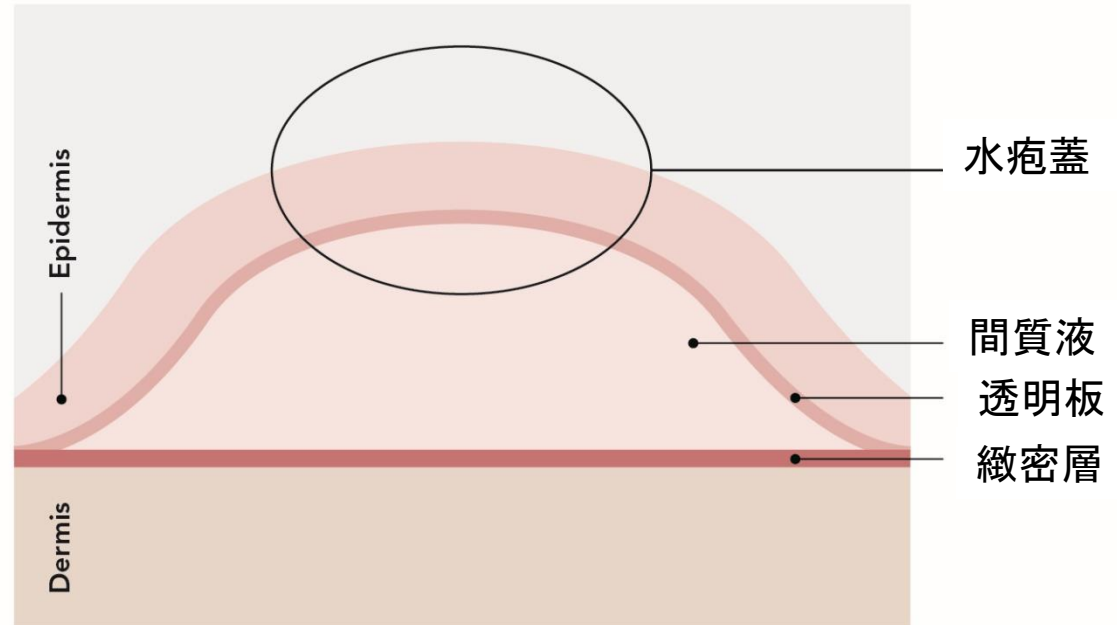
試験方法: 腹部形成外科による皮膚外植片 +/- 試料で6時間。細胞保護酵素の遺伝子発現を測定 (定量的 PCR).



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

酸化ストレスの軽減 (表皮) 吸引水疱生検技術

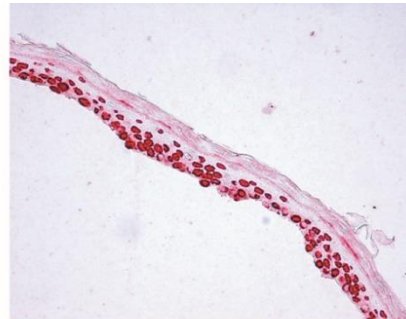


吸引水疱技術（非侵襲性 in-vivo処置）：丸く空いたプレキシガラスチャンバーを被験者の前腕に装着し吸引ポンプを取り付ける。2時間後に水疱が形成される。緻密層から透明板を切除し、真皮から完全な生存表皮を分離する。その水疱は組織の周辺由来の液で満たされている。（間質液）

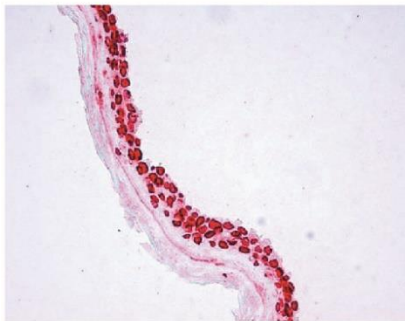
酸化ストレスの減少 (表皮)



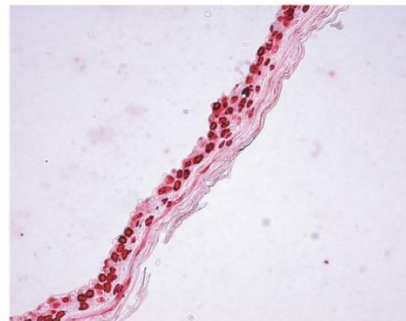
Untreated, unirradiated



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/cm² UVA

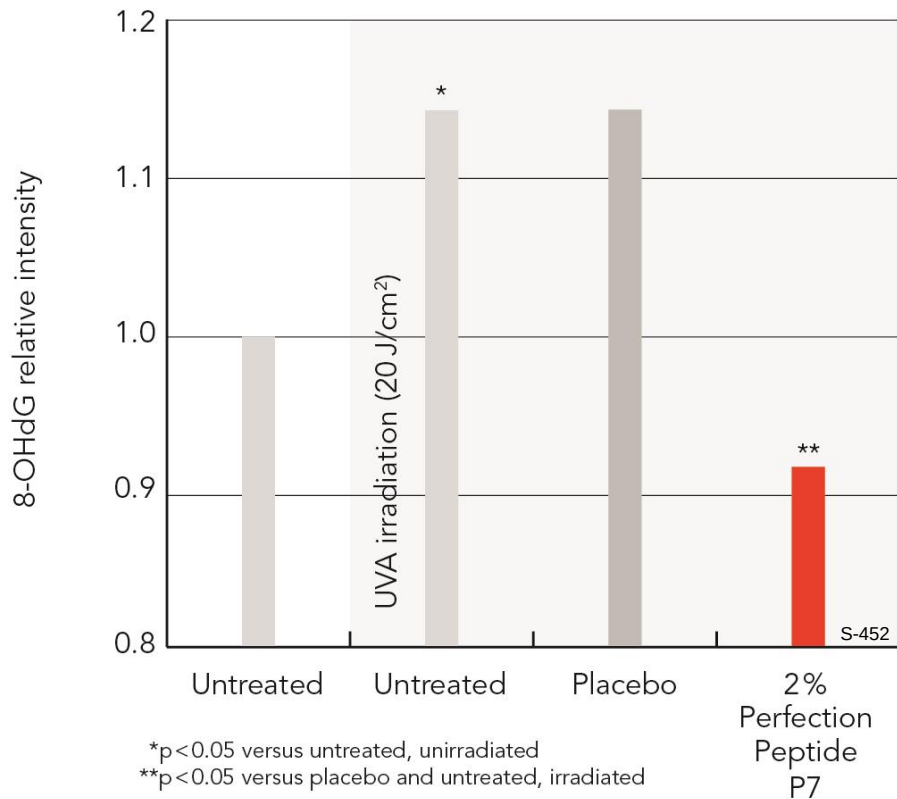
最終塗布から2時間後

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

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。

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:

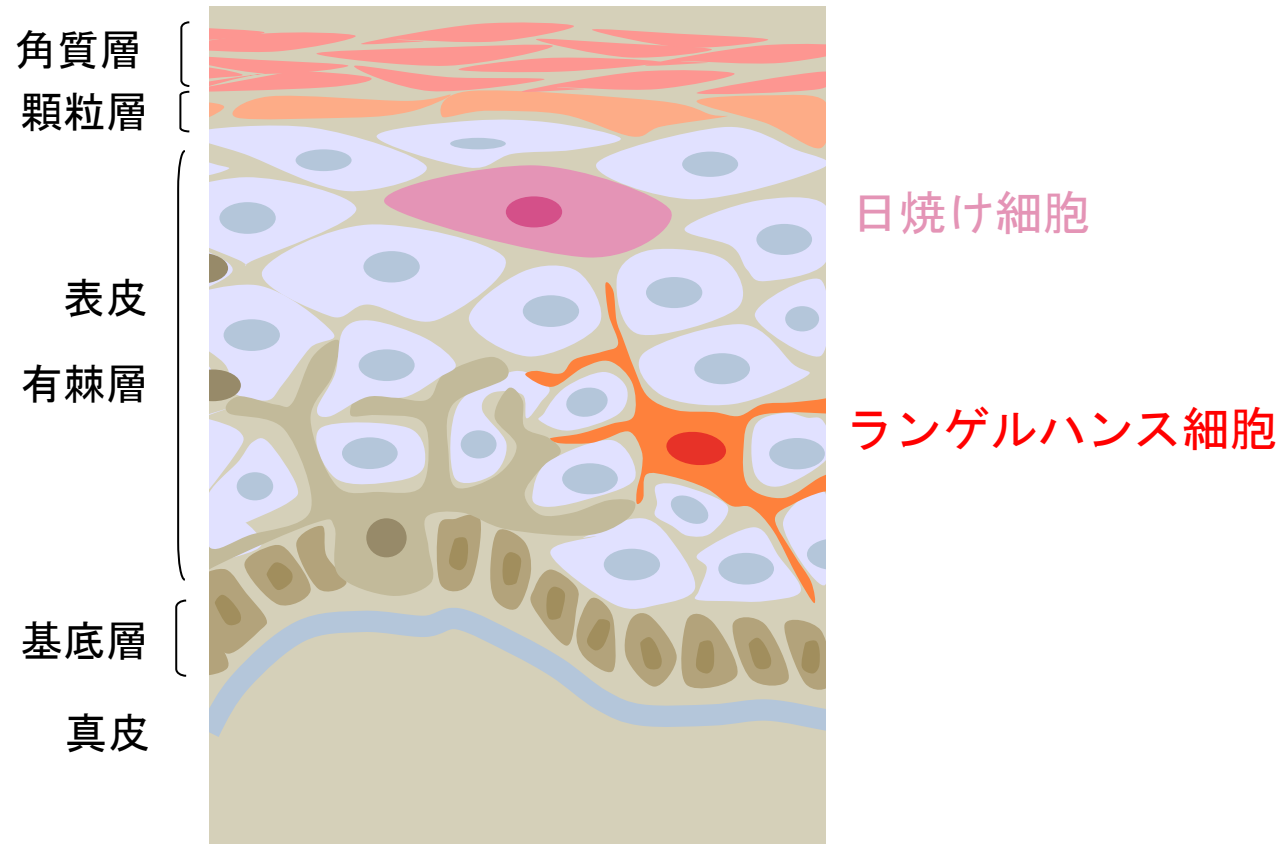
1. Sunburn cells (SBC)の形成

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。

SBC 形成とLCの減耗からの保護効果



SBC形成とLCの減耗からの保護効果

試験方法

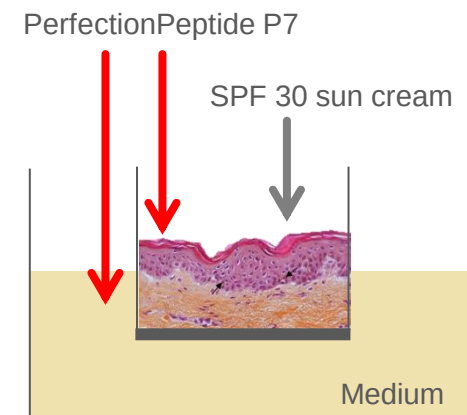
- 皮膚外植片へ24時間試験試料を塗布
- UV (UVB 1.25 J/cm² + UVA 18.7 J/cm²) を皮膚外植片へ照射
- 24 時間試験試料を塗布

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)

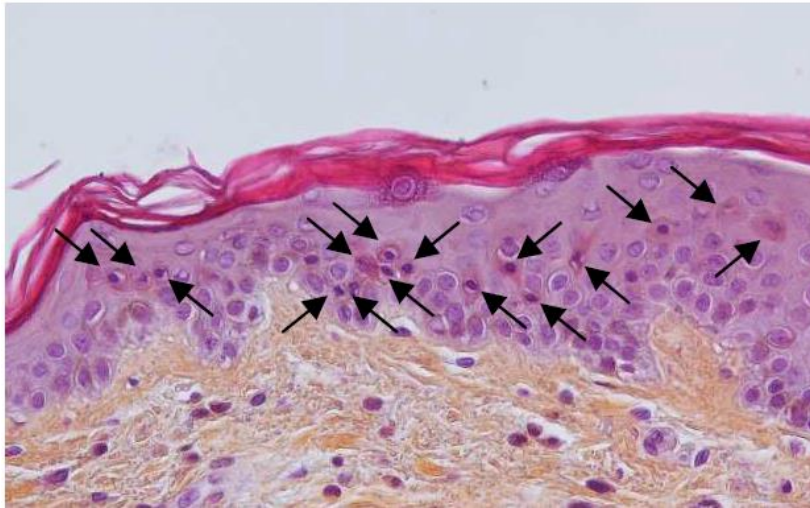
試験パラメーター

- 日焼け細胞 (SBC) とランゲルハンス細胞 (LC) の数

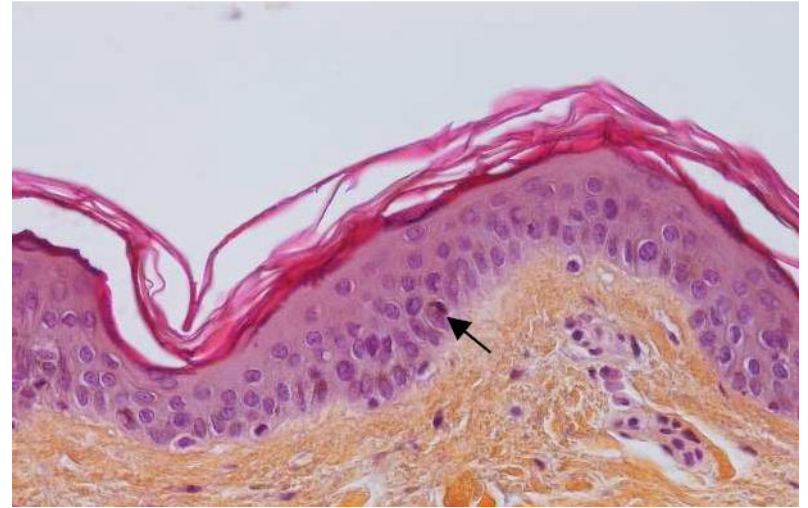


1. 日焼け細胞形成の減少

照射コントロール



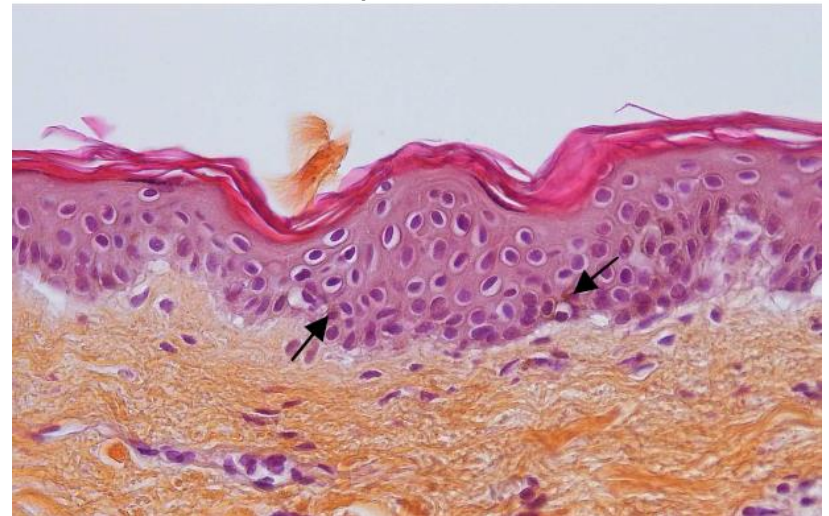
+ Sun cream SPF 30



+ 0.037% PerfectionPeptide P7

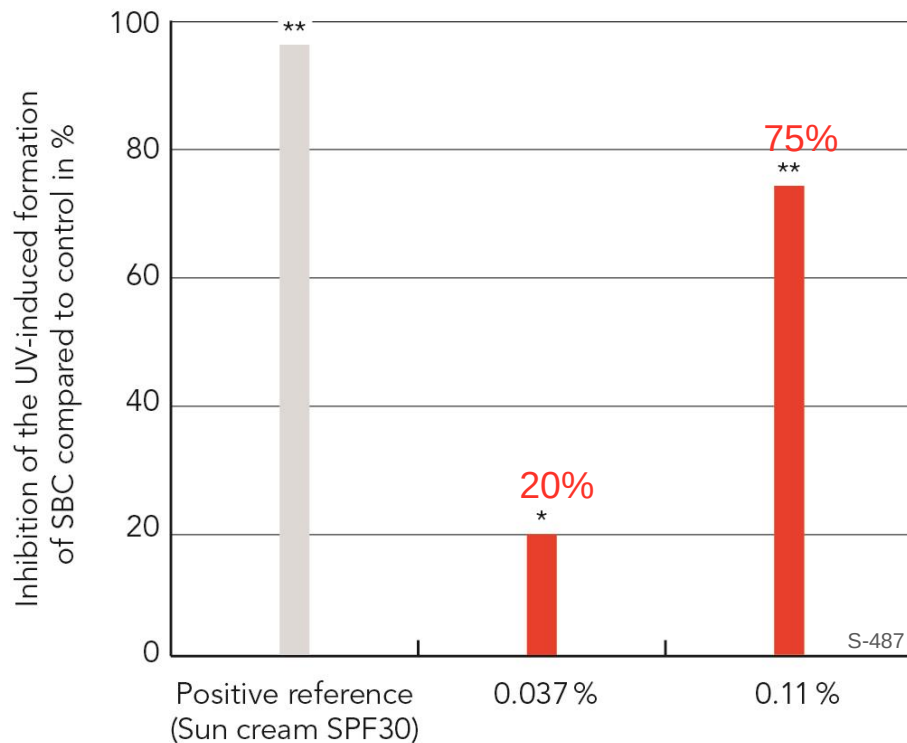


+ 0.11% PerfectionPeptide P7



1. 日焼け細胞形成の減少

■ PerfectionPeptide P7



*p=0.01 to 0.05 versus untreated, irradiated
 **p<0.001 versus untreated, irradiated

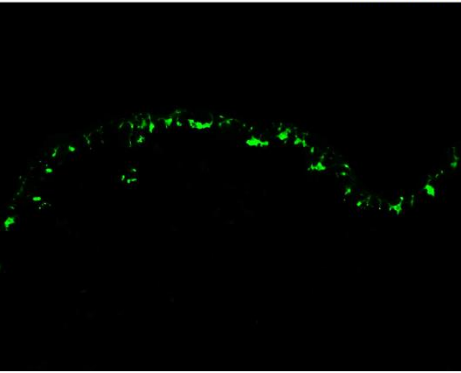
PerfectionPeptide P7は濃度依存的にSBCの形成を強固に阻害した。



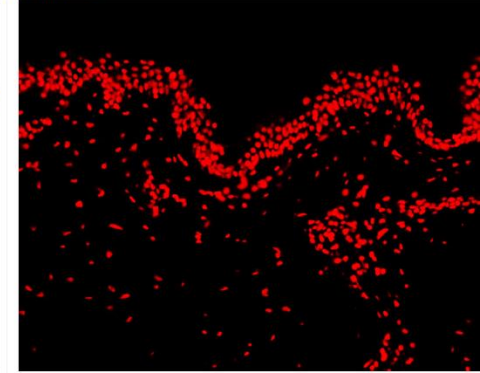
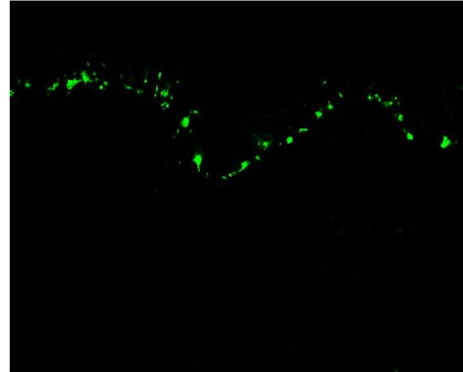
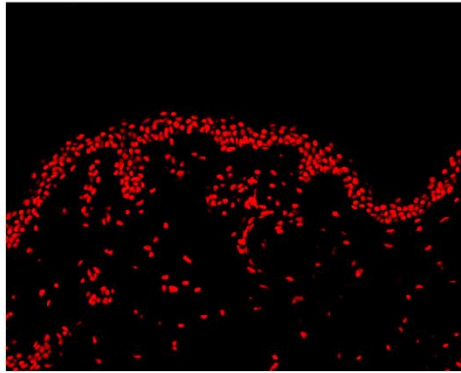
PerfectionPeptide P7 はDNAレベルで生じるUVによる細胞ダメージから肌を大いに保護することが可能

2. ランゲルハンス細胞における効果

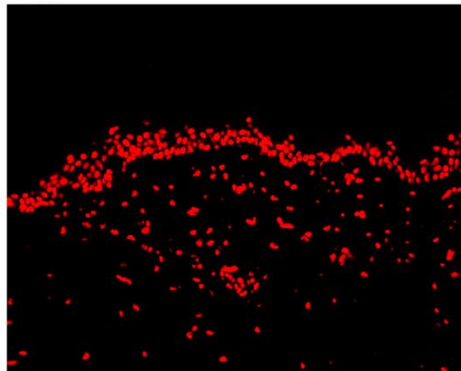
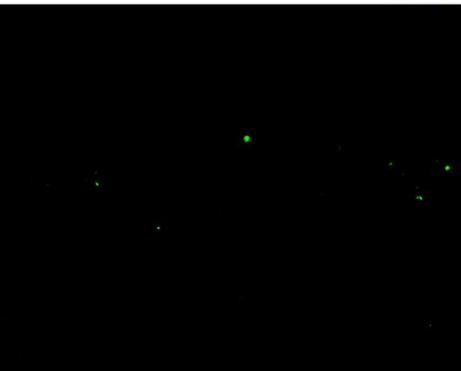
未照射コントロール



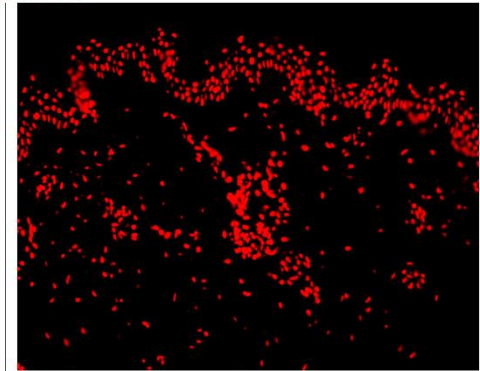
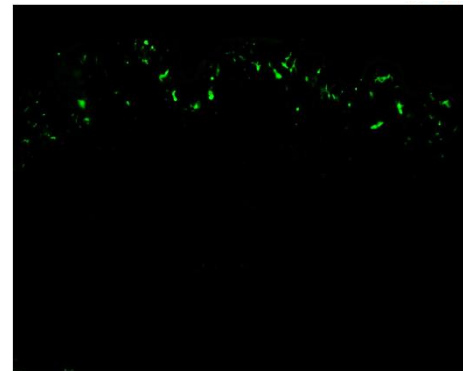
+ Sun cream SPF 30



照射コントロール



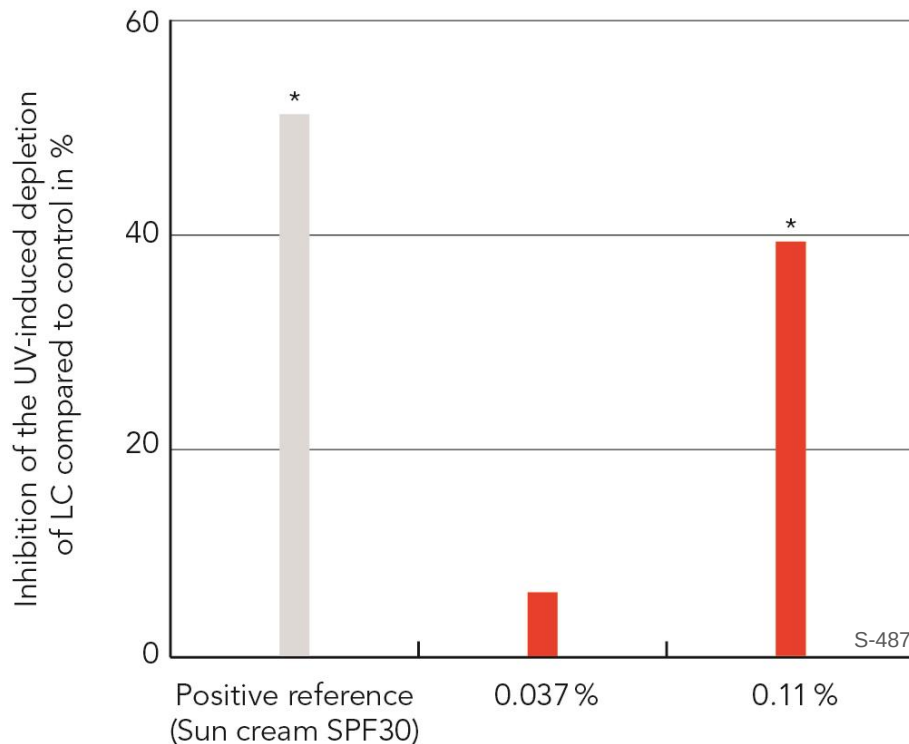
+ 0.11% PerfectionPeptide P7



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).

2. ランゲルハンス細胞における効果

■ PerfectionPeptide P7



*p=0.001 to 0.01 versus untreated, irradiated



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。

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

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）

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ター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



LIPOTRUE

science & biotechnologies



LIGHTENING



3 WAY CELL
COMMUNICATION



SHINNING
IN 5 STEPS

エステライト

STELLIGHT™

A LIGHTENING CONSTELLATION





STELLIGHT™, Become the lightening beauty star



Skin Lightening



3-way cell
communication



Shining
in 5 steps



STELLIGHT™

The power
of a white star

シリウス星にインスパイアされた

Luminous(発光する、明るい)を意味
するギリシャ語“Seirios” に由来

太陽 20 個分以上の輝きをもち地球
から8.6光年の距離に存在

夜空で最も輝く星



Creation of a unique peptide ...



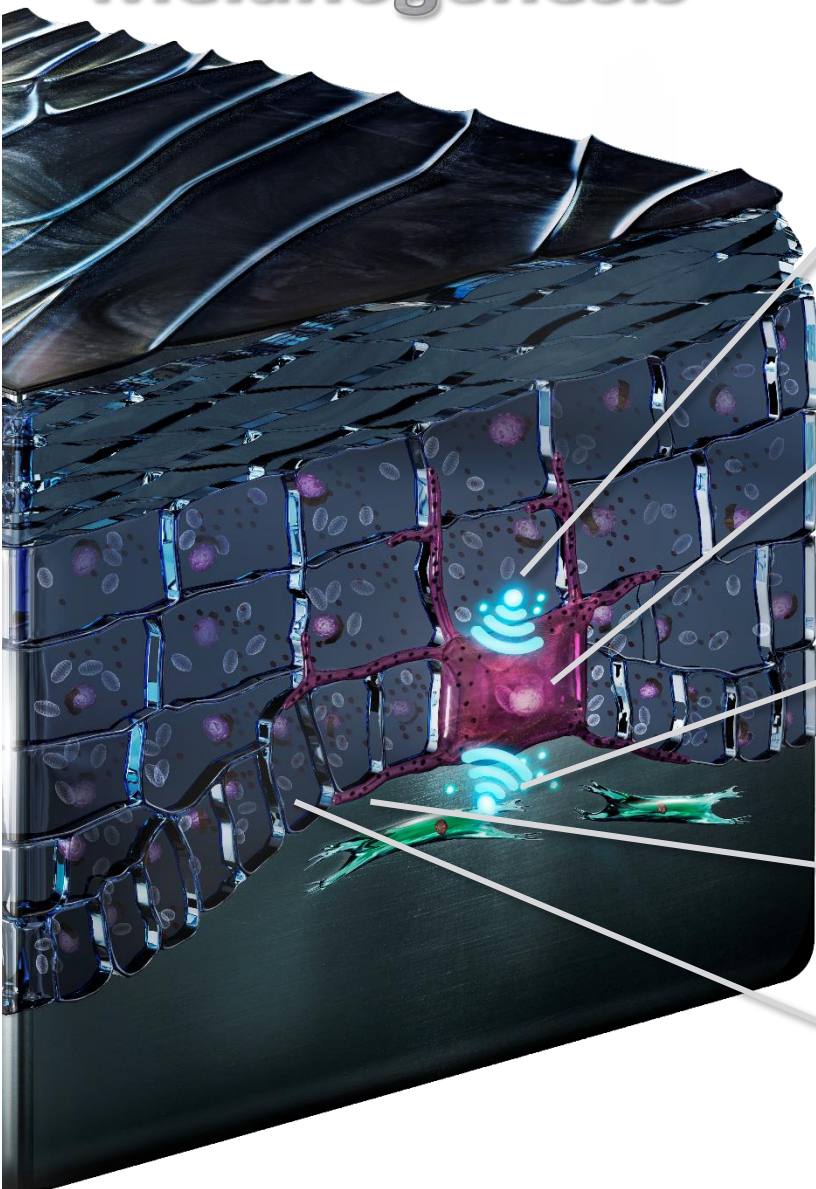
ペプチド合成の専門知識

肌の生物学的メカニズムに関する深い知識

イノベーションへ強くフォーカス

特異的ペプチドのスマートクリエーション

Melanogenesis



ケラチノサイト

- ✓ コミュニケーション分子の放出
- ✓ メラノサイトの活性化

メラノサイト

- ✓ メラニン産生
- ✓ ケラチノサイトへのメラノソーム輸送

線維芽細胞

- ✓ コミュニケーション分子の放出
- ✓ メラノサイトの活性化
- ✓ ケラチノサイト刺激

- ✓ メラノサイトによるメラニン含有メラノソームの転移

- ✓ ケラチノサイトによるメラノソームの取り込み



Stellight™ to improve depigmentation and skin clarity

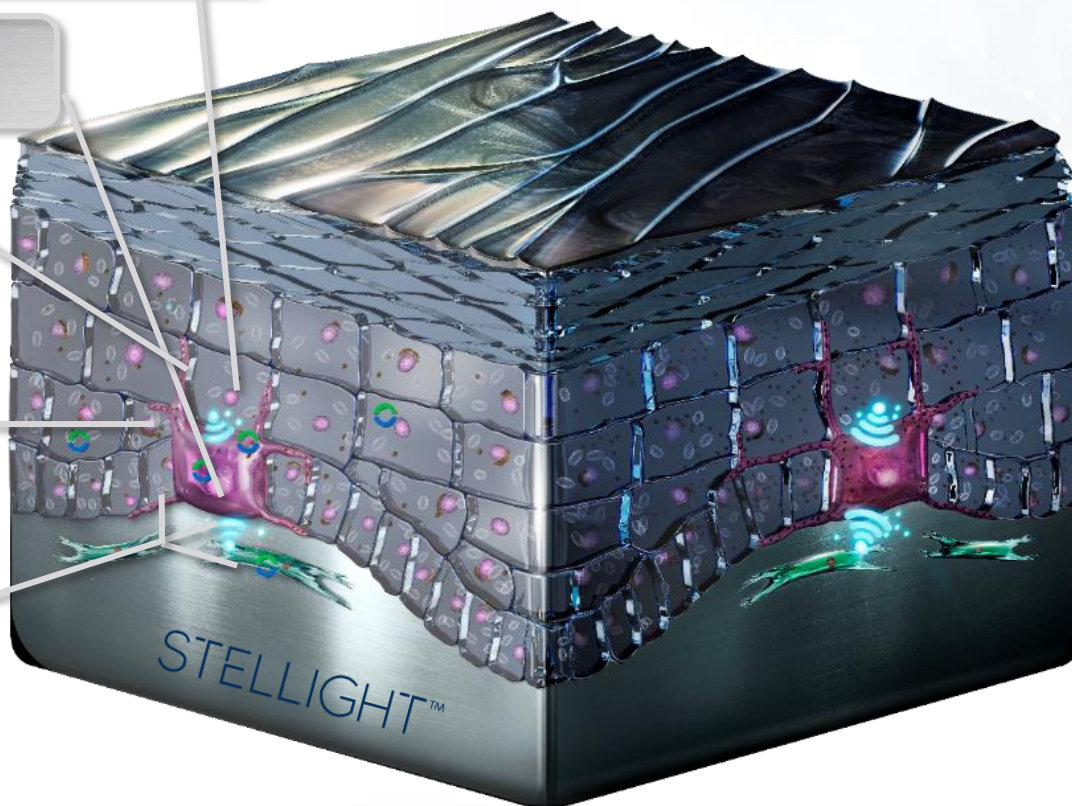
✓ 存在するメラニンの減少

✓ メラニン産生の減少

✓ メラニン輸送の抑制

✓ Dendricity (樹状突起形成度) の減少

✓ 線維芽細胞 – メラノサイト – ケラチノサイトネットワーク上で作用



3-way cell communication

メラノサイト

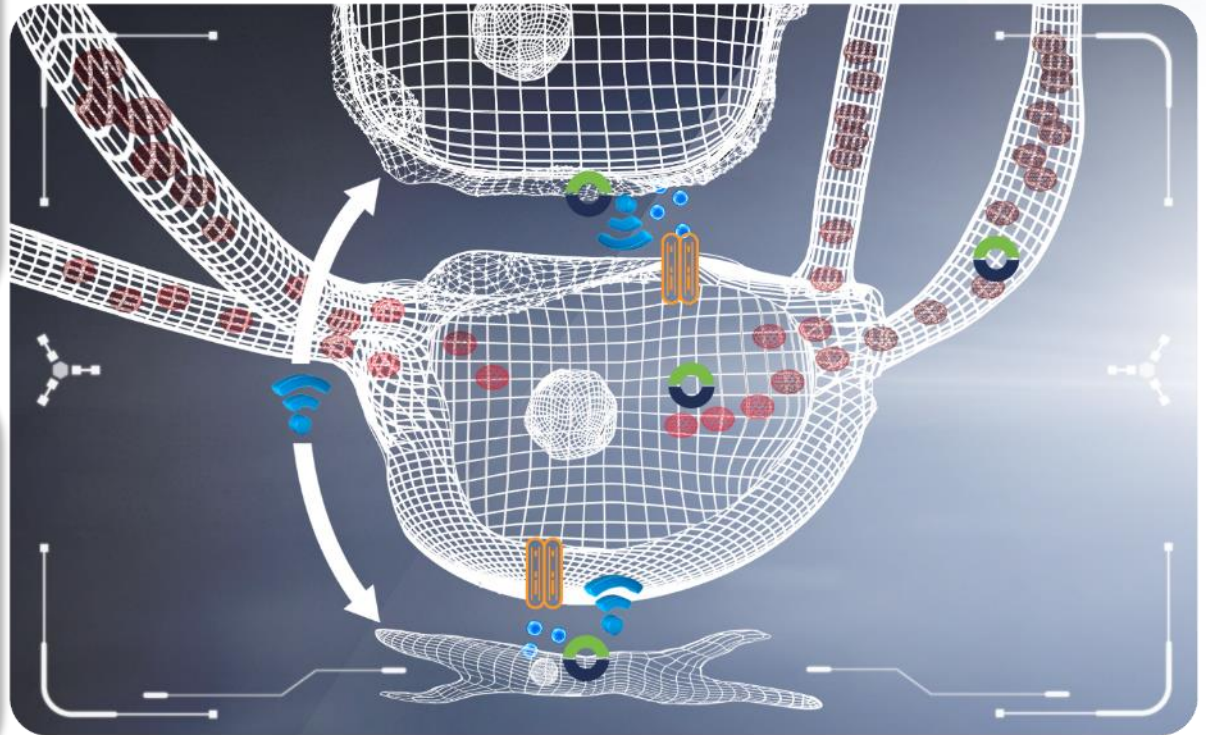
- ✓ ↓メラノソームでのメラニン産生
- ✓ ↓ケラチノサイトへのメラノソームの輸送と exocytosis (表皮内細胞細胞湿潤) (DKK1 & PAR2)
- ✓ ↓ Dendricity (樹状突起形成度)

線維芽細胞

- ✓ KITLG/SCF と HGF 分子によるメラノサイトのメラニン産生調節
- ✓ 細胞間コミュニケーションを調節するためにケラチノサイト上で作用

ケラチノサイト

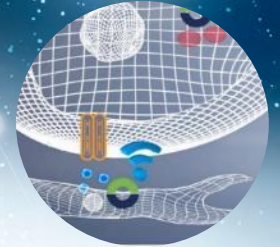
- ✓ KITLG/SCF, EDN1分子によるメラノサイトのメラニン産生調節





A lightening constellation to shine like a star





Modulation by fibroblasts

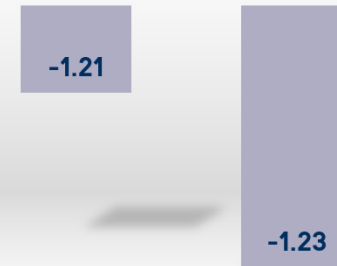
Melanosomes transfer
(fold change vs basal)



DKK1

DKK1, ケラチノサイトによるメラノソームの取り込みを減少させる

Melanogenesis communication
(fold change vs basal)



KITLG/SCF

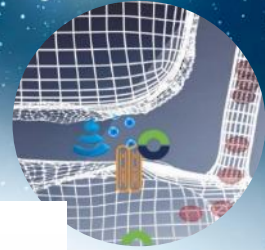
HGF

光老化した線維芽細胞はHGF & SCFを産生し、メラノジェネシスを上方制御する

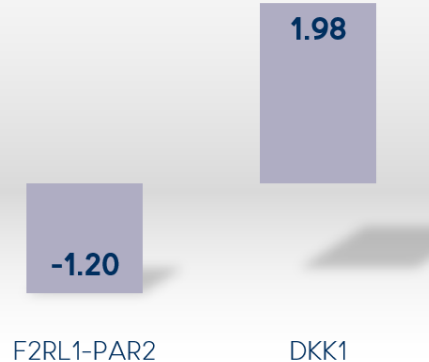
線維芽細胞 – メラノサイト – ケラチノサイト ネットワークの調節

- 初代ヒト真皮線維芽細胞
- 0.05 (DKK1 処理用) と 0.1 mg/mL (KITLG/SCF と HGF処理用) Stellight™ で48時間
- RT-qPCR (定量的 PCR):
 - DKK1 (Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1)
 - KITLG/SCF (Stem Cell Factor)
 - HGF (hepatocytes growth factor)

Modulation by keratinocytes

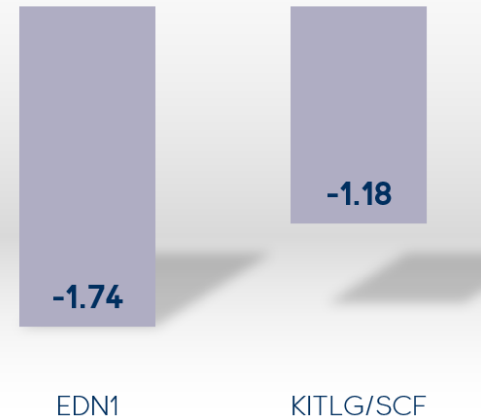


Melanosomes uptake
(fold change vs basal)



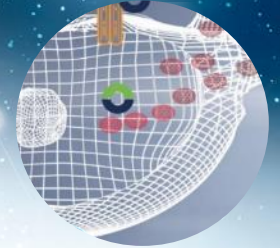
メラノソーム輸送の減少

Melanocytes activation
(fold change vs basal)



ケラチノサイト-メラノサイトコミュニケーションの調節

- 初代ヒト表皮ケラチノサイト
- 0.05 mg/mL Stellight™で6時間または24時間
- RT-qPCR (定量的 PCR):
 - F2RL1-PAR2 (F2R like trypsin receptor 1)
 - DKK1 (Dickkopf WNT signaling pathway inhibitor 1)
 - EDN1 (Endothelin 1)
 - KITLG/SCF (Stem Cell Factor)

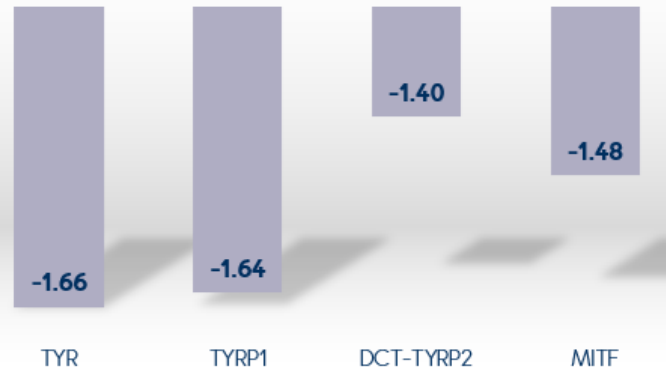


Melanocytes modulation

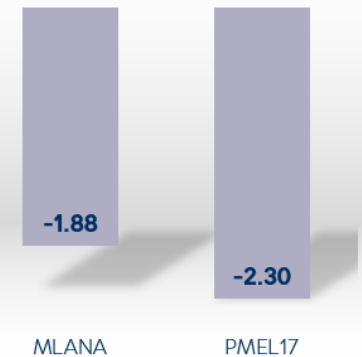
Melanogenesis communication
(fold change vs basal)



Melanin production
(fold change vs basal)



Melanosomes maturation
(fold change vs basal)



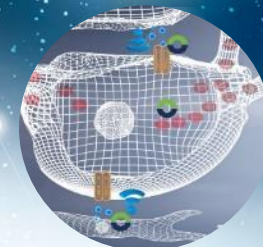
メラノサイトコミュニケーションの調節

- 初代ヒト表皮メラノサイト
- 0.1 mg/mL Stellight™ で24時間または7日間
- RT-qPCR (定量的 PCR):
 - TYR (Tyrosinase)
 - TYRP1 (Tyrosinase related protein 1)
 - DCT-TYRP2 (Dopachrome tautomerase)
 - C-KIT (Proto onogogen receptor tyrosine kinase KIT)
 - MLANA (Melanoma antigen recognized by T-cells)

メラニン産生の抑制

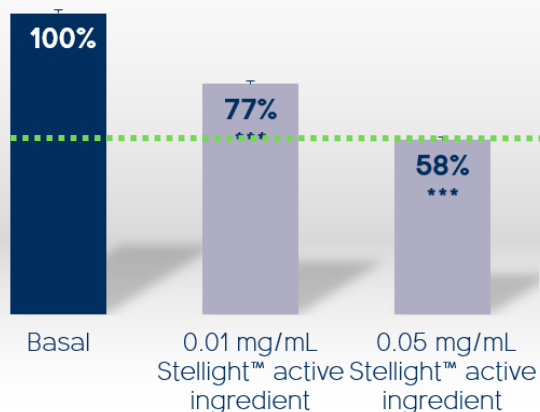
- MC1R (Melanocrotin-1 Receptor)
- MITF (Melanogenesis associated transcription factor)
- PTGS1 (Cyclooxygenase-1.)
- PMEL17 (Pre-melanosome protein)

メラノソーム成熟の抑制

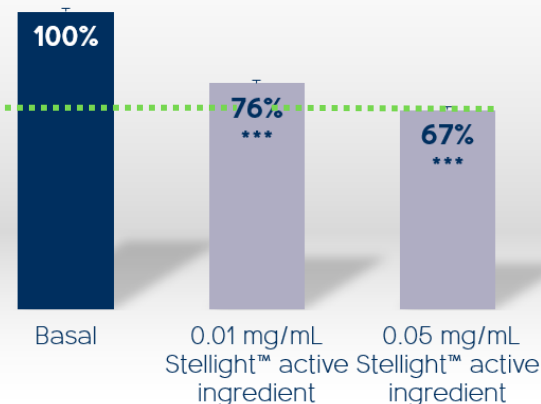


SCF-mediated communication

Keratinocytes' SCF release (%)



Fibroblasts' SCF release (%)



*** p < 0.001 vs basal

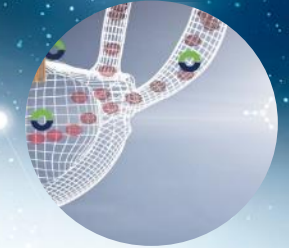
*** p < 0.001 vs basal

SCF/C-KIT 経路の調節はパラクリンコミュニケーションを減少させ、メラノサイトの数、サイズ、樹状突起形成度(dendricity)を減少させる

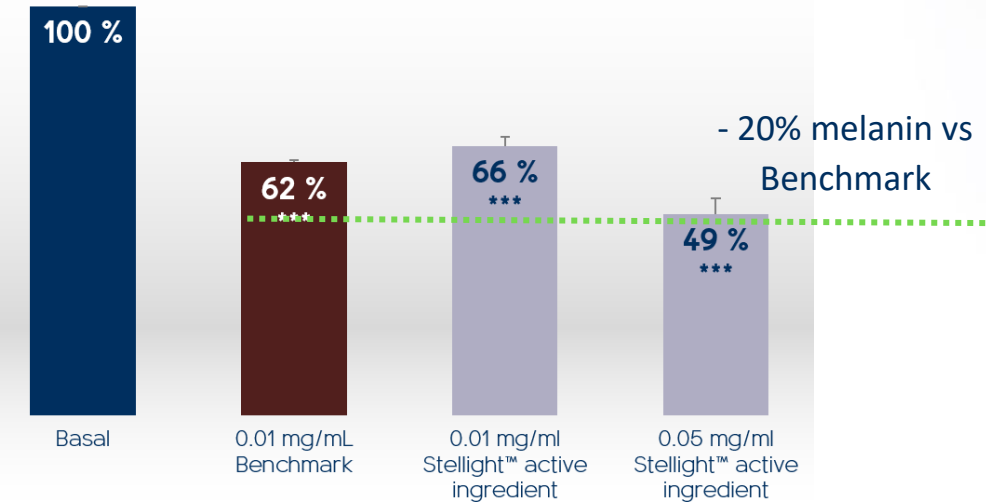
- ヒト表皮ケラチノサイト
- SCF: Stem Cell Factor
- 72時間
- ELISA

- ヒト真皮線維芽細胞
- 48時間
- ELISA

Reduction of new melanin



Melanin Production (%)



Stellight™ はメラニン産生を51%抑制した

0.01 mg/ml Kojic Acid
(melanin in brown)



Control untreated
(melanin in brown)



0.01 mg/ml Stellight™
(melanin in brown)



0.05 mg/ml Stellight™
(melanin in brown)

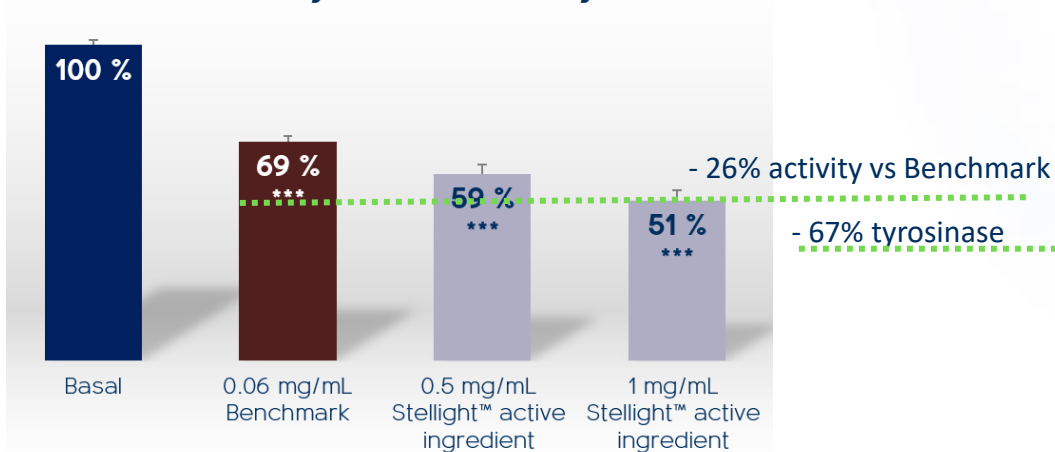


- 初代ヒト表皮メラノサイト
- ベンチマーク: コウジ酸
- 7 日間
- Spectrophotometry



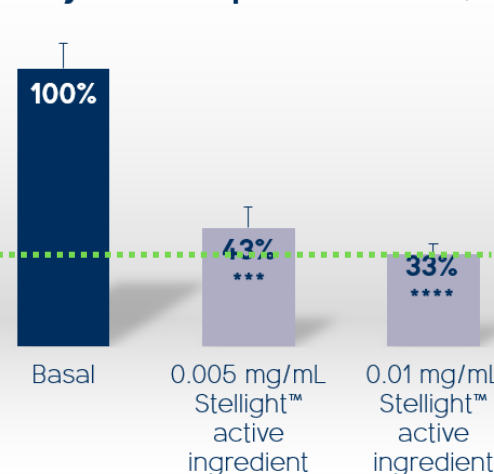
Reduction of new melanin

Mushroom tyrosinase activity (%)



*** p < 0.001 vs basal

Tyrosinase proteins level (%)



**** p < 0.0001 vs basal

*** p < 0.001 vs basal

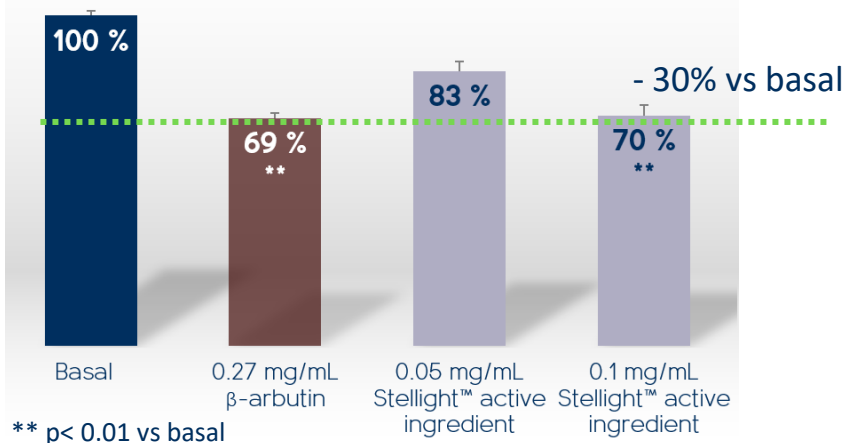
チロシナーゼ産生 & 活性の抑制

- Mushroom tyrosinase
- ベンチマーク: コウジ酸
- 30分
- Spectrophotometry

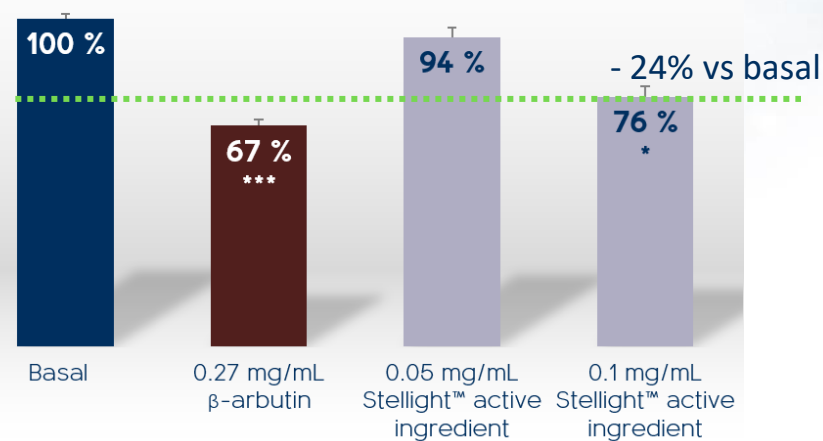
- 初代ヒト表皮メラノサイト
 - 72 時間
 - ELISA

Dendricity diminution

Melanocytes : Fibroblasts (%)



Melanocytes : Keratinocytes (%)



✓ 低濃度において, Stellight™ は
β-arbutinと同様の活性を示した

✓ ↓ 低メラニン輸送内へ変換され
るメラノサイトのdendricity

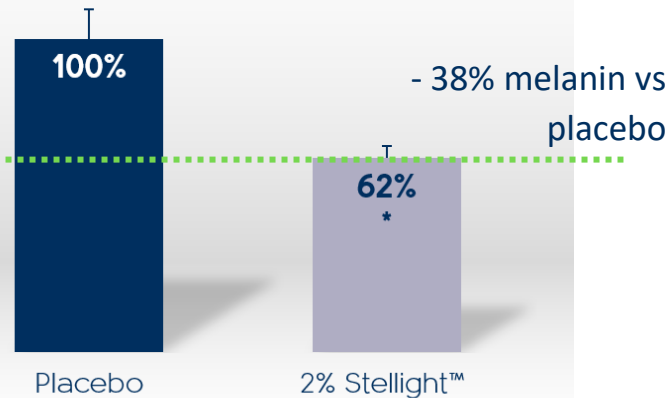
- ヒト表皮メラノサイト (HEM) とヒト包皮線維芽細胞 (Hs68)の共培養
- ベースの条件: 100 nM αMSH
- 16 時間
- Fluorescence + microscopy

- ヒト表皮メラノサイト (HEM) とヒト表皮ケラチノサイト (HEK)の共培養
- ベースの条件: 100 nM αMSH
- 16 時間
- Fluorescence + microscopy



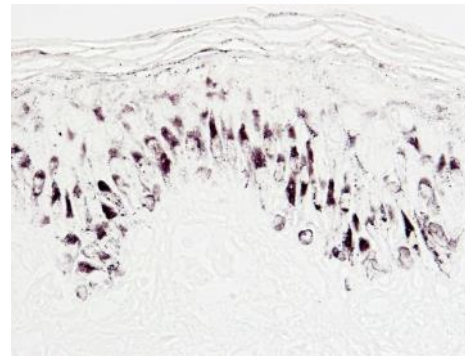
Fading of existing melanin

Decrease of existing melanin (%)

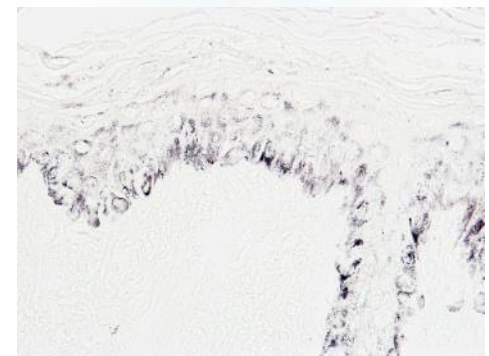


* $p < 0.05$ vs placebo

Placebo
(melanin in brown)



2% Stellight™
(melanin in brown)



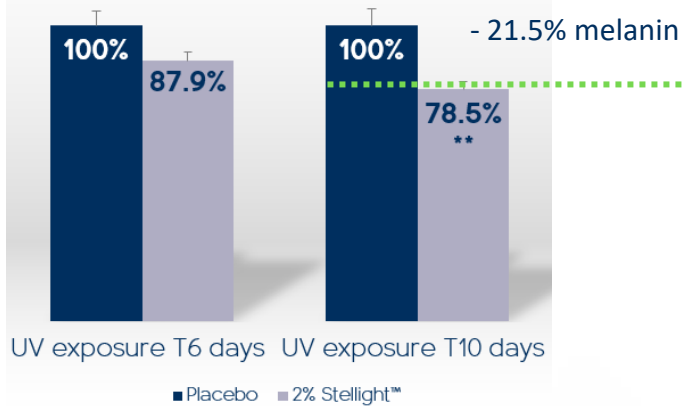
Depigmentation (脱色素) 改善

- ヒト白人皮膚外植片 (46 歳)
- 10 日間
- Masson's Fontana staining method.

Melanin synthesis & transfer

Basal layer

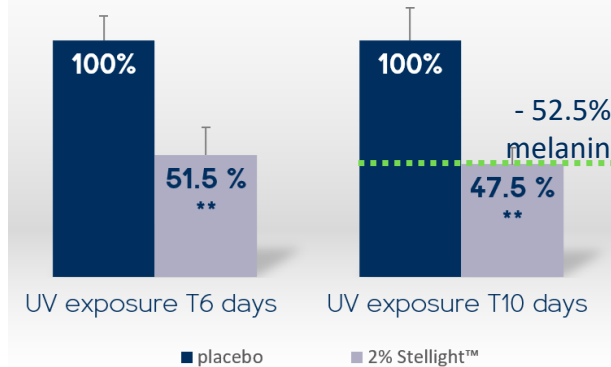
Induced synthesis and transfer (%)



^{**} p< 0.01 vs placebo

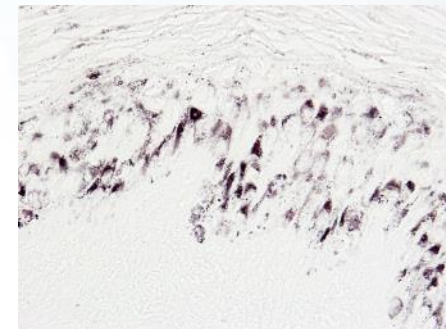
Supra basal layer

Melanin transfer (%)

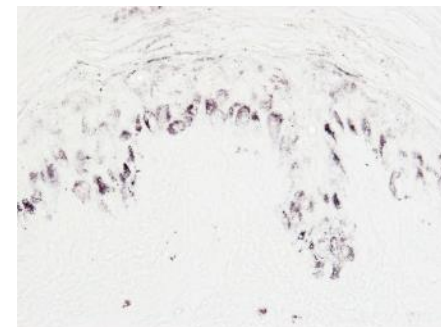


^{**} p< 0.01 vs placebo

Placebo + UV exposure
(melanin in brown)



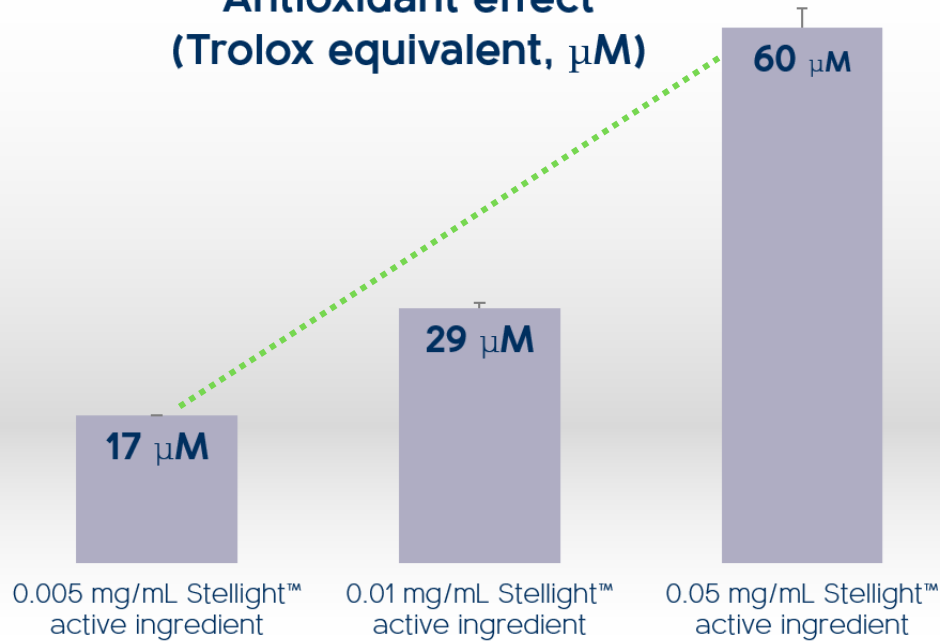
2% Stellight™ + UV exposure
(melanin in brown)



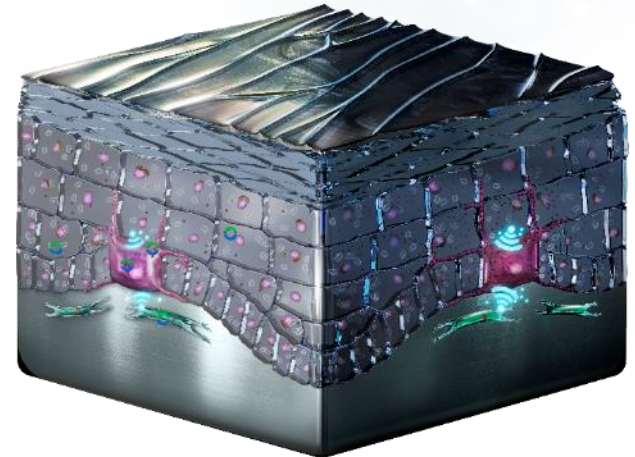
- ヒト白人皮膚外植片 (46 歳)
- 2.25J/cm² of UVA, 0.5 MED (Minimal Erythema Dose)に相当
- 2% Stellight™配合クリーム
- 10 日間
- Masson's Fontana staining method.

A skin clarity effect

Antioxidant effect
(Trolox equivalent, μM)



肌の透明度を改善



- ABTS decolorization assayを使用したTEAC (Trolox Equivalent Antioxidant Capacity)
- In tubo
- λ_{abs} 734 nm

Trolox® はビタミンEの水溶性アナログ

A lightening constellation

STELLIGHT™
A LIGHTENING CONSTELLATION



前額部

まぶた

頬

ホウレイ線

唇の端

試験パラメーター

✓ ITA°

✓ Luminosity

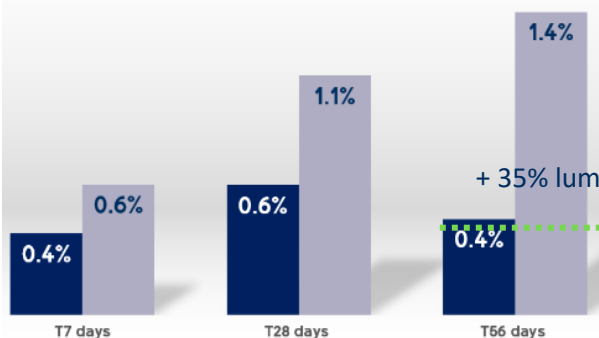
✓ Skin color a*

✓ Hydration

✓ Luminosity

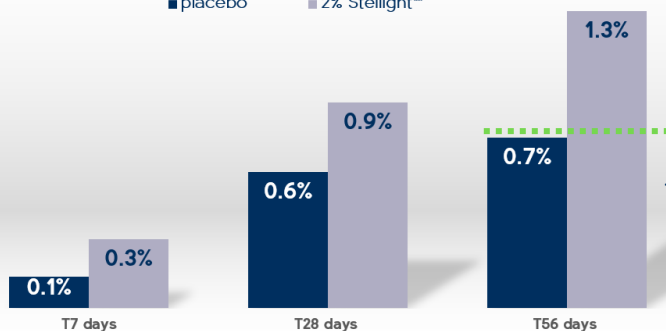
Eyelid

■ placebo ■ 2% Stellight™



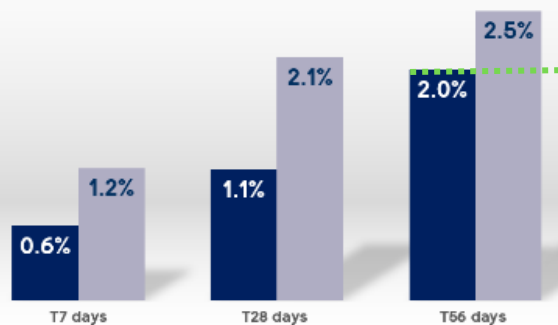
Lip's corner

■ placebo ■ 2% Stellight™



Forehead

■ placebo ■ 2% Stellight™



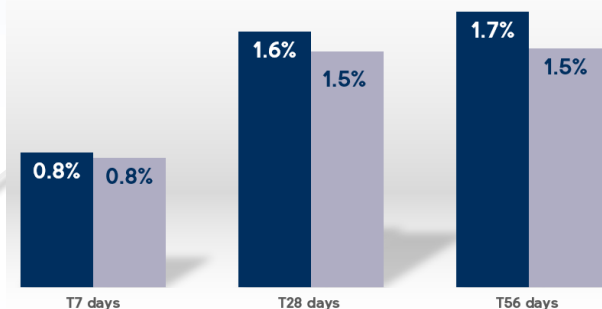
STELLIGHT™

A LIGHTENING CONSTELLATION



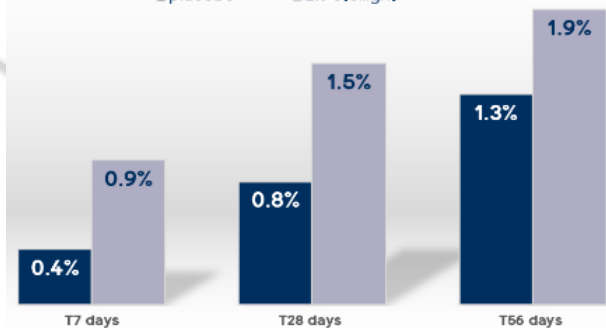
Cheeks

■ placebo ■ 2% Stellight™



Naso-labial area

■ placebo ■ 2% Stellight™



- 24 名アジア人女性被験者
- 年齢: 30-50
- 2% Stellight™配合クリーム
- 顔半分, 1日2回
- Spectrophotometer, CM-2600d

● Vol 7

T0 days



T28 days



✓ ITA: +20.6%
✓ Luminosity: +3%



T56 days



✓ ITA: +33%
✓ Luminosity: +5.7%

● Vol 20



✓ ITA: +5.96%
✓ Luminosity: +0.42%



✓ ITA: +10%
✓ Luminosity: +2.3%

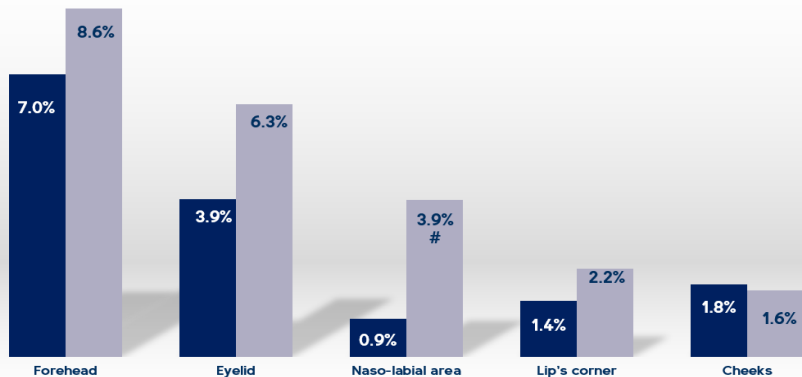
- 24 名アジア人女性被験者
- 年齢: 30-50
- 2% Stellight™配合クリーム
- 顔半分, 1日2回
- Spectrophotometer, CM-2600d

✓ Brightening effect



Skin color ITA* (T7 days)

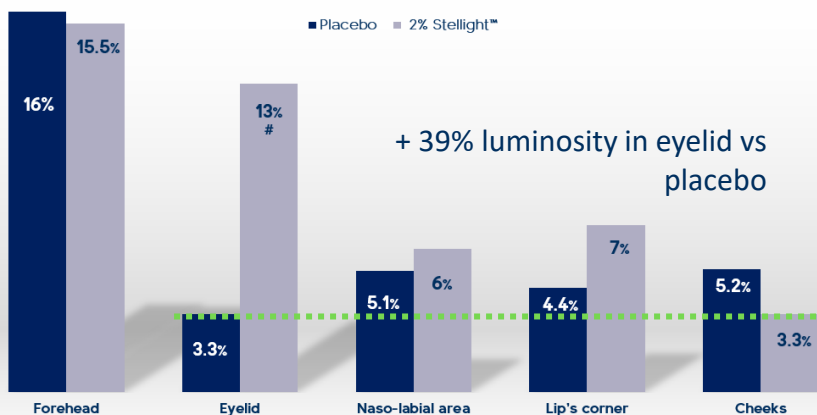
■ Placebo ■ 2% Stellight™



p<0.1 vs placebo

Skin color ITA* (T56 days)

■ Placebo ■ 2% Stellight™

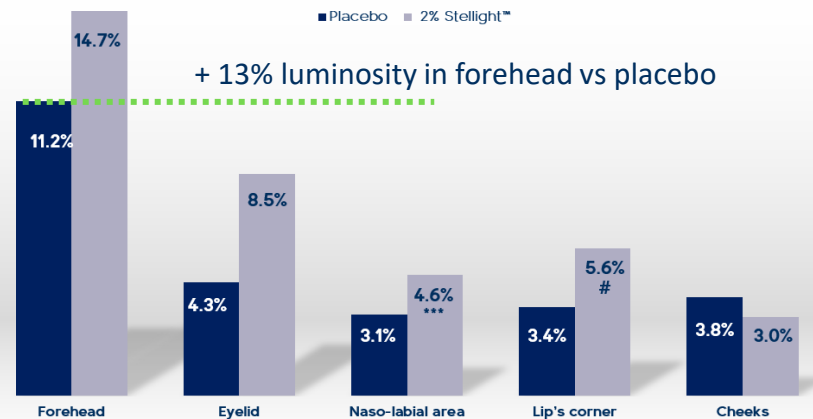


p<0.1 vs placebo

+ 39% luminosity in eyelid vs placebo

Skin color ITA* (T28 days)

■ Placebo ■ 2% Stellight™

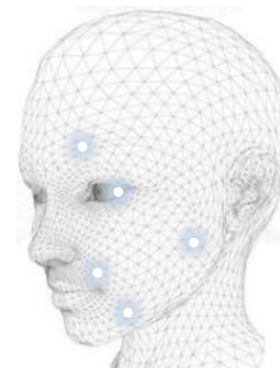


+ 13% luminosity in forehead vs placebo

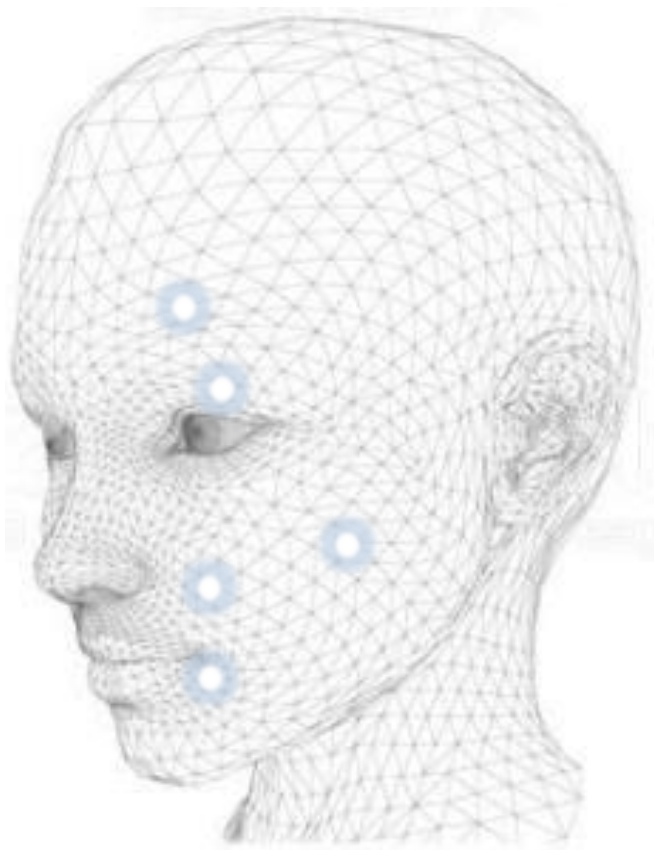
*** p < 0.001 vs placebo
p<0.1 vs placebo

全ターゲットにおいてブライトニング効果あり

- 24 名アジア人女性被験者
- 年齢: 30-50
- 2% Stellight™ 配合クリーム
- 顔半分, 1日2回
- Spectrophotometer, CM-2600d



✓ Brightening effect



- 24 名アジア人女性被験者
- 年齢: 30-50
- 2% Stellight™配合クリーム
- 顔半分, 1日2回
- Spectrophotometer, CM-2600d



知覚可能なeye beautyを改善...

ΔITA T28 days

- ✓ Forehead : +3.2 (95% vol)
- ✓ Eyelid : +3.0 (70% vol)

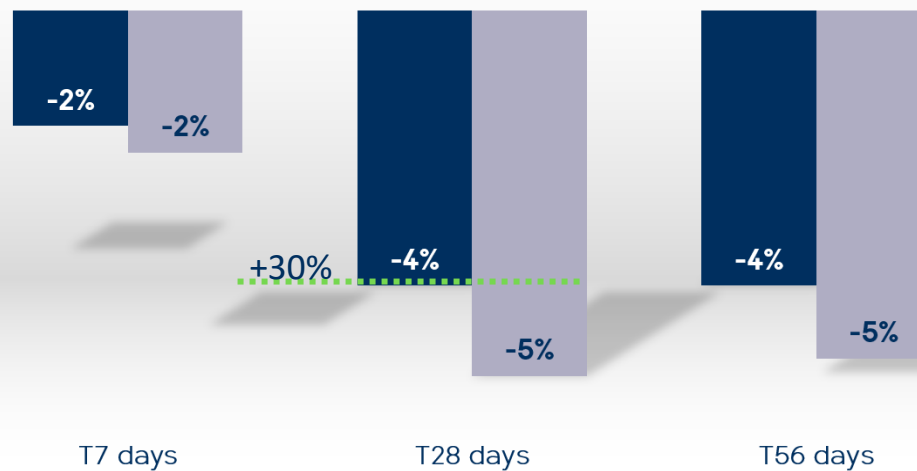
ΔITA T56 days

- ✓ Forehead : +3.0 (100% vol)
- ✓ Eyelid : +3.7 (70% vol)

...そして、肌ツヤや色を均一かつはっきりさせる

Skin color a*

■ Placebo ■ 2% Stellight™



✓ Brightening effect

● Vol 01

T0 days

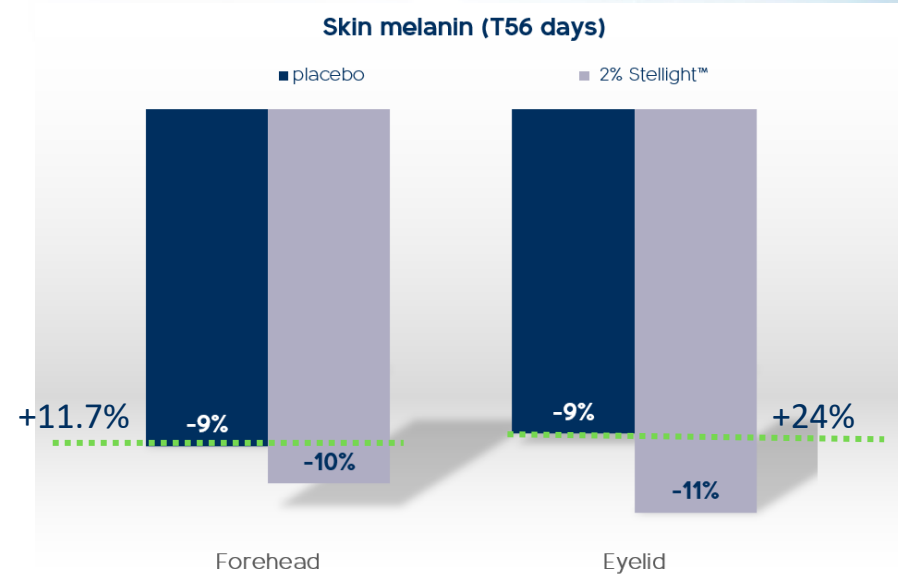


T28 days



- 24 名アジア人女性被験者
- 年齢: 30-50
- 2% Stellight™ 配合クリーム
- 顔半分, 1日2回
- Mexameter MX18

STELLIGHT™
A LIGHTENING CONSTELLATION



56 日後 vol 1:

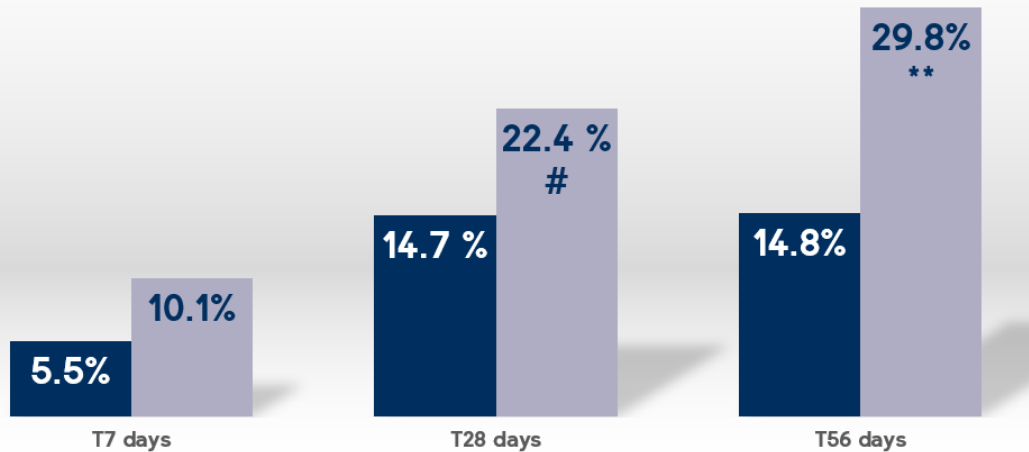
- ✓ 目の輪郭部分で -13%
- ✓ 頬のえくぼ部分で -22.4%

✓ Moisturized skin

Hydration (%)

■ placebo

■ 2% Stellight™



[#] p<0.1 vs placebo

^{**} p < 0.01 vs placebo

- 24 名アジア人女性被験者
- 年齢: 30-50
- 2% Stellight™配合クリーム
- 顔半分, 1日2回
- Corneometer

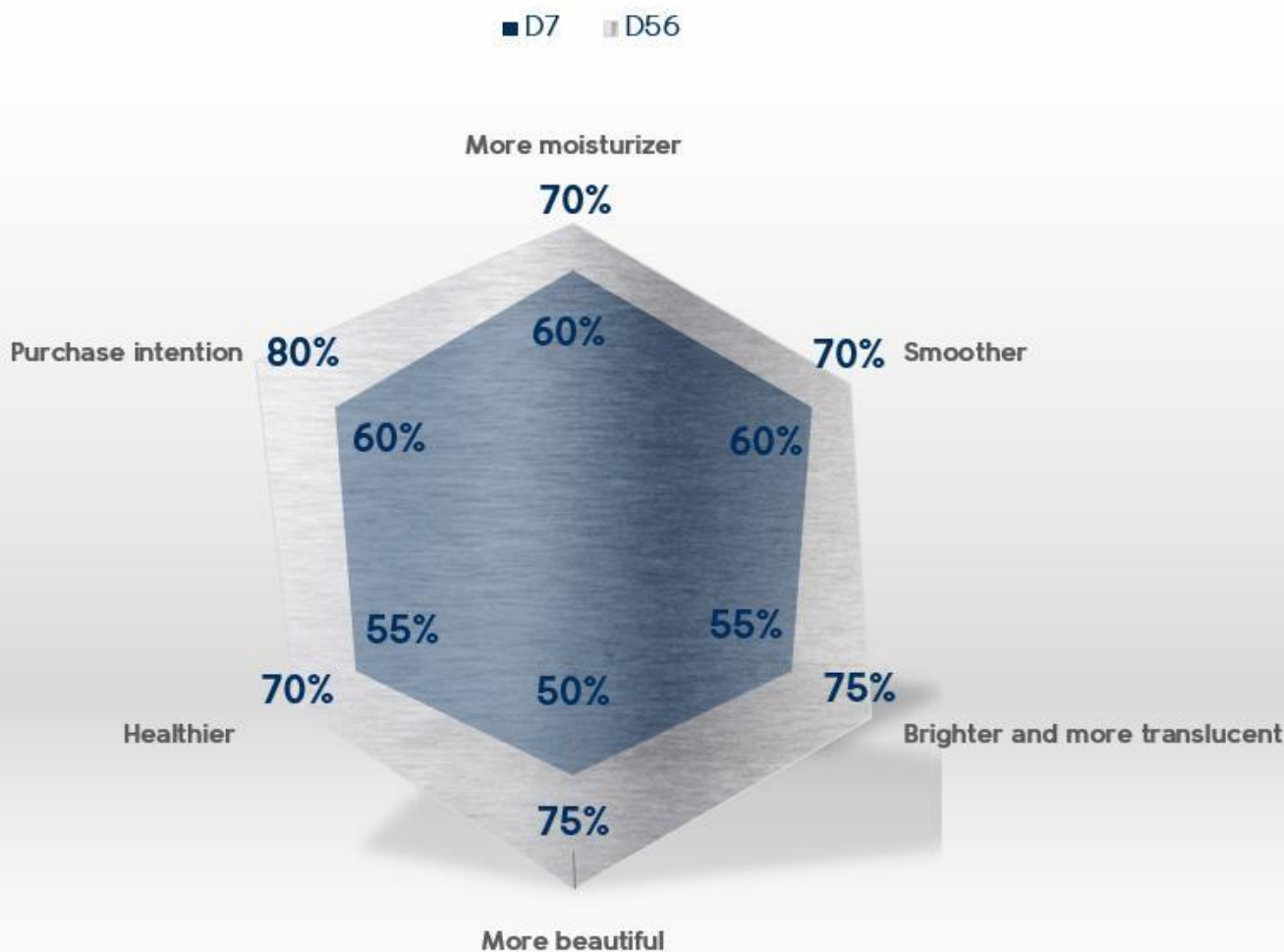
STELLIGHT™
A LIGHTENING CONSTELLATION



Up to:

- ✓ +38% in 7 days
- ✓ +80% in 28 days
- ✓ +88% in 56 days

✓ Satisfaction questionnaire



- 20 名のアジア人女性被験者
- 効果評価に関するアンケート
 - 時間: D7 と D56
- 試料を使用後の被験者の満足度(%)

Highlight **your natural beauty**



前額部

まぶた

頬

ほうれい線

唇の端

✓ 顔の最も明るい部分をさらに明るく

✓ glowing skinへ

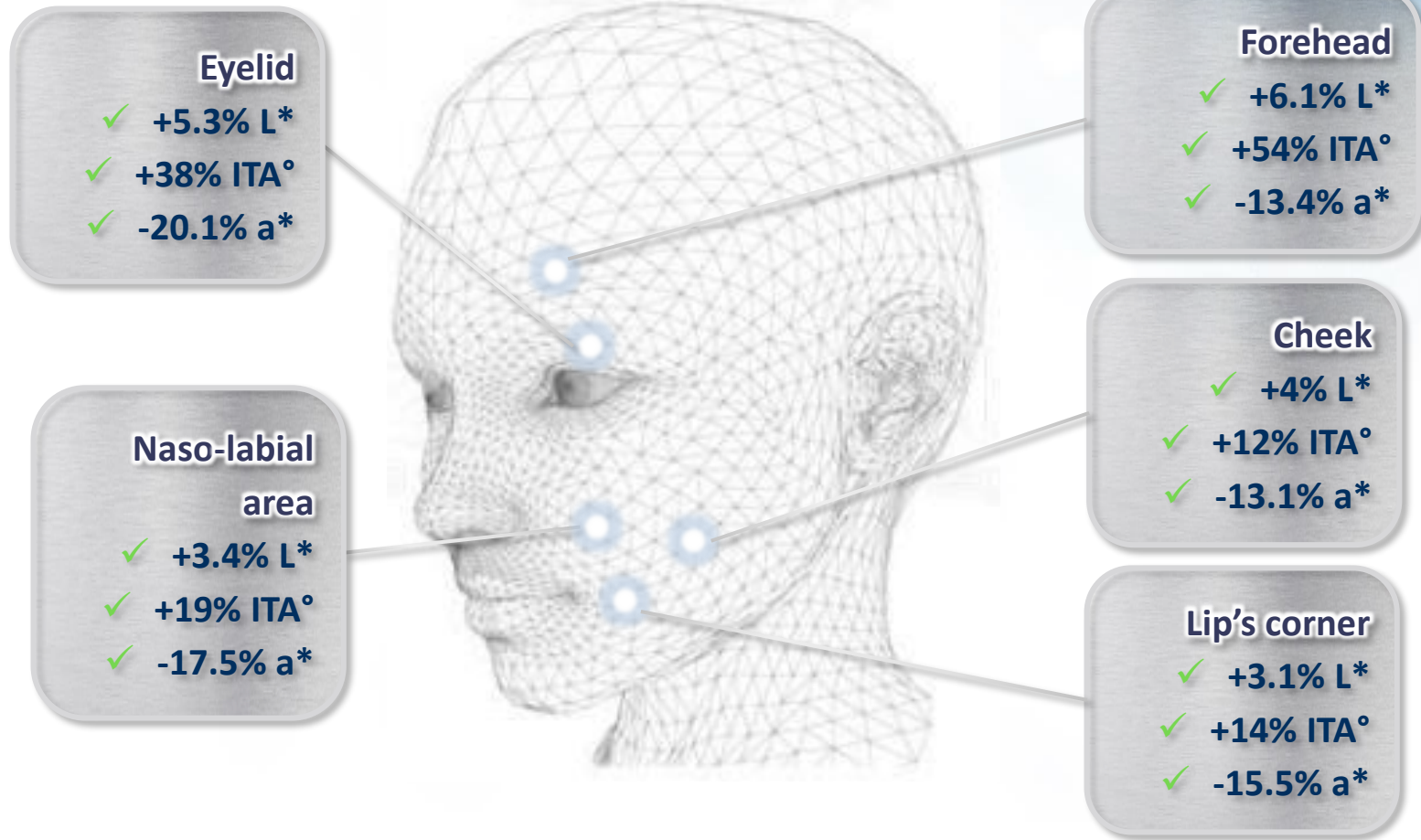
✓ Sparkle booster



“Strobilizing” make-up
technique enhancer

Healthy-glowing effect

28日後に



...for a captivating & sparkling beauty



Create your own skin lightening constellation



Glowing
effect

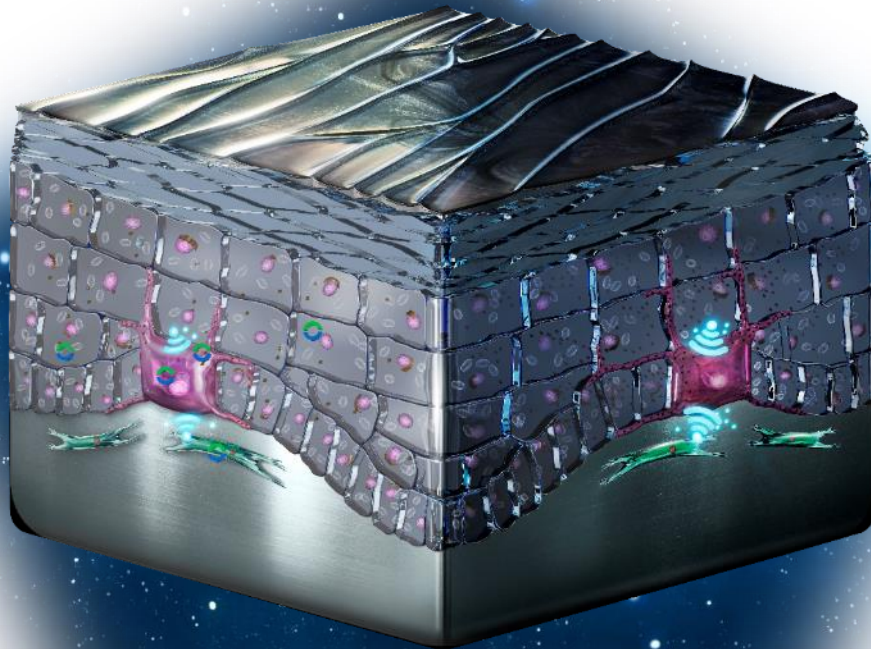
Brightening

Antioxidant

Moisturizer



Applications



- ✓ Brightening revolution
- ✓ Highlighter product
- ✓ Sparkle booster
- ✓ Strobing make-up technique



Technical information

- 原料名: Stellight™ (エステライト)
- 合成ペプチド
- 推奨配合量: 1-3%
- 主要成分のINCI名: Acetyl hexapeptide -1
- 全成分表示名称: 水、1,2-ヘキサンジオール、アセチルヘキサペプチド-1
- 外観: 液体
- 溶解性: 水溶性

LIPOTRUE

science & biotechnologies



LIGHTENING



3 WAY CELL
COMMUNICATION



SHINING
IN 5 STEPS

エステライト

STELLIGHT™

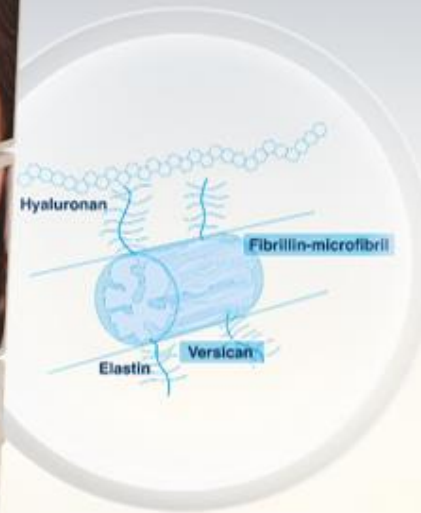
A LIGHTENING CONSTELLATION





VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY

バーシリン



REPOSITIONING



FIRMING

SKIN
ANCHORING





Dare to design

... あなたの真の美しさを
デザインするために

- ✓ Pull-up (引っ張り上げる)
- ✓ Resist (抵抗)
- ✓ Reinforce (強化)

あなた自身の美しさを整復し
時間とも和解



The design of the peptide: what we look for

- ✓ Skin repositioning (肌整復)
- ✓ Viscoelasticity reinforcement (粘弾性強化)
- ✓ Firming enhancement (引き締め向上)
- ✓ Strengthen cohesion (結合強化)



Biomimetic design



- ✓ 自然の目を通して思い描いた設計
- ✓ 生物学的活性や構造を模倣



Casa Milà (La Pedrera, Barcelona) is a masterpiece of Antoni Gaudí which mimics a sea of stone waves

It was inscribed on the UNESCO World Heritage List in 1984

万能な Versican を模倣したペプチド (versican-derived)

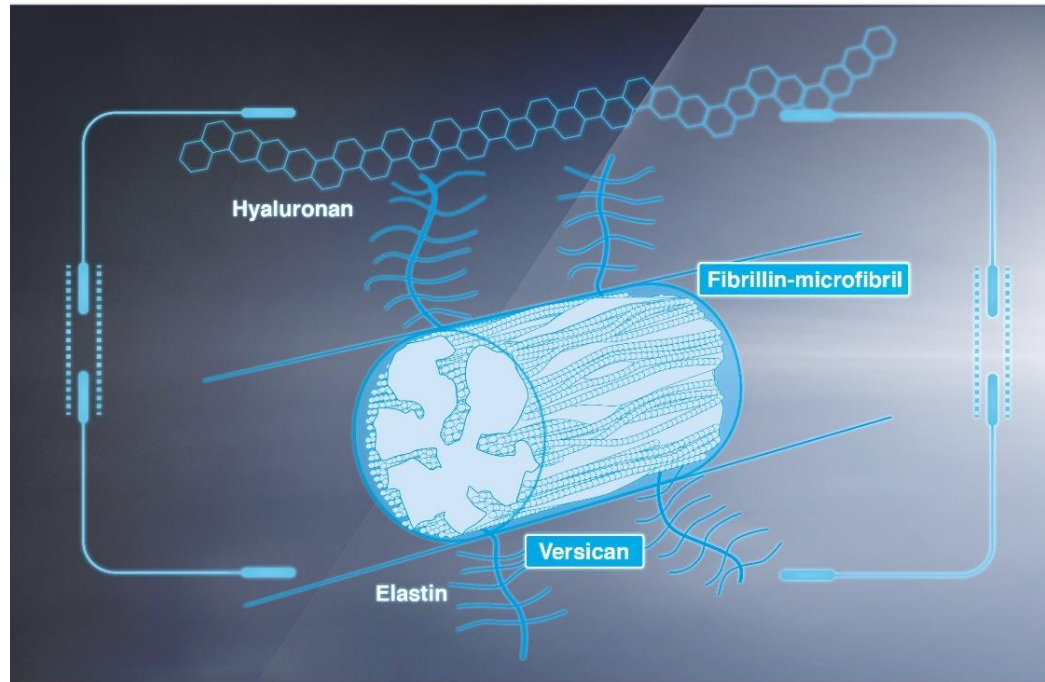


Hyaluronan (HA)

- ✓ グリコサミノグリカン
- ✓ 細胞接着や遊走を制御
- ✓ 水を抱え込む
- ✓ 微小線維の合成や組織に関与

Elastin

- ✓ 伸縮するユニークな分子
- ✓ 弾性繊維のコア



Fibrillin

- ✓ 糖タンパク
- ✓ 微小線維を形成 (弾性繊維沈着の前兆)
- ✓ Collagen & Versicanへ結合

Versican

- ✓ コンドロイチン硫酸プロテオグリカン
- ✓ HA, fibrillin-1 や fibronectinへ結合
- ✓ ECM空間内で水を抱え込む
- ✓ 粘弾性のカギ
- ✓ Fibrillinを通じて弾性繊維と繋がる
- ✓ コラーゲン線維形成や線維内への小線維の集合の制御

Fibrillin-versican-hyaluronan elastic-hydrated matrix



Versican

バーシカン

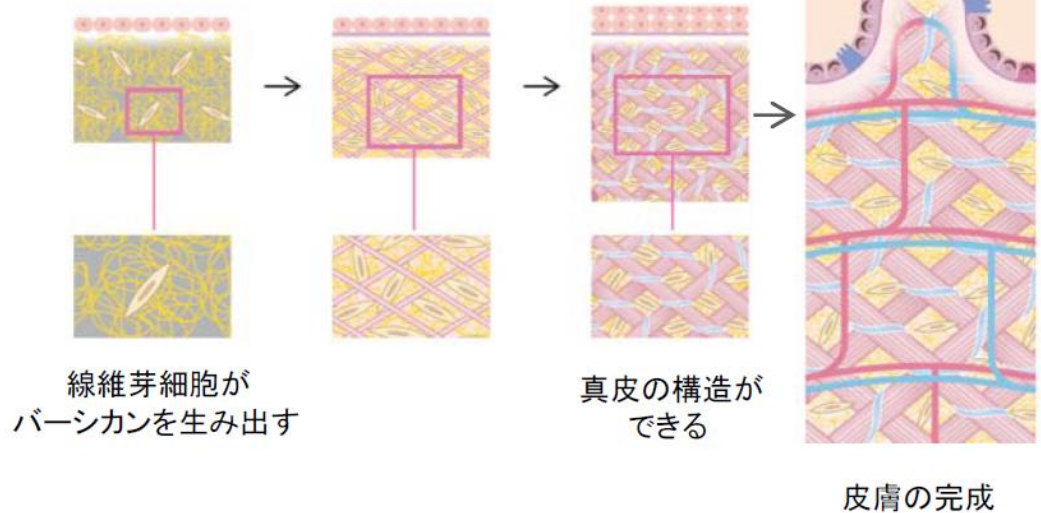
糖タンパクの一つで、細胞外マトリックスや細胞周辺に存在しています。

組織の形成・維持修復や、情報伝達において多様な役割を持つ重要な生体成分です。

再生医療や創傷治癒などの分野への応用が期待されています。

胎児期の真皮づくりでも、重要な役割を担っていると考えられています(右図)。

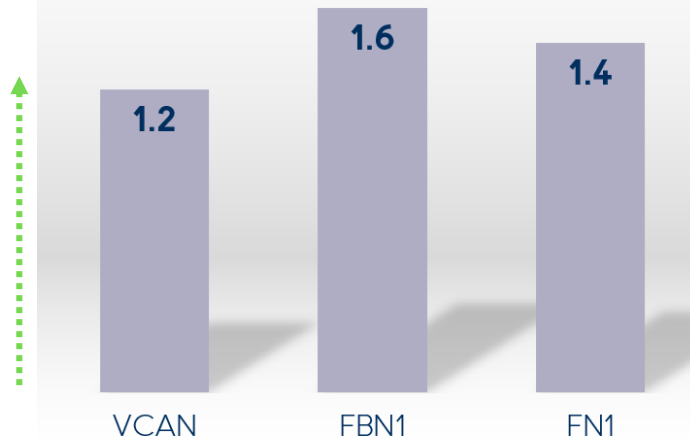
胎児の肌の形成の様子



効果の証明: the fibrillin-versican-hyaluronan elastic matrix

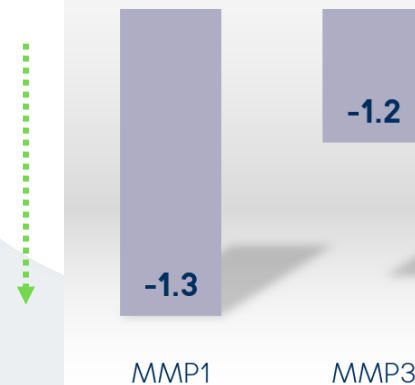


ECM reinforcement gene expression (fold change vs basal)



エラスチンとコラーゲン線維の保護 & 粘弾性化合物の強化

ECM protection gene expression (fold change vs basal)



- 初代ヒト真皮線維芽細胞
- 0.05-0.1 mg/mL Versillin™ を用いて6時間
- qPCR (quantitative PCR):
 - VCAN (Versican)
 - FN1 (Fibronectin 1)
 - FBN1 (Fibrillin 1)
 - MMP1 (Matrix Metalloproteinase 1)
 - MMP3 (Matrix Metalloproteinase 3)



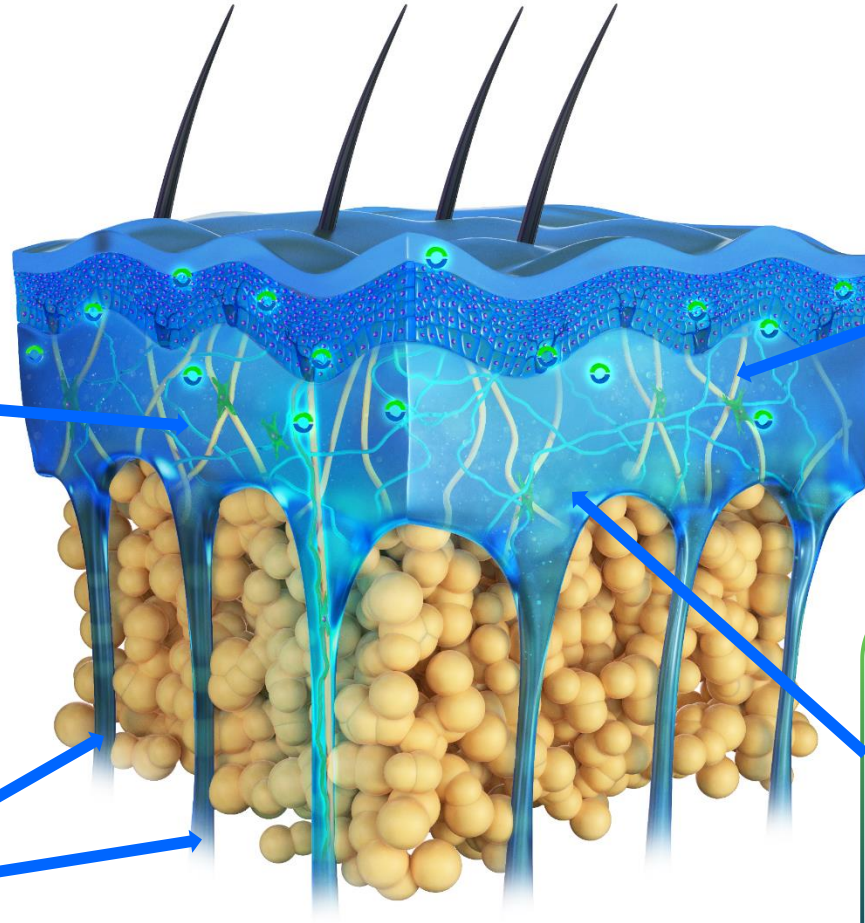
Skin anchoring & viscoelasticity

Elastic fibers

- ✓ 回復力、弾力性、柔軟性、伸縮性
- ✓ エラスチンと微小線維
- ✓ 真皮網状層で水平に分布している太いエラスチン繊維
- ✓ 薄いエラスチン線維は真皮乳頭層で垂直に分布している

Beauty columns

- ✓ 皮膚間膜
- ✓ 結合組織
- ✓ 木の根のよう皮膚をしっかりと固定する



線維状のコラーゲンネットワーク

- ✓ 伸張強度、サポート

粘弾性ゲル

- ✓ 基質
- ✓ コラーゲンとエラスチン線維が組み込まれている
- ✓ プロテオグリカン、糖タンパク、水



Versillin™, repositioning your beauty

- ✓ Skin repositioning
(肌整復)
- ✓ Viscoelasticity
reinforcement
(粘弾性強化)
- ✓ Firming enhancement
(引き締め向上)
- ✓ Strengthen cohesion
(結合強化)



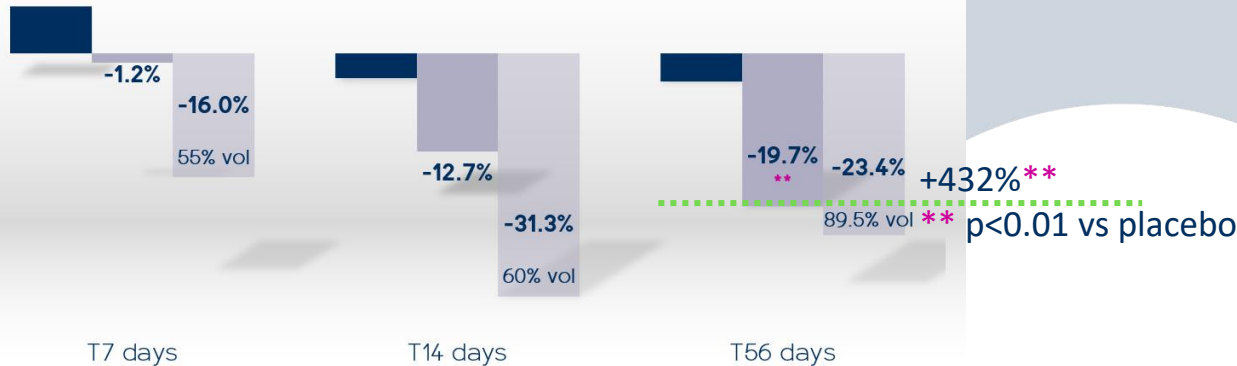
Repositioning your beauty



✓ Density

頬のゆがみ(変形) (volume, %)

■ Placebo ■ Versillin™ (average) ■ Versillin™ (responders)

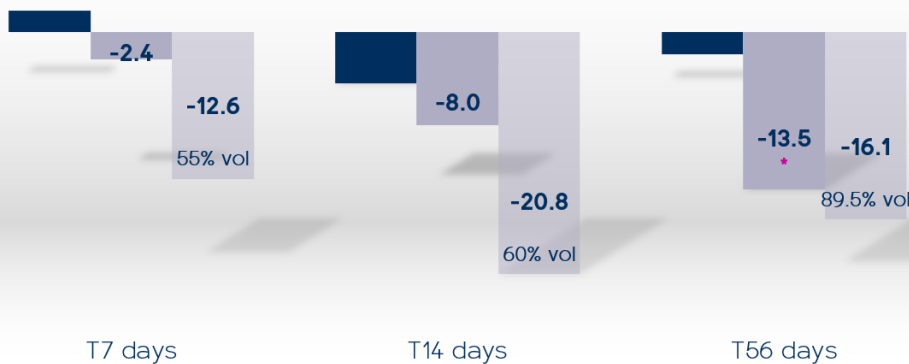


Up to:

-43% (T7 days)
-62% (T14 days)
-50% (T56 days)

頬のゆがみ(変形) (volume, mm³)

■ Placebo ■ Versillin™ (average) ■ Versillin™ (responders)



Up to:

-29 mm³ (T7 days)
-48 mm³ (T14 days)
-48 mm³ (T56 days)

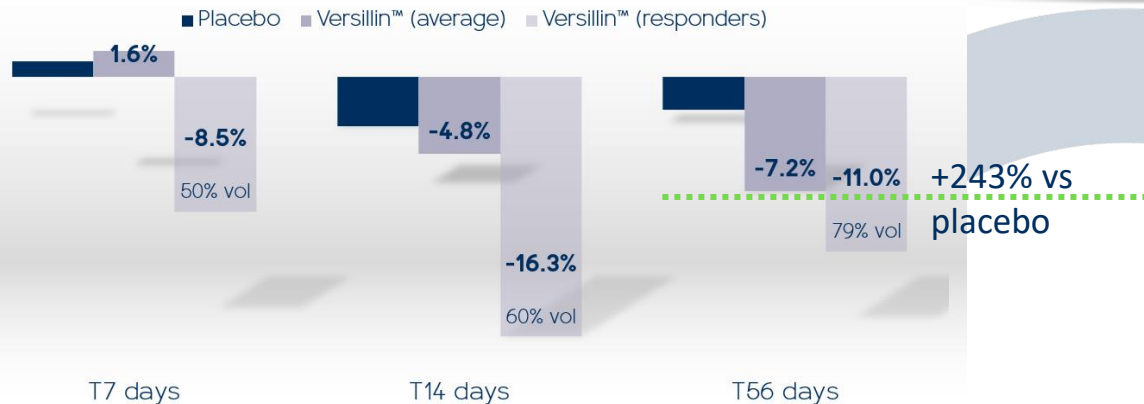
- 22 名の女性被験者 (頬のライン上に皮膚のたるみを持つ、grade ≥3, 顔全体的にハリがない)
- 年齢: 50-65
- 3% Versillin™ 配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分
- Dynaskin

Repositioning your beauty



✓ Cohesion

頬の緩み (area, %)



Up to:
-24% (T7 days)
-38% (T14 days)
-24% (T56 days)

頬の緩み (area, mm²)



Up to:
-62 mm² (T7 days)
-99 mm² (T14 days)
-84 mm² (T56 days)

- 22 名の女性被験者 (頬のライン上に皮膚のたるみを持つ、grade ≥3, 顔全体的にハリがない)
- 年齢: 50-65
- 3% Versillin™ 配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分
- Dynaskin

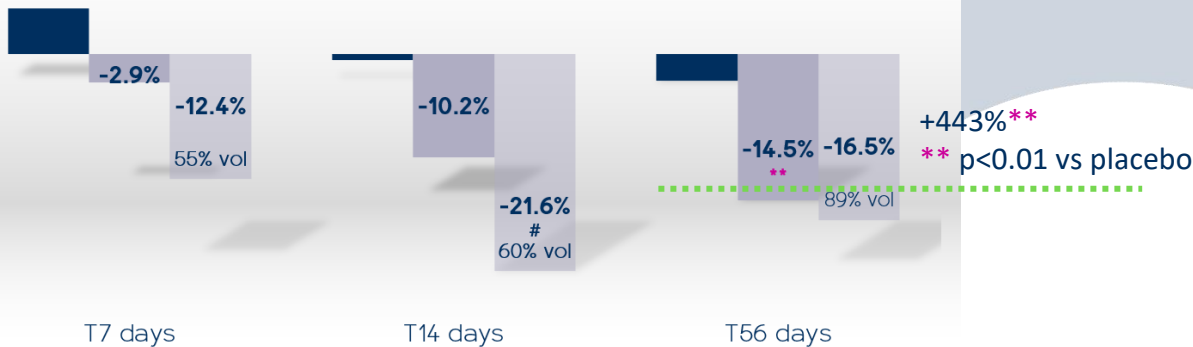
Repositioning your beauty



✓ Firming

頬のflaccidity(弛緩)(深さ, %)

■ Placebo ■ Versillin™ (average) ■ Versillin™ (responders)

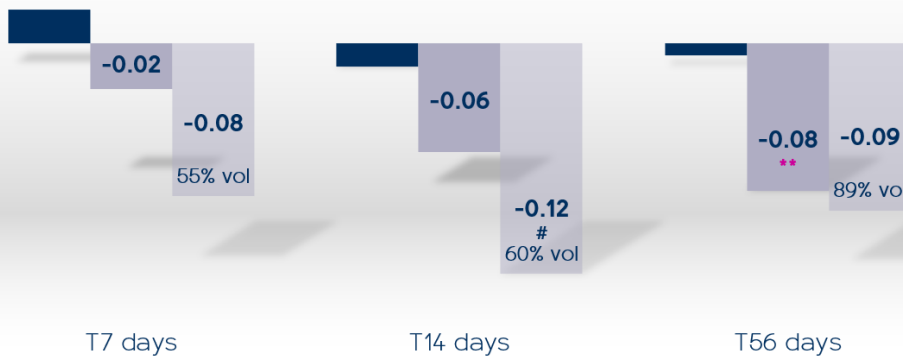


Up to:

-32% (T7 days)
-47% (T14 days)
-38% (T56 days)

頬のflaccidity(弛緩)(深さ, mm)

■ Placebo ■ Versillin™ (average) ■ Versillin™ (responders)



Up to:

-0.24 mm (T7 days)
-0.35 mm (T14 days)
-0.21 mm (T56 days)

- 22 名の女性被験者 (頬のライン上に皮膚のたるみを持つ、grade ≥3, 顔全体的にハリがない)
- 年齢: 50-65
- 3% Versillin™ 配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分
- Dynaskin

Repositioning your beauty



VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY

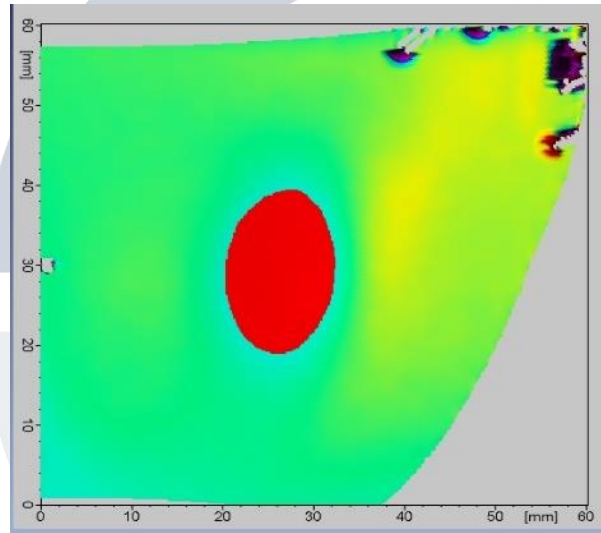
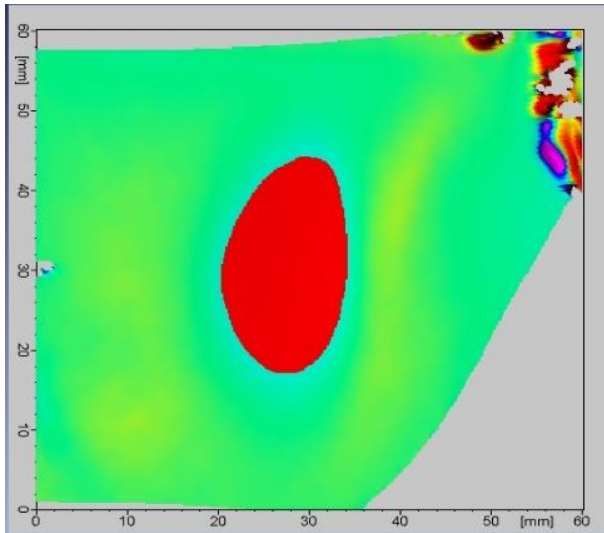


✓ Strengthening

T0 days

T14 days

Vol 17, 60
years



-21.7 mm³, -50.6%
頬のゆがみ(変形)
(volume)
-94.9 mm², -33.6%
頬の緩み (area)
-0.097 mm, -26.6%
頬の弛緩 (深さ)

- Vol 17, 60歳
- 3% Versillin™配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分
- Dynaskin

Repositioning your beauty

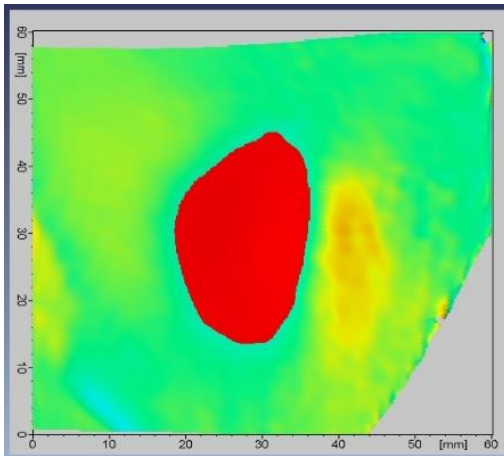


VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY

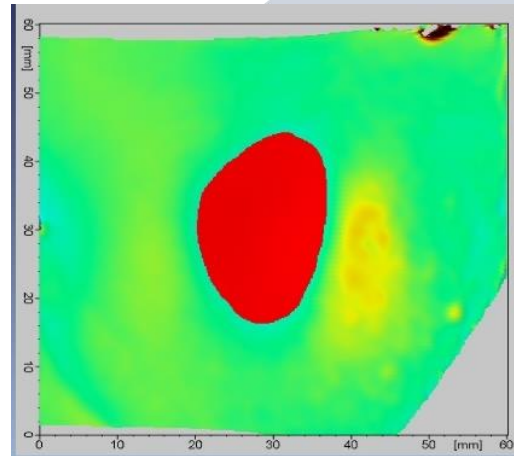


✓ Strengthening

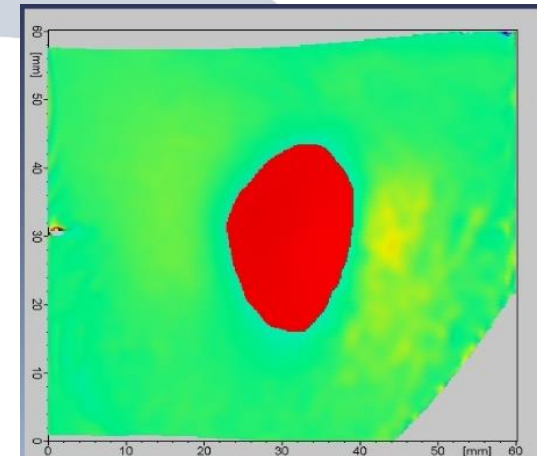
T0 days



T7 days



T56 days



-24.9 mm³, -24.1%
頬のゆがみ(変形)(volume)
-62.3 mm², -15.2%
頬の緩み (area)
-0.12 mm, -16.3%
頬の弛緩 (深さ)

-39.5 mm³, -38.2%
頬のゆがみ(変形)(volume)
-84.0 mm², -20.5%
頬の緩み (area)
-0.21 mm, -27.8%
頬の弛緩 (深さ)

- Vol 1, 62歳
- 3% Versillin™配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分
- Dynaskin

Repositioning your beauty

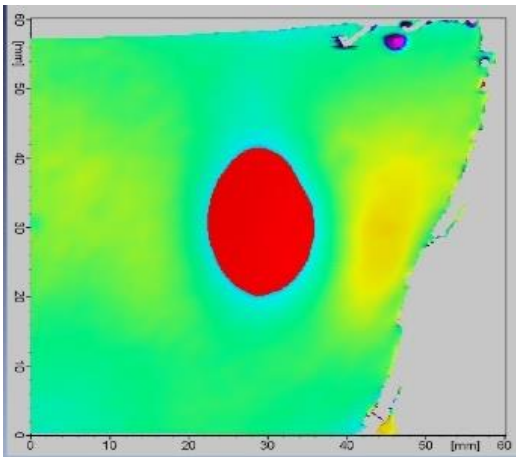


VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY

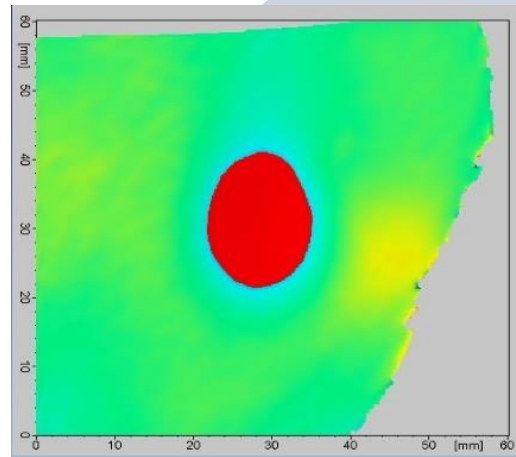


✓ Strengthening

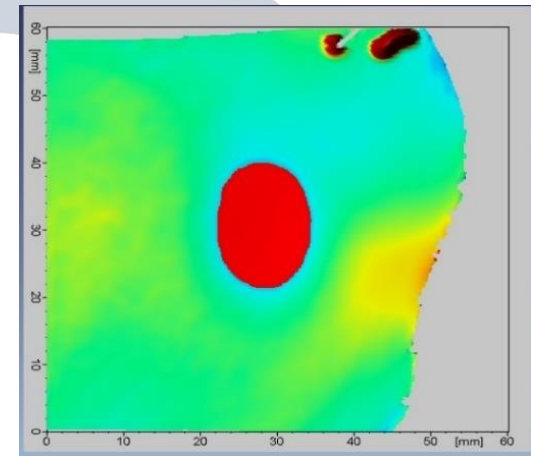
T0 days



T7 days



T14 days



- Vol 16, 62歳
- 3% Versillin™配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分
- Dynaskin

-8.5 mm³, -20.7%
頬のゆがみ(変形)(volume)

-16.0 mm², -7.5%
頬の緩み (area)

-0.078 mm, -16.6%
頬の弛緩 (深さ)

-16.8 mm³, -41%
頬のゆがみ(変形)(volume)

-33.8 mm², -15.8%
頬の緩み (area)

-0.16 mm, -33.4%
頬の弛緩 (深さ)

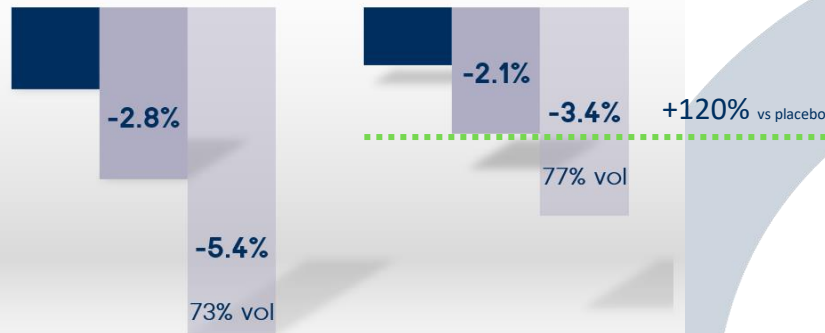
Repositioning your beauty



✓ Repositioning

顎のたるみ (%)

■ Placebo ■ Versillin™ (average) ■ Versillin™ (responders)



T14 days

T28 days

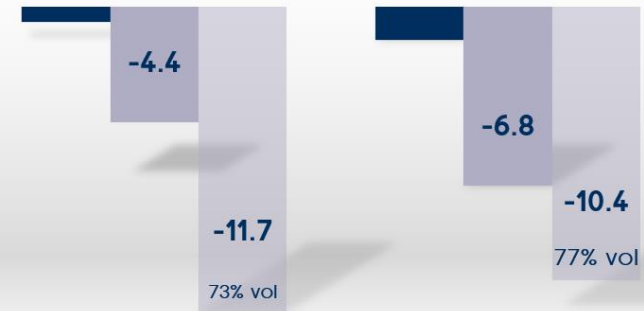
Up to:

-32% (T14 days)

-16% (T28 days)

顎のたるみ (mm³)

■ Placebo ■ Versillin™ (average) ■ Versillin™ (responders)



T14 days

T28 days

Up to:

-52 mm³ (T14 days)

-48 mm³ (T28 days)

- 22 名の女性被験者 (顎のライン上に皮膚のたるみを持つ、grade ≥3, 顔全体的にハリがない)
- 年齢: 50-65
- 3% Versillin™ 配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分
- AEVA

Repositioning your beauty



VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY



✓ Repositioning

T0 days

T56 days

● Vol 5, 61 years



-17.6 mm³, -2.7%
アゴのたるみ (volume)

● Vol 21, 61 years



-3.7 mm³, -1.7%
アゴのたるみ (volume)

- 3% Versillin™配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分

Repositioning your beauty



VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY



✓ Repositioning

T0 days

T56 days

● Vol 18, 65 years



-2.3 mm³, -0.6% jowls
sagging (volume)

● Vol 15, 58 years



-33.3 mm³, -5.6% jowls
sagging (volume)

- 3% Versillin™配合クリーム
- 1日2回 56日間, 顔半分

Repositioning your beauty



VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY

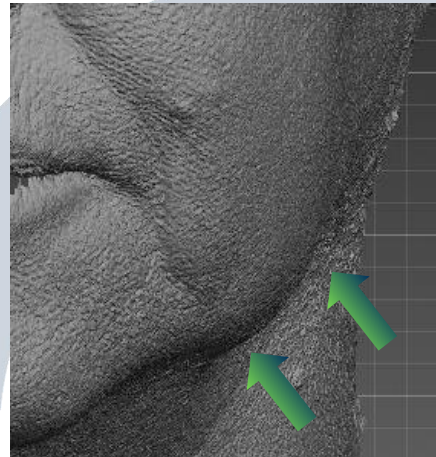
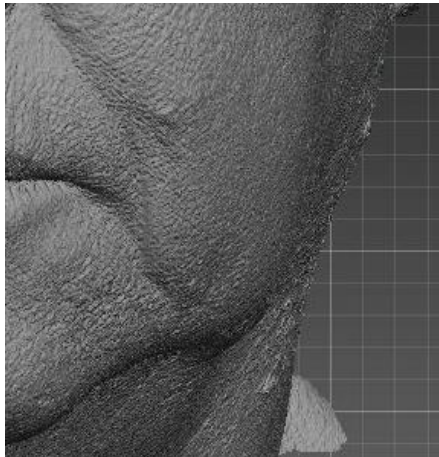


✓ Repositioning

T0 days

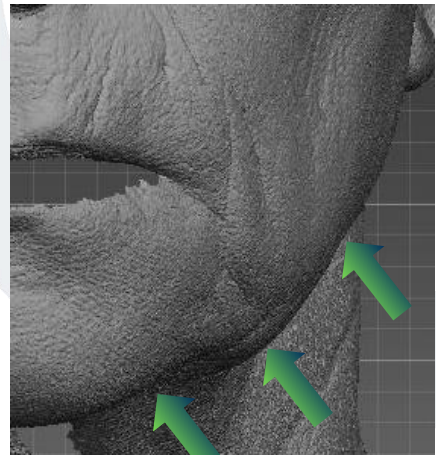
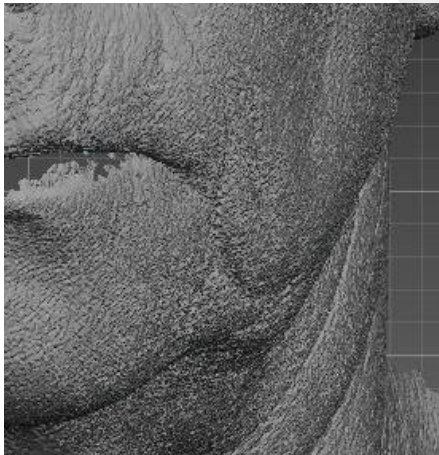
T14 days

● Vol 7, 59 years



-1.6 mm³, -0.8%
アゴのたるみ (volume)

● Vol 6, 59 years



-3.3 mm³, -1.4%
アゴのたるみ (volume)

- 3% Versillin™配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分

Repositioning your beauty



VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY

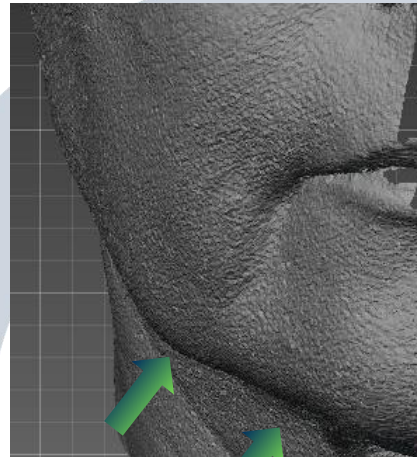
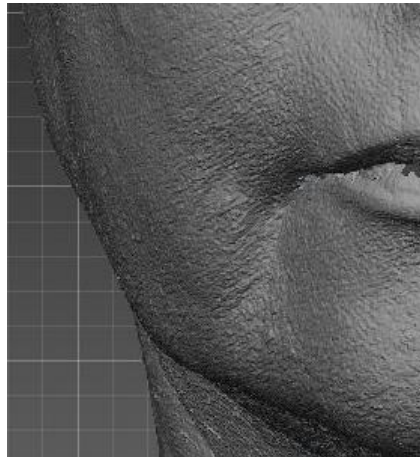


✓ Repositioning

T0 days

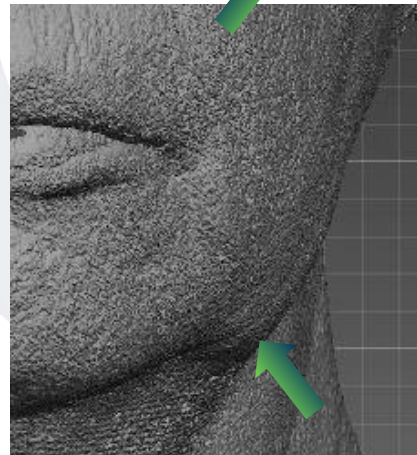
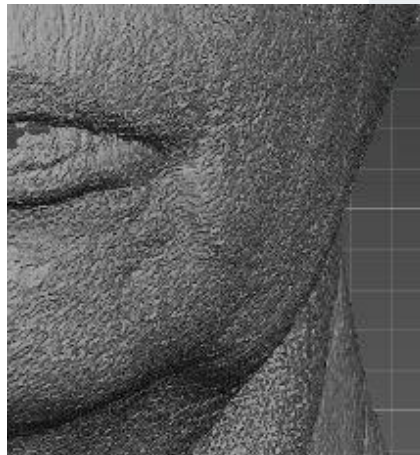
T28 days

● Vol 5, 61 years



-34.8 mm³, -5.2%
アゴのたるみ (volume)

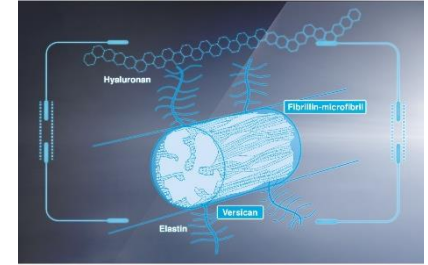
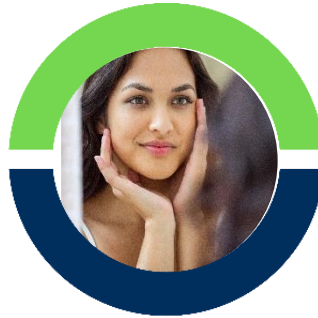
● Vol 11, 62 years



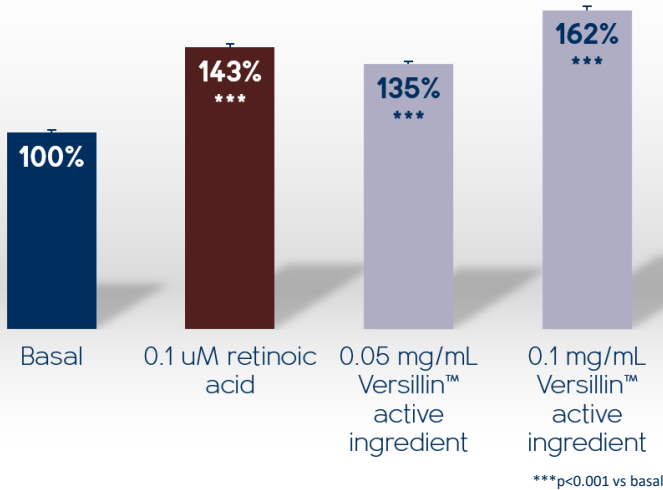
-23.8 mm³, -3.8%
アゴのたるみ (volume)

- 3% Versillin™配合クリーム
- 1日2回 56 日間, 顔半分

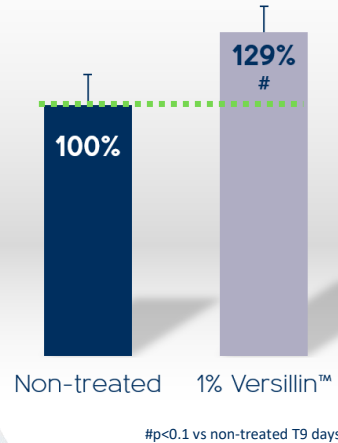
- ✓ Strengthening
- ✓ Reinforcing
- ✓ Repositioning



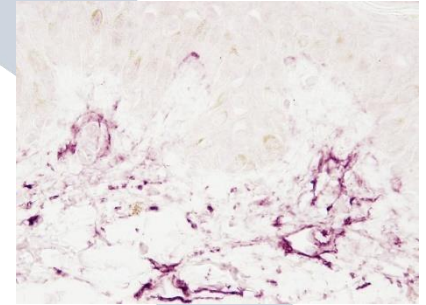
Versican synthesis (%)



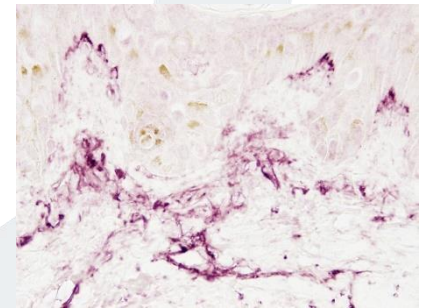
Versican increase
(occupied surface, T9 days, %)



未処理 (versican in red, T9 days)



1% Versillin™ (versican in red, T9 days)

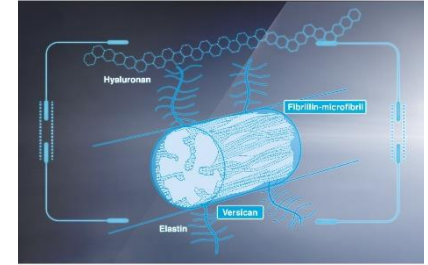
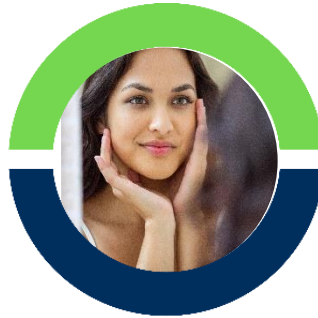


真皮の結合組織 & beauty columnsの線維状または弾性ネットワークの強化によって皮膚の固定化を向上

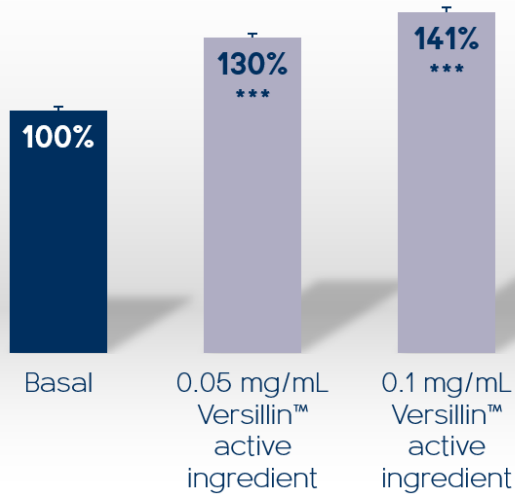
- ヒト真皮線維芽細胞
- 24 h
- ELISA
- 0.05 mg/mL は 10% Versillin™に相当
- 0.1 mg/mL は 20% Versillin™に相当

- ヒト皮膚外植片 (46歳)
- 1% Versillin™ 配合クリーム(days 0, 2, 4, 7)
- 免疫染色+ 顕微鏡

- ✓ Repositioning
- ✓ Reinforcing
- ✓ Elasticity

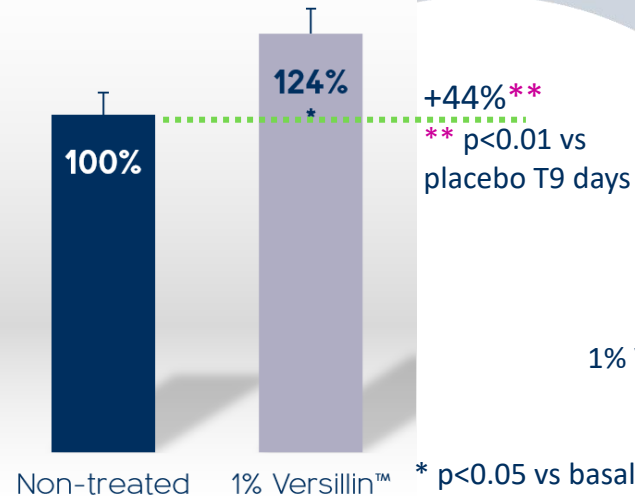


Fibrillin synthesis (%)



*** p<0.001 vs basal

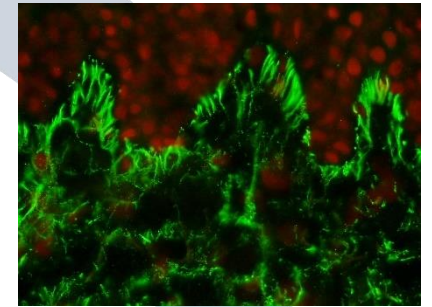
Fibrillin increase
(occupied surface, T9 days, %)



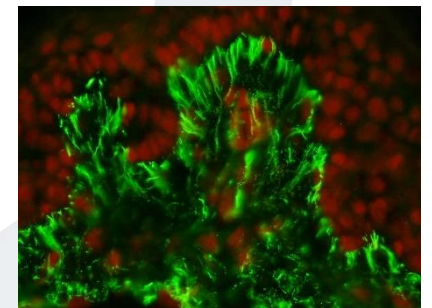
+44% **
** p<0.01 vs placebo T9 days

* p<0.05 vs basal

未処理 (fibrillin in green, T9 days)



1% Versillin™ (fibrillin in green, T9 days)

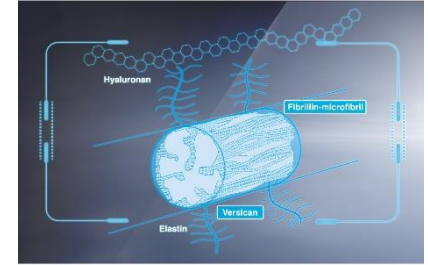


真皮とbeauty columns中の弾性線維 & 粘弾性の向上, それによって復元力、弾力が改善する

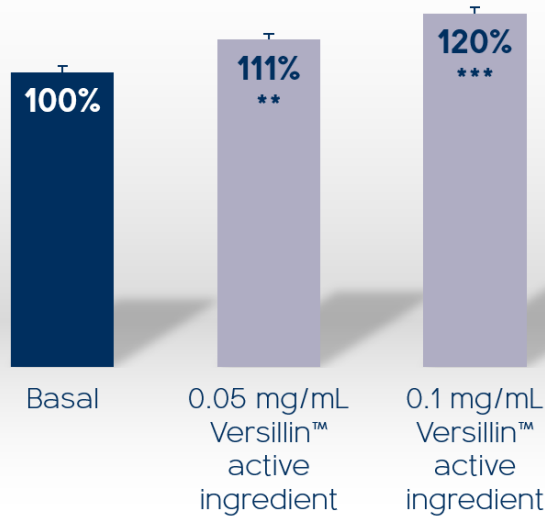
- ヒト真皮線維芽細胞
- 48 h
- ELISA
- 0.05 mg/mL は 10% Versillin™に相当
- 0.1 mg/mL は 20% Versillin™に相当

- ヒト皮膚外植片 (46歳)
- 1% Versillin™ 配合クリーム(days 0, 2, 4, 7)
- 免疫染色+ 顕微鏡

- ✓ Elasticity
- ✓ Flexibility

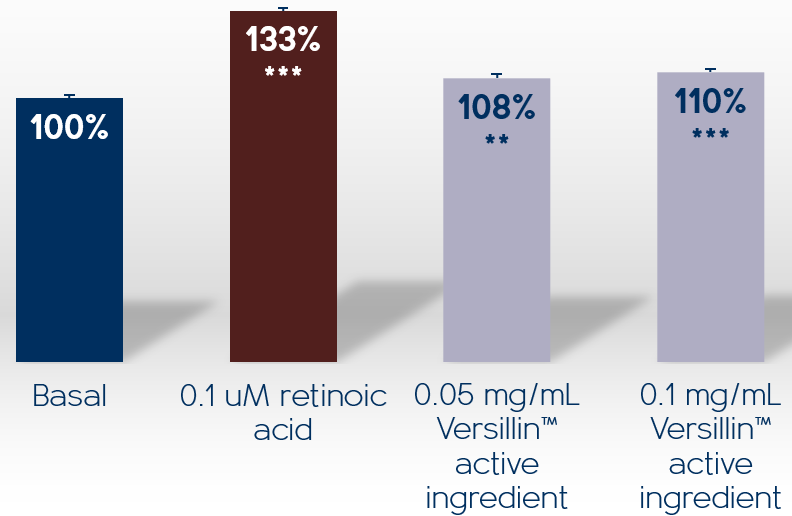


Tropoelastin synthesis (%)



***p<0.001 vs basal
**p<0.01 vs basal

Hyaluronic acid synthesis (%)



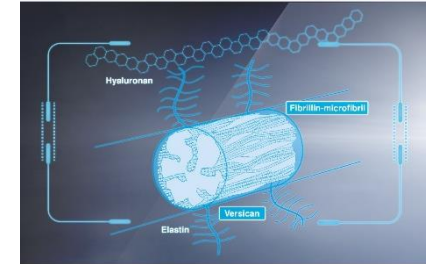
***p<0.001 vs basal
**p<0.01 vs basal

- ヒト真皮線維芽細胞
- 24 h
- ELISA
- 0.05 mg/mL は 10% Versillan™に相当
- 0.1 mg/mL は 20% Versillan™に相当

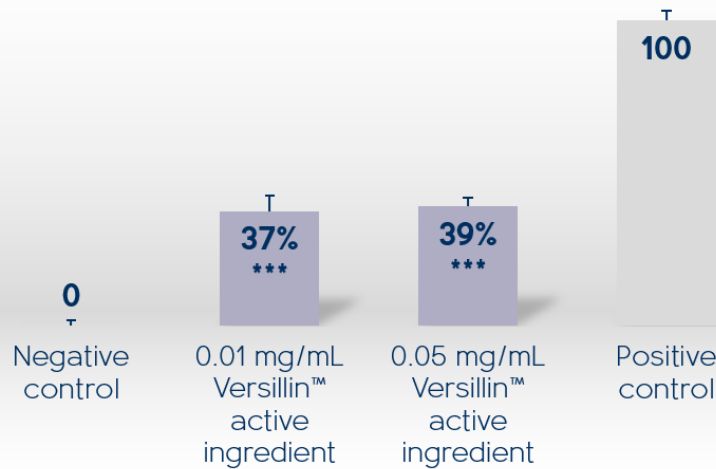
柔軟性と弾力性に係る粘弾性組成のブースト

- ヒト真皮線維芽細胞
- 48 h
- ELISA
- 0.05 mg/mL は 10% Versillan™に相当
- 0.1 mg/mL は 20% Versillan™に相当

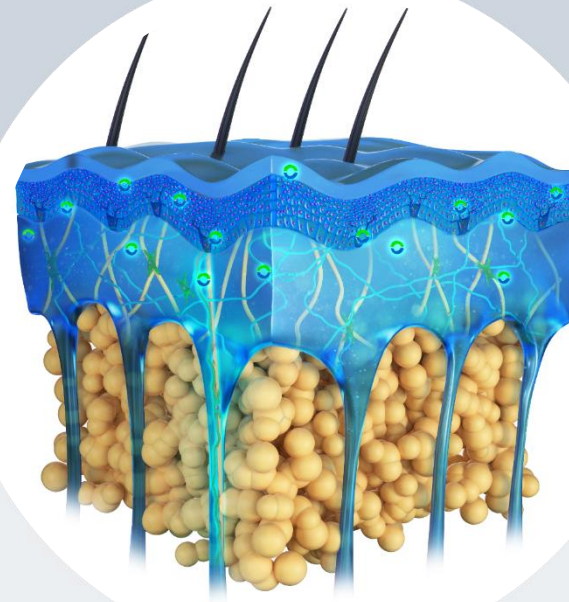
- ✓ Strengthening
- ✓ Flexibility
- ✓ Elasticity



ECM protection
(elastase inhibition, %)



***p<0.001 vs negative control



真皮の結合
組織 & beauty
columnsの分
解を避ける

- *In tubo*
- Absorbance (吸収)
- Negative control: Reaction Buffer (TRIS)
- Positive control: Phenylmethanesulfonyl (PMSF)
- 0.01 mg/mL は 2% Versillin™ に相当
- 0.05 mg/mL は 10% Versillin™ に相当



Repositioning your beauty



- ✓ 強化
- ✓ 密度
- ✓ 引き締め



- ✓ 整復
- ✓ 結合



- ✓ 弾力性
- ✓ 柔軟性



Technical information

VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY

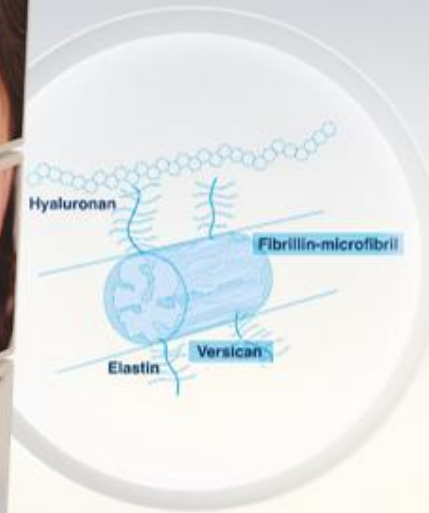
- 原料名: Versillin™ (バーシリン)
- Biomimetic peptide
- 推奨配合量: 3%
- 全成分表示名称: 水、フェノキシエタノール、酢酸アセチル合成ヒトヘキサペプチドー5アミド
- 形状: 液体
- 防腐剤: フェノキシエタノール
- 溶解性: 水溶性



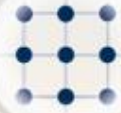


VERSILLIN™
REPOSITIONING YOUR BEAUTY

バーシリン



REPOSITIONING



SKIN
ANCHORING

FIRMING



スキナーク

SKINARCH™

THE ART OF BUILDING COLLAGEN

MYSKINOMYRULES

v. 0



MOHAWK
THE SKIN
ARCHITECT

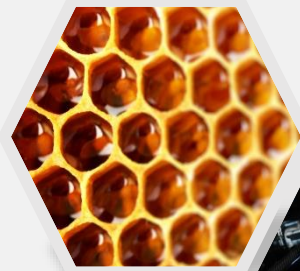
BIOTENSEGRITY

INNER
BEAUTY

SKINARCH™, Architecture based on nature: Tensegrity

"All structures, properly understood, from the solar system to the atom, are tensegrity structures. Universe is omnitensional integrity." R.B. Fuller

Tensegrity structures allow nature systems to be extremely efficient, lightweight and strong



Honeycomb



Carbon fiber



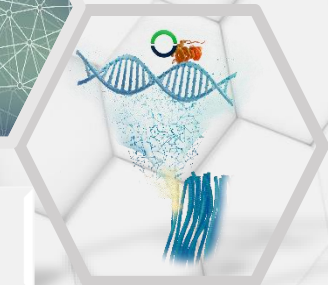
Spiderweb



Brooklyn bridge

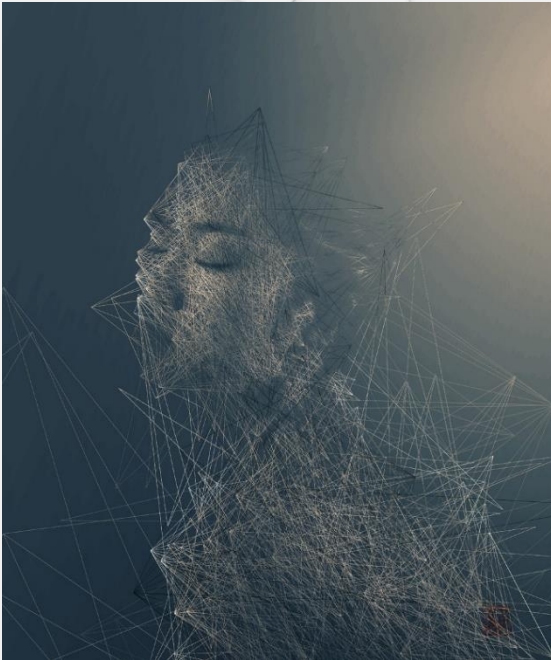


Fibrillar
Collagen
architecture



Skinarch™ & Mohawk

SKINARCH™, Biotensegrity & Skin



http://instagram.com/andre_wee

Biotensegrity,
biological
architecture

The skin,
architecture
of our body

Fibrillar
Collagen,
Biotensegrity
skin key
component

SKINARCH™ & Mohawk

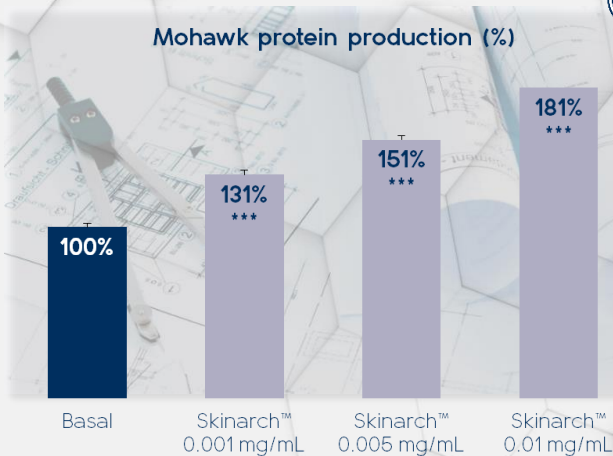
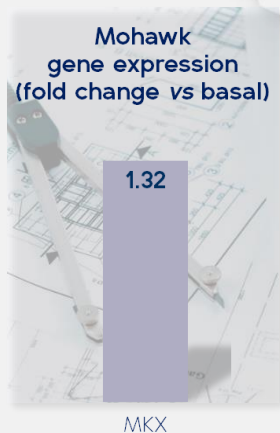
NEW

Mohawk

Mohawk はDNAに結合して適切な biotensegrityのためにコラーゲンI & IIIの合成を制御する新規の蛋白質(transcription factor)である。



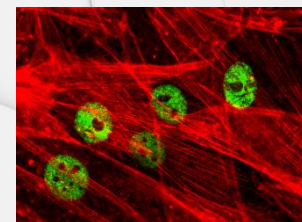
Mohawk, The skin ARCHITECT



***p<0.001 vs basal



+81% Mohawk protein



F-Actin (in red): 細胞骨格に局在
Mohawk (in green): 核に局在

- ヒト成人真皮線維芽細胞 (HDFa)
- Immunofluorescence

- ヒト成人線維芽細胞 (HDFa)
- 0.005 mg/mL Skinarch™ で24時間
- RT-qPCR (quantitative PCR):
 - MKX: Mohawk homeobox

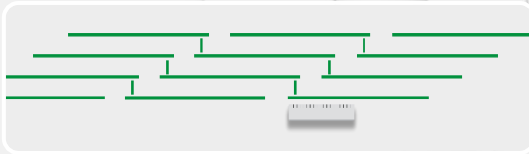
Skinarch™ は Mohawk を増やす。Mohawk は 年齢と共に生じるコラーゲン繊維の分解を中和する新規のタンパク質。



- ヒト成人線維芽細胞 (HDFa)
- 48時間
- 0.001, 0.005, 0.01 mg/mL Skinarch™ は 0.2%, 1%, 2% Skinarch™ に相当
- ELISA

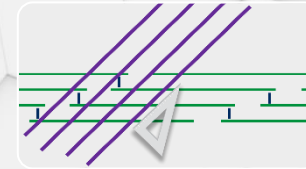
SKINARCH™, The collagen superfamily

線維状コラーゲン
Collagen I, II, III, V and XI



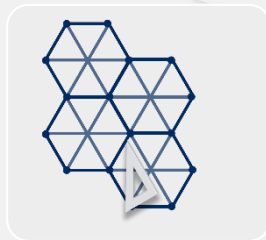
通常発生するコラーゲンタンパク
大きな線状凝集体 (fibrils; 膠原) の形成

Connecting (結合) & Anchoring (固着) コラーゲン
Collagen VI, VII, IX, XII, XIV, XVI, XIX, XX, XXI, XXII



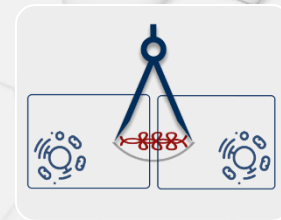
コラーゲン線維のサポートと構築

ネットワークまたはシート形成コラーゲン
Collagen IV, VIII, X



基底膜形成 -> Collagen IV

コラーゲン様膜タンパク質
Collagen XIII, XVII

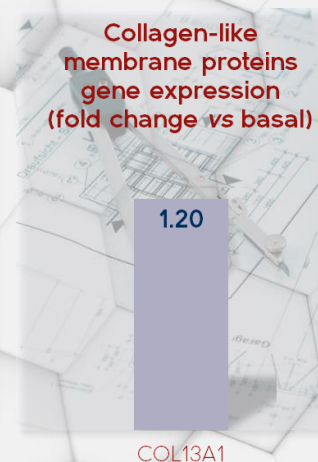
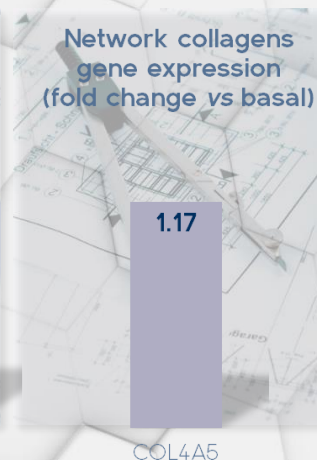
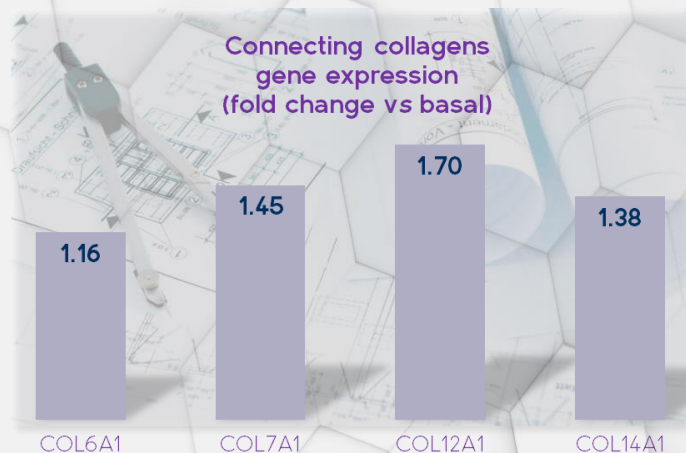
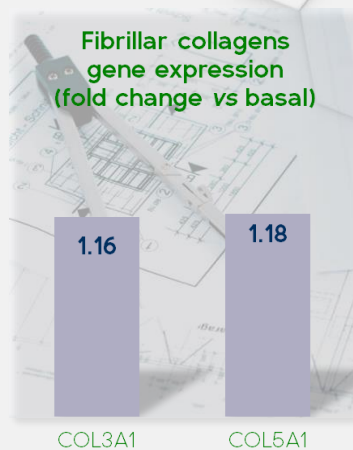


細胞接着構造の構成成分



SKINARCH™, The collagen superfamily

SMART DATA
inside



- ヒト成人線維芽細胞 (HDFa)
- 0.005 mg/mL Skinarch™ で6時間
- RT-qPCR (quantitative PCR):

△ 全ての肌コラーゲンファミリーをカバーした様々なタイプのコラーゲンの情報制御

SKINARCH™, The art of building collagen

コラーゲン線維
形成 & 構築



Mohawk

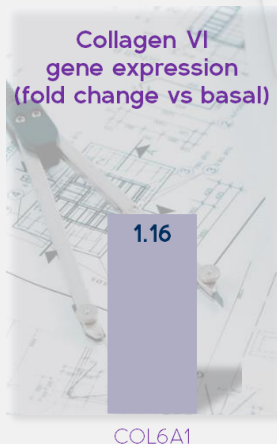
▲ Mohawk はコラーゲン
I & IIIの合成を制御する
新規の蛋白質である。

Collagen VI

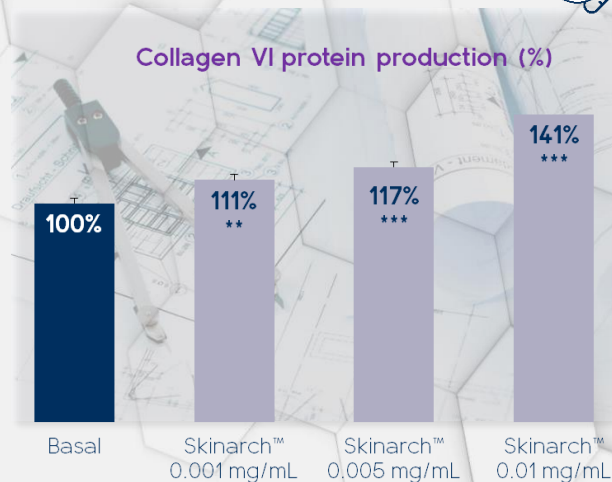
▲ Collagen VI は真皮内でマトリ
クス組み立ての重要なオーガ
ナイザーである。Collagen I 線
維形成を調節



Collagen VI, コラーゲン構築の主要制御因子



COL6A1



***p<0.001 vs basal

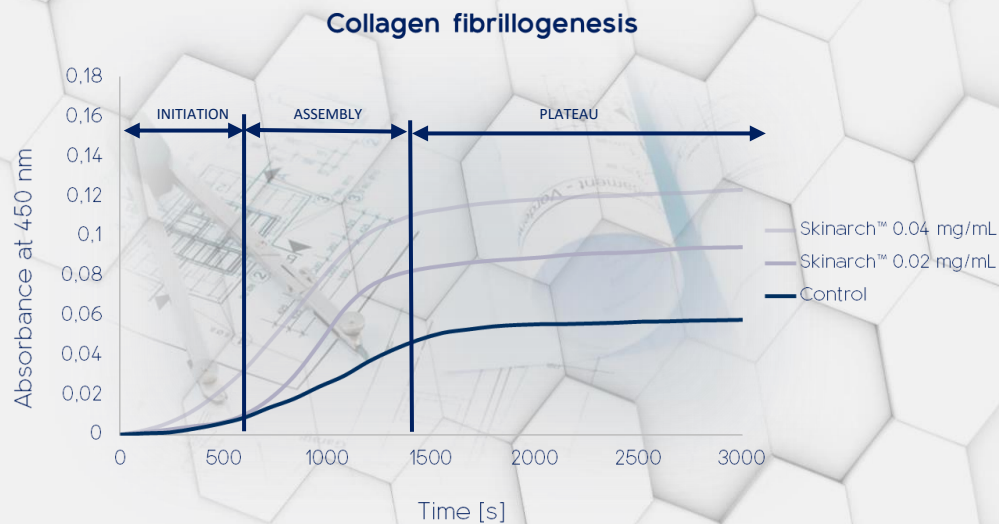
** p<0.01 vs basal

Skinarchが線維芽細胞にて
Collagen VI を増加させた

- ヒト成人線維芽細胞 (HDFa)
- 0.005 mg/mL Skinarch™ で6時間
- RT-qPCR (quantitative PCR):
 - COL6A1: Collagen Type VI Alpha 1 chain

- ヒト成人線維芽細胞 (HDFa)
- 48時間
- 0.001, 0.005, 0.01 mg/mL Skinarch™ は 0.2%, 1%, 2% Skinarch™ に相当
- ELISA

SKINARCH™,
The art of building collagen



Initiation: Collagen fibrils

Assembly: The fibrils grow linearly and laterally increasing the solution turbidity

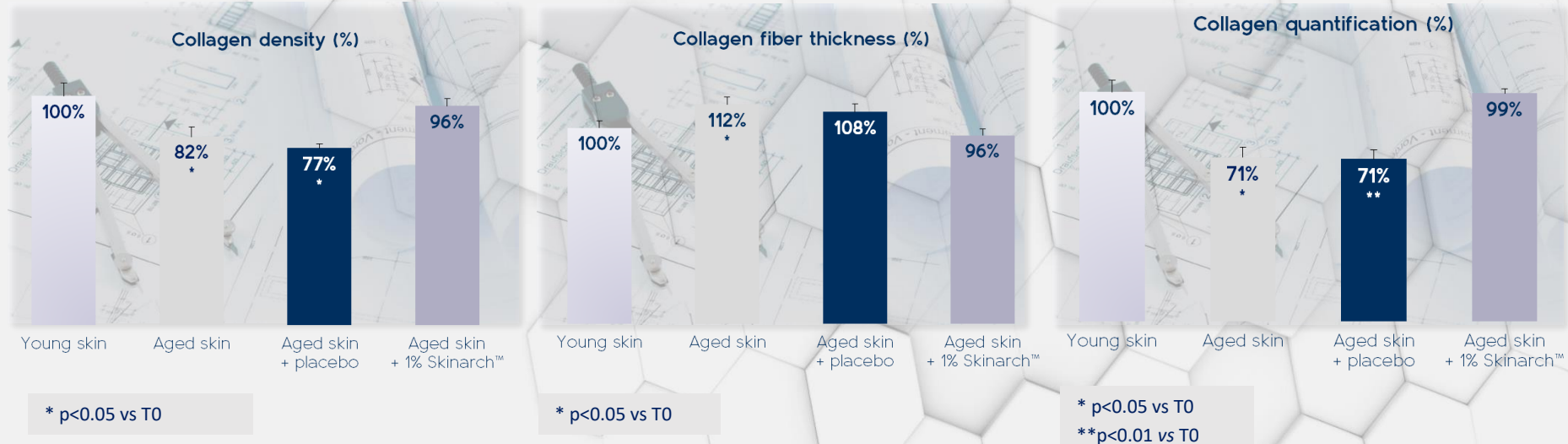
Plateau: Native fibrils are obtained

- In tubo
- λ_{abs} 450 nm
- Control (DMSO)
- 0.02, 0.04 mg/mL Skinarch™ は 0.4%, 0.8% Skinarch™ に相当

Skinarch™ は上手く構築されたコラーゲン線維の形成スピードと量を増加させる



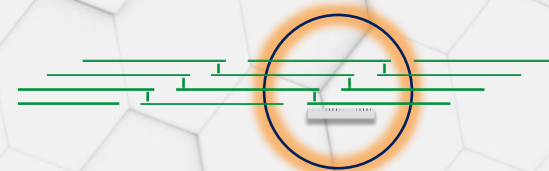
SKINARCH™,
The art of building collagen



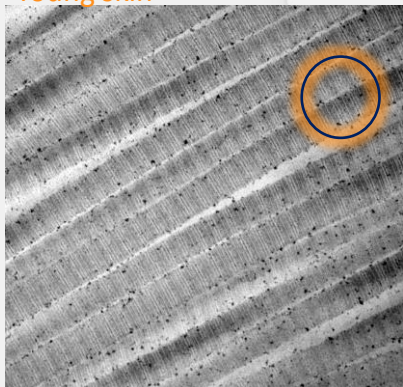
- ヒト器官型皮膚外植片培養 (hOSECs)
- 老化 hOSEC は 5 µg/ml hydrocortisone で5日間毎日処理
- 1% Skinarch™配合クリームを毎日10日間毎日使用
- TEM (Transmission electron microscopy) 分析
- Conventional dye-binding (colorimetric)
- Collagen: ≥95% collagen I, ≥ 5% collagen II, III, IV & V

▲ Skinarch™ はコラーゲンの密度、厚さ、量を向上させ、年齢と共に生じるコラーゲン線維分解を中和する

SKINARCH™,
The art of building collagen

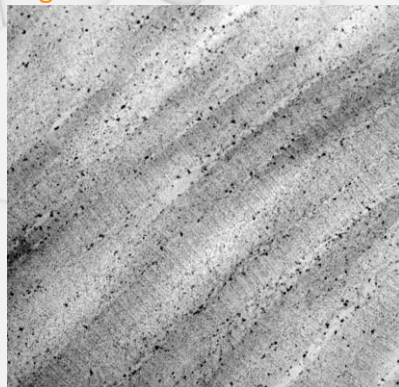


Young skin



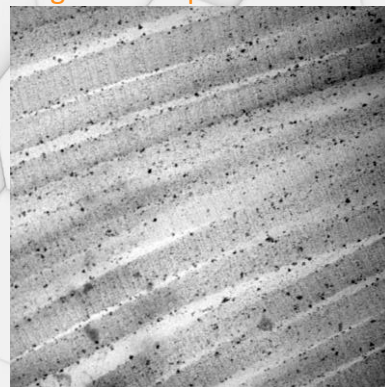
200nm

Aged skin



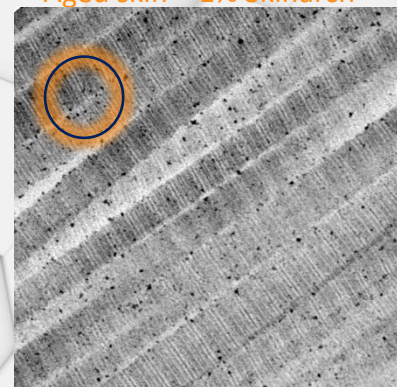
200nm

Aged skin + placebo



200nm

Aged skin + 1% Skinarch™



200nm

- ヒト器官型皮膚外植片培養 (hOSECs)
- 老化 hOSEC は 5 µg/ml hydrocortisone で5日間毎日処理
- 1% Skinarch™ 配合クリームを毎日10日間毎日使用
- TEM (Transmission electron microscopy) 分析
- Collagen: ≥95% collagen I

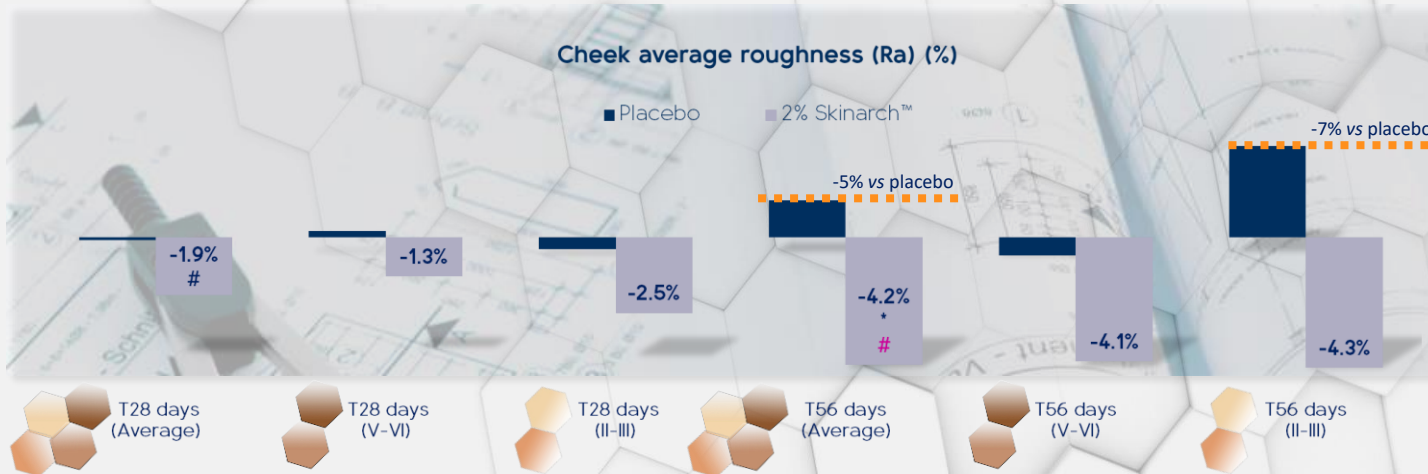
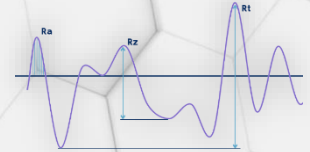
▲ Skinarch™ はコラーゲンの密度、厚さ、量を向上させ、年齢と共に生じるコラーゲン線維分解を中和する

SKINARCH™, Full spectrum beauty

◇MYSKIN◇MYRULES◇MYSKIN◇MYRULES◇MYSKIN◇

Biotensegrity is
common
to all skins

Skin smoothing



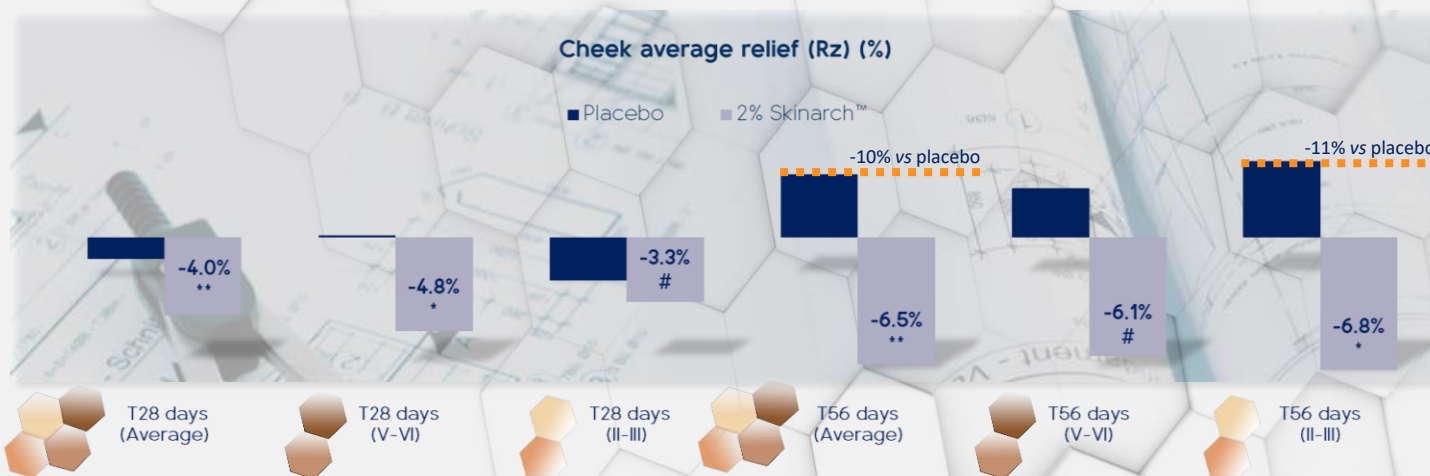
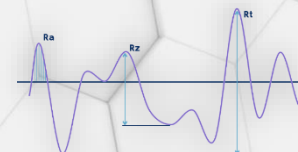
*p<0.05 vs T0
#p<0.1 vs T0
#p<0.1 vs placebo

- 44 名の女性被験者 (50% light-shinned (phototype II-III) & 50% dark-shinned (phototype V-VI))
- 年齢: 45-60歳
- 2% Skinarch™ 配合クリーム
- 1日2回, 56日間, 顔半面
- AEVA-HE

Up to (56 days) Ra:

-15% (V-VI)
-18% (II-III)

Skin smoothing



** p<0.01 vs T0

*p<0.05 vs T0

#p<0.1 vs T0

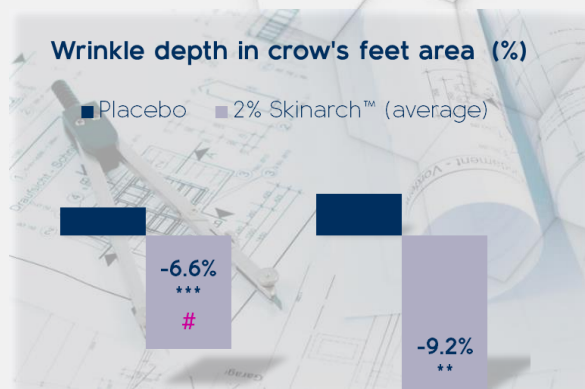
- 44 名の女性被験者 (50% light-shinned (phototype II-III) & 50% dark-shinned (phototype V-VI))
- 年齢: 45-60歳
- 2% Skinarch™配合クリーム
- 1日2回, 56日間, 顔半面
- AEVA-HE

 Up to (56 days) Rz:

 -15% (V-VI)
 -16% (II-III)



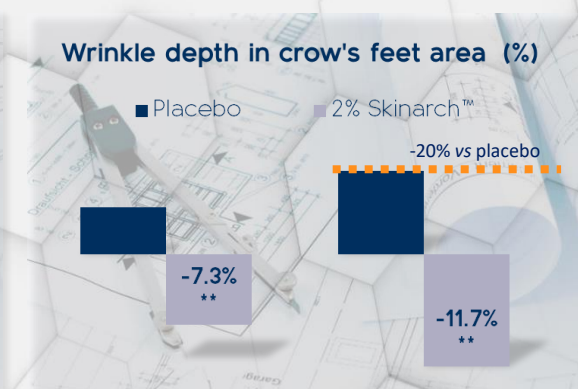
Wrinkle smoothing



T28 days

T56 days

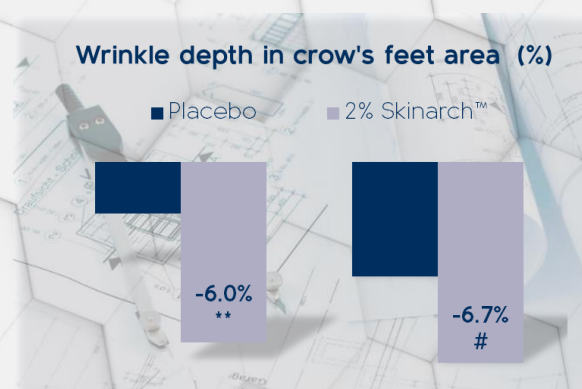
***p<0.001 vs T0
**p<0.01 vs T0
#p<0.1 vs placebo



T28 days
(V-VI)

T56 days
(V-VI)

**p<0.01 vs
T0



T28 days
(II-III)

T56 days
(II-III)

**p<0.01 vs T0
#p<0.1 vs T0

- 44 名の女性被験者 (50% light-shinned (phototype II-III) & 50% dark-shinned (phototype V-VI))
- 年齢: 45-60歳
- 2% Skinarch™配合クリーム
- 1日2回, 56日間, 顔半面
- AEVA-HE

Up to (56 days):

-29% (V-VI)
-21% (II-III)

Responders (56 days):

91% in 56 days



Wrinkle smoothing



***p<0.001 vs T0

** p<0.01 vs T0



 Up to:

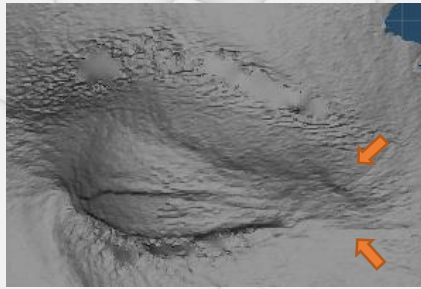
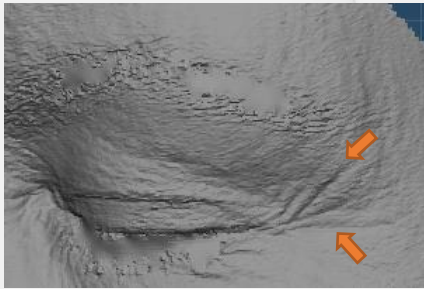
 **-64% in 56 days (V-VI)**

- 44 名の女性被験者 (50% light-shinned (phototype II-III) & 50% dark-shinned (phototype V-VI))
- 年齢: 45-60歳
- **2% Skinarch™** 配合クリーム
- **1日2回, 56日間**, 顔半面
- AEVA-HE

Wrinkle smoothing

T0 days

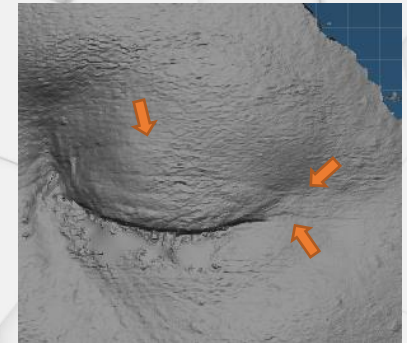
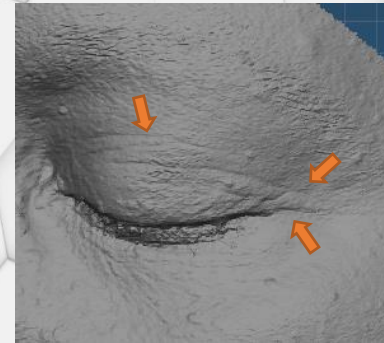
T28 days



 -54% wrinkle volume
 -10% wrinkle depth

T0 days

T56 days

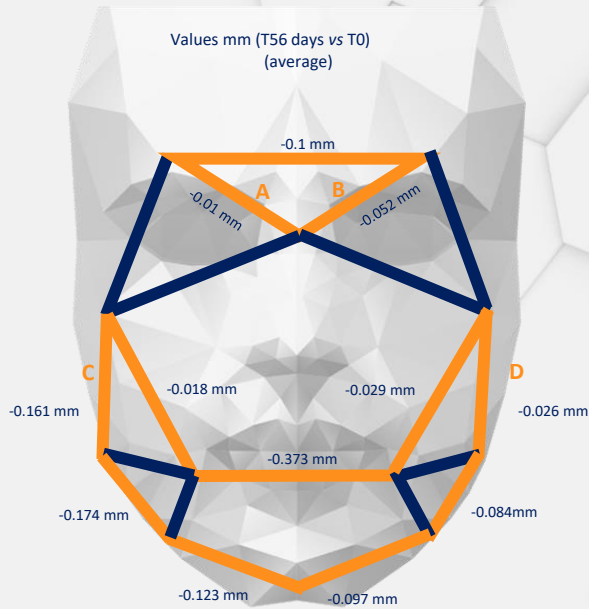


 -63% wrinkle volume
 -13% wrinkle depth

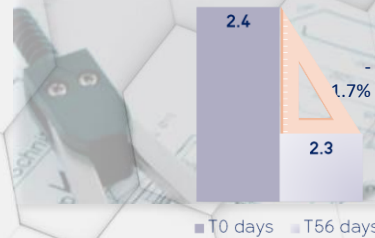
- Vol 14 (II-III)
- 54 歳
- 2% Skinarch™配合クリーム
- 1日2回, 56日間, 全顔
- AEVA-HE

- Vol 13 (V-VI)
- 59 歳
- 2% Skinarch™配合クリーム
- 1日2回, 56日間, 全顔
- AEVA-HE

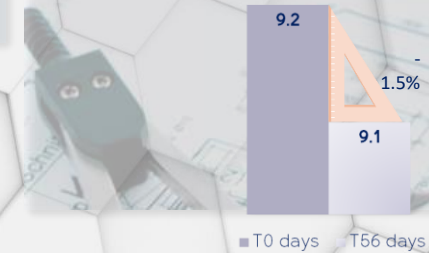
Firming & Restructuring



Difference in the length between line A and B (mm)



Difference in the length between line C and D (mm)



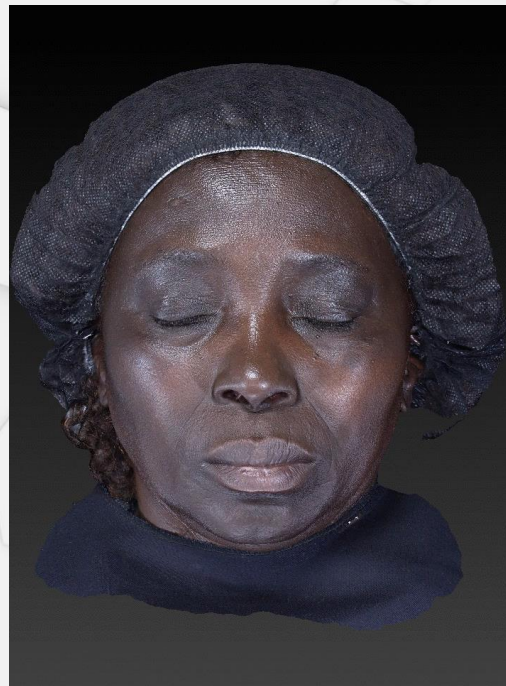
Lifting effect
-2mm total length evolution
of face in 56 days

Skinarch™は顔の両サイ
ドの構造を調和させる

- 44 名の女性被験者 (50% light-shinned (phototype II-III) & 50% dark-shinned (phototype V-VI))
- 年齢: 45-60歳
- 2% Skinarch™配合クリーム
- 1日2回, 56日間, 全顔
- VECTRA-XT



Firming & Restructuring



Degree of length movement

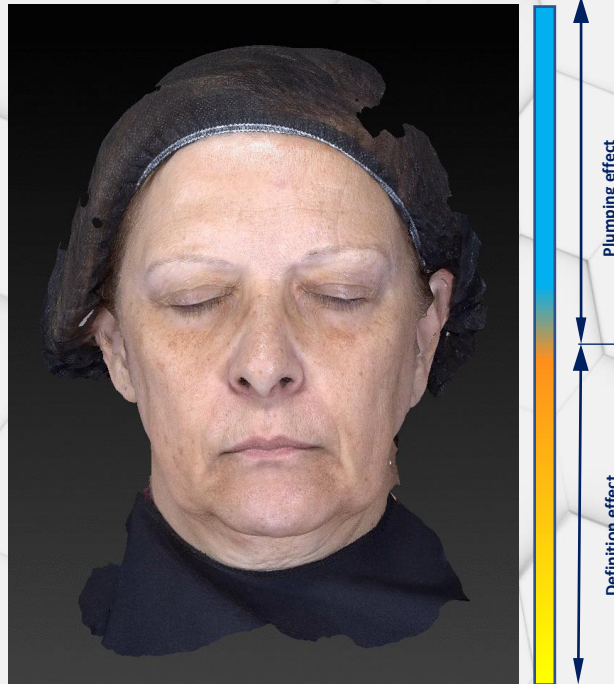
- Vol 3
- 60 歳
- 2% Skinarch™ 配合クリーム
- 1日2回, 56日間, 全顔
- VECTRA-XT

Evolution after 56 days

 Full face tensor effect



Firming & Restructuring



Evolution after 56 days

- Vol 2
- 50 歳
- 2% Skinarch™配合クリーム
- 1日2回, 56日間, 全顔
- VECTRA-XT

 **Cheek definition**

 **目の周辺部におけるPlumping
効果**

The art of building collagen



⌘ Reinforce your inner beauty



⌘ Firming & Restructuring

⌘ Wrinkle smoothing

⌘ Face architecture



⌘ Full spectrum beauty

○MYSKIN○MYRULES○MYSKIN○MYRULES○MYSKIN○MYRULES○MYSKIN○MYRULES

Technical information

- 原料名: Skinarch™ (スキナーク)
- 合成ペプチド
- 推奨配合量: 1-2%
- 全成分表示名称: グリセリン, 水, カプリリルグリコール, エチルヘキシルグリセリン, パルミトイルテトラペプチド-7
- 99% Natural origin (ISO standard 16128)
- 形状: 液体
- 溶解性: 水溶性



スキナーク

SKINARCH™

THE ART OF BUILDING COLLAGEN



MOHAWK
THE SKIN
ARCHITECT

BIOTENSEGRITY

INNER
BEAUTY