

エイチ・ホルスタイン株式会社

透明肌用原料

- ・ MossCellTec No.1 : 寒暖差、保湿、細胞核
- ・ Alpine Rose Active : 老化細胞除去、抗カルボニル化、抗ウィルス、肌の赤み軽減
- ・ NEOCLAIR PRO : 抗酸化、ビタミンD、カテキン、メラニン抑制、アンチポリューション
- ・ RoyalEpigen P5 : エピジェネティクス
- ・ PAUSEILE : 肌バリア、セラミド産生
- ・ STELLIGHT : トータル美白ペプチド
- ・ IBR-Dragon : 即効ブライトニング、抗酸化
- ・ IceAwake : 睡眠不足の肌改善
- ・ MEIVIEW : トータルアイケア、皮膚の肥厚化、血管透過性改善、たるみケア、メラニン産生抑制



MossCellTec™ No. 1

Enhances cell nucleus function for resilient skin

Moss: First Plants on Earth



- およそ4億7千万年前、地球上に陸生植物が誕生した
- Mosses（コケ）が乾燥した陸上で最初に生育した
- コケは気候変化に素早く適応し、有史前から今日まで生き残っている

Moss Evolution



今日まで, Moss (コケ) は最初に休閑地に定着する。

干ばつへの抵抗性をもつために下記の必須特性をもつ:

- 水分バランスのための Aquaporins
- 乾燥耐性/早い再生のための Rehydrins
- DNA修復
- Stachyose等の水結合代謝物
- 不凍タンパク質や抗凍結剤: コケは南極の永久凍土層においても1500年後に再び生えて成長した

持続的かつ再現性ある方法によるピュアなコケの入手: MossCellTec™



下記の理由によりコケを持続的に収集することは困難である:

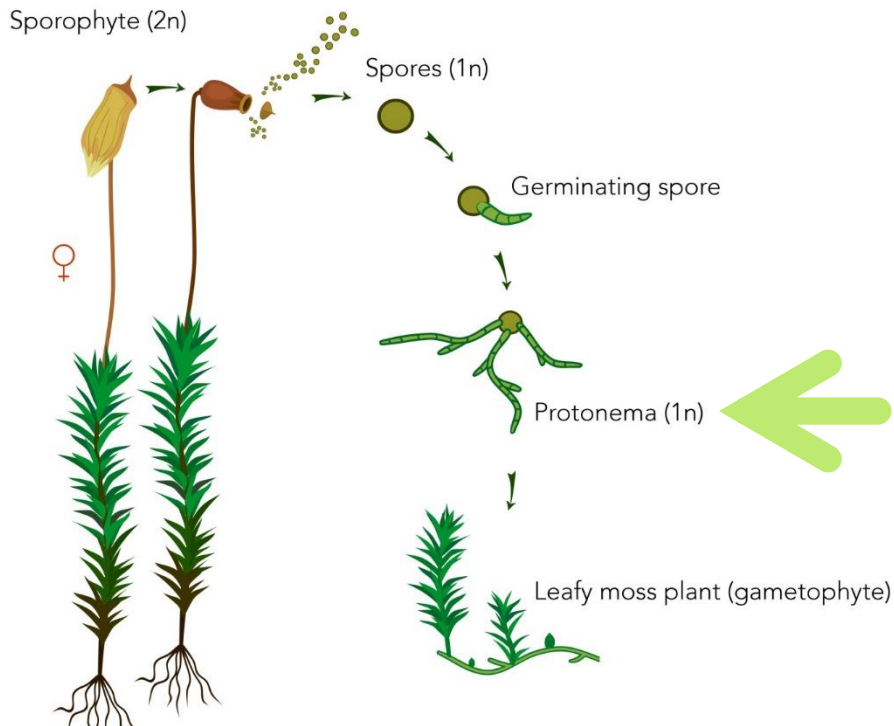
- 成長が遅い
- 多くの種は保護されている
- 種の特が困難 → 混合された種
- 毒素が蓄積されている → 精製が必要

MossCellTec™ は再現性と持続性両方を兼ね備えた方法によってはじめてコケのラージスケールの製造を可能にした画期的な技術である（少量の植物素材が必要となるが水や土壌の浪費が不要）

MossCellTec™: *Physcomitrella patens* (ヒメツリガネゴケ)

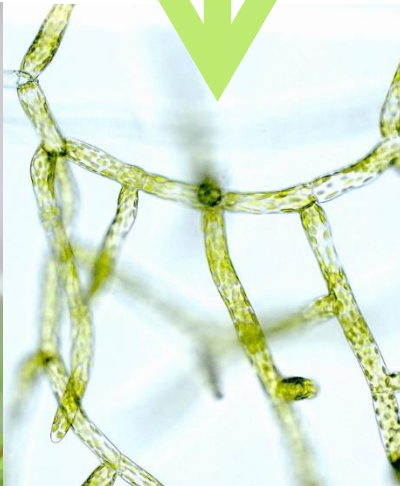


孢子からコケ植物へ

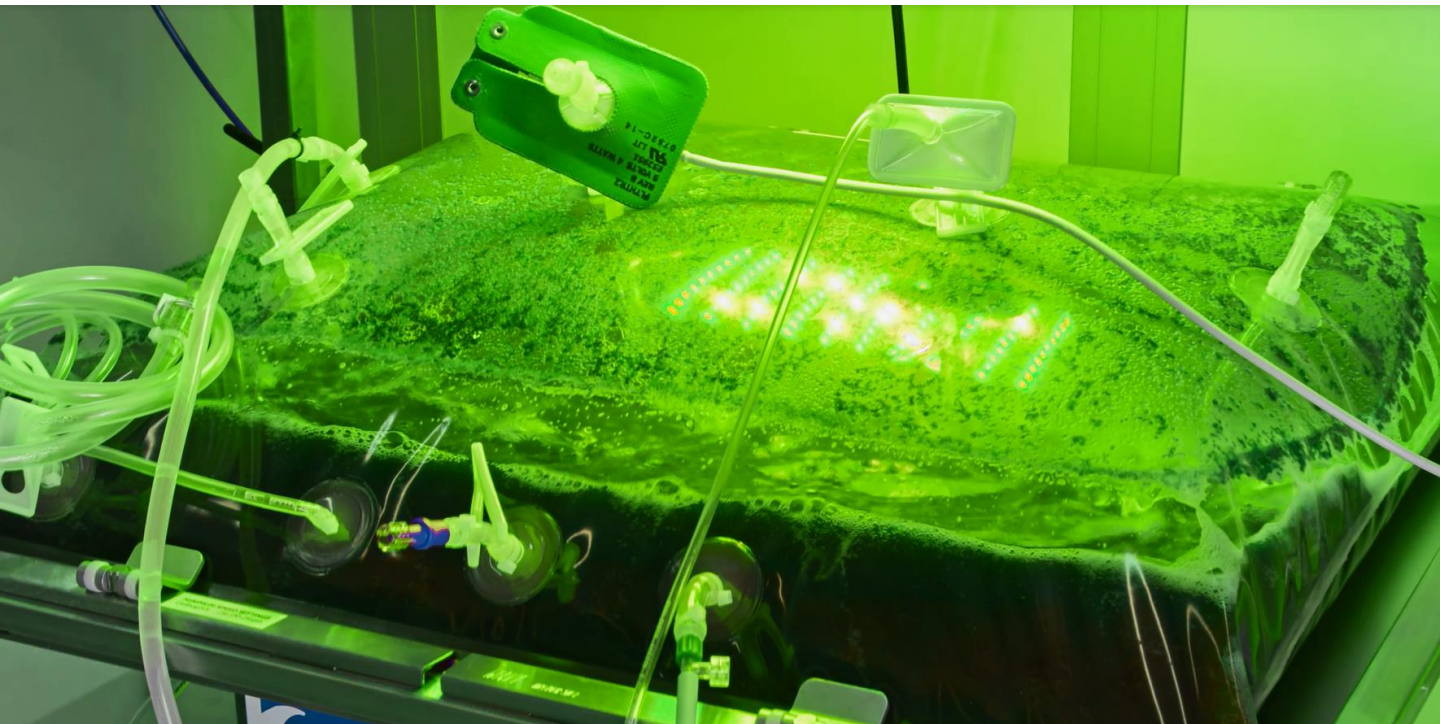


Moss Protonema (コケ原糸体)

- 胞子はコケのように種子を持たない植物が再生する方法
- 胞子の発芽後に糸状の細胞の鎖 (=protonema; 原糸体) がカプセルから生じる
→ 葉状の配偶体が発達



MossCellTec™: コケ原系体の培養



Marketing Benefits of MossCellTec™



- 市場初のコケ細胞培養アクティブ成分
- コケをベースとしたSustainable（持続可能な）化粧品アクティブ原料
- コケは地球上でも最も古い植物に属し、葉から水を取り込む
- コケはアクアポリン、抗凍結分子、蘇生メカニズムをもつため寒さや乾燥といった極限環境に対する抵抗力を持つ

MossCellTec™ No. 1 組成

3.3 % *Physcomitrella patens* 原系体培養液を製造に使用

INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

Phytol (and) Isomalt (and) Aqua/Water

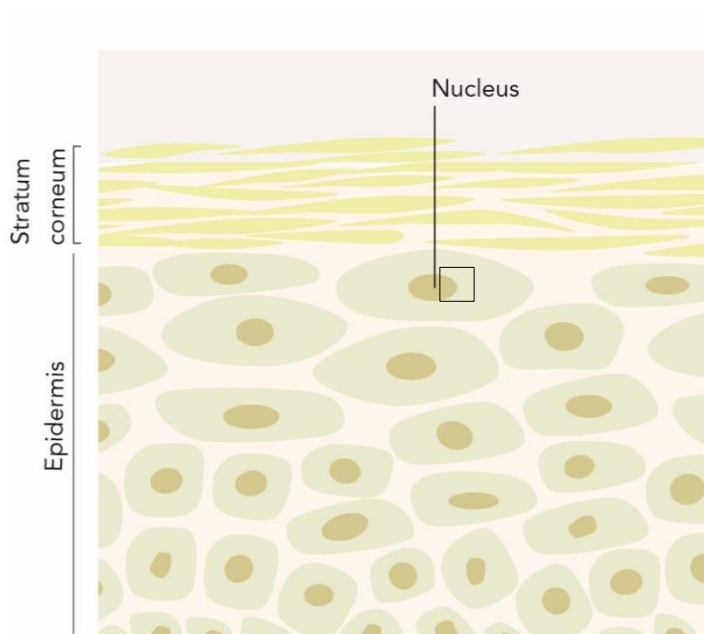
全成分表示名称

フィトール、イソマルト、水

推奨配合量: 2 %

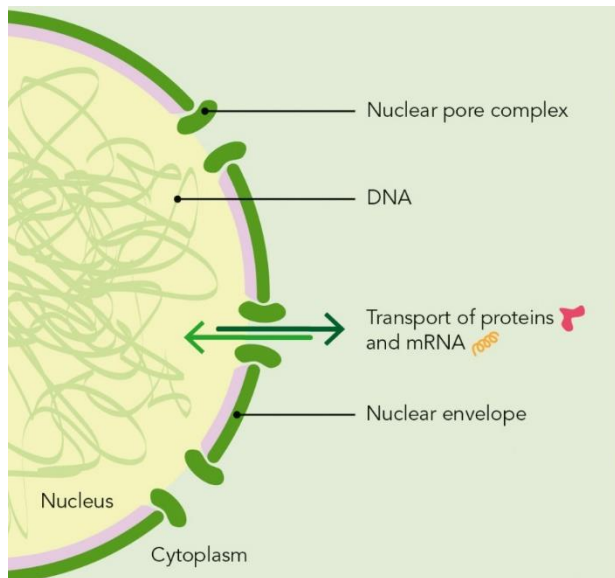


肌細胞の細胞核



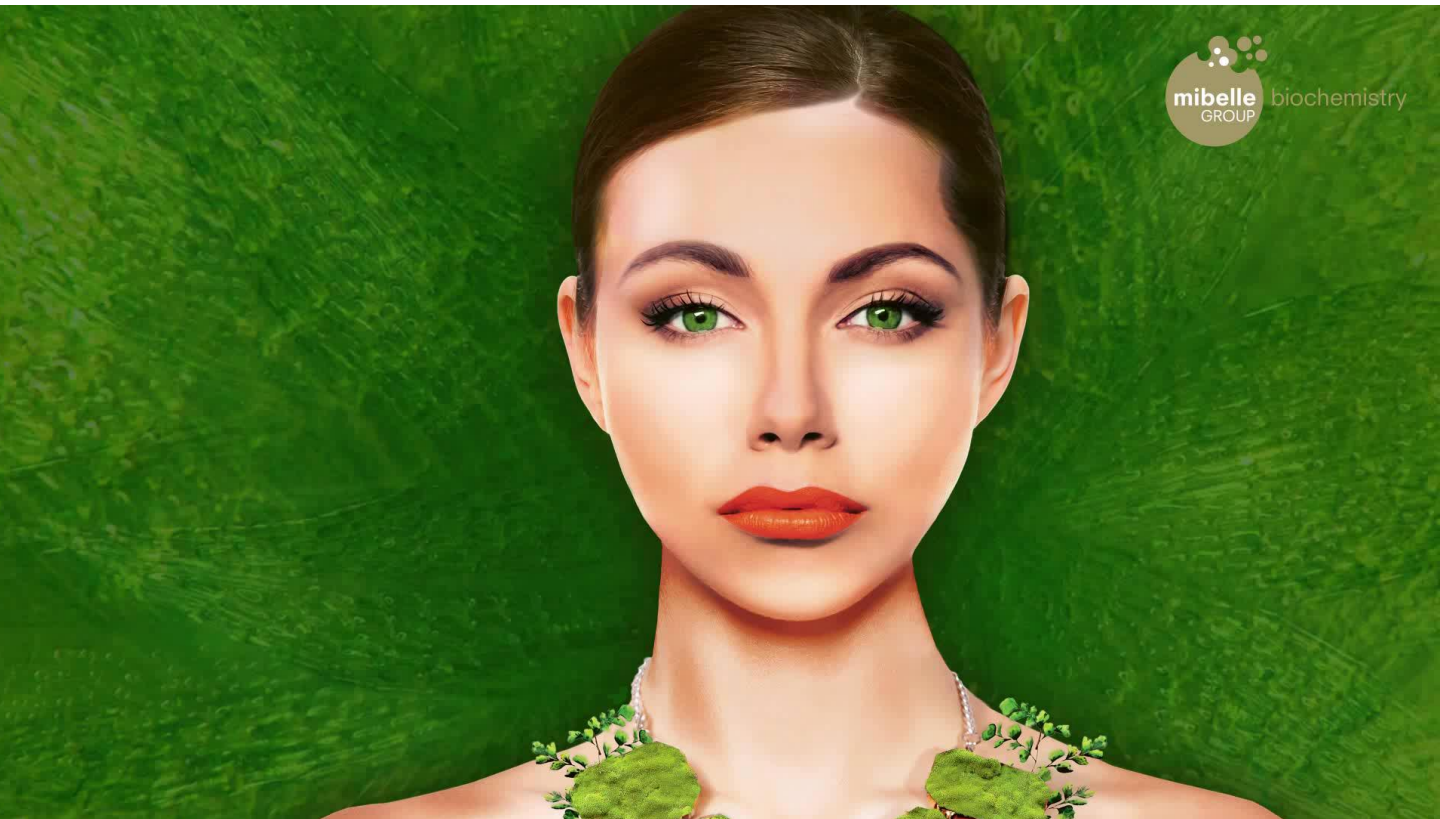
- Organelle（オルガネラ；細胞小器官）は 全ての真核細胞に存在する
- 主な機能はDNAの保管であり、細胞におけるすべての活動のブループリントとして保存する
- 近年、保存機能とは別の核の機能が解明され、細胞の老化過程にも関与している

The Nuclear Pore Complex (NPC ; 核膜孔複合体)を通じての核内外の輸送

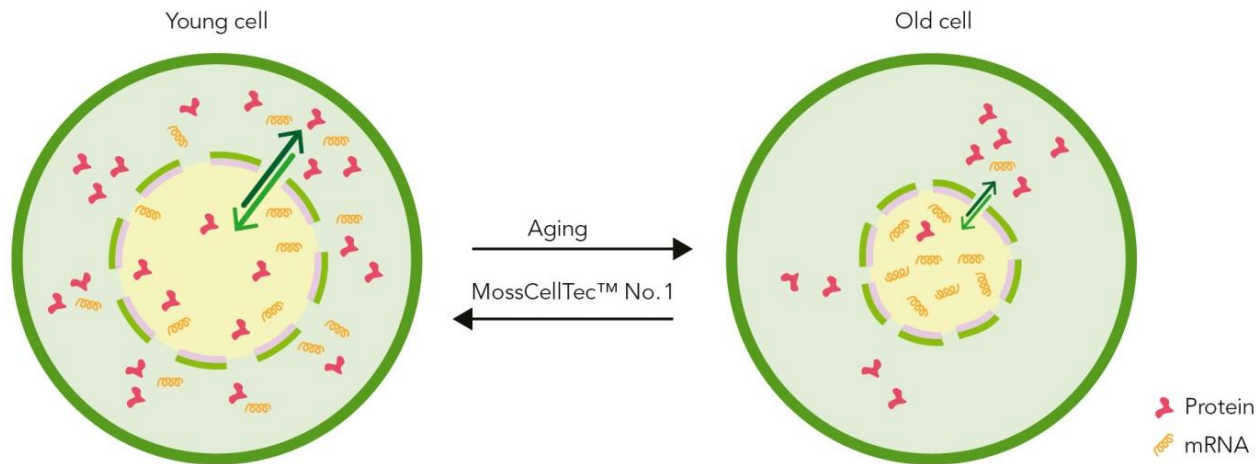


- 核膜孔複合体: 制御された分子交換を担う。(小さな分子の受動拡散、核内外への大きな分子の活発な輸送)
- 1つの細胞につき5,000ほどの核膜孔複合体が存在
- それぞれ 1,000 分子/秒の輸送が可能

→ 毎秒核内外に5百万分子ほどが輸送されている



老化した細胞では各内外への輸送能が衰える



順調な細胞内外への輸送
 耐久性がありうまく構造化されて包まれている
 →新たな代謝を素早く生み出す
 →環境変化に素早く適応する

包み込みの安定性が損なわれる
 細胞核内外へのタンパクとmRNAの輸送が減少
 →老化が進む
 →環境変化に順応しにくくなる

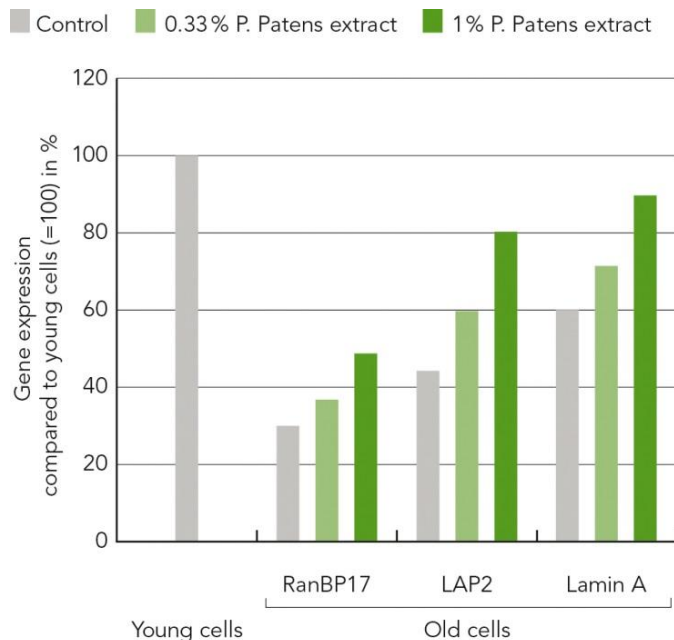


細胞核の健康マーカーの保護

試験デザイン

- 細胞: 若い被験者（女性、20歳）と大人の被験者（女性、55歳）からの正常ヒト表皮ケラチノサイト
- 試料: 0.33% と 1% *Physcomitrella patens* extract
- 処置: 試料を24時間インキュベート
- パラメーター: 核構造に関与する遺伝子と核孔を通じての輸送に関与する遺伝子の発現

細胞核健康マーカーの保護



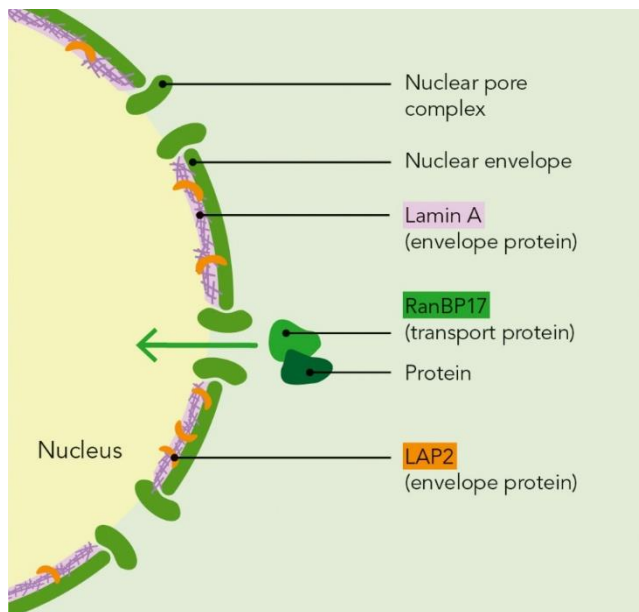
1. RanBP17, LAP2 や Lamin Aといった3つの遺伝子は老化したケラチノサイトでは若いケラチノサイトと比較して24時間後の発現が減少した

2. 上記3つの遺伝子全ての発現が *Physcomitrella patens* extractの処理によって濃度依存的に向上した



細胞核遺伝子の活性化効果。老化にかかわらず細胞核の構造と活性を保護・活性化

The Nuclear Pore Complex（核膜孔複合体）の輸送能力



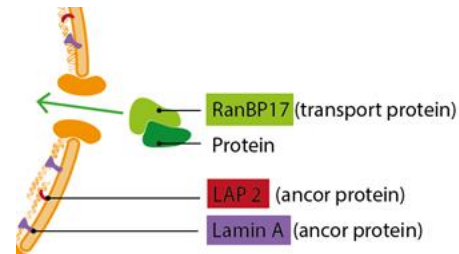
ケラチノサイトの細胞培養実験において核輸送に重要な遺伝子がMossCellTec™ No. 1で刺激されることがわかった:

Lamin A – nuclear envelope protein
 RanBP17 – nuclear transport protein
 LAP2 – nuclear envelope protein

- 細胞内外への素早い輸送
- 新たなタンパク質の素早い産生
- 環境変化への素早い順応

核と老化

RanBP17



RanBP17 (=RAN binding protein 17)

- 核孔関連輸送受容体はタンパクの核内への取り込みを担っている
- 老化したヒト細胞では発現が下方制御されることが分かっている (neurons, iN, fibroblasts)
- 老化した脳細胞や線維芽細胞では減少する (Mertens et al., 2015)
- 核の細胞質中の区画が減少する

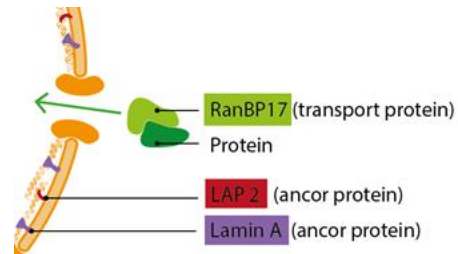
→ 老化、老化に関連した脳障害

Cell Stem Cell, 2015 Dec 3;17(6):705-18. doi: 10.1016/j.stem.2015.09.001. Epub 2015 Oct 8.

Directly Reprogrammed Human Neurons Retain Aging-Associated Transcriptomic Signatures and Reveal Age-Related Nucleocytoplasmic Defects.

Mertens J¹, Paquola AC¹, Ku M², Hatch E³, Bohnke L¹, Ladievardi S¹, McGrath S¹, Campbell B¹, Lee H¹, Herdy JR¹, Gonçalves JT¹, Toda T¹, Kim Y¹, Winkler J⁴, Yao J⁵, Hetzer MW², Gage FH².

核と老化 LAP2



LAP2

- LAP2 は核膜内側のタンパクで構造の完全性にとって重要なタンパク
- LAP2 はLaminとクロマチンタンパクへ結合する

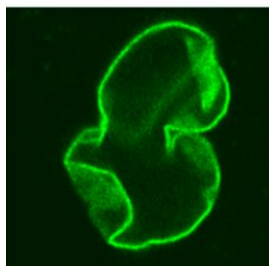
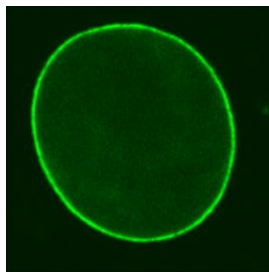
→ LAP2 は老化肌では減少することが分かっている

Progeria (早老症)



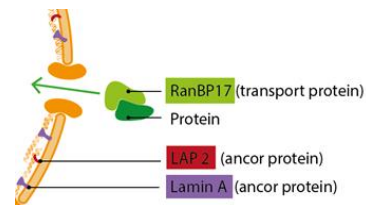
- Adalia Rose 10歳.
- Children suffering from 'progeria (早老症)' に苦しんでいる子供たちは健康的に生まれ、人生の最初の10-24か月間は健康的な状態にいる
- 非常に早期に老化のサインが現れる。すぐに彼らは高齢の人の外見をもつようになる
- 彼女はTwitterで 370,000人以上のフォロワーを持ち、Facebookでは6百万人のファンを持つ

誤って処理された Lamin A はProgeriaの原因となる – そしてそれは老化のサイン



Lamin A

- 核膜内側のタンパク質
- Laminaに関連
- 誤って処理されたLamin Aを誘導する変異は**progeria**（早老症）の原因となる（通常よりも急速に老化してしまう遺伝的疾患）→ 核が丸い形状を持たない
- 誤って処理されたLamin Aは正常な老人でも高レベルで検出される



→ Lamin A は天然の老化マーカーであり、老化の原因でさえある

→ 細胞核は老化過程において重要である



肌バリアの質の強化

試験デザイン

細胞: 正常ヒト表皮ケラチノサイト

試料: 1% *Physcomitrella patens* extract

パラメーター: 肌バリア機能、表皮マトリクスや水分に關与する遺伝子の発現

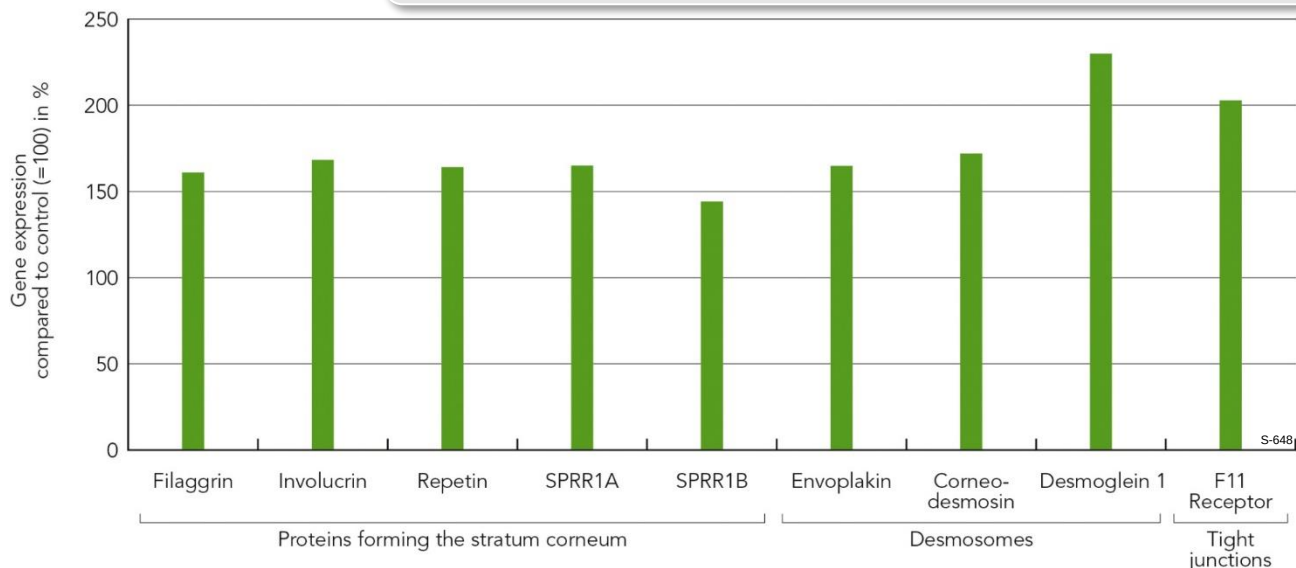
肌バリアの質の強化



P. patens は2つの重要なグループの発現を向上させた:

1. 角質層の形成に関与する遺伝子
2. デスモソームのような細胞とタイトジャンクション間のジャンクションを形成するタンパク質をコードする遺伝子

■ 1% *P. Patens* extract





気候ストレスへの順応性の向上

再建された皮膚を高温多湿、寒冷乾燥環境に置き、その後に遺伝子発現分析と染色を実施した

皮膚モデル
試料

3D ヒト再建皮膚モデル
+/- 1% MossCellTec™ No. 1

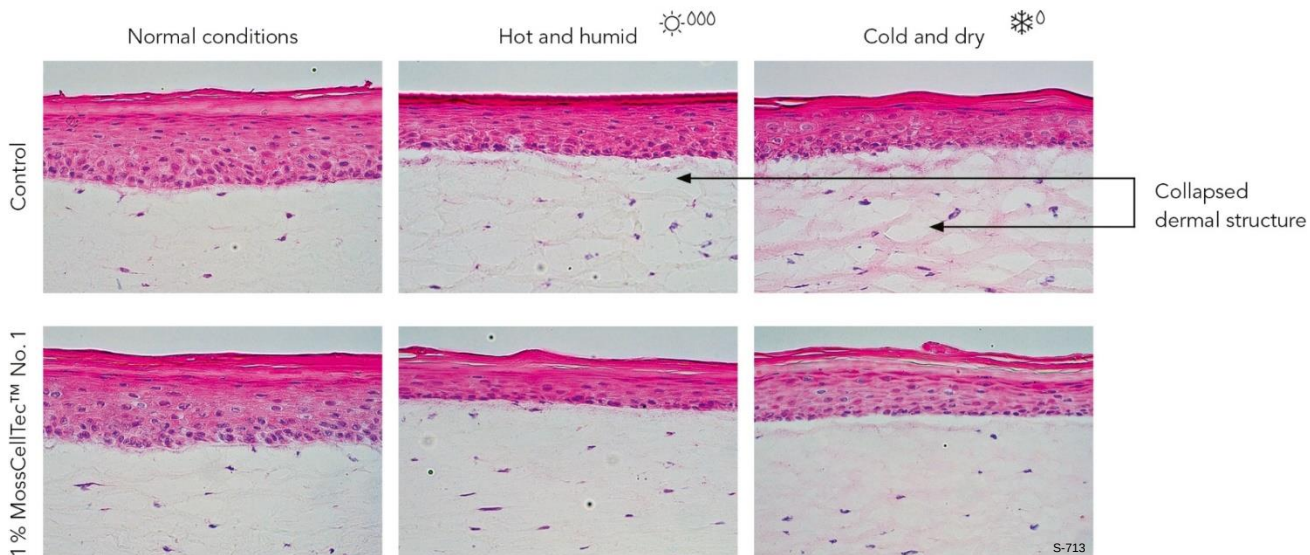
条件

Hot / humid	☀ ⁰⁰⁰	40°C, 80% relative humidity	3 x 30 分 (36 時間以内)
Cold / dry	❄ ⁰	10°C, 40% relative humidity	3 x 15 分 (36 時間以内)

Readout:

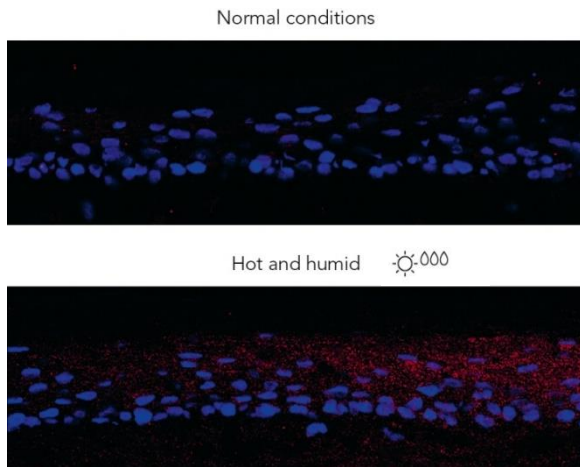
- Hematoxylin-eosin染色 → 真皮/表皮構造
- ストレスマーカー LCE1Aの免疫染色

環境変化への肌の適応



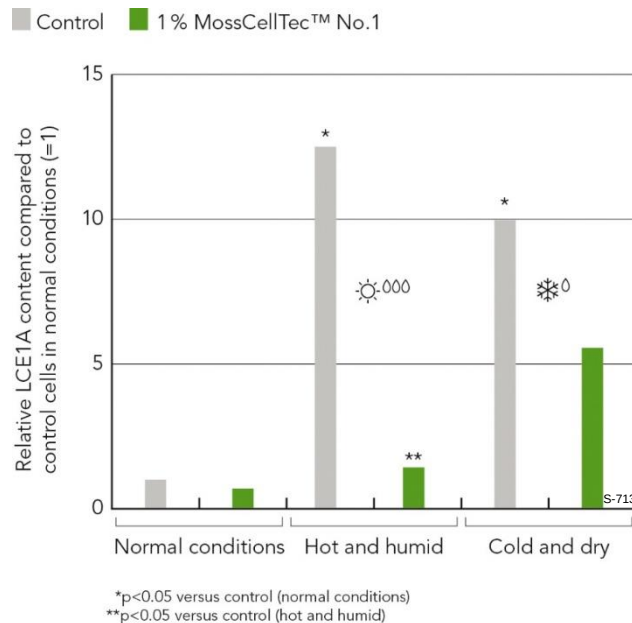
高温多湿と寒冷乾燥環境は真皮のコラーゲンネットワークに著しい可視的変化をもたらす
 → MossCellTec™ No. 1での処理はこのダメージから肌を保護する

環境変化への肌の適応



blue = cell nuclei (DAPI)

red = LCE1A



高温多湿と寒冷乾燥環境は LCE1A ストレスマーカーの上方制御をまねく → MossCellTec™ No. 1での処理はこのストレス反応から肌を保護する

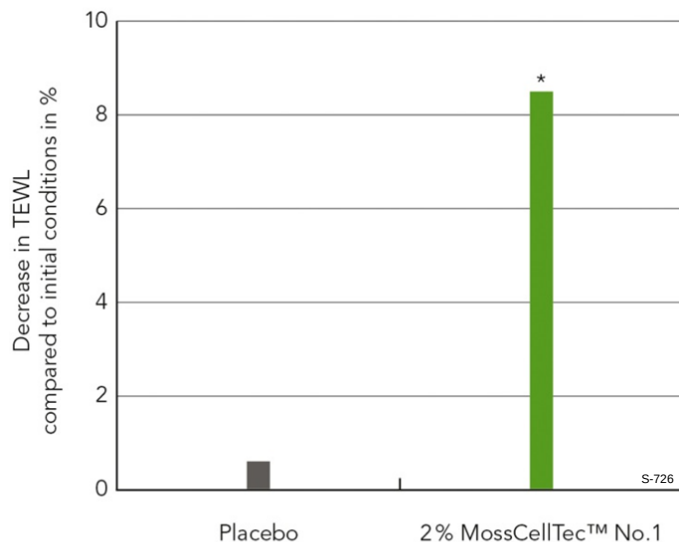


Reinforcement of the Skin Barrier Quality

試験デザイン

- 被験者:** 15 (女性, 37.4 - 64.7歳, 平均 52.7歳), TEWL
14 (女性, 37.4 - 65.4歳, 平均 53.7歳), シワの深さ
- 試料:** MossCellTec™ No. 1を2%配合したクリーム, プラセボ
- 製品使用:** 1日2回前腕の内側に塗布。28日間
- パラメーター:** TEWL (tewameter)
シワの深さ (PRIMOS)

肌バリアの改善

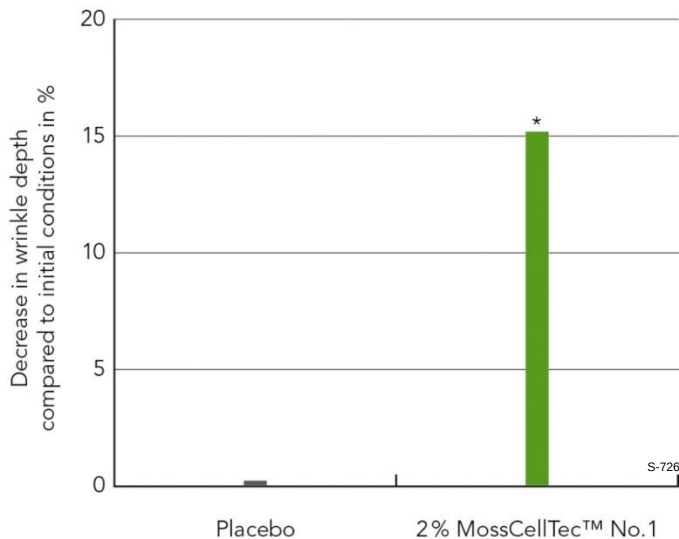


*p<0.05 versus initial conditions and placebo



MossCellTec™ No. 1 はプラセボと比較しておよそ 8% **TEWL** を減少させた (被験者の 73 % で改善, max = 20 %)

シワの深さの改善



*p<0.05 versus initial conditions



MossCellTec™ No. 1 はプラセボと比較してシワの深さを15%減少させた



MossCellTec™ No. 1 は異なる環境への肌順応性を改善

試料: クリーム + 2% MossCellTec™ No. 1, プラセボ

被験者: 23 (女性, 39歳 – 53歳, 平均: 45.4歳)

製品使用: 1日2回を14日間。顔面の半分。プラセボは顔面のもう半分に塗布

被験者には1日のうち2-5時間を外で過ごしてもらう。試験は夏の韓国ソウルにて実施。

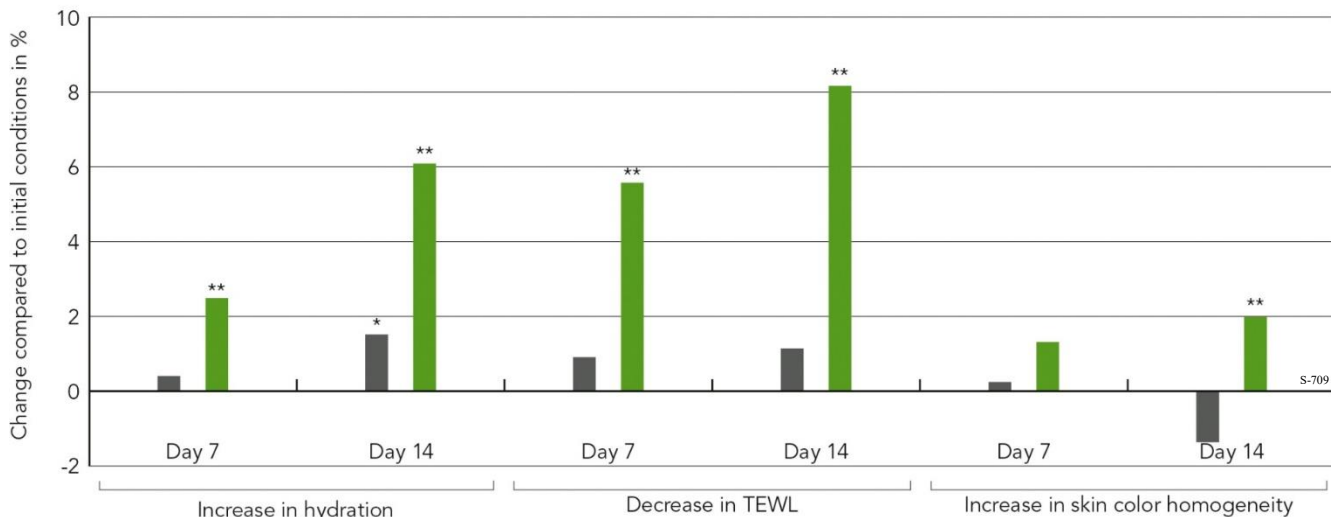
被験者の肌は外の暑さ・湿気と屋内の冷房との間の急激な変化に順応しなければならない。

パラメーター:

- 肌水分 (頬, corneometer)
- TEWL (頬, vapometer)
- 肌の色の均一性 (画像分析 / 標準偏差, VISIA CR®)

MossCellTec™ No. 1 は異なる環境への肌 順応性を改善

■ Placebo ■ 2% MossCellTec™ No.1



*p<0.05 versus initial conditions

**p<0.05 versus initial conditions and placebo

MossCellTec™ No. 1 は著しく改善:

肌水分

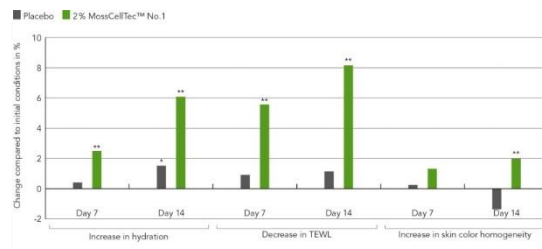
→ 6 % (up to +17.5 %)以上向上
被験者の100%でポジティブな効果

TEWL

→ 8 % (up to + 20 %)以上で改善
→ 被験者の91%でポジティブな効果

肌の均質性

→ 肌の均質性が視覚的に改善
→ 画像（次のスライド）では明らかに肌の色の不均質が減少したことがわかる



→ MossCellTec™ No. 1 は肌が環境変化へ素早く順応する助けになる

MossCellTec™ No. 1 は異なる環境への肌の適応力を向上させる

Before



After 2 weeks

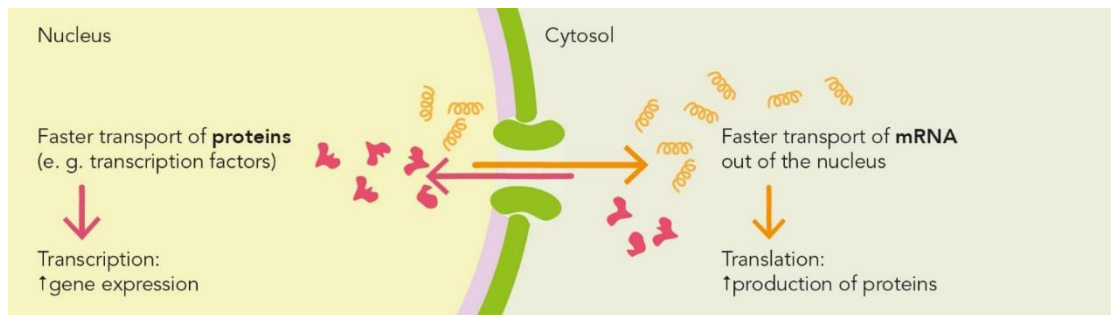


Volunteer 22

S-709/ © Mibelle Biochemistry

→ たった2週間で肌トーンの均質性が向上し毛穴が目立たなくなった

MossCellTec™ No. 1 の利点



MossCellTec™ No.1は核膜孔複合体を回復させ、老化した細胞中の核内外への分子輸送を改善する

→ 細胞が環境の影響や変化により早く適応することが可能となる

核輸送の向上によって MossCellTec™ は遺伝子発現の刺激を通じて機能するその他全てのアンチエイジングアクティブ成分の活性をサポートする

→ アンチエイジングコンセプトの主要なアクチベーターである

MossCellTec™ No. 1



- 肌を環境の変化に適応させることが可能
- ストレスフルな環境下でも肌の水分を向上させる
- 肌を洗練して完璧な肌ツヤ、肌色をつくり上げる
- 細胞核の健康を維持して若い肌を確保する
- 外からの攻撃に対する肌の抵抗力を強化する

MossCellTec™ No. 1

応用とマーケティング上の利点



COSMOS
APPROVED



応用

- アンチエイジング製品
- 全天候型製品
- プロテクションまたはリペア製品
- 保湿スキンケア

マーケティング上の利点

- バイオテクノロジーを利用して再現性かつ持続可能な方法で製造したコケを応用した化粧品市場初のアクティブ原料
- 細胞核の健康に着目した新しいアンチエイジングコンセプト
- 未防腐
- COSMOS認証

MossCellTec™ No. 1

Three Gold Innovation Prizes

in-cosmetics®
global



Innovation Zone
Best Ingredient
Award 2018

GOLD

in-cosmetics®
north america



Innovation Zone
Best Ingredient
Award 2018

GOLD

- Gold Award Innovation Zone Best Ingredient Award in-cosmetics Global 2018
- Gold Award BSB Innovation Prize 2018
- Gold Award Innovation Zone Best Ingredient Award in-cosmetics North America 2018
- 3rd Prize SEPAWA Innovation Award 2018

BSB



**Innovation Prize
Cosmetics 2018**

1. Prize Category Most Innovative Raw Material



**SEPAWA
INNOVATION
AWARD
2018**

3rd Prize



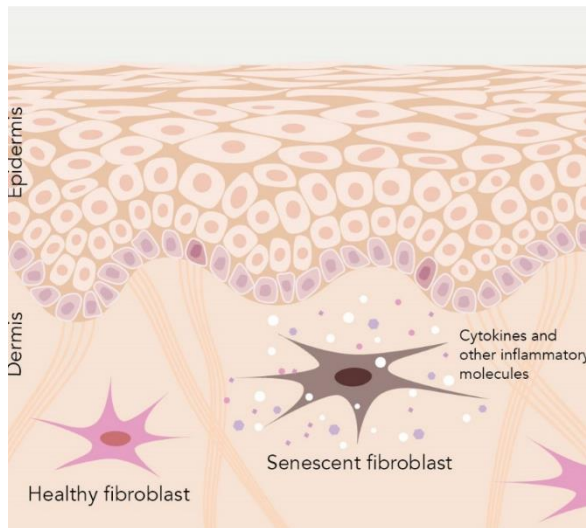
Alpine Rose Active

Clearing age-promoting cells

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



Senolytics（老化細胞除去） 新たなアンチエイジングコンセプト

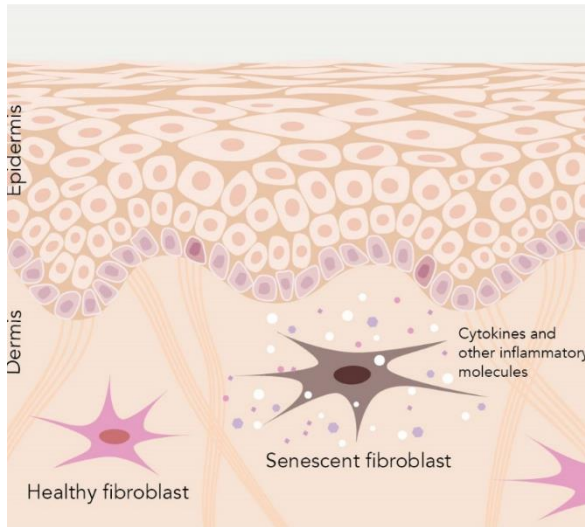


- 真皮内の線維芽細胞は結合組織を形成するためのコラーゲン産生の役割を担っている
- 人が老化した場合やUV、汚染物質といった過剰な酸化ストレスを受けるとこれら線維芽細胞は老化する
- **Senescent cells**（老化細胞）はもはや分化はしないが死んだ状態ともかけ離れているため“**zombie cells**（ゾンビ細胞）”とも呼ばれる
- 老化細胞はアポトーシス（細胞死）を促進する細胞内経路をブロックして自身の排除を回避する

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

Senolytics:

老化促進細胞を除去して肌をきれいにする



- これら“ゾンビ細胞”は炎症を促進するシグナル分子を分泌し周囲の細胞へ影響を与えて老化させる。
- 若い組織では老化細胞は通常免疫システムによって取り除かれる。老化肌やストレスを多く受けた肌では老化細胞が蓄積されていく。

- 慢性的な炎症
- コラーゲン分解の促進によって老化過程が悪化させられる
- 肌弾力の欠乏

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

Alpine Rose

最も象徴的なスイスアルプス植物の1つ



- Alpine rose (*Rhododendron ferrugineum*) は最も代表的かつ象徴的なスイスアルプス植物の1つである。
- Alpine rosesはアルプスだけでなくジュラ山脈、ピレネー山脈、アペニン山脈や2,800mまでの高地や酸性で栄養の乏しい土壌で生育する常緑低木である。
- 非常にたくましい植物で100年以上生きることが可能

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

Alpine Rose

最も象徴的なスイスアルプス植物の1つ



- Alpine roseの栽培は非常に難しいため, Mibelle Biochemistry社はスイスアルプスで**sustainable wildcrafting** (サスティナブルな野草摘み) によって貴重な葉を収穫している有機農家と協力している。
- これによって急な温度勾配や非常に強力なUV暴露を伴う自然環境因子によるストレスを受けた植物からの葉の抽出を可能にする。
- ストレスを受けた植物は温室で生育された植物と比較してより高濃度の**保護性二次代謝物** (アダプトゲン) を合成することが分かっている。

エイダーホルステイン株式会社 Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp

Alpine Rose Active 組成

全成分表示名称

ロドデンドロンフェルギネウムエキス、グリセリン、水

INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

Rhododendron Ferrugineum Extract (and) Glycerin (and) Aqua / Water

COSMOS approved*, Ecocert certified**

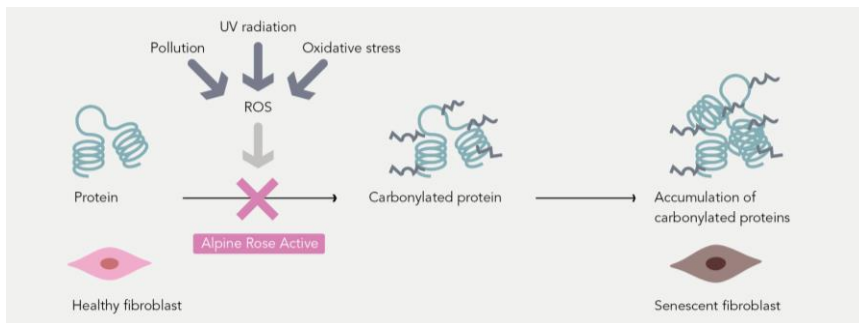
推奨配合量: 1 – 3%

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

** Raw material certified by Ecocert Greenlife according to the Ecocert Standard for Natural and Organic Cosmetics available at www.ecocert.com/cosmetics

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

タンパクのカルボニル化 - 細胞老化のマーカー



UV、赤外線、放射線、たばこの煙、汚染物質といった環境ストレス因子は活性酸素種（reactive oxygen species ; ROS）を産生させてタンパク質や脂質を酸化させる。

結果: **タンパク質のカルボニル化**；最も有害なタンパク構造の非可逆的修飾の1つ

- カルボニル化タンパクのクロスリンク
- 蓄積、細胞毒性効果
- **細胞老化の促進による老化の加速**

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

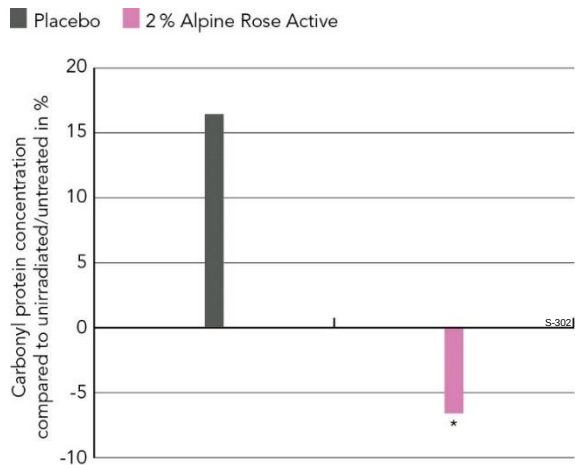


UV照射によるタンパク質カルボニル化からの保護

- 被験者:** 12名 (女性, 白人, 40 – 54歳)
- 試料:** 2 % Alpine Rose Active配合クリーム, placebo
- 塗布:** 1日2回, 14日間, 前腕内側
最後の塗布の後に10 J/cm² UVA光照射
- パラメーター:** Suction blister技術: Suction blisters (吸引水ほう) を作り、suction blister fluids (吸引水ほう液) を集め、カルボニル化タンパク質含量を酸化ストレスのマーカーとしてELISA Kitで分析

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

UV照射によるタンパク質カルボニル化からの保護



カルボニル化タンパク含量はAlpine Rose Activeを塗布した部位の吸引水ほう液にて著しく減少した

- UVAによる酸化ストレスによって生じるダメージからの保護効果
- Alpine Rose Activeは光老化から肌を保護する

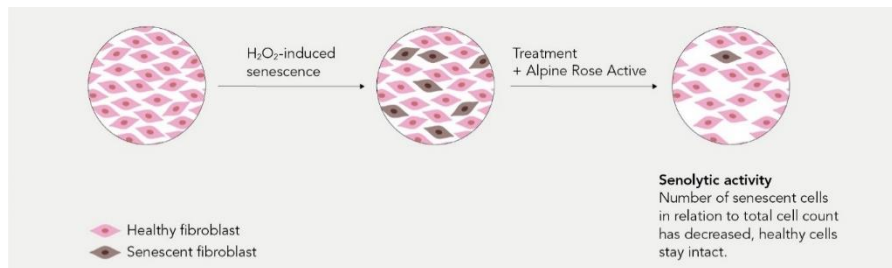
*p<0.05 versus placebo

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



Alpine Rose ActiveのSenolytic（老化細胞除去）活性

試験デザイン



細胞株:

正常ヒト真皮線維芽細胞

試料:
(control)

1 % Alpine Rose Active, Navitoclax (老化細胞除去薬として知られる), 未処理

前処理:
胞の混合

H₂O₂ で細胞にストレスを与える → 老化誘導 → 老化線維芽細胞と健康な線維芽細胞を細胞培養

処理:

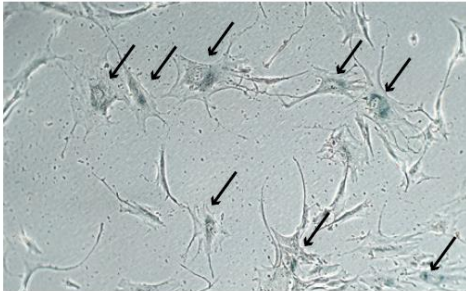
試料を添加して48時間インキュベーション

パラメーター: 総細胞数と老化細胞数 (β-gal-positive) で処理効果 (senolytic activity) を明らかにした
エイチ・ホルスタイン株式会社 Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp

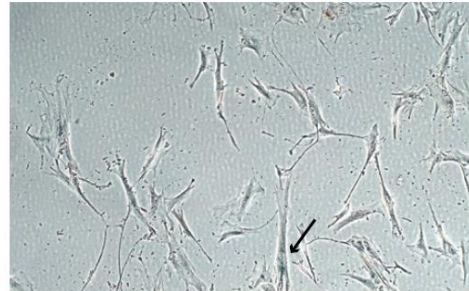
Alpine Rose ActiveのSenolytic（老化細胞除去）活性

→ 矢印は老化細胞を指す

Control

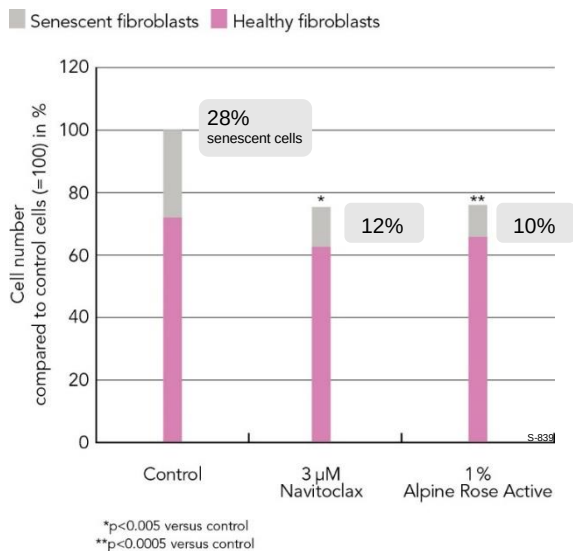


1% Alpine
Rose Active



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

Alpine Rose ActiveのSenolytic（老化細胞除去）活性



Alpine Rose Activeは健康な線維芽細胞数には影響を与えずに老化線維芽細胞数のみを著しく減少させた
→ Alpine Rose Activeは培養細胞中の老化細胞数を64%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



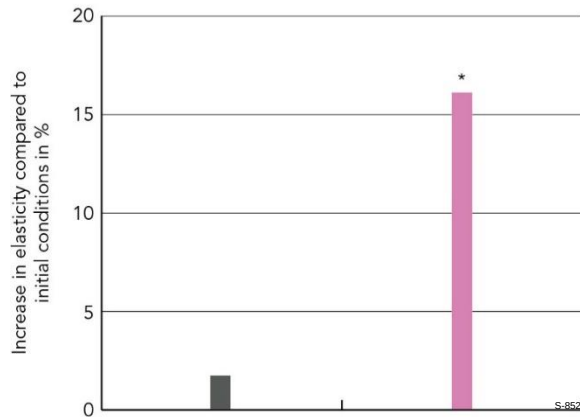
肌弾力と赤みの改善

- 被験者:** 44名 (女性, 40 – 65歳) 頬に赤みがある。2グループに分ける
- 試料:** 2 % Alpine Rose Active配合クリーム, placebo
- 塗布:** 1グループは2 % Alpine Rose Active配合クリームを塗布し、もう一方のグループは
プラセボクリームを塗布。顔全体に1日2回、28日間
- パラメーター:** Skin elasticity (Cutometer)
Skin redness (Spectrocolorimeter, macrophotographs)

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

Skin Elasticityの改善

■ Placebo ■ 2% Alpine Rose Active



*p<0.05 versus initial conditions and placebo

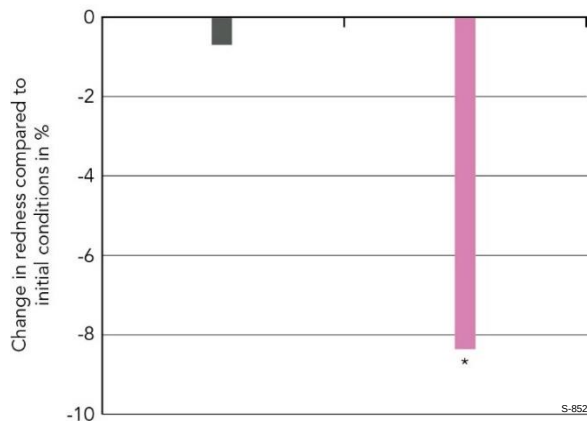


Skin elasticityは28日後に16.1%と著しく向上した

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

Skin Rednessの改善

■ Placebo ■ 2% Alpine Rose Active



Redness は14日後に8.4%と著しく減少した

* $p < 0.05$ versus initial conditions and placebo

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

肌の赤みの視覚的改善

Before



After 2 weeks



S-852

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

Alpine Rose Active

Anti-Viral Effect against *Herpes simplex virus I*

製品

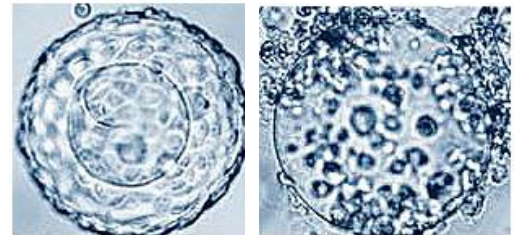
Alpine Rose Active

細胞株

Vero cell cultures (epithelial kidney cells)

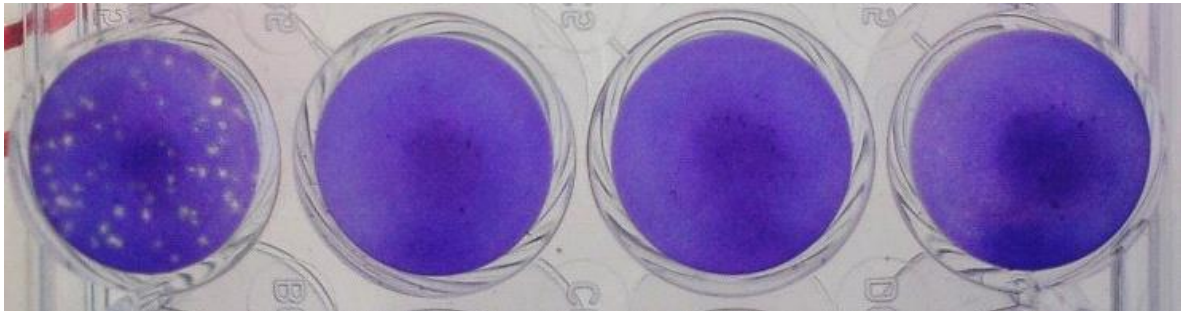
試験デザイン

- 1.Vero cellsを低密度でまく
- 2.Herpes simplex virus type I (HSV-1) に異なる濃度のAlpine Rose Activeを添加してプレインキュベーション
- 3.プレインキュベートしたウィルスを細胞単層へ添加
- 4.生細胞、非感染細胞をcristall violetで染色
- 5.Plaques（溶菌斑）をカウント



Vero cells before (left) and after infection with viruses

Alpine Rose Active Anti-Viral Effect against *Herpes simplex virus I*



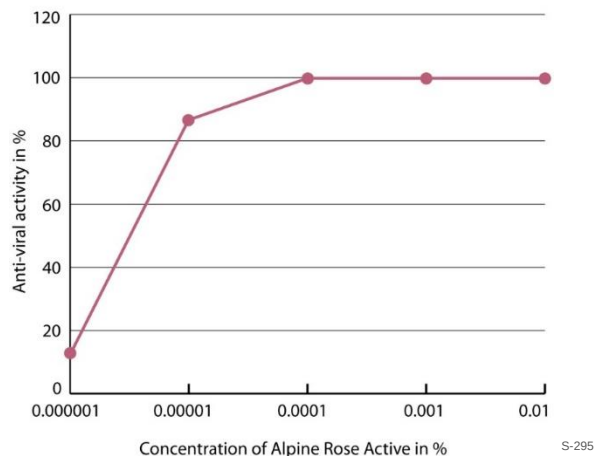
ウィルスだけのControl
→ plaques

植物エキ스로前処理したウィルスを添加した培養細胞
→ anti-viral effect



Anti-viral activity (%)

Alpine Rose Active Anti-Viral Effect against *Herpes simplex virus I*

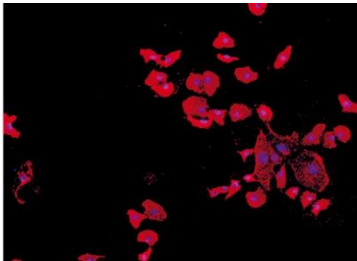


抗ウィルス活性の検出:
*Herpes simplex virus I*でのPlaque assay

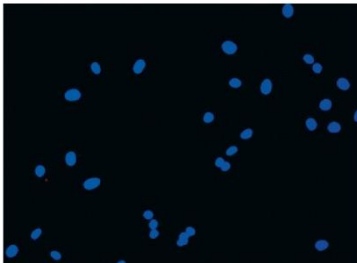


0.1 µg/ml でウィルス活性を強力に阻害
(細胞毒性なし)

Mechanism: Inhibition of Virus Adhesion



ウィルス（HSV-1）と共に
インキュベートした細胞。
ウィルスは細胞表面に吸着
（コントロール）



0.02% Alpine Rose Activeで
前処理したウィルス（HSV-
1）と共にインキュベート
した細胞。
→細胞への吸着なし

ウィルス：赤（HSV-1 Cy3染色）
細胞核：青（DAPI染色）



訴求

- 老化細胞の除去
- 肌の赤みの抑制と肌弾力の向上
- 肌の深層の若返り
- 酸化ストレスから肌タンパクを保護
- *Herpes simplex virus I* に対する抗ウィルス効果（その他ウィルスの肌への吸着防止効果も期待できる）

応用

- Anti-aging formulas
- Photo-aging prevention
- Sun care products
- Protective skin care

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

Alpine Rose Active マーケティング上の利点



- 化粧品市場初の老化細胞除去活性
- 新規のアンチエイジングコンセプト
- COSMOS承認とECOCERT認証
- ワイルドクラフト, スイス由来
- 2nd Prize at the BSB Innovation Award in the category Natural Products – Raw Materials



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



ANTIOXIDANT
BOOSTER

BRIGHTNESS

DARK SPOTS

ネオクレア プロ
NEOCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE

Biomimetic design (生体模倣デザイン)



- ✓ Nature's eyesを通じて
デザインを描く
- ✓ 生物学的活性や構造
を模倣



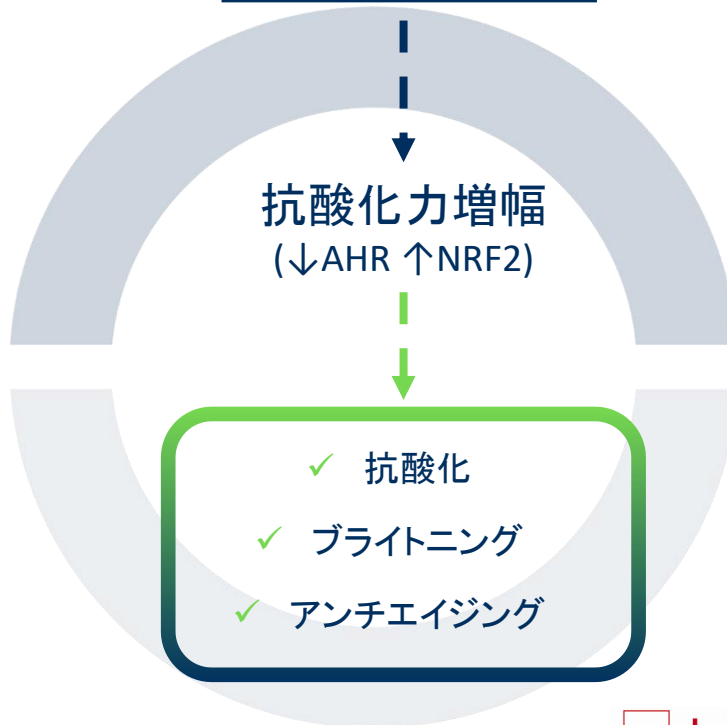
ペプチドデザインと合成における専門
技術



Asian inspiration



Green tea (EGCG)

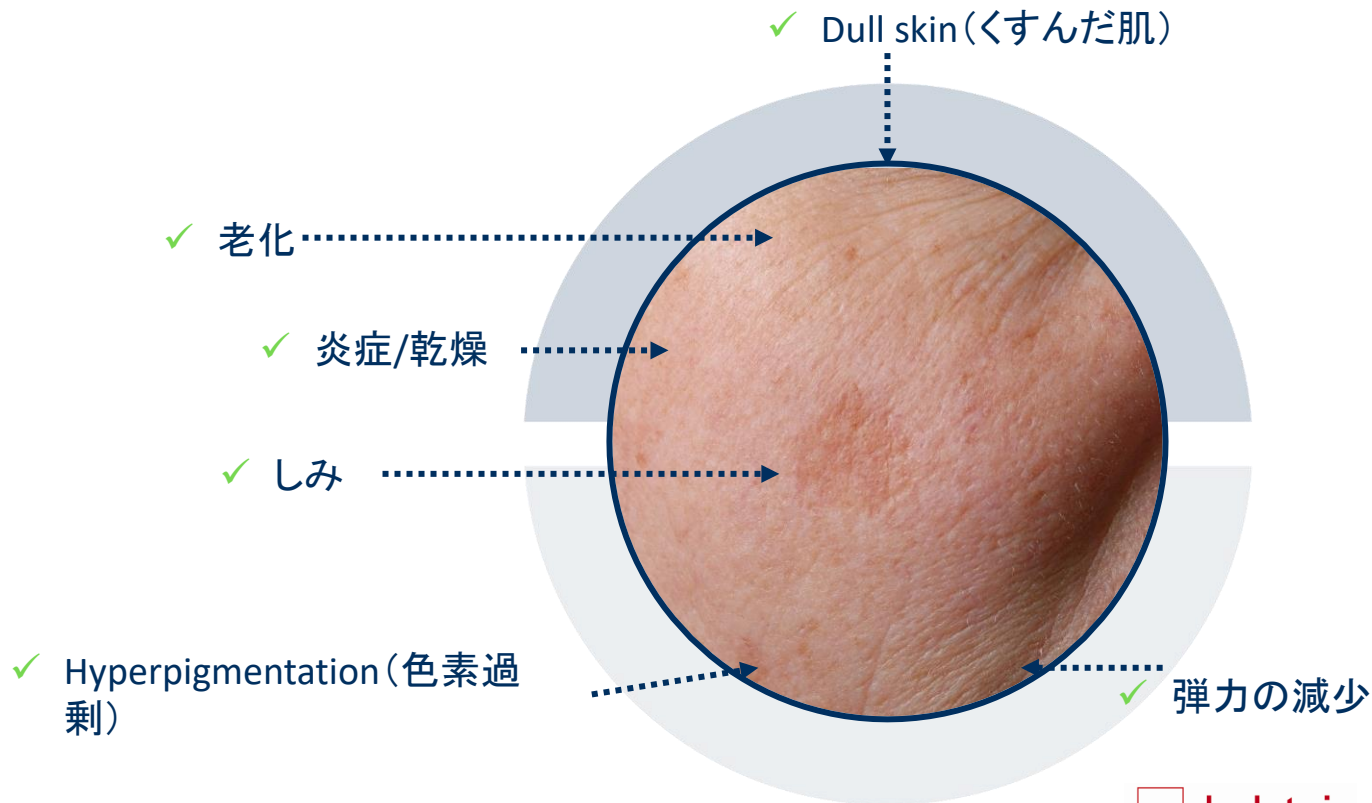


解毒された肌は透き通っている



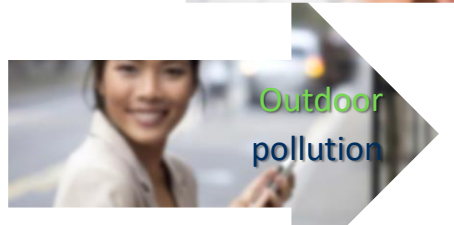
Green tea は伝統的に肌を清潔にするために利用されている

あなたの肌には非常に多くの毒素が存在する?





Those responsible



- ✓ 酸化: タンパク質, DNA
- ✓ 過酸化: 脂質
- ✓ 糖化: コラーゲン、エラスチン繊維、DNA...
- ✓ 低下したバリア機能

Neoclair Pro™, come to the **clear** side



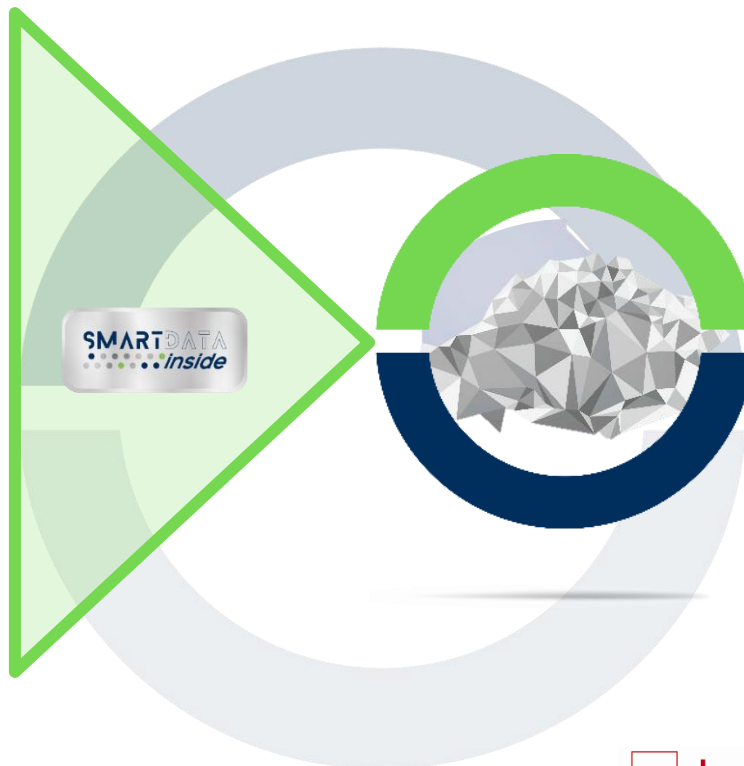
ネオクレア プロ
NEOCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE

- ✓ 抗酸化
- ✓ 抗酸化力増幅
- ✓ アンチエイジング
- ✓ ブライトニング
- ✓ アンチポリューション(屋外、屋内、内部)
- ✓ 抗炎症

ペプチドのデザイン: 探索



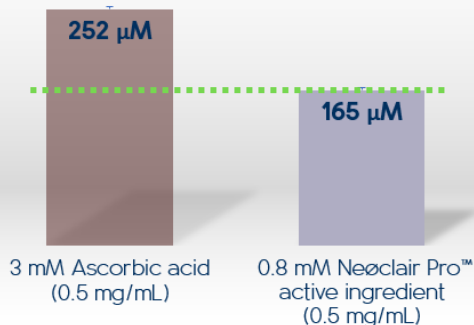
- ✓ 抗酸化
- ✓ 抗酸化力増幅
(↓AHR ↑NRF2)
- ✓ 抗シミ
- ✓ アンチエイジング
- ✓ アンチポリューション
(outdoor/indoor/internal)



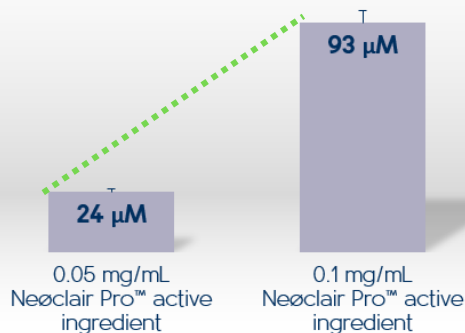
✓ 抗酸化能



Antioxidant power
(Trolox equivalents, μM)



Antioxidant power
(Trolox equivalents, μM)

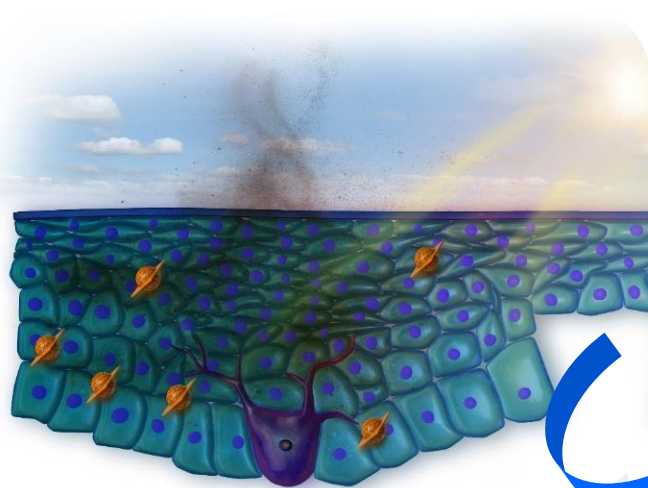


165 μM
vitamin E アナ
ログ抗酸化能

- ABTS脱色アッセイを用いてのTEAC (Trolox 等価抗酸化能)
- In tube
- λ_{abs} 734 nm

Trolox® は Vitamin Eの水溶性アナログ

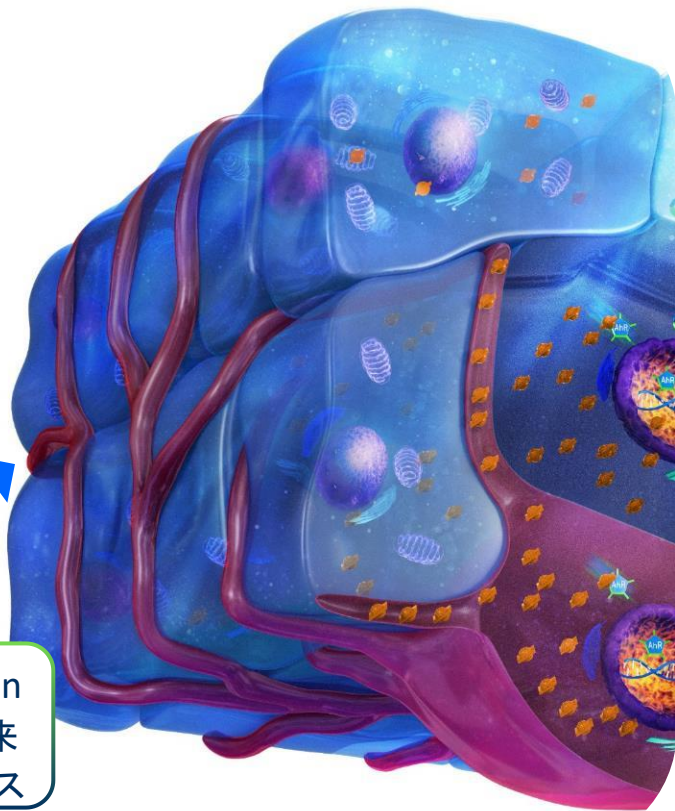
我々の肌での汚染物質



Outdoor/indoor
pollution/UV

- ✓ 合成煙
- ✓ 重金属
- ✓ 炭化水素

Internal pollution
✓ 代謝過程に由来
する酸化ストレス

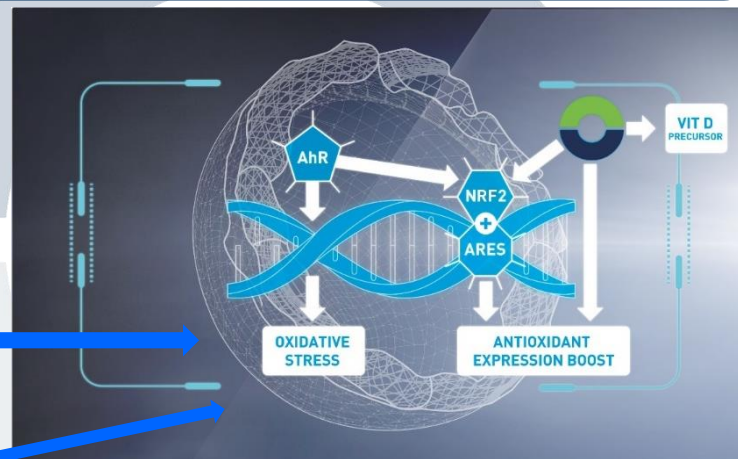


抗酸化能増幅



AHR

- ✓ アリル炭化水素受容体
- ✓ ↑酸化ストレス, 炎症, ECM分解, 脂質過酸化, 糖化, メラニン形成



ARES

- ✓ 抗酸化応答配列

NRF2

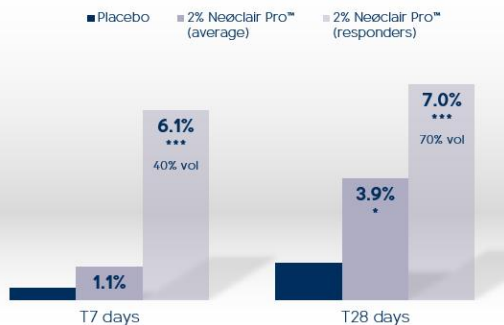
- ✓ 赤血球系転写因子2関連転写因子2
- ✓ 抗酸化シグナルのマスタースイッチ

クリアな肌へ



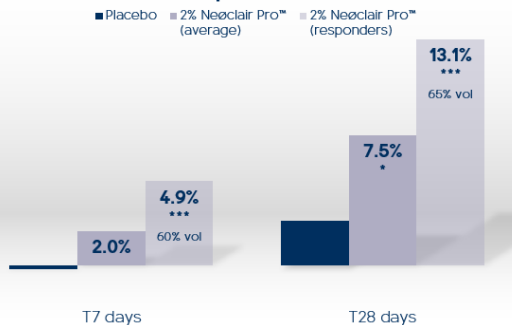
- ✓ Brighten
- ✓ Illuminate

Skin colour (ITA°, %)



***p<0.001 vs T0
*p<0.05 vs T0

Dark spots (ITA°, %)



***p<0.001 vs T0
*p<0.05 vs T0

28日間でシミ
部分の ITA°
が49%向上

- 20名アジア人女性被験者 (シミの ITA° 41-55)
- 年齢: 30-50歳
- 北京で 1/2h day 汚染にさらす
- 2% Neocclair Pro™ 配合クリーム
- 1日2回 28日間
- Colorimeter

28日後の肌における ΔITA°

+3.1 (70% vol)

+7.0 (up to)

28日後のシミ部分における ΔITA°

+4.0 (65% vol)

+12.3 (up to)

クリアな肌へ

1週間で28.2% メラニン減少

Dark spots melanin (%)

■ Placebo ■ 2% Neoclair Pro™ (average) ■ 2% Neoclair Pro™ (responders)



***p<0.001 vs T0

*p<0.05 vs T0

#p<0.1 vs T0

- 20名のアジア人女性(シミ部分の ITA[®] 41-55)
- 年齢: 30-50歳
- 北京で1/2h day 汚染にさらす
- 2% Neoclair Pro™ 配合クリーム
- 1日2回 28日間
- Mexameter®, Image-Pro



✓ Brighten
✓ Illuminate



Dark spots surface (%)

■ Placebo ■ 2% Neoclair Pro™ (average) ■ 2% Neoclair Pro™ (responders)



***p<0.001 vs T0

#p<0.1 vs T0

1か月でシミ部分の面積が49.2% 減少

クリアな肌へ

7日間でGloss(ツヤ)が43.7% 向上

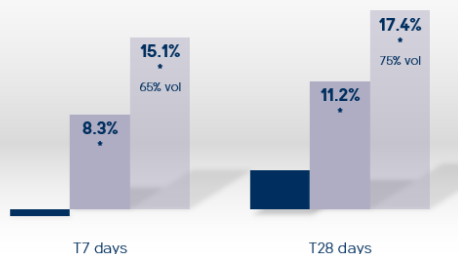
NEOCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE



- ✓ Illuminate
- ✓ Repair
- ✓ Antiaging

Skin gloss (%)

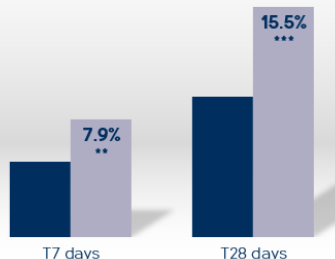
■ Placebo ■ 2% Neocclair Pro™ (average) ■ 2% Neocclair Pro™ (responders)



*p<0.05 vs T0

Overall elasticity (%)

■ Placebo ■ 2% Neocclair Pro™ (average)

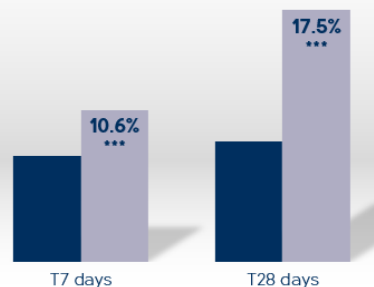


*** p<0.001 vs T0

** p<0.01 vs T0

Elastic recovery (%)

■ Placebo ■ 2% Neocclair Pro™ (average)



*** p<0.001 vs T0

- 20名のアジア人女性 (シミ部分の ITA[®] 41-55)
- 年齢: 30-50歳
- 北京で 1/2h day 汚染にさらす
- 2% Neocclair Pro™ 配合クリーム
- 1日2回 28日間
- Glossymeter, Cutometer[®]

28日間で弾性回復が56.2% 向上

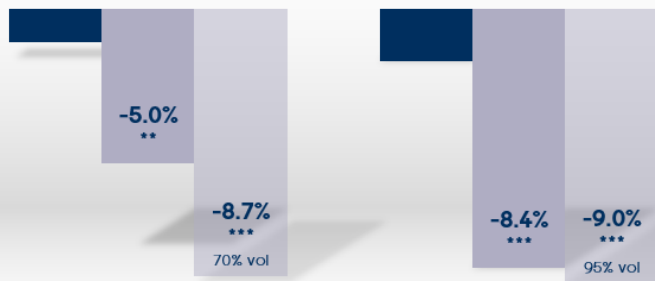
クリアな肌へ



✓ Protect
✓ Antiaging

Lipid peroxidation (MDA, %)

■ Placebo ■ 2% Neøclair Pro™ (average) ■ 2% Neøclair Pro™ (responders)



T14 days

T28 days

*** p<0.001 vs T0

** p<0.01 vs T0

アンチエイジング & 抗炎症

1か月で脂質過酸化が 20.2% 減少

- 20名のアジア人女性 (シミ部分の ITA[®] 41-55)
- 年齢: 30-50歳
- 北京で 1/2h day 汚染にさらす
- 2% Neøclair Pro™ 配合クリーム
- 1日2回 28日間
- Skin stripping, Corneofix[®]

MDA は脂質過酸化によるRCS 副産物で炎症マーカー

クリアな肌へ

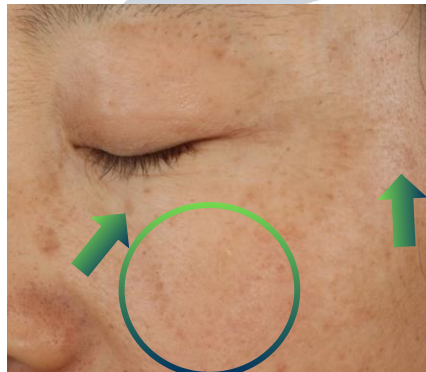
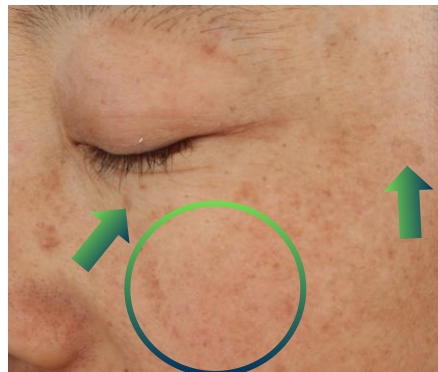
NEOCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE



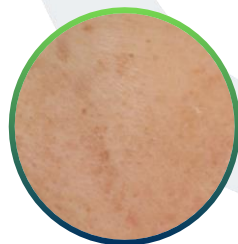
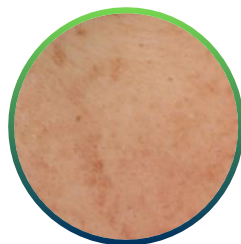
- ✓ Brighten
- ✓ Illuminate
- ✓ Protect

T0 days

T28 days



シミ部分のITA[®]: +19.6%
シミ部分のメラニン: -2.9%
+5.7% ITA[®]
+21.7% radiance (明るさ)
-16% 脂質過酸化 (MDA)



- 被験者2, 47歳
- 北京で 1/2h day 汚染にさらす
- 2% Neocclair Pro™ 配合クリーム
- 1日2回 28日間

クリアな肌へ

NEOCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE



- ✓ Brighten
- ✓ Illuminate
- ✓ Protect

T0 days



T28 days



シミ部分のメラニン: -31.4%
+7.2% ITA[®]
+45.4% radiance (明るさ)
-20.2% 脂質過酸化 (MDA)

- 被験者 17, 33歳
- 北京で 1/2h day 汚染にさらす
- 2% Neocclair Pro™ 配合クリーム
- 1日2回 28日間

クリアな肌へ



- ✓ Brighten
- ✓ Illuminate
- ✓ Protect

T0 days



T7 days



T28 days



- 被験者 5, 50歳
- 北京で 1/2h day 汚染にさらす
- 2% Neoclair Pro™配合クリーム
- 1日2回 28日間

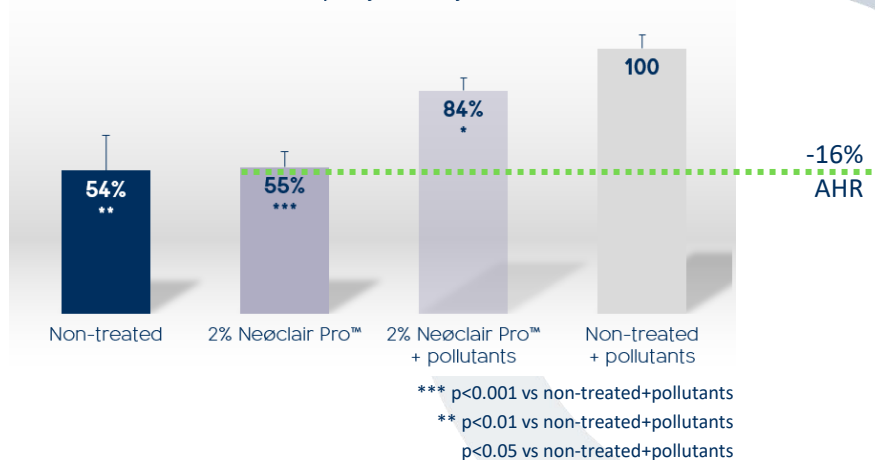
シミ部分のITA^o: +9.1%
シミ部分のメラニン: -11.3%
シミ部分の面積: -23.5%
+15.3% ITA^o

シミ部分のITA^o: +27.3%
シミ部分のメラニン: -17.6%
シミ部分の面積: -49.2%
+16.9% ITA^o
-14.3% 脂質過酸化(MDA)

✓ アンチポリューション

屋外/屋内の汚染から保護

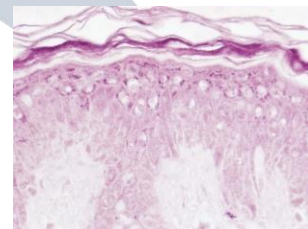
AHR vs non-treated polluted explants
(surface occupied by AHR, T5 days, %)



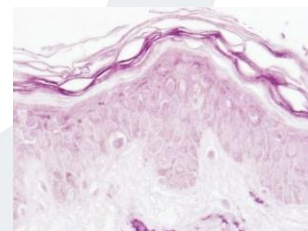
NEØCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE



Non-treated + pollutants
(AHR in red, T5 days)



2% Neøclair Pro™ + pollutants
(AHR in red, T5 days)



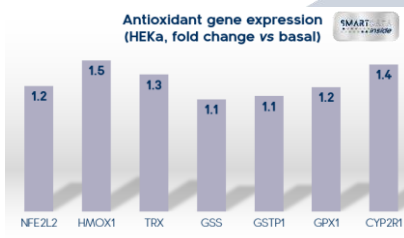
- ヒト皮膚外植片 (49 歳)
- 2% Neøclair Pro™ 配合クリーム(0, 1, 3, 4 日)
- 重金属 + 炭化水素 (Pollubox®)
- Immunostaining + microscopy

AHR は汚染物質に結合し、酸化ストレス、炎症、ECM分解、脂質過酸化、糖化、メラニン形成を誘導する

- ✓ 抗酸化能増幅
- ✓ 保護

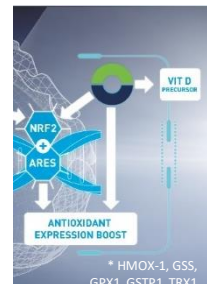
qPCR (quantitative PCR), 0.05 mg/mL Neøclair Pro™:

- NFE2L2 (Nuclear factor-like 2)
- HMOX1 (Heme oxygenase 1)
- TRX (Thioredoxin)
- GSS (Glutathione synthetase)
- GSTP1 (Glutathione S-transferase P)
- GPX1 (Glutathione peroxidase)
- CYP2R1 (Vitamin D 25-hydroxylase)



汚染(屋外、屋内、内因性)
からの 360° protection

NEØCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE



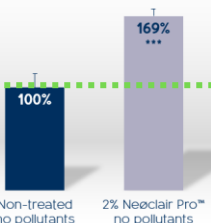
ヒト皮膚外植片
(49 歳)

2% Neøclair Pro™
配合クリーム(0, 1,
3, 4日)

重金属 + 炭化水
素 (Pollubox®)

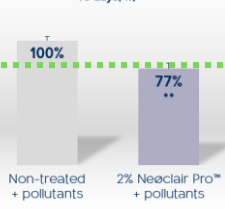
免疫染色法 + 顕
微鏡

Antioxidant activation
(surface occupied by HO-1,
T5 days, %)



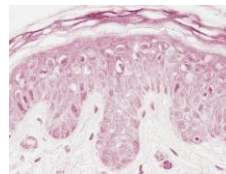
*** p<0.001 vs non-treated & no pollutants

Protection against
pollution
(surface occupied by HO-1,
T5 days, %)

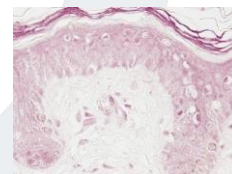


** p<0.01 vs non-treated + pollutants

Non-treated + pollutants
(HO-1 in red, T5 days)

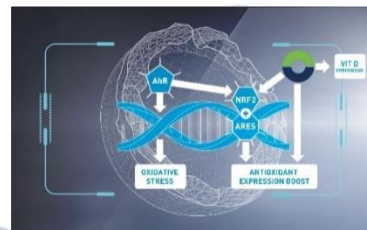


2% Neøclair Pro™ + pollutants
(HO-1 in red, T5 days)



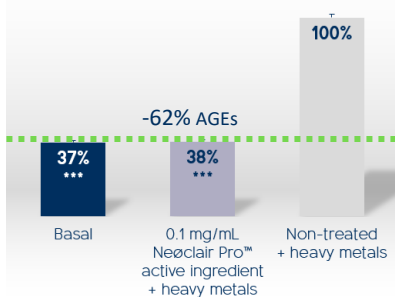
Less oxidative stress to challenge since it has first neutralized internal oxidative stress (internal pollution)

- ✓ アンチエイジング
- ✓ 抗炎症
- ✓ 保護



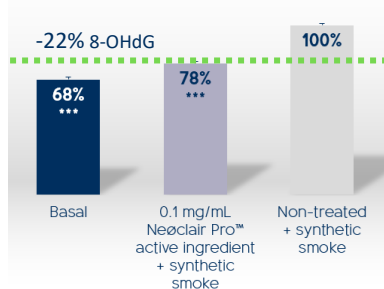
ECMファイバー、DNA、膜の完全性、皮膚構造を保護して炎症を調節する

Antiglycation protection
(AGEs vs damage, %)



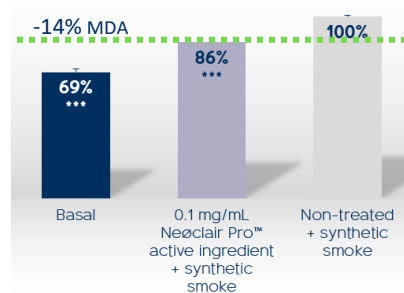
*** p<0.001 vs
non-treated + heavy metals

DNA protection against pollution
(8-OHdG vs damage, %)



*** p<0.001 vs
non-treated + synthetic smoke

Protection against lipoxidation
(MDA vs damage, %)



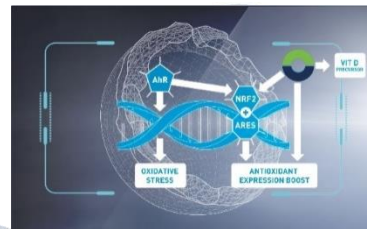
*** p<0.001 vs
non-treated + synthetic smoke

- ヒト表皮ケラチノサイト
- 重金属混合物 (Fe, Pb, Cr)
- Neoclair Pro[™] + 重金属で48時間
- ELISA

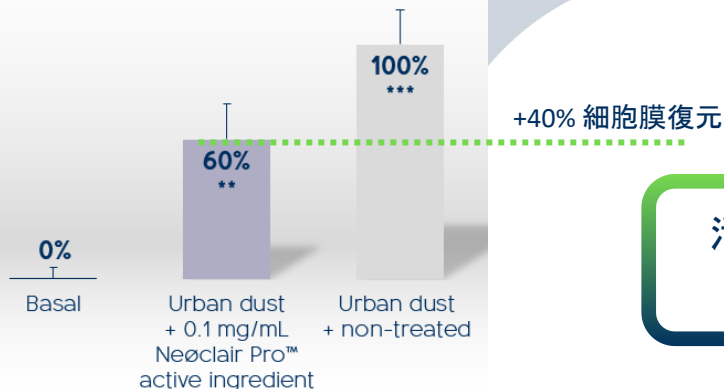
- ヒト表皮ケラチノサイト
- 人工煙
- Neoclair Pro[™] + 人工煙で48時間
- ELISA
- DNA酸化ダメージ用8-OHdGマーカー

- ヒト表皮ケラチノサイト
- 人工煙
- Neoclair Pro[™] + 人工煙で48時間
- ELISA
- MDA は脂質過酸化によるRCS 副産物で炎症マーカー

- ✓ アンチエイジング
- ✓ 抗炎症
- ✓ 回復



Cell membrane damage
(membrane integrity after damage, %)



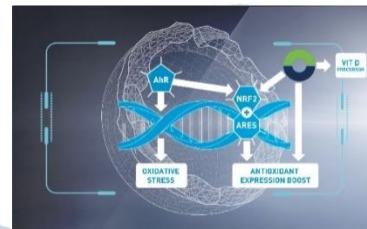
汚染物質によりダメージ
を受けた細胞の修復

*** p<0.001 vs basal

** p<0.01 vs basal

- 初代ヒトケラチノサイト
- 屋外のゴミ (72 h)
- Neoclair Pro™ powder (屋外のゴミは除去)で6h
- 免疫蛍光法 (propidium iodide; ヨウ化プロピジウム)

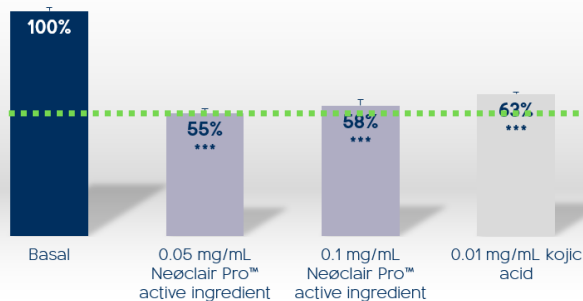
- ✓ ブライトニング
- ✓ シミ
- ✓ アンチエイジング



Brightening gene
expression
(HEKa, fold
change vs basal)



Brightening efficacy
(melanin content vs basal, %)



- qPCR, 0.05 mg/mL Neoclair Pro™ PMEL17 (Premelanosome protein)
- Melanin maturation modulator

Basal



0.001% コウジ酸



0.001% Neoclair Pro™



- ヒト表皮メラノサイト
- 11 日間
- λabs 450 nm



Welcome to the **clear** side



- ✓ Antioxidant
- ✓ Antioxidant amplifier
- ✓ 360° antipollution (outdoor, indoor, internal)



- ✓ Antiaging
- ✓ Brightening



- ✓ Dark spots
- ✓ Anti-inflammaging

Applications

NEOCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE

- 均一な肌のトーン
- シミを明るくする
- アンチエイジング & 予防化粧品
- 明るい肌の色

- 360° アンチポリューション 保護 & 修復
- 敏感肌やダメージ肌からの解放
- SPF 製品の補完的保護



Technical information



NEOCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE

○ 原料名: Neøclair Pro™ (ネオクレア プロ)

○ 生体模倣ペプチド

ANTIOXIDANT
BOOSTER

○ 推奨配合量: 2%

○ 全成分表示名称: 水、グリセリン、カプリリルグリコール、
アセチルテトラペプチド-2

DARK SPOTS

○ 形状: 液体

○ 防腐剤: なし

○ 溶解性: 水溶性



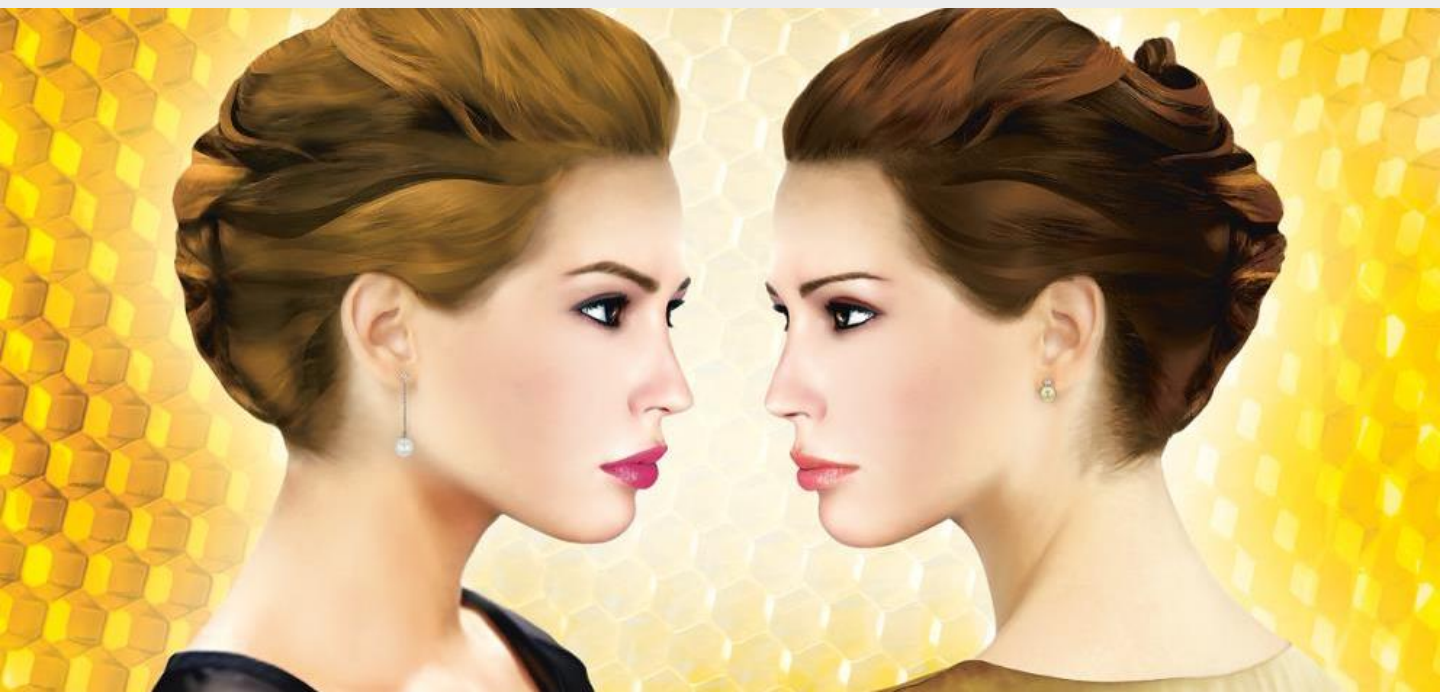


ANTIOXIDANT
BOOSTER

BRIGHTNESS

DARK SPOTS

ネオクレア プロ
NEOCLAIR PRO™
COME TO THE CLEAR SIDE



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？

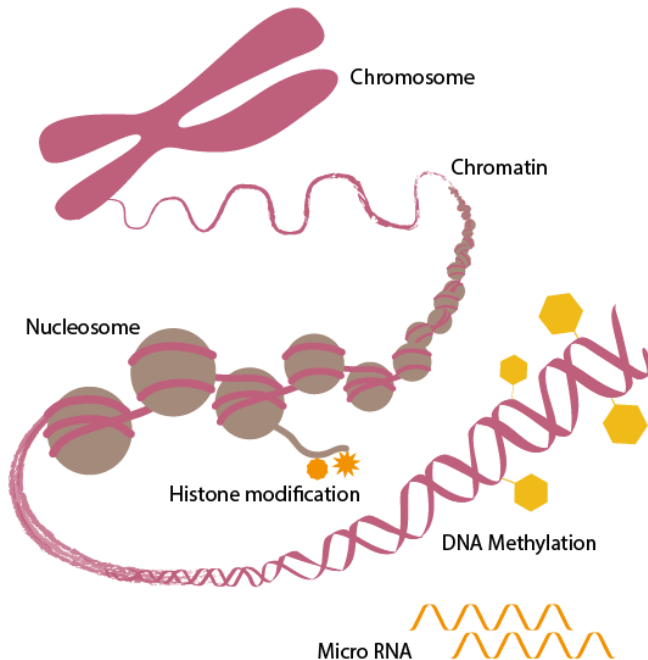
- 遺伝子学上同じでも一つの種内で異なる外観に変化する可能性がある
- 同一のゲノムを異なった読み取りや解釈を行なう可能性の裏にある科学を「エピジェネティクス」という

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



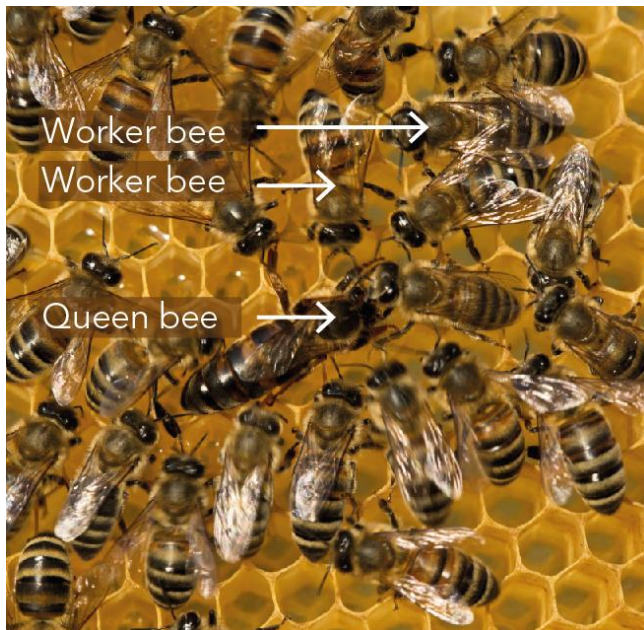
エピジェネティック修飾とは:

- 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）

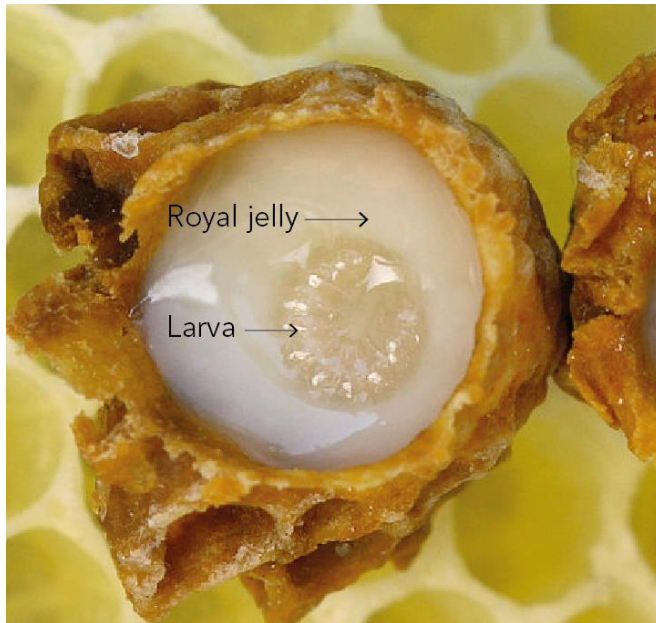
例: エピゲノムは同一の双子でさえわ
ずかな違いを生じさせる

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

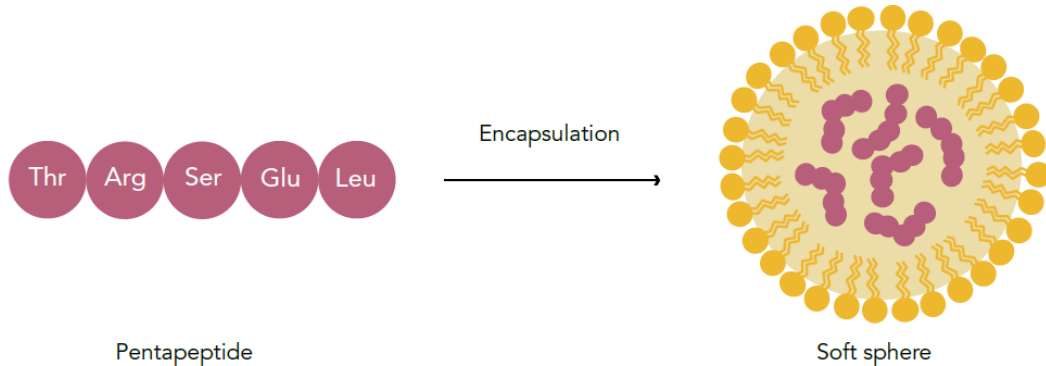
Solution:

- 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

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

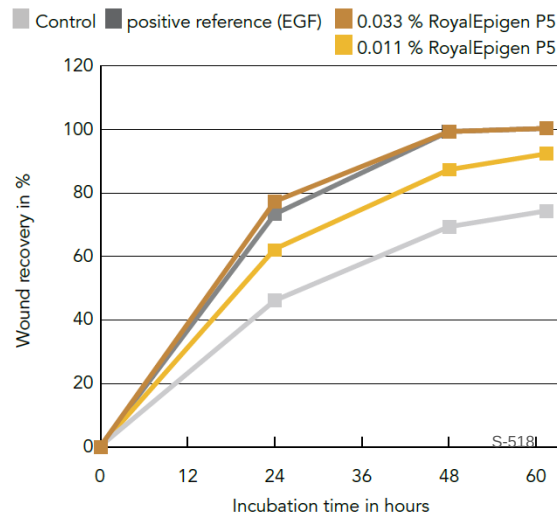
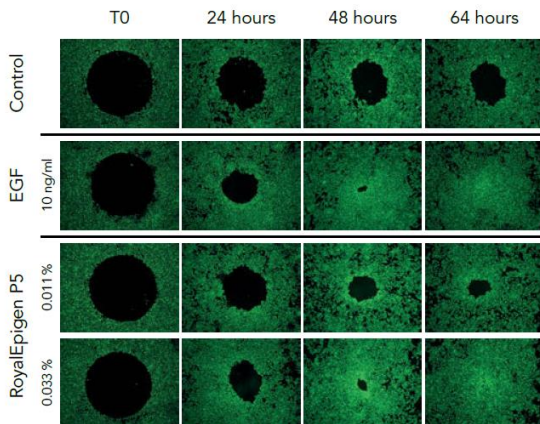
ストッパーをウェルの中心にセットしてウェルに細胞をまく
→ cell-free 領域 (= 人工的創傷部分)。完全に細胞が接着した後, ストッパーを取り除きテスト物質を培地中へ添加もしくは未添加する。

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

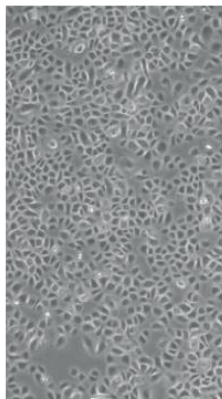


All values were statistically significant compared to control.

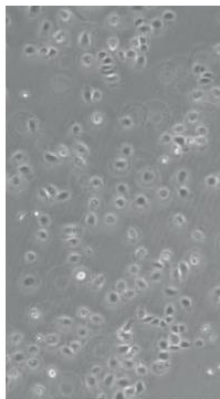


RoyalEpigen P5 stimulates cell migration and proliferation after tissue injury
→ skin recovers its integrity more quickly

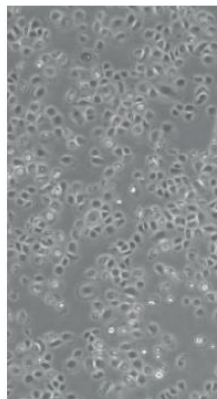
老化状態での細胞増殖の向上



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

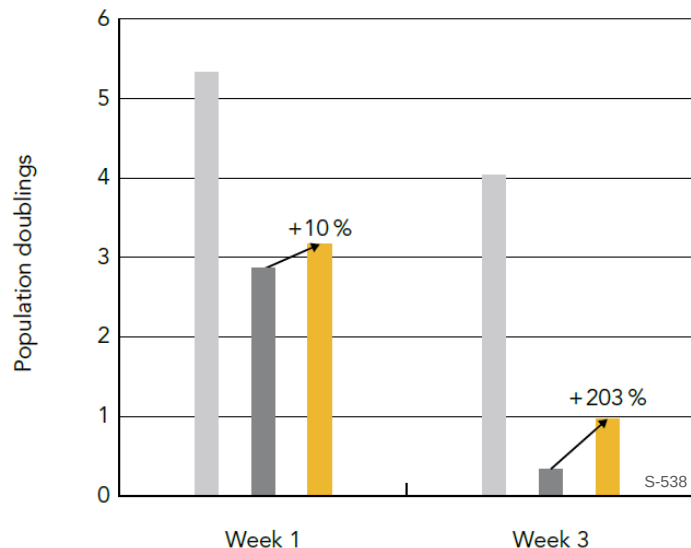
3回継代 (3週間) させて細胞数を増やして観察



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)

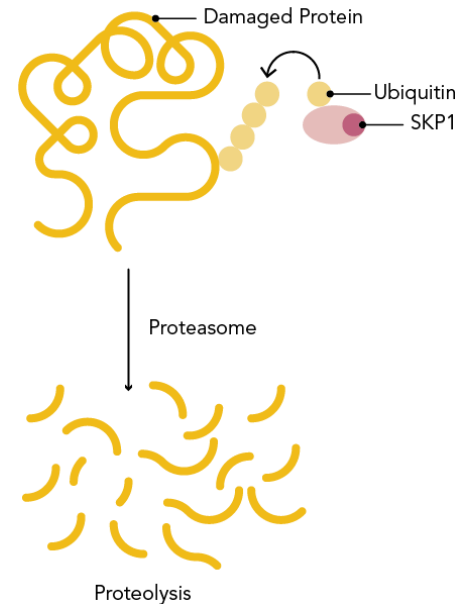
+23 % (2週間後)

+203 % (3週間)

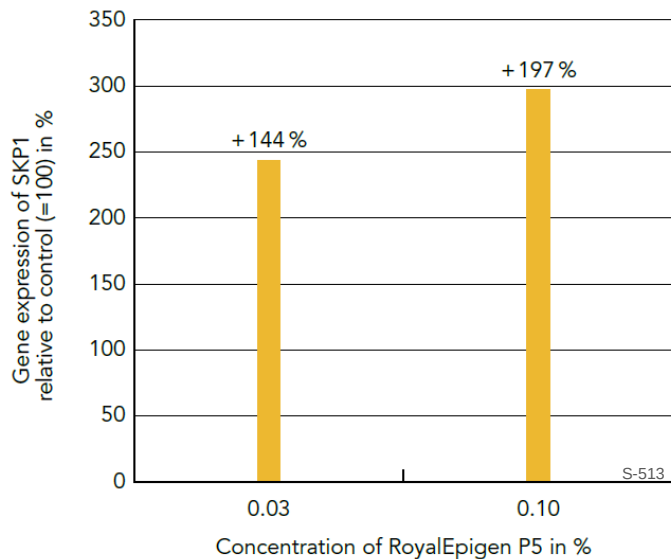
Royalactin はプロテアソームによって古いタンパクの除去を活性化

- 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



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

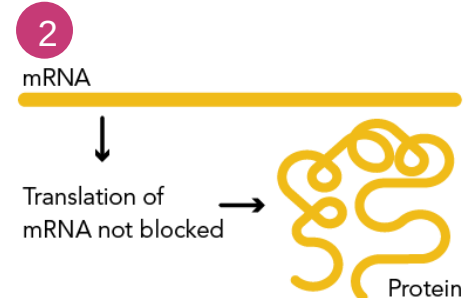
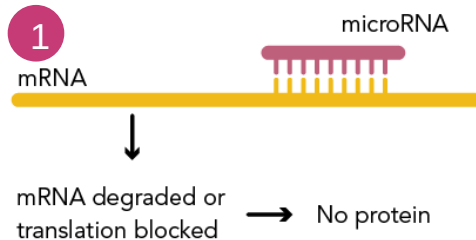
RT-qPCRによるSKP1 遺伝子発現



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).



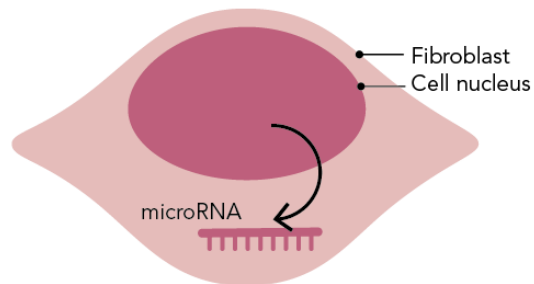
RoyalEpigen P5 はエピジェネティックメカニズムにおけるインパクトをもつ

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)

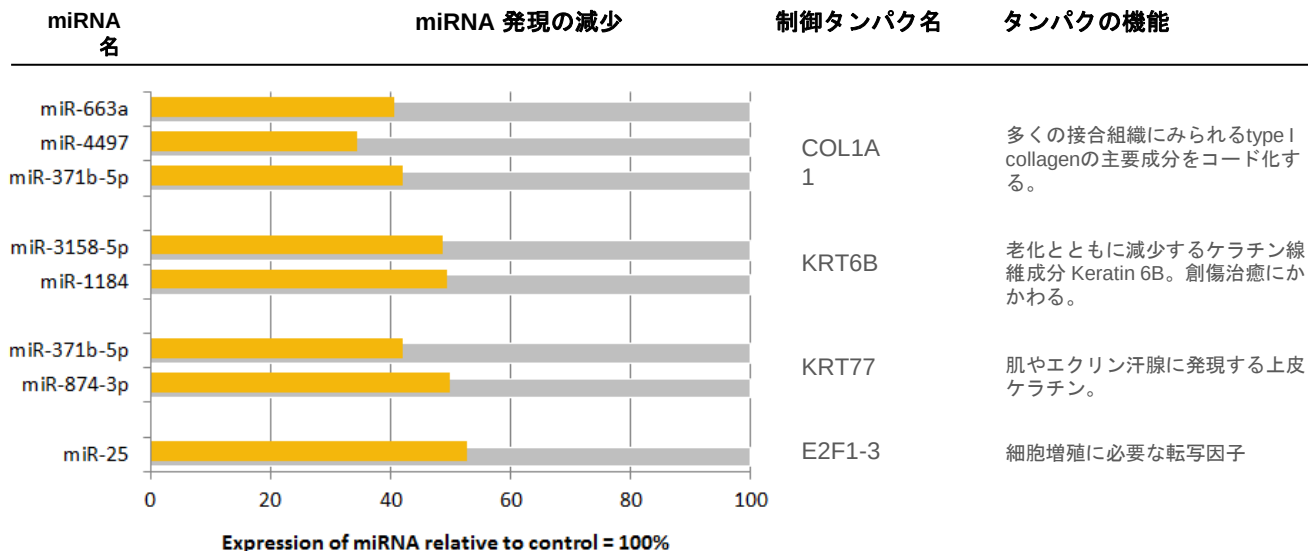
試料: 0.1% RoyalEpigen P5, コントロール (処理なしでの細胞培養)

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

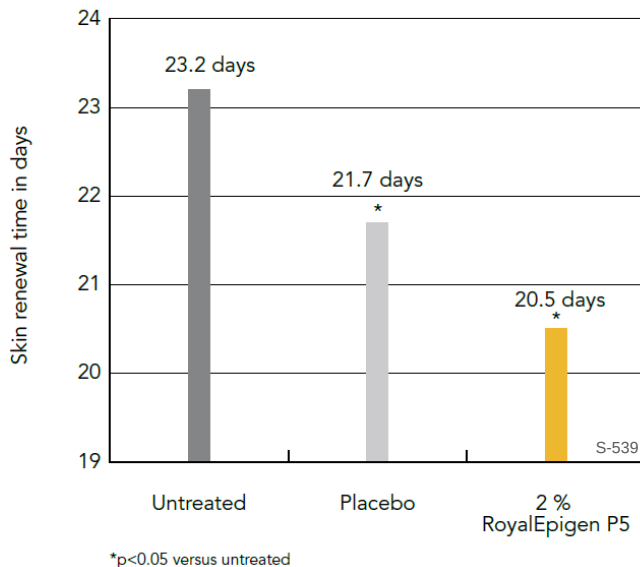
使用: 1日2回を28日間, 56日間 (28日後に1日空ける)

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

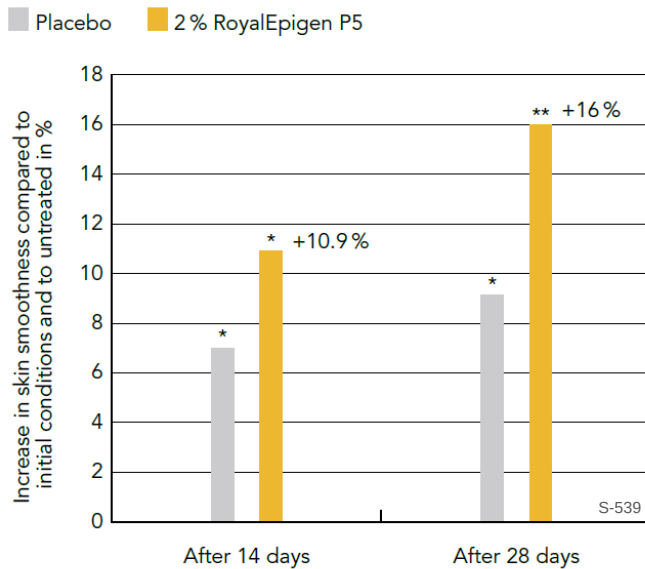
Day 29-56: 2% RoyalEpigen P5 含有クリームとプラセボを通常使用

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

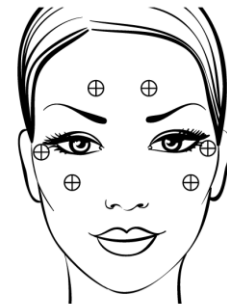
**p<0.05 versus untreated and placebo



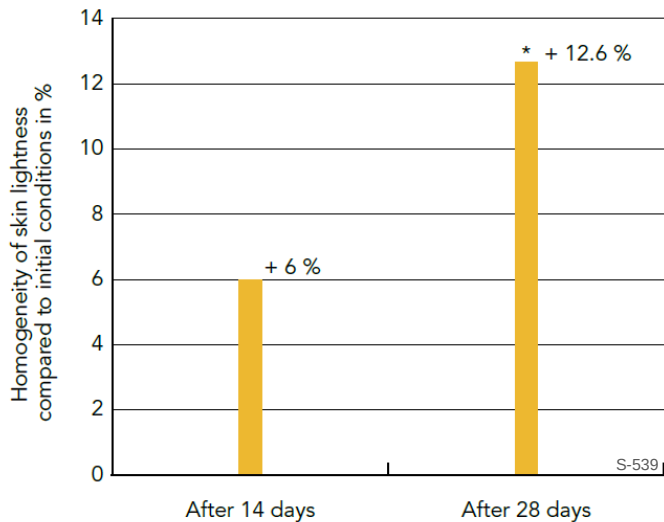
28日後に +16% 滑らかさが向上

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

ポウセイル
PAUSEÎLE™
A RETREAT FOR YOUR SKIN





Marine bio-research, more than water

- Ocean, 地球の活力源, はたった5%探索されただけであり, まだまだ未開発の部分が多い
- 海の深さや海風によって, 海の刺胞動物や 陸上の塩生植物等様々な独特な種が存在する
- 研究機関と協力し, LIPOTRUE社は新規アクティブ原料用の制限のない素材として微生物の独自のコレクションを所有している

22,000 以上の微生物が存在



Malaspinga
Expedition



Mediterranean
Expedition



Marine cnidarian



Halophyte
Plants*



Extreme aquatic
environments

...さらに**本当**の新規性のあるアクティブ原料はまだ公表されていない



Malaspina expedition, inspired by history

1789年の最初の探検に刺激され, 海洋学調査船で世界中の旅に出航

- ≥ 42,000 海里以上の国際水域
- 350 以上の海水サンプルを採取
- 120 以上の未知の菌株を単離
- 異なる深さ, 温度, 塩分濃度と酸素レベル



Courtesy of CSIC: Malaspina expedition, 2010



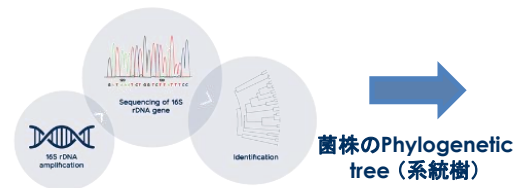
The journey of a strain to become a product

菌株の分類 & 同定

- HTS分析での **MALDI-TOF MS**と**16S ribosomal RNA**シーケンス解析による単離した株の分類と同定
- **メタボロミクス**(代謝学)による抽出物の評価と特性評価

Smart Dataへの変換

- **トランスクリプトミクス**(転写学)を用いて抽出物の効能を分析
- **飛びぬけた効能をもつ新規アクティブ原料**を得るための**Smart data**
- 2つの戦略:
 - 原料の作用**メカニズム**の同定
 - 特定の作用**メカニズム**に対するベストな**アクティブ原料**を決定





Pauseîle™, a retreat for your skin

Pauseîle™ はMalaspina 探索中にモーリシャス島(インド洋)で回収された微生物由来のアクティブマリン化粧品である



水が砂を4,000m以上の深さの奈落の底まで押し下げ、印象深い水中の滝を作り上げた

微生物は下記条件から回収:

深さ: 3 m

水温: 25 °C

酸素レベル: 3.5 $\mu\text{mol/L}$



Pauseîle™, a retreat for your skin

肌水分を密封し、softness と radiance を修復する保湿効果を通じてあなたの真の美しさをリセットさせる

- 肌の輝きをリセット (7日間で +40%, *in vitro* と *in vivo*)
- 肌バリアを密封 & 水分をブースト (24時間で+14%, *in vitro*, ヒト肌外植片, と *in vivo*)
- 肌弾力を回復 (*in vitro* と *in vivo*)





A worth and needed reset

- あなたの肌は水分、ツヤや柔軟性を回復するために休息が必要



Let yourself submerge in a moisturizing experience
to make peace with your skin for a new beginning

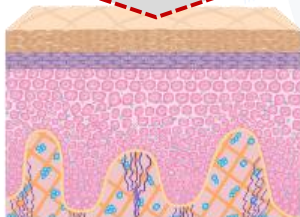


Hydration matters

Stratum Corneum (SC; 角質層) は効果的な生物学的バリアで表皮の透過性やホメオスタシスを制御する

- ストレス
- 睡眠不足
- 外的湿度変化
- 石鹸

↓ 脂質レベル
↑ pH
↓ バリア機能
↑ TEWL



↑ 水分喪失
↓ 水分保持





The brick & mortar model

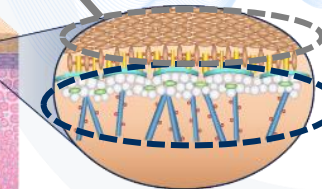
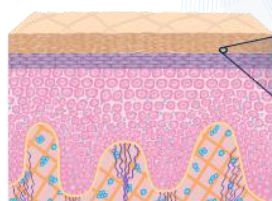
ケラチノサイトは基底層からSCへの旅の中で分化する

➔ **Cornification (角化) / keratinization (角質化)**

- **角質層** は 最終分化した死んだ角化した扁平した角質細胞(モルタル状)からなる

脂質二重層 (lipid envelope) のモルタル中に埋め込まれている

➤ SC 組織のためのレンガ、モルタルモデル

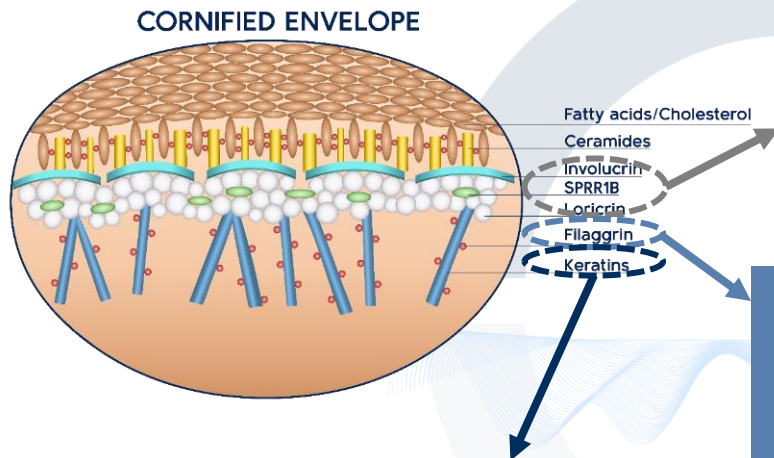


Cornified envelope (角化膜; タンパク)



Proteins in the cornified envelope

角質細胞はケラチンとNMF分子で満たされている



● 角化膜を強化するために
合成、クロスリンクされる



✓ 表皮構造 & バリア機能

● 角化中のプロテアーゼによる破壊



吸湿性の NMF



✓ 水分のひきつけと保持
✓ 肌の酸性 pHの維持

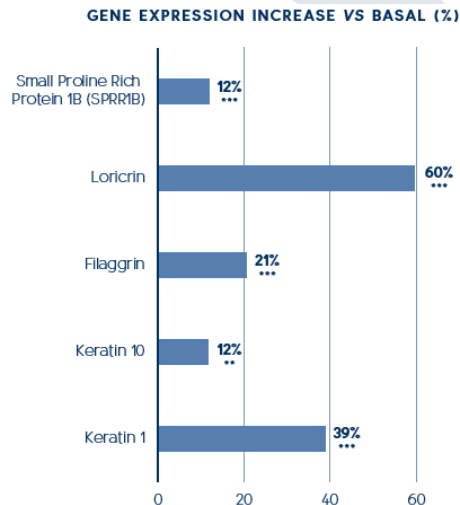
✓ SC 柔軟性 & 復元力
✓ 水への結合
✓ バリア機能修復



In vitro efficacy: transcriptomics by Dermoarray (fluorescence)

- 初代ヒト表皮ケラチノサイト
- 0.05 mg/mL **PauseÎle™***
- 24 時間インキュベート
- 肌細胞で発現する600遺伝子

- ✓ **Loricrin と SPRR1B 遺伝子の
上方制御→ Cornified
envelope (角化膜)を形成**
- ✓ **Filaggrin 遺伝子発現の上昇
→Filaggrinの破壊でNMF 分
子が創出される**
- ✓ **Keratin遺伝子の誘導→柔軟
性と復元力を提供**



**p<0.01

***p<0.001

1

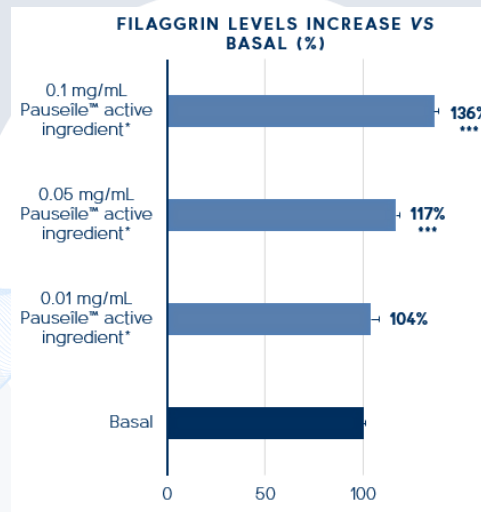
- Microarrays can be used to study the extent to which certain genes are turned on or off in cells and tissues



In vitro efficacy: hydration enhancement (ELISA)

- 初代ヒト表皮ケラチノサイト
- 48時間インキュベート
- 吸収 (405 nm)

- ✓ **36% Filaggrin 上昇**
(0.1 mg/mL vs basal) → 表皮構造を強化して肌水分を維持
- ✓ **Dose依存的効果**



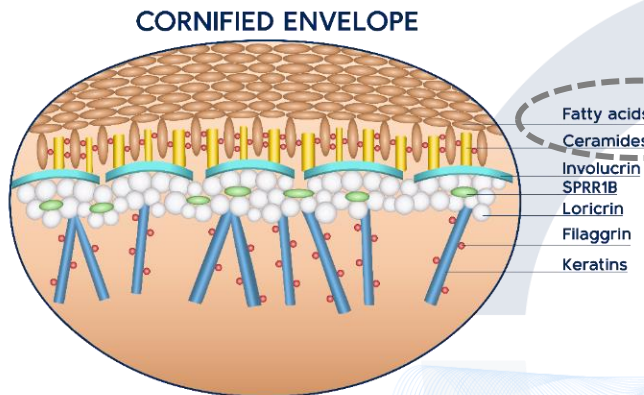
***p<0.001

1



The lipidic mortar

モルタルはラメラ体由来の脂質豊富な細胞外ラメラ膜



- ✓脂質エンベロップ
- ✓バリアホメオスタシス透過性
- ✓肌 pH

脂質二重膜構造



密に積み重ねられた角質細胞

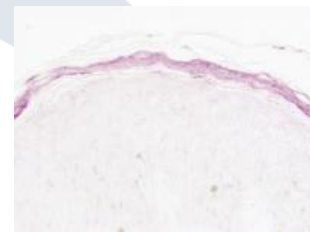
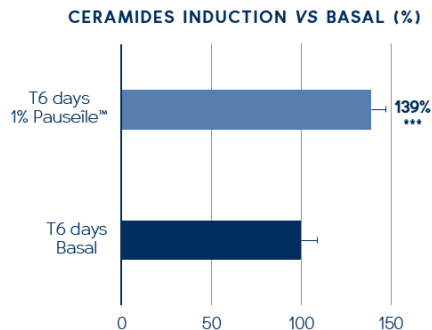
TEWLに対する密なバリア

↑ 水分保持

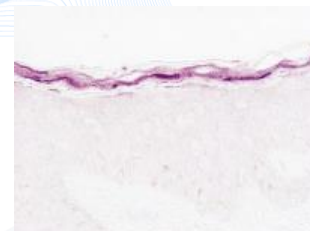


Human skin explants efficacy: sealing the skin against water loss (ELISA)

- ヒト皮膚外植片 (50歳の女性被験者), 免疫染色法
- 6 日間
- Cream with 1% Pauseîle™



Placebo



1% Pauseîle™

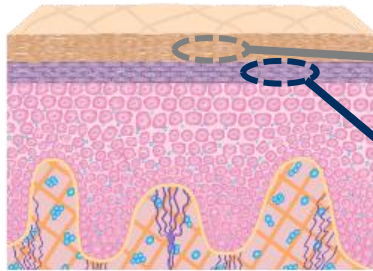
✓ 39% Ceramide レベル向上 vs basal

→ 水分の密封、明るく柔らかい肌



Hyaluronic acid in barrier function

ヒアルロン酸 (HA) はネガティブチャージを中和するために水の大質量雲に取り囲まれている (本来の体積の1,000 倍まで)



✓表皮中の 50%近い HA がSC中で発見されている

✓水分保持

✓ラメラ構造の脂質との相互作用



SC 力学的性質

✓顆粒層は
HAをSCへ
供給する

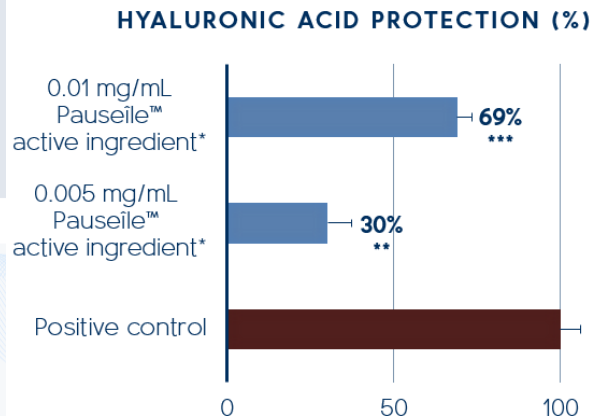


In vitro efficacy: Hyaluronan protection (enzymatic)

- Positive Control

✓ 0.01 mg/mL Pauseîle™ *
による 69% ヒアルロニダーゼ
活性阻害

✓ HA分解からの保護 → 水分
含量向上、表皮構造やバリア
機能の改善



In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

乾燥肌の20名の白人女性(30-50歳)に**2% Pauseîle™**を顔半分(1日2回28日間塗布してもらった。プラセボは顔のもう半分に塗布。

評価:

- 保湿力 (Corneometer®)
- TEWL (Tewameter®)
- 落屑 (Corneofix®)
- Tonicity; 弾力性 (Cutometer®)
- ツヤ; 明るさ (Colorimeter)

In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

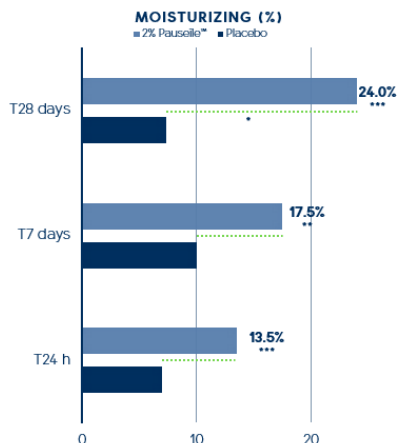
- 保湿力 (Corneometer®)
- Cream with 2% Pauseîle™ vs placebo
- 顔半分, 28 日間, 1日2回
- 年齢: 30-50

- TEWL (Tewameter®)
- Cream with 2% Pauseîle™ vs placebo
- 顔半分, 28 日間, 1日2回
- 年齢: 30-50

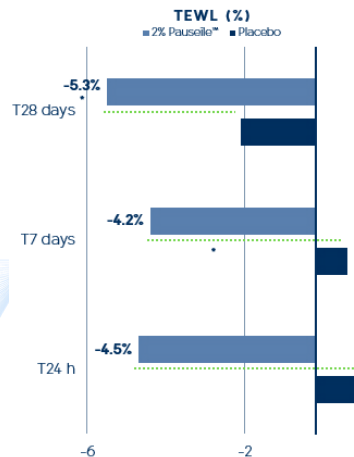
✓ たった24時間で
水分が14% 向上

✓ たった1日で保湿
力が 39% 改善

✓ 28日間で 64.5%
保湿改善



***p<0.001
**p<0.01
*p<0.05 vs
placebo



*p<0.05
*p<0.05 vs
placebo

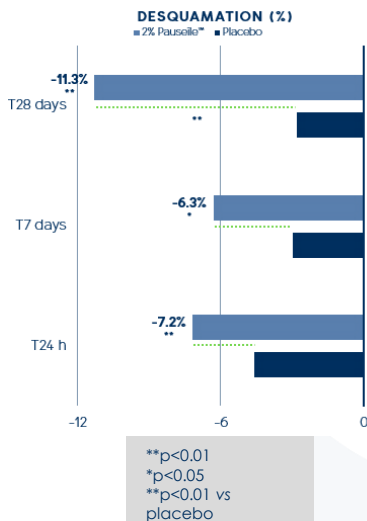
✓ たった24時間で4.5% TEWL 減少

✓ 7日間で 40% 水分減少を抑制

In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

- 落屑 (Corneofix®)
- Cream with 2% Pauseîle™ vs placebo
- 顔半分, 28 日間, 1日2回
- 年齢: 30-50

- ✓ たった24時間で落屑が7%減少
- ✓ 28日間で角質細胞接着が11% 向上
- ✓ たった1日で 31% 改善



T0 days

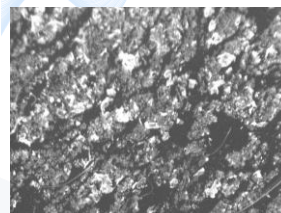


T24



Volunteer 3 (42 years old)
Desquamation: ↓31%

T0 days



T28



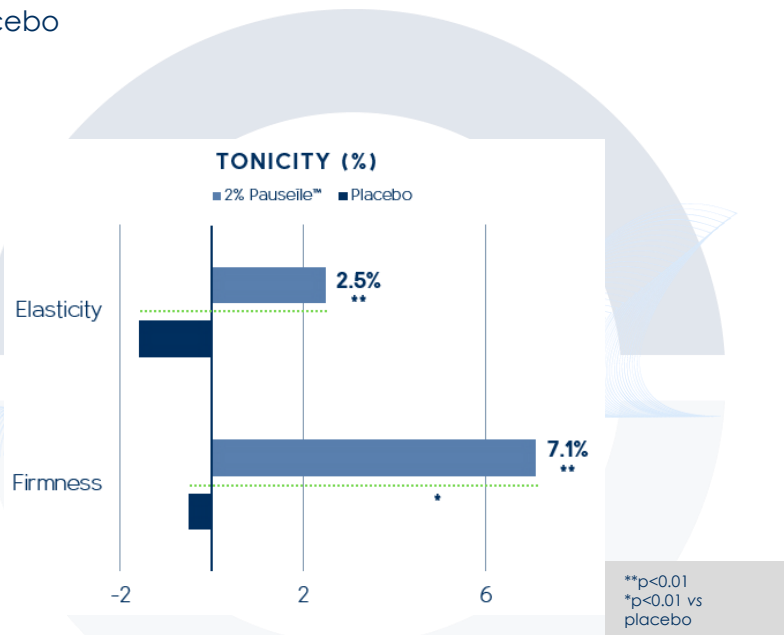
Volunteer 4 (50 years old)
Desquamation: ↓32.2%

In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

- Tonicity; 弾力性 (Cutometer®)
- Cream with 2% Pauseîle™ vs placebo
- 顔半分, 28 日間, 1 日 2 回
- 年齢: 30-50

✓ 7% firmness 改善

✓ 2.5% elasticity 向上

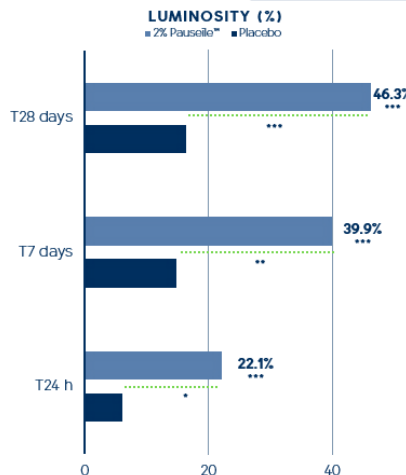


In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

- ツヤ、明るさ (Colorimeter)
- Cream with 2% Pauseîle™ vs placebo
- 顔半分, 28 日間, 1日2回
- 年齢: 30-50

✓ たった24時間で輝きが 22% 向上

✓ 1か月で 46% ツヤが向上



***p<0.001
***p<0.001 vs placebo
**p<0.01 vs placebo
*p<0.05 vs placebo

T0 days



T7 days

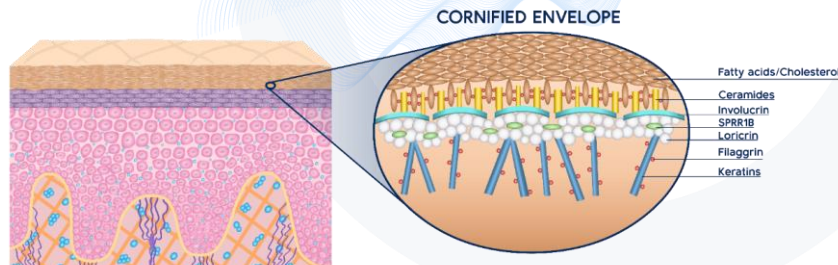


Volunteer 19 (49 years old)
Radiance: ↑70.4%



A retreat for your skin

- ✓ 肌ツヤのリセットは正常な落屑への主要な要素
- ✓ 肌バリアの密封 & 水分ブーストは水分保持を向上させて水分喪失を減少させる
- ✓ 肌弾力の回復は表皮構造を強化する





Technical information

- **Product Name:** Pauseîle™ (ポウセイル)
- **Marine** active biotechnological ingredient
- **推奨配合量:** 1-2% 
- **全税分表示名称:** バチルス発酵物、グリセリン、水
- **形状:** 液体
- **防腐剤:** なし
- **溶解性:** 水溶性



Applications

Cosmetic formulations

- Holidays effect
- Let your skin disconnect
- A reset for a good day skin
- Science for radiant beauty
- Submerge into a moisturizing and pampering experience



ポウセイル
PAUSEÎLE™
A RETREAT FOR YOUR SKIN



LIPOTRUE

science & biotechnologies



LIGHTENING



3 WAY CELL
COMMUNICATION



SHINING
IN 5 STEPS

エステライト

STELLIGHT™

A LIGHTENING CONSTELLATION



v. 1



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

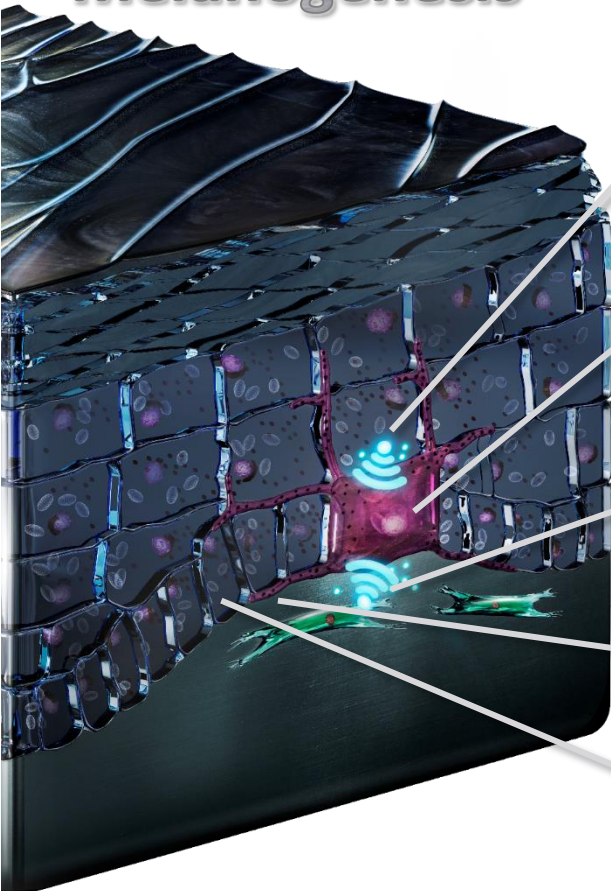
肌の生物学的メカニズムに関する深い知識

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

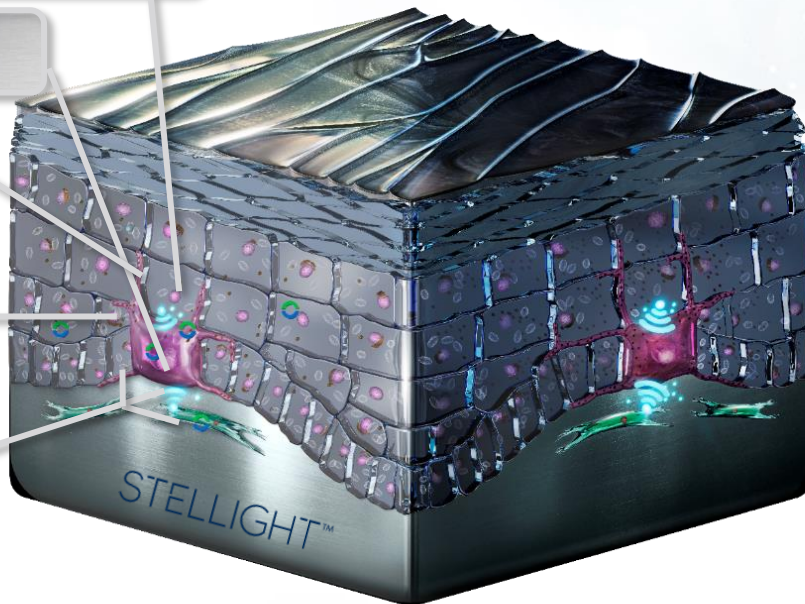
✓ 存在するメラニンの減少

✓ 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

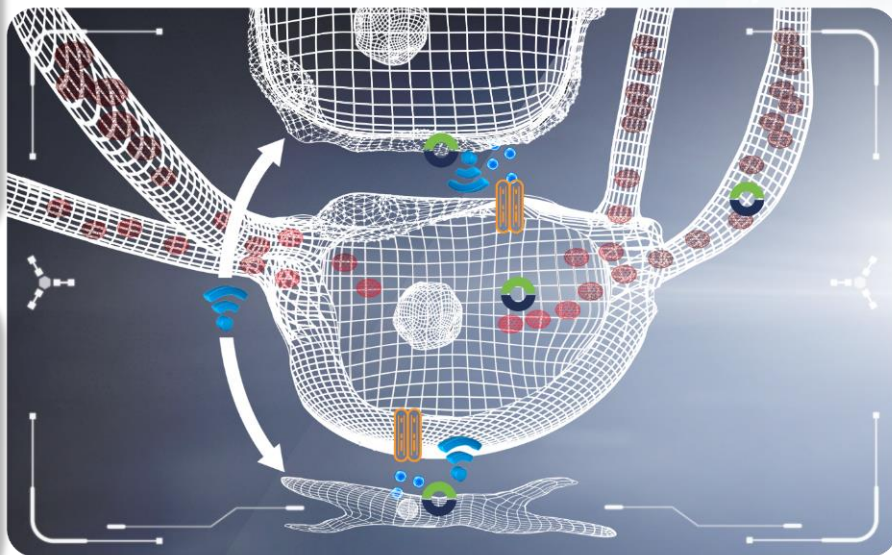
- ✓ ↓メラノソームでのメラニン産生
- ✓ ↓ケラチノサイトへのメラノソームの輸送と exocytosis (表皮内細胞細胞湿潤) (DKK1 & PAR2)
- ✓ ↓ Dendricity (樹状突起形成度)

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

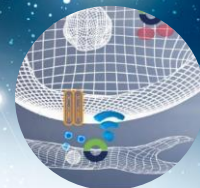
- ✓ KITLG/SCF, EDN1分子によるメラノサイトのメラニン産生調節





A lightning 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

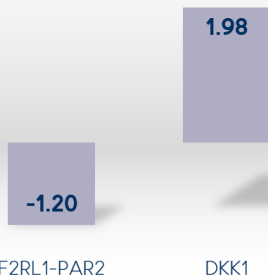
線維芽細胞 – メラノサイト – ケラチノサイト ネットワークの調節

- 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)



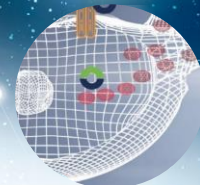
Melanocytes activation
(fold change vs basal)



メラノソーム輸送の減少

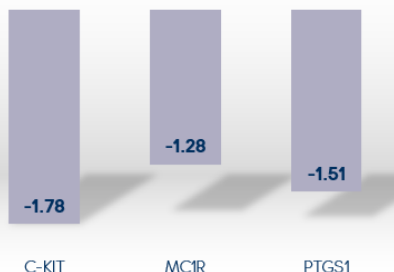
ケラチノサイト-メラノサイトコミュニケーションの調節

- 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)

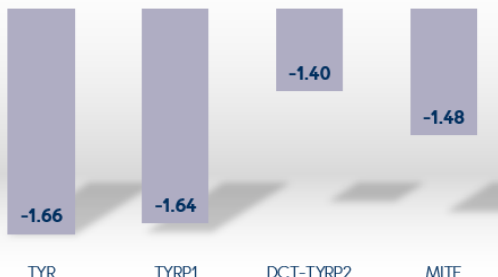


Melanocytes modulation

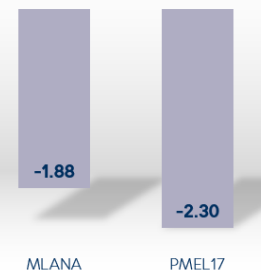
**Melanogenesis communication
(fold change vs basal)**



**Melanin production
(fold change vs basal)**



**Melanosomes maturation
(fold change vs basal)**



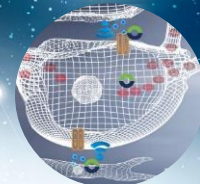
メラノサイトコミュニケーションの調節

メラニン産生の抑制

メラノソーム成熟の抑制

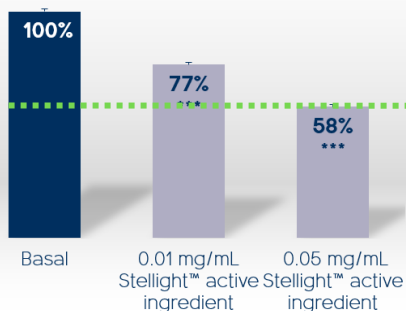
- 初代ヒト表皮メラノサイト
- 0.1 mg/mL Stellight™ で24時間または7日間
- RT-qPCR (定量的 PCR):
 - TYR (Tyrosinase)
 - TYRP1 (Tyrosinase related protein 1)
 - DCT-TYRP2 (Dopachrome tautomerase)
 - C-KIT (Proto oncoprotein receptor tyrosine kinase KIT)
 - MLANA (Melanoma antigen recognized by T-cells)

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



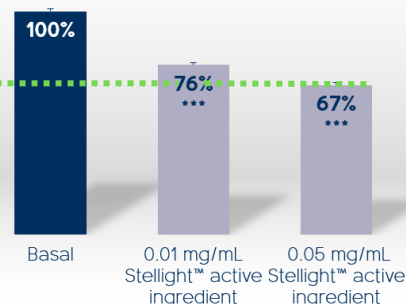
SCF-mediated communication

Keratinocytes' SCF release (%)



- 42 % SCF

Fibroblasts' SCF release (%)



- 33 % SCF

*** 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

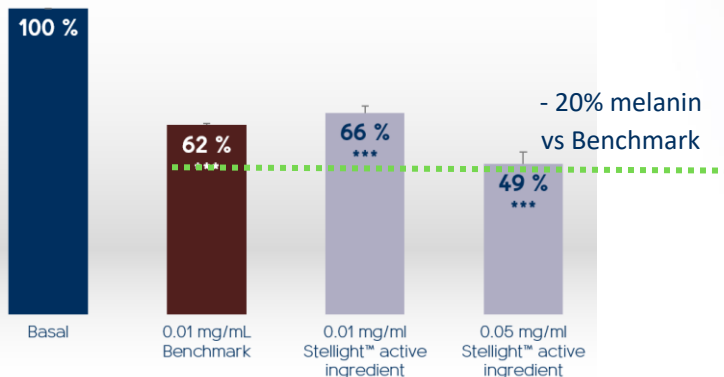
- ヒト表皮ケラチノサイト
- SCF: Stem Cell Factor
- 72時間
- ELISA

- ヒト真皮線維芽細胞
- 48時間
- ELISA



Reduction of new melanin

Melanin Production (%)



*** $p < 0.001$ vs basal

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)

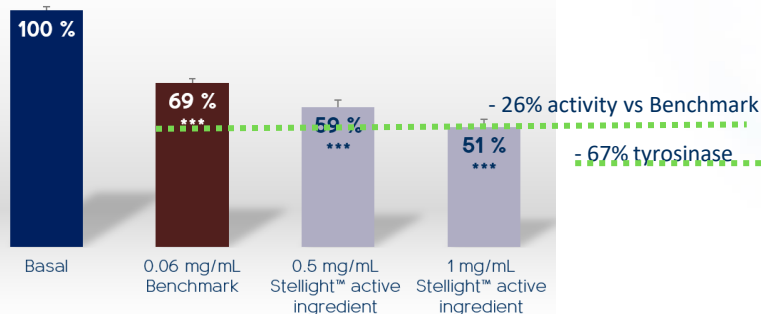


- 初代ヒト表皮メラノサイト
- ベンチマーク: コウジ酸
- 7日間
- Spectrophotometry



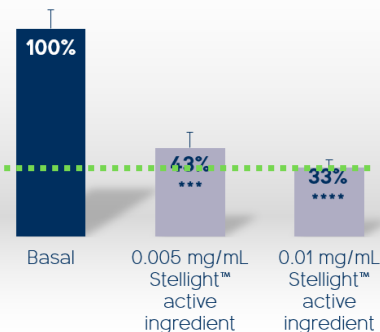
Reduction of new melanin

Mushroom tyrosinase activity (%)



*** $p < 0.001$ vs basal

Tyrosinase proteins level (%)



**** $p < 0.0001$ vs basal

*** $p < 0.001$ vs basal

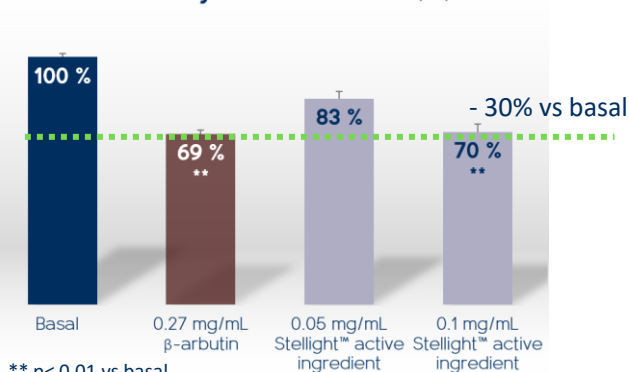
チロシナーゼ産生 & 活性の抑制

- 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

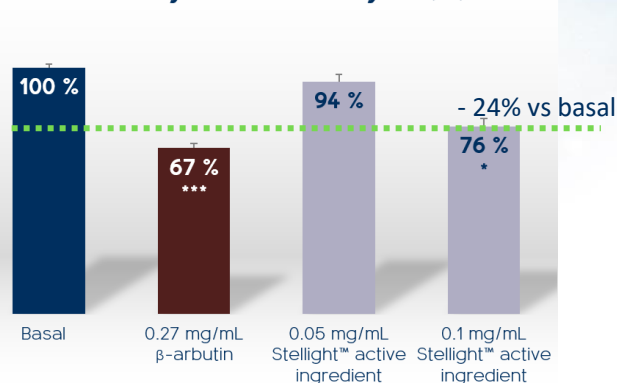
Dendricity diminution

Melanocytes : Fibroblasts (%)



** $p < 0.01$ vs basal

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

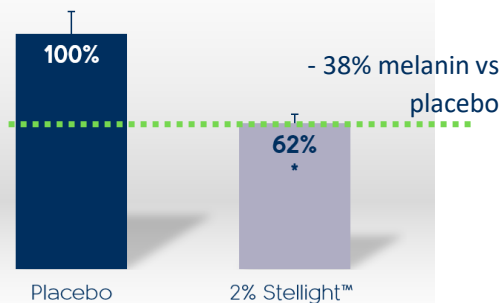
- ヒト表皮メラノサイト (HEM) とヒト包皮線維芽細胞 (Hs68) の共培養
- ベースの条件: 100 nM αMSH
- 16 時間
- Fluorescence + microscopy

- 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



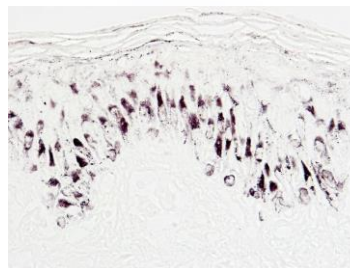
Fading of existing melanin

Decrease of existing melanin (%)

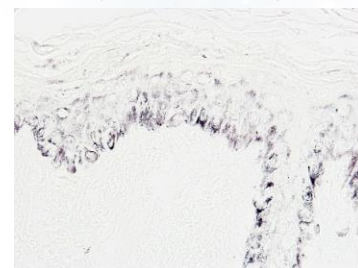


* $p < 0.05$ vs placebo

Placebo
(melanin in brown)



2% Stellight™
(melanin in brown)



Depigmentation (脱色素) 改善

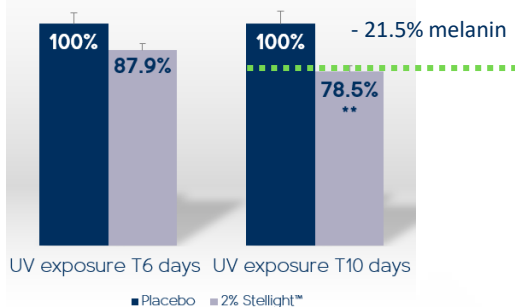
- ヒト白人皮膚外植片 (46 歳)
- 10 日間
- Masson's Fontana staining method.



Melanin synthesis & transfer

Basal layer

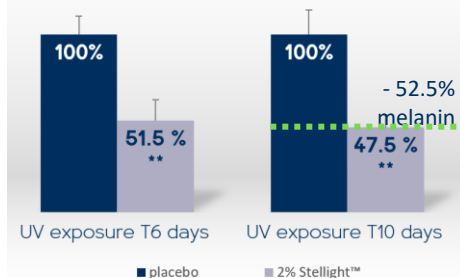
Induced synthesis and transfer (%)



** p<0.01 vs placebo

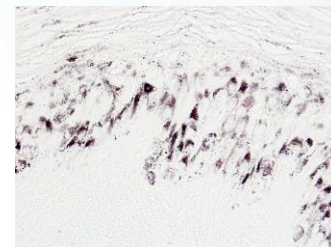
Supra basal layer

Melanin transfer (%)

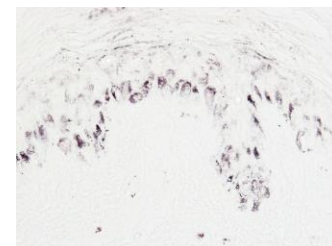


** p<0.01 vs placebo

Placebo + UV exposure
(melanin in brown)



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

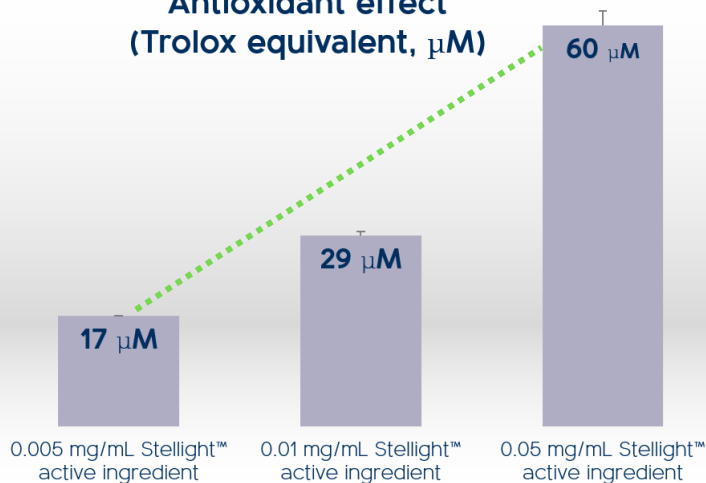


- ヒト白人皮膚外植片 (46 歳)
- 2.25J/cm² of UVA, 0.5 MED (Minimal Erythral Dose)に相当
- 2% Stellight™配合クリーム
- 10 日間
- Masson's Fontana staining method.

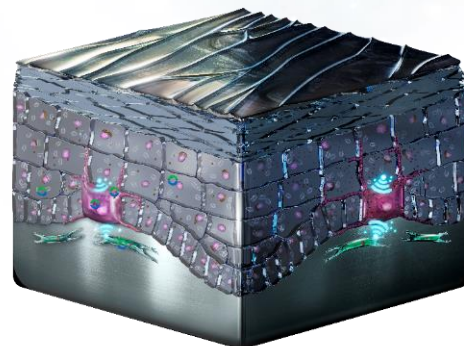


A skin clarity effect

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

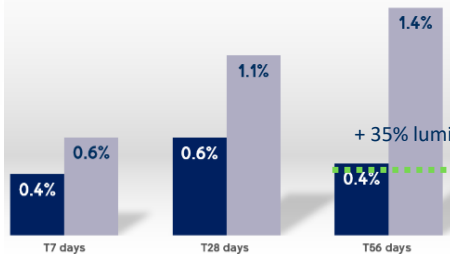
試験パラメーター

- ✓ ITA°
- ✓ Luminosity
- ✓ Skin color a*
- ✓ Hydration

✓ Luminosity

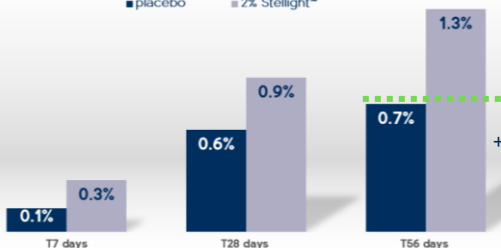
Eyelid

■ placebo ■ 2% Stellight™



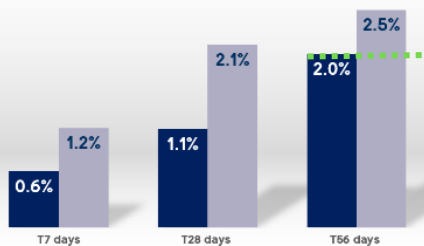
Lip's corner

■ placebo ■ 2% Stellight™



Forehead

■ placebo ■ 2% Stellight™



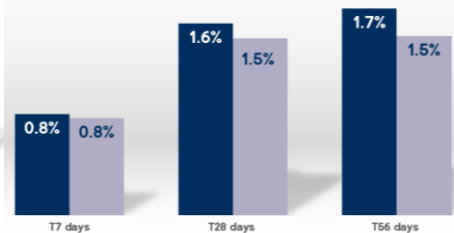
STELLIGHT™

A LIGHTENING CONSTELLATION



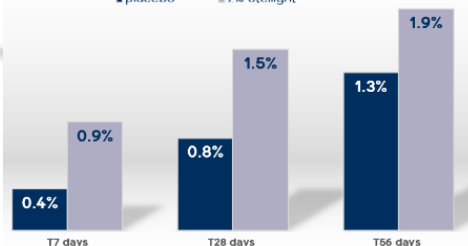
Cheeks

■ 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



T56 days



✓ ITA: +20.6%
✓ Luminosity: +3%

✓ ITA: +33%
✓ Luminosity: +5.7%

● Vol 20



✓ ITA: +5.96%
✓ Luminosity: +0.42%

✓ ITA: +10%
✓ Luminosity: +2.3%

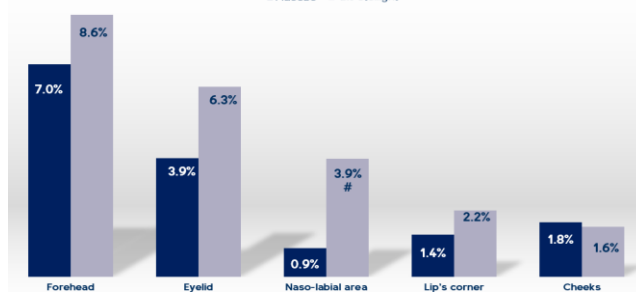
- 24 名アジア人女性被験者
- 年齢: 30-50
- 2% Stellight™配合クリーム
- 顔半分, 1日2回
- Spectrophotometer, CM-2600d



✓ Brightening effect

Skin color ITA* (T7 days)

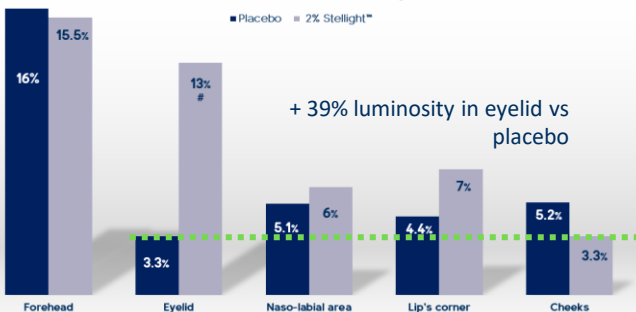
■ Placebo ■ 2% Stellight™



Skin color ITA* (T56 days)

■ Placebo ■ 2% Stellight™

p<0.1 vs placebo

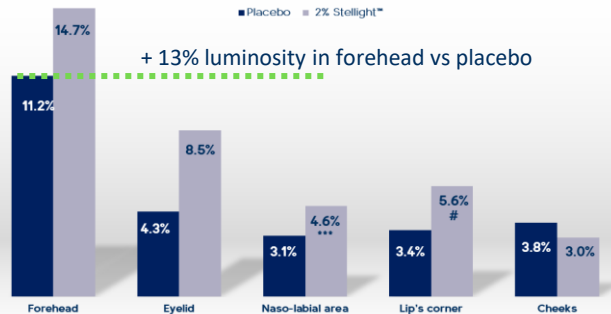


p<0.1 vs placebo

+ 39% luminosity in eyelid vs placebo

Skin color ITA* (T28 days)

■ Placebo ■ 2% Stellight™



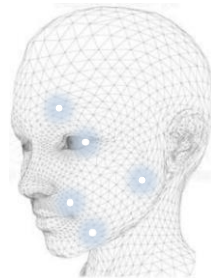
+ 13% luminosity in forehead vs placebo

*** p < 0.001 vs placebo

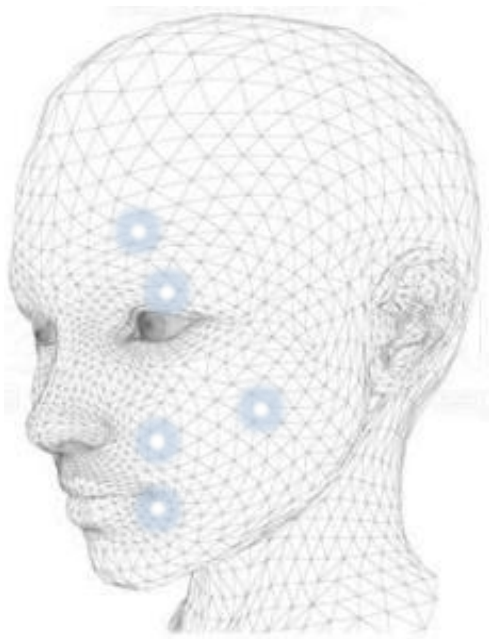
p<0.1 vs placebo

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)

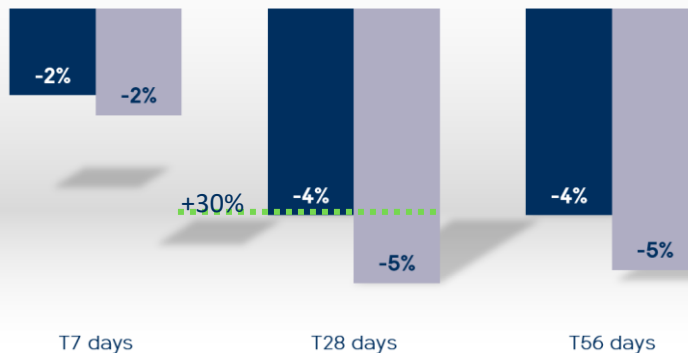
ΔITA T56 days

- ✓ 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

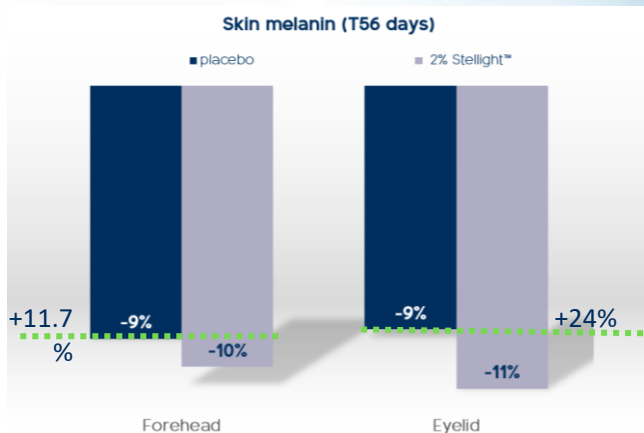
T0 days



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



56 日後 vol 1:

- ✓ 目の輪郭部分で -13%
- ✓ 頬のえくぼ部分で -22.4%

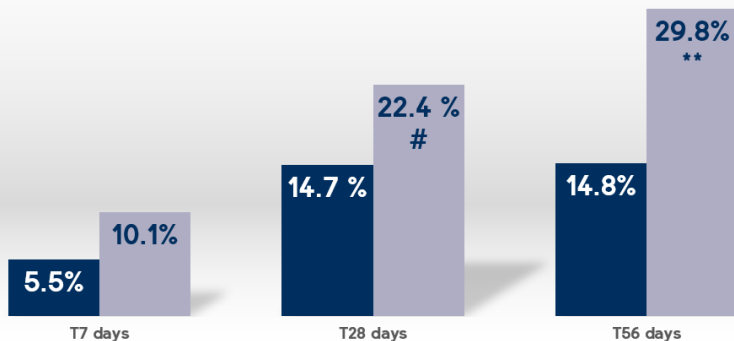
✓ Moisturized skin



Hydration (%)

■ placebo

■ 2% Stellight™



p<0.1 vs placebo

** p < 0.01 vs placebo

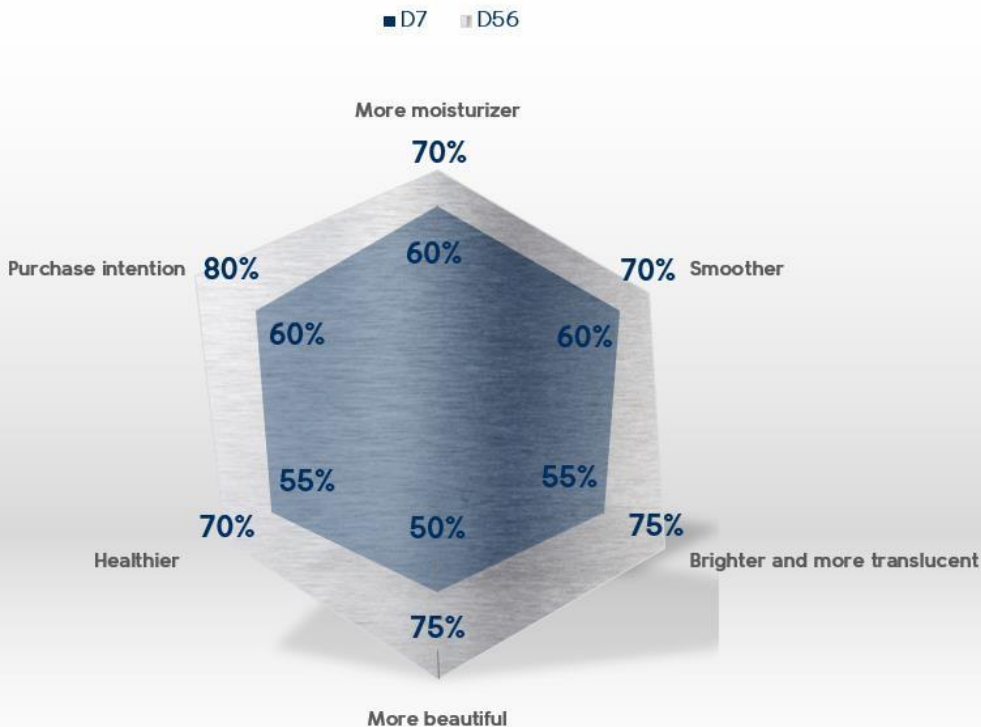
Up to:

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



✓ 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



“Strobing” make-up
technique enhancer

Healthy-glowing effect



28日後に

Eyelid

- ✓ +5.3% L*
- ✓ +38% ITA°
- ✓ -20.1% a*

Naso-labial area

- ✓ +3.4% L*
- ✓ +19% ITA°
- ✓ -17.5% a*

Forehead

- ✓ +6.1% L*
- ✓ +54% ITA°
- ✓ -13.4% a*

Cheek

- ✓ +4% L*
- ✓ +12% ITA°
- ✓ -13.1% a*

Lip's corner

- ✓ +3.1% L*
- ✓ +14% ITA°
- ✓ -15.5% a*

...for a captivating & sparkling beauty



Create your own skin lightening constellation

Glowing
effect

Brightening

Antioxidant

Moisturizer





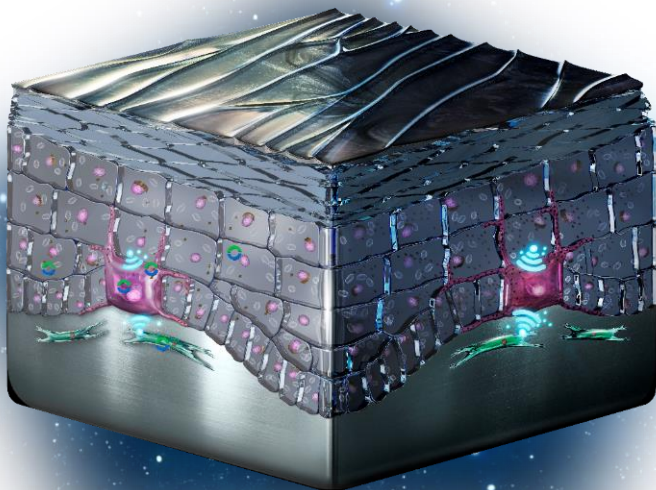
Applications

✓ 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



v. 1



IBR-Dragon®

MICROBIOTA-BOOSTING
SUPERFRUIT TO REVEAL
A HEALTHY SKIN GLOW!



IBR-Dragon（ピタヤ果実エキス）

古代からの伝説を持つドラゴンフルーツから得たエキス。

- ・ 若さを保ち老化を防止 – In Vitro
- ・ 過酷な状況にも適用 – In Nature
- ・ 明るく輝く肌へ – In Vivo

ドラゴンフルーツの古代の力

全成分表示名称：

ピタヤ果実エキス (98.7-99.2%),

フェノキシエタノール (0.7-1.0%), ピロ亜硫酸Na (0.1-0.3%)



An Emergency beauty out of arid climates with an ancient legendary background

- ・ 若さを保ち老化を防止
 - 細胞の増殖と老化を遅らせるDormin（休眠物質）を含有し、内因性老化因子に影響を及ぼす。
 - 抗酸化とUV保護による外因性老化の遅延と防御
- ・ 過酷な状況にも適用
 - 炭化水素や多糖による水分回復、肌の保湿、引き締め
 - ビタミンCやミネラル（P, Zn, Mg, ・ ・ ・）による酸化ダメージと炎症の減少と衰期の創傷治癒や肌のバリア機能の向上、細胞の水分の向上
 - フラボノイドによるUVA & UVB, 光酸化や熱からの保護
- ・ 明るく輝く肌へ
 - UV下の青の天然蛍光による即効性のブライトニング効果
 - 細胞エネルギーを細胞分裂や老化にではなく皮膚基質代謝へ転換することにより肌の輝きを長期間維持



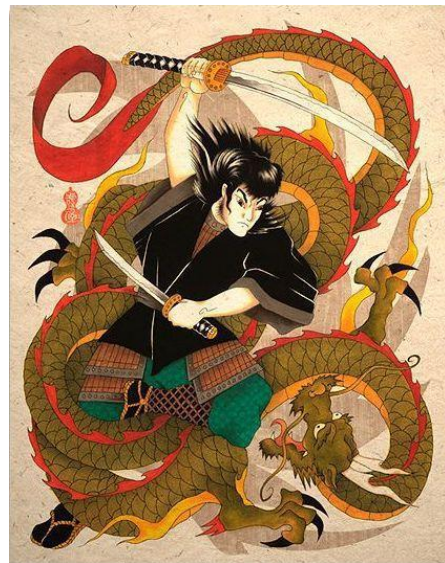
ドラゴンフルーツ（ピタヤ）

そのドラゴン植物はHylocereus属のつるとサボテンで中央もしくは南アメリカ発祥とされ、東南アジアの国々に買われていったとされている。

アジアの商人による伝説によると、その果実は数千年前に火をふくドラゴンによって作り出された。ドラゴンが火をふいた際に最後に口から出てきたのがドラゴンフルーツである。ドラゴンが成敗された後に騎士たちがその果実を集めて勝利の証の宝物として皇帝へ献上したとされる。

ドラゴン植物は夜にだけ花を咲かせる。その花は華麗で美しく、かぐわしい香りを持つ。ドラゴンフルーツの皮は帯黄色から暗い赤色をしており、品種によって白や赤色と異なる食用の果肉を持つ。その果肉に中にドラゴンフルーツを守るDormin（休眠物質）を含んだ黒い小さな種子が多数点在する。

ピタヤ果実またはドラゴンフルーツは記憶力低下や癌の活性を防ぎ、糖尿病の血中グルコース濃度の調整、抗酸化能、創傷治癒等の健康上の利点も持つことが知られている。



生ピタヤ 100g（うち食用部分は55g）中の一般的な栄養価

Water: 80-90g

Ascorbic Acid (Vitamin C): 4-25mg

Ash: 0.4-0.7g

Calcium: 6-10mg

Carbohydrates: 9-14g

Fat: 0.1-0.6g

Fiber: 0.3-0.9g

Iron: 0.3-0.7mg

Niacin (Vitamin B3): 0.2-0.45mg

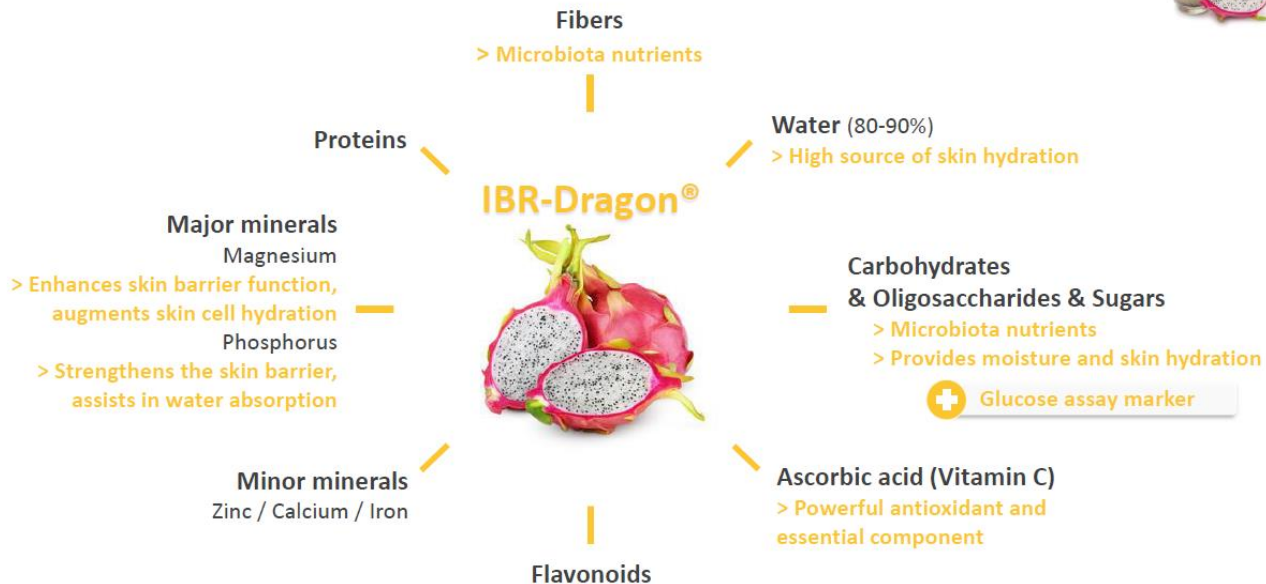
Phosphorus: 16-36mg

Protein: 0.15-0.5g

Calories: 35-50



UNIQUE SUPERFRUIT PHYTOCHEMICAL COMPOSITION



IBR-Dragon 100g 中の栄養価

Water: 80-90 g

Ascorbic Acid (Vitamin C): 2.9 mg = 29 ppm

Ash: 0.7 g

Calcium: 55 ppm

Carbohydrates: 10 g

Fat: 0.5 g

Fiber: 0.2 g

Iron: 2.79 ppm

Phosphorus: 95 ppm

Zinc: 8 ppm

Magnesium: 206 ppm

Protein: 0.2 g

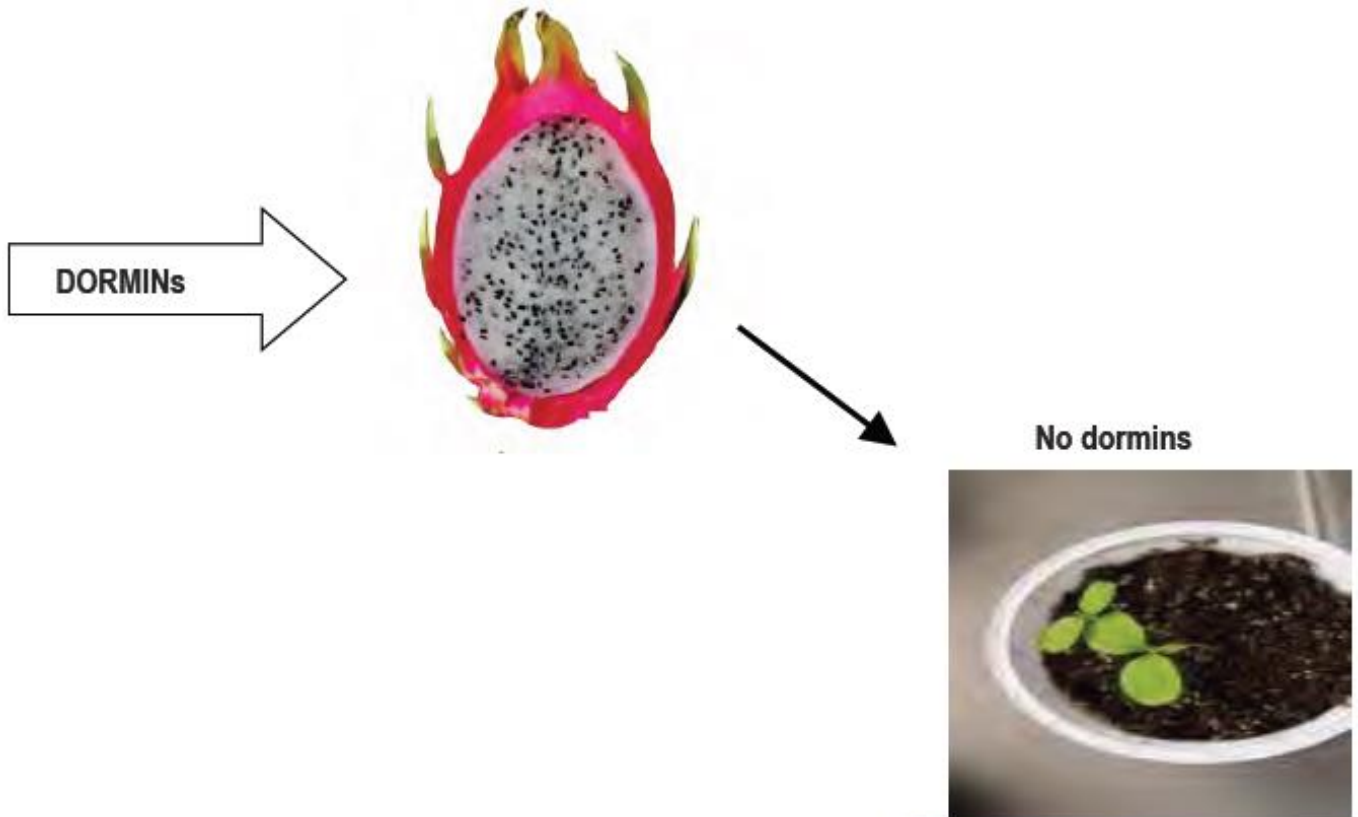
Calories: 10

+ Flavonoids: 520 ppm

- ・ **Ascorbic Acid (Vitamin C)** : 体内でのコラーゲン産生や抗酸化物質の産生における必須成分で、老化した肌や光ダメージを受けた肌を回復させる。
- ・ **Carbohydrates** : 保湿、肌の引き締め
- ・ **Flavonoids** : UV等からの肌の保護、紅斑や炎症の減少
- ・ **Phosphorous** : バリアの強化、水分吸収の補助、タンパク合成のキー因子
- ・ **Zinc** : 抗炎症因子（創傷治癒等）、アクネや乾癬、神経皮膚炎にも効果的
- ・ **Magnesium** : 亜鉛同様肌バリア機能を向上させ炎症を減らす。



IBR-Dragon



ON THE SUSTAINABILITY SIDE...

Green-conscious sourcing

- 中央イスラエルにて局地的に商業用に栽培
- 地元農家によって手で授粉
- 毎年手で収穫



Sustainably made

- 特徴的なボタニカル成分を保護するためのナチュラルかつエコフレンドリーな機械的抽出操作: 果実を絞ることによって直接抽出

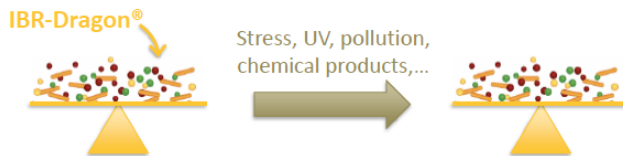


IBR-DRAGON®のコンセプト – PREBIOTIC STRATEGY

IBR-Dragon® = sugars + fibers = bacteriaにとっての栄養

PREVENTIVE STRATEGY

日常生活における外的攻撃からの
天然の肌保護能をブースト

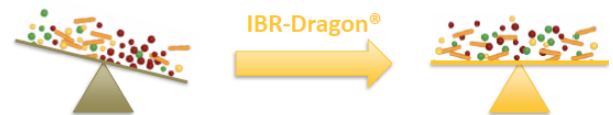


強化された量 & 比: 善
玉菌が悪玉菌とより競
合する

健康的な肌を維持して明るさをキープ!

CURATIVE STRATEGY

弱った肌微生物叢を再バランス化



バランスを再調整:
↓悪玉 vs ↑善玉

健康的な肌を取り戻す!
自然な輝きを回復!



IN VITRO STUDY

MODULATION OF SKIN MICROBIOTA GROWTH



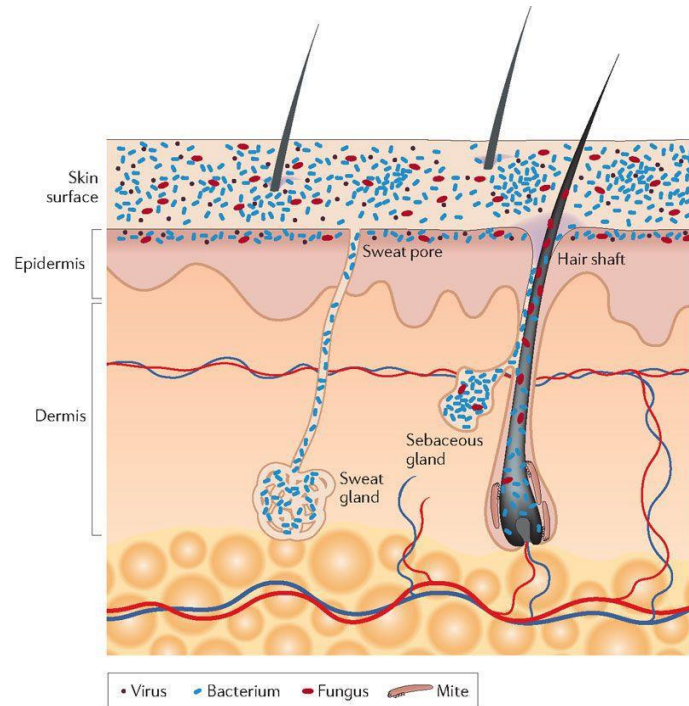
SKIN MICROBIOTA

- Skin microbiota (肌微生物叢) = 肌上 (表面から真皮) の microbial flora または microflora (bacteria, fungi, yeasts, virus,...)

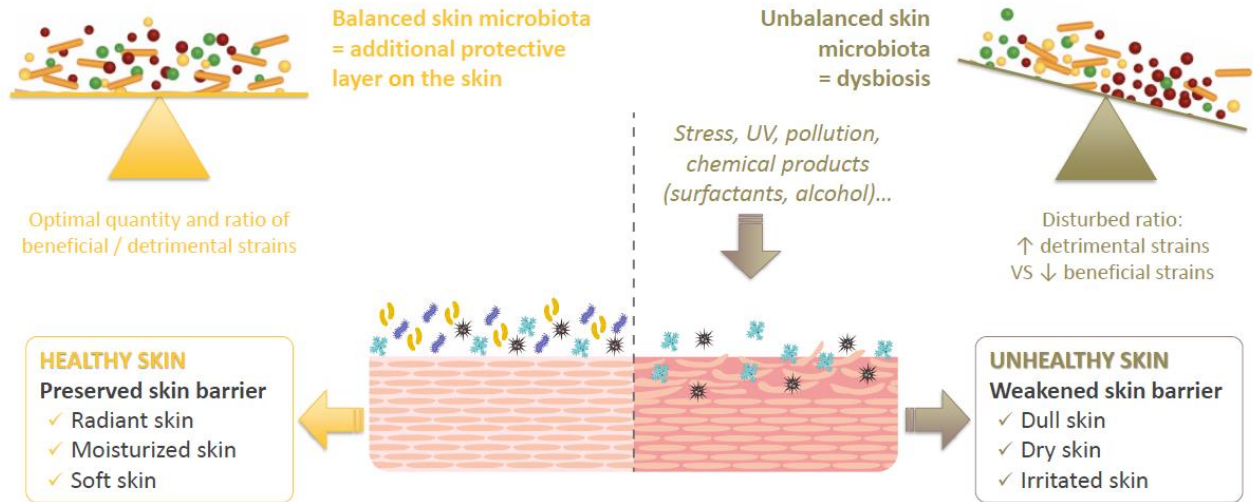
ヒトの体内には数兆の微生物が存在 (1 - 5 Kg) => ヒトの細胞の10倍多い。
1,000,000/cm²に達しうる。

- 微生物とホスト間の共生: 微生物叢が最初の保護バリアとして機能

- Bacteria, fungi, yeasts等々の善玉菌株と悪玉菌株間の自然の均衡



SKIN MICROBIOTA – HOW DOES IT AFFECT THE SKIN?



IT'S ALL ABOUT KEEPING THE BALANCE

●ヒトの肌における微生物叢の生物学的多様性は肌の健康、特に善玉菌と悪玉菌間のバランスに関する現在最も信頼しうる指標の1つとなった。

●健康な肌でのバランスは善玉菌種や株に偏り、悪玉菌の成長は制限する

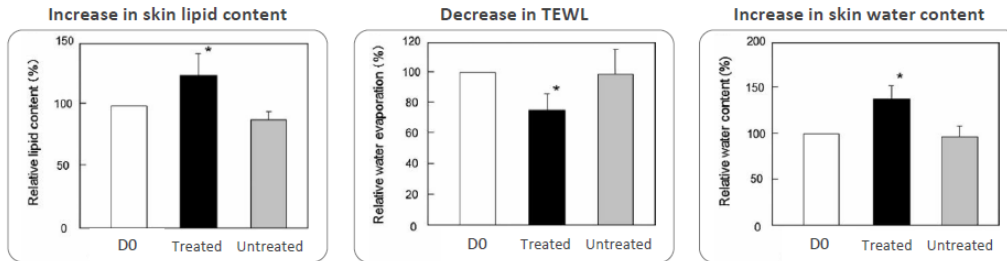


STRAIN EXAMPLES	
Beneficial	Detrimental
<i>S. Hominis</i>	<i>S. Aureus</i> (atopic dermatitis)
<i>S. Epidermidis</i>	<i>Malassezia</i> sp. (dandruff)
<i>L. lactis</i>	<i>P. Acnes</i> (acne)
<i>C. xerosis</i>	<i>S. pyogenes</i> (impetigo)

SKIN HEALTH CAPACITY OF BENEFICIAL BACTERIA

Focus on *Staphylococcus epidermidis*

- *S. epidermidis* = 肌の健康維持に関わるよく知られた善玉菌
- *S. epidermidis* の代謝産物 = グリセリン、有機酸 → 肌水分保持力を向上、肌表面の弱酸性コンディションを維持し、肌荒れを改善
- *S. epidermidis* による抗菌性生物学的物質の産生 → *S. aureus*（様々な肌コンディションに関わる重要な病原菌）のコロニー形成を抑制



健康な肌の維持
に関わる主要因
子の向上

Clinical trial on augmentation of *S. epidermidis* as a pilot study, in which *S. epidermidis* was collected from the subject, cultured for proliferation, and then continuously applied to the subject's own face before sleep twice per week for four weeks in order to increase colonization levels.

**Source: Pilot study on novel skin care method by augmentation with Staphylococcus epidermidis, an autologous skin microbe –A blinded randomized clinical trial*

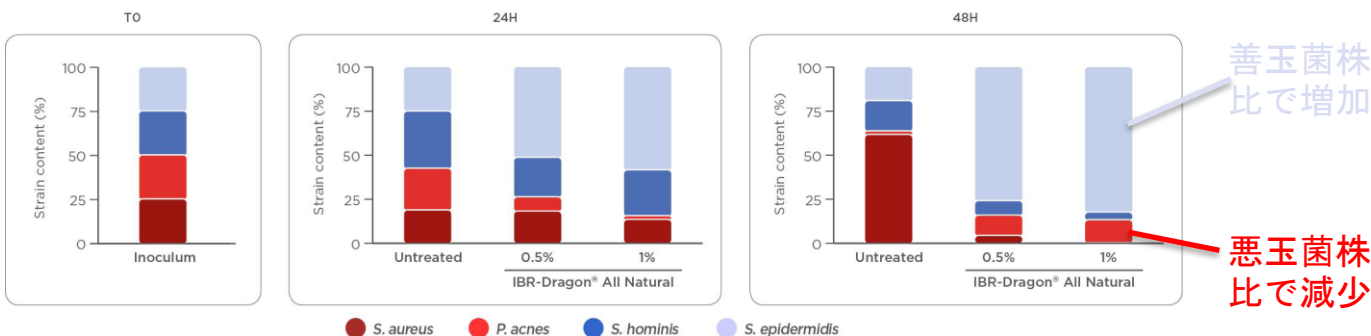


MODULATION OF SKIN MICROBIOTA GROWTH

In vitro test protocol

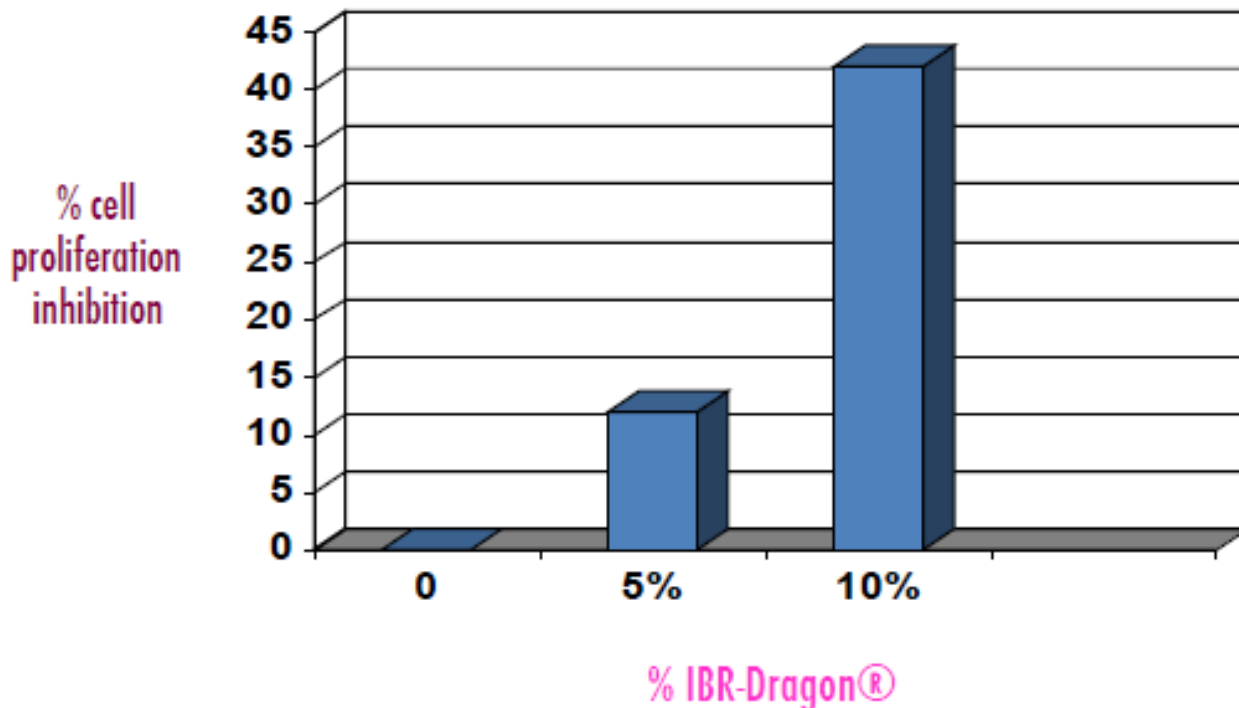
- IBR-Dragon® All Naturalを培地中で0.5%と1%へ希釈
- 2種の善玉菌株 (*S. hominis*と *S. epidermidis*)と2種の悪玉菌株(*S. aureus*と *P. acnes*)からなる共培養モデルを用意
- 24h後と48h後に各菌株数をカウントして培地サンプルを収集

EVOLUTION OF BACTERIA GROWTH



IBR-Dragon® はprebiotic活性を示し、善玉菌の成長をサポートすることで悪玉菌をより減らすことが確認できた

IBR-Dragonの作用：ヒト正常繊維芽細胞の増殖阻害



抗酸化作用：FRAP – Ferric Reducing Anti oxidant Power

FRAP assayは低pHでの第二鉄 (Ferric)から第一鉄イオン (Ferrous ion) への還元を通して呈色した第一鉄-トリピリジルトリアジン複合体を形成することを利用して「抗酸化力」を測定する方法である。

FRAP値は反応混合物と既知濃度の第一鉄イオンの593nmの吸収を比較することで得られる。

防腐剤なしの100% IBR-Dragonでは **0.106 mmol Ferric/ml**

70種の医学植物浸出液の文献値を比較して最もFRAP値が高かった3つのエキスとIBR-Dragonを同じ乾燥重量で比較した。

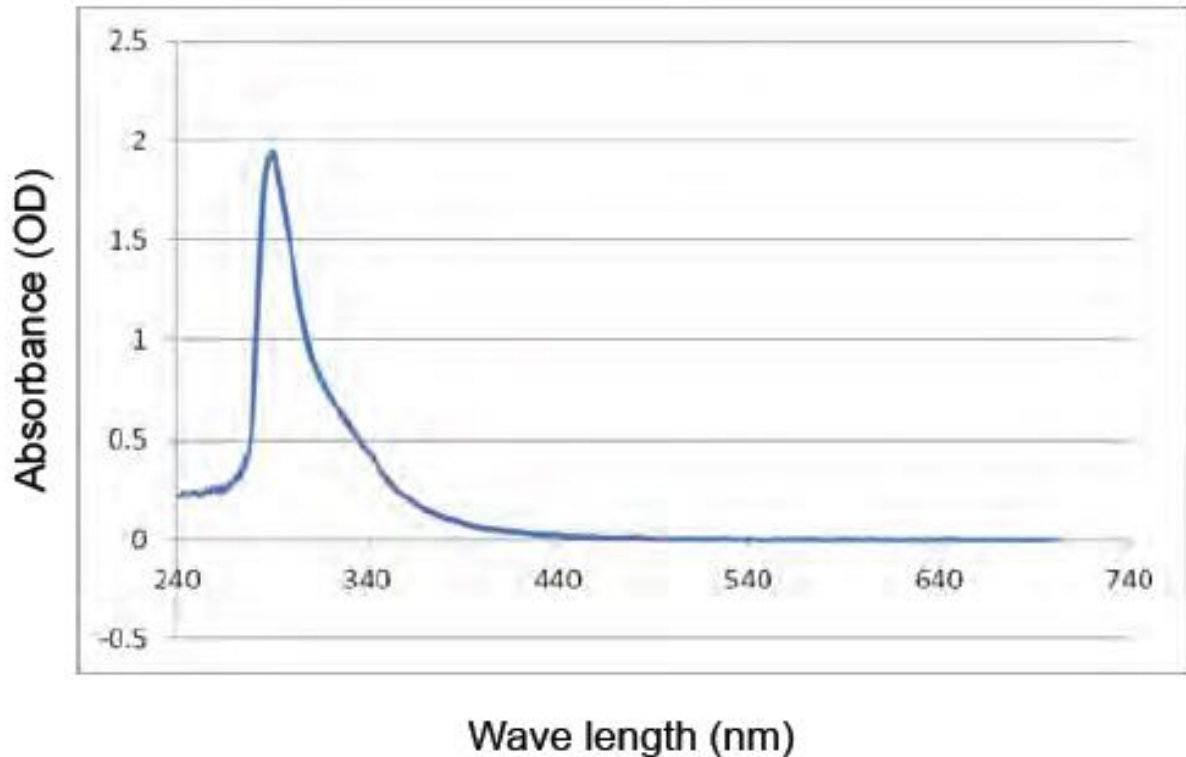
<u>Plant extract</u>	<u>FRAP (mmol Ferric/ml)</u>
Melissae folium	0.150
Spiraea herba	0.090
Uvae ursi folium	0.078
IBR-Dragon PF	0.106

IBR-Dragonエキスは最も値の高い医学植物の71%のFRAP活性を持ち、調べた70種の中では2番目に高かった。 (<https://bib.irb.hr/datoteka/201813.32.pdf>)



Flavonoids – 光保護

IBR-Dragon の 240 – 700 nm 間のスペクトル (5倍希釈)



10% Carbohydrates は保湿、肌の引き締め、肌の水分補給に
寄与

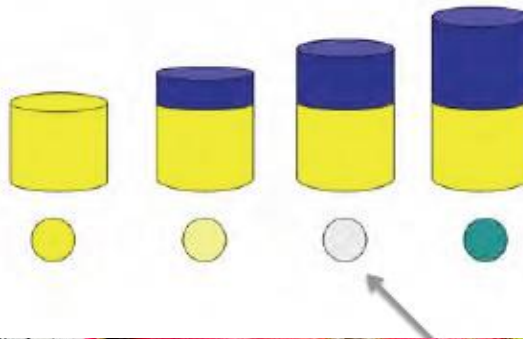


Radiance, Fluorescence, Luminescence

UV下のLuminescence（発光） – 即効ブライトニング効果

「反対色」は色相キャンセレーション試験によって構築され、対象物は黄色と青の光の混色を帯黄色または帯青色どちらでもなくなるまで調整される。その時点において光はグレーから白色となる。同様に緑色と赤色の混色を帯緑色または帯赤色のどちらでもなくなるまで調整するという方法もある。

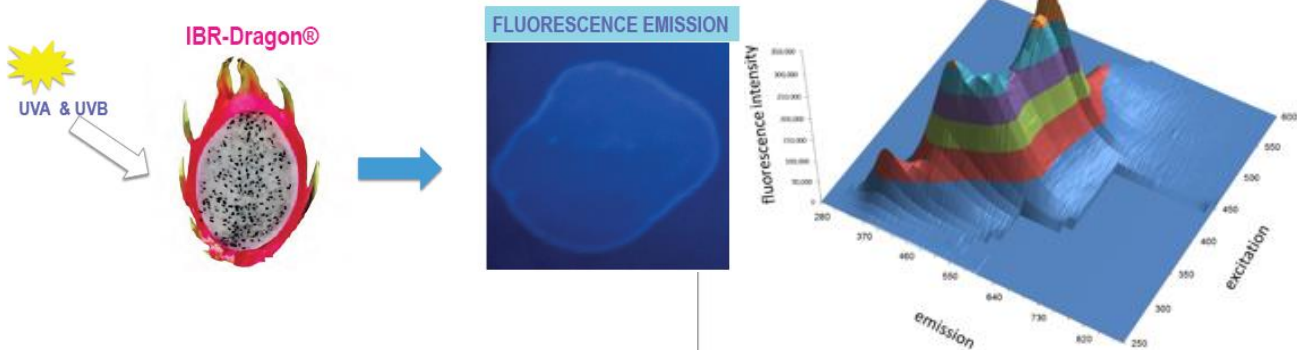
(<http://www.cns.nyu.edu/~david/courses/perception/lecturenotes/color/color> Hue cancellation experiment



Radiance, Fluorescence, Luminescence

UV下のLuminescence（発光）－即効ブライトニング効果

日光やUV光を当てた際にIBR-Dragonは青みがかった光を発するという驚くべき発見があった。反対色と色相キャンセレーション実験に基づいて、即効性のブライトニング効果この製品の短期的利点の一つであるという考えを導きだした。



Radiance, Fluorescence, Luminescence

UV下のLuminescence（発光）－即効ブライティング効果



フルスペクトル光下で撮影した画像



Radiance, Fluorescence, Luminescence

UV下のLuminescence（発光）－即効ブライトニング効果

1% IBR-
Dragon
配合クリーム

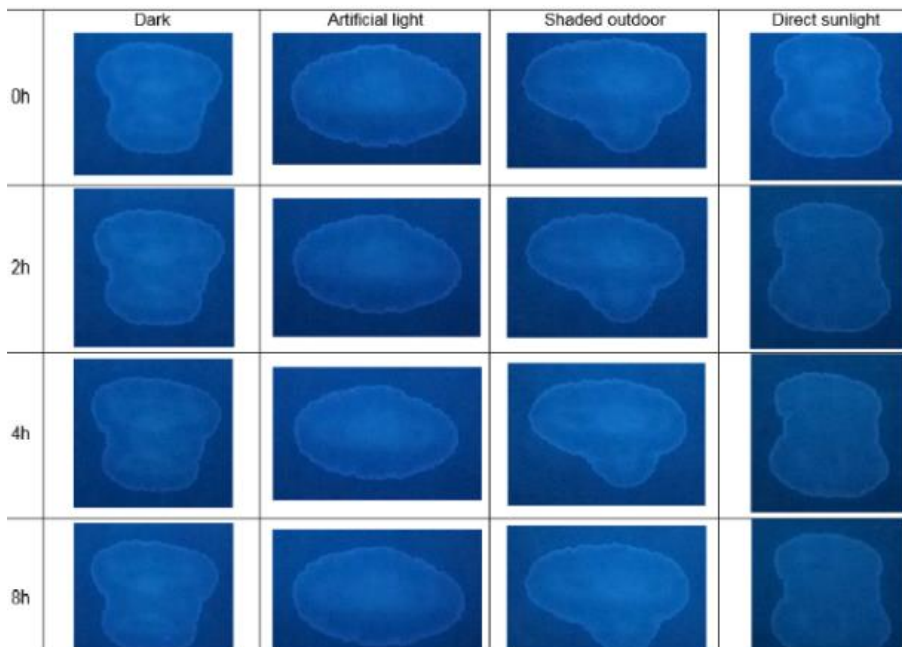
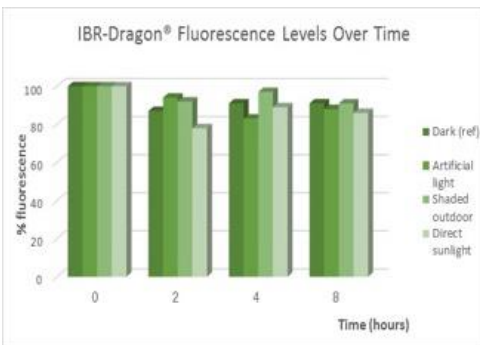


プラセボ



IBR-Dragon 蛍光の安定性

IBR-Dragon® に2h、4h、8h UVA光（暗闇、人工光、屋外の日陰、直射日光）を当て続けた際の傾向写真



1 % IBR-Dragon含有クリーム-ゲルを用いたin vivoにおける効果 化粧品のアンチエイジングとブライトニング効果の評価

試験デザイン

- ・ 二重盲目、1% IBR-Dragon含有
vs プラセボクリーム-ゲル
- ・ 年齢：35-55歳；26名（全員女性），
Phototype (Fitzpatrick)：II からIII, 全
肌タイプ（血色の悪い肌での10-12項
目）
- ・ 眼の周りに老化サイン（シワ、小さ
い穴、黄色みがかった肌）が見られる
- ・ Split-face（左側/右側）に1日2回、
4週間使用。D0、1時間後、28日後に
測定

測定

製品のアンチエイジング効果とブライト
ニング効果を測定

- ・ VISIA-CAによる顔のシワやUVスポッ
トの測定
- ・ Fringeプロジェクションシステム（
Primos 3D）によるシワや粗さの評価
- ・ 肌バリア機能 – Tewameter TM300によ
るTEWL測定
- ・ Chromameter (Chromameter CR-400)に
よる眼の周りの肌の色素分布
- ・ 訓練された臨床医による臨床的評価
- ・ アンケートによる主観的自己評価



1 % IBR-Dragon含有クリーム-ゲルを用いたin vivoにおける効果 化粧品のアンチエイジングとブライトニング効果の評価

結果のハイライト

機器で測定できた効果

1% IBR-Dragon cream-gelは下記の活性を示した。このクリームの活性は統計的に明らかにプラセボよりも優れていた。

- ・ 28日間の使用でUV spot カウントが 5.2 %、UV spot領域が 5.9 % 減少
- ・ 28日後に眼の周りのシワのカウントが 33 % 減少
- ・ 28日後にシワのボリュームと長さがそれぞれ 8.7 %、12.6 % 減少
- ・ 28日後に肌の輝き（ITA）が 7.5 % 上昇
- ・ 28日後にTEWLが 22.4 % 減少

シワの臨床的評価

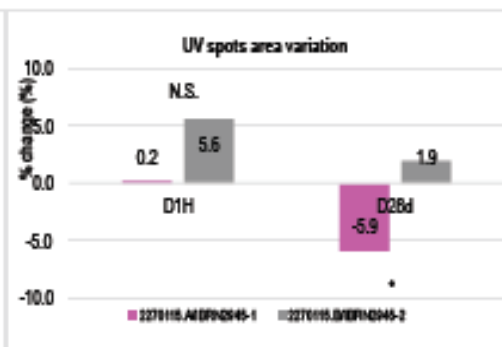
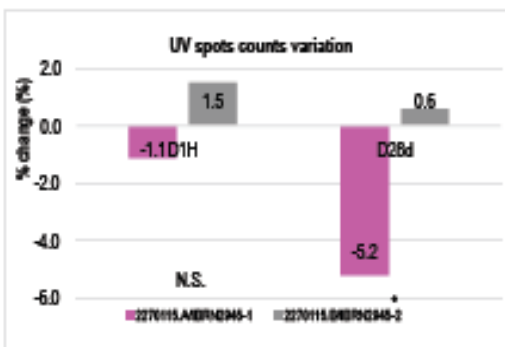
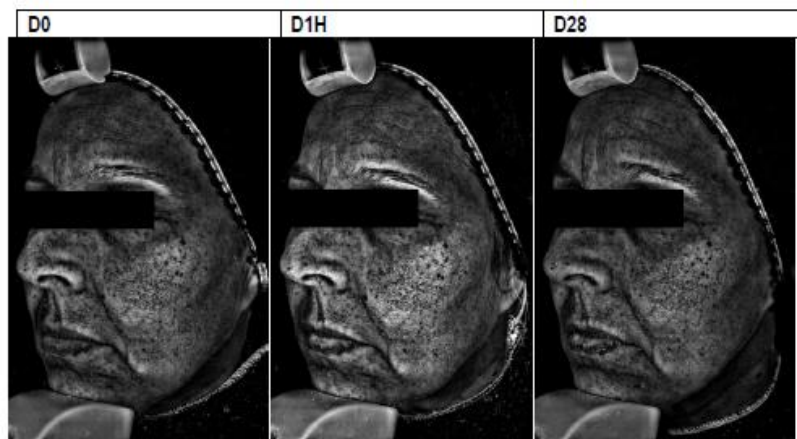
- ・ シワを 15.4 % 改善

被験者による主観的自己評価

- ・ 1 % IBR-Dragon cream-gelはプラセボと統計的に比較して肌のトーン、スポット、輝き、肌の均一さ、血色の改善能が異なっていた。
- ・ 被験者の88.5 %以上が1% IBR-Dragon Cream-gelは安心して使用でき、84.6 %は使用を勧めていた。



1 % IBR-Dragon含有クリーム-ゲルを用いたin vivoにおける効果 結果 – VISIA-CA Cont.

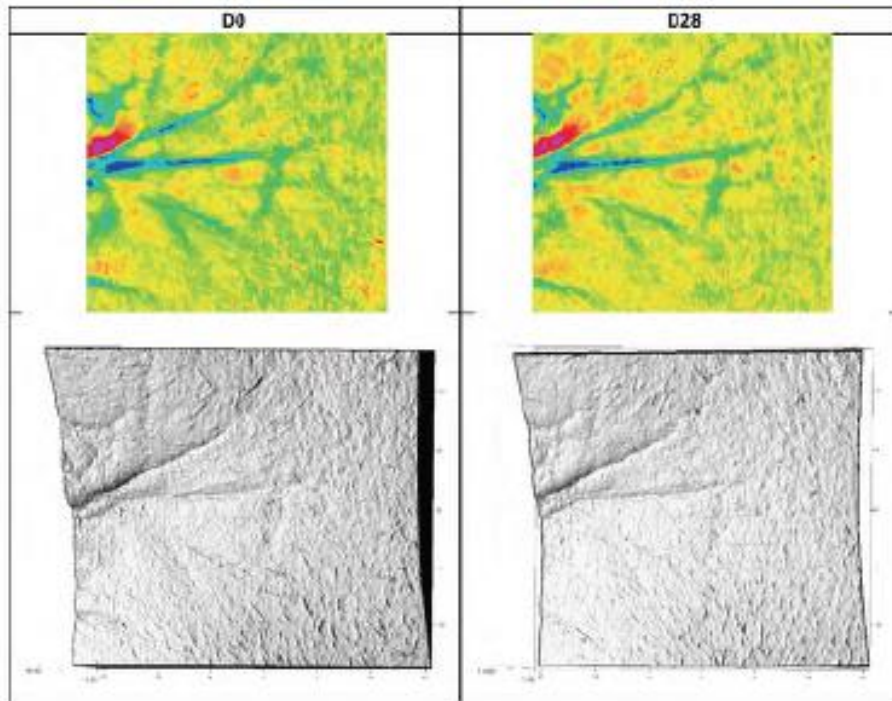


試験期間のUV spot
% 変化（カウント：
左と領域：右）。
2製品の統計的比較
（*: $p < 0.05$; N.S.:
Non-significant）

製品

左（ピンク） IBRN2945-1 = 2270115A = IBR-Dragon 1% cream-gel
右（グレー） IBRN2945-2 = 2270115B = プラセボ（No IBR-Dragon）

1 % IBR-Dragon含有クリーム-ゲルを用いたin vivoにおける効果 結果 – 肌のシワの評価 – PRIMOS 3D



1 % IBR-Dragon含有製品は使用から28日後にシワのカウントを 33 % 減少させた。



CLINICAL STUDY



EVALUATION OF SKIN BARRIER FUNCTION

- TEWL measurement

EVALUATION OF SKIN RADIANCE

- L* parameter analysis
- ITA°parameter analysis

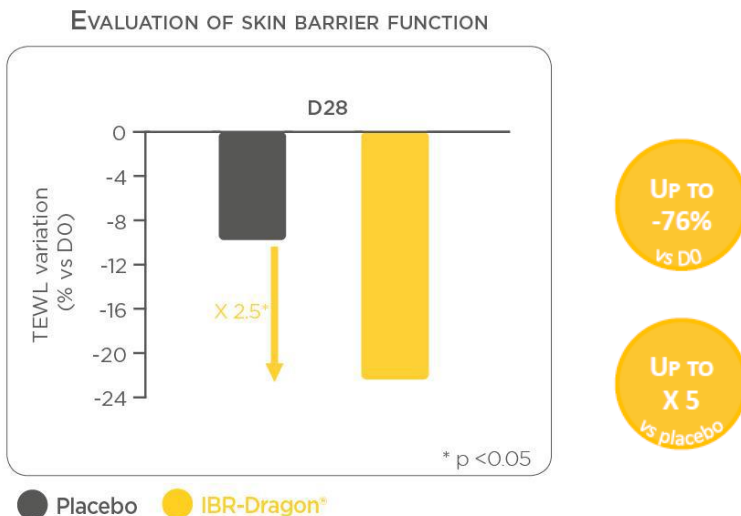
INCI/chemical name	Active formula (%)	Placebo (%)
Water	84.35	85.35
Butylene glycol	4.00	4.00
Dipropylene glycol	1.00	1.00
Hexylene glycol	1.00	1.00
Polysorbate 20	1.00	1.00
Hydrogenated polydecene	1.50	1.50
Cyclomethicone	4.00	4.00
IBR-Dragon®	1.00	-
Carbomer	0.80	0.80
Triethanolamine	0.70	0.70
Methylparaben	0.40	0.40
EDTA	0.15	0.15
FD&C Red 4	-	3 10 ⁻⁶
FD&C Yellow 5	-	1.5 10 ⁻⁵



EVALUATION OF SKIN BARRIER FUNCTION

In vivo test protocol

- 26名の女性被験者, 35 - 55 歳, 全肌タイプ, phototype: II - III
- 1% IBR-Dragon® cream-gel を1日2回28日間半顔に塗布 vs. プラセボs
- Tewameter™ によりTEWLを測定



IBR-Dragon® reinforces the skin barrier leading to a more hydrated and protected skin

EVALUATION OF SKIN RADIANCE

In vivo test protocol

- 26 名の女性被験者, 35 - 55 歳, 全肌タイプ, phototype : II - III
- 1% IBR-Dragon® cream-gel を1日2回、28日間 半顔に塗布 vs. プラセボ
- Chromameter® によるTristimulus color 測定、L* (luminance) 分析、ITA°(skin lightening) パラメーター

EVALUATION OF SKIN COMPLEXION



IBR-Dragon® provides a lighter and more luminous skin leading to a more radiant look



VISIA CRによる画像解析を利用した 2製品（5% IBR-Dragon/プラセボ含有クリーム）の in vivo 効能評価

5% IBR-Dragon配合クリームを52 - 60歳の女性12名に対して二重盲目試験で1日2回、28日間顔の半分に使用。Visia CRで確認。

1% IBR-Dragon®



D0



D28

5% IBR-Dragon®



D0



D28

IBR-Dragon配合クリームでは著しく肌の強度が増した。
これは肌の色合いがより**明るく輝く**ようになったことを意味する。



IBR-Dragon

IBR-Dragonは細胞の成熟期間を延長させることで肌細胞の機能を維持し、同時に外的刺激へ反撃する肌能力を向上させることによって肌の老化と直接的に闘う

IBR-Dragonは善玉菌の成長をサポートし、悪玉菌とより競合しやすくする。

IBR-Dragonは天然の肌バリアをブースト。

IBR-Dragonは肌微生物叢のバランスを整える。

IBR-Dragonは若い肌を維持し、老化を加速させることで知られる外的刺激からより一層肌を守れるようにする

IBR-Dragonは肌や外観の健康と美しさの重要因子である肌の輝きや明るさを向上させることがin vivo試験で確認できている



安全性

TOXICOLOGICAL STUDIES

- Eye Irritation (Neutral Red Release) -pure IBR-Dragon® tested
- Skin tolerance (48-h patch test) -pure IBR-Dragon® tested
- Skin sensitization (HRIPT) -30% dilution IBR-Dragon® tested
- Mutagenicity (Ames, OECD 471) -pure IBR-Dragon® tested
- Phototoxicity (OECD 432) -pure IBR-Dragon® tested

ECOTOXICITY

- Aquatic toxicity on Daphnia (OECD 202) -pure IBR-Dragon® tested
- Aquatic toxicity on Freshwater Alga and Cyanobacteria, Growth Inhibition Test (OECD 201) -pure IBR-Dragon® tested



処方について

形状：明るい黄色-黄茶色の液体

推奨配合量：0.5 – 2%（水への溶解性に制限はなし）

添加温度とpH：60℃以下（好ましくは45℃以下）、pH 4 - 9

その他：最終ステップで添加して混ぜることを推奨。沈殿が生じる場合がある。ただし、沈殿自体は活性に影響なし。水系であれば強力な酸化剤や還元剤以外は化学的、物理的
配合禁忌は特になし。



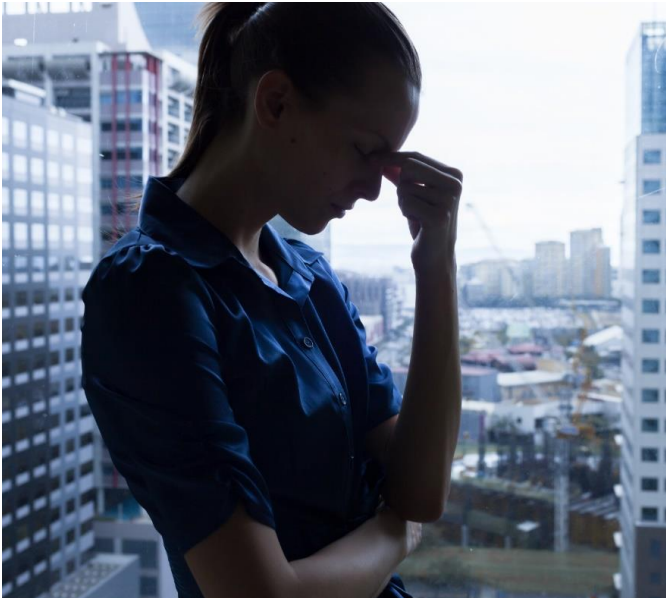


IceAwake™ アイスアウェイク

 holstein

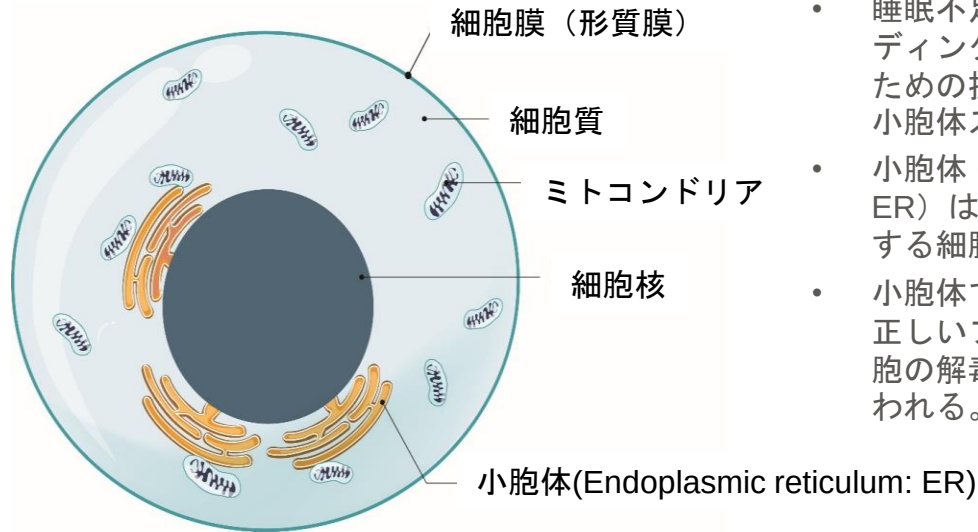
Fighting aging in sleep-deprived skin

Lack of Sleep is Part of our Lives



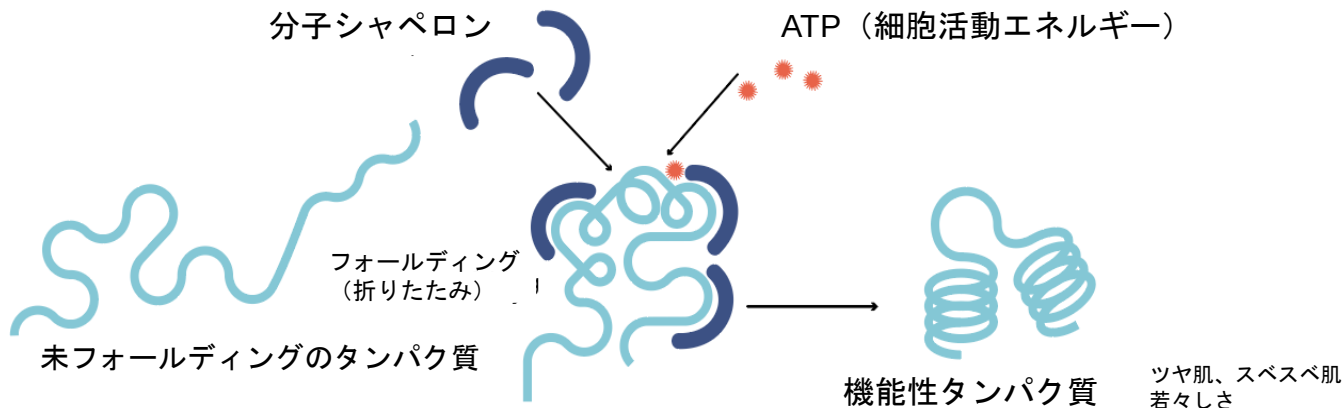
- 現代社会では、多くの人々が推奨されている7~9時間の睡眠を達成できていない。
- 多忙なライフスタイル、ストレス、睡眠不足の衛生状態は、身体が必要とする睡眠の質と量の両方を妨げる。→ 「疲れ顔」として現れる
- 若い時は、不十分な睡眠でも回復することができる。
- しかし、長期間の睡眠不足は、紫外線照射や酸化ストレスのような一般的な老化因子の様に機能して肌に長期的な悪影響を及ぼす

Sleep Deprivation and Protein Folding



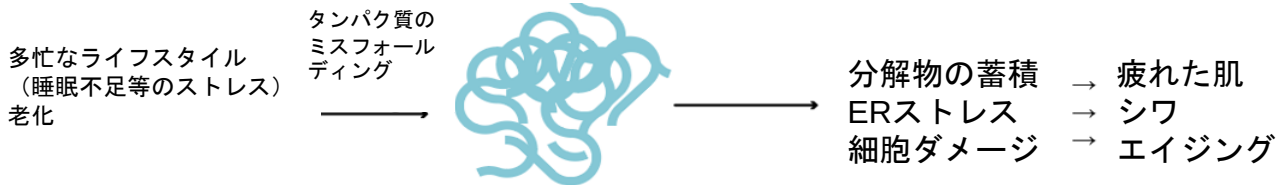
- 睡眠不足はタンパク質のフォールディング（三次元構造を形成するための折りたたみ）に影響を与え小胞体ストレスを導く
- 小胞体 (Endoplasmic reticulum : ER) はすべての真核細胞に存在する細胞小器官
- 小胞体では、タンパク質の産生や正しいフォールディング、また細胞の解毒など多くのプロセスが行われる。

Protein Folding



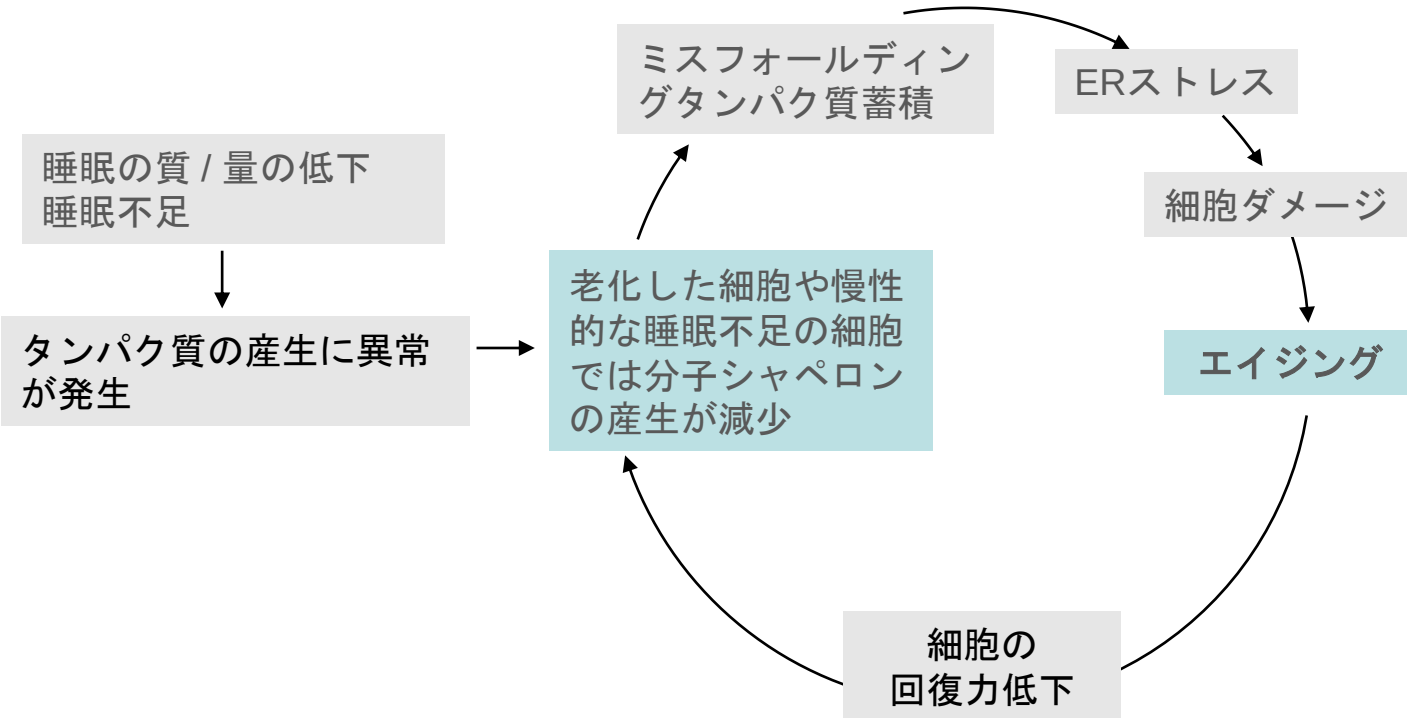
- 機能性タンパク質の産生（コラーゲンなど）は、アミノ酸鎖の配列の設計図となっているDNA中の特定遺伝子を活性化することから始まる。
- このアミノ酸鎖は、目的の機能を有するために正しく折りたたまれる必要がある。（スキンマトリックスを強化するなど）
- 分子シャペロン（ヘルプタンパク質）はこのフォールディング（折りたたみ）プロセスを補助
→正しく折りたたまれた**機能性タンパク質**の産生に不可欠
- このステップには、多くのATP（細胞活動エネルギー）が必須。

Why is Proper Protein Folding Crucial?

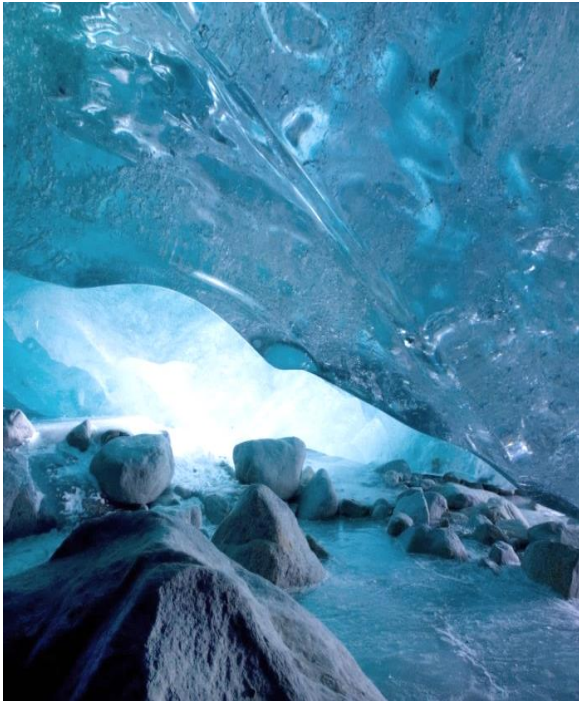


- 老化した細胞や慢性的な睡眠不足の細胞では**分子シャペロンの産生が減少**
→タンパク質のフォールディングが正常に機能しない→ミスフォールディングタンパク質増加
- ミスフォールディングタンパク質が蓄積してERストレスを引き起こす→細胞ダメージ増加→悪循環
- 睡眠中の細胞の不十分な回復→肌の再生と修復機能が低下→くすみ発生

Sleep Deprivation and Aging – a Vicious Cycle



Glacier Expedition to Discover new Microorganisms



- ツェルマット近くのスイスの山で氷河探検が行われ、厳しい環境にも関わらずそこで生育する微生物（バクテリア）を発見。
- 数十年前からの氷河の縮小により、以前は恒久的な氷の層によって長年隠されていた微生物が今や採取可能に。
- Mibelle Biochemistry社の研究員が、氷河の下の極限環境で生育する恐らく氷の下に何百年も隠されていた微生物を採取。

Swiss Glacier Bacteria Helps Cells to Reduce Stress from Sleep Deprivation



- 採取した微生物含を分析。
- 分離株の全ゲノム配列決定により、耐寒性棒状グラム陰性細菌であるイオドバクター属 (*Iodobacter ssp.*) を同定。
- 微生物はバイオマスを得るためにバイオリアクターで培養。

Sustainable Production of IceAwake™ in Bioreactors Followed by Spray Granulation



IceAwake™ Composition

INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

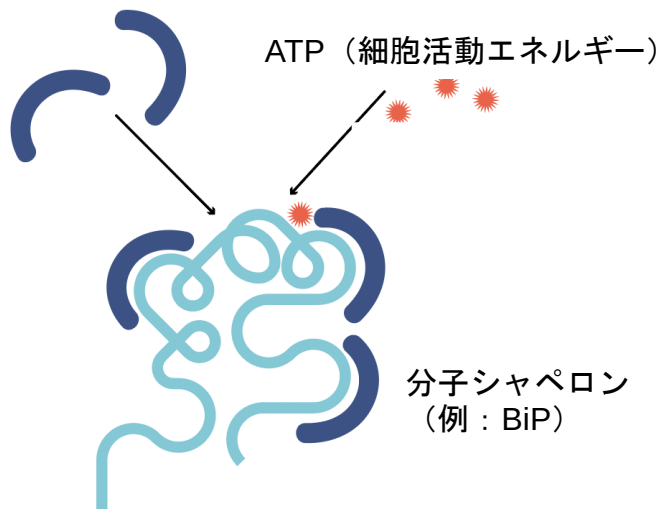
Succinic Acid (and) Maltodextrin (and) Aqua/Water

表示名称

コハク酸、マルトデキストリン、水

推奨添加量: 1 – 2%

BiP is an Important Chaperone in the ER

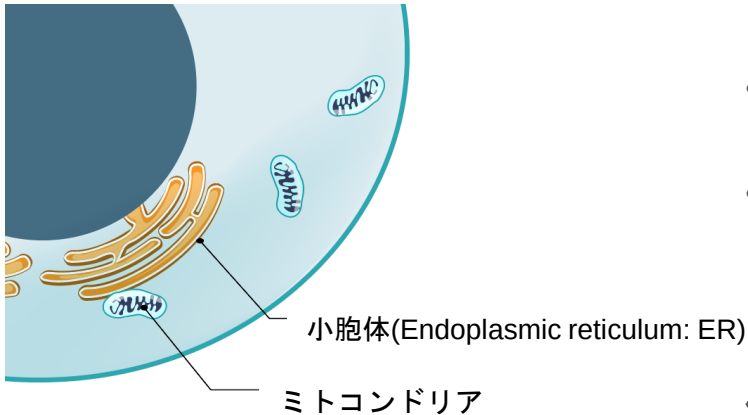


- BiP (binding immunoglobulin protein : 結合免疫グロブリンタンパク質 (別名GRP78))は、小胞体における主要な分子シャペロンの1つ
- BiPは睡眠不足によって特異的に影響を受ける(1)
- BiPは夜間のコラーゲン増産の前に上方制御される (2)

¹ Naidoo et al., J Neurosci. 2008; 28(26): 6539-6548

² Pickard et al., FASEB J. 2019; 33(6): 7479-7489

Function of ER and Mitochondria are Connected



- 分子シャペロンはERストレスに対応するために、細胞のエネルギーである**ATP**が必要。
- ATPはミトコンドリアによって生成される。
- 一方、ERストレスはミトコンドリア機能に影響をおよぼしATP産生は低下。

例：3時間の睡眠不足は、ERストレスを誘発し、脳の前頭皮質と外側視床下部の**ATP濃度**を大幅に低下させる。



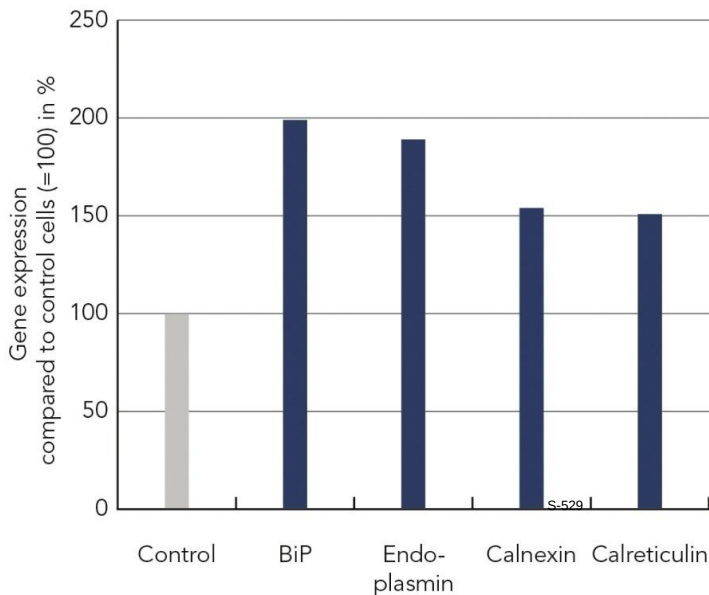
Improving Chaperone Expression in Aged Fibroblasts

Study design

細胞株	:老化した線維芽細胞（老化プロセスを模倣するために17継代培養）
添加濃度	:1 % <i>Iodobacter ssp.</i> extract
培養時間	:試験溶液添加後24時間培養
パラメータ	:4種類のER分子シャペロンの遺伝子発現

Improving Chaperone Expression in Aged Fibroblasts

■ Control ■ 1 % *Iodobacter ssp.* extract



BiP:未フォールディングタンパク質に応答する小胞体の主要な分子シャペロン。

エンドプラスミン:タンパク質の折りたたみにおける重要な役割

カルネキシンとカルレティキュリン:小胞体からのミスフォールディングタンパク質の放出を防ぐ、タンパク質の品質管理に重要



BiPおよびこの他のタンパク質のフォールディングに重要なファクターが上方制御された (BiP +100 %)

→ 細胞が老化していてもタンパク質のフォールディングがより効率的に行われることを示している。



Increase in ATP Production

細胞培養環境で睡眠不足の影響を模倣するために、細胞の睡眠不足モデルを用いた。これらの特別な「睡眠不足」線維芽細胞は、ミトコンドリアの機能障害と、睡眠不足の表現型を模倣するERストレスの増加を兼ね備える。

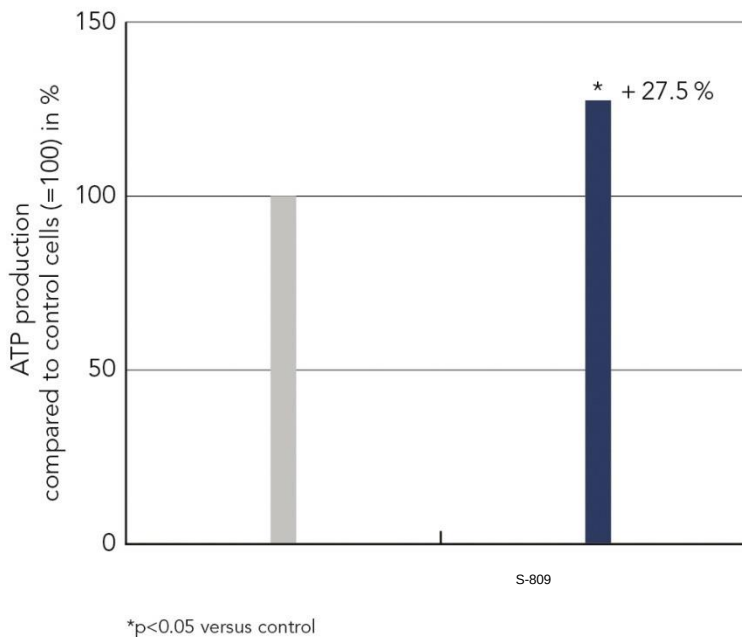
→ 睡眠不足のERストレスを受けた真皮細胞における0.01% *Iodobacter ssp.* extractによるATP産生再活性化について調査。

Study design

細胞株	:睡眠不足のヒト皮膚線維芽細胞
添加濃度	:0.01% <i>Iodobacter ssp.</i> extract
培養時間	:2時間
パラメータ	:ATP産生(chemiluminescence)

Increase in ATP Production

■ Control ■ 0.01 % *Iodobacter ssp.* extract



Iodobacter ssp. extractは睡眠不足ヒト皮膚線維芽細胞モデルにおいてATPの生成を27.5%有意に増加



Reduction of ER Stress

Study design

細胞培養環境で睡眠不足の影響を模倣するために、細胞の睡眠不足モデルを用いた。これらの特別な「睡眠不足」線維芽細胞は、ミトコンドリアの機能障害と、睡眠不足の表現型を模倣するERストレスの増加を兼ね備える。

→ Investigation, whether IceAwake™ is able to reduce ER stress in skin cells.

細胞株

:睡眠不足のヒト皮膚線維芽細胞

添加濃度

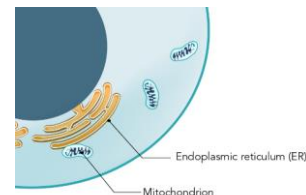
:0.01% *Iodobacter* ssp. extract

培養時間

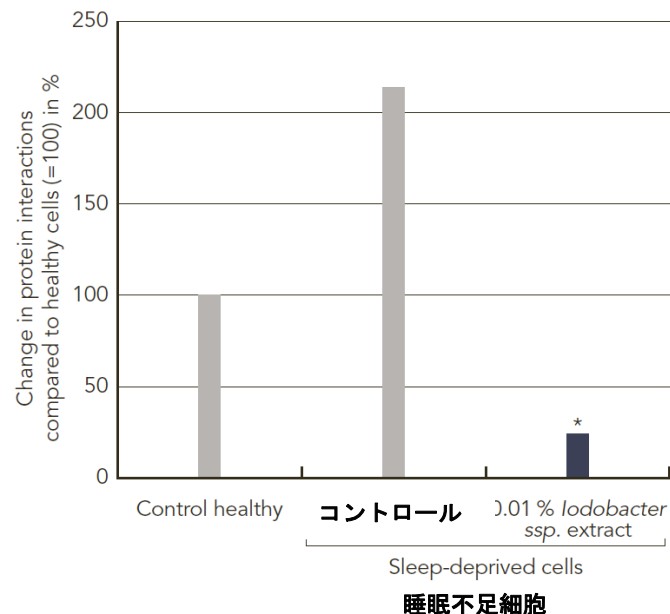
:2時間

パラメータ

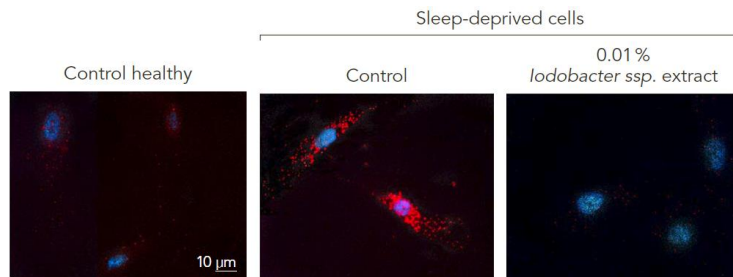
:小胞体・ミトコンドリア接触点（MAM）は、
ERストレスとして可視化。



Reduction of ER Stress



S-809



S-809 / © Mibelle Biochemistry

● MAM contact points (ERのストレスマーカー) ● Cell nuclei (細胞核)



MAM が有意に減少→ *Iodobacter ssp. extract*は、睡眠不足の細胞のERストレスを減少させた。



Improvement of Wrinkle Depth and Radiance in Asian Volunteers with a Hectic Lifestyle

Study design

ボランティア 23名（41～57歳、男性/女性、アジア人、ソウル/韓国）、過労している、および/または睡眠の質が低い

試験サンプル :2 % IceAwake™ 添加クリーム, placebo

試験条件 :14日間、顔の半分に試験クリーム、顔の半分にプラセボを2回/日塗布

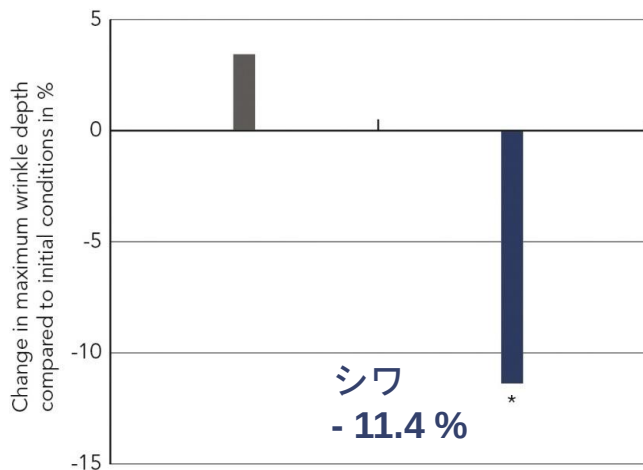
パラメータ:

- 目尻エリアのしわの深さ（PRIMOS）
- 肌のツヤ（写真に基づく臨床判定（Visia CR））

IceAwake™ Improves Wrinkle Depth and Radiance Despite a Hectic Lifestyle

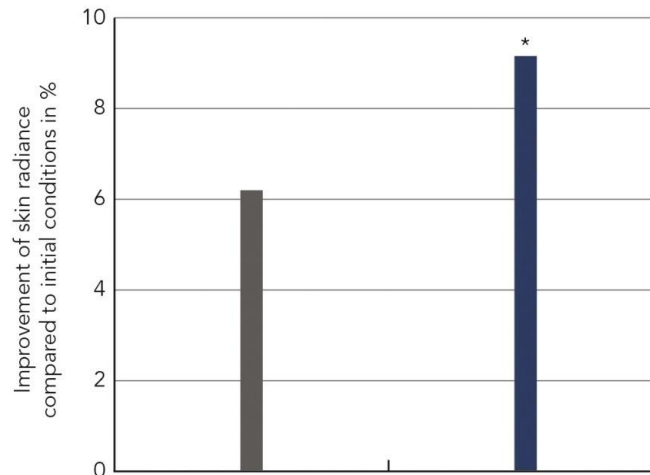
S-808

■ Placebo ■ 2 % IceAwake™



*p<0.05 versus initial conditions and placebo

■ Placebo ■ 2 % IceAwake™



*p<0.05 versus initial conditions and placebo

S-808



Improvement of Wrinkles and Tired Appearance

Study design

ボランティア :21名（44-66歳、男性/女性、コーカサス人）疲れた外観（目の周りのくまおよび中程度の目尻エリアにしわ）

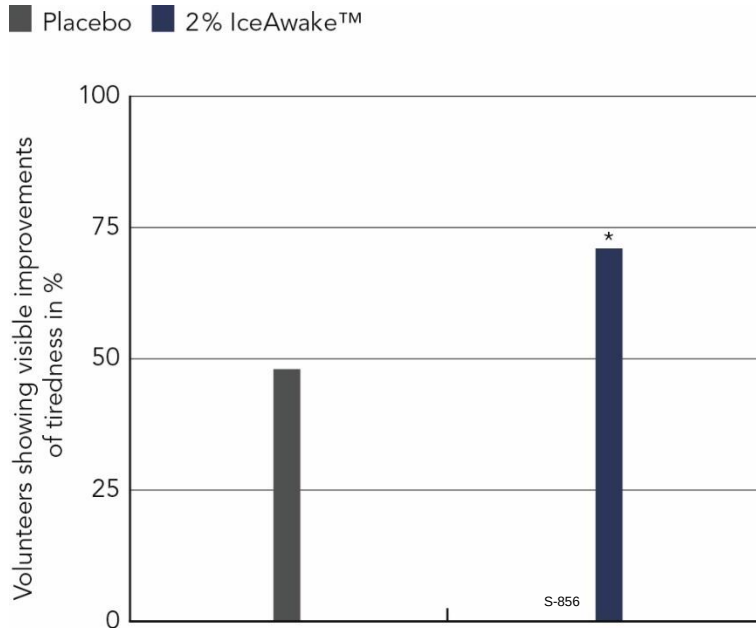
試験サンプル :2 % IceAwake™ 添加クリーム, placebo

試験条件 :14日間、顔の半分に試験クリーム、顔の半分にプラセボを2回/日塗布

パラメータ:

- 目尻エリアのしわの深さ（PRIMOS）
- 疲れた外観（臨床専門家による写真判定（ColorFace））
- アンケート（ボランティアの自己認識）

Decrease in Tired Appearance after 14 Days

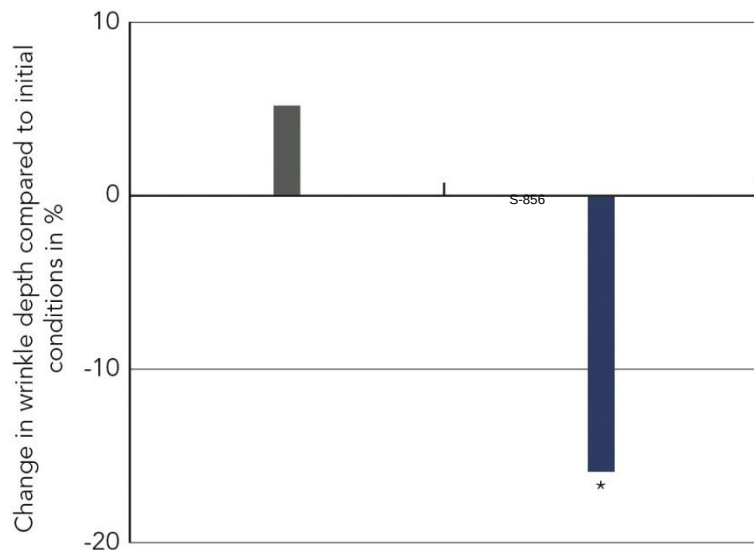


臨床グレード評価において2% IceAwake™ 添加クリームは、ボランティアの71%に目視確認できる疲労感を有意に減少させた。

*p<0.05 versus initial conditions

Decrease in Wrinkle Depth after 14 Days

■ Placebo ■ 2 % IceAwake™



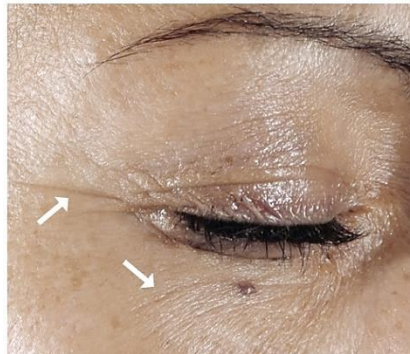
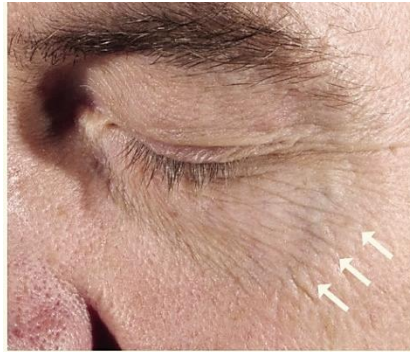
2%IceAwake™ クリーム14日間塗布後、
有意に15.9%のしわの深さ改善が観察された。

*p<0.05 versus initial conditions

Visible Improvement of Crow's Feet Wrinkles in Male and Female Volunteers

Before

After 14 days



S-856

訴求

- 疲労した肌に活力を与える
- たった2週間でシワを改善
- 多忙なライフスタイルでも肌のツヤを増す

マーケティング上の利点

- スイスの氷河の下から発見された希少な極限環境細菌由来
- サステナビリティ原料（バイオテクノロジー）
- タンパク質のフォールディング（折りたたみ）と分子シャペロン活性に基づく新しい老化メカニズム
- 防腐剤フリー



メイ
MEIVIEW™
A WINDOW TO EYE BEAUTY

A WINDOW TO EYE BEAUTY
MEIVIEW™



MEIVIEW[™]
A WINDOW TO EYE BEAUTY

M W
A WIN FOR
E O
N M
E N

Eyes are the **window** to your
true self

There is no greater **beauty** than the one
seen with the **eyes of love**





MEIVIEW™, 地中海由来の原料

メイビュー

Mallorca (マヨルカ)において塩生植物 (*Arthrocnemum macrostachyum*) 中で生存する極限
性微生物から得たバクテリアの発酵エキス



3° 00' 47.1" E
39° 21' 12.6" N



Ses Salines de Es Trenc中の塩栄養

天然の海塩はミネラルが豊富で肌の健康にも役立つ

CONFIDENTIAL

MEIVIEW™, a window to eye beauty

メイビュー



地中海の水

その光景は気持ちをリラックスさせて酸化ストレスや炎症を抑制する



極限微生物

特殊な塩条件 (tolerates up to 6% の塩濃度まで耐性あり) で生存し、この環境が微生物へユニークな特徴を持たせ、目の輪郭部分を飾り立てる

MEIVIEW™, a window to eye beauty

メイビュー



- The Mediterranean beauty 原料
- あなたの目をリラックスさせる景色をインスパイア
- 広範囲なアイケア
- Women & men (ユニセックス原料)



目の周辺の皮膚

メイビュー



シワやくまの可視性が
高い (melanin,
hemoglobin, bilirubin,
iron)

疲労, ストレス, 老化,
環境性攻撃に非常にさ
らされている

血流力学作用不全や
血流の悪化
(涙袋の出現)

Through the window of eye beauty

Eyebags –シワ-くま

内因性 & 外因性因子: 遺伝的成分, UV, 煙,
aアルコール, 慢性の睡眠不足, ダイエット

肌の衰弱

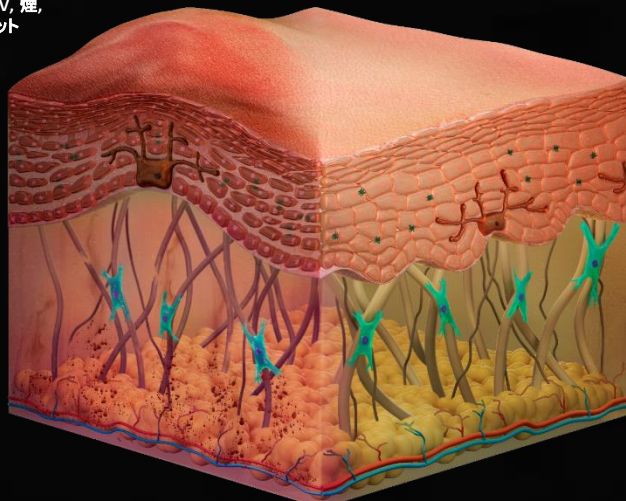
ECM 成分のダメージ/
肌の薄化

細胞間接着の消失

微小循環の脆弱化

↑血管の透過性/
液体の蓄積

↑色素性産生物:
Bilirubin/ Fe^{2+}
Melanin



MeiviewTM

幅広い作用:
セラチノサイト, 線維芽細胞 & 内皮細胞

肌の補充 & 肥厚化

↑Collagen I
↑表皮の厚さ



表皮脆弱化の回避

↓MMP-1



肌完全性の改善

↑PKG (Desmosomes)
↑ELN



血管透過性の減少

↓VEGF
↑VE-Cadherin
↓内皮透過性
↑内皮凝集



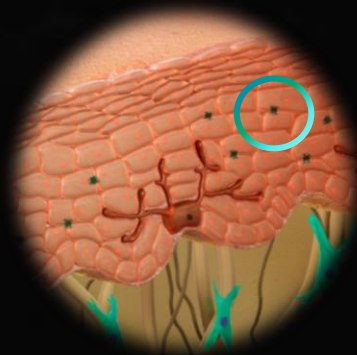
色素性産生物の減少

↓Bilirubin/ Fe^{2+} /Melanin

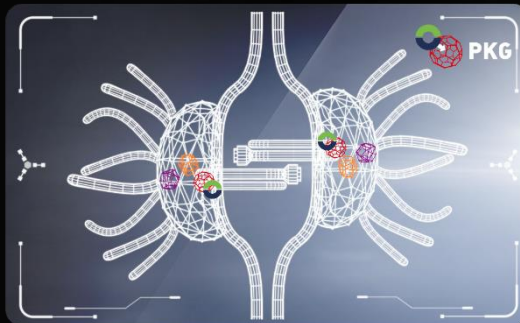


The actors

メイビュー



DESMOSOME
(デスモソーム)



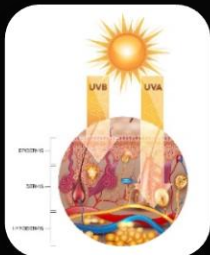
Plakoglobin (PKG), デスモソーム(ケラチノサイト)
の主要タンパク

デスモソームのような細胞間結合部は表皮の完全性や肌のバリア機能に必須である



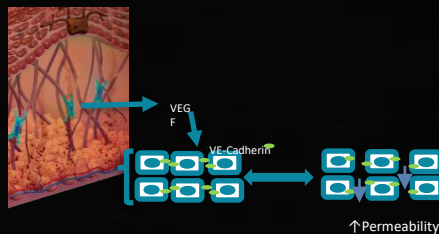
The actors

外的因子



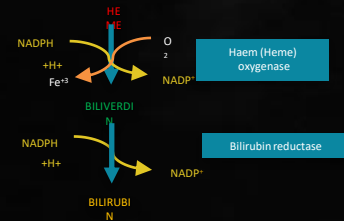
外的因子は酸化ストレスや炎症を誘発し、
からだにメラニンを産生するよう促す

VEGF & VE-CADHERIN



VEGF は VE-Cadherinリン酸化反応を増やして
血管透過性を促す

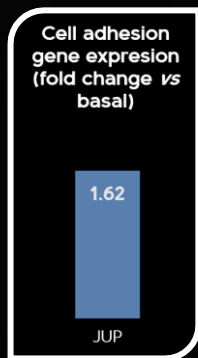
ヘモグロビン分解



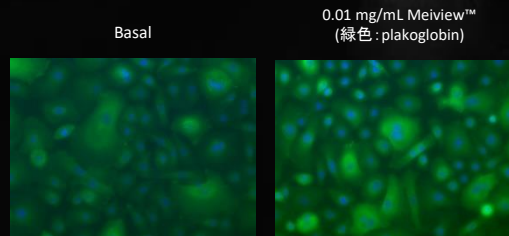
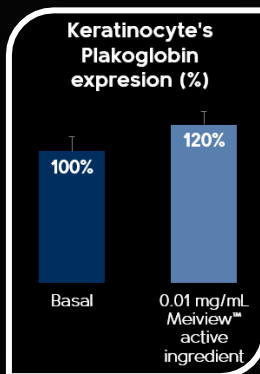
血管の脆弱化は過剰な色素沈着を
誘発させる (melanin, bilirubin, iron)

肌の完全性の改善

メイビュー 



SMART
• • • • •



✓ ケラチノサイト接着に関連する
Plakoglobin gene (JUP) の増加

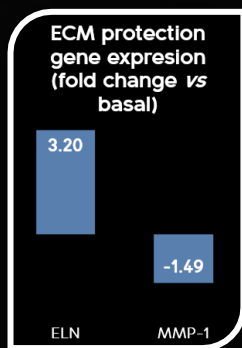
✓ ケラチノサイト細胞間接着の向上によって目の周りの皮膚の強度とハリを高く維持させる

- ヒト表皮ケラチノサイト (HEKa)
- 0.1 mg/mL Meiview™ で24時間 (2% Meiview™に相当)
- RT-qPCR (quantitative PCR):
 - JUP (Plakoglobin or junction plakoglobin)

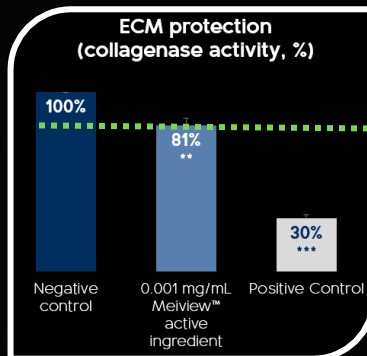
- ヒト表皮ケラチノサイト (HEKa)
 - 48 時間
- 0.01 mg/mL Meiview™ は 0.2% Meiview™に相当
 - 免疫蛍光法

皮膚の脆弱化の回避

メイビュー 



SMART
SOLUTION inside



-19% MMP-1 activity

***p<0.001 vs basal

**p<0.01 vs basal

- ✓ エラスチン (ELN) 遺伝子の上方制御は肌のelasticityを向上させる
- ✓ 細胞外マトリクスタンパク分解に関わるMMP-1 遺伝子の減少

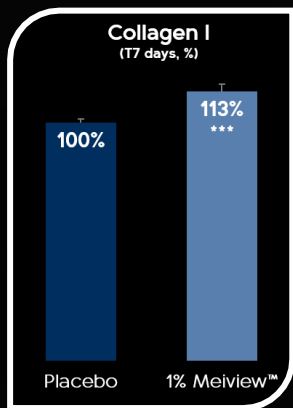
- ✓ Collagen I, II, III, 結合組織の主要成分の分解を防ぐ

- ヒト成人真皮線維芽細胞 (HDFa)
- 0.1 mg/mL Meiview™ で24時間 (2% Meiview™に相当)
- RT-qPCR (quantitative PCR):
 - ELN (elastin)
 - MMP-1 (Matrix metalloproteinase 1)

- In tubo
- λ_{abs} 590 nm
- Positive control (enzyme + inhibitor (EDTA) + substrate (FALGPA))
- Negative control (enzyme + substrate (FALGPA))

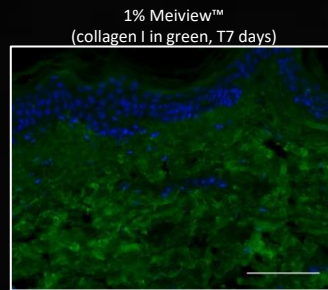
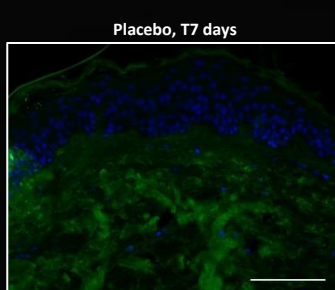
皮膚の補充

メイビュー 



***p<0.001 vs T0

- ヒト皮膚外植片 (54 歳)
- 7 日間
- 1% Meiview[™]配合クリーム
- 蛍光染色 + 顕微鏡



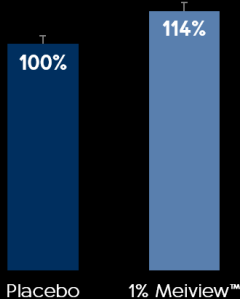
✓ コラーゲン線維の強化

皮膚の肥厚化

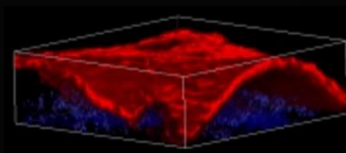
メイビュー 

Epidermal thickness

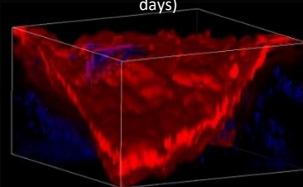
(T7 days, %)



Placebo, T7
days



1% MeiviewTM
(epidermis in red, collagen in blue, T7
days)



薄い皮膚



↑くま
↑涙袋
↑シワ

厚い皮膚



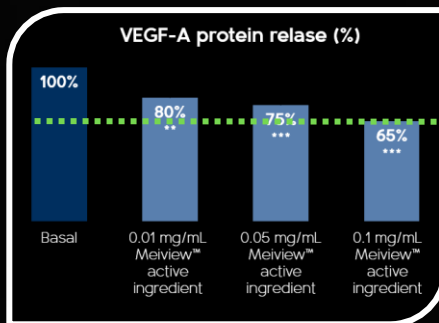
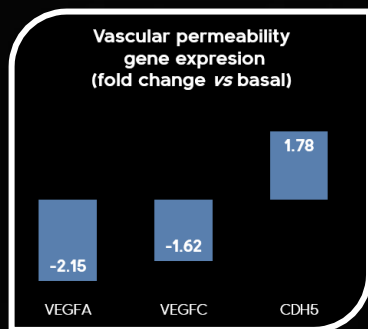
↓くま
↓涙袋
↓シワ

- ヒト皮膚外植片 (54 歳)
- 7 日間
- 1% MeiviewTM 配合クリーム
- 蛍光染色 + 顕微鏡

✓ 表皮の厚さの強化

血管透過性の減少

メイビュー 



- 35% VEGF-A

✓ 血管内皮成長因子 (VEGF-A & C) の下方制御とCadherin 5 (CDH5) の情報制御は血管透過性と血管の脆弱化を減少させる

✓ VEGF-A タンパクの阻害は血管透過性を減少させ、涙袋を小さくする

SMART
meiview

- VEGFA と VEGF C (ヒト成人線維芽細胞 (HDFa))
- CDH5, ヒト内皮細胞 (HUVECs)
- 0.1 mg/mL (VEGF-A and VEGF-C) と 0.05 mg/mL Meiview™ (CDH5) で24時間
- 0.05 と 0.1 mg/mL Meiview™ は 1% と 2% Meiview™ に相当
- RT-qPCR (quantitative PCR):
 - VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)
 - CDH5 (Cadherin 5)

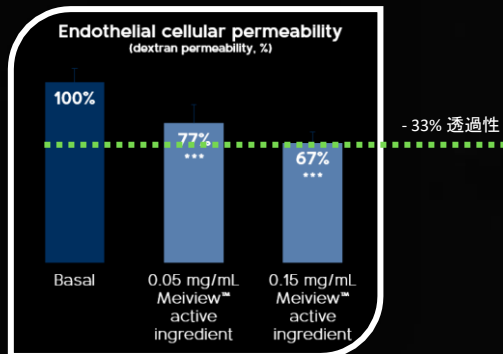
***p<0.001 vs basal

**p<0.01 vs basal

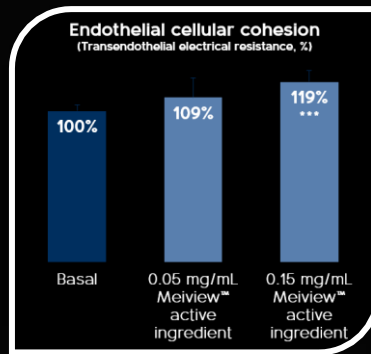
- ヒト成人線維芽細胞 (HDFa)
- 72 時間
- 0.01, 0.05, 0.1 mg/mL Meiview™ は 0.2%, 1%, 2% Meiview™ に相当
- ELISA

内皮細胞の完全性

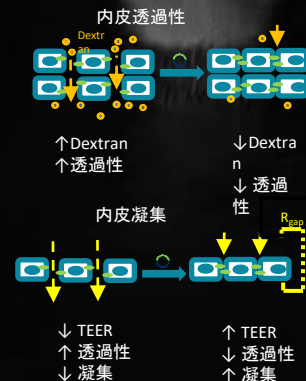
メイビュー



***p<0.001 vs basal



***p<0.001 vs basal



✓ 細胞凝集の改善 & 内皮細胞中の透過性の減少

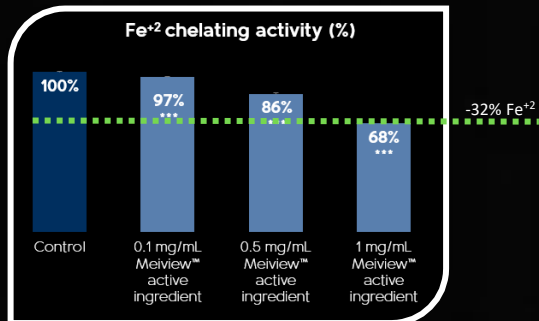
- ヒト内皮細胞 (HUVECs)
- 傍細胞透過性
- Dextran (FITC-Dextran 10 kDa)
- 0.05, 0.15 mg/mL MeiviewTM は 1%, 3% MeiviewTMに相当
- Fluorescence

- ヒト内皮細胞 (HUVECs)
- 経内皮電気抵抗 (TEER)
 - Voltthometry
- 0.05, 0.15 mg/mL MeiviewTM は 1%, 3% MeiviewTMに相当



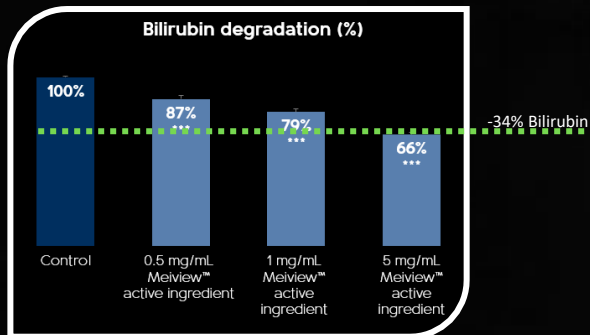
Colored blood 産生物の減少

メイビュー



***p < 0.001 vs basal

- In tubo
- λ_{abs} 520-570 nm
- Control (Ferrozine-Fe complex)



***p < 0.001 vs basal

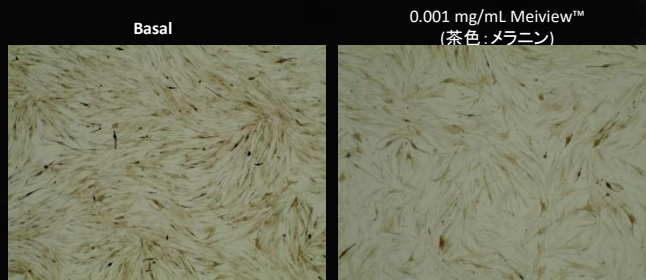
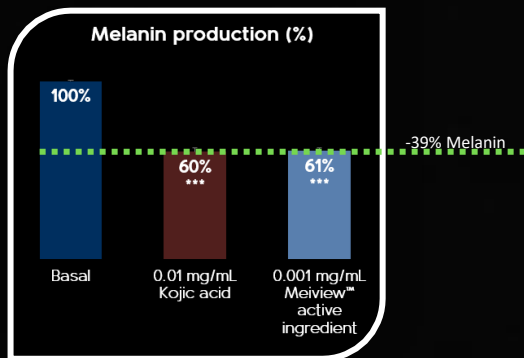
✓ Colored blood-productsの減少は目のくまの出現を招く



- In tubo
- λ_{abs} 450 nm
- Control (Bilirubin)

メラニンの減少

メイビュー



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

✓ Meiview™ はメラニン産生の減少効果を示した

メイビュー

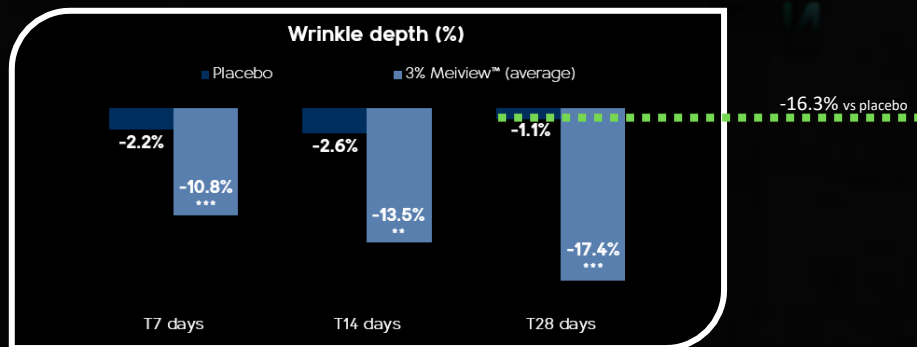
くまの減少

Eyebagsの減少

シワの減少

まぶたのたるみにおける
テンソル効果

シワの減少



- 20 名男性被験者
- 年齢: 35-65歳
- 3% Meiview™ 配合クリーム
- 1日2回, 28日間, 顔の半分
- PRIMOS

**p<0.01 vs T0
***p<0.001 vs T0

Up to:

- ✓ -22% in 7 days
- ✓ -33% in 14 days
- ✓ -38% in 28 days

MEIVIEW™

A WINDOW TO EYE BEAUTY

MEIVIEW™

A WINDOW TO EYE BEAUTY

E
N



MEIVIEWTM

A WINDOW TO EYE BEAUTY

MEIVIEWTM

A WINDOW TO EYE BEAUTY

E
N

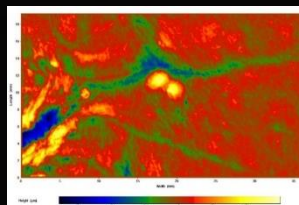
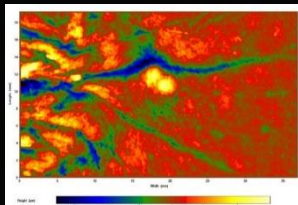
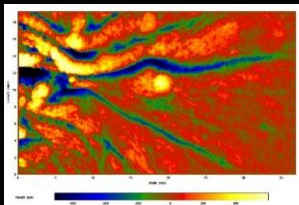
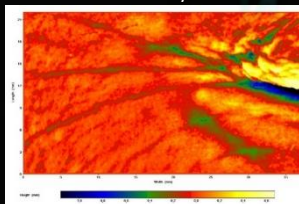
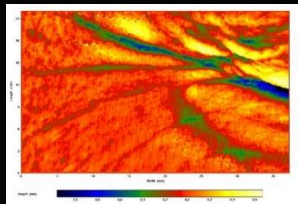
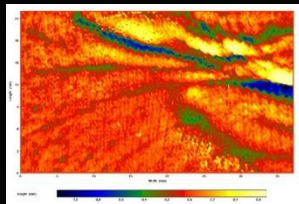


シワの減少

T0 days

T7 days

T28 days



- Vol 11
- 59 歳

%シワの深さ:

- ✓ -22% in 7 days
- ✓ -38% in 28 days

- Vol 13
- 50 歳

%シワの深さ:

- ✓ -14% in 7 days
- ✓ -26% in 28 days

- 3% MeiviewTM 配合クリーム
- 1日2回, 28日間, 顔の半分
- PRIMOS

Eyebagsの減少

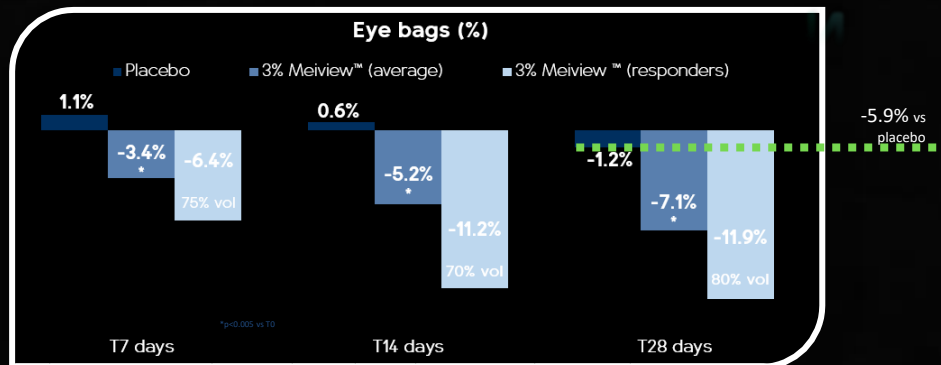
MEIVIEWTM

A WINDOW TO EYE BEAUTY

MEIVIEWTM

A WINDOW TO EYE BEAUTY

E
N



- 20 名男性被験者
- 年齢: 35-65歳
- 3% MeiviewTM 配合クリーム
- 1日2回, 28日間, 顔の半分
- PRIMOS

**p<0.01 vs T0
***p<0.001 vs T0

Up to:

- ✓ -16% in 7 days
- ✓ -22% in 14 days
- ✓ -28% in 28 days

MEIVIEWTM

A WINDOW TO EYE BEAUTY

MEIVIEWTM

A WINDOW TO EYE BEAUTY

E
N

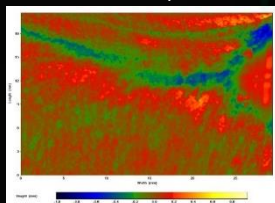
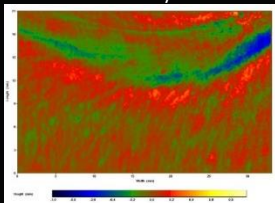
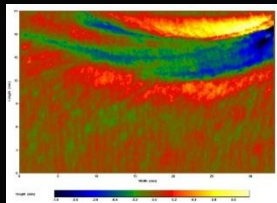


Eyebagsの減少

T0 days

T7 days

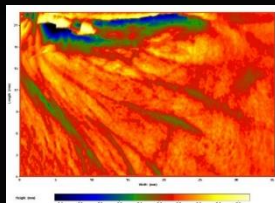
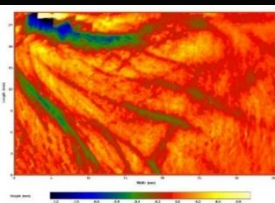
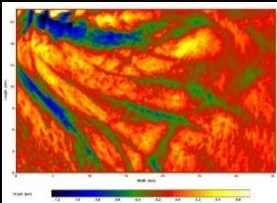
T28 days



- Vol 9
- 49 歳

% 涙袋の容積:

- ✓ -4% in 7 days
- ✓ -23% in 28 days



- Vol 20
- 58 歳

% 涙袋の容積:

- ✓ -10% in 7 days
- ✓ -19% in 28 days

- 3% MeiviewTM 配合クリーム
- 1日2回, 28日間, 顔の半分
- PRIMOS

CONFIDENTIAL

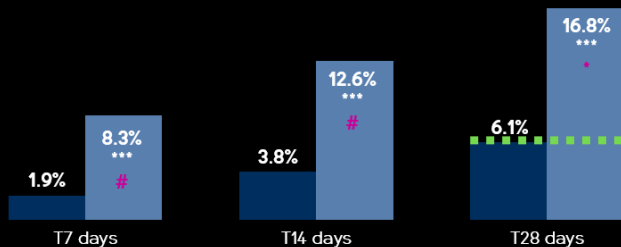
W
O
M
E
N



くまの減少

Skin color ITA (%)

■ Placebo ■ 3% MeiviewTM (average)



+175%* vs placebo
*p<0.05 vs placebo

ITA categories skin color



ITA[®] mean T0: 22

ITA[®] mean T7: 24 ITA[®] mean T28: 25

***p<0.001 vs T0
*p<0.05 vs T0
*p<0.05 vs placebo
#p<0.1 vs placebo

- 20 名女性被験者
- 年齢: 45-65歳
- 3% MeiviewTM 配合クリーム
- 1日2回, 28日間, 顔の半分
- Spectrophotometer/colorimeter

Up to:

- ✓ +29% in 7 days
- ✓ +30% in 14 days
- ✓ +40% in 28 days

Responders:

- ✓ 95% in 7 days
- ✓ 100% in 14 days
- ✓ 100% in 28 days

ΔITA:

- ✓ +1.5 in 7 days (95% vol)
- ✓ +2.4 in 14 days (100% vol)
- ✓ +3.0 in 28 days (100% vol)

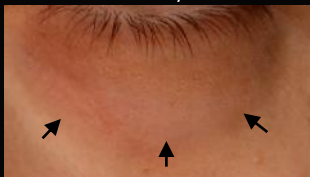
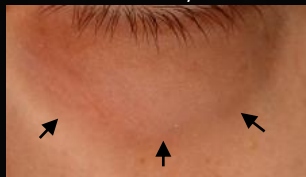


くまの減少

T0 days

T7 days

T28 days



- Vol 1
- 45 years old

- Vol 20
- 51 years old

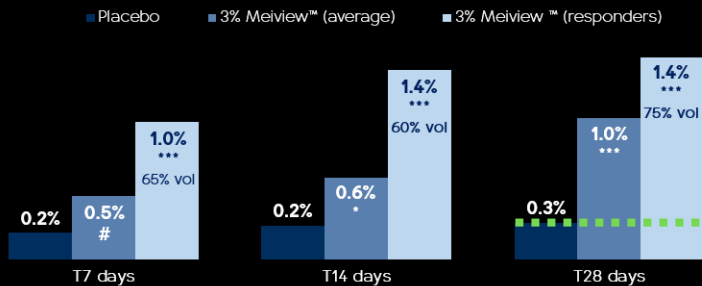
- 3% Meiview[™] 配合クリーム
- 1日2回, 28日間, 顔の半分
- Spectrophotometer/colorimeter



まぶたのたるみにおける
効果の評価はまぶたの上
側 (eyelashes joint) と肌た
るみの間の距離として算
出した

まぶたのたるみにおけるテンソル効果

Lifting effect on eyelids sagging (%)



+2.3 fold vs
placebo

***p<0.001 vs T0

*p<0.05 vs T0

#p<0.1 vs placebo

- 20名の女性被験者
- 形態学的イメージ分析技術
- 3% MeiviewTM 配合クリーム、顔の半分、28日間、1日2回
- 女性の年齢: 45-65歳

Up to:

- ✓ +2% in 7 days
- ✓ +3% in 14 days
- ✓ +5% in 28 days

Opening the window

メイビュー

MEIVIEW™
A WINDOW TO EYE BEAUTY

✓1つの製品で幅広い作用

✓見た目の疲れるなく、よりエネル
ギッシュに感じさせる

✓Non-Gender製品

✓目尻,まぶたのたるみ,くま, Eyebagsとたたかう



Technical Information

- ✓ 原料名: MeiviewTM
- ✓ Marine biotechnological ingredient
- ✓ 推奨配合量: 1-3%
- ✓ 全成分表示名称: 水, プロパンジオール, キサンタンガム,
カプリル酸グリセリル, パチルス発酵物
- ✓ 中文名称: あり
- ✓ 97.7% Natural origin (ISO standard 16128)
- ✓ COSMOS認証
- ✓ 形状: 液体
- ✓ 溶解性: 水溶性

メイビュー

