

エイチ・ホルスタイン株式会社

Well-Being原料

- **Happybelle PE** : 植物性エンドルフィン（幸福ホルモン）
- **IceAwake** : 睡眠不足や多忙な生活による肌疲労の改善
- **MossCellTec No.1** : 寒暖差、保湿、細胞核
- **Black BeeOme** : ストレスや洗顔のしすぎで失われた微生物叢の回復
- **CBD oil & CBD Crystalline Powder**:カンナビジオール（CBD）
- **Nano Cacao & NanoCacao O**: カカオエキス。筋肉をリラックスしてシワ改善
- **MUNAPSYS**: 表情ジワ用ボトックス様ペプチド
- **Detoxophane/SulforaWhite** : スルフォラファンによるデトックス
- **SIRTALICE** : バチルス発酵物。ミトコンドリア活性（エネルギー産生）。即効シワ改善。
- **Carotolino** ブルーライト吸収



Happybelle-PE

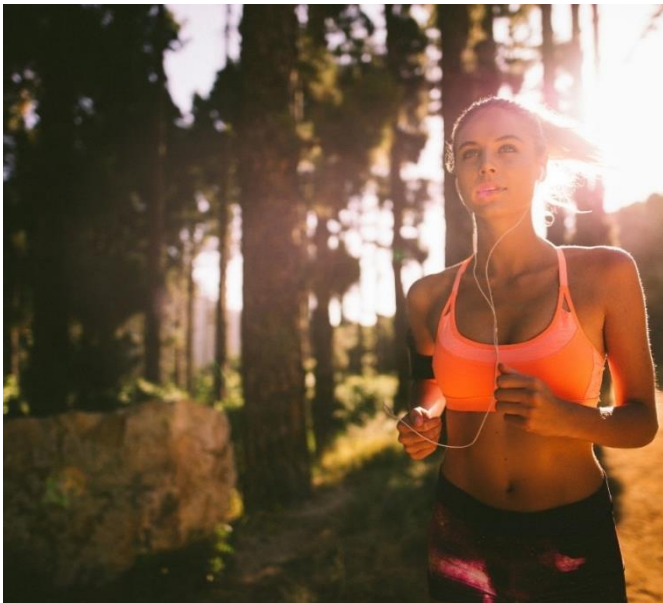
Phyto-endorphins for a youthful glow

Endorphinsとは?



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

Endorphins – the Body's Very Own Happy Hormones



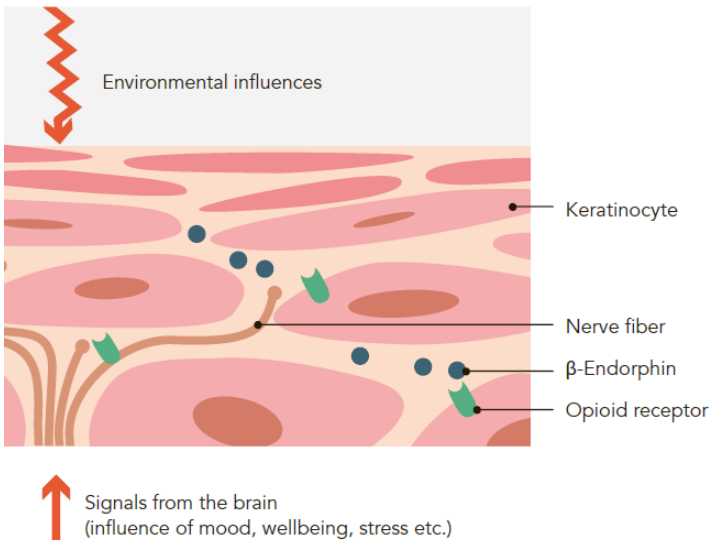
エンドルフィンシステムはhappy（幸福）な瞬間に関係して活性化される

下記を引き起こす:

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

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

Endorphin – 肌と神経細胞のオピオイド受容体システム



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

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

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



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

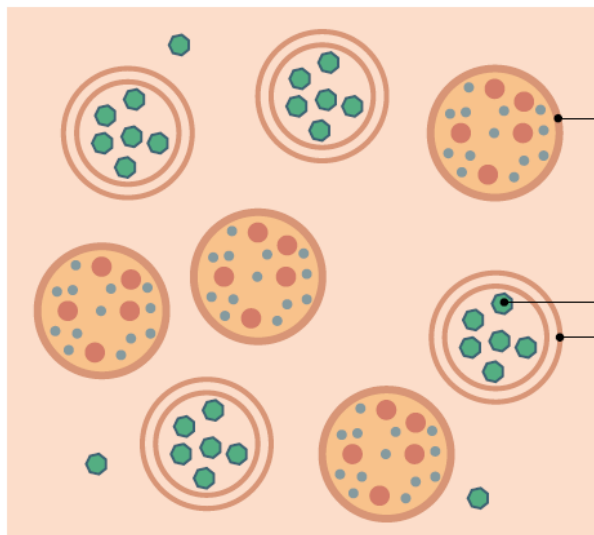
Ascorbyl Tetraisopalmitate と Tocopherol の抗酸化複合体



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

- **Ascorbyl tetraisopalmitate** (テトラヘキシルデカン酸アスコルビル) はアスコルビン酸 (Vitamin C) の安定な脂溶性フォームである。優れたフリーラジカルスカベンジャーであり、コラーゲンを産生を向上させてハリのある肌をつくり、色素過剰やシミを抑制する。
- **Tocopherol** (トコフェロール) は油性ビタミンEで、最も活性の高いフリーラジカルスカベンジャーの1つである

効果改善のためのDouble Vector System



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

シクロデキストリン包摂植物性エンドルフィンリポソーム

Happybelle-PE

組成

全成分表示名称

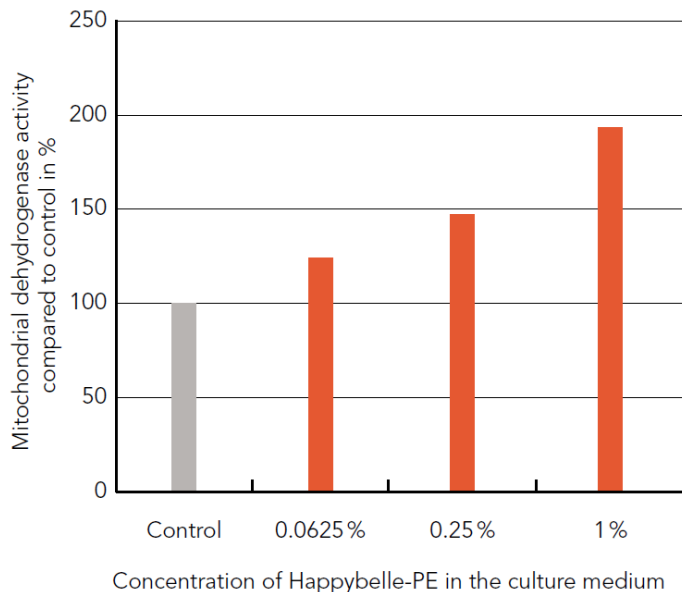
Happybelle-PE (standard version): レシチン、セイヨウニンジンボク果実エキス、グリセリン、テトラヘキシルデカン酸アスコルビル、トコフェロール、野菜油、シクロデキストリン、エタノール、水

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

推奨配合量: 1 – 2%



ケラチノサイトにおける細胞活性の刺激



細胞培養: ヒトケラチノサイト

試料: Happybelle-PE, 複数濃度

添加: 試料添加後 72時間インキュベート

パラメーター: 細胞活性とバイアビリティー (MTT assay)



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

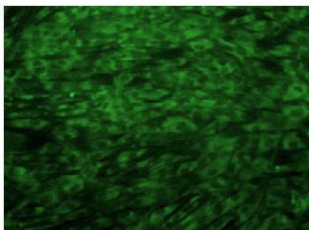
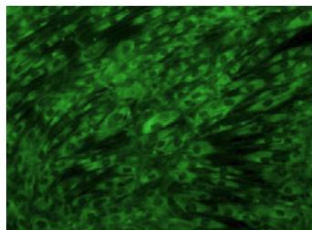
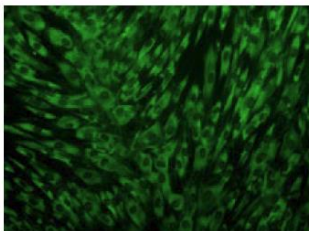
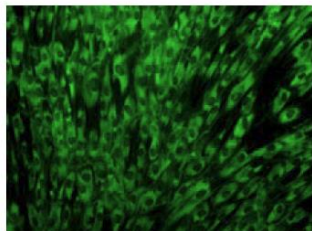
S-082



コラーゲン産生の向上

Collagen I

Collagen III



S-082

細胞培養: 正常ヒト真皮線維芽細胞 (NHDF)

試料: 0.5 % Happybelle-PE

添加: 試料添加後 72時間インキュベート

パラメーター: Collagen I と III (抗体標識,
FITC [green]), 蛍光顕微鏡で可視化

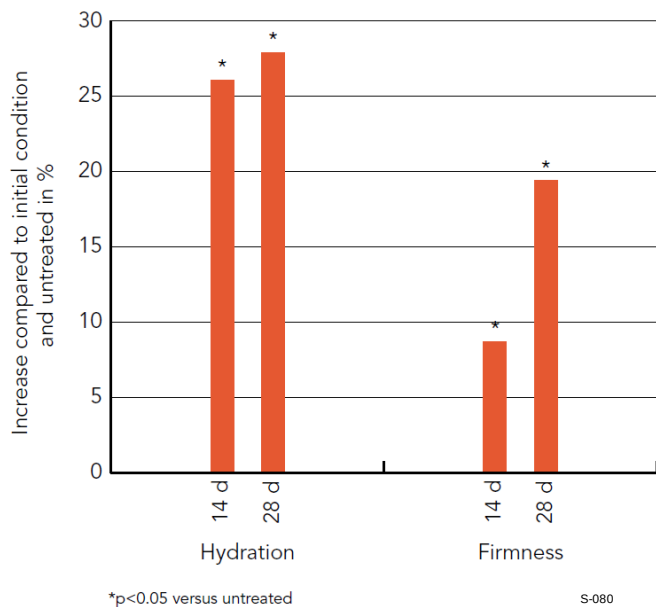


Happybelle-PE はコラーゲンIと
IIIの両方の産生と分泌を刺激した



Skin Hydration と Firmness の向上

■ 1% Happybelle-PE



被験者: 20名 (女性, 白人, 30 – 61歳)

試料: 1% Happybelle-PE 含有クリーム

塗布: 前腕内側へ1日2回、28日間塗布

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

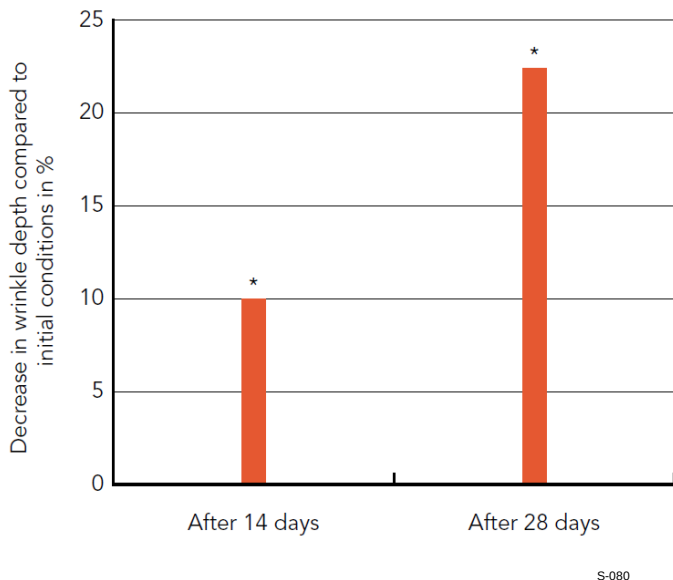


Significant increase in 未処理部分
と比較して28日後にskin hydration
(+28 %) と skin firmness (+19 %)
は著しく向上した。



シワの深さの減少

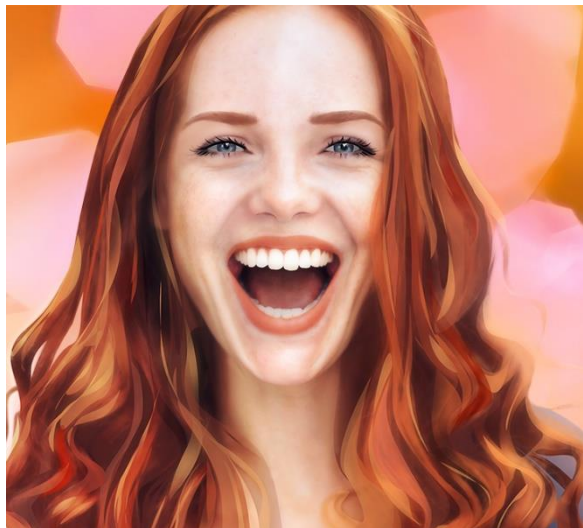
■ 1% Happybelle-PE



被験者: 40名(女性, 白人, 30 – 61歳)
試料: 1 % Happybelle-PE 配合クリーム
塗布: 目尻, 1日2回, 28日間
パラメーター: シワの深さ (PRIMOS)



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



訴求

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

用途

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

マーケティング上の利点

- 植物由来のエンドルフィン様物質
- wellbeing トrendに

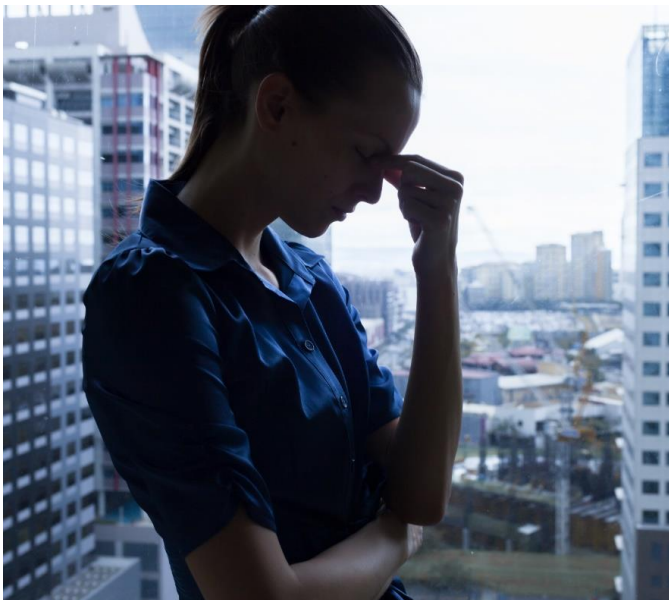


IceAwake™ アイスアウェイク

holstein

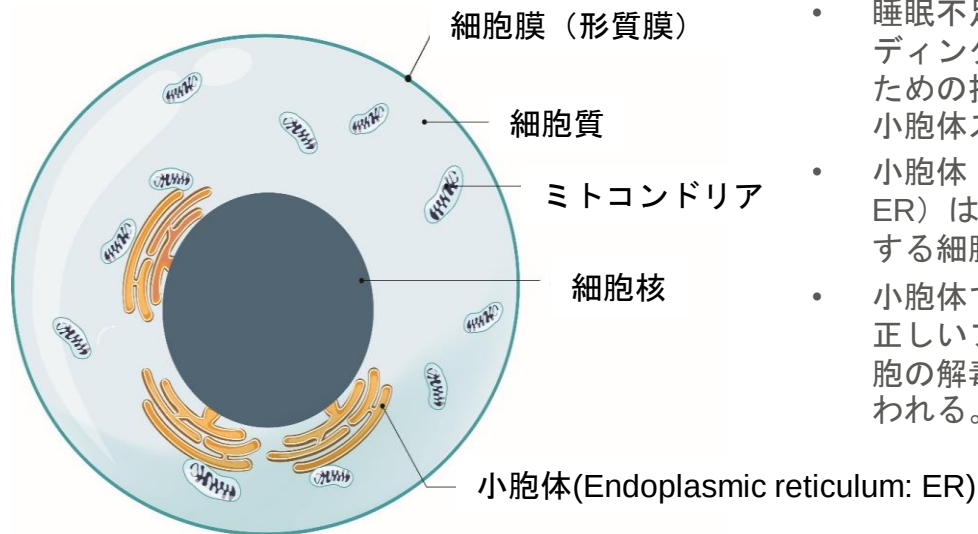
Fighting aging in sleep-deprived skin

Lack of Sleep is Part of our Lives



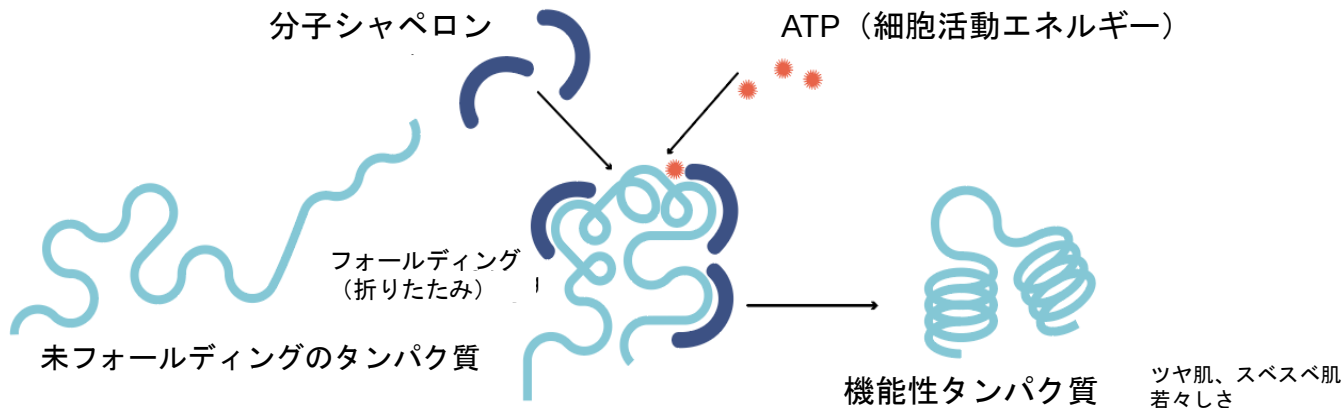
- 現代社会では、多くの人々が推奨されている7~9時間の睡眠を達成できていない。
- 多忙なライフスタイル、ストレス、睡眠不足の衛生状態は、身体が必要とする睡眠の質と量の両方を妨げる。→ 「疲れ顔」として現れる
- 若い時は、不十分な睡眠でも回復することができる。
- しかし、長期間の睡眠不足は、紫外線照射や酸化ストレスのような一般的な老化因子の様に機能して肌に長期的な悪影響を及ぼす

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



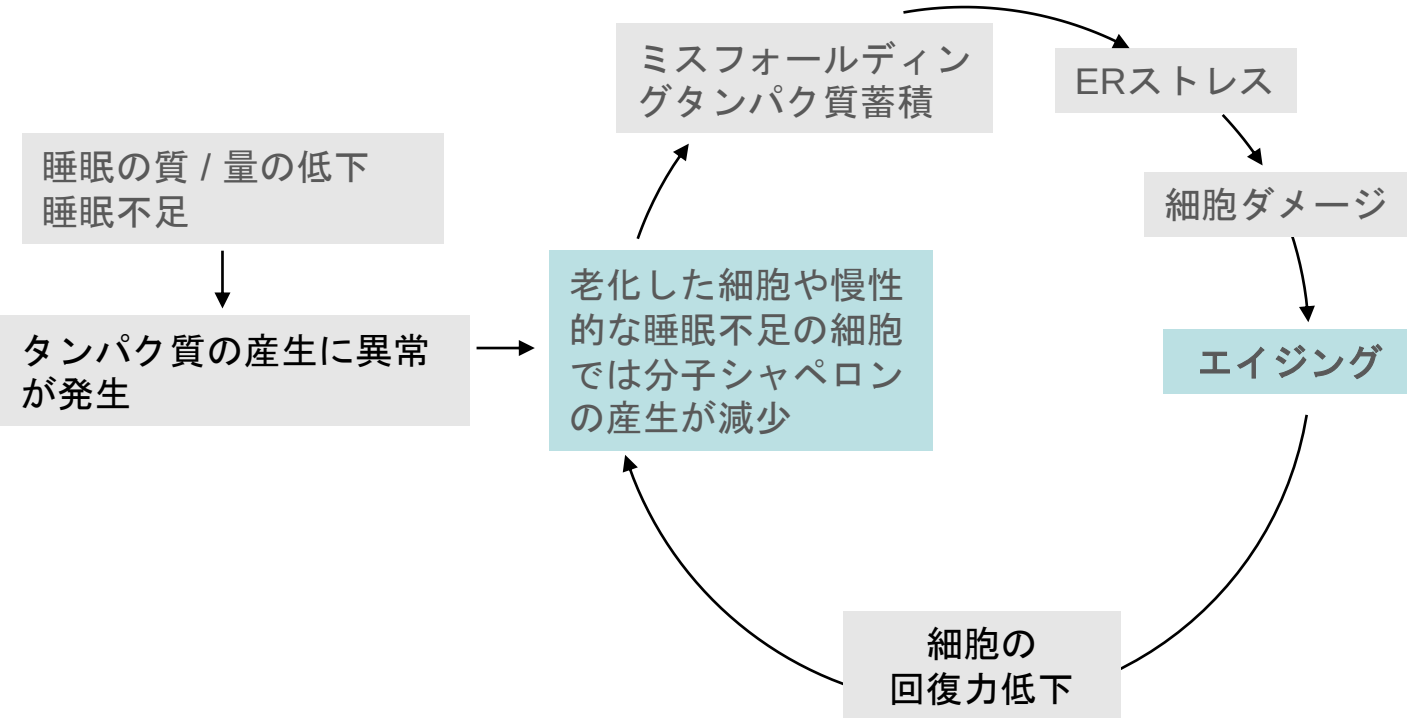
- 機能性タンパク質の産生（コラーゲンなど）は、アミノ酸鎖の配列の設計図となっているDNA中の特定遺伝子を活性化することから始まる。
- このアミノ酸鎖は、目的の機能を有するために正しく折りたたまれる必要がある。（スキンマトリックスを強化するなど）
- 分子シャペロン（ヘルプタンパク質）はこのフォールディング（折りたたみ）プロセスを補助
→正しく折りたたまれた**機能性タンパク質**の産生に不可欠
- このステップには、多くの**ATP**（細胞活動エネルギー）が必須。

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* spp.) 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)

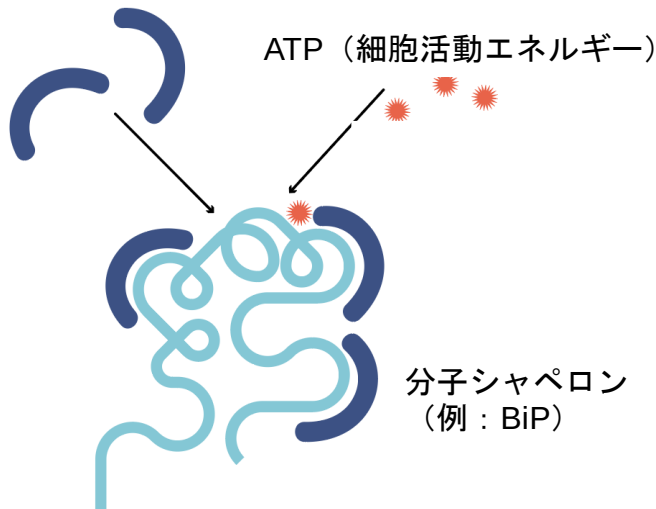
Succinic Acid (and) Maltodextrin (and) Aqua/Water

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

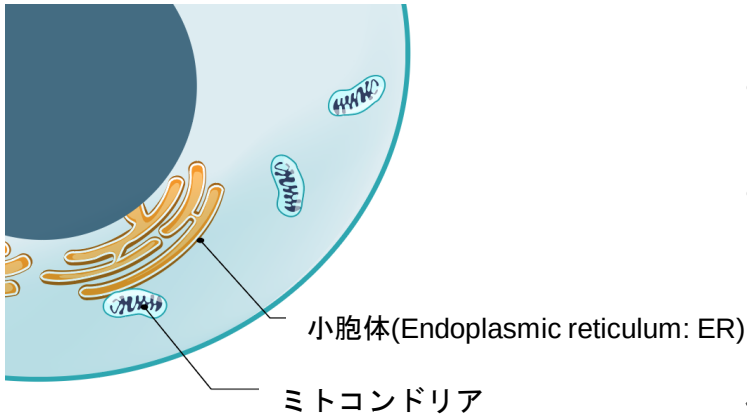


- BiP (binding immunoglobulin protein : 結合免疫グロブリンタンパク質 (別名GRP78))は、小胞体における主要な分子シャペロンの1つ
- BiPは睡眠不足によって特異的に影響を受ける(1)
- BiPは夜間のコラーゲン増産の前に上方制御される (2)

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。



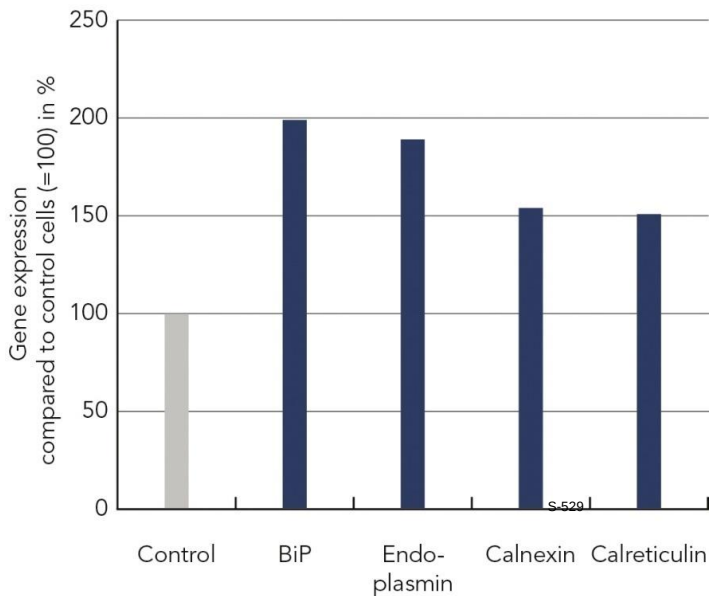
Improving Chaperone Expression in Aged Fibroblasts

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。

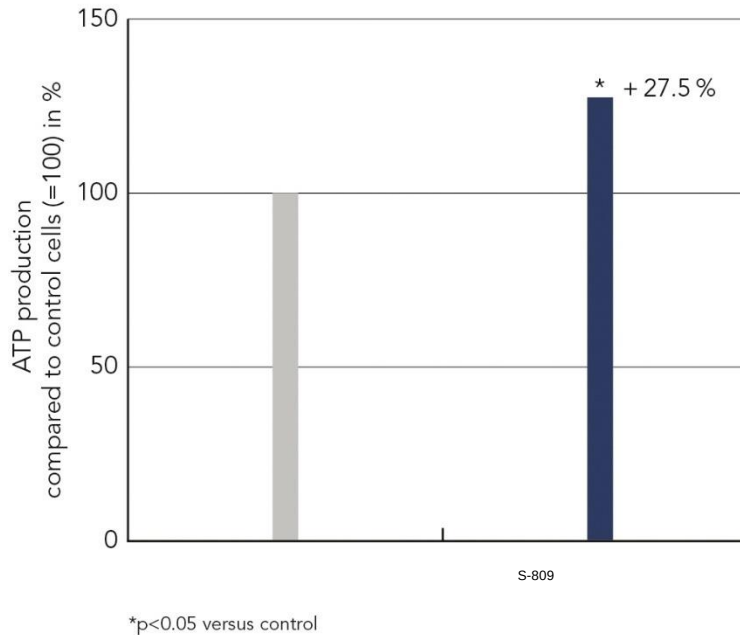
→ 睡眠不足のERストレスを受けた真皮細胞における0.01% *Iodobacter ssp.* extractによるATP産生再活性化について調査。

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

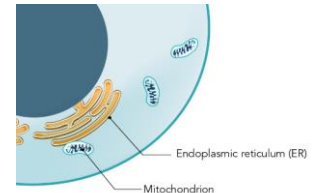
:0.01% *Iodobacter* ssp. extract

培養時間

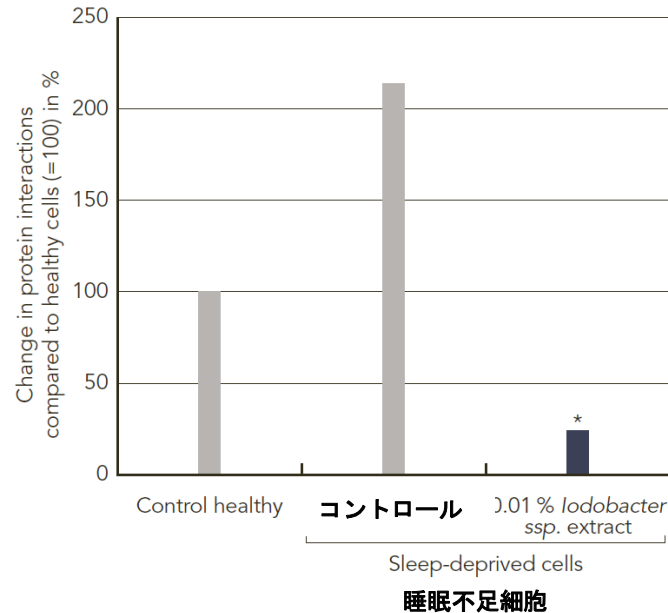
:2時間

パラメータ

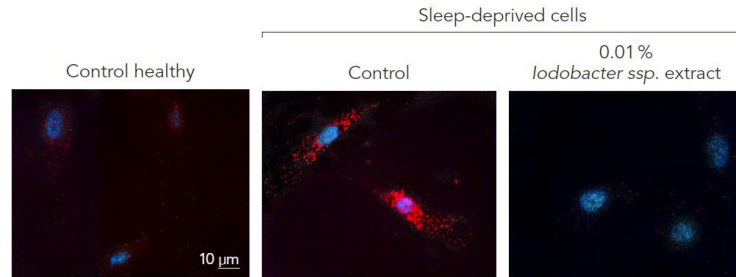
:小胞体・ミトコンドリア接触点（MAM）は、
ERストレスとして可視化。



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

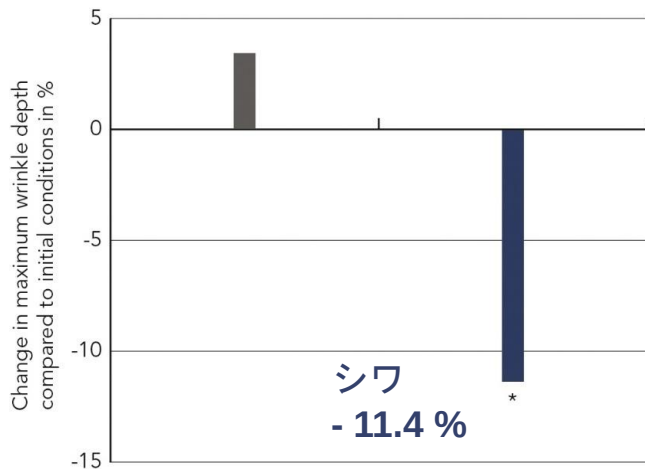
パラメータ:

- 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

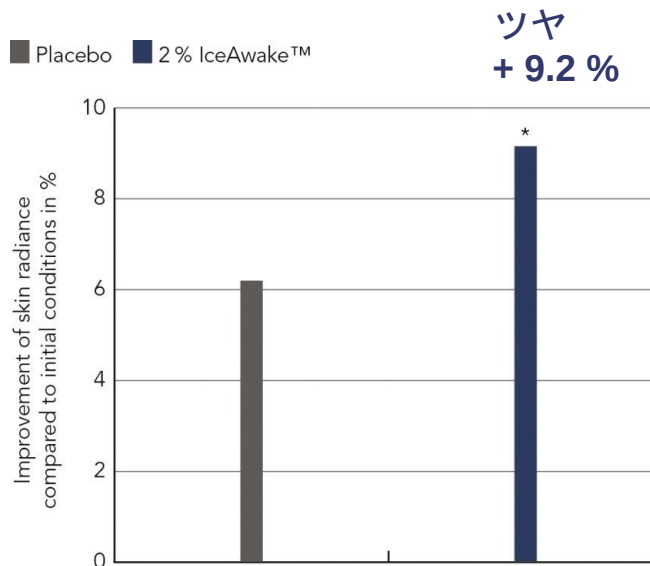
S-808

■ 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）

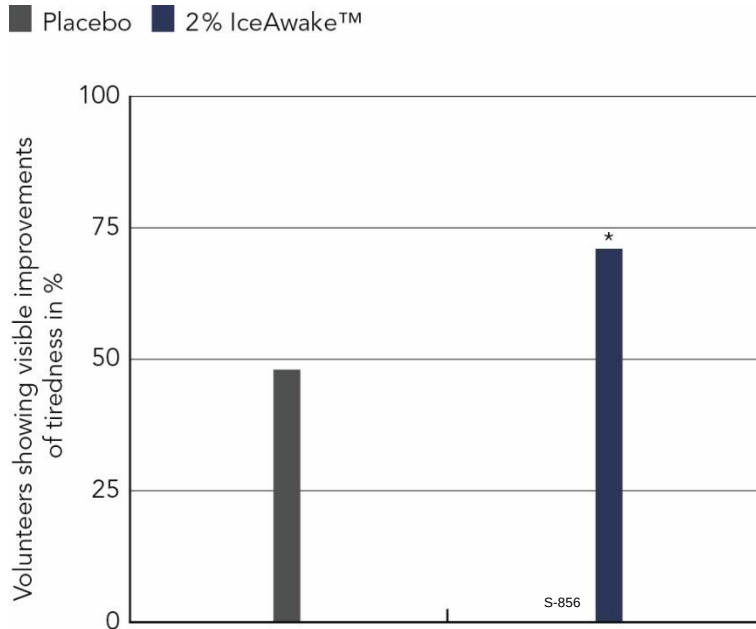
試験サンプル :2 % IceAwake™ 添加クリーム, placebo

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

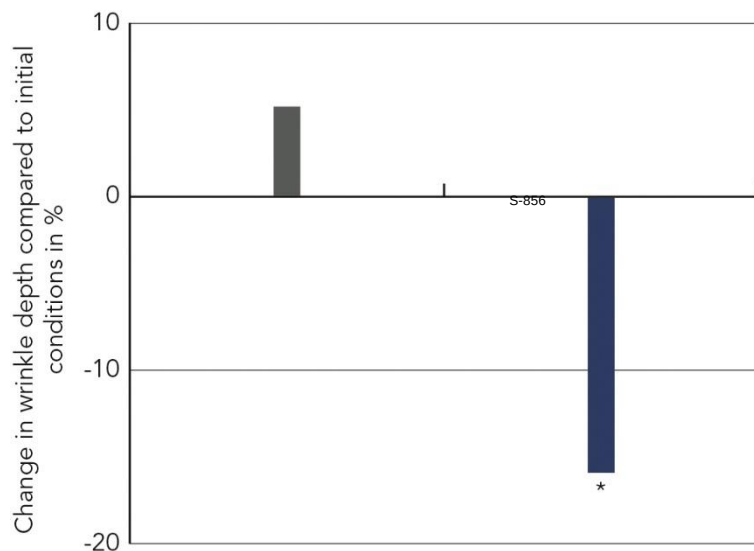


臨床グレード評価において2% IceAwake™ 添加クリームは、ボランティアの71%に目視確認できる疲労感を有意に減少させた。

*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





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:

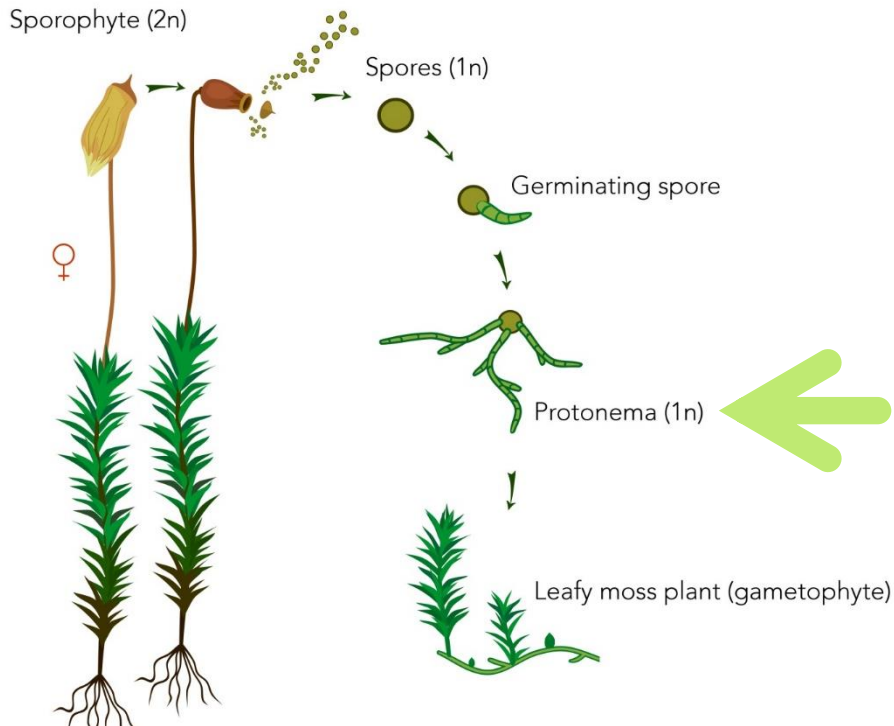
- 成長が遅い
- 多くの種は保護されている
- 種の特정이困難 → 混合された種
- 毒素が蓄積されている → 精製が必要

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)

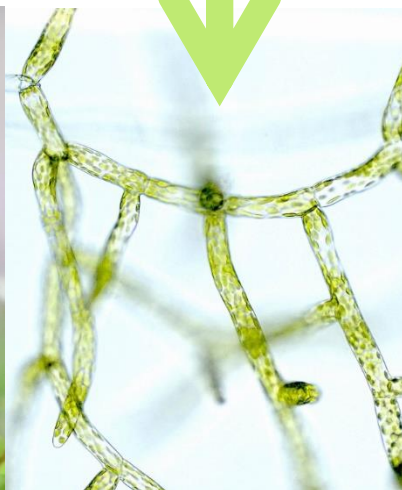


孢子からコケ植物へ

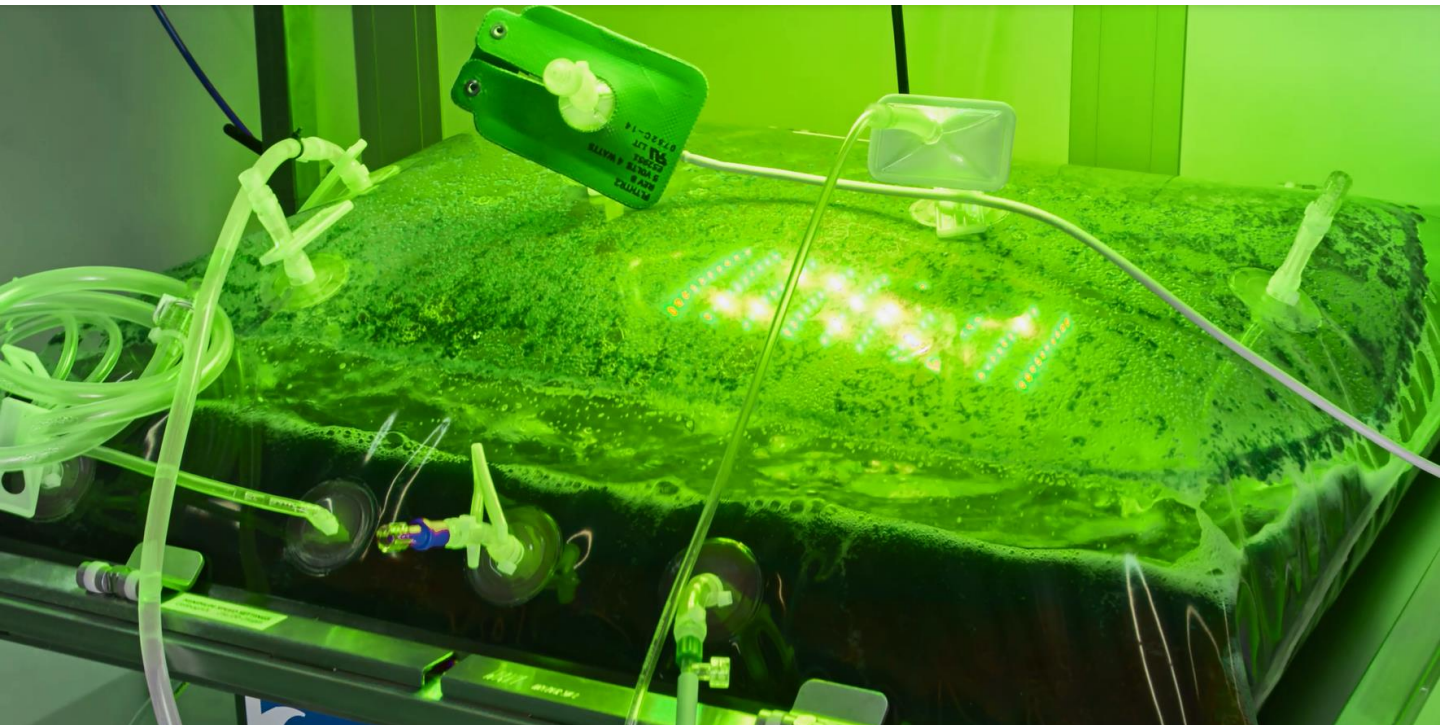


Moss Protonema (コケ原系体)

- 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; 原系体) 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

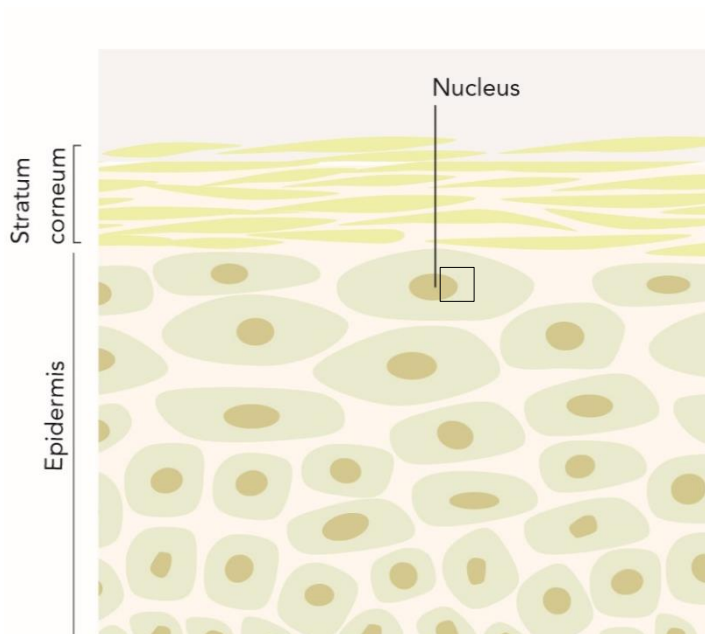
全成分表示名称

フィトール、イソマルト、水

推奨配合量: 2 %

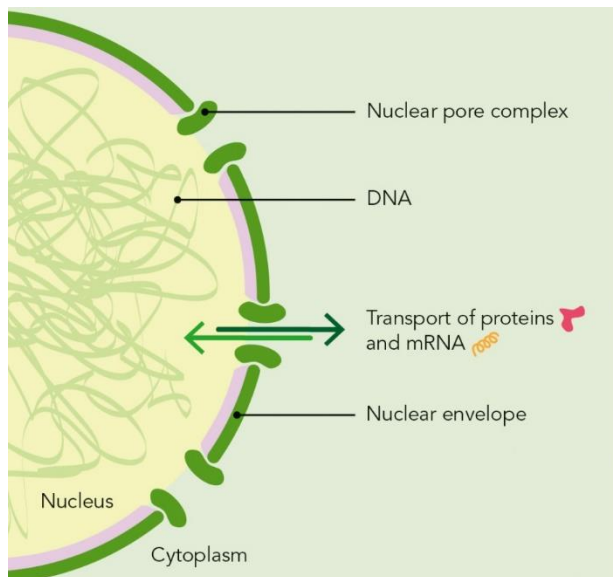


肌細胞の細胞核



- 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

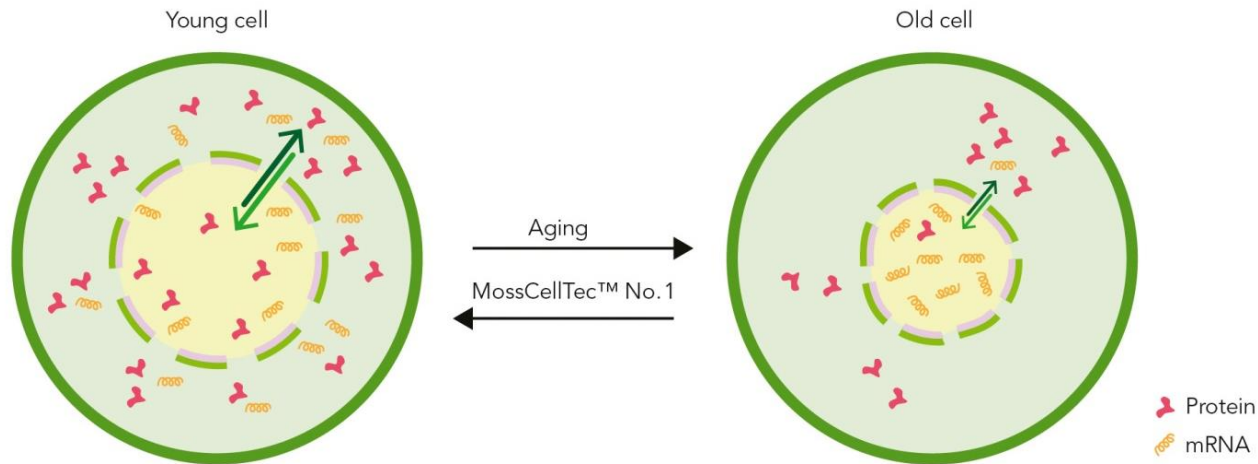
The Nuclear Pore Complex (NPC ; 核膜孔複合体)を通じての核内外の輸送



- 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

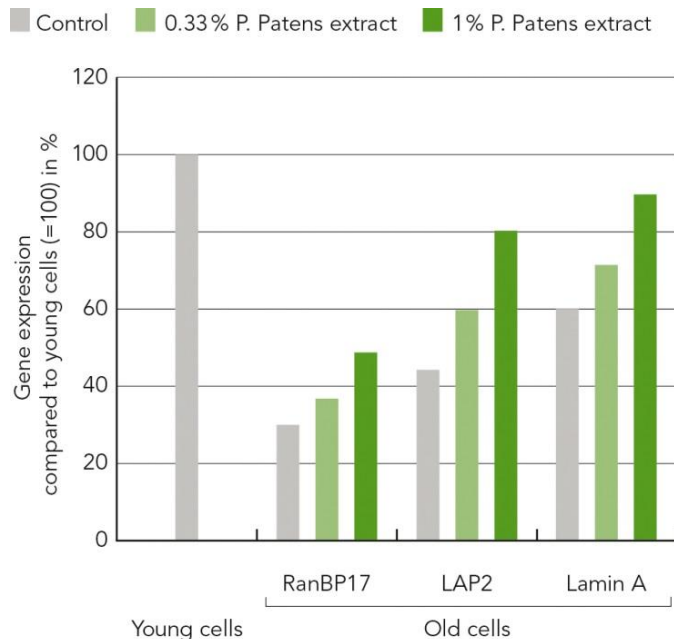


細胞核の健康マーカーの保護

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



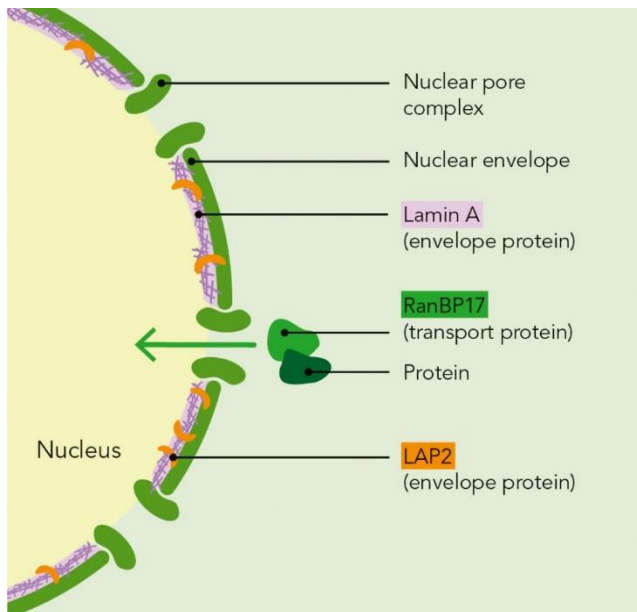
1. RanBP17, LAP2 や Lamin Aといった3つの遺伝子は老化したケラチノサイトでは若いケラチノサイトと比較して24時間後の発現が減少した

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

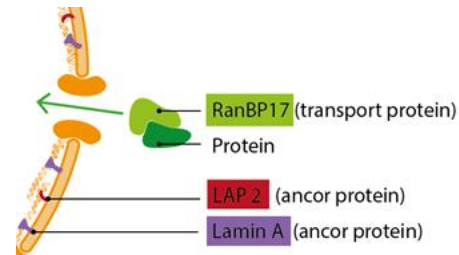


ケラチノサイトの細胞培養実験において核輸送に重要な遺伝子がMossCellTec™No. 1で刺激されることがわかった:

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

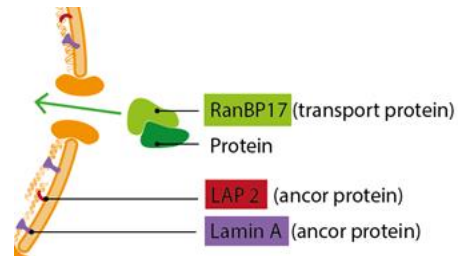
→ 老化、老化に関連した脳障害

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, Ladjevardi S¹, McGrath S¹, Campbell B¹, Lee H¹, Herdy JR¹, Gonçalves JT¹, Toda T¹, Kim Y¹, Winkler J⁴, Yao J⁵, Hetzer MW², Gage FH⁶.

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

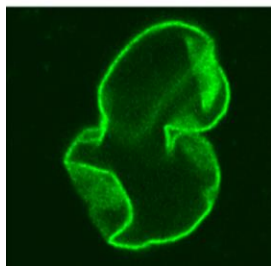
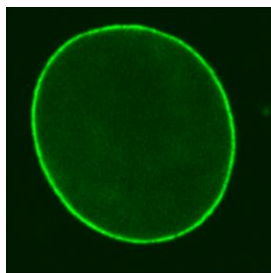
→ LAP2 は老化肌では減少することが分かっている

Progeria (早老症)



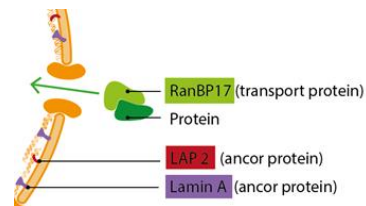
- Adalia Rose 10歳.
- Children suffering from 'progeria (早老症)' に苦しんでいる子供たちは健康的に生まれ、人生の最初の10-24か月間は健康的な状態にいる
- 非常に早期に老化のサインが現れる。すぐに彼らは高齢の人の外見をもつようになる
- 彼女はTwitterで 370,000人以上のフォロワーを持ち、Facebookでは6百万人のファンを持つ

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関与する遺伝子の発現

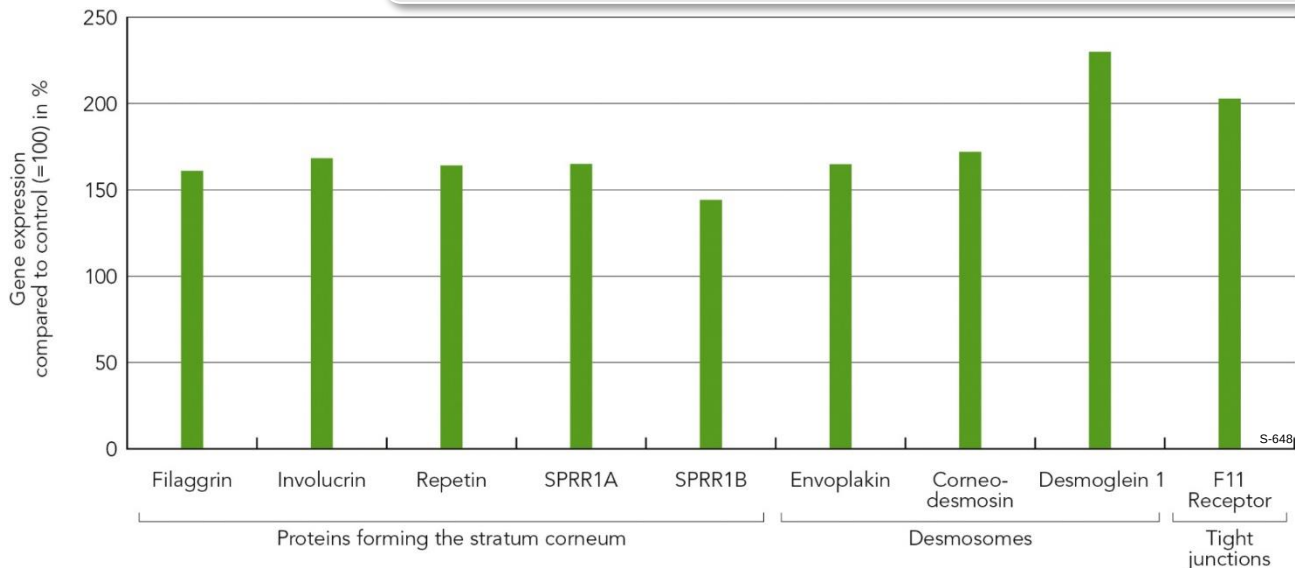
肌バリアの質の強化



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

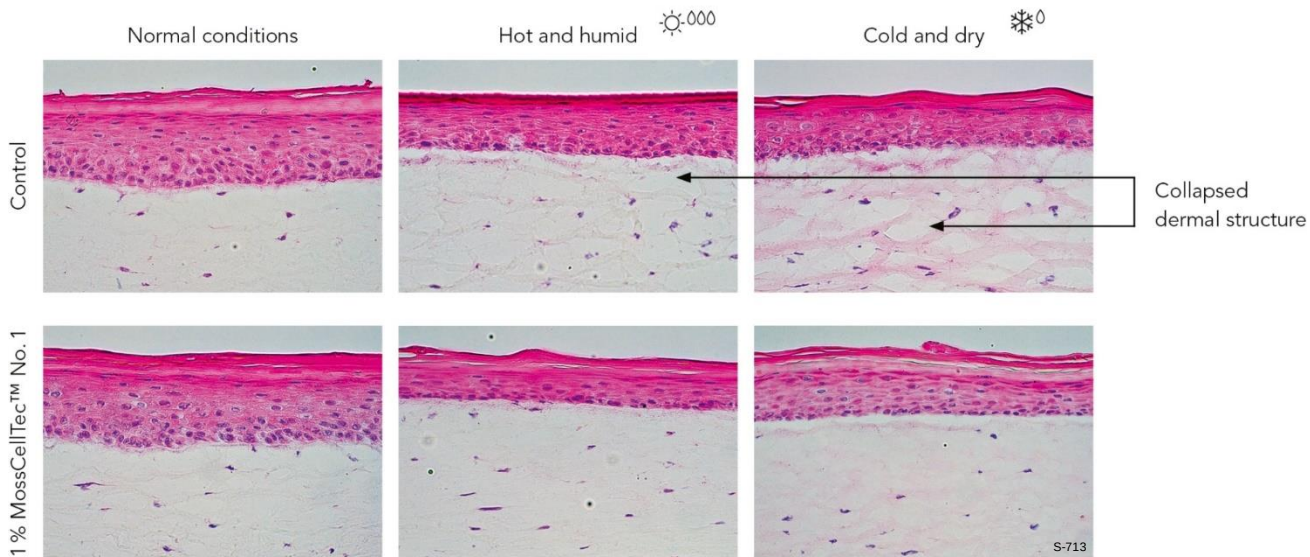
条件

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:

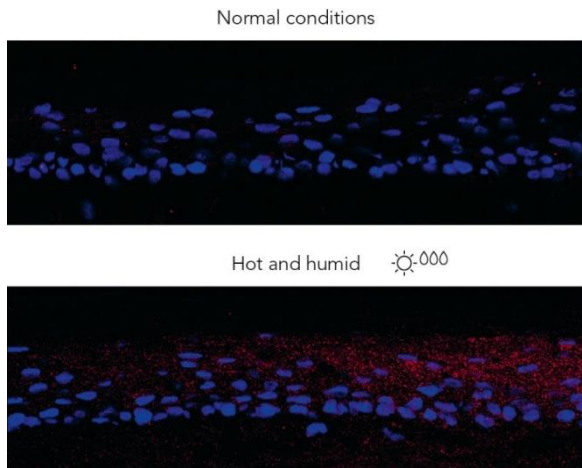
- Hematoxylin-eosin染色 → 真皮/表皮構造
- ストレスマーカー LCE1Aの免疫染色

環境変化への肌の適応



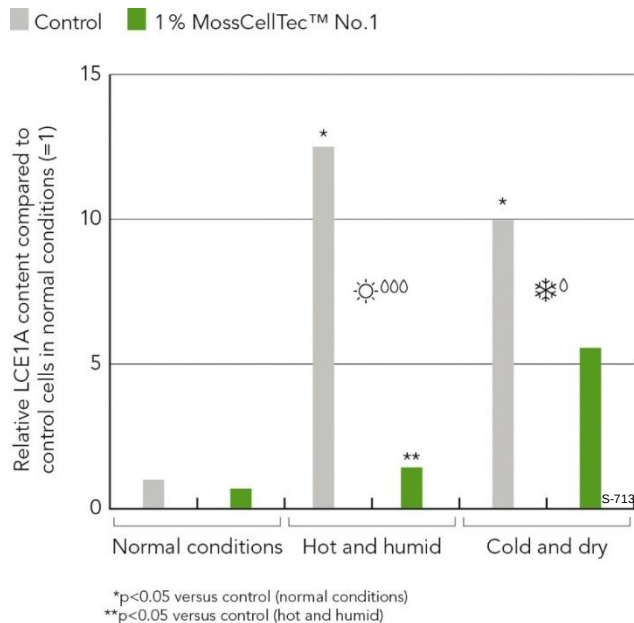
高温多湿と寒冷乾燥環境は真皮のコラーゲンネットワークに著しい可視的変化をもたらす
 → MossCellTec™ No. 1での処理はこのダメージから肌を保護する

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

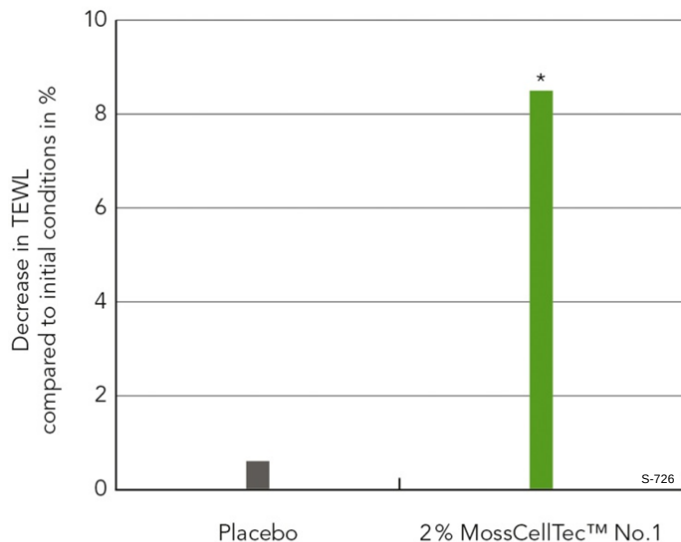


Reinforcement of the Skin Barrier Quality

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

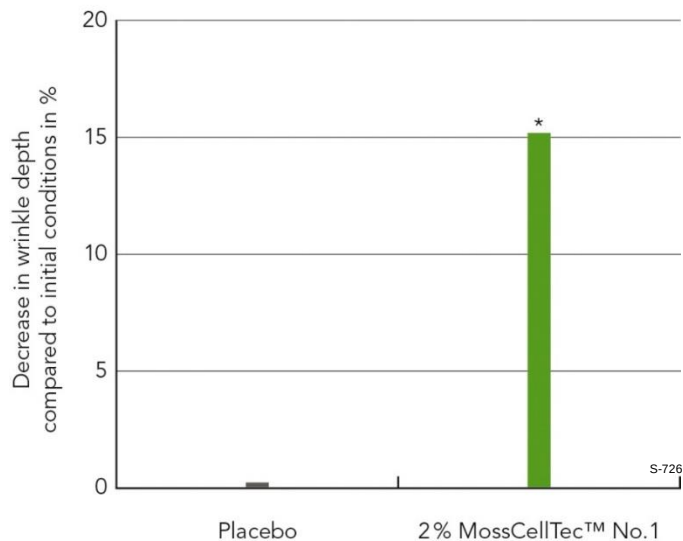


*p<0.05 versus initial conditions and placebo



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。

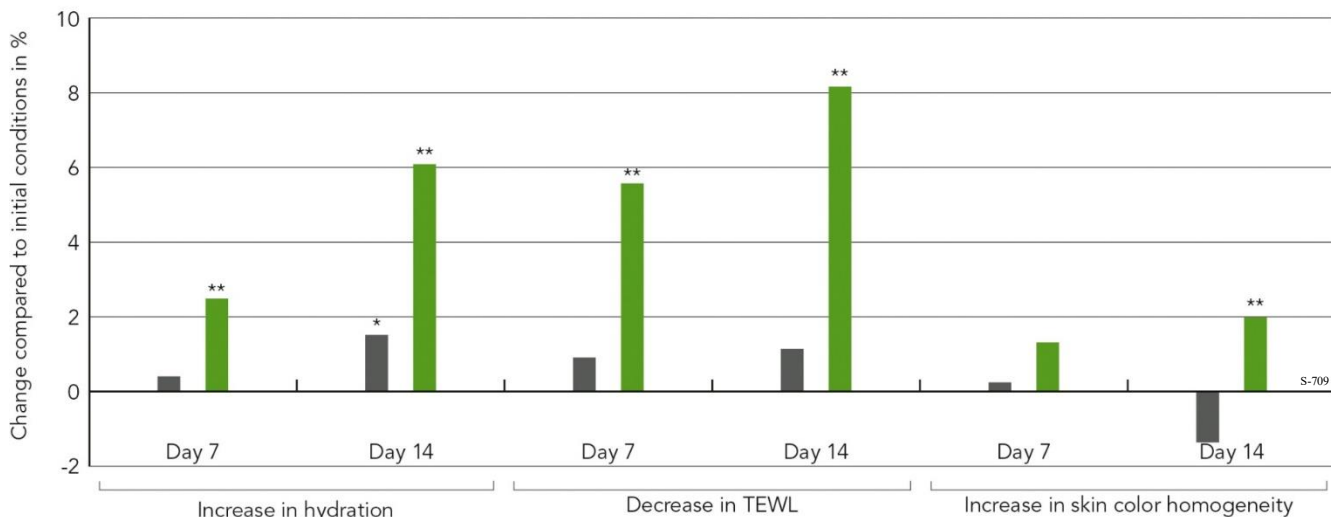
被験者の肌は外の暑さ・湿気と屋内の冷房との間の急激な変化に順応しなければならない。

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

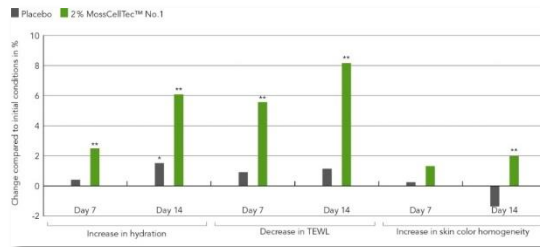
→ 6 % (up to +17.5 %)以上向上
被験者の100%でポジティブな効果

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

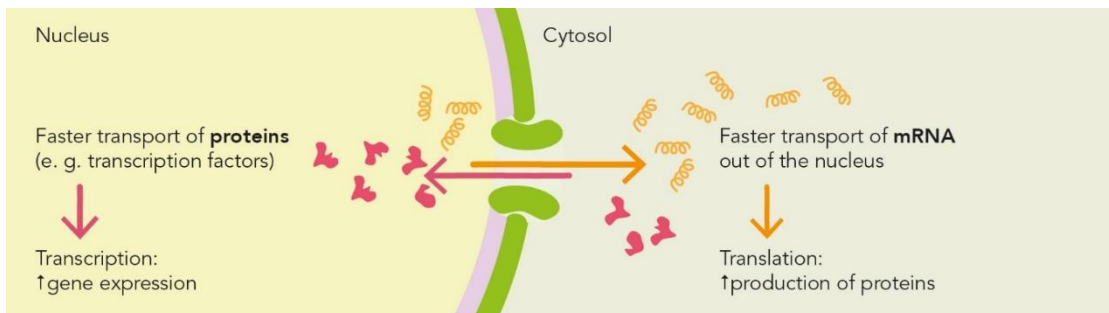


Volunteer 22

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



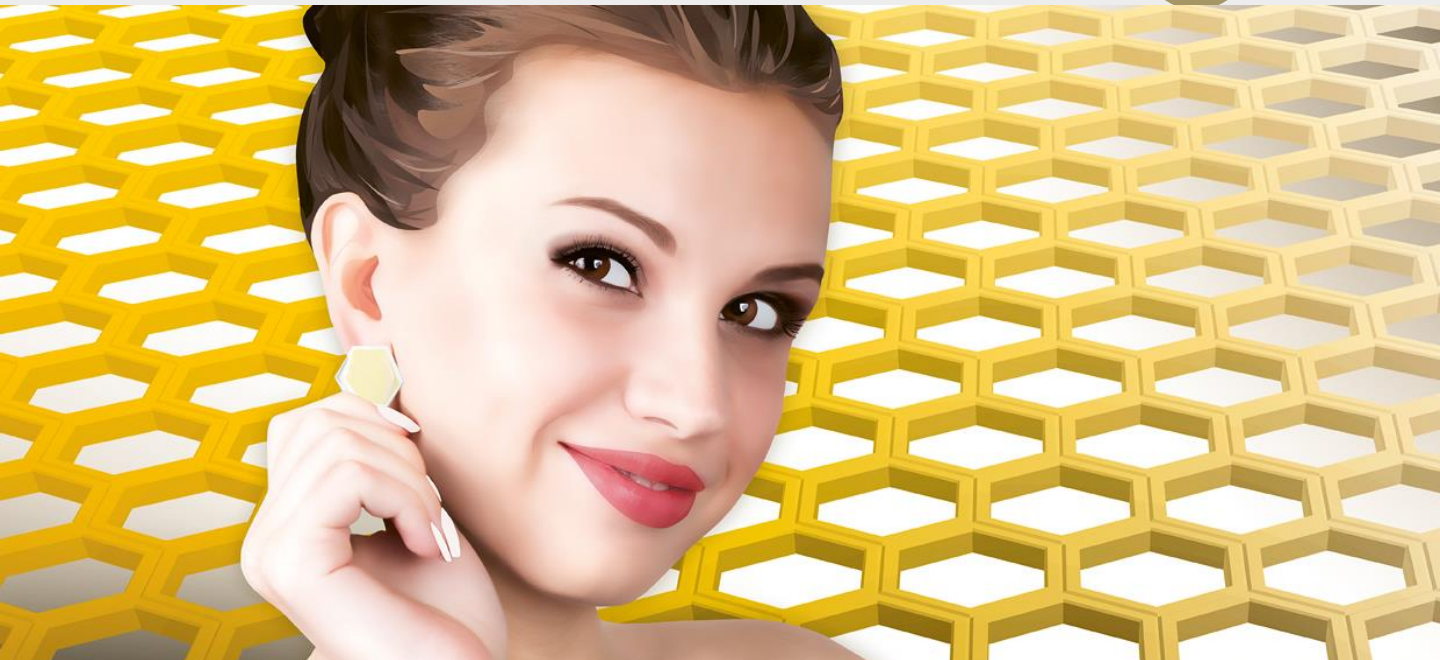
**Innovation Prize
Cosmetics 2018**

1. Prize Category Most Innovative Raw Material



**SEPAWA
INNOVATION
AWARD
2018**

3rd Prize



Black BeeOme™ (ブラック ビーオーム)

Black bee honey ferment to
restore the skin's natural microflora

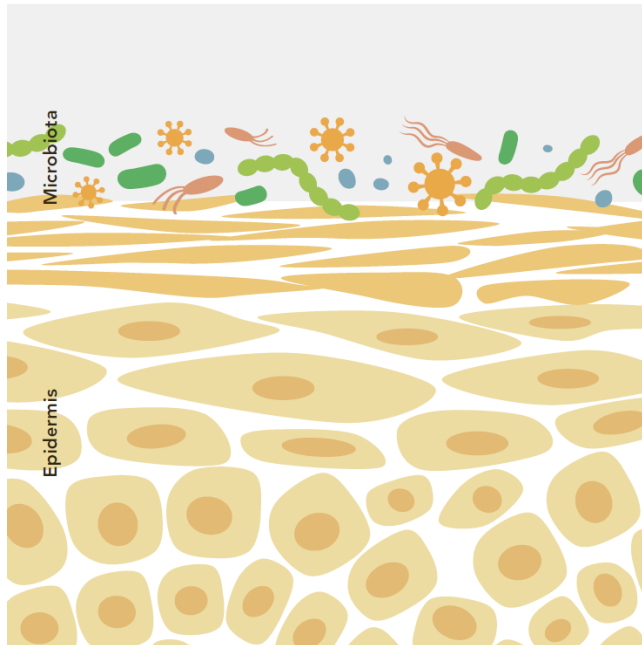


Skin Microbiome



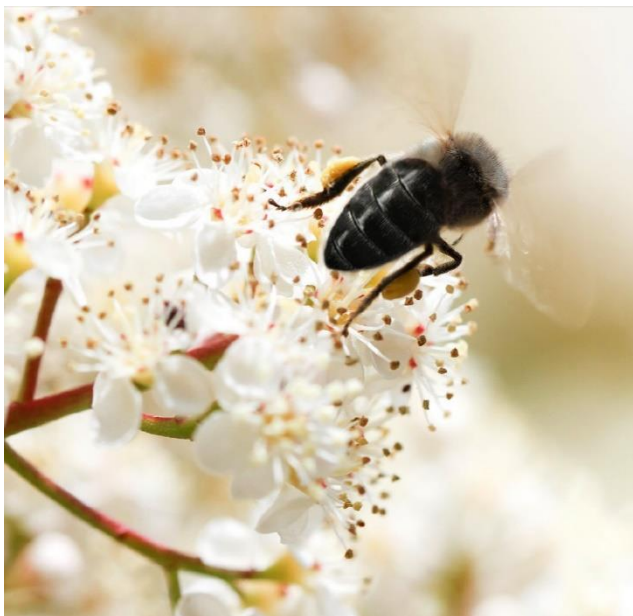
- 我々のからだのmicrobiome（微生物叢）は我々の健康や幸福にとって非常に重要なファクターである
- 肌の微生物叢は乾癬やアクネのような病気だけでなく、肌老化、バリア機能、肌の健康状態にまで影響を及ぼす
- 菌の量や種類は人によって異なるだけでなく、部位によっても異なる
→ 多様性は良いこととされ、必ずしも”良い”菌と”悪い”菌が存在するわけではない

Skin Microbiome



- 我々の肌のbiomeコンセプトにおいて、通常の下況下では個人の肌の微生物叢は良好で相互作用の必要性はない。
- しかしながら頻繁な洗浄、汚染物質、化粧品中の防腐剤や強力な日光照射は肌の微生物叢のバランスを崩す。

Black BeeOme™ と Skin Microbiome（肌微生物叢）



- ハチミツは古代から食品や化粧品で高い価値があるものとされてきた。
- Black BeeOme™ はレアな黒い蜂 *Apis mellifera mellifera*によって産生され、*Zymomonas mobilis*というバクテリアで発酵させた非常に貴重なハチミツのエリクサー（万能薬）である。
- Black BeeOme™ はストレスを受けた後でも肌の微生物叢を回復させ、健康で透き通ったきれいな肌へ導きます。

European Dark Bee (*Apis mellifera mellifera*)



Apis mellifera mellifera
The ancestor of our
honeybees.

Apis mellifera ligustica
The Italian bee, most
abundant honey bee in
the world.

- 最後の氷河期の後、Dark bee (クロバチ ; *Apis mellifera mellifera*) はアルプスの北部に定住した。
- その過程の中で在来種が進化した。スイスにおいてこの種がblack bee (*A. m. m. nigra*)である。
- ここ150年で“普通の”ミツバチがblack beeの生息地の多くを奪っていき、現在は保護されたごく少数のみが生きている。
- 多くの国で絶滅したか絶滅危惧の状況となっている。

Swiss Black Bee



近年のハイパフォーマンスなミツバチと比較してblack beeは

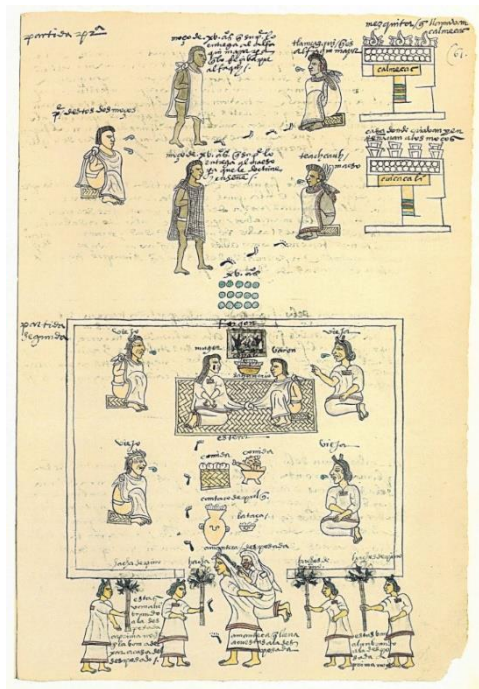
- 非常に穏やか
- 小さなコロニーで生きている
- 非常に 強靱である(著しい耐寒性)
- 働きバチや女王バチが高い長寿性をもつ
- 蜂を攻撃して世界の蜂の数の減少の一因となったダニであるVarroa（バロアダニ）への免疫を持つ可能性がある。

Swiss Black Bee



- スイスではblack beeは生態学的かつ経済的、文化的に重要視されている
- スイスの至る場所で少数の保護されたネイティブなblack beeが存在する。
- Black Beeが保護されているスイスの様々な渓谷からBlack BeeOme™を開発するためにハチミツを集めた。

発酵させたBlack Beeハチミツ



- Black BeeOme™ のために black bee由来のハチミツを *Zymomonas mobilis* で発酵させた。
- *Zymomonas mobilis* はエタノール産生菌でアステカ族によって1,000年以上Pulque（プルケ；酒）をつくるために利用されていた。
- *Zymomonas mobilis* は唯一複合糖類を無傷の状態にしたままハチミツ中のスクロース、グルコース、フルクトースを発酵させることができる。

→ ストレス後に肌の微生物叢を回復させる補助のための混合物

Black BeeOme™

成分構成

全成分表示名称

Black BeeOme™ (通常タイプ；液体):

(Honey + Zymomonas Ferment) Extract (申請中)、エタノール、水

Black BeeOme™ pwd (粉末タイプ, 2倍濃縮品):

(Honey + Zymomonas Ferment) Extract (申請中)、マルトデキストリン、水

※(Honey + Zymomonas Ferment) Extractの表示名称は「ハチミツエキス」と「ザイモモナス培養エキス」の2つに分離して使用も可能

推奨配合量: 1 – 2%



洗浄後の肌微生物叢の再コロニー化

荒い洗浄は肌の微生物叢へ有害な影響を及ぼす。肌の自然な微生物叢の再構築には非常に時間がかかる。→ Black BeeOme™がこの回復過程をサポートする能力を調査

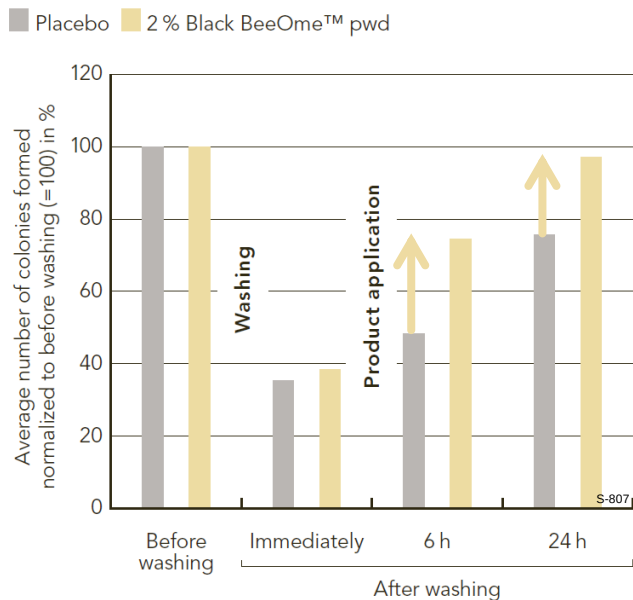
被験者: 7名 (男性3名, 女性4名), 17 - 38 歳

試料: 2 % Black BeeOme™ pwd, placebo

使用: 肌の微生物叢を剥がすためにエタノール/SDS混合液で肌を洗浄した後1回塗布

パラメーター: 接触板上の肌微生物叢コロニーの数

洗淨後の肌微生物叢の再コロニー化



- 荒い洗淨は肌の微生物叢へ有害な影響を与える
- Black BeeOme™ pwdを使用した場合は荒い洗淨の後の肌微生物叢の回復が早かった



洗浄ストレス後の肌パラメーターの回復

荒い洗浄は肌の微生物叢を破壊し肌機能へダメージを与える → 肌バリア機能の回復を強化するために肌の微生物叢を保護

被験者: 22名 (女性16名, 男性6名, 29 – 69 歳)

試料: Gel with 1 % Black BeeOme™ pwd, placebo

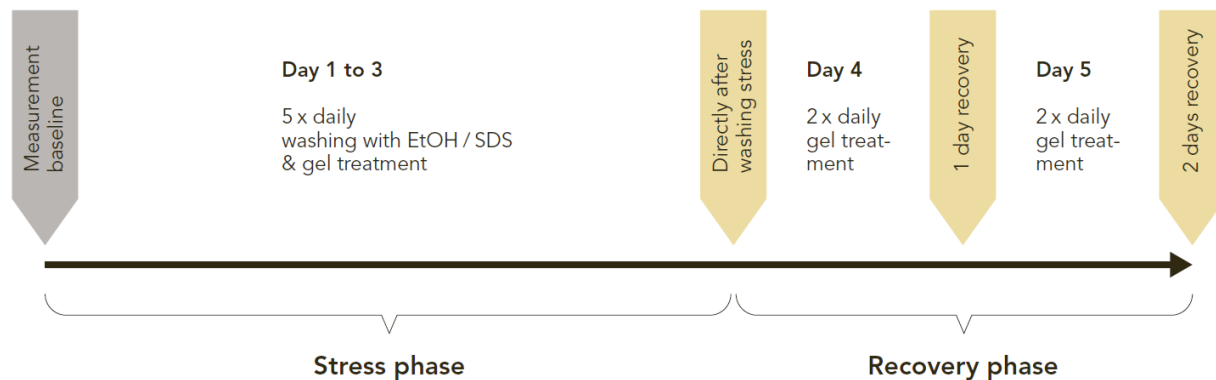
使用:

Day 1 - 3 (stress phase): 肌の微生物叢を剥がすためにエタノール/SDS混合液で肌を1日5回洗浄 & ゲルを塗布

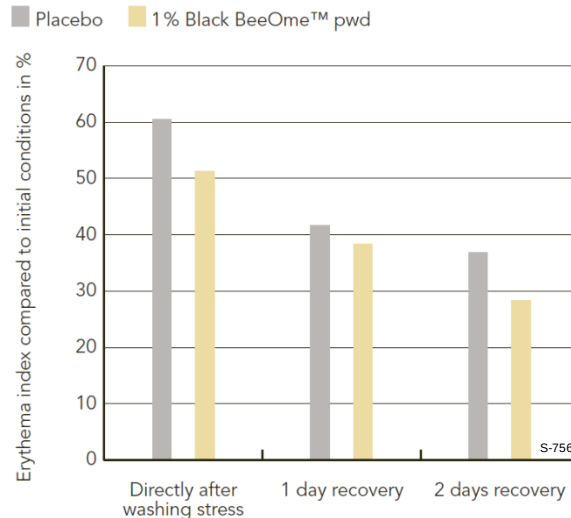
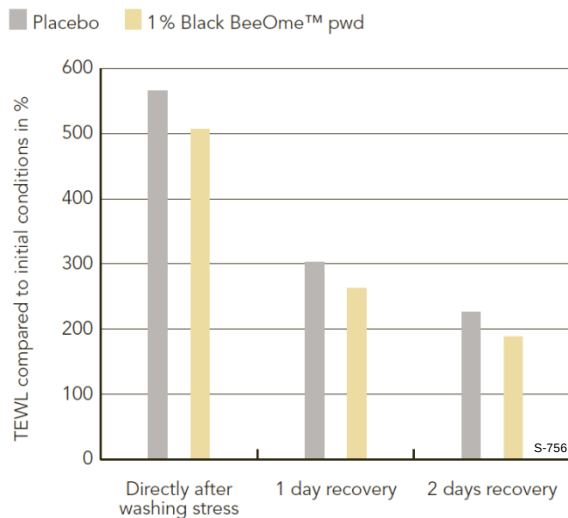
Day 4 - 5 (recovery phase): 1日2回試料を塗布

パラメーター: TEWL と erythema (紅斑)

洗滌ストレス後の肌パラメーターの回復



洗淨ストレス後の肌パラメーターの回復



1 % Black BeeOme™ pwd ではプラセボと比較して洗淨ストレス負荷後のTEWLと赤みが低く、回復も優れていた



不潔な肌の肌バリアと全体的な改善

バランスの良い肌微生物叢は透明できれいな肌外観をサポートする → ランダム化したプラセボ比較臨床試験によって不潔でオイリーな肌でのBlack BeeOme™ pwdの効果进行调查した

被験者: 23名 (女性, 白人, 19 - 57 歳), 不潔、オイリー、トーンが不均一な肌

試料: Gel with 1 % Black BeeOme™ pwd, placebo

使用: 前腕と顔 (片側) へ1日2回

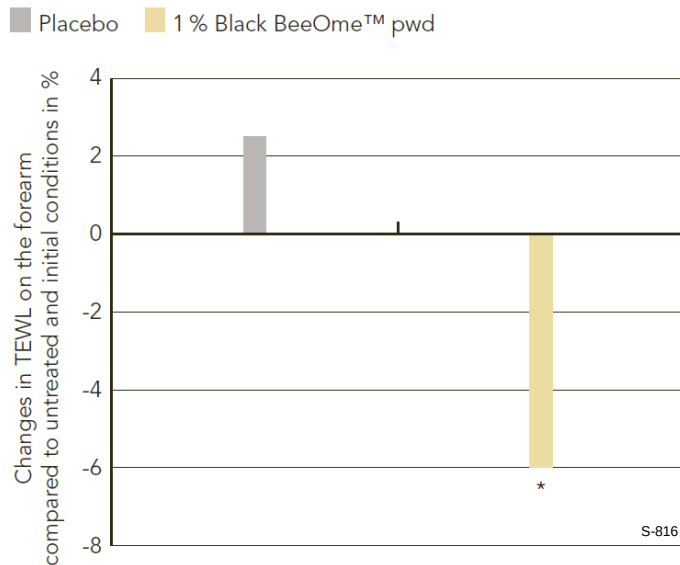
前腕は肌へストレスを与えるためnon-hydrating shower gelで1日1回洗浄

パラメーター: 前腕のTEWL (Tewameter)

顔面の皮脂 (sebumeter ® SM 815)

顔の肌の均一性 (顔写真の肌色を臨床学的に評価)

2週間後のTEWLの改善



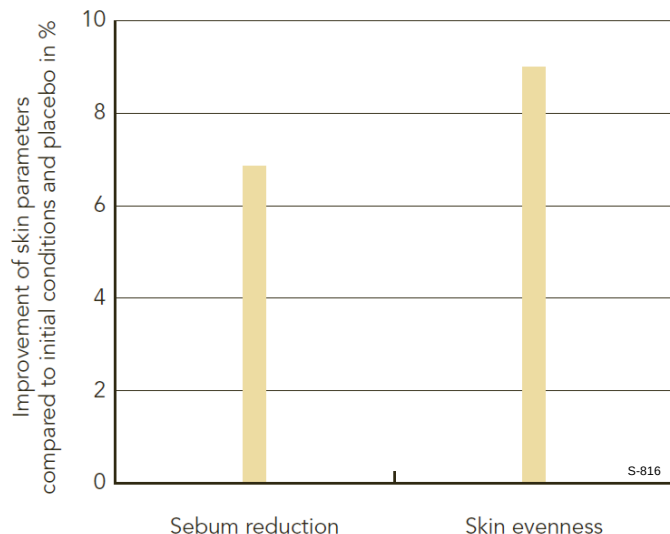
*p<0.01 versus initial conditions



1 % Black BeeOme™ pwd ではnon-hydrating shower gelで毎日前腕を洗っているにも関わらずプラセボと比較してTEWLの著しい改善が見られた

2週間後の皮脂産生と肌の均一性の改善

■ 1 % Black BeeOme™ pwd



1 % Black BeeOme™ pwdでは皮脂産生と肌の均一性が改善した

皮脂産生や肌の均一性の視覚的改善

Before



After 2 weeks



S-816/ © Mibelle Biochemistry



皮脂産生と肌の均一性の改善



シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

肌微生物叢における汚染物質のネガティブな影響の結果により、大気汚染は不潔、オイリー、炎症性の肌の主因子として認識されている。

→ 都市での様々な肌パラメーターの改善におけるBlack BeeOme™の効果を調査

→ バンコクにて不潔かつオイリーな肌をもつ女性被験者へ臨床試験を実施

被験者: 22名 (女性, アジア人, 19 - 41 歳), べとついた清潔でない肌

試料: 2 % Black BeeOme™配合のシートマスク

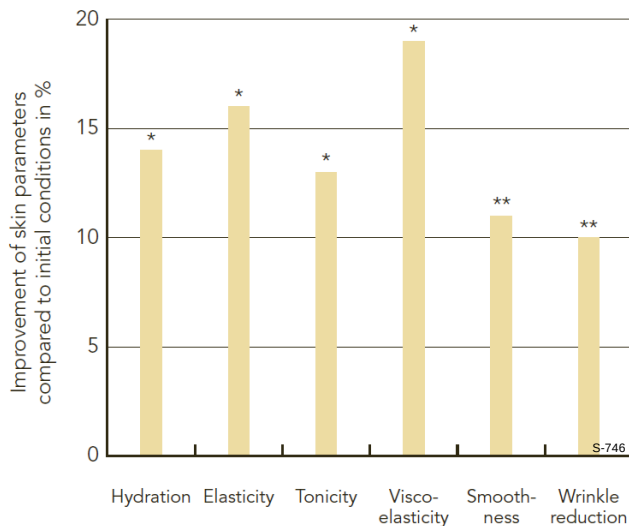
使用: 夜に1日1回、3日間使用

測定: 即時効果: 1日目の最初の使用から15分後

3-day-効果: 3日間使用した翌日（4日目）の朝

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

■ 2 % Black BeeOme™



*p<0.05 versus initial conditions

**p<0.0001 versus initial conditions

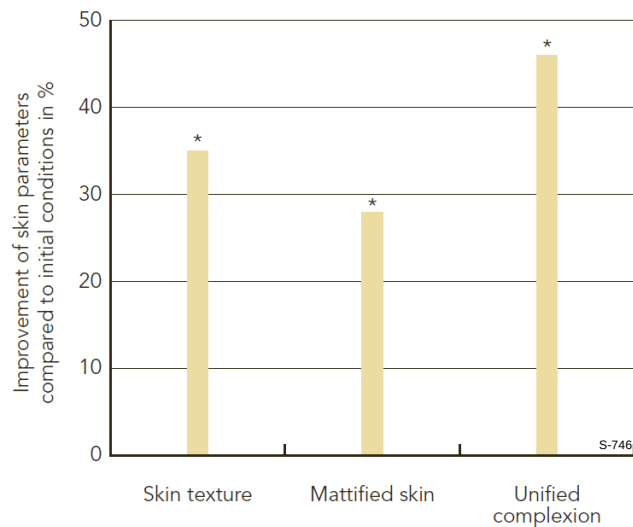


即時効果 15 min:

Hydration, elasticity, tonicity, visco-elasticityでの著しい向上とsmoothnessの著しい改善、シワの減少

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

■ 2 % Black BeeOme™



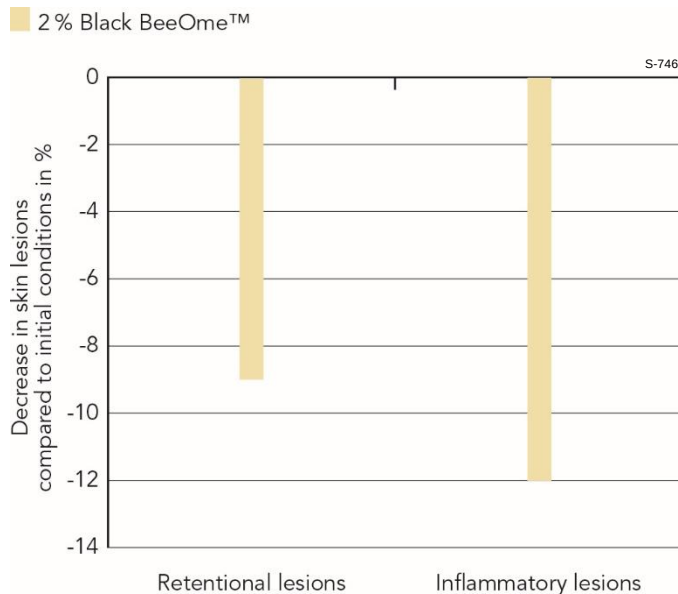
*p<0.001 versus initial conditions



毎日の使用での3日後、
2 % Black BeeOme™ は下記を著しく改善した

- 肌の質感 (texture) +35 %
- 肌の外観をマット感 +28 %
- 肌ツヤ、肌色を均一性 +46 %

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

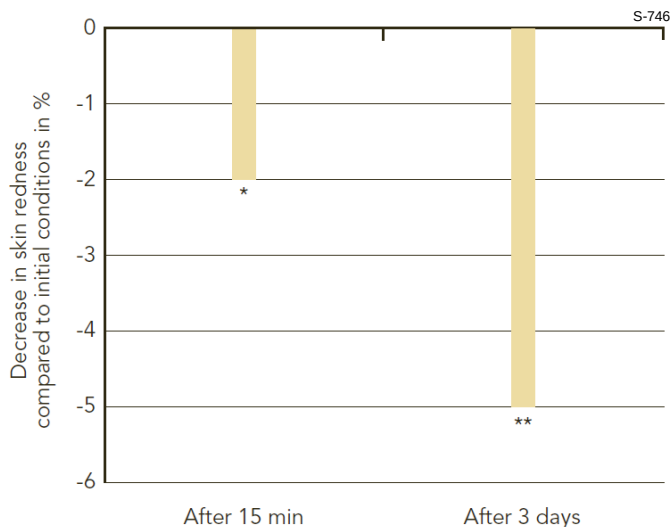


毎日の使用での 3日後、
2 % Black BeeOme™ は下記を減少させた

- 炎症性損傷 12 %
- 保持的損傷 9 %

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

■ 2 % Black BeeOme™



*p<0.001 versus initial conditions

**p<0.0001 versus initial conditions



2% Black BeeOme™での肌の赤みの著しい減少:

- 15分後に 2 % 減少
- 3日後に5 % 減少

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

自己評価質問表の分析では統計的に下記のことが判明した:

被験者の100 %が同意またはやや同意:

“肌を柔らかく快適な状態で維持”

被験者の95 %が同意またはやや同意:

“肌のテカリが抑えられた”

“肌が再びバランスを取り戻したように思う”

“肌がきれいに (pure)なったように思う”

被験者の91%が同意またはやや同意:

“過剰な皮脂が減った”

“製品が肌を清潔で新鮮な状態に保たせた”

“肌を長時間テカリなくマットな状態に維持した”

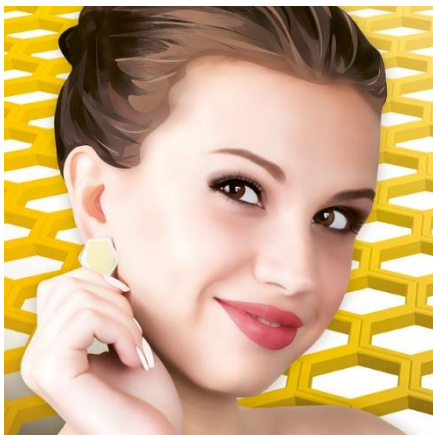
Black BeeOme™

訴求

- 皮脂産生を抑えてマットできれいな肌へ
- 洗浄後の肌微生物叢を再生
- 肌バリアの保護と強化

用途

- シートマスク
- テカリ抑制スキンケア
- Anti-blemish処方
- 敏感肌ケア



マーケティング上の利点

- 希少で極めて耐性に優れたスイスの蜂によるハチミツ
- ハチミツは長い伝統をもつスキンケア用の貴重な原料
- 正常な肌微生物叢への回復をアシスト
- 効果確認済みのシートマスク処方あり



BULK CBD OIL black label

RICH WITH WIDE RANGE OF NEUTRAL
CANNABINOIDS

全成分表示名称

アサ種子油溶解タイプ：アサ種子油、アサ種子エキス

オリーブ油溶解タイプ：オリーブ果実油、アサ種子エキス：

粉末タイプ：カンナビジオール

- **CBD content (オイル)** 6.6%
- **THC**: オイルは<0,03% (検出限界未満)、粉末は0%
- 産地：スロベニア



BULK CBD OIL black label は高濃度CBD（カンナビジオール）を含有する超臨界二酸化炭素抽出したHemp（麻）resinです。その他様々なカンナビノイドやテルペン、フラボノイドを含有しています。

痛みの緩和や抗炎症、自己免疫への作用、抗老化作用、抗菌作用等幅広い効果が期待できます。

ペーストで精製後にオイルに再溶解させているためTHCフリー（検出限界未満）

Hempの栽培（スロベニアとクロアチア）



- Hemp fields in Pannonian planes of Croatia and Slovenian subalpine region through licensed subcontractors. Presently app. 200 ha of European certified industrial hemp strains (*Futura*, *Santhica*, *Kompolti*..).
- Access to additional 1000-1200ha of fields with infrastructure (drying, separation).
- Partly organic certified, partly GACP certification.
- Further processing: drying, separation, pollination, pelletizing.
- Equipment and knowhow for fiber and construction material production.



抽出（超臨界二酸化炭素抽出）



Supercritical CO₂ fluid extraction, outsourcing large-scale extraction facility in Germany under ISO 9001, ISO 14001, HACCP

- use of our own parameters and knowhow
- supervision of Pharmahemp R&D
- projection for 2019 extraction: contract for 60 tons annually (5tons/month)



製造



- Full traceability from entering raw material to final product using an integrated software system (Pantheon(R))
- automated systems for homogenization + filling + final packaging of high quality cosmetic products with CBD (bulk or PH brand)
- Whole production process in compliance with GMP standards
- QC assured by in-house laboratory

Production of:

- Drops,
- Pastes,
- Balms,
- (e-liquids)



製造工程と由来



PharmaHemp d.o.o.
Koprska ulica 106c, 1000 Ljubljana, Slovenia
T +386 1 423 97 90
E office@pharmahemp.si
www.pharmahemp.si
www.pharmahemp.store

The following is a flowchart that outlines the steps taken to produce our high-quality PREMIUM BLACK CBD Drops:

Hemp plant material (whole plant) harvested from the organic fields in Slovenia and Croatia.

Drying in dark place below 30°C



Separating seeds, stalks and stems from plant



Making pellets from seeds, stems, and stalks



Supercritical CO₂ extraction process of pellets (500 bars)



Packaging crude hemp resin in barrels



HPLC analyzing



Refinement



HPLC analyzing



Mixing and blending

Hemp extract from seeds, stalks + cold pressed olive oil (mixing/homogenizing at 40°C, 12 minutes)



HPLC analyzing



Filling in 10 ml bottles



Packaging in 10 ml bottles



Shipping to the customers



PharmaHemp d.o.o.
Koprska ulica 106c, 1000 Ljubljana, Slovenia
T +386 1 423 97 90
E office@pharmahemp.si
www.pharmahemp.si
www.pharmahemp.store

PRODUCT STATEMENT

To Whom It May Concern,

we declare that Pharmahemp products are produced from mature hemp stems, stalks and seeds.

Ljubljana, 14th May 2019

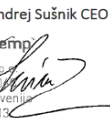
PharmaHemp d.o.o.
CEO Andrej Sušnik

 PharmaHemp d.o.o.
Koprska ulica 106c
1000 Ljubljana, Slovenija
VAT: S111032413

We have certified organic hemp extract (full spectrum).

For US market we use only hemp extract derived solely from stalks, stems, and seeds.

Blend and mixtures are done with certified organic solvents; cold pressed organic olive oil, all solvents are certified Ph. Eur.

Andrej Sušnik CEO

PharmaHemp d.o.o.
Koprska ulica 106c
1000 Ljubljana, Slovenija
VAT: S111032413

規格

CBD crystalline powder

CBD クリスタリンパウダー

物性情報

特徴

アサの種子から精製した CBD の結晶。

組成

表示名称	含有量	成分番号	中文名称	INCI 名 (U.S.)
カンナビジオール	100%	565782	なし	Cannabidiol

性状

外観/色：	白色の結晶	臭い：	無臭
技術的特性：	固形粒子	THC：	<0.03%
溶解性：	水に不溶、オイルに溶解		

菌分析

下記いずれも検出されない。

総好気性菌数、*Esherichia coli*、サルモネラ菌、総大腸菌数、胆汁耐性グラム陰性菌、
総酵母&カビ数、マイコトキシン（総アフラトキシン、総オクラトキシン）

保存条件 / 保証期間

密閉容器に入れ室温または 4℃にて保存。製造から未開封で 2 年以上。

CBD Premium Black DROPS 6.6% in olive oil

CBD オイル

物性情報

特徴

アサの種子から CBD の結晶を精製し、それをオリーブ油へ溶解させた原料。

組成

表示名称	含有量	成分番号	中文名称	INCI 名 (U.S.)
アサ種子エキス	6.6%	565783	大 麻 （ CANNABIS SATIVA） 籽提取物	Cannabis Sativa Seed Extract
オリーブ果実油	93.4%	561946	油橄榄 （OLEA EUROPAEA） 果油	Olea Europaea (Olive) Fruit Oil

性状

外観/色：	帯緑色の液体	臭い：	Hemp 様の臭い
味：	Hemp様の味	技術的特性：	オイル状
比重 (g/ml)：	0.93	屈折率：	1.5
過酸化物質価 (mmol O ₂ /kg)：	5.5	水分 (%)：	<1.0
けん化価 (mgKOH/g)：	157	ヨウ素価 (gl ₂ /100g)：	164
遊離脂肪酸 (%)：	3.5		
THC (%)：	<0.03（検出限界未満）		

栄養価（% by weight tFA）

エネルギー：	885 kJ/3702 kcal		
脂肪：	100 g	飽和脂肪：	10.1 g
炭水化物：	0 g	飽和炭水化物：	0 g
繊維：	0 g	タンパク質：	0 g
塩分：	0 g		

菌分析

下記いずれも検出されない。

総好気性菌数、*Esherichia coli*、サルモネラ菌、総大腸菌数、胆汁耐性グラム陰性菌、
総酵母&カビ数、マイコトキシン（総アフラトキシン、総オクラトキシン）

保存条件 / 保証期間

密閉容器に入れ室温または 4℃にて保存。製造から未開封で 2 年間。

DOCUMENTATION_3
Test certificate of CBD crystalline powderCesta v Gorice 8,
1000 Ljubljana, Slovenia

TEST CERTIFICATE No.: 2019-3845

ISSUED TO
PharmaHemp d.o.o.Sample name: CBD CRYSTALLINE
POWDER
Sample type: Crystals
Batch No.: CB99019256A
Method: PHS1M7
Date received: 13/9/2019
Date tested: 13/9/2019

CANNABINOID PROFILE

	wt%	mg/g	
CBDV	0.33	3.3	0.33 wt%
CBDA	BLQ	BLQ	
CBGA	BLQ	BLQ	
CBG	BLQ	BLQ	
CBD	99.53	995.3	99.53 wt%
THCV	BLQ	BLQ	
CBN	BLQ	BLQ	
CBC	BLQ	BLQ	
THC	BLQ	BLQ	
THCA	BLQ	BLQ	
TOTAL	99.86	998.6	

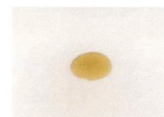
Measurement units and abbreviations: wt% = weight percent, mg/g = milligram/gram, BLQ = Below the Limit of Quantitation (0.03 wt%), ND = Below the Limit of Detection (0.01 wt%).

Authorization: Dr. Boštjan Jančar, CTO

Date: 13/12/2020

Signature:

TEST CERTIFICATE No.: 2020-520

ISSUED TO
PharmaHemp d.o.o.Sample name: CBD DROPS PRIM BLK 6.6% -
olive oil
Sample type: Drops
Batch No.: DR06620199B
Method: PHL_RPC_10C
Date received: 18/05/2020
Date tested: 19/05/2020Batch No: DR06620141B
ExpireDate: 11/2021

CANNABINOID PROFILE

	wt%	mg/g	
CBDV	0.96	9.6	0.96 wt%
CBDA	< LOQ	< LOQ	
CBGA	< LOQ	< LOQ	
CBG	0.31	3.1	0.31 wt%
CBD	6.65	66.5	6.65 wt%
THCV	0.61	6.1	0.61 wt%
CBN	< LOQ	< LOQ	
CBC	< LOQ	< LOQ	
THC	< LOQ	< LOQ	
THCA	< LOQ	< LOQ	
TOTAL	8.53	85.3	

Measurement units and abbreviations: wt% = weight percent, mg/g = milligram/gram, < LOQ = Below the Limit of Quantitation (0.03 wt%), ND = Not detected (< 0.01 wt%).

Authorization: Dr. Boštjan Jančar, CTO

Date: 19/05/2020

Signature:

Total or partial reproduction of this document is not allowed without the permit of PharmaHemp d.o.o. The results given herein apply to the submitted sample only and are not being applicable to the whole batch or variety. This certificate does not substitute any other legal document.

Total or partial reproduction of this document is not allowed without the permit of PharmaHemp d.o.o. The results given herein apply to the submitted sample only and are not being applicable to the whole batch or variety. This certificate does not substitute any other legal document.



NanoCacao

Deep comfort & relaxation

Nano Cacao(水溶性) と Nano Cacao O(油溶性)の組成

Nano Cacao

全成分表示名称

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

Nano Cacao O

全成分表示名称

トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル, カカオエキス, トコフェロール

Are you Addicted to Chocolate?



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

Cocoa Beans Contain „Feel-Good“ Chemicals

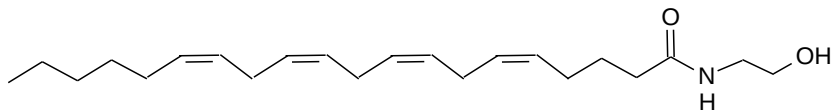


- **Tryptophan** ("chocolate's ecstasy")
脳内でセロトニンを産生するための律速化学物質 → feel-good 化学物質
- **Phenylethylamine**
(PEA, "chocolate's amphetamine") 脳の快楽中枢を刺激
- **Anandamide**
Marijuana (マリファナ; euphoria)と同じ標的を活性化し、肌の筋肉をリラックスさせて肌の滑らかさを向上させる

Anandamide

A Lipid Messenger of „Good-Mood“

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



Cannabinoid Receptors

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

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

Activity of Anandamide

アナンダミドは下記に関わる:

- 神経調節
- 痛覚の抑制
- 気分の刺激
- 筋肉の緩和

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

カカオ豆 由来



熟した果実を持つ *Theobroma cacao* の木
(鞘)

カカオの果実が開き、カカオ豆が自然に発
酵し始めて最初のアロマを発生させる

乾燥して綺麗にしたカカオ豆をローストー
割れてその香り(アロマ)を生じる

殻を除去して粗挽きカカオ豆を砕く

NanoCacao の調製

不活性油中での粗挽きカカオの抽出

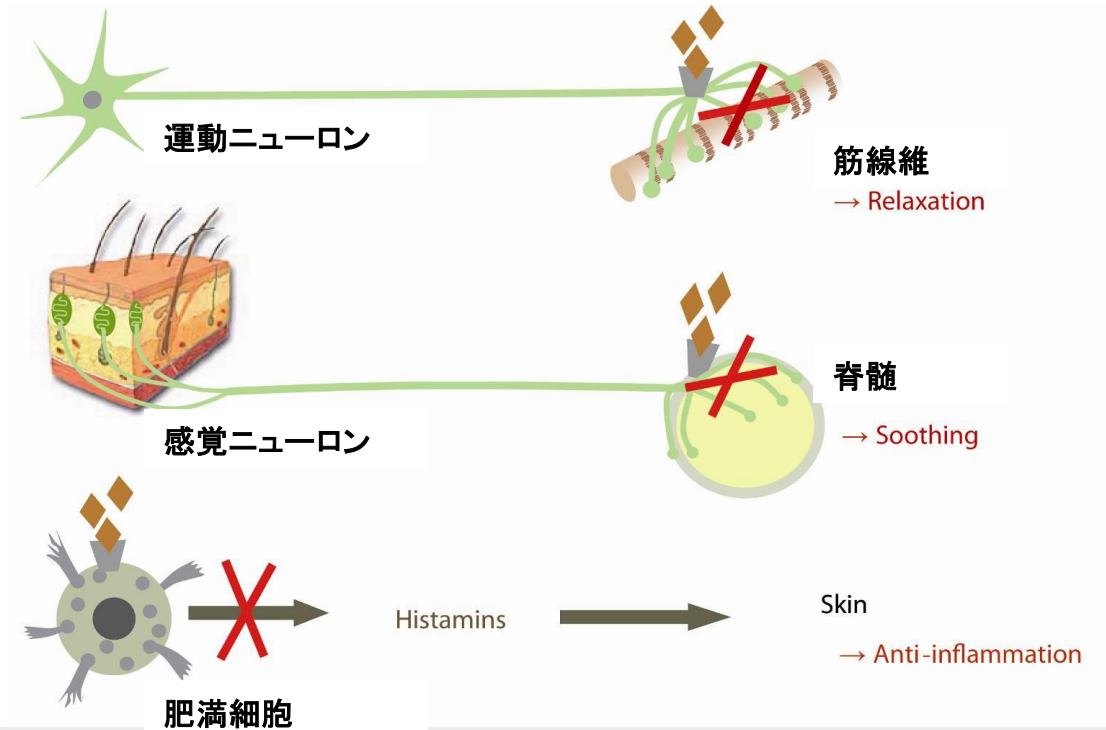
ろ過工程

ナノエマルジョン中へオイルをカプセル化

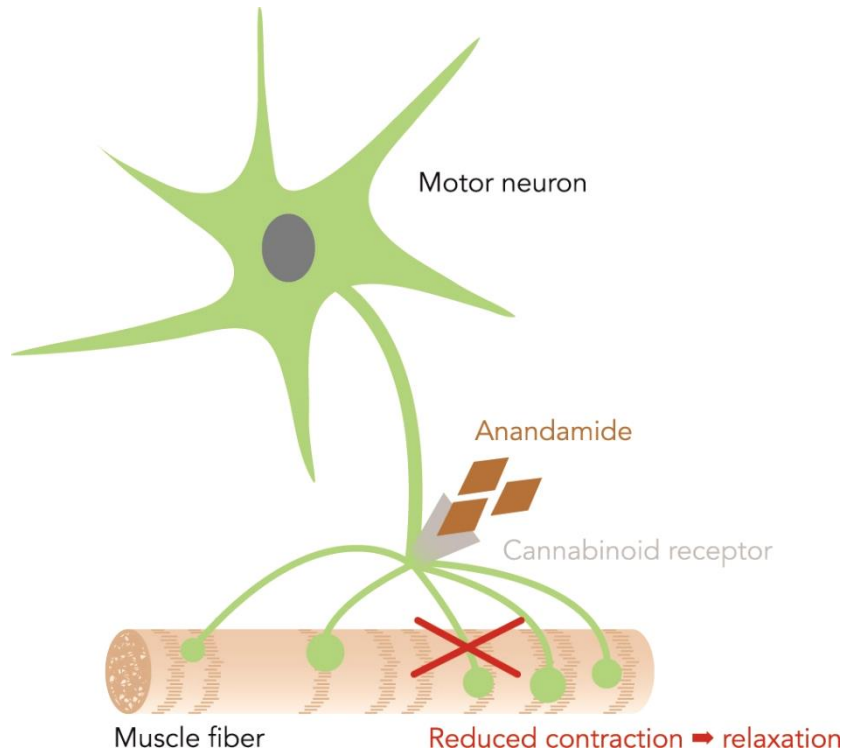
→ NanoCacao O

→ NanoCacao

アナンダミドの活性プロフィール



アナンダミドのメカニズム

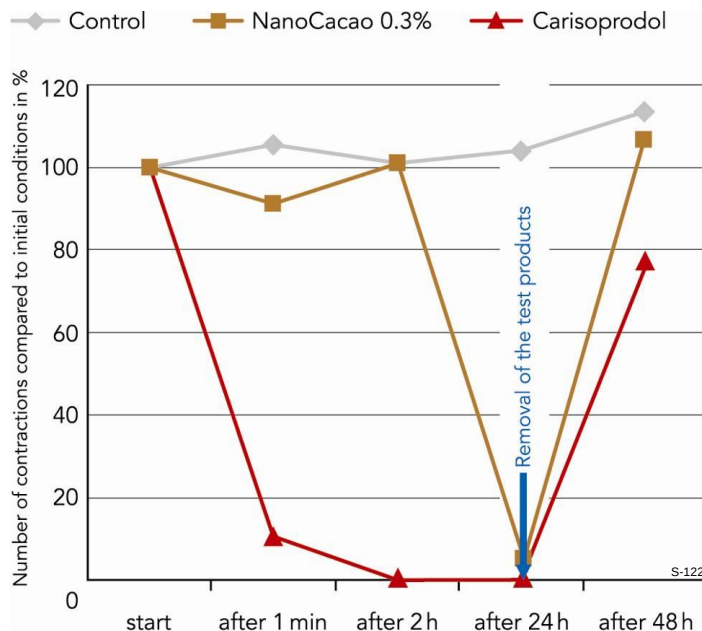


NanoCacao は筋肉の収縮をスローダウンさせる

試験デザイン

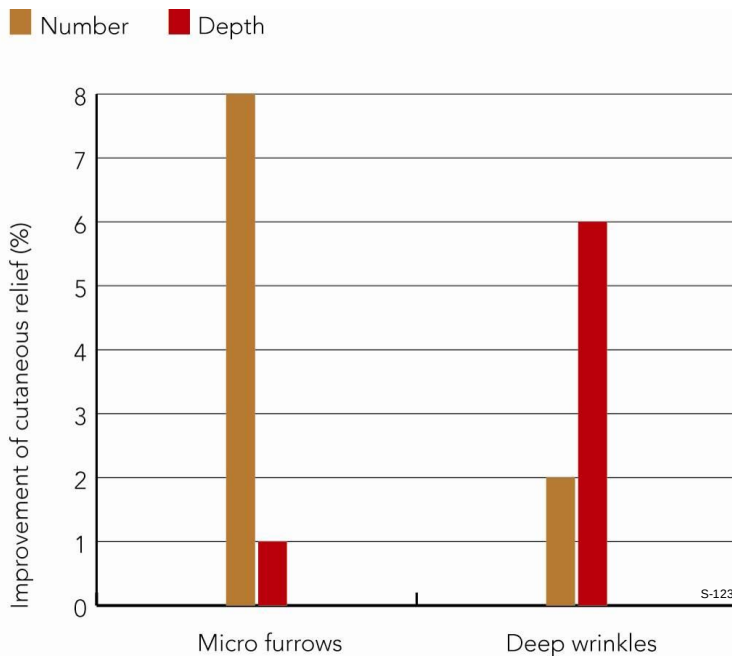
- 筋線維を脊髄神経細胞と共に共培養
- 筋肉が神経筋接合部が飽和する高レベルになる共培養21日後に使用する
- 培養は倒立顕微鏡とビデオカメラで観察
- 30秒間収縮頻度を測定

NanoCacao は筋肉の収縮をスローダウンさせる



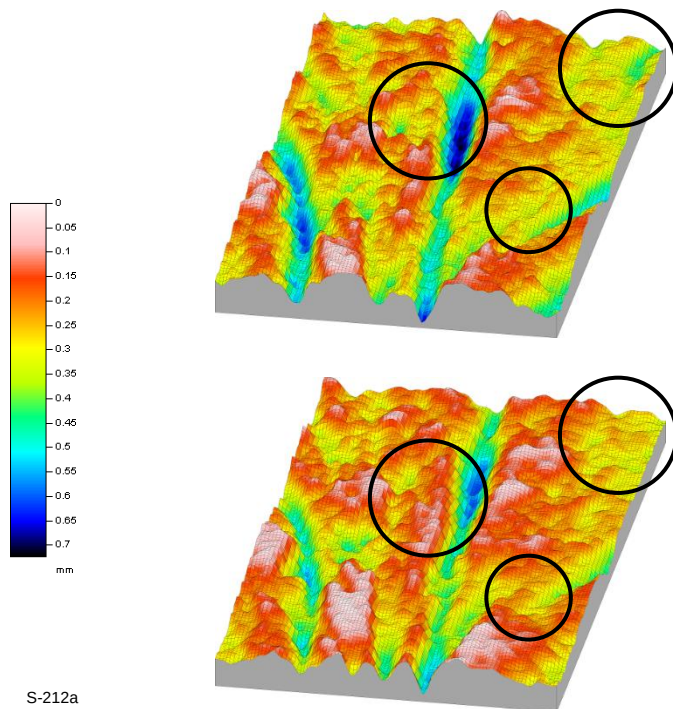
24時間のインキュベーション後に0.3% Nano Cacao は筋肉の収縮頻度をスローダウンさせた。
この効果は完全に可逆的であった。

NanoCacao はシワを滑らかにする



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

Micro-Relief を滑らかにする効果



試料: 3% NanoCacao エマルション

試験部位: 目尻

被験者数: 20名

被験者数: 36-61歳

使用回数: 1日2回28日間

機器: PRIMOS



28 日後の結果

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

NanoCacao

訴求 & 応用 & マーケティング上の利点



訴求

- 肌の脱ストレスとリラックス
- 肌の緊張を緩和
- Micro-relief を滑らかに

応用

- 抗ストレス関連製品
- カラーコスメ
- 健康と SPA 関連製品

マーケティング上の利点

- 食品と化粧品の融合のトレンドに合致
- “Swissness” 訴求



ムナプシス

MUNAPSYS™

#CHOOSEYOUREXPRESSION



in-cosmetics®
north america
 Innovation Zone
Best Ingredient
Award 2018
BRONZE



PRE- & POST-
SYNAPTIC



EXPRESSION
WRINKLES



SMILING

Feel free to live

表情ジワは筋収縮の繰り返しの結果である



#chooseyourepression

Your choice: modulation of expression wrinkles



✓ 局所的 BoNT (ボツリヌス毒素)
様

✓ Pre & post-シナプス メカニズム
(all-in-one)

✓ 新規 & ユニークなメカニズム

✓ 優れた毒物学的プロファイル



Muscle contraction: pre- & post-synaptic pathways



1

活動電位
(ニューロン)

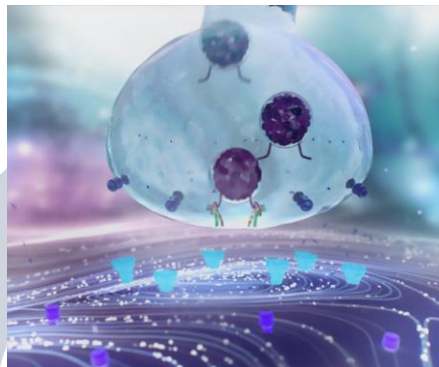
- ✓ 陽イオンチャネルを通じての脱分極で活動電位を生じる



2

SNARE complex
(ニューロン)

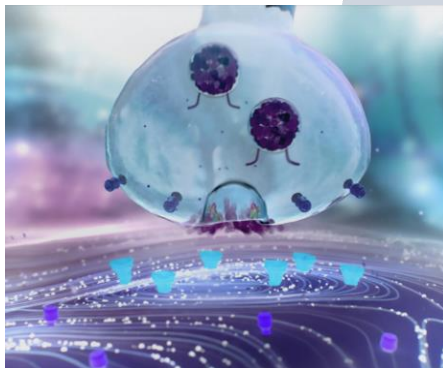
- ✓ Munc-18 は syntaxin に結合し、その後 SNAP-25 と VAMP (vesicle内) に結合して SNARE complex を形成する



3

シナプス コミュニケーション

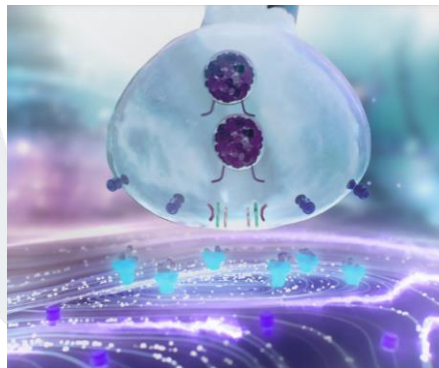
- ✓ 小胞がニューロン膜と結合してアセチルコリン(ACh)を放出する



4

筋肉収縮

- ✓ 筋膜中でAChがその受容体に結合
- ✓ 脱分極, Ca^{2+} 動員 & 筋肉収縮



ボツリヌス毒素はSNAREタンパクを切断し、複合体の形成を阻害して筋肉を麻痺させる

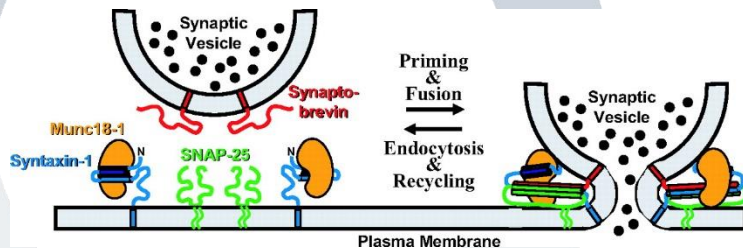
・**Argirelin (Acetyl Hexapeptide-8)** : SNAP25のN末端を模倣。SNAP25とSyntaxinのつながりを阻害してシナプス小胞との結合を阻害する。

・**Syn-Ake (Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate)** : アセチルコリン受容体を阻害



・MUNAPSYS

- ① Munc18とSyntaxinの結合を阻害することでシナプス小胞とSNARE複合体のつながりを阻害
- ② アセチルコリン受容体阻害



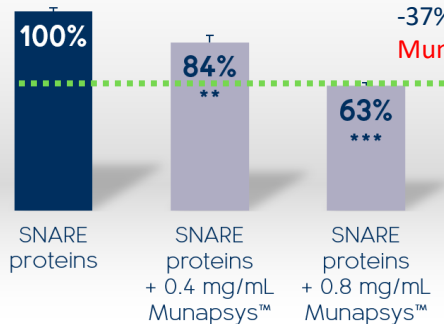


Pre-synaptic efficacy

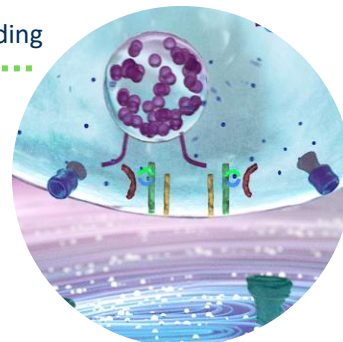
✓ SNARE complex 形成

Munc-18/syntaxin binding (SNARE complex assembly)

NEW



*** p<0.001 vs SNARE proteins
** p<0.01 vs SNARE proteins



SNARE
complex集
合の最初
のステップ
を阻害

- In tubo
- 3 h with Munapsys™ + syntaxin (pre-treatment)
- ELISA
- SNARE proteins: Munc-18 と syntaxin

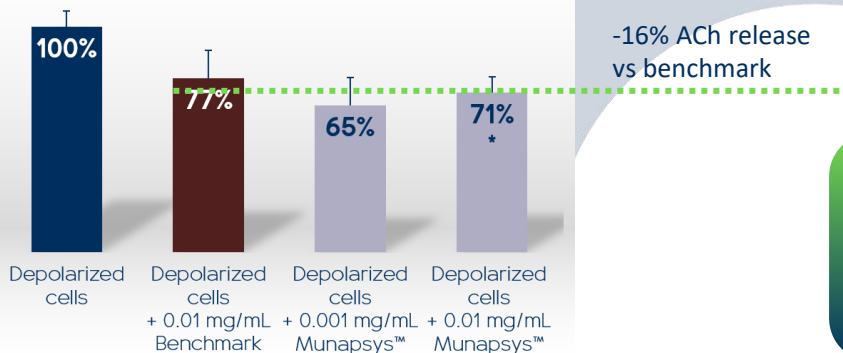
Munapsys™ はsyntaxinに結合し、これゆえ
SNARE complex集合のためのMunc-18へ
の結合が不可能となる



Pre-synaptic efficacy

✓ シグナル放出

Modulation of the neuronal signal
(acetylcholine release)



*p<0.05 vs depolarized cells

ベンチマークよりも筋肉への神経細胞信号をよりスムーズにした

- ヒトNeuroblastoma (神経芽細胞腫)細胞株 (LAN cells)
- Munapsys™
- ベンチマーク: Acetyl Hexapeptide-8
- 1 h
- 蛍光
- KClでの脱分極はニューロン内の活動電位とACh放出を誘導する

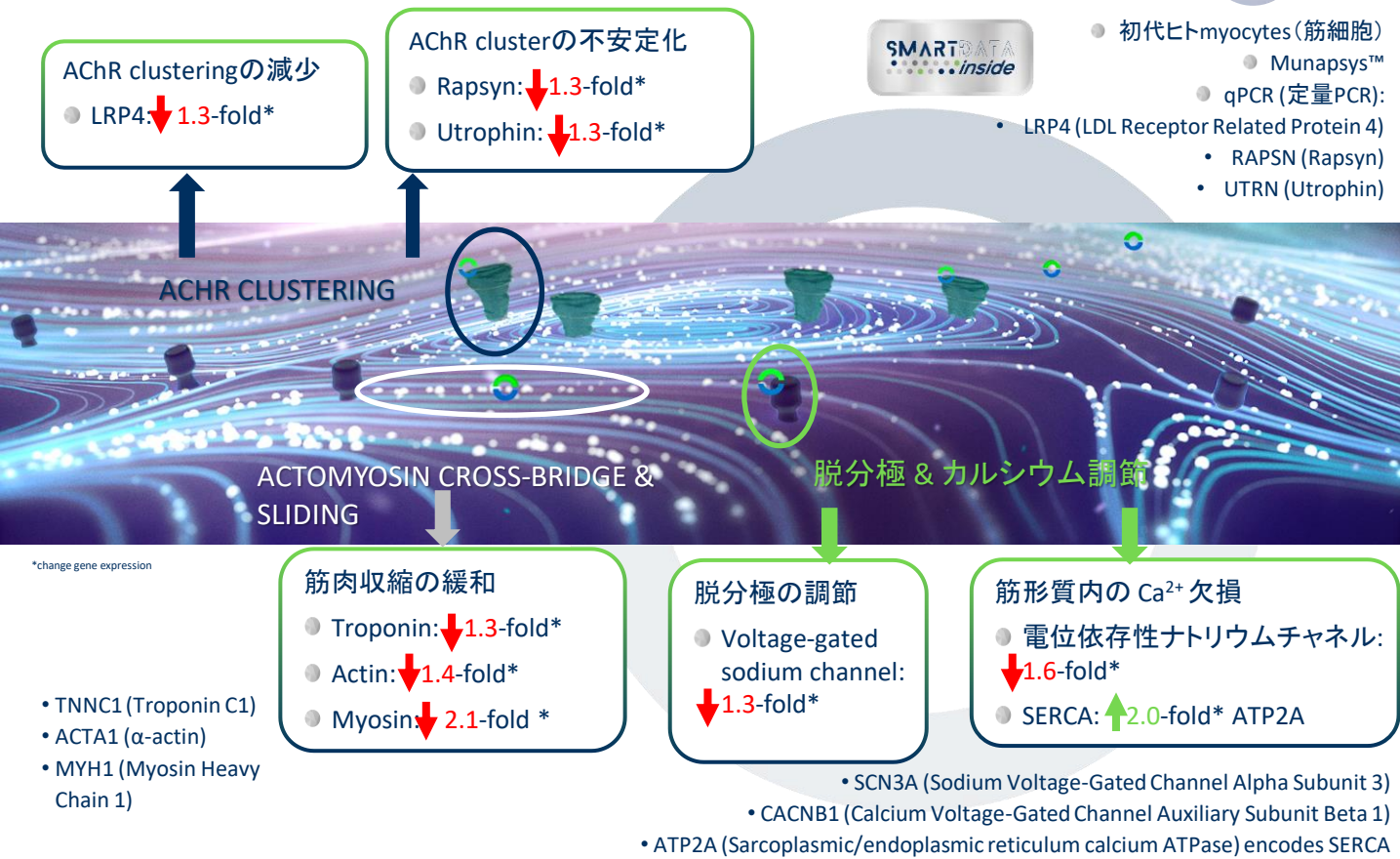
ACh はニューロン内の小胞から放出され、NMJを通じて移動し、筋肉内のAChRに到達する (post-synaptic 経路の活性化)



Post-synaptic efficacy



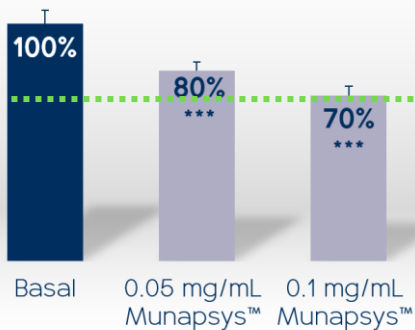
- 初代ヒトmyocytes (筋細胞)
 - Munapsys™
 - qPCR (定量PCR):
 - LRP4 (LDL Receptor Related Protein 4)
 - RPSN (Rapsyn)
 - UTRN (Utrophin)



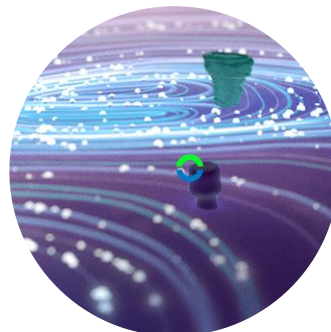
Post-synaptic: 脱分極 & カルシウム調節



Ca²⁺ release in the sarcoplasm (%)



-30%
Ca²⁺ が actin-myosin スライディングに使用可能
***p<0.001 vs basal



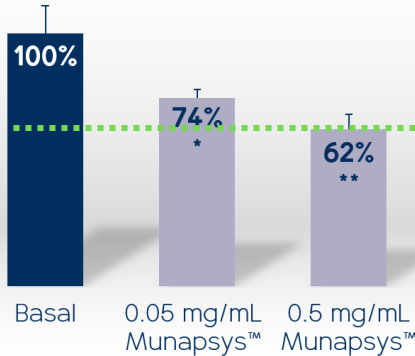
筋形質内で放出されたCa²⁺ が troponinと結合し, actin myosin cross-bridgeにフィラメントのスライド誘導を許す (筋収縮)

- 分化 Human Skeletal Myoblasts (hSkMC)
- Munapsys™
- 48 h
- 蛍光



Post-synaptic efficacy: myosin fibers

Myosin modulation
(levels, %)



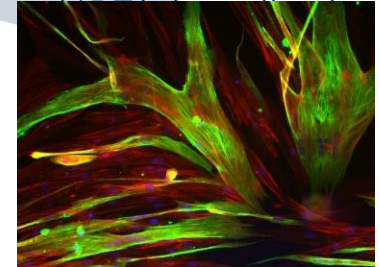
**p<0.001 vs basal
*p<0.05 vs basal

ミオシンレベルの調節
は actin-myosin sliding
をスムーズにさせ、筋収
縮を減少させる

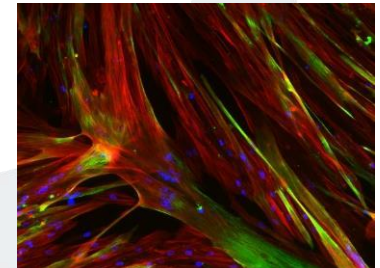
-38% myosin



未処理 (myosin in green)



0.05 mg/mL Munapsys™
(myosin in green)



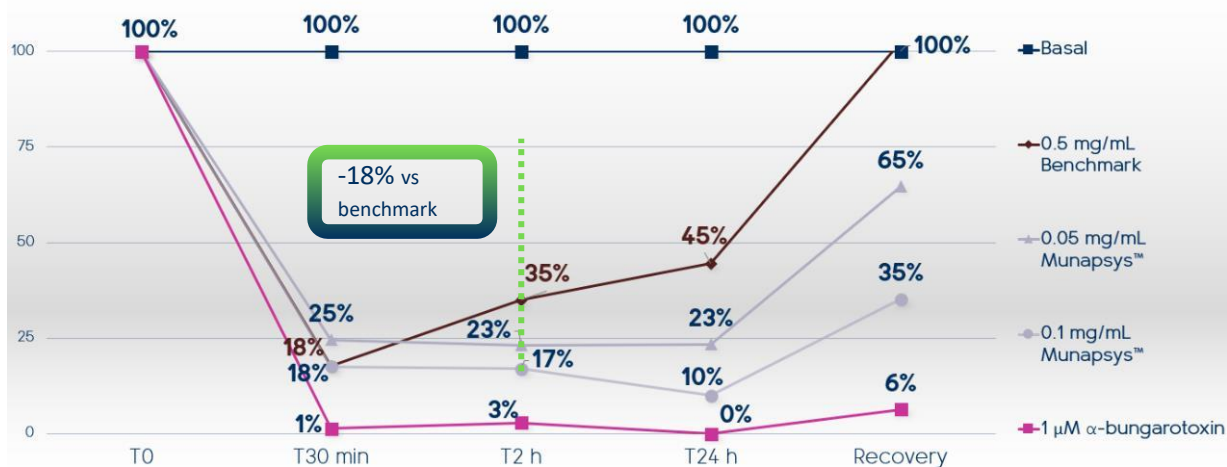
- 分化 Human Skeletal Myoblasts (hSkMC)
- Munapsys™
- 48 h
- 免疫蛍光法

Pre & post-synaptic efficacy

✓ ヒトニューロン－筋肉収縮



Muscle contraction (%)



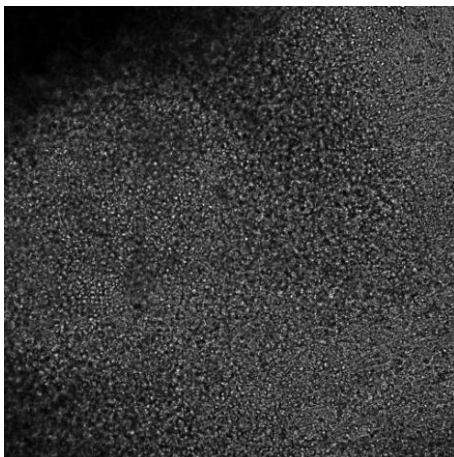
- hiPS細胞由来Motor neurons
- Munapsys™
- ベンチマーク: Acetyl Hexapeptide-8
- 顕微鏡

低濃度でもベンチマークよりも優れた
ニューロン-筋収縮調節

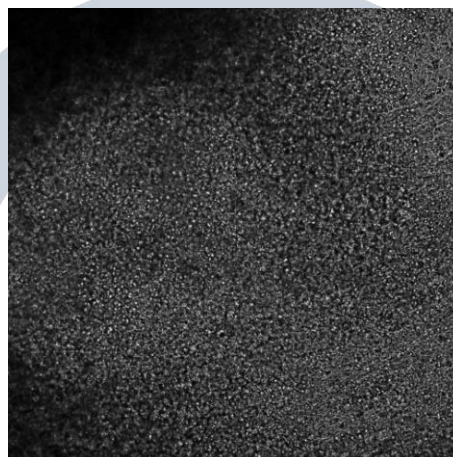
Pre & post-synaptic efficacy

✓ ヒトニューロン - 筋収縮

T0



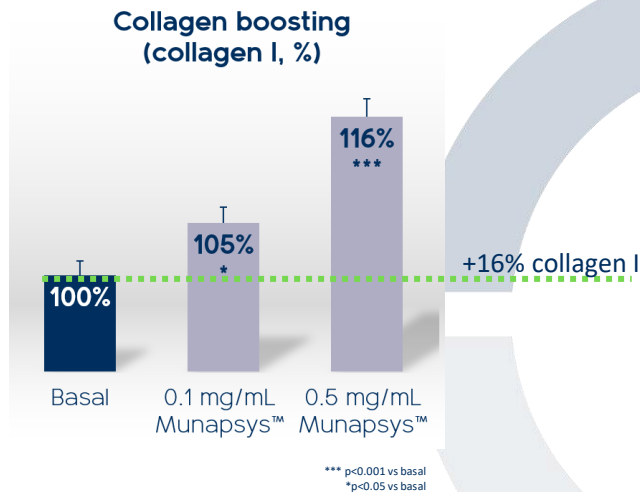
T30 min
0.05 mg/mL Munapsys™
active ingredient



- hiPS細胞由来Motor neurons
- ヒト筋肉細胞
- Munapsys™
- ベンチマーク: Acetyl Hexapeptide-8 active ingredient
- Microscopy

Human-induced pluripotent stem cells (hiPSC)
Engineering をヒト線維芽細胞からモーター
ニューロンへの分化のために使用し、その後
neuro-muscular junctionsを作るためにヒト筋肉
細胞との共培養おこなった。

- ✓ Firming
- ✓ Wrinkle smoothing
- ✓ Reinforcing



コラーゲンブースターが経
時的シワ改善を補助

- ヒト真皮線維芽細胞
- Munapsys™
- 24 h
- ELISA

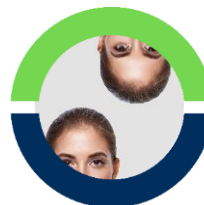
Munapsys™, #chooseyourexpression



- ✓ 筋収縮を調節
- ✓ Pre & post-synaptic メカニズム (all-in-one)
- ✓ 新規 & ユニークなメカニズム
- ✓ 優れた毒性学的プロフィール

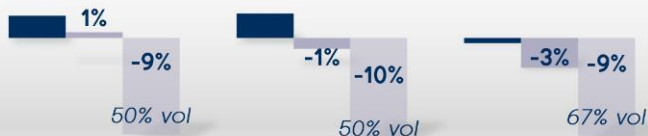


#chooseyourexpression



Roughness improvement (T7 days, %)

■ Placebo ■ 3% Munapsys™ (average) ■ 3% Munapsys™ (responders)



Average roughness (Ra)

Average relief (Rz)

Max relief height (Rt)

• $p < 0.05$ vs T0

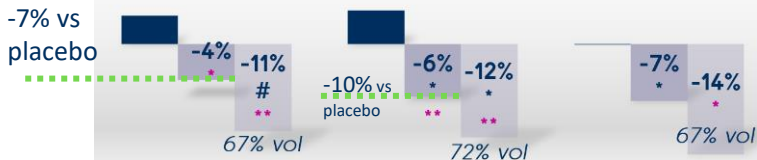
$p < 0.1$ vs T0

** $p < 0.01$ vs placebo

* $p < 0.05$ vs placebo

Roughness improvement (T14 days, %)

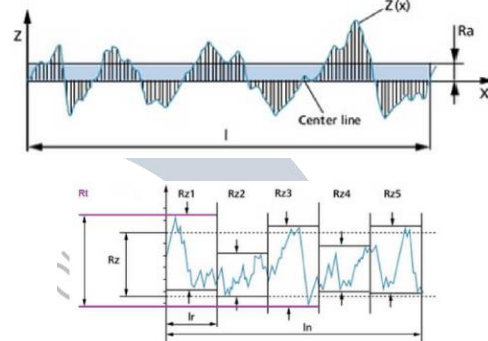
■ Placebo ■ 3% Munapsys™ (average) ■ 3% Munapsys™ (responders)



Average roughness (Ra)

Average relief (Rz)

Max relief height (Rt)



Up to (T14 days):

-20.9% average roughness

-21.5% average relief

-25.4% maximum relief height

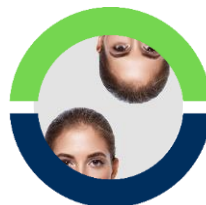
● 18名の女性被験者

● 年齢: 35-55

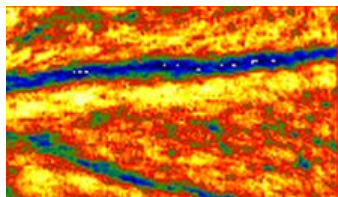
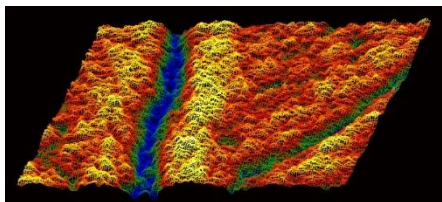
● 3% Munapsys™配合クリーム

● 1日2回 14日間, 顔半分

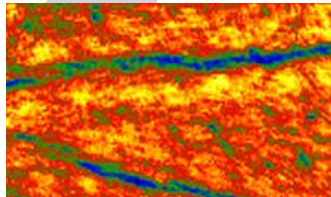
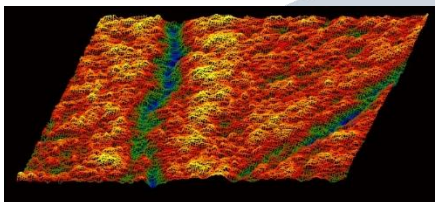
● PRIMOS



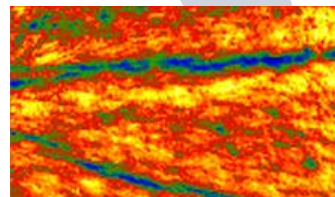
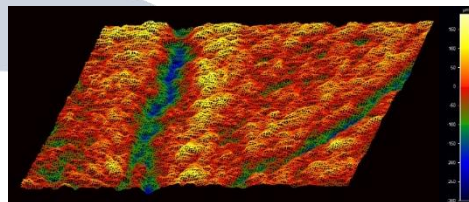
T0 days



T7 days



T14 days

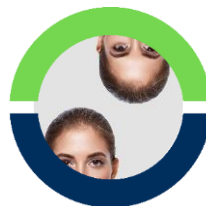


- Vol 13
- 45 歳
- 3% Munapsys™ 配合クリーム
- 1日2回 14日間, 顔半分
- PRIMOS

T7 days (3% Munapsys™)
-25.5% average roughness (Ra)
-14.2% average relief (Rz)
-16.6% max relief height (Rt)

T14 days (3% Munapsys™)
-18.3% average roughness (Ra)
-21.4% average relief (Rz)
-25.4% max relief height (Rt)

#chooseyourexpression



Depth biggest wrinkle (%)

■ Placebo ■ 3% Munapsys™ ■ 3% Munapsys™ (responders)

-2% vs
placebo

-4%
-6%
-15%

72% vol

T7 days

-7%
#

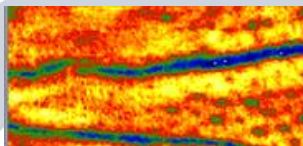
-11%
*

67% vol

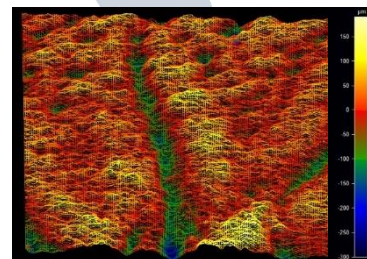
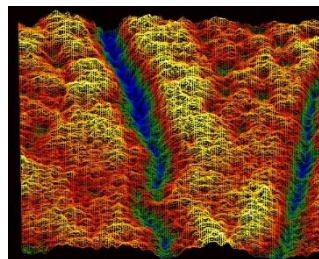
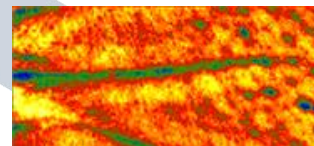
T14 days

-4% vs
placebo

T0 days



T14 days



*p<0.05 vs T0

#p<0.1 vs T0

**p<0.01 vs placebo

Up to:

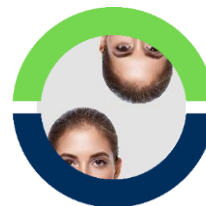
7日間で -25.5%

最大のシワの深さ -36.9%

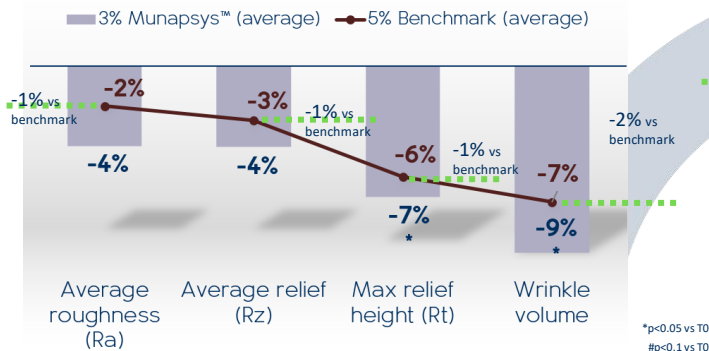
- 18名の女性被験者
- 年齢: 35-55
- 3% Munapsys™配合クリーム
- 1日2回 14日間, 顔半分
- PRIMOS

- Vol 37
- 55 歳

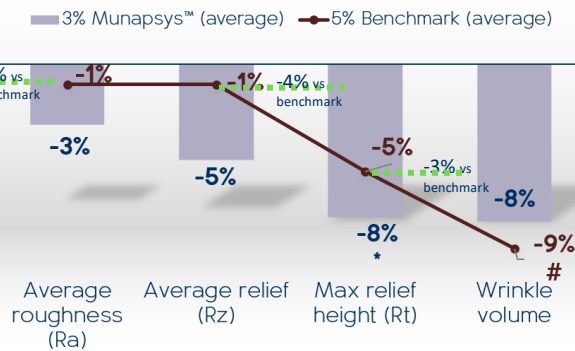
#chooseyourexpression



Wrinkles improvement (T7 days, %)



Wrinkles improvement (T14 days, %)



Up to (T14 days, 3% Munapsys™):

-21.7% Ra
-26.0% Rz
-33.8% Rt
-35.9% wrinkle volume

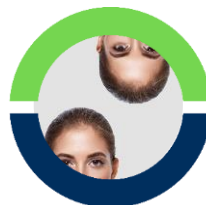


#202093737

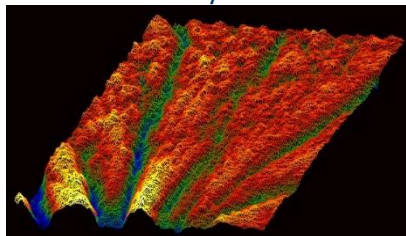
- 18名の女性被験者
- 年齢: 35-55
- 3% Munapsys™配合クリーム
- 5% benchmark*配合クリーム
- 1日2回 14日間, 顔半分
- PRIMOS

*Benchmark: 3% Acetyl Hexapeptide-8 + 2% Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate

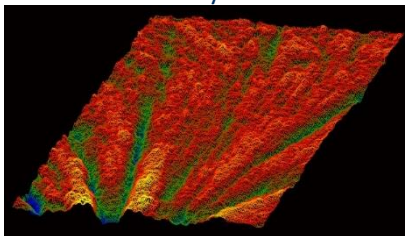
#chooseyourexpression



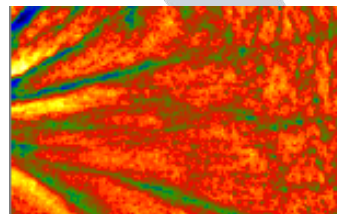
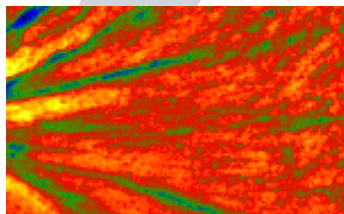
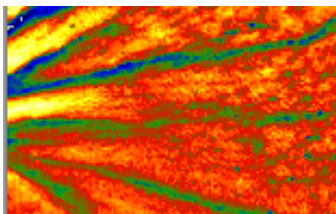
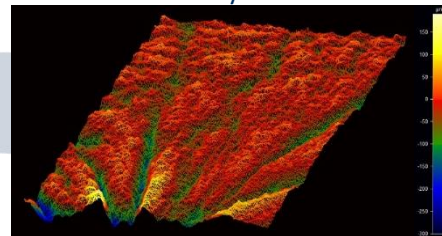
T0 days



T7 days



T14 days



3%

Munapsys™

- Vol 48
- 46 歳
- 3% Munapsys™配合クリーム
- 1日2回 14日間, 顔半分
- PRIMOS

T7 days (3% Munapsys™)

- 14.8% average roughness (Ra)
- 17.2% average relief (Rz)
- 22.9% max relief height (Rt)
- 33.8% wrinkles volume

T14 days (3% Munapsys™)

- 21.7% average roughness (Ra)
- 26.0% average relief (Rz)
- 33.8% max relief height (Rt)
- 35.9% wrinkles volume

#chooseyourexpression

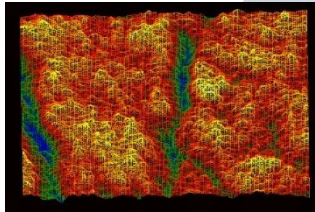
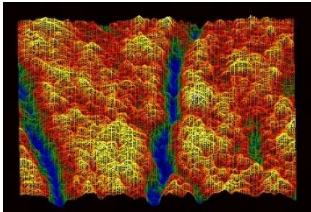
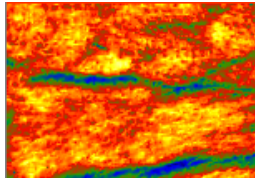
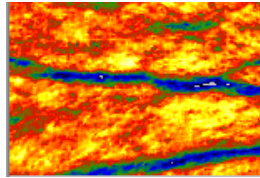


3%

Munapsys™

T0 days

T7 days

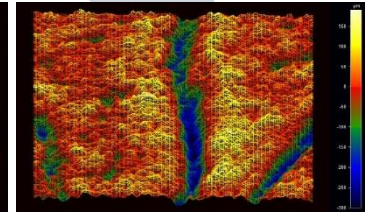
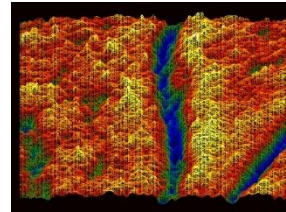
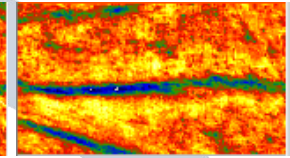
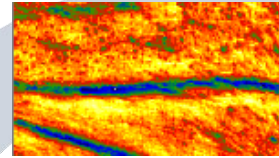


T0 days

T7 days

5%

benchmark



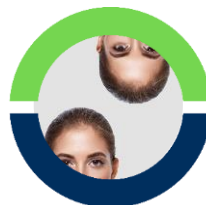
T7 days (3% Munapsys™)
-20.2% average roughness (Ra)
-17.3% average relief (Rz)
-18.7% max relief height (Rt)
-32.0% wrinkles volume

T7 days (5% benchmark)
+0.7% average roughness (Ra)
-2.3% average relief (Rz)
-2.8% max relief height (Rt)
-7.3% wrinkles volume

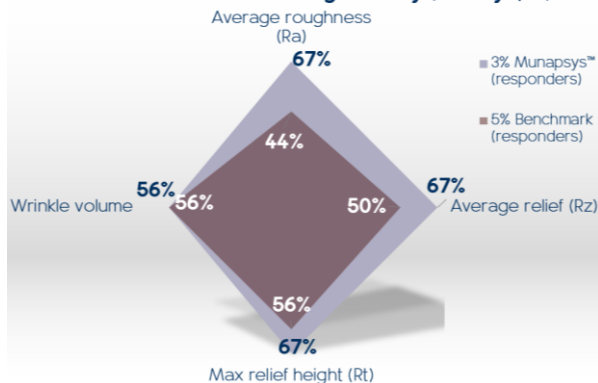
- Vol 45
- 52 歳
- 3% Munapsys™配合クリーム
- 5% benchmark*配合クリーム
- 1日2回 14日間, 顔半分
- PRIMOS

*Benchmark: 3% Acetyl Hexapeptide-8 + 2% Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate

#chooseyourexpression

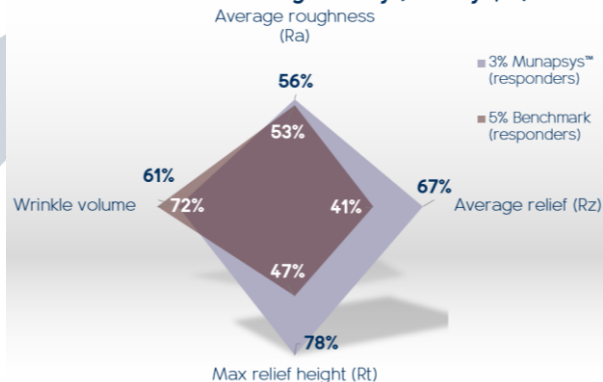


Volunteers showing efficacy (T7 days, %)



Raでは3% Munapsys™ 使用者は5% benchmark 使用者よりも23%多く効果を実感

Volunteers showing efficacy (T14 days, %)



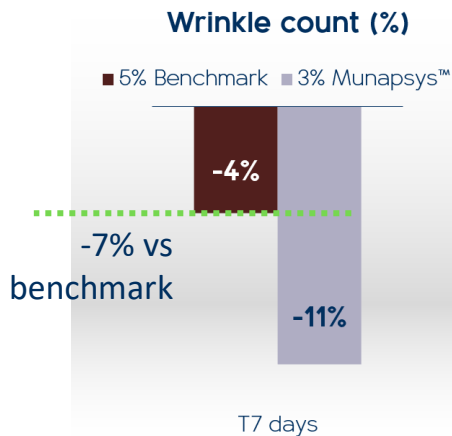
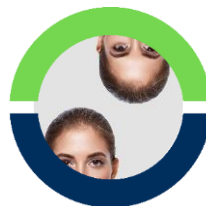
Rtでは3% Munapsys™ 使用者は5% benchmark使用者よりも31%多く効果を実感



- 18名の女性被験者
- 年齢: 35-55
- 3% Munapsys™配合クリーム
- 5% benchmark*配合クリーム
- 1日2回 14日間, 顔半分
- PRIMOS

*Benchmark: 3% Acetyl Hexapeptide-8 + 2% Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate

#chooseyourexpression



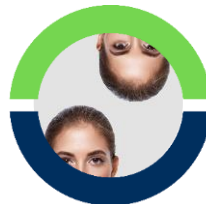
- 18名の女性被験者
- 年齢: 35-55
- 3% Munapsys™配合クリーム
- 5% benchmark*配合クリーム
- 1日2回 14日間, 顔半分

VISIA

*Benchmark: 3% Acetyl Hexapeptide-8 + 2% Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate



#chooseyourexpression



MUNAPSYS™
#CHOOSEYOUREXPRESSION



T0 days

T14 days



3%

Munapsys™

T14 days (3% Munapsys™)

- 10.4% average roughness (Ra)
- 10.3% average relief (Rz)
- 13.6% max relief height (Rt)
- 21.1% wrinkles volume

5%

benchmark

T14 days (5% benchmark)

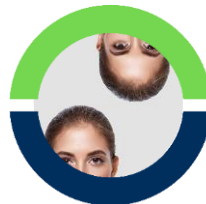
- 1.2% average roughness (Ra)
- 4.5% average relief (Rz)
- +0.1% max relief height (Rt)
- +17.4% wrinkles volume



- Vol 45
- 52歳
- 3% Munapsys™配合クリーム
- 5% benchmark*配合クリーム
- 1日2回 14日間, 顔半分
- VISIA

- *Benchmark: 3% Acetyl Hexapeptide-8 + 2% Dipeptide Diaminobutyryl Benzylamide Diacetate

#chooseyourexpression



MUNAPSYS™
#CHOOSEYOUREXPRESSION



Happier smile
(lifting of commissures, %)

14%

■ 3% Munapsys™
(responders)

T28 days

- 10 名の女性被験者 (33% 応答者)
- 年齢: 35-55
- 3% Munapsys™配合クリーム
- 1日2回 28日間
- Clinical scoring

T0 days



Vol 6, 51 歳

T28 days



+16.7% happier
smile (口角のリ
フティング)



SMILING

#chooseyour**expression**



- ✓ 筋収縮を滑らかに
- ✓ ユニークな pre & post-シナプスメカニズム



- ✓ 表情ジワ



- ✓ 証明された局所的効果
- ✓ 優れた毒性学プロフィール

Applications

MUNAPSYS™
#CHOOSEYOUREXPRESSION



- Relax your worries
- Enjoy your beauty
- Let aging wait
- Express yourself
- The beauty filter



- Free to laugh
- Take out your mask
- Non-surgical retouch



Technical information



○ 原料名: Munapsys™ (ムナプシス)

○ In silico デザインペプチド

○ 推奨配合量: 2-5%

○ 主成分INCI名: Acetyl Hexapeptide-1

○ 全成分表示名称: 水、グリセリン、カプリリル
グリコール、アセチルヘキサペプチド-1

○ 外観: 液体

○ 溶解性: 水溶性

MUNAPSYS™
#CHOOSEYOUREXPRESSION



ムナプシス

MUNAPSYS™

#CHOOSEYOUREXPRESSION



in-cosmetics®
north america
Innovation Zone
Best Ingredient
Award 2018
BRONZE



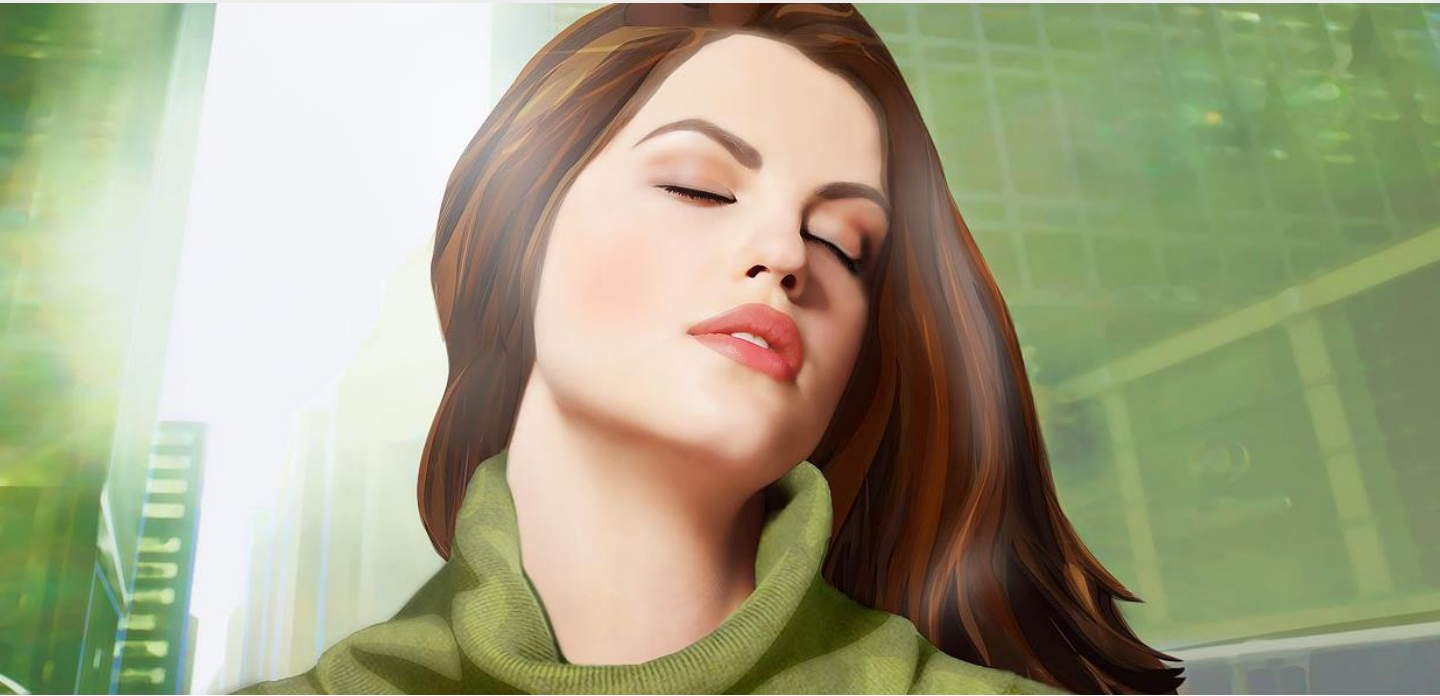
PRE- & POST-
SYNAPTIC



EXPRESSION
WRINKLES



SMILING



Detoxophane (デトキソファン)

肌の解毒システムを活性化

アブラナ科の植物



- ブロッコリーの芽はUSAではフードサプリメントとして現在非常に人気
- 高濃度の**スルフォラファン**を含有
- アブラナ科の野菜はブロッコリー、カリフラワー、大根、ウォータークレスとガーデンクレス

ガーデンクレス芽: 新たな化粧品原料のための源



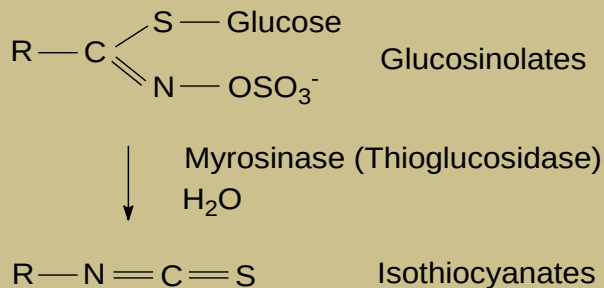
- ガーデンクレスは化粧品用スルフォラファンに適した形状
- 新芽はホモジナイズされ、水で抽出される
- エキスは精製、濃縮され、リポソームに封入される

組成

INCI（表示名称）

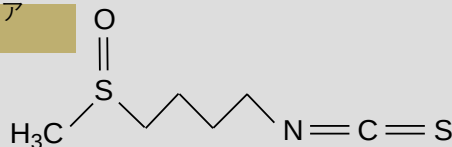
- Lepidium Sativum Sprout Extract（コショウソウ芽エキス）
- Glycerin（グリセリン）
- Lecithin（レシチン）
- Phenoxyethanol（フェノキシエタノール）
- Aqua/Water（水）

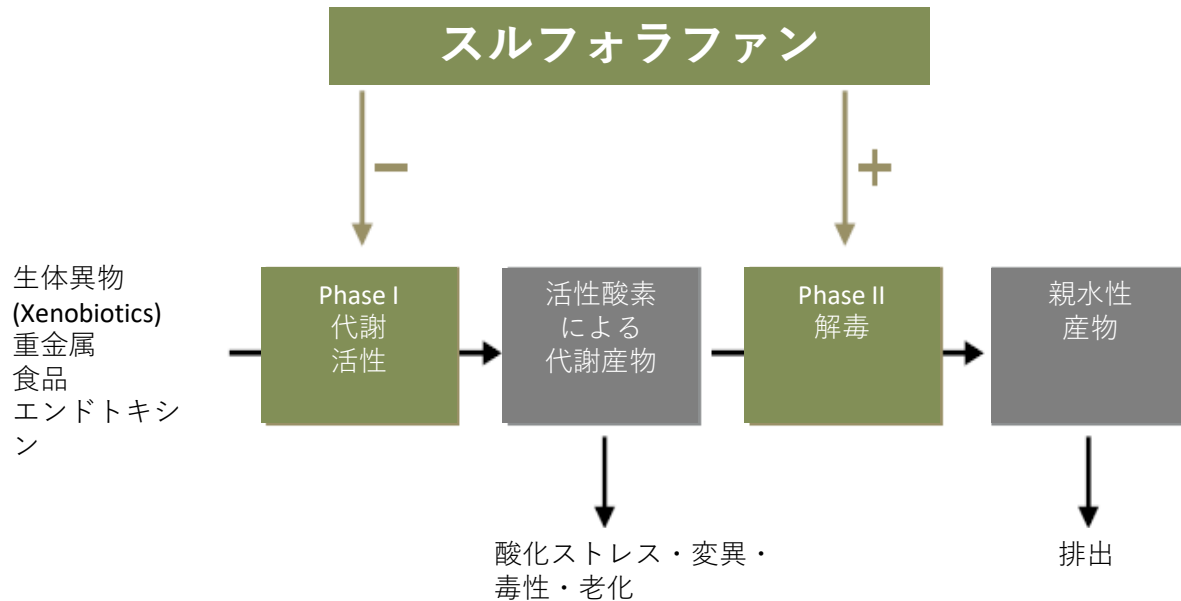
イソチオシアネート: 分子構造



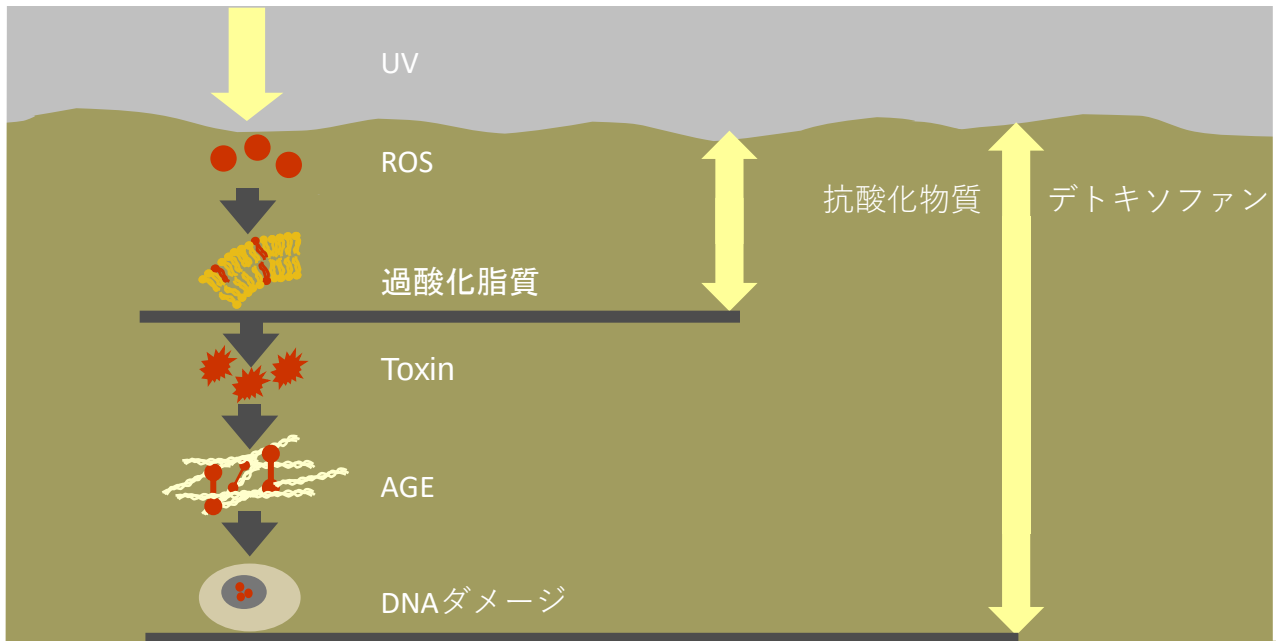
植物ではイソチオシアネートはグルコシノレートと呼ばれるグルコース誘導体として存在する。植物細胞が破壊された時、酵素ミロシナーゼが遊離する。このチオグルコシダーゼはグルコシノレートを遊離グルコースとイソチオシアネートへ変換する。

スルフォラファン



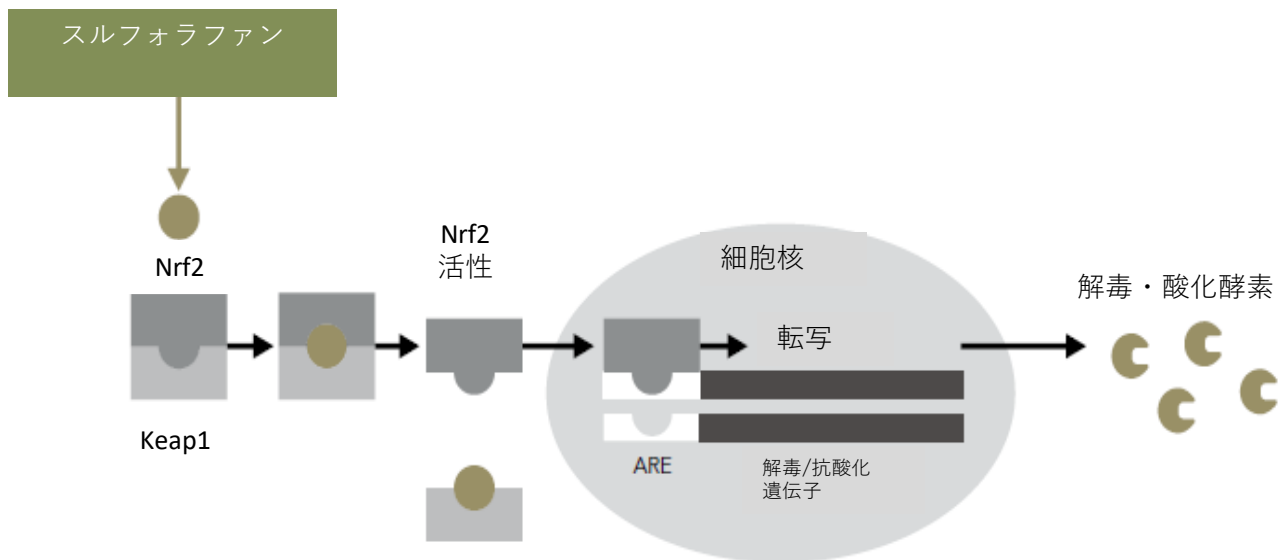


デトキソファンは抗酸化物質以上の作用をもつ



Antioxidant Response Element (ARE ; 抗酸化反応エレメント)を利用した遺伝子発現の活性化

- Antioxidant Response Element **ARE** (抗酸化反応エレメント) は抗酸化システムとフェーズII解毒酵素をコードする遺伝子の制御プロモーター配列である。
- 転写因子 **Nrf2** はARE依存遺伝子発現の重要な制御因子である。
- 通常Nrf2はリプレッサー (抑制体) **Keap1**によりブロックされている。
- **スルホラファン**は Nrf2/ Keap1 複合体を破壊することがわかっている。



酵素発現の調節

方法

- ヒトケラチノサイトを標準の成長培地中で**80%**まで成長させる。
- 異なる濃度のデトキシファンを添加して**24時間**細胞をインキュベートする。
- 細胞を回収して**total RNA**を抽出する。
- リアルタイム定量**PCR**を利用して遺伝子発現分析をおこなう。

Phase I

- Cytochrome P450 isoenzyme 2E1 (CYP2E1)

Phase II

- NADPH: quinone reductase 1 (NQO1)

- Heme oxygenase 1 (HO-1)

- Thioredoxin reductase 1 (TrxR1)

酵素発現の調節

	コントロールに対する酵素発現割合 (%)	
デトキソファン濃度	0.05%	0.2%
Phase I 酵素		
Cytochrome P450 isoenzyme 2E1	-40	-38
Phase II 酵素		
NADPH:quinone reductase 1	75	214
Heme oxygenase 1	212	4182
Thioredoxin reductase 1	184	2316

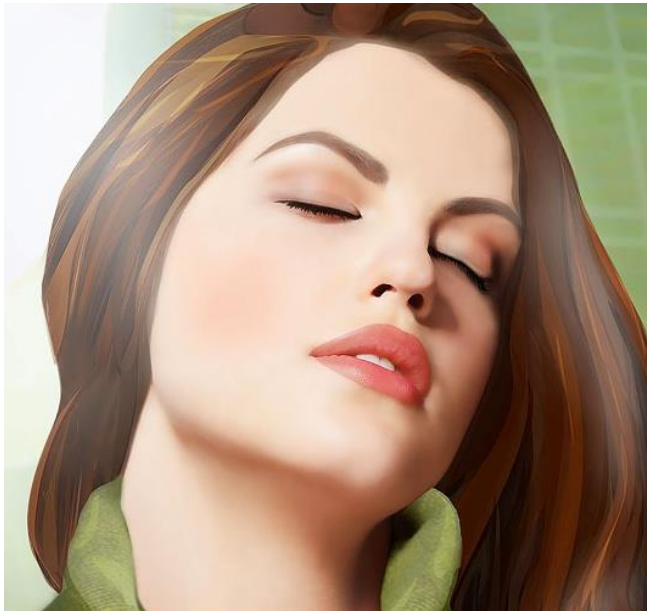
S-131

サマリー



- ブロッコリーや**ガーデנקレスの芽**のようなアブラナ科の野菜は非常に健康に良いことが知られている。
- 植物性栄養素**スルフォラファン**はアクティブ化合物として特定された。
- ガーデנקレスの芽を **デトキソファン** を化粧品用スルフォラファンとして開発するために利用した。

訴求



デトキソファン...

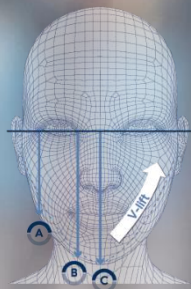
- 肌細胞の解毒システムを活性化
- 汚染から肌を守る
- 目に見える肌老化サインを防ぐ
- 都市公害からの保護
- DNAダメージを防ぐ
- 健康な見た目の肌を作る

SIRTALICE™

A FREEZING BLAST FROM THE DEEP SEA



V-lift in
30 min!



活動的なライフスタイル

- ・アパレル → Athleisure
- ・インスタグラム
→ #筋トレ女子、#マラソン女子、#ヨガ
- ・フィットネスブーム

活動的な女性が増えている

運動して汗をかいても落ちにくいメイク品、
制汗作用、冷却作用のある化粧品の需要増加
→いつでもSelfie可能な状態へ



A refreshing wind for always being selfie-ready

Energy

The Key to Keep Pace, Power & Pure Skin Beauty

Power Play

Consumers are facing an energy crisis as the pace of modern life catches up with them.

Aware of consumers' need to make long-term lifestyle changes to address falling energy levels, beauty brands are delivering products that put energy claims at the forefront of their message.

MINTEL

Trends 2025 Beauty & Personal Care

The four key trends set to impact the global beauty and personal care industry over the next decade

'Powerplay' is among
Mintel's four key
Beauty & Personal
Care Trends 2025

Athleisure

近年の化粧品キーワード: **エネルギー**

○FoodとCosmeが密接する時代

○エナジードリンクブーム

-パワー、即効性 → 健康、美容、女性

○ワークアウト関連商品のヒット

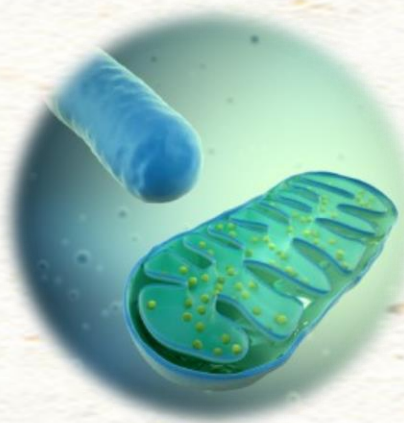
-活動量計(アクティビティトラッカー)

-空前のプロテインブーム



NEOM
ENERGY BOOSTING BEAUTY WORKOUT

～ミトコンドリアって何？～

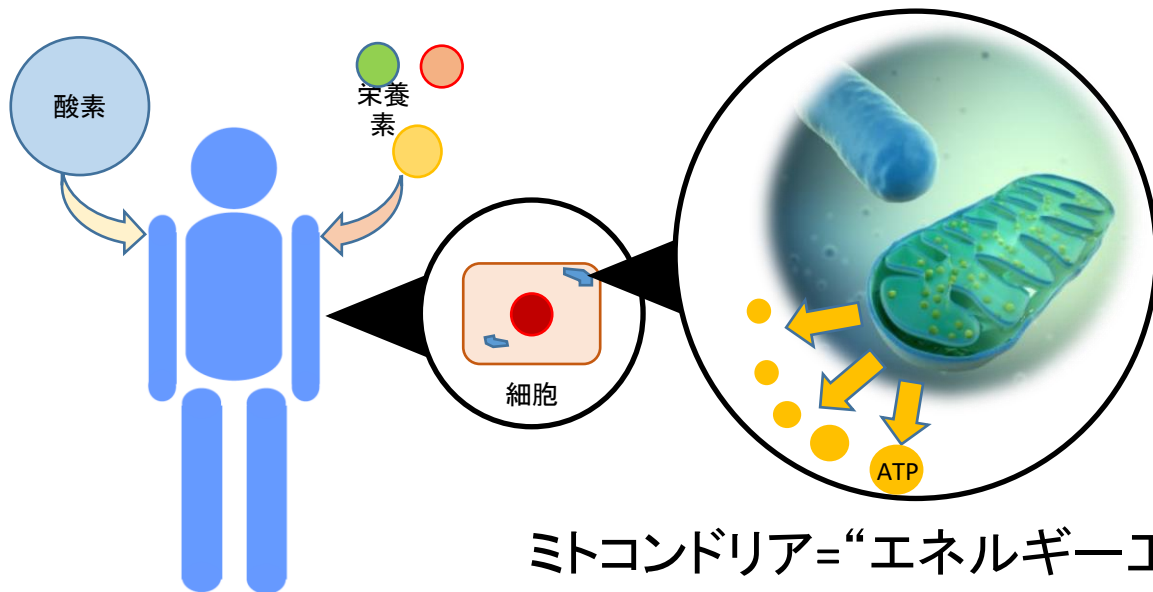


1,ミトコンドリアは、好気呼吸を行い生命活動に必要なエネルギー(ATP)を生産する細胞小器官である。

2,好気呼吸によるエネルギー産生時に発生するのが反応性の高い活性酸素であり、活性酸素の産生源として注目されている。
(ちなみに私たちが呼吸で取り込んだ酸素の90%以上はミトコンドリアで使われている！その酸素を使って成長や生存のためのエネルギー(ATP)を生産する過程で酸素の0.1%-2%が活性酸素に替わるのは避けられない)

3,ミトコンドリアから産生される活性酸素はミトコンドリア自身も傷害し、損傷ミトコンドリアからは一層多くの活性酸素が産生され、それがさらに障害を増幅し悪循環する。

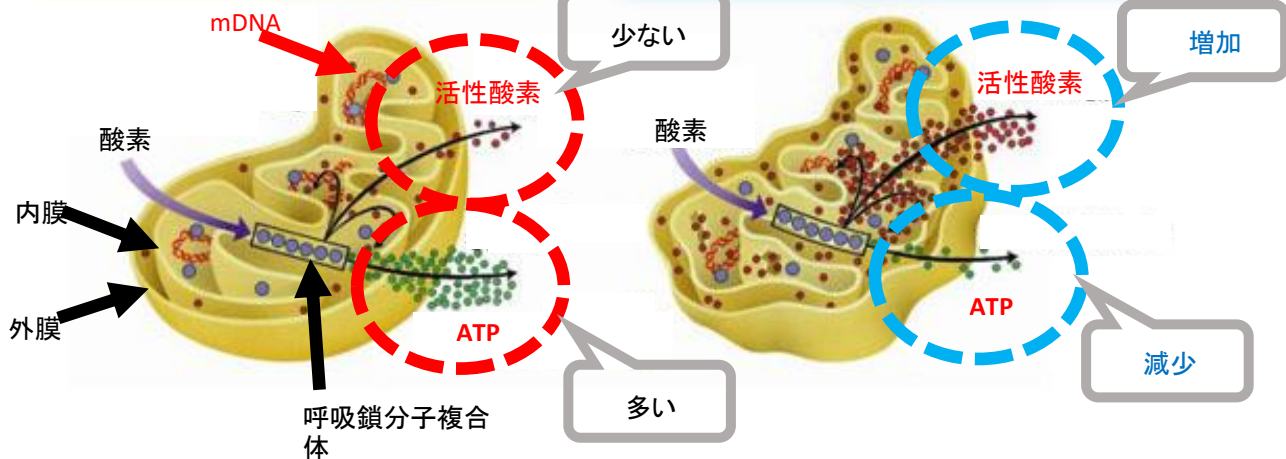
“ミトコンドリア”って何？



“ミトコンドリア”って何？

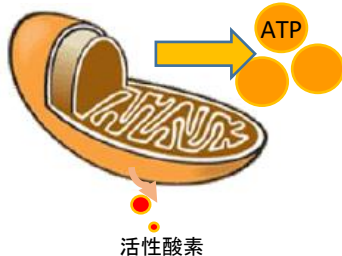
若歳細胞の中のミトコンドリア

老歳細胞の中のミトコンドリア

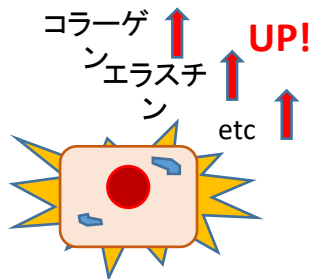


“ミトコンドリア”って何？

①ミトコンドリアが
エネルギー源を作る



②細胞が活発に！

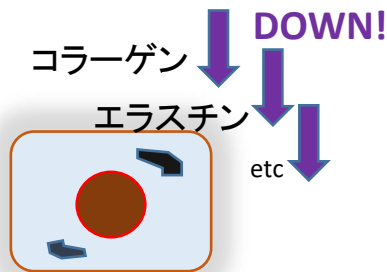


③若々しい肌



“ミトコンドリア”って何？

- ①エネルギー量減少と活性酸素の増加 ②細胞のエネルギー不足！ ③肌の衰え
酸化ダメージによる老化



～ミトコンドリアの肌への影響は絶大～

加齢に伴い
ミトコンドリア
の機能が低下

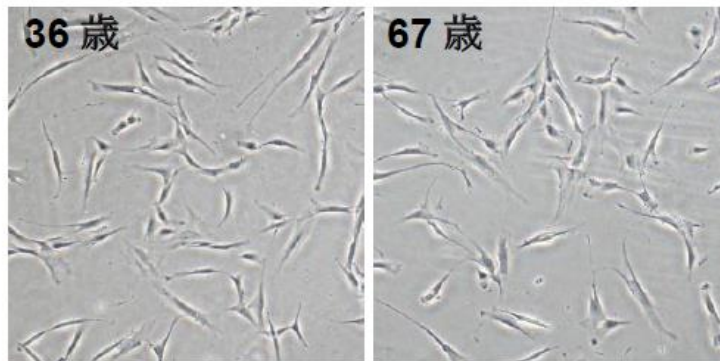


エネルギー
産生量の低下 &

エネルギー産生
時の活性酸素
量の増加

肌老化が進む

ミトコンドリアの質の低下

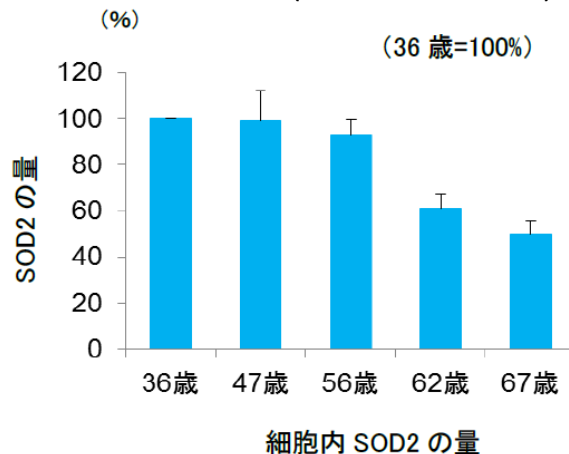


細胞の写真

供与年齢の違いで細胞の形態に変化は見られない が...

ミトコンドリアの質の低下

年齢別SOD2(抗酸化酵素)量

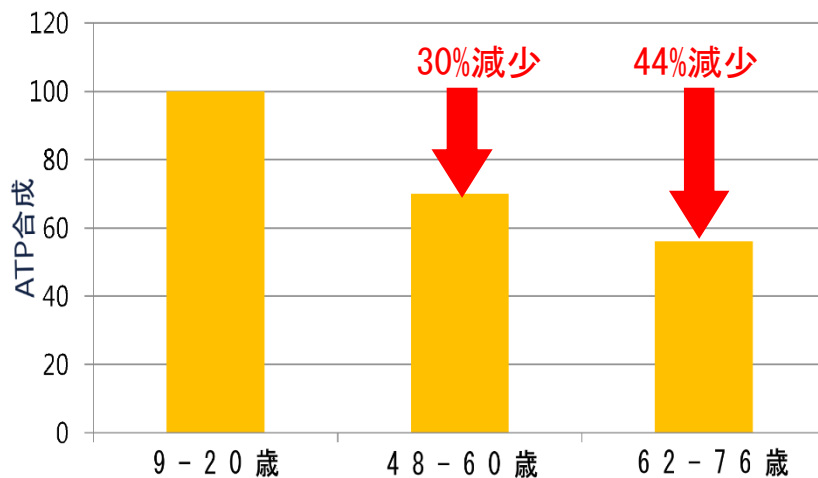


細胞内 SOD2 の量は供与者の加齢に伴い減少していた

株式会社コーセー HPより引用

ミトコンドリアの質の低下

年を経るにつれて減少するATPの割合



引用元: J Ocul Biol Dis Infor. 2010 Sep;3(3):92-108. doi: 10.1007/s12177-011-9061-y. Epub 2011 Jul 26.



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



Malaspina
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

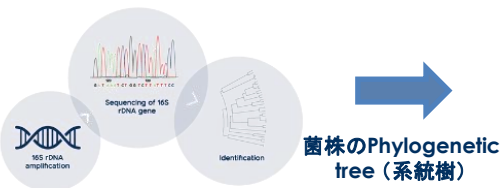
The journey of a strain to become a product

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





Sirtalice™, a freezing blast from the deep sea

Sirtalice™ はMalaspina 探検の最中にReunion Island (レユニオン島; インド洋) 近海で採取された微生物由来のアクティブマリン原料



サンゴ礁がターコイズ色の
浅い礁湖を形成して数千種
の海洋生物を守っている

微生物は下記条件の場所
から採取:

深さ: 3,400 m

水温: 1.5 °C

酸素レベル: 3.8 $\mu\text{mol/L}$

61° 24' 42" Ew.
30° 03' 30" S



Sirtalice™, a freezing blast from the deep sea

活発なfreezing blastがあなたの本当の美しさを引き出し、即効リフティング効果と顔の輪郭のV-reshape効果を提供する

- あなたの肌をRecharge (再充電) し、細胞エネルギーと肌の収縮をブーストする (*in vitro*とヒト皮膚外植片)
- 細胞の結合を強化し、接着斑を向上させる (*in vitro*, ヒト外植片, *in vivo*)
- 即効リフティング & V-shape 効果かつ長く続きもする (*in vivo*)





Your skin needs a quick charge

- 変化の早い現代社会では時間は貴重であるが、肌はケアに時間が必要な宝物である



- 日常リズムに遅れをとらないようにあなたの肌には活発な再充電を手早くおこなう価値がある

A refreshing wind for always being selfie-ready



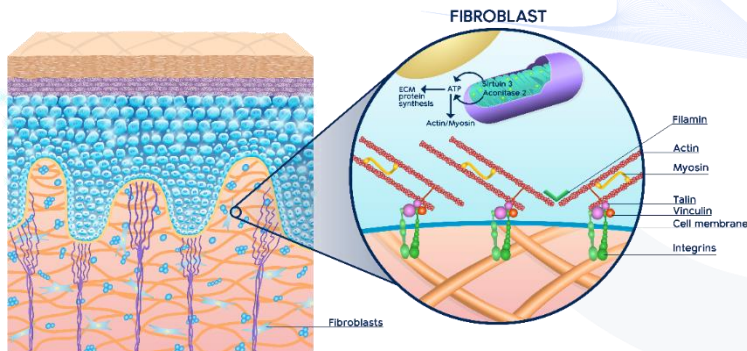


Mitochondria are the skin inner chargers

環境ストレス因子への対処やダメージ修復のために肌にはエネルギーが必要



- ミトコンドリアはmitochondrial respiration(ミトコンドリア呼吸)の間にエネルギーを産生する



- ミトコンドリア膜の両側で電荷が異なる

↓
ATP



Mitochondrial aerobic respiration

- 好気性ミトコンドリア呼吸

- 組織中の酸素を使用

Main ATP supplier

mtDNA ダメージはミトコンドリア呼吸機能障害を引き起こす: $\uparrow$ ROS $\downarrow$ ATP

ECM protein synthesis

Actin/Myosin

Sirtuin 3
Aconitase 2

酸化ストレス

✓ 抗酸化物質とフリーラジカルスカベンジャー酵素によって効率的になる

除去

➤ 呼吸障害の副産物としてのROSジェネレーター

$\uparrow$ Matrix Metalloproteases (MMPs)

$\uparrow$ ECM タンパク分解



A recharging longevity

酸化ストレスは longevity(長寿)のキーである

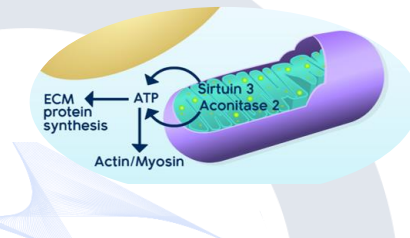
- 長寿は維持タンパク Sirtuin 3 (SIRT3)と関連している

- TCA サイクル (Krebs)を通じて
ATP合成をコントロール
- 抗酸化活性を向上 (eg. SOD2,
GSH)



✓ **ROS産生とスカベンジングの
調整**

SIRT3 と長寿の間の遺伝的関連

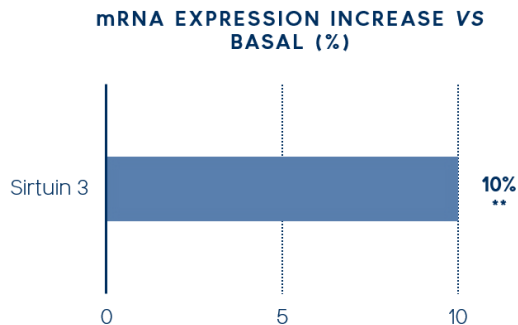


In vitro efficacy: transcriptomics by Dermoarray (fluorescence)



- 初代ヒト表皮線維芽細胞
- 0.05 mg/mL **Sirtalice™***
- 24 h インキュベーション
- ヒト細胞中に発現する600遺伝子

✓ **Sirtuin 3** 遺伝子の上方制御によって細胞のエネルギーを向上させる一方、ミトコンドリアを酸化ストレスから保護することで長寿化を向上させる



**p<0.01

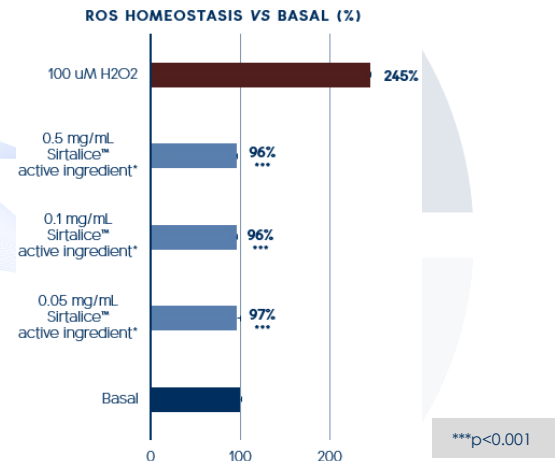
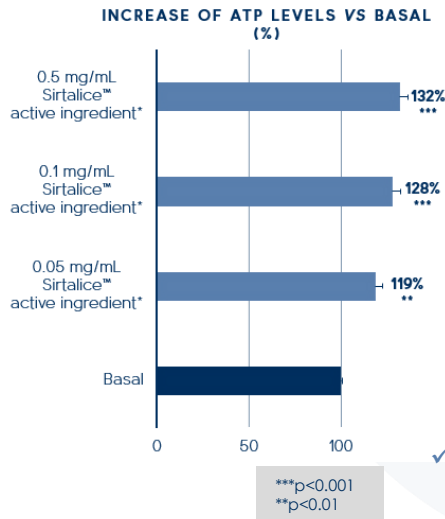
In vitro efficacy: recharging skin cells & oxidative damage under control

- Luminescence (発光)
- 正常ヒト真皮線維芽細胞
- 低グルコース培地 (↓ ATP) で3時間インキュベート
- 30分インキュベーション

- Fluorescence (蛍光)
- 初代ヒト真皮線維芽細胞
- 24時間インキュベーション

✓ 未処理の細胞と比較して 0.5 mg/mL 使用時にATPレベルが32%以上向上 - これは肌エネルギーの補充が肌老化フィードバックループを破壊することを暗示しているかもしれない

✓ Dose依存的効果



✓ 未処理の細胞と比較して0.5 mg/mL 使用時にはROS量が4%減少した - これはATPを誘導しつつ酸化ホメオスタシスを維持していることを意味する

✓ エネルギーブーストはコントロール下でROS量を維持

Moonlighting charge and oxidative protection

ミトコンドリアのアコニターゼ (Aconitase) は **moonlighting 酵素** (単一で多機能を担う酵素)

● ミトコンドリアのATP産生をコントロール

- TCAサイクルの第二ステップに触媒作用を及ぼす

高エネルギー電子

ECM protein synthesis
ATP
Actin/Myosin

Sirtuin 3
Aconitase 2

● mtDNAを安定化

- ミトコンドリア呼吸のタンパクをコードする

↑ATP

↓ROS

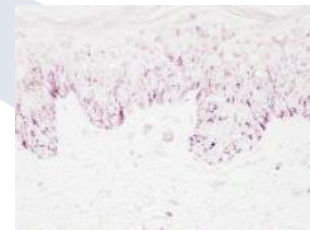
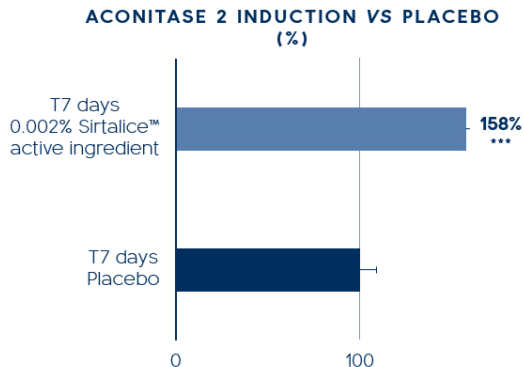
- Moonlighting タンパクは酵素機能を持ち, 進化を通じてもう一つの非酵素的活性も得た



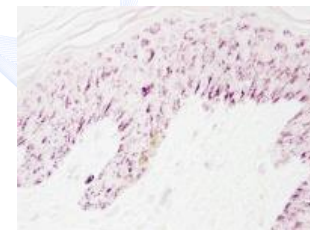


Human skin explants efficacy: inducing and stabilizing mitochondrial respiration

- ヒト皮膚外植片 (65歳女性被験者), 免疫染色
- 7 日間
- 0.002% Sirtalice™ 配合クリーム



T7 days
Placebo



T7 days
0.002% Sirtalice™
active ingredient

✓ プラセボに対して 58% aconitase 2 増加 → ミトコンドリア呼吸の刺激を補助し、細胞にエネルギーを与える

✓ Moonlighting 酵素誘導 → mtDNAを安定化して酸化ストレスから保護する

Energy also for skin contraction

細胞はその形状とECMや他の細胞への結合を維持するためにエネルギーが必要である

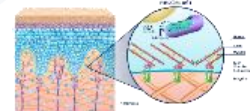
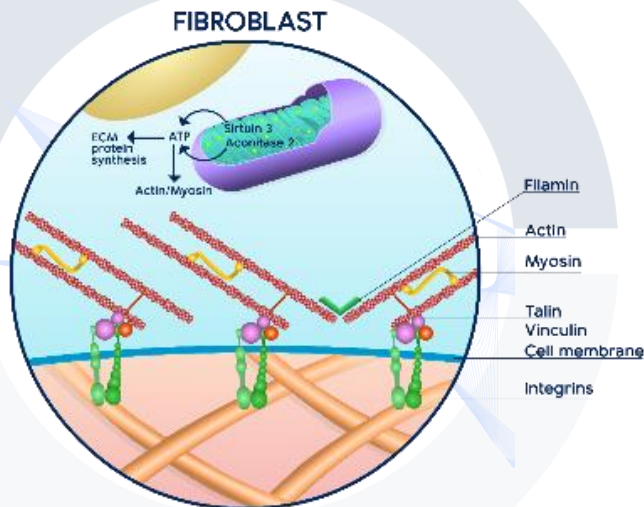
- Myosinは**Actin filaments** (アクチンフィラメント; ストレスファイバー)とクロスリンクするためにATPを使用する

✓ **Focal adhesions** (接着斑; talin, vinculin) への結合

✓ **Integrin 強化**

Collagen I
発現刺激

ECMへのより
強固な接着
(pulling)



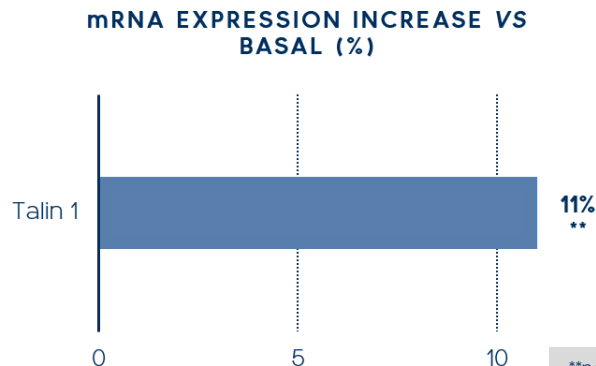
In vitro efficacy: transcriptomics by Dermoarray (fluorescence)



- 初代ヒト表皮線維芽細胞
- 0.05 mg/mL **Sirtalice™***
- 24 時間インキュベーション
- 肌細胞で発現する600遺伝子

✓ **Talin 1** 遺伝子の上方制御 - これは ATP誘導によるactin-myosin クロスリンクの増加にリンクする

✓ 接着斑タンパク遺伝子の向上

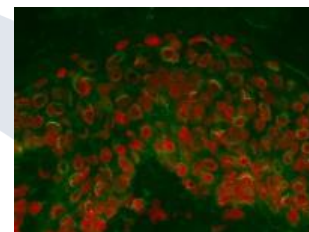
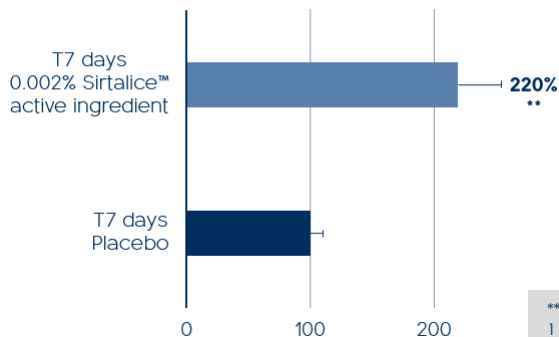


**p<0.01

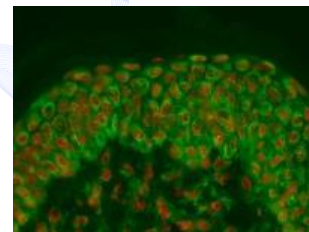
Human skin explants efficacy: reinforcement of focal adhesions

- ヒト肌外植片 (65歳女性の被験者), 免疫染色
- 7 日間
- 0.002% Sirtalice™ 含有クリーム

VINCULIN INDUCTION VS PLACEBO (%)



T7 days
Placebo



T7 days
0.002% Sirtalice™
active ingredient

✓ 120% vinculin 上昇 vs プラセボ → 接着斑を強化

✓ ECMへの細胞接着を強化 → Actomyosin収縮による
ECMネットワークのけん引効果を暗示

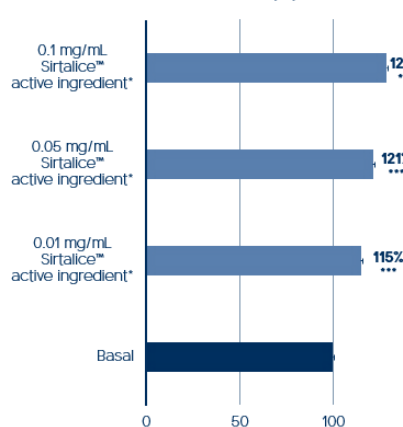
In vitro efficacy: collagen boosting & protection of ECM proteins

- ELISA
- 正常ヒト真皮線維芽細胞
- 48 時間インキュベーション

- 酵素的
- Positive control:
Phenylmethanesulfonyl fluoride (PMSF)
- 吸収 (405 nm)

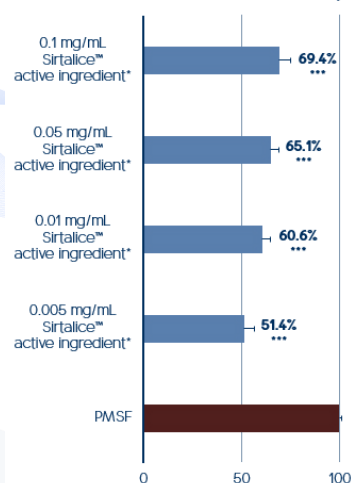
- ✓ 未処理と比較して
0.1 mg/mL 使用
時に **29%**
procollagen I
が上昇 → 接着斑
強化によって誘導
された
- ✓ **Firming effect**
(引き締め効果)
のための肌構造
完全性の向上

PROCOLLAGEN I PROTEIN INCREASE
VS BASAL (%)



***p<0.001

ELASTASE ACTIVITY INHIBITION (%)



***p<0.001

- ✓ 0.1 mg/mL で **69%** エラスターゼ阻害 →
ECMタンパクの酵素的分解を防ぐ



In vivo efficacy: tightening flash efficacy

20 白人女性 (35-45歳) に **2% Sirtalice™** 配合クリームを顔半分に1日2回28日間塗布してもらった。プラセボも顔のもう半分に塗布してもらった。

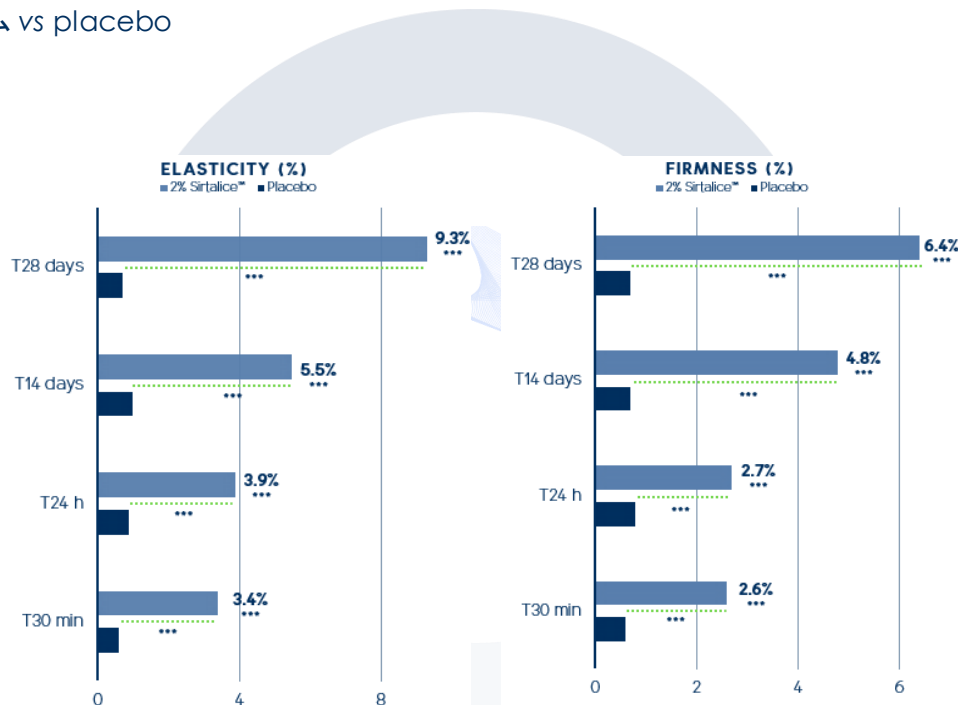
評価:

- Elasticity & firmness (**Cutometer®**)
- リフティング効果 (**morphometric image**)
- シワ & 滑らかさ (**fringe projection**)
- 輝度 & 水分(**Colorimeter, Corneometer®**)



In vivo efficacy: tightening flash efficacy

- Elasticity & firmness (Cutometer®)
- 2% Sirtalice™ 配合クリーム vs placebo
- 顔半分, 28 日間, 1日2回
- 年齢: 35-45



✓ elasticity と firmness が
30分で3%向上

✓ elasticity と firmness が
1か月後にそれぞれ13.3%
と 11.4%まで向上

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



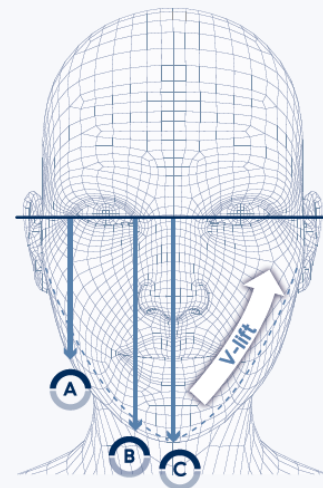
In vivo efficacy: tightening flash efficacy

- リフティング効果 (morphometric image)
- 2% Sirtalice™ 配合クリーム vs placebo
- 顔半分, 28日間, 1日2回
- 年齢: 35-45

✓ 30分後にリフティング効果

✓ 時間とともに顔輪郭のV-
reshape

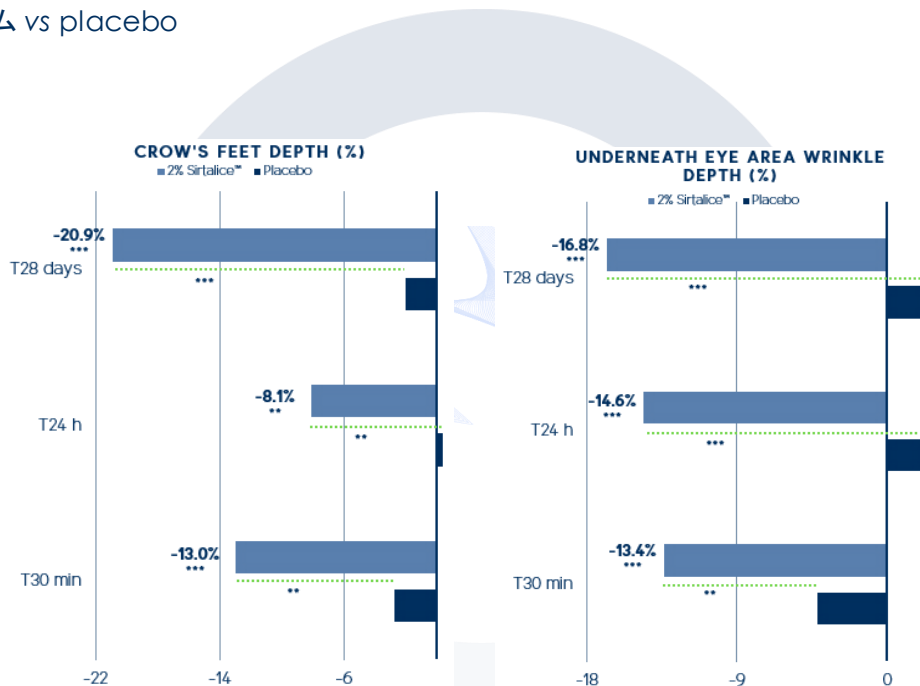
	T30 min	T28 days
A	-2.17 mm	-2.19 mm
B	-1.44 mm	-2.56 mm
C	-0.96 mm	-0.80 mm





In vivo efficacy: tightening flash efficacy

- シワ & 滑らかさ (fringe projection)
- 2% Sirtallice™ 配合クリーム vs placebo
- 顔半分, 28日間, 1日2回
- 年齢: 35-45



✓ たった30分で13%シワの
深さ減少

✓ たった30分で目じりと目の
下のシワがそれぞれ34%
と 33%改善

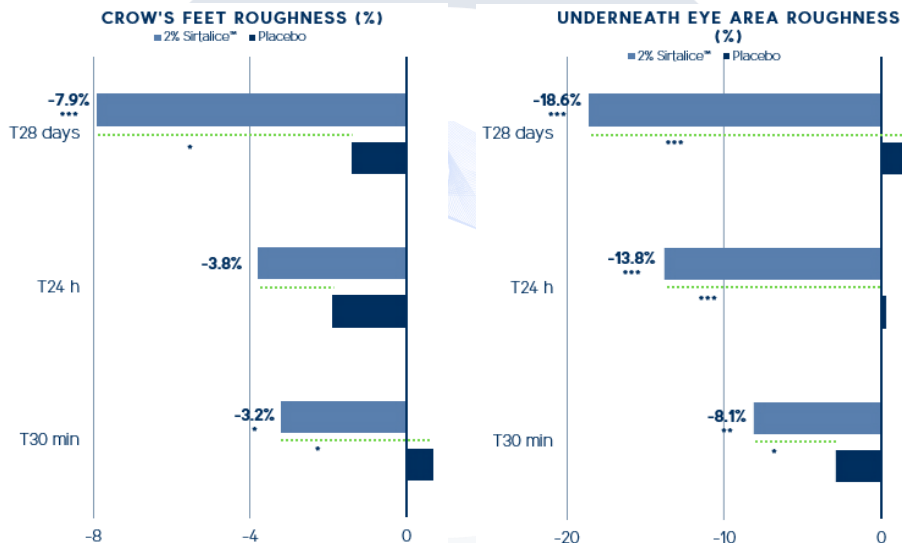
***p<0.001
**p<0.01
***p<0.001 vs placebo
**p<0.01 vs placebo



In vivo efficacy: tightening flash efficacy

- シワ & 滑らかさ (fringe projection)
- 2% Sirtalice™ 配合クリーム vs placebo
- 顔半分, 28日間, 1日2回
- 年齢: 35-45

- ✓ たった30分で目じりと目の下のシワがそれぞれ3%と8%滑らかになった
- ✓ 30分で 26%と 25%まで効果がみられた
- ✓ 1か月で目の下では 44%まで改善



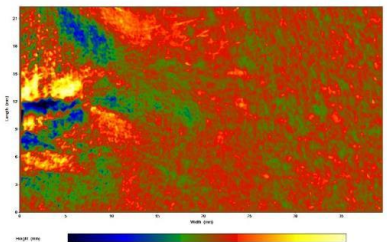
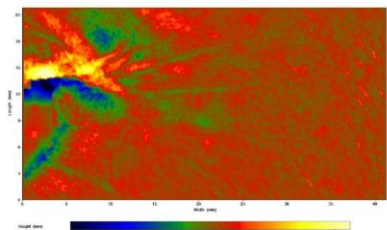
***p<0.001
**p<0.01
*p<0.05
***p<0.001 vs placebo
*p<0.05 vs placebo



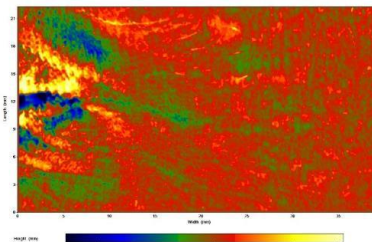
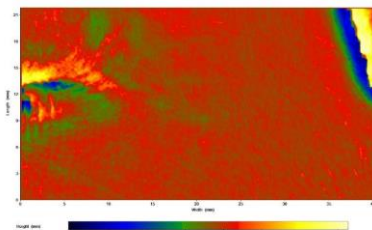
In vivo efficacy: tightening flash efficacy

- シワ & 滑らかさ (fringe projection)
- 2% Sirtalice™ 配合クリーム vs placebo
- 顔半分, 28日間, 1日2回

T0 days



T28



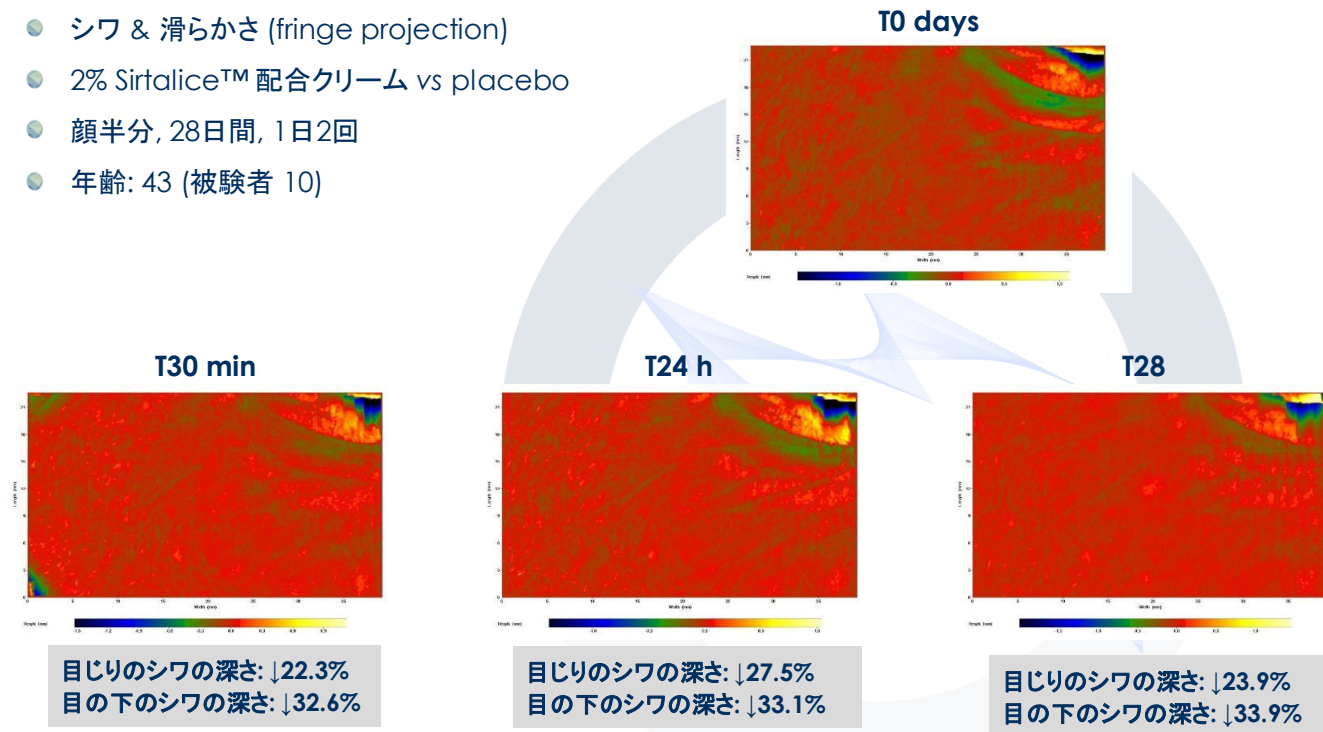
被験者 15 (37歳)
目じりのシワの深さ: ↓24.6%
目じりの粗さ: ↓6.8%

被験者 18 (45 years old)
目じりのシワの深さ: ↓37.6%
目じりの粗さ: ↓18.1%



In vivo efficacy: tightening flash efficacy

- シワ & 滑らかさ (fringe projection)
- 2% Sirtalice™ 配合クリーム vs placebo
- 顔半分, 28日間, 1日2回
- 年齢: 43 (被験者 10)





In vivo efficacy: tightening flash efficacy

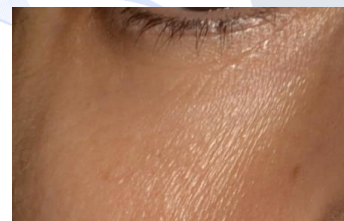
- 輝度と水分 (Colorimeter, Corneometer®)
- 2% Sirtalice™ 配合クリーム vs placebo
- 顔半分, 28日間, 1日2回
- 年齢: 35-45

T0 days

T28 days



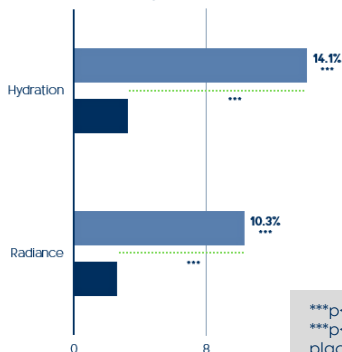
被験者: 16 (39歳)
Radiance: ↑15.1%
Hydration: ↑14.7%



被験者 10 (43歳)
目じりのシワの深さ: ↓23.9%
目じりの粗さ: ↓4.5%
目の下のシワの深さ: ↓33.9%
目の下の粗さ: ↓11.6%
Elasticity: ↑12.1%
Firmness: ↑7.8%
Radiance: ↑4.7%
Hydration: ↑13.2%

RADIANCE & HYDRATION (T28 DAYS, %)

■ 2% Sirtalice™ ■ Placebo

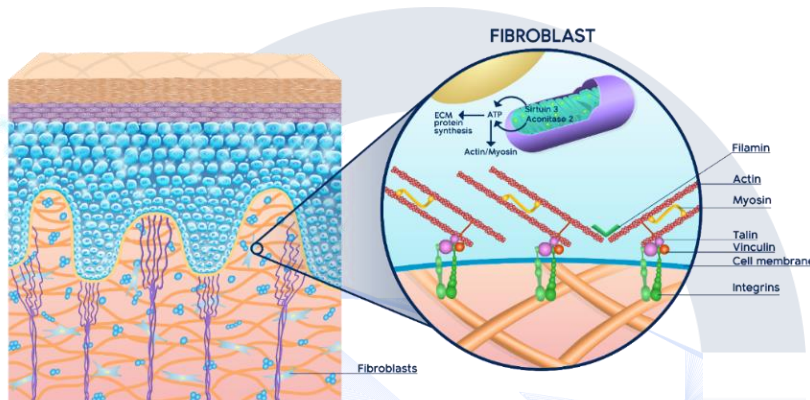


✓ 28日で輝度と水分がそれぞれ10%と14%向上



A freezing blast from the deep sea

- ✓ 肌をリチャージ → 細胞のエネルギーと肌の収縮をブースト
- ✓ 肌の結合を強化 → 接着斑を向上
- ✓ 即効リフティング & V-shape 効果 かつ 長続きする効果



効果のまとめの補足



・長寿にかかわるタンパクSIRT3はATP合成をコントロールし、抗酸化活性を向上する。SIRTALICEはSIRT3の発現を向上させることで長寿だけでなく、UVや汚染物質による外的攻撃によるROS産生を抑制して酸化ダメージを防ぐ。

・アコニターゼの活性化。ミトコンドリア自体の保護。これによってATP産生を安定化させる。

・ECMへの細胞接着強化

アクチンフィラメントは細胞骨格といって細胞のかたちを維持したり細胞の動きに関与しています。そのアクチンフィラメントの中のインテグリン等が細胞同士の接着やコラーゲン線維等の細胞外マトリクス(ECM)との結合を担っており、これらの各結合が強化されることでよい肌の構造が強化されるようになる。ここにもATPが必要であり、SIRTALICEはATP産生だけでなく、コラーゲン産生やこれら結合強化にも役立ち、肌の構造が強固かつ安定化される。

・即効性のリフトアップ効果(菌外多糖類によるものであるためエネルギー産生とは別の効果)

ミトコンドリアは生体内の95%の酸素を消費して酸化還元反応を利用してATP(エネルギー)を産生します。このことをミトコンドリア呼吸と言う。ミトコンドリアDNAはミトコンドリア内にあり、ミトコンドリア内のタンパクの情報を含んでいる。ミトコンドリア内膜上には上記エネルギー産生に係る呼吸鎖複合体があり、ミトコンドリアDNAはこの複合体の一部も担っている。つまりミトコンドリアDNAが変異するとエネルギー産生が上手く行われなくなることになる。ミトコンドリアDNAが安定化することとはエネルギー産生が安定的におこなわれる(ミトコンドリア呼吸が安定化する)ことになる。

アコニターゼ増加とミトコンドリア呼吸の関係

アコニターゼはミトコンドリアによるエネルギーを作り出す過程(クエン酸回路;TCA回路ともいう)中でクエン酸をイソクエン酸にするために必要な酵素。アコニターゼが増加すればミトコンドリア呼吸も安定化されて上記のようにATP(エネルギー)が安定的に生み出されるようになる。このTCA回路には様々なタンパク質が関与しており、mtDNAを安定化することでエネルギー産生に係るタンパク質も維持または産生できる(コードする;上記の「実際のタンパクになる」という意味)ようになる。

結論

アコニターゼを増加させることでミトコンドリア呼吸も安定化し、ATP産生は向上、ROS産生は抑制



Technical information

- 原料名 : Sirtalice™
- **Marine** active biotechnological ingredient
- 推奨配合量: 2%
- 全成分表示名称:
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

- On-the-go good skin day
- Always ready-selfie
- Instant V-shape effect
- Quick fix for busy lifestyles
- Energy blast for your skin
- Deep sea instant refreshing beauty

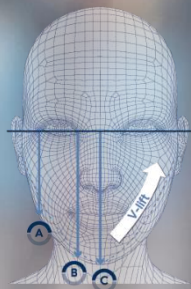


SIRTALICE™

A FREEZING BLAST FROM THE DEEP SEA



V-lift in
30 min!



Carotolino

Blue Light Protection and a Vivid Look

We make beauty natural.



At a Glance

Carotolino – Blue Light Protection and a Vivid Look

- ブルーライトダメージ肌。ブルーライト保護に対応する天然成分はカロテノイドである。
- ブルーライトからの保護の他にもカロテノイドの局所使用は肌の色を改善することが可能
- **Carotolino** は完全に安定なカロテノイドを含有するアクティブ原料で、下記の効果をもつ
 - ブルーライトからのシールド（吸収）
 - ブルーライトによるROS産生を中和
 - 健康で明るい肌色をサポート
- **Carotolino** は相乗的に肌を保護して生き生きとさせる

※ **Carotolino**のカラーコンセプトは主に白色人種にフォーカスしているが決して人種を差別するものではない。



Blue Light Protection

Two Sources of Blue Light Necessitate Novel Skin Care

- ブルーライトは太陽光の波長の一部で肌の奥深くまで透過し、早期の肌老化の引き金となる
- 今日われわれが浴びるブルーライトの多くは電子デバイスに由来するものである

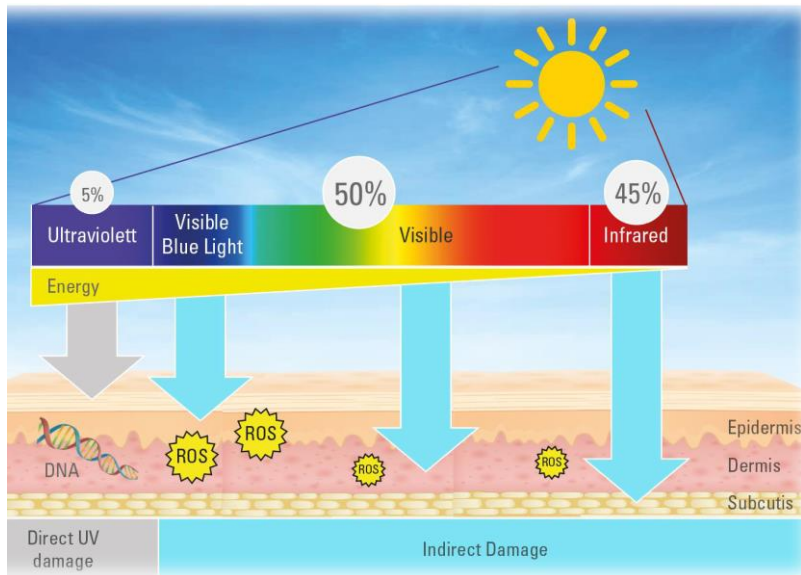


デジタル依存によって近代のスキンケアには天然または人工のブルーライトからの保護を必要である

Blue Light Protection

Blue Light-Induced Skin Damage

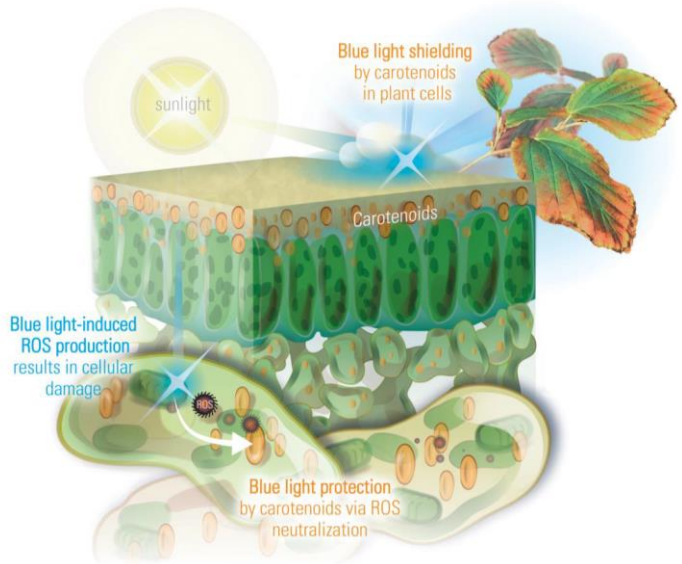
- 可視光は3つの波長範囲をもち、そのうちのブルーライト (High Energy Visible Blue Light = HEV) は最も大きなエネルギーをもたらす
- 日光により産生するROSの50%は赤外線と可視光（特にブルーライト）によるものである
- ROS は間接的なダメージをもたらし、早期の肌老化を招く



Carotenoids

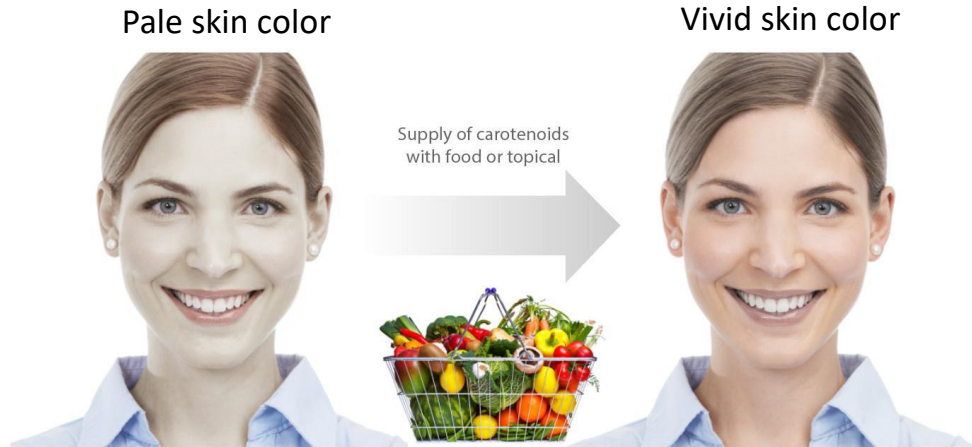
(1) Blue Light Protection Invented by Nature

- カロテノイドを持たない緑葉植物は存在しない
- カロテノイドは植物を下記によって保護する
 - ブルーライトの吸収
 - ブルーライトにより産生するROSの中和
- カロテノイドはヒトにも組み入れることが可能であるため、この天然のメカニズムはヒトにも移行可能



Carotenoids

(2) Natural Skin Color Enhancer



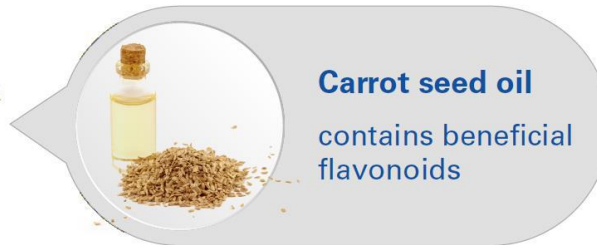
- ヒトの肌の色は3種の色素から構成されている：ヘモグロビン、メラニン、カロテノイド
- 果物や野菜を多く摂取する人は魅力的な肌色を作るために必要な十分量のカロテノイドを摂取できるため、より健康的な肌トーンをもつ

Carotolino



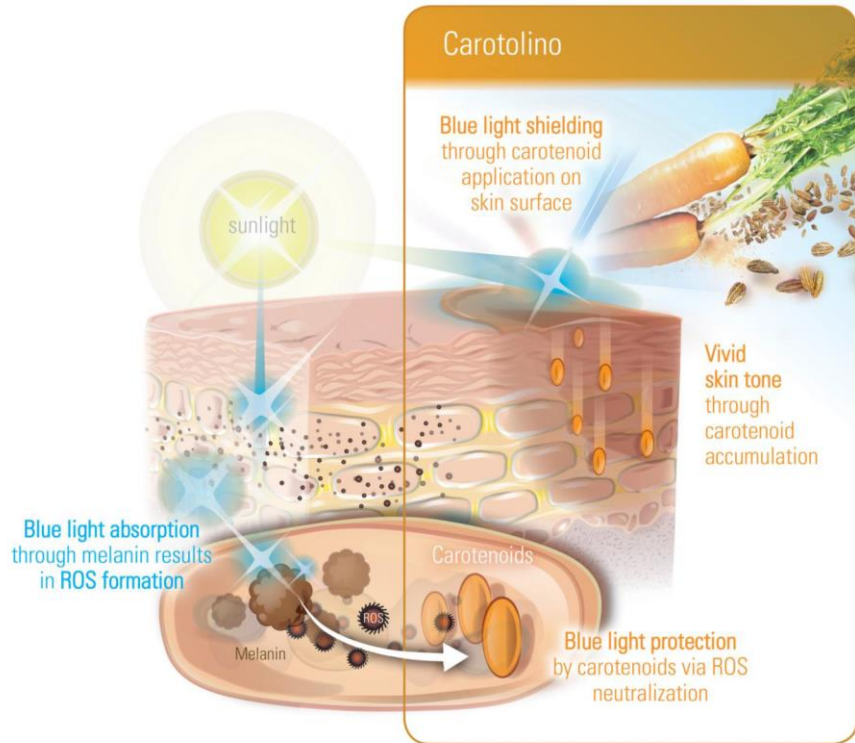
構成

Carotolino – the Best of Carrots (*Daucuscarota*)



Mode of Action

- (1) 直接的ブルーライト
プロテクション
- (2) 間接的ブルーライト
プロテクション
- (3) 肌の色の改善



安定性分析

Carotolino は完璧に安定化したカロテノイドを提供

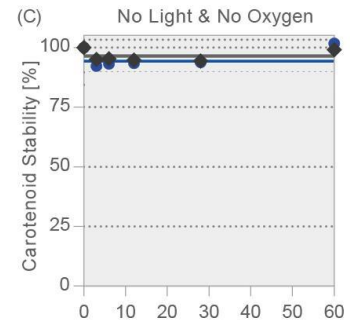
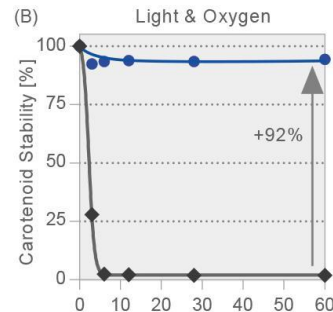
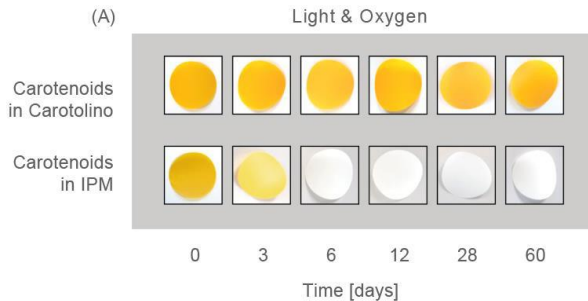
目的:

異なる保存条件の下に調製した他の化粧品用カロテノイドと **Carotolino** との安定性の比較評価

Design	Carotenoid degradation assays
Test Substances	• Carotolino • β-carotene in IPM (isopropyl myristate)
Test Conditions	1. Light and oxygen stability for 60 d: • exposure to both, oxygen and light • exposure to neither oxygen nor light • exposure to either oxygen or light 2. Heat stability: emulsion with 2% Carotolino was heated to 80°C for 4 h
Endpoint	Coloration (ITA-value) as an indirect marker for β -carotene content with colorimeter

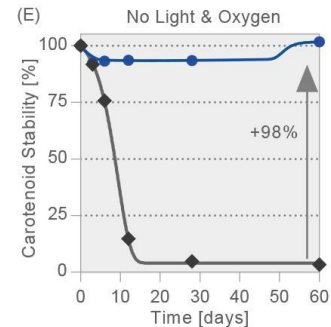
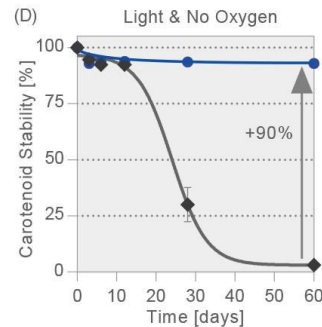
安定性分析

Carotolino は完璧に安定化したカロテノイドを提供



結果:

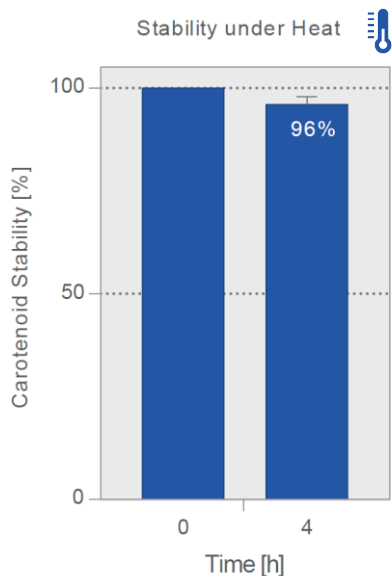
CarotolinoはIPM中のカロテノイドよりも優れた安定性を持つ



—●— Carotenoids in Carotolino —◆— Carotenoids in IPM

安定性分析

Carotolino は完璧に安定化したカロテノイドを提供



結果 & 結論:

- Carotolino は温度上昇にも安定なカロテノイドを提供する
- Carotolino は長期のブルーライト保護効果と長期の肌色改善効果を保証する

in vitro Activity

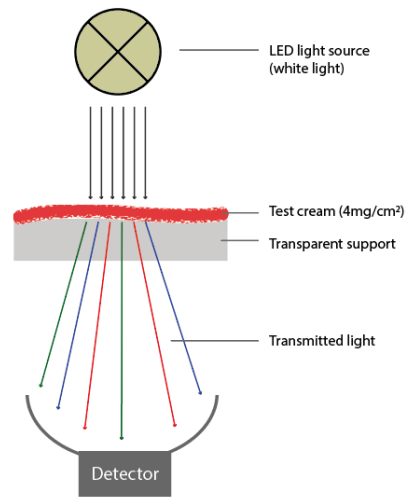
Carotolino は効率的にブルーライトをシールドする

目的:

Carotolino が選択的にブルーライトを吸収し、化粧品処方中でブルーライトから保護するかを示すこと

Design	<i>In vitro</i> blue light protection test
Test Substances	o/w emulsion containing 0% (control), 0.25%, 0.5%, 1% or 2% Carotolino
Application Frequency	Application of emulsion to a transparent slide: 4 mg/cm ²
Endpoint	Blue light protection calculated as reduction of blue light intensity in visible light

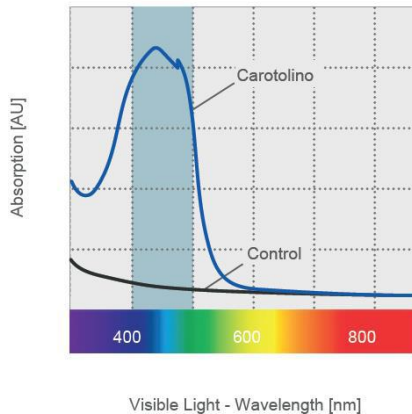
Experimental setup



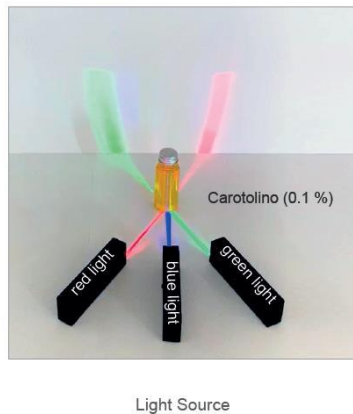
in vitro Activity

Carotolino は効率的にブルーライトをシールドする

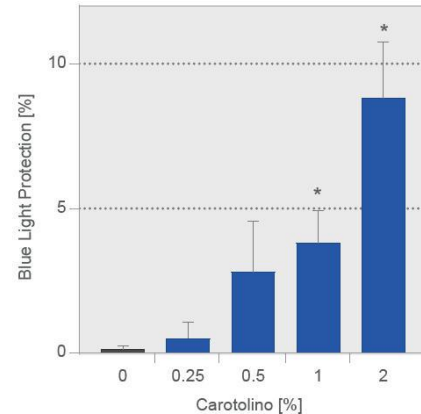
(A) Maximal Absorption in Blue Light Range



(B) Selective Absorption of Colored Light



(C) Blue Light Protection in a Cosmetic Formulation



結果:

- Carotolinoは原料として400-500nmの波長のブルーライトを効果的に吸収した (A)
- Carotolinoは希釈溶液にて選択的にブルーライトをフィルターにかけた (B)
- Carotolinoは化粧品処方中で著しくブルーライトをシールドした (C)

結論:

- CosmeticformulationswithCarotolinoを用いた化粧品処方は直接的にブルーライトをシールドすることで肌を保護する

in vitro Activity

Carotolinoはブルーライトによる酸化ストレスを抑制する

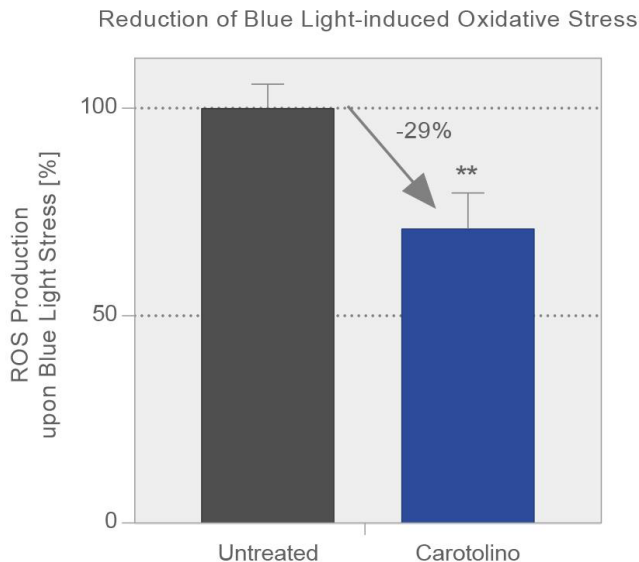
目的:

Carotolino の局所的塗布でブルーライトにより誘導される酸化ストレスを抑制されることを示すこと

Design	<i>In vitro</i> ROS fluometric quantification assay
Test Panel	3D tissue model
Test Substances	• Carotolino • Untreated control
Application Frequency	Single application prior to blue light exposure
Endpoint	Reduction of oxidative stress generated by blue light

in vitro Activity

Carotolinoはブルーライトによる酸化ストレスを抑制する



結果 & 結論:

- CarotolinoはブルーライトによるROS産生をおよそ30%抑制した
- Carotolinoの局所的塗布は酸化ストレスを通じた間接的なブルーライトダメージから肌を保護する

in vivo Activity

Carotolino は肌を明るく生き生きとさせる

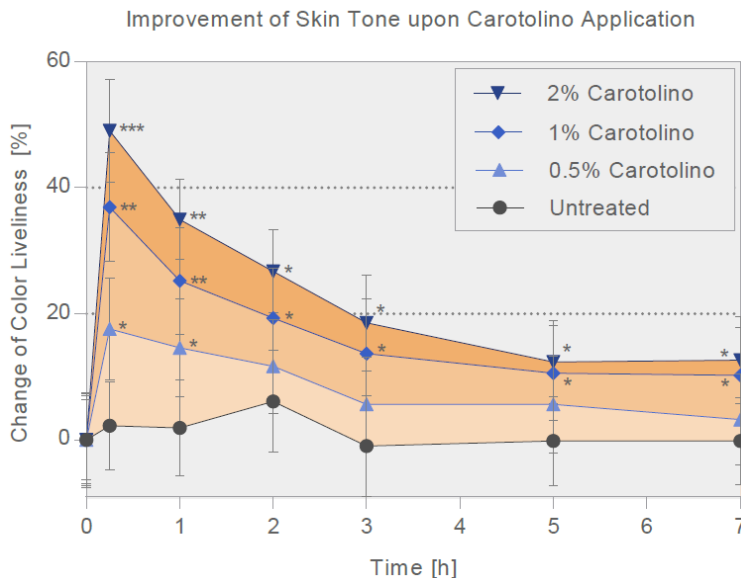
目的:

Carotolinoの局所的塗布による繊細な色最適化能力を確認すること

Design	<i>In vivo</i> study
Test Panel	9 volunteers
Test Substances	Emulsions with 0% (untreated control), 0.5%, 1% and 2% Carotolino
Application Frequency	Single application
Endpoint	Liveliness of skin color; colorimeter b*value (blue-yellow axis) of the CIE Lab system

in vivo Activity

Carotolino は肌を明るく生き生きとさせる



結果 & 結論:

- 0.5 - 1% Carotolinoは淡い肌トーンをより生き生きとした外観へ変化させた
- Carotolinoの局所的使用によって即効かつ長期の肌色改善効果が得られる

Consumer Self-Assessment Test

Carotolino は化粧品処方を改善する

目的:

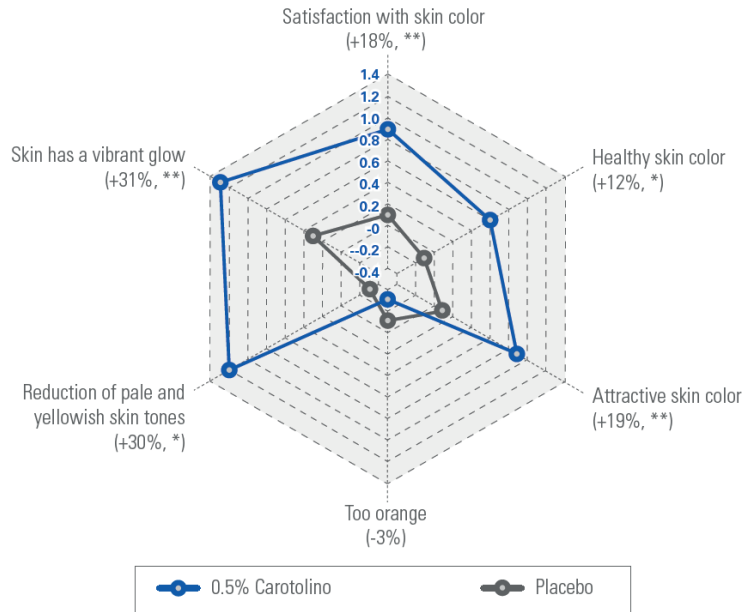
0.5 % Carotolino配合クリームに関して下記を確認すること:

- 肌を生き生きとさせることで**skin color**を見る見るうちに変化させる
- 普段の**肌の見た目**の改善（健康的、魅力的）
- 消費者へその製品をお勧めして処方へ価値を付加することを納得させる

Design	Placebo-controlled consumer test, self-evaluation questionnaire
Test Panel	2 groups of 20 volunteers each, Caucasian skin type, female, aged 25-50, skin phototype (Fitzpatrick): II, III and IV
Test Substances	● A test cream containing 0.5% Carotolino ● A test cream containing 0% Carotolino (placebo)
Application Frequency	For 10 days, twice a day (morning and evening)
Endpoints	Self-evaluation questionnaire: rating parameters related to changes in skin color, general skin appearance, product recommendation and product value

Consumer Self-Assessment Test

Carotolino は化粧品処方を改善する

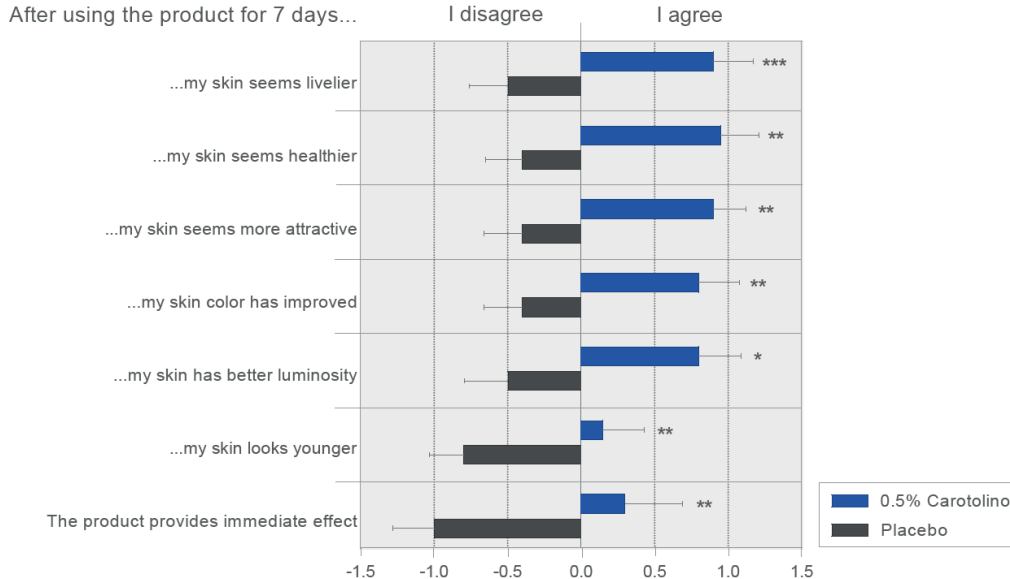


結果:

- 肌の色を最適化: 消費者はCarotolinoによる肌の色の変化に満足し、健康的で魅力的になったと認識した
- 色の変化は決してオレンジ色過ぎないと認識した

Consumer Self-Assessment Test

Carotolino は化粧品処方を改善する

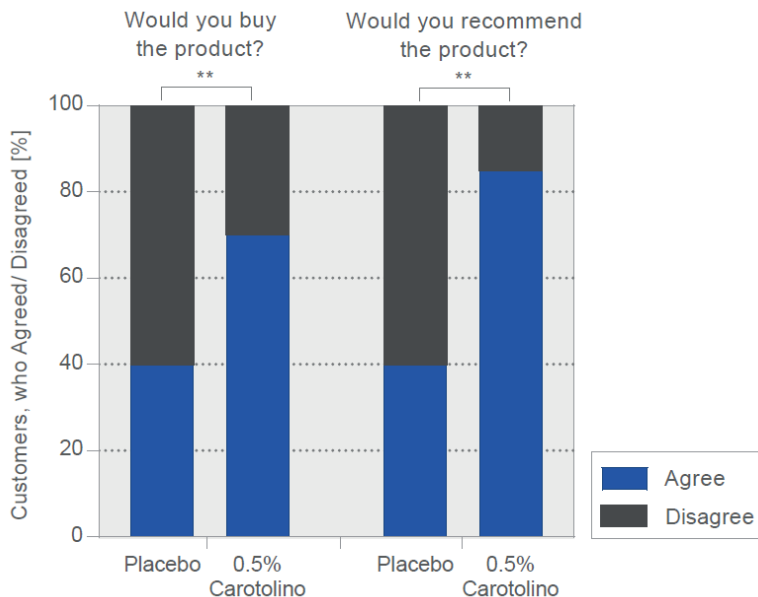


結果：

通常の肌外観の改善: 消費者はCarotolino使用後に肌が生き生きと、健康的で、若々しくかつより魅力的になったと判断した。

Consumer Self-Assessment Test

Carotolino は化粧品処方を改善する

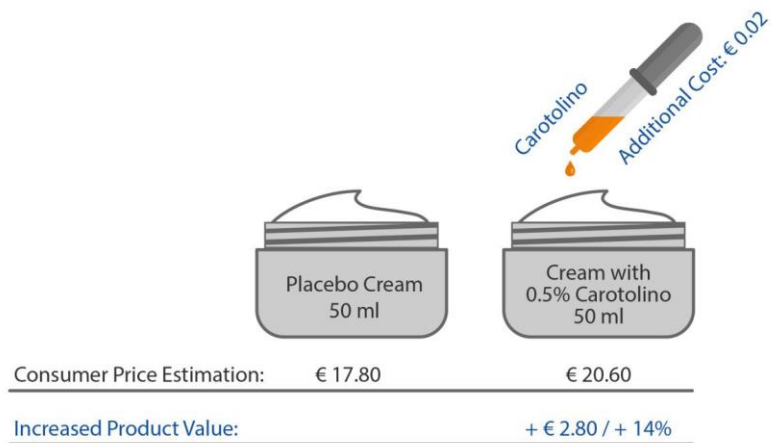


結果:

製品への革新と推奨度の向上: 消費者はCarotolinoを添加した製品を購入したいという気持ちになり(+30%)、製品を勧めたい気持ちになった(+45%)

Consumer Self-Assessment Test

Carotolino は化粧品処方を改善する



結果:

製品価値の向上: Carotolinoを添加すると製品の推定価格は14% (2.80€)上昇する。（追加の製造コストはたった0.02€）

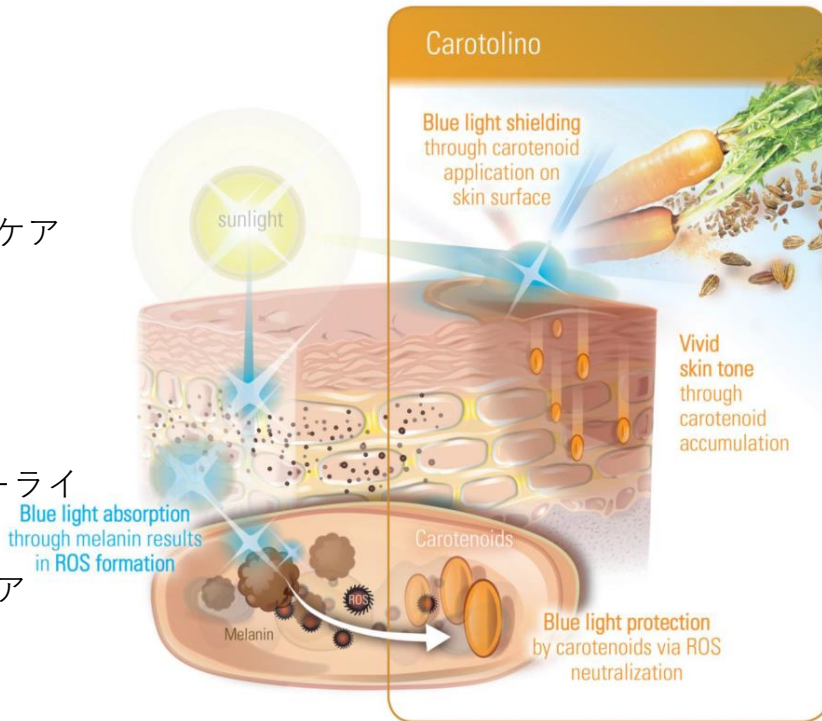
結論:

Carotolino は処方に価値を付加し、明らかな肌色の改善を実感できる

Carotolino – Blue Light Protection and a Vivid Look

推奨用途:

- 日常の保護クリーム
- アンチエイジング
- 顔やボディのプロテクトケア
- アフターサンケア
- ナイトクリーム
- 目のクマのケア
- リップバーム (色とブルーライト保護)
- カラープロテクトヘアケア



原料情報

INCI: CanolaOil, Daucus Carota Sativa (Carrot) Seed Oil, Daucus Carota Sativa (Carrot) Root Extract, Helianthus Annuus (Sunflower) Seed Oil, Tocopheryl Acetate, Beta-Carotene

全成分表示名称：カノラ油、ニンジン種子油、ニンジン根エキス、ヒマワリ種子油、酢酸トコフェロール、カロチン

製品特性:

- 安定化されたニンジン根エキス、ニンジン種子油、 β -カロテン成分
- 赤色-オレンジ色、オイル状の粘度のアル液体
- 防腐剤フリー/自己防腐作用

推奨配合量: 0.1 - 1% (オイル処方では3%まで)

