

**2021年発売エイチホルスタイン
新規化粧品原料ーその1**



エイチ・ホルスタイン株式会社

2021年発売エイチホルスタイン化粧品原料ーその1

LipoTrue社

- ・ COL-FRAG Remastered : ヴィーガンコラーゲン
- ・ SILSTEM-U : 脂肪細胞の褐色化によるスリミング
- ・ JOYBLISS : 皮下組織と真皮のコミュニケーションを利用し肌をふっくらさせる

IBR社

- ・ IBR-CHILL : ストレスケア

Mibelle社

- ・ MossCellTec Aloe : コネキシンに着目し細胞間の水分伝達をスムーズにすることで肌水分恒常性を維持
- ・ MelanoGray : 白髪改善
- ・ SantEnergy : 毛髪の保護

コルフラッグ リマスタード

REMASTERED

COL-FRAG™

A NEW COLLAGEN ERA

新しいコラーゲンの時代

トレンドを超えたクラシック

時代を超えたクラシックは、品質と有効性の実績により信頼され、必要不可欠なものとなっている。これらはトレンドに流されない。クラシックはより高いレベルの卓越性、テクノロジー、快適さをさらに高める事でトレンドを定める。



Collagen (コラーゲン) : クラシックが不可欠になった



コラーゲンの**並外れたアンチエイジング効果**への信頼は何世代にも渡って受け継がれている。消費者は、この成分の**有効性**を**習慣的に信頼**しており、コラーゲンを含有する商品は**最良**となっている。

進化するコラーゲン

消費者は、伝統的な成分の高い効能が技術革新で見いだされることを期待している。

TRADITIONAL COLLAGEN

- ❖ コラーゲンの由来: 動物 (例: 牛、豚、魚)
- ❖ コラーゲンのタイプ:
 - ✓ 天然型
 - ✓ 部分加水分解
 - ✓ アミノ酸

加水分解物とアミノ酸は、コラーゲン形成の構成要素として機能し、線維芽細胞でのコラーゲン合成を刺激する。

CURRENT COLLAGEN IN THE MARKET

新しい持続可能で動物に優しい由来:

- ✓ 合成コラーゲン
- ✓ 生体模倣分子
- ✓ 細菌、酵母、植物細胞培養による組換えコラーゲン

酵母と細菌は、タンパク翻訳後ヒドロキシル化を実行できない。(三重らせん安定化に重要)。したがって、結果として生じるコラーゲンは完全には機能しない。

コラーゲン: クラシックのリマスター (改良)

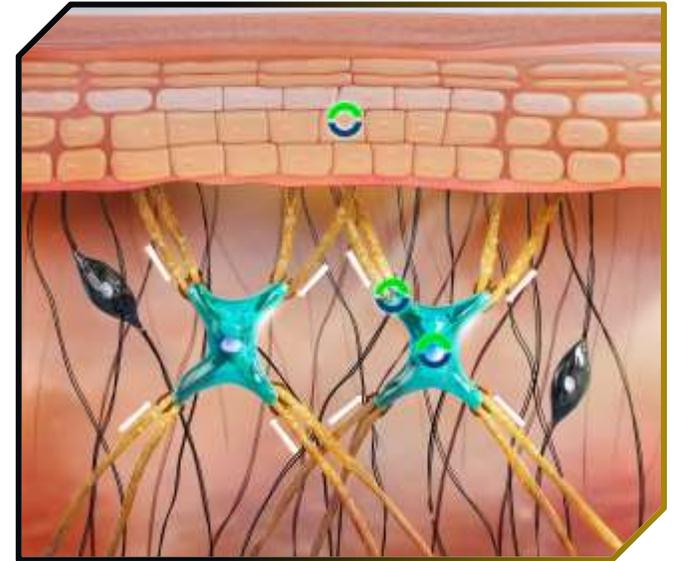
Col-Frag remastered™ は、バイオファクトリーテクノロジーによってNon-GMO植物にて一過性的に発現するヒトI型コラーゲンの植物ベースのフラグメント。



EXPRESSION IN WILD PLANTS.



SUSTAINABLE COLLAGEN.



REMASTERED EFFICACY.



Nicotiana benthamiana, native plant of Australia

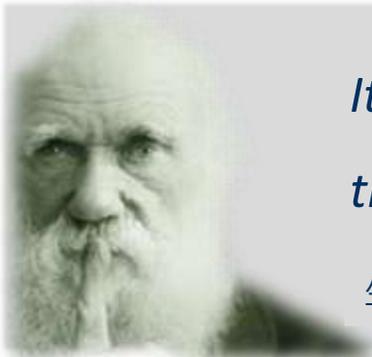
- 先住民には tjuntiwari または muntjuとして知られる
- オーストラリアの北西岸に由来
- 約750,000年野生で生存してきた
- 天候や気候状態に容易に順応





Australia's most scientifically famous native plant

- 科学界で知られた試験研究用**モデル植物**
 - 設計された合成**RNAを組み込める**特殊な順応性
 - スピーディーかつ効率的なタンパクの発現調節
 - **高いバイオマス収量 & 短い製造サイクル** (高たんぱくレベル)



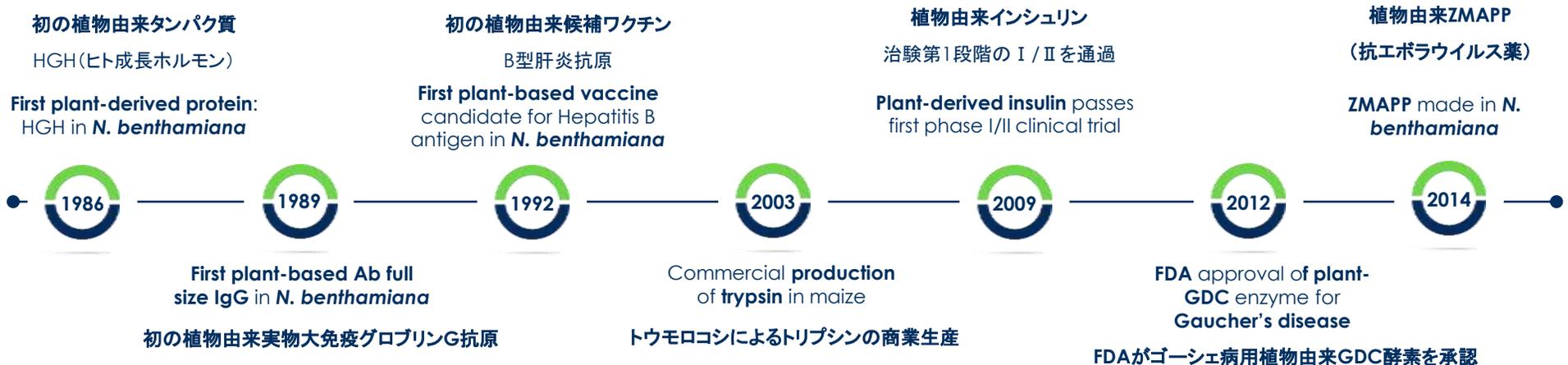
It is not the strongest of the species that survives, but rather, that which is most adaptable to change – Charles Darwin

生き残るのは種の最強ではなく、変化に最も適応できる種である-チャールズダーウィン



Biopharming for protein production

- 医薬品産業用タンパク質製造
 - 配列情報をホストとなる有機体（植物等）へ挿入
 - ✓ バクテリア、酵母、ほ乳類、植物細胞培養物、野生植物…
- 治療用成分を市場の需要成長に合わせて低コストかつ高産出できるように20年前にスタートした





Advantages of wild plants as biofactories

エンドトキシンを含有する可能性があるグラム陰性菌組換えタンパク質の製造とは反対に、植物でのタンパク質の合成は次の利点がある

- 正確なpost-translational modifications (PTM ; 翻訳後修飾)
- 安全な植物由来バイオ技術原料を得る
- 高純度分子 >95%

高い活性 →

システム	製造タイムスケール	スケールアップ能力	品質	翻訳後修飾
Bacteria バクテリア				None
Yeast 酵母				Inaccurate
Mammalian ほ乳類				Correct
Plant cell cultures 植物細胞培養				Minor differences
Transgenic plants 遺伝子組み換え				Minor differences
Wild plants Non GMO植物				Minor differences



Wild plants as biofactories

N. benthamiana, ヒトタンパク質 (50-380 aa)を一過性発現させる植物モデルシステム

- *In vitro*転写mRNAを葉に誘導し、天然の植物発現系によってヒトタンパク質へ翻訳
- 高い収率と発現
- 小胞体とゴルジ体にて翻訳後修飾



- 管理された環境 (水、ミネラル、温度、光)
- 無農薬, 閉塞環境

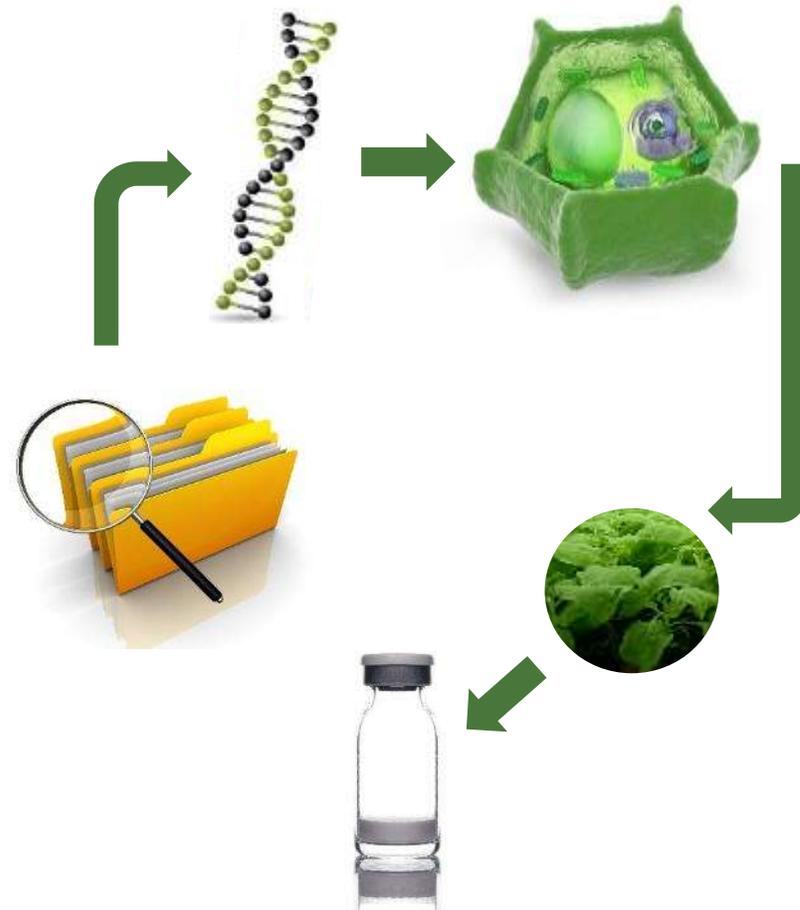


Transient expression means NON-GMO

発現ベクター中に導入した合成ヒト遺伝子からmRNAが転写され、これを葉を通じて植物細胞の細胞質中へ挿入する（核には触れないまま）

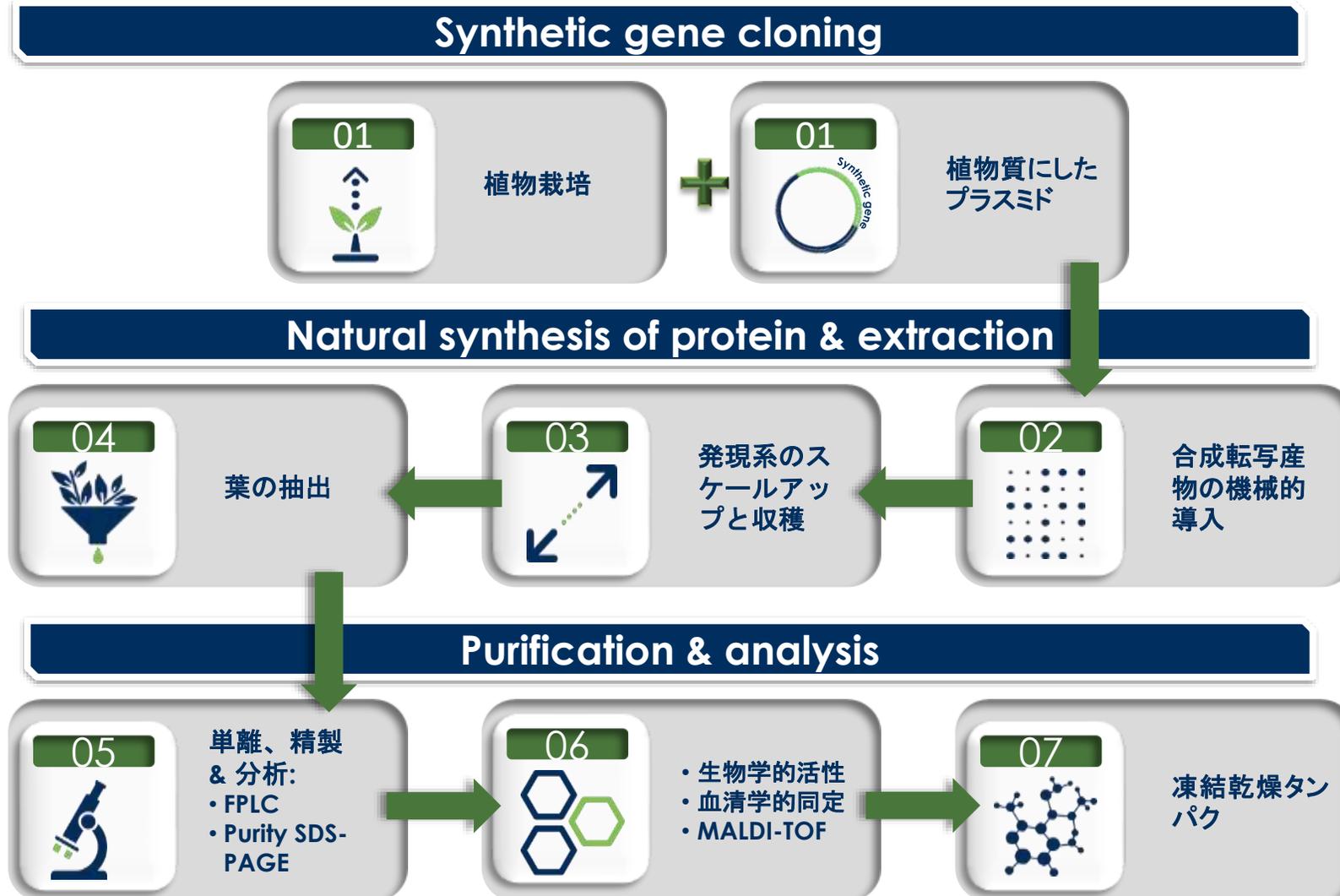
↳ **NON-GMO**

- Plasmodesmata（プラスモデスマータ：微小チャンネル）を通じて転写増幅と隣接細胞内へ伸長
- タンパク質のスピーディーな発現と翻訳
- 10日間の生産サイクル
- 化粧品用途のGreen（環境にやさしい）合成タンパク質





Bioengineering process in wild plants



持続可能なコラーゲン

制御された環境農業

- ・ 保護された温室
- ・ 水、エネルギー、スペースの最適化（屋内垂直農法）
- ・ 制御された温度、ライト（LEDライト）および換気
- ・ 無農薬
- ・ 使用済み土壌のリサイクル（従来の作物や庭で使用するための滅菌）

グリーン（環境にやさしい）ケミストリー

- ・ 灌漑および農業および産業目的の処理後の水の消費量の削減とリサイクル
- ・ 廃棄物管理の改善：削減とリサイクル
- ・ エネルギー消費量の削減
- ・ タンパク質合成の最適化：エネルギー、リソース、無駄の削減



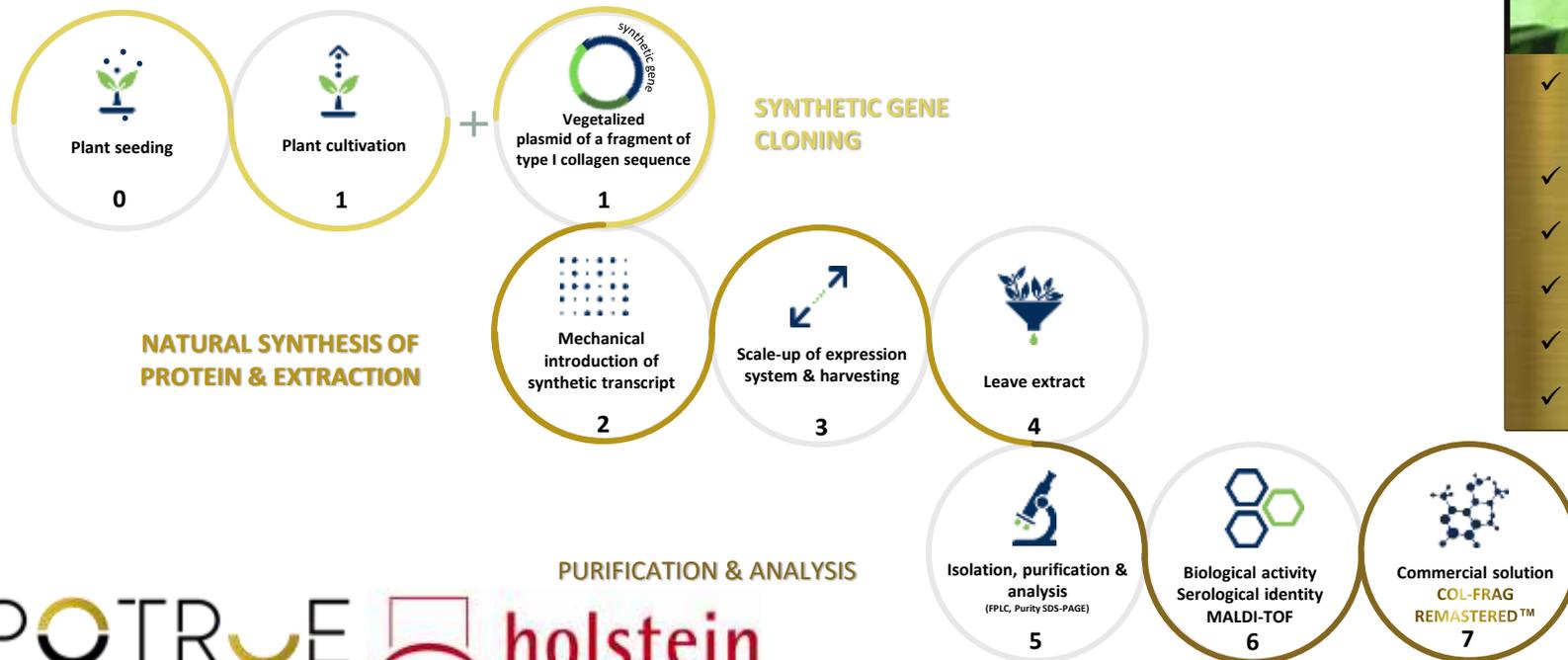
- ✓ PLANT-BASED
- ✓ SUSTAINABLE SOURCE
- ✓ NON-GMO

Non-GMO植物中で発現

ニコチアナベンタミアタバコは、ペプチド、ポリペプチド、およびタンパク質（50-380アミノ酸残基）の一過性発現のための植物モデルシステム。

一過性発現

ヒトI型コラーゲンの遺伝子断片（合成）を発現ベクターに導入し、*in vitro*でmRNAに転写して葉の表面から植物細胞の細胞質に挿入されるが、植物の核は天然の状態（天然の植物発現システム）。



リマスターされた効果

植物由来のヒトI型コラーゲンのフラグメントは:

- ・ インテグリン結合モチーフと細胞接着結合配列
- ・ コラーゲンの生合成、機能、安定化を助けるプロリンとヒドロキシプロリン
- ・ ヒトコラーゲンI型活性

線維芽細胞はインテグリンを介してコラーゲン原線維に付着して接着複合体を形成し、細胞骨格に収縮力を及ぼして遺伝子発現を誘導する。

(↑ collagen and ↓ MMPs).

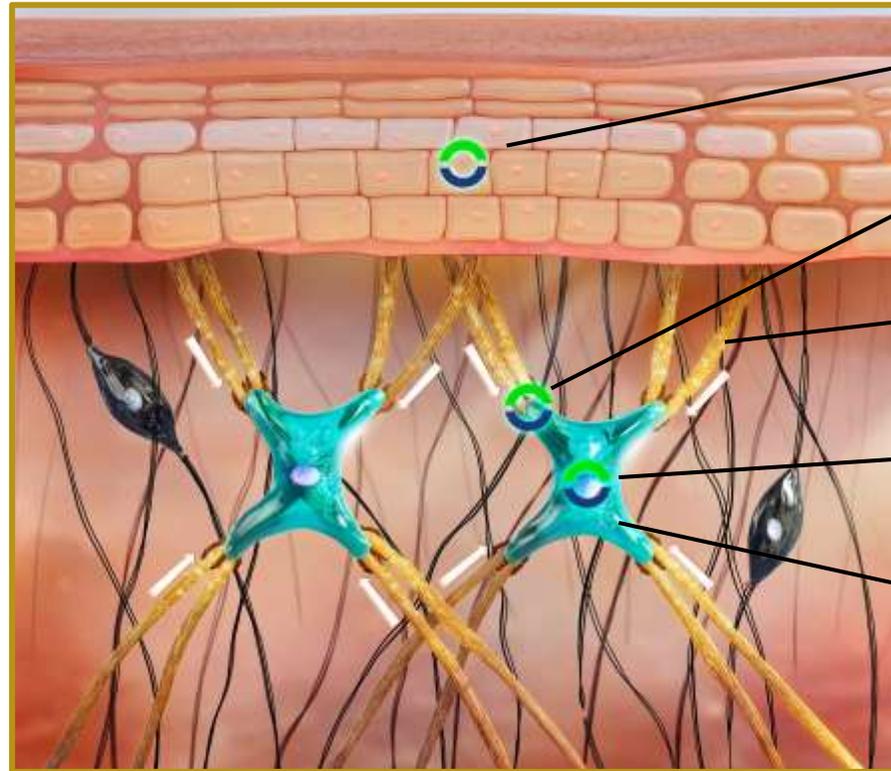
老化によるコラーゲンの分解は、付着部位の喪失を引き起こす。

(↓ integrins).

線維芽細胞の老化は、

↓ コラーゲン ↑ MMPs.

をもたらす。



表皮の緊密性

- ・ ↑ 細胞接着性
- ・ 表面張力

結合部位の強化

- ・ ↑ インテグリン

コラーゲン線維張力(リフティング)

- ・ ECM収縮性

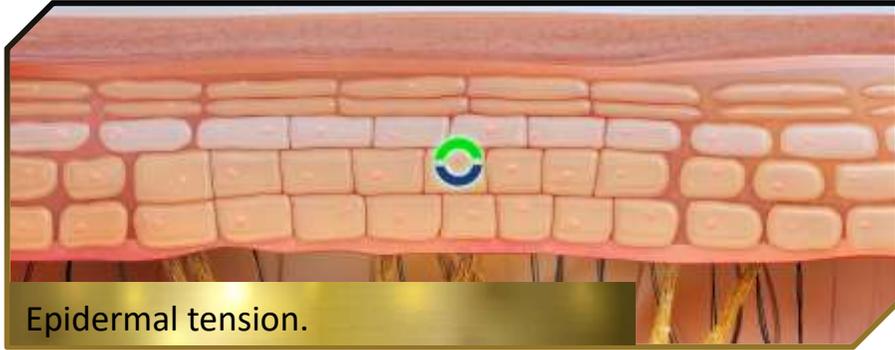
コラーゲン合成

- ・ プロコラーゲン
- ・ 基礎構築
- ・ コラーゲン合成 & 安定
- ・ タイプI合成

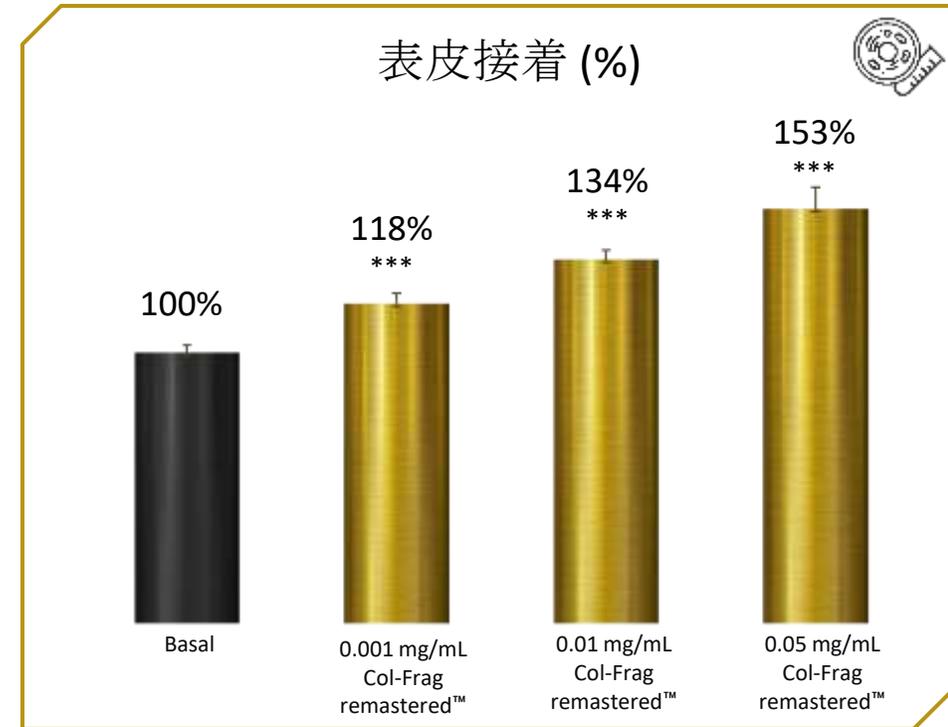
真皮の若返り

- ・ 真皮再生 (線維芽細胞代謝)
- ↑ コラーゲン
- ↓ MMPs遺伝子発現
- ↓ 真皮老化

表皮の緊密性



表皮における細胞間接着は、表皮の構造的完全性とバリア形成に関与する。



- ✓ 成人の皮膚由来のケラチノサイト細胞株 (HaCat)
- ✓ Col-Frag remastered™ active ingredient
- ✓ 60分
- ✓ MTT
- ✓ ***p<0.001 vs basal

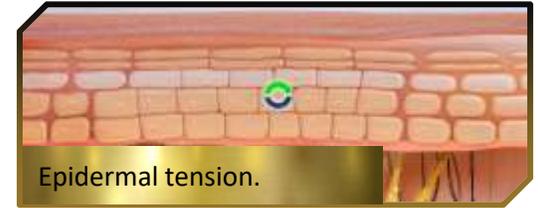
COL

表皮張力



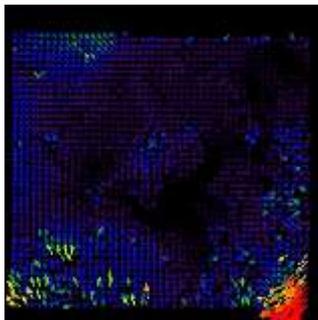
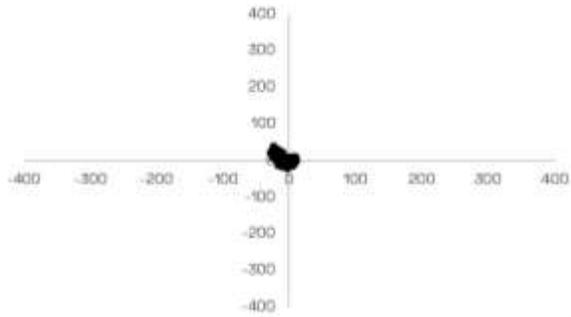
皮膚表面のテンソル効果を、蛍光ビーズの動きによって分析した。ベクトル矢印が赤に近いほど、変位は大きくなる。

A NEW COLLAGEN ERA

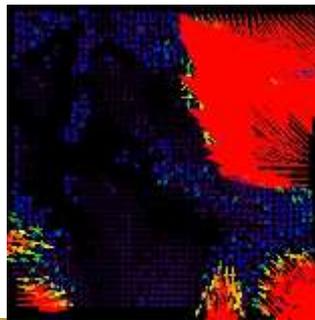
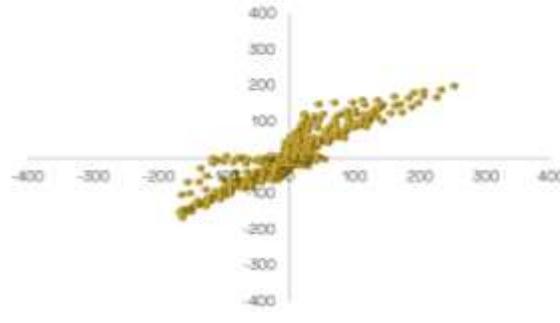


Epidermal tension.

Non-treated
(bead displacement in 2D)

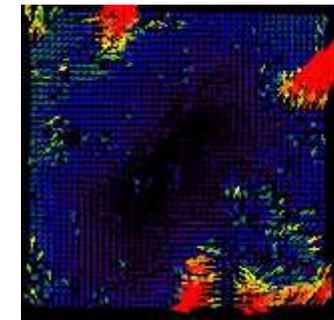
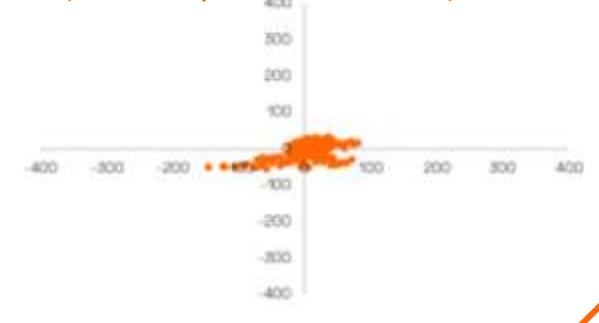


1% Col-Frag remastered™
(bead displacement in 2D)



+200%** ビーズ変位

40% Sodium Ascorbyl Phosphate
(bead displacement in 2D)



+151%* ビーズ変位

- ✓ ヒト皮膚外植片 (女性, 59歳)
- ✓ 1% Col-Frag remastered™配合クリーム
- ✓ Positive control & benchmark: Sodium Ascorbyl Phosphate (Vitamin C derivative)
- ✓ 24 時間
- ✓ 処理後の蛍光ビーズの挙動追跡
- ✓ 共焦点顕微鏡
- ✓ **p<0.01 vs non-treated, *p<0.05 vs non-treated

Sodium Ascorbyl Phosphateはコラーゲン合成を誘導し、肌でテンソル効果をもたらすことが知られている。

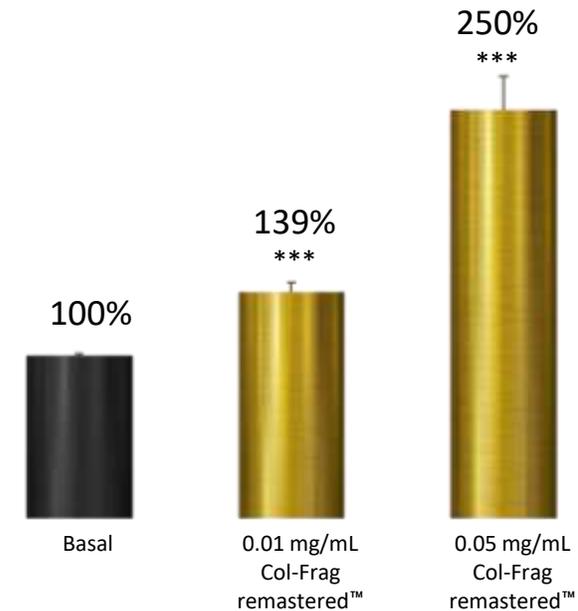
コラーゲン構築



ヒトコラーゲンI型の断片は、新しいコラーゲンを合成するための基礎構築として使用可能。

コラーゲンネットワークの強化は、インテグリンを介してコラーゲン合成を誘導する。

プロコラーゲンI 産生促進 (%)



- ✓ ヒト真皮線維芽細胞 (HDF)
- ✓ Col-Frag remastered™ active ingredient
- ✓ 48時間
- ✓ ELISA
- ✓ ***p<0.001 vs basal

コラーゲン-線維芽細胞結合部位の強化



線維芽細胞はインテグリンを介してECM成分と相互作用する。インテグリン $\alpha 2\beta 1$ はECM収縮を仲介し、コラーゲンとMMP-1の発現を調整し、線維芽細胞の細胞骨格張力のキーとなる。線維芽細胞上のインテグリン $\alpha 2\beta 1$ の両方のサブユニットは同時に機能し、皮膚コラーゲンネットワークを調節する。

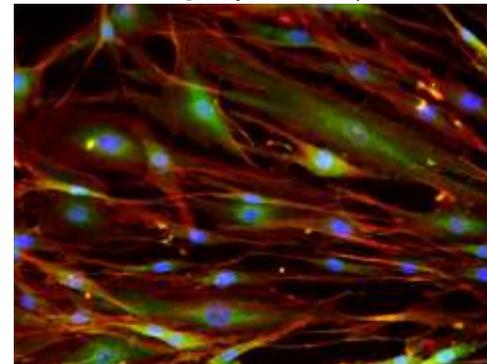
+1.4x



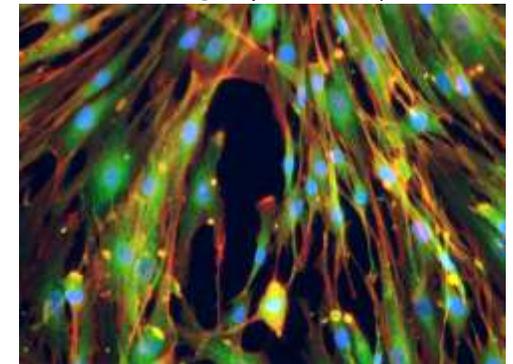
ITGB1 in HDFa

- ✓ ヒト真皮線維芽細胞, 成人 (HDFa)
- ✓ Col-frag remastered™ active ingredient (0.001 mg/mL)
- ✓ qPCR (定量 PCR)
- ✓ 24 時間
- ✓ ITGB1 (Integrin Subunit Beta 1)

Basal
(integrin $\beta 1$: 緑色)

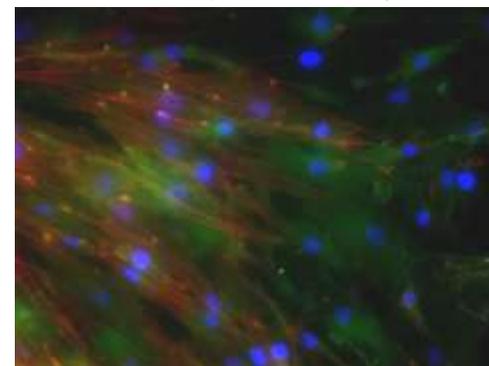


Col-Frag remastered™
(integrin $\beta 1$: 緑色)

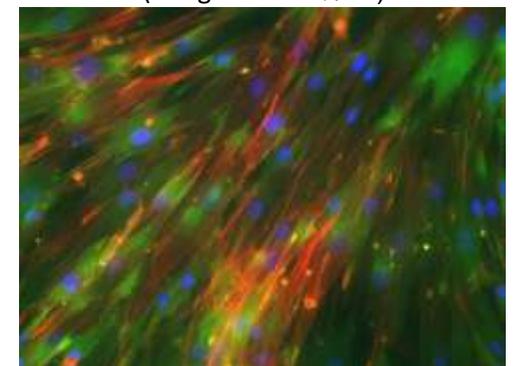


+15%* integrin $\beta 1$

Basal
(integrin $\alpha 2$: 緑色)



Col-Frag remastered™
(integrin $\alpha 2$: 緑色)



+39%* integrin $\alpha 2$

- ✓ HDFa
- ✓ Col-Frag remastered™ active ingredient
- ✓ 24 時間
- ✓ 免疫蛍光法
- ✓ * $p < 0.05$ vs basal





コラーゲン線維の張力(リフティング)

インテグリン $\alpha 2\beta 1$ はECMの収縮を仲介し、コラーゲン線維の張力を補助する。この結果、目に見えるハリと肌のリフトアップが現れる。



Basal

0.01 mg/mL
Col-Frag remastered™0.05 mg/mL
Col-Frag remastered™

ECM収縮性 (%)

100%

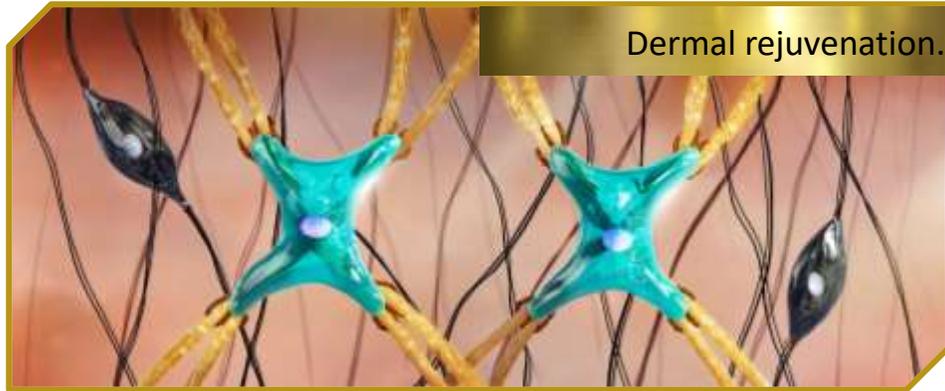
Basal

116%

0.01 mg/mL Col-Frag
remastered™136%
**0.05 mg/mL Col-Frag
remastered™

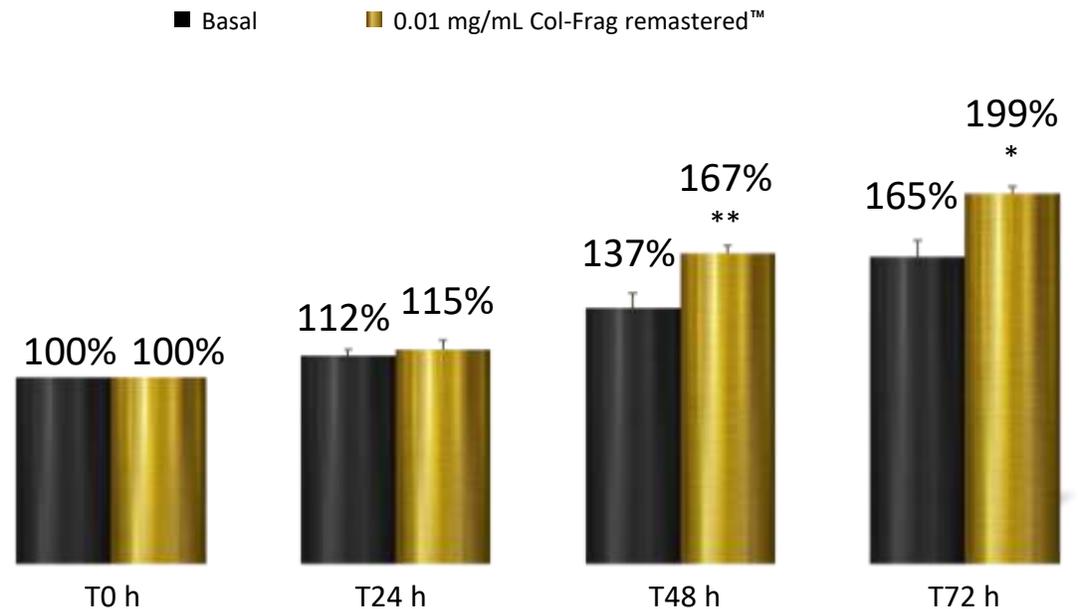
- ✓ HDF
- ✓ Col-Frag remastered™ active ingredient
- ✓ 7日間
- ✓ 顕微鏡(ゲルエリア vs ウェルエリアを観察)
- ✓ **p<0.01 vs basal

真皮再生



線維芽細胞の代謝回転は、ECMの代謝回転を改善し、真皮の新しいコンポーネント更新に寄与する。

線維芽細胞代謝(%)

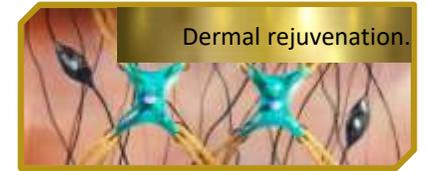


- ✓ HDFa
- ✓ Col-Frag remastered™ active ingredient
- ✓ 72 時間
- ✓ 蛍光法
- ✓ **p<0.01 vs T0 h, *p<0.05 vs T0 h

老化を巻き戻す

線維芽細胞の老化は↓コラーゲンと↑MMPs.をもたらす。

細胞の酸化は老化を誘発する。細胞を酸化から保護することは、皮膚の老化防止に貢献する。



+1.3x

COL3A1 in HDFa

-1.4x

MMP1 in HDFa

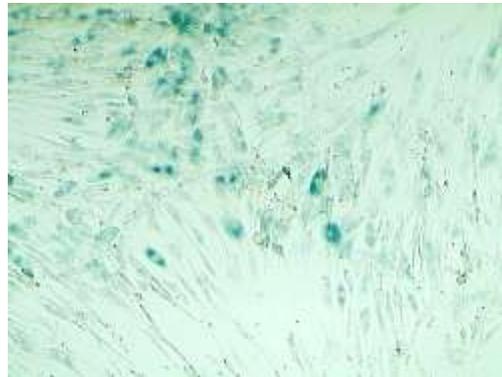
+1.2x

COL1A1 in HDFa

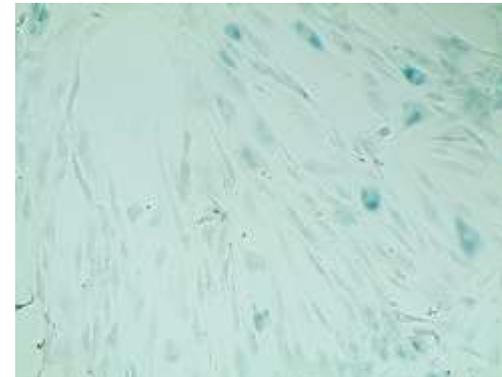
-1.3x

MMP2 in HDFa

50 μ M H₂O₂
(β -Galactosidase positive cells in blue)

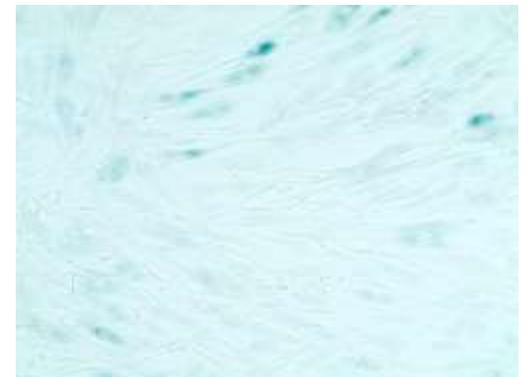


50 μ M H₂O₂ +
Col-Frag remastered™
(β -Galactosidase positive cells in blue)



-36.4%*** 老化細胞

Basal
(β -Galactosidase positive cells in blue)

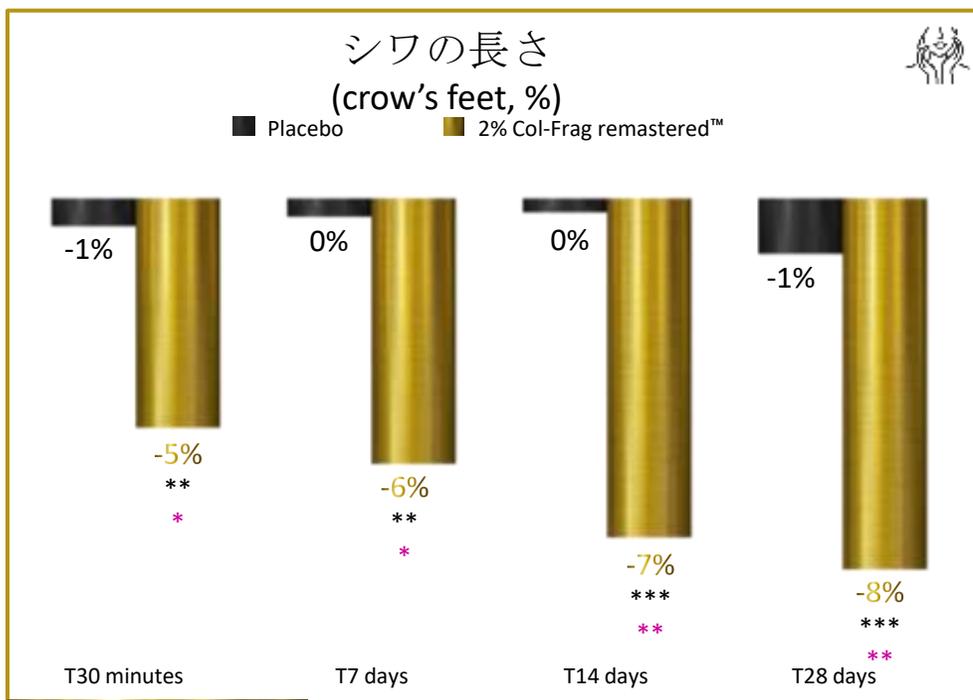


- ✓ HDFa
- ✓ Col-frag remastered™ (0.0005 or 0.001 mg/mL)
- ✓ qPCR (定量 PCR)
- ✓ 24 時間
- ✓ COL3A1 (Collagen type III alpha 1 chain)
- ✓ COL1A1 (Collagen type I alpha 1 chain)
- ✓ MMP1 (Matrix metalloproteinase 1)
- ✓ MMP2 (Matrix metalloproteinase 2)

- ✓ HDFa
- ✓ H₂O₂ で酸化ストレス誘導
- ✓ 酸化ストレス負荷下での 0.05 mg/mL Col-Frag remastered™
- ✓ 4 日間
- ✓ B-Galactosidase 活性は老化マーカー
- ✓ 染色 & 顕微鏡
- ✓ ***p<0.001 vs H₂O₂

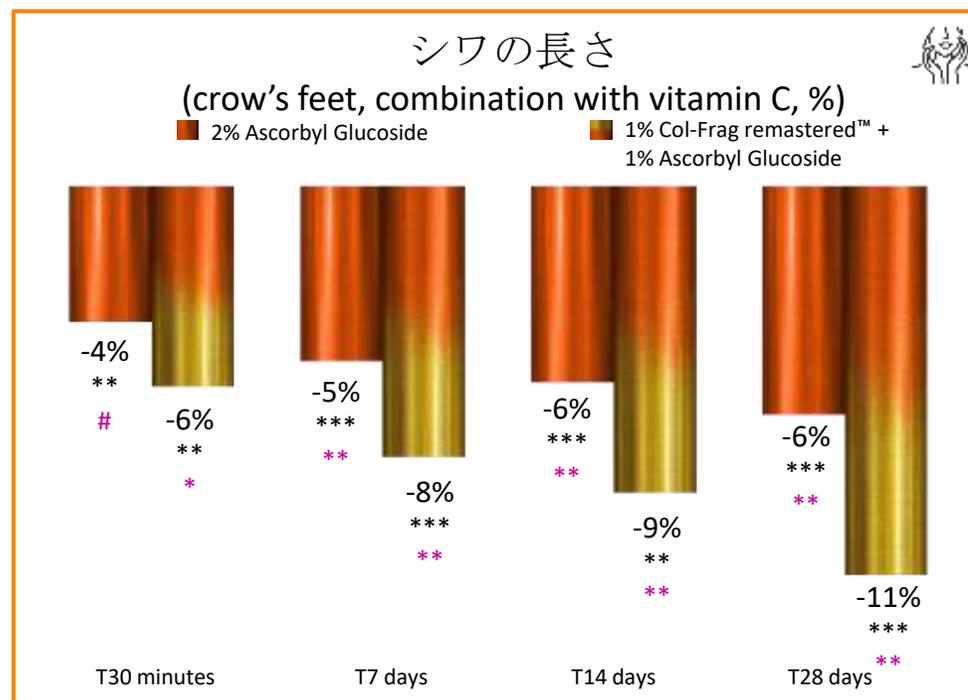
新コラーゲン時代

アスコルビン酸グルコシドは、コラーゲン合成を誘発することで知られているビタミンCの安定化誘導体で、シワ改善に使用される。



最高値:
-21% in 30 min
-21% in 28 days

80%の被験者
で30分後にシワの長さ-7%



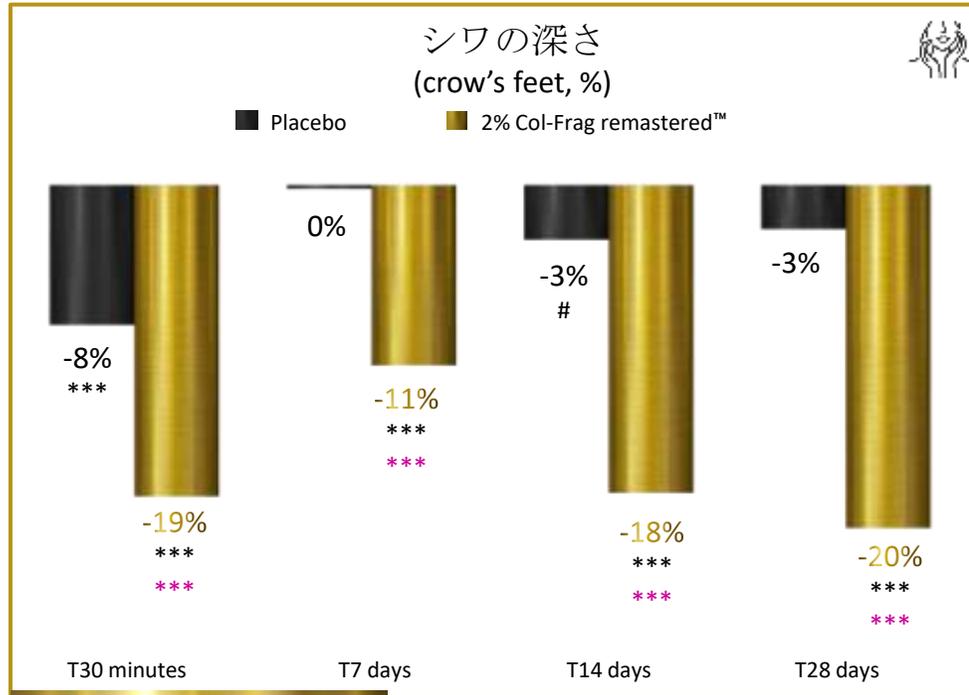
最高値:
-19% in 30 min
-26% in 28 days

80%の被験者
で30分後にシワの長さ-8%

- ✓ 20名の女性 (50-62歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™ 配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ Primos 3D
- ✓ ***p<0.001 vs T0, **p<0.01 vs T0
- ✓ **p<0.01 vs placebo, *p<0.05 vs placebo

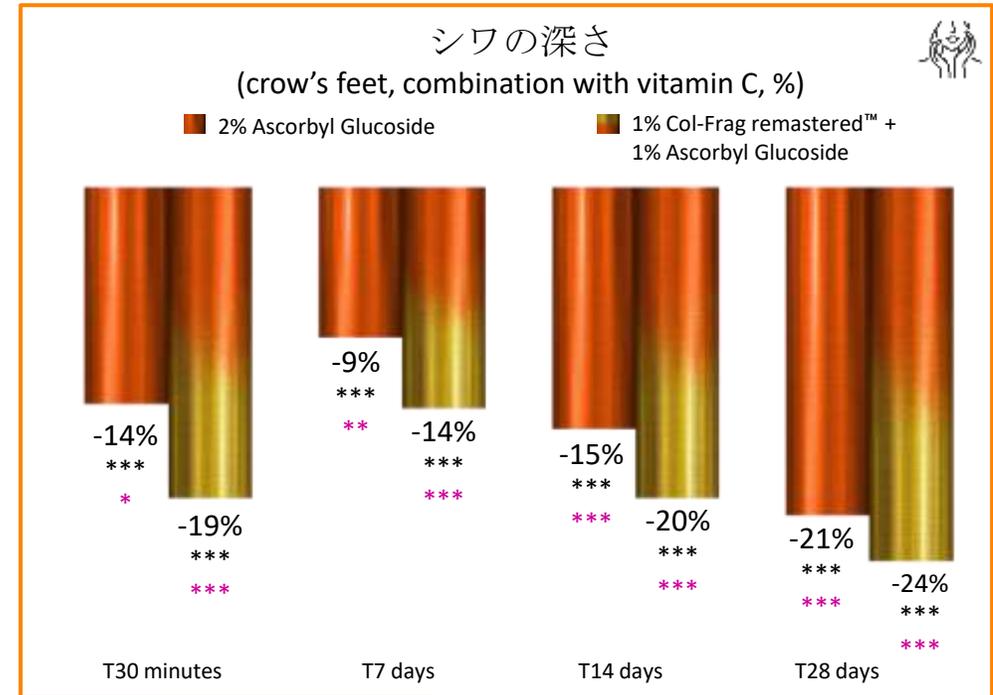
- ✓ 20名の女性 (47-62歳)
- ✓ 2% Ascorbyl Glucoside vs 1% Col-Frag remastered™ + 1% Ascorbyl Glucoside 配合クリーム
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ Primos 3D
- ✓ ***p<0.001 vs T0, **p<0.01 vs T0
- ✓ **p<0.01 vs placebo, *p<0.05 vs placebo

新コラーゲン時代



最大変化:
30分後に -34%
28日後に -34%

95%の被験者
で28日後にシワの深さ-22%



最大変化:
30分後に -46%
28日後に -39%

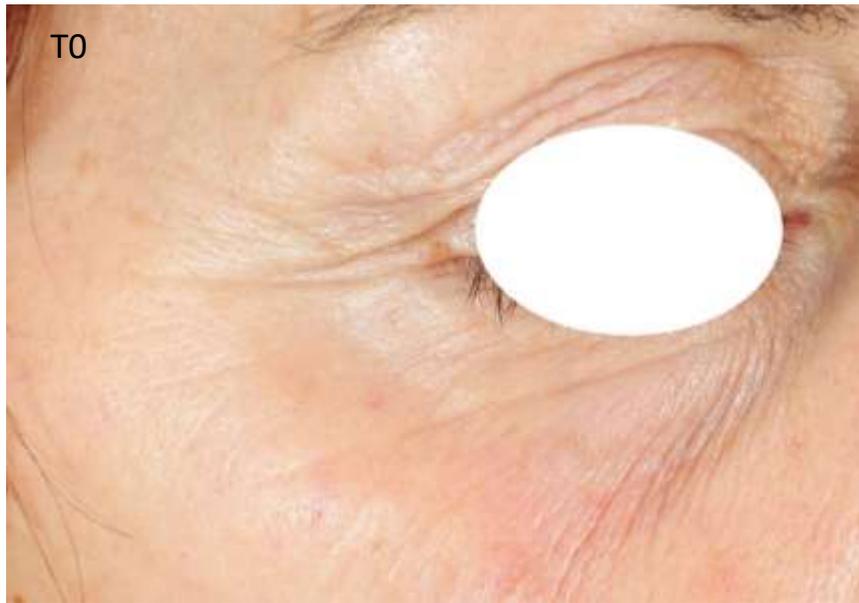
100%の被験者
で28日後にシワの深さ-24%

- ✓ 20名の女性 (50-62歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™ 配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ Primos 3D
- ✓ ***p<0.001 vs T0, #p<0.1 vs T0
- ✓ **p<0.01 vs placebo

- ✓ 20名の女性 (47-62歳)
- ✓ 2% Ascorbyl Glucoside 配合クリーム vs 1% Col-Frag remastered™ + 1% Ascorbyl Glucoside 配合クリーム
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ Primos 3D
- ✓ ***p<0.001 vs T0
- ✓ ***p<0.001 vs placebo, **p<0.01 vs placebo, *p<0.05 vs placebo

新コラーゲン時代

2% Col-Frag remastered™



Vol 5 (55 歳)

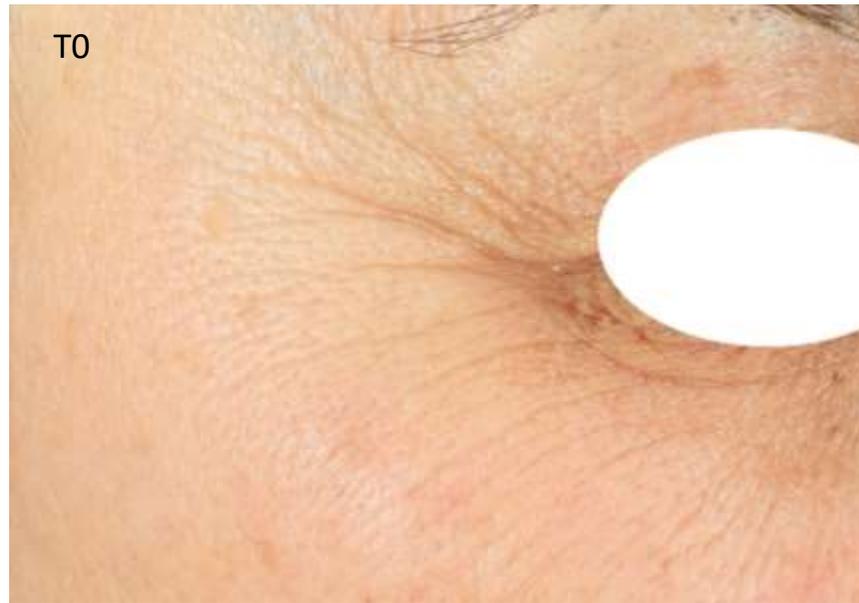


-15.4% シワ深さ
-20.7% シワ長さ

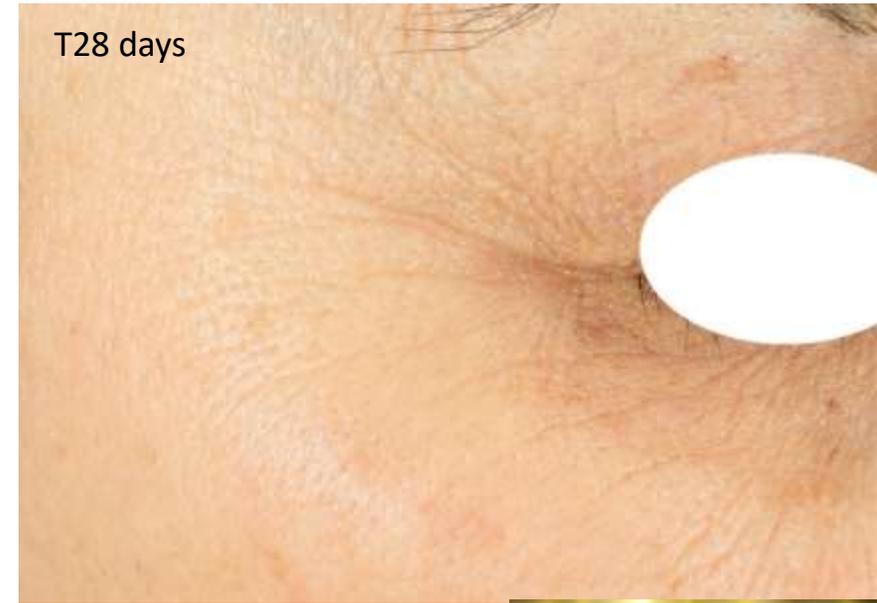
- ✓ 20名の女性 (50-62 歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28 日間, 半顔
- ✓ Visia®-CR

A new collagen era

2% Col-Frag remastered™



Vol 3 (58 歳)

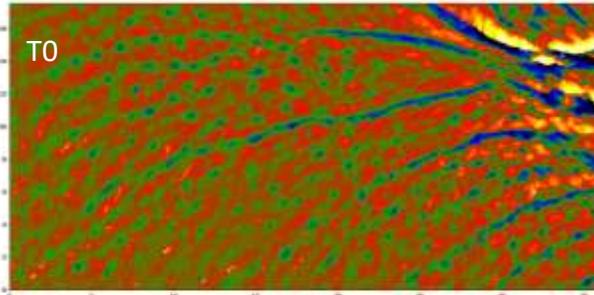


-32.8% シワ深さ
-12% シワ長さ

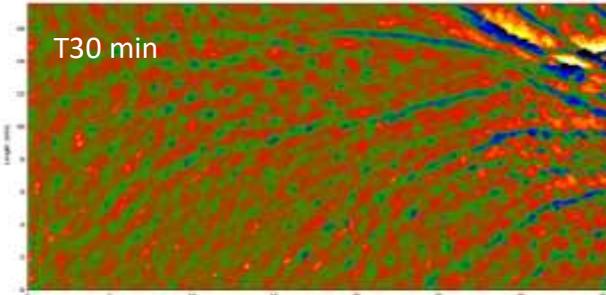
- ✓ 20 名の女性 (50-62 歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™ 配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28 日間, 半顔
- ✓ Visia®-CR

新コラーゲン時代

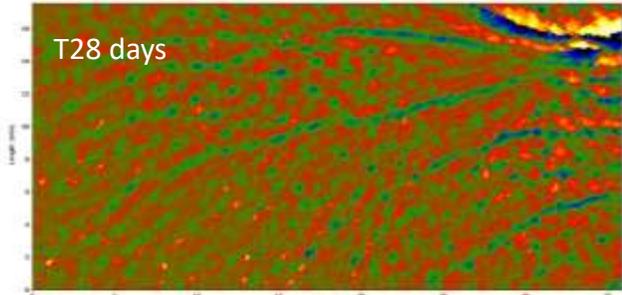
2% Col-Frag remastered™



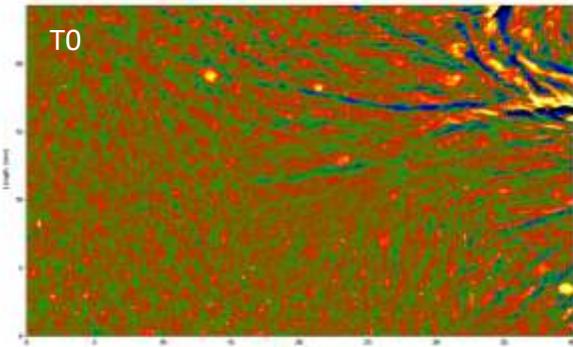
Vol 3 (58 歳)



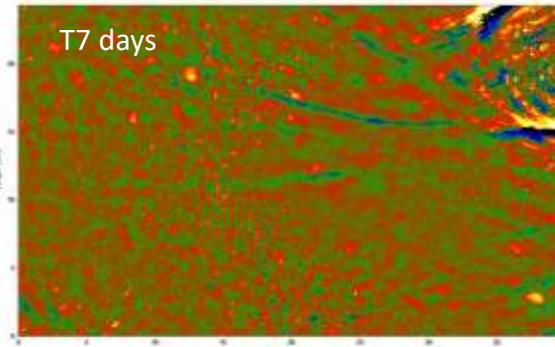
-10% シワ深さ
-5.2% シワ長さ



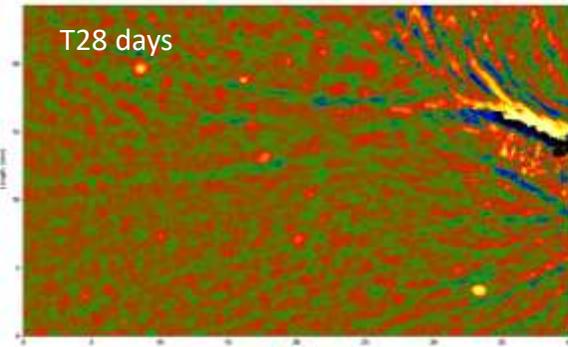
-32.8% シワ深さ
-12.8% シワ長さ



Vol 14 (55 歳)



-17.9% シワ深さ
-5.1% シワ長さ



-29.2% シワ深さ
-7.2% シワ長さ

- ✓ 20 名の女性 (50-62 歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™ 配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28 日間, 半顔
- ✓ Primos 3D

新コラーゲン時代

2% Ascorbyl Glucoside



T0

Vol 39 (52 歳)



T7 days

-17.7%シワ深さ



T28 days

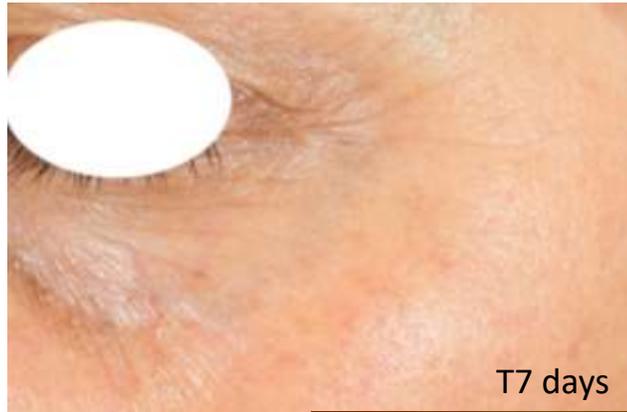
-17.3%シワ深さ

1% Col-Frag remastered™
+ 1% Ascorbyl Glucoside



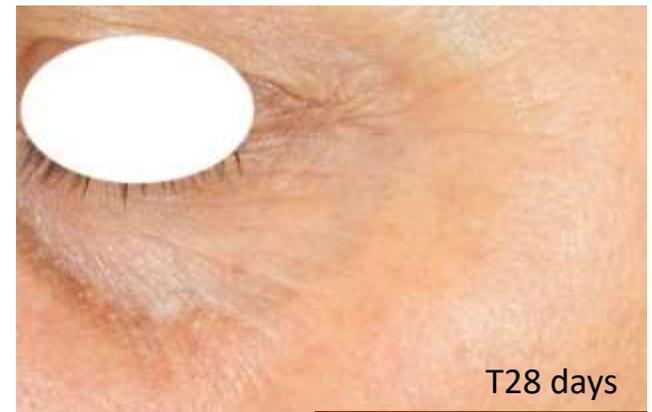
T0

Vol 39 (52 歳)



T7 days

-21.2%シワ深さ



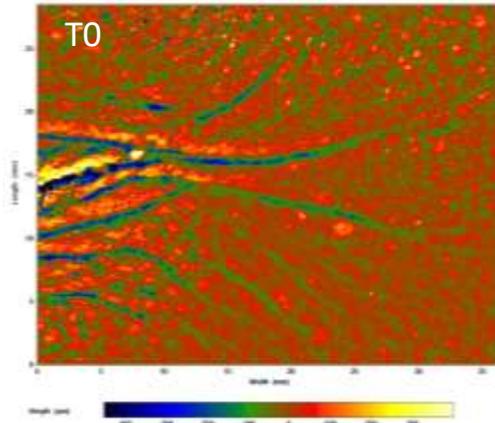
T28 days

-27.7%シワ深さ

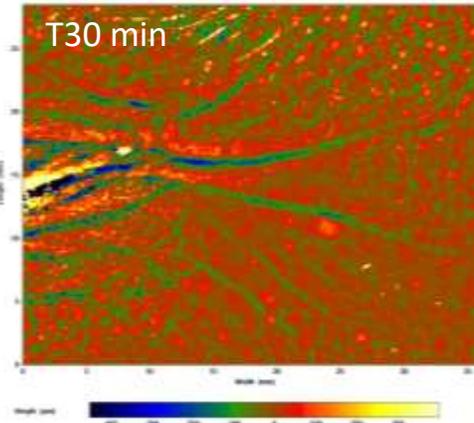
- ✓ 20 women (47-62 years old)
- ✓ 2% Ascorbyl Glucoside配合クリーム vs 1% Col-Frag remastered™+ 1% Ascorbyl Glucoside配合クリーム
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ Visia®-CR

新コラーゲン時代

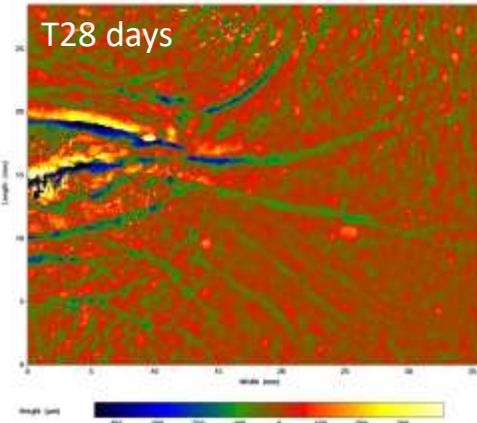
2% Ascorbyl Glucoside



Vol 27 (57 歳)

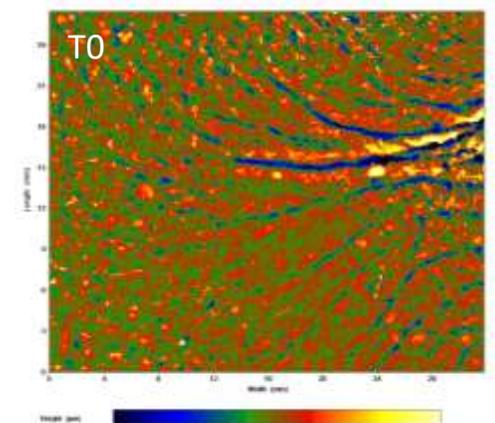


-19.8% シワ深さ

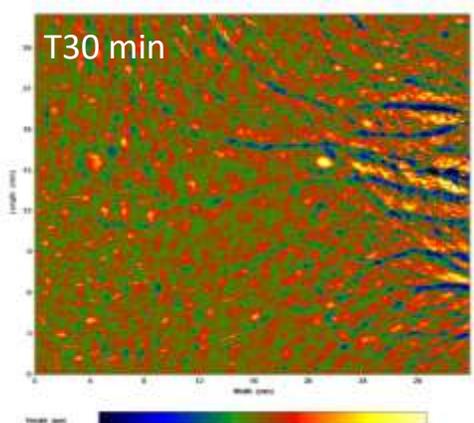


-21.7% シワ深さ
-3.4% シワ長さ

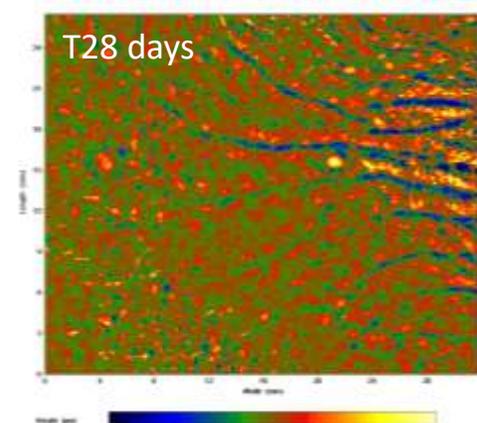
1% Col-Frag remastered™
+ 1% Ascorbyl Glucoside



Vol 27 (57 歳)

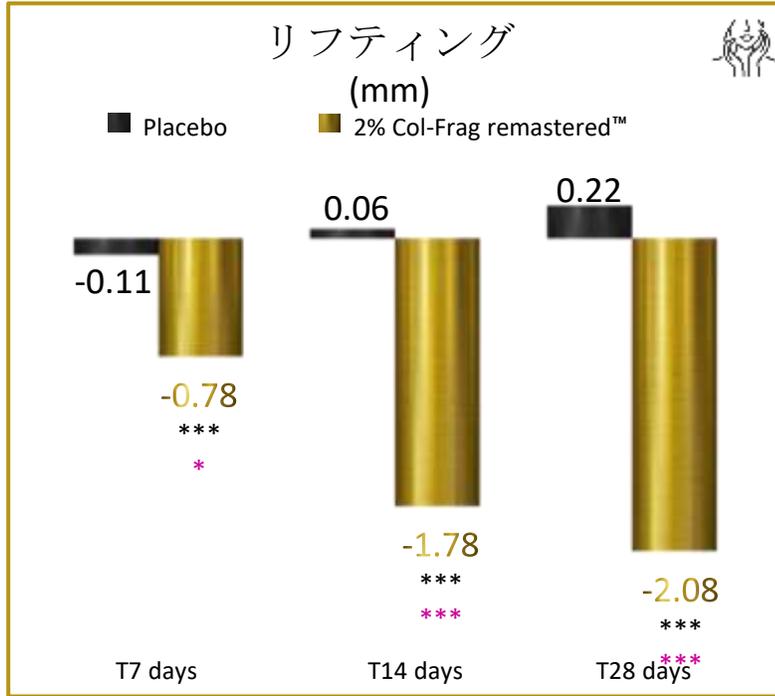


-45.7% シワ深さ



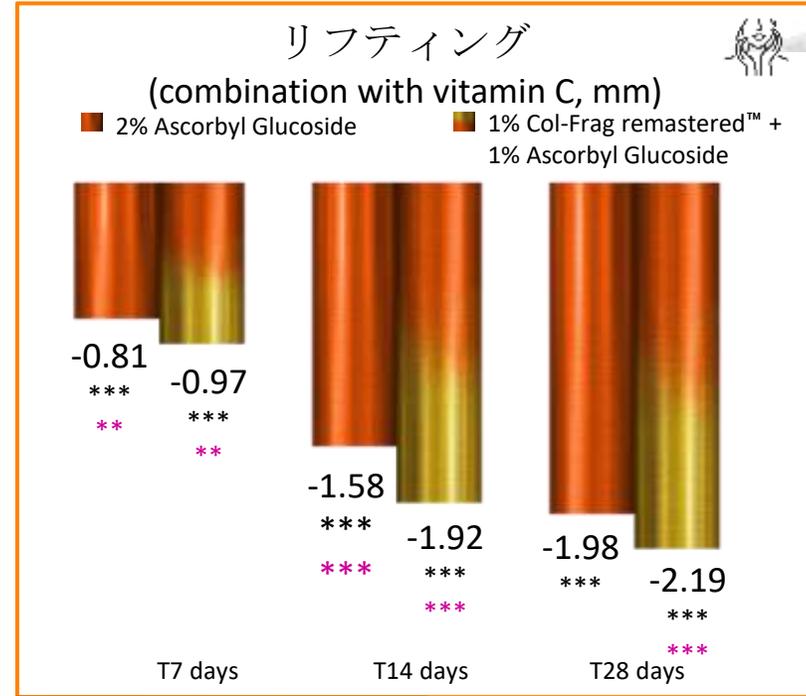
-38.8% シワ深さ
-12.2% シワ長さ

- ✓ 20 名の女性 (47-62 歳)
- ✓ 2% Ascorbyl Glucoside 配合クリーム vs 1% Col-Frag remastered™ + 1% Ascorbyl Glucoside 配合クリーム
- ✓ 1日2回, 28 日間, 半顔
- ✓ Primos 3D



最大変化:
7日間で -1.47 mm
28日間で -3.16 mm

85%の被験者
で28日後に **-2.54mm**

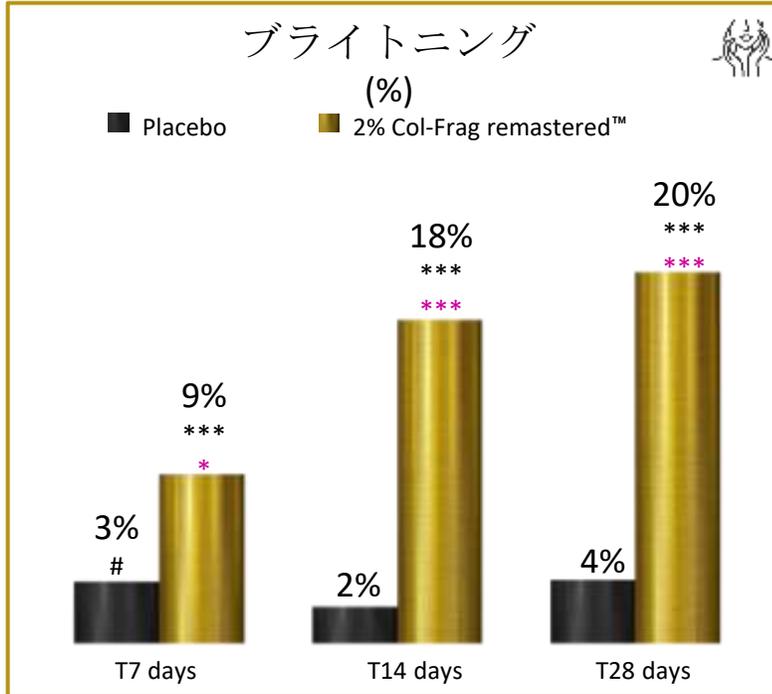
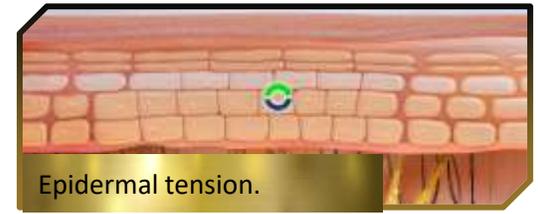


最大変化:
7日間で -1.62 mm
28日間で -3.16 mm

90%の被験者
で28日後に **-2.50mm**

- ✓ 20名の女性 (50-62歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ PrimosCR, 高解像度, 広範囲
- ✓ ***p<0.001 vs T0
- ✓ ***p<0.01 vs placebo, *p<0.05 vs placebo

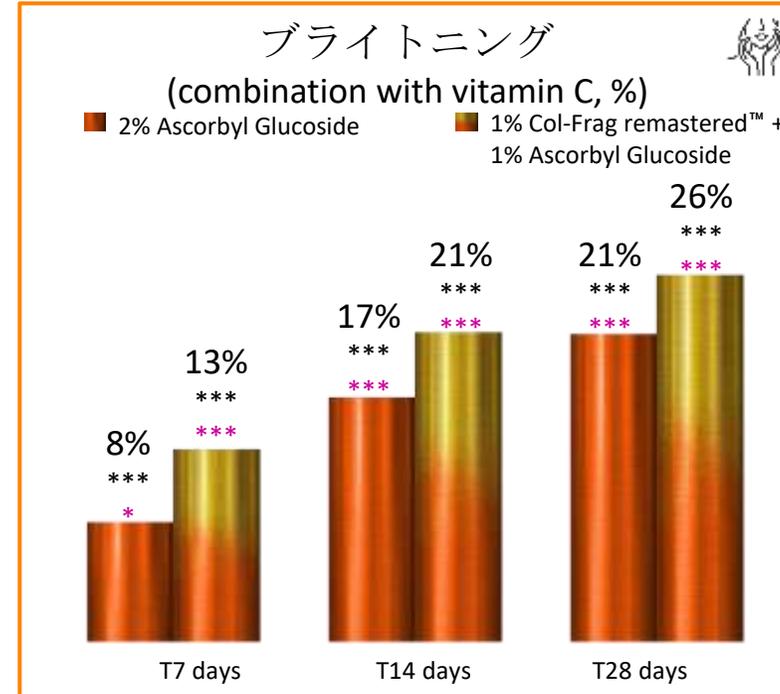
- ✓ 20名の女性 (47-62歳)
- ✓ 2% Ascorbyl Glucoside配合クリーム vs 1% Col-Frag remastered™ + 1% Ascorbyl Glucoside配合クリーム
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ PrimosCR, 高解像度, 広範囲
- ✓ ***p<0.001 vs T0
- ✓ ***p<0.01 vs placebo, **p<0.01 vs placebo



最高値:
7日間で+26%
28日間で+47%

85%の被験者
で28日後に+25%

- ✓ 20名の女性 (50-62歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ Spectrophotometer/Colorimeter
- ✓ ***p<0.001 vs T0; #p<0.1 vs T0
- ✓ ***p<0.01 vs placebo, *p<0.05 vs placebo



最高値:
7日間で+38%
28日間で+62%

100%の被験者
で28日後に+26%

- ✓ 20名の女性 (47-62歳)
- ✓ 2% Ascorbyl Glucoside配合クリーム vs 1% Col-Frag remastered™ + 1% Ascorbyl Glucoside配合クリーム
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ Spectrophotometer/Colorimeter
- ✓ ***p<0.001 vs T0
- ✓ ***p<0.01 vs placebo, *p<0.05 vs placebo

新コラーゲン時代

2% Col-Frag remastered™



Vol 6 (55 歳)

46.8% 明度



Vol 14 (55 歳)

41.4% 明度

- ✓ 20名の女性 (50-62 歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔
- ✓ Visia®-CR

新コラーゲン時代

75%

“フェイスリフト
されたみたい”(1% Col-Frag remastered™ + 1%
Ascorbyl Glucoside使用)

85%

“たるみ
が改善されたみたい”

(2% Col-Frag remastered™使用)

80%

“肌が若々しくなった”

(1% Col-Frag remastered™ + 1%
Ascorbyl Glucoside使用)

85%

“これは私の神商品”

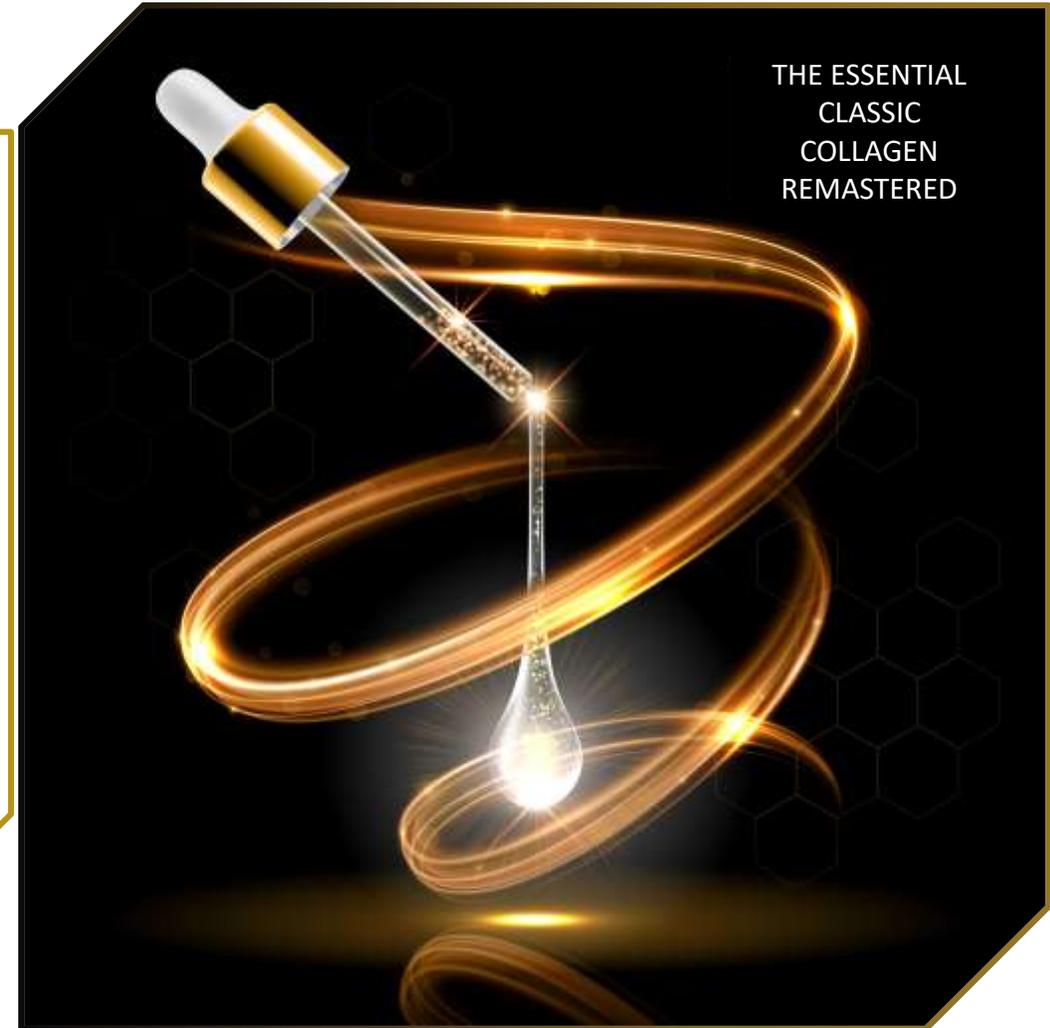
(2% Col-Frag remastered™使用)

- ✓ 20名の女性 (47-62歳)
- ✓ 2% Ascorbyl Glucoside配合クリーム vs 1% Col-Frag remastered™ + 1% Ascorbyl Glucoside配合クリーム
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔

- ✓ 20名の女性 (50-62歳)
- ✓ 2% Col-Frag remastered™配合クリーム vs placebo
- ✓ 1日2回, 28日間, 半顔

Technical information

- ✓ 品名: Col-Frag remastered™ (コルフラッグ リマスタード)
- ✓ 植物産生由来 バイオテクノロジー成分
- ✓ 推奨配合量: 1-2%
- ✓ INCI: Glycerin, Water, Pentylene Glycol, Collagen Amino Acids
- ✓ 表示名称: グリセリン, 水, ペンチレングリコール, コラーゲンアミノ酸
- ✓ ISO standard 16128: 99.999% 自然由来指数
- ✓ Vegan適応
- ✓ 外観: 液体
- ✓ 溶解性: 水溶性



IH-822/2.1/B94

SILSTEM-UTM

THE SHAPE THAT IMPROVES YOUR SELF-ESTEEM

シルステム-U



エイチ・ホルスタイン株式会社

v.0 Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp

完璧なからだは多面的である。Body Positivism（からだ実証主義）

- 数十年でメディアにおけるビューティーモデル & criteria基準は変化している



あなたのself-esteem（自尊心、自己肯定感）を向上させる形（体形）を見つけるためのからだの多様性

“成人の48.5%は自分がどのように見られているのかをより気にするようになった”

“53%はロックダウンによって自分の見た目が悪くなったと言っていた”

“自分のからだとの関係性はポジティブからネガティブへ移行した”

#allbodies



#allbeautiesmatter



#bodypositive



<https://newseu.cgtn.com/news/2020-10-08/The-impact-of-COVID-19-lockdowns-on-body-image-issues-Uqrvjy93Da/index.html>

<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0195666320316846?via%3Dihub>

<https://www.thecitizen.in/index.php/en/newsDetail/index/7/19790/My-Relationship-with-My-Body-Went-from-Positive-to-Negat-Lockdownive-in>

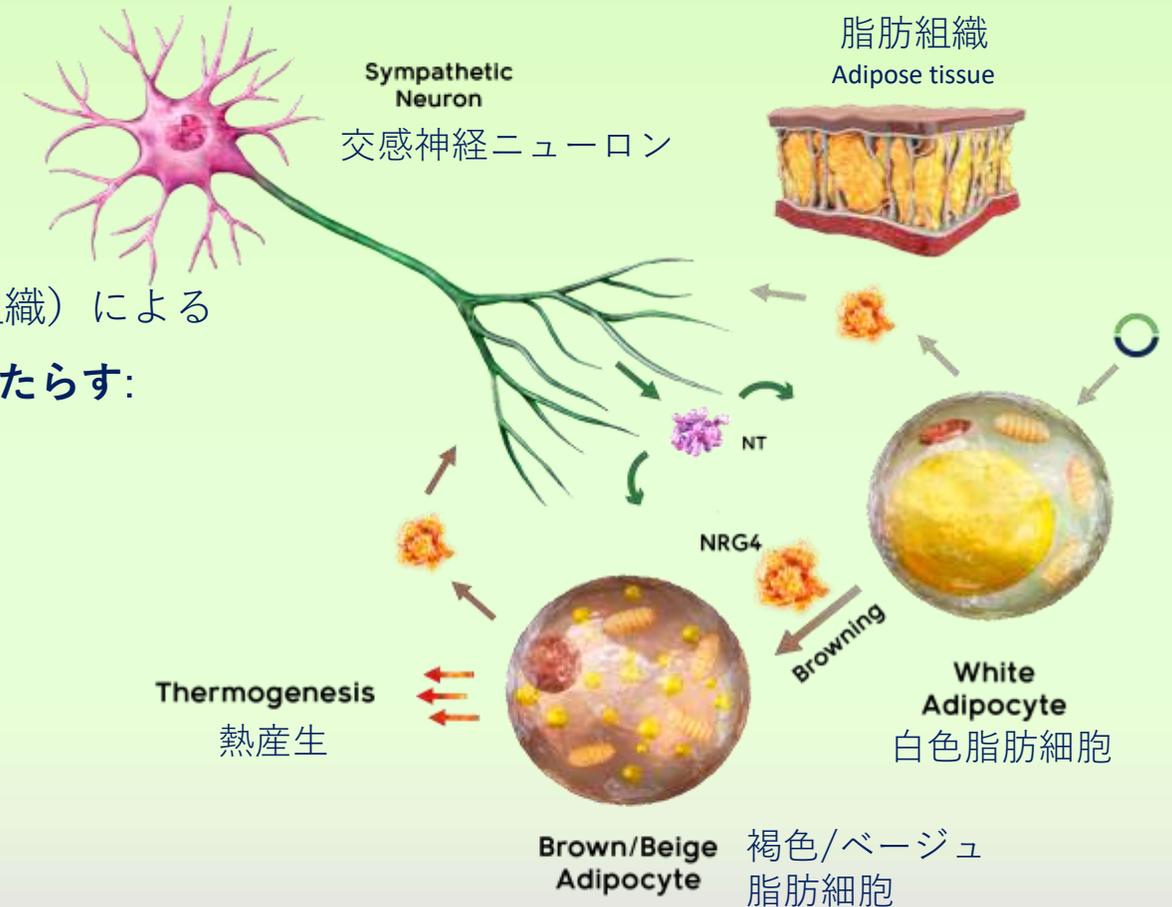
あなたの自尊心を向上させる体形

- Silstem-U[™] は **greenology** 幹細胞テクノロジーによる *Silybum marianum* (オオアザミ, マリアアザミ) エキス & Bearberry (ウワウルシ) の葉のエキスを組み合わせた原料で, あなたへ完璧なソリューションを提供する



あなたの体形の主要なエレメント

- Cold/運動 状況下では, 脂肪組織内で神経伝達物質の放出が発生し, 脂肪細胞によるNRG4* 分泌が誘導される
- Cold暴露/運動模倣における Silstem-U™ はWAT (白色脂肪組織) によるNRG4 の分泌を誘導して **browning effect (褐色化効果)** をもたらす:
 - 脂肪組織神経分布の向上
 - 下記の抑制:
 - さらなる脂肪組織の構築 (**adipogenesis ; 脂肪生成**)
 - 脂肪の吸収 & 蓄積 (**lipogenesis ; 脂質生成**)
 - トリグリセリドの加水分解の増加 (**lipolysis ; 脂肪分解**)



NRG4 (Neuregulin 4): 白色 & 褐色脂肪細胞 (WAT > BAT) により分泌されるAdipokine (アディポカイン) *
NRG4 は褐色化を向上させ, 脂肪組織神経分布を促進する

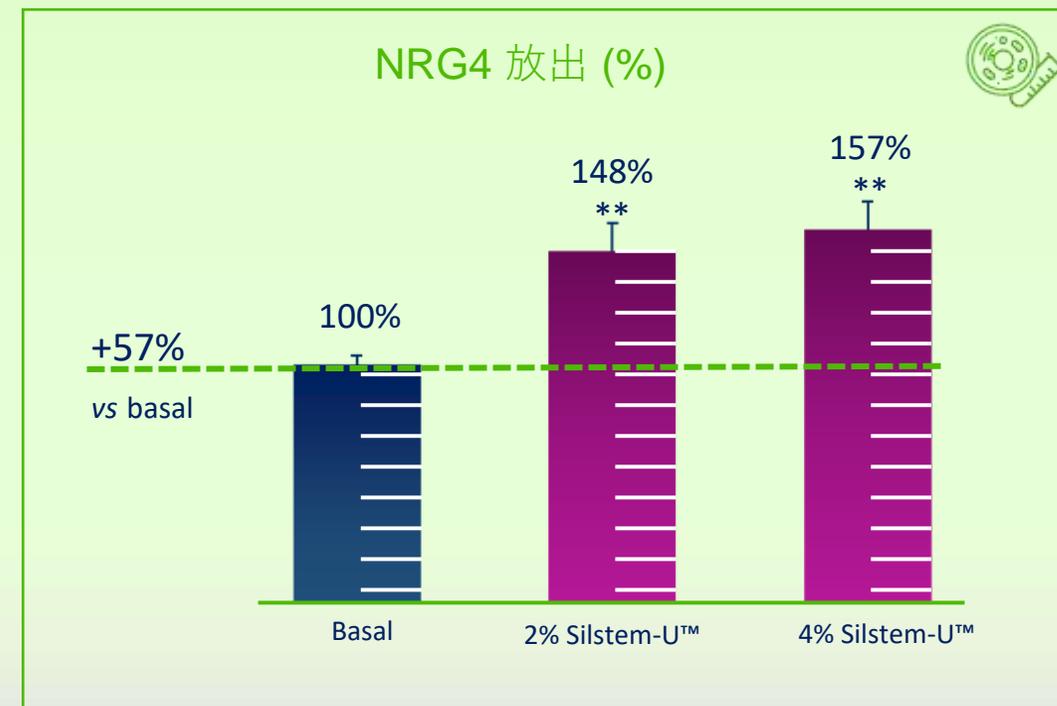
*Adipokine = 脂肪細胞により分泌されるサイトカイン

NRG4, 褐色化誘導因子

- NRG4 は成熟脂肪細胞における褐色化誘導因子であり、熱産生を開始させる



美はサイズではなくフィーリングである



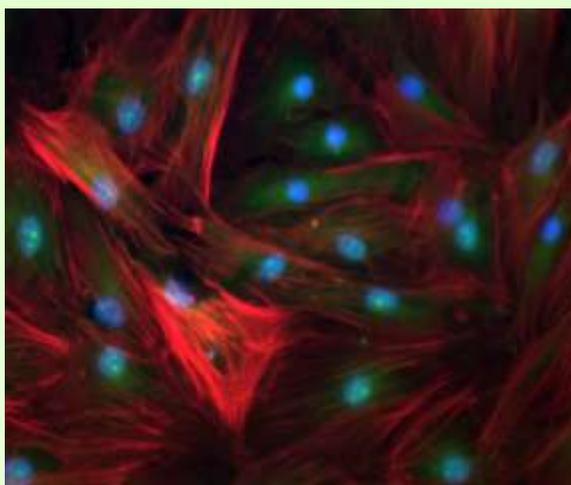
- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞
- 3% Silstem-U™ で48時間
- RT-qPCR (定量 PCR)

- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞
- 2% & 4% Silstem-U™ で6時間
- ELISA

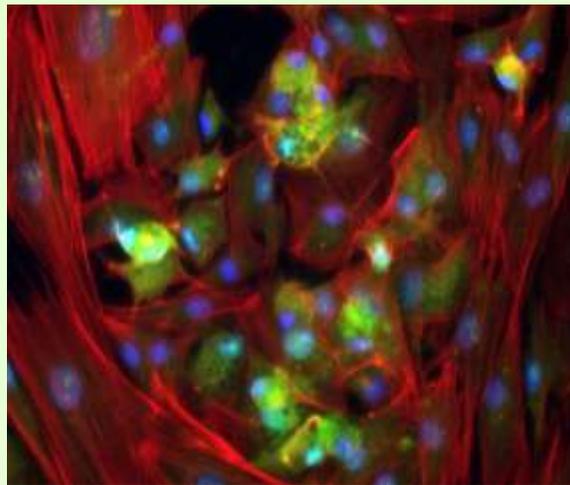
NRG4, 褐色化誘導因子

脂肪組織神経分布促進因子

Basal

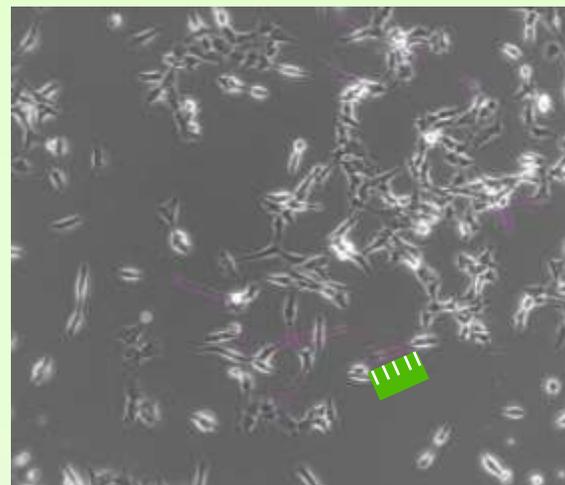


2% Silstem-UTM
(NRG4 in green)

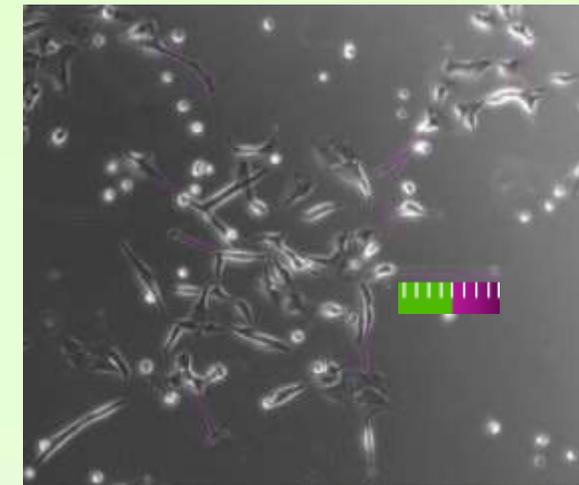


+80% NRG4 発現 vs Basal

Basal
(neurites in purple)



2% Silstem-UTM
(neurites in purple)



Neuritesの長さの増加



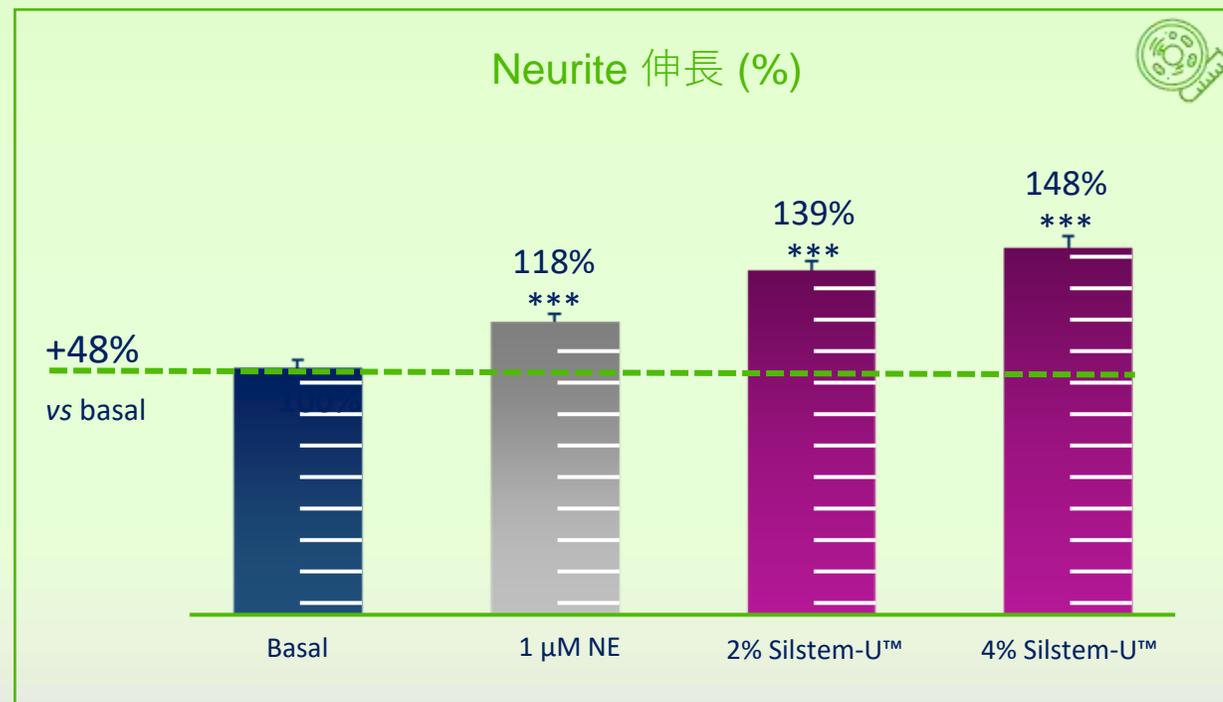
- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞
- 6時間
- 免疫蛍光法



- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞で48時間処理した培地による神経芽腫細胞 (SHSY5Y) の72時間培養
- 光学顕微鏡と画像解析

脂肪組織神経分布の促進

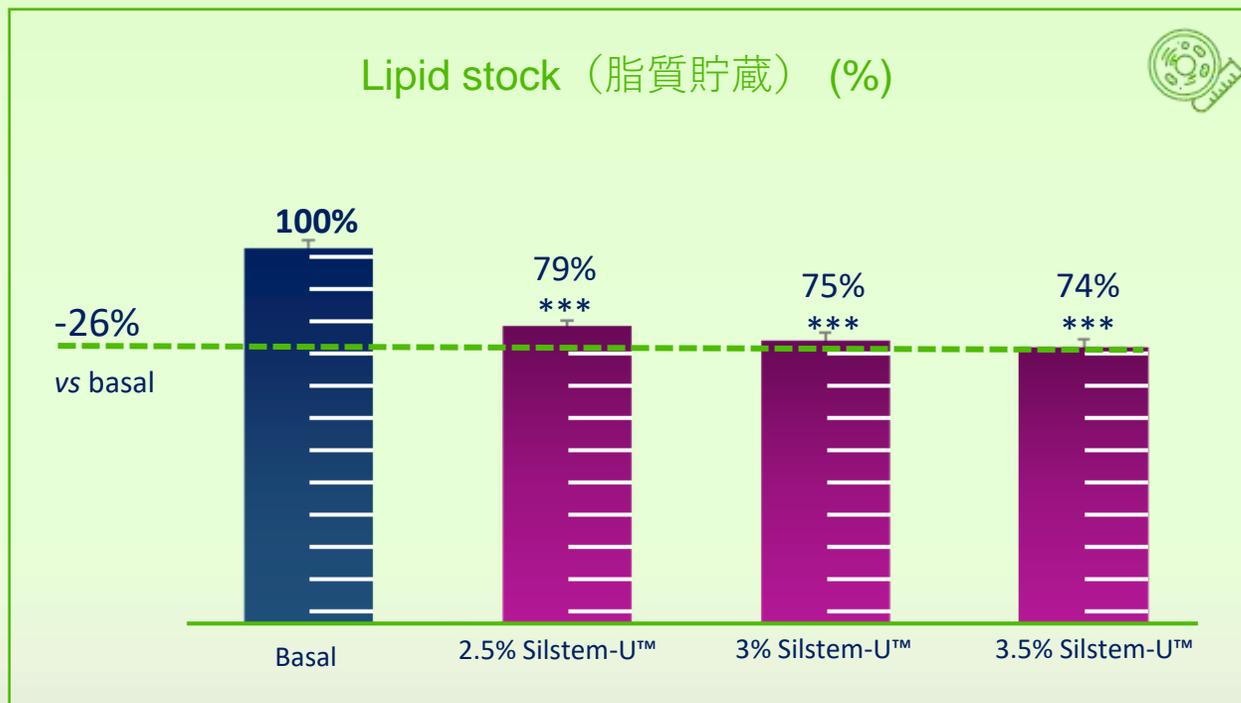
- Cold暴露/運動の模倣条件において, Silstem-UTM は脂肪組織神経分布を誘導して褐色化を活性化する



- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞で48時間処理した培地による神経芽腫細胞 (SHSYSY) の72時間培養
- ベース条件: 未処理の細胞
- ポジティブコントロール: Norepinephrine (NE)
- 光学顕微鏡と画像解析

脂肪燃焼の向上

- WAT lipolysis (WAT脂肪分解) 由来の遊離脂肪酸, 更なる脂肪燃焼のための熱産生を制御



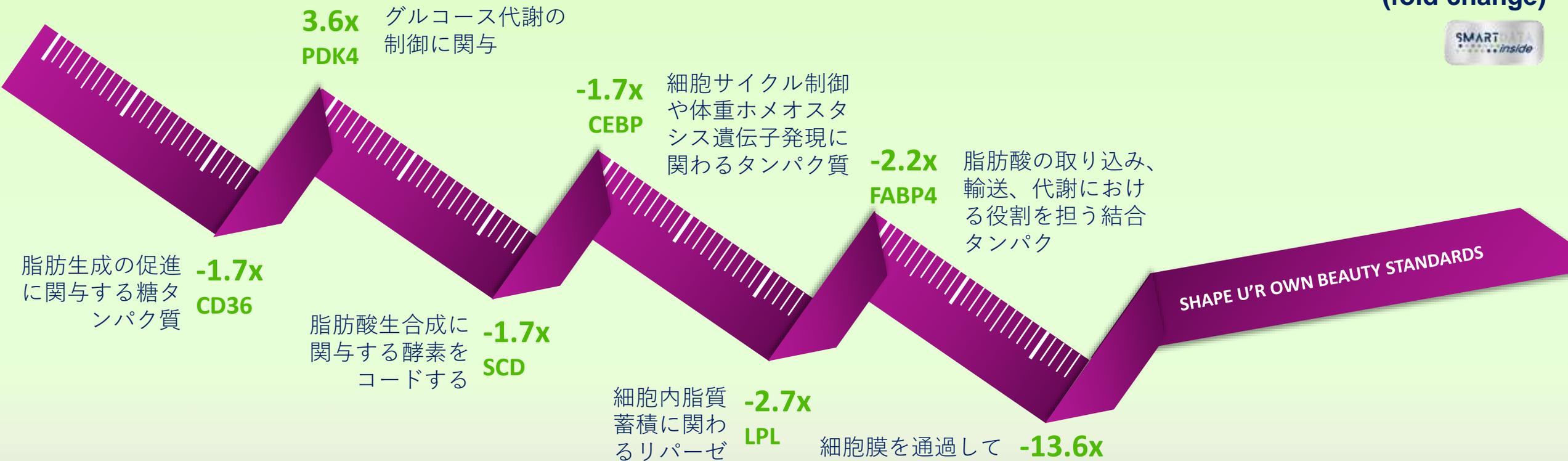
脂肪分解の活性化は熱産生にとって必須

- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞
- 48時間
- 蛍光法



脂肪貯蔵の阻害

脂肪貯蔵遺伝子発現 (fold change)

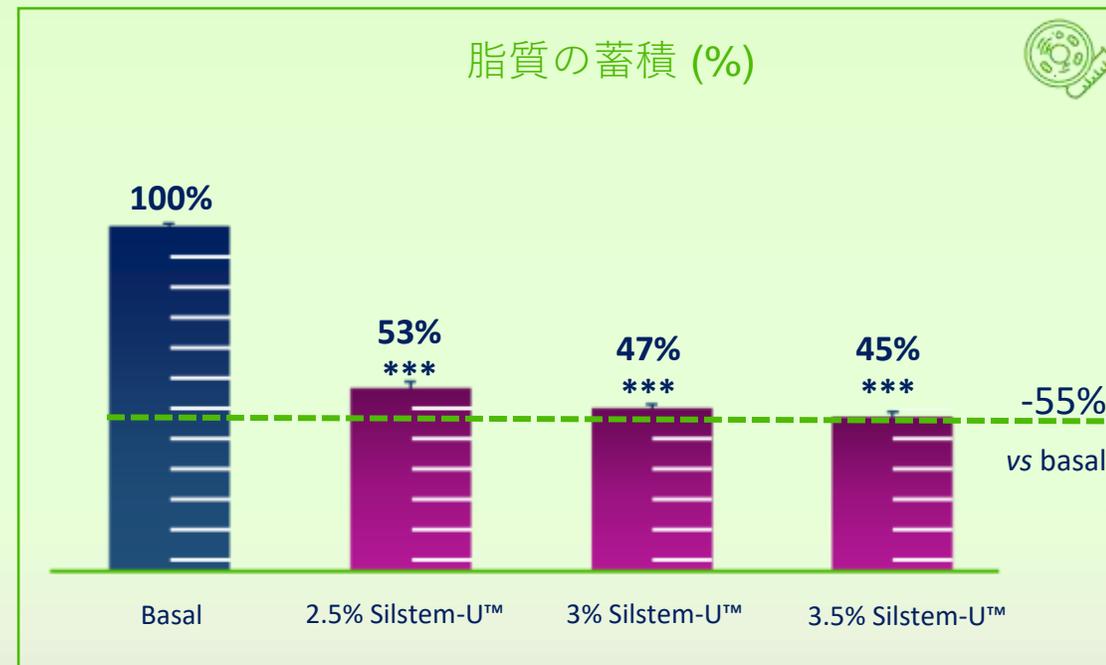
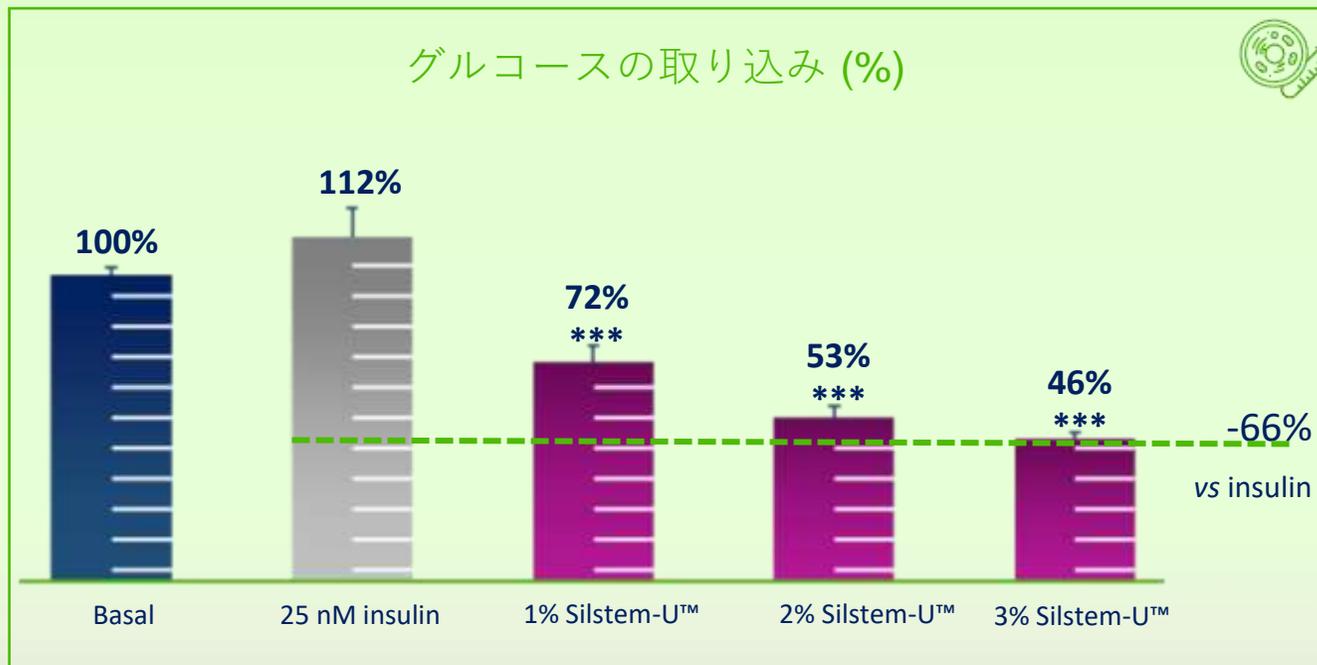
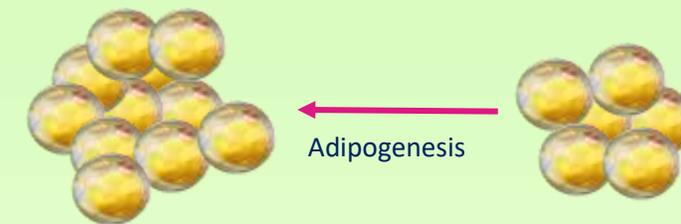


SHAPE U'R OWN BEAUTY STANDARDS

- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞
- 3% Silstem-UTMで48時間処理
- RT-qPCR (定量 PCR): CD36

- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞
- 3% Silstem-UTMで9日間処理
- RT-qPCR (定量 PCR): PDK4 (pyruvate dehydrogenase kinase 4), GLUT4 (Solute carrier family 2 member 4), LPL (Lipoprotein lipase), CEBP(CAAT enhancer-binding protein), FABP4 (Fatty acid binding protein), SCD (Stearoyl-CoA desaturase)

脂肪貯蔵の阻害



グルコースはトリグリセリドの産生に必要
(脂質生成の減少)

脂質蓄積の減少は脂肪生成の減少の結果である

- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞
- 48時間
- グルコース取り込み - Glo™ Promega

- 分化したヒト皮下由来脂肪細胞
- 9日間
- 蛍光法

自尊心や自己肯定感を向上させる体形

パネル:

- 30名の女性 (28-47歳)
- 50% 白人 + 50% ラテンアメリカ人
- 平均体重: 67 kg
- BMI: 53% (18.5-25), 40% (25-30), 7% (>30)

ルーティン:

- プラセボ & 2% Silstem-UTM 配合クリーム
- 1日2回, 朝と就寝前

パラメーター:

- 周囲 (外周) : ミリメートルまたはセンチメートル
- Roughness (凹凸) : Primos 3D & 臨床皮膚科医による評価
- 微小循環改善
- 満足度アンケート

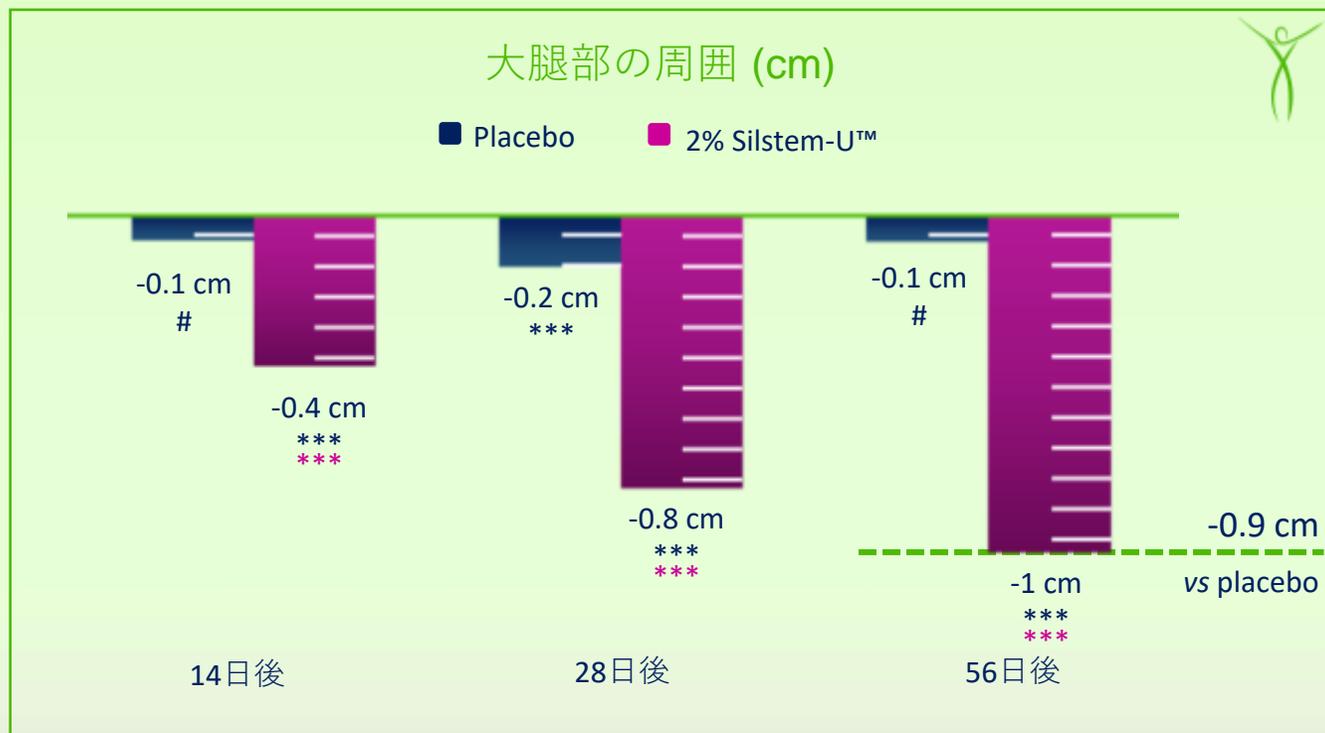
腹部

左腕または右腕 (ランダム)

左足または右足 (ランダム)



2週間で大腿部の周囲が最大 -1.6 cm



***p<0.001 vs T0, #p<0.1 vs T0
***p<0.001 vs Placebo

- 応答者 (変化が見られた被験者の割合)
 - ✓ 14日間で73% (-0.6 cm)
 - ✓ 28日間で83% (-1 cm)
 - ✓ 56日間で97% (-1 cm)

- 最大変化:
 - ✓ 14日後に-1.6 cm
 - ✓ 28日後に-2.6 cm
 - ✓ 56日後に-3.6 cm



- 2% Silstem-U™配合クリーム
- 左足と右足
- 外周の長さ
- 白人とラテンアメリカ人の間ではこのパラメーターにおいて著しい違いは見られなかった

大腿部周囲の減少

28日間での減少度 (紫色)



56日間での減少度 (紫色)

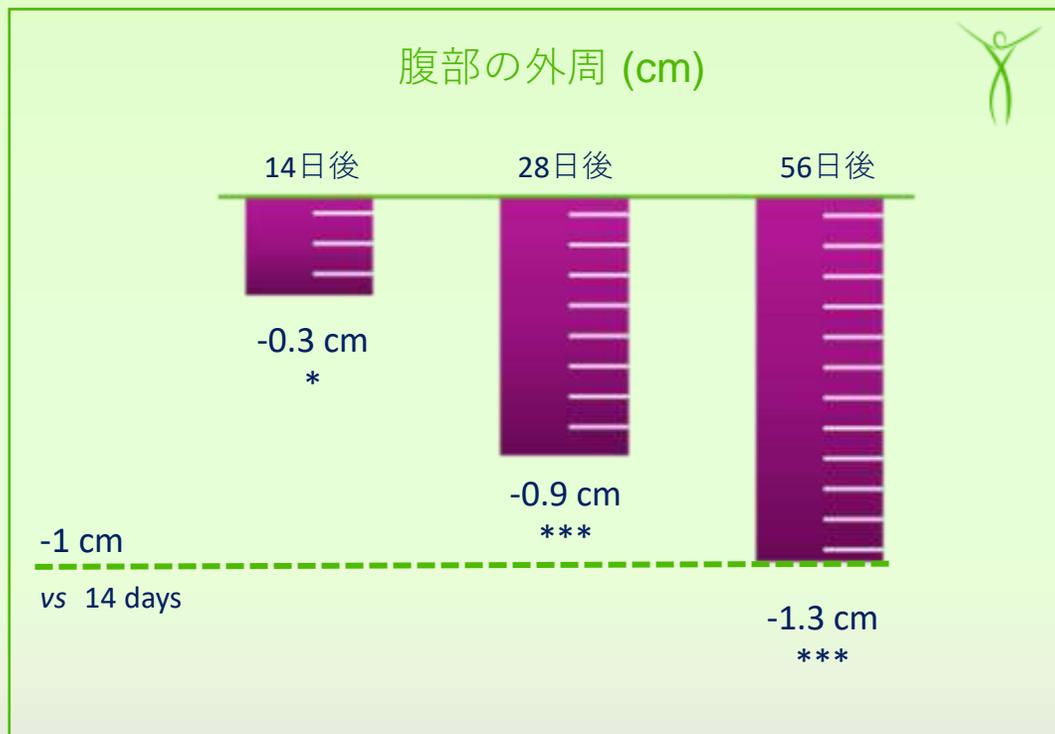


- Vol 7 (38歳の白人, BMI> 30)
- 2% Silstem-U™配合クリーム
- 左足
- 外周の長さ



- Vol 14 (33歳の白人, BMI 25-30)
- 2% Silstem-U™配合クリーム
- 右足
- 外周の長さ

2週間で腹部周囲が最大 -2.9 cm



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

- 応答者 (変化が見られた被験者の割合)
 - ✓ 14日間で57% (-0.7 cm)
 - ✓ 28日間で90% (-1 cm)
 - ✓ 56日間で97% (-1.3 cm)

- 最大変化:
 - ✓ 14日間で-2.9 cm
 - ✓ 28日間で-3.5 cm
 - ✓ 56日間で-3.8 cm

- 2% Silstem-U™ 配合クリーム
- 腹部
- 外周の長さ
- 白人とラテンアメリカ人の間ではこのパラメーターにおいて著しい違いは見られなかった

28日間で平均 -0.9 cm



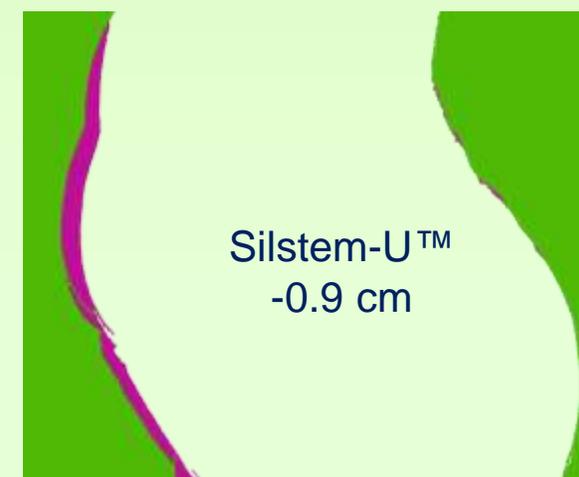
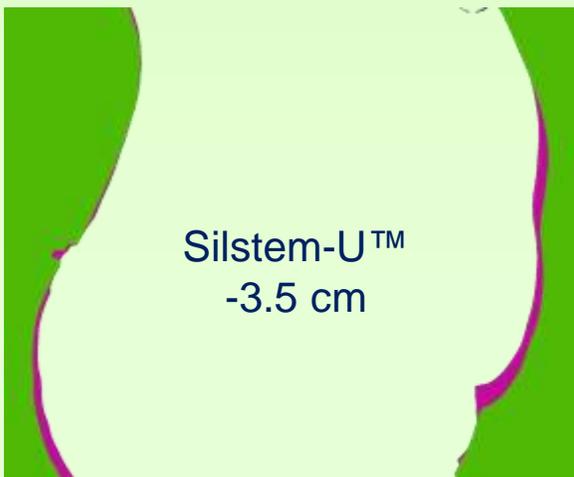
腹部周囲の減少

28日間での減少度 (紫色)

56日間での減少度 (紫色)

56日間での減少度 (紫色)

56日間での減少度 (紫色)



Vol 18
(40歳白人,
BMI 25-30)

Vol 9
(43歳白人,
BMI 18.5-25)

Vol 25
(47歳ラテンアメリカ人,
BMI 25-30)

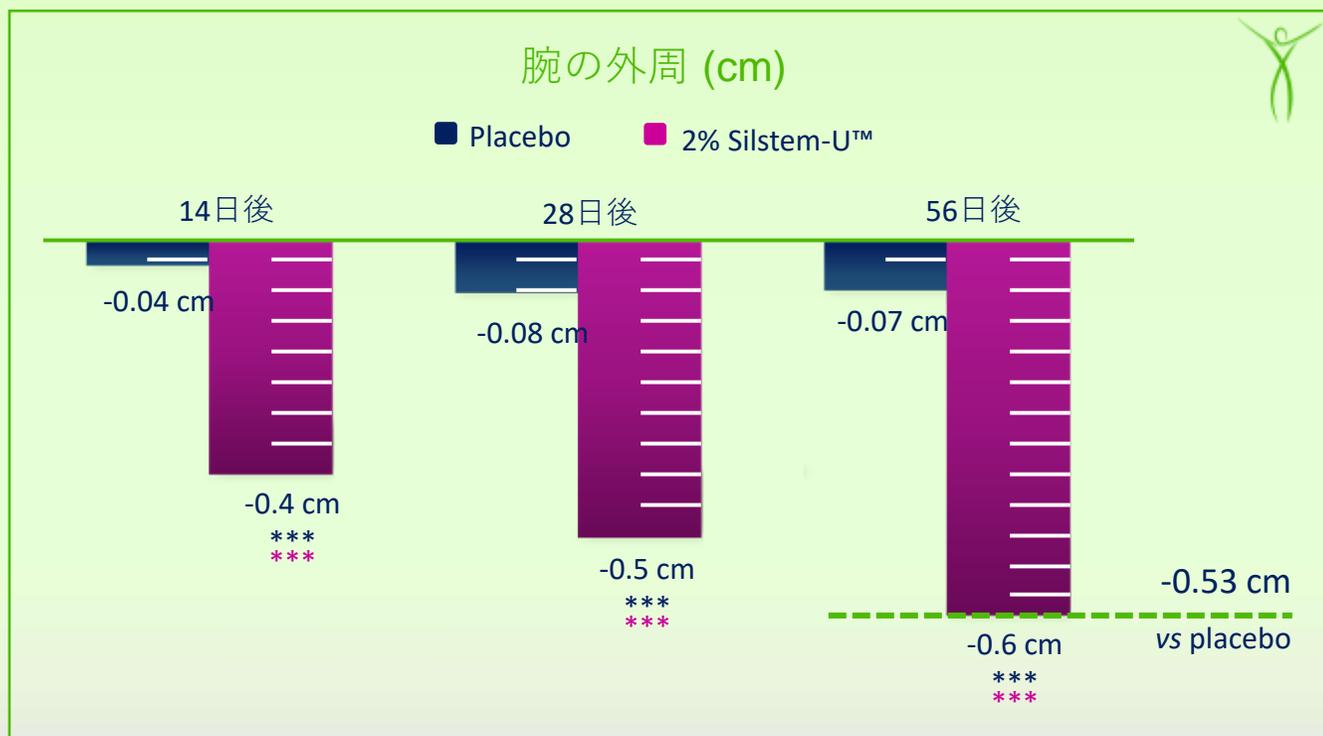
Vol 26
(46歳ラテンアメリカ人,
BMI 18.5-25)



- 2% Silstem-U™配合クリーム
- 腹部全体
- 外周の長さ



2週間で腕周りが最大 -1.6 cm



- 応答者 (変化が見られた被験者の割合)
 - ✓ 14日間で73% (-0.5 cm)
 - ✓ 28日間で80% (-0.6 cm)
 - ✓ 56日間で87% (-0.7 cm)

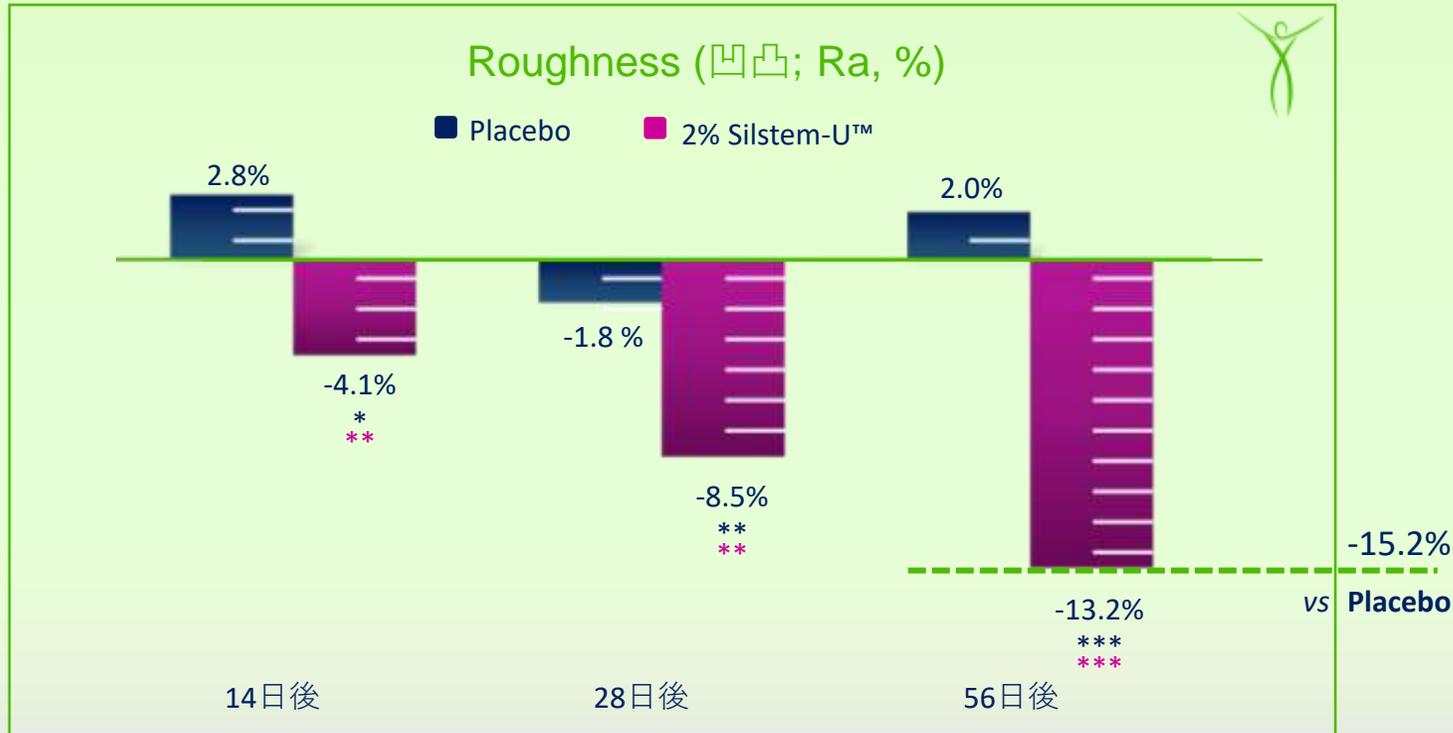
- 最大変化:
 - ✓ 14日間で -1.6 cm vs placebo
 - ✓ 28日間で -1.6 cm vs -0.7 cm placebo
 - ✓ 56日間で -1.7 cm vs -0.6 cm placebo



- 2% Silstem-U™ 配合クリーム
- 左腕または右腕
- 外周の長さ
- 白人とラテンアメリカ人の間ではこのパラメーターにおいて著しい違いは見られなかった

***p<0.001 vs T0
***p<0.001 vs Placebo

肌の凹凸改善 & 肌をより滑らかに



- 応答者 (変化が見られた被験者の割合)
 - ✓ 14日間で73%
 - ✓ 28日間で83%
 - ✓ 56日間で97%

- Placebo vs Silstem-U™ (56日後, 応答者):
-6% vs -15% (*)

*p<0.05 vs Placebo

- 最大変化:
 - ✓ 14日間で -23%
 - ✓ 56日間で -34%

- 2% Silstem-U™配合クリーム

- 左足または右足

- Roughness (凹凸) : Primos 3D

- 臨床皮膚科医による評価

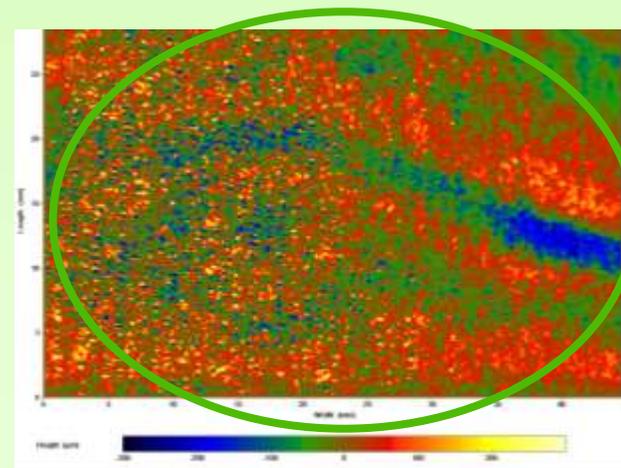
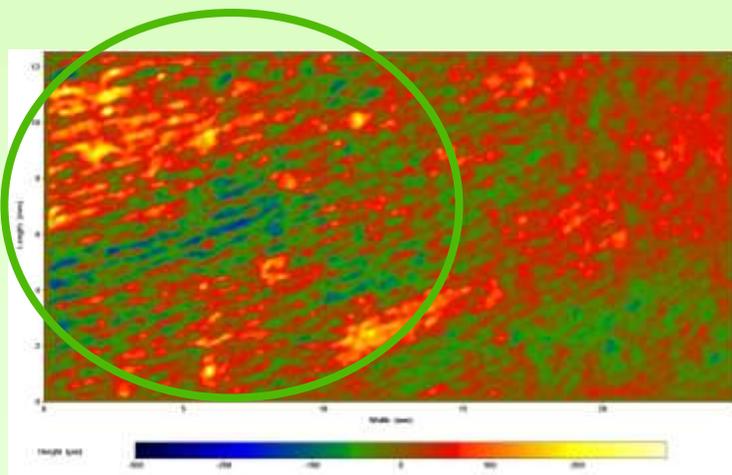
- 白人とラテンアメリカ人の間ではこのパラメーターにおいて著しい違いは見られなかった

***p<0.001 vs T0, **p<0.01 vs T0, *p<0.05 vs T0
***p<0.001 vs Placebo, **p<0.01 vs Placebo

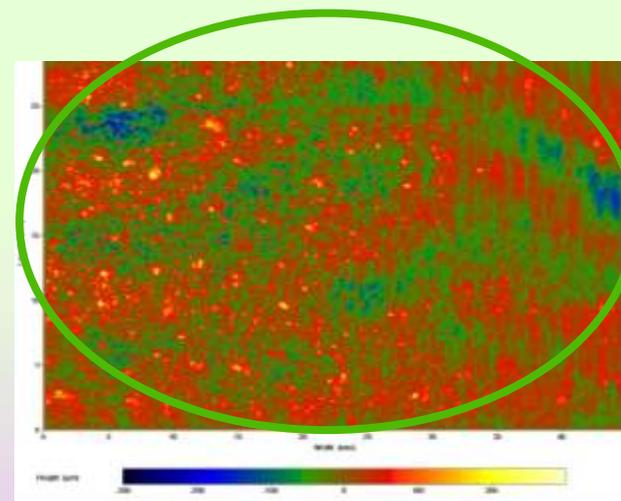
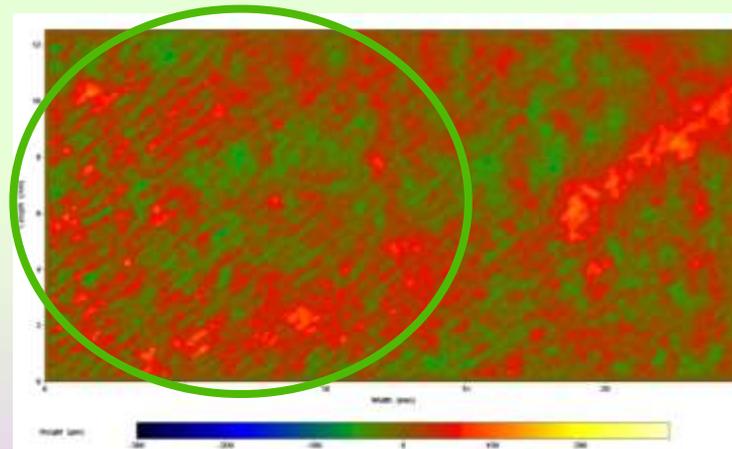
肌の凹凸改善 & 肌をより滑らかに



0 日目



56 日後



- Vol 24 (40歳白人, BMI 23)
- 2% Silstem-UTM 配合クリームを左足へ塗布
- Primos 3D

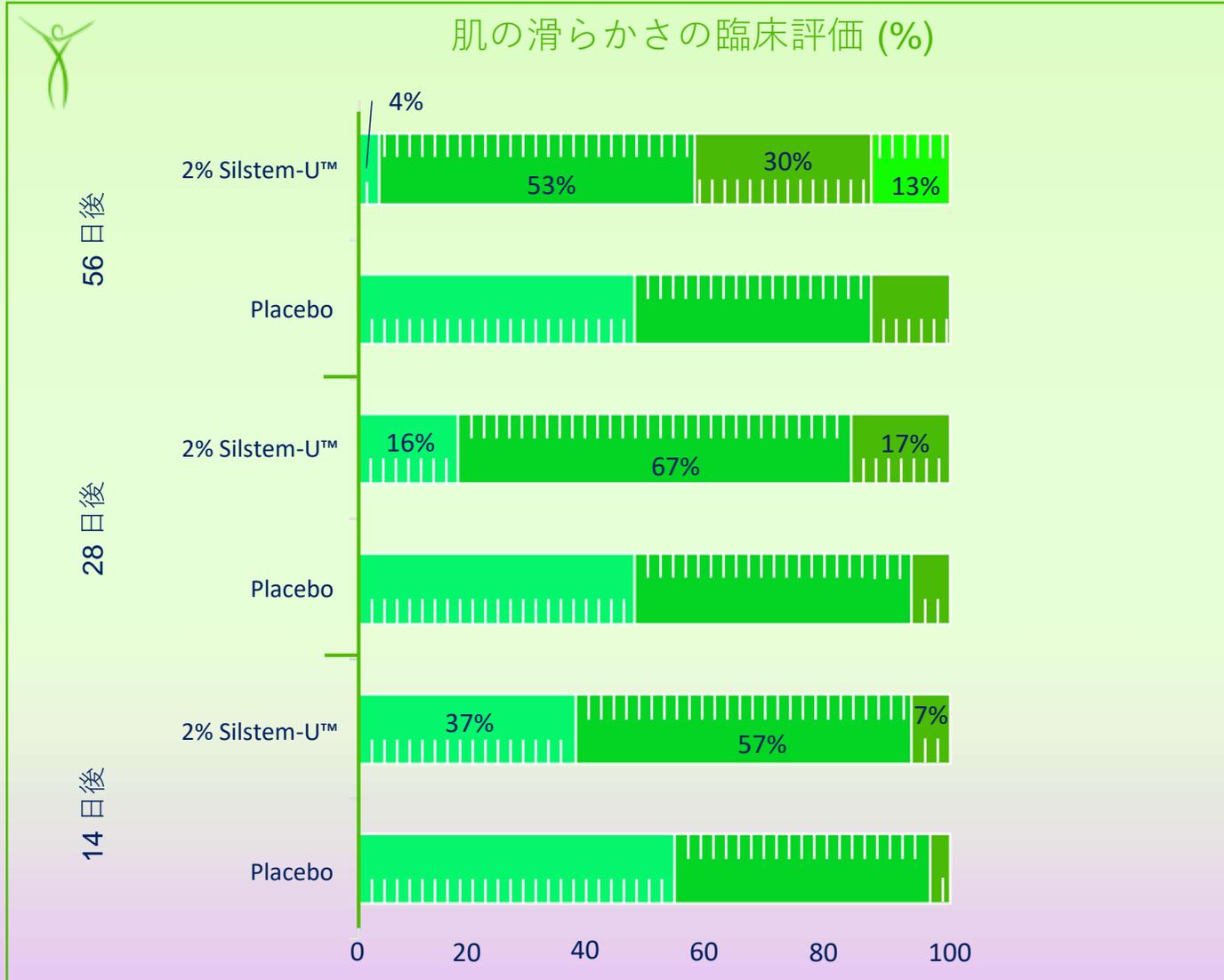
-12% roughness

-27% roughness

- Vol 13 (47歳ラテンアメリカ人, BMI 25-30)
- 2% Silstem-UTM 配合クリームを左足へ塗布
- Primos 3D



肌の凹凸改善 & 肌をより滑らかに



肌の滑らかさの臨床評価カラスケール



Not smooth



Little smooth



Smooth



Well smooth

● プラセボと比較して28日後に肌の滑らかさが +30%

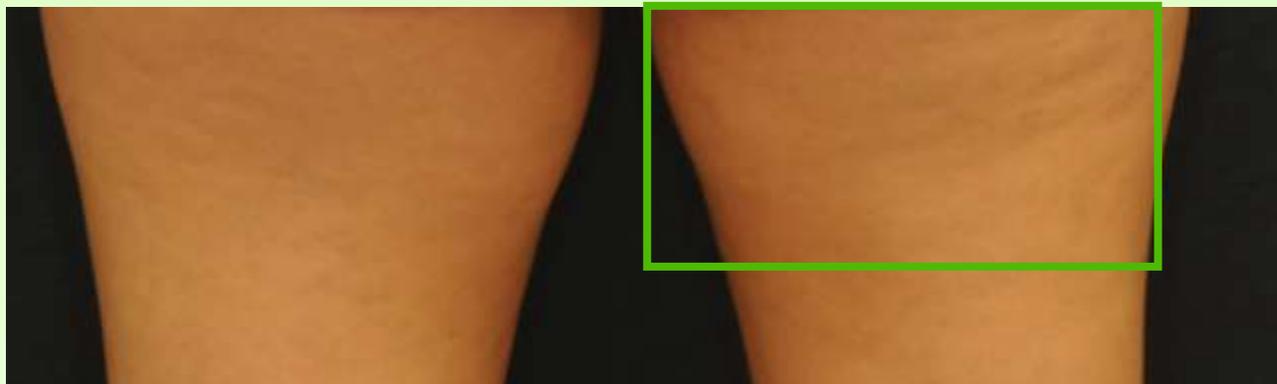
- 2% Silstem-U™ 配合クリーム
- 左足または右足
- Roughness (凹凸) : Primos 3D
- 臨床皮膚科医による評価
- 白人とラテンアメリカ人の間ではこのパラメーターにおいて著しい違いは見られなかった

Orange skin peel (セルライト) の減少

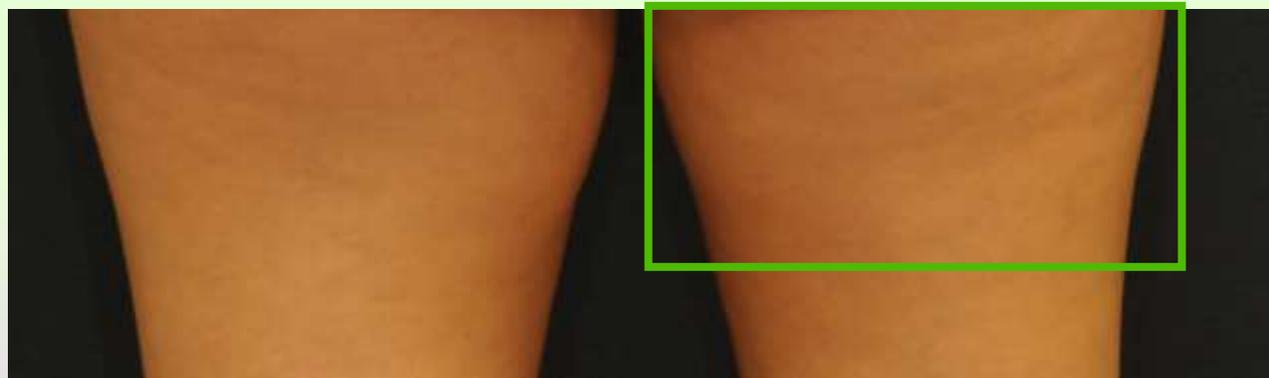
Placebo

2% Silstem-UTM

0 日目



56 日後



-8% roughness

Orange skin peel (セルライト) は次によって発生する: 血液やリンパの微小循環変化, 脂肪の蓄積, 毒素や流動性

- 血流 & リンパ微小循環の改善 vs placebo
✓ 14日間で **+17%**
- Orange peel skin (セルライト) の改善 vs placebo
✓ 14日間で **+33%**
✓ 28日間で **+40%**
✓ 56日間で **+33%**

自尊心と自己肯定感を取り戻す

- Vol 1 (42歳白人)
- 2% Silstem-UTM 配合クリームを右足へ塗布
- Primos 3D
- 臨床皮膚科医による評価 (滑らかさとセルライト)

- 2% Silstem-UTM 配合クリーム
- 左足または右足
- 臨床皮膚科医による評価 (滑らかさとセルライト)
- 微小循環の改善を発熱画像で観察し, 臨床スコアリング
- 白人とラテンアメリカ人の間ではこのパラメーターにおいて著しい違いは見られなかった

あなたの今の自尊心や自己肯定感はどうですか？

77%
セルライトが減った

100%
肌のハリと弾力が向上した

67%
腹部でのスリミング効果が得られた

57%
より自信が持てるようになった

33%
新しい服を買いに行った



Silstem-UTMの用途

スリミング製品

ボディの美しさ
の向上

ボディースカル
ピング製品

抗セルライト製品

Gymでの運動
の補助

からだの多様性
を受け入れる



原料情報

- 製品名: Silstem-U™ (シルステム-U)
- 植物エキス
- 推奨配合量: 1-2%
- 全成分表示名称: グリセリン、水、プロパンジオール、マリアアザミエキス、ウワウルシ葉エキス
- ISO standard 16128: 100% Natural origin
- 形状: 液体
- 溶解性: 水溶性





SILSTEM-U[™]

THE SHAPE THAT IMPROVES YOUR SELF-ESTEEM



エイチ・ホルスタイン株式会社

Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp



ジョイブリス

JOYBLISSTM

THE JOY OF PLUMPING



エイチ・ホルスタイン株式会社

Tel: 03-5213-5541 email: info@holstein.co.jp

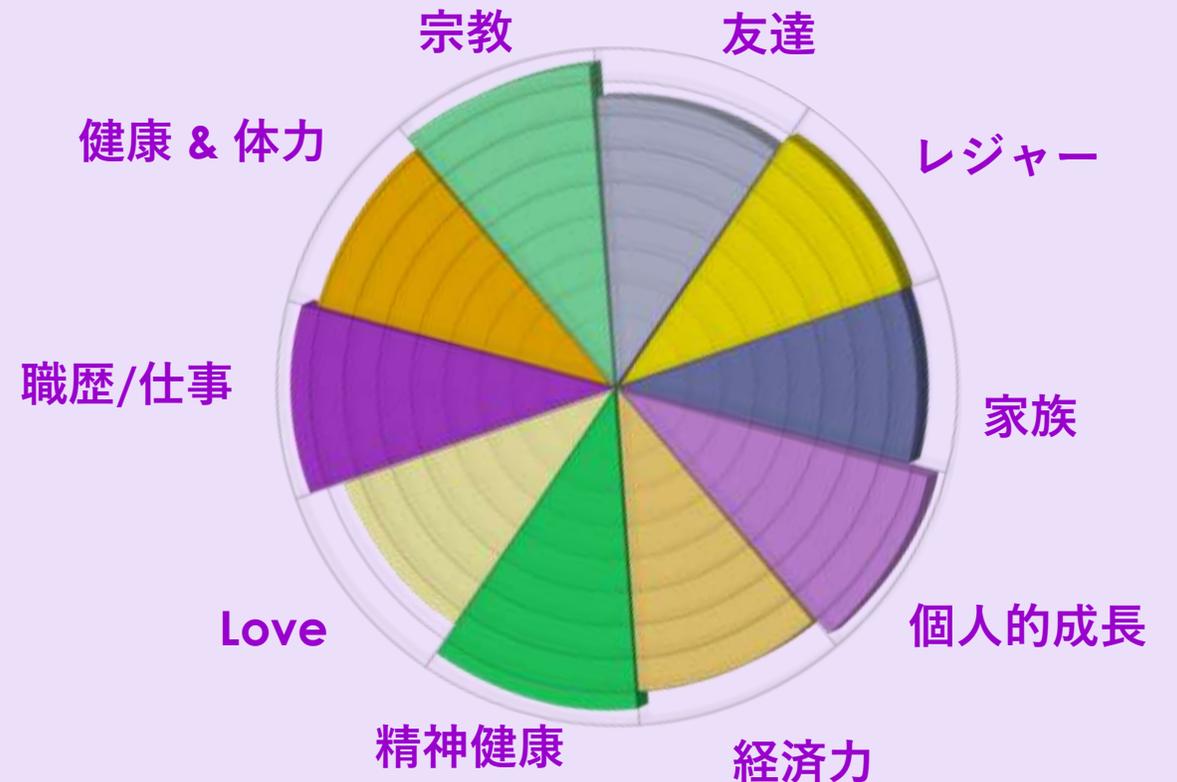
True bliss-seekers. A journey to complete joy

- **Bliss (至福)** とは、完璧な喜びの計り知れない状態と定義されている。
- 私たち一人一人にとって、「満足する旅」は異なり、そして人生の「重き」にはたくさんの形がある。
- **Joy list (喜びリスト)** をつくると：
 - あなたが考えているリストはあなたを幸せにするだろう。それはまた、あなた自身のより健康的でより輝きたいというあなたの目標を達成するのに役立つ。
- 我ら **bliss-seekers (至福探究者)**、は完璧な喜びを追求する。



From the wheel of life to the wheel of Joybliss™

- 心理学者によると、**人生の輪 (wheel of life)** はあなたの人生のバランスをとり、幸福を作り出すためには可能な限り“大きな輪”を形成しなければならない。その形成により、人生はスムーズに廻る。
- さわやかでハツラツとした若々しい肌を保つには、**ふっくらさせる輪(wheel of plumping)**の要件すべて)もできるだけ大きくする必要がある。



Joybliss™ は、**グリーンテクノロジー**である幹細胞技術による Vitis vinifera extract (ブドウ幹細胞エキス) と Black cohosh root extract (アメリカショウマ根エキス) の複合体。

**Vitis vinifera var.
Monastrell**

- スペイン原産
- ポリフェノール & アントシアニン類豊富
- 抗酸化

**Black
cohosh root**

- 北アメリカ原産
- ポリフェノール & イソフラボン類豊富
- 更年期症状緩和



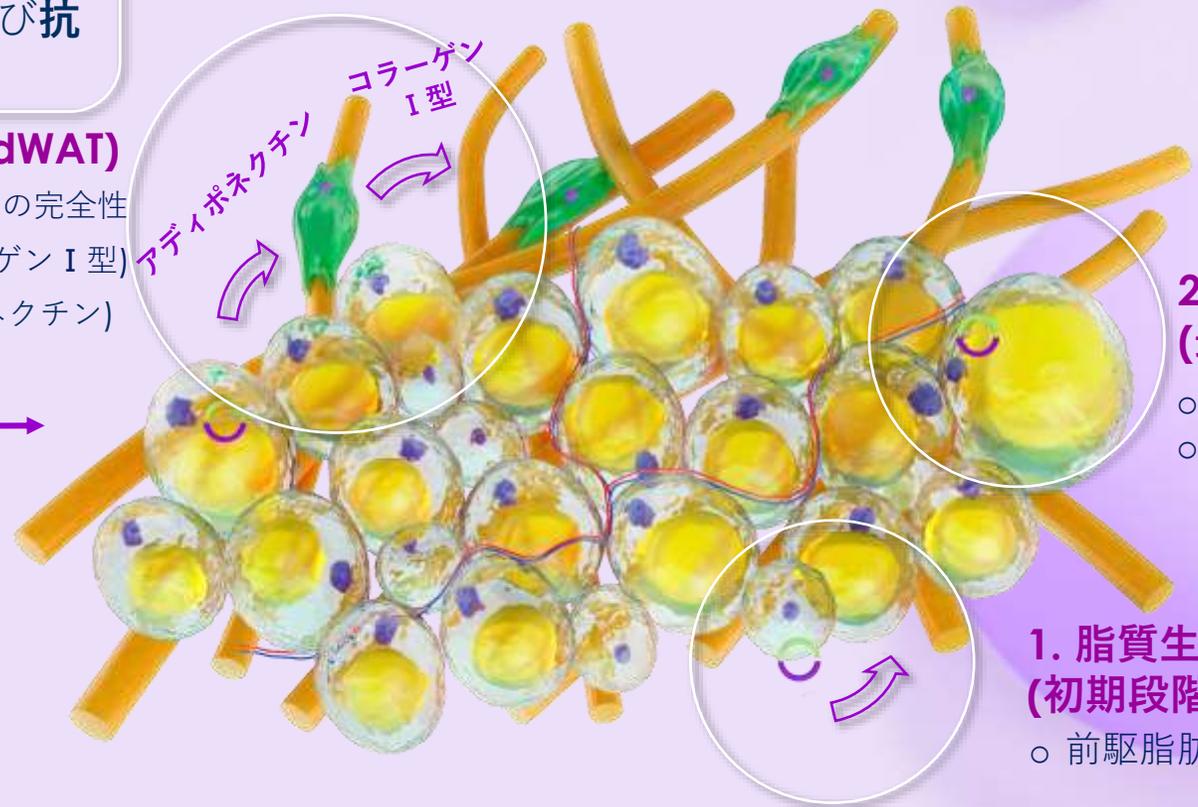
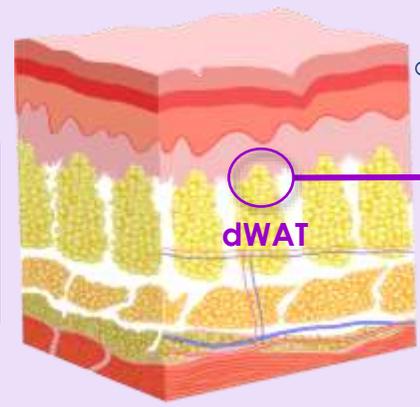
Filling the wheel of plumping.
 Adipogenesis & dWAT communication

脂肪組織 & フェイスエイジング
 老化自体と遺伝的要素、UV、煙草、アルコール、慢性的睡眠不足、食事などの内的/外的要因は、脂肪組織に損傷を与える可能性のある抗酸化および抗炎症能力の低下につながる

皮下組織 & 真皮 コミュニケーション(dWAT)

- コラーゲン & ネットワークの完全性 (アディポネクチン&コラーゲン I 型)
- 炎症の制御(IL-8, アディポネクチン)

皮下組織
 Hypodermis



2. 脂質生成 (最終段階)

- 脂質蓄積
- ペリリピン(タンパク)

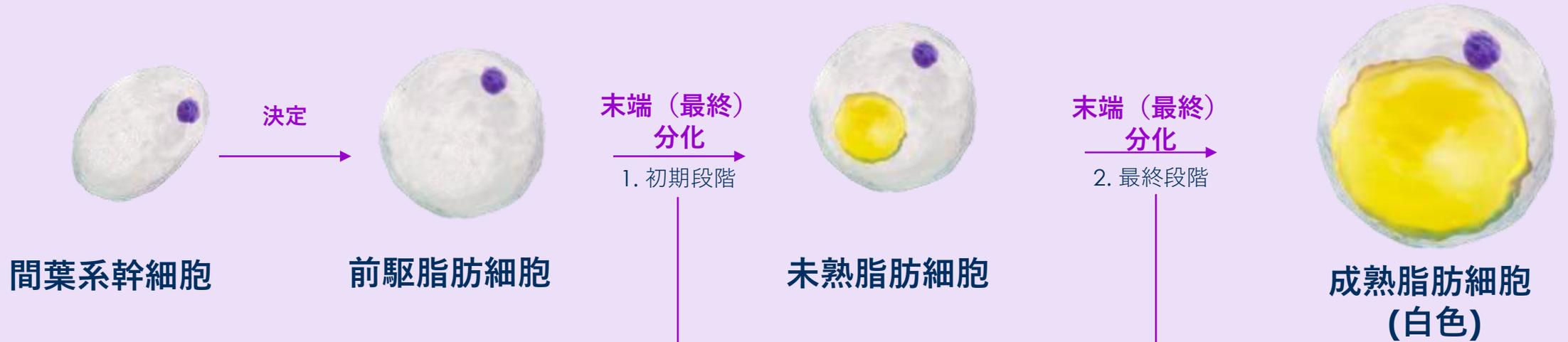
1. 脂質生成 (初期段階)

- 前駆脂肪細胞分化

dWAT (dermal white adipose tissue ; 真皮白色脂肪組織) はsWAT を上層へ上昇させる“dermal cones” の形成の中で出現する (Kruglikov & Scherer, 2016)。脂肪、コラーゲン、線維芽細胞を含む



Adipogenesis modulation (脂質生成調節)



初期段階遺伝子発現評価

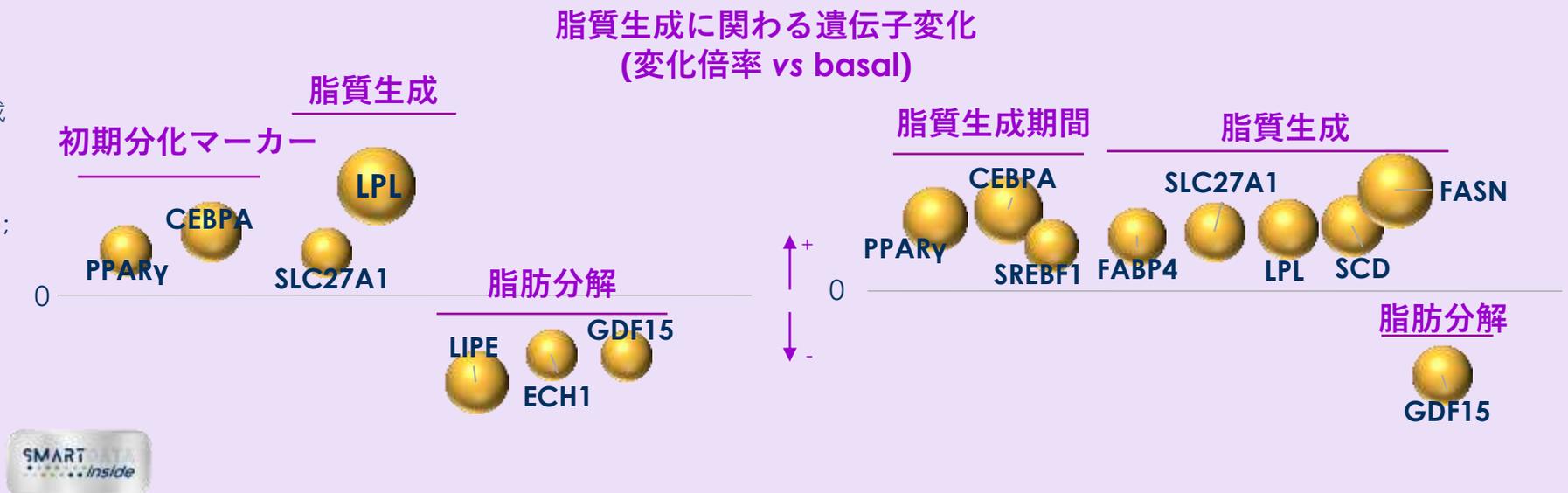
2% Joybliss™で人前駆脂肪細胞を48時間処理

- qPCR

最終段階遺伝子発現評価

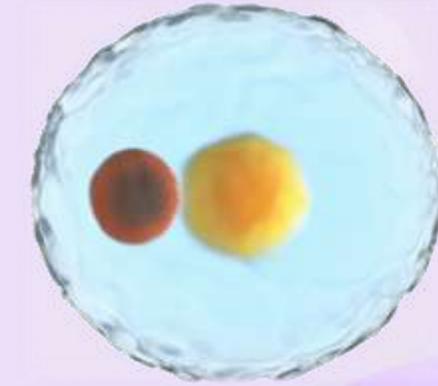
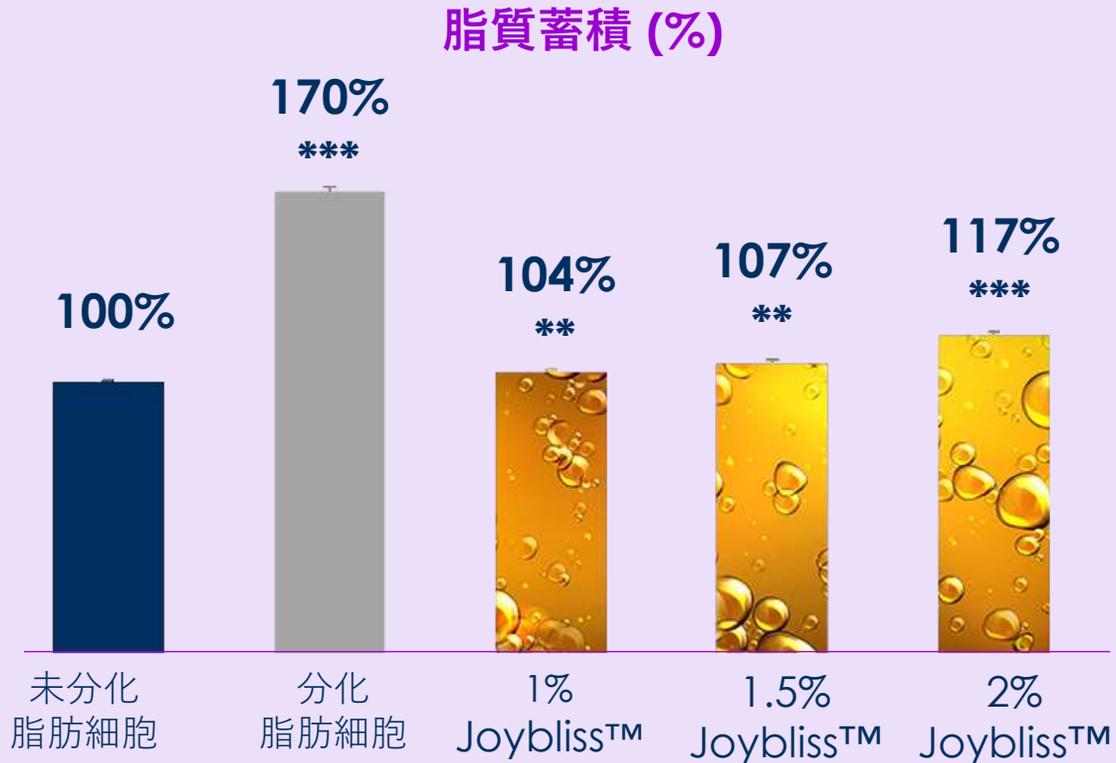
2% Joybliss™で前駆脂肪細胞を7日間処理し、続いて成熟脂肪細胞培地内で48時間追加処理。

- qPCR (quantitative PCR)
- **PPAR γ** (key regulator of adipocyte differentiation); **CEBPA** (increases adipogenesis); **SLC27A1** (fatty acids accumulation); **LPL** (key role in lipid utilization & storage); **SREBF1** (lipid synthesis & homeostasis); **FABP4** (fatty acid uptake, transport & metabolism); **SCD** (biosynthesis of membrane phospholipids, cholesterol esters & triglycerides); **FASN** (lipid synthesis); **LIPE** (hydrolyzes triglycerides); **GDF15** (promotes lipolysis/thermogenesis); **ECH1** (promotes fatty acids oxidation)



Adipogenesis (脂質生成)

分化中の脂肪細胞の脂質蓄積



Joybliss™ は脂質蓄積を促進する

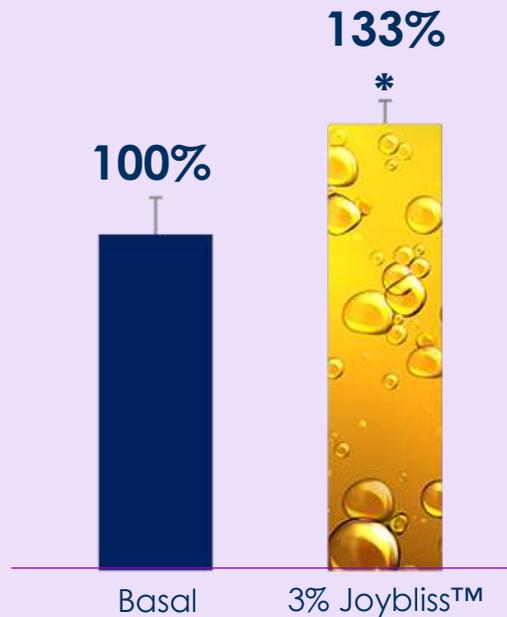
ヒト脂肪細胞における脂質含量定量

- Joybliss™で前駆脂肪細胞を7日間処理
- 成熟脂肪細胞条件下で48時間追加処理
- AdipoRed™ assay reagent
- 蛍光 520 nm

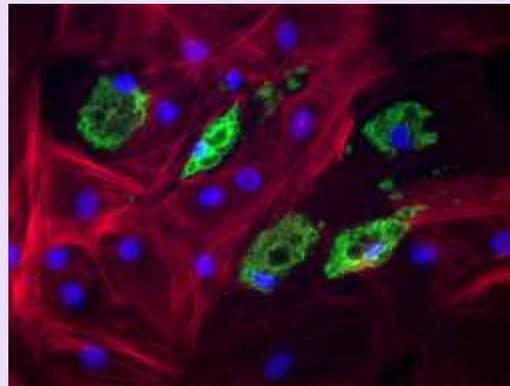
Adipogenesis (脂質生成)

成熟脂肪細胞中の脂質蓄積

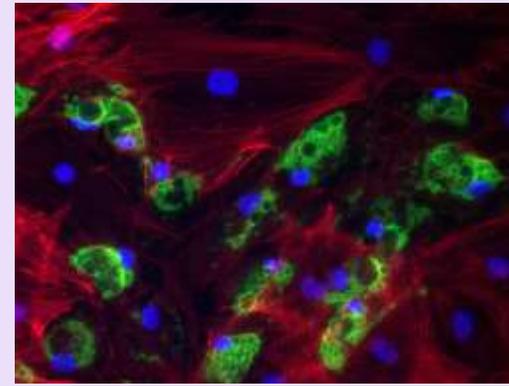
油滴のPerillipin-1 (ペリリピン) 量 (%)



Basal



3% Joybliss™
(ペリリピン-1 緑色)



ペリリピンはトリグリセリドの加水分解を防ぎ、脂質蓄積を促進

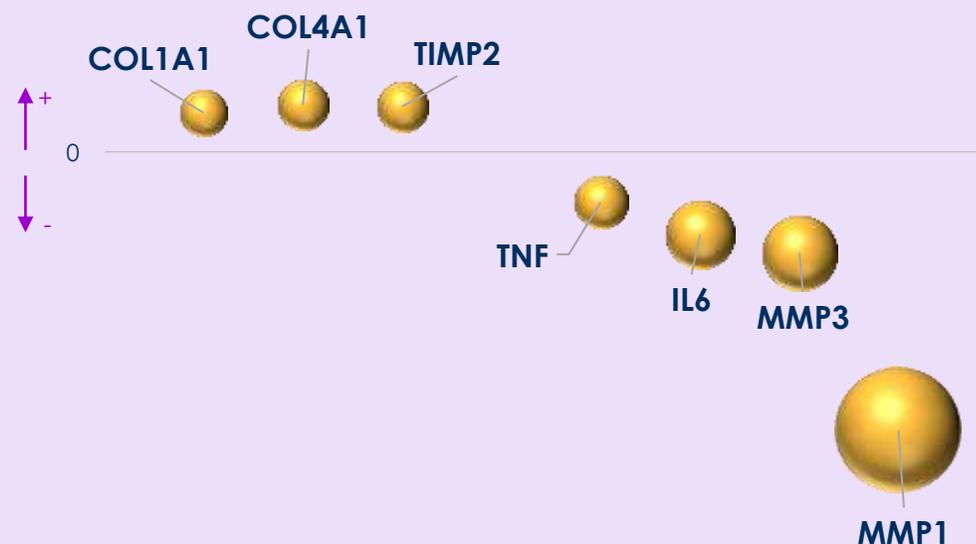
ヒト脂肪細胞におけるPerillipin-1発現

- 前駆脂肪細胞を7日間分化処理
- Joybliss™で成熟脂肪細胞を5日間処理
- Perillipin-1の免疫蛍光定量 (Alexa 488)

Adipose tissue & facial aging (脂肪組織 & 顔の老化)

分化進行中の脂肪細胞中におけるコラーゲンと炎症

dWAT(真皮-皮下組織コミュニケーション)老化防止 (変化倍率 vs basal)

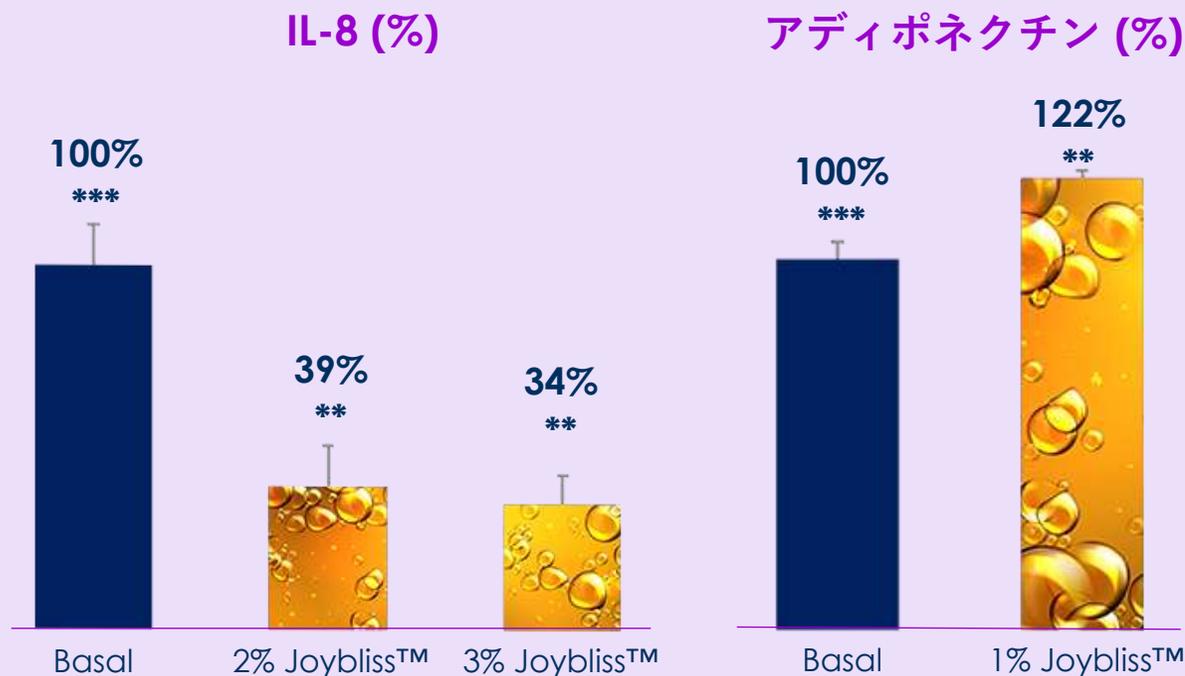


dWAT領域で脂肪細胞が存在する皮下組織の細胞外マトリックス (ECM) にある炎症とコラーゲンネットワークの調節

- 2% Joybliss™で前駆脂肪細胞を7日間処理し、続いて成熟脂肪細胞を48時間追加処理
- qPCR (quantitative PCR)
- **COL4A1** (Collagen type IV alpha 1 chain), **COL1A1** (Collagen type I alpha 1 chain), **TIMP2** (TIMP metalloproteinase inhibitor 2), **MMP1** (Matrix metalloproteinase 1), **MMP3** (Matrix metalloproteinase 3), **IL6** (Interleukin 6), **TNF** (Tumor necrosis factor)

Hypodermis-dermis communication (dWAT) (皮下組織 - 真皮コミュニケーション)

成熟脂肪細胞のコラーゲンブースターと炎症制御



+43%*** コラーゲン I
vs basal



dWAT領域の脂肪細胞と線維芽細胞間のコミュニケーションの改善でコラーゲン I が増加

脂肪組織の老化による内因性炎症が減少

線維芽細胞 & 脂肪細胞 コミュニケーション (IL8, アディポネクチン)

- 7日間分化させた脂肪細胞と共に線維芽細胞を共培養
- Joybliss™で24時間処理
- 上清中のIL-8 とアディポネクチンの定量 (ELISA)

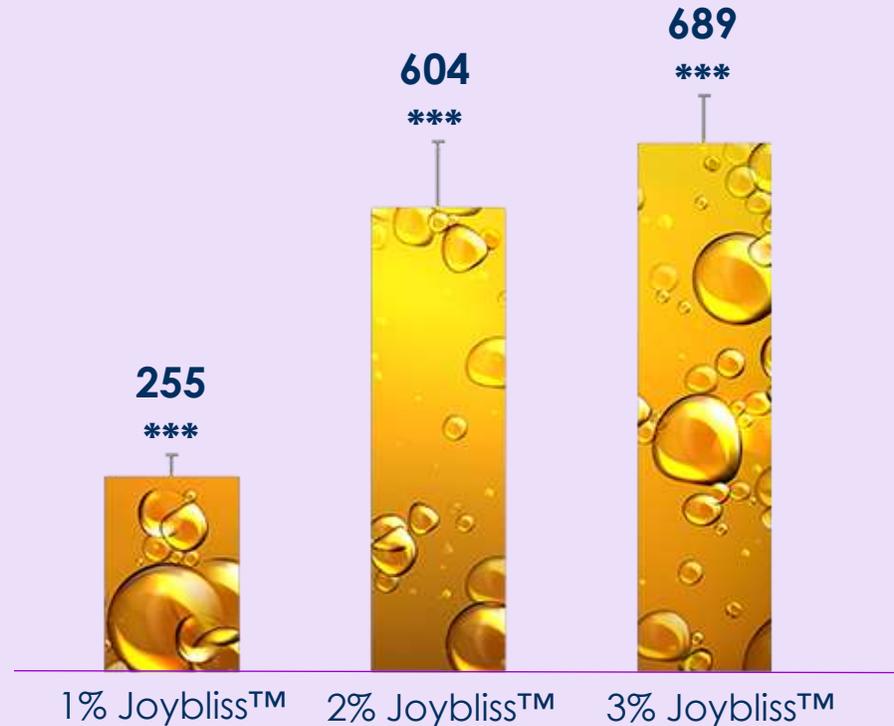
(HDFa:hAD) 共培養由来の培地で処理した線維芽細胞

- 共培養由来の培養上清で4日間HDFa処理
- Collagen I の免疫蛍光定量 (Alexa 488)

Protecting from oxidation (酸化からの保護)

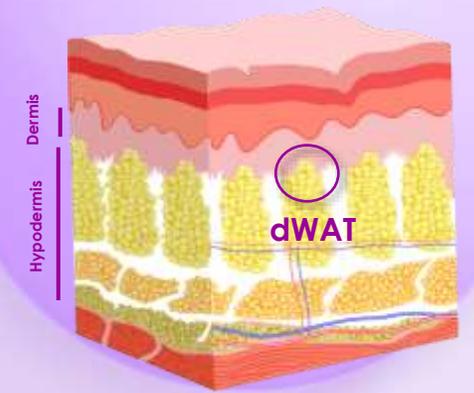
抗酸化活性、真皮と脂肪組織の保護

抗酸化活性
(トロロックス等量, μM)



- Trolox (Vitamin E アナログ)
- 等価抗酸化能 (TEAC)アッセイ
- *In tubo*
- Spectrophotometer
- $\lambda = 405 \text{ nm}$

Joybliss™ は皮膚および脂肪組織を酸化から保護します。



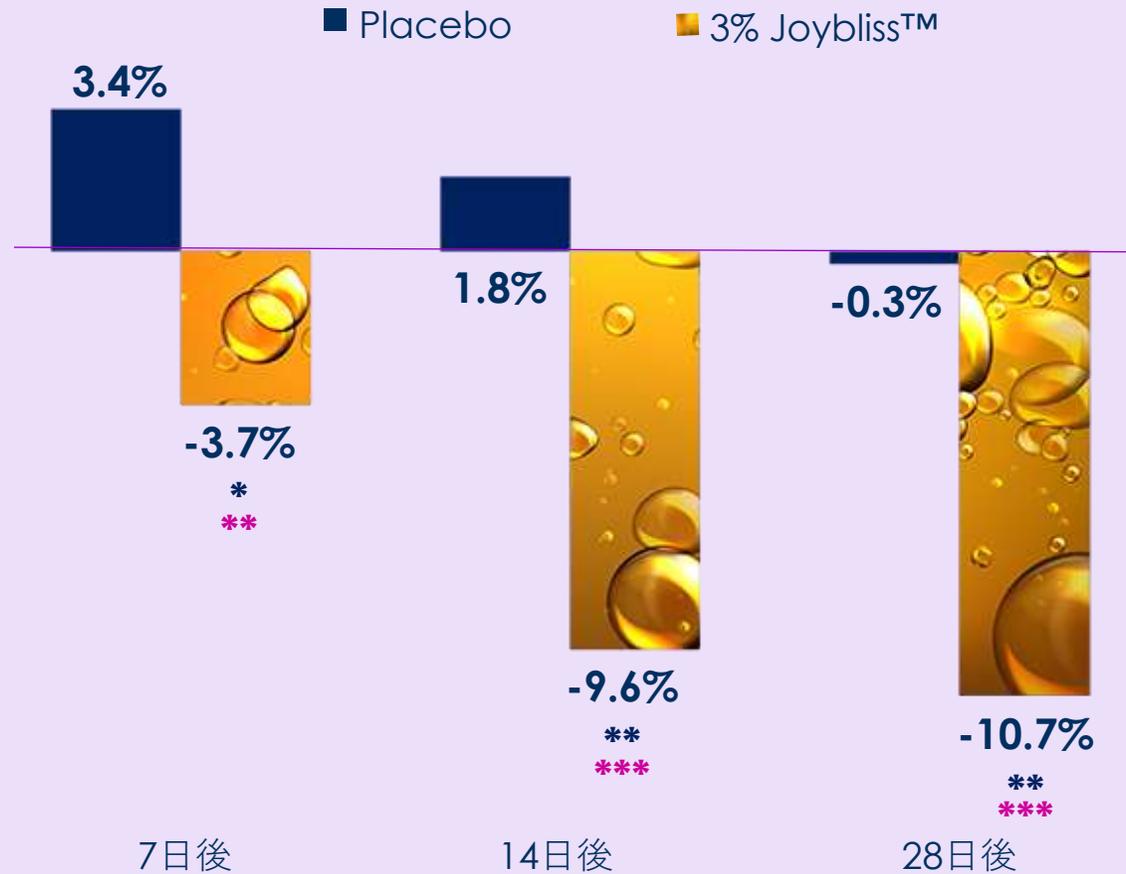
In vivo plumping efficacy

- 3% Joybliss™ vs placebo
- 20 白人女性
- 50-60 年齢 (更年期年齢)
- 2x 1日あたり, 半顔ずつ塗布
- ♀ 測定日: 7, 14, 28日後
- ♀
 - ✓ 輝き/明るさ
 - ✓ 紅斑
 - ✓ 目尻、ほうれい線 (profilometry)
 - ✓ 頬のふっくら効果
 - ✓ 自己評価

- 10 白人女性
 - 3% Joybliss™
 - 50-60 年齢 (更年期年齢)
 - 2x 1日, 全顔塗布
 - ♀ 塗布期間: 28日
 - ♀
 - ✓ 音声分析 (Vocal analysis)
 - ✓ 投影解析 (Projective test)
- The joy of plumping**
ふっくらする
喜び

Wrinkle plumper in crow's feet (目尻のシワ部分をふっくらさせる)

目尻のシワ 体積 (%)



最高値:

7日後 : -13.6%

28日後 : -28.4%

応答者 (14日後) :

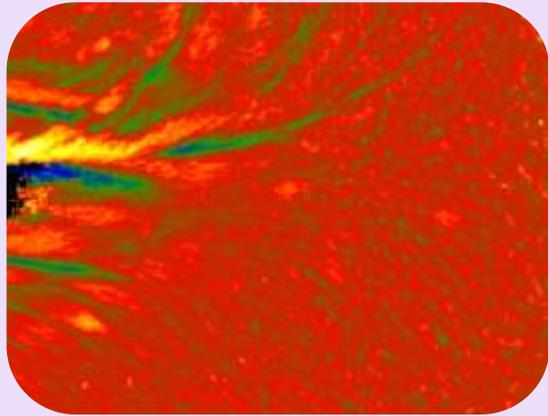
被験者 : 79%

平均値 : -13.3%

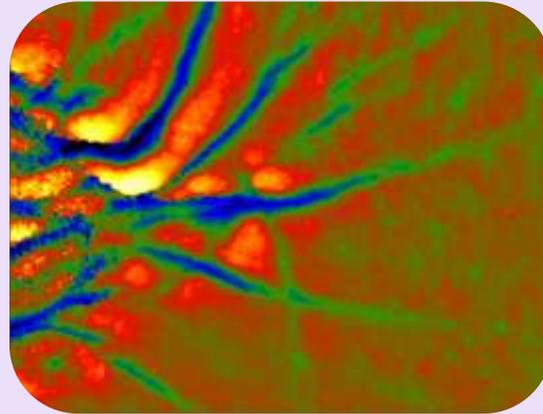
- 20名の女性被験者
- 年齢: 50-60
- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- PRIMOS 3D
- ** $p < 0.01$ vs T0, * $p < 0.05$ vs T0
- *** $p < 0.001$ vs placebo, ** $p < 0.01$ vs placebo

Wrinkle plumper in crow's feet (目尻のシワ部分をふっくらさせる)

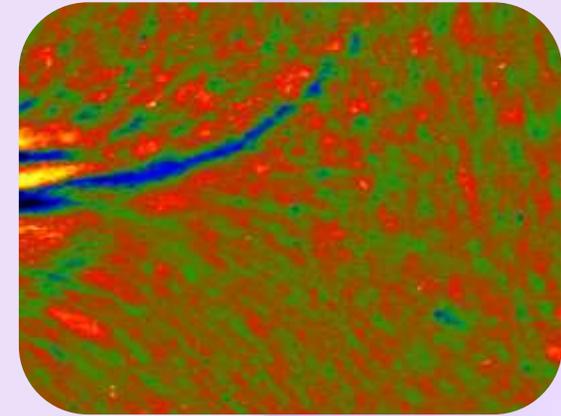
0日



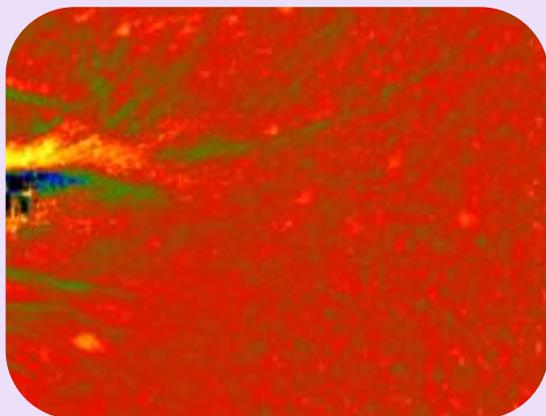
0日



0日

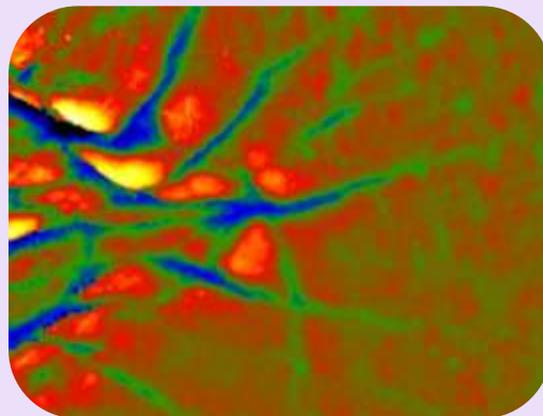


7日後



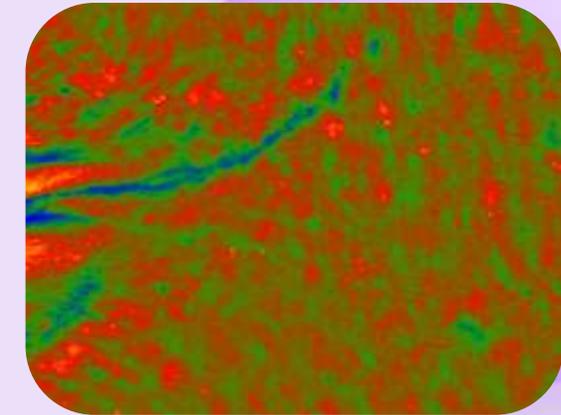
Vol 13,
48 歳

14日後



Vol 6,
57 歳

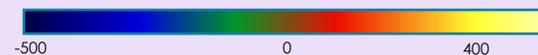
28日後



Vol 14,
58 歳

- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- PRIMOS 3D

深さ (μm)

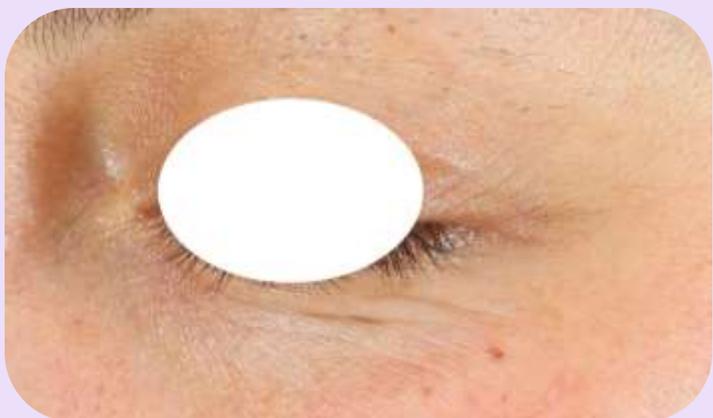


Crow's feet plumper (目尻をふっくらさせる)

0日



7日後



Vol 13,
48 歳

0日



14日後



Vol 14,
48 歳

0日



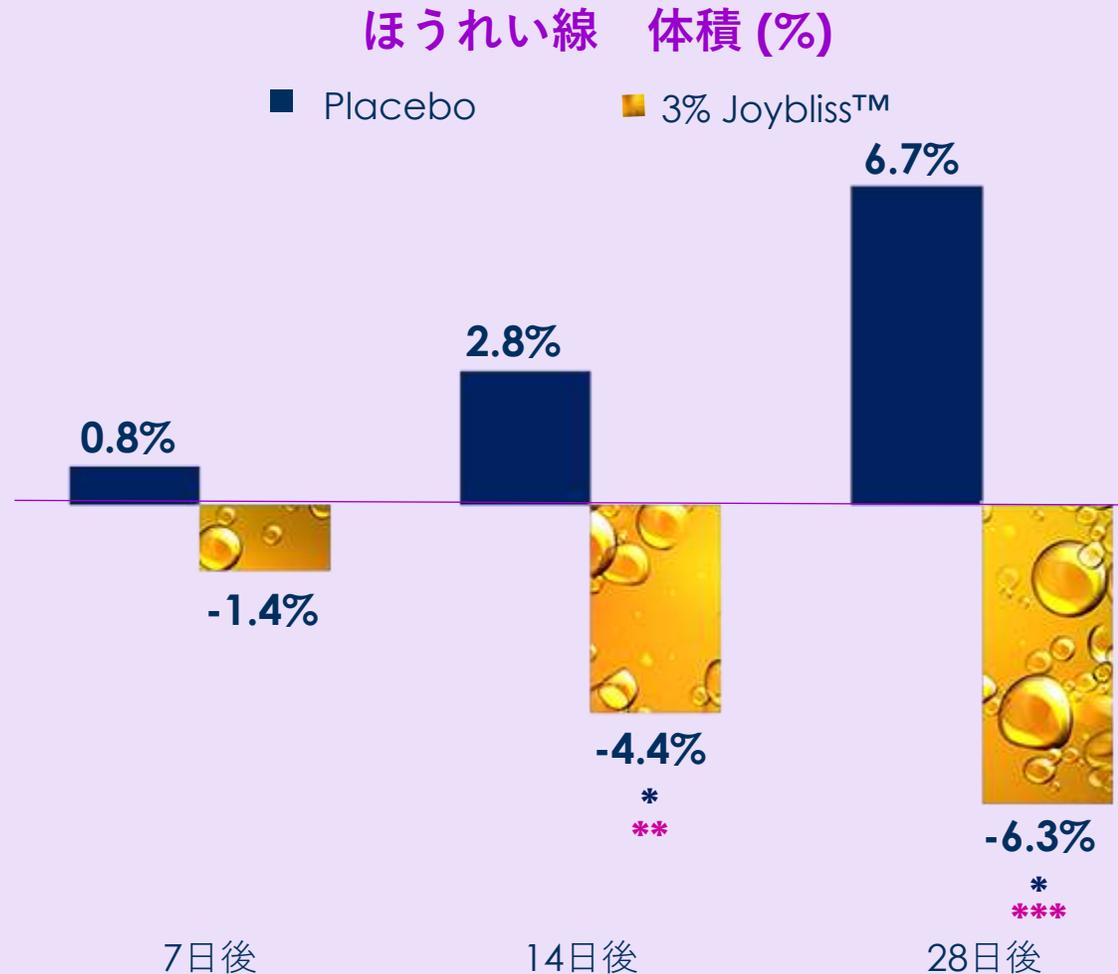
28日後



Vol 4,
59 歳

- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- Visia®-CR

Nasolabial fold plumper (ほうれい線をふっくらさせる)

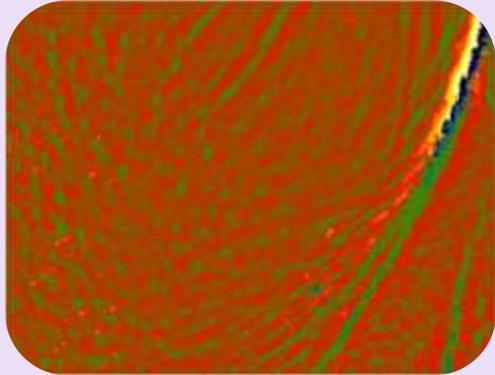


最高値:
7日後 : -19.6%
28日後 : -24.0%

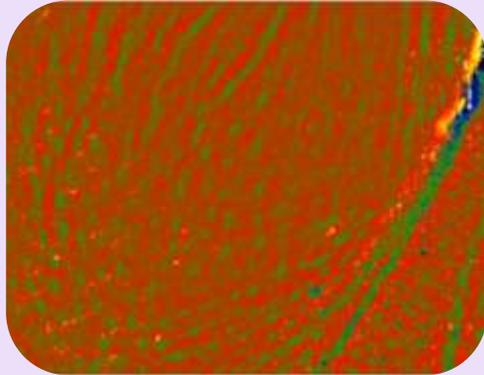
- 20名の女性被験者
- 年齢: 50-60
- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- PRIMOS 3D
- * $p < 0.05$ vs T_0
- *** $p < 0.001$ vs placebo, ** $p < 0.01$ vs placebo

Nasolabial fold plumper (ほうれい線をふっくらさせる)

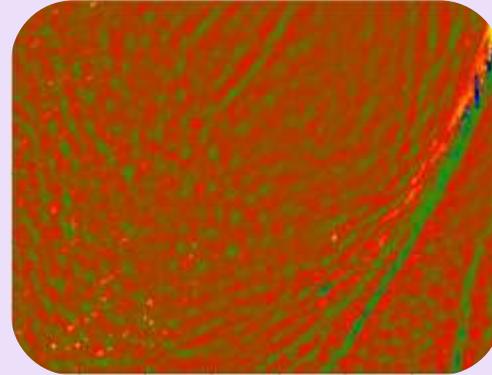
0日



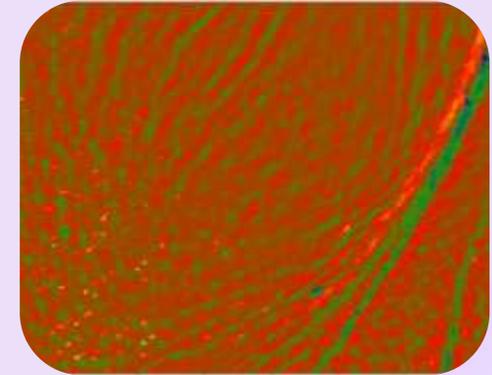
7日後



14日後

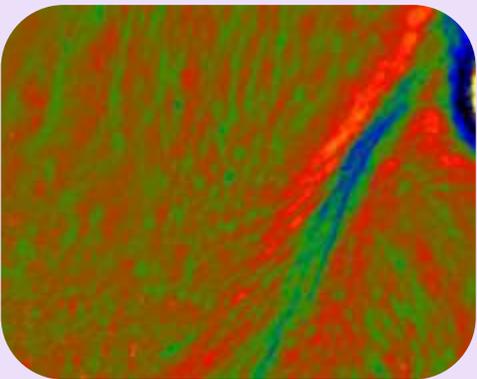


28日後

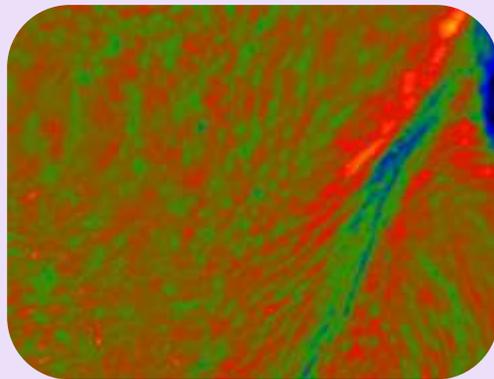


Vol 1,
62歳

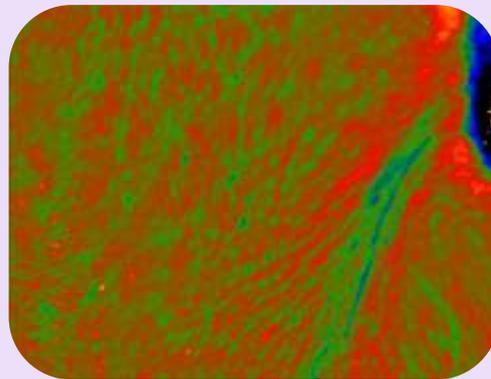
0日



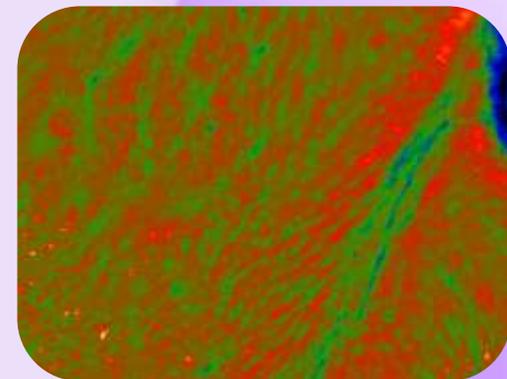
7日後



14日後



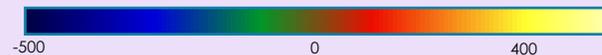
28日後



Vol 9
59歳

- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- PRIMOS 3D

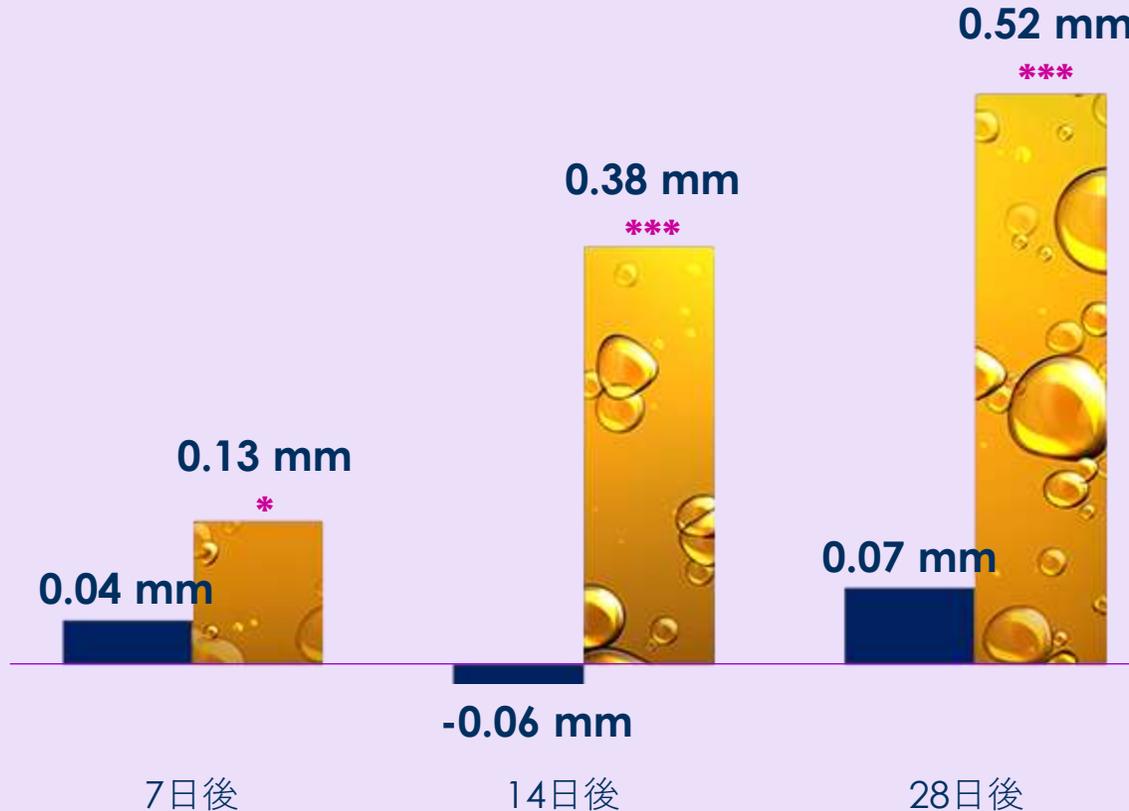
深さ (μm)



Plump & fuller cheekbones (頬骨部分のふっくら効果)

頬のふっくら効果 (mm)

■ Placebo ■ 3% Joybliss™



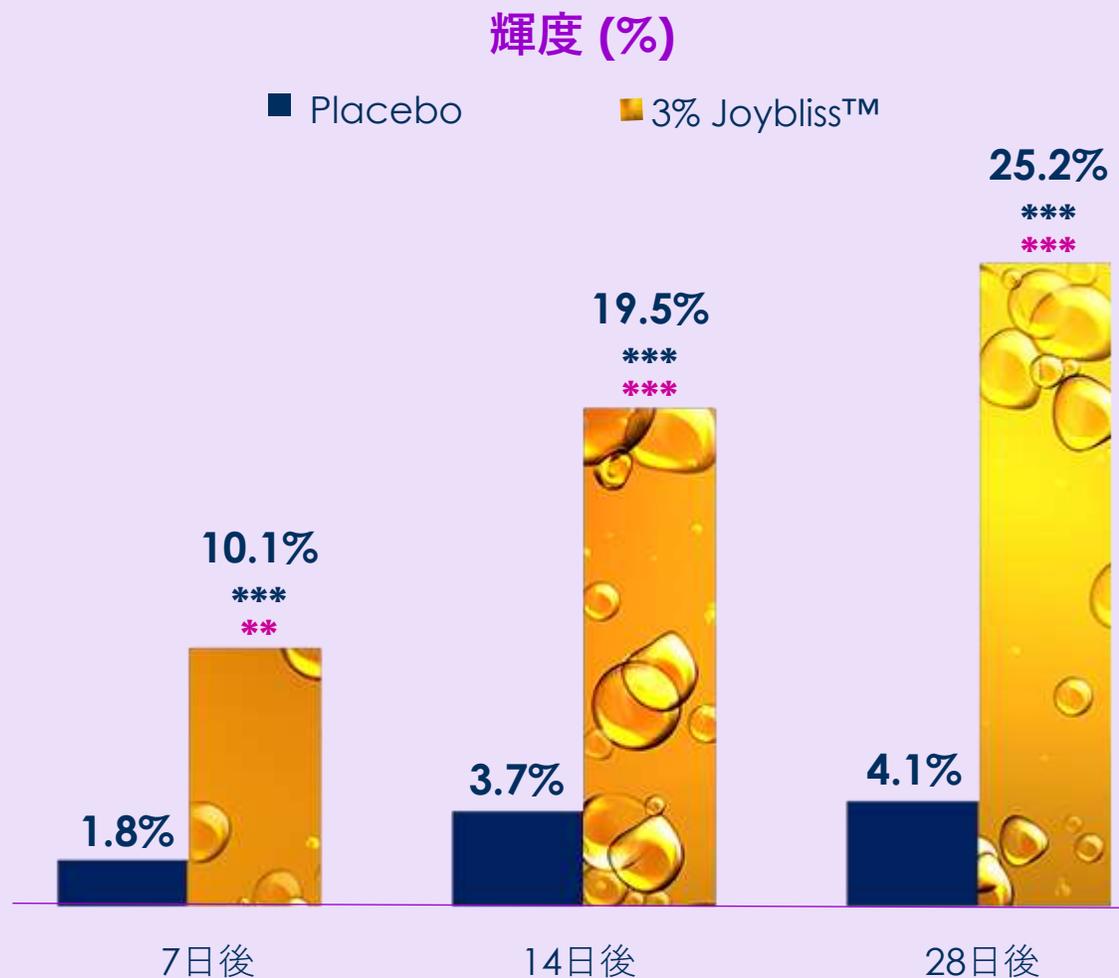
↑ mm

最高値:
7日後 : 0.39 mm
28日後 : 0.83 mm

応答者:
100% (28日後)

- 20名の女性被験者
- 年齢: 50-60
- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- PrimosCR high-resolution large field
- *** $p < 0.001$ vs placebo, * $p < 0.05$ vs placebo

Radiance/ Brightness (肌を明るくする)

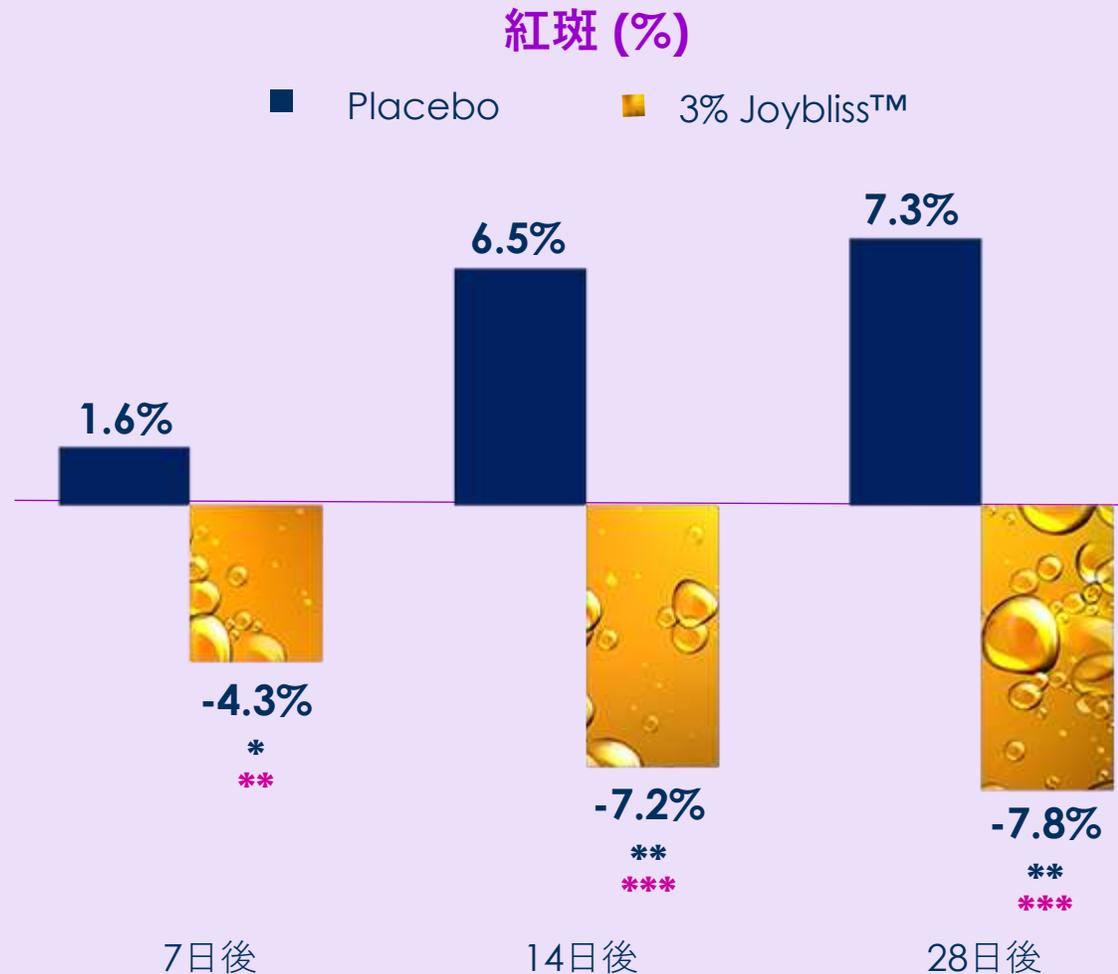


最高値:
7日後 : **22.3%**
28日後 : **52.8%**

応答者 :
100% (14日、28日後)

- 20名の女性被験者
- 年齢: 50-60
- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- Spectrophotometer/Colorimeter
- *** $p < 0.001$ vs T0
- *** $p < 0.001$ vs placebo

Skin erythema (皮膚の紅斑)



最高値:

7日後 : -24.0%

28日後 : -21.3%

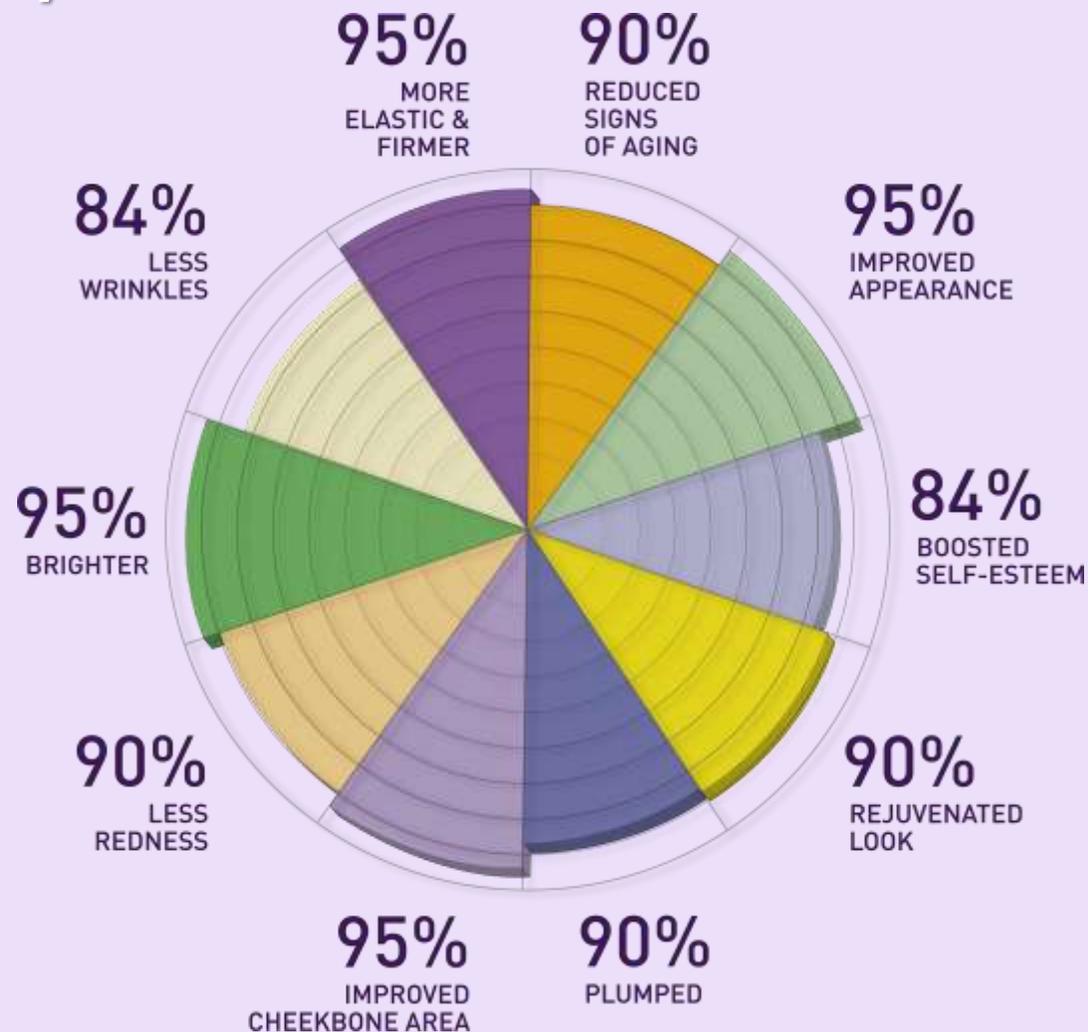
応答者:

28日後 : 79%

平均値 : -12.3%

- 20名の女性被験者
- 年齢: 50-60
- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- MEXAMETER 18
- ** $p < 0.01$ vs T_0 , * $p < 0.05$ vs T_0
- *** $p < 0.001$ vs placebo, ** $p < 0.01$ vs placebo

From the wheel of life to the wheel of Joybliss™ (人生の輪からJoybliss™の輪へ)



- 20名の女性被験者
- 年齢: 50-60
- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 半顔
- 自己評価アンケート



We are Bliss-finders

We create happiness

気分の改善 28日後 (%)*



受動的(Positive passive)
平穏/平静



積極的(Positive active)
ダイナミズム



ネガティブ

Joybliss™によって人生の輪がふっくらと満たされ、肌が若くなり、喜びがあなたの周りに広がります。

- 10名の女性被験者
- 年齢: 50-60
- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 全顔
- 投影検査: 3つの異なる画像を被験者へ15回提供。被験者は毎回3つの中から1つを選ばなければならない。その3つは3種の感情の程度を表している: Positive active (力強さ), Positive active (平静/バランス), negative
- データ処理: 全データの分析とクオリティコントロールを神経科学の専門家であるArnaud AUBERTに実施してもらった
- *%以上の画像がこのmoodに関連

We are Bliss-finders

We create happiness

How could you describe yourself physically?



Look good & feel better

- 10名の女性被験者
- 年齢: 50-60
- 3% Joybliss™配合クリーム
- 1日2回を28日間, 全顔
- 声の分析: 研究されたパラメーターは Hzで測定される平均基本振動数で表されるdB やピッチ (i.e. トーン)で測定される平均のamplitude (大きさ) で表される声の大きさ (i.e. vocal intensity; 声の強度)
- データ処理: 大きさとピッチの組み合わせで声に出して表されるストレスの度合いが評価できる。データの分析とクオリティコントロールは神経科学の専門家であるArnaud AUBERTに実施してもらった。

感情的ストレスVocal markers の 28日後



-4.1dB

Loudness
(i.e 声の強さ)



-5.1Hz

Pitch
(i.e トーン)



Joybliss™ の使用で、
肌が美しくなり、気分
がよくなり、ストレス
のボーカルマーカーが
減少

Technical information

- 品名: JOYBLISS™ (ジョイブリス)
- 推奨配合量: 1-3%
- **INCI:** Glycerin, Water, Alcohol Denat., Cimicifuga Racemosa Root Extract, Maltodextrin, Vitis Vinifera (Grape) Fruit Cell Extract
- **全成分表示名称:** グリセリン、水、変性アルコール、アメリカショウマ根エキス、マルトデキストリン、ブドウ果実細胞エキス
- **ISO standard 16128:**100% 天然由来
- **Readily biodegradable**
- 形状: 透明-半透明液体
- 溶解性: 水溶性



True bliss-seekers. A journey to complete joy

Tips for happiness in daily life

- ✓ Get enough sleep & rest
- ✓ Take time to do things you enjoy
- ✓ Be active & eat well
- ✓ Nurture relationships & connect with others
- ✓ Learn to manage stress
- ✓ Build your confidence
- ✓ Be comfortable in your own skin
- ✓ Set realistic goals & deal with tasks one at a time
- ✓ Reach out for help when you need it
- ✓ Blowing bubbles may bring back stress-relieving thoughts of childhood as well

Illuminate your mood

Create your own happiness

Wrinkle plumper

Filling the wheel of plumping

Blow inflammaging away



IBR-CHILL™

**Meditation in a bottle to
fight Anxi-Aging™**

ストレス & 不安

は生理学的応答

ストレス

感情的または身体的緊張の感覚

フラストレーション、怒り、ナーバスにさせる何かの出来事や考えに由来

不安

おそれ、心配、困惑といった感覚

不安とストレスはチャレンジと要求へのからだの反応である。危険を回避したり死への遭遇を回避できるように、ストレスは一気にポジティブになりうる。ストレスが長期間続くと健康を害するおそれがある。



ストレスと不安はどれほど共通のものなのか？

世界の人々の経験

49%

のUK国民
2020年3月
のロックダ
ウン開始時
に大きな不
安を持った
ことが報告
されている。

78%

のUS国民
はパンデ
ミックは彼
らの人生の
中でストレ
スを感じる
大きな原因
の1つであ
ると答えた。

48%

のUS国民
がストレス
による睡眠
障害を抱え
た。



91%

のオースト
ラリア人が
人生におけ
る1つもし
くは複数の
重要なシー
ンでストレ
スを感じる。

86%

の中国人労
働者がスト
レスを報告
した。



« COVID FACE »

パンデミックの結果として見た
目に表れるストレス

化粧品製造をおこなうクリニックUvenceによる調査では

約400万人

のイギリス人女性がCovid Faceであると認定された。

42%

のイギリス人女性がパンデミックによって少なくとも5歳は老けたと信じている。

‘Covid faceが広がっている – 私の患者のおよそ80%がもつと言える。彼らは疲弊して老けたように見え、少し働きかけが必要である。’

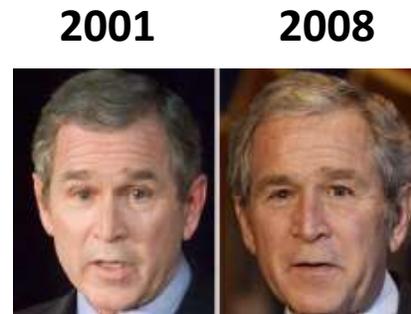
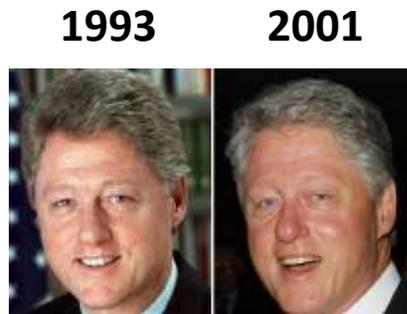
Dr Suha Kersh, 化粧品医師（皮膚科医） & 精神科医



不安とストレスは我々の老化を加速させる

過剰なストレスは我々を2倍早く老化させると推定される

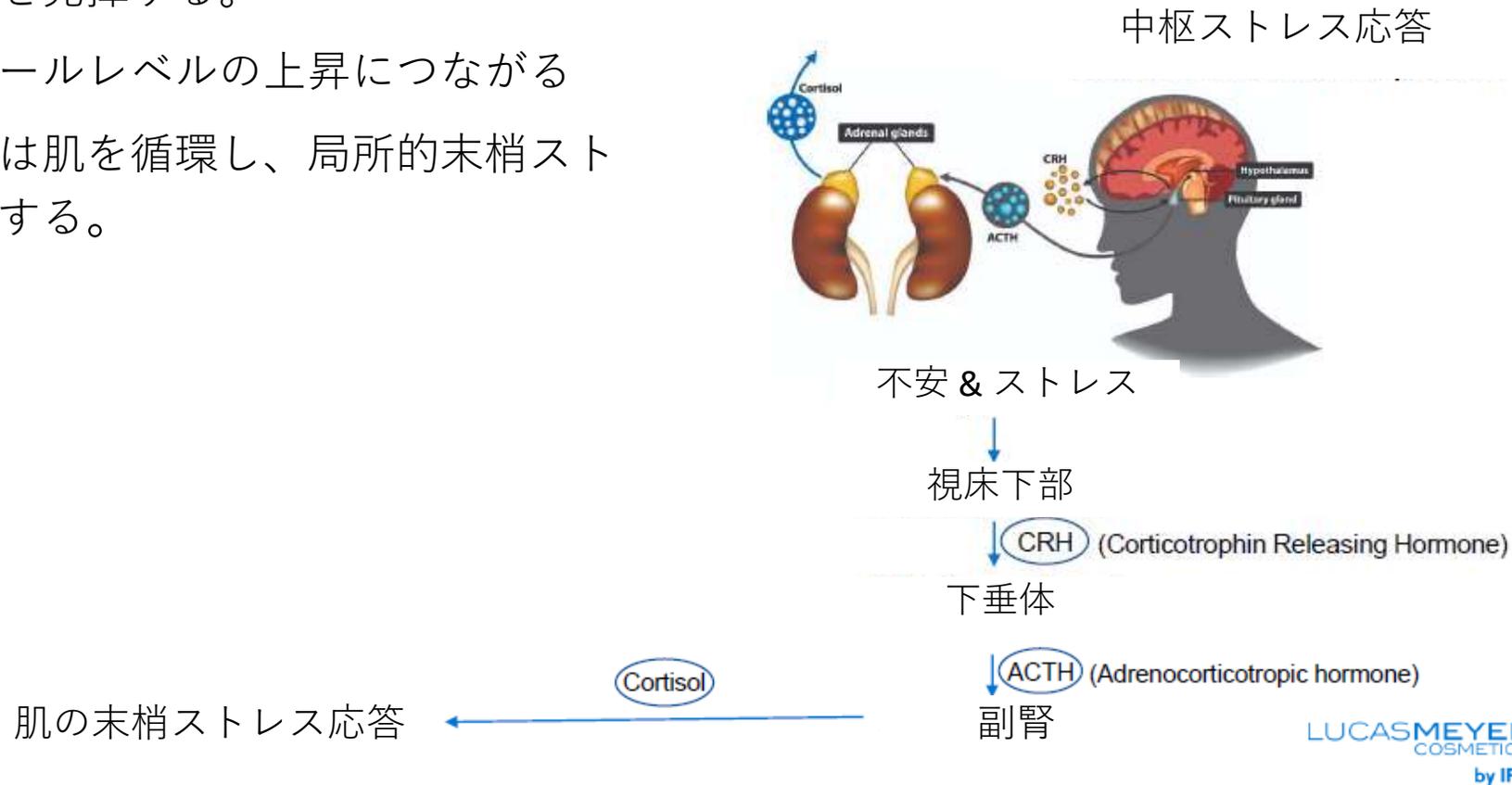
- ・不安や心理学的ストレスと肌老化とのつながりはよく知られている。
- ・それらは肌の免疫細胞を活性化し、ストレスによる炎症発生の悪循環につながるストレスホルモンを産生する。
- ・炎症は細胞老化や健康的な肌機能の低下につながる。



肌における心理学的不安とストレスのインパクト

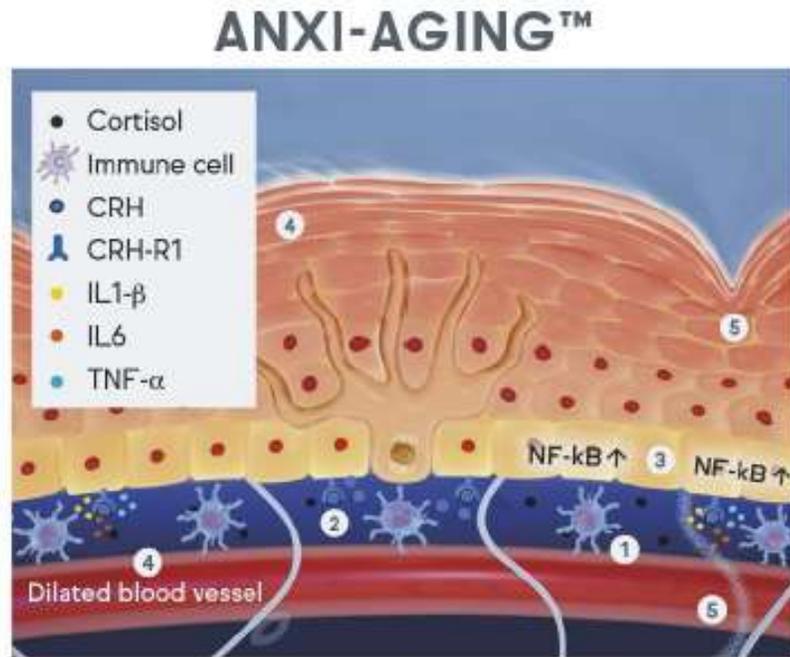
肌は主要なストレスメディエーターの標的であり、それら因子の局所的源にもなる

- ・不安やストレスは主に中枢ストレス応答を通じて肌上で影響を発揮する。
- ・体内コルチゾールレベルの上昇につながる
- ・コルチゾールは肌を循環し、局所的末梢ストレス応答を起動する。



ANXI-AGING™

精神的ストレスと肌老化のつながり



瞑想は肌老化をどのように停止させるか

瞑想はAnxi-Aging™とたたかうためにストレスによる炎症をブロックする

- ・ 瞑想は心とからだのつながりをつくり上げることが可能な精神的トレーニングである。
- ・ 瞑想訓練はDNAダメージマーカー、酸化ストレスマーカー、炎症マーカー、ストレスマーカーのコルチゾールを著しく減少させる。
- ・ 日常的なヨガ瞑想介入はNF- κ B 活性の上昇や関連する前炎症性サイトカインの上昇をブロックしうる (Anxi-Aging™ 証)



ストレス軽減を主要なセールスポイントにする

ブランドはCBDやアダプトゲンハーブのようなストレス軽減原料を組み込んで処方アップデートしている



DISCIPLE

からだの内側と外側からの精神とからだ両方のストレスをケアするためのアダプトゲン原料やCBDに焦点をおいた Psychodermatology スキンケア製品



MOOD

たとえあなたがどんな気分であっても — この新製品は禅の心を得るためにあなたが必要なことを持っているように思われる。このシリーズは45の新たなCBD-注入製品とともに動き出している。

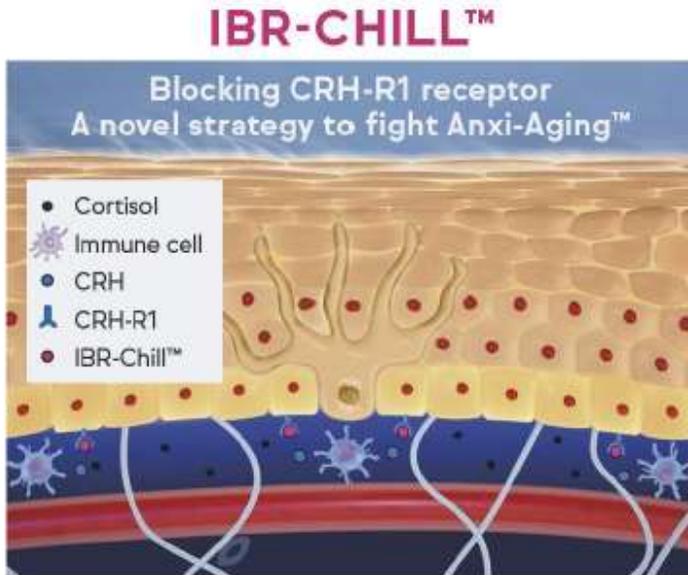


JANE

ストレス軽減のためのEssential Oil Bath Bomb。

肌の末梢ストレス応答を標的にする

CRH-R1のブロック: ストレスをブロックしAnxi-Aging™とたたかうための新規の効率的な戦略



IBR-Chill™



CAPTURING THE DESERT CHILL VIBE

我々の環境は精神的、身体的健康へ大きな影響をもつ

砂漠は個人の健康とウェルビーイングにポジティブに影響を与える能力を持つ。

砂漠はあなた自身を多忙な世界の不安な現実から遠ざけ自然に戻す機会を提供する場所である。

IFF Lucas Meyer Cosmetics (IBR) 砂漠の chill vibeを得るための設計をし、CRH-R1受容体活性をブロックする能力を探すためにイスラエルの砂漠特有の植物ライブラリーをスクリーニングした。

このスクリーニングによってpink rock roseの地上部の水系エキスであるIBR-Chill™,が開発された。





**LET'S
DISCOVER**

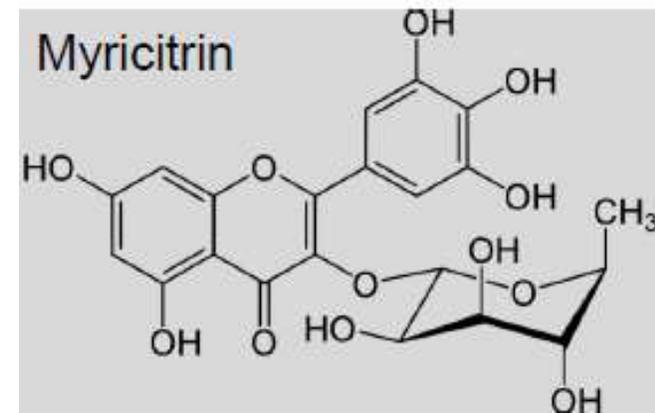
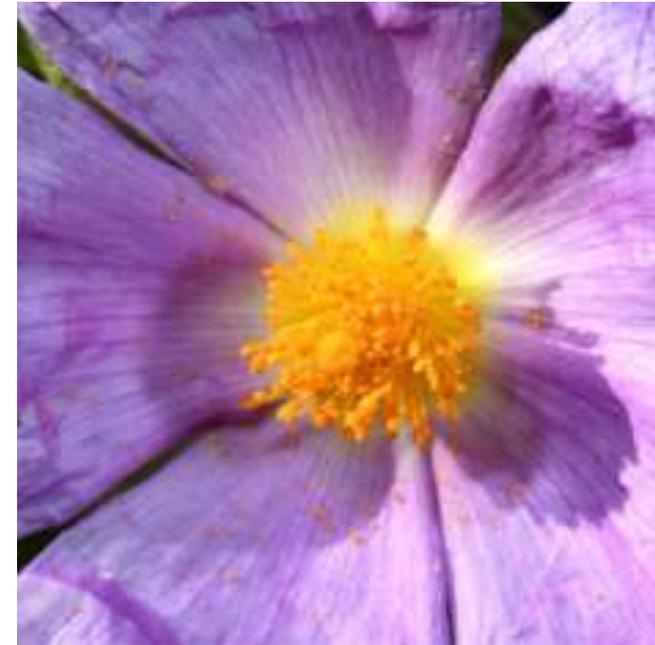
PINK ROCK-ROSE

地中海の常緑の低木



Plant ID

- ・ 植物名: *Cistus incanus*
- ・ 原産地: イスラエルの砂漠 (地中海に由来)
- ・ フラボノイドが豊富 - 化粧品用途に適した生物活性化合物の優れた由来物
- ・ Myricitrin (ミリシトリン) 含量を標準化
- ・ Myricitrin は抗不安効果が報告されているフラボノイド配糖体
- ・ Pink rock-rose の枝はLabdanum (ラブダナム) の素であり、粘性のあるレジンで、歴史的に香料や植物療法の原料として利用されてきた。現在も様々な香水の製造で利用されている。Labdanumの香りはアンバー、スイート、フルーティ、ウッディ、ドライムスク、レザー調といったように様々な表現がされる。
- ・ Labdanum はスピリチュアルな目的やリラックス効果のための瞑想用アロマに利用される。



IN VITRO と EX VIVO 試験

1

CRH-誘導 CRH-R1 活性における効果

- ・ CRH-R1 アンタゴニスト効果の評価

2

CRH-誘導炎症応答における効果

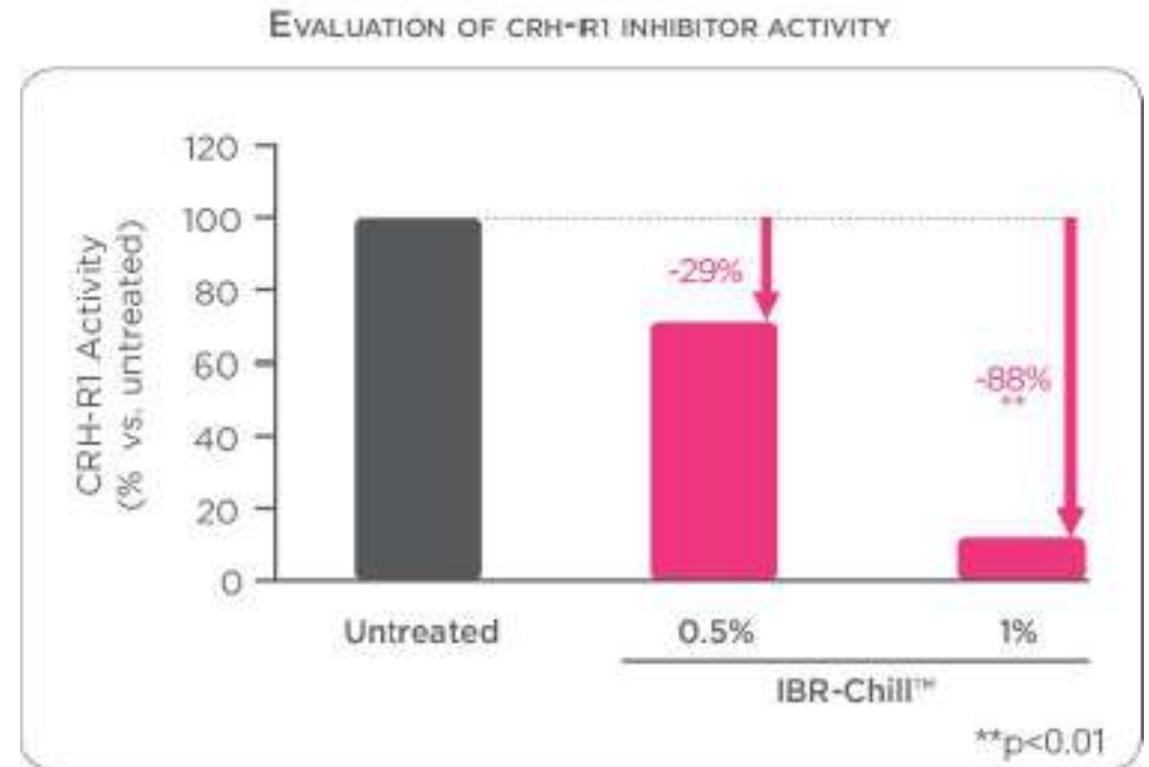
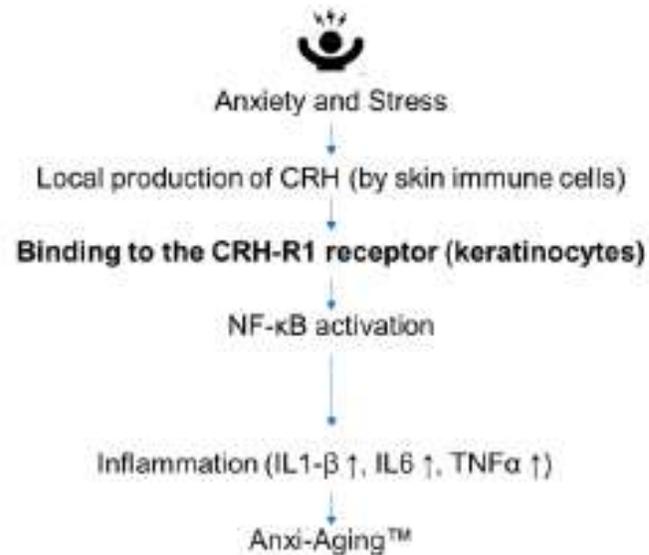
- ・ 抗炎症効果の評価 ex vivo
- ・ 抗炎症効果の評価 in vitro



CRH-R1 阻害効果の評価

In-vitro protocol

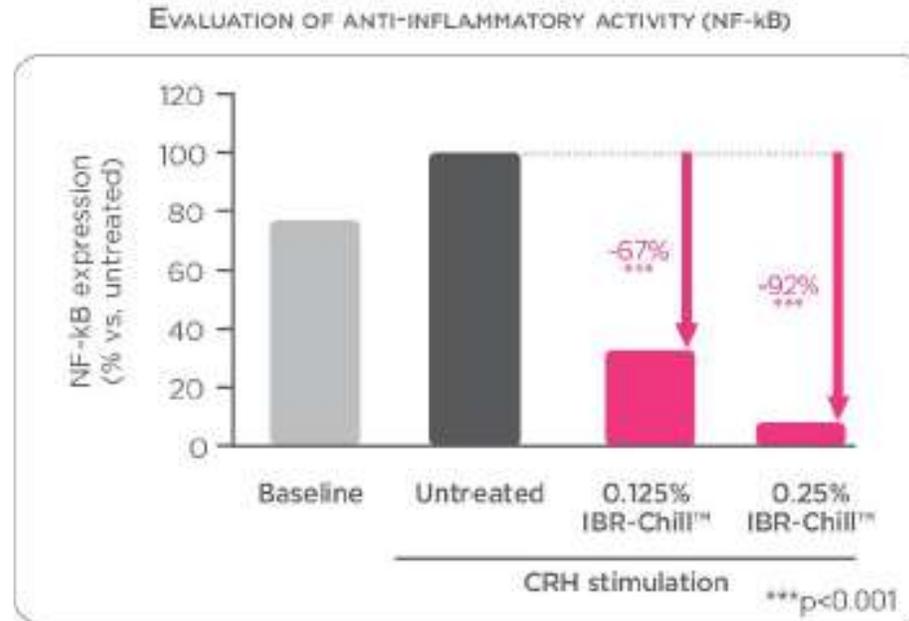
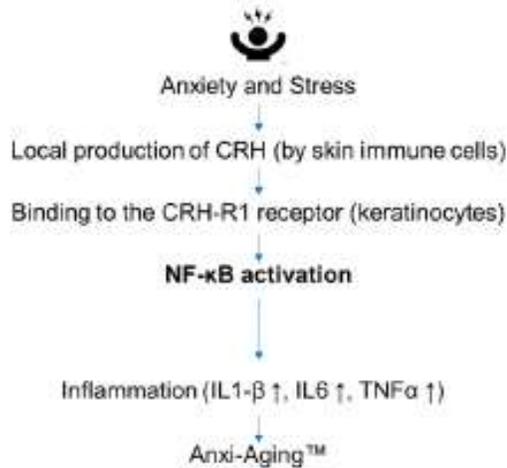
- ・ ヒトCRH-R1を発現している上皮細胞, 30 nM CRHでストレス誘導
- ・ 0.5-1% IBR-Chill™の使用
- ・ CRH-R1 受容体活性の定量



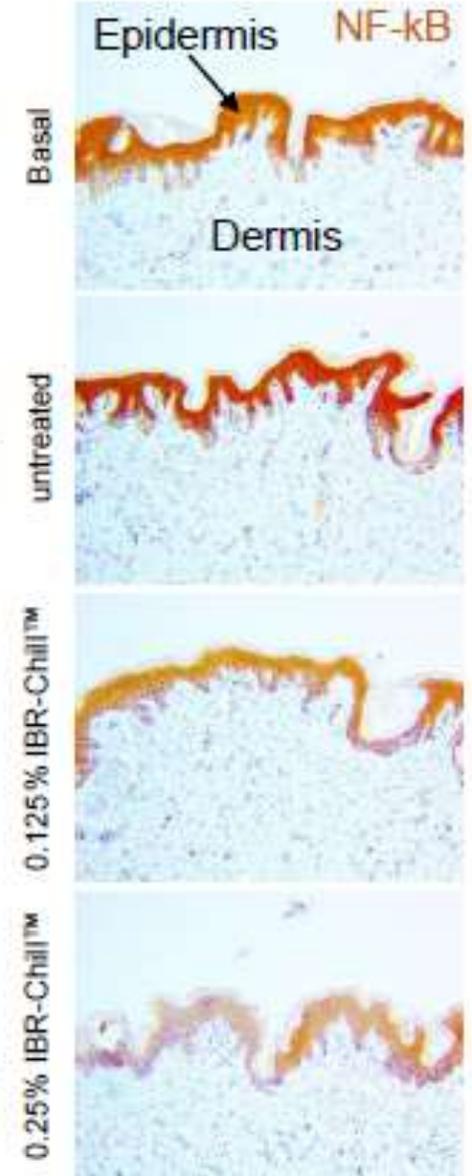
IBR-Chill™ はストレスを取り除くためにストレスによるCRH-R1受容体活性をブロックする

抗炎症効果の評価 Ex-Vivo protocol

- ・ ヒト皮膚外植片培養, 1 μ M CRHによるストレス誘導
- ・ 0.125%, 0.25% IBR-Chill™の使用
- ・ NF-kBの免疫組織染色



+ 1 μ M CRH

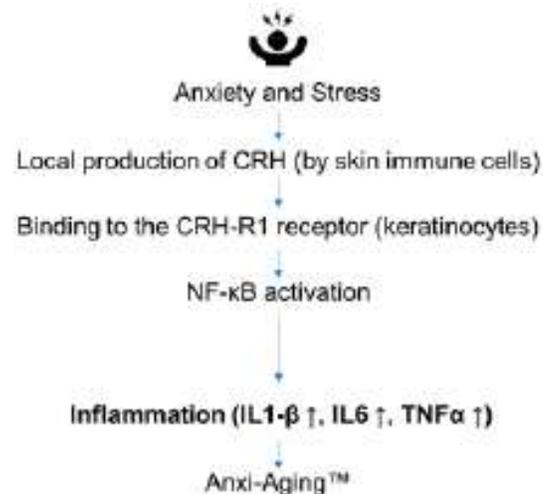


IBR-Chill™はストレスによるNF- κ B活性をブロックする
– biomimicking meditation (生物模倣瞑想)

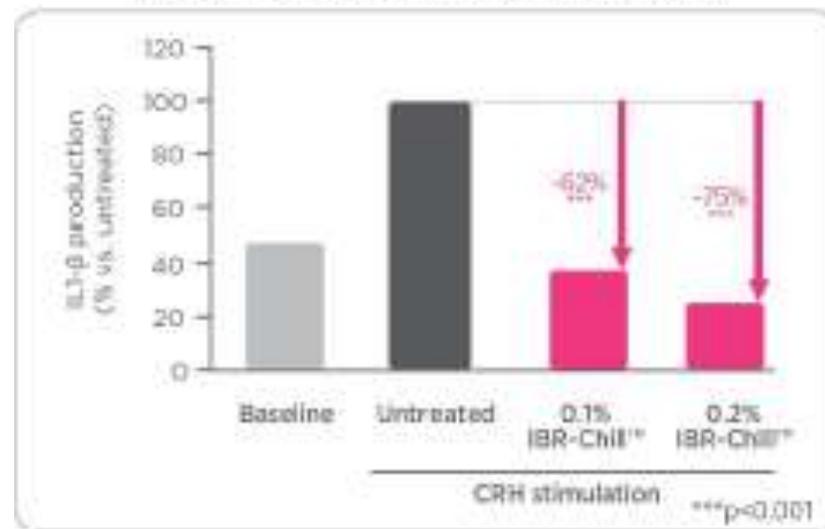
抗炎症効果の評価

In-vitro protocol

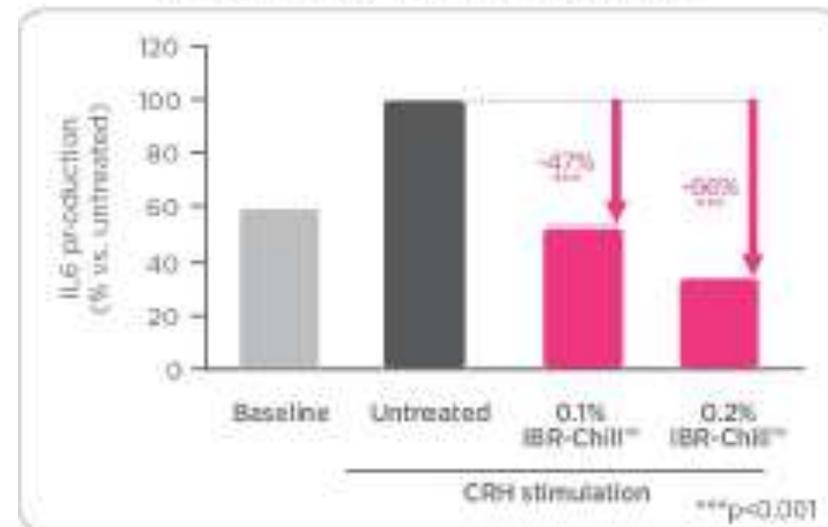
- ケラチノサイト, 100 nM CRHによるストレス誘導
- 0.1-0.2% IBR-Chill™の使用
- ELISA分析による培地中のIL1- β , IL6, TNF- α タンパクレベルの定量



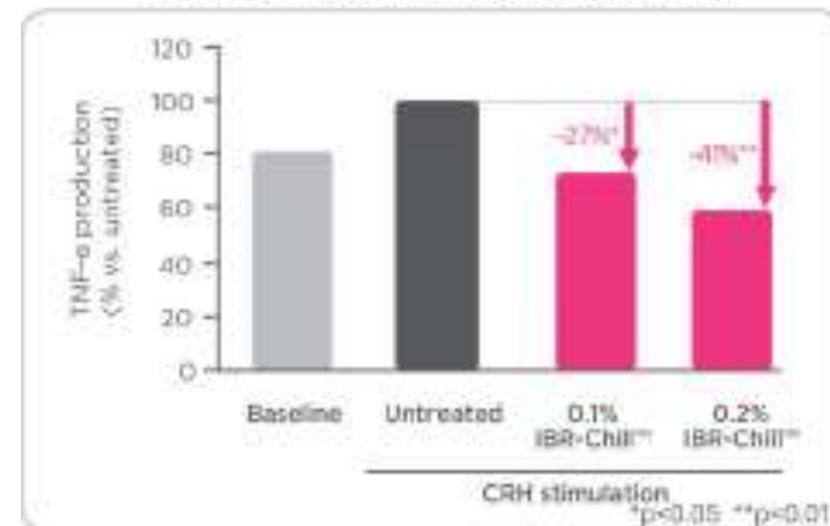
EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY (IL1- β)



EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY (IL6)



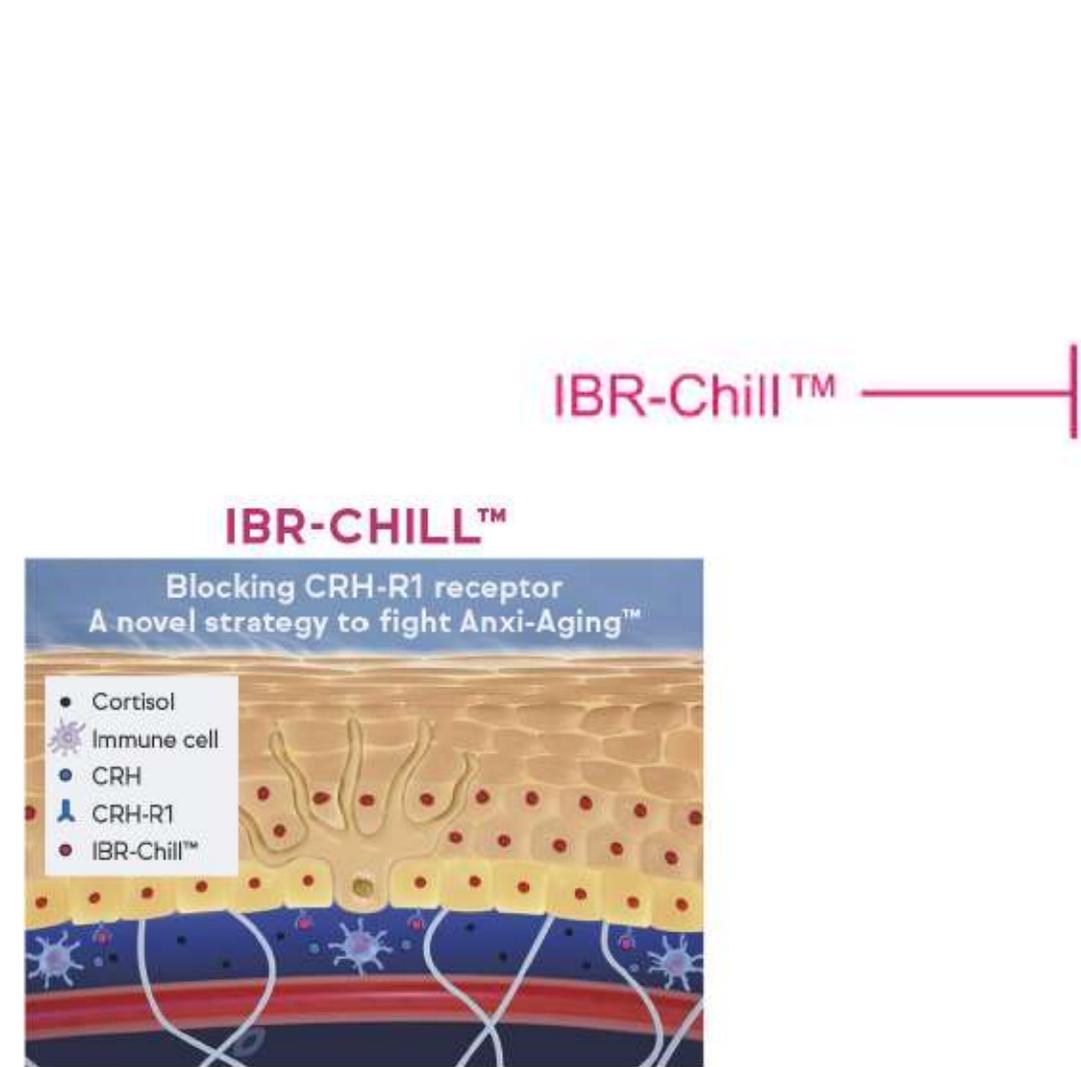
EVALUATION OF ANTI-INFLAMMATORY ACTIVITY (TNF- α)



IBR-Chill™ はストレスによる炎症をブロックする

肌の末梢ストレス応答を標的にする

CRH-R1のブロック: ストレスをブロックしAnxi-Aging™とたたかうための新規の効率的な戦略



IBR-Chill™ ———|



臨床試験



1

抗炎症効果

- ・ 皮膚微小循環の評価
- ・ 皮膚微小循環の評価 – 化合物 (SLS ; ラウリル硫酸ナトリウム) 損傷回復
- ・ 肌の赤みと赤い点の発生の評価

2

Anxi-Aging™ とのたたかい

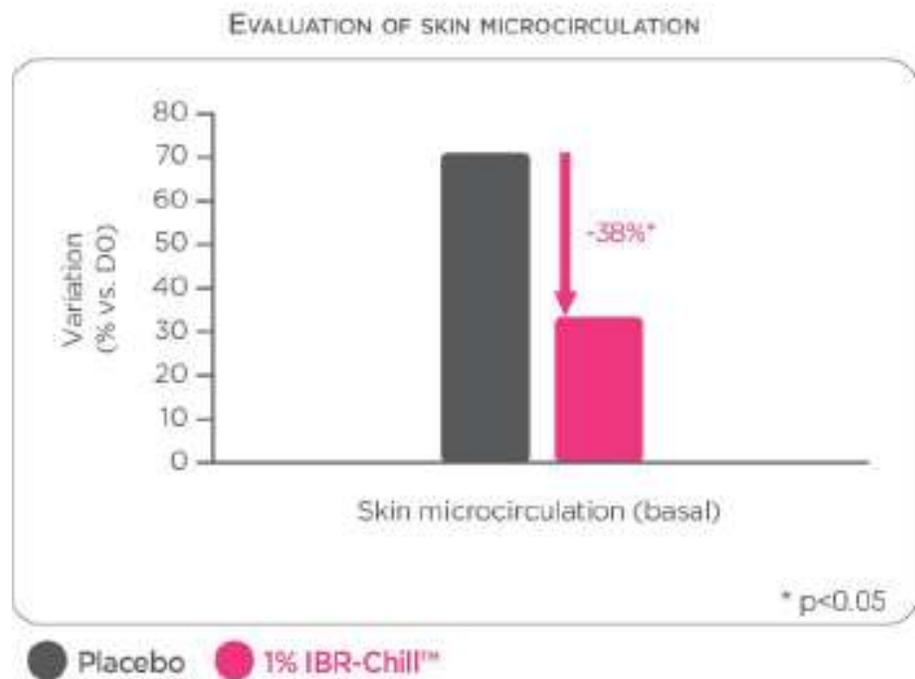
- ・ シワの数、体積、深さの評価
- ・ 肌弾力とハリの評価

Tested formula

Ingredients	Active formula (%)	Placebo (%)
Water	84.35	84.85
Emollients and conditioning agents	12.40	12.40
IBR-Chill™	1.00	0.00
Glycerin	0.00	0.50
Surfactants	1.00	1.00
Thickener	0.80	0.80
Preservatives	0.45	0.45

抗炎症効果の評価 In-vivo protocol

- ・ 30名の女性, 白色系人種, 年齢 35-60 – 心理学アンケートとコルチゾールレベル測定に基づいて抗ストレスレベルの被験者を選定
- ・ 1% IBR-Chill™ 配合gel-creamを塗布, 1日2回, 顔面 vs. プラセボ, 4週間
- ・ Laser DopplerによるD0, D28の微小循環の評価



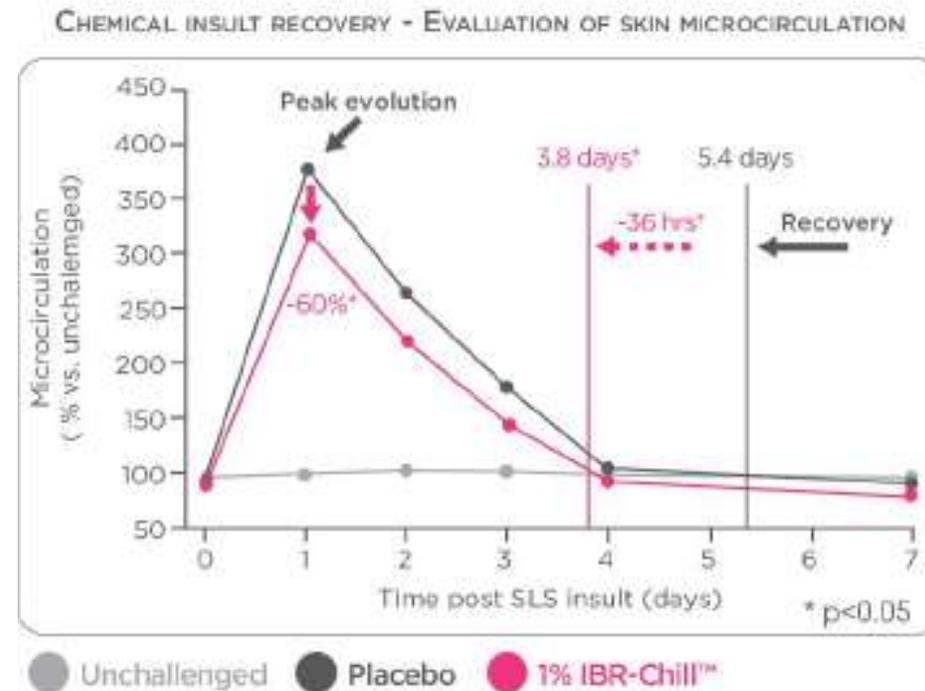
Microcirculation
-63% vs D0

IBR-Chill™はストレスを受けた人においてAnxi-Aging™とたたかうために皮膚の炎症を抑制する

抗炎症効果の評価

In-vivo protocol

- ・ 30名の女性, 白色系人種, 年齢 35-60 – 心理学アンケートとコルチゾールレベル測定に基づいて抗ストレスレベルの被験者を選定
- ・ 1% IBR-Chill™ 配合gel-creamを塗布, 1日2回, 前腕 vs. プラセボ, 35日間
- ・ 28日間の化学的損傷 (SLS ; ラウリル硫酸ナトリウム) 後の7日間以上のLaser Doppler による微小循環回復の評価



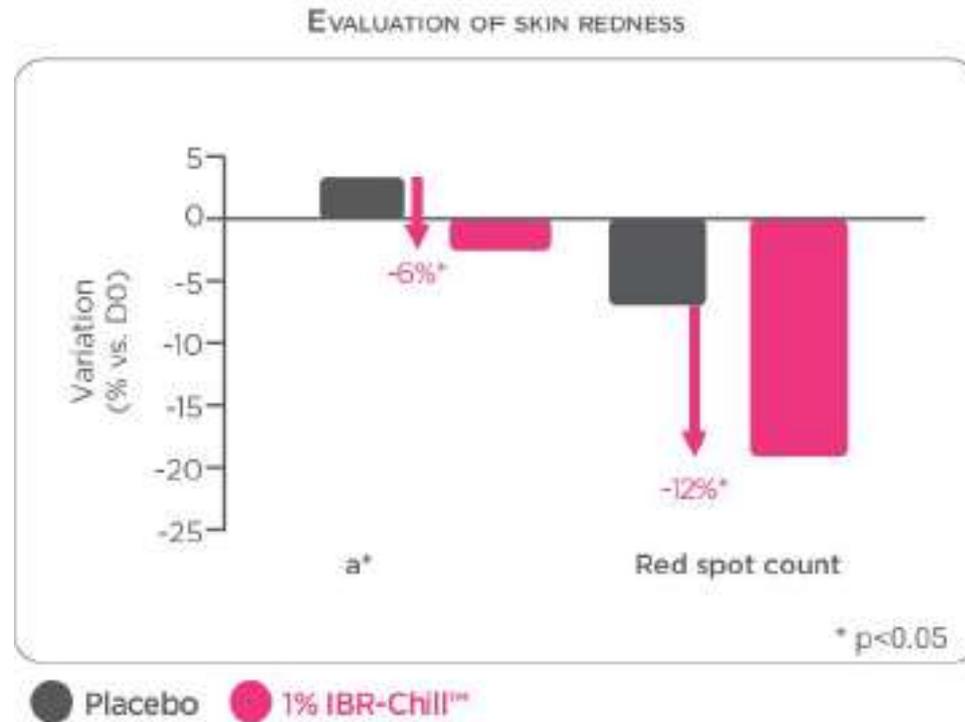
回復まで 36時間

IBR-Chill™ は炎症を引き起こす化学物質とたたかうために肌の抵抗力を向上させる

抗炎症効果の評価

In-vivo protocol

- ・ 30名の女性, 白色系人種, 年齢 35-60 – 心理学アンケートとコルチゾールレベル測定に基づいて抗ストレスレベルの被験者を選定
- ・ 1% IBR-Chill™ 配合gel-creamを塗布, 1日2回, 顔面 vs. プラセボ, 4週間
- ・ D0とD28におけるChromameterとVISIA画像分析による肌の赤みと赤い点の発生の評価



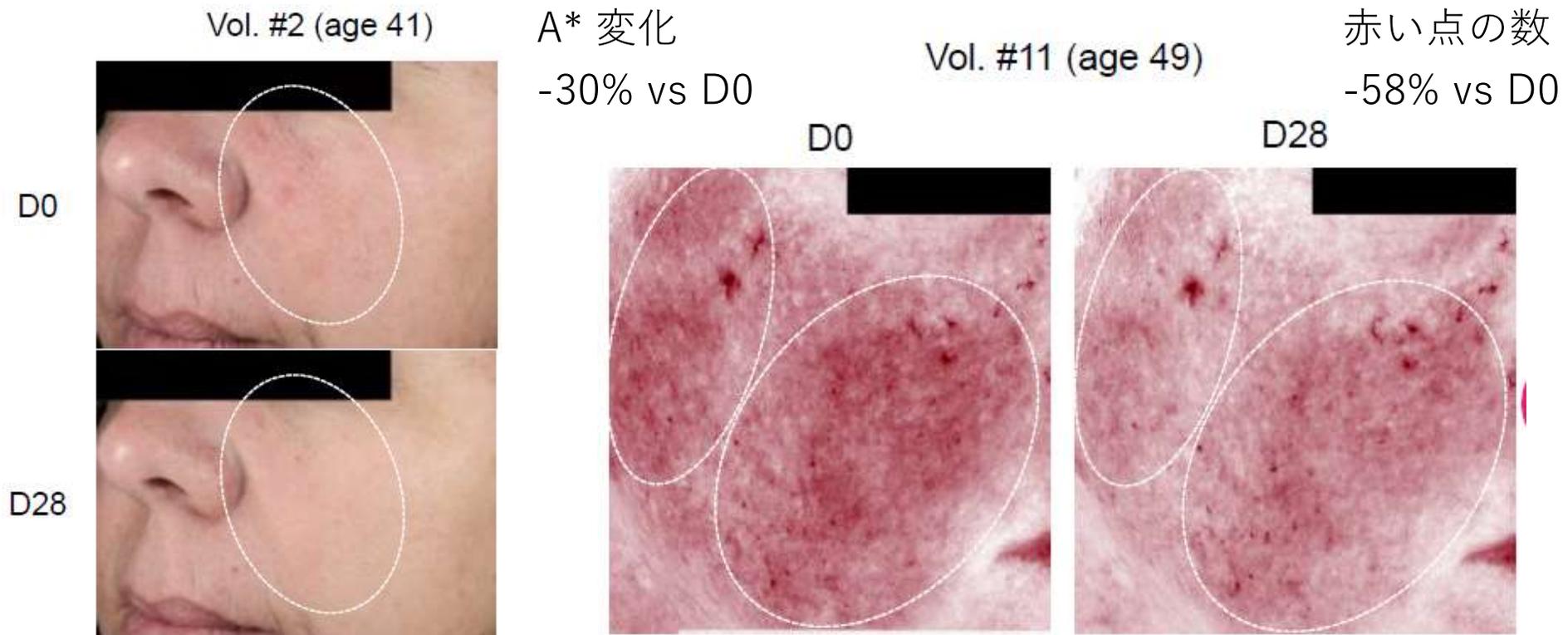
A* 変化
-30% vs D0

赤い点の数
-58% vs D0

IBR-Chill™ 皮膚炎症のサインを減少させて肌を健康的な外観にする

抗炎症効果の評価

- ・ 30名の女性, 白色系人種, 年齢 35-60 – 心理学アンケートとコルチゾールレベル測定に基づいて抗ストレスレベルの被験者を選定
- ・ 1% IBR-Chill™ 配合gel-creamを塗布, 1日2回, 顔面 vs. プラセボ, 4週間
- ・ D0とD28におけるChromameterとVISIA画像分析による肌の赤みと赤い点の発生の評価

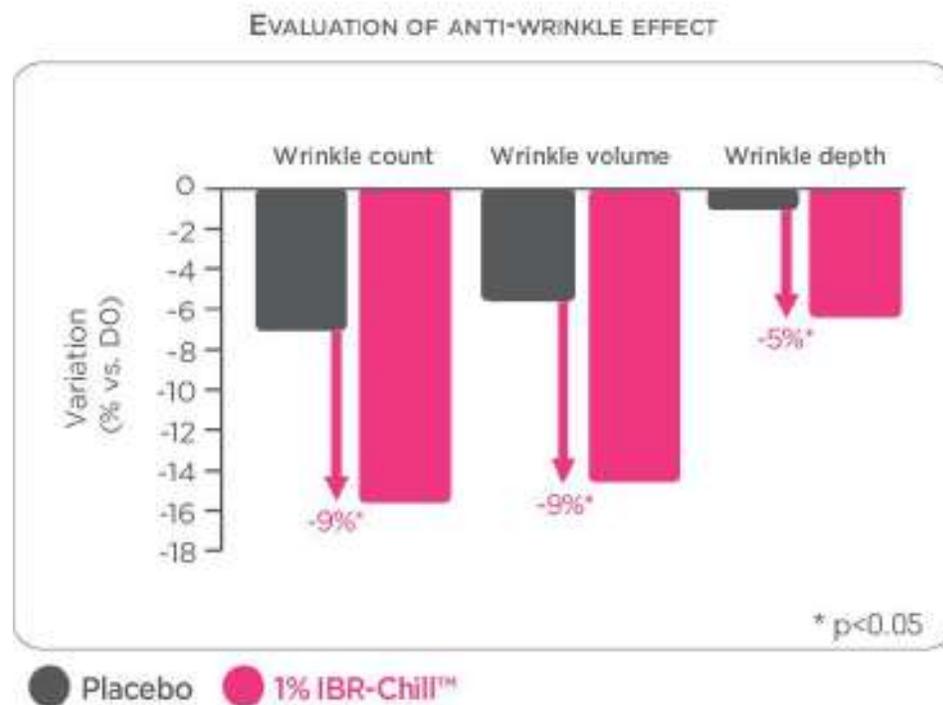


IBR-Chill™ は視覚的に肌の赤みを抑制する

抗シワ効果の評価

In-vivo protocol

- ・ 30名の女性, 白色系人種, 年齢 35-60 – 心理学アンケートとコルチゾールレベル測定に基づいて抗ストレスレベルの被験者を選定
- ・ 1% IBR-Chill™ 配合gel-creamを塗布, 1日2回, 顔面 vs. プラセボ, 4週間
- ・ D0とD28におけるAVEA 3D画像分析によるシワ（目尻部分）の減少の評価



シワの数
-81% vs D0

シワ体積
-87% vs D0

シワ深さ
-35% vs D0

IBR-Chill™はAnxi-Aging™ とたたかい肌を滑らかにして見た目を若返らせる

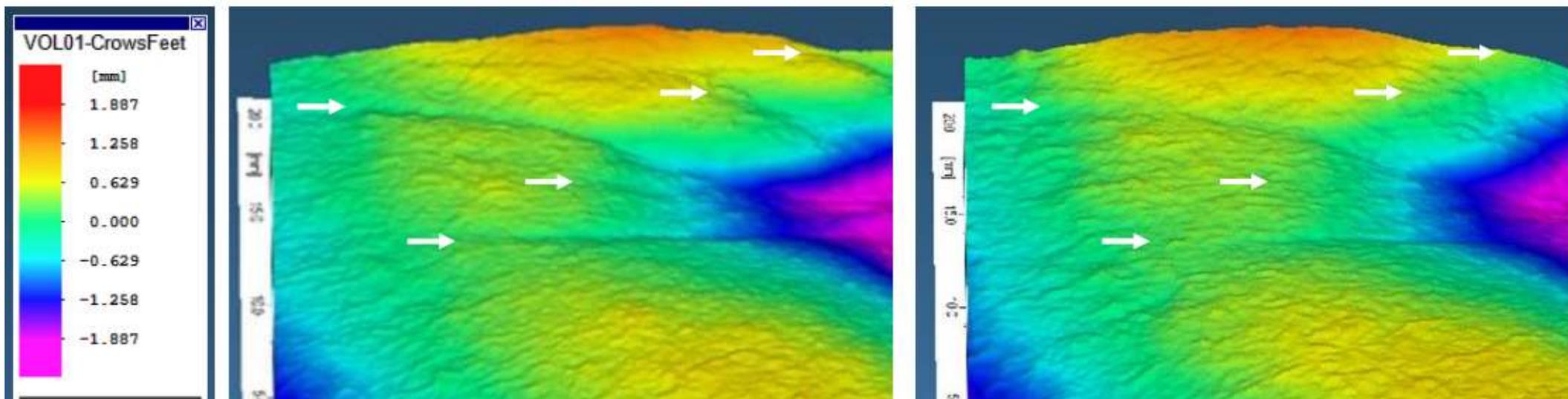
抗シワ効果の評価

- ・ 30名の女性, 白色系人種, 年齢 35-60 – 心理学アンケートとコルチゾールレベル測定に基づいて抗ストレスレベルの被験者を選定
- ・ 1% IBR-Chill™ 配合gel-creamを塗布, 1日2回, 顔面 vs. プラセボ, 4週間
- ・ D0とD28におけるAVEA 3D画像分析によるシワ（目尻部分）の減少の評価

Vol. #1 (age 58)

D0

D28

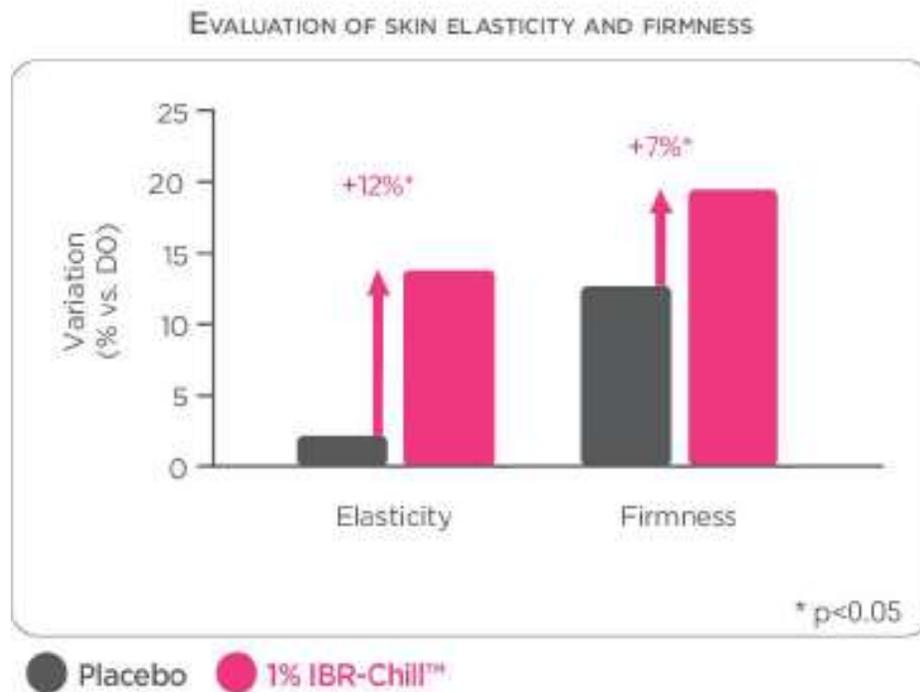


IBR-Chill™ は視覚的にシワを減少させる

皮膚弾力とハリの評価

In-vivo protocol

- ・ 30名の女性, 白色系人種, 年齢 35-60 – 心理学アンケートとコルチゾールレベル測定に基づいて抗ストレスレベルの被験者を選定
- ・ 1% IBR-Chill™ 配合gel-creamを塗布, 1日2回, 顔面 vs. プラセボ, 4週間
- ・ D0とD28におけるCutometer分析による皮膚弾力とハリの評価



Elasticity
+138% vs D0

Firmness
+56% vs D0

IBR-Chill™ は皮膚弾力とハリを改善して見た目を若返らせる

IBR-Chill™

Meditation in a bottle to fight Anxi-Aging™

作用機序

- ・ ストレスによるCRH-R1受容体活性化をブロック
- ・ ストレスによるNF-kB活性化を阻害
- ・ ストレスによるIL1- β , IL6, TNF- α 産生を阻害

自然由来

- ・ Pink rock-rose extract
- ・ イスラエルの砂漠でオーガニックに生育
- ・ ISO16128 98.8%
- ・ Myricitrin (抗不安作用で有名)含量を標準化
- ・ 伝統的にリラックス作用に利用

臨床結果

- ・ 心理的にストレスを感じている被験者での試験
- ・ 視覚的シワの減少と肌弾力とハリの上昇
- ・ 皮膚微小循環、肌の赤み、赤い点の出現の抑制
- ・ 化学的ストレスによる炎症を軽減するための肌能力の上昇

消費者にとっての利点

- ・ ストレスによる老化サインの抑制
- ・ ウェルエイジングの促進
- ・ 肌の見た目を若く健康的に
- ・ 肌へ瞑想ベネフィットを提供

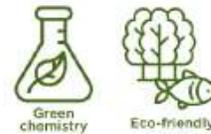
化粧品開発者にとっての利点

- ・ 革新的かつ独創的アンチエイジングアプローチ
- ・ ユニークな作用メカニズム
- ・ Naturalやwell beingトレンドに合致
- ・ 低配合量 (1%)での効果実証済み
- ・ Naturalness や sustainabilityといった市場需要にこたえられる
- ・ フルトレーサビリティー
- ・ 地方の農業経済に貢献



SUSTAINABILITY

Meditation in a bottle to fight Anxi-Aging™



Naturalness

- ・ キー成分: Cistus Incanus (Pink rock-rose) Extract
- ・ 防腐剤フリー
- ・ ISO 16128: >98.8% (natural origin content)
- ・ Vegan 準拠*

キー成分の由来

- ・ トレーサビリティ: サプライチェーンの完全可視化
- ・ 責任を持った由来**
- ・ イスラエルの砂漠で商業用に栽培
- Agriorによる認証を受けたオーガニック作物 (PPIS standard)
- Non-GMO
- 手での収穫
- 収穫期: 3月 - 6月
- ・ Local sourcing
- ・ 使用部位: 花/葉/茎
- ・ CITES 準拠

Environmental Footprint

- ・ プロセス: 抽出
- ・ 溶媒: 水のみ
- ・ 有機農作業
- ・ 全てのバイオマス廃棄物はコンポスト化してリサイクル
- ・ 環境毒性データ
- 生分解性
- Aquatic ecosystem フレンドリー



*動物由来や動物による副産物 (繊維, 卵, 乳製品, ハチミツ, etc...)由来原料を含まず、製造工程での利用もおこなわない。

2004年9月11日以降の動物実験実施なし & GMO-free (PCR (-) またはGMOの可能性なし) **IFF-LMC Responsible sourcing programによる

製品情報

INCI : Glycerin (and) Water (and) Cistus Incanus Flower/Leaf/Stem Extract
Phenylpropanol (and) 1,2-Hexanediol

全成分表示名称 : グリセリン、水、ムラサキゴジアオイ花/葉/茎エキス、
フェニルプロパノール、1,2-ヘキサンジオール

外観 : 明るい茶色 - 茶色の透明な液体

処方 : 処方の最後に40°C以下で添加

推奨配合量 : 集中ケア: 1%
予防作用: 0.5%

最適pH : 4-8

応用 :

- ・抗ストレスケア
- ・アンチエイジング & 抗シワケア
- ・日常の肌防御
- ・抗赤みケア



COLOR IMPACT

Gel



Gel cream



訴求 – 用途

あなた自身へのつながり



自然へのつながり



上手に歳をとる

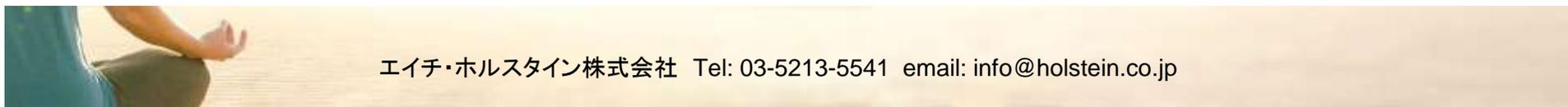


配合量

- ・ 集中ケア: 1%
- ・ 予防作用: 0.5%

用途

- ・ 抗ストレスケア
- ・ アンチエイジング & 抗シワケア
- ・ 日常の肌防御
- ・ 抗赤みケア



TOXICOLOGICAL STUDIES

Skin irritation (OECD 439) - IBR-Chill™ を100%で試験

Eye irritation (OECD 491) - IBR-Chill™ を100%で試験

Skin sensitization (KeratinoSens™ - OECD 442D) - IBR-Chill™ を100%で試験

Skin sensitization (h-CLAT – OECD 442E) - IBR-Chill™ を100%で試験

Mutagenic potential (AMES test according to OECD 471) - IBR-Chill™ を100%で試験

Acute oral toxicity (OECD 129) – IBR-Chill™ を100%で試験

ECOTOXICOLOGICAL STUDIES

- ・ Daphniaにおける水生毒性 (OECD 202) - IBR-Chill™ を100%で試験
- ・ 淡水の藻やシアのバクテリア, 成長阻害試験 (OECD 201) - IBR-Chill™ を100%で試験
- ・ 生分解性 (OECD 301) - IBR-Chill™ を100%で試験

Excellent safety profile



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





MossCellTec™ Aloe (モスセルテック アロー)
Harmonizes the skin's moisture flow



ナチュラルセラピーとしての森林



- 2050年までに、世界人口の **66%** が都市部に居住すると予想される。それにもかかわらず、特に今現在のように強制的に家の中に留まる時間が長くなっている中では自然の中で過ごす時間がより強く求められるようになっている。
- この必要性を反映したトレンドの1つが日本発祥の **forest bathing** (森林浴) である。森林浴は基本的に自然の中に身を置き、視覚、聴覚、味覚、嗅覚、触覚といった感覚を通じて自然と繋がることを意味している。
- **Slowness** (スロー) と **tranquility** (平静) は主要な価値である。森林浴は数日間続くウェルネスプログラム中や森林の近くを一人で散歩することで訓練される。

A Mindful Walk in the Woods

木々の中の意識的な散歩

- 過去の多数の研究でshinrin-yoku (森林浴 ; forest bathingの日本語) は人間にとって本当の健康上のメリットがあることがわかっている。
- これらには血圧の低下, コルチゾールレベルの低下, 神経を落ち着かせる働きが含まれる。さらにストレスを軽減し, 気分の落ち込みを防ぐ。
- ほんの少しの時間を自然の中で過ごすだけでも我々の健康にはインパクトがある。2時間の森林浴でもテクノロジーから離れられ, またはスローダウンする助けになり, ストレスのない, リラックスした状態へ誘う。



MossCellTec™ Aloe

(モスセルテック アロー)

Holistic Well-being (ホリスティック ウェルビーイング) コンセプト

新原料 MossCellTec™ Aloe は森林浴やリラックス, 癒しのアプローチといったライフスタイルトレンドを取り入れた **holistic well-being** コンセプトのために特別に開発された。

Sustainable Technology (サステナブルテクノロジー)

我々の新たなテクノロジー MossCellTec™ を森林やモイスチャーを象徴し, 化粧品へ応用可能なリアルなコケを作るために利用した。

Effectiveness (有効性)

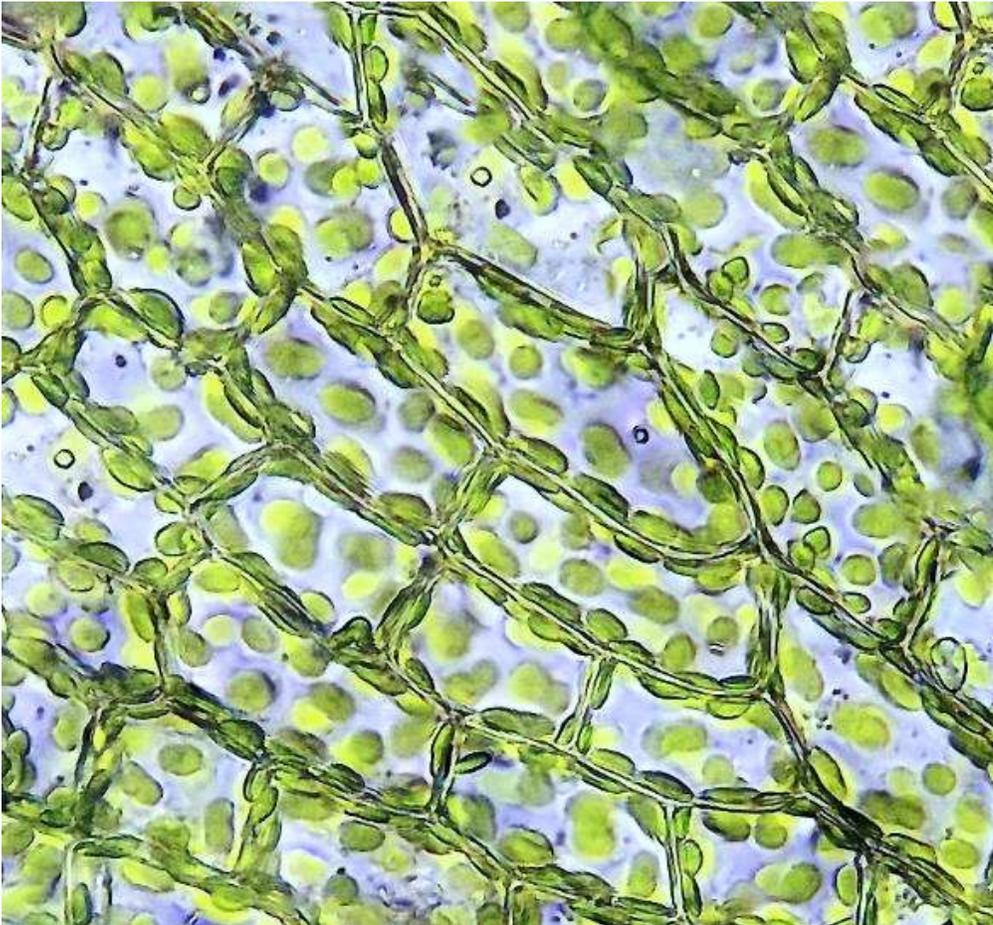
同時にこれらのライフスタイルコンセプトは説得力のあるin vitro試験結果や臨床試験結果を伴うメッセージの中で完璧に補われている。

Mosses (コケ) – 驚くべき水分貯蔵体



- コケは土や雨から過剰な水や栄養を捕捉でき、大気から水を急速に吸収することが出来る。
- 乾燥した天候では、コケによって復元された雨水によって湿度を向上させ、空気を冷却する。
- エコシステムの中でコケは水の貯蔵やフィルターの役割を担う。コケは無数の微生物にとっての生息環境として極めて重要である。

Moss and its Water Management (コケとコケの水分管理)



- 種子植物と異なり, コケは根を持たない → 水はコケの表面全体を通じて吸収され, 細胞から細胞へと分配される。
- コケは乾燥期への適応におけるエキスパートである。完全に乾くと収縮し, 葉を内側にたたむか丸まる。 → 湿った空気の層を捕捉し, コケのクッションからの水分放出を制限する。
- 雨が降ると, コケは数分以内に水を吸収し, コケの葉は再び伸びる。
- コケは水中における乾燥重量の7 - 30倍の重量の水を吸収することが可能。

Aloina Aloides - 名前にもすでに表れている そのスキルをもつコケ



- Latin nameである *Aloina aloides* はアロエベラに似ていることを指摘している:
 - Aloina*: aloe / -inus = 類似を表す接尾語。肉厚の葉がアロエベラのようなものである。
 - aloides*: eidos (εἶδος) 形。形状: 葉はアロエベラ種のものと同様に多汁な外観をもつ。
- 乾燥から保護するために、葉緑は広く内側に曲がり、葉の上側は緑の同化フィラメントの高密度なフェルトを備えている。
- 水分保持と分配は乾燥した土壌でも成長できるようにこの小さなコケにとって非常に重要である。



Aloina aloides – Aloe-Moss



- Aloe-mossは 2 – 5 mmほどの大きさの暗い緑色 - 赤みを帯びた茶色の非常に小さなコケである。
- Aloe-moss は温暖な場所の石灰が豊富で乾燥した地面の上で見つけることができる。
- Aloe-moss はまばらなコケ植物芝土特有の構成物でその他の小さなコケや苔類と混ざっていることもある。
- スイスでは aloe-moss は絶滅危惧種リストに掲載されている。

サステナブルかつ再現性のある方法での Pure Mossの獲得: MossCellTec™



Aloe moss は次の理由で栽培では育てられず、サステナブルな方法で採取もできない:

- 成長が非常に遅く、非常に小さい植物である
- このSpecies（種）はスイスで保護されている
- 同定が非常に困難 → 様々な種が混ざっている
- 蓄積された毒素 → 精製が必要

MossCellTec™ は再現性がありサステナブルな方法で大規模スケールのコケの生産を可能にする技術 (植物のほんの少量が必要なだけであり、水や土地の浪費がない)。

MossCellTec™: サステナブルかつ再現性のある製造



MossCellTec™ は葉のフラグメンテーション後に分裂するためのコケ細胞の能力 (無性生殖) に基づく。

→ *Aloina aloides* コケ由来の細胞を原糸体ステージ (発芽孢子) で培養

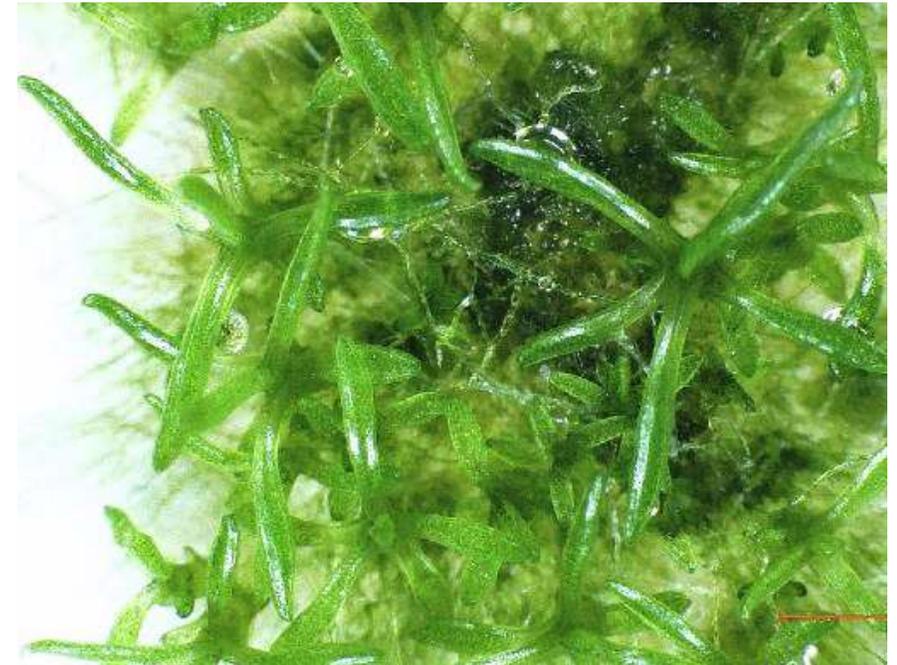
→ 注意深くホモジナイズし, コールドプレスしてフィルターろ過

MossCellTec™ テクノロジーの利点

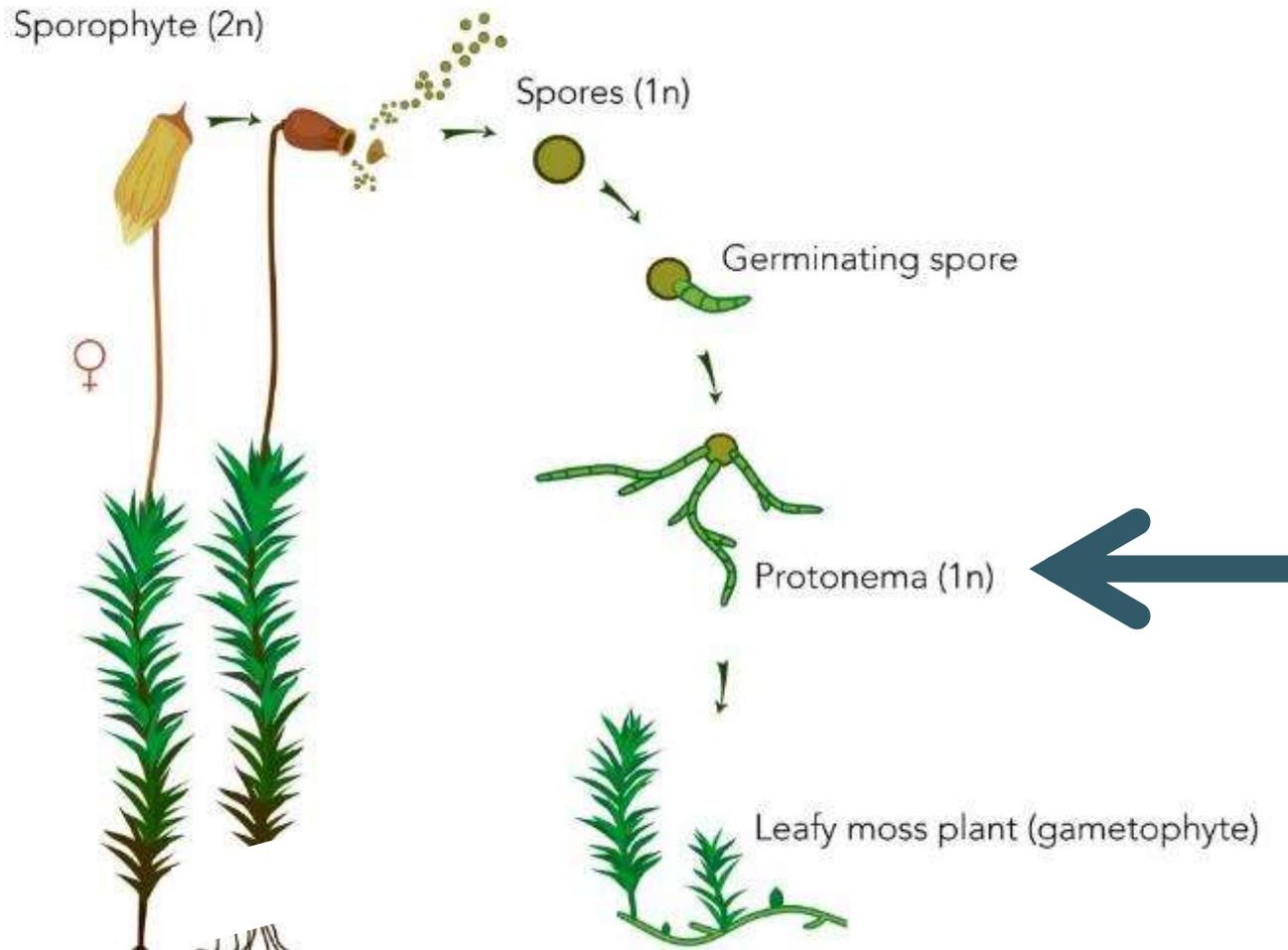
- ラージスケールの製造でも少量の植物素材があればよい
- Species (種) が混ざることがない
- 無菌コンディション
- 再現性がある
- サステナブル
- 季節や市場需要に関係なく植物素材を提供可能
- 環境汚染や農薬が完全フリーな植物素材となる

Moss Protonema (コケ原糸体)

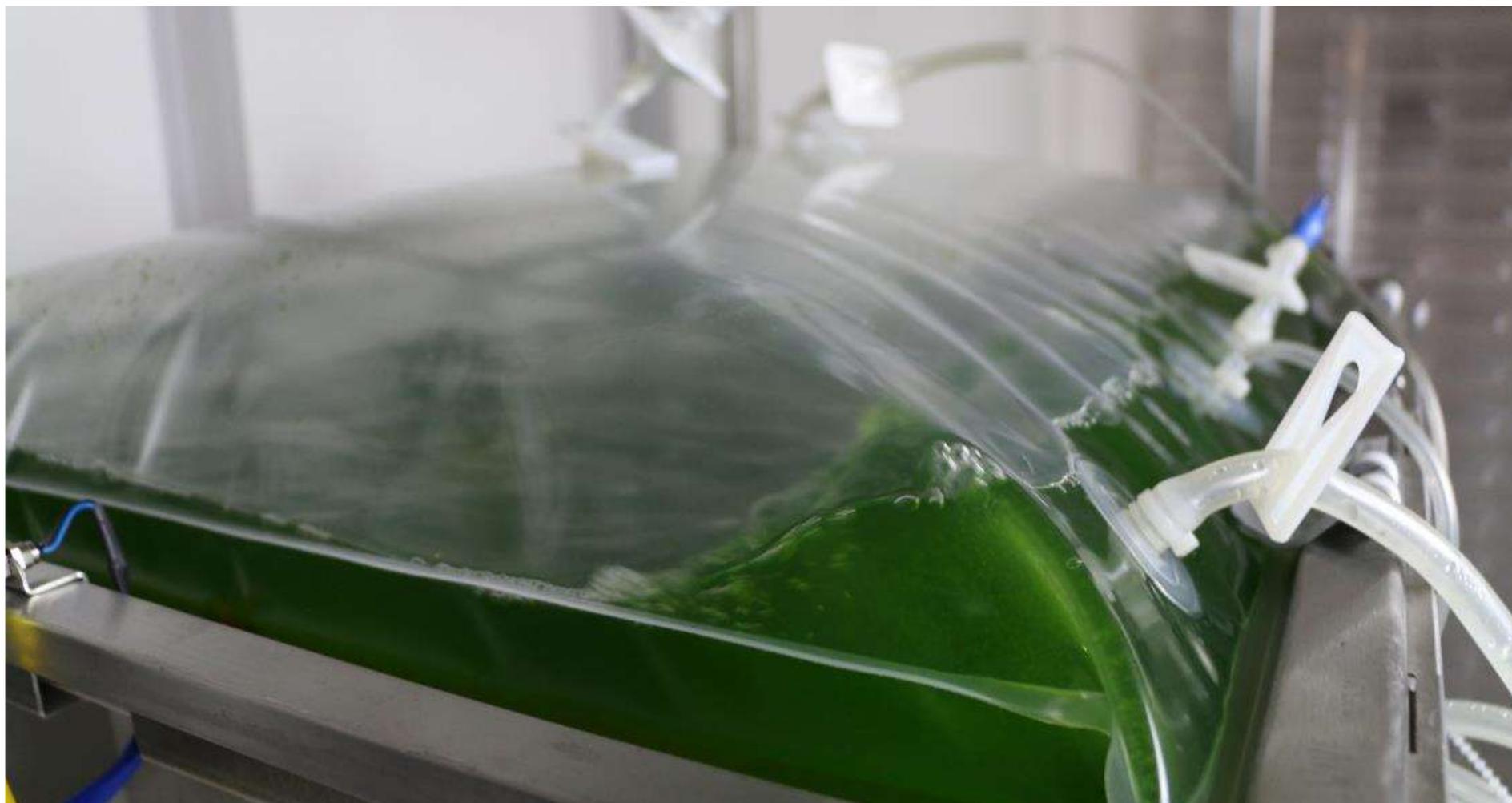
- 胞子は無種子植物 (e. g. コケ) が繁殖する方法
- 胞子の発芽後, 被膜から糸状の細胞の鎖 (= 原糸体) が伸びる → 配偶体に発達



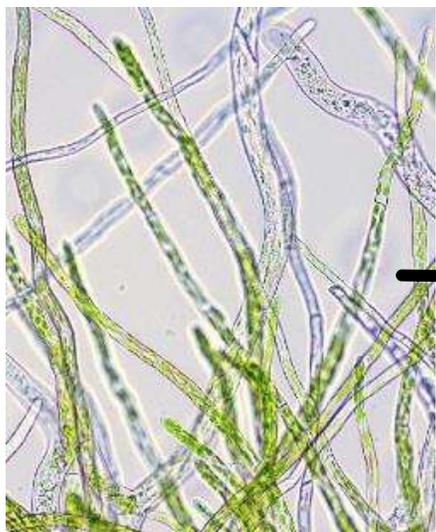
胞子からコケへ



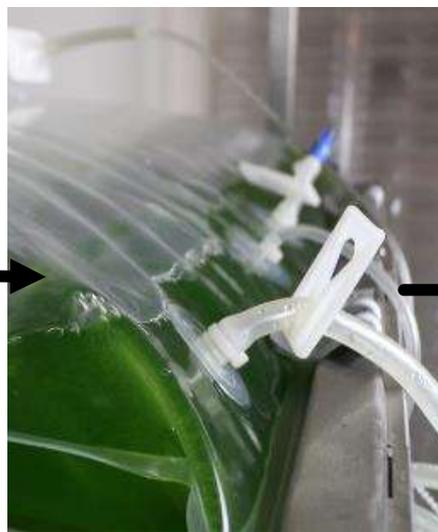
無菌バッグ内でのコケ原系体培養



コケ原系体の工程



Moss protonema
(コケ原系体)



Liquid protonema
culture (液体原系
体培養)



Filter residue (フィ
ルターろ過残留物)



Cold pressing
(コールドプレス)



Moss extract
(コケエキス)

MossCellTec™ Aloe 組成



Aloina aloides 原系体培養エキス
液体、アルコールなし

全成分表示名称

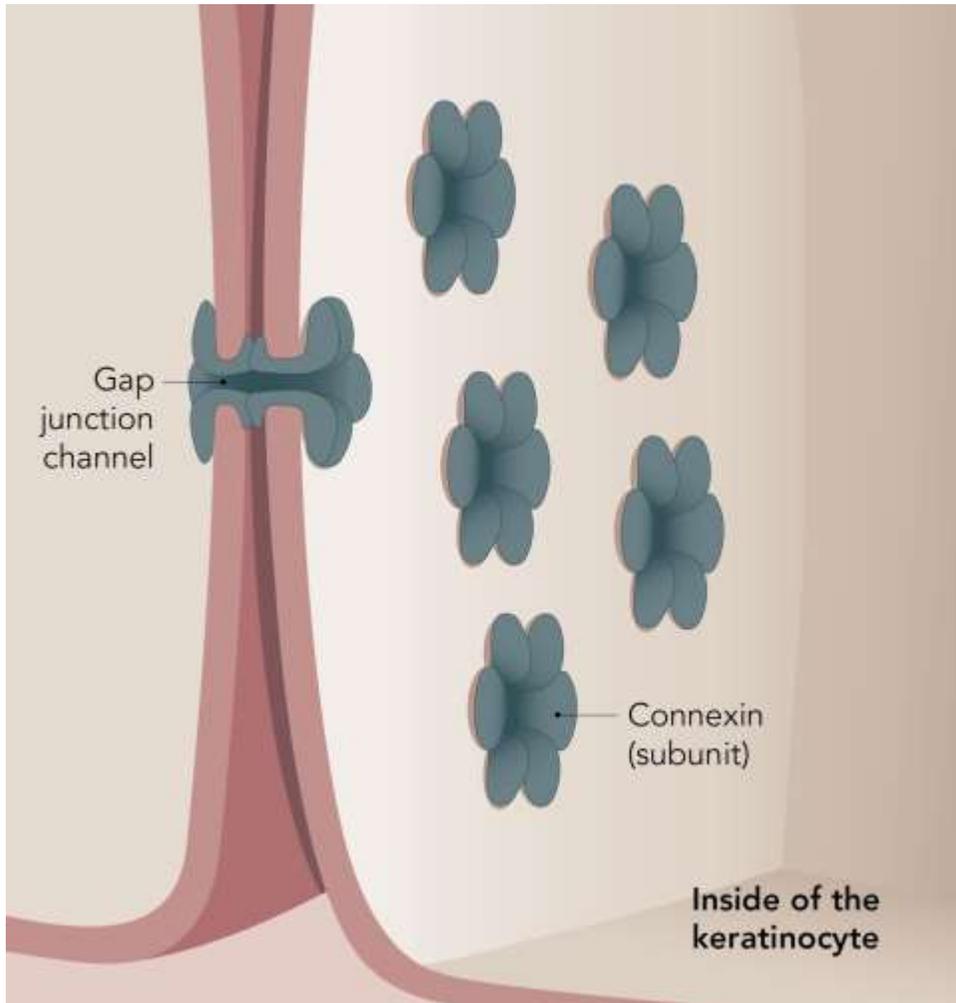
キシリトール、カプリリルグリコール、
ケトグルタル酸、水

INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

Xylitol (and) Caprylyl Glycol (and) Ketoglutaric Acid
(and) Aqua/Water

推奨配合量: 2 %

Gap Junctions (ギャップジャンクション) は Connexins (コネキシン) から構成される



Connexins (コネキシン) : 六量体構造中でチャンネルを形成する膜貫通タンパク質

Gap junction channels (ギャップジャンクションチャンネル) : 隣接する細胞の細胞質をつなげ, 1.2 kDaまでの分子を効率的に交換させる。

Transported molecules (輸送される分子)

- イオン
- 水
- 代謝産物

→ 電氣的シグナルや生化学的シグナル

→ コネキシンは効率的な直接的細胞間コミュニケーションにとって重要であり, 組織の協調的機能にとって必須なものである。



ギャップジャンクションを通じての 細胞間輸送の改善

原理

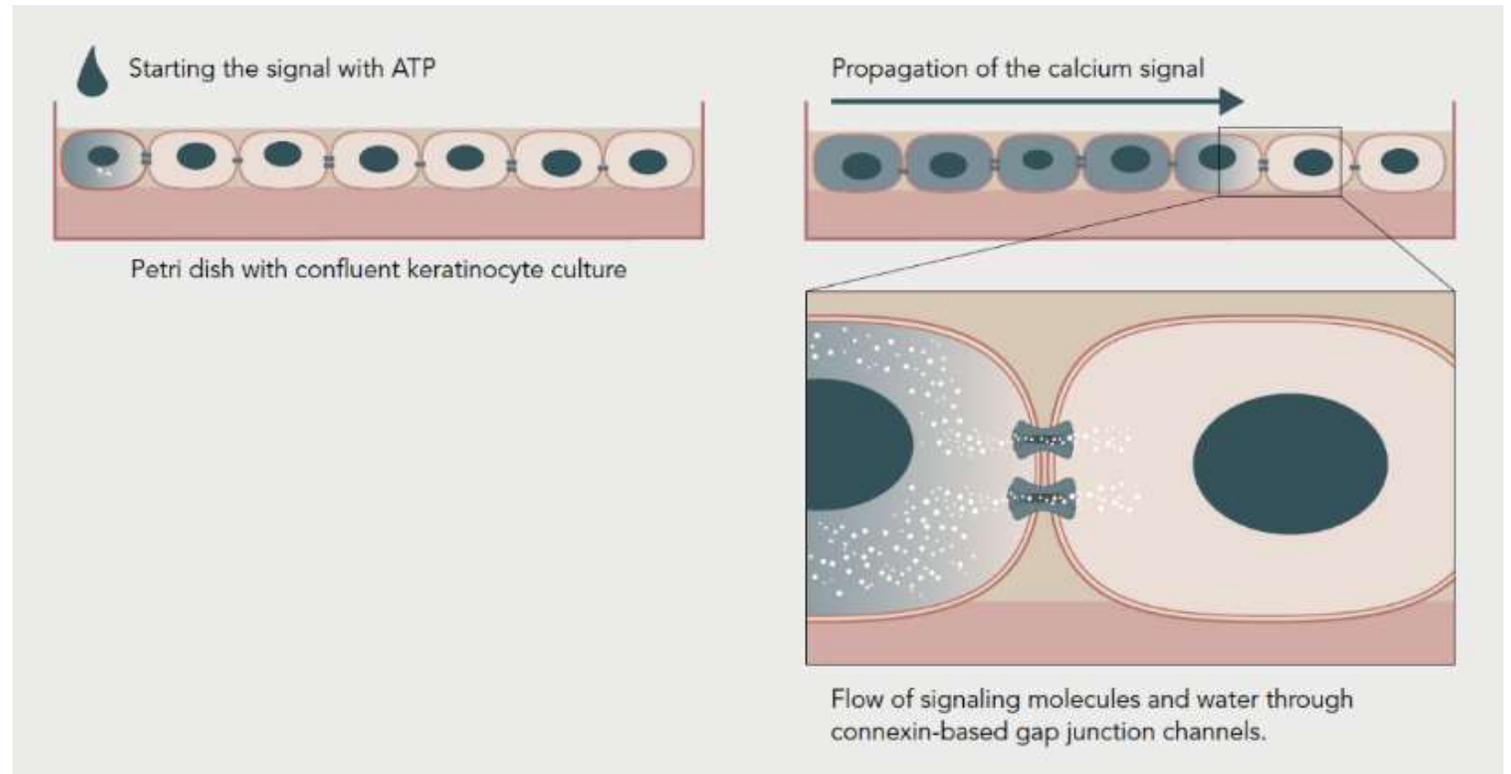
蛍光化合物 (Fura-2AM) で標識されたカルシウム → 1つの細胞から隣接する細胞へのカルシウムの波の伝搬を顕微鏡で観察

カルシウムシグナルの誘導

細胞層の端にATPを添加

→ ATPが細胞表面上に結合しシグナリング経路を活性化する

→ 細胞中のカルシウム貯蔵所からカルシウムを放出



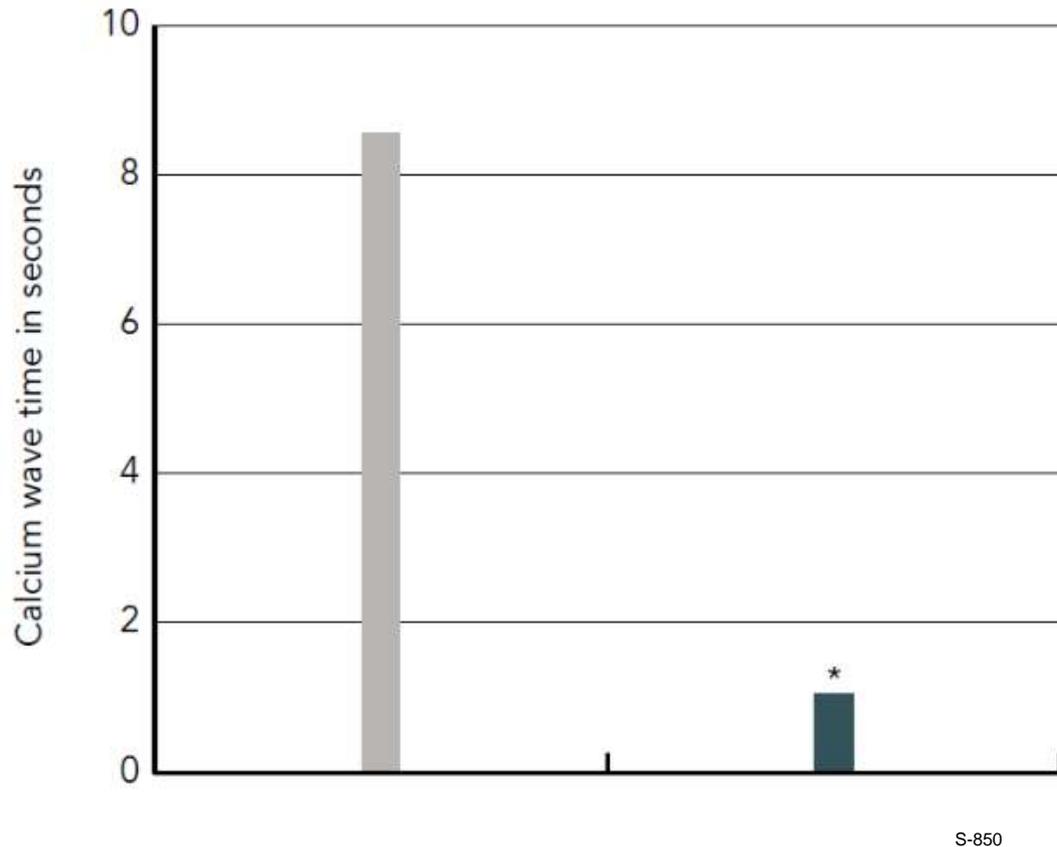
ギャップジャンクションを通じての細胞間 輸送の改善

試験デザイン

- 細胞株:** 初代ヒト表皮ケラチノサイト, ギャップジャンクションを形成させるために密集するまで培養
- 試験物質:** ± 0.25% aloe-moss エキス
観察されたシグナルがカルシウム依存的なものかコネキシン依存的なものか確認するためにコントロールとしてコネキシنبロッカーである**carbenoxolone** (カルベノキソロン) で処理
- 処理:** 4 日間 試験物質+/-100 μ M の**glyoxal** (グリオキサール) でインキュベート
- パラメーター:** - カルシウム波の**Velocity** (速度) (観察領域の最後の細胞に波が到達するまでに必要な時間)
- 最終的なカルシウムシグナル (Fura-2AM 標識)の **Intensity** (強度)

カルシウムシグナル伝搬を強力に加速

■ Control ■ 0.25 % Aloe-moss extract



*p<0.001 vs. untreated control

S-850

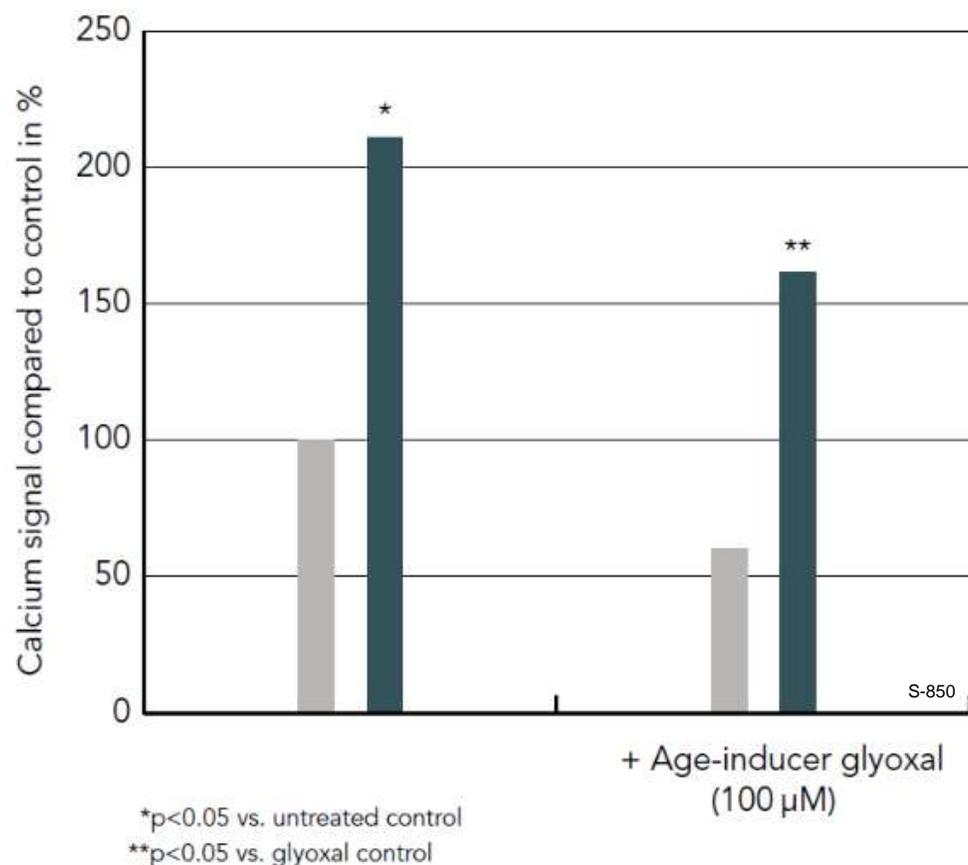


Aloe-moss エキスでの処理はカルシウム波の速度を向上させた → カルシウム波の時間を87 % 短縮

Glyoxal-処理 (老化誘導物質) はカルシウムシグナルの速度を変化させなかった。
Carbenoxolone (コネキシンブロッカー)での処理はカルシウムシグナルを完全に阻害。観察されたシグナルはカルシウム依存的かつコネキシン依存的であることが確認された。

老化細胞内での最終カルシウムシグナルを強化

■ Control ■ 0.25 % Aloe-moss extract



- Aloe-moss エキスでの処理で最終カルシウムシグナルが2倍向上された
- Glyoxalにより誘導されたシグナルの老化依存的減少がaloe-moss エキスによって再生され、改善された

→ MossCellTec™ Aloe はギャップジャンクションを通じて細胞間コミュニケーションを明らかに改善した

→ MossCellTec™ Aloe はシグナルの速度と強度の両方を向上させ、最終的に弾力を向上させ、健康的にし、肌バリアを強化することにつながった



肌水分分布の改善と老化サインの抑制



試験デザイン

被験者: 43名 (女性, 37-65 歳), 目尻のシワのような老化サインを持つ, 2グループに分ける

試験物質: 2 % MossCellTec™ Aloe配合クリーム, プラセボクリーム

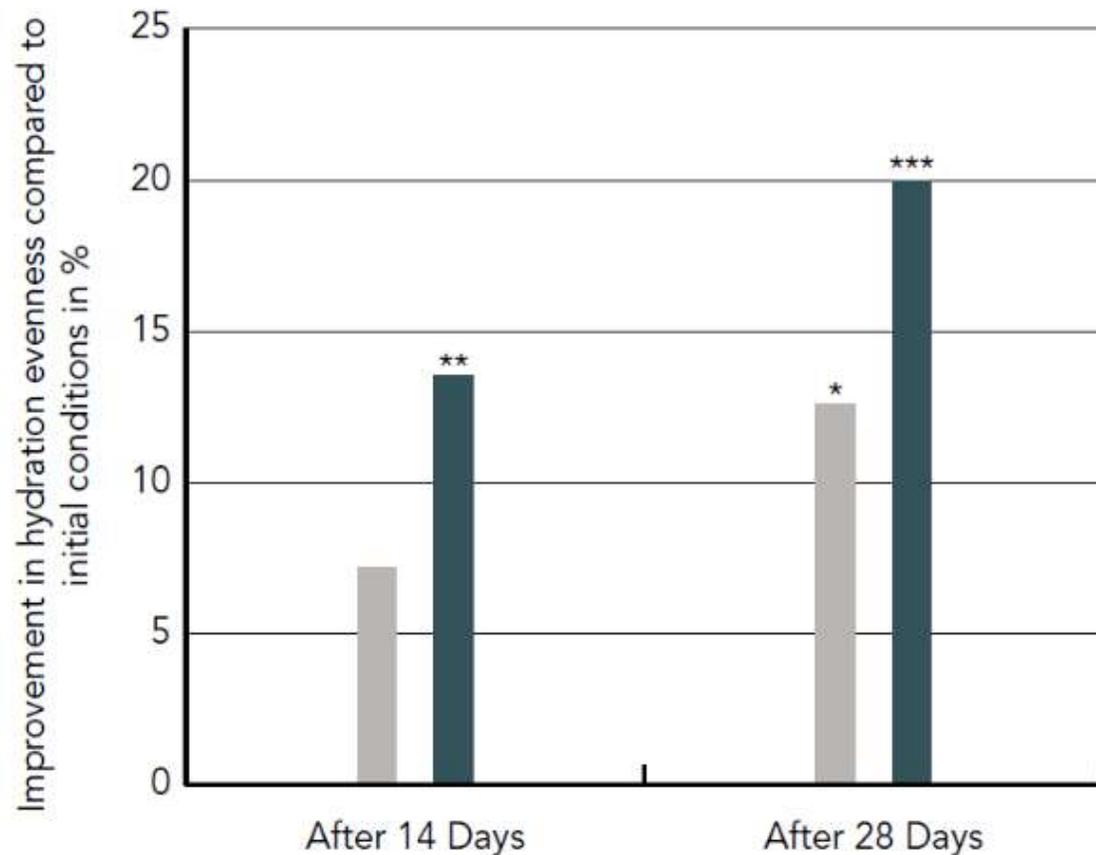
使用: 1日2回, 28日間クリームを顔へ塗布

パラメーター:

- **Skin hydration** (肌水分) と **skin hydration homogeneity** (肌水分均一性) (corneometer)。顔面上の53箇所を測定 → 各測定箇所の水分測定の標準偏差を水分均一性の測定として検出
- **Hydration mapping** (水分マッピング) (画像, VISIA-CR)
- **Elasticity** (弾力) (cutometer)
- **シワ体積と深さ** (AEVA-HE fringe projection technique)

肌水分均一性の改善

■ Placebo ■ 2 % MossCellTec™ Aloe



*p<0.05 versus initial conditions

**p<0.01 versus initial conditions

***p<0.001 versus initial conditions

S-894

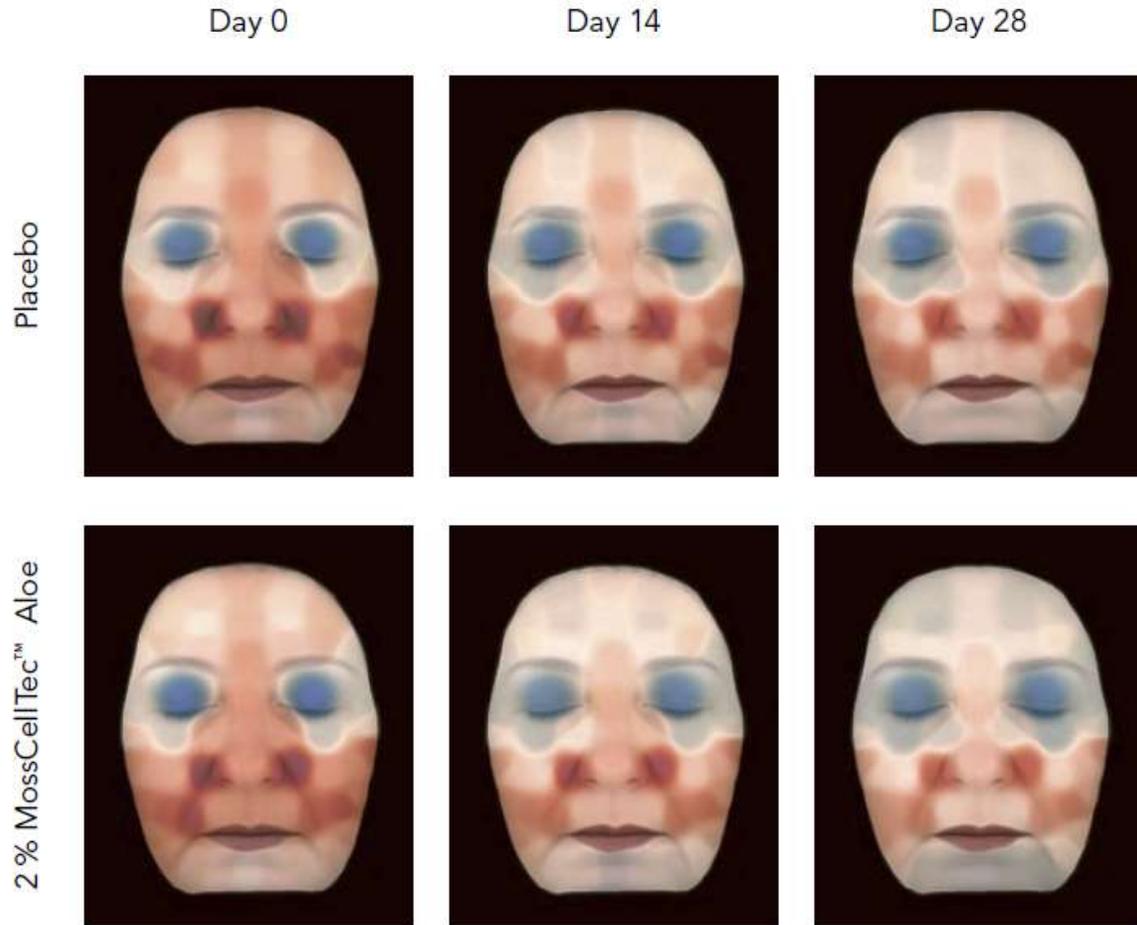


2 % MossCellTec™ Aloe での処理で顔面の hydration evenness (水分均一性) が下記のとおり著しく向上した

- 14日後に 14 %
- 28日後に 20 %

General skin hydration (全体的な肌水分) がそれぞれ 13 % または 21 % 向上

Moisture Homogeneity (水分均一性) の改善



人工face上の53箇所における全ての水分値の平均を重ね合わせた

high skin hydration



low skin hydration



MossCellTec™ Aloe は下記を導く

- 肌水分における全体的な向上
- 14日後ですでに肌水分がより均一に分布しており, 28日後にさらに向上した

→ MossCellTec™ Aloe は **skin hydration (肌水分)** や **moisture homogeneity (水分均一性)** を明らかに向上させる

Moisture Homogeneity (水分均一性) の改善

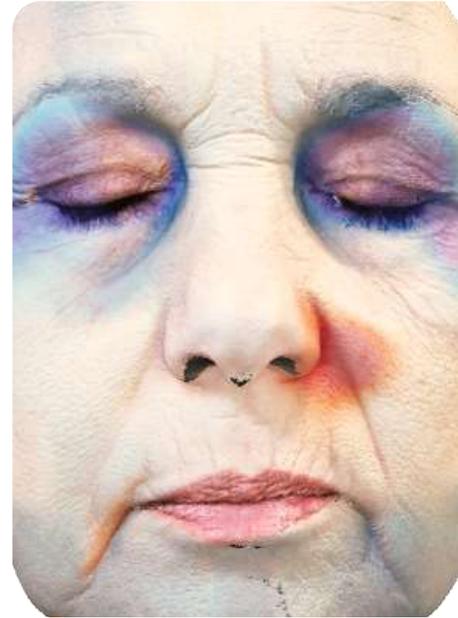
D0



D14



D28



high skin hydration

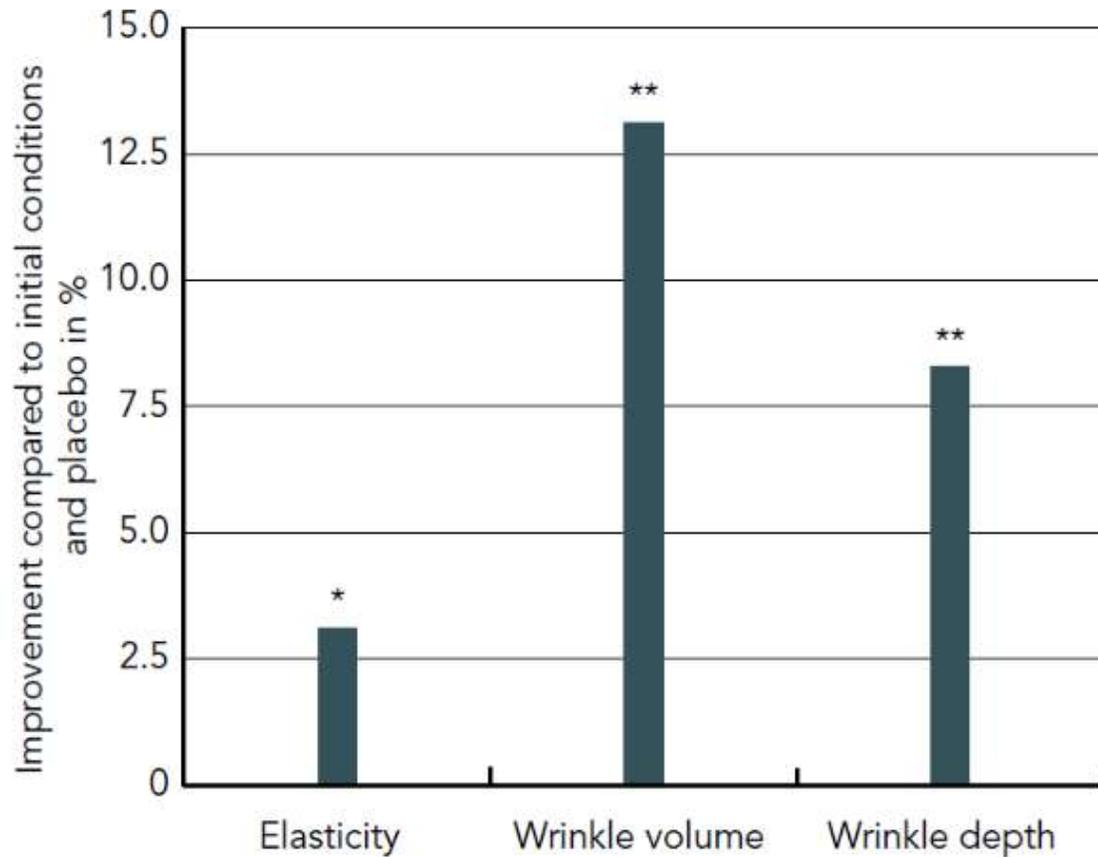


1名の被験者例 → 低い肌水分値であった領域が改善した
→ 肌が保湿され、肌水分がより均一となった

→ MossCellTec™ Aloe は乾燥部分を標的とし、肌の水分バランスを回復するよう働きかける

老化サインの抑制

■ 2% MossCellTec™ Aloe



*p<0.05 versus initial conditions

**p<0.05 versus initial conditions and placebo

S-894



- MossCellTec™ Aloe は明らかに
- 肌弾力を 3.1 % 向上させた
 - シワ体積を 13.1% 減少させた
 - シワの深さを 8.2% 減少させた

MossCellTec™ Aloe



訴求

- 水分の均一性を改善
- 細胞間コミュニケーションを活性化
- 老化サインを取り除く
- 乾燥肌を緩和

応用

- 保湿処方
- バランシングスキンケア
- Holistic well-being ボディ & フェイスケア
- Healthy-aging アプリケーション
- SPA, ウェルネス, 森林浴コンセプト

MossCellTec™ Aloe

マーケティング上の利点



- 希少で絶滅危惧種のコケ種のサステナブルな生産
- コケは地球上最古の植物の1つであり, 水を取り込み貯蔵することが可能
- コケは非常に効率的な水分保持力と分配メカニズムをもつため乾燥への優れた耐性をもつ
- Well-beingや森林浴コンセプトをサポートするための完璧なアクティブ原料
- 表皮の新たな細胞間コミュニケーションコンセプトに基づく
- 肌の渴きを癒す

MossCellTec™ Aloe マーケティング素材



動画

[Mibelle Biochemistry presents MossCellTec™ Aloe](#)
[Animated movie: Mode of action of MossCellTec™ Aloe](#)



MelanoGray™ (メラノグレイ) The hair color restoring essence



Gray Hair



- Hair graying (canities ; 白髪)は自然な毛髪色素の進行性の減少として定義される。
- 正常な色の毛髪と色素の少ないより明るい毛髪が混じることが進行的な白髪化として理解されている。

→ 最も早期かつ視覚的な老化関連現象の1つ

→ 白髪化は心理学的かつ商業的にますます増加する高齢人口と深く関わる

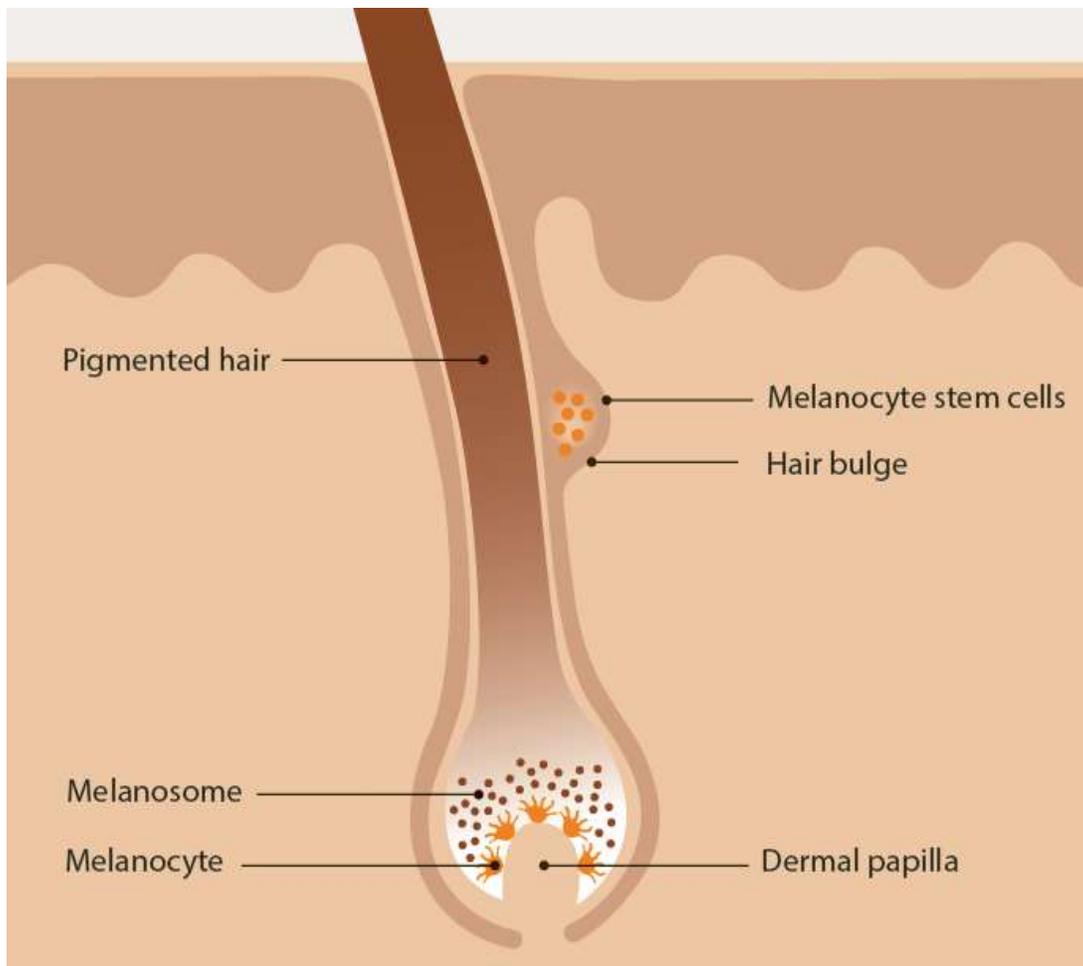
Hair Graying



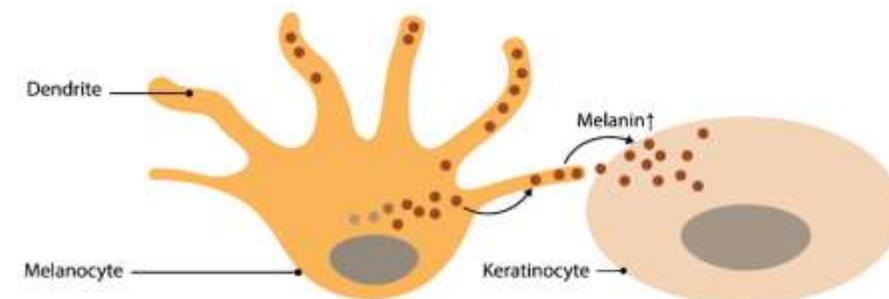
- 50 経験則: 長い間、50歳では全人口の 50%は白髪をもつと推測された。研究では実際にはその比率は少し小さい (6 - 23%) ことが示された。
- 白髪化が始まる平均年齢は地理的なものに依存する。白色人種では30代半ば、アジア系人種では少し遅く30代後半、アフリカ系人種ではさらに遅く40代半ばで白髪化が始まる傾向にあると報告されている。

Panhard, S. et al. (2012). Greying on the human hair: a worldwide survey, revisiting the '50' rule of thumb. British Journal of Dermatology 167: 865 – 873.

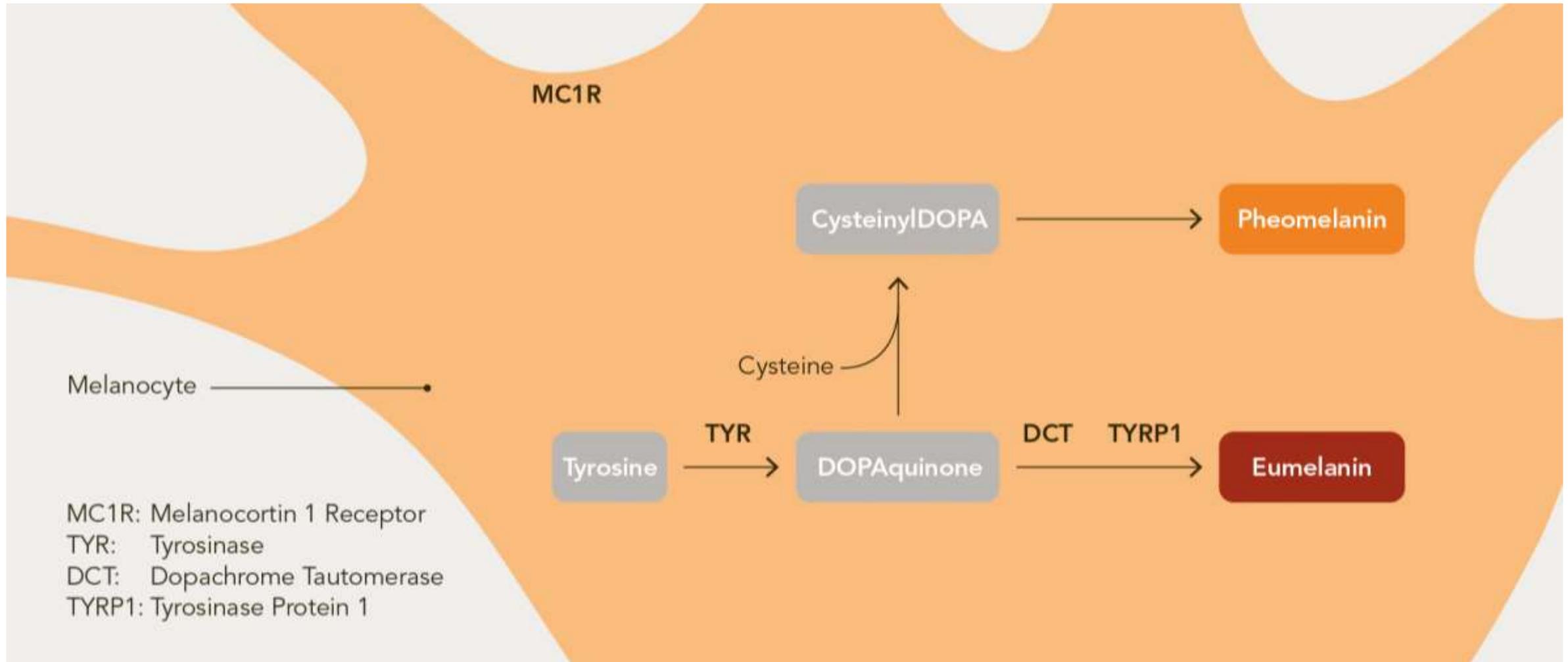
Hair Pigmentation Process (毛髪の着色プロセス)



- メラノサイトが毛包バルジ領域内のメラノサイト幹細胞から進化。
- メラノサイト幹細胞がヘアマトリクス内で成熟メラノサイトへ分化。
- 各成熟メラノサイトが樹状突起を伸ばし、pigmentary unit (色素ユニット) を作り出すために毛包ケラチノサイトの集合体を標的とする。
- メラノサイトによってメラニンが産生されて周囲のケラチノサイトへ輸送され、着色した毛髪の形成につながる。



メラニン合成のための経路



2タイプのメラニン

Eumelanin (ユーメラニン)

- 黒-茶色のメラニン
- 毛髪内のユーメラニン量が毛髪の色がどれほど暗くなるかを決定づける

Pheomelanin (フェオメラニン)

- 帯赤-黄色のメラニン

髪の色

- 茶色 – 黒い髪: ユーメラニン量が多い
- 赤い髪: 帯赤色のフェオメラニン量の方が多い
- ブロンドヘアー: 両色素とも低濃度



白髪化の原因



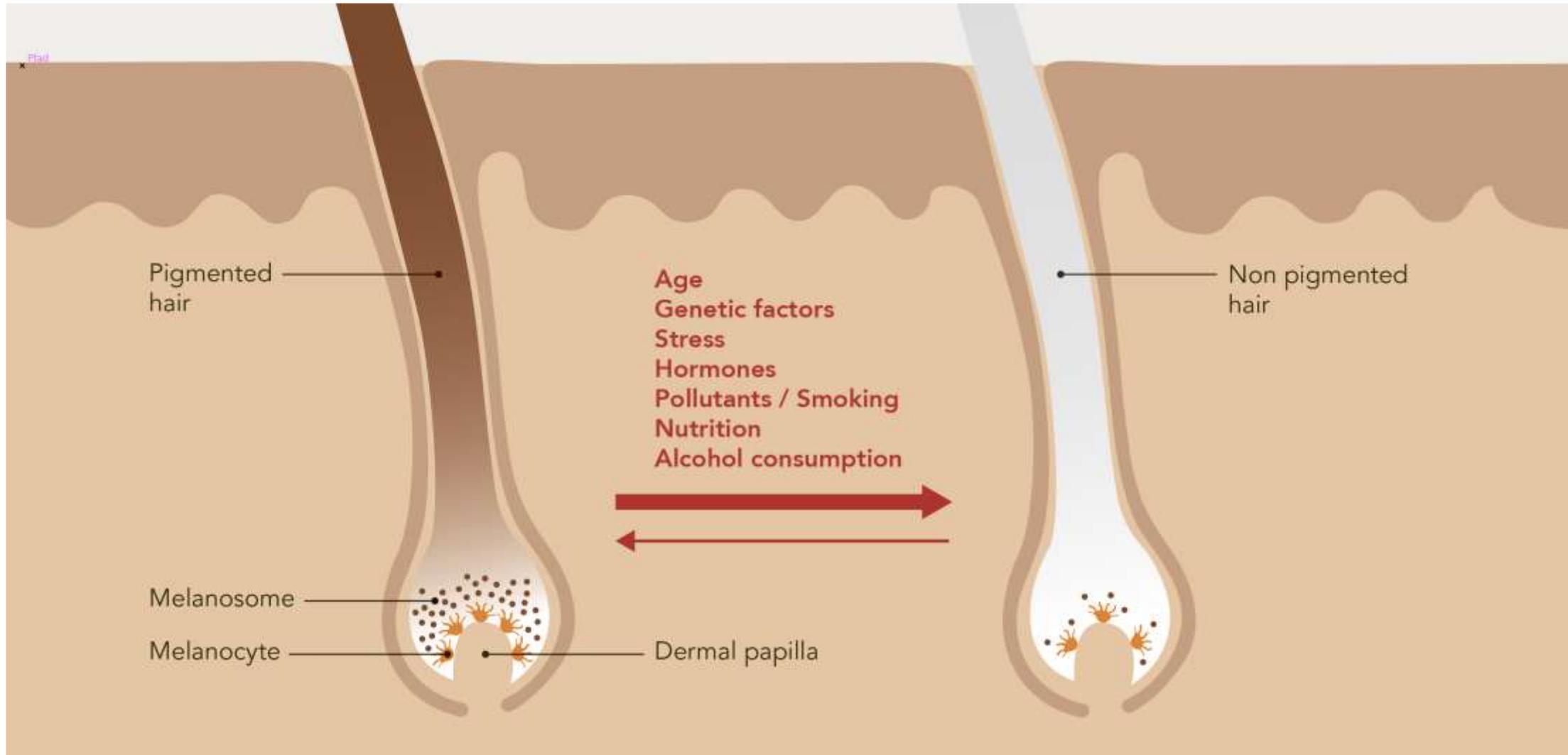
内的要因

- 老化
- 遺伝的要因
- 精神感情的ストレス
- ホルモン変化
- 様々な病気
- 栄養不良
- アルコールや特定の薬の使用
- 喫煙

環境的要因

- UV
- 農薬
- 汚染物質

白髪化は可逆的



感情的ストレスは白髪化の要因である



新たな科学的データ:

- ストレスはホルモン **noradrenaline** (ノルアドレナリン) の放出を誘導する
- ノルアドレナリンは毛包内のニッチからのメラノサイト幹細胞喪失によって白髪化を促進しうる
- 結果としてその貯蔵庫はメラノサイト幹細胞を永久的に失う – 毛髪が白髪へ変化する
- ノルアドレナリンはメラノサイトの遺伝子発現も変化させる

Zhang, B. et al. (2020). Hyperactivation of sympathetic nerves drives depletion of melanocyte stem cells. *Nature* 577: 676 – 681.

白髪化は可逆的!



- 2021年の新たな科学的データではにストレスによる毛髪の白髪化プロセスは可逆的でありうることが示された。
- これは性別、民族背景、年齢に関係しない

Rosenberg, A. et al. (2021). Quantitative mapping of human hair greying and reversal in relation to life stress. eLife 10: e67437.

マンダリンは最も多様な柑橘類



- 柑橘植物は数千年間文明に伴ってきた。
- 食用果実のため柑橘植物は非常に早期の時代から栽培され、今日では最も重要な柑橘作物の1つとなっている。
- 化粧品では柑橘類は肌や民族によっては毛髪のケアに伝統的に利用されている。
- Mandarins (tangerines ; マンダリン) は最も多様かつ最大のグループをもつ柑橘植物である。
- マンダリンは特に精油やフェノール酸、フラボノイド（特にヘスペリジンやポリメトキシ化フラボン）、リモノイド、カロテノイドのような抗酸化物質が豊富である。

Chios Mandarins (キオスマンダリン) は ギリシアの宝



- “Chios mandarin” はキオス島で最適に発見された非情に特殊な条件の下でのみ生育する。
- マンダリンはGenoese (ジェノヴァ) 植民地化に続く13世紀に取り入れられた。
- 石灰岩をベースとしたカルシウムが豊富な土壌と果実を冬季の間凍結から保護する穏やかな微気候。



キオスマンダリンはギリシアの宝



- 名称: *Citrus deliciosa (Citrus reticulata) Var. Xio* = Chios (キオス) に由来するマンダリン = Chios mandarin
- ギリシアのキオス島に由来する特殊なマンダリンは2012年からEUにてProtected Geographical Indication (PGI)をもつ製品として登録されている。



古い種類はほとんどが消えている



- キオスマンダリンは柔らかくわずかにオレンジ色の果肉と黄色-オレンジ色の皮をもつ。
- 近代の工業的に製造される果物とは反対にこの古いマンダリン種は種 (seed) が多く、今日の市場基準には相当しない → この果実はもはや高い関心は持たれない
- かつての200の伝統的な柑橘果樹園のうちたった数園だけがまだ存続して今日も栽培をおこなっている – たとえ荒廃するおそれがあるとしても

MelanoGray™

史跡由来のマンダリン



- 現存する数少ない中の1つであるKamosの地域内の古い大邸宅の美しい歴史的な果樹園で、キオスマンダリンは今も伝統的な方法で栽培されている。
- 人里離れた歴史的な場所の特徴として、この果樹園は天然の岩で作られた高い壁に囲まれている。
- この大邸宅はキオス島の最初の有機農家の1つでもある。

MelanoGray™ – 香料蒸留からのアップサイクル原料



- Mibelle Biochemistryはこの大邸宅からの有機キオスマンダリンを独占的に利用する。
- 果実は注意深くサステナブルに手で収穫される。
- それらはオーガニック香気エッセンスを抽出するために利用される。
- 同じ場所の伝統的な小さな蒸留所で果汁と果皮の両方が穏やかな蒸留工程へ利用される。
- 残留物 – リッチで厚い果皮のペースト (搾りかす) – **Upcycling-inspired sustainable** プロセス内で MelanoGray™ を製造するために利用される出発原料

MelanoGray™ – 香料蒸留からのアップサイクル原料



MelanoGray™のためにキオスマンダリンを利用することにより, Mibelle Biochemistryは

- アップサイクル工程により高品質の廃棄物を精製する
- 歴史的な果樹園とKamosの伝統的な栽培方法の保護を助けている。



MelanoGray™

組成

全成分表示名称

水、マンダリンオレンジ果実エキス、ペンチレングリコール、アセチルチロシン、グルコノラクトン、安息香酸Na

INCI / CTFA-Declaration

Citrus Reticulata (Tangerine) Peel Extract* (and)
Acetyl Tyrosine (and) Pentylene Glycol (and)
Gluconolactone (and) Sodium Benzoate (and) Water

推奨配合量: 1 - 2 %

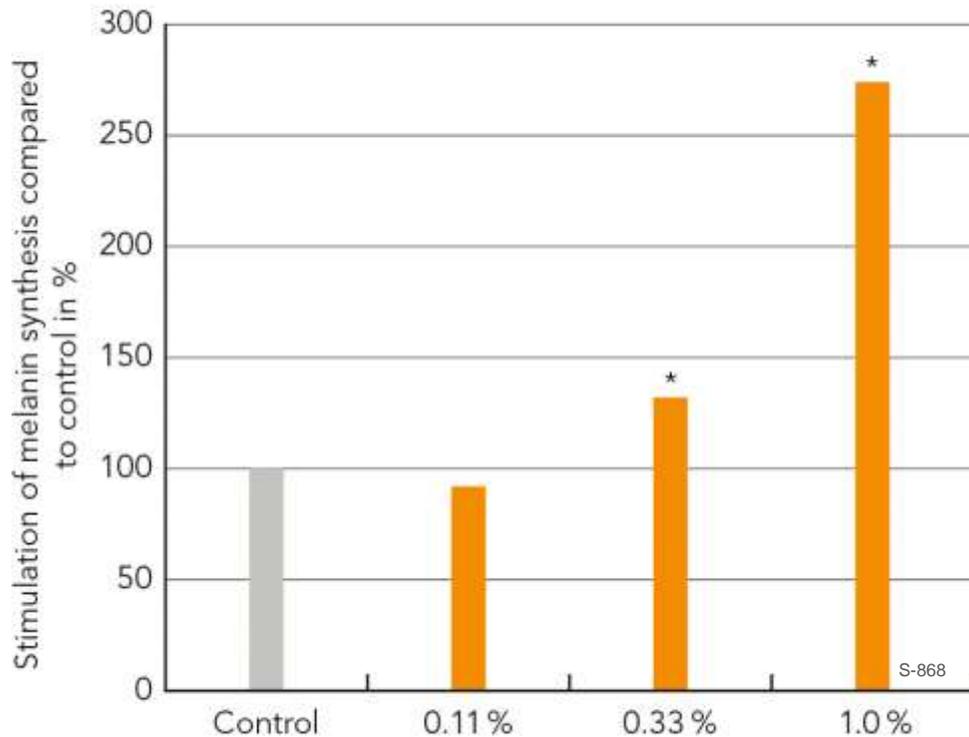
*Organic cultivation





メラニン合成の刺激

■ Control ■ Chios mandarin extract



*p<0.01 versus control

細胞: B16メラノサイト

試料: 0.11 %, 0.33 %, 1 % Chios mandarin extract

試験パラメーター: メラニン含量 (spectrophotometer)

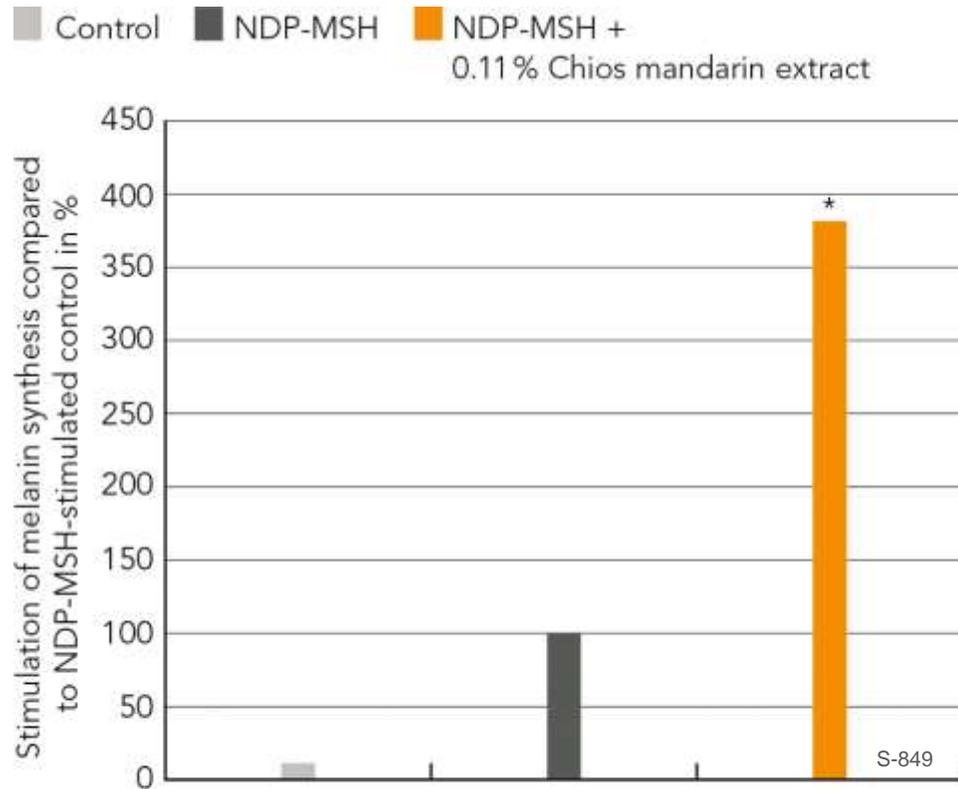
試験デザイン: 72 時間メラノサイトを処理, または未処理 (コントロール)



Chios mandarin extractは未処理の細胞と比較して32 %と 174 %というように濃度依存的にメラニン産生を著しく向上させた。



メラニン合成の相乗的刺激



*p<0.001 versus NDP-MSH-stimulated control

細胞: B16 メラノサイト

試料: 0.11 % Chios mandarin extract

試験パラメーター: メラニン含量 (spectrophotometer)

試験デザイン: 0.1 μ M NDP-MSH (α -MSH analogue) 存在下で試験物質含有又は非含有 (コントロール) にてメラノサイトを72時間処理



MSH-analogueにより誘導されるメラニン合成はChios mandarin extract の処理によって相乗的に向上し、3倍以上メラニン産生の更なる増加を引き起こす。



補助遺伝子と抗酸化遺伝子の上方制御

細胞培養:

Lightly pigmented human epidermal melanocytes (NHEM-LP : 着色ヒト表皮メラノサイト)

試料:

1 % Chios mandarin extract

試験デザイン:

細胞を試料で24時間処理または未処理 (コントロール)

パラメーター:

Melanogenesis-promoting genes (メラニン産生促進遺伝子) の遺伝子発現

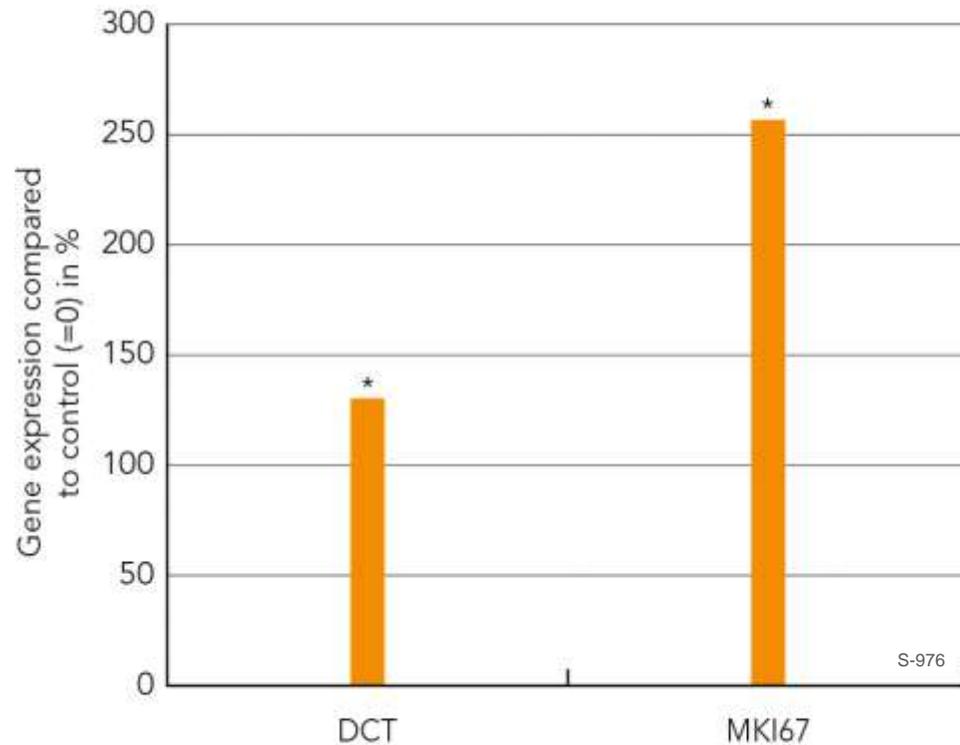
- DCT (dopachrome tautomerase, ユーメラニンの産生に関与)
- MKI67 (メラノサイト増殖のマーカー)

抗酸化遺伝子の遺伝子発現

- HMOX1 (heme oxygenase1, 酸化ストレスからの防御)
- TXN (thioredoxin, 酸化ストレスからの防御)

Melanogenesis-Promoting (メラニン産生促進) 遺伝子の上方制御

1% Chios mandarin extract



*p<0.001 versus control

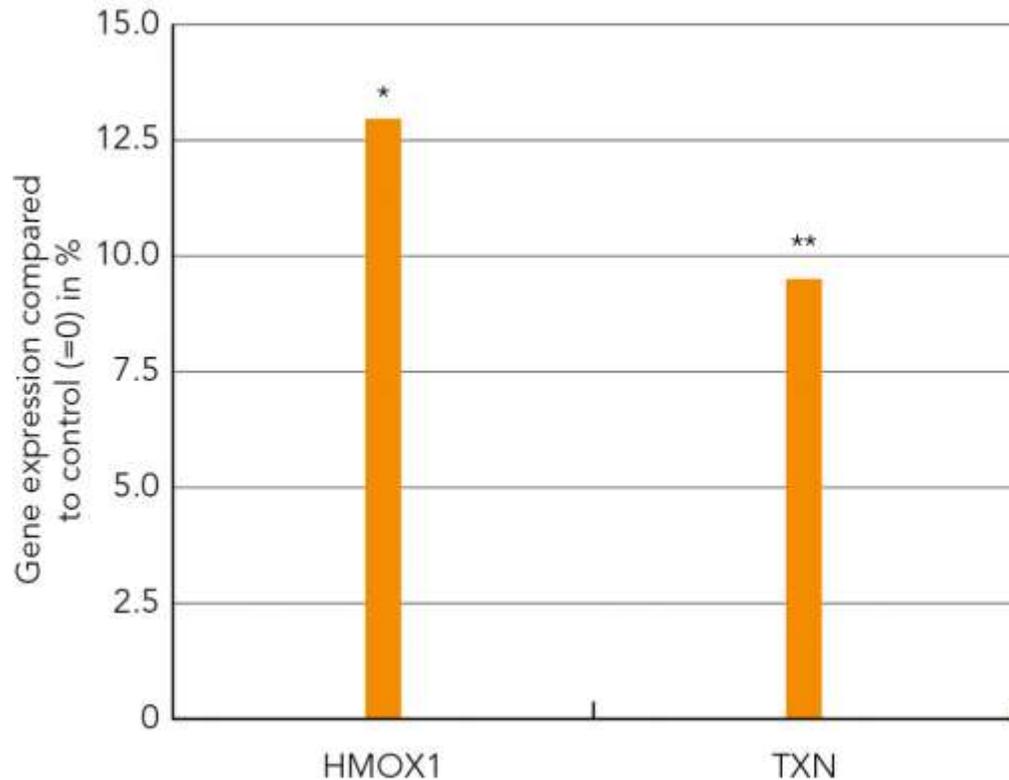


Chios mandarin extractは下記遺伝子発現を強力に刺激した

- DCT (dopachrome tautomerase) +132%
→ Eumelaninユーメラニンの産生を向上
- MKI67 (marker of proliferation Ki-67) + 257 %
→ メラノサイト増殖の向上

抗酸化遺伝子の上方制御

■ 1% Chios mandarin extract



*p<0.001 versus control
**p<0.05 versus control

S-976

Chios mandarin extractは下記発現を向上させた

- HMOX1 (heme oxygenase 1)
- TXN (thioredoxin)

両酵素は酸化ストレスからの防御に関与 → 抗酸化作用



Chios mandarin extract は複数のメカニズムを通じてメラニン産生における著しい刺激作用を得る:

- ユーメラニン産生の増加
- メラノサイト増殖の向上
- 抗酸化作用によるメラノサイトの保護



ストレスを受けたメラノサイトにおける修復された遺伝子発現

ストレスは毛髪の白髪化の原因として知られる → ストレスによるメラノサイトの機能不良を防ぐためのChios mandarin extract の可能性を評価するための追加試験

細胞培養:

Lightly pigmented human epidermal melanocytes (NHEM-LP : 着色ヒト表皮メラノサイト)

試料:

1 % Chios mandarin extract

試験デザイン:

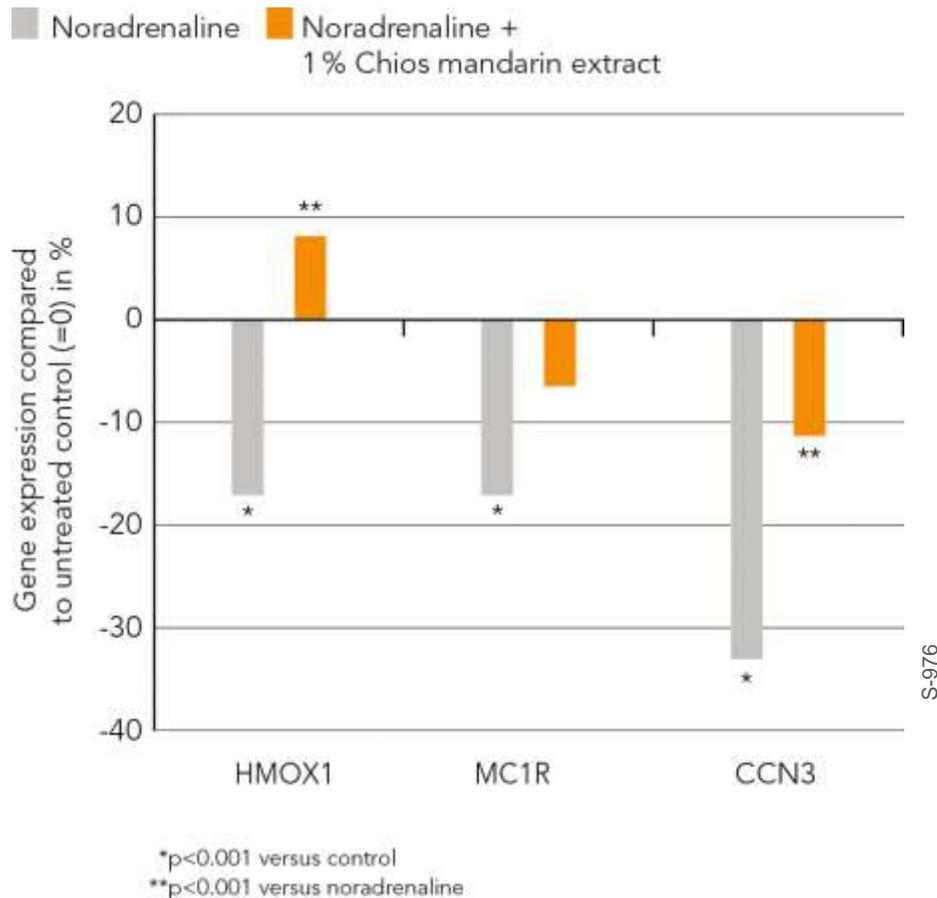
細胞を試料で24時間処理または未処理（コントロール）

ストレスによる毛髪の白髪化に関与すると報告されるノルアドレナリンをストレス誘導物質として添加

パラメーター:

- HMOX1 (heme oxygenase 1)の遺伝子発現
- MC1R (melanocortin 1 receptor)の遺伝子発現
- CCN3 (cellular communication network factor 3)の遺伝子発現

ストレスを受けたメラノサイトにおける 修復された遺伝子発現



ストレス誘導物質のノルアドレナリンはメラノサイト機能やメラニン合成に重要な遺伝子の著しい下方制御を引き起こした。Chios mandarin extractは下記の発現を修復できた

- **HMOX1** (heme oxygenase 1)
→ 酸化ストレスから細胞を保護
- **MC1R** (melanocortin 1 receptor)
→ メラニン産生に関与
- **CCN3** (cellular communication network factor 3)
→メラノサイトの基底膜への接着を確実にする



MelanoGray™は毛髪の白髪化プロセスを防ぐまたは可逆かするのを補助しうる。



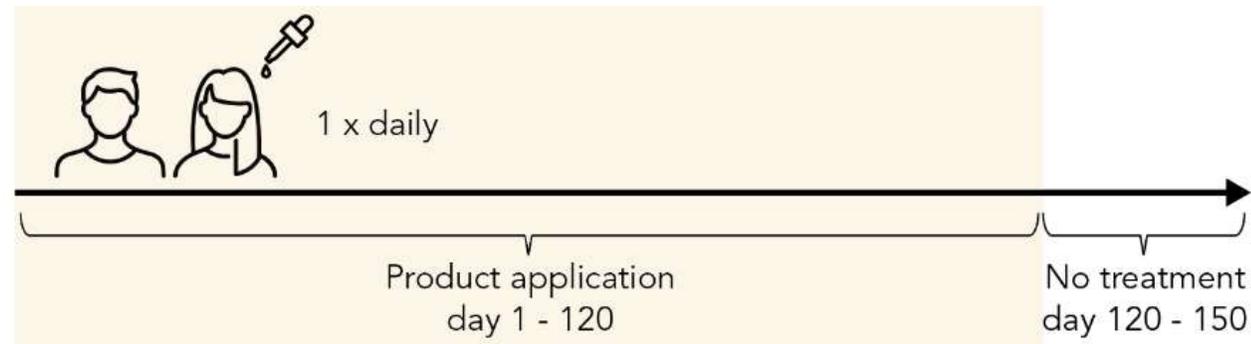
MelanoGray™ の抗白髪化効果

被験者: 55名 (13 f, 42 m), 39 – 59歳

試験物質: 2 % MelanoGray™ 含有ヘアーセラム, プラセボ

使用: 頭皮に1日1回を120日間, 検出

パラメーター: - 白髪 (WH) と非白髪 (NWH)
(Microcamera と TrichoScan® softwareで撮影した画像に基づき算出)
- 非白髪と白髪の比率 (NWH/WH)

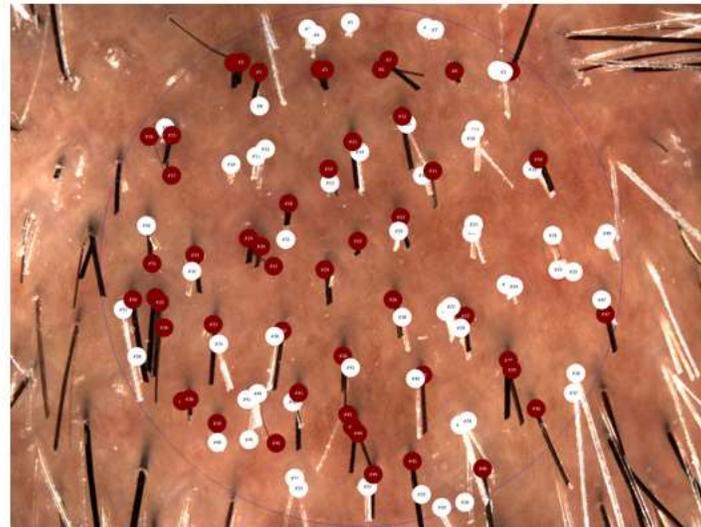


MelanoGray™の抗白髪化効果

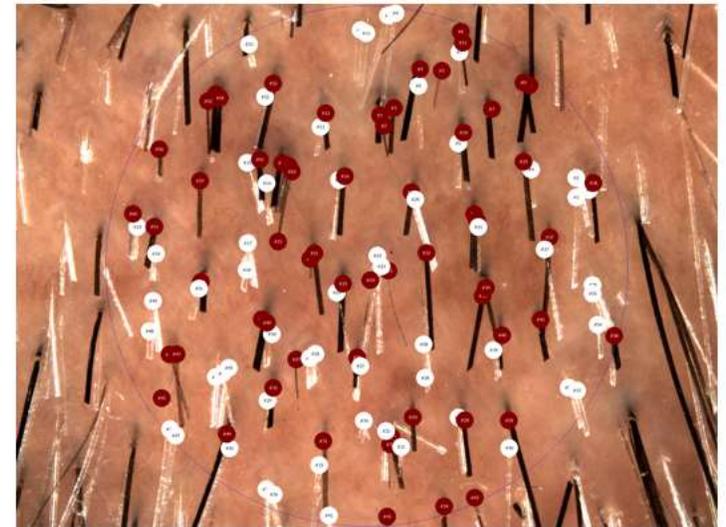
Day 0



Day 120



Day 150

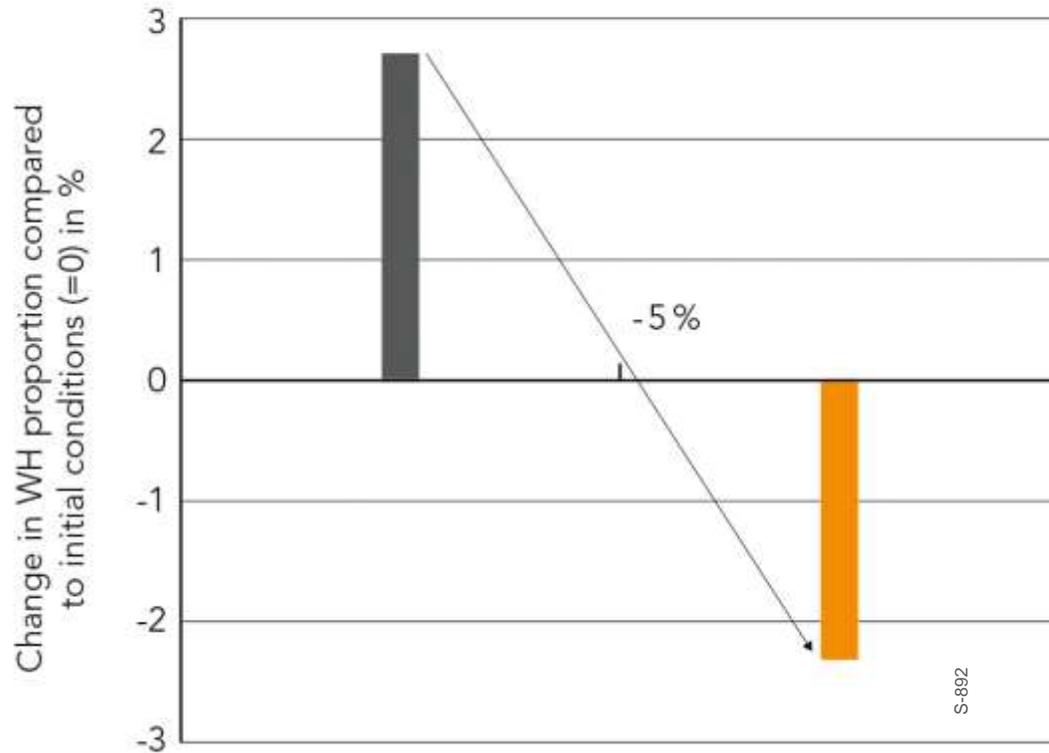


- Non-white hair
- White hair

2% MelanoGray™含有ヘアーセラムを使用した被験者のMicrocameraで撮影した代表的な画像。

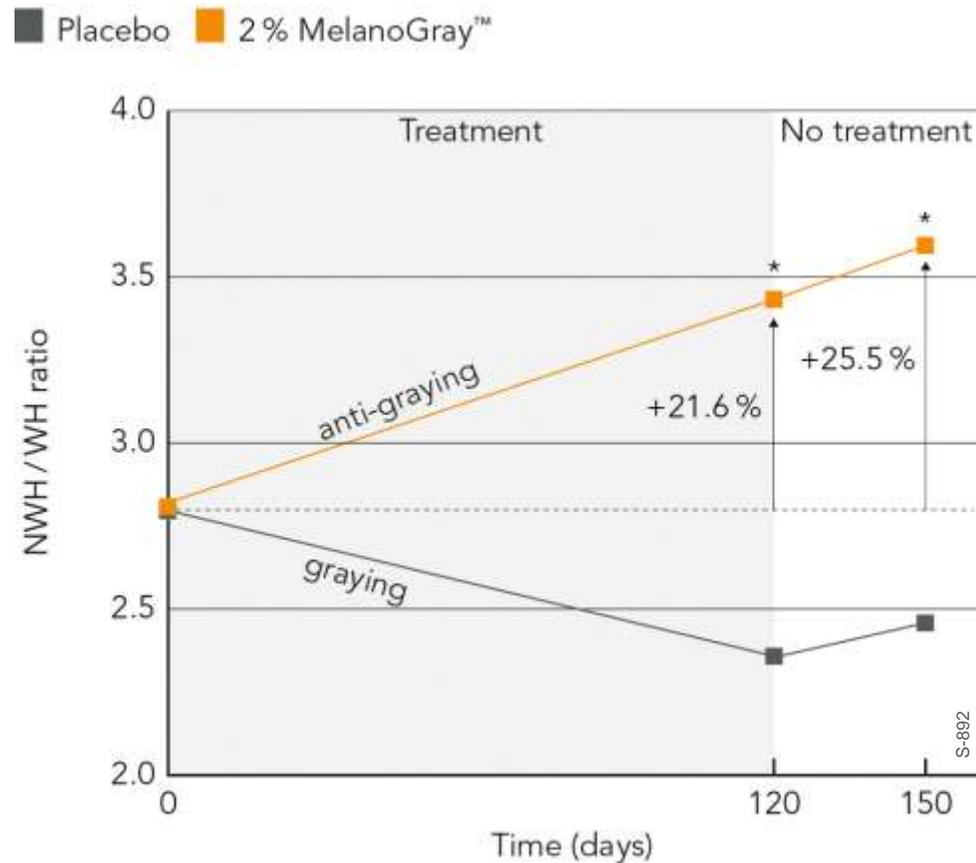
120日後の白髪減少

■ Placebo ■ 2% MelanoGray™



2% MelanoGray™ はプラセボグループ（白髪の割合は上昇）と比較して5%の白髪減少を招いた。

MelanoGray™の長期持続する抗白髪化効果と白髪比率



*p<0.05 versus initial conditions



NWH/WH比はMelanoGray™ の120日の使用後に21.6%上昇した（一方プラセボグループでは減少）

- 製品使用無しの1か月間も長期持続する効果
- 150日目: 被験者の77%でポジティブな効果がまだ観察された（プラセボでは38%）, NWH/WH = 25.5%



訴求

- 白髪比率を 21.6 %減少
- 長期持続する再着色効果 (> 1か月)
- メラニン合成を刺激
- ストレスからのメラノサイトの耐性を向上

用途

- 抗白髪化ヘアーセラム
- 女性と男性のための集中的な抗白髪化ローション
- 保護的色素修復エリクサー
- 早期白髪予防トリートメント

マーケティング上の利点

- アップサイクル原料
- ユニークかつ産地限定のマンドリン
- オーガニック素材



SantEnergy™ (サントエナジー)

Energizing hair follicles



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

© Mibelle Biochemistry, Switzerland 2021

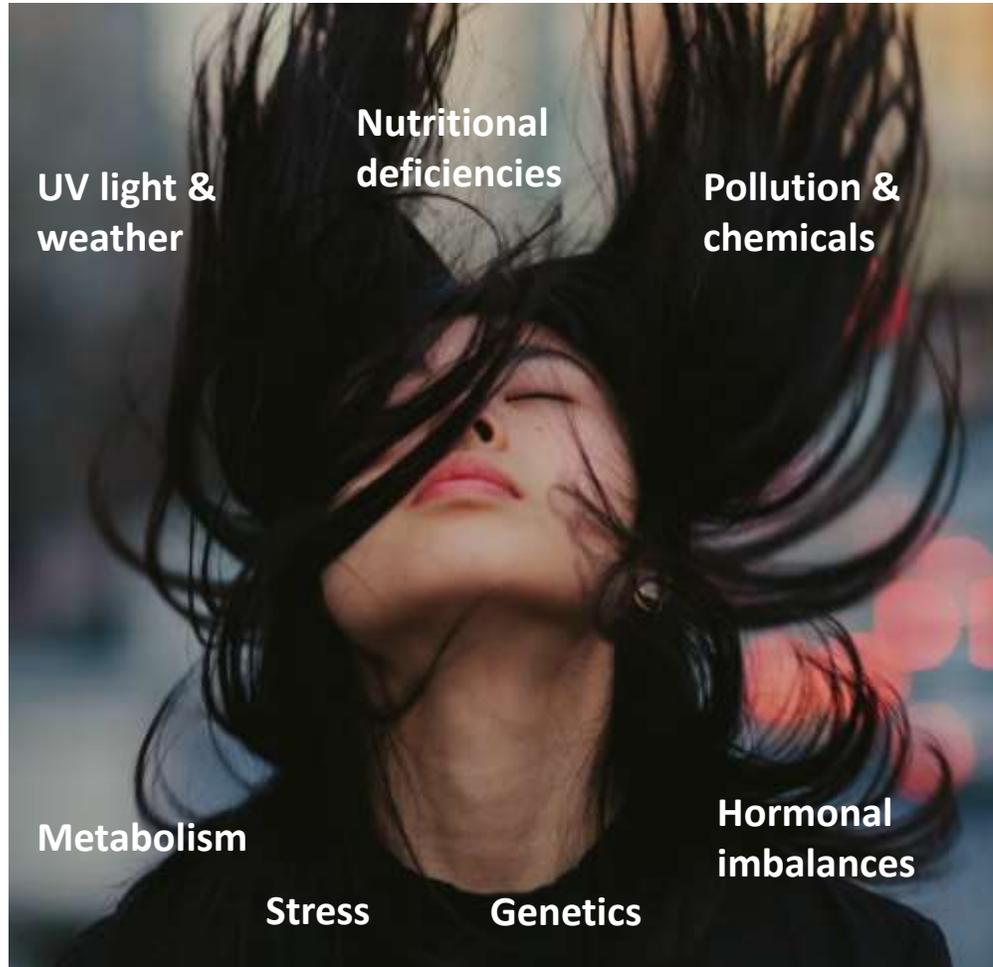
毛髪のトラブルは根元から始まる



今まで髪の状態が悪い中で1日が始まったことがあるか？
ツヤがなく、細くなる髪に悩んだことはあるか？

- 毛髪の問題は根元から始まり、それはしばしばバランスの悪い毛包サイクルとリンクする。
- 成長期にある毛髪が十分に存在していない。
- 健康的な毛髪では、毛包細胞が完全な状態で十分なエネルギー、ツヤ、太さ、強さをもつ。
- しかしながら、もし様々な悪影響によって長期的に根元が弱まると、毛髪の質や量も衰え、髪は薄くなり弱った外観となってしまう。

毛包へのストレスの原因



活性酸素種 (Reactive Oxygen Species ; ROS)

- 細胞膜、脂質、タンパク、DNA内でのダメージを発生させる高い反応分子
- 肌や毛髪にとって最も有害な因子の1つ
- 多数の内因性または環境ストレスによって生み出される

このストレスによって肌細胞が影響を受けるだけでなく、デリケートな毛包細胞まで影響を受ける。

研究では次のことがわかった。

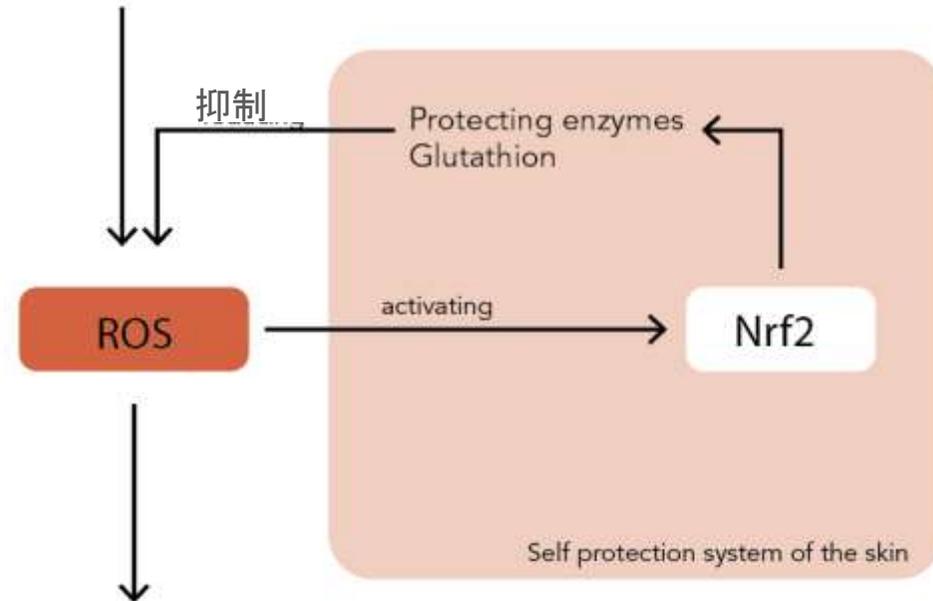
- 粒状物質 (particulate matter ; PM) や重金属による酸化ストレスは早発脱毛を誘導する*
- UV暴露は毛髪成長を阻害する**

* Stubbley, Peter (2019)

** Lu, Z. et al (2009) and Gherardini, J., et al (2019)

Nrf2 はROSとたたかうマスタースイッチ

汚染物質
タバコ
バランスの悪い栄養
炎症
睡眠



成長期の短縮
脱毛
脂質過酸化/老化

Nrf2 (nuclear factor erythroid 2-related factor 2)は転写因子で、ROSとたたかうマスタースイッチである

- 酸化ストレスに応答
- 細胞の自己保護システムを活性化

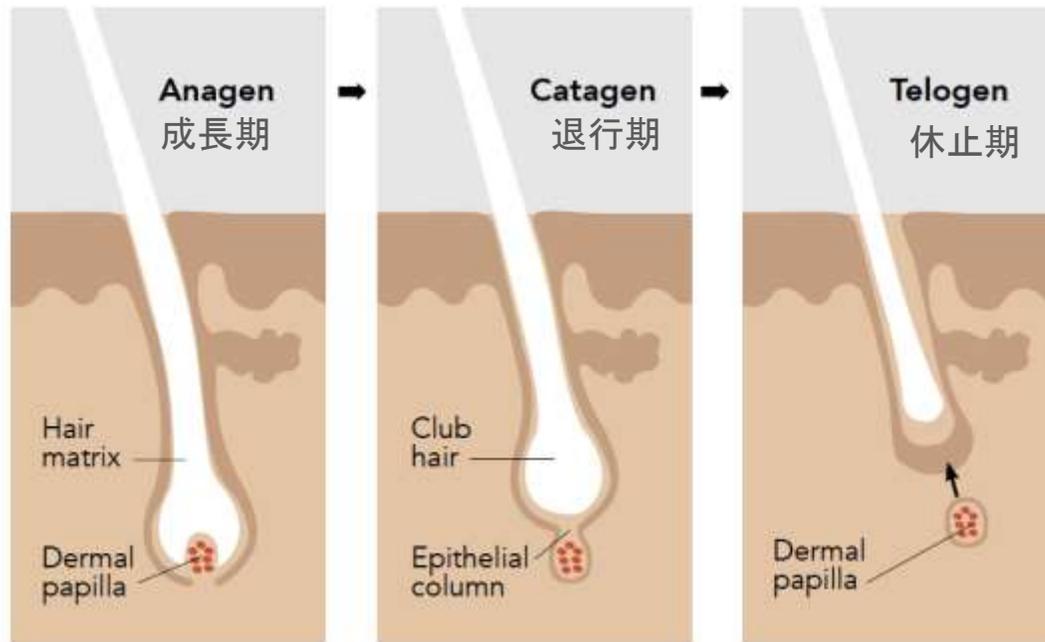
- 酸化剤、フリーラジカル、毒素とたたかう細胞保護酵素の合成を向上
- グルタチオンのような細胞の抗酸化物質が使用された後の補充

しかし: 自己保護システムは過剰な有害化学種には耐えきれず、活性は歳とともに衰える*

*<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0891584915002592>

Hair Biology

ヘアサイクルと酸化ストレス



Anagen (成長期) (3 - 5 年間)、Catagen (退行期) (約3週間)、Telogen (休止期) (~4か月間)をもつ毛髪サイクル。この毛髪ステージのあと、毛髪は抜け落ちて新たなサイクルがスタートする。

毛包はその生涯を通じて循環的かつ非同期な成長と退行を継続的に経験する小さな臓器である。

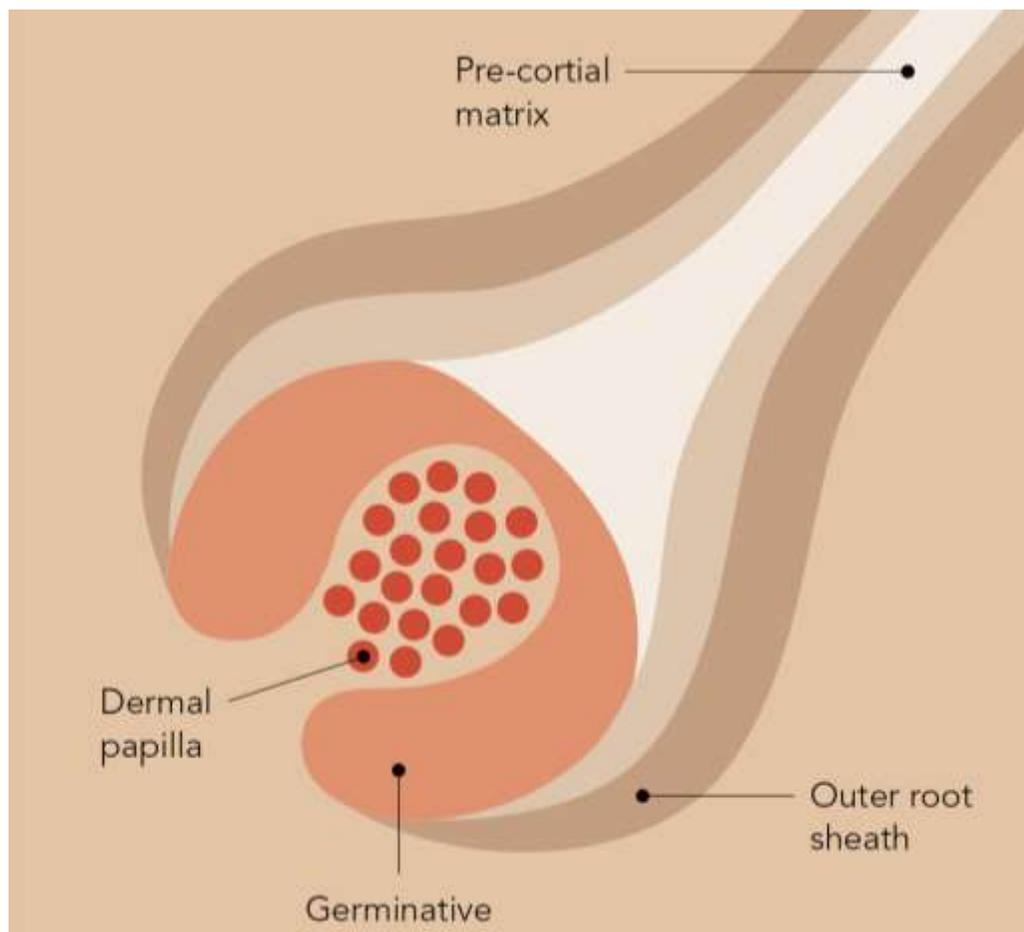
研究では酸化ストレスは毛髪を成長期から退行期への移行を加速させることで毛髪成長サイクルを変化させることがわかっている*。

- 成長期の短縮
- 早発脱毛

*Haslam, I.S. et al. (2017)

Hair Biology

毛根



毛包は複雑な構造をもち、別個の機能をもつ異なるエリアから構成されている:

- 毛球の底にある**Germinative matrix**（胚芽マトリクス）は敏感かつ急速に増殖する細胞をかくまい、毛髪成長が発生する場所でもある。
 - **Pre-cortical hair matrix**（皮質前毛髪マトリクス）細胞は毛幹最深部の基を提供し、毛髪の構造や強度に影響を与える。
 - **外毛根鞘 (outer root sheath ; ORS)** は毛髪の最外部である。毛包全体を覆う表皮基底層を拡張する。
- もしベースとなる構造の細胞がダメージを受けてしまうと毛髪の外観は大きく影響を受ける。

Yerba Santa (イエルバサンタ)

– 神聖なハーブ



- Yerba Santa (*Eriodictyon californicum*) はBorage family (Boraginaceae ; ムラサキ科)の植物である。
 - 北米の太平洋岸、特にカリフォルニアに由来。
 - “Mountain balm (マウンテンバーム)” や “holy herb (神聖なハーブ)” として知られる。
 - 葉は上気道感染や喘息の治療に利用されてきた。
 - この植物の抗酸化、抗炎症、抗菌、神経保護メリットが文献で報告されている。
- これらの健康上のメリットのほとんどは homoeriodictyol (ホモエリオジクチオール)、 eriodictyol (エリオジクチオール)、 sterubin (ステルビン) といった特殊なポリフェノール化合物によるものである。

SantEnergy™: サステナブルに得られる Yerba Santaのエキス



SantEnergy™ はYerba Santaの水-エタノール抽出物である。

このアクティブ原料の調整のため、Yerba Santaの地上部をサステナブルな方法でワイルドハーベストしている。

SantEnergy™

組成

全成分表示名称

水	74.55%
ペンチレングリコール	15%
エタノール	9.5%
ビオフラボノイド	0.95%

全成分INCI (EU/PCPC)

Aqua / Water (and) Pentylene Glycol (and) Alcohol (and) Bioflavonoids

※全成分とも中文名称あり

推奨配合量: 1 - 2 %



アデノシン受容体におけるカフェイン 様活性化効果

カフェインの効果を模倣してアデノシン受容体の結合をめぐって争うSantEnergy™の能力を受容体結合アッセイ (receptor binding assay) にて試験した。

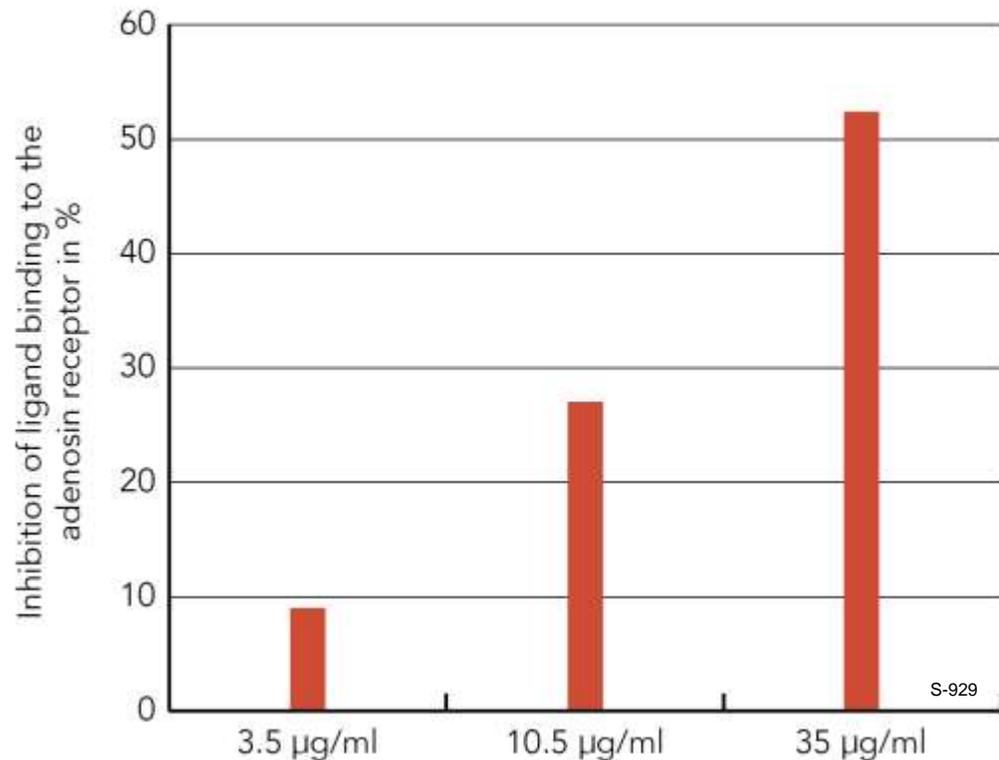
アデノシン受容体はカフェインの分子標的であり、皮膚を含む様々なヒト組織内で発現する。受容体に結合したときにカフェインは毛髪成長刺激のようなポジティブな効果を持つことが知られている。

試験デザイン

- 試料:** Yerba Santa エキス
- 試験デザイン:** 異なる濃度の試料をアデノシン受容体と放射ラベルした特異的リガンドとともにインキュベートした。
- パラメーター:** 受容体へのリガンドの結合 (scintillation ; シンチレーション)

アデノシン受容体におけるカフェイン様 活性

■ Yerba Santa Extract



Yerba Santaエキスは濃度依存的にリガンドと競合してアデノシン受容体への結合を効果的に阻害した。



SantEnergy™ はカフェイン様効果の刺激と活性化を促進し、最終的に毛髪成長の向上を導いた。



カフェイン様活性化効果

SantEnergy™ の刺激かつエネルギー供給（活性化）効果をモデル細菌 *C. elegans*. における二次試験で評価した。Nematode（線虫）はヒトと同様の方法でカフェイン暴露に応答することが知られる。一度カフェインやその他の刺激で処理すると、*C. elegans* は通常未処理の線虫と比較して時間ごとの曲がり (“mobility”) が大きくなる。

試験デザイン

モデル細菌

Caenorhabditis elegans

試料:

1000 µg/ml Yerba Santa エキス (0.1%)、

100 µg/ml カフェイン (ポジティブコントロール)

試験デザイン:

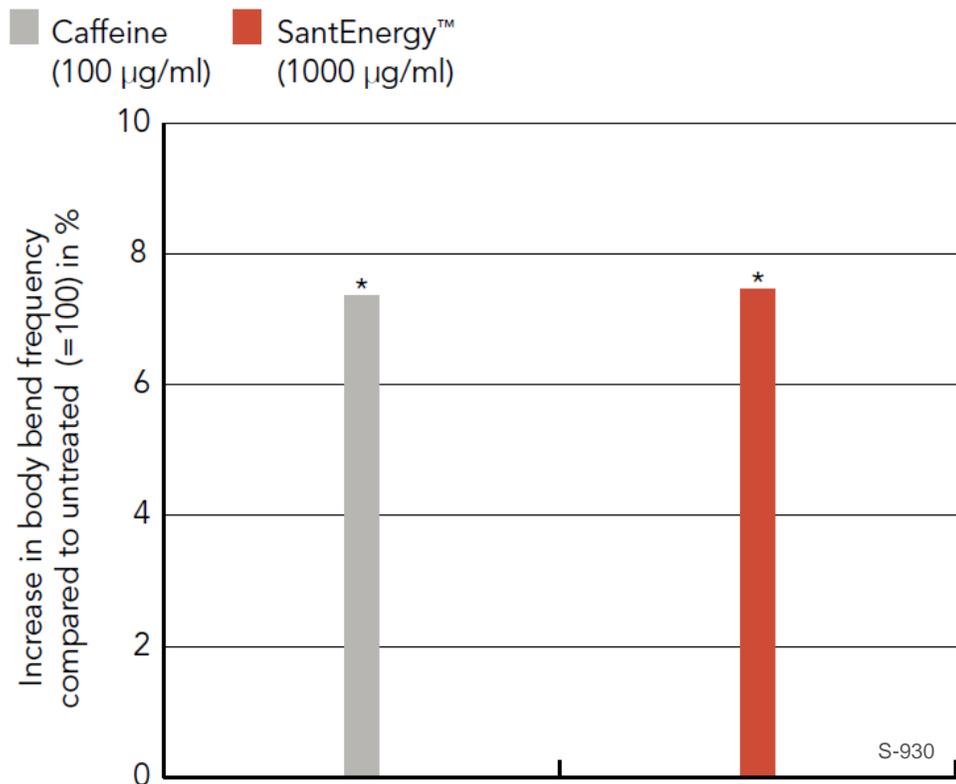
線虫を試料またはポジティブコントロールの一方とともに培養

パラメーター:

Mobility 率 (40秒のピリオドにおける体の曲がりの数をカウント)



カフェイン様活性化効果



*p<0.001 versus untreated control

Yerba Santa エキスで処理した線虫は未処理の線虫と比べて著しくからだが曲がった (+ 7.45 %).

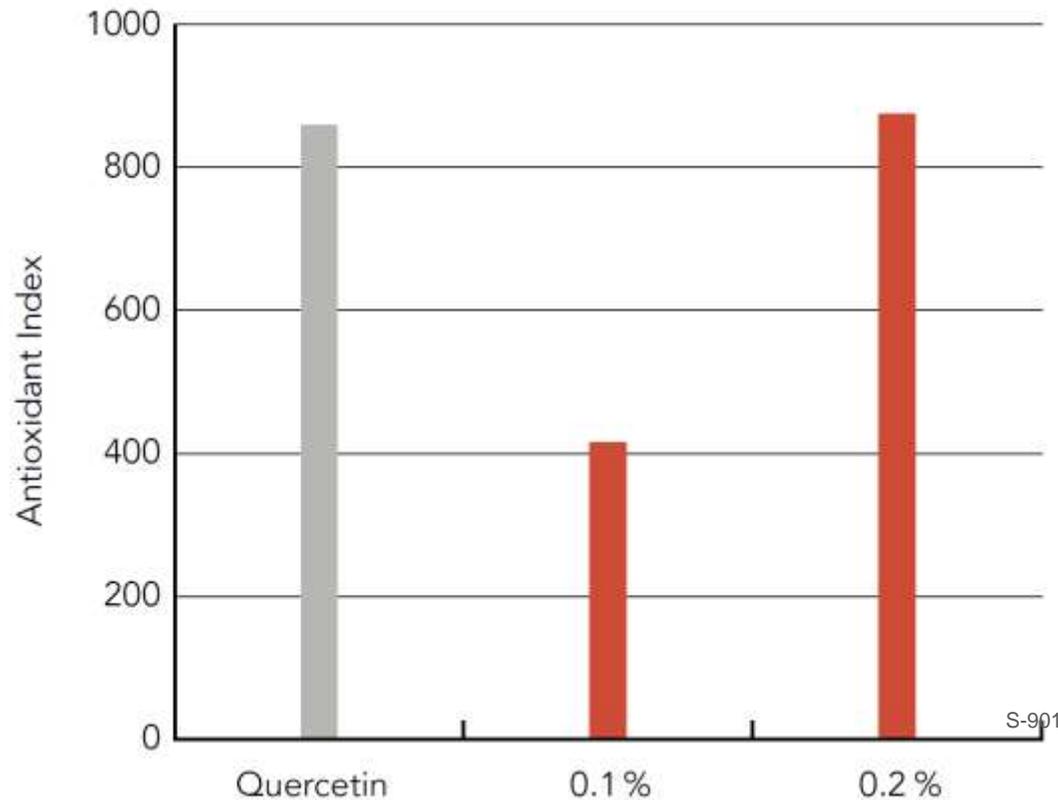


SantEnergy™ はピュアなカフェインで処理されたものと同様の刺激効果を与えた。



細胞内の抗酸化活性

■ Quercetin ■ Yerba Santa Extract



細胞培養: ヒトケラチノサイト

試料: 0.1% と 0.2% Yerba Santa エキス、
コントロール ケルセチン (優れた抗酸化剤、ポジティブ指標)

試験デザイン: 培養細胞のインキュベート +/- 異なる濃度の
試験物質またはケルセチン

パラメーター: 細胞内 ROS レベル (抗酸化インデックス、
LUCS assay)

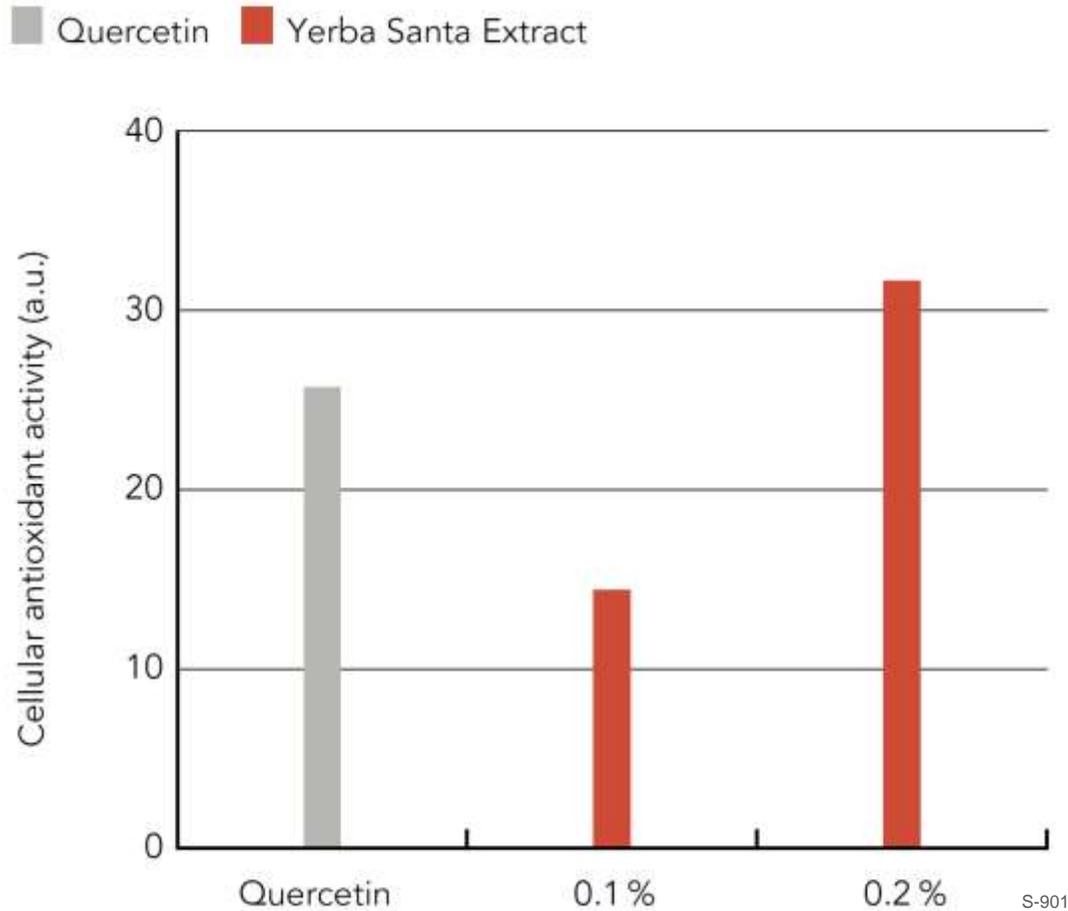


細胞内ROSレベルの濃度依存的減少。

0.2 % Yerba Santaエキスの効果は指標であるケルセチンと同
等であった。

→ SantEnergy™ は細胞内の酸化ストレスから保護して中和
する効果を発揮し、ここから毛包細胞をダメージから保護す
ることがわかる。

細胞膜における抗酸化活性



細胞培養: ヒトケラチノサイト

試料: 0.1% と 0.2% Yerba Santa エキス,
コントロール ケルセチン (優れた抗酸化剤、ポジティブ指標)

試験デザイン: 培養細胞のインキュベート +/- 異なる濃度の
試験物質またはケルセチン

パラメーター: 細胞膜レベルでの細胞の抗酸化活性 (DCFH-
DA assay)



Yerba Santa エキスは濃度依存的に経時的に蛍光放出を減少させた。

→ SantEnergy™ は細胞膜においてケルセチンと同様の明らかな抗酸化活性をもち、これは結果として毛包細胞をROSによるダメージから保護しうることに繋がる。



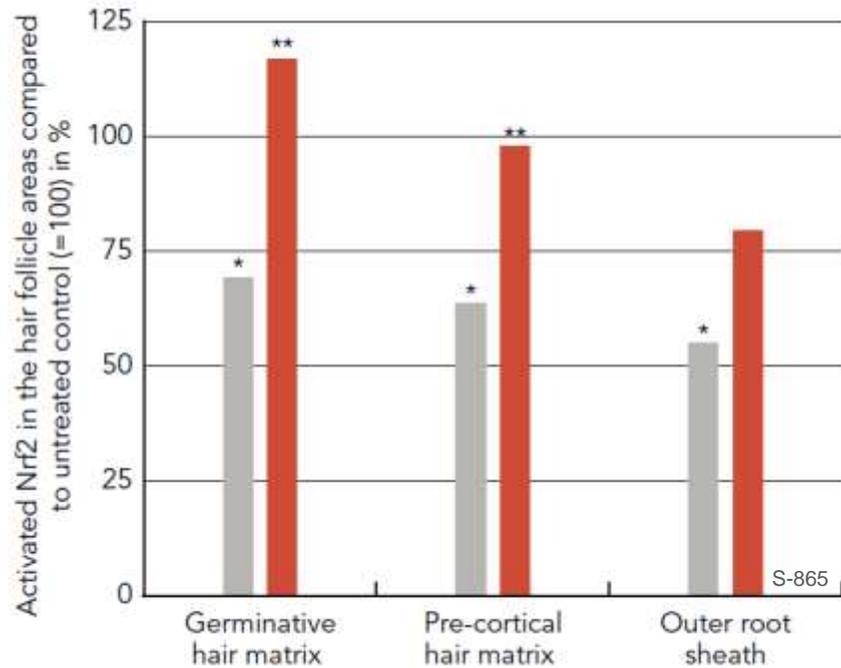
UVBからの毛包の保護と毛髪密度の向上

男性被験者の頭皮から単離したヒト毛包 (Human hair follicles ; HF) を *ex vivo*培養 → UVB処理とストレス負荷による成長期の毛包の選択

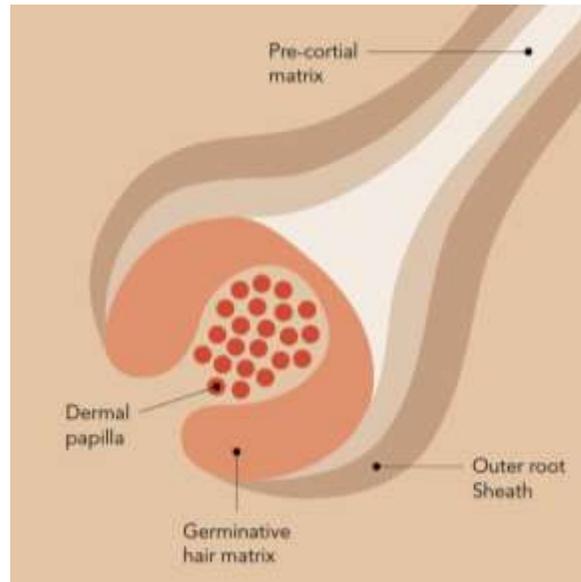
- 試料:** 0.1% Yerba Santaエキス、コントロール
- 処理:** 0.1% Yerba Santa エキスでの48時間の前処理ありor 無し (コントロール)
20 mJ/cm² UVBの反復照射による酸化ストレス誘導
- パラメーター:**
- 1. HFの異なる領域におけるUVによる酸化ダメージ**
 - Nrf2 (ROSから細胞を保護する転写因子)
 - 8-OHdG (酸化DNAダメージのマーカー)
 - 2. UVB後のHF細胞におけるアポトーシスと増殖**
 - 増殖細胞 (増殖マーカー Ki67の染色)、アポトーシス細胞 (TUNEL 染色)
 - 3. UVBによる毛髪の早発老化からの保護**
 - 毛髪サイクルステージ (HF 形態学に基づく、専門家によりスコア化)

1. UVによる酸化ストレスからの保護: HFの異なる領域

■ UVB ■ UVB +0.1% Yerba Santa Extract



*p<0.05 versus untreated control
**p<0.01 versus irradiated control

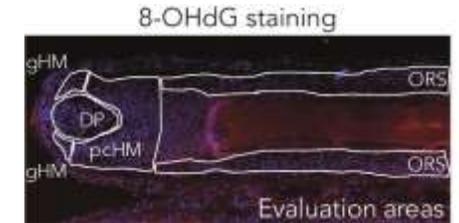


0.1% Yerba Santa エキスでの前処理は外毛根鞘（ORS）におけるUVBによるNrf2の阻害を著しく防ぐ、またはNrf2システム（胚芽ヘアマトリクス）を活性化する。

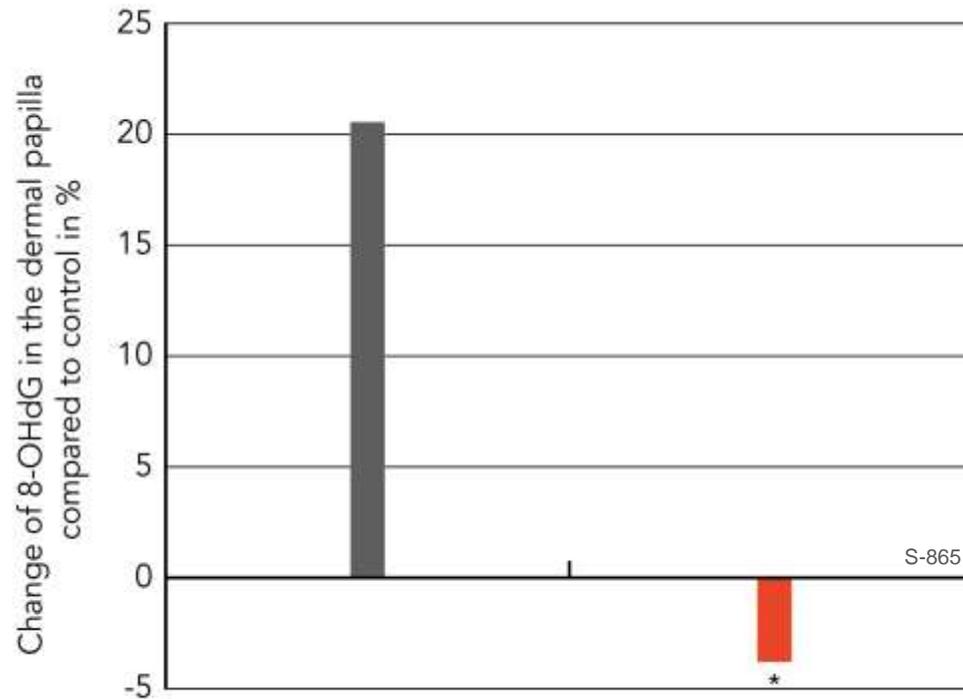


SantEnergy™ は毛包におけるUVBによる酸化ストレスを著しく防いだ。

1. UVによる酸化ストレスからの保護: DNA ダメージ



■ UVB ■ UVB + 0.1 % Yerba Santa Extract



*p<0.05 versus irradiated control

8-OHdG (酸化DNAダメージのマーカー)

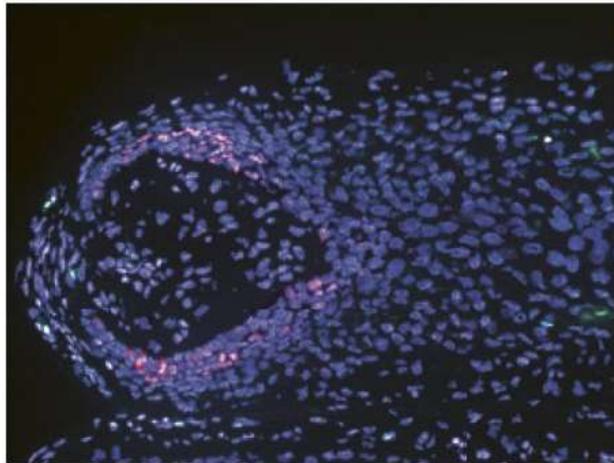
- 照射コントロールにおけるDNAダメージは **20.5%**上昇
- 0.1% Yerba Santa エキスで前処理したHFにおけるDNAダメージは **- 3.9%**



SantEnergy™ はUVによる毛包内のDNAダメージを著しく防ぐ。

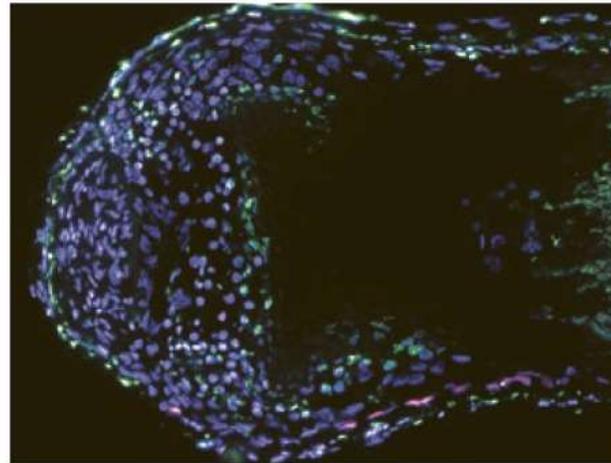
2. UVB後の増殖の維持

- Proliferating cells (immunofluorescent proliferation marker Ki67)
- Apoptotic cells (immunofluorescent TUNEL staining)
- Nuclear counter staining



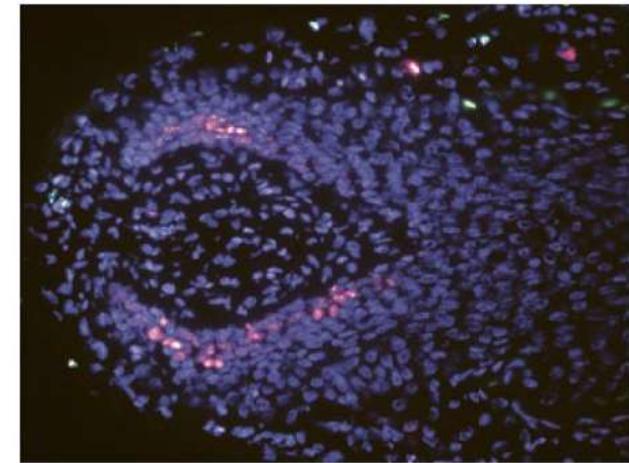
Control

強い赤色蛍光
→ 良好な細胞増殖



UVB irradiation (20 mJ/cm²)

ほぼ赤色蛍光がない
→ 細胞増殖の停止
緑色の蛍光が強くなる(アポトーシス細胞)
→ 細胞のアポトーシスの増加

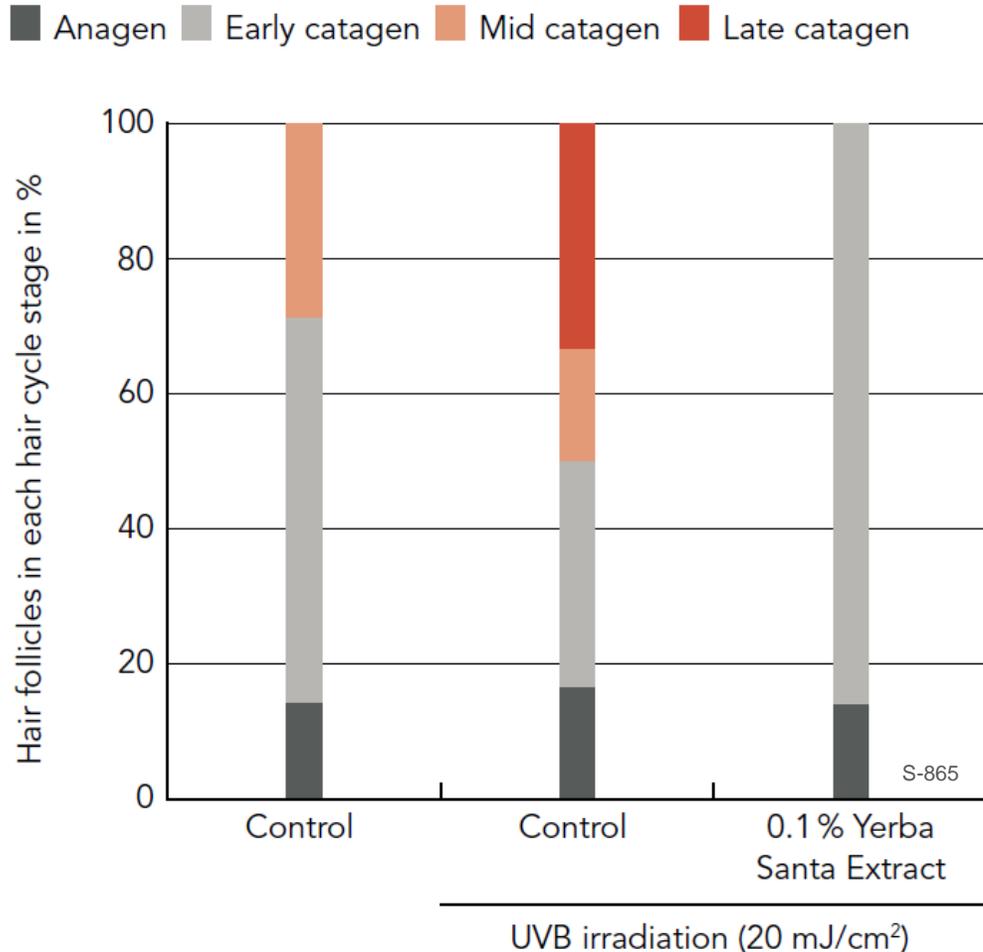


S-865

UVB irradiation (20 mJ/cm²)
+0.1 % Yerba Santa extract

アポトーシス細胞なし (緑色)、再度赤色蛍光が強くなる
→ SantEnergy™ はネガティブな効果を逆転させる → UVBに対する保護効果

3. 早発の毛髪老化からの保護



UVB照射のストレスインパクトにより毛包の50%が中期から後期の退行期ステージへ到達。0.1% Yerba Santaエキスにより毛包は初期の退行期に留まった。

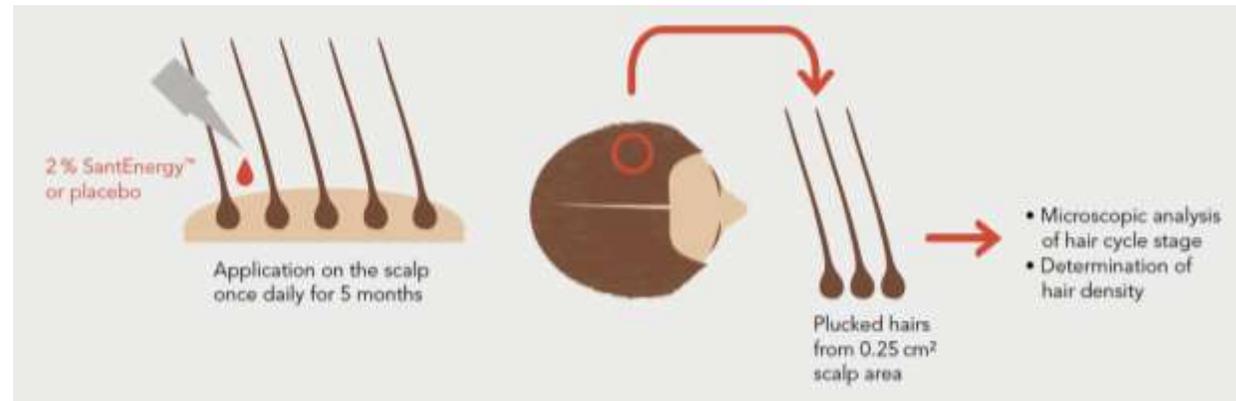


- SantEnergy™はUVBによる毛包の中期または後期退行期への早期突入を防ぐ。
- SantEnergy™は脱毛や毛髪ダメージに関連した毛包の光老化を防ぐ。



Anti-Hair Loss (脱毛防止) 効果と 毛髪成長再活性化

- 被験者:** 激しい脱毛に悩む18 – 68歳の56名（女性45名、男性11名）、2グループに分ける
- 試験製品:** 2% SantEnergy™ 含有Hair serum、プラセボ
- 試験デザイン:** 試験製品を1グループの被験者の頭皮へ1日1回5カ月間塗布 (第2グループはプラセボ製品を利用)
- パラメーター:**
- 成長期または休止期の毛髪の数 (trichogramテクニック)
 - 毛髪密度 (Trichoscan® microcameraで撮影した画像に基づく計算)

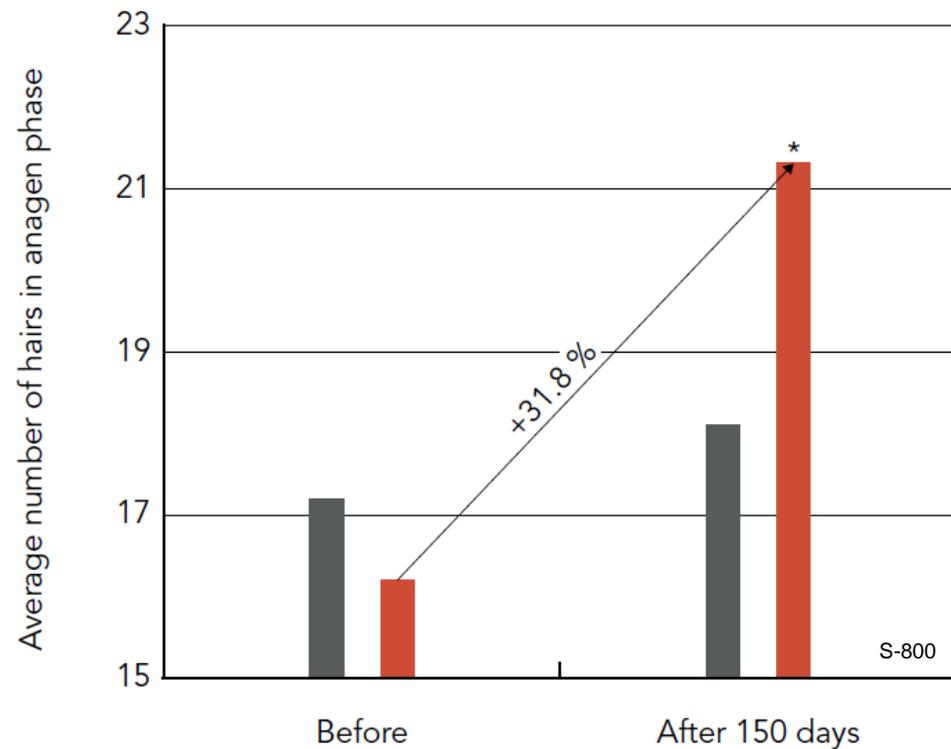


S-800

Cosmetic trichogram: hairs in a defined area of the scalp (0.25 cm) were plucked and analyzed microscopically to determine the hair cycle stage as well as the condition of the hair roots → "snapshot" of the condition of the hair roots at a certain time.

毛髪成長の刺激: 成長期の毛髪の割合

■ Placebo ■ 2% SantEnergy™



*p<0.05 versus initial conditions and placebo



SantEnergy™ は毛髪成長サイクルに著しくインパクトを与えた。

+ 31.8 % anagen hair (成長期の毛髪)

- 20.0 % telogen hair (休止期の毛髪)

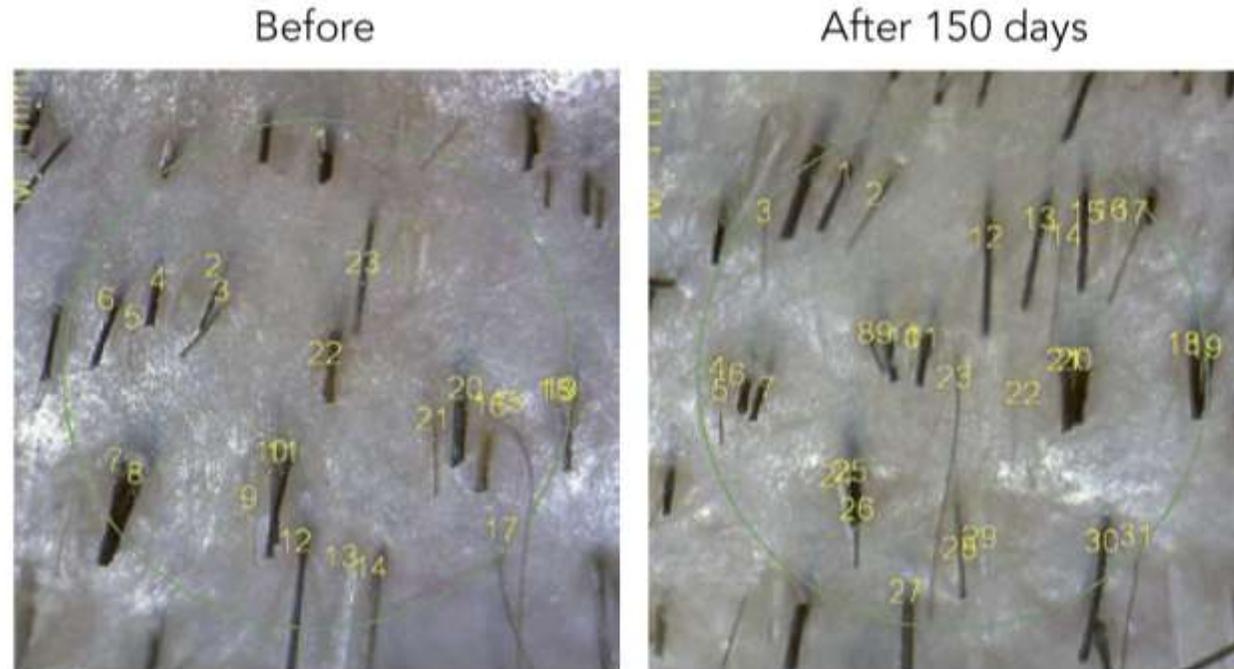
5カ月の処理後に

→ アクティブ毛包の割合が向上

→ A/T 比 + 68 %

→ 毛髪密度における直接的なインパクト

全体的な毛髪密度の上昇



Hair density
+13.1%



初期状態と比較して毛髪密度が +13.1%。
SantEnergy™ は毛髪成長を再活性化することによって毛髪密度を向上させる



訴求

- カフェイン様効果を通じた毛包の活性化
- 酸化ストレスからの毛包の保護
- 毛包の老化の遅延
- 毛髪成長と毛髪密度の両方を向上

応用例

- 毛髪保護
- 男性と女性両方に利用可能な抗脱毛トリートメント
- 毛髪のアнтиエイジング
- 毛髪のアнтиポリューション
- 毛髪の日ケア

SantEnergy™

マーケティング上の利点



- 1つで2つの活性: 抗酸化 + energizing (活性化)
- プラセボコントロール臨床試験
- 男性と女性において試験済み
- 1日1回の利用でも効果的
- 細胞レベルと毛包レベルの両方において抗酸化活性を証明済み
- 防腐なし

