

エイチ・ホルスタイン株式会社

マスク下のスキンケア用原料



皮脂抑制、毛穴収縮、ニキビケア

- ・ PoreAway：マスティック樹脂
- ・ AstraForce：タイツリオウギ根エキス

微生物叢調整

- ・ Black BeeOme：ハチミツ発酵液
- ・ Cranberry Pro：クランベリーエキス
- ・ AEONOME：バチルス発酵物

抗炎症、沈静効果

- ・ AquaCacteen：サボテンエキス
- ・ CBD：カンナビジオール

免疫ケア

- ・ CM-Glucan Forte： β グルカン

寒暖差や環境変化への肌の適応

- ・ MossCellTec No.1：コケ培養エキス

ウイルス対策

- ・ Alpine Rose Active：アルペンローズエキス

角層ケア・肌バリア強化

- ・ PAUSEILE：バチルス発酵物

その他長時間の在宅により推測される肌への影響と対策

- ストレス増加による肌のうるおいが低下 → 保湿
- 首や肩がこることでシワができやすくなる → シワ対策
- イライラにより皮脂量も増加傾向にある → 皮脂抑制
- ストレスで毛穴が目立つようになりニキビができやすくなる
→ 毛穴・皮脂・ニキビケア
- 在宅なので日光には当たらない分シミのリスクは減るとされているが、美容サイトなどでは窓からの日光によるダメージや日焼けにも注意が必要とされている。
→UV、赤外線、ブルーライトケア
- 外出するとしてもマスクをするためマスクによる日焼け跡、マスク内の菌の増殖リスクあり。
→UV、赤外線、ブルーライトケア、抗菌、悪玉菌対策または微生物叢調整
- 手や顔などの洗浄の回数は増えているため、肌の油分や微生物叢、肌バリア機能喪失のリスクあり。保湿、肌バリア改善、洗浄後の肌微生物叢回復といったケアも有効です。
→マイクロバイオーム、保湿、肌バリア

プロテクション用原料

- 汚染物質、UV、近赤外、ブルーライト、Microbiome、エピジェネティクス、気温や湿度

汚染物質からの保護

- **Depolluphane EpiPlus**：1つで総合的なプロテクトが可能な原料。3種の天然多糖コンプレックスで肌表面を被膜して汚染物質の肌への吸着や侵入を防ぐ。またコショウソウ芽エキスでデトックス。さらにはアーティチョークエキスで汚染物質や外的攻撃による後天的なエピジェネティクス変化を防止。
- **NEOCLAIR PRO**：緑茶中の抗酸化物質に着目した合成ペプチド。アンチポリレーション効果だけでなく、抗酸化作用、メラニン抑制作用といった複数の作用でクリアな肌をつくる。
- **HerbaShield URB**：COSMOS認証原料。デトックスと抗酸化機能をもつクレソン、スギナ、セイヨウイラクサのエキスの混合物。水添レシチンで肌バリア機能を高めて総合的なアンチポリレーション原料として利用可能。

デトックス

- **Detoxophan/SulforaWhite**：スルフォラファン含有コショウソウ芽エキス。NRF2活性化によるデトックス効果と美白効果。
- **Perfection Peptide P7**：NRF2活性化と細胞保護効果。UVによるランゲルハンス細胞のダメージも緩和する。

プロテクション用原料

-汚染物質、UV、近赤外、ブルーライト、Microbiome、エピジェネティクス、気温や湿度

UV・ブルーライト・近赤外からの保護

- **InfraGuard**：ヒマワリ芽エキスとタラのエキスの相互作用によって近赤外やブルーライトによる肌内でのROS産生を抑制しこれらの光による肌ダメージを軽減させる。汚染物質によるタンパク質のカルボニル化も減少させる。
- **PUREOXIN**：植物性チオレドキシシン-1 (TRX-1)。抗酸化システムへのアプローチでUVとIRによるダメージを軽減させる。メラニン含量も減らす効果があり、肌を明るく白く保つことが可能。
- **HerbaProtect NOX**：COSMOS認証原料。ザクロ、エゴマ、カカドゥプラムのエキスの混合物。抗光老化作用。UVやIRによるダメージ保護だけでなく、日焼けによるDNAダメージにも着目し、アフターサンケアにも応用可能。
- **Carotolino**：油溶性のニンジンのエキス。ブルーライトによるダメージの保護によって健康で明るい肌へサポート。

プロテクション用原料

-汚染物質、UV、近赤外、ブルーライト、Microbiome、エピジェネティクス、気温や湿度

Microbiome

- ・ **Black BeeOme** : 絶滅危惧種の黒ミツバチによるハチミツ発酵エキス。洗顔やストレスで失われた微生物叢を復活させ、肌状態を回復させる。
- ・ **Cranberry Pro** : 有益な肌微生物のバイオフィルム形成を促進し、有害な微生物のバイオフィルムに関しては特異的に抑制するクランベリーのエキス。

ウィルス吸着防止

- ・ **Alpine Rose Active** : ウィルスの細胞への吸着を防止（ヘルペスウィルスでの試験データあり）。老化細胞除去。

プロテクション用原料

- 汚染物質、UV、近赤外、ブルーライト、Microbiome、エピジェネティクス、気温や湿度

敏感肌ケア

- ・ **Pinolumin** : スイスの松の木のエキス。敏感肌ケアと皮膚の赤みの減少。
- ・ **SensAmone P5** : 熱や痛みのセンサーであるTRPV1をブロックするイソギンチャクの毒を模倣したペプチド。
- ・ **CBD Oil**: カンナビジオール (CBD)。痛みの緩和、抗炎症、抗酸化、抗シワ効果、リラックス効果が期待できる。

肌バリア機能向上・保湿

- ・ **PAUSEILE** : モーリシャス島由来のバチルス発酵物。角化膜構成成分（フィラグリン、セラチン等）の発現を向上させ、セラミドも産生させることで肌バリア改善と肌水分を向上させて肌を明るくする。
- ・ **MossCellTec No.1** : 細胞核の着目。気温や湿度といった環境変化へ肌を適応させる保湿原料。
- ・ **Hydro-Gain** : 即効性と長期の保湿。
- ・ **PolyFructol Plus** : リポソーム化イヌリン。即効性かつ洗い流し後も48時間続く保湿効果。
- ・ **LIPOID P75-3** : 水添レシチン。肌保護効果あり。乳化やリポソーム化にも最適。

皮脂抑制・ニキビケア

**PoreAway
AstraForce**



PoreAway (ポアアウェイ)

肌油分コントロールに効果的なマスティック樹脂

キオスマスチック樹脂とは



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

マスチック樹脂 = キオスでは金と等価



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

マスティックは古代のチューインガム



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

PoreAway

組成



PoreAway

全成分表示名称

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

INCI / CTFA-Declaration

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

PoreAway oA (エタノールフリータイプ) 全成分表示名称

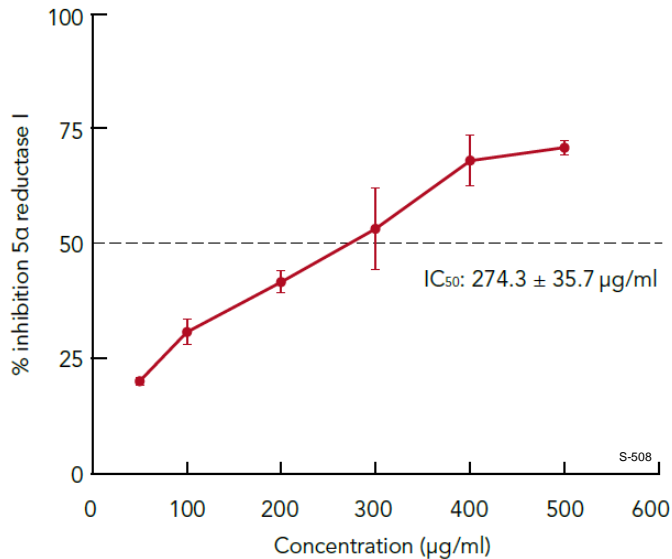
水 (82%)、トリ (カプリル酸/カプリン酸) グリセリル (12.75%)、マスチック樹脂 (2.25%)、水添レシチン (2%)、フェネチルアルコール (0.9%)、エチルヘキシルグリセリン (0.1%)

5 α Reductase I の阻害

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



5 α Reductase I の阻害



試験内容

ヒト胎児腎臓細胞 (HEK I)由来 5 α reductase I の IC₅₀ 値を測定



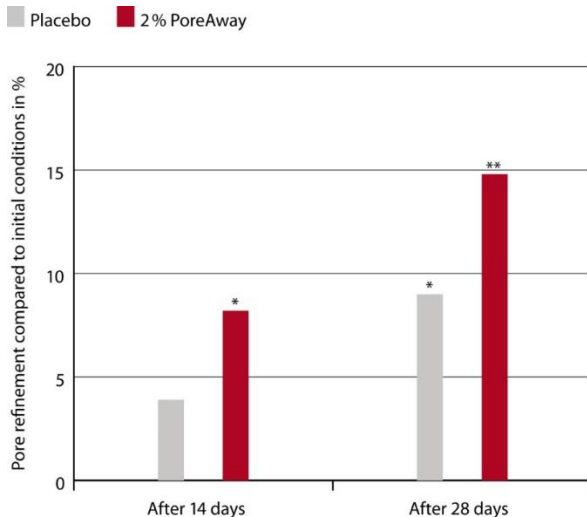
- 濃度依存的に 5 α reductase I 活性を阻害
IC₅₀ 値： 274 μg/ml.
- PoreAwayは肌の皮脂生成減少に役立つ

毛穴の拡張



- 毛穴の拡張にはいくつかの原因がある。
 - ・ 皮脂の過剰な産生
 - ・ 過度な角質化による皮脂線のつまり
 - ・ 皮膚柔軟性の低下
- 拡張した毛穴は脂症と老化のサインとしてみられる。
- 毛穴の拡張は主にTゾーンや頬に見られる。

開いた毛穴の改善



*p<0.05 versus initial conditions

**p<0.05 versus initial conditions and placebo

被験者: 毛穴拡張の白人女性20名
(24~61歳, 平均42.8)

サンプル: 2% ポアアウェイ, プラセボ
適用回数: 1日2回、28日間

試験部位: 顔面

測定: PRIMOSによる画像解析 (粗さ)

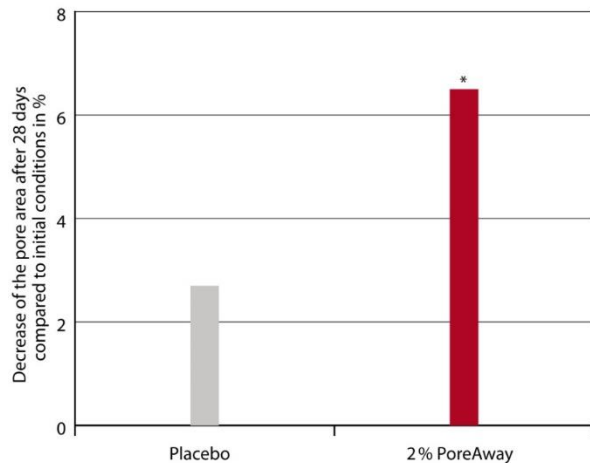


ポアアウェイに毛穴改善効果が見られた。

- 14日間で8%
- 28日間で15%

効果は95%の被験者で確認できた。

毛穴サイズの減少



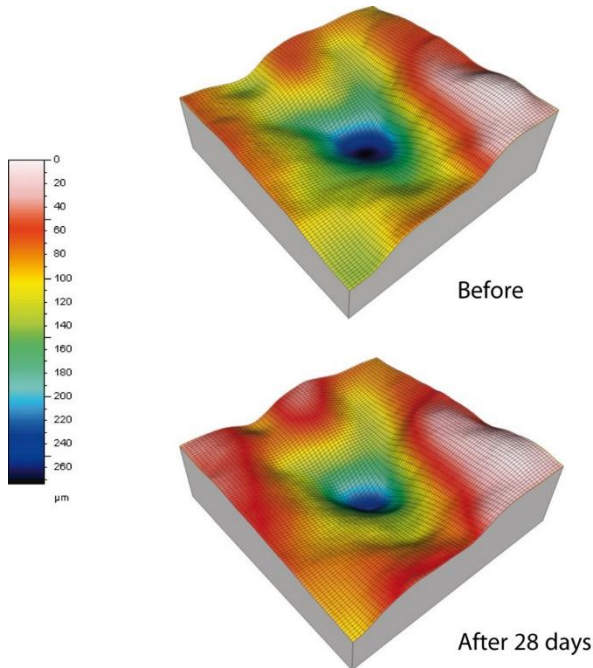
*p<0.05 versus initial conditions

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



同様の効果は75%の被験者で見られた。

毛穴サイズの減少効果



In-Vivo 試験(二重盲検)

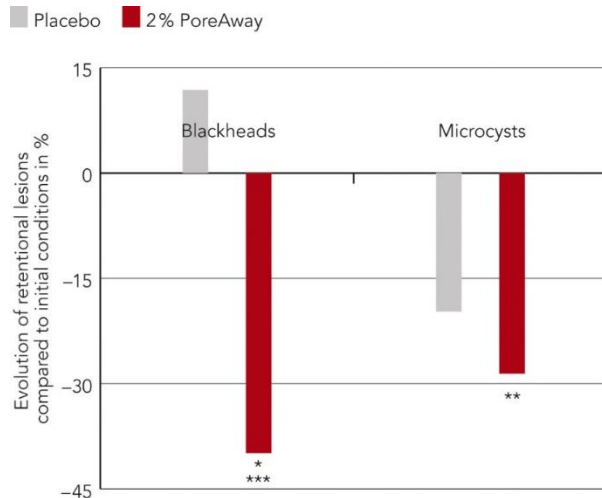
被験者: 44名の持続的な発疹（毛穴の黒ずみやタイ人女性(30～52歳)

サンプル: 2% PoreAway配合乳液, プラセボ

適用回数: 1日2回、28日

試験部位: 顔面

1. 抗角栓作用



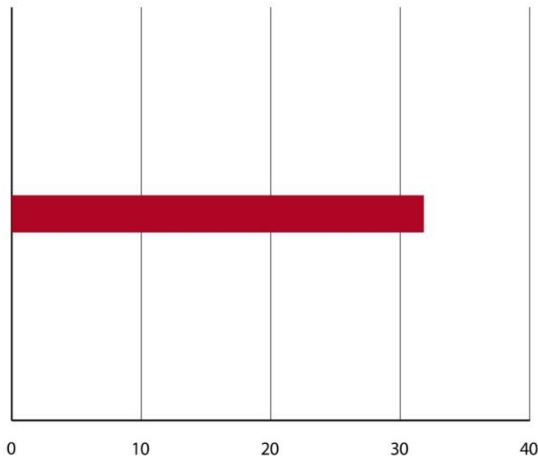
*p=0.003 versus initial conditions
 **p<0.001 versus initial conditions
 ***p=0.004 versus placebo



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

2. 鼻のテカリに対する作用

■ 2% PoreAway



Relative % of net volunteers with a visible reduction in shininess compared to placebo

鼻の頭のテカリを訓練した評価者によって数値化した。

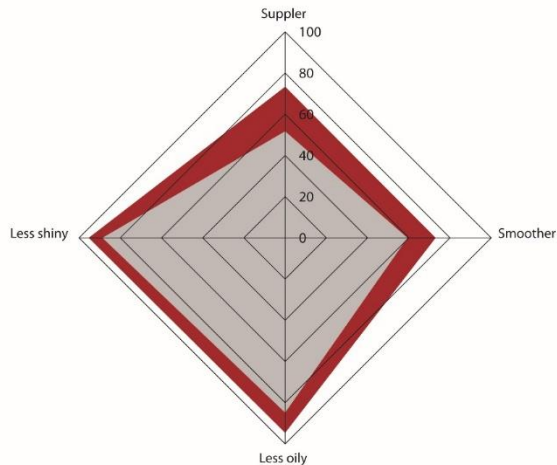


PoreAwayを使用した32%の被験者で鼻のテカリが抑えられた。

→ ポアアウェイには鼻のテカリ（過剰な皮脂の産生）を抑える効果がある。

3. 肌の質感の改善効果に対する自己認識

■ Placebo ■ 2% PoreAway



全ての被験者に対してアンケートを実施



PoreAwayを使用したグループには:

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

4. テカリと肌質の改善効果



Before



After

S-350 / © Mibelle AG Biochemistry 2011

4. 毛穴サイズとテクカリの改善効果

Before



After



Before



After



PoreAway oA Improves Pore Appearance and Sebum Production

試料: クリーム + 2 % PoreAway oA, プラセボ

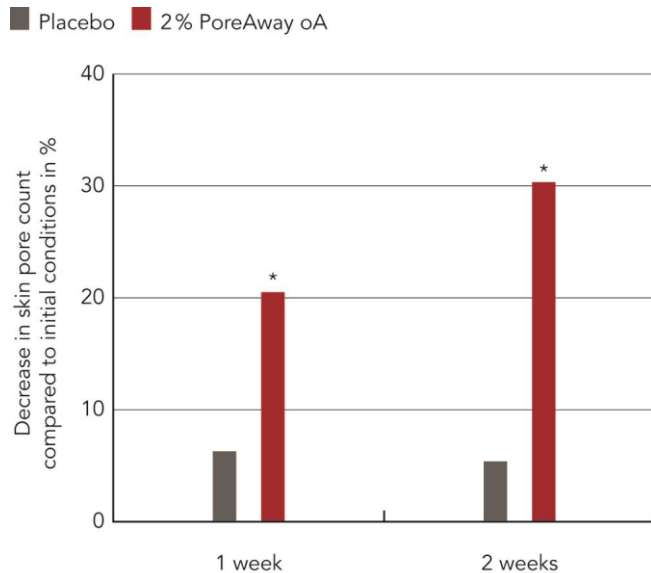
被験者: 23名 (女性, 21 – 48 歳), 不純物をもつ (清潔ではない) オイリー肌

使用: 1日2回、14日間、顔面の半分 (プラセボはもう半分に塗布)

パラメーター:

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

毛穴数の改善

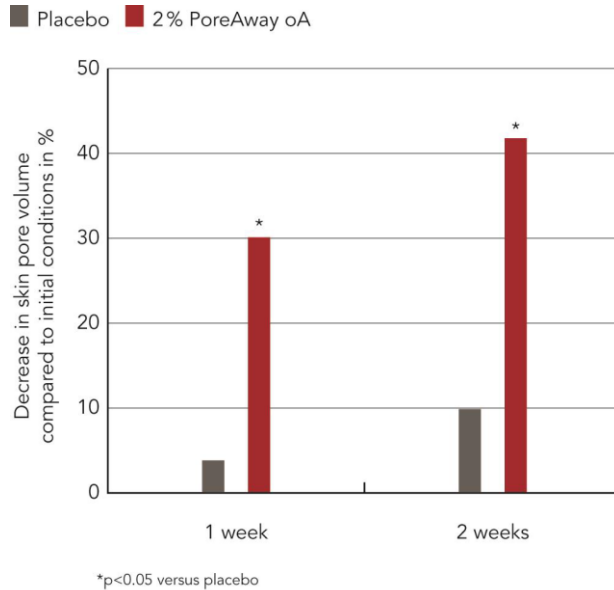


*p<0.005 versus placebo



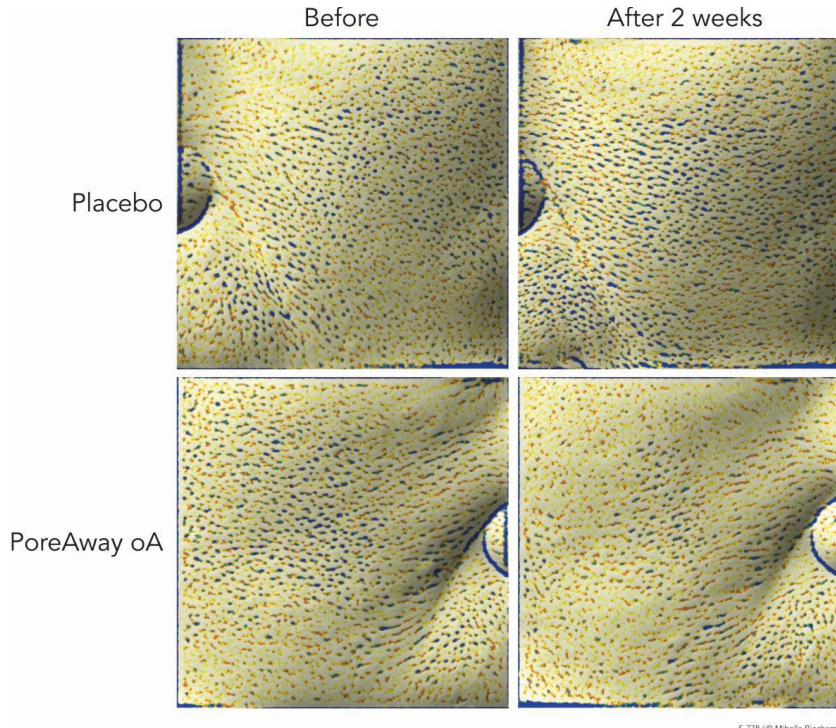
PoreAway oA は2週間で30%以上毛穴数を減少させた

毛穴サイズの改善



PoreAway oA は2週間で毛穴の
体積を40%以上縮小させた

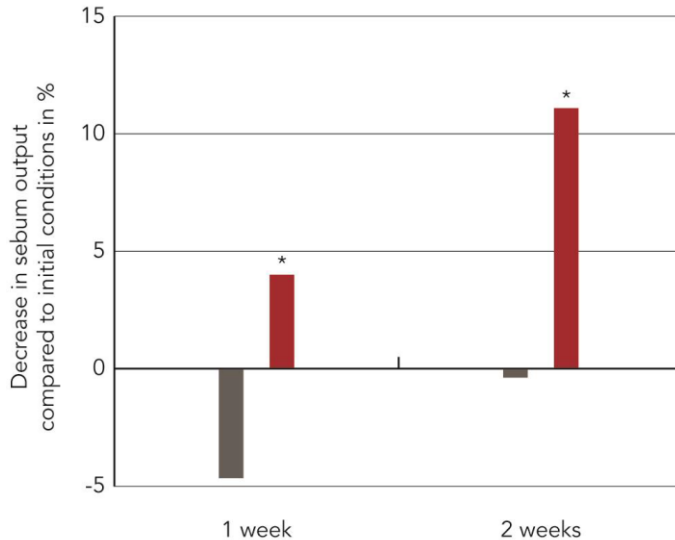
毛穴の視覚的改善



S-778 / © Mibelle Biochemists

皮脂産生の改善

■ Placebo ■ 2% PoreAway oA



*p<0.05 versus placebo



PoreAway oA は皮脂産生を著しく減少させる

皮脂產生の改善

Before



After 1 week



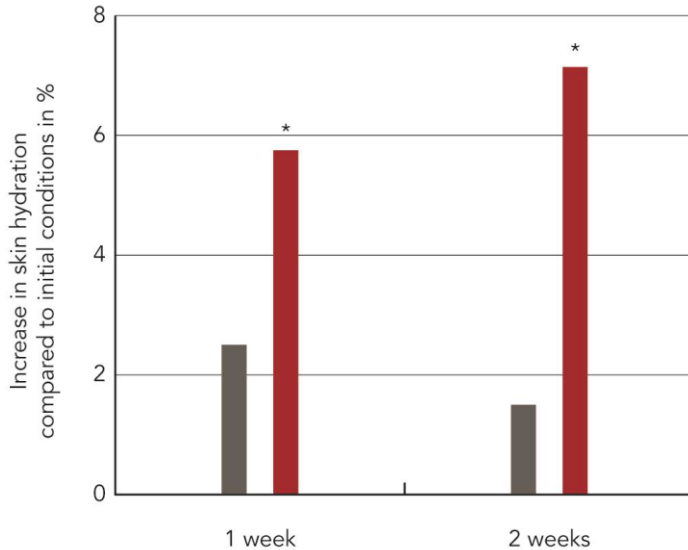
After 2 weeks



S-778/© Mibelle Biochemistry

肌水分の改善

■ Placebo ■ 2% PoreAway oA



*p<0.005 versus placebo



PoreAway oA は肌水分を著しく向上させた

PoreAway



訴求

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

マーケティング上の利点

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



AstraForce

Sebum control for skin & hair



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

Top 5 skin concerns in Asia, 2018

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

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

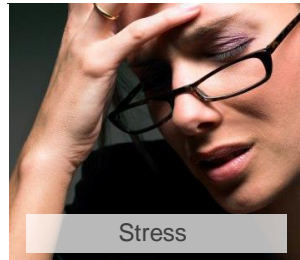
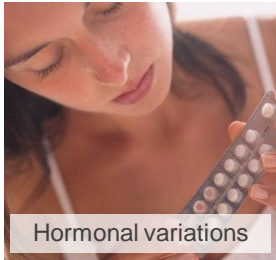
Euromonitor社

清潔でなくオイリーな肌－特徴



- 清潔ではない肌では皮脂腺における皮脂の過剰産生のために皮脂分泌が乱される。
- 清潔でない肌の特徴:
 - ▶ **Comedones（にきび、面皰）/blackheads（毛穴の黒ずみ）**
や吹き出物が発生する傾向にある
 - ▶ しばしば肌がオイリーになることやテカリが生じる
 - ▶ 脱水部分と組み合わせることで不均一な肌テクスチャーを導く

肌と Blemishes (吹き出物やシミ)

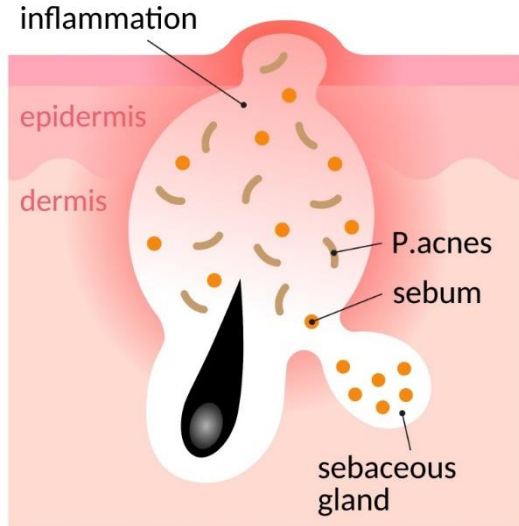


肌がオイリーになりシミが生じる原因は様々:

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

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

肌と Blemishes (吹き出物やシミ)



- 分子レベルにおいて角質化の乱れ, 皮脂産生増加やリパーゼ酵素の活性向上が発生して毛穴の詰まりにつながる。
- この過程で遊離脂肪酸量が増加し, 肌の *bacterium propionibacterium acnes* を成長させ, 最終的に肌のシミやニキビといった視覚可能な毛穴の炎症を引き起こす。

Oily Hair



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

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



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

Astragalus Membranaceus – 主要アクティブ成分



Astragalans (アストラガラン：多糖類)

→ 白血球応答を改善することによって
免疫機能を向上させる

Formononetin (ホルモノネチン：イソ フラボン)

→ 抗酸化作用、脂質過酸化を防ぐ

Astragalosides (アストラガロシド：サ ポニン)

→ 炎症抑制補助

Astragalus Membranaceus (キバナオウギ) – 根の作用



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

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



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

Composition of AstraForce



INCI (EU/PCPC) Declaration

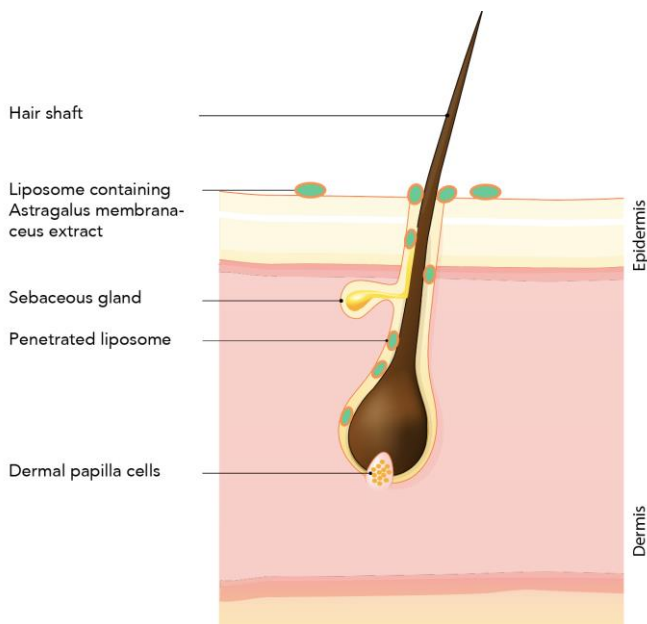
Astragalus Membranaceus Root Extract (and) Dipropylene Glycol (and) Glycerin (and) Lecithin (and) Phenoxyethanol (and) Aqua / Water

全成分表示名称

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

推奨配合量: 0.5 – 2 %

Bioavailability

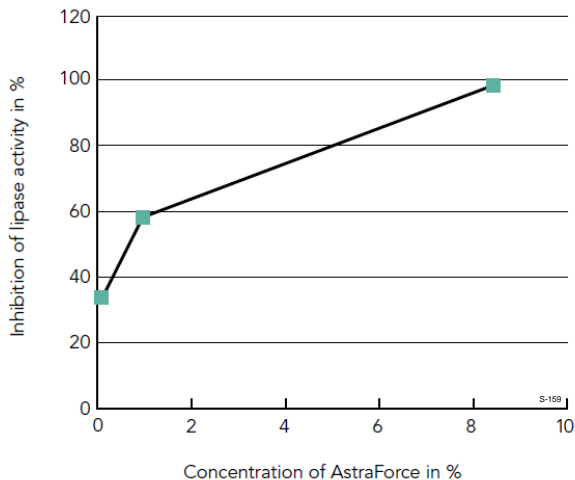


リポソームサイズ = 80 nm
→ 皮脂腺管直径よりも小さい

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



リパーゼ活性の阻害



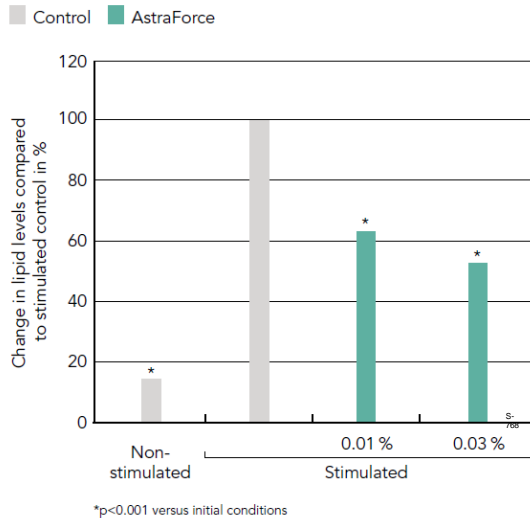
試料: 異なる濃度のAstraForce
パラメーター: リパーゼ活性



- Dose (濃度) 依存的リパーゼ活性の阻害
- 皮膚へ分泌される遊離脂肪酸の過剰産生による皮膚炎症の抑制



Lipogenesis (脂質生成) の抑制



細胞株: ヒト sebocytes (脂腺細胞)
試験製品: 0.01 % & 0.03 %

AstraForce

処理: 試験製品で処理後, 脂腺細胞を
脂漏性ミックスで7日間インキュ
ベート (脂質生成の刺激)

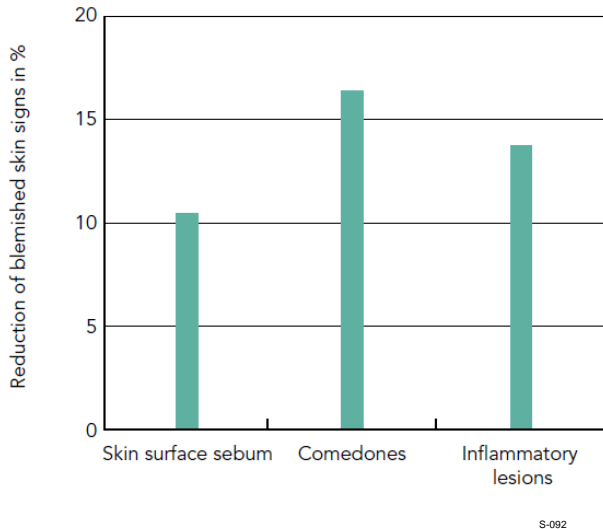
パラメーター: Lipid droplet (脂肪
滴) 形成 (蛍光顕微鏡)



→ 脂肪滴形成と蓄積は濃度依存的
に阻害された



Anti-Blemish 作用 – 吹き出物のある肌サインの抑制



試料: 2% AstraForce含有エマルション
試験領域: 額 (half side technique)
被験者: 20名 (14 – 19歳)
処理: 1日1回を6週間

パラメーター: Sebumeter, 専門家によるcomedones (ニキビ) の数と炎症性病変の確認

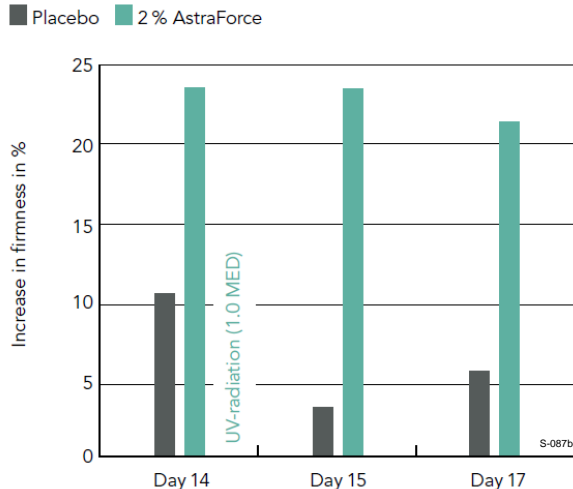


→ シミのある肌サインの減少:

- 肌表面皮脂の 10.5%
- Comedones (ニキビ) の 16.4%
- 炎症性病変の 13.8%



Anti-Aging作用とストレス因子からの保護



試料: 2% AstraForce配合エマルション

試験部位: 前腕内側

被験者: 20名 (18 – 60 歳)

使用: 1日2回を14日間。14日目に試験部位にUV (1 MED) 照射。3日以上肌のハリを測定

パラメーター: Firmness (cutometer)



→ ストレス状況下でも肌のハリ、滑らかさ、水分を維持し、改善
→ Long-lasting (長続きする) 効果



頭皮の TEWL の減少

Before

After 4 weeks

Microcamera



Sebufix®



S-878

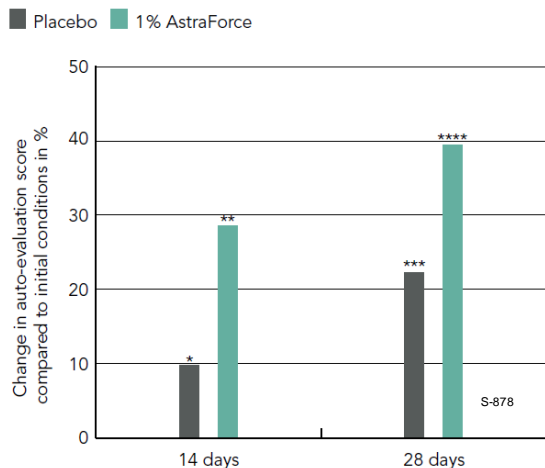
被験者: 60名 (18 - 65 歳) オイリーな頭皮をもつ
試料: 1% AstraForce配合シャンプー, placebo
処理: 髪を週に3回洗浄
パラメーター: 皮脂量 (I-scope microcamera,
Sebufix®にて撮影した画像のスコアリング), 自
己評価 (アンケート)



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



頭皮の TEWL の減少



*p<0.05 versus initial conditions
**p<0.01 versus initial conditions and placebo
***p<0.001 versus initial conditions
****p<0.05 versus initial conditions and placebo

被験者: 60名 (18 – 65 歳) オイリーな頭皮を持つ

試料: 1% AstraForce配合シャンプー, placebo

処理: 週に3回髪を洗淨

パラメーター: TEWL



1% AstraForce の使用で頭皮のTEWLが減少した

14日間で - 21.8%

28日間で - 37.1%

訴求

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

マーケティング上の利点

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



微生物叢調整等

Black BeeOme

Cranberry Pro (プレゼン資料なし)

AEONOME



Black BeeOme™ (ブラック ビーオー ム)

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



エイチ・ホルスタイン株式会社

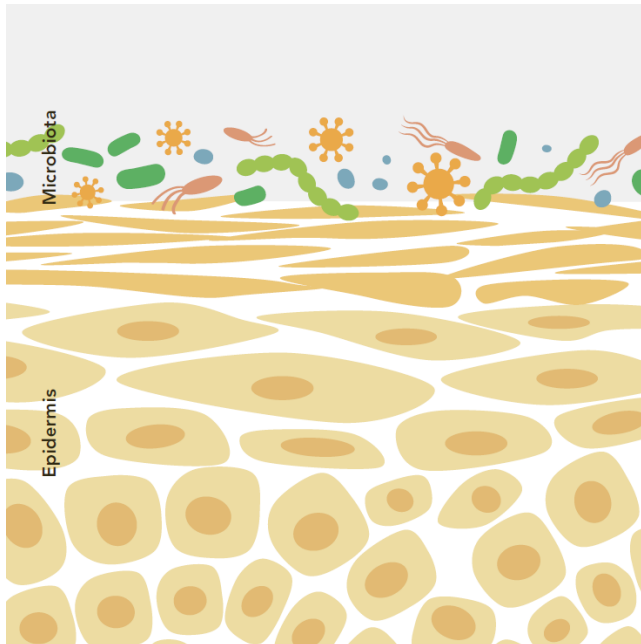


Skin Microbiome



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

Skin Microbiome



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

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



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

European Dark Bee (*Apis mellifera mellifera*)



Apis mellifera mellifera
The ancestor of our honeybees.

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

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

Swiss Black Bee



近年のハイパフォーマンスなミツバチと比較してblack beeは

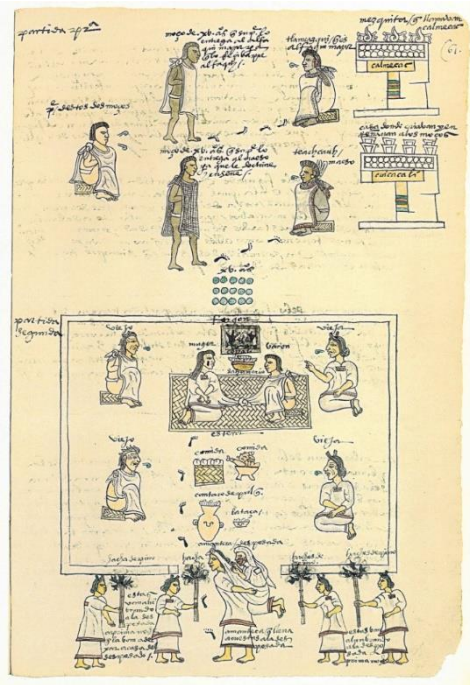
- 非常に穏やか
- 小さなコロニーで生きている
- 非常に強靱である(著しい耐寒性)
- 働きバチや女王バチが高い長寿性をもつ
- 蜂を攻撃して世界の蜂の数の減少の一因となったダニであるVarroa (バロアダニ) への免疫を持つ可能性がある。

Swiss Black Bee



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

発酵させたBlack Beeハチミツ



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

→ ストレス後に肌の微生物叢を回復させる補助のための混合物

Black BeeOme™

成分構成

全成分表示名称

Black BeeOme™ (通常タイプ ; 液体):

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

Black BeeOme™ pwd (粉末タイプ, 2倍濃縮品):

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

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

推奨配合量: 1 – 2%



洗浄後の肌微生物叢の再コロニー化

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

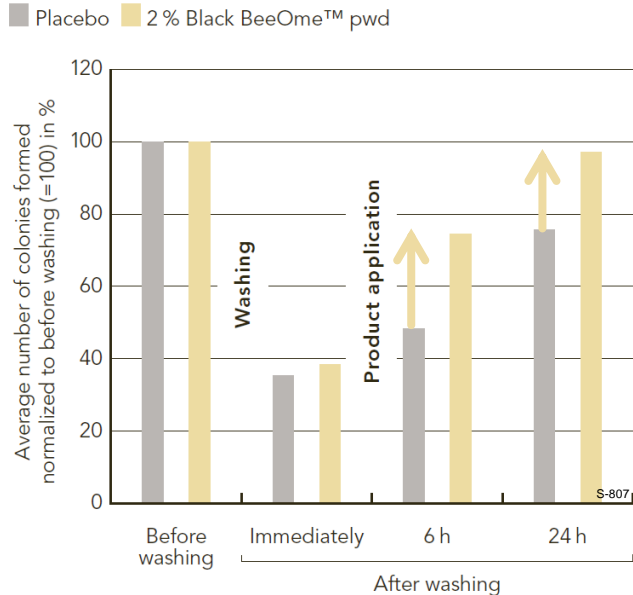
被験者: 7名 (男性3名, 女性4名), 17 - 38 歳

試料: 2 % Black BeeOme™ pwd, placebo

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

パラメーター: 接触板上の肌微生物叢コロニーの数

洗浄後の肌微生物叢の再コロニー化



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



洗浄ストレス後の肌パラメーターの回復

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

被験者: 22名 (女性16名, 男性6名, 29 – 69 歳)

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

使用:

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

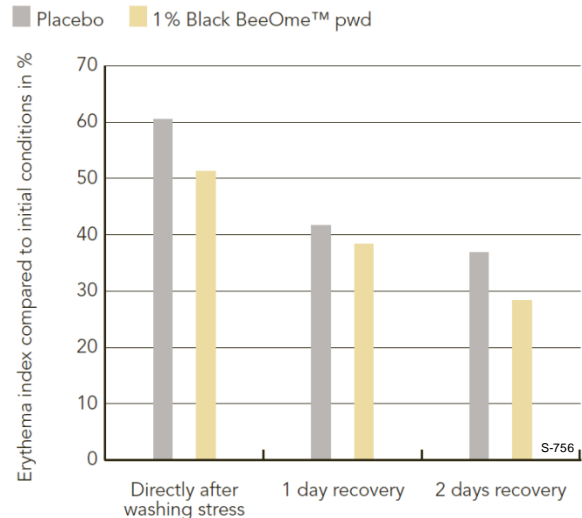
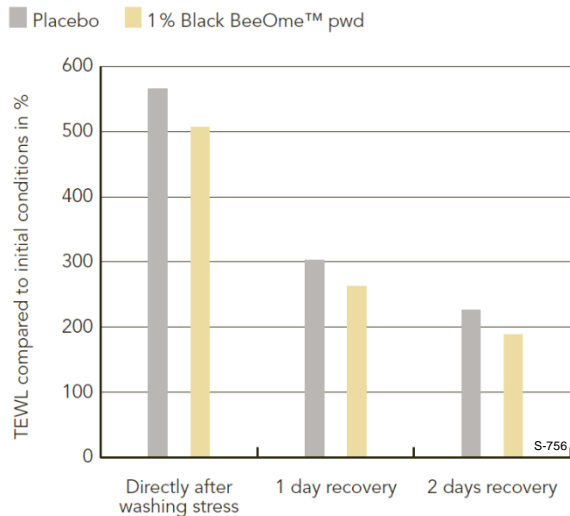
Day 4 - 5 (recovery phase): 1日2回試料を塗布

パラメーター: TEWL と erythema (紅斑)

洗浄ストレス後の肌パラメーターの回復



洗浄ストレス後の肌パラメーターの回復



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



不潔な肌の肌バリアと全体的な改善

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

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

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

使用: 前腕と顔 (片側) へ1日2回

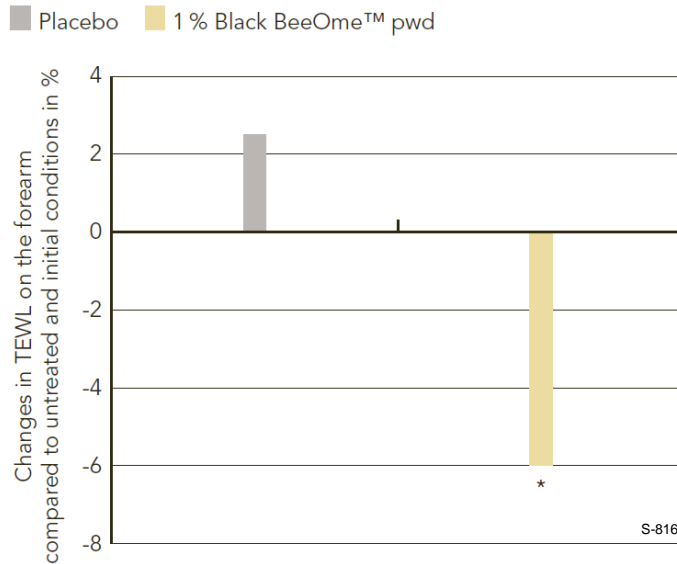
前腕は肌へストレスを与えるためnon-hydrating shower gelで1日1回洗浄

パラメーター: 前腕のTEWL (Tewameter)

顔面の皮脂 (sebumeter® SM 815)

顔の肌の均一性 (顔写真の肌色を臨床学的に評価)

2週間後のTEWLの改善



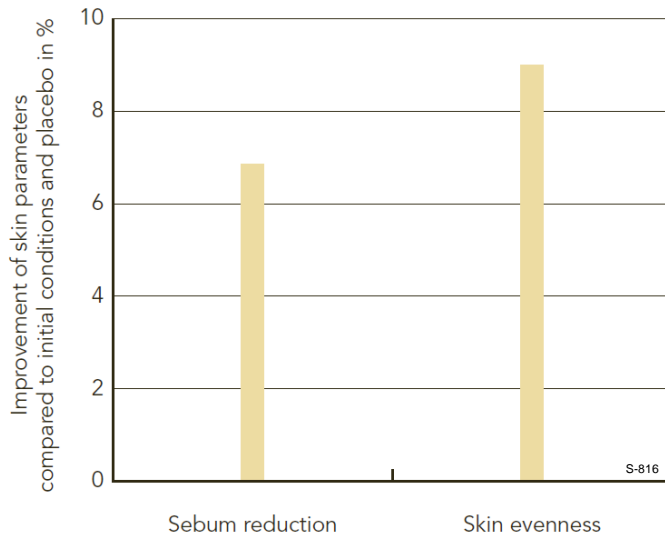
*p<0.01 versus initial conditions



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

2週間後の皮脂産生と肌の均一性の改善

■ 1% Black BeeOme™ pwd



1% Black BeeOme™ pwdでは皮脂産生と肌の均一性が改善した

皮脂産生や肌の均一性の視覚的改善



S-816/ © Mibelle Biochemistry



皮脂産生と肌の均一性の改善



シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

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

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

→ バンコクにて不潔かつオイリーな肌をもつ女性被験者へ臨床試験を実施

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

試料: 2 % Black BeeOme™配合のシートマスク

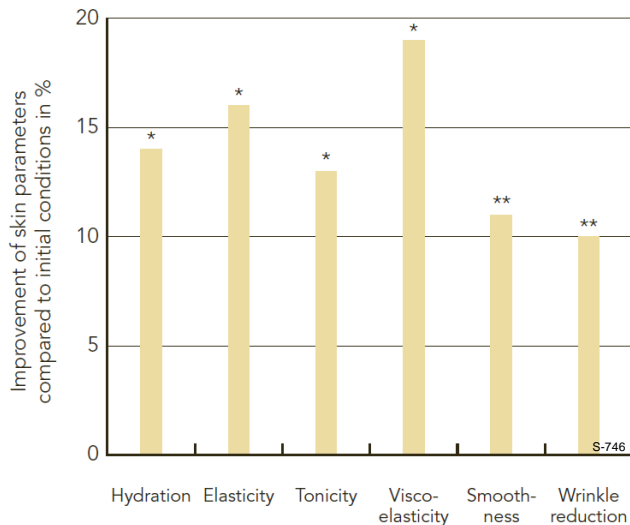
使用: 夜に1日1回、3日間使用

測定: *即時効果:* 1日目の最初の使用から15分後

3-day-効果: 3日間使用した翌日 (4日目) の朝

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

■ 2% Black BeeOme™

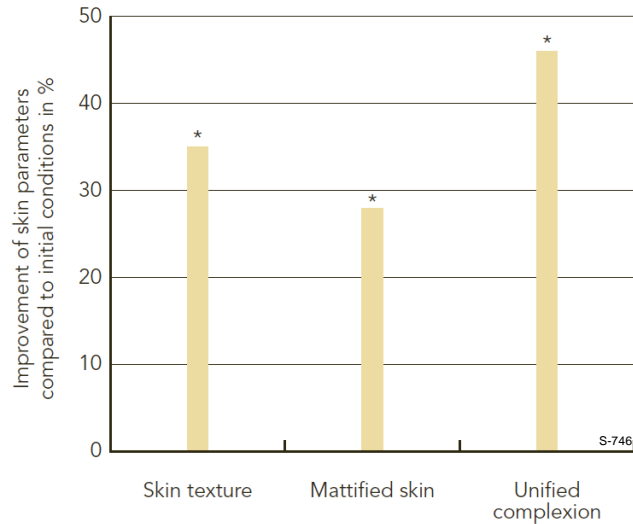


即時効果 15 min:
 Hydration, elasticity, tonicity, visco-elasticityでの著しい向上とsmoothnessの著しい改善、シワの減少

*p<0.05 versus initial conditions
 **p<0.0001 versus initial conditions

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

■ 2 % Black BeeOme™



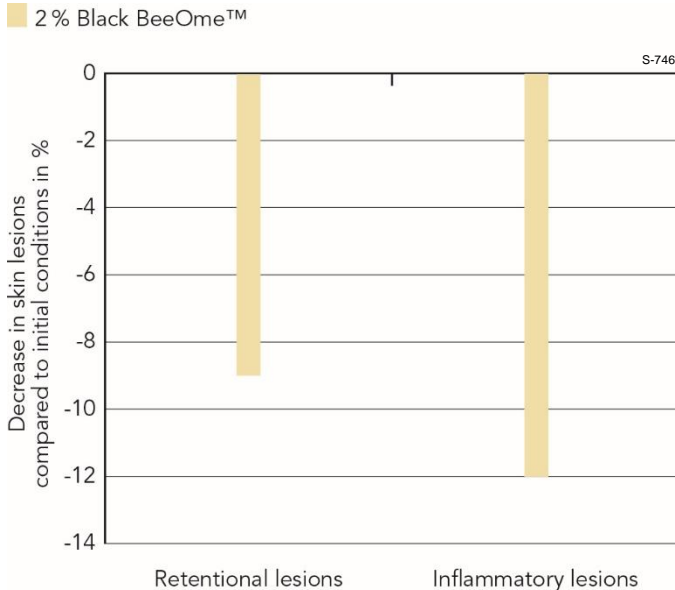
*p<0.001 versus initial conditions



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

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

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

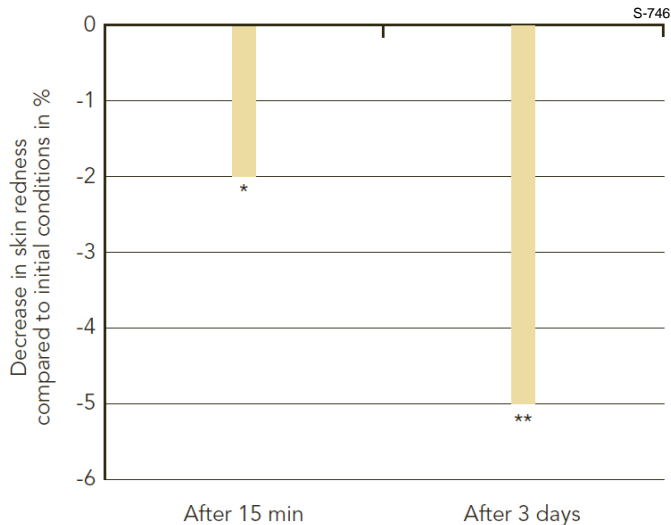


毎日の使用での3日後、
2% Black BeeOme™ は下記を減少させた

- 炎症性損傷 12%
- 保持的損傷 9%

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

■ 2% Black BeeOme™



*p<0.001 versus initial conditions

**p<0.0001 versus initial conditions



2% Black BeeOme™での肌の赤みの著しい減少:

- 15分後に2% 減少
- 3日後に5% 減少

シートマスクを用いた都市での不潔な肌の改善

自己評価質問表の分析では統計的に下記のこと が判明した:

被験者の100 %が同意またはやや同意:

“肌を柔らかく快適な状態で維持”

被験者の95 %が同意またはやや同意:

“肌のテカリが抑えられた”

“肌が再びバランスを取り戻したように思う”

“肌がきれいに (pure)なったように思う”

被験者の91%が同意またはやや同意:

“過剰な皮脂が減った”

“製品が肌を清潔で新鮮な状態に保たせた”

“肌を長時間テカリなくマットな状態に維持した”

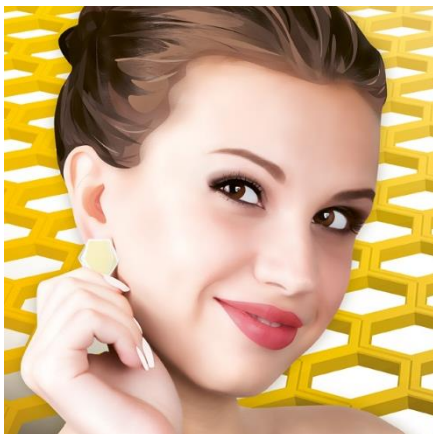
Black BeeOme™

訴求

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

用途

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



マーケティング上の利点

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



LIPOTRUE
science & biotechnologies

AEONOME™

A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

イオノーム



LIPOTRUE
science & biotechnologies

Diving into deep waters to discover a hidden secret

隠された**秘宝**を発見するために深海に潜る

スペインのマヨルカ島で水中洞窟が発見された

300万年以上自然のまま保存・保護された環境

洞窟によって出来た微気候(周囲とは異なる気候)がユニークな**微生物群**を育む

微生物は**バイオミネラル**(生体鉱物)の形成に貢献



39°34'9.80" N 2°39'0.86" E

AEONOME™

A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

LIPOTRUE
science & biotechnologies

Hidden secret from the cave of Pas de Vallgornera パス・デ・バルゴルネラの洞窟に隠された秘密

1968年に発見され、洞窟の全長は水中部分も含めて74,000mにもおよぶ

迷路の様な洞窟のいくつかは水で覆われている

鍾乳石と石筍が洞窟の内部像を形成

この洞窟から微生物を単離し、細菌発酵エキスを得た

AEONOME™
A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

CONFIDENTIAL

Courtesy of Guillem Mulet

LIPOTRUE
science & biotechnologies

Skin's microbiota leads us to an eternal youth

皮膚の微生物叢は私たちを永遠の若さに導く

ラテン語で“Æon(イオン)”または“Eon”は、「生命力と永遠」を意味する。これは、古代ギリシャの古き時代の神であるクロノスとしても知られる「Aion(アイオン)」に由来。

“イオン”はまた、洞窟の神話で哲学者プラトンが、知覚された世界の「背後」の世界を示すために使用した用語でもあった。

若々しくみえる“皮膚の秘密”の背後にある7,000種以上の皮膚の微生物叢は、正に“目に見えない世界”。

Æonome™ は、皮膚マイクロバイオームのエイジレス(不老)の秘密を解き放つ。



ÆONOME™
A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

Unveiling the secret of skin microbiota

皮膚微生物叢の秘密解明

皮膚微生物叢は防御の最前線であり、細菌、真菌などの数十億の微生物の複雑な生態系で構成されている...

この平衡の変化は、ディスバイオーシス(バランス失調)につながる可能性がある

皮膚の微生物叢の研究は、まだ完全に究明されていない迷路洞窟。皮膚微生物叢への多くのアプローチ:

プレバイオティクス - 微生物に生息環境を供給

プロバイオティクス - 生きている有用な微生物を供給

ポストバイオティクス - 微生物からの代謝物

(エンジゴミオティクス) 皮膚微生物叢が代謝物として放出する不老効果を持つ
ポストバイオティクスを増強させるプレバイオティクス



Agebiotics to unlock skin microbiome's ageless properties

エイジバイオティクスが皮膚微生物叢のエイジレス(不老)特性を解放する

共生皮膚

微生物叢

- *Staphylococcus epidermidis*
- *Staphylococcus hominis*
- *Cutibacterium acnes*
- *Corynebacterium xerosis*
- *Malassezia restricta*



皮膚微生物叢のバランス

成長を刺激し、細菌の多様性をバランスよく維持して、皮膚バリアを強化

肌の統合性を強化

ケラチノサイトの統合性を強化:
ケラチン、フィラミン、チューブリン、ウェーブ、ERM複合体

抗炎症

アネキシンIを増加

表皮の助成

強化することにより基底層の平坦化を低減:
コラーゲンVII&ビンキュリン

年齢耐性を高めることによる不老効果

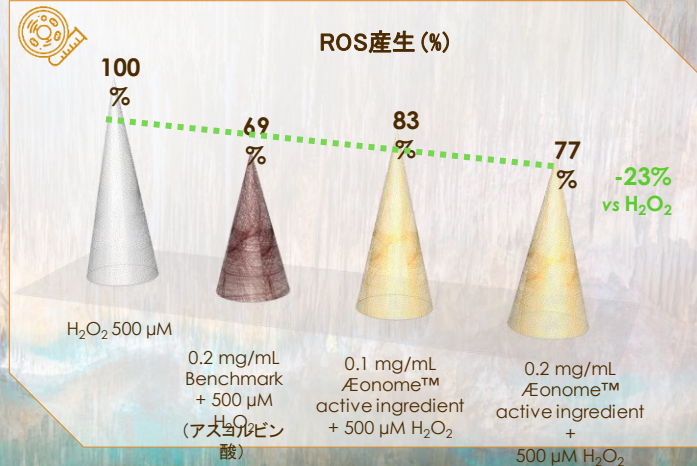
- ✓ 酸化ストレスを減少して細胞を保護(SOD1)
- ✓ 皮膚微生物叢からの抗酸化代謝産物の生産
- ✓ 不老タンパク質合成
- ✓ アンチエイジング効果



Æonome™, protects directly skin from oxidative stress

酸化ストレスからの直接的な保護

解毒 & 抗酸化応答遺伝子発現 (倍率変化 vs H₂O₂)



ÆONOME™

A SECRET, HIDDEN 3 MILLION YEARS

Oxidative-stressed (24h H₂O₂) on Human Epidermal keratinocytes adult (HEKa) 24h with 0.1 mg/mL of Æonome™ active ingredient corresponds to 1.5% Æonome™ RT-qPCR (quantitative PCR)

- CAT (catalase) : key antioxidant enzyme involved in body's defence against oxidative stress
- FTH1 (ferritin heavy chain 1) : heavy subunit of ferritin, the major intracellular iron storage protein

- Human Epidermal keratinocytes adult (HEKa)
- 3h with Æonome™ active ingredient 0.1 mg/mL & 0.2 mg/mL corresponds to 1.5% & 3% Æonome™
- Oxidative stress (30 min with H₂O₂) on Human Epidermal keratinocytes adult (HEKa) pre-incubated with Æonome™
- Benchmark : Ascorbic acid
- Fluorescence quantification

Strengthening the skin's microbiotic barrier

皮膚の微生物バリアの強化

Æonome™(イオノーム)は、皮膚微生物叢の代表的な微生物の成長を刺激し、バランスの取れた多様性を維持

Æonome™(イオノーム)は、表層の共生微生物の潜在的な恩恵を強化



皮膚微生物叢の構成(%)



- Colonized Human Epidermal Keratinocytes (HEK)
- 8h with 0.2 mg/mL of Æonome™ active ingredient corresponds to 3% Æonome™ qPCR

LIPOTRUE
Science & Biotechnology

Preservation of skin integrity
皮膚統合性の保護

ヒトケラチノサイト

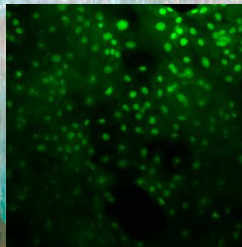
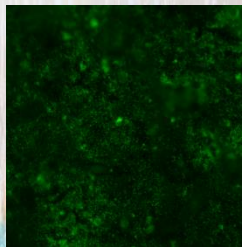
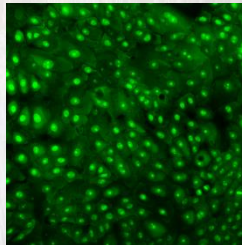
微生物叢が定着したケラチノサイトは形態の変化を示す

Æonome™ (イオノーム) は、表皮の形態を復元するシールドとして機能

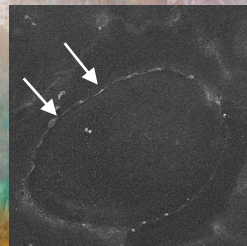
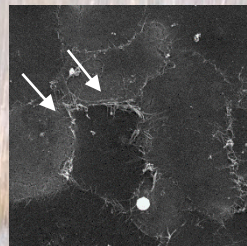
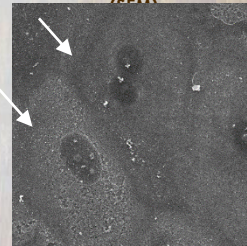
微生物叢定着ヒトケラチノサイト

微生物叢定着ヒトケラチノサイト + 3% Æonome™

Epifluorescence
(HEK & microorganisms in green)



Scanning Electron
Microscopy
(SEM)



Colonized human Epidermal Keratinocytes (HEK)
24h with 0.2 mg/mL of Æonome™ active ingredient corresponds to 3% Æonome™
• Epifluorescence microscopy (SYTO™ 9, nucleic acid-staining, viability)
• Scanning Electron Microscopy (SEM)

ÆONOME™

A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

Antioxidant power through **Aeonome™**

抗酸化能の促進

ヒトケラチノサイト上の皮膚微生物叢による**Aeonome™**の代謝による抗酸化活性の増加

Aeonome™は、強力な抗酸化作用で知られるフラボノイドであるケルセチンより2.7倍強力。



FRAP (倍率変化 vs 微生物叢定着 HEK 無添加)



微生物叢無定着 HEK



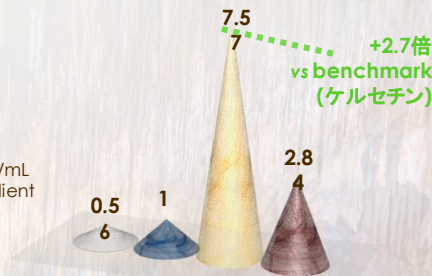
微生物叢定着 HEK 無添加



微生物叢定着HEK + 0.2mg/mL **Aeonome™** active ingredient



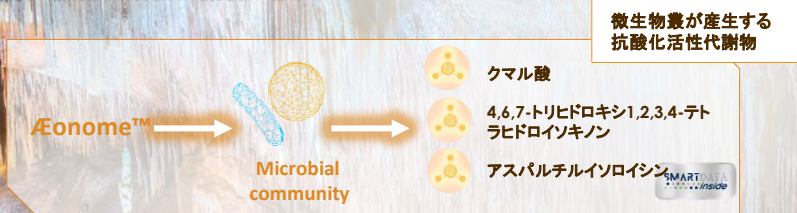
微生物叢定着 HEK + 25 μM ケルセチン



● 8h with 0.2 mg/mL of **Aeonome™** active ingredient corresponds to 3% **Aeonome™**
 ● Ferric Reducing Antioxidant Power Assay (FRAP) for assessing "antioxidant power"
 ● Benchmark: Quercetin

Release of Antioxidant metabolites by skin microbiota through **Æonome™**

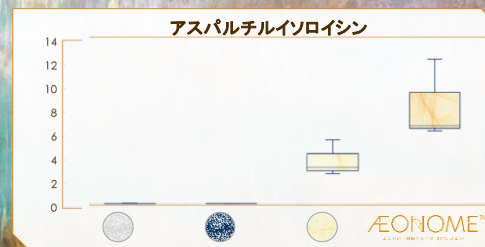
微生物叢の抗酸化活性代謝物の放出



	微生物叢無 HEK	
	微生物叢定着 HEK 無塗布	0.2 mg/mL Æonome™ active ingredient + 生理食塩水培地
	微生物叢定着 HEK + 0.2 mg/mL Æonome™ active ingredient	

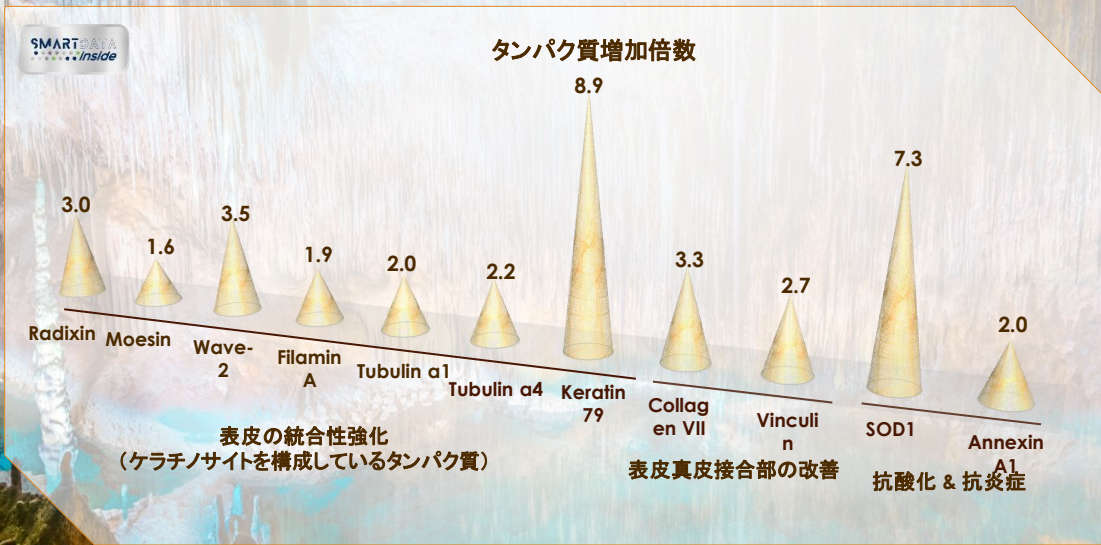
クマル酸は強力なラジカルスカベンジャーで脂質過酸化を減少させる。アスコルビン酸や α -トコフェロールよりも強力。

Colonized Human Epidermal Keratinocytes (HEK) by with 0.2 mg/ml of Æonome™ active ingredient corresponds to 3% Æonome™ Metabolomic study using Chromatography-Mass Spectrometry (LC/MS) Y axis : fluor. intensity $\times 10^4$



Ageless effect on human keratinocytes through Aeonome™

ヒトケラチノサイトにおけるエイジレス効果



A EONOME™
A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

Cultured Human Epidermal keratinocytes (HEK)
20h with 0.2 mg/ml of Aeonome™ active ingredient corresponds to 3% Aeonome™
Proteomics Study: Mass Spectrometry
Radixin, Moesin, Wave2, Filamin A, Tubulin alpha 1 & alpha 4: proteins involved in cytoskeleton
Keratin 79: involved in structural integrity
Collagen VII: allows connection between epidermis and dermis

- Vinculin: protein involved in adherens' junction and focal adhesion
- Superoxide dismutase (SOD1): antioxidant enzyme
- Annexin A1: anti-inflammatory protein

Ageless efficacy by improving cellular integrity

細胞統合性改善によるエイジレス効果

Keratin - 構造および機械的サポート。接着、移動、代謝に関与

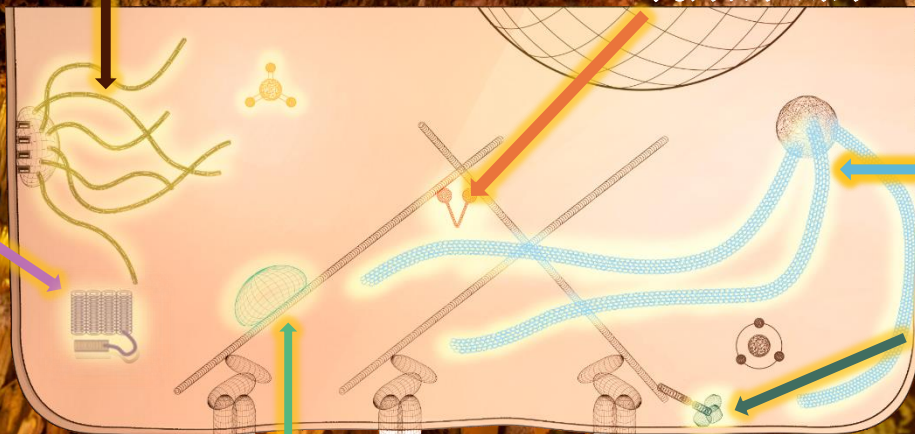
Filamin A - フィラメントネットワークを構築するアクチンクロスリンク

Annexin A1 - 免疫応答および潜在的な抗炎症活性に関与

Tubulin $\alpha 1$ & $\alpha 4$ - 微小管形成と細胞骨格のサポート

Rocxin / Moesin - ERMコンプレックスの一部。アクチン細胞骨格と細胞膜間の調節されたリンケージを提供。

Wave 2 - ウェーブ2-アクチンフィラメント細胞骨格の中央レギュレーターおよびプロモーター



Ageless efficacy in crow's feet area (目尻)

最大 -44% : シワ面積
最大 -61% : シワ体積



シワ面積 7日後(%)

● Placebo ● 3% Aeonome™



*p<0.05 vs T0



シワ体積 7日後(%)

● Placebo ● 3% Aeonome™



*p<0.05 vs T0

- 40 female volunteers with healthy skin condition
- (20 applied placebo and 20 applied active ingredient)
- Age: 40-55
- Cream with 3% Aeonome™
- Twice a day for 28 days, whole face
- Fringe projection by Dermatop

Ageless efficacy in crow's feet area (目尻)



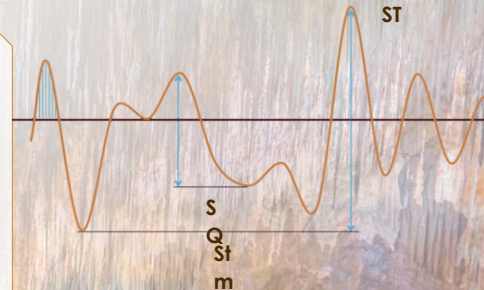
シワ改善7日後 (%)

● Placebo ● 3% Aeonome™



最大 -15% : SQ

最大 -13% : Stm



ST: レリーフの最大振幅

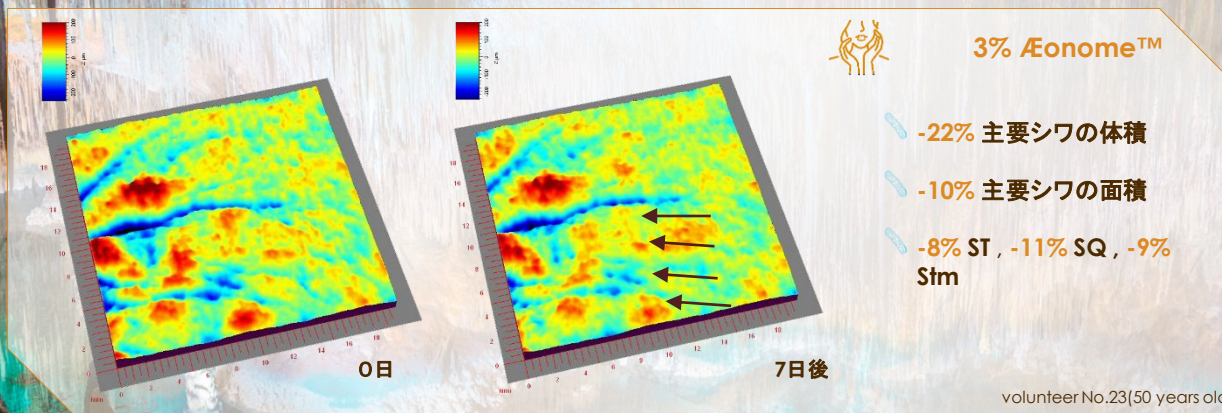
Stm: 最高値と最低値の平均差

SQ: シワの深さの平均値

- 40 female volunteers with healthy skin condition
- (20 applied placebo and 20 applied active ingredient)
- Age: 40-55
- Cream with 3% Aeonome™
- Twice a day for 28 days, whole face
- Fringe projection by Dermatop

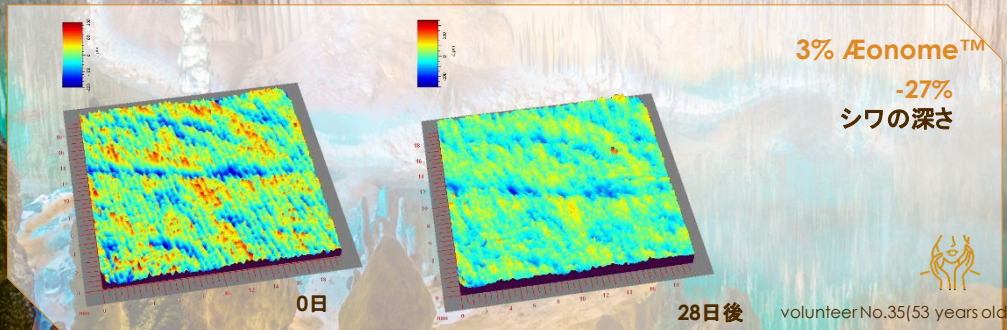
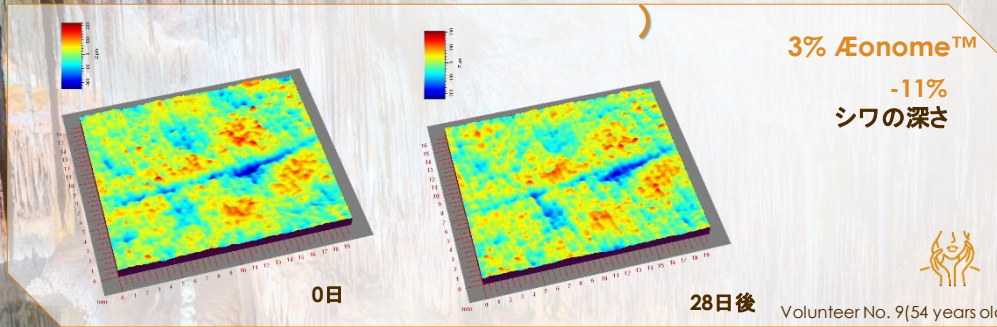
Ageless efficacy in crow's feet area (目尻)

ST: レリーフの最大振幅
Stm: 最高値と最低値の平均差
SQ: シワの深さの平均値



- 40 female volunteers with healthy skin condition
- (20 applied placebo and 20 applied active ingredient)
- Age: 40-55
- Cream with 3% Aeonome™
- Twice a day for 28 days, whole face
- Fringe projection by Dermatop

Ageless efficacy in forehead area (額)

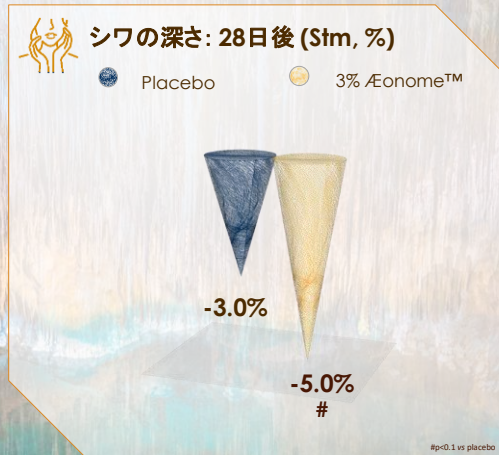
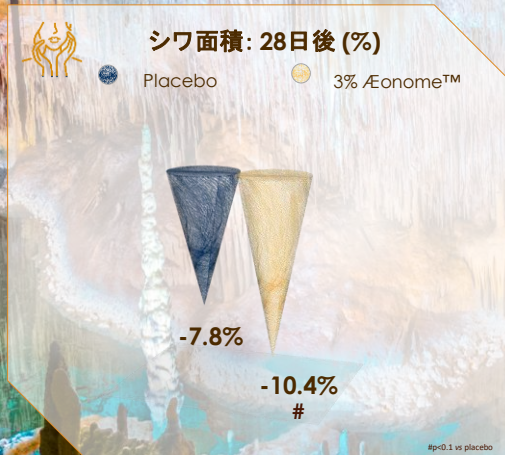


- 40 female volunteers with healthy skin condition
- (20 applied placebo and 20 applied active ingredient)
- Age: 40-55
- Cream with 3% Æonome™
- Twice a day for 28 days, whole face
- Fringe projection by Dermatop

Ageless efficacy in forehead area (額)

最大 -85% : シワ面積
最大 -28% : Stm

(Stm: 最高値と最低値の平均差)



- 40 female volunteers with healthy skin condition
- (20 applied placebo and 20 applied active ingredient)
- Age: 40-55
- Cream with 3% Aeonome™
- Twice a day for 28 days, whole face
- Fringe projection by Dermatop

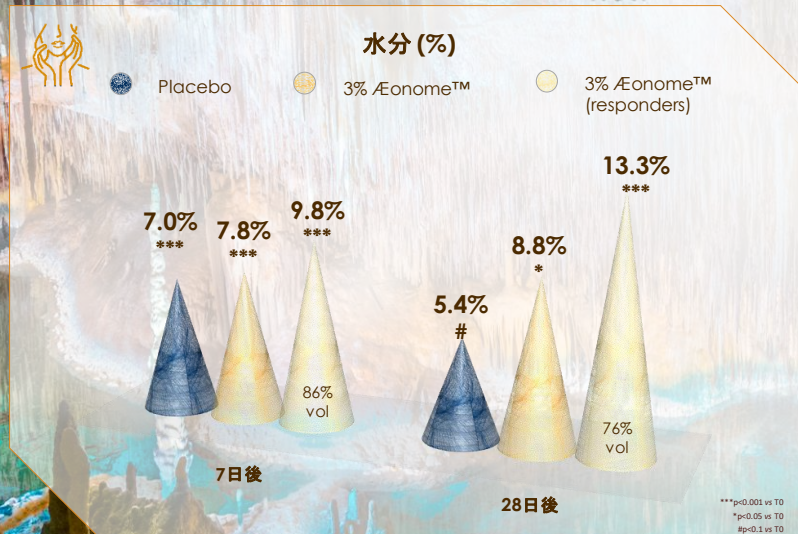
Ageless efficacy in forehead area

(額) 



- ◆ 40 female volunteers with healthy skin condition
- ◆ (20 applied placebo and 20 applied active ingredient)
- ◆ Age: 40-55
- ◆ Cream with 3% Aeonome™
- ◆ Twice a day for 28 days, whole face
- ◆ Fringe projection by Dermatop

Ageless efficacy in cheekbone area (頬)

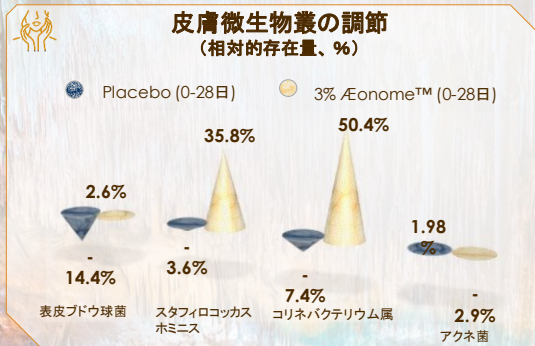


最大で7日後に38% 保湿が増加し、28日後でも増加を継続

Aeonome™ には即効および持続性が高い保湿効果がある。

- 40 female volunteers with healthy skin condition
- (20 applied placebo and 20 applied active ingredient)
- Age: 40-55
- Cream with 3% Aeonome™
- Twice a day for 28 days, whole face
- Corneometer® to evaluate moisturization

Æonome™, acts as skin biome support : forehead area (額)



Healthy Skin

7,000種の健康な皮膚微生物叢のバランスを維持し、最も有益な種の豊富さを後押し

Antiaging

ÆONOME™
A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

- *Staphylococcus epidermidis* : controls the growth of *C. acnes* & has antimicrobial action against *S. aureus* & associated with skin moisturization
- *Staphylococcus hominis*: has antimicrobial action against *S. aureus* & associated with skin moisturization
- *Cutibacterium acnes*: associated with skin condition of acne
- *Corynebacterium* sp: associated with skin moisturization

- 40 female volunteers with healthy skin condition
- (20 applied placebo and 20 applied active ingredient)
- Age: 40-55
- Cream with 3% Æonome™
- Twice a day for 28 days, whole face
- Next Generation Sequencing (NGS) for 16S rRNA gene

LIPOTRUE
science & biotechnologies

AEONOME™

A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

あなたの肌の
目に見えない世界
を解放し、
永遠の若さ
のための
隠された秘密
を感じる



AEONOME™
A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

LIPOTRUE

science & biotechnology

Technical Data

- 品名: Aeonome™ (イオノーム)
- 海洋バイオテクノロジー原料
- 推奨添加量: 1.5-3%
- INCI: Bacillus Ferment, Water, Glycerin
- 表示名称: パチルス発酵物、水、グリセリン
- 100% 天然由来 (ISO standard 16128)
- COSMOS 承認済み、良好な生分解性
- 外観: 液体
- 溶解性: 水溶性
- 防腐剤フリー



AEONOME™

A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS



Customer service telephone number Institute Halal : +34 957 634 071
*raw material approved by ECOCERT GREEN LIFE, conform to the COSMOS standard

LIPOTRUE
science & biotechnologies

Applications

目に見えない微生物叢
の世界をサポート



Broad-spectrum
microbiome "ageless"
product



アンチエイジング効果の為
のAgebiotic (エイジバイオテ
クス)

Soothes the skin by
reducing oxidative stress



"Slow Beauty" &
short efficacy

AEONOME™

A SECRET HIDDEN 3 MILLION YEARS

抗炎症・沈静効果

**AquaCacteen
CBD**



AquaCacteen™

Soothes and hydrates women's and men's



Opuntia Ficus-Indica: Skin Soothing と Hydration用の新規素材



- 極限環境条件 (強烈な日光, 極度の干ばつ, 温度変化)にも順応
- Foodグレード (安全) 素材
- メキシコの伝統医薬としてやけど治療で利用される
- Available source (巨大なプランテーション)

AquaCacteen™ の活性



- **Soothing:** 肌の感覚神経細胞からのストレスマーカー放出をブロック
- **Hydrating:** 水結合物質を高含有
- **Protecting :** 外部ストレス因子からの保護: フラボノイド、ピシジン酸、多糖

AquaCacteen™ の開発

Opuntia ficus-indica由来の乾燥葉状茎

酵素分解

抽出

ろ過

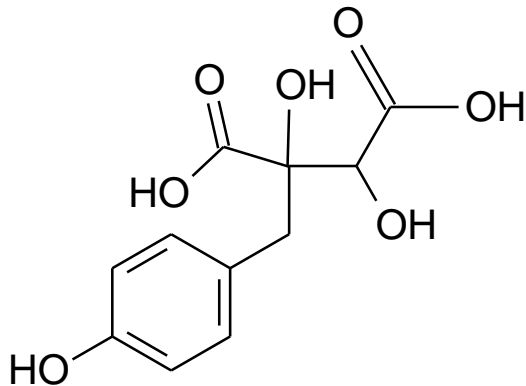
AquaCacteen™

AquaCacteen™: 組成



- 多糖, ビタミン, フラボノイドが豊富
- ミネラルが豊富:
 - Ca⁺ 185 mg/l
 - Cl⁻ 423 mg/l
 - Mg²⁺ 1200 mg/l
 - SO₄²⁻ 895 mg/l
 - Na⁺ 1050 mg/l
- 保護物質であるピシジン酸を含有

リード物質: Piscidic Acid (ピシジン酸)



Molecular formula = $C_{11}H_{12}O_7$

- 植物中のFe 2+ / Fe3+ キレート剤
 - 肌中のFe2+キレート剤である Ferritin (フェリチン)はUV照射で分解される
 - 遊離 Fe イオンはROSの形成を引き起こす
- ⇒ ピシジン酸は Fe²⁺錯体形成によって ROS形成を阻害する

AquaCacteen™

全成分表示名称

AquaCacteen™ (standard version): オブンチアフィクスインジカ茎エキス、グリセリン、フェノキシエタノール、水

AquaCacteen™ O (oil-soluble version**): オブンチアフィクスインジカ茎エキス、トリ(カプリル酸/カプリン酸)グリセリル

AquaCacteen™ nc (ECOCERT certified* version): オブンチアフィクスインジカ茎エキス、グリセリン、水

推奨配合量: 0.5 – 2 %

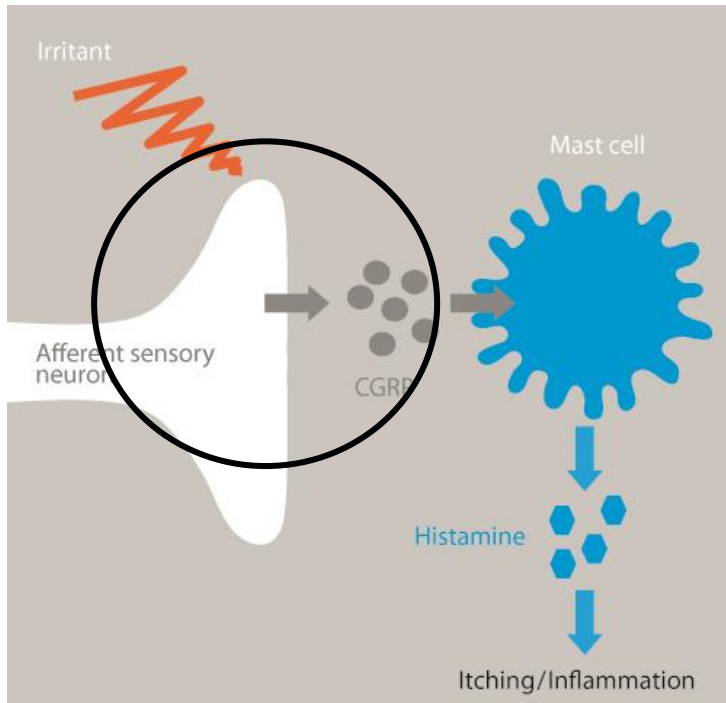
* Raw material certified by ECOCERT GREENLIFE according to the ECOCERT Standard for Natural and Organic Cosmetics available at www.ecocert.com/cosmetics

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

敏感肌, 常習的な疾患

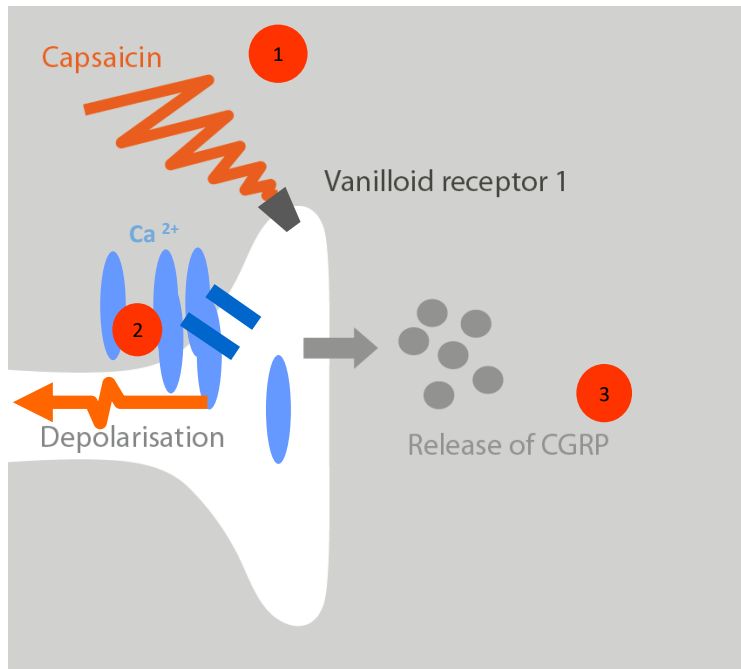
- 女性の60%と男性の40%は自分が敏感肌であると認識している
- 特徴:
 - 非病原性刺激 (風, 熱, 冷氣, 水, ストレス) への過剰応答
 - 紅斑やちくりとした痛み, 熱さ, 不快感といった自覚症状を招く
- 日光, 汚染環境, 物理的処理 (脱毛や髭剃り) のようなその他の因子は肌の敏感度を悪化させる傾向にある

肌の感覚システム



CGRP: Calcitonin Gene-Related Peptide, 刺激物質によって放出される

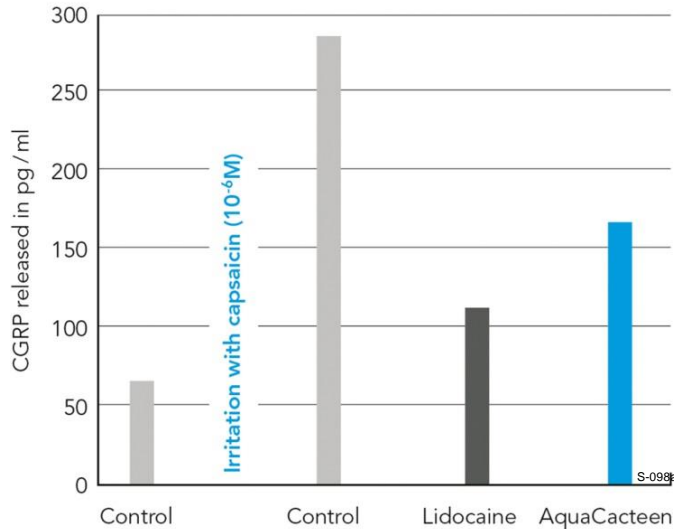
刺激からCGRPの放出まで



刺激

- ニューロンへのカルシウムの流入
- 電気信号
- ニューロンがCGRPを放出

ストレス因子 (CGRP)の放出を阻害



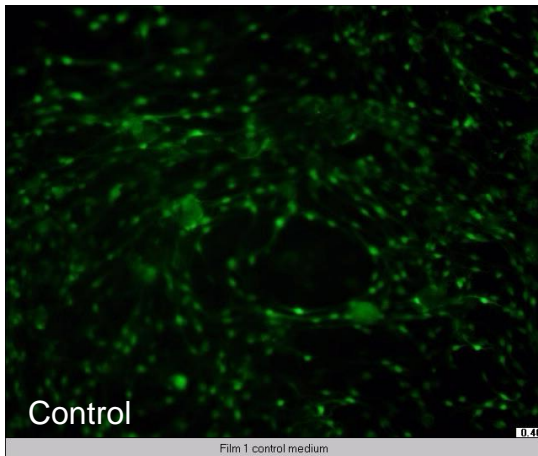
細胞種

- 感覚ニューロン - ケラチノサイト 共培養

試験デザイン

- AquaCacteen™ または Lidocaine とのインキュベーション
- カプサイシンで刺激
- 放出された前炎症性神経メディエーター CGRP (Calcitonin Gene-Related Peptide) の定量

ニューロンの電気信号伝達

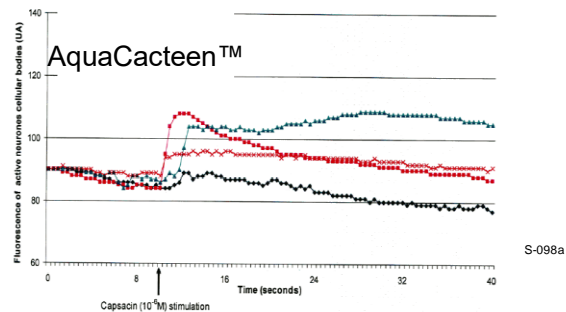
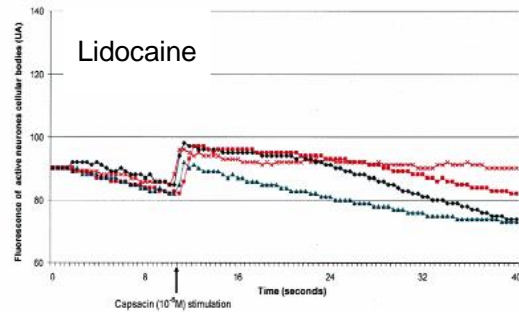
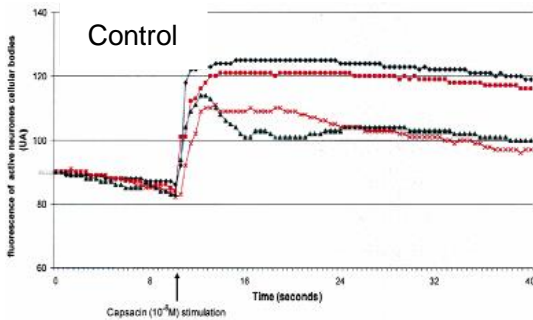


S-098a

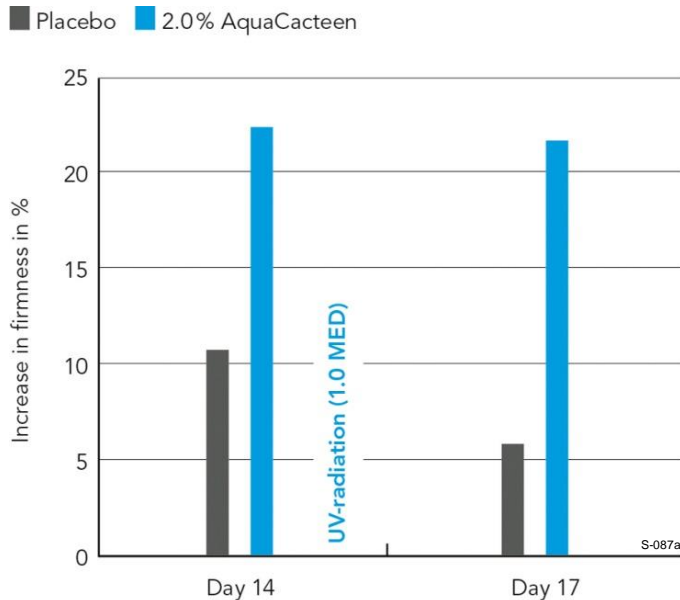
試験デザイン:

- 前ページの試験と同様の試験デザインと細胞培養
- 透過性蛍光マーカー単独の添加、または AquaCacteen™ もしくは Lidocainとの添加
- 顕微鏡を利用したの神経細胞中の電気信号伝達の評価(蛍光)

ニューロンの電気信号伝達

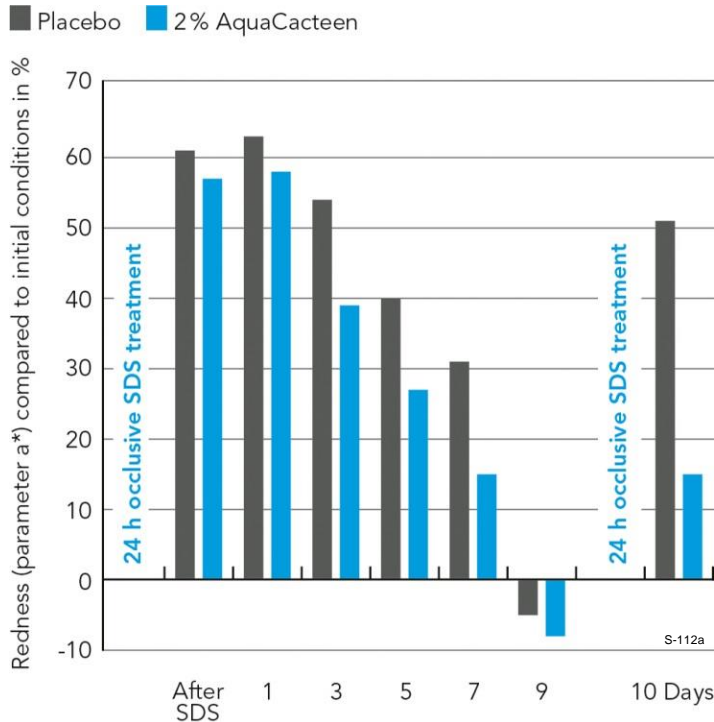


UV照射後の肌の引き締め



試験部位: 前腕内側
 被験者数: 20名 (女性)
 被験者年齢: 18-60歳
 使用: 1日2回、14日間
 分析機器: cutometer

長期間のスージング(沈静)効果



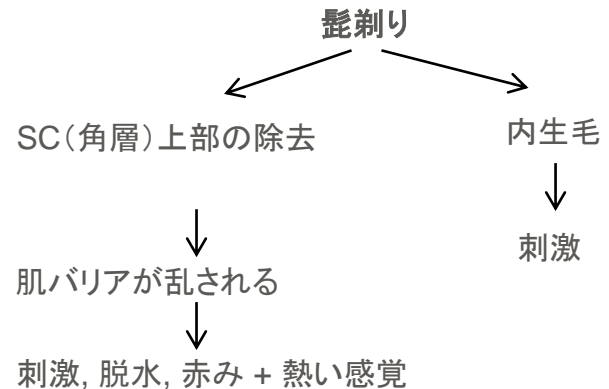
試験部位: 前腕内側
 被験者数: 20名 (10 男性/10 女性)
 被験者年齢: 20 – 55歳
 使用: 1日2回、9日間

ストレス: 2% SDS パッチ, 24時間
 分析機器: chromameter

男性の肌は髭剃りによって敏感肌になる

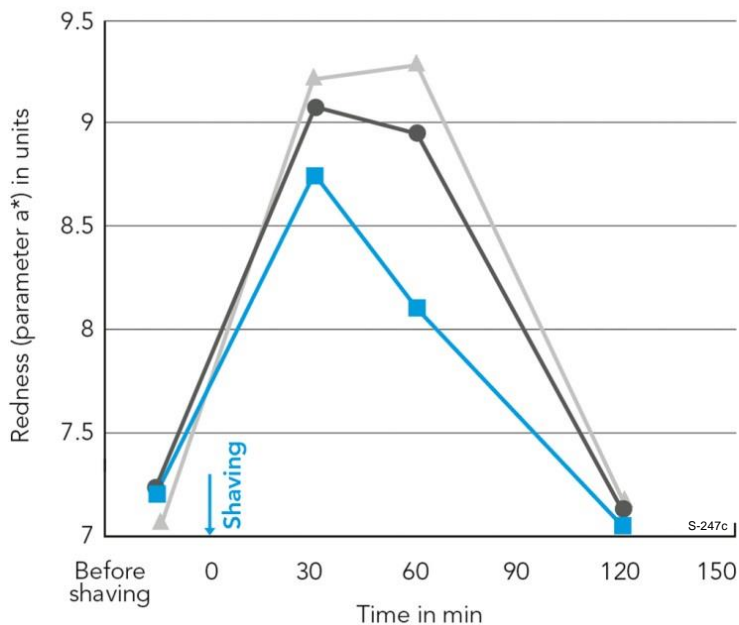


男性の肌は女性の肌とは異なる
(より厚く, 荒く, 油っぽい) が髭剃りの繰り返しの
よって敏感肌になる



髭剃り後の短期間の沈静効果

▲ Untreated ● Placebo ■ 2% AquaCacteen

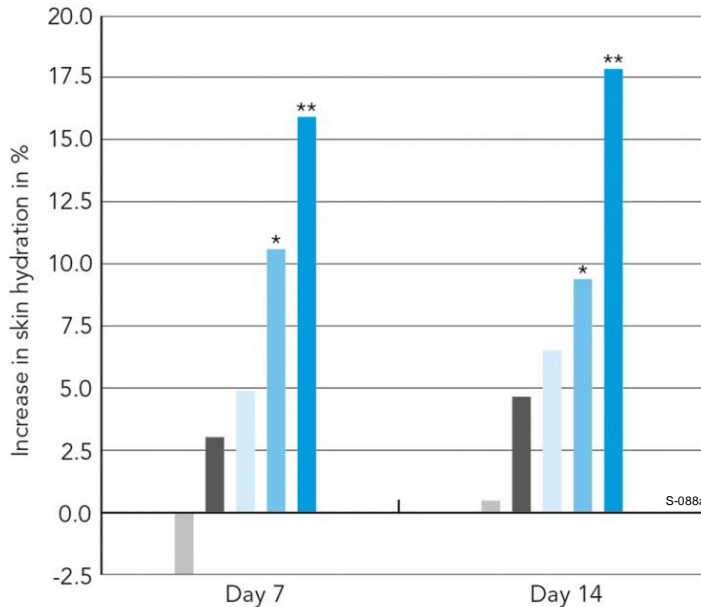


試験部位: 前腕内側
 被験者数: 20名, 男性
 被験者年齢: 35 – 65歳

使用: 髭剃り後すぐの単回(1回)塗布
 ストレス: シェービングフォームを使用して市販のカミソリで髭剃り
 分析機器: chromameter

すすぎ後でも肌を保湿

■ Untreated ■ Placebo ■ 0.1% AC ■ 0.5% AC ■ 2.0% AC



*p<0.05 versus untreated

**p<0.05 versus untreated, placebo, and 0.1% AquaCacteen

試験部位: 前腕内側
 被験者数: 20名 (女性)
 被験者年齢: 23-49歳
 使用: 1日1回, 14日間
 分析機器: corneometer

AquaCacteen™



訴求

- 炎症肌の沈静
- Rinse-off処方での利用でも肌を保湿
- 肌を保護して引き締める

応用

- Face care
- Body care
- Sun protection creams
- Bath and shower gels
- Men's care

マーケティング上の利点



- ECOCERT認証タイプ (AquaCacteen nc)あり
- 処方中のオーガニック比率を上げる
- Rinse-offと leave -on製品への包括的訴求
- 3 in 1: soothing (沈静) – hydrating (保湿) – firming (引き締め)
- 男性の肌でも試験済み

BULK CBD OIL black label

RICH WITH WIDE RANGE OF NEUTRAL
CANNABINOIDS

全成分表示名称

アサ種子油溶解タイプ：アサ種子油、アサ種子エキス

オリーブ油溶解タイプ：オリーブ果実油、アサ種子エキス：

粉末タイプ：カンナビジオール

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



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

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

ペーストで精製後にオイルに再溶解させているためTHCフリー（検出限界未満）

Hempの栽培（スロベニアとクロアチア）



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



100%
ORGANIC

抽出（超臨界二酸化炭素抽出）



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

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


NATECO₂



製造



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

Production of:

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



製造工程と由来




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

PRODUCT STATEMENT

To Whom It May Concern,

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

Ljubljana, 14th May 2019

PharmaHemp d.o.o.
CEO Andrej Sušnik

Pharma Hemp
Pharmahemp d.o.o.
Koprska ulica 106c
1000 Ljubljana, Slovenija
VAT: S111032413



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

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

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

Drying in dark place below 30°C



Separating seeds, stalks and stems from plant



Making pellets from seeds, stems, and stalks



Supercritical CO₂ extraction process of pellets (500 bars)



Packaging crude hemp resin in barrels



HPLC analyzing



Refinement



HPLC analyzing



Mixing and blending

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



HPLC analyzing



Filling in 10 ml bottles



Packaging in 10 ml bottles



Shipping to the customers

We have certified organic hemp extract (full spectrum).

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

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

Andrej Sušnik CEO

Pharma Hemp
Pharmahemp d.o.o.
Koprska ulica 106c
1000 Ljubljana, Slovenija
VAT: S111032413

規格

CBD crystalline powder

CBD クリスタリンパウダー

物性情報

特徴

アサの種子から精製したCBDの結晶。

組成

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

性状

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

菌分析

下記いずれも検出されない。

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

保存条件 / 保証期間

密閉容器に入れ室温または4°Cにて保存。製造から未開封で2年以上。

CBD Premium Black DROPS 6.6% in olive oil

CBD オイル

物性情報

特徴

アサの種子からCBDの結晶を精製し、それをオリーブ油へ溶解させた原料。

組成

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

性状

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

栄養価 (% by weight tFA)

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

菌分析

下記いずれも検出されない。

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

保存条件 / 保証期間

密閉容器に入れ室温または4°Cにて保存。製造から未開封で2年間。

DOCUMENTATION_3
Test certificate of CBD crystalline powder

Cesta v Gorice 8,
1000 Ljubljana, Slovenia

TEST CERTIFICATE No.: 2019-3845

ISSUED TO
PharmaHemp d.o.o.

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



CANNABINOID PROFILE

	wt%	mg/g	
CBDV	0,33	3,3	0,33 wt%
CBDA	BLQ	BLQ	
CBGA	BLQ	BLQ	
CBG	BLQ	BLQ	
CBD	99,53	995,3	99,53 wt%
THCV	BLQ	BLQ	
CBN	BLQ	BLQ	
CBC	BLQ	BLQ	
THC	BLQ	BLQ	
THCA	BLQ	BLQ	
TOTAL	99,86	998,6	

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

Authorization: Dr. Boštjan Jančar, CTO

Date: 13/12/2020

Signature:

TEST CERTIFICATE No.: 2020-520

ISSUED TO
PharmaHemp d.o.o.

Sample name: CBD DROPS PRM BLK 6,6% - olive oil
Sample type: Drops
Batch No.: DR06620139B
Method: PHL_RPC_10C
Date received: 18/05/2020
Date tested: 19/05/2020



Batch No: DR06620141B
ExpireDate: 11/2021

CANNABINOID PROFILE

	wt%	mg/g	
CBDV	0,96	9,6	0,96 wt%
CBDA	< LOQ	< LOQ	
CBGA	< LOQ	< LOQ	
CBG	0,31	3,1	0,31 wt%
CBD	6,65	66,5	6,65 wt%
THCV	0,61	6,1	0,61 wt%
CBN	< LOQ	< LOQ	
CBC	< LOQ	< LOQ	
THC	< LOQ	< LOQ	
THCA	< LOQ	< LOQ	
TOTAL	8,53	85,3	

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

Authorization: Dr. Boštjan Jančar, CTO

Date: 19/05/2020

Signature:

免疫ケア

CM-Glucan Forte

CM-Glucan JP

CM-Glucan Granulate



CM-Glucan Forte

Personal trainer to strengthen sensitive skin

The Hygiene Hypothesis 衛生仮説



都市部の子供たちは地方の子供たちと比べてアレルギー疾患 (アトピー性皮膚炎, 花粉症, 湿疹, ぜんそく) を患いやすい

→ 過度の個人の衛生状態に基づく

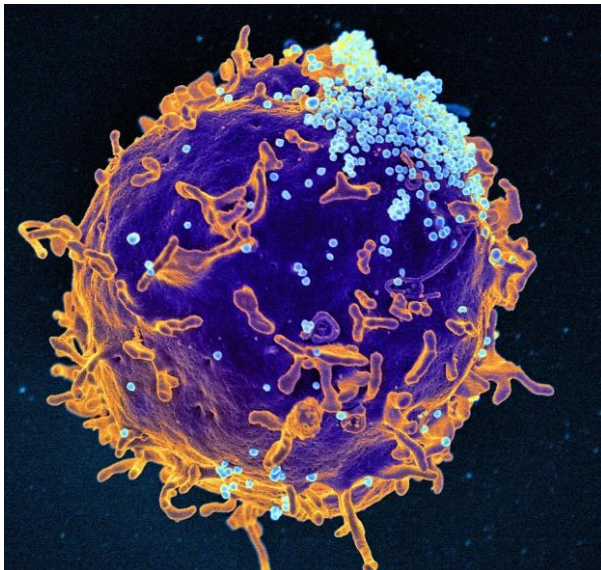
(1989, David Strachan)

免疫システムとアレルギー



- アレルギーは過敏性疾患である。免疫システムは各種物質 (アレルゲン, 花粉, 食品, 昆虫刺傷, 薬物) と反応する。
- 免疫システムはイムノグロブリンE (IgE) 抗体を産生することによってアレルゲンと過剰反応する。
- 抗体はアレルギー反応の原因となるヒスタミンや他の化学物質を放出するマスト (肥満) 細胞に結合する。

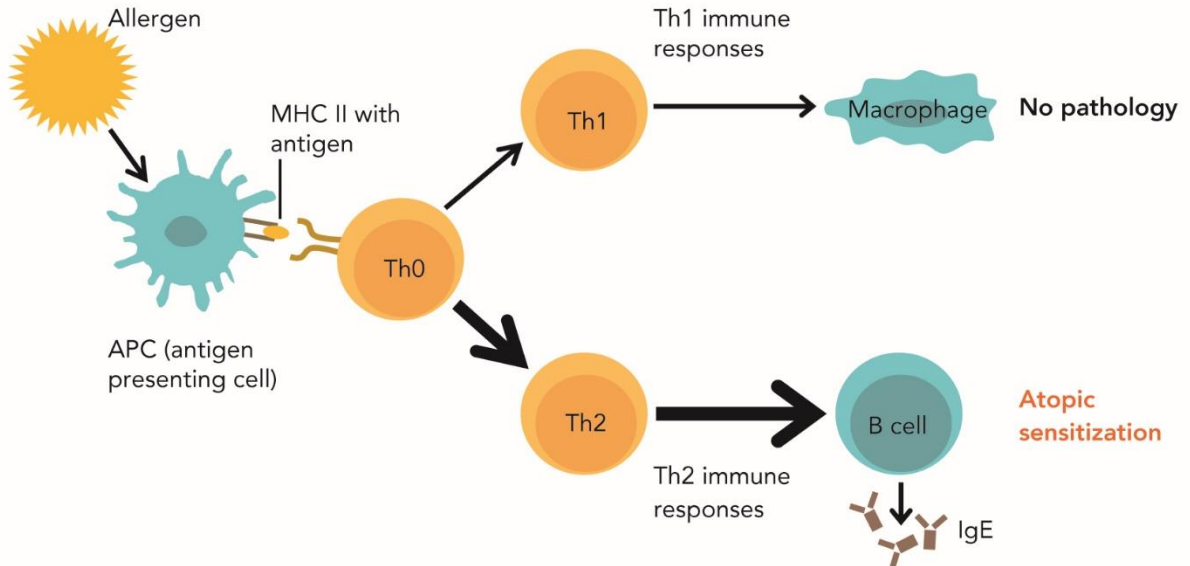
T Helper Cells - 免疫システムにおける重要細胞



- リンパ球 (白血球) の一種
- 骨髄で分化し、胸腺で成熟する (これがT細胞呼ばれる理由である).
- Powerful activators of effector cells エフェクター細胞 (マクロファージ, 細胞傷害性T細胞とB細胞) の強力なアクティベーターであるが、病原体を直接殺したり取り込むことはしない。
- 主な2つのサブタイプ: Th1 と Th2 細胞

アレルギー: Th2 経路の過剰反応

Hygiene hypothesis (衛生仮説): 幼少時代に微生物にあまりさらされていない場合、Th2において増加がみられ、Th1において減少がみられる。



Atopic Dermatitis (AD) : アトピー性皮膚炎

アトピー性皮膚炎とは？

- アトピー性皮膚炎 (AD) は慢性炎症性皮膚疾患である
- 傷ついた皮膚バリア → TEWLの上昇
- Itch-scratch-itch cycle (かゆみ-かく-かゆみのサイクル) : かゆみを解くために肌をひっかく苦しみ → 肌バリアは更に破壊され、シグナリング経路は炎症を起こすように活性化される。
- 微生物とアレルゲンが容易に侵入 → 更なる炎症へ



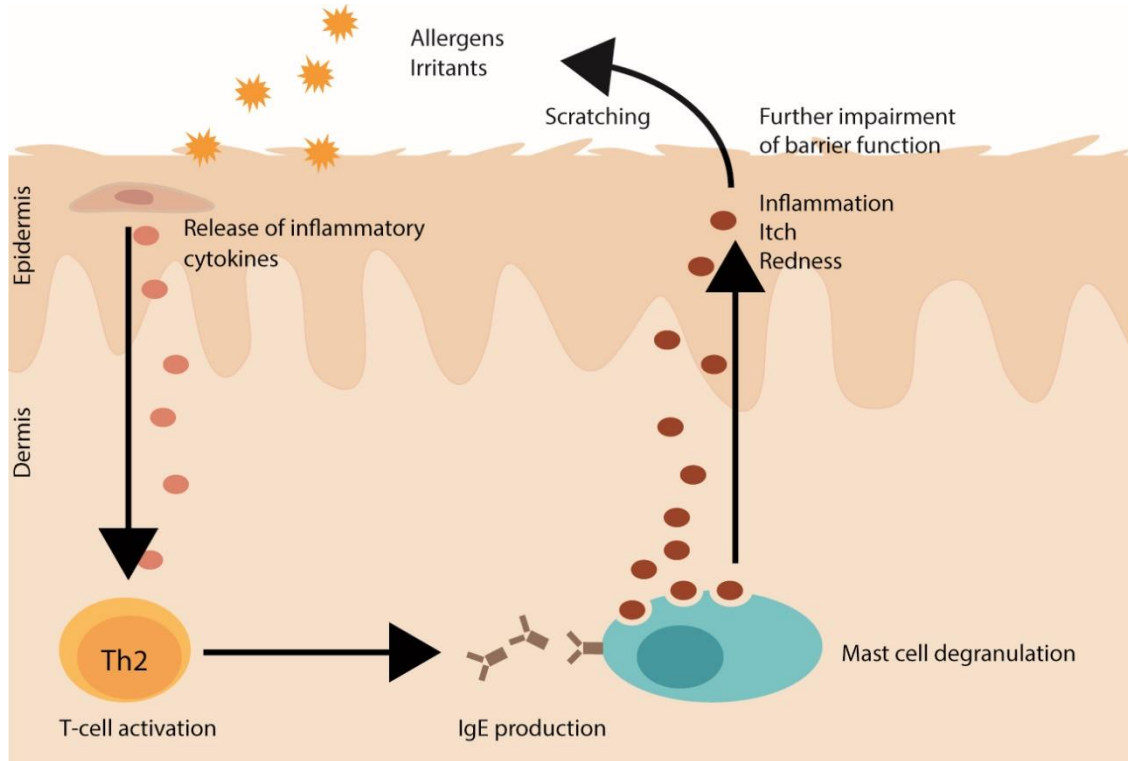
Atopic Dermatitis (AD) : アトピー性皮膚炎

AD の症状

- 強烈なかゆみ
- 乾燥, ひび割れたうろこ状の肌
- 肌の肥厚化(苔癬化)
- 肌の炎症
- しばしば重複感染に繋がる (e.g. *Staphylococcus aureus*)



Atopic Dermatitis



CM-Glucan Forte: 並外れた免疫向上アクティ ブ

全成分表示名称：カルボキシメチル- β -グルカンMg



CM-Glucan Forte はパン酵母由来の多糖
 β -グルカンを素原料としている。

β -グルカンは並外れた免疫向上能力をも
つ。

パン酵母由来の β -(1-3)-グルカンは1980
年代から最も研究されている免疫刺激
剤のうちの1つです。

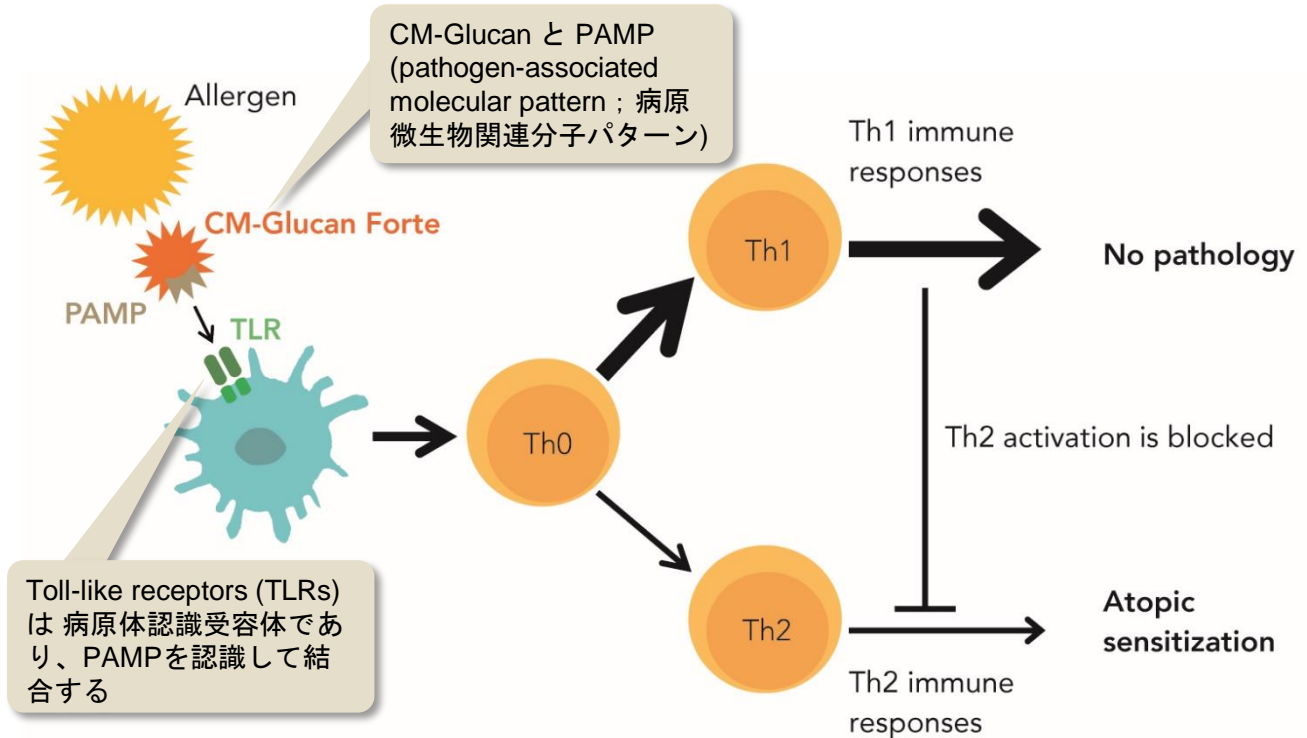
パン酵母 Beta-Glucan Immune Trainerとして活動



近年の科学的発見では酵母の β -グルカンはTh1応答を強化し、アレルギー特異的Th2経路を抑制することによって“immune trainer（免疫のトレーナー）”として作用する可能性があることがわかっている。

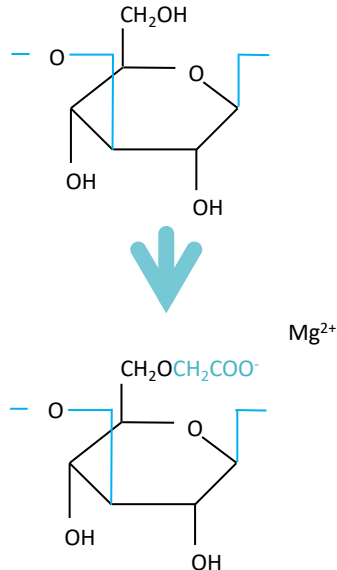
→ 酵母の β -グルカンはTh1/ Th2 システムのバランスを取り戻しIgE抗体の産生を減らす可能性がある。

免疫応答における Th1 Arm の強化



Glucan → CM-Glucan Forte

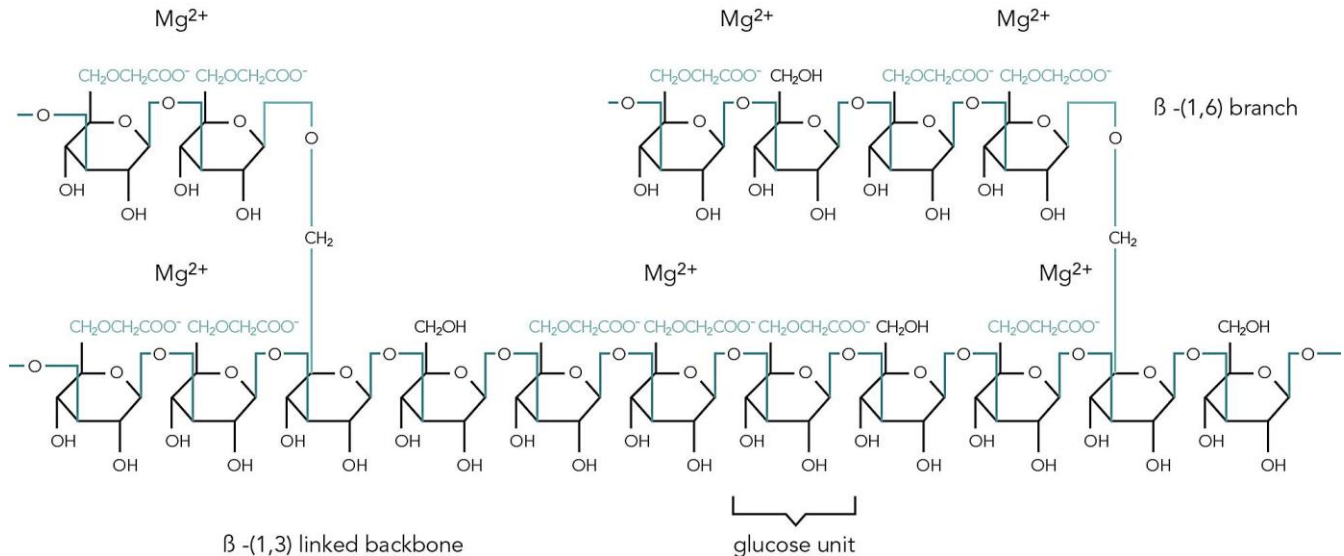
全成分表示名称：カルボキシメチル-β-グルカンMg



- パン酵母の細胞壁からの β-グルカンの抽出
- カルボキシメチル化 (置換度：0.75) → 水溶性
- Helical（ヘリカル）構造は生物学的機能を維持するようには修飾されていない
- 二価のマグネシウムイオンは巨大分子の三次元構造を決定して安定化させる

CM-Glucan Forte Molecule

Carboxymethyl $\beta(1,3)$ -(1,6) Glucan



試験 1-6

Allergens
Irritants

7. 肌バリア破壊, 重複感
染

1. 樹状細胞
によるアレ
ルゲンの取
り込み

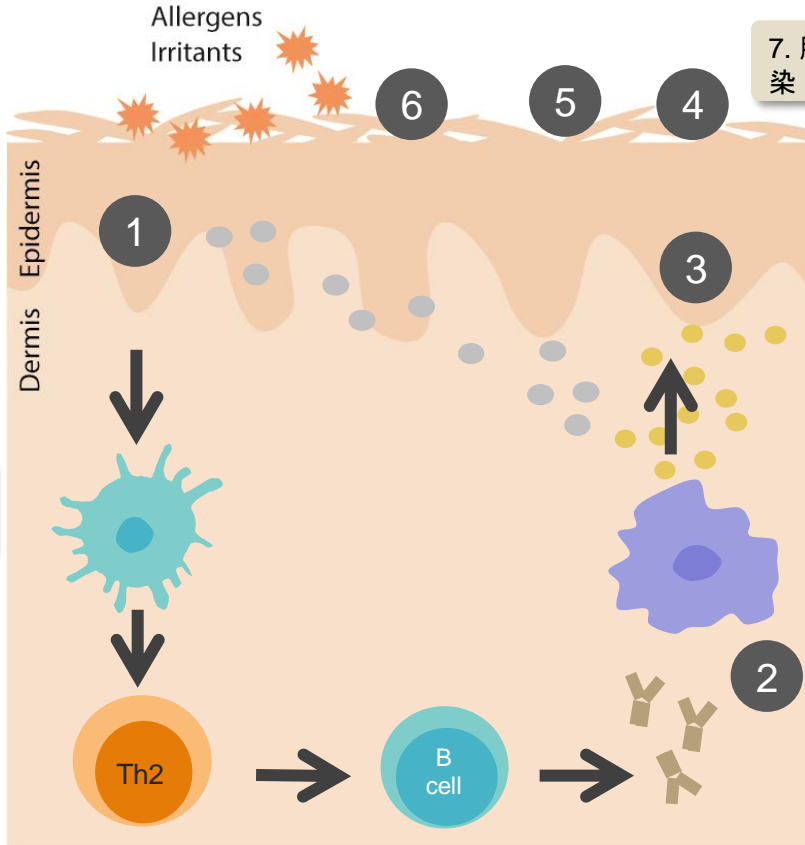
2. 樹状細胞活
性化

3. T細胞
活性化

6. 急性かつ慢性炎
症のメディエー
ターの放出

5. マスト細胞刺
激

4. IgE 抗体の放
出



1. CM-Glucan Forte の抗炎症作用の評価

IL-1 α (Interleukin 1- α)

- 炎症の発生, 熱や敗血症の促進を担う
- 上皮細胞により分泌されうる



Reconstructed human oral epithelium (RHOE):
ポリカーボネート膜上で
のヒト口腔ケラチノサイ
トの3D培養

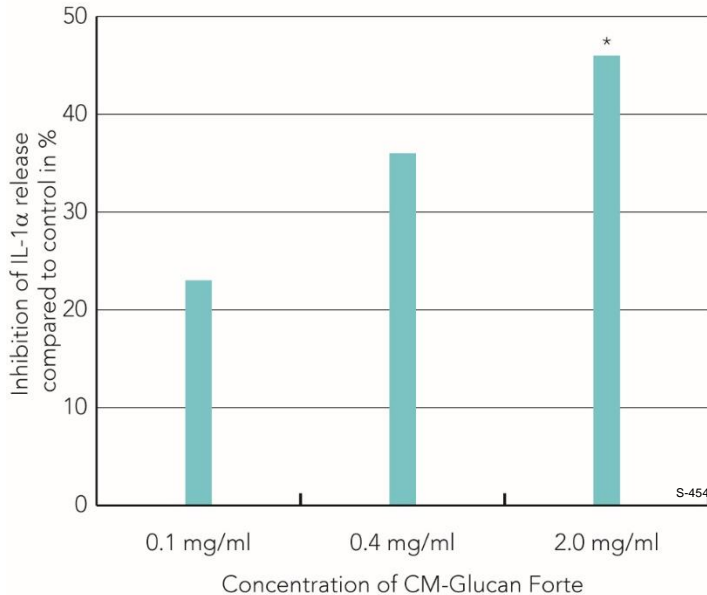
試験デザイン

- Reconstructed human oral epithelium (RHOE ; 再構築ヒト口腔上皮)で試験
- CM-Glucan Forteを局所的に添加した上皮を6時間プレインキュベートする
- RHOE を 0.2% SDS (炎症の誘導) と CM-Glucan Forte でインキュベーション

試験物質: 0.1, 0.4 or 2.0 mg/ml CM-Glucan Forte

試験パラメーター: IL-1 α の放出

1. CM-Glucan Forte の抗炎症作用



*p<0.01 versus control



CM-Glucan Forte は IL-1α
の放出を 46% 減少させる

2. CM-Glucan はB細胞中の IgE 放出を抑制

- IgE は寄生虫病を制御するために重要である
- 過剰な IgE はアレルギーの原因となる
- アトピーに悩む患者は血清 IgE レベルが上昇している
- IgE は最も強力な炎症反応を引き起こす能力をもつ

試験デザイン

Anti-CD40/IL-4-activated B
cells

+ 0.8 mg/ml CM-Glucan Forte



CM-Glucan Forte は IgE の放出
を 26% 抑制する

S-428

3. アトピー性皮膚炎モデルにおけるIL-8放出での CM-Glucan Forte の効果

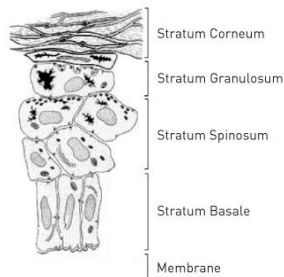
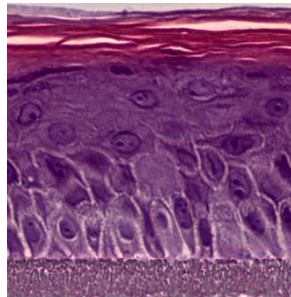
試験デザイン

IL-4/IL-13/IL-22/TNF- α (アトピー性皮膚の慢性期に典型的なサイトカイン混合物)によって活性化された Reconstructed human epidermises (RHEs ; 再構築ヒト表皮)
+ 0.5 mg/ml CM-Glucan Forte

試験パラメーター

Interleukin-8 (IL-8, 局所的炎症の主要パラメーター)の発現

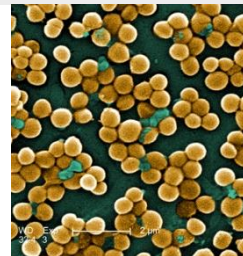
IL-8 は乾癬皮膚のケラチノサイトによって強力に発現させられケラチノサイトの増加を誘導する



CM-Glucan Forte は IL-8 の放出を53% 減少させる

S-428

4. 肌感染の制御



S-428

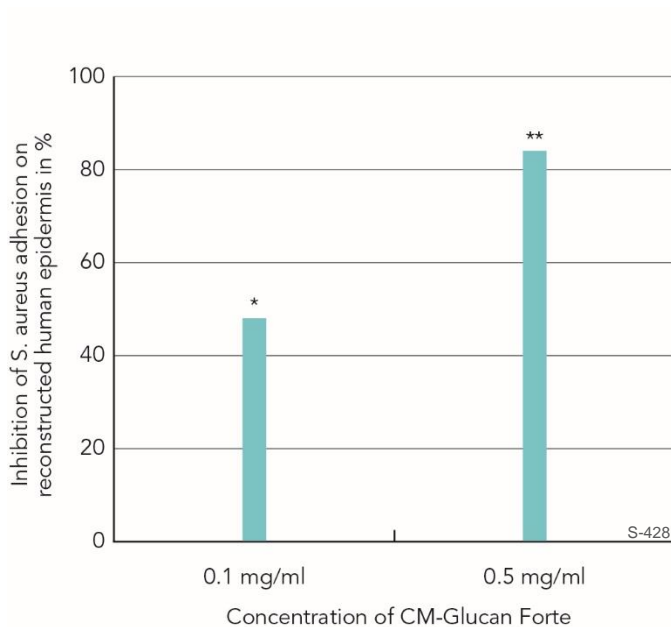
肌バリアがダメージを受けた時（アトピー性の皮膚において）*Staphylococcus aureus* が組織に乾癬可能となる

→ ニキビ, 膿痂疹, フルンケル（できもの）, 膿瘍

試験デザイン

1. Reconstructed human epidermises (RHEs : 再構築ヒト表皮) を CM-Glucan Forte で前処理し、放射線ラベルした (^3H -adenine) *Staphylococcus aureus* bacteriaバクテリアを感染させた
2. RHEsを洗浄。シンチレーション計測で残った *S. aureus* を検出

4. 肌感染の制御



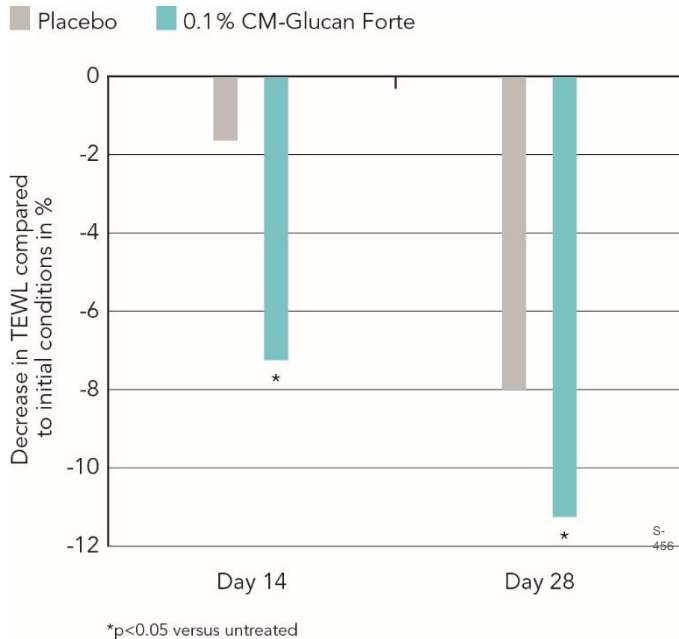
* $p < 0.05$ versus control

** $p < 0.001$ versus control



CM-Glucan Forte はアトピー性皮膚における感染に関与する *Staphylococcus aureus* を減少させる

5. CM-Glucan Forte は肌バリアを強化する



被験者: 20名 (14 女性, 6 男性), 27- 61歳

過去にADを患ったが試験期間中は症状のない者

製品: Emulsion + 0.1 % CM-Glucan Forte, プラセボ

使用:

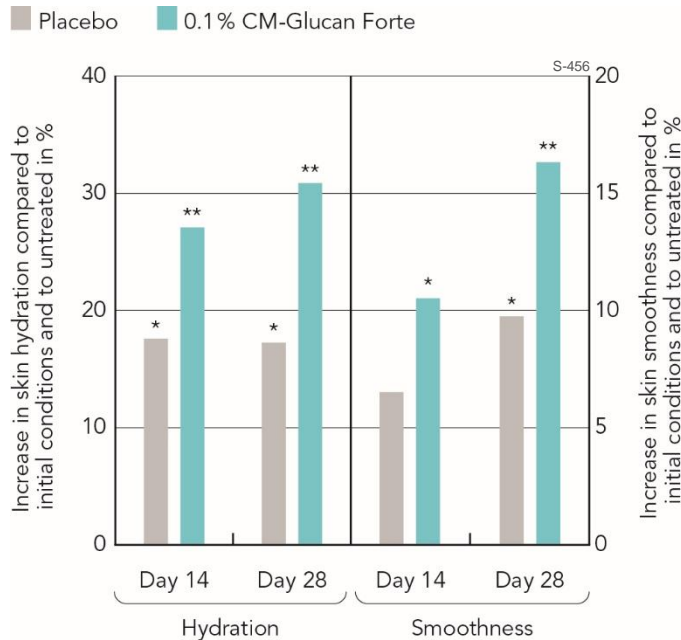
1日2回, 28日間, 前腕内側

パラメーター: 肌の水分 (コルネオメーター), 荒さ (PRIMOS), TEWL (tewameter)



CM-Glucan Forte はTEWLを減少させる
→ 肌のバリア機能を強化

5. CM-Glucan Forte は肌バリアを強化



CM-Glucan Forte は水分と滑らかさを向上させる

*p<0.05 versus untreated

**p<0.05 versus untreated and placebo

6. CM-Glucan Forte は皮膚炎の6症状の軽減を補助

皮膚炎に苦しむ10名に対して臨床試験を実施

試験製品:

Emulsion containing 0.04 % of CM-Glucan Forte

使用:

Eczema patchにて 1日2回を7日間

結果:

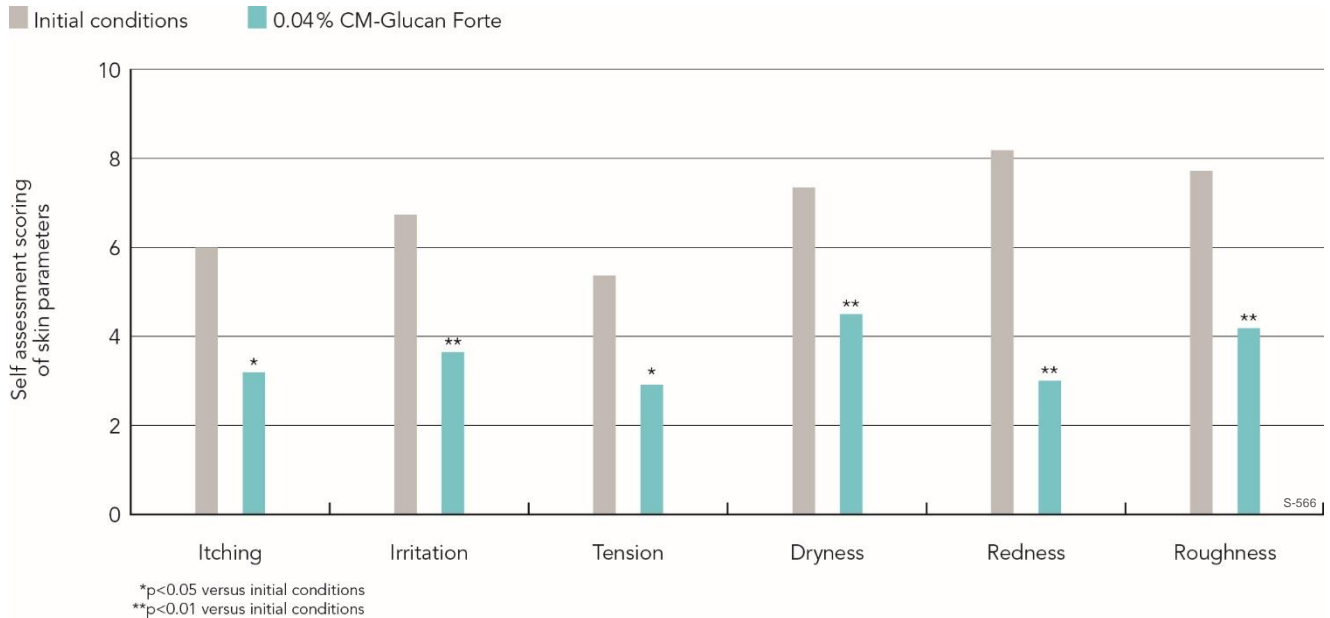
CM-Glucan Forte はアトピー性皮膚炎の6症状の軽減を示した。

+ 肌を即時に楽にする: 80%

+ 肌全体の状態が改善: 70%

+ “General well-being (一般的な幸福度)”の向上: 70 %

6. CM-Glucan Forteは皮膚炎の6症状の軽減を補助



CM-Glucan Forte

訴求点



- 肌の免疫システムのバランスを取り戻す
- 炎症を起こした肌を沈静化
- 敏感肌、かゆみを沈静化
- 1週間以内に肌の不快感を軽減

CM-Glucan Forte 応用



- 炎症を起こした肌や頭皮
- アトピー性状態になりやすい肌
- 敏感肌ケア

CM-Glucan Forte マーケティング上の利点



- Th1/ Th2 活性のバランスを整える初めての化粧品原料
- 純粋な単一物質
- 皮膚科学活性を持つ化粧品原料
- アトピー性皮膚炎の6症状を軽減するアクティブ原料
- 試験により多段階カスケード反応における活性を証明済み
- 特許取得済み製造プロセス
- Host society award 受賞 (IFSCC 2015)

寒暖差や湿度変化や環境変化適応

MossCellTec No.1



MossCellTec™ No. 1

Enhances cell nucleus function for resilient skin



Moss: First Plants on Earth



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

Moss Evolution



今日まで, Moss (コケ) は最初に休
閑地に定着する。

干ばつへの抵抗力をもつために下記
の必須特性をもつ:

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

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



下記の理由によりコケを持続的に収集することは困難である:

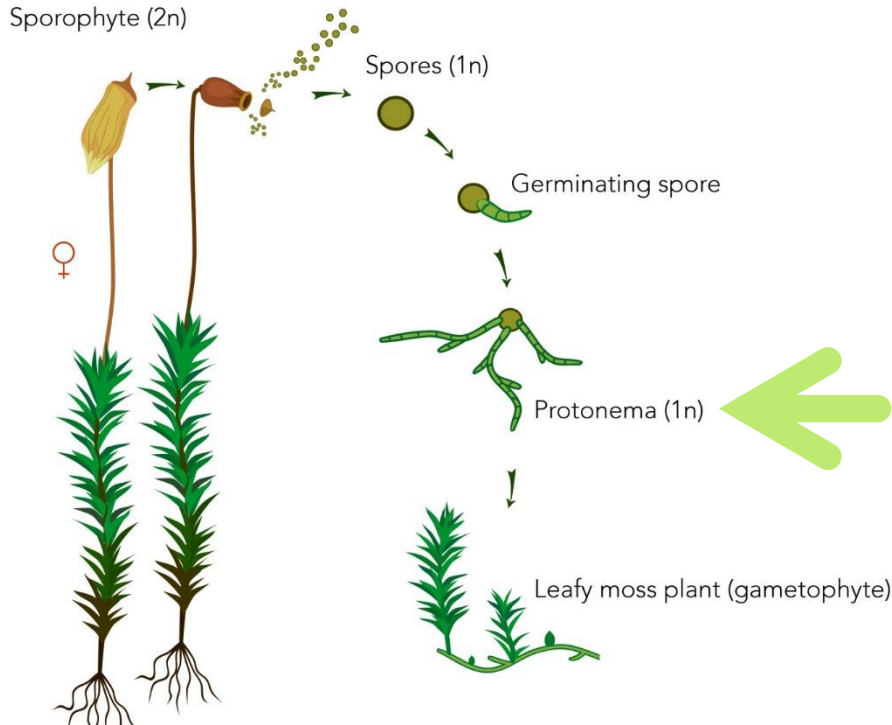
- 成長が遅い
- 多くの種は保護されている
- 種の特정이困難 → 混合された種
- 毒素が蓄積されている → 精製が必要

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

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

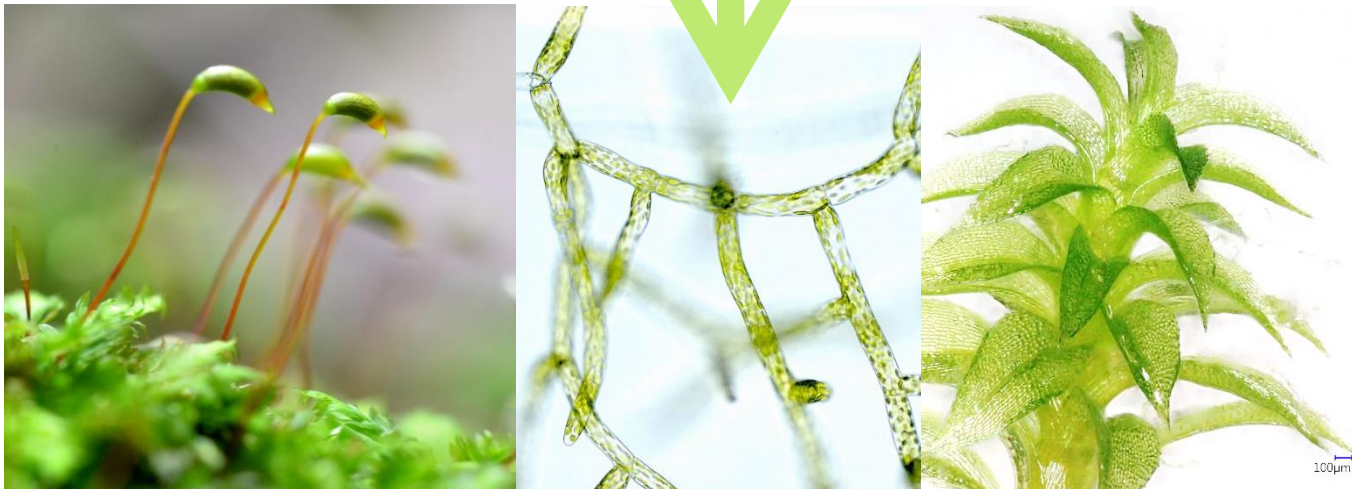


孢子からコケ植物へ

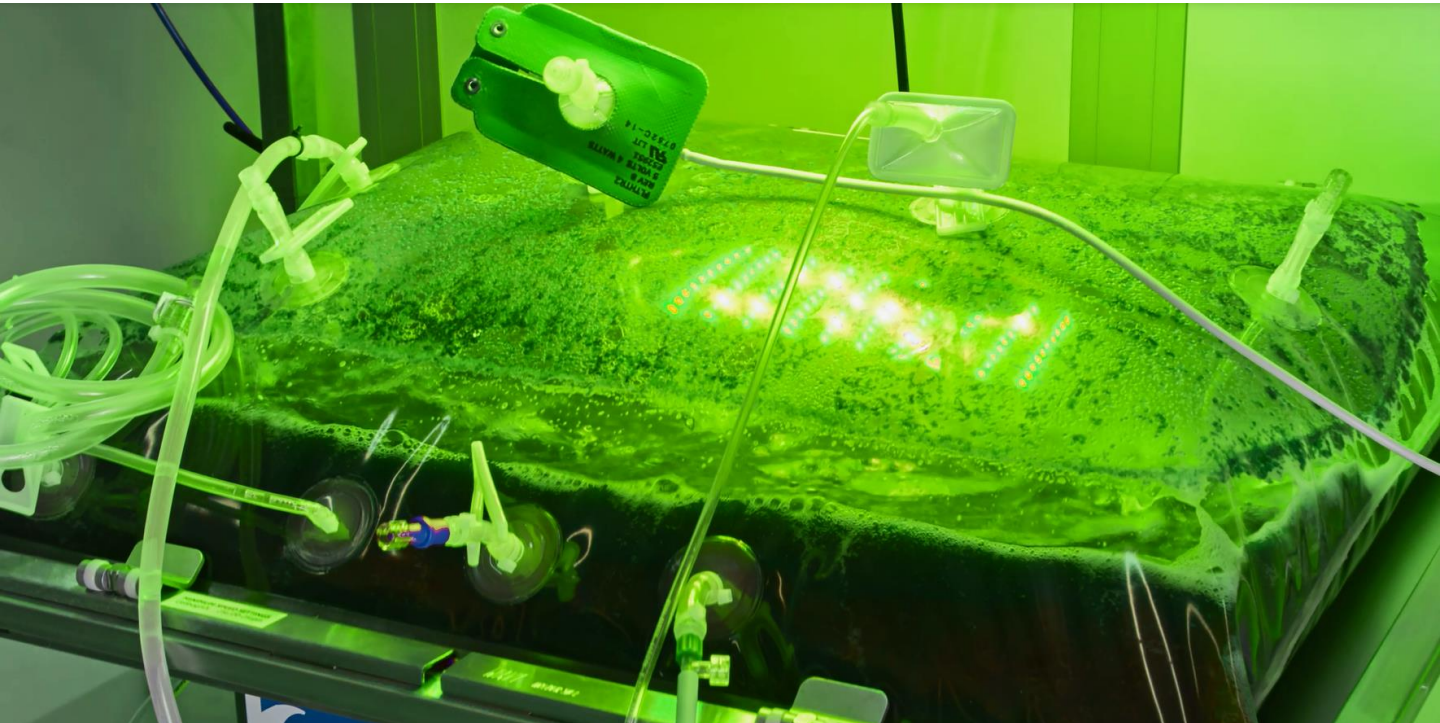


Moss Protonema (コケ原系体)

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



MossCellTec™: コケ原系体の培養



Marketing Benefits of MossCellTec™



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

MossCellTec™ No. 1 組成

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

INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

Phytol (and) Isomalt (and) Aqua/Water

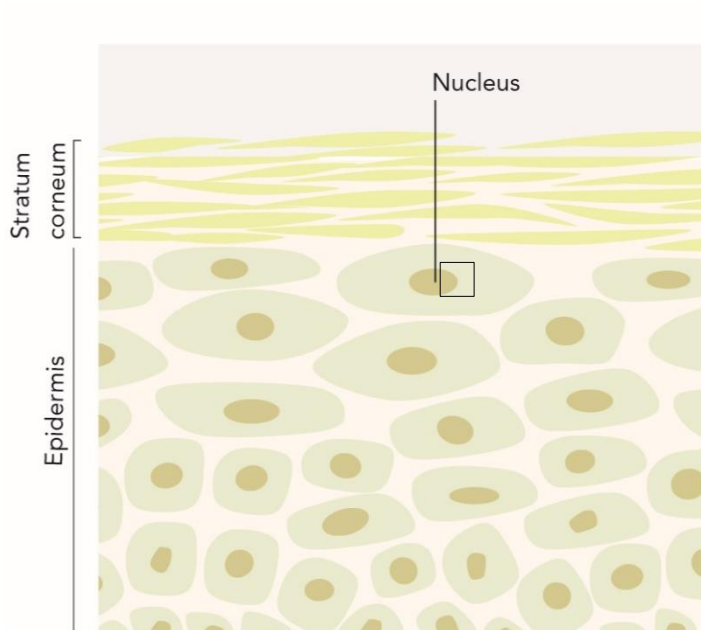
全成分表示名称

フィトール、イソマルト、水

推奨配合量: 2 %

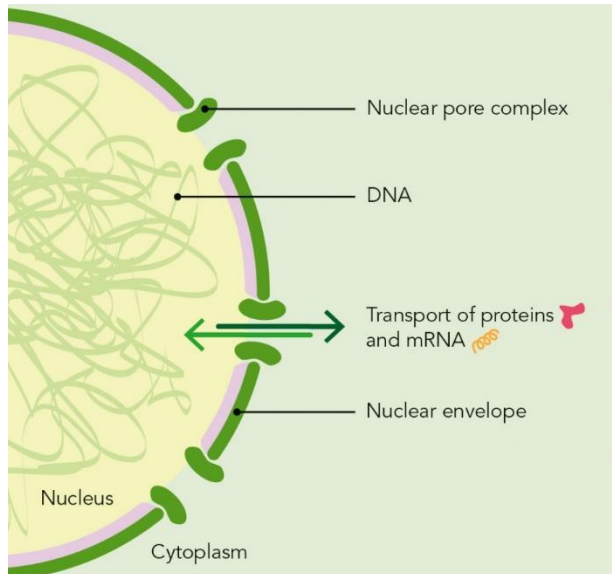


肌細胞の細胞核



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

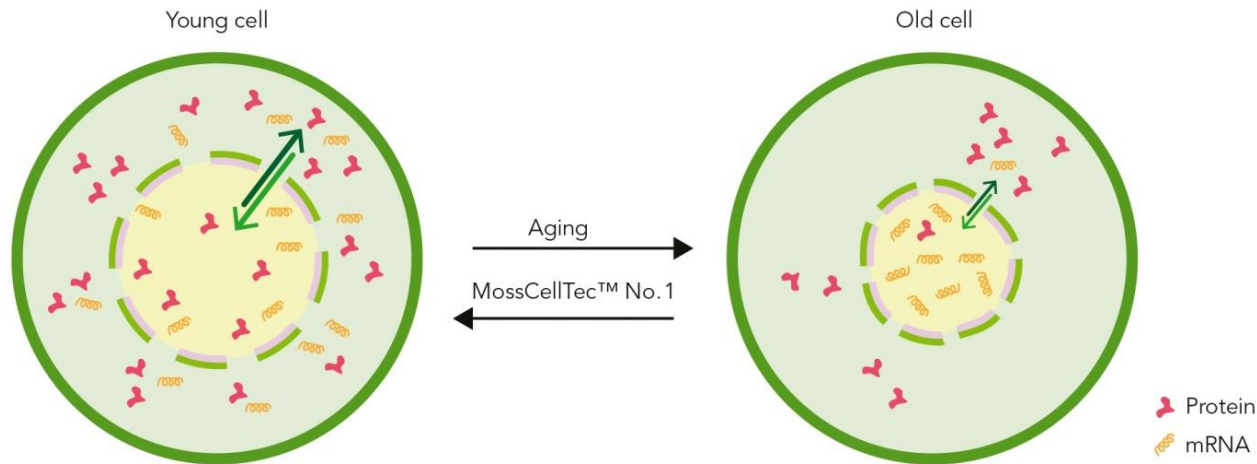
The Nuclear Pore Complex (NPC ; 核膜孔複合体)を通じての核内外の輸送



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

→ 毎秒核内外に5百万分子ほどが輸送されている

老化した細胞では各内外への輸送能が衰える



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

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

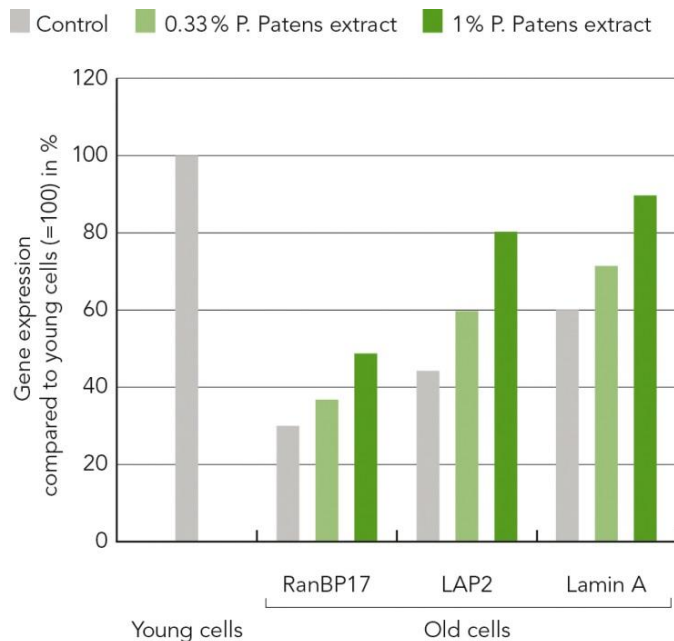


細胞核の健康マーカーの保護

試験デザイン

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

細胞核健康マーカーの保護



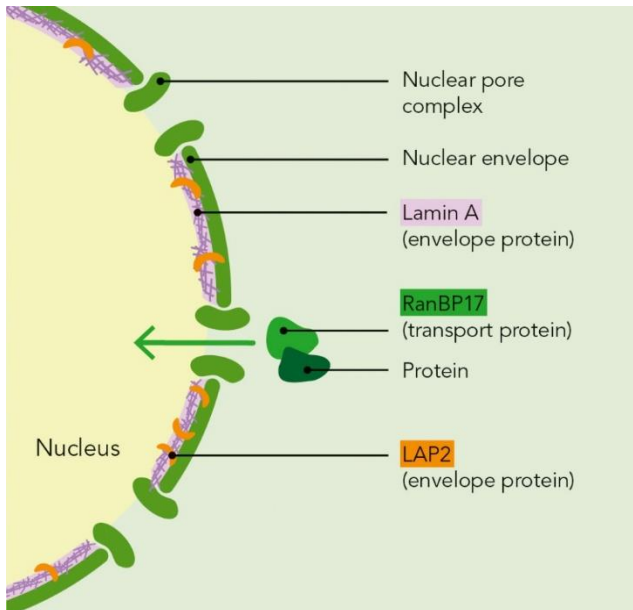
1. RanBP17, LAP2 や Lamin A といった3つの遺伝子は老化したケラチノサイトでは若いケラチノサイトと比較して24時間後の発現が減少した

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



細胞核遺伝子の活性化効果。老化にかかわらず細胞核の構造と活性を保護・活性化

The Nuclear Pore Complex (核膜孔複合体) の輸送能力



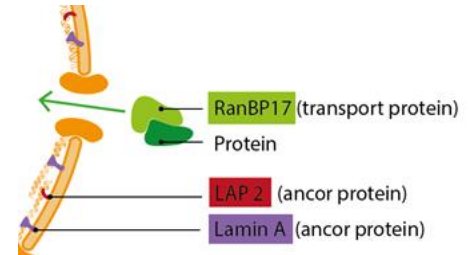
ケラチノサイトの細胞培養実験において核輸送に重要な遺伝子がMossCellTec™No. 1で刺激されることがわかった:

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

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

核と老化

RanBP17



RanBP17 (=RAN binding protein 17)

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

→ 老化、老化に関連した脳障害

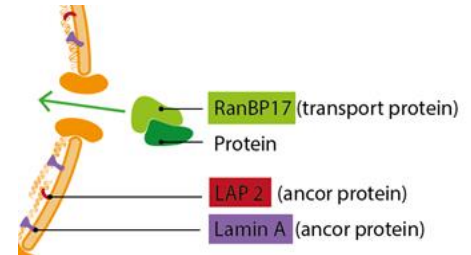
Cell Stem Cell, 2015 Dec 3;17(6):705-18. doi: 10.1016/j.stem.2015.09.001. Epub 2015 Oct 8.

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

Mertens J¹, Paquola AC¹, Ku M², Hatch E³, Böhnke L¹, Ladjevardi S¹, McGrath S¹, Campbell B¹, Lee H¹, Herdy JR¹, Gonçalves JT¹, Toda T¹, Kim Y¹, Winkler J⁴, Yao J⁵, Hetzer MW², Gage FH⁶.

核と老化

LAP2



LAP2

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

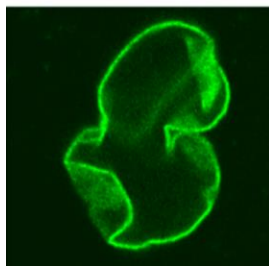
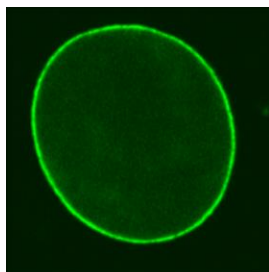
→ LAP2 は老化肌では減少することが分かっている

Progeria (早老症)



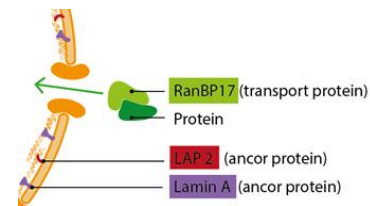
- Adalia Rose 10歳.
- Children suffering from ‘progeria (早老症)’ に苦しんでいる子供たちは健康的に生まれ、人生の最初の10-24か月間は健康的な状態にいる
- 非常に早期に老化のサインが現れる。すぐに彼らは高齢の人の外見をもつようになる
- 彼女はTwitterで 370,000人以上のフォロワーを持ち、Facebookでは6百万人のファンを持つ

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



Lamin A

- 核膜内側のタンパク質
 - Laminaに関連
 - 誤って処理されたLamin Aを誘導する変異は**progeria**（早老症）の原因となる（通常よりも急速に老化してしまう遺伝的疾患） → 核が丸い形状を持たない
 - 誤って処理されたLamin Aは正常な老人でも高レベルで検出される
- Lamin A は天然の老化マーカーであり、老化の原因でさえある
- 細胞核は老化過程において重要である





肌バリアの質の強化

試験デザイン

細胞: 正常ヒト表皮ケラチノサイト

試料: 1% *Physcomitrella patens* extract

パラメーター: 肌バリア機能、表皮マトリクスや水分に關与する遺伝子の発現

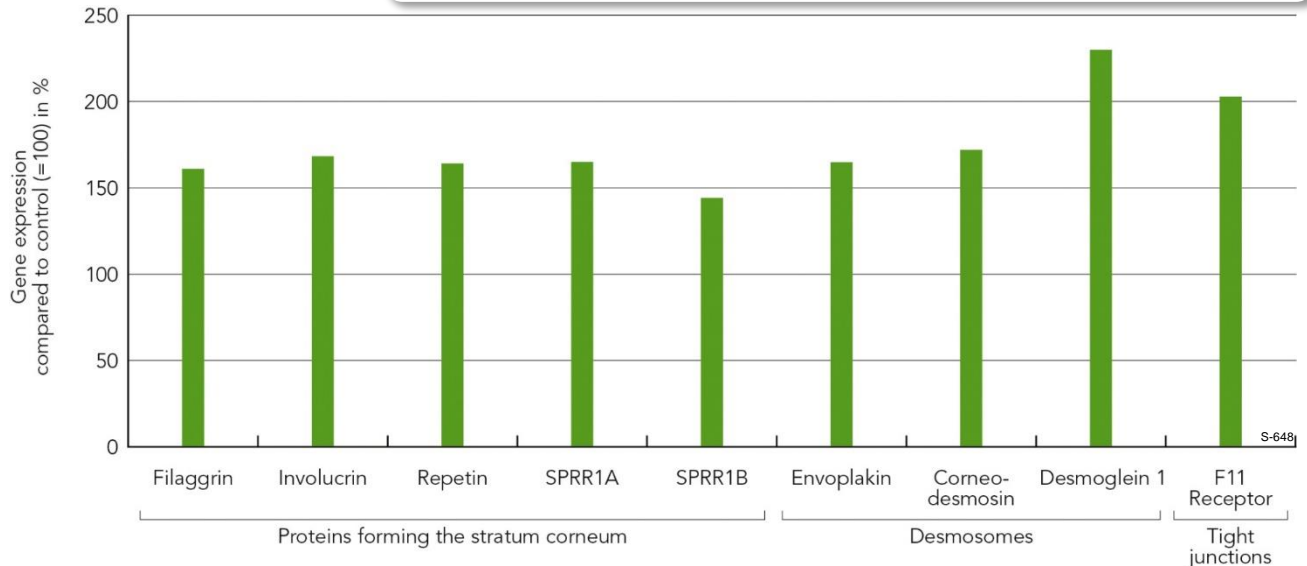
肌バリアの質の強化



P. patens は2つの重要なグループの発現を向上させた:

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

■ 1% *P. Patens* extract





気候ストレスへの順応性の向上

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

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

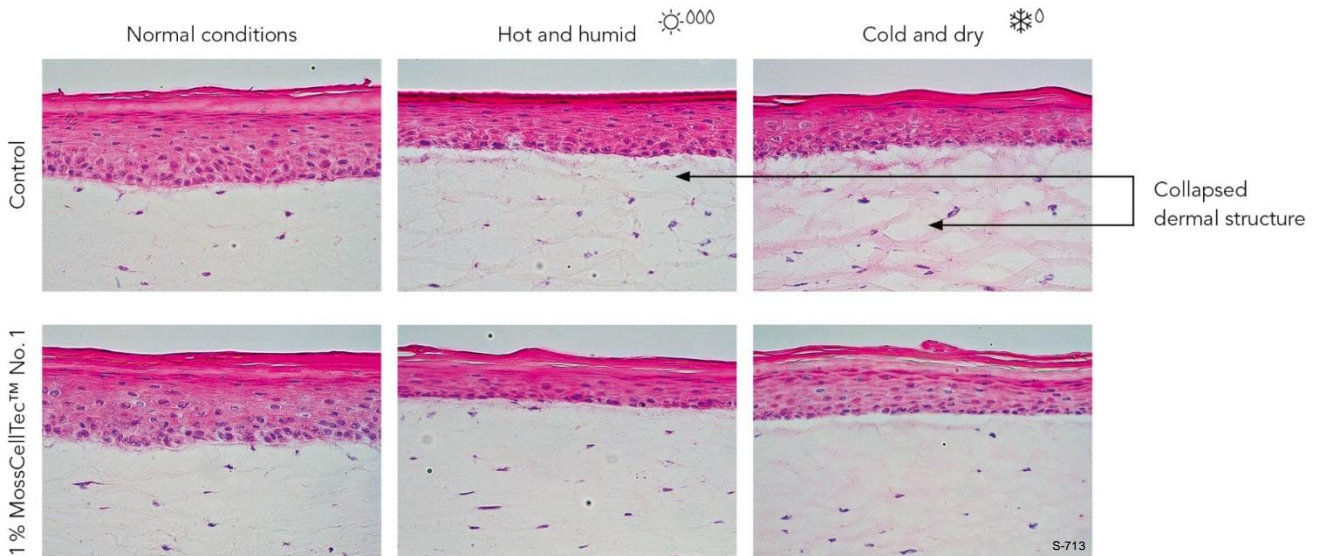
条件

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

Readout:

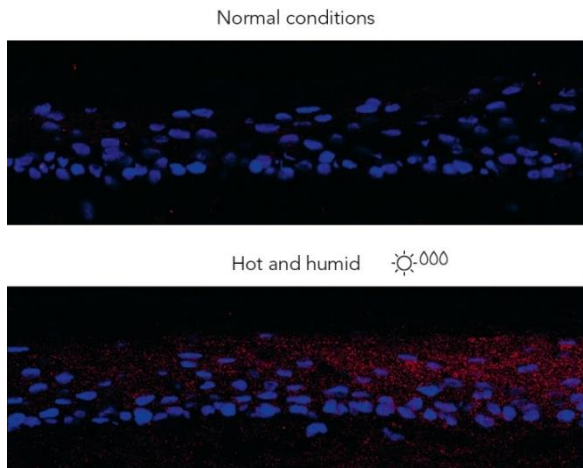
- Hematoxylin-eosin染色 → 真皮/表皮構造
- ストレスマーカー LCE1Aの免疫染色

環境変化への肌の適応



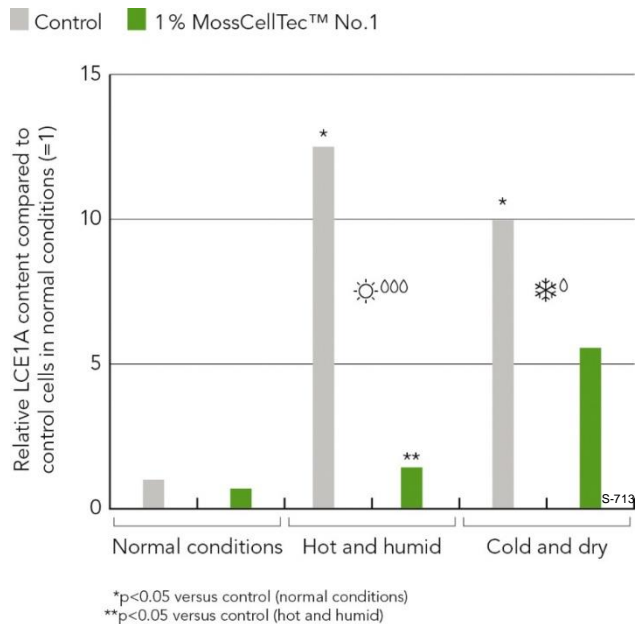
高温多湿と寒冷乾燥環境は真皮のコラーゲンネットワークに著しい可視的変化をもたらす
→ MossCellTec™ No. 1での処理はこのダメージから肌を保護する

環境変化への肌の適応



blue = cell nuclei (DAPI)

red = LCE1A



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

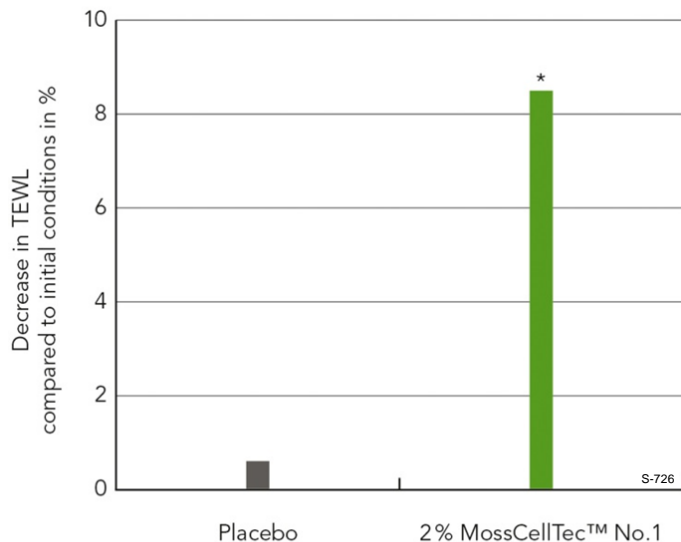


Reinforcement of the Skin Barrier Quality

試験デザイン

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

肌バリアの改善

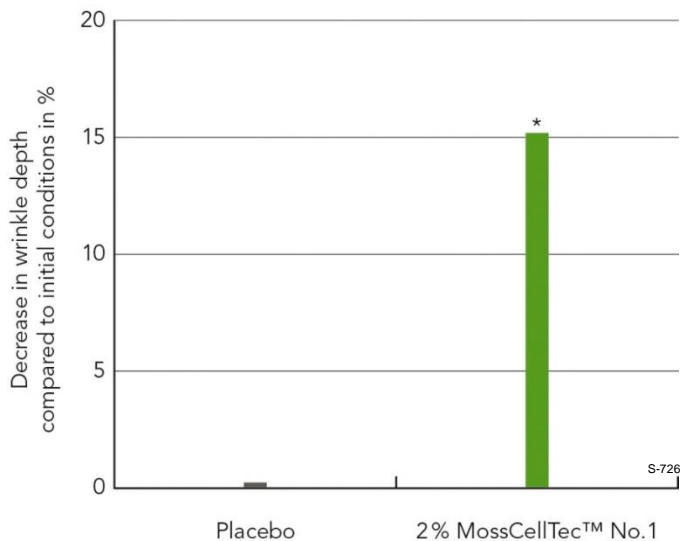


* $p < 0.05$ versus initial conditions and placebo



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

シワの深さの改善



*p<0.05 versus initial conditions



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



MossCellTec™ No. 1 は異なる環境への肌順応性を改善

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

被験者: 23 (女性, 39歳 – 53歳, 平均: 45.4歳)

製品使用: 1日2回を14日間。顔面の半分。プラセボは顔面のもう半分に塗布

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

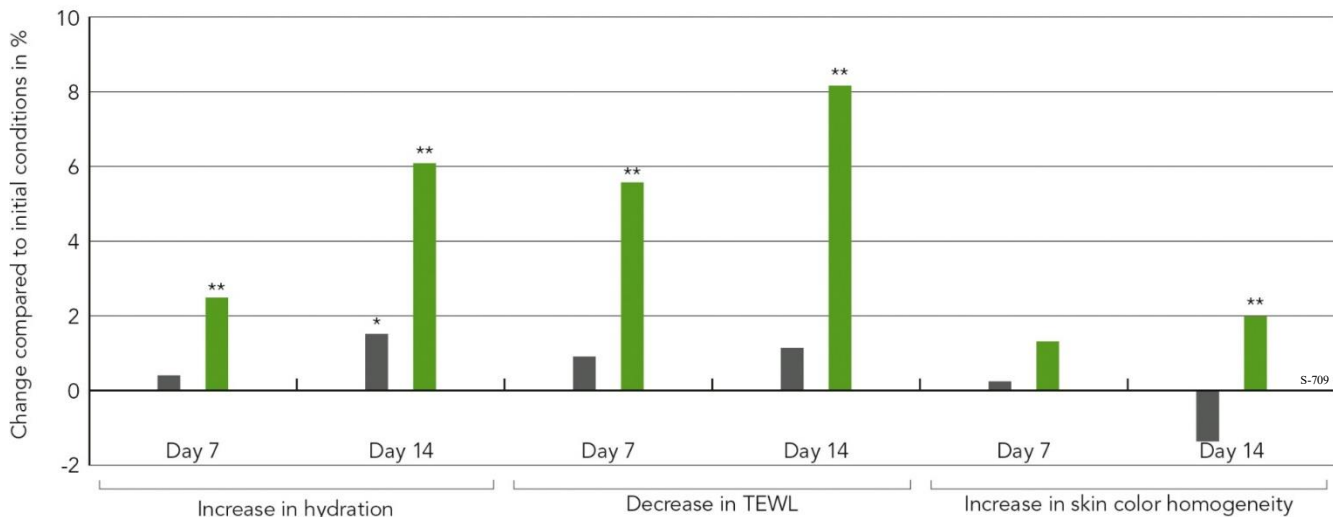
被験者の肌は外の暑さ・湿気と屋内の冷房との間の急激な変化に順応しなければならない。

パラメーター:

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

MossCellTec™ No. 1 は異なる環境への肌 順応性を改善

■ Placebo ■ 2% MossCellTec™ No.1



*p<0.05 versus initial conditions

**p<0.05 versus initial conditions and placebo

MossCellTec™ No. 1 は著しく改善:

肌水分

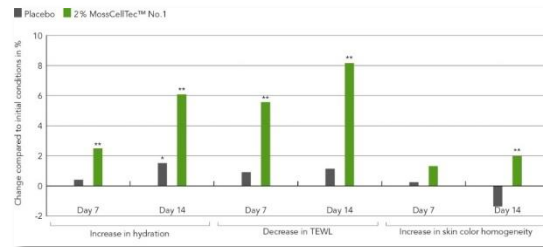
→ 6 % (up to +17.5 %)以上向上
被験者の100%でポジティブな効果

TEWL

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

肌の均質性

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



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

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

Before



Volunteer 22

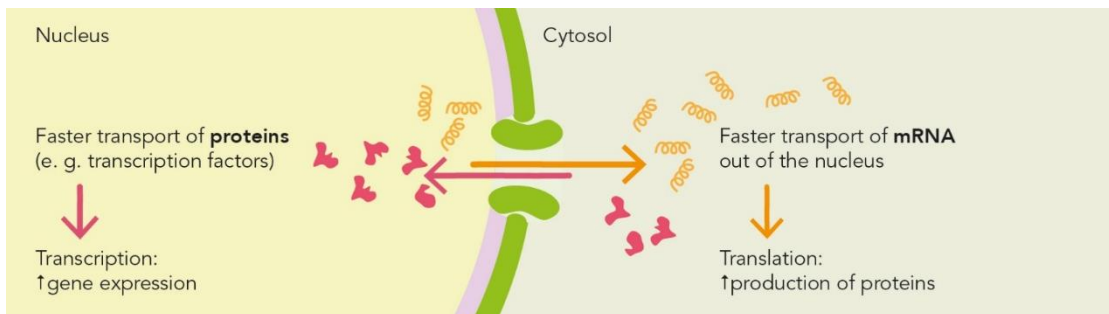
After 2 weeks



S-709/ © Mibelle Biochemistry

→ たった2週間で肌トーンの均質性が向上し毛穴が目立たなくなった

MossCellTec™ No. 1 の利点



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

→ 細胞が環境の影響や変化により早く適応することが可能となる

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

→ アンチエイジングコンセプトの主要なアクチベーターである

MossCellTec™ No. 1



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

MossCellTec™ No. 1

応用とマーケティング上の利点



COSMOS
APPROVED



応用

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

マーケティング上の利点

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

MossCellTec™ No. 1

Three Gold Innovation Prizes

in-cosmetics®
global



GOLD

in-cosmetics®
north america



GOLD

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



1. Prize Category Most Innovative Raw Material



ウイルス対策

Alpine Rose Active



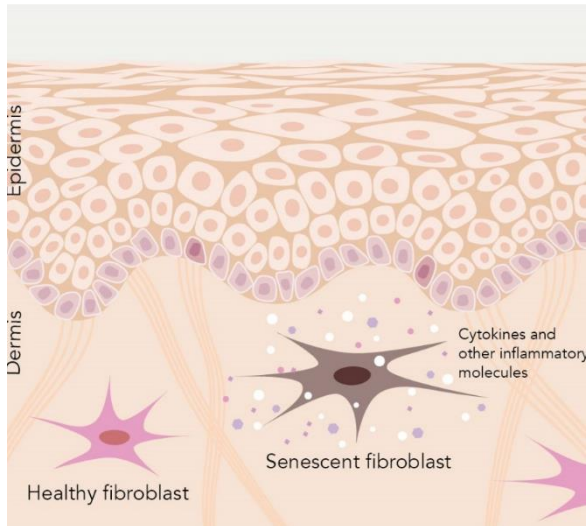
Alpine Rose Active

Clearing age-promoting cells

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



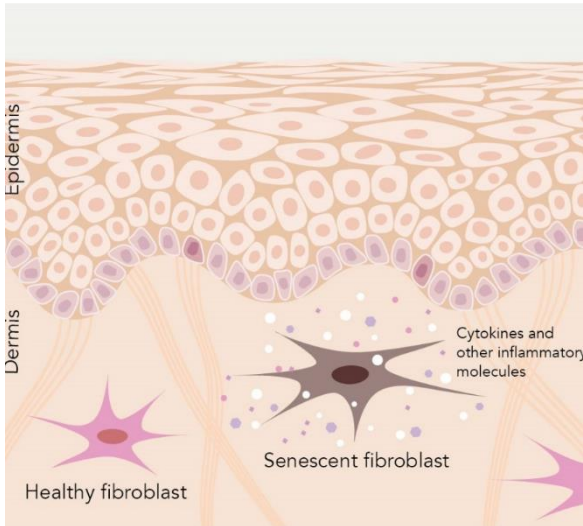
Senolytics（老化細胞除去） 新たなアンチエイジングコンセプト



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

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

Senolytics: 老化促進細胞を除去して肌をきれいにする



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

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

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

Alpine Rose

最も象徴的なスイスアルプス植物の1つ



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

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

Alpine Rose

最も象徴的なスイスアルプス植物の1つ



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

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

Alpine Rose Active 組成

全成分表示名称

ロドデンドロンフェルギネウムエキス、グリセリン、水

INCI (EU-Declaration / PCPC-Declaration)

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

COSMOS approved*, Ecocert certified**

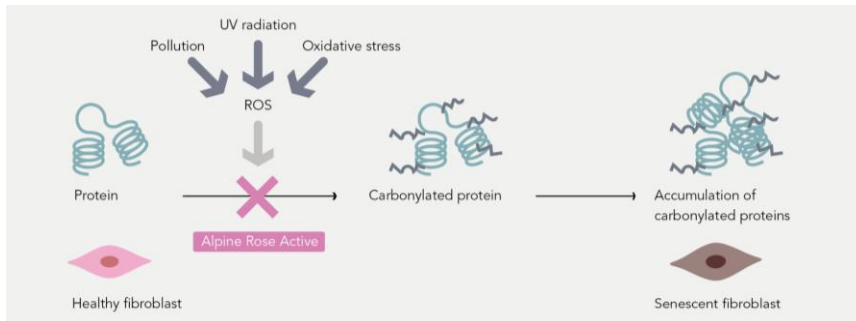
推奨配合量: 1 – 3%

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

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

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

タンパクのカルボニル化 - 細胞老化のマーカー



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

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

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

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

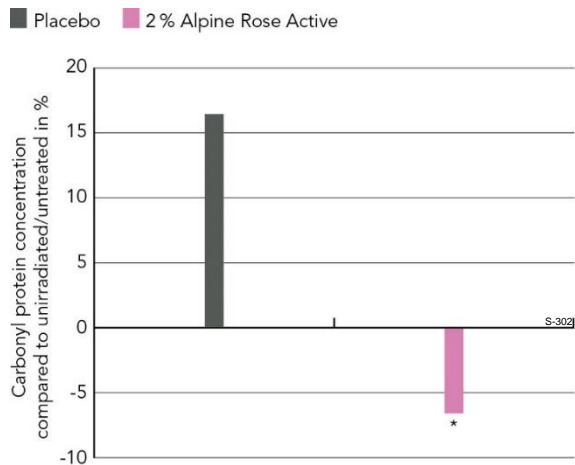


UV照射によるタンパク質カルボニル化からの保護

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

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

UV照射によるタンパク質カルボニル化からの保護



カルボニル化タンパク含量はAlpine Rose Activeを塗布した部位の吸引水ほう液にて著しく減少した
→ UVAによる酸化ストレスによって生じるダメージからの**保護効果**
→ Alpine Rose Activeは**光老化から肌を保護**する

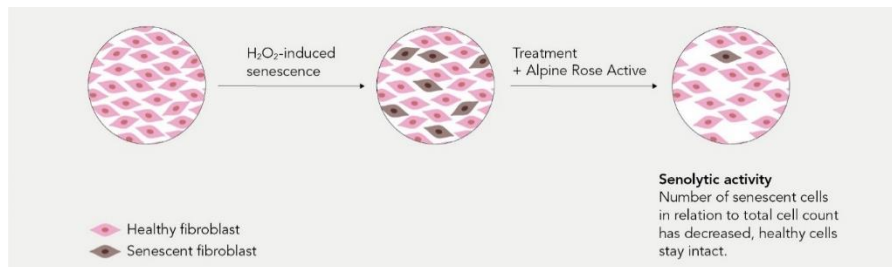
*p<0.05 versus placebo

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



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

試験デザイン



細胞株:

正常ヒト真皮線維芽細胞

試料:
(control)

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

前処理:
胞の混合

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

処理:

物を細胞培養

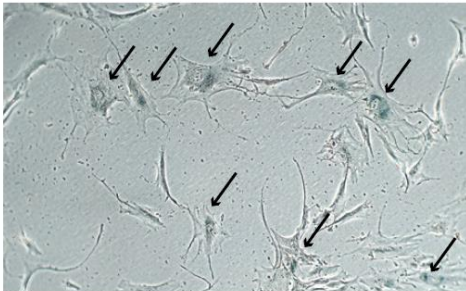
試料を添加して48時間インキュベーション

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

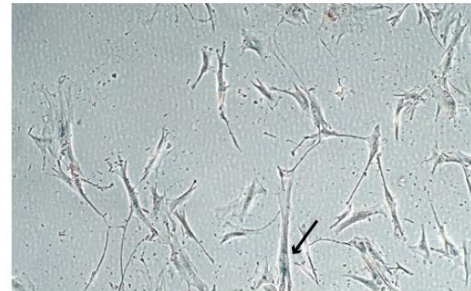
Alpine Rose ActiveのSenolytic（老化細胞除去）活性

→ 矢印は老化細胞を指す

Control

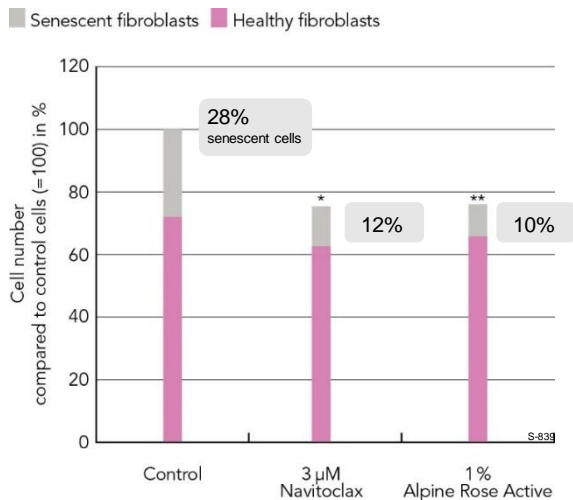


1% Alpine
Rose Active



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

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



*p<0.005 versus control

**p<0.0005 versus control



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

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



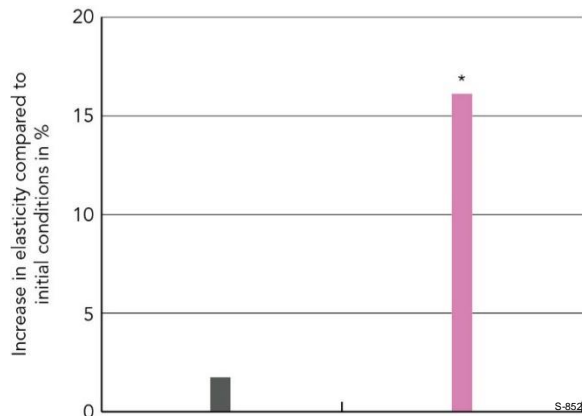
肌弾力と赤みの改善

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

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

Skin Elasticityの改善

■ Placebo ■ 2% Alpine Rose Active

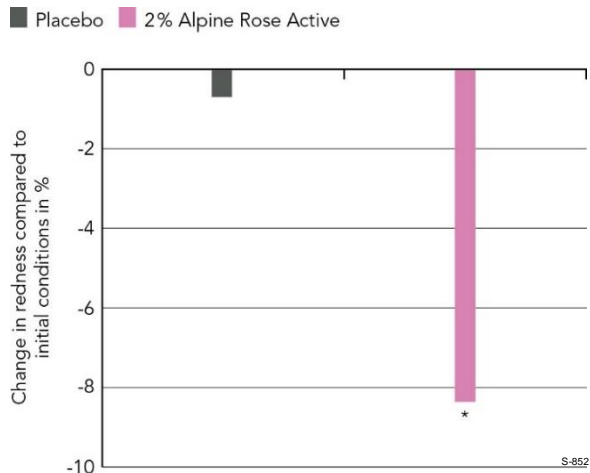


Skin elasticityは28日後に16.1%と著しく向上した

*p<0.05 versus initial conditions and placebo

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

Skin Rednessの改善



Redness は14日後に8.4%と著しく減少した

* $p < 0.05$ versus initial conditions and placebo

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

肌の赤みの視覚的改善

Before



After 2 weeks



S-852

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

Alpine Rose Active

Anti-Viral Effect against *Herpes simplex virus I*

製品

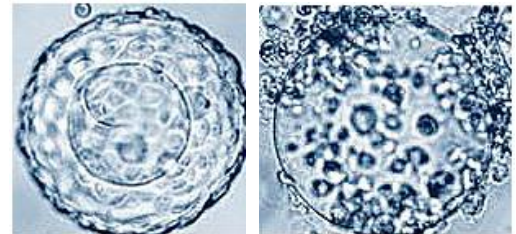
Alpine Rose Active

細胞株

Vero cell cultures (epithelial kidney cells)

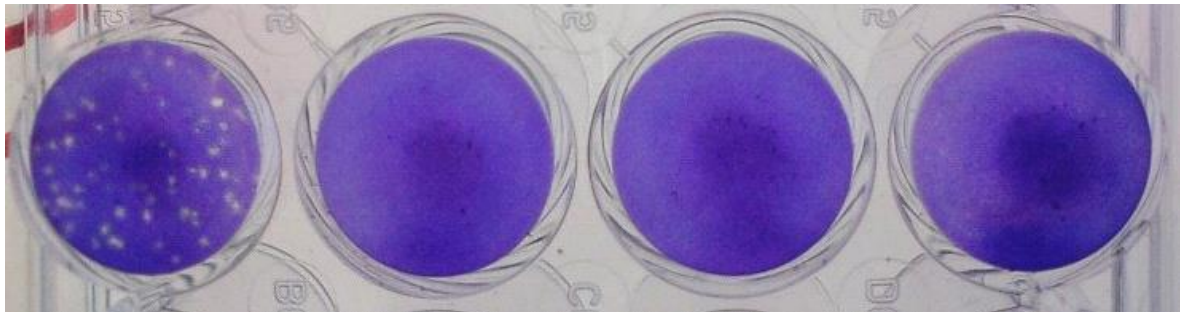
試験デザイン

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



Vero cells before (left) and after infection with viruses

Alpine Rose Active Anti-Viral Effect against *Herpes simplex virus 1*



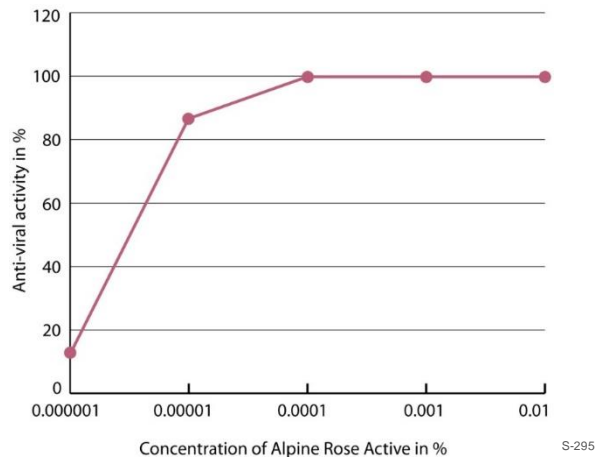
ウイルスのみのControl
→ plaques

植物エキスで前処理したウイルスを添加した培養細胞
→ anti-viral effect



Anti-viral activity (%)

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

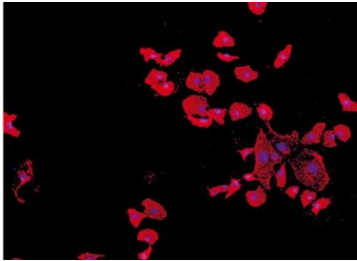


抗ウイルス活性の検出:
*Herpes simplex virus I*でのPlaque assay

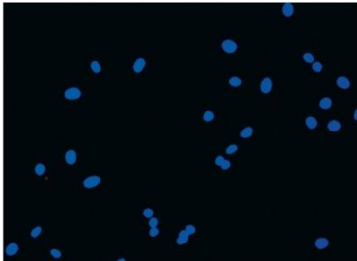


0.1 µg/ml でウイルス活性を強かに阻害
(細胞毒性なし)

Mechanism: Inhibition of Virus Adhesion



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



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

ウイルス：赤（HSV-1 Cy3染色）
細胞核：青（DAPI染色）



訴求

- 老化細胞の除去
- 肌の赤みの抑制と肌弾力の向上
- 肌の深層の若返り
- 酸化ストレスから肌タンパクを保護
- *Herpes simplex virus 1* に対する抗ウイルス効果（その他ウイルスの肌への吸着防止効果も期待できる）

応用

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

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

Alpine Rose Active マーケティング上の利点



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



COSMOS
APPROVED



ORGANIC
COSMETIC



2. Prize Category Most Innovative Raw Material

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

角層ケア・肌バリア強化
PAUSEILE

ポウセイル
PAUSEÎLE™
A RETREAT FOR YOUR SKIN





Marine bio-research, more than water

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

22,000 以上の微生物が存在



Malaspina
Expedition



Mediterranean
Expedition



Marine cnidarian



Halophyte
Plants*



Extreme aquatic
environments

...さらに**本当**の新規性のあるアクティブ原料はまだ公表されていない



Malaspina expedition, inspired by history

1789年の最初の探検に刺激され、海洋学調査船で世界中の旅に出航

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



Courtesy of CSIC: Malaspina expedition, 2010



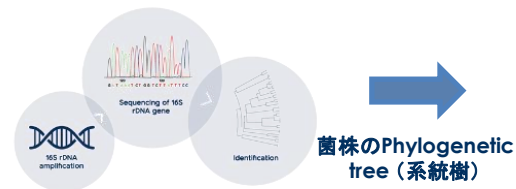
The journey of a strain to become a product

菌株の分類 & 同定

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

Smart Dataへの変換

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





Pauseîle™, a retreat for your skin

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



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

微生物は下記条件から回収:

深さ: 3 m

水温: 25 °C

酸素レベル: 3.5 $\mu\text{mol/L}$



Pauseîle™, a retreat for your skin

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

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





A worth and needed reset

- あなたの肌は水分、ツヤや柔軟性を回復するために休息が必要



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



Hydration matters

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

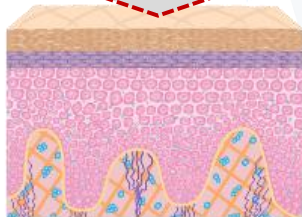
- ストレス
- 睡眠不足
- 外的湿度変化
- 石鹸

↓ 脂質レベル

↑ pH

↓ バリア機能

↑ TEWL



↑ 水分喪失

↓ 水分保持





The brick & mortar model

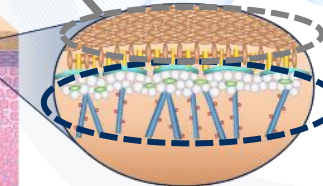
ケラチノサイトは基底層からSCへの旅の中で分化する

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

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

脂質二重層 (lipid envelope)のモルタル中に埋め込まれている

➤ SC 組織のためのレンガ、モルタルモデル

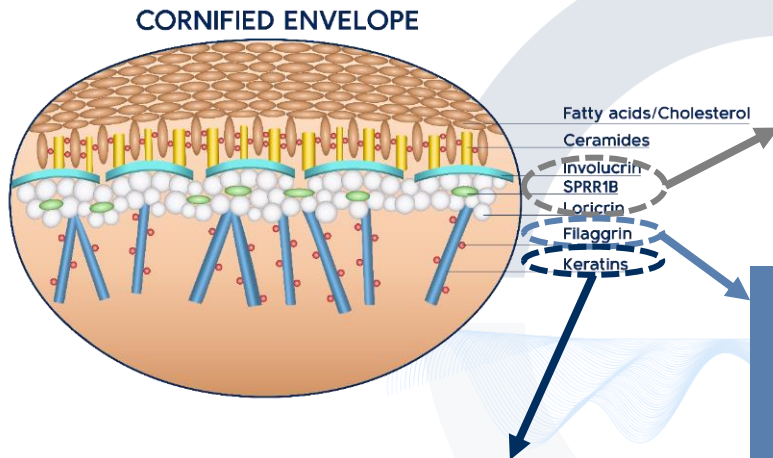


Cornified envelope (角化膜;タンパク)



Proteins in the cornified envelope

角質細胞はケラチンとNMF分子で満たされている



- 角化膜を強化するために合成、クロスリンクされる



- ✓ 表皮構造 & バリア機能

- 角化中のプロテアーゼによる破壊



吸湿性の NMF



- ✓ 水分のひきつけと保持
- ✓ 肌の酸性 pH の維持

- ✓ SC 柔軟性 & 復元力
- ✓ 水への結合
- ✓ バリア機能修復

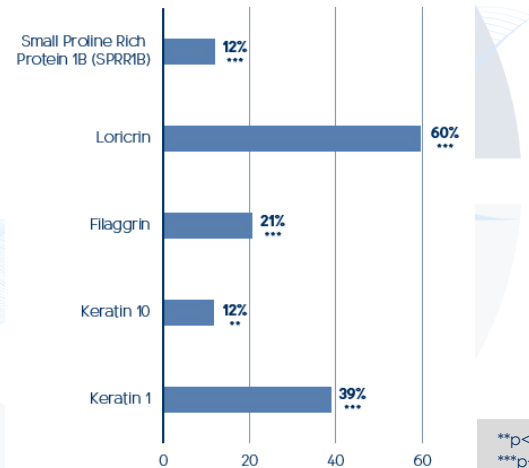


In vitro efficacy: transcriptomics by Dermoarray (fluorescence)

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

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

GENE EXPRESSION INCREASE VS BASAL (%)



**p<0.01

***p<0.001

1

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

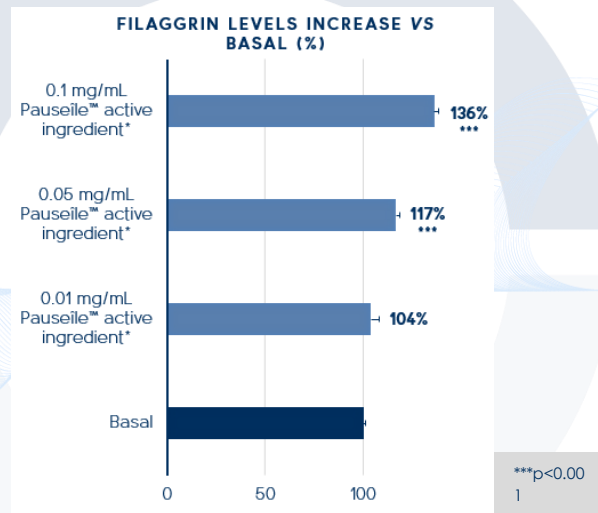


In vitro efficacy: hydration enhancement

(ELISA)

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

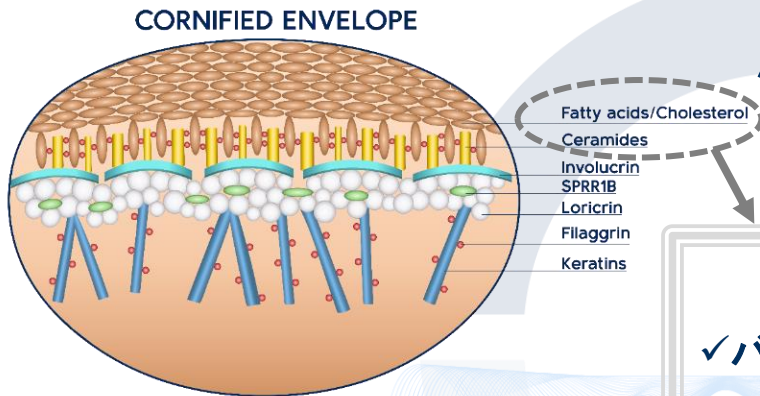
- ✓ **36% Filaggrin 上昇**
(0.1 mg/mL vs basal) → 表皮構造を強化して肌水分を維持
- ✓ **Dose依存的効果**





The lipidic mortar

モルタルはラメラ体由来の脂質豊富な細胞外ラメラ膜



- ✓ 脂質エンベロップ
- ✓ バリアホメオスタシス透過性
- ✓ 肌 pH

脂質二重膜構造
+



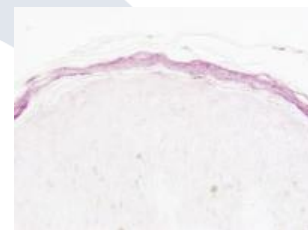
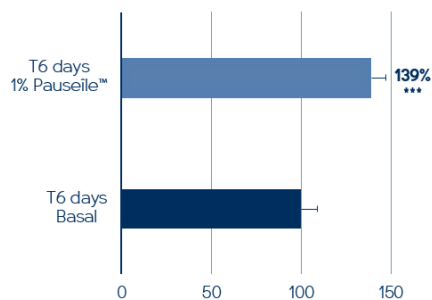
TEWLに対する密なバリア
↑ 水分保持



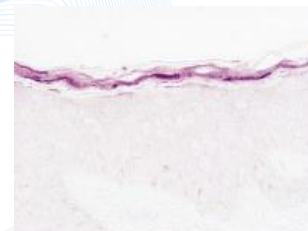
Human skin explants efficacy: sealing the skin against water loss (ELISA)

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

CERAMIDES INDUCTION VS BASAL (%)



Placebo



1% Pauseîle™

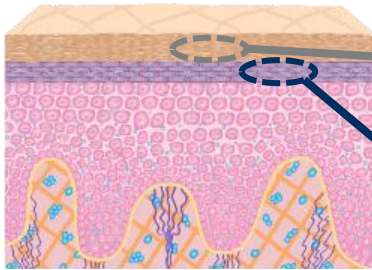
✓ 39% Ceramide レベル向上 vs basal

→ 水分の密封、明るく柔らかい肌



Hyaluronic acid in barrier function

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



✓表皮中の 50%近い HA がSC中
で発見されている

✓水分保持

✓ラメラ構造の脂質との相互作用



SC 力学的性質

✓顆粒層は
HAをSCへ
供給する



In vitro efficacy: Hyaluronan protection

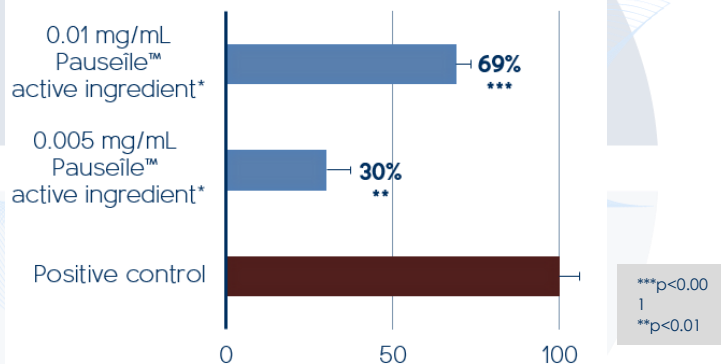
(enzymatic)

● Positive Control

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

✓ HA分解からの保護 → 水分
含量向上、表皮構造やバリア
機能の改善

HYALURONIC ACID PROTECTION (%)



In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

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

評価:

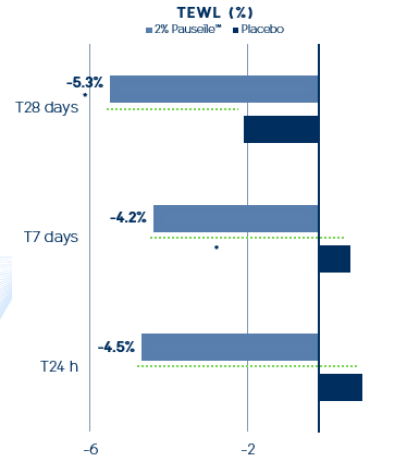
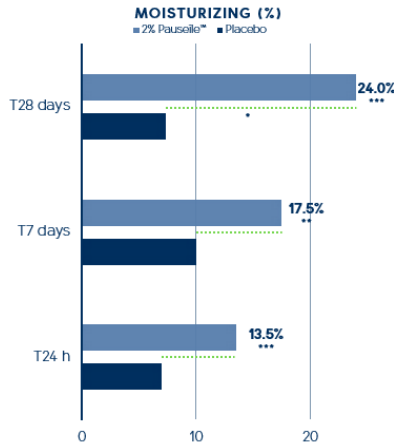
- 保湿力 (Corneometer®)
- TEWL (Tewameter®)
- 落屑 (Corneofix®)
- Tonicity; 弾力性 (Cutometer®)
- ツヤ; 明るさ (Colorimeter)

In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

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

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

- ✓ たった24時間で水分が14% 向上
- ✓ たった1日で保湿力が 39% 改善
- ✓ 28日間で 64.5% 保湿改善



*p<0.05
*p<0.05 vs placebo

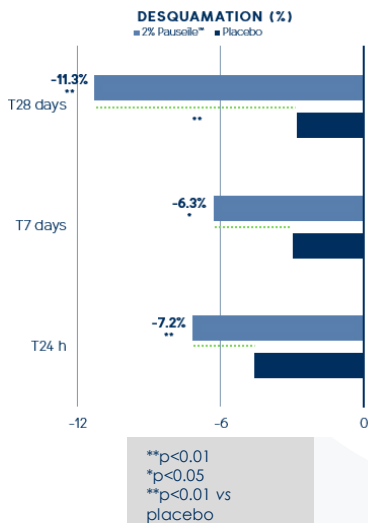
***p<0.001
**p<0.01
*p<0.05 vs placebo

- ✓ たった24時間で4.5% TEWL 減少
- ✓ 7日間で 40% 水分減少を抑制

In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

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

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



T0 days

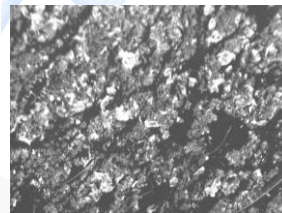


T24



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

T0 days



T28

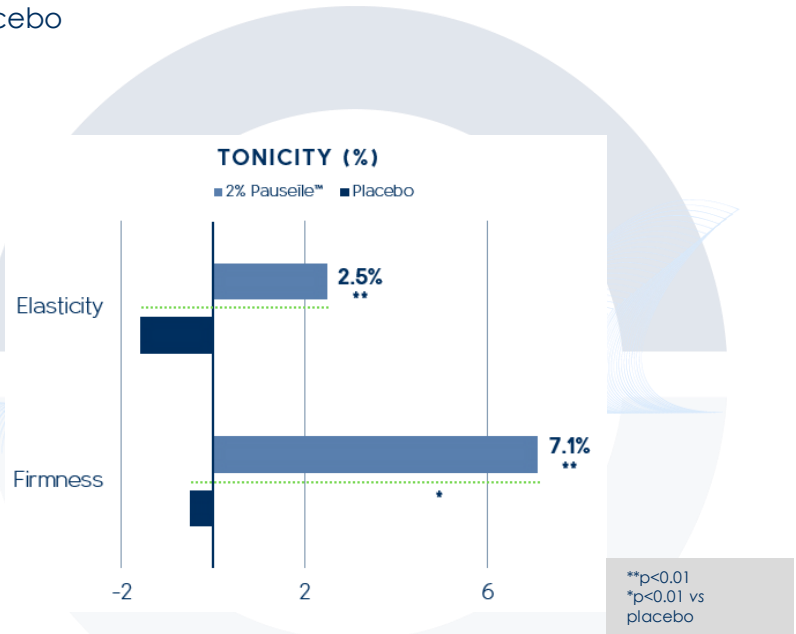


Volunteer 4 (50 years old)
Desquamation: ↓32.2%

In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

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

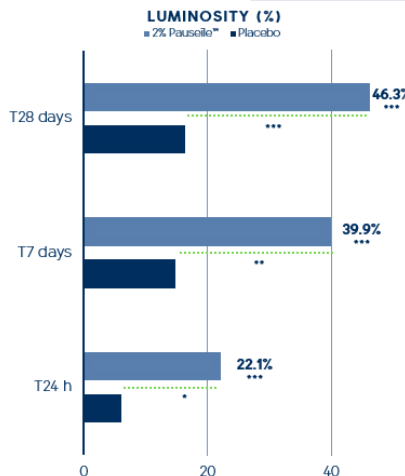
✓ 7% firmness 改善
✓ 2.5% elasticity 向上



In vivo efficacy: moisturizing and tonicity efficacy

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

- ✓ たった24時間で輝きが 22% 向上
- ✓ 1か月で 46% ツヤが向上



T0 days



T7 days



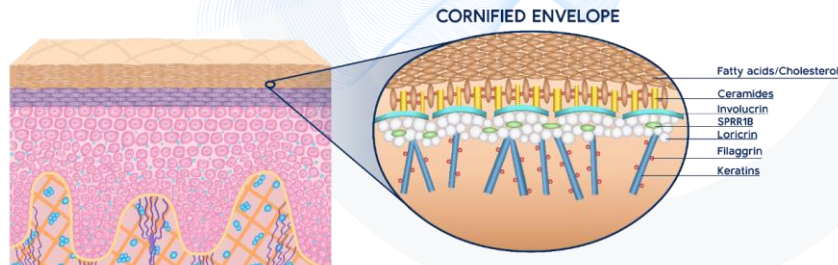
Volunteer 19 (49 years old)
Radiance: ↑70.4%

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




A retreat for your skin

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





Technical information

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



Applications

Cosmetic formulations

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



LIPOTRUE
science & biotechnologies

ポウセイル
PAUSEÎLE™
A RETREAT FOR YOUR SKIN

