

リピジェニン™

Vincience
BIOFUNCTIONALS

リピジェニン™



角質層脂質の生成を目標として
皮膚の**脂質ホメオスタシス**の最適化を促すエキス

A
詳細

B
背景

C
有効性試験

D
臨床試験

リピジェニン™

Vincience
BIOFUNCTIONALS



A

詳細

起源、ポジショニング、利点

ISP

リピジェニン™

A



期限

- HMG-CoA 還元酵素の分子に関して開発され、表皮脂質の合成を標的にしたフラックスシードエキス

ポジショニング

- 皮膚バリアの透過性に不可欠な角質層脂質の生成を目標として、皮膚が**脂質ホメオスタシスを最適化**できるように開発されたエキス

- この特性により、日常の洗浄や老化による皮膚の乾燥や脱脂の発生を改善できると考えられます。

利点

1. 生体外試験においてリピジェニンが皮脂の生成（セラミド、コレステロール、脂肪酸）を促すことが証明されています。
2. 生体外での層板小体を増やすことで脂質の運搬と分泌に役立つと考えられます。
3. コレステロールの生成に役立つと考えられます。（生体外でのHMG-CoA還元酵素の発現を促す。）
4. ストレス下においてリピジェニンは脂質ホメオスタシスの回復を助けます。
5. 鎮静作用を示します。
6. 洗剤によるストレスを受けた後の角質脂質保護と皮膚の美容（光、水分、毒性、弾力性）について目に見える結果をもたらします。

リピジェニン™

Vincience
BIOFUNCTIONALS



B

背景

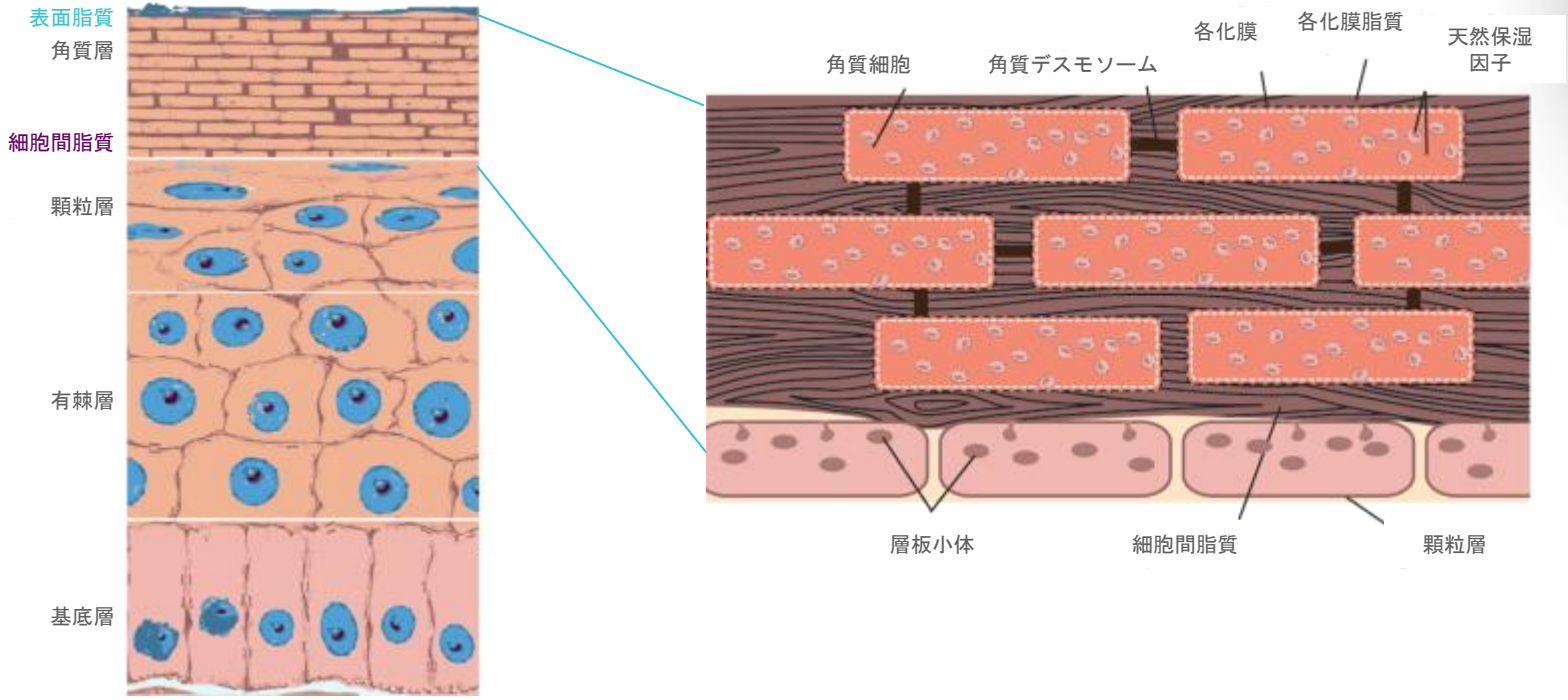
- *脂質バリアの生理機能*
- *脂質合成*
- *皮膚バリアの恒常性および浸透性*
- *皮脂バリアに対する老化やストレスの影響*

ISP

リピジェニン™



脂質バリアの生理機構



角質層（SC）は下記で構成されるレンガ壁に例えられます*：

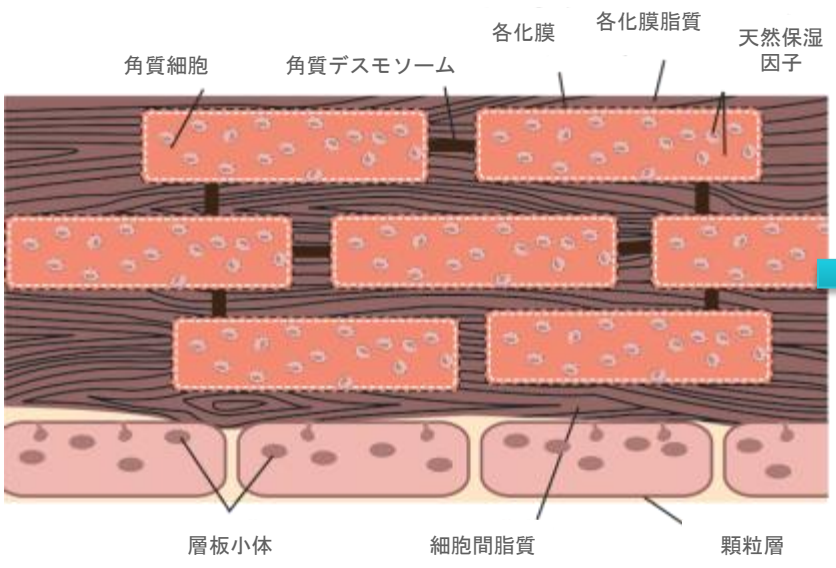
- **表面脂質**：　皮脂腺により合成されるスクアレン、セラミド、トリグリセリド、脂肪酸およびコレステロール
- **「レンガ」**：　**角化膜**に囲まれ、角質デスモソームにより結合した**角質細胞**
- **「モルタル」**：**細胞間脂質**（リピジェニンの標的）

* The skin barrier in healthy and diseased state J.A. Bouwstra, M. Ponec / Biochimica et Biophysica Acta 1758 (2006) 2080–2095

リピジェニン™



脂質バリアの生理機構と細胞間脂質





角質間脂質のラメラ構造

- 「モルタル」は**セラミド**（50%）、**コレステロール**（25%）、**脂肪酸**（15%）および硫酸コレステロール（2～5%）で構成されています。*
- 脂質は二層構造になっており、角質デスモソームに付着しています。*
- 脂質二重構造の役割は水分を保持し、電解質の動きを調整することです。*
（**皮膚の水分補給**と**肌を健康的**に見せる役割）

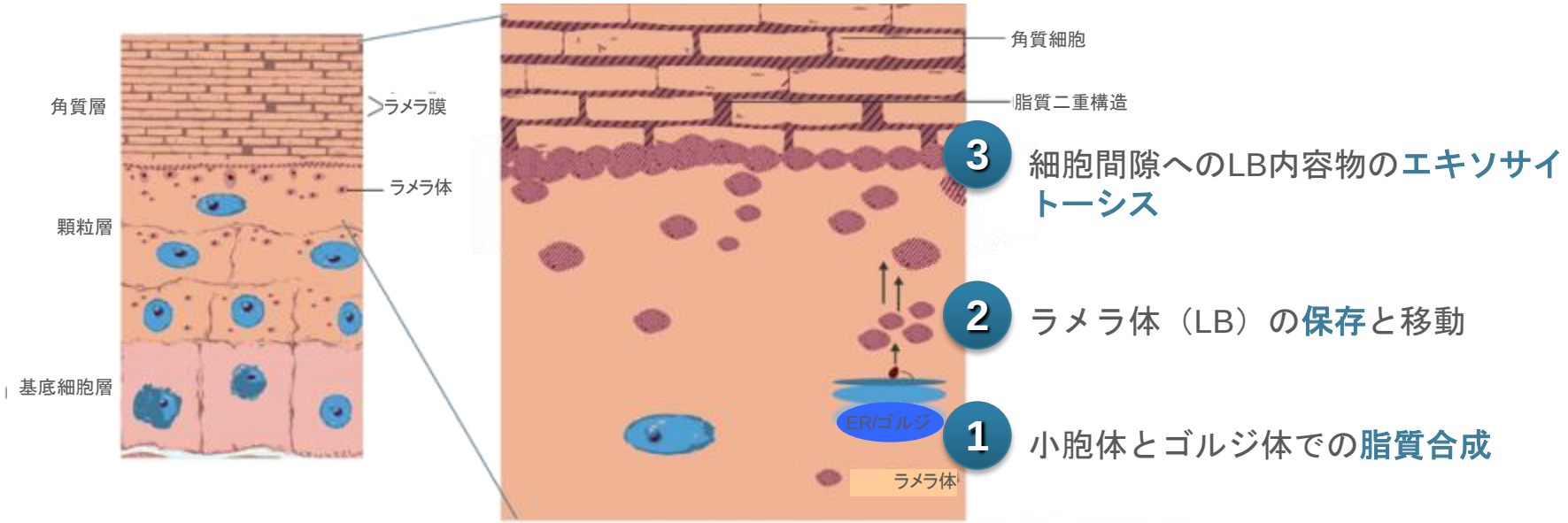
*The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis, Kenneth R. Feingold , Journal of Lipid Research Volume 48, 2007

リピジェニン™



細胞間脂質の合成

1. 顆粒層において、ケラチノサイトの滑面小胞体とゴルジ体が初期の脂質合成に関与します。
2. ゴルジ体由来の小胞であるラメラ体（LB）が*角質層*への保存と移動を確保します。*[1]*
3. 細胞間隙への板層小体内容物のエキソサイトーシス：
   ケラチノサイト分化の最終段階でLB膜がケラチノサイト膜と融合する→脂質が放出されます*[2]*
4. 脂質成熟（セラミドと脂肪酸のみ）の最終段階は角質層で生じます*[1]*



[1] The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis, Kenneth R. Feingold , Journal of Lipid Research Volume 48, 2007
[2] The skin barrier in healthy and diseased state J.A. Bouwstra, M. Ponec / Biochimica et Biophysica Acta 1758 (2006) 2080–2095

リピジェニン™



皮膚バリアのホメオスタシスと浸透性

皮膚の脂質ホメオスタシスには下記が必要となります。

- 効果的な脂質合成 [1]
- LBの最適な移動と角質細胞間の細胞間隙における脂質の分泌 [1]
- バランスの取れた皮質組成、同質的な二重層で構成されます [2]

*角質層*の脂質は表皮の浸透性の主な調整物質と見なされます。

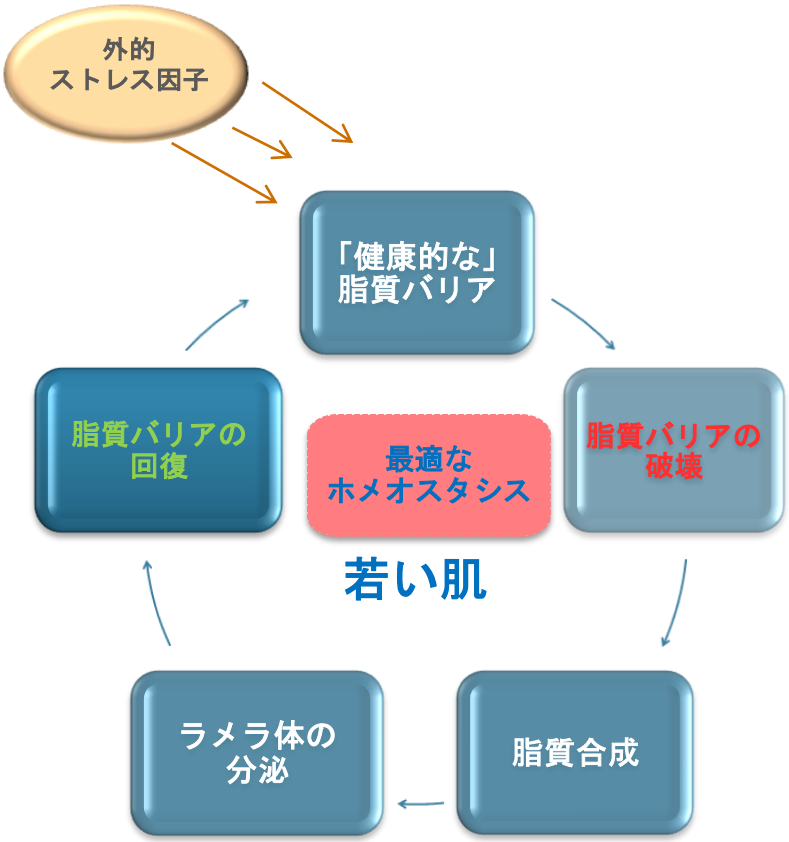
- 疎水性細胞間脂質マトリクスは水や電解質の移動を阻害します。[1] （保湿）
- 皮膚バリアの主な機能は機械的な損傷、紫外線、化学物質、病原体などから皮膚を保護することです。 [1] （保護）

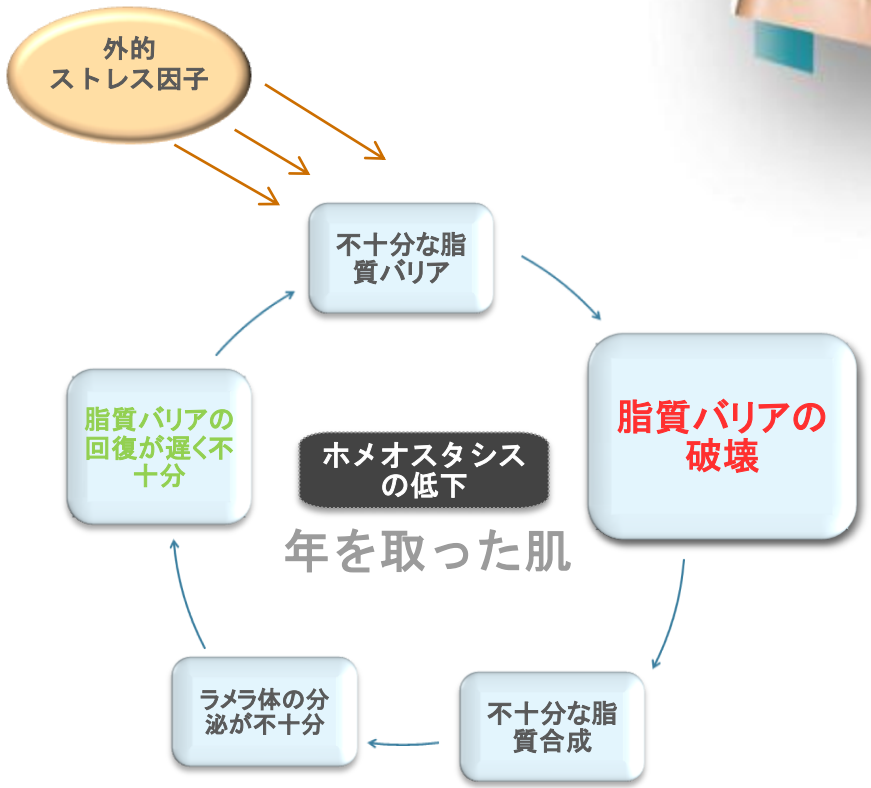
[1] The role of epidermal lipids in cutaneous permeability barrier homeostasis, Kenneth R. Feingold , Journal of Lipid Research Volume 48, 2007
[2] The skin barrier in healthy and diseased state J.A. Bouwstra, M. Ponec / Biochimica et Biophysica Acta 1758 (2006) 2080–2095

リピジェニン™



脂質バリアに対する老化とストレスの影響 *





老化と共に脂質合成とラメラ体の分泌が減少し、ストレスを受けた後の脂質バリアが回復しにくく、脂質ホメオスタシスが低下する。

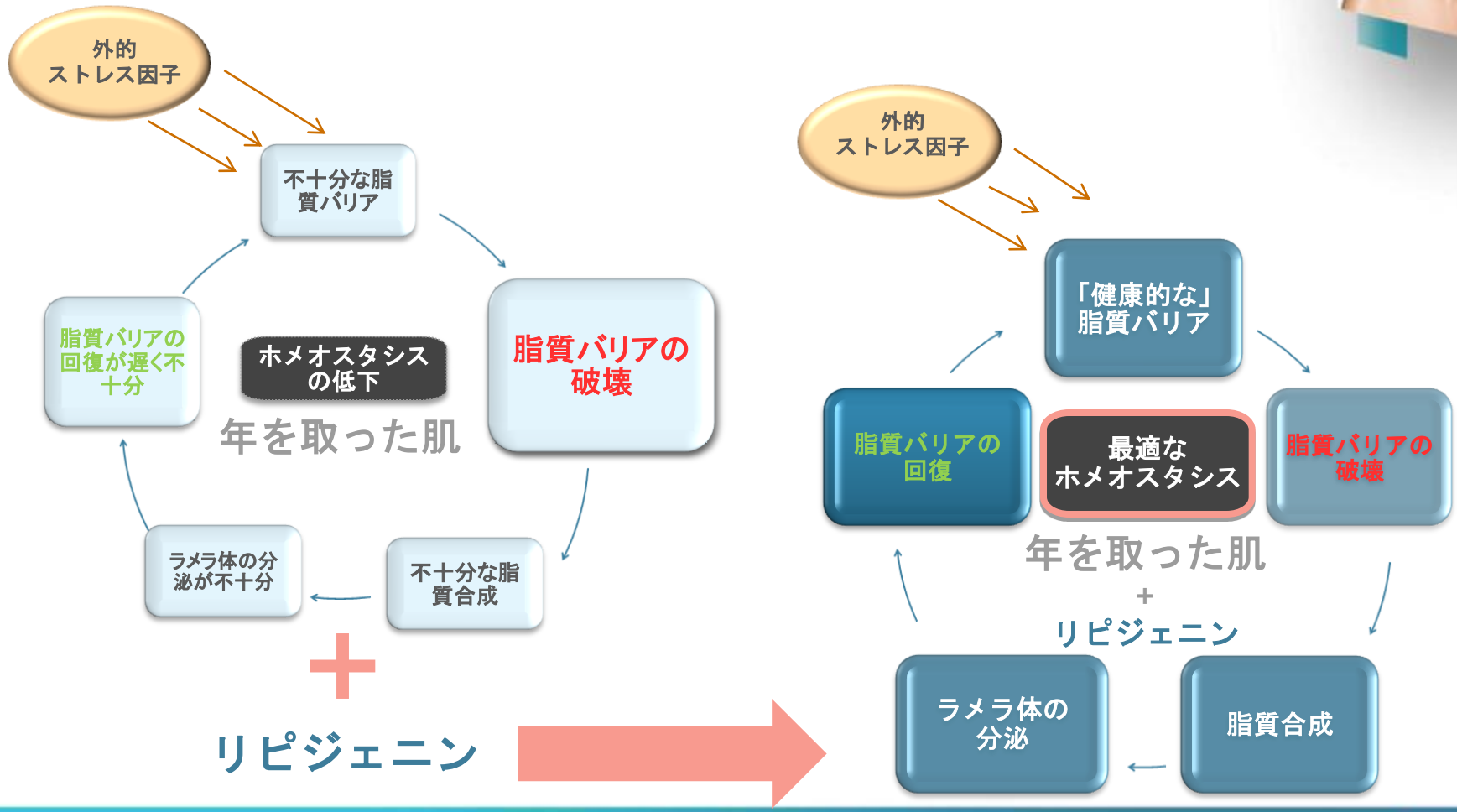
** 関連の参考資料：*

- *Lamellar Body Secretory Response to Barrier Disruption , Gopi Nathan K Menon1,2, Kenneth R Feingold1,2 and Peter M Elias1,2, Journal of Investigative Dermatology (1992) 98, 279–289; doi：10.1111/1523-1747.ep12497866*
- *Cutaneous lipids： from physiology to clinics,* A. Claudy, Pathologie Biologie 51 (2003) 260–263
- *The Aged epidermal Permeability Barrier, R. Ghadially, B. E. Brown, S. Sequeira Martin, K. R. Feingold, P. M. Elias, Journal of Clinical Investigation, Vol 95, May 1995, 2281-2290*

リピジェニン™



リピジェニンは皮膚の脂質合成を促し、脂質ホメオスタシスを改善して若々しく健康的な肌に導く。





C

有効性試験

- 脂質合成
- 脂質とラメラ体
- コレステロールの合成
- 脂質ホメオスタシスの維持
- 鎮静作用

リピジェニン™

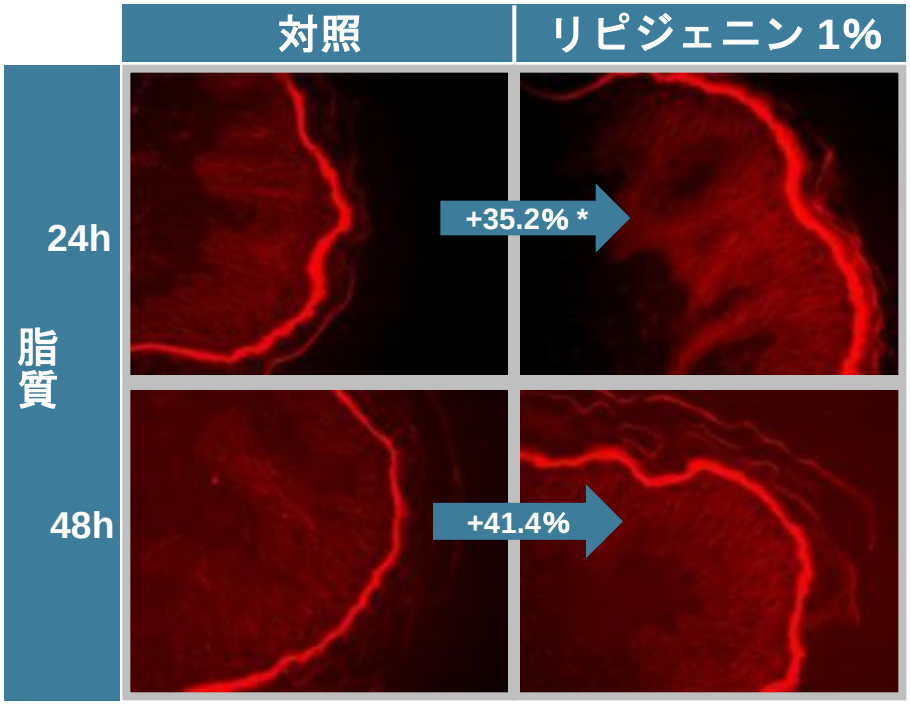


脂質合成（生体外）

人の肌における**脂質（コレステロール、セラミド、脂肪酸）**の評価（生体外）

赤色フィルタを用いたナイルレッド蛍光プローブによる脂質の染色によりすべての脂質（コレステロール、セラミド、脂肪酸）を確認。

蛍光赤の濃さはリピジェニンを用いた皮膚で、より明確です。



その他の試験結果（非表示）はリピジェニンが健康なヒトのケラチノサイトにおいて**脂質合成**を促すことを示唆しています

* 統計的有意

培養：ヒトの皮膚バイオプシー　**塗布する製品**：リピジェニン 1%　**塗布する時間**：24時間および48時間
評価：ナイルレッド蛍光プローブで染色し、画像解析ソフトで定量化した表皮脂質　**観察**：赤色フィルタ

結果はリピジェニンが角質層において脂質合成を促すことを示唆している（生体外）

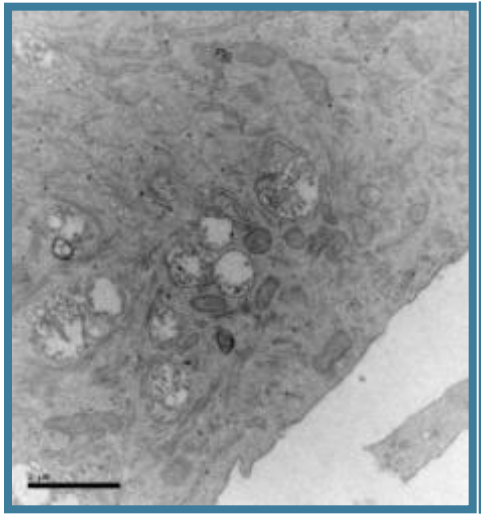
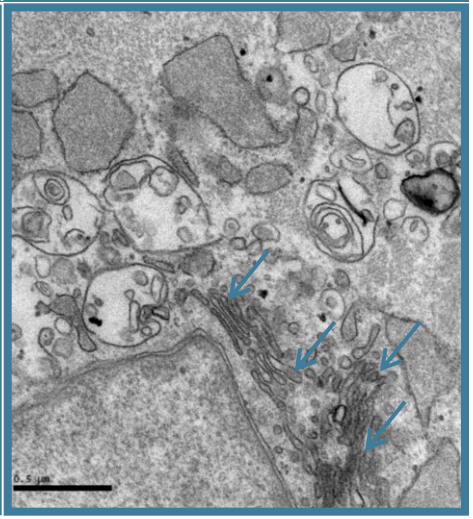
リピジェニン™



脂質合成（電子顕微鏡）

脂質合成に関わる**ゴルジ体**の超微細構造解析（生体外）
注意：脂質が最適に生産されるにはゴルジ複合体が必要となります。

リピジェニンを使用するとケラチノサイト内により多くのゴルジ体が見えます。

対照	リピジェニン
	

↙ ゴルジ体

培養：正常なヒトのケラチノサイト　**塗布する製品**：リピジェニン 1%：1日1回　**塗布期間**：48時間
評価：透過電子顕微鏡

生体外において、リピジェニンはケラチノサイトの**ゴルジ体**を増加すると考えられます。

リピジェニン™

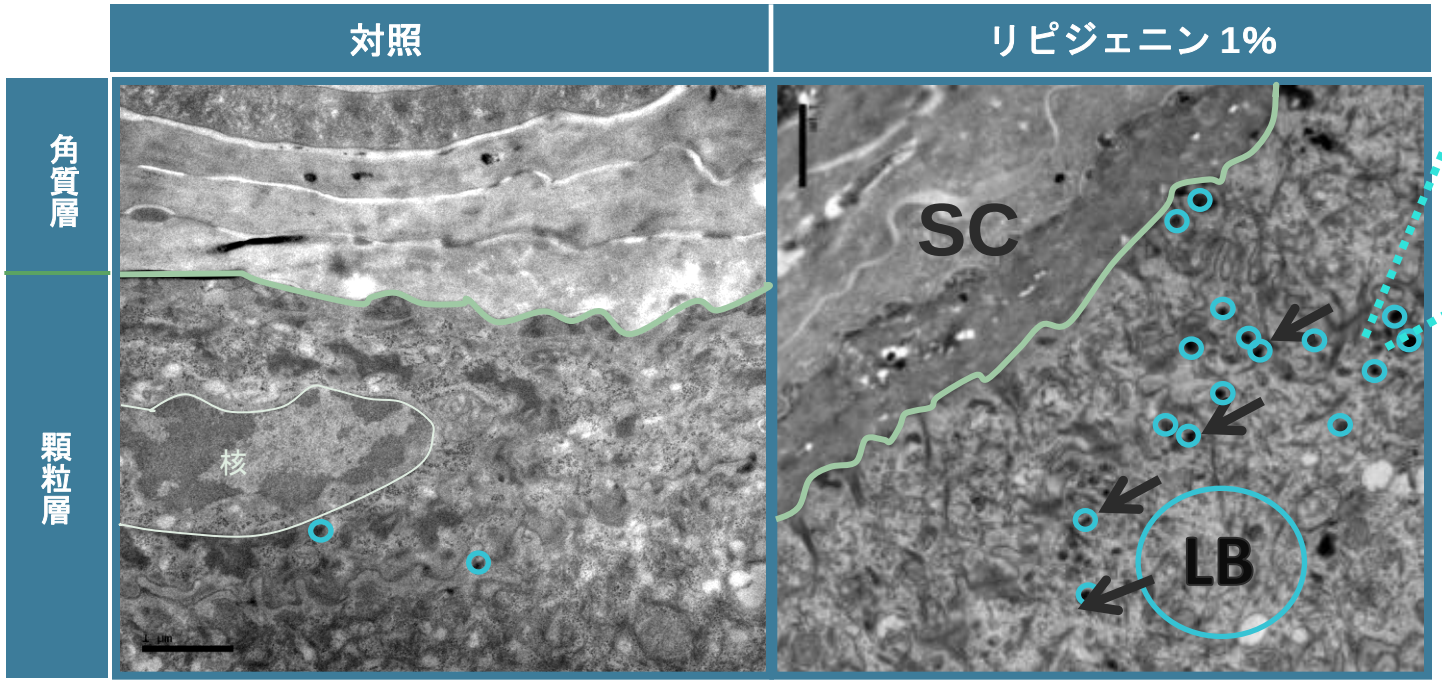
C

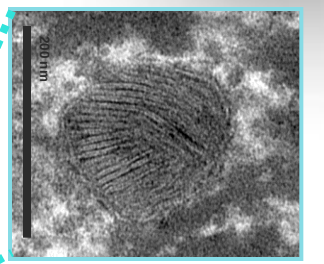
Vincience BIOFUNCTIONALS



脂質とラメラ体（定量化）

ラメラ体は*角質層*への脂質の保存と運搬を確保します。
ヒトの皮膚における**LB**の超微細構造解析（生体外）





二層構造の脂質を含む
ラメラ体

培養：正常なヒトのバイオプシー　**塗布する製品：** リピジェニン 1%; 1日1回　**塗布期間：** 48時間
評価：透過電子顕微鏡

結果はリピジェニンがヒトの皮膚においてラメラ体（青で強調表示）**の数を増加することを示唆しています（生体外）。
これによりSCへの保存、運搬および分泌 が促されます。**

ISP

リピジェニン™

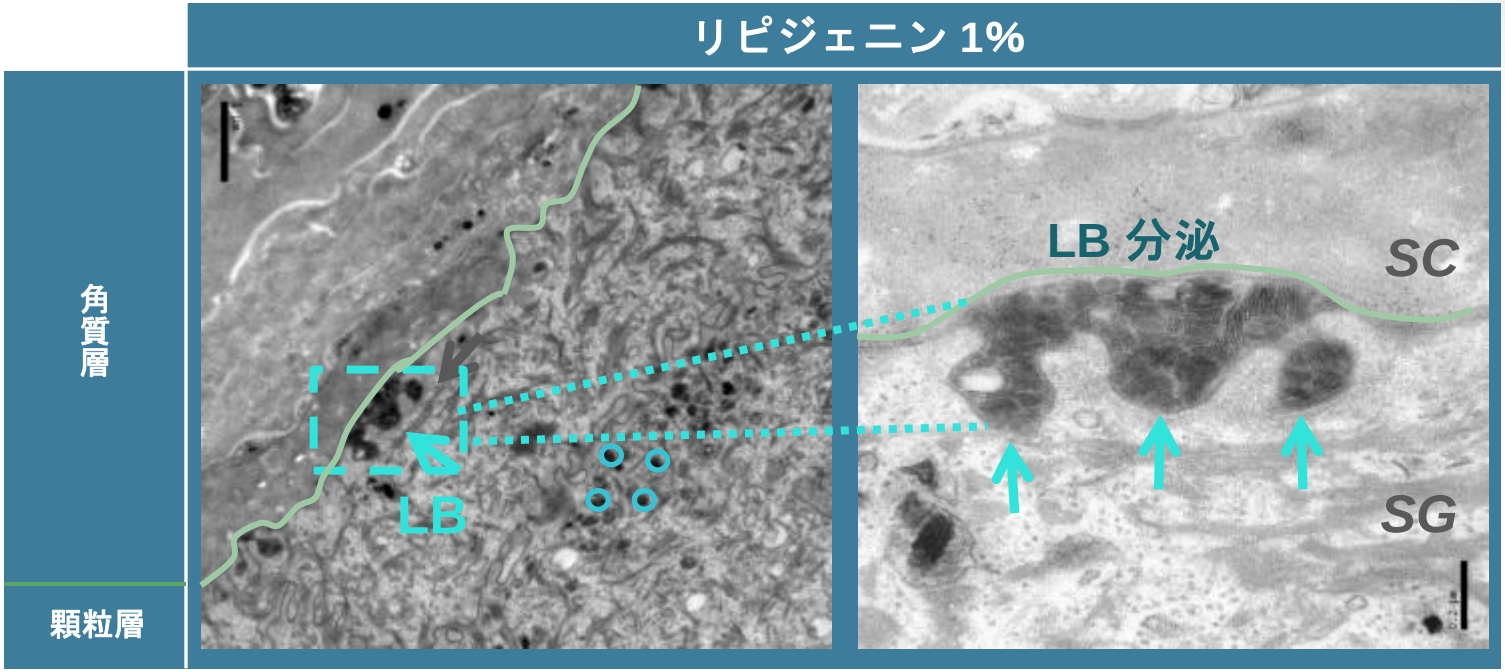
C

Vincience
BIOFUNCTIONALS



脂質とラメラ体（エキソサイトーシス）

ヒトの皮膚における**ラメラ体**の超微細構造解析（生体外）



培養：正常なヒトのバイオプシー　**塗布する製品：** リピジェニン 1%; 1日1回
塗布期間： 48時間　**評価：**透過電子顕微鏡

これらの超微細構造解析の結果は、LB膜がケラチノサイトの膜と融合することを示しています。（エキソサイトーシス）

ISP

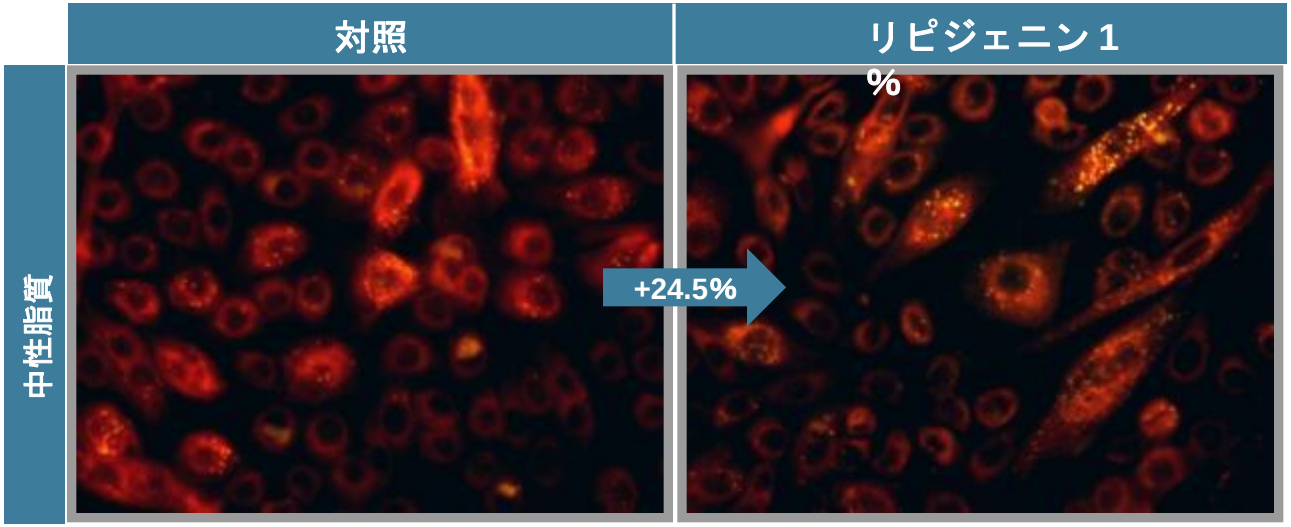
リピジェニン™

C



コレステロール合成

正常なヒトのケラチノサイトにおける**コレステロールなどの中性脂質**の評価（生体外）



イエローゴールドフィルタを用いたナイルレッド蛍光プローブによる細胞間脂質飛沫の染色によりコレステロールなどの中性脂質（黄色の染色）を確認。

蛍光黄色はリピジェニンを用いた肌のほうが濃くなります。

培養：正常なヒトのケラチノサイト　**塗布する製品**：リピジェニン 1%　**塗布する時間**：48時間
評価：ナイルレッド蛍光プローブで染色し、画像解析ソフトで定量化した細胞間脂質の飛沫　**観察**：イエローゴールドフィルタ

***生体外において、*リピジェニン はケラチノサイトにおいてコレステロールを含む中性脂質の合成を促すと考えられます。**

リピジェニン™

C

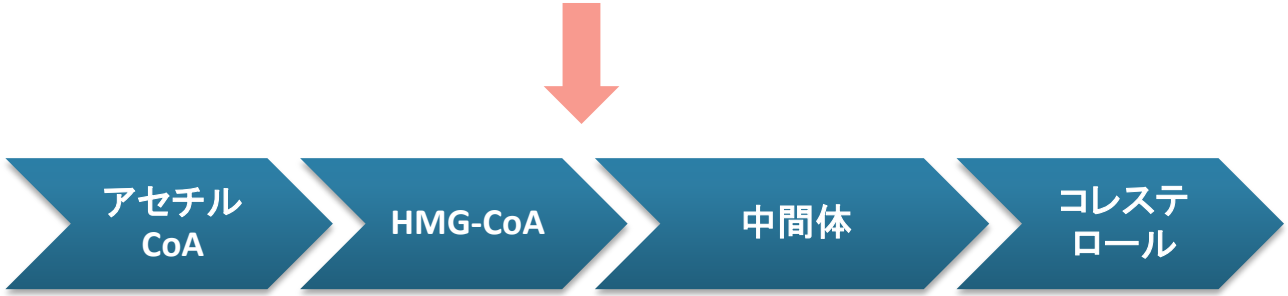
Vincience
BIOFUNCTIONALS



コレステロールの合成経路

コレステロールは小胞体／ゴルジ体において合成され、ラメラ体に保存・輸送されて細胞間隙に分泌されます。

HMG-CoA還元酵素はコレステロール合成の**重要な**段階を触媒する酵素です



リピジェニン はHMG-CoA還元酵素を活性化すると考えられます。

ISP

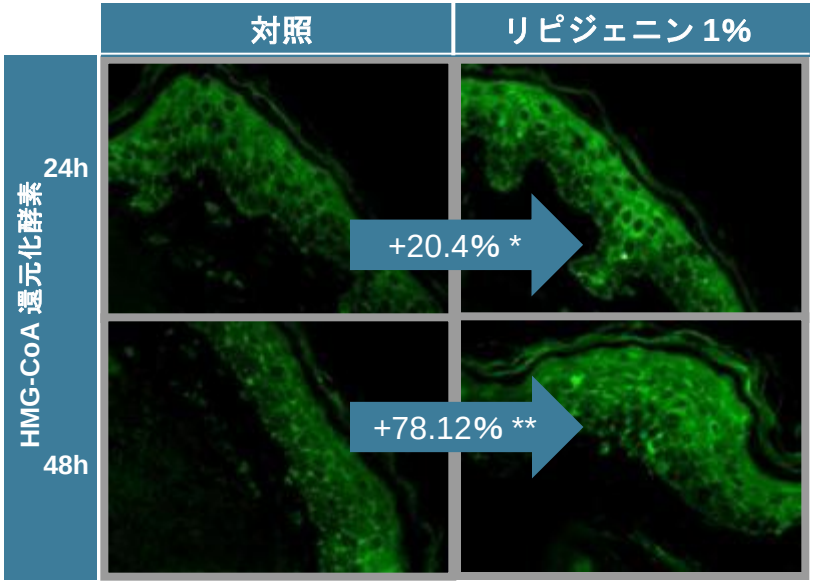
リピジェニン™



コレステロール合成

ヒトの皮膚における**HMG-CoA還元酵素**濃度の評価（生体外）

蛍光緑の濃さはリピジェニンを使用した皮膚においてより顕著だった。



* 統計的に有意
** 統計的に非常に有意

培養：ヒトの皮膚のバイオプシー　**塗布する製品：** リピジェニン 1%　**塗布する時間：** 24時間および48時間
評価：免疫蛍光染色し、画像解析ソフトで定量化したHMG-CoA還元化酵素

結果はヒトの皮膚においてリピジェニンがHMG-CoA還元化酵素の発現**を促すことを示唆しています。（生体外）**
他の試験（非表示）もリピジェニンがケラチノサイトに対して同様の効果を持つことを示唆しています。（生体外）

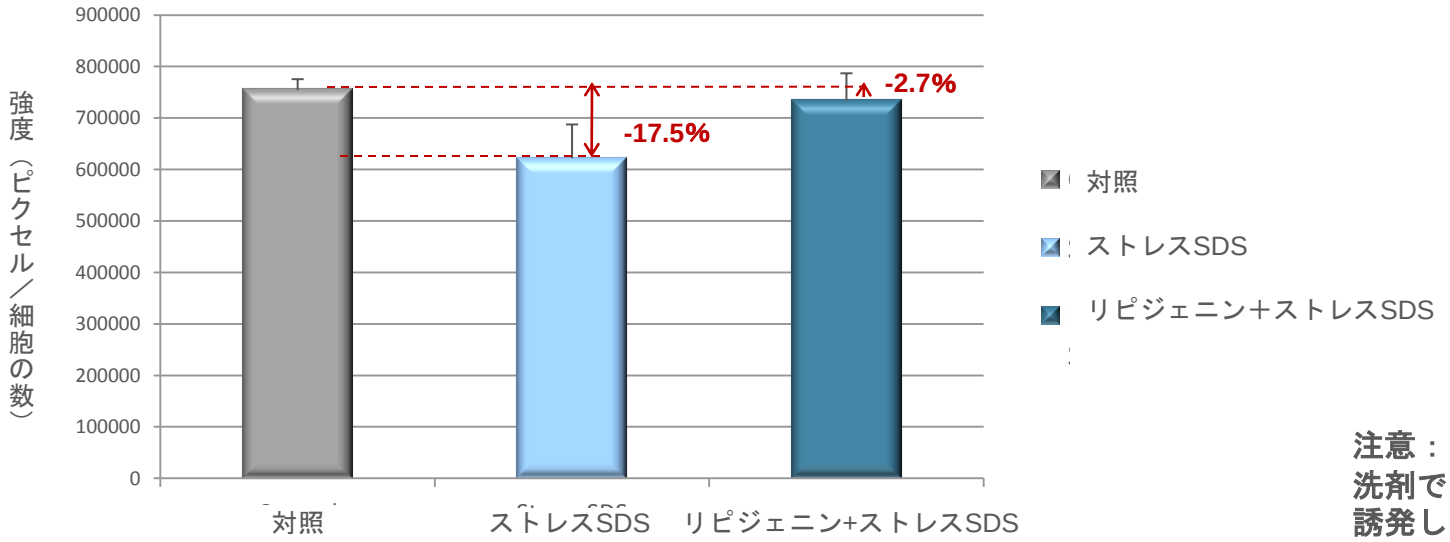
リピジェニン™

C



洗剤によるストレスを受けた後に脂質ホメオスタシスが回復します

洗剤によるストレスを受けた後の正常なヒトのケラチノサイトにおける脂質合成の評価



注意：SDSは脂質に溶ける洗剤で、脂質構造の破壊を誘発します。

培養： 正常なヒトのケラチノサイト　**塗布する製品：** リピジェニン 1%
ストレス： SDS 15µg/ml　**塗布する時間：** 24時間
評価： ナイルレッド蛍光プローブで染色し、画像解析ソフトで定量化した中性脂質
観察： レッドフィルタ

結果はSDSが細胞の脂質含有量を減少することを示している（脱脂）。生体外試験で見られるように、リピジェニンはSDSストレスを受けたケラチノサイトの自然な回復を促すと考えられます。

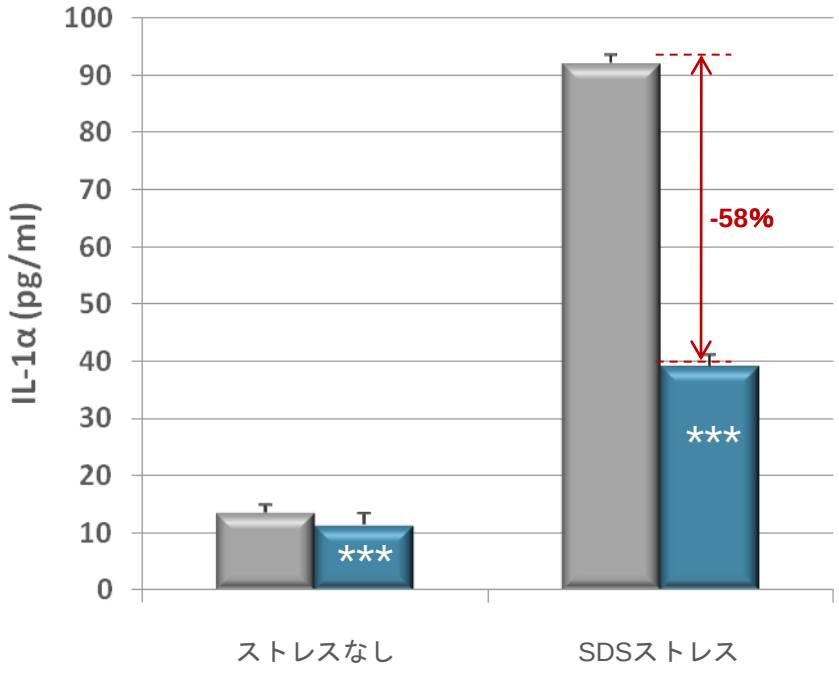
リピジェニン™

C



鎮静作用

IL-1αは洗剤の使用などのストレスに対する皮膚の反応（赤み、敏感性）に関与する：洗剤によるストレスを受けた後のヒトの皮膚（生体外）における**IL-1α**の発現の評価。



培養： ヒトの皮膚のバイオプシー
塗布する製品： リピジェニン 1%
ストレス： SDS 2.5%
塗布する時間： ストレス後24時間リピジェニンを塗布
評価： 調整した培地におけるIL-1αの免疫アッセイ

*** 統計的に非常に有意

結果は洗剤によるストレスを受けた後、リピジェニンがIL-1α**の発現を抑制することを示唆しています。（生体外）**

リピジェニン™

Vincience
BIOFUNCTIONALS



D
臨床試験

ISP

リピジェニン™

D



洗剤によるストレスを受けた後の*生体外*での皮膚の保護：試験実施計画

プラセボと比較した二重盲検臨床試験

目的： 皮膚に対するリピジェニンのベネフィットの評価

ボランティアの数：正常な皮膚を持つ10名（23歳から37歳）

期間：37日間

被験物：1.5% リピジェニン 1.5%を含む化粧品

製品の使用方法：朝夕、前腕に2 $mg.cm^{-2}$を29日間、1日2回塗布

ストレス： （第21日の） 24時間の閉塞パッチ下でラウリル硫酸ナトリウム（SLS）（赤みによって0.25から2%）を使用

評価：

- 角質層の厚み（ Vivascope®評価）
- 皮膚の美容に対する臨床評価（専門家による採点）



リピジェニン™

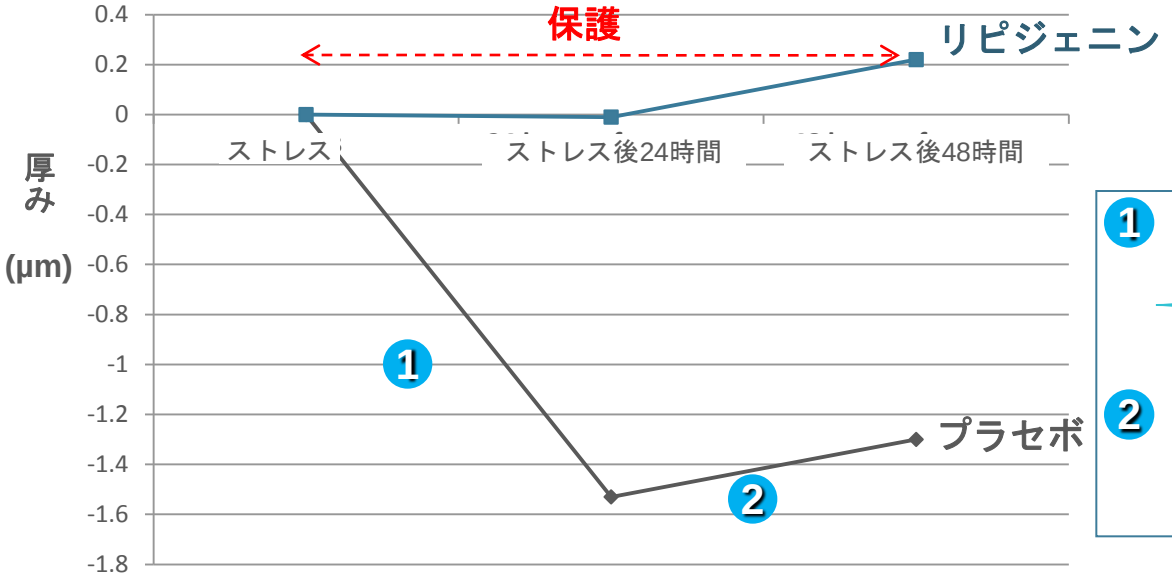
D



洗剤によるストレスを受けた後の*生体外*での皮膚の保護：結果

Vincience BIOFUNCTIONALS

*角質層*の厚みに関するVivascope®評価



1. ストレスの結果：SCの厚みの減少
   - **SC構造の破壊**
   - **SC保護力の低下**
2. ストレスに対する皮膚の反応：SCの厚みの増加
   （皮膚の再生）

- SLSは蛋白質と脂質を溶解する洗剤で、構造破壊を誘発します
- 結果はプラセボを使用したボランティアで洗剤のストレスによってSCの厚みが減少することを示しています
- リピジェニンを使用したボランティアの結果から*角質層の厚さが維持される*ことが判明し、リピジェニンが角質層の保護と構造維持に適していることを示唆しています

ISP

リピジェニン™

D

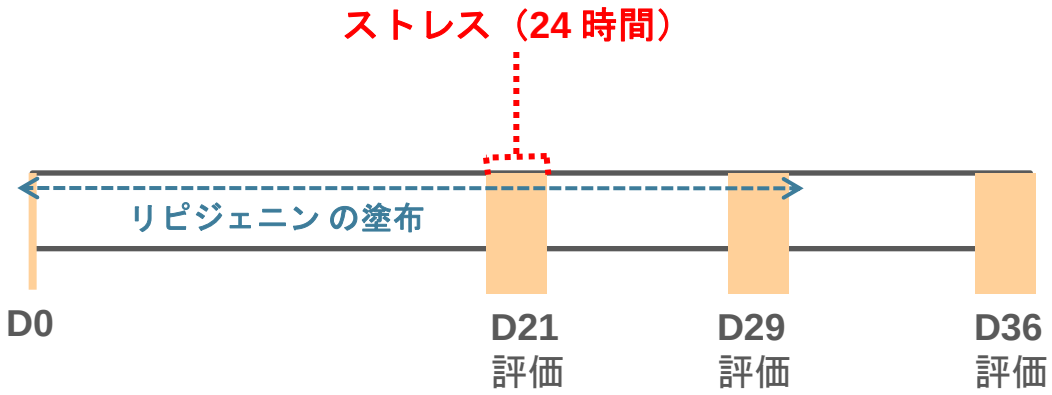


*生体外*での皮膚の美容評価：試験実施計画

管理のための来院において、臨床医が各ゾーンについて皮膚の外見を評価しました（0から10点）。

皮膚の美容は複数の指数で判断されます。

- 明るさ
- 水分量
- ハリ
- 弾力性



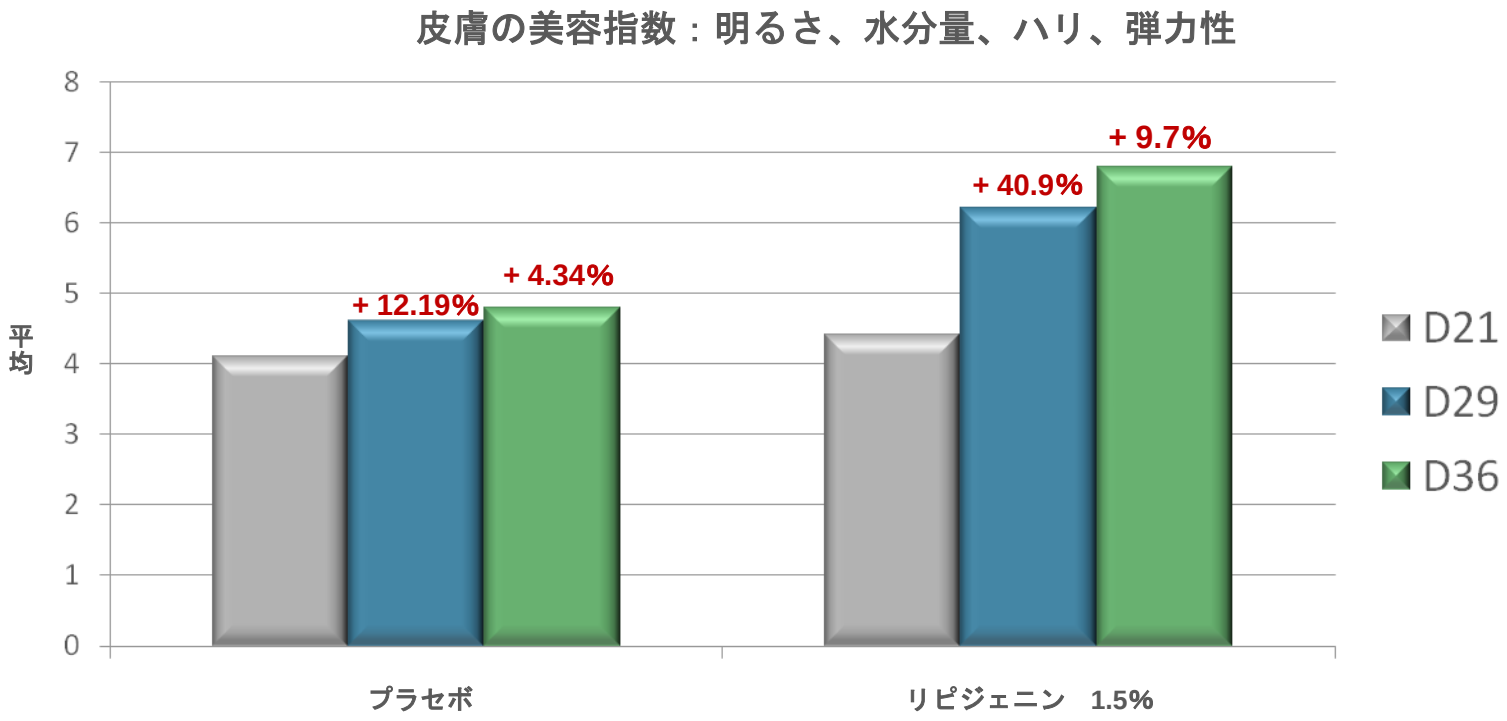
リピジェニン™

D

Vincience
BIOFUNCTIONALS



生体外での皮膚の美容評価： 結果



結果はリピジェニンクリームの塗布により、皮膚の美容指数が増大することを示しています。この結果はボランティアの70%で観察されました。

ISP



技術情報

リピジェニン™



化粧品への応用

- 乾燥して脂分が不足している皮膚において脂質バリアのホメオスタシスを回復するスキンケア製品
- 保湿、栄養補給、脱水防止スキンケア（「脂質モイスチャライザー」）
- 敏感肌用のスキンケア製品
- 洗剤（石鹸、シャワージェルなど）による乾燥を防ぐ毎日の皮膚保護製品
- 推奨使用濃度：1%から1.5%（臨床検査では1.5%）