Telosense™

アンチエイジングのためのテロメア・アプローチ

Vincience Biofunctionals



ASHLAND

With good chemistry great things happen.™

Telosense™

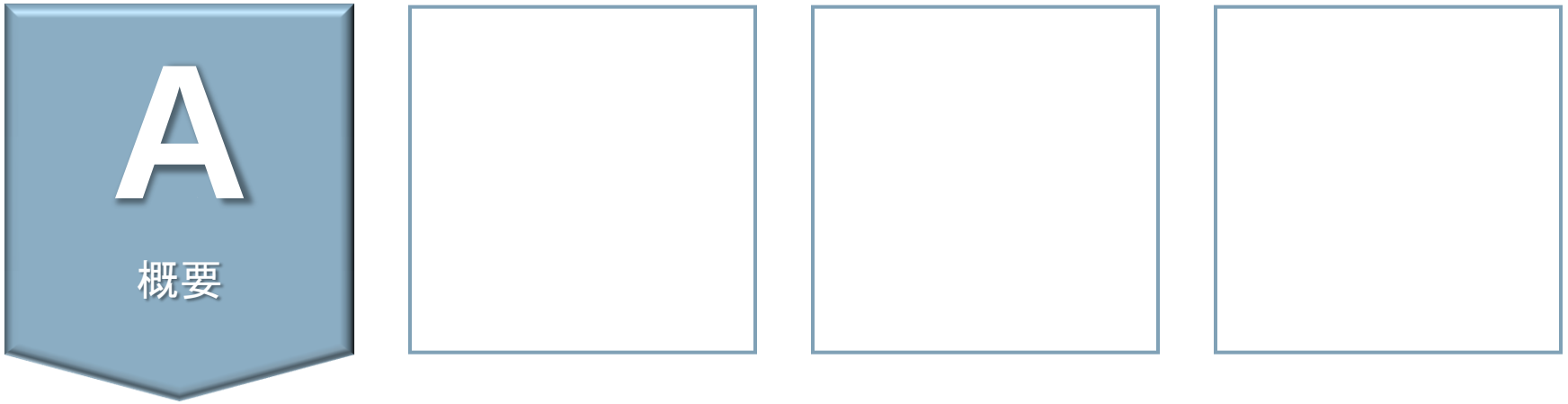
Vincience Biofunctionals

Telosenseはテロメアの安定性と寿命を標的とした、アンチエイジングのための画期的なテクノロジーです

A	B	C	D
概要	背景	有効性試験	申請

Telosense™

Vincience Biofunctionals



ASHLAND

Telosense™ 概要

- **起源**
  - Telosenseは加水分解された天然酵母タンパク質と、加水分解された天然大豆タンパク質の複合体です。
  - Telosenseは、テロメアの安定性と寿命を標的とした、**アンチエイジングのための画期的なテクノロジー**です。
  - 「*染色体がTelosenseと酵素テロメラーゼによってどのように守られているか*」の発見は、2009年に**ノーベル生理学・医学賞**を受賞しました。
- **位置づけ**
  - テロメア短縮は加齢と関連づけて考えられ、アンチエイジングを理解するための、また遺伝子レベルでの寿命延長のための新しい標的となっています。
  - Telosenseは、テロメアと不可逆的な加齢関連性の変化を標的とした、複数のアプローチを有するアンチエイジング戦略として開発されました。
- **科学的実験とクレームの裏付け**
  - Telosenseは*in vitro*で、細胞のTelomere Sheotering Complex ™の重要な要素であるTRF2の維持を助けます。
  - Telosenseは*in vitro*で、加齢細胞中のLamin Aの発現を助長します。Laminは核DNAの安定性や遺伝子の発現に関与すると考えられています。
  - Telosenseは*in vitro*で、細胞の加齢マーカーの蓄積を防ぐために役立ち、細胞の老化を遅らせ、細胞の寿命を延長することが示唆されています。
  - Telosenseは皮膚の外観の改善に役立ち、しわを目立たないようにします。

Telosense™

Vincience Biofunctionals

B

背景

- *テロメアはどこにある？*
- *テロメアと加齢*
- *ラミンの役割*
- *加齢因子の蓄積*

ASHLAND

Telosense™
テロメア、メディアの反応は？

The New York Times

血液検査が寿命を知る手がかりに

SCIENTIFIC AMERICAN™

アンチエイジングのためのピルは染色体の末端のテロメアを標的としている

アンチエイジングの鍵は染色体の先端にあるのか？

DISCOVER® MAGAZINE

テロメアから分かること

The INDEPENDENT

あとどのくらい生きられるかが分かる、400ポンドの検査

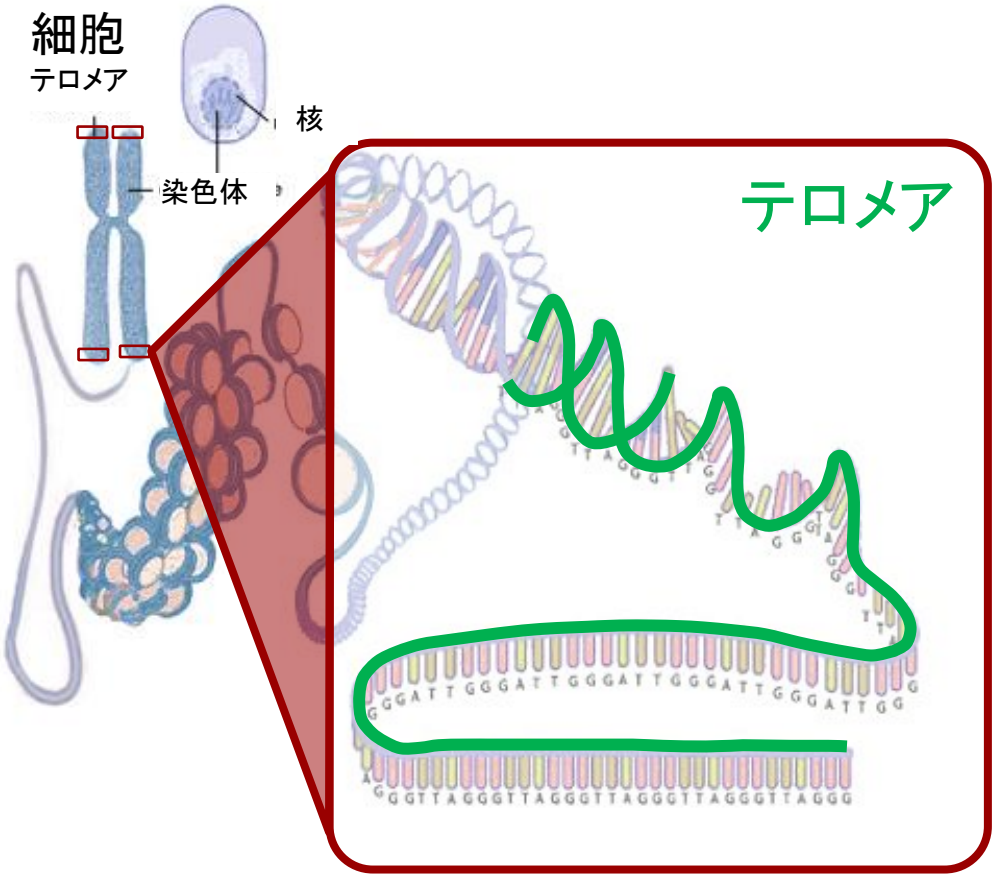
LE FIGARO.fr

Un test sanguin pour savoir si l'on vieillit trop vite

LE FIGARO.fr

LE TEST DE LA MORT POUR 400 EUROS

Telosense™
テロメアとは？



細胞核は、染色体と呼ばれる構造上に遺伝物質を有しています。

ヒトのそれぞれの細胞に、46本の染色体が含まれています（22対＋Xおよび/またはY）

各染色体には直線状の2本鎖DNAが含まれていますが、それは遺伝子をエンコードするDNA骨格に沿った4種類の塩基の組み合わせです（A、T、CおよびG）。

このような直線状の染色体の先端が、**テロメア**と呼ばれるDNAの特殊な領域です。これらの特殊な染色体のキャップには、単純な**TTAGGG**の配列が数千対含まれています。

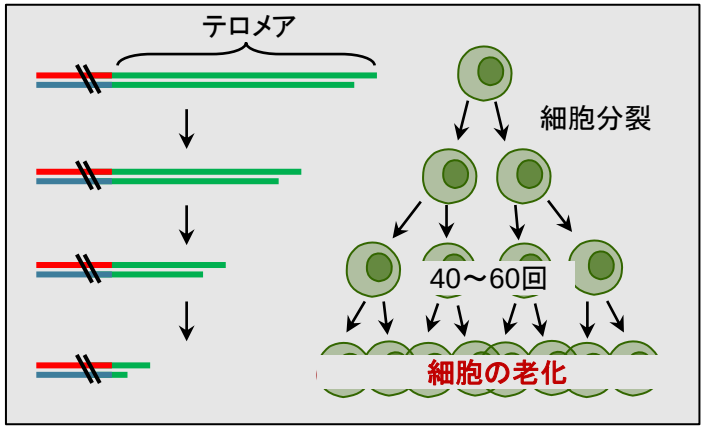
Telosense™
テロメアと内的老化：遺伝的因子

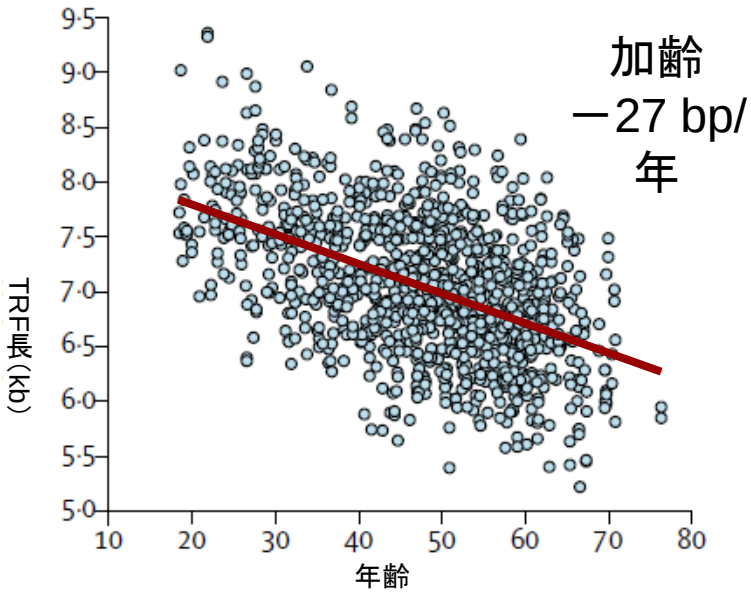
Vincience Biofunctionals

In vitro

正常なヒト培養細胞は、老化開始前40～60回しか分裂することができません（Hayflick, 1961）

細胞が分裂するたびに、染色体は20～200 bp短縮して細胞の老化と加齢につながります（Harley et al., 1990; Blackburn, 1991; Levy et al., 1992）。





女性の肥満、喫煙およびテロメア長－Valdes et al.－The Lancet 2005

In vivo

年齢18～76歳の女性1122例を評価した臨床試験では、テロメア長が絶えず、**平均27 bp/年の速度**で短縮していくことが明らかとなりました。

このデータでは、テロメア長にかなりの個人差があることも強調されています。

.

ASHLAND

Telosense™
テロメアと外因性老化：後成的因子

ライフスタイル因子がテロメア短縮に影響を及ぼすことが、様々な臨床試験で示されています。

- **肥満**によって、テロメア長がさらに240 bp短縮します[1]
- **喫煙**はテロメア長をさらに5 bp短縮します [1]
- **強いストレス**はテロメア長をさらに550 bp短縮します[2]

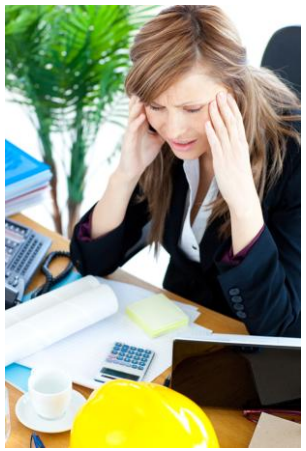
肥満
-240bp



喫煙
-5 bp



遺伝子の喪失量を31～63 bpと推定してテロメア短縮を加齢の年数に翻訳すると、精神的ストレスを受けた群の細胞には**9から17年分に等しい老化の上乗せ**が認められました。



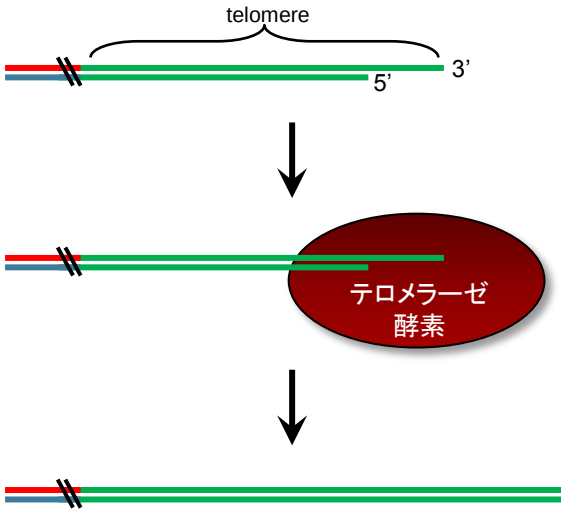
強いストレス
-550 bp
=
9～17年

[1] Obesity, cigarette smoking, and telomere length in women－Valdes et al.－The Lancet 2005
[2] Accelerated telomere shortening in response to life stress－Epel et al－PNAS－Dec. 2007

Telosense™
テロメアの修復と保護

染色体の安定性を維持し、テロメアを守るための、2つの重要なメカニズムが存在します。第1のメカニズムにはテロメラーゼという酵素が、第2のメカニズムにはshelterinと呼ばれる6つのタンパク質のグループが関与しています。

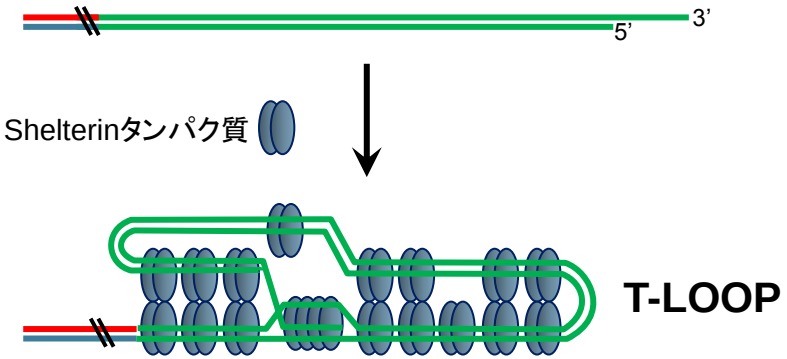
テロメラーゼ



テロメア特異的酵素テロメラーゼは染色体末端にテロメア配列（TTAGGG）を付加して、テロメアを元の長さに戻します

テロメラーゼの活性化は、異常細胞を排除するシグナル伝達経路の活性化を伴わない無制限の複製につながることがあります。

Shelterin



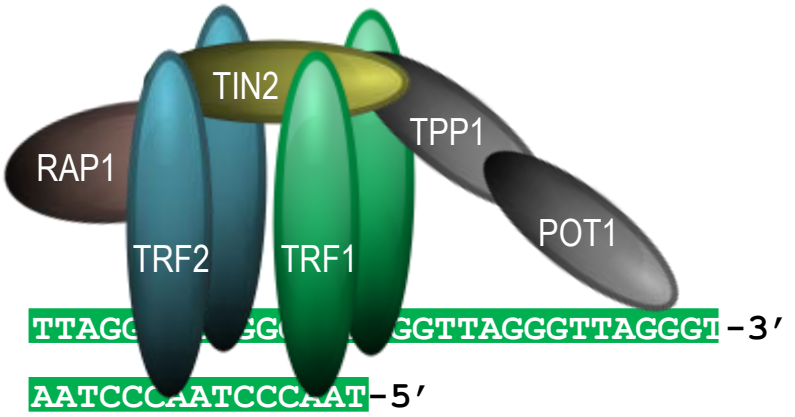
テロメアはshelterinタンパク質の指揮下でループ構造を形成します。テロメアの反復配列は、染色体の先端の安定性と保護に必須の役割を果たす、shelterin（またはテロソーム）として知られる6つのタンパク質によって結ばれています。

Telosenseは、shelterin複合体の維持に役立ちます。

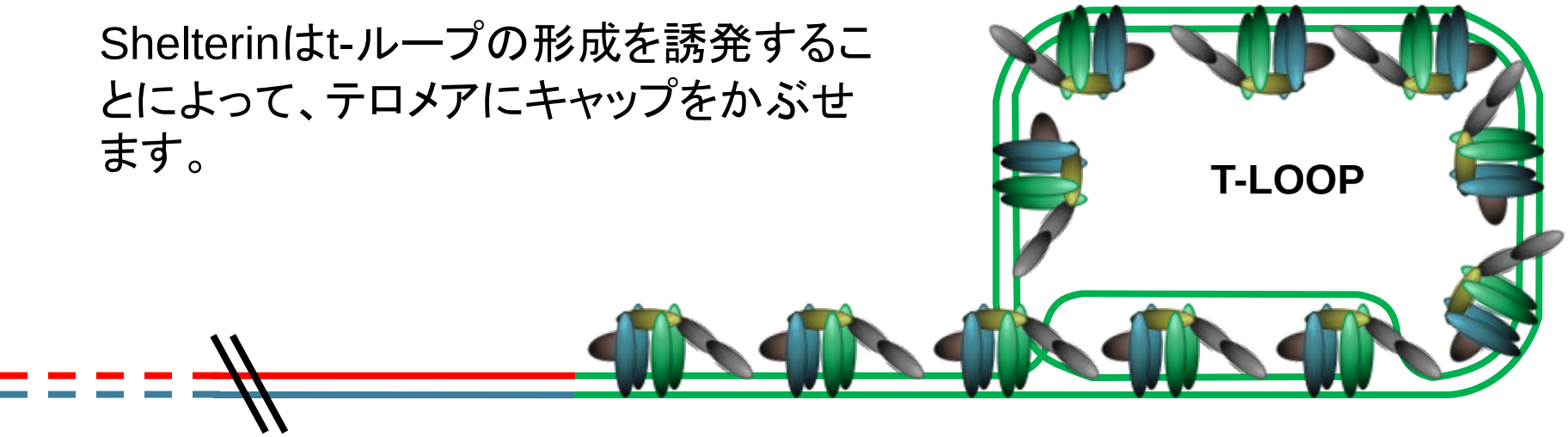
Telosense™

Shelterin：ヒトのテロメアの成形と保護

6つのタンパク質（TRF1、TRF2、TPP1、POT1、TIN2およびRAP1）はヒトの染色体の中で、shelterinと呼ばれるテロメア特異的な複合体を形成します。



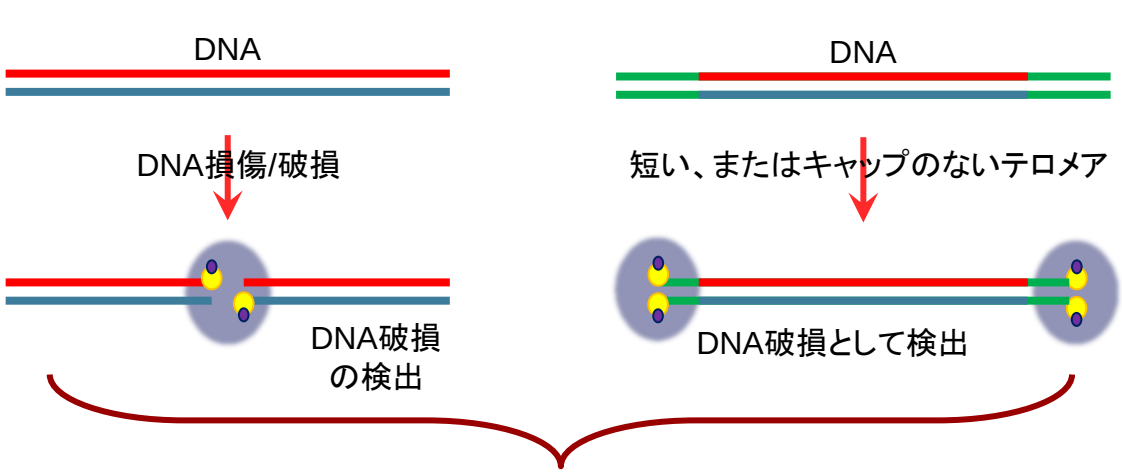
Shelterinはt-ループの形成を誘発することによって、テロメアにキャップをかぶせます。

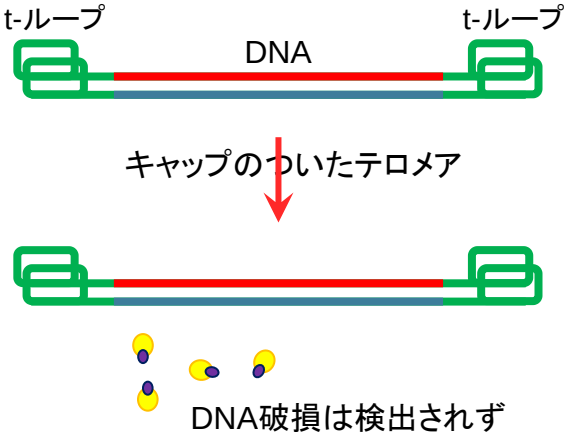


Telosense™

Shelterin :「偽りの」DNA損傷メッセージからの細胞の保護

短くキャップのないテロメアは、細胞によって二本鎖が壊れたDNA損傷として認識され、それと同様の反応が誘発されます：細胞のアポトーシスと老化





アポトーシス

老化

DNAの保存

細胞の寿命延長

Telosense™
Shelterin－TRF2の重要性

最近の研究では、テロメアのキャッピング、また染色体の保護と安定化におけるTRF2の重要性が明らかにされました。

- **TRF2は加齢とともに減少します**
  199例の健康ドナーについてmRNAの発現を評価したところ、TRF2が加齢とともに有意に減少することが明らかとなりました（*Carcinogenesis vol.26n 10: 1741-1747, 2005*）
- **TRF2の過剰発現は老化を遅らせます**
  TRF2の過剰発現はテロメアT-ループの安定化とテロメアの保護改善につながります（*PNAS Vol.100 n 2: 527-531, 2003*）
- **TRF2はDNAの修復反応に関与しています**
  TRF2は、テロメアへ様々なDNA損傷感受性タンパク質およびDNA修復タンパク質を動員します（Ku70、Ku86、WNRなど）（*Genome Biology 2008, 9;232*）

Telosense™
核と遺伝的安定性ーラミンの役割

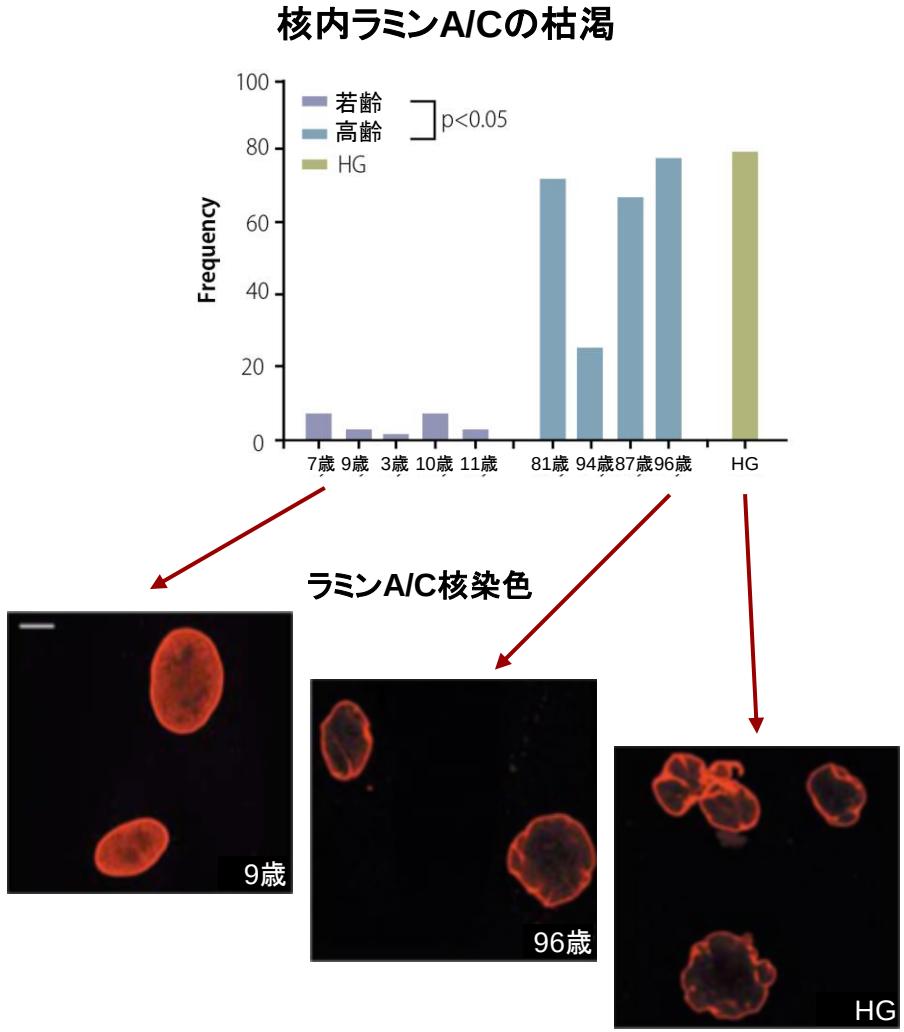
テロメアの損傷や遺伝的不安定性は、ラミンの機能不全に関与していることがあります。

ラミンはDNAの複製、DNAの構成、核の形成など、様々な核の重要な機能に関与しています。

ラミンが機能していない細胞の割合は、加齢とともに増加します。

ラミンAの機能不全のイラストのように、遺伝病である早老症はラミンA遺伝子の突然変異によって起こり、加速的な早期の加齢につながります。

HG＝Hutchinson-Gilford Progesia症候群



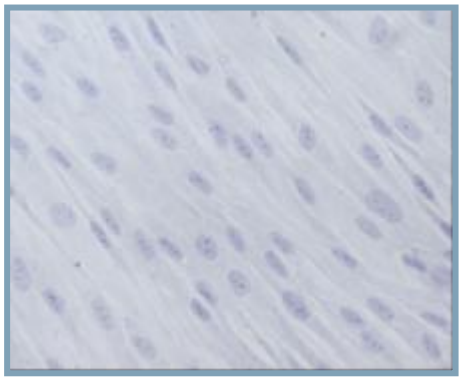
Lamin A-Dependent Nuclear Defects in Human Aging - Science. 2006 May 19; 312(5776): 1059–1063.

Telosense™
細胞加齢関連マーカーの蓄積

Vincience Biofunctionals

ビメンチン

皮膚の線維芽細胞中では、増殖能の低下や細胞の運動性の低下のような老化関連性の細胞の変化に伴って、細胞のビメンチンが**蓄積する**と考えられます[1]。

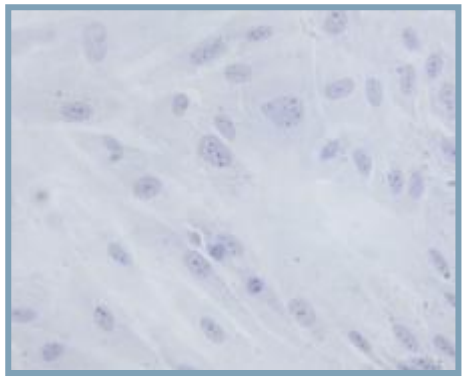


若い線維芽細胞

老化関連β-ガラクトシダーゼ

複製老化は培養中で継代されている細胞の増殖を抑制するため、*in vivo*で細胞の加齢を反映していると考えられます。

老化および加齢細胞に対してもっとも広く用いられているバイオマーカーは、老化関連β-ガラクトシダーゼです。



老化した線維芽細胞

[1] Senescence and cytoskeleton: overproduction of vimentin induces senescent-like morphology in human fibroblasts - Koji Nishio et al - Histochem Cell Biol (2001) 116:321–327

Telosense™

Telonere Sheltering Complex ™

マルチレベルのアプローチ



Telosense™

Vincience Biofunctionals

C

有効性試験

- テロメアの安定性:TRF2の発現
- 核の安定性:ラミンAの発現
- 加齢マーカーの蓄積:ビメンチンおよびSA β-ガラクトシダーゼ
- ゲノムの保護:Ku70およびDNAの保護

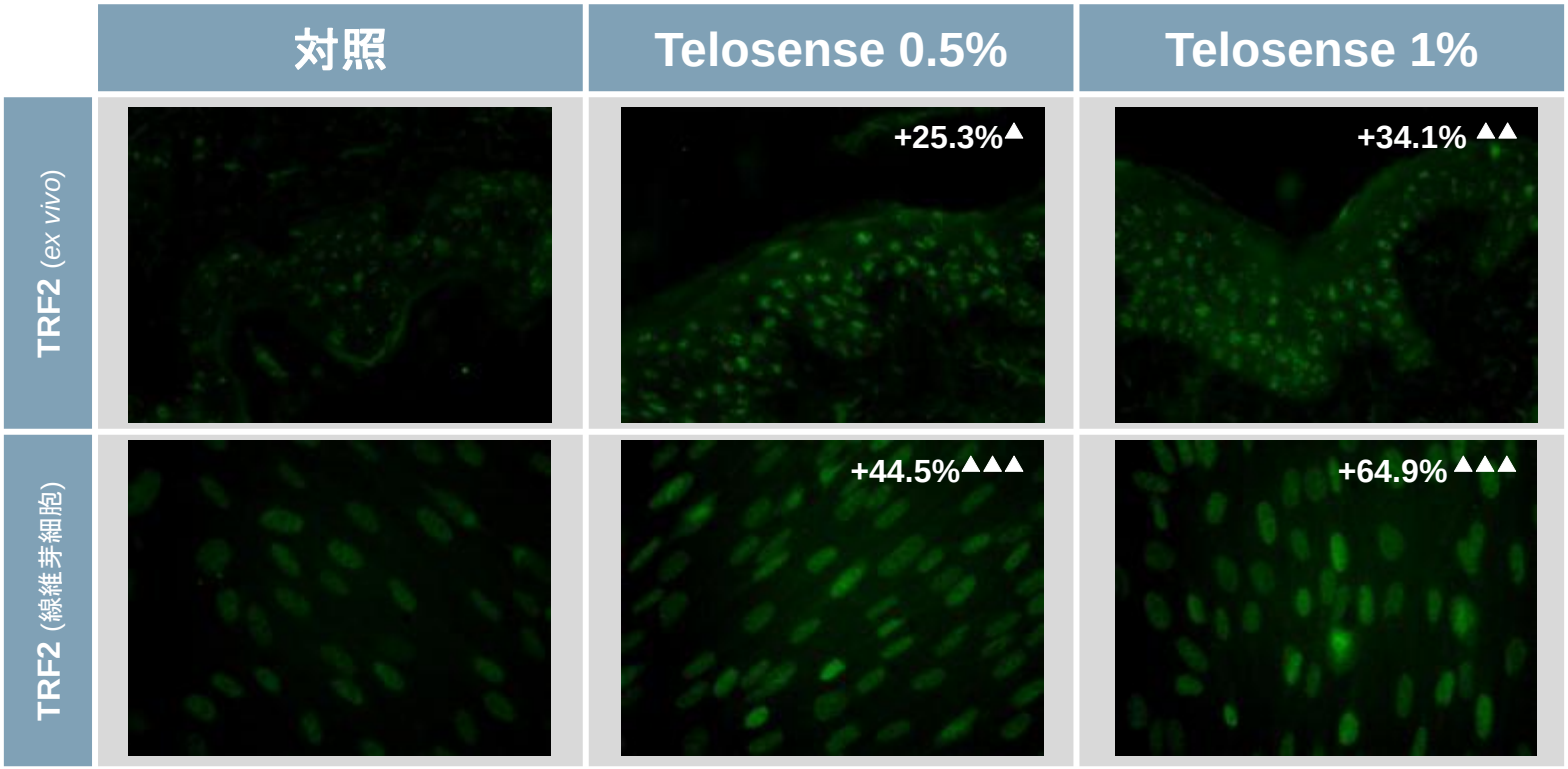
TRF2 expression
テロメアの安全性と保護

Telosense™
TRF2の発現

培養：*ex vivo*、ヒトの皮膚、女性、年齢44歳／線維芽細胞（第5継代細胞）

製剤の投与：0.5および1%のTelosenseを1日2回、48時間にわたり投与

評価：TRF2の免疫染色（緑色）



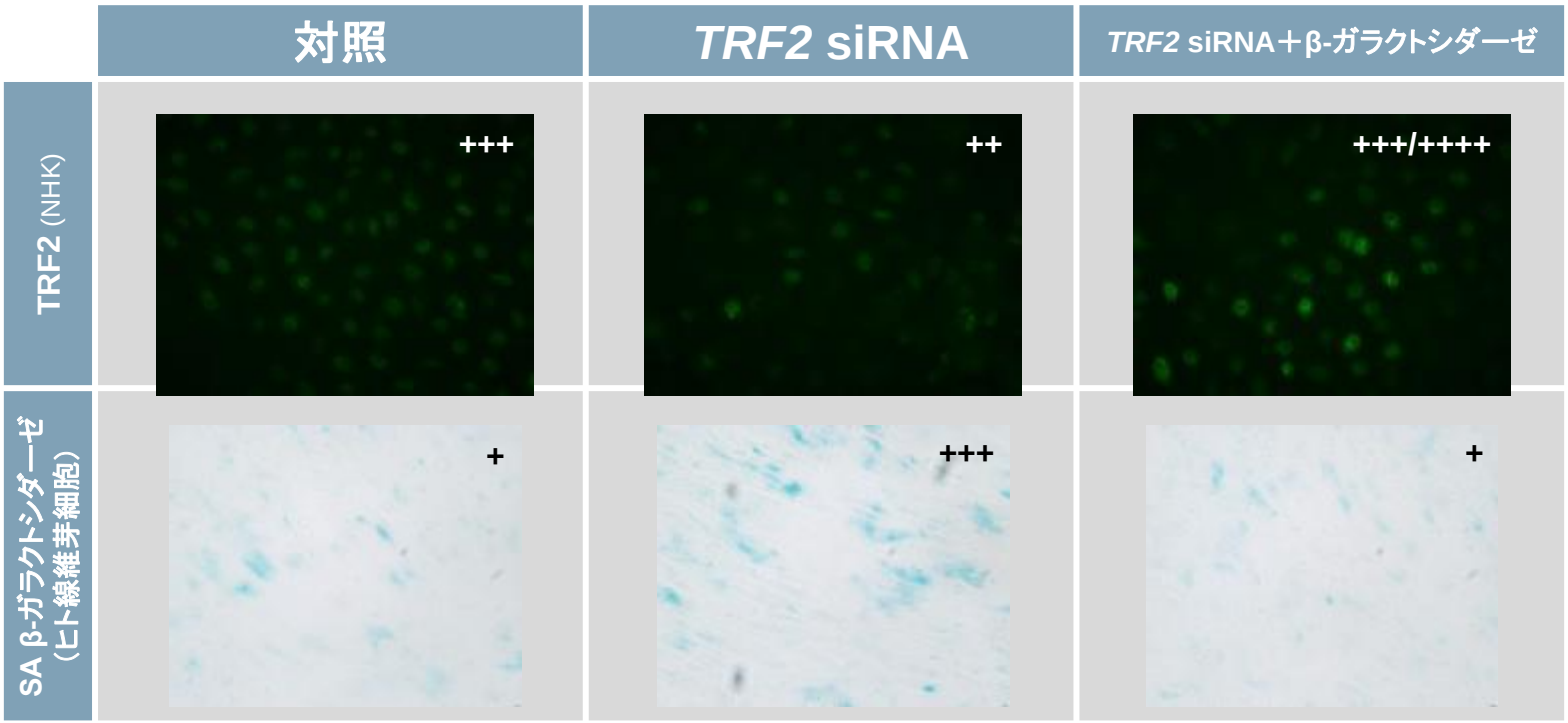
n=3、平均±標準誤差、スチューデントt 検定、ns：有意差なし、▲有意、▲▲きわめて有意、▲▲▲高度に有意

*in vivo*および*ex vivo*の所見は、0.5%および1%のTelosenseの投与がTRF2タンパク質の発現量増加に役立つ可能性を示しています。

Telosense™
TRF2の発現と皮膚の寿命

Vincience Biofunctionals

培養：NHK（第2継代細胞）／ヒト線維芽細胞（第10継代細胞） **製剤の投与**：1%のTelosenseを1日2回投与 **プロトコール**：TelosenseをTRF2 siRNA（10 nM）とともに、またはTRF2 siRNAを用いずに、NHKに48時間、またはヒト線維芽細胞に72時間投与。**評価**：TRF2の免疫染色（緑色）／β-ガラクトシダーゼ関連老化の染色（青色）



ヒト線維芽細胞に関する*in vitro*所見は、TRF2 siRNAによるTRF2のダウンレギュレーションが、老化関連β-ガラクトシダーゼの発現を増加させることを示唆しています。Telosenseの投与はTRF2の発現を維持し、SA β-ガラクトシダーゼの早期発現を防止するために役立つと考えられます。

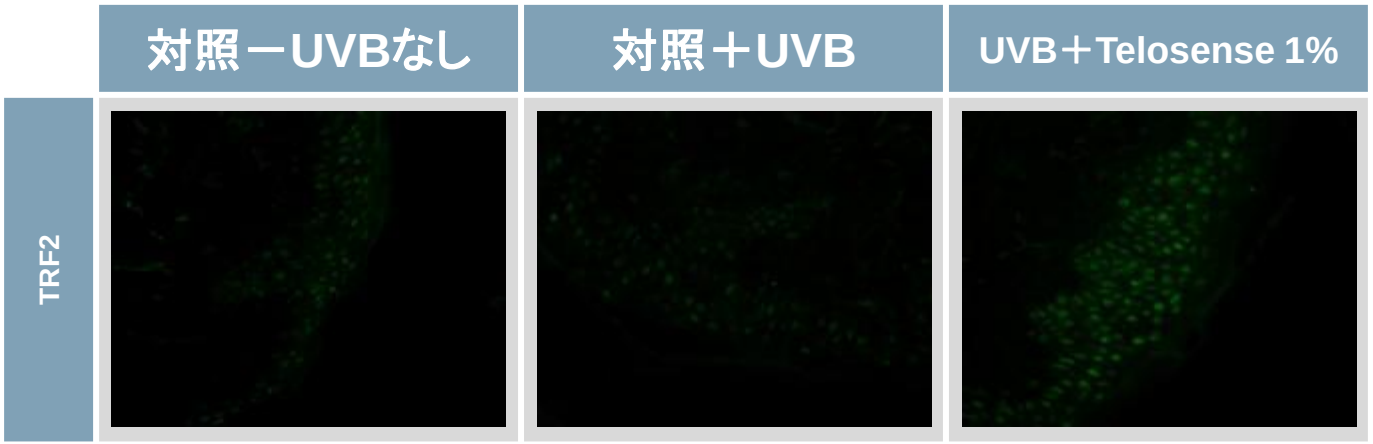
ASHLAND

Telosense™
UVBがTRF2の発現に及ぼす影響

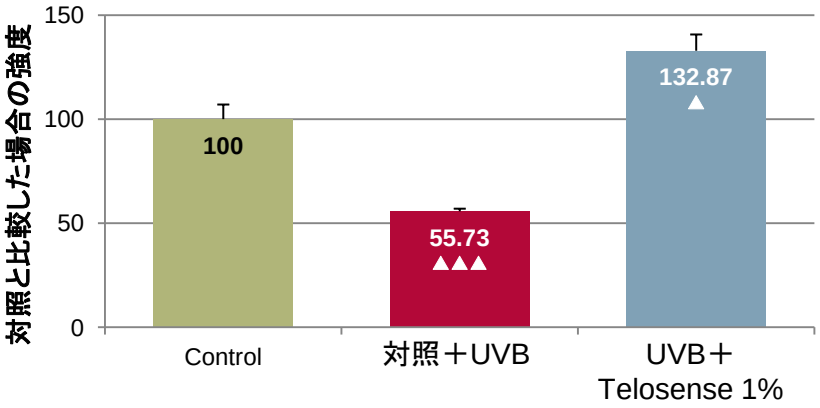
培養：*ex vivo*ヒトの皮膚、女性、年齢31歳　　**製剤の投与**：1%のTelosenseを1日2回投与

プロトコール：24時間投与→UVB 150 mj/cm^2→24時間投与→免疫検出法

評価：TRF2の免疫染色（緑色）



n=3、平均±標準誤差、スチューデントt 検定、ns：有意差なし、▲有意、▲▲▲高度に有意



ヒトの皮膚の*ex vivo*所見は、1%のTelosenseの投与がUVB照射後のヒトの皮膚におけるTRF2タンパク質発現の維持に役立つ可能性があることを示唆しています。

Vincience Biofunctionals

ラミンA
DNAおよび核の安定性

Telosense™
加齢がラミンAの発現に及ぼす影響

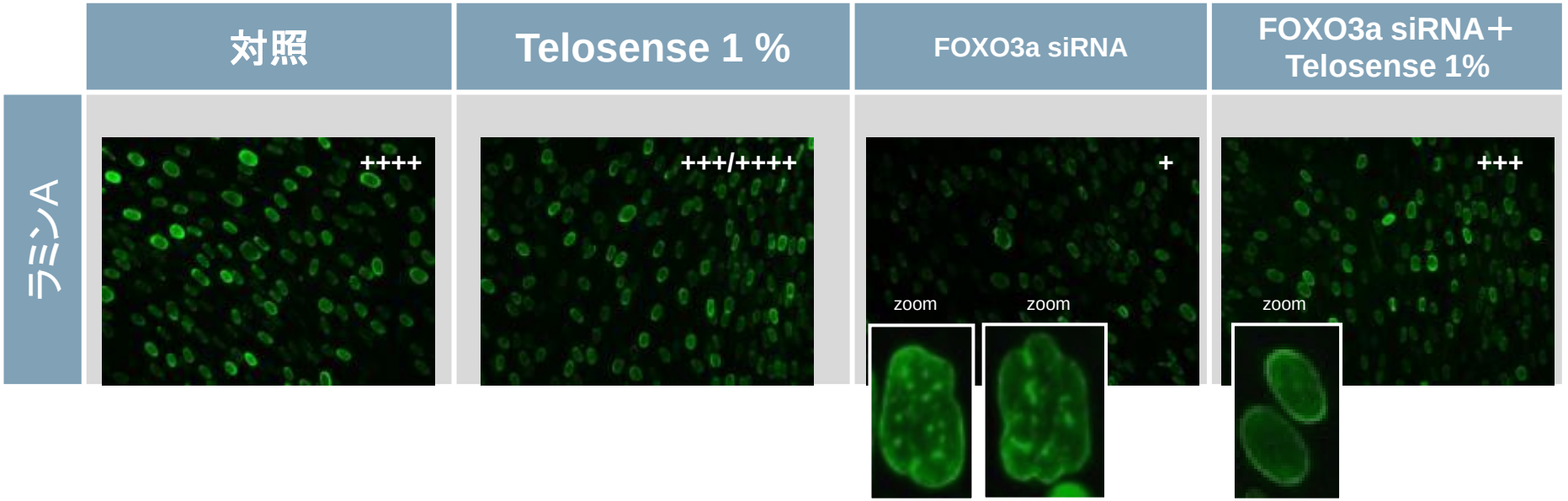
Vincience Biofunctionals

培養：線維芽細胞（第9継代細胞）　**製剤の投与**：1%のTelosenseを1日2回投与

プロトコール：TelosenseをFOXO3a（25 nM）とともに、またはFOXO3aを用いずに、48時間にわたり投与

評価：ラミンAの免疫染色（緑色）

ラミンはDNAの複製、転写、DNAの構成や核の形成など、多くの重要な核機能に関与していると考えられます。FOXO3a siRNAを用いたFOXO3a（Forkhead 転写因子）のダウンレギュレーションは、ヒトの皮膚の線維芽細胞の老化を加速します[1]



実験的に老化させた線維芽細胞に関する*in vitro*所見から、1%のTelosenseの投与がラミンA核タンパク質発現の維持と、若齢細胞核の外観の維持に役立つ可能性が示唆されています。

[1] Down-Regulation of a Forkhead Transcription Factor, FOXO3a, Accelerates Cellular Senescence in Human Dermal Fibroblasts – Kim et al.- Journal of Gerontology, 2005.

Vincience Biofunctionals

ビメンチンおよびSA β-ガラクトシダーゼ
老化間レマーカーの蓄積を抑制

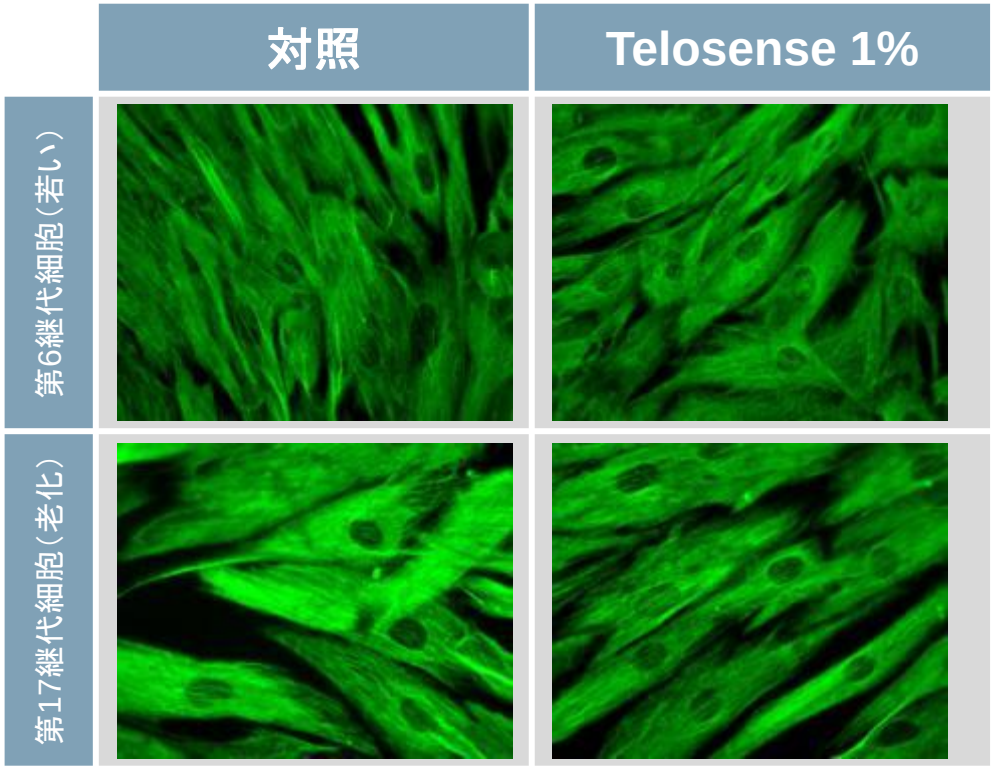
Telosense™
ビメンチンの発現および複製老化

Vincience Biofunctionals

培養：線維芽細胞（第3継代細胞）　**製剤の投与**：1%のTelosenseを1日1回投与

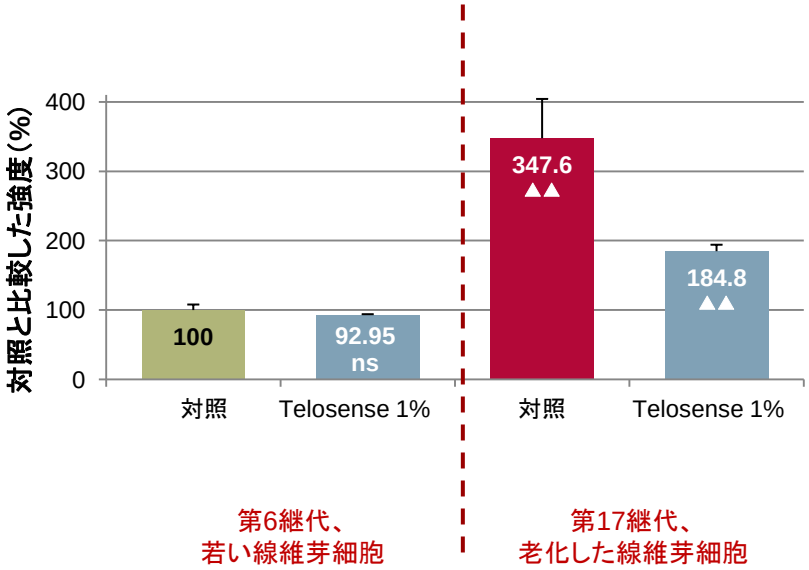
プロトコール：Telosenseを第3継代細胞から第6継代（若い線維芽細胞）まで、また第17継代（老化した線維芽細胞）まで投与

評価：ビメンチンの免疫染色（緑色）



n=3、平均±標準誤差、スチューデントt 検定、ns：有意差なし、▲▲高度に有意

皮膚の線維芽細胞では、ビメンチンは、増殖能の低下や細胞の運動性の低下といった老化関連性の細胞の変化と並行として蓄積すると考えられます。



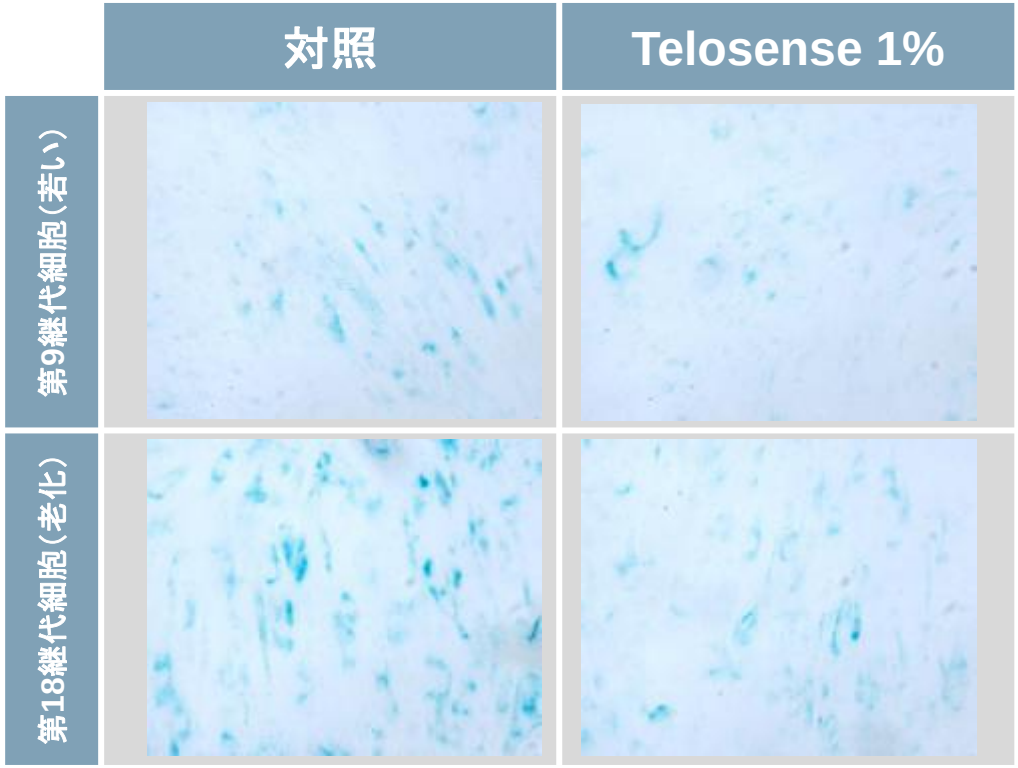
若い線維芽細胞の*in vitro*所見は、1%のTelosenseの投与がビメンチンの発現に影響を及ぼさないことを示唆しています。*in vitro*で老化させた（14代継代）後の所見では、1%のTelosenseの投与がビメンチンの蓄積を抑制することを示しています。

Telosense™
SA β-ガラクトシダーゼの発現および複製老化

培養：線維芽細胞（第3継代細胞）　**製剤の投与**：1%のTelosenseを1日1回投与

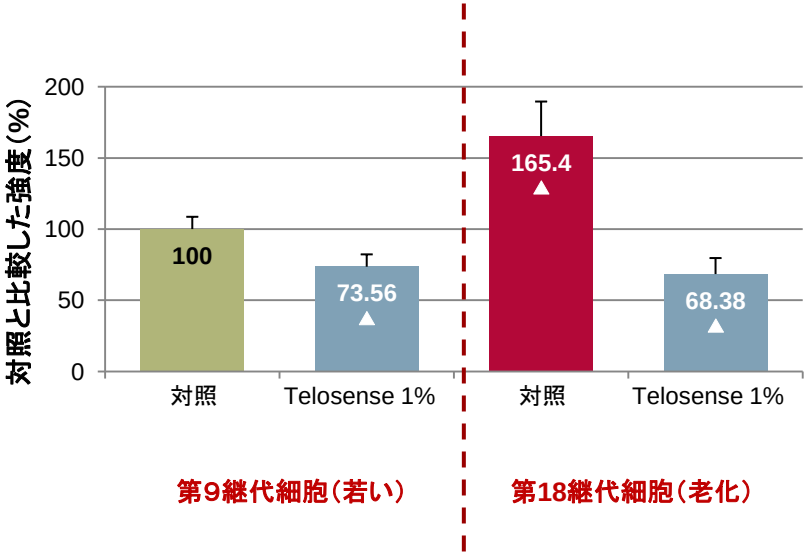
プロトコール：Telosenseを第3継代細胞から第9継代（若い線維芽細胞）および第18継代（老化した線維芽細胞）まで投与

評価：老化関連β-ガラクトシダーゼの免疫染色（青色）



n=3、平均±標準誤差、スチューデントt 検定、▲有意

複製老化は培養液中で継代した細胞の増殖を抑制しましたが、これは*in vivo*での細胞の老化を反映したものと考えられます。老化と加齢足棒に対するバイオマーカーとしてもとも広く用いられているのは、老化関連β-ガラクトシダーゼです。



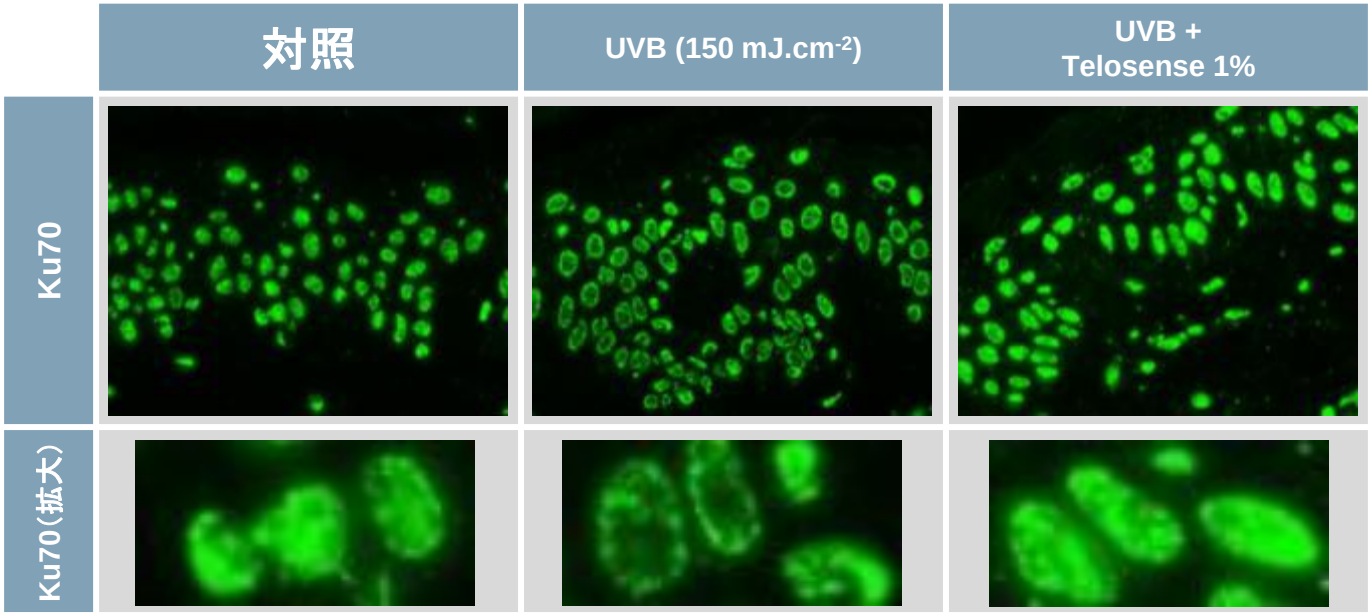
若い、また老化した線維芽細胞の*in vitro*所見は、1%のTelosenseの投与がSA β-ガラクトシダーゼの蓄積を抑制することを示唆しています。

DNAの保護
ゲノムの維持

Telosense™
Ku70：DNAの破損とテロメアの保護

Ku70 は機能的テロメアのレベルに位置し、shelterin複合体と相互に作用してテロメアの保護を助長します。
Ku70 はDNA破損の修復を促進します。

培養：*ex vivo*のヒトの皮膚、女性、年齢34歳　**製剤の投与**：0.5%および1%のTelosenseを1日2回投与
プロトコール：Telosenseを24時間投与→UVB 150mj/cm^2→24時間培養→評価
評価：Ku70の免疫染色（緑色）

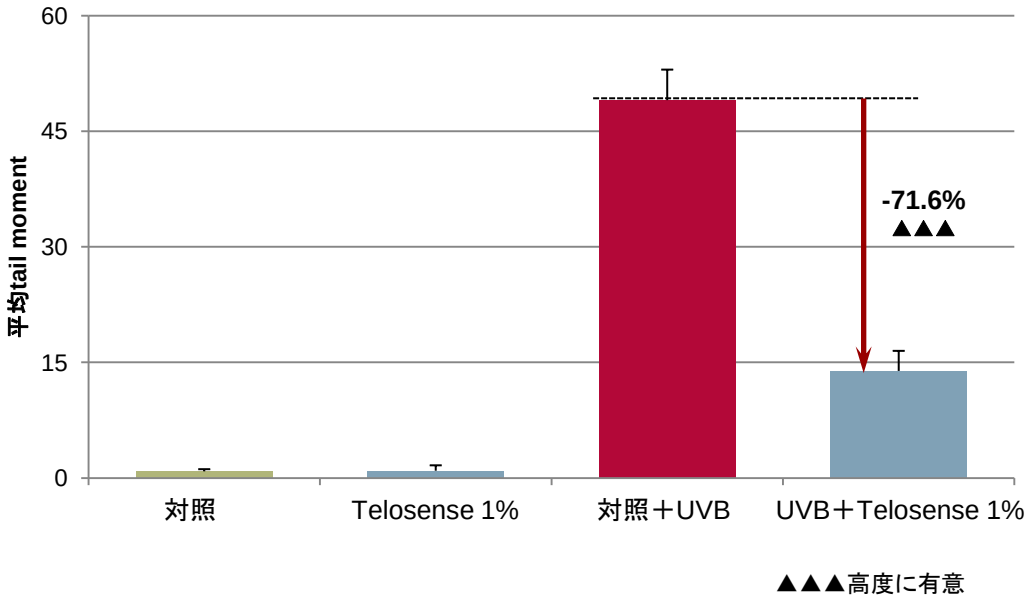


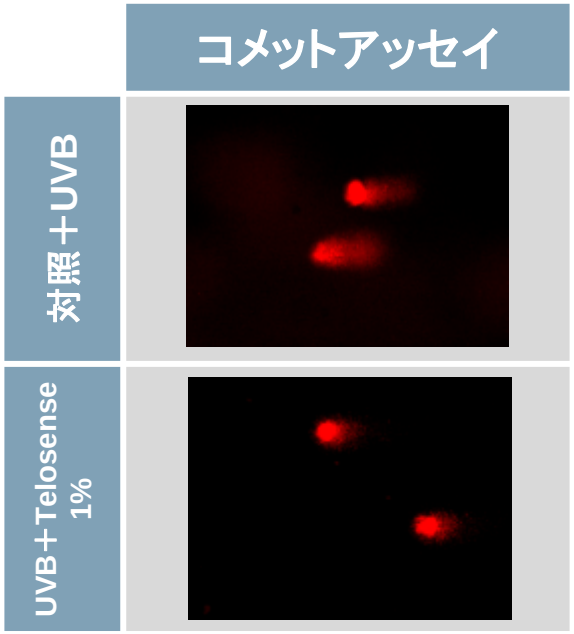
UVB（150mj/cm^2）照射24時間後の*ex vivo*所見では、細胞内のKu70の分布に変化が認められるのに対し、Telosense 1%の存在下では対照細胞と同様の結果が維持されています。

Ku70 stimulates fusion of dysfunctional telomeres yet protects chromosome ends from homologous recombination
Giulia B. Celli et al. - Nature Cell Bio.- published online 16 July 2006 (http://www.nature.com/ncb/journal/v8/n8/full/ncb1444.html)

Telosense™
複製老化後のDNA損傷

培養：線維芽細胞（第3継代細胞）　　**製剤の投与**：1%のTelosenseを1日1回投与
プロトコール：Telosenseを第3継代細胞から第16継代（老化した線維芽細胞）まで投与。第16継代細胞に50 mj/cm^{2}のUVBを照射、30分間インキュベーションし、評価。
評価：コメットアッセイでDNA損傷を検出。





老化した線維芽細胞の*in vitro*所見は、1%のTelosenseの投与がUVBストレス後のDNA損傷の抑制に役立つことを示唆しています。

Vincience Biofunctionals

アンチエイジングの臨床成績

テロメアに注目することで皮膚の発現は変わりますか？

Telosense™
しわの発現の*in vivo*評価ープロトコール

この試験の目的は、Telosenseが皮膚に及ぼす活性を証明することです。試験は皮膚に対する環境条件が厳しい夏の間に実施しました：日光（UVによる直接的な損傷、目を細めることが多いため目の周りにしわができやすい）、海水（塩）、冷房および空気の乾燥。



志願者：15例（年齢33～53歳）。平均年齢45.27±1.83歳

試験：プラセボと比較する二重盲検試験

Telosense：1%濃度のTelosenseクリーム（**試験製剤についてはここをクリック**）

投与回数：片側の顔面に2 mg/cm^{2}を1日2回投与

期間：8週間

季節：夏（7月および8月）

来院：0日目、28日目および56日目

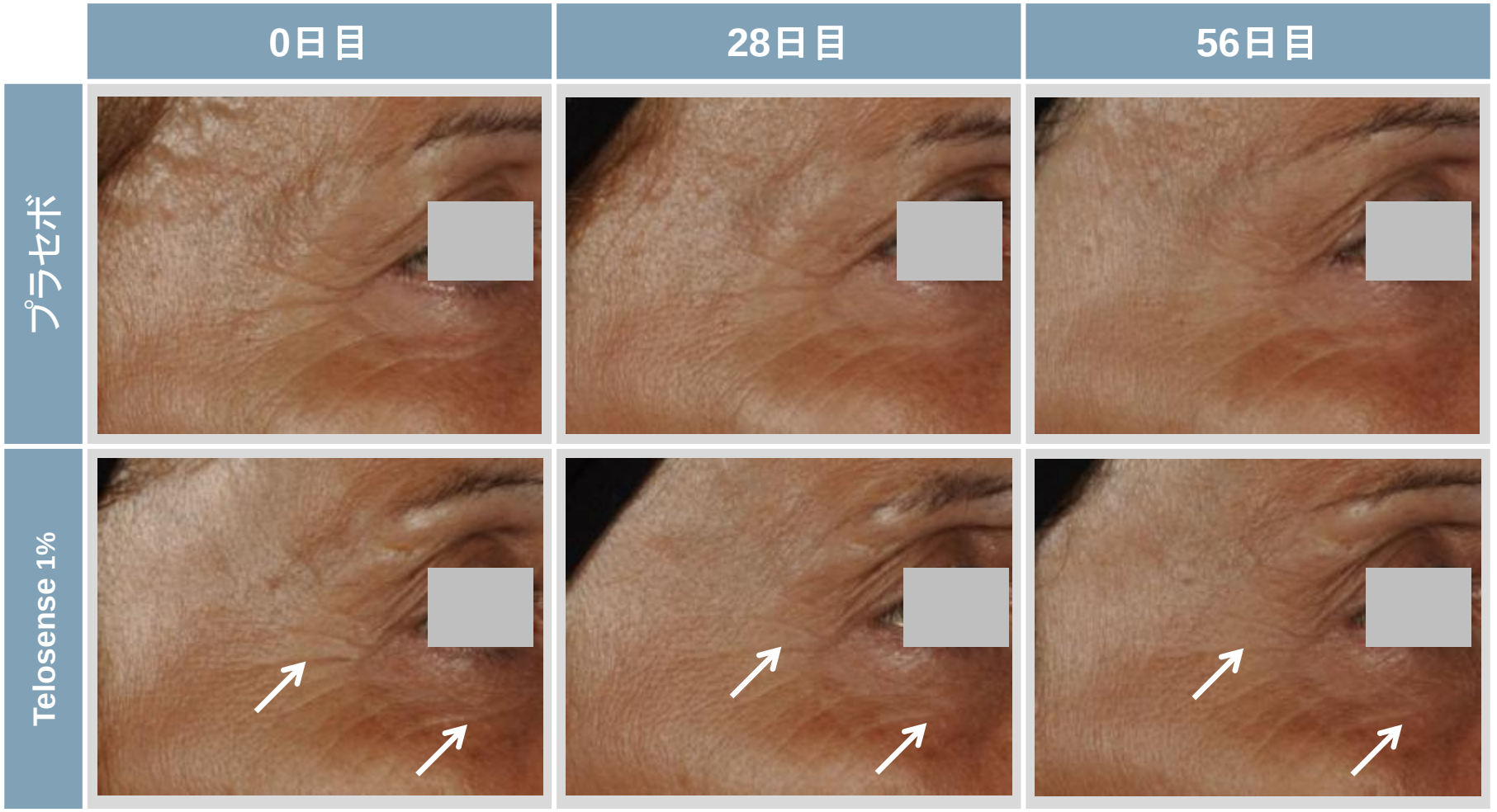
測定：カラスの足跡のシリコンレプリカ、Qantiride*、2Dおよび3D形状測定法

統計解析：スチュデントt検定

*第三者機関所有の商標

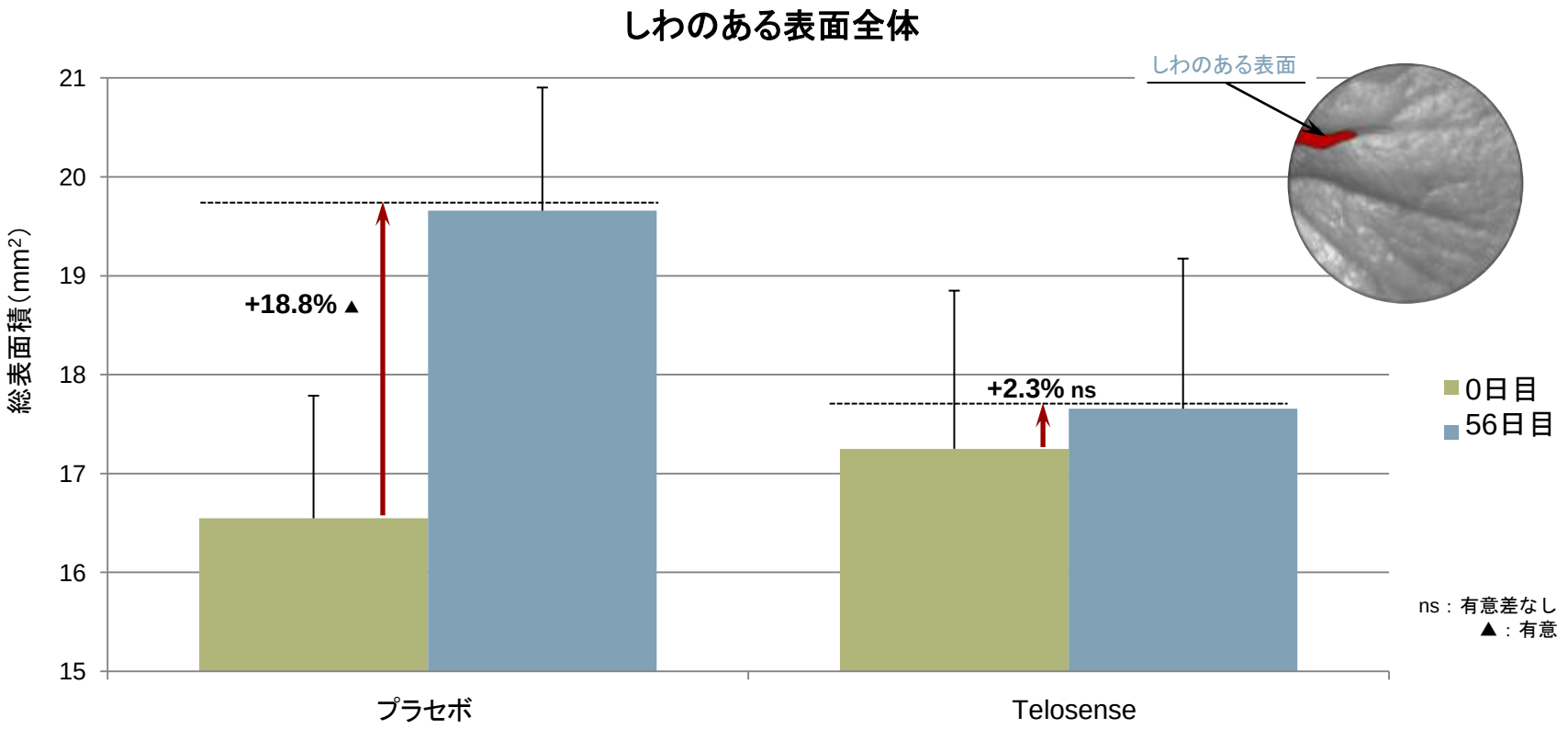
Telosense™
しわの発現の*in vivo*評価ー結果

Vincience Biofunctionals



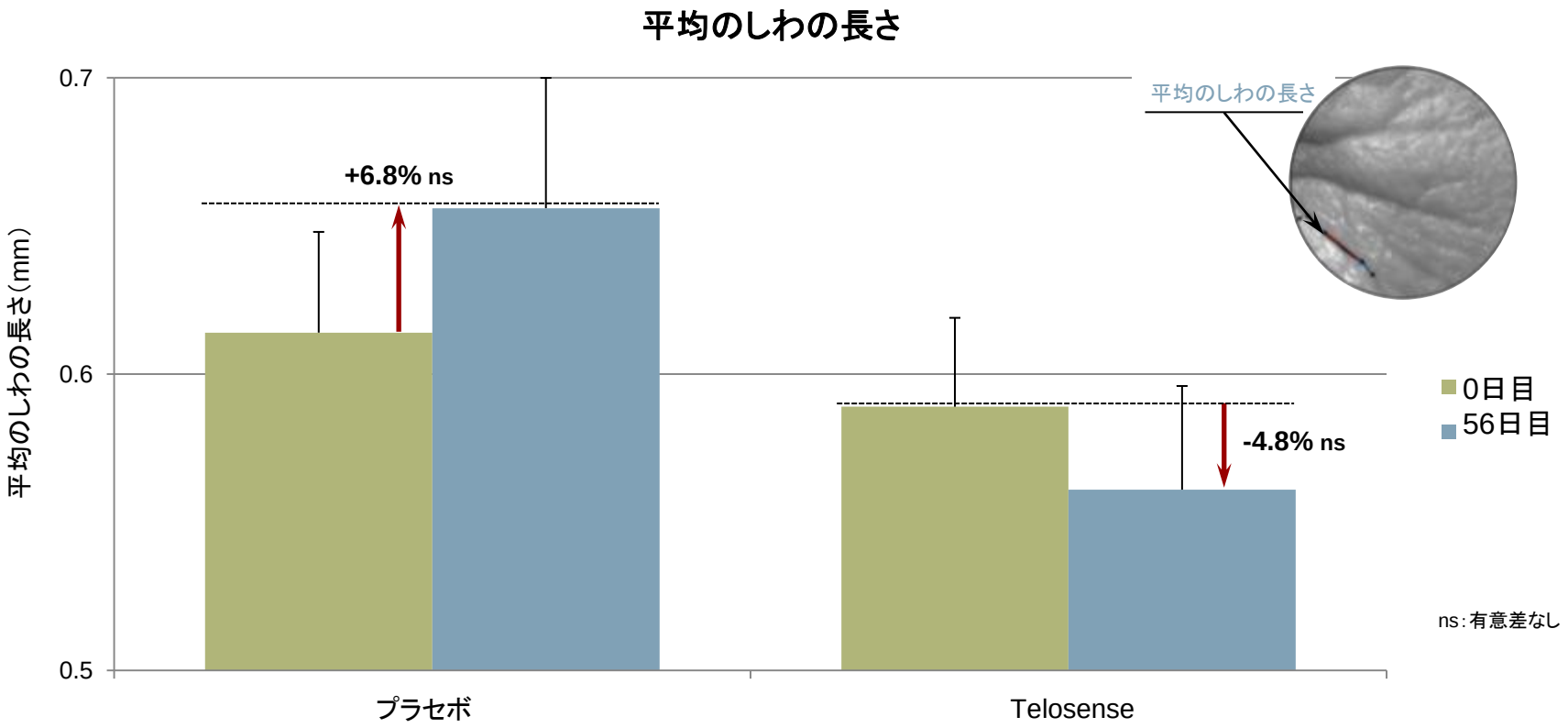
Telosenseを投与した側の写真は、見やすいように裏返してあります。

Telosense™
しわの発現の*in vivo*評価－結果



日差しが最も強い夏の2ヵ月の前後に、しわのある皮膚の総表面積を測定した結果、しわのある表面の面積が有意に増加しました（＋18.8%）。Telosenseを含有する製剤を投与した皮膚の測定では、しわのある皮膚の総表面積の変化は有意でないことが示されました。

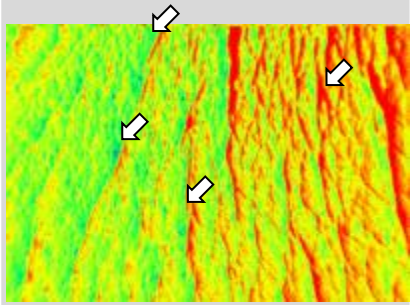
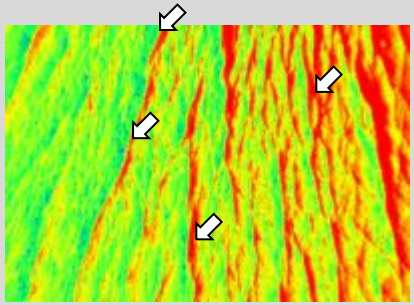
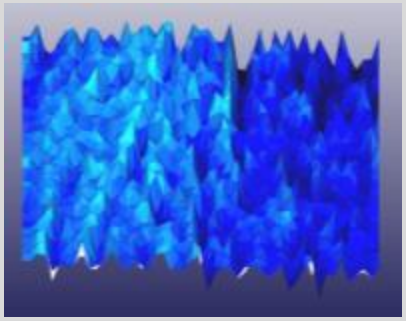
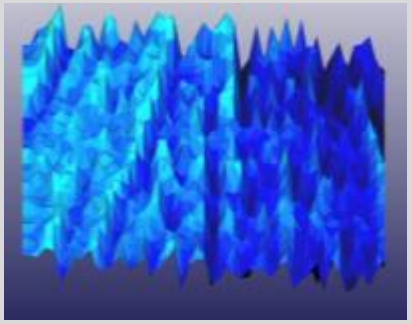
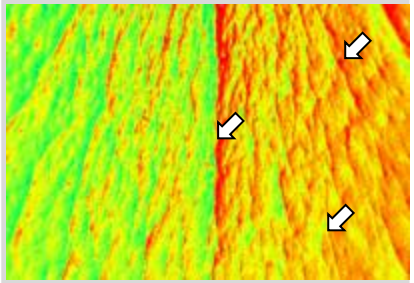
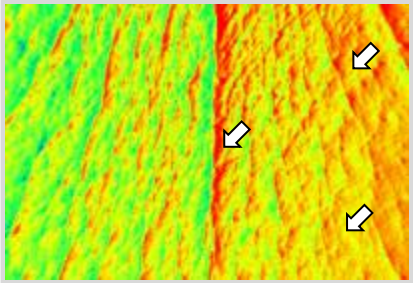
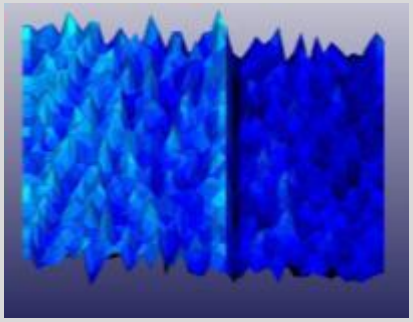
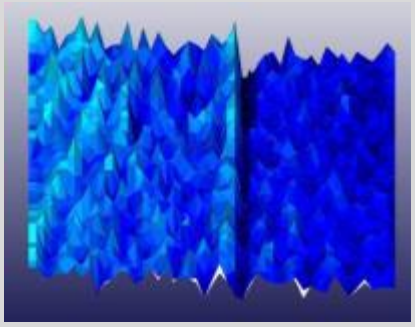
Telosense™
しわの発現の*in vivo*評価ー結果



日差しが最も強い夏の2ヵ月の前後に、しわの平均の長さを測定した結果、長さは有意に増加しました(＋6.8%)。Telosenseを含有する製剤を投与した皮膚の測定では、しわの平均の長さは有意に減少したことが示されました(-4.8%)。

Telosense™
しわの発現の*in vivo*評価ー結果

Vincience Biofunctionals

	2D所見		3D所見	
	0日目	56日目	0日目	56日目
プラセボ				
Telosense 1%		 zoom		

志願者13、年齢53歳

プラセボ側では、2ヵ月後のマイクロおよびマクロレリーフがより顕著になっています。
Telosenseを投与した側では、2ヵ月後のミクロおよびマイクロレリーフは平滑に見えています。

Telosense™
皮膚の潤いの*in vivo*評価ープロトコール

この試験の目的は、Telosenseが健康に見える皮膚を維持する能力を証明することです。
試験は皮膚に対する環境条件が厳しい夏の間に実施しました：日光（UVによる直接的な損傷、目を細めることが多いため目の周りにしわができやすい）、海水（塩）、冷房および空気の乾燥



志願者：18例（年齢33～53歳）。平均年齢45.28±1.65歳

試験：プラセボと比較する二重盲検試験

Telosense：1%濃度のTelosenseクリーム（**試験製剤についてはここをクリック**）

投与回数：腕に2 mg/cm^{2}を1日2回投与

期間：8週間

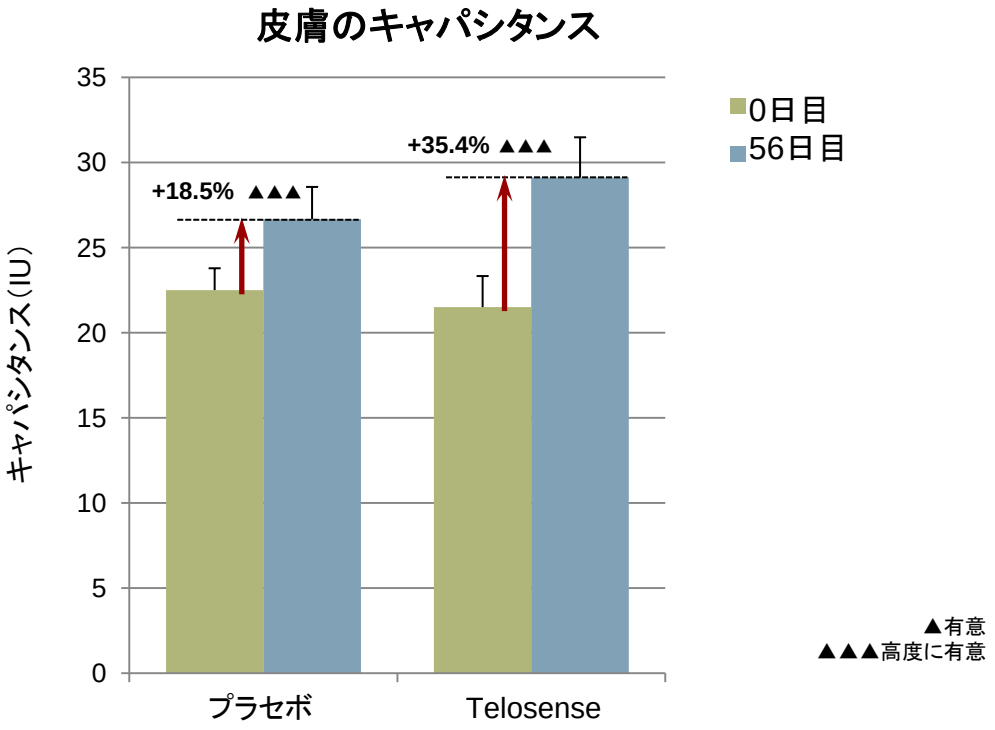
季節：夏（7月および8月）

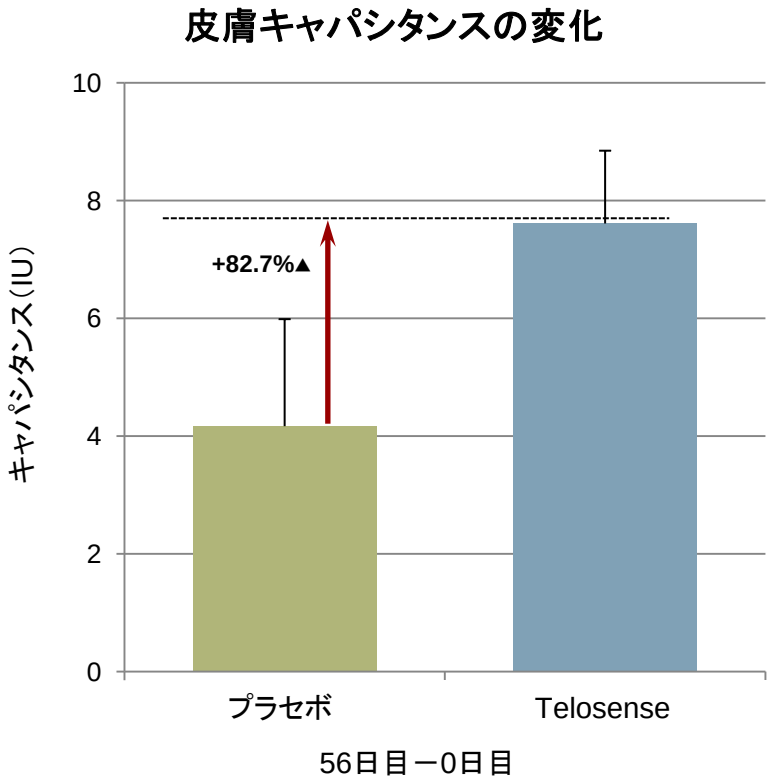
来院：0日目および56日目

測定：水和（キャパシタンス）

統計解析：スチューデントt検定

Telosense™
皮膚の潤いの*in vivo*評価－結果





志願者18例にTelosense 1%を含有する製剤を56日間にわたり投与後、*in vivo*で皮膚キャパシタンスを測定したところ、プラセボに比べて80%を超える増加が認められました。

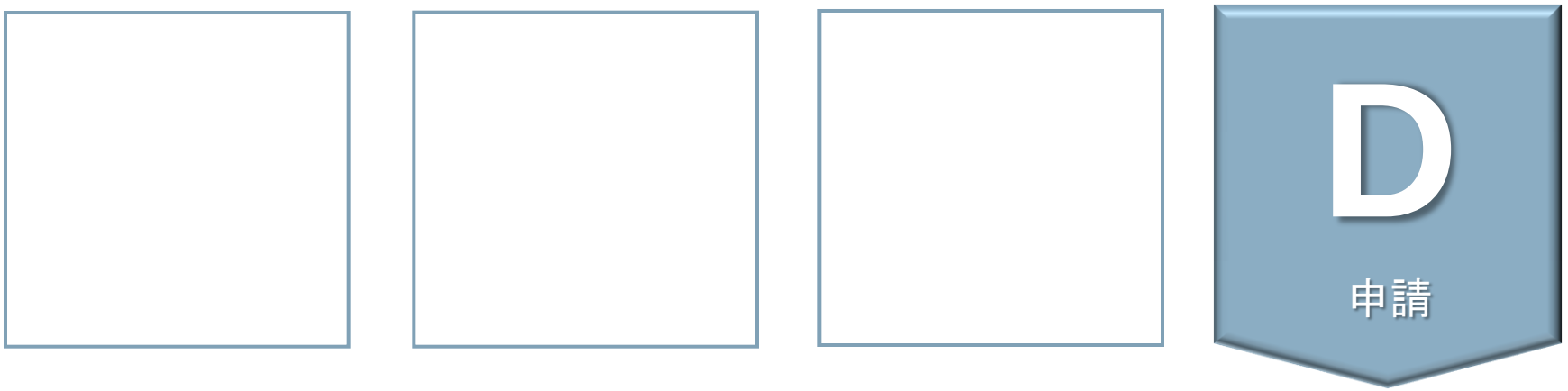
Telosense™
皮膚の潤いの*in vivo*評価ー結論

この試験中の臨床所見は、もっとも暑く日差しの強い夏の2ヵ月が、特に小じわやしわのレベルで、皮膚に測定可能な影響を及ぼすことを示唆しています。

化粧品処方での1%のTelosenseの投与は、皮膚の老化を抑制し、しわの発現を抑えます。その結果、艶やかで柔らかい感触と、より滑らかなマイクロリリーフが得られます。

この試験では、皮膚の表層の水和状態が、化粧品処方のTelosense 1%によって顕著に改善されることも証明されました。皮膚の潤いも、肌を若々しく見せるために重要な要素です。

Telosense™



Telosense™
結論

「*染色体がTelosenseと酵素テロメラーゼによってどのように守られているか*」の発見は、2009年にノーベル生理学・医学賞を受賞しました。

テロメア短縮は加齢と関連づけて考えられ、加齢と寿命を理解するための新しい標的とされてきました。

Ashlandの科学者はテロメアを標的とする、Telosenseを用いた新たなアンチエイジング化粧品の開発を続けてきました。

Telosenseは、テロメアshelterinのためにTRF2の維持を助長する経路に注目したものです。Shelterin はTelosenseにキャップをかぶせ、染色体を保護し、安定化させます。

さらに、*in vitro*試験の結果は、TelosenseがラミンAの発現を維持し、ビメンチンやSaβ-ガラクトシダーゼのような加齢マーカーの蓄積を抑制するためにも役立つことを示唆しています。

Telosenseは、皮膚の外観を改善し、しわの発現を抑制する、ダイナミックなアンチエイジング戦略です。

Telosense™
化粧用途

- テロメアの保護に着目した革新的なアンチエイジング製剤
- UVに対する皮膚の生来の防御力を強化するための日中用製剤
- 皮膚の加齢関連性の変化を防止するための夜間用製剤
- 別のアンチエイジング戦略を標的とした他の生体機能製剤と組み合わせます。例えば:
  - Chronogen™:「体内時計」と生来のDNA保護機能との同期化
  - Orsirtine ™ ISR:皮膚の寿命延長を促進するための、サーチュインをベースとした製剤
  - Prolixir S20 ™:持続性のプロテアソームの効果で健やかなエイジングを実現
  - Survixyl IS ™:Stemness Recovery Complex ™の効果を強化

推奨使用濃度:0.5%～1%(1%で臨床試験)
INCI:水、グリセリン、大豆タンパク質加水分解物、酵母タンパク質加水分解物(案)
防腐剤:安息香酸ナトリウム

免責条項

本冊子および記載された様々な製品に含まれる情報は、技術的に熟練した人物が自己判断で、必要な製品の技術的検討、試験および評価ならびに製品使用後のリスクを負って使用することを意図したものです。本資料は情報提供のみを目的としたものであり、外観上およびその他の美容上の利点を高めるために、Telosense ™を化粧品の成分として使用することの科学的根拠が記載されています。ここに記載された情報は信頼できるものと考えられますが、その精度は保証されません。購入者は製品の使用が環境保護、従業員および製品を購入した人物の健康と安全にとって適切かについて、自分で判断しなければなりません。Ashlandおよびその関連会社は、本冊子に示されている情報、あるいは製品、方法、処方または装置の使用について、一切責任を負いません。本資料の内容はAshlandおよびその関連会社の販売条件を放棄するものではなく、いずれの見解、情報およびデータもAshlandおよびその関連会社が法的責務を負うべき、商品性または特定の目的への適合性または明示的もしくは黙示的な抗議に対する保証、明示保証または黙示保証として見なすべきものではありません。また、購入者の本資料に記載された情報、製品、方法または装置の使用を理由とした特許の侵害については、我々は一切責任を負いません。



With good chemistry great things happen.™