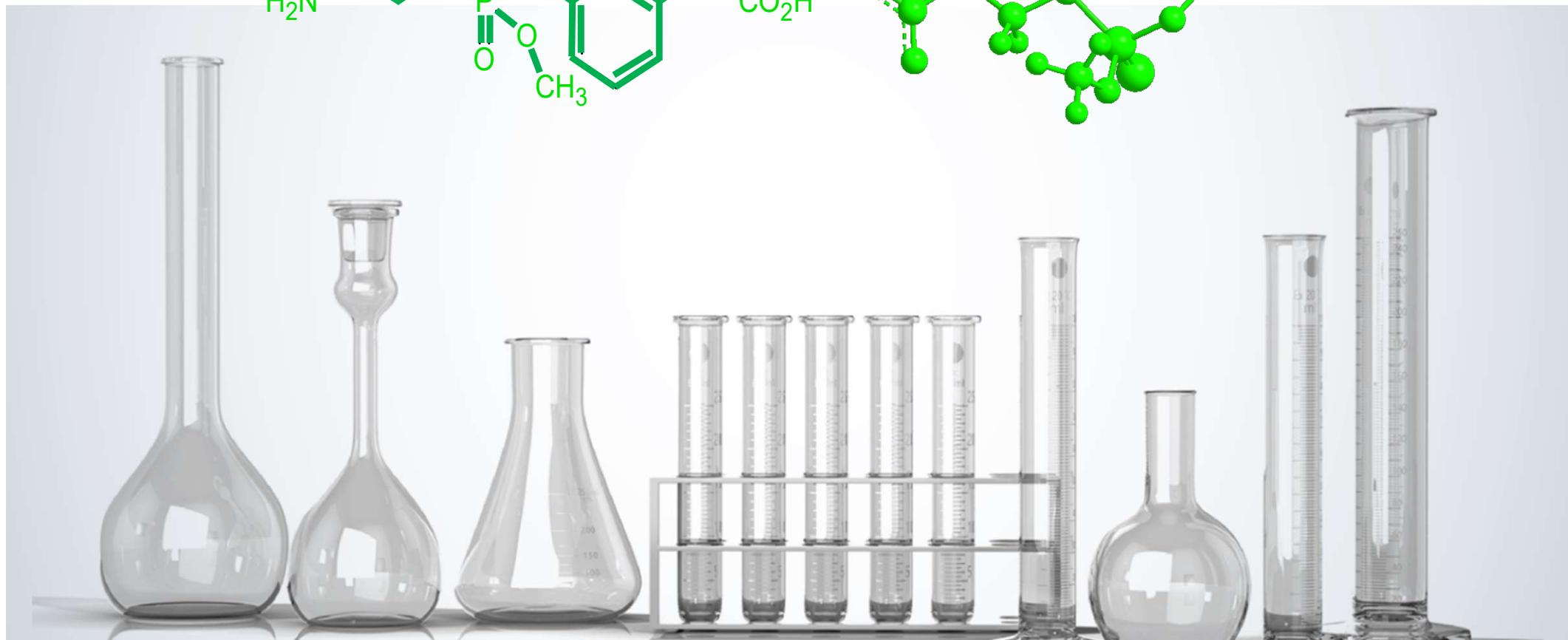
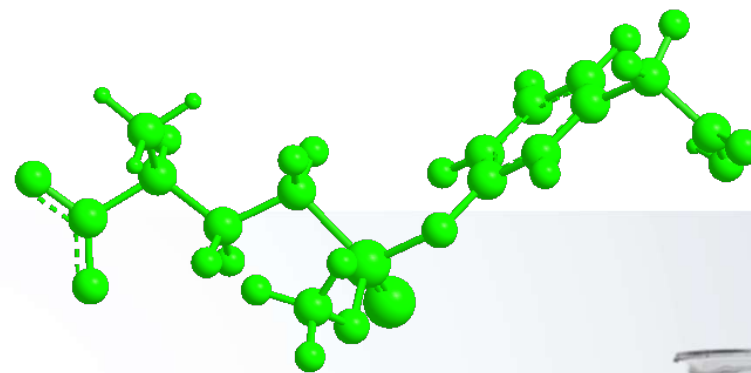
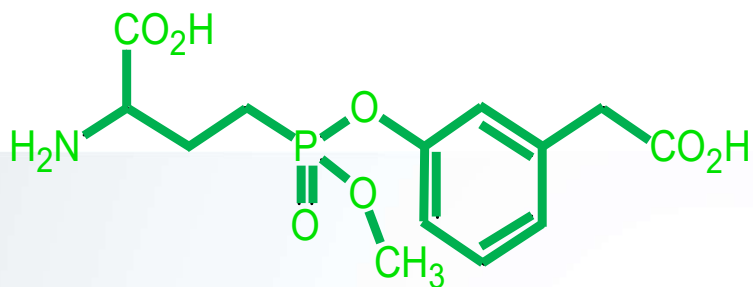


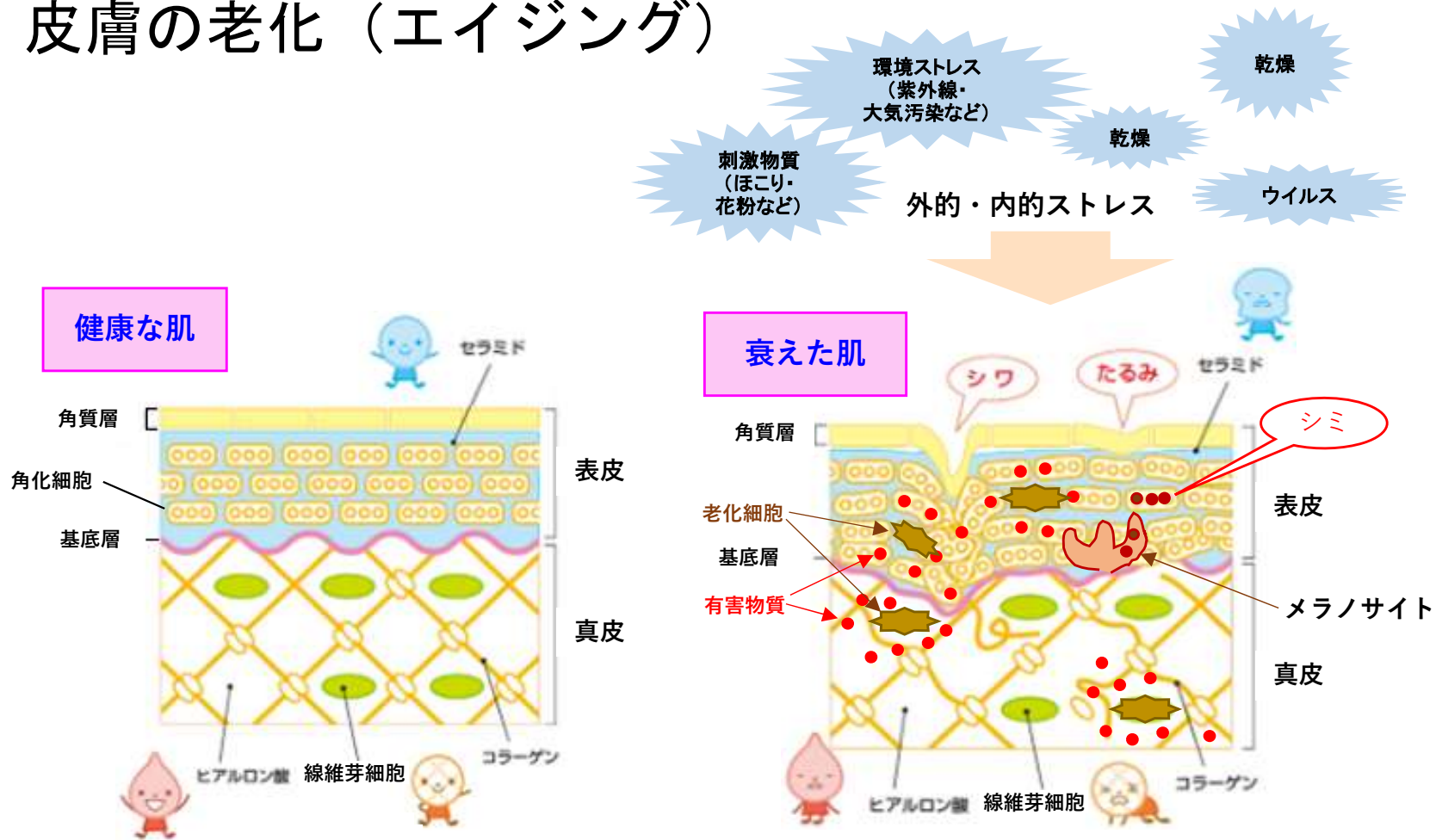
ナールスゲン[®]資料2023



1. ナールスゲン[®]とは

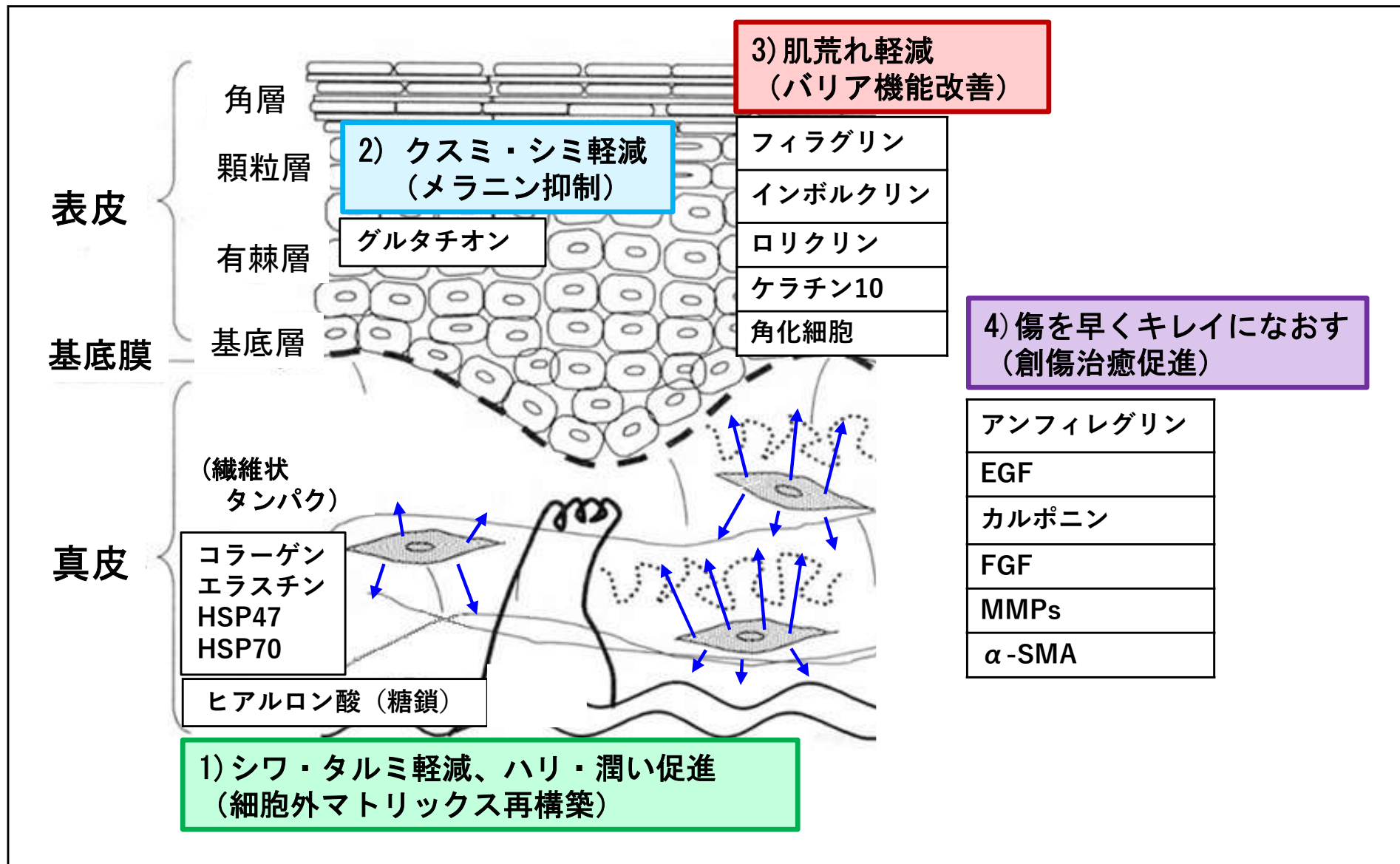
- ① 細胞の老化に着目した
世界初のエイジングケア素材
 - 「皮膚の細胞」へ働きかけることによりエイジングの根本原因を取り除く、画期的「細胞エイジングケア」素材
 - 加齢と共に減少・変質・劣化する皮膚の細胞に働きかけ、過敏な年齢肌や粘膜の悩みを改善
- ② 京都大学、大阪市立大学（現・大阪公立大学）の共同研究で発見された、
生命科学に基づいた素材
 - “生命科学理論”に基づいて生み出され（特許第5082102号）、その後も25年間（四半世紀）研究が継続されている化学物質
 - 化粧品表示名称：カルボキシメチルフェニルアミノカルボキシプロピルホスホン酸メチル
INCI：Methyl Carboxymethylphenyl Aminocarboxypropylphosphonate
- ③ ナールスゲン[®]を基としたプロダクトを企画・開発・製造する
研究者で構成される「株式会社ナールスコーポレーション」
 - 元・大手製薬企業の研究・開発専門家（全員が薬学博士または農学博士）で構成されるライフサイエンス・ベンチャー企業
 - Nippon Amenity Health (based on) Life Science = NAHLS
 - ナールスゲン = NAHLS + 源

2. 皮膚の老化（エイジング）

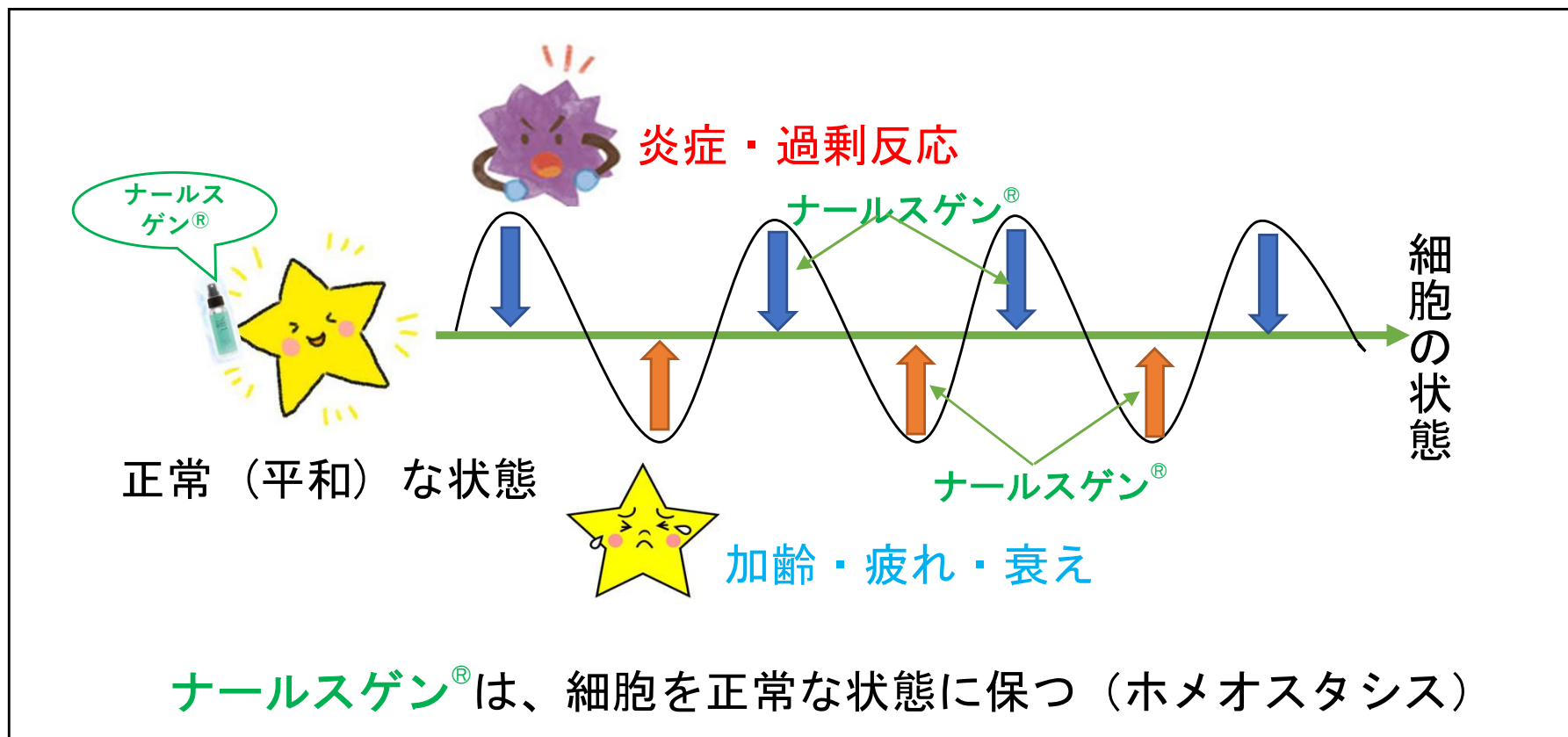


皮膚の老化の原因 (外的ストレス)	組織	主たる細胞	老化（劣化）の進展	
			若い頃	加齢とともに、除かれずに蓄積した 老化細胞 は 炎症性タンパク質 を分泌して周辺に劣化を広げる
紫外線、大気汚染、乾燥、刺激物質（埃ほこり、花粉等のアレルゲン）、創傷、感染（ウイルス、細菌） <i>外的ストレスの繰り返し</i>	表皮	角化細胞	免疫細胞により 老化細胞 は適切に除かれるので、肌は劣化しにくい	● 角化細胞のバリア機能の低下（キメ低下、肌荒れ） ● メラノサイトでの過剰なメラニン産生に伴う角化細胞へのメラニンの蓄積（シミ）
	真皮	線維芽細胞		● エラスチンやコラーゲンがダメージを受け、弾力や水分保持機能が低下（シワ、たるみ）

3. 皮膚におけるナールスゲン[®]の作用機序と効能 (2)



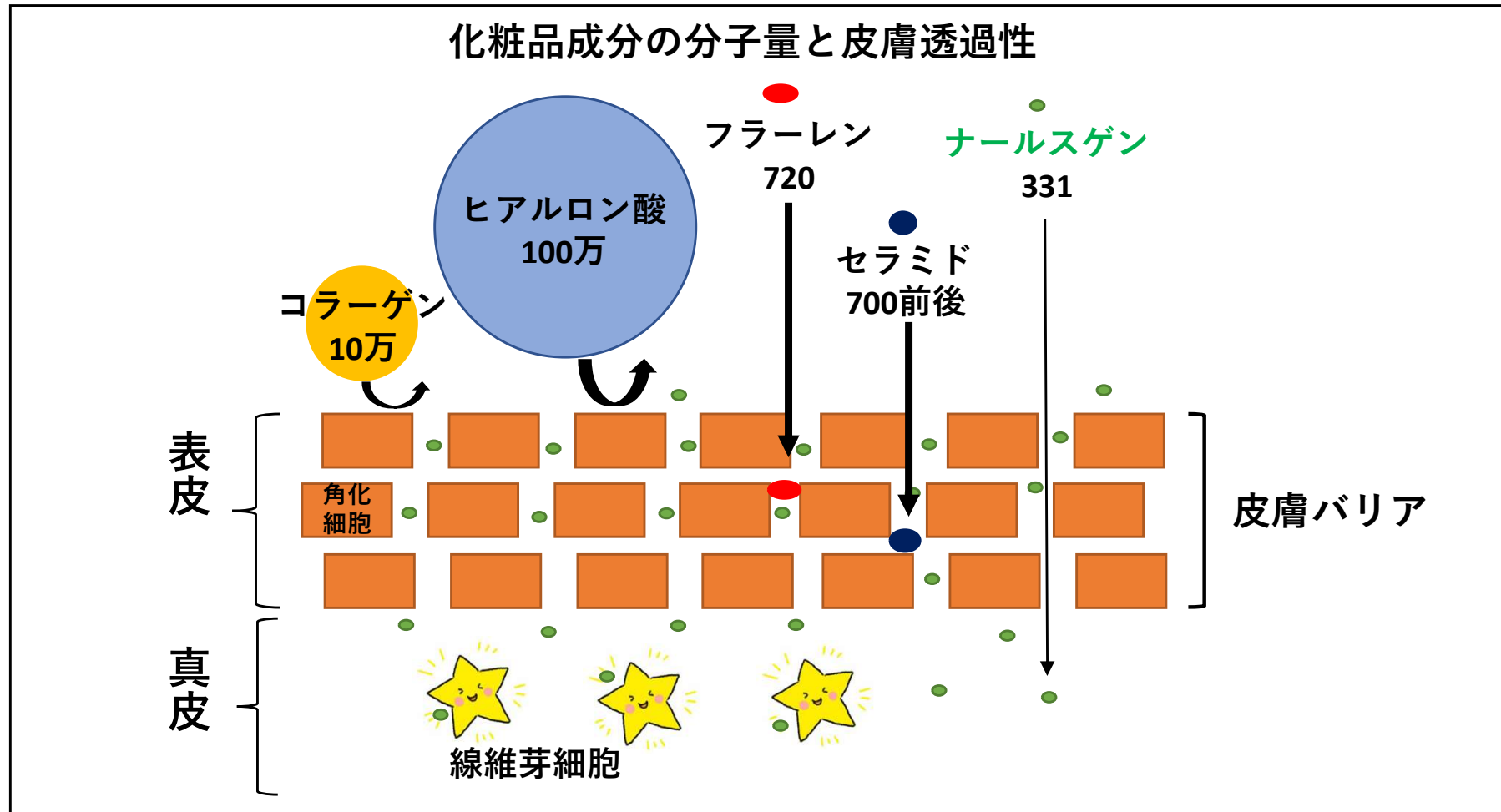
3. 皮膚におけるナールスゲン[®]の作用機序と効能 (3)



ナールスゲン[®]の特徴

- ・ 健やかな肌を創るよう表皮細胞や線維芽細胞に働きかける（賦活作用）

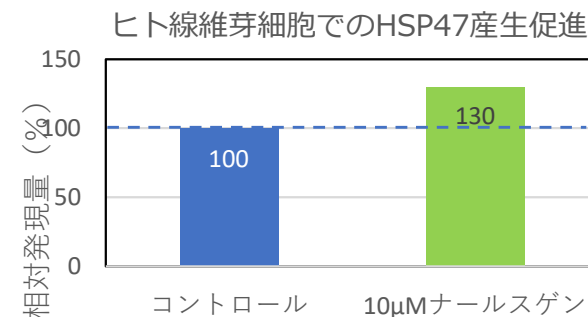
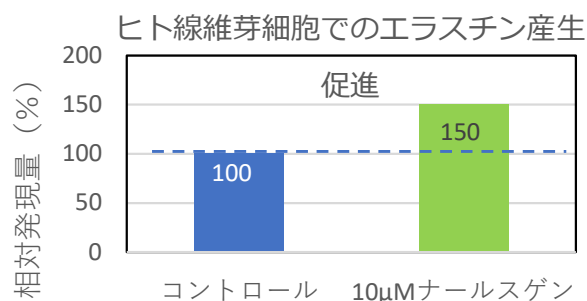
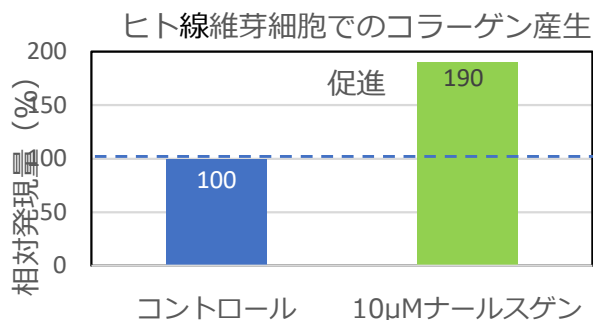
4. ナールスゲン[®]と他の皮膚・粘膜ケア素材との比較 (物理化学的性質)



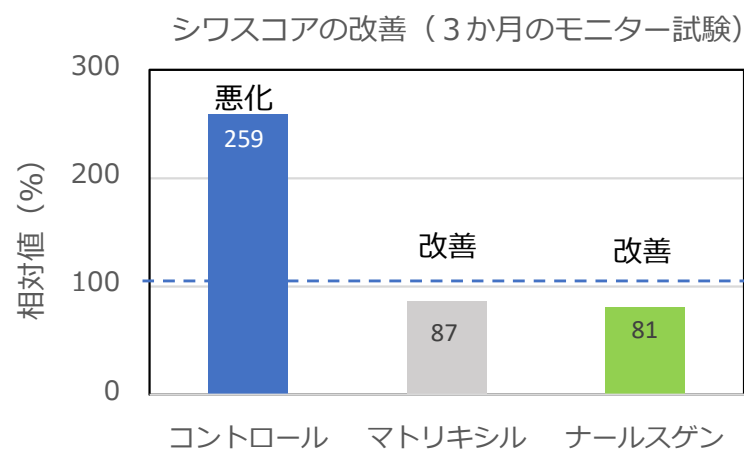
ナールスゲン[®]は、分子量が331であり、真皮(線維芽細胞)まで届く

5. ナールスゲン®のエビデンス資料

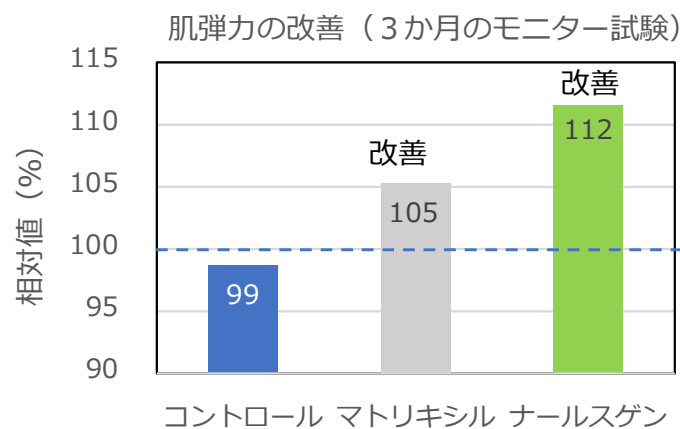
① 小ジワ・肌弾力の改善



ヒト皮膚線維芽細胞において、小ジワ改善・肌弾力の改善につながる繊維状タンパク質の産生量を増やした



試験開始前を100%として表示
 値が低いほどシワが少ない
 マトリキシル3%、ナールスゲン0.005%配合

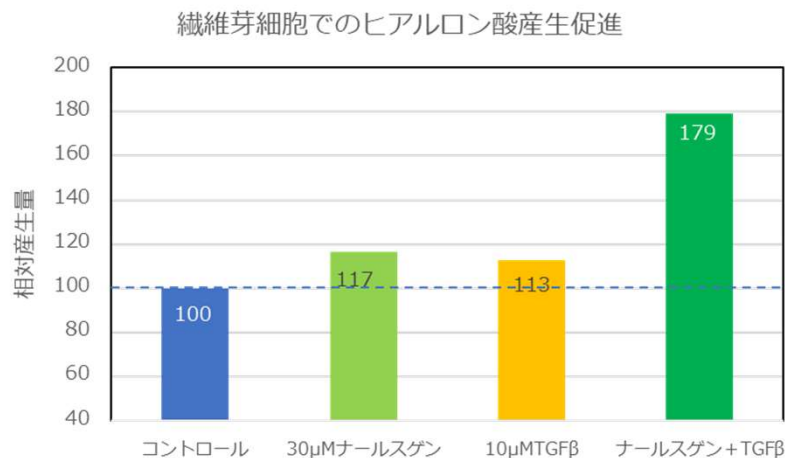


試験開始前を100%として表示
 値が高いほど肌弾力が高い
 マトリキシル3%、ナールスゲン0.005%配合

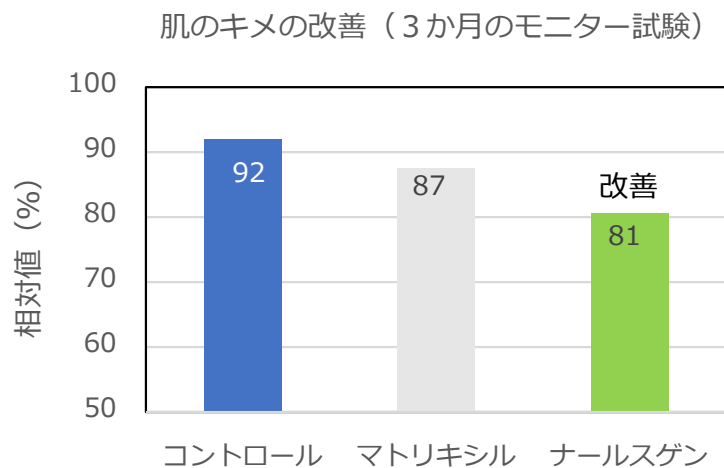
ヒトモニター試験で、シワスコア、肌弾力の改善が確認された

5. ナールスゲン®のエビデンス資料

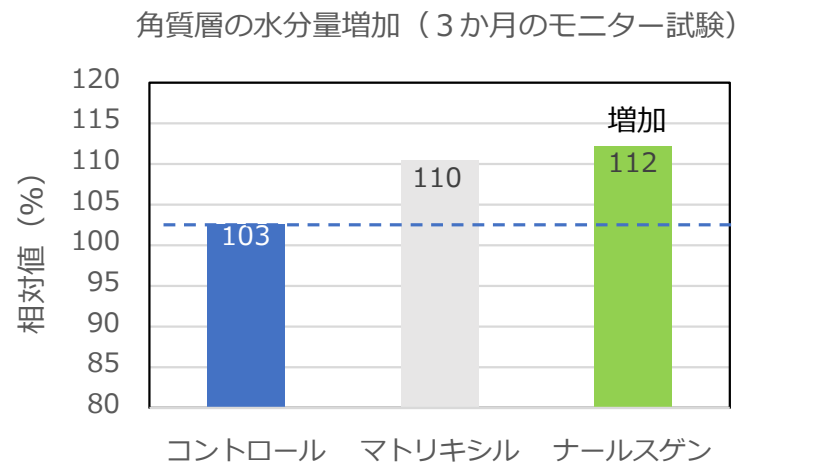
② 肌質の改善



線維芽細胞において肌の修復に関わるTGFβと相乗的に働き、肌のうるおいの元となるヒアルロン酸産生量を増やした



試験開始前を100%として表示
値が低いほどキメが細かい
マトリキシル3%、ナールスゲン0.005%配合

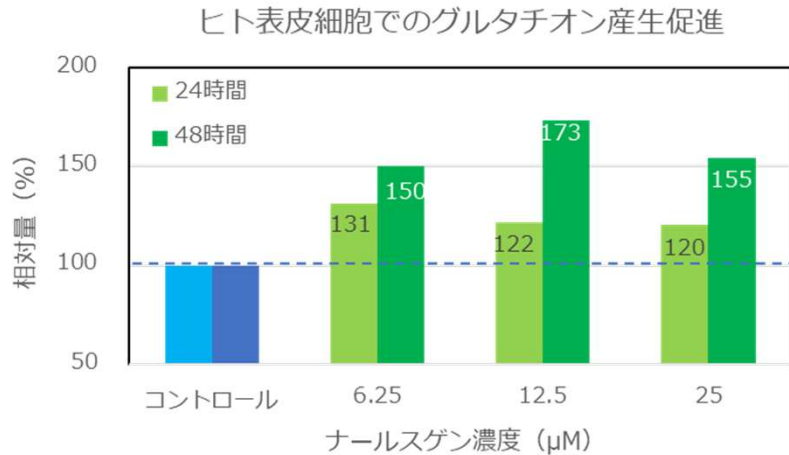


試験開始前を100%として表示
値が高いほど水分量が多い
マトリキシル3%、ナールスゲン0.005%配合

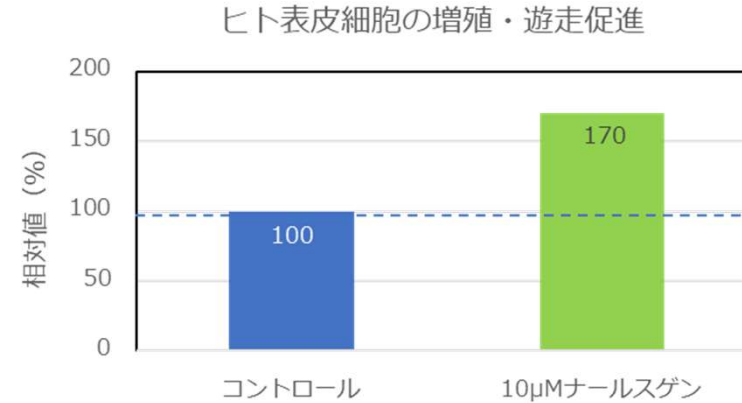
ヒトモニター試験で、肌のキメ、角質層の水分量の改善が確認された

5. ナールスゲン®のエビデンス資料

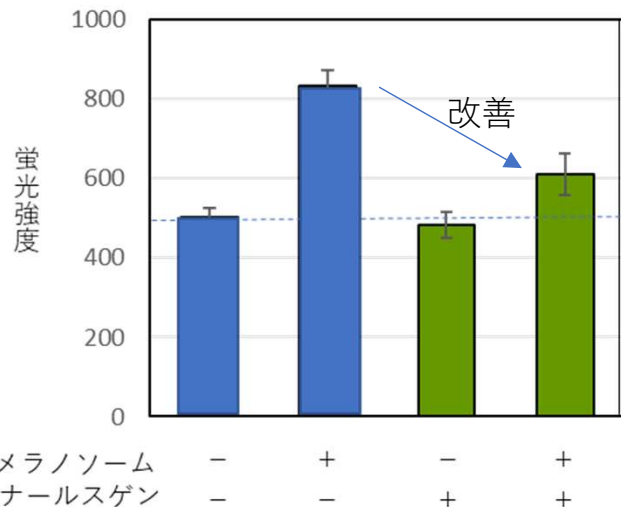
③ シミの改善



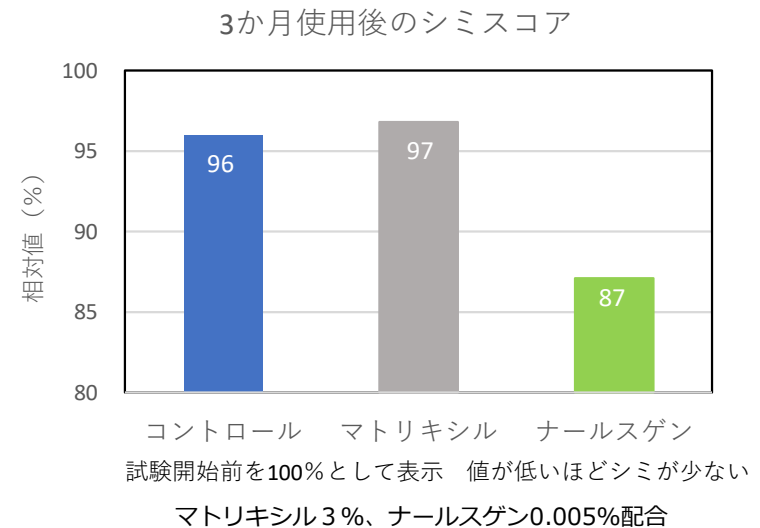
ヒト表皮細胞において紫外線のダメージ（シミなど）の抑制につながるグルタチオン量を増やした



シミ改善につながる表皮細胞の増殖・遊走（表皮の再生）を促進した



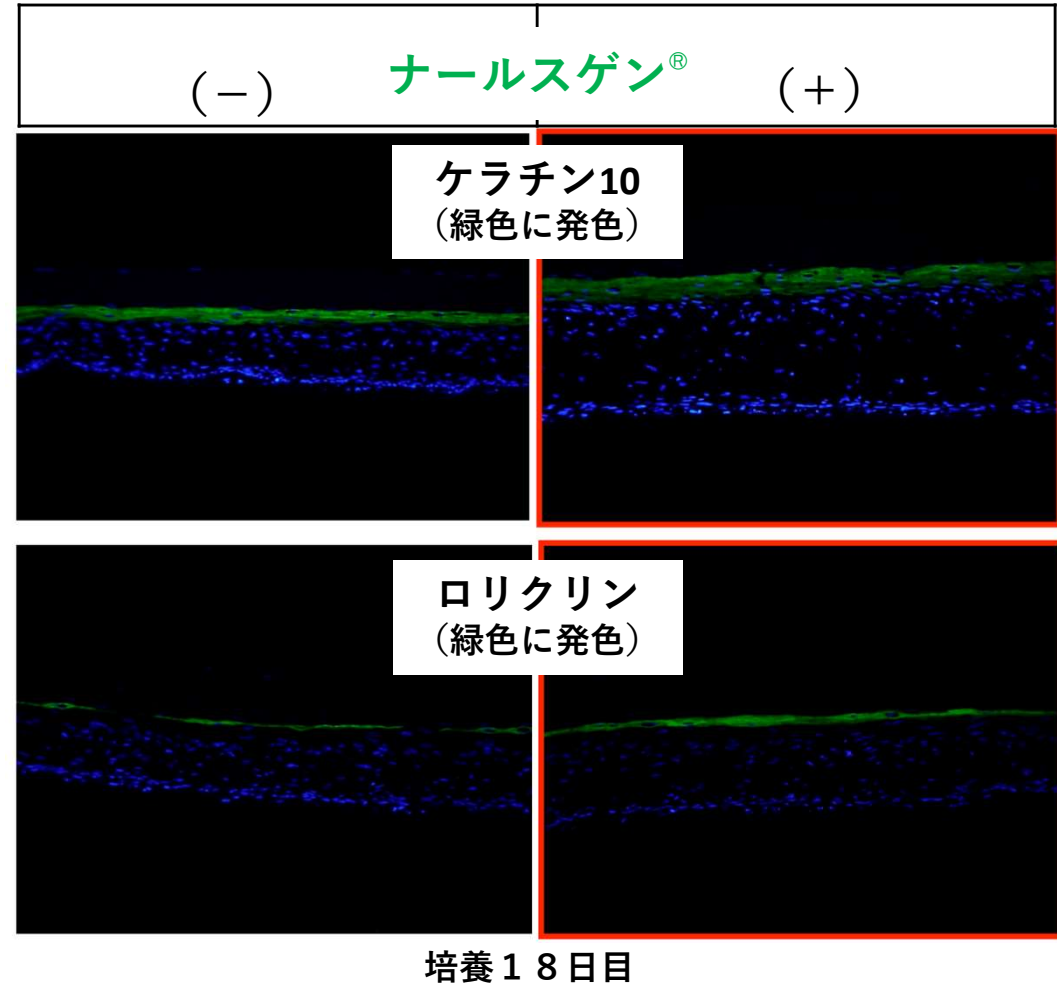
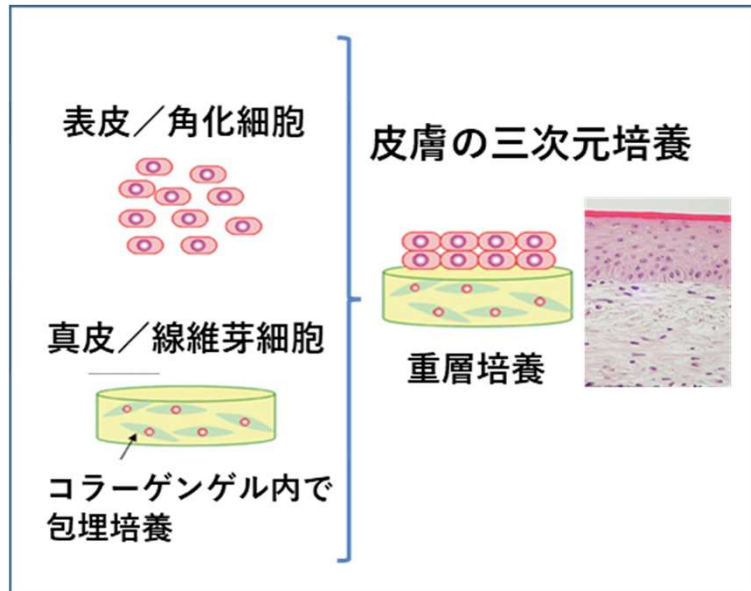
ヒト表皮細胞において蛍光標識したメラノソームの取り込みを阻害した



ヒトモニター試験で、シミスコアの改善が確認された

5. ナールスゲン®のエビデンス資料

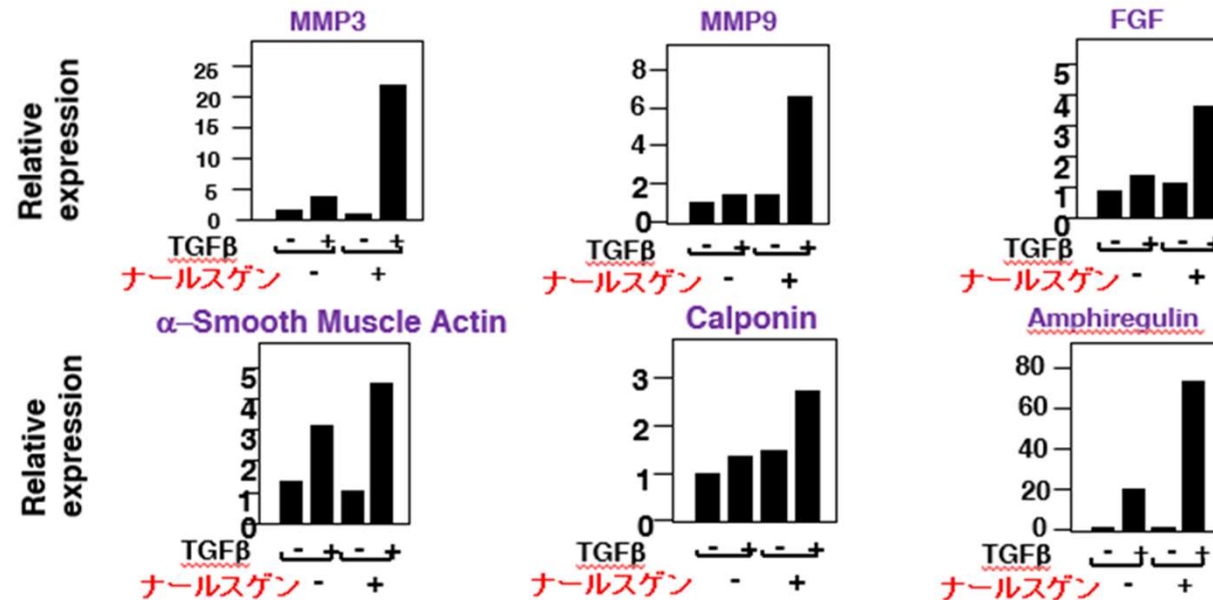
④ 肌荒れ軽減（バリア機能改善）



皮膚の三次元培養においてケラチン10・ロリクリンの発現を亢進させた

5. ナールスゲン®のエビデンス資料

⑤ 創傷治癒促進



線維芽細胞において肌の修復に関わるTGFβと相乗的に働き、創傷治癒促進因子の産生量を増やした

- **MMP3**（マトリックスメタロプロテアーゼ3）、**MMP9**（マトリックスメタロプロテアーゼ9）：傷害により壊れた細胞外マトリックスを分解し、再生のための場を作る
- **FGF**（線維芽細胞増殖因子）：創傷治癒を促進する重要な因子
- **α-Smooth Muscle Actin**（α-SMA）、**Calponin**（カルポニン）：線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化マーカー。筋線維芽細胞への分化には、傷害部位へいち早く遊走して傷口を線維素で覆うという意義と、傷害部位で収縮（創収縮）して傷口の面積を最小限にするという2つの意義がある
- **Amphiregulin**（アンフィレグリン）：ケラチノサイトや上皮細胞、線維芽細胞などの増殖因子

5. ナールスゲン[®]のエビデンス資料

⑦ 医師による患者様での効果確認／ヒト・モニター試験結果

(下線部の製剤については次ページを参照)

ナールスゲン [®] 配合品	実施者	実施内容	結果
医師処方 化粧品 濃度 0.005%	美容皮膚 科/外科医 A先生	来院した患者に <u>ミントプラス</u> または医師 処方の化粧品を提供し状態の変化を経過 観察した	顔（ニキビ、日焼けあと、アトピー）、体 （手術痕）、頭皮（頭皮炎症に伴う薄毛）、 爪（割れ爪、乾燥、色素異常）などが改善
口腔 化粧品 keora 濃度 0.005%	日大松戸 歯科大学 B先生	対象：看取期の末期患者12名 期間：2～3週間 処置回数：1日10回以上	<ul style="list-style-type: none"> ・ 口腔乾燥が明確に改善し、潤いが増す ・ 舌苔がきれいに掃除できる ・ 出血や痂皮形成が減少、口臭が軽減
	臨床医 (複数)	来院した患者に対して <u>keora</u> を使用した	<ul style="list-style-type: none"> ・ 口内炎、口角炎、口唇炎（ヘルペス）、 舌苔の症状が改善された ・ 重量子線がん治療患者の口腔粘膜トラブ ル（潰瘍、痛み）を改善
	歯科大学 医師 C先生	歯学部の学生ボランティア 10名 1. 歯ブラシによるブラッシングを3分 間行う（実験期間中に使用する歯ブ ラシと歯磨粉は統一） 2. スポンジブラシに <u>keora</u> オーラルモ イスチャージェルをつけて、舌表面 および口腔粘膜を清掃する 3. うがいを行う 4. <u>ジェル</u> を口腔内全体に塗布する （1日2～3回実施）	8週間後に <ul style="list-style-type: none"> ・ 口腔水分量増加 ・ TCI（舌苔インデックス）改善 ・ 舌表面細菌数減少
アルコール 消毒液 濃度 0.001%	ナールス 社	対象：病院勤務看護師 期間：1回目は10～11月、2か月間休止、 2回目は2～3月 評価指標：手荒れの状態	1回目 被験者9名：7名が改善効果を実感 2回目 被験者5名：5名全員が改善効果を実感

7. ナールスゲン[®]の安全性と安定性

安全性試験

- ヒトモニター試験（2～3ヶ月間、3回実施）
結果：肌荒れや健康トラブル等認められず

安定性試験

- 1%濃度の1,3-BG溶液中で4℃保管
結果：9ヶ月濃度低下認められず

8. ナールスゲン[®]の各種登録

表示名称

- 化粧品表示名称：カルボキシメチルフェニルアミノカルボキシプロピルホスホン酸メチル（2012年2月登録）
- INCI：Methyl Carboxymethylphenyl Aminocarboxypropylphosphonate

商標「ナールスゲン」

- 商標2011-7883（第1類、第3類）（承認日：2012年9月）

特許

- 第50821022号（出願人：京都大学、2012年9月登録）

11. 関連論文

No.	タイトル	雑誌(巻、頁、年)	著者
1	Design, Synthesis, and Evaluation of γ -Phosphono Diester Analogues of Glutamate as Highly Potent Inhibitors and Active Site Probes of γ -Glutamyl Transpeptidase	<i>Biochemistry</i> , 46, 1432-1447, (2007)	Liyou Han, Jun Hiratake, Akane Kamiyama, and Kanzo Sakata
2	γ -Glutamyl transpeptidase (GGT)の新規阻害剤 - GGTの生理的意義をさぐる新たな化学ツール	和光純薬時報, 76(3), 2-6, (2008)	平竹潤
3	Preventive effect of GGsTop, a novel and selective γ -glutamyl Transpeptidase inhibitor, on ischemia/reperfusion-induced renal injury in rats	<i>J Pharmacol Exp Ther</i> , 339(3), 945-951, (2011).	Yamamoto S, Watanabe B, Hiratake J, Tanaka R, Ohkita M, Matsumura Y.
4	Inhibiting Glutathione Metabolism in Lung Lining Fluid as a Strategy to Augment Antioxidant Defense	<i>Curr. Enzym. Inhib.</i> , Jul;7(2), 71-78, (2011)	Joyce-Brady M, Hiratake J.
5	γ -グルタミルトランスぺプチダーゼ(GGT)阻害剤によるコラーゲンおよびエラスチン産生能の亢進効果とそのメカニズム	日本化粧品学会誌, vol.36, No.2, 93-100, (2012).	湯浅(小島)明子、林綸子、韓立友、渡辺文太、平竹潤、湯浅勲
6	γ -glutamyl transpeptidase and its precursor	<i>Handbook of Proteolytic Enzymes, 3rd Ed.</i> , Dec. 2012	Hiratake J., Suzuki H., Fukuyama K., Wada K., Kumagai H.
7	Phosphonate-based irreversible inhibitors of human γ -glutamyl transpeptidase (GGT). GGsTop is a non-toxic and highly selective inhibitor with critical electrostatic interaction with an active-site residue Lys562 for enhanced inhibitory activity	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry</i> , 24, 5340-5352, (2016)	Akane Kamiyama, Mado Nakajima, Liyou Han, Kei Wada, Masaharu Mizutani Yukiko Tabuchi, Akiko Kojima-Yuasa, Isao Matsui-Yuasa, Hideyuki Suzuki, Keiichi Fukuyama, Bunta Watanabe, Jun Hiratake
8	Synthesis and evaluation of the inhibitory activity of the four stereoisomers of the potent and selective human γ -glutamyl transpeptidase inhibitor GGsTop	<i>Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters</i> , 27, 4920-4924, (2017)	Bunta Watanabe, Yukiko Tabuchi, Kei Wada, Jun Hiratake
9	An improved synthesis of the potent and selective γ -glutamyl transpeptidase inhibitor GGsTop together with an inhibitory activity evaluation of its potential hydrolysis products	<i>Tetrahedron Letters</i> , 58, 3700-3703, (2017)	Bunta Watanabe, Tatsuya Morikita, Yukiko Tabuchi, Ryoto Kobayashi, Chunjie Li, Masakazu Yamamoto, Takao Koeduka, Jun Hiratake

12. 株式会社ナールスコーポレーションの概要

設立 2012年3月2日
業種 化粧品の原料および商品の製造販売
代表 取締役会長 松本和男 代表取締役 川崎元士
資本金 4,077.5万円

事業内容

化粧品・医薬部外品・医薬品、およびこれらの原料の研究開発、製造と販売
天然物(林・農・水産)の分析、機能性物質の抽出、創製および販売
化粧品、医薬部外品、香料、農薬などに関する調査・創製などの企画および
コンサルテーション

所在地

[本社・開発本部] (開発部門、品質管理・品質保証部門)

〒615-8530 京都市西京区京都大学桂 船井交流センター 102室
TEL 075-748-9524 / FAX 075-748-9547

[研究室] (研究開発部門)

〒606-8502 京都市左京区北白川追分町 京都大学北部総合教育研究棟 503室
TEL / FAX 075-753-9661

13. あとがき

「**ナールスゲン®**」は、京都大学・大阪市立大学（現・大阪公立大学）の先生方の研究成果を基に、日本科学技術振興機構（通称JST）からの支援（A-STEP）を頂き、エイジング・スキンケア化粧品素材として開発されました。

また、この画期的な化粧品素材「**ナールスゲン®**」の、その後の研究データにつきましても、国公立の研究機関、民間企業との共同研究による成果であります。これまでにご支援いただいた皆様のご指導、ご協力なくしては達成できなかったと言っても過言ではありません。関係者の皆様方に、この場を借りて厚く御礼申し上げます。

今後も公的機関はじめ多くの方々のご協力、ご支援によりこの大学発の素材を更に育てていただきたいと存じます。よろしくお願い申し上げます。

株式会社ナールスコーポレーション 代表取締役 川崎元士