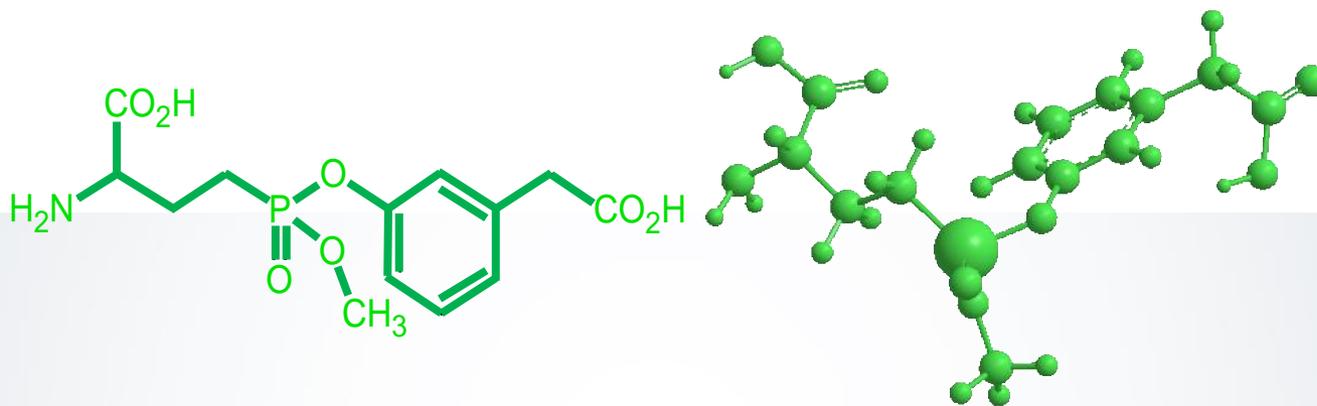


# ナールスゲン® ブランドファクトブック2022



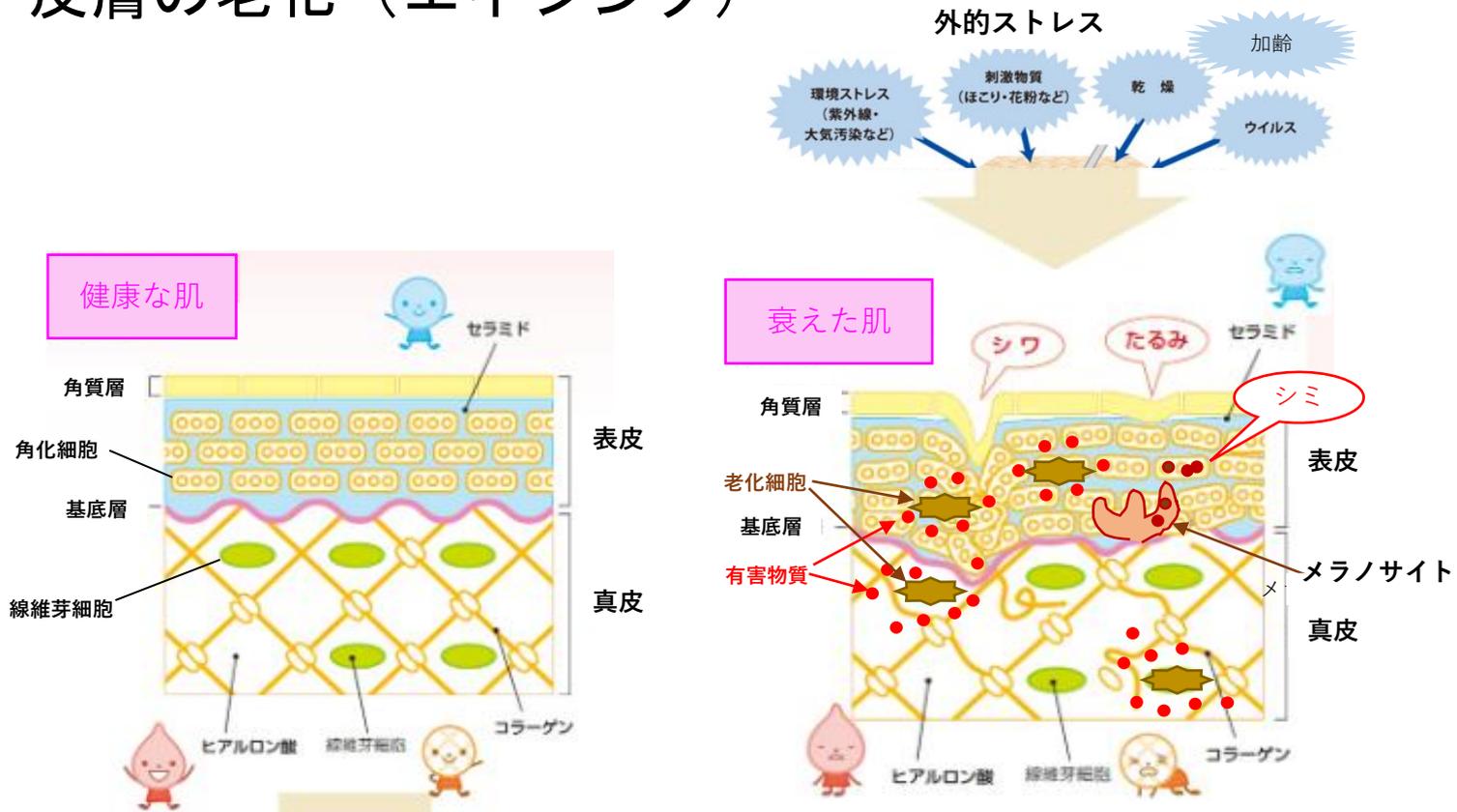
## INDEX :

1. ナールスゲン®とは
2. 皮膚の老化（エイジング）
3. 皮膚におけるナールスゲン®の作用順序と効能
4. ナールスゲン®の他の皮膚・粘膜ケア原料との比較
5. ナールスゲン®のエビデンス資料
  - ① しわ・肌弾力の改善
  - ② 肌質の改善
  - ③ シミの改善
  - ④ 肌荒れ軽減（バリア機能改善）
  - ⑤ 創傷治癒促進
  - ⑥ 消臭
  - 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
6. 用途展開
7. ナールスゲン®の安全性と安定性
8. ナールスゲン®の各種登録
9. ナールスゲン®のヒト以外への有用性
10. 関連論文
11. 株式会社ナールスコアレーションの概要
12. あとがき

# 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
  - エイジングの根本原因に対して「細胞」へ直接働きかける画期的「細胞エイジングケア」素材
  - 加齢と共に減少・変質・劣化する細胞に着目し、過敏な年齢肌や粘膜の悩みにアプローチ
- 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”に基づいた、25年（四半世紀）の研究で生まれた特許素材  
（特許第5082102号）
  - 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」
  - 薬学博士、元・大手製薬企業の研究者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

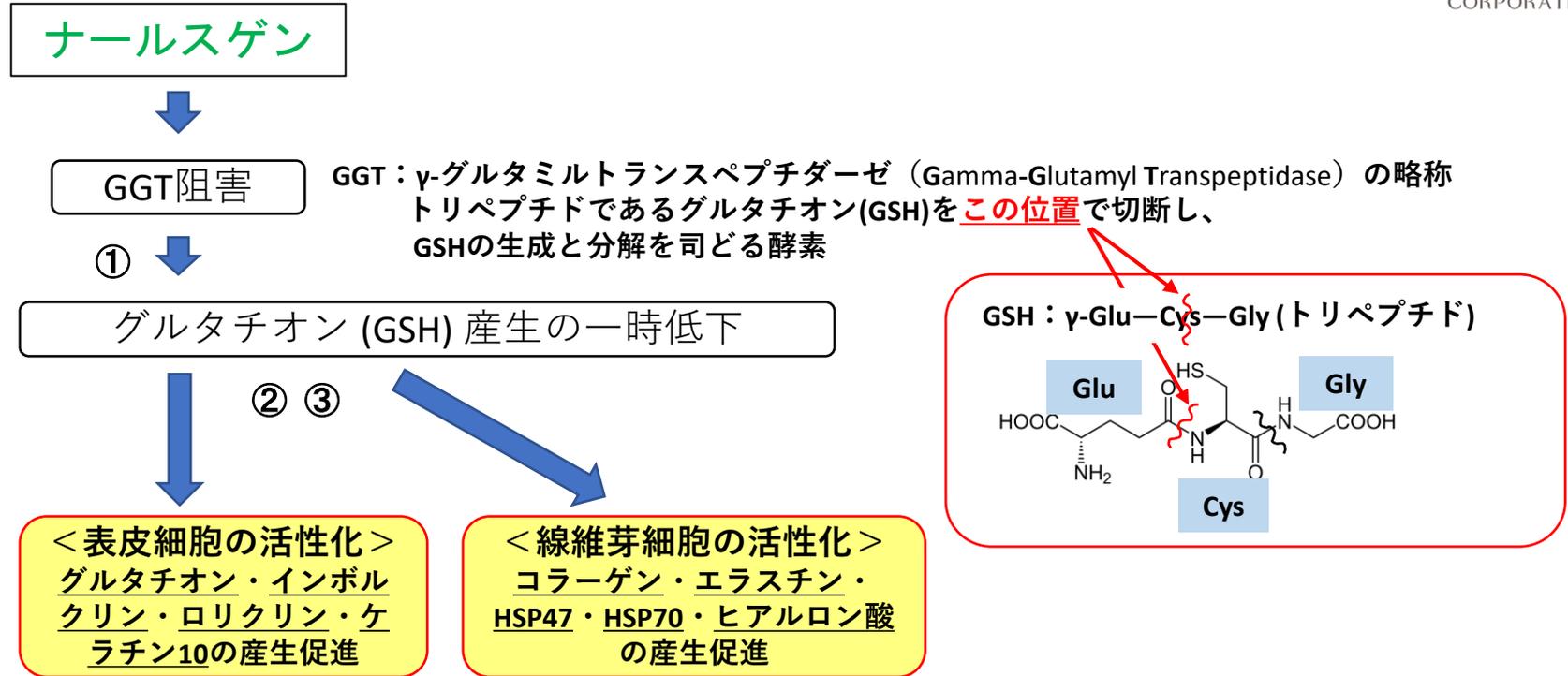
## 2. 皮膚の老化（エイジング）



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 <b>老化細胞</b> は <b>有害物質</b> 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、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 <b>老化細胞</b> 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）



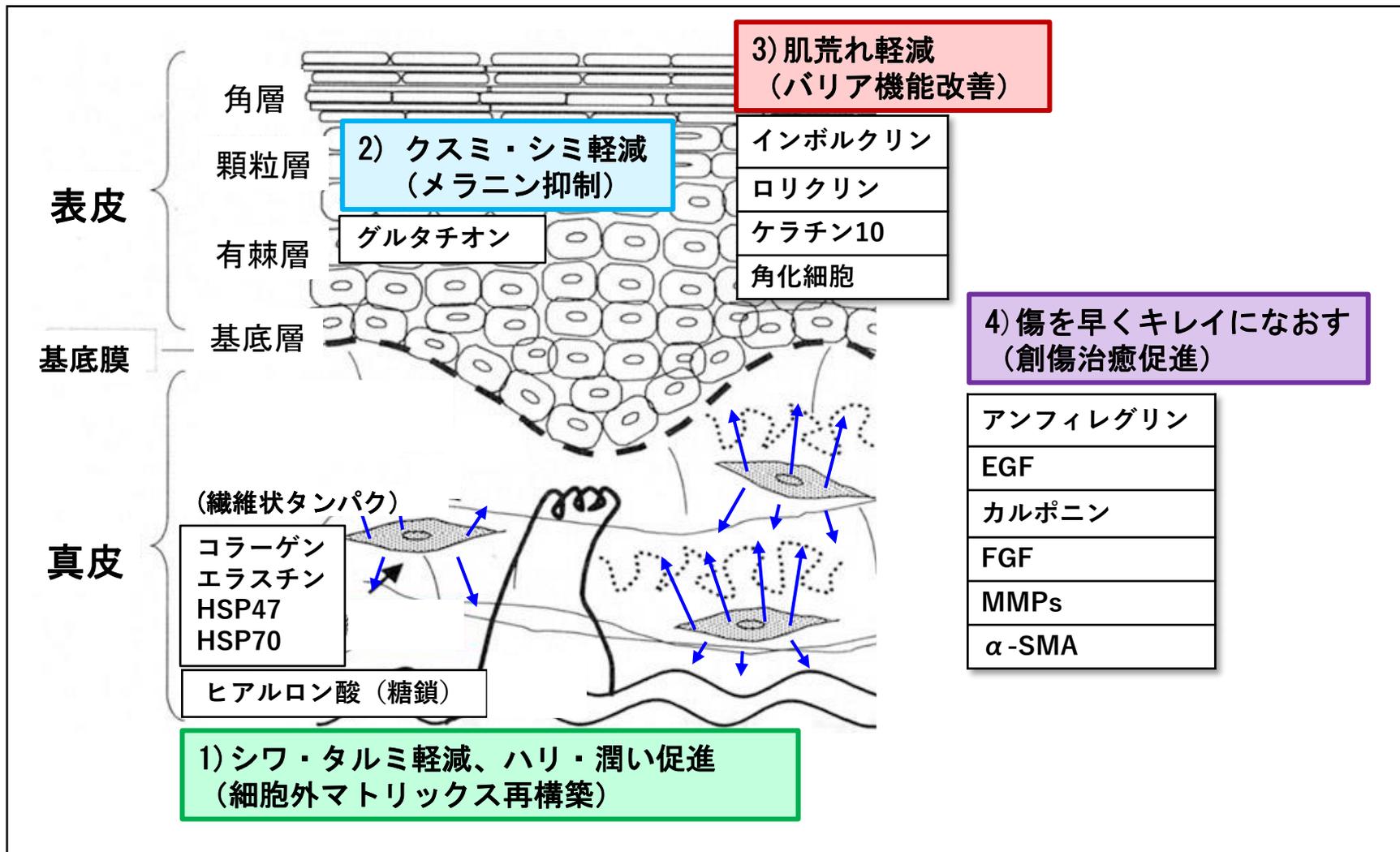
### 3. 皮膚におけるナールスゲン®の作用順序と効能 (1)



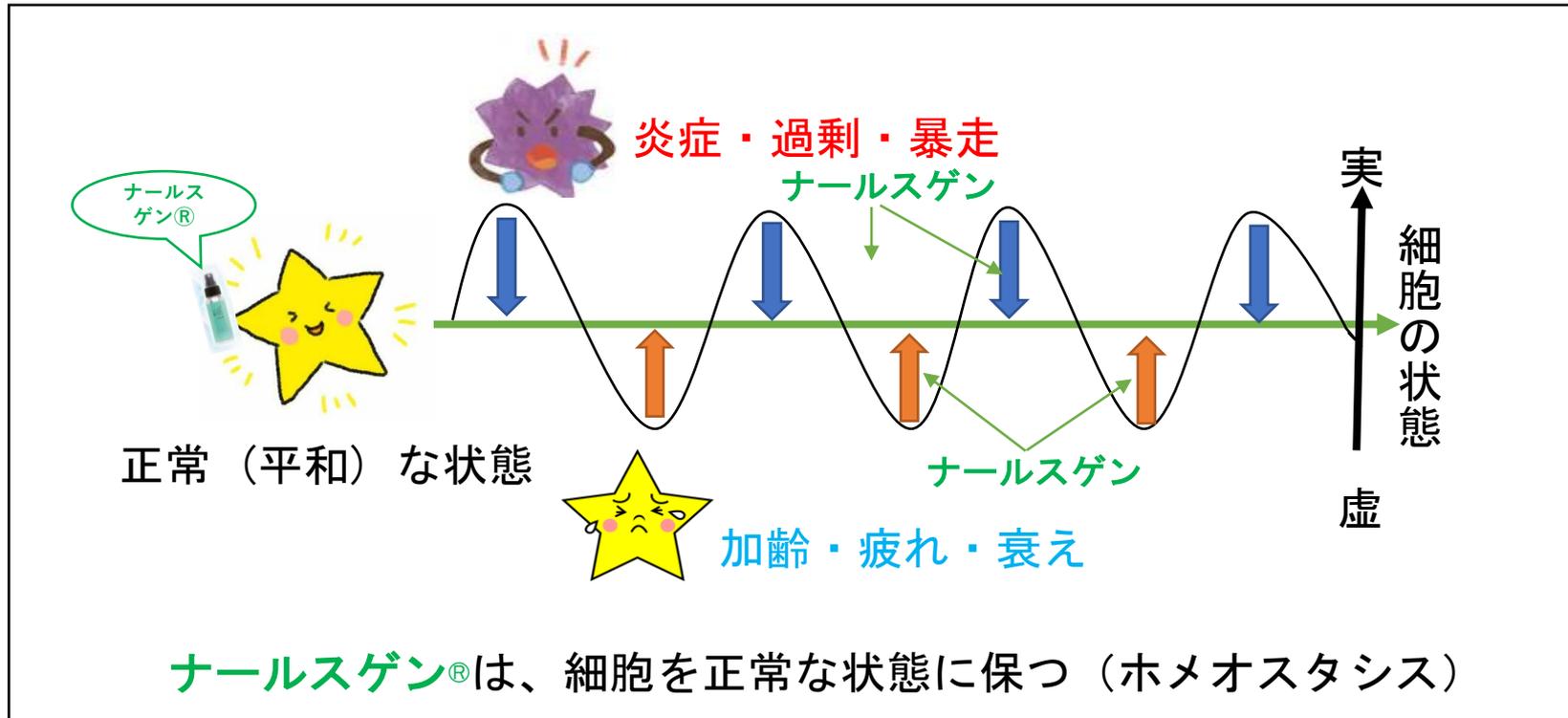
- ① 表皮細胞や繊維芽細胞のGGTを阻害する
- ② 一過性の酸化ストレス（グルタチオンの一時低下）を与え、細胞の「やる気スイッチ」をいれる。
- ③ 老化で減少するグルタチオン、コラーゲン、ヒアルロン酸などを増やす。

- グルタチオン (GSH) : 抗酸化物質
- インボルクリン、ロリクリン、ケラチン10 : 皮膚のバリア機能を高める
- コラーゲン、エラスチン、ヒートショックプロテイン (HSP47、HSP70)  
: 皮膚のハリと弾力を保つことをサポートする細胞外タンパク質
- ヒアルロン酸 : 水分を保持してを柔軟と弾力性を担う、糖鎖からなる保湿・保水成分

### 3. 皮膚におけるナールスゲン®の作用順序と効能 (2)



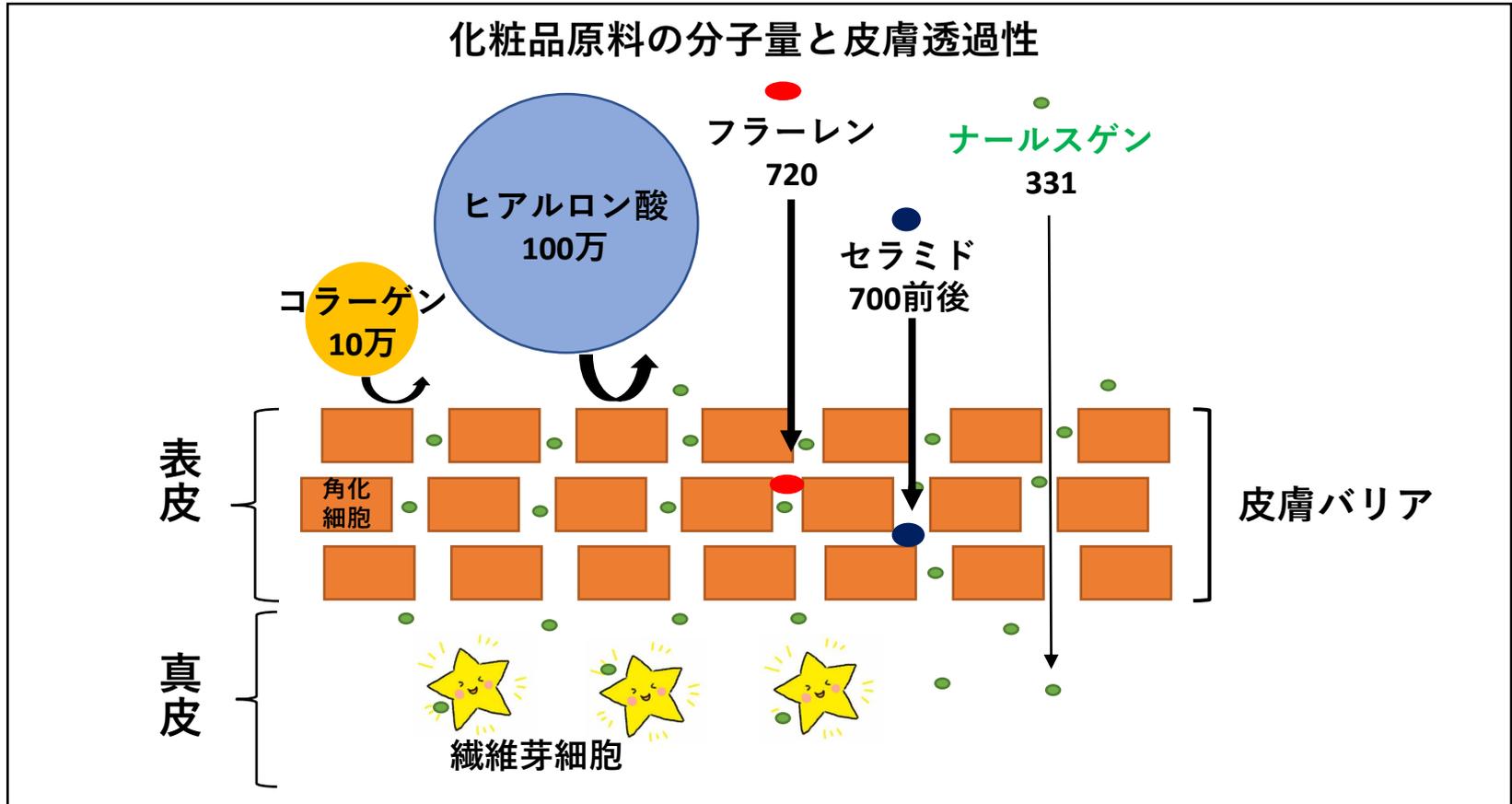
### 3. 皮膚におけるナールスゲン®の作用順序と効能 (3)



#### ナールスゲン®の特徴

- ・細胞自身がエイジングケア物質を産生する ↑
- ・肌や粘膜を元気にする細胞に直接働きかける ↑
- ・過剰に活性化した状態を穏やかにする方向に働く ↓
- ・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有用な素材 (賦活素材)

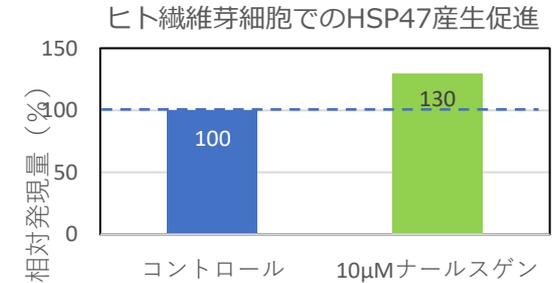
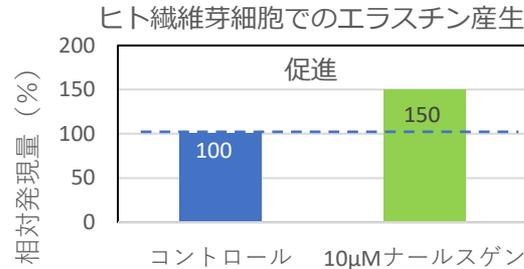
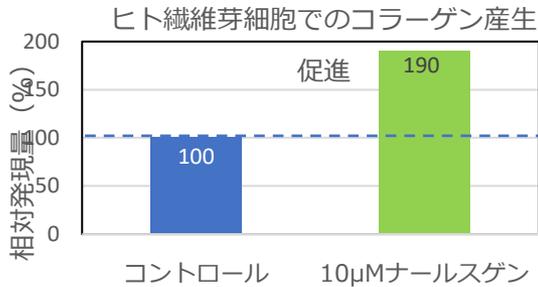
#### 4. ナールスゲン®と他の皮膚・粘膜ケア原料との比較 (物理学的性質)



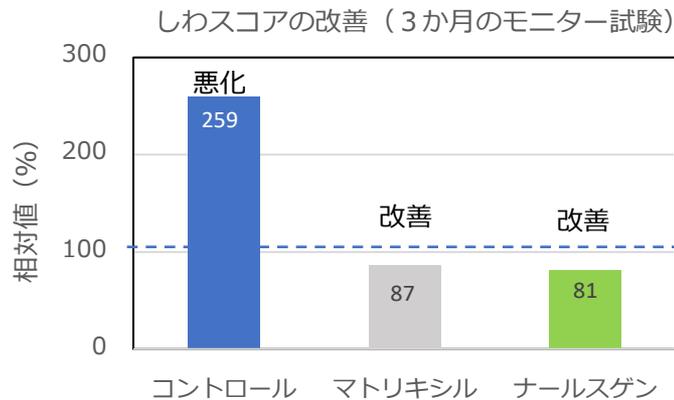
ナールスゲン®は、分子量が331であり、真皮(線維芽細胞)まで届く

# 5. ナールスゲン®のエビデンス資料

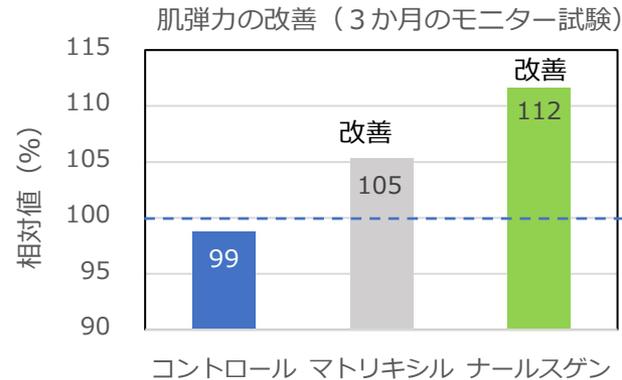
## ① しわ・肌弾力の改善



ヒト皮膚線維芽細胞において、しわ改善・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  
値が低いほどしわが少ない

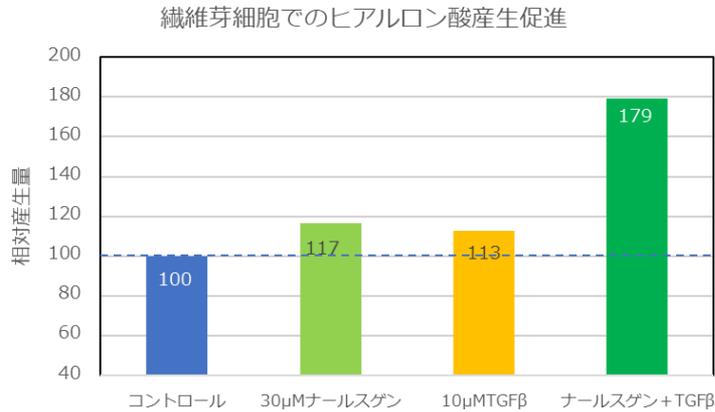


試験開始前を100%として表示  
値が高いほど肌弾力が高い

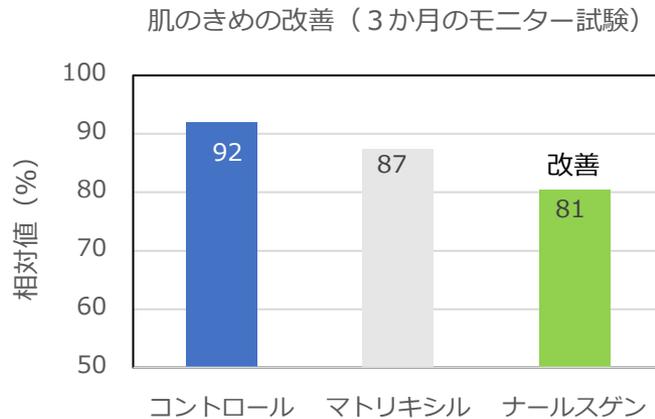
ヒトモニター試験で、しわスコア、肌弾力の改善が確認された。

# 5. ナールスゲン®のエビデンス資料

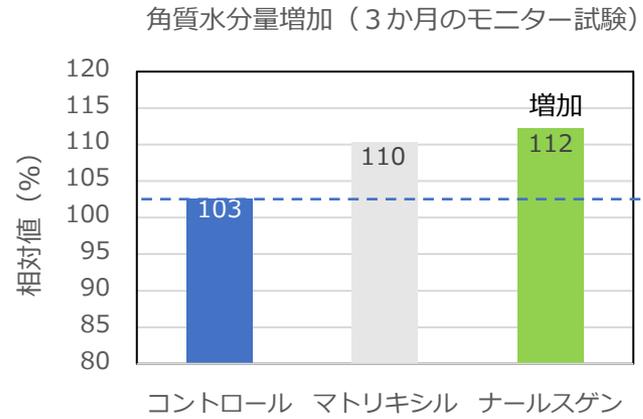
## ② 肌質の改善



繊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  
値が低いほどきめが細かい

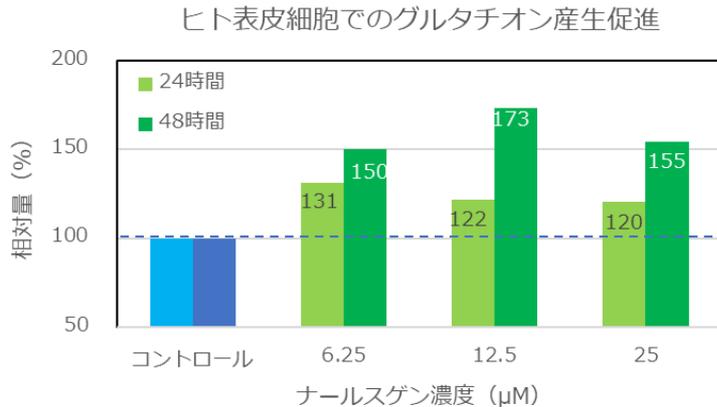


試験開始前を100%として表示  
値が高いほど水分量が多い

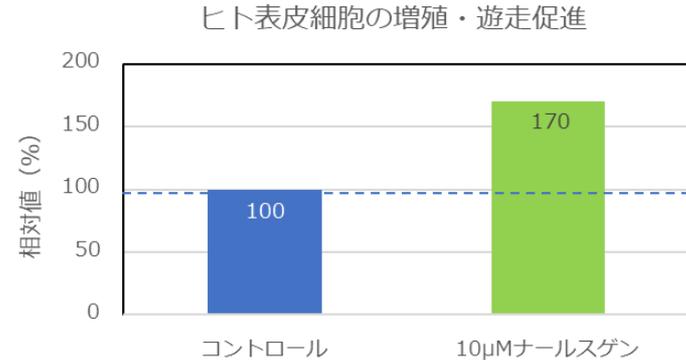
ヒトモニター試験で、肌のきめ、角質水分量の改善が確認された。

# 5. ナールスゲン®のエビデンス資料

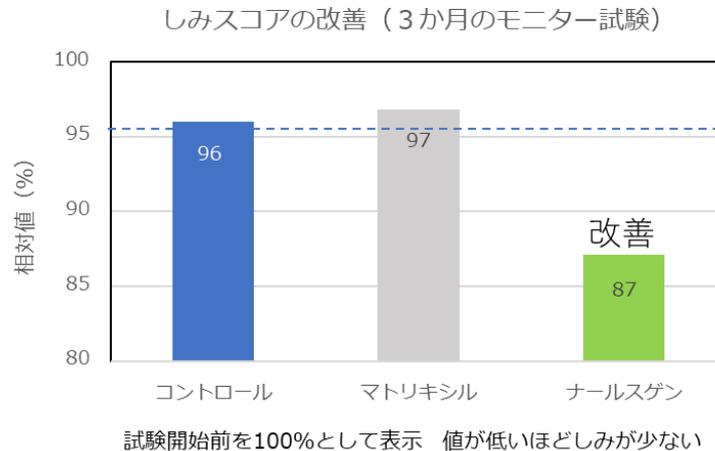
## ③ シミの改善



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



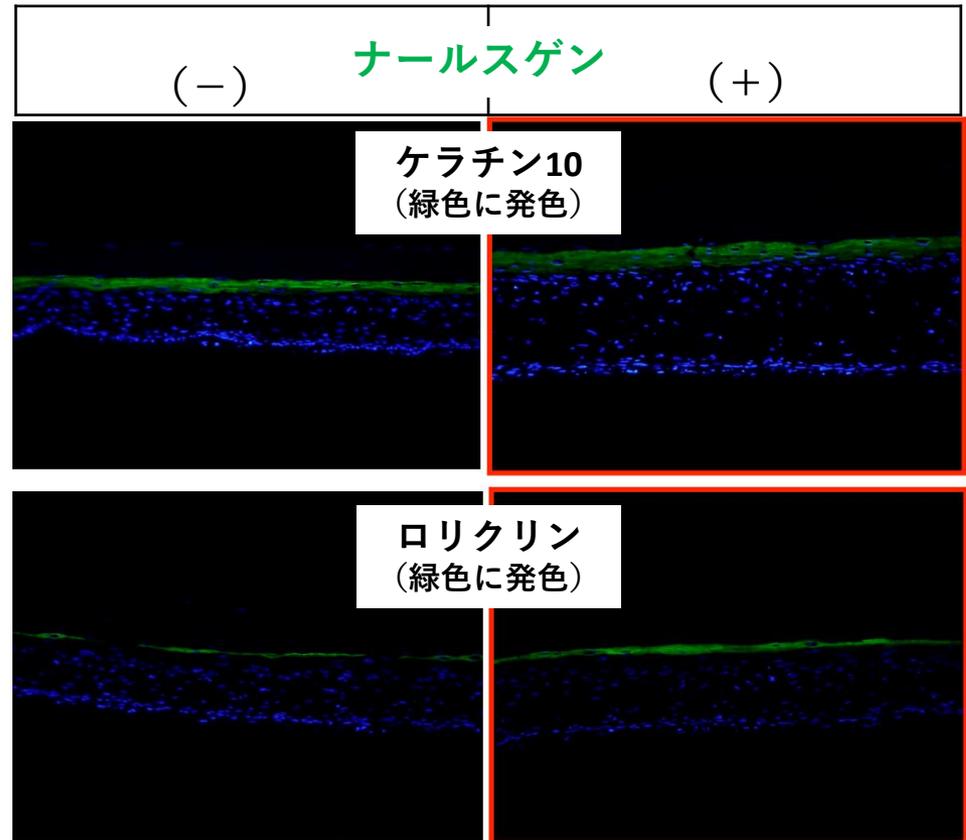
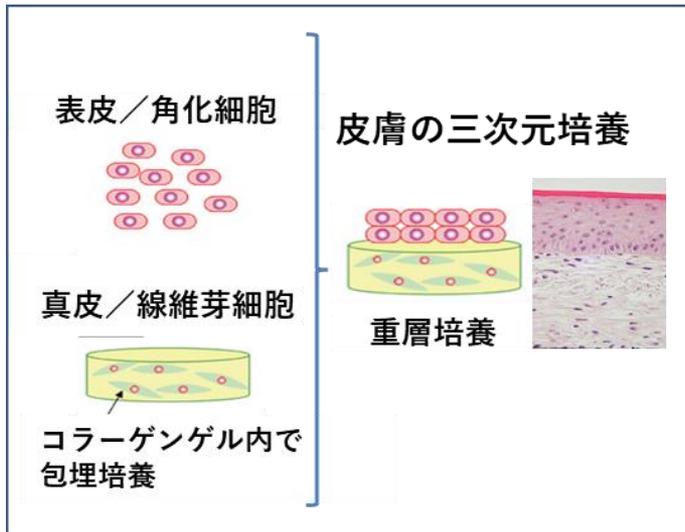
しみ改善につながる表皮細胞の増殖・遊走（表皮の再生）を促進した。



ヒトモニター試験で、しみ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）

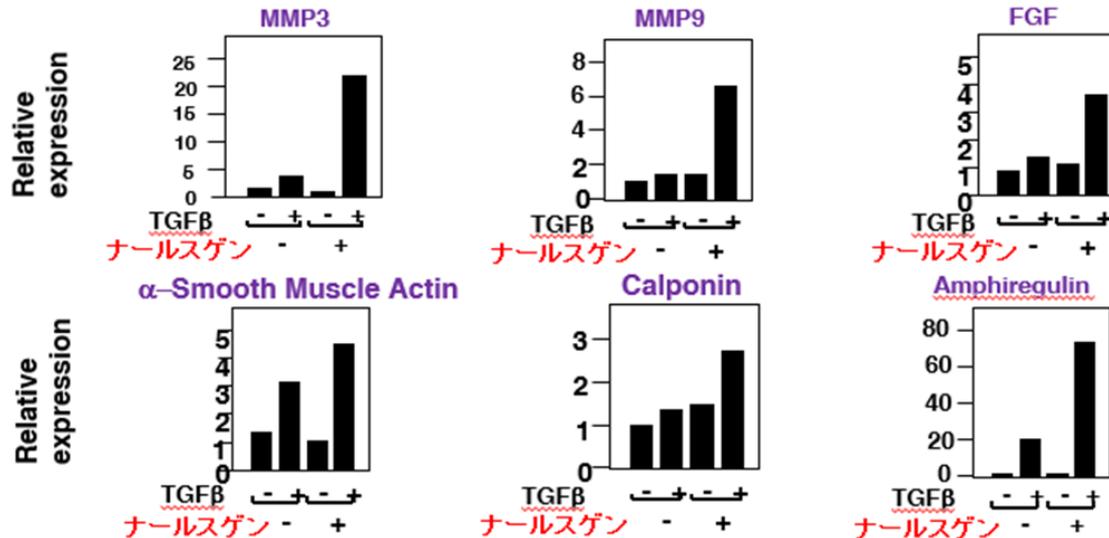


培養 18 日目

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



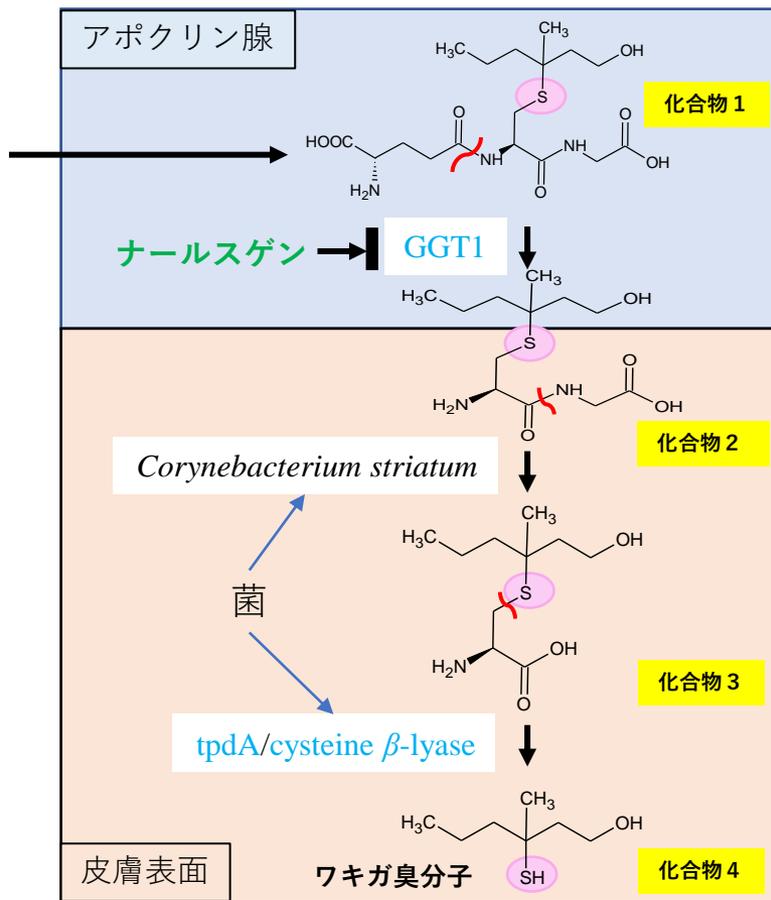
繊維芽細胞において肌の修復に関わるTGFβと相乗的に働き、創傷治癒促進因子の産生量を増やした。

- **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**（繊維芽細胞増殖因子）：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）：繊維芽細胞から筋繊維芽細胞への分化マーカー。筋繊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、繊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

## ⑥ 消臭

ナールスゲンによるワキガ臭分子の生成抑制効果



Exp Dermatol. 2014 Apr;23(4):247-52

ワキガ臭前駆体（化合物1）がGGT1酵素によって化合物2に代謝される過程を阻害するため、その下流にある化合物4（ワキガ臭分子）への変換が阻害される

20種の臭い分子に対するナールスゲン水溶液（0.005%）の消臭効果

	化学物質	臭いの種類	消臭率 (%)	
			水	ナールスゲン水
塩基性	アンモニア	汗	40	83
	トリメチルアミン	尿	50	88
酸性	酢酸	汗	50	98
	イソ吉草酸	足	50	97
	4-メチル-3-ヘキセン酸	生乾き	50	95
カルボニル系	ホルムアルデヒド	シックハウス	30	93
	ジアセチル	中年	0	61
	アセトアルデヒド	タバコ	0	9
	ノネナール	オヤジ	0	3
	1-オクテン-3-オン	血液	0	2
イオウ系	硫化水素	卵	0	40
	メチルメルカプタン	口臭	0	21
	アリルメルカプタン	生ニンニク	0	63
	3-メチル-3-スルファニルヘキサ-1-オール	ワキガ	0	64
	ジメチルトリスルフィド	腋臭	0	0
	アリルメチルスルフィド	ニンニク体臭	0	4
その他	二硫化炭素	ゴム	0	0
	インドール	便	0	0
	スカトール	便	0	36
	2-メチルイソボルネオール	カビ	0	0

ナールスゲン水溶液（0.005%）は、塩基性や酸性の臭い分子に対しては水以上に消臭し、水では消臭できない（SH基含有）イオウ系臭い分子に対して消臭効果を示した

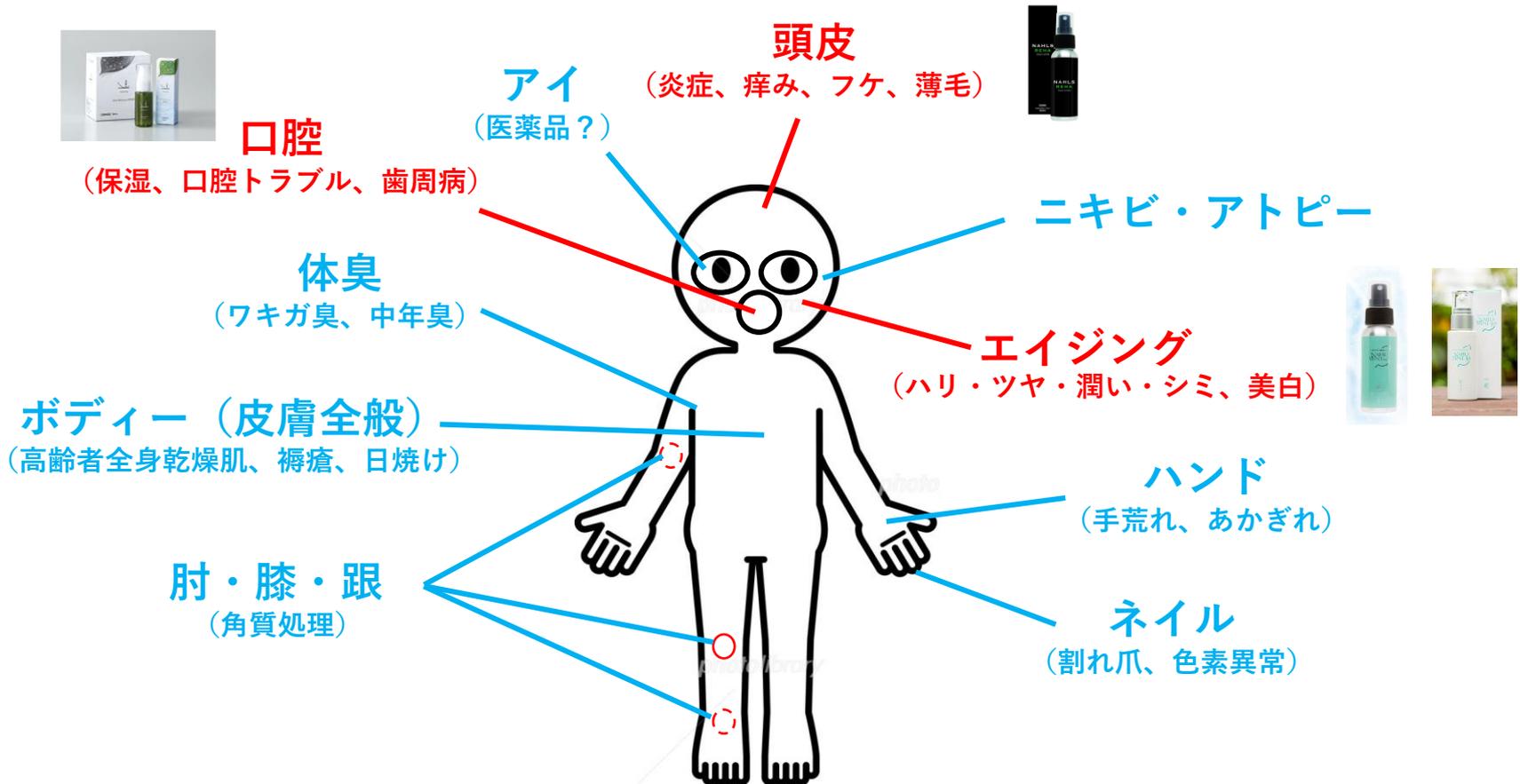
## 5. ナールスゲン®のエビデンス資料

### 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

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	来院した患者にミントプラスまたは医師 処方の化粧品を提供し状態の変化を経過 観察した。(before/after写真)	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"><li>• 口腔乾燥が明確に改善し、潤いが増す</li><li>• 舌苔がきれいに掃除できる</li><li>• 出血や痂皮形成が減少、口臭が軽減</li></ul>
	臨床医 (複数)	来院した患者に対してkeoraを使用して もらった。(before/after写真)	<ul style="list-style-type: none"><li>• 口内炎、口角炎、口唇炎（ヘルペス）、 舌苔の症状が改善された</li></ul>
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

## 6. 用途展開

全身の皮膚・粘膜の正常化に貢献する可能性がある



**赤字**：自社で製品化済  
**青字**：今後開発の可能性あり

## 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か月間、3回）  
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液中で25°C保管  
結果：24週間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）

# 9. ナールスゲン®のヒト以外への有用性（1）

## 植物に対する作用 < 1 >

ナールスゲンによる切り花（カーネーション）の延命効果

10日目



26日目



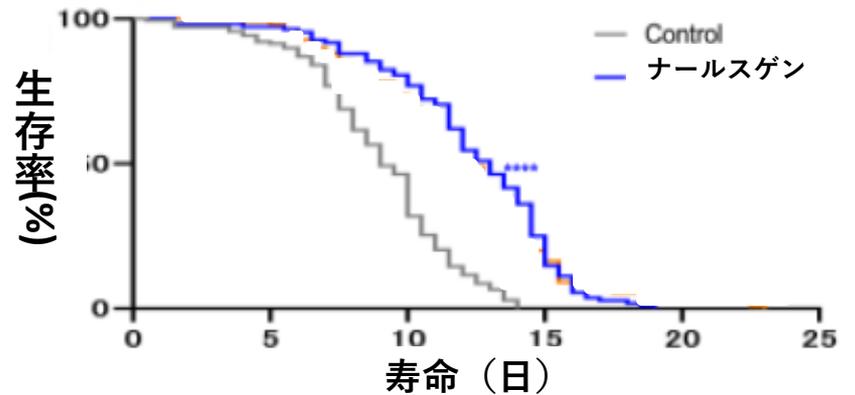
0.05%  
ナールスゲン  
水溶液

蒸留水

0.05%  
ナールスゲン  
水溶液

蒸留水

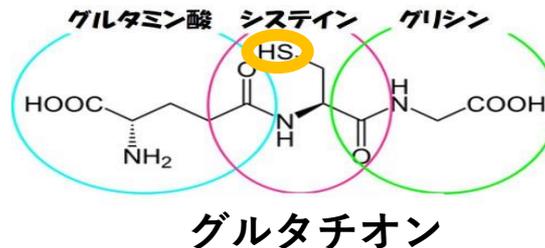
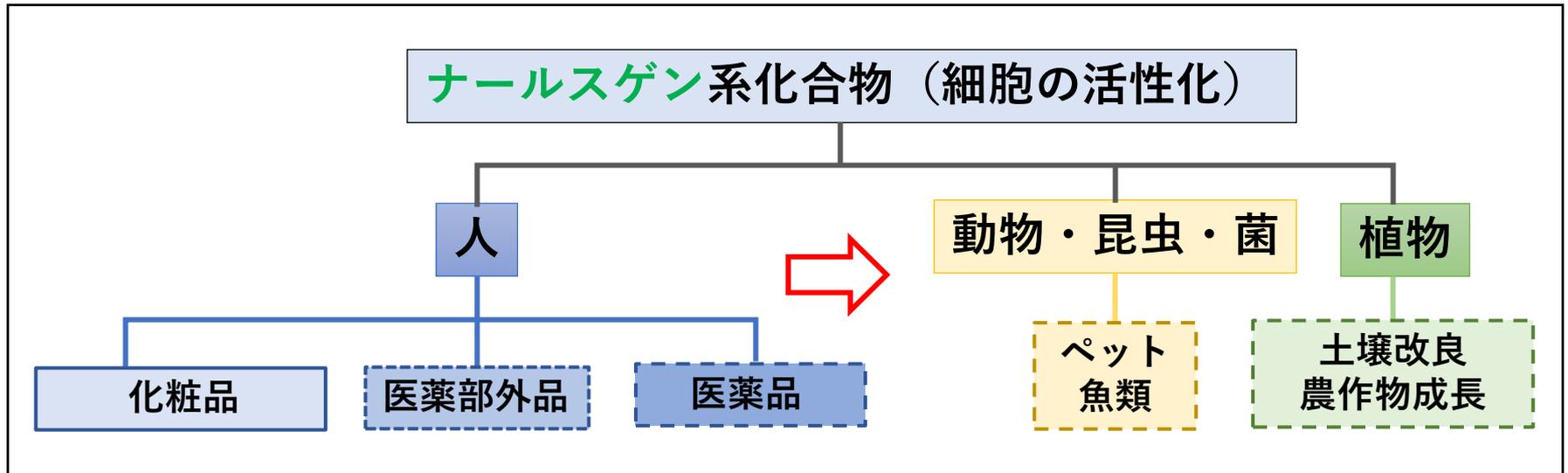
## ショウジョウバエの寿命延長作用



短命なショウジョウバエにナールスゲンを飲ませると寿命が延びた

## 9. ナールスゲン®のヒト以外への有用性（2）

エイジングケア素材から、その先の革新的プロダクトへ



グルタチオンは生命の基本物質であり、動物、植物、昆虫、微生物など地球上のあらゆる生物に含まれることから、ナールスゲンはこれら全てに作用することが期待される

# 10. 関連論文

No.	タイトル	雑誌(巻、頁、年)	著者
1	Design, Synthesis, and Evaluation of $\gamma$ -Phosphono Diester Analogues of Glutamate as Highly Potent Inhibitors and Active Site Probes of $\gamma$ -Glutamyl Transpeptidase	<i>Biochemistry</i> , 46, 1432-1447, (2007)	Liyou Han, Jun Hiratake, Akane Kamiyama, and Kanzo Sakata
2	$\gamma$ -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	<i>和光純薬時報</i> , 76(3), 2-6, (2008)	平竹潤
3	Preventive effect of GGsTop, a novel and selective $\gamma$ -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	$\gamma$ -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	<i>日本化粧品学会誌</i> , 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	$\gamma$ -glutamyltranspeptidase and its precursor	<i>Handbook of Proteolytic Enzymes</i> , 3 <sup>rd</sup> Ed., Dec. 2012	Hiratake J., Suzuki H., Fukuyama K., Wada K., Kumagai H.
7	Phosphonate-based irreversible inhibitors of human $\gamma$ -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 &amp; 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 $\gamma$ -glutamyl transpeptidase inhibitor GGsTop	<i>Bioorganic &amp; 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 $\gamma$ -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

# 11. 株式会社ナールスコポーレーションの概要

設立 2012年3月2日

業種 化粧品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

## 12. あとがき

「ナールスゲン®」は、京都大学・大阪市立大学の先生方の研究成果を基にして、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・スキンケア化粧品の素材として開発されたものであります。

また、この画期的な「ナールスゲン®」の商品化および特徴づけにつつ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ところが多くありました。これら関係の方々のご指導、ご協力がなく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。

さらに、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素材を育てていただきたく、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 取締役会長 松本和男