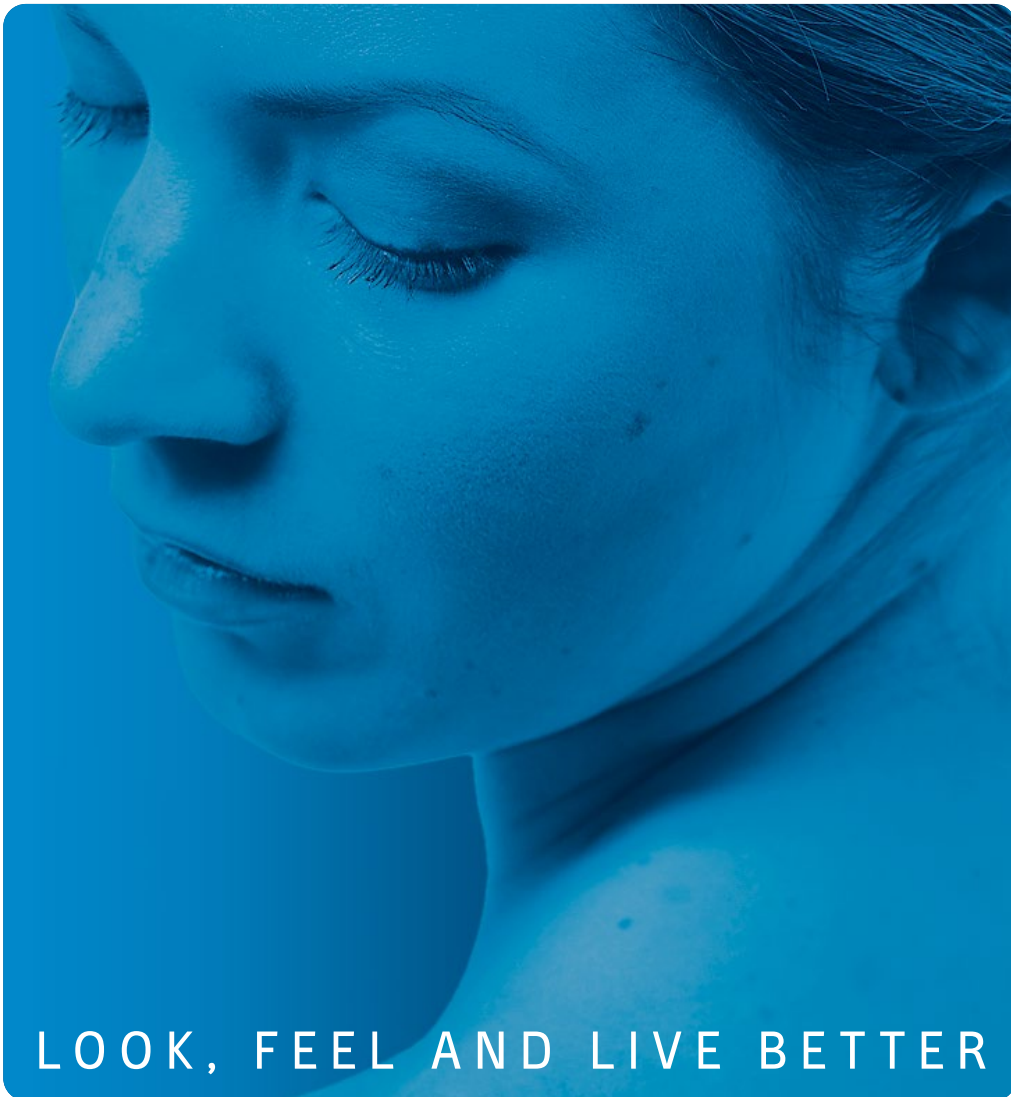


PYCNOGENOL®

Topical Skin Care
局所スキンケア



LOOK, FEEL AND LIVE BETTER

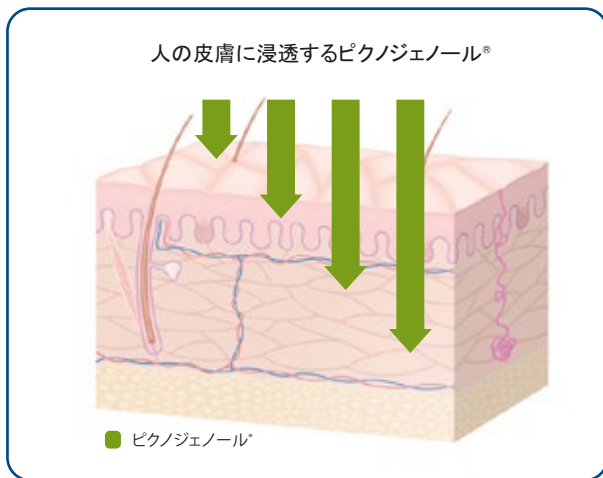


塗布によるピクノジェノール®のスキンケア効果

ピクノジェノール®は、広く塗布または経口摂取により様々な皮膚科領域における適応症があります。ピクノジェノール®のユニークな薬理機能の組み合わせは、他に類の無い皮膚の健康維持に様々な利点を提供します。

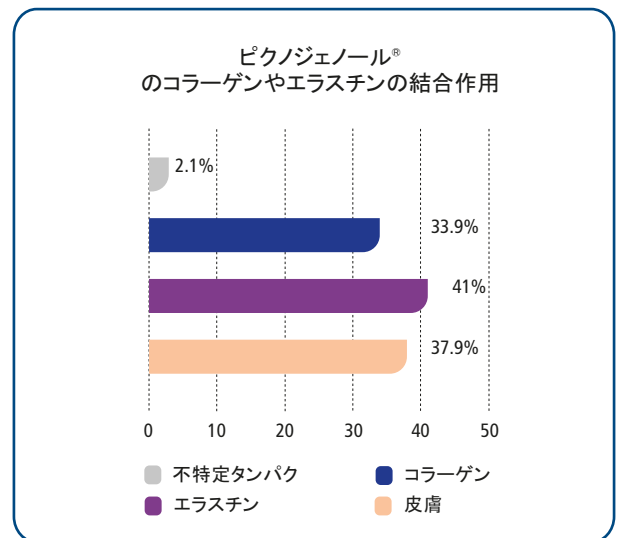
ピクノジェノール®は人の皮膚に浸透する

ピクノジェノール®がヒトの皮膚に浸透するか否かについて試験されました。[Sarikaki et al, 2004] ピクノジェノール®の溶液を生きているヒトの皮膚の断片につけ、皮膚に吸収された分子を同定しました。低分子の構成成分であるフェノール酸類は30分後には同定されました。カテキンを含む多くの構成成分は4時間後に最大濃度を示しました。たくさんのピクノジェノール®の構成成分が塗布後12時間経過しても有意な量を計測する事が出来ました。

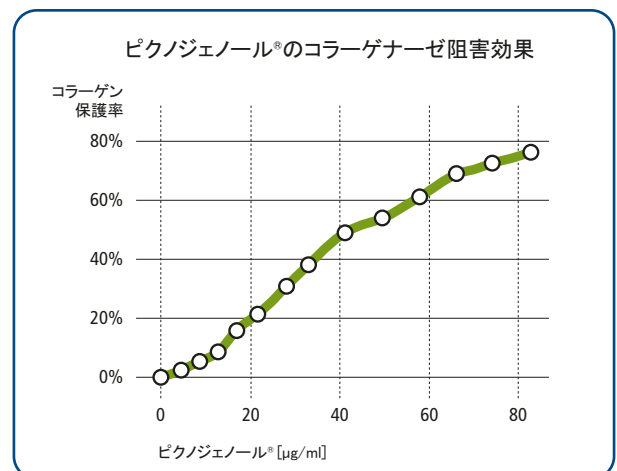


ピクノジェノール®はコラーゲンとエラスチンに結合し保護する

ピクノジェノール®はヒドロキシプロリンというアミノ酸を多く含むたんぱく質に高い親和性があります。これらは圧倒的に皮膚の基質タンパクであるコラーゲンとエラスチンに存在します。ピクノジェノール®をコラーゲンやエラスチンに加えた時、きつく結合したものが出来ます。これにより、ピクノジェノール®は皮膚とも強く結合します。アルブミンのような他のタンパク質とは、ピクノジェノール®の親和性は僅かしかありません。[Grimm et al., 2004]



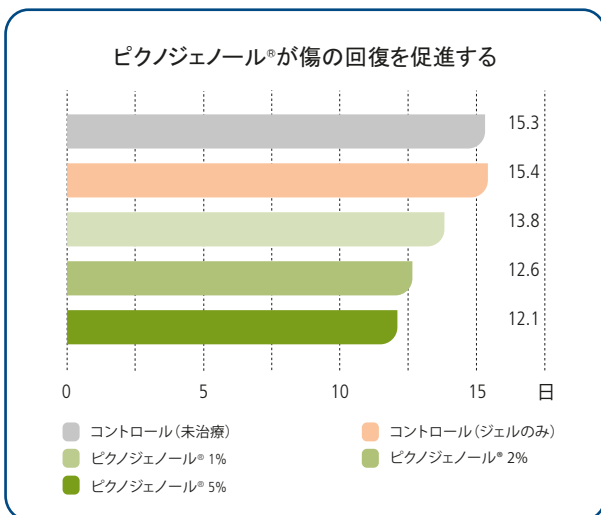
更なる試験において、ピクノジェノール®とヒトの経口摂取により出来るその代謝物は、コラーゲンとエラスチンを酵素による分解から保護する働きがある事が明らかになりました。これらの酵素は、マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) で、コラーゲンの分解と新生の平衡に影響しています。ピクノジェノール®の代謝物の阻害



濃度 (IC50) は、MMP阻害剤として知られているカプトプリルよりも低いものでした。例えば、ピクノジェノール® 存在下におけるコラーゲナーゼによるコラーゲン分解抑制は前臨床試験で確認されています。

ピクノジェノール®は傷の回復を促進し傷痕の形成を抑える

薬理的な試験において、皮膚の傷の治癒能力に関して試験が行われました。[Blazsó et al., 2003] 傷は熱によりつけられ、治癒するまで一日一回ピクノジェノール®のジェルを塗布しました。いかなる治療もしないと、傷の治癒までに15.3日を要し、ピクノジェノール®を含まないジェルを用いた場合は治癒日数に変化はありませんでした。1%ピクノジェノール®を含むジェルを用いることで、含まないジェルと比較して治癒日数が1.6日短縮されました。ピクノジェノール®は用量依存的に傷の治癒に必要とする日数を短縮する事が発見されました。更にピクノジェノール®の濃度が上がると傷痕のサイズも小さくなる事が分かりました。



ピクノジェノール®を経皮的に用いた二つの臨床試験により、静脈不全または糖尿病の方の潰瘍の治癒力を改善する事が示されました。[Belcaro et al., 2005 & 2006] ピクノジェノール®の粉末を30名の糖尿病患者の潰瘍に直接塗布する事により、対照群が一般的な治療を施され、61%の患者が完全に治癒したのに対して、84%の患者が完全に治癒しました。

ピクノジェノール®は強力な抗酸化物質である
ピクノジェノール®は、自然に発生する様々な活性酸素類の中和力を持つとても強力な抗酸化成分である事が示されています。[Rohdewald 2002] ピクノジェノール®は、使用され酸化されたビタミンCを元に戻す働きがあります。これはコラーゲンやエラスチンを合成する酵素であるプロリルヒドロキシラーゼの酵素としての働きに対して補酵素として働くビタミンC の能力をサポートするものです。

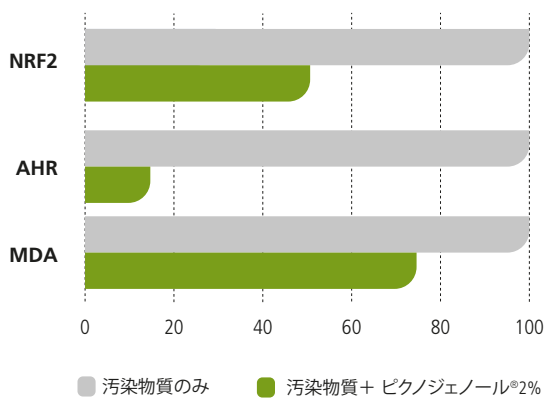
皮膚の両面にピクノジェノール®は汚染防止剤として機能する

局所用ピクノジェノール®は、ヒトの培養皮膚外植片に対する汚染防止活性について評価されています。外植片は、0.5・1・2% 濃度のピクノジェノール®溶液で処理されました。半分の皮膚外植片は、車両の排気ガスやタバコ煙・灰や粉じんやエアロゾル類などの代表汚染物質である多環芳香族炭化水素 (PAH) の混合物+重金属+粒子状物質を吹きかけました。

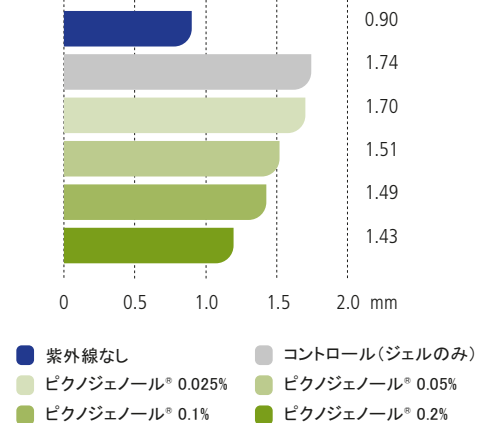
NRF2は細胞内伝達物質で、酸化ストレスに活性化し、特に皮膚細胞であるケラチノサイトには大気汚染や紫外線 (UVA) 由来活性酸素からお肌を守ります。汚染物質に暴露されていないピクノジェノール®溶液で処理された外植片において、ピクノジェノール®の抗酸化作用の影響で酸化ストレスが抑えられ、NRF2の遺伝子発現が大幅に低下しました。また、汚染物質に暴露された外植片にも、NRF2の過剰な遺伝子発現を抑制することも確認されました。

アリール炭化水素受容体 (aryl hydrocarbon receptor; AHR) は、解毒機能関連のシトクロム遺伝子と解毒酵素の活性化に関与しています。多環芳香族炭化水 (PAH) やオゾンなどの汚染物質に暴露されることで、AHRが活性化され、過剰に発現されます。汚染物質に暴露された外植片において、ピクノジェノール®溶液で処理で、AHRの過剰な発現が大幅に抑えられました。そのうえ、汚染物質に暴露されていない外植片において、ピクノジェノール®溶液で処理で、AHR発現が増加し、皮膚細胞の汚染物質に対する防衛機能を高めます。最後に、ピクノジェノール®が重金属などの汚染物質に由来される酸化ストレスを大幅に抑制します。本試験では、細胞膜脂質の酸化マーカーであるマロンジアルデヒド (MDA) が大幅に抑えられました。

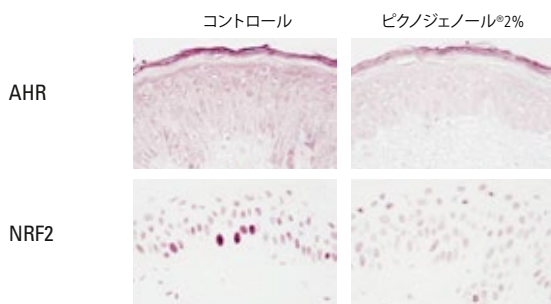
大気汚染に対する効果



ピクノジェノール®が紫外線ダメージから皮膚を守り、紫外線ダメージに誘発される皮膚の浮腫を抑える



汚染物質に暴露された皮膚外植片



汚染物質への暴露に対するAHR及びNRF2発現の大幅な減少、ピクノジェノール®2%の有無 (ex-vivoヒト外植片)。

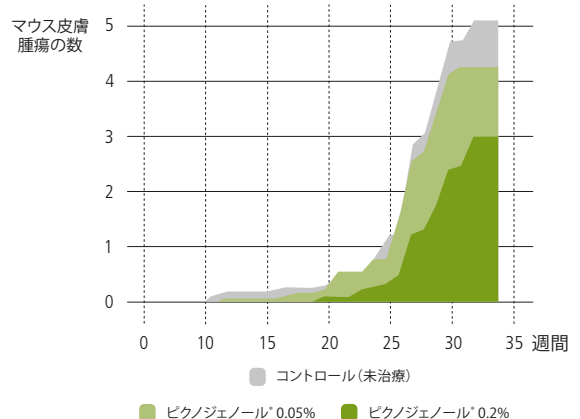
外線被曝に対する著しい反応です。ピクノジェノール®を含むローションを紫外線に被曝した直後に使用することで、用量依存的に浮腫を減少させました。濃度としては0.05%の低さまでピクノジェノール®は有意に炎症性的日焼け反応を抑制します。ピクノジェノール®は、それに含まれるプロシアニジンが紫外線を吸収するので、紫外線照射後に肌に塗布されました。紫外線照射後すぐに肌に用いることで、プロシアニジンのサンスクリーン効果の影響がない状態で、ピクノジェノール®の抗炎症作用についてのみ有効である事を確かめました。ピクノジェノール®は、紫外線被曝による全身性の免

紫外線による損傷または光老化を防ぐピクノジェノール®

肌を紫外線に露出する事は、活性酸素を発生させ、日焼けを起こさせる前炎症プロセスの引き金を引きます。ピクノジェノール®は前臨床試験において、効果的に日焼けに足して対抗的に働きました。[Sime at al., 2004]

3日間連続的に紫外線に皮膚を曝露した後、皮膚の日焼けに対する反応を計測する為に肌の厚さを調べました。ベースラインと比較して、紫外線に曝露する事で、皮膚の厚さは二倍以上になりました、これは皮膚の紫

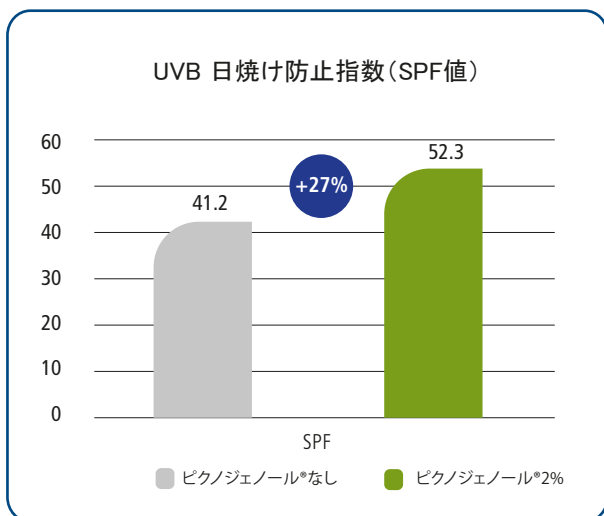
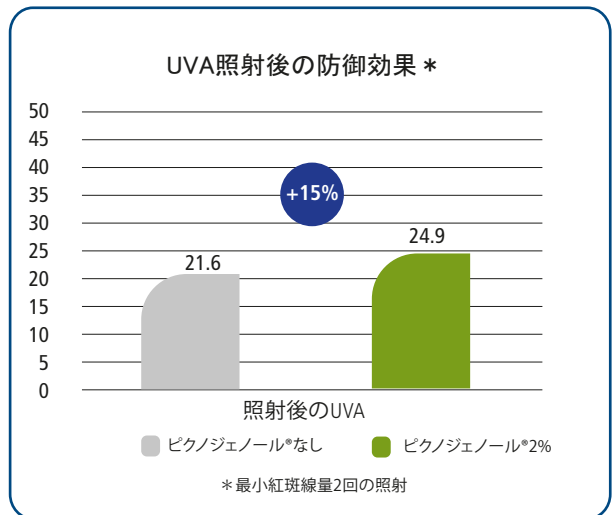
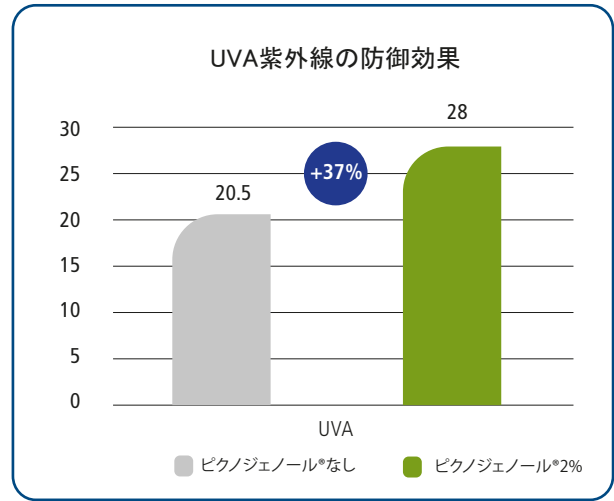
長期の紫外線で誘発される腫瘍を予防するピクノジェノール®



疫抑制効果に対応する事が明らかにされました。0.1%のローションを紫外線照射後の肌に用い、紫外線に影響された免疫応答（刺激性化学物質に接触した時の過感受性で評価）が、通常時の87%まで回復しました。[Sime et al., 2004]

ピクノジェノール®は、紫外線被曝により引き起こされる発癌から守る事を示しました。[Sime et al., 2004] 慢性的に紫外線照射されたマウスにおいて、ピクノジェノール®無しの処置（0%）では11週目後から良性乳頭腫が発生し始め、以後より悪性状態へ進行しました。ピクノジェノール®のローションを紫外線被曝後に塗布した場合、腫瘍の発生を遅らせました、この効果はピクノジェノール®の濃度が0.2%で有意になりました。何匹かの0.2%ローションを塗布されたマウスはこの試験中腫瘍を発生させる事はありませんでした。これらの発見はピクノジェノール®の著しい光防御性を示唆しています。

インビトロ研究では、日焼け止めローションに2%ピクノジェノール®を配合することで、UVBまたはUVAに対する効果がそれぞれ+27%と+37%増加することが報告されています。日焼け止めは、一日中ゆっくりと消えることが知られています。ピクノジェノール®の配合で、日光照射による日焼け止めの劣化を抑えられます。特に最も危険のUVA紫外線に対する効果が高いです。



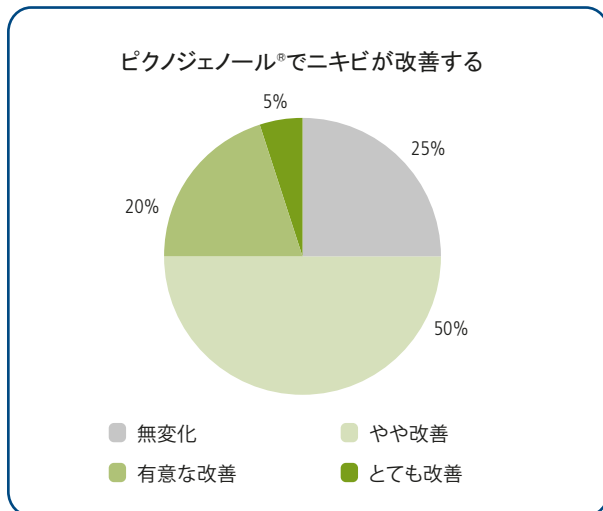
皮膚の両面にピクノジェノール®は汚染防止剤として機能する

グラム陰性及び陽性細菌また酵母に対しても、ピクノジェノール®は広範囲の微生物に対して抗菌活性を発揮します[Torras et al, 2005]。最小阻害用量 (MID) は、20 µg/ml (黄色ブドウ球菌) から250 µg/ml (カンピロバクター) の比較的に小用量です。酵母類のカンジダアルビカンスの場合では、MIDが30 µg/mlです。ピクノジェノール®には殺菌性は確認されていません。0.025%ピクノジェノール®の少ない配合濃度からでも、グラム陰性及び陽性細菌また酵母に対して抗菌作用が見られるので、防腐剤の必要性を減らすことができます。

ピクノジェノール®はニキビ治療に有効

ピクノジェノール®は大人ニキビに悩む女性40名を対象に臨床的に試験されました。0.5%ピクノジェノール®含有ローションを一日二回洗顔後に塗布する形で使用しました。症状の重篤度が試験開始時と治療開始一か月後で調査され、立証された症状重篤度基準が用いられました。[Seki et al., 2006]

この結果は、大部分の女性がニキビの改善を認識しました。4人にひとりの女性は効果を感じませんでした。75%がなんらかの効果を実感し、5%は劇的な改善である事が明らかになりました。



ピクノジェノール®は、その抗炎症作用と抗菌作用、傷の治癒促進作用の結果として、ニキビを改善した事が示唆されています。この試験はピクノジェノール®がおそらく、炎症や感染の関与による様々な肌の状態の改善に有益である可能性も示唆しています。

経口摂取と皮膚のケアに関する詳細については、アプリケーションパンフレットのオラルスキンケアをご覧ください。

コンプライアンス

ピクノジェノール®は、GMPまたはISO 22000 認定され、高い基準に基づいて製造されています。

ピクノジェノール®は、以下を含む化粧品に適用されるすべての欧州規制に準拠しています。

- EU Cosmetics regulation (EC 1223/2009), EU Cosmetic Directive on allergens (76/768/EC), on VOC (2004/42/EC), on CMR (EC 1272/2008 and EC 1223/2009), on Nanomaterials (SCCS/1484/12) and on Animal testing (76/768/EC).

そのうえ、ピクノジェノール®は以下の条件を保証します：

- ・ 添加物のない100%純粋な材料
- ・ 非GMO、非BSE、非照射、非イオン化、非燻蒸、無エチレン・プロピレンオキッド
- ・ 農薬、重金属、有害性大気汚染物質 (HAP) またはアフラトキシンが管理されています
- ・ 再生可能資源から生産されています
- ・ 名古屋議定書に非適用
- ・ INCI名義: Pinus Pinaster bark extract
- ・ CAS番号: 90082-75-0
- ・ 生産国: フランス
- ・ 規格成分: 65-75%プロシアニジン (USPモノグラフに基づく)
- ・ 定性はUSPモノグラフに基づいて、TLCまたはHPLC

製剤への適用性

ピクノジェノール®は水溶性のさらさらした粉末です。より高い濃度では、水相での穏やかな過熱 (50-60° C まで) 及び/または非イオン性化剤の添加により、可溶化できます。可溶化されると、油相で超微細分布をとることができます。

また、ピクノジェノール®はプロバンジオールに溶解した濃縮液体製剤としてオンデマンドでご注文できます。

ピクノジェノール®は健康に対する有益性が臨床的に確認された強力な化粧品用素材です：

- ・ 強力な抗酸化力
- ・ 肌の健康改善とコラーゲンの再生
- ・ 抗菌作用
- ・ 抗炎症作用
- ・ 抗光老化と紫外線対策

参考文献：

Belcaro G et al. Venous ulcers: microcirculatory improvement and faster healing with local use of Pycnogenol®. *Angiology* 56: 699-705, 2005.

Belcaro G et al. Diabetic ulcers: Microcirculatory improvement and faster healing with Pycnogenol®. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 12: 318-323, 2006.

Blazsó G et al. Pycnogenol® accelerates wound healing and reduces scar formation. *Phytother Res* 18: 579-581, 2004.

Grimm T et al. Antioxidant activity and inhibition of matrix-metalloproteinases by metabolites of maritime pine bark extract (Pycnogenol®). *Free Rad Biol Med* 36: 811-822, 2004.

Sarikaki V et al. In vitro percutaneous absorption of pine bark extract Pycnogenol® in human skin. *J Cutan Ocul Toxicol* 23(3): 149-158, 2004.

Rohdewald P. A review of the French maritime pine bark extract (Pycnogenol®), a herbal medication with a diverse pharmacology. *Int J Clin Pharmacol Ther* 40(4): 158-168, 2002.

Seki M. Treatment of adult acne with Pycnogenol®. Unpublished results, 2006.

Sime S et al. Protection from inflammation, immunosuppression and carcinogenesis induced by UV radiation in mice by topical Pycnogenol®. *Photochem & Photobiol* 79:193-198, 2004.

Torras MA et al. Antimicrobial activity of Pycnogenol®. *Phytother Res* 19: 647-648, 2005.

*Horphag Research
Administrative Office
P.O. Box 80
71 Av. Louis Casar
CH-1216 Cointrin/Geneva
Switzerland
Phone +41 (0)22 710 26 26
Fax +41 (0)22 710 26 00
info@pycnogenol.com
www.pycnogenol.com*

ピクノジェノール®はホーファー・リサーチ社の登録商標です。

本製品の使用は複数の米国特許および他の国際特許により保護されています

本文書に記載されている情報は、一般目的では使用しないでください。本文書に記載されている文章と情報は、米国食品医薬品局または他の保健当局の評価を受けていません。本製品は疾病の診断、治療、治癒、予防を目的とするものではありません。ホーファー・リサーチ社は完成品を製造するメーカーに対してピクノジェノール®を原材料として供給しています。したがって、ホーファー・リサーチ社は完成品の使用に関して一切の表明を行いません。完成品の使用に関する表明が、製品が販売される地域の規制および法的要件に完全に準拠していることを確認する責任は各メーカーにあるものとします。