

抗糖化、美膚、改善腦機能、預防脫髮、
抗氧化、改善毛質、促進生發、改善骨質、
抗炎、抗糖尿病、促進外泌體生成、
改善代謝綜合症的原料

UNIFINE®

在大豆提取物中接種麴菌發酵后所獲得的以「8-羥基異黃酮類」為有效成分的功能性原料。
該原料所具有的抗糖化功效，不僅能改善肌膚、腦、骨骼之功能還能預防脫髮等抗衰老，同時也能改善代謝綜合症。



UNIFINE的特徵

~以發酵為科學依據，通過發酵達到抗衰老，抗病毒改善代謝綜合徵~
通過抗糖化作用達到抗衰老，抗老年衰弱症

以含異黃酮的大豆提取物為低物用麴菌發酵所得的原料

- 以8-羥基異黃酮類為有效成分的抗糖化原料
(專利第5318339號) 與嵯山女學園共同研究
- 具有抑制糖基化終產物(AGEs)的生成和分解AGEs的作用
人體功效評價 服用後有以下效果
 - ①在體內具有抗糖化和抗氧化作用
 - ②具有美膚效果和預防皮膚泛黃
 - ③防止因糖化造成的骨質劣化
 - ④具有改善腦功能之效果(提高神經營養因子・改善認知機能)
(專利第7287638号)
 - ⑤ 具有抗炎效果(降低炎症性細胞因子)
- 確認具有抑制由糖化所引起的脫髮，改善髮質和促進生髮的效果
(專利第6956957) 與立命館大學共同研究

改善代謝綜合症

- 確認具有抗糖尿病(改善糖耐量)和抗肥胖(抑制脂肪蓄積)作用
與立命館大學共同研究

通過促進外泌體分泌發揮美容效果

- 未發酵異黃酮相比發酵異黃酮與具有更高的促進脂肪間質幹細胞的增殖以及外泌體生成作用，由此可期待其對美容效果的促進作用。

8-羥基異黃酮類促使年輕健康…

- 麴菌發酵提高了原料的功能性，最為適合用於肌膚、腦、骨骼、頭皮等的抗衰老以及抗連枷臂綜合症，改善代謝綜合症的企劃產品
- 同時備有化妝品用的原料「UNIFINE-CO」
和配有UNIFINE-CO原料的化妝品同時使用，可望通過內外美容達到更高的美膚效果

製品名	UNIFINE
名稱	大豆提取物發酵物加工食品
原材料名	糊精、大豆提取物發酵物
使用量	100 mg/日
内容量	1kg/鋁袋
保存方法	避免於直射陽光和高溫多濕處保存
食用期限	生產日期起3年(未開封時)

規格項目	規格	試驗方法
外觀和性狀	淡黃色粉末、有特殊香味	感官檢驗
8-羥基體異黃酮含有量	5%以上	HPLC法
總異黃酮含有量(包含8-羥基苷元類)	實際值	HPLC法
水分	7%以下	常壓加熱乾燥法
重金屬(以鉛為指標)	20ppm以下	硫化鈉比色法
砷(以As ₂ O ₃ 為指標)	2.0ppm以下	ICP發光分析法
一般細菌數	1000個/以下	稀釋倒平板法
大腸杆菌	陰性	BGLB法
黴・酵母	300個/g以下	AOAC法 (Petrifilm™測試片法)

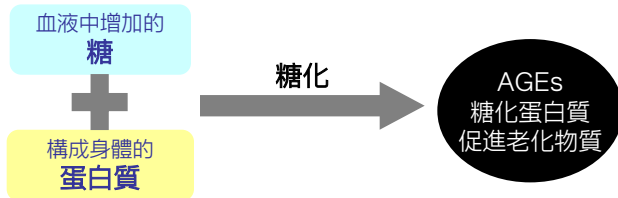
介紹

UNIFINE®

何謂糖化・・・抑制體內糖化應激的重要性

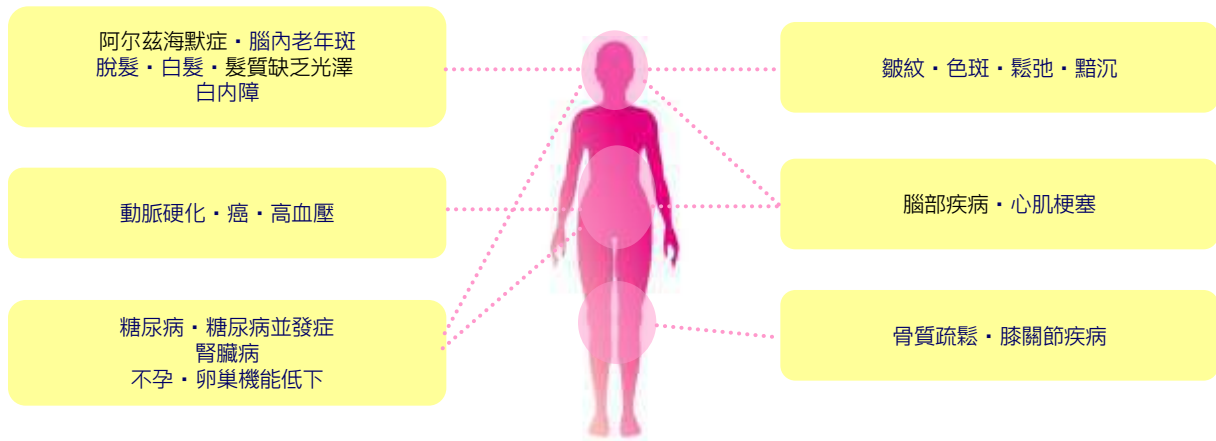
衰老和疾病的原因---身體的糖化

在血液和體內增加的部分葡萄糖，如果作為能量未被充分代謝則很容易與蛋白質結合，這就是所謂的糖化。糖化是促進衰老和形成疾病的原因之一。血糖值是代謝綜合症的指標之一，血液檢查中的HbA1c，是血液中的血紅蛋白與葡萄糖的結合物，與血糖值不同，其血中濃度不受飲食前後的影響，故被用來作為推測最近1~2個月的平均血糖值的指標。蛋白質被糖化后，蛋白質原本應該具有的功能（神經傳導及酶的活性等）受到損害，從而影響代謝。這就是糖化成為衰老和多種疾病的原因。



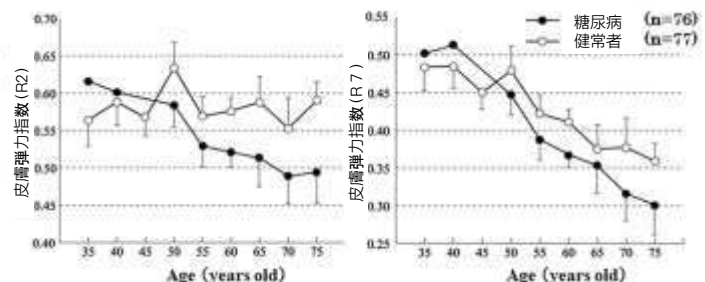
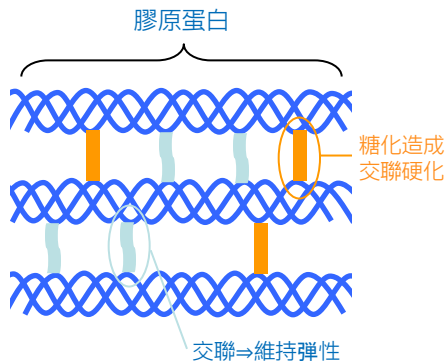
AGEs（晚期糖基化末端產物, Advanced glycation endproducts）
細胞和組織中的蛋白質被糖化后所生成的一類物質，在體內的蓄積會引起正常蛋白質的功能不全而成為某些疾病的直接原因。

由糖化引起的疾病和症狀



對肌膚的影響

3條多肽鏈以螺旋狀結構結合形成的膠原纖維(蛋白)互相交聯成網絡(生理交聯)，適當地維持膠原纖維的彈性。但是，因糖化反應而形成的AGEs可導致非生理交聯的形成，致使膠原纖維變脆弱，最終使肌膚失去彈性而變硬。下圖是非生理交聯的模式圖以及糖化應激較高的糖尿病患者和健康者皮膚彈性的文獻報告例。皮膚膠原蛋白中的AGEs積累量隨著年齡的增長而增加，與同齡健康者比較，糖尿病患者的AGEs累積量增加，皮膚的彈性下降。



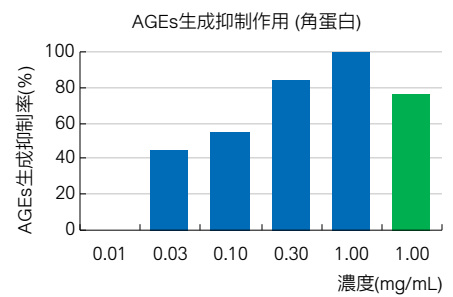
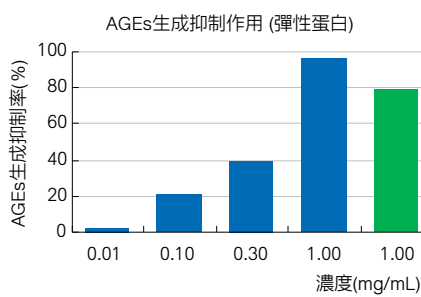
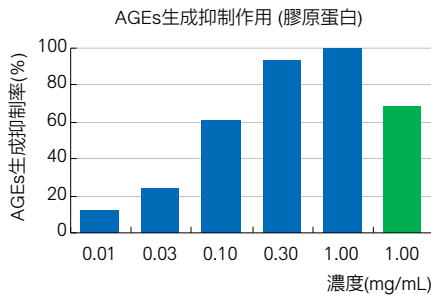
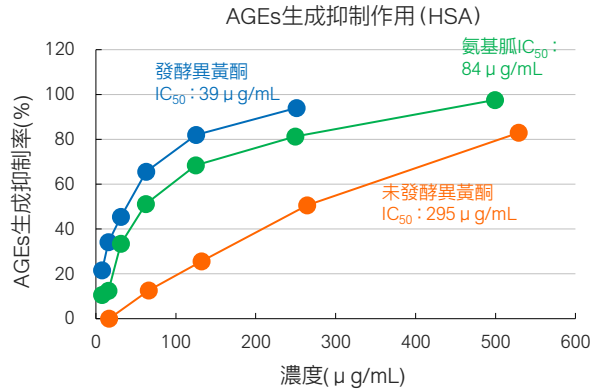
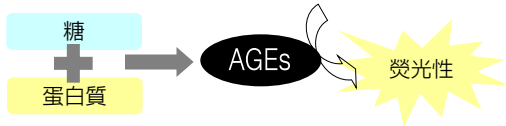
摘自Kubo M. J ClinBiochem Nutr 43(Suppl 1); 66-69: 2008

実験列表

UNIFINE®

(1) 抑制荧光性AGEs的生成作用 ~發酵提高原料的功能性~

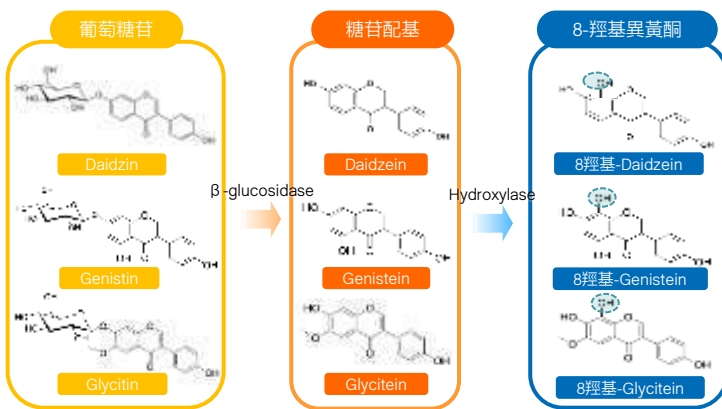
通過測定葡萄糖與HSA(人體血清白蛋白)的糖化反應過程中所產生的荧光AGEs量來評估發酵異黃酮和未發酵異黃酮對糖化反應的抑制作用。
實驗結果表明，相比於未發酵的異黃酮，發酵異黃酮具有非常高的荧光AGEs生成抑制作用。另外，發酵異黃酮在於膠原蛋白、彈性蛋白和角蛋白的反應系統中也具有抑制荧光AGEs生成作用，且其抑制荧光AGEs產生的作用比糖化反應阻礙劑氨基胍高。



(2) 有效成分：8-羟基異黃酮類

大豆中所含的異黃酮經麴菌發酵後，在原有結構的8位上增加一個羟基變成7, 8-鄰-二羟基異黃酮(8-羟基異黃酮)。據報導味噌(豆瓣醬)中也含有8-羟基異黃酮。

大豆異黃酮在麴菌發酵過程中的轉化

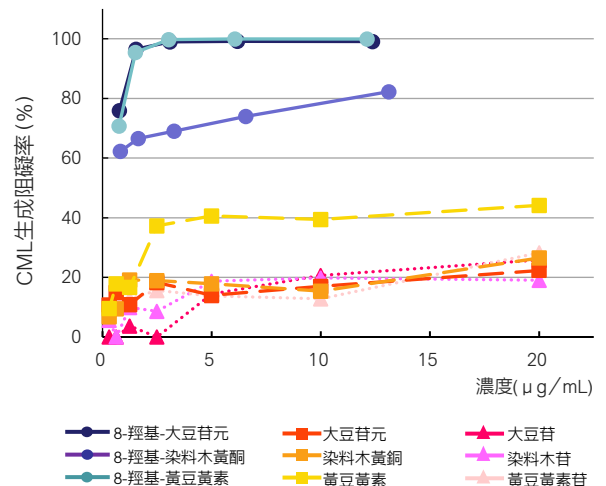
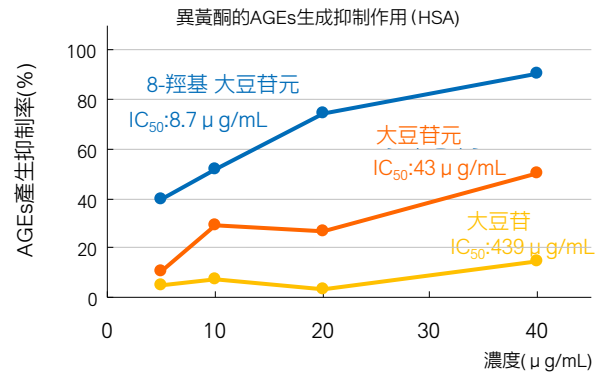


以下實驗表明，發酵異黃酮中主要的抗糖化成分是8-羟基異黃酮：

1) 在葡萄糖和HSA(人體血清白蛋白)的糖化反應液中，分別加入大豆異黃酮的大豆苷元，其配糖体大豆苷，8-羟基-大豆苷元，然後評估AGEs生成抑制作用。以抑制率為50%時的濃度(IC₅₀)來比較，大豆苷元的濃度大約是大豆苷的1/10，8-羟基-大豆苷元大約是大豆苷元的1/5，濃度越低，抗糖化作用越高。

2) 對異黃酮類的CML生成阻礙作用的評估結果，與葡萄糖苷的大豆苷，染料木苷相比，雖然大豆苷元和染料木苷元具有較高的CML抑制作用，但是，8-羟基-大豆苷元以及8-羟基-染料木黃酮則具有更高的CML生成抑制效果。

此試驗結果表明，與葡萄糖苷以及苷元配基相比，8-羟基-多酚異黃酮具有更高的抗糖化活性。



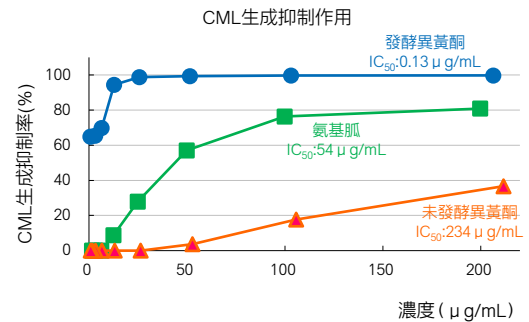
実験列表

UNIFINE®

(3) AGEs生成抑制作用 ~CML、戊糖素、3DG生成抑制作用~

抑制羧甲基賴氨酸(CML)的生成

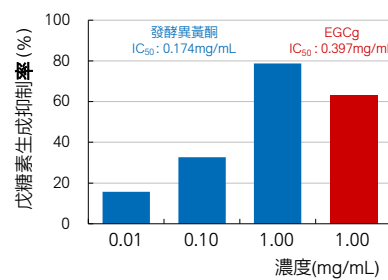
CML是蓄積於皮膚內AGEs中的代表物質，據報道，體內所產生的AGEs中含量最多的是CML。被CML化的膠原纖維可誘導成纖維細胞的細胞凋亡。通過試驗確認，發酵異黃酮可以強力抑制CML的生成，並且此抑制作用比未發酵異黃酮和氨基肌更强。



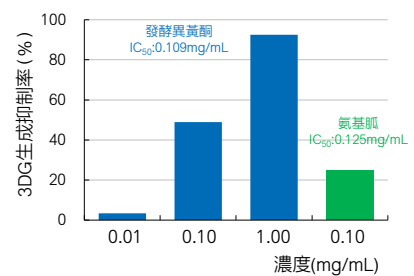
抑制戊糖素的生成

戊糖素是參與蛋白質架橋的物質，隨著年齡的增長，皮膚膠原纖維中戊糖素的蓄積速度加快，組織中的戊糖素蓄積量與衰老有關。通過試驗確認，發酵異黃酮比兒茶素(EGCG)具有更强的抑制戊糖素生成的作用。

戊糖素生成抑制作用



3DG生成抑制作用



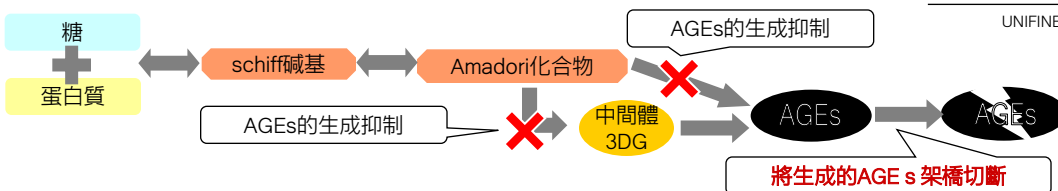
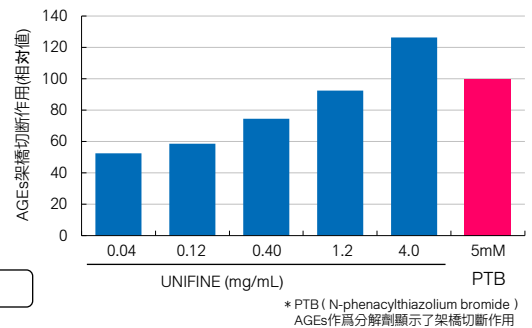
抑制3-脫氧葡萄糖醛酮(3DG)的生成

3DG是糖化反應的中間體(中間生成物)，糖基化終末產物AGEs的前驅物質之一。3DG具有較高的反應性，可以迅速地與各種物質反應，促進組織及器官的糖化引起組織蛋白的變性導致功能降低。因此，阻止3DG的生成和蓄積可以預防衰老。通過試驗確認，發酵異黃酮比糖化反應阻礙劑氨基肌具有更强的3DG生成抑制作用。

(4) 切斷AGEs的架橋作用

二羰基化合物是AGEs生成過程中的中間體，二羰基化合物比葡萄糖具有更高的反應性，是形成AGEs的主要成分。糖尿病患者血漿中二羰基化合物的增加，是引起並發症的重要原因之一。另外，研究表明，在AGEs形成過程中蛋白質之間是以二羰基結構形成蛋白質的架橋構造的，因此，開發一種能解裂二羰基化合物的碳-碳結構，阻止AGEs的生成和蓄積，不僅對預防和治療糖尿病及其並發症，而且對抗衰老有著重要的意義。實驗結果顯示，發酵異黃酮具有切斷二羰基化合物的C-C作用，這作用表明其不僅能抑制AGEs的生成，而且還能分解已經生成的AGEs。

AGEs架橋切斷作用



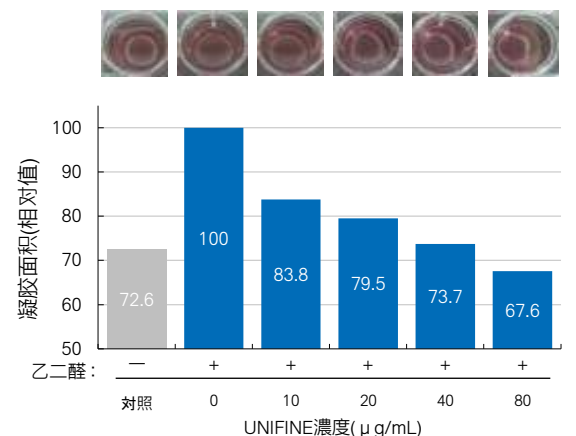
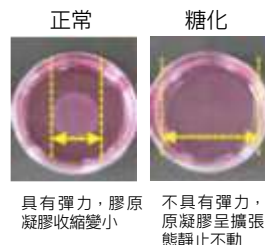
(5) 抑制膠原蛋白的糖化 防止肌膚鬆弛・改善肌膚彈力

<試驗方法>

在I型膠原蛋白中植入成纖維細胞培養後，會生成具有彈力和收縮性的類似真皮結構的膠原凝膠。但是，如果膠原蛋白被糖化時，其收縮功能受到抑制，呈擴張狀態。本實驗是以促進糖化反應的乙二醛(GO)來誘導膠原蛋白的糖化，將膠原凝膠的收縮能力為指標，通過試驗物對糖化的抑制作用來評估其防治肌膚鬆弛・改善肌膚彈力的效果。

<結果>

只添加GO時，膠原蛋白因被糖化造成膠原凝膠的收縮能力下降。GO和發酵異黃酮同時添加時，膠原凝膠收縮能力的下降被抑制，因而膠原凝膠收縮變小。以上試驗結果表明，發酵異黃酮可以維持膠原的收縮能力，具有防止肌膚鬆弛，改善肌膚彈力的效果。



実験列表

UNIFINE®

(6) 對人體角質層中AGEs的生成抑制作用

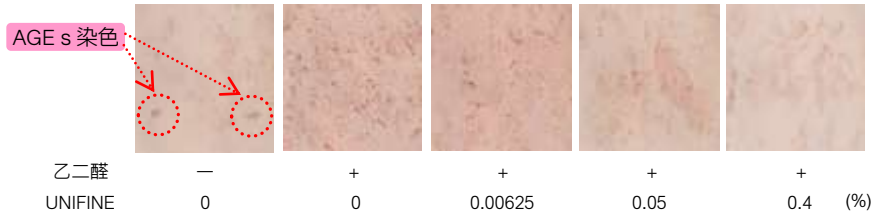
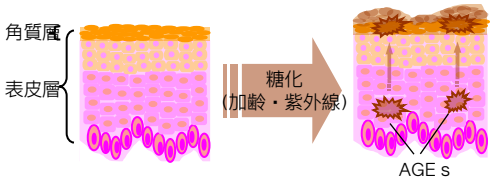
用透明膠帶採取皮膚角質層后，將其與乙二醛反應使之生成AGEs，生成的AGEs通過免疫染色來評估糖化程度。結果顯示，發酵異黃酮能抑制由乙二醛誘導所致的AGEs生成。

在「第27次 IFSCC Congress」2009 (國際化妝品技術者聯盟) 中，有關表皮AGEs具有以下的報告。

(1)表皮中的角蛋白能被AGE修飾；(2)AGEs增多時有導致角質層變厚，水分減少的傾向；(3)在表皮細胞中形成的AGEs，隨著表皮細胞的角化進入角質層；(4)使皮膚透明感變低。根據此報告和下面的試驗結果，可以期待發酵異黃酮具有抑制角質層中角蛋白的糖化，維持肌膚水分，保持肌膚透明感和柔軟的效果。

在表皮中形成的AGEs伴隨角化進入角質層

人體角質層中的AGEs生成抑制作用



参考：Kawabata K: Aging materials with rapid turnover are produced in the epidermis; skin distribution of advanced glycation end product (AGE). Proceedings of the 136th FJ Seminar pp13-17, 2009 (in Japanese)

* 乙二醛 (促進膠原蛋白糖化反應的物質)

(7) 對人體角質層中AGEs的分解作用

用透明膠帶採取表皮角質層，通過免疫染色，評估發酵異黃酮的AGEs分解作用。結果如右圖所示，陽性部位的染色強度隨UNIFINE濃度的增加而減低，由此表明UNIFINE具有分解角質細胞中的AGEs之作用。

人體角質層中的AGEs分解作用



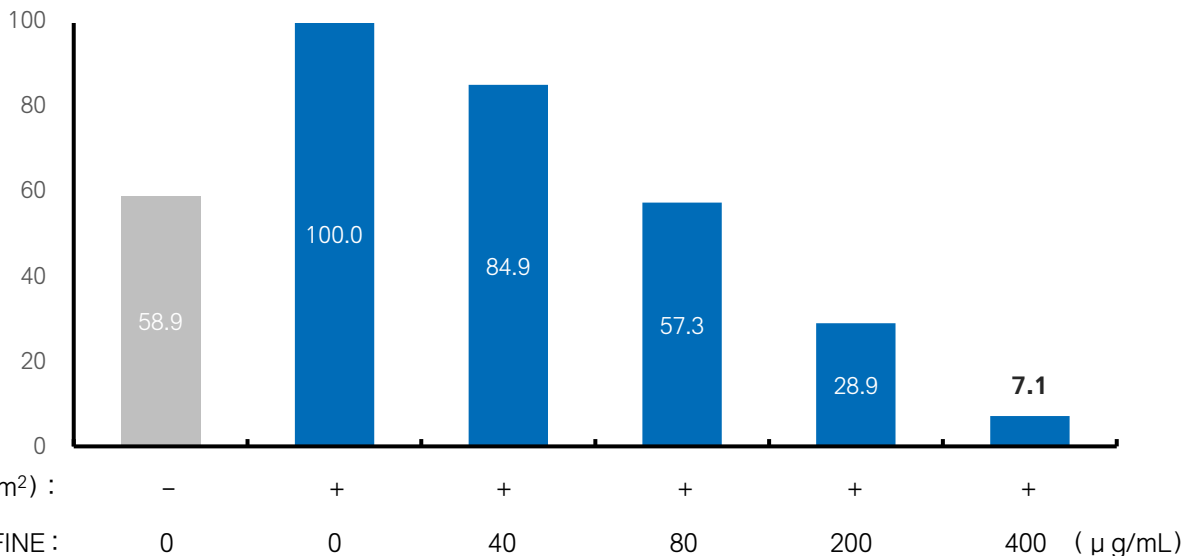
(8) 抑制羰基化蛋白質的生成

用透明膠帶採取的人體角質，通過UV照射誘導羰基化蛋白質的生成。本試驗是在UV照射同時添加發酵異黃酮，對生成的羰基蛋白質用5-FTSC熒光染色后，通過熒光畫像解析來評估羰基化蛋白質的生成抑制作用。

結果顯示，UV照射 (10J/cm²) 后，角質層中的羰基化蛋白質明顯增加，但經添加發酵異黃酮后角質層中的羰基化蛋白質的生成被抑制而減少。

皮膚蛋白質的羰基化通常被認為是造成肌膚「暗黃」的原因。實驗表明，發酵異黃酮具有通過抑制羰基化蛋白質的生成，而改善肌膚「暗黃」，保持肌膚透明感的效果。

熒光圖像



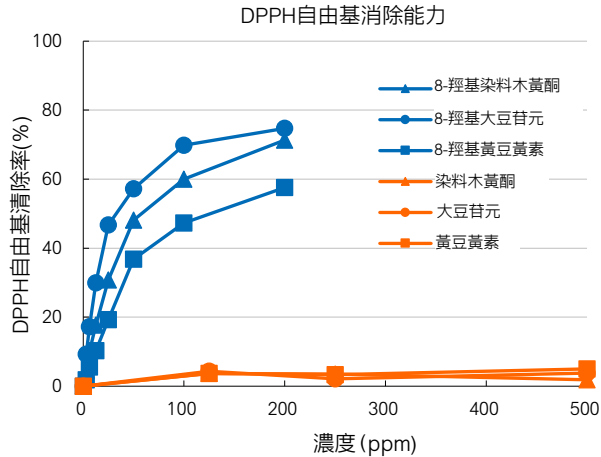
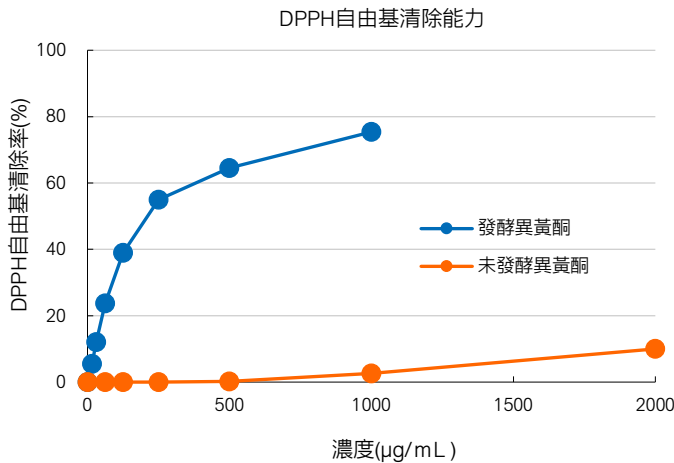
実験列表

UNIFINE®

(9) 抗氧化作用 ~DPPH自由基及OH自由基の清除能力~

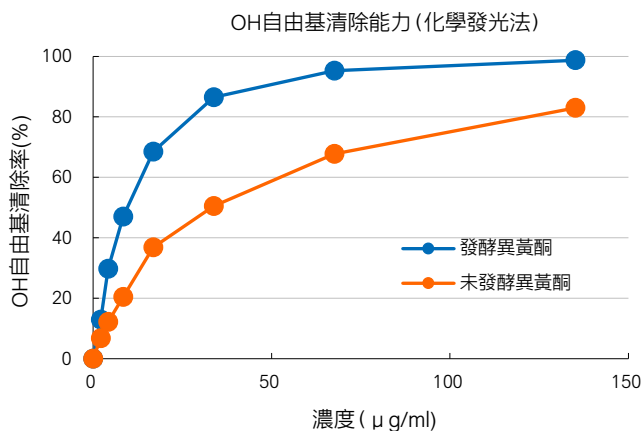
DPPH清除能力

確認發酵異黃酮相比未發酵異黃酮具有較高的抗氧化能力。另外，作為抗氧化的有效成分，8-OH-異黃酮起到了主要的作用。



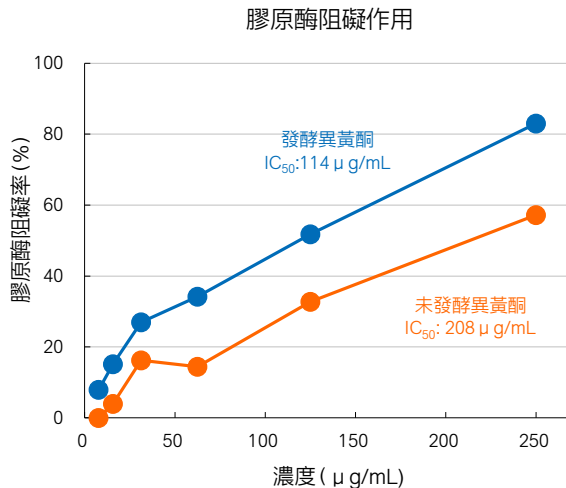
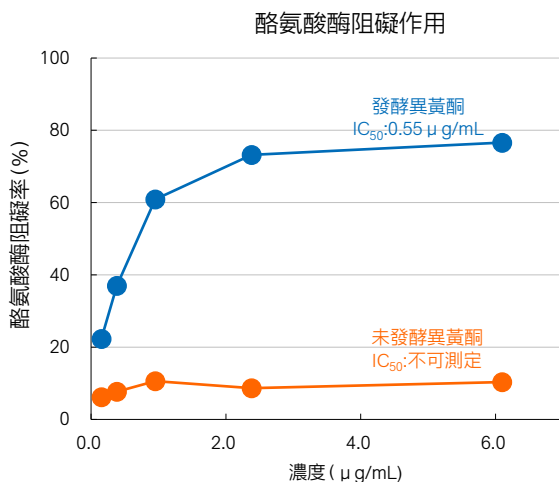
OH自由基清除能力

以化學發光法測定由芬頓反應(Fenton's Reaction)而產生的OH自由基的清除能力。與DPPH自由基清除能力相同，實驗表明，發酵異黃酮相比未發酵異黃酮具有較高的抗氧化能力。



(10) 其他美容效果~酪氨酸酶阻礙作用・膠原酶阻礙作用~

對發酵異黃酮和未發酵異黃酮的酪氨酸酶阻礙作用和膠原酶的阻礙作用進行了評估。結果表明，相比未發酵的異黃酮，發酵異黃酮具有更高的酪氨酸酶阻礙作用和膠原酶阻礙作用。由此可以期待發酵異黃酮具有更高的美白效果和通過抑制膠原蛋白分解的抗皺效果。



実験列表

UNIFINE®

(11) 人體功效評價 體內抗糖化及抗氧化作用

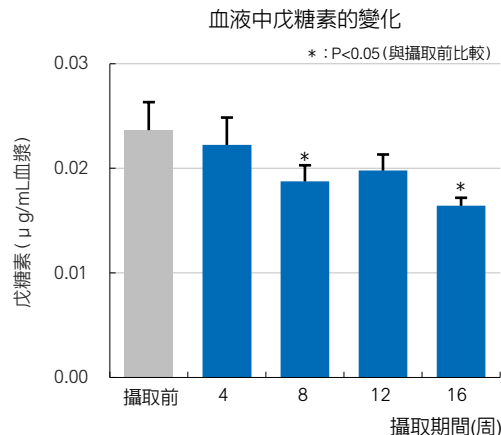
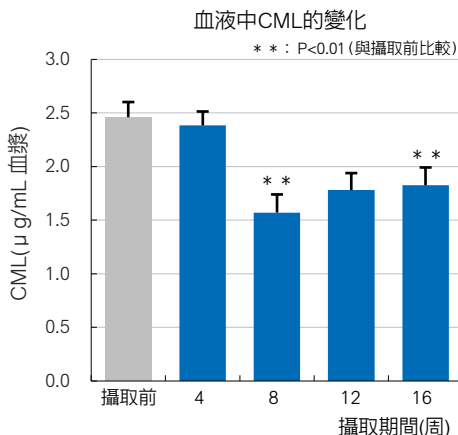
<試驗方法>

以健康男女9名(20~50歲的女性6名, 男性3名)作為試驗對象, 一天攝取裝入硬膠囊的UNIFINE100mg /日(含8-羥基異黃酮類6.1mg), 為期16周。對攝取前、攝取4周、8周、12周、16周後體內糖化應激和氧化應激進行了評估。糖化應激的生物指標是1)血液中的AGEs(CML, 戊糖素); 2)皮膚中AGEs的蓄積量; 3)角質層中的CML。氧化應激的生物指標是血液中的8-OHdG及羰基蛋白。

1. 對糖化應激的抑制效果

(血液中AGEs的變化)

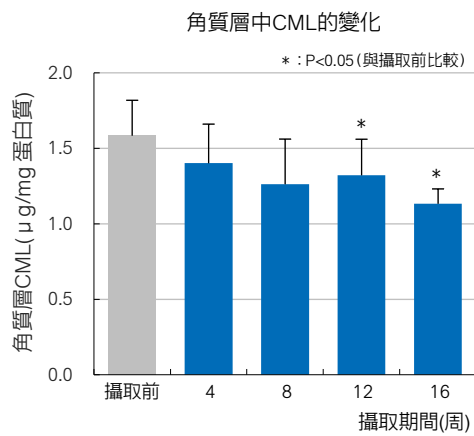
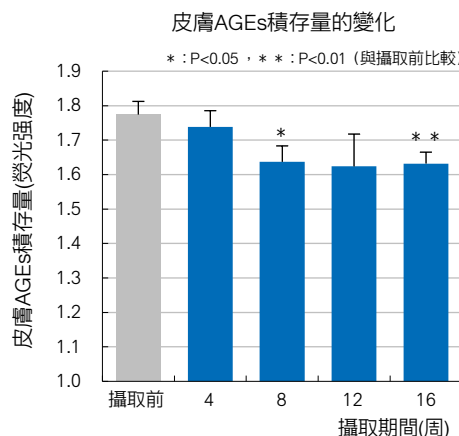
實驗結果表明, 血液中CML及戊糖素的量, 與攝取前相比, 攝入UNIFINE8周後, 明顯地減少了(有統計學意義)。



(皮膚AGEs的變化)

上腕內側的AGEs蓄積量是用測試儀AGE Reader檢測的。角質層中CML是用透明膠帶採取皮膚角質, 然後以一定的方法提取CML, 通過ELISA法進行測定。結果表明, 在攝取UNIFINE8周後, 皮膚AGEs蓄積量、攝取12周後角質CML明顯地減少了(有統計學意義)。

從連續服用UNIFINE後, 體內的AGEs生物指標明顯地減少這一結果, 可期待其具有通過抑制糖化應激來改善身體機能之效果。



2. 對氧化應激抑制效果

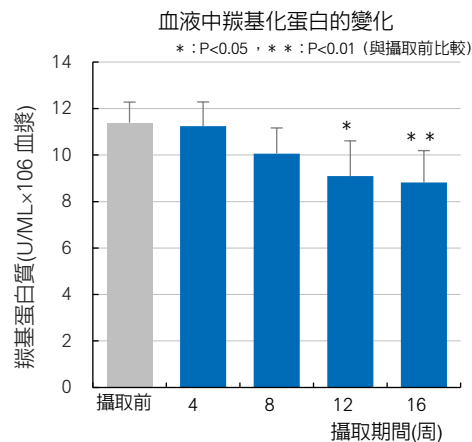
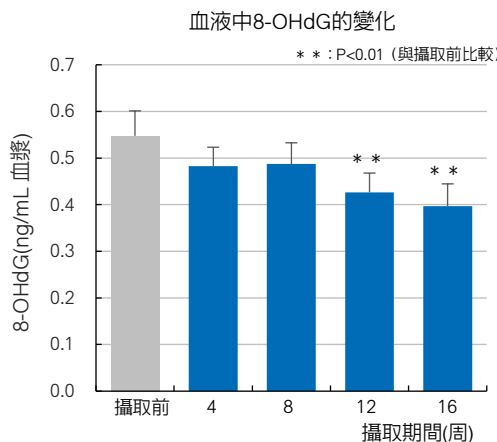
(血液中8-OHdG的變化)

血液中8-OHdG的檢測結果表明, 攝入UNIFINE後, 血液中的8-OHdG有所減少, 攝入12周後明顯地減少了(有統計學意義)。

(血液中羰基化蛋白的變化)

血液中羰基化蛋白的檢測結果表明, 攝入UNIFINE後, 血液中的羰基化蛋白有所減少, 攝取12周後後明顯地減少了(有統計學意義)。

連續攝入UNIFINE後, 體內的氧化應激生物指標明顯地減少這一結果提示, UNIFINE不僅具有抑制糖化應激效果, 同時也具有抑制氧化應激效果, 由此可望其對相關疾病的預防和改善作用。



(12) 人體功效評價 對人體骨質改善效果

作為AGEs的一種, 戊糖素隨年齡的增長在骨膠原蛋白內生成, 戊糖素與原發性骨質疏鬆症及糖尿病骨質脆化症有關。當骨質中戊糖素過度形成時, 將會促進骨質疏鬆, 降低骨質密度, 增加骨折風險。

另一方面, 因骨膠原蛋白中的戊糖素量與血液、尿液中的呈正比, 戊糖素作為診斷骨質狀態的骨基質指標, 在「骨質疏鬆診療中骨代謝指標的正確使用指南2018年版(日本骨質疏鬆學會編輯)」中被刊登(參照右圖)。從上述實驗(11), 連續攝取UNIFINE後, 血漿中的戊糖素明顯地減少這一結果, 可期待UNIFINE通過抗糖化作用來改善骨質及防止骨質疏鬆。

骨基質標準

項目	基準值(μg/mL)
戊糖素(血漿)	0.00915~0.0431

「骨質疏鬆診療中骨代謝指標的正確使用方法2018年版」
日本骨質疏鬆學會編輯拔萃

実験列表

UNIFINE®

(13) 人體功效評價 服用後的美膚效果

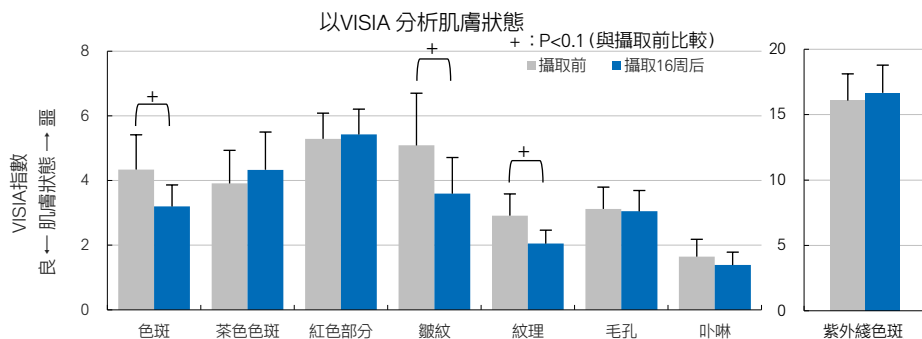
< 實驗方法 >

同上述(11)

- 試驗者：健康成人男女9名(女性6名，男性3名)
- 攝取 UNIFINE 100mg/天(8-羥基異黃酮類 6.1mg) 連續服用16周
- 試驗設計：攝取前後的比較

1. 以VISIA分析皮膚狀態的變化

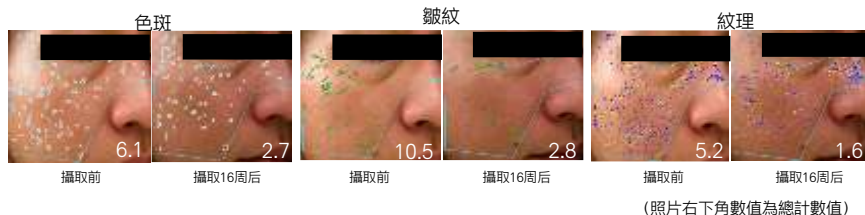
在UNIFINE攝入前，攝入16周後，用皮膚畫像分析儀器VISIA進行了測試。結果表明，臉部色斑、皺紋和紋理具有一定的改善傾向。



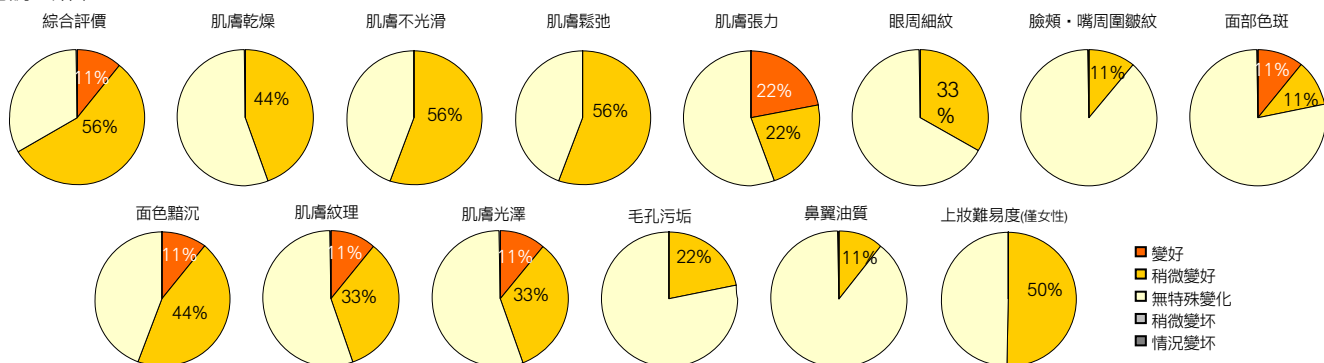
2. 問卷評價体感

為了解試驗者的實際感受，同時進行了問卷調查。針對右圖顯示項目，攝取16周後的變化以「變好」「稍微變好」「無特殊變化」「稍微變壞」「情況變壞」5個具體項目來評價。回答「變好」「稍微變好」佔總體評價的2/3。個別項目中，肌膚的張力、平滑感、鬆弛、黯沉、紋理、光澤、上妝難易程度得到良好評價。而「稍微變壞」「情況變壞」的回答沒有出現在任何一個項目中。此試驗證明，攝取UNIFINE，能實際感受到肌膚狀態的改善。

以VISIA分析30歲男性皮膚(改善例)



問卷調查結果

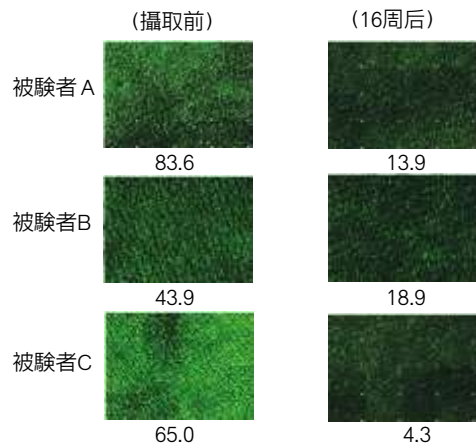
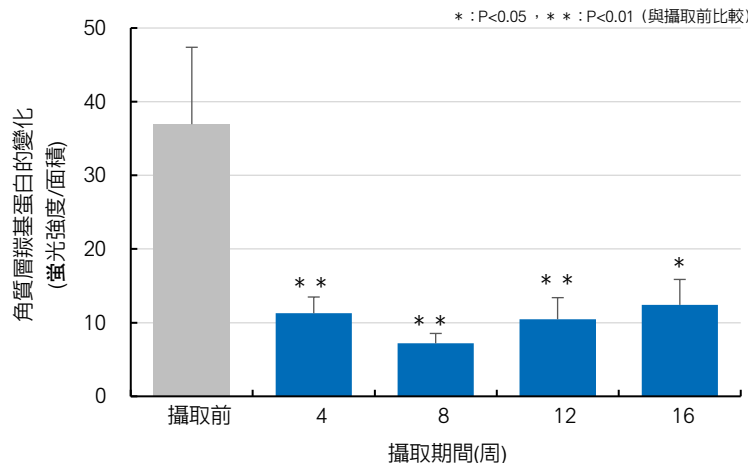


3. 角質層中羰基化蛋白的變化

角質中羰基化蛋白量的測試方法是，用透明膠帶採取的前臂內側皮膚角質，通過用5-FTCS螢光染色，然後拍攝螢光畫像並分析其中的羰基化蛋白量。皮膚中蛋白的羰基化通常被認為是「皮膚發黃」的原因。通過攝取UNIFINE，確認角質層中的羰基化蛋白在4周後明顯地減少(有統計學意義)。由此表明，作為可食用的美容原料UNIFINE具有抑制羰基化蛋白的生成，抑制「皮膚發黃」，保持肌膚透明感的效果。

角層羰基蛋白的變化

螢光強度的變化(螢光顯微鏡畫像) 螢光強度/面積



実験列表

UNIFINE®

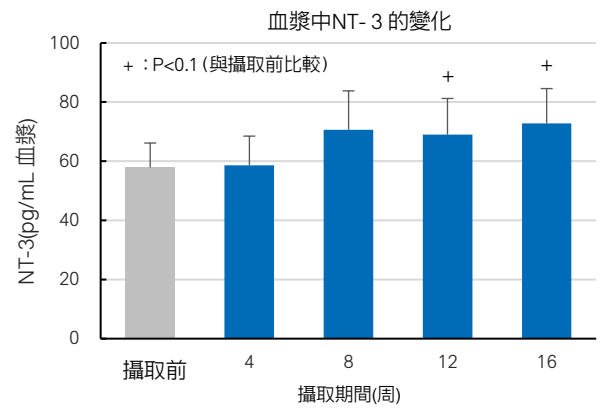
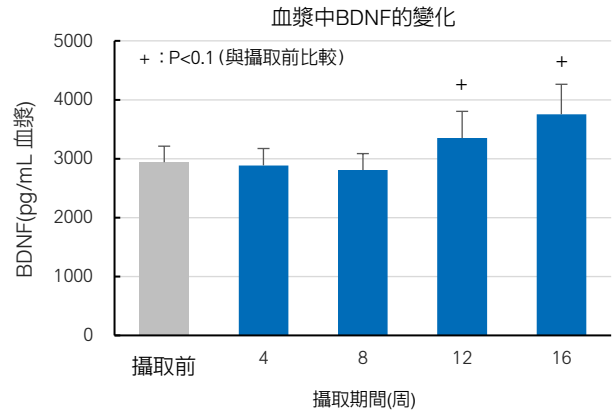
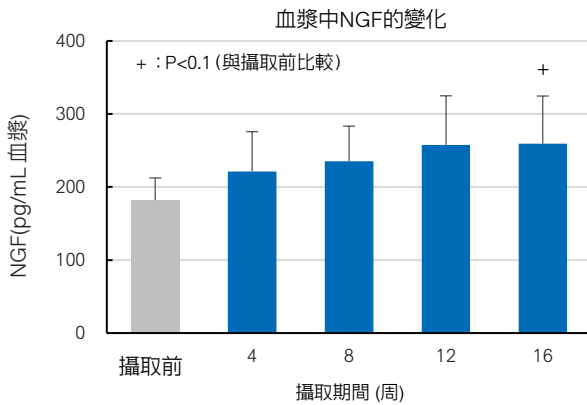
(14) 人體功效評價 對人體腦機能的改善效果 (提高神經營養因子效果)

神經營養因子，具有為神經細胞活動提供支持所需要的營養，維持腦的正常功能的作用。腦源性神經營養因子BDNF(brain derived neurotrophic factor、神經生長因子NGF(nerve growth factor)、神經滋養因子NT-3(neurotrophin-3)是廣泛地分布於腦內的神經因子。進入高齡期後，伴隨神經營養因子分泌量的減少，腦機能也會逐漸下降。本實驗通過攝取UNIFINE後，測定血漿神經營養因子濃度，從而評估UNIFINE對改善腦機能的效果。

< 實驗方法 >

- ・受驗者：健康成人男女9名 (女性6名・男性3名)
- ・攝取UNIFINE100mg/天 (8-羟基異黃酮類6.1mg)，為期16周
- ・實驗設計：攝取前後的比較

在攝取前、攝取4・8・12・16周后分別采血，分離血漿后測定各神經營養因子的濃度。實驗結果表明，在連續攝取UNIFINE后，血漿中的BDNF、NGF和NT-3均呈現隨攝取時間的增加而上升的傾向。與攝取前相比，攝取16周后的各神經營養因子的上升率分別為，BDNF:27%，NGF:42%，NT-3:25%，由此可期待其具有改善腦機能的效果。

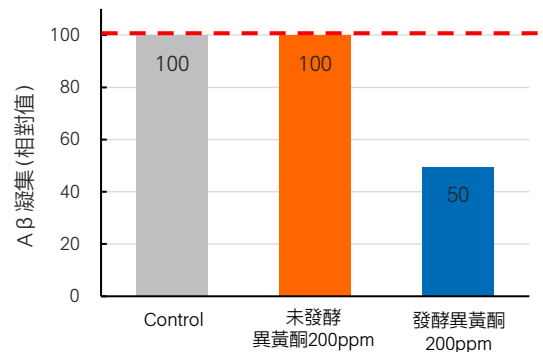


(15) 腦機能改善效果：阻礙澱粉樣蛋白β的凝集作用 (in vitro)

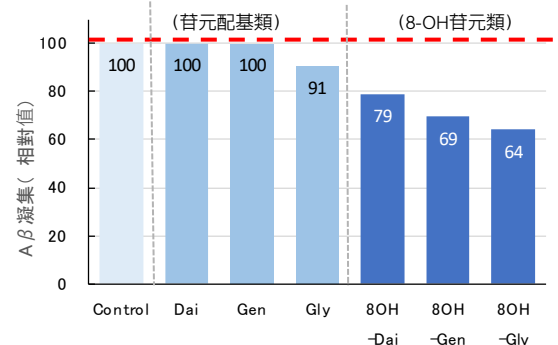
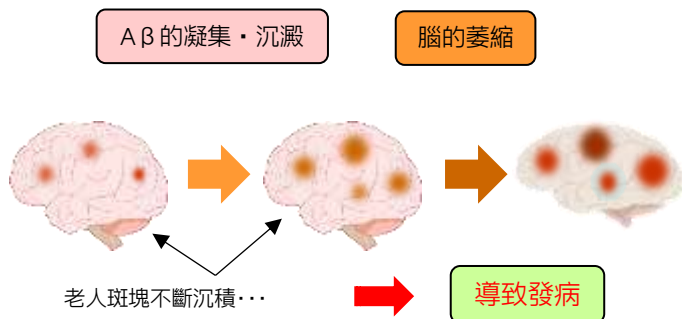
澱粉樣蛋白β (Aβ) 是阿茲海默症患者腦中發現的斑塊之主成分，是由Aβ的凝集，沉澱而形成的。現在認為，Aβ的凝集，沉澱所引起的腦細胞和神經細胞的死亡是認知症的發病原因 (澱粉樣蛋白假說) 由此設想，如能發現具有阻礙Aβ聚集的食品成分，就可期待用此食品來預防阿茲海默症。實驗14, 15的結果表明，UNIFINE具有改善腦功能的作用，從而推測其機制之一、可能與阻礙Aβ的凝集作用有關。

Aβ的凝集阻礙作用的測定方法是採用了硫磺素T (ThT) 色素的熒光分析法，整個反應過程為90分鐘。

實驗結果顯示，未發酵大豆異黃酮沒有Aβ的凝集阻礙作用，而發酵大豆異黃酮具有50%的Aβ的凝集阻礙作用。在對發酵大豆異黃酮中所含的各種異黃酮成分進行進一步比較時發現，苷元配基類幾乎沒有Aβ凝集阻礙作用，而8-OH苷元類則具有明顯的Aβ的凝集阻礙作用。由此可以認為，經過發酵后產生的8-OH異黃酮類是Aβ的凝集阻礙作用的有效成分之一。



阿茲海默症型認知症的發病過程



Dai: 大豆苷元, Gen: 染料木黃酮, Gly: 大豆黃素
8OH-Dai: 8OH-大豆苷元, 8OH-Gen: 8OH-染料木黃酮, 8OH-Gly: 8OH-大豆黃素
(各異黃酮濃度: 50ppm)

実験列表

UNIFINE®

(16)改善腦功能的效果：BBB透過能(通過體外血腦屏障細胞模型進行透過性評估)

血腦屏障(brain-blood barrier, BBB)係指在血管和腦之間有一種選擇性地阻止某些物質由血液進入大腦的「障壁」。它能有效地阻止一些異物和大分子成分(藥物、激素等)通過，防止血液中的有害物質侵入腦內保護腦組織不受損害。BBB除了生命活動必須的氧和二氧化碳、葡萄糖、氨基酸等低分子物質能透過以外，另據報導槲皮素(Quercetin)、沒食子酸(gallic acid)和儿茶素(catechin)等多酚類也能透過。

上述15)、我們研究發現8-OH異黃酮類具有阻礙誘發阿茲海默症發病的病因物質澱粉樣蛋白β(Aβ)的凝集作用。如果8-OH異黃酮類能透過血腦屏障，則對阿茲海默症發病有一定的預防意義。由此、我們應用體外血腦屏障細胞模型(BBB KIT ■ RBT-24、PHARMACO-CELL CO. LTD.)對8-OH異黃酮類的BBB滲透性進行了評價。

<試驗方法>

首先通過檢測確認以下三點來確保試驗的妥善進行

- 1) BBB KIT中的各Transwell的跨內皮細胞間電阻(TEER)均在一定值以上。
- 2) 明確所配制的8-OH大豆苷元、8-OH黃豆黃素、8-OH染料木黃酮的濃度對血腦屏障的構成細胞沒有毒性作用。
- 3) 8-OH異黃酮類對plate well(板孔)/Transwell沒有吸附性。

其次進行BBB滲透性試驗，具體如下

在各Transwell內(相當血管腔)添加8-OH異黃酮類、置於37度恒溫箱內輕微搖動使均勻滲透30分鐘後、回收板孔側(相當於腦實質側)的緩衝液。然後、通過液相色譜-質譜儀(LC/MS/MS)來檢測分析腦實質側的各成分的濃度。通過以下計算式計算出滲透系數和透過率、由此評估各成分的BBB透過能。另外、將BBB透過能較高的咖啡因作為正對照同時測定。

■滲透係數(cm/s)

$$\text{滲透係數} = (V_A \times \Delta[C]_A) / (A \times [C]_L \times \Delta t)$$

V_A ：腦實質側的緩衝液量 $\Delta[C]_A$ ：試驗終止後的腦實質側各成分的濃度

A ：Transwell膜表面積 $[C]_L$ ：血管腔側添加的各成分濃度

Δt ：滲透時間(30min)

■BBB透過率(%)

$$\text{BBB透過率}_{(30\text{min})} = (\Delta[C]_A \times V_A / [C]_L \times V_L) \times 100$$

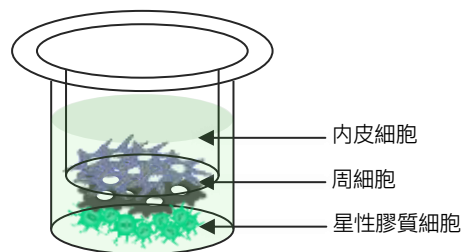
V_L ：血管腔側的緩衝液量

<試驗結果>

根據右表的判定標準、實驗結果顯示8-OH染料木黃酮具有一定的BBB透過能。另外的8-OH大豆苷元和8-OH黃豆黃素則具有極其微量的透過能。

由上述的8-OH異黃酮類具有一定的BBB透過能之結果、可望8-OH異黃酮類能通過BBB的透過性而發揮其改善腦功能的效果。

<BBB kit的模型圖>



<判定標準>

滲透係數 ($\times 10^{-6}$ cm/s)	滲透性	BBB透過能
>20	非常好	被動擴散(容易透過進入腦內)
10~20	良好	能透過BBB進入腦內
2~10	較低	微量的透過
<2	非常低	幾乎不能透過

<8-OH異黃酮類的BBB透過性>

成分	滲透係數 ($\times 10^{-6}$ cm/s)	透過率(30min) (%)
8OH-大豆苷元	7.3 \pm 1.9	2.2 \pm 0.6
8OH-黃豆黃素	5.3 \pm 3.1	1.6 \pm 0.9
8OH-染料木黃酮	14.8 \pm 4.8	4.4 \pm 1.4
咖啡因	66.5 \pm 2.7	19.8 \pm 0.8

(平均值 \pm 標準偏差)

実験列表

UNIFINE®

(17) 人體功效評價 對人體腦機能的改善效果 (重複式神經心理狀態的評價-RBANS)

在獲得上述攝取UNIFINE後能提高血中神經營養因子，有望改善腦機能的結果後，接著，以健康者為對象，做重複式神經心理狀態測試，評估其對腦機能的改善效果。

重複式神經心理狀態測試，是對即刻記憶、視覺空間結構、語言、注意力、延遲記憶等5個認知項目進行評價的方法。一般認為這些腦認知機能會隨年齡的增高而降低。重複式神經心理狀態測試即適合與健康成人和輕、中等程度的認知症患者的檢測，也適用於對治療效果的評價。

對五個認知因素和相對應的12條目進行評價，全部檢查約化30分鐘。檢查內容如下表。

< 實驗方法 >

- ・受驗者：60歲以上75歲以下的健康男女11名 (女性5名、男性6名)，自稱是健忘者
- ・攝取UNIFINE100mg/天 (含8-羥基異黃酮類5.8mg)，為期8周
- ・實驗設計：攝取前後的比較

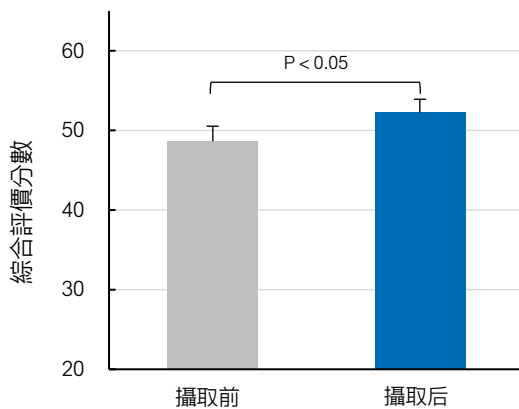
攝取前後的綜合評價分是，以5個認知領域的點數為基準，按不同年齡組，算出它們的平均值和標準偏差。

測試結果表明，與攝取前相比，連續攝取UNIFINE後的綜合評價分數有意地增加，尤其是遲延記憶力，即20分鐘前的記憶能力得到有效地改善。

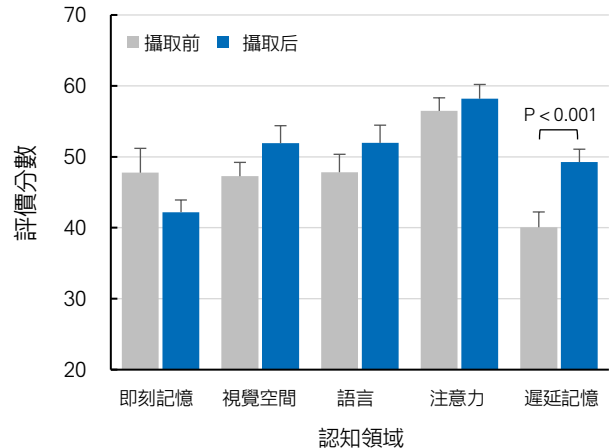
・ 重複式神經心理狀態的評價項目(RBANS)

	認知領域	12條目 (下位檢查)	簡單內容
綜合評價	即刻記憶	詞彙學習	口念10個無相關的單詞，看其對10個單詞的複述能力
		故事復述回憶	對口頭故事的記憶復述能力
	視角廣度	圖形臨摹	對所提示的幾何複合圖形的正確模仿能力
		線條定位	以半圓的中心為起點，標有1~13號的13條同樣長度的放射狀直線圖為參照圖，另有一圖，畫有2根和13根線中的任意2條同樣方向的，檢測被檢查者是否能指出該2根線與1-13號具有同樣方向的線的號碼
	言語功能	圖畫命名	檢測對圖畫物品的命名能力
		語意流暢性測試	對所列舉物進行識別，然後在一分鐘內，檢測所能復述的屬於同類物的數量
	注意	數字廣度	檢測者讀一組連續的數字，檢測其能否按此順序重複復述
		編碼測試	有編碼幾何圖形作為參考圖，測試其對所提供的各圖形能否給予對應號碼
	延遲記憶	詞彙回憶	對前面的詞彙學習中所學的10個單詞，再次檢測其能重新復述(回憶能力)
		詞彙再認	測試者讀20個單詞，讓被測試者回答，各單詞是否在前面所學習的詞中出現過
		故事回憶	對在前面「故事回憶」所學的，再次讓其復述，檢測回憶能力
		圖形回憶	再次檢測對「圖形臨摹」時所模仿畫的幾何圖的模仿能力

綜合評價點



各認知領域的評價點



実験列表

UNIFINE®

(18) 人體功效評價 服用後對人體腦機能的改善效果 (隨機雙盲安慰劑平行對照試驗)

用Cognitrax測試法，通過隨機雙盲的安慰劑對照試驗對UNIFIN的認知機能改善效果進行了評估。Cognitrax測試，是對記憶力、注意力、處理速度、実行機能等較廣範圍的腦機能領域的測定法，將所得結果數值化，與年齡標準值相比較取得標準化分數後進行評價

< 試驗方法 >

首先對131名進行篩選實驗，其中符合條件的60名被選為本試驗的被驗者。以年齡，性別，Cognitrax測試值(総合記憶力)為參考數據進行分組。參加實驗者60名(UNIFINE含有食品群：30名、安慰劑群：30名)中，2名在分析棄却基準值內被除外，統計解析以適合於試驗計畫群體(PPS)為主，全58名(UNIFINE含有食品群：28名、安慰劑群：30名)。有効性評價的實施，以Cognitrax測試法的認知領域15項目為主要評價項目，自覺症狀問卷為其次的評價項目。試驗概要、試驗食品以及Cognitrax測定項目如下表所示。

・ 試驗概要

試験対象者	MMSE點數在24点以上,自覚認知機能の低下, 年齢40歳以上65歳未満の健康非吸煙日本人男性及女性
試験計画	隨機雙盲安慰劑對照平行比較試驗
試験期間	2021年3月~2021年11月
試験食品	・ UNIFINE含有食品 ・ 安慰劑
用法・用量	1日1粒用水或溫水攝取
試験期間	12週
最終解析対象者	試験食品群：28名(男性13名、女性15名) 安慰劑群：30名(男性15名、女性15名)
倫理審査委員会	用賀過敏診療臨床研究倫理審査委員会
UMIN ID	UMIN000043602

・ 試驗食品組成表

内容物	UNIFINE含有食品/粒	安慰劑/粒
UNIFINE	84.0mg *	--
糊精	-	84.0mg
結晶纖維素	54.6mg	
貝鈣	36mg	
硬脂酸鈣	5.4mg	
内容總量/形状	180.0mg/硬較囊	

* 含 8 -OH異黃酮類5.02mg

・ Cognitrax測試項目

認知領域	簡單内容	認知領域	簡單内容
①神經認知指數 (NCI)	総合記憶力・認知機能速度・反応時間・総合注意力・認知柔軟性的的平均點數	⑨處理速度	快速處理信息能力
②総合記憶力	言語記憶力和視覚記憶力的合計	⑩実行機能	理解規則或概念的意思有決定能力
③言語記憶力	言葉記憶力	⑪論理思考	對抽象的事物有理論思考之能力
④視覚記憶力	図形記憶力	⑫工作記憶	有短期記憶力
⑤認知機能速度	快速處理視覚信息能力	⑬持續的注意力	注意力的控制和持續能力
⑥反応時間	對指示的快速反應能力	⑭單純注意力	對周圍變化之注意力(如: 信號轉紅, 有高低差等)
⑦総合注意力	維持注意力以及正確對付能力	⑮運動速度	快速反復細小動作之能力
⑧認知柔軟性	隨指示的變化作出相應處理的能力		

・ 自覺症狀問答卷

項目		回答點數
問1	這1個月中、健康狀態如何	1=非常好、2=好、3=不好、4=非常不好
問2	這1個月中、有沒有忘了錢包或钥匙等物的所方之處	1=完全沒有、2=有1回、3=有2回以上
問3	昨日最後看的電視節目的内容能簡單地復述嗎	1=能夠復述、2=不能
問4	這1個月中、有沒有被周圍人說「這個、那個」說多了	1=沒有、2=是的
問5	這1個月中、有沒有不知道今日是幾月幾號的	1=完全沒有、2=有1回、3=有2回以上
問6	這1個月中、有沒有想說的話立刻說不出來	1=完全沒有、2=有1回、3=有2回以上
問7	這1個月中、去購物時、有沒有買回不久前剛買的同樣的	1=完全沒有、2=有1回、3=有2回以上
問8	這1個月中、想不起電視內出現的人的名字	1=完全沒有、2=有1回、3=有2回以上

実験列表

UNIFINE®

(18) 人體功效評價 服用後對腦機能的改善效果 (隨機雙盲安慰劑平行对照試驗) 續

< 結果 >

主解析 (PPS) の結果、UNIFINE含有食品群在「神經認知指數 (NCI)」、「総合記憶力」、「言語記憶力」、「認知柔軟性」、「実行機能」等認知領域内，與攝取前相比，攝取12週後の分數昇高，群内攝取前後比較具有統計學的意義。

同時，實施了部分群體のPPS解析。部分群體解析是指，去除総合記憶力、言語記憶力、視覺記憶力、総合注意力的標準分數110 以上 (=平均以上高機能) 者，以與輕度和初期認知症相關的較高認知領域の記憶力以及注意力為主的群體 (UNIFINE含有食品群：8名、安慰群：9名) 作為分析對象。

部分群體の解析結果顯示，攝取12週後在認知領域「神經認知指數 (NCI)」、「総合記憶力」、「総合注意力」、「持續的注意力」方面，UNIFINE含有食品群の分數較高，與安慰組相比具有統計學意義。

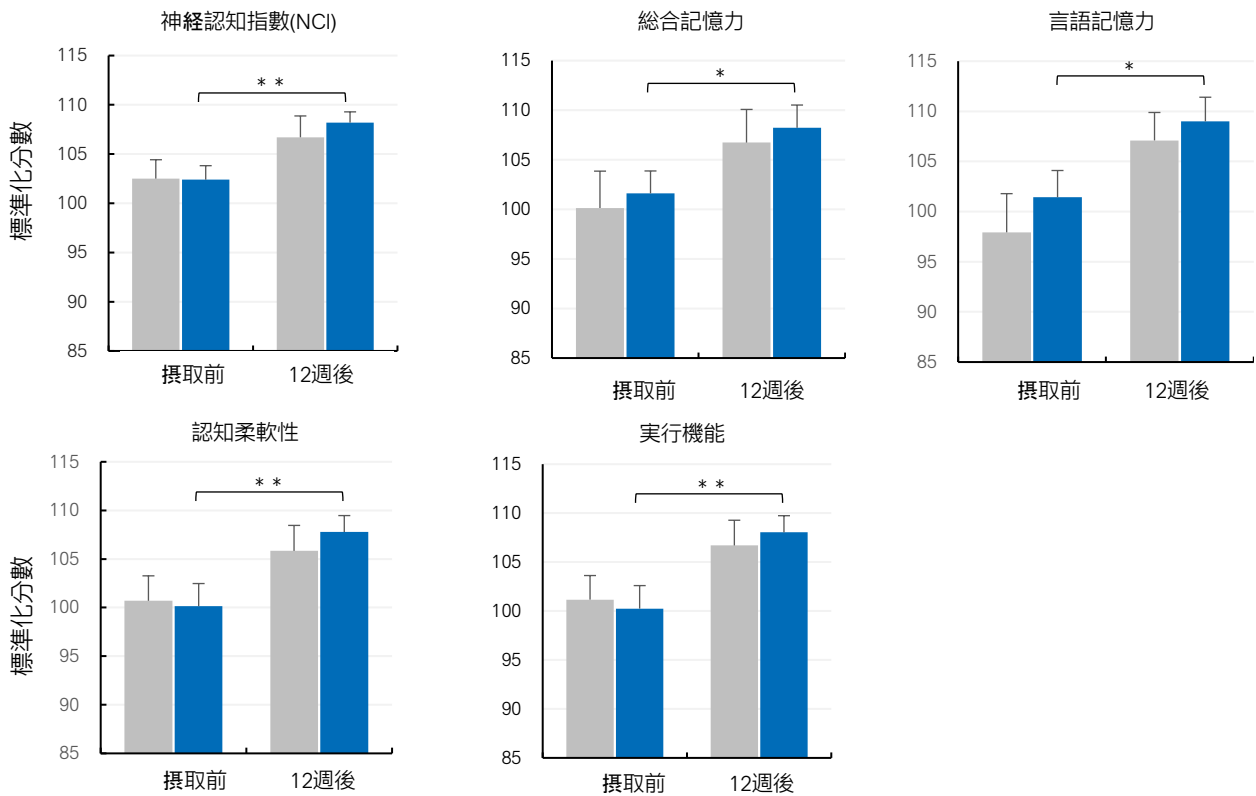
通過PPS解析及一部分群體の解析所得のCognitrax測試結果顯示，連續攝取UNIFINE對記憶力和注意力的改善具有一定作用。

自覺症狀問答卷的統計結果顯示，問2・問3・問5・問8の攝取6週後及12週後，兩組之間的差異有統計學意義。這些與記憶力相關問題的回答，表明持續攝取UNIFINE對記憶力的穩定有改善作用。

綜上所述，持續攝取 UNIFINE 1)具有改善認知機能的效果，2)問卷答案得知受試者自覺症狀也得於改善。

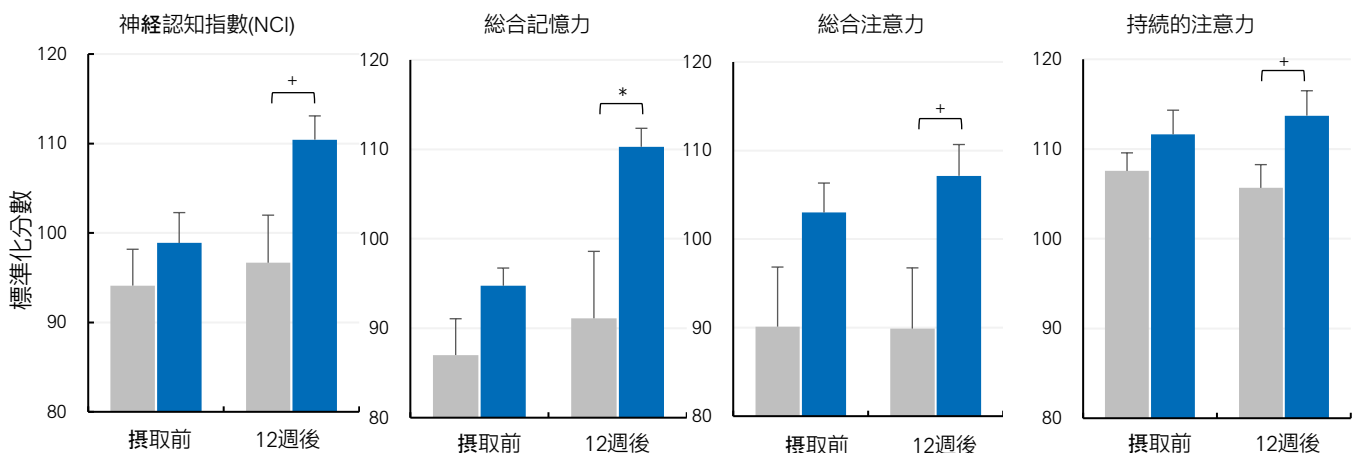
《PPS解析》■：UNIFINE含有食品群 ■：安慰劑群

* : P<0.05 , * * : P<0.01 (攝取前後群内比較)



《部分集団解析》■：UNIFINE含有食品群 ■：安慰劑群

+ : P<0.1 , * : P<0.05 (群間比較)



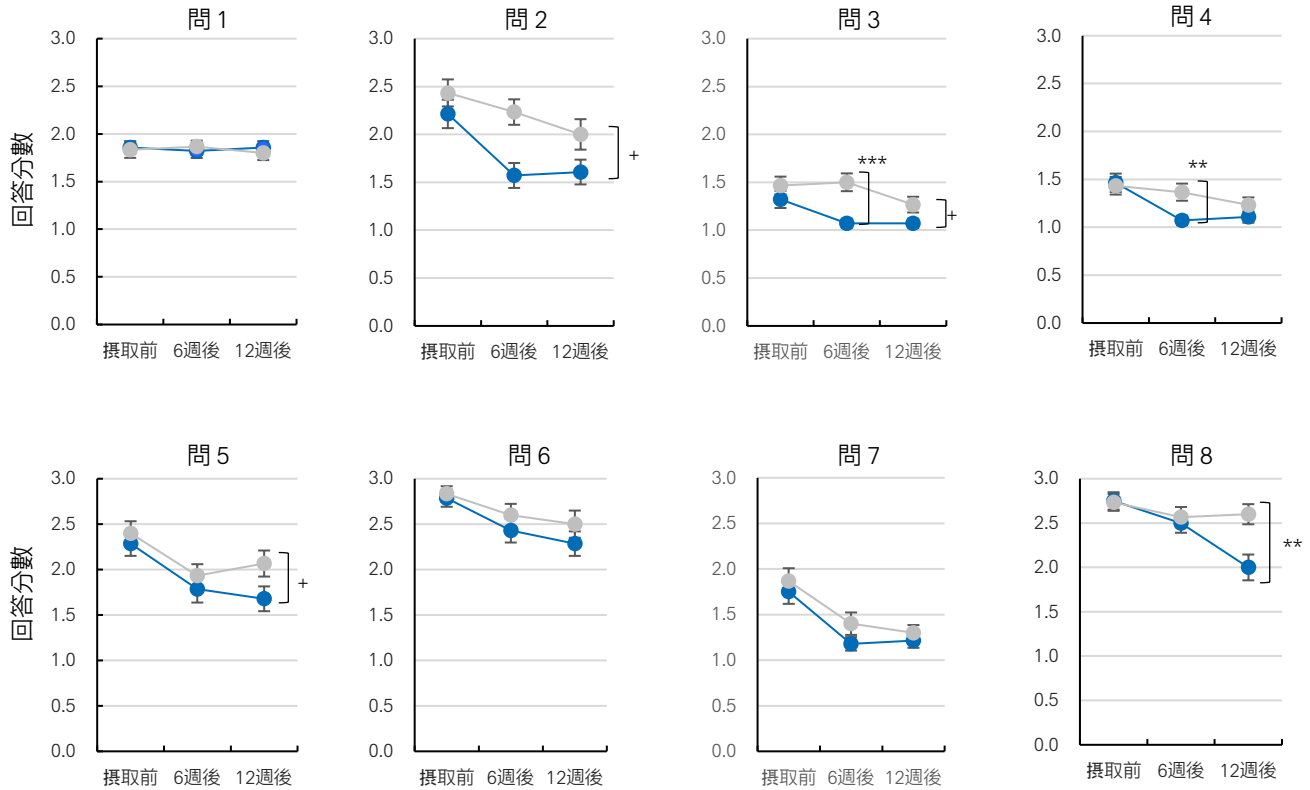
実験列表

UNIFINE®

(18) 人體功效評價 服用後對腦機能的改善效果 (隨機雙盲安慰劑平行對照試驗) 續

《自覺症狀問卷》■: UNIFINE含有食品群 ■: 安慰群

+ : $P < 0.1$, ** : $P < 0.01$, *** : $P < 0.001$ (群間比較)

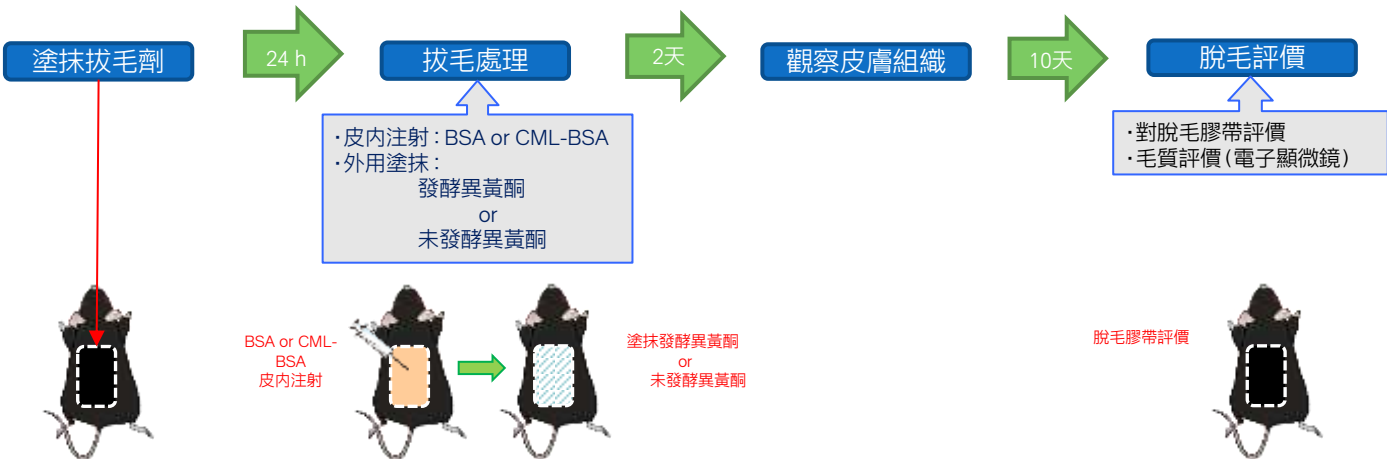


(19) 對糖化所致脫髮的抑制效果 (實驗鼠的拔毛法作脫髮評估)

< 實驗方法 >

在C57BL/6實驗鼠的背部適當塗抹強力凝膠，24小時乾燥後聯同背毛一起揭掉，制成強制性的脫毛實驗鼠，在脫毛部位的皮內分別注入牛血清白蛋白 (BSA: 對照)，糖基終末產物AGEs的代表物羰基化BSA (CML-BSA) 後，接著塗抹發酵異黃酮或未發酵的異黃酮。2天后觀察皮膚組織，12天后對脫毛狀況進行評價。摘出的背部皮膚通過HE染色對皮膚組織進行了觀察。脫毛評價是通過脫毛膠帶Epilat而實施的。

< 實驗時間表 >



実験列表

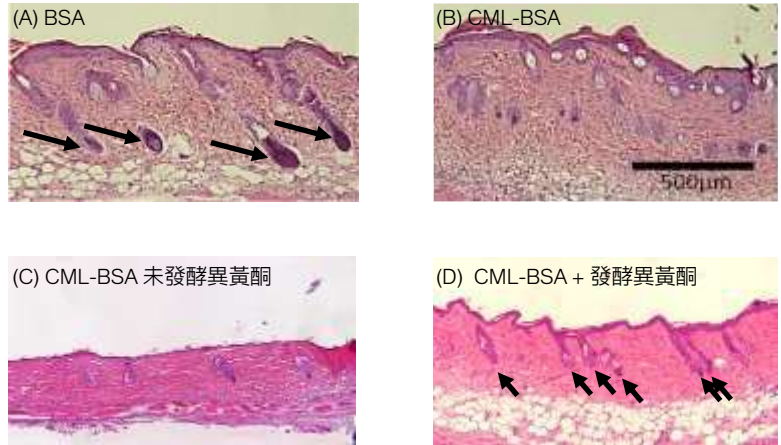
UNIFINE®

(19) 對糖化所致脫髮的抑制效果 (實驗鼠的拔毛法作脫毛評估) 續

1. 皮膚組織的觀察

右圖是HE染色后的皮膚組織圖，以毛囊形成過程的模式圖為例。
比較注射BSA (A)和CML-BSA (B) 圖像，注入BSA的，在毛囊形成初期就出現了細胞的聚集 (箭頭A)，而注入CML-BSA的，毛囊的細胞聚集受到阻礙。在注入CML-BSA造成初期毛囊形成障礙狀況下，塗抹未發酵異黃酮 (C)和發酵異黃酮 (D)的結果顯示，未發酵異黃酮對於CML-BSA初期造成的毛囊形成阻礙沒有改變，而發酵異黃酮則對初期毛囊形成障礙起到了改善效果 (D箭頭)。

皮膚組織画像

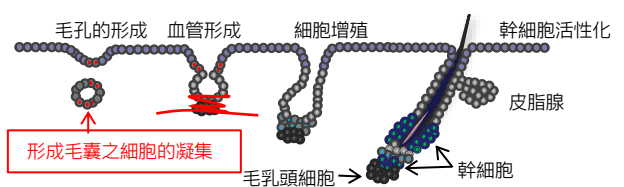


2. 對脫毛及毛質的影響

在注射CML-BSA導致初期毛囊形成障礙狀況下，比較了塗抹未發酵異黃酮和發酵異黃酮對脫毛及毛質的影響。結果顯示，未發酵異黃酮不能阻礙CML-BSA造成的脫毛亢進，而發酵異黃酮則能阻礙脫毛亢進並有意地減少脫毛數量。
另外用電子顯微鏡觀察脫毛膠帶上的毛髮，未發酵異黃酮對CML-BSA引起的毛髮表面損傷沒有改善作用，而發酵異黃酮則能改善髮質表面的損傷並使毛質變得光滑。

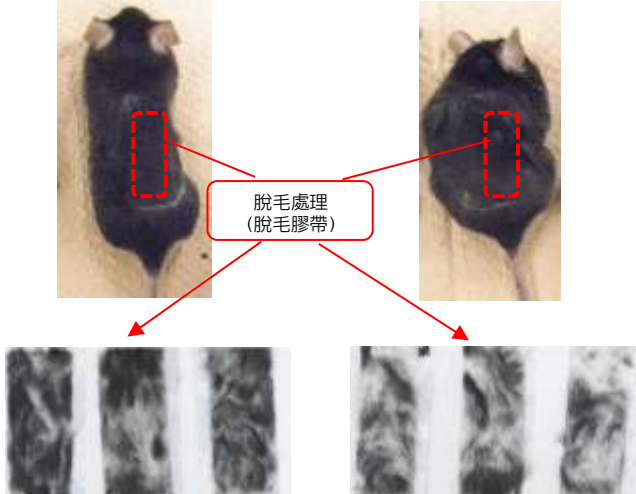
以上實驗結果表明，發酵異黃酮能抑制因糖化引起的毛囊損傷及由損傷引起的脫髮亢進效果，由此可期待其對因年齡增長而造成的糖化性脫毛有預防作用。

參考：毛囊形成過程

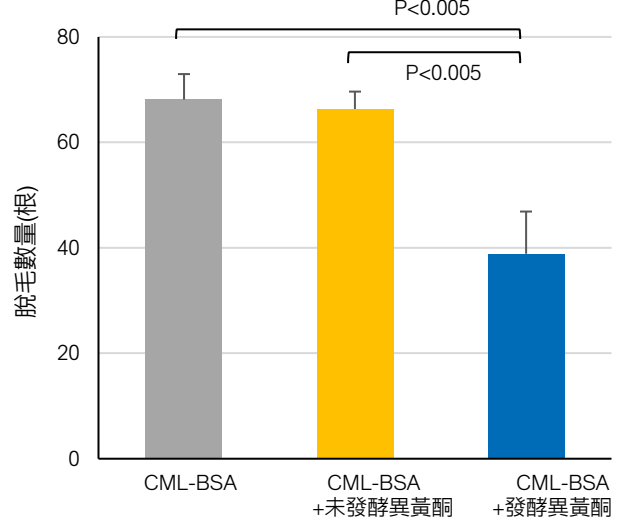


CML-BSA + 未發酵異黃酮

CML-BSA + 發酵異黃酮



脫毛數量



毛質圖像

CML-BSA

CML-BSA + 未發酵異黃酮

CML-BSA + 發酵異黃酮

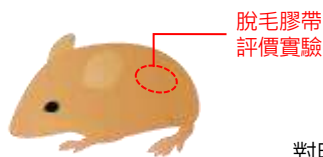


実験列表

UNIFINE®

(20) 經口攝取 對脫髮的抑制效果及毛質的改善效果 (糖尿病實驗鼠的評價)

用2型糖尿病老鼠KK-Ay (茶色毛) 來評估UNIFINE的經口攝取對脫髮之抑制效果。
8周齡的雄性KK-Ay鼠進行1周馴化后，分攝取普通食物 (CRF-1) 的對照組和添加了2%的UNIFINE飼料的實驗組，攝取期間為8周，用膠帶進行了脫毛實驗的評估。
2型糖尿病老鼠KK-Ay鼠的毛色為茶色，結果如圖A顯示，與對照組相比，經口連續攝取UNIFINE組的膠帶上的茶色毛量較少，說明其具有防止脫毛的效果。另外，
用電子顯微鏡觀察膠帶上的脫下的毛髮，實驗組的毛質得以改善 (圖B)。
由此可期待經口攝取UNIFINE后，體內、特別是皮膚中由於糖化引起的損傷得以改善，同時還可期待其美膚及減輕脫髮風險的效果。

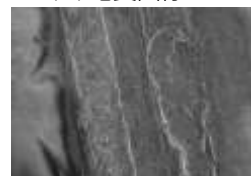


對照組

(A) 脫毛 (茶色毛) 圖像



(B) 毛質圖像



實驗組
(攝UNIFINE)



(21) 經口攝取 對育毛的改善效果 (糖尿病實驗鼠的評價)

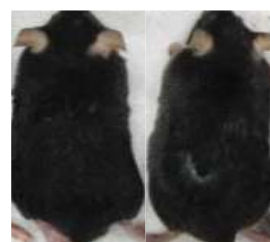
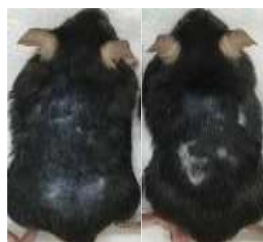
以STZ誘發的糖尿病實驗鼠進行育毛改善實驗。
將10周齡的雄性C57BL/6鼠馴化1周后，分攝取普通食物 (CRF-1) 的對照組和添加了2%的UNIFINE飼料的實驗組，攝取1周后，往實驗鼠的腹腔內注入STZ (100mg/kg體重)，另外，設置了不注射STZ的普通食物攝取組。注入STZ9周后，進行了與實驗 (17) 同樣的拔毛處理，之後定期觀察體毛的增長速度。
結果表明，STZ的普通食物組的體毛增長速度變慢，STZ/UNIFINE攝取組的體毛增長速度幾乎與非注入STZ的普通食物組相同。
由此可見，經口攝取UNIFINE后，不僅能減輕因糖化所致的脫髮，而且還可期待其對毛髮的增長促進效果。

拔毛處理5天后

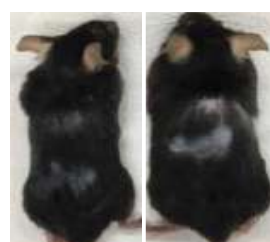
12天后

19天后

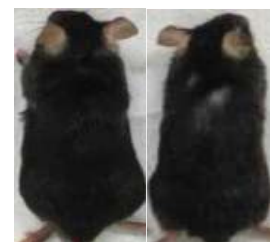
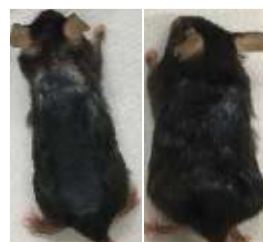
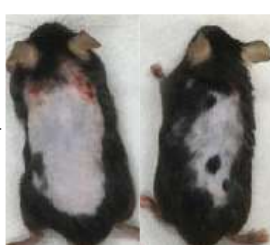
對照組 (STZ -)
普通食物



對照組 (STZ +)
普通食物



實驗組 (STZ +)
2%UNIFINE配合飼料



実験列表

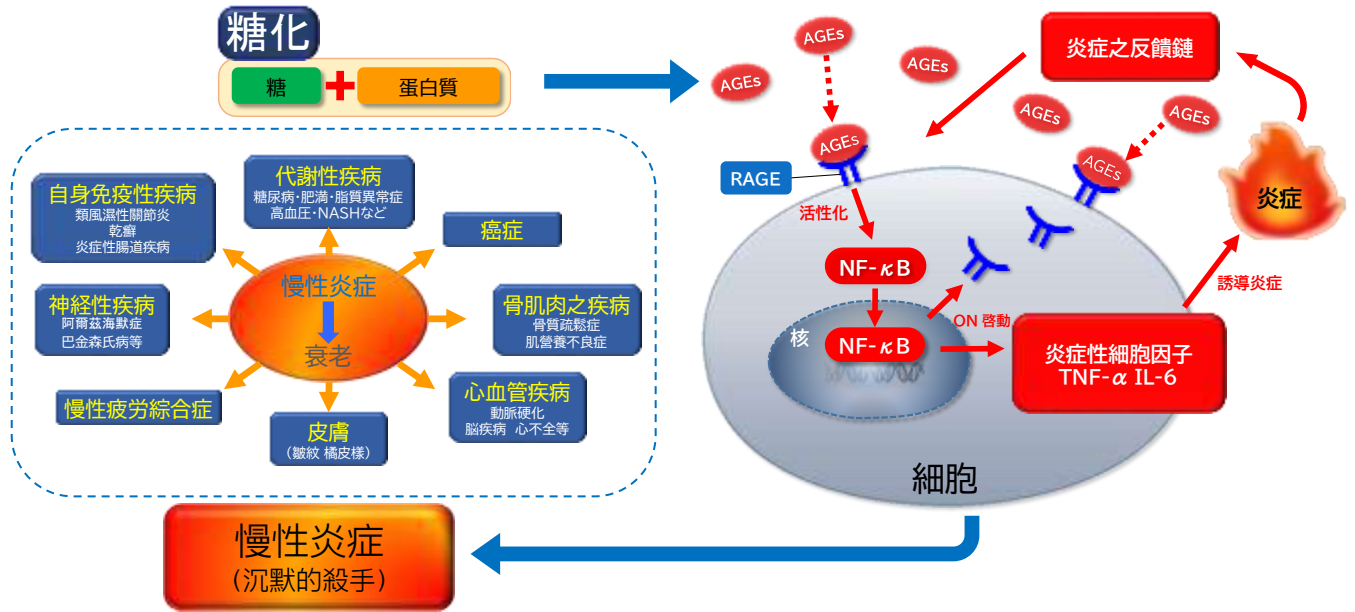
UNIFINE®

(22) 抑制糖化應急導致的炎症反應 (防止炎症效果)

AGEs-RAGE結合誘發慢性炎症的機制

RAGE (Receptor for Advanced Glycation Endproducts) 是AGEs的受体，存在於血管、腎、肺、皮膚、巨噬細胞等組織細胞表面。AGEs和RAGE的結合，能激活細胞內的核因子 κ B (NF- κ B)，從而誘發各類炎症細胞因子的基因表達，導致產生TNF- α 、IL-6等炎症細胞因子。RAGE的不斷生成，引發細胞內信號傳導的異常激活，產生細胞應答的反饋，最終因慢性炎症導致細胞和組織的損害。糖化應急作為慢性炎症的原因，其機理見下圖

慢性炎症又被稱為『沉默的殺手』，癌症、糖尿病、動脈硬化、阿茲海默症、免疫機能下降等都是慢性炎症在體內無所察覺時發展所制的疾病，這些與加齡衰老有關的疾病已引起醫學界的廣泛注目。
因此，阻止體內AGEs的生成，促進AGEs的分解對維持健康非常的重要。

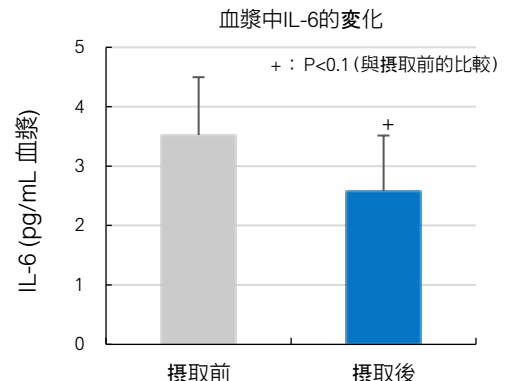
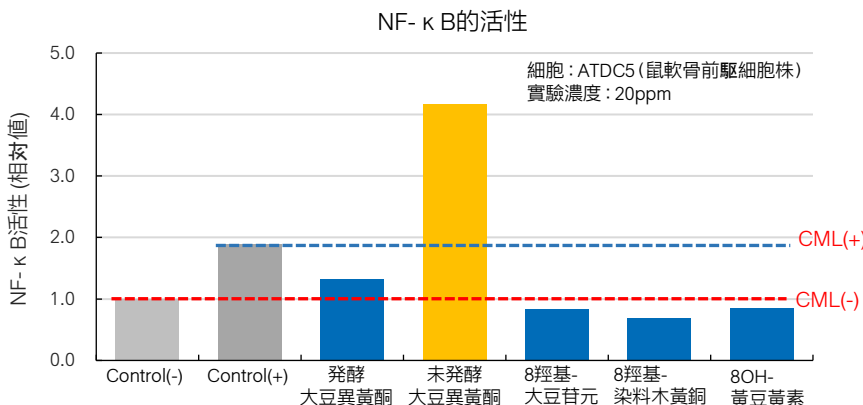
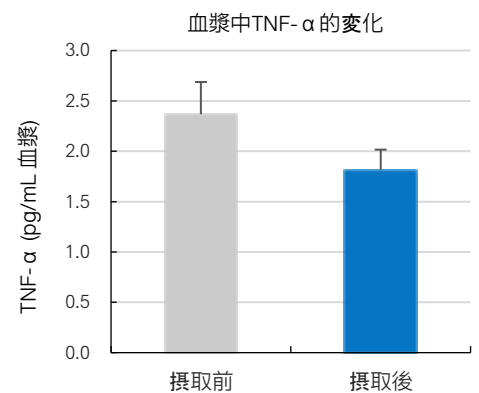


< 試驗方法 >

- ・受驗者：健康成人男女9名(女性6名・男性3名)
- ・UNIFINE100mg/日攝取 (含8-羥基異黃酮類6.1mg) 為期16周
- ・試驗計畫：攝取試驗食物的前後比較

分別在攝取前、攝取16周後，採血，分離血漿，測定炎症細胞因子TNF- α 、IL-6等濃度。
實驗結果表明，連續攝取UNIFINE後，血中TNF- α 、IL-6等濃度呈現下降傾向，前述11的實驗結果已確認了服用UNIFINE後血中以及皮膚中的AGEs明顯地減少，由此推測UNIFINE可望通過抑制AGEs-RAGE結合來控制慢性炎症，達到阻止與年齡增長相關之疾病的進展。

另外，通過用AGEs (CML) 來誘導鼠軟骨前驅細胞株(ATDC5)內的核因子 κ B (NF- κ B) 活性化這一實驗中，確認了發酵大豆異黃酮以及各種8-羥基異黃酮能有效的地抑制NF- κ B的活性化作用。由此也表明了，通過發酵生成的8-OH異黃酮是防止炎症的有效成分之一。



実験列表

UNIFINE®

(23) 對代謝綜合症的改善效果 (抗肥胖效果)

1. 抗肥胖效果 (高脂肪食物的負荷實驗)

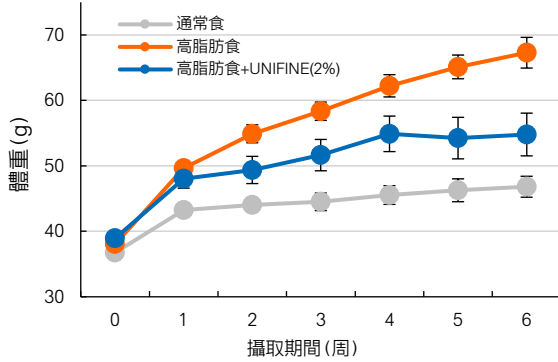
<實驗方法>

馴化ddY鼠(10周齡雄性)1周后分爲三組，分別給予通常食物、高脂肪食物及混合了2%UNIFINE的高脂肪的食物(高脂肪食物 + UNIFINE2%)，食用期間爲6周，自由攝取。

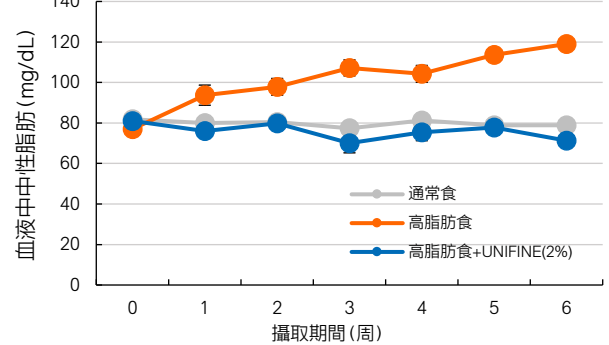
<結果>

與通常食物組相比，高脂肪食物組ddY鼠的體重明顯增加，血中性脂肪、總膽固醇及血糖的濃度也隨攝取時間的延長而上升。與高脂肪食物組相比，高脂肪食物 + UNIFINE2%攝取組的ddY鼠之體重的增加得以抑制，其他的血指標也明顯的下降。由此可期待UNIFINE具有防止肥胖的效果。

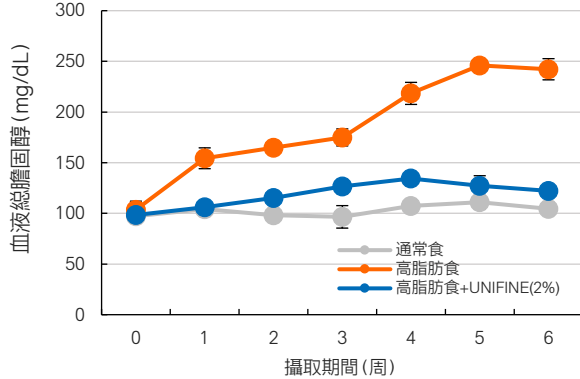
體重變化



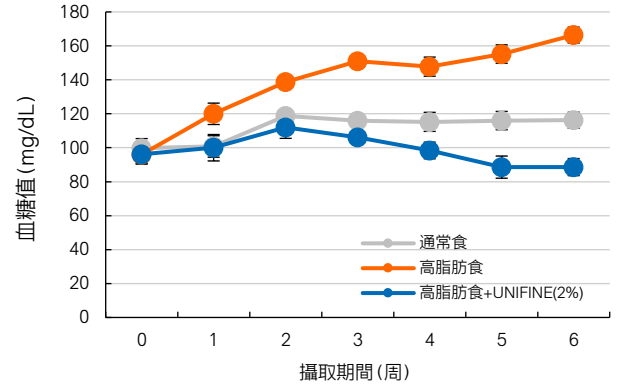
中性脂肪變化



總膽固醇變化



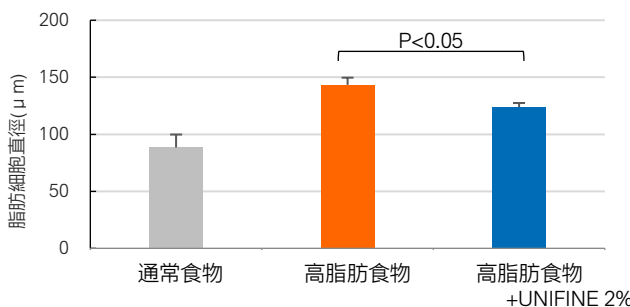
血糖值變化



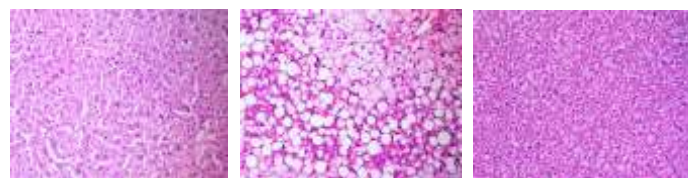
食用6周後，對脂肪組織進行了病理解析，結果顯示，與通常食物組(A)的正常組織圖像相比，在高脂肪食物組(B)觀察到大量的肥大脂肪細胞，而食用高脂肪食物 + UNIFINE2%組(C)的圖像中，脂肪細胞雖然沒有完全恢復到類似通常食物組那樣的狀態，但是通過測定脂肪細胞的直徑，確認了脂肪細胞明顯地變小型化了(有統計學意義)。

由此可期待，UNIFINE具有預防體內脂肪蓄積的效果。

脂肪組織圖像



肝臟組織圖像



通常食物

高脂肪食物

高脂肪食物
+UNIFINE 2%

実験列表

UNIFINE®

(24) 對代謝綜合症的改善效果 (抗糖尿病效果)

1. 抗糖尿病效果 (抑制 α -葡萄糖糖苷酶作用・抑制DPP4作用) Kiel University / CycloChem社

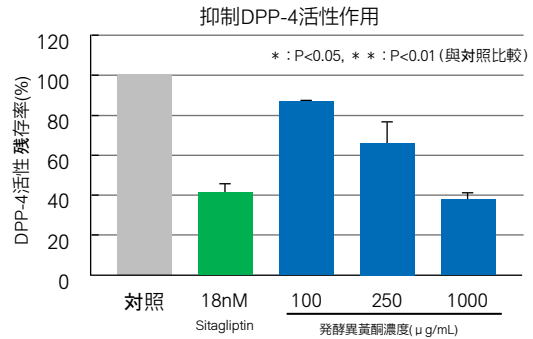
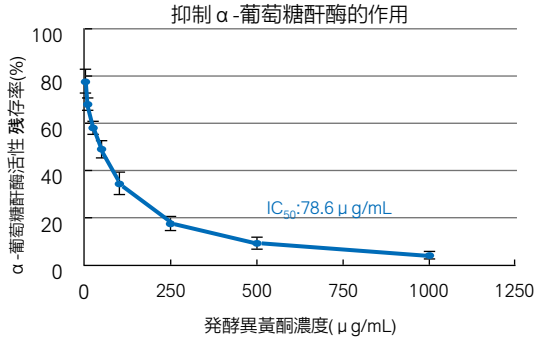
α -葡萄糖糖苷酶是分解麥芽糖和蔗糖成單糖的碳水化合物水解酶。通過抑制 α -葡萄糖糖苷酶活性阻止雙糖類分解成單糖，可延緩血糖的上升。另外，二肽基肽酶4 (DPP-4/dipeptidyl peptidase-4) 具有分解能促進胰島素分泌的腸促胰島素 (incretin) 的作用，如果能抑制DPP-4的活性則能促進血液中的葡萄糖被吞噬進入細胞內從而抑制血糖的上升。

< 試驗方法 >

發酵異黃酮的 α -葡萄糖糖苷酶的抑制作用是利用測試 α -葡萄糖糖苷酶水解底物混合物所釋放的可比色測量的硝基苯酚的吸光度來計算的。DPP-4的抑制作用是使用DPP-4 inhibitor screening kit、測試30分鐘反應後的抑制率。DPP-4的抑制劑Sitagliptin作為陽性對照物。

< 結果 >

發酵異黃酮具有隨濃度增加其抑制 α -葡萄糖糖苷酶以及DPP-4而變高的作用。結果表明、發酵異黃酮具有減緩血糖升高、降低罹患糖尿病的發病風險之作用。



2. 抗糖尿病效果 (通過抑制SGLT1阻止葡萄糖轉運作用) Kiel University / CycloChem社

分布於小腸黏膜內的SGLT1(SGLT1(sodium-dependent glucose transporter 1)(是鈉依賴的葡萄糖運载体、也稱鈉-葡萄糖協同轉運蛋白。如果能抑制SGLT-1作用則能抑制葡萄糖在腸內的吸收從而改善飯後高血糖的影響。

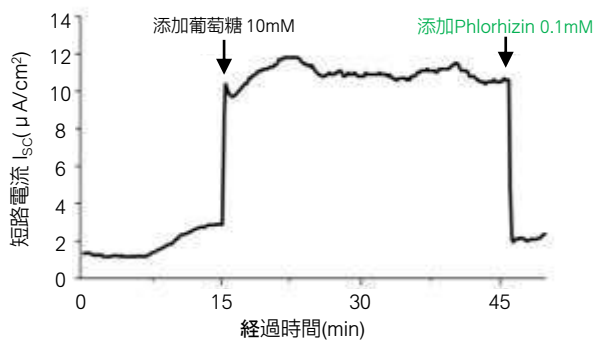
< 試驗方法 >

通過Caco-2/PD7細胞實驗、用Ussing-chamber法測定短路電流對SGLT1所致的葡萄糖轉運抑制作用進行評價。具體是添加葡萄糖或SGLT1抑制劑Phlorhizin、或發酵異黃酮後、檢測一定時間內添加物所誘發的短路電流變化以及計算各試驗物添加時的平均短路電流值。

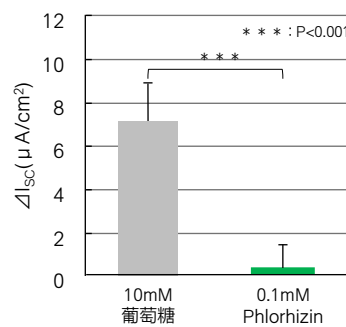
< 結果 >

短路電流變化的結果顯示、添加發酵異黃酮後的變化與SGLT1抑制劑Phlorhizin相同、均比添加葡萄糖後的短路電流值低。發酵異黃酮能抑制短路電流這一結果提示、其通過抑制腸道SGLT1的葡萄糖轉運而達到阻止葡萄糖吸收的作用。

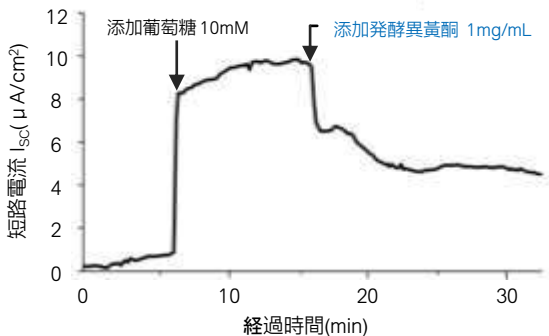
添加葡萄糖以及Phlorhizin時的短路電流值的變化



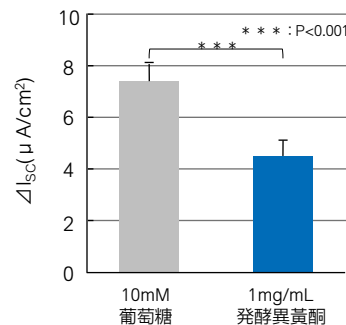
短路電流值(n=4-7平均值)



添加葡萄糖以及發酵異黃酮時的短路電流值的變化



短路電流值(n=4-7平均值)



実験列表

UNIFINE®

(24) 對代謝綜合症的改善效果 (抗糖尿病效果) (續)

3. 抗糖尿病效果 (抑制CRP產生作用) Kiel University / CycloChem社

CRP(C-reactive protein)是伴隨炎症以及細胞組織破壞時增加的炎症指標。特別是2型糖尿病、與脂肪組織的慢性炎症導致胰島素抵抗以及胰腺β細胞的慢性炎症致使胰島素分泌下降以及β細胞量減少有關。實際上有報道說肥胖型糖尿病患者的血中CRP上升、因此控制炎症對抗糖尿病作用也是非常重要的。

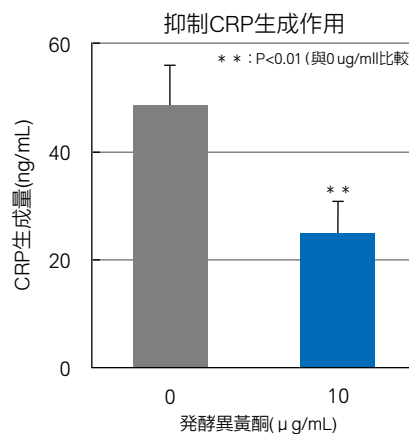
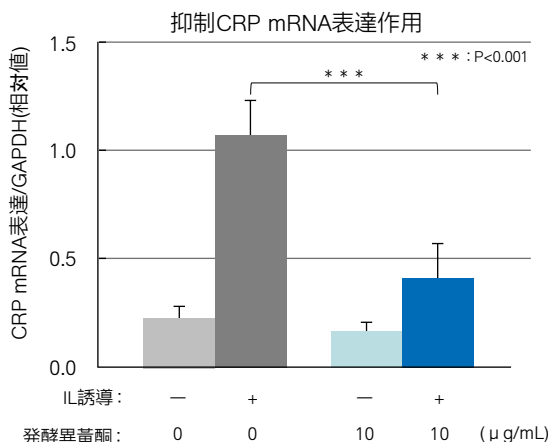
<試驗方法>

通過HepB3細胞(人肝癌細胞)、對炎症指標CRP的產生抑制作用進行了評價。用IL-1β以及IL-6對HepB3細胞進行CRP誘導、然後添加或不添加發酵異黃酮培養、通過qRT-PCR法對細胞中CRP mRNA的基因表達進行了測試。

<結果>

發酵異黃酮不僅抑制了IL-1β以及IL-6 CRP刺激誘導的HepB3細胞的CRP mRNA表達、而且也抑制了CRP的生成量。

上述結果顯示、可望發酵異黃酮通過抗炎作用達到降低罹患糖尿病發病的風險之作用。



4. 抗糖尿病效果 (經口葡萄糖負荷實驗)

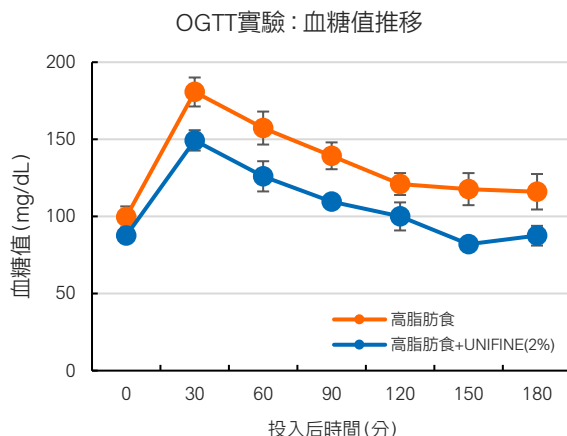
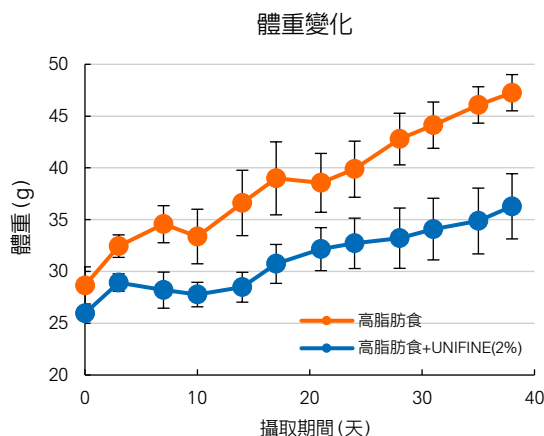
<實驗方法>

馴化C57BL/6N鼠(10周齡雄性)1周後,分二組,分別給予高脂肪食物及混合了2%UNIFINE的高脂肪食物(高脂肪食物+UNIFINE2%),自由攝取。各飼料食用6周之後,進行24小時絕食,然後實施了經口葡萄糖負荷試驗(OGTT試驗)

<結果>

與22-1的ddY鼠高脂肪實驗一樣,UNIFINE有效地抑制了因高脂肪所致的體重增加,OGTT實驗顯示,高脂肪食物+UNIFINE2%攝取組,在糖負荷30分鐘後,所測的最高血糖值下降,且180分內的血糖值下降速度快於高脂肪組。

由此可期待UNIFINE通過改善胰島素的抵抗,抑制糖耐量的低下而達到抗糖尿病的效果。



実験列表

UNIFINE®

(24) 對代謝綜合症的改善效果 (抗糖尿病效果) (續)

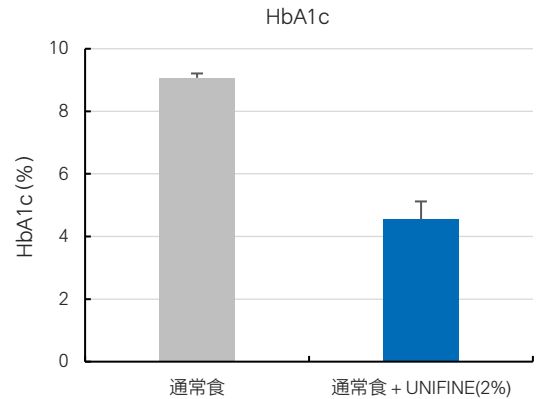
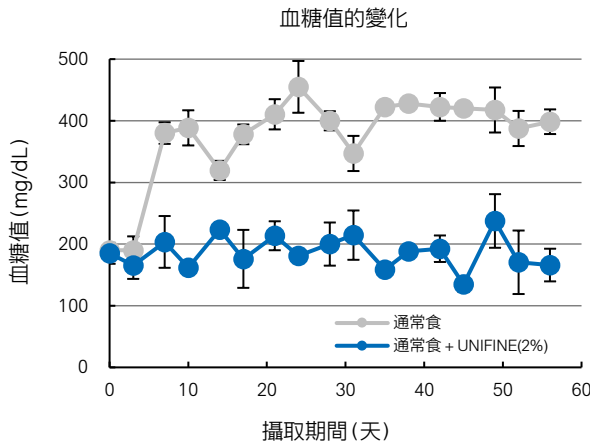
5. 抗糖尿病效果 (2型糖尿病KK-Ay鼠實驗)

< 實驗方法 >

以2型糖尿病KK-Ay鼠檢測了UNIFINE的抗糖尿病效果。KK-Ay鼠分二組，分別給予通常食物及混合了2%UNIFINE的通常食物 (普通食物 + UNIFINE2%)。食用期間為8周，自由攝取，相隔一定時間測定血糖值以及8周後的HbA1c值。

< 結果 >

實驗結果顯示，通常食物組在1周后血糖呈高值，而通常食物 + UNIFINE2% 組的血糖值則沒有明顯的上升，幾乎變動於200mg/dl左右，而且，反映1個月前血糖狀態的HbA1c值因攝取UNIFINE而明顯下降。由此可期待UNIFINE具有通過控制糖耐量而改善糖尿病的作用。



(25) 對脂肪間充質幹細胞的作用 ~促進脂肪幹細胞增殖・外泌體生成作用~

外泌體(exosome)是細胞所分泌的攜帶基因信息(mRNA・miRNA)、直徑大約100納米的小囊泡。外泌體能將信息送到近鄰以及遠端細胞、起到細胞間信息傳遞的作用。

皮下組織內的脂肪幹細胞是具有自我複製以及多分化能的間充質幹細胞。源於脂肪間充質幹細胞分泌的外泌體被皮膚細胞吞入後能調控該細胞。如表皮角質形成細胞則能提高其屏障功能，真皮成纖維細胞則能促進其細胞的增殖和膠原蛋白的分泌，具有維持皮膚的正常功能之效果。另外、外泌體還具有抑制細胞的老化之作用。

因此、如果脂肪間充質幹細胞被活性化、即可期待其分泌多量的外泌體、從而達到改善皺紋、皮膚鬆弛以及抑制皮膚老化等使肌膚年輕化的效果。

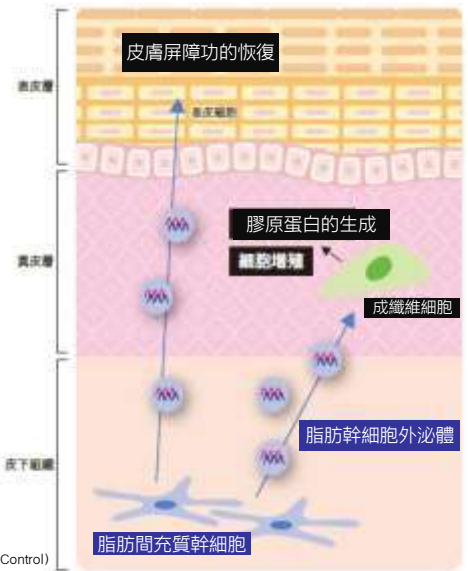
1. 脂肪間充質幹細胞的增殖作用

用脂肪間充質幹細胞的試驗結果表明、UNIFINE具有促進該細胞的增殖作用，其作用隨添加濃度的增加而提高。

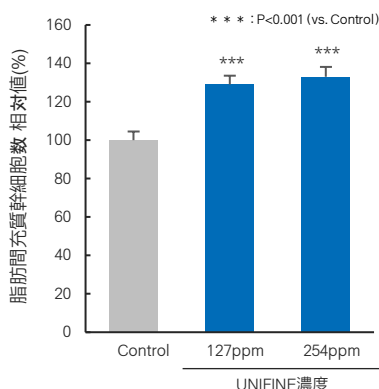
2. 促進外泌體生成作用

脂肪間充質幹細胞內添加UNIFINE，經培養後回收其血清液。通過測試外泌體的特異指標CD9以及CD63、對細胞培養液中的外泌體量進行了評價。

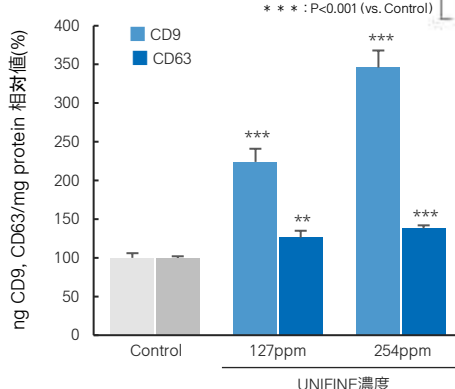
結果表明、UNIFIN具有促進脂肪間充質幹細胞分泌外泌體，其效果隨濃度的增加而提高。



脂肪間充質幹細胞增殖作用



促進外泌體生成作用



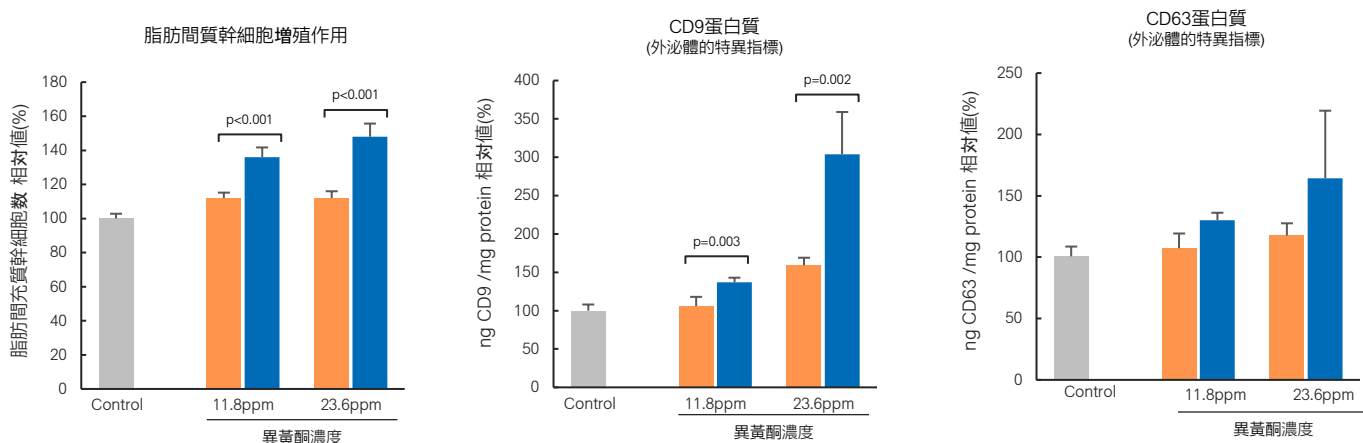
実験列表

UNIFINE®

(25) 對脂肪間充質幹細胞的作用 ~促進脂肪幹細胞增殖・外泌體生成作用~ 續

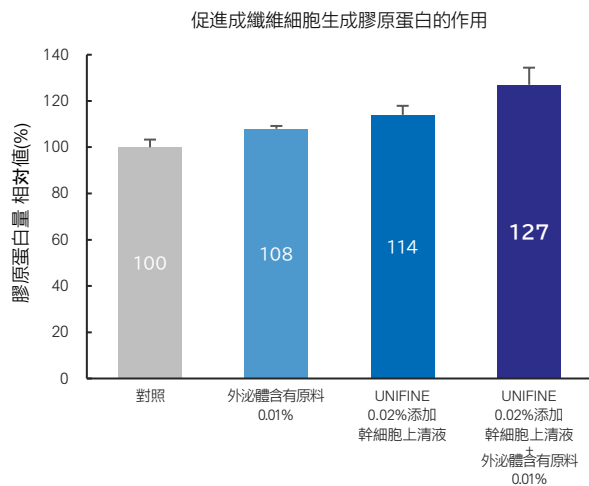
3. 發酵異黃酮與未發酵異黃酮的比較

對含有8-OH異黃酮類發酵原料與不含8-OH異黃酮的未發酵物進行幹細胞增殖能以及外泌體生成作用的評價結果顯示，兩者結果均為發酵異黃酮的作用高於未發酵異黃酮



(25) 與含有外泌體原料的併用對成纖維細胞的膠原蛋白生成的促進作用

脂肪間充質幹細胞內添加UNIFINE,經培養後回收其培養上清液。將所得的含有外泌體的培養液與另外含有外泌體的原料同時添加到正常人成纖維細胞內培養，評價兩者合用時對膠原蛋白生成的促進作用。結果是算出以對照物的水添加到成纖維細胞時所產生的膠原蛋白量為100時的相對值。結果顯示，UNIFINE添加的脂肪間充質幹細胞培養液與外泌體含有原料同時添加的成纖維細胞內所產生的膠原蛋白生成量高於各自單獨添加時的膠原蛋白生成量。由此，兩者的協同增效作用得以確認。上述結果表明，可期待UNIFINE通過與富含外泌體的原料併用達到促進膠原蛋白的生成，有助於提高肌膚的緊緻與彈性。



各項數據

營養成分 (每100g)	
能量	413 kcal
蛋白質	1.3 g
脂肪	5.3 g
碳水化合物	90.0 g
食鹽相當量	0.056 g
鈉	21.9 mg

安全性試驗	結果 (大豆提取物發酵物)
急性經口毒性試驗	LD ₅₀ 2000mg/kg以上 (實驗鼠)
小核試驗	隱性 (實驗鼠)

<參考>

試驗數據中記載的「發酵異黃酮」，以下面「UNIFINE」的量換算
換算例) 發酵異黃酮：1 μg = UNIFINE: 4 μg
發酵異黃酮：1 mg = UNIFINE: 4 mg
發酵異黃酮：1% = UNIFINE: 4%