

原料概要 (食品用)





原 料 一 覧

機能性食品原料 オリジナル原料

掲載ページ

抗糖化 美肌 認知機能改善 脱毛予防 毛質改善 育毛改善 抗炎症
 骨質改善 糖対策 脂肪対策 抗酸化 エクソーム産生促進

UNIFINE® ユニファイン

[名称]大豆エキス発酵物加工食品

p. 3-24

大豆エキスを麹菌で発酵させた抗糖化素材です。

有効成分は「8-ヒドロキシイソフラボン類」です。

抗糖化作用による美容効果、脳機能改善、脱毛予防、毛質・育毛改善、骨質改善効果の他にメタボリックシンドローム予防効果があります。

ROSE CRYSTA® -70 ローズクリスタ-70

UVケア美容 美白 脂肪対策 糖対策 血管老化防止

ROSE CRYSTA® ローズクリスタ

口腔ケア 抗酸化 抗アレルギー エクソーム産生促進

[名称]ROSE CRYSTA®-70:バラ花びら抽出物

p. 25-43

[名称]ROSE CRYSTA®:バラ花びら抽出物加工食品

バラ花びら由来の「オイゲニイン」を有効成分としたポリフェノール素材です。

ポリフェノール含有量70%品と10%品をご用意しました。

紫外線による肌の光老化予防、美白作用さらにはメタボリックシンドローム対応、口腔ケア、抗アレルギー作用等があります。

IMMUNOL®(酢酸菌発酵物) イムノール

抗アレルギー 免疫賦活 美肌 エクソーム含有

[名称]酢酸菌発酵物加工食品

p. 44-50

果実から単離した酢酸菌を植物由来原料を用いて発酵・粉末化した素材です。

免疫賦活作用により花粉症やアレルギー症状を抑制します。

美肌 血流改善 更年期障害 抗疲労 アルコール対応
 肝機能 抗酸化 エクソーム産生促進 創傷治癒

CELABIO®-F セラビオ-エフ

[名称]米糠・大豆エキス納豆菌発酵物加工食品

p. 51-61

食用植物性プラセンタ様美容素材です。線維芽細胞増殖作用、コラーゲン産生およびヒアルロン酸産生促進作用があります。

また、アルコール対応で、肝機能の保護・活性化、抗疲労効果も認められています。

SENSEPUR® センスピュール

整腸 消臭 便通改善 美肌 ペット尿臭軽減 エクソーム含有

[名称]米胚芽・大豆発酵抽出物、植物抽出物加工食品

p. 62-65

植物・穀物等の発酵抽出物によるヒト向け消臭素材です。

口臭・体臭・便臭を抑制します。また、腸内環境を整えます。

SOLWEED® ソルウェード

免疫賦活 感染防御 ピロリ菌除去 美肌 エクソーム含有

[名称]海藻(アスコフィラム・ノドサム、メカブ)抽出物

p. 66-70

硫酸化多糖類であるフコイダンを含む抗腫瘍素材です。2種類の海藻を含んでいます。

他の海藻抽出物を凌ぐアポトーシス誘導能を確認した免疫賦活素材で、外敵から守る感染防御素材です。

大豆麹

抗酸化 抗糖化 酵素活性

[名称]脱脂加工大豆麹粉末

p. 71-72

脱脂大豆を味噌や醤油の製造で使用する麹菌で発酵させた後、乾燥粉碎した食品素材です。

8-ヒドロキシイソフラボン類の他、アミラーゼ活性やプロテアーゼ活性も兼ね備えたユニークな素材です。

原 料 一 覧

その他取扱の機能性食品原料 汎用原料

掲載ページ

α-リポ酸 アルファリポサン

抗酸化 抗メタボ 糖対策 代謝改善

[名称]チオクト酸(またはα-リポ酸)

食薬区分改訂にて食品として使用可能になった素材です。業界(CRN JAPAN)自主基準規格準拠

MSM (Methyl Sulfonyl Methane) エムエスエム

口コモ対策 抗炎症

[名称]メチルサリフォニルメタン

牛乳等にも含まれるイオウ含有素材で、関節の炎症緩和に使用されます。

抗糖化、美肌、脳機能改善、脱毛予防、抗酸化、
毛質改善、育毛改善、骨質改善、抗炎症、
抗糖尿病、エクソソーム産生促進、
メタボリックシンドローム対応素材

UNIFINE® ユニファイン

大豆エキスを麹菌で発酵させた
「8-ヒドロキシイソフラボン類」を
有効成分とするオリジナル原料の
開発に成功しました。

高い抗糖化作用による肌・脳・骨の
機能改善や脱毛予防などのアンチ
エイジング効果、さらにメタボリック
シンドロームにも対応した素材です。



UNIFINEの特徴

～発酵を科学して、発酵のチカラでアンチエイジングと
フレイル対策、メタボ対策に～

抗糖化作用でアンチエイジング、フレイル対策

- イソフラボンを含む大豆エキスを麹菌で発酵した発酵素材です。
- 8-ヒドロキシイソフラボン類を有効成分とした抗糖化素材です。
　帽山女学園大学との共同研究(特許第5318339号)
- 終末糖化産物(AGEs)の生成抑制作用と分解作用が確認されました。
- ヒト経口摂取により以下の効果が確認されました。
 - ① 体内抗糖化作用および抗酸化作用
 - ② 美肌効果、黄ぐすみ防止効果
 - ③ 糖化による骨質劣化を防止する効果
 - ④ 脳機能改善効果(神経栄養因子上昇効果・認知機能改善効果)
(特許第7287638号)
 - ⑤ 抗炎症効果(炎症性サイトカイン低減)
- 糖化ダメージによる脱毛を抑え、毛質改善および育毛改善効果が確認されました。立命館大学との共同研究(特許第6956957号)

メタボリックシンドローム対策

- 抗糖尿病(耐糖能改善)および抗肥満(脂肪蓄積抑制)作用が確認されました。立命館大学との共同研究

エクソソーム産生を介した美容効果

- 発酵イソフラボンは未発酵イソフラボンよりも高い間葉系幹細胞増殖作用及びエクソソーム産生促進作用を有することから、より優れた美容効果を発揮することが期待されます。

8-ヒドロキシイソフラボン類で若々しく健康的に

- 麹菌発酵することで機能性が向上することから、肌・脳・骨・頭皮などのアンチエイジング、フレイル対策、糖対策およびメタボ対策の製品企画に最適です。
- 化粧品用原料「UNIFINE-CO」もご用意しております。
　内外美容を目的とした化粧品との併用による美肌効果の増強が期待されます。

製品名	UNIFINE
名称	大豆エキス発酵物加工食品
原材料表示例	デキストリン、大豆エキス発酵物
使用目安量	100 mg/日
内容量	1kg/アルミ袋
保存方法	直射日光、高温多湿を避けて保存
賞味期限	製造日より3年間

規格項目	規格	試験法
性状	淡黄色の粉末で 特有の香りあり	官能検査法
8-ヒドロキシ イソフラボン類含有量	5%以上	HPLC法
総イソフラボン類含有量 (8-ヒドロキシイソフラボン類 を含むアグリコン体として)	実測値	HPLC法
水分	7%以下	常圧加熱乾燥法
重金属(Pbとして)	20ppm以下	硫化ナトリウム比色法
ヒ素(As ₂ O ₃ として)	2.0ppm以下	ICP発光分析法
一般生菌数	1000個/g以下	混釀平板培養法
大腸菌群	陰性	BGLB法
カビ・酵母	300個/g以下	AOAC法(ペトリフィルム法)

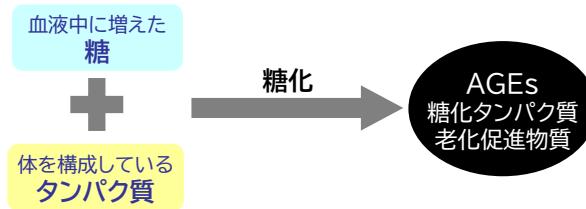
イントロダクション

UNIFINE®

糖化とは...体内糖化ストレスを抑えることが大切です

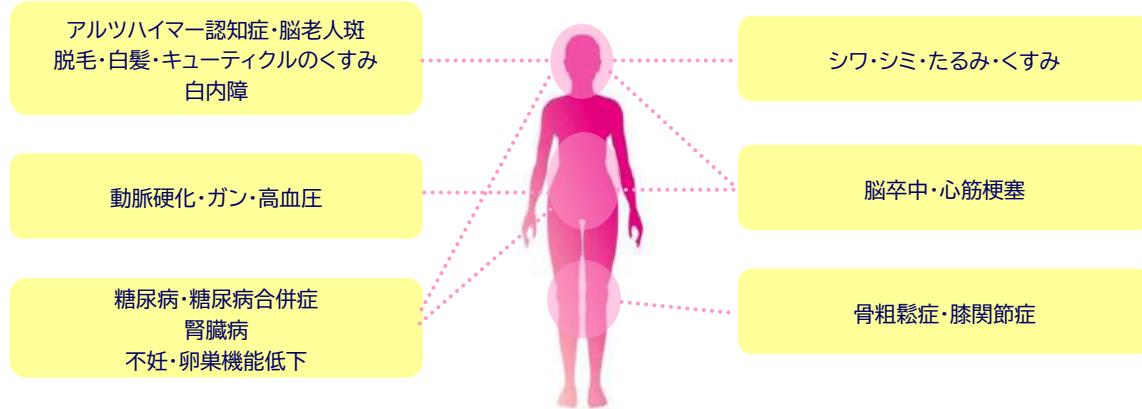
老化や病気の原因は、カラダの糖化です

血液や体内中に増えたブドウ糖を中心とした糖は、エネルギーとして代謝されないとタンパク質と結合しやすくなります。これを糖化といい、老化や病気の原因となる反応の1つです。メタボリックシンドロームの指標のひとつに血糖値がありますが、血液検査にあるHbA1cは、血液中のヘモグロビンとブドウ糖が結合したもので、血糖値のように直前の食事の影響を受けず、直近の1-2ヶ月の平均血糖値を推測できる指標として使われています。タンパク質が糖化すると、そのタンパク質の本来の機能(シグナル伝達や酵素活性等)が抑えられ、代謝等に影響がでます。これが、老化や病気の原因となるのです。



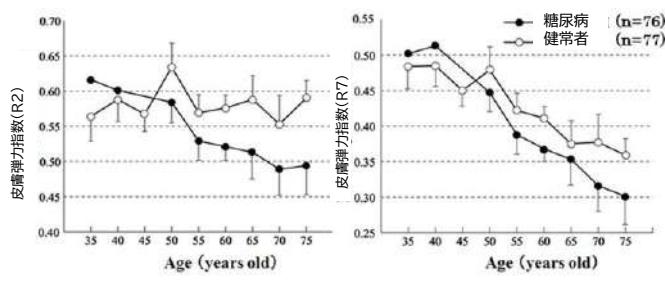
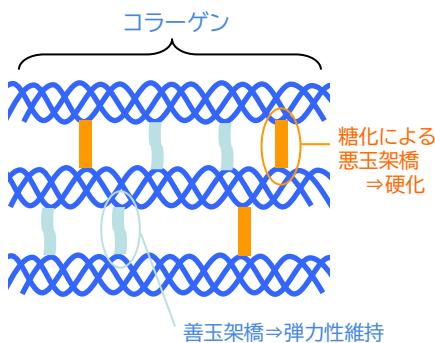
AGEs (終末糖化産物, Advanced glycation endproducts)
細胞や組織のタンパク質が糖化することにより生成する物質で、生体の機能不全を引き起こすことにより直接病気の原因となっています。

糖化によって起こる病気や症状



肌への影響

コラーゲンの3重らせん構造は互いに生理的架橋「善玉架橋」により結合し、コラーゲン線維の適度な弾性維持に寄与します。しかし、糖化反応によって形成されたAGEsにより、非生理的架橋「悪玉架橋」が形成されるとコラーゲン線維を脆弱化します。その結果、肌は弾力性が低下し硬くなります。下図は、悪玉架橋形成の模式図および糖化ストレスの高い糖尿病患者と健常者の皮膚弾力性についての文献報告例です。皮膚コラーゲン中のAGEs蓄積量が加齢と共に増加すると、糖尿病患者での蓄積量が同年齢の健常者よりも多いことや糖尿病患者の皮膚弾力が健常者と比べて低下していることが確認されています。



Kubo Mら. J Clin Biochem Nutr 43(Suppl 1); 66-69: 2008 より

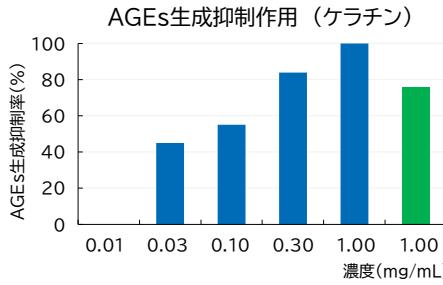
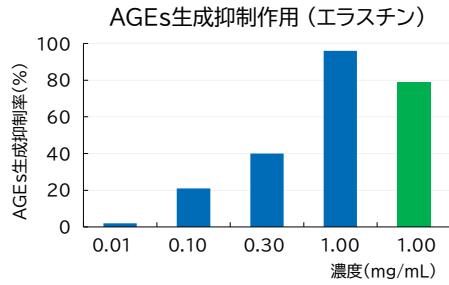
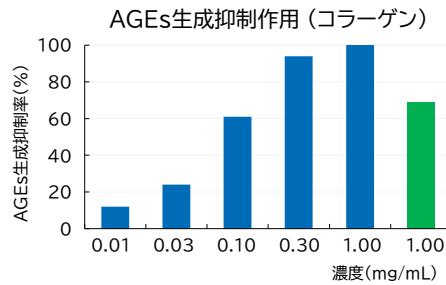
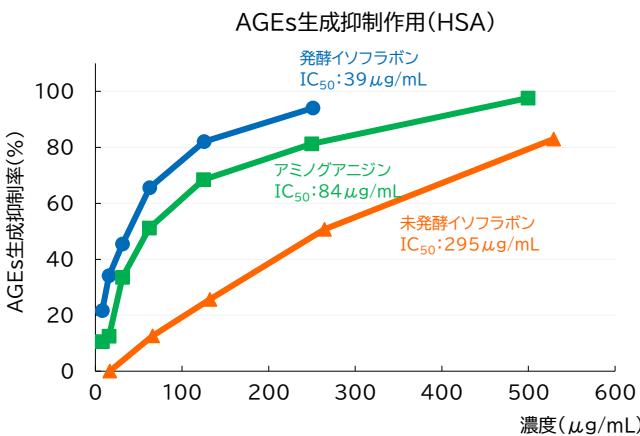
試験データ

UNIFINE®

(1) 蛍光性AGEs生成抑制作用～発酵による機能の向上～

発酵イソフラボンと未発酵イソフラボンについて、グルコースとHSA(ヒト血清アルブミン)の糖化反応系により蛍光AGEs生成抑制作用の評価を行なった。

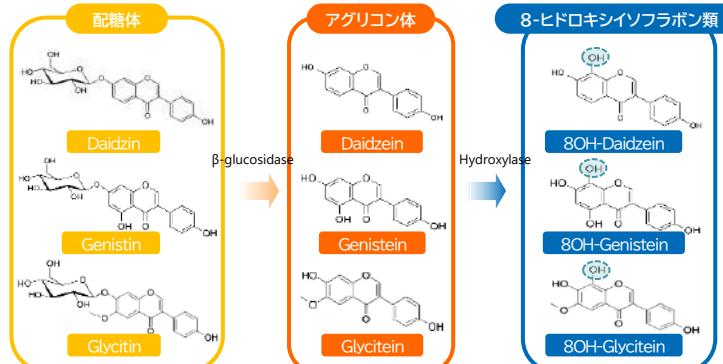
その結果、発酵イソフラボンは未発酵イソフラボンに比べて非常に高い蛍光AGEs生成抑制作用が確認された。また、発酵イソフラボンはタンパク質としてコラーゲン、エラスチン、ケラチンを用いた反応系においても蛍光AGEs生成抑制作用が確認され、その作用は糖化反応阻害剤であるアミノグアニジンよりも強いことが確認された。



(2) 有効成分: 8-ヒドロキシイソフラボン類

麹菌発酵により大豆に含まれるイソフラボンは、水酸化されジヒドロキシイソフラボン(8-ヒドロキシイソフラボン類)に変換されることや、この8-ヒドロキシイソフラボン類が豆味噌に含まれていることが報告されている。

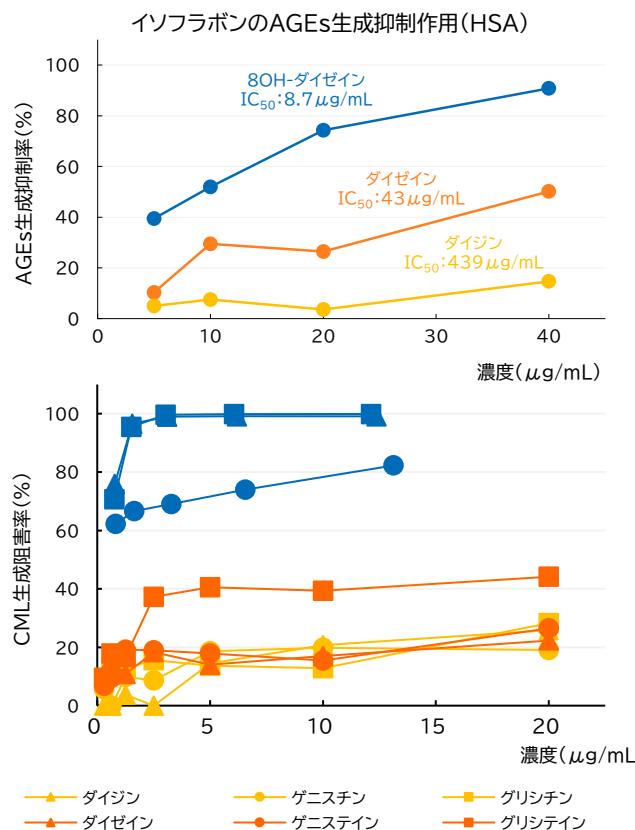
■ 麹菌発酵による大豆イソフラボンの変換



発酵イソフラボンに確認された抗糖化作用を示す有効成分として、8-ヒドロキシイソフラボン類が大きく寄与していることを次のように確認した。

主な大豆イソフラボンのひとつであるダイゼイン(アグリコン)とその配糖体ダイジンおよび水酸化誘導体(8OH-ダイゼイン)について、グルコースとHSA(ヒト血清アルブミン)の糖化反応系によりAGEs生成抑制作用を評価した。

IC_{50} (50%阻害濃度)で比較すると、ダイジンとダイゼインで約10分の1、ダイゼインと8OH-ダイゼインで約5分の1の濃度となった。また、CML生成について、イソフラボン類の阻害活性についても検討した。配糖体であるダイジン、ゲニステインよりもアグリコンであるダイゼイン、ゲニステインが、さらに8OH-ダイゼインや8OH-ゲニステイン等の水酸化誘導体のほうがCML生成の阻害が非常に高くなっていることが確認できた。これらの結果から、8-ヒドロキシイソフラボン類は、アグリコンや配糖体と比較して強い抗糖化活性があることが確認できた。



試験データ

UNIFINE®

(3) AGEs生成抑制作用 ~CML、ペントシジン、3DG生成抑制~

カルボキシメチルリジン(CML)生成抑制

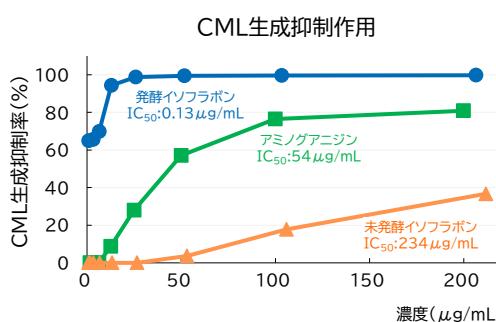
CMLは皮膚蓄積性AGEsの代表で、生体中で形成されるAGEsの中でも最も多く存在することが報告されている。CML化したコラーゲンは線維芽細胞のアポトーシス(細胞死)を誘導する。発酵イソフラボンは、CML生成を強く阻害することが確認されており、さらにその効果は未発酵イソフラボンやアミノグアニジンよりも高いことが確認された。

ペントシジン生成抑制

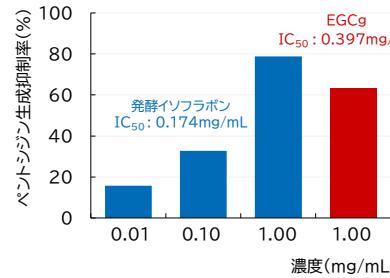
ペントシジンは、タンパク質の架橋形成に関与する物質であることが知られている。皮膚コラーゲンでは加齢に伴うペントシジン蓄積の進行が確認されており、その組織中のペントシジン量と老化との関連が示唆されている。発酵イソフラボンは、カテキン(EGCg)よりも強いペントシジン生成抑制作用のあることが確認された。

3-デオキシグルコソン(3DG)生成抑制

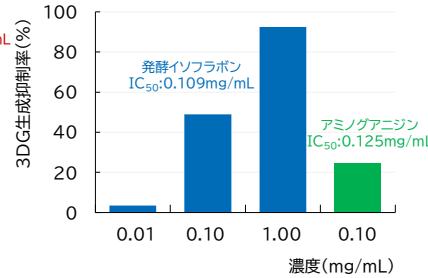
3DGは糖化反応中間体(中間生成物)とよばれている糖化反応経路におけるAGEsの前駆物質の1つである。反応性が高いため、様々な物質と速やかに反応する特性を持っており、組織や器官の糖化反応を急速に進行させるため、その生成や蓄積を防ぐことがアンチエイジングに繋がると考えられている。発酵イソフラボンは、糖化反応阻害剤であるアミノグアニジンよりも強い3DG生成抑制作用のあることが確認された。



ペントシジン生成抑制作用



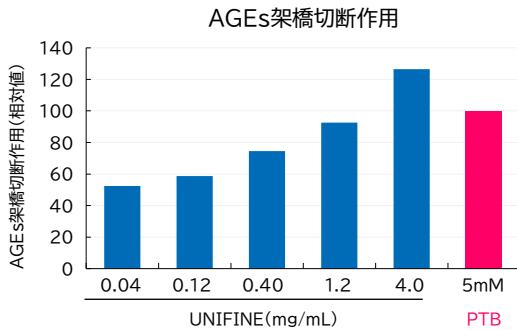
3DG生成抑制作用



(4) AGEs架橋切断作用

AGEs生成過程の中間体としてジカルボニル化合物がある。ジカルボニル化合物はグルコースに比べ非常に高い反応性を持っており、AGEs形成に大きく寄与しているため重要な成分である。糖尿病患者の血漿中では、これらのジカルボニル化合物が増加しており、合併症発症に大きく関与していると考えられている。またAGEs生成により形成されるタンパク質間の架橋構造の1つがジカルボニル構造であることが明らかとなっている。そのため、ジカルボニル化合物の炭素-炭素間の結合を解裂し、AGEsの蓄積及びタンパク質間の架橋形成を阻害する物質を開発することは、糖尿病や合併症の予防や治療に有用であるだけでなく、老化の防止においても重要と考えられる。

発酵イソフラボンは、ジカルボニル化合物の切断作用を示し、AGEsの生成抑制だけでなく、生成したAGEsを分解する作用も併せ持つことが確認された。



* PTB(N-フェナシルチアソリウムプロミド)
AGEs分解剤として、架橋切断作用が認められている

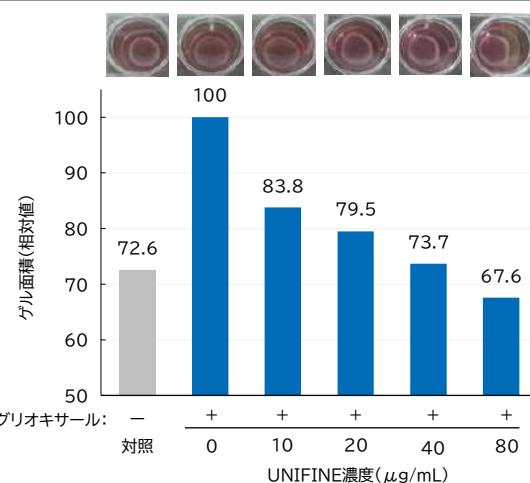
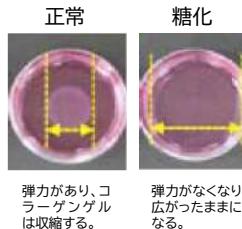
(5) コラーゲンの糖化抑制によるタルミ防止・ハリ改善効果

<試験方法>

I型コラーゲン線維中に線維芽細胞を培養すると、弾力のある真皮類似構造のコラーゲンゲルを構築し収縮する。しかしコラーゲンが糖化するとこの収縮活性は抑制され、広がったままとなる。本試験では、コラーゲンの糖化反応を促進する物質であるグリオキサール(GO)の共存下でコラーゲンゲル収縮活性を指標として糖化抑制によるタルミ防止・ハリ改善効果を確認した。

<結果>

GOのみの添加では、コラーゲンの糖化によりコラーゲンゲル収縮活性が低下しました。一方、発酵イソフラボンを添加することにより、収縮低下が抑えられ、コラーゲンゲルは収縮した。これらのことから、発酵イソフラボンは、コラーゲンの収縮力を保ち、肌のたるみ防止・ハリ改善効果があることが示された。



UNIFINE®は株式会社東洋発酵の登録商標です。

原料概要(食品用)ver20250904

試験データ

UNIFINE®

(6)ヒト角層におけるAGEs生成阻害作用

テープストリッピング法により採取したヒト角層とグリオキサールを反応させて生成されるAGEsを免疫染色し、糖化度を評価した。

その結果、発酵イソフラボンは、グリオキサールにより誘導されるAGEs生成を抑制することが確認された。

一方で、「第27回 IFSCC Congress」2009(国際化粧品技術者会連盟)において、表皮AGEsについて以下のような内容が報告されている。

(1)表皮中のケラチンがAGE化される。

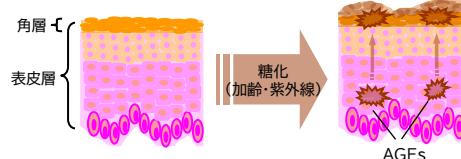
(2)AGEsが多いと、角層が厚く、水分量が少ない傾向にある。

(3)表皮細胞で形成されたAGEsは、角化とともに角層まで持ち込まれる。

(4)皮膚の透明感を低下させる。

この報告と今回の結果から、発酵イソフラボンは、角層中ケラチンの糖化を抑制し、肌の水分を保ち、皮膚の透明感とやわらかさを保つ効果が期待できる。

表皮におけるAGEs形成と角層への持込み



ヒト角層におけるAGEs生成抑制作用



(7)ヒト角層におけるAGEs分解作用

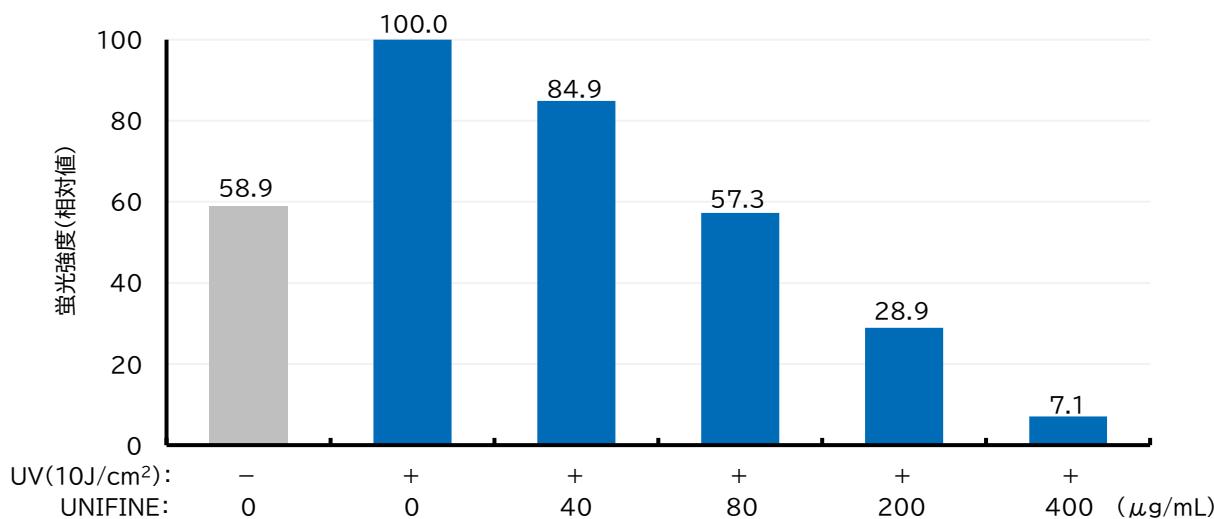
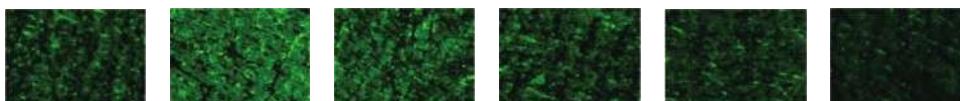
テープストリッピング法により採取したヒト角層を免疫染色し、発酵イソフラボンのAGEsの分解作用について検討した。その結果、図に示された濃度で処理することにより、濃度依存的に染色強度が減少し、角質細胞中のAGEsが除去されることが確認できた。



(8)カルボニルタンパク質生成阻害作用

テープストリッピング法により採取した角層にUVを照射するとカルボニルタンパク質の生成が促進される。本試験では、発酵イソフラボン存在下においてUV照射により生成するカルボニルタンパク質を5-FTSCと反応させて蛍光染色した後、蛍光画像解析によりカルボニルタンパク質の生成抑制作用を評価した。その結果、UV照射($10\text{J}/\text{cm}^2$)により、角層中のカルボニルタンパク質は増加することが確認されたが、発酵イソフラボンを添加することにより、カルボニルタンパク質の生成が抑えられることが確認された。皮膚タンパク質のカルボニル化は「黄ぐすみ」の原因とされている。発酵イソフラボンはカルボニルタンパク質の生成を抑制することにより、「黄ぐすみ」を抑え、肌の透明感を保つ効果のあることが示された。

蛍光画像



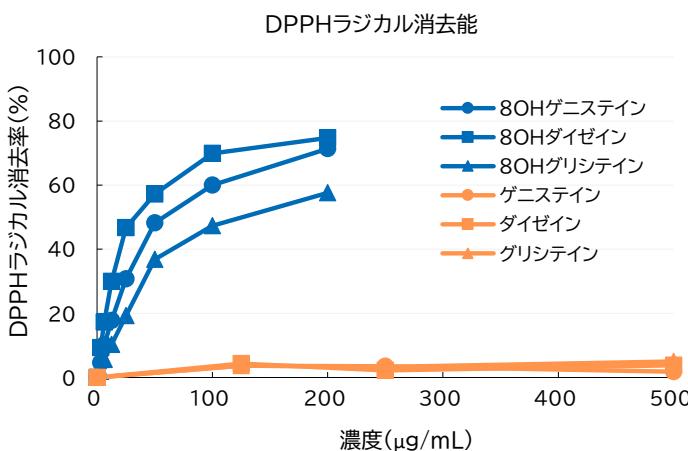
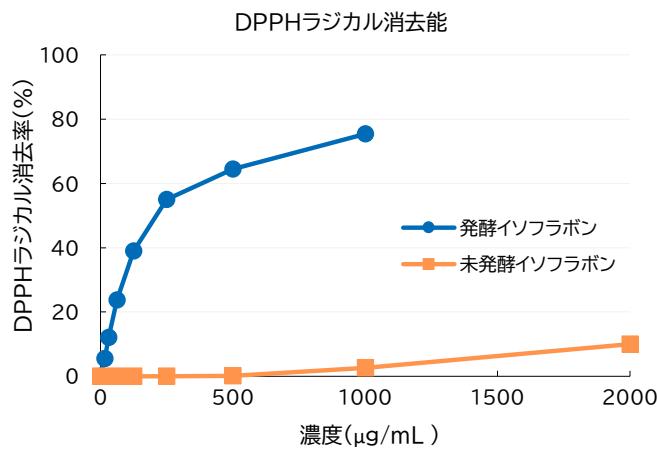
試験データ

UNIFINE®

(9) 抗酸化作用 ~DPPHラジカルおよびOHラジカル消去能~

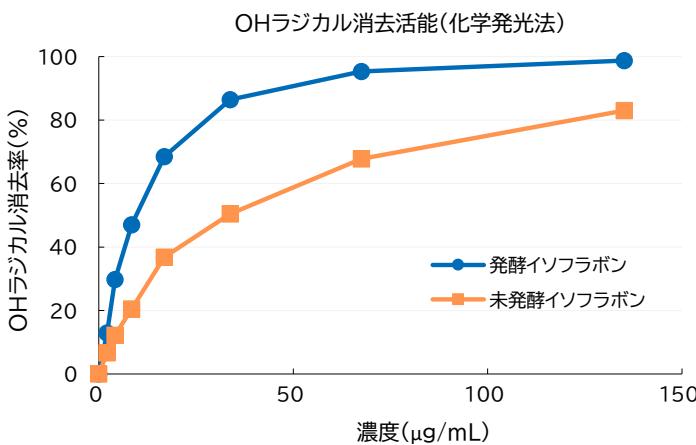
DPPH消去能

発酵イソフラボンは未発酵イソフラボンよりも有意に高い抗酸化能が確認された。また、抗酸化作用を示す有効成分として、8-ヒドロキシイソフラボン類が大きく寄与していることを確認した。



OHラジカル消去能

フェントン反応により発生するOHラジカルの消去能を化学発光法により測定した。DPPHラジカル消去能と同様に発酵イソフラボンは未発酵イソフラボンよりも高い抗酸化能が確認された。

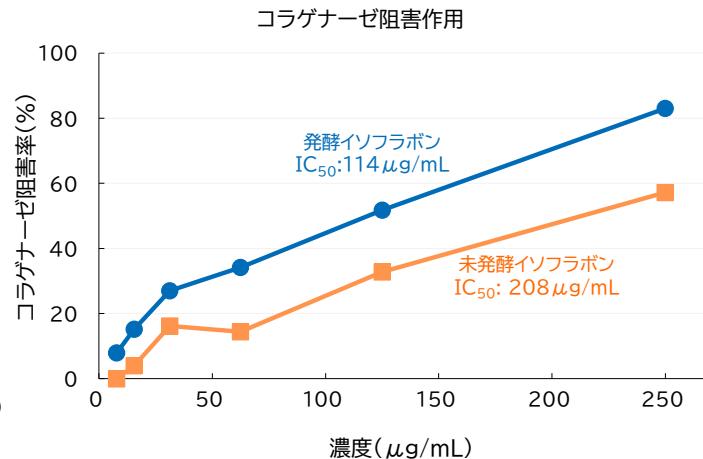
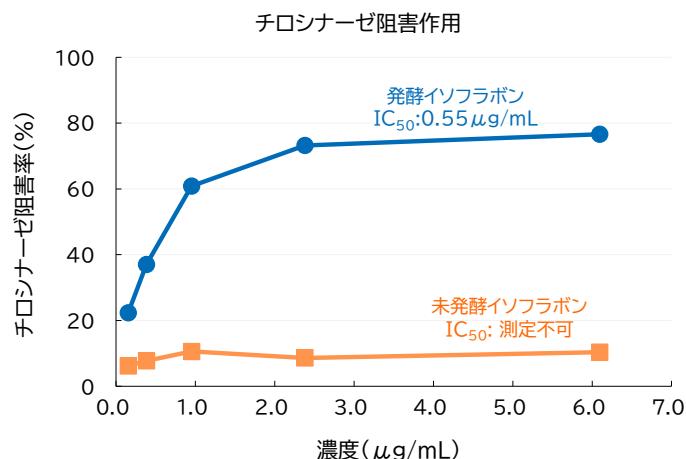


(10) その他美容効果～チロシナーゼ阻害作用・コラゲナーゼ阻害作用～

発酵イソフラボンと未発酵イソフラボンについて、チロシナーゼ阻害作用およびコラゲナーゼ阻害作用を評価した。

発酵イソフラボンは、未発酵イソフラボンに比べて高いチロシナーゼ阻害作用およびコラゲナーゼ阻害作用が確認された。

このことから、発酵イソフラボンは、未発酵イソフラボンに比べて、より高い美白効果およびコラーゲン分解抑制による抗シワ効果が期待できる。



試験データ

UNIFINE®

(11)ヒト経口摂取による体内抗糖化および抗酸化作用

<試験方法>

健康な成人男女9名(20~50代、女性6名、男性3名)を被験者として実施した。試験食としてUNIFINEを100mg/日(8-ヒドロキシイソフラボン類として6.1mg)摂取となるようUNIFINE充填ハードカプセルを調製した。摂取期間は16週間とし、試験デザインは試験食摂取の前後比較試験とした。摂取前、摂取4、8、12、16週間後における体内的糖化ストレスおよび酸化ストレスについて評価した。糖化ストレスのバイオマーカーとして血漿中AGEs(CML、ペントシジン)、皮膚中AGEs蓄積量および角層中CMLを測定した。また酸化ストレスのバイオマーカーとしては、血漿中8-OHdGとカルボニルタンパク質を測定した。

1. 糖化ストレス抑制効果

(血漿中AGEsの変化)

血漿中CMLおよびペントシジンの変化を調べた結果、UNIFINEの摂取により血漿中のCML、ペントシジンとも摂取8週目以降に有意に低下することが確認された。

(皮膚AGEsの変化)

皮膚AGEs蓄積量はAGE Readerを用いて上腕内側部位を測定した。角質CMLは、テープストリッピング法により採取したヒト角層よりCMLを抽出後、ELISA法で測定した。UNIFINEの摂取により、皮膚AGEs蓄積量は摂取8週目以降において、角層CMLは摂取12週目以降においてそれぞれ有意に低下することが確認された。UNIFINEの連続摂取により、体内的AGEsマークーが有意に減少することが確認されたことから、糖化ストレスを抑えることによる生体機能改善の効果が期待される。

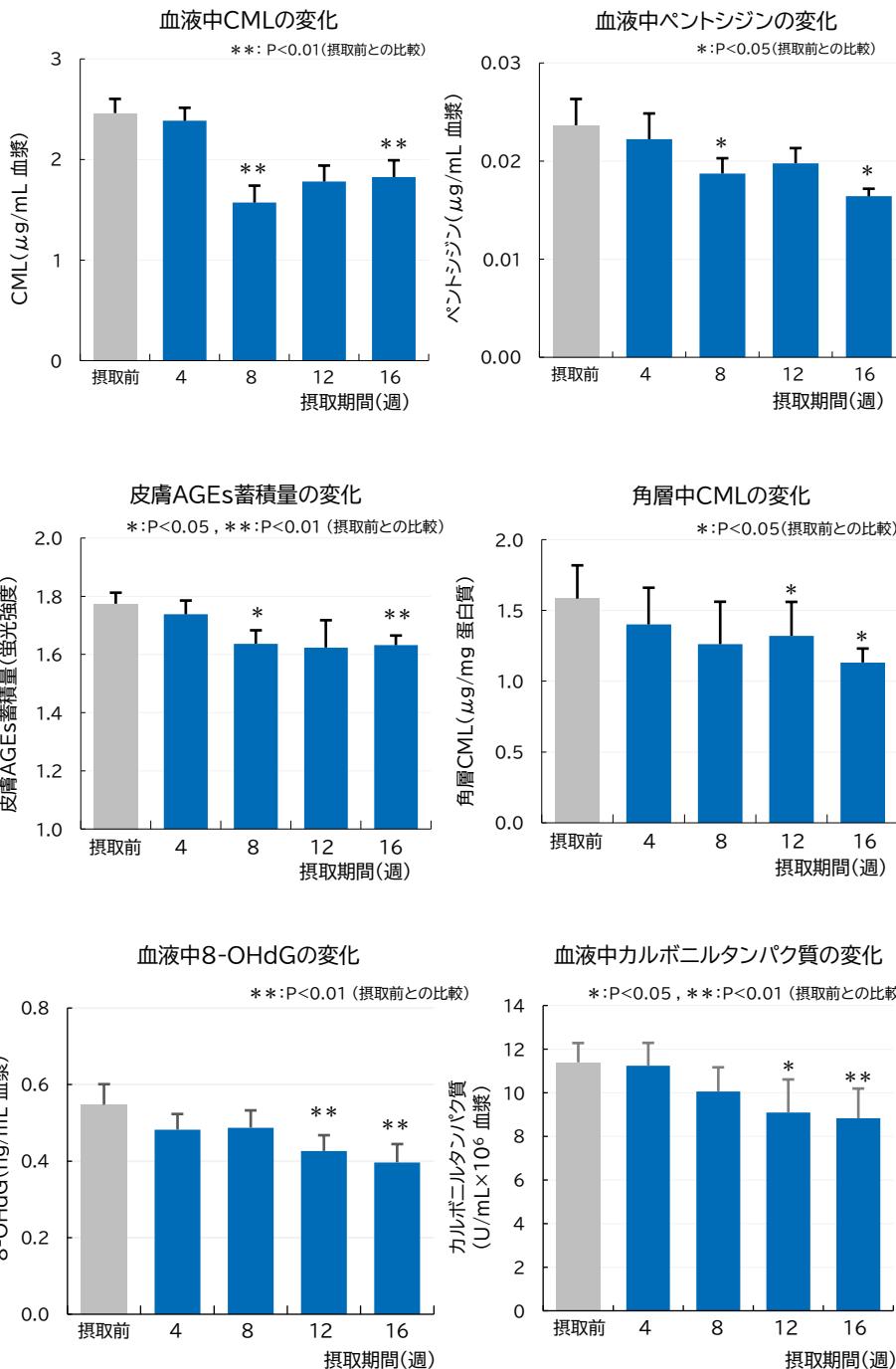
2. 酸化ストレス抑制効果

(血液中8-OHdGの変化)

血液中8-OHdGの変化を調べた結果、UNIFINEの摂取により血液中の8-OHdGは減少し、摂取12週目以降に有意に低下することが確認された。

血液中カルボニルタンパク質の変化

血液中カルボニルタンパク質の変化を調べた結果、UNIFINE摂取により血液中のカルボニルタンパク質は減少し、摂取12週目以降に有意に低下することが確認された。UNIFINEの連続摂取により、体内的酸化ストレスマーカーが有意に減少することが確認されたことから、糖化ストレスだけでなく酸化ストレスも抑えることで、さらなる生体機能改善効果が期待される。



(12)ヒト経口摂取による骨質改善効果

AGEsの一種であるペントシジンは、加齢とともに骨コラーゲンに形成され、原発性骨粗鬆症や糖尿病における骨脆弱化に関与している。

骨コラーゲン中にペントシジンの過形成が生じると、骨が過剰に老化した状態になり、骨密度の低下が無くとも骨折リスクが高まる。

一方、骨コラーゲン中のペントシジン量と血中・尿中のペントシジン量との間に相関関係のあることが示されていることから、骨質の状態を診る骨マトリックスマーカーとして「骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド 2018年版(日本骨粗鬆症学会編集)」に掲載されている(右表参照)。

上述の試験(11)の結果から、UNIFINEの連続摂取により血漿中ペントシジンが有意に減少したことから、UNIFINEの抗糖化作用による骨質の改善および劣化防止の効果が期待される。

骨マトリックス(基質)マーカーの基準値

項目	基準値($\mu\text{g/mL}$)
ペントシジン(血漿)	0.00915~0.0431

「骨粗鬆症診療における骨代謝マーカーの適正使用ガイド 2018年版」
日本骨粗鬆症学会編集より抜粋

試験データ

UNIFINE®

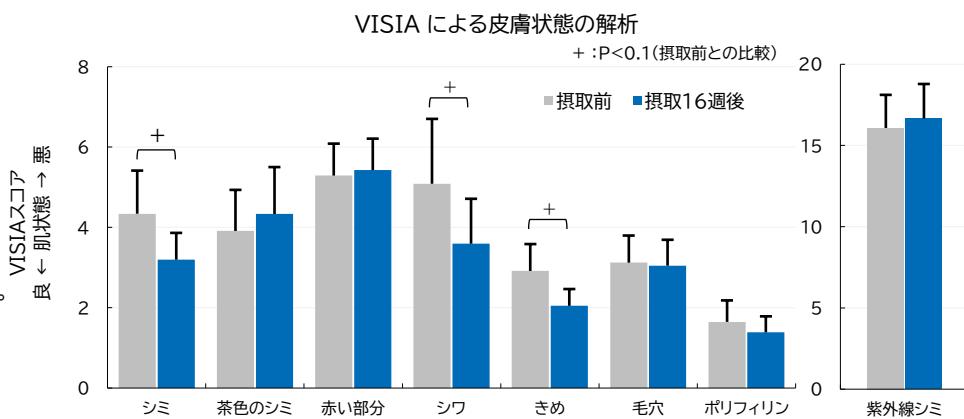
(13)ヒト経口摂取による美肌効果

<試験方法>

- 前述の試験(11)のヒト経口摂取試験において、
美肌効果を評価した。
- 被験者: 健康な成人男女9名(女性6名、男性3名)
 - UNIFINE 100mg/日摂取
(8-ヒドロキシイソフラボン類として6.1mg)
 - 摂取期間: 16週間
 - 試験デザイン: 試験食摂取の前後比較試験

1. VISIAによる皮膚状態の変化の解析

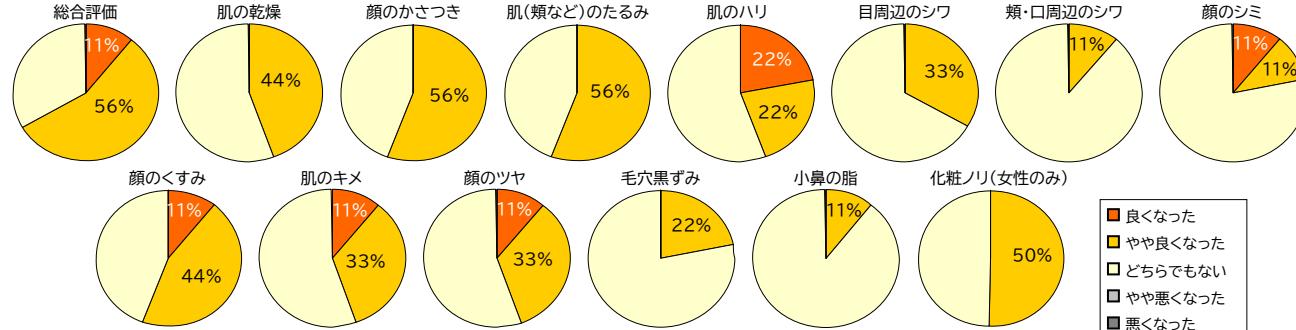
皮膚画像解析装置VISIAを用いて測定を行なった。
UNIFINEの16週間摂取の前後において、シミ、
シワ、きめについて改善の傾向が確認できた。



2. アンケートによる実感評価

被験者の摂取による実感を見るため、同時にアンケート調査を行なった。グラフの項目について摂取16週間後においての変化を「良くなった」「やや良くなった」「どちらでもない」「やや悪くなった」「悪くなった」の5段階評価により評価してもらった。総合的には「良くなった」「やや良くなった」との評価が3分の2となった。個別の項目では、肌のハリ、かさつき、たるみ、くすみ、キメ、ツヤ、化粧ノリについてよい評価を得た。またどの項目でも「やや悪くなった」「悪くなった」との評価はなかった。これらの結果から、UNIFINEの摂取では、肌の実感が得られやすいことが分かった。

アンケート結果

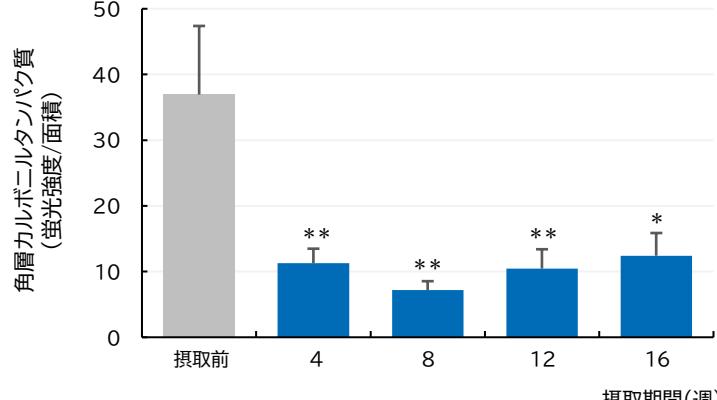


3. 角層中カルボニルタンパク質の変化

角質中カルボニルタンパク質は、前腕内側部よりテープストリッピング法により採取した角層を5-FTSCと反応させて蛍光染色した後、蛍光画像解析によりカルボニルタンパク質を測定した。皮膚タンパク質のカルボニル化は「黄ぐすみ」の原因とされている。UNIFINEの摂取により、角層中のカルボニルタンパク質は摂取4週目以降、有意に低下することが確認された。このことから、UNIFINEは食べる美容素材としてカルボニルタンパク質の生成を抑制することにより、「黄ぐすみ」を抑え、肌の透明感を保つ効果のあることが示された。

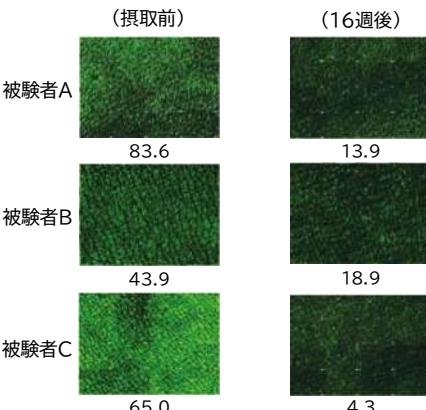
角層カルボニルタンパク質の変化

*: P<0.05, **: P<0.01 (摂取前との比較)



蛍光強度の変化(蛍光顕微鏡画像)

蛍光強度/面積



試験データ

UNIFINE®

(14)ヒト経口摂取による脳機能改善効果(神経栄養因子上昇効果)

神経栄養因子は神経細胞が活動するための栄養で、脳の活動を支えている。

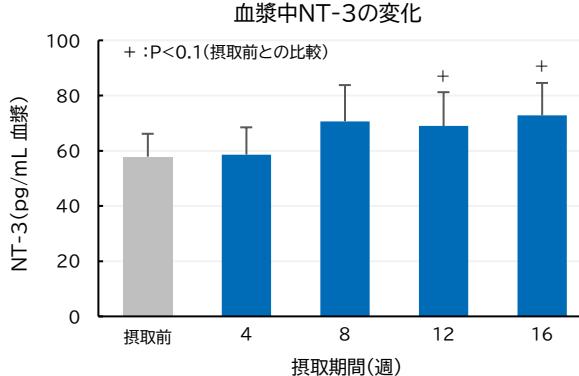
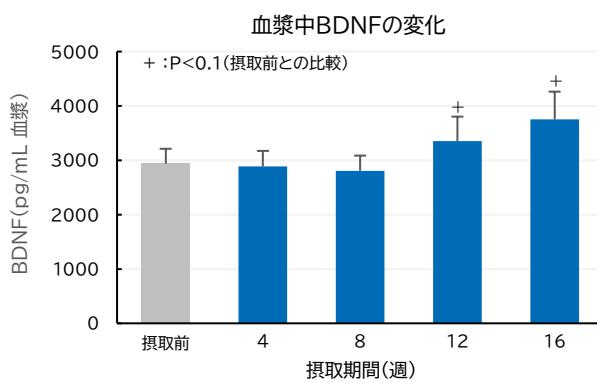
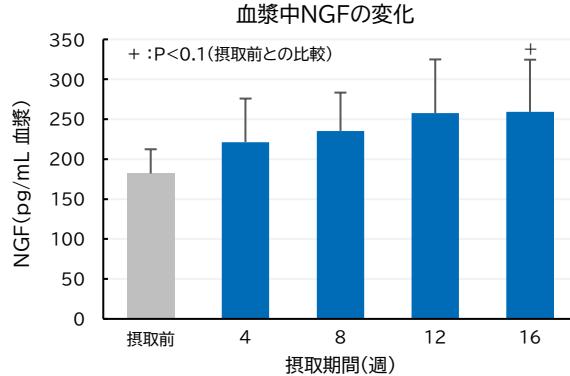
中でもbrain derived neurotrophic factor(BDNF)、nerve growth factor(NGF)、neurotrophin-3(NT-3)は脳内に広く分布し、高齢期になるとこれら神経栄養因子の分泌量が低下すると共に脳機能も低下する。

そこでUNIFINE摂取によるこれら神経栄養因子への影響について調べることにより、脳機能改善効果の可能性を評価した。

<試験方法>

- ・被験者: 健康な成人男女9名(女性6名、男性3名)
- ・UNIFINE100mg/日摂取(8-ヒドロキシイソフラボン類として6.1mg)
- ・摂取期間: 16週間
- ・試験デザイン: 試験食摂取の前後比較試験

摂取前、摂取後4、8、12、16週間後において採血し、血漿を分取後、各神経栄養因子の濃度を測定した。UNIFINEの連続摂取により血漿中BDNF、NGFおよびNT-3はいずれも絶対的に上昇する傾向が確認された。摂取前に対する摂取16週間後の各神経栄養因子の上昇率は、BDNF:27%、NGF:42%、NT-3:25%であり、脳機能を改善する効果が期待される。

(15)脳機能改善効果:アミロイド β 凝集阻害作用(*in vitro*)

アミロイド β (A β)は、アルツハイマー患者の脳に見られる老人斑の主成分として発見されており、A β の凝集・沈着により形成される。そしてこのA β の凝集・沈着が脳細胞死や神経細胞死を引き起こし認知症を発症すると考えられている(アミロイド仮説)。

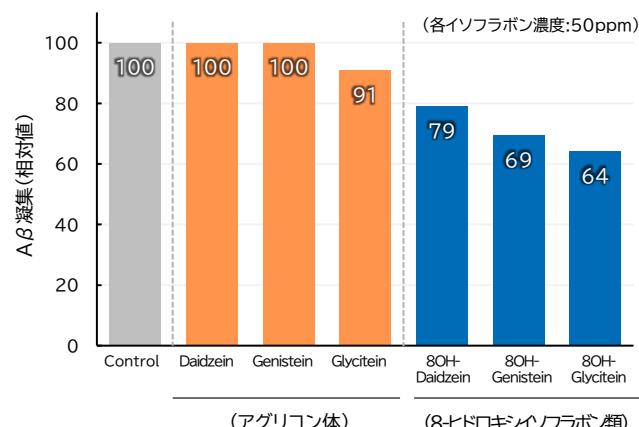
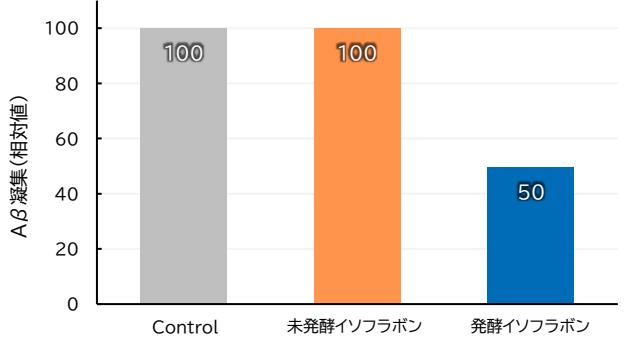
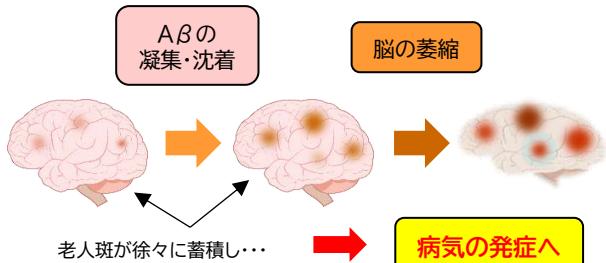
つまり、A β の凝集を阻害する食品成分が発見されれば、アルツハイマー病の予防を目的とした食品素材として期待できる。前述のようにUNIFINEの摂取による脳機能改善の効果が認められたことから、その効果のメカニズムのひとつとしてA β 凝集阻害作用の可能性について評価した。

A β 凝集阻害作用の評価は、チオフランビンT(ThT)色素を用いたThT蛍光アッセイ法に従って実施した。なお反応時間は90分とした。

未発酵イソフラボンではA β 凝集阻害作用は確認されなかったが、発酵イソフラボンでは約50%のA β 凝集阻害作用が確認された。また、発酵イソフラボン中に存在することが確認されている各種イソフラボン成分についても評価したところ、アグリコン体では、A β 凝集阻害作用はほぼ確認されなかったが、8-ヒドロキシイソフラボン類では明らかなA β 凝集阻害作用が確認された。

このことから、発酵によって生産される8-ヒドロキシイソフラボン類がA β 凝集阻害作用の有効成分の1つであると考えられる。

アルツハイマー型認知症の発症



試験データ

UNIFINE®

(16) 脳機能改善効果：脳内移行性(血液脳関門モデルによる透過性評価)

血液脳関門(blood-brain barrier)は、血液と脳との物質交換を制御する器官である。血液からの脳への不要な物質の侵入を防ぐことで脳組織を守る役割を担う。また、不要な物質だけでなく薬物やホルモン、栄養素等の様々な物質の脳内移行を制御する。血液脳関門を通過できる物質には、脳の活動源となるブドウ糖やアミノ酸などの低分子成分の他、ケルセチンや没食子酸、カテキン類といったポリフェノール類等が挙げられる。

我々はアルツハイマー病発症の原因物質として考えられているアミロイド β に対して、8-ヒドロキシイソフラボン類がその凝集を阻害する作用を確認している。従って、8-ヒドロキシイソフラボン類の血液脳関門に対する透過性を確認できれば、アルツハイマー病の予防に繋がると考えた。そこで、*in vitro* の血液脳関門モデル(BBB キット™ RBT-24, ファーマコセル(株))を用いて、8-ヒドロキシイソフラボン類の脳内移行性について評価した。

<試験方法>

試験実施前に以下の3点を評価し、実験が妥当であることを確認した。

- BBBキットの各インサートにおける経内皮電気抵抗が規定値以上であること。
- 調製した8OH-ダイゼイン、8OH-グリシテイン、8OH-ゲニステインの各試料濃度においては、血液脳関門構成細胞に対する傷害性を示さないこと。
- 8-ヒドロキシイソフラボン類のプレート/インサート膜等への吸着がないこと。

各試料をインサート内側(血管腔側)に添加し、37°C、30minで振とうさせた後、プレートウェル側(脳実質側)のバッファーを回収した。その後、脳実質側の各成分濃度を液体クロマトグラフ質量分析計(LC/MS/MS)で測定し、以下の式で計算される透過係数および脳内移行性を求めた。なお、脳への移行性が高いことが知られているカフェインをポジティブコントロールとした。

■透過係数(cm/s)

$$\text{透過係数} = (V_A \times \Delta [C]_A / A \times [C]_L \times \Delta t)$$

V_A : 脳実質側のバッファー量 $\Delta [C]_A$: 検定終了後の脳実質側試料濃度

A : 膜表面積 $[C]_L$: 血管腔側に添加した試料濃度

Δt : 検定時間(30min)

■脳内移行性(%)

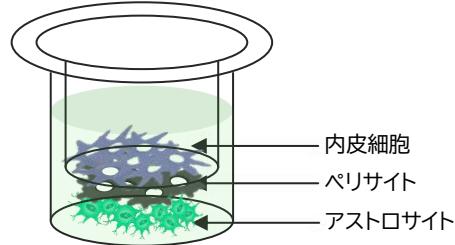
$$\text{脳内移行性}_{(30\text{min})} = (\Delta [C]_A \times V_A / [C]_L \times V_L) \times 100$$

V_L : 血管腔側のバッファー量

<試験結果>

右表の判定基準より、8OH-ゲニステインは脳内に移行することが示された。また、8OH-ダイゼインと8OH-グリシテインにおいては、ごくわずかに脳内に移行することが確認された。以上の結果から、8-ヒドロキシイソフラボン類は血液脳関門を通過し脳内に移行することで脳機能の改善効果を発揮することが明らかとなった。

<BBBキットの模式図>



<判定基準>

透過係数 ($\times 10^{-6}\text{cm/s}$)	透過性	脳内移行性
>20	とても良い	受動拡散等で容易に脳内に移行する
10~20	良い	脳内に移行する
2~10	低い	ごくわずかに脳内に移行する
<2	非常に低い	脳内にほとんど移行しない

<8-ヒドロキシイソフラボン類のBBB透過性>

成分	透過係数 ($\times 10^{-6}\text{cm/s}$)	脳内移行性(30min) (%)
8OH-ダイゼイン	7.3±1.9	2.2±0.6
8OH-グリシテイン	5.3±3.1	1.6±0.9
8OH-ゲニステイン	14.8±4.8	4.4±1.4
カフェイン	66.5±2.7	19.8±0.8

(平均値±標準偏差)

試験データ

UNIFINE®

(17)ヒト経口摂取による脳機能改善効果(高次脳機能改善効果:アーバンス神経心理テストによる評価)

UNIFINEの摂取により神経栄養因子上昇効果が確認され、脳機能を改善する効果が期待されたことから、健常者を対象としたアーバンス神経心理テストによる認知機能改善効果を評価した。

アーバンス心理テストはヒトの高次脳機能を5つの認知領域、すなわち即時記憶、視空間、言語、注意、短期記憶にて評価する方法である。そしてこれら認知領域は加齢に伴って低下するとされている。検査の難易度が健康な成人から中程度の認知症患者向きに設定され、学習効果を回避でき、治療経過の評価のために繰り返し使用できる検査方法である。5つの認知領域は12種類の下位検査によって評価され、約30分程度で全検査が実施される。

検査の内容は下表の通りである。

<試験方法>

- ・被験者:60歳以上75歳以下の健康な男女11名(女性5名、男性6名)、自己申告により物忘れを自覚する者
- ・UNIFINE100mg/日摂取(8-ヒドロキシイソフラボン類として5.8mg)
- ・摂取期間:8週間
- ・試験デザイン:試験食摂取の前後比較試験

総合評価点は、5つの認知領域の粗点をもとに年齢別標準化サンプルにおける平均値と標準偏差から算出して摂取前後の比較をした。

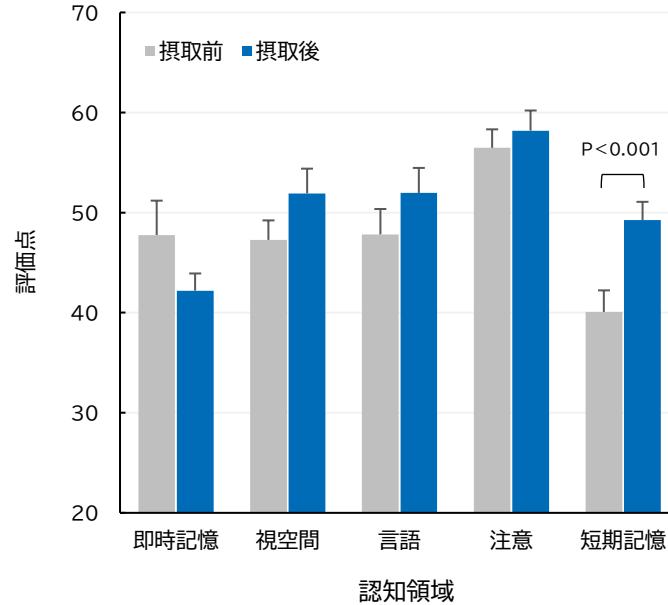
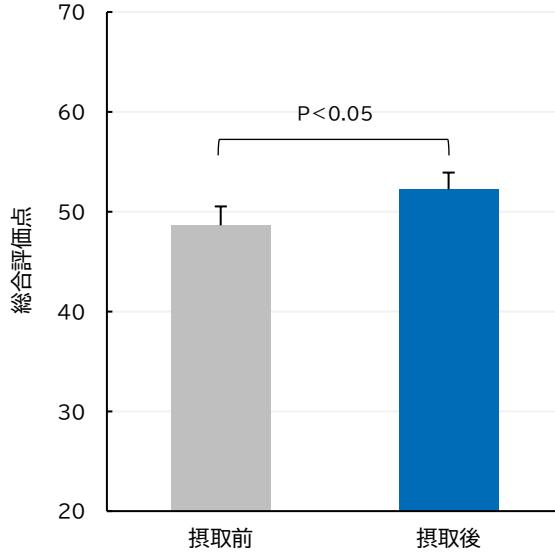
UNIFINEの連続摂取により、総合評価点で摂取前と比べて有意に高値を示した。また、5つの認知領域のうちでは、短期記憶の領域において有意な改善効果が確認された。なお短期記憶とは、約20分前の記憶を思い出す能力のことである。

■アーバンス神経心理テスト評価項目

	認知領域	下位検査	簡単な意味
総合評価	即時記憶	リスト学習	口頭で提示された意味的に関連のない10の単語リストを再生する力
		物語記憶	短い物語が口頭で提示され、記憶に基づいて再生する力
	視空間	図形模写	複合幾何图形を示され、その图形が提示されている間に正確に模写する力
		線方向付け	中心点より放射状に伸びた13本の同じ長さの直線によって構成される半円形の图形が提示され、全ての直線にはそれぞれ1~13の番号がつけられている。 上記の直線のうちのいずれか2本と同一方向に伸びる2本の直線が描かれ、その2本が1~13の内の、どの直線と一致するかを答える
	言語	絵呼称	ある物体を示した絵が提示され、それらの名前を述べる力
		意味流暢性	1つの意味的カテゴリーが与えられ、1分間にそのカテゴリーに属する名前を挙げる力
	注意	数唱	一続きの数字の組み合せが読み上げられ、それらの数字をそのままの順番で繰り返す力
		符号	幾何学图形が示され、見本を見ながら各图形に対応する付番を答える
	短期記憶	リスト再生	前の「リスト学習」検査のなかで学習された10の単語よりもなるリストを再生する力
		リスト再認	20の単語が読み上げられ、各単語が前に学習したリストの中に含まれていたかどうかを答える
		物語再生	前の「物語記憶」で学習された物語を再生する力
		図形再生	前の「図形模写」で描いた複合幾何图形を記憶に基づいて再生する力

総合評価点

各認知領域の評価点



試験データ

UNIFINE®

(18)ヒト経口摂取による脳機能改善効果(ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験)

CognitrxによるUNIFINEの認知機能改善効果を評価するためにプラセボを対照とした無作為化二重盲検並行群間比較試験を実施した。

Cognitrxでは、記憶力、注意力、処理速度、実行機能など広範囲の脳機能領域を測定し、結果を数値化、年齢標準値との比較による標準化スコアで表示される。

<試験方法>

スクリーニング検査を実施した131名の内、適格と判断された60名の被験者に対して本試験を実施、割付因子は年齢・性別・Cognitrx(総合記憶力)とした。

試験参加被験者60名(UNIFINE含有食品群:30名、プラセボ群:30名)のうち棄却基準、解析対象除外基準に該当した被験者は2名であったため、主解析を試験実施計画書適合集団(PPS)とし、解析症例数は58名(UNIFINE含有食品群:28名、プラセボ群:30名)とした。

Cognitrxによる認知領域15項目を主要評価項目、自覚症状アンケートを副次的評価項目として有効性評価を実施した。

試験概要、試験食品およびCognitrxの評価項目について下表に示す。

■試験概要

試験対象者	MMSEスコアが24点以上で認知機能の低下を自覚し、年齢が40歳以上65歳未満の健康な非喫煙日本人男性及び女性
試験デザイン	ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験
試験期間	2021年3月～2021年11月
試験食品	・UNIFINE含有食品 ・プラセボ
用法・用量	1日1粒を水又はぬるま湯で摂取
介入期間	12週間
最終解析対象者	試験食品群:28名(男性13名、女性15名) プラセボ群:30名(男性15名、女性15名)
倫理審査委員会	用賀アレルギークリニック臨床研究倫理審査委員会
UMIN ID	UMIN000043602

■試験食品組成表

内容物	UNIFINE 含有食品/粒	プラセボ/粒
UNIFINE	84.0mg*	--
デキストリン	--	84.0mg
結晶セルロース	54.6mg	
貝Ca	36mg	
ステアリン酸Ca	5.4mg	
内容量/形状	180.0mg/ハードカプセル	

*8-ヒドロキシソフラボン類として5.02mg含有

■Cognitrx評価項目

認知領域	簡単な意味	認知領域	簡単な意味
①神経認知インデックス(NCI)	総合記憶力・認知機能速度・反応時間・総合注意力・認知柔軟性の平均スコア	⑨処理速度	情報を素早く処理する力
②総合記憶力	言語記憶力と視覚記憶力の合計	⑩実行機能	規則や概念を理解し意思決定する力
③言語記憶力	言葉を記憶する力	⑪論理思考	抽象的なものを理論的に考える力
④視覚記憶力	図形を記憶する力	⑫ワーキングメモリー	短期的に記憶する力
⑤認知機能速度	視覚情報を素早く処理する力	⑬持続的注意力	注意力をコントロールし持続する力
⑥反応時間	指示に素早く反応する力	⑭単純注意力	長い時間注意を払う力
⑦総合注意力	注意を維持し正確に対応する力	⑮運動速度	細やかな動きを早く繰り返す力
⑧認知柔軟性	指示の変化に対応して処理する力		

■自覚症状アンケート

項目	回答スコア
問1 この1ヶ月の間で、あなたの健康状態はいかがですか	1=大変良い、2=良い、3=悪い、4=とても悪い
問2 この1ヶ月の間で、財布や鍵など物を置いた場所がわからなくなることがありましたか	1=全くなかった、2=1回あった、3=2回以上あった
問3 昨日最後に見たTV番組の内容を簡単に言うことができますか	1=できる、2=できない
問4 この1ヶ月の間で、周りの人から「あれ、それ、これ」が多くなったと言われましたか	1=言われていない、2=言われた
問5 この1ヶ月の間で、今日が何月何日かわからぬときがありましたか	1=全くなかった、2=1回あった、3=2回以上あった
問6 この1ヶ月の間で、言おうとしている言葉がすぐに出てこないことがありましたか	1=全くなかった、2=1回あった、3=2回以上あった
問7 この1ヶ月の間で、買い物に行ったときに、少し前に買ったものと同じものを買ってしまったことはありましたか	1=全くなかった、2=1回あった、3=2回以上あった
問8 この1ヶ月の間で、TV番組に出てくる人の名前が思い出せないことがありましたか	1=全くなかった、2=1回あった、3=2回以上あった

試験データ

UNIFINE®

(18)ヒト経口摂取による脳機能改善効果(ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験)つづき

<結果>

主解析(PPS)の結果、UNIFINE含有食品群では「神経認知インデックス(NCI)」、「総合記憶力」、「言語記憶力」、「認知柔軟性」、「実行機能」の認知領域において摂取前と比べて摂取12週後のスコアが上昇し、群内比較による有意差が確認された。

また、PPS解析の他に部分集団解析による評価も実施した。部分集団解析は、軽度及び初期の認知症と関連性の高い認知領域の記憶力及び注意力に着目し、総合記憶力、言語記憶力、視覚記憶力、総合注意力の標準化スコア110以上(=平均以上の高い機能)を除く被験者集団(UNIFINE含有食品群:8名、プラセボ群:9名)を対象にした。

部分集団解析の結果、摂取12週後の認知領域「神経認知インデックス(NCI)」、「総合記憶力」、「総合注意力」、「持続的注意力」においてUNIFINE含有食品群のスコアが高く、群間比較による有意差及び有意差傾向が認められた。

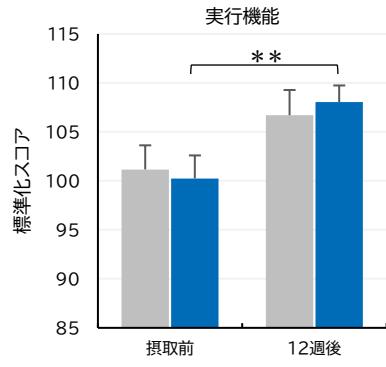
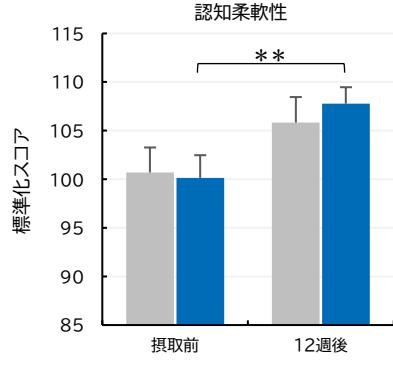
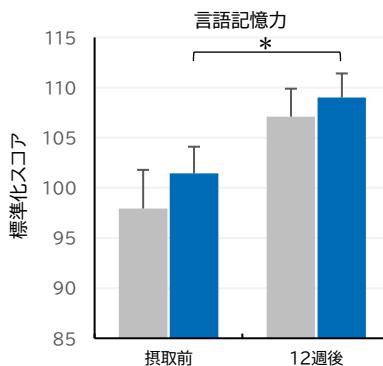
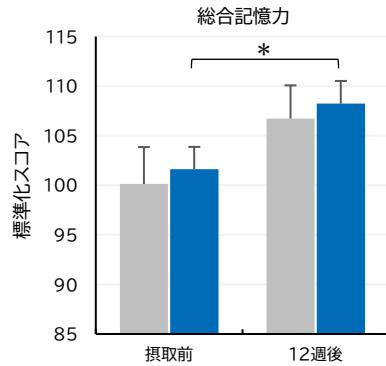
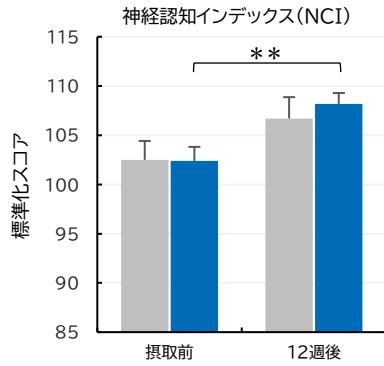
これらPPS解析及び部分集団解析によるCognitraxの結果から、UNIFINEを連続摂取することで記憶力と注意力の改善が示されたと考えられる。

自覚症状アンケートでは、問2、問3、問5、問8の摂取6週後及び12週後の群間比較にて有意差及び有意差傾向が認められた。これらは記憶力に関わる質問であり、UNIFINEを摂取し続けることにより記憶の定着が改善されていく傾向を示したと考えられる。

以上のことから、UNIFINEを連続で経口摂取することで、認知機能に対する有用性と改善が認められた。また、それに伴う自覚症状においても被験者から改善を示す回答を得られた。

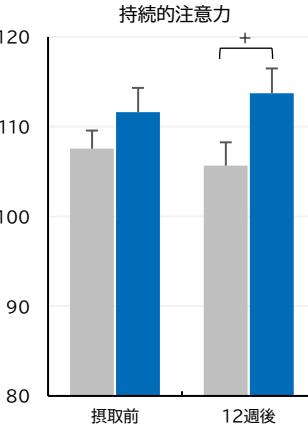
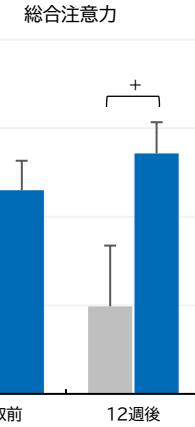
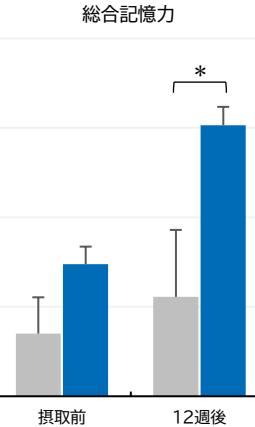
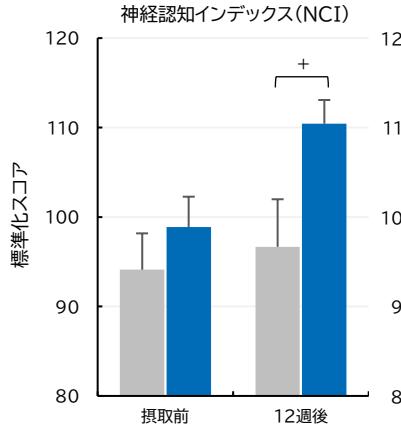
《PPS解析》 ■:プラセボ ■:UNIFINE含有食品群

*:P<0.05, **:P<0.01 (摂取前との群内比較)



《部分集団解析》 ■:プラセボ ■:UNIFINE含有食品群

+:P<0.1, *:P<0.05 (群間比較)

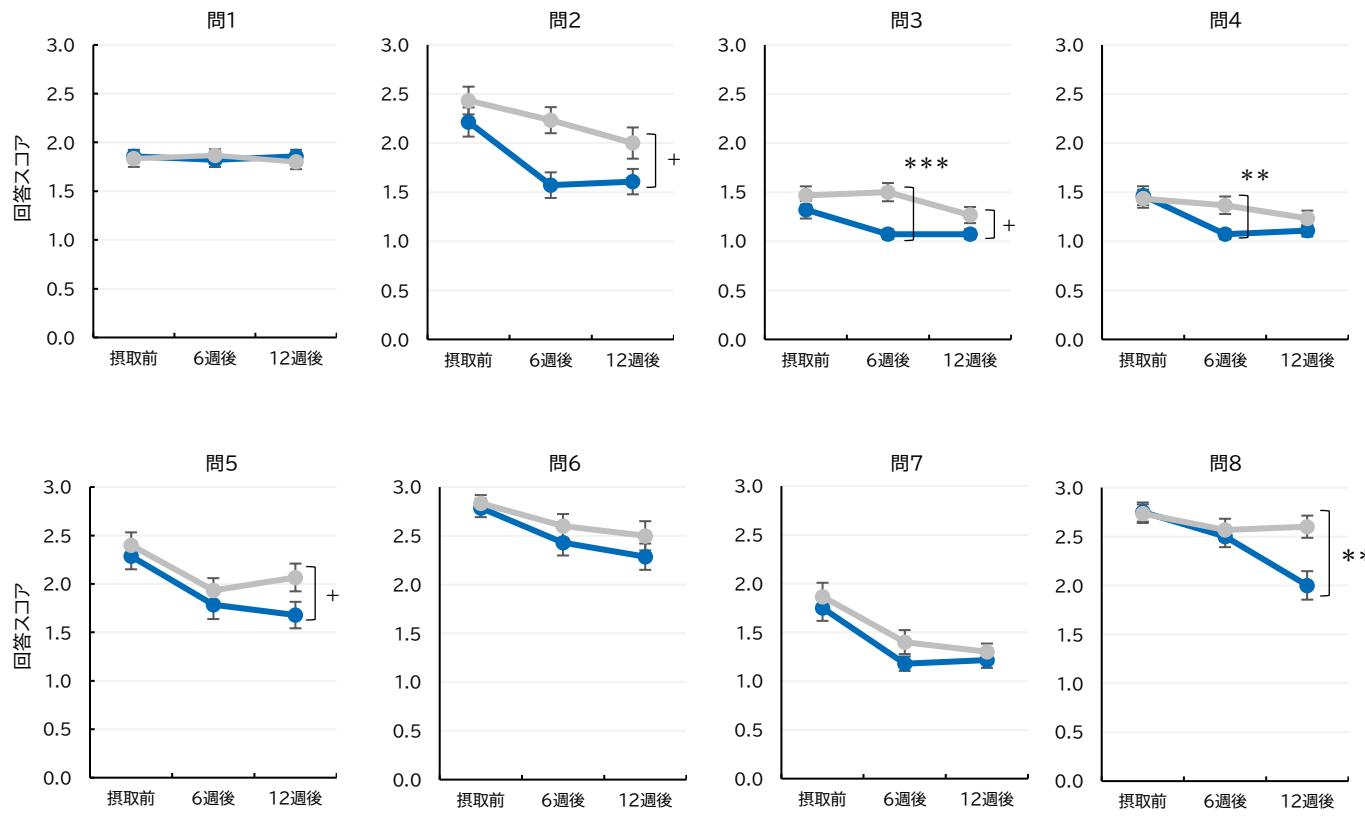


試験データ

UNIFINE®

(18)ヒト経口摂取による脳機能改善効果(ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験)つづき

《自覚症状アンケート》 ■: プラセボ ■: UNIFINE含有食品群 +: P<0.1, **: P<0.01, ***: P<0.001(群間比較)



(19)糖化脱毛に対する抑制効果(抜毛モデルマウスによる脱毛評価)

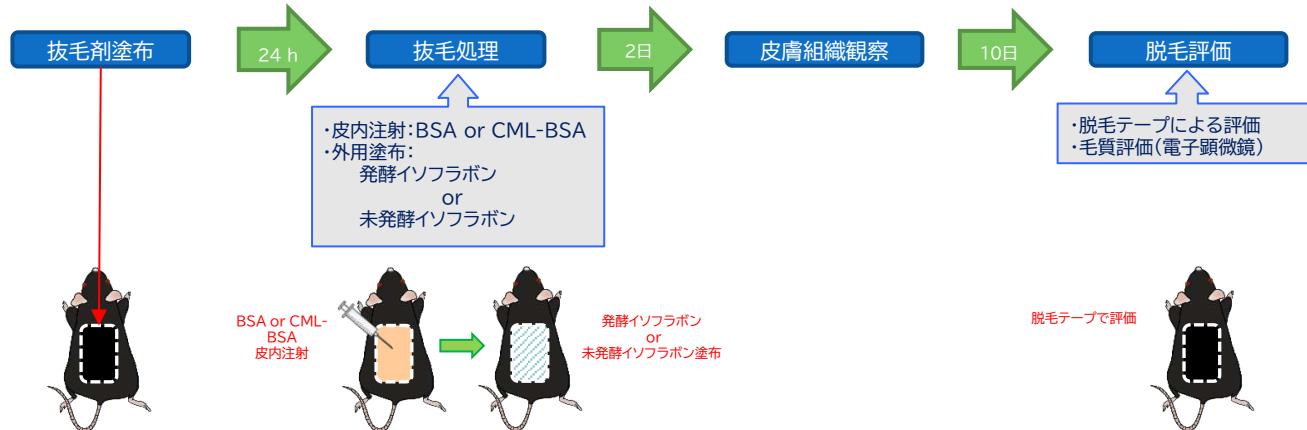
立命館大学との共同研究

<試験方法>

C57BL/6マウスの背中にセメダインバスコーカNを適量塗布し、24時間乾燥後にはがして背中の毛を強制抜毛することにより抜毛モデルマウスを作成した。その抜毛部位にウシ血清アルブミン(BSA:対照)またはAGEsとしてCML化されたBSA(CML-BSA)を皮内注射し、その後に発酵イソフラボンまたは未発酵イソフラボンを外用塗布した。その後に皮膚組織を観察、12日後に脱毛評価試験を実施した。

皮膚組織の観察は、背部皮膚を摘出しヘマトキシリン-エオジン(HE)染色することにより実施した。脱毛試験は脱毛テープEpilatを用いて実施した。

<試験タイムスケジュール>



試験データ

UNIFINE®

(19) 糖化脱毛に対する抑制効果(抜毛モデルマウスによる脱毛評価)つづき

1. 皮膚組織観察

HE染色による皮膚組織画像を右に示す。また、参考として毛包形成過程の模式図を示す。

BSA注射(A)とCML-BSA注射(B)の比較をした結果、BSAでは毛包形成過程の初期における毛包形成細胞の凝集が確認されたが(A矢印)、CML-BSAでは毛包形成細胞の凝集が阻害された。また、CML-BSAによって初期毛包形成にダメージを与えた状態で未発酵イソフラボン塗布(C)または発酵イソフラボン塗布(D)の効果を比較をした結果、未発酵イソフラボン塗布ではCML-BSAによる初期毛包形成阻害ダメージに対する改善効果は確認されなかったが、発酵イソフラボン塗布では組織学的に初期毛包形成が改善されることがわかった(D矢印)。

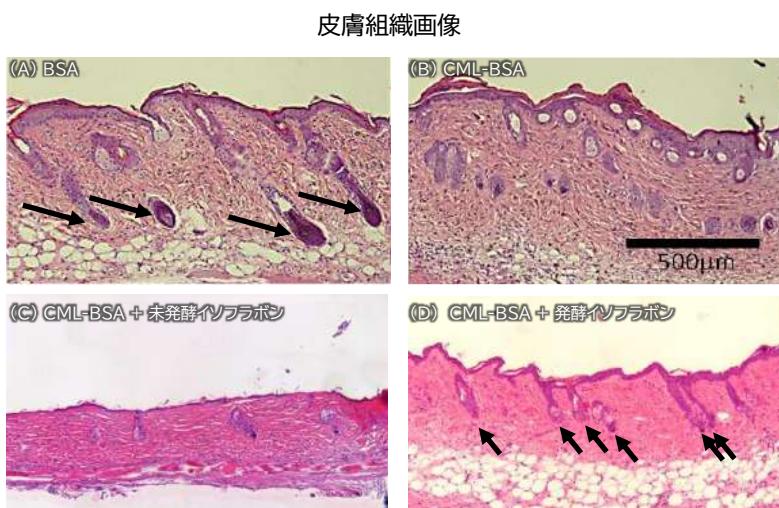
2. 脱毛および毛質への影響

CML-BSA注射によって初期毛包形成にダメージを与えた状態で未発酵イソフラボン塗布または発酵イソフラボン塗布の脱毛および毛質に対する影響を比較した。

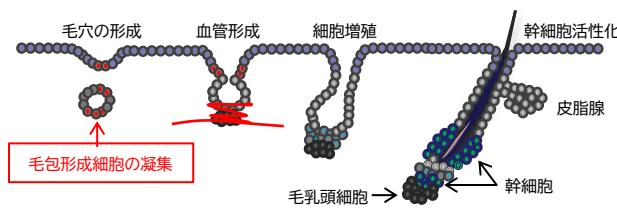
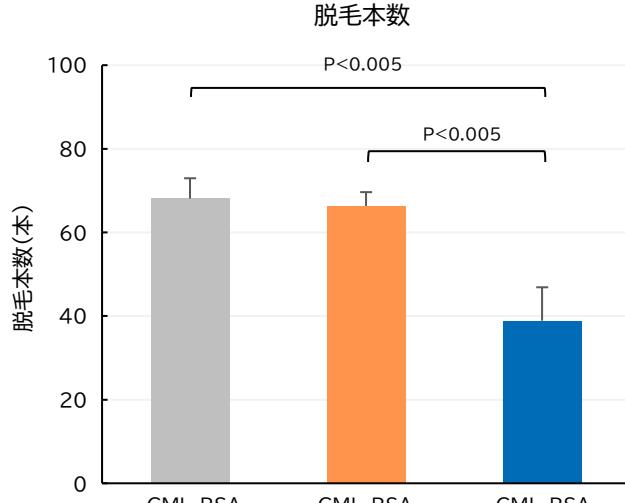
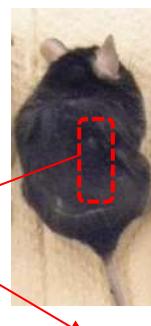
その結果、未発酵イソフラボン塗布ではCML-BSAによる脱毛亢進を抑制する効果は確認されなかったが、発酵イソフラボン塗布では脱毛亢進を抑制し脱毛本数が有意に減少した。

また、脱毛テープで抜けた毛を電子顕微鏡観察したところ、未発酵イソフラボン塗布ではCML-BSAによるキューティクルのダメージを改善する効果は確認されなかったが、発酵イソフラボン塗布では毛幹部が滑らかで明確なキューティクル改善効果が観察された。

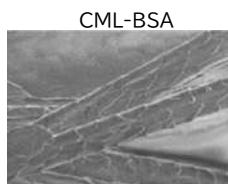
以上の試験結果から、発酵イソフラボンは、糖化によって引起される毛包形成ダメージおよびそのダメージによる脱毛亢進を抑制することが確認され、加齢に伴う糖化脱毛の予防に期待できる。



参考:毛包形成過程

CML-BSA
+ 未発酵イソフラボンCML-BSA
+ 発酵イソフラボン

毛質画像



試験データ

UNIFINE®

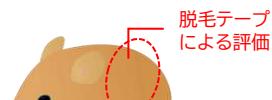
(20) 経口摂取における脱毛抑制効果および毛質改善効果(糖尿病モデルマウスによる評価)

2型糖尿病モデルであるKK-Ayマウス(茶毛)を用いてUNIFINEの経口摂取による脱毛抑制効果について評価した。

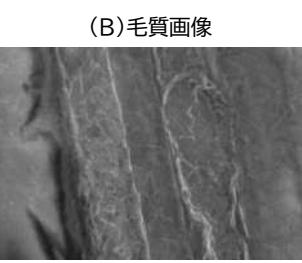
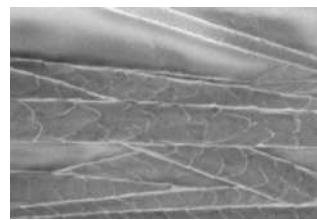
8週齢雄KK-Ayマウス(日本クレア)を1週間の馴化後、普通食(CRF-1:オリエンタル酵母株)を摂取させた対照群とCRF-1に2%のUNIFINEを混餌した飼料を摂取させた試験群について脱毛テープEpilatを用いた脱毛試験を実施した。摂取期間は8週間とした。

2型糖尿病モデルのKK-Ayマウスは体毛が茶色である。図Aに示すようにUNIFINEの連続経口摂取の結果、脱毛防止効果が認められ、また、脱毛テープで抜けた毛を電子顕微鏡観察したところ、毛質改善効果も確認できた(図B)。

このことからUNIFINEの経口摂取により生体内、特に皮膚における糖化ダメージを抑え、美肌のみならず頭皮における脱毛リスクを軽減することが期待される。



対照群:

試験群:
(UNIFINE摂取)

(21) 経口摂取における育毛改善効果(糖尿病モデルマウスによる評価)

ストレプトゾシン(STZ)誘発糖尿病モデルマウスを用いた育毛試験を実施した。

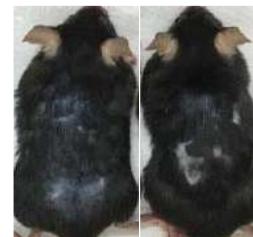
C57BL/6マウス10週齢雄を1週間の馴化後、普通食(CRF-1:オリエンタル酵母株)を摂取させた対照群とCRF-1に2%のUNIFINEを混餌した飼料を摂取させた試験群に分け、摂取開始の1週間後にSTZ100mg/kg体重を腹腔内投与した。また、普通食摂取でSTZ無投与群も同時に設けて実施した。STZ投与の9週間後に試験(19)と同様の抜毛処理を行い、その後の育毛速度を観察した。普通食摂取の対照群ではSTZ投与による育毛速度の低下が確認されたが、UNIFINE摂取の試験群では、STZ投与による育毛速度の低下は認められずSTZ無投与の正常な対照群とほぼ同等であった。

このことから、生体内、特に皮膚における糖化ダメージを抑え脱毛リスクを軽減するだけではなく、育毛改善効果が期待される。

抜毛処理 5日後



12日後



19日後

対照群(STZ-):
普通食、STZ無投与対照群(STZ+):
普通食、STZ投与試験群(STZ+, UNIFINE):
2%UNIFINE配合飼料、STZ投与

試験データ

UNIFINE®

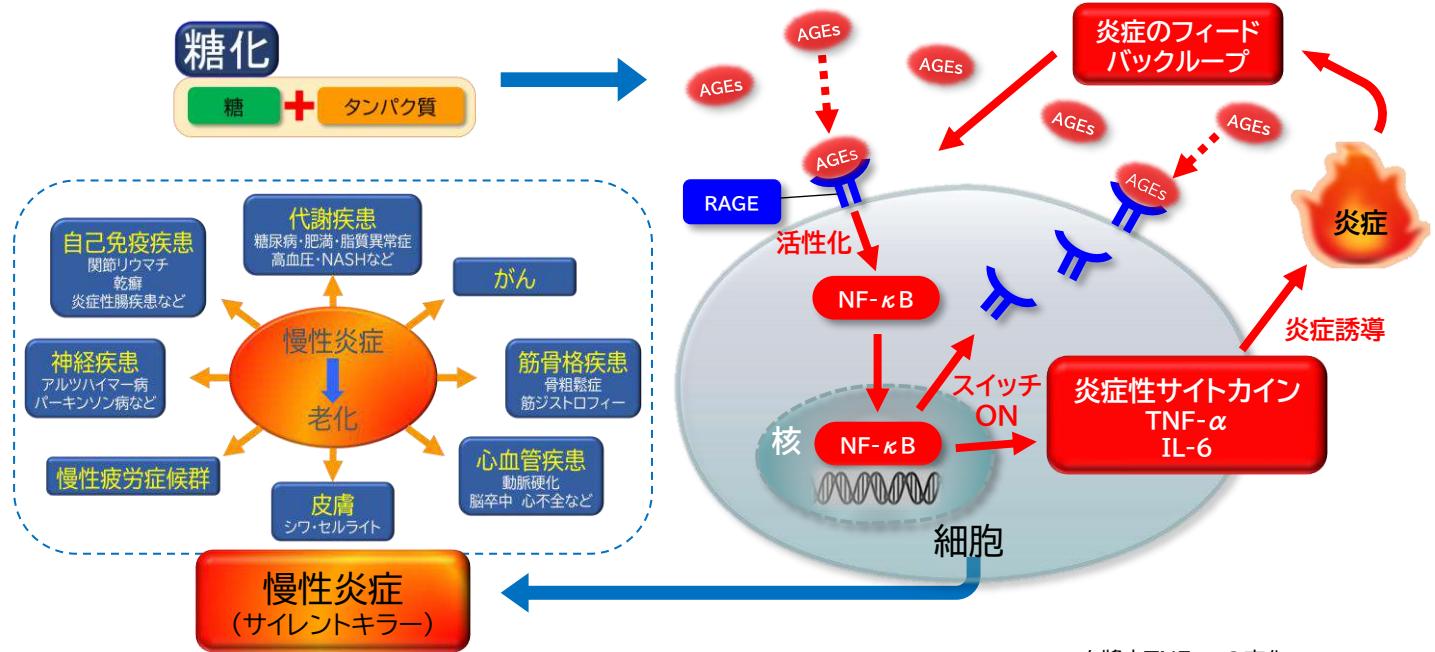
(22) 糖化ストレスによる炎症反応に対する抑制効果(抗炎症効果)

AGEs-RAGE結合による慢性炎症のメカニズム

RAGE(Receptor for Advanced Glycation Endproducts)とは、糖化反応によって生成するAGEsの受容体である。RAGEは血管、腎臓、肺、皮膚、マクロファージなど多くの組織細胞の表面に存在する。AGEsがRAGEに結合すると細胞内の転写因子と呼ばれるタンパク質(NF- κ B)が活性化され、炎症を起こすシグナルが入ることによって炎症の原因となるタンパク質(炎症性サイトカイン:TNF- α , IL-6など)が生成される。またこの時、同時にRAGEの生成も促進される。その結果、炎症のフィードバックループが生じ、慢性炎症が引き起こされ細胞及び組織障害に至る。つまり、糖化ストレスは慢性炎症の原因となる(下図)。

この慢性炎症は『サイレントキラー』とも言われ、気付かぬうちに体内で進行し、がん、糖尿病、動脈硬化、アルツハイマー病、免疫機能の低下など多くの疾病的発症や進行、さらには老化に繋がることから医学界でも注目を集めている。

従って、体内でAGEsを作らせない、できてしまったAGEsを分解して減らすことが健康維持に非常に重要である。



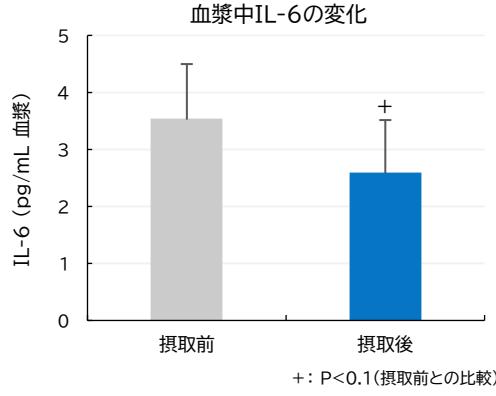
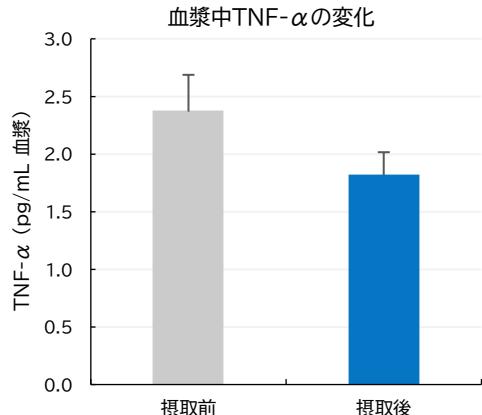
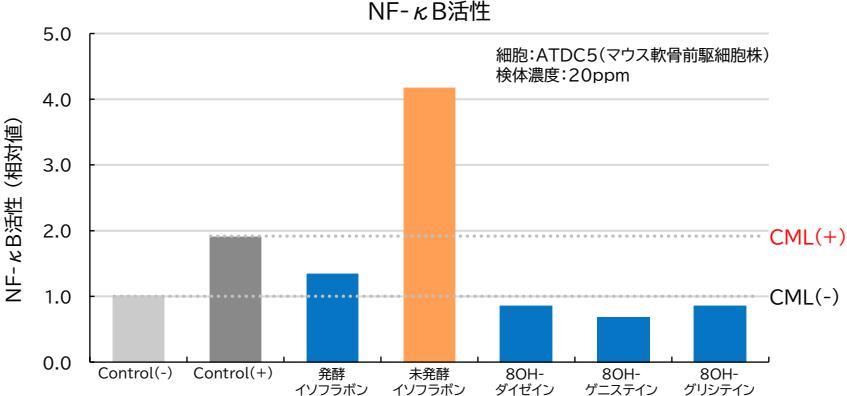
<試験方法>

- ・被験者: 健康な成人男女9名(女性6名、男性3名)
- ・UNIFINE100mg/日摂取 (8-ヒドロキシイソフラボン類として6.1mg)
- ・摂取期間: 16週間
- ・試験デザイン: 試験食摂取の前後比較試験

摂取前、摂取16週間後において採血し、血漿を分取後、炎症性サイトカイン(TNF- α , IL-6)の濃度を測定した。

UNIFINEの連続摂取により血漿中TNF- α , IL-6はいずれも減少する傾向が確認された。前述のようにUNIFINE連続摂取により血中および皮膚のAGEsが経時に有意に減少することが確認されていることから、UNIFINEはAGEs-RAGE結合に起因する慢性炎症を抑えることで、老化および加齢性疾患の発症を抑えることが期待できる。

また、ATDC5(マウス軟骨前駆細胞株)を用いたAGEs(CML)誘導によるNF- κ B活性化試験では、発酵イソフラボンおよび各8-ヒドロキシイソフラボン類がNF- κ B活性化を抑制することを確認している。このことから発酵によって生成される8-ヒドロキシイソフラボン類が抗炎症作用の有効成分の一つであると考えられる。



試験データ

UNIFINE®

(23)メタボリックシンドローム改善効果(抗肥満効果)

立命館大学との共同研究

1. 抗肥満効果(高脂肪食負荷試験)

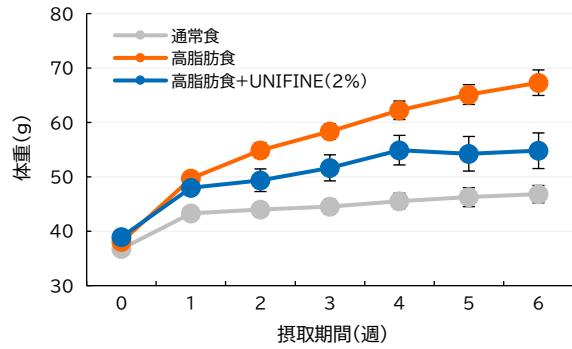
<試験方法>

ddYマウス(10週齢雄)を1週間の馴化ののち3群に分け、通常食、高脂肪食、高脂肪食にUNIFINE2%を配合した混餌(高脂肪食+UNIFINE2%)の各飼料を投与した。投与期間は6週間、自由摂取とした。

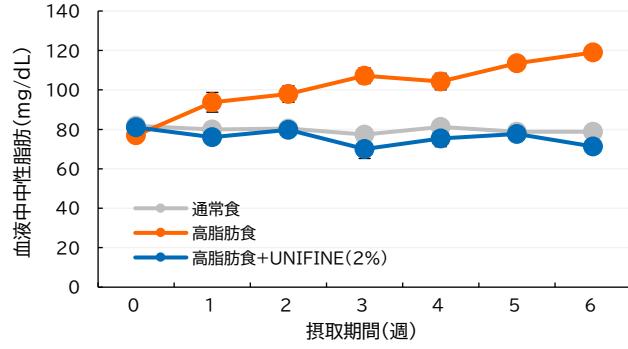
<結果>

高脂肪食群は、通常食群に比べ、明確に体重、並びに血液中中性脂肪、血液中総コレステロール及び血糖値のいずれのパラメーターも経時的に増加したのに対して、高脂肪食+UNIFINE2%群は顕著に体重増加を抑制し、各パラメーターにおいても高脂肪食摂取による増加を顕著に抑制した。このことから、UNIFINEは肥満防止効果が期待される。

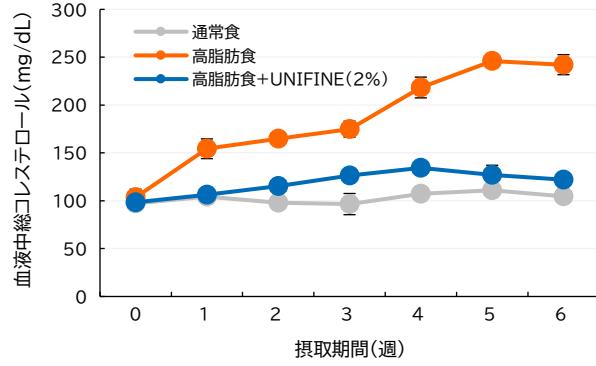
体重変化



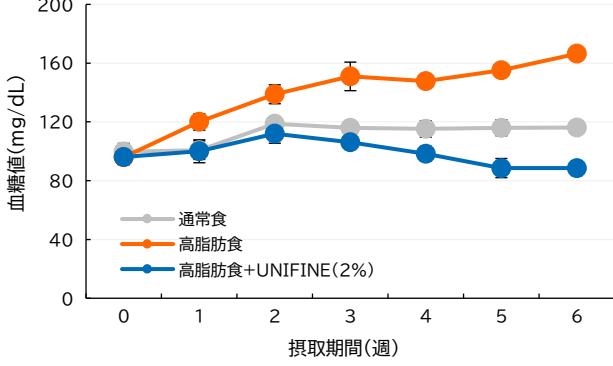
中性脂肪変化



総コレステロール変化

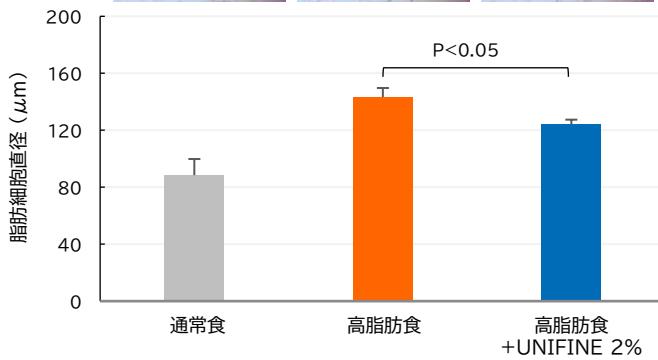
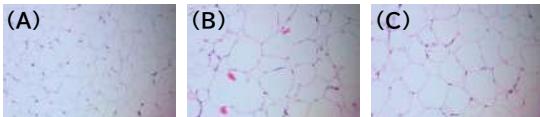


血糖値変化

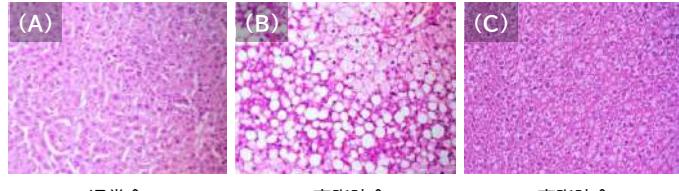


各飼料を6週間投与したのち脂肪組織を病理解析したところ、通常食群(A)は正常な組織像を示したのに対して、高脂肪食群(B)は肥大化した脂肪細胞を多領域に観察した。これに対し、高脂肪食+UNIFINE 2%群(C)は、通常食群ほどは改善していなかったが、脂肪細胞の直徑測定試験により有意に小型化していることが確認された。このことから、UNIFINEは体脂肪蓄積を予防する効果が期待される。

脂肪組織画像



肝臓組織画像



通常食 高脂肪食 高脂肪食+UNIFINE 2%

試験データ

UNIFINE®

(24) メタボリックシンドローム改善効果(抗糖尿病効果)

1. 抗糖尿病効果(α -グルコシダーゼ阻害作用・DPP4阻害作用) キール大学/シクロケム社

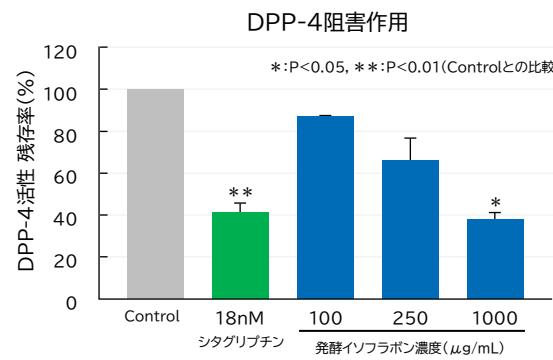
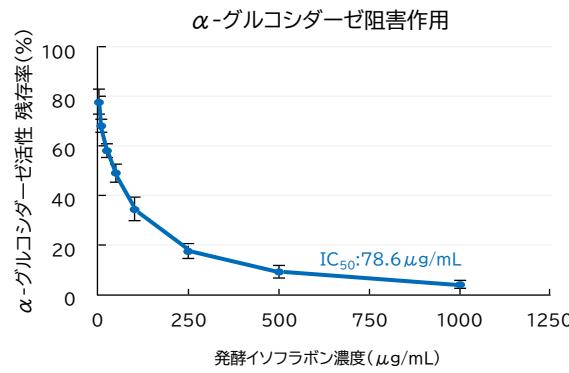
α -グルコシダーゼはマルトースやスクロースなどの二糖類を単糖へと加水分解する酵素である。この α -グルコシダーゼの働きを阻害することで単糖への分解を抑制することができ、結果血糖値の上昇を穏やかにすることが期待できる。またDPP-4(dipeptidyl peptidase-4)はインスリン分泌を促すインクレチニンを分解する酵素であるが、DPP-4を阻害することができれば血液中におけるグルコースの取り込みが促進され、血糖値上昇を抑制することが可能となる。

<試験方法>

α -グルコシダーゼ阻害作用は α -グルコシダーゼによる加水分解を受けて生じるp-ニトロフェニル- α -D-グルコピラノシド分解産物の吸光度が α -グルコシダーゼ活性に比例することを利用して、発酵イソフラボンを加えた際の吸光度測定から求めた。一方のDPP-4阻害作用は、DPP-4 inhibitor screening kitを使用して反応時間30分における阻害率を求めた。なお、陽性対照にはDPP-4阻害薬として知られるシタグリップチンを使用した。

<結果>

発酵イソフラボンは濃度依存的に α -グルコシダーゼ阻害作用およびDPP-4阻害作用があることが確認された。以上のことから、発酵イソフラボンは血糖値の上昇を穏やかにさせ、糖尿病リスクを軽減させることができると期待できる。



2. 抗糖尿病効果(SGLT1を介したグルコース輸送の阻害作用) キール大学/シクロケム社

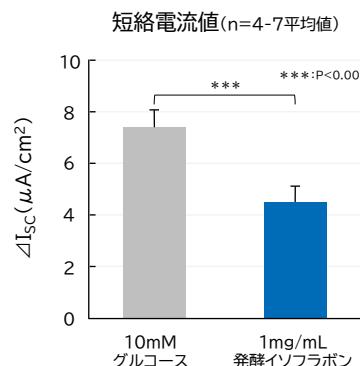
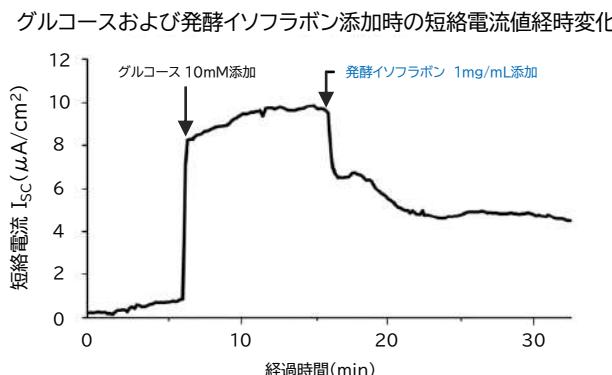
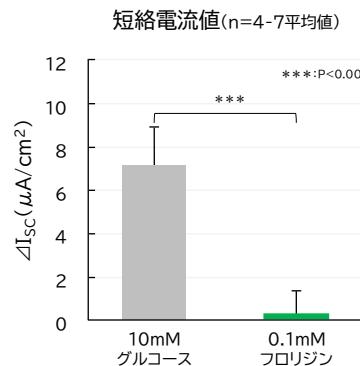
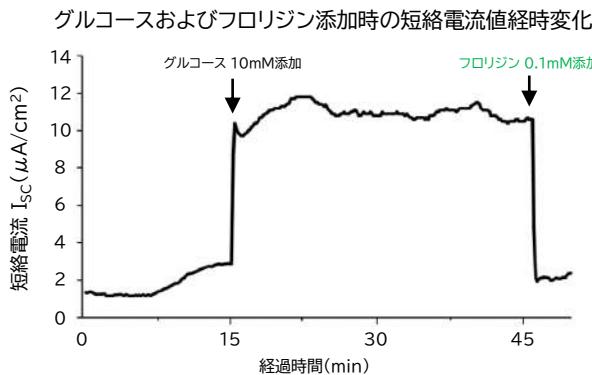
腸管上皮に分布するSGLT1(sodium-dependent glucose transporter 1)は、小腸管腔側のグルコースをナトリウムイオンと共に輸送する共役輸送体である。このSGLT1を阻害することで消化管からのグルコース吸収が抑制され、結果食後高血糖が改善される。

<試験方法>

SGLT1を介したグルコース輸送の阻害作用をCaco-2/PD7細胞を用いたUssing-chamber法により得られる短絡電流を測定することで評価した。具体的にはグルコースおよびSGLT1阻害剤であるフロリジンまたは発酵イソフラボンの添加により誘発される短絡電流値と各試料添加時の平均短絡電流値を調べた。

<結果>

SGLT1阻害剤であるフロリジン添加時における短絡電流値の変化と同様に、発酵イソフラボン添加時においてもグルコース添加直後の短絡電流値よりも低く抑えられていることから、発酵イソフラボンはSGLT1によるグルコース輸送を阻害し、消化管からのグルコース吸収を抑制することが期待される。



試験データ

UNIFINE®

(24)メタボリックシンドローム改善効果(抗糖尿病効果) (つづき)

3. 抗糖尿病効果(CRP産生抑制作用) キール大学/シクロケム社

CRP(C-reactive protein)は炎症や細胞の組織破壊に伴い増加するタンパク質であり炎症マーカーとして利用されている。特に2型糖尿病の発症においては、脂肪組織での慢性炎症によるインスリン抵抗性や膵臓β細胞の慢性炎症によるインスリン分泌能低下および膵臓β細胞量低下が関与していると考えられており、実際に肥満糖尿病患者ではCRPの上昇が認められるとの報告もあることから、炎症の抑制は抗糖尿病効果において重要である。

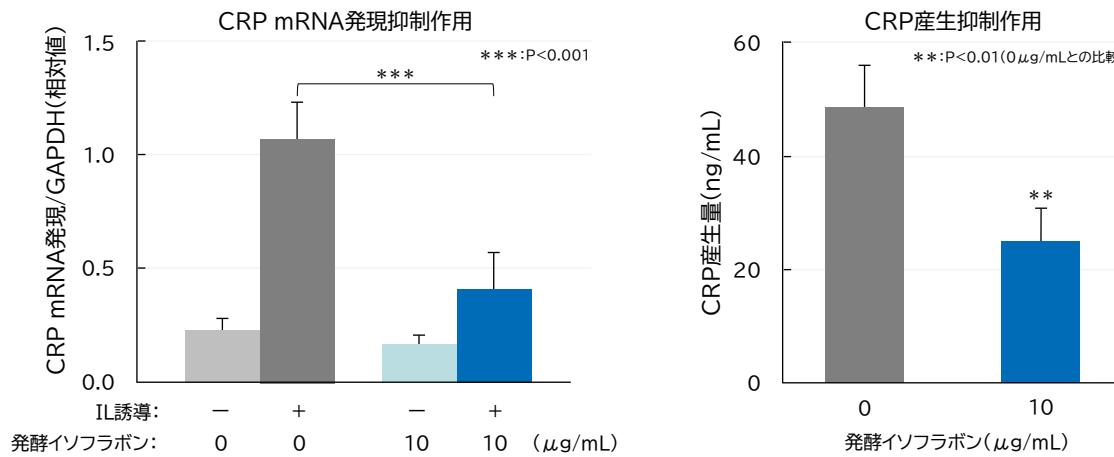
<試験方法>

炎症マーカーであるCRPの産生抑制作用を評価するため、HepB3細胞(ヒト肝癌細胞)を使用した。発酵イソフラボンの添加有無におけるHepB3細胞からのCRP mRNAの発現量をqRT-PCRで、またCRP量をELISA法にてそれぞれ測定した。なお、CRPの誘導にはIL-1 β およびIL-6を用いた。

<結果>

発酵イソフラボンはIL-1 β およびIL-6によって誘導されたCRP mRNAの発現量を抑制し、さらにCRP生成量も抑えることが確認された。

以上の結果から、発酵イソフラボンは抗炎症作用による糖尿病発症リスクを低減させることが期待される。



4. 抗糖尿病効果(経口ブドウ糖負荷試験)

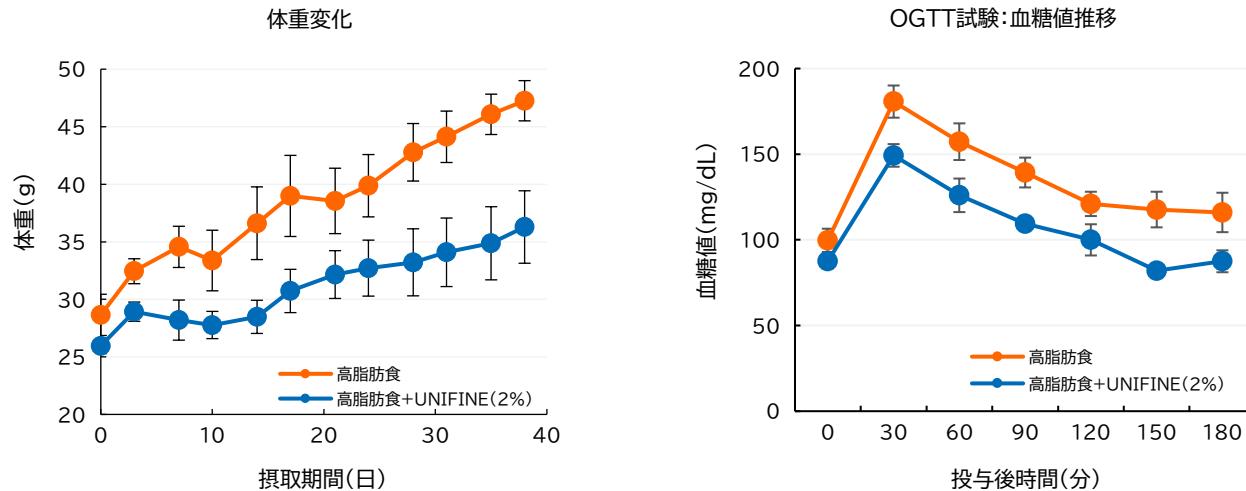
<試験方法>

C57BL/6Nマウス(10週齢雄)を1週間の馴化ののち、高脂肪食または高脂肪食にUNIFINE2%を配合した混餌(高脂肪食+UNIFINE2%)の各飼料を投与した。投与方法は自由摂取とした。それぞれの飼料を約6週間投与したのち24時間の絶食後、経口ブドウ糖負荷試験(OGTT試験)を実施した。

<結果>

ddYマウスを使用した(23)高脂肪食負荷試験と同様に、UNIFINEは、高脂肪食摂取による体重増加を有意に予防した。この条件下で、OGTT試験したところ、高脂肪食+UNIFINE 2%群は、糖負荷後30分の血糖値の最高血中濃度、及びその後の速やかな血糖値の低下を示した。

のことから、UNIFINEはインスリン抵抗性の改善および耐糖能の低下を抑制することにより、抗糖尿病効果が期待される。



試験データ

UNIFINE®

(24)メタボリックシンドローム改善効果(抗糖尿病効果) (つづき)

5. 抗糖尿病効果(2型糖尿病モデルKK-Ayマウス試験)

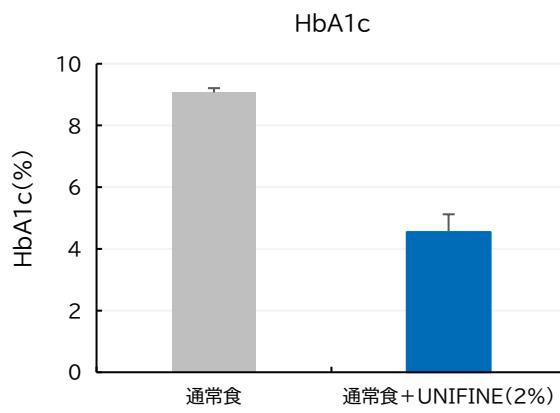
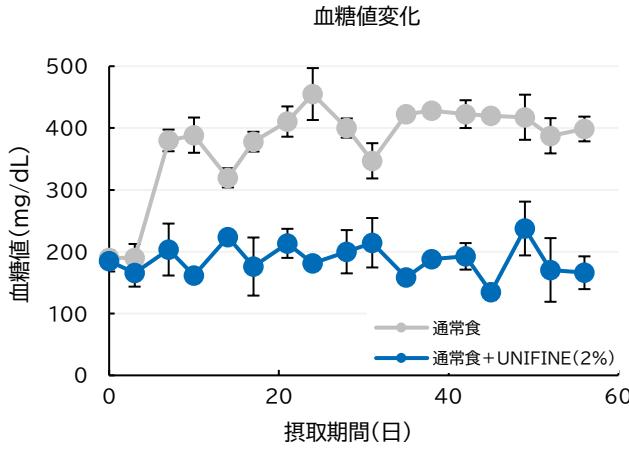
<試験方法>

2型糖尿病モデルであるKK-Ayマウスを用いて、UNIFINEの効果を調べた。通常食または通常食にUNIFINE2%を配合した混餌(通常食+UNIFINE2%)の各飼料を投与した。投与期間は8週間、自由摂取とし、経時的な血糖値の推移および8週後のHbA1c値を測定した。

<結果>

血糖値の経時的推移を確認したところ、通常食群では、およそ1週間ほど経過後から高血糖値を示したのに対し、通常食+UNIFINE2%群では、血糖値の上昇は見られず、ほぼ200mg/dLで推移した。また、およそ1ヶ月前の血糖状態を反映するHbA1c値は、UNIFINE摂取により顕著に抑制された。

このことから、UNIFINEは耐糖能改善による2型糖尿病改善効果が期待される。



(25)脂肪由来間葉系幹細胞への作用 ~幹細胞増殖・エクソソーム産生促進作用~

エクソソームとは様々な細胞が分泌する遺伝子情報(mRNA、miRNAなど)が含まれている直径100nmほどの小胞である。エクソソームは隣り合った細胞だけではなく、遠い細胞にも情報を届け、細胞間の情報伝達に重要な役割を担っている。

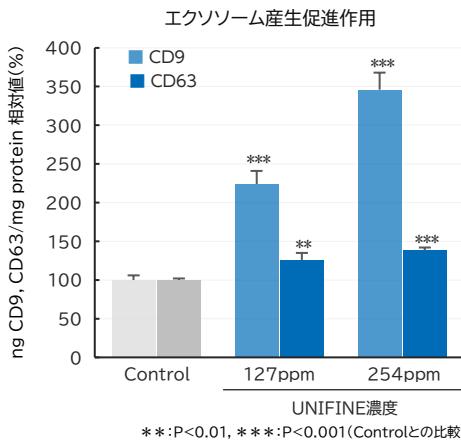
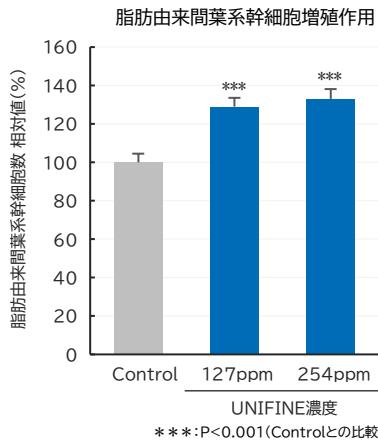
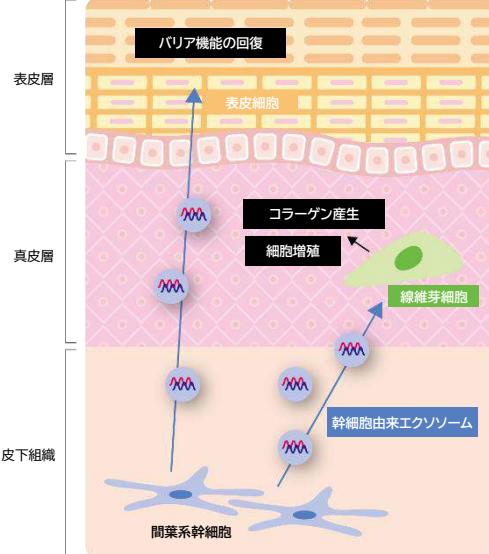
皮下組織に存在する脂肪幹細胞は自己複製能及び多分化能を持つ間葉系幹細胞の一種である。脂肪由来間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームが皮膚に存在する細胞に取り込まれると、その細胞の機能を制御する。表皮細胞においてはバリア機能の回復、また真皮線維芽細胞においては細胞の増殖およびコラーゲンの産生を促進するといった様々な機能を発揮する。さらに、脂肪由来間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームが細胞の老化抑制作用も有することが報告されている。従って、脂肪由来間葉系幹細胞を活性化させることによって、エクソソームが多く分泌され、エクソソームを介する抗シワやたるみ改善及び老化抑制といった若返りのアンチエイジング効果を期待することができる。

1. 脂肪由来間葉系幹細胞の増殖能

脂肪由来間葉系幹細胞を用いた細胞増殖試験の結果、UNIFINEは濃度依存的に細胞増殖を促進させることができた。

2. エクソソームの産生促進作用

脂肪由来間葉系幹細胞をUNIFINE添加培地で培養した後、その培養上清を回収した。培養上清中のエクソソーム特異的マーカーであるCD9及びCD63を用いて評価した。その結果、UNIFINEは濃度依存的にエクソソーム産生を促進させることができた。



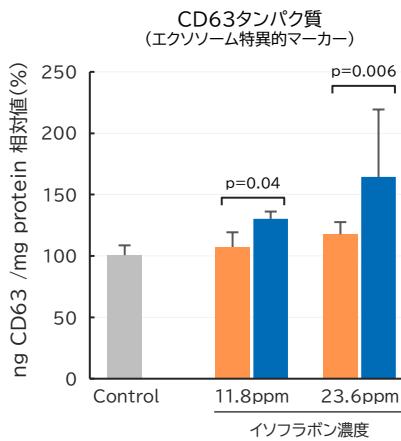
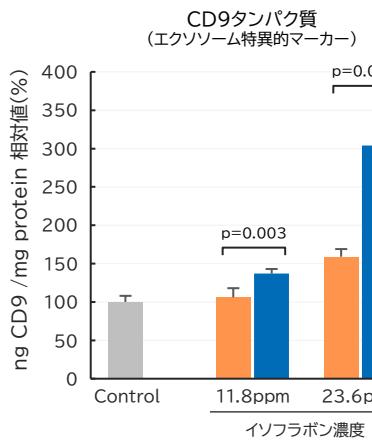
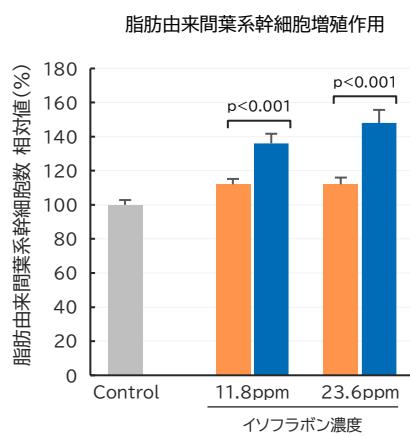
試験データ

UNIFINE®

(25) 脂肪由来間葉系幹細胞への作用～幹細胞増殖・エクソソーム産生促進作用～(つづき)

3. 発酵イソフラボンと未発酵イソフラボンの比較

8-ヒドロキシイソフラボン類を含む発酵イソフラボンとそれらを含まない未発酵イソフラボンにおいて幹細胞増殖能およびエクソソーム産生能を評価した結果、ともに発酵イソフラボンの方が高い効果を示した。

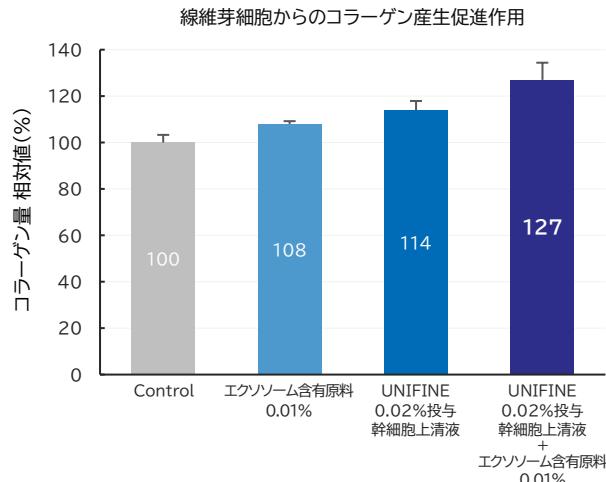


(26) エクソソーム含有原料との併用による線維芽細胞からのコラーゲン产生促進作用

脂肪由来の間葉系幹細胞をUNIFINE含有培地で培養した後、その培養上清を回収し、得られたエクソソーム含有培養上清とエクソソーム含有原料とを同時に正常ヒト真皮線維芽細胞へ添加した際のコラーゲン产生促進効果について評価した。結果については、水を添加した場合の線維芽細胞からのコラーゲン产生量(Control)を100とした場合の相対値で示した。

その結果、UNIFINEを投与した脂肪由来幹細胞培養上清とエクソソーム含有原料を同時に与えた線維芽細胞では、それぞれを単独投与した場合よりも高いコラーゲン产生促進作用(シナジー効果)が確認された。

以上のことから、UNIFINEはエクソソームを介した肌のハリや弾力の向上に寄与することが期待される。



各種データ

栄養成分 (100gあたり)	
エネルギー	413 kcal
たんぱく質	1.3 g
脂質	5.3 g
炭水化物	90.0 g
食塩相当量	0.056 g
ナトリウム	21.9 mg

安全性試験	結果(大豆エキス発酵物として)
急性経口投与毒性試験	LD ₅₀ 2000mg/kg体重以上(マウス)
小核試験	陰性(マウス)

【参考】試験データ濃度換算

試験データに記載の「発酵イソフラボン」は「UNIFINE」として以下の換算となる。

換算例) 発酵イソフラボン:1μg = UNIFINE:約4μg

発酵イソフラボン:1mg = UNIFINE:約4mg

発酵イソフラボン:1% = UNIFINE:約4%

UVケア美容、美白、血管老化防止、
メタボリックシンドローム対策、口腔ケア、
エクソソーム産生促進、抗アレルギー対応素材

ローズクリスタ(バラ花びら抽出物)シリーズ
食品・機能性食品用

ROSE CRYSTA®

ROSE CRYSTA®-70

ローズクリスタ

ROSE CRYSTA、ROSE CRYSTA-70
は、バラ花びらポリフェノールを含む
機能性食品素材です。美容のためのUV
対策、メタボリックシンドローム対策、
口腔ケアおよびアレルギー対策素材として
ご利用いただけます。



食べるUVケア美容・美白素材として

- チロシナーゼを阻害することでメラニンの生成を抑え、肌を白く保ちます。
- コラゲナーゼ阻害、ヒアルロンダーゼ阻害、エラスター阻害作用により細胞外マトリックス成分の分解を抑え、ハリを保ち、シワを抑えます。
- 肌の光老化を抑えハリを保ちます。
- 経口摂取することで紫外線によるメラニン生成を抑え、肌を白く保ちます。またハリも保ちます。
- 間葉系幹細胞増殖作用及びエクソソーム産生促進作用を有することから、エクソソームを介した美容効果を発揮することが期待されます。

メタボ対策素材として

- α -グルコシダーゼ阻害効果により、食後の血糖値の急激な上昇(血糖値スパイク)を抑えます。
- リパーゼを阻害することにより、食事中の脂肪の吸収を抑えます。
- 連続摂取することで肥満および体脂肪蓄積を抑制する効果が確認され、脂質代謝を改善する効果が期待されます。(特許第7024965号)
(岐阜大学との共同研究)
- 連続摂取により脂質異常症の予防効果が期待されます。
- 血管内皮機能を改善し血管の老化を防ぐことが期待されます。
(日本獣医生命科学大学との共同研究)

口腔ケア素材として

- 歯周病菌 *P.gingivalis* や虫歯原因菌 *S.mutans*に対する抗菌性があります。

I型アレルギー対応素材として

- I型アレルギーには、花粉症などのアレルギーや、アトピー性皮膚炎などが含まれます。
- IgE-IgE受容体の結合を抑え、ヒスタミンの遊離を抑えることで、アレルギー症状を出にくくします。
- メカニズムの異なるアカジソエキス、乳酸菌などとの併用が可能です。

抗酸化素材として

- DPPHラジカル消去、OHラジカル消去、脂質酸化抑制などの抗酸化活性があります。

製品名	ROSE CRYSTA	
名称	バラ花びら抽出物加工食品	
原材料表示例	バラ花びら抽出物、デキストリン	
使用目安量	500~1000mg/日(機能性食品用途) 50~100 mg/日(飲料、菓子等一般食品配合例)	
内容量	1kg/アルミ袋	
保存方法	直射日光、高温多湿を避けて保存	
賞味期限	製造日より3年間	
規格項目	規格	試験法
性状	紫又は茶褐色の粉末	官能検査法
香味	わずかな香味あり	官能検査法
オイゲニイン	40mg/100g以上	HPLC法
ポリフェノール含有量	8%以上	没食子酸を標準品としたフォーリン・チオカルト法
水分	8.5%以下	常圧加熱乾燥法
重金属(Pbとして)	20ppm以下	硫化ナトリウム比色法
ヒ素(As ₂ O ₃ として)	2.0ppm以下	原子吸光法
一般生菌数	3000個/g以下	混釀平板培養法
大腸菌群	陰性	BGLB法
カビ・酵母	300個/g以下	AOAC法(ペトリフィルム法)

製品名	ROSE CRYSTA-70	
名称	バラ花びら抽出物	
原材料表示例	バラ花びら抽出物	
使用目安量	100 mg/日	
内容量	1kg/アルミ袋	
保存方法	直射日光、高温多湿を避けて保存	
賞味期限	製造日より4年間	
規格項目	規格	試験法
性状	赤紫～赤褐色の粉末	官能検査法
香味	特徴的な香味あり	官能検査法
ポリフェノール含有量	70%以上	没食子酸を標準品としたフォーリン・チオカルト法
水分	8.5%以下	常圧加熱乾燥法
重金属(Pbとして)	20ppm以下	硫化ナトリウム比色法
ヒ素(As ₂ O ₃ として)	2.0ppm以下	ICP発光分析法
一般生菌数	3000個/g以下	混釀平板培養法
大腸菌群	陰性	BGLB法
カビ・酵母	300個/g以下	AOAC法(ペトリフィルム法)

イントロダクション

バラ花びら抽出物

バラは、ヨーロッパから中東、アジアを原産とするバラ科バラ属の植物で、非常に品種が多い植物です。バラ科植物には、ナシ、リンゴ、サクランボ、イチゴなども属しており、非常に範囲が広い。一般的に日本で「バラ」という場合、八重咲きのものを指すことが多いですが、*Rosa rugosa*（ハマナス）など、一重咲きのものも少なくなく、大きさ、色も様々です。原種と呼ばれるバラは、*Rosa gallica*（ガリカ）、*Rosa centifolia*（ケンテフォーリア）、*Rosa damascena*（ダマスカス）などを指しており、主に観賞バラ・園芸バラの元となる種の起源として利用されてきました。結果として「オールドローズ」、「モダンローズ」などに見られる品種改良がなされてきましたが、現代でも、新品種の開発は盛んで、中でも「青バラ」は永遠のテーマとして遺伝子組換え技術も利用され、研究が進められています。

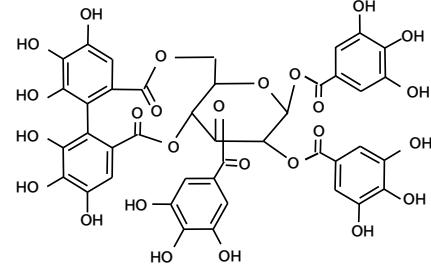
観賞・園芸用としてのバラの一方で、ヨーロッパでは、古くからバラの花びらを紅茶に浮かべ、その味と香りを楽しむ習慣があります（ローズティー）。また、ケンテフォーリアやダマスカスローズなどのバラから抽出した「精油」は非常に高価で、非常によい香りがするため、香料として現在でも貴重なものとされています。このように、観賞・園芸用だけでなく食品や香料としての歴史も長く、また、豪華さや美しさといった非常によいイメージの植物として定着しています。バラ花びらに含まれる成分としてもっとも有名なものとしては、ポリフェノールと香気成分です。香気成分は主に有機溶媒や水蒸気中に抽出され、香りの元となっています。成分の同定も進んでおり、ゲラニオールやシトロネロールは食品添加物としても認められており、体からこれらの成分を蒸散させるための食品もつくられています。また、ポリフェノール類では比較的抽出のしやすい花びらや蕾を利用した抽出物が多く、特にバラ花びらにはタンニン類が多いことが分かっています。

*Rosa centifolia**Rosa rugosa*

ポリフェノールとオイゲニイン (Eugenin)

ポリフェノールは、芳香族環構造にOH基（水酸基）が複数結合した化合物の総称でさまざまな構造のものがありますが、一般的には抗酸化活性が強いことが知られています。バラ花びら抽出物にもさまざまなポリフェノールが含まれており、いくつか判明している成分があります。その1つである『オイゲニイン (Eugenin)』は、IgE-IgE受容体の結合を阻害する抗アレルギー成分として見出されています。オイゲニインは、右図に示した構造をしています。

さらに、オイゲニインの新たな機能性として、チロシナーゼ阻害によるメラニン生成抑制作用や α -グルコシダーゼ阻害作用、脂肪酸合成系遺伝子の減少・脂肪酸分解系遺伝子の増加・コレステロール代謝（分解）関連遺伝子の増加などの脂質代謝改善作用もあることがわかっています。



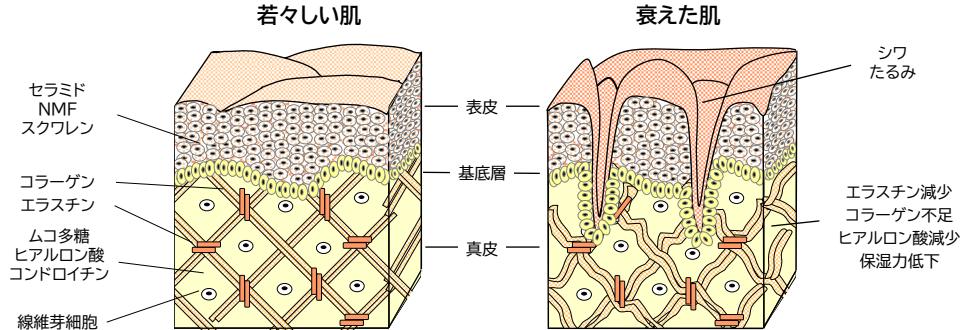
オイゲニイン(Eugenin)

食べるスキンケアと美容効果

皮膚表皮の内側にある真皮は、皮膚組織の主要な部分を構成しており、肌の本体ともいえます。真皮は、線維状のタンパク質であるコラーゲンがその大部分を占め、弾性線維のエラスチンと共に存在し、その間をヒアルロン酸などのゼリー状の成分が水分を抱えながら満たしています。そしてこれらの成分を生成する細胞を線維芽細胞といい、皮膚のマトリックス構造を形成することで、肌の健康が保たれています。

皮膚の老化は、皮膚を構成している線維芽細胞の機能低下、さらには細胞外マトリックス成分であるコラーゲンやエラスチン、ヒアルロン酸の産生能力の低下によって引き起こされます。その結果、皮膚を支えていたマトリックス構造が保てなくなり、水分も低下してシワやたるみが生まれてきます。

バラ花びら抽出物は、コラーゲン分解酵素、エラスチン分解酵素やヒアルロン酸分解酵素の活性を抑えることで、肌のハリを保ち、シワを抑える働きがあります。さらに紫外線によるコラーゲン分解酵素の活性化を抑えることで、光による肌の老化を抑える働きもあります。また、糖化を抑えることで、コラーゲン等のたんぱく質の変性を抑え、肌の老化を抑える働きが期待できます。さまざまな角度から、総合美容素材として使用できます。



イントロダクション

メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは、生活習慣病やそこから発生する代謝異常の疾病的総称で、主に内臓脂肪が原因で発生する疾病となっている状態を指します。また、メタボリックシンドロームと活性酸素は、密接な関係があることが示唆されています。メタボリックシンドロームになると、動脈硬化等からくる循環器系の疾患のリスクが高まります。下図に示すように、心疾患の発生危険度は、これらのリスク因子のない場合と比較して、1~2個で5~6倍、3つ以上では35.8倍にもなります。つまりリスク因子を1つずつでも取り除いていくことが重要です。



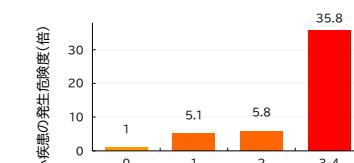
内臓脂肪が該当し、脂質・血圧・糖代謝のうち該当リスクが

2つ以上の場合は **メタボリックシンドローム** 1つの場合は **予備軍**

ROSE CRYSTA®/ ROSE CRYSTA®-70

心疾患の発生危険度

*因子数2=内臓脂肪肥満+1つ=予備軍
因子数3~4=内臓脂肪肥満+2~3=メタボリックシンドローム



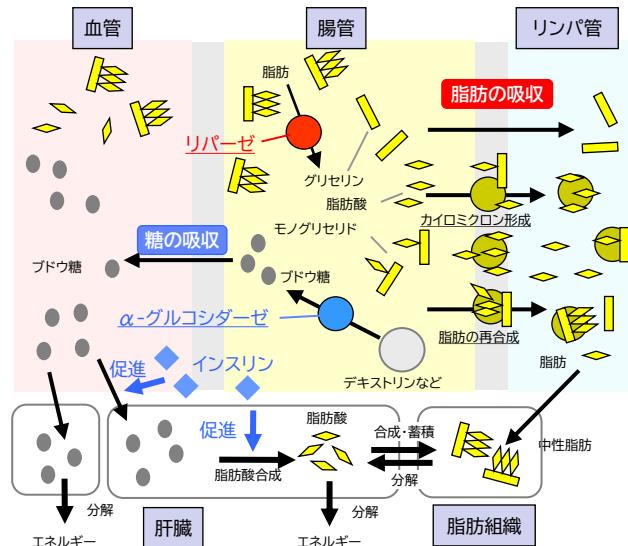
メタボリックシンドロームの危険因子数

労働省作業関連疾患総合対策研究班の調査より nakamura et al. Jpn Cric J. 65:11 (2001)

脂質代謝と血糖値

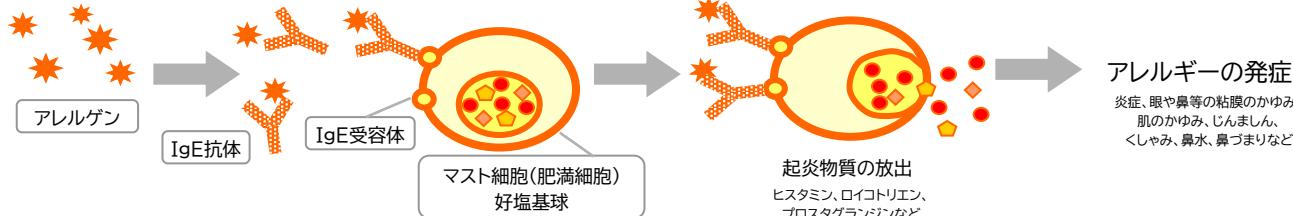
血糖値や血清中性脂肪は、食事中の炭水化物や脂肪が小腸で吸収され、上昇します。血糖値は、食事中の炭水化物がアミラーゼなどによってデキストリンや麦芽糖に分解され、さらに α -グルコシダーゼなどによってブドウ糖まで分解されて吸収されます。血液中にブドウ糖が吸収されると、血糖値が高くなるのを抑えるためインスリンが分泌され、そのホルモン作用によって、血管から周りの細胞などに吸収され、血液中の血糖値が下がります。インスリンはさらに肝臓では、ブドウ糖から脂肪酸の合成を促進し、最終的には脂肪となって蓄積されます。バラ花びら抽出物には、この α -グルコシダーゼを阻害する機能があり、食後の血糖値の急激な上昇を抑えます。血糖値の急激な上昇を抑えることで、インスリンの分泌を抑え、ブドウ糖の細胞への吸収を抑え、脂肪酸の合成を抑えることにつながります。これは、低GIダイエットと同じ作用となります。

次に、脂肪の吸収は十二指腸や小腸でリバーゼで分解され、グリセリンと脂肪酸、モノグリセリドとなります。グリセリンはそのまま吸収されますが、脂肪酸やモノグリセリドは、カイロミクロンと呼ばれるミセル状になってリンパ管へ吸収されます。一部は吸収された際に脂肪に再合成されます。その後、体内をめぐり、肝臓などでさらに代謝を受けたり、脂肪組織で蓄積されたりします。バラ花びら抽出物は、脂肪を分解するリバーゼの活性を阻害する機能があり、脂肪酸やグリセリンへの分解が抑えられるため、脂肪吸収を抑えます。これら2つの機能で、糖の吸収とその後の脂肪酸合成とその後の蓄積、脂肪の吸収の両方を抑えることで、肥満予防、メタボリックシンドロームの予防に期待できます。

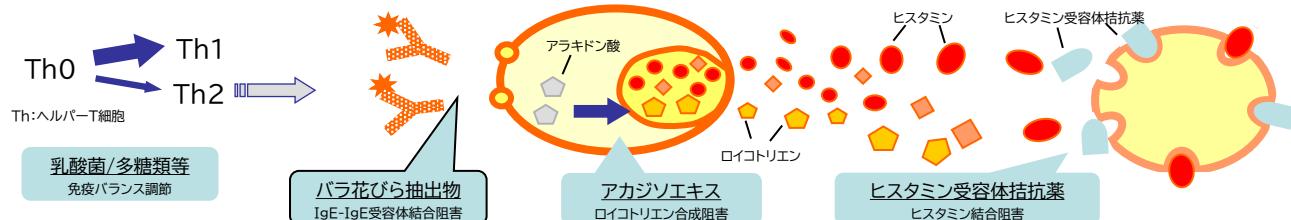


I型アレルギーのメカニズム

アレルギーには、大きく分けて4つの型があります。そのうちI型アレルギーは劇症型アレルギーともいわれ、アレルゲンに触ると短時間のうちに激しい症状が出てくるのが特徴です。この型には、気管支炎、花粉症、アトピー性皮膚炎、食物アレルギーなどがあります。抗原(アレルゲン)が、肥満細胞や好塩基球に結合したIgEに結合することで、ヒスタミンやロイコトリエンなどの炎症放出が誘導され、血管透過性の亢進や平滑筋収縮を伴い、炎症が発生します。



アレルギーを抑える働きがある薬の1つにヒスタミン受容体拮抗薬というタイプのものがあります。これは、アレルギーの発症する部位にあるヒスタミン受容体に対して先回りをして、ヒスタミン自体が結合しないようにする成分が含まれています。また、アレルギーを抑える働きのあるアカジソエキスは、アラキドン酸から炎症物質の1つ、ロイコトリエンを合成するのを抑えます。また、乳酸菌や多糖類は免疫バランスを調整することでアレルギーを抑えると考えられています。このように、同じアレルギーを抑えるといっても、作用機序が違うため、バラ花びら抽出物のI型アレルギーを抑える機能(IgE-IgE受容体結合阻害)と併用することが可能なだけではなく、むしろ、それぞれの機能を捕ってアレルギーの症状を抑え込むことが出来ると考えられます。

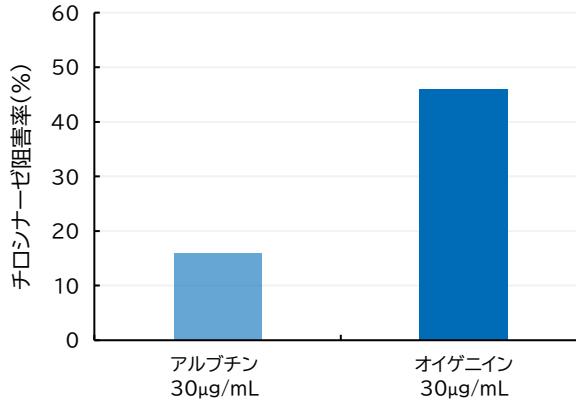
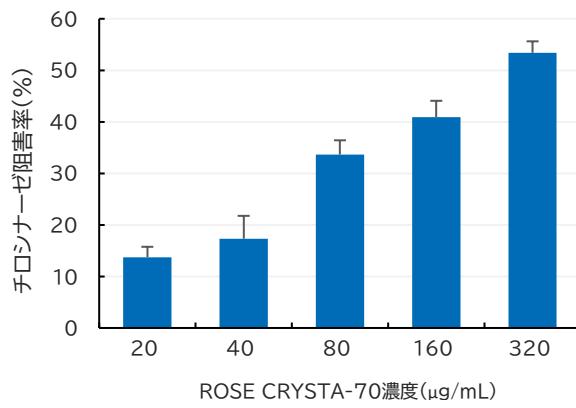
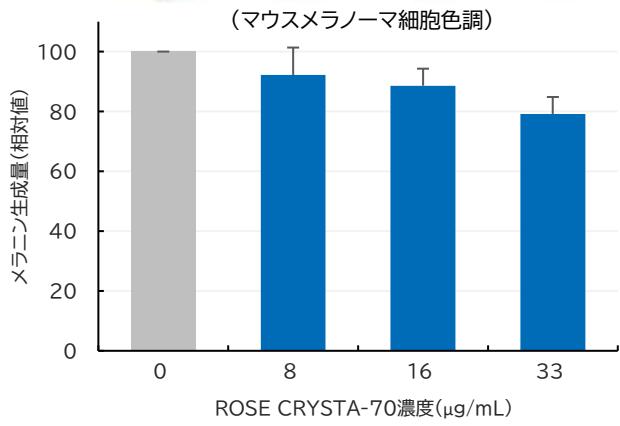


試験データ

(1) 美容:美白作用(チロシナーゼ阻害・メラニン生成抑制)

ROSE CRYSTA-70の美白効果を評価するためにチロシナーゼ阻害作用、マウスマエノーマ細胞を用いたメラニン生成抑制作用について調べた。

その結果、ROSE CRYSTA-70は、チロシナーゼ阻害作用と細胞中メラニン生成抑制作用を示した。また、ROSE CRYSTA-70のポリフェノール成分であるオイゲニインでは、アルブチンよりも強いチロシナーゼ阻害作用を示した。これらのことから、ROSE CRYSTA-70には美白効果があり、オイゲニインがその有効成分のひとつであることが示唆された。



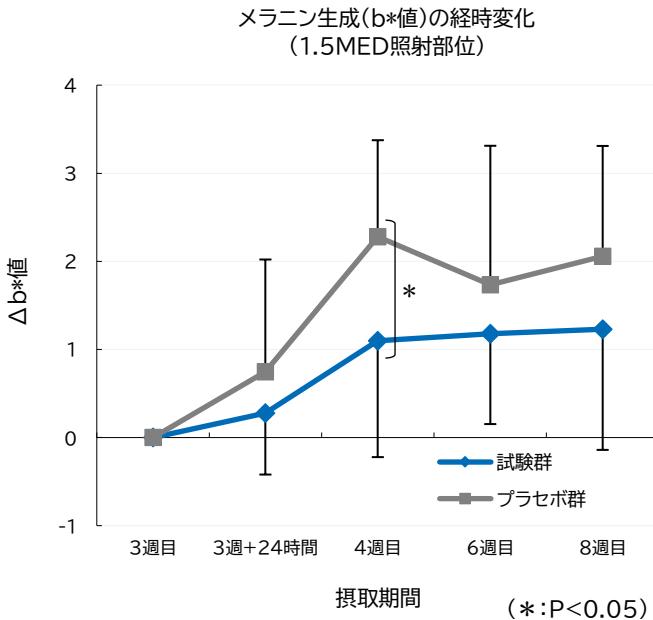
(2) 美容:ヒト経口摂取におけるメラニン生成抑制作用(外部試験機関にて実施)

<試験方法>

日本化粧品工業会連合会の規定で、肌タイプがⅡあるいはⅢに分類される20歳以上40歳未満で、コルネオメーターで測定した皮膚の水分値が低めかつたるみが気になる女性30名を被験者とし、試験群15名にはROSE CRYSTA-70 100mg/カプセル×朝夕2回、プラセボ群15名にはROSE CRYSTA-70を含まないカプセル×朝夕2回を、それぞれ8週間摂取した。被験者および検査者は、どの被験物質を摂取したか分からぬ状態で試験を行なった(二重盲検試験)。試験開始後3週目に1.5MED(1MEDは最小紅斑紫外線照射量;皮膚が赤くなる紫外線の最小量)の紫外線を照射し、24時間後、1週後(摂取開始後4週目)、3週後(同6週目)、5週後(同8週目)に分光測色計により測定した。

<結果>

メラニン生成の指標となるb*値が、プラセボ群と比較して試験群では全体的に低く抑えられることが確認された。特に紫外線照射1週間後(摂取4週目)においては有意に抑えられた。このことは、ROSE CRYSTA-70を摂取することで、紫外線照射時のメラニンの生成を抑え、肌を白く保つ効果があることを示している。



試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(3) 美容:ヒト経口摂取における皮膚水分保持能、バリア機能及び皮膚弾力の改善

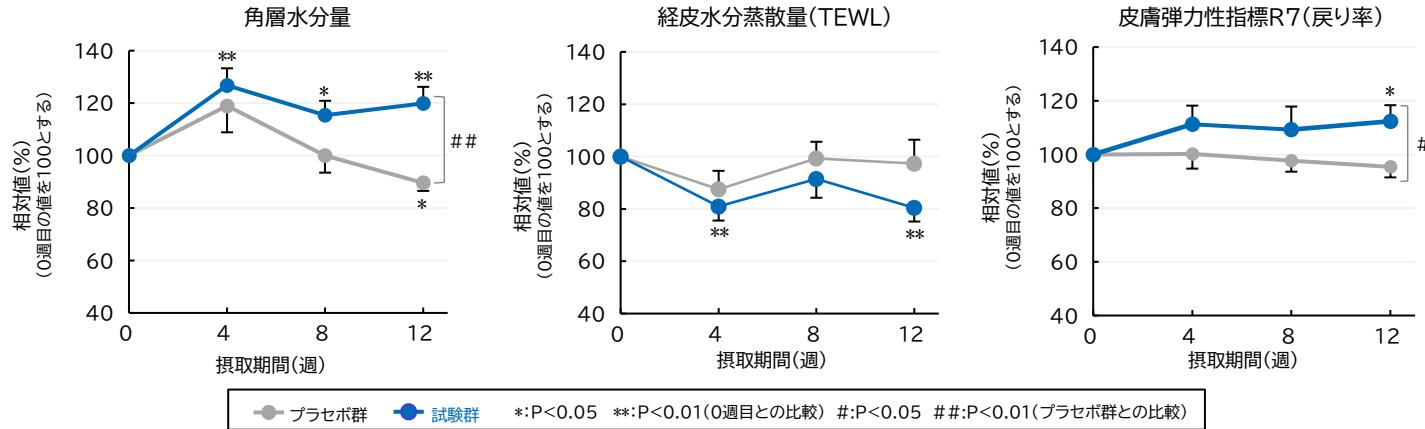
<試験方法>

健常者男女30名(年齢26-55、男性13名、女性17名)を15名ずつ2群に分け、試験群はROSE CRYSTA-70 100mg含有カプセル摂取、プラセボ群はROSE CRYSTA-70をデキストリンに置き換えたカプセル摂取と設定し、10月末～1月末にかけての計12週における介入試験を実施した。なお、試験方法は単盲検試験とした。摂取前(0週目)と摂取4、8、12週後において、洗顔後20分ほど測定室(温度20±2°C、湿度50±10%)で馴化させた後の左頬における角層水分量(Corneometer CM825 / 5回測定した平均値を採用)、経皮水分蒸散量(Tewameter TM300/30秒間の連続測定において安定した5秒間の数値の平均値を採用)及び皮膚粘弾性(Cutometer MPA580 / 1回測定した値を採用)を測定し、各測定ポイントを摂取前(0週目)の値を100とした場合の相対値として算出した。

<結果>

- 角層水分量：試験群では摂取前の0週目と比較して摂取4週、8週、12週後のいずれにおいても有意に上昇し、また摂取12週後においてはプラセボ群に対して有意に増加した。
- 経皮水分蒸散量：試験群では摂取前の0週目と比較して摂取4週、12週後において有意に低下した。
- 皮膚粘弾性：皮膚弾力性指標のR7値においては摂取前の0週目と比較して摂取12週後に有意に上昇し、同じく摂取12週後においてはプラセボ群に対しても有意な増加が確認された。

以上の結果から、ROSE CRYSTA-70の摂取により肌の潤いやバリア機能、肌弾力性の向上が期待される。



(3) 美容:ヒト経口摂取における美肌効果(VISIAによる皮膚状態の解析) つづき

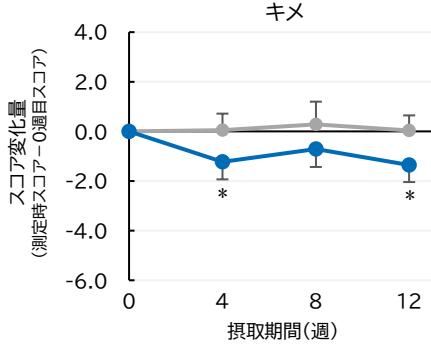
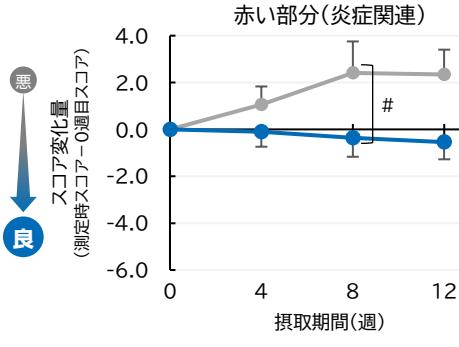
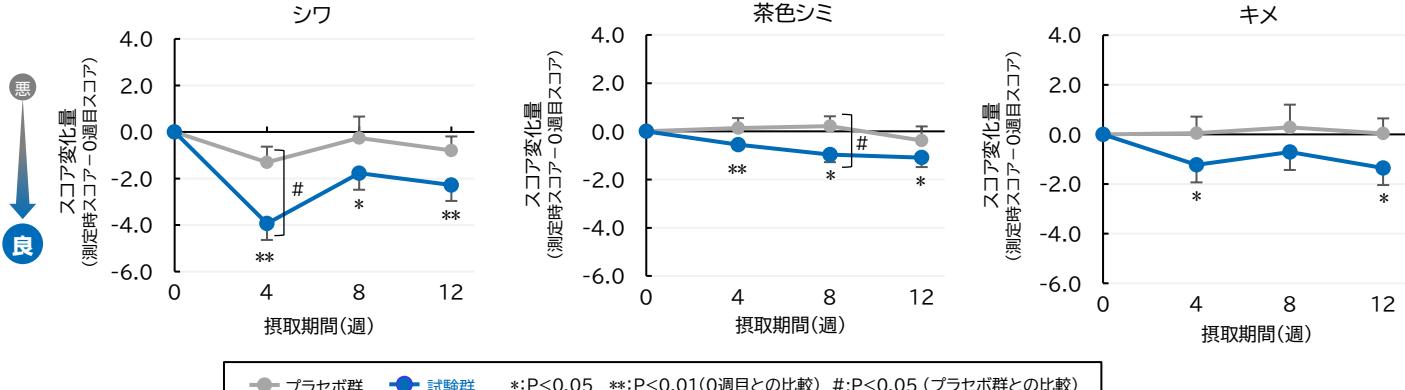
① VISIA画像解析

<試験方法>

前述の試験において美肌効果についても評価した。皮膚画像解析装置(VISIA Evolution)を使用して被験者の左顔を撮影した後、各項目におけるVISIAスコア変化量(【測定時のスコア】-【摂取前(0週目)のスコア】)を算出した。なお、VISIAスコアは低いほど良好な状態を示すから、スコア変化量が低いほど肌状態が改善していることを意味する。

<結果>

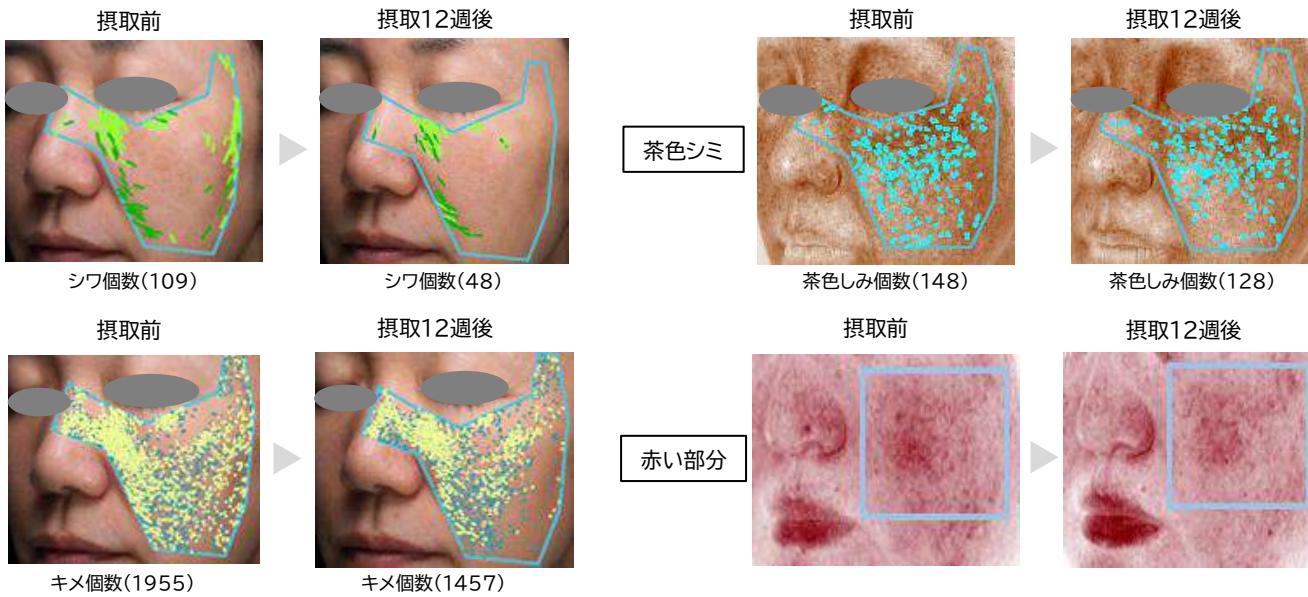
試験群では赤い部分、シワ、茶色シミ、キメの項目においてプラセボ群よりも改善した。特にシワ、茶色シミ、キメにおいては、摂取前の0週目と比較して各測定ポイントにおける有意な改善を示し、またプラセボ群との比較においては、赤い部分、シワ、茶色シミの項目でそれぞれ摂取8週後、4週後、8週後で有意な改善が確認された。なお、摂取4週後から8週後(11月末～12月末)にかけては、急な気温低下や乾燥等の影響でシワやキメのスコアが一時的に上昇したが、それでも試験群ではプラセボ群よりも低値を示した。以上の結果から、ROSE CRYSTA-70の摂取によりシワ、シミ、肌荒れの抑制、またキメを整える効果が期待される。



試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

■VISIAによる皮膚状態の解析(改善例)



② 皮膚色評価

<試験方法>

前述した試験で取得したVISIA左顔画像を用いて、設定範囲内におけるL* a* b*値(それぞれ明度、赤み、黄色味の指標)を求めた。グラフは各指標における値の変化量([測定時の値] - [撮取前(0週目)の値])として作成した。

<結果>

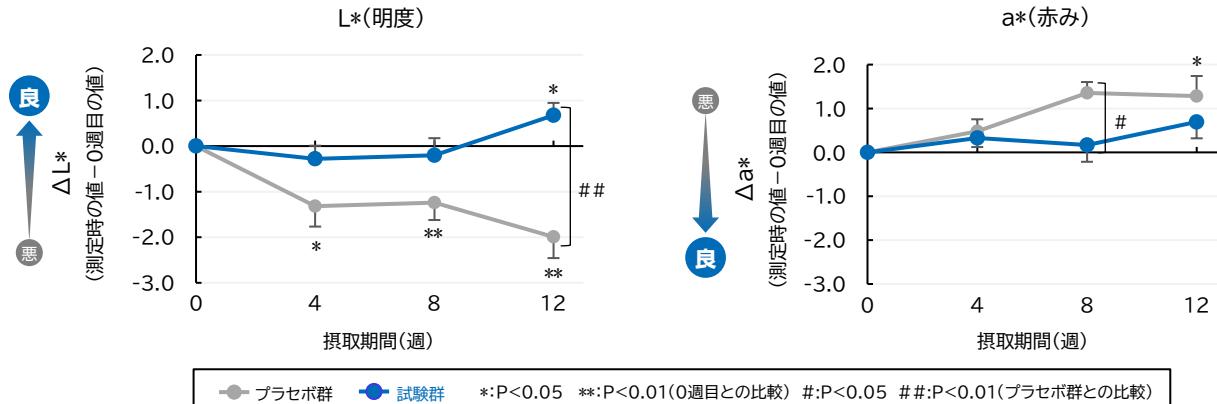
L*値 試験群では撮取前の0週目と比較して撮取12週後有意に上昇し、またプラセボ群に対しても有意な高値を示した。

一方、プラセボ群では撮取前と比較して各測定ポイントにおいて有意に低下した(悪化)。

a*値 試験群では各測定ポイントにおいてプラセボ群よりも低値を示し、また撮取8週後においては有意に低下した。

b*値 試験群のプラセボ群に対する改善効果は確認されなかった。

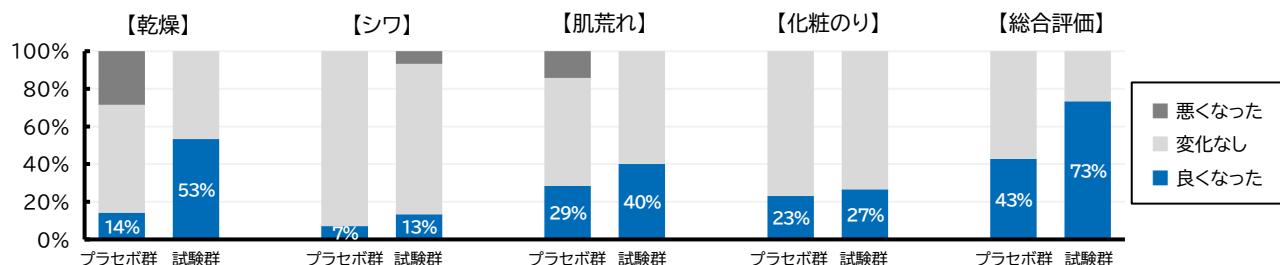
以上の結果から、ROSE CRSTA-70の撮取によってトーンアップ、また乾燥時期における肌荒れ等の抑制効果が期待できる。



③ 摄取12週後の肌状態アンケート

<結果>

摺取12週後の肌状態アンケートでは試験群はプラセボ群よりも乾燥、シワ、肌荒れ、化粧のりの項目における改善割合が増加し、総合評価でも良くなったと感じた被験者の割合が多くなった。



試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(4) 脂肪由来間葉系幹細胞への作用～幹細胞増殖・エクソソーム産生促進作用～

エクソソームとは様々な細胞が分泌する遺伝子情報(mRNA、miRNAなど)が含まれている直径100nmほどの小胞である。エクソソームは隣り合った細胞だけではなく、遠い細胞にも情報を届け、細胞間の情報伝達に重要な役割を担っている。

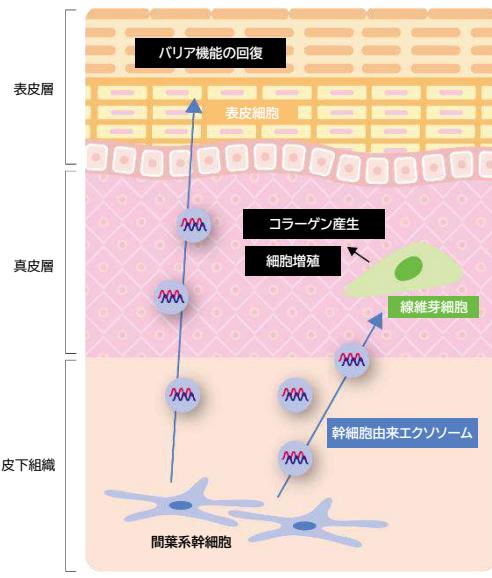
皮下組織に存在する脂肪幹細胞は自己複製能及び多分化能を持つ間葉系幹細胞の一種である。脂肪由来間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームが皮膚に存在する細胞に取り込まれると、その細胞の機能を制御する。表皮細胞においてはバリア機能の回復、また真皮線維芽細胞においては細胞の増殖およびコラーゲンの産生を促進するといった様々な機能を発揮する。さらに、脂肪由来間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームが細胞の老化抑制作用も有することが報告されている。従って、脂肪由来間葉系幹細胞を活性化させることによって、エクソソームが多く分泌され、エクソソームを介する抗シワやたるみ改善及び老化抑制といった若返りのアンチエイジング効果を期待することができる。

1. 脂肪由来間葉系幹細胞の増殖能

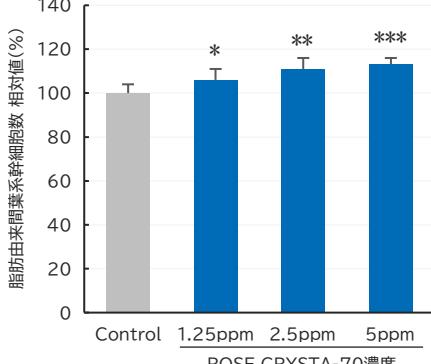
脂肪由来間葉系幹細胞を用いた細胞増殖試験の結果、ROSE CRYSTA-70は濃度依存的に細胞増殖を促進させることが示された。

2. エクソソームの産生促進作用

脂肪由来間葉系幹細胞をROSE CRYSTA-70添加培地で培養した後、その培養上清を回収した。培養上清中のエクソソーム特異的マークターであるCD9及びCD63を用いて評価した。その結果、ROSE CRYSTA-70は濃度依存的にエクソソーム産生を促進させることができた。

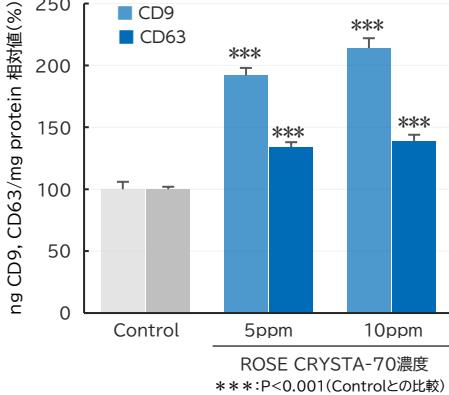


脂肪由来間葉系幹細胞増殖作用



*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001(Controlとの比較)

エクソソーム産生促進作用



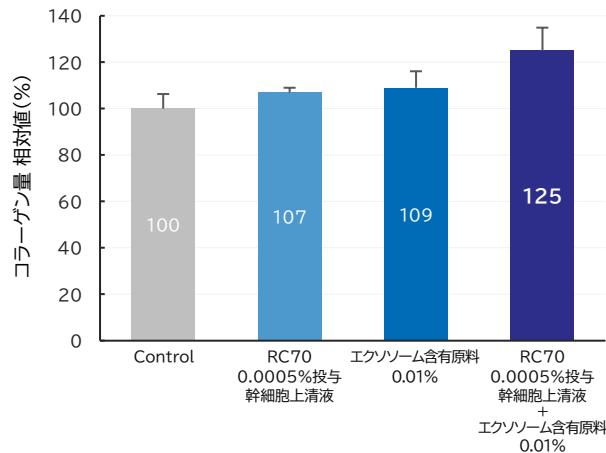
***:P<0.001(Controlとの比較)

(5) エクソソーム含有原料との併用による線維芽細胞からのコラーゲン産生促進作用

脂肪由来の間葉系幹細胞をROSE CRYSTA-70含有培地で培養した後、その培養上清を回収し、得られたエクソソーム含有培養上清とエクソソーム含有原料とを同時に正常ヒト真皮線維芽細胞へ添加した際のコラーゲン産生促進効果について評価した。結果については、水を添加した場合の線維芽細胞からのコラーゲン産生量(Control)を100とした場合の相対値で示した。

その結果、ROSE CRYSTA-70を投与した脂肪由来幹細胞培養上清とエクソソーム含有原料を同時に与えた線維芽細胞では、それぞれを単独投与した場合よりも高いコラーゲン産生促進作用(シナジー効果)が確認された。以上のことから、ROSE CRYSTA-70はエクソソームを介した肌のハリや弾力の向上に寄与することが期待される。

線維芽細胞からのコラーゲン産生促進作用

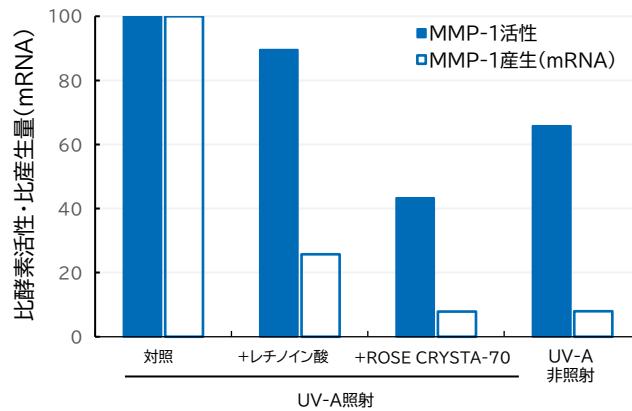


試験データ

(6) 美容：抗光老化／MMP-1活性・產生抑制試験

真皮にはI型コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸などの細胞外マトリックスとよばれる成分があり、これらは線維芽細胞が産生する酵素により分解される。I型コラーゲンを分解するマトリックスメタロプロテアーゼ-1(MMP-1)は、少量の紫外線によってもそのタンパク量が増加し、活性が亢進される。したがってMMP-1の活性やmRNA产生が抑えられることで、コラーゲンの分解が抑えられ、シワを抑え、ハリを保つなどの効果が期待できる。

線維芽細胞に紫外線A波(UV-A)を照射することで、MMP-1の活性とmRNAの発現が増加する。その際、MMP-1の活性を抑えることが知られているレチノイン酸を添加するとMMP-1活性、mRNA产生とも減少した。ROSE CRYSTA-70(最終濃度1.0μg/mL)では、レチノイン酸よりも強く抑制し、UV-Aを照射しない状態よりも活性、产生とも低くなった。これらのことから、ROSE CRYSTA-70には、MMP-1の活性と発現を強く抑えることが示された。この結果、コラーゲンの分解を抑えられ、シワを抑え、肌のハリを保つことが示唆された。

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

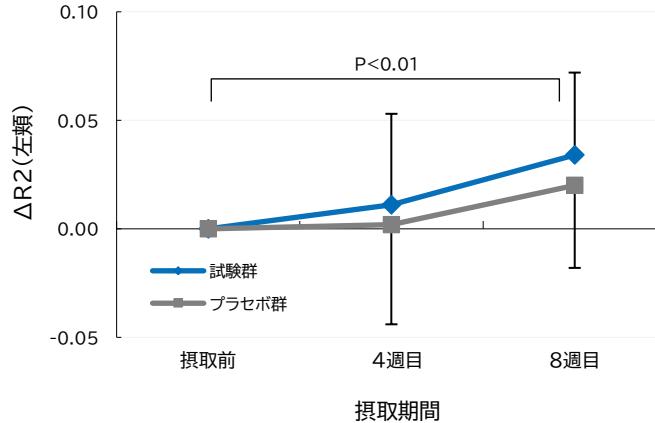
(7) 美容：ヒト経口摂取における皮膚弾力性への影響(外部試験機関にて実施)

<試験方法>

日本化粧品工業会連合会の規定で、肌タイプがIIあるいはIIIに分類される20歳以上40歳未満で、コルネオメーターで測定した皮膚の水分値が低めかつたるみが気になる女性30名を被験者とし、試験群15名にはROSE CRYSTA-70 100mg/カプセル×朝夕2回、プラセボ群15名にはROSE CRYSTA-70を含まないカプセル×朝夕2回を、それぞれ8週間摂取した。被験者および検査者は、どの群の被験物質を摂取したか分からぬ状態で試験を行なった(二重盲検試験)。試験開始前と4週間後、8週間後にキュートメーターにより肌(左頬)における弾力性の指標(R2値)の測定を行なった。

<結果>

R2値において試験群はプラセボ群より上昇し、8週間後には試験群においてのみ摂取後の有意な改善が確認された。このことは、ROSE CRYSTA-70を摂取することで、紫外線によるコラーゲンの分解が抑えられ、さらに後述する血糖値上昇抑制作用による糖化ストレス防止効果によってコラーゲン劣化が抑えられたことが推測できる。

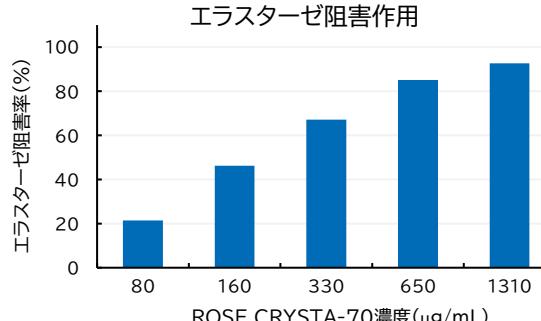
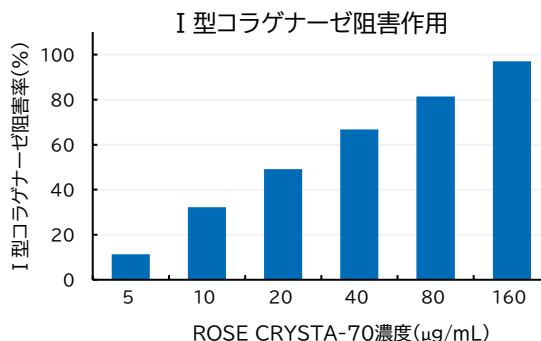
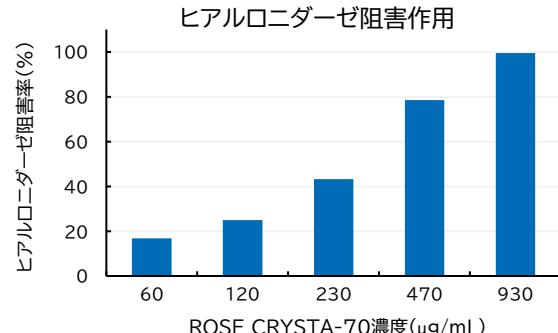


(8) 抗シワ作用(I型コラゲナーゼ、ヒアルロニダーゼ及びエラスターーゼ阻害作用)

真皮にはI型コラーゲン、エラスチン、ヒアルロン酸などの細胞外マトリックスとよばれる成分があり、これら成分により肌のハリや弾力、瑞々しさが保たれシワができるにくい肌状態が維持される。これら細胞外マトリックス成分は線維芽細胞により合成されるが、一方で線維芽細胞が産生する酵素により分解される。これら細胞外マトリックス成分の合成分解のバランスの変化が、皮膚のシワやたるみの原因のひとつとして考えられている。本試験では、ROSE CRYSTA-70の抗シワ作用を評価するために細胞外マトリックス成分の分解酵素阻害作用について調べた。

その結果、ROSE CRYSTA-70は、I型コラゲナーゼ、ヒアルロニダーゼ及びエラスターーゼのいずれに対しても阻害作用を示した。

このことからROSE CRYSTA-70は、細胞外マトリックスの分解を抑制することで肌のハリや弾力、瑞々しさを維持し、その結果としてシワ形成を抑えることが期待できる。



試験データ

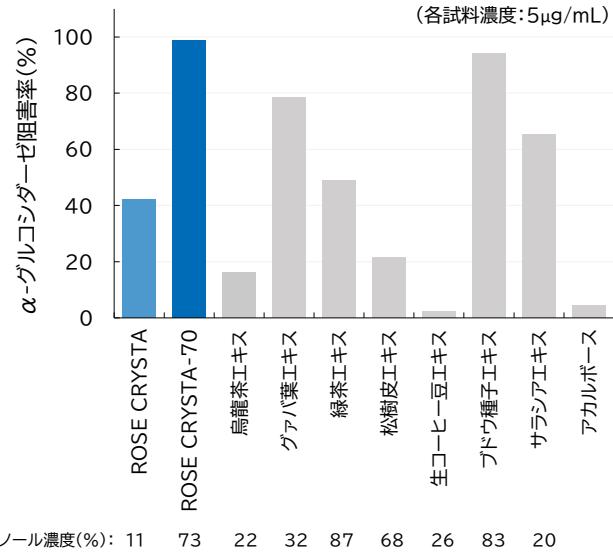
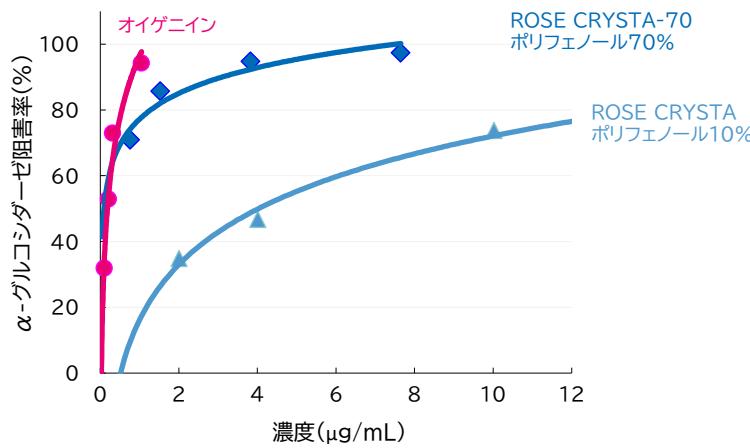
ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(9)メタボ:α-グルコシダーゼ阻害作用 ポリフェノールによる効果の違い

酵母由来 α -グルコシダーゼ溶液とグラフに表示された各試験時濃度となるようにバラ花びら抽出物およびその他植物由来ポリフェノール素材の溶液を調製したものを加え、p-ニトロフェニル- α -D-グルコピラノシドの分解産物を吸光度計によって測定した。

バラ花びら抽出物に α -グルコシダーゼ阻害作用のあることが確認された。この α -グルコシダーゼ阻害作用は、ポリフェノール濃度に依存して強くなったが、比例ではないことから、抽出方法や濃縮の過程で、 α -グルコシダーゼの阻害に関与している成分が濃縮されていると考えられる。その他植物由来のポリフェノールを含む抽出物との比較においても、ポリフェノール濃度と阻害作用は必ずしも比例しなかった。これは α -グルコシダーゼ阻害においては、ポリフェノール成分の違いにより活性に差があり、バラ花びら抽出物に含まれるポリフェノールに強い阻害作用があることを示している。

本試験では、バラ花びら抽出物に見られた α -グルコシダーゼ阻害作用の有効成分の1つがオイゲニインであることも確認された。



(10)メタボ:ヒトにおける食後の血糖値上昇抑制作用

①米飯摂取試験

対照群: 米飯(サトウのご飯)200g

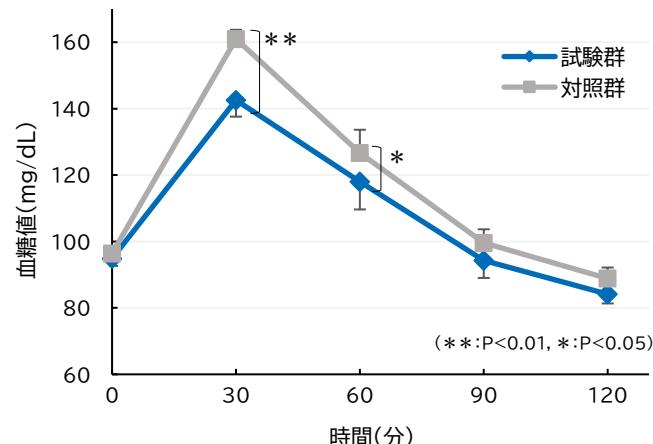
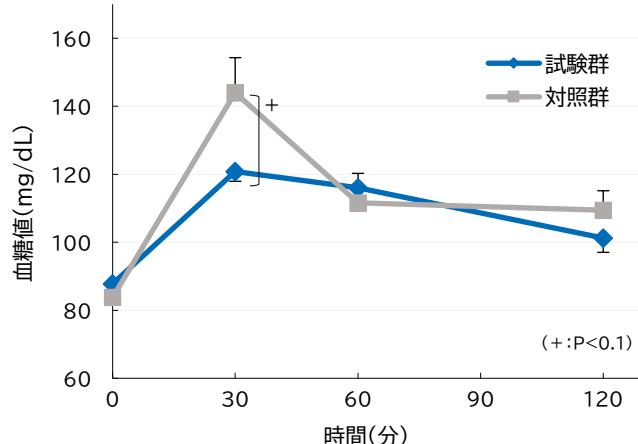
試験群: 米飯(サトウのご飯)200g + ROSE CRYSTA-70; 100mg

被験者は5名とし、摂取前と摂取30、60、120分後において血糖値を測定した。試験デザインは両群のクロスオーバー試験とした。

ROSE CRYSTA-70の摂取により、摂取30分後において血糖値の上昇が抑えられ、糖の吸収が抑制されることが明らかになった。

以上の結果から、ROSE CRYSTA-70の摂取により食後血糖値の急激な上昇を抑えることから、ダイエット効果のみならず、糖尿病や動脈硬化を引起するとされる**血糖値スパイク***を予防することが期待できる。

***血糖値スパイク**: 血糖値の急激な上昇により血管が傷つけられ、その結果として脳梗塞や心筋梗塞、癌や認知症のリスクが高まる。



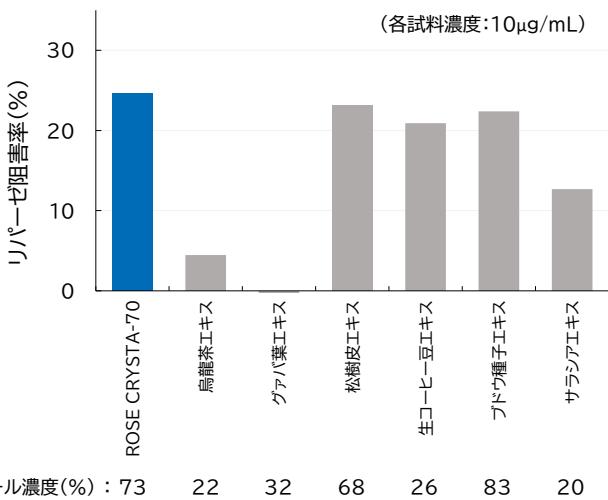
試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(11)メタボ:リパーゼ阻害作用 ポリフェノールによる効果の違い

リパーゼ阻害作用は、オリーブオイル10%、Tween20 1% 乳化溶液を基質とし、豚由来リパーゼを用いて反応させ、生成された遊離脂肪酸を「NEFA C-テストワコーキット」を用いて測定することにより評価した。各試料は終濃度10ppmとなるように反応系に添加して反応させた。

その結果、ROSE CRYSTA-70にリパーゼ阻害作用のあることが確認された。その他植物由来のポリフェノールを含む抽出物との比較においても、高い作用を示したことから、ROSE CRYSTA-70は、脂肪吸収抑制の効果が期待される。



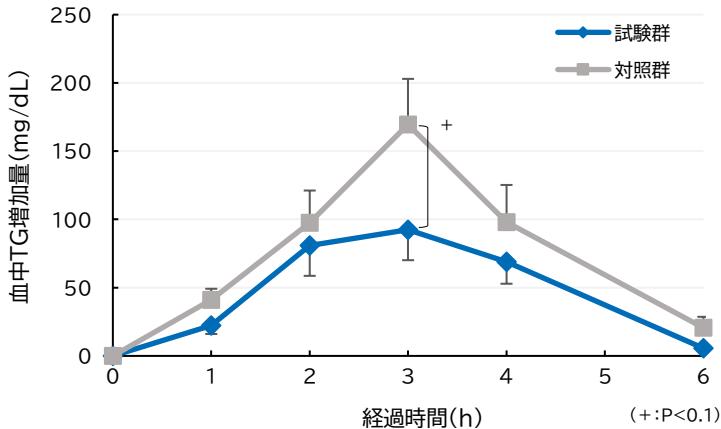
(12)メタボ:ヒトにおける中性脂肪吸収抑制

<試験方法>

健康な成人7名(30~50歳代、男性5名、女性2名)に高脂肪食のみを摂取した場合(対照群)、ROSE CRYSTA-70 200mgを同時に摂取した場合(試験群)において、血中中性脂肪(TG)の変化を測定した。

<結果>

全体として、ROSE CRYSTA-70を摂取時(試験群)は、非摂取時(対照群)と比較して、血中中性脂肪が低く抑えられた。これらの曲線下面積(AUC)は、吸収された中性脂肪量に比例するが、ROSE CRYSTA-70摂取時は、非摂取時と比較して64%に抑えられたことがわかった。このことは、脂肪を摂取した際に約3分の1の脂肪が吸収されなかつことを示しており、メタボリックシンドロームの予防や、ダイエットなどに効果がある可能性を示唆している。



(13)メタボ:マウスにおける脂肪蓄積抑制と抗肥満作用

岐阜大学との共同研究

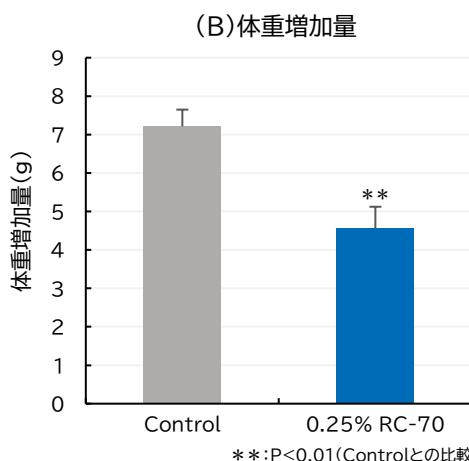
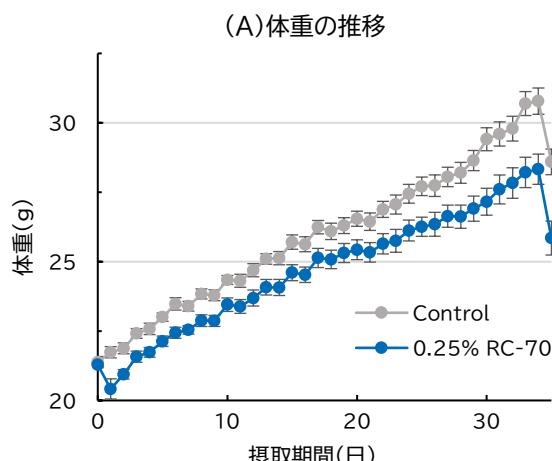
<試験方法>

C57BL/6Jマウス雄(6週齢)を用いた高脂肪食負荷試験によるROSE CRYSTA-70の抗肥満効果を評価した。

ラード30%、コーンオイル4%を混合した高脂肪食を作製し、この高脂肪食をベースにROSE CRYSTA-70を0.25%混餌した飼料を投与した。高脂肪食のみ(Control群)、0.25%ROSE CRYSTA-70配合高脂肪食(0.25%RC70群)の2群(各8匹)に分け35日間投与した。

<結果①:体重增加への影響>

体重の推移および投与期間中の体重増加量を図A,Bに示す。ROSE CRYSTA-70投与により高脂肪食摂取による体重増加が有意に抑制された。また、この時の摂餌量は、両群同等で有意差は確認されなかった。



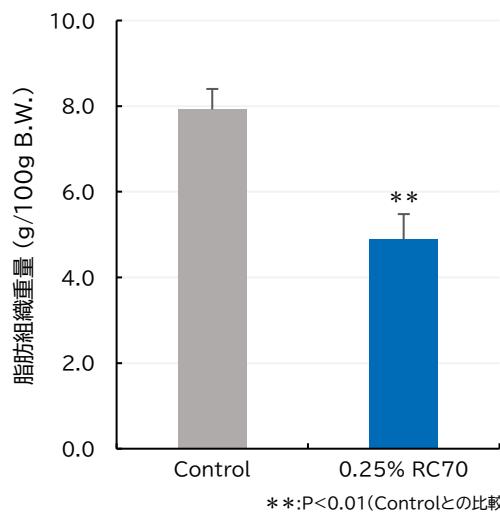
試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

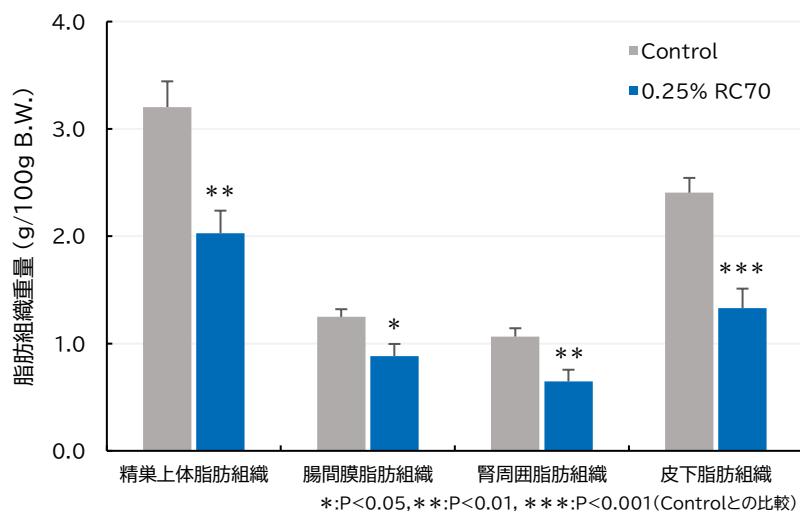
(13)メタボ:マウスにおける脂肪蓄積抑制と抗肥満作用 (つづき)

岐阜大学との共同研究

(C)総脂肪組織重量



(D)各脂肪組織重量



<結果②:体脂肪への影響>

試験飼料投与期間終了後に解剖し、脂肪組織重量および肝臓脂質について測定した結果を図C、D及びEに示す。

ROSE CRYSTA-70投与により、体内の脂肪組織重量は精巣上体、腸間膜、腎周囲および皮下部のいずれにおいても有意に減少し(図D)、総脂肪組織重量として顕著な減少(図C)が確認された。また、肝臓においても総脂質が有意に減少し、これは主に中性脂肪の有意な減少によるものであることが確認された(図E)。

以上のことから、ROSE CRYSTA-70は、高脂肪食摂取による体脂肪の蓄積を防止することが確認された。

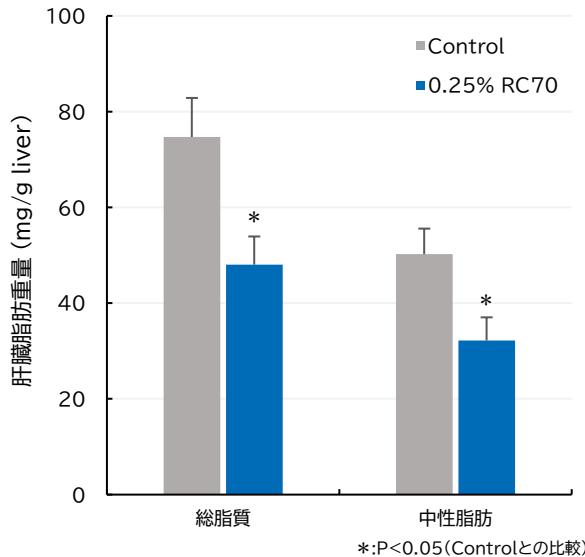
<結果③:脂質排泄への影響>

糞便量、脂質排泄量および排泄された脂質組成について調べた結果を図F、GおよびHに示す。

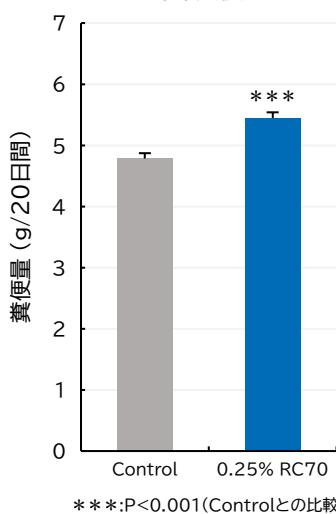
ROSE CRYSTA-70投与により糞便量が有意に増加した。脂質排泄量については、有意差は確認されなかったが、増加の傾向を示し、その脂質組成について調べたところ、中性脂肪排泄量の有意な増加が確認された。

ROSE CRYSTA-70は、リバーゼ阻害作用が確認されていることから、摂取した脂肪=特に中性脂肪の吸収を抑えることで、肥満を防止することが期待される。

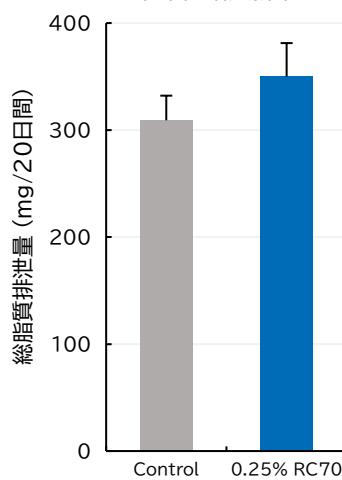
(E)肝臓脂質重量



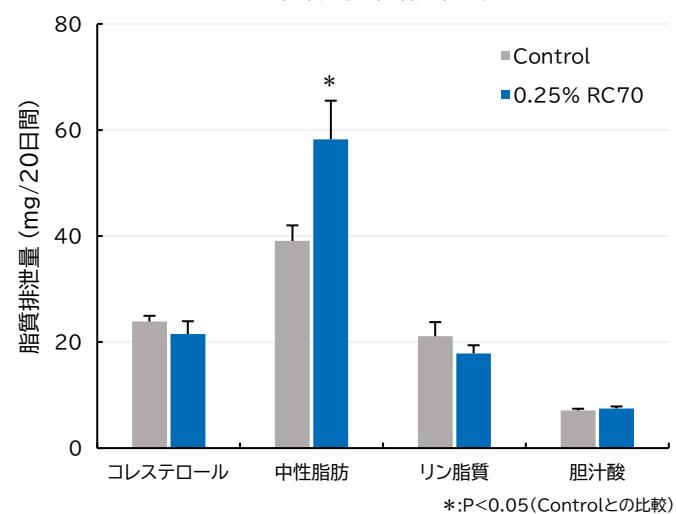
(F)糞便量



(G)総脂質排泄量



(H)糞便中脂質組成



試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(13)メタボ:マウスにおける脂肪蓄積抑制と抗肥満作用（つづき）

岐阜大学との共同研究

<結果④:抗肥満作用のメカニズム>

ROSE CRYSTA-70投与によって確認された体脂肪蓄積抑制効果のメカニズムについて解明するために、

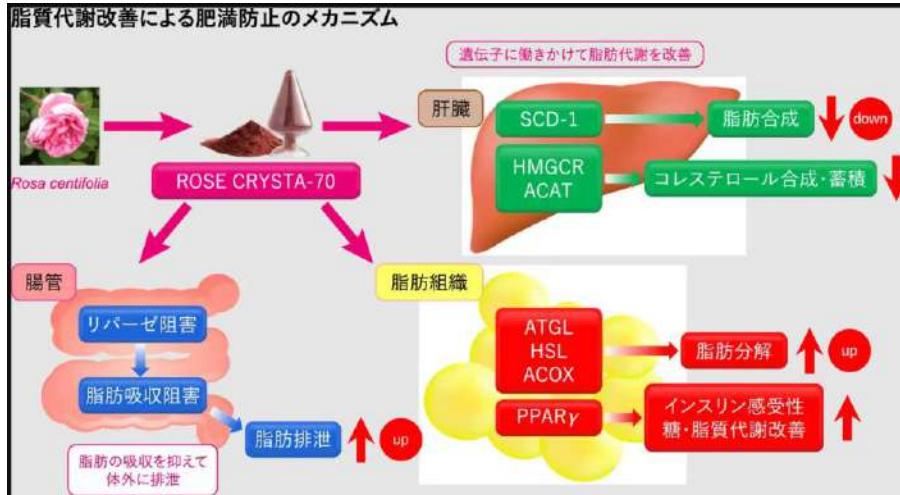
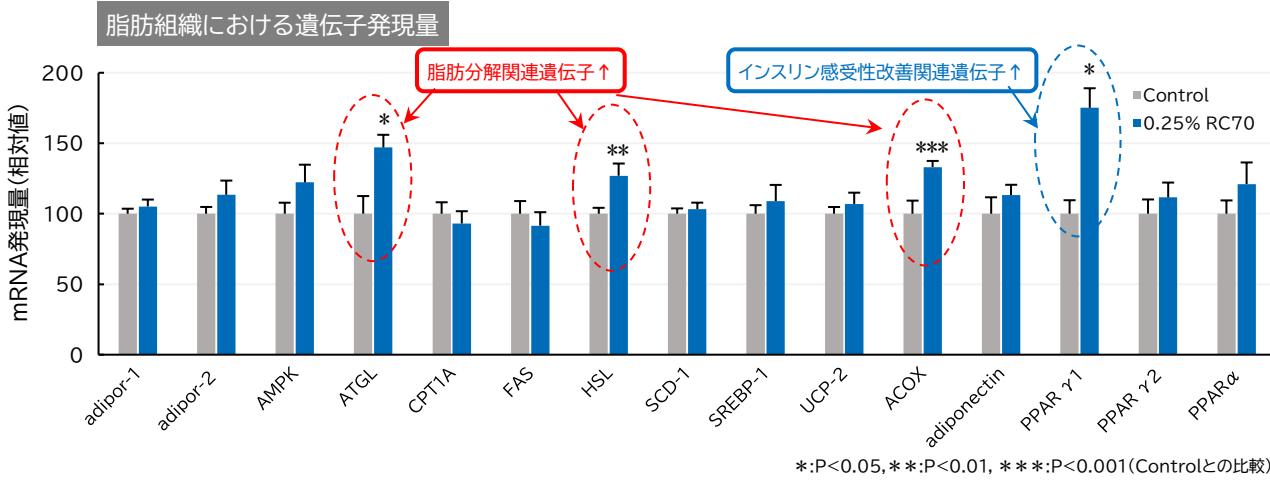
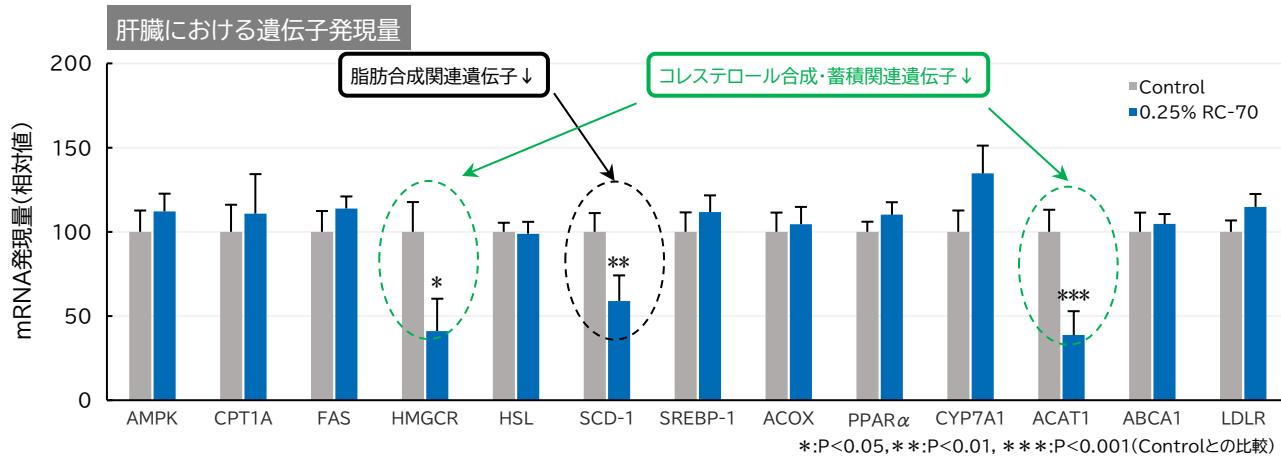
肝臓および脂肪組織(精巣上体)における脂質代謝関連遺伝子の発現レベルについて調べた。

その結果、肝臓においては、脂肪合成およびコレステロール合成・蓄積に関連する遺伝子の発現が抑制され、脂肪組織においては、脂肪分解およびインスリン感受性改善に関連する遺伝子の発現が増加した。

結果①～④より、ROSE CRYSTA-70は肥満を防止し、この作用は下図に示すような3つのメカニズムによることが確認された。

抗肥満作用のメカニズム

- ① 遺伝子に働きかけて、脂肪の合成を抑制
- ② 遺伝子に働きかけて、脂肪の分解を促進
- ③ 体内への脂肪の吸収を抑制



試験データ

(14) メタボ:ヒトにおける脂質異常症予防効果

<試験方法>

過去の血液検査結果より脂質成分である中性脂肪、総コレステロールおよびLDLコレステロールのいずれかが基準値より高い5名(男性、30~60歳代)を被験者とし、ROSE CRYSTA-70の連続摂取による血中脂質成分への影響について調べた。ROSE CRYSTA-70摂取量は100mg/日(夕食前)、摂取期間は23週間とした。

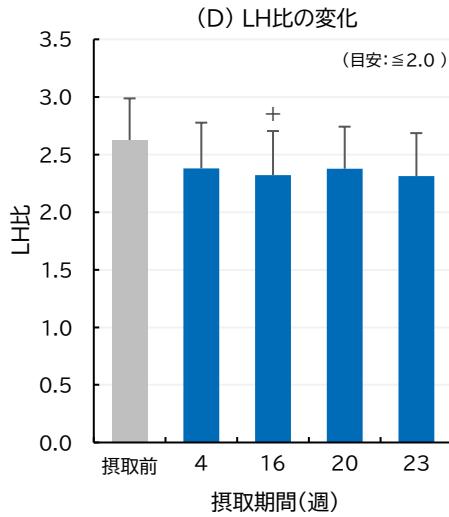
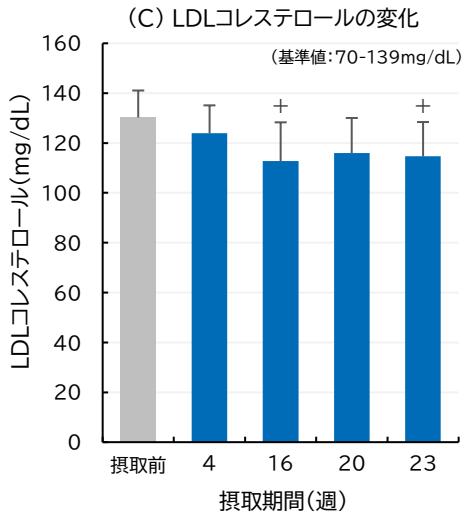
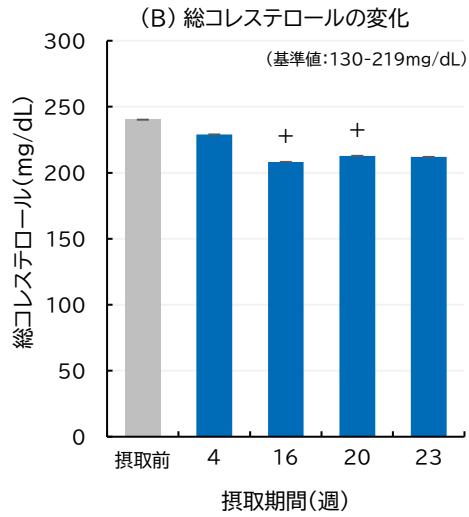
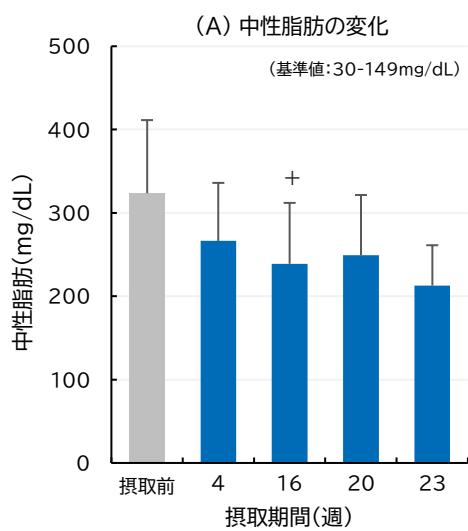
<結果>

ROSE CRYSTA-70の連続摂取により、血液中中性脂肪(A)、総コレステロール(B)およびLDLコレステロール(C)はいずれも低下する傾向が確認された。また、LH比*(D)も低下することが確認された。このことは、ROSE CRYSTA-70を連続摂取することにより、脂質異常症の予防、メタボリックシンドロームの予防やダイエットなどの効果が期待される。

*LH比:

LDLコレステロール(悪玉)とHDLコレステロール(善玉)の比。

LDL値およびHDL値のどちらとも基準値範囲内であっても、心筋梗塞を起こす例が非常に多いことから、脂質異常症の診断において最近、両者の比=LH比が重視されている。LH比が2.0を超えると動脈硬化が疑われ、2.5を超えると血栓ができている可能性があり、心筋梗塞のリスクも高いことが指摘されている。

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

+ : P<0.1(摂取前との比較)

(15) 口腔ケア 歯周病菌・虫歯菌に対する抗菌作用

ROSE CRYSTA-70の歯周病菌(*Porphyromonas gingivalis*)およびう蝕(虫歯)の原因菌(*Streptococcus mutans*)に対する抗菌性を評価するために最小発育阻止濃度(MIC)を測定した。試験方法は日本化学療法学会法(1981)寒天平板希釀法を参考にして検体の最小発育阻止濃度を測定した。

すなわち、検体を任意濃度添加した寒天平板培地に試験菌の菌液を塗抹培養後、発育が阻止された最低濃度をもって最小発育阻止濃度とした。

その結果、ROSE CRYSTA-70は、*P.gingivalis*, *S.mutans*のどちらに対しても抗菌性を示すことが確認された。

このことからROSE CRYSTA-70は口腔ケア用途への応用も期待できる。

試験菌	MIC(μg/mL)
<i>Porphyromonas gingivalis</i>	2500
<i>Streptococcus mutans</i>	625

試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(16) 血管内皮機能改善効果(血管の老化予防)

日本獣医学生命科学大学との共同研究

内皮細胞の機能低下によって動脈硬化が引き起こされるメカニズム

血管内皮機能は、文字通り、血管内皮細胞の機能のことである。血管内皮細胞は、我々の全身をめぐる血管の一番内側にある内膜を構成する細胞で、血管を健康な状態に維持するために非常に重要な役割を果たしている。

その重要な役割の1つとして、内皮細胞は血管拡張物質である一酸化窒素nitric oxide(NO)を産生して放出する。NOは中膜にある平滑筋に作用し、その結果、平滑筋の緊張が緩んで血管をやわらかくしなやかに保ち、健康な状態に維持する。

しかし、血管内皮細胞の機能は、加齢とともに高血圧や糖尿病、脂質異常症、肥満など、様々な生活習慣病により低下する。

その結果、NOの産生が低下して血管は硬くなり、しなやかさを失っていく。これがいわゆる「血管の老化」で、危険な動脈硬化の最大の原因である。

血管内皮機能が低下した状態が続くと動脈硬化が進み、高血圧、脳卒中や心筋梗塞などの発症につながる。

したがって、血管内皮機能を正常に保つことは、動脈硬化の予防につながり、さらには健康で若々しい血管を維持するために非常に重要になる。

上述のように内皮細胞由来の血管拡張因子の代表的なものが一酸化窒素(NO)である。NOは内皮細胞中のNO合成酵素の働きでアルギニンからつくられ放出される。血管平滑筋細胞に到達したNOはグアニル酸シクラーゼを活性化してcGMPの産生を促進し、血管拡張を引き起こす。

ROSE CRYSTA-70は、内皮細胞からの血管拡張因子NOの放出を誘発することが確認された。

RC<試験方法>

ラットから胸部大動脈を摘出し、マグヌス法を用いて血管リング標本の張力変化を測定することにより血管拡張作用を評価した。また大動脈中のcGMPはELISA法により測定した。

(A) 血管リングを血管収縮剤フェニレフリン(PE)処理により収縮させた後、

ROSE CRYSTA-70を累積添加した場合の血管張力変化を測定した。

(B) PE処理のみの血管[E(+)] / 内皮を除いた後PE処理した血管[E(-)] / NO合成酵素阻害剤L-NAMEで処理した後にPE処理した血管[E(+)+L-NAME] / を用いて

ROSE CRYSTA-70累積添加による張力変化を測定した。結果はPE処理後の張力を100%とした場合の相対値として評価した。

(C) PE処理のみの血管[PE] / PE処理した後にROSE CRYSTA-70を添加した血管[PE+RC70] / L-NAMEとPEで処理した後ROSE CRYSTA-70を添加した血管[L-NAME+PE+RC70] / のcGMP含有量を測定した。

<結果>

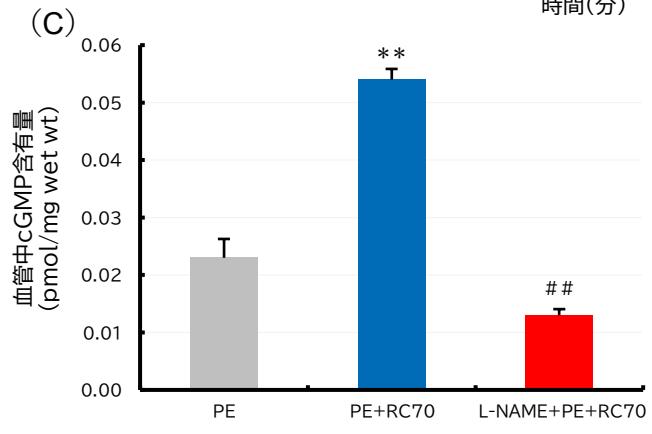
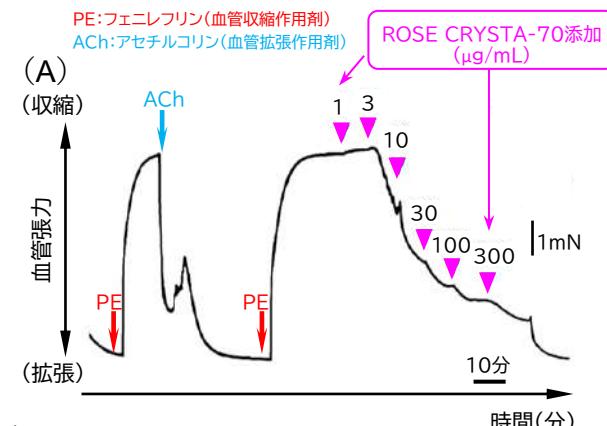
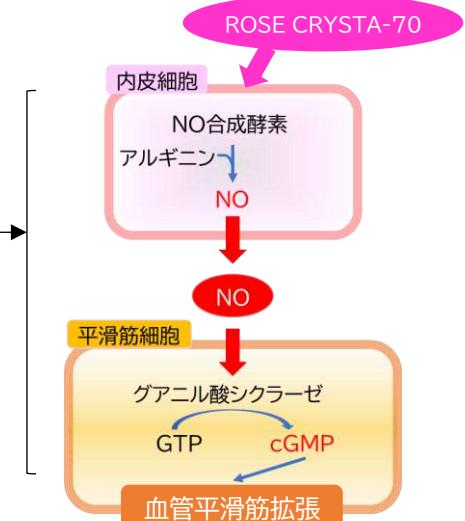
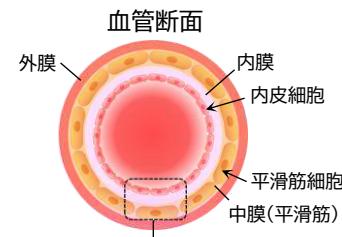
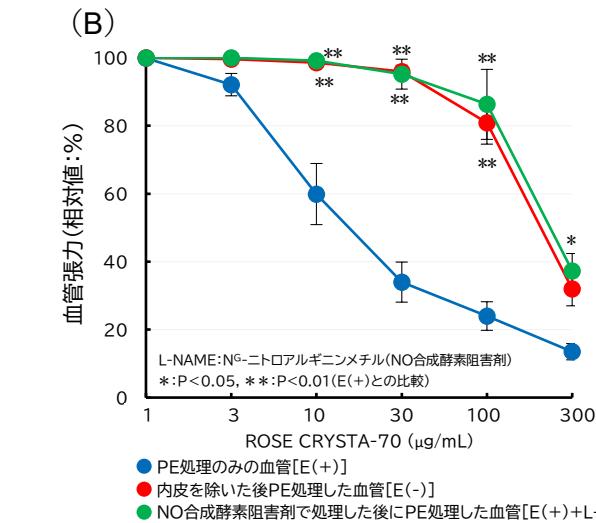
PE処理によって収縮した血管にROSE CRYSTA-70を添加すると、その濃度上昇に伴って血管の張力が減少(=拡張)していくことが確認された(A)。

しかし、内皮を除去した血管およびL-NAME処理によりNOの発生を阻害した血管では、ROSE CRYSTA-70による血管拡張作用は顕著に抑制された(B)。

また、平滑筋で生成されるcGMP量について調べたところ、ROSE CRYSTA-70添加によりcGMP生成量は増加した。そしてこのROSE CRYSTA-70によるcGMP産生促進効果は、L-NAME処理により抑制された(C)。

すなわち、ROSE CRYSTA-70には血管拡張作用があり、そのメカニズムの1つとして内皮細胞からのNOの放出を誘発することが確認された。

以上のことから、ROSE CRYSTA-70は血管内皮機能の改善を介して動脈硬化、高血圧、脳卒中や心筋梗塞などの血管・血流が関与する生活習慣病の予防素材として期待できる。



試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(17)ヒト経口摂取における低温負荷時の血流改善効果

<試験方法>

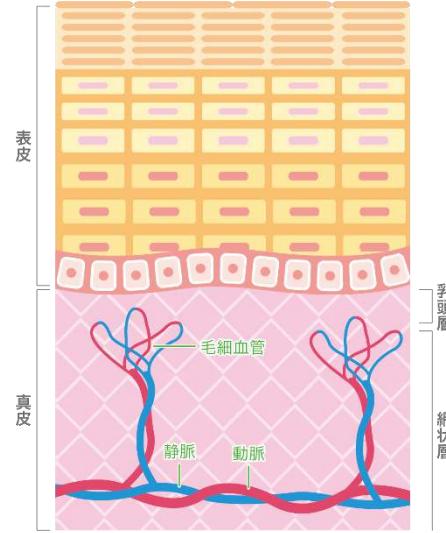
ROSE CRYSTA-70のヒト経口摂取による血流改善効果を評価するため、低温負荷試験を実施した。健常者男女30名(年齢26-55, 男性13名, 女性17名)を15名ずつ2群に分け、試験群はROSE CRYSTA-70 100mg含有カプセル摂取、プラセボ群はROSE CRYSTA-70をデキストリンに置き換えたカプセル摂取と設定し、10月末～1月末にかけての計12週における介入試験を実施した。なお、試験方法は単盲検試験とした。摂取前(0週目)と摂取4、12週後において、まず冷水負荷前の各被験者の左手皮膚温度($T_{\text{負荷前}}$)をサーモグラフィカメラ(サーモギア G120EX/日本アビオニクス株式会社)で測定した後、15°Cの冷水に手首までを1分間浸し、水から引き揚げた直後の皮膚温度を測定した。そこから1分ごとに皮膚温度を測定し、計10分間行った。データは各指における低温負荷直後($T_{0\text{分}}$)と負荷10分後の温度($T_{10\text{分}}$)を用いた皮膚温度の回復率として算出した。

$$\text{皮膚温度回復率} = (T_{10\text{分}} - T_{0\text{分}}) / (T_{\text{負荷前}} - T_{0\text{分}}) \times 100 (\%)$$

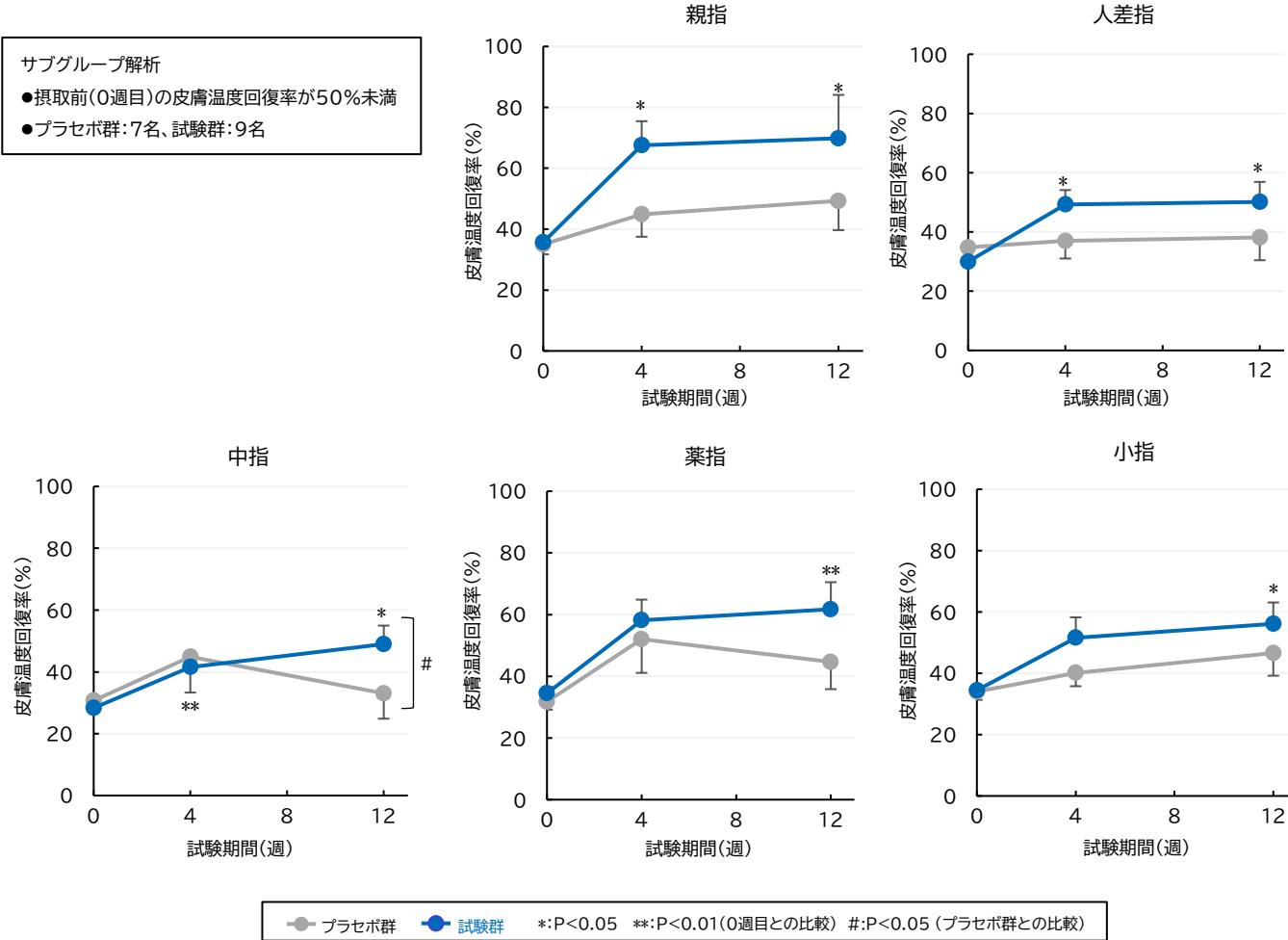
<結果>

皮膚温度回復率を評価した結果、被験者全員を対象とした2群間の比較では有意な差は認められなかった。そこで、0週目における皮膚温度回復率が低い被験者(皮膚温度回復率が50%未満)を対象としたサブグループ解析を行った結果、試験群では親指、人差指、中指において0週目と比較して、皮膚温度回復率が摂取4週目以降から有意に上昇し、12週目においては全指において有意な上昇が確認された。また、中指においてはプラセボ群と比較して有意な高値を示した。

ROSE CRYSTA-70には血管内皮細胞からのNO放出を誘発することによる血管拡張作用が確認されている。本試験における皮膚温度回復率の上昇は、ROSE CRYSTA-70の血管拡張作用により、末梢部分への血液の流れが改善したことが考えられる。また、血管は手や足の指先だけでなく、右図にあるように皮膚真皮層の網状層から乳頭層へも上行しており、表皮層への栄養供給や老廃物の受け取りなどの役割も担っていることから、ROSE CRYSTA-70の血流改善効果によって肌への有用な効果も期待できる。



サブグループ解析	
●摂取前(0週目)の皮膚温度回復率が50%未満	
●プラセボ群: 7名、試験群: 9名	

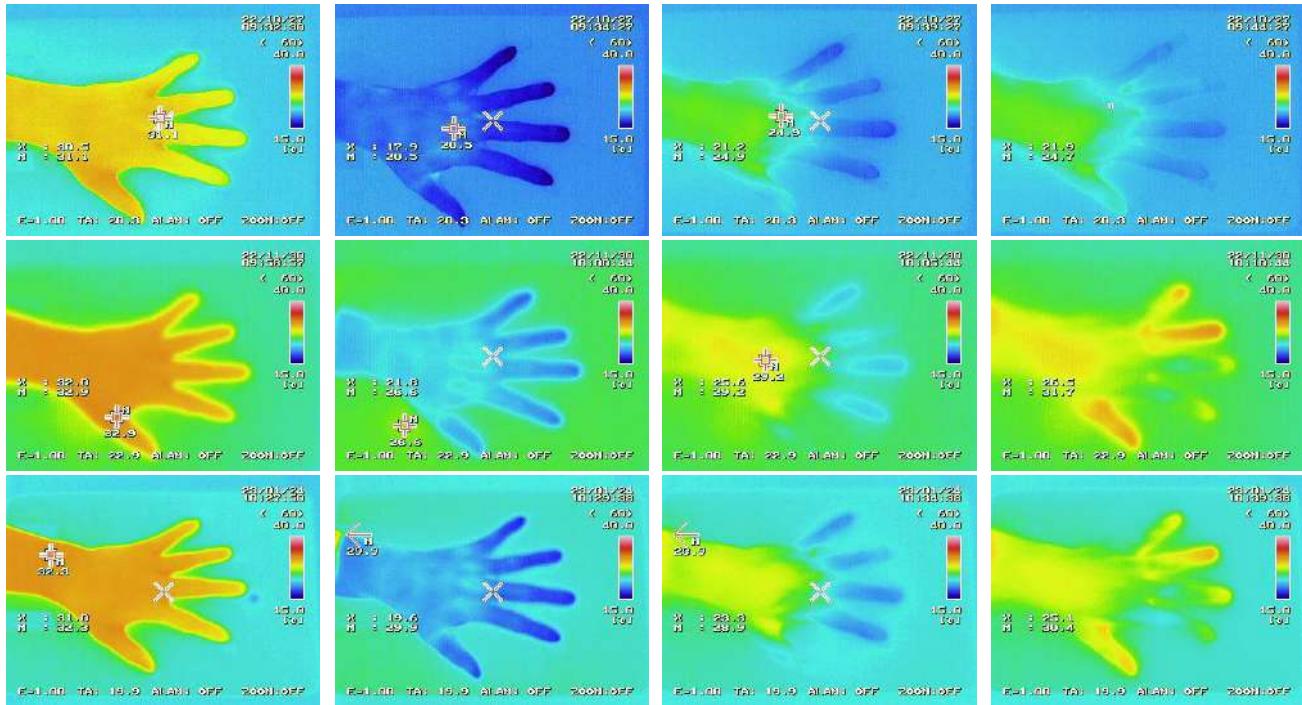


試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

■ROSE CRYSTA-70摸取後の低温負荷試験に対する血流改善作用(サーモグラフィカメラ画像)
○40代女性(0週目 皮膚温度回復率<50%)

冷水負荷前 冷水負荷直後(0min) 冷水負荷5min後 冷水負荷10min後

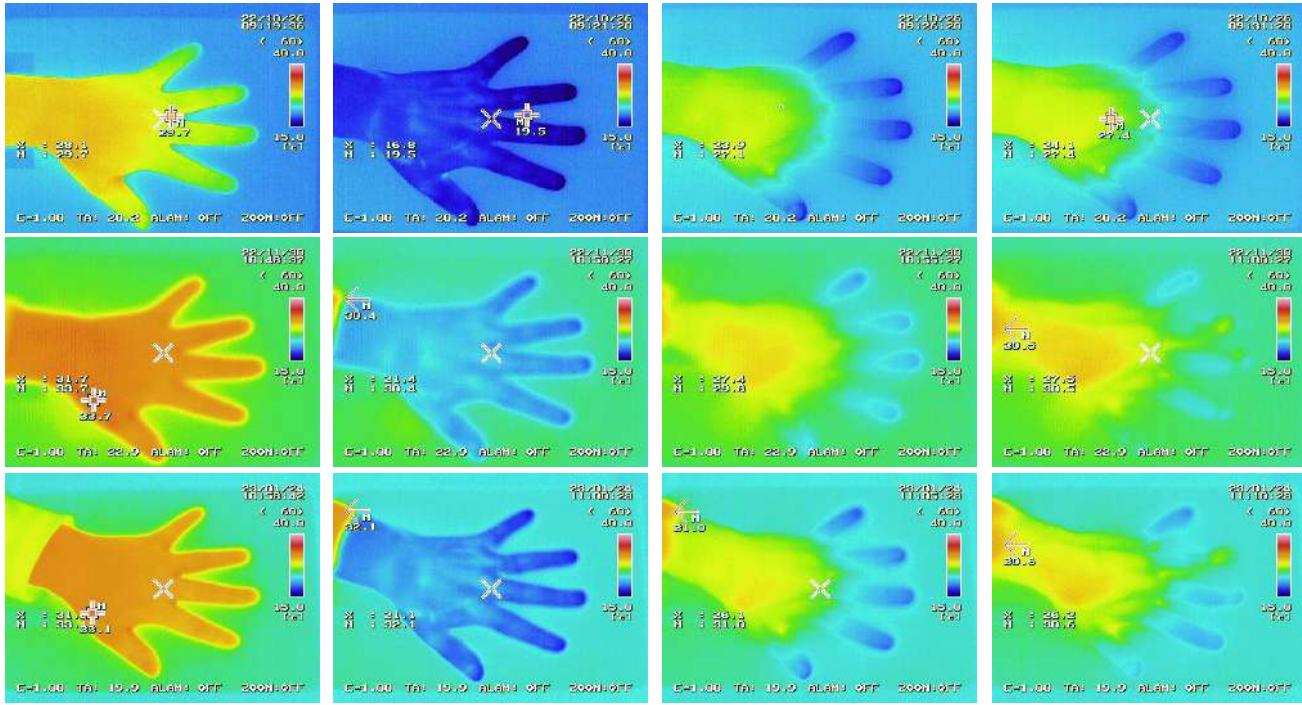
0週目
(摸取前)

4週後

12週後

○30代男性(0週目 皮膚温度回復率<50%)

冷水負荷前 冷水負荷直後(0min) 冷水負荷5min後 冷水負荷10min後

0週目
(摸取前)

4週後

12週後

試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(18)抗アレルギー:各種植物熱水抽出物のIgE - IgE受容体の結合阻害活性

酵素免疫法によりIgE-IgE受容体結合阻害活性を測定した。表に凍結乾燥品の粉末換算の濃度を示す。
IgE抗体とマスト細胞(肥満細胞)上のIgE受容体との結合が起きると、ヒスタミン等のアレルギー起炎物質が分泌されて、アレルギー症状が発症する。
したがって、IgEとIgE受容体との結合を抑えることで、アレルギー症状が抑えられる。そこで、さまざまな植物抽出物を加え、IgE-IgE受容体との結合がどの程度抑えられるかを確認した。バラ抽出物は濃度0.1%でほぼ完全に結合を阻害することがわかった。さらに0.01%でも他の植物由来の抽出物と比べてきわめて高い阻害効果があることがわかった。

各種植物熱水抽出物のヒトIgE - IgE受容体結合阻害活性

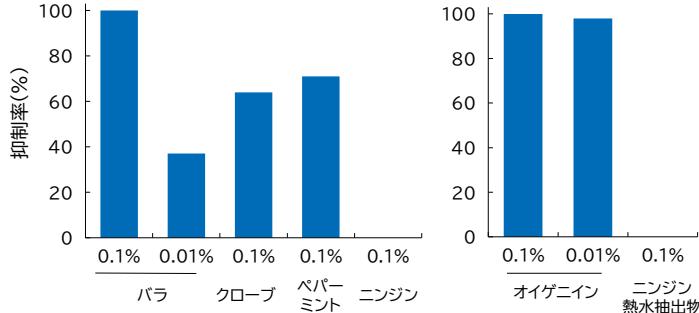
種類	試料	結合阻害活性 (%)		種類	試料	結合阻害活性 (%)	
		濃度 0.1%	濃度 0.01%			濃度 0.1%	濃度 0.01%
花 観葉植物	バラ	100	41	野菜	モロヘイヤ	35	0
	モリソン	98	12		アスパラガス	11	0
	スタークス	67	11		ブロッコリー	10	0
	アンスリューム	95	5		レタス	9	0
	タマシダ	38	0		ニンジン	0	0
ハーブ	ペニーロイアル	30	0	果物	スイカ	0	0
	ダリアヘッド	20	0		バナナ	0	0
	エイジツ	0	0		オレンジ	0	0
	コーラナツツ	98	35		モモ	0	0
	ベルガモットピンク	98	23		サクランボ	0	0
	レモンミント	92	0		イチゴ	0	0
	キャットニップ	65	0	精油	クローブオイル	1	0
	アップルミント	58	0		ローズマリーオイル	0	0
	スイートバジル	40	0		ペパーミントオイル	0	0
	セージ	37	0	その他	シソエキス	0	0
	フェンネル	8	0		エゾウコギエキス	0	0
	レモングラス	0	0				
	ローズヒップ	0	0				

(19)抗アレルギー:ヒト好塩基球のヒスタミン遊離抑制作用

ヒト好塩基球からのヒスタミンの遊離抑制は、ヒト好塩基球に各濃度の熱水抽出物とオイゲニインを添加し、遊離されたヒスタミン量を測定した。

0.1%濃度のバラ熱水抽出物は、ほぼ完全にヒト好塩基球のヒスタミン遊離を抑制し、抗アレルギー作用を持つとされるクローブやペパーミントよりも高い抑制率を示した。また、バラ熱水抽出物中に含まれるポリフェノールの一一種のオイゲニインについても、強いヒスタミン遊離抑制作用をもつことから、ヒスタミン遊離抑制成分の1つであることが示唆された。

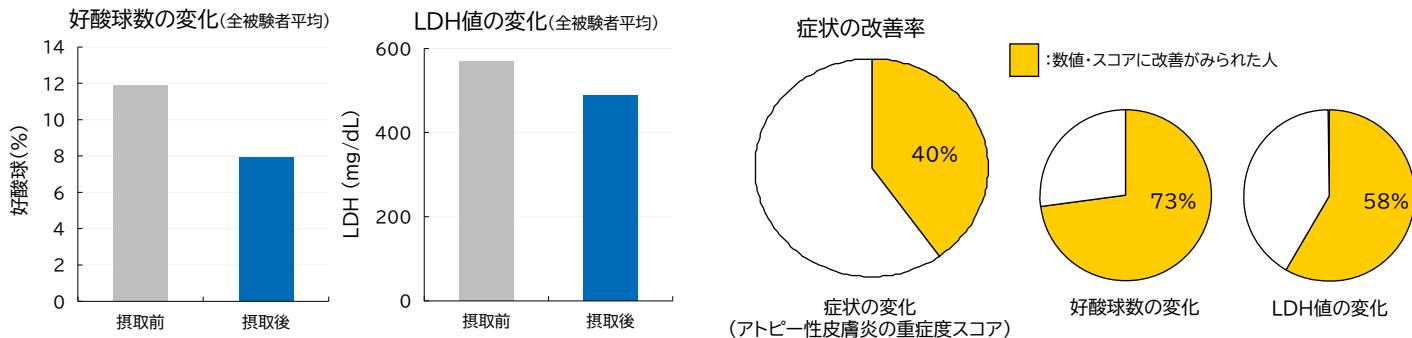
ヒト好塩基球のヒスタミン遊離抑制作用



(20)抗アレルギー:ヒトにおけるアトピー性皮膚炎改善効果

アトピー性皮膚炎成人患者15名(男女／学生)に1日あたりROSE CRYSTA 250mg/粒×4粒(1g/日)を30日間摂取し、その前後で、アトピー性皮膚炎重症度スコアのチェック(0～12までの13段階評価、0は無症状～12は重篤)および血液検査(一般的な血液検査項目とアレルギーに関わる項目)を行なった。

摂取前後で、アレルギーによる炎症性のマーカーである好酸球数やLDH(乳酸脱水素酵素)の値が平均的に低下していることから、炎症が抑えられる傾向が確認できた。また、症状の変化では、40%の被験者で改善が見られた。血液検査の指標でも、好酸球数で73%、LDHで58%の被験者で数値の改善が見られ、さらに長く摂取し続けることで、症状の変化の改善率がさらに高くなることが期待できる。



試験データ

ROSE CRYSTA®/
ROSE CRYSTA®-70

(21)抗アレルギー:ヒトにおけるヒスタミン遊離抑制効果

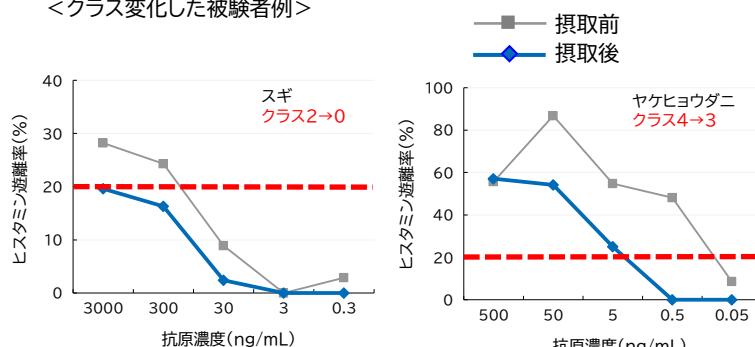
健康な成人(男性6名、女性4名)に、ROSE CRYSTA 500mgを含むカプセル剤を30日間摂取してもらった。摂取開始前と摂取後に血液を採取し、HRTシオノギヒスタミン遊離測定用キット(吸入用)(シオノギ製薬製)を用いて、ヒスタミン遊離量を測定した。

なお、アンケートの結果により、定期的な摂取が出来なかった2名を除外した。抗原として、ヤケヒヨウダニ、スギ、カモガヤ、ブタクサ、ネコ上皮に対するヒスタミン遊離率を測定した。

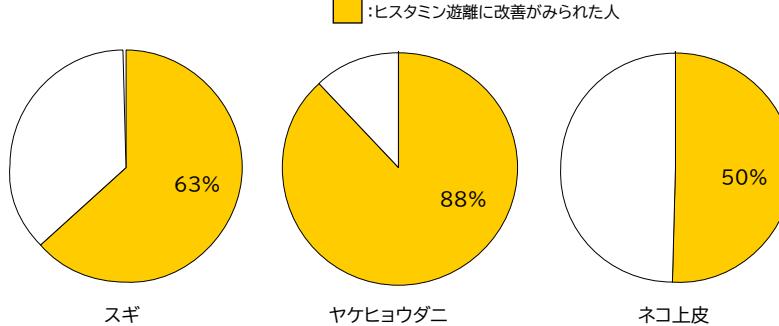
キットのマニュアルによるクラス評価では、カモガヤに対しては、全員が0であった。また、クラスが変化した例は、4例(ヤケヒヨウダニ、スギ各1例、ネコ上皮2例)であった。一方で、ヒスタミン遊離量は、ヤケヒヨウダニでは7名(88%)、スギで5名(63%)、カモガヤとネコ上皮でそれぞれ4名(50%)、ブタクサで3名(38%)で改善が見られた。

このように、30日の摂取でもヒスタミン遊離量の改善例がみられた。さらに摂取量の増加や長期摂取によりさらに改善率が上昇することが期待できる。

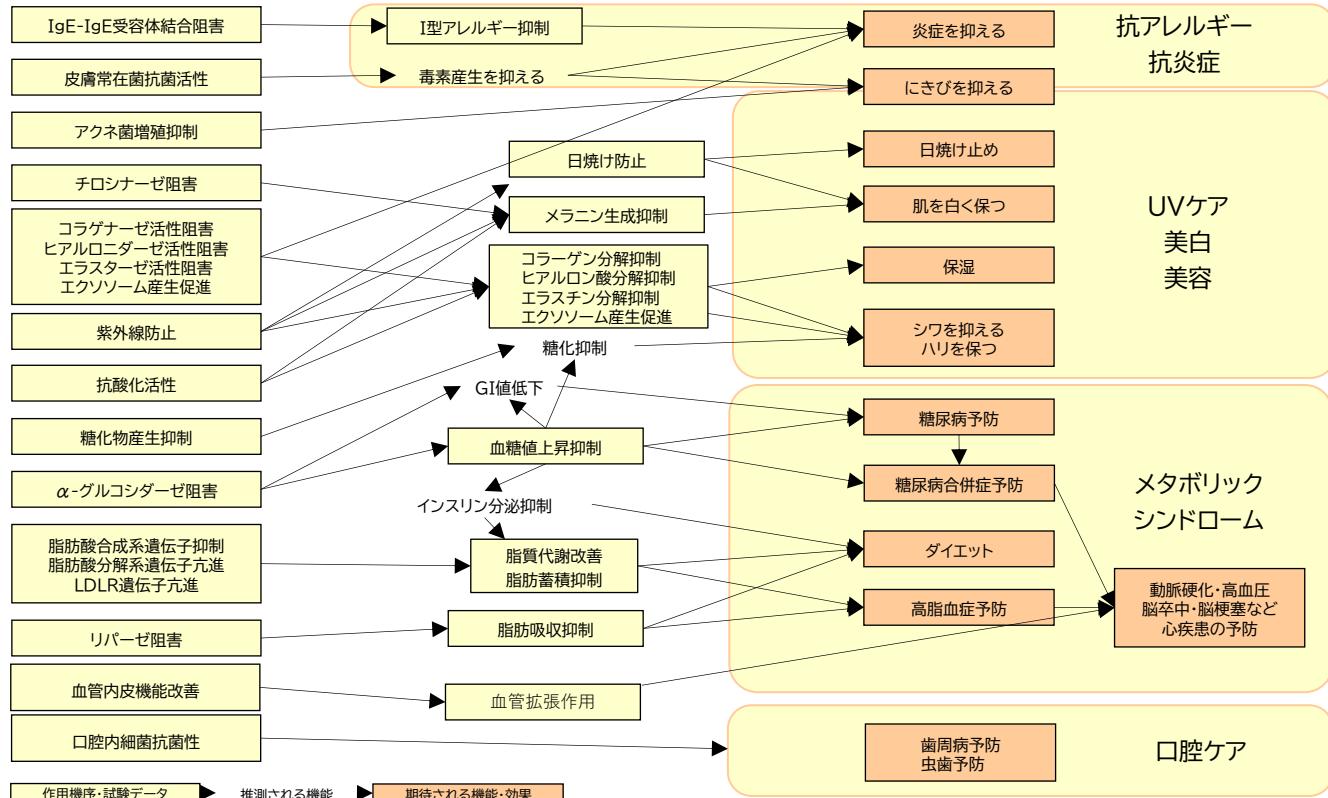
<クラス変化した被験者例>



<ヒスタミン遊離改善率>



(22)バラ花びら抽出物の機能(まとめ)



試験データ

各種データ／ROSE CRYSTA-70

栄養成分 (100 gあたり)	
エネルギー	379 kcal
たんぱく質	1.8 g
脂質	1.6 g
炭水化物	91.9 g
食塩相当量	0.032 g
ナトリウム	12.6 mg

安全性試験	結果
急性経口投与毒性試験	LD ₅₀ 2000 mg/kg体重以上(マウス)
小核試験	陰性(マウス)

各種データ／ROSE CRYSTA

栄養成分 (100 gあたり)	
エネルギー	369 kcal
たんぱく質	1.4 g
脂質	0.0 g
炭水化物	91.1 g
食塩相当量	0.25 g
ナトリウム	100 mg

安全性試験	結果
急性経口投与毒性試験	LD ₅₀ 2000mg/kg体重以上(ラット)
13週間反復投与試験	無毒性量(NOAEL)1000mg/kg体重以上 ラット(雌雄)

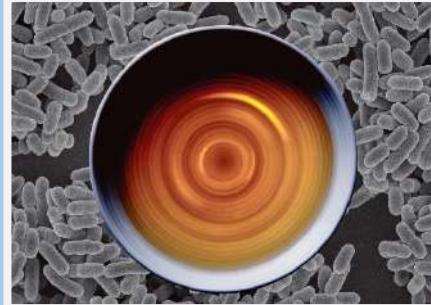
免疫賦活、抗アレルギー、抗花粉症、線維芽細胞増殖促進、ヒアルロン酸産生促進、エクソソームを介したコラーゲン合成促進素材

酢酸菌発酵物

IMMUNOL®

イムノール

果実(柿)から単離した酢酸菌を植物由来原料を用いて発酵した素材で、免疫賦活作用により花粉症やアレルギー症状を抑制します。また、線維芽細胞の増殖、ヒアルロン酸の産生促進により、美容効果もあります。



免疫バランス～自然免疫力を活性化～

- IMMUNOLの有効成分のひとつであるリポ多糖(リポポリサッカライド:LPS)は、酢酸菌をはじめとするグラム陰性菌の細胞壁構成成分であり、体内の免疫バランスを正常化し自然治癒力や皮膚の新陳代謝を促進させる効果が期待できます。
- IMMUNOLは食細胞であるマクロファージを活性化します。
- 乳酸菌との併用で、相乗効果によるさらなるマクロファージの活性化が期待できます。(特許第7165363号)
- IMMUNOLを摂取することにより粘膜免疫機能が活性化され、外敵の侵入を防ぐ感染症対策素材としての利用が期待できます。

免疫バランス～アレルギー体質の改善～

- IMMUNOLはIgE抗体依存型のアレルギー(I型アレルギー)を抑制する効果があり、特に花粉症やアトピー性皮膚炎の症状に対する抑制効果が期待できます。

マクロファージあるいはエクソソームを介した線維芽細胞活性化～美容効果～

- IMMUNOLはマクロファージの活性化を介して、線維芽細胞増殖およびヒアルロン酸産生を促進させます。
- IMMUNOLには酢酸菌由来のエクソソームが含有されており、これらのエクソソームが線維芽細胞でのコラーゲン産生を促進させることを確認しています。(特許出願中)

製品名	IMMUNOL(酢酸菌発酵物)
名称	酢酸菌発酵物加工食品
原材料表示例	デキストリン、酢酸菌発酵物(大豆を含む)
使用目安量	50~100 mg/日
内容量	1kg/アルミ袋
保存方法	直射日光、高温多湿を避けて保存
賞味期限	製造日より3年間

規格項目	規格	試験法
性状	薄黄色～黄褐色の粉末	官能検査法
異物	異物が確認されないこと	目視検査法
糖脂質	60 μg/g以上	Limulus法
水分	7%以下	常圧加熱乾燥法
重金属(Pbとして)	20ppm以下	硫化ナトリウム比色法
ヒ素(As ₂ O ₃ として)	2.0ppm以下	ICP発光分析法
一般生菌数	1000個/g以下	混釀平板培養法
大腸菌群	陰性	BGLB法
カビ・酵母	100個/g以下	AOAC法(ペトリフィルム法)

イントロダクション

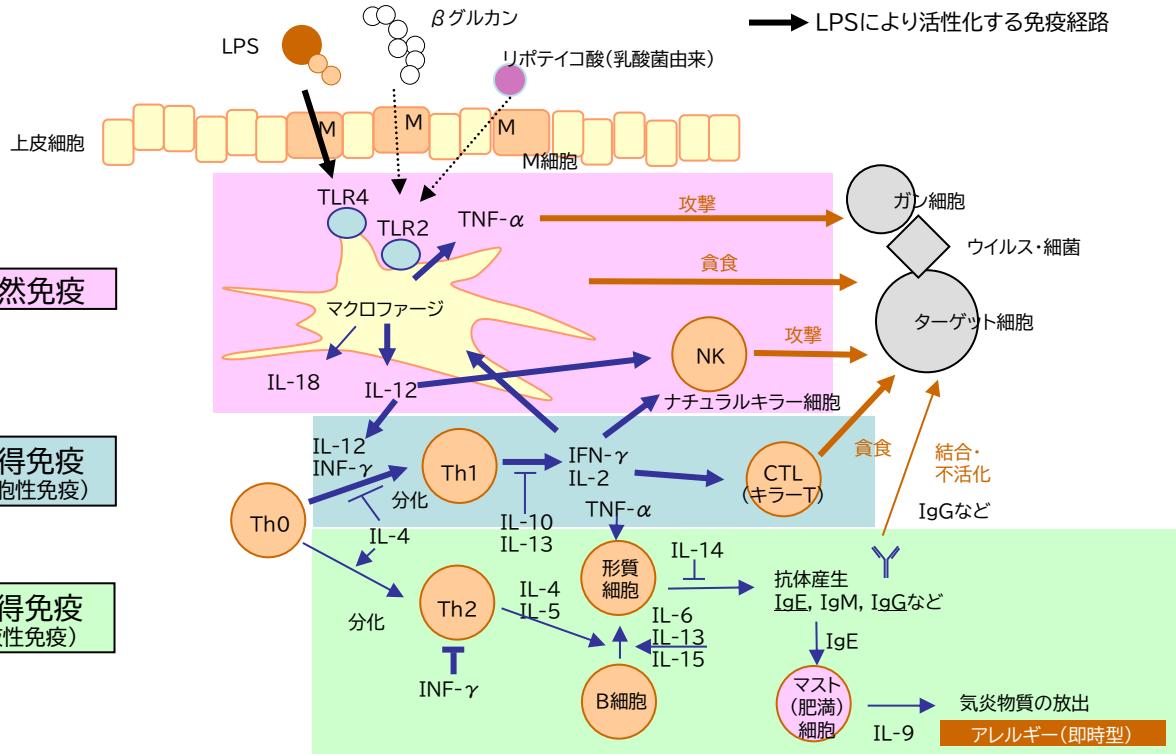
IMMUNOL®

LPSによる免疫活性化のメカニズム

IMMUNOLに含まれるリポ多糖(LPS)は、マクロファージ等の細胞表面にあるToll様受容体(TLR; Toll-Like Receptor)4を含む複合体によって認識されます。その後、様々なシグナル伝達を経て活性化した転写因子であるNF κ BやIRFが核内へと移行し、TNF- α やインターロイキン(IL)など免疫系において重要な役割を持つサイトカイン遺伝子の発現を誘導します。

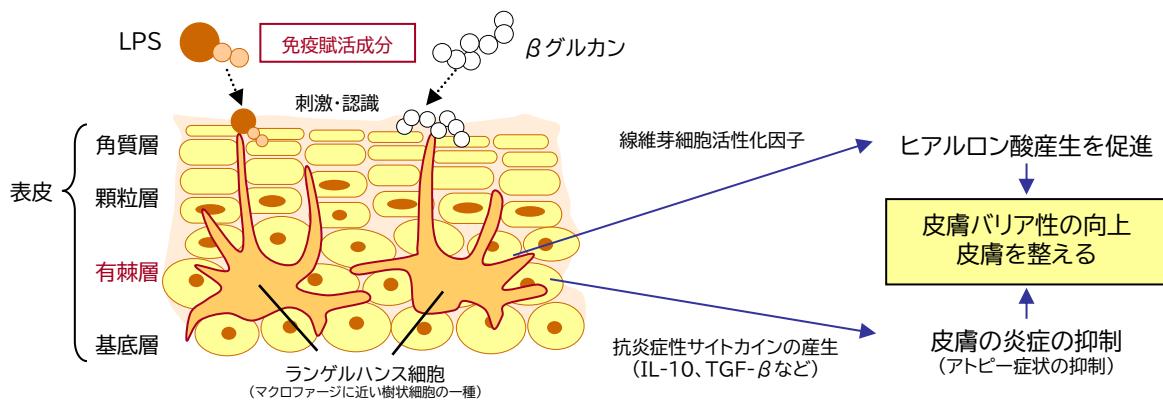
一方、免疫賦活成分として有名な β グルカンやペプチドグリカン、乳酸菌などはTLR2を介して同様の伝達が行われます。

マクロファージの活性化の指標となるNO産生能は、 β グルカンなどと比較して1000~10000倍の活性があることが分かっており、LPSは免疫活性化を効率よく誘導します。また、LPSによる免疫活性化は、自然免疫とTh1を中心とする細胞性免疫であり、Th2への分化は抑えられるため、アレルギーを結果的に起これにくくすると考えられます。



LPSによる美肌効果

肌に存在するランゲルハンス細胞は、マクロファージに近い樹状細胞の一種で、皮膚の外部からの外敵に反応してサイトカイン等を産生する免疫細胞の一種です。ランゲルハンス細胞の産生するサイトカインには、抗炎症サイトカインIL-10、TGF- β があり、過剰な免疫反応を抑え、皮膚の炎症を抑える働きとなります。一方で、線維芽細胞を刺激し、ヒアルロン酸の産生を促進する因子を産生することで、皮膚の水分を保ったり、バリア性を保ったりする働きをすると考えられています。LPS、 β グルカンなどの免疫賦活成分は、同様にランゲルハンス細胞を刺激しサイトカインを産生することで炎症を抑え、皮膚を正常に保つ効果があると考えられます。



試験データ

IMMUNOL®

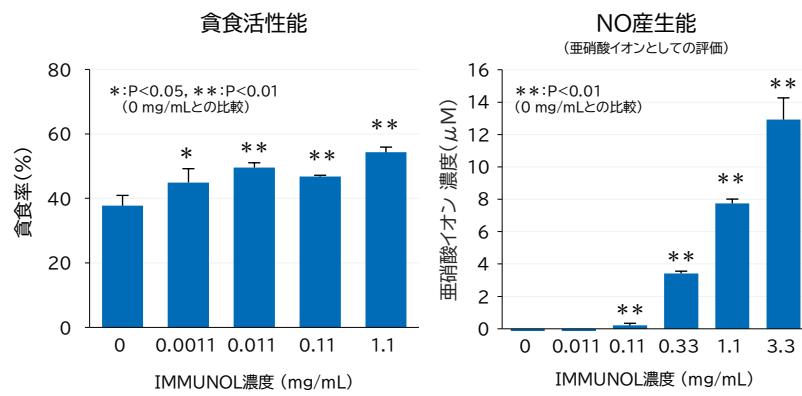
(1) 自然免疫活性化能(マクロファージ活性化能)の評価試験

<試験方法>

任意の濃度に調製したマクロファージ細胞株(J774.1, RAW264.7)の培養液中に、グラフに示した濃度となるようにIMMUNOLを加えインキュベートした。貪食活性は、PE標識ポリラテックスビーズを添加後、細胞を回収し、フローサイトメーターにより貪食の評価を行った。またNO産生能は、細胞上清にグリース試薬を加え室温でインキュベートした後、OD 550nm/668nmを測定し、亜硝酸イオン濃度として算出することで評価した。

<結果>

IMMUNOLの投与において、濃度依存的に貪食活性能及びNO産生能の増加が確認された。



(2) 乳酸菌殺菌体との併用によるマクロファージ活性化

<試験方法>

8×10^5 細胞/mLに調製したマクロファージ系細胞(E-1乳酸菌およびL-1乳酸菌との相乗効果についてはRAW264.7を使用、それ以外の乳酸菌による相乗効果においてはRAW264.7を使用)を100 μLとり、6時間前培養した後、陰性対照群には培地100 μLのみを、単独群(IMMUNOLまたは乳酸菌加熱殺菌菌体のみ)には各溶液と培地を50 μLずつ、併用群(IMMUNOLと乳酸菌加熱殺菌菌体の同時添加)にはそれぞれ50 μLずつ、グラフに示された最終濃度となるように添加した。24時間の培養後、Griess法により亜硝酸イオン濃度としてNO産生能を評価した。

乳酸菌加熱殺菌菌体:

(E-1～E-3) *Enterococcus faecalis*

(L-1～L-3) *Lactobacillus paracasei*

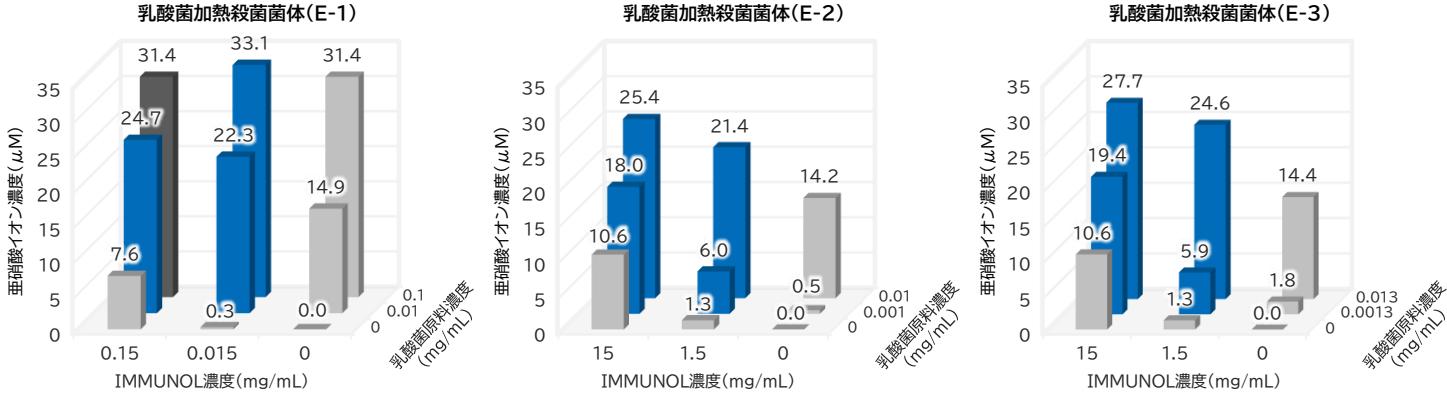
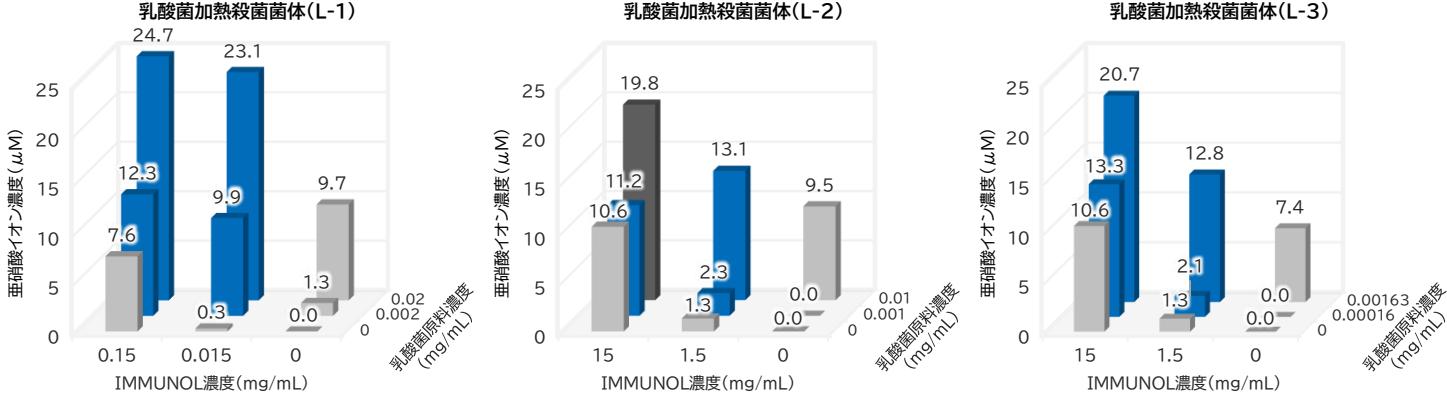
相乗効果倍率=(混合時の実際の亜硝酸イオン濃度)÷(IMMUNOL単独+乳酸菌単独での亜硝酸イオン濃度の合計) 1超えで相乗効果有り。

<結果>

図の青色で示したバーの部分の濃度範囲において相乗効果が確認できた。特に低濃度域においてその効果が顕著に高かったことから、低濃度同士での組み合わせにおいて相乗効果が見られやすいことが推測された。

■ 乳酸菌加熱殺菌菌体(E-1～E-3) *Enterococcus faecalis* との併用による相乗効果

相乗効果が確認された濃度範囲

■ 乳酸菌加熱殺菌菌体(L-1～L-3) *Lactobacillus paracasei* との併用による相乗効果

試験データ

IMMUNOL®

(3)ヒトにおける免疫機能活性化

<試験方法>

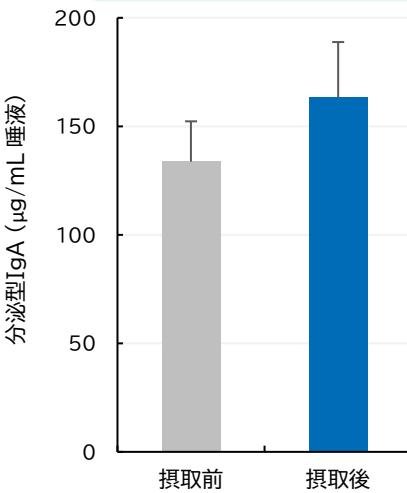
健康な成人12名(男性:8名、女性:4名、年齢:29~62)を被験者として免疫賦活作用の評価試験を実施した。摂取量はIMMUNOL100mg配合チュアブル錠を1粒/日とし、摂取期間は28日間とした。粘膜免疫機能に関連する因子として分泌型IgA、NK細胞活性、IFN- γ (インターフェロン- γ)について評価した。

<結果>

IMMUNOL 100mg摂取により分泌型IgA、NK細胞活性、IFN- γ が増強されたことから、IMMUNOLは粘膜免疫機能を活性化することにより、外敵の侵入を防ぐ感染症対策素材としての利用が期待できる。

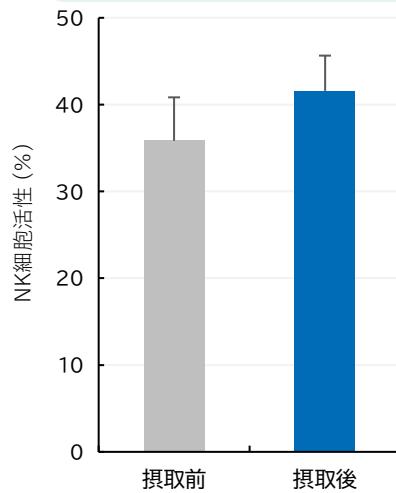
分泌型IgA

病原体に結合して毒性を中和し、粘膜への付着を阻止することで体内への侵入を未然に防ぐ役割を担っている。

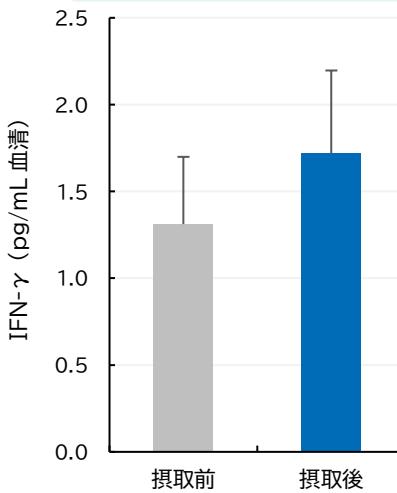


NK細胞

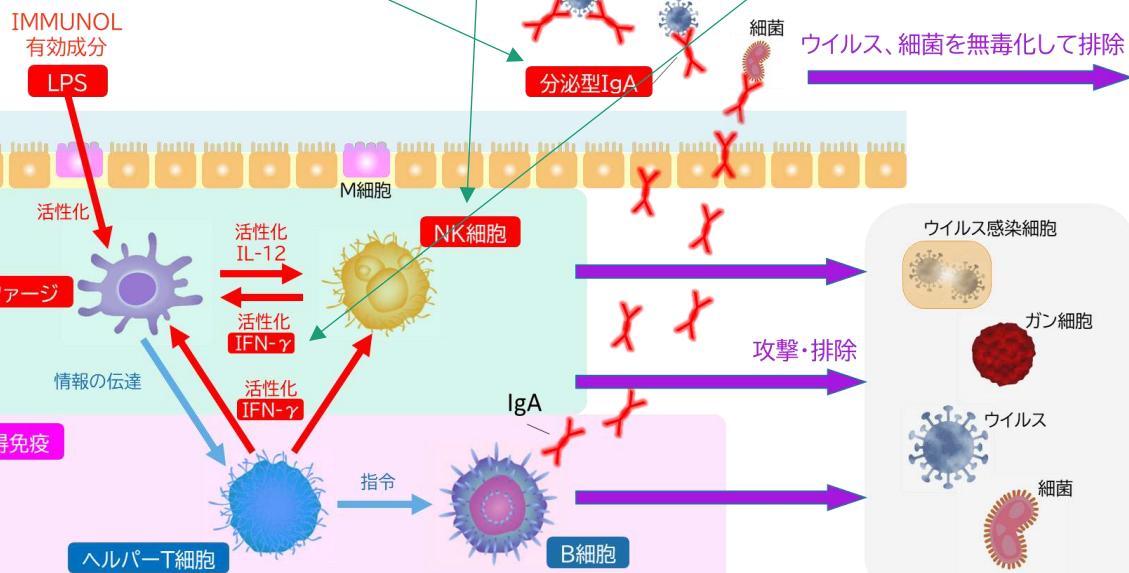
ウイルスに感染した細胞やガン細胞を見つけるやいなや、徹底的にそれを攻撃して破壊する。

IFN- γ

ヘルパーT細胞やNK細胞などの免疫系細胞で产生され、マクロファージやNK細胞を活性化して免疫力を高める。



外敵の侵入を防ぐ粘膜免疫



試験データ

IMMUNOL®

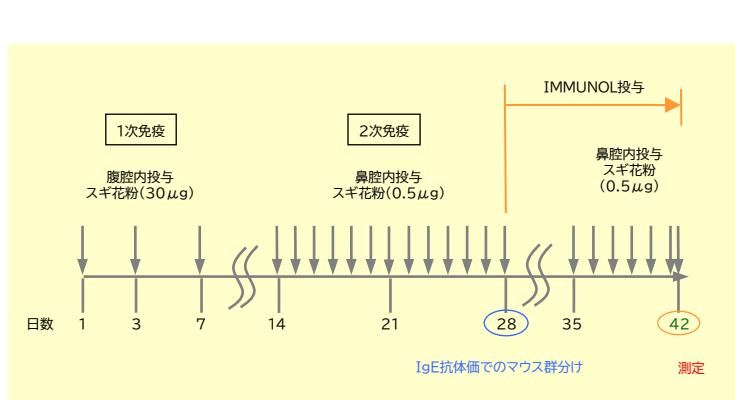
(4)マウスによる花粉症抑制効果の評価試験

<試験方法>

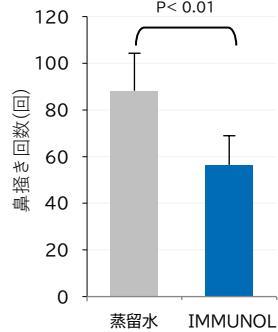
スギ花粉で免疫させたBALB/cマウス(雄)20匹にアレルギー症状を誘発させた後(2次免疫後)、IgE抗体値と体重が均一になるように10匹ずつ2群に分けた。IMMUNOL投与群ではLPSとして0.1 μg/kg体重/日摂取となるように飲水投与し、もう1群は蒸留水を自由摂取とした。群分け1週間後から1週間連続して経鼻感作させた後、最終日に30分間の鼻掻き回数及び鼻こすりつけ回数を測定した。

<結果>

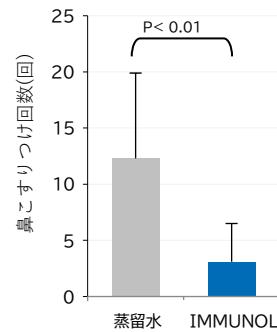
IMMUNOL投与群では、非投与群と比較して鼻かき回数及び鼻こすりつけ回数が有意に減少した。



鼻掻き回数(30分)



鼻こすりつけ回数(30分)



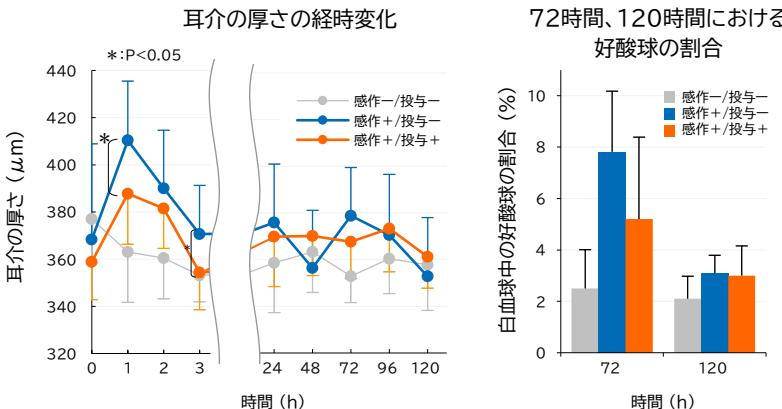
(5)皮膚アレルギーに対する抑制効果

<試験方法>

抗DNP IgE抗体で受動感作させたマウスの耳介部にDNFBを塗布し、アレルギー反応を惹起させた後、経時的に耳介の厚さを測定した。また、3日(72時間)後、5日(120時間)後には好酸球数も測定した。IMMUNOLはアレルゲン塗布3時間前および塗布後1~5日目の間に11.1mg/kg体重/日となるようにゾンデで経口投与した。マウスは1群あたり10匹で行なった。

<結果>

IMMUNOL投与群では、非投与群と比較して即時型のアレルギー反応(1時間後及び3時間後)が有意に低下した。また遅延型アレルギー反応(72時間経過時)も抑制する傾向が見られた。



(6)ヒトにおける花粉症抑制効果の評価試験

<試験方法>

IMMUNOLの摂取による花粉症抑制効果を評価するために摂取前後比較試験を実施した。花粉症の成人男女7名(スギ花粉アレルゲン陽性女性2名、男性5名)を被験者とした。試験食としてはIMMUNOL100mg/チュアブル錠(酢酸菌発酵物として10mg/錠)を1~3錠/日を摂取し、摂取期間は1年(2015.05~2016.04)とした。

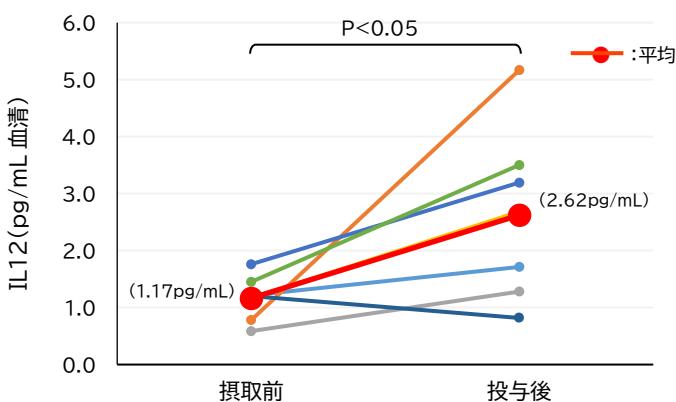
<結果>

IMMUNOLの摂取により血液中IL12の有意な増加が確認された。このことから、IMMUNOLは体内の免疫バランスを整えることにより、アレルギー症状を緩和することが期待される。

参考

免疫細胞の司令官であるヘルパーT細胞には、Th1細胞とTh2細胞があり、お互いのバランスを保つことで免疫の働きが正常に保たれる。このバランスが崩れTh1 < Th2の状態になると花粉やダニなどのアレルゲンに過剰反応してしまうためにアレルギーを発症するとされている。IL12(インターロイキン12)は、Th1細胞を活性化させる物質で、このバランスの崩れ(Th1 < Th2)を修正する働きがある。

血液中IL12の変化



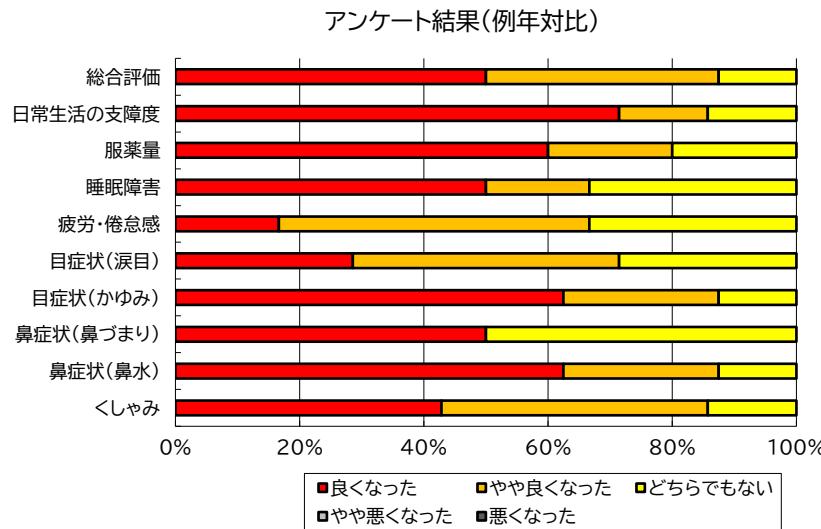
試験データ

IMMUNOL®

(6)ヒトにおける花粉症抑制効果の評価試験(つづき)

アンケートによる実感評価

例年の症状と比べて体感として変わったことについてアンケート調査を行った。各項目について摂取後の変化を「良くなった」「やや良くなった」「どちらでもない」「やや悪くなかった」「悪くなかった」の5段階で評価してもらった。総合評価としては1人を除く全員で「良くなった」「やや良くなった」との評価を得た。また全ての項目について半数以上の被験者が良い評価を得た。またどの項目についても「やや悪くなかった」「悪くなかった」との評価はなかった。これらの結果から、IMMUNOLの摂取により、花粉症改善効果の実感が得られやすいことが分かった。



アンケートのコメント

- ・症状の改善は、薬並みに効いた体感があった。(40代男性)
- ・例年と比較して明らかに鼻水が出なくなりよくなっている。(30代男性)
- ・のどの痛みが例年に比べて少なかった。マスクをせずに日中外出した後の遅延型のアレルギー症状(家に帰ってから鼻水が出てくる症状)がほぼなかった。(30代男性)
- ・1週間ぐらい花粉症症状が出たが、例年は1ヶ月～1.5ヶ月間くらい症状が出るので、それを考えれば効果はあったと思われる。(40代男性)
- ・投薬の必要がなくなった。症状が出るが軽微ですんだ。(40代女性)
- ・目薬の使用がゼロになった(スギ花粉時期は朝起きたら目ヤニのため目が開かず、ぬるま湯で洗眼し目を開ける日が5日程はあるが、今シーズンは1日もなかった)。ハンカチで鼻をおさえる頻度が激減した(自分感覚では100分の1ぐらい)。鼻水を気にする事がなくなったので、確実に集中力が上がった。鼻詰まりもなくなったので、非常に良く眠れていると思う。睡眠がとれているので体調も良い。(40代男性)

(7)自然免疫活性化(マクロファージ活性化)による美容作用

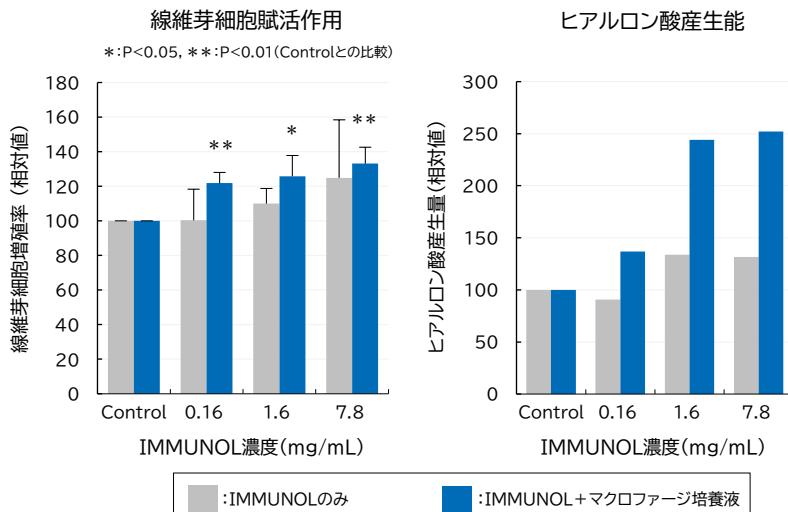
<試験方法>

IMMUNOLを免疫細胞マクロファージに加え、24時間培養した後、その培養液を線維芽細胞に加えて培養し、線維芽細胞の増殖率およびヒアルロン酸産生量を測定した。比較としてマクロファージに対する刺激をせずIMMUNOLのみを加えた場合も測定した。

<結果>

マクロファージに対する刺激をせずIMMUNOLのみを加えた場合でも線維芽細胞増殖促進作用およびヒアルロン酸産生促進作用が確認され、これらの作用は免疫細胞マクロファージの活性化によりさらに向上することが確認された。

これらの結果からIMMUNOLは免疫活性化により肌のターンオーバーを促進することでの美容効果が期待される。



試験データ

IMMUNOL®

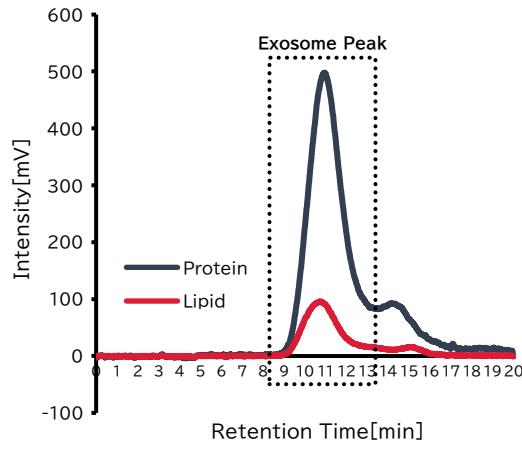
(8)エクソソームを介した美容効果

近年、細胞間の新たな相互作用としてエクソソームが注目されている。エクソソームは、細胞から分泌される脂質二重膜に包まれた細胞外小胞であり、主に細胞間での情報伝達に寄与している。エクソソームは哺乳類由来だけでなく、植物由来のものも存在し、これらはエクソソーム様ナノ粒子(exosome-like nanoparticles:ELNPs)と呼ばれている。具体的には、レモン、ブドウ、ツボ草由来のものが挙げられるが、近年では微生物由来のELNPsに関する有用な効果も多数報告されている。

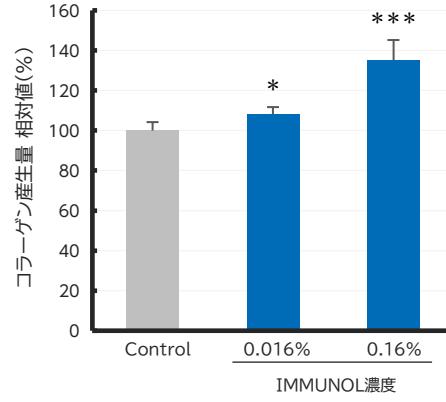
例えば、*Lactobacillus rhamnosus* GG株由来のELNPsは、腸管におけるAhR-Nrf2シグナル伝達を介して抗菌ペプチド(Reg3γ/Reg3β)やタイトジャシングションのタンパク質発現を増加させることで、アルコール関連肝疾患を予防することが確認されている。また、*L. plantarum*由来の細胞外小胞は、細胞外マトリックス関連遺伝子のmRNA発現を調節し、シワ形成や色素沈着を抑制することも報告されている。このように、微生物由来のエクソソームには特定の症状を軽減し、健康な身体機能を維持する上で期待される効果がある。

そこで、酢酸菌培養液をそのまま粉末化したIMMUNOLにエクソソームが含まれているかを調査した。エクソソームを高精度で分析できるHPLC-SEC法を用いた結果、(A)に示す通り、エクソソームの保持時間に相当する10~13分の間にピークが確認され、IMMUNOLにエクソソームが含まれることが明らかとなった。次に、IMMUNOLの肌への効果を確認するため、線維芽細胞におけるコラーゲン産生能を評価した。その結果、(B)に示すように、線維芽細胞におけるコラーゲン産生の促進効果が認められた。さらに、これらの美容効果がエクソソームによるものであるかを検証するため、精製したエクソソームを用いて同様の試験を実施したところ(C)、濃度依存的なコラーゲン産生促進作用が確認された。以上の結果から、IMMUNOLに含まれる酢酸菌由来のエクソソームが美容効果の主要な寄与因子であることが示された。

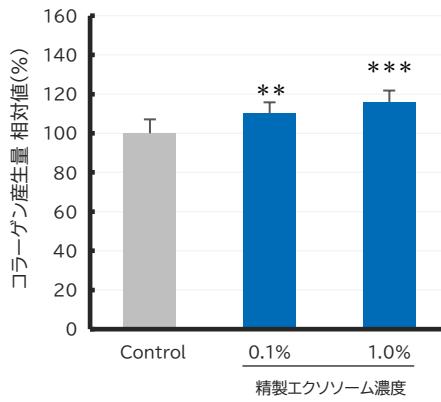
(A) HPLC-SEC法によるクロマトグラム



(B) IMMUNOL投与におけるコラーゲン合成促進作用



(C) 精製エクソソーム投与におけるコラーゲン合成促進作用



*:P<0.05, **:P<0.01, ***:P<0.001(Controlとの比較)

各種データ

栄養成分 (100gあたり)	
エネルギー	379 kcal
蛋白質	7.6 g
脂質	0.7 g
炭水化物	85.6 g
食塩相当量	2.79 g
ナトリウム	1.10g

安全性試験	結果
急性経口投与毒性試験	LD ₅₀ 2000mg/kg体重以上(ラット)
小核試験	陰性(マウス)

美容、血圧・血流改善、更年期対策、抗疲労、抗酸化
エクソーム産生促進、創傷治癒、
アルコール対応素材

CELABIO®-F

セラビオ-F

CELABIO-Fは、米糠と大豆エキスを納豆菌で発酵したエキスです。
美容、血圧・血流改善、更年期対策、アルコール対応、抗疲労の各目的の素材としてご利用いただけます。



製品名	CELABIO-F	
名称	米糠・大豆エキス納豆菌発酵物加工食品	
原材料表示例	デキストリン、 米糠・大豆エキス納豆菌発酵物	
使用目安量	0.5~5g/日	
内容量	1kg/アルミ袋	
保存方法	直射日光、高温多湿を避けて保存	
賞味期限	製造日より3年間	
規格項目	規格	試験法
外観および性状	白～褐色の粉末	官能検査法
香味	発酵臭あり	官能検査法
水分	10%以下	常圧加熱乾燥法
重金属(Pbとして)	20ppm以下	硫化ナトリウム比色法
ヒ素(As ₂ O ₃ として)	2.0ppm以下	ICP発光分析法
一般生菌数	3000個/g以下	混液平板培養法
大腸菌群	陰性	BGLB法
カビ・酵母	300個/g以下	AOAC法(ペトリフィルム法)

抗シワ・ハリ改善のための プラセンタに匹敵する植物由来美容原料

- 肌などに存在する線維芽細胞を活性化し増殖させる作用があります。プラセンタエキスと比較しても強い細胞賦活作用を有しています。
- 線維芽細胞のヒトI型コラーゲン産生およびヒアルロン酸産生を促進する作用があります。
- ヒトモニター試験においても肌水分および弾力の改善による美肌効果が確認され、肌状態改善の体感も得られます。(特許第6332941号)
- 間葉系幹細胞増殖作用及びエクソーム産生促進作用を有することから、エクソームを介した美容効果を發揮することが期待されます。また、幹細胞から産生されたエクソームが肌細胞にはたらきかけることで、紫外線等によって受けた損傷部位を早期に修復させ、肌を健全な状態に保つ効果も期待されます。

循環器系疾患・冷えやむくみを改善～血流・血圧改善～

- 末端組織への血液の循環を改善します。これにより末端の冷えや、むくみの改善が期待できます。
- 連続摂取で最高血圧を至適血圧レベルまで改善する働きがあります。

ソライ更年期対策に～更年期不定愁訴を改善～

- 女性特有の悩みである更年期障害全般の諸症状を改善します。(特許第6961200号)

お酒を楽しむために～アルコール代謝促進～

- ウコンの有効成分であるクルクミンよりも強いアセトアルデヒド代謝効果を持つことが明らかになっています。
- お酒を飲んだあと悪酔いせず、二日酔いになりにくくなります。
- アセトアルデヒドを代謝する酵素「アルデヒドデヒドロゲナーゼ」を活性化します

運動中のパワー維持へ～抗疲労効果～

- 運動中のパワーの減少を抑え、疲労を抑える働きがあります。
- 疲労物質である乳酸の運動後の蓄積量を抑える働きがあります。(特許第5855375号)

体内の酸化ストレスを低減

- 活性酸素消去により体内の酸化ストレスを低減する働きがあります。

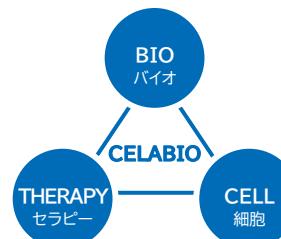
メタボ対策に

- 血液中の中性脂肪を低減する働きがあります。

CELABIO®のネーミングの由来

CELL(細胞) + THERAPY(セラピー・治療) + BIO(バイオ)

CELABIO(セラビオ)は、CELL(細胞)、THERAPY(セラピー・治療)、BIO(バイオ)の3つの要素から作られた原料ブランドです。細胞に働きかけて、肌や体の状態を整える原料を、東洋発酵独自の発酵の力で作り上げました。



イントロダクション

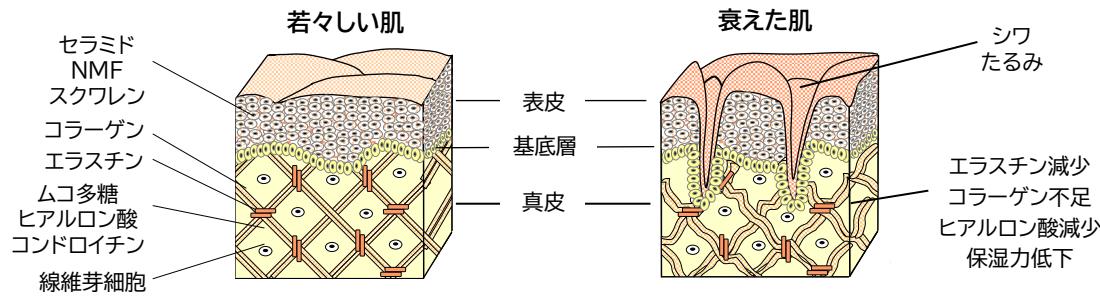
CELABIO®-F

体内からの植物発酵スキンケア

【美容用途】試験データ(1)~(10)

皮膚表皮の内側にある真皮は、皮膚組織の主要な部分を構成しており、肌の本体ともいえます。真皮は、線維状のタンパク質であるコラーゲンがその大部分を占め、その間をヒアルロン酸などのゼリー状の成分が水分を抱えながら満たしています。そしてこれらの成分を生成する細胞を線維芽細胞といい、皮膚のマトリックス構造を形成することで、肌の健康が保たれています。

皮膚の老化は、皮膚を構成している線維芽細胞の機能低下、さらには細胞外マトリックス成分であるコラーゲンやヒアルロン酸の産生能力の低下によって引き起こされます。その結果、皮膚を支えていたマトリックス構造が保てなくなり、水分も低下してシワやたるみが生まれてきます。CELABIO-Fは、線維芽細胞の増殖と、コラーゲンとヒアルロン酸産生を促進することによって、老化から肌を守り、体内から皮膚や細胞、皮膚の新陳代謝を高める機能を持っています。



血圧・血流改善と冷え・むくみ

【血圧・血流改善】試験データ(11)

メタボリックシンドロームの3大要素は、高血圧、高血糖、高脂血症です。高脂血症などからくる動脈硬化の予防も、血圧のコントロールも、循環器系の病気を防ぐ重要な要素になります。一方で、動脈だけでなく、末梢血管での血流改善は、高血圧の改善につながります。一般的には、末梢血管の血流が滞り、血流が悪くなると、足先、手先の冷えを感じるようになり、水分の循環が悪くなることでむくみが見られるようになります。末梢血管での血流抵抗が減り血流がよくなると、全体の血圧が下がります。また、血流改善により、冷え、むくみから解消されます。CELABIO-Fは血流改善により、血圧を抑えることで、高血圧からくる循環器系疾患を予防し、また冷えやむくみといった症状も改善することが期待されます。

更年期障害

【更年期不定愁訴改善】試験データ(12)

女性の社会進出の拡大を背景に女性特有の悩みとして代表的なのが更年期障害です。年齢だけでなく、社会的環境や性格的要因なども強く関連しており、ホットフラッシュ（のぼせ・ほてり）、シミ・シワ、動悸・息切れ、憂うつ、イライラ、不眠、頭痛、肩こり、めまいなど、さまざまな身体的・精神的症状が現れます。更年期の症状を和らげることは、生活の質向上の助けになり得ます。CELABIO-Fは美容や血流改善効果だけでなく、更年期の不定愁訴全般を改善することが確認されています。

肝機能とアルコール代謝

【抗疲労・アルコール対応】試験データ(13)~(17)

お酒を飲むとアルコールは吸収されて血液中に入ります。アルコール（エタノール）は、体内（主に肝臓）でアルコールデヒドロゲナーゼ（ADH）によりアセトアルデヒドに代謝され、さらにアルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH）により酢酸に変換され、最終的には二酸化炭素と水になります。お酒を飲んだ翌朝に不快な気分におそれれる「二日酔い」は、大量のアルコールを摂取し、アセトアルデヒドが肝臓で十分に代謝されず残ることで発生します。CELABIO-Fは、アルコールの代謝を早め、悪酔いを抑え、お酒を飲んだ翌朝の不快感を軽減します。



また、アルコールの代謝は主に肝臓で行われますが、肉体的な疲労の原因の1つとして、体内の疲労物質や毒素の蓄積があります。

肝臓は、これらの物質を代謝（分解）する働きがあり、この働きが低下することで、疲れがたまりやすくなります。

CELABIO-Fは、抗疲労効果も確認されており、疲労物質である乳酸の蓄積を抑える働きがあります。アルコール・アルデヒドの代謝促進機能と合わせて、肝機能に対する効果があることが期待できます。

試験データ

CELABIO®-F

(1) 美容用途:線維芽細胞賦活作用確認試験

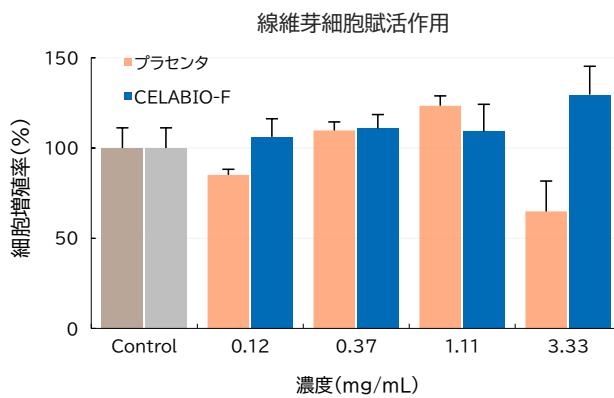
<試験方法>

正常ヒト線維芽細胞をマイクロプレートに播種し、24時間の前培養後、各濃度のサンプルを含む試験培地に交換して、さらに48時間培養を続けたのち、MTTアッセイにより細胞数を測定した。

<結果>

CELABIO-Fには、各濃度において細胞数がコントロールと比較して増殖しており、細胞賦活作用のあることが確認された。また、市販品プラセンタエキス(豚由来、エキス分33%)と比較したところ、低濃度域において特に効率的に細胞賦活機能があり、プラセンタと比較して優位性が確認された。

CELABIO-Fは、線維芽細胞が活発に増殖することにより、細胞から作られるコラーゲンやエラスチン、ヒアルロン酸といった成分の産生も活発となり、老化防止効果を有することが期待できる。



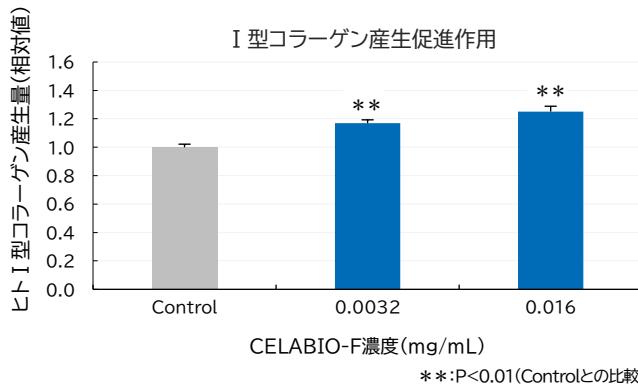
(2) 美容用途:ヒトI型コラーゲン産生促進作用確認試験

<試験方法>

正常ヒト線維芽細胞をマイクロプレートに播種し、翌日、各濃度のサンプルを含む試験培地に交換して72時間後に培養上清中のコラーゲン量を測定した。コラーゲン量の測定は、ヒトコラーゲンタイプ1ELISAキットを用いて実施した。

<結果>

CELABIO-F存在下で有意にコラーゲン産生促進効果が認められ、コントロールと比較して約125%の産生促進効果が確認された。CELABIO-Fを与えられた細胞がコラーゲンを活発に産生するようになったことから、CELABIO-Fはシワやタルミなどを改善する効果を有することが期待できる。



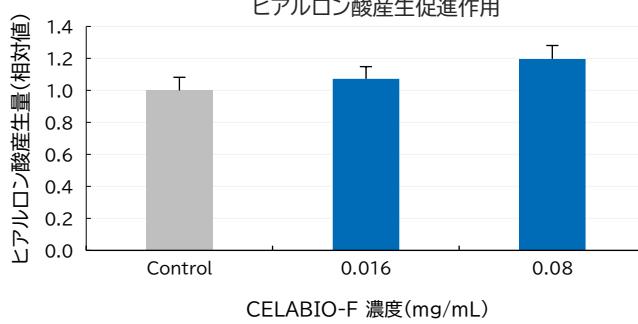
(3) 美容用途:ヒアルロン酸産生促進作用確認試験

<試験方法>

正常ヒト線維芽細胞をマイクロプレートに播種し、翌日、各濃度のサンプルを含む試験培地に交換して72時間後に培養上清中のヒアルロン酸量を測定した。ヒアルロン酸量の測定は、キット(Hyaluronan DuoSet)を用いて実施した。

<結果>

CELABIO-F存在下でヒアルロン酸産生促進傾向が認められ、コントロールと比較して約110~120%の産生促進効果が確認された。CELABIO-Fを与えられた細胞がヒアルロン酸を活発に産生するようになったことから、CELABIO-Fはシワやタルミなどを改善する効果を有することが期待できる。



(4) 美容用途:セラミド素材との併用によるヒアルロン酸産生促進作用確認試験

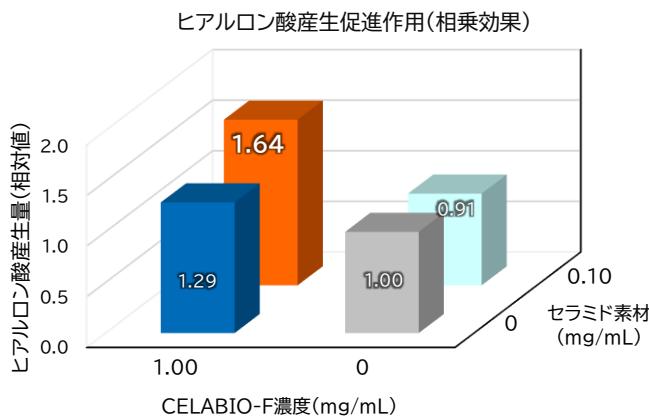
<試験方法>

正常ヒト線維芽細胞をマイクロプレートに播種し、翌日、セラミド素材単独、CELABIO-F単独及び両素材を含む試験培地に交換して72時間後に培養上清中のヒアルロン酸量を測定した。ヒアルロン酸量の測定はキット(Hyaluronan DuoSet)を用いて実施した。

セラミド素材:米由来、グルコシルセラミド6%以上

<結果>

CELABIO-Fのヒアルロン酸産生促進作用は、セラミド素材存在下でさらに効果が高まることが確認された。コントロールと比較して約160%の産生促進効果が認められた。CELABIO-Fは、セラミド素材と併用することでより一層細胞中のヒアルロン酸を活発に産生するようになったことから、シワ・タルミ改善の効果が期待できる。



試験データ

CELABIO®-F

(5) 美容用途: 脂肪由来間葉系幹細胞への作用 ~幹細胞増殖・エクソソーム産生促進作用~

エクソソームとは様々な細胞が分泌する遺伝子情報(mRNA、miRNAなど)が含まれている直径100nmほどの小胞である。エクソソームは隣り合った細胞だけではなく、遠い細胞にも情報を届け、細胞間の情報伝達に重要な役割を担っている。

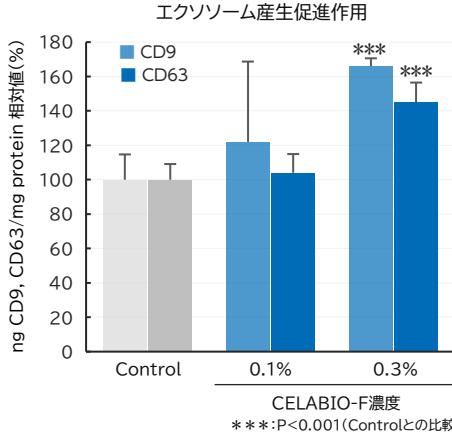
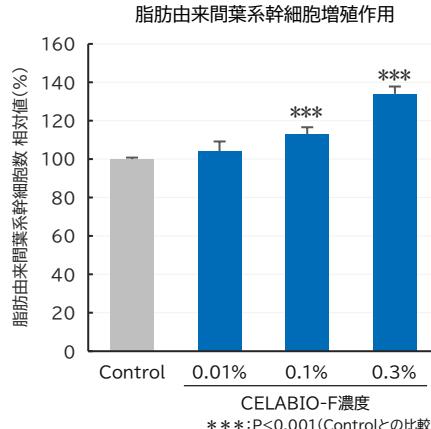
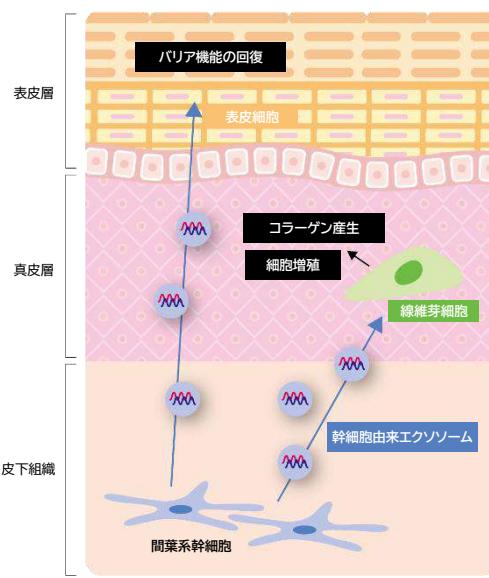
皮下組織に存在する脂肪幹細胞は自己複製能及び多分化能を持つ間葉系幹細胞の一種である。脂肪由来間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームが皮膚に存在する細胞に取り込まれると、その細胞の機能を制御する。表皮細胞においてはバリア機能の回復、また真皮線維芽細胞においては細胞の増殖およびコラーゲンの産生を促進するといった様々な機能を発揮する。さらに、脂肪由来間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームが細胞の老化抑制作用も有することが報告されている。従って、脂肪由来間葉系幹細胞を活性化させることによって、エクソソームが多く分泌され、エクソソームを介する抗シワやたるみ改善及び老化抑制といった若返りのアンチエイジング効果を期待することができる。

1. 脂肪由来間葉系幹細胞の増殖能

脂肪由来間葉系幹細胞を用いた細胞増殖試験の結果、CELABIO-Fは濃度依存的に細胞増殖を促進させることができることが示された。

2. エクソソームの産生促進作用

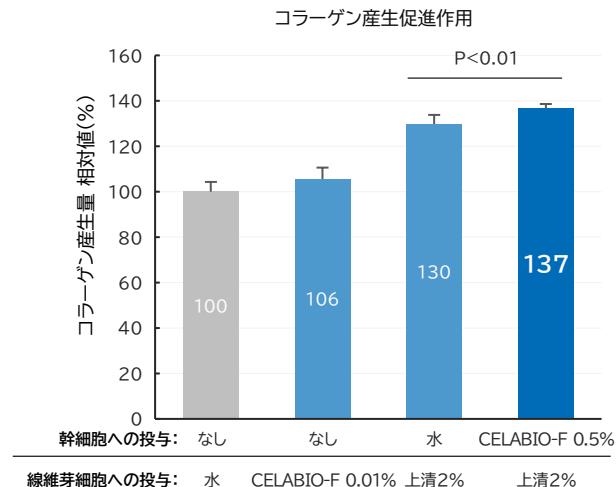
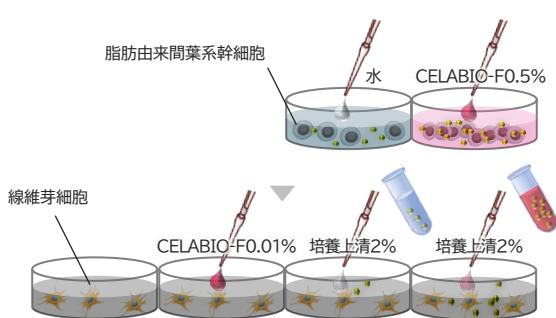
脂肪由来間葉系幹細胞をCELABIO-F添加培地で培養した後、その培養上清を回収した。培養上清中のエクソソーム特異的マーカーであるCD9及びCD63を用いて評価した。その結果、CELABIO-Fは濃度依存的にエクソソーム産生を促進させることができることが確認された。



(6) 美容用途: 脂肪由来間葉系幹細胞エクソソーム(培養上清)を介した線維芽細胞への作用

脂肪由来間葉系幹細胞をCELABIO-F含有培地で培養した後、その培養上清を回収した。得られたエクソソーム含有脂肪由来幹細胞の培養上清を正常ヒト真皮線維芽細胞へ添加し、コラーゲン産生促進効果について評価した。なお、CELABIO-F未添加の脂肪由来幹細胞培養上清に関しても正常ヒト真皮線維芽細胞へ添加し、同様の評価を行った。結果については、水を添加した場合の線維芽細胞からのコラーゲン産生量を100とした場合の相対値で示した。

その結果、脂肪由来幹細胞培養上清を与えた線維芽細胞では、コラーゲン産生促進効果が確認された。なお、これらの効果はCELABIO-Fを添加して得られた培養上清を添加した方が高くなった。以上のことから、CELABIO-Fを摂取することによって、線維芽細胞への直接的な作用だけではなく、脂肪由来幹細胞からのエクソソーム産生を介したコラーゲン産生促進作用にも期待できる。

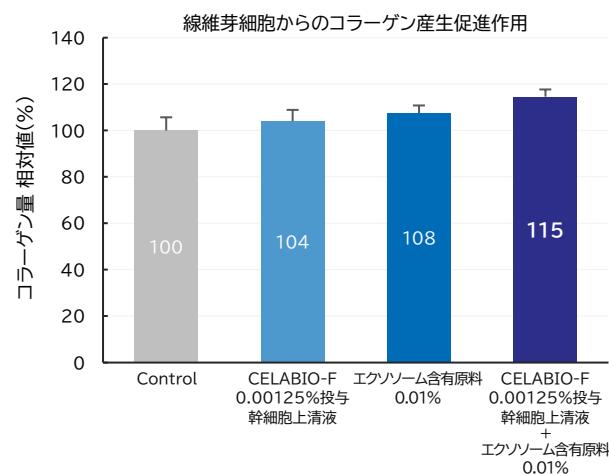


試験データ

CELABIO®-F

(7) エクソソーム含有原料との併用による線維芽細胞からのコラーゲン産生促進作用

脂肪由来の間葉系幹細胞をCELABIO-F含有培地で培養した後、その培養上清を回収し、得られたエクソソーム含有培養上清とエクソソーム含有原料とを同時に正常ヒト真皮線維芽細胞へ添加した際のコラーゲン産生促進効果について評価した。結果については、水を添加した場合の線維芽細胞からのコラーゲン産生量(Control)を100とした場合の相対値で示した。その結果、CELABIO-Fを投与した脂肪由来幹細胞培養上清とエクソソーム含有原料を同時に与えた線維芽細胞では、それぞれを単独投与した場合よりも高いコラーゲン産生促進作用(シナジー効果)が確認された。以上のことから、CELABIO-Fはエクソソームを介した肌のハリや弾力の向上に寄与することが期待される。

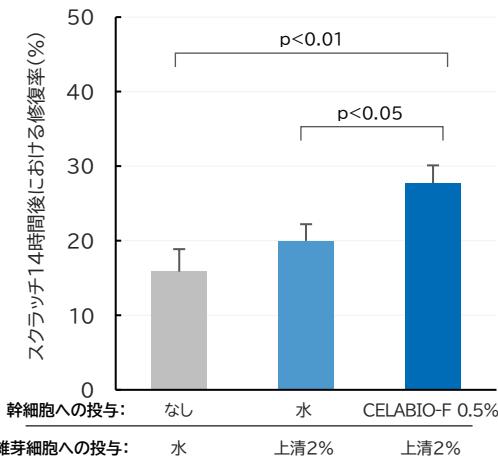
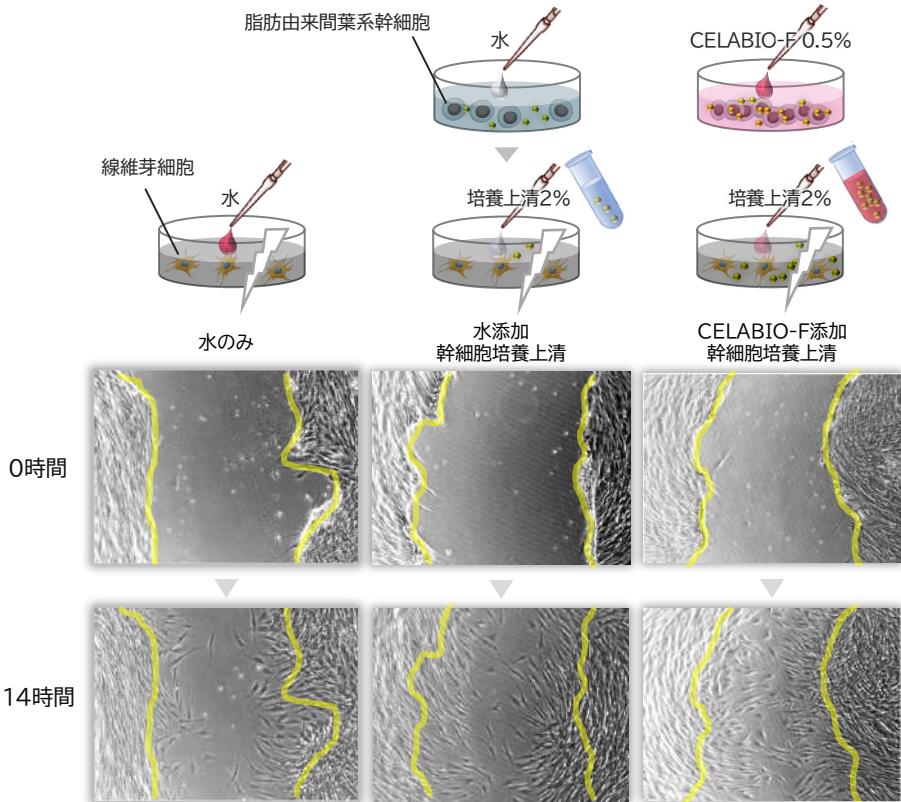


(8) 美容用途:エクソソームを介した線維芽細胞への創傷治癒効果

脂肪由来間葉系幹細胞から分泌されるエクソソームは、真皮層から皮膚表面までの細胞を活性化させ、皮膚の損傷修復に対する効果を有することが知られている。そこで、CELABIO-F投与によって産生される間葉系幹細胞由来エクソソームを介した線維芽細胞に対する創傷治癒効果について評価した。脂肪由来間葉系幹細胞をCELABIO-F含有培地で培養した後、その培養上清を回収した。この時、水のみを投与した幹細胞培養上清も比較のために回収した。得られたそれぞれのエクソソーム含有培養上清および水をコンフルエンスになった正常ヒト真皮線維芽細胞へ添加し、滅菌チップを用いてスクラッチアッセイを行った。スクラッチ直後を0時間として経時的に細胞画像を取得し、得られた画像からスクラッチ部位における細胞増殖面積を求めた。なお、創傷治癒効果は以下の式で表す修復率として算出した。

$$\text{【修復率(%)】} = (\text{評価時の細胞増殖面積} / \text{スクラッチ直後(0時間)のスクラッチ部面積}) \times 100$$

その結果、水のみを与えた線維芽細胞と比べて幹細胞培養上清を添加した場合では、より短時間での細胞修復作用が確認された。さらにその効果は、エクソソームをより多く含有したCELABIO-F投与の幹細胞培養上清を添加した場合において顕著であった。以上の結果から、CELABIO-Fはエクソソームを介した肌細胞への働きかけによって紫外線や物理的損傷によるダメージ細胞を早期に修復し、肌を健全な状態に維持させる効果が期待される。



試験データ

CELABIO®-F

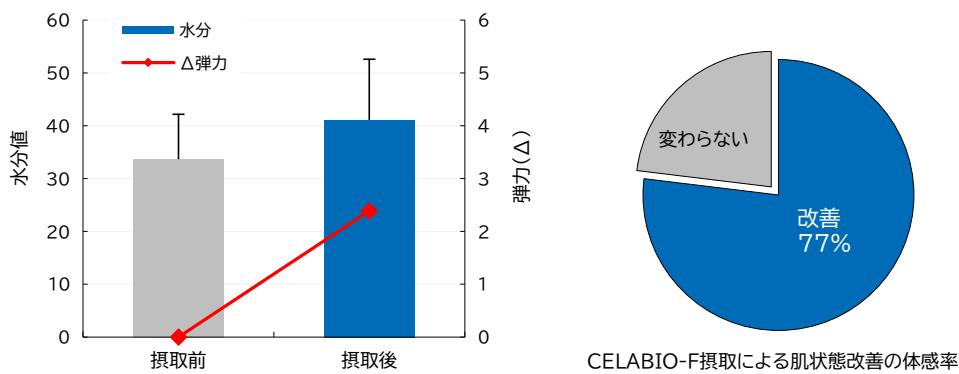
(9)-1 美容用途:ヒトにおける美肌効果確認試験(水分・弾力)

<試験方法>

男女13名のモニターにCELABIO-Fを500mg/日、28日間摂取してもらい、摂取前後における肌(頬)の水分および弾力の変化を調べた。肌の診断はサイバースキンチェックカーパーを用いて実施した。

<結果>

CELABIO-Fの連続摂取により、肌水分および弾力の改善が認められた。モニターアンケート結果、肌状態改善の体感率は77%であった。



CELABIO-F摂取による肌状態改善の体感率

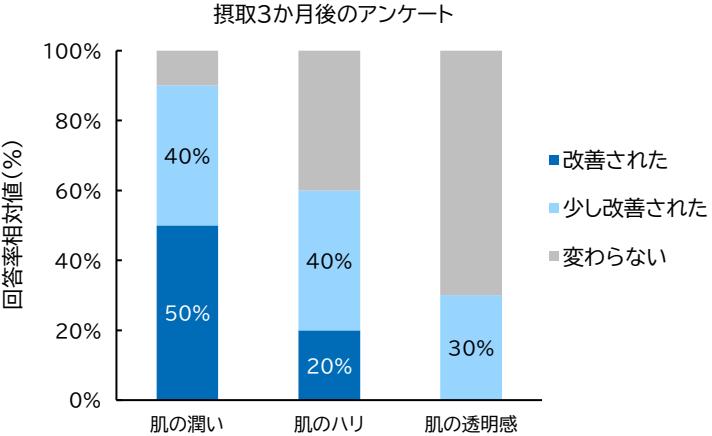
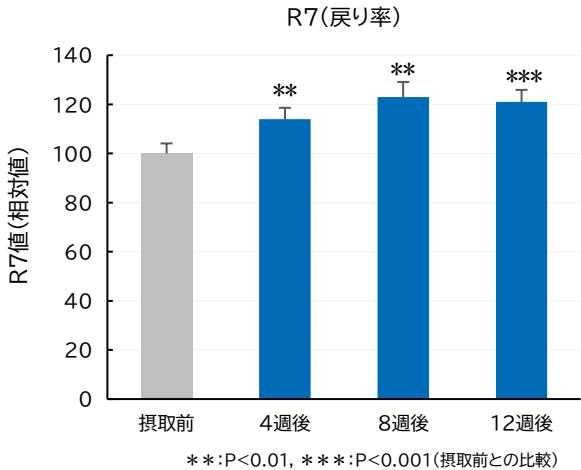
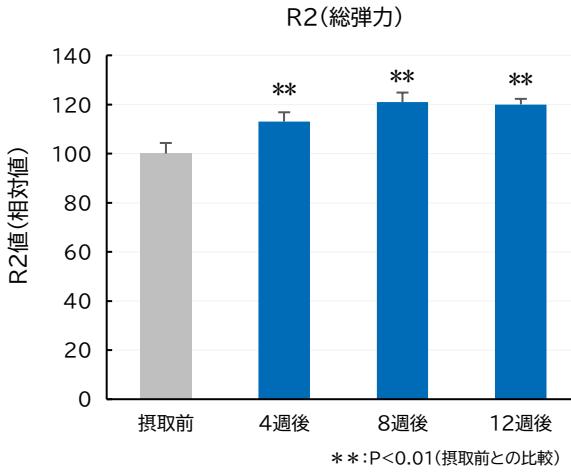
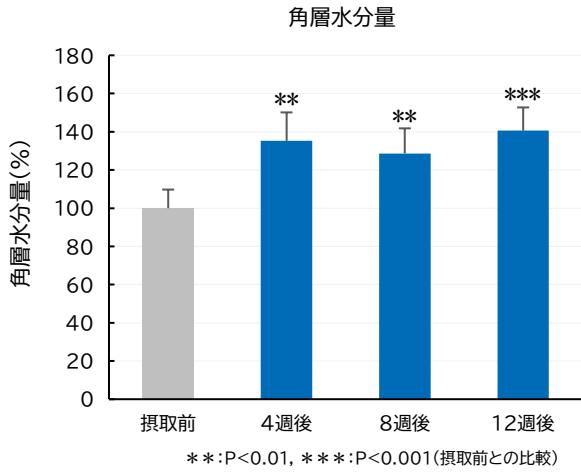
(9)-2 美容用途:ヒトにおける美肌効果確認試験(水分・弾力)

<試験方法>

12月から3月までの期間において、29~66歳の社内男女11名のモニターにCELABIO-F500mg/日(166mg/1粒[HCP]×3粒)を摂取してもらった。摂取前(0週目)と摂取4、8、12週後において、洗顔後20分ほど測定室(温度20±2°C、湿度45±2%)で馴化させた後の左頬部における角層水分量(Corneometer CM825/3回測定した平均値を採用)、皮膚粘弹性(Cutometer MPA580/1回測定した値を採用)を測定した。結果は摂取前の値を100とした場合の各測定ポイントの相対値として算出した。また、被験者には摂取12週後の肌状態アンケートにも回答してもらった。

<結果>

角層水分量および弾力指標であるR2、R7において、摂取前と比べて有意な増加が確認された。摂取後アンケートでは、肌の潤いやハリの改善を感じる被験者が多かった。以上の結果から、CELABIO-Fの連続摂取により肌の水分量及び弾力の改善が期待できる。



試験データ

CELABIO®-F

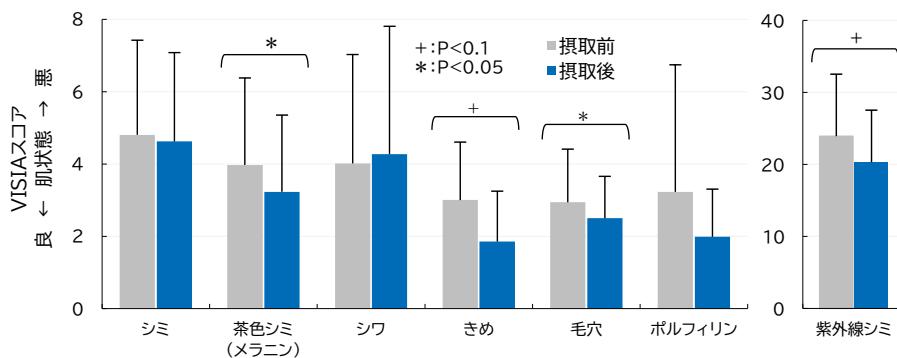
(10) 美容用途：ヒトにおける美肌効果確認試験(VISIAによる画像診断)

<試験方法>

成人男女8名を被験者とし、CELABIO-F 495mg/日を28日間自由摂取してもらい、摂取前後の肌の状態について皮膚画像解析装置VISIAを用いて比較した。結果は顔の左右合計スコアにて比較した。

<結果>

CELABIO-Fを28日間連続摂取することにより、シミ、毛穴、キメにおいて有意な改善または改善の傾向が確認された。



(11) ヒト血流改善評価試験（末梢血液循環機能・血压）

<試験方法>

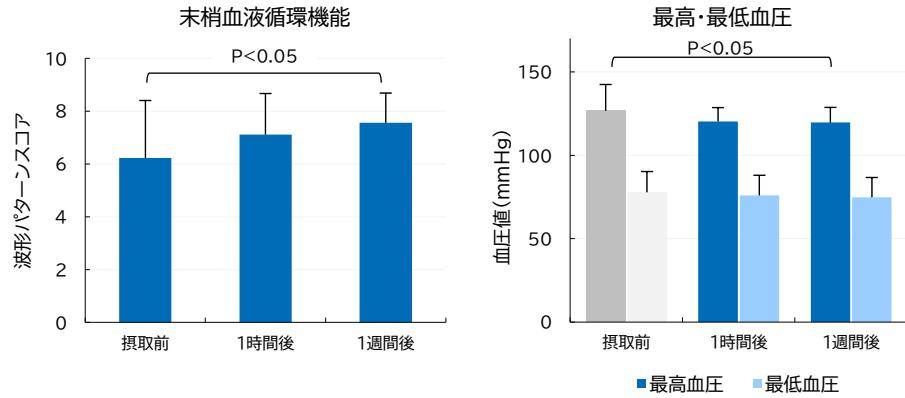
健康な成人男女9名を被験者とし、CELABIO-F 495mg/日を単回摂取または1週間自由摂取してもらい、摂取前後の末梢血液循環機能 (Blood Circulation Checker:BCチェックによる)、末梢血管の形状(血流観察器320型による)および血压を比較した。末梢血液循環機能は、得られた結果の波形パターンに対し数値化して評価した。

<結果>

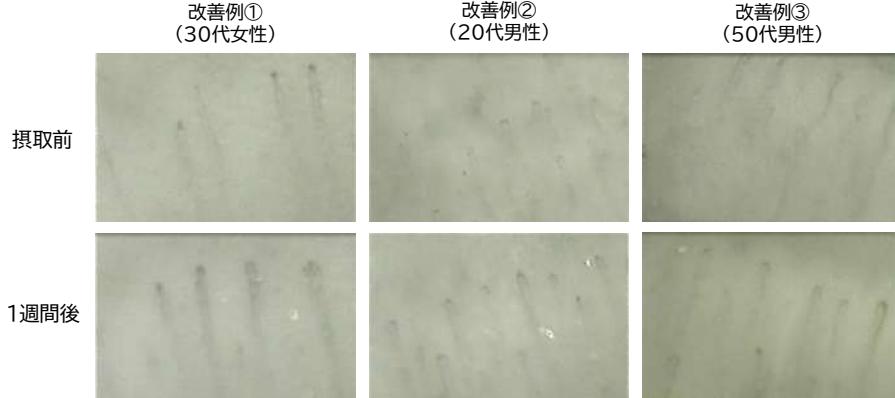
末梢血液循環機能は、単回摂取の1時間後に改善の傾向が見られ、1週間の連続摂取により有意な改善効果が確認された。また、末梢血管の形状観察による改善例も確認され、1週間の連続摂取により血管のゴースト化が軽減された。

血压については、最高血压が単回摂取の1時間後に低下の傾向が見られ、1週間の連続摂取により有意な低下が確認された。

以上の結果から、CELABIO-Fを摂取することで末梢血液循環機能が改善され、冷え性、むくみの改善が期待される。また、最高血压が有意に低下し、至適血压範囲内に入ったことで、血压正常化の効果が期待される。



末梢血管形状の改善例



試験データ

CELABIO®-F

(12)更年期不定愁訴改善評価試験(外部試験機関にて実施)

<試験方法>

CELABIO-Fの摂取による更年期不定愁訴改善効果を評価するために摂取前後比較試験を実施した。

40~55歳の日本人女性で更年期不定愁訴を自覚し、クッパーマン更年期指数問診票スコア*が相対的に高い13名を被験者として選択した。

CELABIO-F摂取量は495mg/日、摂取期間は8週間とし、摂取前、摂取4週後、摂取8週後におけるクッパーマン更年期指数を測定比較した。

*クッパーマン更年期指数問診票スコア

更年期不定愁訴にみられる11症状群の強さを4段階で回答するアンケート検査。(右表参照)

*症状の強さ…強い:3 / 中程度:2 / 弱い:1 / なし:0

*スコア評価 …各症状群における各症状種類の強さの最高値に評価ファクターを乗じて求める。

<結果>

各症状群のスコアの合計により、更年期障害の程度を以下の通り判断する。

スコア 16~20 : 軽症

スコア 21~34 : 中等度

スコア 35以上 : 重症

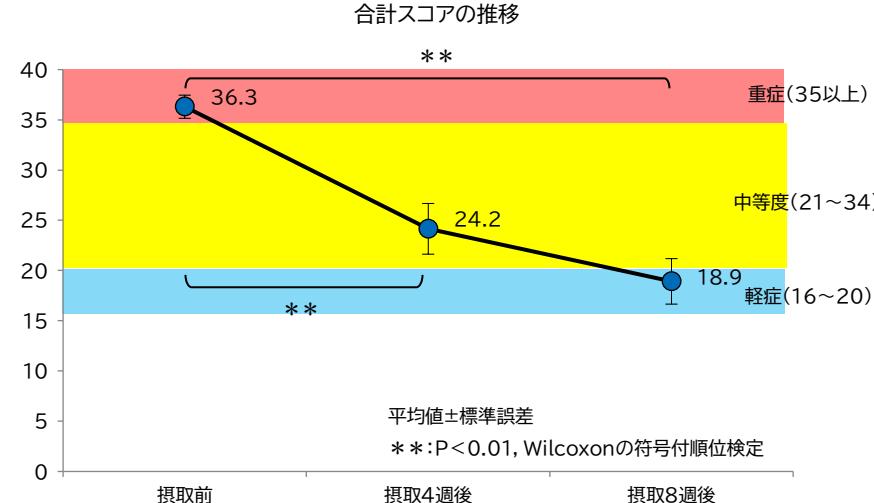
CELABIO-Fを4週間または8週間摂取することにより、摂取前に重症域であったスコアが中等度域または軽症域のスコアにまで有意に低下し、更年期不定愁訴改善効果が認められた。

また、合計スコアのみでなく、全ての症候群(血管運動神経障害様症状、知覚障害様症状、不眠、神経質、憂鬱、眩暈、全身倦怠、関節痛・筋肉痛、頭痛、心悸亢進、蟻走感)において経時に有意な改善が認められた。

以上、CELABIO-Fの摂取による更年期不定愁訴改善評価においてその効果が認められたことから、更年期対策サブリへの応用が期待される。

<クッパーマン更年期指数問診票>

症状群(評価ファクター)	症状種類
血管運動神経障害様症状(×4)	・顔が熱くなる(ほてる) ・汗をかきやすい ・腰や手足が冷える ・息切れがする
知覚障害様症状(×2)	・手足がしびれる ・手足の感覚が鈍い
不眠(×2)	・夜なかなか寝つかれない ・夜寝てもすぐ眼を覚ましやすい
神経質(×2)	・興奮しやすい ・神経質である
憂鬱(×1)	・つまらないことにくよくよする ・憂鬱になることが多い
眩暈(×1)	・めまいや吐き気がある
全身倦怠(×1)	・疲れやすい
関節痛・筋肉痛(×1)	・肩こり、腰痛、手足の節々の痛みがある
頭痛(×1)	・頭が痛い
心悸亢進(×1)	・心臓の動悸がある
蟻走感(×1)	・皮膚を虫がはうような感じがする



クッパーマン更年期指数問診票の推移 平均値±標準偏差

項目	摂取前	摂取4週後	摂取8週後
血管運動神経障害様症状	10.5±2.0	8.00±4.00*	6.15±3.51**
知覚障害様症状	2.92±1.93	1.69±1.80*	0.769±1.739**
不眠	5.38±0.96	3.23±2.24*	2.77±1.54**
神経質	4.77±1.30	3.08±1.55*	2.92±1.75*
憂鬱	2.46±0.78	1.54±1.13**	1.31±1.25**
眩暈	1.00±0.58	0.385±0.506**	0.231±0.439**
全身倦怠	2.77±0.60	1.85±0.80**	1.62±0.77**
関節痛・筋肉痛	2.62±0.51	1.92±1.04*	1.62±1.04*
頭痛	1.85±0.80	1.54±1.20	1.08±1.12*
心悸亢進	0.923±0.494	0.538±0.877	0.308±0.630**
蟻走感	1.15±1.07	0.385±0.650*	0.154±0.555*
合計	36.3±4.2	24.2±9.1**	18.9±8.1**

*: P<0.05, **: P<0.01, Wilcoxonの符号付順位検定

試験データ

CELABIO®-F

(13)抗疲労効果試験

<試験方法>

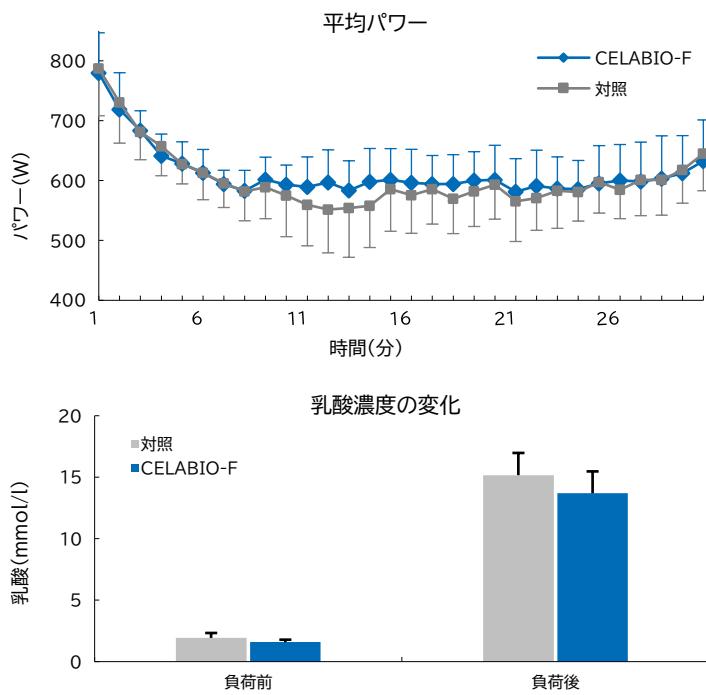
運動開始1時間前にCELABIO-Fを10g(炭酸を抜いたコーラ飲料に混ぜた)、10名の運動部員に摂取させた。その後自転車エルゴメータを用いた運動負荷(体重の7.5%)をかけて、10秒全力ペダリング、50秒休息を1セットとし、30セット行った。

後日、コントロール群として炭酸抜きコーラ飲料のみを摂取し、同一の試験を行った。10秒間の運動量(パワー)及び、負荷の前後で指先より血液を採取した乳酸濃度を、CELABIO-Fとコントロールで比較し、有効性を評価した。

<結果>

コントロール群に比べCELABIO-F摂取群において運動負荷10分後よりパワーの低下が抑えられ、運動パフォーマンスの向上が見られた。また、運動後の乳酸濃度もCELABIO-Fを摂取することにより、摂取しないときと比較して低く抑えられる傾向が観察された。以上のことから、CELABIO-Fを摂取することにより運動パフォーマンスの低下を防ぎ、乳酸濃度を低く抑えるなど、抗疲労効果があることが明らかになった。

順天堂大学スポーツ健康学部



(14)アルコール対応:アセトアルデヒド代謝促進試験

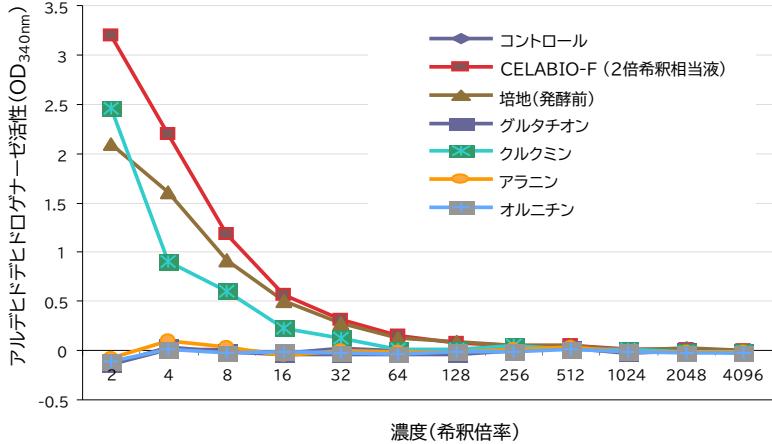
慶應大学医学部

<試験方法>

ヒト肝臓細胞(Chang Liver cells)をRPMI1640培地で培養した系にCELABIO-F(2倍希釀相当液)、発酵前培地、及び比較成分を10mg/mL(グルタチオンのみ5mg/mL)に調製したものを、それぞれ2倍希釀を続けて濃度を変え、1時間静置反応させた後、アルデヒドデヒドロゲナーゼの酵素活性(OD_{340nm})を測定した。

<結果>

CELABIO-Fには非常に高いアセトアルデヒド代謝促進効果が認められた。その強度は発酵することにより増し、ウコンの有効成分とされているクルクミンよりも効果が高いことが明らかになった。



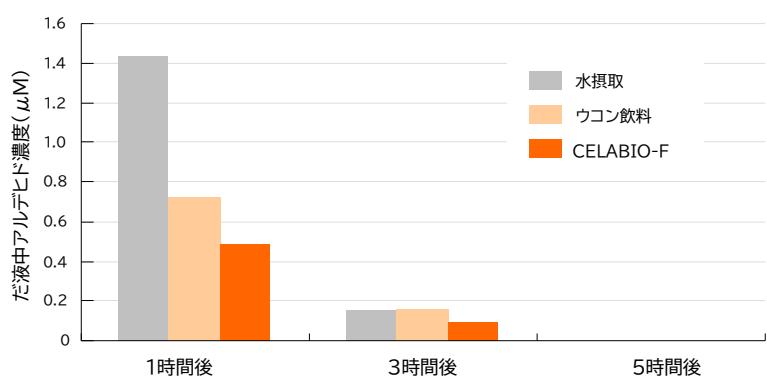
(15)アルコール対応:アセトアルデヒド代謝促進試験1(ヒト社内モニタ試験)

<試験方法>

社内の健康な成人男性2名に、水、ウコン飲料(クルクミン30mg配合)、CELABIO-F(5%水溶液)100mLを摂取させた。30分後、エタノール濃度5%のビール700mLを30分かけて飲んでもらい、その後1、3、5時間後だ液を摂取し唾液中のアルデヒド濃度を測定した。

<結果>

CELABIO-Fを摂取することにより、アルコールを摂取した後のアセトアルデヒドの代謝を促進した。これらのことより、CELABIO-Fは二日酔いを抑え、アルコールをおいしく、すっきり飲む助けになることが期待できる。



試験データ

CELABIO®-F

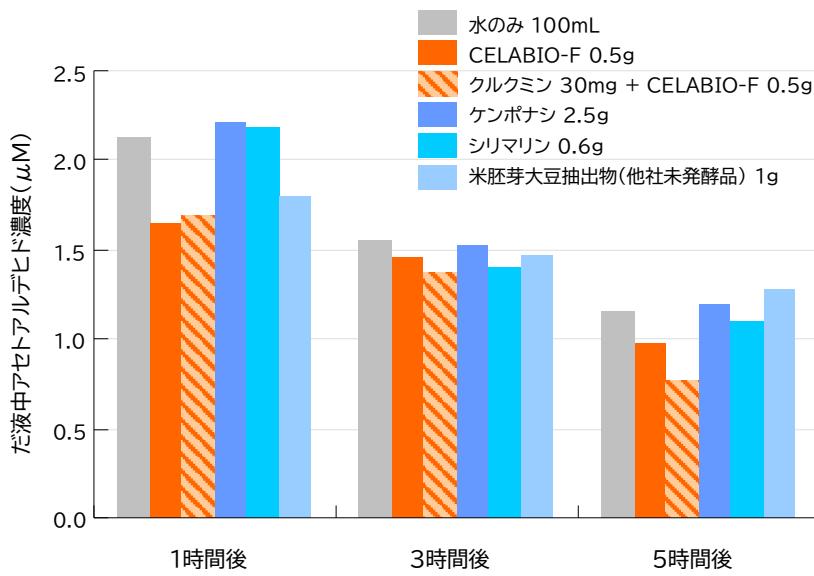
(16)アルコール対応:アセトアルデヒド代謝促進試験2(ヒト社内モニタ試験)

<試験方法>

健康な成人男性に1名あたり4回試験を行なってもらった。のべ試験数は、水のみ13名、CELABIO-F群13名、クルクミン+CELABIO-F群8名、ケンボナシ群6名、シリマリン群6名、米胚芽大豆抽出物(他社未発酵品)群5名にて実施した。試験物質を水100mLとともに摂取し、30分後からビール700mLを30分かけて飲んでもらい、その後1、3、5時間後にだ液を採取し、アルデヒド濃度を測定した。

<結果>

CELABIO-F、CELABIO-F+クルクミンとの同時摂取では、アセトアルデヒドの代謝を促進した。その効果は、ケンボナシやシリマリン、(未発酵の)米胚芽・大豆抽出物と比較して、アルデヒドの代謝力が強いことがわかった。



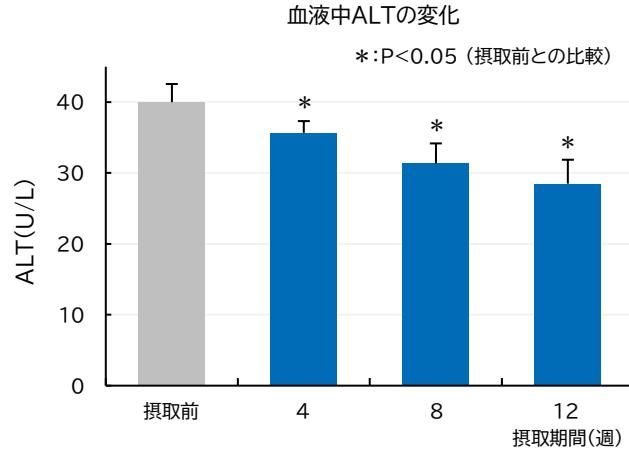
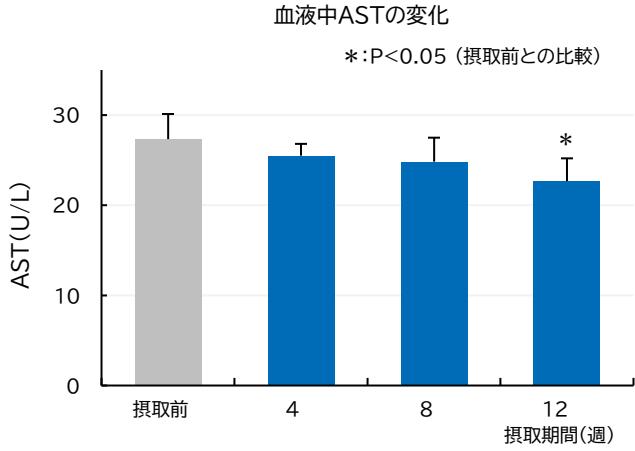
(17)ヒトにおける肝臓機能改善効果試験

<試験方法>

健康な成人男女18名のうち肝臓機能の状態を示す血液中ASTまたはALTが30U/Lを超える(「保健指導判定値」とされる数値)6名(37~58歳、女性1名、男性5名)を選別し、CELABIO-F摂取による肝臓機能改善効果を調べた。CELABIO-F摂取量は479mg/日、摂取期間は12週間とした。

<結果>

CELABIO-Fを摂取することにより、血液中ASTは摂取12週目において、血液中ALTは4週目以降においてそれぞれ有意に低下し、体内において肝臓機能改善効果のあることが確認された。



試験データ

CELABIO®-F

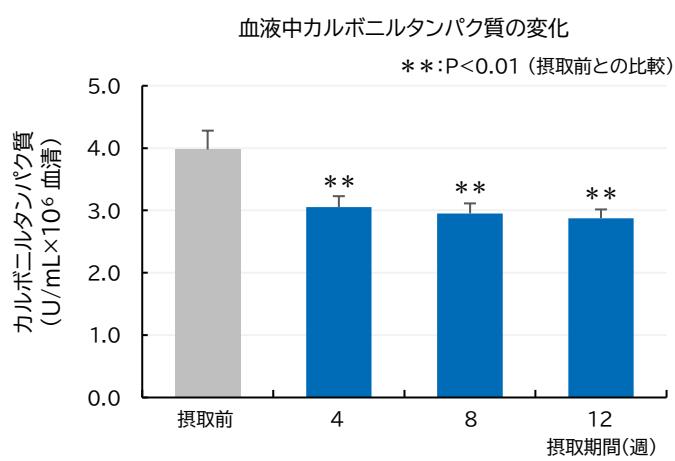
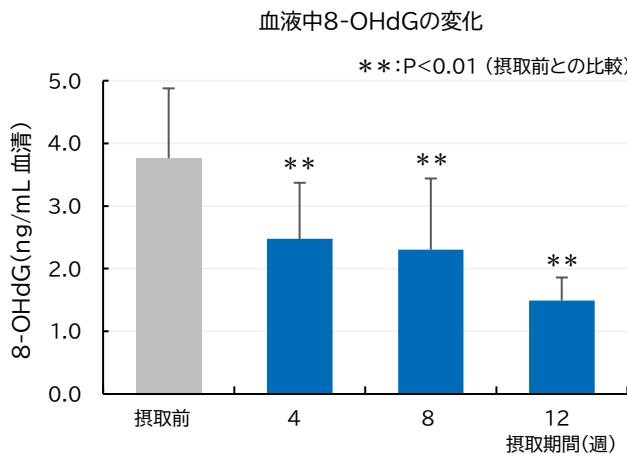
(18)ヒトにおける体内抗酸化ストレス効果試験

<試験方法>

CELABIO-Fの摂取による体内的抗酸化ストレス効果を評価するために摂取前後比較試験を実施した。健康な成人男女18名(30~62歳、女性9名、男性9名)を被験者とした。CELABIO-F摂取量は479mg/日、摂取期間は12週間とした。酸化ストレスバイオマーカーとして、8-OHdG(8-ヒドロキシデオキシグアノシン)、血液中カルボニルタンパク質を測定した。

<結果>

CELABIO-Fを摂取することにより、血液中8-OHdGおよびカルボニルタンパク質どちらとも摂取後4週目以降に有意に減少し、体内において抗酸化機能が発揮されていることが確認された。



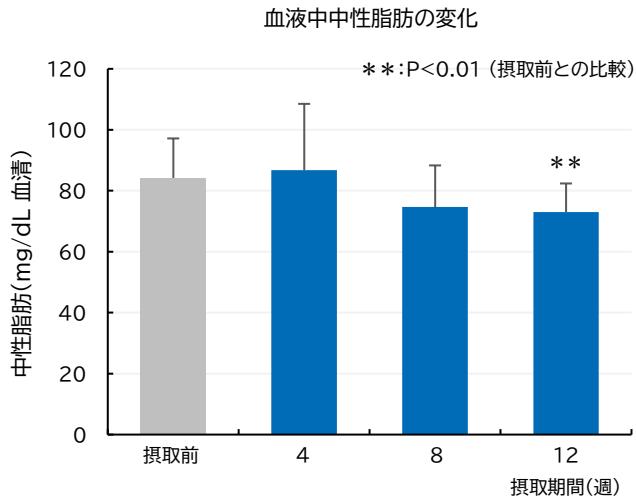
(19)ヒトにおける中性脂肪低減効果試験

<試験方法>

CELABIO-Fの摂取による脂質代謝への影響を評価するために摂取前後比較試験を実施した。健康な成人男女18名(27~62歳、女性9名、男性9名)を被験者とした。CELABIO-F摂取量は479mg/日、摂取期間は12週間とした。

<結果>

CELABIO-Fを摂取することにより、血液中性脂肪が摂取8週目以降に減少する傾向が確認され、摂取12週間後において有意差が確認された。



各種データ

栄養成分 (100gあたり)		安全性試験	結果
エネルギー	378kcal	急性経口投与毒性試験	LD ₅₀ 1000mg/kg体重以上(ラット) (2倍希釈相当の液体として2000mg/kg以上を確認)
たんぱく質	6.7 g	13週間反復経口投与試験	無毒性量(NOAEL)500mg/kg体重以上 ラット(雌雄) (2倍希釈相当の液体としてNOAEL 1000mg/kgを確認)
脂質	0.2 g	復帰突然変異(Ames)試験	陰性
炭水化物	87.3 g		
食塩相当量	0.20 g		
ナトリウム	78 mg		

エチケット消臭、加齢臭・ペット尿臭軽減、便通改善、
エクソソームを介した美容効果

SENSEPUR®

センスピュール

SENSEPUR®は、植物・穀物などを最先端のバイオテクノロジーを駆使して発酵抽出した排便消臭素材です。



SENSEPURの特徴

- 臭気強度の抑制、臭気濃度の抑制、不快臭の抑制
- お腹やお肌をすっきりさせます。
- 体臭・口臭・排便臭のエチケット素材です。
- 安定性がよく、あらゆる形態で配合することができます。
- 腸内フローラを整えます(善玉菌を増やし悪玉菌の働きを抑えます)。
- 発酵由来のエクソソームが含まれています。
- 表皮角化細胞の増殖を促進させる効果があり、その効果は発酵由来のエクソソームの寄与によるものであることが確認されました。
- (特許出願中)

腸内フローラについて

腸内には細菌叢があり、この細菌叢の分解産物を腸から吸収し、人間は栄養補給をしています。ただこの細菌叢には善玉菌(乳酸菌等)と悪玉菌(ウェルシュ菌等)があります。これらは老化や偏った食事(間食中心)、不規則な食事によりバランスが崩され、有害菌が増える結果となってしまいます。これにより腸の運動は抑制され、便秘の起因、それによる肌のむくみ、吹き出物の起因となります。また悪玉菌が活発になり、それによってタンパク質が異常発生し、その分解物質であるインドール、スカトール等の悪臭物質が発生し、便臭、口臭、体臭の悪臭化の原因となるのです。そこで「SENSEPUR」は米胚芽大豆発酵抽出物および植物抽出物(ユッカ抽出物、キラヤ抽出物)により腸内の細菌叢を正常化し、腸の運動を促進させ、便秘対策、肌への好影響、栄養吸収の正常化、悪臭の抑制をきたすのです。

腸内フローラ改善効果のある素材

●米胚芽・大豆発酵抽出物

●食物繊維

米胚芽と大豆を植物性乳酸菌で発酵させています。乳酸菌発酵物は善玉菌を増やし腸内フローラの改善をすることで、整腸効果を得る効果が期待できます。

直接的に消臭効果のある素材

●ユッカ抽出物

●キラヤ抽出物

北米原産の砂漠に自生する植物”ユッカ”は、古来よりインディアンによって水に次ぐ貴重な必需品として大切にされてきました。”ユッカ”は体に付きまとう臭い(口臭、体臭、糞尿臭)の消臭といった効果もあるとして珍重されていました。ユッカ、キラヤともサポニンが多く含まれ、揮発性の油溶性成分を取り込む事で直接的に消臭効果を発揮すると考えられます。

製品名	SENSEPUR	
名称	米胚芽・大豆発酵抽出物、植物抽出物加工食品	
原材料表示例	難消化性デキストリン、ガラタガラ、糖液糖、米胚芽・大豆発酵抽出物、ユッカ抽出物、キラヤ抽出物/ケン酸	
使用目安量	300~500mg/日	
内容量	1kg/アルミ袋	
保存方法	直射日光、高温多湿を避けて保存	
賞味期限	製造日より3年間	
規格項目	規格	試験法
性状	白色～わずかに淡褐色の粉末	官能検査法
香味	酸味と甘味、かすかにえぐみ特有の香味あり	官能検査法
水分	10%以下	常圧加熱乾燥法
pH(5%-w/w水溶液)	2.6~3.6	pHメーター
ヒ素(As ₂ O ₃ として)	2.0ppm以下	ICP発光分析法
重金属(Pbとして)	20ppm以下	硫化ナトリウム比色法
一般生菌数	3000個/g以下	混釀平板培養法
大腸菌群	陰性	BGLB法
カビ・酵母	300個/g以下	AOAC法(ペトリフィルム法)

試験データ

SENSEPUR®

(1)ヒト排便消臭評価試験

<試験方法>

健康な成人男女24名(男性:9名、女性:15名、年齢:20代~60代)を被験者とし、SENSEPUR 510mg/日(170mg/カプセル×3粒、就寝前)摂取とした。7~10日の観察期間の後、SENSEPURを2週間摂取し、摂取前後の排便状況を比較した。

(評価項目)

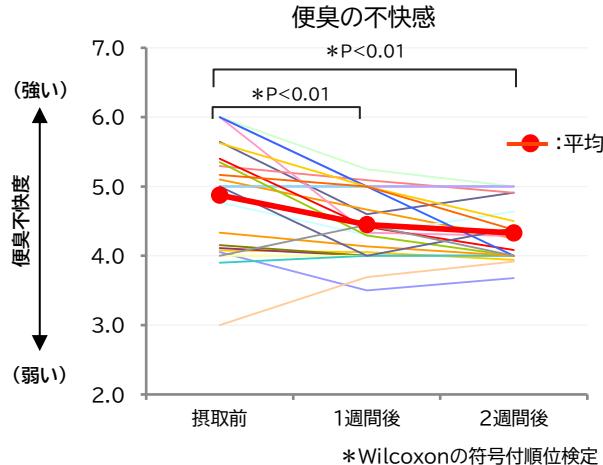
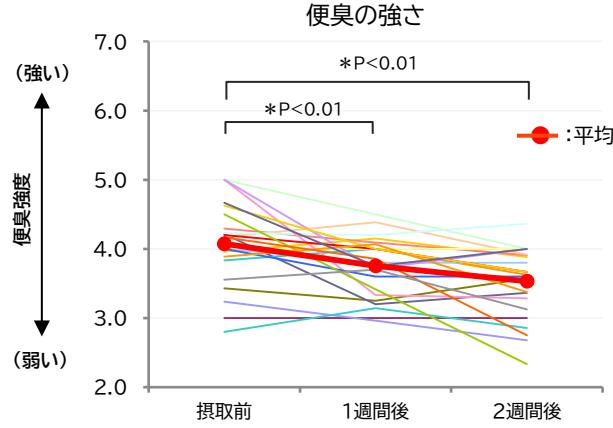
- ・便臭の強さ:6:強烈なにおい、5:強いにおい、4:楽に感知できるにおい、3:何のにおいかわかる弱いにおい、2:やっと感知できるにおい、1:無臭
- ・便臭の不快感:7:非常に不快、6:不快、5:やや不快、4:快でも不快でもない、3:やや快、2:快、1:非常に快

<結果>

排便状況(排便回数、便性状)については一定の変化はみられなかったが、便臭の強度および不快度は統計的にも有意な改善が確認された。

■アンケートのコメント

- ・便臭は2日目ぐらいからかなり軽減された。(50代女性)
- ・便臭の種類が3日目から変わってきたような気がした。摂取中止後2日目に便秘になり、翌日の便臭は強度、不快度共に高くなつた。(30代男性)
- ・無理なく排便できるようになった気がする。(60代女性)
- ・排便が規則正しくなつた。(20代男性) …など。



*Wilcoxonの符号付順位検定

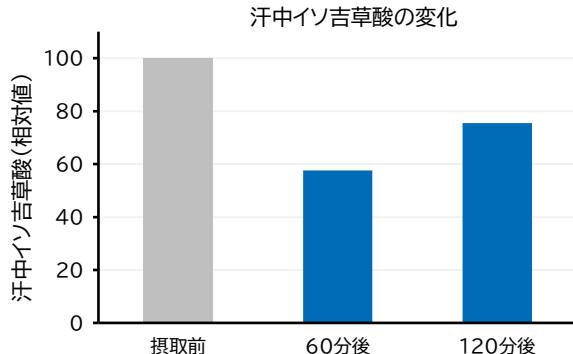
(2)汗中の不快臭低減評価試験

<試験方法>

健康な成人男性1名(40代)を被験者とし、SENSEPUR摂取量は750mgとした。摂取前および摂取後60分、120分の汗を採取し、汗中イソ吉草酸濃度を測定した。汗の試料はエルゴ自転車メーターにて運動(20~25km/時、15分間)した後の指先より採取した。

<結果>

摂取60分後から汗中イソ吉草酸濃度の低下確認された。このことから、SENSEPURの経口摂取により不快な体臭を軽減することが期待される。

(3)ニンニク臭低減評価試験(*in vitro*)

<試験方法>

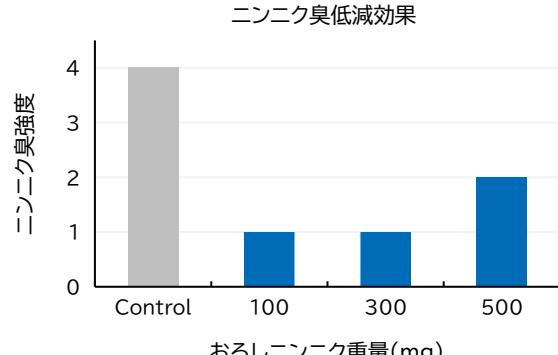
おろしニンニクを密閉容器に100, 300, 500mg入れ、37°Cにて10分間放置後、SENSEPUR300mgを各容器に入れて混合した。さらに37°Cにて10分間放置した後、ニンニク臭の強さを官能検査により評価した。対照としておろしニンニク300mgのみを処理して評価した。

(官能評価基準)

- 1:無臭 / 2:かすかな臭い / 3:はっきりとした臭い / 4:強烈な臭い

<結果>

SENSEPURの添加により、ニンニク臭の低減が確認された。このことから、SENSEPURは悪臭成分に直接作用することにより消臭効果を発揮することが期待される。



SENSEPUR®は株式会社東洋発酵の登録商標です。

原料概要(食品用)ver20250904

試験データ

SENSEPUR®

(4)ヒト経口摂取による便通改善評価試験

<試験方法>

20歳以上59歳以下の日本人男性及び女性で、かつ週の排便回数が3~5回の者15名を対象とした便通改善評価試験を実施した。被験品はSENSEPUR配合ハードカプセルとし、摂取量は500mg/日(125mg/1粒[HCP]×4粒)と設定した。試験期間の14日間において、被験者には就寝前に水とともに被験品を摂取してもらった。

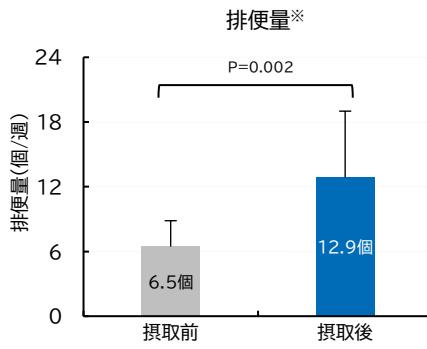
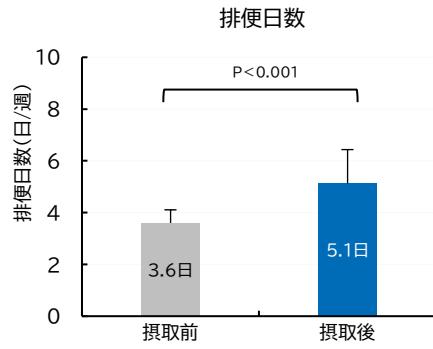
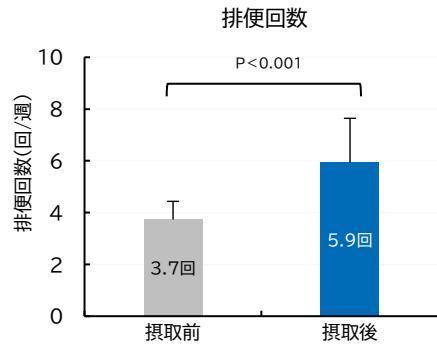
<評価方法>

摂取前後における各被験者への排便調査(アンケート形式)を元に評価を行った。



<結果>

便通改善評価試験の結果、SENSEPURを摂取することにより排便量、排便回数、排便日数の項目において有意な改善が確認された。以上のことから、SENSEPURを摂取した場合において便の排出をスムーズにし、便秘症状を改善させる効果が期待できる。



*鶏卵Lサイズの個数として計算

(5)ネコ尿臭に対する消臭力評価試験

<試験方法>

健康状態の良いネコ9匹(未避妊のメス3匹、去勢済みのオス3匹、未去勢のオス3匹)を無作為に6匹選び、1週間ほど通常餌(ヒルズサイエンスダイエットライト・ネコ用)のみを与えて馴化させた。その後、通常餌あるいは通常餌+SENSEPUR300mgを7日間与え、この間に自然排尿された尿を獣医師立会いの元で3名の助手による官能評価を行った。結果は以下に示す通りに数値化し、3名の平均値として算出した。なお、試験期間中決まった時間の運動を除いて、ネコを畜舎外に出すことはなかった。また、畜舎は毎日洗浄した。

0:無臭

1:やつと感知できる臭い

2:臭いの種類を判別できる程度の臭い

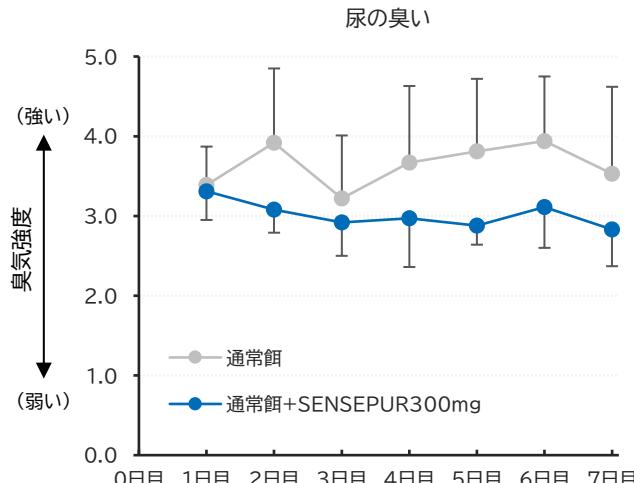
3:よく感知できる臭い

4:強い臭い

5:強烈な臭い

<結果>

通常餌と比較してSENSEPUR配合餌においては臭いの軽減が認められた。SENSEPURはヒトに対する消臭効果が確認されているが、今回の結果から動物の臭いに対する軽減効果も期待できる結果が得られた。



試験データ

SENSEPUR®

(6)エクソソームを介した美容効果

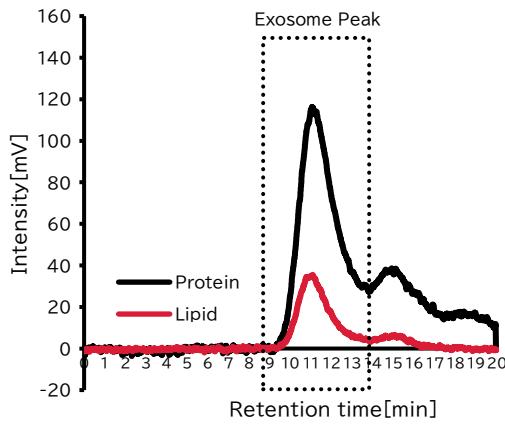
近年、細胞間の新たな相互作用としてエクソソームが注目されている。エクソソームは、細胞から分泌される脂質二重膜に包まれた細胞外小胞であり、主に細胞間での情報伝達に寄与している。エクソソームは哺乳類由来だけでなく、植物由來のものも存在し、これらはエクソソーム様ナノ粒子(exosome-like nanoparticles:ELNPs)と呼ばれている。具体的には、レモン、ブドウ、ツボ草由來のものが挙げられるが、近年では微生物由來のELNPsに関する有用な効果も多数報告されている。

例えば、*Lactobacillus rhamnosus* GG株由來のELNPsは、腸管におけるAhR-Nrf2シグナル伝達を介して抗菌ペプチド(Reg3 γ /Reg3 β)やタイトジャニクションのタンパク質発現を増加させることで、アルコール関連肝疾患を予防することが確認されている。また、*L. plantarum*由來の細胞外マトリックス関連遺伝子のmRNA発現を調節し、シワ形成や色素沈着を抑制することも報告されている。このように、微生物由來のエクソソームには特定の症状を軽減し、健康な身体機能を維持する上で期待される効果がある。

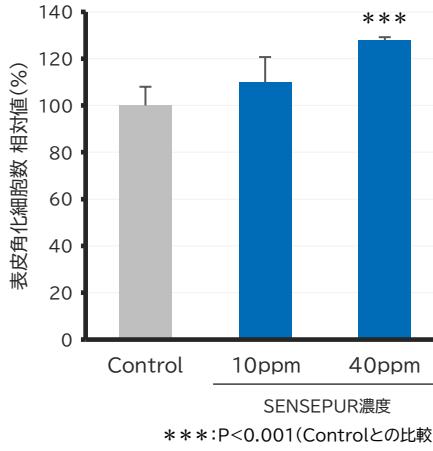
そこで、乳酸菌発酵エキスを粉末化したSENSEPURにエクソソームが含まれているかを調査した。エクソソームを高精度で分析できるHPLC-SEC法を用いた結果、(A)に示す通り、エクソソームの保持時間に相当する10~13分の間にピークが確認され、SENSEPURにエクソソームが含まれることが明らかとなった。

次に、SENSEPURの肌への効果を確認するため、表皮角化細胞の増殖促進作用について評価した。その結果、(B)に示すように、細胞増殖効果が認められた。さらに、これらの美容効果がエクソソームによるものであるかを検証するため、精製したエクソソームを用いて同様の試験を実施したところ(C)、濃度依存的な細胞増殖作用が確認された。以上の結果から、SENSEPURに含まれる発酵由來のエクソソームが美容効果の主要な寄与因子であることが示された。

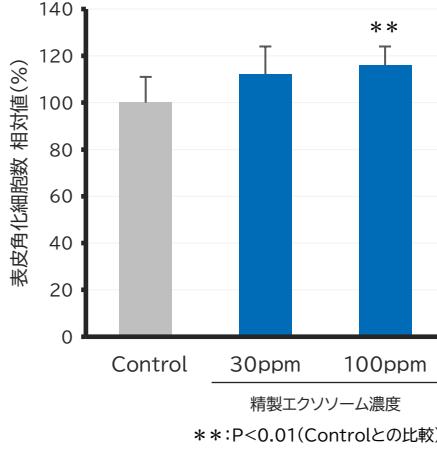
(A) HPLC-SEC法によるクロマトグラム



(B) SENSEPUR投与における表皮角化細胞の増殖作用



(C) 精製エクソソーム投与における表皮角化細胞の増殖作用



各種データ／SENSEPUR

栄養成分 (100 gあたり)	
エネルギー	389 kcal
たんぱく質	1.3 g
脂質	0.4 g
炭水化物	95.0 g
食塩相当量	0.07 g
ナトリウム	26 mg

安全性試験	結果
急性経口投与毒性試験	LD ₅₀ 2000mg/kg体重以上(ラット)
13週間反復経口投与試験	無毒性量(NOAEL)2000mg/kg体重以上 ラット(雌雄)
復帰突然変異(Ames)試験	陰性

抗腫瘍、免疫バランス調整、感染防御作用、
エクソソームを介した美容効果

SOLWEED®

ソルウェード

SOLWEEDは、他の海藻抽出物を圧倒的に超える抗腫瘍作用があり、種々器官の腫瘍細胞にてその効果を確認しました。名古屋大学医学部、東京理科大学薬学部、大阪薬科大学との共同により開発された機能性素材です。



2種類の海藻を混合・抽出した素材

- 東洋発酵のSOLWEEDは「メカブ」とヒバマタ科の海藻「アスコフィラム」を混合・抽出、そのままスプレードライした健康食品原料です。
- 東洋発酵ではより効果を引き出すため混合海藻抽出物としました。

抗腫瘍作用・免疫力アップ

- フコイダンなどの成分による免疫バランス調整・抗腫瘍作用があることが知られています。
- 強力なアポトーシス誘導作用により、ガン細胞を選択的に除去します。

感染防御・ピロリ菌除去作用

- サルモネラ菌のマクロファージへの結合を抑え、食中毒をはじめとする感染性疾患を予防する可能性があります。
- ピロリ菌の増殖を抑え、慢性胃炎や胃潰瘍、十二指腸潰瘍、胃ガン等の病気のリスクを抑えます。

美容効果

メカブ、アスコフィラム由来のエクソソームが含有されており、それらのエクソソームが様々な美容効果を発揮します。(特許出願中)

- 美白作用
チロシナーゼ活性を阻害することで、メラニンの生成を抑制します。
- ターンオーバー改善効果
表皮角化細胞の細胞増殖を促進させます。

海藻について

● メカブ(ワカメ) *Undaria pinnatifida*

ワカメの根元の肉厚でヒダ状の胞子のうの部分を「メカブ」と呼んでいます。メカブには私たちの健康に必要な高度不飽和脂肪酸類を比較的多く含んでいます。メカブの又メリ主成分はアルギン酸、フコイダンと呼ばれる酸性多糖類で、特にフコイダンは免疫成分として注目されている成分です。

● アスコフィラム *Ascophyllum nodosum*

別名をアルギットともよばれ、北欧や北米などを中心に自生している褐藻類の一一種であり、日本近海で獲れるヒバマタに近い藻類です。ノルウェーでは、乾燥させてお茶として飲まれている一方で、工業的には食品添加物(安定剤)であるアルギン酸の原料として、また肥料・飼料としても使われています。



メカブ(ワカメ)



アスコフィラム

製品名	SOLWEED	
名称	海藻抽出物	
原材料表示例	海藻(アスコフィラム・ノドサム、メカブ)抽出物	
使用目安量	100 mg/日	
内容量	1kg/アルミ袋	
保存方法	直射日光、高温多湿を避けて保存	
賞味期限	製造日より3年間	
規格項目	規格	試験法
性状	海藻特有のにおいと味を有する淡褐色～褐色の粉末	官能検査法
フコイダン含有量	25%以上 ※	HPLC法
水分	10%以下	常圧加熱乾燥法
粒度	40メッシュパス	—
重金属(Pbとして)	20ppm以下	硫化ナトリウム比色法
一般生菌数	3000個/g以下	混釀平板培養法
大腸菌群	陰性	BGLB法
カビ・酵母	300個/g以下	AOAC法(ペトリフィルム法)

※コース含量からの換算値

イントロダクション

SOLWEED®

フコイダン(硫酸化多糖類)とβグルカン

フコイダンは、ワカメ、モズク、昆布のような褐藻類に多く含まれている硫酸化多糖類の総称で、構成成分としては、硫酸化フコース、ガラクトース、マンノース、グルクロン酸、キシロースなどがあります。しかし、その組成は一定ではなく、海藻の種類や抽出画分によっても大きく異なっています。つまり「フコイダン」といっても、由来等によって機能に大きな違いがあることがあります。

例えば、コンブ由来のフコイダンでは、少なくとも3つの種類の構造が分かっており、機能が違うことも示されています。

フコイダンは、生体防御機能に関係したマクロファージやナチュラルキラー(NK)細胞を活性化することが知られています。ガン抑制や抗菌作用などの生体防御作用もあります。また、フコイダンは、血液中の脂肪分を除去したり血液の凝固を防ぐことで、高脂血症や動脈硬化等の予防にも期待できます。

前述のコンブフコイダン以外にも、アスコフィラム、オキナワモズク、ヒバマタ(フーカス)など、フコイダン成分の構造が分かっているものがあります。コンブフコイダンで少なくとも3種類の構造が見つかっているように、また、アスコフィラムなどのフコイダンの成分の構成比が違うように、かなり多くの種類があることが予想されています。

東洋発酵の海藻抽出物「SOLWEED」は、一般的なフコイダン含有原料とは違い、精製過程を経ることによる効果の高いフコイダンや他の成分が取り除かれてしまうことを防ぎ、「実際の機能の高いもの」であることを目指して開発されました。

免疫メカニズムとアポトーシス誘導(硫酸化多糖類)

ヒトの免疫システムは、大きく分けて自然免疫と獲得免疫に分けられます。自然免疫はもともと体内に備わっている免疫システムで、異物(病原菌、ガン等の異常な細胞等)を認識し、最初に迅速に対処・攻撃をするシステムです。また、獲得免疫は、一度異物等の情報を得ると活性化し、その異物に対して選択的、特異的に対処するシステムです。獲得免疫システムの中で重要な細胞はT細胞で、その中で、細胞による貪食や攻撃を中心に行なう細胞性免疫ではヘルパーT1(Th1)細胞が、抗体など体液に溶けたんぱく質等が担う液性(または体液性)免疫ではヘルパーT2(Th2)細胞が、それぞれ中心的な役割をしています。

フコイダンなどの免疫賦活成分は、上皮細胞(皮膚や消化器等)を通じて、免疫細胞であるマクロファージや樹状細胞などにより認識され、活性化します。活性化したマクロファージは、さまざまなサイトカインを産生し、周辺の免疫細胞を活性化します。これにより、自然免疫と細胞性免疫が活性化します。このようにして、体の免疫力が向上すると考えられています。

自然免疫・細胞性免疫とは別に、SOLWEEDに含まれる成分にはガン細胞特異的にアポトーシスを誘導する効果があります。アポトーシスとは、ガンや異常な細胞に対し、外部刺激により細胞死に導くシステムで、異常な細胞が増えないようにするメカニズムの1つです。成分の1つであるフコイダンは分子量が大きく、小腸から吸収されにくいといわれています。しかし、実際には小腸にはさらに大きい細胞等が侵入する場所もあることがわかっており、必ずしも吸収や透過がないとはいえないとも考えられています。

一方で、SOLWEEDには低分子成分も含まれており、これらは吸収されやすいため、吸収された後に直接的にガン細胞等にアポトーシスを誘導すると考えられます。SOLWEEDは免疫効果と直接アポトーシスを誘導する効果のダブルの効果で免疫活性化・アポトーシス誘導をすることができる、非常に効果の高い免疫対応原料だということができます。

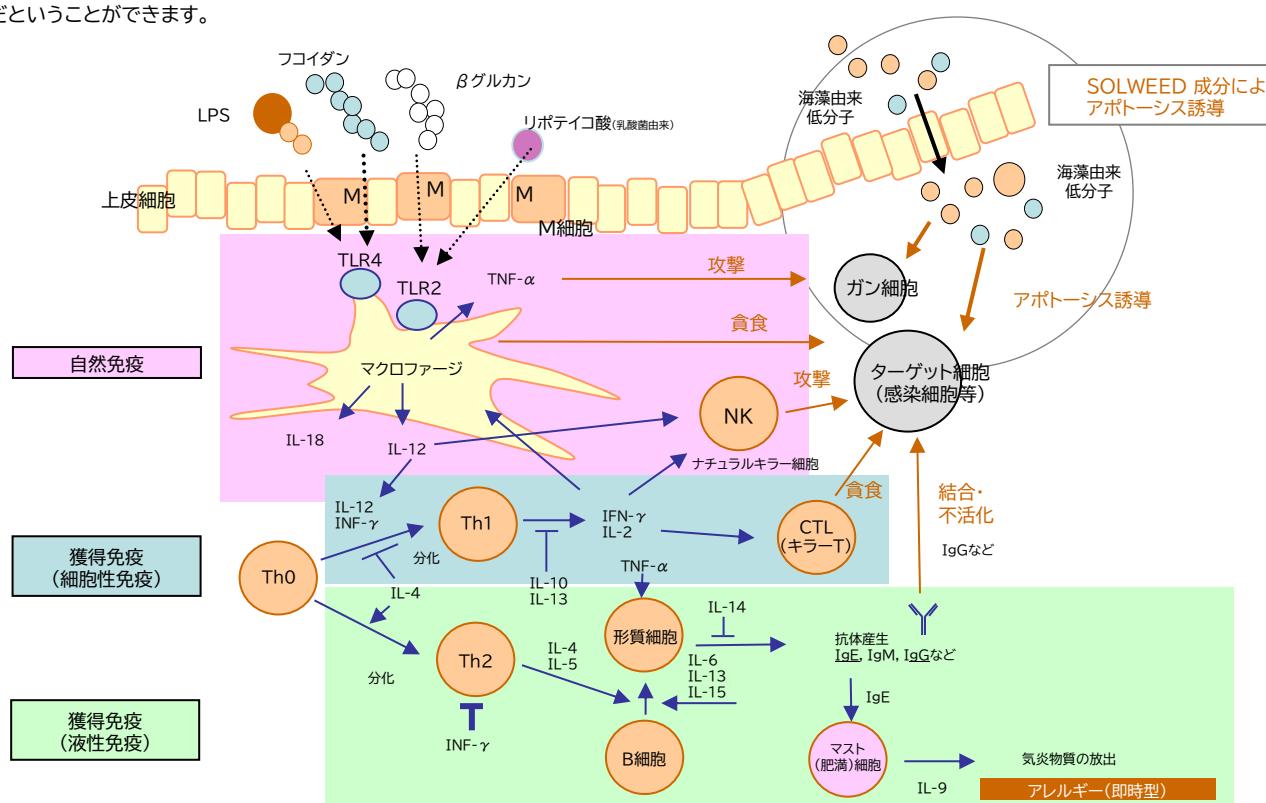
海藻の種類と構成糖

海藻の種類	モル比				
	Fuc	Gal	Man	Xyl	GluUA
<i>P. Pavonia</i>	1	0.80	少量	0.58	1.28
<i>D. dichotoma</i> (アミジグサ)	1	0.90	0.34	0.69	0.79 (16.6%)
<i>N. decipiens</i> (モズク)	1	0.04		0.04	1.27
<i>D. Aculeata</i>	1	2		0.13	1.7
<i>C. sinuosa</i> (フクロリ) I	1	3.7	2.9	2.1	2.6 2.0
	II	少量	1.2	1	0.8 3.5
<i>U. pinnatifida</i> (ワカメ) I	1	0.36		0.15	0.94 0.67
	II	1	0.62		0.04 0.26 1.27
<i>A. nodosum</i> I	1			1	0.76 0.52
	II	1			0.22 0.19 0.70
	III	1	1	0.1	0.1 0.2 0.8
<i>H. Lorea</i>	1	0.07		0.03	0.05 1.15
<i>S. Linifolium</i>	1	3.36	0.4	1	1.84 (18%)

Fuc:フコース Gal:ガラクトース Man:マンノース Xyl:キシロース

GluUA:グルクロン酸 SO₄²⁻:硫酸基

出典:日本水産学会編;海藻の生化学と利用(水産学シリーズ45) 堀星社厚生閣(1983)



試験データ

SOLWEED®

(1) 抗腫瘍: ガン細胞に対するアポトーシス誘導

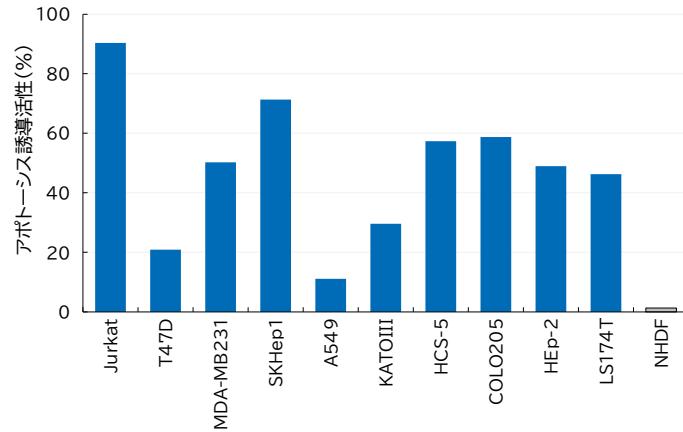
<試験方法>

リン酸バッファー(PBS)に溶解したSOLWEEDを最終濃度1mg/mLとなるように培地に添加し、各細胞を24時間培養した。その後、アネキシンV-FITCキットにより細胞を染色、フローサイトメーターにより、FITCの蛍光強度の高いものをアポトーシス誘導された細胞として検出した。細胞全体中のアポトーシス誘導された細胞の割合を、アポトーシス誘導活性とした。

Jurkat:ヒト白血病Tリンパ腫, T47D:ヒトER陽性乳ガン, MDA-MB231:ヒトER陰性乳ガン, SKHep1:ヒト肝ガン, A549:ヒト肺上皮ガン, KATOIII:ヒト胃印環細胞ガン, HCS-5:ヒト皮膚扁平上皮ガン, COLO205:ヒト大腸ガン, HEp-2:ヒト喉頭ガン, LS174T:ヒト直腸ガン, NHDF:正常ヒト皮膚線維芽細胞

<結果>

さまざまなヒトガン細胞に対してアポトーシス誘導が観察され、広い種類のガンに対してアポトーシスを誘導することが示唆された。一方で正常細胞であるNHDFに対してはアポトーシス誘導が観察されず、ガン細胞特異的にアポトーシスが誘導されることが示唆された。



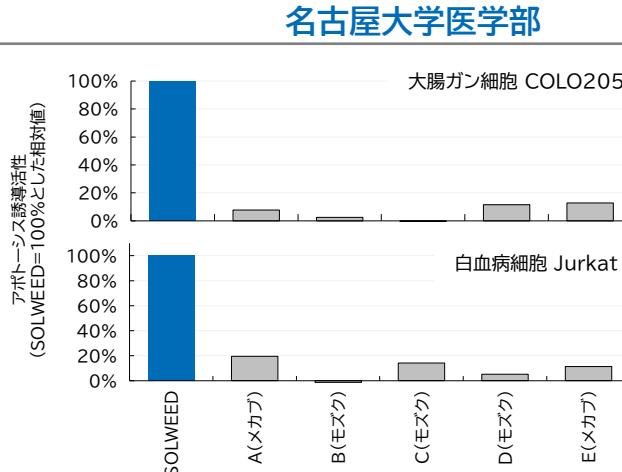
(2) 抗腫瘍: 各種海藻抽出物との比較

<試験方法>

リン酸バッファー(PBS)に溶解した各試料を、最終濃度1mg/mLとなるように培地に添加し、各細胞を24時間培養した。その後、アネキシンV-FITCキットにより細胞を染色、フローサイトメーターにより、FITCの蛍光強度の高いものをアポトーシス誘導された細胞として検出した。細胞全体中のアポトーシス誘導された細胞の割合をアポトーシス誘導活性とし、SOLWEEDの活性を100%とした相対値で示した。

<結果>

アポトーシス誘導活性について、他の海藻由来の市販されている海藻抽出物素材と比較検討した。他の海藻抽出物は、SOLWEEDと比較して0~20%程度のアポトーシス誘導活性が見られたが、どちらのガン細胞に対してもSOLWEEDが十分高い誘導活性を持つことが明らかとなった。



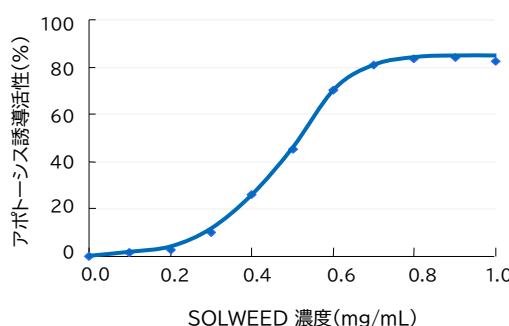
(3) 抗腫瘍: アポトーシス誘導と濃度依存性

<試験方法>

リン酸バッファー(PBS)に溶解したSOLWEEDを、グラフに示された最終濃度となるように培地に添加し、Jurkat細胞を24時間培養した。その後、アネキシンV-FITCキットにより細胞を染色、フローサイトメーターによりFITCの蛍光強度の高いものをアポトーシス誘導された細胞として検出した。細胞全体中のアポトーシス誘導された細胞の割合をアポトーシス誘導活性とした。

<結果>

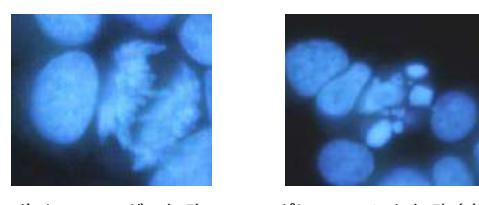
アポトーシスは、添加した海藻抽出物の濃度に依存して誘導されるようになることがわかった。また、低濃度でもアポトーシス誘導活性を示すことから、少量しか配合できない場合でも一定の効果を示すと考えられる。



(4) 抗腫瘍: アポトーシスによる細胞の形態変化

名古屋大学医学部

細胞核をヘキスト染色し、アポトーシスを起こした細胞と生きている細胞の形態について観察した。通常の細胞では核が大きく、また一部は細胞分裂時の染色体が観察されているが、アポトーシスを起こした細胞では核が小さく複数に分裂している様子が観察でき、アポトーシス特異的な形態となっていることが確認できた。



生きているガン細胞

アポトーシスした細胞(中央)

試験データ

(5) 抗腫瘍: マウスにおける延命効果

<試験方法>

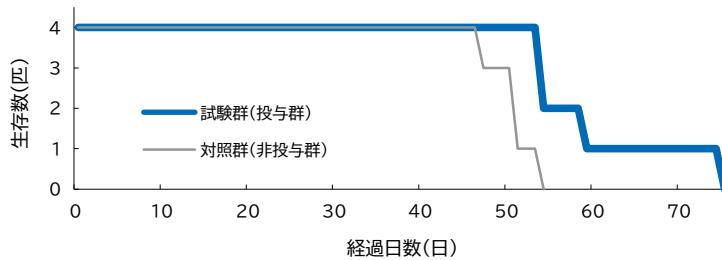
マウス BDF1(7週齢)8匹に対して、マウス白血病細胞 FBL-3を1匹あたり 5×10^6 細胞ずつ皮下注射した後、2群に分けた。試験群(4匹)には0.6% SOLWEED水溶液を、対照群(4匹)には水を、それぞれ自由摂取させた。

<結果>

対照群と比較して、移植後の生存日数の平均値が試験群において19.2%伸び、SOLWEEDの摂取によって生存日数が延びる傾向が確認できた($p < 0.1$)。これは、SOLWEEDによりガンの進行が抑えられることにより延命されたことが示唆された。

SOLWEED®

名古屋大学医学部



	試験群(投与群)	対照群(非投与群)
移植後生存日数	60.5 ± 9.9	50.8 ± 2.9
延命率	19.2%	-

(6) 感染防御: サルモネラ菌の感染防御

サルモネラ菌は卵に多く存在し、食中毒を引き起こす菌として有名だが、経口で感染すると、小腸上皮細胞、M細胞に感染し、細胞が機能不全を起こすことなどにより下痢等の症状となる。また、サルモネラ菌がマクロファージに結合し取り込まれると、体の全体へ回り、重篤な全身症状となることがあり、これを防ぐことは重要である。そこで、サルモネラ菌とマクロファージとの結合と取り込みにおいて、海藻抽出物の役割について検討した。

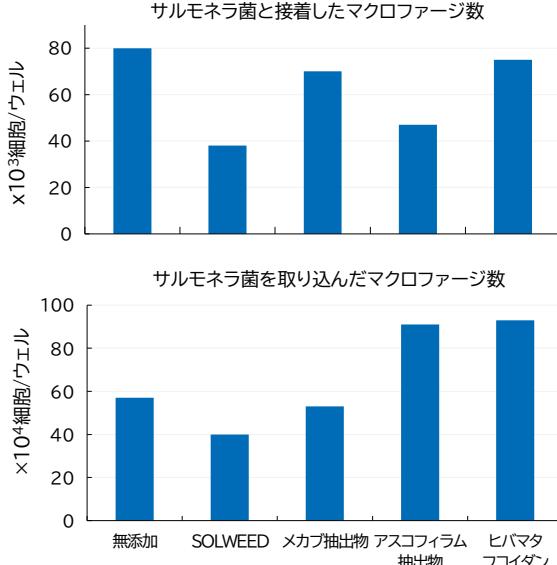
<試験方法>

マウスマクロファージ JA-4 細胞を 1×10^5 細胞/ウェルとなるようにウェルに入れて、37°Cで一晩培養した。培地を交換し、感染菌量(MOI)を100となるよう $\times 10^3$ 細胞/ウェルにサルモネラ菌(*Salmonella Enteritidis*)を加え、4°Cで1時間接着させた。反応後、氷冷したリン酸バッファー(PBS)で3回洗浄し、接着していない菌を除いた。その後、0.25mL/ウェルの 0.1% Triton X-100・PBS混合液を添加して、細胞を溶解、菌体を回収した。取り込み試験では、4°C1時間の接着後、さらに37°Cで1時間保温して、同様の手法で接着菌と共に回収した。

<結果>

サルモネラ菌とマクロファージの結合については、アスコフィラム抽出物にその阻害活性が見られ、それを含むSOLWEEDにもその阻害活性が認められた。逆に取り込みの際は無添加と比較してSOLWEEDのみが阻害していることが認められた。これらのことから、SOLWEEDは、サルモネラ菌とマクロファージとの結合を抑えることで、感染を防止する機能があることが示唆され、これは混合抽出物であるSOLWEEDでのみ見られた。

大阪薬科大学



(7) 感染防御: ピロリ菌の除去作用

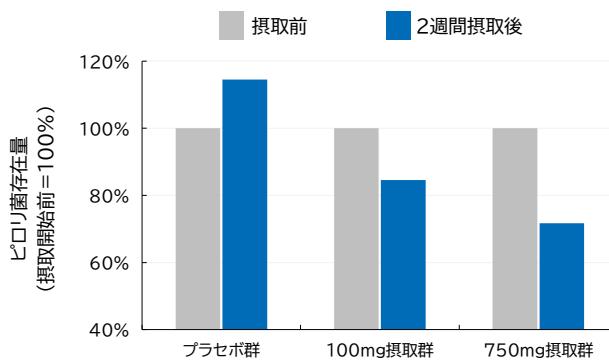
ヘリコバクター・ピロリ菌(通称ピロリ菌)は、慢性胃炎、胃・十二指腸の潰瘍、胃ガンの原因になる細菌である。日本人では、全体として50%程度の人が感染しており、年齢が高いほど感染率が高いといわれている。食品でできるだけ減らした状態にすることで、リスクを減らすことが期待できる。

<試験方法>

抗体検査によりピロリ菌保菌者を確認した。抗体検査陽性の15名を ^{13}C ラベルした尿素剤を摂取し、呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ を測定する呼気検査法で、体内のピロリ菌の量を推定した(ピロリ菌により、尿素が分解され、炭酸ガスが発生する)。実際の保菌者9名は、プラセボ群(乳糖のみ)、100mg摂取群、750mg摂取群の3群とした。試験開始時の $^{13}\text{CO}_2$ に対して、2週間摂取後の $^{13}\text{CO}_2$ 量を試験開始前の存在量を100%として計算した。

<結果>

プラセボ群では2週間で15%ほど増加した一方で、100mg、750mg摂取群ではピロリ菌量が減少し、その減少は濃度に依存し、摂取量が多いほうが大きく減少していた。これらのことから、SOLWEEDには、ピロリ菌を除去する働きがあることが確認された。



試験データ

SOLWEED®

(8)エクソソームを介した美容効果

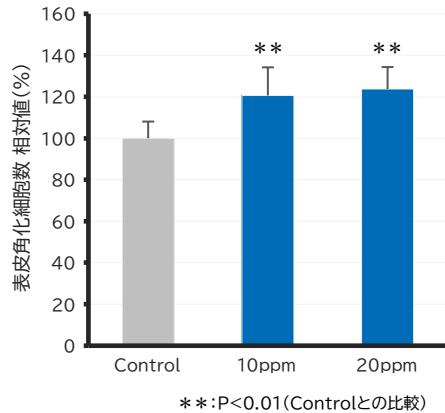
近年、細胞間の新たな相互作用としてエクソソームが注目されている。エクソソームは、細胞から分泌される脂質二重膜に包まれた細胞外小胞であり、主に細胞間での情報伝達に寄与している。エクソソームは哺乳類由来だけでなく、微生物や植物由来のものも存在し、これらはエクソソーム様ナノ粒子(exosome-like nanoparticles: ELNPs)と呼ばれている。具体的には、乳酸菌や酵母、レモン、ブドウ、ツボ草由来のものが挙げられるが、近年では植物由来のELNPsに関する有用な効果も多数報告されている。

例えば、レモン由来のELNPsではTRAILを介した細胞死を誘導することにより、がん細胞の増殖を抑制する。また、ブドウ由来のELNPsでは、腸管幹細胞の増殖促進作用によってマウスにおけるデキストララン硫酸ナトリウム誘発性大腸炎を緩和させる効果を確認している。このように、植物由来のエクソソームには特定の症状を軽減し、健康な身体機能を維持する上で期待される効果がある。

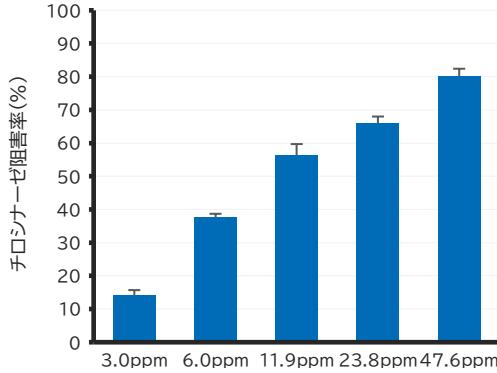
そこで、海藻エキスのみを粉末化しているSOLWEEDにエクソソームが含まれているかを調査した。エクソソームを高精度で分析できるHPLC-SEC法を用いた結果、(A)に示す通り、エクソソームの保持時間に相当する10~13分の間にピークが確認され、SOLWEEDにエクソソームが含まれることが明らかとなった。

次に、SOLWEEDの肌への効果を確認するため、表皮角化細胞の増殖作用、チロシナーゼ活性阻害作用およびメラニン生成抑制作用について評価した。その結果、(B),(C),(D)に示すように有用な効果が認められた。これらの効果は、SOLWEEDに含まれる海藻由来エクソソームが主要な寄与因子として作用しているものと考えられる。

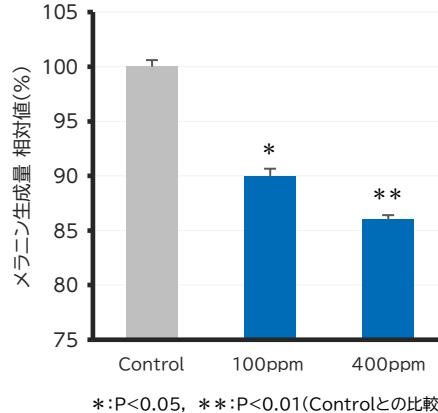
(B) 表皮角化細胞の増殖作用



(C) チロシナーゼ活性阻害作用



(D) メラニン生成抑制作用



各種データ／SOLWEED

栄養成分 (100 gあたり)	
エネルギー	130 kcal
たんぱく質	6.8 g
脂質	1.0 g
炭水化物	55.8 g
糖質	35.6 g
食物繊維	20.2 g
食塩相当量	17.1 g
ナトリウム	6.74 g

安全性試験	結果
急性経口投与毒性試験	LD ₅₀ 5000mg/kg体重以上(マウス)
復帰突然変異(Ames)試験	陰性

大豆粉の代替、風味増強、食肉改質用途
ヴィーガン・フェムテック素材

大豆麹

ダイズコウジ

脱脂大豆を味噌や醤油の製造で
使用する麹菌で発酵させた後、
乾燥粉碎した食品素材です。
麹菌の発酵過程において生産される
「8-ヒドロキシイソフラボン類」の他、
アミラーゼ活性やプロテアーゼ活性も
兼ね備えたユニークな素材です。



大豆麹の特徴

～商品の価値を高める、たった1つの大豆素材～
『商品の価値を高める』その理由

①機能性成分がある

- 強力な抗酸化/抗糖化作用をもつ「8-ヒドロキシイソフラボン類」を規格化しています。
- 発酵前と比べ、発酵後では遊離アミノ酸が増えています。特にグルタミン酸が増加していることから、風味増強用途にもご使用いただけます。
- α -アミラーゼ活性とプロテアーゼ活性が顕著に高まっていますので、組み合わせる素材の味や食感に深みを与えることも可能です。

②食経験が豊富

- 味噌づくりと同じ製法で大豆麹は作られていますので、味噌としての食経験があります。

③語れるstoryがある

- 室町幕府13代将軍足利義輝より賜った許し版をもつ、創業600年の種麹メーカーとタッグを組んで開発しました。

④油も塩も入っていない

- 脱脂した大豆を使用しているため、酸化臭が起こりにくく、そのまま食べてもヘルシーです。
- 味噌づくりの製法を踏襲しているものの、塩を加えておりませんので、塩分摂取量を気にする必要はありません。

大豆麹がお客様にもたらすべきフィット

①これまでに無かった大豆製品を創造可能

大豆麹がもつ酵素を活用することで、これまでになかった全く新しい製品をつくり出すことも可能です。商品開発の脱マンネリ化に最適な素材です。

②“ヴィーガン”，“フェムテック”向けにも展開可能

大豆麹は脱脂大豆と麹菌のみで仕上げた植物性素材。また、大豆イソフラボンも含まれていますので、ヴィーガンや女性向け商材など幅広いジャンルへの展開が可能です。

※2023年にNPO法人ベジプロジェクトジャパンのヴィーガン認証を取得了しました。

製品名	大豆麹
名称	脱脂加工大豆麹粉末
原材料表示例	脱脂加工大豆麹粉末
内容量	1kg/PEPA袋
保存方法	直射日光、高温多湿を避けて保存
賞味期限	製造日より3年間

規格項目	規格	試験法
外観および性状	淡黄色～黄褐色の粉末で特有のにおいあり	目視検査・官能検査法
異物	確認されないこと	目視検査・官能検査法
水分	10%以下	常圧加熱乾燥法
一般生菌数	3000cfu/g以下	混釀平板培養法
大腸菌群	陰性	BGLB法
8-ヒドロキシイソフラボン類含有量	100μg/g以上	HPLC法

参考資料

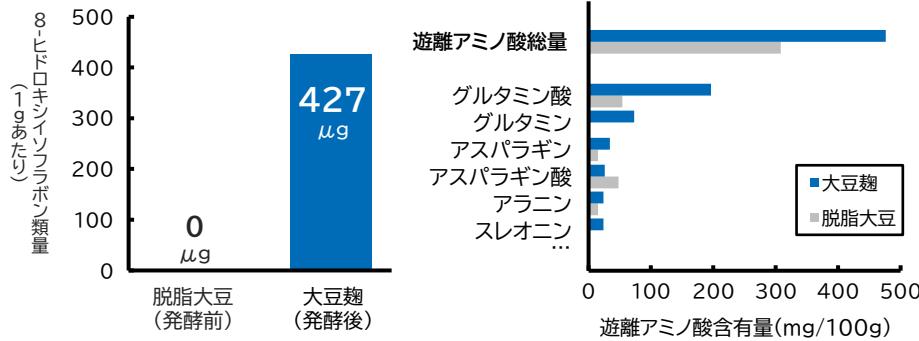
大豆麹

(1)機能性成分について

麹菌は様々な酵素を産生することから『酵素の宝庫』とも呼ばれている。中でも、糖質を分解するアミラーゼやタンパク質を分解するプロテアーゼ、ペプチド鎖のアミノ末端あるいはカルボキシ末端のペプチド結合を加水分解するペプチダーゼの活性が高い。

我々はデンプンの α -1,4-結合をランダムに加水分解してオリゴ糖を作り出す α -アミラーゼと、特に中性域付近においてタンパク質のペプチド結合を加水分解する中性プロテアーゼを定量している他、酸性プロテアーゼやアルカリプロテアーゼなど、その他の酵素活性についても確認している。

またこれらの酵素は、発酵過程において大豆に含まれるイソフラボンやタンパク質にも作用して8-ヒドロキシイソフラボン類や遊離型アミノ酸となって大豆麹中に存在しており、大豆麹の機能性向上や風味増強の要因にもなっている。



α -アミラーゼ
1500U/g※以上
中性プロテアーゼ
25000U/g※以上

※製造直後の数値

(2)室町時代から続く創業600年の種麹メーカー、(株)ビオック社との共同開発



室町時代創業の種麹メーカー「糀屋三左衛門」の研究開発型企業として設立された(株)ビオック社。600年の伝統の流れを汲む(株)ビオック社との共同開発によって、この大豆麹は誕生した。

原料となる大豆には、耐熱性を有する芽胞形成菌が数多く存在しており、大豆麹は米麹よりも製麹時の汚染リスクが極めて高い。そのため、大豆の製麹には高い技術力が必要とされている。

同社は八丁味噌などをはじめとする東海三県を中心に作られている豆味噌用の種麹製造も手掛けており、その顧客は豆味噌醸造の蔵元の約半数にのぼる。また一般消費者向けの豆麹製造販売もおこなっており、豆麹製造における十分な知見と技術を持ち合わせている。それらを活かし誕生した東洋発酵の大豆麹は、未だかつてない嗜好性と機能性の革命をもたらしてくれる。

◀ 室町幕府13代将軍足利義輝より賜った許し版
種麹業を始めた際の許可証として、木版にて種麹を入れる袋に押印して販売したため
屋号を「黒判(くろばん)」と呼ばれるようになった。<画像出典:(株)ビオック>

(3)大豆麹と米麹の違い



- アミラーゼ活性は高い。
- 米のデンプンが糖質に分解されているので食べると甘みを感じる。
- 製造が比較的容易であるため、米麹関連の製品が数多く出回っている。(塩糀、糀甘酒、しょうゆ糀など)
- 米麹だけでは差別化が難しい。



- 8-ヒドロキシイソフラボン類を含有している。(米麹には含まれていない)
- 大豆のタンパク質がアミノ酸にまで分解されているので、食べると旨味が濃い。
- タンパク質や食物繊維の含有量が高い。(タンパク質50%以上、食物繊維17%以上)
- 製造難度が極めて高いため、大豆麹の同等品が世の中にはない。つまり商品開発において差別化を図りやすい。

各種データ

Memo

栄養成分 (100gあたり)	
エネルギー	320 kcal
たんぱく質	51.7 g
脂質	3.3 g
炭水化物 (食物繊維)	29.5 g (17.2g)
食塩相当量	0.0036g
ナトリウム	1.4 mg

会社概要

(2025年8月現在)

●概要●

社名	株式会社東洋発酵 (TOYO HAKKO CO., LTD.)	1984年	創業
取締役会長	木村 嘉子	1986年	法人設立
取締役副会長	毛 振民	1999年	資本金9,081万円に増資／東京支店開設
代表取締役社長	木村 浩	2003年	ISO9001認証取得／本社・中央研究所 新社屋建設、現住所に移転
監査役	木村 涼子	2005年	愛知ブランド企業 認定
設立	1986年(昭和61年)3月	2010年	すこやか食品株式会社買収(現 株式会社すこやか)
資本金	9,081万円	2011年	新エネルギー・産業技術総合開発機構(NEDO)助成金採択
社員数	62名(パート、アルバイト含む)	2017年	本社ビル BELS(建築物省エネルギー性能表示制度)認証取得
拠点	□本社・中央研究所 〒474-0046 愛知県大府市吉川町1-39-1 TEL(0562)46-7677 FAX(0562)46-8122 ※TEL・FAXはシステム統合のため本社代表にて承ります。	2017年	日本レース株式会社買収
	□東京支店 〒101-0034 東京都千代田区神田東紺屋町31 神田横町トライアングルタワーズ8階	2018年	経済産業省「地域未来牽引企業」に選定
		2025年	東京支店を現住所に移転
			愛知県より「あいち女性輝きカンパニー」に認定 経済産業省より「健康経営優良法人2025」に認定(7年連続)
子会社	日本レース株式会社 株式会社すこやか		
事業内容	●健康食品用、機能性食品用、化粧品用原料の研究開発 及び製造、販売 ●医薬部外品、健康食品、機能性食品、化粧品のOEM		
製造業許可	医薬部外品製造業、医薬部外品製造販売業、 化粧品製造業、化粧品製造販売業		
輸出入実績	韓国、中国、台湾、香港、マレーシア、シンガポール、 インドネシア、タイ、その他アジア諸国 等		

【本社・中央研究所】



【ISO9001認証】



【愛知ブランド企業】





株式会社東洋発酵

www.toyohakko.com

