植物脂質の食品機能性研究とそれらを活用した機能性食品素材の開発

株式会社ニップン　嶋　津　京　子

はじめに

植物には様々な生理活性物質が含まれており，食品や医薬品，化粧品などに広く利用されている．中でも脂質成分は，食品製造過程において未利用のまま副産物に残ることが多く，ニップンでは，こうした副産物に残る機能性成分の素材化に注力し，主に食品用途の植物由来健康素材として上市することで人々のウェルビーイング（幸せ・健康・笑顔），持続可能な社会の実現への貢献を目指してきた．

ここでは自身が携わってきた3つの素材の食品機能性研究を主として，その研究開発と実用化について紹介する．

1.　オーラルケア素材「パミスエキス」

1-1.　パミスエキス

パミス（pomace）とは，果実から果汁や油を搾った後の粕を指し，ワイン搾り粕は世界で年間2,000万トン，国内で数千トン発生する．大部分が堆肥として処理されるが，パミスにはポリフェノールの他，ワインに移行しない脂溶性成分としてオレアノール酸等の有用成分が含まれる．オレアノール酸（Oleanolic acid: OA）は自然界で最も一般的な五環性トリテルペンのひとつで，ブドウやリンゴ，オリーブなど植物表皮を覆うワックス中に含まれ，外部環境ストレスから植物を守る役割を果たす．幅広い生理活性が報告されており，当社では抗う蝕作用に着目し，口腔ケア素材として実用化を進めてきた．

1-2.　オレアノール酸（OA）のう蝕への効果

我々は，赤ワイン搾り粕を原料としてOAを有効成分とするパミスエキスを得て，*in vitro*試験にて，う蝕原細菌の増殖やプラーク形成を抑制すること，さらに健康な成人を対象として，パミスエキス（OA 27－36 mg/日）の摂取により口腔内のう蝕原細菌の増殖が抑制されることを報告してきた[1]．

1-3.　オレアノール酸（OA）の歯周病への効果

一方，歯周病に対しては，*in vitro*や動物試験にてトリテルペンの有効性を示す報告があるものの，ヒトにてOAの歯周病原細菌への効果を検証した報告はなかった．そこで，我々はOAを27 mgあるいは日常的に，より摂取しやすい量として9 mg含むタブレットを用いてヒトにおける歯周病原細菌への影響を検証し，う蝕に加えて歯周病に対しても有効である安全かつ簡便な口腔ケア食品素材の実現を目指した．

健康な成人84名（平均年齢45.1歳）をプラセボ群（29名），低用量群（29名，OA 9 mg/日），高用量群（26名，OA 27 mg/日）に分け，プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験を行った．被験者はタブレット1錠を1日摂取し，摂取前後に採取した唾液を用いてPCR-Invader法により細菌数を定量し，口腔内総細菌数に占める歯周病原細菌の割合を算出した．すべての被験者が試験を完遂し，パミスエキスの摂取により用量反応的に唾液中の*Porphyromonas gingivalis*（*P. gingivalis*）の割合の増加が有意に抑制されること（$p=0.005$, $p=0.003$），さらに，高用量の摂取により*Tannerella forsythia*（*T. forsythia*）の割合の増加が抑制される傾向にあること（$p=0.064$）を明らかにした[2]（図1）．以上のことから，パミスエキスの経口摂取は，健康な成人の口腔内において歯周病原細菌の増加を抑制して口腔環境を良好に保ち，歯周組織の健康維持に役立つことが期待される．

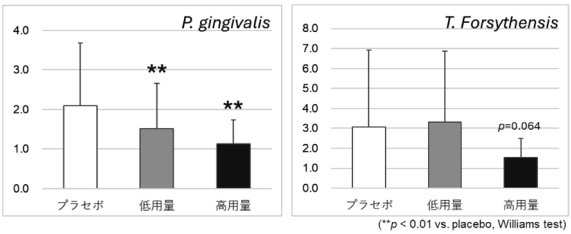

図1.　唾液中の歯周病原細菌の割合の変化率

2.　ロコモ対応素材「オリーブ果実マスリン酸」

2-1.　オリーブ果実マスリン酸

オリーブは地中海沿岸を中心に広く栽培され，地中海式食事は生活習慣病のリスクを下げるとされる．オリーブオイル搾り粕であるオリーブポマス（pomace）は，一部ポマスオイルの原料や動物飼料として利用されるが，大部分は堆肥となる．ヒドロキシチロソールやオレウロペインなど様々な有用成分が含まれる中，我々はトリテルペンの一種，マスリン酸（Maslinic acid: MA）の抗炎症効果に着目し，ロコモティブシンドローム対応素材として実用化を進めてきた．

2-2.　マスリン酸（MA）の関節炎予防の作用メカニズム

これまでオリーブ果実に含まれるMAの経口摂取が，動物やヒトにおいて効果的に関節炎を緩和することを示してきたが[3]，その作用メカニズムや機能の全容は不明であった．そこで，II型コラーゲン抗体の投与により関節炎を惹起させた関節炎（CAIA）モデルマウスを用いて，MAを摂取したときの関節組織における遺伝子発現を，DNAマイクロアレイ法を用いて網羅的に解析し，滑膜におけるMAの働きを推察した．

5週齢のDBA/1Jマウスを予備飼育の後，ランダムに3群（CT群（コントロール群），CA群（関節炎惹起群），CA＋MA群（関節炎惹起＋MA摂取群））に分け，CA＋MA群には，本飼育開始日から200 mg/kg body weightのMAを毎日経口投与した．CA群およびCA＋MA群には，本飼育7日目にコラーゲン抗体，10日目にLPSを腹腔内投与し，関節炎を惹起させた．1日1回マウスの手脚の関節を観察し，関節炎スコアを評価した．CA＋MA群にて関節炎スコアや手脚の腫れが改善し，関節炎の発症が抑えられていることを確認し，本飼育11日目に各個体の後肢の滑膜を採取してtotal RNAを抽出し，DNA

マイクロアレイ実験を行った．

その結果，CA＋MA群では，関節炎に関わる関節の炎症や浮腫，リウマチに関連する遺伝子群や，炎症反応に関わる機能が不活性化されていた．また，炎症反応抑制のひとつとしてToll-like receptorシグナル伝達経路の不活性化を通して炎症性サイトカインの発現が抑制されていることが明らかとなった．さらに，CA群に対してCA＋MA群で有意な発現変動を示す遺伝子を抽出したところ，細胞外マトリックスや細胞接着，骨格組織形成といった関節の結合組織成分や組織の修復に関わる遺伝子群の発現が上昇していた．これらのことから，MA摂取により炎症が抑制されると同時に，組織の再形成が盛んになり，その結果，関節炎が緩和されていることが示唆された[4]（図2）．

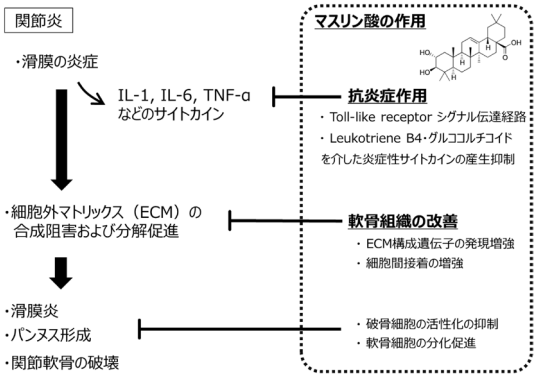

図2. マスリン酸の抗関節炎に関する作用メカニズム

3. 肌対応素材「セラミド」

3-1. 植物由来グルコシルセラミド

セラミドは，長鎖アミノアルコール（スフィンゴイド塩基）と脂肪酸がアミド結合した特徴的なセラミド骨格を有し，表皮の最外層である角質層に豊富に含まれ，水分を保持して刺激から皮膚を守るバリア機能に寄与している．当社では，米ぬかやトウモロコシ胚芽から抽出した植物由来のグルコシルセラミドを有効成分とする素材を販売しており，経口摂取により皮膚バリア機能が向上することをヒト試験にて示してきた[5]．

3-2. 皮膚バリア機能に関する作用メカニズム

セラミドは，皮膚においてセラミド合成酵素の発現を上げ，セラミド量を増加させることで皮膚のバリア機能を向上させるとされ，トクホや機能性表示食品に活用されている．しかし，日常の食事から摂取するセラミド量に対して，ごくわずかな摂取量で皮膚保湿効果がみられること，腸管での吸収率が極めて低いこと，その上，皮膚にて植物由来のスフィンゴイド塩基が検出されないことを考慮すると，経口摂取したセラミドが皮膚に到達して効果を発揮しているとは考えにくく，その作用メカニズムの全体像は未だ十分に解明されていない．

そこで，腸管にて植物由来グルコシルセラミドやその代謝物が，腸管から皮膚に至る間に皮膚や全身へと波及する何らかのシグナル伝達経路に作用すると想定し，HT-29細胞を腸管上皮細胞モデルとして用いて検証を行った．その結果，スフィンゴイド塩基が，あるシグナル伝達経路に作用してサイトカイン産生を調節する効果があること，また，免疫応答に偏りが生じないよう調節し，恒常性維持に貢献する可能性を見出した[6]．どのようにシグナル伝達の活性化を調節しているのか，引き続き研究を進めている．

おわりに

企業の役割のひとつは，研究の成果を人々が手に取れる形で社会に提供することだと考える．現状，食品にて健康効果を謳うためには，トクホや機能性表示食品制度に対応する必要がある．消費者にその効果を誤解させることのないよう，医薬品との区別を考慮し，取得するエビデンス，ヘルスクレームを工夫しなければならない．これまでパミスエキスは，口腔内の細菌叢に着目して研究開発を行ってきたが，現在は歯科検診による評価を進めている．また，オリーブ果実マスリン酸は，関節だけでなく，骨や筋肉，抗疲労に関する評価を進め，中高齢者やアスリート向けの素材として社会に提供できるよう，様々なエビデンスの取得に努めている．素材の信頼性を高めるためにしっかりとしたエビデンスの取得は欠かせないが，実用化における研究開発はそれだけではない．パミスエキスは素材価格が高く，普及しにくい側面があったため，国産から海外生産へと低コスト化を進めてきた．さらに，素材を幅広い食品へ利用できるよう応用面の開発を進めている．今後も研究を積み重ね，その成果を着実に実用化してお客様に提供・普及できるように素材の研究開発を進め，食と健康を通じて人々のウェルビーイング，持続的な社会の実現に貢献していきたい．

（引用文献）

1）小西俊成，嶋津京子，大原紫，間和彦，光畑智恵子，香西克之．ワイン圧搾粕（パミス）抽出物のヒトにおける齲蝕予防効果．小児歯科学雑誌，55(4), 427–434, (2017)
2）Kyoko Shimazu, Kouta Ookoshi, Satoshi Fukumitsu, Hiroyuki Kagami, Chieko Mitsuhata, Ryota Nomura, Kazuhiko Aida. Effects of Oleanolic Acid Derived from Wine Pomace on Periodontopathic Bacterial Growth in Healthy Individuals: A Randomized Placebo-Controlled Study. *Dentistry Journal*, 12(5), 133, (2024)
3）Satoshi Fukumitsu, Myra O Villareal, Kazuhiko Aida, Akihiro Hino, Noriya Hori, Hiroko Isoda, Yuji Naito. Maslinic Acid in Olive Fruit Alleviates Mild Knee Joint Pain and Improves Quality of Life by Promoting Weight Loss in the Elderly. *J. Clin. Biochem. Nutr.*, 59(3), 220–225, (2016)
4）Kyoko Shimazu, Satoshi Fukumitsu, Tomoko Ishijima, Tsudoi Toyoda, Yuji Nakai, Keiko Abe, Kazuhiko Aida, Shinji Okada, Akihiro Hino. The Anti-Arthritis Effect of Olive-Derived Maslinic Acid in Mice is Due to its Promotion of Tissue Formation and its Anti-Inflammatory Effects. *Mol. Nutr. Food Res.*, 63(3), e1800543, (2019)
5）平河聡，佐藤綾，服部祐子，松本剛，横山浩治，金井周．米胚芽エキス配合粉末顆粒の摂取による全身の皮膚バリア機能に対する改善効果．薬理と治療，41(11), 1051–1059, (2013)
6）嶋津京子．グルコシルセラミドおよびその代謝物による腸管上皮サイトカイン産生制御機構の研究．東京大学博士論文，(2022)

謝　辞　本研究は，株式会社ニップン，中でも中央研究所イノベーションセンターをはじめとする関係者の方々にご助言，ご協力をいただきながら実施しました．本報告におけるパミスエキスに関する研究は，広島大学大学院香西克之名誉教授，野村良太教授，光畑智恵子准教授，加々見歯科加々見寛行医師，オリーブ果実マスリン酸とセラミドの作用メカニズム研究は，東京大学大学院阿部啓子名誉教授，東洋大学岡田晋治教授，聖徳大学石島智子准教授にご指導賜りました．お力添えをくださった全てのみなさまに心より感謝いたします．