植物の力で拓く―女性社会，高齢社会に貢献する植物由来機能性原料の研究開発

（株）常磐植物化学研究所　楊　　金　緯

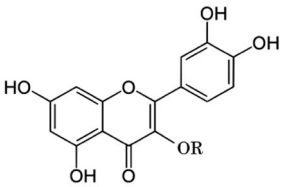
はじめに

現在，地球上には約391,000種の植物が存在する中で，ゲノム配列が公表されている植物種は全体の0.03～0.4％程度にとどまり，まだ多くの未開拓の資源が存在し，未知の可能性を秘めた領域である．その一方，28,000種を超える植物が医薬品として利用されており，人類にとって重要な資源であることも伺える．植物は古くからハーブや生薬，漢方を通じて人々の健康や疾病治療に用いられてきたが，ポリフェノールなど植物の二次代謝物が，単に外部のストレスから身を守るために産生する物質に留まらず，ダイバーシティに富む機能性を持つことでも注目されている．植物二次代謝物の機能性を探求し，より利用しやすい植物由来健康素材を開発して産業化することは，企業研究者の重要な役割であると考えている．本講演では，特に女性社会や高齢社会に焦点を当て，植物由来の機能性原料の研究開発に関する成果を紹介する．

1.　女性社会に向けたラフマ葉抽出物の機能性開発

月経に伴う不定愁訴は，多くの女性にとって職場での課題となっており，女性の社会進出に影響を与えている．調査によると，80％の女性が月経に関して仕事で困った経験があり，月経による身体的・精神的な不調は，女性の働く意欲や効率に大きな影響を及ぼす．

ラフマ（羅布麻，*Apocynum venetum*）は中国を原産とし，ヨーロッパやアジアの温帯地域に自生するキョウチクトウ科の植物で，古くから葉をお茶にして飲用され，また，生薬として高血圧や不眠にも利用されている．2種のフラボノイド配糖体ヒペロシドとイソクエルシトリンがそれぞれ2％以上の含有量で規格したラフマ葉の抽出物は，ベンゾジアゼピン結合部位に作用することによってGABAの受容体に対する親和性を高め，抗不安作用，リラックス効果を示すことに加え，睡眠ホルモンであるメラトニンの原料セロトニンの分解を抑制することを介して，睡眠の質を改善する効果もヒト試験において明らかにした[1,2]．



ヒペロシド：R＝galactosyl
イソクエルシトリン：R＝glucosyl

一方，セロトニンは幸せホルモンとも呼ばれ，人の気分や情緒と密接に関連する．月経周期の黄体期にはセロトニン受容体5-HT_{1A}の感受性が上昇し，ネガティブフィードバックによってセロトニン分泌が減少し，その結果，月経に伴う精神的な不調が引き起こされると考えられる．そこで，ラフマ葉抽出物がセロトニンを介して月経に伴う不定愁訴を改善する効果を検証するため，ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を実施した．月経に伴う不定愁訴を感じる健常成人女性を対象に，MDQ（Menstrual Distress Questionnaire：月経に伴う精神的・身体的不調に関する質問票）を用い，MDQ総得点および痛み，水分貯留，自律神経，負の感情，集中力，行動変化，気分の高揚，コントロールといった下位尺度に対する効果を評価した．ラフマ葉抽出物を50 mg/日，月経1周期摂取させた結果，月経前と月経中のMDQ総得点および一部の下位尺度に対する改善効果を見出した（表1）[3,4]．

表1.　摂取後の月経前および月経中のMDQ得点（群間有意差のある項目のみを表示）

月経前（摂取後）	ラフマ（n＝21）	プラセボ（n＝21）	群間有意差
MDQ総得点	38.9 ± 16.3	50.0 ± 24.7	0.049
自律神経	1.3 ± 2.1	2.5 ± 2.6	0.04
負の感情	6.9 ± 4.8	9.1 ± 6.9	0.03
集中力	8.0 ± 4.4	10.0 ± 6.6	0.049
行動変化	5.4 ± 2.8	7.1 ± 3.8	0.02
月経中（摂取後）	ラフマ（n＝21）	プラセボ（n＝21）	群間有意差
MDQ総得点	42.9 ± 24.5	44.0 ± 22.7	0.048
痛み	7.2 ± 4.2	8.2 ± 4.8	0.049
集中力	5.5 ± 1.1	8.0 ± 1.0	0.04
コントロール	1.1 ± 1.6	1.9 ± 2.7	0.04

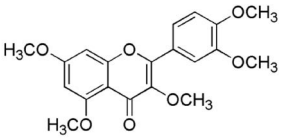
また，2002年の上市以来，ラフマ葉抽出物は20年以上の喫食実績を有することに加え，動物やヒトにおける安全性試験を実施し，安全性が確認されている．

現在，ラフマ葉抽出物を配合した月経に伴う不定愁訴の改善を訴求する商品開発が進んでおり，女性の社会進出を支援するとともに，より身近で入手しやすい商品を届けることを目指して，今後も引き続き研究を深め，女性の健康と生活の質を向上させる製品の実現に取り組んでいく．また，ラフマ葉抽出物の今後のさらなる応用も期待される．

2. 高齢社会に向けた黒ウコン根茎抽出物の機能性開発

近年，長寿遺伝子sirtuinは老化や寿命と深く関与し，特にSIRT1は糖尿病，高血圧，動脈硬化やアルツハイマーなど様々な加齢疾患を制御する司令塔として重要な役割を果たしていることが明らかにされている．

黒ウコン（*Kaempferia parviflora*）は東南アジアに原産するショウガ科バンウコン属の植物であり，滋養強壮，体力回復，疲労回復などに伝統的に利用されている．*In vitro*試験で，黒ウコン根茎の抽出物およびその特徴成分であるポリメトキシフラボノイドが，レスベラトロールよりも強いSIRT1活性化作用を持つことを初めて見出し，日米で用途特許を取得した[5, 6, 7]．さらに，抗糖化試験において，アミノグアニジンよりもはるかに高い抗糖化作用を有することを証明し，SIRT1活性化作用と抗糖化作用の両方を持つユニークな素材として開発に至った．



Quercetin 3,5,7,3',4'-pentamethyl ether
(KPMF-8)

また，黒ウコンに含まれるポリメトキシフラボノイドの1種であるQuercetin 3,5,7,3′,4′-pentamethyl ether（KPMF-8）のSIRT1活性化作用に注目し，FRET分析の結果，KPMF-8が酵素SIRT1と基質Ac-p53ペプチドとの親和性を高めることによりSIRT1の酵素活性を促進することを明らかにした．さらにSIRT1とAc-p53ペプチドとの親和性に関しては，等温滴定カロリメトリー（ITC）法によりSIRT1と基質の平衡解離定数を測定した結果，レスベラトロール存在下では1.4倍増強したことに対して，KPMF-8では8.2倍増強された（表2）．なお，MCF-7細胞を用いて培地に添加したKPMF-8がレスベラトロールよりも効果的に細胞内のSIRT1活性を促進させることも示唆された[8]．

表2. ITC法によるSIRT1と基質の平衡解離定数

K_D（μM）	コントロール	KPMF-8	レスベラトロール
	55.0±20.5	6.67±2.26	38.8±17.0

ヒト試験においては，黒ウコン根茎抽出物の摂取により，血中*SIRT1* mRNAの発現量が増加し，さらに涙液分泌量，肌質，および空腹時血糖値の改善効果が確認されている[9]．

本製品は海外市場，特にアジア市場においてそのポテンシャルが高く評価されており，日本発の抗老化素材として，高齢化が進む世界各国に向けてさらに研究開発を深めていく．

おわりに

今回紹介したラフマや黒ウコンに加え，歯周病菌への抗菌作用を活用したゲッケイジュ（月桂樹，*Laurus nobilis*）葉抽出物のオーラルケア素材への開発や，独自の製法によりカフェインを除去したマテ（*Ilex paraguariensis*）葉抽出物の抗肥満素材への開発など，様々な植物とそのファイトケミカルを利用した製品開発を取り組んでいる．企業研究者として，植物の価値や魅力，植物特有の機能を製品や情報として社会に届ける一方で，植物から学び，植物に感謝する姿勢を大切にしながら，引き続き植物由来機能性原料の研究開発に努めていきたい．

（引用文献）

1）A. Nakata, S. Yamashita, N. Suzuki, T. Liang, T. Kuniyoshi, J Yang* Effect of an *Apocynum venetum* leaf extract（VENETRON®）on sleep quality and psychological stress improvement. Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol. 46, p 117–125,（2018）

2）陽東 藍*, 石原 茂正，楊 金緯，Veronica BUTTERWECK, 横越 英彦 唾液クロモグラニンA濃度測定によるγ-アミノ酪酸とラフマエキスのストレス低減効果の検証．日本生理人類学会誌，Vol. 14, p 151–155,（2009）

3）T. Kuniyoshi, Y. Kobayashi, J Yang*, N. Suzuki, T. Takara Effect of *Apocynum venetum* Leaf Extract（VENETRON®）on Unidentified Complaints Relating Menstruation in Healthy Female Subjects. Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol. 51, p 1685–1696,（2023）

4）日本特許第7498993号 「月経に伴う不定愁訴，気分の落ち込み，集中力の低下，社交と日常活動への意欲の低下，自律神経の乱れ，痛み，コントロール，睡眠の質の低下を改善する組成物」 発明者：楊 金緯，國吉智子

5）A. Nakata, Y. Koike, H. Matsui, T. Shimada, M. Aburada, J Yang* Potent SIRT1 Enzyme-stimulating and Anti-glycation Activities of Polymethoxyflavonoids from *Kaempferia parviflora*. Natural Product Communications, Vol. 9, p 1291–1294,（2014）

6）日本特許第6417630号 「サーチュイン活性化剤」 発明者：嶋田 努，楊 金緯，小池佑果

7）米国特許US 9745279 「SIRTUIN ACTIVATOR」 発明者：Tsutomu Shimada, Jinwei Yang, Yuka Koike

8）M. Zhang, P. Lu, T. Terada, M. Sui, H. Furuta, K. Iida, Y. Katayama, Y. Lu, K. Okamoto, M. Suzuki, T. Asakura, K. Shimizu, F. Hakuno, S. Takahashi, N. Shimada, J Yang, T. Ishikawa, J. Tatsuzaki, K. Nagata* Quercetin 3,5,7,3′,4′-pentamethyl ether from *Kaempferia parviflora* directly and effectively activates human SIRT1. Communications Biology, Vol. 209,（2021）

9）T. Kuniyoshi, Y. Kobayashi, N. Shimada, J Yang*, S. Yamashita, N. Suzuki, T. Takara Effect of Continuous Ingestion of *Kaempferia parviflora* Extract（SIRTMAX®）-containing Diet on Glycemic Control and Safety Evaluation of Excessive Intake. Japanese Pharmacology & Therapeutics, Vol. 47, p 1841–1850,（2019）

謝 辞 本研究を進めるにあたり，株式会社常磐植物化学研究所の立﨑仁社長をはじめ，研究開発部の國吉智子様，小林夕希子様，そして社内の皆様から多大なるご協力を賜りました．本研究の成果は，チーム一丸となって取り組んだ努力の結晶であり，ここに深く感謝を申し上げます．また，「1」の研究においては北海道医療大学名誉教授西部三省先生，「2」の研究においては東京大学大学院農学生命科学研究科教授永田宏次先生，武蔵野大学客員教授油田正樹先生，金沢大学医薬保健研究域薬学系教授嶋田努先生方に共同研究として多大なご指導を賜りました．本研究に携わっていただいたすべての関係者の皆様に，この場を借りまして厚く御礼を申し上げます．