



ori report  
大里研究所®レポート



# HEART FOR JAPAN

2011年3月11日。日本にとって、世界にとって忘れられないこの日から間もなく、大里研究所の新たなプロジェクトが始まりました。

Heart for JAPAN 大里研究所は小さな機関ではありますが、今までに培った世界中のネットワークを使い、日本の現状を世界の人々に知ってもらい、津波で親をなくした子供たちへの教育援助を行うプロジェクトに取り組んでいます。



## <Project Actions>

### Action 1

2011年6月10日

Balcelona, Spain

SHAリゾートウェルネスクリニック (www.shawellnessclinic.com)にて、Princes Beatriceの司会のもと、プレスコンフェランスを開催、スペインをはじめ国際援助へのお礼を申し上げ、日本の現状および、病気、自然災害も予防がいかに大切で経済的効果があるかを報告しました。SHAではFPP (Immun'Âge)を用いたクリニックのメニューを6月より開始しました。



今回の震災に対して、各国援助へのお礼の挨拶からスタート



モンタニエ博士のFPPも含めた予防医学の大切さのレクチャー



SHAではスペインの素敵な海が前に広がり、世界中のセレブが来ています



大里研究所 所長 Dr.ピエール・マンテロがFPPのメカニズム、臨床応用を説明

### Action 2

2011年6月15日~17日

Paris, France

第4回国際シンポジウム Nutrition, Oxygen Biology and MedicineがパリのCampus des Cordeliersで開催されました。世界中から基礎、臨床医200名が参加しました。大里研究所は、学会長からの日本人ピアニストによるチャリティコンサートの要請を受け、6月16日、Maison des Arts et Métiersでギャラディナーを開催しました。林理事長の代理で大里研究所 大里真幸子(阪大医学部大学院在学)がフランス語、英語でスピーチし、幕を開きました。



ピアノ演奏前に、ピアニスト大田氏とレクター・バックナー教授、御夫人アンの記念撮影。教授もとてもうれしそうです



フランス語と英語でのスピーチ

### Action3

2011年6月18日～22日

Tokyo, Japan

震災後、著名な科学者の来日が減っている中、在日フランス大使館と協力し、フランスを代表する科学者で、2008年ノーベル医学・生理学賞受賞者 リュック・モンタニエ博士と予防医学の権威 ジェラルド・サラマ医師に来日していただき、数々の講演をしていただきました。6月21日、日仏会館で行われた「抗老化医学の現在と将来的展望」では、モンタニエ博士から「あしなが育英基金」に大里研究所Heart for JAPANの小切手1,000,000円が手渡されました。モンタニエ博士は、震災で親を

なくした子供たちに心を痛められており、あしなが育英基金では今回の寄附を震災遺児のためのケアハウス建設に使います。また当日の参加者の皆様からも35,453円の寄附をしていただき、同様に寄附させていただきました。



モンタニエ博士のレクチャー



サラマ医師のレクチャー



「抗老化医学の現在と将来的展望」講演風景

### Action4

2011年6月25、26日

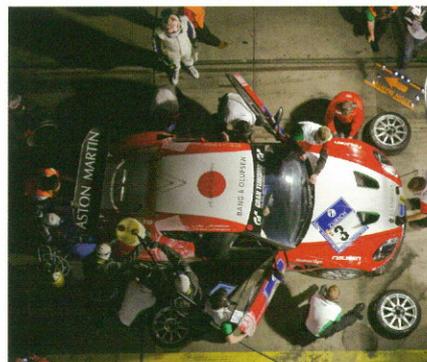
Nürburgring, Germany

日いずる国 日本。ロイヤルウェディングに登場し、100年の歴史を誇るイギリス車の雄、Aston Martinが、日の丸を背負い、日本のために立ち上がりました。Aston Martinは、ファクトリーチームで参戦。新型ザガードV12"Zig(ジグ)"、"Zag(ザグ)"とV8 VantageN24。3台とも日の丸をルーフに背負い、ニュルブルックリンクサーキットでのその姿は、日本人であれば誰もがその

心に涙しました。5年間同じピットで参戦しているトヨタ自動車 豊田章男社長に、Aston Martin CEO Dr.Bezから日本のために、100,000ポンドの小切手が手渡されました。



日本へのメッセージを込めたAston Martinのゴール24時間ごころうさまでした



日本のため、歴史上はじめて日の丸を背負ったAston Martin

### Action5

2011年6月27日

OSAKA University Medical School

大里研究所のシニアディレクターで、本国イスラエルでは首相のホームドクターも務める、血液学 ラハメルヴィッチ教授が来日し、大阪大学医学部銀杏会館で行われた、ファイザー株式会社主催の第4回血液疾患Meet the Expert

で講演をおこないました。日本では血液と酸化ストレスとの研究がこれからで、阪大の先生方は大変興味深く聞いておられました。博士の研究では、FPPは、血液疾患による患者さんの血中のROS(酸化ストレス)上昇を抑え、同時にROSに対して有用なGSHを上げる効果を発見し、論文として発表しております。



質疑応答も厳しく

### Action6

2011年12月17日

WFARPチャリティクリスマスコンサート

平賀マリカJazz Christmas

2011年12月17日 大里研究所ymaホールにて、世界エイズ研究予防財団 日本事務所がチャリティコンサートを開催しました。

実力派ジャズヴォーカリスト平賀マリカさんを中心とするトリオが軽快なテンポとロマンティックな歌声で観客を魅了しました。

このイベントを通じて得られた収益金は、東日本大震災で親をなくした子供たちへの教育援助を行っている「あしなが育英会」に寄付しました。

震災への援助にいち早く取り組んだ協賛各社

フェラーリジャパン、ジャガー ランドローバー ジャパンの活動も紹介されるなど、改めて人のきずなの強さを感じるチャリティイベントとなりました。



スピーチをする大里研究所 理事長 林 幸泰



素晴らしい歌声を披露した平賀マリカ氏

# The Great News from Vatican



2012年1月17日

## ローマ教皇ベネディクト16世 (Pope Benedict XVI) に Immun' Âge 献上

2012年1月17日 バチカンにてOSATOチームよりローマ教皇ベネディクト16世にImmun' Âgeを献上しました。ノーベル医学・生理学賞受賞者のリュック・モンタニエ博士が2002年6月、前ローマ教皇ヨハネ・パウロ2世の健康回復のため直接手渡され、独自の治療を勧めたのに続き、2度目の名誉なニュースです。

ローマ教皇ベネディクト16世ははととても喜ばれ、感謝の言葉を頂きました。また、世界で最も忙しい薬局、バチカン薬局(バチカン市国)にてImmun' Âgeは販売されています。



2002年6月

## マリー・キュリーミュージアム リノベーション タッチパネルでキュリー夫人の功績が分かるマルチメディアシステムを提供

2011年は、マリー・キュリーがノーベル化学賞を受賞して100年の節目の年となり、記念事業とイベントがフランス、アメリカで開催されました。パリのキュリー研究所内にあるマリー・キュリーミュージアムでは、娘であるEveの遺産寄付によりリノベーション(改修工事)が行われ、2012年春のオープンを目指しております。2006年に大里研究所は、キュリー夫人の1921年アメリカ訪問にまつわる1年間にわたる1200ページの新聞記事をDVDに永久保存し、世界中からのキュリー・ミュージアムの訪問者がいつでも閲覧できるようになりました。今回のリノベーションではマルチメディアシステムを提供し、キュリー夫人の履歴、1921年のアメリカ訪問での出来事、研究成果などをタッチパネルで見ることができるようになります(5月予定)。2011年12月7日、米国ワシントンDCのフランス

大使館にて、キュリー研究所所長Prof. CLAUDE HURIET主催により、マリー・キュリー チャリティギャラディナーが開催されました。1921年の訪



永久保存され、これ以上のダメージの心配がなくなった、80年以上前の1200ページにのぼる新聞記事

米では、アメリカ婦人団体が当時では数少ない、女性としての偉大なる科学者キュリー夫人を応援するため立ち上がり、高価な1gのラジウムをプレゼント。これにより癌に対する放射線治療への道が開けました。



マリー・キュリーと2人の娘、アイリーンとイブ  
1921年のアメリカ合衆国訪問



ワシントンD.C. フランス大使館にて  
キュリー研究所所長Prof. Claude HURIET氏と



アメリカの婦人団体がキュリー夫人に1gのラジウムをプレゼントする  
きっかけを作った女子大学SMITH COLLEGEの学部長 Prof. Maureenと

## 大里研究所 理事長 林 幸泰 アメリカWhittier College理事に就任

大里研究所 理事長 林 幸泰は、2011年2月18日Whittier Collegeの理事に推薦され、その職務につきました。

Whittier Collegeは1887年創立されたクエーカーソサエティのプライベートカレッジで、カリフォルニア州では2番目に古い私学です。ニクソン大統領が学んだ大学として米国では知られています。理事就任を記念し、大里研究所は予防医学の新コースを助成しました。6つの学科にわたり、科学、社会科学、芸術、人文学に興味を持つ

学生に開かれており、カリキュラムを通して予防衛生の問題に取り組むことができます。



シャロン学長とフットボールの試合を観戦



ホームカミングでの試合

## Aston Martin GT4 Challenge 2011

2011年大里研究所所長Dr.ピエール・マンテロは、FPPと高齢化したレーシングドライバーへの効果を自ら検証するため、57歳の体に鞭打ちFPPを服用しながらAston Martin GT4 CHALLENGEに参戦、4月のSilverstoneサーキットから9月のフランスDijonサーキットまで全9戦を走行しました。その結果、初参加ながら見事年間総合4位を獲得。12月15日、アストンマーティン本社で行われた表彰式でSpirit of the Challenge of Great Britain Awardを受賞しました。FPPの効果と2012年の活躍が期待されます。



5月1日シルバーストーンで行われたレースでは1位に躍り出た



プロドライバーの中、孤軍奮闘のDr.ピエール・マンテロ



屋根にはHeart for JAPAN  
プロジェクトの日の丸

## ORI meeting 2010

2010年7月22日 パリ ユネスコにて、大里研究所主催による「栄養学的アプローチ、FPPの病気の予防の可能性」についてのワークショップを行いました。大里研究所理事長 林 幸泰のwelcomeスピーチでスタート。「日本はすでに65歳以上の人口が23%以上で、世界でも進んだ高齢化社会である。それに伴い医療費の増加が国の財政負担となり税金のほとんどが医療費となる日も近い。その唯一の解決策

は病気の予防である。特に、長期にわたる慢性疾患をいかに予防するか。大里研究所は生体内の炎症と慢性疾患との関係を研究。近年FPPの抗炎症効果を発見し、病気の予防の可能性を見出しました。本日は大里研究所の学術メンバーに集ってもらい、医療費削減につながる研究発表をしていただきたい。又、2008年ノーベル医学生理学賞受賞者モンタニエ博士が、快く議長を受けていただき、感謝申し上げます。」



夏休みにもかかわらず10人中8人のメンバーがユネスコに集まってくれた

## 2010年応用糖質科学会 発表

2010年9月15日～17日、静岡県コンベンションアーツセンター・グランシップにおいて、日本応用糖質科学会平成22年度大会が開催されました。大里研究所では、国内外の著名な科学者や医学者達との共同研究を多く紹介していますが、独自にFPPの主成分である糖質の研究を進めておりました。今回その研究成果を発表す

るに至り、研究員の西田恵子がセッション「糖質の構造と機能(多糖)」にて発表しました。セッション後の懇親会では、関心を持ってくださった方から声を掛けていただき、さらなる研究に向けてのヒントも得ることができました。今後も継続的に国内での発表ができるように研究を続けていきたいと考えています。



2010年9月15日、会場の前で 右から奥田祥子副所長、西田恵子研究員、清水博研究員

### 発表内容とその様子

「抗炎症効果を持つパイヤ発酵食品の糖の基礎研究(I)」というタイトルでこれまでの臨床研究を説明した後、大里研究所内で進めた研究である「FPP中の糖の単離・構造解析」、「唾液による成分への影響」について発表を行いました。



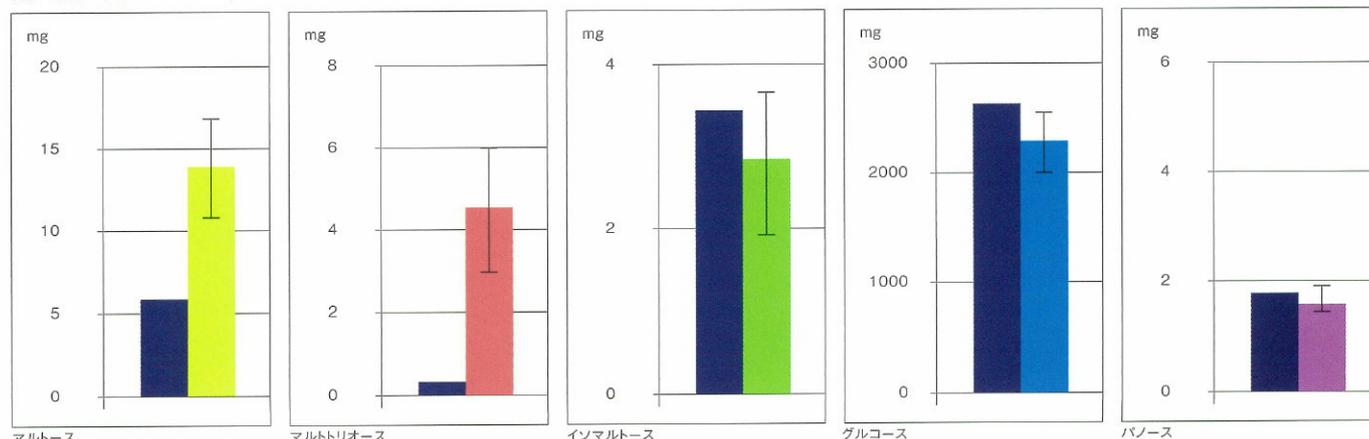
会場では多くの方が発表に耳を傾けてくださいました

### 「抗炎症効果を持つパイヤ発酵食品の糖の基礎研究(I)」要旨

FPP中に含まれる微量な成分を何回も丹念に精製し、不純物を取り除いた後、NMRという磁場を用いた機器で分析および構造解析をおこなった。その結果、FPP中にはオリゴ糖が含まれていることが明らかとなった。これらのオリゴ糖は、「お腹の調子を整える」、「免疫力の強化」、「虫歯菌の増殖抑制」の働きがあることで知られるマルトオリゴ糖類であることがわかった。また、18名の成人男女にFPPを口内で唾液と混ぜてもらい、その試料を分析・測定そして解析した結果、FPP中のマルトオリゴ糖類が最大13.1倍に増えた(図参照)。これらのことから、生体内に入る最初の場所である口内で、FPPが最初の活性化することを示すと考えられ、またFPPを唾液で溶かして食べることで、オリゴ糖の効果も期待できることがわかった。

このことから、FPPは口の中で唾液とよく混ぜながら食べることを推奨します。なぜ唾液と混ぜるとオリゴ糖が増えるのか、それによってどのような効果をもたらすのかは、FPPに含まれるより微量成分の構造解析と共に現在研究中です。

(図 唾液によりおこるFPP中のマルトオリゴ糖量の変化)



## 大里研究所スカラーシップ Alice Powell 若きドライバーの夢をサポート

2010年3月より、大里研究所スカラーシップに参加したアリス・パウエルさんは18歳。

アリスさんの野望は、F1で最初の女性ドライバーとして成功することです。

アリスさんはお祖父さんの影響でモータースポーツを始め、6歳で運転を覚え、8歳でゴーカートレースを始めました。2007年、2008年には、Ginettaおよび英国レーシング・ドライバーズ・クラブ(BRDC)の「Stars of Tomorrow Championships(次世代のスターたち選手権)」で8度表彰台に立ちました(Alice Powell オフィシャルホームページより抜粋)。心身ともに大きなストレスのかかるカーレースで、ドライバーとして戦うのは自分より経験豊富な先輩ばかり。日頃からの体調管理も重要な課題です。

彼女は毎日FPPを摂取して体にかかるストレスを減らすのに役立っています。そして2010年5月9日 Silverstoneでおこなわれたthe Formula Renault BARC Championship at Silverstoneにおいてフォーミュラ・ルノーで初めての女性チャンピオンに輝きました。

Alice Powell Racingオフィシャルウェブサイト  
<http://www.alice-powell.com/>



2011年4月Donington Parkチャンピオンシップでは3位入賞、表彰台へ



2011年8月Graduate Cup勝利



2010年には最も優秀な女性ドライバーに贈られる the Lord Wakefield Trophy 2010を獲得

## 国際ホスピタリティ企業認定

「顧客が望む価値を提供し続けることで自らの品質を高めるビジネスモデルを持つ企業」をホスピタリティ企業といいます。\*

株式会社国際ホスピタリティ研究センターは、平成12年に設立されてから、ホスピタリティビジネスを開発、研究しています。そして2009年11月11日に行われた第1回認定式においてホスピタリティ企業として6企業を認定しました。数多くの企業の中から6企業のみが認定された、名誉あるホスピタリティ企業第1回認定に大里研究所が選ばれました。日本で4番目の受賞です。

大里研究所における「人間の健康に貢献する技術とその研究成果が、日本から世界へと直接的に提供されている事実」が認められ、今回

の認定となったのです。

第1回の認定式に参加したその他の認定企業は、凸版印刷株式会社、巢鴨信用金庫、株式会社ポーラ、ザ・リッツカールトン大阪、マイバツハ/ダイムラー社と錚々たる大企業。その中で、大里研究所のこれまで続けてきた活動が、ホスピタリティビジネスとして認められたことを大変にうれしく思います。

\*株式会社国際ホスピタリティ研究センターの理念による



名誉ある受賞のお礼を述べる大里研究所 林理事長



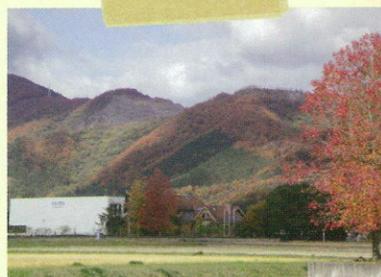
グエナエル・ニコラ氏から認定プレートを受け取る



受賞企業6社の記念撮影

Autumn has come...

ちよっと一息...  
大里研究所の秋



錦に彩られた景色の中に佇む大里研究所



紅葉のしかたは毎年異なります。  
この葉がすべて落ちれば岐阜にも冬が訪れます。

## 大里研究所ラボに新しい機器導入

2012年1月13日に、大里研究所に新しいバイオメディカルクーラーが導入されました。バイオメディカルクーラーとは、収納スペースを最大限に有効活用出来る保冷庫のことで、かつ大小様々な試薬や試料を低温で保管出来ます。このバイオメディカルクーラーを導入したことにより、これまでより3倍以上の試薬や試料を低温保管することが可能になりました。それにくわえ、これまで使用していた保冷庫を用いて、低温下での試験をより効率よく進めることが可能になりました。

バイオメディカルクーラー導入3日後の1月16日には、新しい高速冷却遠心機が導入されました。今回導入した高速冷却遠心機とは、1分間に最大20,000回転し、遠心力(重力加速度)は48,000×gまでかけることができる優れたものです。また、これだけの速度で回転しても、温度を-20~40℃の範囲内で一定に保つことができ、熱による成分の変性を防ぐことが出来ます。これだけの性能があるため、FPPを構成する成分の極微量な重さの違いにより、分離・分画をすることが出来ます。

今回導入したバイオメディカルクーラーと高速冷却遠心機は、共に環境に配慮したノンフロンタイプで、オゾン層破壊係数0の冷媒を使用しています。それだけでなく、既存の機器よりも省エネルギータイプで電気が30%以上低減でき、CO<sub>2</sub>の排出量も削減できます。環境にもやさしい新たな機器が導入され、これまで以上に力を込め、研究を進めております。糖質の研究をはじめ新たな分野における更なる結果を、近い将来皆様にご報告することが出来ると思います。



2台並べて使用します新たに導入した真白の保冷庫



たくさん収納出来、仕切り板が細かく可動できて便利です



研究機器とは思えないカッコイイ外観の高速冷却遠心機



中の白いボトルに試料を入れ、蓋をして回します

## 大里研究所のシンボルローズ Rose ORI 開花

大里研究所のある岐阜県大野町は、日本一のバラの苗生産地として知られています。地元のバラ苗生産者のサンローズさんの協力を得て、Rose ORI (Osato Research Institute) を開発。2011年5月にRose ORIが花を咲かせてくれ、品種登録をしました。Rose ORIは、大里研究所の名前をもつだけでなく、大里研究所の研究テーマでもある予防

医学と深く関わる酸化ストレスの原因となる、活性酸素種ROSを終わらせるEndなどの意味を持っています。

ROSE ORI : Reactive Oxxygen Species End by Osato Research Institute

2012年よりRose ORIは販売を開始しました。

Rose ORIについてのご質問は、大里研究所まで。



咲き始めは真赤なRose ORI。見る者の目を奪います



爽やかなかおりは、天然のバラ香水そのものです



真赤から赤紫色に。そして、最後には淡い紫色へのうつろいは素敵です

## 肝硬変患者における酸化損傷に対するビタミンEとパパイア発酵食品の影響

【研究者名】 Marotta Francesco, Hepato-Gastroenterology Dept., S. Giuseppe Hospital, Milan, Italy  
 【研究機関】 Hepato-Gastroenterology Dept., S. Giuseppe Hospital, Milan, Italy  
 【掲載雑誌】 Journal of Gastroenterology and Hepatology 22: 697-703 (2007)

肝臓は、酸化による細胞損傷およびDNA変異誘発の最も影響を受けやすい臓器の一つである。また、酸化による細胞損傷はC型肝炎の初期症状を引き起こし、発がんの可能性を高める。そこで、C型肝炎ウイルス(HCV)由来の肝硬変患者に対し、新しい抗酸化剤/免疫調整剤であるパパイア発酵食品(FPP、大里研究所、岐阜(日本))の影響について試験を行った。

肝細胞に含まれる酵素で、損傷組織や損傷の程度を示す指標であるトランスアミナーゼ値が通常の2倍以下(アラニンアミノトランスアミナーゼ(ALT)<80IU/l)で食事摂取、栄養状態および血中鉄濃度について評価したHCV由来肝硬変の患者50人(平均年齢62歳、年齢54-75歳)を、6ヶ月間、就寝前にFPPを9g/日摂取するFPP摂取群と、強い抗酸化作用を持つビタミンEを900IU/日を摂取するビタミンE摂取群に無作為にグループ分けした。また、ビタミンE摂取をしておらず年齢や性別が釣り合った健康な10名をコントロール群とした。各グループのレドックス状態(GSH、GSH-Px、GSSG、MDA)、血漿α-トコフェロール、循環白血球DNAの8-OHdG、免疫や炎症、生体防

御に関連している血清中のサイトカインレベルについて毎月測定した。肝硬変の患者は健康者と比較し、レドックスバランスが著しく崩れており(抗酸化のマーカーは低く、酸化ストレスのマーカーは高い)( $p < 0.005$ 対コントロール群)、白血球中の8-OHdG量が明らかに高い値を示す( $p < 0.01$  図1参照)。また、腫瘍壊死因子であるTNF-αとTNF-αの可溶性p75受容体(TNF-αRII)のレベルは、高い傾向を示す( $p < 0.001$ 対コントロール群 図2参照)。

FPP摂取群、ビタミンE摂取群共に、全体としてトランスアミナーゼ値に影響はなかった。しかしながら、ビタミンEの摂取はビタミンE欠乏症グループに限り、ALT値をほぼ正常化させた。

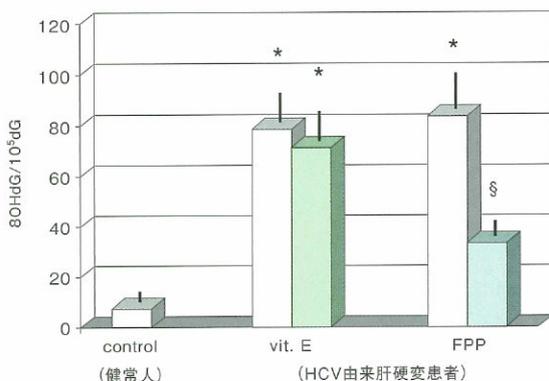
レドックス状態の有意な改善は、ビタミンE摂取群とFPP摂取群共に見られた( $p < 0.05$  表1参照)が、FPP摂取群の方が著しく8-OHdGを有意に減少させ( $p < 0.05$  図1参照)、TNF-αとTNF-αRIIを有意に下げサイトカインバランスの改善が見られた( $p < 0.05$  図2参照)。これらのデータはC型肝炎患者にとってFPPが抗酸化剤/免疫調整剤として有用な役割を果たすことを示唆する。

表1: ビタミンE及びFPP摂取によるHCV由来肝硬変患者でのレドックス状態

Parameter	コントロール群	ビタミンE摂取群		FPP摂取群	
		ベースライン	6ヶ月後	ベースライン	6ヶ月後
GSH (μmol/L)	972±52	561±34	786±69*	521±54	713±72*
GSSG (μmol/L)	29±3	26±4	27±5*	29±4	27±8*
GSH/GSSG ratio	33.5	21.6	29.1*	18.0	26.4*
MDA (μmol/L)	1.1±0.3	3.2±0.6	1.7±0.2*	3.4±0.5	1.9±0.2*
α-トコフェロール(μmol/L)	29.2±1.2	14.4±0.7	23.8±0.3*	15.6±0.6	15.9±0.8*

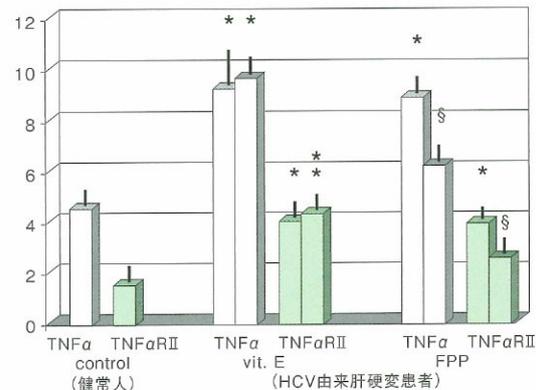
\*P < 0.05 vs ビタミンE 摂取群. Values shown as mean ± SD.

(図1 白血球中8-OHdGにおけるFPPの影響)



\*p<0.001対コントロール群 § p<0.05ビタミンE群とコントロール群

(図2 腫瘍壊死因子(TNF)およびTNF受容体II型(RII)におけるFPPの影響)



\*p<0.001対コントロール群 § p<0.05ビタミンE群とコントロール群

## 健康な高齢者のレドックスステイタスとDNA損傷へのFPPの影響およびGSTM1遺伝子型との関係

【研究者名】FRANCEDO MAROTTA, MARK WEKSLER, YASUHIRO NAITO, CHISATO YOSHIDA, MAYUMI YOSHIOKA, AND PAOLO MARANDOLA  
 【研究機関】Hepato Gastroenterology Unit, S. Giuseppe Hospital, Milano, Italy  
 【掲載雑誌】Ann. N. Y. Acad. Sci. 1067: 400 - 407 (2006)

グルタチオン・S-転移酵素Mu1 (GSTM1) の遺伝子多型は、肺癌や口腔癌など、喫煙と関連する各種の癌の発症リスクに深く関連していることが知られている。

GSTM1とは活性化した発がん物質を解毒する酵素を発現するヒトの遺伝子で、GSTM1遺伝子を持つ型(GSTM1(+))とGSTM1遺伝子を持たない欠損型(GSTM1(-))の2種類に分けられ、GSTM1(-)遺伝子型である様々な人種の中でもコーカサス系の白人や日本人、白人系アメリカ人では人口の約半数の人がGSTM1(-)の遺伝子を持つとされる。GSTM1(-)では発がん物質を解毒出来ないため発がん性物質がたまり、これが細胞内にある遺伝子の塩基配列を変化させ、がん細胞を作るのではないかと考えられている。また、DNA付加体の形成および細胞遺伝学的損傷を増加させることが示されている。本研究は加齢によって起こる可能性が高い異常なレドックス状態に対し、抗酸化物質でありNO調整作用を持つパパイア発酵食品(FPP)の影響について健康な高齢者で試験した。GSTM1遺伝子型が及ぼす影響についても更なる洞察を行った。

過去に主だった病歴の無い54人の高齢者を無作為に2つのグループに分けた。Aグループはパパイア発酵食品(FPP)を、Bグループはプラセボ(フレーバーシュガー)を1日に9g経口摂取した。試験は、3カ月の摂取期間と6週間のウォッシュアウト期間によるクロスオーバー法で実施した。

血液サンプルは試験開始時と開始時から1ヶ月毎に採取し、一般的なパラメータの他、レドックス状態、循環白血球DNAの8-OHdGを測定した。またGSTM1の多型性解析についても同様に行った。

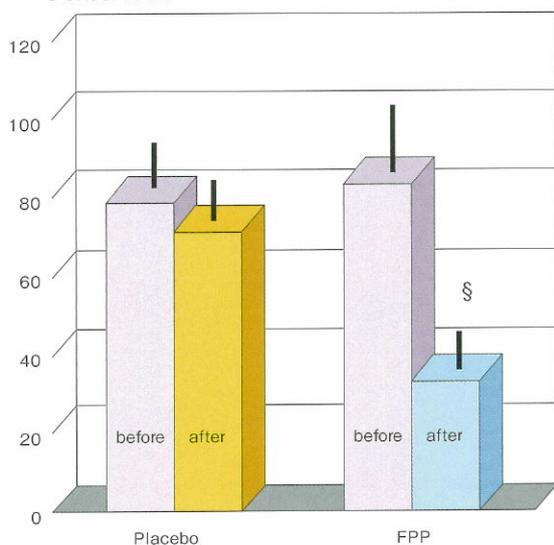
被験者54人中、GSTM1(-)である人の割合は、Aグループで40%、Bグループで46%であった。

GSTM1(-)の喫煙者は、化学発癌物質の暴露指標であり遺伝子変異に直接的に関与する血漿中DNA付加体と、活性酸素によるDNA損傷度合いを示す指標である白血球中の8-OHdGの値がGSTM1(+ )の喫煙者に比べて顕著に高かった( $p < 0.01$ )。

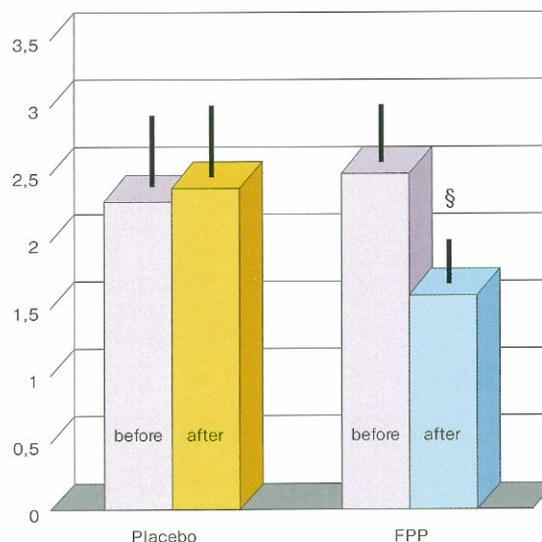
GSTM1(-)の人に限った結果ではあったが、1日の喫煙量とDNA付加体との間に弱い相関性が見られ( $r: 0.61, p < 0.05$ )、また抗酸化物の濃度とも相関性が見られた( $p < 0.01$ )。

FPPを摂取したGSTM1(-)グループの抗酸化能は強化され( $p < 0.01$  vs. A)、GSTM1遺伝子型に関わらず血漿DNA付加体は改善された。GSTM1(-)グループのみではあるが、FPPを摂取することで白血球中の8-OHdGが下がった( $p < 0.01$  vs. A)。(図1参照)これらの予備的なデータにより、抗酸化能が欠乏している高齢者においても、FPPが抗酸化能を改善できる有用な栄養補助食品であることが示され、過去の介入試験の矛盾した結果の説明に役立つであろう。

(図1 GSTM1(-)の被験者における8-OHdGの変化)  
8-OHdG/ $10^5$ dG



(図2 すべての被験者におけるDNA付加体の変化)  
DNA adducts/ $10^6$  nucleotides



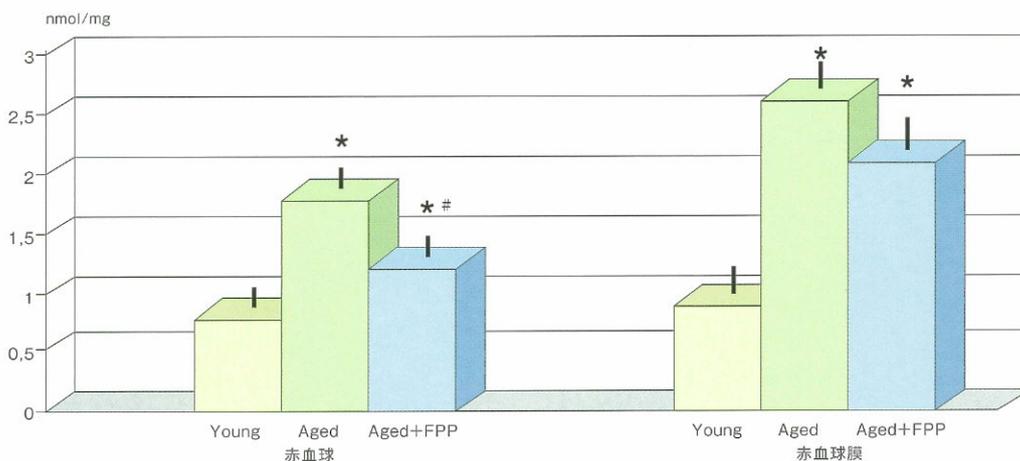
酸化ストレスが赤血球に及ぼす影響と加齢との関係：  
機能性食品介入の見地から

【研究者名】 F. MAROTTA, K. PAVASUTHIPAISIT, C. YOSHIDA, F. ALBERGATI, and P. MARANDOLA  
 【研究機関】 G.A.I.A., Age-Management Foundation, Pavia, Italy  
 【掲載雑誌】 REJUVENATION RESEARCH Volume9, Number2 (2006)

赤血球と赤血球膜は加齢との関係を研究する上で適した生体システムである。なぜなら細胞膜の不飽和脂肪酸やアミノ酸、DNAヌクレオチドはフリーラジカルの標的として示されるからである。さらに最近の研究では、数多くの慢性炎症疾患および変性疾患における生体膜への酸化損傷の影響が指摘されている。加齢による膜成分の明らかな変化は赤血球で報告されていないが、血小板と赤血球における毒性を持つラジカルであるペルオキシナイトライトと関与した損傷は、加齢に伴う神経変性疾患と関係している。また、高齢者と高齢動物から赤血球が酸化的ストレスに対して非常に敏感であり、酸化損傷を受けた赤血球の感受性が老化進行中に変化することから、本研究の目的は、この現象が特定の栄養供給により受ける影響を評価することである。健康な高齢者(平均年齢68歳 幅62-75歳)12名を年齢と生活習慣が釣り合うように、抗酸化剤でありNO調整機能を持つパパイア発酵食品(FPP)を1日9g、4週間摂取するグループ(FPP摂取群)とプレバースュガーを摂取するグループ(プラセボ摂取群)の2つに分け、抗酸化状態(脂質ヒドロペルオキシド、 $\alpha$ -トコフェロール)、年齢別赤血球分画(MCV、HbA1c)、酸化脂質ストレステスト(マロンジアルデヒド(MDA)、スーパーオキシド・ディスムターゼ(SOD)活性)、総脂質量(リン脂質、コレステロール)、赤血球ゴーストたんぱく質、NO合成酵素(NOS)濃度について測定した。

また若年者(平均年齢31歳 幅23-34歳)8名を若年層コントロール群とした。  
 赤血球(RBC)膜における $\alpha$ -トコフェロールやタンパク質/脂質組成について、年齢や摂取群の間に違いは見られなかった。またSODレベルも年齢差や摂取群による違いは見られなかった。  
 高齢者の赤血球、赤血球膜共に脂質過酸化の指標であるMDA濃度は高く、また赤血球ではNOS濃度が高かった( $p < 0.05$ 対 若年層コントロール群)が、赤血球膜はさておき、赤血球中のこれらの指標は、FPP摂取により有意に下がり、健康な若年層コントロールに近い値まで回復した。FPPを摂取することにより体内機能の衰えを防ぐことができた( $p < 0.01$  図1参照)。  
 赤血球と赤血球ゴーストは、クメンヒドロペルオキシドの存在下で脂質過酸化への感受性は強められた( $p < 0.01$ 対 若年層コントロール群)が、FPPを摂取することによって無傷赤血球は顕著に保護された( $p < 0.05$ )。  
 これらの予備的なデータは、抗酸化剤でありNO調整機能をもつFPPが赤血球の酸化ダメージを顕著に予防することを示唆していると共に、加齢や慢性化、変性疾患に対し有用な武器となり得るものであることを示している。

(図1 クメンヒドロペルオキシド酸化ストレステストを用いた無傷赤血球(左)と赤血球膜(右)における赤血球中マロンジアルデヒドへのFPPの影響)



\* $p < 0.01$  vs young; #  $p < 0.05$  vs aged without FPP  
 Young: 若年層コントロール群 Aged: プラセボ群 Aged + FPP: FPP摂取群

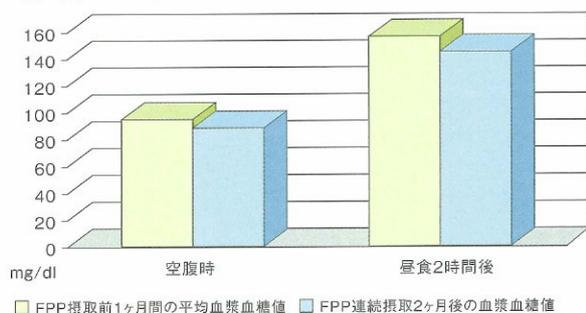
## 2 型糖尿病に対するFPPの影響

【研究者名】 C. Danese, D. Esposito, V. D' Alfonso, M. Cirene, M. Ambrosino, M. Colotto  
 【研究機関】 Department of Clinical Science, university "La Sapienza", Rome, Italy  
 【掲載雑誌】 La Clinica Terapeutica 2006;157(3):195-198

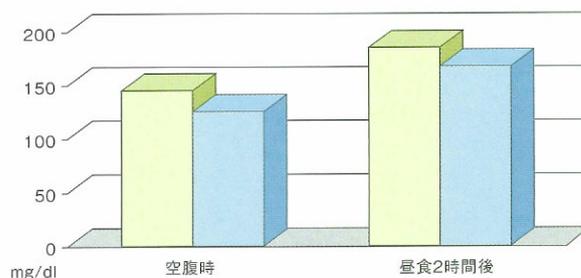
FPPは抗酸化作用を持ち、DNAや体内組織の酸化ダメージを防ぐ働きを持つ天然由来の健康食品である。この研究の目的はFPPを使用したときの、血漿血糖値の低下について可能性を検証することである。糖尿病治療薬グリベンklamidによる治療を受けている25人の2型糖尿病患者(女性13人、男性12人)と健康な25人(女性16人、男性9人)に2ヶ月間昼食時に3gのFPPを摂取させた。2ヶ月間のFPP

Pの摂取により健康な人も2型糖尿病患者も血漿血糖値が有意に低下したという結果が得られた。この血糖低下作用によって、経口糖尿病治療薬の量を抑えることができた(患者のうち一人は治療の必要がなくなった)。本研究によってFPPの摂取が2型糖尿病の治療の補助剤として有用であると示された。

(図1 健康人の血糖値の変化)



(図2 2型糖尿病患者の血糖値の変化)



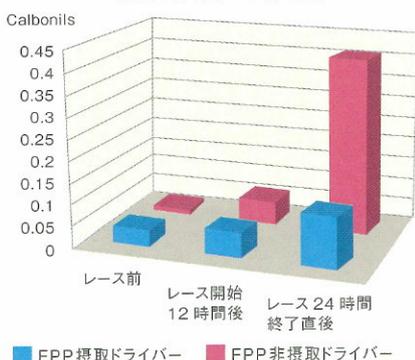
## アストンマーティンレーシング ル・マン 2007 24 時間レース中の3人のドライバー (DBR9 N°009) の酸化ストレス評価

【研究者名】 Catherine GARREL, Okezie I Aruoma, Harparkash Kaur  
 【研究機関】 Dept. of Biology, Univ. of Grenoble, Touro College of Pharmacy, New York, USA, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London, UK

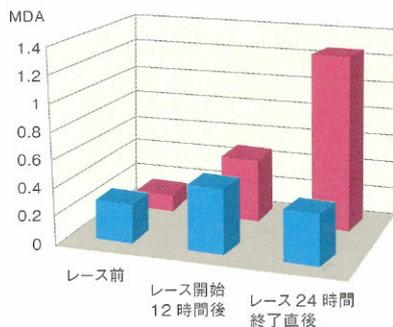
Le Mans24時間レースは1台の車を3人のドライバーが2時間交代で挑む。今回、アストンマーティンレーシングのDBR9 N°009の3人のドライバーのうち、2人にFPPを摂取してもらい、レース直前、レース開始12時間後、24時間レース終了後のそれぞれの尿を採取し、カルボニル化タンパク質、MDA、TBARSの分析を行った。すべての指標の値は、3人のドライバー全員で24時間レース中に増加し、24時間のカーレースが心身を疲労させることを示した。しかし、FPPを摂取した2人のドライバーの結果は、FPPを摂取しなかったドライバーと比較して、FPPが有意に酸化ストレスを防いでいると示した。AMR DBR9 N°009の車に乗るドライバーが3人で、被験者の数が少ないとされるかもしれないが、レースを行った後の、FPP摂取ドライバーと非摂取ドライバーの酸化ス

トレスの指標の変化の違いは重要視されるものである。また、FPP非摂取ドライバーの酸化ストレス指標の値は、レース前には3人の中で一番低かったが、レース後には一番高かったということも注目される。その違いは、より高い酸化ストレスが非摂取ドライバーを襲っているということで、MDAで2.5倍、TBARSで2倍という値は細胞膜脂質(細胞膜の主成分)がより強く酸化を受けていることを示し、カルボニル化タンパク質が5倍であったことから細胞のタンパク質(細胞や酵素の構造の主な成分)がより強く酸化を受けていることが示された。FPP摂取ドライバーは疲労が少なく、また、レース中、レース後の心身疲労からより早く、より良く回復することを実感した。ちなみにN°009はアストンマーティンにとって48年ぶりのLe Mansの優勝をもたらした。

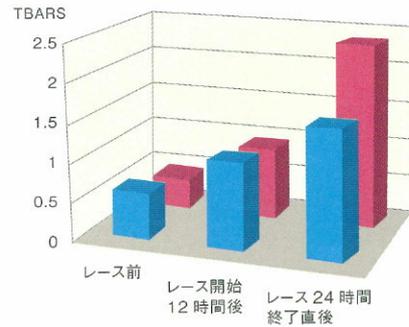
カルボニル化タンパク質の変化



MDAの変化



TBARSの変化



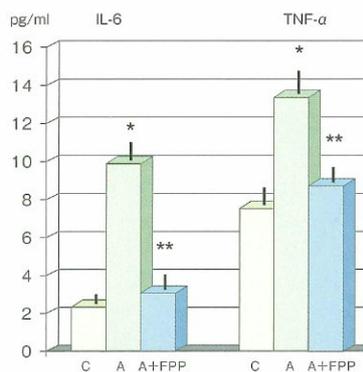
## 加齢に対する栄養学的対策 ヒートショック蛋白とインターロイキン-6多型に関連する炎症因子を対象として

【研究者名】 F. MAROTTA, K. KOIKE, A. LORENZETTI, Y. NAITO, F. FAYET, H. SHIMIZU, AND P. MARANDOLA  
 【研究機関】 G.A.I.A. Age-Management Foundation, Pavia, Italy  
 【掲載雑誌】 Ann. N.Y. Acad. Sci. 1119: 196-202 (2007)

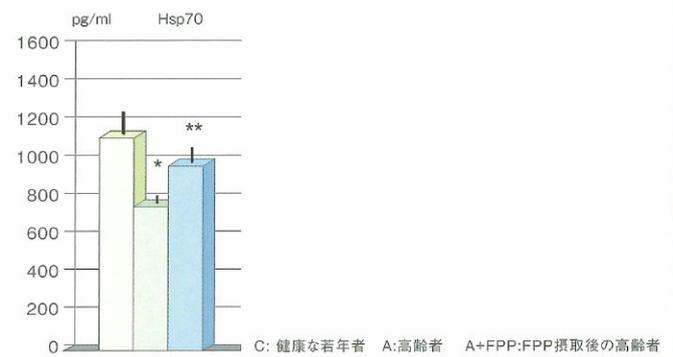
加齢が進行すると、血漿/血清においても、サイトカインや肺炎急性期タンパク質群のような炎症伝達物質のレベルが2~4倍増加することが知られている。本研究では、健康な高齢者における炎症性物質と遺伝子多型、そしてFPPの影響を評価した。40人の健康な高齢者を、一般的な健康診断によってグループ差の無い2つのグループに分け、一方のグループにはFPPを9g/日、経口で摂取させ、もう一方には同量のプラシーボを摂取させた。試験はクロスオーバー法で3ヶ月間の摂取期間にて行い、6週間のウォッシュアウト期間を摂取期間の間に設けた。10人の健康な若年者の数値をコントロールとして使用した。血液の酸化還元状態レベルの測定、炎症性サイトカイン、高感度CRP (C

反応性蛋白質)、血清70kDaヒートショック蛋白(Hsp70)濃度と共にインターロイキン-6(IL-6)プロモーター-174 G/C の遺伝子の多型の検出を行った。サイトカインであるツモールネクロシスファクター- $\alpha$  (TNF $\alpha$ )とIL-6は、高齢者で高い値が示された(p<0.05対若年者コントロール)。-174G/Cを持たないグループにおいては、Hsp70の濃度は炎症マーカーと逆相関を示した(r = 0.62, p<0.05)。FPPの摂取は、Hsp70の上昇(p<0.05)と共に、炎症因子を正常化させた(p<0.05)。これらより、健康な高齢者、特に-174G/Cを持っていない場合において、Hsp70を誘導し、炎症誘発性因子の遺伝子発現量を減らす役割をもっていることが示唆された。

(図1 高齢者に対するFPP投与によるIL-6、TNF $\alpha$ の変化)



(図2 高齢者に対するFPP投与によるHsp70の変化)

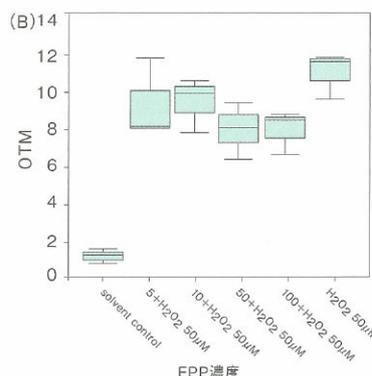
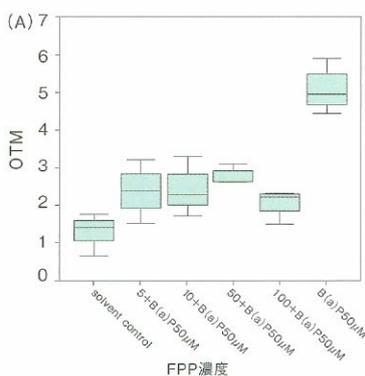


## 酸化的損傷、MAPキナーゼ誘導と細胞毒性を有するベンゾ[a]ピレンの変性に対するパパイア発酵食品の分子的影響

【研究者名】 Okezie I Aruoma, Renato Colognato, Ilaria Fontana, Joanne Garlton, Lucia Migliore, Keiko Koike, Sandra Coecke, Evelyn Lamy, Volker Mersch-Sundermann, Innocentia Laurenza, Luca Benzi, Fumihiko Yoshino, Kyo Kobayashi, Masaichi-Chang-il Lee  
 【研究機関】 Faculty of Health and Social Care, London South Bank University, UK  
 【掲載雑誌】 BioFactors 26 (2006)147-159

加齢、癌、循環器疾患、神経変性疾患を含むいくつかの生物学的・病理学的プロセスが、酸化ストレスおよびニトロソ化合物のストレスのメカニズムにより促進され続けるということは、そのプロセスがフリーラジカル・スカベンジャーや抗酸化物質による治療により緩和される可能性があるのではないかという説の有効性を強めてきた。本研究ではFPPのH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>による酸化ダメージ調整機能を、ラットの褐色細胞腫(PC12)細胞を用いて調査した。H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で処理する前にFPP(50 $\mu$ g/ml)で前処理した細胞は、生存率および形態、形状の維持が有意に増加した。FPP濃度10 $\mu$ g/ml以上でDNAダメージの有意な減

少(p $\leq$ 0.05)が認められた。同様にベンゾ[a]ピレンに対しても、FPPで処理した細胞ではDNAダメージを減少させた。また、ウエスタンブロット法により、FPPがERK1/2、Aktおよびp38のリン酸化状態を抑制する可能性を分析した結果、FPPは、ERK、Aktおよびp38の活性を調整する可能性を示し、特に250 $\mu$ M H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>で誘導した場合のp38のリン酸化の減少は顕著であった。これらの結果は、FPPが酸化損傷を調整できることを示唆しており、体の中の神経変性疾患に対する予防の免疫潜在力がFPPによって促進されるという考え方を支持する。



(A) FPP (5-100 $\mu$ g/ml)で24時間処理した後にベンゾ[a]ピレンで24時間処理を行ったHepG2細胞のオリブ・テイル・モーメント(コントロール溶液=2回蒸留し滅菌した水)。

(B) FPP (5-100 $\mu$ g/ml)で24時間処理した後にH<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (50 $\mu$ M)で30分処理を行ったHepG2細胞のオリブ・テイル・モーメント(コントロール溶液=2回蒸留し滅菌した水)。

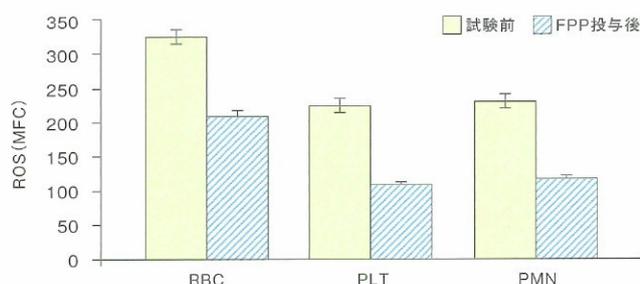
## β-サラセミア患者及びマウスの血液細胞に対する レドックス制御物質としてのパパイア発酵食品

【研究者名】 Johnny Amer, Ada Goldfarb, Eliezer A. Rachmilewitz and Eitan Fibach  
【研究機関】 Departments of Hematology, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem,  
【掲載雑誌】 La Clinica Terapeutica 2006;157(3):195-198

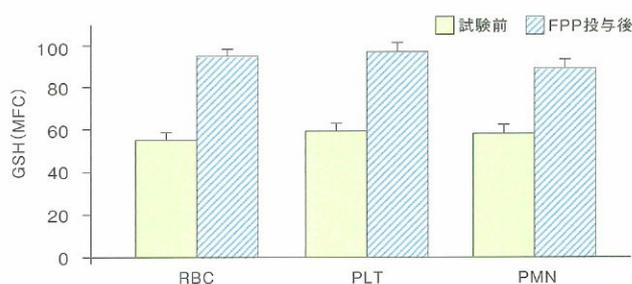
βサラセミアや鎌形赤血球貧血といった異常βヘモグロビン症における多くの病理学的な症状は、酸化ストレスにより引き起こされる。我々は、FPPの抗酸化作用を試験した。自然発生とH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>によって誘導されるDCFの酸化反応はどちらも、FPPによって用量依存的に減少した。我々は、in vitroでのβサラセミア患者の血液細胞での試験において、FPPが赤血球(RBC)、血小板(PLT)、多形核白血球(PMN)のグルタチオンの濃度を上昇させ、それらの活性酸素種、膜脂質過酸化、

フォスファチジルセリンの表出を抑制することを、フローサイトメトリーを用いて示した。サラセミアマウス(50mg/経口/日、3ヶ月)と、患者(3g×3回/日、3ヶ月)に対するFPPの経口投与では、前述の全てのパラメーターにおいて酸化ストレスの減少が認められた(マウスp<0.001、患者p<0.005)。これらの結果は、抗酸化物の効果を持つFPPが、重症のサラセミアにおいて酸化ストレスによって引き起こされる症状を緩和する可能性を示唆している。

(FPP摂取による血液細胞内のROSの減少)



(FPP摂取による血液細胞内のGSHの上昇)

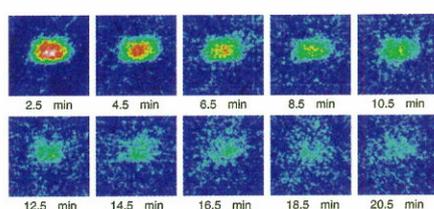


## ESRイメージとL-バンドESR分光法を用いたSHRラット脳の 酸化ダメージにおけるパパイア発酵食品(FPP)の作用の評価

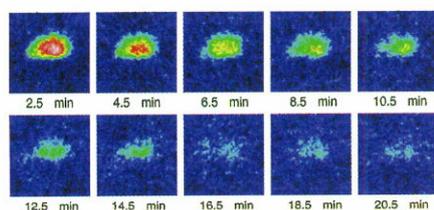
【研究者名】 Fumihiko Yoshino, Masaichi-Chang-il Lee, Kyo Kobayashi, Yuki Hayashi, Okezie I Aruoma  
【研究機関】 Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Touro College of Pharmacy, USA  
【掲載雑誌】 Journal of Functional Foods 1(2009) 375-380

加齢や心疾患、神経疾患を含む生物学的、病理学的なプロセスには、活性酸素や活性窒素のストレスによるタンパク質等の機能障害のメカニズムが大いに関与している。生体における抗酸化機能を持つ食品の有益性の示唆は高まり続けているが、信頼できる評価法はまだまだ限られている。本研究では、MC-PROXYL(血液-脳関門を透過するスピンプローブ)の分布を2D ESRイメージとして再現し、SHR脳内でのレドックス制御にパパイア発酵食品FPPが発揮する能力を評価することができた。FPPを50mg/ラット1体/日で5-7ヵ月餌に混

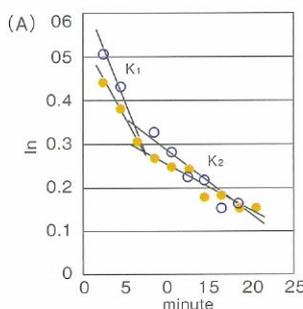
ぜて与えることで、ラット脳内のMC-PROXYLの代謝が促進され、FPPがSHR脳内で誘導されるレドックス防御反応を活発にしたことを示唆した。この点からin vivoでの、生体を傷つけない非侵襲的評価法として、脳において、活性酸素や活性窒素によって引き起こされる損傷を制御する補完薬としての、神経疾患の予防の可能性を評価できる方法を示すことができた。



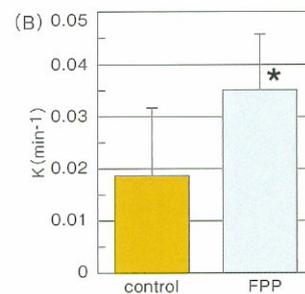
SHRラット脳におけるMC-PROXYL代謝のESRイメージ。白→赤:シグナルが強い;フリーラジカルが多く発生している。時間経過とともに代謝され、拡散しながら、青→紫:シグナルが弱くなる。



FPPを与えた後のSHRラット脳におけるMC-PROXYL代謝のESRイメージ。FPPを与えないラットの脳と比較して、フリーラジカルの代謝が早く、拡散も少ない。



(A) SHRラット脳におけるMC-PROXYL代謝のESRシグナル強度の減少を示す。通常のMC-PROXYL代謝(●), FPPを与えた場合のMC-PROXYL代謝(○), FPPを与えたラットの脳のほうが、MC-PROXYLを代謝するスピードが速い。



(B) 7ヶ月FPPを与えた後のMC-PROXYL代謝率。長期間の摂取によりMC-PROXYLが減少するスピードがさらに速くなった。平均±SEM(n=3-6)。\*p<0.05 vs. control.

## 重度と中程度βサラセミア患者およびE-βサラセミア患者に対するパパイヤ発酵食品摂取における赤血球の酸化ストレスの改善

【研究者名】 Eitan Fibach, Ee-Shien Tan, Saumya Jamuar, Ivy Ng, Johnny Amer and Eliezer A. Rachmilewitz  
 【研究機関】 Department of Hematology, Hadassah – Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel  
 【掲載雑誌】 PHYTOTHERAPY RESEARCH Phytother. Res. 24, (2010)

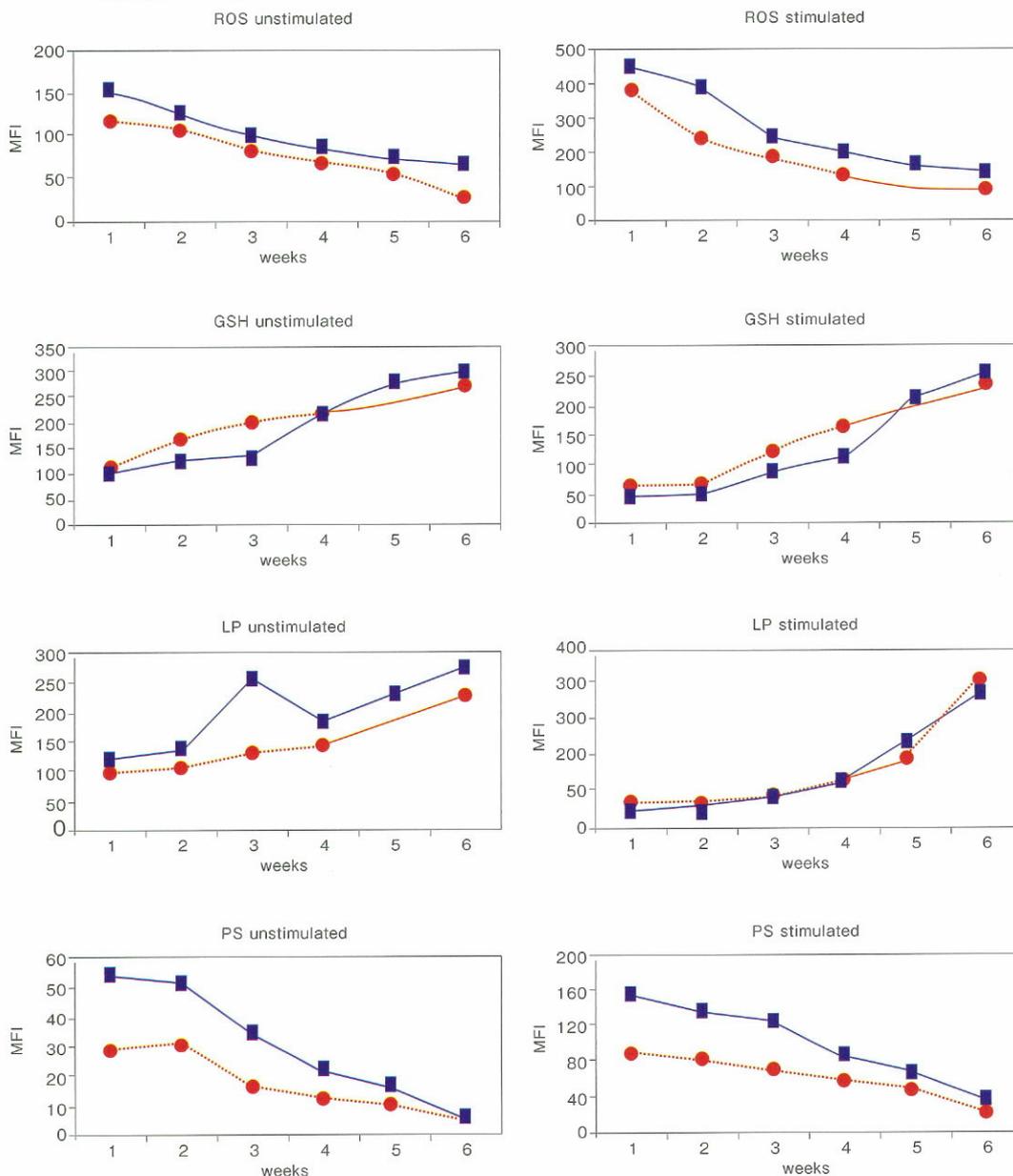
βサラセミア (thal) や鎌形赤血球貧血といった異常βヘモグロビン症は、βグロビン遺伝子の突然変異による一次欠陥である。しかしながら、病態の多くには酸化ストレスが介在している。カリカパパイヤの発酵によって作られている自然の健康食品であるパパイヤ発酵食品 (FPP) は、in vitro と in vivo 両方において酸化ストレスを制御することが示されている。我々は、イスラエルの重度のβ-thal と中程度のβ-thal の患者およびシンガポールのE-β-thal の患者という2つのβ-thal 患者グループにおいてFPPの作用を試験した。結果はどちら

のグループにおいても、FPP摂取により赤血球 (RBC) 中の還元グルタチオン (GSH) 量が増加し、活性酸素種 (ROS)、膜過酸化脂質、外在するフォスファチジルセリン (PS) が減少することが示唆された。また血液学的な指標としては有意ではなかったが、酸化状態の改善が示された。赤血球系のターンオーバーが比較的ゆっくりであることから、期待する最終的な結果を得るためには、恐らく鉄キレーターと共に更なる長期的な継続摂取が必要であると考えられる。

(図1 FPP摂取による赤血球中の酸化ストレス指標の変化)

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>による刺激を受けていない細胞

H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>による刺激を受けた細胞



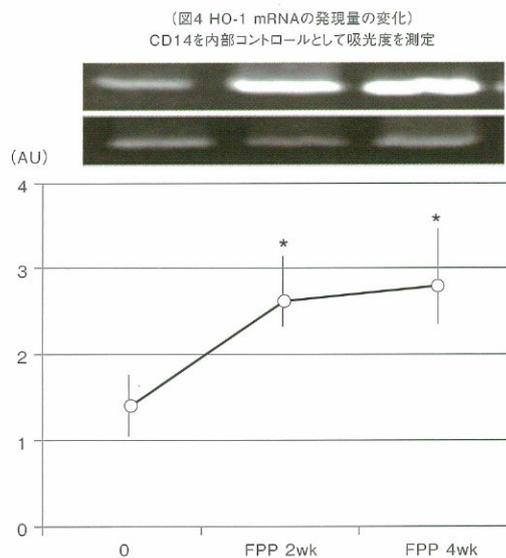
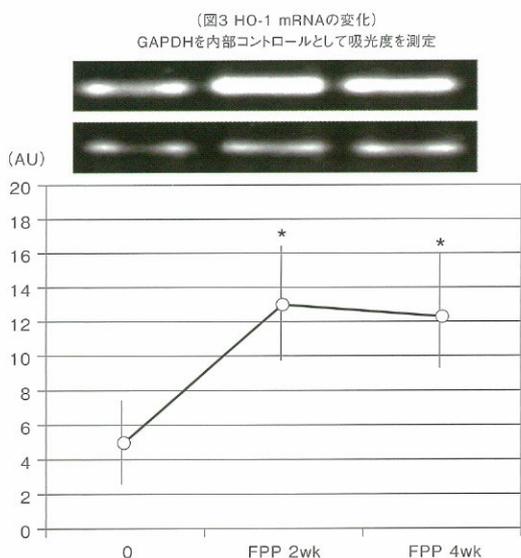
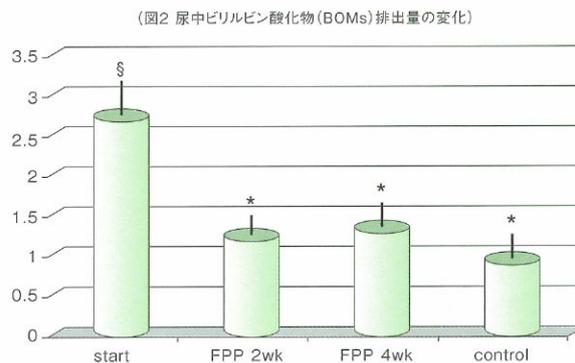
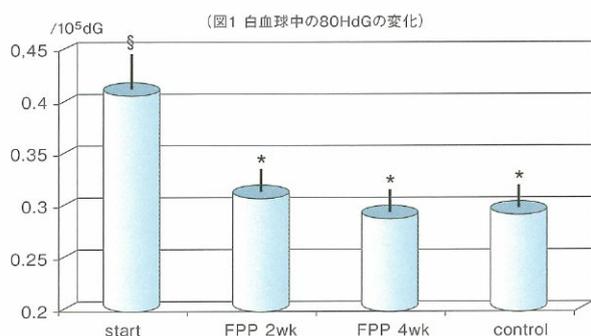
■:β-サラセミア患者 ●:E-βサラセミア患者

職業性ストレスにおけるレドックスバランスシグナル：  
栄養学的介入による改善

【研究者名】 Marotta F, Naito Y, Padirini F, Xuewei Xia, Jain S, Soresi V, Zhou L, Signorelli P, Zhong K, Polimeni A, Chui DH,  
【研究機関】 ReGenera research group, Milan, Italy  
【掲載雑誌】 Journal of BIOLOGICAL REGULATORS & Homeostatic Agents

社会的心理ストレスが、酸化ストレスを高めたり炎症メカニズムの引き金となったりするとともに、細胞ホメオスタシスのシステム全体の異常をきたす可能性があるというエビデンスが増えている。本研究の目的は、心理ストレスが酸化損傷を増加させるという研究結果の再現性確認とFPPが後生的な防御機構を誘導すると同時に核DNAの酸化損傷の増加を減らすことができるか究明することである。ストレスが多いライフスタイルであるにもかかわらず全般的に積極的な考えを持つ、運動習慣のない28人の男性と女性(年齢層:28-52)を被験者とし1ヶ月間9g/日(4.5gを1日に2回)FPPを摂取させた。血液は2週間目と4週間目に採取し、レドックスバランスとヘム・オキシゲナーゼ

(HO-1)遺伝子発現評価を行った。また、尿中のビリルビン酸化物(BOMs)を測定した。ストレス患者はレドックス状態と赤血球のMDAの増加、白血球の8OHdGの増加とBOMs排出量において有意な異常性を示した(p<0.05)。FPPの摂取は、試験2週間後にはそれらの値の正常化(p<0.05)とともにHO-1の有意な発現上昇を引き起こした。明確な精神病でなくても職業でストレスの多い生活それ自体が、酸化ストレスの増加に関与している可能性があることが確認され、レドックス調節に作用する機能性食品の摂取は、これらの症状で考慮される治療法の一つを担うかもしれない。



(表1 FPP摂取による赤血球中のレドックス状態とMDAの変化)

	SOD U/g Hb	GPX μmol NADPH /min/g Hb	MDA μmol/g Hb
健常群			
start	122.6 ± 21.2	40.4 ± 20.1	0.33 ± 0.15
2 weeks	119.8 ± 25.2	38.8 ± 9.9	0.38 ± 0.08
4 weeks	127.3 ± 24.3	34.9 ± 12.4	0.27 ± 0.10
ストレス患者			
start	166.9 ± 13.7§	25.5 ± 16.4§	0.67 ± 0.23§
FPP摂取後 2 weeks	159.7 ± 11.7§	22.9 ± 16.6§	0.39 ± 0.17*
4 weeks	129.9 ± 16.9*	44.7 ± 18.5*	0.32 ± 0.14*

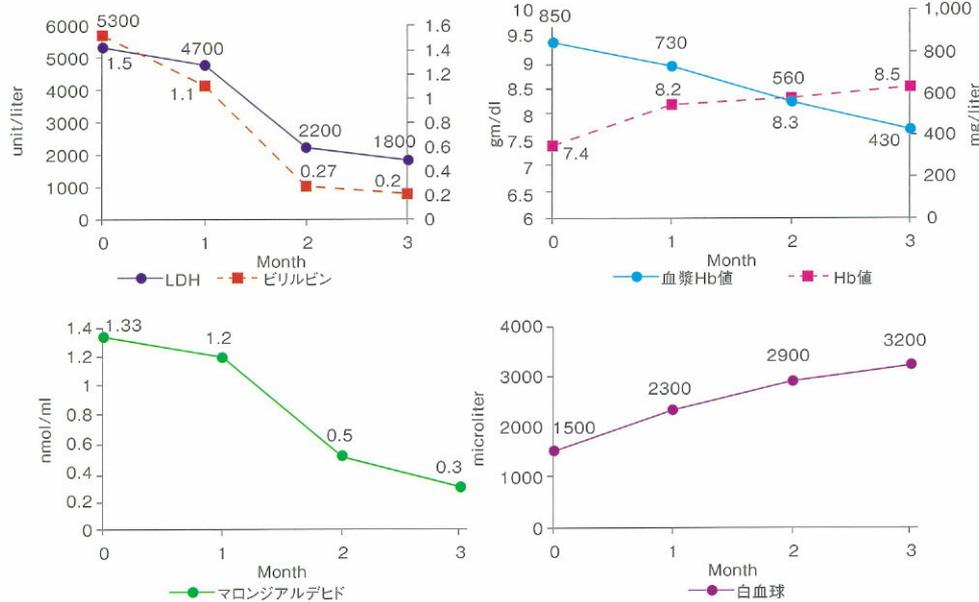
## PNH 患者に対する抗酸化サプリメント パパイア発酵食品の摂取による溶血の減少

【研究者名】 Hussam Ghoti, Hanna Rosenbaum, Eitan Fibach, Eliezer A. Rachmilewitz  
 【研究機関】 Department of Hematology, Hadassah - Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel  
 【掲載雑誌】 Ann Hemato(2010)89:429-430

1996年、36歳の女性が全身性虚弱と夜間血色素尿症の再発からPNHであると診断された。彼女は葉酸、鉄剤、ダナゾールを処方されたがHb値は～7.5 gm/dl、乳酸脱水素酵素(LDH)値は～2500 u/litで変化がなかった。FPPを摂取する以前は、貧血(Hb=7.4 gr/dl、MCV 95 fl)、白血球減少症(白血球(WBC)=1500/mcl)、LDH値最高 5300 u/l、間接的なビリルビン血症と高い血漿Hb値を示していた。FPP3gを1日3回、4か月間摂取させた。その結果赤血球中

のヘモグロビン値が増加し、すべての溶血反応の指標が有意に改善された。脂質膜酸化の生成物であるマロンジアルデヒド値は有意に低下し、それによる突然変異誘発性や白血病誘発性の危険性を減少させる可能性を示した。患者の病状においても、疲労が減少し運動能力が上昇するという改善が見られた。これらの結果は、PNH患者においてFPP摂取によって溶血と酸化ストレスの指標の有意な改善が誘導され維持されることを示した。

(3か月間のFPP摂取による溶血性および酸化ストレス指標の変化)



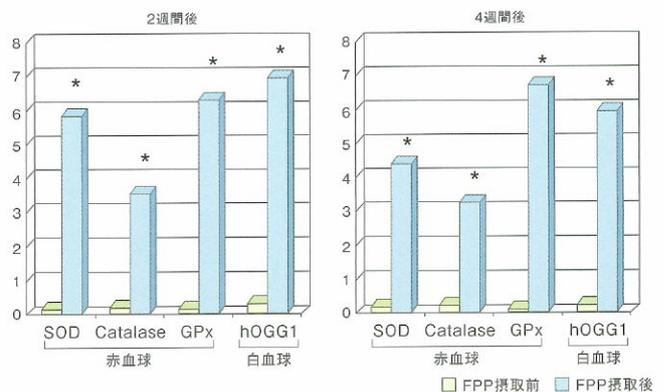
## 栄養補助食品による健康な人間におけるレドックス バランス調整遺伝子の発現：試験的研究

【研究者名】 Marotta F, Koike K, Lorenzetti A, Jain S, Signorelli P, Metugriachuk Y, Mantello P, Locorotondo N  
 【研究機関】 ReGenera Research Group, Milano, Italy  
 【掲載雑誌】 Rejuvenation Research Volume13, Number 2 (2010)

我々は、レドックスバランス調整遺伝子の発現におけるFPPの機能を試験した。被験者はサプリメントや栄養強化食品を使用していない11人の健康な非喫煙者、非飲酒者とした。レドックス状態は、1日6gのFPPの摂取前後における赤血球由来の指標(スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼ(GPx))、血しょう由来の指標(TBARS、MDA)および白血球のmRNA由来の指標であるDNA修復酵素(hOGG1)によって評価した。FPP摂取2週間後と4週間後、血しょうの指標においては、FPPによる変化は見られなかった(データは示さず)が、すべての遺伝子発現の指標において有意な発現増加が見られた(図1)( $p < 0.05$ )。発現増加は試験期間中しっかりと維持されており、このデータはGSTM-1とh-OGG-1の遺伝子型に関わらずあてはまった。転写後/翻訳後のタンパク質の修飾は確かに起こっており広範囲のより深い研究が待たれるとはいえ、このような予備的なデータは重要な酸化

還元酵素とDNA修飾酵素のmRNA量の改変を示しており、“ニュートリゲノミクス”と臨床現象を関連付けるならば、さらに深い見識を与えるであろう。

(図1 レドックスバランスに関する遺伝子発現量の変化)



### 糖尿病マウスの創傷マクロファージと創傷治癒促進における パパイア発酵食品経口投与の反応

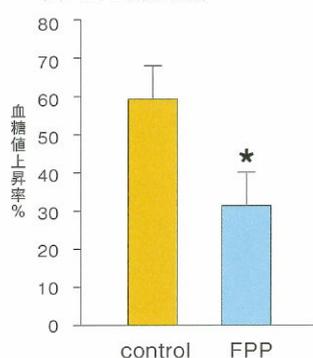
【研究者名】 Eric Collard and Sashwati Roy  
 【研究機関】 Comprehensive Wound Center,  
 Department of Surgery The Ohio State University Medical Center  
 【掲載雑誌】 Antioxidants & Redox Signaling. September 1, 2010: 599-606.

糖尿病による高血糖は脂質の代謝を促進しコレステロールの合成を促す。また糖尿病患者の血管ではSODタンパク質が減少して、NOの分解が進んでいる。NOの産生が低下すると血小板が内皮細胞へ粘着するようになり、またLDLコレステロール(悪玉コレステロール LDL:はLow Density Lipoprotein低比重リポ蛋白の略)が血液中に増加すると、コレステロールが血管壁の内膜に溜まってしまふ。その結果血液の通りが悪くなり、血栓ができやすく動脈硬化を促進さ

せる。そのため心筋梗塞や狭心症、また脳梗塞などの合併症の危険が増すことになる。

本研究では、糖尿病ラットに対して、FPP投与で創傷治癒が促進されることを検討し、8週間のFPPの経口摂取が、顕著な体重増加は起こさないうま、血糖の吸収を弱め(図1) 脂質像を改善したことを発見した。傷をつける前の8週間のFPP(0.2 g/kg体重)の摂取は、傷口の閉鎖、治癒に効果的であった(図2)。

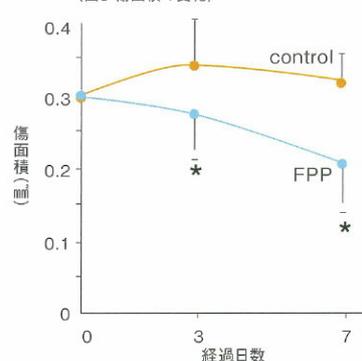
(図1 血中血糖値の変化)



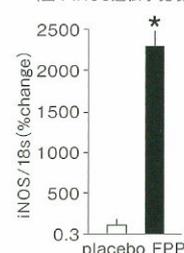
(図2 傷の大きさの変化)



(図3 傷面積の変化)



(図4 iNOS遺伝子発現の変化)



### 機能的食品パパイア発酵食品の応用と生物有効性

【研究者名】 Okezie I. Aruoma, Yuki Hayashi, Francesco Marotta, Pierre Mantello, Eliezer Rachmilewitz, Luc Montagnier  
 【研究機関】 Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Touro College of Pharmacy, New York, NY, USA  
 【掲載雑誌】 Toxicology 278(2010)6-16

FPPはカリカパパイアを酵母発酵させたサプリメントフードである。慢性および退行性の疾病(サラセミア、肝硬変、糖尿病、加齢等)状態や、運動効率における過去の研究では、免疫学的、血液学的、炎症性、脈管系そして酸化的ストレスダメージの指標を、FPPが低い方へ好転させることを示している。アルツハイマー細胞モデルにおいて、FPPによってβアミロイドの毒性の有意な低下を示したことで神経保護の潜在能力が評価された。c-Jun N末端キナーゼ(JNK:c-junリン酸化によって転写因子AP-1活性化を起こす酵素)やp38-MAPキナーゼ(MAPK:細胞のストレス応答に関与する細胞内シグナル伝達酵素)のような酸化的ストレスが引き起こすアポトーシスの経路は、炎症促進性のサイトカインによって優先的に活性化され、結果として酸化ストレスは細胞分化やアポトーシスを引き起こす。FPPはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>によって起きるp38タンパク質のリン酸化を低下させ、H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>起因性の細

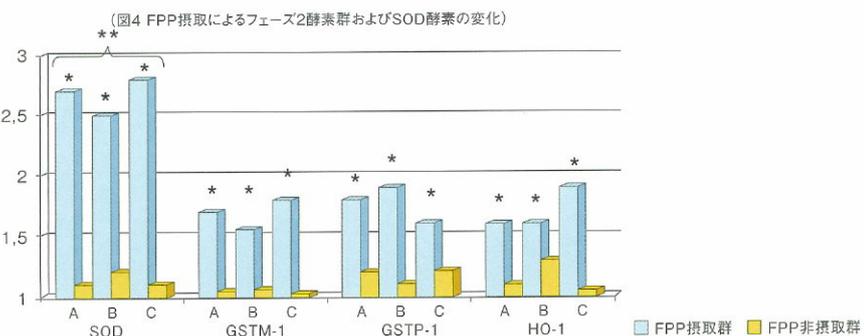
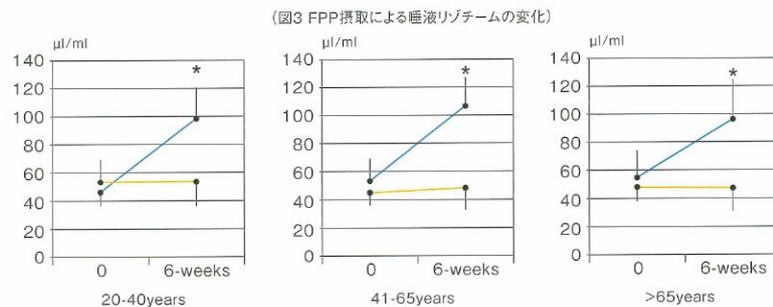
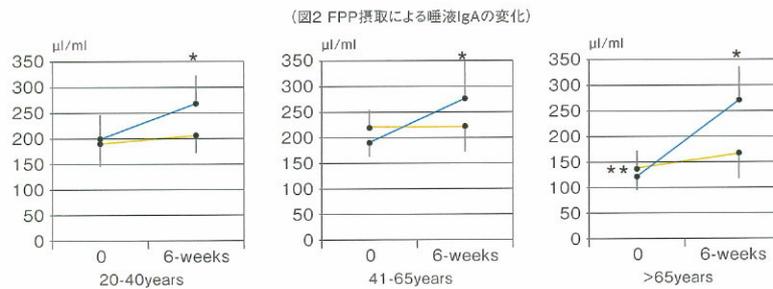
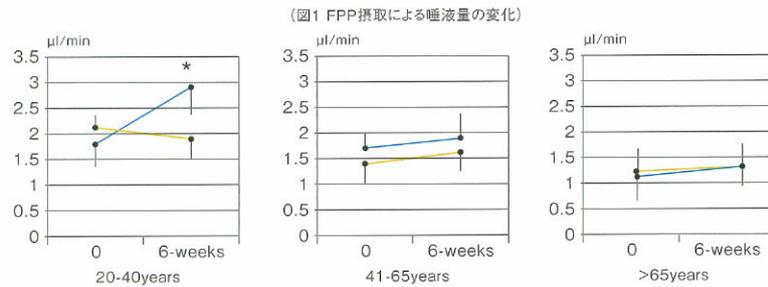
胞外シグナル制御キナーゼ、Akt、p38の活性を低下させる。FPPはH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>起因性のDNAダメージの増幅を抑え、またこの結果はベンゾ[a]ピレン処理した細胞において類似効果を得たことで確証を持った。これまでのFPPの研究において、PC12細胞に対する毒性が無かったのと同様に、HepG2細胞(ヒト肝腫瘍細胞株)に対しても遺伝子毒性効果は認められなかった。酸化的ストレスが引き起こす細胞ダメージと炎症は 種々の癌、糖尿病、関節炎、心血管機能障害、神経変性疾患(卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病等)、運動生理(効率的な運動を含む)や加齢に関連する。これらの状態が、抗炎症性、抗酸化性、粘膜レベルでの免疫賦活性、または抗酸化酵素の誘発性を示す機能的な栄養補助食品やここで例証したFPPのようなサプリメントフードによって改善されるかもしれない。

## 発酵機能食品は急性呼吸器疾患に対して潜在的有用性を持つか? 各年齢層の健康人におけるプラセボ対照クロスオーバー法臨床試験

【研究者名】 Marotta F, Naito Y, Jain S, Lorenzetti A, Soresi V, Carrera Bastos P, Tomella C, Yacav H.  
 【研究機関】 ReGenera research group, Milan, Italy  
 【掲載雑誌】 J Biology Regulator & Homeostatic Agents 掲載申請中

ウイルス性の疾病において活性酸素 (ROS) と活性窒素 (RNS) がウイルス性の肺障害のメディエーターとしての役割をしていることが研究により立証されており、したがって抗酸化物質が多くの様々な段階で作用することが期待される。本研究の目的は、一般的な季節性の呼吸器感染症に影響するとして知られている、いくつかの免疫関連の指標に対する抗酸化物質の栄養機能的なアプローチを試験することである。被験者は、90人のGSTM1 ポジティブで運動習慣のない健康人で構成し、A) 20-40歳; B) 41-65歳; C) 65歳より上の3つのグループに分類した。被験者は6週間、1日9gのFPPまたはプラセボを摂取した。1ヶ月間のウォッシュアウト期間を置き、次の1ヶ月間はクロスオーバー法で

試験した。指標の分析は、白血球数による一般的な血液検査、唾液の流量、分泌型免疫グロブリンA (IgA)、リゾチーム生産、および上気道細胞 (鼻洗浄液による) からのSOD酵素 (スーパーオキシドディスムターゼ) とフェーズ2酵素 (肝臓にある解毒酵素) の酸化還元酵素の遺伝子発現を測定した。結論として、1ヶ月間のFPPの摂取が、唾液IgAを増加させ、フェーズ2酵素群およびSOD酵素すなわち気道における最も重要な抗酸化物質を上昇させた。人間の気道におけるすべての呼吸性酸化的ストレスや、上気道ウイルス感染症 (URTI) の罹患率や重症度を減らす手助けになるかどうかということは、さらなる長期的な臨床研究において立証されることが期待される。



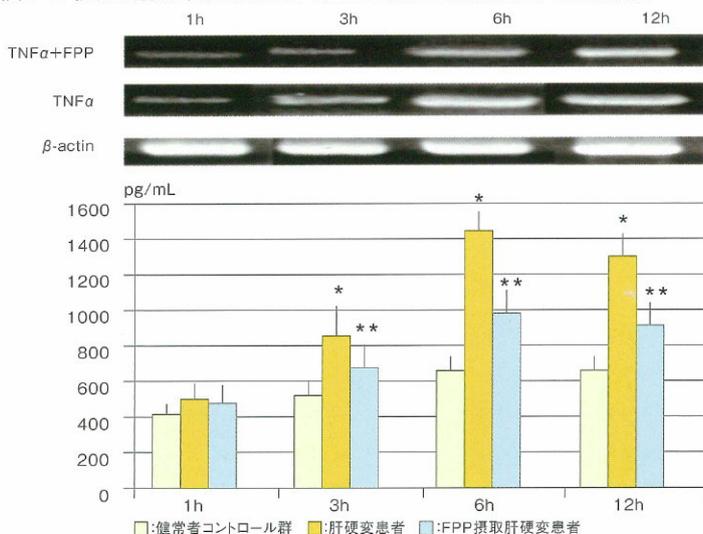
肝硬変患者の TNF- $\alpha$ とチオレドキシシンレベル  
に対する発酵機能食品による影響

【研究者名】 F. MAROTTA, D.H. CHU1, S. JAIN, A. POLIMENI, K. KOIKE, L. ZHOU, A. LORENZETTI, H. SHIMIZU and H. YANG  
【研究機関】 Re Genera research Group for Aging-Intervention, Milan, Italy  
【掲載雑誌】 Journal of Biological Regulator & Homeostatic Agents vol.25 no.1 37-45(2011)

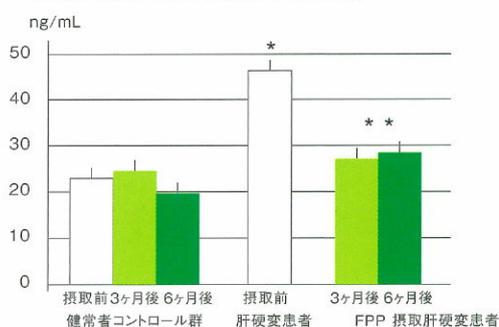
本研究の目的は、チオレドキシシン (Trx) 調整によるレドックスバランスおよび炎症反応を引き起こす単球の内因的感受性に対する機能性食品の与える影響について更なる洞察を得ることである。被験者は、肝硬変重症度A~Cに分類されC型肝炎ウイルス由来肝硬変患者32人で、偏りのないようにFPP摂取群とFPP非摂取群に分けた。患者は1日6gのFPPを6カ月間摂取した。被験者と年齢/性別が適合した健常群15人をコントロール群とした。患者から採血した血液によりTrx、レドックス状態 (GSH、GSSH、GSH/GSSG比率、4-HNE、 $\alpha$ -トコフェロール) を試験した。さらに分離した単球で、生体外でのLPS

誘導性TNF- $\alpha$ 産生とTNF- $\alpha$ m-RNAを試験した。コントロールと比較して肝硬変患者は血清中のTrxが有意に高かったが、FPPの摂取により健康なコントロール群と同程度までTrxが減少した (図2参照)。全ての肝硬変患者は異常なレドックスバランスを示し、重症度Cの患者10人は極度に低い $\alpha$ -トコフェロール値を示していた。FPPの摂取により $\alpha$ -トコフェロール値には変化が見られなかったが、レドックスバランスは有意に改善された。肝硬変患者のTNF- $\alpha$ 産生は、通常時間経過とともに上昇し、この影響は病気の進行が進んでいるほど顕著で $\alpha$ -トコフェロール値とも相関を示す。FPPの摂取により単球からのTNF- $\alpha$ 産生が抑制された。

(図1 FPP摂取3か月後の単球におけるTNF- $\alpha$ 産生の生体外LPS誘発試験とPCR電気泳動)



(図2 FPP摂取による肝硬変患者のTrxの変化)



無作為に選出されたモーリシャス人での糖尿病の  
バイオマーカーに見られた FPP の短期間摂取の効果

【研究者名】 Jhoti Somanah., et al.  
【研究機関】 ANDI Centre of Excellence for Biomedical and Biomaterials Research and Department of Biosciences University of Mauritius, Réduit, Republic of Mauritius  
【掲載雑誌】 Preventive Medicine (2012) 掲載申請中

臨床的証拠や細胞モデルは野菜や果物中心の食事の摂取と酸化ストレスとの間で臨床的証拠や細胞モデルとの関係は反比例を示しており、糖尿病やその合併症の管理に天然系抗酸化剤が適していることを示唆している。今回の無作為化臨床試験はモーリシャス バンブルムースにある心臓センターSSRNホスピタルでFPPを用いて行われた。2010年11月から2011年3月の間、多様な人種の新規糖尿病患者を対象に糖尿病のバイオマーカーと酸化状態について、FPPの短期間摂取の影響を確認した。14週間、1日にFPPを6g摂取することで、糖尿病の酸化ストレスにより悪化した器官の健康状態全般を改善することが出来た。

t-検定を使用し、FPP摂取群をコントロール群と比較試験した場合、炎症の度合いを示す指標であるC反応性蛋白レベルは有意に減少し(p=0.018)、LDL/HDL比率は大幅に変化し(p=0.042)、また尿酸レベルは有意に改善した(p=0.001)。分散分析(ANOVA)の結果でも、C反応性蛋白、LDL/HDL比率、尿酸、血清フェリチンレベルにおいて有意な差を示し、上記の結果を裏付けるものであった。FPPは、糖尿病やこれらの循環器疾患、神経疾患、そして炎症や酸化ストレスにより悪化したその他の疾患を管理する為の経済的負担の少ない新たな栄養補助食品としての可能性を示している。

表1:FPP摂取群とコントロール群における新規糖尿病モーリシャス人でのFPPの影響 試験前後のt-検定による有意差検定でのFPP摂取群とコントロール群の比較

バイオマーカー	FPP摂取群		コントロール群	
	F値	有意差	F値	有意差
LDL/HDL比率	4.393	0.042*	0.285	0.596
C反応性蛋白	6.078	0.018*	7.414	0.190
尿酸	12.550	0.001***	0.910	0.345

\*p<0.05, \*\*p<0.01, \*\*\*p<0.001

## FPP研究ディスカッション -放射線の人体への影響-

数多くのFPPの基礎、臨床研究を通して、大里研究所は長時間のフライトにより人体が放射線から受ける影響とそれに対するFPPの有用性に着目してきました。東京-ニューヨーク間なら飛行時間は約13時間。この飛行中に人間は宇宙からの自然放射線約100 $\mu$ Sv(図1参照)、1時間あたりに換算すれば約7.7 $\mu$ Svを浴びます。しかしながら飛行機での移動は安全であり、科学的には飛行中の放射線のリスクは明白には解明されていません。健康な人であれば何の問題もなく体が本来持っている抗酸化システムと免疫システムで防御し、回復します。しかし病気を持っている人や免疫システムが弱っている人であれば、放射線によるDNA損傷の影響が考えられ、健康人と比べ回復にも時間がかかる可能性があります。

この度日本で未曾有の震災が起き、被災地の原子力発電所で水素爆発が起こったことにより、放射線が体に及ぼす影響について世界中が注目しており、また多くの人が不安に感じて生活しています。

そこで私達は放射線が体に及ぼす影響とそれに対するFPPの有用性について緊急メッセージを発信することにしました。

放射線が人体に影響を与える仕組みは、直接的なもの、間接的なものの2通りに分けられます(図2参照)。まず放射線の直接的な人体への影響として、体を作る必要な情報を持つ細胞の遺伝子(DNA)を傷つけます。DNAが傷つくことで、細胞死、突然変異を引き起こし、病気へと進行していくリスクが高くなります(図3参照)。また放射線の間接的な人体への影響として、放射線は体内で活性酸素を発生させます。浴びるだけでなく、呼吸や食品からも放射線の影響が考えられます。体内で発生した活性酸素がDNAの塩基を損傷したり切断したりすることで、正常な細胞が作られず、体の機能低下を引き起こします。

FPPは抗酸化、免疫システムの働きを調整することから、世界各国で多くの臨床研究が発表されています。これまでに、FPPにはDNAが傷つくのを防ぐ働きや炎症を抑える働き、病気へと進行するリスクを軽減する働きがあることが分かっています。

近年では傷ついた組織の早い回復を助けていることも分かってきました。

その中でもFPPを摂取することで、DNAが傷つく度合いを示す8-OHdGが減少し、ガンへの進行度合いを示すDNA付加物を制御していること、また体が本来持っているいくつかの生体修復防御システムである、活性酸素を除去する酵素SODや、DNA中の8-OHdGを特異的に取り除く酵素hOGG1の遺伝子が多く発現しているという結果が得られていることから、FPPはDNAが傷つくのを防御し、修復している機能を持つことが確認できました。

これらの臨床研究論文から、FPPはDNA損傷から病気への進行のリスクを防御できる可能性を示唆していると言えるでしょう。

同様に放射線によって引き起こされるDNAの損傷に対してもFPPのポジティブな作用が期待されます。放射線の影響への不安を少しでも軽減できるよう、FPPの放射線に対する防御作用についての検討を今後の研究課題としています。

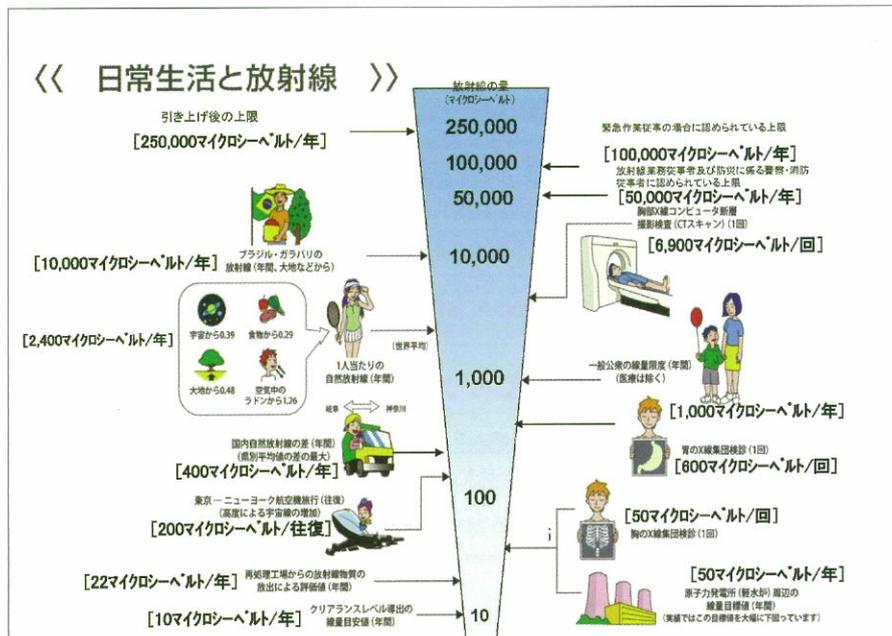


図1:文部科学省作成 東京都で測定された環境放射線の最大値は0.8 $\mu$ Sv/h(2011.3.15)

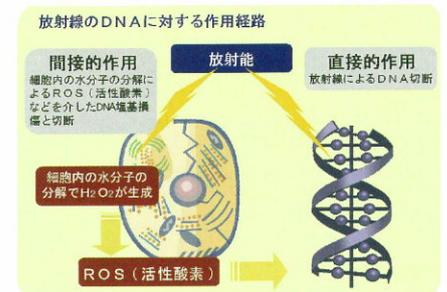


図2:放射線のDNAに対する作用経路

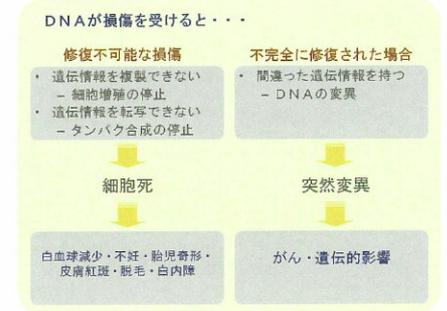


図3:DNAが傷つくことで起こる影響

