



FPP



FPP 論文サマリーセット



Message from ORI President

予防医学における ORI と FPP®の役割

日本は、65 歳以上の人口が 29.3%と寿命が延びて素晴らしい長寿国となりました。反面、医療費は年々増加し、このままでは国の財政は破綻してしまいます。副作用がなく病気を予防できる予防薬の出現が期待されますが、薬とは、本来医師による診断後に初めて処方されるものであり、病気になる前に使われる「予防薬」は、厳密には薬の条件から外れてしまいます。



大里研究所 (ORI) が考える第一の予防薬は、『教育』です。若者たちに、食生活や日々の行動でいかに慢性疾患や感染症を防ぐことができ、それが国の医療費削減に繋がるかを教育すべきです。エイズは教育や知識によって予防ができる典型的な感染症で、予防による経済効果は絶大です。ORI は、HIV の発見で 2008 年ノーベル生理学・医学賞を受賞したモンタニエ博士の依頼を受け、彼が 1993 年に当時のユネスコ事務局長のマイヨール博士と設立した世界エイズ研究予防財団の日本事務所を開設 (1998)、未来を担う小・中学生の子どもたちへのエイズ予防教育を続けています。

第二の予防薬の可能性は、日本人の食生活に伝統的に取り入れられてきた『発酵食品』です。ORI は、超高齢社会における予防医学による医療費削減をテーマに、FPP (パパイヤ発酵食品) の研究を 30 年近く続けています。FPP は、長年の臨床研究により「抗酸化・抗炎症・免疫調整」の作用が認められています。糖尿病に関する一連の治験から、血糖値に影響を与えず、ATP 産生およびミトコンドリア活性の促進により免疫を高めることが明らかになっています。これらの研究結果から、2018 年に日本国特許を取得し、さらには慢性創傷の治癒促進も報告されています。また、ORI では、加齢に伴う脳の糖代謝機能の低下が認知症の原因のひとつだと考え、認知症予防の研究にも力を注いでいます。FPP は、アルツハイマー病やパーキンソン病 (PD) 患者の酸化ストレスを抑え、PD では運動・認知機能関連の症状改善が明らかになっています。さらに、電磁波過敏症では、脳の血流低下・頭痛・短期記憶等の改善結果から治療法として特許を取得しています (米国 2021, 日本 2022)。2024 年には、染色体の末端を保護し細胞の寿命を司るテロメアの短縮の改善、およびテロメアの長さを保つ酵素・テロメラーゼ活性効果についても特許を取得しています。

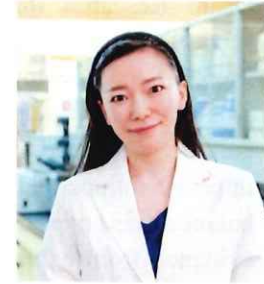
第三の予防薬は、リタイヤして社会との接点が無くなってしまったシニア世代の方に『生きがいの場』を提供することだと考えています。ORI では、休耕地となった柿畑の有効利用を町から依頼され、ORI WINE PROJECT として、ビオ (BIO) 農法によるブドウ栽培 (シャルドネとピノ・ノワール) を 2012 年に始めました。高温多湿な気候でのピノ・ノワールの無農薬栽培は、ワイン醸造学の世界的な権威である UC Davis の専門家にも不可能と言われましたが、挑戦こそ夢がある！とシニアの方たちと共に力を注いでいます。2019 年には、収穫したブドウから初めてのワインが誕生しました。300 坪のブドウ畑からスタートしたプロジェクトは、柿畑も残しつつ、今では 1.5 万坪にも広がるブドウ園に。生きがい作りに貢献することでシニア世代の健康を保ち、出来上がったワインは未来の子どもたちの夢をサポートするチャリティーに役立てる、そんな夢を描いています。



大里研究所 理事長
林 幸泰
Yuki Hayashi

予防医学による健康寿命の延伸を目指して

大里研究所は、当所開発の FPP（パパイヤ発酵食品）について、国内や欧米の大学・研究機関との研究を続ける中で、これまで 54 報の論文を国際学術誌に発表してきました(2025 年 3 月現在)。FPP は、高い安全性に加えて、細胞内のエネルギー産生・免疫機能・レドックスバランスの向上が認められており、豊富な臨床研究に裏付けられた科学的根拠に基づく改善効果を持つ、極めてユニークな発酵食品です。また、30 年以上にわたる研究の成果として、以下の特許を取得しています。



1. ATP 産生促進剤及びミトコンドリア活性促進剤並びに免疫賦活剤（日本, No. 6401792）
2. FPP を用いた電磁波過敏症の治療法（米国, No. US10,993,980 B2）
3. 電磁波過敏症を治療するための医薬組成物（日本, No. 7026387）
4. テロメアを伸長するための組成物（日本, No. 7449588）

これらのカギとなるのが、最新の研究により明らかとなった、FPP による Nrf2 の活性化です。Nrf2 は、細胞がストレスや有害物質にさらされると活性化される転写因子(遺伝子の発現を制御するタンパク質)です。また、身体の守る防御システムとして働く抗酸化酵素や解毒代謝酵素の生成を促進し、細胞を保護します。そのため、慢性炎症、免疫老化、がんなど加齢に関連する疾患の原因となる酸化ストレスの抑制や抗炎症作用、さらにはミトコンドリアの働きの維持など重要な役割を担っています。

FPP は、Nrf2 を活性化することにより、抗酸化・抗炎症・免疫調整などの身体に備わる複雑な機能を改善します。特に、FPP は抗酸化剤では難しい遺伝子レベルでの Nrf2 の発現を増加させ、抗酸化や解毒代謝として働く遺伝子(HO-1, NQO1)を活性化することが、高齢者においても確認されています。

FPP によるこの効果は、酸化ストレスや慢性炎症に関連する疾患の予防に加えて、治療薬との併用による、より優れた病態改善効果が期待できます。さらに、副作用を心配することなく日常生活に摂り入れられるため、医療費削減や生活の質(QOL)の向上にも貢献するツールとして活用できます。

大里研究所は、FPP の医学研究と地域のシニアコミュニティとの連携を通じて、人々が末永く健康的に自立して過ごせるよう、取り組みを進めています。特に運転能力の維持は、高齢者の移動手段のみならず、社会とのつながり、独立性、脳の活性および QOL の維持、すなわち「自活」を支える重要な課題と捉え、支援に向けた研究も進めています。FPP による健康維持を目指した「予防策」としての情報発信に加え、身体機能の「リカバリー」を目的とした臨床研究を行い、超高齢社会における医療の効率化と QOL 向上につながることを願っています。

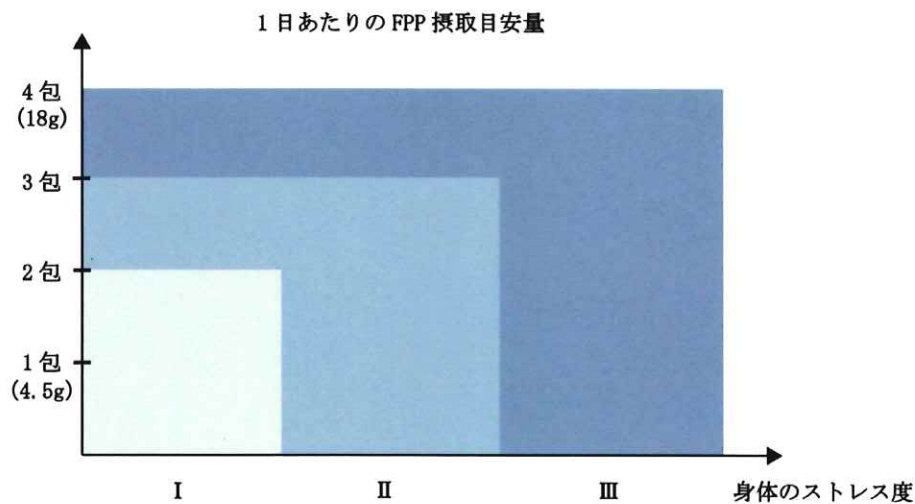


大里研究所 所長
大里 真幸子
Maki Osato, PhD

FPP の食べ方について

大里研究所は、20年以上にわたり FPP（パパイヤ発酵食品）の基礎・臨床研究を続けています。これまでの研究から、FPP は抗酸化効果・抗炎症効果・免疫機能の調節など様々な働きが明らかとなってきました。本資料では、長年の臨床研究を基に FPP の食べ方についてご説明いたします。

- FPP は食品ですので、好きな時に食べていただくことが可能ですが、食間（食事と食事の間）に、唾液で溶かして食べることをお勧めしています。FPP は、唾液と混ざることによって、FPP に含まれるオリゴ糖など身体に良い糖質が増え、より効果的な免疫調整作用が期待できます。
- 下記を参考に、身体ストレス度に応じて 1 日に食べる量を調節してください。また、食事制限や栄養制限がありご心配な方は、かかりつけ医・薬剤師にご相談ください。



	ストレス度・身体の状態	摂取量・回数
I	日々の健康維持 高齢の方	1包×1~2回/日
II	(強い)ストレスを感じる方 体調に不安のある方	1包×2~3回/日
III	術前・術後の体調管理 重篤な疾患・QOL改善	1包×3~4回/日

* FPP の臨床研究（2 型糖尿病を含む）は、基本的に 1 日 9g の摂取量です。

* FPP 摂取の安全性：成人男性が 80 包(360g)を一度に摂取しても健康に問題ないことが「FPP のラットにおける単回経口投与毒性試験」により確認されています。FPP は、身体の状態に応じて無理のない継続可能な量を摂取し、体調に応じて増減してください。

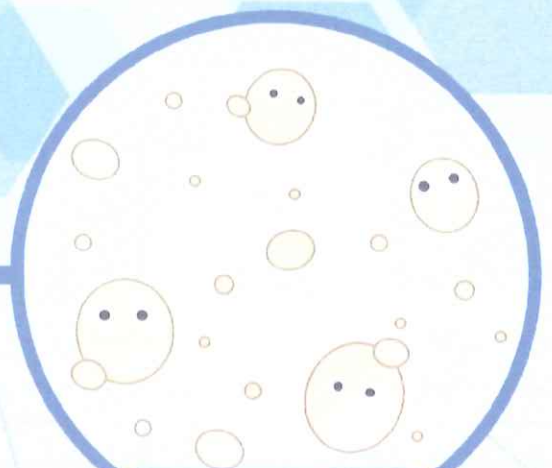
FPP(パパイヤ発酵食品)について

パパイヤを独自の技術により
長期間発酵させた顆粒タイプの発酵食品



パパイヤ

Non-GMO



発酵

栄養価の高い「パパイヤ」
日本人の健康を支える「発酵」
FPPは自然の恵みと技術から生まれました

FPPによる臨床研究成果

- ✓ 免疫細胞のエネルギー産生増加
- ✓ 自然免疫・獲得免疫の機能向上
- ✓ 2型糖尿病: 免疫機能改善&傷の治りを促進
- ✓ アルツハイマー病: 酸化ストレスの軽減
- ✓ パーキンソン病: 病態の改善
- ✓ 脳血流量&認知機能改善
- ✓ 細胞の若さを維持(テロメアの伸長)
- ✓ Nrf2活性化
- ✓ 肌質の改善
- ✓ 口腔環境の改善
- ✓ 抗酸化機能の向上
- ✓ 腸内の栄養吸収改善
- ✓ 血管の柔軟性を改善
- ✓ 2型糖尿病: 血糖値に影響しない発酵糖



身体の状態

摂取目安量

健康維持

3~6g/日

(強い)ストレスを感じる
高齢の方・体調不良

6~9g/日

手術前後の体調管理
急性期/重い疾患・QOL改善

9g以上/日

1包(3g): 熱量11kcal, 炭水化物2.7g, たんぱく質0g, 脂質0g, 食塩相当量0g, カリウム0.5mg(推定値)

FPPの特許

What is Fermented Papaya Preparation?



- 30年以上にわたる基礎・臨床研究により国際学術誌に54報の論文を発表
- 国際規格認証 ISO9001、ISO14001、ISO22000、FSSC22000 取得工場にて製造
- ブランド (Immun'Age®) としてアンチドーピング認証「Informed Sport」を取得

特許1 免疫機能を活性化！風邪などの予防や炎症をコントロール

🇯🇵 ATP産生促進剤 及び ミトコンドリア活性促進剤 並びに 免疫賦活剤 (特許第6401792号)



ミトコンドリア活性↑
ATPの産生↑
全身免疫の動き↑

細胞内にあるミトコンドリアは、生命活動に必要なエネルギー(ATP)を作る工場です。ミトコンドリアの機能が低下すると、細胞に十分なエネルギーが供給されず、老化・糖尿病・アルツハイマー病など様々な病気の原因となります。

FPPは、ミトコンドリアを活性化しエネルギー作りを促進！感染症予防や傷の回復など身体を守る免疫機能を支えます。

Dickerson, R., Banerjee, J., & Roy, S. (2015). Does oral supplementation of a fermented papaya preparation correct respiratory burst function of innate immune cells in type 2 diabetes mellitus patients?. *Antioxid Redox Signal*, 22(4):339-345.

特許2&3 電磁波による不調から脳を守る！認知症予防のツールとして

🇺🇸 FPPを用いた電磁波過敏症の治療法 (特許番号US10,993,980 B2)

🇯🇵 電磁波過敏症を治療するための医薬組成物 (特許第7026387号)

脳血流量↓
認知機能↓
炎症↑, 酸化ストレス↑



脳血流量↑
頭痛・認知機能などの改善
炎症の改善
酸化ストレス↓ 抗酸化酵素↑

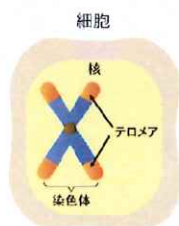
スマートフォンやパソコンなどの電子機器の電磁波による頭痛・倦怠感・集中力の低下・不眠などの症状を訴える電磁波過敏症(EHS)が増えています。

FPPは、EHSの酸化ストレス・脳の血流量・炎症を改善！脳の機能や健康維持による「認知症予防」にも期待されています。

Irigaray, P., Garrel, C., & Belpomme, D. (2018). Beneficial effects of a Fermented Papaya Preparation for the treatment of electrohypersensitivity self-reporting patients: Results of a phase I-II clinical trial with special reference to cerebral pulsation measurement and oxidative stress analysis. *FFFD*, 8(2):122-144.

特許4 細胞の老化をゆるやかに！命の回数券と呼ばれるテロメアの維持

🇯🇵 テロメアを伸長するための組成物 (特許第7449588号)



酸化ストレス↓
テロメラーゼ活性↑
テロメアの長さ↑

テロメア：

- 細胞の核にある遺伝子情報が詰まった染色体の末端を保護する
- 酸化ストレス等により短くなりやすく細胞老化の原因となる

身体をつくる細胞は、正しく機能するために分裂を繰り返しており、その回数はテロメアにより調整されています。細胞分裂の度に短くなるテロメアは、ある一定の長さになると細胞老化の状態になり細胞分裂が停止します。

FPPは、テロメア短縮を早める酸化ストレスを改善し長さを保つ酵素(テロメラーゼ)を適切に活性化！「細胞の若さ」を維持します。

Logozzi, M., Raimo, R. D., & Fais, S. (2020). Beneficial effects of fermented papaya preparation (FPP®) supplementation on redox balance and aging in a mouse model. *Antioxidants*, 9(2), 144.

特許5 身体を守る司令塔！FPPの働きの鍵となるNrf2 **NEW!!**

🇯🇵 核内Nrf2量増加剤 (特許第7671550号)

活性化！



抗酸化遺伝子
抗炎症遺伝子
解毒代謝遺伝子
など

核内NRF2↑
抗酸化能力↑
生体防御力↑

Nrf2は、ストレスを受けると細胞の核内に移動し、抗酸化・抗炎症・解毒などの遺伝子を活性化する「身体を守る司令塔」として働きます。

FPPは、Nrf2を活性化することで抗酸化・抗炎症・免疫調整の複雑な働きを発揮し、加齢に伴う慢性炎症の予防・改善が期待されています。

Cervi, J., Rastmanesh, R., ... & He, F. (2024). Comparing fermented food and vitamin E on exercise-mediated Nrf2/ARE activation in middle-aged/ elderly: A randomized, double-blind clinical study. *Functional Food Science*, 4(11): 413-426.



大里研究所 〒501-0501 岐阜県揖斐郡大野町稲富1956 Tel : 0585-34-3830 Web : www.ori-japan.com





FPP (パパイヤ発酵食品)のご紹介



FPPは大里研究所が開発したパパイヤ発酵食品 (Fermented Papaya Preparation) で、自然の恵みであるパパイヤを独自の技術で発酵させた食品です。抗酸化システムの機能向上・免疫機能の調節・炎症を抑える等の作用をもつ食品として、数多くの臨床論文が国際ジャーナルにて発表されています。



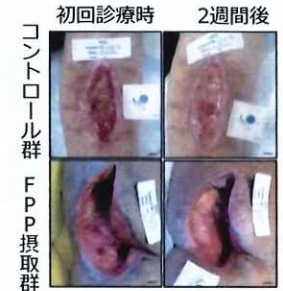
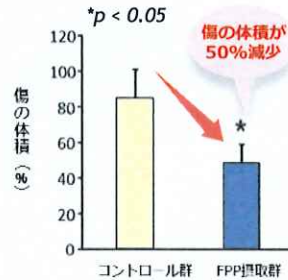
F P P を用いて行われた臨床研究の一部をご紹介します

FPPは糖尿病患者の傷の治りを促進しました

Ⅱ型糖尿病で慢性創傷を有し、陰圧閉鎖療法を受けている患者を対象とし、標準治療を行いながらFPPを1日に9g (3g×3回) 摂取するグループ (FPP摂取群7名) と標準治療のみを行うグループ (コントロール群8名) に分け試験を行いました。

FPP摂取群は2週間後、傷の体積が約50%まで減少しました。

May Dietary Supplementation Augment Respiratory Burst in Wound-Site Inflammatory Cells?
Das A, Dickerson R, Ghatak PD, Gordillo GM, Chaffee S, Saha A, Khanna S, Roy S.
Antioxid Redox Signal. 2018 Feb 10;28(5):401-405.



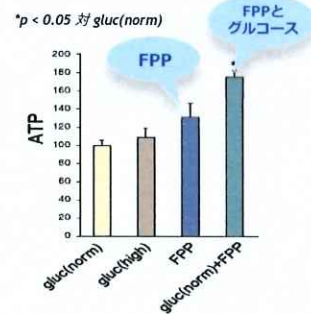
糖尿病の傷の治りを促進!

FPPは ATP産生 を促進しました

ヒト単球性白血球細胞にFPPを与え、ATP産生を測定し、グルコースとの比較を行いました。さらに、NADPH産生、ミトコンドリアの膜電位 および 酸素消費量 も測定しました。

FPPはグルコース単体よりもATPとNADPHの産生を促進することが確認され、ミトコンドリアの膜電位 および 酸素消費量 の上昇から、ミトコンドリアでのエネルギー産生を促進することもわかりました。これらはFPPによる糖尿病患者の傷の治りや免疫力向上のメカニズムのひとつと考えられます。

Dickerson R, Banerjee J, Rauckhorst A, Pfeiffer R.D, Gordillo M.G, Khanna S, Osei K, Roy S.
Does oral supplementation of a fermented papaya preparation correct respiratory burst function of innate immune cells in Type 2 diabetes mellitus patients?
Antioxid Redox Signal. 2015; 22: 339-345.



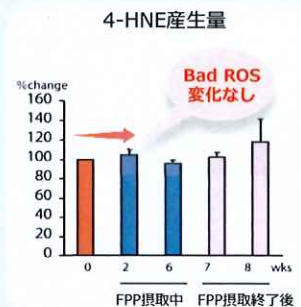
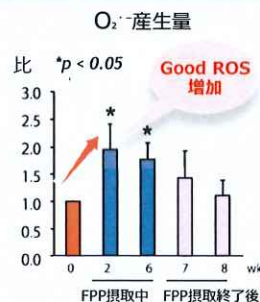
エネルギー産生を促進!

FPPは免疫活性に必要なROSの産生を促進しました

FPPを摂取した糖尿病患者の末梢血を採取し、FPP摂取前 (0週) と摂取中 (2週目)、摂取後 (6週目) に免疫活性に必要な良いROS (Good ROS) としてO₂·⁻ (スーパーオキシド) 産生量を測定しました。同時に、タンパク質の過酸化反応を起こす悪いROS (Bad ROS) である4-HNEも測定しました。

FPPは2週間後にGood ROSの産生を約2倍にまで増加しましたが、Bad ROSを増やすことはなく影響はありませんでした。

Dickerson R, Banerjee J, Rauckhorst A, Pfeiffer R.D, Gordillo M.G, Khanna S, Osei K, Roy S.
Does oral supplementation of a fermented papaya preparation correct respiratory burst function of innate immune cells in Type 2 diabetes mellitus patients? *Antioxid Redox Signal.* 2015; 22: 339-345.

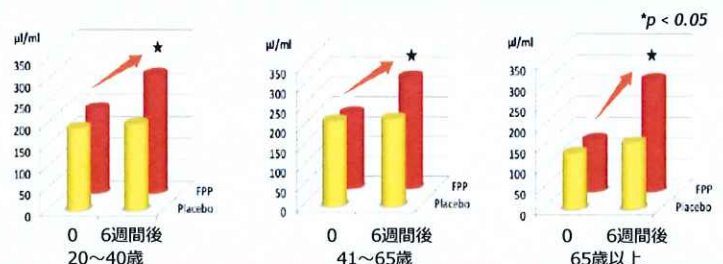


活性酸素の調整作用を発揮!

FPPは唾液IgA (免疫グロブリンA) を増加しました

90名の運動習慣の無い健康人を20~40歳, 41~65歳, 65歳以上の3グループに分け、さらに6週間1日 9gのFPPを摂取するグループとプラセボを摂取するグループに分け、1カ月間のウォッシュアウト期間後に、被験者を変えるクロスオーバー法で試験を行い、FPP摂取群 (赤) とプラセボ摂取群 (黄) で唾液IgAを測定しました。

FPPを摂取することで、各年齢層において唾液中のIgAが増加しました。これ以外に殺菌効果のあるリゾチーム量も増加しました。



Is there a potential application of a fermented nutraceutical in acute respiratory illnesses? An in-vivo placebo-controlled, cross-over clinical study in different age groups of healthy subjects. Bertuccelli Marotta F, Naito Y, Jain S, Lorenzetti A, Soreni V, Kumari A, Carrera Bastos P, Tomella C, Yadav H.
J Biol Regul Homeost Agents. 2012 Apr-Jun;26(2):285-94..

風邪等の感染症を防ぐ!

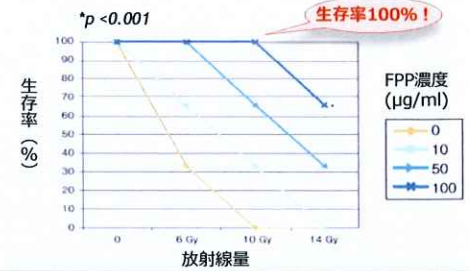
放射線ダメージを防御！

FPPは放射線被曝に対し防御効果を発揮

マウス (n=6) に対し、異なる線量 (0~14Gy) の放射線を照射した。濃度の異なる FPP を照射前と照射後に飲み水に加えて与えました。

10GyではFPPを与えていないマウスの生存率は0%でしたが、100µg/mlのFPPを与えたマウスでは3週間後でもすべて生存できました。

The Effect of Fermented Papaya Preparation on Radioactive Exposure
Fibach E, Rachmilewitz EA
Radiation Research. 2015 Sep; 184(3):304-13.

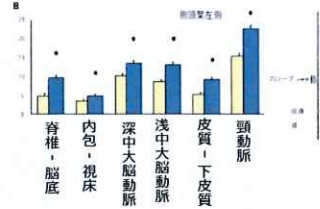


FPPは電磁波過敏症の脳血流低下を正常化

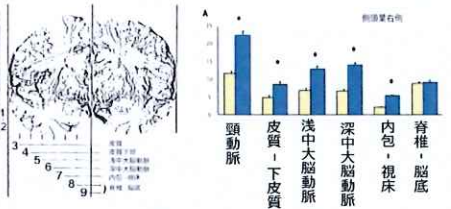
電磁波過敏症患者32人が、FPP4.5gを1日2回3~6ヶ月摂取し、問診と脳の側頭葉におけるPI #の測定を行いました。その結果、主に**短期記憶の喪失、集中・注意不足障害**といった認知的症状、**不眠症や疲労等の軽減に大幅な改善**を示しました。PI値からわかるように**脳血流低下の正常化が症状の改善につながった**と考えられます。

*Pulsometric Index: 脈動を計測した指数

●UCTSによる脳の側頭葉のPI



*ウィルコクソンの符号順位検定を用いた有意な差



Irigaray Philippe, Garrol Catherine, Houssay Carine, Mantello Pierre, Belpomme Dominique. Beneficial effects of a Fermented Papaya Preparation for the treatment of electrohypersensitivity self-reporting patients: results of a phase I-II clinical trial with special reference to cerebral pulsation measurement and oxidative stress analysis. *Functional foods in health and disease* 2018; 8(2): 122-144.

認知症患者の酸化ストレスを改善！

FPPはアルツハイマー病患者の8-OHdGを低下

40人の被験者 (年齢78.2±1.1歳) は、28人のアルツハイマー型認知症患者および12人のコントロール群 (アルツハイマー型認知症でない被験者) で構成しました。患者28人のうち20人は、6ヶ月間FPP (4.5g/日) を摂取し、酸化ストレスを評価するために、尿中8-OHdGを測定しました。

FPP摂取前に比べて酸化ストレスを示す8-OHdGの値は約半分まで低下し、FPPはアルツハイマー病患者の酸化状態を顕著に改善しました。



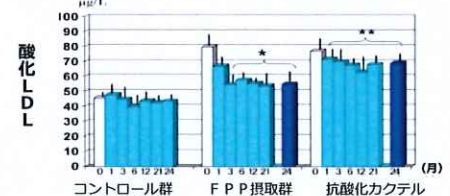
Barbagallo M, Marotta F, Dominguez J L. Oxidative stress in patients with Alzheimer's disease: Effect of extracts of fermented papaya powder. *Mediators of Inflammation* 2015; 1-6

FPPは代謝疾患患者予備軍において酸化LDLを改善

メタボリックシンドロームの兆候を有する45~65歳の90人をふたつのグループに分けひとつのグループ (FPP摂取群) はFPP4.5gを1日2回経口摂取し、もうひとつのグループ (抗酸化カクテル摂取群) はトランスレスベラトロール、セレン、ビタミンE、ビタミンCの混合物を同様に経口摂取しました。2年間摂取を継続し、血漿中の酸化LDLとシクロフィリンAを測定しました。

FPP摂取群では**酸化LDLが有意に減少し、FPPを継続的に摂取しても安全であることが示されました**。FPPは、アルツハイマー型認知症などの神経変性疾患とも関連のある**シクロフィリンAも顕著に抑制しました**。

メタボリック症候群にも安全！



*p < 0.001 vs ベースライン値 **p < 0.01 vs FPP摂取群
Marotta F, Marcellino M, Soilmene U, Cuffari B, Yadav H, Khokhlov N A, Lorenzetti A, Mantello A, Cervi J, Catanzaro R. A 2-year double-blind RCT follow-up study with fermented papaya preparation (FPP) modulating key markers in middle-age subjects with clustered neurodegenerative disease-risk factors. *Clinical pharmacology & biopharmaceutics*. 2017; 6 (2)

OFFICIAL PARTNER OF
ASTON MARTIN RACING



Immun'Age

OFFICIAL PARTNER

大里研究所は FPPにてドライバーやメカニックのコンディションをサポートし
2005年より Aston Martin Racing のオフィシャルパートナーをとめています。



●お問い合わせ先: 大里研究所 <http://www.ori-japan.com> E-mail: osato@ori-japan.com
〒501-0501 岐阜県揖斐郡大野町稲富1956 Tel: 0585-34-3830 Fax: 0585-34-3833

腦

Functional Foods in Health and Disease, 13(4), 191-207. April 14, 2023.

Andrea Bolner¹, Loris Bertoldi², Giuseppe Benvenuto², Eleonora Sattin², Ottavio Bosello³, Giampietro Nordera⁴

¹ Oxilab, Villafranca of Verona, Italy

² BMR Genomics srl, Padova, Italy

³ Department of Medicine, University of Verona, Italy

⁴ Oxidative Stress Centre (CSOx), Villa Margherita, Vicenza, Italy

背景：酸化ストレスは、酸素と窒素によるフリーラジカル発生と中和の代謝過程におけるホメオスタシスの変化（レドックスバランスの破綻）により生じ、神経変性疾患などの典型的な病態を引き起こす。パーキンソン病 (PD) では、中脳の黒質に存在するドーパミン作動性神経細胞に対し酸化ストレスが関与していると考えられる。レドックスバランスの破綻のみが神経変性の主要な原因ではないが、細胞損傷の進行に関与していることは確かである。

目的：PD の酸化ストレスとそれに起因する酸化ダメージを予防または軽減するための介入は極めて重要である。本研究では、FPP を長期摂取した PD 患者のレドックスバランス、臨床症状や腸内細菌叢に対する効果を評価した。

方法：ホーン・ヤールの重症度分類 I-II 度およびレボドパ製剤 (300 - 1,200 mg/日) を服用する PD 患者を、FPP 群 (19 名) とコントロール群 (20 名) に分け、1 日 9g の FPP またはプラセボを 6 ヶ月間摂取した後、摂取内容を交換し更に 6 ヶ月間継続した。各治療開始時と治療終了時に、生化学および血液学検査を実施し、抗酸化能、フリーラジカル (過酸化物質) に加え、DNA 及びタンパク質の酸化損傷のバイオマーカーを測定した。また、腸内細菌叢 (マイクロバイオーム) の変化を評価した。さらに、臨床症状や QOL に対する効果を検証するため、PD 評価スケールによる患者の運動症状や認知機能を評価した。

結果：コントロール群と比較し、FPP 群は、フリーラジカルの増加を認めず抗酸化能 (グルタチオン、2-dG) が向上し、タンパク質、特に DNA における酸化損傷 (8-OHdG) が減少した。さらに、FPP 群では、認知機能やパーキンソン病に関する臨床所見と QOL が改善した (表)。マイクロバイオームの結果は、治療法との関連はみられなかった。

結論：PD を対象とした本研究は、FPP が酸化ストレスの緩和と運動症状や認知機能を改善する優れた効果を有する可能性を示している。また、FPP 摂取によりマイクロバイオームの組成が変化していないことから、腸内細菌群の増殖ではなく代謝を改善することで効果を発揮し、腸管粘膜の健全性に作用したと考えられる。

(表) 各治療開始時と終了時における PD 評価スコア：

t 検定とウィルコクソン検定による統計分析 (太字は有意差を示す, $p < 0.05$)

評価スケール	改善の指標	t 検定		ウィルコクソン検定	
		コントロール	FPP	コントロール	FPP
前頭葉機能検査 (FAB)	増加	0.562	0.453	0.779	0.82
ホーン・ヤールの重症度分類	減少	0.057	1.000	n.a.	n.a.
モントリオール認知機能評価 (MOCA)	増加	0.734	0.015	0.704	0.025
PDQ-8 (QOL 評価)	減少	0.055	0.035	0.056	0.029
UPDRS I (精神・行動・気分)	減少	0.035	0.005	0.041	0.003
UPDRS II (日常生活動作)	減少	0.515	0.023	0.689	0.001
UPDRS III (運動能力)	減少	0.557	0.080	0.660	0.103
UPDRS IV (治療の合併症)	減少	0.199	0.061	0.174	0.031
UPDRS 総合スコア	減少	0.106	0.001	0.075	0.001

FAB: Frontal Assessment Battery, MOCA: Montreal Overall Cognitive Assessment, PDQ-8: Parkinson's Disease Questionnaire-8, UPDRS: Unified Parkinson's Disease Rating Scale (統一パーキンソン病評価尺度)

J Biol Regul Homeost Agents. Jan-Feb 2020;34(1):111-121.

F. MAROTTA¹, M. MARCELLINO², R. CATANZARO³, A. CAMPIOTTI⁴, A. LORENZETTI¹, J. CERVI¹ and M. BARBAGALLO⁵

¹ ReGenera R&D International for Aging Intervention, Milano, Italy

² London Welbeck Hospital, UK

³ Department of Clinical and Experimental Medicine, Section of Gastroenterology, University of Catania, Catania, Italy

⁴ San Babila Clinic, Vitality Therapeutics, CMB Unit, Milano, Italy

⁵ Department of Geriatrics and Internal Medicine, University of Palermo, Italy

閉経期の女性は、酸化ストレスが増加し、抗酸化能が低下する可能性があり、このことはニューロステロイドの減少とともに、アルツハイマー病の危険因子である。

本研究の目的は、閉経後の女性におけるレドックスおよびミトコンドリア機能に対して FPP (パパイア発酵食品、大里研究所) が与える影響を検証することである。被験者は、69 人の治療を受けていない閉経後の女性で、グループ A はマルチビタミン^{※1} (MV) 1 カプセルを 1 日 2 回、グループ B は FPP 4.5 g を 1 日 2 回摂取した。グループ C はコントロール群として、閉経前の女性 23 人で構成された。ベースライン時、および 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月目に、赤血球レドックスパラメータ、血漿酸化タンパク質、脳由来神経栄養因子 (BDNF)、末梢血単核球 (PBMC) のミトコンドリア内に存在するチトクローム c オキシダーゼ Vmax 活性の測定を実施した。

表 1 は閉経後の女性における MV と FPP 摂取による赤血球レドックスパラメータの経時変化である。閉経期の女性は閉経前の女性 (コントロール群) に比べ、マロンジアルデヒド (MDA) は増加しているが、AB いずれのグループでも正常化された。BMI \geq 26 のグループ A のサブグループでは MV による MDA の正常化は見られなかった (p<0.05)。その他のレドックス酵素は全て FPP 摂取によってのみ有意に増加した。図 1 からわかるように、明らかに減少していた閉経期の女性の血漿中の BDNF も、FPP 摂取によってのみ有意に増加した。また、カルボニルタンパク質レベルは BMI \geq 26 のサブグループで高く (p<0.05)、FPP によってのみ減少した (p<0.05)。クエン酸シンターゼ活性に対する PBMC シクロオキシゲナーゼ (COX / CS : ミトコンドリア存在量と関係) は、閉経期のグループで減少しており (<40%) (p<0.01)、FPP 摂取でのみ有意に回復した (p<0.05) (図 2)。

これらのデータは予備的ではあるが、閉経後に起こるレドックスおよびミトコンドリア機能障害において、高用量の抗酸化剤の摂取ではほとんど変化がなかったのに対し、FPP 摂取では顕著な改善が確認された。この結果は、FPP が閉経期に関連する神経変性疾患の予防につながる可能性を示唆している。

※1: MV 組成 (1 カプセル中): ビタミン E 200 IU, レスベラトロール 250mg, コエンザイム CoQ10 50mg, ザクロ抽出物 100mg, α リガ酸 100mg, セレン 80mcg

表 1: 閉経後の女性における MV と FPP 摂取による赤血球レドックスパラメータの経時変化

パラメータ (コントロール値)	グループ	ベースライン	1カ月	3ヶ月	6ヶ月
MDA :マロンジアルデヒド (1.1 \pm 0.2 nmol / ml)	MV	2.6 \pm 0.2*	2.2 \pm 0.4	1.3 \pm 0.3**	1.3 \pm 0.4**
	FPP	2.4 \pm 1.3*	2.1 \pm 0.2§	1.1 \pm 0.2**	1.2 \pm 0.2**
SOD1: スーパーオキシドディスムターゼ (16.9 \pm 1.2 U / mg)	MV	9.5 \pm 2.2	9.7 \pm 3.2	10.2 \pm 2.5	10.6 \pm 1.9
	FPP	10.2 \pm 1.6	9.8 \pm 2.1	13.4 \pm 2.1§	16.3 \pm 1.5§
GPx: グルタチオンペルオキシダーゼ (57.8 \pm 6.2 U / gHb)	MV	50.5 \pm 55.5	52.1 \pm 10.1	51.2 \pm 8.4	50.2 \pm 9.2
	FPP	49.5 \pm 9.5	50.4 \pm 11.5§	50.5 \pm 9.2§	57.4 \pm 11.4§
CAT :カタラーゼ (106.8 \pm 9.2 U / mgHb)	MV	78.8 \pm 9.5*	82.4 \pm 13.2	85.6 \pm 11.5	88.4 \pm 18.2
	FPP	81.2 \pm 10.5*	83.3 \pm 11.3§	92.8 \pm 15.2	108.2 \pm 13.6§

*ベースライン値 vs. コントロール値 (p<0.05)
§ vs. MV 値 (p<0.05)
**vs. ベースライン値 (p<0.05)

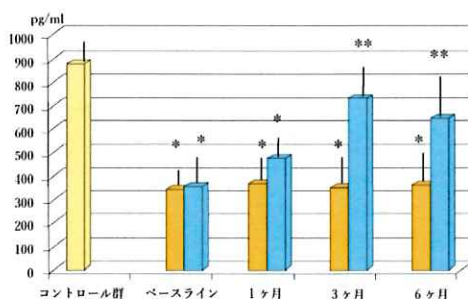


図 1: 閉経前の女性および MV、FPP を摂取した閉経期の女性の血漿 BDNF の経時変化

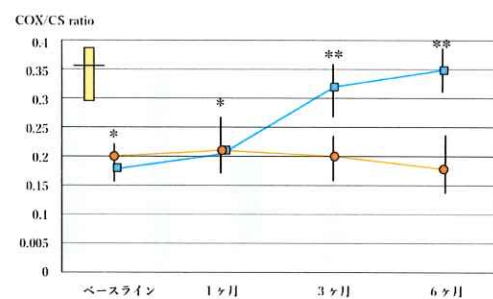


図 2: 年齢別に調整された PBMC の COX / CS 比の経時測定
COX: シクロオキシゲナーゼ; CS: クエン酸シンターゼ

Irigaray Philippe¹, Garrel Catherine²†, Houssay Carine¹†, Mantello Pierre³, Belpomme Dominique^{1,4}*¹ European Cancer and Environment Research Institute (ECERI), Brussels, Belgium² Pathology and biology institute, Centre Hospitalier Universitaire, Grenoble, France³ Osato Research Institute, Gifu, Japan⁴ Paris V University Hospital, France

電磁場不耐症症候群(EMFIS)は、WHOにより「電磁場 (EMF) に起因する特発性環境不耐症 (IEI)」とも呼ばれ、電磁波過敏症(EHS)を自己報告患者において新たに同定された病理疾患である。現在のところ、この疾患に対する治療法はないとされている。我々は、EHS 自己報告患者が酸化ストレス、炎症および自己免疫応答を経験することを示してきた。さらに、パパイヤ発酵食品(FPP)は抗酸化、抗炎症、及び免疫調整作用を有する。フェーズ I-II 臨床試験の目的は FPP 治療の忍容性、臨床転帰の改善、生物学的異常の正常化が認められるかどうかを試験することである。

EMFIS を有する 32 人の患者を連続して試験し、26 人および 18 人がそれぞれ FPP 摂取 3 ヶ月後および 6 ヶ月後の評価が可能であった。臨床の評価は、検証済みの既存の質問票を用いて問診を行なった。生物学的評価は、酸化ストレス、酸化ストレスによる炎症、および炎症関連末梢血検査に加えて、超音波脳内脈流断層撮影 (UCTS) を用いて側頭葉における Pulsometric Index (PI : 脈動を計測した指数) の測定を行った。

全体の50~60%のケースで臨床的改善が得られ、そのうち20~35%は短期記憶の喪失、集中力・注意力不足等の認知的症状の改善、不眠、疲労の改善といった大きな改善を示した(表1)。

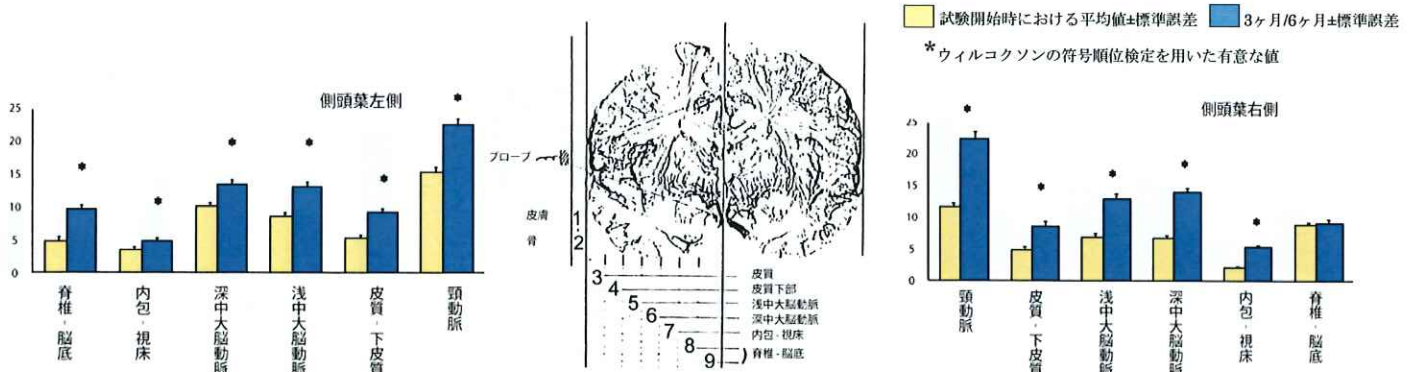
この臨床的改善は、側頭葉における平均PIの統計的に有意な正常化 (図1)、及びFPPの抗酸化効果、すなわち、酸化ストレスを示した患者の血漿中のマロンジアルデヒド濃度の有意な低下 ($p < 0.0001$) や、赤血球中のグルタチオン・ペルオキシダーゼ活性の増加 ($p < 0.01$)、により客観的に裏付けられた。

さらに、この試験では、FPPの一定の抗炎症効果を示すデータとして、炎症関連のバイオマーカーの値が高い患者の末梢血中のヒスタミンおよびHSP27/HSP70シャペロンタンパク質の統計的に有意な減少が示された (ヒスタミン $p = 0.049$ 、HSP27/HSP70シャペロンタンパク質 $p = 0.007$)。

これらの結果は電磁波過敏症 (EHS) を自己申告している患者における FPP の有益な生物学的・臨床的治療効果を示唆している。根底にある正確なメカニズムについては説明が待たれる。

【表 1】 試験開始時と 3 ヶ月および 6 ヶ月における患者の症状を分析した変化

症状	3ヶ月(26名)			6ヶ月(18名)
	大幅な改善	軽度な改善	総合的な改善	総合的な改善
頭痛	2名 (7.7%)	12名	14名 (53.9%)	8名 (44.4%)
疲労	11名 (42.3%)	7名	18名 (69.2%)	14名 (77.8%)
集中力の低下	10名 (38.5%)	6名	16名 (61.5%)	14名 (77.8%)
短期記憶の喪失	5名 (19.2%)	9名	14名 (53.8%)	10名 (55.6%)
注意欠陥	7名 (26.9%)	6名	13名 (50%)	11名 (61.1%)
耳鳴り	2名 (7.7%)	7名	9名 (34.6%)	7名 (38.9%)
不眠症	5名 (19.2%)	7名	12名 (46.2%)	7名 (38.9%)
うつ病の傾向	3名 (11.5%)	7名	10名 (38.5%)	14名 (77.8%)
感覚異常	2名 (7.7%)	8名	10名 (38.5%)	11名 (61.1%)



【図 1】 試験開始時と比較し 3 ヶ月 / 6 ヶ月で調査した各側頭葉の異なる領域で UCTS によって記録された平均 PI 値

Oxidative
Stress

Neurodegenerative
Disease

神経変性疾患の危険因子を持つ中高年被験者における主要なマーカーへのFPPの影響についての2年間にわたる二重盲検無作為化比較試験

Clinical Pharmacology & Biopharmaceutics 2017, 6:2

Francesco Marotta^{1*}, Massimiliano Marcellino¹, Umberto Solimene², Biagio Cuffari³, Hariom Yadav⁴, Alexander N Khokhlov⁵, Aldo Lorenzetti¹, Amelie Mantello⁶, Joseph Cervi¹ and Roberto Catanzaro³

¹ReGenera Research Group for Aging Intervention, San Babila Clinic, Milano, Italy

²WHO-Center for Traditional Medicine and Biotechnology, University of Milano, Italy

³Department of Internal Medicine, University of Catania, Catania, Italy

⁴Center for Diabetes, Obesity and Metabolism, Wake Forest Medical Center, Biotech Place, Winston-Salem, USA

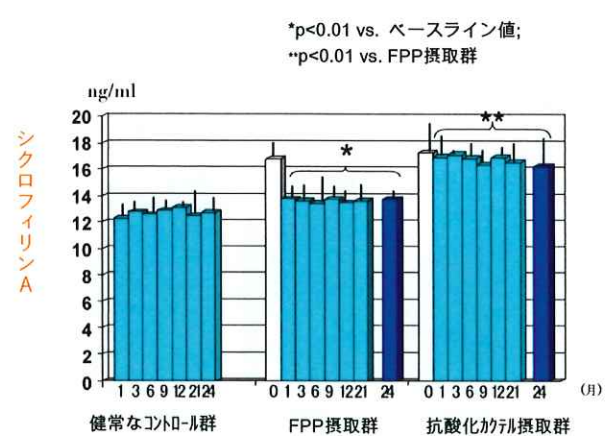
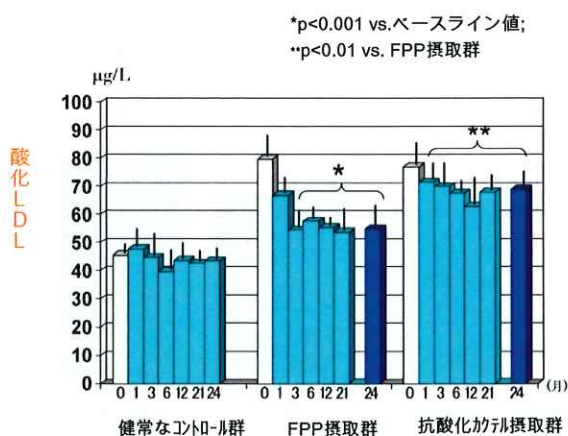
⁵Evolutionary Cytogerontology Sector, School of Biology, Moscow State University, Moscow, Russia

⁶Osato Research Institute and Labs, Gifu, Japan

メタボリックシンドロームと神経変性疾患との間には有意な関係が見られることが、近年の研究で数多く報告されている。また、神経変性疾患の蔓延は、加齢による酸化炎症の変化、遺伝的素因、環境的危険因子（食生活、生活様式、汚染物質等）が複雑に絡み合っ発生することを示すエビデンスも相次いで報告されている。近年、実験および臨床分野で、パパイヤ発酵食品（FPP）が様々な慢性疾患および老化メカニズムにおけるレドックスシグナル伝達異常に有意に影響を及ぼすことが明らかにされている。本研究の目的は、潜在的に神経変性疾患の危険因子を有する代謝疾患患者の予備軍におけるFPPの使用を評価することである。対象は、ApoE4遺伝子型陰性でメタボリックシンドロームの兆候を有する45～65歳の90人とした。RCT二重盲検法を適用し、1グループはFPP 4.5gを1日2回、もう1グループは抗酸化カクテル（トランスレスベラトロール、セレン、ビタミンE、ビタミンC）を同様に経口摂取した。21ヶ月後、臨床期間の最後の3ヶ月間、重金属キレート剤を一晩に3gの用量で加えた。測定したパラメータは、酸化LDL-コレステロール、抗酸化LDL、シクロフィリン-A（CyPA）、プラスミノゲン活性化抑制因子-1およびCyPA遺伝子発現である。本研究において、抗酸化カクテル摂取群では、酸化脂質の評価に統計的に有意な差は示されなかったのに対し、FPP摂取群では酸化LDLが有意に減少し（図1）、抗酸化-LDL/酸化-LDL比（ $p < 0.001$ ）がほぼ正常化した。また、脂質プロファイルにはいずれも影響を与えなかった。さらに、FPP摂取群でのみ、血漿中のシクロフィリン-A値およびプラスミノゲン活性化抑制因子が減少し（ $p < 0.01$ ）、シクロフィリン-A遺伝子発現が抑制された（ $p < 0.01$ ）（図2）。インスリン耐性はわずかではあるが改善された。腸内の重金属の排出は、キレート剤により効果的に増強されることが証明されたが（ $p < 0.01$ ）、いずれの摂取群でも変化はなく、FPPの生物学的作用に更なる有効性をもたらすことはなかった。これらの結果は、FPPが神経変性疾患の潜在的な補因子である代謝疾患の予防において、注目すべき役割を果たす可能性を示唆している。

(図1) FPPと抗酸化カクテルによる血漿中酸化LDL値の変化

(図2) FPPと抗酸化カクテルによる血漿中シクロフィリン-A 値の変化



Mario Barbagallo^{1,2}, Francesco Marotta³ and Ligia J. Dominguez¹

1:Geriatric Unit, Department DIBIMIS, University of Palermo, Via del Vespro, 129, 90127 Palermo, Italy

2:UOC di Geriatria e Lungodegenza, AOUP Azienda Universitaria Policlinico, Via del Vespro, 129, 90127 Palermo, Italy

3:ReGenera Research Group for Aging Intervention, Milano, Italy

脳組織は、特に酸化ストレスの影響を受けやすい。活性酸素種(ROS)の産生の増加、抗酸化システム機能の低下、および修復メカニズムの効率の低下は、アルツハイマー型認知症(AD)とつながりがあるとされてきた。死後研究により、アルツハイマー型認知症患者の脳において酸化損傷マーカー(脂質過酸化、タンパク質の酸化的損傷、および糖酸化)が高いことが示されている。

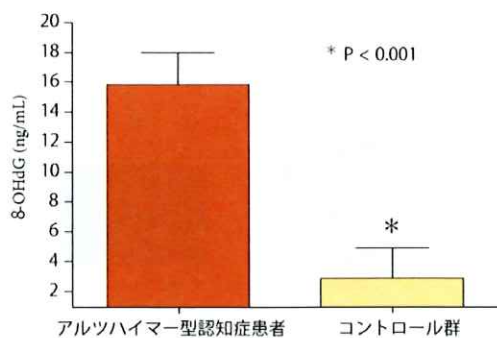
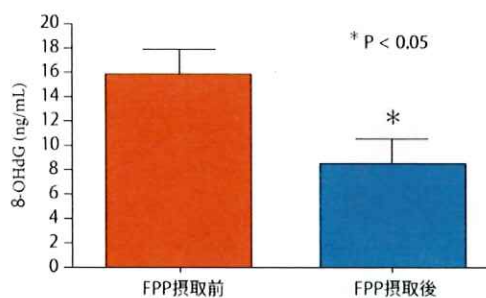
FPPは、慢性 / 変性疾患における免疫学、血液学、炎症、および酸化ストレスパラメータに対する好ましい効果を持つ食品である。本研究では、28人のアルツハイマー型認知症患者、および12人のコントロール群(アルツハイマー型認知症でない被験者)を含む計40人の被験者(年齢78.2±1.1歳)、について研究した(表1)。尿中8-OHdGは、酸化ストレスを評価するために測定した。

患者28人のうち20人(グループ1)は、6ヶ月間 FPP(Immun' Age, 4.5g / 日)を摂取した。一方、8名の患者(グループ2)は、FPPを摂取しなかった。コントロール群(アルツハイマー型認知症でない被験者)は何も治療を受けなかった。グループ1の8-OHdGは、FPP摂取前のコントロール群と比べ明らかに高い値を示した(13.7±1.61 ng / mL (AD患者) vs 1.6±0.12 ng / mL (コントロール群)、P<0.01) (図1)。FPPを摂取後、グループ1の8-OHdGは明らかに減少し(14.1±1.7 ng / mLから 8.45±1.1 ng / mL、P<0.01) (図2)、コントロール群およびグループ2では有意な変化はなかった。

アルツハイマー型認知症は酸化ストレスの増加と関連付けられており、FPPはアルツハイマー型認知症患者の過剰なROSの抑制に有用であると期待できる。

表1 : FPP摂取前の被験者の臨床的特徴(状態)

	グループ1 (FPPを摂取するAD患者)	グループ2 (FPPを摂取しないAD患者)	コントロール群 (AD患者でない被験者)	
Age (years)	78.1 ± 1.1	78.3 ± 1.0	77.9 ± 1.2	NS
8-OHdG (ng/mL)	14.1 ± 1.7	12.5 ± 1.9	1.6 ± 0.12	<0.001
SBP (mmHg)	132.9 ± 1.9	130.7 ± 2.1	131.0 ± 2.3	NS
DBP (mmHg)	78.6 ± 1.1	77.7 ± 1.2	77.9 ± 1.2	NS
CHOL (mg/dL)	207.9 ± 39	205.8 ± 38	195.7 ± 41	NS
TG (mg/dL)	127.5 ± 47	118 ± 57	112 ± 49	NS
HDL (mg/dL)	43.8 ± 12	47.9 ± 14	47.6 ± 13	NS
LDL (mg/dL)	136.8 ± 35	128.9 ± 40	127.7 ± 41	NS
BMI	24.9 ± 5.5	24.8 ± 6.4	24.1 ± 6.1	NS
MMSE	22.1 ± 1.5	21.9 ± 1.4	28.8 ± 2.1	P < 0.01

図1 : AD患者とコントロール群の
8-OHdGレベル(FPP摂取前)図2 : グループ1におけるFPP摂取前と
摂取後の8-OHdGレベル

Fumihiko Yoshino^{1*}, Masaichi-Chang-il Lee^{1*}, Kyo Kobayashi¹, Yuki Hayashi², and Okezie I Aruoma³

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いまだ限られている。電子スピン共鳴(ESR)により、SHR(自然発症高血圧ラット)モデルの脳における酸化損傷とレドックス反応を評価する方法が報告されている [Lee, M.-C., et al (2004) Assessment of oxidative stress in the SHR brain using electron spin resonance (ESR) imaging and in vivo L-band ESR. *Hypertension Research*, 27: 485-492.]。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ヤ発酵食品 F P Pが発揮する能力を評価することができた。FPPを50 mg / 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MCPROXYL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。

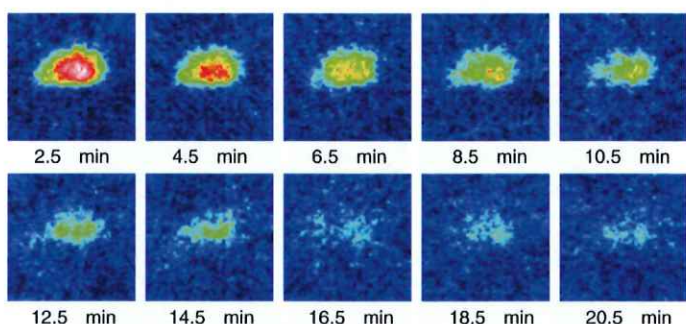


Figure 1. SHR脳におけるMC-PROXYL 代謝のESRイメージ. MC-PROXYLを投与後30秒の保持時間において、2.5, 4.5, 6.5, 8.5, 10.5, 12.5, 14.5, 16.5, 18.5, 20.5 分後にESRにて測定。

シグナル強度は16色の色によって区別され、白を100としてシグナル強度が 10% 減少する毎に色を変えて表示している。

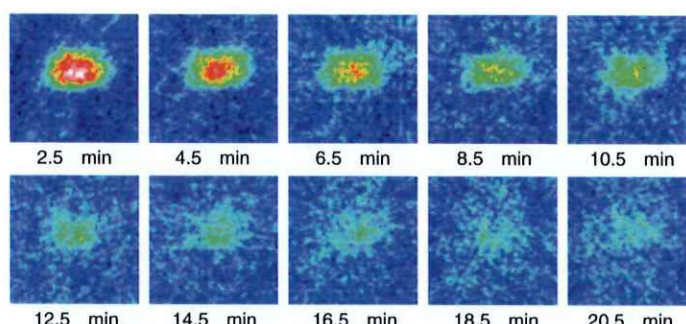


Figure 2. FPPを与えた後のSHR脳におけるMC-PROXYL 代謝のESRイメージ. MC-PROXYLを投与後30秒の保持時間において、2.5, 4.5, 6.5, 8.5, 10.5, 12.5, 14.5, 16.5, 18.5, 20.5 分後にESRにて測定。

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。

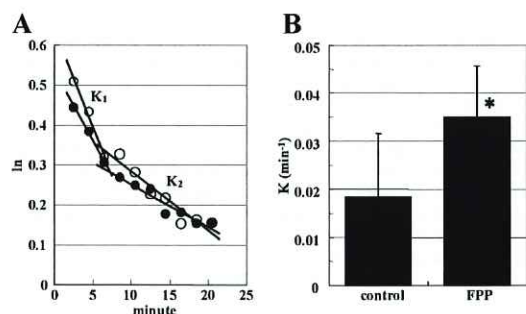


Figure 3. (A) SHR脳におけるMC-PROXYL 代謝の E S R シグナル強度の減少を示す。

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.

¹Department of Clinical Care Medicine Division of Pharmacology & ESR Laboratories, Kanagawa Dental College, 82 Inaoka-cho Yokosuka, Kanagawa, Japan 238-8580.

²Osato Research Institutes, 1956 Inatomi Ono-cho, Ibi-gun, Gifu, Japan,

³ Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Touro College of Pharmacy, 230 West 125 Street, New York, NY 10027, USA.

*These authors contributed equally to this work

Okezie I Aruoma, Renato Colognato, Ilaria Fontana, Joanne Gartlon, Lucia Migliore, Keiko Koike, Sandra Coecke, Evelyn Lamy, Volker Mersch-Sundermann, Inncoronata Laurenza, Luca Benzi, Fumihiko Yoshino, Kyo Kobayashi, Masaichi-Chang-il Lee

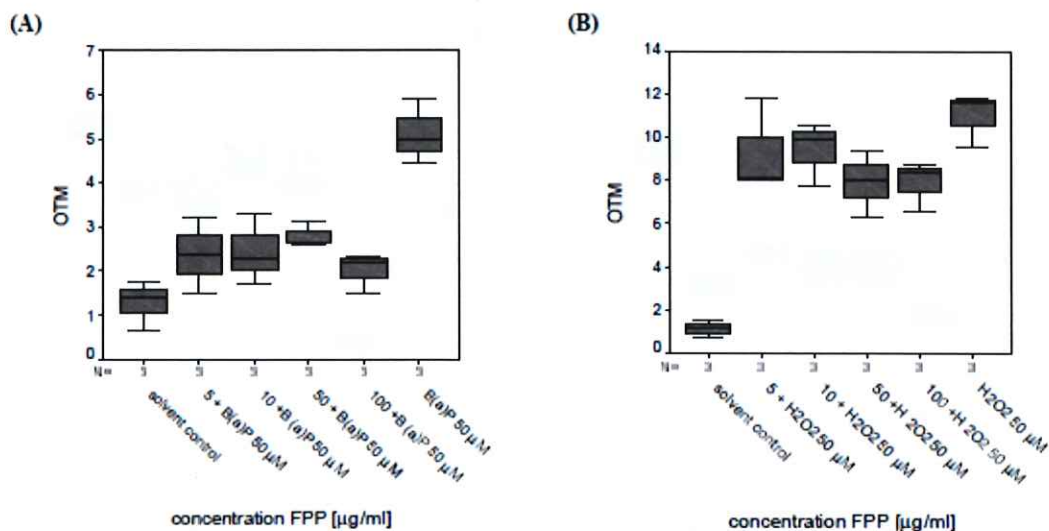
加齢、癌、循環器疾患、神経変性疾患を含むいくつかの生物学的・病理学的プロセスに、酸化ストレスおよびニトロソ化合物のストレスのメカニズムにより促進され続けるということは、そのプロセスがフリーラジカル・スカベンジャーや抗酸化物質による治療により緩和される可能性があるのではないかという説の有効性を強めてきた。カリカパパイヤを原料とするパパイヤ発酵食品(FPP)の、 H_2O_2 による酸化ダメージ調整機能を、ラットの褐色細胞腫(PC12)細胞を用いて調査した。

H_2O_2 でインキュベーションを行う前に FPP (50 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 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。 H_2O_2 (50 μM)処理をしたヒトヘパトーマ細胞(HepG2)のオリーブ・テイル・モーメント(コメットアッセイによるコメットの尾の動き)は、コントロール溶液 1.37 ± 0.29 に対して 10.56 ± 1.44 を示した。

FPP 濃度 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上で DNA ダメージの有意な減少($p \leq 0.05$) が認められ、50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ の FPP 濃度では、 H_2O_2 のみで処理した細胞と比較して約 1.5 倍、 H_2O_2 による遺伝毒性が減少した。同様に 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 以上の FPP 濃度においては、ベンゾ[a]ピレンだけで処理した細胞に対して FPP+ベンゾ[a]ピレン処理細胞ではコメットアッセイにおける DNA 移動が減少し、FPP 濃度 100 $\mu\text{g}/\text{ml}$ では DNA ダメージを 2 倍減少させた。

また、ウエスタンブロット法により、FPP が ERK 1/2、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。その結果 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 μM H_2O_2 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 $\mu\text{g}/\text{ml}$) 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 細胞のオリーブ・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 $\mu\text{g}/\text{ml}$) で 24 時間処理した後に H_2O_2 (50 μM) で 30 分処理を行った HepG2 細胞のオリーブ・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)。

エイジング

Functional Food Science 2024; 4(11): 413-426

Joseph Cervi¹, Reza Rastmanesh², Amir Moghadam Ahmadi³, Antonio Ayala⁴, Cristiana Aperio¹, Aldo Lorenzetti¹, Maki Osato⁵, Francesco Marotta^{1*}, Antonio Nardin¹, Fang He⁶

- 1 ReGenera R&D International for Aging Intervention, Milano, Italy;
- 2 Member of The Nutrition Society, London, UK;
- 3 Thomas Jefferson University Hospital, Philadelphia, PA, USA;
- 4 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Pharmacy, University of Seville, Spain;
- 5 Redox Molecular Biology Laboratory, ORI Research Institute, Gifu, Japan;
- 6 Department of Nutrition, Food Safety and Toxicology, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu, People's Republic of China

6ヶ月間にわたる研究は、健康な 68 名の被験者(43-75 歳)を、FPP を 1 日 9 g 摂取するグループ(FPP 群)と、ビタミン E 錠剤を 1 日 2 回(400IU/日)摂取するグループ(ビタミン E 群)に無作為に分け実施した。被験者は、週 2 回の段階的運動負荷歩行試験(GEWT)に加えて、TAC(総抗酸化能)と末梢血単核球の Nrf2 活性に関連する遺伝子発現レベル(核内 Nrf2, NQO1, HO-1)を毎月測定した。結果は、両群とも、6ヶ月間にわたり生化学検査値と BMI 値は安定しており、血漿中の TAC は有意に改善され(p<0.01)、ビタミン E においては、3ヶ月目から TAC に対する効果を認めた。一方で、Nrf2 活性化を示す核内 Nrf2、抗酸化酵素を産生する NQO1 および HO-1 の遺伝子発現量の増加は、FPP でのみ改善効果を認めた(有意差あり, p<0.01)(表)。

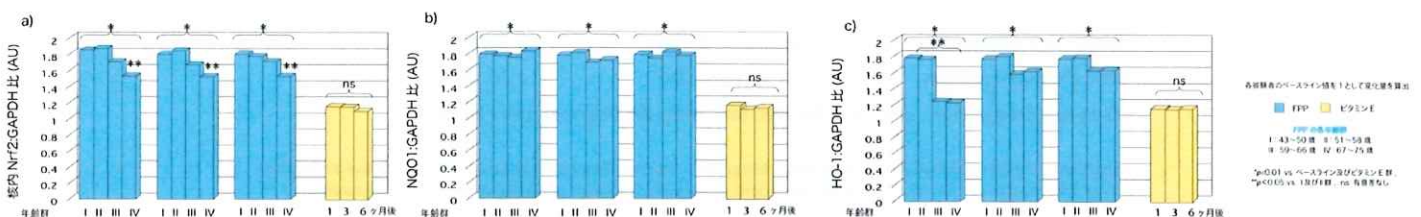
加齢による Nrf2 活性の差を検証するために、FPP 群を 4 群に分け比較した(I: 43~50 歳 II: 51~58 歳 III: 59~66 歳 IV: 67~75 歳)。核内 Nrf2 の遺伝子発現量(図-a)は、IV 群では I および II 群と比較すると増加は緩やかであったが、全年齢群においてベースライン(開始時)およびビタミン E 群と比較すると有意に増加した。抗酸化遺伝子 NQO1 の発現量(図-b)は、全年齢群において FPP により 1ヶ月後から有意に増加し、これは 6ヶ月間にわたり維持された。また、HO-1 遺伝子発現量(図-c)は、全年齢群において FPP により有意に増加し、I 群および II 群においては 1ヶ月後から、III 群および IV 群でも 3ヶ月後には、より顕著な増加を認めた。

本研究により、FPP は、抗酸化作用を有するのみならず、身体の抗酸化・抗炎症システムを制御する Nrf2 シグナル伝達を増強することで、生体防御機能を総合的に活性化することが明らかになった。また、最も高齢な IV 群(67-75 歳)においても、FPP と定期的な運動の併用により Nrf2 活性に関連する遺伝子発現レベルの改善効果が確認された。

		FPP (バイバイ発酵食品)	ビタミン E
TAC (総抗酸化能) *酸化ストレスに対する抵抗力の指標		大幅に改善 p<0.01	大幅に改善 (3ヶ月目から改善)
Nrf2 活性に関する 主な遺伝子発現	核内 Nrf2	有意に増加 p<0.01	有意差なし
	NQO1	有意に増加 p<0.01	有意差なし
	HO-1	有意に増加 p<0.05	有意差なし

68名の被験者(43~75歳)を、FPP群またはビタミンE群に分け、TACおよびNrf2の活性化に関連する遺伝子発現への効果を6ヶ月間検証しました。(TAC: p値 vs. ベースライン, Nrf2 活性関連遺伝子: p値 vs. ビタミンE)

(表)試験開始 6ヶ月後の中・高齢者における FPP およびビタミン E の改善効果



(図)各年齢群における FPP による核内 Nrf2、NQO1、HO-1 遺伝子発現量の変化

Functional Foods Science 2024; 4(1): 29-41

Aldo Lorenzetti¹, Antonio Ayala², Fang He³, Cristiana Aperio¹, Leila Haghshenas¹, Maki Osato⁴,
Umberto Solimene⁵⁺, Saida Rasulova¹, Francesco Marotta¹¹ ReGenera R&D International for Aging Intervention, Milano, Italy² Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Pharmacy, University of Seville, Spain³ West China School of Public Health, Dept of Nutrition, Sichuan University, Chengdu, P.R. China⁴ Redox Molecular Biology Laboratory, ORI Research Institute, Gifu, Japan⁵ WHO-collaborating Center for Traditional Medicine & Biotechnology, University of Milano, Milano, Italy

背景: FPP® または抗酸化サプリメント混合剤(トランスレスベラトロール 200mg、センテラアジアチカエキス 100mg、ユビキノール 80mg、エピガロカテキンガレート 50mg、アントシアニン 20mg、亜鉛 5mg、ビタミン E200IU 含有)を摂取する健康な中高齢者において、2 年間にわたり効果を比較検証した介入研究の第 2 部である。FPP® は、レドックスおよび免疫調整作用を有することが 12 年以上にわたり基礎・臨床研究結果から裏付けられているため本試験に用いた。本研究は、加齢関連の主要な免疫系の指標に対する FPP® の潜在的な有効性について 24 ヶ月間調査することを目的とする。

方法: 58-76 歳の臨床的に安定した健康な男女 98 名を 2 群に分け二重盲検法を実施した(被験者 106 名のうち離脱 8 名)。FPP 群は、FPP® (4.5g/包)を 1 日 2 回に加えて、朝にプラセボを 1 カプセル摂取した。抗酸化サプリ群はパパイヤ風味のプラセボを 1 日 2 回に加えて、朝に抗酸化サプリメント混合剤を 1 錠摂取した。朝に採血を実施し、ジメチルアルギニン(ADMA)、ヒト末梢血単核細胞(PBMC)のアポトーシス頻度、好中球/リンパ球比(NLR)の 24 ヶ月間にわたる経時的変化を評価した。

結果: 1 年目終了時の中間報告書と比較し、過体重の被験者が有意に増加を認め、より包括的な分析が可能となった(BMI: $25 \leq 29.9 \text{ kg/m}^2$, $n = 58 \text{ vs. } 31$, $P < 0.05$)。24 ヶ月時の NLR 値は、抗酸化サプリ群において有意に増加したが、FPP 群では安定していた($P < 0.05$ vs. 開始時および FPP 群)。尿中 8-OHdG は、両群とも BMI 27 以上または 70 歳以上の被験者において有意に減少した($P < 0.05$ vs. 70 歳未満)。24 ヶ月間を通して、FPP 群でのみ ADMA と PBMC のアポトーシス頻度が有意に減少した($P < 0.05$ vs. 開始時および抗酸化サプリ群)。また、FPP 群は NLR 値と PBMC のアポトーシス頻度に有意な相関を認め、これは BMI > 27 または 70 歳以上においてより顕著であった。

結論: NLR 高値は、慢性炎症を示し免疫老化の要因となることが報告されている。FPP® は、抗酸化サプリメントと比較し、医薬品グレードな品質かつ技術的にも優位性を有することが特筆すべき点である。また、FPP® は、酸化・炎症性老化の臨床像および NLR 値に効果があり、中高齢者ヘルスケアでの予防的介入の可能性において注目すべき指標と考えられる。

中高齢者における FPP vs 抗酸化サプリメント

58-76 歳の被験者 98 名を各群に分け摂取試験を 24 ヶ月間実施した

○: 改善あり, ×: 改善/変化なし



FPP 群



抗酸化サプリメント群

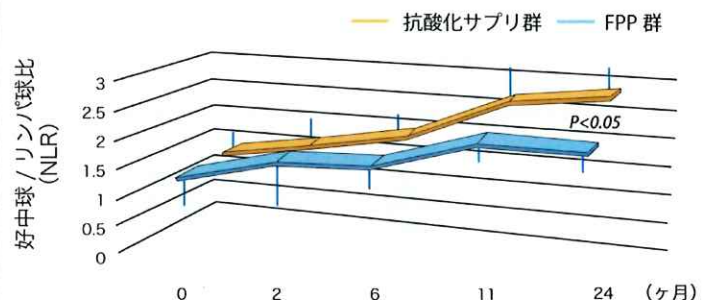
NLR 値 ○ (24 ヶ月) × (24 ヶ月, 高値)

尿中 8OHdG >70 歳, BMI > 27 ○ (6 ヶ月~) ○ (11 ヶ月~)

ADMA ○ (6 ヶ月~) ×

PBMC のアポトーシス頻度 ○ (6 ヶ月~) ×

結論: FPP でのみ、NLR、ADMA、アポトーシス頻度など免疫機能・血管および全身性老化に関連する指標の有意な改善を認めた。



J Biol Regul Homeost Agents. Oct. 2022;36(5):1311-1319.

Marotta Francesco¹, Zerbinati Nicola², Lorenzetti Aldo¹, Ayala Antonio³,
Barbagallo Mario⁴, Munoz Mario³, Rasulova Saida¹, Osato Maki⁵

1 ReGenera R&D International for Aging Intervention, 20154 Milano, Italy

2 Department of Medicine and Surgery, University of Insubria, 21100 Varese, Italy

3 Department of Biochemistry and Molecular Biology, Faculty of Pharmacy, University of Seville, 41004 Seville, Spain

4 Geriatric Unit, Department of Internal Medicine and Geriatrics, University of Palermo, 90128 Palermo, Italy

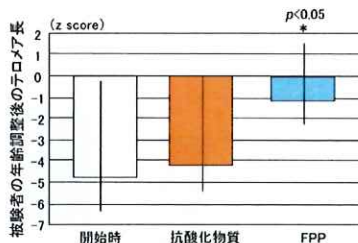
5 Redox Molecular Biology Laboratory, ORI Research Institute, 501-0501 Gifu, Japan

本研究では、44-74歳の健康かつ非喫煙者107人(女性58人, 男性49人, 平均年齢56.6±13.8歳, 平均BMI値24.7±2.6)におけるテロメア動態および遺伝子発現調節の役割を担うmiRNAに対するFPP (パパイヤ発酵食品) の有効性を2年間にわたり無作為化二重盲検比較臨床試験を実施した。

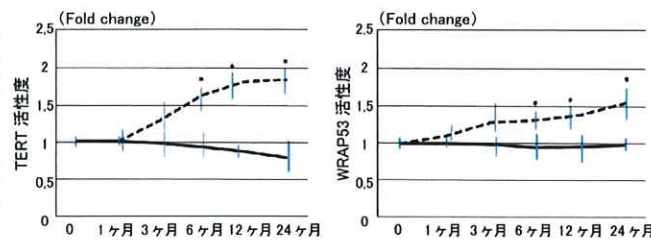
被験者は、FPP(9g/1日)と擬似薬を摂取するFPP群、または味の付いた糖類(9g/1日)と抗酸化物質(カテキン50mg, アントシアニン20mg, レスベラトロール200mg, ユビキノール80mg, 亜鉛5mg, シカ100mg, ビタミンE 200IU)を摂取する抗酸化物質群の2グループに分けた。両群は、摂取後1, 3, 6, 12, 及び24ヶ月目に、白血球におけるテロメアの長さ、テロメア長維持に関連するTERTおよびWrap53の遺伝子発現に加えてテロメラーゼ活性の評価を行った。また、抗酸化酵素群遺伝子(SOD1、CAT、GPx1)、および修復酵素hOGG1ならびに老化プロセスとの関連が報告されている2つのmiRNA (miRNA-146aおよびmiRNA-181a) を解析した。

全年齢における白血球のテロメアの長さは、FPP群または抗酸化物質群において増加傾向に有意差は認めなかったが、60-74歳では、試験開始後6ヶ月目よりFPP群においてのみテロメア長の有意な増加を認めた(図1)。加えて、抗酸化物質群と比較し、テロメア長を維持するTERTおよびWrap53の活性も、有意な増加を示した(図2)。試験終了時におけるテロメラーゼ活性では、抗酸化物質群と比べ50%以上の有意な増加を認めた(図3)。

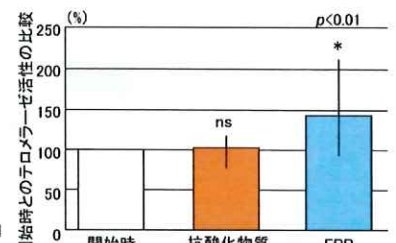
抗酸化酵素遺伝子CAT、SOD1、およびGPx1の発現量を検討したところ、両群において同レベルの増加を認めた(図4)。しかし、hOGG1、miRNA-146aおよびmiRNA-181aでは、FPP群のみ増加を示した(図4, 5)。また、TERTおよびWrap53の発現量増加は、GPx1、hOGG1、miRNA-146a、およびmiRNA-181a遺伝子発現と有意差を持って相関していることが明らかとなった。これらの結果から、FPPは、高齢者において抗酸化物質では難しいテロメア長を維持する効果を有することが示唆された。



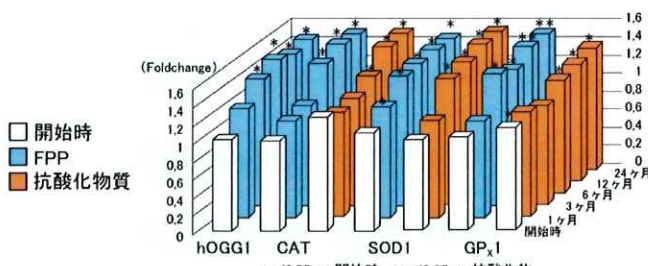
(図1) 試験終了時における
テロメア伸長の変化 (60-74歳被験者)



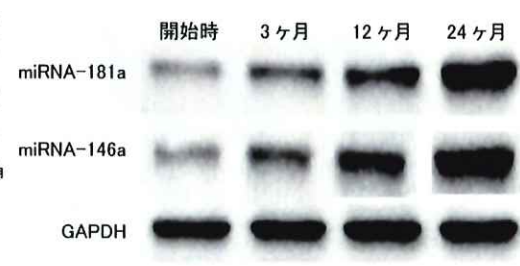
(図2) 2年間にわたるテロメラーゼ活性関連遺伝子の変化



(図3) 試験終了時における
テロメラーゼ活性



(図4) 2年間にわたるFPPおよび抗酸化物質による
遺伝子発現量の変化



(図5) 2年間にわたるFPPによるmiRNA-181aおよび
miRNA-146aの発現量の変化

Antioxidants 9, 144(2020);

Mariantonia Logozzi ¹, Rossella Di Raimo ¹, Davide Mizzoni ¹, Mauro Andreotti ², Massimo Spada ³, Daniele Macchia ³, Stefano Fais ¹

¹ Department of Oncology and Molecular Medicine, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy

² National Center for Global Health, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy

³ Centro Nazionale Sperimentazione e Benessere Animale, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy

過去数十年、発酵食品および飲料の有益な効果を含め、食品から得られる抗酸化機能がいかに人類の健康に良い影響を及ぼすかが、大いに注目を集めてきた。FPP (パパイヤ発酵食品) は、全身の抗酸化効果を得るための有用なアプローチとなり得ることがこれまでに示されている。

本研究の目的は、FPPが全身の抗酸化反応を誘導すると同時に、抗老化効果を持つかどうかをin vivoで科学的に立証できるかどうかを検証することである。この目的のために、加齢研究に適したマウスモデル (C57BL/6J) を用い、生後6週 (初期) のマウスと生後51週 (後期) のマウスに、それぞれFPPの水溶液と、比較対照には水道水を毎日与え、検証を行った。10ヶ月間FPPを与えた後に、両方のマウスグループのテロメラーゼ活性、血漿中の抗酸化物質と活性酸素種であるROSの値、骨髄および卵巣から採取したテロメアの長さを測定した。結果は、毎日FPPを与えることで、血漿中のテロメラーゼ活性および抗酸化レベルが増加しROSが減少するとともに、骨髄と卵巣におけるテロメアの伸長が見られた。初期と後期を比べた場合、初期のほうがより効果があり、FPPが加齢に伴う分子の損傷を防ぐ重要な役割を果たすことが示唆された。

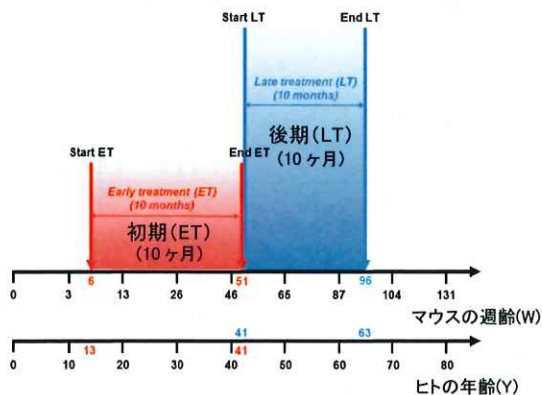


図 1 : マウスとヒトの年齢換算表

6 週齢～51 週齢の初期マウスは、13 歳～41 歳までのヒトに相当し、51 週齢～96 週齢までの後期マウスは、41 歳～63 歳までのヒトに相当

表 1 : FPP を与えた初期および後期マウスにおける各コントロールとの比較 (%)

	初期	後期
総抗酸化力	+56%	+1%
GSH	+640%	+34%
SOD-1	+30%	+15%
総 ROS	-30%	-5%
テロメラーゼ	+58%	+34%
骨髄細胞のテロメアの長さ	+300%	+101%
卵巣胚細胞のテロメアの長さ	+174%	+19%

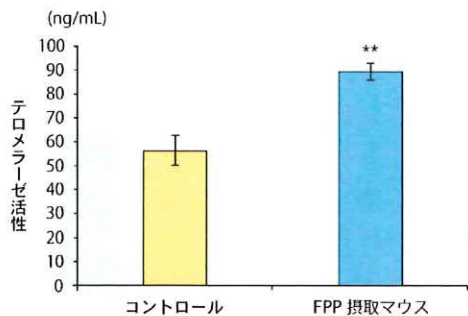


図 2 : FPP を与えた初期マウスの血漿中テロメラーゼ活性への効果 ** $p < 0.005$

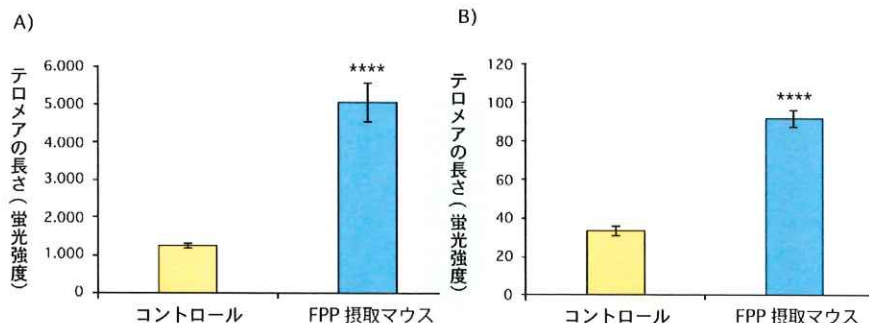


図 3 : FPP を与えた初期マウスにおける骨髄細胞のテロメアの長さ (A) 及び卵巣胚細胞のテロメアの長さ (B) への影響 **** $p < 0.0001$

Mankowski RT¹, Leeuwenburgh C, Manini TM, Woods AJ, Anton SD.¹: Department of Aging and Geriatric Research, University of Florida, FL, USA; ²: Department of Clinical and Health Psychology, University of Florida, FL, USA.

FPP (パパイヤ発酵食品) は、前臨床および臨床の老化研究において抗酸化および抗炎症効果が示されている。しかしながら、FPP の安全性を十分に評価するためには、身体機能が低下し始めている中等度の概ね健康な高齢者における臨床試験が必要である。

本研究は、ランダム化クロスオーバー試験で、30名の中等度の身体機能を有する高齢者(70~100歳)を対象とした。被験者は(4週間のウォッシュアウト期間をはさみ)、1日9gのFPP、あるいはプラセボを、それぞれ8週間ずつ摂取し、静脈血を採取して血液検査、代謝および炎症性バイオマーカーの評価を行った。被験者には、試験期間中はいかなる有害事象でも報告すること、試験終了後の身体測定および代謝の測定を完了させることを求めた。

安全性に関して、FPP 摂取において血中成分に有害な変化はなく、有害事象もプラセボ摂取と同様にほとんどないとの結果が得られた ($p > 0.05$)。いずれの条件においても重大な副作用はなかった。

29名(平均年齢 78.2 ± 5.3 歳)の被験者が、定められた摂取法を94%順守し試験を完了した。

FPP 摂取において身体測定および代謝に有意な影響はなかった。さらに、炎症マーカーに対する影響もみられなかった。この試験は、70歳以上の高齢者において FPP 摂取は安全であり、更なる臨床試験の実施が可能であることを示している。

これらの知見と FPP のこれまでの試験で実証されたポジティブな効果に基づき、今後、健康状態の悪い高齢者および、遺伝的背景が原因で不十分な抗酸化保護を有する高齢者における FPP の効果を試験すべきであると考えられる。

【表1: 血液検査の結果】

検査項目	FPP 摂取前	FPP 摂取後	P-value
アルブミン (g/dL)	4.18±0.29	4.15±0.24	0.30
総タンパク (g/dL)	6.75±0.35	6.78±0.31	0.43
ナトリウム (mmol/L)	140.03±2.81	139.96±1.84	0.32
アルカリホスファターゼ (U/L)	65.46±11.81	67.11±13.04	0.62
ALT (%)	16.10±4.54	14.85±4.87	0.20
AST (%)	19.45±4.54	18.30±4.33	0.19
総ビリルビン (mg/dL)	0.51±0.14	0.55±0.18	0.41
尿素窒素/クレアチニン比	21.25±6.19	19.44±4.52	0.24
クレアチニン (mg/dL)	0.89±0.20	0.90±0.21	0.87
カリウム (mmol/L)	4.38±0.30	4.45±0.45	0.68
カルシウム (mg/dL)	9.38±0.47	9.50±0.53	0.56
二酸化炭素 (mmol/L)	22.14±2.67	22.67±3.04	0.81
ヘマトクリット (%)	41.26±4.25	41.29±4.18	0.44
ヘモグロビン (g/dL)	13.43±1.40	13.38±1.35	0.39
リンパ球 (%)	25.55±7.09	24.64±6.15	0.37
平均赤血球ヘモグロビン量 (pg)	30.25±1.88	29.86±1.80	0.22
平均赤血球ヘモグロビン濃度 (g/dL)	32.56±0.63	32.43±0.62	0.28
平均赤血球容積 (fL)	93.12±5.00	92.13±4.61	0.23
血小板数 (13/uL)	221.53±74.32	226.92±64.16	0.88
赤血球容積粒度分布幅 (%)	21.67±37.48	15.04±1.12	0.32
赤血球数 (16/uL)	4.46±0.53	4.50±0.55	0.62
白血球数 (13/uL)	6.49±1.67	6.65±1.64	0.91

【表2: 身体測定と代謝の結果】

検査項目	FPP 摂取前	FPP 摂取後	P-value
体重 (kg)	89.0±17.9	88.9±18.1	0.6
BMI	33.0±4.7	33.1±4.8	0.6
胴囲平均値 (cm)	103.9±20.2	108.4±14.1	0.9
収縮期血圧 (mmHg)	133.9±17.8	137.5±18.0	0.9
拡張期血圧 (mmHg)	73.8±12.3	75.7±11.5	0.9
安静時脈拍数 (bpm)	63.0±10.4	63.0±9.2	0.5
血糖値 (mg/dL)	97.1±11.1	99.6±13.5	0.8
C 反応性蛋白 (ng/mL)	4099.1±2494.7	4171.6±2623.0	0.99
インターロイキン-6 (ng/mL)	3.6±1.4	3.5±1.4	0.63
ミエロペルオキシダーゼ (ng/mL)	61.7±20.1	70.8±39.3	0.30

EXPERIMENTAL AND THERAPEUTIC MEDICINE 11: 909-916 (2016)

F. MAROTTA, G. BERTUCCELLI, N. ZERBINATI, M. MARCELLINO, N. S. KUMAR, F. HE, V. TSEPAKOLENKO, J. CERVI and A. LORENZETTI
ReGenera Research Group for Aging Intervention, Milan 20154, Italy

本研究の目的は、パパイヤ発酵食品（FPPを与えたグループ）および抗酸化物質混合物（トランスレスベラトロール 10mg、セレンウム 60µg、ビタミン E 10mg、ビタミン C 50mg）を与えたグループが、皮膚の抗老化作用を促進し、皮膚の抗酸化能及び主要な皮膚の遺伝子発現を改善できるかどうかを検証することである。

皮膚に老化の兆候を示す健康で喫煙をしない 40–65 歳の男女 60 名の被験者をランダムに 2 つの対応群に分け、それぞれのグループは、FPP、もしくは抗酸化物質混合物を 1 日に 4.5g を 2 回（合計 9.0g）90 日間二重盲検法にて舌下で摂取した。

パラメーターとして、顔の皮膚表面のしみ・むら・水分量・弾力性・レッドスバランス・NO 濃度、及び前腕外側サンプルの主要な遺伝子の発現レベルを調べた。

ベースライン（0 日）、抗酸化物質混合物を摂取したコントロール群の数値と比較して、FPP 摂取群は、皮膚の水分量（図 1）、弾力性（図 2）、むら（図 3）で有意な改善を示した。どちらのグループも MDA と SOD の皮膚濃度が改善されたが、FPP 摂取群でのみ、より高い SOD 値、有意な NO の増加、アクアポリン-3（図 4 左）の有意な上方修正、老化促進/発がん性の可能性がある遺伝子 シクロフィリン A（図 4 右）と CD147（図 5 左）の下方修正が示された。プロゲリン（図 5 右）には、どちらも影響を与えなかった。

結論として、FPP の経口摂取では、他の組織で試験した以前の臨床試験でも示されているように、皮膚においても一貫した生物学的改善および遺伝子制御の改善が示された一方で、一般的な抗酸化物質の経口摂取は軽微な影響しか与えなかったことが、これらの結果により示唆された。

【FPP の皮膚老化マーカーへの影響】

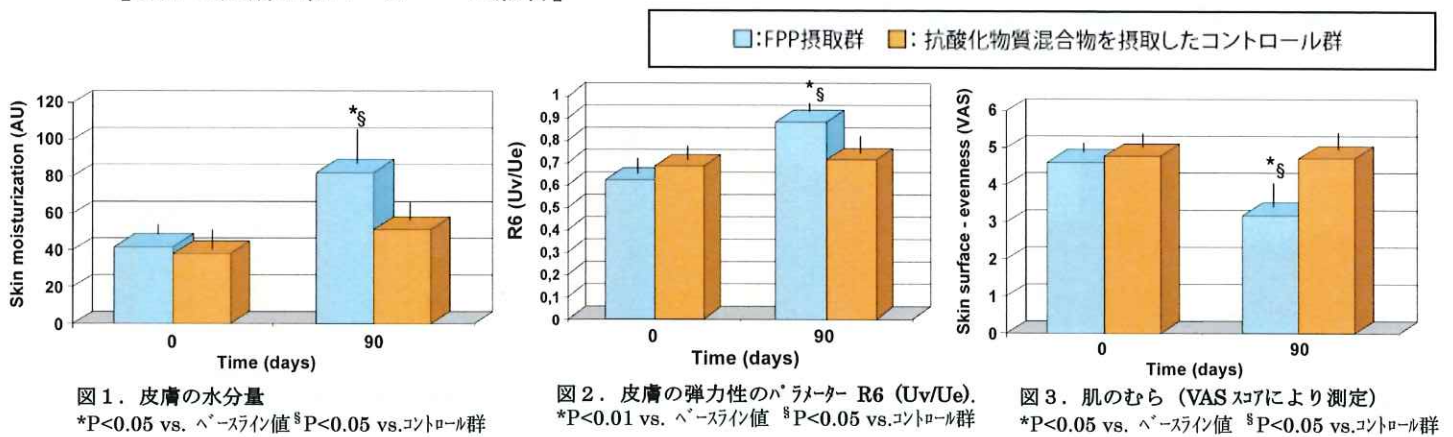


図 1. 皮膚の水分量

*P<0.05 vs. ベースライン値 §P<0.05 vs. コントロール群

図 2. 皮膚の弾力性のパラメーター R6 (Uv/Ue).

*P<0.01 vs. ベースライン値 §P<0.05 vs. コントロール群

図 3. 肌のむら (VAS スコアにより測定)

*P<0.05 vs. ベースライン値 §P<0.05 vs. コントロール群

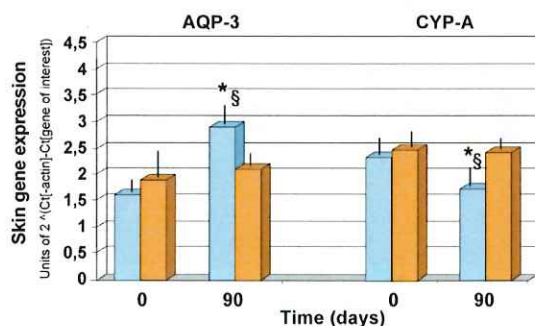


図 4. 皮膚の遺伝子発現：アクアポリン-3 (AQP-3)、シクロフィリン A (CyPA)

*P<0.05 vs. ベースライン値 §P<0.05 vs. コントロール群

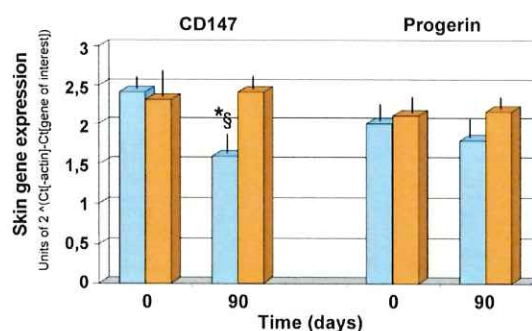


図 5. 皮膚の遺伝子発現：CD147、プロゲリン

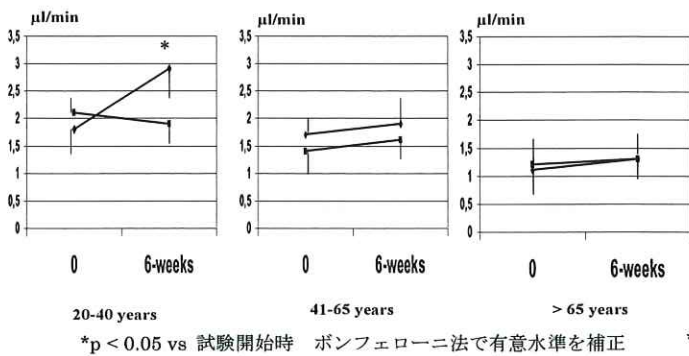
*P<0.05 vs. ベースライン値 §P<0.05 vs. コントロール群

¹Marotta F, ²Naito Y, ³Jain S, ¹Lorenzetti A, ⁴Soresi V, ⁵Carrera Bastos P, ¹Tomella C, ³Yadav H.

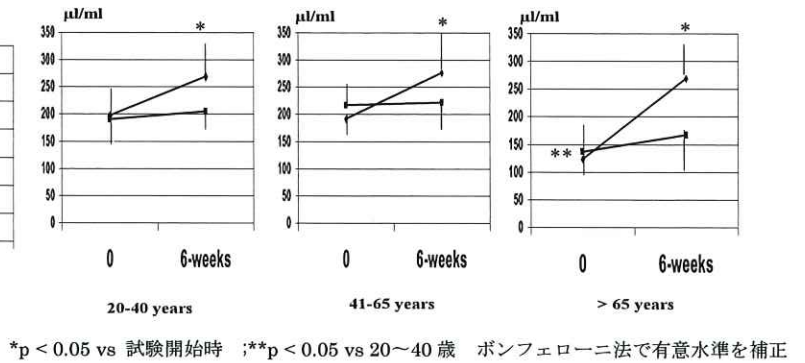
¹ReGenera Research Group, Milan, Italy; ²Immunology Research Institute & Clinic, Nagoya, Japan; ³NIDDK, National Institute of Health, Bethesda, USA; ⁴Octopus Scientific Association of Bio-Prevention, Milano, Italy; ⁵Center for Primary Health Care Research, Faculty of Medicine at Lund University Malmö, Sweden.

ウイルス性の疾病においてオキシダントが担う役割は、宿主の代謝とウイルス複製の両方の代謝調節に関わっていることからかなり複雑になっている。しかしながら、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。それぞれの被験者にはライフスタイルと食事のアンケートが行われた。被験者は6週間、1日9g (4.5gを2回舌下で摂取) のパパイヤ発酵食品FPP (大里研究所、岐阜、日本)、またはプラセボを摂取した。その後1ヶ月間のウォッシュアウト期間を置き、次の6週間、被験者を変えるクロスオーバー法で摂取した。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。唾液分泌量は、年齢によって減退するが、若年層ではFPPの摂取によって有意に増加した ($p < 0.05$)。FPP摂取群では、IgAとリゾチーム生産において有意な上昇が見られ、試験開始時のベースラインがAグループ (20-40歳) に対して著しく低かったCグループ (65歳より上) も年齢層の違いがなくなるほど上昇した (C vs A, $p < 0.05$)。FPP摂取は鼻洗浄液の細胞中のフェーズ2酵素群とSOD酵素遺伝子の有意な発現上昇を引き起こした。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、それらは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。これらの有意な生物学的作用、つまり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。

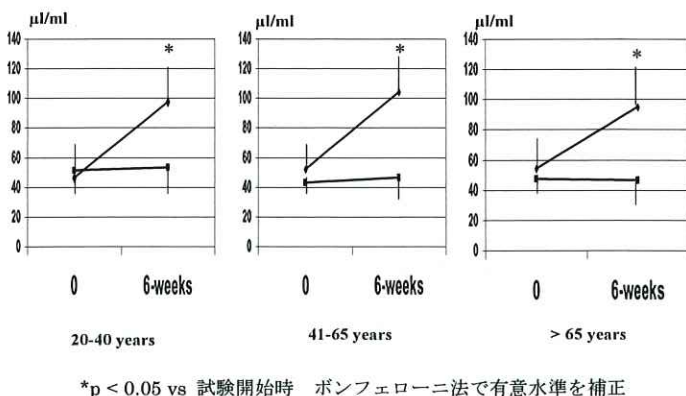
【図1】 FPP 摂取による唾液流出量の変化



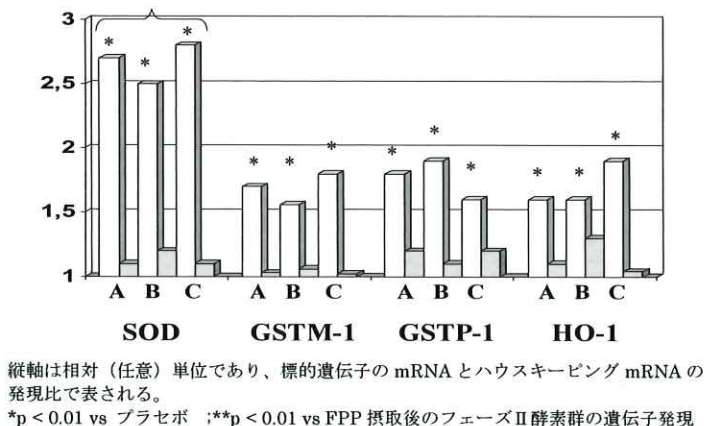
【図2】 FPP 摂取による唾液 IgA の変化



【図3】 FPP 摂取による唾液中のリゾチームの変化



【図4】 FPP 摂取による上気道のフェーズ II 酵素群の遺伝子発現およびSOD の変化



Rejuvenation Research. 15(2):178-181, 2012

Marotta, Francesco; ReGenera Res Group for Aging Intervention

Yadav, Hariom; NIDDK, National Institute of Health

Kumari, Archana; Université du Québec, Institut National de la Recherche Scientifique, Centre Eau, Terre
and Environnement

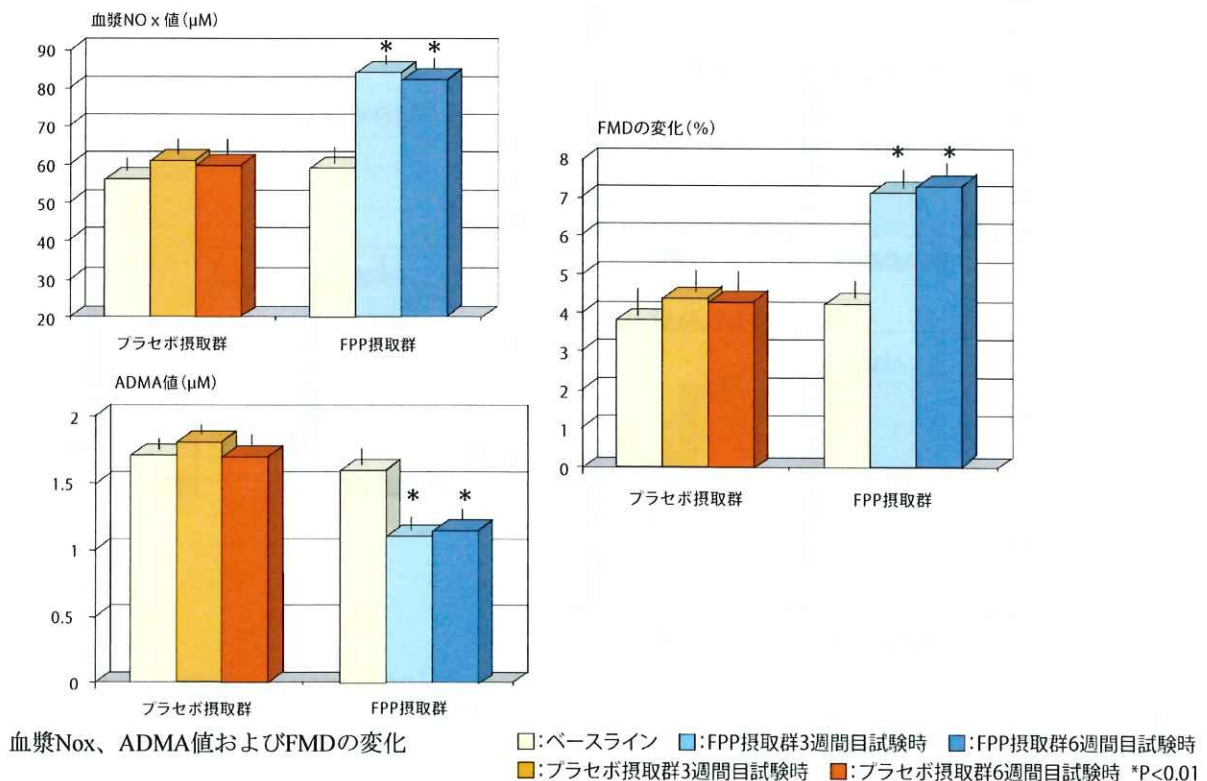
血管内皮は、血管緊張の調節と血液循環、流動性、凝固性の維持と炎症反応を含むいくつかの重要な機能の制御に関連する、活動の盛んな組織である。内皮機能は多数の心血管危険因子の影響を受け、喫煙者においては他の機能が健康的でも内皮機能は低下する。さらに内皮機能障害は、独立して将来的な心血管イベントや心血管疾患の予後に関連がある。

NOは内皮由来の欠かせない分子であり、NOによって媒介される内皮依存性血管拡張不全は、内皮機能障害の顕著な特徴である。活性酸素種の有効性は、直接的な細胞毒性を有するラジカルの生成とNO不活化を促し、細胞内タンパク質においてアルギニンN-メチル基転移酵素によってアルギニン残基がメチル化されることによって生成されるADMA (内因性のNO合成酵素拮抗阻害物質) が内皮機能障害とアテローム性動脈硬化症を引き起こすことが明らかにされている。従ってこの研究は、以前に積極的にNO調整作用を示したFPP(大里研究所、岐阜、日本) が同年代の健康な被験者において上記のパラメータに明らかに影響を及ぼすことができるかどうかテストすることを目的とした。

42人の被験者は、健康な中年(42-57歳、男性/女性：27/15) で薬の服用やサプリメントの使用がない者で構成した。被験者たちはFPP 3 gを1日に3回、6週間摂取し、3週間目と6週間目に試験を行った。プラセボ群は、同じ量のフレーバーシュガーを摂取した。

結果では、可溶性CD40リガンドとhCRP (高感度C-反応性タンパク) のどちらのMDAもすべての被験者において正常値内で、FPP摂取による変化はなかった(データは示さず)。FPPを摂取したグループにおいて、全体のFMD(血流依存性血管拡張反応) は4.2%から7.3%($p<0.05$ 対プラセボ) までかなり増加した。数人の被験者(プラセボ群の3人とFPPグループの5人) において、ベースラインでの4HNE値の異常(メーカーによって与えられるレファレンス範囲外) が見られたが、全体の値を有意に変えるものではなかった。しかしながら、その被験者のうちFPPグループだけで、4HNE値の正常化が見られた。FPP摂取群では血漿NOの有意な増加とADMA値の減少も認められた($p<0.01$)。

本データを心血管患者の統合的な治療アプローチに直接置き換えることはできないが、健康支援という考えで広く視野を広げると、価値あるものと思われる。

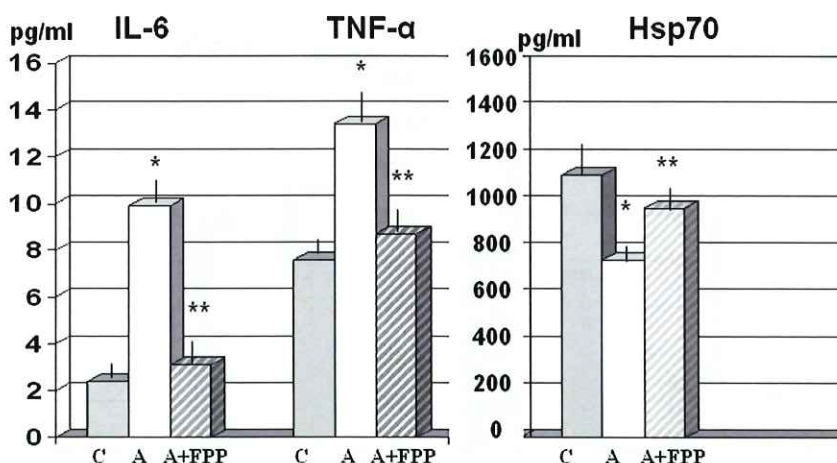


Ann. N.Y. Acad. Sci. 1119: 196–202 (2007)

F. MAROTTA,^a K. KOIKE,^b A. LORENZETTI,^a Y. NAITO,^c F. FAYET,^{a-d} H. SHIMIZU,^b AND P. MARANDOLA^a^aG.A.I.A. Age-Management Foundation, Pavia, Italy^bBioScience Lab, Osato Research Institute, Gifu, Japan^cImmunity Research & Clinic, Nagoya, Japan^dSchool of Molecular & Microbial Biosciences, University of Sydney, Sydney, Australia

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、我々は健康な高齢者における炎症性物質と遺伝子多型、そして機能性サプリメントの影響を評価した。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パパイヤ発酵食品を9 g/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70 kDa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 α (TNF α)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($r=0.62$, $P<0.05$)。機能性食品の介入は、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。機能性食品の介入は、そのような兆候の調節の手助けができると考えられた。

Effect of FPP supplementation on IL-6, TNF- α and Hsp70 in elderly population高齢者に対するFPP摂取のIL-6, TNF- α , Hsp70に対する影響

C ; 若年者コントロール A ; 高齢者コントロール A+FPP ; F P Pを摂取した高齢者

* $P<0.05$ 対若年者コントロール; *** $P<0.05$ 対高齢者コントロール

Ann.N.Y. Acad. Sci. 1067: 400–407 (2006)

FRANCESCO MAROTTA^{a,e}, MARK WEKSLER^b, YASUHIRO NAITO^c, CHISATO YOSHIDA^e, MAYUMI YOSHIOKA^c,
AND PAOLO MARANDOLA^d

本研究では、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 グループはパパイヤ発酵食品 FPP を、B グループはプラセボを経口摂取した。

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行した。血液サンプルは、試験前と試験中 1 ヶ月ごとに採取し、一般的なパラメータの他、レドックスの状態、循環白血球中の DNA の 8-OHdG を測定した。また、GSTM1 のポリモフィズム分析を行った。グルタチオン-S 転スフェラーゼ M1(GSTM1) 遺伝子型は、遺伝子を持たない人(-) の割合が A グループで 40%、B グループで 46%であった。GSTM1(-) の喫煙者は、血漿中 DNA 付加物(循環 DNA) と白血球の 8-OHdG の値が GSTM1(+) の喫煙者に比べて顕著に高かった($P < 0.01$)。毎日の喫煙と DNA 付加物との間には弱い相関が見られ($r: 0.61, P < 0.05$)、そして GSTM1(-) の人に限った結果ではあったが、抗酸化物質によって濃度依存的に DNA 付加物の量が制御された($P < 0.01$)。

パパイヤ発酵食品(FPP) を摂取したグループは、GSTM1(-) のグループで有意な抗酸化能力の活性化を示し($P < 0.01$ vs. A)、また血漿中 DNA 付加物は GSTM1 遺伝子型に関係なく改善された。GSTM1(-) のグループに限って言えることは、白血球中 8-OHdG 量が改善された。これらの予備的なデータにより FPP が、抗酸化能が弱っている高齢者においても、酸化防止に有用な栄養機能をもっていることが示され、過去の介入試験の矛盾した結果についても説明できる手助けになった。

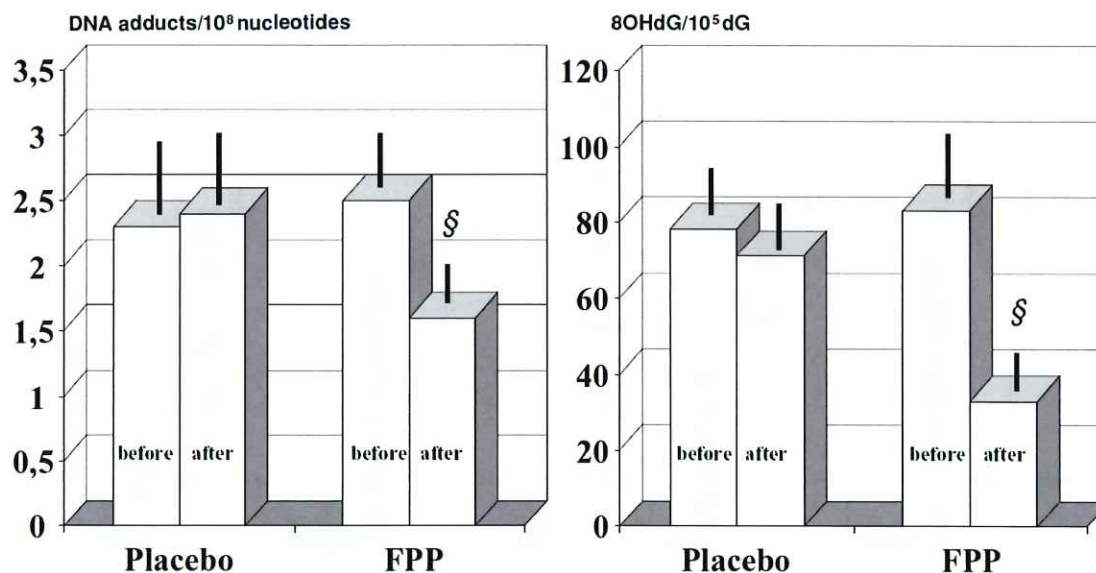


FIGURE 1. Concentration of DNA adducts in all subjects and of 8-OHdG in circulating leukocytes (only in GSTM1-): effect of nutraceutical intervention. § $P < 0.05$ vs baseline and vs placebo.

^aHepatoGastroenterology Unit, S. Giuseppe Hospital, Milano, Italy^bGeriatrics Department, Cornell University Medical Center, New York, USA^cImmunology Research Institute and Clinic, Nagoya, Japan^dGAIA, Age-Management Foundation, Pavia, Italy^eORI Bioscience Laboratory, Gifu, Japan

糖尿病

Antioxid Redox Signal. 2018 Feb 10;28(5):401-405.

Das A¹, Dickerson R¹, Das Ghatak P¹, Gordillo GM², Chaffee S¹, Saha A³, Khanna S¹, Roy S¹

1 Department of Surgery, Davis Heart and Lung Research Institute, Center for Regenerative Medicine and Cell Based Therapies and Comprehensive Wound Center, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio

2 Department of Plastic Surgery, Davis Heart and Lung Research Institute, Center for Regenerative Medicine and Cell Based Therapies and Comprehensive Wound Center, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio.

3 Department of Statistics, The Ohio State University, Columbus, Ohio.

炎症が長く続くと創傷は慢性化する。創傷部で治癒過程が開始されるためには、免疫細胞で NADPH オキシダーゼ (NOX) を活性化し、感染と戦う必要がある。

パパイヤ発酵食品 (FPP) は炭水化物に富む栄養補助食品であり、齧歯動物 (マウス) の実験系において呼吸バーストを増強することが立証されている。FPP には、グルコースだけでなく、フルクトース、マルトースに加え、イノシトールといった他の複数の糖アルコールが含まれている。我々は以前、FPP を与えた糖尿病マウスにおいて創傷部免疫細胞の呼吸バースト改善により創傷治癒が促進したことを報告している。

本臨床研究では、慢性創傷で陰圧閉鎖療法を受けている患者 22 名を対象とし、標準治療を行いながら FPP を 1 日に 3g×3 回摂取するグループ (FPP 摂取群) と標準治療のみを行うグループ (コントロール群) にランダムに分けて試験を行った。0 週と 2 週間後に誘導型 ROS の測定、傷体積の測定を行った。また血液検査を行い、FPP が慢性創傷患者に対し安全であるかを調べた。創傷部免疫細胞から産生された ROS は、コントロール群と比較して FPP 摂取群の方が有意に高かった (図 1)。さらに、FPP 摂取群において創傷治癒の促進が認められた (図 2)。

FPP の主成分は炭水化物 (その大部分はグルコース) であるにも関わらず、FPP 摂取群の HbA1c (ヘモグロビン A1c) 値が上昇しなかったことは特筆すべきである。以上のことから、検証には長期臨床試験が必要ではあるが、FPP は創傷部免疫細胞における NOX 活性を高めることで創傷治癒を改善することが示唆された。

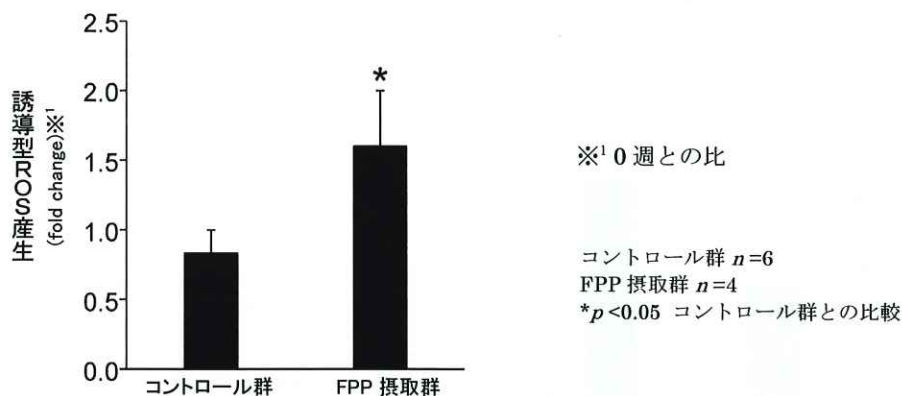


図 1 FPP 摂取によるヒト慢性創傷炎症細胞における ROS 産生の誘導

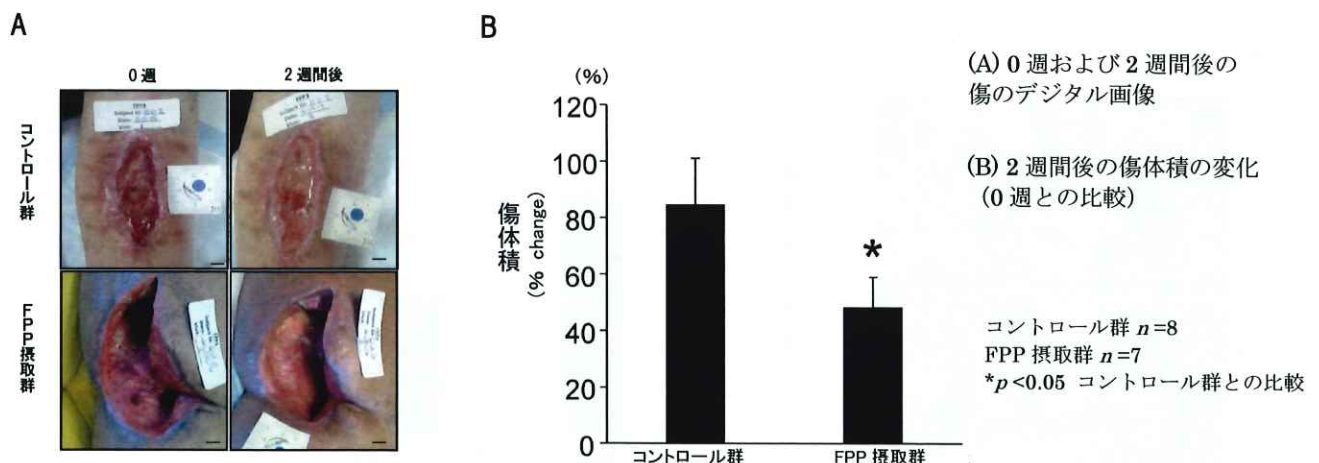


図 2 FPP 摂取によるヒト慢性創傷の創傷治癒の促進

Antioxid Redox Signal. 22(4):339-345, 2015

¹Ryan Dickerson, ¹Jaideep Banerjee, ²Adam Rauckhorst, ²Douglas R. Pfeiffer,
³Gayle M. Gordillo, ¹Savita Khanna, ⁴Kwame Osei, and ^{1,4}Sashwati Roy¹Department of Surgery, Comprehensive Wound Center, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio.²Department of Molecular and Cellular Biochemistry, Comprehensive Wound Center, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio.³Department of Plastic Surgery, Comprehensive Wound Center, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio.⁴Division of Endocrinology, Diabetes, and Metabolism, Department of Internal Medicine, The Ohio State University Wexner Medical Center, Columbus, Ohio.

FPPは、抗酸化物質として知られる栄養補助食品であり、活性酸素種(ROS)、すなわち「bad ROS」を除去する一方、『呼吸バースト』に必要な「good ROS」の産生を誘導することが報告されている。2型糖尿病患者の高血糖状態に対するFPPの効果を調べるにあたり、FPP(9g/日、6週間)の経口投与の安全性を調査した。末梢血の採取はベースライン時とFPP摂取中および摂取終了後に行われた。誘導された『呼吸バースト』のROS産生を測るため、空腹時血糖に加え、脂質プロファイル、糖化ヘモグロビン(HbA1c値)、および脂質/タンパク質の過酸化反応を、各来院時に測定した。FPPの経口摂取は、血液パラメータ等の結果には影響を与えないが、末梢血単核細胞の『呼吸バースト』を誘導した。ヒト単球性白血病細胞THP-1細胞は、糖を主成分とするFPPを与えた時に、細胞のATPおよびNADPH濃度が上昇したが、グルコースのみでは同様の効果は示されず、グルコースに依存しないFPPの成分が細胞のエネルギー増加をさせることが示唆された(図1)。また、FPPを与えたTHP-1細胞は、グルコースのみで処理した細胞と比較して、より高いミトコンドリア膜電位($\Delta\psi_m$)と、酸素消費を示した(図2)。以上の我々の観察から、FPPは2型糖尿病患者の『呼吸バースト』を誘導する機能を改善する可能性をもつ食品であると考えられる。

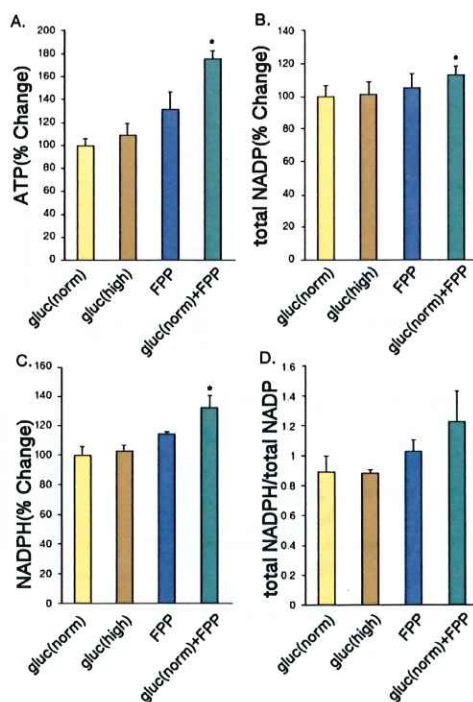


図1 FPPによる細胞のATP及びNADPH産生の誘導

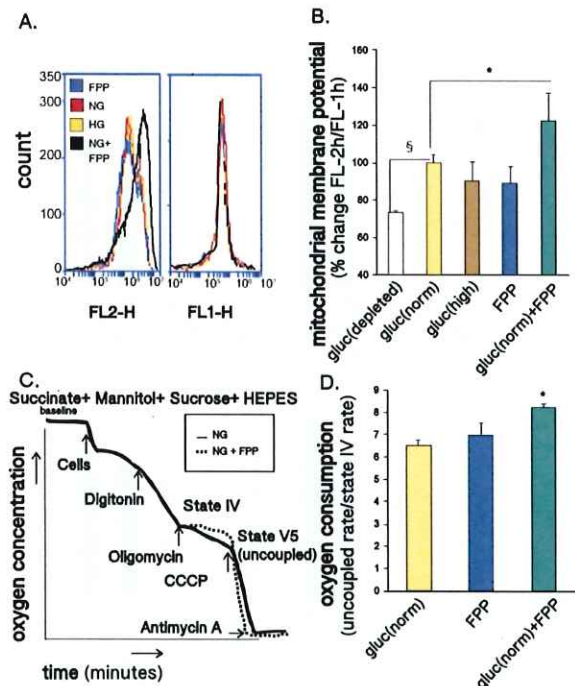


図2 FPP処理された単球におけるミトコンドリア膜電位および酸素消費量の上昇

Antioxidants & Redox Signaling.
2012 Apr 26.

Dickerson R, Deshpande B, Gnyawali U, Lynch D, Gordillo GM, Schuster D, Osei K, Roy S.
Comprehensive Wound Center, Department of Surgery, Davis Heart and Lung Research Institute, Endocrinology,
Diabetes, and Metabolism, Department of Internal Medicine, The Ohio State University Medical Center

糖尿病マウスへのパパイヤ発酵食品(FPP)の投与で、皮膚の創傷治癒が改善した(前報告)。

Ⅱ型糖尿病(T2DM)患者の末梢血単球細胞(PBMC)は、呼吸バースト活性の低下を引き起こすが、これが糖尿病患者の感染症リスクを増大させている。そこで本研究ではこの呼吸バースト活性に対する FPP の効果を検討した。

目的: 本研究の目的は、糖尿病患者の末梢血単球細胞における呼吸バースト活性に対する FPP の効果を確認し、FPP のそのような作用の根底にあるメカニズムを理解することである。

結果: ホルボール 12-ミリスレート 13-アセテート(PMA)で刺激した場合、Ⅱ型糖尿病患者の末梢血単球細胞による活性酸素(ROS)の産生は、糖尿病でない被験者の末梢血単球細胞と比較して、顕著に低下した。

ex vivo での FPP 投与は、Ⅱ型糖尿病患者の末梢血単球細胞における呼吸バーストを改善した。FPP の投与により、NADPH オキシダーゼのサブユニットである p47phox の明らかなリン酸化亢進が見られた。加えて、Rac2 のタンパク質および mRNA 発現は、FPP 投与後、顕著に上昇した。ヒト Rac2 遺伝子の近位プロモーターは GC リッチで、Sp1 と AP-1 のコンセンサス結合部位を含んでいる。FPP は AP-1 DNA 結合活性には有意な影響を与えない一方、FPP 投与後の細胞では、末梢血単球細胞における Sp1 DNA 結合活性の上昇が顕著に見られた。

新規性: 本研究は、Ⅱ型糖尿病患者の末梢血単球細胞における呼吸バースト活性低下の治療が栄養補助食品により可能であるという証拠を初めて示すものである。

結論: FPP は、Sp1 依存性経路を介して、Ⅱ型糖尿病患者の末梢血単球細胞における呼吸バーストの機能を調整する効果がある。糖尿病患者での FPP 摂取による臨床研究の正当性が保証された。

図 1

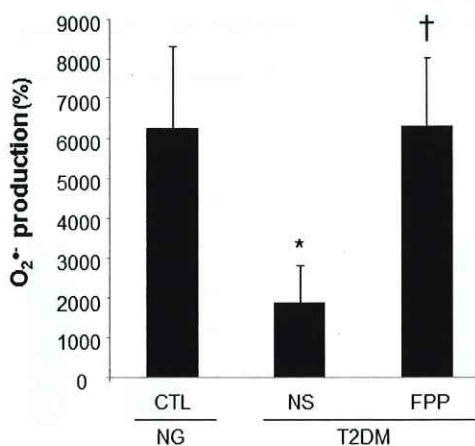


図 2

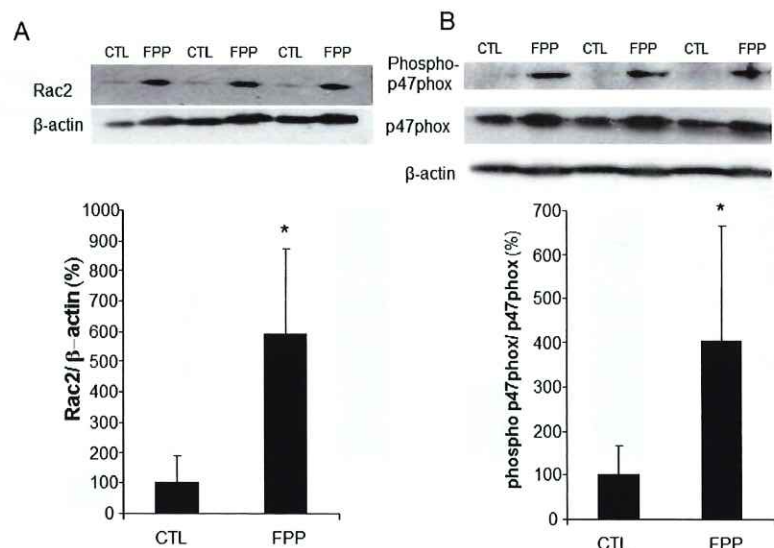


図 1 FPP 投与後のⅡ型糖尿病患者の末梢血単球細胞における呼吸バーストの調整
mean±SD (n=5), *p<0.05 対健常者コントロール(CTL),
†p<0.005 対 FPP を与えていないⅡ型糖尿病患者グループ(NS)

図 2 A: FPP 投与後の Rac2 の発現 B: FPP 投与後の p-p47phox の発現
mean±SD (n=3), *p<0.05 対 FPP を与えていないコントロール(CTL)

Prev Med. 2012 May;54 Suppl:S90-7.

Jhoti Somanah^a, Okezie I Aruoma^{b,*}, Teeluck K.Gunness^c, Sudhir Kowelsr^d, Venkatesh Dambala^e, Fatima Murad^f, Kreshna Googoolye^g, Diana Daus^h, Joseph Indelicata^h, Emmanuel Bourdonⁱ, Theeshan Bahorun^{a,*}

a ANDI Centre of Excellence for Biomedical and Biomaterials Research and Department of Biosciences University of Mauritius, Réduit, Republic of Mauritius

bSchool of Biomedical Sciences and School of Pharmacy, American University of Health Sciences, Signal Hill, CA, USA

c Cardiac Centre, Sir Seewoosagar Rangoolam National Hospital(SSRNH), Pamplemousses Mauritius

d Non Communicable Diseases Unit(NCD), Ministry of Health and Quality of Life, Mauritius

e Department of Biochemistry, Apollo Bramwell Hospital, Moka, Mauritius

f Centre for Clinical Research and Education, Apollo Bramwell Hospital, Moka, Mauritius

g Human Resource Development Council, NG Tower, Ebene, Mauritius

h Department of Occupational Therapy, Touro College of Health Sciences, Bay Shore, New York, USA

iGroupe d'Etude sur l'Inflammation Chronique et l'Obésité(GEICO), Université de La Réunion, Plateforme CYROI, France

野菜や果物中心の食事の摂取を増やすと酸化ストレスが減少するという関係があることが臨床的エビデンスや細胞モデルで知られており、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。

パパイヤ発酵食品(FPP)の無作為化臨床試験はモーリシャス パンプルムースにある心臓センター SSRN ホスピタルで行われた。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数種の器官の健康状態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検討した場合、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、循環器疾患、神経疾患など、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
t-検定による試験前後比較と FPP 摂取群とコントロール群の比較の有意差検定

Biomarker	FPP regime		Control regime	
	F-value	Significance	F-value	Significance
LDL/HDL ratio	4.393	0.042*	0.285	0.596
CRP	6.078	0.018*	7.414	0.190
Uric acid	12.550	0.001***	0.910	0.345

*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001

Eric Collard, Dr. Sashwati Roy

Comprehensive Wound Center, Department of Surgery, Davis Heart and Lung Research Institute, The Ohio State University Medical Center

Carica papaya Linn は薬効のある果物として広く知られている。本研究では、糖尿病マウスに対して、FPP(パパイヤ発酵食品)投与で創傷治癒が促進されることを検討した。通常、創傷治癒の過程は、マクロファージの動員と機能、NADPH オキシダーゼによる ROS の誘発、血小板による止血作用や生理活性物質の分泌を経て、血管新生、線維芽細胞増殖、肉芽組織形成が起こり治癒へと進む。しかし、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。コレステロールが産生されると LDL が増加し、増加した LDL は内皮細胞上で酸化され、酸化 LDL が内皮細胞の機能を障害し、NO 合成を低下させる。

糖尿病患者の血管では SOD 蛋白が減少していて、内皮細胞ではスーパーオキシドアニオンが過剰となり、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、血栓形成の原因となり、また血管平滑筋の緊張増加による血管収縮、血流低下などの現象が起こる。これらの原因により組織への血流が不全になることから、創傷治癒の働きが低下し、また、腎症、網膜症、脳梗塞、心筋梗塞などの合併症を引き起こす要因にもなりうる。

糖尿病 (db/db) マウスに対する 8 週間の FPP 経口投与の結果：

1. 体重増加に作用せず、血糖値上昇の%比率は抑制した (図 1)
2. LD、TGL および TCHOL の値を低下させ、HDL を上昇させる血中脂質の改善が認められた
3. 創縫合と血管形成の速度の有意な上昇が認められた (図 2)
4. 創縫合速度の上昇は、マクロファージ機能の好転を示す、創傷治癒マクロファージによる NO とスーパーオキシド産生の促進を促す (図 3)
5. iNOS と VEGF 遺伝子発現は、FPP 摂取した db/db マウスの創傷において著しく上昇した (図 4)

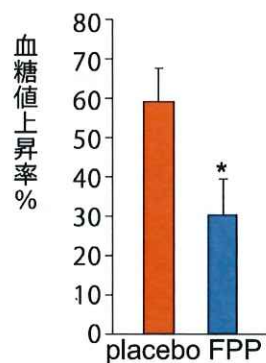


図 1 血中血糖値の変化

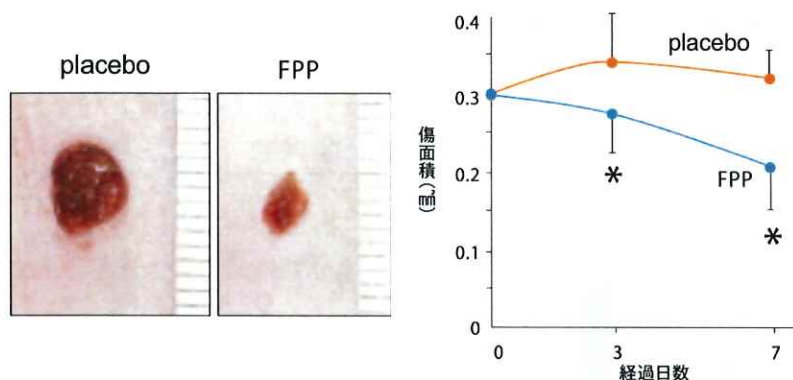


図 2 傷の大きさの写真と変化

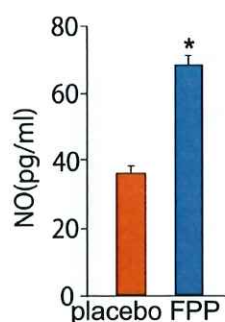


図 3 NO 産生の促進

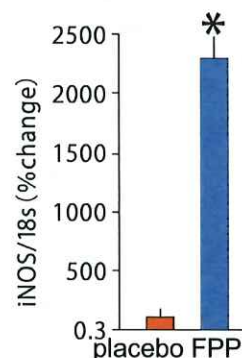


図 4 iNOS 遺伝子の発現

C. Danese, D. Esposito, V. D'Alfonso, M. Cirene, M. Ambrosino, M. Colotto
 Department of Clinical Science, university "La Sapienza", Rome, Italy

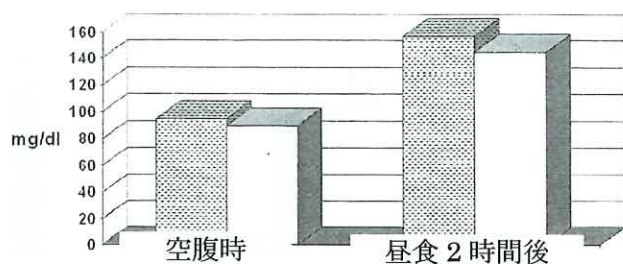
【目的】パパイヤ発酵食品 (FPP) は、抗酸化作用を持ち、DNA や体内組織の酸化ダメージを防ぐ働きを持つ天然由来の健康食品である。FPP は高齢者を中心に広く使用されており、午後の血糖値の低下に対する使用など、まだ明らかになっていなかった付随的な働きのためにも使用されている。この研究の目的は FPP を使用したときの、血漿血糖値の低下について可能性を検証することである。

【方法】糖尿病治療薬グリベンクラミド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 3 g の FPP を摂取させた。

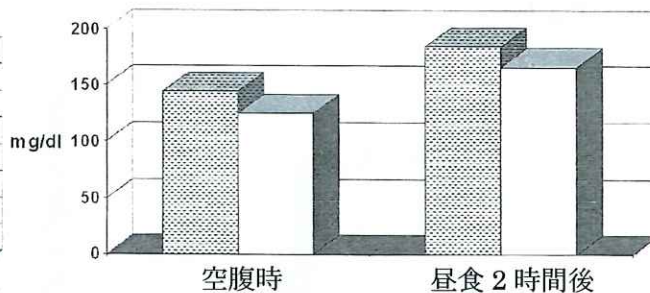
【結果】2 ヶ月間の FPP の摂取により健康な人も 2 型糖尿病患者も血漿血糖値が有意に低下したという結果が得られた。この血糖低下作用によって、経口糖尿病治療薬の量を抑えることができた(患者のうち一人は治療の必要がなくなった)。

【考察】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>



<図 2>



FPP 摂取前 1 ヶ月間の平均血糖値



FPP 2 ヶ月継続摂取後の血糖値

肝硬變

F. MAROTTA, D. H. CHUI¹, S. JAIN², A. POLIMENI, K. KOIKE³, L. ZHOU¹,
A. LORENZETTI, H. SHIMIZU³ and H. YANG¹

ReGenera Research Group for Aging-Intervention, Milano, Italy;

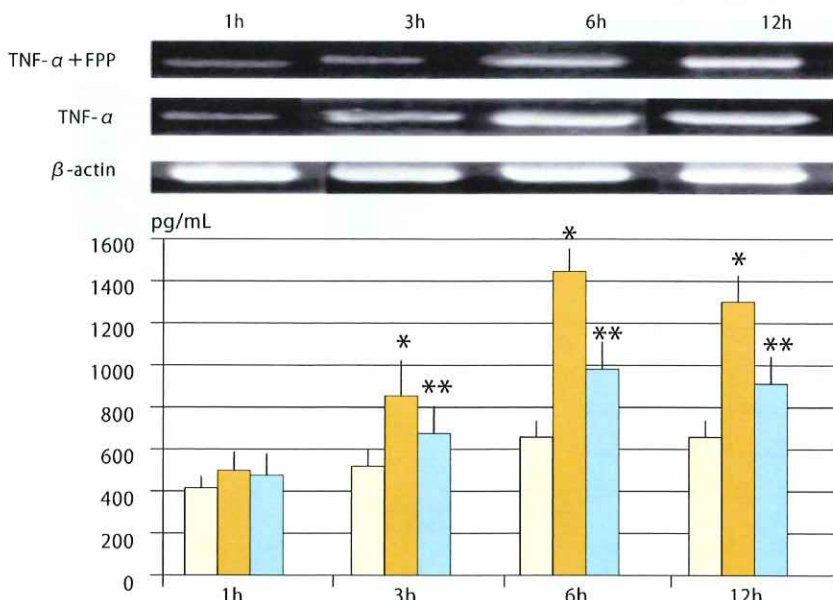
¹Neuroscience Research Institute, Peking University, Health Science Center, China;²Department of Food Science and Human Nutrition, University of Illinois, Urbana-Champaign, USA;³Osato Research Institute & Bioscience Lab., Gifu, Japan

本研究の目的は、チオレドキシン(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。

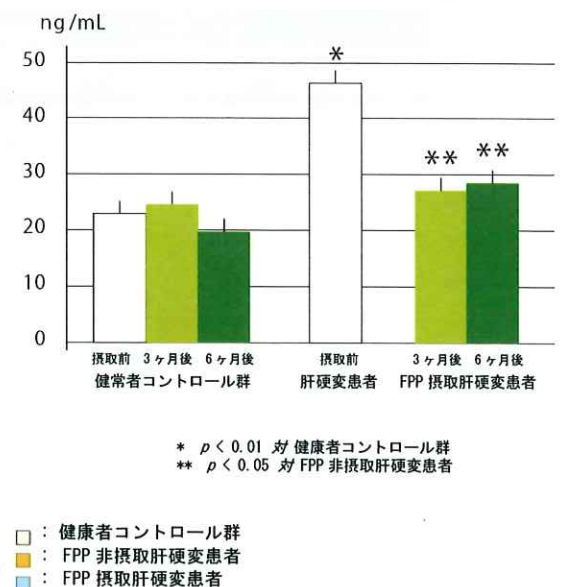
被験者は、肝硬変重症度 A~C に分類された C 型肝炎ウイルス由来肝硬変患者 32 人で、偏りのないように FPP 摂取群と FPP 非摂取群に分けた。患者は 1 日 6g の FPP を 6 カ月間摂取した。被験者と年齢/性別が適合した健常者 15 人をコントロール群とした。患者から採血した血液により Trx、レドックス状態 (GSH、GSSG、GSH/GSSG 比率、4-HNE、 α -トコフェロール) を試験した。さらに分離した単球で、生体外での LPS 誘導性 TNF- α 産生と TNF- α mRNA を試験した。

コントロール群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。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 α -トコフェロール値を示していた。FPP の摂取により α -トコフェロール値の変化は見られなかったが、レドックスバランスは有意に改善された。FPP 非摂取の肝硬変患者の TNF- α 産生は、通常の場合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 α -トコフェロール値とも相関を示した。FPP の摂取により単球からの TNF- α 産生が有意に抑制された。以上の結果から、肝硬変患者に典型的な酸化炎症状態は、単球レベルでの有意に高い TNF- α 量に反映されており、FPP はその治療の一部として可能性があるかもしれない。

(図 1 FPP 摂取 3 ヶ月後の単球における TNF- α 産生の生体外 LPS 誘発試験
(上) TNF- α mRNA の発現量 (下) TNF- α 生産量)



(図 2 FPP 摂取による肝硬変患者の Trx の変化)



* $p < 0.01$ 対健康者コントロール群
** $p < 0.05$ 対 FPP 非摂取肝硬変患者

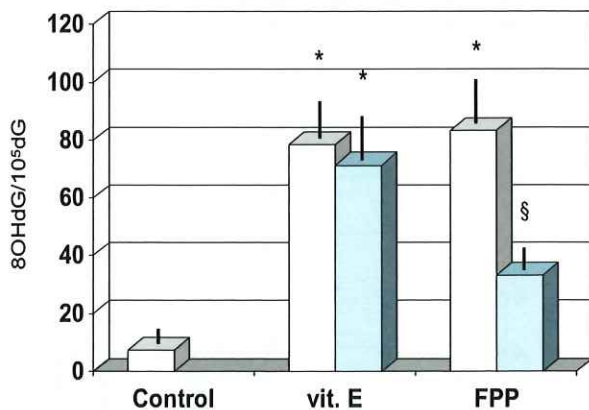
Marotta Francesco, Hepato-Gastroenterology Dept., S.Giuseppe Hospital, Milan, Italy

DNA の酸化損傷は C 型肝炎の初期症状を引き起こし、発癌の可能性を高める。この研究の目的は C 型由来の肝硬変に対する新しい抗酸化剤/免疫調整剤をテストすることである。

トランスアミラーゼ値が 2 倍以下(ALT<80 IU/l)の HCV 由来肝硬変の患者 50 人を、ビタミン摂取が偏らないように、無作為に 2 つのグループに分けた。各グループは食事摂取、栄養状態および血中鉄濃度を評価し、6 か月間、就寝前にパパイヤ発酵食品(FPP、Immun'Age®、大里研究所、岐阜(日本))を 9 g / 日、またはビタミン E 900IU/日を摂取し、酸化還元反応の指標として GSH、GSH-Px、GSSG、マロンジアルデヒド、血しょう α トコフェロール、循環白血球 DNA の 8-OHdG と血清中のサイトカインの濃度を毎月測定した。健康な 10 人の指標をコントロールとして採用した。

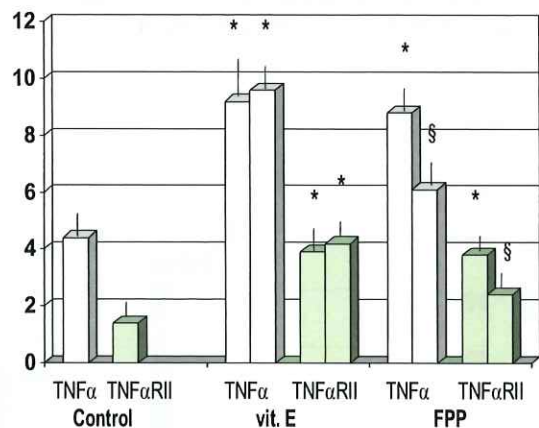
肝硬変の患者は、酸化還元反応のバランスが著しく悪化している(抗酸化のマーカーは低く、酸化ストレスのマーカーは高い)($p<0.005$ 対コントロール)。ビタミン E と FPP の摂取群両方において、試験期間全体を通してトランスアミラーゼ値には影響はなかった。しかしながら、ビタミン E 摂取は、ビタミン E 不足の患者においてのみ ALT を回復させた。ビタミン E と FPP の両方の摂取群において酸化還元反応のステータスの改良が見られたが、FPP を摂取したグループの方が著しく 8-OHdG が減少し、サイトカイン・バランスの改良がビタミン E 摂取群($p<0.05$)でよりも著しくよかった。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。

CONCENTRATION OF 8OHdG IN CIRCULATING LEUKOCYTES: EFFECT OF NUTRACEUTICAL INTERVENTION



* $p<0.001$ vs control § $p<0.05$ vs vit. E group and control

CONCENTRATION OF TNF α (pg/ml) AND TNF α RECEPTOR TYPE II (ng/ml): EFFECT OF NUTRACEUTICAL INTERVENTION



* $p<0.001$ vs control § $p<0.05$ vs vit. E group and control

血管疾患

Eugenia Prus and Eitan Fibach

Department of Hematology, Hadassah - Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

鉄過剰症は、様々な疾病において臨床上大きな問題になっている。鉄過剰状態では、トランスフェリンの結合能を超えた血清鉄が非トランスフェリン結合鉄として出現し、細胞から遊離した不安定鉄（LIP）が増加する。LIPは活性酸素種（ROS）などのフリーラジカル生成に関与する。抗酸化能の低下に伴うROSの増加は、酸化ストレスや肝臓や心臓、他の臓器に対する毒性をもたらす。罹患率や死亡率の上昇へとつながる。鉄キレート療法はLIPを減少させ、酸化ストレスによる毒性を改善する。

我々は、FPPが*in vitro* または*in vivo*（サラセミア患者および実験動物）で血液細胞に対するROS除去作用を持つことを報告してきたが、今回、FPPの鉄キレート作用—LIPの蓄積を防ぐ（および回復する）能力—について研究を行った。

肝臓（HepG2）と心臓（H9C2）由来の細胞、および赤血球（RBC）を硫酸鉄アンモニウム（FAS）にさらし、それらのLIP含有量とROS生成に対するFPPの影響をフローサイトメトリーにより測定した。試験した全ての細胞において、DCF蛍光の増加はROS生成の増加を示し、CA-蛍光とRPA蛍光の増加は細胞質性LIPおよびミトコンドリアLIPの減少を示す。FPPは、ROS生成とLIP含有量を減少させ、鉄の影響をすべて改善した。

これらの結果により、FPPの抗酸化メカニズムが少なくとも部分的に、鉄キレート作用に関与していることが示唆された。

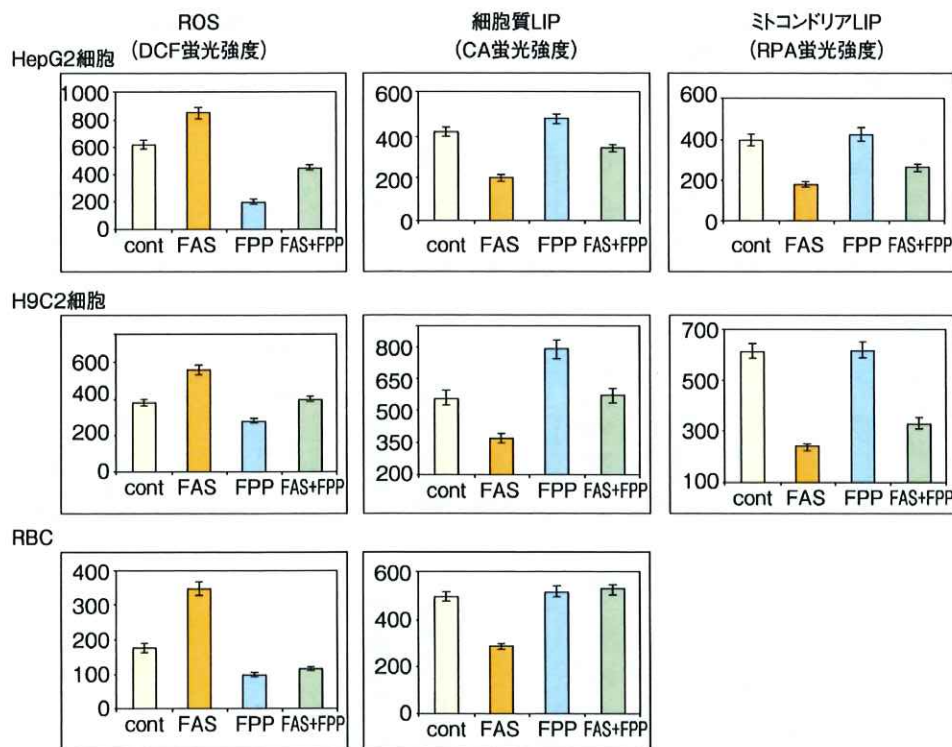


図1：細胞内LIPとROSに対するFPPの影響

HEPG2細胞、H9C2細胞およびRBCを、最初にDCF、CA-AMまたはRPAで15分間染色し、洗浄後、FAS (20 μ M)、FPP (50mg/ml)、FAS+FPP、またはFAS及びFPPなし (cont) のそれぞれを1時間培養した。培養後、細胞をPBSで洗浄し、フローサイトメトリーにより分析した。データは、4回の試験の平均蛍光強度（平均 \pm SD）を示す。

¹Hussam Ghoti, ²Eitan Fibach, ²Mutaz Dana, ³Mohammad Abu Shaban, ⁴Hisham Jead, ⁵Andrei Braester, ⁶Zipora Matas, ¹Eliezer Rachmilewitz

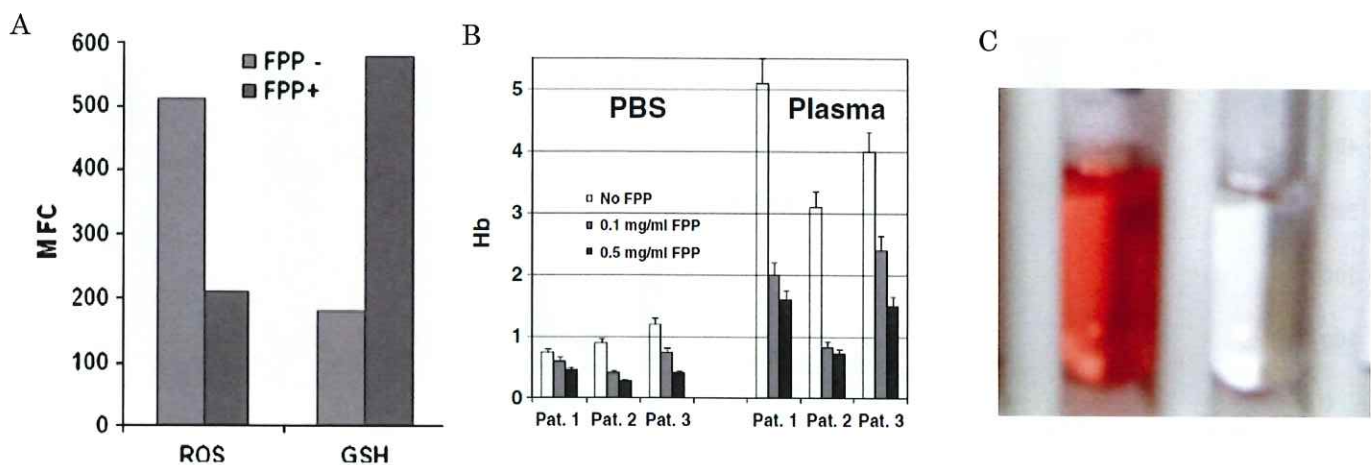
¹Department of Hematology, Edith Wolfson Medical Center, ²Department of Hematology, Hadassah-Hebrew University Medical Center, ³Department of Hematology, Nasser Pediatric Hospital, ⁴Department of Hematology, European Hospital, ⁵Western Galilee Hospital, ⁶Department of Biochemistry, Edith Wolfson Medical Center

遺伝性球状赤血球症 (HS) は、主に膜タンパクの欠乏により赤血球 (RBC) 形状に異常がおきる遺伝性疾患であり、このため、RBC の寿命が短縮される。さらに、HS の臨床症状において、酸化ストレスによる蛋白質の欠乏がしばしば観察されており、主に溶血に関与すると考えられている。本研究では、HS における酸化ストレスの役割に注目し、抗酸化作用を持つパパイヤ発酵食品 (FPP) の HS-RBC に対する効果を *in vitro* および *in vivo* の両方で評価した。

フローサイトメトリーを用いて、7 家族、17 名の HS 患者由来の RBC は、正常な RBC と比較して、より多くの活性酸素種、膜脂質過酸化物を生成し、グルタチオンを減少させることを示した。*in vitro* で FPP と共に 7 人の患者の HS-RBC を培養したところ、酸化ストレスマーカーが有意に減少した。同様に 10 人の成人 HS 患者に 3 ヶ月間、1 日 3 回食後に FPP3g を与えたところ、溶血を起こす傾向が弱まる結果が得られた。ヘモグロビンレベルは >1g/dl 増加し、平均赤血球ヘモグロビン量は >1g/dl 減少し、網状赤血球数は 0.93% 減少した。付随して、乳酸脱水素酵素は 17%、間接ビリルビン値も 50% 減少した。マロンジアルデヒドもまた有意な減少がみられた。

これらのデータは、酸化ストレスが HS の病態生理学において重要な役割を果たしており、FPP のような抗酸化剤により HS が改善され得ることを示唆している。FPP および他の抗酸化剤を用いたさらなる臨床試験が望まれる。

(図 1: 酸化ストレスと HS-RBC の溶血に対する FPP の *in vitro* での効果)



A)、HS 患者の RBC を、PBS (リン酸緩衝生理食塩水) で希釈し、0.1 mg/ml の FPP を加えたもの、または FPP を加えないもので 2 時間培養した。ROS および GSH の分析を行った。結果は 17 人の患者の平均 MFC として示す。

B)、3 人の HS 患者の RBC を、PBS またはそれらの自己血漿中で希釈し、示された FPP 濃度を加え、37°C、一晚培養した。細胞を遠心分離し、上清中のヘモグロビン濃度を測定した。

C)、一人の HS 患者の RBC を、PBS で希釈し、0.1 mg/ml の FPP 有りと、FPP 無しで一晩培養した。溶血は、FPP (左のチューブ) 無しの場合に存在するが、FPP (右チューブ) 有りの場合では培養後には存在しない。

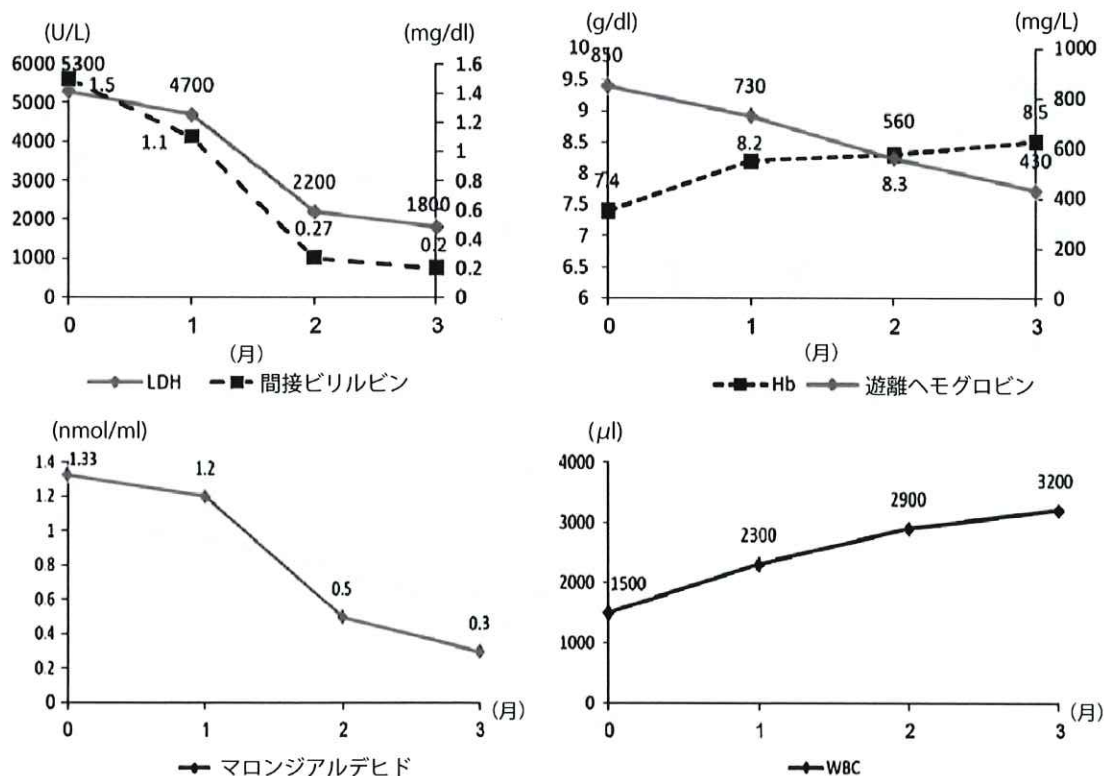
Ann Hematol. 89(4):429-430,2010

Hussam Ghoti¹, Hanna Rosenbaum², Eitan Fibach³, Eliezer A. Rachmilewitz¹¹ Department of Hematology, Edit Wolfson Medical Center, Holon Israel² Department of Hematology and Bone Marrow Transplantation, Rambam Medical Center, Haifa, Israel³ Department of Hematology, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel

36 歳女性は、1996 年に身体虚弱と頻回の夜間ヘモグロビン尿症を主訴に来院し、発作性夜間ヘモグロビン尿症 (PNH) と診断された。この診断は、Ham 試験とフローサイトメトリーにより確定された。この患者は、葉酸、鉄剤、ダナゾールを服用しており、平均ヘモグロビン (Hb) 値 ~ 7.5 g/dl、LDH ~ 2500 U/L であった。FPP 摂取前、患者は貧血 (Hb = 7.4 g/dl, MCV 95 fl)、白血球減少症 (WBC = $1500/\mu\text{l}$)、溶血 (LDH = 5300 U/L)、間接ビリルビン値と遊離 Hb 値上昇を認めた。また、血清中のハプトグロビンは検出されず、フェリチン (7 ng/ml) とトランスフェリン (5%) は低値であった。最新の骨髓所見は、赤血球過形成を認めた。

患者は、大里研究所により開発された FPP 1 包 3g を、1 日 3 回 4 ヶ月間継続して摂取した。FPP により、Hb 値は 8.5 g/dl に上昇し、WBC の増加 ($3200/\mu\text{l}$) に加え、貧血の指標が改善した。また、脂質過酸化の指標であるマロンジアルデヒドは、有意に減少し、これは細胞の変異原性および白血病態の改善につながると考えられる。この患者は、FPP の継続摂取により症状の改善、疲労の軽減とパフォーマンス向上に至った。

この結果は、PNH 患者において FPP 摂取による溶血症状および酸化ストレスの有意な改善を示唆するものである。また、抗酸化物質は、PNH の低費用な補助療法または代替療法として役立つ可能性が考えられる。



図：3 ヶ月間の FPP 摂取による Hb 値、白血球数 (WBC)、溶血所見および酸化ストレスの推移

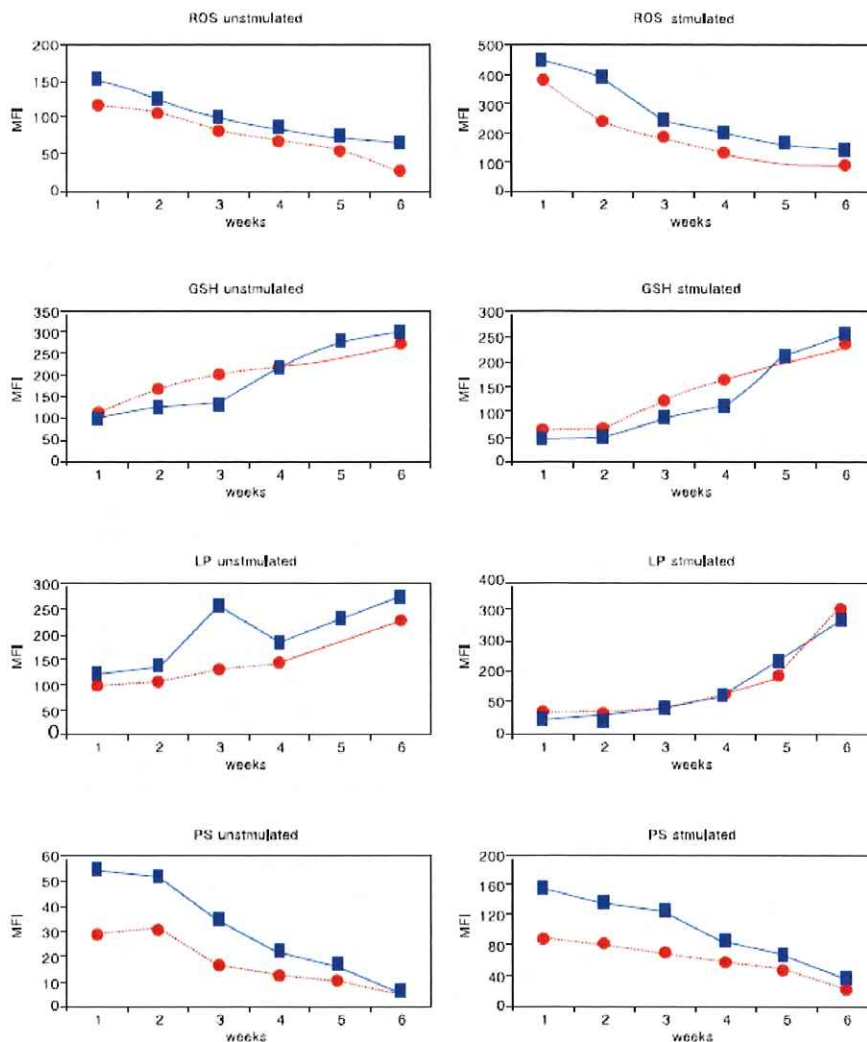
Phytother. Res. 24, (2010)

Published online in Wiley InterScience

(www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/ptr.3116

Eitan Fibach^{1*}, Ee-Shien Tan², Saumya Januar², Ivy Ng², Johnny Amer¹ and Eliezer A. Rachmilewitz³¹Department of Hematology, Hadassah - Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel²Department of Paediatric Medicine and Genetics Service, KK Women's and Children's Hospital, Singapore³Department of Hematology, The E. Wolfson Medical Center, Holon, Israel

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限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。



データはそれぞれ活性酸素種(ROS)、還元グルタチオン(GSH)、過酸化脂質(LP)、外在化フォスファチジルセリン(PS)用に染色した細胞の平均蛍光強度(MFI)を示す。MFIはLPに反比例した。GSHの増加に伴ってROS, LP, 外在化PSの減少が示された。

FPP摂取による赤血球中の酸化ストレス指標の変化 ■βサラセミア患者 ●E-βサラセミア患者 H₂O₂による刺激を行わない細胞(左)、H₂O₂による刺激を行った細胞(右)

¹Saumya Shekhar Jamuar, ¹Ee Shien Tan, ²Li Sun, ¹Hai Yang Law, ¹Angeline HM Lai, ¹Ivy SL Ng¹Genetics Service, Department of Paediatric Medicine, KK Women's and Children's Hospital, Singapore²Department of Renal Medicine, Singapore General Hospital, Singapore

サラセミアは、ヘモグロビンの1種であるHbAの主要な α または β グロビン鎖の一つが部分的または完全に欠損することに起因する先天性溶血性貧血である。サラセミアの患者の赤血球(RBC)は、連続的な酸化ストレス下にある為、活性酸素種(ROS)が高レベルで生成され、グルタチオン(GSH)のような抗酸化剤の消費は増加し含有量が減少する。FPP(パパイヤ発酵食品)は、*in vitro*および*in vivo*の両方の酸化ストレスを制限することが示されている。抗酸化作用を有するFPPは、これらの患者のサラセミアの成熟RBC及び骨髄の赤血球前駆体の酸化損傷を軽減しヘモグロビン(Hb)値を改善すると期待される。

HbE/ β -サラセミアの患者でRBC指数、酸化ストレス、QOLスコアについてFPP摂取による臨床効果を研究することを目的とした。定期的な輸血を受けていないHbE/ β -サラセミア患者に12週間FPP(3g、1日2回)を与え、末梢血サンプルを試験期間中4週間隔で採取し、Hb値、平均赤血球容積(MCV)、網状赤血球数、酸化試験(ROSおよび細胞内GSH量の産生(自然産生および酸化ストレス応答による産生))、試験開始時と12週目に健康調査アンケートでQOLを調査した。

7人の患者(女性5人、男性2人)が2006年1月から2006年4月にかけて臨床試験に参加した。被験者の平均年齢は19歳(4歳から27歳)であった。In vitro分析ではFPP摂取後、明らかにROSが減少しGSHは増加した(図1、2)。Hb、MCV、網状赤血球数、臨床パラメータやQOLスコアに有意差はなかった。FPPはすべての患者に高い忍容性を示した。酸化ストレスパラメータは減少したものの、FPP摂取によりHb値やQOLには有意な影響はなかった。HbE/ β -サラセミアの患者の臨床パラメータでFPPの長期臨床効果を研究するためには、より大規模で長期な試験が必要だろう。

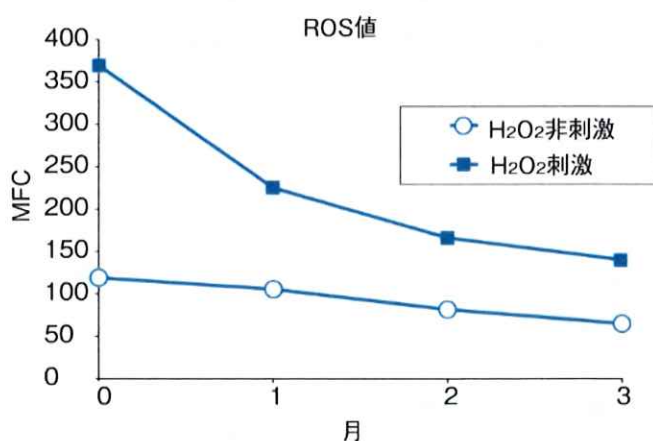


図1: FPP摂取後の刺激および非刺激の赤血球中の活性酸素種(ROS)レベルの平均

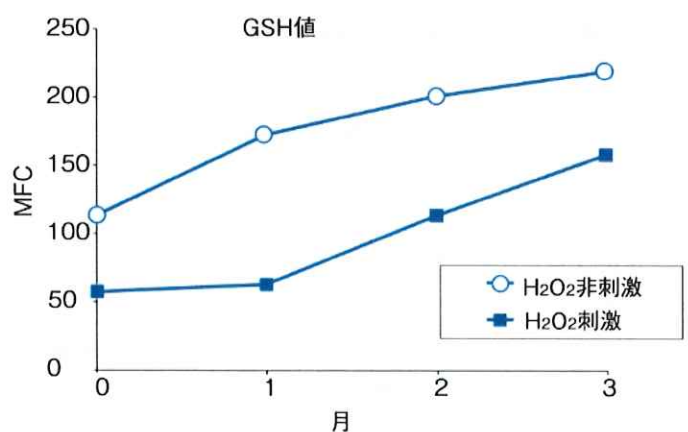


図2: FPP摂取後の刺激および非刺激の赤血球中のグルタチオン(GSH)レベルの平均

PHYTOTHERAPY RESEARCH

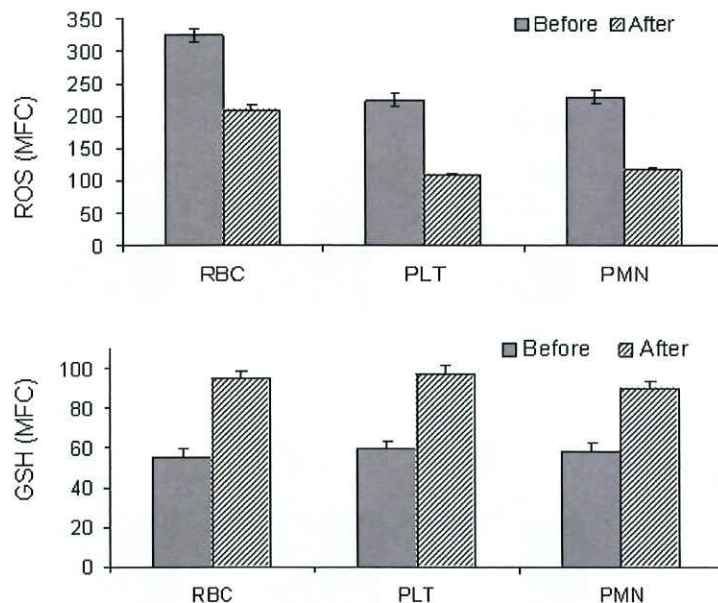
Phytother. Res. 22, 820–28 (2008)

Published online 3 April 2008 in Wiley InterScience

(www.interscience.wiley.com) DOI: 10.1002/ptr.2379

Johnny Amer¹, Ada Goldfarb¹, Eliezer A. Rachmilewitz² and Eitan Fibach¹Departments of Hematology, ¹Hadassah – Hebrew University Medical Center, Jerusalem, and ²The E. Wolfson Medical Center, Holon, Israel

β タ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、パパイヤ発酵食品(FPP)をその抗酸化作用を試験した：2'-7'-ジクロロフルオレセイン・ジアセテート(DCF)を検出試薬とし、無細胞実験系における分光フローサイトメトリーで認識される酸化物除去作用によって決定した。自然発生と H_2O_2 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様式で減少した。我々は、*in vitro* での β タラセミア患者の血液細胞への試験において、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。これらの作用は、(a)溶血やマクロファージによる食作用に対するタラセミア赤血球の感応性を抑制し、(b)細胞内の溶菌のメカニズムである酸化的破壊を起こすPMNの能力を高め、(c)フォスファチジルセリンが表出した血小板が少なくなることに反映される、血小板の凝集傾向の抑制に帰結する。タラセミアマウス(50 mg/経口/日、3ヶ月)と、患者(3 g×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、抗酸化物の効能を持つ FPP が、重症のタ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。



タラセミア患者における F P P の影響

9人の β タラセミア患者に3 g×3回/1日のFPPを3ヶ月間摂取させ試験した。血液サンプルを採取し、赤血球(RBC)、血小板(PLT)、多形核白血球(PMN)について活性酸素種(ROS)とグルタチオン(GSH)の分析を行った。結果は、全ての患者の試験前と3ヵ月後のフローサイトメトリーの平均チャンネル値±標準偏差で示し、活性酸素種(ROS)の減少とグルタチオン(GSH)の上昇において有意差が示された($p < 0.005$)。

Rejuvenation Res. 2006 Summer;9(2):227-30.

F. MAROTTA, K. PAVASUTHIPAISIT, C. YOSHIDA, F. ALBERGATI, and P. MARANDOLA

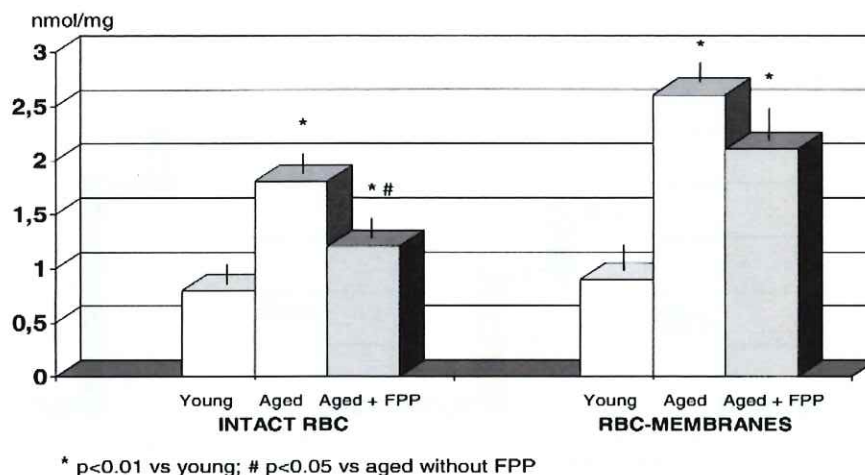
12人の健康な高齢者を1日9gのFPPを4週間摂取するグループとプラセボのグループに分け、抗酸化物とNO調整の働きを調べた。

赤血球(RBC)膜におけるタンパク質/脂質組成について、年齢や摂取群の間の違いは見られなかった。高齢者では、赤血球中のマロンジアリデヒドとNO合成酵素(NOS)の濃度が高かった($p < 0.05$ 対「若年齢層」コントロール)が、スーパーオキシド・ジスムターゼ(SOD)には違いがなかった。

そのような体内機能の衰えは、FPPを摂取することで防ぐことができた($p < 0.01$)。

赤血球と赤血球形骸におけるクメンヒドロペルオキシドを用いた脂質過酸化反応性は、促進されていた($p < 0.01$ 対「若年齢層」)が、FPPを摂取することによって未変化の赤血球が顕著に保護された($p < 0.05$)。

これらの予備的なデータは、FPPの持つ、赤血球の酸化ダメージを顕著に予防する抗酸化能/NO調整能を示すと共に、加齢や、慢性化、変性疾患に対する有用な手段になりうることを示している。



がん放射線

Mariantonia Logozzi ¹, Davide Mizzone ¹, Rossella Di Raimo ¹, Daniele Macchia ², Massimo Spada ² and Stefano Fais ¹

¹Department of Oncology and Molecular Medicine, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy

²Centro Nazionale Sperimentazione e Benessere Animale, Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena 299, 00161 Rome, Italy

長期にわたる酸化ストレスは、腫瘍の増殖に大きく関わっていると考えられており、多くの食品に含まれる抗酸化物質は、将来の抗腫瘍戦略において重要な役割を果たすと考えられている。こうした天然の抗酸化物質の中でも、FPP (パパイヤ発酵食品) の有益な効果はよく知られている。

本研究の目的は、マウスにおける悪性黒色腫 (メラノーマ) の予防および治療に対する経口投与された FPP の効果を研究することである。腫瘍の増殖は、活性酸素種 (ROS) および、抗酸化物質であるスーパーオキシドディスムターゼ 1 (SOD-1)、グルタチオン (GSH) の血中濃度と併せて分析した。

結果は、FPP を経口投与したマウスでは、投与しなかったマウスと比較して約 3~7 倍腫瘍サイズが減少し、FPP が腫瘍増殖を制御することを示した。最も有意な効果は、メラノーマを移植した 7 日後から FPP を 200 mg/kg/day で舌下投与した時に得られた (図 1)。FPP を経口投与したマウスでは、いずれも屠殺時に転移は認められず、FPP を投与しなかったマウスと比較して皮下腫瘍が有意に小さくメラニンも少なかった。さらに、FPP の抗腫瘍効果は、総 ROS レベルの減少 (図 2)、および GSH および SOD-1 の血中レベルの増加と一致していた。

本研究は、FPP は抗酸化治療の一助として有効であり、腫瘍増殖の予防および抑制の両方に寄与し得ることを示唆している。

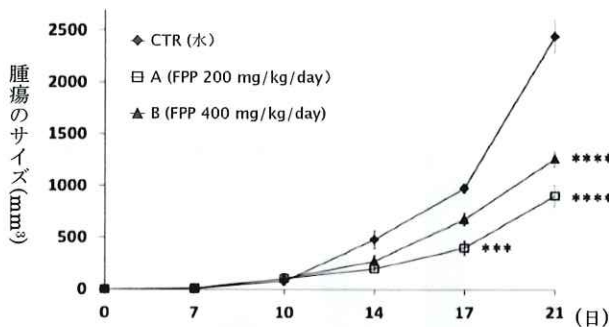


図 1: C57/BL マウスにおける B16F10 の増殖に対するメラノーマ移植 7 日後からの 200 mg/Kg/日および 400 mg/Kg/日の FPP の効果

* $p < 0.05$, *** $p < 0.0005$, **** $p < 0.0001$

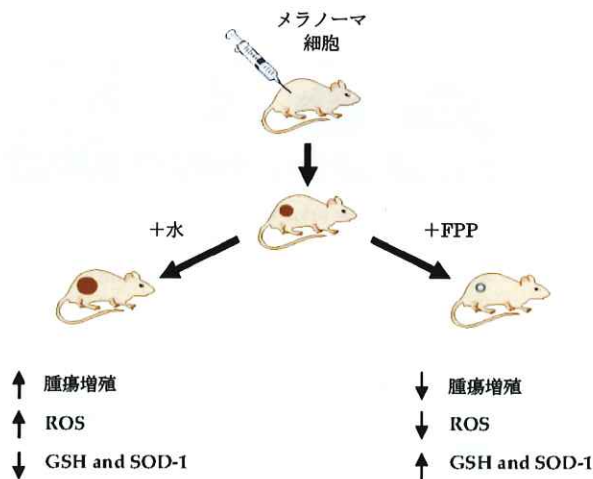


図 3: 本研究の図解

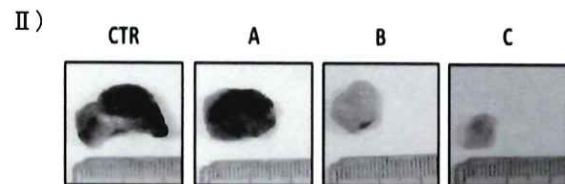
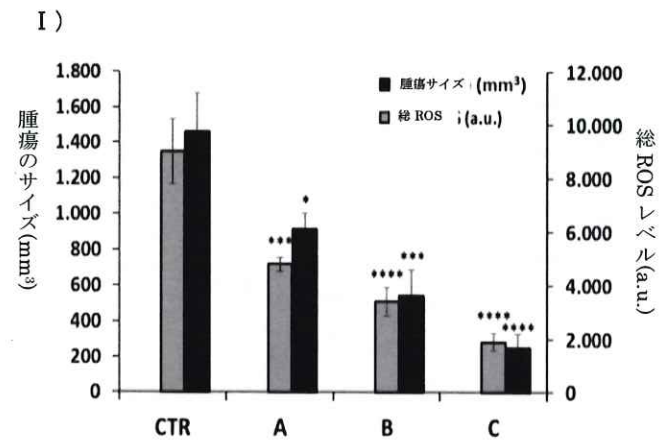


図 2: 対照マウス (CTR) およびメラノーマ移植 21 日前 (A)、14 日前 (B)、3 日前 (C) から毎日 FPP 摂取したマウスとの比較

I) 対照マウス群および 200 mg/kg/日の FPP で処置したマウス群における腫瘍サイズと総 ROS レベルとの比較

* $p < 0.05$, *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$

II) 対照、A、B および C 群における屠殺時のマウスにおける黒色腫のサイズおよび色の比較

Life Sciences. 151:330-338, 2016

Jhоти Somanah¹, Srishti Ramsaha², Shalini Verma³, Ashok Kumar⁴, Poornima Sharma⁵, Ranjan Kumar Singh⁵, Okezie I. Aruoma⁶, Emmanuel Bourdon⁷, Theeshan Bahorun¹

1 ANDI Centre of Excellence for Biomedical and Biomaterials Research, MSIRI Building, Faculty of Science, University of Mauritius, Réduit, Mauritius
 2 Department of Health Sciences and ANDI Centre of Excellence for Biomedical and Biomaterials Research, Faculty of Science, University of Mauritius, Réduit, Mauritius
 3 Institute of Biosciences and Biotechnology, Chhatrapati Shahuji Maharaj University, Kanpur, Uttar Pradesh, India
 4 Deen Dayal Upadhyay Gorakhpur University, Gorakhpur, Uttar Pradesh, India
 5 Department of Physics, Banaras Hindu University, Varanasi, Uttar Pradesh, India
 6 School of Pharmacy and Biomedical Sciences, University of Long Beach, Long Beach, California, USA
 7 UMR DÉTROIT-INSERM U1188, Diabète Athérombose Thérapies Réunion Océan Indien, Université de La Réunion, La Réunion, France

本研究は、治療効果を有するカリカパパイヤ由来のパパイヤ発酵食品 (FPP) の Balb/c マウスにおける N-メチル-N-ニトロソウレア誘発性肝細胞がん進行に対する抑制効果を検証した。Balb/c マウスは、FPP (500mg/kg) を 92 日間摂取したところ、N-メチル-N-ニトロソウレア (MNU) 誘発性肝細胞がんに関連する身体症状が軽減されただけでなく、血球数も正常化され、主要な抗酸化酵素の増加を認め (SOD: + 20%, CAT: + 81%, GPx: + 66.1%, GR: + 54.4%; $P < 0.001$ vs. MNU)、鉄還元抗酸化能の増加 (+ 36.7%; $P < 0.001$ vs. MNU) に加えて、肝臓における脂質過酸化反応は 44.3% 減少した ($P < 0.001$ vs. MNU)。これらの結果は、FPP は、酸化損傷による肝臓の保全に加えて、MNU により誘発される不可逆的な DNA 構造の変異から肝細胞を保護する効果を有しており、肝細胞がんに対し免疫防御を制御する可能性が示唆された。

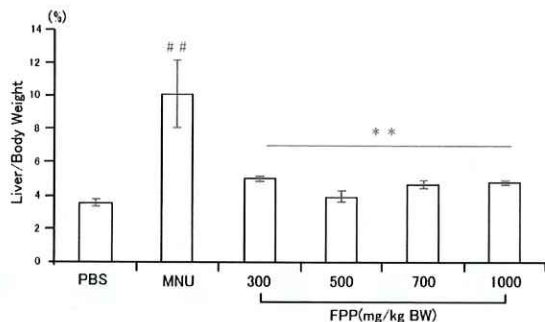


図 1: 腫瘍負荷における FPP 摂取による肝臓保全の効果
 結果は、マウスの体重に対する肝臓の割合をパーセンテージ (%) として算出した。FPP 摂取により、MNU 誘発性肝細胞がんを発症した Balb/c マウスの肝臓/体重比は PBS 群と同程度まで改善した。
 mean = \pm SD, ### $P < 0.001$ vs. PBS, ** $P < 0.01$ vs. MNU

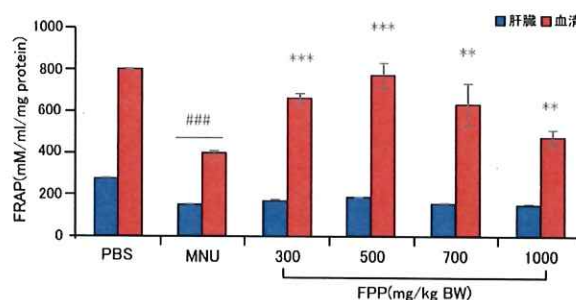


図 2: MNU 存在下または非存在下における Balb/c マウスに対する FPP 摂取による鉄還元/抗酸化力測定試験の検証
 結果は、5 回の実験によるものである。FPP 摂取により、MNU を投与した Balb/c マウスの鉄還元/抗酸化力の改善を認めた。
 mean = \pm SD, ### $P < 0.001$ vs. PBS, ** $P < 0.01$ 及び **** $P < 0.001$ vs. MNU

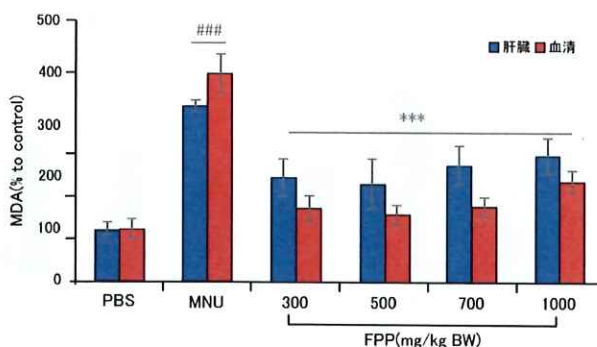


図 3: MNU 存在下または非存在下における Balb/c マウスに対する FPP 摂取によるマロンジアルデヒド (MDA) の推移
 結果は、5 回の実験によるものである。FPP 摂取により、MNU を投与した Balb/c マウスの過酸化脂質 MDA 値が減少し酸化ストレスの改善を示した。
 mean = \pm SD, ### $P < 0.001$ vs. PBS, **** $P < 0.001$ vs. MNU

Radiation Research. 184(3):204-13, 2015

¹Eitan F., ²Eliezer A. R.¹Department of Hematology, Hadassah-Hebrew University Medical Center, Jerusalem, Israel²Department of Hematology, The Edith Wolfson Medical Center, Holon, Israel

放射線は、様々な形態で細胞の損傷を引き起こし、それにより早期の細胞死や体細胞変異の蓄積がもたらされ、悪性腫瘍の発生や進行につながる可能性がある。損傷の一因は、フリーラジカル、特に活性酸素種(ROS)である。パパイヤ発酵食品(Fermented Papaya Preparation : FPP)は、未成熟のパパイヤを発酵させた食品で、多くの臨床試験から抗酸化作用、抗炎症効果、免疫システムの調整機能が明らかになっている。そこで、ヒト細胞およびマウスへの放射線に対する FPP の影響について報告する。

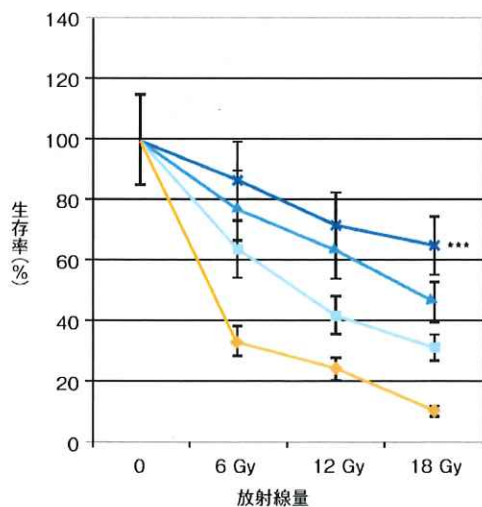
ヒト包皮線維芽細胞、骨髄性白血病細胞に、異なる線量(0~18Gy)で放射線を照射した。濃度の異なる FPP を照射前と後に加え、1~3 日後に細胞生存率・アポトーシス・DNA の酸化損傷・DNA の不安定性について分析した。細胞生存率は細胞増殖試験を、アポトーシス、DNA 酸化損傷はフローサイトメトリーを、DNA の不安定性はコメット・アッセイを用いた。マウスに対しても同様の分析を行い、FPP 投与は、照射前・後に飲み水に加える方法で行った。

細胞およびマウスにおいて、放射線照射により誘発された DNA の酸化損傷の指標である 8-OG(8-oxoguanine)の生成や DNA の不安定性に対し FPP は有意な改善効果があった。また、アポトーシスは減少し、細胞生存率は上昇した (図 A)。さらに、10Gy で照射した結果、FPP を投与していないマウスの生存率は 0%だったが、100 $\mu\text{g/ml}$ の FPP を投与したマウスでは濃度依存で生存率が高まり 3 週間後でも 100%と全て生存出来た (図 B)。

これらの結果は、細胞やマウスへの放射線の短期的影響に対する FPP の保護効果を示しているといえる。FPP による DNA の不安定性の改善は、原発性腫瘍の放射線治療を受けた患者の二次的な悪性腫瘍の発症といった放射線の長期的影響に対し、効果を持つ可能性を示唆している。

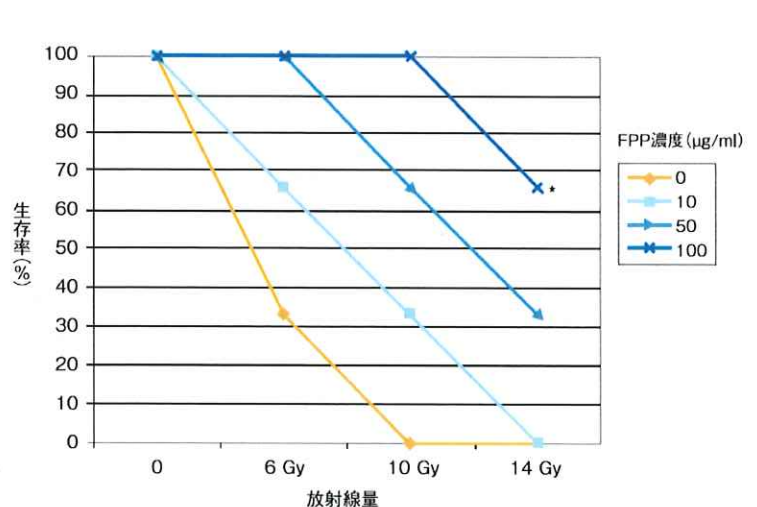
(培養された正常なヒト包皮線維芽細胞(図A)およびマウス(図B)の放射線照射により誘発された致死性に対するFPPの影響)

図 A : ヒト包皮線維芽細胞に異なる線量の放射線を照射
2 日後の生存率



*** $p < 0.05$ (18Gy での FPP を加えてない細胞との比較)

図 B : マウスに異なる線量の放射線を照射
3 週間後の生存率



* $p < 0.001$ (14Gy での FPP を加えてないマウスとの比較)

口腔環境

Phytother. Res doi: 10.1002/ptr.5381 31 MAY (2015)

E. Fibach¹ * and I. Ginsburg²

¹ The Hematology Branch, Hebrew University · Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

² The Institute for Dental Sciences, Faculty of Dental Medicine, Hebrew University · Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel

酸化ストレスは、口腔内の疾患をはじめとする様々な病気の発症にかかわっていることが知られている。しかし、酸化ストレスの影響の改善を謳う抗酸化サプリメントの摂取には異論もある。というのは、こうした抗酸化物質の酸化状態を測定する際に、多くの場合生理的ではない条件下で測定されているからである。

本研究では、パパイヤ発酵食品 (FPP) の抗酸化能を口腔内で有効な条件下で測定した。

高感度ルミノール化学発光法を用いて、通常の、あるいは病的な口腔内環境に存在する唾液とその構成要素 (ムチン、アルブミン)、赤血球、微生物 (カンジタ菌) と FPP を混ぜることにより、FPP の抗酸化能が有意に上昇することがわかった (最大 20 倍、 $p < 0.0001$ 、10 mg 時) (図 1)。

ポリフェノールは、主な植物由来の抗酸化物質である。食塩水で懸濁した FPP 中には非常に少量しかフェノール類は計測されなかった (フォリン・チオカルト法)。しかし、FPP に唾液、アルブミン、ムチン、赤血球を、それぞれ、あるいは混ぜ合わせて、加え懸濁した場合、別々に分析した場合と比較して、ポリフェノールの総量は最大 6 倍 ($p < 0.001$) まで増加した (図 2)。

これらの結果は、唾液中のタンパク質により FPP 中の抗酸化ポリフェノールが溶解し、赤血球や微生物に結合することで、その有効性や活性が高められたため、FPP の抗酸化能が上昇したことを示唆している。

(図 1)

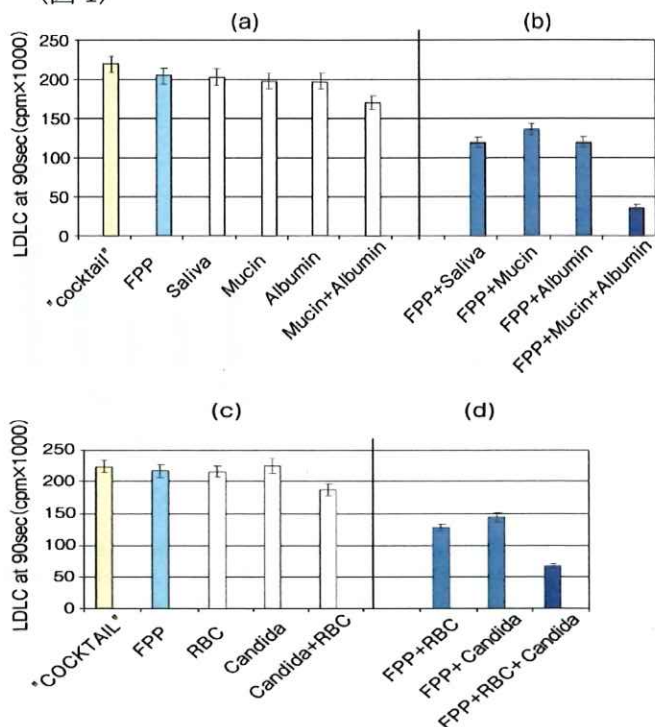


図 1 : ルミノール化学発光法による抗酸化能測定

- (a) FPP、唾液、ムチン、アルブミンを単独で測定した場合
- (b) FPP、唾液、ムチン、アルブミンを組み合わせて測定した場合
- (c) FPP、赤血球、カンジタ菌を単独で測定した場合
- (d) FPP、赤血球、カンジタ菌を組み合わせて測定した場合

(図 2)

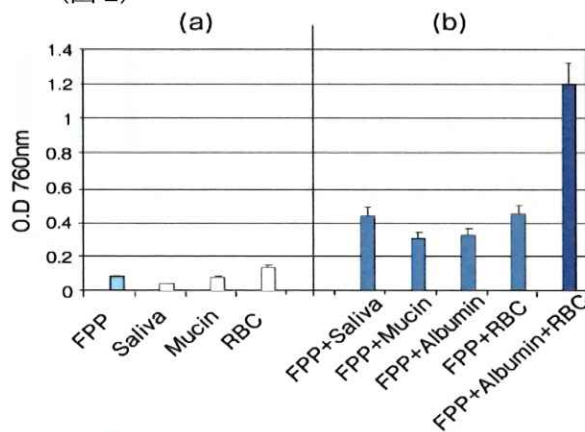


図 2 : フォリン・チオカルト法によるフェノール量測定

- (a) FPP、唾液、ムチン、赤血球を単独で測定した場合
- (b) FPP、唾液、ムチン、赤血球を混ぜ合わせて測定した場合

Jhoti Somanah¹, Emmanuel Bourdon², Theeshan Bahorun¹ & Okezie I. Aruoma³

1 ANDI Center for Biomedical and Biomaterials Research, University of Mauritius Réduit, MSIRI Building, Mauritius, Republic of Mauritius.

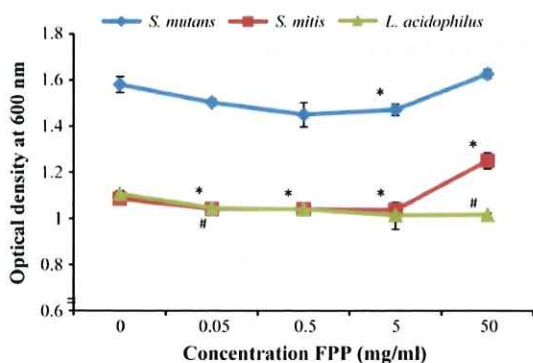
2 Groupe d'Etude sur l'Inflammation Chronique et l'Obésité, Université de La Réunion Plateforme CYROI, Saint Denis, France.

3 School of Pharmacy, American University of Health Sciences Signal Hill, California 90755, USA.

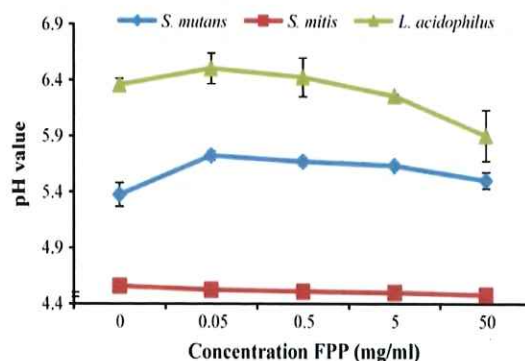
パパイヤ発酵食品(FPP)は、“自然由来の健康食品”である。糖尿病患者に虫歯、歯肉炎、歯周炎、口腔細菌感染の発生率が高いことは、一般的によく知られている。この原因としては、栄養摂取不足、口腔細菌叢に対する宿主応答の変化、好中球機能障害、食作用および白血球走化性の減少などが考えられている。口腔内の血清炎症性サイトカインの分泌は、高血糖を誘発し、最終的にはインスリン抵抗性を引き起こし、間接的に膵臓β細胞の破壊の一因となる。

ヒトの口腔から分離された一般的な口腔微生物叢(ミュータンス連鎖球菌/*S. mutans*、ストレプトコッカス・ミティス/*S. mitis*、アシドフィルス菌/*L. acidophilus*)に対する FPP の潜在的効果を、歯垢および虫歯の *in vitro* のシミュレーションモデルを使って試験した。

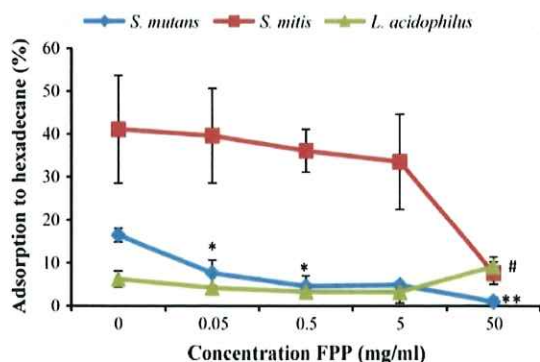
FPP は、試験した微生物叢において増殖、酸産生、疎水性の抑制効果を示した (増殖は 0.05 mg/mL で *S. mutans*: -6.9%、*S. mitis*: -4.47% ($P < 0.05$)(図 1)、酸産生は 0.05 mg/mL で *S. mutans* : +6.38%、*L. acidophilus*: +2.25% (図 2)、疎水性は 50 mg/mL で *S. mutans*: 1.01% ($P < 0.01$)、*S. mitis*: 7.66% ($P < 0.05$)(図 3)であった)。本研究の結果から、低用量の FPP が虫歯、歯垢、歯肉炎の効果的な予防のための口腔衛生の手法となる可能性が示唆される。バランスのとれた食事と活動的な生活の一助としての FPP の機能の応用は、糖尿病患者の口腔内の健康状態に積極的に貢献できる可能性がある。



(図 1) *S. mutans*, *S. mitis*, *L. acidophilus* の増殖に対する FPP の効果
*# $P < 0.05$ vs コントロール



(図 2) *S. mutans*, *S. mitis*, *L. acidophilus* の酸産生に対する FPP の効果



(図 3) *S. mutans*, *S. mitis*, *L. acidophilus* の細胞表面疎水性に対する FPP の効果
*# $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs コントロール

日本応用糖質科学会平成 22 年度大会発表

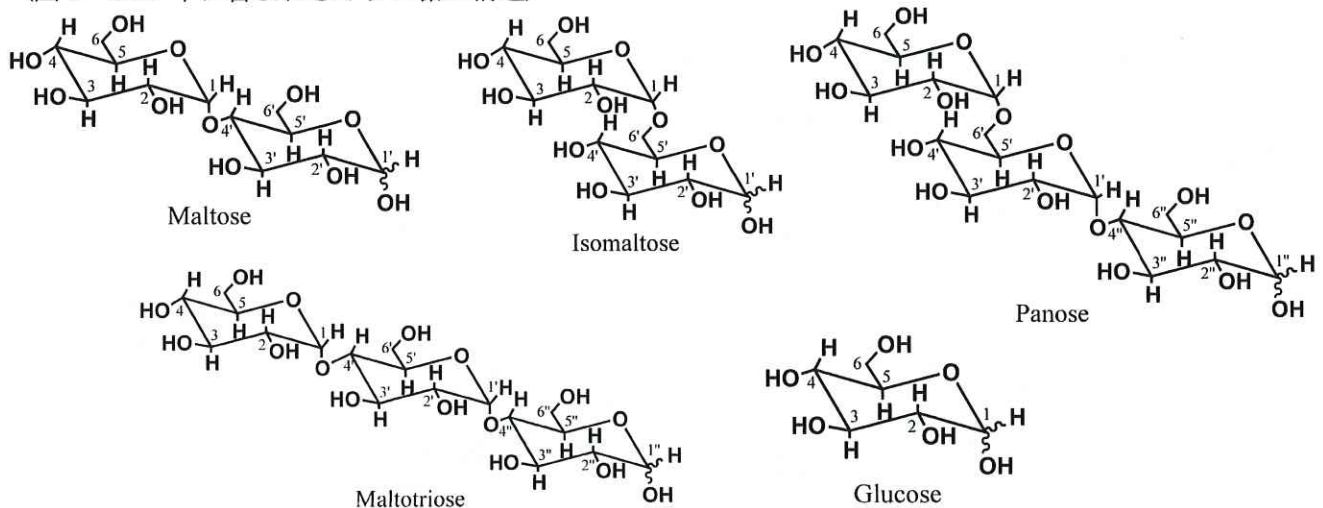
Keiko N., Hiroshi S., Chisato Y., Makiko O., Sachiko O.
Osato Research Institute, Gifu, Japan

目的：パパイヤ発酵食品(FPP)は未成熟のパパイヤを発酵させ製造した製品で、抗酸化活性作用と抗炎症効果、免疫機能向上作用を有する食品として世界で親しまれている。また多くの国で医療を補完する食品としての役割が注目されている。現在までに FPP については数多くの研究が行われており、臨床研究では肝臓や胃粘膜など酸化ストレスを受けやすい器官の DNA 損傷を防ぎ、修復を促進したという結果や、糖尿病ラットにおいて血糖値の改善と創傷治癒が促進されたという結果が得られている。しかし FPP の成分についての研究はまだ少なく、特に生理活性物質については明らかになっていない。そこで本研究では、FPP の主成分である糖質に着目し FPP 中の糖の単離および構造解析を試みた。また体内での反応を確認する為に、初期の段階である口内での FPP の糖質変化について確認を行った。

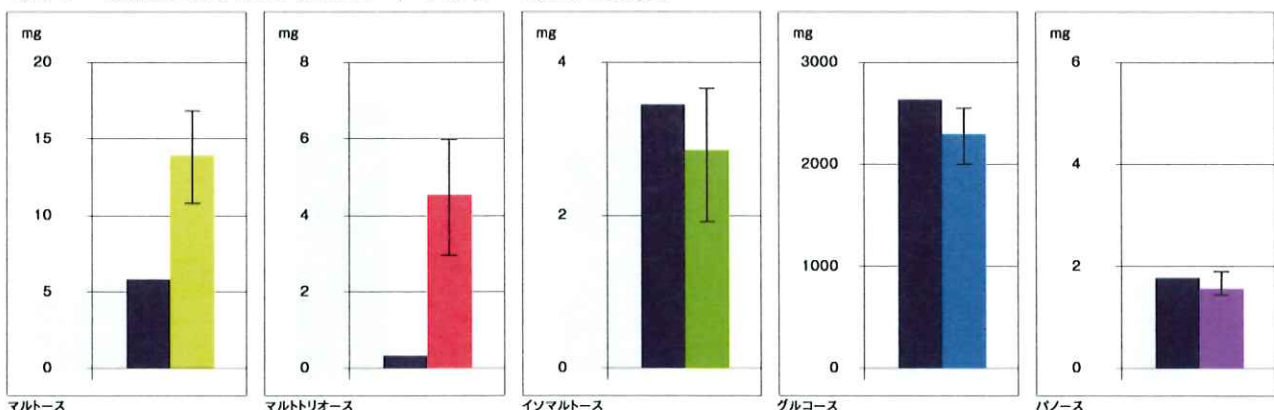
方法：FPP を各種溶媒で抽出し、クロマトグラフィーで得られた抽出物の糖の単離および精製を行った。得られた画分について HPLC、NMR にて構造解析を試みた。また口内で唾液と混ぜ合わせた FPP についても同様に HPLC にて解析を試みた。

結果：解析結果から、FPP の糖質は約 90%が D-グルコースであったが、マルトース、イソマルトース、マルトトリオース、パノースなどの糖質も含まれていた(図 1)。また口内で唾液と混ぜることで、FPP 中のマルトースとマルトトリオースが顕著に増加した(図 2)。マルトースとマルトトリオースはマルトオリゴ糖の一種で、腸内環境を整える効果があると言われている。それ以外にも、マルトオリゴ糖は、マクロファージや NK 細胞などの免疫調整を作用させる機能をもつ Toll 様受容体 2(TLR2) に結合する物質(リガンド)であると考えられ、βグルカンのような働きをしていることが近年分かっている。このことから、FPP と唾液を混ぜ合わせることで生成されたマルトオリゴ糖も免疫システムへ作用している可能性が示唆される。今後 FPP の TLR センサーへの作用について、ヒトの細胞で試みる予定である。

(図 1 FPP 中に含まれるオリゴ糖の構造)



(図 2 唾液によりおこる FPP 中のオリゴ糖量の変化)



レドックス

制御

A. Lorenzetti¹, F. Marotta¹, N. Kumar², M. Sciuto⁴, J. Cervi¹, A. Campiotti³, R. Rastmanesh¹, R. Catanzaro⁴

1:ReGenera R&D International for Aging Intervention, Milano, Italy 2:Faculty of Applied Sciences, Shri Venkateshwara University, JP Nagar, Uttar Pradesh, India 3:San Babila Clinic, Vitality Therapeutics, CMB Unit, Milano, Italy 4:Dept of Clinical and Experimental Medicine, Section of Gastroenterology, University of Catania, Catania, Italy

本研究の目的は、ホルモン補充療法 (HRT) を受けている閉経期の女性の腸透過性、レドックス・システムおよび免疫システムの調整に対する、エビデンスに基づく機能性食品 (FPP) の効果について試験することである。対象は、HRTを受けている74名の閉経後の女性で、年齢・更年期診断の期間・BMI・食事摂取量・身体活動が一致するように2つのグループに分け、グループAはHRTのみとし、グループBはHRTに加えFPP 4.5 gを1日2回摂取させた。試験期間は6か月とし、25人の何も治療しない閉経期女性 (グループC) をコントロール群とした。両グループには、試験開始日、3ヶ月目、6ヶ月目の観察日に、朝食として高脂肪試験食を摂取させた。その際、血液サンプルを採取し、赤血球の抗酸化パラメーター、酸化LDL/B2-グリコプロテインI (oxLDL/b2GPI)、インターロイキン6 (IL-6)、リポ多糖 (LPS) を測定した。グループAでは、グループCと比較して、MDAおよびレドックス・パラメーター濃度に有意な変化はなかった。ただし、BMI値が24未満の被験者では、HRT治療は有意なMDAの改善への関連を示したが、他のレドックス・パラメーター (GPx、SOD1、CAT) では示されなかった。FPPの摂取により、BMI値に関係なく、6ヶ月目にすべてのレドックス・パラメーターの有意な改善が見られた ($p < 0.01$)。グループAの血漿oxLDL/b2GPIは異常に高かった (2時間後と4時間後の値 vs ベースライン、 $p < 0.05$)。FPPの摂取は、このパラメーターを有意に正常化した ($p < 0.05$ vs チャレンジ食後のグループA)。LPSとIL-6は、グループAで時間経過とともに顕著な増加を示した。一方、この現象はグループBでは改善された ($p < 0.01$)。エビデンスに基づくFPPによる治療の結果を総合すると、閉経期の女性の健康増進と疾患予防、すなわち神経保護戦略における有効な機会を提供できる可能性がある。

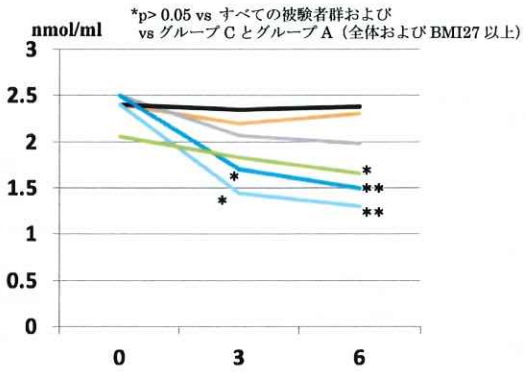


図 1: マロンジアルデヒド (MDA)

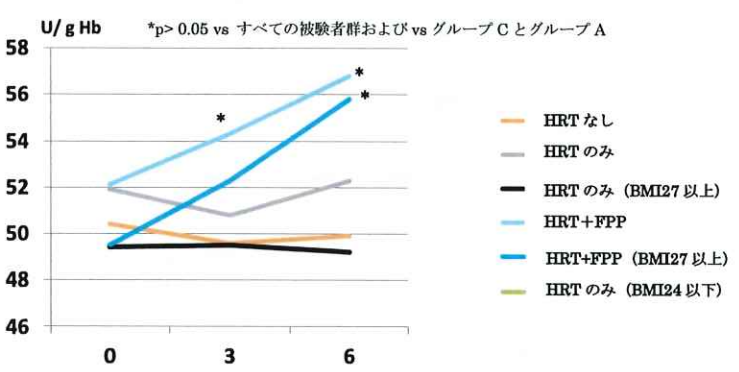


図 2: グルタチオンペルオキシダーゼ (Gpx)

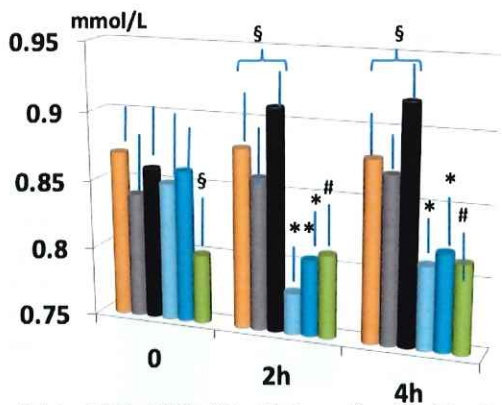


図 3: 酸化 LDL/B2-グリコプロテイン I (6ヶ月目の高脂肪食摂取後)

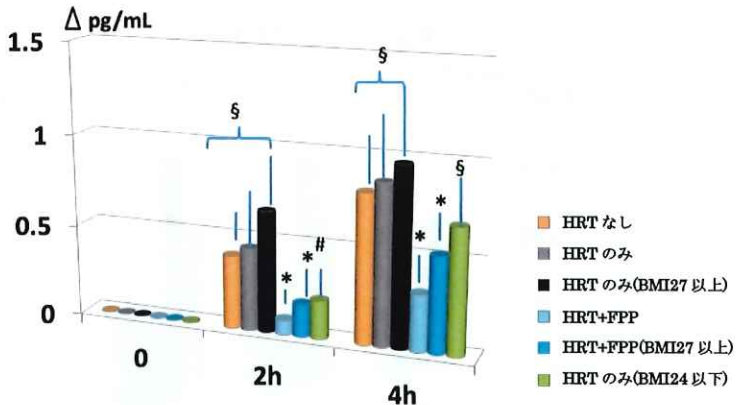


図 4: IL-6 の変化 (6ヶ月目の高脂肪食摂取後)

§ $p < 0.01$ vs 試験開始時
* $p < 0.01$ vs. グループ A と C
$p < 0.05$ vs. グループ C と B
BMI に関わらず全てのグループ
§ $p < 0.05$ vs 試験開始時 # < 0.01 vs. BMI > 27 のグループ A と C
* $p < 0.05$ vs BMI に関わらず全てのグループ

¹Tomella Claudio, ²Catanzaro Roberto, ¹Illuzzi Nicola, ³Cabeca Anna, ⁴Zerbinati Nicola, ⁵Celep, Gulcin ²Milazzo Michele, ²Sapienza Chiara, ²Italia Angelo, ¹Lorenzetti Aldo, ¹Marotta Francesco

1: ReGenera Research group for Aging Intervention

2: University of Catania, Dept of Internal Medicine

3: Preventive and Functional Medicine Center

4: CMP Medical Center

5: Gazi University, Family and Consumer Sciences Department, Nutrition and Food Technology Division

甲状腺ホルモンはレドックスバランスの恒常性制御に関係することが知られており、甲状腺機能障害では過酸化脂質が増加し、自己触媒的に細胞膜の酸化損傷を引き起こされる。甲状腺機能低下は酸化ストレスの増加と関連しており、不快感や活動量低下の理由のひとつとなり得る。そこで、潜在性甲状腺機能低下症 (SH) または軽症の甲状腺機能低下症 (MH) の治療に伴い、臨床症状のスコア、酸化ストレス、脂質プロファイル、甲状腺制御に関連する遺伝子発現などの観点から、FPP のレドックスバランスの調整機能を試験した。

被験者は2週間のウォッシュアウト期間を経て、甲状腺機能低下症 (SH または MH) である 18-55 歳の健康な女性 60 人を年齢、甲状腺の状態等が釣り合うように2つのグループ (各 30 人) に分け、一方は3ヶ月間1日2回、FPP 3g を摂取するグループ (FPP 摂取群) とし、もう一方は風味づけられた砂糖を摂取するグループ (プラセボ摂取群) とした。両グループとも甲状腺機能低下症に対し同様の医学的治療を受けた。正常な甲状腺機能を持つグループを健康なコントロール (HC) とした。

脂質プロファイル及び甲状腺ホルモンパラメーターに対し FPP 摂取による変化及び影響は見られなかった。HC と比較し、MH のみ全ての酸化マーカーが顕著に増加 ($p < 0.05$) し、T4 投与では MH、SH 共に著しく増加した。プラセボ摂取による効果はなかった一方で、FPP 摂取群においてレドックスマーカーの顕著な正常化が示された (図 1 参照)。FPP 摂取群のうち、T4 と併用して処方される T3 によって長期にわたる胃の不快感があり、T3 の投与量を下げる必要があった 3 人が症状の全快を報告した。甲状腺ホルモン治療 (THS) は、有意な $TR\alpha-1$ mRNA の下方制御を示したが ($p < 0.01$ vs ベースライン) (図 2 参照)、 $TR\beta-1$ 遺伝子は下方制御されず、このパターンは FPP 摂取に影響されなかった。

FPP は甲状腺ホルモンにより引き起こされた酸化ストレスを打ち消すことができるだけでなく、生理学的に主要なホルモン関連受容体を害さないことから、FPP の介入が長期にわたる THS に伴う統合的治療として有効である可能性を示している。

図 1: 甲状腺治療 (T4 投与) に伴う酸化ストレスに対する FPP の影響: レドックスパラメーター

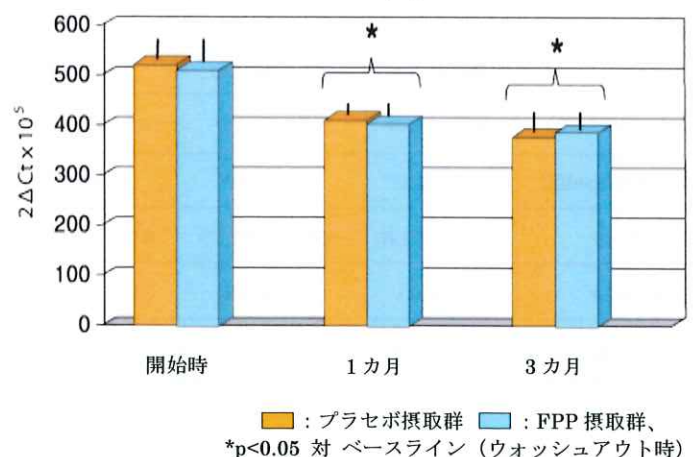
	T4 投与前	T4 投与+ プラセボ摂取群	T4 投与+ FPP 摂取群
MDA(μ mol/L)	0.26 \pm 0.19	0.73 \pm 0.21*	0.33 \pm 0.26**
L-HPX(nmol/L)	2.2 \pm 0.5	6.2 \pm 0.6*	3.1 \pm 0.8**
GPX(U/L)	634.2 \pm 91.6	688.5 \pm 102.2*	648.7 \pm 94.3**
SOD(U/L)	24.4 \pm 4.1	23.6 \pm 2.2	30.8 \pm 2.6**

MDA (マロンジアルデヒド)、L-HPX (脂質ヒドロペルオキシド)、
GPX (グルタチオンペルオキシダーゼ)、
SOD (スーパーオキシドディスムターゼ)

* $p < 0.01$ 対 ベースライン (ウォッシュアウト時)

** $p < 0.05$ 対 プラセボ摂取群

図 2: 甲状腺ホルモン受容体 $TR\alpha-1$ の遺伝子発現: THS に伴う FPP 摂取による影響



¹ReGenera Research Group for Aging Intervention, Milan, Italy; ²NIDDK, National Institute of Health, Bethesda, USA; ³CMP-Medical Center, Pavia, Italy; ⁴Preventive and Functional Medicine Center Brunswick, GA, USA; ⁵Department of Nutrition and Food Hygiene, West China School of Public Health, Sichuan University; ⁶Dept of Internal Medicine, University of Catania, Catania, Italy;

本研究の目的は、パパイヤ発酵食品(FPP、大里研究所、岐阜、日本)と鉄剤の併用摂取が鉄貯蔵の低い女性において、全身的に、あるいは消化器官レベルでも、脂質過酸化反応に好影響を与えるかを評価することである。同時に治療コンプライアンスの確認および鉄の吸収について評価を行った。

被験者は、52人の妊娠していない、妊娠可能な、非喫煙者で、鉄分不足の健康な女性である。

グループAの女性は、鉄剤(鉄分100 mg/日; 硫酸(第一)鉄として)を12週間摂取した。グループBの女性は、鉄剤と1日6gのFPPを併せて摂取した。

全ての被験者について詳しい生活習慣についてのアンケートを実施した。

血漿中の鉄分、フェリチン、トランスフェリン受容体(TfR)、マロンジアルデヒド(MDA)を測定した。スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)およびグルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)の測定に赤血球溶血を使用した。

便中の酸化ストレスの分析および総鉄濃度及び遊離鉄濃度も測定した。

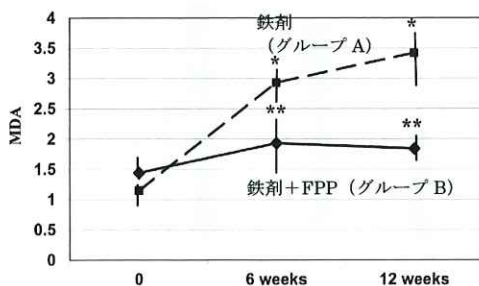
FPPを摂取した被験者は有意に胃腸の不快感が低下し(p<0.05)、鉄分摂取により引き起こされるMDAの上昇は抑えられ(p<0.001)、SODやGPxの減少も抑えられた(p<0.01)。

加えて、この栄養補助食品(FPP)との併用摂取により腸の酸化損傷が有意に減少し、便中の総鉄及び遊離鉄量が低下した(p<0.05 vs グループA)。

総じて、グループBは、トランスフェリン受容体(TfR)/フェリチンの比が改善された(p<0.05 vs グループA)。

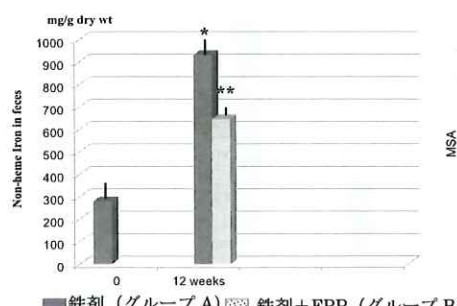
女性の鉄欠乏の有病率を考えれば、鉄分補給の処方は適切であるが、FPPの併用で得た我々のデータが示すように、慎重な臨床評価を行いながら、レドックスバランスを守る為に栄養補助食品を併用することは考慮に値するであろう。

Fig1: 鉄剤治療被験者における血漿MDAの経時変化



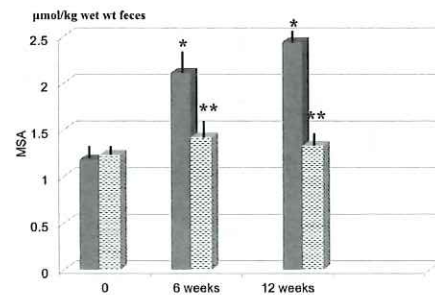
*p<0.001 vs ベースライン; **p<0.01 vs グループA

Fig2: 鉄欠乏症である女性の便中における非ヘム鉄レベル



*p<0.01 vs ベースライン; **p<0.05 vs グループA

Fig3: 鉄剤治療被験者の便中における in vitro 分析によるフリーラジカル産生の経時変化



*p<0.001 vs ベースライン; **p<0.01 vs グループA
MSA: メタンサルフィン酸

Table1: 生化学検査関連のベースライン値: 鉄剤および鉄剤+FPPの効果

		血漿鉄 (µg/dl)	フェリチン (µg/dl)	可溶性トランスフェリン受容体 (µg/ml)	赤血球 SOD (U/L)	赤血球 GPx (U/g Hb)
グループ A	ベースライン値	66.8±12.3	9.8±2.6	3.8±0.9	23.3±4.4	34.7±8.1
	12 週目	104.8±17.8*	18.9±3.7*	3.4±1.1*	16.1±3.5*	21.2±4.4*
グループ B	ベースライン値	71.2±10.6	9.2±4.3	3.9±0.8	21.9±2.8	36.1±7.3
	12 週目	126.6±21.3*	21.6±3.8*	3.3±0.7*	20.6±4.2**	31.3±8.1**

*p<0.01 vs ベースライン値; **p<0.05 vs グループA

J Biol Regul Homeost Agents. 2011 Apr-Jun;25(2):221-9.

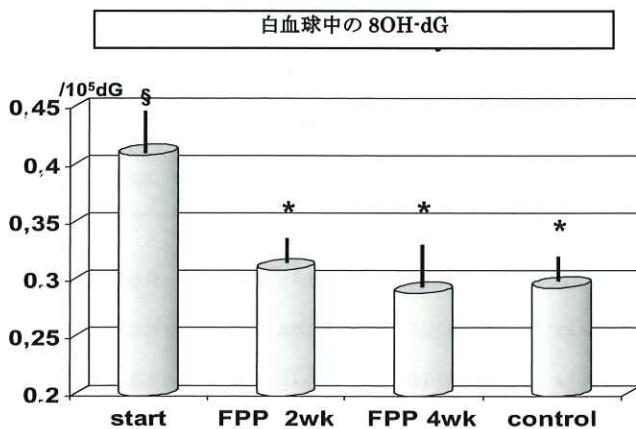
¹Marotta F, ²Naito Y, ¹Padrini F, ³Xuwei Xia, ⁴Jain S, ⁵Soresi V, ³Zhou L, ¹Signorelli P, ³Zhong K, ¹Polimeni A, ³Chui DH,¹ReGenera research group, Milan, Italy; ²Immunology Research Institute & Clinic, Nagoya, Japan; ³Neuroscience Research Institute, Peking University, China; ⁴Department of Food Science and Human Nutrition, University of Illinois, Urbana-Champaign, USA; ⁵Octopus Scientific Association of Bio-Prevention, Milano, Italy.

心理社会的ストレスが、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2つあり、a) 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 b) 著しい保護的抗酸化特性を発揮することで知られるパパイヤ発酵食品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どうかを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)を被験者とした。深刻な燃え尽き症候群や不安神経症の薬物使用のような臨床疾病は排除基準項目とした。

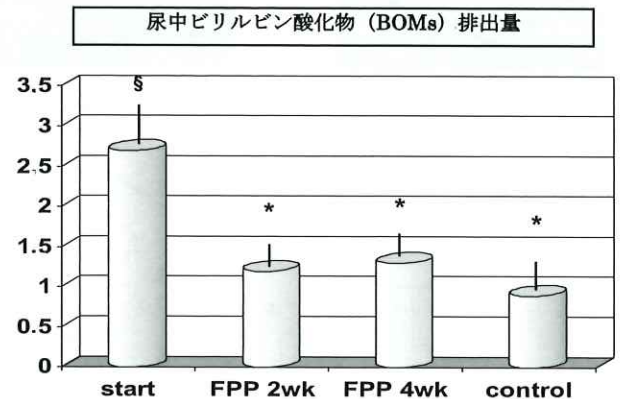
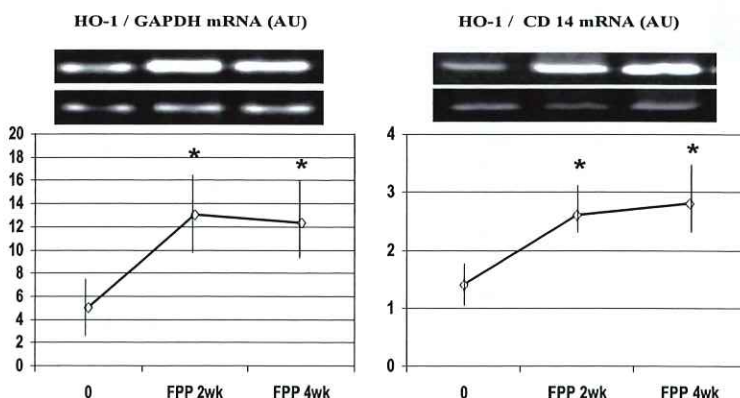
被験者には1ヶ月間9g/日(4.5gを1日に2回)の品質保証されたパパイヤ発酵食品を摂取させた。全ての被験者は、食事とライフスタイルの診断とともにストレスと睡眠の質についてのアンケートを提出した。血液は2週間目と4週間目に採取し、レドックスバランスとヘム・オキシゲナーゼ(HO-1)遺伝子発現評価のために赤血球と白血球を分離した。また、尿中のビリルビン酸化物(BOMs)を測定した。

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8OH-dGの増加とBOMs排出量において有意な異常性を示した($p < 0.05$)。機能性栄養補助食品の摂取は、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。

本研究を総括すると、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た。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。



	SOD U/g Hb	GPX μmol NADPH /min/g Hb	MDA μmol/g Hb
Healthy control			
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
Stressed subjects			
start	166.9 ± 13.7§	25.5 ± 16.4§	0.67 ± 0.23§
with FPP 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*



Rejuvenation Research.

April / June 2010,

13(2-3): 175-178

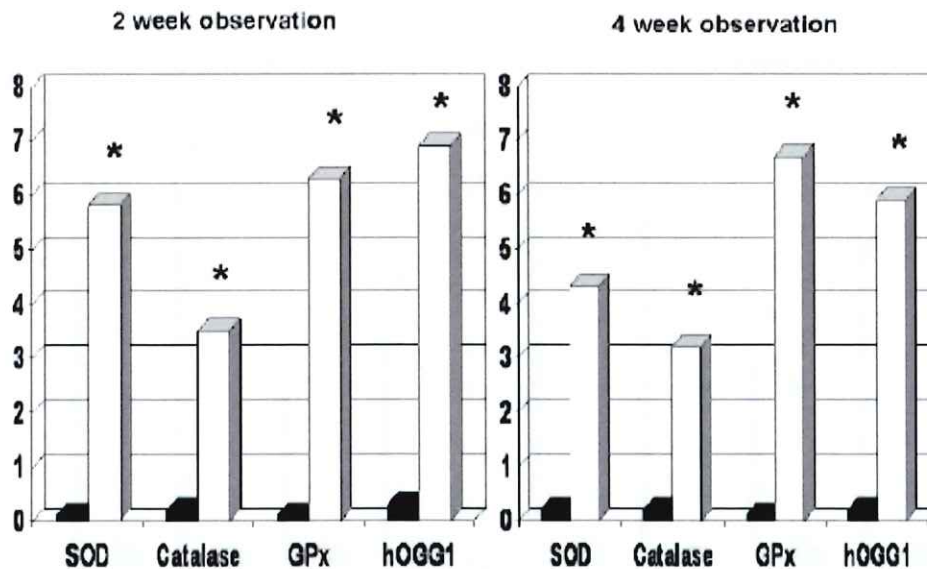
Marotta F¹, Koike K², Lorenzetti A¹, Jain S³, Signorelli P¹, Metugriachuk Y², Mantello P²,
Locorotondo N⁴¹ReGenera Research Group, Milano, Italy; ²ORI Bioscience Laboratory, Gifu, Japan; ³Dept of
Nutrition, Illinois University, Urbana, USA; ⁴Gruppo Locorotondo laboratories, Palermo, Italy

我々は、レドックスバランス調整遺伝子の発現におけるパパイヤ発酵食品 (FPP, ORI ; 日本) 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、6gのFPPの摂取前後における赤血球由来の指標 (グルタチオンペルオキシダーゼ (GPx)、スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)、カタラーゼ)、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、用いたすべての遺伝子発現の指標に対して、FPPによる有意な発現増加は見られなかった(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>

FPPを摂取して2週間後、または4週間後の血しょうのレドックスパラメーターのレベルを測定したが変化は無く、その上MDAの減少も有意ではなかった。一方で、FPPを摂取して2週間経過した後も、試験したすべての遺伝子の有意な発現増加については試験期間の最後までしっかりと維持していた (p<0.05)。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。赤血球のレドックスパラメーターおよび血しょうMDAと関連遺伝子発現および遺伝子型との間に、相関は見られなかった。 ■FPP摂取前 □FPP摂取後

スポーツ

Aston Martin Motor Racing, Branbury(UK)

Osato Research Institute, Gifu(Japan)

Catherine GARREL, Dept. of Biology, Univ. of Grenoble

Okezie I Aruma, Touro College of Pharmacy, New York(USA)

Harparkash Kaur, London School of Hygiene and Tropical Medicine, London(UK)

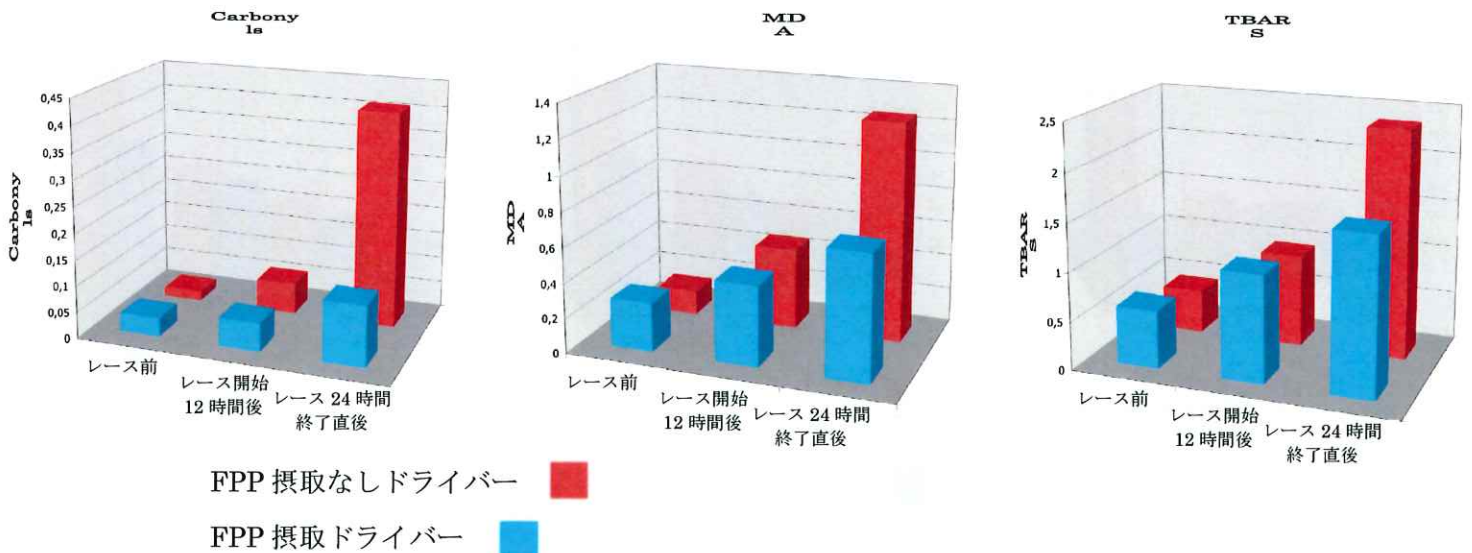
Le Mans24時間レースは1台の車を3人のドライバーが2時間交代で挑む。今回、アストンマーティンレーシングのDBR9 N°009の3人のドライバーのうち、2人にFPPが摂取、レース直前、レース開始12時間後、24時間レース終了後のそれぞれの尿を採取し、カルボニル化タンパク質、MDA、TBARSの分析を行った。

カルボニル化タンパク質、MDA、TBARS 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。3人のドライバーのそれぞれの分析値の平均値は、MDAで3.8倍、TBARSで3.4倍、カルボニル化タンパク質で7.2倍になった。

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、F P P 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成分）がより強く酸化を受けていることが示された。これは、より強い疲労と筋肉への酸化的損傷（こりや痙攣）となり得る。FPP 摂取ドライバーは疲労が少なく、レース中、レース後の心身疲労が、より早く、より良く回復することを実感した。このことは以前にパリ・ダカールラリードライバーのフィリップ・ガシュと行った研究を追認するものであり、手術後の高水準のスポーツマンが、FPP によってより早く最良な回復ができるという、我々の最近の研究でもっとも良いものであった(CERS:European Center of Sportsmen Recovery, Cap Breton, France)。すでに我々は、酸化ストレスが重要な症状となる臨床の試験結果で示してきたが、FPP は自然の非ドーピング食品であり、酸化ストレスから、苛酷な疲労に耐えなければならないスポーツマンの体を守る。自動車耐久レースはそのうちのひとつである。

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 LeMans の優勝をもたらした。



総説

Mutat Res. 2014 Oct; 768:60-8.

Okezie I. Aruoma^a, Jhota Somanah^b, Emmanuel Bourdon^c, Philippe Rondeau^c, Theeshan Bahorun^b

^a Department of Pharmaceutical Sciences, School of Pharmacy, American University of Health Sciences, Signal Hill, CA, USA

^b ANDI Center for Biomedical and Biomaterials Research, University of Mauritius, MSIRI Building, Réduit, Mauritius

^c Groupe d'Etude sur l'Inflammation Chronique et l'Obésité (GEICO), Université de La Réunion, Plateforme CYROI, Saint Denis, France

ガン専門医（腫瘍学者）や糖尿病専門医は、疫学研究および *in vitro* での研究から科学的データを引用し、高濃度のインスリンやグルコースが、酸化ストレスや慢性炎症と組み合わせると、糖尿病患者のガン発症のリスクが高まる危険性があると示している。

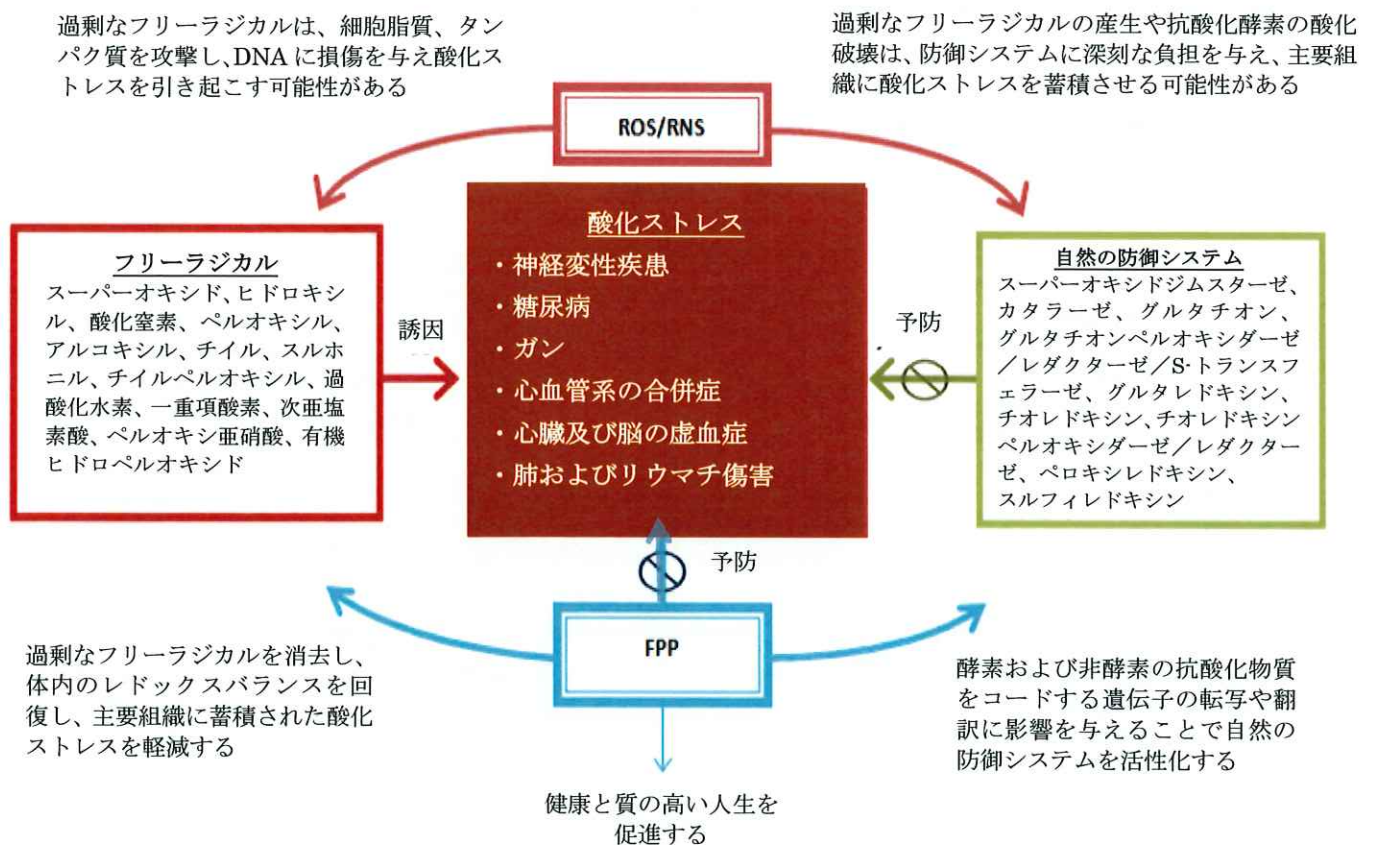
II型糖尿病と関係のあるガンには、膵臓ガン、直腸ガン、乳ガン、肝ガンなどが挙げられるが、肥満、炎症、高血糖症、高インスリン血症（インスリン抵抗性とβ細胞の酸化損傷の結果）といったガン疾患の危険因子の優位性および抗糖尿病薬の間接的影響が次第に明らかにされてきている。

パパイヤ発酵食品（FPP）は、抗酸化作用および免疫調整作用が確認されている。FPPは細胞の増殖および生存に関わるシグナル伝達カスケード（情報伝達増幅経路）に影響を与えている可能性があり、ガン微小環境において酸化ストレスを対象とする従来のレドックス療法と組み合わせて使われる化学療法補助薬として合理的であろう。

FPPは、II型糖尿病において肝ガン、膀胱ガン、乳ガン、前立腺ガンの引き金となる高血糖、過度の炎症、フリーラジカルによる酸化損傷を制御する効果も示されており、糖尿病およびガンの治療において副作用を軽減する効果も期待される。

最も重要なことは、ガンの早期発見と糖尿病のリスク傾向の早期決定である。ガンおよび糖尿病に対する患者の教育、食事の管理、治療法の順守は、そのための世界規模の挑戦である。

<図1：FPPの有益な特性の簡易化した図表>



Toxicology. 278(1):6-16,2010

Okezie I. Aruoma¹, Yuki Hayashi², Francesco Marotta³, Pierre Mantello², Eliezer Rachmilewitz⁴, Luc Montagnier⁵

1 Department of Pharmaceutical and Biomedical Sciences, Touro College of Pharmacy, New York, NY, USA

2 Osato Research Institute, Gifu, Japan

3 ReGenera Research Group for Aging Intervention, Milano, Italy

4 Department of Hematology, The E. Wolfson Medical Center, Holon, Israel

5 UNESCO, World Foundation AIDS Research and Prevention, UNESCO, Paris, France

パパイヤ発酵食品 (FPP) は、*Carica papaya* Linn を発酵させた栄養補助食品である。FPP は、これまで血液疾患(サラセミア)、肝硬変、糖尿病、加齢などによる慢性疾患および変性疾患に加えて、パフォーマンス向上が求められるスポーツに関する研究を行っており、免疫学的、血液学的、炎症性、血管および酸化ストレスによる損傷を制御し改善することを明らかにした。アルツハイマー病の細胞モデルを用いた神経保護の研究では、FPP により β -アミロイドの毒性が顕著に低減することが示された (図 1)。また、酸化ストレスは、c-jun N 末端キナーゼ (JNK) や p38 マイトジェン活性化プロテインキナーゼ (MAPK) などのアポトーシス経路を誘導するが、これらの経路は、炎症性サイトカインや酸化ストレスにより増悪し細胞分化とアポトーシスに繋がる。FPP は、 H_2O_2 誘導性アポトーシス経路である ERK、Akt、および p38 の活性化を制御し、p38 リン酸化の減少を示した (図 2)。また、FPP は、 H_2O_2 による DNA 損傷を軽減した。この結果は、ベンゾ[a]ピレンにより誘発される DNA 損傷においても同様の効果が得られた。FPP をヒト肝癌由来細胞 (HepG2) と培養した実験では、遺伝毒性は見られず、神経擬似細胞 (PC12) に対しても毒性は認められなかった。酸化ストレスによる細胞の損傷と炎症は、様々ながん、糖尿病、関節炎、心血管機能障害、神経変性疾患 (脳卒中、アルツハイマー病、パーキンソン病など)、運動生理学 (スポーツ競技など) や加齢に関与する。そのため、これらの状態において、抗炎症作用・抗酸化作用・免疫応答 (粘膜レベル) および抗酸化酵素の誘導を有するパパイヤ発酵食品などの機能性栄養補助食品による有効性が考えられる。

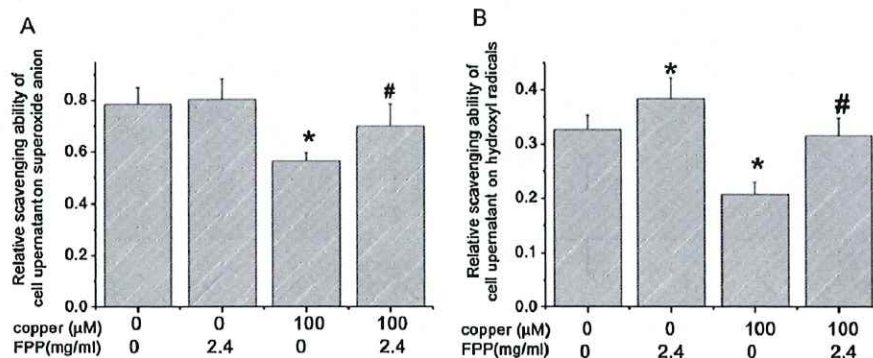


図 1: 銅または FPP 処理した変異型アミロイド前駆体蛋白 (APP) を発現させた SY5Y/APPsw 細胞における酸素フリーラジカル除去効果
SY5Y/APPsw 細胞は、銅だけまたは FPP と培養し、酸素フリーラジカルであるスーパーオキシドアニオンラジカルとヒドロキシルラジカル除去効果を ESR スピントラッピング法により測定した。また、ANOVA により統計処理を行なった。
mean \pm S. E. M., n = 4, * p < 0.05 [copper 0 μ M; FPP 0 mg/ml] における比較, # p < 0.05 [copper 100 μ M; FPP 0 mg/ml] における比較

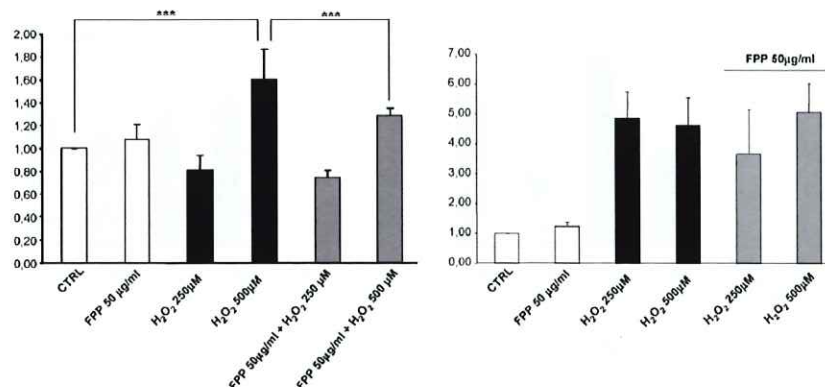


図 2: ウェスタンブロット法による Akt および p38 リン酸化の測定
PC12 細胞は、FPP (50 μ g/ml) により 23 時間培養した後、1 時間 H_2O_2 (250 μ M または 500 μ M) 処理をし、Akt 及び p38 リン酸化における抑制効果を検証した。本結果は、光学濃度 (OD 値) を独立した 4 回の実験結果によるものである。mean \pm S. E. M.

HOME > プレスリリース > FPP「2型糖尿病患者の治療法」として米国特許を取…

▼ プレスリリース

FPP「2型糖尿病患者の治療法」として米国特許を取得

2025年07月15日（火）10時00分

シェア

ツイート

BI ブックマーク

コメント 0件

大里研究所(所在地：岐阜県揖斐郡、理事長：林 幸泰)は、当研究所が開発したFPP(Fermented Papaya Preparation：パパイヤ発酵食品)の2型糖尿病患者を対象とした臨床研究の成果が認められ、「2型糖尿病患者の治療法※」として、米国特許商標庁より新たに特許登録されたことをご報告いたします。本特許は、FPPが2型糖尿病患者において、自然免疫応答の一部である「呼吸バースト」を促進し、免疫機能を高める作用を有することが科学的に示されたことに基づいています。

登録日：2025年6月10日、特許番号US 12,324,822B2

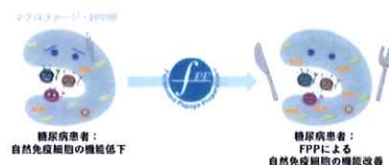
※FPPは糖を主成分とした食品であり、根治的な治療を目的とした医薬品ではありません。本特許は、FPPが糖を主成分としながらも、2型糖尿病患者の免疫機能を補完的に維持する食品として有用性が認められたものです。

画像1: https://www.atpress.ne.jp/releases/441907/LL_img_441907_1.jpg

図1. FPPによる呼吸バーストの改善

今回の新たな特許は、現在アメリカ・ピッツバーグ大学マクゴワン再生医療研究所(MIRM)所長を務めるチャンダン・K・セン教授らとの共同研究に基づくものです(1)。糖尿病患者では、高血糖状態が続くことで、免疫機能の低下が生じ、創傷治癒の遅延や感染症リスクの増加が報告されています。特に米国においては、糖尿病患者における慢性創傷の増加や、それに伴う高額な医療費などが深刻な社会問題となっており、予防的アプローチや補完的な免疫サポートの重要性が高まっています。

セン教授らの研究チームは、FPPが糖質を主成分とする食品であることから、まず2型糖尿病患者に対して血糖値への影響がないことを確認したうえで、臨床研究を実施しました。「呼吸バースト」



セン教授らの研究チームは、FPPが糖質を主成分とする食品であることから、まず2型糖尿病患者に対して血糖値への影響がないことを確認したうえで、臨床研究を実施しました。「呼吸バースト」は、マクロファージや好中球といった免疫細胞が体内に侵入した病原体を排除する際に、NADPHオキシダーゼの活性化により短期的に大量の活性酸素種(Reactive Oxygen Species : ROS)を産生する生態防御反応です。本研究により、糖代謝異常により糖をエネルギー源として利用しにくい2型糖尿病患者において、FPPは安全に摂取可能であり、体内で有効なエネルギー源として機能すること、さらに「呼吸バースト」を高め、自然免疫機能の改善に寄与することが明らかとなりました。

この成果はすでに2018年、日本国特許庁において「ATP産生促進剤 及び ミトコンドリア活性促進剤 並びに 免疫賦活剤」として特許登録されており、今回の米国特許取得は、FPPの科学的有用性をさらに裏付けるものです。FPPの安全性および免疫機能の改善効果は、こうした医療課題への新たな解決策となる可能性を示しており、医療費の削減やQOL(生活の質)向上に貢献することが期待されています(2)。

研究の詳細はこちら：https://www.ori-japan.com/research/download/clinical_2015_AntioxidRedoxSignal.22%284%29339-345.pdf

画像2: https://www.atpress.ne.jp/releases/441907/LL_img_441907_2.jpg

図2. FPP摂取による2型糖尿病患者の変化：(a)HbA1c値 (b)短期的なROS産生の改善

画像3: https://www.atpress.ne.jp/releases/441907/LL_img_441907_3.jpg

図3. FPPによる単球の変化：(a)細胞内エネルギー(ATP)産生の向上 (b)NADPHオキシダーゼの活性化 (c)ミトコンドリアの活性化

■活性酸素種の二面性とFPPの作用

活性酸素種(ROS)には、細胞を傷つける「Bad ROS(悪いROS)」と免疫機能に必要な「Good ROS(良いROS)」という、2つの側面があります。Bad ROSは、体内に過剰に蓄積すると「酸化ストレス」となり、慢性炎症、老化の加速、アルツハイマー病や糖尿病などの発症や進行に関与することが明らかになっています。一方、Good ROSは、ウイルスや細菌などの外敵に対して免疫細胞が攻撃・排除する際に一時的に産生され、生態防御において重要な役割を果たします。

FPPは、Bad ROSの過剰な蓄積を抑えつつ、Good ROSの産生を適切に促進することで、抗酸化作用と免疫調整作用の両面から過剰な炎症反応を抑え、細胞を保護します。こうした複雑な作用には、抗酸化機能や免疫機能の維持・強化を司る転写因子「Nrf2」の活性化が関与しており、FPPは「核内Nrf2量増加剤」として日本国特許を取得しています。

これまでの研究により、FPPが加齢により低下する抗酸化機能および免疫機能を改善することが明らかになっています。大里研究所では、超高齢社会における医療の効率化とシニア世代の健康維持に貢献すべく、今後もFPPのさらなる応用と研究を推進してまいります。

■FPP(パパイヤ発酵食品)とは

大里研究所により開発されたFPPは、遺伝子組換えでないパパイヤを原料に、独自の技術を用いて作られた発酵食品です。約30年にわたり国内や欧米の大学・研究機関と研究を続ける中で、高い安全性に加え、これまで54報の論文を国際学術誌に発表しています。(2025年6月時点)

FPPの特許：

1. ATP産生促進剤及びミトコンドリア活性促進剤並びに免疫賦活剤(日本, No. 6401792)
2. FPPを用いた電磁波過敏症の治療法(米国, No. US10,993,980 B2)
3. 電磁波過敏症を治療するための医薬組成物(日本, No. 7026387)
4. テロメアを伸長するための組成物(日本, No. 7449588)
5. 核内Nrf2量増加剤(日本, No. 7671550)

■新たに取得した特許の情報

特許番号：特許番号US 12,324,822B2

特許登録日：2025年6月10日

発明の名称：Method of treating type 2 diabetic patients

発明者：チャンダン・K・セン、林 幸泰

■大里研究所

<https://www.ori-japan.com/>

■文献

(1) Dickerson R, Banerjee J, ... Roy S (2015). Does oral supplementation of a fermented papaya preparation correct respiratory burst function of innate immune cells in type 2 diabetes mellitus patients? *Antioxidants & Redox Signaling* 2015 Feb 1;22(4):339-45.

(2) Cervi, J., Rastmanesh, R., ... & He, F. (2024). Comparing fermented food and vitamin E on exercise-mediated Nrf2/ARE activation in middle-aged/ elderly: A randomized, double-blind clinical study. *Functional Food Science*, 4(11): 413-426.

[詳細はこちら](#)

[プレスリリース提供元：@Press](#)