

毛細血管の老化予防に着目した植物素材の開発

Tie2 活性化作用を示す機能性食品原料の紹介

丸善製薬株式会社 総合研究所 大戸信明

我々の身体には約10万kmにもおよぶ血管が張り巡らされており、その95%以上が毛細血管である。毛細血管は血管内皮細胞の外側に壁細胞が接着する二層構造をとることで安定な構造を維持しており、この二つの細胞の接着は、血管内皮細胞に存在するTie2(tyrosine kinase with Ig and EGF homology domain-2)と呼ばれるレセプター型チロシンキナーゼの活性化が重要な役割を担っている。しかし、加齢や生活習慣病等が原因で壁細胞が内皮細胞から離脱すると、毛細血管構造が破綻し、血管の透過性は高まり、やがて血液の流れが末梢まで届かない状態に陥る。これが、いわゆる『ゴースト血管』である。ゴースト血管は、肌のトラブルをはじめ、冷えやむくみ等、美容上好ましくない症状の引き金となるだけでなく、最近の研究では、骨粗鬆症や認知症とも深く関わっていることが明らかにされた。我々は、植物由来成分から血管構造の安定化に繋がるTie2活性化物質を探索し、ゴースト血管の予防に焦点を当てた機能性食品原料の開発を行った。

1. 毛細血管の安定化作用 (Tie2活性化作用) を示す植物素材の探索

ヒト臍帯静脈血管内皮細胞を用いて、100種類以上の植物から Tie2 活性化素材を探索したところ、月桃葉およびスターフルーツ葉のエキスを Tie2 活性化作用が確認された (表 1、図 1)。また、マウスの毛細血管を用いた評価から、血管内皮増殖因子 (VEGF) によって誘発される血管透過性の亢進を抑え、血液成分の漏出を抑制することも明らかになった (図 2)。これらのエキスは、Tie2 の活性化を介して毛細血管の構造的安定化を誘導し、漏れにくい血管を維持する可能性が示唆された。本稿では、これらのエキスを取り上げ、Tie2 活性化作用によるゴースト血管予防に焦点を当てた機能性食品原料の開発事例を紹介する。

表1. 月桃葉およびスターフルーツ葉エキスのTie2活性化作用

植物素材	濃度(μ g/mL)	Tie2 活性化作用(%)
月桃葉エキス	200	114.2 \pm 2.8**
	400	135.1 \pm 1.4***
スターフルーツ葉エキス	200	130.5 \pm 3.8**
	400	140.7 \pm 1.7***
アンジオポエチン 1 (陽性対照)	0.5	117.0 \pm 3.3**

Mean \pm SE, **: $p < 0.01$, ***: $p < 0.001$

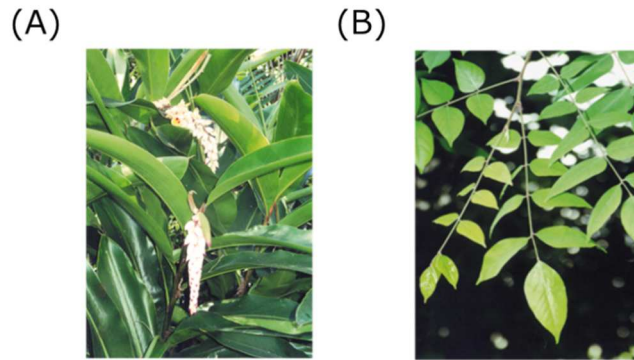


図 1. 月桃 (A) およびスターフルーツ (B)

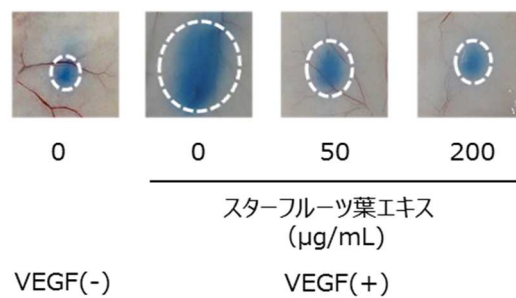


図 2. スターフルーツ葉エキスの血管透過性抑制作用

2. 月桃葉エキスの美肌効果

2-1. 月桃葉について

月桃 (*Alpinia speciosa* (Wendl.) K. Schum) は、沖縄や台湾、南アジアにかけて分布するショウガ科の常緑多年草である。葉は食に利用されるだけでなく、化粧品、香水、紙の原料等様々な用途で利用されている。これまで、葉のエキスには皮膚線維芽細胞増殖促進作用やコラーゲン産生促進作用など、肌の老化予防に有用な作用を報告しているが、今回、Tie2 活性化を介した肌機能の維持、改善の可能性について検討した。

2-2. 月桃葉エキスの摂取による美肌試験

肌のたるみや乾燥を自覚する健康な日本人の成人女性 (30 歳以上 55 歳以下) を被験者として、月桃葉エキス配合飲料を 8 週間摂取するプラセボ対照二重盲検並行群間比較試験を実施した。その結果、月桃葉エキス配合飲料群では、プラセボ飲料群との比較で有意な皮膚水分量および皮膚粘弾性の増加が認められた (図 3)。また、月桃葉エキスを用いた別の 4 週間摂取試験において、爪上皮の毛細血管の状態が改善されている様子が確認された (図 4)。月桃葉エキスの摂取は、皮膚毛細血管の構造や血流を維持、改善する可能性が考えられた。

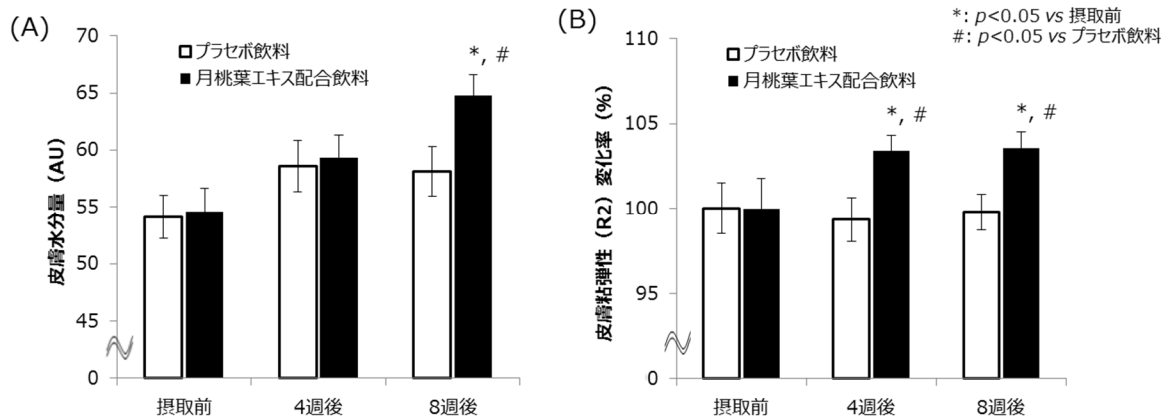


図 3. 月桃葉エキス配合飲料の皮膚パラメータ改善効果
 (A) 皮膚水分量 (B) 皮膚粘弾性 (R2) 変化率

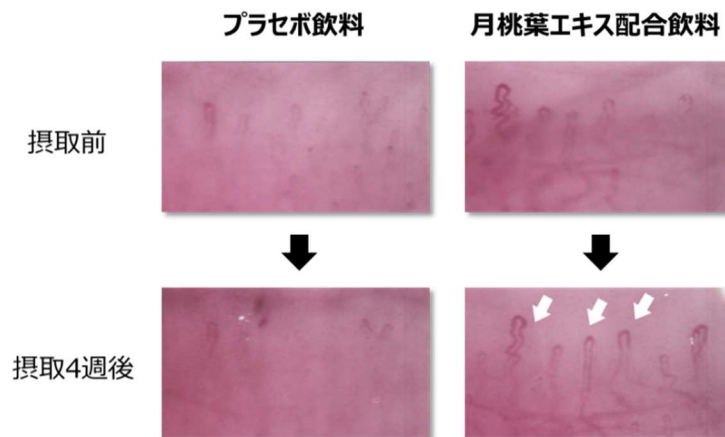


図 4. 月桃葉エキス配合飲料の皮膚毛細血管への影響

3. スターフルーツ葉エキスの骨粗鬆症予防効果

3-1. スターフルーツについて

スターフルーツ (*Averrhoa carambola* L.) は熱帯アジアに分布し、奄美諸島、沖縄、中国東南部や東南アジアで栽培されているカタバミ科の常緑小高木である。これまで、葉のエキスには抗酸化作用やコラーゲン産生促進作用等多くの作用が報告されており、美容素材として食品や化粧品分野で利用されてきた。

3-2. 骨密度低下抑制作用

近年、骨粗鬆症の原因として加齢に伴う骨での毛細血管の減少が報告され、毛細血管を維持することは、骨組織の恒常性を保つことにも繋がること明らかとなった。そこで、卵巣摘出(OVX)モデルラットを用いてスターフルーツ葉エキスの骨密度低下抑制作用を検討したところ、OVXによる骨端部の骨密度低下が有意に抑制された(表2)。また、 μ CT画像においてもOVXによる骨密度の低下を抑制することが確認された(図5)。これらのことから、Tie2活性化作用を示す

スターフルーツ葉エキスは骨粗鬆症の予防・改善に有効な機能性食品原料であるといえる。

表 2. 骨粗鬆症モデルラットに対するスターフルーツ葉エキスの骨密度低下抑制作用

群	投与量(mg/day)	骨密度(mg/cm ²)
偽処置群		166.5 ± 0.9
OVX + 対照群		142.6 ± 2.1 [#]
OVX + スターフルーツ葉エキス	0.2	147.4 ± 3.1
ス	2	150.7 ± 2.8 [*]

Mean ± SE, #: $P < 0.05$ vs 偽処置群, *: $P < 0.05$ vs 対照群

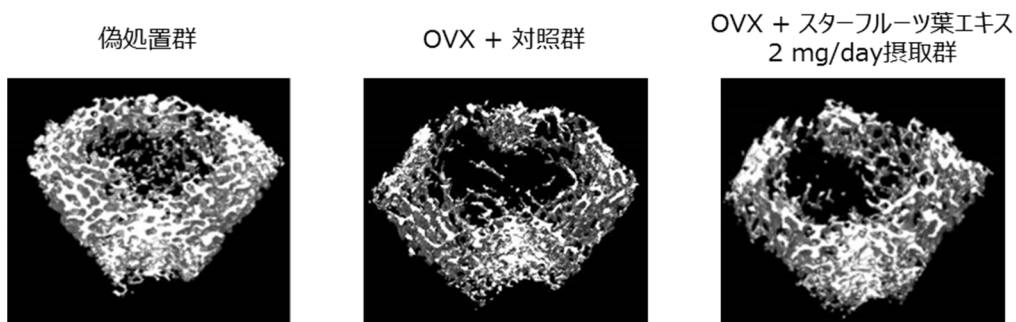


図 5. 骨端部の μ CT 画像 (2 mg/day 摂取群のみ)

4. Tie2 活性化素材の展望

本稿では、毛細血管の老化に焦点を当て、Tie2 活性化作用を活用した美肌効果や骨粗鬆症改善効果に繋がる可能性を紹介したが、血管構造が破綻することで引き起こされる様々な疾病に Tie2 の活性化が有効であるということは実験的にも多く示されている。例えば、喘息モデルマウスへの Tie2 活性化剤の投与により気道過敏による炎症の改善が報告されている。また、糖尿病性網膜症病態モデルへの Tie2 活性化剤の投与が、網膜血管透過性を抑制することが示されている。さらに、インフルエンザウイルスからの感染防御や感染後の生存率の向上、男性機能の低下 (ED) 改善にも Tie2 の活性化剤が有効であることが報告されている。

平均寿命が世界最高水準となり、急速に超高齢化社会へと向かう中、健康寿命の延伸に向けた取り組みが国を挙げてなされている。近年、多くのメディアで『ゴースト血管』という言葉を目や耳にする機会が増えてきているが、Tie2 受容体を活性化し、漏れにくく丈夫で健康な毛細血管を維持することは、まさに身体の基盤整備であり、それは身体全体の老化予防に通じるものと考えられる。今後も科学的根拠に基づいた有効性と安全性を備えた機能性食品原料の開発に力を注いでいきたい。

以上