

Eriobotrya japonica



びわ種子由来エキスの 開発

研究成果報告



高知大学医学部附属病院薬剤部

高知大学医学部附属病院薬剤部による 現代人の体をサポートする

生活環境や生活様式の変化に伴い、鼻炎、喘息、皮膚炎などのアレルギー疾患が増加し、今や20人のうち4～5人が何らかのアレルギーがあるとされています。また、高脂血症や高血圧、糖尿など複数の病状からなるメタボリックシンドロームも現代人の深刻な病です。

これらの症状や病状を緩和し、健康を維持するために、日常生活の中で摂取が可能な食品の研究が行われています。高知大学では高知特産のびわ、特にその種子に注目し長年の研究を重ねてきた結果、びわ種子から抽出した*「びわ種子由来エキス」にさまざまな効果があることが認められました。

※【びわ種子由来エキスとは】びわの種子を乾燥させて粉砕し、70%エタノールを用いて成分を抽出したものです。



「びわ種子由来エキス」の開発

パワフルな抗酸化作用を実証。 さらなる有用性への期待

びわ種子由来エキスは、非常に強い作用を持ったラジカルスカベンジャーであり、医療の面においてはこの作用を利用して様々な疾患の治療、予防を図ることが可能であると推測されます。実際にびわ種子由来エキスに関する我々の研究において、肝疾患や腎疾患、花粉症などのアレルギー疾患及び抗がん剤投与時の口内炎などの副作用の防止などについて有用であることが証明できました。既に、これらの疾患についての研究は、動物実験はもちろんのこと臨床実験が終了したものもあり、将来的には医療の世界においてびわ種子由来エキスが汎用されるものと期待しています。

医薬品の開発は、20世紀に飛躍的な発展を遂げ、人類にとって大きな足跡を残しました。しかしながら、20世紀に開発し残した部分も多く、抗がん剤をはじめとする種々の医薬品の開発が、現在もなお多くの製薬企業にて試みられています。私は、20世紀に開発した医薬品の多くは、病気が発病してから用いられる、すなわち、対症療法に適応する医薬品の開発ではなかったかと考えています。それでは、21世紀の医療に用いられる医薬品開発の主流は何ぞやと考えたとき、病気にならない医薬品であろうと思います。それは、「病気には罹患しているけれども発病していない段階で用いる医薬品」を指すものです。そこで、21世紀の医薬品開発の目標は、まずは病気に罹患していることを知るためのマーカーの開発と、病気に罹患してから発病するまでに用いる生体機能の調節等に関与する医薬品（健康飲食品を含む）の開発を目指すべきであると考えます。

このような観点から、びわ種子由来エキスは、我々が求めている21世紀の医薬品（健康飲食品）の一つではないかと推察します。

本誌に記載されているびわ種子由来エキスの内容は、我々の研究の途中経過報告であり、最終的な報告については改めて改訂版を作成する予定です。

高知大学医学部附属病院 薬剤部長
教授 西岡 豊



私たちの 身近な果物、

びわ



中国中南部原産のバラ科の常緑樹。

日本へは奈良時代に伝わってきました。

薬として珍重され、各国の古い文献にも

その効用について書かれています。

特にびわの葉の効用が広く知られ、

現在でも民間療法薬として広く活用されていますが、

花や果実、根や種子にも体のさまざまな症状を

和らげる働きがあります。

びわの伝来と産地

びわは、東南アジアの亜熱帯から温帯南部にかけて、約10種が分布しています。古代に中国から日本に伝わったほか、インドに広がり、さまざまな療法に使用されました。また、中国の移民によってハワイに持ち込まれ、日本からはイスラエルやブラジルに広まっていったといわれています。

日本ではもともとの原種のほか、品種改良をした「茂木」「田中」などが果樹として栽培されています。主な産地は、房総半島から九州南部の太平洋側の温暖な地域。高知県でも室戸市や須崎市での栽培が盛んで、特産品の一つになっています。

中国南部

日本

びわの効用

びわは3000年以上前から薬効が知られ、日本・中国・インドなどで薬として扱われてきました。インドでは、経典「大般涅槃経」の中で釈迦が「大薬王樹」(=びわ)ですべての病気が治ると説いています。また、中国では16世紀の漢方書「本草綱目」で、日本では平安時代の「延喜式」に療法や薬効が記されています。中でも、中国では東洋医学書の「中薬大辞典」に薬として記載されています。

古くから民間療法でもさまざまな症状に用いられ、家庭においては大切に扱われてきました。

葉

肺を清め、胃を和ませる。肺熱による痰咳、胃熱による嘔吐を治す。

〔中薬大辞典〕より

葉を洗って刻み、乾燥させ、お茶として飲む。痰の少ない乾いた咳や、糖尿病の口の渇き、暑気あたり、弱った胃の回復などによいとされ、浮腫や利尿にも用いられています。また、黒くなった晩秋の頃の葉は、リンパの腫れや筋肉痛などに直接貼るとよいといわれ、葉を煮出した液が湿疹やあせも、アトピーによいといわれています。

果実

肺熱による咳、吐血、鼻血、嘔吐を治す。

また、小児のひきつけと発熱を治す。〔中薬大辞典〕より

中国では薬として用いられたようですが、日本ではあまり薬としての利用はなかったようです。ホワイトリカーを用いて果実酒を作ると、ビタミンやクエン酸を含み、疲労回復や健康増進によいといわれています。

傷風感冒、咳、血痰を治す

〔中薬大辞典〕より

花

晩秋に香りのよい白い花を咲かせます。日本での薬としての利用は少ないようです。

風邪の時にはちみつとびわの花を一緒に煮て食すと咳が止まるという民間療法があります。

根

長期の咳、関節の疼痛を治す

〔中薬大辞典〕より

〔中薬大辞典〕より 痰を化し、止咳する

〔四川中薬志〕より 肝よみがえを疏ととのらせ、気を理える

杏の種子「杏仁」に薬効があることが知られ、古くから咳止めの「杏仁水」が作られていました。戦時中は中国から杏の種が入手できず、びわの種で代用されていました。

核
(種子)

びわ種子由来エキスの 開発にあたって

びわ種子の可能性を追求し、長年の研究を経て開発しました。

高知大学が位置する、四国の南部「高知県」。ミカンやカキ、ブドウやナシなど、多種多様の果物が栽培される、実り多い土地です。びわもその一つで、初夏になると県内のあちこちで黄色い果実を目にします。

びわは種が大きく可食部が少ない果物。栽培地は山の斜面にあり、袋掛けや収穫など、大きな労力を要します。生産性を高めるため、種無しびわの開発が進んでいます。高知大学の西岡教授とびわの種との出会いも、この種無しびわ開発への想いが、最初でした。

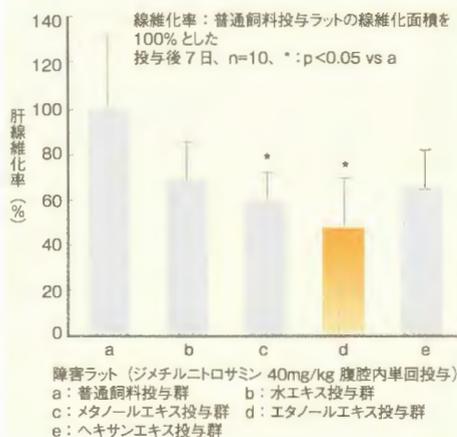
一方、古来より、中国や日本では、びわの種には薬効があることが知られていましたが、その利用は、ほとんど認められていませんでした。びわの缶詰工場などでは多量の種がごみとして廃棄されており、高知大学では医学的側面からその有効利用について検討し、その可能性の追求が始まりました。



ラットへの投与

集めたびわの種をアルコールに浸して含有成分の抽出を行い、当時の研究グループが作成した肝障害動物に投与したところ、肝細胞の線維化率が一週間で半減するなど思いもかけなかった肝障害の改善効果が得られました。中でもエタノールによる抽出液がもっとも効果が高いことがわかりました。

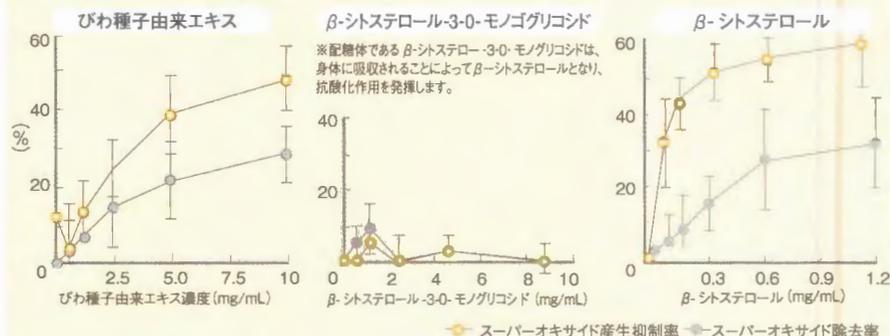
肝障害モデルラットを用いた実験では、肝障害の指標となる肝線維化率が、びわ種子由来エキスの投与により、約半分になるという結果を認めました。



抗酸化作用の発見

医薬品でも経験しなかったこのような効果が、なぜ得られるのか様々な角度から検討した結果、びわの種子から抽出したエキスは、強い作用を持った抗酸化物質であることを発見しました。また、びわ種子由来エキスに含まれているβ-システロールという物質は、活性酸素の中でもスーパーオキシド(O₂⁻)に対して特異的に強い消去・産生抑制作用を持っているということがわかりました。もちろん、ヒドロキシルラジカル(・OH)に対して消去・産生抑制作用を持つ物質も含んでおり、抗酸化物質としては理想的な作用を持っていることがわかりました。

生体内ラジカルの消去能



世界での特許取得

この研究によりたくさんの新しい知見が得られ、日本はもとよりアメリカ、カナダ、ドイツ、フランス、イギリスなどで特許を取得しています。

特許取得状況

国外

- Coposition for Suppressing Cellular Fibrousing and Method for Preparing an Extract from Loquat Seeds
アメリカ、カナダ、EU(英国、フランス、ドイツ): 特許取得
- 枇杷種子由来エキスを有効成分とするフリーラジカル消去剤及び枇杷種子由来エキスを含有する健康飲食品
国際特許 (PCT)

国内

- 細胞線維化を抑制する組成物及び枇杷種子由来エキスの調製法
特許 第 3256746号 (2001年 12月 7日特許取得)
- 体液中の脂質量を調節するために枇杷核エキスを含有する医薬品組成物
特許 第 3438029号 (2003年 6月 13日特許取得)
- 枇杷核エキスを含有する健康飲食品
特願 2002-46812号
- 枇杷核エキスを有効成分とするフリーラジカル消去剤
特願 2002-47539号
- アレルギー疾患抑制剤
特願 2006-240714号
- 枇杷種子由来エキスおよびその製造方法
特願 2008-080387号

健康飲食品への展開

びわ種子由来エキスに関する研究は、(独)科学技術振興機構の育成研究及び経済産業省の地域コンソーシアムとして採択されました。その後も多方面からの検討を重ね、花粉症や肝障害に対応する健康飲食品の開発を行っています。

びわ種子由来エキスに含まれる成分

人間の体に欠かせないアミノ酸が多数含まれ、その他体に有益な化合物が多く含まれています。さまざまな有効作用がありますが、中でも抗酸化作用が強く、優れています。

アミノ酸

体内で作ることができない
“必須アミノ酸”を含む

- | | |
|----------------------------------|-----------------------------------|
| <input type="checkbox"/> グルタミン酸 | <input type="checkbox"/> リジン |
| <input type="checkbox"/> アラニン | <input type="checkbox"/> フェニルアラニン |
| <input type="checkbox"/> アスパラギン酸 | <input type="checkbox"/> ロイシン |
| <input type="checkbox"/> プロリン | <input type="checkbox"/> イソロイシン |
| <input type="checkbox"/> セリン | <input type="checkbox"/> バリン |
| <input type="checkbox"/> チロシン | <input type="checkbox"/> スレオニン |
| <input type="checkbox"/> アルギニン | <input type="checkbox"/> トリプトファン |
| <input type="checkbox"/> グリシン | |

たんぱく質のもととなり、
細胞の再生を促進する。

アミグダリン

マンデロニトリル
ベンズアルデヒド

咳を鎮め、
痰をとる

嫌な臭いを抑える

熱を下げる

痛みを和らげる

安息香酸

感染症を防止する。
防腐の効果もあり。

不飽和脂肪酸

- リノール酸
- リノレン酸

植物ステロール

- β -シトステロール
- β -シトステロール-3-O-モノグリコシド

ポリフェノール

- クロロゲン酸
- カフェー酸

高脂血症を改善する

びわ種子由来エキスの抗酸化作用

近年、多くの生活習慣病や難治性疾患の発症や進展に、生体内で過剰に生じた活性酸素という物質が大きく関与していることが明らかとなりました。

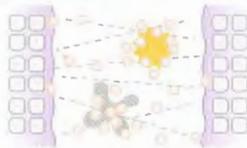
もともと、活性酸素は生体には欠かせない物質ですが、増えすぎるとさまざまな障害を引き起こします。そのため、生体に過剰に生じた活性酸素を、いかにして防ぐかが、たくさんの病気の発症や進展を阻止することにつながると言われています。びわ種子由来エキスにはたくさんの有効成分が含まれ、あらゆる種類の活性酸素に対して抑制的に働き、強力な抗酸化作用を示します。

正常な活性酸素の働き



生体がウイルスや有害な化学物質などに侵された時に、攻撃手段として用いたり、また、細胞と細胞の間の伝達シグナルとして利用する。

活性酸素の過剰化



花粉に何回も暴露される、C型肝炎ウイルスなどのウイルスに長い間侵される、お酒を飲み続けてアルコールが生体に溜まるなど、生体への刺激が続いた場合、活性酸素の働きが過剰になる。病気が発症したり進展したりする要因となる。

びわ種子由来エキスによる活性酸素の抑制



β -ジトステロールなど、人体に生じた過剰な活性酸素の産生を抑制し、過剰な活性酸素を除去。また、クロロゲン酸、カフェール酸を代表としたポリフェノール類や安息香酸などの芳香族化合物が活性酸素を除去する。

○…活性酸素 ●…びわ種子由来エキス成分 ●…ウイルス ●…花粉

びわ種子由来エキスにより期待される効果

現在、有害な活性酸素によって引き起こされるといわれている病状・症状に有効であると考えられます。



このうち、実験によって認められた効果について、次ページより報告いたします。

びわ種子由来エキスの研究結果

1



肌の老化を防ぎます

近年、有害な紫外線を吸収し地球の生命体を守る役割を担うオゾン層の破壊が進み、地上に届く有害紫外線の量が増加しています。肌に直接紫外線を浴びると活性酸素が発生し、皮膚が損傷し、老化につながります。それを防止するためには、活性酸素の除去および発生を制御し、酸化ストレスを防ぐことが必要となります。びわ種子由来エキ스에抗酸化作用があることから、ラットにびわ種子由来エキスを投与したうえで有害紫外線(UV-B)を照射する動物実験を行い、その有用性を確認しました。また、びわ種子由来エキスを正常ヒト線維芽細胞に加え、ヒアルロン酸、コラーゲン産生への影響を調べました。

結果

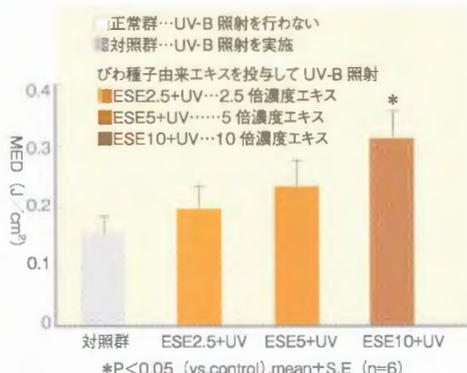
びわ種子由来エキスを投与した場合、紫外線による炎症を抑制し、過酸化脂質の増加を抑制することがわかりました。また、ヒアルロン酸、コラーゲンの産生促進作用があることがわかりました。皮膚の老化を抑制するのに有用であると考えられます。

UV-B 照射に対するびわ種子由来エキスの影響 (動物実験)

ラットにびわ種子由来エキスを1週間投与した後、UV-Bを照射し、びわ種子由来エキ스가およぼす影響を調べた。びわ種子由来エキスは、濃度を2.5倍、5倍、10倍とし、それぞれのラットに投与した。

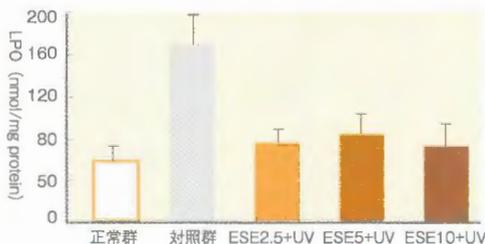
最小紅斑量の増加

肌が赤くなるなどの影響が出るまでの紫外線の量「最小紅斑量」を調べた。摂取するびわ種子由来エキスの濃度が異なるそれぞれのラットに、段階的に紫外線量を変えて照射し、肉眼で紅斑出現の確認を行った。投与しない対照群に対し、濃度が高いほど最小紅斑量が高値を示し、紫外線による炎症の抑制に効果があることがわかる。



紫外線による酸化脂質の増加抑制

紫外線 UV-Bを照射した対照群は、照射を行わない正常群に比べ、過酸化脂質が明らかに増加している。びわ種子由来エキスを投与したものはその増加が少なく、過酸化脂質量の生成を抑制することが明らかとなった。肌の老化を抑制するという効果から、「飲む化粧品」として有用である。

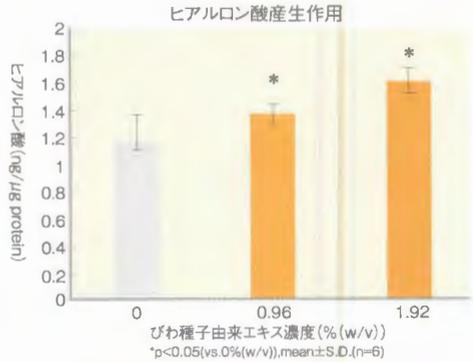
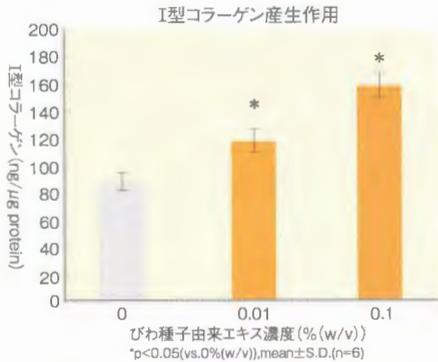


I型コラーゲン・ヒアルロン酸産生作用(外部試験)

コラーゲンは皮膚を構成する成分です。皮膚の構造維持に重要な役割を持っており、コラーゲンが分解されるとシワやたるみが起こります。ヒアルロン酸は皮膚において、組織の水分維持、柔軟性の維持などを担っています。

I型コラーゲン・ヒアルロン酸 産生作用

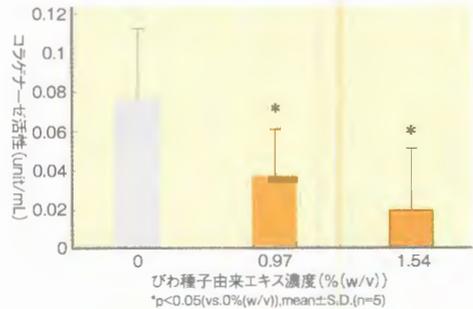
正常ヒト線維芽細胞にびわ種子由来エキスを加えて2日間培養した。培養液を回収し、I型コラーゲン・ヒアルロン酸量を定量した結果、びわ種子由来エキスによって産生量が増加した。



コラーゲナーゼ阻害作用

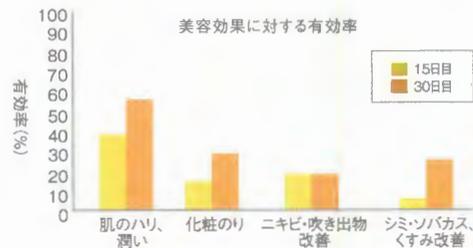
正常ヒト線維芽細胞由来コラーゲナーゼ、I型コラーゲン、びわ種子由来エキスを混合し、37℃にて2時間反応させた。びわ種子由来エキスはコラーゲンを分解する酵素であるコラーゲナーゼの活性を阻害した。

※コラーゲナーゼ活性は、1分間に1μgのコラーゲンを分解する酵素活性を1unitとした。



外部モニター試験

一般成人健常者30名を対象とし、モニター試験を行った。びわ種子由来エキス入り清涼飲料(50ml/本)を1日2本(朝夕)飲んでもらい、15日目、30日目に美容効果を調べた。30日経過時点で約6割の人が、肌のハリ、潤いに効果を感じていた。また、継続的に使用することで有効率が上がった。



2



アルコールによる肝障害を改善します

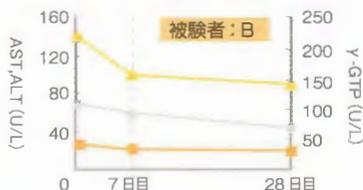
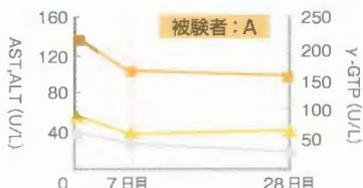
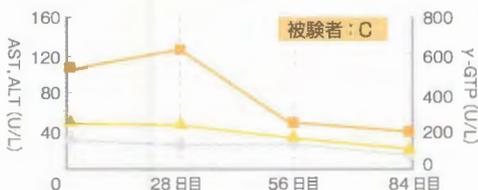
飲酒が過ぎると肝臓に障害が出ることは知られており、アルコールによる肝障害の患者は潜在的なものを含めて約300万人といわれています。肝障害は脂肪肝に始まり、アルコール性肝炎、さらにひどくなると肝硬変に至ります。びわ種子由来エキスの活性酸素を抑制する働きがアルコール性肝炎に有用ではないかと考えられ、臨床実験を行いました。高知県内の30代～50代の人を対象にモニター試験を行い、肝障害の指標となる γ -GTP、AST、ALTの値を調べました。

結果

モニター試験の結果、実験前の生化学検査の値が、正常であった被験者の場合は、特に変化がないものの、異常値を示していた被験者は、びわ種子由来エキスの服用により数値が適正化し、改善が認められました。

被験者3名の生化学検査値の推移

高知県内の30代～50代の人にエキスを飲んでもらい、数値を測定。被験者2名を例に見ると、飲み始めから1週間で変化が見られ数値が適正化し、改善が認められた。(右グラフ 被験者:A 被験者:B) 長期にわたって調べたデータによると、2ヵ月・3ヵ月後に効果が見られる場合があり、長く続けることで改善効果が得られることがわかる。(下グラフ 被験者:C)

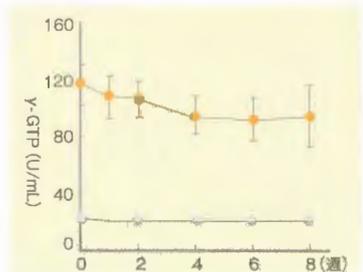


● AST (8~38U/L)
 ▲ ALT (4~44U/L)
 ■ γ -GTP (16~73U/L) ()内は正常値

γ -GTPの推移

被験者のモニター試験開始前の γ -GTPについて注目し、正常値と異常値に分けて見た場合、高かった数値が低下し改善が認められる。一方、もともと正常値の人については変化がなく、適正な値に保たれている。

○ 臨床試験開始前値 正常 (51名) ● 臨床試験開始前値 γ -GTP:70U/L以上(6名)



3



高脂血症を改善し、予防します

おなか周りが基準値を超え、高脂血症、高血圧、糖尿病のうち2つ以上の疾病がある人はメタボリックシンドロームと診断されます。40歳以上では3人に1人が該当すると言われる現代病となっています。中でも毎日の食事が関与する高脂血症は、潜在的な患者も含めると大変な数になり、体内中の脂質を調節し、治療および予防に役立つ薬剤の開発が待たれています。うさぎにコレステロールの高い飼料とびわ種子由来エキスを投与し、血清脂質を指標として予防と治療の効果を調べました。

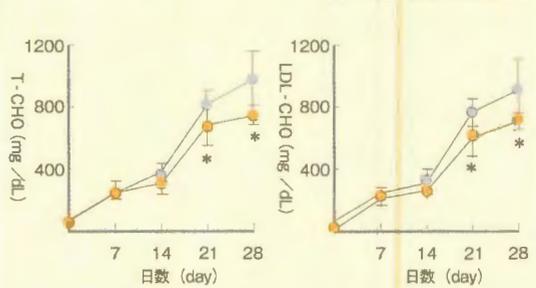
結果

実験により、びわ種子由来エキスは総コレステロール値を減少させることがわかりました。それによって血清中の脂質を調節し、高脂血症の予防および治療に有効であると考えられています。

高脂血症の予防実験 (動物実験)

1%コレステロール含有飼料と同時に、蒸留水およびびわ種子由来エキスを投与し、血清中の脂質の上昇傾向を調べた。実験開始後、21日・28日にはT-CHO(総コレステロール)、LDL-CHO(悪玉コレステロール)ともに、エキス投与群は上昇が抑えられた。

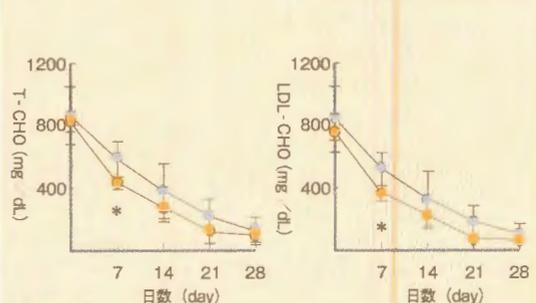
コレステロール値の変化(予防効果)



高脂血症の改善実験 (動物実験)

高脂血症モデルのうさぎを作成し、蒸留水およびびわ種子由来エキスを投与し、血清中の脂質の下降傾向を調べた。T-CHO(総コレステロール)、LDL-CHO(悪玉コレステロール)ともに経時的に大きく減少し、エキス投与群はその減少幅が大きかった。

コレステロール値の変化(治療効果)



4



口内炎の症状を改善し、予防します

がんの化学療法を行う場合、その副作用のひとつに口内炎があります。化学療法における口内炎の発生は、抗悪性腫瘍剤の使用による活性酸素によるものと、免疫能低下による細菌・真菌の感染によるものに分けることができます。

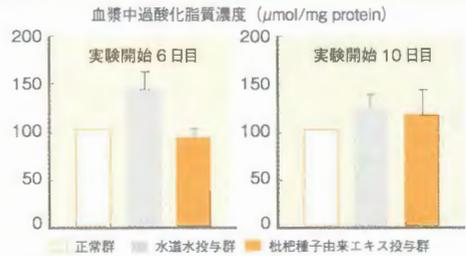
近年、口内炎の発症予防および治療のために、抗酸化作用がある薬物の有効性が検討されています。びわ種子由来エキスに、強い抗酸化作用と抗炎症作用があることに着目し、動物実験を行いました。

結果 びわ種子由来エキスの投与により、酸化ストレスおよび口内炎部位の細菌感染が抑えられ、抗悪性腫瘍剤による口内炎の予防・改善に効果があると考えられます。

血漿中過酸化脂質濃度 (動物実験)

ゴールデンハムスターに 5-FU (抗悪性腫瘍剤) を連続投与し、さらに頬粘膜を刺激して口内炎のモデルを作成。実験の1週間前から実験終了までびわ種子由来エキスを摂取させたものと、水を与えたものとを比較した。

実験開始 6日目、びわ種子由来エキスを与えた群は血漿中過酸化脂質濃度が下がった。

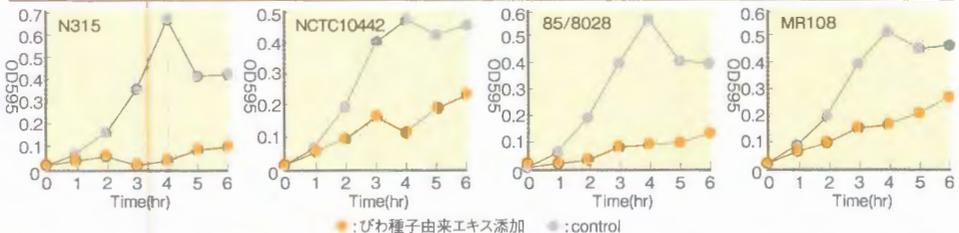


口内炎の状態

びわ種子由来エキス投与群は口内炎の改善が早く、実験 10日目には 6例中 5例が治癒した。一方、水道水投与群は 6例中すべてにおいて実験期間中の改善は認められなかった。上皮組織を観察すると、実験 6日目に水道水投与、びわ種子由来エキス投与のどちらにも欠損が見られた。10日目には、水道水投与群には上皮組織の欠損と細菌感染があったが、エキス投与群は上皮組織が再生しており、細菌感染も認められなかった。



各種MRSA株に対するびわ種子由来エキスの影響



口内炎起炎菌である各種口腔常在菌において、黄色ブドウ球菌や腸球菌のようなグラム陽性菌に対して増殖抑制効果を認めた。また、各種感染症で問題となっているメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)に対しても有意な増殖抑制効果を示した。(in vitro)

5

花粉症などアレルギー症状を改善します

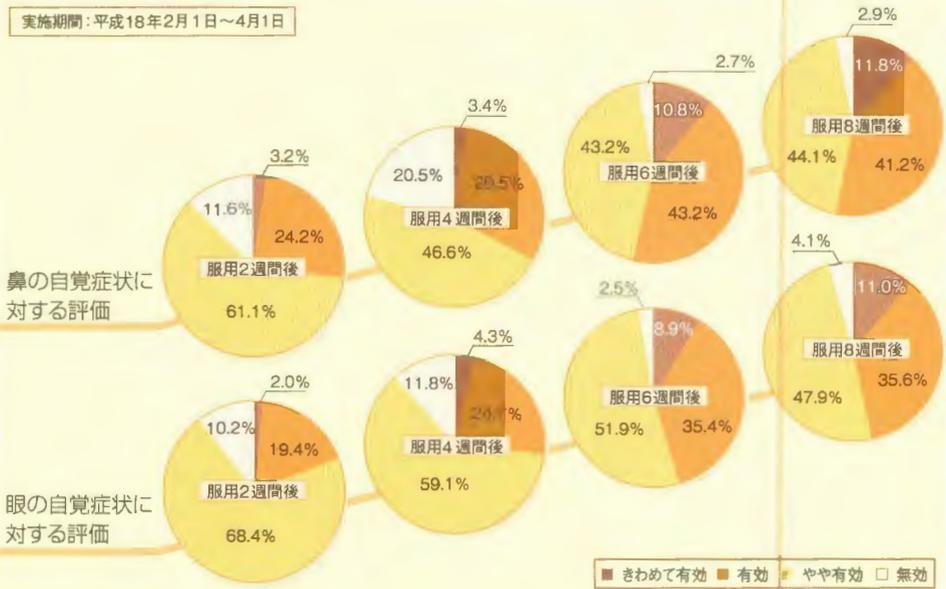
花粉症は国民の約20%がかかる病気で、春先や秋口には多くの人がつらい症状を抱えています。びわ種子由来エキスには植物ステロール、不飽和脂肪酸、アミノ酸類、ポリフェノール類など多くの成分が含まれ、抗酸化作用が認められていることから、花粉症への有用性について検討し、各種の実験を行いました。

結果 花粉の飛散状況により若干の経時的変化は認められるものの、続けて服用することで効果が增大することがわかりました。

臨床試験

花粉症の自覚症状があり、抗体検査によってスギ・ヒノキ・ハウスダストの抗体を有すると確認した人にびわ種子由来エキスを室戸海洋深層水で希釈したものを1日2回(朝・夕)、8週間飲んでもらう臨床試験を実施。自覚および医師の診察による他覚の両面から評価した。自覚症状では、約7割の人が「やや有効」以上の評価をした。

実施期間：平成18年2月1日～4月1日



医師による他覚症状の評価

被験者のうち、例年花粉症に悩まされていた患者については外来受診において経過を観察して数値化。臨床所見の各項目では、花粉の飛散に伴って症状が悪化したものの、その程度は軽く、有効性が認められた。

健康食品及び化粧品への展開

びわ種子由来エキスに関する研究は、四国経済産業局の地域新生コンソーシアム研究開発事業にて採択され、健康食品および化粧品を研究開発しています。

- 美容健康食品
- 健康食品
- のど飴
- 化粧品原料

INCI名：Eriobotrya Japonica Seed Extract
表示名称：ビワ種子エキス

研究成果については、四国経済産業局の地域新生コンソーシアム研究開発事業にて、次の企業と共同開発いたしました。



研究開発協力企業：明星産商株式会社 高知県高知市鴨部1丁目19番2号

研究協力企業：明広商事株式会社 高知県高知市鴨部1丁目19番2号

発行：高知大学医学部附属病院薬剤部

高知県南国市岡豊町小蓮185-1
