

ローマカミツレに含まれる「カマメロサイド」のアンチエイジング医療における有用性

アークレイ株式会社新規事業部からだサポート研究所 八木雅之

岡山理科大学理学部臨床生命科学科 松浦信康

同志社大学アンチエイジングリサーチセンター 米井嘉一

はじめに

いつまでも若々しく過ごし続けることは、誰もが持っている永遠の願いである。これまで、老化は自然現象として仕方のないものと考えられてきた。しかし近年、医学の進歩により老化のメカニズムが解明されはじめ「抗加齢医学（アンチエイジング医学）」とよばれる、老化のプロセスそのものをひとつの病気と捉え、その原因を克服することで老化を治療することを目的とした医学体系ができてきた。アンチエイジングとは加齢による老化の進行を穏やかにし、それぞれの年齢において心と身体がバランス良く、最もイキイキとした状態に保ち続けることを意味している¹⁾。現在提唱されている老化の主な原因には、①プログラム説、②エラー説、③クロスリンキング説、④フリーラジカル説、⑤自己免疫説、⑥代謝調節説などがある²⁾。我々は糖尿病合併症進展メカニズムの研究結果から、糖化反応（メイラード反応）の亢進が老化進展にさまざまな影響を与えていることに注目している。

抗糖化作用に着目した糖尿病合併症治療薬の研究は1980年代より世界各国で進んでいる。中でも、アミノグアニジンによる3DG（糖化反応中間体）の生成阻止が、糖尿病性腎症の進展遅延に作用することが知られている³⁾。しかし副作用や安全性などの理由により、日本国内での実用化には至っていない。

我々の研究チームではさまざまな天然素材をスクリーニングした結果、ローマカミツレ *Anthemis nobilis* など数種類のハーブに抗糖化作用があることを発見した⁴⁾。本稿ではローマカミツレ中に含まれる抗糖化成分と共に、ローマカミツレを含む混合ハーブエキス粉末の摂取がアンチエイジング医療における有用性を示した臨床試験結果を紹介する。

ローマカミツレに含まれる抗糖化作用成分「カマメロサイド」⁵⁾⁶⁾

抗糖化作用はアミノ酸と糖の混合溶液にハーブ抽出物を添加してインキュベーションしたときに生成する各種AGEs（最終糖化生成物）の減少量によって評価することができる。ローマカミツレ中の抗糖化活性成分の単離には、リボース・リジン・アルギニン混合液を加熱反応させたときに生じるAGEsの1つであるペントシジンの生成阻害作用の有無を指標とした。試料にはローマカミツレ乾燥花穂の50%エタノール抽出液を用い、各種有機溶

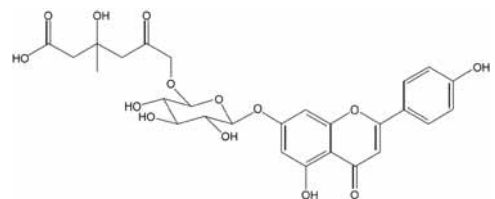


図1. ローマカミツレに含まれるカマメロサイドの構造式 分子量：576

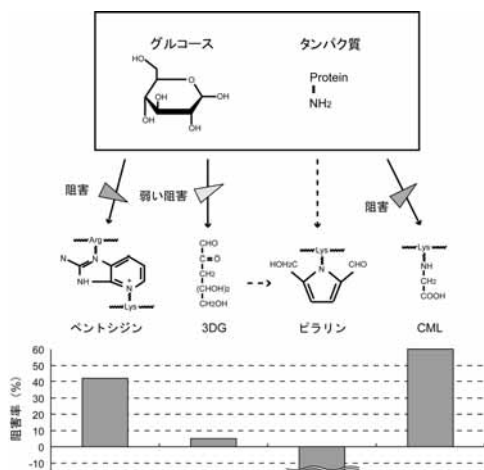


図2. カマメロサイドの抗糖化作用

カマメロサイドはCMLおよびペントシジンの生成を選択的に阻害した。これまでの報告で、ピラリンの生成には3DGの存在が必要とされている。しかし3DGの生成が弱いながら阻害されているものの、ピラリン生成が阻害されていないことから、ピラリン生成には3DGを介さない生成経路が存在することを示唆している。

媒で分配抽出・濃縮後、各種クロマトグラフィーによって分画精製した。そして精製物質を ^1H および ^{13}C -NMRスペクトル測定データより解析した結果、活性成分はアピゲニン骨格を有するフラボノイドの一種であるカマメロサイド⁷⁾であることがわかった(図1)。また、カマメロサイドは各種AGEsのうちペントシジンとCMLの生成阻害を示し、3DGに弱い阻害、ピラリンに促進作用を示した(図2)。

一方、AGE化したタンパク質の細胞障害機構の一つに核内転写因子NF- κ Bの活性化が報告されている⁸⁾。そこで精製したカマメロサイドのNF- κ B活性に与える影響を調べるため、HeLa細胞にNF- κ BシスエレメントおよびSEAP (secreted alkaline phosphatase) 構造遺伝子を結合したプラスミドによるレポーター遺伝子アッセイを実施した。その結果、カマメロサイドがTNF- α の刺激によるNF- κ Bの活性化を阻害することがわかった(図

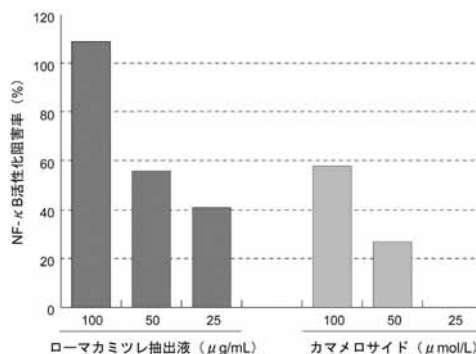


図3. ローマカミツレ中カマメロサイドのNF- κ B活性化阻害作用

HeLa細胞に、NF- κ B結合シスエレメントおよびその下流にレポーター遺伝子であるルシフェラーゼ遺伝子を有するプラスミドpNF- κ B-lucを形質転換し、ローマカミツレ抽出液またはカマメロサイドを培養液中に添加した。その後TNF- α を添加し、NF- κ Bの活性化に伴うルシフェラーゼ発現率(%)からNF- κ B阻害活性を評価した。

3)。さらにカマメロサイドによってAGEs生成を阻害されたタンパク質はNF- κ B活性化に関与しないこともわかった。ローマカミツレ中のカマメロサイドが2種類のAGEs生成を阻害すると共に、炎症や細胞の癌化に関与するNF- κ Bの活性化阻害にも影響するという事は、細胞レベルでの老化メカニズム研究の上で非常に興味深い。

混合ハーブエキスのアンチエイジング医療における有用性⁹⁾¹⁰⁾

我々の研究チームでスクリーニングした抗糖化作用を有するハーブのうち、各種AGEs生成阻害作用が異なり、植物分類学的に離れた関係にあるローマカミツレ、ドクダミ、セイヨウサンザシ実、ブドウ葉の4種類をブレンドし、熱水抽出したエキスを調製した。本混合ハーブエキスはin vitroおよびストレプトゾトシン誘導糖尿病ラットへの投与実験においてアミノグアニジンと同量で同レベルの抗糖化作用を示す(図4)と共に、DPPHラジカル消去活性の測定(DPPH/ESRスピン

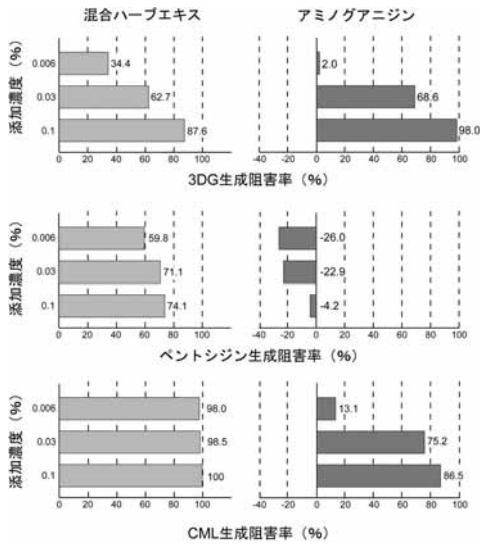


図4. 混合ハーブエキスとアミノグアニジンの抗糖化作用

8mg/mL ヒト血清アルブミン、0.2mol/L グルコース、および検体として各濃度の混合ハーブエキスまたはアミノグアニジンを含む反応液を調製し、60°Cで40時間保存後、生成した3DG、ペントシジン、CML量を測定した。同時に検体含まない反応液を調製し、前記反応液との生成物量比から生成阻害率(%)を算出した。

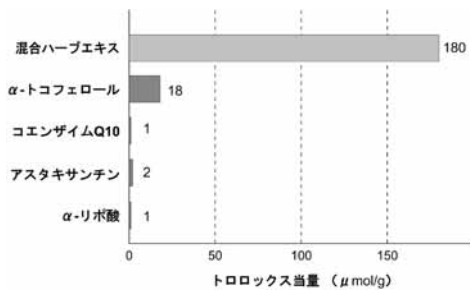


図5. 混合ハーブエキスの抗酸化作用 (DPPHラジカル消去活性)

10mg/mL (50%メタノール)の検体と240μmol/LのDPPHを等量混合し、1分後に生成したラジカルを電子スピン共鳴(ESR)法で測定した。結果はトロロックス(水溶性抗酸化物)のラジカル消去当量で示した。

トラップ法)においてビタミンEの約10倍の抗酸化活性を示した(図5)。糖尿病における高血糖状態の長期化は、生体組織の糖化と酸

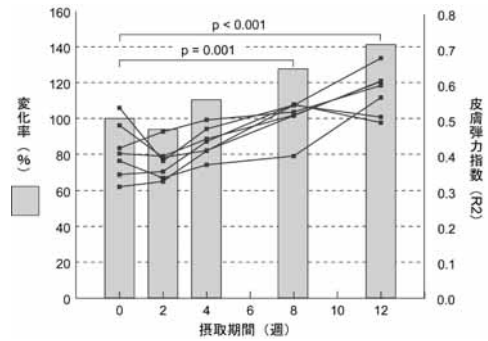


図6. 混合ハーブエキスの摂取によるヒト皮膚弾力指数の変化

キュートメーターによる上腕内側部の測定、Dunnettの多重比較検定
 摂取期間:12週間、摂取量:600mg/日

化を亢進させるため、老化危険因子を増大させるリスクとなる¹¹⁾。そこで我々は、混合ハーブエキスの食品としての各種安全性評価試験を実施後、ヘルシンキ宣言の精神に則り、倫理委員会の承認を得た上で、糖尿病患者に対する摂取試験を実施した。

混合ハーブエキス粉末(製品名:AGハーブMIX)を被験者7名が1日あたり600mg、12週間連続摂取した結果、摂取前と比べて血中AGEsである3DG、CMLの減少、酸化ストレスマーカーである尿中イソプラスタンの減少、老化に伴って減少する副腎ホルモンDHEA-sの血中濃度増加傾向、皮膚弾力指数(R2)の上昇(図6)が認められた。

本結果は混合ハーブエキスを摂取することによって抗糖化、抗酸化作用が相乗あるいは相補的に作用し、生体中の老化危険因子を低減させ、結果的に老化バイオマーカーの改善に有用性である可能性を示唆したと考えられる。糖化と酸化のリスクは糖をエネルギー源として生命活動している生物に普遍であるため、健常者であっても有用である可能性が期待される。

抗糖化とアンチエイジング

我々は生体中の糖化反応が、老化進展要因の1つとして関与していることから、抗糖化作用のアンチエイジング医療への応用を検討してきた。そして抗糖化作用が身近なハーブにあることを発見した。またローマカミツレ中に含まれる抗糖化作用成分がカマメロサイドであることを同定した。さらに抗糖化と抗酸化作用を併せ持つ混合ハーブエキスがアンチエイジング医療における老化バイオマーカー改善に有用である可能性を得た。ブレンドした各ハーブの役割や有効成分は引き続き解析中である。今後、抗酸化作用と共に抗糖化作用がアンチエイジング医療の新たな作用として研究が進み、応用されることを期待する。

〈引用文献〉

- 1) 米井嘉一：抗加齢医学 入門、p.306、慶應大学出版会、東京、2004.
- 2) 藤本大三郎：老化のしくみと寿命、p.229、ナツメ社、東京、2001.
- 3) 古賀康八郎ら：AGE阻害剤アミノグアニジン大規模臨床試験の成績、内分泌・糖尿病科、11(3)、280-284, 2000.
- 4) Yagi M. et al : Herbal extracts inhibit chronic diabetic complications in streptozotocin-induced diabetic rats, J Nutr Health Aging (in press).
- 5) 松浦信康ら：タンパク質糖化反応阻害物質の探索、日本生薬学会第53回（2006年）年会講演要旨集、94, 2006.
- 6) 松浦信康ら：タンパク質糖化反応阻害物質の探索と作用機構、日本薬学会第127年会要旨集、167, 2007.
- 7) Tschan G.M. et al : Chamaemeloside, A new flavonoide glycoside from chamaemelum nobile, Phytochemistry, 41 (2) , 643-646, 1996.
- 8) Lander M.H. et al : Activation of the receptor for advanced glycation end products triggers a p21ras-dependent mitogen-activated protein kinase pathway regulated by oxidant stress, J. Biol. Chem., 272, 17810-17814, 1997.
- 9) 八木雅之ら：混合ハーブエキスのメイラード反応阻害作用、日本薬学会第127年会要旨集、167,

2007.

- 10) 河合博成ら：アンチエイジングの観点からみた混合ハーブエキスのヒトへの作用、日本薬学会第127年会要旨集、167, 2007.
- 11) 田港朝彦：糖化リポ蛋白、日本臨牀、62 (Suppl 11), 659-664, 2004.



Masayuki YAGI 八木雅之

アークレイ株式会社新規事業部からサポート研究所研究員、農学博士

京都府立大学大学院・農学研究科修了。HPLCカラムメーカー研究員を経て、1992年同社に入社。臨床検査用試薬開発、糖化アミノ酸分解酵素の研究開発、健康食品・機能性素材の商品開発を担当し現在に至る。エビデンスに基づいた健康食品・素材の製品開発を行っている。

■連絡先 ■ アークレイ株式会社新規事業部からサポート研究所
〒601-8045 京都市南区東九条西明田町57
Tel. 075-662-8965
e-mail : yagim@arkray.co.jp



Nobuyasu MATSUURA 松浦信康

岡山理科大学理学部臨床生命科学科講師、薬学博士

岐阜薬科大学大学院・薬学研究科修了。理化学研究所長田抗生物質研究室奨励研究員、富山県立大学バイオテクノロジーセンター助手を経て、現在に至る。食業同源のコンセプトに基づいて生活習慣病予防および治療効果を有する「食」の探索を行っている。

■連絡先 ■ 岡山理科大学理学部臨床生命科学科
〒700-0005 岡山県岡山市理大町1-1
Tel. 086-256-9452 (direct in)
e-mail : nobuyasu@dls.ous.ac.jp



Yoshikazu YONEI 米井嘉一

同志社大学アンチエイジングリサーチセンター教授、医学博士

慶應義塾大学医学部卒業。日本鋼管病院人間ドック脳ドック室部長を経て、現在に至る。日本抗加齢学会理事、日本抗加齢協会理事。抗加齢医学の実践と講演、執筆活動を行っている。専門は抗加齢医学。現在、抗糖化作用について共同研究している。

■連絡先 ■ 同志社大学アンチエイジングリサーチセンター京都研究室
〒610-0394 京田辺市多々羅都谷1-3 恵喜館4F
Tel. 075-391-5644
e-mail : yonei@mail.doshisha.ac.jp