

● “Algatrium[®]”, Its Potent Efficacy to Activate Anti-oxidant System in Human Cells

細胞内の抗酸化システムを活性化する 新抗酸化素材「アルガトリウム[®]」

ブルディテクノロジー社 海外営業部長 平山 省吾

はじめに

近年、活性酸素についての研究が進み、生体内における酸化還元反応が、健康、疾病、老化などに対して鍵を握る中心的な役割を果たしていることが明らかになりつつある。

我々は紫外線照射、毒物、運動、感染、ストレス等の多様な原因により多くの酸化ストレスに曝された状態で生活している。酸化ストレスは内因性、外因性の要因により生じる活性酸素（スーパーオキシド、過酸化水素、ヒドロキシラジカルなど）の生成量、抗酸化防御系（グルタチオン、アスコルビン酸、スーパーオキシドジスムターゼ、カタラーゼ、グルタチオンペルオキシダーゼなど）と修復システム（DNA 傷害修復システムなど）のバランスによって決まる。

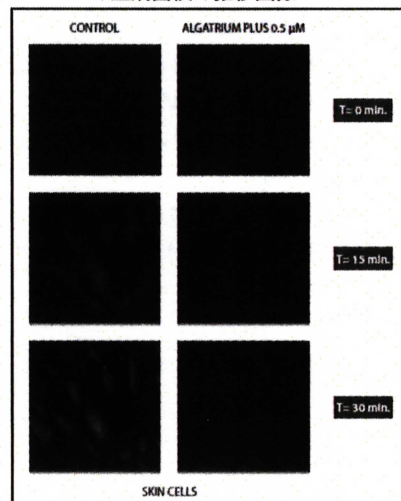
我々は酸化ストレスに対して様々な制御システムを働かせることで適応し、恒常性を維持している。この恒常性の維持において重要な役割を担っている機構がレドックス制御であり、細胞内分子の酸化還元反応によって細胞の機能を調節していると言われている。

アルガトリウム[®]とはマグロ頭部から抽出した魚油を酵素法により濃縮精製したDHA含有精製魚油である。アルガトリウム[®]は細胞内の抗酸化システムを活性化させることで抗酸化防御系の重要因子であるグルタチオンを大幅に増加させ、細胞レベルにおいて強力な抗酸化力を発揮する。アルガトリウム[®]自体は他の抗酸化素材のような活性酸素除去能を持たないが、我々の体内の抗酸化システムを活性化させることで酸化還元反応を促し、活性酸素を除去、レドックス制御を促し酸化ストレスから細胞、DNAを保護する。DHAの抗酸化用途での使用はブルディテクノロジー社の特許により保護されている。

1. アルガトリウム[®]の細胞内抗酸化力

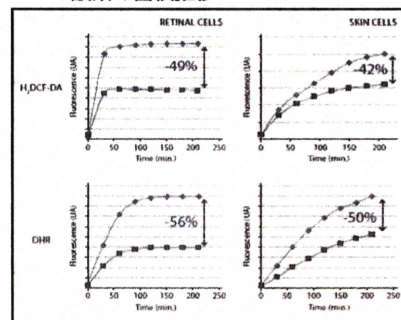
ヒト皮膚細胞および網膜細胞を使用し、実際に体内で起こる状況と酷似した状況においてAAPHによる酸化ストレスを加えた後、アルガトリウム[®]を加えた細胞およびコントロール細胞の活性酸素蓄積を比較した場合、アルガトリウム[®]を加えた細胞ではコントロールと比較して

写真1 ヒト皮膚細胞での活性酸素(灰色)の生成蓄積の推移画像



活性酸素(灰色の部分)の生成蓄積の推移。左(コントロール)では活性酸素が蓄積されて行くのに対し右(アルガトリウム[®])では活性酸素蓄積が大きく抑制されている。

図1 ヒト皮膚細胞及び網膜細胞での活性酸素の蓄積推移



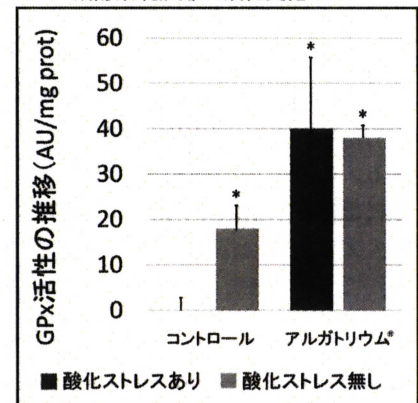
40ml に対する露出後 H₂DCF-DA (A) あるいは DHR123 (B) フローブの蛍光強度の時間による推移。対照細胞群(グラフ中の◇)とアルガトリウム[®] 0.5 μM の細胞群(グラフ中の■)。各データの点は任意の6群の平均(n=6)を蛍光強度として表したものを。

活性酸素蓄積が約50%低下した(写真1、図1)。

2. 細胞内グルタチオンレベルの向上

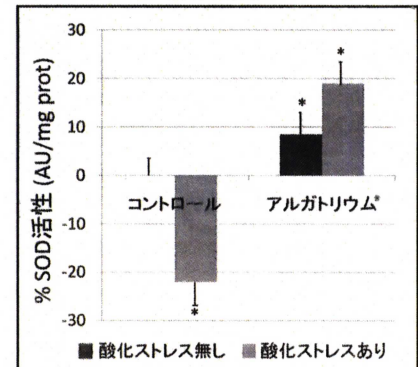
スーパーオキシドジスムターゼ(SOD)は、活性酸素種スーパーオキシドを過酸化水素に変換し、グルタチオンペルオキシダーゼ(GPx)により過酸化水素は水に変換され、無毒化される。グルタチオンペルオキシダーゼは、過酸化水素、脂質ヒドロペルオキシドなど、様々な過

図2 ヒト網膜細胞におけるグルタチオン合成酵素(GPx)の活性変化



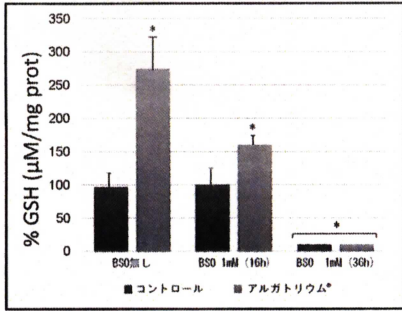
ヒト網膜細胞におけるグルタチオン合成酵素(グルタチオンペルオキシダーゼ、GPx)の活性変化。アルガトリウム[®]を0.5 μM添加。酸化ストレスを加えた場合アルガトリウム[®]のGPx活性促進が顕著に現れている。

図3 ヒト網膜細胞におけるスーパーオキシドジスムターゼの活性変化



ヒト網膜細胞におけるSOD(スーパーオキシドジスムターゼ)の活性変化。アルガトリウム[®]を0.5 μM添加。酸化ストレスを加えた場合アルガトリウム[®]のSOD活性促進が顕著に現れている。

図4 ヒト網膜細胞における還元型グルタチオンの増加



あらかじめ脱タンパクした細胞溶解物の総グルタチオン(GSSG+GSH)を測定し、DTNBからTNBへの連続還元により生成したGSSGをDTNB(5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic acid)発色($\lambda_{max}=412nm$)測定により定量、総グルタチオン量からGSSG量を差し引く事でGSH量を求めた。ブチオニンスルホホキシミン(BSO)を合成阻害剤として使用。

酸化物を還元する。これらの酵素の働きはレドックス制御において鍵となる非常に重要なポイントである。

アルガトリウム®をヒト細胞に組入れ、SODとGPxの活性変化を確認したところ、これらの酵素の活性が向上することが確認された(図2、3)。また、細胞内のグルタチオンレベルの変化を確認したところ大幅な上昇(250~300%)が確認された(図4)。このことから上記のアルガトリウム®の強力な抗酸化力は細胞内の抗酸化酵素であるSODとGPxの活性、および細胞内グルタチオンレベルの大幅な上昇に起因することが確認された。

3. ヒト臨床試験

(1) 抗酸化、アンチエイジング

ヒト網膜細胞および皮膚細胞で確認されたアルガトリウム®の強力な抗酸化作用が実際に我々の体内で起こっているのかどうかを確認するためにヒト臨床試験を行った。ヒトの体内で強力な酸化ストレスをかけるために試験対象に激しい運動により生じる酸化ストレスを利用

図5 血漿総抗酸化能(TAC)

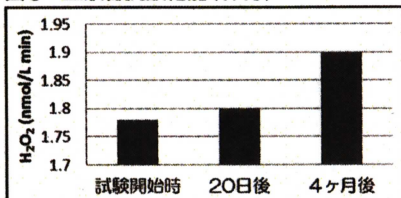
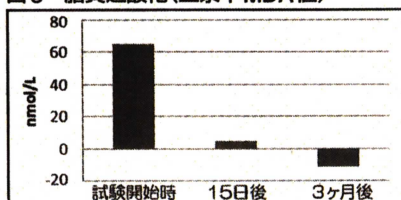


図6 脂質過酸化(血漿中MDA値)



し、抗酸化の様々なパラメータを確認した。18人のアマチュアおよびプロサイクリストをランダムに選別しアルガトリウム®を2.1g/日摂取、 VO_{2max} の75%にて90分間激しい運動を行い、4ヶ月間にわたり試験を行った。

同試験において、血漿総抗酸化能(TAC)の向上が確認され(図5)、アルガトリウム®の経口摂取による強力な抗酸化力が確認された他、脂質過酸化の指標であるマロンジアルデヒド(MDA)値が15日後に大幅に低下していることが確認され(図6)、3ヶ月後にはマイナスの値、つまりアルガトリウム®に脂質過酸化に対する保護作用があることが確認された。また、DNA損傷のマーカー、8-oxo-dGを使用したDNA損傷については15日後に大幅な低下が確認され(図7)、3ヶ月後にはやや上昇傾向にあるがこのレベルで安定した。3ヶ月後のDNA損傷レベルはヒトが睡眠をとっている場合と同様のレベルであり、最大酸素消費量の75%で90分間の激しい運動をしているにもかかわらずアルガトリウム®経口摂取によりDNA損傷のレベルは最低限となっている。これらの結果から、アルガトリウム®の経口摂取はヒトの抗酸化防御力を向上することが確認された。

さらに59人のアマチュアサイクリストを対象に500mg/日から3,500mg/日の異なる摂取量にて二重盲試験を行った結果、1,500mg/日の摂取を4週間続けることでDNA損傷マーカーが低下、明確な抗酸化効果、DNA保護作用が確認された。試験結果より500mgから1,000mg/日の摂取量においても継続摂

図7 8-oxo-dGを使用したDNA損傷

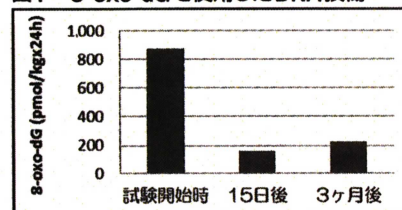
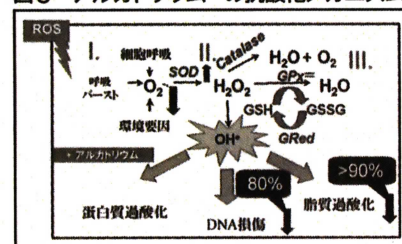


図8 アルガトリウム®の抗酸化メカニズム



取により1,500mg/日の摂取量と同様の作用が期待される。3,500mg/日の摂取量では4週間で試験に用いられた激しい運動による酸化損傷が完全に中和された。

ヒト細胞試験およびヒト臨床試験の結果から、アルガトリウム®の経口摂取により我々の体内に於いて細胞の抗酸化酵素が活性化することで細胞の抗酸化システムが活性化し、グルタチオンのレベルが250%から300%と大幅に向上することを確認した。アルガトリウム®摂取により細胞内の酸化還元反応が促進し、活性酸素を除去する。レドックス制御を改善することで強力な酸化ストレスから細胞、DNAを保護するものと考えられる(図8)。老化、疾患、身体の不調など非常に多くのケースにおいて酸化ストレスによるDNA損傷が起因している。アルガトリウム®は科学的に検証された非常に有効なDNAプロテクターとなる抗酸化食品素材であると言える。

(2) スポーツ

前述のヒト臨床試験はアマチュアおよびプロのスポーツ選手を対象に行われたが、アルガトリウム®の抗酸化力に起因するその他のパラメータも確認された。1つはグルコース消費量の減少である。激しい運動を行う際にエネルギー生産のもととなるグルコース消費量は増加して当然であるが、激しい運動をしているにもかかわらず、アルガトリウム®の経口摂取によりグルコースの消費量が減少した(図9)。また、アルガトリウム®摂取に並行して酸素消費量が増加した(図10)。酸素の消費が向上することでエネルギー生産が向上する。つまり、より少ないグルコースを消費しながらより多くの

図9 グルコース消費量の推移

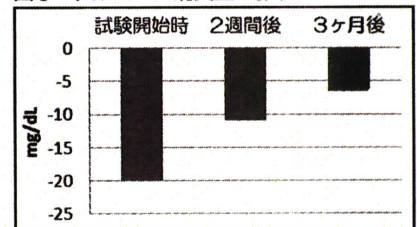
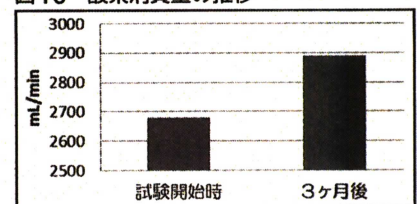


図10 酸素消費量の推移



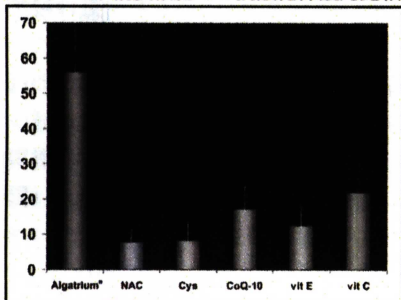
酸素を消費、より多くのエネルギーを生産することとなる。

また、アルガトリウム[®]経口摂取により換気性閾値に到達するまでの時間が長くなり、換気性閾値に到達する前の心拍数も低下した。試験対象はアルガトリウム[®]を摂取することにより運動能力が上がったことを報告しているが、運動能力の向上を裏付けるデータと試験対象の報告から、アルガトリウム[®]はスポーツ食品に適していると言える。なお、各々のパラメータはプロの選手よりも定期的に運動訓練をしていないアマチュアの運動選手において特に顕著に改善されたことから広く一般の、運動をする消費者を対象にできると言える。また、スポーツにおいて、体力、耐久力の他にも敏捷性が重視される。敏捷性については脳の反応スピードが関連してくるが、アルガトリウム[®]を投与してスペインのプロ女性サッカーチームを対象に敏捷性試験を行ったところ、敏捷性が改善された。なお、アルガトリウム[®]は2008年にバルセロナで開催された世界スポーツ医療学会においてスペイン最優秀発表賞を受賞している。

(3) アイケア

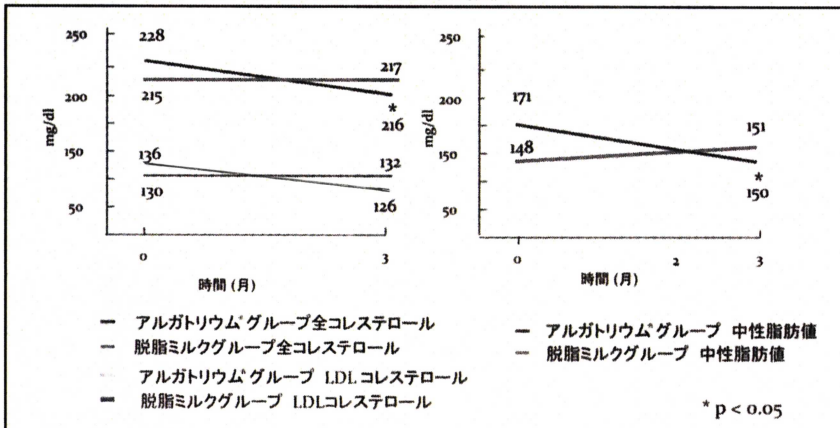
DHAは網膜細胞膜外部における光

図11 ヒト網膜細胞での抗酸化保護力比較



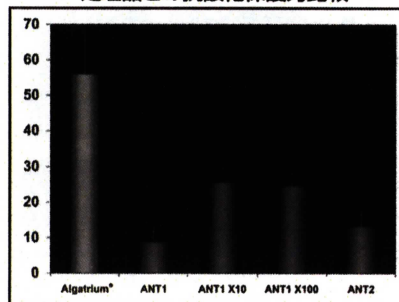
ヒト網膜細胞を使用し酸化ストレスを加えた上で抗酸化保護力を比較、アルガトリウム[®]の強力な抗酸化力が確認されている。

図13 両グループにおける試験開始時・終了時の推移



受容体の脂質であり、網膜細胞の信号伝達のメカニズムに関連する脂質層の性質を調整することにより光受容体細胞膜に影響を及ぼす。網膜細胞 (ARPE-19) におけるDHAは視覚サイクルにおいて総体的な役割を果たし、ARPE-19の異常・不調は網膜色素変性症や加齢黄斑変性症 (AMD) などの網膜変性疾患につながる事が多くある。病的状況下では酸化-抗酸化バランスに障害が起き、酸化ストレスへとつながる。酸化ストレスはAMDにおける最も大きな病因であるとされる。網膜は酸素を多く消費し、また継続的に光の照射を受けるため特に酸化損傷の影響を受けやすい。抗酸化成分やミネラルの補充はAMD患者の視覚を保護し、病状の進行を遅らせることができるが、最も効果的な方法は強力な抗酸化力を持つDHA、つまりアルガトリウム[®]を網膜に補充することであると言える (図11、12)。DHAはその不飽和度の高さから非常に酸化ストレスによる影響を受けやすいとも言われているが、アルガトリウム[®]は網膜組織に対し保護的役割を担うことがヒト網膜細胞を使用した多

図12 ヒト網膜細胞でのアルガトリウム[®]単体と市場にある抗酸化成分複合処理品との抗酸化保護力比較



抗酸化成分の複合処方を推奨量の10倍、100倍を添加しても、アルガトリウム[®]の抗酸化保護作用には及ばない。アルガトリウム[®]はそれ自体は抗酸化力を持たないが細胞に取り込まれる事で細胞が本来持つ抗酸化システムを活性化し、細胞レベルで非常に強力な抗酸化力を発揮するユニークな特性を持つ。

くの試験結果が確認されている。更に、ヒト網膜細胞を使用した比較試験によりアルガトリウム[®]が他のDHA精製魚油 (20%魚油、50%品、遊離脂肪酸、エチルエステル、トリグリセリド) の中でも有効な選択肢であることを確認した。

スペインでは眼科系サプリメント市場全体の約51%がアルガトリウム[®]含有製品で占められるという状況であるが、これは医師が医薬品よりもアルガトリウム[®]・サプリメントを処方するということに要因があるらしい。眼の水晶体や網膜黄斑部に存在し紫外線をブロックするルテインと網膜細胞の最も重要な構成要素であるDHA、特に抗酸化作用のあるDHAであるアルガトリウム[®]との組み合わせは白内障や加齢黄斑変性の対策となる。その他、スペインにおいてアルガトリウム[®]製品はドライアイ、近視、糖尿病網膜症、緑内障についても医師が処方している。

(4) メタボ対策

スペインのレイナソフィア病院にてメタボリックシンドローム患者72人を対象にヒト臨床試験が行われた。試験対象はアルガトリウム[®]含有牛乳のグループとコントロール (半脱脂牛乳) のグループに分け、500ml/日の摂取量にて3ヶ月間試験を行い、BMI、体重、胴回り、コレステロールレベル等のメタボリックシンドロームの指標が確認された。アルガトリウム[®]含有ミルクにはアルガトリウム[®]200mg/日の他、オレイン酸、葉酸、ビタミンEが添加された。

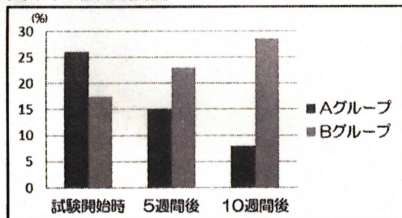
アルガトリウム[®]含有牛乳グループでは試験開始時から血漿中総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪値が低下し3ヶ月後にはコントロールグループを明らかに下回っている (図13)。その他、有意にホモシステイン値、血糖値が低下した。有意な血圧の低下も確認された。これらの結果からアルガトリウム[®]含有牛乳は高いコレステロール値、中性脂肪値、ホモシステイン値、血糖値、高血圧などの心臓血管リスクへの対応、メタボリックシンドロームの対策に適していると言える。

スペインではオメガ3を配合した機能性牛乳が普及しており市場規模も大きい。アルガトリウム[®]を配合した牛乳はスペイン全土で販売されている。

(5) 不妊対策

欧州有数の不妊症治療の研究機関

図14 DNA損傷



IVIとの共同研究開発によりアルガトリウム®の不妊対策における使用についてヒト臨床試験が行われた。高レベルの活性酸素はDNA損傷をもたらす不妊症を引き起こすことがある。DHAは精子の生体膜に高濃度で確認される。損傷を受けた精子のDNAにおけるアルガトリウム®の効果を評価した。本試験には46人の男性患者が対象とされた。DHAグループA (n=21)には1日1,050mgのDHAを10週間投与し、プラセボグループB (n=15)には1日1,050mgのサンフラワーオイルを10週間投与した。精子DNA損傷を測定するためにTUNEL法が使用された。精漿の全酸化能は、ABTSと反応するミオグロビンを使用し

た。ABTS陽イオンラジカルの蓄積における所要時間(Lag)は酸化成分濃度に比例する。

Aグループにおいて統計的に有意なDNA損傷の減少が見られた(図14)。この減少は投与期間に比例していた。Bグループにおいて投与はDNA損傷に影響しなかった。Aグループにおいて投与5週間目から酸化成分濃度が有意義に増加した。アルガトリウム®投与は精子細胞のDNAの損傷を低下させ酸化システムを改善する。

アルガトリウム®の投与はDNA損傷の進行した精子の修復に使用することが出来る。アルガトリウム®は不妊対策に有効な手段であることが確認された。

アルガトリウム®サプリメントはスペインの病院、薬店において不妊対策の製品として販売されている。

(6)その他の用途

アルガトリウム®は強力な酸化作用を有するが、その本質はDHA高含有精製魚油である。我々の体内において最もDHAが豊富な箇所は網膜、精子に続

いて脳である。脳機能素材としてDHAが使用され始めて既に長い年月が経つが、アルガトリウム®を脳機能素材として使用することが有効であることに疑問の余地は無い。アルガトリウム®は脳を構成する脂質としてのDHA本来の機能を果たすだけでなく、脳内における酸化ストレスから脳細胞を保護することが推測される。DHAは授乳期の母親に推奨され、また、乳幼児、子供の健康な発育、特に知育において有効であると言われている。スペインではアルガトリウム®子供用サプリメントも販売されている。

非常に多くの病状・疾患は酸化ストレスと関連性を持つ。また、DHAに関しても非常に多様な使用分野が存在する。アルガトリウム®はその強力な酸化力と広く知られた一般のDHAの特性を兼ね備え、またEPAとDPAも一定量含有する唯一のオメガ3オイルである。2008年のHealth Ingredients Europe機能性素材展示会で銅賞を受賞して以来、欧州での展開も進んでいるが、今後日本での展開に期待したい。

世界唯一の酸化能を高めるDHA

ALGATRIUM®

DNA Protector

アルガトリウム

グルタチオンの大幅な増加により体内の細胞の酸化システムを活性化、強力な酸化力を提供します

アンチエイジング食品・化粧品
メタボリックシンドローム対策
アイケアサプリ・食品 スポーツ飲料・食品

その他

酸化機能+従来のDHAの機能

新しい素材をお探しのお客様、
DHA市場で差別化を図りたい
お客様をお待ち申し上げます。

DHAの酸化用途での使用は
ブルディ・テクノロジーの特許により
保護されています。

販売代理店

NC 株式会社 エヌ・シー・コーポレーション <http://nc-corporation.co.jp>

本社：〒771-0212 徳島県板野郡松茂町中喜来福有308-15 TEL. 088-699-5121 FAX. 088-699-2123
東京営業所：〒105-0013 東京都港区浜松町2丁目3-21 TEL. 03-3433-8068 FAX. 03-3433-7640