

# 第1回 Tie2・リンパ・血管研究会 学術集会

〈Tie2・リンパ・血管研究会設立集会に代えて〉

2015年10月23日(金) 会場:八芳園(チャット3F)

## 〈前半の部〉

(座長) 増田 美加 先生

13:00～13:45 「Tie2・リンパ・血管研究会の目指すところ」

大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 教授  
Tie2・リンパ・血管研究会 会長 高倉 伸幸 先生

13:45～14:30 「内皮細胞間の漏れを防ぐメカニズムとその影響」

国立循環器病センター研究所 細胞生物学部長 望月 直樹 先生

14:30～15:15 「微小循環こそが健康と美容の要」

金沢医科大学 総合内科学 准教授 赤澤 純代 先生

15:15～15:30 休 憩 15分

## 〈後半の部〉

(座長) 伊福 欧二 先生

15:30～16:15 「毛細血管・リンパ管の老化対策薬剤開発」

(株)資生堂 ライフサイエンス研究センター 先端領域開発グループ  
加治屋 健太郎 先生

16:15～17:00 ローズヒップの体脂肪を減らす機能性  
～機能性表示食品開発について～

森下仁丹(株) 研究開発本部 ヘルスケア開発部 研究開発グループ  
田中 幸雅 先生

17:30～19:00 懇親会(会場:グレース3F)

主 催：Tie2・リンパ・血管研究会

共 催：日本血管生物医学会、日本リンパ学会

(事務局)(株)食品化学新聞社

〒101-0051 東京都千代田区神田神保町3-2-8昭文館ビル

Tel 03-3238-7818 FAX 03-3238-7898

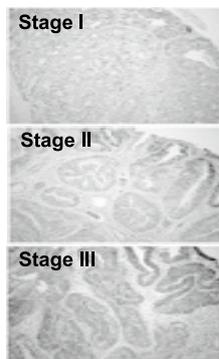
# がん幹細胞と血管新生研究を支援！

ジーン・ステム株式会社は、2011年1月設立の大阪大学発バイオビジネスカンパニーです。

## がん幹細胞をとらえて診断の補助に

お問い合わせ先 (bio@iwaki-kk.co.jp)

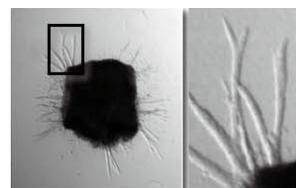
PSF1, PSF3, SLD5等に対するモノクローナル抗体をイワキ(株)で販売中です。  
GINS構成分子(PSF1, 2, 3, SLD5)はがん研究や幹細胞研究に応用可能です。  
PSF1は正常組織の幹細胞の他、がん幹細胞も認識可能です。  
PSF3の発現は大腸がん等のがんで悪性度との相関が見られます(写真⑥)。



## 血管形成、血管新生の薬剤スクリーニング

お問い合わせ先 (angio@genestem.co.jp)

腫瘍だけでなく、リウマチなどの慢性炎症性疾患や網膜症等も、異常な血管形成が原因となって病態の悪化を招きます。  
当社では多くの血管形成関連評価モデルを持ち合わせており、ご希望薬剤の血管形成に対する有効性試験を受託致します。



大動脈リングアッセイ



## ジーン・ステム株式会社

〒530-0001 大阪府大阪市北区梅田一丁目1番3-267号(大阪駅前第3ビル2F)  
TEL: 090-8474-5002, 06-6879-4888 FAX: 06-6879-4888  
E-mail: koji.kobayashi@genestem.co.jp web site: <http://www.genestem.co.jp/>

# グリコ栄養食品の機能性食品素材 ～ 冷え対策に～

水溶性ビタミンP

## 糖転移ヘスペリジン

- 水溶性のビタミンP(食品添加物)です。
- 天然物から抽出したヘスペリジンに、酵素処理を行ない、水への溶解性を飛躍的に高めています。
- ヘスペリジンは、漢方薬として古来より使用されている「陳皮」の主成分で、血流を改善し体を温める効果があります。
- 糖転移ヘスペリジンは、ヘスペリジンの機能を保持しながら、水への溶解性を高めた製品で、冷え対策素材として、健康食品、美容系飲料などにご利用いただけます。

分散ヘスペレチン

## ペレチン-D®

- 天然の柑橘類を原料(ヘスペレチン)とした、柑橘由来ポリフェノールです。
- ヘスペレチンは水に溶けにくい物質ですが、ペレチン-Dは、ヘスペレチンをナノサイズにまで微粒子化し、水への分散性、体内への吸収性を高めています。
- ペレチン-Dの主成分「ヘスペレチン」は、ヘスペリジンの骨格部分であり、ヘスペリジンと同様の効果が見込めます。
- 糖転移ヘスペリジンと併用することで、早く、強く、長く、その効果が期待できます。

グリコ栄養食品は、安全と安心を第一に、お客様に満足される原材料の提供でモノ作りに貢献いたします。



おいしさ健康

グリコ栄養食品株式会社 ファインケミカル営業部

〒555-8502 大阪市西淀川区歌島 4-6-5

TEL 06-6477-8281 FAX 06-6477-8267 URL <http://glico.co.jp/eishoku/>

## すこやかな未来を目指して

丸善製薬株式会社 日暮 泰広

現代医療が飛躍的な進歩を遂げている一方で、完治可能な疾病であっても、長期にわたる治療となると社会復帰が困難になるという実情があり、肉体的にも精神的にも、受けるダメージは非常に大きいものとなっています。また、「疲れがとれない」「体がだるい」「やる気が出ない」といった不定愁訴を抱えたまま生活を送る人が多いことも、複雑な現代社会を象徴しているように思います。

漢方医学に、「七情」（喜び、怒り、憂い、思い、悲しみ、恐れ、驚き）という考え方がありますが、あらゆる病には、この「七情」が関わっているとされています。そして、この「七情」の有り様が「生活」の有り様につながっていくことはもちろんですが、「生活」の有り様が「七情」を導くという側面もあるわけですから、生活の乱れ、特に口に入るもの、食生活の乱れが病をもたらすということは言うまでもないでしょう。

事実、私たちの食生活はたった十数年の間に急激に様変わりしています。大量の脂肪や糖分、塩分が血液の質を低下させ、細胞や細胞膜を傷つけ、血管の炎症や老化の大きな原因となっています。生活習慣によって、若いうちから毛細血管を失ってしまう血管のゴースト化が近年増加しているというのも、確かなことなのです。

人間には自然治癒力が備わっていますが、傷や炎症からの回復が追いつかず、病に至っている人がどれほどいらっしゃるのでしょうか。こうした現代人の悩みを改善へと導いてくれる Tie2 は、まさに時代の救世主と言えるでしょう。このたびは、この意義深く、無尽蔵の可能性を秘めた Tie2 の研究に私ども丸善製薬が関わられますことに深謝し、微力ながら尽力させていただき所存でございます。

### Profile

日暮 泰広 (HIGURASHI Yasuhiro)

現 職

丸善製薬株式会社 取締役 管理本部 本部長

## 血管・リンパ管が甦れば体も肌も変わる

### Tie2による新たなアンチエイジング研究への期待

医療ジャーナリスト 増田 美加

「いつまでも健康で美しくありたい!」「健康寿命を延ばしたい!」

遙か太古の昔から人類にとって永遠のテーマです。これが今、科学の進歩によって実現可能になりつつあります。

たとえば、肌や髪老化防止、不調や病気予防、スリミングやデトックス…。これらすべてを実現させることができるカギは、毛細血管にあることがわかってきました。

毛細血管は、血管の99%以上を占めていると言われ、とても傷つきやすく消滅しやすい繊細な血管です。毛細血管が減ると、大事な細胞に栄養や酸素が届かなくなり、その働きが低下します。そうすると体も肌も老化が始まり、不調や病気も起こりやすくなります。

「老けた…」と感じるときは、毛細血管が傷ついて消滅している証拠。毛細血管を傷つけ消滅させる原因は、紫外線、食生活の乱れ、加齢です。特に女性は、40代から毛細血管の量が急速に減っていくこともわかっています。

年齢を重ねること、あるいは病気にかかることによって、毛細血管はもちろん血管・リンパ管が脆く不安定化します。すると、血液やリンパ液などが漏れやすい状態になります。血管やリンパ管の漏れは、内皮細胞と壁細胞の結びつきがゆるむこと、内皮細胞同士の結びつきがゆるむことに起因しています。

アンチエイジング、病気予防にとって大事な毛細血管、血管とリンパ管。これを甦らせる救世主が、Tie2です。Tie2を活性化することで、傷ついた毛細血管は修復され、血管やリンパ管も安定化します。つまり、細胞が若返り「老けた」と感じる見た目も変わるのです。

Tie2活性化は、体や肌に多くの効果が期待できます。しわ、くすみ、たるみ、むくみ防止、育毛、アイケア、スリミング、メタボ予防、血行促進、冷え防止、関節や脳機能の維持や改善、抗アレルギー、代謝アップ、免疫力アップ…など。

これまでさまざまなアンチエイジング効果のある成分や酵素が発見、注目されてきましたが、Tie2は今後のアンチエイジング研究、予防医療研究を大きく変える可能性を秘めています。

さらに、近年Tie2活性化ががん治療の効果を高める可能性も研究によって明らかになりつつあります。

しかもTie2を活性化させるのは、そう難しいことではありません。植物の力を借りるだけなのです。たとえばその植物は、ヒハツ、シナモン、月桃葉、サンザシ、スターフルーツ、ハス(胚芽)、かりん、ルイボスなど、私たちの身近にあります。

Tie2活性化による効果は、研究によって今後さらに明らかになっていくでしょう。この研究会が、そのための大きな力になることを期待しています。

#### Profile

増田 美加 (MASUDA Mika)

医療ジャーナリスト。ヘルスケア、アンチエイジング、医療にかかわる執筆、講演を数多く行う。女性誌での連載のほか、著書に『患者力』(講談社)、『女性ホルモンパワー』(だいわ文庫)、『死ぬまで老けない人になる アンチエイジングの新常識50』(小学館)、『美容酵素 Tie2マジック』(企画監修)ほか多数。NPO法人みんなの漢方理事長、NPO法人乳がん画像診断ネットワーク副理事長、NPO法人女性医療ネットワーク理事、Tie2・リンパ・血管研究会理事

## Tie2との出会いと今後について

丸善製薬株式会社 山本 正次

丸善製薬は創立70周年を迎えた「甘草エキス」の製造販売を中心に、様々な植物エキスを食品や化粧品原料として提供している会社です。私とTie2（タイツー）との出会いは、5年前が初めてであり、正直なところ、それまでは全くTie2という言葉も聞いた事ありませんでした。私自身、丸善製薬に入社以来35年間、食品添加物の開発、製造方法の改良、品質管理を行うための分析など、化学的なことに携わって参りましたが、残念ながら、「Tie2」という言葉に触れる機会がありませんでした。現在、「Tie2・リンパ・血管研究会」会長の大阪大学高倉教授からの講演を拝聴した時に初めて、毛細血管が二重構造であり、隙間から血液が漏れるのだということに、軽いカルチャーショックを受けたのが印象に残っております。私が、生化学的な研究に大いに興味を持ち出したのは、このTie2に関する高倉先生の講演を聞いたのが大きなきっかけの様気がします

それから、高倉先生をはじめ、望月先生、赤澤先生、加治屋先生などの優れた研究結果を聞きながら、Tie2を活性化するのがすなわち、今まで我々が行ってきたヒトのアンチエイジングに深く関与し、健康機能の根幹に関わっていることに気付かされてところです。私自身は、35年間もこの業界を職業としてきたことで、それなりの知見もあるように自負してきましたが、微小循環に全く関心を持っていなかった事を改めて知らされました。最近では、健康食品の機能性表示制度が施行されたこともあり、一般消費者の間でも科学的な関心が高まり、TV、雑誌、市民講座などでもアンチエイジングのメカニズムなどについて判り易く説明されることも多くなってきましたが、Tie2については我々のような健康食品を提供する側の立場でも、まだまだ知らないような方々が多いのが現状のように思います。

「Tie2・リンパ・血管研究会」を設立した主旨のひとつは、出来るだけ多くの方々に、末梢血管・リンパの働きを判り易く普及するという事です。私自身は、この研究会において、広く会員を募り、研究者の先生方が、より幅広い研究を行える環境を整えることが使命と感じております。是非とも会員の皆さま方には、ご協力の程、お願い申し上げます。

### Profile

山本 正次 (YAMAMOTO Masaji)

#### 現 職

丸善製薬株式会社 研究開発本部 副本部長

#### 経 歴

昭和55年鳥取大学農学部農芸化学科卒

昭和55年丸善化成株式会社（現・丸善製薬株式会社）入社

#### 公 職

日本食品添加物協会第一部会部会長

菓子・食品新素材技術センター監事

#### 主要論文

山本正次、(2007)。「青果物・カット青果物の衛生管理法と微生物制御技術 8 化学的微生物制御技術、(3)天然系抗菌剤：フェルラ酸製剤」 防菌防黴, **35**(5), 317-323.

山本正次、(2007)。「ユッカ抽出物のさまざまな効果」 月刊フードケミカル、**23**(2), 33-38.

坂上宏他、(2011)。「抗酸化剤および植物抽出物の紫外線に対する細胞保護作用」 New Food Industry, **53**(1), 11-19.

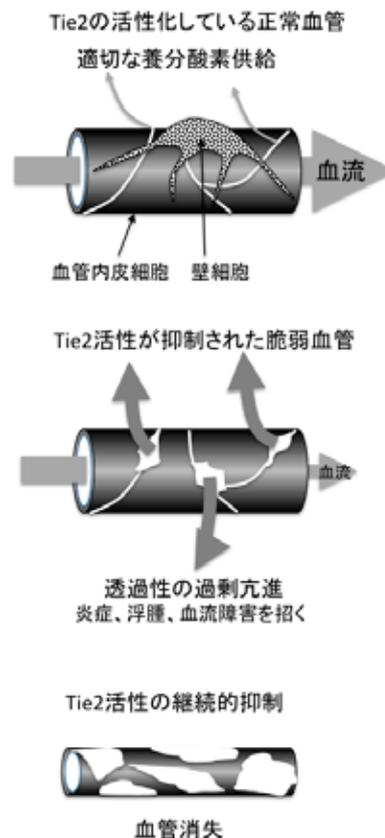
## Tie2・リンパ・血管研究会の目指すところ

大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野 教授  
 Tie2・リンパ・血管研究会 会長  
 日本血管生物医学会 理事長  
 高倉 伸幸

第1回目のTie2フォーラムは2011年に始まり、それ以降4年間、毎年10月に開催させていただいてきた。最初の年はTie2に関する研究を行っている大学関係の基礎医学の研究者に、まずTie2とは何かを講演いただき、また企業サイドからもTie2活性化を誘導できる天然物素材に関する講演をしていただいた。そして、翌年からはTie2にこだわらず、血管やリンパ管の研究に関わり、特に老化、健康維持の研究をされておられる著名な先生を講師に招き、そして企業サイドからもTie2活性化に関わらず、血管形成等の面で健康維持に関する食品開発などをされておられる研究者の方々に最新の研究成果を披露していただいた。

Tie2は血管内皮細胞に発現する受容体で、壁細胞から分泌されるAngiopoietin-1（アンジオポエチン-1）という結合因子による活性化を受け、内皮細胞同士あるいは内皮細胞と壁細胞の接着を介して血管構造の維持を誘導する。このような血管構造の維持は、血管透過性の制御にとって非常に重要であり、右図に示したように、壁細胞の離脱や、内皮細胞間の接着の抑制による、透過性の過剰亢進は、組織の炎症、浮腫を招き、この長期化は組織の破綻に繋がる。加齢による血管障害は、壁細胞の離脱から始まることが示唆されており、血流障害が最終的に臓器の機能を落とす原因となっていく。

このようなTie2を活性化すれば、加齢や生活習慣病による血管障害が原因となる様々な疾患の予防が可能になるのではないかということで、このTie2活性の効果を広く周知したいとTie2フォーラムを開催してきた。



4年間経過して、Tie2に関する啓発活動は、その効果を基礎医学的に説く時期から、そろそろ実践に移す時を迎えている。加齢だけでなく、疾患でいえば、敗血症（重症感染症）の改善、脳梗塞後の脳浮腫の軽減による脳梗塞巣の拡大の抑制、喘息での気道過敏の改善、糖尿病性網膜症や加齢黄斑変性症の改善、糖尿病性腎症、緑内障等の改善にも期待ができる。さらに、透過性を改善することで、これまで組織に入っていけず本来の成分の効果がだせなかった物質も、組織深部に入りこんで効果を出せるようになることも期待されている。

今回の講演では、Tie2活性化の最近の話題にも触れ、この研究会を通して、どのようにしてTie2活性化による種々の疾患、病態の改善の社会貢献を果たすか、そのストラテジーについても話したい。

## Profile

高倉 伸幸 (TAKAKURA Nobuyuki)

現 職 教授 大阪大学 微生物病研究所 情報伝達分野

略 歴 (学歴／職歴／研究歴)

昭和 63 年 3 月： 三重大学医学部卒業

昭和 63 年 6 月-平成 5 年 3 月：三重大学第 2 内科（血液内科で 5 年間臨床）

平成 9 年 3 月：京都大学大学院医学研究科博士課程修了，医博士学位取得

平成 9 年 4 月： 熊本大学医学部、助手

平成 11 年 10 月： 同上、講師

平成 12 年 4 月： 熊本大学発生医学研究センター、講師

平成 12 年 10 月 同上、助教授

平成 13 年 4 月： 金沢大学がん研究所、教授

平成 18 年 4 月： 大阪大学教授

平成 26 年 4 月： 日本血管生物医学学会理事長

平成 27 年 9 月： 大阪大学副理事

## 所属学会

日本血管生物医学会	理事長
日本癌学会	評議員
日本炎症・再生医学会	評議員
日本心脈管作動物質学会	評議員
日本血液学会	会員
日本内科学会	会員
日本免疫学会	会員

## 賞

平成 10 年	国際実験血液学会 (ISEH) YIA 最優秀賞
平成 12 年	平成 11 年度熊本医学会奨励賞
平成 12 年	平成 11 年度日本血液学会奨励賞
平成 19 年	JB 論文賞
平成 22 年	JB 論文賞
平成 23 年	バイオビジネスアワード Japan 先端知賞
平成 25 年	大阪大学学長顕彰
平成 26 年	大阪大学学長顕彰

## Tie2 を発現する血管内皮細胞と PDGFR を発現する周細胞の 相互作用による血管発生・維持

国立循環器病研究センター研究所 副所長・細胞生物学部部长  
望月 直樹

Tie2 は、生体内リガンドの Angiopoietin (Ang)ファミリーによって活性化する。なかでも Ang1 による Tie2 の活性化により血管内皮細胞の増殖（細胞間接着無）・生存（細胞間接着有）が制御されている。Ang1-Tie2 シグナルが血管の形成に不可欠な情報伝達系であることはこれらの遺伝子のノックアウト動物の解析からも明らかである。一方で Ang1 を成獣になってから欠失させても明らかな表現型を呈さないことから、Ang1 による血管内皮細胞の維持機構については未解明な点も多い。

Ang1 が周細胞から分泌され、血管内皮細胞に発現する Tie2 に作用するのと逆に血管内皮細胞からは Platelet-derived growth factor B (PDGF-B) が分泌され、周細胞に発現する PDGFR を活性化する。この血管内皮細胞—周細胞（血管平滑筋細胞）間の双方向性の調節系により血管が形成され、さらに維持されている。また、脳内では血液—脳関門により血管内から神経への炎症細胞や有害分子の浸出を抑制するが生存に必須な分子の輸送が維持されるメカニズムが機能している。血液—脳関門は、内皮細胞・周細胞の他にアストロサイトなどグリア細胞で構成され、別名 neuro-vascular unit 構造をとる。

われわれは、ゼブラフィッシュの発生期の脳内の血管内皮細胞と周細胞の挙動を観察し、如何に血管系が構築されるかを調べてきた。初期には、血管内皮細胞からなる未熟な血管網が形成され、この血管網に沿って周細胞が移動し、かつ増殖することで周細胞に覆われた成熟血管網が構築されることがわかった。このような脳血管の形成では、先行する内皮細胞からなる血管網の構築とそれに続く血管内皮細胞から分泌される PDGF-B が周細胞接着を促進し、周細胞から分泌された Ang1 により血管の成熟過程が促進されると考えられた。

## Profile

望月 直樹 (MOCHIZUKI Naoki)

現 職

国立循環器病研究センター研究所 副所長・細胞生物学部長

略 歴 (学歴／職歴／研究歴)

昭和 59 年 北海道大学医学部卒業 循環器内科 (安田寿一教授) 入局

昭和 63 年 北海道大学医学系博士課程卒業

釧路市医師会病院、室蘭日鋼記念病院、岩見沢労災病院、NTT 札幌病院、  
砂川市立病院で循環器内科医として勤務

平成 5 年－7 年 UCSD 薬理学教室 (Paul A. Insel 教授)

平成 9 年 ニューイングランドメディカルセンター (Michael E. Mendelsohn 教授)

平成 10 年 国立国際医療センター室長 (松田道行部長—現京都大学医学部教授)

平成 13 年 国立循環器病センター部長 (循環器形態部)

平成 22 年 独法化に伴い、国立循環器病研究センター研究所部長 (細胞生物学部)

平成 27 年 研究所副所長・同細胞生物学部併任

講演③

## 微小循環こそが健康と美容の要

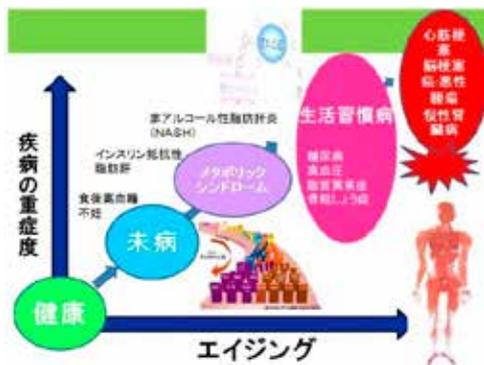
金沢医科大学 総合内科学 准教授 赤澤 純代

WHO は、不健康な食事や運動不足、喫煙、過度の飲酒などの原因が共通しており、生活習慣の改善により予防可能な疾患をまとめて「非感染性疾患 (NCD)」と位置付けている。心血管疾患、がん、糖尿病、慢性呼吸器疾患などが主な NCD となる。先制医療がいわゆる昨今、未病からの介入が重要な役割をする。

この先制医療の考え方が、私たち女性外来がこれまで 13 年実施してきた医療であるのではないかと思います。性差に着目して、未病の状態でなんだか・・・不調である状態に気づき、病気の発症前に生活習慣を含めライフスタイル、その他できるところからのアプローチをして病気の発症を遅らせる医療を行ってきたと振り返ります。

NCDの基盤病態が慢性炎症であり、間質における炎症を防ぐには、微小循環である毛細血管の安定が重要な鍵を握る。

血管の 99% を占める毛細血管 (微小循環として毛細血管・リンパ・神経ネットワーク) が新しい治療のターゲットになりえる。



安定な毛細血管を作るには、血管内皮細胞に存在する

T i e 2 の活性化が重要で壁細胞から分泌するアンジオポエチン1がT i e 2 を活性化することがわかっている。T i e 2 を活性化すると内皮細胞と内皮細胞の接着、壁細胞と内皮細胞の接着が密になり漏れない血管を作ることによって環境がよくなり、本来の組織、臓器機能などの改善が期待される。

このアンジオポエチン 1 に代わる作用を持つものがシナモン (桂皮)、ルイボス、かりん、ピパーツ(ロングペッパー)、月桃葉等で植物の力を借りることで改善できる。日常診療で悩んだ不定愁訴克服のための学んだ漢方 (お血) より微小循環の改善が美と健康の要であることを再認識させられた。

美と健康の要に微小循環の改善があることを臨床の立場よりお話しさせていただきます。

## Profile

赤澤 純代 (KUDOH Sumiyo)

### 現 職

金沢医科大学総合内科 准教授  
金沢医科大学病院 集学的医療部 総合診療センター副センター長  
女性総合外来

### 学 歴

1992年 3月 金沢医科大学 医学部 卒業  
1994年 4月 金沢医科大学大学院 内科学 I (循環器内科) 入学  
1994年 4月より東京大学第三内科 (現・循環器内科) へ内地留学 研究医  
1998年 3月 金沢医科大学大学院 卒業

### 職 歴

1998年 4月 東京大学第三内科 研究医  
2000年 4月 東京大学先端技術研究所 ゲノムサイエンス 派遣研究員  
2001年 4月 金沢医科大学循環器内科 助手  
2004年 6月 金沢医科大学病院 21世紀集学的医療センター 助手  
2009年 金沢医科大学病院 生活習慣病センター 講師  
2009年 金沢医科大学病院 女性総合医療センター副センター長  
2011年 金沢医科大学総合内科 准教授

### 所属学会

日本内科学会・日本循環器学会・日本糖尿病学会・日本高血圧学会  
日本抗加齢医学会・日本老年病学会・日本病院総合診療学会

### 賞 罰

Sumiyo Kudoh  
平成9年04月 日本循環器学会 CPI S賞 (第61回日本循環器学会)  
平成9年 金沢医科大学 橘勝会 橘井賞  
平成9年 金沢医科大学医学後援会 橘会賞 学長賞  
平成10年9月 第2回 アメリカ心不全学会 YIA  
Akazawa Sumiyo  
平成24年10月 第19回 日本未病システム学会学術総会 優秀論文賞

○金沢市・金沢医科大学連携事業 女性の健康づくりプロジェクト

<http://www4.city.kanazawa.lg.jp/23030/joseinokenkou/joseinokenkou.html>

○石川県庁 健康推進課 女性の健康づくり <http://www.pref.ishikawa.jp/kenkou/josei/>

○石川県医師会 女性の健康ハンドブック <http://www.ishikawa.med.or.jp/>

○性差医療情報ネットワーク <http://www.nahw.or.jp/>

○女性医療ネットワーク <http://www.cnet.gr.jp/>

## 毛細血管・リンパ管の老化対策薬剤開発

資生堂リサーチセンター  
加治屋 健太郎

### 資生堂のリンパ管・毛細血管研究の取り組み

資生堂は、栄養や酸素を供給する毛細血管と、水分や老廃物を回収するのに欠かせないリンパ管が、健やかな肌を維持するうえで重要な役割を担っていることから、毛細血管とリンパ管の研究に注力してきました。これまでに、紫外線の影響や加齢によって、毛細血管・リンパ管の構造がもろくなり栄養が肌の隅々までいきわたらなくなることや、リンパ液の回収機能が低下してしわの原因となる炎症が長引くことなど、血管やリンパ管の機能低下が皮膚老化の根本的な原因のひとつであることを見出してきました。

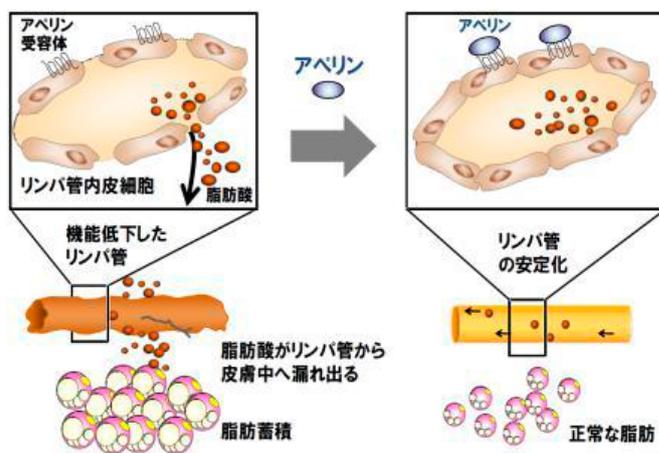
これまで見出した皮膚の毛細血管・リンパ管の変化とそのメカニズム、薬剤開発までを概説します。

### 最新の皮膚老化知見：リンパ管の機能低下により“むくみ”が“たるみ”へ

肌悩みで常に上位にあがる「たるみ」については、コラーゲン線維の減少・弾力低下、皮下脂肪の蓄積や脂肪細胞の肥大化などが原因であると言われてきましたが、「たるみ」が皮膚深部で起こることからその根本的な解決につながる研究は進んでいませんでした。

一方、リンパの流れが滞ったリンパ浮腫の患者は、浮腫の症状だけでなく皮下脂肪が蓄積することが知られており、リンパの機能と皮下脂肪との関連が示唆されていました。そこで、リンパの機能と皮下脂肪が蓄積する関係を詳細に調べることとしました。その結果、1) リンパ液中に豊富に存在する脂肪酸がリンパ管の不安定化を引き起こし、リンパ管の外へ漏れ出ること、2) 漏れ出した脂肪酸が脂肪細胞の分化を直接促進することを明らかにしました。さらに、生体因子アペリン\*には、リンパ管から脂肪酸が漏れ出ることを抑制する機能があることがわかりました(図1)。

図1 「むくみ」が「たるみ」につながるメカニズム



### 生体因子アペリンと同じ機能をもつマツエキスの発見

次に、リンパ管の機能を高め皮下脂肪の増大・蓄積を抑制するアペリンと同じ機能を持つ生薬成分のスクリーニングに着手しました。アペリンは、リンパ管内皮細胞の細胞膜に存在するGタンパク共役型受容体A

PJに結合し、リンパ管を強化することが知られています。そこで、約200種の生薬成分の中から、APJに結合するアペリンと同等の高い活性がある「マツエキス」を見出しました。「マツエキス」は、アペリンと同様に脂肪酸によるリンパ管の不安定化を抑制する効果があることわかりました。

今後、皮膚にとって重要な役割を担っている毛細血管・リンパ管に関する研究については、更なる進展を図るべく引き続き注力していきます。

※1 アペリンは既知の生体内成分で、13個あるいは36個のアミノ酸で構成されるペプチド。これまでに、Tie2の下流因子として血管構造を安定化することが知られていた。

## **Profile**

加治屋 健太郎 (KAJIYA Kentaro)

農学博士

略 歴

1999 東京大学 工学部化学生命工学科卒業 (有機合成)  
2001 東京大学 新領域創成科学研究科 先端生命科学専攻卒業 修士(分子生物学)  
2001-2003 資生堂リサーチセンター 皮膚科学研究グループ  
2003-2004 客員研究員;CBRC/ハーバード皮膚科学研究所  
2004-2005 客員研究員;スイス連邦工科大学薬学部  
2005- 資生堂リサーチセンター  
現在 ライフサイエンス研究センター 先端領域研究グループ

## ローズヒップの“体脂肪を減らす”機能性

### ～機能性表示食品開発について～

森下仁丹株式会社  
仁丹バイオファーマ研究所  
田中 幸雅

弊社では、ローズヒップエキスの体脂肪低減効果について長年研究を行い、臨床試験でその有効性を確認、機能性表示食品「ローズヒップ」を開発した。本講演では、ローズヒップの“体脂肪を減らす”機能性及び機能性表示食品としての開発について述べる。

機能性を表示することができる食品は、これまで国が個別に許可した特定保健用食品と国の規格基準に適合した栄養機能食品に限られていた。機能性を分かりやすく表示した商品の選択肢を増やし、消費者が商品の正しい情報を得て選択できるよう、2015年4月から新しく「機能性表示食品」制度が始まった。機能性表示食品は、消費者庁長官へ届出、受理されることで、事業者の責任において、科学的根拠に基づいた機能性を表示することができる。

ローズヒップは、ヨーロッパや中近東、北アフリカを原産とする、バラ科植物の果実で、食用や薬用として古くから利用されている。ローズヒップには、抗酸化作用や抗炎症作用のほか、抗菌作用や利尿作用など、さまざまな機能があることがわかっている。一方、体脂肪低減作用については、実験動物などで確認されており、ティリロサイドがその関与成分として明らかにされている。しかし、肥満傾向者（BMI：25.0kg/m<sup>2</sup>以上 30.0kg/m<sup>2</sup>未満）を対象とした臨床試験報告はなかった。

そこで、BMIが25.0kg/m<sup>2</sup>以上 30.0kg/m<sup>2</sup>未満の健康な日本人成人男女32名（男性16名、女性16名）を対象に、ランダム化プラセボ対照二重盲検法による臨床試験を行った。介入群（16名）にはローズヒップエキスを含む錠剤（1日あたり0.1mgのティリロサイドを含む）を、対照群（16名）にはローズヒップエキスを含まないプラセボ錠剤を1日1回12週間摂取させた。

その結果、介入群の腹部全脂肪面積の変化量は、12週間後で初期に比べ有意な減少を示し、また、対照群に比べ有意な低値を示した。腹部皮下脂肪面積の変化量も、介入群では、12週間後において対照群に比べ有意な低値を示した。腹部内臓脂肪面積の変化量は、介入群で8週間後及び12週間後で初期に比べ有意な減少を示した。また、介入群における変化量は、12週間後において対照群に比べ有意な低値を示した。

ローズヒップエキスの体脂肪低減作用は脂質代謝促進によると考えられている。脂質代謝を促進するためのレギュレーターとしては、PPAR $\alpha$ 、AMPK、UCP2、AOXなどがあり、これらを活性化することで脂肪が酸化（ $\beta$ 酸化）し、脂質代謝が促進されることで、脂肪細胞に蓄積されていた脂肪が減少することが報告されている。動物実験において、ローズヒップエキス中の機能性関与成分ティリロサイドが肝臓、筋肉での各種レギュレーターの発現増加が確認されており、これらを介して体脂肪が低減すると考えられる。

以上の知見から“表示しようとする機能性”を「本品にはローズヒップ由来ティリロサイドが含まれるので、体脂肪を減らす機能があります。」とした。

さらに「ローズヒップ」は2005年以來、商品数として15万個以上販売されているが、ローズヒップ由来ティリロサイドに起因した重篤な有害情報はみられていない。また、国立健康・栄養研究所「健康食品の安全性・有効性情報」など複数のデータベース調査で医薬品との相互作用がないことを確認されている。以上から、安全面も問題ないと考えられる。

以上の「機能性表示を行うに当たって必要な科学的根拠」及び「安全性の確保」の情報を消費者庁HPに掲載されている届出様式にまとめて、他の必要書類とともに消費者庁へ届出した。届出は受理され、「ローズヒップ」は機能性表示食品として現在、発売に至っている。

## ローズヒップ

# 体脂肪を減らす

**機能性関与成分：**  
**ローズヒップ由来ティリロサイド 0.1mg**  
 届出表示：本品にはローズヒップ由来ティリロサイドが含まれるので、体脂肪を減らす機能があります。  
 届出番号：A16

・ローズヒップエキスは、種を含む果実まるごとから抽出した森下仁丹の独自開発素材です。  
 ・臨床試験、論文も自社で実施。  
 ・L-カルニチン、生薑粉末、マンゴージンジャーエキス配合。

7日分

20日分

商品名	商品規格	希望小売価格(税抜)	賞味期間
ローズヒップ	7日分 (42粒)	1,200	2年
	20日分 (120粒)	3,000	

**Morishita Jintan Co.,Ltd.**

### ローズヒップエキスの臨床試験結果

**全脂肪面積**

**皮下脂肪面積**

**内臓脂肪面積**

N=16, Mean±SEM. \*p< 0.05, \*\*p< 0.01 (vs. placebo; Student's t-test), <sup>1,3</sup>  
 ##p< 0.01 (vs. week 0; paired t-test)

## Profile

田中 幸雅 (TANAKA Yukimasa)

### 略 歴

- 1988年 甲南大学 大学院 自然科学研究科 生物学専攻 修士課程 修了
- 1988年 日清食品株式会社 中央研究所 (現・日清食品ホールディングス株式会社)
- 2001年 博士(薬学)号取得 岡山大学
- 2013年 森下仁丹株式会社 研究開発本部
- 現在 森下仁丹株式会社 研究開発本部 仁丹バイオフィーマ研究所 所長

# Tie2・リンパ・血管研究会 会則

## 第1章 総則

(名称)

第1条 本会は Tie2・リンパ・血管研究会 (Tie2・Lymph・Vascular Research Meeting) と称する

## 第2章 目的および事業

(目的)

第2条 本会は Tie2・リンパ・血管に関連した医学、薬学、栄養学、獣医学、化粧品学および農学研究に関する発表、情報の交換、啓発活動を行うことにより、我が国における学術の発展と健康増進に寄与することを目的とする。

(事業)

第3条 本会は前条の目的を遂行するために次の事業を行う。

1. Tie2・リンパ・血管に関連した医学、薬学、栄養学、獣医学、化粧品学および農学研究に関する学術集会の開催
2. Tie2・リンパ・血管に関連した医学、薬学、栄養学、獣医学、化粧品学および農学研究に関する学術研究の推進
3. Tie2・リンパ・血管に関連した医学、薬学、栄養学、獣医学、化粧品学および農学研究に関する啓発活動
4. その他、本会の目的に必要な事業

## 第3章 会員

(会員)

第4条 本会の会員は次のとおりとし、入会に当たっては役員会の承諾を必要とする。

1. 一般会員：本会の目的に賛同し、会の活動に積極的に参加する個人
2. 法人会員：本会の目的に賛同し、事業を後援する個人、法人または団体

(資格の喪失)

第5条 会員は死亡・解散の場合のほか次の理由によって、その資格を喪失する。

1. 本人より書面をもって会長宛退会の申し出があり、会長が承認したとき
2. 本会の名誉を傷つけ、または本会の目的に違反する行為があったとき
3. 会費を2年以上滞納したとき

## 第4章 役員

(役員)

第6条 本会には次の役員を置く。

1. 会長1名、役員若干名、顧問若干名
2. 会長は現会長が次期会長を示し、役員会の承認を得て就任する
3. 役員は会員の中から会長が選任する。
4. 監事は会員の中から会長が選任する。
5. 顧問は会発展のために貢献のみられた人で、役員会の推薦によって就任する。

(役員職務)

第7条 役員職務は次のとおりとする

1. 会長は本会の業務を総轄し、本会を代表する。
2. 役員は会長とともに役員会を組織し、会長を補佐するとともに、この規則に定めるもののほか必要と認められた事項を決議し、執行する
3. 監事は業務が円滑に執り行われるよう助言し、会の会計を監査する。

4. 顧問は特に役員会からの要請に基づき助言する。

(役員任期)

第8条 役員任期は2年とし、再任は妨げない。

## 第5章 学術集会等

(学術集会等)

第9条 本会は学術集会を開催する。その際、参加者より参加費を徴収し、抄録などを全員に配布する。  
なお、学術集会における招待者以外の発表者は会員でなければならない。研修会はTie2・リンパ・血管研究に必要な情報収集を目的とし、会長が主催し必要に応じて開催する。開催経費は参加者より参加費を徴収し、不足部分が生じた場合は研究会会計より支出する。抄録などの刊行物は会員および当日参加者全員に配布する。

(学術刊行物)

第10条 学術刊行物を年1回以上発行する。

1. 編集委員会が編集を行う
2. 編集委員は役員会が選任する
3. 研究会誌は一般会員、法人会員に無料配布する。

## 第6章 会計

(会計)

第11条 本会の運営は会費その他の収入をもって充てる。

1. 本会对する寄付金は役員会の決議を経て受理する。
2. 本会の会計および事業年度は毎年4月1日に始まり、3月31日に終わる

(会費)

第12条 本会の会員の会費は次のとおりとする。

- 一般会員：年会費を3,000円とする。
  - 法人会員：1口50,000円(年間)とし、上限を2口とする。
- 会費は学術集会開催費、学術誌発行、研究奨励などに活用する。

## 第7章 会議

(会議)

第13条 本会に次の会議を置き、必要事項を審議するとともに決議事項を実行する。

1. 総会：学術集会に合わせて開催し、前年度の事業及び会計決算を報告するとともに、当該年度の事業、会計予算、役員を審議し、決議する。議長は会長が務める。
2. 役員会：役員会は年1回以上開催し、役員半数以上の参加により成立し、過半数により議決する。

## 第8章 会則の変更および解散

(会則の変更)

第14条 本会則を変更するときは、役員会に提案し、総会で承認を得なければならない。

(解散)

第15条 本会の解散は、役員会の4分の3以上の議決をもって、これを決する。

(付則)

第16条 本会則は平成26年10月17日より施行する。



## 法人会員一覧

アサヒフードアンドヘルスケア株式会社

江崎グリコ株式会社

オードビー・ジャパン株式会社

サントリーウエルネス株式会社

株式会社資生堂

ジーン・ステム株式会社

全薬工業株式会社

株式会社 TES ホールディングス

ポーラ化成工業株式会社

丸善製薬株式会社

平成 27 年 9 月 30 日

(五十音順)

# 3年先、5年先 も元気でいたい!!

明日の健康を考えてみませんか？



夫婦共に元気で  
仲睦まじくいたい



趣味を  
楽しみたい



ずっと  
元気でいたい



### いちよう葉エキス配合

いちようの葉には、  
ポリフェノールの一種であるフラボノイドが、  
十数種類含まれています。

(軟カプセル) 容量：90粒  
1日3粒を目安に、水などと一緒に  
健康補助食品 そのままお召し上がりください



養生食品 銀杏葉α

全薬工業 www.zenyaku.co.jp

# 植物の力で 血管のアンチエイジング



血管は細胞からできています。Tie2(タイツ)はそれらの細胞がスムーズに機能するように接着を促します。植物エキスはTie2の働きを活発にし、カラダのすみずみにまでうるおいと栄養を届けます。



飲料・食品・サプリメントその他用途お問い合わせください。

自然の恵みを運ぶ  
**丸善製薬株式会社**

【東京】 東京食品課  
〒150-0021 東京都渋谷区恵比寿西2-6-7  
TEL (03) 3496-1521 (代) FAX (03) 3496-1641 (代)

【大阪】 大阪食品課  
〒541-0045 大阪市中央区道修町2-6-6 (塩野日生ビル6F)  
TEL (06) 6203-6918 (代) FAX (06) 6233-3606 (代)