

～コロナ禍・フレイル対応 素材・製品企画のご紹介～

ifia 2022

プロテタイト®



WATTS'UP®

ボンオリーブ



BONE HEALTH FROM OLIVE

CBC株式会社

コロナ明け！

||

巣籠り明け！！

と…

ほんとうになるのでしょうか？

【今までお伝えしてきたこと(一例)】

<< とくに女性における世代別骨健康リスク >>

- **10代～20代前半 = 骨貯金世代 = のリスク**
18歳でほぼ発育ピークを迎える骨。食生活の乱れ、運動不足、過剰な「美白主義」(日光浴忌避→ビタミンDの体内合成がストップ)・・・
- **20代前半～40代前半 = 骨メンテ世代 = のリスク**
妊娠・出産・授乳中は当然ながらすべて母体からの「持ち出し」。とくに「授乳」は骨から直接栄養を供出している状態・・・

ここでしっかりメンテナンスしておかないと・・・

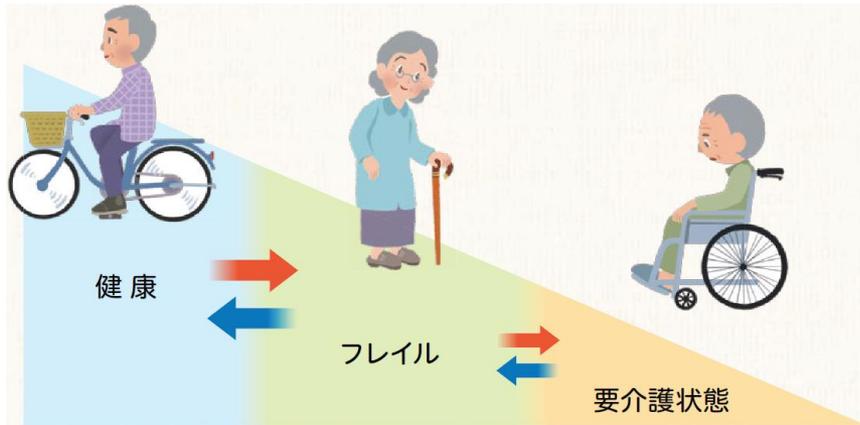
- **40代後半～50代 = 骨粗鬆症世代 = のリスク**
閉経後に加速する骨減少。もともと発育もメンテも不足だった・・・

>> 転倒→寝たきり は もはや80代世代の問題ではない!!!



フレイルとは

フレイルとは、健康から要介護へ移行する中間の段階



- 身体機能の低下（歩くスピードの低下）
- 筋力が低下する・筋肉量が減る（サルコペニア）
- 認知機能の低下
- 疲れやすくなる
- 元気が湧かなくなる
- 慢性疾患によるフレイル
 - ・ 糖尿病による知覚低下や痩せ
 - ・ 呼吸器疾患による咳や呼吸困難
 - ・ 循環器疾患による活動の制限 など
- 体重が減る
- 低栄養になる

加齢 ⇔ フレイル ⇔ 老化

加齢に伴う各種疾患と血中オステオカルシン濃度に負の相関性

見えなかった敵「フレイル」が 目の前に現れたのだが...

- 筑波大学大学院と健康機器メーカーのタニタが 東京都内に
オフィスがある大手企業の社員およそ100人(平均年齢48歳)を
対象に**2020年夏に行なった調査**：
- 新型コロナウイルス影響前：**1日の歩数は平均約 11,500歩**
 - テレワークに切り替えた社員は歩数**29%減少**。
座っている時間も大幅に長くなっていた。
中には1日の歩数が70%減少の2,700歩程度のグループも。
 - **厚生労働省推奨の「1日8,000歩」を大幅に下回るケースが
多数みられた。**
- (出典：筑波大学大学院人間総合科学研究科 久野研究室)

<< コロナ禍での巣籠もり生活の長期化 >>

この1年間でも状況は改善せず...

行動範囲の極端な狭まり。

→ とくに高齢者層において深刻なフレイルリスクの問題を引き起こしつつある。

→→ ワクチンが普及し、晴れて外での自由満喫の日が戻ったとき、もはや立ち上がるのも億劫、駅の階段はとても無理という状態になっている人が蔓延。

高齢者のみではない、「若年層のフレイル」の脅威。

歩行・外出の激減による3つの悪循環:

→ ① **筋肉の不使用** → 基礎代謝の低下 → 食欲の減退・
睡眠の質の低下 → 慢性疲労 → 全身の衰弱

→ ② **日光浴の激減** → ビタミンDの体内合成低下
→ 骨健康リスク増大

→ ③ **骨への刺激・負荷の激減** →
オステオカルシン(「臓器の若返り物質」)減少 →
骨健康リスク増大 + 臓器の老化進行

→→→ **フレイルリスクが全ての世代を超えて
増加の脅威に。**

→→→ **「寝たきり」発生の若年化リスク。**

生活習慣病(メタボ)と骨粗鬆症

糖尿病、慢性腎臓病(CKD)などに合併した場合は、骨量減少レベルであっても早い段階からの治療が重要

糖尿病・脂質異常症・高血圧症・慢性腎臓病(CKD)



-動脈硬化を引き起こす疾患は骨の代謝に影響

-糖化は骨質(骨梁構造)劣化への関与が大きい
(骨密度は比較的安定)

糖尿病と慢性腎臓病によるものは、
生活習慣病関連骨粗鬆症として確立



骨質(骨梁構造)劣化の原因

酸化ストレス増大や糖化が進むことにより、骨組織内コラーゲン分子間に老化型の架橋(終末糖化産物: AGE_s)が増加することにあると考えられている

(骨粗鬆症の予防と治療ガイド)

「アンチ・フレイル」の ソリューションのご提案

- **ボンオリーブ**： オステオカルシン関与素材
- **プロテタイト[®]**： 骨密度＋骨質向上素材
- **アースライト**： V-D2高含有マッシュルームパウダー
- **WATTS'UP[®]**： ミトコンドリア活性)
- **Naxus[®]**： 酪酸生成菌アップ 腸管免疫
- **Microbiomex**： フラボバイオティクス 腸管免疫
- **エンドウマタンパク Pisane**： 筋肉アップ
- **ヘルスインガム**： 「噛むことと免疫力」

オリーブポリフェノール(オレウロペイン) による新素材 ボンオリーブ のご紹介

【すべての世代の骨の健康と
若さの維持のために】

ボンオリーブ

 **bonolive**

BONE HEALTH FROM OLIVE

機能性表示食品対応 SR実施済み



開発メーカー：BioActor社のご紹介

欧州の有力医療機関とのタイアップでユニーク素材を開発

- 2006 年設立
- 拠点：オランダ（マーストリヒト）
- Investors:



欧州の有力な医療機関（マーストリヒト大学メディカルセンター等）における『ヒト臨床試験』で効果が実証された ボタニカル抽出物・ファイトケミカル素材 をグローバルに提供しています。

BONOLIVE®とは・・・

- 100%スペイン産オリーブ葉からの抽出物
- 骨芽細胞の活性促進を臨床試験で確認

>>> そして >>>

- 「若返りホルモン」(NKH「人体」より) **オステオカルシン** 分泌活性に関与

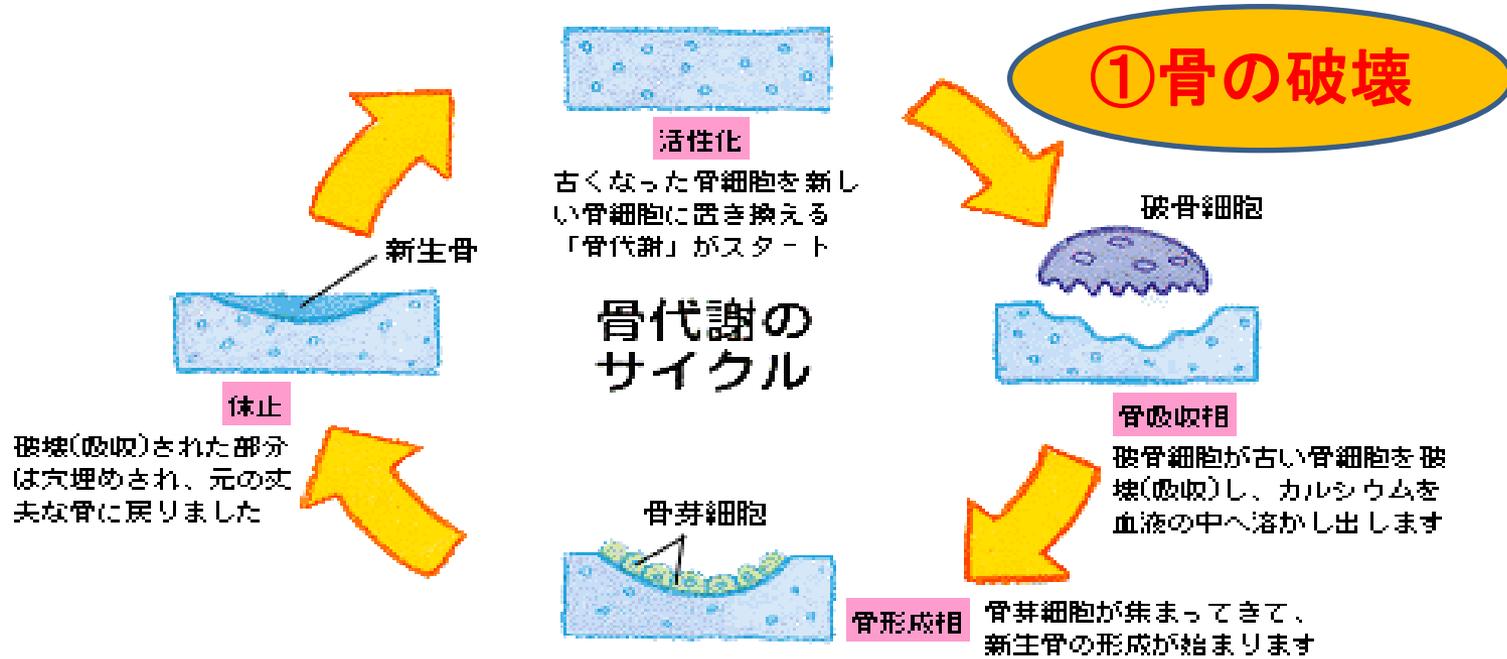


- 100%天然の組成物
(スペイン産オリーブ葉の抽出物)
- オレウロペイン (関与成分) 高含有
- ユニークな作用機序
- ヒト試験での効果確認
- SELF-AFFIRMED GRASS認証
- 国際特許取得 (US8138224, EP1617876)

BONOLIVE® の作用機序①

～骨の再構築(リモデリング)～

骨は『①破骨細胞による骨の破壊』と『②骨芽細胞による骨の形成』が、絶妙なバランスにより保たれており、常に新しく生まれ変わることにより、丈夫でしなやかな骨を保っている。



- 骨の原料の摂取不足(カルシウム、ミネラルなど)
- 老化により骨を形成するためのホルモン不足

骨を壊す量 > 骨を作る量

→骨量が徐々に減少し、骨がスカスカになっていく。

骨の健康は骨の破壊と形成のバランスを保つことが重要

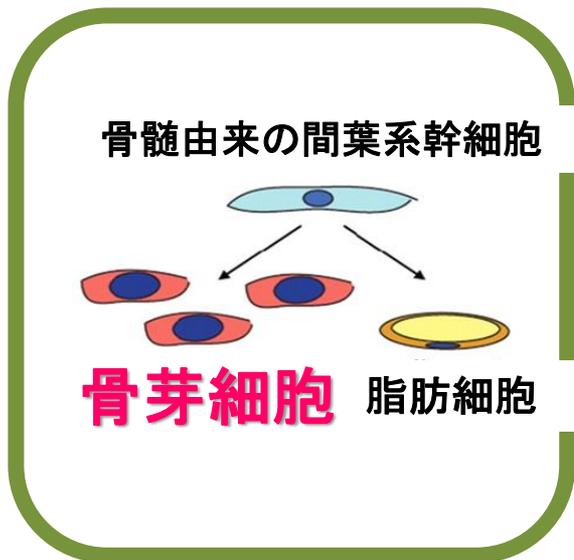
= 無断転載禁止 / BtoB向け資料 =



BONOLIVE® の作用機序②

骨の形成は、骨芽細胞によって行なわれます。

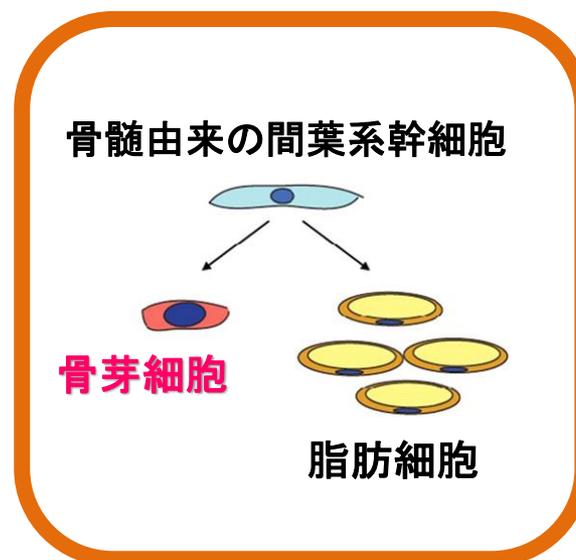
健康な状態



ストレス & 加齢
(骨芽細胞への分化が減少)



代謝バランスが崩れた状態




(骨芽細胞の活性化)

BONOLIVE® は骨芽細胞の活性を促進します

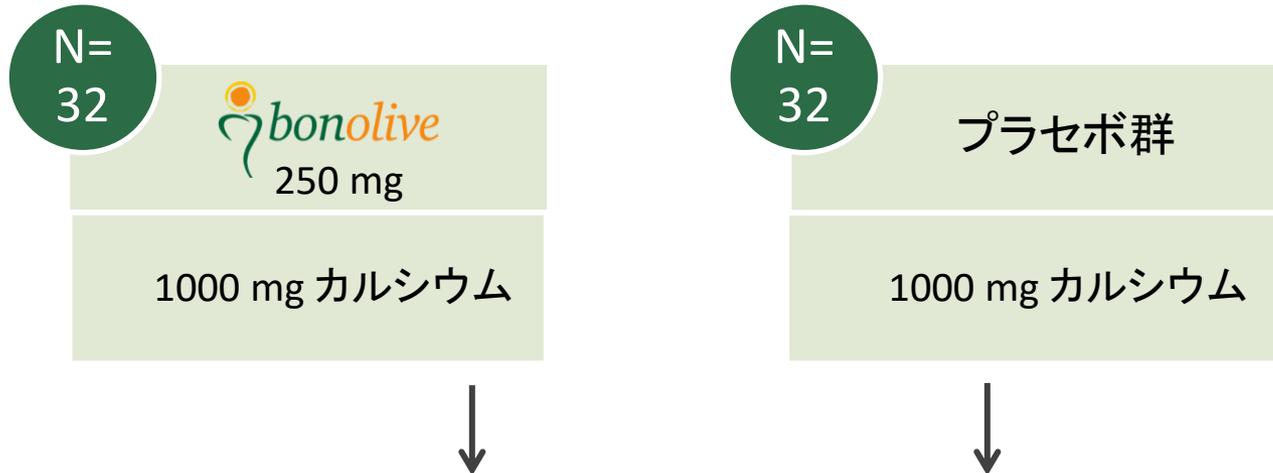
※*in vitro*実験で骨の吸収(破壊)の抑制も確認済み



臨床試験プロトコール

ランダム化二重盲検試験

(閉経後の女性64名、12ヶ月間)

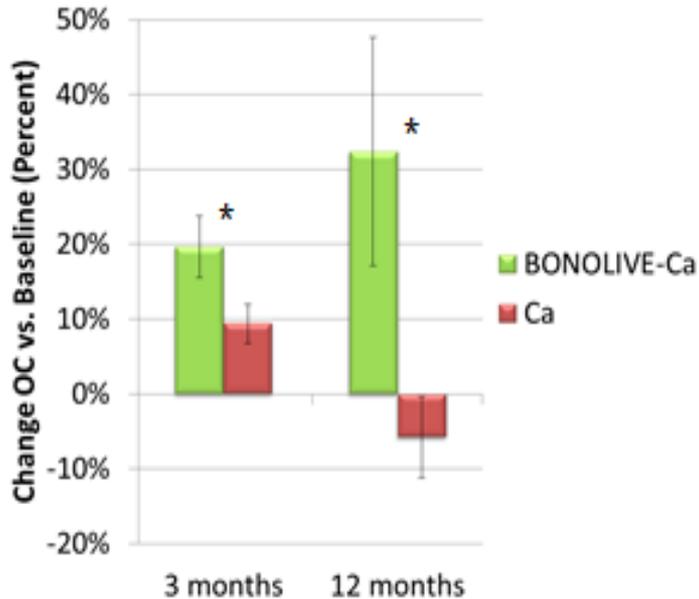


骨代謝（破壊・形成）マーカー、骨塩量(DEXA)、血中脂質マーカー等を測定



①骨形成マーカー 血中オステオカルシン の比較

※オステオカルシンは骨芽細胞から分泌されるため
骨形成のマーカーとして利用される。



<12カ月後>
 プラセボ群: 6%減少
 BONOLIVE摂取群: **32%増加**



骨形成活性を増加

②腰椎の骨密度比較 (DEXA SCANによる測定)

プラセボ群	1.9%減
BONOLIVE群	0.9%減



骨密度の減少抑制

BONOLIVE®の特長

高水溶性

- ・特殊な抽出法により高い水溶性を実現。
ドリンク製品などの用途にも向いています。

速やかな吸収と効果の持続性

- ・摂取後1時間以内に血中濃度は最高値に到達。
- ・オレウロペイン代謝物は24時間後も尿中から検出されます。





オレウロペイン

Olive Leaf Phenolics
i.e. Oleuropein
Human/ In vivo studies

Antioxidant activity

Anti-Inflammatory Effects

Hypocholesterolemic Effects

Cardio-protective Effects

Bone protecting effects

Joint Health

Glucose metabolism

Glucose absorption

抗酸化

抗炎症

コレステロール
低下

循環器系

骨

関節

糖代謝

糖吸収

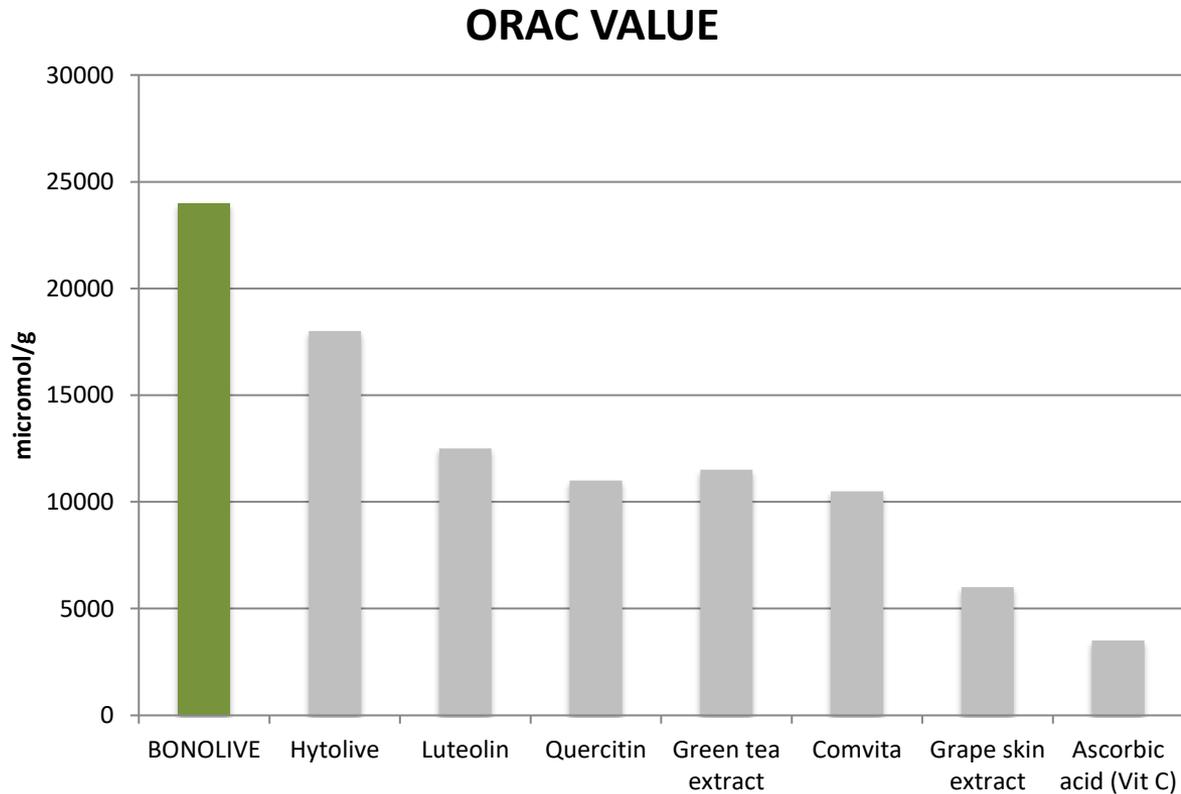
オレウロペインとは？

オリーブポリフェノール。

強力な抗酸化作用、コラーゲン生成補助作用。

抗炎症、抗菌、抗ウイルス、利尿、メラニン色素抑制 など

ボンオリーブの抗酸化能値



地中海諸国における骨粗鬆症の低発症

特集 脚光浴びるオリーブポリフェノール

地中海式食事イメージ

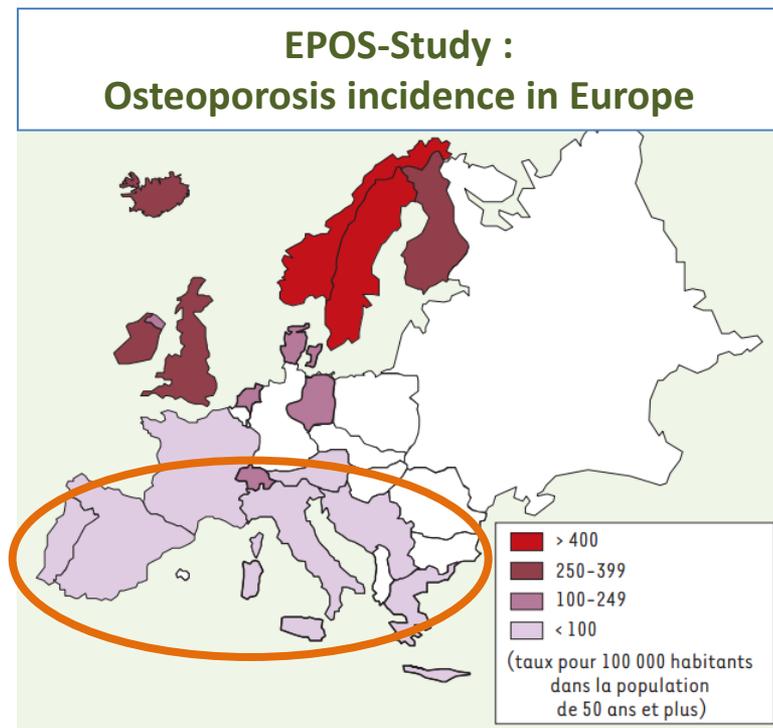
地中海式食事は、魚介類を中心とした野菜、オリーブオイル、野菜、法を普及。オリーブオイル、野菜、果物を中心とした豆類、魚介類などをワインと共に楽しむ地中海料理を基

市場動向

名脇役から主役の座へ

地中海式食事法が追い風に

オリーブ抽出物は、抗酸化活性や抗炎症作用、骨密度向上作用などに着目した抽出物や、ヒドロキシチロソール、オリゴチロソールの抽出物を多く含むオリーブ抽出物が国内市場を形成している。とりわけ、高齢者向けのケースが多く、これまで名脇役に留まっていた。ここ最近になってオリーブ抽出物が再び脚光を浴びるようになったのは、地中海式食事法の普及。オリーブオイル、野菜、果物を中心とした豆類、魚介類などをワインと共に楽しむ地中海料理を基



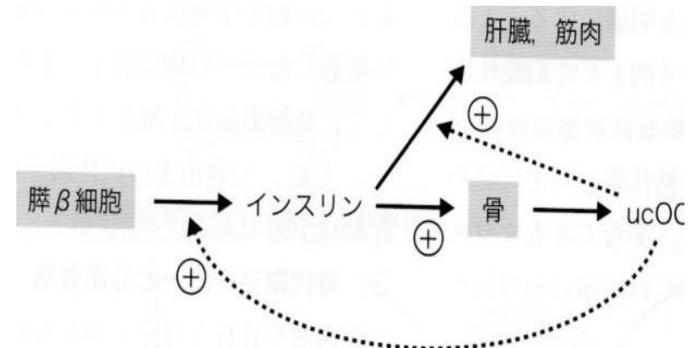
- 欧州食品安全機関(EFSA)による評価
オレウロペインを含むオリーブ食品がEFSAより初めて栄養・健康表示※の認定を得た(EFSA Journal 2011)。 ※「血中脂質の酸化ストレスからの保護に寄与」
- EPOS The European Prediction of Psychosis Studyによる報告
地中海沿岸諸国において、骨粗鬆症の発症率が低いことを報告。
オレウロペイン、オレイン酸、オレアノール酸、ヒドロキシチロソールなどの成分を含むオリーブは地中海沿岸で食品および民間薬メディカルハーブとして古来より摂取されてきた



オステオカルシン(OC)とは？

- オステオカルシンは、骨の非コラーゲン性蛋白質の約25%を占める**カルシウム結合蛋白質**。骨中に約0.4%存在し、血液中にも含まれる。
- OCは**成熟骨芽細胞**で産生され、分子内の3つのグルタミン酸残基が**ビタミンK**依存性の酵素によって、 γ -カルボキシグルタミン酸(Gla)へと変換された後、**ヒドロキシアパタイト**と結合する。
- 糖尿病患者では、血中のOCまたは低カルボキシル化OC(uOC)の濃度が低下。
- マウスにおいて、インスリンは骨量を増加させる一方で、uOCの骨からの分泌も促進している。uOCは膵 β 細胞に働きかけ、インスリンの分泌を促すとともに、脂肪細胞にアディポネクチンの産生も促し、肝臓や筋肉などの標的細胞のインスリン感受性を高めている

※ オステオカルシンは全身の
糖エネルギー代謝に関与



(出典) 実験医学: Vol.32, 1141(2014)



NHKスペシャル人体“骨”が出す！最高の若返り物質

<https://www.bilibili.com/video/av18170935/>

骨ホルモン＝「オステオカルシン」

メディアからの情報

NHKスペシャル

「人体」 神秘の巨大ネットワーク

骨が出す最高の若返り

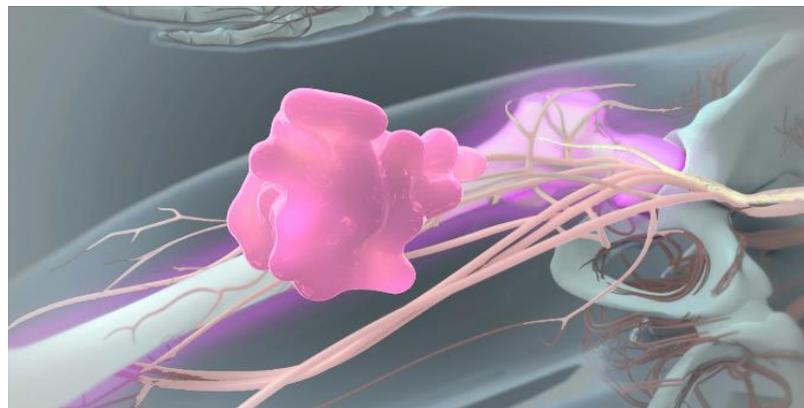
物質 2018年1月7日放映



アメリカ、コロンビア大学
ジェラルド・カーセンティ博士

『 骨なんて、単に体を支える棒っきれだと思っ
ていませんか？ところが、骨の中にはた
くさんの細胞がうごめき、なんと体全
体の“臓器を若くする”ための「特別
な物質」を出していることが、最新
の研究でわかってきました—— 』

骨からの“メッセージ物質”が記憶力・筋
力・生殖力などを若く保つ！



骨芽細胞が出す若さを生み出す“メ
ッセージ物質”「オステオカルシン」。

「若返り物質」 オステオカルシン

<記憶力>

脳の海馬を活性化するメッセージ伝達物質としてのオステオカルシンにより、記憶力の若さが維持される。

<生殖力>

男性ホルモン「テストステロン」分泌に関与。
精巣の活性化で精子の数にも元気にも影響。

<筋力>

筋肉のエネルギー効率を上げる。

その他、数多くの研究が進められている。

「若さをつかさどる門番」でもある、骨。
骨からのオステオカルシンの不足は、諸臓器の若さの維持を困難にするだけでなく、あたかも**生命のスイッチを切ってしまうかのように**諸臓器の老化を一気に進めてしまう。

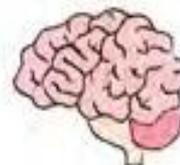
「大腿骨骨折で寝たきりになった人の20-25%が1年以内に死亡」

(出典: NHKスペシャル「人体」2018年 第三集)

「骨ホルモン」で臓器の働きが活性化!!

インスリンの分泌を促進し、血糖値を下げる。

すい臓



脳

神経細胞の結合を維持し、認知・記憶機能を改善。

「FGF23」というホルモンが腎機能を改善。

腎臓



心臓・血管

動脈硬化を防ぎ、心筋梗塞などを予防。

糖などの栄養吸収を促進。インクレチンを分泌

小腸



肝臓

肝細胞の代謝を高め、肝機能を向上。

コラーゲンがシワの改善を促す。

皮膚



精巣

男性ホルモンの分泌を増加。生殖能力を高める。

加齢時の筋力の衰えを防ぐ

筋肉



脂肪

脂肪を分解する

オステオカルシンの産生促進には・・・

九州大学名誉教授・福岡歯科大学客員教授
平田雅人先生のご研究

■ 骨への刺激 かかと落とし



■ BONOLIVEの摂取



<最新の研究>

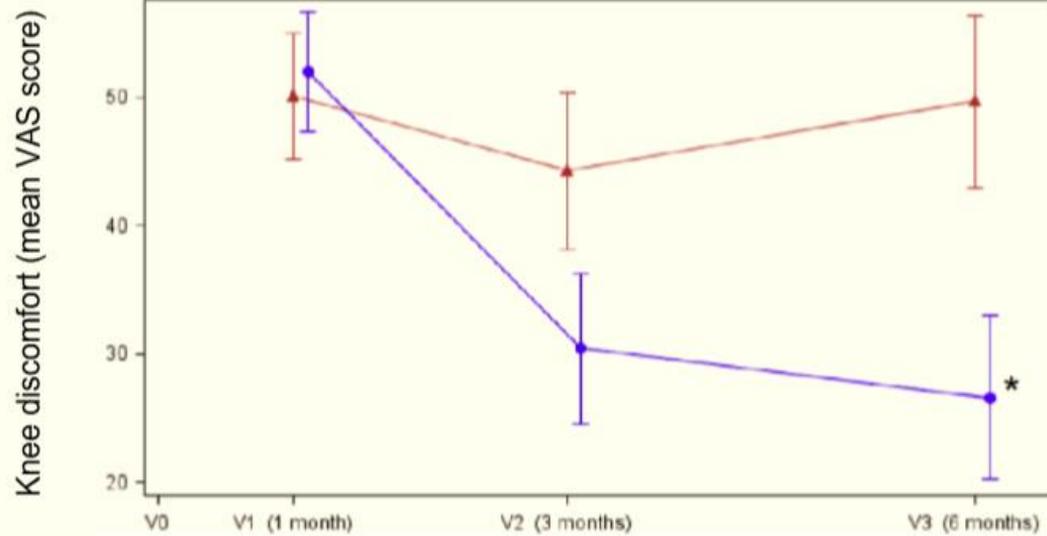
ボンオリブの膝・関節の炎症に関わる効果の検証

- プラセボ対照二重盲検比較試験は、計124名の被験者を2群に分け、膝の痛みや可動性などの解析を6か月間行なった。
- 被験者は、中程度の膝の痛み（VAS=40~75）のある55歳以上の男女を主とし、強い膝痛者などは除外した。
- 投与群へは125mgのBonolive® (=50mgオレウロペイン含有)を毎日2回6ヶ月間投与し、プラセボ群へはマルトデキストリンを投与した。
- 評価項目は、KOOS指数 (Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score: 膝外傷および変形性膝関節症転帰スコア) と血清中のColl2-1NO2 (II型コラーゲン特異的バイオマーカー) とした。
- 運動開始後の膝痛指標である VAS (Visual Analogue Scale) や OARSI (Outcome Measures in Rheumatology-Osteoarthritis Research Society 推奨のパフォーマンス指標である「30秒間椅子立ち上がりテスト」、「階段昇降テスト(8SCT)」、「40m歩行テスト」) に加え、血清中の炎症や骨・関節のリモデリングに関するバイオマーカーならびに 尿中オレウロペイン代謝物 濃度を比較した。



CLINICAL SCIENCE

RESULTS: Reduction in moderate joint discomfort



Results are significant in subjects with the highest discomfort ratings at baseline.

- Bonolive®
- ▲ Control

BONOLIVE® lowers discomfort associated with common walking, bending and straightening the knee!



NEW CLINICAL SCIENCE

In-vivo study on Knee Discomfort & Joint Health

A RANDOMIZED, PARALLEL GROUP, DOUBLE-BLINDED, 6-MONTH STUDY IN
COLLABORATION WITH NESTLE HEALTH SCIENCE
124 MALE & FEMALE MID AGED SUBJECTS WITH JOINT PAIN (>55 YRS)



Placebo

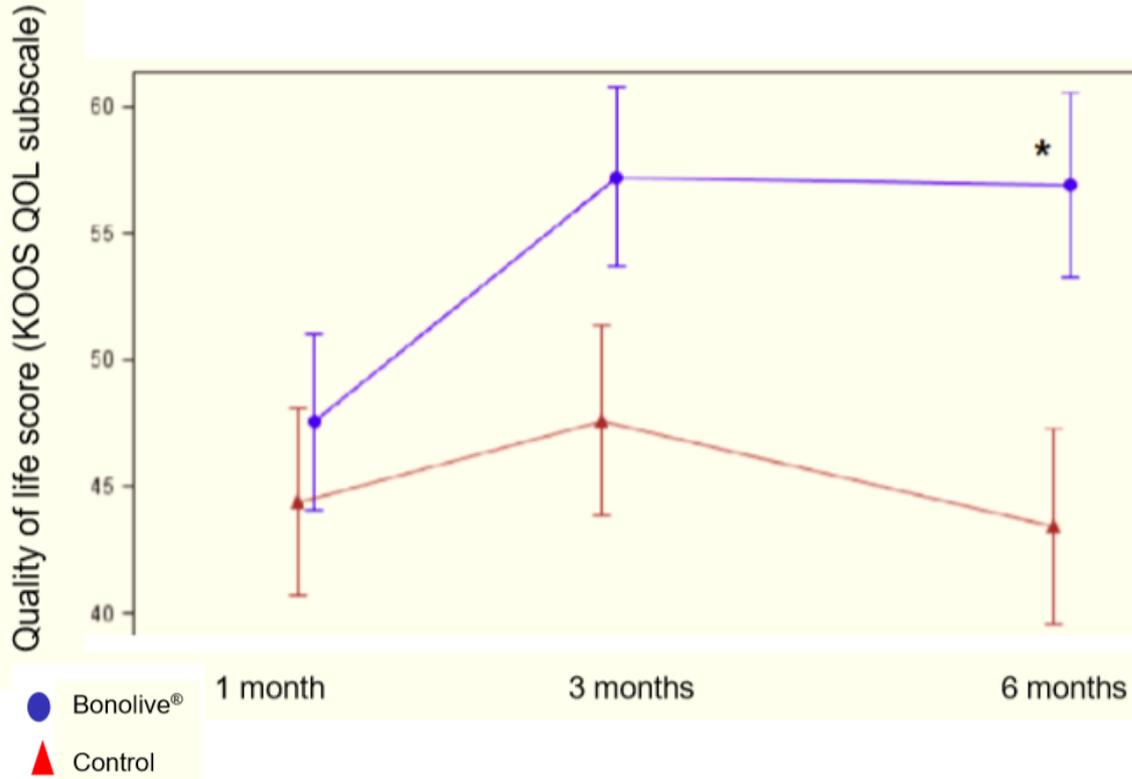


**Primary endpoint; Knee discomfort (mean VAS score)
& Quality of Life score (KOOS QOL)**



CLINICAL SCIENCE

RESULTS: Improvement in daily activity & quality of life



BONOLIVE® improves quality of life and ability to perform basic daily activities!

解析結果のまとめと考察

- 治験開始の時点で歩行時の痛みが強かった被験者グループを事後解析した結果、歩行時の痛みは、ボンオリーブ摂取群でプラセボ群と比較して顕著に低下した($p=0.03$)。

ボンオリーブ摂取群は、

歩行時の痛みに良好な寛容化が見られた。

- ボンオリーブは、膝関節痛を和らげ、関節痛のある人の可動性を高めるために利用できると考えられる。



MARKETING & FORMULATION

Wide range of positionings

**BONE
HEALTH**

**JOINT
HEALTH**

Bone Formation

Reduction of Knee
Discomfort

**Healthy Ageing &
Mobility**

プロテタイト®

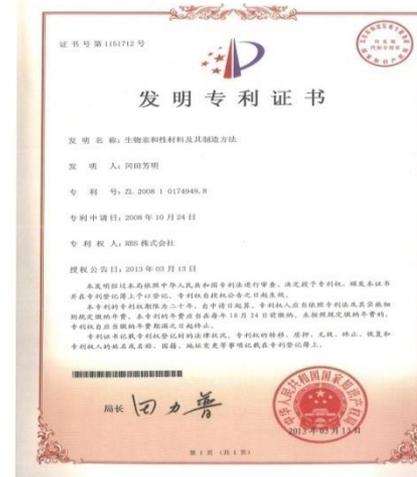
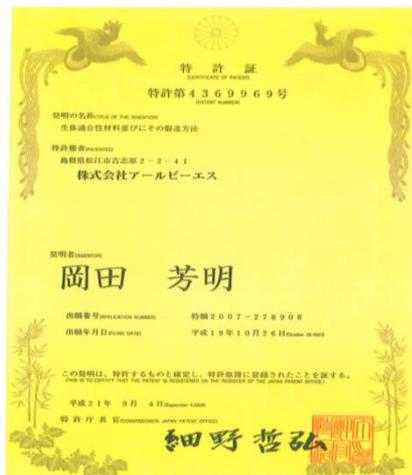
(骨密度・骨質を健康的に維持する特許素材) エビデンスと製品化のご紹介

- ・40歳代から自覚症状の無いまま徐々に始まっている運動器(骨・筋肉・関節)の障害は、骨粗鬆症・変形性腰椎症・変形性膝関節症の3疾患で患者数は約4,700万人にも及ぶ。
- ・なかでも骨粗鬆症患者は予備軍を含めると2,000万人。
- ・骨粗鬆症は、「歩行困難や骨折寝たきり」になってしまい、身体の老化が急激に進んでQOL(生活上の機能・満足感)や、ADL(日常の生活動作)を著しく低下。
- ・医療費の増大を招く要因となることから、社会問題ともなっている。
- ・骨粗鬆症は、未病段階から事前の予防が重要であり、介護を必要としない「健康寿命」を伸ばすことが大切。(骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン2011)

プロテタイトの特許と査読付き論文

「骨密度と骨質」の双方に作用する新規素材として、

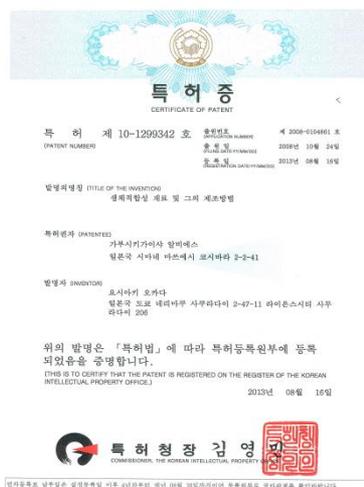
物質特許と製法特許を取得(日本・アメリカ・中国・台湾・韓国)



学会誌

「OralRadiol」

論文名; Inhibitory effect of collagen-mineral complex on deterioration of bone mass and bone quality in ovariectomized mice



= 無断転載禁止 / BtoB向け資料 =

プロテタイト (コラーゲン含有ミネラル複合体) とは？

魚養殖場(タイ サムサットコン)



鯉



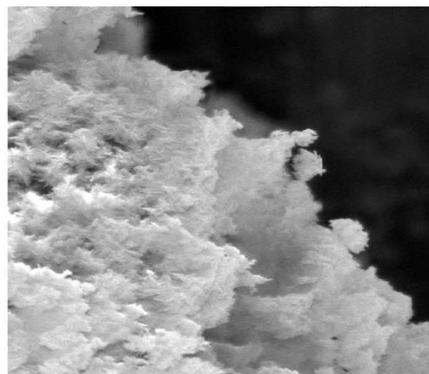
鱗



プロテタイト



プロテタイト
(2万倍画像)



走査電子
顕微鏡画像



プロテタイト配合の
機能性商品

魚鱗から抽出精製したミネラル成分に、同じ魚鱗から抽出精製したI型コラーゲンが沈着結合(プロテタイト)

プロテタイトの成分

プロテタイト製品規格					
項目	規格値	試験方法	項目	規格値	試験方法
水分	10%以下	常圧加熱乾燥法	PH	4.5~7.5	PHメーター(10%懸濁液)
タンパク質	18%以上	ケルダール法	重金属(Pb)	20ppm以下	硫化ナトリウム比色法
リン	10%以上	ICP発光分析法	ヒ素(As ₂ O ₃ として)	2ppm以下	食品添加物公定書一般試験法
カルシウム	25%以上	ICP発光分析法	一般生菌数	3,000個/g以下	標準寒天平板培養法
マグネシウム	0.2%以上	ICP発光分析法	大腸菌群	陰性	BGLB培養法
ナトリウム	1.2%以下	原子吸光光度法			

《プロテタイトの成分分析値》

・I型コラーゲン 20 %

・カルシウム 28 %

・リン 14 %

・マグネシウム 0.7%

・ナトリウム 0.8%

・水分 2.0%



アパタイト (HAp) 構造の組成物 70%
(※Ca・HAp換算係数:2.5067)

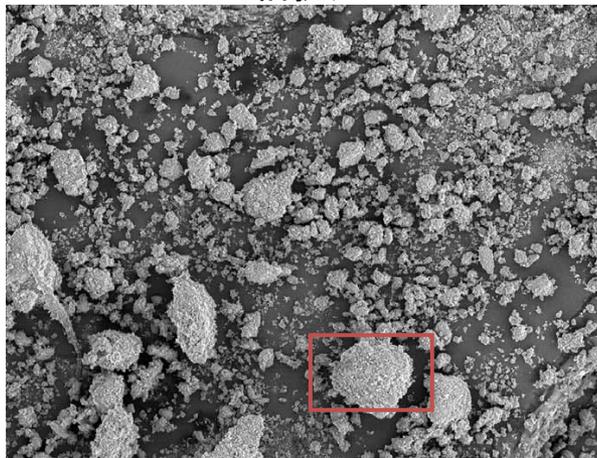
※ Ca・アパタイト (HAp) 換算係数 : 2.5067

$$\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH} / (5 \times \text{Ca}) = 502.311426 / (5 \times 40.078) = \underline{2.506669125}$$

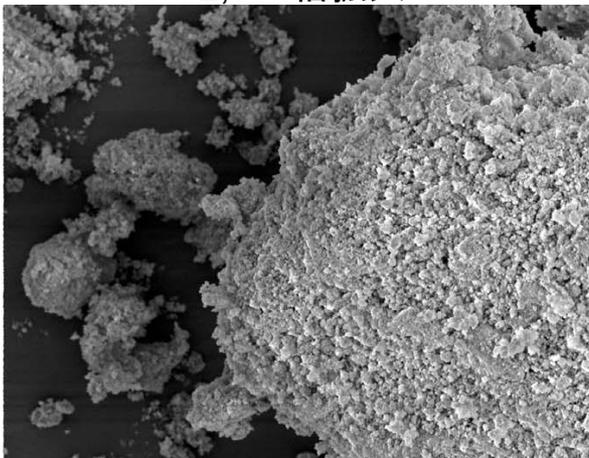
プロテタイト (コラーゲン含有ミネラル複合体)

走査電子顕微鏡画像

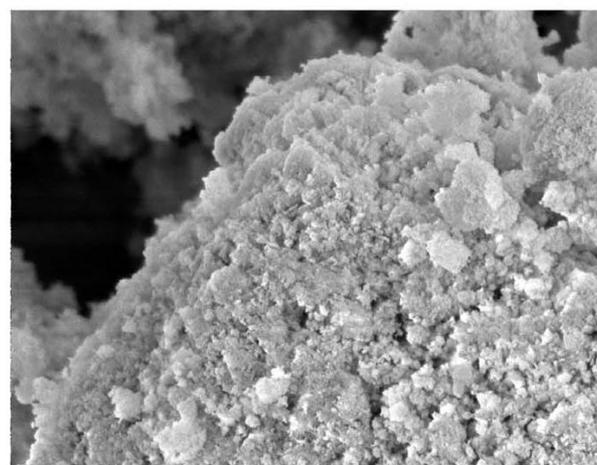
270倍拡大



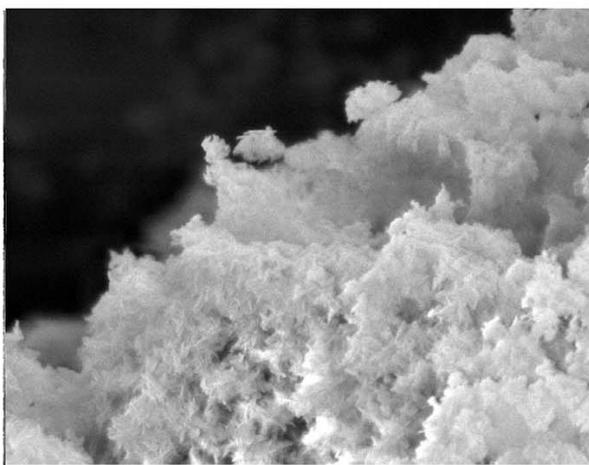
2,000倍拡大



2万倍のナノ画像で見る
プロテタイトは雲か綿花
のようであり、その表面
には人の骨組織に似た
構造が写し出されている。



10,000倍拡大

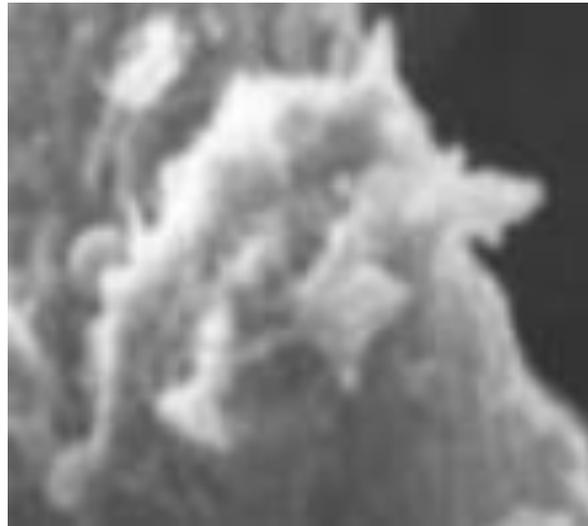
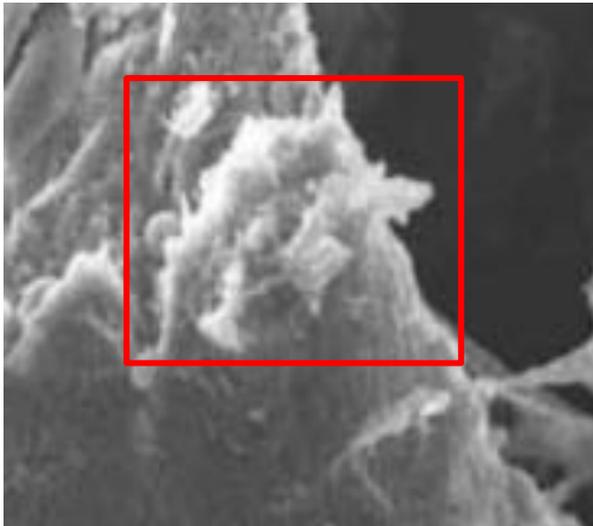
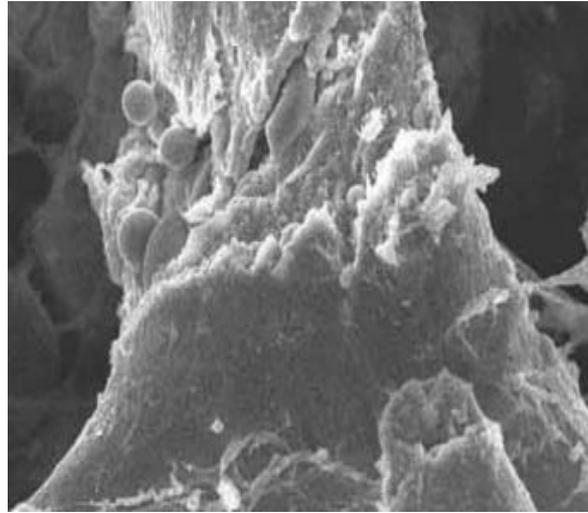
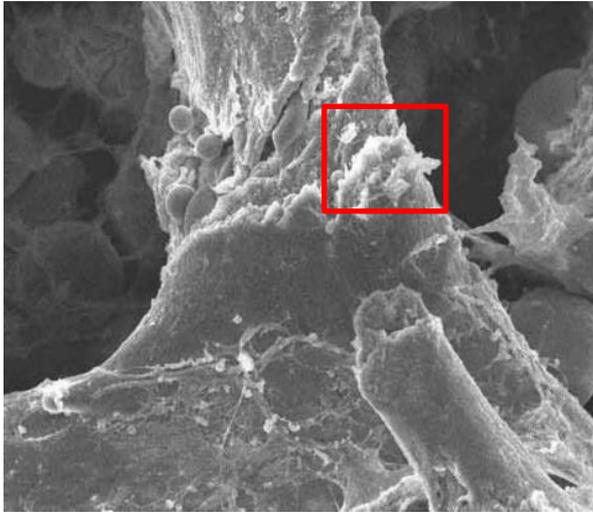


20,000倍拡大



人の骨組織画像(海綿骨)

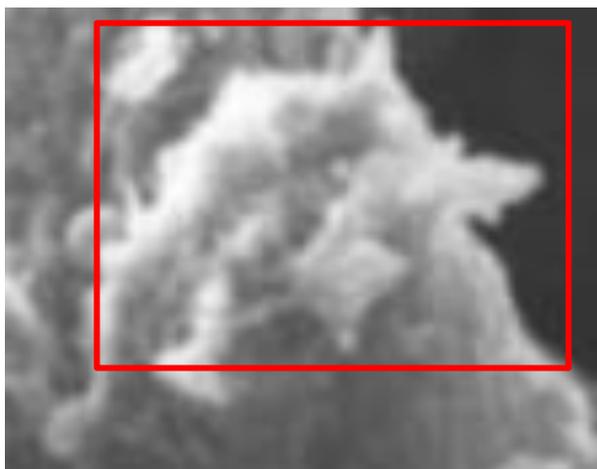
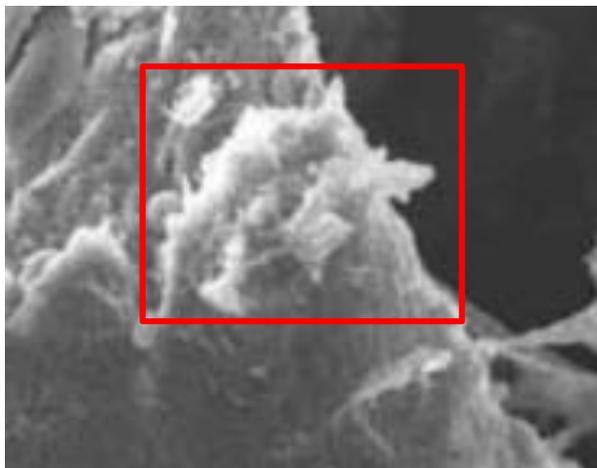
走査電子顕微鏡画像



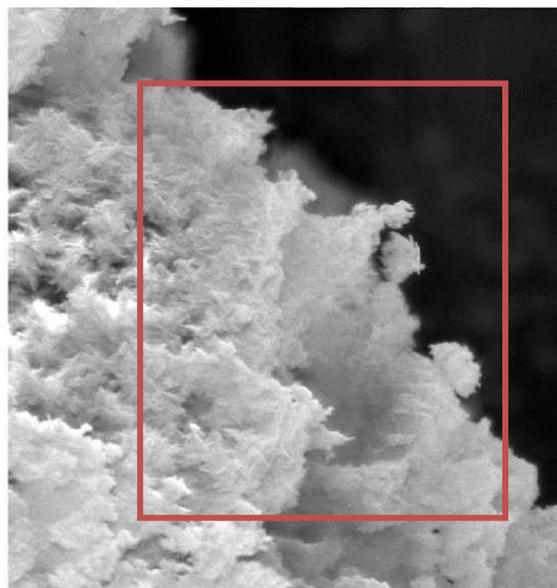
骨折したヒトの骨組織
(海面骨)を電子顕微鏡
で見たナノ画像です。

人の骨組織とプロテタイトのナノ画像

人の骨組織画像



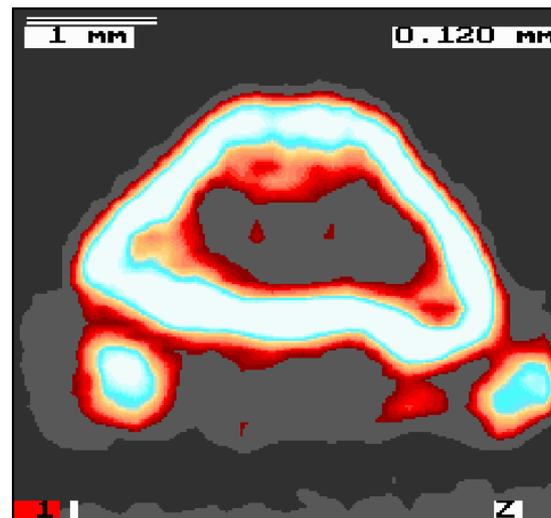
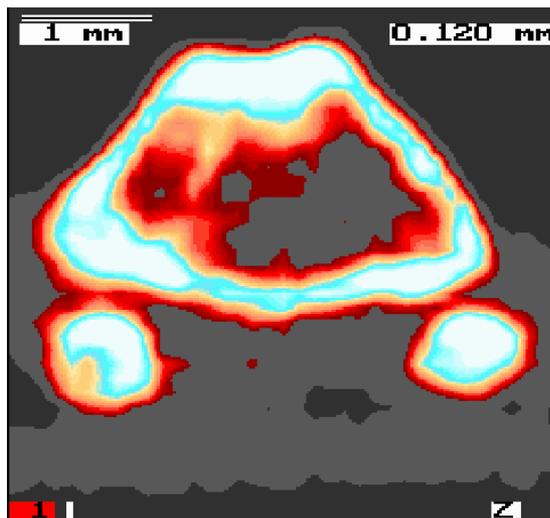
プロテタイト画像



骨折部位から見えるヒトの骨組織画像(赤ワケ)と、2万倍画像で見るプロテタイト表面のナノ画像(赤ワケ)とが似ていることを視覚的に確認することができます。

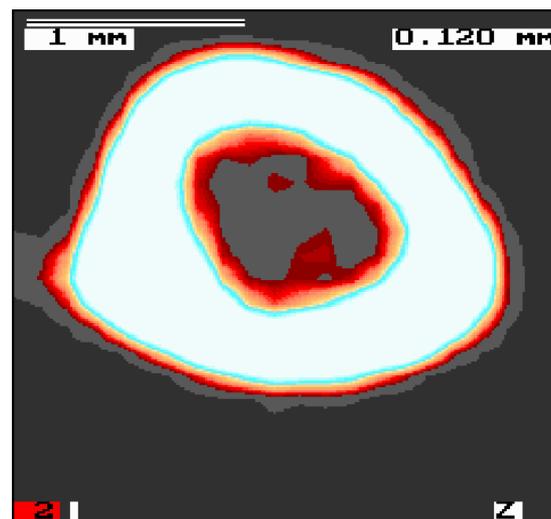
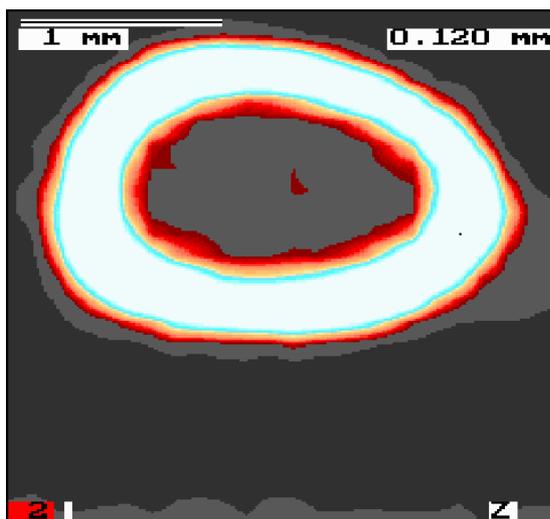
大腿骨骨密度のpQCT画像

遠位骨端部(A)



骨幹部(B)

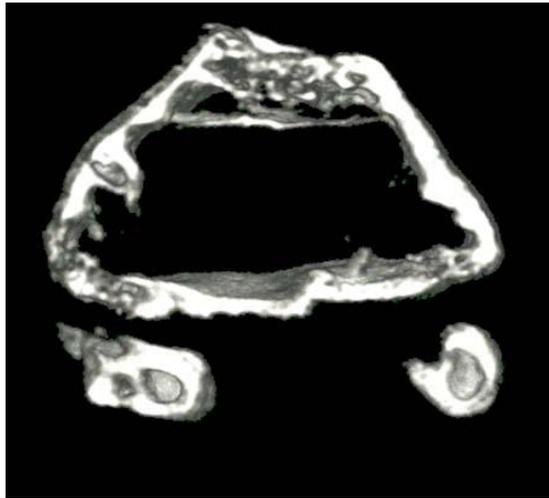
OVX Control



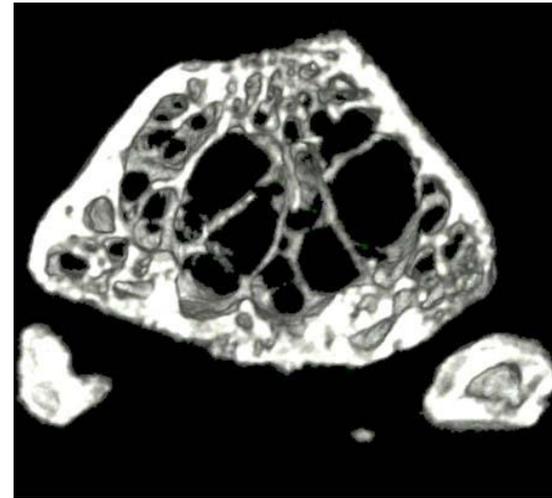
(Fig.1)

= 無断転載禁止 / BtoB向け資料 =

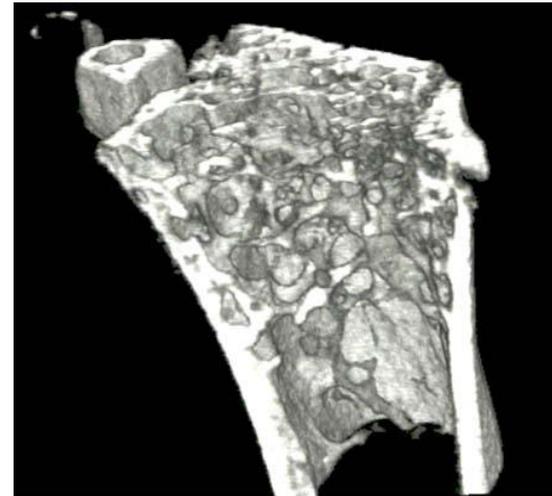
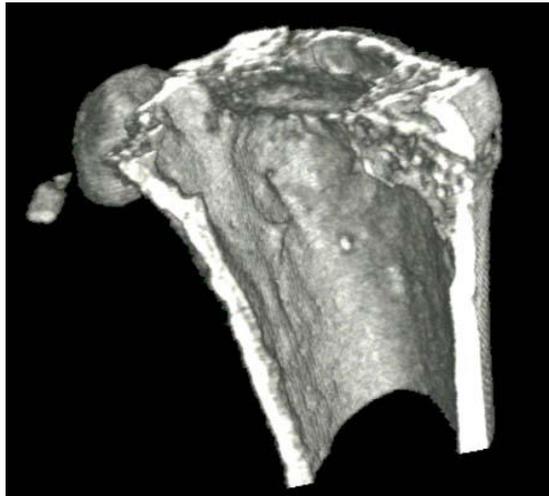
骨質（骨梁構造）の3次元構築画像



OVX Control



プロテタイト摂取2ヶ月後



(Fig.2)

= 無断転載禁止 / BtoB向け資料 =

臨床試験プロトコル

試験実施：神奈川歯科大学付属病院 骨粗鬆症外来 放射線科

被験者
・48歳から74歳の女性 30名(平均年齢58.4±9.5歳)
・カルシウムを基本素材としたサプリメント摂取の未経験者
期間：1年間 摂取量：プロテタイト1.68g/day

・研究試験計画の説明と、参加の同意書を作成
・インフォームド・コンセントの取得

プロテタイト摂取前に基準となる被験者の診療情報を収集し、1年間にわたるプロテタイト摂取を開始

プロテタイト摂取中及び摂取終了後にも被験者の診療情報を収集し、骨密度及び骨梁構造改善効果の判定

プロテタイト摂取開始



1年



プロテタイト摂取終了

6ヶ月

3ヶ月

検査1回目

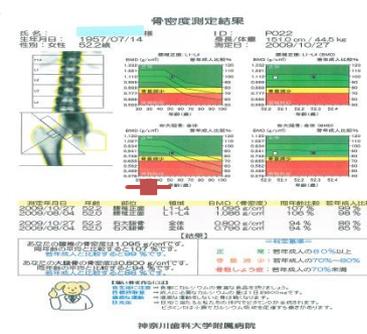
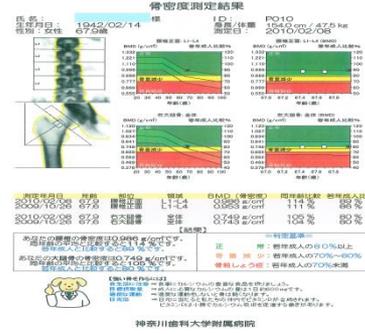
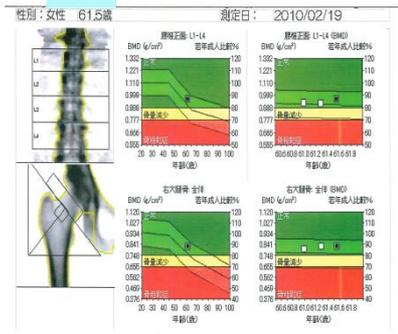
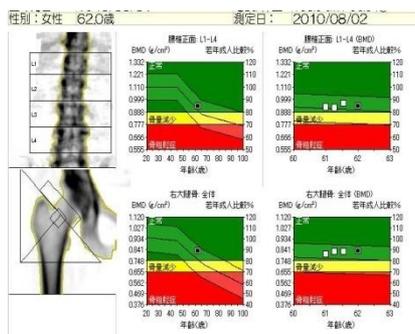
検査2回目

検査3回目

検査4回目

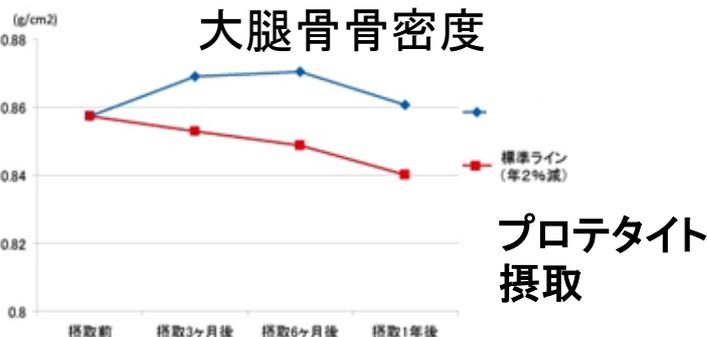
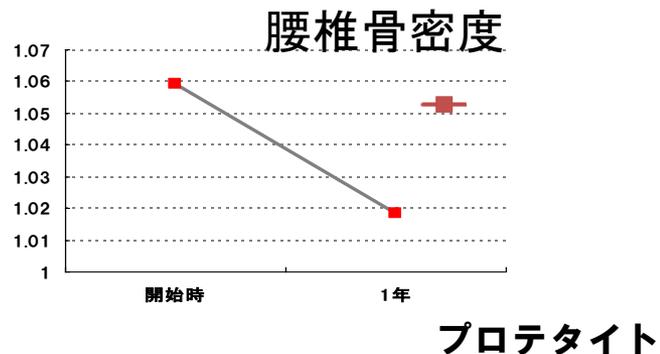
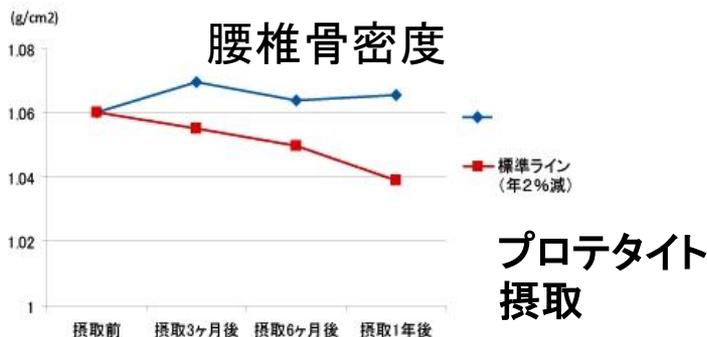
= 無断転載禁止 / BtoB向け資料 =

被験者30名 (48~74歳) の骨密度平均値推移グラフ



プロテタイト摂取による被験者30名の骨密度平均値推移グラフ

プロテタイト非摂取者6名の骨密度平均値推移グラフ

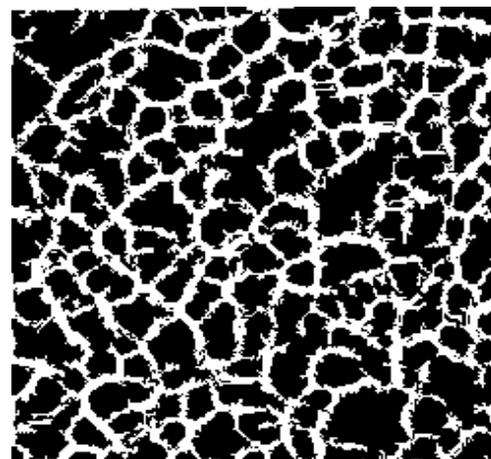


プロテタイト非摂取

神奈川歯科大学
大学付属病院
骨粗鬆症外来
放射線科

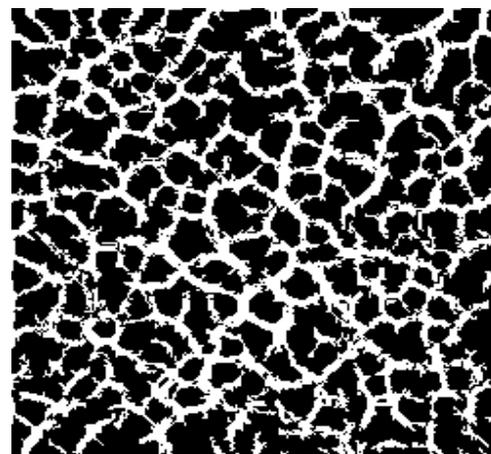
骨質(骨梁構造)臨床試験画像

大腿骨内部構造画像



プロテタイト 撮取前

骨梁の断絶箇所がところどころに見られ、梁の数が減少している様子を視覚的に確認することができます。



プロテタイト 撮取1年後

骨梁の断絶箇所が減少し梁が密になっており骨梁構造の改善されている様子を視覚的に確認することができます。

臨床試験結果

【結論】

＝骨密度が激減する年代の48～74歳の
女性30名を対象にした臨床試験の結果＝

- ・プロテタイトは、加齢による骨密度の減少を抑制し予防効果のあることが認められた。
- ・プロテタイトは、骨質においても骨梁構造の劣化を抑制し改善効果のあることが認められた。
- ・被験者には副作用が認められず臨床的にも安全性が実証された。



健康な骨(強くてしなやか)

(強さ)

(しなやかさ)

骨強度 = 骨密度 + 骨質

70%の割合で関与

30%の割合で関与

次世代の新規素材「プロテタイト」は
骨密度・骨質の両方に作用

プロテタイト配合製品例 「海のエール」



切り口
チャック

商品名	品名	原価コード	販売形態	デザイン
株式会社 三浦	海のエール チャック付スタンダードパック	119914	雑井	高橋
サイズ(mm)	丁幅 50mm 厚さ 2-140(5mm) 底面幅 70mm		単位	AI
100×180×28 横1丁	5缶 チャック型 底5/横5	ベース	—	新版
				CC21
				大平



K C M Y B



アルミ 底材

※この印刷色見本は
印刷機で印刷したものです。



転用禁止
水戸製菓株式会社

1503

※当該デザイン若しくは標下を作成するにあたり、貴社から立許を得た原稿及び印刷物が第三者の権利を侵害している場合当該デザインは一切の責任を負いません。「印」ご同様の表示、この商標を複製したくないものと取り扱っていただきますので、併せてご留意いただきますようお願いいたします。

----- 点線は目安です

製品OEMケースでの「アフターサービス」

(1) 骨量計測機の貸し出し

超音波骨量測定装置「ビーナス」(日本光電)



製品OEMケースでの「アフターサービス」 (2)アカデミア、クリニックのご監修ご紹介

平田雅人先生（九州大学名誉教授）

宝田恭子先生（日本アンチエイジング歯科学会監事）

関口由紀先生（女性医療クリニックLUNAグループ理事長）

香西雄介先生（神奈川歯科大学教授）

伊藤明子先生（東京大学小児科・赤坂ファミリークリニック院長）

骨健康関連

- ・ オステオカルシン:

NHKスペシャル「人体」:

<https://www.bilibili.com/video/av18170935/>

九州大学名誉教授 平田雅人先生ご講演:

<https://www.youtube.com/watch?v=8ywQA1KRzTo&feature=youtu.be>

- ・ **ボンオリーブ**:



- ・ **プロテタイト**:



シナジー素材のヒント

- **UC-II[®]** 非変性II型コラーゲン: 関節ケア
輸入販売社: 株式会社龍泉堂
- **HMB Care[®]** 筋肉増強ケア
製造発売元: 小林香料株式会社
- **EARTHLIGHT[®]** ビタミンD高含有マッシュルームパウダー
天然由来ビタミンD高含有 (製法特許)

～フレイル対応（運動系）
素材・製品企画のご紹介～



BRAINBERRY[®]

WATTS'UP[®]

CBC株式会社



BRAINBERRY®

ブレインベリー

～ 【眼—脳—指先リンク】のリフレッシュ素材 ～

e-スポーツに！ アスリートに！

<< ブレインベリーの特長 >>

- ☆ 脳機能への関与がヒト臨床試験(二重盲検試験)で証明された、世界で初めてのアロニア由来エキス。
- ☆ アロニア固有アントシアニン高含有 (総AC=23-25%で規格化)
- ☆ < Brain Fitness (脳のフィットネス)を実現 >
 - ・視覚を通じた脳からの正確な運動コントロール = 動作性
 - ・ミスの少ない正確かつ迅速なアクション = 集中力
 - ・不透明・混乱・疲労状態下での素早い状況判断 = 判断力
- ☆ 65 ~ 130mg/日の低摂取量
- ☆ 高い水溶性

Aronia berry the new Superfruit from the Baltics



アロニア(Aronia)とは:

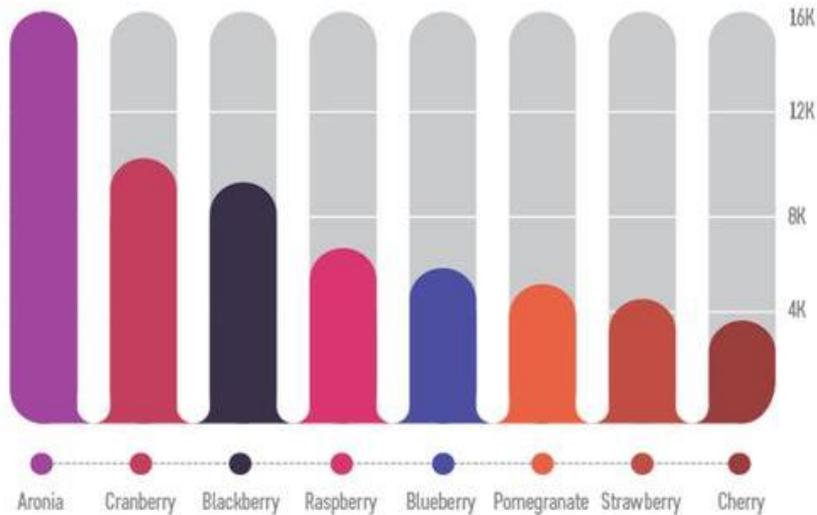
- 北米原産の多年生植物
- 極寒の気候の中で数十年間を生き抜くためにその小さな実はポリフェノールを高含有
- ヨーロッパでは古くから万能健康フルーツ、「ナチュラル・メディスン」として珍重
- アントシアニンが他のベリー系フルーツと比較して高含有。とりわけ、アロニア由来の固有の「シアニジン-3-ガラクトシド」が65%と高含有

📖📖📖 脳機能改善への関与が研究された . . .

Aronia the 'Superberry'

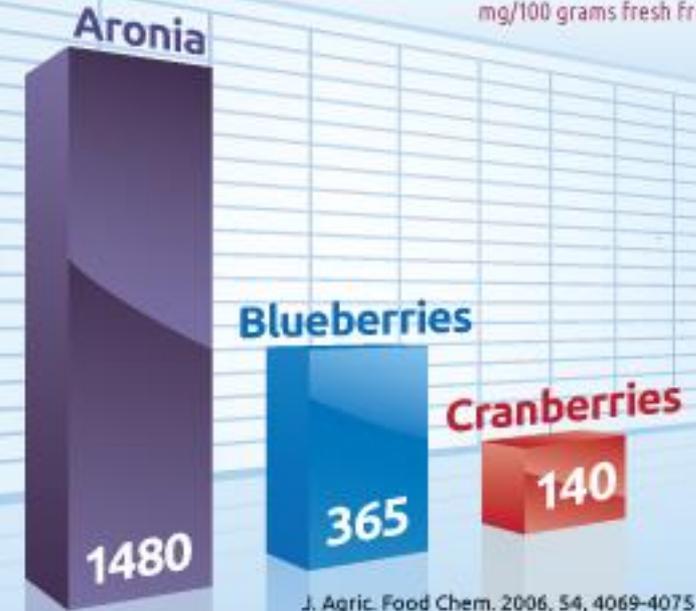
ORAC Berry Comparison of Fresh Berries

(ORAC values from USDA comparison are based upon 100g of fresh berries)



Anthocyanin Glycosides

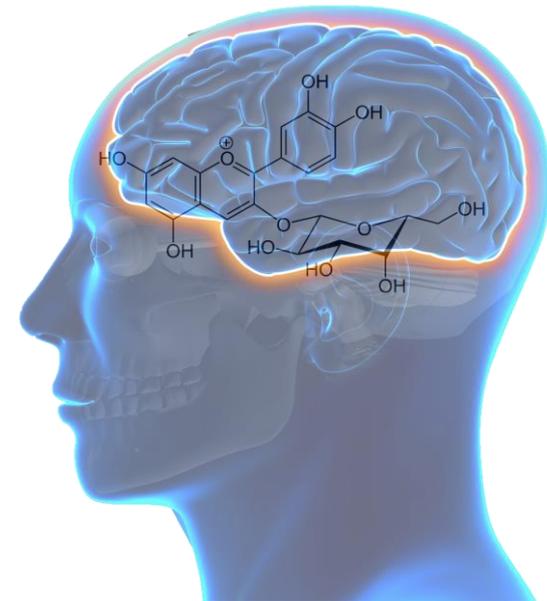
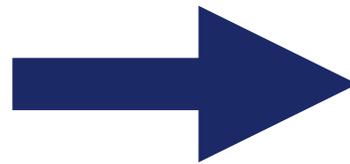
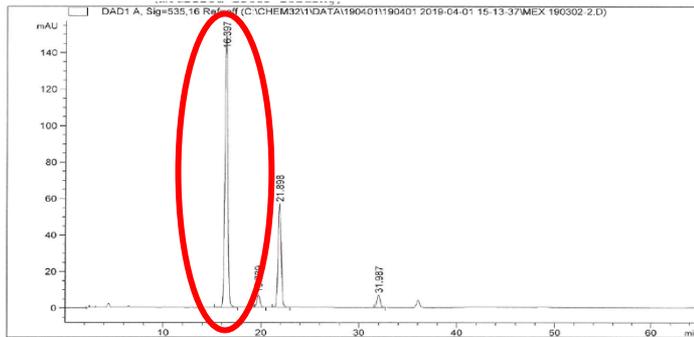
mg/100 grams fresh fruit



J. Agric. Food Chem. 2006, 54, 4069-4075
Concentrations of Anthocyanins in Common Foods in the United States

BRAINBERRY® BEYOND ANTHOCYANINS

シアニジン-3-ガラクトシド



アロニア由来のアントシアニン「シアニジン-3-ガラクトシド」:

- 血液脳関門を超えている可能性の発見
- 脳血管血流の改善
- 脳神経と伝達物質の活性化

脳血流改善、血液脳関門透過に関する有力なin-vitroデータ

J Food Biochem. 2016 August ; 40(4): 404–410. doi:10.1111/jfbc.12226.

Effects of a natural extract of *Aronia Melanocarpa* berry on endothelial cell nitric oxide production

Claudia Elena Varela¹, Emilie Fromentin², Marc Roller³, Francisco Villarreal¹, and Israel Ramirez-Sanchez^{1,4}

¹School of Medicine, University of California San Diego, La Jolla, CA,U.S.A

Evid Based Compl

Published online 20

Cognitive-Enhancing Effect of *Aronia melanocarpa* Extract against Memory Impairment Induced by Scopolamine in Mice

[Hyeon Yong Lee](#), ¹ [Jin Bae Weon](#), ² [Youn Sik Jung](#), ² [Nam Young Kim](#), ² [Myong Ki Kim](#), ¹ and [Choong Je Ma](#) ^{2, 3, *}

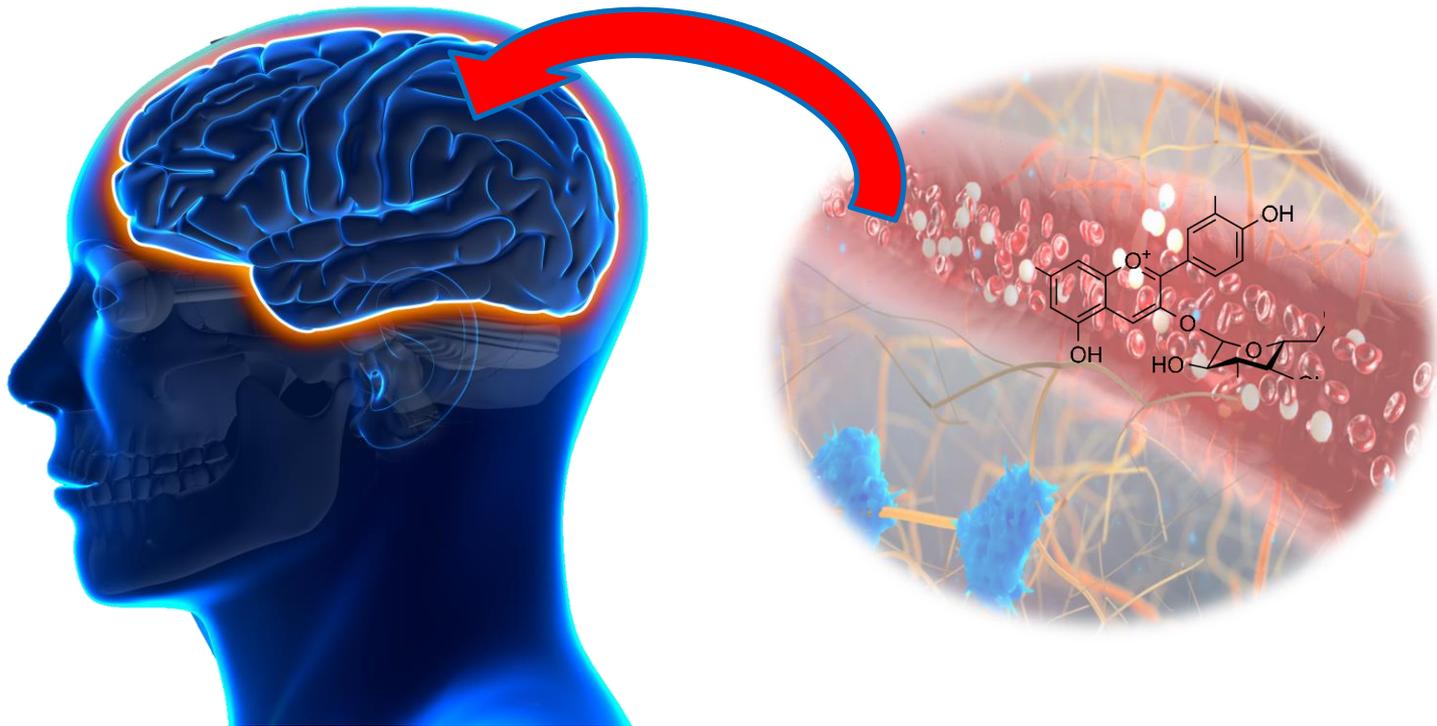
¹Department of Food Science and Engineering, Seowon University, Cheongju 361-742, Republic of Korea

²Department of Medical Biomaterials Engineering, College of Biomedical Science, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Republic of Korea

³Institute of Bioscience and Biotechnology, Kangwon National University, Chuncheon 200-701, Republic of Korea

作用機序

神経保護作用 と 抗酸化効果



シアニン-3-ガラクトシドが血液脳関門”BBB”を透過

神経線維の密度に影響 酸化ストレスや炎症からの保護

CLINICAL STUDY

アロニアの脳機能関与に関する最初のヒト臨床試験



Test Center;
Maastricht University
Medical Center

Principal Investigator;
Prof. Jogchum Plat
Maastricht University
Dean NUTRIM

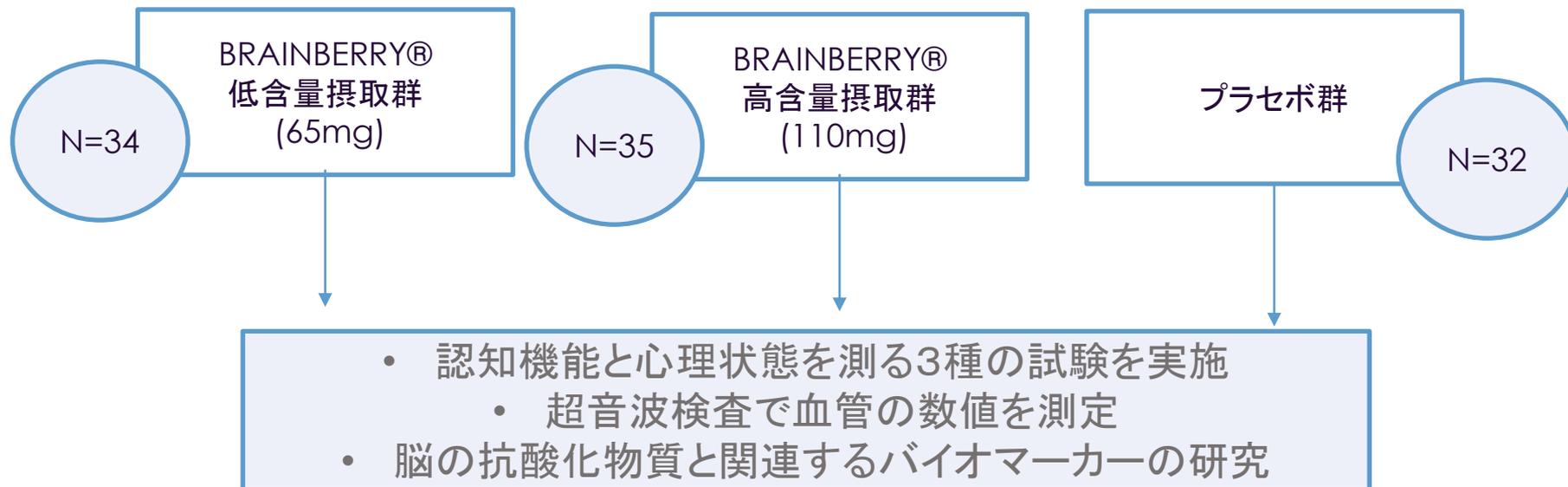


CLINICAL STUDY

First Clinical Study with Aronia for Cognitive Performance

102名の健常者による12週間の プラセボ対象二重盲検 並行群間比較試験

Principal Investigator; Prof. Jogchum Plat Maastricht University, Dean NUTRIM





Focus, Concentration.....

CLINICAL STUDY Concentration Test



“Accuracy Concentration Test (正確さの測定による集中力のテスト)

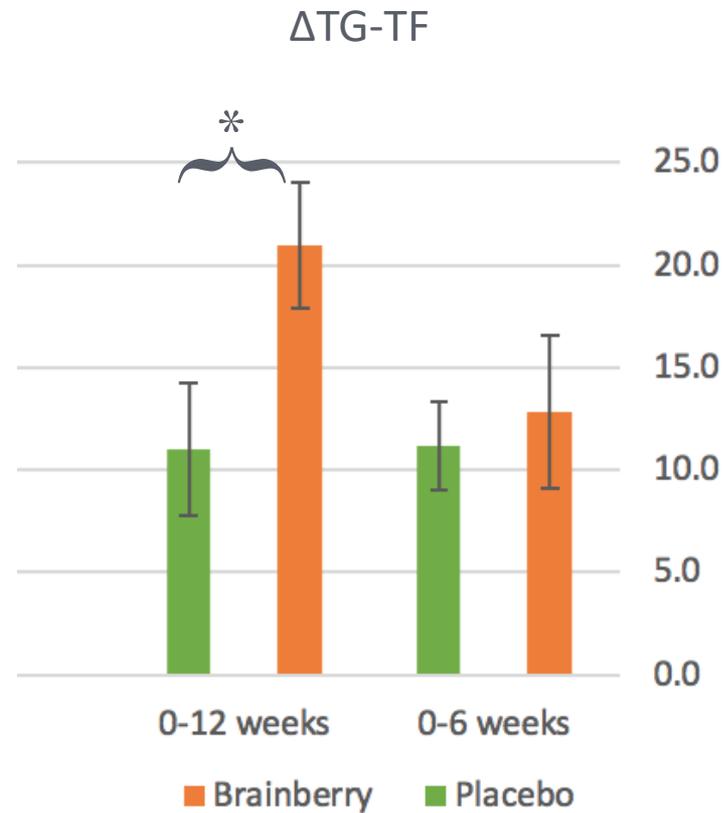
- 制限時間: 3分間

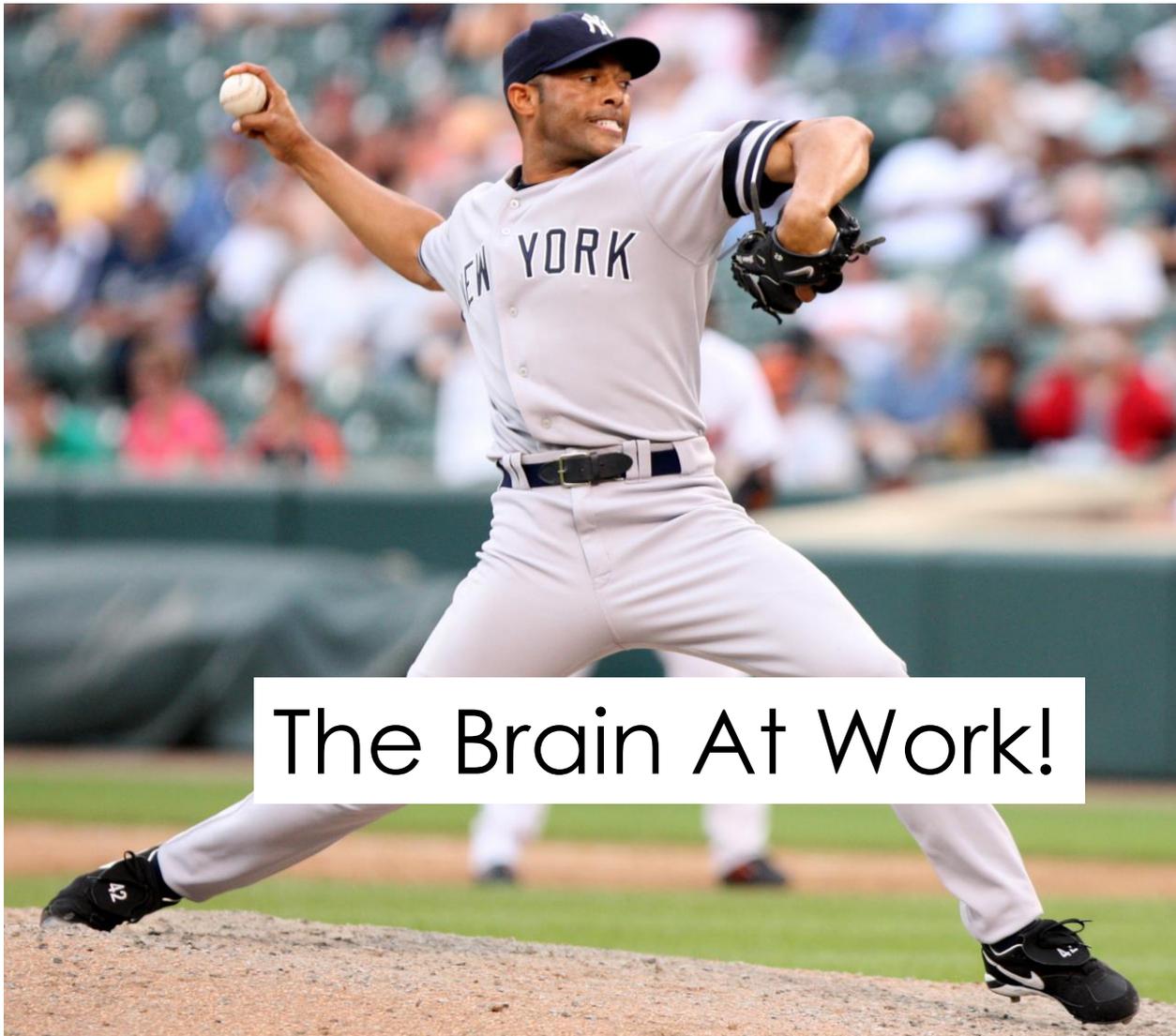


RESULTS

Accuracy/Concentration Test

12週間後に
+43%の改善率





The Brain At Work!



視覚情報と末端運動部の連携

CLINICAL STUDY

Eye-Hand Coordination 動作性の試験

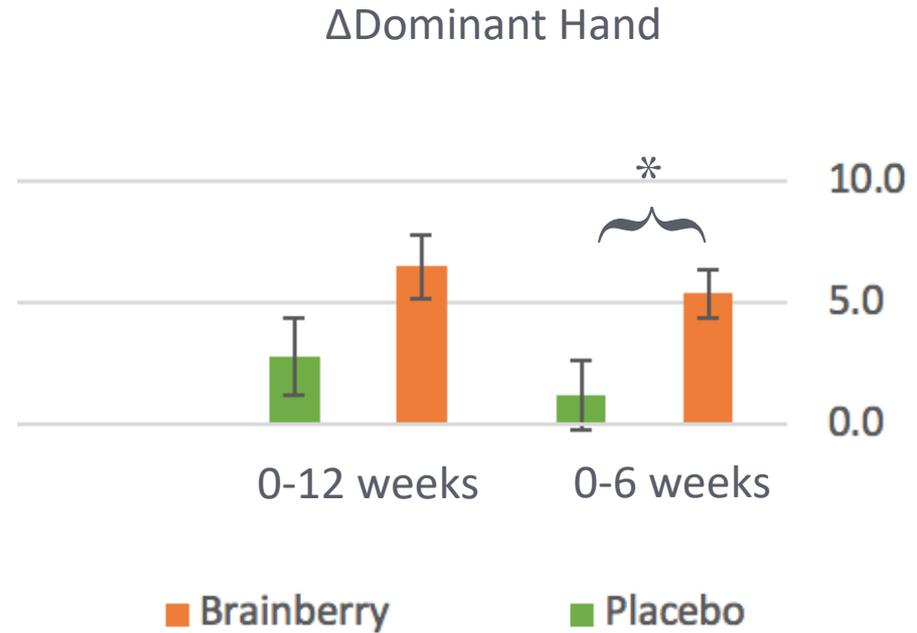
PSYCHOMOTOR CONTROL: Grooved Pegboard Test



RESULTS

Grooved Pegboard Test

12週間後の
+6.9%の改善

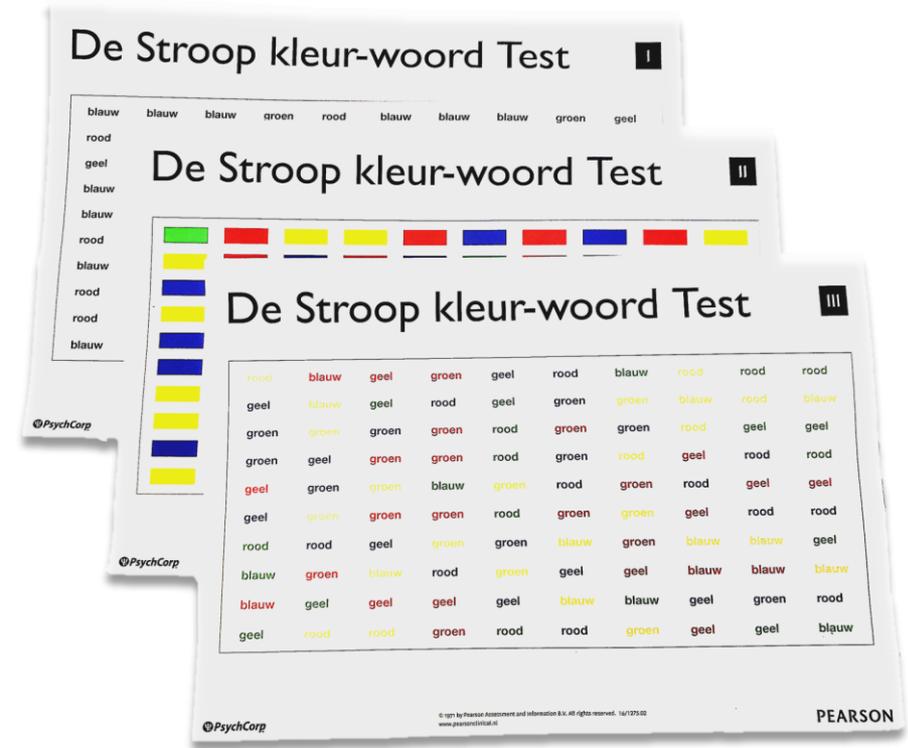


CLINICAL STUDY

Cognitive Test Battery



COGNITIVE FLEXIBILITY: Stroop Test



Golden, C. J. (1978). The Stroop Color and Word Test: A manual for clinical and experimental uses. Chicago, IL: Stoelting.

STROOP TEST 1頁目(そのままぜんぶ読んでください)

RED BLUE BLACK YELLOW GREEN RED BLUE BLACK YELLOW BLUE

BLUE RED GREEN YELLOW BLACK YELLOW BLACK YELLOW YELLOW

YELLOW RED BLUE YELLOW RED BLUE GREEN BLUE BLACK YELLOW

GREEN RED BLUE BLACK YELOW BLACK RED BLUE YELLOW BLUE

RED BLUE BLACK GREEN YELLOW BLACK RED BLUE RED YELLOW

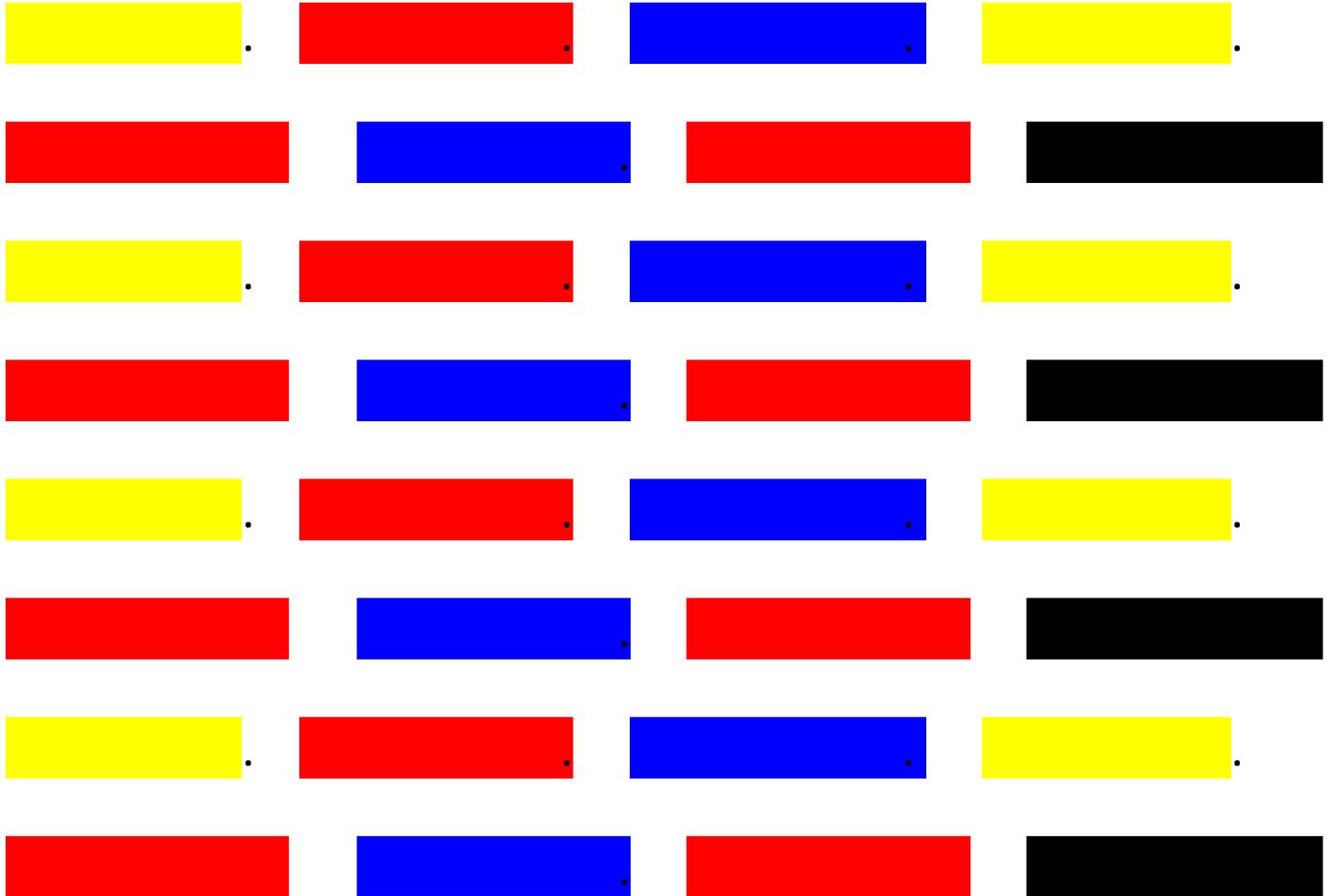
GREEN BLACK RED YELLOW BLUE RED BLACK BLUE RED GREEN

BLUE RED GREEN YELLOW BLACK YELLOW BLACK YELLOW GREEN

YELLOW RED BLUE YELLOW RED BLUE GREEN YELLOW BLACK RED

STROOP TEST

2頁目 (何色かを言ってください)



STROOP TEST 3頁目 (読んではNG! 色を言ってください)

RED BLUE BLACK YELLOW GREEN RED BLUE BLACK YELLOW RED BLACK

BLUE RED GREEN YELLOW BLACK YELLOW BLACK YELLOW BLUE RED

YELLOW RED BLUE YELLOW RED BLUE GREEN YELLOW BLACK YELLOW

GREEN RED BLUE BLACK YELOW BLACK RED BLUE YELLOW RED BLUE

RED BLUE BLACK GREEN YELLOW BLACK RED BLUE RED GREEN YELLOW

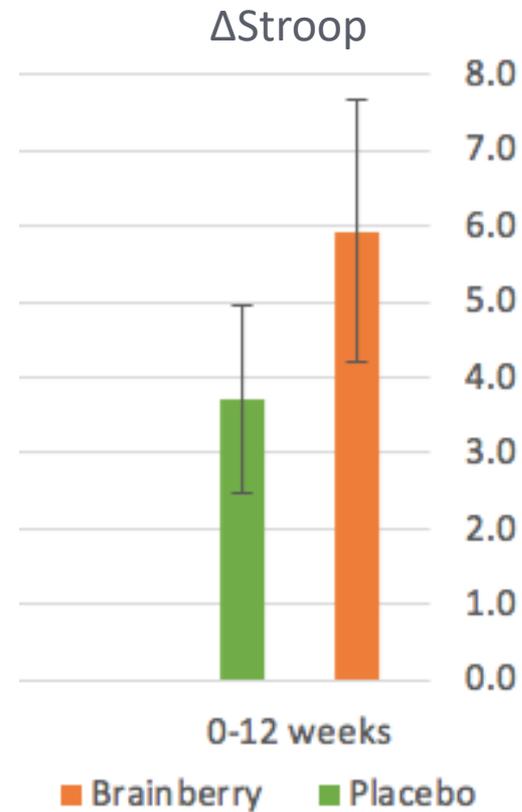
YELLOW RED BLUE YELLOW RED BLUE GREEN YELLOW BLACK YELLOW

GREEN BLACK RED YELLOW BLUE RED BLACK BLUE CBC BRAINBERRY®

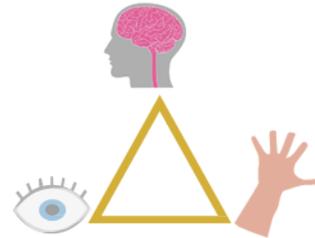
RESULTS

Stroop Test

12週間で
+17%の改善



e-スポーツ向け製品開発



Chewable tablets



Gummies



Capsules



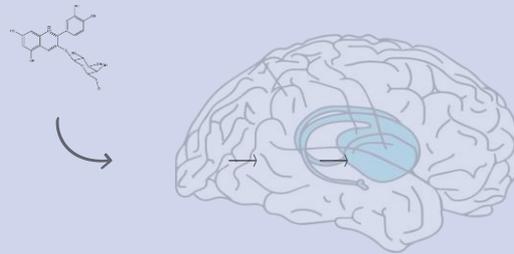
Stick Packs



BRAINBERRY[®] is a registered trademark of Bioactor B.V. This information has not been evaluated by the Food and Drug Administration. Neither the information nor any formula(s) is intended to diagnose, treat or cure any disease.
BIOACTOR B.V. - Brightland Health Campus - Gaetano Martinolaan,85 - 6229GS Maastricht, The Netherlands

研究継続ポイント

・BBB(血液脳関門透過) + 口腔内吸収
= 神奈川歯科大学との共同研究 =



- ・ブドウ糖との組み合わせによるシナジー(速い体感)
- ・ルテインとの組み合わせによるシナジー(眼での体感)
- ・特に若年層におけるカフェインの過剰摂取問題への対応

～コロナ禍 巣籠りのもたらしたもの～

<パターン①>

ステイホームの中、家では eスポーツゲームを楽しんだ！
(→ いーじゃない！)

<パターン②>

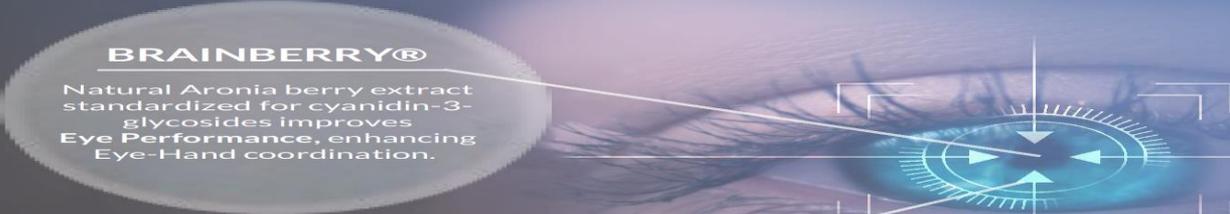
学校に行けない期間、ゲームを毎晩、朝までやっちゃった！
(→ へー、それで・・・?)

コンビニのジュースの棚で買えるカフェイン
たっぷりのドリンクと、「1日3本」のお友達に
なっちゃった！
(→ なな、なんと！;;)

＜ご提案＞ ブレインベリー配合の 機能性表示食品について



EYE PERFORMANCE & PROTECTION FORMULATION



BRAINBERRY®
Natural Aronia berry extract standardized for cyanidin-3-glycosides improves Eye Performance, enhancing Eye-Hand coordination.

Zinc
Helps to maintain the health of the retina, contributing to the maintenance of normal vision

Vitamin A
Helps to maintain normal mucous membranes, reducing the risk of developing eye infections.

Lutein
Can prevent or slow the development of macular degeneration and is a well-known antioxidant that helps filter harmful blue light.

BRAINBERRY® for Eye Performance

Brainberry® is the missing piece for a complete and winning eye-health formula. With its hero compound cyanidin-3-glycoside, Brainberry® is able to cross the blood-brain barrier and improve neuronal signaling for better eye performance and eye-hand coordination.

Nutritional information	Average per tablet	%NRV*
BRAINBERRY®	65 mg	--
Zinc	15 mg	150
Lutein	10 mg	--
Vitamin A (1000 IU)	300 µg	38

*NRV = Nutrient Reference Value, µg = microgram mg = milligram, IU = International Units Serving= 1tb/day



www.bioactor.com

info@bioactor.com



BRAINBERRY®

ブレインベリー

～ 【眼—脳—指先リンク】のリフレッシュ素材 ～

e-スポーツに！ アスリートに！

運動パフォーマンスを
サポートするオレンジ抽出物

WATTS'UP[®]

CBC株式会社

WATTS' UPとは・・・

スペイン産オレンジから独自の分離精製技術で抽出したフラボノイド組成物で、仕事率（パワー）を5%以上増加させることをアスリートによる臨床試験で確認しています。



- 100% 天然の組成物 CLEAN LABEL
- スペイン産オレンジより分離精製
- 仕事率（パワー）を5%以上増加
- 特徴的な作用機序
- 国際特許出願済み

仕事率（パワー）とは？

→ 時間あたりの仕事量を示す



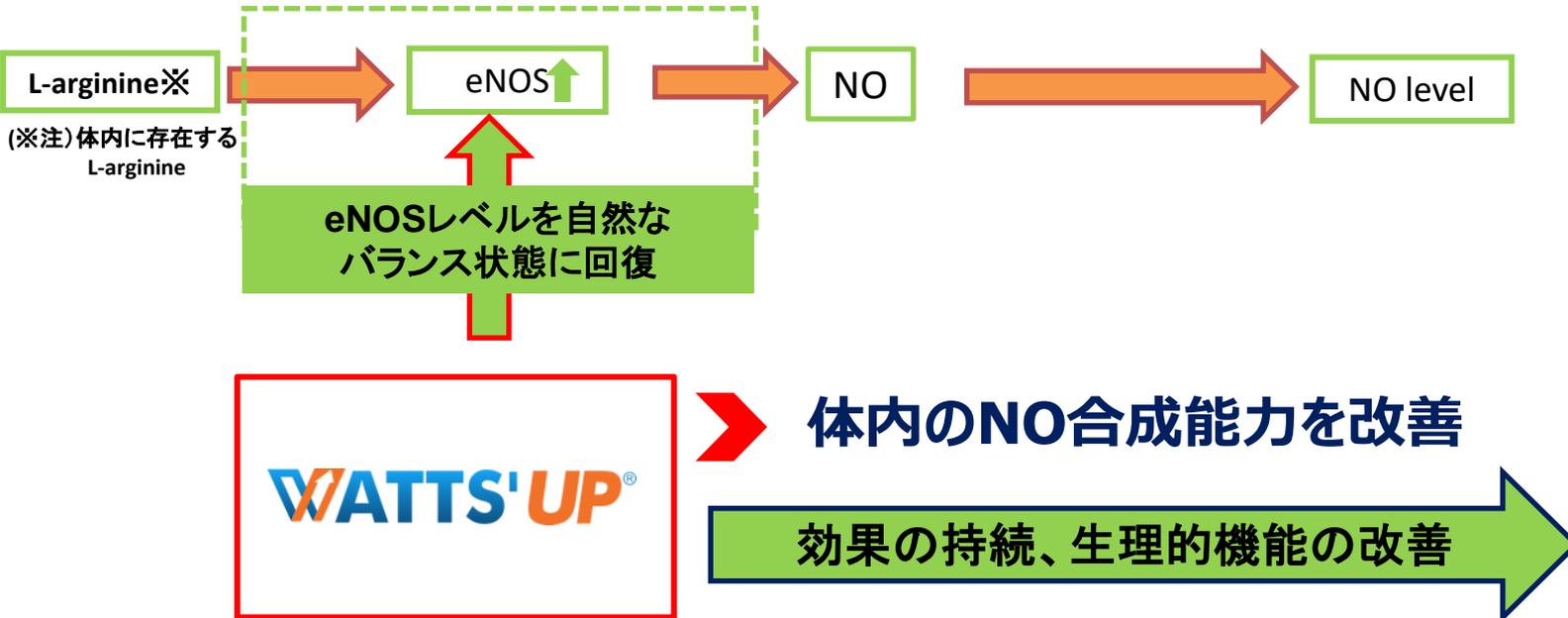
仕事率Power (w) = 仕事量Work (Job) ÷ 時間Time (second)

$$P = W / T$$

WATTS' UP の作用 (1)

WATTS' UPは、血管内皮の機能を改善 **【ヒト臨床で検証済】**

- ⇒ 一酸化窒素合成酵素 (eNOS)の活性を誘導し、全身の生理的なNO生成レベルを改善。
- ⇒ 長期的な効果の持続。

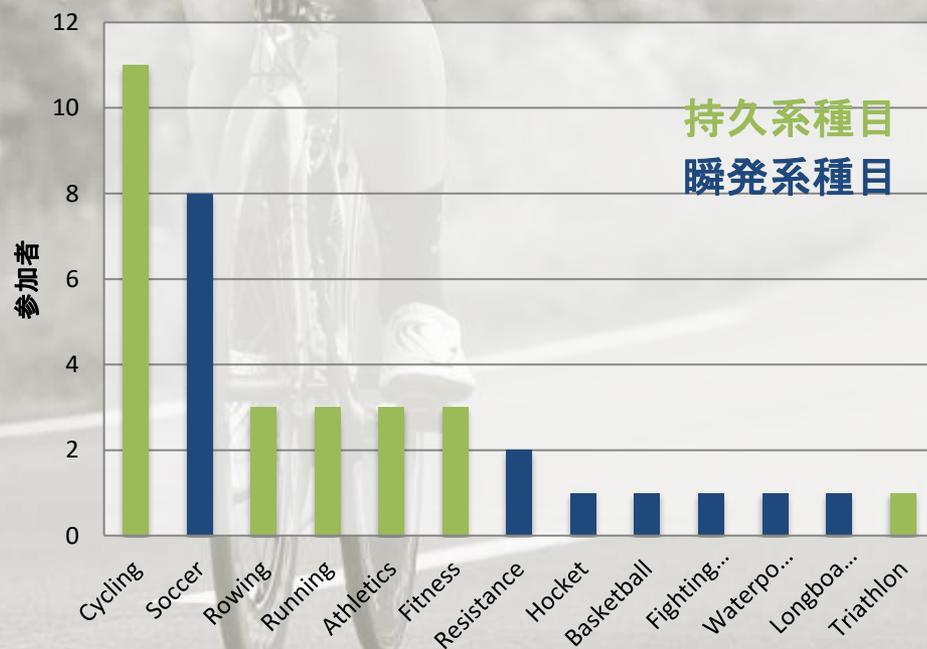
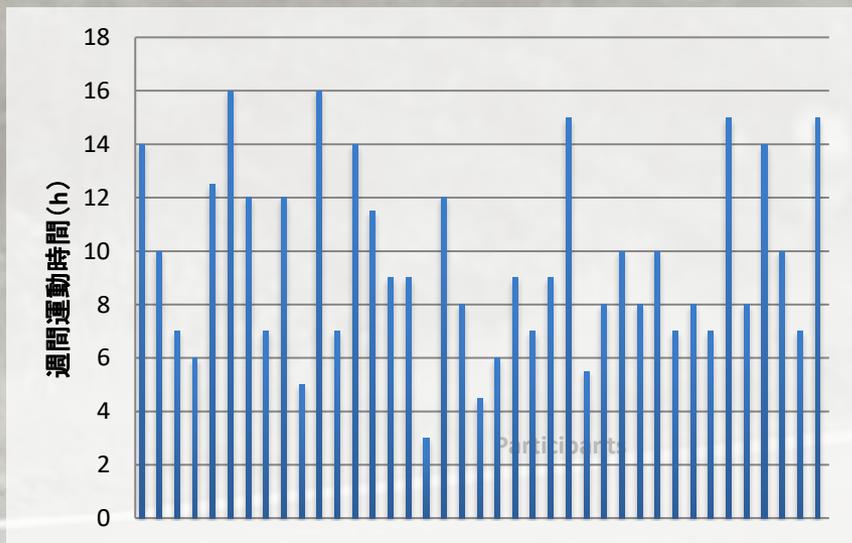


~~WATTS' UP 臨床試験：運動パフォーマンス検証~~

臨床試験プロトコル①

被験者(計39名)

- 持久系種目(54%) & 瞬発系種目(46%)
- 運動時間>9.5 h/週レベルで鍛えているアスリート



臨床試験のプロトコル②

オランダ最先端のスポーツ・ラボにて 運動パフォーマンス試験



INNOSPORTNL

FOUNDED BY TNO & NOC*NSF

オランダの自転車競技オリンピック代表チームと
同じ設備で試験を実施

SRM社製のエルゴメータによる
すべてのパフォーマンス測定

0.5秒ごとの仕事率(パワー)測定。

= データ正確性: >99.5%



臨床試験のプロトコール③

ランダム化二重盲検試験

39名の様々な分野のスポーツアスリートによる4週間の試験、

(持久力性スポーツ54% 瞬発性スポーツ 46%)

N = 19

WATTS' UP®

400 mg/日

N = 20

プラセボ
(セルロース)

500 mg/日

“仕事率※ (パワー)”と“酸素消費量 (VO_2)”を測定

※仕事率: 単位時間内にどれだけのエネルギーが使われているかを表す物理量

臨床試験のプロトコール④

プラセボ対照ランダム化二重盲検試験

試験1

- 10分間疲労困憊前まで走行
- 25分間休憩
- 10分間タイムトライアルテスト

投与期間

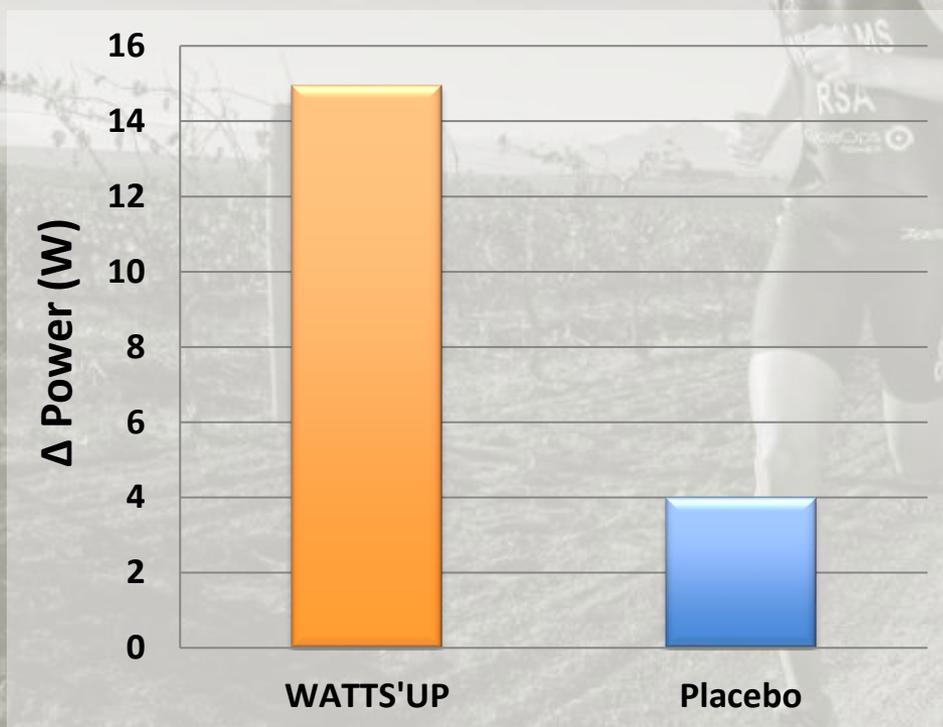
- 4週間**の投与
(WATTS' UP 又はプラセボ)
- 日常的運動は継続

試験2

- 10分間疲労困憊前まで走行
- 25分間の休憩
- 10分間タイムトライアルテスト

臨床試験の結果①

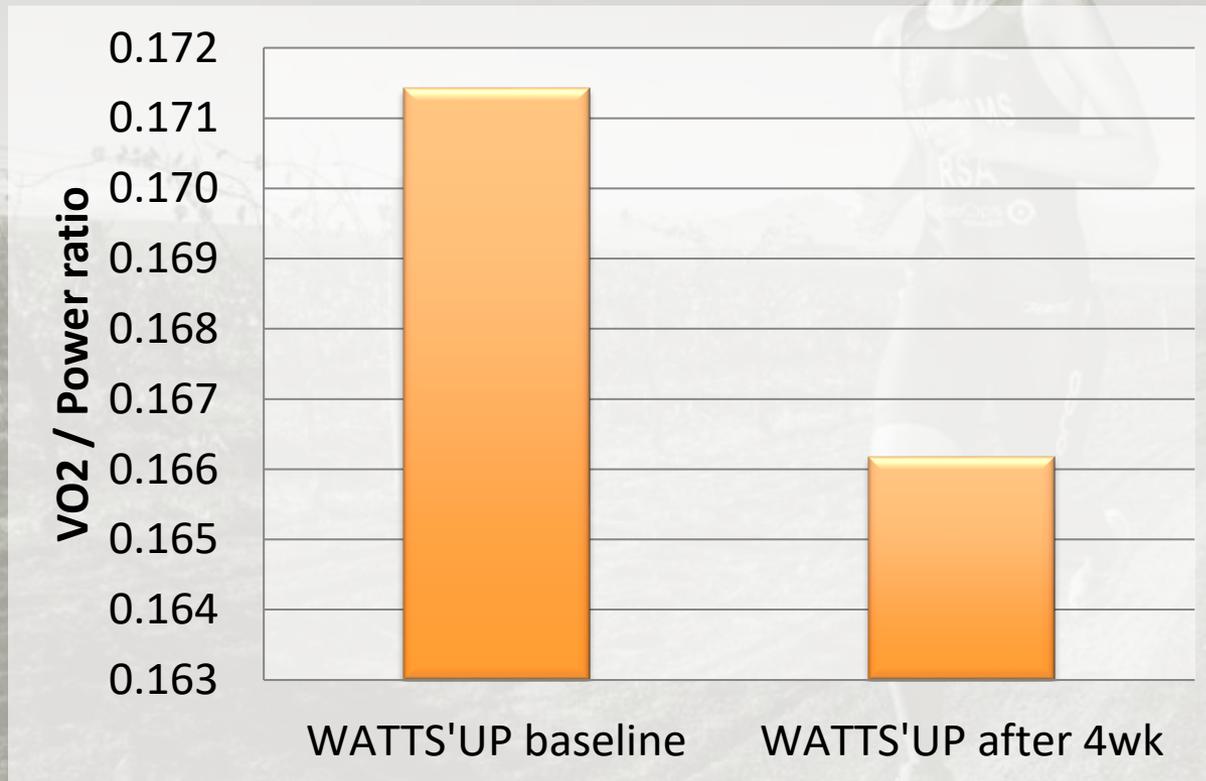
4週間後の仕事率 (W) の増加量
(WATTS' UP vs プラセボ)



WATTS' UP群の仕事率 (W) :
4週間の摂取で15W (5%相当) 上昇

臨床試験の結果②

WATTS' UP群の酸素消費量/仕事率
(投与前 vs 4週間後)



酸素消費量/仕事率は4週間の摂取により2.62%減少



酸素消費効率が向上



Nexus[®]

Arabinoxylan
from
Wheat Endosperm

免疫系素材 のご紹介





Nexus[®]

***Arabinoxylan
from
Wheat Endosperm***

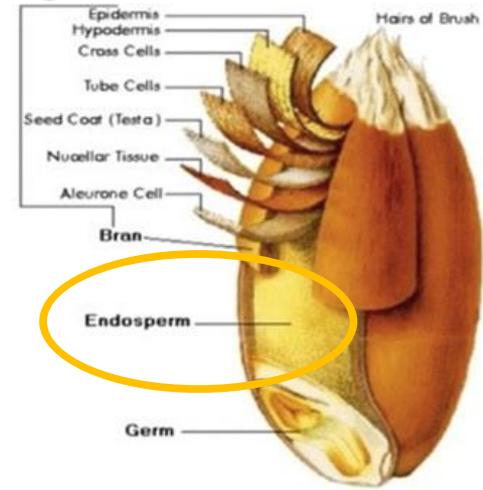


小麦由来アラビノキシラン

Nexus[®] ナクサス

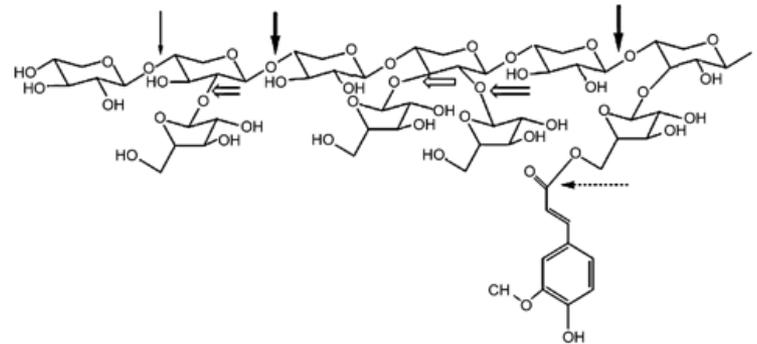
BioActor
Science Based, Naturally

NAXUS[®] ナクサスとは?



小麦穀粒の「胚乳」から抽出された
100%天然のアラビノキシラン

キシロースを主鎖とするキシラン
+ 側鎖にアラビノース側鎖
+ フェルラ酸



過去10年にわたるNAXUS®研究プログラム

IN-VITRO



ProDigest
Gastrointestinal Expertise



WAGENINGEN
UNIVERSITY & RESEARCH



GHENT
UNIVERSITY

IN-VIVO



INRA
SCIENCE & IMPACT

CLINICAL



ÖREBRO
UNIVERSITY



Maastricht UMC+

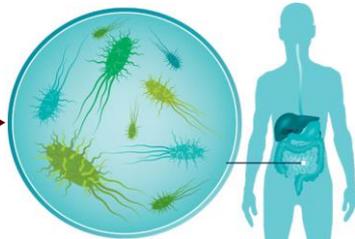


Maastricht University



UNIVERSITY OF
ALBERTA

Nexus



プレバイオティクス

4 clinical studies

免疫系

3 clinical studies

糖代謝系

3 clinical studies

プレバイオティクス効果

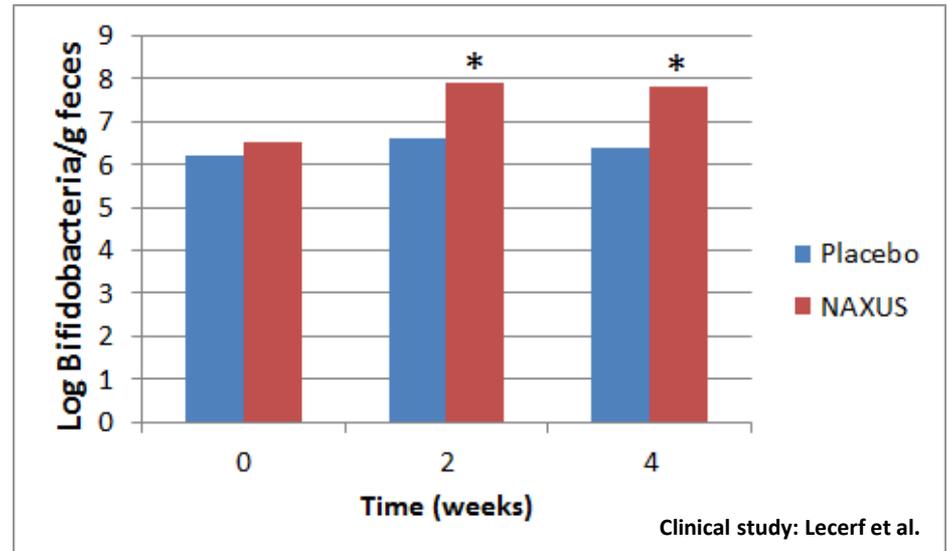
OPEN ACCESS Freely available online

PLoS one

Prebiotic Effects of Wheat Arabinoxylan Related to the Increase in Bifidobacteria, Roseburia and Bacteroides/Prevotella in Diet-Induced Obese Mice

Audrey M. Neyrinck¹, Sam Possemiers², Céline Druart¹, Tom Van de Wiele², Fabienne De Backer¹, Patrice D. Cani¹, Yvan Larondelle³, Nathalie M. Delzenne^{1*}

¹ Metabolism and Nutrition Research Group, Louvain Drug Research Institute, Université catholique de Louvain, Brussels, Belgium, ² Laboratory of Microbial Ecology and Technology, Ghent University, Ghent, Belgium, ³ Institut des Sciences de la Vie, Université catholique de Louvain, Louvain-la-Neuve, Belgium



腸内細菌叢を有用菌優位にシフト

↑ *Bifidobacteria*

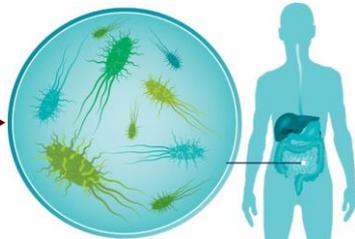
↑ *Roseburia spp.*

↑ *Bacteroides/Prevotella*

↑ *Bifidobacterium longum*

3つの臨床試験でビフィズス菌の増殖促進を確認
(1g/5g/7.5g)

Nexus



プレバイオティクス

4 clinical studies

免疫系

3 clinical studies

糖代謝系

3 clinical studies

免疫系のはたらき

- 短鎖脂肪酸(酪酸・プロピオン酸など) 産生促進
👉 GPR43活性化
制御性T細胞(Treg)分泌・分化誘導
- ワクチン摂取後の免疫応答性の向上

SCIENTIFIC REPORTS

OPEN Differential effects of dietary fibres on colonic barrier function in elderly individuals with gastrointestinal symptoms

Received: 25 April 2018
Accepted: 17 August 2018
Published online: 07 September 2018

J. P. Ganda Mall^{1,2}, L. Löfvendahl¹, C. M. Lindqvist¹, R. J. Brummer¹, Å. V. Keita² & I. Scholtz^{1,2}



Randomized Control Trials

Reinforcement of intestinal epithelial barrier by arabinoxylans in overweight and obese subjects: A randomized controlled trial
Arabinoxylans in gut barrier



Bouke N. Salden^{a,*}, Freddy J. Troost^a, Ellen Wilms^a, Pilar Truchado^b, Ramiro Vilchez-Vargas^c, Dietmar H. Pieper^d, Ruy Jáuregui^e, Massimo Marzorati^b, Tom van de Wiele^f, Sam Possemiers^b, Ad A. Masclee^a

^a Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology-Hepatology, School of Nutrition & Translational Research in Metabolism, Maastricht University Medical Center, Maastricht, The Netherlands

^b Laboratory of Microbial Ecology and Technology, Ghent University, Ghent, Belgium

^c Department of Gastroenterology, Hepatology and Infection Diseases, Otto von Guericke University, Magdeburg, Germany

^d Microbial Interactions and Processes Research Group, Helmholtz Centre for Infection Research, Braunschweig, Germany



Long chain arabinoxylans shift the mucosa-associated microbiota in the proximal colon of the simulator of the human intestinal microbial ecosystem (M-SHIME)



Pilar Truchado^a, Emma Hernandez-Sanabria^a, Bouke N. Salden^b, Pieter Van den Abbeele^a, Ramiro Vilchez-Vargas^c, Ruy Jauregui^e, Dietmar H. Pieper^c, Sam Possemiers^a, Tom Van de Wiele^{a,*}

^a Centre for Microbial Ecology and Technology (CMET), Ghent University, Coupure Links 653, 9000 Ghent, Belgium

^b Department of Internal Medicine, Division of Gastroenterology-Hepatology, NUTRIM, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Netherlands

^c Microbial Interactions and Processes Research Group, Helmholtz Centre for Infection Research, Inhoffenstraße 7, 38124 Braunschweig, Germany

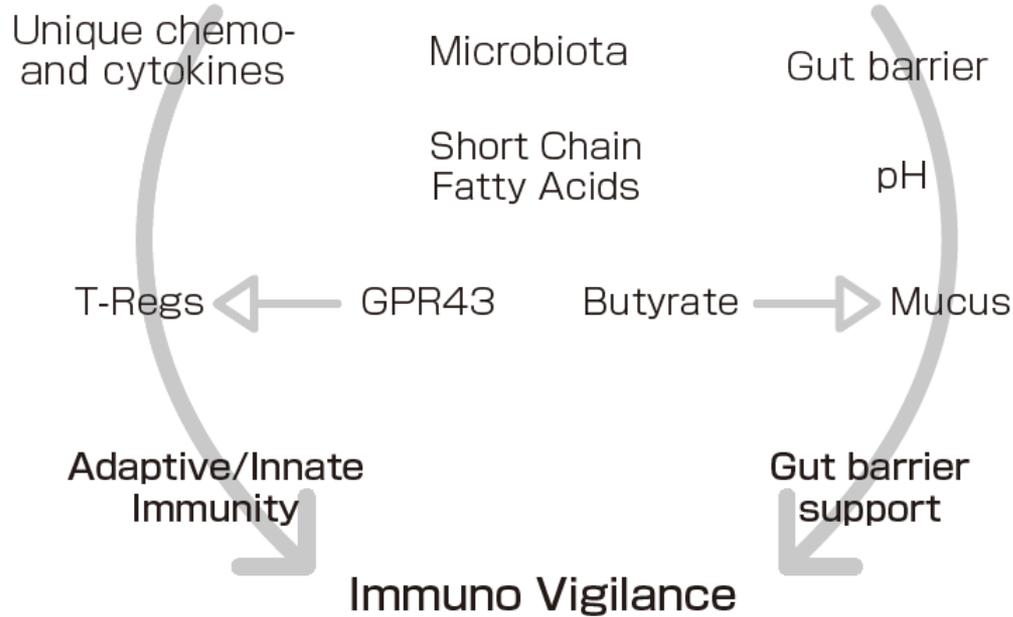


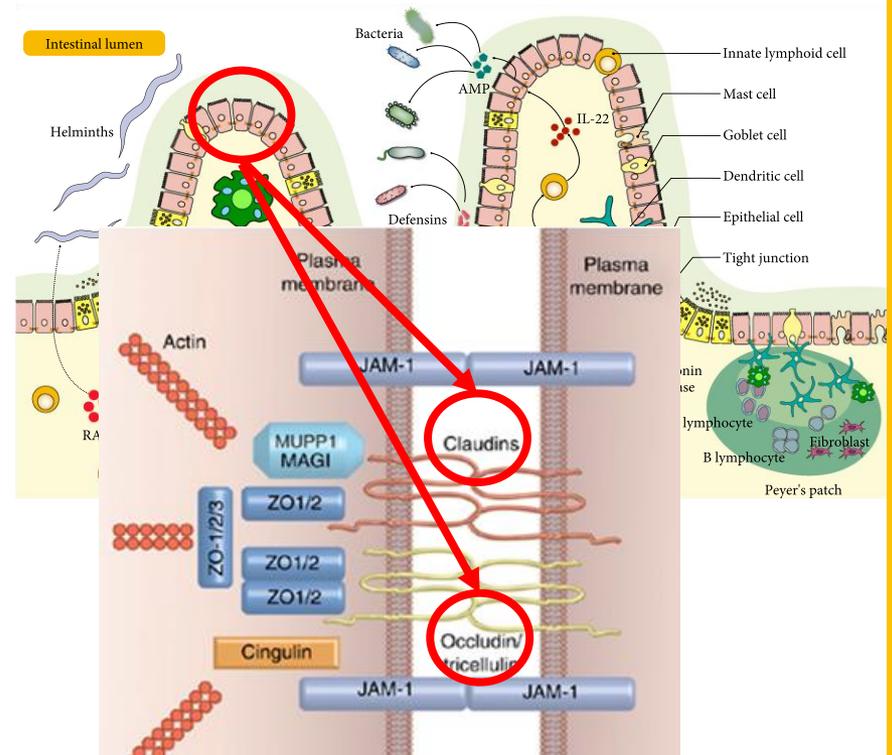
図2 ナクサスの腸内細菌を介した腸管免疫に果たす作用機構

腸管バリアの強化

- NAXUSは大腸粘膜上皮の杯細胞を増加させる
⇒ 粘液産生の促進 ⇒ 粘液層の強化
- Naxusはタイトジャンクション接合部の安定性とバリア機能を担うタンパク質の誘発に関与。

遺伝子転移	Intervention	Difference in means	p-value
Claudin-3	7.5g AXs	0.020	ns
	15g AXs	0.045	<0.05
Claudin-4	7.5g AXs	0.020	ns
	15g AXs	0.030	<0.05
Occludin	7.5g AXs	0.036	<0.05
	15g AXs	0.032	<0.06

Clinical Study: Salden et al. *Clin Nutr.* 2018



Niessen, J. *Invest. Dermatol* 2007

免疫システム

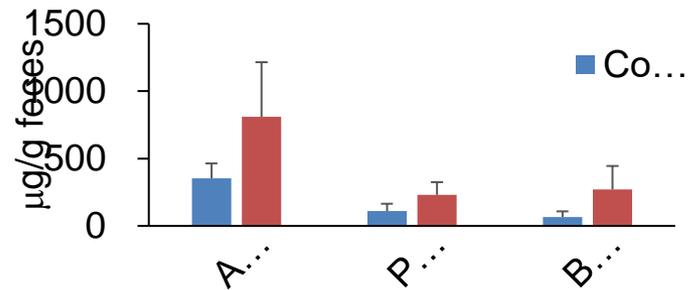
■ NAXUS摂取により大腸内に増加した短鎖脂肪酸は、GPR43を活性化させ、制御性T細胞(Treg)を誘導。

⇒ 腸内の炎症や腫瘍形成の抑制や過剰な免疫応答(暴走)などを監視し、腸の動きの平常化、分泌物の活性化を促進するなど、腸の健全な免疫システムのサポートや腸管バリア機能の向上に寄与。

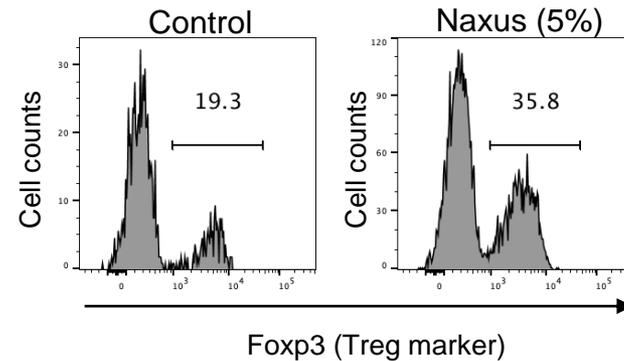
※現在進行中の主な臨床試験

- ・炎症性腸疾患の患者対象
- ・アスリート対象の運動パフォーマンスへの影響と腸内細菌叢との関連性調査

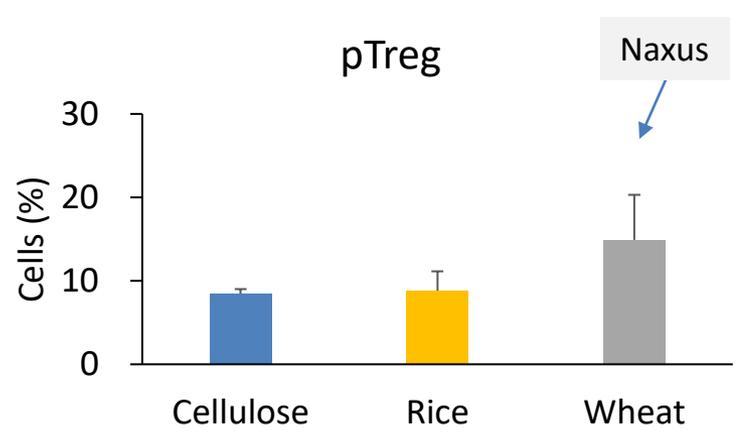
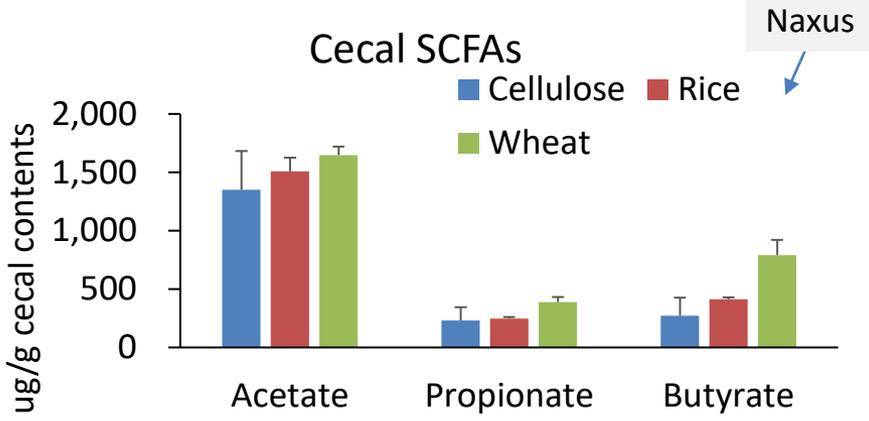
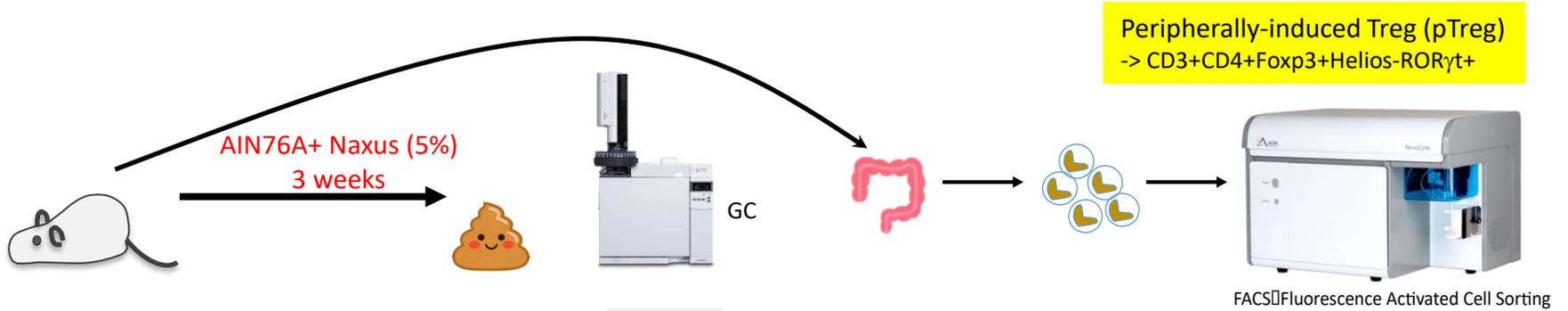
Naxus摂餌による短鎖脂肪酸の増加



Naxus摂餌による腸管Tregの誘導

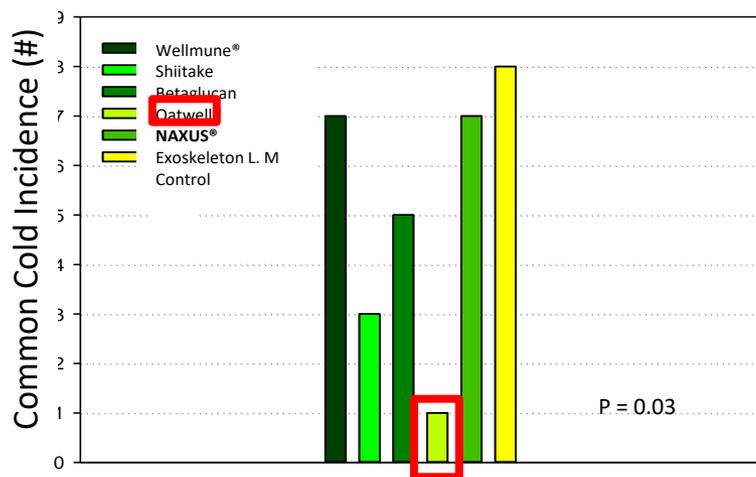


食物繊維投与マウスにおける代謝産物とTreg細胞の誘導

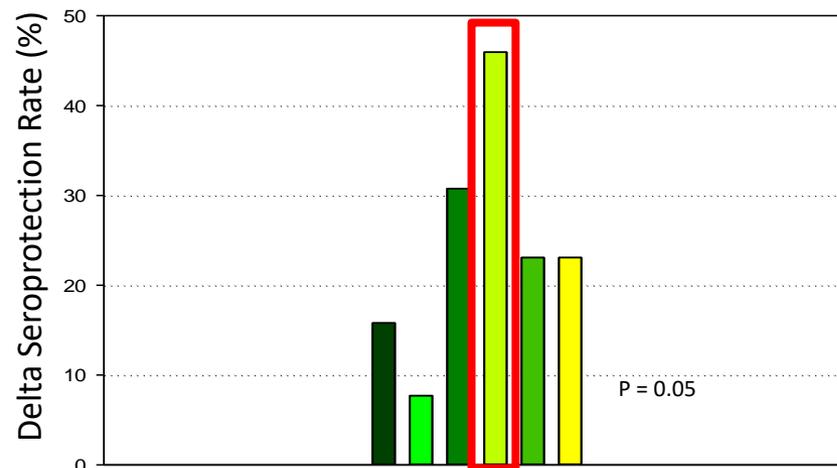


NAXUS[®] 摂取後のワクチン接種反応

感冒罹患率の低下

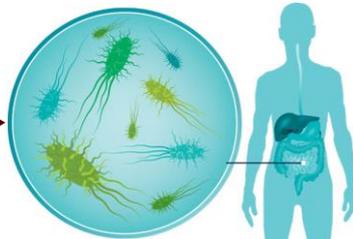


抗体保有率の上昇



Analysis by Institut Pasteur: publication in preparation

Nexus



プレバイオティクス

4 clinical studies

免疫系

3 clinical studies

糖代謝系

3 clinical studies

糖代謝系

- NAXUS を継続的に摂取することにより、血中のグルコース、インスリン、グレリンなどが低下。
- 血糖コントロール持続。

- 粘張性の食物繊維は、GI値を下げる作用があるが、食事ごとに摂取する必要がある。
- NAXUSは、毎日1回の摂取で血糖ピーク値をコントロールできる。

Arabinoxylan consumption decreases postprandial serum glucose, serum insulin and plasma total ghrelin response in subjects with impaired glucose tolerance

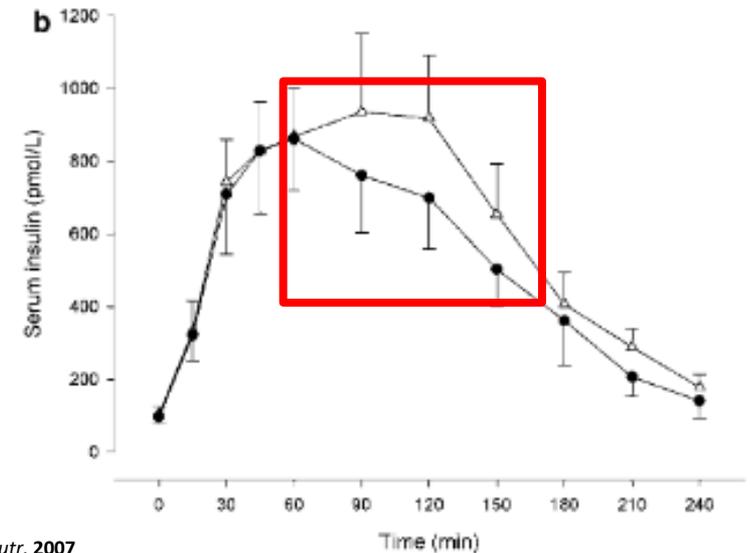
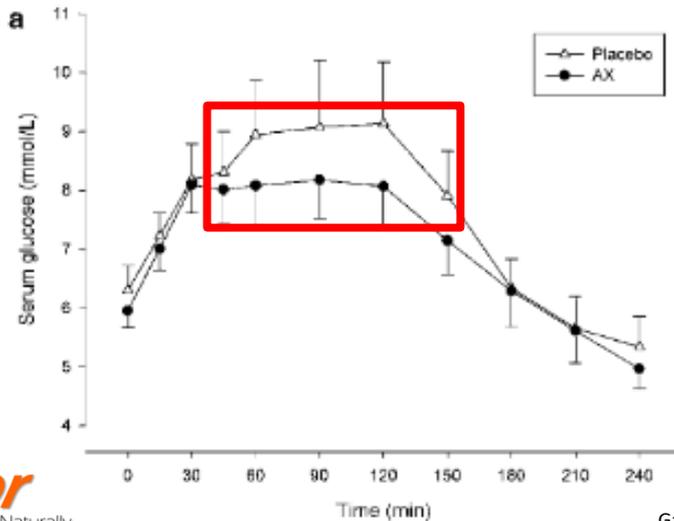
A L Garcia, B Otto, S-C Reich, M O Weickert, J Steiniger, A Machowetz, N N Rudovich, M Möhlig, N Katz, M Speth, F Meuser, J Doerfer, H-J F Zunft, A H F Pfeiffer & C Koebnick [✉](#)

European Journal of Clinical Nutrition **61**, 334–341(2007) | [Cite this article](#)

575 Accesses | 115 Citations | 6 Altmetric | [Metrics](#)

Naxus[®]の糖代謝系のはたらき

- 6週間のNAXUS (15g) 摂取で食後血糖値が低下。
 - 血中のグルコースやインスリンのレベルは、systemically に糖尿病境界域から正常な状態に回復。
 - NAXUS摂取により、食後の満腹感が持続。
- ※ Real disease prevention!

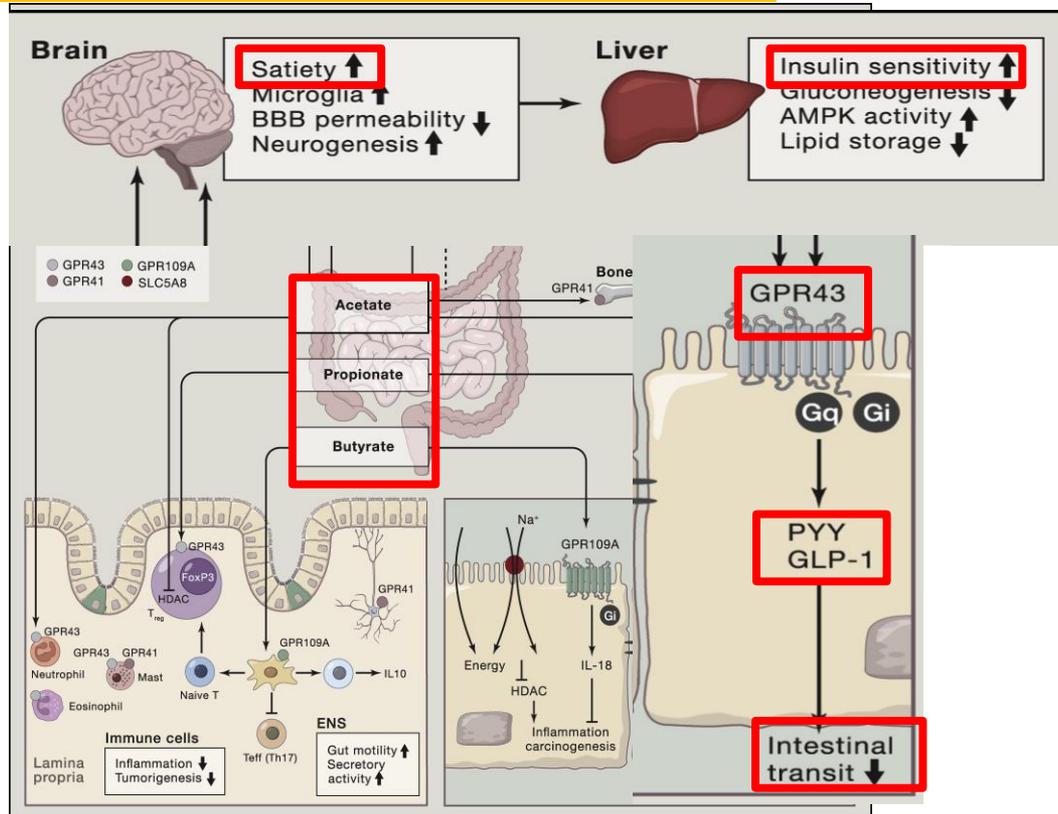


Garcia et al. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2007

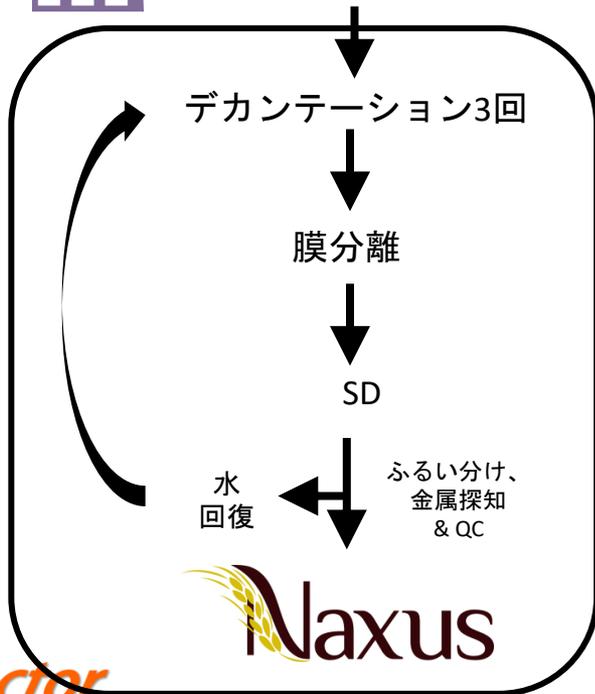
Naxus[®]の糖代謝系のはたらき

Microbiota change =>
SCFA (propionate) ↑
GPR43 activation =>
works as a master switch:

- Insulin sensitivity improved
- Satiety increased
- Intestinal transit reduced



生産行程



Regulatory Status

Ingredient declaration

- NAXUS can be labelled as:
 - Wheat Fiber (FDA guidance)
 - Wheat arabinoxylan
 - Arabinoxylan from wheat endosperm

Nutritional declaration

- Fiber claim; > 50% dietary fiber
- NAXUS is low in gluten, but not 'gluten free'
- Production process compatible with Halal principles

Novel food

- Wheat fiber is not considered a novel food (AFFSA-Opinion)
- Non-GMO

Health Claims

EFSA Health Claim

- Only Arabinoxylan from wheat endosperm benefits from glycaemic control health claim
- 8% of AX (60%) per available carbohydrates



European Food Safety Authority EFSA Journal 2011;9(6):2205

SCIENTIFIC OPINION

Scientific Opinion on the substantiation of health claims related to arabinoxylan produced from wheat endosperm and reduction of post-prandial glycaemic responses (ID 830) pursuant to Article 13(1) of Regulation (EC) No 1924/2006¹

EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA)^{2,3}

European Food Safety Authority (EFSA), Parma, Italy

On the basis of the data presented, the Panel concludes that a cause and effect relationship has been established between the consumption of arabinoxylan produced from wheat endosperm and reduction of post-prandial glycaemic responses.

The Panel considers that in order to obtain the claimed effect, 8 g of arabinoxylan-rich fibre produced from wheat endosperm (at least 60 % arabinoxylan by weight) per 100 g of available carbohydrates should be consumed. The target population is individuals who wish to reduce their post-prandial glycaemic responses.

Health Claim: Consumption of arabinoxylan as part of a meal contributes to a reduction of the blood glucose rise after that meal.

＜ まとめ : ナクサスの腸内細菌叢を介した健康効果について ＞

- 古くから食経験があり、安全性が担保されている小麦由来のアラビノキシラン
- 腸内細菌群に酪酸・プロピオン酸などの短鎖脂肪酸を産生させ、GPR43を活性化させ、制御性T細胞(Treg)の分泌と分化を誘導。免疫系のはたらき。
- ワクチン摂取後の免疫応答性の向上
- 持続的な血糖コントロール： 毎日1回の摂取で血糖ピーク値をコントロール。
- 国内の公立大学機関での追加試験
- 飲料、グラノーラ、バーなど食品からサプリメント形状まで幅広い用途展開。



MicrobiomeX[®]

BioActor
Science Based, Naturally

『フラボバイオティクス』 素材 マイクロバイオメクスのご紹介





MicrobiomeX[®]

- ✓ 柑橘物から抽出した食品素材
- ✓ 腸の健康に関わる初のフラボノイド素材
- ✓ ユニークな作用：腸内共生マイクロバイオータのバランス制御
⇒ フラボバイオティクス
- ✓ 腸内フローラバランスによる免疫カアップ
- ✓ **低ドース=500mg** 👉 **シン・バイオティクスサプリメントへ！**

MicrobiomeX[®] は、腸内環境を良好に維持する柑橘抽出物で、腸管粘膜を保護し、免疫力を向上させる食品素材です。

腸内マイクロバイオータとフラボバイオティクス 健康の新たなターゲット

- 腸内マイクロバイオータのバランス：様々な生物学的プロセスにおける重要な役割を果たし、宿主の健康に寄与（消化吸収、感染防御、免疫の強化）
- 腸内マイクロバイオータは、局所的ならびにシステムの的に様々な症状とリンク
- 本フラボノイド組成物の摂取により腸内細菌叢が改善
 - ⇒健康にプラスする短鎖脂肪酸（酪酸やプロピオン酸）の生成
 - ⇒腸のバリア機能や免疫系への好作用
- 健康増進の新しいアプローチ（局所的ならびにシステムの的）

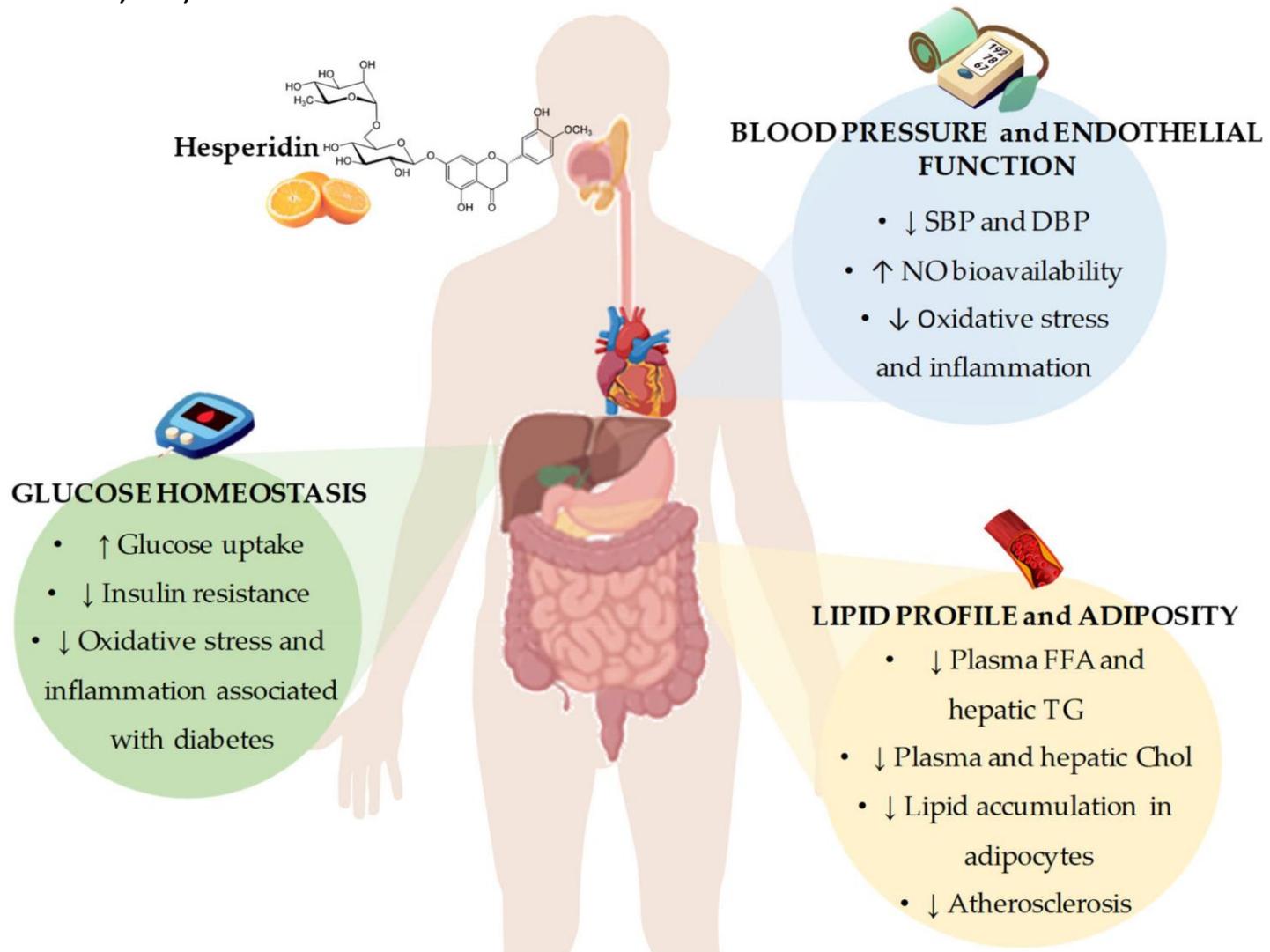
柑橘フラボン類の摂取と健康

腸管バリア機能の破綻 and/or 耐久性減少

- ☞ 腸内の炎症 ☞ 活性酸素種・活性窒素種 生成
- ☞ 酸化ストレスへの曝露の増加

柑橘フラボン類摂によって・・・:

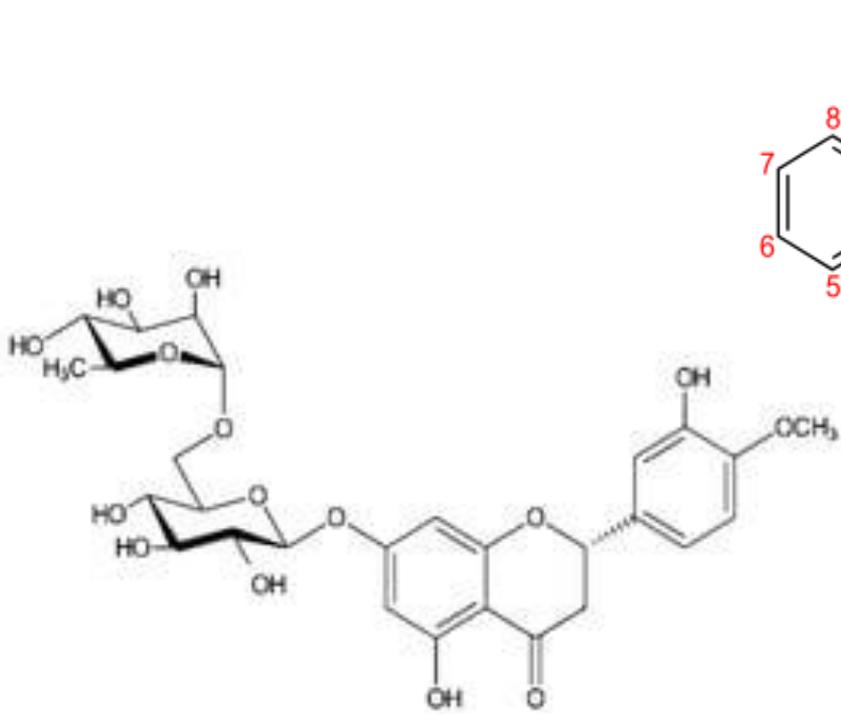
- ・ 変性疾患(がんなど)リスク低減 (抗酸化活性・抗炎症活性による)
- ・ 腸内マイクロバイオータに作用、病原性細菌の阻害
(腸内マイクロバイオータには、粘液分泌や結合複合体の制御、宿主の免疫や代謝系との相互作用による病原菌の侵入防御、など数多くの役割が明らかになっている)
- ・ 有用細菌類の増殖を選択的に促進
- ・ 代謝変換された化合物も腸内をより好ましい環境へと誘導
- ・ 腸内のホメオスタシス維持・改善に加え、炎症や酸化ストレスなど全身の代謝性疾患の改善にも寄与。



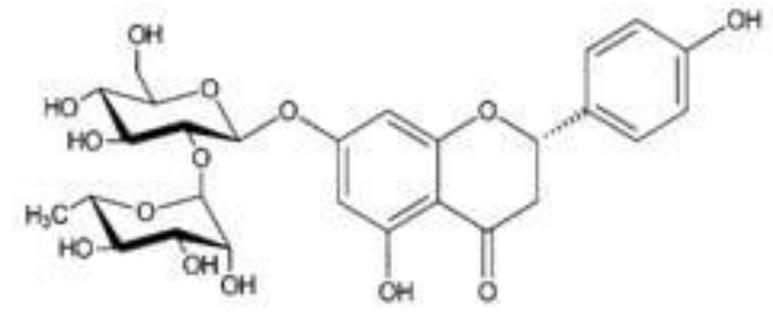
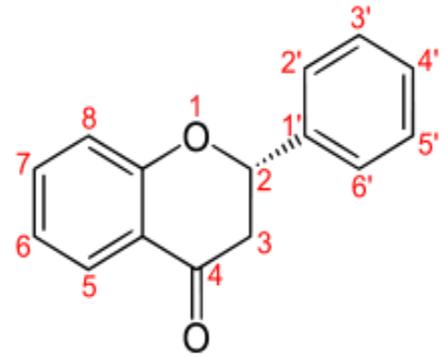
Summary of the most representative effects of hesperidin consumption and its derivatives on cardiovascular risk factors, including glucose homeostasis, blood pressure and endothelial function, and lipid profile and adiposity.

経口摂取したフラボン類の動態

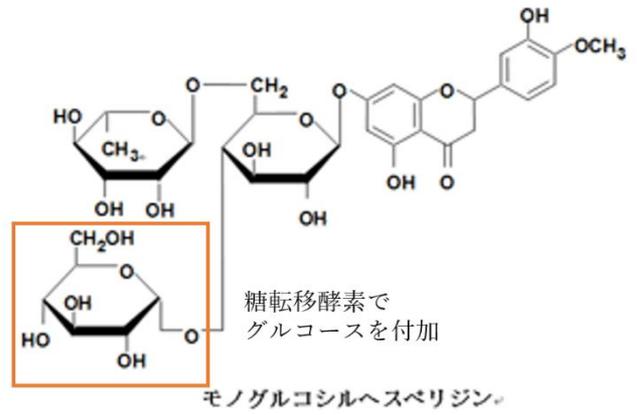
- 柑橘フラボン類(ヘスペリジン、ナリンギン)が、胃酸や小腸内消化酵素による分解をされず結腸に到達。
- 結腸内のマイクロバイオータから分泌される α -ラムノシダーゼの作用でラムノースが切り出された後、 β -グルコシダーゼの作用でグルコースが遊離。
- フラボン類の大部分は結腸で変換され、一部は小腸の末梢部で分解。
- ヘスペリジンやナリンギンのアグリコン(ヘスペリチンやナリンゲニン)が腸管上皮細胞から吸収されるとともに、腸管内細菌群の酵素によって、フェノール酸類などへと代謝される。

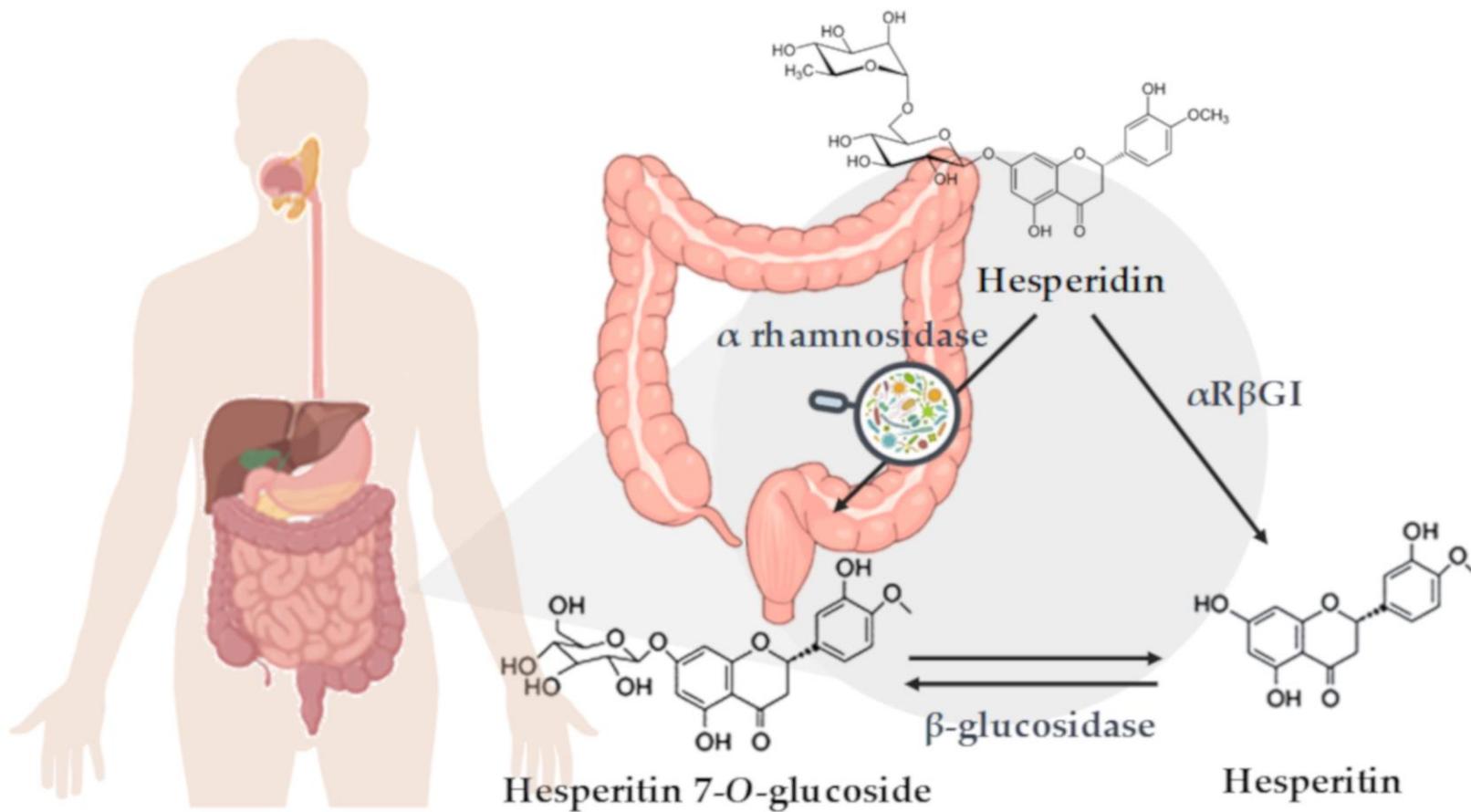


(a) hesperetin-7-O-rutinoside



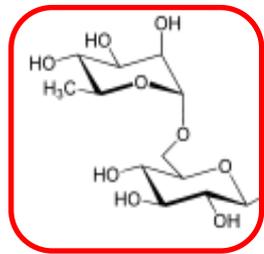
(b) naringenin-7-O-neohesperidoside



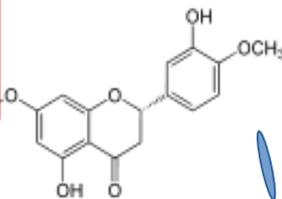


MicrobiomeXの結腸における動態

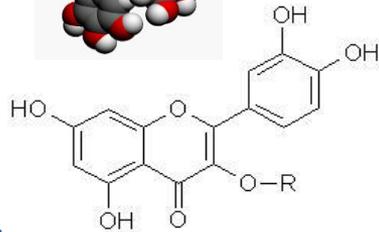
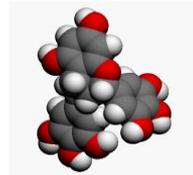
ヘスペリジン



糖



Bacteria



結腸内で糖が外れたアグリコン



活性型ポリフェノール代謝物

• Key findings:

- MicrobiomeX のポリフェノール配糖体は胃や小腸では安定構造を保つ。
- 配糖体は、体内吸収されにくい。
- 結腸において脱グルコシル化されたアグリコンは、腸管吸収されやすく、さらにフェノール酸などへも代謝変換されやすくなる。

• CONCLUSIONS:

MicobiomeX® の大部分は分解されずに結腸に届き主に下行結腸(DC)に棲息の微生物によって活性型の代謝産物へと変換される

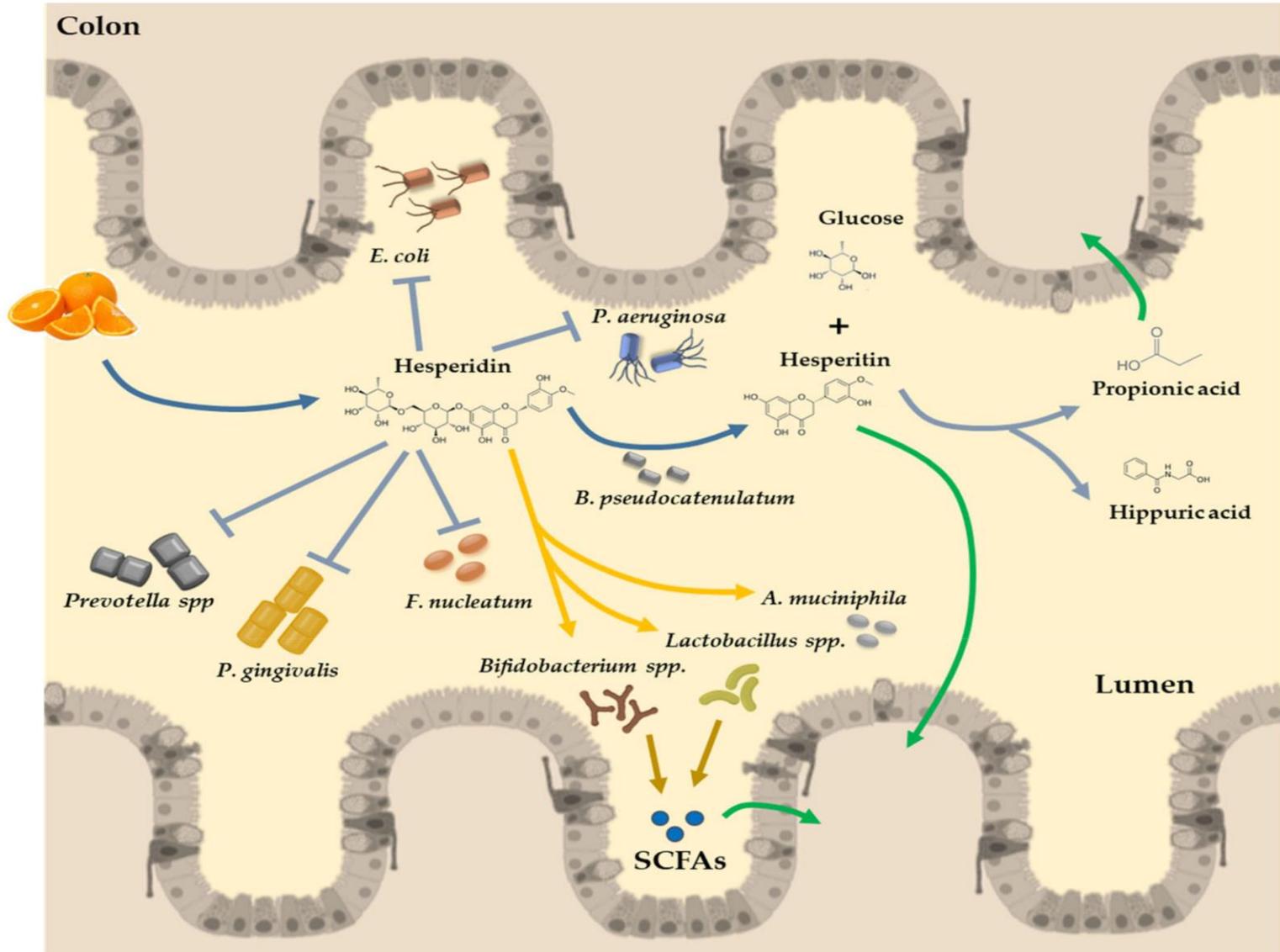
ポリフェノールと腸内マイクロバイオータの関係

- 経口摂取したポリフェノール類は、消化管内で変換可能な腸内細菌の集積により代謝されているとともに、一方で、ポリフェノール類が腸内マイクロバイオータ組成をより好ましい方向へと誘導しているエビデンスも報告されている(53,54)。
- 腸内や糞便中の細菌に関する最近の研究から、柑橘系フラボン類や果実加工食品は病原性微生物の阻害、ビフィズス菌や乳酸菌などの有用細菌の増殖、短鎖脂肪酸類(SCFAs)の産生などを促進していることが明らかにされている。
- 柑橘フラボノイドアグリコンのヘスペレチンとナリンゲニンは、多くの腸内細菌類の増殖を阻害するが、それらの配糖体であるヘスペリジンとナリンゲンは、*Bacteroides galacturonicus*, *Enterococcus caccae*, *Bifidobacterium catenulatum*, *Ruminococcus gnavreuii*, *Escherichia coli* に対する阻害作用は認められなかった。
- *Lactobacillus spp.* の生育はナリンゲニン250 μ g/mL以上で阻害された[18]。
- ナリンゲニンのMICは、*S. aureus* 62.5 (μ g/mL), *E. coli* や *S. typhimurium* などでは125 (μ g/mL)であった。
- 一方、配糖体であるヘスペリジンとナリンジンは、*Bifidobacterium bifidum* の増殖を促進させた[60]。
- 柑橘フラボンやそのアグリコンに加えて、結腸内の微生物変換により生成されたフェノール性化合物は、腸内マイクロバイオータの組成に影響を及ぼしている[55,60-63]。

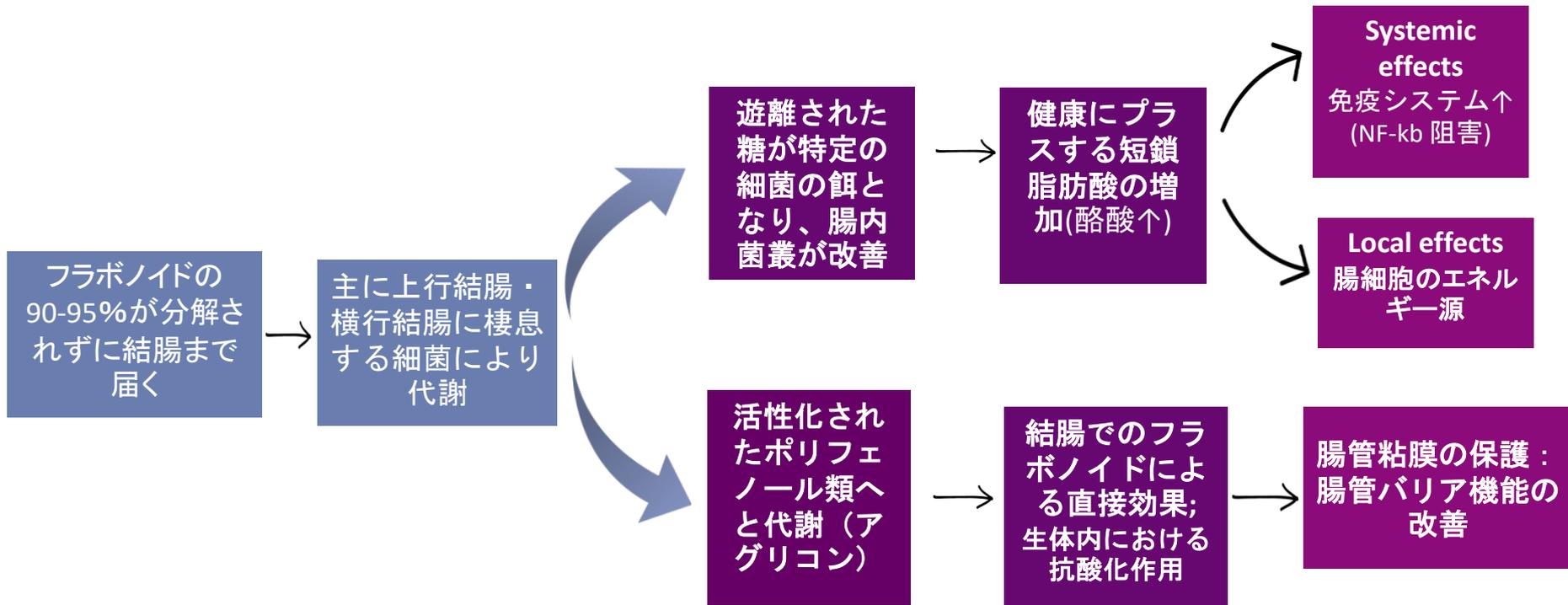
ヘスペリジンと大腸内マイクロバイオータ

- ヘスペリジンなどのフラボン類は、胃や小腸などで分解されずに結腸に達する。
- ヘスペリジンは、結腸内で*Bifidobacterium pseudocatenulatum* から分泌されるラムノシダーゼの作用でルチノース[ラムノース- α -(1→6)グルコース]を遊離し、ヘスペレチンに変換され、腸細胞から吸収される。
- ヘスペリジンは、結腸内で*Prevotella spp.* や *Porphyromonas gingivalis*, *Fusobacterium nucleatum*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Clostridium spp.*などのグラム陰性菌だけでなく、*S. aureus* や *Lactobacillus acidophilus* などのグラム陽性菌の増殖を強力に阻害する [③107,108] (図3)。
- 一方、ヘスペリジンは大腸内の*Lactobacillus*属や*Bifidobacterium*属などの有用細菌の増殖を選択的に促進させ、腸内マイクロバイオータを適切な環境となるよう制御している [③109,110,113]。
- さらに、ヘスペリジンは大腸内で短鎖脂肪酸類(SCFAs)を生産・分泌する*Bifidobacterium spp.*, *Lactobacillus spp.*, *Akkermansia muciniphila* などの有用細菌の増殖を促進させる。

Illustrative diagram of hesperidin absorption in the colon



フラボバイオティクス: Dual Action ~2つの経路のメカニズム



大腸内における短鎖脂肪酸の役割

(1) 腸管細胞のエネルギー源

(2) 腸バリア機能改善

(3) 炎症プロセス阻害

- **酪酸**は、腸細胞のエネルギー源として用いられ、また腸粘液物質の分泌促進だけでなく、ゾヌリンやオクルデインなど腸管上皮細胞への細菌の侵入を抑制する蛋白質の発現促進など、腸バリア機能を強化。
(ヒト腸内で酪酸の産生に関与する主な *Firmicutes* 門類は *Clostridium leptum*,
Faecalibacterium prausnitzii, *Roseburia spp.*, *Eubacterium rectale* など)
- **プロピオン酸**は、炎症性サイトカインやケモカインの分泌を減少させ、肝臓における糖新生のプロセスを制御
- **酢酸**は、肝臓における脂肪産生に関与
- 腸内でのプロピオン酸や酢酸はほとんどが *Bacteroidetes phylum*により産生

In vitro における作用機序研究

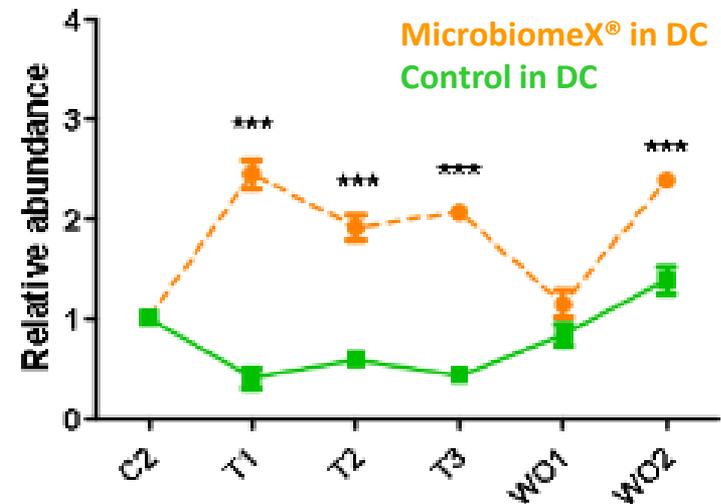


- ヒト腸管モデル(SHIME®)を用いた再現シミュレーション実験
 - 消化管内を再現する科学的にバリデートした実験モデル装置
 - MicrobiomeX (>80% ヘスペリジン-2S + >4%ナリンギン)を毎日500mg、3週間投与。
- エンド・ポイント:
 - 腸管内でMicrobiomeXから代謝変換されるポリフェノール類の動態。
 - 腸内細菌フローラ変遷とポリフェノール誘導体

腸内フローラに及ぼすMicrobiomeX®の効果

- ヒト腸管モデル(SHIME)を用いた下行結腸の菌叢推移を追跡した結果、MicrobiomeX®を添加した場合には 対照と比較して**クロストリジウム・クラスター(*Clostridium* cluster) XIVa**(酪酸生産性) の相対存在量が増加。
- *Clostridium* cluster XIVaは粘液物質ムチンの分泌促進。【P Van den Abbeele et al., ISME J. (2013) 7, 949-961】

Clostridium cluster XIVa in DC



MicrobiomeX®の投与によって 大腸上皮細胞付近に棲息する

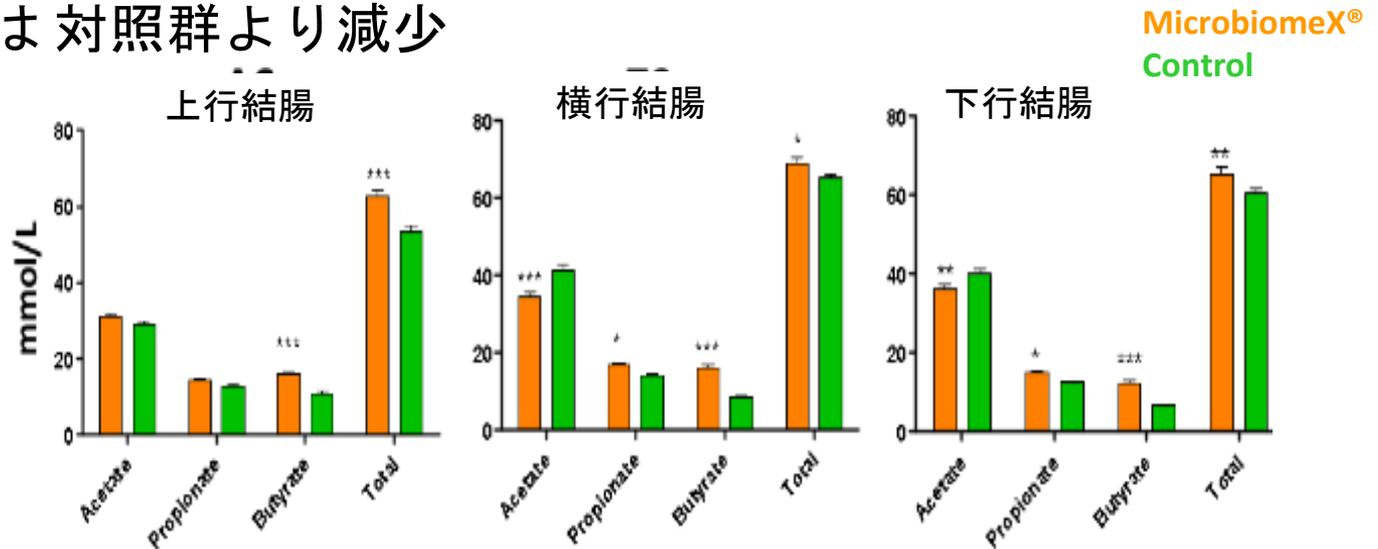
Clostridium cluster XIVa からの酪酸の生成能向上

👉 炎症性腸疾患 (IBD) などの改善に寄与

結腸における健康によい短鎖脂肪酸の増加

- ヘスペリジン投与によって、酪酸とプロピオン酸のレベルは対照群と比較して著しく上昇。
 - 酪酸: 免疫の活性と腸管免疫の向上に寄与
 - プロピオン酸: 代謝コントロールに寄与する作用

- 酢酸レベルは対照群より減少



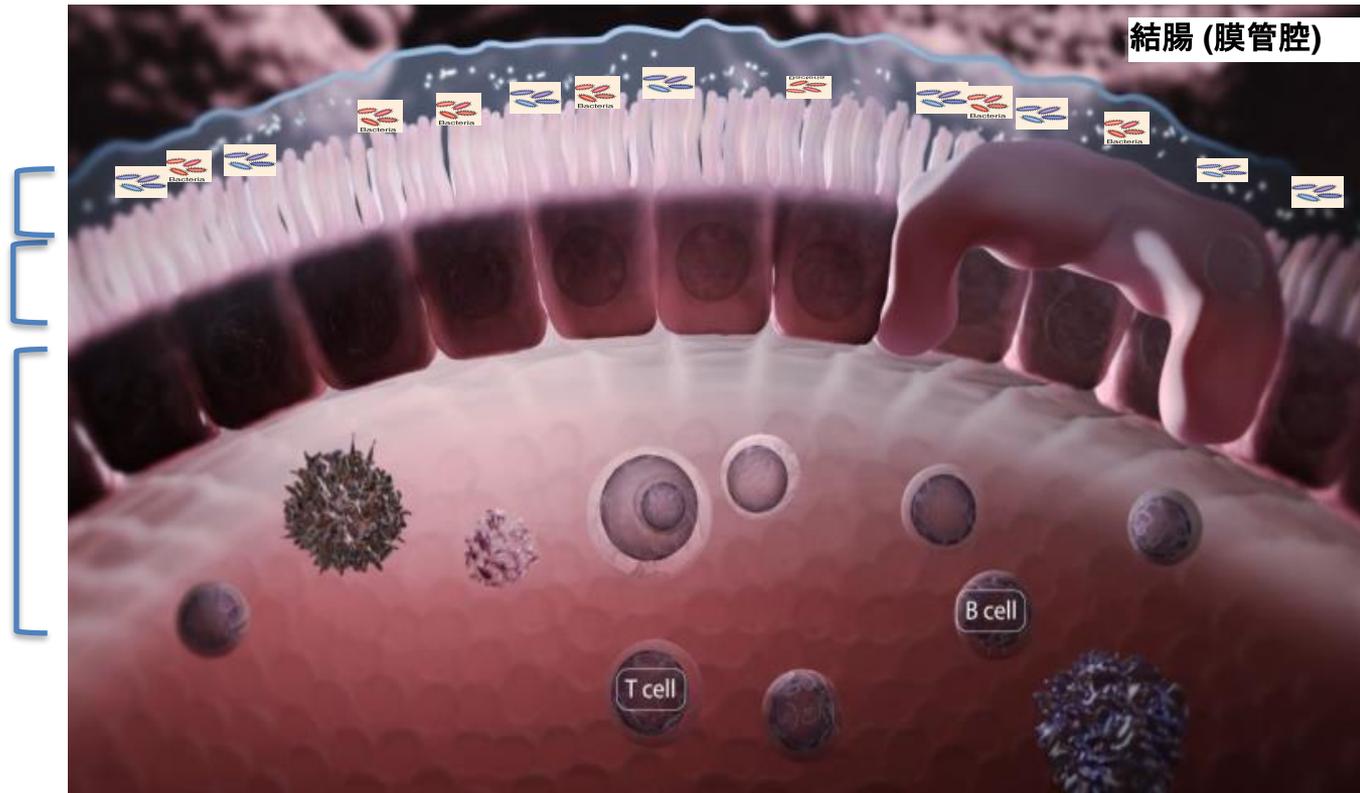
腸管壁: 免疫システムの第一の防衛線の番人

1. 腸内細菌:
クロストリジウム属 XIVa



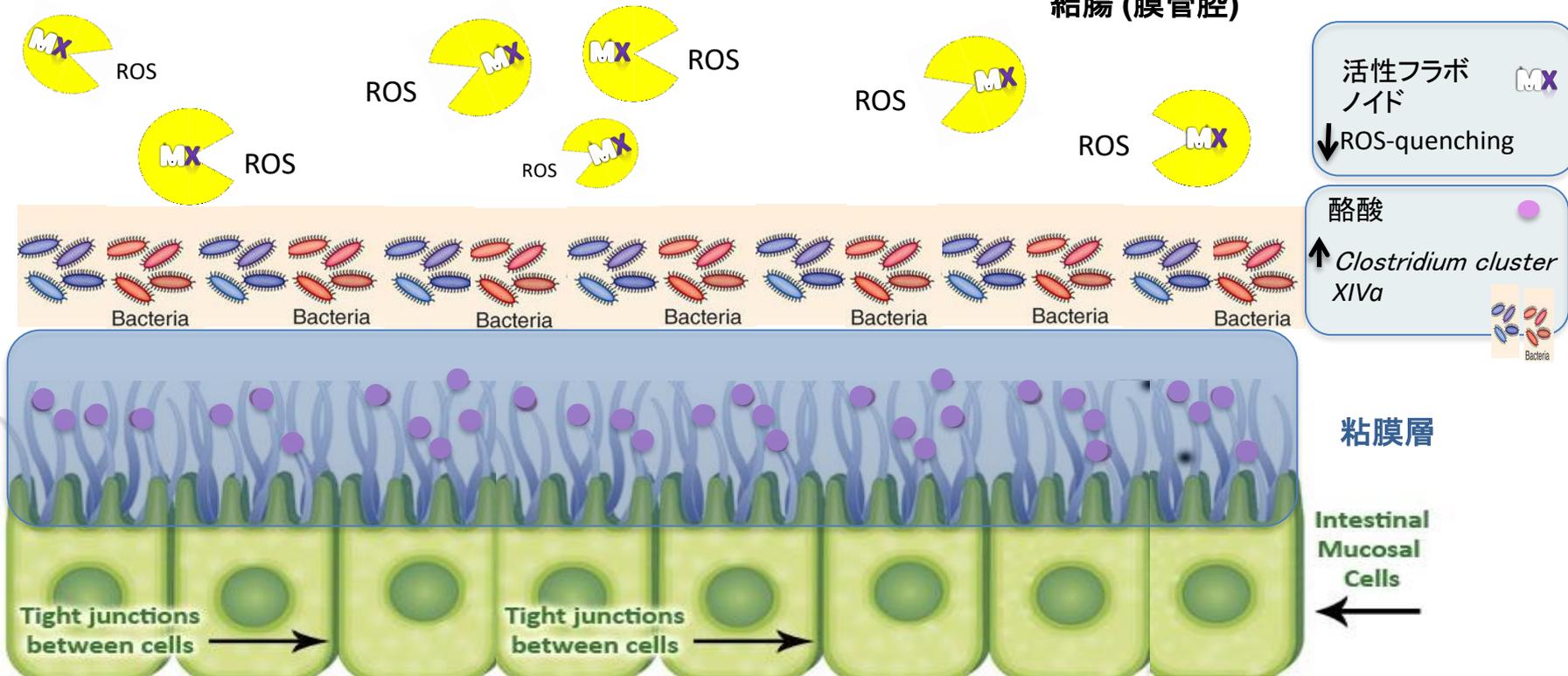
2. 腸管粘膜層:
outer and inner

3. 腸細胞
(腸管上皮細胞)



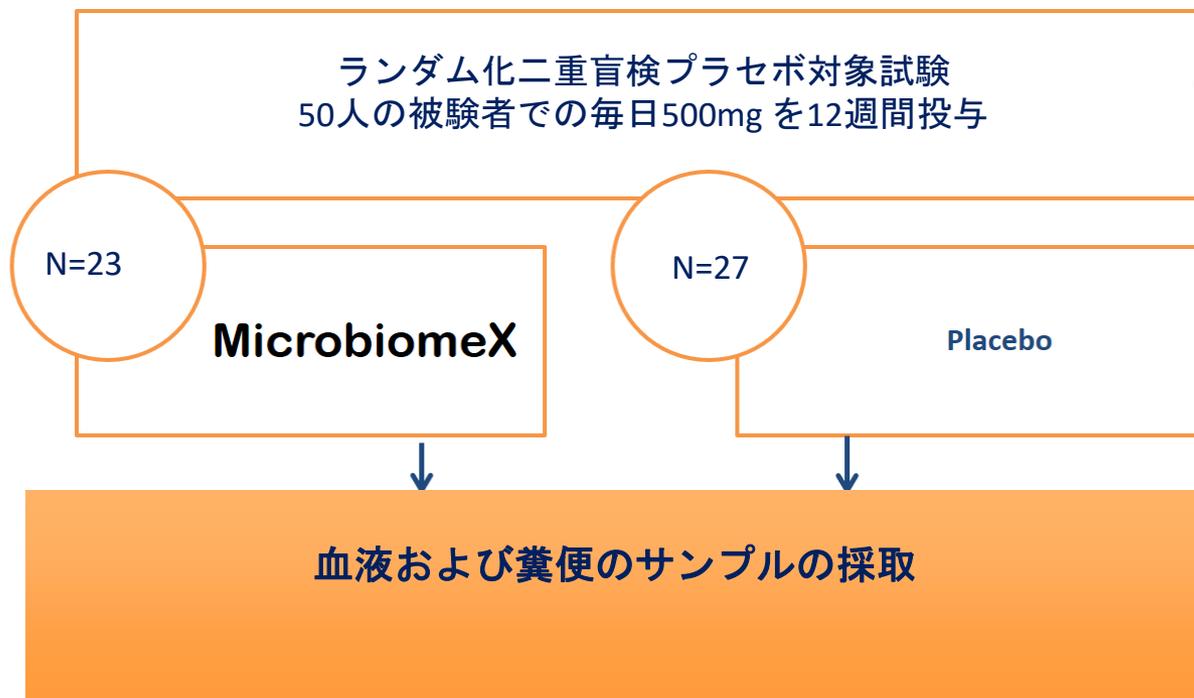
MicrobiomeXの2つの経路による効果が腸管壁を強化

結腸 (膜管腔)

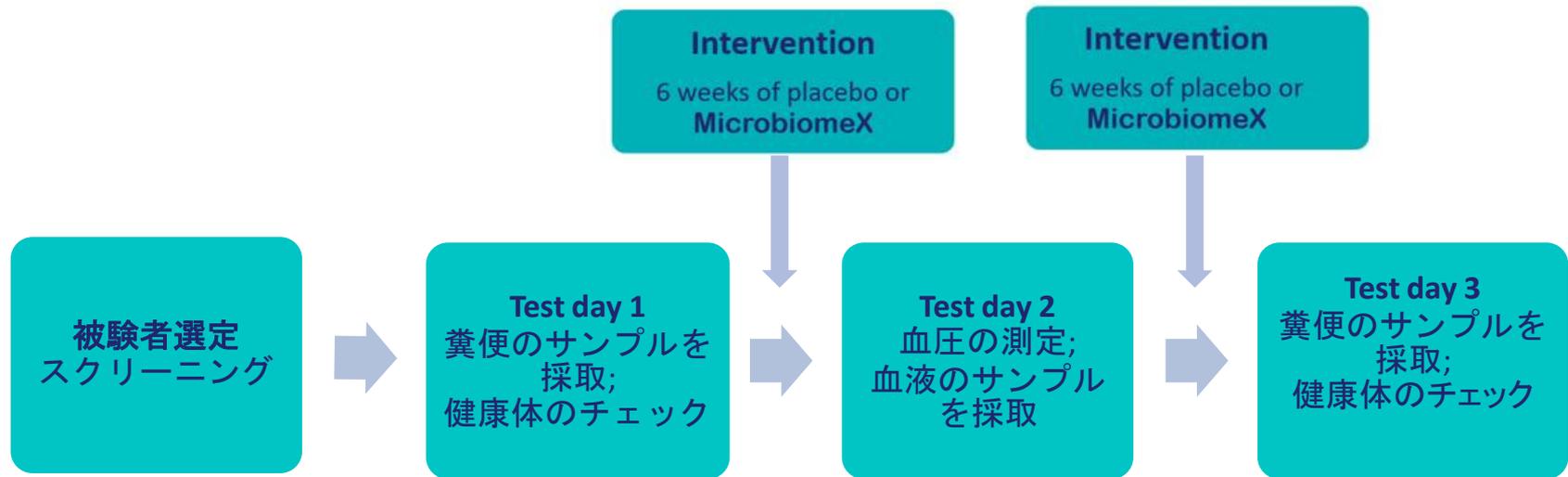


ヒト臨床試験 (RCT)による検証

CLINICAL STUDY I → 腸内細菌バランス検証



RCT試験デザイン



測定対象 :

- 短鎖脂肪酸の産生
- 腸管炎症レベル

被験者： やや肥満型の健常人を選定

Table 1: Baseline characteristics of study participants¹

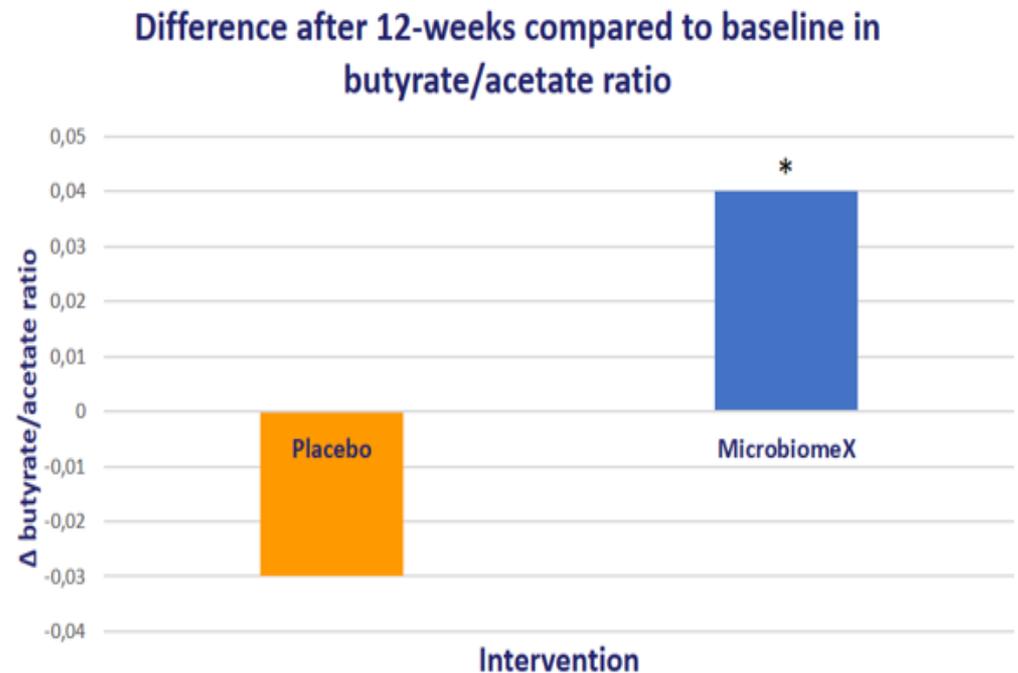
	Total population <i>(n = 50)</i>	Placebo <i>(n = 27)</i>	MicrobiomeX® <i>(n = 23)</i>
Age, yr	51 ± 13 ²	50 ± 13	52 ± 11
Sex, M/F	18/32	9/18	9/14
WHR	0.93 ± 0.07	0.91 ± 0.07	0.94 ± 0.07
BMI, kg/m²	30.8 ± 3.80	31.4 ± 4.20	30.0 ± 3.20

¹WHR, waist-to-hip-ratio. BMI, body mass index.

²Mean ± SD (all such values)

MicrobiomeX 摂取による酪酸産生の向上

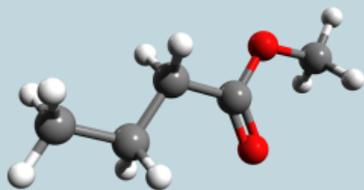
MicrobiomeX® の作用:



酪酸 = 健康的な腸内細菌バランスの鍵を握る物質

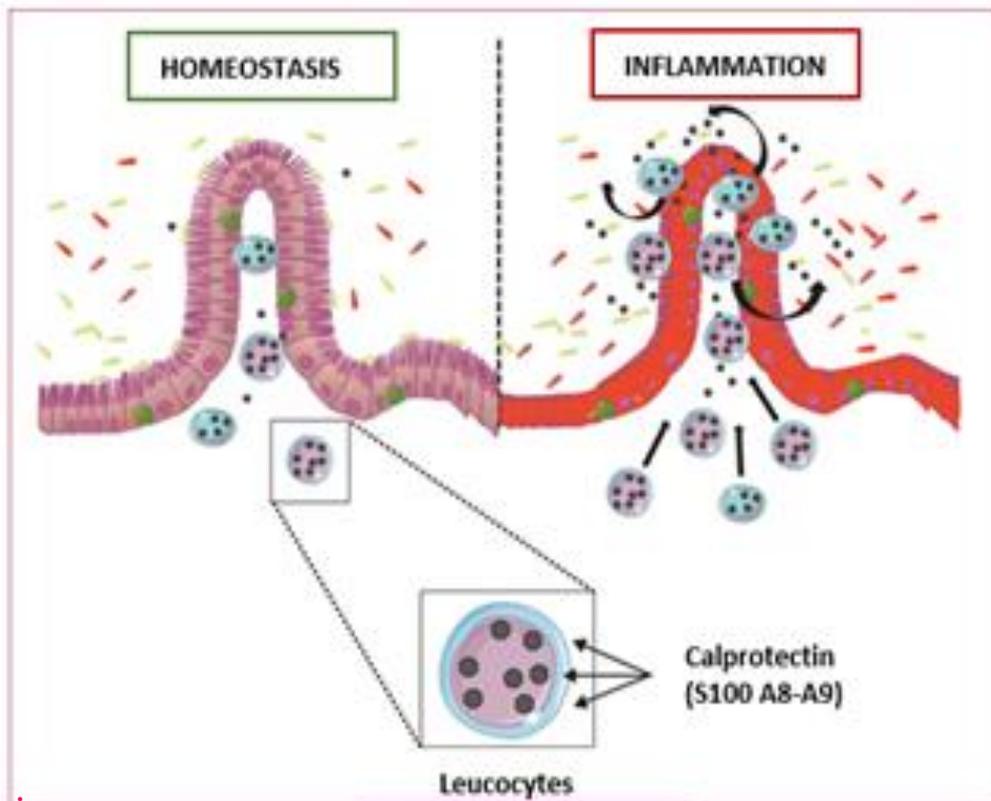
MicrobiomeX[®] が酪酸を生成するバクテリアを活発化
→ 酢酸優位から健康に有益な酪酸優位へシフト :

酪酸の役割



- 腸管における上皮細胞のエネルギー源
- 免疫細胞との相互作用による抗炎症効果 (NF- κ B の抑制とカルプロテクチンの減少など)
- グルタチオンの増加と活性酸素の減少による抗酸化作用

カルプロテクチン = 腸炎症マーカー



- カルプロテクチンは腸炎症マーカーとして臨床検査で広く利用されている。
- 白血球から分泌:
⇒炎症状態では、
カルプロテクチンの量が増加

MicrobiomeXによる腸の炎症抑制

- MicrobiomeX[®]投与群にて糞便中のカルプロテクチンが減少；
 - = 腸の炎症レベルの低下
 - = 腸管における病原菌保有量の減少を示唆

MicrobiomeX が腸内微生物叢を変化



短鎖脂肪酸 + 活性型フラボノイド
抗炎症効果の発揮

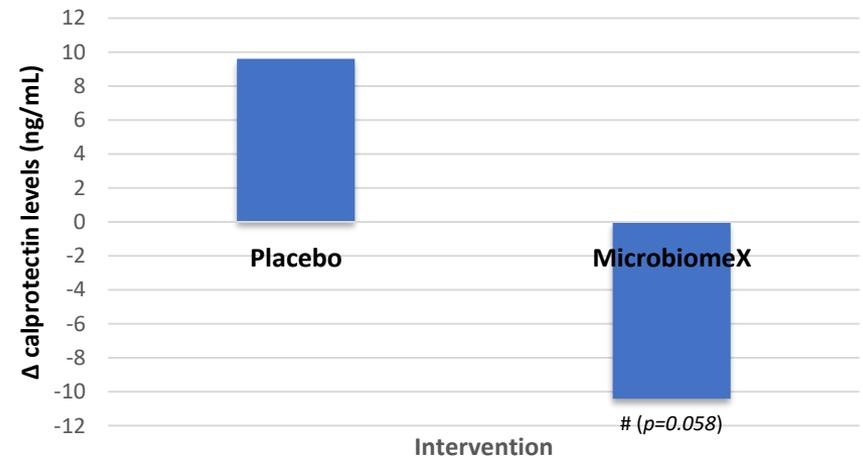


腸炎症の減少 & 白血球出現の減少



カルプロテクチンの分泌量が減少

投与期間2週間後のカルプロテクチンの水準の変化



製品コンセプト例：整腸と免疫のメンテナンス



efsa
European Food Safety Authority
ビタミンC
=免疫強化

プロバイオティクス:
(ビフィズス菌など)

Enhancement of natural immune function by dietary consumption of *Bifidobacterium lactis* (HN019)
K Arunachalam¹, H S Gill² and R K Chandra¹
¹Memorial University of Newfoundland, Janeway Child Health Centre, St Johns, Newfoundland, Canada; and
²Research Centre, Massey University, Palmerston North, New Zealand

Hydrolysis of the Rutinose-Conjugates Flavonoids Rutin and Hesperidin by the Gut Microbiota and *Bifidobacteria*
Alberto Amaretti, Stefano Raimondi, Alan Leonardi, Andrea Quartieri and Maddalena Rossi *
Department of Life Sciences, University of Modena and Reggio Emilia, via Campi 183, 41125 Modena, Italy

Abstract: Flavonols and flavanones are polyphenols exerting many healthy biological effects. However, their absorption in the small intestine is hampered by their glycosylation by rutinose, which hampers absorption in the small intestine. Therefore, the release of the aglycone and enable colonic absorption. The role of the gut microbiota in the release of the aglycones from two major rutinoides, hesperidin and rutin, was investigated. The results showed that the gut microbiota removed rutinose from both rutin and hesperidin.

The gut microbiota shapes intestinal immune responses during health and disease
There is an [Erratum](#) (August 2009) associated with this article.
June L. Round¹ & Sarkis K. Mazmanian¹ [About the authors](#)

Immunological dysregulation is the cause of many non-infectious human diseases such as autoimmunity, allergy and cancer. The gastrointestinal tract is the primary site of interaction between the host immune system and microorganisms, both symbiotic and pathogenic. In this Review we discuss findings indicating that

最先端の研究機関との協力

- **Gastroenterology department of AZM and NUTRIM,**
栄養学および代謝に関する横断的研究
- **MUMC+,**
マーストリヒト大学メディカルセンター
- **ProDigest,**
胃腸分野の研究における民間専門研究機関
<http://www.prodigest.eu/en/about>
- **Bacchus,**
EUレベルの研究プロジェクト



Maastricht UMC+





MicrobiomeX[®]

BioActor
Science Based, Naturally



- ✓ 柑橘由来抽出物
- ✓ 腸の健康に関わる初のフラボバイオティクス素材
- ✓ ユニークな作用機序：
腸内共生マイクロバイオータのバランス制御
- ✓ 腸内環境を良好に維持
- ✓ 腸管粘膜の保護
- ✓ 免疫力の向上
- ✓ 低ドース設計 (= 500mg) ⇨ シン・バイオティクス
サプリメント

～フレイル対応（口腔系）
素材・製品企画のご紹介～

CBC株式会社



オーラルケア用 機能性食品素材

オーラタイト

- 歯の再石灰化を促進
- オーラルケアと知覚過敏対策に

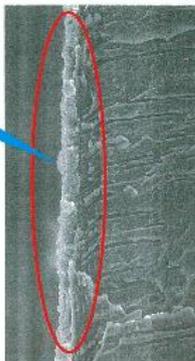
神奈川歯科大学放射線学教室 鹿島勇先生の研究により
オーラタイトによる歯の再石灰化効果を確認

- ▶ オーラタイトがヒトの歯(抜去歯)に吸着
 - ▶ 歯の脱灰/非脱灰 エナメル質の Hydroxyproline ringとCH2wag (ともにコラーゲン成分)が増加 ※※ オーラタイトが歯のコラーゲン成分に影響
 - ▶ 非脱灰エナメル質のリン酸(ミネラル)の結合を強化
 - ▶ 象牙質のコラーゲン成分も増加
- ◎ オーラタイトには、歯の再石灰化を促進させるための環境をつくる効果があることが示されました。

オーラタイト成分分析値

I型コラーゲン	20%
カルシウム	28%
リン	14%
マグネシウム	0.7%
ナトリウム	0.8%
水分	2.0%

オーラタイト拡大画像



歯のミネラルが溶け出す脱灰の進行と初期むし歯



オーラタイトは歯質を再石灰化したエナメル質に吸着することで、歯の表面のミネラル成分を豊富に供給します。

コラーゲン含有ミネラル複合体(魚鱗由来)

プロテタイト®

～ 骨密度と骨質の両方に作用する次世代の新規素材 ～

物質特許及び製法特許(日本・米国・中国・韓国・台湾)



株式会社アールビーエス



CBC株式会社

プロテタイト®を応用した 口腔フレイルケア向け製品設計のご提案

- * プロテタイト®(=オーラタイト)
 - 骨密度の向上
 - 骨質(骨梁構造)の改善
 - チュアブル錠での製品化により...
 - 歯の再石灰化の促進(神奈川歯科大学の研究)

+

- * シナジー素材例: ポリグルタミン酸
 - 唾液分泌の促進
 - ドライマウス予防と口腔衛生状態の維持

試験方法

- 抜去したヒトの大臼歯と小臼歯の計12本を歯軸方向に2分し、切断面をよく研磨。
- うち6本を5%ギ酸にて表面を脱灰。
- 残りの6本は対照として蒸留水の2時間浸漬。
- その後取り出して蒸留水にて洗浄・乾燥後、12本の片面を室温にてPH7の調整した2%プロテタイト液に、他方を蒸留水に10日間浸したものを乾燥させ測定した。

オーラタイト(プロテタイト)

ヒト抜去歯でのレーザーラマン分光法による実験

<要約>

- ヒトの抜去歯(脱灰・非脱灰)を使用し、プロテタイト液浸漬の影響をレーザーラマン分光法により解析した。
- 解析の結果、プロテタイト液浸漬によって、エナメル質・非エナメル質・象牙質において、ヒドロキシプロリンリングなどの有意な増加が認められた。
- これらの結果から、**プロテタイト液がヒトの抜去歯に吸着し、コラーゲン成分を増加させ、リン酸の結合を強固にする作用が示された。**



オーラルケア用 機能性食品素材

オーラタイト

- 歯の再石灰化を促進
- オーラルケアと知覚過敏対策に

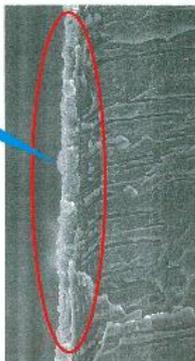
神奈川歯科大学放射線学教室 鹿島勇先生の研究により
オーラタイトによる歯の再石灰化効果を確認

- ▶ オーラタイトがヒトの歯(抜去歯)に吸着
 - ▶ 歯の脱灰/非脱灰 エナメル質の Hydroxyproline ringとCH2wag (ともにコラーゲン成分)が増加 ≫≫ オーラタイトが歯のコラーゲン成分に影響
 - ▶ 非脱灰エナメル質のリン酸(ミネラル)の結合を強化
 - ▶ 象牙質のコラーゲン成分も増加
- ◎ オーラタイトには、歯の再石灰化を促進させるための環境をつくる効果があることが示されました。

オーラタイト成分分析値

I型コラーゲン	20%
カルシウム	28%
リン	14%
マグネシウム	0.7%
ナトリウム	0.8%
水分	2.0%

オーラタイト拡大画像



歯のミネラルが溶け出す脱灰の進行と初期むし歯



オーラタイトは歯質を再石灰化したエナメル質に吸着することで、歯の表面のミネラル成分を補給し、歯の再石灰化を促進します。

コラーゲン含有ミネラル複合体(魚鱗由来)

プロテタイト®

～ 骨密度と骨質の両方に作用する次世代の新規素材 ～

物質特許及び製法特許(日本・米国・中国・韓国・台湾)



日本特許 米国特許 中国特許 韓国特許 台湾特許



株式会社アールビーエス

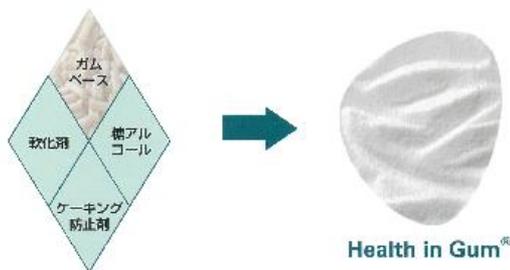


CBC株式会社

機能性素材チューインガムの可能性を広げる Health in Gum®

機能性食品素材のチューインガム製剤の新技術

- 通常のブレンダーでの混合・通常の打錠機での直打が可能
 - 室温での混合・打錠による熱負荷なしの製剤工程が可能
- ⇒ 医薬品・機能性食品ガム製剤の可能性を広げる
ガムベースのプレミックス



ガム製剤は次のようなはたらきの機能性食品素材・API に向いていると考えられます

- 「比較的確やかな効果目」が「即時で」「使用者が自覚できる」
- 「口腔内に長時間留まるのが望ましい」
- 「腸心運動」が付加価値を生む。(「胃酸しき解消」で「減量」「禁煙」など)

機能性素材・食品系

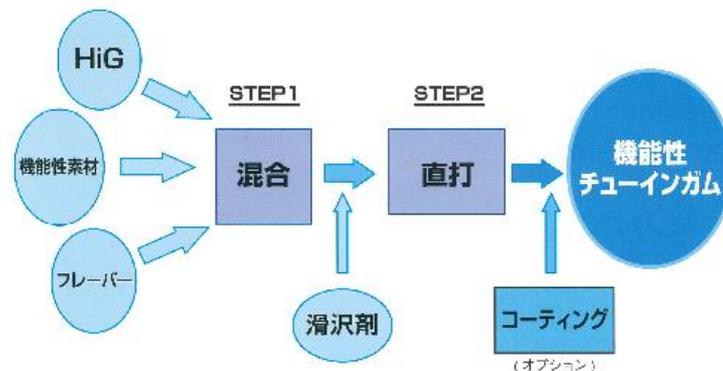
花粉症などアレルギー性の喉・鼻障害／口臭緩和／歯む香水／アロマセラピー
口腔内保湿（口臭予防）／減量／（腸心運動による）「小腸」美容

医薬系

ニコチン製剤／消化促進／整腸／便秘薬／下痢止め／頭痛生理薬／咳どめ／花粉症などアレルギー抑制／乗り物酔い／各種ビタミン／血糖上昇抑制剤／成人病因子吸収阻害剤／カフェイン／バイアグラ

曲菌病ケガ素材（Lactobacillus reuteri、クロロヘキシジンのガム製剤一般文献あり）

使用方法



混合手順（例）：

- HiGのみを篩過、あるいは粉体混合攪りポンブレンダー、混合機などに入れ1～5分間混合。
- 他のガム添加物（粉末香料・色素・甘味料など）を加え、10分間混合。
- 液体香料をスプレー方式でまんべんなく添加。
- 微粒二酸化ケイ素（全処方中2%が上限）を加え粉全体が均一となり流れが良くなるまで5分間混合。
- 必要に応じて篩過。
- 打錠用滑沢剤（ステアリン酸カルシウムなど）を加えさらに5分間混合。

混合処方例		打錠条件例
HiG	80～90%	錠剤重量1.15g、錠剤径14mm、錠剤厚さ5mmの錠剤打錠を例として；
機能性素材	～15%	* 打錠圧： 7 KN
香料（液体）	0.7%	* 前打錠圧： 2.2 KN
香料（粉体）	～2%	
甘味料	0.2%	
ケーキング防止剤	0.5%	
滑沢剤	～2%	

その他のフレイル対応素材

えんどう豆タンパク

PISANE®

- ベルギーより直輸入。
- アレルゲンフリー
- 伊藤明子先生(東大小児科・赤坂ファミリークリニック院長)ご指導のもと、
メディカル・サプリメント製品開発中。

その他のコロナ禍対応素材

シン・バイオティクスで免疫力アップ

Microbiomex[®] / マイクロバイオメクス

- ・ ヨーロッパ産柑橘由来フラボノイド
- ・ 腸内で酪酸菌生成を活性化 → 炎症を抑制のエビデンスあり。
- ・ 腸管バリア強化による免疫力向上。



ご清聴ありがとうございました。

ifia 2022 ブース 3539

CBC株式会社

連絡先：鈴木 (ライフサイエンスディビジョン)

k-suzuki@cbc.co.jp

直通：090-5398-3095

