

代謝・内分泌領域

成分名 オリーブ葉由来ポリフェノール・オレウロペイン (CBC 株式会社)

機能性 オリーブ葉由来オレウロペインは、「骨を形成・構築する細胞群の働きを促進させ、骨代謝バランス異常の修復を助ける」ことが報告されています。

※本書で紹介する機能性は、消費者庁への届け出とは一致しない場合があります。

I 安全性に関する基本情報

(1) 安全性の評価方法

当該製品について

- 食経験評価により、十分な安全性を確認している
- 食経験評価および安全性に関する文献調査により、十分な安全性を確認している
- 食経験評価、安全性に関する文献調査および安全性試験により、十分な安全性を確認している

(2) 当該素材の安全性に関する評価

① 日本でのオリーブ葉を使用した製品での喫食実績

わが国の市場において、オリーブ葉の茶や香辛料・調味料などが食品として流通している。すでに流通しているオリーブ葉を使用した製品について下記の喫食実績をもとに安全性を評価し、安全であることを確認した。

- ▶ 摂取集団：日本人、10代～90代、男女、健常者、全国規模
- ▶ 摂取形状：清涼飲料水(お茶)、抹茶、ティーバッグ、香辛料・調味料
- ▶ 摂取方法・頻度：【例】お茶の場合、① 500mL ペットボトルあたり、オリーブポリフェノールとして 30mg 摂取(JT 飲料株式会社[当時]「OLIVE LIFE OLIVE TEA」)、② 280mL ペットボトルあたり、オリーブポリフェノールとして 8mg 摂取(株式会社ヤマヒサ「オリーブファーム®のオリーブ茶」)
- ▶ 販売期間：上記のような清涼飲料水(お茶)として 2003 年～(14 年間)
- ▶ 健康被害状況：2017 年 10 月時点で、上記食品において重大・重篤な健康被害は報告されていない。

② 海外で上市されているサプリメント形状の製品での喫食実績

欧州その他の諸先進国で流通している同じ素材を使用したサプリメント製品について、喫食実績をもとに安全性を評価し、安全であることを確認した。

- ▶ 摂取集団：欧州・米国・カナダなど、10代～70代、男女、健常者
- ▶ 摂取形状：カプセル・タブレット
- ▶ 摂取方法・頻度：1日あたり 250mg のオリーブ葉抽出物(オレウロペインとして約 100mg)摂取
- ▶ 販売期間：2012 年～(5 年間)
- ▶ 健康被害状況：2017 年 10 月時点で、上記食品において重大・重篤な健康被害は報告されていない。

③ 原料メーカーによる下記の安全性試験により、原料・素材としての安全性を確認した：

- ・ Ames 試験(細菌を用いる復帰突然変異試験)
- ・ 培養細胞を用いる染色体異常試験
- ・ マウス小核試験(*in vivo*)

・ 90 日間経口反復投与ラット毒性試験。

(3) 摂取する上での注意事項

糖尿病患者や高血圧薬の服用者における過剰摂取は避けること。

(4) 機能性関与成分の相互作用に関する評価

医薬品との相互作用に関する評価	相互作用の有無： <input checked="" type="checkbox"/> あり <input type="checkbox"/> なし
	(機能性表示食品を販売することの適切性) オリーブについて、理論的に考えられる相互作用として、1. 葉は血糖を下げるハーブや糖尿病治療薬の作用を増強させる可能性があり、また、血糖値に影響を与えることがある、2. 血圧を下げるハーブや高血圧薬の作用を増強可能性があり、との内容が報告されている。 このため、糖尿病患者や高血圧薬の服用者における過剰摂取は避けられるべきであるが、製品にその旨の注意喚起を適切に行う限りにおいて、販売に際しての問題はないものと考えられる。
	(参考にしたデータベースまたは出典) 1. 国立健康・栄養研究所データベース

II 機能性に関する基本情報

(1) システマティックレビューの方法

参考にしたデータベース名

1. 医中誌
2. PubMed

検索式

医中誌：オリーブ → ポリフェノール → 骨 → 原著論文

PubMed：olive polyphenol → double blind → bone

論文

1. Twelve-month consumption of a polyphenol extract from olive (*Olea europaea*) in a double blind, randomized trial increases serum total osteocalcin levels and improves serum lipid profiles in postmenopausal women with osteopenia.

Filip R, et al : J Nutr Health Aging 2015 ; 19 : 77-86.

オリーブ成分(オレウロペイン)は脂肪形成を抑制し、骨芽細胞を活性化することで骨量減少を抑制するかもしれない。この研究の目的は閉経後骨量減少症女性においてオリーブ抽出物の摂取が骨代謝に及ぼす影響を知ることである。腰椎骨密度が低下(Tスコア：-1.5～-2.5)した64名の骨量減少女性で無作為抽出、二重盲検、プラセボ対照の試験を行った。投与群はオリーブ葉抽出物250mgとカルシウム1,000mg、プラセボ群はカルシウム1,000mgを毎日、12カ月間投与し、骨代謝マーカー、骨密度、血中脂質濃度を測定した。投与後12カ月で投与群において骨形成マーカーであるオステオカルシンが有意に増加していた。骨密度はプラセボ群で減少していたが、投与群では維持されていた。さらに投与群では血中総コレステロールそしてLDLコレステロール値が有意に減少していた。これらの結果はオリーブポリフェノール(Bonolive®)が血清オステオカルシン値に影響を及ぼし腰椎骨密度を維持する可能性があること、さらに血中脂質濃度を改善する副次的な健康作用があることを示唆している。

(2) 作用機序(メカニズム)

ヒト骨髄由来間葉系幹細胞を採取した *ex vivo* のオレウロペイン投与実験において、幹細胞分化に作用したことが報告されている¹⁾。骨芽細胞や脂肪細胞の前駆細胞である骨髄由来間葉系幹細胞は、オレウロペインの投与により脂肪細胞への分化が抑制され、骨芽細胞へと分化が促進した。脂肪前駆細胞へのオレウロペイン投与でも脂肪細胞分化を抑制した。骨芽細胞の培養においてオレウロペインはカルシウムの沈着を増加させ、破骨細胞の活動性を抑制した。骨形成マーカーであるオステオカルシンの増加(論文1)は骨芽細胞数が増加、または骨芽細胞の活動性の上昇を示す。これらの作用から、オレウロペインは骨代謝において骨形成を促す同化作用を有し、不良となった骨代謝回転のバランスを是正することで骨量減少を予防する。

(3) 諸外国の機能性表示

米国： Supports healthy bone metabolism.

Long-term, natural solution for maintaining healthy bones.

Bonolive[®] provides olive polyphenols, which are associated with support of bone mineral density and bone maintenance.

カナダ： Helps stimulate bone formation.

Helps in the metabolism of bone.

(4) 当該素材の機能性に関する評価

オリーブオイルの摂取量が多い地中海地方では骨粗鬆症罹患率が世界中で最も少ないといった疫学的データが存在した^{2,3)}。さらに動物実験において卵巣摘出モデルや炎症モデルによる骨量減少の誘発に対する防御的效果を示すデータが複数存在した⁴⁻⁸⁾。閉経後骨量減少女性に対する250mgのオリーブ抽出物の投与により骨形成マーカー、血清オステオカルシン濃度が有意に増加し(図1)、腰椎骨密度の減少を予防した(図2)結果からもオレウロペイン(1日100mg)の骨形成促進作用による骨代謝バランス改善効果、骨量減少予防効果が示された。オステオカルシン以外の骨形成マーカー(BALPとPINP)も有意ではなかったが増加傾向を示し、骨代謝バランスは骨形成に傾いた。オレウロペインは多様性をもつ骨髄間葉系幹細胞の分化に作用し、骨芽細胞へ分化誘導することにより骨形成を促進させるものと考えられた⁹⁾。一方でオレウロペインは脂肪細胞への分化を抑制する^{9,10)}ために血中脂質濃度が減少すると考えられた。有害事象の発生はなかった。摂取量による効果の変化が懸念されるが、オレウロペイン量での1日摂取100mgの毎日摂取は、明らかな副作用もなく、骨代謝、脂質代謝の健康に有益な作用をもたらすものと考えられた。

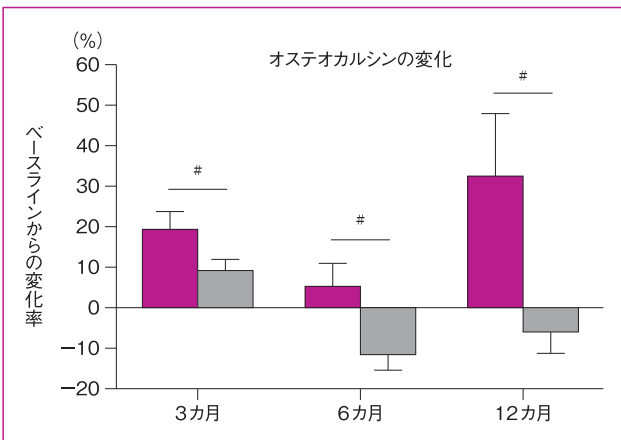


図1 血清オステオカルシン濃度の変化と最終的な骨バランス比

治療群：■，プラセボ群：■

Bonolive[®] 摂取から3カ月、6カ月、12カ月後に測定したオステオカルシン(OC)値のベースラインからのそれぞれの変化(%)を示している。

統計的に有意な群間差(各時点内)を、不等分散の両側2標本t検定で評価し、(#)で示した。

(Filip R. et al : J Nutr Health Aging 2015 ; 19 : 77-86 より引用)

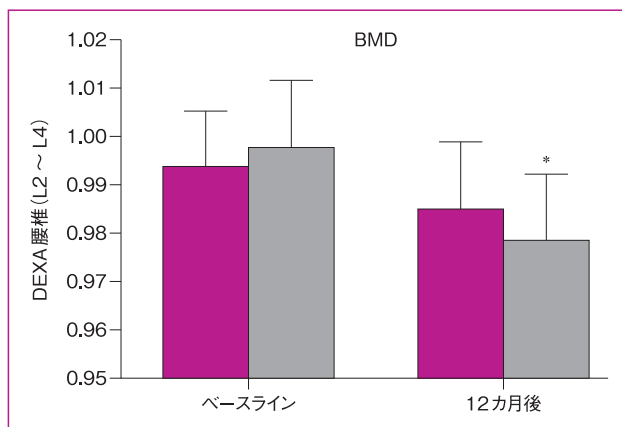


図2 Bonolive® 摂取から 12 カ月後の骨密度腰椎 (BMD)

治療群：■，プラセボ群：■
DEXA による大腿骨頸の BMD (g/cm²)。不等分散の両側 2 標本 *t* 検定で検定すると、統計的に有意な群間差 (各時点内) は認められなかった。統計的に有意な群内差 (ベースライン対 12 カ月後) は * で示し、両側対応のある *t* 検定で評価した) * : $p < 0.05$ 。

(Filip R, et al : J Nutr Health Aging 2015 ; 19 : 77-86 より引用)

Ⅲ 日本抗加齢協会の総合評価

生体内では通常、Runx2 と Osterix の 2 つの転写因子が骨芽細胞に分化誘導する。一方、脂肪細胞には C/EBP や PPAR γ が分化を制御している。抗炎症作用、抗酸化作用が検証されることが多いフェノール類において、オレウロペインは骨髄由来間葉系幹細胞の分化に作用するメカニズムで骨代謝制御に関わるといことは新鮮であり、非常に興味深い。

本成分は骨髄由来間葉系幹細胞からの骨芽細胞への分化を促進するとともに、脂肪細胞への分化を阻害する。結果的に、骨形成マーカーは増加し、骨量減少を予防した。骨形成マーカーである血清オステオカルシン濃度の上昇に比して骨密度上昇効果が弱い、少なくとも骨密度を維持する効果は期待できる。近年、骨粗鬆症は骨代謝制御の解明により治療薬の開発が進んでいるが、骨粗鬆症治療のアドヒアランスは決して高いものではなく、より自然で健康的な骨量維持方法が求められる。今後は骨粗鬆症と診断される前段階である骨量減少への対策、または骨量減少に至らないための予防策が重要であると考えられる。疫学調査が示すようにオリーブ摂取の多い地方での骨折発生率、骨粗鬆症罹患率の低さは、われわれの日常生活において、食事、サプリメントの摂取を検討していく価値があることを示唆している。

オレウロペインは骨髄由来間葉系幹細胞に作用し、骨芽細胞への分化を誘導して骨形成を促進し、骨量減少予防効果をもたらすことが示された。今後は骨髄内骨-脂肪連関、血中脂質濃度の制御作用などさらなる機能解明、長期的な予防投与効果を検証する大規模試験が待たれる。

●文献

- 1) Santiago-Mora R, et al : Osteoporos Int. 2011 ; 22 : 675-84.
- 2) Puel C, et al : Med Sci (Paris) 2007 ; 23 : 756-760.
- 3) Coxam V, et al : Olive and Olive oil in the prevention of osteoporosis. In : Preedy VR, Watson RR, editors. Olives and olive oil in health and disease prevention : Academic Press. 2010, pp1195-1203.
- 4) Puel C, et al : Br J Nutr 2007 ; 97 : 1012-1020.
- 5) Puel C, et al : Clin Nutr 2006 ; 25 : 859-868.
- 6) Puel C, et al : Br J Nutr 2004 ; 92 : 119-127.
- 7) Hagiwara K, et al : Eur J Pharmacol 2011 ; 662 : 78-84.
- 8) Saleh NK, et al : BMC Complement Altern Med 2011 ; 11 : 10.
- 9) Santiago-Mora R, et al : Osteoporos Int 2011 ; 22 : 675-684.
- 10) Drira R, et al : Life Sci 2011 ; 89 : 708-716.