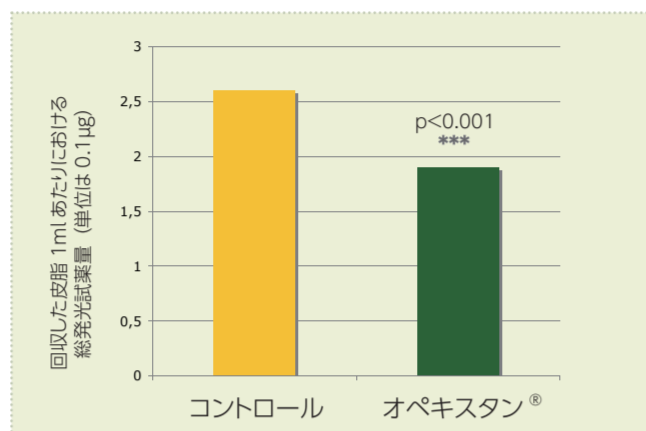


## 局所塗布による臨床試験

### ■ 局所塗布による脂質過酸化の軽減

乾燥肌は脂質の豊富な組織に酸化ストレスが生じた結果で起こることがよく知られています<sup>[40]</sup>。過酸化脂質は乾燥肌に顕著に見られる非ラジカル中間体です。6人の健康なボランティア被験者において、局所塗布したオペキスタン®の効果を評価しました<sup>[31]</sup>。これらの被験者には、洗顔後、0.5% オペキスタン®製剤か、もしくはプラセボ製剤を顔の半分ずつ塗布してもらいました。3時間後、約20分間にわたって太陽光を照射しました。その後、皮脂を採取し、抽出して、発光試薬によって測定したところ、オペキスタン®塗布部位では発光が27%も抑制されていました。



局所塗布によるオペキスタン®の脂質過酸化に対する効果

このほか、23人の健康な男性ボランティア被験者を対象に臨床評価試験が実施されています。この試験では、オペキスタン®含有製剤(2.5%)とプラック製剤を1日2回、3ヵ月間にわたって、それぞれ半顔ずつ塗布しました<sup>[41]</sup>。試験開始前、試験開始から8週目、12週目に、皮膚の角質層における水分と皮膚の粘弾性を測定し、皮膚のレプリカを採取しました。オペキスタン®含有製品は、プラセボ群と比較して、レプリカ分析の肌荒れパラメータに有意な改善が認められました。改善傾向は角質層の水分にも確認されています。

## 結論

オペキスタン®の抗酸化能およびラジカル消去能は、皮膚レベルで有益な効果をもたらすことが確認されています。シワの発生や表皮バリアの障害など、フリーラジカルが媒介するストレスに効果的に対処できる可能性があるのです。製品の有効性は外用、経口服用ともに確認されており、内外からのアプローチによって、より魅力的な肌へ導きます。

### オペキスタン®が特別である理由

- 植物(オリーブ)の可食部分から採取し、オリーブ油抽出排水は使用していません。オリーブの木の疫学的に有益な効果は可食部(オリーブから採った果肉とオリーブオイル)から得られるのであって、植物化学物質の特性が果実とは異なる他の部分を指すものではないからです。
- オペキスタン®は、ポリフェノールの含有量が高いことから選択された *Olea europaea* L. の単独品種からつくられています。
- オペキスタン®にはオリーブの木から採れる最も強力な抗酸化活性成分であるヒドロキシチロソール結合ベルバスコシドが高濃度で含有されています。これに対し、大部分のオリーブ抽出物は非結合のヒドロキシチロソールがベースです。非結合のヒドロキシチロソールは、木の非可食部の水分や年数の経ったエキストラバージンオリーブオイルに一般的に見られる成分で、効力はいくらか劣ってしまいます。
- オペキスタン®には、ベルバスコシドやヒドロキシチロソール、チロソール、カフェ酸をバランスよく含むポリフェノール混合物を含有していることで、その相乗的な相互作用がひきおこされています。

### 用途と剤型

オペキスタン®は水溶性のため、次のような製品に容易に配合することが可能です。

- 機能性飲料
- 栄養バーなどの機能性食品
- 錠剤
- ソフトカプセル
- ハードカプセル
- 化粧品用の局所外用剤(水溶性)
- インナーヘルスとアウトナービューティのための包括的なアプローチにおいて、オペキスタン®は局所塗布用の化粧品製品と経口用サプリメントの両方に配合することができます。



オペキスタン®はハラールおよびコーシャ認証のほか、ECOCERT 認可と Self-Affirmed GRAS 認定を取得しています。

## 参考文献

- Olive Oil. Kiple KF, Q.K. e.T.C.W.H.o.F., Vol. II. and N.Y. Cambridge University Press, NY.2000.1203-1209.
- PDRHM 2007.PDR® for Herbal Medicines, t.e.M.N.M. and B.T.Economics Company. Gruenwald J, Jaenicke C, Editors 2007.
- Romani, A., et al., Polyphenolic content in five tuscan cultivars of *Olea europaea* L. *J Agric Food Chem*, 1999, 47(3): p. 964-7.
- Vinhaa AF et al. Phenolic profiles of Portuguese olive fruits (*Olea europaea* L.): Influences of cultivar and geographical origin.*Food Chemistry*, 2005, 89(4): p. 561-568.
- Mulinacci, N., et al., Polyphenolic content in olive oil waste waters and related olive samples.*J Agric Food Chem*, 2001, 49(8): p. 3509-14.
- Malheiro, R., et al., Cultivar effect on the phenolic composition and antioxidant potential of stoned table olives.*Food Chem Toxicol*, 2011, 49(2): p. 450-7.
- Aldini, G., et al., Antioxidant activity of polyphenols from solid olive residues of c.v.Coratina.*FitoTerapia*, 2006, 77(2): p. 121-8.
- Oblid, H.K., et al., Chemistry and bioactivity of olive biophenols in some antioxidant and antiproliferative in vitro bioassays.*Chem Res Toxicol*, 2009, 22(1): p. 227-34.
- Visioli, F., Bellomo G., and Galli C, Free radical-scavenging properties of olive oil polyphenols.*Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 247(1): p. 60-4.
- De Marco, E.S.M., Paduano A., et al. Characterization and fractionation of phenolic compounds extracted from olive oil mill wastewaters.*Food Chem*, 2007, 104(2): p. 858-867.
- Benavente-García Q, Castillo J, Lorente J et al. Antioxidant activity of phenolics extract from *Olea europaea* L. leaves.*Food Chem*.2000, 68(4): p. 457-462.
- Konstantinidou, V., et al., In vivo nutrigenomic effects of virgin olive oil polyphenols within the frame of the Mediterranean diet: a randomized controlled trial.*FASEB J*, 2010, 24(7): p. 2546-57.
- De la Torre-Carbot, K., et al., Elevated circulating LDL phenol levels in men who consumed virgin rather than refined olive oil are associated with less oxidation of plasma LDL.*J Nutr*, 2010, 140(3): p. 501-8.
- Camargo, A., et al., Gene expression changes in mononuclear cells in patients with metabolic syndrome after acute intake of phenol-rich virgin olive oil.*BMC Genomics*, 2010, 11: p. 253.
- Covas, M.I., et al., The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial.*Ann Intern Med*, 2006, 145(5): p. 333-41.
- Covas, M.I., Bioactive effects of olive oil phenolic compounds in humans: reduction of heart disease factors and oxidative damage.*Inflammopharmacology*, 2008, 16(5): p. 216-8.
- Castaner, O., et al., The effect of olive oil polyphenols on antibodies against oxidized LDL.A randomized clinical trial.*Clin Nutr*, 2011.
- Boggani, P., et al., Postprandial anti-inflammatory and antioxidant effects of extra virgin olive oil.*Atherosclerosis*, 2007, 190(1): p. 181-6.
- Purba, M.B., et al., Skin wrinkling: can food make a difference? *J Am Coll Nutr*, 2001, 20(1): p. 71-80.
- FDA Allows Qualified Health Claim to Decrease Risk of Coronary Heart Disease.*Food and Drug Administration.Press release*, 2004.P04-100
- EFSA Journal 2011, 9(4): 2033 [25 pp]. doi: 10.2903/j.efsa.2011.2033.
- COMMISSION REGULATION (EU) No 432/2012 of 16 May 2012 "Establishing a list of permitted health claims made on foods, other than those referring to the reduction of disease risk and to children's development and health".
- Phytochemical analysis of *Olea europea* L. Extracts from Indena, Mulinacci N., Department of Pharmaceutical Sciences, University of Florence and Internal report, 2011.
- Tuck, K.L. and P.J.Hayball, Major phenolic compounds in olive oil: metabolism and health effects.*J Nutr Biochem*, 2002, 13(11): p. 636-644.
- Lecleroq, C., et al., The Italian National Food Consumption Survey INRAN-SCAI 2005-06: main results in terms of food consumption.*Public Health Nutr*, 2009, 12(12): p. 2504-32.
- Pinelli E., et al. Minor polar compound and fatty acid analyses in monocultivar virgin olive oils from Tuscany.*Food Chem*, 2003, 80(3): p. 331-6.
- Owen, R.W., et al., Phenolic compounds and squalene in olive oils: the concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids, lignans and squalene.*Food Chem Toxicol*, 2000, 38(8): p. 647-59.
- Carrasco-Pancorbo, A., et al., Rapid quantification of the phenolic fraction of Spanish virgin olive oils by capillary electrophoresis with UV detection.*J Agric Food Chem*, 2006, 54(21): p. 7984-91.
- Fahy, J. and T. Kensler, Role of Dietary Supplements/Nutraceuticals in Chemoprevention Through Induction of Cytoprotective Enzymes.*Chem. Res. Toxicol*, 2007, 20(4): p. 572-6.
- Maramaldi, G., et al., Estratto standardizzato di frutti di *Olea europaea* - Antiossidante e Antiaging.*Cosmetic Technology*, 2006, 9(5): p.9-13.
- Maramaldi, G., et al., Estratto standardizzato di frutti di *Olea europaea* L' Integratore Nutrizionale, 2006, 9(3): p. 23-9.
- Yokota T. et al., "Anti-oxidative effect of several polyphenols derived from olive fruits and its application for cosmetics and supplements" presented at the 57th Society Cosmetic Chemists Japan Research Conference, November 25th, 2005.
- Visioli F., et al., Olive phenol hydroxytyrosol prevents passive smoking-induced oxidative stress. *Circulation*, 2000, 102(18): p. 2169-71.
- Keiko Suzuki et al. Effect of Olive Polyphenol Dry Extract on Glucose Metabolism in Subjects with Hypertension.*Off. J. of Japan Soc. of Ningen Dock*. 2011. 25: p. 825-30.
- Mc Grundy S., et al., Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome. *Circulation*, 2005, 112: p. 2735-52.
- Kohl, E., et al., Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*, 2011.
- Baumann, L., Skin ageing and its treatment. *J Pathol*, 2007, 211(2): p. 241-51.
- Van Hattem, S., A.H.Bootsma, and H.B.Thio, Skin manifestations of diabetes.*Cleve Clin J Med*, 2008, 75(11): p. 772, 774, 776-7 passim.
- Tabor, C.A., Parfette E.C., Cutaneous manifestations of diabetes.Signs of poor glycemic control or new-onset disease.*Postgrad Med*, 2006, 119(3): p. 38-44.
- Grotti, A.W., Lipid hydroperoxide generation, turnover, and effector action in biological systems.*J Lipid Res*, 1998, 39(8): p. 1529-42.
- Matsuoka Y., et al., "Curative properties of a topical product containing olive fruit polyphenol shown by a placebo controlled, double blind study using half face", 107th Annual Meeting of Japanese Dermatological Association, April 10-20, 2008.



**indena**  
インデナジャパン株式会社  
東京都千代田区大手町1丁目8番1号  
KDDI大手町ビル21F 〒100-0004  
TEL:03(3243)9924 FAX:03(3243)9925

opextan.info

opextan.info  
indena.com



オリーブポリフェノールと  
ベルバスコシドのダブルで  
標準化を実現

独自の薬理的データや  
ヒトデータの裏付け

外用と経口用の剤型向けに  
特別にデザインされた製品

オペキスタン®

*Olea europaea* L.

## オリーブのポリフェノールと健康強調表示

FDAは、オリーブオイルについて、「毎日大さじ約2杯(23g)のオリーブオイルを摂取すると、オイルに含まれる一価不飽和脂肪により、冠動脈疾患のリスクが抑制されることが示されており、断定はできないが限定的な化学的証拠がある」という限定的健康強調表示を定めており、この表示の使用に条件を付けています<sup>[20]</sup>。食品、栄養、アレルギに関する欧州食品安全機関(EFSA)パネル(NDA/パネル)は、1日5mgのオリーブオイルポリフェノールの摂取(ヒドロキシチロソールとその誘導体の含有量で標準化した値)と酸化ストレスからのLDL粒子の保護の間に関連性があることを確認しました<sup>[21]</sup>。近年では、EU委員会が、特定の使用条件下におけるオリーブオイルポリフェノールの健康強調表示を認めています<sup>[22]</sup>。

### オペキスタン®の規格

オペキスタン®は、オリーブの果肉を由来とする安全でノンカロリーのオリーブポリフェノール標準化エキスです(総オリーブポリフェノールが10%以上、ベルバスコシドが2%以上)。オペキスタン®は独自のポリフェノール特性を持つ、選りすぐりのオリーブ品種から採取しており、ヒドロキシチロソールのセコイリドド複合体であるベルバスコシドを含有しています。ベルバスコシドはオリーブ果実に特徴的なポリフェノールで葉には含まれておらず、オリーブの果実や葉から得られるものの中で最も強力な抗酸化活性を持つ成分として報告されています<sup>[9]</sup>。ベルバスコシドに付随して、少量の類似体のほか、非結合のヒドロキシチロソールやチロソールも含有されているほか<sup>[23]</sup>、オペキスタン®には約4%のクエン酸や約6%のカリウム元素も含まれています。

フェノール化合物	公称含有量(w/w, HPLC測定)
ベルバスコシド	2.0~3.5%*
ヒドロキシチロソールと誘導体の総含有量	≥ 4.5%

\*異なるバッチの測定値から得られた平均含有量。

opextan.info

本文書は世界中の多様な国で提供されており、そのため、記載されている記述や製品分類がお住まいの国には該当しない場合があるという点にご注意ください。本文書の効能効果は成分のみに関するものであり、最終製品について述べたものではありません。このため、最終製品はEC規則の1924/2006に適合しない場合があります。いずれかの成分を含有する最終製品の販売者は、自らの責任において、製品の送り先と最終製品に関する効能効果が合法であり、製品が販売される国のあらゆる該当法規に適合するよう保証しなければなりません。

## 食事とオリーブのポリフェノール

オリーブポリフェノールと心血管の健康の関連性は広く立証されており<sup>[12-17]</sup>、FDAが健康な食事の一環として1日23gのオリーブオイルの摂取を推奨しているほか<sup>[24]</sup>、欧州委員会ではオリーブオイルに関する正式な健康強調表示の使用を認めています\*。<sup>[22]</sup>

地中海沿岸諸国では、オリーブ果実とオリーブオイルの摂取量が1日30gから50gの範囲と推定されており<sup>[24, 25]</sup>、優良なエキストラバージンオリーブオイルのポリフェノール含有量が中央値で200～600mg/Lであることを考えれば<sup>[26-28]</sup>、FDAやNDAパネルの指摘は地中海のバランスのよい食事における推定摂取量と一致しています。

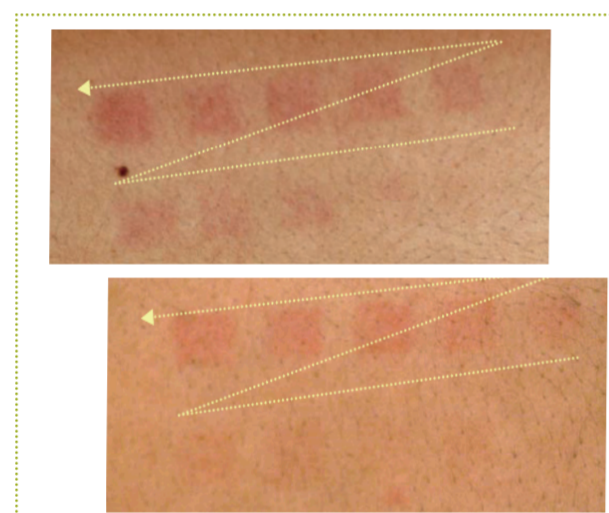
## 経口摂取による臨床試験

オペキスタン®は、広範囲に及び薬理学データと、経口が3件<sup>[30,31,34]</sup>、局所塗布が2件<sup>[30,39]</sup>の5件の治験によって、抗酸化防御の改善と酸化ストレスの中和に効果を示したことが理論的に裏付けられています。また、オペキスタン®は健康な血糖代謝をサポートすることが確認されています。

### ■ 経口摂取による皮膚の健康の増進

13人の男性被験者に対し、160mg/dayのオペキスタン®を4週間にわたって経口投与するプラセボ対照試験が実施されています<sup>[31,32]</sup>。続いて、被験者の背部に0.054～0.135J/cm<sup>2</sup>の紫外線(UVA+UVB 0.45 mW/cm<sup>2</sup>)を照射しました。

オペキスタン®摂取の前後に、最小紅斑量(MED)を測定しました。オペキスタン®は平均で16.45% (p<0.01)のMEDの向上をもたらしました。この結果は、オペキスタン®が日光にさらされた肌の健康をサポートできることを示唆しています。



経口摂取したオペキスタン®がUV照射への皮膚の感受性にもたらす効果。画像は同じ被験者の摂取前と摂取後

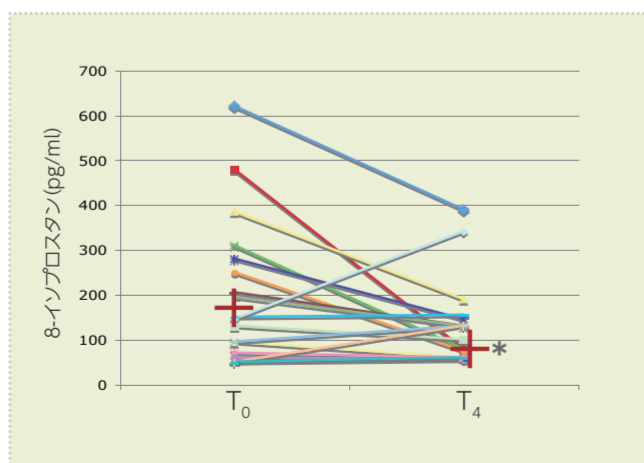
### ■ 健康なボランティア被験者における酸化状態の改善

酸化ストレスは健康全体に影響を及ぼすおそれがあります。疫学的試験の結果は、食物に含まれる抗酸化物質を多く摂取することで酸化ストレスを効果的に中和できることを示しています。

ボランティア被験者におけるオペキスタン®の抗酸化効果を判定するため、酸化ストレスマーカーである8-イソプロスタタン(8-イソ-プロスタグランジン F<sub>2α</sub>)の排泄によって、in vivoでの過酸化反応を評価しました<sup>[33]</sup>。

健康な19人のボランティア被験者に、1日400mg用量のオペキスタン®を4週間にわたって投与しました<sup>[31,32]</sup>。試験の開始前と4週間の処置終了時に、尿検体において、酸化ストレスのマーカーである8-イソプロスタタンの尿中排泄量を評価しました。

オペキスタン®は酸化マーカーの発生を有意に低減させました(47%、p<0.05、平均データ)。



経口摂取したオペキスタン®が脂質の過酸化に及ぼす効果

\* 強調表示 オリーブオイルポリフェノールは酸化ストレスからの血中脂質の保護に寄与する。  
使用条件 強調表示は、20gあたりのヒドロキシチロソールおよびその誘導体の含有量が5mg以上のオリーブオイルのみで使用できるものとする。  
強調表示を記載するためには、1日20gのオリーブオイル摂取によって有益な効果が得られることを示す情報を消費者に提示しなければなりません。

### ■ メタボリック症候群の境界域にある被験者の健全な血糖代謝に及ぼす効果<sup>[34]</sup>

[空腹時血糖値がわずかに高い(平均値は116.6mg/dL)メタボリック症候群の「境界域」にある15人の被験者に対し、さらに詳しい試験を実施しました<sup>[35]</sup>。被験者を2つのグループに分け、個々のグループは1日2個のソフトカプセルを12週間にわたって経口摂取しました。最初のグループで使用した個々のソフトカプセルは50mgのオペキスタン®と214mgのオリーブオイルを含有していたの

に対し、コントロール群のプラセボカプセルにおけるオリーブオイル含有量は252mgでした。これはポリフェノールでは0.02mgに相当します。介入群では、116.6mg/dLから110mg/dL未満の正常な空腹時血糖値(105.8mg/dL)へと値が有意に低下したのに対し、コントロール群では有意な変化の証拠は認められませんでした。

## 前臨床試験

オペキスタン®の薬理学的プロファイルは、in vitro と in vivo の両方の実験的試験によって定義されています。in vivo 試験には、抽出物から濃縮した代表的なポリフェノールであるベルバスコンドを使用しました。

### ■ in vitro

#### ● 抗酸化活性<sup>[31]</sup>

安定したフリーラジカル DPPH (1,1-ジフェニル-2-ピクリル-ヒドラジル)を用いて、オペキスタン®の抗酸化活性を評価しました。このアッセイで確認されたオペキスタン®のIC<sub>50</sub>値は、20分後で0.0054%です。

また、抽出物中に存在していた単独ポリフェノール(ベルバスコンド、ヒドロキシチロソール、カフェ酸)のラジカル消去能をアスコルビン酸およびオレウロペイン(オリーブの葉に含まれている最も特徴的なポリフェノール)と比較しました。その結果、ベルバスコンドはオレウロペインよりも活性が5倍高いことが判明しました。

また、オペキスタン®ポリフェノールの消去活性について、活性酸素種であるスーパーオキシドアニオンO<sub>2</sub><sup>-</sup>を用いた試験を行いました。スーパーオキシドアニオンは組織や細胞内で発生し、例えば皮膚のUV曝露などによって誘発されるため、この試験モデルは in vivo での状況を綿密に模倣したものと なっています。<sup>[36, 37]</sup>

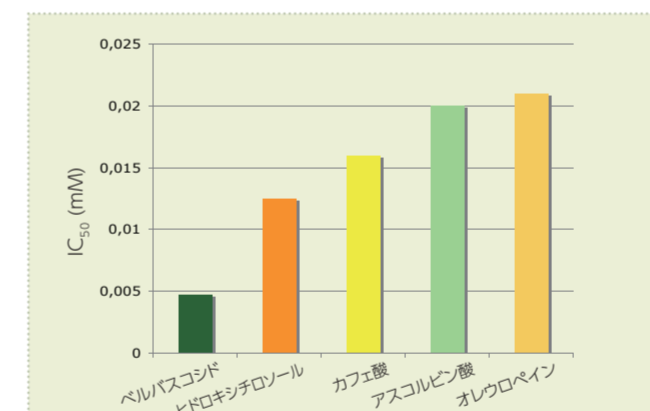
濃度が0.016mMのベルバスコンドに対して試験を実施したところ、スーパーオキシドアニオンの発生が68%抑制されました。

これらのデータは、ベルバスコンドが単体でも、等モル混合物中でも、また抗酸化アッセイにおいてもカフェ酸やヒドロキシチロソールより優れていることを示す独立試験<sup>[8]</sup>の結果とも整合しています。

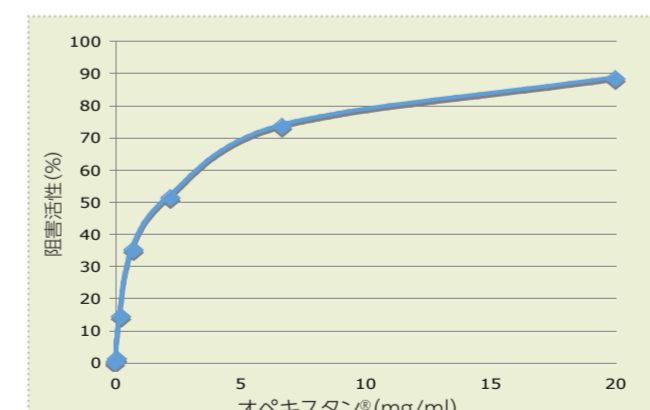
#### ● グルコシダーゼ阻害活性

健康的な肌には健全な血糖代謝が非常に重要です<sup>[38,39]</sup>。異なる濃度のオペキスタン®に対し、α-グルコシダーゼ活性の試験を実施したところ、この酵素に対する優れた阻害作用が実証されました。この結果は、この阻害が健全な血糖代謝に働く強力な作用機序の一つであることを示すものであり、最近行われた上述の臨床試験でも評価が行われています<sup>[34]</sup>。

また、ピオフェノール混合物は個々のピオフェノールよりも増殖抑制因子としての活性が高いことが報告されており<sup>[7,8]</sup>、ポリフェノール混合物はどんな単独組成物よりもDNAを酸化によるダメージから保護する効果が高いことが明らかになっています。



オペキスタン®ポリフェノールのDPPH消去活性

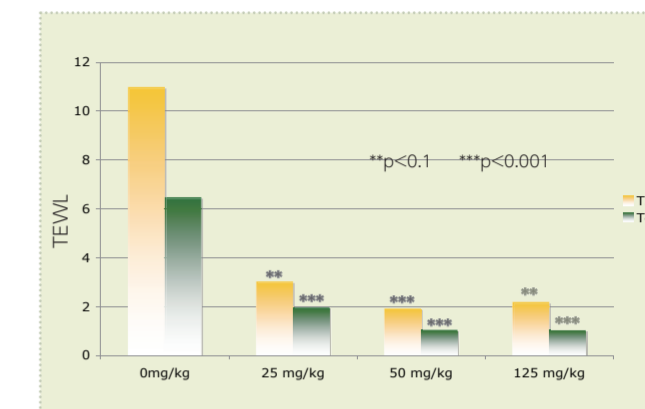


オペキスタン®がα-グルコシダーゼ活性に及ぼす効果

### ■ in vivo

#### ● 表皮透過バリアによる保護<sup>[31]</sup>

紫外線の照射は、例えば表皮透過バリアの崩壊など、いくつかの皮膚反応を誘発します。これらの反応は経皮水分蒸散量(TEWL)の修正試験法によって測定することが可能です。ベルバスコンドの経口投与の7日目に、無毛の成体マウス(1グループあたり4～5匹)を単回用量の紫外線Bに曝露しました。マウスには、強制経口投与により、1日に125～6.25mg/kgの用量のベルバスコンドを11日間にわたって投与しました。UV曝露から0日目、3日目、4日目にTEWLを測定したところ、値が大きく低減していました。この結果は、ベルバスコンドが表皮透過バリアに保護作用をもたらしたことを示しています。



ベルバスコンドがUV誘発性の表皮透過バリアの損傷に及ぼす影響

#### ● 紫外線性光老化によるシワ発生の防止<sup>[31]</sup>

シワの発生は、老化に伴って一般的に見られる状態です。光老化とシワの発生は、日常的に起こりうる太陽光への曝露で増進する場合があります。

無毛の成体マウス(1グループ8匹)を段階的に増量した紫外線Aおよび紫外線Bの線量に曝露しました(1cm<sup>2</sup>あたり20J UVAおよび20J UVBからスタートし、3週から12週の間それぞれ1cm<sup>2</sup>あたり30Jおよび40Jまで増量)。照射は1週間に5回、12週にわたって実施し、第5週から6.25mg/kg/dayまたは25mg/kg/dayのベルバスコンドの投与を開始しました。表に示す評価スケールに従って、個々のマウスにおけるシワの発生を測定しました。

オペキスタン®の最も特徴的なポリフェノールであるベルバスコンドは、紫外線誘発性のシワの発生を38%も抑制しました(25mg/kg dose、p<0.001)。

これらのデータはさらに、表皮の厚さという客観的な尺度によっても確認されています。表皮の厚さは、UVによって誘発される皮膚炎症を評価するための有効なパラメータです。表皮の厚さは28%低減しました。

評価値	観察された徴候
0	シワやたるみは見られない。細かな線条が体長を走っている。
1	細かな線条がすべて消失している。
2	いくつか深いシワやたるみが見られる。
3	深いシワが増えている。

シワ発生の観察における評価スケール

