

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2009-125030  
(P2009-125030A)

(43) 公開日 平成21年6月11日(2009.6.11)

(51) Int.Cl.			F I			テーマコード (参考)		
A23L	1/30	(2006.01)	A23L	1/30	B	4B017		
A61K	36/73	(2006.01)	A61K	35/78	H	4B018		
A61P	3/10	(2006.01)	A61P	3/10		4C088		
A61P	3/08	(2006.01)	A61P	3/08				
A23L	2/52	(2006.01)	A23L	2/00	F			

審査請求 未請求 請求項の数 7 O L (全 27 頁)

(21) 出願番号 特願2007-305346 (P2007-305346)  
(22) 出願日 平成19年11月27日(2007.11.27)

特許法第30条第1項適用申請有り 2007年8月25日 日本癌学会発行の「第66回 日本癌学会学術総会記事」に発表

(71) 出願人 594102430  
城田 安幸  
青森県弘前市旭ヶ丘2-4-42  
(74) 代理人 110000626  
特許業務法人 英知国際特許事務所  
(72) 発明者 城田 安幸  
青森県弘前市旭ヶ丘2-4-42

Fターム(参考) 4B017 LC03 LG01 LP01  
4B018 MD52 ME03 MF01  
4C088 AB51 AC04 BA09 BA10 CA05  
CA06 MA13 MA16 MA52 MA59  
MA63 MA66 NA14 ZC35

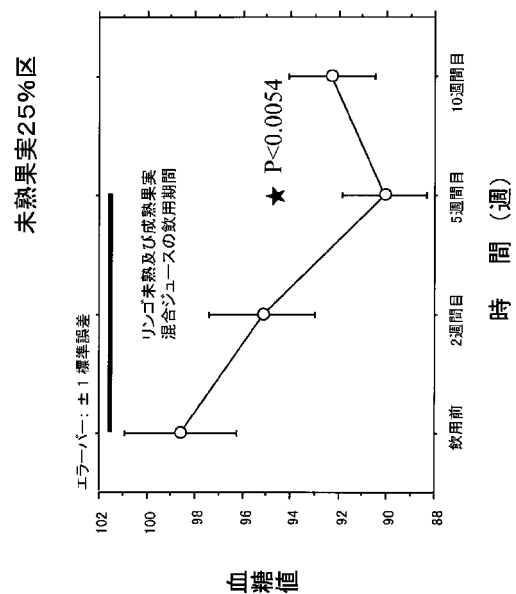
(54) 【発明の名称】 健康飲食物及び薬剤

(57) 【要約】

【課題】 血糖値を下げる健康飲食物及び薬剤を提供する。

【解決手段】 りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする。

【選択図】 図1



## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする健康飲食物。

## 【請求項 2】

前記前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた請求項 1 記載の健康飲食物。

## 【請求項 3】

前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた請求項 1 記載の健康飲食物。

## 【請求項 4】

りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする薬剤。

## 【請求項 5】

前記前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた請求項 4 記載の薬剤。

## 【請求項 6】

前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた請求項 4 記載の薬剤。

## 【請求項 7】

前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、経鼻、注射等により投与する請求項 4、5 または 6 記載の薬剤。

## 【発明の詳細な説明】

## 【技術分野】

## 【0001】

本発明は、例えばりんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実を材料とした血糖値を下げるための健康食品や飲料などの健康飲食物及び薬剤に関する。

詳しくは、上記りんご *Malus* 属果実又は該果実由来の物質をそのまま、又はジュース等に加工したもの、或いは上記りんご *Malus* 属果実を、水、アルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした健康飲食物及び薬剤に関する。

## 【背景技術】

## 【0002】

従来、この種の健康飲食物及び薬剤として、リンゴなどの未熟果実から搾汁および/または抽出された果実ポリフェノールを日常的に摂取することで、血糖値の上昇を防ぐことが可能であること、即ち予防と改善効果のあることを明らかにしたものがある（例えば、特許文献 1 参照）。

また、りんご果汁を用いた健康食品として、果汁とプロアントシアニジン含有物を混合した後、この混合液を粉末化して果汁粉末組成物を製造し、その果汁粉末組成物を有効成分として含有させて健康食品とすることにより、果汁自身に由来する成分が持つ機能の他に、プロアントシアニジンに起因する、例えば抗酸化活性、抗変異原性活性、抗潰瘍活性、便排泄物の消臭効果、糖尿病性合併症の予防などの機能をも有することを明らかにした

10

20

30

40

50

ものがある（例えば、特許文献 2 参照）。

また、リンゴ未熟果に多く含まれるポリフェノールの 1 種、クロロゲン酸類を用いた血糖値上昇抑制剤もある（例えば、特許文献 3 参照）

また、リンゴなどの未熟果実より搾汁および/または抽出され且つ精製されてなり、その成分組成が、単純ポリフェノール化合物としてカフェー酸誘導体、p - クマル酸誘導体、フラバン - 3 - オール類、フラボノール類、ジヒドロカルコン類、及び高分子ポリフェノール化合物としてカテキン類の規則的な重合体である縮合型タンニン類を含むポリフェノール画分を有効成分とする酸化防止剤、血圧降下剤、抗変異原性作用剤、アレルギー抑制剤、抗う蝕剤及び消臭剤があり、更にリンゴ未熟果の抽出液及び果汁液の発揮する強い抗酸化作用は、主としてクロロゲン酸、(+)-カテキン、(-)-エピカテキンの存在によるものと推定できたとも記載されている（例えば、特許文献 4 参照）

10

また、血糖値上昇抑制作用を有する成分として、トリテルペン誘導体、加水分解型タンニン、クロロゲン酸類、エラージ酸類、食物繊維の群より選択される少なくとも 1 種類以上である食品もある（例えば、特許文献 5 参照）

また、Malus 属果実や Pyrus 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方を有効成分として含有する免疫賦活剤があり、りんごジュースの成分を分けて投与するより、りんごジュースそのものを与える方が、より効果的に抗腫瘍効果や免疫賦活効果を高めることができるとも記載されている（例えば、特許文献 6 参照）。

#### 【0003】

【特許文献 1】特開 2003 - 081853 号公報（第 2 - 3 頁、図 1 - 2）

20

【特許文献 2】特開 2001 - 275604 号公報（第 4 - 7 頁）

【特許文献 3】特開 2003 - 34636 号公報（第 3 - 4 頁）

【特許文献 4】特開 2002 - 047196 号公報（第 1 - 2 頁、第 7 頁）

【特許文献 5】特開 2006 - 230225 号公報（第 2 頁）

【特許文献 6】国際公開第 2003 / 082308 号パンフレット（第 6 - 13 頁、第 1 図）

#### 【発明の開示】

#### 【発明が解決しようとする課題】

#### 【0004】

しかし乍ら、特許文献 1 の研究では、高血糖マウスや高血圧ラットを研究の対象としており、人に対する血糖値降下の研究は全く行なわれていない。

30

特許文献 2 の研究では、リンゴの成熟果実や未熟果実に含まれるポリフェノールについては言及しているが、人はもとよりマウスやラット等の動物を対象にした研究は一切行なわれてはいない。

更に、特許文献 3 もリンゴ未熟果実に多く含まれるクロロゲン酸類の血糖値上昇抑制効果について言及しているが、実験の対象はマウスである。つまり、従来 of リンゴポリフェノールを用いた血糖値を下げる健康食品には、人を対象にした薬効を明らかにした記載が全くない。マウスやラットを対象にした研究で薬効が認められたものが、人を対象にした場合は効果がないことが多いの薬剤の開発研究から明らかである。

また、特許文献 4 にもこれらリンゴ未熟果実のポリフェノールが、ヒトの血糖値の上昇を抑制するという記述は一切ない。

40

また、特許文献 5 の研究対象はマウスのみであり、ヒトに対する血糖値の上昇を抑制するという記述は、一切ない。

#### 【0005】

ところで、りんご *Malus domestica* は、原産地がアジア西部から中近東と推測され、4000 年前からすでに栽培されている歴史の古いバラ科の果樹である。

日本で現在栽培されているものは、明治以降に輸入されて来たものや、本邦で品種改良されたものである。ヨーロッパには、「りんごを 1 個、毎日食べると医者が必要としない」という諺があるように、果実に含まれる食物繊維のペクチンには整腸作用があることが知られていた。更に、利尿作用のあるカリウムやエネルギー源となる果糖やブドウ糖も多

50

く含まれることが知られてきた。

【0006】

しかし、人を対象にしたりんご果実の薬効に対する医学、薬学的な研究は、ほとんど行なわれておらず、これに類するものとして、本発明者が提案した、リンゴ成熟果実と未熟果実をあわせて用いることで免疫力を高める免疫賦活剤（特許文献6）については、すでに特許が与えられている。

この特許文献6にも、血糖値の上昇を抑制するという記述は、一切ない。

【0007】

ところで、世界保健機関（WHO）によると、2006年の時点で世界には少なくとも1億7100万人の糖尿病患者がいるという。日本の糖尿病患者数は2005年現在で推定約700万人である。患者数は急増しており、2030年までにこの数は倍増すると推定されている。糖尿病患者は世界じゅうにいるが、先進国ほど2型の患者数が多い。しかし、将来は、もっとも2型の患者数の増加率が高くなる地域は、アジアとアフリカになるとみられている。発展途上国の糖尿病は、都市化とライフスタイルの変化にともなって増加する傾向があり、食生活の「西欧化」と関連している可能性がある。このことから糖尿病には、食事など環境の変化が大きくかかわっていると考えられている。特に、肥満、過食、運動不足、ストレスの蓄積、高カロリーの飲食物を日常的に摂取する現代社会では、糖尿病の予防方法を確立することは急務である。

更に、平成19年9月2日付けの朝日新聞紙上で紹介された、九州大学医学部の清原裕教授らの疫学的研究では、血糖値の高い人はアルツハイマー病に罹病する確率は4.6倍高くなり、癌に罹病する確率は3.1倍高くなる。つまり、「糖尿病は万病の元」であると報じている。

【0008】

本発明のうち請求項1～3記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラバアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分とした血糖値を下げる健康飲食物を提供することを目的としたものである。

本発明のうち請求項4～6記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラバアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分とした血糖値を下げる薬剤を提供することを目的としたものである。

請求項7記載の発明は、請求項4、5または6に記載の発明の目的に加えて、状況に応じた適切な投与を可能にすることを目的としたものである。

【0009】

本発明者は、りんご *Malus domestica* 及び クラバアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分とした血糖値を下げる健康飲食物及び薬剤を人を対象にした研究や、様々な動物実験を行なうことで明らかにし、本発明を完成した。

【課題を解決するための手段】

【0010】

前述した目的を達成するために、本発明のうち請求項1記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラバアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする健康飲食物である。

請求項2記載の発明は、請求項1記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラバアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

請求項3記載の発明は、請求項1記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラバアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

10

20

30

40

50

ここで言う上記アルコール等の有機溶媒とは、例えばアセトン、エーテル、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン等である。

請求項 4 記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする薬剤である。

請求項 5 記載の発明は、請求項 4 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする薬剤である。

請求項 6 記載の発明は、請求項 1 記載の発明の構成に、前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

請求項 7 記載の発明は、請求項 4、5 または 6 記載の発明の構成に、前記前記りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、経鼻、注射等により投与する構成を加えたことを特徴とする。

#### 【発明の効果】

##### 【0011】

以上説明したように、本発明のうち請求項 1 ~ 6 記載の発明は、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質か、或いは該果実を水、アルコール等の有機溶媒で抽出した抽出物又は該抽出物由来の物質を投与することにより、血糖値を下げるだけでなく、日常的に摂取することで、糖尿病の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

つまり、りんご *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質か、或いは該果実を水、アルコール等の有機溶媒で抽出した抽出物又は該抽出物由来の物質を投与することにより、血糖値を下げ、糖尿病の予防を行なうことができた。

更に、従来から血糖値を下げる機能性食品として提案されている、シベリア霊芝（チャーガ）や沙棘エキスやプロポリスよりも安価で、しかも入手が容易であるから、誰にでも容易に投与できる。

また、未熟果実を使用するため、従来、摘果されて捨てられていた未熟果実を収穫して、未熟果実のジュースとして利用できると共に、害虫や病害が発生する前に収穫するため、殺虫剤や殺菌剤などの農薬の散布を行なわなくても収穫できることになる。

このことは、農薬に要した経費が削減できるのみならず、農薬を使用しない有機な果実のジュースを容易に作ることができ、新たな健康食品の材料として、産業の発展に寄与すること大である。

##### 【0012】

請求項 7 の発明は、請求項 4、5 または 6 の発明の効果に加えて、薬剤の投与方法として経口投与が一般的であるが、経皮、経鼻、注射等のいずれでも可能であるため、状況に応じて適切な投与ができる。

更に、りんご *Malus domestica* 成熟果実に未熟果実を混入した場合や、クラブアップル *Malus pumila* の果実を混入して与えた場合には、りんご *Malus domestica* 成熟果実を単独で与えた場合に比べ、より高い免疫賦活効果が得られることが明らかになった。

#### 【発明を実施するための最良の形態】

##### 【0013】

以下、本発明の実施例を図面に基づいて説明する。

図 1、2、3、4 の実施例は、りんご *Malus* 属果実として、りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに適量の未熟果実ジュースを混合したものを、それぞれ、12、11

10

20

30

40

50

、13人に5週間、経口投与した場合の血糖値の低下の値を示している。

その具体例として、成熟果実ジュースに未熟果実ジュースを0%、25%、50%混合したものを使用した。

#### 【0014】

ヘルシンキ宣言に基づき、自由意志でボランティアとして参加した男性23名と女性13名の合計36名を被験者とした。被験者の年齢は19歳から59歳までで、平均年齢は37.8歳である。被験者には問診票への記入を依頼し、既往症、喫煙、飲酒、スポーツ、ストレス等の生活習慣について調査した。

#### 【0015】

##### 実験のデザイン

りんごジュースを飲用する前に第1回目の採血を行ない、飲用前の血糖値とした。なお、検査の前日、午後9時以降、翌朝の採血時まで絶食とし、水以外のものを摂取しないように被験者に依頼した。データの集計に際し、前日、飲酒した被験者や、当日、朝食等を飲食した被験者のデータは除去するなど考慮した。第1回の採血後、毎日、200mlのジュースを飲用した。リンゴジュースは、市販されているストレートリンゴジュースにりんごの未熟果実のジュースを25%と50%混入したものを、白色の1リットル紙パックに詰めたものを与え、各被験者が200mlずつ分けて飲用するようにした。なお、被験者は、自分が飲用しているジュースの未熟果実量について知らされていない。

#### 【0016】

ジュースの飲用時間や方法は各被験者の自由にまかせた。被験者は飲用時間、食事の摂取、喫煙回数、飲酒量、排便の回数等について、毎日チェック表に記録し、4回目の採血の後、提出した。飲用後2週間目に第2回目の採血を行ない、リンゴジュースを2週間飲み続けた場合の血糖値の変化を求めた。飲用開始後5週間目に第3回目の採血を行ない、ジュース飲用後5週間目の血糖値とした。その後、ジュースの飲用をやめ、5週間目に第4回目の採血を行ない、飲用停止後5週間目の血糖値とした。

#### 【0017】

血糖値を調べる場合に、中性脂肪値、総コレステロール値、HDL-C(高コレステロール)値と、一般的な末梢血の検査(白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数等)も調べた。さらに、GOT(AST)、GPT(ALT)、 $\gamma$ -GTPの検査も行ない、肝臓の機能に及ぼすリンゴジュースの影響も調べた。採血は各採血日の午前9時00分から11時00分の間に行ない、採血された資料はその日の内に空輸し、血糖値等の測定や検査を行なった。測定や検査は株式会社エスアールエルに依頼した。

#### 【0018】

以下に、より詳細に説明する。

図1は、未熟果実を25%含んだジュースを飲用した被験者の、空腹時血糖値の変化を示している。飲用前、98.6あった血糖値が2週間後には95.2、5週間後には90.1にまで減少し、飲用前と5週間後の血糖値の差は8.5で、統計的に有意に減少している( $P<0.0054$ )。飲用をやめた後5週間目の血糖値は92.3である。血糖値は上昇傾向を示しているが、リンゴジュースの飲用を停止した後も、効果が持続していることが推測される。

#### 【0019】

図2は、成熟果実のみのリンゴジュースを飲用した被験者の、空腹時血糖値の変化を示している。飲用前と2週間後、5週間後の血糖値に変化はほとんど認められず、統計的に有意な差も認められない。飲用をやめた後5週間目の血糖値もほとんど変化は見られない

#### 【0020】

このことから、リンゴ成熟果実ジュースに未熟果実を混合することで、血糖値が低下することが判明した。

図3は、未熟果実を50%含んだジュースを飲用した被験者の、空腹時血糖値の変化を示している。飲用前、94.4あった血糖値が2週間後には95.8に上昇し、5週間後に

10

20

30

40

50

は91.1にまで減少したが、飲用前と5週間後の血糖値の間に統計的に有意な差は認められない。飲用をやめた後5週間目の血糖値は約94.4である。血糖値は上昇傾向を示しており、リンゴジュースの飲用を停止した後は、効果が持続しないことが推測される。

【0021】

これらのことから、未熟果実由来のポリフェノールが血糖値を低下させるために不可欠と思われるが、未熟果実量50%区に比較し、未熟果実量25%区で血糖値が多く低下した。これは、単にポリフェノール量が増えることで、血糖値が低下するのではないことを示している。つまり、先に引用した特開2003-081853号(特許文献1)のように、「果実ポリフェノールを含有すること」だけでは、血糖値の上昇を抑制できないことが明らかとなった。

10

【0022】

図4は、リンゴ未熟果実量とそれを含むリンゴジュースを5週間、ヒトが飲用した場合の血糖値の低下量の関係を示したものである。リンゴ未熟果実にはポリフェノールが多く含まれ、果汁100ml中、150mgから250mgのポリフェノールが含まれることを、フォーリンデニス法で明らかにした。

【0023】

品種によって異なるが、成熟果実の場合は果汁100ml中、35mgから90mgのポリフェノールしか含まれない。未熟果実を50%含んだジュースには、果汁100ml中、ポリフェノールは146mg含まれる。未熟果実を25%含んだジュースには、果汁100ml中、ポリフェノールは110mg含まれる。未熟果実を含まないジュースには、果汁100ml中、ポリフェノールは82mg含まれる。

20

【0024】

未熟果実を50%含んだジュースを5週間飲用した被験者の血糖値は、平均3.4低下した。これに対し未熟果実を25%含んだジュースを5週間飲用した被験者の血糖値は、平均値で8.5低下した。未熟果実25%区が他の試験区に比較し統計的に有意に( $P<0.0217$ )血糖値が低下している。

一方、成熟果実のみの果汁を飲用した被験者は、平均1.4しか低下しなかった。最も効果が現れた、未熟果実を25%含んだジュースで低下した血糖値の値8.5は、従来血糖を下げる機能性食品として使用されてきたシベリア霊芝(チャーガ)や沙棘エキスやプロポリスの効果を上回るものであると思われる。

30

【0025】

成熟果実75%と未熟果実を25%混入しリンゴジュースに著しい血糖値降下作用があることが、人を対象にした研究で分ったため、次に、マウスを対象に重量比5%と10%になるよう蔗糖を飲用水に混入した場合の、未熟果実を25%含んだリンゴジュース(以下、「実験用リンゴジュース」と略す)の血糖値上昇抑制効果を調べた。

【0026】

以下、本発明者が行なったマウスを対象にした、血糖値上昇抑制効果の研究結果について述べる。上述した未熟果実を25%含んだ果汁の、血糖値上昇抑制効果を明らかにするため、雌(28匹)、雄(32匹)のマウスに、飲用水として与えている滅菌水に蔗糖を重量比で5%加えたものと、さらに、その蔗糖液に、「実験用リンゴジュース」を2%加えたものを自由に摂取させた。

40

【0027】

実験に先立ち、マウス(Balb/C;日本クレア)の体重、空腹時血糖値を測定し、雌雄、それぞれランダムに2群に分け、一方には5%蔗糖溶液を、他方には5%蔗糖溶液に2%「実験用リンゴジュース」を混合したものを与えた。餌は、一般のマウス飼育用飼料(オリエンタル酵母株式会社製MF飼料)を与え、餌、飲用水ともに自由に摂取させた。飼育はそれぞれ別のケージで行なった。実験期間は18週間である。

【0028】

結果は図5に示す通り、5%蔗糖溶液を飲み続けたマウスの血糖値は雌(14匹)が71.6、雄(16匹)が71.8であるのに対し、「実験用リンゴジュース」を飲み続けた

50

マウスの血糖値は、雌（14匹）が65.6、雄（16匹）が64.6であった。「実験用リンゴジュース」を飲んだ雄の血糖値は、5%蔗糖液を飲んだものの血糖値と比較して統計的に有意に低い値（ $P < 0.043$ ）を示した。雌の場合は、5%を0.3上回るが、 $P < 0.053$ の値を示し、極めて「統計的に有意」に近い差を示した。

#### 【0029】

これらの結果は、5%蔗糖溶液を含む、多くの清涼飲料水を飲み続けた場合も、そこに、本発明者が開発した、未熟果実を25%含んだリンゴジュースを2%混合することで、血糖値の上昇を抑制出来るということを明らかにした。近年、重要問題となっている、清涼飲料水の多飲による肥満を防ぐためにも、今回、発明した未熟果実を25%含んだリンゴジュースは、血糖値の上昇を抑制し、健康に良く、産業の発達に寄与出来ること確かである。

10

#### 【0030】

そこで、次に、本発明者はマウスを対象に、蔗糖溶液の濃度をさらに10%の濃度が高めたものをマウスに与えた場合の、「実験用リンゴジュース」の効能を明らかにした。すなわち、上述した5%の蔗糖溶液の場合と同様の実験で、蔗糖の濃度を10%で行なった。今回は雄性のマウス（Balb/C；日本クレア）を対象とし、体重、空腹時血糖値を測定し、ランダムに2群に分け、一方には10%蔗糖溶液を、他方には10%蔗糖溶液に2%「実験用リンゴジュース」を混合したものを与えた。餌は、一般のマウス飼育用飼料（オリエンタル酵母株式会社製MF飼料）を与え、餌、飲用水ともに自由に摂取させた。飼育はそれぞれ別のケージで行なった。実験期間は15週間である。

20

#### 【0031】

結果は図6に示す通り、10%蔗糖溶液を飲み続けた雄マウス（14匹）の血糖値は77.9であるのに対し、「実験用リンゴジュース」を飲み続けた雄マウス（15匹）の血糖値は、67.1であった。「実験用リンゴジュース」を飲んだ雄の血糖値は、10%蔗糖液を飲んだものの血糖値と比較して、統計的に極めて有意に低い値（ $P < 0.0025$ ）を示した。

#### 【0032】

5%蔗糖溶液を18週間飲み続けた雄マウスの血糖値が71.8であるのに対し、10%蔗糖溶液を15週間飲み続けた雄マウスの血糖値は77.9であった。飲用期間は3週間短いですが、蔗糖の濃度が2倍であるため、血糖値が6.1上昇した。これに対し未熟果実を2%含んだ「実験用リンゴジュース」を飲み続けた雄マウスの血糖値は67.1で、10%蔗糖溶液を飲んでいるにもかかわらず、血糖値の上昇が抑制されることが明らかとなった。

30

#### 【0033】

飲用水として滅菌水のみを与えた場合は、マウスは毎日、平均して4mlから6mlを飲用する。ところが、蔗糖を5%混合した場合も、10%混合した場合も、共に、マウスは毎日、倍近い7mlから10mlも飲用した。顕著な体重の増加が認められないことから、これら摂取された余分なカロリーが、血糖値を上昇させたと思われる。しかし、未熟果実を25%含んだリンゴジュースを、容積比で2%飲用することで、統計的に有意に、この血糖値の上昇を抑制できることが明らかになった。

40

#### 【0034】

そこで、次に、長期にわたって、この「実験用リンゴジュース」、つまり、未熟果実を25%含んだリンゴジュースを飲み続けた場合の、血糖値の抑制効果について調べた。実験は生後4終齢の雌性のマウス（Balb/C；日本クレア）を対象とし、体重、空腹時血糖値を測定し、ランダムに2群に分け、一方には滅菌水のみを、他方には同じ滅菌水に容積比2%で「実験用リンゴジュース」を混合したものを与えた。餌は、一般のマウス飼育用飼料（オリエンタル酵母株式会社製MF飼料）を与え、餌、飲用水ともに自由に摂取させた。飼育はそれぞれ別のケージで行なった。実験期間は50週間、約1年である。

#### 【0035】

実験の結果を図7に示した。結果は滅菌水のみを飲み続けたマウス（9匹）の血糖値が

50



75.9であるのに対し、容積比2%の「実験用リンゴジュース」混合した滅菌水を飲み続けたマウス(12匹)の血糖値は66.2であった。すなわち、2%の「実験用リンゴジュース」を約1年間飲み続けた雌マウスの血糖値は、滅菌水のみを飲み続けたマウスの血糖値と比較して、統計的に極めて有意に低い値( $P<0.0034$ )を示した。

【0036】

平均して約2年、つまり100週間で寿命を全うするマウスにとって、50週間の期間は、ヒトに換算すると約35年から40年に相当する。この間、2%の「実験用リンゴジュース」を飲み続けた雌マウスの血糖値は、滅菌水を飲み続けたものと比較して、統計的に有意に抑制されることが判明した。このことから、平均寿命80歳を超えた長寿社会の、中高年の生活習慣病、特に「万病の元」といわれる糖尿病の予防に、本「実験用リンゴジュース」が効果的であると思われる。

10

【0037】

次に、本、りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを25%混合したものに含まれるどのような成分に、血糖値上昇抑制効果があるかを明らかにするため、「実験用リンゴジュース」の成分を、高速液体クロマトグラフ法で分析した。

【0038】

図8は、りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュース75%に、未熟果実ジュースを25%混合したジュースに含まれるポリフェノール成分を、高速液体クロマトグラフ法で調べたグラフである。縦軸はポリフェノール量を示し、最も高いピークは未熟果実由来のクロロゲン酸である。このジュースは製造過程で滅菌のため約100℃の高温で処理されている。ところが、未熟果実由来のクロロゲン酸は、消失することなく大量に残存している。

20

【0039】

上述の特開2002-047196号(特許文献4)には、リンゴの未熟果実に含まれる、ポリフェノール成分について詳しく分析が行なわれている。その結果、リンゴの未熟果実には、「単純ポリフェノール化合物としてカフェー酸誘導体、*p*-クマル酸誘導体、フラバン-3-オール類、フラボノール類、ジヒドロカルコン類、及び高分子ポリフェノール化合物としてカテキン類の規則的な重合体である縮合型タンニン類を含むことを特徴とするポリフェノール混合物」が、大量に含まれていることが記述されている。

【0040】

更に、上記特開2002-047196号には、これら「ポリフェノール画分を有効成分とする酸化防止剤、血圧降下剤、抗変異原性作用剤、アレルギー抑制剤、抗う触剤及び消臭剤」が記述されている。ところが、これらリンゴ未熟果実のポリフェノールが、ヒトの血糖値の上昇を抑制するという記述は、いっさいない。

30

【0041】

また、上記特開2002-047196号には、「リンゴ未熟果の抽出液及び果汁液の発揮する強い抗酸化作用は、主としてクロロゲン酸、(+ )カテキン、(- )エピカテキンの存在によるものと推定できた」との記述もある。

【0042】

一方、上述の特開2006-230225号(特許文献5)には、「血糖値上昇抑制作用を有する成分が、トリテルペン誘導体、加水分解型タンニン、クロロゲン酸類、エラージ酸類、食物繊維の群より選択される少なくとも1種類以上である」との記述がある。しかし、上記特開2006-230225号の研究対象はマウスのみであり、ヒトに対する血糖値の上昇を抑制するという記述は、いっさいない。

40

【0043】

また、上述の国際公開第2003/082308号(特許文献6)には、「りんごジュースの成分を分けて投与するより、りんごジュースそのものを与える方が、より効果的に抗腫瘍効果や免疫賦活効果を高めることができることが判明した」との記述があるが、ここにも、血糖値の上昇を抑制するという記述は、いっさいない。

【0044】

50

さて、特開2002-047196号、特開2006-230225号のように、現代薬科学や食品科学では、りんご果実ジュース等に含まれる様々な物質を分析し、分子の構造等を決定し、それらを分けて与え、その免疫賦活効果や血糖値上昇の抑制効果を調べる方法が基準的な方法である。

今回のヒトやマウスを対象にした研究で明らかになったことは、その分析の方法自体に問題があるということである。クロロゲン酸など、リンゴのポリフェノール成分やペクチンを単独で用いるのではなく、りんご果実ジュースそのものをそのまま使い、さらに未熟果実ジュースを25%混合することで、リンゴの血糖値上昇抑制効果を高めることができることを、本発明者は明らかにした。

【0045】

上述のヒトを対象とした血糖値抑制効果を調べる研究において、飲用前、飲用開始2週間後、飲用開始5週間後、更に飲用停止5週間後に採血を行ない、血糖値の他に、中性脂肪値、総コレステロール値、HDL-C(高コレステロール)値を調べた。

【0046】

その結果、未熟果実を25%含んだりんご果実ジュースを飲用した被験者は、血糖値のみならず、中性脂肪値も下がることが明らかになった。

【0047】

ひとくちにりんごポリフェノールと呼ぶが、その中にはフラボノイドやカテキンなど300種類以上の物質が含まれ、それらの中のどのような物質が、血糖値上昇を抑制する効果を高めているのかは、現在はまだ明らかではない。ただし、クロロゲン酸などの単独の物質がその抑制効果を高めているのではなく、りんご成熟果実に極めて少量に含まれる「希少糖」や、アミノリン脂質などとの相互の働きで、血糖値の上昇を抑制しているものと思われる。

【0048】

次に、本発明に基づく健康飲食物として、開発が可能なりんご果実ジュースの具体例について述べる。

結実後1~2ヶ月の未熟果実は、所謂「みすぐり」の過程で、大きな果実を収穫するために半分以上が摘果され、捨てられる。これらの未熟果実には、成熟果実に比べ単位重量当たり約10倍のポリフェノールが含まれる。

【0049】

これらの未熟果実を材料として、果実の芯を取り果皮が付いたままジュースによりジュースを作り、マウスに飲ませ、血糖値上昇抑制効果が高まるかどうかを明らかにした。更に、これら未熟果実のジュースを成熟果実のジュースに混合したものの、血糖値上昇抑制効果についても調べた。

【0050】

また、りんご *Malus domestica* に比べ、単位重量当たりで、より多くポリフェノールを含むクラブアップル *Malus pumila* 数系統の果実や *Pyrus* 属果実の芯を取り果皮が付いたままジュースでジュースにし、マウスに与え、上述の実験と同様の方法で、血糖値上昇抑制効果を調べた。更に、クラブアップル *Malus pumila* 数系統の果実を果皮が付いたままジュースでジュースにしたものを、りんご *Malus domestica* 成熟果実のジュースに混合したものの、血糖値上昇抑制効果も調べた。これは、りんご *Malus domestica* 成熟果実ジュースに多く含まれるペクチンと、クラブアップル *Malus pumila* の果実や *Pyrus* 属果実に多く含まれるポリフェノールを混合することで、両物質の頻度を高め、新たな血糖値上昇抑制効果を高める機能性食品や医薬品の開発を目的として行なったものである。

【0051】

これらの結果、りんご *Malus domestica* 成熟果実のジュースを単独で与えることに比較し、未熟果実をジュースとして混入した場合や、クラブアップル *Malus pumila* の果実や *Pyrus* 属果実をジュースにし混入して与えた場合に、より高い血糖値上昇抑制効果が得られることが、マウスの実験の結果、明らかになった。更に、その機構は膵臓の働きを

10

20

30

40

50

高め、膵臓から分泌されるインスリン量の低下を防ぎ、さらに、肝臓や筋肉や脂肪などの組織での、インスリンの働きの低下を防ぐことが推測される。

【0052】

また、2型糖尿病で特徴的な、肝臓や筋肉、脂肪組織でのインスリンの働きが低下する、インスリン抵抗性を予防、改善する効果があることが推測される。日本人の糖尿病の95%以上を占める2型糖尿病の場合、遺伝的な要因の他に、エネルギーの過剰摂取や偏食、運動不足、ストレスなどの環境要因が、多く関与することが知られている。この場合に、本発明による未熟果実を25%含んだリンゴジュースは、100ml当り47.45kcalとカロリーも低く、ポリフェノールも120mg含んでいる理想的な健康飲料である。

【0053】

上記、未熟果実を25%含んだリンゴジュースを、毎日160ml以上、3年間にわたり継続して飲用している被験者(男性、女性各1名)に、顕著に現れた健康効果について、以下に述べる。

【0054】

2007年11月25日現在、59歳の男性被験者は、実父、実兄が2型糖尿病を罹患したため、カロリーの制限に注意をしていたが、エネルギーの過剰摂取や高齢化にともなう運動不足等から、3年前は空腹時血糖値が慢性的に120前後を示していた。3年間、本ジュースを飲用することで、現在、空腹時血糖値は100以下に保たれ、正常値を示している。

【0055】

また、前述の男性の被験者は34歳で花粉症の症状がひどくなったが、3年前から本ジュースを飲用し、1年後の花粉症の発生時期に、症状が軽減され、2年目の花粉症の発生時期には、全く症状が出なくなった。さらに、2ヶ月に1回は発症し通院していた歯周病が、飲用後6ヶ月から発症しなくなった。また、1年に2度は発症し通院していたいわゆる「水虫」症状も、飲用2年目から全く発症しなくなった。さらに、育毛効果も現れ、3年前、頭頂部にあったいわゆる男性型禿げの症状が改善された。さらに、飲用後3年間は、ほとんど風邪をひくことがなく、風邪の症状が出た場合も、2、3日で改善する。

【0056】

本発明で血糖値上昇抑制効果が明らかになったりんご果実や果汁は、永年、食品として供されてきており、副作用がないことはすでに明らかである。ただし、リンゴ未熟果実や果汁には、梅や杏などの未熟果実同様、極めて微量であるが青酸配糖体が含まれている。食品として飲用する場合、酵素処理や加熱処理を行ない、さらに未熟果実を成熟果実と混合したジュース等に加工することで、長期に渡り飲用する場合も健康障害が生じない保証が必要である。今回の未熟果実を25%含んだリンゴジュースからは、青酸配糖体は検出されず、安全な食品を提供することができる。

【0057】

前述したように、ヒトを対象にした未熟果実を50%混合したリンゴジュースを5週間にわたり飲用した場合や、未熟果実を25%混合したリンゴジュースを3年間にわたり飲用した場合も、健康障害はいっさい見られず、反対に、血糖値の上昇抑制や免疫賦活効果のみならずいくつもの症状の改善が見られている。

上述した通り、血糖値上昇抑制効果を得るための健康飲料や健康食品として用いることももちろん可能であるが、薬品、薬剤としての実用化も可能となる。

【0058】

以上述べてきたとおり、本発明は人類を糖尿病や高血糖症から救い、糖尿病になった患者のQOL(クオリティー・オブ・ライフ)を高めることもでき、人類や動物の医療に貢献できるとともに、農業やりんご産業はもとより、関連する加工産業等の発展に大きく寄与できるものである。

【0059】

尚、前示実施例では、りんご *Malus* 属果実として、りんご *Malus domestica* やクラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実のジュースを経口投与した場合を示したが

10

20

30

40

50

、これに限定されず、これら以外の例えばズミなどの *Malus* 属果実を使用するか、又は例えば梨などの *Pyrus* 属果実などを使用したり、これら果実由来の物質を使用したり、或いはりんご *Malus* 属果実の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いたり、りんご *Malus* 属果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いたり、経口投与以外の経皮、経鼻、注射等のいずれで投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

【0060】

また、上述したりんごや梨の果実に、例えば杏や李や桜桃やニワウメなどの *Prunus* 属果実、ボケなどの *Chaenomeles* 属果実、マルメロなどの *Cydonia* 属果実、柿などの *Diospyros* 属果実、桑などの *Morus* 属果実、ノイバラなどの *Rosa* 属果実、カラタチなどの *Poncirus* 属果実、ビワなどの *Eriobotrya* 属果実等を混合して投与したり、或いは例えば杏や李や黄桃やニワウメなどの *Prunus* 属果実、ボケなどの *Chaenomeles* 属果実、マルメロなどの *Cydonia* 属果実、柿などの *Diospyros* 属果実、桑などの *Morus* 属果実、ノイバラなどの *Rosa* 属果実、カラタチなどの *Poncirus* 属果実、ビワなどの *Eriobotrya* 属果実等を単独で投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

10

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1】りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを25%混合したものを、11名に5週間、経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

20

【図2】りんご *Malus domestica* のストレート成熟果実ジュースを12名に5週間、経口投与した場合の血糖値の変化を示すグラフである。

【図3】りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを50%混合したものを、13名に5週間、経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図4】りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを50、25、0%混合したものを、それぞれ13、11、12名に5週間、経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図5】5%蔗糖溶液を飲用している雌雄マウス (*Balb/c*) に、りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに未熟果実ジュースを25%混合したものを2%混合し、18週間経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

30

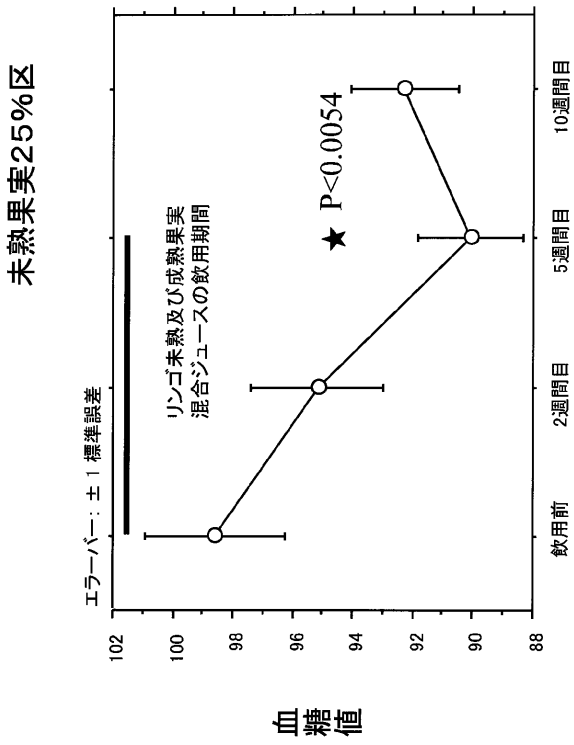
【図6】10%蔗糖溶液を飲用している雄マウス (*Balb/c*) に、りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに未熟果実ジュースを25%混合したものを2%混合し、15週間経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図7】生後4週齢の雌性マウス (*Balb/c*) に、飲用水として、滅菌水のみを与えた場合と、りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに未熟果実ジュースを25%混合したものを2%混合し、30週間経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

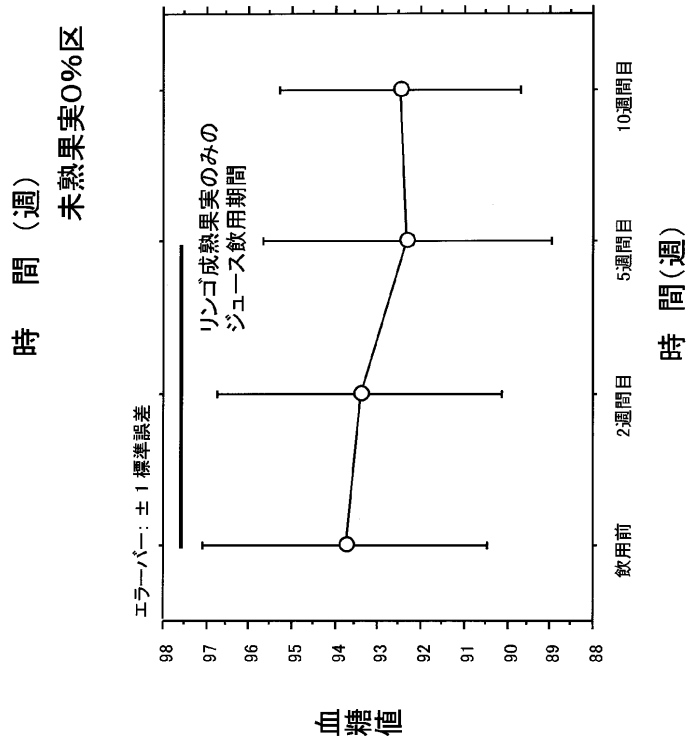
【図8】りんご *Malus domestica* の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを25%混合したジュースに含まれるポリフェノール成分を、高速液体クロマトグラフ法で調べたグラフである。

40

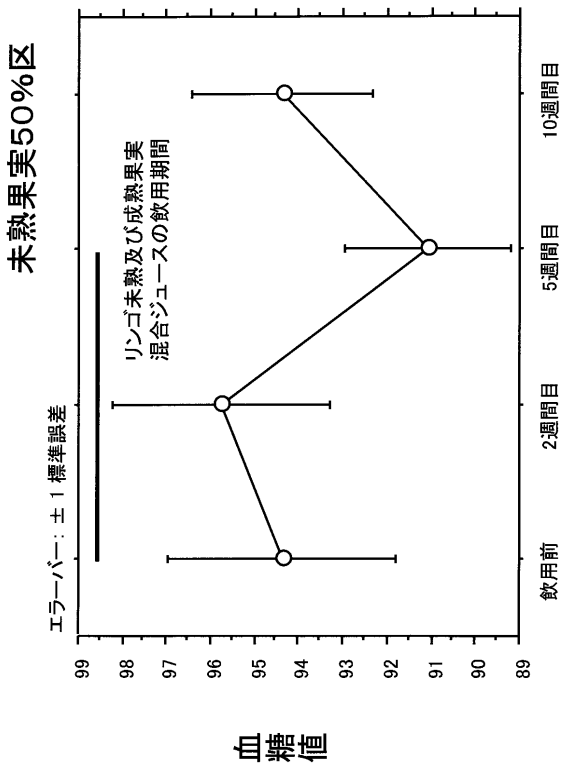
【 図 1 】



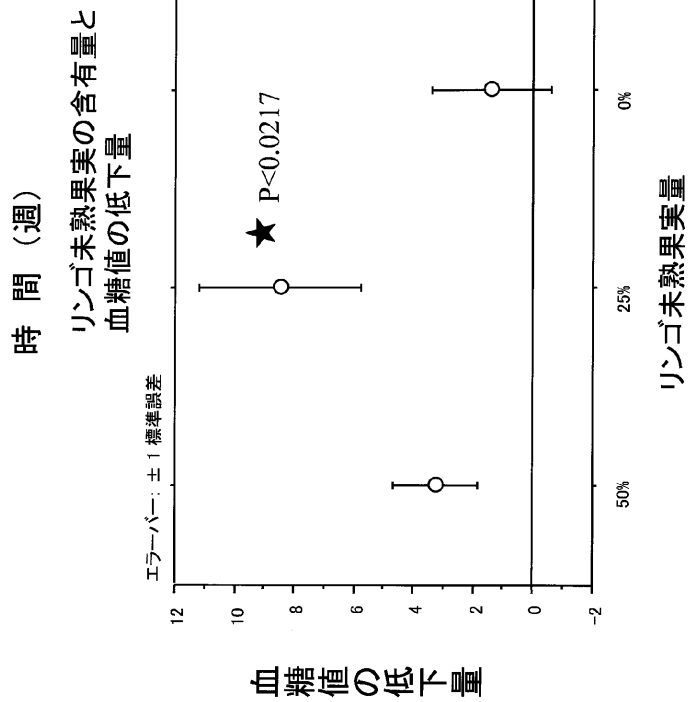
【 図 2 】



【 図 3 】

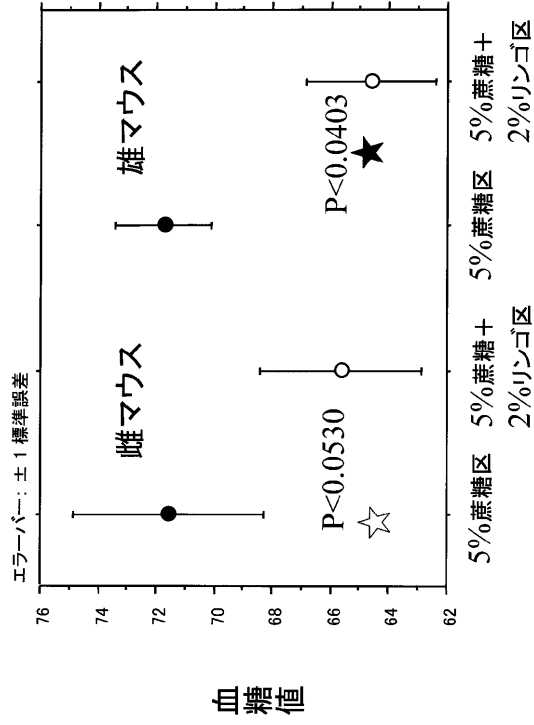


【 図 4 】



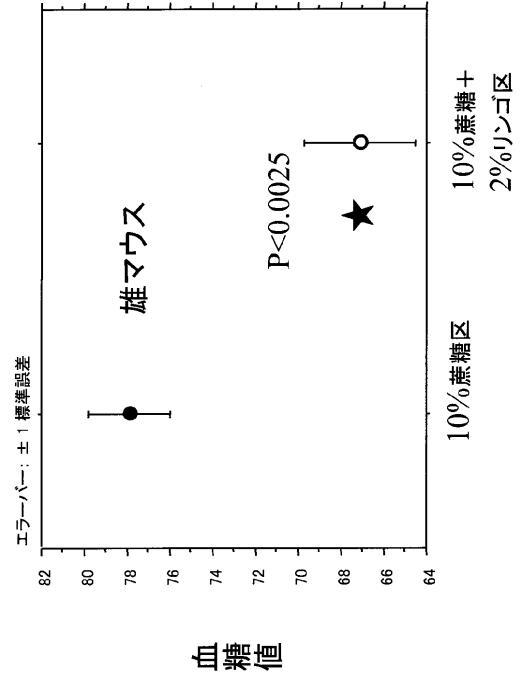
【 図 5 】

飲料水に5%蔗糖を混入した区と  
さらに、未熟・成熟リンゴ果汁を  
2%混入した区の血糖値



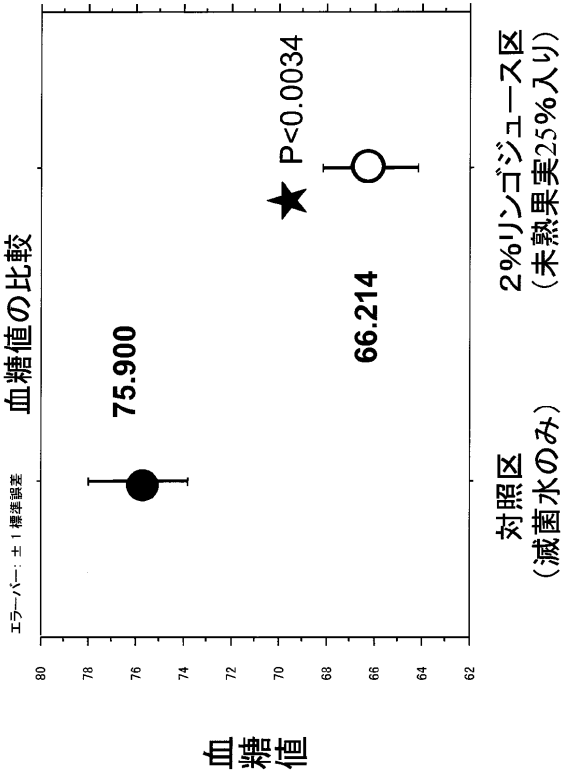
【 図 6 】

飲料水に10%蔗糖を混入した区と  
さらに、未熟・成熟リンゴ果汁を  
2%混入した区の血糖値

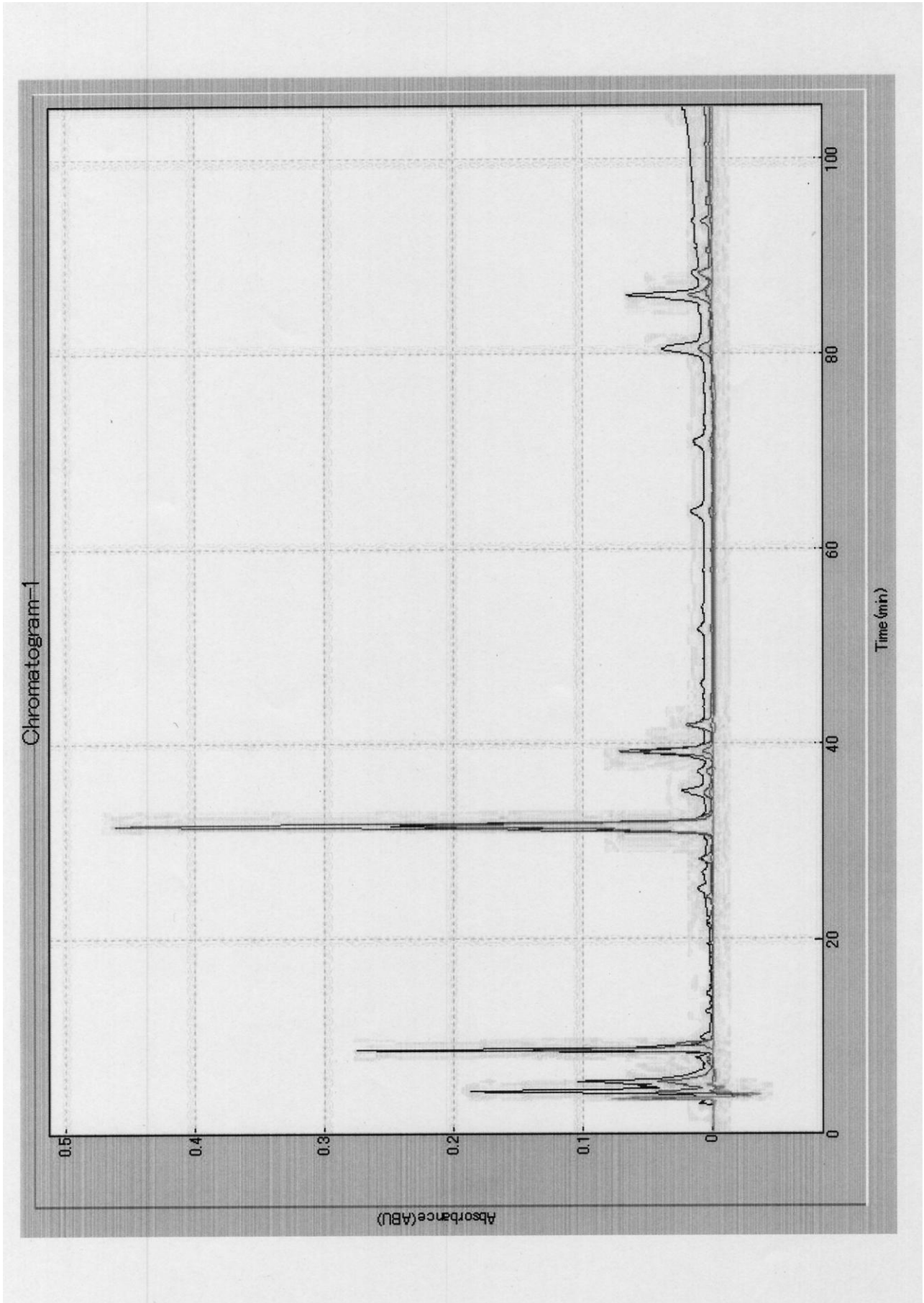


【 図 7 】

2%リンゴジュース区と  
対照(滅菌水)区のマウス  
血糖値の比較



【 図 8 】



【 手続補正書 】

【 提出日 】 平成19年12月20日 (2007.12.20)

## 【手続補正 1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする健康飲食物。

【請求項 2】

前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた請求項 1 記載の健康飲食物。

【請求項 3】

前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた請求項 1 記載の健康飲食物。

【請求項 4】

リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする薬剤。

【請求項 5】

前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた請求項 4 記載の薬剤。

【請求項 6】

前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた請求項 4 記載の薬剤。

【請求項 7】

前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、経鼻、注射等により投与する請求項 4、5 または 6 記載の薬剤。

【手続補正 2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、例えばリンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実を材料とした血糖値を下げるための健康食品や飲料などの健康飲食物及び薬剤に関する。

詳しくは、上記リンゴ *Malus* 属果実又は該果実由来の物質をそのまま、又はジュース等に加工したもの、或いは上記リンゴ *Malus* 属果実を、水、アルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした健康飲食物及び薬剤に関する。

【背景技術】



## 【0002】

従来、この種の健康飲食物及び薬剤として、リンゴなどの未熟果実から搾汁および/または抽出された果実ポリフェノールを日常的に摂取することで、血糖値の上昇を防ぐことが可能であること、即ち予防と改善効果のあることを明らかにしたものがある（例えば、特許文献1参照）。

また、リンゴ果汁を用いた健康食品として、果汁とプロアントシアニジン含有物を混合した後、この混合液を粉末化して果汁粉末組成物を製造し、その果汁粉末組成物を有効成分として含有させて健康食品とすることにより、果汁自身に由来する成分が持つ機能の他に、プロアントシアニジンに起因する、例えば抗酸化活性、抗変異原性活性、抗潰瘍活性、便排泄物の消臭効果、糖尿病性合併症の予防などの機能をも有することを明らかにしたものがある（例えば、特許文献2参照）。

また、リンゴ未熟果に多く含まれるポリフェノールの1種、クロロゲン酸類を用いた血糖値上昇抑制剤もある（例えば、特許文献3参照）

また、リンゴなどの未熟果実より搾汁および/または抽出され且つ精製されてなり、その成分組成が、単純ポリフェノール化合物としてカフェー酸誘導体、p-クマル酸誘導体、フラバン-3-オール類、フラボノール類、ジヒドロカルコン類、及び高分子ポリフェノール化合物としてカテキン類の規則的な重合体である縮合型タンニン類を含むポリフェノール画分を有効成分とする酸化防止剤、血圧降下剤、抗変異原性作用剤、アレルギー抑制剤、抗う蝕剤及び消臭剤があり、更にリンゴ未熟果の抽出液及び果汁液の発揮する強い抗酸化作用は、主としてクロロゲン酸、(+)-カテキン、(-)-エピカテキンの存在によるものと推定できたとも記載されている（例えば、特許文献4参照）

また、血糖値上昇抑制作用を有する成分として、トリテルペン誘導体、加水分解型タンニン、クロロゲン酸類、エラージ酸類、食物繊維の群より選択される少なくとも1種類以上である食品もある（例えば、特許文献5参照）

また、Malus 属果実や Pyrus 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方を有効成分として含有する免疫賦活剤があり、リンゴジュースの成分を分けて投与するより、リンゴジュースそのものを与える方が、より効果的に抗腫瘍効果や免疫賦活効果を高めることができるとも記載されている（例えば、特許文献6参照）。

## 【0003】

【特許文献1】特開2003-081853号公報（第2-3頁、図1-2）

【特許文献2】特開2001-275604号公報（第4-7頁）

【特許文献3】特開2003-34636号公報（第3-4頁）

【特許文献4】特開2002-047196号公報（第1-2頁、第7頁）

【特許文献5】特開2006-230225号公報（第2頁）

【特許文献6】国際公開第2003/082308号パンフレット（第6-13頁、第1図）

## 【発明の開示】

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0004】

しかし乍ら、特許文献1の研究では、高血糖マウスや高血圧ラットを研究の対象としており、人に対する血糖値降下の研究は全く行なわれていない。

特許文献2の研究では、リンゴの成熟果実や未熟果実に含まれるポリフェノールについては言及しているが、人はもとよりマウスやラット等の動物を対象にした研究は一切行なわれてはいない。

更に、特許文献3もリンゴ未熟果実に多く含まれるクロロゲン酸類の血糖値上昇抑制効果について言及しているが、実験の対象はマウスである。つまり、従来のリンゴポリフェノールを用いた血糖値を下げる健康食品には、人を対象にした薬効を明らかにした記載が全くない。マウスやラットを対象にした研究で薬効が認められたものが、人を対象にした場合は効果がないことが多くの薬剤の開発研究から明らかである。

また、特許文献4にもこれらリンゴ未熟果実のポリフェノールが、ヒトの血糖値の上昇

を抑制するという記述は一切ない。

また、特許文献5の研究対象はマウスのみであり、ヒトに対する血糖値の上昇を抑制するという記述は、一切ない。

【0005】

ところで、リンゴ *Malus domestica* は、原産地がアジア西部から中近東と推測され、4000年前からすでに栽培されている歴史の古いバラ科の果樹である。

日本で現在栽培されているものは、明治以降に輸入されて来たものや、本邦で品種改良されたものである。ヨーロッパには、「リンゴを1個、毎日食べると医者が必要としない」という諺があるように、果実に含まれる食物繊維のペクチンには整腸作用があることが知られていた。更に、利尿作用のあるカリウムやエネルギー源となる果糖やブドウ糖も多く含まれることが知られてきた。

【0006】

しかし、人を対象にしたリンゴ果実の薬効に対する医学、薬学的な研究は、ほとんど行なわれておらず、これに類するものとして、本発明者が提案した、リンゴ成熟果実と未熟果実をあわせて用いることで免疫力を高める免疫賦活剤（特許文献6）については、すでに特許が与えられている。

この特許文献6にも、血糖値の上昇を抑制するという記述は、一切ない。

【0007】

ところで、世界保健機関（WHO）によると、2006年の時点で世界には少なくとも1億7100万人の糖尿病患者がいるという。日本の糖尿病患者数は2005年現在で推定約700万人である。患者数は急増しており、2030年までにこの数は倍増すると推定されている。糖尿病患者は世界中にいるが、先進国ほど2型の患者数が多い。しかし、将来は、もっとも2型の患者数の増加率が高くなる地域は、アジアとアフリカになるとみられている。発展途上国の糖尿病は、都市化とライフスタイルの変化にもなって増加する傾向があり、食生活の「西欧化」と関連している可能性がある。このことから糖尿病には、食事など環境の変化が大きくかかわっていると考えられている。特に、肥満、過食、運動不足、ストレスの蓄積、高カロリーの飲食物を日常的に摂取する現代社会では、糖尿病の予防方法を確立することは急務である。

更に、平成19年9月2日付けの朝日新聞紙上で紹介された、九州大学医学部の清原裕教授らの疫学的研究では、血糖値の高い人はアルツハイマー病に罹病する確率は4.6倍高くなり、癌に罹病する確率は3.1倍高くなる。つまり、「糖尿病は万病の元」とであると報じている。

【0008】

本発明のうち請求項1～3記載の発明は、リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分とした血糖値を下げる健康飲食物を提供することを目的としたものである。

本発明のうち請求項4～6記載の発明は、リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分とした血糖値を下げる薬剤を提供することを目的としたものである。

請求項7記載の発明は、請求項4、5または6に記載の発明の目的に加えて、状況に応じた適切な投与を可能にすることを目的としたものである。

【0009】

本発明者は、リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は両該果実由来の物質を有効成分とした血糖値を下げる健康飲食物及び薬剤を人を対象にした研究や、様々な動物実験を行なうことで明らかにし、本発明を完成した。

【課題を解決するための手段】

【0010】

前述した目的を達成するために、本発明のうち請求項1記載の発明は、リンゴ *Malus d*

omestica 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする健康飲食物である。

請求項 2 記載の発明は、請求項 1 記載の発明の構成に、前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

請求項 3 記載の発明は、請求項 1 記載の発明の構成に、前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

ここで言う上記アルコール等の有機溶媒とは、例えばアセトン、エーテル、酢酸エチル、クロロホルム、塩化メチレン等である。

請求項 4 記載の発明は、リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質を有効成分として含有することを特徴とする薬剤である。

請求項 5 記載の発明は、請求項 4 記載の発明の構成に、前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする薬剤である。

請求項 6 記載の発明は、請求項 1 記載の発明の構成に、前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いた構成を加えたことを特徴とする。

請求項 7 記載の発明は、請求項 4、5 または 6 記載の発明の構成に、前記リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方の抽出物又は該抽出物由来の物質を材料とした経口、経皮、経鼻、注射等により投与する構成を加えたことを特徴とする。

#### 【発明の効果】

#### 【0011】

以上説明したように、本発明のうち請求項 1 ~ 6 記載の発明は、リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質か、或いは該果実を水、アルコール等の有機溶媒で抽出した抽出物又は該抽出物由来の物質を投与することにより、血糖値を下げるだけでなく、日常的に摂取することで、糖尿病の発生を防ぐことが可能であること、即ち予防効果のあることが明らかになった。

つまり、リンゴ *Malus domestica* 及び クラブアップル *Malus pumila* などの *Malus* 属果実の成熟果実及び未熟果実の両方、又は該果実由来の物質か、或いは該果実を水、アルコール等の有機溶媒で抽出した抽出物又は該抽出物由来の物質を投与することにより、血糖値を下げ、糖尿病の予防を行なうことができた。

更に、従来から血糖値を下げる機能性食品として提案されている、シベリア霊芝（チャーガ）や沙棘エキスやプロポリスよりも安価で、しかも入手が容易であるから、誰にでも容易に投与できる。

また、未熟果実を使用するため、従来、摘果されて捨てられていた未熟果実を収穫して、未熟果実のジュースとして利用できると共に、害虫や病害が発生する前に収穫するため、殺虫剤や殺菌剤などの農薬の散布を行なわなくても収穫できることになる。

このことは、農薬に要した経費が削減できるのみならず、農薬を使用しない有機な果実のジュースを容易に作ることができ、新たな健康食品の材料として、産業の発展に寄与すること大である。

#### 【0012】

請求項 7 の発明は、請求項 4、5 または 6 の発明の効果に加えて、薬剤の投与方法とし

て経口投与が一般的であるが、経皮、経鼻、注射等のいずれでも可能であるため、状況に応じて適切な投与ができる。

更に、リンゴ *Malus domestica* 成熟果実に未熟果実を混入した場合や、クラブアップル *Malus pumila* の果実を混入して与えた場合には、リンゴ *Malus domestica* 成熟果実を単独で与えた場合に比べ、より高い血糖値を下げる効果が得られることが明らかになった。

【発明を実施するための最良の形態】

【0013】

以下、本発明の実施例を図面に基づいて説明する。

図1、2、3、4の実施例は、リンゴ *Malus* 属果実として、リンゴ *Malus domestica* の成熟果実ジュースに適量の未熟果実ジュースを混合したものを、それぞれ、12、11、13人に5週間、経口投与した場合の血糖値の低下の値を示している。

その具体例として、成熟果実ジュースに未熟果実ジュースを0%、25%、50%混合したものを使用した。

【0014】

ヘルシンキ宣言に基づき、自由意志でボランティアとして参加した男性23名と女性13名の合計36名を被験者とした。被験者の年齢は19歳から59歳までで、平均年齢は37.8歳である。被験者には問診票への記入を依頼し、既往症、喫煙、飲酒、スポーツ、ストレス等の生活習慣について調査した。

【0015】

実験のデザイン

リンゴジュースを飲用する前に第1回目の採血を行ない、飲用前の血糖値とした。なお、検査の前日、午後9時以降、翌朝の採血時まで絶食とし、水以外のものを摂取しないように被験者に依頼した。データの集計に際し、前日、飲酒した被験者や、当日、朝食等を飲食した被験者のデータは除去するなど考慮した。第1回の採血後、毎日、200mlのジュースを飲用した。リンゴジュースは、市販されているストレートリンゴジュースにリンゴの未熟果実のジュースを25%と50%混入したものを、白色の1リットル紙パックに詰めたものを与え、各被験者が200mlずつ分けて飲用するようにした。なお、被験者は、自分が飲用しているジュースの未熟果実量について知らされてはいない。

【0016】

ジュースの飲用時間や方法は各被験者の自由にまかせた。被験者は飲用時間、食事の摂取、喫煙回数、飲酒量、排便の回数等について、毎日チェック表に記録し、4回目の採血の後、提出した。飲用後2週間目に第2回目の採血を行ない、リンゴジュースを2週間飲み続けた場合の血糖値の変化を求めた。飲用開始後5週間目に第3回目の採血を行ない、ジュース飲用後5週間目の血糖値とした。その後、ジュースの飲用をやめ、5週間目に第4回目の採血を行ない、飲用停止後5週間目の血糖値とした。

【0017】

血糖値を調べる場合に、中性脂肪値、総コレステロール値、HDL-C(高コレステロール)値と、一般的な末梢血の検査(白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、血小板数等)も調べた。さらに、GOT(AST)、GPT(ALT)、 $\gamma$ -GTPの検査も行ない、肝臓の機能に及ぼすリンゴジュースの影響も調べた。採血は各採血日の午前9時00分から11時00分の間に行ない、採血された資料はその日の内に空輸し、血糖値等の測定や検査を行なった。測定や検査は株式会社エスアールエルに依頼した。

【0018】

以下に、より詳細に説明する。

図1は、未熟果実を25%含んだジュースを飲用した被験者の、空腹時血糖値の変化を示している。飲用前、98.6あった血糖値が2週間後には95.2、5週間後には90.1にまで減少し、飲用前と5週間後の血糖値の差は8.5で、統計的に有意に減少している( $P<0.0054$ )。飲用をやめた後5週間目の血糖値は92.3である。血糖値は上昇傾向を示しているが、リンゴジュースの飲用を停止した後も、効果が持続していることが推測

される。

【0019】

図2は、成熟果実のみのリンゴジュースを飲用した被験者の、空腹時血糖値の変化を示している。飲用前と2週間後、5週間後の血糖値に変化はほとんど認められず、統計的に有意な差も認められない。飲用をやめた後5週間目の血糖値もほとんど変化は見られない。

【0020】

このことから、リンゴ成熟果実ジュースに未熟果実を混合することで、血糖値が低下することが判明した。

図3は、未熟果実を50%含んだジュースを飲用した被験者の、空腹時血糖値の変化を示している。飲用前、94.4あった血糖値が2週間後には95.8に上昇し、5週間後には91.1にまで減少したが、飲用前と5週間後の血糖値の間に統計的に有意な差は認められない。飲用をやめた後5週間目の血糖値は約94.4である。血糖値は上昇傾向を示しており、リンゴジュースの飲用を停止した後は、効果が持続しないことが推測される。

【0021】

これらのことから、未熟果実由来のポリフェノールが血糖値を低下させるために不可欠と思われるが、未熟果実量50%区に比較し、未熟果実量25%区で血糖値が多く低下した。これは、単にポリフェノール量が増えることで、血糖値が低下するのではないことを示している。つまり、先に引用した特開2003-081853号(特許文献1)のように、「果実ポリフェノールを含有すること」だけでは、血糖値の上昇を抑制できないことが明らかとなった。

【0022】

図4は、リンゴ未熟果実量とそれを含むリンゴジュースを5週間、ヒトが飲用した場合の血糖値の低下量の関係を示したものである。リンゴ未熟果実にはポリフェノールが多く含まれ、果汁100ml中、150mgから250mgのポリフェノールが含まれることを、フォーリンデニス法で明らかにした。

【0023】

品種によって異なるが、成熟果実の場合は果汁100ml中、35mgから90mgのポリフェノールしか含まれない。未熟果実を50%含んだジュースには、果汁100ml中、ポリフェノールは146mg含まれる。未熟果実を25%含んだジュースには、果汁100ml中、ポリフェノールは110mg含まれる。未熟果実を含まないジュースには、果汁100ml中、ポリフェノールは82mg含まれる。

【0024】

未熟果実を50%含んだジュースを5週間飲用した被験者の血糖値は、平均3.4低下した。これに対し未熟果実を25%含んだジュースを5週間飲用した被験者の血糖値は、平均値で8.5低下した。未熟果実25%区が他の試験区に比較し統計的に有意に( $P < 0.0217$ )血糖値が低下している。

一方、成熟果実のみの果汁を飲用した被験者は、平均1.4しか低下しなかった。最も効果が現れた、未熟果実を25%含んだジュースで低下した血糖値の値8.5は、従来血糖を下げる機能性食品として使用されてきたシベリア霊芝(チャーガ)や沙棘エキスやプロポリスの効果を上回るものであると思われる。

【0025】

成熟果実75%と未熟果実を25%混入しリンゴジュースに著しい血糖値降下作用があることが、人を対象にした研究で分ったため、次に、マウスを対象に、重量比5%と10%になるよう蔗糖を飲用水に混入した場合の、未熟果実を25%含んだリンゴジュース(以下、「実験用リンゴジュース」と略す)の血糖値上昇抑制効果を調べた。

【0026】

以下、本発明者が行なったマウスを対象にした、血糖値上昇抑制効果の研究結果について述べる。上述した未熟果実を25%含んだ果汁の、血糖値上昇抑制効果を明らかにするため、雌(28匹)、雄(32匹)のマウスに、飲用水として与えている滅菌水に蔗糖を

重量比で5%加えたものと、さらに、その蔗糖液に、「実験用リンゴジュース」を2%加えたものを自由に摂取させた。

【0027】

実験に先立ち、マウス(BALB/c;日本クレア)の体重、空腹時血糖値を測定し、雌雄、それぞれランダムに2群に分け、一方には5%蔗糖溶液を、他方には5%蔗糖溶液に2%「実験用リンゴジュース」を混合したものを与えた。餌は、一般のマウス飼育用飼料(オリエンタル酵母株式会社製MF飼料)を与え、餌、飲用水ともに自由に摂取させた。飼育はそれぞれ別のケージで行なった。実験期間は18週間である。

【0028】

結果は図5に示す通り、5%蔗糖溶液を飲み続けたマウスの血糖値は雌(14匹)が71.6、雄(16匹)が71.8であるのに対し、「実験用リンゴジュース」を飲み続けたマウスの血糖値は、雌(14匹)が65.6、雄(16匹)が64.6であった。「実験用リンゴジュース」を飲んだ雄の血糖値は、5%蔗糖液を飲んだものの血糖値と比較して統計的に有意に低い値( $P<0.043$ )を示した。雌の場合は、5%を0.3上回るが、 $P<0.053$ の値を示し、極めて「統計的に有意」に近い差を示した。

【0029】

これらの結果は、5%蔗糖溶液を含む、多くの清涼飲料水を飲み続けた場合も、そこに、本発明者が開発した、未熟果実を25%含んだリンゴジュースを2%混合することで、血糖値の上昇を抑制出来るということを明らかにした。近年、重要問題となっている、清涼飲料水の多飲による肥満を防ぐためにも、今回、発明した未熟果実を25%含んだリンゴジュースは、血糖値の上昇を抑制し、健康に良く、産業の発達に寄与出来ることが確かである。

【0030】

そこで、次に、本発明者はマウスを対象に、蔗糖溶液の濃度をさらに10%の濃度に高めたものをマウスに与えた場合の、「実験用リンゴジュース」の効能を明らかにした。すなわち、上述した5%の蔗糖溶液の場合と同様の実験で、蔗糖の濃度を10%で行なった。今回は雄性のマウス(BALB/c;日本クレア)を対象とし、体重、空腹時血糖値を測定し、ランダムに2群に分け、一方には10%蔗糖溶液を、他方には10%蔗糖溶液に2%「実験用リンゴジュース」を混合したものを与えた。餌は、一般のマウス飼育用飼料(オリエンタル酵母株式会社製MF飼料)を与え、餌、飲用水ともに自由に摂取させた。飼育はそれぞれ別のケージで行なった。実験期間は15週間である。

【0031】

結果は図6に示す通り、10%蔗糖溶液を飲み続けた雄マウス(14匹)の血糖値は77.9であるのに対し、「実験用リンゴジュース」を飲み続けた雄マウス(15匹)の血糖値は、67.1であった。「実験用リンゴジュース」を飲んだ雄の血糖値は、10%蔗糖液を飲んだものの血糖値と比較して、統計的に極めて有意に低い値( $P<0.0025$ )を示した。

【0032】

5%蔗糖溶液を18週間飲み続けた雄マウスの血糖値が71.8であるのに対し、10%蔗糖溶液を15週間飲み続けた雄マウスの血糖値は77.9であった。飲用期間は3週間短い、蔗糖の濃度が2倍であるため、血糖値が6.1上昇した。これに対し未熟果実を2%含んだ「実験用リンゴジュース」を飲み続けた雄マウスの血糖値は67.1で、10%蔗糖溶液を飲んでいるにもかかわらず、血糖値の上昇が抑制されることが明らかとなった。

【0033】

飲用水として滅菌水のみを与えた場合は、マウスは毎日、平均して4mlから6mlを飲用する。ところが、蔗糖を5%混合した場合も、10%混合した場合も、共に、マウスは毎日、倍近い7mlから10mlも飲用した。顕著な体重の増加が認められないことから、これら摂取された余分なカロリーが、血糖値を上昇させたと思われる。しかし、未熟果実を25%含んだリンゴジュースを、容積比で2%飲用することで、統計的に有意に、この血糖

値の上昇を抑制できることが明らかになった。

【0034】

そこで、次に、長期にわたって、この「実験用リンゴジュース」、つまり、未熟果実を25%含んだリンゴジュースを飲み続けた場合の、血糖値の抑制効果について調べた。実験は生後4週齢の雌性のマウス(BALB/c; 日本クレア)を対象とし、体重、空腹時血糖値を測定し、ランダムに2群に分け、一方には滅菌水のみを、他方には同じ滅菌水に容積比2%で「実験用リンゴジュース」を混合したものを与えた。餌は、一般のマウス飼育用飼料(オリエンタル酵母株式会社製MF飼料)を与え、餌、飲用水ともに自由に摂取させた。飼育はそれぞれ別のケージで行なった。実験期間は50週間、約1年である。

【0035】

実験の結果を図7に示した。結果は滅菌水のみを飲み続けたマウス(9匹)の血糖値が75.9であるのに対し、容積比2%の「実験用リンゴジュース」を混合した滅菌水を飲み続けたマウス(12匹)の血糖値は66.2であった。すなわち、2%の「実験用リンゴジュース」を約1年間飲み続けた雌マウスの血糖値は、滅菌水のみを飲み続けたマウスの血糖値と比較して、統計的に極めて有意に低い値( $P<0.0034$ )を示した。

【0036】

平均して約2年、つまり100週間で寿命を全うするマウスにとって、50週間の期間は、ヒトに換算すると約35年から40年に相当する。この間、2%の「実験用リンゴジュース」を飲み続けた雌マウスの血糖値は、滅菌水を飲み続けたものと比較して、統計的に有意に抑制されることが判明した。このことから、平均寿命80歳を超えた長寿社会の、中高年の生活習慣病、特に「万病の元」といわれる糖尿病の予防に、本「実験用リンゴジュース」が効果的であると思われる。

【0037】

次に、本、リンゴ *Malus domestica* の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを25%混合したものに含まれるどのような成分に、血糖値上昇抑制効果があるかを明らかにするため、「実験用リンゴジュース」の成分を、高速液体クロマトグラフ法で分析した。

【0038】

図8は、リンゴ *Malus domestica* の成熟果実ジュース75%に、未熟果実ジュースを25%混合したジュースに含まれるポリフェノール成分を、高速液体クロマトグラフ法で調べたグラフである。縦軸はポリフェノール量を示し、最も高いピークは未熟果実由来のクロロゲン酸である。このジュースは製造過程で滅菌のため約100℃の高温で処理されている。ところが、未熟果実由来のクロロゲン酸は、消失することなく大量に残存している。

【0039】

上述の特開2002-047196号(特許文献4)には、リンゴの未熟果実に含まれる、ポリフェノール成分について詳しく分析が行なわれている。その結果、リンゴの未熟果実には、「単純ポリフェノール化合物としてカフェー酸誘導体、p-クマル酸誘導体、フラバン-3-オール類、フラボノール類、ジヒドロカルコン類、及び高分子ポリフェノール化合物としてカテキン類の規則的な重合体である縮合型タンニン類を含むことを特徴とするポリフェノール混合物」が、大量に含まれていることが記述されている。

【0040】

更に、上記特開2002-047196号には、これら「ポリフェノール画分を有効成分とする酸化防止剤、血圧降下剤、抗変異原性作用剤、アレルギー抑制剤、抗う触剤及び消臭剤」が記述されている。ところが、これらリンゴ未熟果実のポリフェノールが、ヒトの血糖値の上昇を抑制するという記述は、いっさいない。

【0041】

また、上記特開2002-047196号には、「リンゴ未熟果の抽出液及び果汁液の発揮する強い抗酸化作用は、主としてクロロゲン酸、(+)カテキン、(-)エピカテキンの存在によるものと推定できた」との記述もある。

【0042】

一方、上述の特開 2006-230225号(特許文献5)には、「血糖値上昇抑制作用を有する成分が、トリテルペン誘導体、加水分解型タンニン、クロロゲン酸類、エラージ酸類、食物繊維の群より選択される少なくとも1種類以上である」との記述がある。しかし、上記特開 2006-230225号の研究対象はマウスのみであり、ヒトに対する血糖値の上昇を抑制するという記述は、いっさいない。

【0043】

また、上述の国際公開第 2003/082308号(特許文献6)には、「リンゴジュースの成分を分けて投与するより、リンゴジュースそのものを与える方が、より効果的に抗腫瘍効果や免疫賦活効果を高めることができることが判明した」との記述があるが、ここにも、血糖値の上昇を抑制するという記述は、いっさいない。

【0044】

さて、特開 2002-047196号、特開 2006-230225号のように、現代薬科学や食品科学では、リンゴ果実ジュース等に含まれる様々な物質を分析し、分子の構造等を決定し、それらを分けて与え、その免疫賦活効果や血糖値上昇の抑制効果を調べる方法が基準的な方法である。

今回のヒトやマウスを対象にした研究で明らかになったことは、その分析の方法自体に問題があるということである。クロロゲン酸など、リンゴのポリフェノール成分やペクチンを単独で用いるのではなく、リンゴ果実ジュースそのものをそのまま使い、さらに未熟果実ジュースを25%混合することで、リンゴの血糖値上昇抑制効果を高めることができることを、本発明者は明らかにした。

【0045】

上述のヒトを対象とした血糖値抑制効果を調べる研究において、飲用前、飲用開始2週間後、飲用開始5週間後、更に飲用停止5週間後に採血を行ない、血糖値の他に、中性脂肪値、総コレステロール値、HDL-C(高コレステロール)値を調べた。

【0046】

その結果、未熟果実を25%含んだリンゴ果実ジュースを飲用した被験者は、血糖値のみならず、中性脂肪値も下がることが明らかになった。

【0047】

ひとくちにリンゴポリフェノールと呼ぶが、その中にはフラボノイドやカテキンなど300種類以上の物質が含まれ、それらの中のどのような物質が、血糖値上昇を抑制する効果を高めているのかは、現在はまだ明らかではない。ただし、クロロゲン酸などの単独の物質がその抑制効果を高めているのではなく、リンゴ成熟果実に極めて少量に含まれる「希少糖」や、アミノリン脂質などとの相互の働きで、血糖値の上昇を抑制しているものと思われる。

【0048】

次に、本発明に基づく健康飲食物として、開発が可能なリンゴ果実ジュースの具体例について述べる。

結実後1~2ヶ月の未熟果実は、所謂「みすぐり」の過程で、大きな果実を収穫するために半分以上が摘果され、捨てられる。これらの未熟果実には、成熟果実に比べ単位重量当たり約10倍のポリフェノールが含まれる。

【0049】

これらの未熟果実を材料として、果実の芯を取り果皮が付いたままジュースによりジュースを作り、マウスに飲ませ、血糖値上昇抑制効果が高まるかどうかを明らかにした。更に、これら未熟果実のジュースを成熟果実のジュースに混合したものの、血糖値上昇抑制効果についても調べた。

【0050】

また、リンゴ *Malus domestica* に比べ、単位重量当たりで、より多くポリフェノールを含むクラブアップル *Malus pumila* 数系統の果実や *Pyrus* 属果実の芯を取り果皮が付いたままジュースでジュースにし、マウスに与え、上述の実験と同様の方法で、血糖値上昇抑制効果を調べた。更に、クラブアップル *Malus pumila* 数系統の果実を果皮が付い



たままジュースでジュースにしたものを、リンゴ *Malus domestica* 成熟果実のジュースに混合したものの、血糖値上昇抑制効果も調べた。これは、リンゴ *Malus domestica* 成熟果実ジュースに多く含まれるペクチンと、クラブアップル *Malus pumila* の果実や *Pyrus* 属果実に多く含まれるポリフェノールを混合することで、両物質の頻度を高め、新たな血糖値上昇抑制効果を高める機能性食品や医薬品の開発を目的として行なったものである。

【0051】

これらの結果、リンゴ *Malus domestica* 成熟果実のジュースを単独で与えることに比較し、未熟果実をジュースとして混入した場合や、クラブアップル *Malus pumila* の果実や *Pyrus* 属果実をジュースにし混入して与えた場合に、より高い血糖値上昇抑制効果が得られることが、マウスの実験の結果、明らかになった。更に、その機構は膵臓の働きを高め、膵臓から分泌されるインスリン量の低下を防ぎ、さらに、肝臓や筋肉や脂肪などの組織での、インスリンの働きの低下を防ぐことが推測される。

【0052】

また、2型糖尿病で特徴的な、肝臓や筋肉、脂肪組織でのインスリンの働きが低下する、インスリン抵抗性を予防、改善する効果があることが推測される。日本人の糖尿病の95%以上を占める2型糖尿病の場合、遺伝的な要因の他に、エネルギーの過剰摂取や偏食、運動不足、ストレスなどの環境要因が、多く関与することが知られている。この場合に、本発明による未熟果実を25%含んだリンゴジュースは、100ml当り47.45kcalとカロリーも低く、ポリフェノールも120mg含んでいる理想的な健康飲料である。

【0053】

上記、未熟果実を25%含んだリンゴジュースを、毎日160ml以上、3年間にわたり継続して飲用している被験者（男性、女性各1名）に、顕著に現れた健康効果について、以下に述べる。

【0054】

2007年11月25日現在、59歳の男性被験者は、実父、実兄が2型糖尿病を罹患したため、カロリーの制限に注意をしていたが、エネルギーの過剰摂取や高齢化にともなう運動不足等から、3年前は空腹時血糖値が慢性的に120前後を示していた。3年間、本ジュースを飲用することで、現在、空腹時血糖値は100以下に保たれ、正常値を示している。

【0055】

また、前述の男性の被験者は34歳で花粉症の症状がひどくなったが、3年前から本ジュースを飲用し、1年後の花粉症の発生時期に、症状が軽減され、2年目の花粉症の発生時期には、全く症状が出なくなった。さらに、2ヶ月に1回は発症し通院していた歯周病が、飲用後6ヶ月から発症しなくなった。また、1年に2度は発症し通院していたいわゆる「水虫」症状も、飲用2年目から全く発症しなくなった。さらに、育毛効果も現れ、3年前、頭頂部にあった男性型禿げの症状が改善された。さらに、飲用後3年間は、ほとんど風邪をひくことがなく、風邪の症状が出た場合も、2、3日で改善する。

【0056】

本発明で血糖値上昇抑制効果が明らかになったリンゴ果実や果汁は、永年、食品として供されてきており、副作用がないことはすでに明らかである。ただし、リンゴ未熟果実や果汁には、梅や杏などの未熟果実同様、極めて微量であるが青酸配糖体が含まれている。食品として飲用する場合、酵素処理や加熱処理を行ない、さらに未熟果実を成熟果実と混合したジュース等に加工することで、長期に渡り飲用する場合も健康障害が生じない保証が必要である。今回の未熟果実を25%含んだリンゴジュースからは、青酸配糖体は検出されず、安全な食品を提供することができる。

【0057】

前述したように、ヒトを対象にした未熟果実を50%混合したリンゴジュースを5週間にわたり飲用した場合や、未熟果実を25%混合したリンゴジュースを3年間にわたり飲用した場合も、健康障害はいっさい見られず、反対に、血糖値の上昇抑制や免疫賦活効果

のみならずいくつもの症状の改善が見られている。

上述した通り、血糖値上昇抑制効果を得るための健康飲料や健康食品として用いることももちろん可能であるが、薬品、薬剤としての実用化も可能となる。

【0058】

以上述べてきたとおり、本発明は人類を糖尿病や高血糖症から救い、糖尿病になった患者のQOL（クオリティー・オブ・ライフ）を高めることもでき、人類や動物の医療に貢献できるとともに、農業やリンゴ産業はもとより、関連する加工産業等の発展に大きく寄与できるものである。

【0059】

尚、前示実施例では、リンゴ Malus 属果実として、リンゴ Malus domestica やクラブアップル Malus pumila などの Malus 属果実のジュースを経口投与した場合を示したが、これに限定されず、これら以外の例えばズミなどの Malus 属果実を使用するか、又は例えば梨などの Pyrus 属果実などを使用したり、これら果実由来の物質を使用したり、或いはリンゴ Malus 属果実の水抽出物又は該水抽出物由来の物質を用いたり、リンゴ Malus 属果実のアルコール等の有機溶媒による抽出で得られる抽出物又は該抽出物由来の物質を用いたり、経口投与以外の経皮、経鼻、注射等のいずれで投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

【0060】

また、上述したリンゴや梨の果実に、例えば杏や李や桜桃やニワウメなどの Prunus 属果実、ボケなどの Chaenomeles 属果実、マルメロなどの Cydonia 属果実、柿などの Diospyros 属果実、桑などの Morus 属果実、ノイバラなどの Rosa 属果実、カラタチなどの Poncirus 属果実、ビワなどの Eriobotrya 属果実等を混合して投与したり、或いは例えば杏や李や黄桃やニワウメなどの Prunus 属果実、ボケなどの Chaenomeles 属果実、マルメロなどの Cydonia 属果実、柿などの Diospyros 属果実、桑などの Morus 属果実、ノイバラなどの Rosa 属果実、カラタチなどの Poncirus 属果実、ビワなどの Eriobotrya 属果実等を投与しても前示実施例と同様な効果が実験により得られている。

【図面の簡単な説明】

【0061】

【図1】リンゴ Malus domestica の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを25%混合したものを、11名に5週間、経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図2】リンゴ Malus domestica のストレート成熟果実ジュースを12名に5週間、経口投与した場合の血糖値の変化を示すグラフである。

【図3】リンゴ Malus domestica の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを50%混合したものを、13名に5週間、経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図4】リンゴ Malus domestica の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを50、25、0%混合したものを、それぞれ13、11、12名に5週間、経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図5】5%蔗糖溶液を飲用している雌雄マウス（BALB/c）に、リンゴ Malus domestica の成熟果実ジュースに未熟果実ジュースを25%混合したものを2%混合し、18週間経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図6】10%蔗糖溶液を飲用している雄マウス（BALB/c）に、リンゴ Malus domestica の成熟果実ジュースに未熟果実ジュースを25%混合したものを2%混合し、15週間経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図7】生後4週齢の雌性マウス（BALB/c）に、飲用水として、滅菌水のみを与えた場合と、リンゴ Malus domestica の成熟果実ジュースに未熟果実ジュースを25%混合したものを2%混合し、30週間経口投与した場合の血糖値の低下の値を示すグラフである。

【図8】リンゴ Malus domestica の成熟果実ジュースに、未熟果実ジュースを25%混合したジュースに含まれるポリフェノール成分を、高速液体クロマトグラフ法で調べたグ

ラフである。