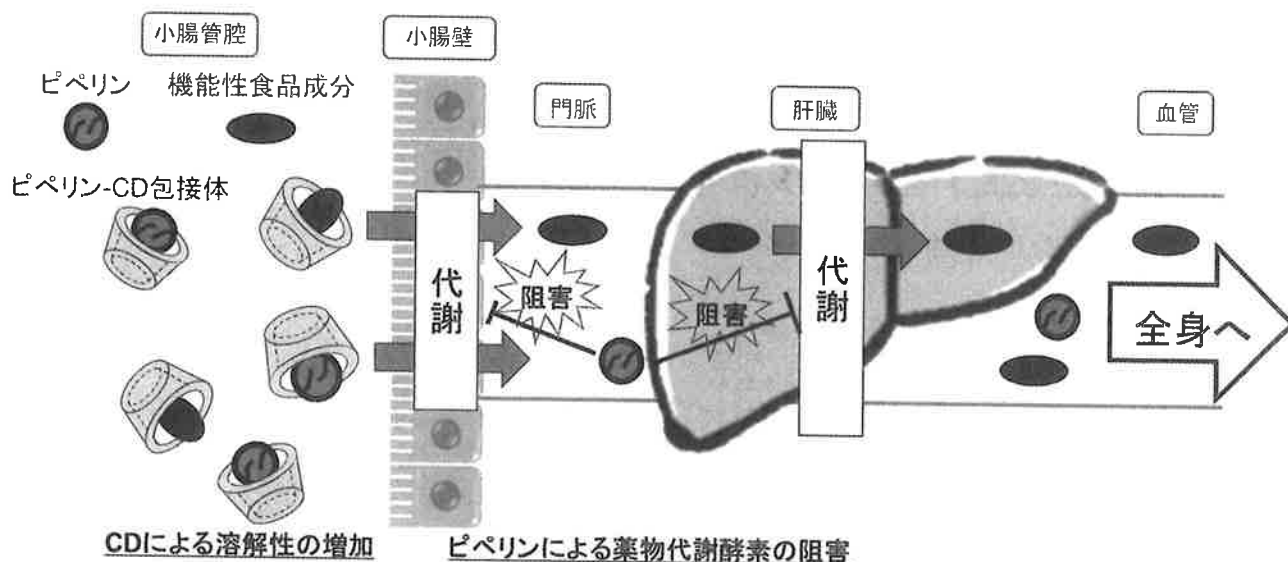


機能性食品成分の生体利用能を超促進する素材 “ピペリン- α -シクロデキストリン包接体”の開発

(株)シクロケムバイオ 長谷川 莉沙、近本 啓太、石田 善行、寺尾 啓二



概略図 機能性食品成分の生体利用能を超促進する素材”ピペリン- α -シクロデキストリン包接体”

はじめに

ピペリンはコショウ科コショウ属 (*Piper nigrum*) に属する植物である黒胡椒やヒハツに多く含まれている辛味成分である(図1)。ピペリンはアルカロイドであり、血圧低下作用、末梢体温を維持する効果、脚のむくみを軽減する効果、酸化ストレスを抑制する効果など様々な健康効果を示すことが知られて

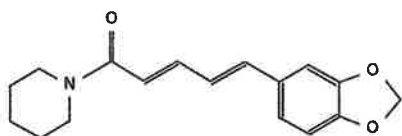


図1 ピペリンの化学構造

表1 ピペリンの機能性表示(2026年6月時点)

機能性関与成分名	表示しようとする機能性	摂取量	件数
ヒハツ由来ピペリン類	冷えにより低下した血流(末梢血流)を正常に整え、冷えによる末梢(手足)の皮膚表面温度の低下を軽減する機能	120 μ g/日	189件
	脚のむくみが気になる健康な女性の夕方の脚のむくみ(病的ではない一過性のむくみ)を軽減する機能	120 μ g/日	
ヒハツ由来ピペリン	血圧低下作用により血圧が高めの方の血圧を改善し、正常な血圧を維持する機能	90 μ g/日	
	加齢とともに低下する血管のしなやかさ(血管を締め付けた後の血管の拡張度)の維持に役立つ機能	90 μ g/日	

いる¹⁾。実際に機能性表示食品関与成分として様々なサプリメントで利用されている。機能性としては、「冷えにより低下した血流を整え、末梢(手足)の皮膚表面温度の低下を軽減」、「脚のむくみが気になる健康な女性の夕方の脚のむくみ(病的ではない一過性のむくみ)を軽減する機能」、「血圧低下作用により血圧が高めの方の血圧を改善し、正常な血圧を維持する機能」、「加齢とともに低下する血管のしなやかさ(血管を締め付けた後の血管の拡張度)の維持に役立つ機能」があり、2026年6月時点、189件が登録されている(表1)。またピペリンは、クル

クミンなどの他の食品成分の吸収性の増加や血中滞在時間の延長といったバイオアベイラビリティ(生体利用能)を高めるというユニークな効果を有している²⁾。実際にShobaらは、ピペリンとクルクミンを併用することでクルクミンの生体利用能を約30倍に増加できることを報告している³⁾。ピペリンが他の成分の生体利用能を促進させるメカニズムとして①薬物の排出にかかわるP糖タンパク質(P-gp)の阻害⁴⁾、②生体内で薬物代謝を促す、グルクロン酸抱合にかかわる酵素の活性抑制による薬物代謝阻害作用⁵⁾が知られている。このようにピペリンは様々な健康効果を示す有用な素材であるが、ピペリンは水溶性が12.8 μ g/mLと低いため、体内への吸収性が不十分であるということが課題となっている。

そこで我々は、ピペリンの水溶性および吸収性を改善し、ピペリンの持つ他の成分の生体利用能を促進する効果を高めるために、シクロデキストリン(CD)を用いてこれらの課題を解決し

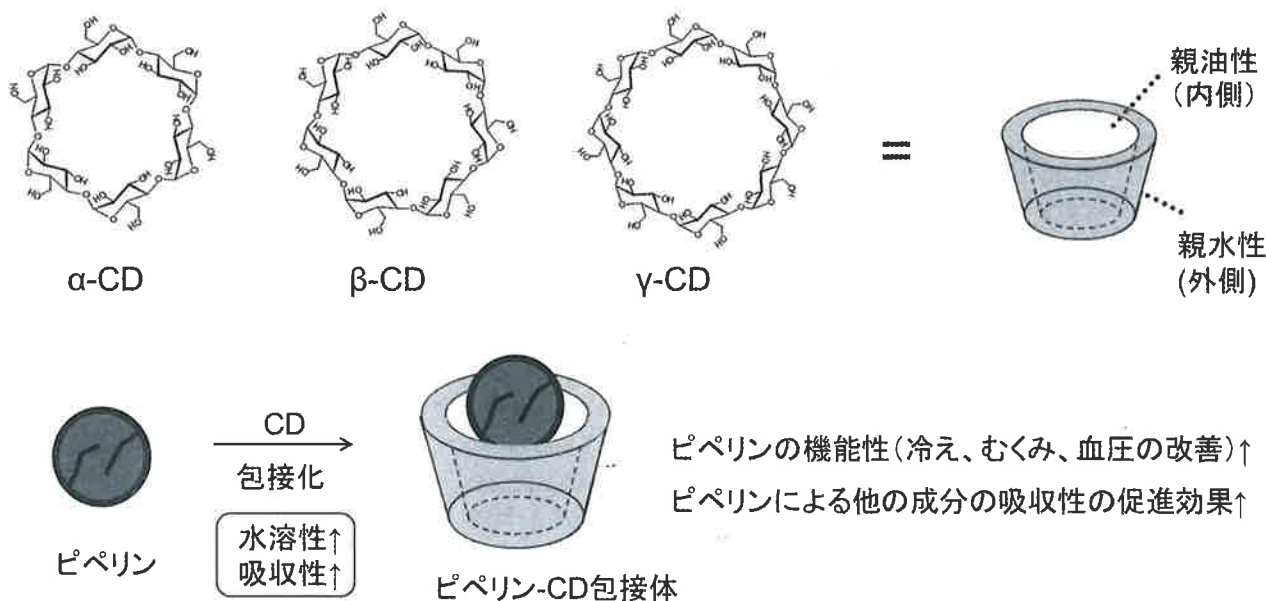


図2 シクロデキストリン(CD)の構造とピペリンの包接化

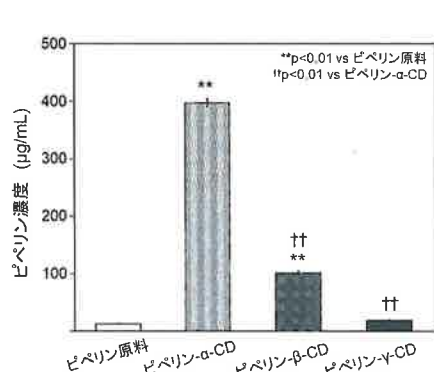


図3 ピペリンの水への溶解性

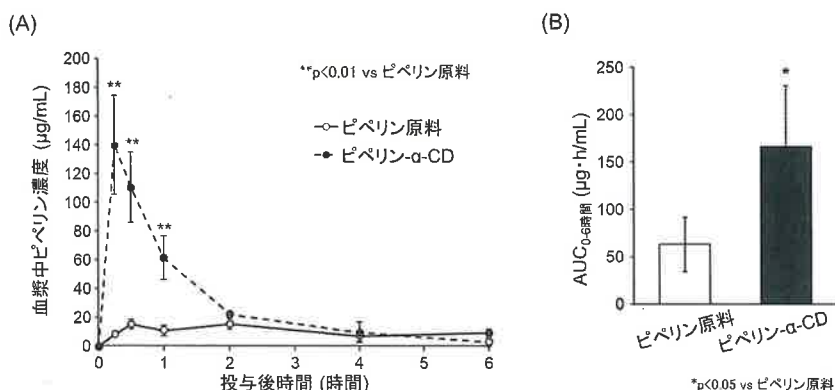


図4 ピペリンの生体への吸収性 (A) 血漿中ピペリン濃度 (B) AUC

たピペリン-α-CD包接体を開発した。

CDはD-グルコースがα-1,4グルコシド結合で環状に連なった構造をもつ環状オリゴ糖である。食品として利用されているCDはα-CD、β-CD、γ-CDであり、それぞれD-グルコースが6、7、8個で構成されている。CDは底のないバケツのような形をしており、空洞の内側が親油性、外側が親水性を示すため、その環状構造内部に脂溶性物質(ゲスト分子)を取り込む「包接」作用を有することが知られている(図2)。この包接作用には、熱や光に不安定な物質の安定性の向上、脂溶性物質の水溶性・分散性向上、揮発性の制御、臭いや苦味のマスキング、生体への吸収性の向上などの作用があり⁶⁾、様々な食品・日用品に利用されている。CD包接による溶解性や安定性、吸収性の促進作用については同雑誌2025年11月号掲載の特集記事においても記載している

ので参考されたい⁷⁾。本稿では、ピペリン-α-CD包接体の開発及びその機能性を紹介する。

1) ピペリン-CD包接体の開発と水溶性の検討

ピペリン-CD包接体の開発にあたり、最も適したCDを選定するため、α-CD、β-CDおよびγ-CDを使用し、ピペリン-CD包接体を作製した。ピペリン-CD包接体は、ピペリン原料と各種CDを量り取り、脱イオン水を加え、ホモジナイザーで攪拌し、得られた乳化物を乾燥することにより、ピペリン-α-CD包接体、ピペリン-β-CD包接体、ピペリン-γ-CD包接体の3種類を調製した。調製した3種類のピペリン-CD包接体を使用してピペリンの水への溶解性について検討した。

ピペリンの水溶性の評価では、ピペリン原料または各種ピペリン-CD包接体をそれぞれ量り取り、水を添加し、

25℃、160 rpmで2時間振とうし、フィルターを過すことで、水に溶解したピペリン濃度を評価した。その結果、ピペリン原料の水への溶解性は12.8 ± 0.3 μg/mLであったのに対し、ピペリン-α-CD包接体では397.4 ± 7.7 μg/mL、ピペリン-β-CD包接体では101.2 ± 4.5 μg/mL、ピペリン-γ-CD包接体では18.9 ± 1.5 μg/mLとなりCDで包接することにより水への溶解性の向上が認められた。中でもピペリン-α-CD包接体はピペリン原料と比較して30.1倍と最も高い溶解性を示した(図3)。これらの結果から、ピペリン-α-CD包接体が最もピペリンの水溶性を改善することが分かった。

2) ピペリン-α-CD包接体によるピペリンの生体吸収性の検討

水への溶解性の検討により、ピペリン-α-CD包接体がピペリンの水溶性

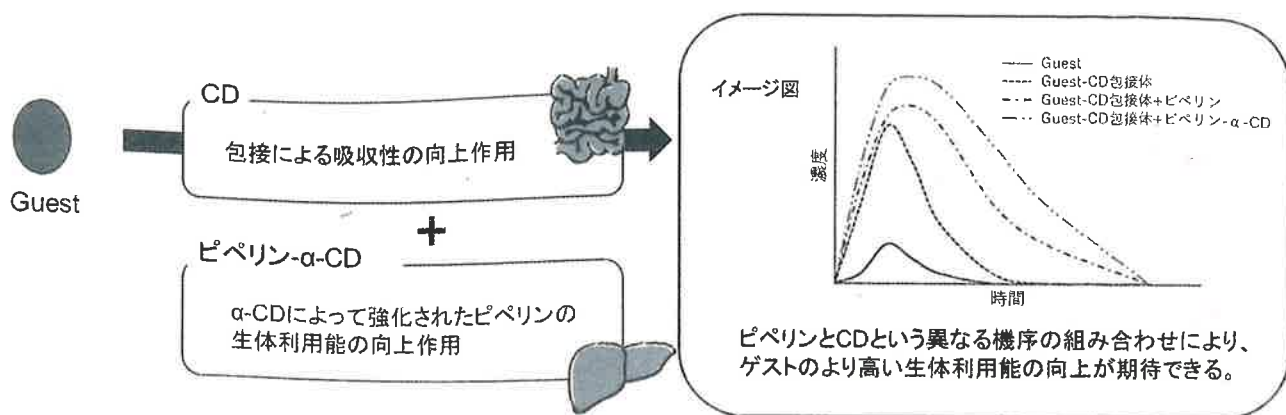


図5 CDとピペリン-α-CD包接体の組み合わせによるゲスト分子の生体利用能の向上

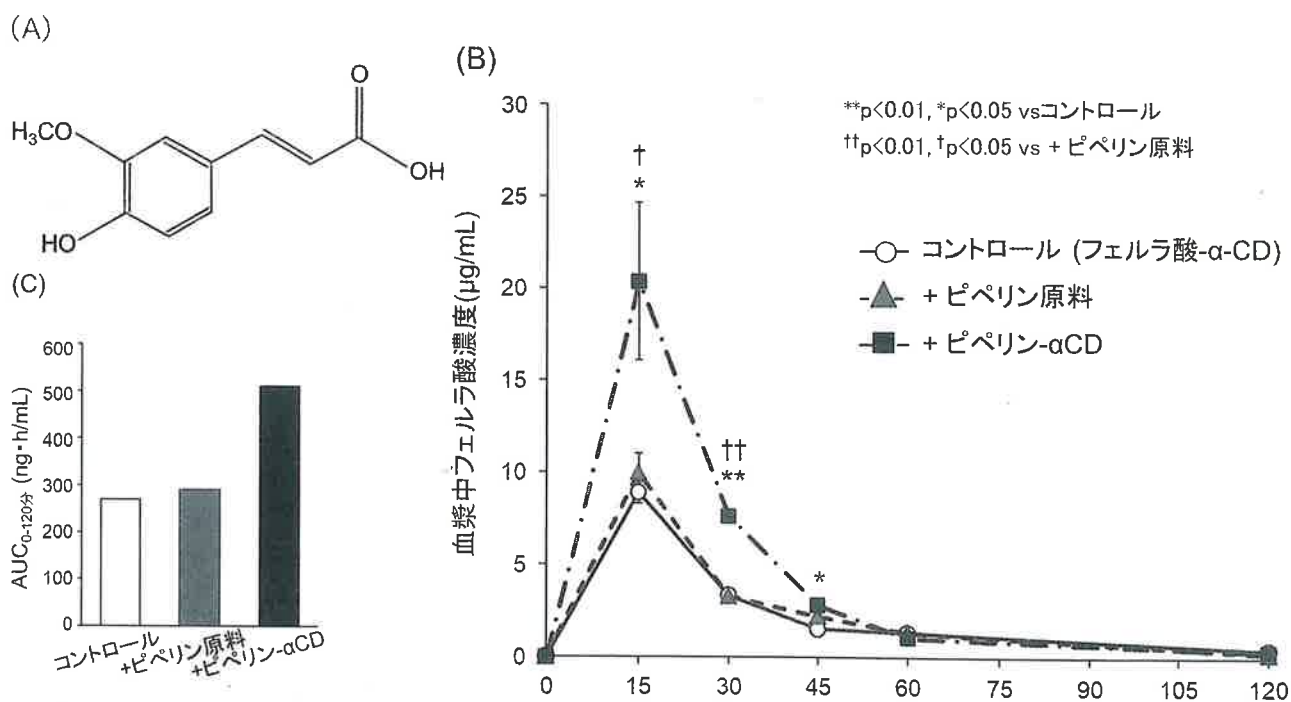


図6 ピペリン-α-CD包接体の投与によるフェルラ酸の生体への生体利用能への影響 (A) フェルラ酸の構造 (B) 血漿中フェルラ酸濃度 (C) AUC

を最も改善できたことから、ピペリンの生体吸収性が向上できる可能性が示唆された。そこで、ラットでピペリン-α-CD包接体を用いたピペリンの生体吸収性の検討を行った。検討では、雄のSDラット(10週齢、260~300 g)にピペリン原料またはピペリン-α-CD包接体をピペリンが5 mg/kg BWとなるように経口投与し、投与後、0.25、0.5、1、2、4、6時間後に採血を行い、血中ピペリン濃度を測定した。その結果、ピペリン原料投与群と比較してピペリン-α-CD包接体投与群では、血中ピペリン濃度は投与後0.25、0.5、1時間有意に上昇した。ピペリン原料投与群では血中最大濃度(Cmax)が $15.5 \pm 3.6 \mu\text{g/mL}$ であったのに対し、ピペリン-α-CD包接体投与群で

は $140.2 \pm 34.4 \mu\text{g/mL}$ と9.1倍となった(図4A)。投与後6時間の曲線下面積(Area Under the Curve: AUC)はピペリン原料投与群が 62.9 ± 28.7 であったのに対し、ピペリン-α-CD包接体投与群においては 166.1 ± 64.4 とピペリン群と比較して2.6倍となった(図4B)。

これらの結果から、ピペリン-α-CD包接体はピペリンの生体吸収性を高めた素材であることが示された。

3) ピペリン-α-CD包接体による他の成分の生体利用能への影響

機能性成分を含む機能性食品の開発では、その成分の生体利用能を十分に考慮することが重要である。こ

れは、細胞実験レベルでは効果が確認されても、生体実験では十分な効果が得られないといったケースが多く、その原因には生体吸収性が低いことや、成分が体内ですぐ代謝されてしまい、血中滞在時間が短いことによって有効成分が標的部位まで十分に届かないためである。その課題に対して、ピペリンのもつ生体利用能を向上させる効果は非常に有効である。これまでの結果から、ピペリン-α-CD包接体はピペリンの水への溶解性を改善することで、ピペリンの生体吸収性を大幅に向上させた素材であることを確認した。よって、ピペリン-α-CD包接体はピペリンの持つ他のゲスト分子の生体利用能を向上させる効果をより高めることが期待された。また、CDは本

検討のようにゲスト分子を包接することによって、様々なゲスト分子の生体吸収性を高めることが知られている。そのため、ゲスト分子をCDで包接し、同時にピペリン- α -CD包接体を摂取することでゲスト分子の吸収性を高めるだけでなく、生体利用能を高めることが期待できる(図5)。

本研究では、ゲスト分子としてフェルラ酸を用いてCD包接による吸収性の向上作用とピペリン- α -CD包接体の組み合わせ効果について検討した。フェルラ酸は米ぬかや小麦などの植物に含まれており、抗酸化機能⁸⁾や認知症の周辺症状の予防⁹⁾などが知られている。先行研究によりフェルラ酸の生体吸収性が α -CDによって向上することが報告されているが¹⁰⁾、その向上は投与後15分値のみであり、30分では α -CDなしと同レベルまで下がっており血中濃度のコントロールより高い状態を維持できなかった。これは α -CDによってフェルラ酸の生体吸収性は向上したが、吸収されたフェルラ酸が血中で即座に抱合修飾され代謝されることに依存している。このことから、CD包接だけでなくピペリン- α -CD包接体を組み合わせることでフェルラ酸の吸収性および生体利用能の更なる向上が期待された。

雄のSDラット(7~9週齢、180~260 g)にコントロールとして水、もしくはピペリンが1 mg/kg BWとなるようにピペリン原料またはピペリン- α -CD包接体を経口投与した。ピペリン投与の1時間後にフェルラ酸- α -CD包接体をフェルラ酸が25 mg/kg BWとなるように経口投与した。投与後、15、30、45、60、120分後に採血を行った。血漿中のフェルラ酸濃度は、HPLCで測定した。その結果、ピペリン- α -CD包接体群では、フェルラ酸投与後15、30分において他2群と比較してフェルラ酸濃度が有意に上昇し、投与後45分においてはコントロール群と比較して有意に血漿中フェルラ酸濃度が上昇した。Cmaxはコントロール群が $8.9 \pm 0.6 \mu\text{g/mL}$ 、ピペリン原料群が $10.0 \pm 1.0 \mu\text{g/mL}$ であったのに対し、ピペリン- α -CD包接体群は $20.4 \pm 4.3 \mu\text{g/mL}$ とコントロール群に対して2.3倍であった。投与後2時

間のAUCはコントロール群が388.8、ピペリン原料群が347.0であったのに対し、ピペリン- α -CD包接体群が588.2とコントロール群と比較して1.4倍であった(図6)。先行研究では、フェルラ酸単体と比較して、フェルラ酸- α -CD包接体にすることでCmaxが2.7倍の結果が示されたが、今回の結果では、フェルラ酸- α -CD包接体とピペリン- α -CD包接体を併用することで、さらに2.3倍のCmaxの増加が確認された。

この結果より、フェルラ酸- α -CD包接体はピペリン- α -CD包接体と同時に摂取することでCmaxの上昇とともに投与後30分、45分においても血漿中フェルラ酸濃度が有意に上昇したことから、フェルラ酸の血中濃度がコントロールより高い状態を維持することができた。

今回の結果はゲスト分子の一つとしてフェルラ酸を用いて検討したが、CDによる包接とピペリン- α -CD包接体の組み合わせによる生体利用能の向上は、様々なゲスト分子に応用できる可能性がある。

おわりに

本稿では、ピペリン- α -CD包接体の開発とその機能について紹介した。ピペリン- α -CD包接体はピペリンの高い水溶性および生体吸収性を持つ素材であり、ピペリンの機能の一つである他のゲスト分子の生体利用能を向上させるという機能をより向上した素材である。ピペリン- α -CD包接体は、ゲスト分子の吸収だけではなく、吸収後の代謝を防ぐことから、ゲスト分子をあらかじめ吸収型にした素材にも適用可能である。この機能により、ゲスト分子の効果を増強したり、また高価なゲスト分子ではその使用量を減らしたりと有用な効果が期待できる。

また、 α -CD自体も機能性表示食品として利用されており、6 g/日の摂取で小型LDLの減少や、5 g/日の摂取で食後血糖値の上昇の抑制が認められている。このことから、ピペリン- α -CD包接体はピペリンと α -CDのマルチクリームも期待できる。例えば、ピペリンが血管のしなやかさを維持し、 α -CDは小型LDLを減少させるという

ように、血管に対してWクリームが可能である。

以上のことから、ピペリン- α -CD包接体はほかの成分の生体利用能を大幅に促進する素材としての活用が期待できる。

参考文献

- 1) S. Yoshino. et al., *Jpn Pharmacol Ther*, 46, 2, (2018)
- 2) M Majeed. et al., *BioPerine®-Nature's Own Supernutrient* (2015)
- 3) G Shoba. et al., *Planta Medica*, 64 (4): 353-356 (1998)
- 4) Yi Han. et al., *Toxicol. Appl. Pharmacol*, 230: 283-289 (2008)
- 5) Xiaohui Zeng. et al., *Biopharm. Drug Dispos.* 38: 3-19 (2017)
- 6) 寺尾啓二ほか, シクロデキストリンの応用技術, CMC出版 (2008)
- 7) 上梶友記子ほか, 食品と開発 Vol. 60 No.11 (2025)
- 8) 太田剛雄, 日本食物繊維研究会誌 Vol.5 No.2 (2001)
- 9) 荒木良太, 認知症治療研究会誌 8: 32-34 (2020)
- 10) S Yamashita et al., *Food Science and Technology Research*, 30 (4), 509-513, (2024)