

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2007～2010

課題番号：19680031

研究課題名（和文） 食品由来成分の新規健康機能性の探索研究

研究課題名（英文） Study on screening of novel healthy functional compounds from food materials

研究代表者

水品 善之（MIZUSINA YOSIYUKI）

神戸学院大学・栄養学部・准教授

研究者番号：20307705

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：生活科学・食生活学

キーワード：食品由来成分、栄養素、酵素阻害剤、DNA合成酵素、抗がん活性、抗炎症活性、健康機能性食品

1. 研究計画の概要

近年の健康ブームにより、食品を本来の栄養源（基本特性）や嗜好品（補完特性）として捉えるだけでなく、医薬品に代わる「健康機能性」（生理機能特性）としての新たな付加価値が求められている。そこで、食品に含まれる成分や栄養素を対象にして、科学的な実験データに基づく新規な生理活性を見出して、真実の『機能性食品』（Evidence Based Functional Foods）として開発することを本研究の目的とした。

研究の内容・方向性としては、次の3つを計画した。(1) 分子レベル(酵素・タンパク質) → (2) 細胞レベル(培養細胞を使用) → (3) 動物レベル(マウスを使用)、という流れで、栄養素・食品成分の生理活性調査と機能性の検証を実施した。

2. 研究の進捗状況

(1) DNA合成酵素 (pol) の分子種選択的阻害剤の探索研究

① polの準備：哺乳類のpolは、 $\alpha \sim \nu$ の15種類の分子種が存在するが、遺伝子工学的手法や生化学的手法により、10種類のpol分子種の安定供給を可能にした。

② pol阻害剤スクリーニング：pol阻害活性のアッセイ系は、微量（数 μL ）の検体を短時間で測定できて、かつ再現性が極めて高い方法を確立した。そして、200種類以上の食品素材や栄養素を用いて、pol分子種選択的阻害活性を調査した。その結果、複製型のpol α 、 δ 、 ε を選択的に阻害するハウレン草糖脂質や修復・組換え型のpol λ を特異的に阻

害するクルクミンなど、50種類以上の食品成分・栄養素にpol阻害活性を見出すことができた。

(2) DNA代謝系酵素阻害活性調査

① pol選択的阻害活性の調査：哺乳類pol分子種の選択的阻害活性が見出された食品由来成分や栄養素については、植物や原核生物由来のpol阻害活性、およびpol以外のDNA代謝系酵素に対する阻害活性を調べて、pol選択的阻害活性を考察した。

② 新規なDNA代謝系酵素阻害活性：ヌクレオチド合成に必須なIMPデヒドロゲナーゼの阻害活性測定系を立ち上げた。また、DNA複製開始制御因子であるCdt1とgemininの結合阻害活性についてELISA法を改良した活性測定法を開発した。

(3) pol阻害活性を有する食品成分・栄養素の細胞への影響調査

見出したpol阻害物質のヒト由来がん細胞増殖抑制活性、細胞周期停止の有無とシグナル伝達機構の解明、アポトーシス誘導の有無を詳細に調査した。

(4) pol阻害活性を有する食品成分・栄養素のマウスへの影響調査

① 抗がん活性：pol阻害活性を有する食品成分・栄養素について、ヒト由来がん細胞を移植したヌードマウスに対する抗腫瘍活性を調査した。ハウレン草糖脂質は、経口投与において抗腫瘍活性を示し、かつ副作用が見られなかった

② 抗炎症活性：起炎剤TPAで誘導したマウス耳炎症に対する抗炎症活性を調査した。クルクミンなどpol λ を阻害する物質に抗炎症

活性があることを見出した。

3. 現在までの達成度

【①当初の計画以上に進展している】

(1) DNA 合成酵素 (pol) の分子種選択的阻害剤の探索研究：

① 食品成分や栄養素は、市販の試薬を購入するだけでなく、自身で食品素材の抽出物を準備して、そこから pol 阻害活性物質を精製するなど幅広く行うことができた。これまでに調査した食品成分・栄養素は数百種類に及んでいる。

② 食品会社との共同研究により、食品加工工程で生じる『廃棄物』に pol 阻害活性を見出して、pol 阻害物質を単離・精製、構造決定できた。そして、特許出願しながら、pol 阻害物質を含む画分を健康機能性食品として開発することを進めている。

(2) DNA 代謝系酵素阻害活性調査

① 長鎖の直鎖脂肪酸が IMP デヒドロゲナーゼを阻害することを見出した。

② コエンザイム Q₁₀ (CoQ₁₀)、含硫黄糖脂質の Sulfoquinovosyl diacylglycerol (SQDG) が Cdt1 と geminin の複合体形成阻害を示した。

(3) pol 阻害活性を有する食品成分・栄養素のマウスへの影響調査

① 複製型 pol を選択的に阻害する食品成分・栄養素は抗腫瘍活性が見られるが副作用はないという傾向を見出した。

② 修復・組換え型の pol 阻害活性と抗炎症活性に正の相関があることを見出したことから、pol 阻害剤は抗炎症剤になると考えられる。

4. 今後の研究の推進方策

次のような pol 阻害活性という科学的根拠に基づく健康機能性食品開発研究を展開する。

(1) 基礎研究として

食品成分や栄養素由来の pol 分子種阻害物質について、

① 複製型 pol 阻害活性と副作用がない抗がん (抗腫瘍) 活性

② 修復・組換え型の pol 阻害活性と抗炎症活性

これらの分子作用機序 (メカニズム) の解析をする。

(2) 応用研究として

食品加工廃棄物から pol 阻害活性画分の調製と健康機能性食品開発の実用化研究を実施する。

5. 代表的な研究成果

〔雑誌論文〕 (計 7 3 件)

① Yoshiyuki Mizushina. Specific inhibitors of mammalian DNA polymerase species. *Biosci. Biotechnol.*

Biochem., 73, 1239-1251 (2009) 査読有り

http://www.jstage.jst.go.jp/article/bbb/73/6/73_1239/_article

② Naoki Maeda, Takahiko Hada, Hiromi Yoshida, Yoshiyuki Mizushina. Inhibitory effect on replicative DNA polymerases, human cancer cell proliferation, and in vivo anti-tumor activity by glycolipids from spinach. *Curr. Med. Chem.*, 14, 955-967 (2007) 査読有り

〔学会発表〕 (計 9 9 件)

① 発表者：水品善之、題目：DNA 合成酵素の分子種選択的阻害剤の探索研究【2008 年度農芸化学奨励賞受賞者講演】、学会名：日本農芸化学会 2008 年度大会、場所：名城大学、年月：2008 年 3 月 26 日～29 日

〔図書〕 (計 7 件)

① Naoki Maeda, Hiromi Yoshida, Yoshiyuki Mizushina. Bioactive Foods in Promoting Health: Fruits and Vegetables, Elsevier (Ed. Mihail Păcurar and Gavril Krejci), pp 393-405, Chapter 26 (2010) 査読有り

〔産業財産権〕

○出願状況 (計 6 件)

名称：DNA 合成酵素阻害剤

発明者：水品善之、山下貴稔、吉田弘美、渡辺健市

権利者 (出願人)：(株) J-オイルミルズ、学校法人神戸学院

種類：特許

番号：特願 2010-080965

出願年月日：2010 年 3 月 31 日

国内外の別：国内

○取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

(1) 報道関係情報 (新聞掲載)

① 朝日ファミリー (12 面) 平成 21 年 12 月 29 日「まだまだ広がる酒粕の可能性 がんやシワの発生を防ぐ力も？」

② 日経産業新聞 (10 面) 平成 21 年 3 月 11 日「抗がん剤候補物質 絞り込みを効率化」

③ 日経産業新聞 (11 面) 平成 19 年 12 月 20 日「ほうれん草、がん増殖抑制」

(2) ホームページ

<http://www.nutr.kobegakuin.ac.jp/~syokuei/>