

機関番号： 34509

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

研究成果の概要(和文)：

食品成分や栄養素のDNA合成酵素(pol)分子種に対する選択的阻害活性を調査した。そして、本活性に基づく生理活性として抗がん・抗炎症作用を解析した。ホウレン草由来の糖脂質は、複製型のpol分子種(pol α 、 δ 、 ϵ)に対する選択的阻害活性と副作用がない抗腫瘍活性を見出した。クルクミン誘導体はDNA修復・組換え型のpol λ を特異的に阻害して、抗炎症活性を示した。pol阻害活性に基づく健康機能性食品開発が期待できる。

研究成果の概要(英文)：

It was investigated and analyzed the effect of foods and nutrients on the inhibition of mammalian DNA polymerase (pol) species, anti-cancer and anti-inflammation. The glycolipids from spinach inhibited the activities of DNA replicative pols and showed anti-tumor activity. The curcumin derivatives showed specific inhibition of pol λ , which is a DNA repair and recombination related pol, and anti-inflammation.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	10,300,000	3,090,000	13,390,000
2008年度	5,500,000	1,650,000	7,150,000
2009年度	2,100,000	630,000	2,730,000
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
総計	19,800,000	5,940,000	25,740,000

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、DNA合成酵素、酵素阻害剤、抗がん活性、抗炎症活性、健康機能性食品

1. 研究開始当初の背景

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。このことに主眼をおいた食品は、食品衛生法や健康増進法で「保健機能食品」(特定保健用食品や栄養機能食品)と定義して、厚生労働省の基準に従

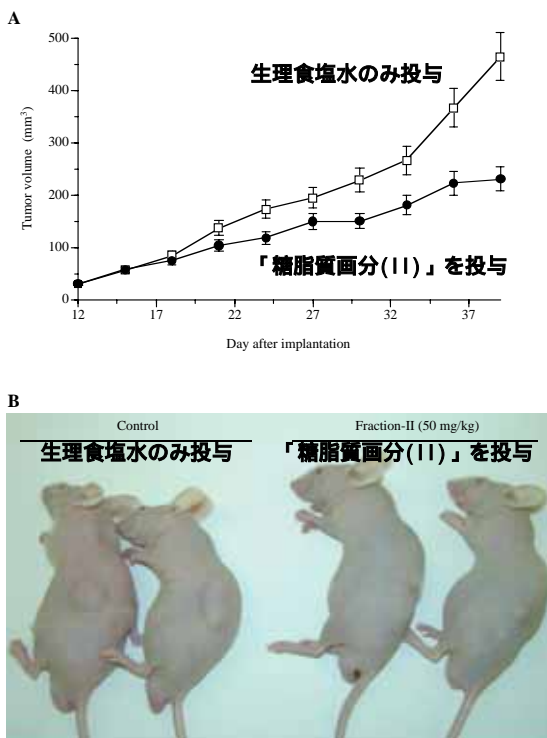
って開発・表示された商品が数多く開発され販売されている。このような制度は世界に先駆けて日本が最初に導入し、現在もパイオニアとして世界をリードしている。一方では、これを無視した「いわゆる健康食品」と称されるものも数多く出回っており、健康表示に偽りがあったり、摂取による健康被害が発生して社会問題になっている。

ではなく、水溶性の「水溶性画分 (I)」、脂溶性の「色素画分(III)」の各成分を除去して、中間の極性成分である「糖脂質画分(II)」を分画することに意義を見出した。

「糖脂質画分(II)」の主成分は、Mono-Galactosyl-Diacyl-Glycerol (MGDG)、Di-Galactosyl-Diacyl-Glycerol (DGDG)、Sulfo-Quinovosyl-Diacyl-Glycerol (SQDG) の3種類のグリセロ糖脂質であった。これら糖脂質群のうち、特にMGDGとSQDGはpolを阻害するが、DGDGは阻害しなかった。各種野菜類からグリセロ糖脂質3種類の含量を測定したところ、ホウレン草がMGDGとSQDGを最も含有していることが分かった。さらに、乾燥ホウレン草から超臨界CO₂抽出法によりMGDGが効率的に抽出される条件を見出すことができた。

「糖脂質画分(II)」は、ヒトがん細胞の増殖を抑えたが、正常細胞の増殖には影響しなかった。また、マウス血管組織培養における血管新生抑制活性を示した。

「糖脂質画分(II)」は、ヒト子宮がん細胞 (HeLa cells) を移植した担がんヌードマウスに対する抗腫瘍活性を示した【図3】。一方、腫瘍組織以外の組織・臓器については、形態変化・重量変化が見られなかったことから副作用はないと考えられた。以上のことから、ホウレン草由来の「糖脂質画分(II)」は、DNA複製型pol分子種選択的阻害活性に基づく抗がん機能性食品としての開発が期待できる。



【図3】ホウレン草糖脂質の抗腫瘍活性
A. 腫瘍体積の経時変化
B. 担がんヌードマウスの写真 (39日目)

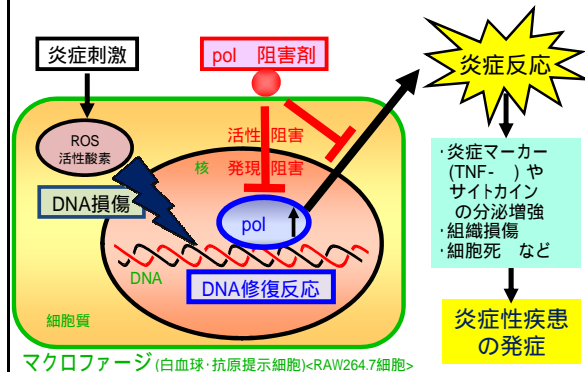
(2) polλ選択的阻害剤：クルクミン誘導体の Monoacetyl curcumin

食品素材であるふきのとう (*Petasites japonicus*) から単離・精製したフェノール系化合物の Petasiphenol は、哺乳類由来の pol 分子種のうち DNA 修復・組換えに関与する pol λ を特異的に阻害した (IC₅₀ 値 = 7.8 μM)。pol β・λ・μ は「pol Xファミリー」と呼ばれ、アミノ酸配列や生化学的機能は類似しているが、本物質が pol β を阻害しないことは極めて興味深い。Petasiphenol は、マウス耳へ起炎剤として TPA で誘導した急性炎症に対して、有意な抗炎症活性を示した。

Petasiphenol と同じフェノール系化合物であり、構造が類似する Curcumin (クルクミン) に注目した。市販の Curcumin から各種誘導体のデザインと化学合成を試みて、13 物質の誘導体合成に成功した。そして、pol λ 阻害活性と抗炎症活性を調査したところ、これらフェノール系化合物の pol λ 阻害活性と抗炎症活性には正の相関が見られた。その中で Monoacetyl curcumin が最強であった。

マウスのマクロファージ (RAW264.7 cells) において、起炎剤 (リポ多糖 [LPS]) で炎症反応を誘発させると pol λ 発現量が増加することをリアルタイム PCR とウエスタン・ブロットで確認した。さらに、Curcumin や Monoacetyl curcumin は、炎症系サイトカインである TNF-α の産生抑制と NF-κB の核内移行抑制を示した。

以上の結果から、図4のように pol λ 阻害剤による抗炎症作用の機構 (メカニズム) を考察した。炎症刺激によってマクロファージの細胞内では活性酸素が発生し、活性酸素が核内の DNA を傷つける。この DNA 損傷が引き金となって DNA 修復型の pol λ 活性・発現を亢進して、pol λ 活性化が炎症反応へ繋がると予想される。このことから、pol λ 阻害剤は炎症反応を抑制すると考えられる。従って、pol λ を特異的に阻害する Curcumin や Monoacetyl curcumin は、抗炎症の機能性食品としての開発が期待できる。

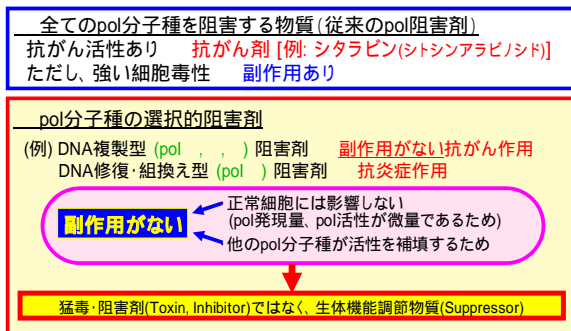


【図4】pol λ 阻害剤と抗炎症活性の関連

(3) まとめ

食品成分や栄養素には、pol 分子種に選択的な阻害活性を示すものが沢山見出された。従来の pol 阻害剤は、抗がん剤や抗ウイルス剤として開発されているが、全ての pol 分子種を nM (ナノ・モル) オーダーで阻害するため毒性 (副作用) が強く、いわゆる『阻害剤【Inhibitor】』であった。一方、pol 分子種の選択的阻害剤は、副作用は無いが酵素阻害剤としてはやや濃度が高く (μM オーダー)、『調節物質【Suppressor】』と言える【図 5】。今後は、pol 分子種選択的阻害剤が従来の pol 阻害剤の概念を覆して、新規でかつ有用な健康機能性食品の開発につながることを期待される。

食品成分・栄養素から pol 分子種分子種選択的阻害活性という『科学的根拠に基づく健康機能性食品 (Scientific Evidence Based Healthy Functional Foods)』という新しい概念を提唱したい。



* Mizushima (2009) *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 73, 1239-1251. [2008年度農芸化学奨励賞受賞論文]

【図 5】 pol 分子種選択的阻害剤の健康機能性 (新概念の提唱)

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

【雑誌論文】 (計 9 6 件)

- ① Naoki Maeda, Kiminori Matsubara, Hiromi Yoshida, Yoshiyuki Mizushima. Anti-cancer effect of spinach glycolipids as angiogenesis inhibitors based on the selective inhibition of DNA polymerase activity. *Mini Rev. Med. Chem.*, 査読有, Vol. 11, No. 1, 2011, 32-38
- ② Yoshiyuki Mizushima. Specific inhibitors of mammalian DNA polymerase species. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 査読有, Vol. 73, No. 6, 2009, 1239-1251
- ③ Yoshiyuki Mizushima, Yuko Yonezawa, Hiromi Yoshida. Selective inhibition of animal DNA polymerases by fat-soluble vitamins A, D, E and K, and their related compounds. *Curr. Enzyme Inhibition*, 査

【学会発表】 (計 1 2 9 件)

- ① 水品善之、食品成分・栄養素の新たな生理活性探索に関する研究【平成 23 年度日本栄養・食糧学会奨励賞受賞講演】第 65 回日本栄養・食糧学会大会、2011 年 5 月 13 日～15 日、お茶の水女子大学
- ② 水品善之、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】日本農芸化学会 2008 年度大会、2008 年 3 月 26 日～29 日、名城大学

【図書】 (計 1 0 件)

- ① Naoki Maeda, Hiromi Yoshida, Yoshiyuki Mizushima. Spinach and health: Anti-cancer effect. *Bioactive Foods in Promoting Health: Fruits and Vegetables* (ISBN: 978-0-12-374628-3), Elsevier (Ed. Mihail Păcurar and Gavril Krejci), 査読有, Chapter 26, 2010, pp393-405

【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、栗山磯子、吉田弘美、倉持幸司、丸尾紗也子
 権利者: 学校法人神戸学院、京都府公立大学法人
 種類: 特許
 番号: 特願 2011-065045
 出願年月日: 2 3 年 3 月 2 3 日
 国内外の別: 国内

○取得状況 (計 2 件)

- ① 名称: 新規なトリテルペノイドおよびそれらの生物学的活性を利用する医薬
 発明者: 坂口謙吾、菅原二三男、水品善之
 権利者: 東洋水産 (株)
 種類: 特許
 番号: 特許第 4545868 号
 取得年月日: 2 2 年 7 月 9 日
 国内外の別: 国内
- ② 名称: DNA 合成酵素阻害剤
 発明者: 水品善之、菅原二三男、竹内論文、吉田弘美
 権利者: 学校法人神戸学院
 種類: 特許
 番号: 特許第 4500951 号
 取得年月日: 2 2 年 4 月 3 0 日
 国内外の別: 国内

【その他】

- (1) 報道関連情報 (計 6 件)
 ① 神戸新聞 (1 面) 平成 23 年 1 月 24 日「海藻の菌から抗がん物質 神戸学院大研究チーム」

- ②神戸新聞 (23 面) 平成 22 年 12 月 24 日「酒
かす人気ぐいっと上昇 健康志向、調理法
も多彩」
- ③健康産業流通新聞 (8 面) 平成 22 年 9 月 9
日「産学連携研究に強み 健康食品開発に
注力する LSC (神戸学院大学ライフサイエ
ンス産学連携研究センター)」
- ④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？」
- ⑤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」
- ⑥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) 学会賞の受賞 (計 3 件)

- ①平成 23 年度 日本栄養・食糧学会奨励賞 (社
団法人 日本栄養・食糧学会) [2011 年 5
月] 受賞業績: 「食品成分・栄養素の新規
な生理活性探索に関する研究」
- ②第 7 回 日本農学進歩賞 (財団法人 農学会)
[2008 年 11 月] 受賞業績: 「DNA 合成酵素
の選択的阻害剤の探索と新規健康機能性
開発の研究」
- ③平成 20 年度 農芸化学奨励賞 (社団法人 日
本農芸化学会) [2008 年 3 月] 受賞業績:
「DNA 合成酵素の分子種選択的阻害剤の
探索研究」

(3) ホームページ等

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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

水品 善之 (MIZUSHINA YOSHIYUKI)
神戸学院大学・栄養学部・准教授
研究者番号: 20307705

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし