

岡山県生理活性物質研究会会報

第 16 号

バイオアクティブ

The Okayama Research Association for Bioactive Agents

第 18 回岡山県生理活性物質研究会 施設見学会

平成 15 年 1 月 30 日 (木) 12 時~17 時 30 分

場所：(株)林原生物化学研究所 類人猿研究センター、

(株)林原 本社 L プラザ

林原自然科学博物館



(株)林原生物化学研究所

類人猿研究センター

林原自然科学博物館

平成 15 年 (2003 年) 1 月 20 日発行

目次

第18回岡山県生理活性物質研究会〔平成15年1月30日(木)〕

施設見学会

施設見学会企画に当たって	山本洋子	1
「バイオアクティブおかやま」便り		2
見学スケジュール		3
(株)林原生物化学研究所 類人猿研究センター、本社 L プラザ、 林原自然科学博物館)		
見学施設紹介 ((株)林原グループ)		4
第17回岡山県生理活性物質研究会 シンポジウム風景		6
「環境ホルモンの生態影響に関する最近の話題 ——日英共同研究を中心に——」(2) 有薗幸司		8
「トレハロース研究の最近の話題」 茶圓博人		11
「分子修飾されたビタミンCの英知・・・この小さな分子に 凝縮された驚異のパワー・・・」(1) 山本 格		14
「研究室紹介：岡山大学理学部 内分泌研究室」 高橋純夫		19
記事情報		22
岡山県生理活性物質研究会 主催行事		23
岡山県生理活性物質研究会 予告		25
岡山県生理活性物質研究会 役員名簿		26
岡山県生理活性物質研究会 会則		27
入会申し込用紙		28
編集後記		30

施設見学会企画・世話人

湯浅光行

土井洋子

三橋正和

山本 格

第18回岡山県生理物質研究会

施設見学会の企画にあたって

岡山大学資源生物科学研究所助教授 山本洋子

明けましておめでとうございます。本年も、岡山県生理活性物質研究会をよろしくお願い申し上げます。2003年の最初の企画は、恒例となりました施設見学会です。今年は、「(株)林原生物化学研究所類人猿研究センター」と「(株)林原本社 L プラザおよび林原自然科学博物館」を見学させて頂くことになりました。この見学会は、山本 格会長の発案のもと、三橋正和副会長((株)林原生物化学研究所)のご尽力により実現の運びとなりました。この場を借りて、心から感謝申しあげます。

さて、施設見学会も、この企画で4回目となります。研究会の行事に県内研究機関・施設の見学会が取り入れられましたが、平成12年の第7回研究会の時であり、それ以来、年に2回のシンポジウムと1回の施設見学会を行って参りました。実は、第一回の施設見学会に訪問させて頂いたのも、林原グループの一つである林原生物化学研究所吉備製薬工場でした。林原グループは、岡山にその基盤を置き、地方都市にありながら、高付加価値の商品を独自に開発し、製造・販売を開拓され、メセナ部門でも極めてユニークな試みを進めておられます。その商品の主な物は、安定型ビタミンC、天然型インターフェロン、トレハロース、ブルラン等の食品・生理活性物質であり、国内はもとより、海外への販売やライセンス供与も積極的に行われています。この困難な時代に、いかに生き残り発展していくかは、企業も大学もまた一人一人の人間にとっても重要な課題がありますが、林原グループが展開されてきました企業努力のあり方に、我々は多くのことを学ばせて頂

けるのではないかと思います。

今回見学させて頂く「類人猿研究センター」と「自然科学博物館」は、ともに林原企業グループのメセナ部門の中核となるものでしょう。林原グループが発行されている年間活動報告書「The Annual Report of Hayashibara Group」の2001年春号や2002年春号を拝読しますと、これらの施設がなぜつくられたのかが分かって参ります。

もともと林原自然科学博物館の目標は「人間とは何か」「人間と地球環境の関係は今後どうあるべきか」との問い合わせについて考える機会と場を作ることにあるのだそうです。こういう、形而上学的な問い合わせに対して私企業が本気で研究施設をつくって取り組むとは、なんとロマンに満ちたことかと先ず感動せざるをえません。そして、この目標のためには、ヒトの進化を理解することが必要との考え方から、古生物学的アプローチと人類学的アプローチが進められてきました。古生物学的アプローチとしては、1993年から、自らモンゴルのゴビ砂漠に出向きモンゴル科学アカデミーとの共同発掘調査を実施し、その成果である化石を持ち帰り、学術的に研究するとともに一般向けの展示の準備が着々と進められています。

本日、見学させて頂く自然科学博物館には、まさに砂漠から掘り出されたばかりの化石がところせましと並べられ化石のまわりの砂を取り除く作業等が行われています。ここは、発掘現場の感動を共有することができる貴重な空間です。

一方、「静的なモノの展示」に加え、より身近に人の進化を感じとってもらうために、

人類学的なアプローチとして1999年からチンパンジー4頭の飼育が始まり、昨年には、玉野市出崎半島に世界最大規模の運動場を持つ類人猿研究センターが完成しました。現在、チンパンジーの教育（コンピューターを使った認知学習や日本語手話のトレーニング？！）に加え、チンパンジーの保護を目的としたチンパンジーにとっての快適環境の

研究などが行われているそうです。はたして、私達も、チンパンジー君達と意志の疎通ができるでしょうか？

このすばらしいお年玉をご用意くださいました林原グループの関係者の皆様に心からお礼申し上げます。では、年の始めの「サイエンティフィックな感動」を味わいに出発しましょう。

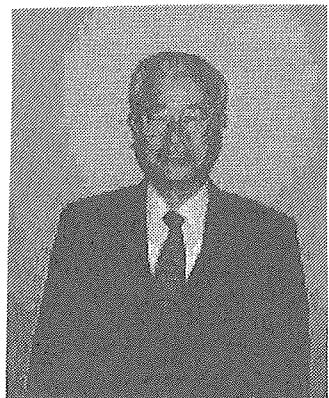
バイオアクティブおかやま便り

○バイオアクティブおかやま事務局の開設

1月6日（月）から、リサーチパーク内の岡山県工業技術センター2階に専属の事務局を設けました。

コーディネーターは、GABA含有食品開発研究会事務局長の佐藤芳範さんです。佐藤コーディネーターは、週4日の勤務ですが、事務職員として、永山美津子さんが毎日勤務していますので、皆さん、お気軽に立ち寄りいただくとともに、相談や情報収集などに積極的に御活用ください。

住所：〒701-1296
岡山市芳賀5301 岡山県工業技術センター2F
電話：086-286-9609
E-mail：bactive1@optic.or.jp



佐藤芳範さん

○バイオアクティブおかやまセミナーの開催

バイオアクティブおかやまでは、事務局の開設、重点テーマである「黒豆」に係る委託研究など、本格的な事業の開始に併せ、下記のとおり、セミナーを開催しますので、是非、皆さん御参加ください。

記

バイオアクティブおかやまセミナー（開催案）

日 時 2月12日（水）14時から

場 所 岡山県国際交流センター2F 国際会議場

岡山市奉還町2丁目2番1号

086-256-2000

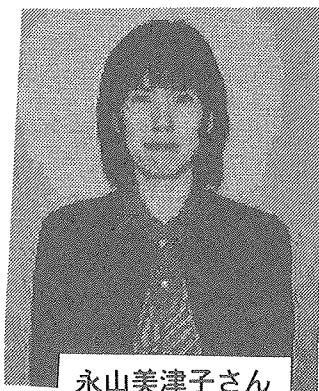
議事

1 バイオアクティブおかやまの事業概要

2 基調講演（調整中）

3 大学シーズ発表（調整中）

* 終了後、会費制により交流会を開催



永山美津子さん

○黒豆に係る委託研究開発を募集（参考）

岡山県では、14年度補正事業として、バイオアクティブおかやまの活動支援のため、機能性食品開発の重点テーマである「黒豆」に係る研究開発課題を募集したところ、21件の応募がありました。（募集期間は終了）

今後、採択された委託研究の成果を活用して、黒豆を利用した機能性食品の商品化を進めます。

【第18回岡山県生理活性物質研究会】

施設見学会スケジュール

1. 日 時：平成15年1月30日(木)

2. 行程

11:30 テクノサポート岡山（第一集合場所）出発 (移動)

12:00 岡山大学農学部正面玄関前（第二集合場所）出発 (移動)

岡山大学（貸し切りバス） → (車中 昼食)

(株)林原生物化学研究所 類人猿研究センター

13:00 (株)林原生物化学研究所 類人猿研究センター見学（約90分）

14:30 出発 (移動)

15:00 (株)林原本社Lプラザ 座学（トレハロース、林原紹介ビデオ）
(約60分)

16:00 林原自然科学博物館 見学 (約60分)

17:00 出発 (移動)

17:30 岡山大学農学部正面玄関前 解散 (移動)

18:00 テクノサポート岡山着 解散

3. 参加費： 会員；千円（昼食代）、 非会員；二千円（昼食+バス代）
(当日徴収)

4. 全行程 貸し切りバスで移動します。 (定員50名)

5. 参加申込先：岡山県産業振興財団 新技術振興事業本部 事務局 (担当：湯浅)

〒701-1221 岡山市芳賀5301

TEL: 086-286-9651

FAX: 086-286-9676

支えてきたのは、探求と挑戦の精神です。 林原グループが歩んできた110余年の譜。

施設見学会資料

明治16年(1883) 初代社長林原克太郎の手により、林原商店を創業。

昭和7年(1932) (株)林原商店に改組。林原一郎が社長に就任。

昭和8年(1933) 酸糖化法による水飴の製法技術を導入。

昭和10年(1935) 酸麦2段糖化による新しい水飴の製造法を完成。

昭和34年(1959) 酵素糖化法によるぶどう糖製造の工業化に成功。

昭和36年(1961) 前社長林原一郎死去。新社長に林原健が就任。

昭和43年(1968) 酵素法による高純度(99%)マルトースの新製法を開発。

昭和45年(1970) (株)林原生物化学研究所を創設する。

昭和48年(1973) ブルランの開発に成功。世界中から注目をあびる。

昭和49年(1974) 岡山市今保に、岡山第2工場を建設。

昭和53年(1978) 虫歯になりにくい糖「カップリングシュガー®」の
製造技術開発に成功。

昭和54年(1979) IFNなど各種生理活性物質の工業的生産技術を確立。

昭和56年(1981) (株)林原生物化学研究所藤崎研究所を竣工する。

昭和60年(1985) 藤崎細胞センターが完成。

昭和62年(1987) 吉備製薬工場・研究所を完成。

昭和63年(1988) インターフェロンαの製造承認を厚生省より受け、
大塚製薬(株)・持田製薬(株)より発売。

平成2年(1990) 新規安定型ビタミンCの大量生産法を開発。

ビフィズス菌を増殖させる「乳果オリゴ®」糖を開発。

平成6年(1994) トレハロースの安価・大量生産技術を開発。翌年、発売。

平成8年(1996) インターフェロンγの製造承認を厚生省より受ける。

平成10年(1998) サイクロデキストリン製造用酵素とその製造法・用途の
特許をノボノルディスク社に供与。

平成11年(1999) グループ内4研究法人を対等合併。

IL-18に係わる特許をグラクソ・スミスクライン社に供与。

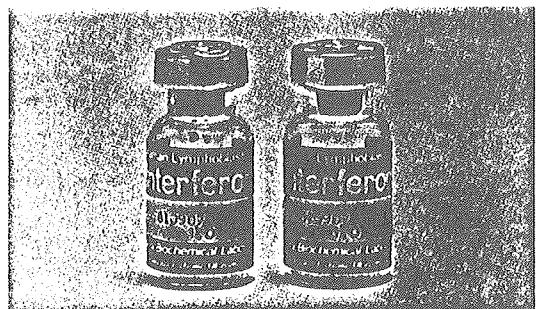
平成12年(2000) トレハロースの米国における製造・販売に関して
カーギル社と包括的合意書を締結。

翌年、欧州についてブリティッシュ・シュガーソーと締結。

米国ファイザー社にブルランの用途特許を供与し、商品化される。

平成13年(2001) アボット社にIL-18抗体に係わる特許を供与。

平成14年(2002) ナノテク素材「環状四糖」の大量生産技術を開発。



株式会社 林 原

林原グループをとりまとめる中核企業として全体を統括するとともに、糖質原料の製造を担当する。
長年にわたり蓄積された酵素・微生物の技術をもとに、独自の製品を製造している。

株式会社 林原商事

林原グループの商事会社として昭和37年に設立された。
各種食品・医薬品・化学品原料等を多様なルートに供給している。

株式会社 林原ファイナンス

林原グループ内の余資・資産の効率的な運用と、企業向けリース業務及び生命保険・損害保険代理店業務
などを行う。

株式会社 林原生物化学研究所

微生物・酵素技術や生命科学技術をベースにしたバイオテクノロジー分野及び機能性色素の研究開発を行う。
微生物・試薬・食品・医薬品などのファインケミカル製品と機能性色素の製造販売も担当。

株式会社 太陽生命科学研究所

新たな視点から健康食品や器具を開発し販売するとともに、健康維持・増進に関するコンサルティング業務
を行う。

太陽殖産株式会社

現在及び将来の事業の発展にかかる各種資産の保全・管理・拡大、そしてその効率的活用を通して
林原グループの基盤を維持する。

林原ジェイエヌアーバンデザイン株式会社

将来を見据えて地域の発展に真に役立つことを目的に、岡山駅前自社所有地の再開発事業について、
開発・プランニングを行う。

林原グループに関するご質問・お問い合わせは

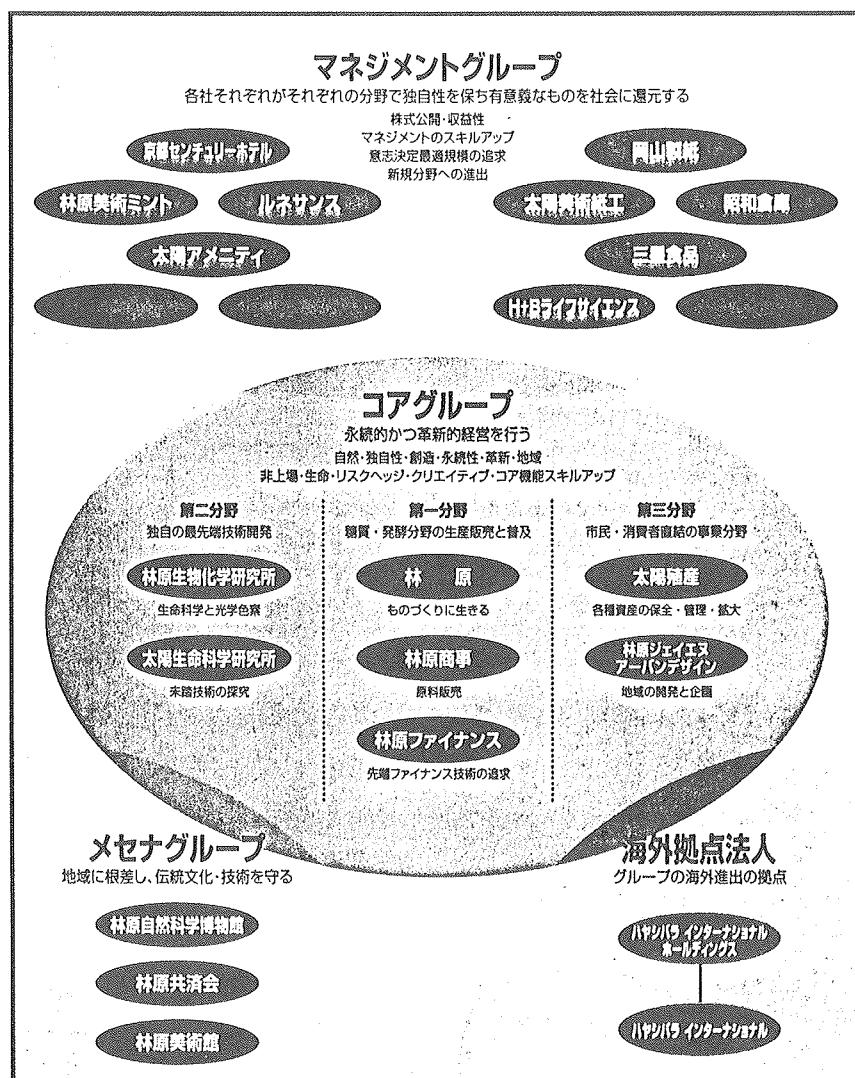
株式会社 林 原 広報企画グループ TEL.090-0907 岡山市下石井1-2-3 TEL.(086)224-4315

<http://www.hayashibara.co.jp>

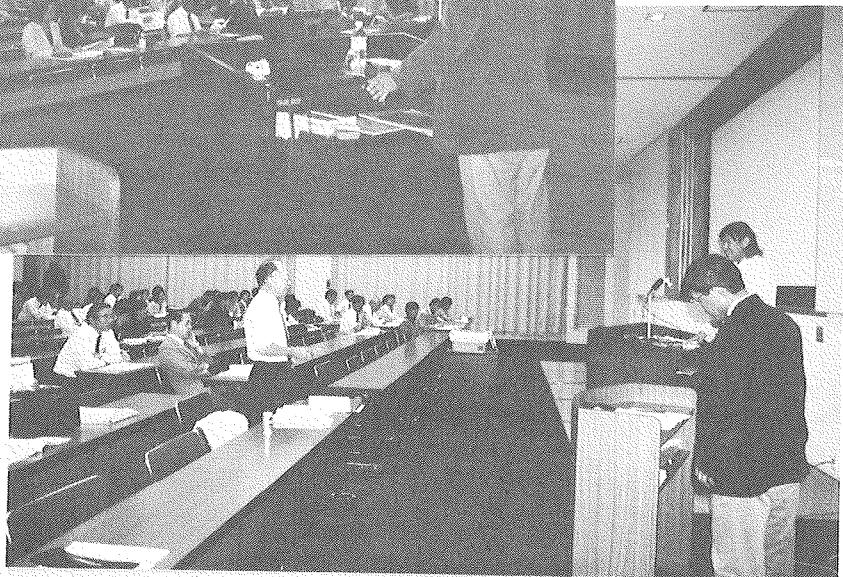
生みだし、形づくり、花を咲かせる。 全く新しい企業集積体です。

従来からの産業界、国際間での『旧来原理』は資源消耗、シェア拡大、弱肉強食、成果分配の概念ですが、これらは全体のパイが拡大し続ける環境下のみで成立します。しかし地球環境や資源、市場や成長はいずれ成熟し限界がきます。

このような未経験の環境下で、なお、人類全体の幸福と喜びを増進し続けるにはどうすれば良いでしょうか。林原グループの解答は、すでに用意されているパイを奪い合うのではなく『今までにない全く新しい価値を生み出す努力』を続ける事にあると考えます。すなわち研究開発、創意工夫、夢、イノベーション、革新、チャレンジ、希望などの総和から生まれる“新しい価値の創出”“新付加価値の獲得”“創造による人類福祉の昂進”などを具体的実業の成果として実現しなければ、将来にわたって世界中の福祉を確保し、また増進してゆくことはできないはずです。私たち林原グループは、このような意味で『技術開発力と新事業の創出力を中核に据えた、世界初の全く新しい企業集積体』になりたいのです。コアグループ各社が生み出し、かたち作り、マネジメントグループ各社が花咲かせる、そんな仕組みを永続的なシステムとして用意しています。（株）岡山製紙は平成12年12月に株式の店頭公開をいたしました。）

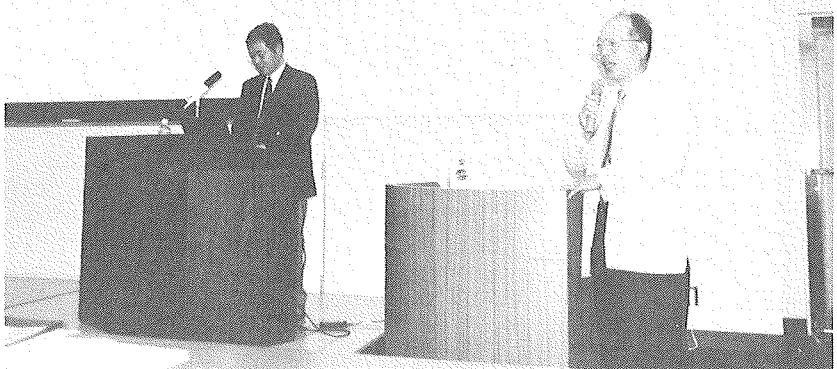


第17回岡山県生理活性物質研究会
シンポジウム スナップ

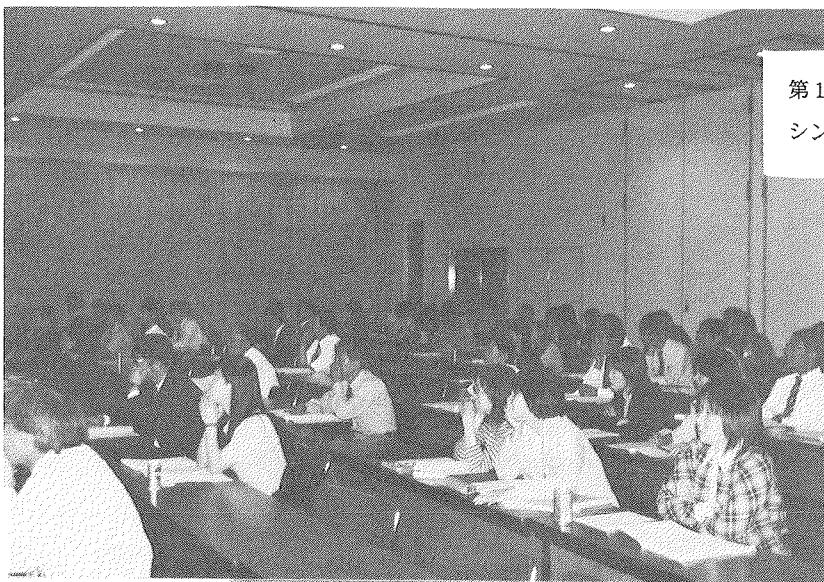


シンポジウム
スナップ

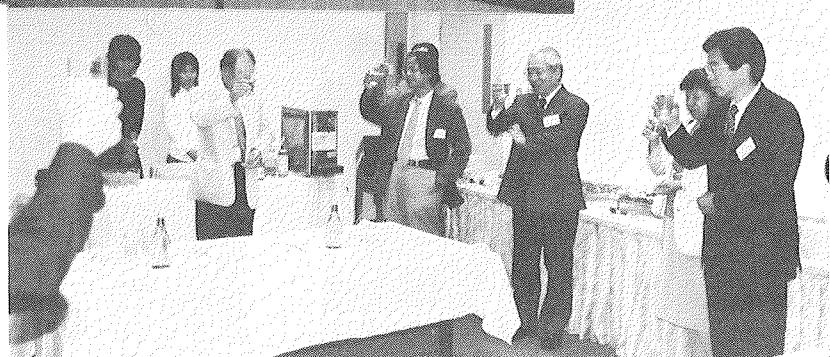
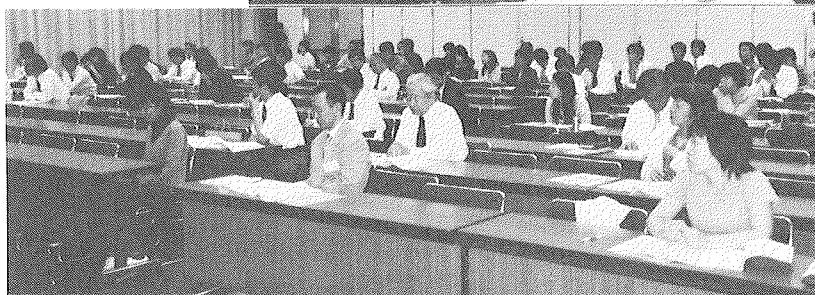
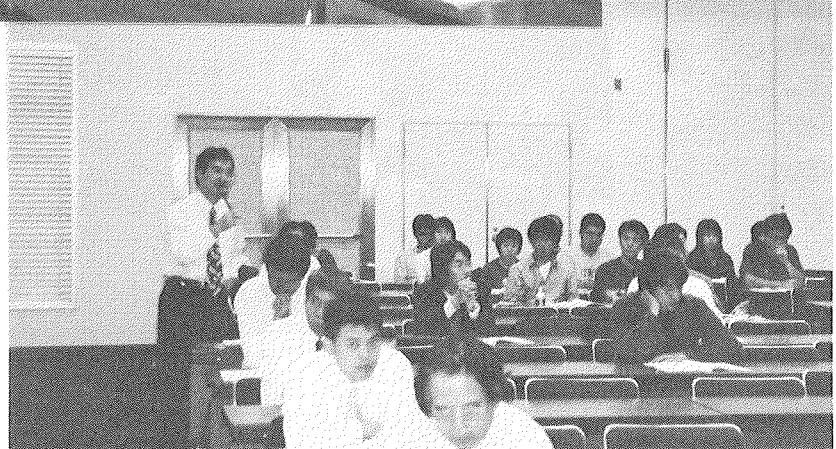
シンポジウム
スナップ



第17回岡山県生理活性物質研究会
シンポジウム スナップ



シンポジウム
スナップ



環境ホルモンの生態影響に関する最近の話題

一日英共同研究を中心に一（その2）

熊本県立大学教授 有薗 幸司

6. ビテロジエニン (VTG) を指標とした最近の魚における内分泌搅乱影響調査の概要

1) 野生コイを対象魚種として行った血清中の VTG の評価

河川等に生息する生物に対する内分泌搅乱作用が疑われている物質の影響として、女性ホルモン様作用による雄の雌性化が指摘されていることから、雌性化の状況の目安になる雄の血清中の VTG に着目した調査が国土交通省の管轄下に実施されている⁶⁾。

このフィールド調査は、内分泌搅乱作用に関する研究報告のある魚種、全国の河川に広く生息する魚種、通常の成長段階では雌雄の転換が起こりにくい魚種、VTG の測定キットが利用できる魚種であることを考慮し、コイを対象魚種として行なわれた。対象とするコイの大きさは、一般的に生殖腺の肉眼観察により、雌雄判別が可能な全長 30 cm 以上であることを原則としている。調査対象魚は、原則として調査日の 3 日前から当日までに採捕、いけす・活魚タンクなどをを利用して、血液採取まで調査地点の河川中または近傍で蓄養され、生きた状態にある調査対象魚から血液を採取、血清中の VTG の測定等を行った。これらの調査で、採捕した一部の雄コイの血清中に VTG が確認され、その血清中の VTG 濃度範囲は、平成 10~13 年度調査とほぼ同様であった（図1）。

雄コイが体内で VTG を生成する要因としては、（1）河川水中の同じ場所に生息する雌コイが排出する女性ホルモン、（2）餌等により摂取する女性ホルモン様作用を持つ植物性のホルモン様物質、（3）人畜由来の女性ホルモン・女性ホルモン様作用を持つ化学物質など、河川環境中に存在する外因性の女性ホルモンあるいは女性ホルモン様作用を持つ物質などの影響が考えられる。

また、河川など自然環境下では、水温など季節的に変動する生息場所の環境、個体ごとに差がある生理的活性や成熟状況なども、VTG の生成量や血清中の VTG 濃度などを変動させる要因になっていると考えられる。このため、雄コイの血清中 VTG 濃度の測定結果のみから、調査対象とした水系あるいは地点の状況を評価することは困難である。今後、個別の地点あるいは河川ごとに傾向を把握することが必要である。また、河川環境中には人畜由来の女性ホルモンや化学物質などの調査対象物質以外にも女性ホルモン様作用を持つ物質が存在すると考えられることから、雄コイで確認された VTG 生成と河川環境中に存在する外因性の女性ホルモン（様）作用を持つ物質の関連性を明らかにするためには、調査地点の水質や底質にどの程度の女性ホルモン作用（女性ホルモン活性量）があるかを把握し、血清中の VTG 濃度との関係を検討する必要があろう。

2) メダカを利用したエストロゲン様物質評価と環境リスク手法への応用

近年、海外では OECD や米国環境保護局 (EPA)を中心いて、ゼブラフィッシュ、ファットヘッドミノー及びメダカを用いた内分泌搅乱化学物質のスクリーニング及び試験法の開発が行われている。日本では、古くから発生や性分化の研究材料として用いられてきたメダカ *Oryzias latipes* をそれらの評価に応用する試みがなされている。環境省はノニルフェノール(NP)及び 4-t-オクチルフェノール(4-t-OP)のエストロゲン様作用についてメダカを用いた評価を行っている⁷⁾。それによると、約 3 ヶ月令のメダカ(雌雄各 8 個体/濃度)を NP 平均測定濃度(21 日の曝露期間中、定期的に測定された試験液の平均濃度) 7.40, 12.8, 22.5, 56.2 及び 118 μg/L,

並びに 4-t-OP 平均測定濃度 12.7、27.8、64.1、129 及び 296 $\mu\text{g}/\text{L}$ の試験液にそれぞれ流水条件下で 21 日間曝露を行ったところ、NP 曝露した雄個体の肝臓中 VTG 濃度は曝露濃度の上昇と共に増加し、22.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上で統計学的に有意な上昇が観察された。一方、4-t-OP 曝露した雄個体の肝臓中 VTG 濃度も同様に曝露濃度の上昇と共に増加し、64.1 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上で統計学的に有意な上昇が認められている。これらの事実から、NP 及び 4-t-OP はいずれもそのエストロゲン様作用により雄のメダカ肝臓中において VTG の産生を引き起こすことが明らかとなった。

次にメダカ(60 個体/濃度)を平均測定濃度 3.30、6.08、11.6、23.5 及び 44.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ の NP 試験液に受精卵から孵化後 60 日令まで流水条件下で曝露を行い、NP のメダカの性分化に及ぼす内分泌搅乱作用を評価している。それによると、メダカ受精卵の孵化及び孵化後の死亡において、上記 NP 濃度範囲での影響は観察されなかつたが、孵化後 60 日令の成長において、44.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 曝露群で全長及び体重が、23.5 $\mu\text{g}/\text{L}$ 曝露群で体重がそれぞれ有意に減少し、NP による成長阻害が観察された。また、孵化後 60 日令の生存個体における生殖腺の組織学的観察結果から、11.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上で精巣卵を有する個体が観察され、雄個体の肝臓中 VTG 濃度は、11.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上で統計学的に有意に上昇したと報告している。これらの事実から、NP のエストロゲン様作用が雄メダカの性分化に影響を及ぼし、精巣卵を出現させ、VTG 産生を引き起こす最小作用濃度は 11.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ であることが示唆された。

さらにフルライフサイクル試験において、メダカの全生涯を通したNPの内分泌搅乱作用が評価された。メダカ(60 個体/濃度)を平均測定濃度 4.2、8.2、17.7、51.5 及び 183 $\mu\text{g}/\text{L}$ の NP 試験液に受精卵から孵化後 104 日令まで流水条件下で曝露した。183 $\mu\text{g}/\text{L}$ 曝露群では F_0 メダカの受精卵の生存及び孵化後の遊泳開始が有意に低下し、遊泳開始から孵化後 60 日令までの累積死亡率は 51.5 及び 17.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 曝露群で有意に増加し

た。生殖腺の組織学的観察結果から 17.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 以上で精巣卵の個体が観察され、17.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 曝露群以下について孵化後 70 日令でペアリングを行い、孵化後 103 日令まで毎日産卵数及び受精率を調査した結果、総産卵数への影響は観察されず、平均受精率は統計学的な有意差は認められなかったものの、対照群と比較して 76% に低下した。これらのことより、NP のメダカ全生涯を通した最小作用濃度、無作用濃度はそれぞれ 17.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ 及び 8.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ であることが示唆された。次世代 (F_1) の孵化、孵化後の死亡、成長については 17.7～4.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ の濃度範囲で影響は観察されなかつたが、孵化後 60 日令個体の生殖腺における精巣卵の出現は、17.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ だけでなく 8.2 $\mu\text{g}/\text{L}$ においても観察され、NP は 17.7 $\mu\text{g}/\text{L}$ より低濃度で次世代のメダカの繁殖能力に影響を及ぼす可能性があることが示唆された。

環境省は、メダカのパーシャルライフサイクル試験で精巣卵、VTG 産生が有意に見られた水中 NP 濃度 11.6 $\mu\text{g}/\text{L}$ を性分化に関する影響の最小作用濃度とし、この場合の最大無作用濃度 (NOEC) は 6.08 $\mu\text{g}/\text{L}$ 、また、予測無影響濃度 (PNEC : 影響がないと予測される水中濃度) については、NOEC に安全係数 1/10 を乗じた 0.608 $\mu\text{g}/\text{L}$ と試算している。NP が魚類等に与える影響のリスク評価では、PNEC (0.608 $\mu\text{g}/\text{L}$) は予測環境濃度 (PEC) である 0.59 $\mu\text{g}/\text{L}$ に近似しており、また、環境実態調査で得られた国内の環境水中の濃度は ND (Not detectable : 検出限界以下) (<0.03～0.1)～21 $\mu\text{g}/\text{L}$ の範囲内であり、同調査を行った 1,574 地点中 4.5% に当たる 71 地点が PNEC の値を超過している。これらのことから、日本の水域環境中でみられる NP は、魚類への内分泌搅乱作用を通じ、生態系に影響を及ぼしている可能性があると評価している。

7. おわりに

最近、WHO は「内分泌搅乱化学物質の地球規模のアセスメントの現状」を報告書とし

て公表している。その中で、人の精子減少や子宮内膜症と環境ホルモンとの関連については未決着としている。これまでヒト由来の細胞系で評価されてきた化学物質の生殖に及ぼす影響はメダカなど魚類により強く現れることが知られてきた。また、環境ホルモンは生殖だけでなく脳や免疫系にも影響するとの報告が増えて来つつある。一方で、化粧品の酸化防止剤等に使用されているブチルヒドロキシアニソールやフタル酸類、UVケア化粧品に紫外線吸収剤、変質防止剤として使われているベンゾフェノンなどの生態系へ及ぼす影響などが新たな話題となっこよう。これらも範疇に含めた、更に幅広い精力的な研究が内分泌搅乱化学物質問題解決への鍵をもたらすものと期待される。

- Sumpter, J.P. et al., *Environ. Health Perspect.*, 103, 173-178 (1995)
- 原彰彦, 廃棄物学会誌, 10, 278-287 (1999)
- Matsuda, M. et al., *Nature*, 417, 559-563 (2002)
- Wakamatsu, Y. et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 10046-10050 (2001)
- 征矢野清他, 日本内分泌搅乱化学物質学会第三回研究発表会要旨集, 114 (2000)
- 建設省, 「平成10年度水環境における内分泌搅乱化学物質に関する実態調査結果」について

http://www.mlit.go.jp/river/press/9901_06/990330.html (1999) 環境省, ノニルフェノールが魚類に与える内分泌搅乱作用の試験結果に関する報告 (2001)

学術図書貸出のお知らせ

岡山県産業振興財団が支援している「地域産業育成支援事業（第2グループ）」では、研究活動に必要な学術図書を購入し事業活動に利用しております。このたび、生理活性物質研究会の会員にもこれらの図書を広く活用していただぐために、貸し出すことになりましたので、ご利用下さい。

書籍名	出版社	現在の貸出先
「Nature medicine」'95.8月号～99.3	ネイチャー・ジャパン	光ケミカル研究所
「日経バイオ最新用語辞典」	日経BP社	岡大農 山本研究室
「新生化学実験講座」（全20巻38冊）	東京化学同人出版	光ケミカル研究所
「脳機能とガングリオシド」	共立出版	林原生物化学研究所
「アルツハイマー病の最先端」	羊土社	林原生物化学研究所
「神経細胞の生と死」（現代化学増刊32）	東京化学同人出版	林原生物化学研究所
「ホルモン・生理活性物質（I）」 （廣川生物薬科学実験講座）	廣川書店	岡大農 奥田研究室
「JAACT 97」	JAACT（日本動物細胞工学会）	岡大農 高畠研究室
「Food Factors for cancer prevention」	Springer	岡大農 高畠研究室
「天然食品・薬品・化粧品の事典」	朝倉書店	岡大農 高畠研究室

(注) 貸し出し希望の方は、岡山県産業振興財団 湯浅 (TEL086-286-9651,

E-mail myuasa@optic.or.jp)までご連絡ください。

トレハロース研究の最近の話題

(第6回トレハロースシンポジウムより)

(株) 林原生物化学研究所 開発センター チーフディレクター 茶圓 博人

株式会社林原生物化学研究所は、1997年11月、京都センチュリーホテルにて、第1回トレハロースシンポジウムを開催して以来、毎年同時期にシンポジウムを開催しています。当シンポジウムは、トレハロースの基本的な特性や機能性に関する研究成果の発表を通して、多くの研究者や開発担当者の情報交換の場として活用いただき、トレハロースに関する研究活動の一層の発展を図ることを目的としています。

昨年(2002年)も11月6日に東京・中野のサンプラザにて、大学の先生方、業界の研究開発の方々など、約350名の参加者を得て第6回シンポジウムを開催しました。今回は、林原のトレハロース事業の海外パートナーである米国カーギル社、英国ブリティ

ッシュュガー社から、米国および欧州市場における販売戦略についてそれぞれ紹介がありました。研究成果の講演として、トレハロースの魚肉すり身における冷凍保護糖質としての効果(カーギル社)、栄養学的・生理学的特性に関する研究(ブリティッシュシュガー社)、食物アレルギーに対するトレハロースの影響(福岡女子大学・片山洋子教授)、トレハロースと骨粗鬆症(林原生化研・有安主任研究員)、新規甘味料・トレハロース誘導体のデザインと合成(明星大学・町並智也教授)、トレハロースとマグネシウムイオンとの相互作用(林原生化研・渋谷主任研究員)の6題を提供いただきました。

その中から2~3の話題について、概略を以下に紹介します。

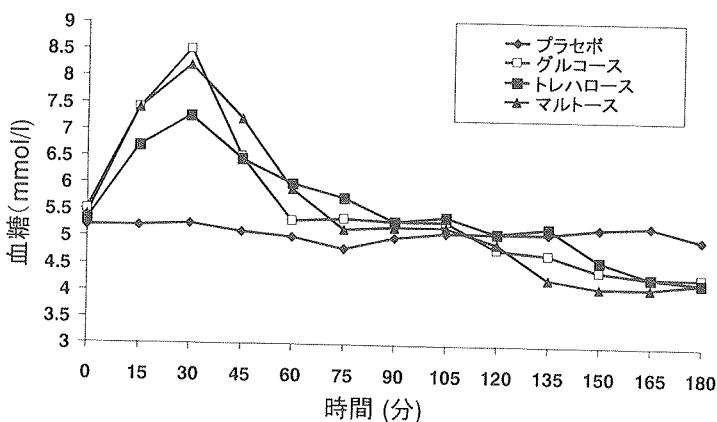


図1. 糖負荷試験～血糖への影響～

1. トレハロースの栄養学的・生理学的特性に関する研究（ブリティッシュシュガー社）

トレハロースの「エネルギー」特性を明らかにするため、バーミンガム大学、およびシェフィールド大学にて糖負荷試験を実施した。その結果、グルコースやマルトース摂取に比べ、①血糖ピークが低く、ピークを過ぎた後の血糖低下が緩やかで、落ち込みも見られない（図1）、②インスリン応答が遅く、インスリン濃度が低い（図2）、というトレハロースの特徴が明らかとなった。トレハロースの胃通過速度は、他の糖質と同様で、消化初期段階ではむしろ他の糖質より速く通過した。トレハロース摂取において、血糖のピークが低く持続的であるのは、胃からの移送が遅いからではなく、小腸での吸収速度が遅いからだろうと推察している。このような特性から、トレハロースは、低G I（Glycaemic Index）食品、スポーツ飲料・食品（特に運動前に摂る飲食品）に適しているといえる。また、体力改善のために、持続的にエネルギーを供給するライフスタイル商品にもトレハロースは利用できよう。

2. 食物アレルギーに対するトレハロースの影響（福岡女子大学・片山洋子教授）

食物アレルギーのひとつのモデルとして、遅延型食物過敏症マウスを作成し、このマウスにおけるトレハロース投与の影響を検討した。遅延型食物過敏症マウスは、BALB/c 雌マウスに免疫抑制剤を2日間腹腔内注射したのち、卵白抗原（OVA）をゾンデで毎日投与して作成した。このマウスは、下痢症状を示し、体重の増加が少なく、特に脂肪組織重量の低下が目立った。また、小腸粘膜の絨毛が低く、陰窩は深く、パイエル板が少なく、上皮間リンパ球IELの数が多くなるなど、小腸粘膜の形態に変化がみられた。また、血中のIgEは有意に高値を示した。あらかじめトレハロースを投与したのちにOVAを投与すると、小腸粘膜の形態およびIEL数が正常マウスに近くなることが観察され、血中IgEも低下した。スクロース投与の場合はほとんど影響しなかった。先にトレハロースを投与することにより、OVAによる小腸粘膜上皮細胞の障害が減少したものと推察している。

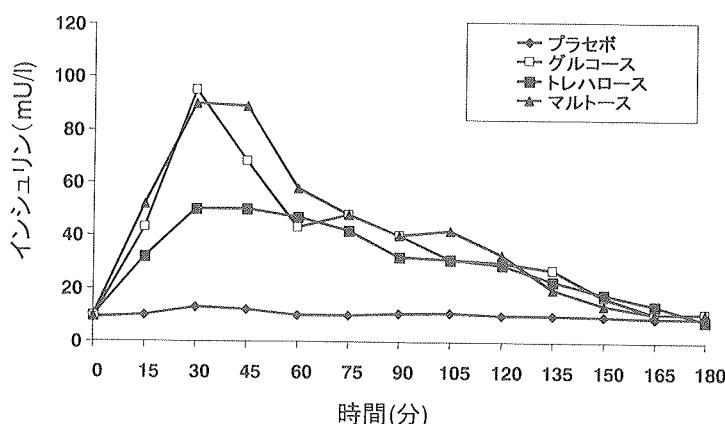


図2. 糖負荷試験 ~インシュリン濃度への影響~

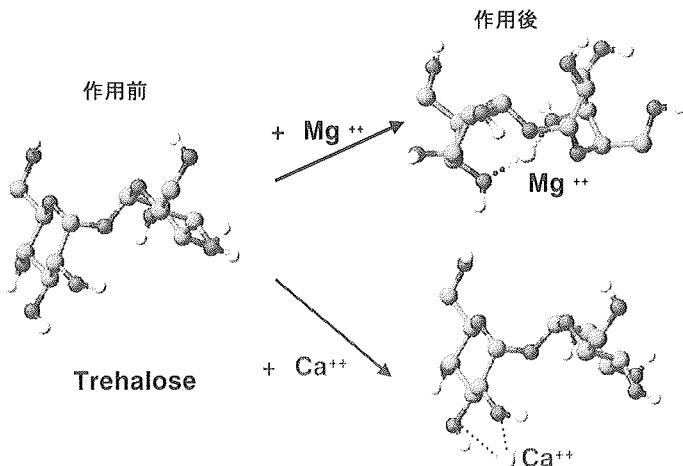


図3. トレハロース-ミネラル複合体の構造

PM5 calculation (Mopac2002)

3. トレハロースとマグネシウムイオンとの相互作用（林原生化研・渋谷主任研究員）

トレハロースはカルシウムと複合体を形成することを第5回の当シンポジウムで発表している。今回は、同じアルカリ土類金属であるマグネシウムとの相互作用について解析し、食品加工への応用につき検討した。

トレハロースとMgとの相互作用をNMRにより解析した結果、トレハロース炭素原子の4位のみが関与していることが明らかになった。Caでは2位と4位が関与しており、トレハロースとの相互作用はMgとCaとで異なっていた。トレハロースの構造はMg共存により大きく変化するのに対し、Ca共存下ではその変化はわずかであることが推測された（図3）。

次に、肉や野菜からのミネラル溶出に及ぼすトレハロースの影響を検討した。肉と野菜と一緒に煮るとアク（不溶性物質）が生じるが、トレハロースを加えた場合は、アクの生成が抑制されることが分かった。アク中の

Ca含量に差はみられなかったが、Mg含量はトレハロース添加に依存して減少していた。トレハロースによるアク生成抑制効果は、トレハロースが野菜や肉からのMg溶出を抑えたためと推察された。同様に、トレハロースは緑野菜のクロロフィルMgの溶出を抑え、野菜の色調保持機能を有していることが示された。

その他、明星大学・町並智也教授による、砂糖の約1,000倍の甘味度を持つトレハロース誘導体の分子設計や、当社研究員による小腸上皮細胞のトレハロース受容体確認など、興味ある話題がありました。紙面の都合上省略します。当シンポジウムの要旨集が多少ありますので、ご興味のある方は、kaihatsu@hayashibara.co.jp または chaen@hayashibara.co.jpまでお問い合わせください。

「分子修飾されたビタミンCの英知・・・

この小さな分子に凝縮された驚異のパワー・・・」 (1)

岡山大学薬学部 免疫医薬品化学研究室 教授 山本 格

1. はじめに

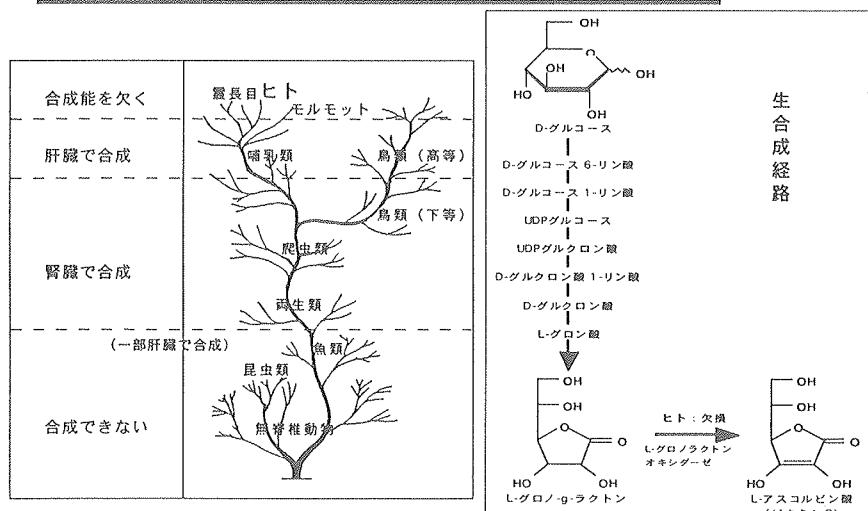
あまり知られていないが、ビタミンC (VC) は他のビタミンと違って、れっきとした生体物質である。だから少々取り過ぎても身体を害することはない。およそ800万年前にさかのぼる話であるが、体内でVCを作っていた人類の祖先は、高等類人猿から別れる直前に、その遺伝子が壊れてVC合成酵素 (L-グロノ- γ -ラクトンオキシダーゼ) を失って作れなくなった(図1)。その証拠に、この合成酵素の遺伝子の残骸がわれわれの肝臓細胞中に今でも保存されている(1,2)。さらに、われわれの細胞には酸化型VCのトランスポーター(グルコースを取り込むチャンネルと同一)(GLUT)の存在することが古くより知られていたし、また、最近になって、還元型VC専用の取り込みチャンネル(sodium dependent vitamin C

transporter, SVCT) が存在することも発見されている(3,4)。

そのような訳で、この酵素に関しては、全人類が酵素欠損症と言う病気に罹っていることになる。VCは野菜や果物から摂取できたので、幸いにも人類は壊血病で絶滅することなく、命を今日まで繋いでくることができたのだ。ちなみに、牛や馬、犬や猫たちは一日に0.5g~10g(体重60kgに換算)ものVCを体内で今も作り続けている。彼らが人間ほど医者を必要としないのは、大量のVCのお陰ではないかと私は考えている。

不思議なことであるが、この飽食の日本において「栄養過剰の栄養失調」とも言うべき、「潜在性のビタミンC欠乏症」(欠乏症一步手前の状態)の人が増加しているとの調査結果が報告なされている。夜更かし、たばこ、酒、過剰な運動、過剰なストレス、コンビニ

図 1 動物の系統発生樹とビタミンCの生合成



食に頼る生活はVCを極度に消費する要因である。不定愁訴（ねむけ、脱力感、集中力に欠ける、イライラする、やる気がない、など）といわれる症状が目立つようであれば、生活態度や食餌のレジメを見直すことをお勧めする。

VCは生体が作る生理活性物質の一つである故に、かなり大量服用しても副作用の心配はない。過去にはVCに関して「尿路シュウ酸結石、鉄の過剰吸収、通風に悪い」などの副作用報告がなされたことがあるが、その後、それら全ては実験の不備や実験結果の解釈に過ちがあったことが判明している（5）。

ヒトは過剰のVCを二酸化炭素に代謝出来ず、主にそのままアスコルビン酸塩として排泄する。尿中のシュウ酸は採取したばかりの資料にはあまり検出されないので対し、放置した資料には大量に検出されたことから、

検出されたシュウ酸は、被検者から排泄されたものではなく、時間経過と共にVCがシュウ酸に変化したものと考えられている。

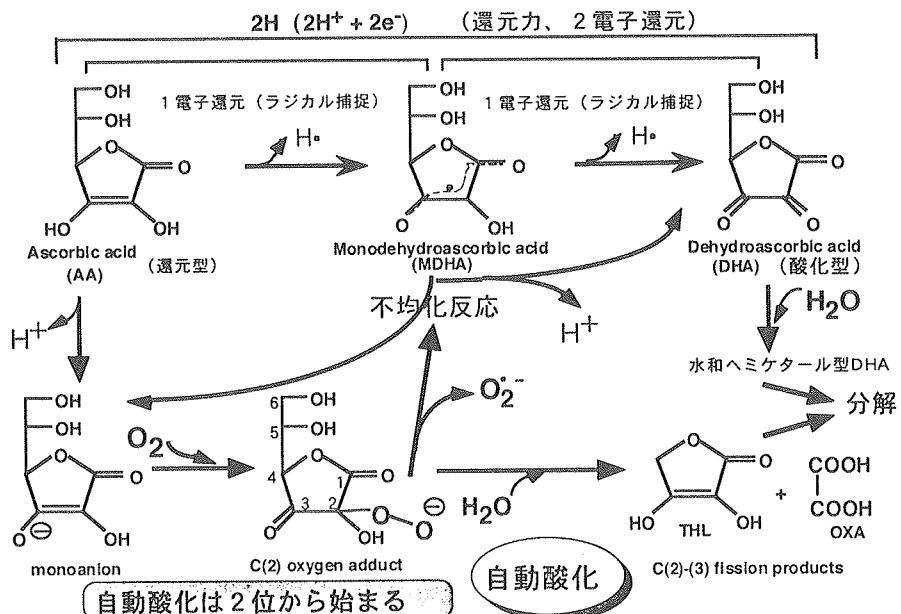
痛風は尿酸結晶が足の指関節等に蓄積して痛みを引き起こす病気であるが、健常人においてVCの摂取は尿酸の排泄に影響を及ぼさないことが2つの研究によって明らかにされている。従って、痛風患者においても、VCの大量摂取が尿酸の排泄に影響を与える可能性は極めて低い。

VCは鉄が吸収されやすい形に還元するのを助けるため、一時、鉄分過剰を引き起こすのではないかと言われたことがある。しかし、鉄を充分量保有している健康な人において、VCの大量摂取は鉄の吸収率に影響を与えないことが判明している。

さて、VC（学名：アスコルビン酸）の化学構造（図1）は、今から約65年前の1933

図 2

アスコルビン酸のラジカル反応と分解過程



年に、英国人ハワーズにより決定された。この小さな構造に凝縮されたビタミンCの英知が、いま再び蘇ろうとしている。まず、その一つは、現代科学の勝利とも言うべき、ビタミンCに施された巧妙な分子修飾の成功に見ることができる。

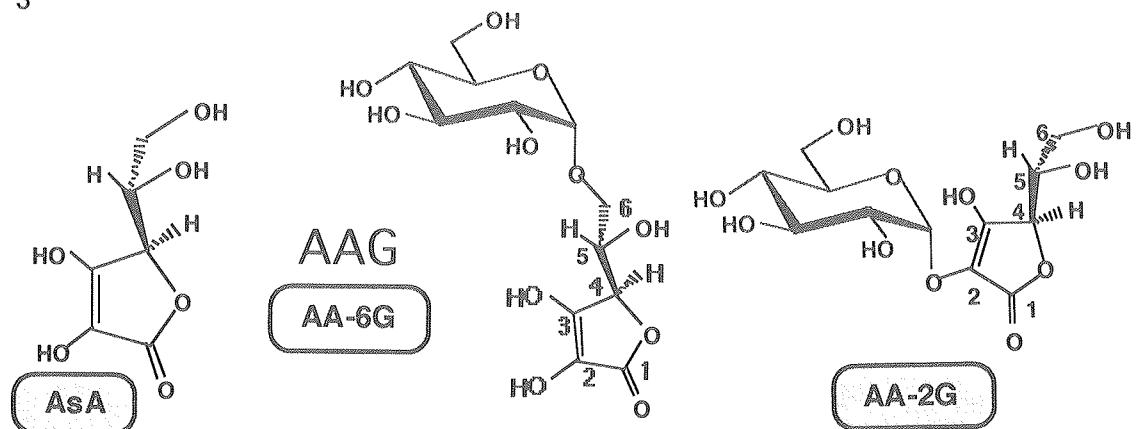
2. VCはなぜ不安定か

VCは細胞内のスーパーオキシドジスムターゼ(SOD)などと共に、種々の活性酸素を捕捉して老化や生活習慣病の防止に貢献している。いわば頼りになる抗酸化物質である。血中には沢山の低分子や高分子の抗酸化作用物質が存在するが、血液中の活性酸素をいち早く見つけてそれを補足・消去するのはVCであることが証明されている(6)。

このVCにも弱点はある。溶液にしたり、熱が加わると簡単にその活性を失ってしまうことである。すぐ壊れるものならば、たくさん取れば済むことじゃないかと考えるのはアメリカ人的発想である。デリケートな日本人ならばこう考える。「利用するまでは光や酸化、水の中でも安定であって、体内に取り込まれた時に、初めて活性のあるビタミンCとなるような身体に優しいVCを創れないだろうか」と。

今日私達はVCが酸素に出会うと、どのような過程をへて壊れて行くかを知っている(図2)。図に示したように、中性水溶液中のVCは、まずC3位の水酸基の水素イオンを脱離しモノアニオンとなる。このものに水中の酸素分子(O_2)がC2に反応し、酸素付加体を形成する。この付加体は極めて不安定であるため、スーパーオキシドアニオンを放出してモノデヒドロアスコルビン酸となる。しかし、このものはさらに安定なエネルギー状態の低い物質に変化する。2分子のモノデヒドロアスコルビン酸からC3の水酸基の水素イオン1つを放出して1分子のモノアニオンと1分子のデヒドロアスコルビン酸に変化する。この反応は「不均化反応」と呼ばれているものである。モノアニオンは再び前述の経路を辿ることになる。デヒドロアスコルビン酸はさらに低分子の物質となり代謝・分解されていく。また、先のC2の酸素付加体は H_2O が存在すると反応して、モノデヒドロアスコルビン酸を経由せず、直接低分子物質へと分解されてゆく経路もある。このように、VCは酸素が存在する場所では、容易にC2の位置の水酸基が酸素の攻撃を受けて分解する。従ってVCを安定化するためには、C2の位置の水酸基が酸素の攻

図 3



撃を受けない様にすることが重要であることが分かる。

VCがビタミンC活性を発揮できるのは水素イオンや水素ラジカルを相手分子に与えることができるからである。1電子還元、2電子還元作用と呼ばれる作用である。それ故に、安定化のために、仮にC2の水酸基を化学修飾した誘導体を創製しても、それが生体内で元のVCに復元しなければ、それは真的プロビタミンC剤ということにはならない。

1989年、我々はバイオテクノロジー（酵素）の力を借りて、安全で壊れないVC誘導体アスコルビン酸2-グルコシド（AA-2G）の創製に運良く成功することができた（図3）（7-13）。

AA-2GはVCの2位の水酸基をグルコースで置換したもので、身体に入ると酵素的にそのグルコースがとれて、元のVCとしての機能を発揮する。安定な性質を有するAA-2Gは「和光純薬」から試薬として売り出されており、VCの生理作用の解明や細胞レベル、分子レベルでの作用機序の解明の道具として役立っている。（約30年前、鈴木らによつて*Aspergillus niger*の α -グルコシダーゼを用いてアスコルビン酸グルコシドの報告がなされたが、後にこのものはC6-位の水酸基がグルコースで置換されたAA-6Gであることが後に明らかにされている。構造から明らかな様に、残念ながらこのものは安定なものではなかった。）

AA-2Gは美白を目的とした医薬部外品として認められ、地元の企業「林原生物化学研究所」が工業的生産を行い、年間200トン程度を世に送り出している。产学連携が成功している一例である。

美白目的で使用されていた牛の胎盤抽出物が、恐牛病騒ぎで生物製剤として使用禁止となって、AA-2Gの需要が増えている様だ。

AA-2Gは食品添加物としての認可がおりるのも間近いと聞いている。サプリメントとして食することが可能となる日を待ちわびてゐる。

次回はAA-2Gの研究開発の経緯とその応用について紹介したい。

文献

1. nishikimi, M., Kawai, T. and Yagi, K., Cloning and chromosomal mapping of the human nonfunctional gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in man, J. Biol. Chem., 269, 13685-13688 (1994).
2. Nishikimi, M., Kawai, T. and Yagi, K., guinea pigs possess a highly mutated gene for L-gulono-gamma-lactone oxidase, the key enzyme for L-ascorbic acid biosynthesis missing in the species, J. biol. Chem., 267, 21967-21972 (1992).
3. Daruwala, R., Song, J., Koh, W.S., Rumsey, C. and Levine, M., Cloning and functional characterization of the human sodium-dependent vitamin C transporters hSVCT1 and hSVCT2, FEBS Letter, 460, 480-484 (1999).
4. Tsukaguchi, H., Tokui, T., Mackenzie, B., Berger, U.V., Chen, X-Z., Wang, Y., Brubaker, R. F. and Hedinger, M.A., A family of mammalian Na⁺-dependent L-ascorbic acid transporters, Nature, 399, 70-75 (1999).
5. Diplock, A. T., Am. J. Clin. Nutr., 62, 1510S-1516S (1995).
6. Frei, B., Stocker, and Ames, B., N., Antioxidant defenses and lipid peroxidation in human blood plasma, Proc. Natl. Acad. Sci. USA., 85, 9748-9752 (1988).
7. Yamamoto, I., Muto, N., Nagata, E., Nakamura, T. and Suzuki, Y., Formation of a stable L-ascorbic acid 2-glucoside, by mammalian α -glucosidase-catalyzed transglucosylation, Biochim. Biophys.

- Acta, 1035, 44-50 (1990) .
8. Muto, N., Nakamura, T. and Yamamoto, I., Enzymatic formation of a nonreducing L-ascorbic acid α -glucoside: Purification and properties of α -glucosidases catalyzing site-specific transglucosylation from rat small intestine, J. Biochem., 107, 222-227 (1990) .
9. Muto, N., Suga, S., Fujii, K., Gotoh, K. and Yamamoto, I., Formation of a stable L-ascorbid acid 2-glucoside by specific transglucosylation with rice seed α -glucosidase, Agric. Biol. Chem., 54, 1697-1703 (1990).
10. Yamamoto, I., Suga, S., Tanaka, M. and Muto, N., Antiscorbutic activity of L-ascorbic acid 2-glucoside and its availability as a vitamin C supplement in normal rats and guinea pigs, J. Pharmacobi-Dyn., 13, 688-695 (1990) .
11. Yamamoto, I., Muto, N., Murakami, K., Suga, S. and Yamaguchi, H., L-ascorbic acid α -glucoside formed by regioselective transglucosylation with rat intestinal and rice seed α -glucosidases: its improved stability and structure determination, Chem. Pharm. Bull., 38, 3020-3023 (1990).
12. Muto, N., Ban, Y., Akiba, M. and Yamamoto, I., Evidence for the in vivo formation of ascorbic acid 2-O- α -glucoside in guinea pigs and rats, Biochem. Pharmacol., 42, 625-631 (1991).
13. Tanaka, M., Muto, N. and Yamamoto, I., Characterization of *Bacillus stearothermophilus* cyclodextrin glucanotransferase in ascorbic acid 2-O- α -glucoside formation, Biochim. Biophys. Acta., 1078, 127-132 (1991).

会員の皆様へ

会員の皆様には、岡山県生理活性物質研究会に対し、常日頃、暖かいご支援を賜り厚くお礼申し上げます。今後とも、情報提供やアドバイスを寄せていただき、本会の運営に対しご協力いただければ有り難く思います。また、年3回の発行が予定されております「バイオアクティブ」誌へのご投稿も期待しております。

会長：山本 格

Thank you for your continuous support for The Okayama Research Association for Bioactive Agents, and we look forward to your input in the management of this association and to submissions of your manuscripts or articles to the bulletin "BioActive".

President : Itaru Yamamoto

岡山大学理学部生物学科内分泌研究室

教授 高橋 純夫

岡山大学理学部では平成7年度に研究組織を小講座制から大講座制にあらためましたが、私どもは旧動物形態学講座を継承する研究室であります。教官は、助教授の竹内栄先生と私の2名で、本年度は学部4年生と大学院生をあわせて16名の構成員で研究を進めております。旧動物形態学講座の時代から30年以上の期間にわたり、担当の教官は交代してまいりましたが、当研究室は一貫して脊椎動物の内分泌現象の解明を目指してきました。特に哺乳動物における生殖機能の制御機構の解析や、脊椎動物全般にわたる体色の発現制御機構の解析に関する研究を多数発表してきた歴史があります。

ヒトをはじめとして多細胞生物は、様々なはたらきをもつ多種の細胞で構成され、それらが有機的に統合されて、個体としての生命が維持されています。多細胞生物は、からだを構成する多数の細胞を制御する制御系により生かされていると言うことができます。この身体全体の調和のとれた制御を担うシステムのひとつが内分泌系であり、ホルモン、成長因子やサイトカインといった生理活性物質が、細胞の機能制御や分化、機能発現の制御を司る情報伝達分子としてはたらいています。こういった情報伝達分子による細胞間の情報伝達機構においては、ホルモン等がその産生細胞より放出されて一般循環に入り標的細胞に作用するという狭義の内分泌制御のみならず、傍分泌、自己分泌や接触分泌といった局所的な制御機構が重要であります。細胞の増殖や分化、機能発現、細胞機能の微調節といった制御には、むしろ情報伝

達分子の局所的な作用がより一層重要な役割を担っていると、我々は考えております。そこで、本研究室では、細胞機能の局所的制御因子としてはたらくホルモン、成長因子、サイトカイン等の作用を総合的に明らかにしていくことを主要課題として研究を進めています。ホルモン等の情報伝達分子による局所的な制御機構を解明するにあたり、我々は下垂体前葉細胞における細胞分化、機能発現ならびに細胞増殖の制御機構、子宮内膜細胞の細胞増殖と機能発現機構、体色発現の制御機構などの生物現象に注目をして多面的な解析を行っています。以下に、下垂体前葉をもちいた研究について簡単に紹介を致します。

下垂体は、前葉、中葉および後葉からなる内分泌器官であります。下垂体前葉からは、6種類の前葉ホルモンが、それぞれのホルモン産生細胞より分泌されます。前葉ホルモンの分泌は、間脳視床下部にある神経分泌細胞による神経分泌制御を受けています。また、前葉ホルモンの作用する標的器官から分泌するホルモンが下垂体前葉細胞に作用して、前葉ホルモンの分泌を制御する機構も備えています。このように下垂体前葉細胞は、脳の神経分泌細胞と末梢の標的器官のホルモン産生細胞により制御されています。ところが、下垂体前葉では、前葉ホルモン以外にも多種の成長因子やサイトカインが産生されることが明らかになってきました。これらの生理活性物質の多くの生理的意義は不明ですが、我々の研究成果も含めて最近の研究により下垂体前葉細胞で産生される成長因子

やサイトカインが、下垂体前葉細胞の細胞増殖やホルモン産生や分泌、さらには細胞分化にも関与していることが明らかになってきました。

インスリン様成長因子 I (IGF-I) は、肝臓において前葉ホルモンである成長ホルモンによって合成が促進される成長因子であります。ところが、この IGF-I は、マウス下垂体前葉の成長ホルモン産生細胞においても産生されることを明らかにしました(1)。さらに、下垂体前葉における IGF-I 遺伝子の発現を解析したところ、成長ホルモンにより促進されることを見いだしました。成長ホルモン産生細胞には、成長ホルモンの受容体の発現が確認できたので、成長ホルモン産生細胞より分泌された成長ホルモンが、自己分泌的にまたは近傍の成長ホルモン産生細胞に傍分泌的に作用して、IGF-I の合成を促進する機構が示唆されます。

成長ホルモン産生細胞由来の IGF-I の、下垂体前葉内における生理的意義を解析するために、IGF-I の受容体である IGF-I のタイプ 1 型受容体の発現を解析しました。IGF-I 受容体は、成長ホルモン産生細胞と副腎皮質刺激ホルモン産生細胞の一部に発現していました。ついで、IGF-I 投与による成長ホルモン遺伝子発現に及ぼす効果を調べたところ、有意な抑制効果を検出することができました。また、IGF-I は副腎皮質ホルモン産生細胞に作用して、プロオピオメラノコルチン遺伝子の発現を促進することが明らかになりました。さらに IGF-I 投与により、副腎皮質刺激ホルモン産生細胞の DNA 合成が促進され、IGF-I が細胞増殖を促進することが示されました(2)。以上の結果より、下垂体前葉内で IGF-I が、前葉細胞機能を自己分泌的または傍分泌的に制御する機構が示唆されました。

マウスの成長ホルモン産生細胞では

Transforming growth factor α (TGF- α) が產生されること (3)、下垂体前葉における TGF- α の產生は発情ホルモンにより促進されることがわかりました(4)。TGF- α は、下垂体前葉ホルモン一つであるプロラクチンの產生細胞と副腎皮質ホルモン産生細胞の DNA 合成を有意に促進しました。我々はこれまでに下垂体前葉では発情ホルモンによりプロラクチン產生細胞と副腎皮質刺激ホルモン産生細胞の細胞分裂が促進されることを報告してきましたが、この発情ホルモンによる前葉細胞の DNA 合成の促進に上皮成長因子受容体のシグナル伝達系が関与することが薬理学的解析から明らかになりました(4)。TGF- α は、上皮成長因子受容体に結合するとされていますので、以上の結果は、発情ホルモンの細胞増殖作用に、成長ホルモン産生細胞由来の TGF- α が関与することを示唆するものであります。これらの知見は、末梢器官からのホルモンが下垂体前葉内で他の情報伝達分子の仲介を経て細胞機能を制御する機構の存在を示唆するものであります。

マウス下垂体前葉内における細胞機能の局所的制御機構について紹介してきましたが、下垂体前葉細胞で產生される成長因子は、この他にも前葉のホルモン産生細胞の分化にも関与することを明らかにしてきました(5,6)。また、我々はマウス子宮内膜細胞をもちいて成長因子の作用機構の解析や、内分泌擾乱物質の作用機構の解析もおこなっています。子宮内膜は、上皮細胞と間質細胞の 2 組織で構成されていますが、我々は、両組織の純粋培養系を確立することができました。この培養系は、ステロイドホルモンや各種の成長因子、サイトカインへの反応性を保持した機能細胞の培養系として、きわめて有効かつ利用しやすい系であります。単離した子宮内膜の上皮組織と間質組織を組み合わせて、

子宮内膜構造を再構築することも試みており、子宮内膜における細胞間相互作用の分子的実体の解明にも取り組んでおります。私どもは小さなグループではありますが、今後とも皆様方のご指導やご支援をいただき、大きな研究成果をあげていきたいと考えております。

文献

- (1) Insulin-like growth factor-I and its receptor in mouse pituitary glands. Honda, J., Takeuchi, S., Fukamachi, H. and Takahashi, S. Zool. Sci., 15: 573-579 (1998)
- (2) Stimulatory effects of insulin-like growth factor I on proliferation of mouse pituitary cells in serum-free culture. Oomizu, S., Takeuchi, S. and Takahashi, S. J. Endocrinol., 157: 53-62 (1998)
- (3) Intrapituitary regulatory system of mammatrophs in the mouse. Takahashi, S. Sharma, S. Oomizu, S., Honda, J., S. Takeuchi, S. Arch. Physiol. Biochem., 110: 34-41 (2002)
- (4) Transforming growth factor- α stimulates proliferation of mammatrophs and corticotrophs in the mouse pituitary. Oomizu, S., Honda, J., Takeuchi, S., Kakeya, T., Masui, and Takahashi, S. J. Endocrinol., 165:493-501 (2000)
- (5) Identification of epidermal growth factor mRNA-expressing cells in the mouse anterior pituitary. Honda, J., Oomizu, S., Kiuchi, Y., Komatsu, N., Takeuchi, S. and Takahashi, S. Neuroendocrinology, 71: 155-162 (2000)
- (6) Epidermal growth factor, insulin and estrogen stimulate development of prolactin-secreting cells in cultures of GH3 cells. Kakeya, T., Takeuchi, S. and Takahashi, S. Cell Tissue Res., 299: 237-243 (2000)



シンポジウム
スナップ



第 17 回岡山県生理活性物質研究会
シンポジウム スナップ

記事情報

細胞死を抑えるたんばく質を注射して、脳梗塞や肝不全の悪化を防ぐことに、日本医科大学老人病研究所（川崎市）の太田成男所長らのグループがネズミの実験で成功した。たんばく質の大好きな分子を細胞に入れると、たんばく質に着目。構造を一部変えて、細胞死の

細胞内に侵入する方法を使つたのが特徴。新しい治療法の開発につながる可能性があるといふ。

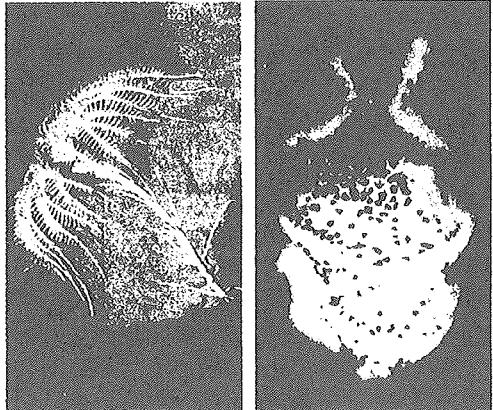
同グループは、細胞の自然死（アボートーシス）を抑える遺伝子がつくるため細胞の区切り（細胞膜）を通れない。そこで、エイズウイルスが細胞に入る際、先導役を果たすたんばく質断片（PTD）とFNKを結

エイズウイルス細胞侵入を活用 たんばく質で「新治療」

日本医科大学

合せたところ、細胞膜を通達することができた。

「ウミユリ」の幼生初めて観察に成功
東大教授ら
5億年前に繁栄し、深海の生きた化石と呼ばれる棘皮動物「ウミユリ」を人工授精させ、産卵から幼生までを觀察することに、東京大学新領域創成科学研究科の雨宮昭南（昭南教授提供）



「ウミユリ」の幼生初めて観察に成功
東大教授ら
5億年前に繁栄し、深海の生きた化石と呼ばれる棘皮動物「ウミユリ」を人工授精させ、産卵から幼生までを觀察することに、東京大学新領域創成科学研究科の雨宮昭南（昭南教授提供）

「ウミユリ」の幼生初めて観察に成功
東大教授ら
5億年前に繁栄し、深海の生きた化石と呼ばれる棘皮動物「ウミユリ」を人工授精させ、産卵から幼生までをobservationすることに、東京大学新領域創成科学研究科の雨宮昭南（昭南教授提供）

1月8日、及び9日付け

朝日新聞朝刊より転載

岡山県生理活性物質研究会主催行事

第1回

設立記念講演会「医食同源と人類の健康」
講師：家森幸男
日時：平成9年5月27日（火）13:30～17:00
場所：テクノサポート岡山
設立発起人代表：山本 格

第2回

セミナー「植物培養細胞による有用物質の產生」、「生理活性物質の実用化プラン」
講師：浜田博喜、小林昭雄、阪田 功、
下村恭一
日時：平成9年11月25日（火）14:00～17:00
場所：テクノサポート岡山
実行委員会メンバー

第3回 （会報 創刊号）

シンポジウム「キノコの生理活性物質」
講師：水野 卓、井上良計、須見洋行、
河村幸夫
日時：平成10年2月5日（木）13:30～17:20
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：姫野國夫

第4回 （会報 第2号）

シンポジウム「緑茶を知る・・・その文化
とサイエンス・・・」
講師：藤木博太、小山洋一、津志田藤二郎、
渡辺修治
日時：平成10年6月11日（木）
13:30～17:30
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：吉田隆志

第5回 （会報 第3号）

シンポジウム「アレルギーと生理活性物
質」
講師：高橋 清、永井博氏、山田耕路、
有村昭典
日時：平成10年11月27日（金）
13:30～17:30
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：亀井千晃

第6回 （会報 第4号）

シンポジウム「ますますホットな香辛料」
講師：岩井和夫、鄭 大聰、大沢俊彦、
花田 実、高畠京也
日時：平成11年2月12日（金）
13:30～17:40
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：高畠京也

第7回 （会報5号）

シンポジウム「糖と生理活性機能」
講師：春見隆文、奥田拓道、樋浦 望、寺本房子、
新井成之
日時：平成11年6月11日（金）
13:30～17:30
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：三橋正和

第8回 （会報6号）（岡山大学地域共同研究 センターとの共催）

シンポジウム「哺乳動物におけるクローニング及び
トランシジェニック技術の応用と未来」
講師：今井 裕、野上與志郎、北川 全、
白倉良太
日時：平成11年10月15日（金）
13:30～17:30
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：奥田 潔

第9回 （会報7号）

施設見学会
(岡山県生物科学総合研究所、(株)林原吉備
製薬工場、ニューサイエンス館)
日時：平成12年2月10日（木）9:30～
実務担当：事務局（亀井良幸）

第10回 （会報8号）

シンポジウム「血管新生 癌治療の新たな
標的」
講師：佐藤靖史、紅林淳一、山田雄次、川田学、
設楽研也
日時：平成12年6月9日（金）
場所：テクノサポート岡山
実行委員長：三宅秀和

第11回 （会報9号）

シンポジウム「昆虫の生態に関する情報化
物質」
講師：山岡亮平、高林純示、若村定男、里田史朗
日時：平成12年10月19日（木）
場所：岡山大学大学院自然科学研究科棟
実行委員長：中島修平

第12回 （会報10号）

施設見学会
(備前化成(株)、セラミックスセンター、閑谷
学校)
日時：平成13年2月20日（木）12:00～
集合場所：テクノサポート、岡大農学部前
実務担当：事務局（湯浅光行）

岡山県生理活性物質研究会主催行事

第 13 回 (会報 11 号)

シンポジウム「食品の機能性と生理活性物質」
講師：吉川正明、藤田裕之、渡邊浩幸、寺尾純二
日時：平成 13 年 6 月 19 日（火）
13:30～17:30

場所：テクノサポート岡山
実行委員長：辻 英明

第 14 回 (会報 12 号)

シンポジウム「心血管ペプチド・・・発見から
創薬まで・・・」
講師：北村和雄、南野直人、黒崎勇二、林 友二郎
日時：平成 13 年 10 月 18 日（木）
13:30～17:30

場所：テクノサポート岡山
実行委員長：川崎博己

第 15 回 (会報 13 号)

施設見学会
(万田発酵（株）、日立造船バイオ（株）)
日時：平成 14 年 3 月 5 日（火）9:30～18:00
集合場所：テクノサポート、岡大農学部前
実務担当：事務局（湯浅光行）

第 16 回 (会報 14 号) (岡山大学地域共同 研究センターとの共催)

シンポジウム「暮らしの中の香りとその効用」

講師：倉橋 隆、小森照久、国枝里見、土師信一郎、
森田敦子、高島征助

日時：平成 14 年 6 月 21 日（金）
13:30～17:30

場所：テクノサポート岡山
実行委員長：山本 格

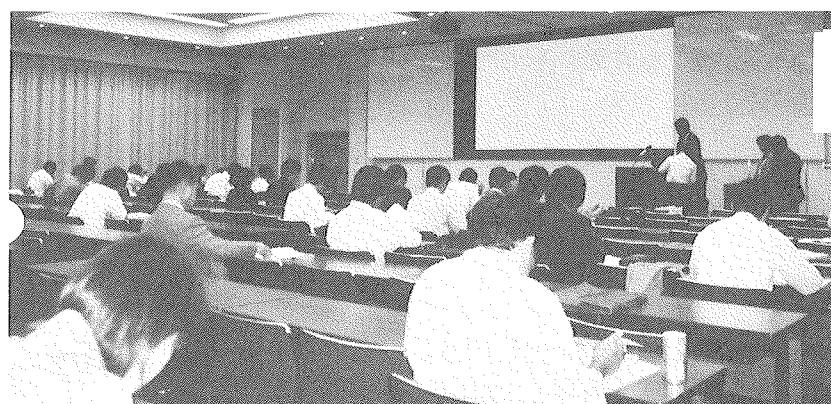
第 17 回 (会報 15 号)

シンポジウム「内分泌攪乱化学物質の生態系に及
ぼす影響：その現状と対策」
講師：井口泰泉、小野芳朗、関 明彦、片岡洋行、
羅 栄、井勝久喜
日時：平成 14 年 10 月 9 日（水）
13:30～17:30

場所：岡山大学大学院自然科学研究科棟
実行委員長：成松鎮雄

第 18 回 (会報 16 号)

施設見学会 ((株) 林原生物化学研究所類人猿研究
センター、(株) 林原本社 L プラザ、林原
自然科学博物館)
日時：平成 15 年 1 月 30 日（木）
12:00～17:30
集合場所：テクノサポート、岡大農学部前
企画・交渉：三橋正和、山本 格
実務担当：事務局（湯浅光行、土井洋子）



第 17 回岡山県生理活性物質研究会
シンポジウム スナップ



岡山県生理活性物質研究会主催行事

岡山県生理活性物質研究会予告

【第 19 回 岡山県生理活性物質研究会】シンポジウム（予定）

シンポジウム「微生物／酵素で生理活性物質を創る」

実行委員長：河合富佐子

日時：平成 15 年 6 月 20 日（金）1 時 30 分～

場所：テクノサポート岡山

講師・演題（仮題）：

中西一弘（岡山大学工学部教授）「酵素で生理活性物質を創る」

清水 昌（京都大学大学院生命科学専攻教授）「不飽和脂肪酸の発酵生産」

足立収生（山口大学農学部教授）「微生物による PQQ の生産及び PQQ 酵素による物質生産」

神崎 浩（岡山大学農学部助教授）「微生物酵素で抗癌剤を創る」

河合富佐子（岡山大学資源生物科学研究所教授）「海洋微生物由来の界面活性剤」

【第 20 回 岡山県生理活性物質研究会】シンポジウム（予定）

シンポジウム「黒豆の生理活性物質」（仮題）

実行委員長：小林東夫

日時：平成 15 年 10 月

場所：テクノサポート岡山

講師：未定

【第 21 回 岡山県生理活性物質研究会】施設見学会（予定）

見学施設「テクノサポート地域」（工業技術センター、岡山大学地域共同センター、インキュベーションセンター、光ケミカル研究所など）

世話人：湯浅光行

日時：平成 16 年 1 月

場所：テクノサポート

講師：未定

【第 22 回 岡山県生理活性物質研究会】シンポジウム（予定）

シンポジウム「ゲノム創薬の未来と知的所有権」（仮題）

実行委員長：未定

日時：平成 16 年 6 月

場所：テクノサポート岡山

講師：未定

岡山県生理活性物質研究会 役員名簿

【顧問】12名

稻葉侃爾	岡山県産業振興財團理事長
秦野好博	岡山県家畜病性鑑定所長
山形幹夫	岡山県総合畜産センター所長
土岐博信	岡山県赤十字血液センター所長
五味田 裕	岡山大学医学部付属病院 薬剤部教授
高木康至	大塚化学（株）鳴門研究所所長
宮崎 章	岡山県工業技術センター所長
服部恭一郎	日本オリーブ（株）社長
速水正明	（株）林原生物化学研究所 感光色素研究所専務
不破 亨	湧永製薬（株）副社長
松村眞作	岡山県水産試験場場長
小倉 肇	岡山県環境保健センター所長

【会長】1名

山本 格	岡山大学薬学部教授
------	-----------

【副会長】2名

三橋正和	（株）林原生物化学研究所 常務取締役
岩渕雅樹	岡山県生物科学総合研究所長

【幹事】26名

井上良計	備前化成（株）総合開発・研究 センター所長
大熊誠太郎	川崎医科大学教授
小川浩史	愛媛県青果農業協同組合連合会 研究開発部部長
奥田 潔	岡山大学大学院自然科学研究科 教授
亀井千晃	岡山大学薬学部教授
川崎博己	岡山大学大学院自然科学研究科 教授
河合富佐子	岡山大学資源生物科学研究所 教授
合田榮一	岡山大学薬学部助教授
小林昭雄	大阪大学大学院工学研究科教授
近藤弘清	岡山理科大学理学部教授
須見洋行	倉敷芸術科学大学 産業科学技術学部教授
高橋正侑	ノートルダム清心女子大学 人間生活学部教授
高橋純夫	岡山大学理学部教授

高畠京也	岡山大学農学部教授
辻 英明	岡山県立大学保健福祉学部教授
寺本房子	川崎医療福祉大学臨床栄養学科 助教授
中島修平	岡山大学農学部教授
仲田哲也	（株）林原生物化学研究所 特許センター
成松鎮雄	岡山大学薬学部教授
増田秀樹	小川香料（株）素材研究所所長
三宅秀和	大鵬薬品工業（株）東京本社 プロダクトマネージャー
森田敦子	（有）サンルイ・インターナシ ヨナル代表取締役
森田俊信	湧永製薬（株）ヘルスケア研究 所 素材開発研究室長
山本洋子	岡山大学資源生物科学研究所 助教授
吉田隆志	岡山大学薬学部教授
吉田靖弘	日本オリーブ（株）研究開発部 課長

【監査】2名

小林東夫	岡山県工業技術センター 製品 開発部長
阪田 功	（株）光ケミカル研究所 常務 取締役

【事務】2名

湯浅光行	岡山県産業振興財団 新技術 振興事業本部総括主幹
土井洋子	岡山県産業振興財団 新技術 振興事業本部事務補佐

【会報「バイオアクティブ誌」編集委員】4名

仲田哲也
高畠京也
山本洋子
山本 格

平成 15 年 1 月現在 (五十音順)

岡山県生理活性物質研究会 会則

(名称)

第1条 この会は、岡山県生理活性物質研究会（以下「研究会」という。）と称する。

(目的)

第2条 この研究会は、生理活性物質に関する研鑽や情報交換及び人的交流などを行い、生理活性物質・医薬品関連技術及び産業の発展に寄与する。

(事業)

第3条 この研究会は、上記の目的を達成するために、次の事業を行う。

- (1) 生理活性物質に関するセミナー及びシンポジウム等の開催
- (2) 生理活性物質研究機関・企業等の視察
- (3) 生理活性物質に関する共同研究の推進
- (4) 会員相互の交流、情報交換
- (5) その他会報の発行等前条の目的を達成するために必要な事項

(会員)

第4条 この研究会は、生理活性物質の研究に携わっている人、生理活性物質に関心を持つ次の会員により構成する。

- (1) 団体会員
- (2) 個人会員
 - ① 一般
 - ② 学生

(会員の資格)

第5条 会員は、この研究会の一員として、その目的達成のために積極的に努めなければならない。

(入会)

第6条 この研究会へ入会するためには、役員の紹介を必要とする。

(役員)

第7条 この研究会に役員として、会長1名、副会長4名以内、幹事30名以内と監査2名を置く。別に顧問を置くことができる。

- (2) 役員の選出は、会員総会で行う。
- (3) 顧問は役員会の承認を得て、会長が委嘱する。
- (4) 会長は、研究会を代表し、役員会その他会務を総括する。
- (5) 副会長は、会長を補佐し、代行する。
- (6) 幹事は、研究会の運営その他会務を行う。
- (7) 監査は、会計を監査する。
- (8) 顧問は、研究会の運営などについて高い立場から意見を述べる。
- (9) 役員の任期は2年とする。ただし、再任は妨げない。

(役員会)

第8条 会長、副会長および幹事、監査により、役員会を構成する。

(2) 役員会は、この研究会の運営その他会務を執行する。

(会員総会)

第9条 年1回以上、必要に応じて会員総会を開催する。

- (2) 会員総会は、会長が招集する。
- (3) 会員総会は、会長が議長となり、次の事項を

議決する。

- ①事業計画および予算
- ②事業報告および決算
- ③会費の徴収など

④その他役員会で必要と認められた事項

(4) 会員総会は、会員の過半数の出席により成立し、議決は出席会員の過半数により決する。ただし、委任状の提出による出席および議決は妨げない。

(分科会)

第10条 この研究会に、必要に応じて分科会を設けることができる。

(会計)

第11条 この研究会の経費は、会費、助成金、寄付金その他の収入をもってあてる。

(会費)

第12条 この研究会の会費は別に決める。

(事業年度)

第13条 この研究会の事業年度は、毎年4月1日から翌年3月31日までとする。

(事務局)

第14条 この研究会の事務局は、岡山県産業振興財団に置く。

(会則の変更)

第15条 この会則の変更には、会員総会の議決を要する。

付則

1 この会則は平成9年5月27日から施行する。

2 設立当初の役員の任期は第7条(9)の規程にかかわらず、平成9年5月27日から平成11年5月26日までとする。

3 設立当初の事業年度は第13条の規程にかかわらず、平成9年5月27日から平成10年3月31日までとする。

岡山県産業振興財団御中 (FAX 086-286-9676, TEL 086-286-9651, 〒701-12岡山市芳賀5301)

岡山県生理活性物質研究会
会員確認書／入会申込書 (個人用)

ふりがな 氏名			種別 <input type="radio"/> ○で囲む 一般 学生
所属・役職等			
連絡先	区分	A. 勤務・通学先 B. 自宅 (希望を○で囲む)	
	住所	①	
	電話		
	FAX		
	E-mail		
専門分野			
通信欄（研究会への要望、自己PR等）			
岡山県生理活性物質研究会 会長 山本 格 殿 「岡山県生理活性物質研究会」への <u>入会を申し込みます／会員を継続します。</u> (下線部のどちらかを消して下さい。) 平成 年 月 日			
氏名		印(サイン可)	

(注) “所属・役職等”の欄は、①企業名、部署名と役職 ②学校名、講座名と職名または学年等をご記入下さい。

岡山県産業振興財団御中 (FAX 086-286-9676, TEL 086-286-9651, 〒701-12岡山市芳賀5301)

岡山県生理活性物質研究会
会員確認書／入会申込書 (団体用)

団体名 ふりがな		
住所	⑤	
連絡先	代表者	担当者
	役職 氏名 めいしょ ひしやま	
	電話	
	FAX	
	E-mail	
事業内容	(1)業種 (2)資本金 (3)従業員数 (4)主要製品・サービス	
通信欄(研究会への要望、自己PR等)		
<p>岡山県生理活性物質研究会 会長 山本 格 殿</p> <p>「岡山県生理活性物質研究会」への入会を申し込みます／会員を継続します。 (下線部のどちらかを消して下さい。)</p> <p>平成 年 月 日</p> <p>代表者 役職 氏名 _____ 印(サイン可)</p>		

(注) “代表者”とは、本会の活動において会員団体を代表する者であって、法律上の代表権を有する者でなくてもよい。

編集後記

◆岡山県生理活性物質研究会会員の皆様、明けましておめでとうございます。今年も本研究会と会誌「バイオアクティブ」を宜しくお願ひいたします。

◆会報16号をお届けします。本号は来る1月30日(木)に開催される第18回岡山県生理活性物質研究会施設見学会に合わせて発行されました。スケジュール表にありますように、今回の施設見学会は、テクノサポート岡山を11時30分、岡山大学農学部玄関前を12時に出発します。参加される方はバスに遅れないよう、お早めにお集まり下さい。

◆施設見学会では途中に座学を組み込んで、(株)林原生物化学研究所の類人猿研究センターと林原自然科学博物館を見学していただく予定です。私は(株)林原生物化学研究所の社員なので既に見学したことがあるのですが、類人猿研究センターではチンパンジーが石を使って擬似ナッツ(木の実)を割って中身を食べることを学習するところや、運動場での行動など、興味深かったのを覚えています(今回、同じものが見学できるかどうかは分かりませんが・・・)。また、恐竜化石のプレバレーション作業なども、面白いと思いますのでお楽しみに。

◆本会誌には前号に引き続き、有菌幸司

先生(熊本県立大学教授)にご寄稿いただいた「環境ホルモンの生体影響に関する最近の話題」(その2)を掲載いたしました。また、今回の見学会の座学に合わせて、(株)林原生物化学研究所・開発センターの茶圓博人氏(本会報の前編集委員)に「トレハロース研究の最近の話題」を、岡山大学薬学部の山本格先生に「分子修飾されたビタミンCの英知」をご寄稿いただきました。研究室紹介は、今年度、新たに本研究会の幹事をお引受けいただいた、岡山大学理学部教授の高橋純夫先生にお願いいたしました。ご一読下さい。

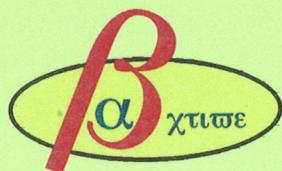
◆ニュースによると、羊年は大きな事件(出来事)が起こる巡り合わせがあるとのこと。12年前の羊年には多国籍軍とイラク軍による湾岸戦争があり、今年は米国とイラクとの戦争の懸念がある上、北朝鮮の核開発問題も予断を許さない状況です。争い事の無い年になることを願いたいものです。

◆次回の生理活性物質研究会は、平成15年6月20日(金)、いつものようにテクノサポート岡山にて、シンポジウム「微生物/酵素で生理活性物質を創る」を開催いたします。興味深い講演が拝聴できると思いますので、皆様、奮ってご参加下さい。(仲田哲也)

岡山県生理物質活性研究会会報：「バイオアクティブ」 通巻16号 2003年1月20日発行
創刊 1998年1月25日

企画：岡山県生理活性物質研究会運営委員会
編集・制作：岡山県生理活性物質研究会
編集委員：高畠京也、仲田哲也、山本洋子、
山本 格

会報編集局：〒 700-8530 岡山市津島中1-1-1
岡山大学薬学部 生物薬品製造学教室内
Tel： 086-251-7960
Fax： 086-251-7960
電子メール：iyamamoto@pheasant.pharm.
okayama-u.ac.jp
印刷・製本：三田青写真(株) 岡山営業所



OKAYAMA BIOACTIVE

岡山県生理活性物質研究会事務局

〒701-1221 岡山市芳賀5301

岡山県産業振興財団 新技術振興事業本部内

TEL : 086-286-9651

FAX : 086-286-9676

Home Page URL: <http://www.optic.or.jp/shingijutsu>