

# おかやまバイオアクティブ研究会会報

第21号

## バイオアクティブ

Okayama Bioactive Research Society

第28回 おかやまバイオアクティブ研究会 シンポジウム 抄録

第29回 おかやまバイオアクティブ研究会 シンポジウム 抄録

第30回 おかやまバイオアクティブ研究会 シンポジウム 抄録

第31回 おかやまバイオアクティブ研究会 シンポジウム 案内



岡山理科大学

平成20年(2008年) 3月25日発行

## 目次

はじめに	おかやまバイオアクティブ研究会 会長 辻 英明	(1)
おかやまバイオアクティブ研究会パンフレット		(2)
第 28 回おかやまバイオアクティブ研究会シンポジウム（平成 19 年 5 月 25 日）プログラム		(4)
【抄録】		
ユニークな微生物機能の探索・開発と産業への利用 -微生物機能を活用した食品機能の創出を中心として-	京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 教授 清水 昌	(5)
乳酸菌・発酵乳とプロバイオティクス	岡山大学大学院自然科学研究科バイオサイエンス専攻 教授 宮本 拓	(9)
乳酸菌の生理活性物質、バクテリオシンの探索・特性と多分野への応用	九州大学農学研究院生物機能科学部門応用微生物学 教授 園元 謙二	(10)
プロバイオティクスの新効能	わかもと製薬(株) 研究開発本部相模研究所 副所長 平田 晴久	(12)
乳由来「プロト」の血圧降下作用	カルピス(株) 健康・機能性食品開発研究所 中村 康則	(13)
第 29 回 おかやまバイオアクティブ研究会 シンポジウム（平成 19 年 10 月 19 日）プログラム		(16)
【抄録】		
生理活性物質の薬効評価と商品化の可能性		
ウコン成分クルクミンの水溶化と機能性解明	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬) 教授 亀井 千晃	(17)
岡山県産二段発酵茶「玄徳茶」の機能性解析と加工食品への応用	岡山理科大学理学部臨床生命科学科 教授 浜田 博喜	(20)
大豆食品「テンペ」の機能性評価：ヒト試験および動物試験より	岡山県立大学保健福祉学部栄養学科 准教授 赤木 玲子	(24)
多機能性食品素材「糖転移ヘスペリジン」の開発とその応用	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(医) 准教授 松浦 栄次	(28)
蒜山で栽培されるヤマブドウ果実の成分特性と濃厚ワインペネガーの製造	(株)林原生物化学研究所開発センター アシスタントディレクター 三鼓 仁志	(32)
第 30 回 おかやまバイオアクティブ研究会 シンポジウム（平成 20 年 2 月 15 日）プログラム	岡山大学大学院自然科学研究科(農)教授 岡本 五郎	(35)
【抄録】		
医薬品・食品の“レギュラトリーサイエンス”	国立医薬品食品衛生研究所 所長 西島 正弘	(40)
生活習慣病とメタボリックシンドローム		
冠動脈疾患と脂質異常症	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 四方 賢一	(41)
慢性感染が惹起する動脈硬化	岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学 中村 一文	(42)
コレステロール代謝とスタチンの発見・開発	第一三共株式会社 研究開発企画部 古賀 貞一郎	(43)
平成 20 年度 おかやまバイオアクティブ研究会 シンポジウム 予告		(44)
おかやまバイオアクティブ研究会 会則		(45)
おかやまバイオアクティブ研究会 役員名簿		(46)
入会申込書		(47)
編集後記		(48)

## はじめに

おかやまバイオアクティブ研究会  
会長 辻 英明

産官学連携が叫ばれて久しくなりますが、岡山県においては、平成9年5月より「岡山県生理活性物質研究会」が、そして平成14年9月より「バイオアクティブおかやま」が岡山県におけるバイオ産業の活動を積極的に支援してきました。とりわけ、「バイオアクティブおかやま」は設立以来バイオ産業の育成に力を入れてきましたが、平成19年3月末にその活動を停止しました。これに伴い、「岡山県生理活性物質研究会」は「バイオアクティブおかやま」の財産を引き継ぎ、「おかやまバイオアクティブ研究会」に改組して新たに船出いたしました。

「おかやまバイオアクティブ研究会」は、新しく生まれ変わって10ヶ月が過ぎようとしております。当研究会は豊富な技術、優れた研究開発力、ならびに多くの宝の持ち腐れになっている研究シーズを有した大学の教員等を個人会員として擁しております。当研究会は、これらの財産を生かして、岡山県下の食品・医薬品関連技術及び産業の発展を支えることを基本理念として、シンポジウムなどを開催して従来どおりの情報の発信に加えて、県下の企業との共同研究の推進、企業などからの技術・研究相談などの事業を積極的に行うこと目的としております。本年度は、これらの業務を円滑に行うために、組織について点検し、役員会の全面的な見直し、役員会の活動を補佐する企画委員会の設置、上述の技術相談などを支援する専門委員会（委員長：成松鎮雄岡山大学大学院教授）（分析・検査部門、薬理・機能解析部門、開発・相談部門、ならびにヒト試験関連部門の4つの部門）の設置を行いました。この専門委員会の設置は、当研究会が真に岡山県下の企業の悩みを解消しようとする意欲の表れであります。

この他、本年度の活動として、県下の企業等によく認知してもらうために、昨年10月にはホームページを立ち上げるとともに、パンフレットも作成しま

した。なお、上述の技術相談は、会員がホームページからアクセスしても相談できるようにしております。また、これまで、シンポジウムについては、年に2回開催しておりましたが、本年度は3回実施し、活発に情報発信を行ってきました。

当研究会は会員の会費により運営されております。従って、会員の確保は当研究会にとっては死活問題ですが、平成20年1月末の時点では、当研究会の会員は、団体会員31団体、個人会員59名であります。会員数をさらに増やすこと、とりわけ、団体会員の数を増やすことは依然として重要な課題であります。

改組して10ヶ月間の活動を振り返ってみると、当研究会は、より企業の側に近づくように努め、体制を整備してきましたが、まだまだその認知度は低く、業務の内容も十分には理解されていないようで、多くの企業から見ますと依然として遠い存在のようであります。このため、「形」ばかりでなく、「魂」を当研究会に吹き込み、企業からも親しみを持つてもらい、当研究会の財産をうまく活用してもらうように努力しなければなりません。来年度は、この課題の克服を当研究会が第一に取り組むべき課題にしたいと思います。

昨年来、わが国におきましては、食品の偽装ならびに安全性が大きく社会問題化し、食の確保において大変な混乱を招いております。しかしながら、岡山県においては、「おかやまバイオアクティブ研究会」の存在のお蔭で、食の安全確保、食を中心としたバイオ産業の発展が可能になったといわれるようになりたいものであります。会員ならびに岡山県民の皆様におかれましては、引き続いて「おかやまバイオアクティブ研究会」にご支援・ご鞭撻をお願い申し上げます。

平成20年3月

# おかやま Okayama Bioactive Research Society バイオアクティブ研究会

食品・医薬・化粧品等  
関連企業

行政等支援機関

岡山県下の大大学および公的研究機関における  
研究者ならびに企業などが会員として参加し、生理活性  
およびそれに関連する物質に関する研鑽や情報交換及び  
人的交流などを行い、岡山県下の食品・医薬・化粧品等  
関連技術及び産業の発展に寄与すること目的  
としています。

消費者・市民・  
学生など個人

大学等の研究者

## 事業内容

### セミナーおよびシンポジウムの開催 実行委員会

大学等の研究シーズや企業における開発事例などを組み合  
わせて定期的にシンポジウムを開催します。(2~3回/年)



### 共同研究の推進 企画委員会

経済産業省、農林水産省、文部科学省などの提案公募型事業  
や岡山県の補助事業等への技術開発の提案をコーディネート  
し、支援します。産、学、官のパートナーが必要な場合は斡旋  
します。

「おかやま食料産業クラスター協議会」

<http://cluster.okachu.or.jp/>にも参画していますので、素  
材から流通まで含めた連携が可能です。

おかやま  
バイオアクティブ研究会  
役員会  
企画委員会

### 会報の発行など 編集委員会

セミナー、シンポジウムの開催概要や会員紹介などを掲  
載した会報「バイオアクティブ」を年間1~2回発行します。  
イベント開催や補助金公募事業など折々の情報は会員宛  
メールでもお知らせします。

### 技術・開発に 関わる相談の実施

大学等の研究者会員を中心に、会員の方々からの様々な技術相談に対応するための専門委員会を組織しています。当研究会のホ  
ームページからメールでお気軽にご相談ください。秘密は厳守されます。

技術相談は無料ですが会員に限ります。(非会員の方は入会手続き後にご相談ください。)

部門 : ①分析・検査 ②薬理・機能解析 ③開発相談 ④ヒト試験関連

URL <http://www.optic.or.jp/bioactive-okayama/index.htm>

専門委員会

## 役員

2008年1月現在

会長：辻 英明（岡山県立大学教授）	幹事：高畠京也（山脇学園短期大学教授）
副会長：三橋正和（株）林原生物化学研究所）	幹事：多田幹郎（中国学園大学教授）
副会長：川崎博己（岡山大学教授（薬学系））	幹事：友近健一（岡山学院大学教授）
幹事：安藤 理（株）林原生物化学研究所）	幹事：長澤治子（くらしき作陽大学教授）
幹事：石井 茂（岡山県新産業推進課）	幹事：中島伸佳（岡山県立大学准教授）
幹事：金山 聖（岡山県総合畜産センター）	幹事：中島 博（岡山県中小企業団体中央会）
幹事：奥田 潤（岡山大学教授（農学系））	幹事：永原國夫（キミセ醤油（株））
幹事：亀井千晃（岡山大学教授（薬学系））	幹事：成松鐵雄（岡山大学教授（薬学系））
幹事：小田喜一（岡山県工業技術センター）	幹事：西村 修（小川香料（株）健康素材研究所）
幹事：河合富佐子（岡山大学教授（資源生物科学研究所））	幹事：畠中唯史（岡山県生物科学総合研究所）
幹事：神崎 浩（岡山大学教授（農学系））	幹事：服部恭一郎（日本オリーブ（株））
幹事：菊永茂司（ノートルダム清心女子大学教授）	幹事：浜田博喜（岡山理科大学教授（理学部））
幹事：木村吉伸（岡山大学教授（農学系））	幹事：藤原恵子（（株）フジワラテクノアート）
幹事：木本真順美（岡山県立大学教授）	幹事：益岡典芳（岡山理科大学教授（理学部））
幹事：合田榮一（岡山大学教授（薬学系））	幹事：松浦栄次（岡山大学准教授（医学系））
幹事：小寺幸広（湧永製葉（株）ヘルスケア研究所）	幹事：山本耕一郎（岡山県立大学教授）
幹事：小林昭雄（大阪大学教授（工学系））	幹事：山本洋子（岡山大学准教授（資源生物科学研究所））
幹事：清水芳雄（備前化成（株））	監査：阪田 功（株）光ケミカル研究所）
幹事：須見洋行（倉敷芸術科学大学教授）	監査：小林東夫（岡山県工業技術センター）
幹事：高橋純夫（岡山大学教授（理学系））	名誉会員：山本 格（岡山大学名誉教授）

## 沿革

- 平成9年5月 「岡山県生理活性物質研究会」設立（会長：山本 格（岡山大学薬学部教授：当時）  
爾来、生理活性物質に関するセミナー、シンポジウム、見学会などを開催。会報「バイオアクティブ」を発行
- 平成14年9月 「バイオアクティブおかやま」設立（会長：山本 格）。岡山県の事業として機能性食品開発に関する産官学連携を支援
- 平成17年5月 「バイオアクティブおかやま」会長に辻 英明（岡山県立大学教授）
- 平成17年7月 「岡山県生理活性物質研究会」会長に辻 英明（岡山県立大学教授）
- 平成19年3月 「バイオアクティブおかやま」事業を終了し、解散
- 平成19年5月 「岡山県生理活性物質研究会」を再編し、「バイオアクティブおかやま」の実績を継承して「おかやまバイオアクティブ研究会」と改称

## 入会案内

おかやまバイオアクティブ研究会は、個人会員と団体会員で構成しています。大学などの研究者、ならびに市民・学生などの個人が入会する場合は、個人会員として入会できます。一方、機関あるいは会社などの団体が入会する場合は、団体会員として入会できます。個人会員及び団体会員の年会費は次のとおりです。なお、団体会員申し込みの際は、氏名欄に担当者の方のお名前を記載して下さい。

・団体会員 20,000円 ・個人会員 4,000円

入会をご希望の場合は、  
右欄に必要事項を記入し、FAXにて  
下記へお送りください。

FAX: 086-286-9676

または、同様事項をご記入いただきて、  
メールでお送りください。

Mail: makiyama@optic.or.jp

氏名	ふりがな	入会区分（いざれかに○をしてください）	
		団体	個人
住所	〒		
所属		役職	
TEL	( ) -		
FAX	( ) -		
E-mail	@		
ホームページ	http://		

## お問合せ

### おかやまバイオアクティブ研究会 Okayama Bioactive Research Society

事務局：（財）岡山県産業振興財団（担当：秋山）

〒701-1221 岡山県岡山市芳賀5301（リサーチパーク岡山）  
テクノサポート岡山3階

Tel: 086-286-9700 Fax: 086-286-9676

E-mail: makiyama@optic.or.jp

URL: <http://www.optic.or.jp/bioactive-okayama/index.htm>



## おかやまバイオアクティブ研究会 第28回シンポジウム

日時：平成19年5月25日(金) 13時 40分

場所：山陽新聞本社ビルさん太ホール(岡山市柳町 2-1-1)

### 「微生物と生理活性物質：プロバイオティクスへの展開」

【基調講演】 13:40-14:30

「ユニークな微生物機能の探索・開発と産業への利用 -微生物機能を活用した食品機能の創出を中心として-」

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻

教授 清水 昌 氏

【講演1】 14:35-15:05

「乳酸菌・発酵乳とプロバイオティクス」

岡山大学大学院自然科学研究科バイオサイエンス専攻

教授 宮本 拓 氏

コーヒーブレイク 15:05-15:35

【講演2】 15:35-16:05

「乳酸菌の生理活性物質、バクテリオシンの探索・特性と多分野への応用」

九州大学農学研究院生物機能科学部門応用微生物学

教授 園元 謙二 氏

【講演3】 16:10-16:40

「プロバイオティクスの新効能」

わかもと製薬(株) 研究開発本部相模研究所

副所長 平田 晴久 氏

【講演4】 16:45-17:15

「乳由来ペプチドの血圧降下作用」

カルピス(株) 健康・機能性食品開発研究所

中村 康則 氏

事務局：(財) 岡山県産業振興財団

おかやまバイオアクティブ研究会会長

第28回シンポジウム実行委員長

辻 英明 (岡山県立大学保健福祉学部教授)

【基調講演】

## ユニークな微生物機能の探索・開発と産業への利用

## -微生物機能を活用した食品機能の創出を中心として-

小川 順、櫻谷英治、清水 昌（京都大学大学院農学研究科）

我々が行ってきた微生物機能の探索・開発研究の中から食品機能の創出に貢献した成果をとりあげ紹介する。これを通して、どの様な機能が研究対象となりうるのか、どの様な機能・機能性物質が潜在的に供給可能なのか等について論じたい。微生物から派生する機能は、①発酵・微生物変換により生産される物質、②微生物酵素の触媒機能、③微生物菌体あるいはその代謝活性、などに由来する。以下、それぞれの例を示す。

## 1. 発酵油脂の生産(高度不飽和脂肪酸(PUFA)含有油脂および共役脂肪酸)

微生物が生産する脂質は既存の油糧植物によって供給されるものと大差ないと考えられていたが、*Mucor* 属や *Mortierella* 属糸状菌が  $\gamma$ -リノレン酸 (GLA; 18-3n-6) やアラキドン酸 (AA; 20:4n-6) を著量生産することが見いだされて以来、植物・動物油脂には見られない脂肪酸組成を持った油脂を自然条件に左右されることなく生産する「発酵油脂 (Single Cell Oils)」の開発が精力的に展開されて

変換反応が明らかにされてきた。その成果は新たな機能性脂質の設計に向けた多くの情報を提供しており、医薬・食品分野から高い注目を集めることに至っている。

糸状菌による PUFA 含有油脂の生産: AA 生産性糸状菌 *Mortierella alpina* 1S-4をみいだし、その高い油脂生産性、特徴的脂肪酸組成を様々な角度から検証することにより、AA 発酵生産の基礎を確立した。最近では、種々の変異株の育種により多様な C18 および C20 の PUFA の工業生産が可能になっている(図1、表1)。

すでに、AA含有油脂は乳児用ミルクの添加物として、あるいは種々の乳製品の品質をえるための素材として使用されている。今後、栄養補助食品素材、医薬品素材などへの用途開発が期待される。

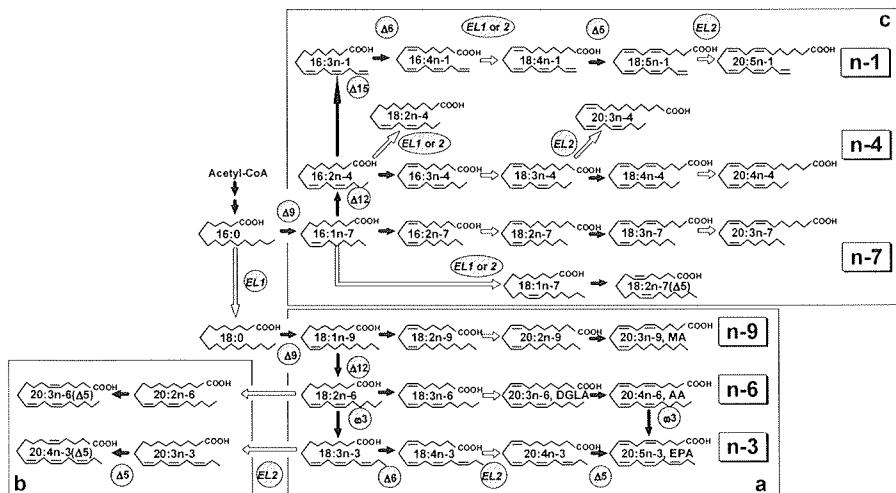


図1 *M. alpina* 1S-4 およびその変異株における PUFA の生合成経路

表1 *M. alpina* 1S-4 より誘導された代表的変異株

菌株	変異	生成する脂肪酸 [g/L]	
		グルコース培地	18:3n-3 添加培地
1S-4	(wild)	AA [13-20]	EPA [1.4]
S14	Δ5	DGLA [7.0]	20:4n-3 [1.6]
JT180	Δ12	MA [2.6]	nt
226-9	Δ12, Δ5	20:2n-9 [2.7]	20:4n-3 [2.3]
JT3114	Δ12, Δ5	20:2n-9 [4.0]	nt
Mut49	Δ6	20:3n-6 (Δ5)	20:4n-3 (Δ5)
T4	Δ9	18:0	-
TM912	Δ9, Δ12	18:0	nt
Y11	ω3	AA	nt
K1	Δ5, ω3	DGLA	nt
M1	EL1	n-4, n-7PUFA	-
V6	excretive	AA	nt

EPA: エイコサペンタエン酸 (20:5n-3) ; DGLA: ジホモ-γ-リノレン酸 (20:3n-6) ; MA: ミード酸 (20:3n-9)  
nt : not tested

**乳酸菌による共役脂肪酸の生産:** 共役リノール酸(CLA)は分子内に共役二重結合を有するリノール酸異性体であり、発癌抑制作用、体脂肪低減作用、抗動脈硬化作用、インスリン感受性改善作用、免疫増強作用、骨代謝改善作用などが見いだされている。しかし、多種存在する CLA 異性体のうち、生理活性が認められたのは限られたもの (*cis*-9, *trans*-11 および *trans*-10, *cis*-12 異性体)のみである。現在、CLA は、リノール酸を化学的に共役化することで製造されており、種々の異性体の混合物となっている。医薬・機能性食品としての用途の拡大を想定すると、異性体選択性が高くかつ安全な生産手段の開発が求められる。

*Lactobacillus plantarum*などの乳酸菌にリノール酸を効率よく CLA に変換する活性を見いだし、洗浄菌体を触媒的に用いる微生物変換法を確立した。生成する CLA は *cis*-9, *trans*-11-octadeca-dienoic acid (CLA1) および *trans*-9, *trans*-11-octadeca-dienoic acid (CLA2) であることが判明した。このうち CLA1 は発癌抑制作用などが報告されている活性型 CLA 異性体である。*L. plantarum* AKU1009a の湿菌体を触媒として用い、リノール酸からの CLA 生産の効率化を図った結果、CLA の生産量は約 40 mg/ml に達した(モル転換率 33%、CLA1, 15 mg/ml、CLA2, 25 mg/ml)。

乳酸菌がリノール酸から CLA を生成する際、CLA の生成に先立って常に併産される未知脂肪酸の構造解析を行い、10-hydroxy-*trans*-12-octa-

decenoic acid (HY1) および 10-hydroxy-*cis*-12-octadecenoic acid (HY2) の 2 種の水酸化脂肪酸 (HY) であると同定した。詳細な検討の結果より、HY を経由する CLA 合成経路の存在が予想された。すなわち、CLA の生成には、リノール酸の HY への水和反応と、HY の脱水にともなう二重結合の転移反応からなる複数の反応が関与していると考えられた(図 2)。また、リシノール酸(12-hydroxy-*cis*-9-octadeca-enoic acid)からも CLA の生産が可能なことが示された。

上記の結果は、食経験豊富な乳酸菌を用い、天然油脂であるリノール酸から CLA を効率的に生産しうること、また、乳酸菌菌体そのものを CLA 供給源として利用できることを示している。最近、プロバイオティクスの主役として脚光を浴びている乳酸菌の新たな機能性を提示することができたのではと考えている。

**2. ラッカーゼの機能性食品酵素としての利用:** ラッカーゼ高生産菌を探索し、*Trametes* 属担子菌を見いだし、ラッカーゼの大量生産系を確立した。本ラッカーゼの機能開拓研究により、ある種のフェノール性化合物(メディエーター)存在下でラジカル反応による難分解性化合物の分解促進、抗菌活性などを見いだした。最近、本酵素は、メディエーター共存下で顕著な脱臭活性を発揮することが報告され、口臭予防機能に優れたガムの配合成分として活用されている。

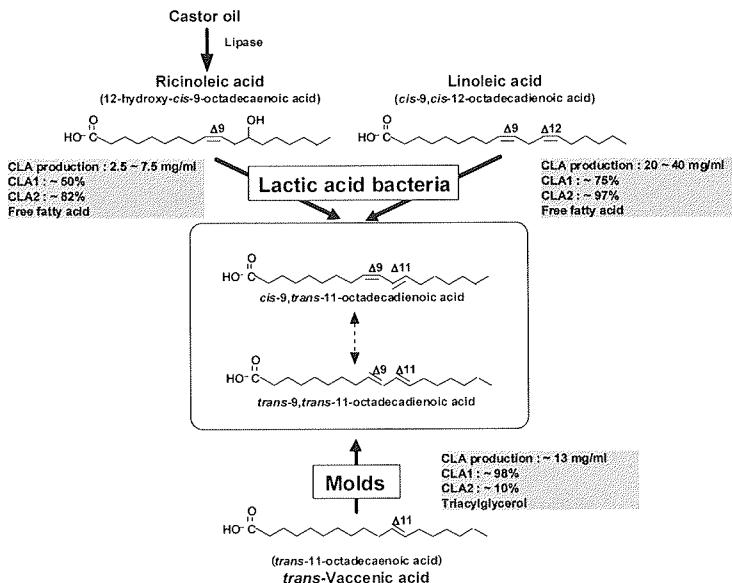


図 2. 微生物において見いだされた共役脂肪酸生成反応

**3. 乳酸菌による高尿酸血症予防の可能性：** 血清尿酸値が 7.0 mg/dl を超える場合を高尿酸血症と定義され、日本の成人男性の約 20 %が高尿酸血症と言われている。高尿酸血症は痛風の原因になるばかりでなく、高血圧、糖尿病、高脂血症等と合併しやすく、動脈硬化のリスクファクターの一つと考えられている。尿酸はプリン系の核酸塩基（プリン体）に由来し、様々な食品に含まれている。尿酸値の上昇は、体内で尿酸を作り過ぎる場合と、腎臓から尿酸が排泄されにくくなる場合に起こる。尿酸を作り過ぎる原因としては、プリン体を多く含む食品を食べ過ぎたり、飲酒により肝臓で尿酸が多く作られることが挙げられる。そこで、高尿酸血症の食事療法としてカロリーやアルコールの制限に加えて、プリン体を多く含む食品の制限が行われる。しかし、プリン体は肉や魚に多く含まれることから、厳しいプリン体制限は栄養が偏ったり、食品の旨味成分が減少することから患者にとって苦痛が大きい。我々は、消化管内で乳酸菌がプリン体を分解することができれば、体内へのプリン体の吸収量を低減させ、血中尿酸値を低減できるのではないかと考えた。そこでプリン体を分解する乳酸菌を検索した。即ち、イノシンおよびグアノシンを各 1.25mM ずつ含む 0.1M リン酸緩衝液 (pH7.0) に

*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Enterococcus*、*Leuconostoc* および *Pediococcus* 属を含む 267 株の乳酸菌を接種し、嫌気的条件下 37°C にて培養後、培養上清中のイノシンおよびグアノシンを分析した。その結果、13 株の乳酸菌が、イノシンおよびグアノシンを完全に分解することを確認した。次に、食餌性高尿酸血症モデルラットを用いて血清尿酸値の上昇抑制作用について検討した。即ち、8 週齢 Wistar 系雄性ラットにウリカーゼ阻害剤 (2.5% オキソネート) およびプリン体源 (1.0% RNA) を混餌で 1 週間与えて作出した食餌性高尿酸血症モデルラットに  $1.0 \times 10^9$  CFU の乳酸菌培養菌体 (対照: 生食) を経口投与して血清尿酸値を測定した。RNA 負荷により対照群の血中尿酸値は経時に上昇し 5 日目に最高値となった。これに対して乳酸菌投与は抑制傾向を示し、*L. fermentum* 1 株は 5 日目において対照群に対して有意に血中尿酸値を低減させた。また、他の 2 株も低値傾向を示した。以上のことから、これら乳酸菌の摂取はプリン体の過剰摂取による血中尿酸値の上昇を抑制する可能性が考えられた。本研究により見出されたプロバイティクスは、ますます増加するであろう高尿酸血症という生活習慣病の予防・改善に有効な食品や医薬品への応用が期待される。

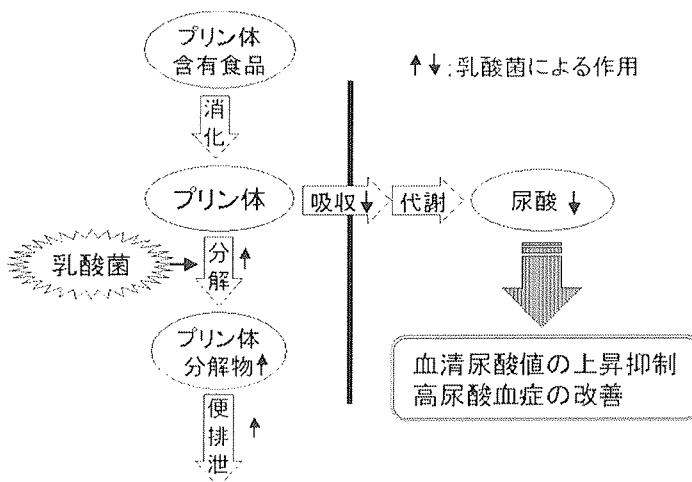


図3 乳酸菌による血清尿酸値抑制作用

\*\*\*\*\*  
【講師プロフィール】

### 清水 昌（しみず さかゆ）氏

京都大学大学院農学研究科応用生命科学専攻 教授

#### 略歴

1968年3月 京都大学農学部農芸化学科卒業  
 1973年3月 同上 博士後期課程修了  
 (農学博士)  
 1973年4月 京都大学農学部 文部技官  
 1975年7月 同上 助手  
 1989年10月 同上 助教授  
 1992年5月 同上 教授  
 1995年4月 京都大学大学院農学研究科教授  
 (改組による) 現在に至る

#### 研究分野・研究の抱負

応用微生物学、応用酵素学、微生物の新機能の探索と開発:

微生物は、それが置かれた環境の変化に対応して、様々な能力を発揮して生育することができる。このような微生物の能力(生命の営み)には、まだ私たちの知らないものが限りなくある。微生物の潜在能力を探索・開発し、社会に役立てたい。

#### 受賞

1985年 日本農芸化学会奨励賞:  
 「微生物酵素を用いる補酵素類の合成とその利用」

1990年 日本油脂工業会館優秀技術論文賞:

「微生物による高度不飽和脂肪酸の生産」

2001年 日本化学会技術賞:

「新規な酵素法によるパントラクトン光学分割法の開発」

2001年 米国油化学会バイオテクノロジー賞:  
 「油糧微生物の開発および産業への利用」

2002年 日本ビタミン学会賞:  
 「微生物によるビタミン類の生産に関する基盤的研究」

2003年 日本農芸化学会賞:

「有用物質生産のための微生物プロセスの開発に関する基盤的研究」

2003年 有馬啓記念バイオインダストリー協会賞:  
 「油糧微生物の探索・開発・育種と機能性脂質生産への利用に関する研究」

#### その他

2003年～ 21世紀COEプログラム「微生物機能の戦略的活用による生産基盤拠点」拠点リーダー

2003年～ METI/NEDOプロジェクト「微生物機能を活用した高度製造基盤技術開発」プロジェクトリーダー

2007年～ 日本農芸化学会副会長  
 バイオインダストリー協会副会長

## 【講演1】

# 乳酸菌・発酵乳とプロバイオティクス

岡山大学大学院自然科学研究科

教授 宮本 拓

演者らの研究室では、生理的機能を有し、かつ発酵乳製造に応用可能な乳酸菌を広く世界の伝統的発酵乳製品に求め、乳酸菌の分離とその菌株利用に関する研究を進めている。本報ではモンゴル原産の発酵乳製品から乳酸菌を分離し、生理的機能の検索や発酵乳への利用といった応用面での研究について紹介する。

### 1. プロバイオティクス乳酸菌の探索と多糖生産性変異株の抗変異原性

モンゴル原産発酵乳製品から分離した多数の乳酸菌からプロバイオティクス機能を有する *Lactobacillus plantarum* 301102 を探索し、本菌をスターとした発酵乳をブタに投与した結果、いずれのブタからも目的菌が回収された。ブタの腸内環境はヒトのそれよりも厳しく、胆汁酸による殺菌作用の強いことが知られている。今回選択した菌株はヒトに投与した場合も生菌のまま腸内に到達し、定着する可能性が強く示唆された。

一方、*Lb. plantarum* 301102 を変異剤で誘発処理し

て得られた菌体外多糖(EPS)生産性変異株は食品変異原の Trp-P-1 などに対して抗変異原作用を示し、その抗変異原性は生産される EPS の変異原吸着作用によるものと考えられた。

### 2. ラクダ乳酒の微生物フローラとその生理機能

ラクダ乳酒から分離した乳酸菌のアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害活性を調べたところ、*Lactobacillus helveticus* 130B4 は高い ACE 阻害活性( $IC_{50}$ 、250.85  $\mu$ g/ml)を示し、胆汁酸耐性と人工胃液耐性も強かった。*Lb. helveticus* 130B4 による発酵乳の ACE 阻害物質を HPLC 法によって精製し、得られた ACE 阻害活性画分に含まれるペプチドのアミノ酸配列を調べた結果、 $\kappa$ -カゼイン由来のノナペプチド( $\kappa$  CN107-115)と同定された。この ACE 阻害活性ペプチドはタンパク質分解酵素処理と熱処理に対して安定であった。

以上の他に、家畜飼料の添加剤として有用な抗真菌活性を有する *Lactobacillus delbrueckii* subsp. *lactis* の分離について述べる。

### 【講師プロフィール】

宮本 拓 (みやもと たく) 氏

岡山大学大学院自然科学研究科 教授

#### 学歴

昭和 47 年 3 月 岡山大学農学部 卒業  
昭和 49 年 3 月 岡山大学大学院農学研究科修士課程修了  
昭和 63 年 2 月 東北大学農学博士 学位取得

#### 職歴

昭和 49 年 4 月 1 日 岡山大学農学部 教務員  
昭和 50 年 4 月 1 日 同上 助手  
平成 3 年 1 月 1 日 同上 助教授  
平成 10 年 4 月 1 日 同上 教授  
平成 17 年 4 月 1 日 岡山大学大学院自然科学研究科教授(現在に至る)

#### 賞 獲

平成 2 年 10 月 日本畜産学会関西支部賞受賞  
(乳業用乳酸菌の分離と機能の開発に関する研究)  
平成 3 年 8 月 日本酪農科学会賞受賞  
(新規な乳酸菌の利用に関する研究)

#### 専門分野

(専門分野)

畜産食品機能学: Animal Food Function、  
酪農微生物学: Dairy Microbiology  
(取り組んでいる研究)  
世界の伝統的発酵乳における微生物フローラと機能の応用に関する研究

## 【講演2】

# 乳酸菌の生理活性物質、バクテリオシンの探索・特性と多分野への応用

九州大学農学研究院生物機能科学部門応用微生物学講座  
教授 園元謙二

微生物の多様な機能やその新たな有効利用の探求は、乳酸菌においても例外ではない。乳酸菌は多くの食品製造分野で伝統的に使用されてきたが、発酵工学、遺伝子工学の急激な進歩によりその潜在能力が明らかとなり、またその豊富な微生物・遺伝子資源によって乳酸菌ライフサイエンスや乳酸菌バイオテクノロジーの研究が急速な勢いで進展している。このような見地から、乳酸菌やその生産物の「食」「環境」「健康」など様々な分野での利用をめざし、乳酸菌の旧来の利用の枠組みを超えた、バルクおよびファインケミカル製造をも含む新産業基盤の確立が期待されている。その代表的な例が、乳酸菌のプロバイオティクスへの利用であろう。

乳酸菌が生産する生理活性物質であるバクテリオシンは、熱安定性に優れ、無味無臭で食品のフレーバーに影響を与えない。また、ヒトの消化酵素により分解され、乳酸菌が古くから食品とともに日常的に摂取されてきたことから、その安全性は非常に高い。安全性が高く、より効果のある新しい抗菌性物質の探索が世界的な趨勢であり、食品の国際競争力のパロメーターともなる。このように優れた特性をもつ乳酸菌バクテリオシンは、従来の抗菌剤に代わる夢の抗菌物質として現代社会の要請に応えるべくバイオプリザベーションへの利用

が期待されている。さらに、その用途は食品分野にとどまらず感染防御などの医療分野や畜水産分野などにも及んでいる。対象に応じた効果的なバクテリオシンの探索・利用開発などについて以下の項目に従って紹介したい。

1. 乳酸菌バクテリオシンとは
2. バクテリオシンの探索・特性
3. バクテリオシンの食品・医療・畜水産等分野への利用

参考文献(講演者の最新総説など)

- 1) 抗菌性ペプチドであるバクテリオシンとその耐性メカニズム、*New Food Industry*、48(3)、37–46 (2006)
- 2) 乳酸菌バクテリオシンとバイオプリザベーション、*食品と開発*、41(3)、73–75 (2006)
- 3) 乳酸菌バクテリオシンとその応用研究、*防菌防黴*、34(5)、277–283 (2006)
- 4) 夢のスーパーバクテリオシン、ラクチシン Q、*食品工業*、50(2)、20–25、2007 (2006)

\*\*\*\*\*

## [講師プロフィール]

園元 謙二（そのもと けんじ）氏

九州大学農学研究院生物機能科学部門応用微生物学講座 教授

## 略歴

昭和57年3月 京都大学大学院工学研究科  
工業化学専攻博士課程修了  
昭和57年4月 京都大学工学部工業化学教室  
助手

昭和 58 年 1 月 工学博士(京都大学)  
平成 2 年 4 月 九州工業大学情報工学部  
生物化学システム工学科 助教授  
平成 5 年 4 月 九州大学農学部食糧化学工学科  
助教授  
平成 13 年 4 月 九州大学大学院農学研究院 教授  
平成 17 年 4 月 九州大学バイオアーキテクチャー  
センター 教授(複担)  
現在に至る。

#### 専門

応用微生物学、酵素工学

#### 現在の研究:(微生物工学研究室)

1. 微生物の培養工学と代謝工学に関する研究
  - ・熱帯産バイオマスを利用した高速高効率 L-乳酸発酵法の開発
  - ・情報工学的手法を用いたアセトン・ブタノール発酵の効率化
2. 地球環境保全のための微生物利用技術の開発
  - ・アセトン・ブタノール発酵を用いたバイオディーゼルの開発
  - ・未利用バイオマス資源からの乳酸菌の分離とその発酵生産の効率化
3. 微生物生態系に関する研究
  - ・乳幼児におけるアレルギー早期診断法の確立－腸内細菌叢データの利用
  - ・糠床の微生物叢解析
  - ・難培養性土壤細菌の生産する新規有用物質の探索

4. 微生物の生産する生理活性物質の構造と機能に関する研究
  - ・新奇ペプチド性抗菌物質「バクテリオシン」生産菌の探索および食品保存・感染症予防への応用
  - ・球菌のペプチドフェロモンGBAPをモデルとした新奇抗感染症剤の開発
5. 微生物の機能改善を目指した生化学・遺伝子工学
  - ・ペプチド性抗菌物質 nukacin ISK-1 の生化学・遺伝子工学
  - ・醤油乳酸菌の分子シャペロンの機能解析およびタンパク質大量発現系への応用
  - ・プロバイオティクス乳酸菌のポストゲノム研究－高次機能改善を目的として

#### 学会活動(主要所属学会、役職など)

日本農芸化学会(編集委員、英文誌常任論文審査員、西日本支部評議員)、日本生物工学会(常任理事)、日本乳酸菌学会(副会長)、日本食品科学工学会(西日本支部評議員)、日本化学会、日本生化学会、日本食品免疫学会、バイオインダストリー協会(新資源生物変換研究会幹事)、酵素工学研究会(委員)、米国微生物学会、米国食品工学会

#### 抱負

- ・ 研究の出発は工学部の化学、次第に生物領域に展開、しかし視点は化学屋
- ・ その視点と切り口で、乳酸菌の潜在能力を活かした科学と工学の進展に寄与したい、日本から世界に向けての乳酸菌研究の発信に貢献したい！！

### 【講演3】

## 口と胃ではたらくプロバイオティクス

(株)わかもと製薬・研究開発本部相模研究所  
副所長 平田晴久

腸内フローラの有用菌であるビフィズス菌、乳酸菌を用いた、さまざまなプロバイオティクスが開発され、整腸作用を通して健康維持に役立っている。われわれは腸管外の病気に対するプロバイオティクスの応用を試みてきたので、紹介したい。

### 歯周病

歯周病は歯周ポケットに感染する嫌気性菌 *Porphyromonas gingivalis* 等の歯周病原菌によって引き起こされる。成人の約 80%が歯周病に罹患している。プラークコントロールによる予防・治療が重要である。ヒト由来の乳酸桿菌 *Lactobacillus salivarius* WB21 が歯周病原菌に対して抗菌作用を示すことを見出した。本菌を配合した錠菓を 8 週間摂取するランダム化比較試験(66 名)を行った結果、喫煙者のプラーク指数および歯周ポケット深さの改善に有意差がみられた。またプラーク中の歯周病原菌存在比率が摂取前と比較して有意に低下した。*L. salivarius* WB21 を用いたプロバイオティクスは歯周組織の健康増進に有益であると考えられた。

られた。

### 胃の病気

胃炎、胃・十二指腸潰瘍は胃粘膜に感染する微妙気性菌 *Helicobacter pylori* によって引き起こされる。*H. pylori* は胃癌の危険因子ともなる。胃・十二指腸潰瘍の治療のため、抗生物質による除菌療法が行われている。しかし、日本人の半数が *H. pylori* に感染していると推定されており、抗生物質以外の *H. pylori* 抑制手段の開発が期待されている。*L. salivarius* WB1004 が *H. pylori* 感染マウスの *H. pylori* を除菌できることを見出した。*L. salivarius* WB1004 添加ヨーグルトを 6 週間摂取するボランティア試験(7 名)を行った結果、*H. pylori* 菌数の低下、胃粘膜炎症の改善が示唆された。この結果を基に、より優れた *H. pylori* 抑制作作用を示す乳酸菌として *L. gasseri* OLL2716 が選抜された。同菌株添加ヨーグルトが胃の健康増進に有益な作用を示すデータが蓄積されている。

### 【講師プロフィール】

平田 晴久 (ひらたはるひさ) 氏

(株)わかもと製薬・研究開発本部相模研究所・  
副所長

### 略歴

1979.3 京都大学農学部農芸化学科卒業  
1979.4 わかもと製薬株式会社入社  
1979.5～1988.5 大阪大学工学博士(醸酵工学専攻)  
1979.6～2005.4 わかもと製薬 研究開発本部  
相模研究所 副所長

【講演4】

## 乳由来ペプチドの血圧降下作用

カルピス株式会社 健康・機能性食品開発研究所  
マネージャー中村康則

機能性食品の作用機構から、プロバイオティックス、プレバイオティックスという言葉がよく使われるようになってきた。最近、新たにバイオジュニックスという概念が定義され、これには、腸内フローラを介することなく、直接、免疫附活、血圧降下作用、抗腫瘍作用などの生体調節などに働く生理活性ペプチド、植物ラボノイドなどの食品成分が該当する。

乳酸菌を使った発酵乳には、いくつかの保健効果が報告されており、これは、乳成分に由来する栄養素の働きに加えて、乳酸菌自体の効果、発酵によって創出される成分による効果が考えられる。つまり、発酵乳には、プロバイオティックス、プレバイオティックス、バイオジュニックスの作用が期待される。乳酸菌による発酵によって、乳中の成分に変化が見られるが、量的に大きく変動する成分のひとつとして、乳蛋白質の分解によるペプチド、アミノ酸の増加があげられる。

食品蛋白に由来する機能性ペプチドが多く知られているが、中でも乳蛋白を原料とした報告は多く、機能性

ペプチドの潜在性が高い素材である。主に、乳蛋白の酵素分解物より見出されており、生理機能の異なる、いくつものペプチドが報告されている。Brantl らは、ウシ $\beta$ -カゼインの酵素分解物から2つのフラグメントをオピオイドペプチドとして報告した。Maruyama らは、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害ペプチドをウシ $\alpha$ S1カゼインの酵素分解物から見出した。ACE 阻害ペプチドは、その後多くの研究者により配列が報告され(表1)、また、食品への応用まで含めて研究が進んでいる。この他にも、乳蛋白に潜在する機能性ペプチドとして、オピオイドアンタゴニスト、免疫活性化ペプチド、抗凝血ペプチド、腸管内でのミネラルの吸収促進ペプチドなどが報告されている。

これらの研究結果は、発酵乳の保健効果の一端を、機能性ペプチドが担っている可能性を推察させる。

我々は、発酵乳のもつ血圧降下作用に着目し研究をすすめ、乳酸菌が産生する生理活性ペプチドに効果を見出した。以下に、一連の研究結果を紹介したい。

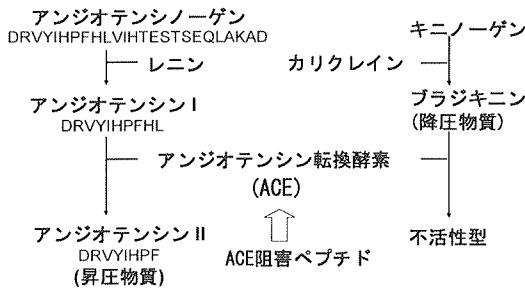
表1 乳タンパク質由来のACE阻害ペプチド

配列	原料	処理	報告者
FVAPFPEVFGK	$\alpha$ s1-casein	Trypsin	Maruyama et al. (1982)
FFVAP	$\alpha$ s1-casein	Trypsin & peptidase	Maruyama et al. (1985)
AVPYPQR	$\beta$ -casein	Trypsin	
TTMPLW	$\alpha$ s1-casein	Trypsin	Maruyama et al. (1987)
PLW	$\alpha$ s1-casein	Trypsin & peptidase	
VAP	$\alpha$ s1-casein	Synthesis	
FVAP	$\alpha$ s1-casein	Synthesis	
YIPIQYVLSR	$\kappa$ -casein	Trypsin	Yoshikawa et al. (1992)
ALKAWSVAR	Serum albumin	Trypsin	Yoshikawa et al. (1992)
YGLF	$\alpha$ -lactalbumin	Synthesis	Mullally et al. (1996)
YLLF	$\beta$ -lactoglobulin	Synthesis	
ALPMHIR	$\beta$ -lactoglobulin	Trypsin	Mullally et al. (1997)
AYFYPE	$\alpha$ s1-casein	Proteinase	Yamamoto et al. (1994)
SKVLVPVQ	$\beta$ -casein	Proteinase	
KVLPVPQ	$\beta$ -casein	Proteinase	Maeno et al. (1996)
YKVPQL	$\alpha$ s1-casein	Proteinase	
VPP	$\beta$ -casein	Fermentation	Nakamura et al. (1995)
IPP	$\beta$ & $\kappa$ -casein	Fermentation	

## 発酵乳と高血圧抑制作用

発酵乳と保健効果との観点から、発酵乳と寿命の関係に着目し、マウスに「カルピス酸乳(以下、酸乳)」を殺菌し終生投与した試験では、酸乳を摂取した群が対照群に比べ、寿命が約8%延長する結果を得た。剖検による死因の解析から、酸乳群では、腎障害、腫瘍および感染症の発生が遅れることが判明した。腸内菌叢の解析より、加齢とともに減少する *Bifidobacteria* 数は一定に維持した。これは、発酵乳の持つ複数の機能性が複合的に生体に働きかけ、健康に寄与した結果と考えられた。この実験において、循環器系への関与が推察されたことから、自然発症高血圧ラット(SHR)に酸乳を投与したところ、血圧降下を認めた。

図1. レニン・アンジオテンシン系  
とキニン・カリクレイン系



### (1) 乳由来のACE阻害ペプチド

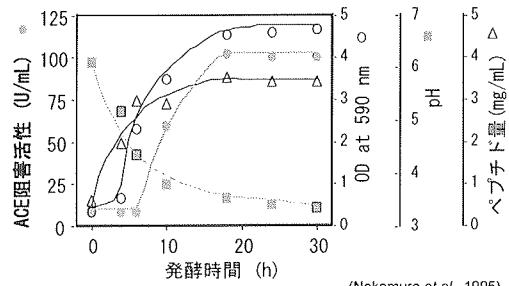
血圧調節機構のひとつとしてレニン・アンジオテンシン系とキニン・カリクレイン系が知られる(図1)。ACEは、アンジオテンシンIのC末端アミノ酸2残基を切断し、オクタペプチド、アンジオテンシンIIの産生に関与する。アンジオテンシンIIは、非常に強力な昇圧物質であり、主に血管平滑筋収縮作用、および副腎からナトリウム貯留ホルモンであるアルドステロン分泌を促し、腎でのNa<sup>+</sup>、水の再吸収促進により、血圧上昇を引き起こす。一方、ACEは降圧系であるカリクレイン・キニン系において、降圧物質ブラジキニンを破壊する作用を持つ。このように、ACEは昇圧物質生成のみならず、降圧物質破壊ということで昇圧への関与が大きい酵素である。従って、ACE阻害ペプチドは、高血圧改善や予防といった生理機能が期待されるペプチド群である。

酸乳の有効物質を検索したところ、発酵中にACE阻害活性が出現することを認めた(図2)。酸乳中のACE阻害物質を各種HPLCを用いて精製した結果、2種の活性物質を単離した。アミノ酸組成、配列およびNMR分析より、これらは、いずれもトリペプチドであり、Val-Pro-Pro(VPP)およびIle-Pro-Pro(IPP)と同定された。

酸乳スター中の乳酸菌 *Lactobacillus helveticus* は、他の乳酸菌に比べ、蛋白分解活性が高く、発酵中

に乳蛋白を分解して多くのペプチドを产生する。VPP、IPPのアミノ酸配列は、βカゼインおよびγカゼイン中に存在することから、乳酸菌のプロテアーゼ系の働きでカゼインが分解され、発酵中に生成すると考えられる。

図2. 発酵中のACE阻害活性の変化

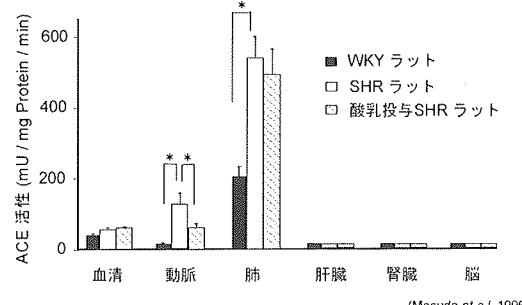


(Nakamura et al., 1995)

### (2) ACE阻害ペプチドの生体内での挙動

ACEは、肺をはじめ動脈、腎臓などの内皮細胞にも存在することが知られている。そこで、VPP、IPPがどここの組織に到達し、ACEを阻害し効果を発揮しているのか SHRラットを用いて調べたところ、大動脈ACE活性を有意に低下させていることがわかり(図3)、同部位からVPP、IPPが検出された。一般に、プロリンを含むペプチドは酵素に分解されにくいことが知られている。VPP、IPPペプチドは、その配列を見ると、プロテアーゼへの耐性が高いペプチドである。Caco-2細胞を使った小腸吸収モデル実験系において、VPPの一部がインタクトな形で透過することが報告されている。これらのことから、摂取されたVPP、IPPの一部が体内に吸収され、亢進している動脈ACEを阻害し、血圧降下作用を発揮していると考えられた。

図3. 酸乳を投与したSHRラットの各組織におけるACE活性



(Masuda et al., 1996)

### (3) ひとにおける効果

VPP、IPPを含むドリンクヨーグルトを用いて、正常高値血圧者106名を対象にヒト飲用試験を実施した。試

験は、プラセボを対照とした二重盲検法にて実施された。試験群は、ドリンクヨーグルトを、毎日朝晩 1 本づつ、12 週間飲用した。対照群は、同様にプラセボ飲料を飲用した。両群の血圧値は、4 ( $p<0.05$ )、6、10 および 12 週 ( $p<0.01$ ) に有意な差を認めた(図4)。試験群では、開始時  $134 \pm 6$  mm Hg であった SBP が、摂取 2 週間後に  $131 \pm 7$  mm Hg に、そして、12 週間後に  $128 \pm 6$  mm Hg に低下した。一方、副作用的な症状は見られなかった。

さらに、降圧薬を服用する高血圧患者を対象とした試験、降圧薬を服用しない軽症および中等症高血圧者を対象にした飲用試験などを実施し、いずれも VPP/IPP 含有食品を 2~8 週間摂取すると対照群に比べ有意に収縮期血圧あるいは拡張期血圧が降下する結果を得ている。

#### おわりに

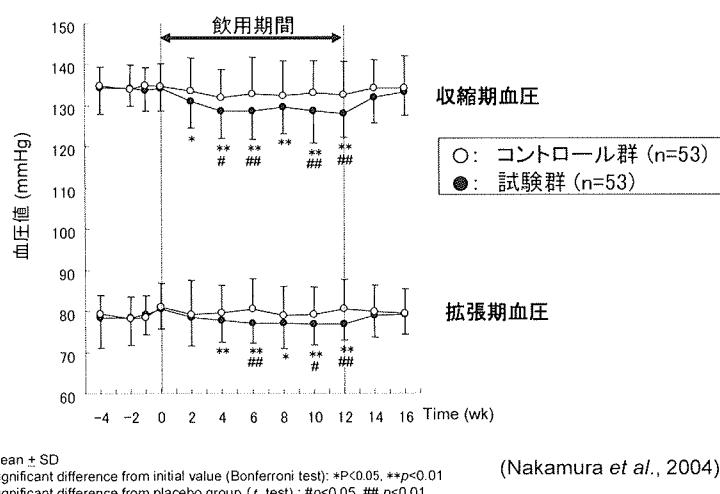
これまでの検討によって、乳酸菌 *L.helveticus* は、ACE 阻害ペプチドを産生し、消化管内での分解を免れた一部ペプチドが、生体内に取り込まれ血圧を降下さ

せる知見を得た。この乳酸菌で調整した発酵乳は、ヒトにおいて効果を発揮することを確認できることから、健康維持のために利用することは有用であると考えられる。

#### 参考文献

- 1) Nakamura, Y., Yamamoto, N., Sakai, K. and Takano, T. (1995) Antihypertensive effect of sour milk and peptides isolated from it that are inhibitors to angiotensin I-converting enzyme. *Journal of Dairy Science*, 78, 1253-1257.
- 2) Masuda, O., Nakamura, Y. and Takano, T. (1996) Antihypertensive peptides are present in aorta after oral administration of sour milk containing these peptides to spontaneously hypertensive rats. *Journal of Nutrition*, 126, 3063-3068.
- 3) 中村康則、梶本修身、金子京子、相原浩太郎、水谷潤、池田なぎさ (2004) 「ラクトトリペプチド(VPP/IPP)」を含有する液状ヨーグルトの長期摂取が正常高値血圧に及ぼす影響. 健康・栄養食品研究. 7(1), 123-137.

図4. 正常高値血圧者を対象とした飲用試験



(Nakamura et al., 2004)

\*\*\*\*\*

#### 【講師プロフィール】

中村 康則 (なかむら やすのり) 氏

カルピス株式会社 健康・機能性食品開発研究所  
マネージャー

#### 略歴

- 1986年 3月 北海道大学薬学部卒業
- 1986年 4月 カルピス商品工業株式会社入社 研究開発センター配属
- 1999年 10月 日本清涼飲料研究会より 奨励賞の受賞
- 2003年 3月 農学博士授与(東京大学)
- 2004年 5月 (財)日本ビフィズス菌センターより 研究奨励賞の受賞

## おかやまバイオアクティブ研究会 第29回シンポジウム

日 時：平成19年10月19日(金) 13:10から

場 所：岡山理科大学（岡山市理大町1-1）

### 「機能性食品の商品化に向けて —地域社会への橋渡し—」

主催者挨拶 13:10-13:20

おかやまバイオアクティブ研究会 会長 岡山県立大学保健福祉学部 教授 辻 英明 氏

【講演1】 13:20-14:05

#### 「生理活性物質の薬効評価と商品化の可能性」

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(薬) 教授 亀井 千晃 氏

【講演2】 14:05-14:50

#### 「機能性食品の開発 —バイオベンチャーを活用して—」

岡山理科大学理学部臨床生命科学科 教授 浜田 博喜 氏

休憩 14:50-15:00

【講演3】 15:00-15:30

#### 「岡山県産二段発酵茶「玄徳茶」の機能性解析と加工食品への応用」

岡山県立大学保健福祉学部栄養学科 准教授 赤木 玲子 氏

【講演4】 15:30-16:00

#### 「大豆食品「テンペ」の機能性評価:ヒト試験および動物試験より」

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科(医) 准教授 松浦 栄次 氏

【講演5】 16:00-16:30

#### 「多機能性食品素材「糖転移ヘスペリジン」の開発とその応用」

株式会社 林原生物化学研究所開発センター アシスタントディレクター  
三轍 仁志 氏

【講演6】 16:30-17:00

#### 「蒜山で栽培されるヤマブドウ果実の成分特性と濃厚ワインビネガーの製造」

岡山大学大学院自然科学研究科(農) 教授 岡本 五郎 氏

閉会 17:05-17:10

懇親会 17:20-18:30 (第11号館8階ラウンジ)

事務局：(財) 岡山県産業振興財団

第29回シンポジウム実行委員長 益岡 典芳(岡山理科大学理学部臨床生命科学科 教授)

## 【講演1】

# 生理活性物質の薬効評価と商品化の可能性

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 薬効解析学  
教授 亀井千晃

## はじめに

現在、当研究室では、以下の5つのテーマで研究を行っている。①抗痴呆薬の開発を目指して学習・記憶に関する行動ならびに電気生理学的研究、②睡眠導入薬の開発を目指して睡眠障害モデルの作製と各種睡眠導入薬の効果、③新規抗てんかん薬の開発を目指しててんかんの病態解明と抗てんかん薬の作用機序、④花粉症治療薬の開発を目指して新規花粉症モデルの作製とその応用に関する研究、⑤アトピー性皮膚炎治療薬の開発を目指して新規動物モデルの作製。本シンポジウムでは、黒大豆種皮エキス-10、イチョウ葉エキスおよびピオーネ（抗痴呆薬）、ねむりの森および美夢（睡眠導入薬）、春のミント習慣、L-55 ヨーグルトおよびウスピラタケ（花粉症治療薬）、羅漢果およびプロポリス（アトピー性皮膚炎治療薬）について報告する。

## 黒大豆種皮エキス-10(岡山県との共同研究)

黒豆は種皮が黒色の大豆であり、種皮中にはシアニジン-3-ゲルコシドなどのアントシアニンおよびプロアントシアニジンが含有されている。アントシアニンは抗酸化作用を有するとされ、また、プロアントシアニジンはアンジオテンシン変換酵素阻害作用を示すことが報告されている。一方、高血圧が発症すると、学習機能が低下することも見出されている。そこで、黒大豆種皮エキス 5%添加飼料を摂取させたラットの学習獲得能を8方向放射状迷路を用いて検討した。その結果、黒大豆種皮エキス-10 含有飼料を摂取させた群は対照群に比べ、有意に高い学習獲得能を示した。

## イチョウ葉エキス、EGb761(シュワーベグリーン社との共同研究)

EGb761はイチョウ葉を乾燥させてからアルコールにつけて成分を純化した製品で、フラボノイド、ギンコライドおよびビロバライドを含有する。ドイツではデポンインという名称で医薬品として応用されているが、動物実験での効果を証明した成績は少ないので、今回8

方向放射状迷路を用いて、学習・記憶に対する効果を検討した。その結果、イチョウ葉エキスは、抗コリン薬および抗ヒスタミン薬により誘発された健忘に対し、有意な改善効果を示した。

## ピオーネ(岡山県との共同研究)

ブドウの各種抽出物は学習・記憶促進効果を有することが報告されている。そこで、岡山県の名産であるピオーネにも同様な効果があるのではないかと考え、学習獲得能に対する効果を検討した。その結果、ピオーネ乾燥物ならびにピオーネジュース乾燥物は学習獲得能の促進作用ならびに抗コリン薬誘発健忘に対して改善効果を示した。今後、有効成分の同定を行うことが必要であると考えている。

## サンタロール(小林製薬との共同研究)

サンタロールは気分の薬として胸のつかえをとり、爽快感を与える効果があるとされている。サンタロールをラットに吸入させることにより、ラットの総睡眠時間の有意な延長ならびに総覚醒時間の有意な短縮が認められた。小林製薬はヒトでも同様な効果を示すことを見出し、2007年「ねむりの森」という入浴剤の開発に成功した。

## バレリアン(森下仁丹との共同研究)

バレリアンはオミナエシ科カノソウの多年生植物で、当研究室では、バレリアンに睡眠導入作用があることを見出しているが、今回は、森下仁丹との共同研究でバレリアン、オディオラエキスおよびテアニンの混合物の効果を検討した。その結果、バレリアンとほぼ同等の睡眠導入効果が得られた。この混合物は「美夢」という名称で2007年に発売された。

## ペパーミントエキス(小川香料、日本コカコーラとの共同研究)

ペパーミントはシソ科のハッカ属に分類され、ペパ

一ミントオイル(精油)を得る目的で栽培されている。精油には抗炎症作用や抗酸化作用があることが報告されているが、水蒸気蒸留により精油成分を取り除いた蒸留残渣の有効利用を目指し、抗アレルギー作用の有無を検討した。その結果、ペパーミントエキスは、ラットの実験的アレルギーモデルで観察されるくしゃみや鼻搔き行動を抑制した。また、その作用機序を検討した結果、肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制することが判明した。総合医科学研究所でヒトでの効果を検討した結果、ペパーミントエキスは、鼻粘膜の腫脹を改善する作用を有することが見出された。2004年、日本コカコーラから「春のミント習慣」という名称で発売された。

#### L-55 ヨーグルト(オハヨー乳業との共同研究)

L-55 乳酸菌は、健康なヒトの赤ちゃんの腸に由来する株菌をオハヨー乳業が独自で培養した菌である。乳酸菌飲料には抗アレルギー作用を示すという報告がなされているので、L-55 乳酸菌の抗アレルギー作用をマウスの実験的アレルギーモデルを用いて検討した。その結果、L-55 乳酸菌は、2週間の連投により、くしゃみおよび鼻搔き行動を抑制した。また、その作用機序として卵白アルブミン特異的 IgE 抗体価を有意に減少することが判明した。

#### ウスヒラタケ(岡山県との共同研究)

岡山県が品種登録したウスヒラタケ「うすひら岡山2号」を用いて、マウスの花粉症症状すなわちくしゃみ回数および鼻搔き行動に対するウスヒラタケの効果を検討した。ウスヒラタケは凍結乾燥した後、粉末化し、サンプルとした。その結果、ウスヒラタケは、2週間の連投によりくしゃみ及び鼻搔き行動を有意に抑制した。また、血清総 IgE 量に対しては効果を示さなかつたが、コンパウンド 48/80 により誘発される肥満細胞からのヒスタミン遊離を有意に抑制した。

#### 羅漢果(サラヤ株式会社との共同研究)

羅漢果はウリ科に属する多年生宿根植物であり、中国華南地方の山岳地帯で栽培されている。モグロシドと呼ばれるトリテルペン配糖体を含有し、去痰薬、鎮咳薬として民間で用いられている。コンパウンド 48/80 という化合物は肥満細胞からヒスタミンを放出させる物質であり、従って、アレルギー症状のモデル作製に繁用されている。このコンパウンド 48/80 を背部に投

与することにより生ずる引っ搔き行動に対して、羅漢果は、エキス、配糖体とも 2~3 週間の連投で有意な抑制作用を示した。また、コンパウンド 48/80 で誘発される肥満細胞からのヒスタミン遊離も抑制した。

#### プロポリス(山田養蜂場との共同研究)

プロポリスとはミツバチがホップラやユーカリなどの樹液や芽を集めて巣に持ち帰り、自ら分泌する唾液や蜂ろうが混ざってできる粘着性の物質である。プロポリスエキスは抗菌作用、抗ウイルス作用、抗炎症作用など数多くの生理活性を有することが報告されている。プロポリスは経口投与ならびに局所適用により、コンパウンド 48/80 により誘発される背部引っ搔き行動ならびに血管透過性亢進作用を抑制した。また、ラットの腹腔肥満細胞からのヒスタミン遊離を抑制した。従って、アトピー性皮膚炎などの痒みに有効であると考えられる。

#### おわりに

岡山県をはじめ多くの企業との共同研究の結果、「ねむりの森」、「美夢」および「春のミント習慣」は商品化に成功した。「イチョウ葉エキス」、「L-55 ヨーグルト」、「羅漢果」および「プロポリス」はすでに発売されていた商品であるが、薬理作用を検討した結果、新しい機能が見出された。「黒大豆エキス-10」、「ピオーネ」および「ウスヒラタケ」に関しては作用機序の解明ならびに商品化への努力が必要である。

#### 参考文献

- 1) Kazuaki Shinomiya, Shin Tokunaga, Yuki Shigemoto and Chiaki Kamei: Effect of seed coat extract from black soybeans on radial maze performance in rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 32, 757-760 (2005)
- 2) 亀井千晃, 四宮一昭, 重本有紀:ラットの学習・記憶機能に及ぼす黒豆「種皮抽出物」の影響. *New Food Industry*, 49, 30-33 (2004)
- 3) 亀井千晃:代替医療としての黒豆抽出物の機能性. *New Food Industry*, 48, 33-42 (2006)
- 4) 山元誉子, 安達 豊, 藤井陽子, 亀井千晃:各種薬物誘発健忘に対するイチョウ葉エキスの効果. *日本神經精神薬理誌*, 25, 85-90 (2005)
- 5) Yamamoto Y, Adachi Y, Fujii Y and Kamei C: Ginkgo biloba extract improves spatial memory in rats mainly

- but not exclusively via a histaminergic mechanism.  
Brain Res., 1129, 161–165 (2007)
- 6) 大森麻江, 四宮一昭, 宇津慶明, 徳永 紳, 長谷川 靖之, 亀井千晃:ラットの睡眠覚醒サイクルに対するサンタロールの影響. 日本神経精神薬理誌, 27,167–171 (2007)
  - 7) Tokunaga S, Takeda Y, Niimoto T, Nishida N, Kubo T, Ohno T, Matsuura Y, Kawahara Y, Shinomiya K and Kamei C: Effect of valerian extract preparation (BIM) on the sleep-wake cycle in rats. Biol. Pharm. Bull., 30, 363–366 (2007)
  - 8) Shinomiya K, Fujimura K, Kim K and Kamei C: Effects of valerian extract on the sleep-wake cycle in sleep-disturbed rats. Acta Med. Okayama, 59, 89–92 (2005)
  - 9) 亀井千晃, 井上俊夫, 杉本幸雄, 増田秀樹:実験的アレルギー性鼻炎に対するペパーミント抽出物の効果. Aroma Research, 1, 61–66 (2000)
  - 10) Inoue T, Sugimoto Y, Masuda H and Kamei C: Effects of peppermint (*Mentha piperita* L.) extracts on experimental allergic rhinitis in rats. Biol. Pharm. Bull., 24, 92–95 (2001)
  - 11) Inoue T, Sugimoto Y, Masuda H and Kamei C: Antiallergic effect of fkavonoid glycosides obtained from *Mentha piperita* L. Biol. Pharm. Bull., 25, 256–259 (2002)
  - 12) 亀井千晃, 井上俊夫, 増田秀樹:ペパーミント抽出物によるアレルギー性鼻炎の緩和. バイオインダストリー 22, 20–28 (2005)
  - 13) Hossen MA, Shinmei Y, Jiang S, Takubo M, Tsumuro T, Murata Y, Sugiura M and Kamei C: Effects of Lo Han Kuo (*Siraitia grosvenori* Swingle) on nasal rubbing and scratching behavior in ICR mice. Biol. Pharm. Bull., 28, 238–241 (2005)
  - 14) 亀井千晃, 神名祥史, 姜 水湜, 杉浦正毅:羅漢果の甘味が含有する抗アレルギー作用. Food Style 21, 8, 91–97 (2004)
  - 15) 亀井千晃, 杉浦正毅:中国果実“羅漢果”が有する新しい薬理作用. FFI Journal, 210, 244–254 (2005)
  - 16) Yatsuzuka R, Nakano Y, Jiang S, Ueda Y, Kishi Y, Suzuki Y, Yokota E, Rahman A, Ono R, Kohno I and Kamei C: Effect of Usuhiratake (*Pleurotus pulmonaris*) on sneezing and nasal rubbing in BALB/c mice. Biol. Pharm. Bull., 30, 1557–1560 (2007)

---

### [講師プロフィール]

亀井 千晃 (かめい ちあき) 氏

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 教授

### 学歴

昭和 43 年 3 月 大阪薬科大学卒業  
昭和 43 年 4 月 大阪薬科大学薬理学教室  
研究生  
昭和 46 年 3 月 九州大学大学院薬学研究科  
修士課程修了  
昭和 51 年 11 月 薬学博士(九州大学)  
昭和 61 年 9 月 Mayo Clinic に留学

### 職歴

昭和 46 年 4 月 大日本製薬総合研究所  
昭和 53 年 7 月 岡山大学薬学部助教授  
平成 6 年 4 月 岡山大学薬学部教授  
平成 16 年 4 月 岡山大学薬学部副学部長  
平成 17 年 4 月 岡山大学大学院教授

**研究分野 :** 中枢神経系作用薬の薬理  
アレルギー疾患治療薬の薬理

**その他 :** 日本薬理学会理事  
日本神経精神薬理学会理事  
日本眼薬理学会理事  
日本薬学会中四国支部長

## 【講演2】

# ウコン成分クルクミンの水溶化と機能性解明

岡山理科大学 理学部 臨床生命科学科  
教授 浜田博喜

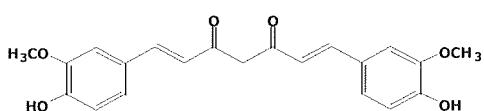
## 1. はじめに

ショウガ科植物ウコン *Curcuma longa* は、インド原産で、インドネシア、中国、日本では沖縄など熱帯の地域で栽培されており、インドでは、食品、生薬として豊富に取り入れられている。クルクミン(1)はウコンの根茎に含まれる黄色色素成分で、肝機能の向上、抗腫瘍作用、抗炎症作用、抗酸化作用、抗癌作用などの生理機能を有している<sup>1)</sup>。また、アルツハイマー痴呆を予防するという報告例もある<sup>2),3)</sup>。

特に、今日、医薬分野でクルクミン(1)の機能性解明が研究されて、世界の研究者達で多様の報告がなされている<sup>4)-6)</sup>。まさに、クルクミン(1)はこれから食の素材の重要な素材であり、それに関与する新規の商品がこれからも沢山うみ出されると確信している。

クルクミン(1)は水に対する溶解性が低いので(脂溶性化合物)、使用範囲が制限されている。それ故にクルクミン(1)の水溶化の研究が切望され、水溶化クルクミンの合成が注目研究になっている。現在、商品化されている、『ウコンの力』はサイクロデキストリンでクルクミンを包接化してクルクミン(1)を水溶化クルクミンに変接している。

当研究室ではクルクミン(1)の水溶化を向上する目的で、クルクミン(1)を化学修飾した水溶化クルクミンの合成とサイクロデキストリン等を活用したクルクミン包接体の合成研究を行っている。今回は、本報で、水溶化クルクミンの合成の方法や機能性について報告する。



クルクミン(1)

## 2. 実験方法

高純度クルクミンの調製: 沖縄産ウコンの粉(100g: 沖縄長生薬草本社から供与)をカラムクロマトグラフィー( $\text{CH}_3\text{Cl} : \text{MeOH} = 9:1, v/v$ )の処理を行い、純度 99%(by HPLC)のクルクミン(1)を 100mg 得た。この得られたクルクミン(1)を用いて以下の実験を行った。図1に  $^{13}\text{CNMR}$  を示す。

### 1) クルクミンモノ配糖体(2)の化学合成による調製

#### (a) TAGB ( Tetra-O-acetyl- $\alpha$ -D-Glucose Bromide)の合成

PAG20g を3つロフラスコに入れ、そこに 25%臭化水素酢酸溶液を 100g 加え、遮光下、室温で 24 時間攪拌。その後、反応物を酢酸エチル 100ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100ml で冷やしながら、さらに発熱が治まるまで攪拌。この溶液を酢酸エチル 100ml と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100ml で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で、3 回洗浄を行い、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮、白色固体(TAGB)を得た(収率 90%)。

#### (b) クルクミンアセチル配糖体の合成

3つロフラスコに TAGB1233mg、クルクミン 368mg 触媒としてセライト担持炭酸銀 411mg を加え窒素置換し、Acetone(Dry)20ml 加え、遮光しながら 24 時間攪拌。その後反応物を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮。黄色の油状物質を得た。

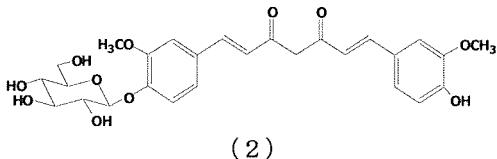
#### (c) クルクミンアセチル配糖体の脱アセチル反応

アセチル配糖体に  $\text{CH}_3\text{OH}20\text{ml}, \text{K}_2\text{CO}_3800\text{mg}$  加え、遮光しながら 6 時間攪拌を行った。この反応物をろ過し、濃縮後、水 - 酢酸エチルで分配抽出、有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水後、減圧濃縮。得られた反応物をカラムクロマトグラフィーで単離

し、黄色固体の配糖体を得た(収量 35%)。

## 2) 植物培養細胞によるクルクミンの物質変換—クルクミン配糖体(2)の調製—

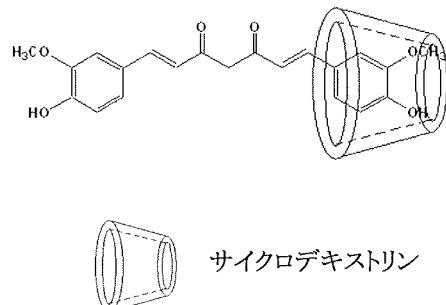
前回の報告と同じ方法<sup>7)</sup>で実験を行い、クルクミン配糖体を得た(収量 30-40%)。図1に<sup>13</sup>CNMRを示す。



## (3) クルクミンオリゴ配糖体の調製<sup>7)</sup>

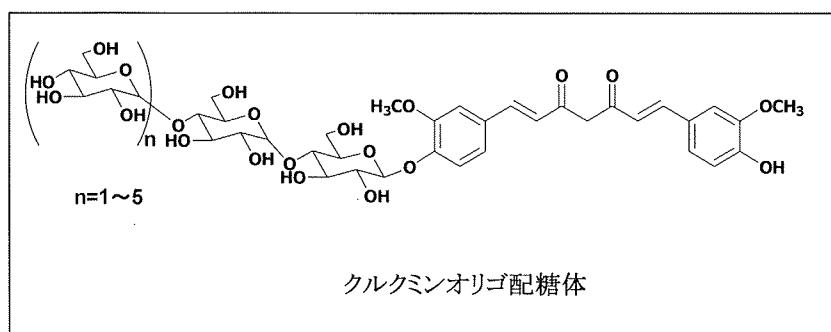
クルクミンモノ配糖体(2)を 5  $\mu$  mol、糖供与体として可溶性デンプン 600 mg 及び塩化カルシウム 3 mg を量り取り、50 mM クエン酸 Na 緩衝液 (pH 5.5) を 3 ml 加え、さらに CGTase (from *Bucillus mecerans*) を 600 units 加え、55°C、24 時間酵素合成を行った。反応後、80°C で 1 時間熱処理を行い、酵素を失活させメンブランフィルター (pore size 0.45  $\mu$ m) を通し、サンプルを得た。その後、サンプルを逆相 HPLC 分析を行った。2~7 糖配糖体の生成物を確認した。(By LC/MS)

る事がわかった( $\beta$ -および $\gamma$ -サイクロデキストリンの溶解度の約 30 倍の溶解度を示した)。



## (5) 水溶化クルクミンの機能性活性試験

水溶化クルクミンの機能性活性試験を行った。具体的には、抗酸化活性試験、肝臓機能活性試験とヒト由来汗腺培養細胞の抗菌活性を調べた。抗酸化活性は ESR を使った DPPH 活性と SOD 活性試験を調べた。肝臓機能活性はグルタチオンペルオキシダーゼ活性試験を調べた。



## (4) サイクロデキストリンによるクルクミンの包接化

クルクミン 0.5 g を、乳鉢で練った $\alpha$ -サイクロデキストリン、 $\beta$ -サイクロデキストリンまたは $\gamma$ -サイクロデキストリンに加え、蒸留水 5 ml を加えて、ペーストになるまで練った後、これらの混合物を 50°C で真空乾燥して、4.1 g の $\alpha$ -サイクロデキストリン—クルクミン包接体、4.2 g の $\beta$ -サイクロデキストリン—クルクミン包接体または 4.0 g の $\gamma$ -サイクロデキストリン—クルクミン包接体を得た。この実験結果から、クルクミンはサイクロデキストリンと 1:1 の包接体を効率良好かつ安定形で形成す

水溶化クルクミンの抗酸化活性とグルタチオンペルオキシダーゼ活性は脂溶性クルクミンの活性と同等な活性を示した。また、ヒト由来汗腺培養細胞の抗菌活性に関しては、脂溶性クルクミンの活性と同等な活性がみられ、水溶化クルクミンは極めて強い抗菌物質放出作用があることが見い出された。この実験は現在、水溶化クルクミンのヒト由来汗腺培養細胞の抗菌物質放出機構に関する研究を行っている。

Position	Curcumin	Curcumin <i>o</i> - $\beta$ -D-glucoside
1	142.1	142.3
2	122.1	123.7
3	184.2	185.4
4	101.5	102.22
5	184.2	183.5
6	122.1	122.2
7	141.2	140.9
1'	128.0	131.2
2'	111.4	112.3
3'	148.6	149.6
4'	149.9	150.8
5'	116.1	117.3
6'	123.6	123.3
7'	56.2	56.7
1''	128.0	128.3
2''	111.4	111.6
3''	148.6	149.2
4''	149.9	150.6
5''	116.1	116.4
6''	123.6	124.1
7''	56.2	56.4
1'''		102.1
2'''		74.7
3'''		78.2
4'''		71.2
5'''		77.7
6'''		62.4

Curcumin (1)

Curcumin *o*- $\beta$ -D-glucoside (2)

図1. クルクミン(1)とクルクミン配糖体(2)の  
 $^{13}\text{C}$ NMR

### 3. 結果

- (1) 脂溶性クルクミンから化学合成や酵素合成を用いて、水溶化クルクミンを収率よく合成できることができたことがわかった。
- (2) クルクミンと $\alpha$ -サイクロデキストリンの包接体が定量的に水に可溶化することができた。
- (3) 水溶化クルクミンの抗酸化活性とグルタチオンペルオキダーゼの活性は脂溶性クルクミンの活性と同等な活性を示す事がわかった。また、水溶化クルクミンはヒト由来汗腺培養細胞の抗菌物質放出機能を有している事がわかった。

### おわりに

今回、うこん成分のクルクミンの水溶化と機能性解明に関して報告した。クルクミンのヒトへの生理機能活性研究は今後も盛んに行われると思う。特に、抗がん作用とアルツハイマー予防研究が中心に研究されると確信している。うこんを一般に食の素材として、取り入れる事は予防医学の観点から必要であると思う。また、今後、水溶化クルクミンの機能性が更に解明できたら、機能性食品としての新商品が生まれると思う。これまでの、当研究室の実験結果から、水溶化クルクミンは肝臓ケアの食素材になりうる可能性を秘めている事が見い出された。今後は、水溶化クルクミンのダイエット素材になりうる研究を進めていく予定である。本研究は平成16年度沖縄産学官共同研究推進事業のプロジェクトで行われ、この事業から研究費の補助を賜りました。厚くお礼申し上げます。また、(有)沖縄長生薬草本社の下地清吉社長と新垣良夫氏との共同研究により、本研究は遂行されました。この場を借りて深謝いたします。本研究は沖縄健康バイオテクノロジー研究開発センター(沖縄県うるま市)と岡山理科大学理学部臨床生命化学科予防医学研究室(岡山市)で行われました。この研究に関与した研究者と学生さんに感謝いたします。

### 参考文献

- 1) Y. Kaminaga, F. Pinar Sahin, H. Mizukami, Molecular cloning and characterization of a glucosyltransferase catalyzing glucosylation of curcumin in cultured *Catharanthus roseus* cells. FEBS Letters, 567, 197–202 (2004)
- 2) 東田千尋:カレースパイス成分のクルクミンがアルツハイマー痴呆を予防する, ファルマシア, 38, 891–892 (2002)
- 3) Hani Atamna, Kathleen Boyle: Amyloid- $\beta$  peptide binds with heme to form a peroxidase: Relationship to the cytopathologies of Alzheimer's disease. PNAS, 103, 3381–3386, (2006)
- 4) Rasha Hammamieh, Dena Sumaida, XiaoYan Zhang, Rina Das, Marti Jett: Control of the growth of human breast cancer cells in culture by manipulation of arachidonate metabolism. BMC cancer, 7, 138 (2007)

- 5) Min Hsiung Pan,Tsang Miao,Jen Kun Lin:  
Biotransformation of curcumin through reduction  
and glucuronidation in mice.The America Society  
for Pharmacology and Experimental Therapeutics,  
**27**, 486–494,(1998)
- 6) Yasumasa O,Mohammad I,Shigeru O: Suppressive  
effects of dietary curcumin on the increased  
activity of renal ornithine decarboxylase in mice  
treated with a renal carcinogen, ferric nitrilo-
- triacetate. BIOCHIMICA ET BIOPHYSICA  
ACTA, **1740**,357–366(2005)
- 7) Kei Shimoda, Takafumi Hara, Hatsuyuki Hamada,  
Hiroki Hamada: Synthesis of curcumin  
 $\beta$ -maltooligosides through biological  
glycosylation with *Strophanthus gratus*cell culture  
and cyclodextrin glucanotransferase. Tetrahedron  
Letters, **48**, 4029– 4032 (2007)

\*\*\*\*\*  
[講師プロフィール]

浜田 博喜（はまだ ひろき）氏

岡山理科大学理学部臨床生命科学科 教授

**学歴**

昭和 54 年 4 月 広島大学理学研究科博士課程  
前期入学  
昭和 56 年 3 月 同上修了  
昭和 56 年 4 月 広島大学理学研究科博士課程  
後期入学  
昭和 58 年 3 月 同上中途退学

**職歴**

昭和 58 年 4 月 岡山理科大学理学部基礎理学科助手  
昭和 63 年 4 月 同上講師  
昭和 63 年 4 月 オクラホマ州立大学生化学科 博士  
研究員 (M.Essenberg 教授に師事、  
1 年間)

平成 1 年 4 月 テキサス A&M 大学化学科博士  
研究員 (A.I.Scott 教授に師事、  
1 年間)

平成 4 年 4 月 岡山理科大学理学部  
基礎理学科助教授昇任

平成 10 年 4 月 岡山理科大学理学部  
基礎理学科教授昇任

平成 16 年 4 月 岡山理科大学理学部  
臨床生命科学科教授

**研究分野**： 医歯薬学、化学、農学

**研究の抱負**： 新規の機能性食品をみい出し、社会貢献  
を行いたい。そして、理科の好きな学生  
を育てて生きてもらいたい。

**発表論文数**： 119 報

**受賞歴**：

平成 8 年 5 月 有機合成化学協会中四国支部奨励賞  
平成 18 年 6 月 大学発ベンチャー功労賞

## 【講演3】

# 岡山県産二段発酵茶「玄徳茶」の機能性解析と加工食品への応用

岡山県立大学保健福祉学部栄養学科  
准教授 赤木玲子

## 緒論

高齢化社会の到来とともに、生活習慣病の増加が社会的問題となって久しい。その抜本的な解決策は食生活の改善であることは周知であり、健康志向をうたった機能性食品は産業界においても巨大な市場を形成しつつあるが、決定的な製品は未だない。私達は、一般には知られていない岡山県産の二段発酵茶が、中国などの発祥地域では民間伝承的に健康維持・増進飲料とされていることに注目して、その機能性の研究に取り組み、生活習慣病予防につながる生理機能を見出し、健康飲料として有望である可能性を見出した。

茶葉が含有する成分には多彩な生理作用を有するものがあることが古くから知られており、「万病の薬」として千年余の飲用歴史を持っているが、近年再び、健康食品として注目されている。岡山県美作市の特産品の一つである「玄徳茶」は、茶葉を加熱処理後、有糸菌による好気発酵に続いて嫌気的条件下に微生物発酵させた二段発酵茶に分類され、中国の秘境で少量生産されている黒茶に類似している。緑茶で報告されている生理活性の他にも、黒茶には伝承的に多くの生理機能があると云われているが、科学的には未知な部分が多く残されている。我々は地域の埋もれた特産品である「玄徳茶」の生理機能を明らかにすることにより、健康食品素材としての地位を確立し、岡山県を発信地として普及することを目的として3年前に研究を開始した。

## 製造工程に関する研究

本研究は、高機能性飲料としての玄徳茶の地位を確立し、地産ブランドの高品質・高機能性食品開発の活性化により県内の産業振興に貢献することを目指している。そのためには、現在製品により品質にバラツキがあるという問題を解決する必要があると考え、その產生に重要な発酵微生物の特定と発酵工程の至適条件の解明に着手した。玄徳茶

の製造工程を図1に示した。現在までに、一段発酵が一種類の糸状菌によって好気的におこなわれており、分離した微生物は、生育速度、集落の性質、顕微鏡による形態観察、ならびに塩基配列の解析の結果、*Aspergillus niger* var. *phaenicis*と同定された。

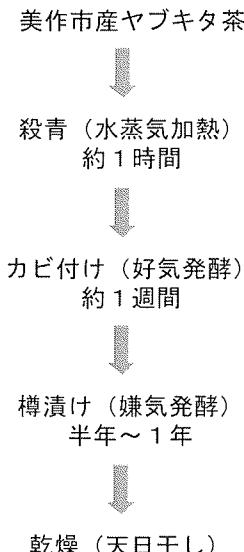


図1 玄徳茶の製造工程

一方、嫌気発酵は期間も長く、独特の風味をもたらす重要な要因と考えられた。すなわち、この工程で腐敗菌が繁殖すれば不快臭の原因となると考えた。生産農家で乾燥前に不快臭の強い上部を廃棄していることもその可能性を示唆している。そこで、嫌気性発酵微生物の同定を試みたところ、茎を漬けた樽からは *Lactobacillus brevis* 2 が、葉を漬けた樽からは *Lactobacillus plantarum* が主として検出されたが、微量の芽胞をもつた腐敗菌も検出された。植物性乳酸菌の中でも *Lactobacillus plantarum* は抗菌作用が強く、抗菌物質プランタリシンには煮沸しても失活しない耐熱性の成分が知られており、玄

徳茶熱水抽出液中にも含まれていると考えられる。試験的な2kgの小規模な樽詰めを行った結果、植物性乳酸菌を大量に接種した3樽は、対照群に比べて滲出液の酸度が早く上昇した。また、従来の製造工程では廃棄せざるを得なかつた上層のカビが消失し、生産効率の改善が期待できる。さらに、1月、2月後に樽出ししたところ、乾燥の過程で感知されていた不快臭が著明に改善され、爽やかな芳香を感じられた。以上の結果から、嫌気発酵に際してあらかじめ *Lactobacillus plantarum* を添加することにより、産生物である乳酸による酸性化あるいは抗菌物質によって雑菌の生育を激減させ、品質の向上のみならず、生産効率の改善効果が示唆された。

### 生理活性に関する研究

血管新生抑制作用を有する物質は、脂肪細胞の増殖抑制を介して強い抗肥満効果を示すことが報告されている。それ以来、肥満は脂肪細胞の増殖と細胞内への脂肪蓄積と密接に関連しており、その際、細胞へのエネルギー供給の役割を果たす血管形成との関連について注目されるようになっている。この情報を踏まえて、玄徳茶の抗肥満作用が血管形成抑制作用によてもたらされるものである可能性を考え、マウスES細胞もしくはヒト臍帯静脈血管内皮細胞を用いた血管形成の *in vitro* 評価系を用いて検討した。玄徳茶抽出物はいずれの血管形成モデルでも濃度依存性に有意な抑制作用を認めた。

一方、I型アレルギー反応の抑制効果をスクリーニングする際用いられる実験方法にマスト細胞からの炎症のケミカルメディエーターの一つであるヒスタミン遊離に対する抑制効果を検定する方法がある。玄徳茶抽出物は、極めて低濃度で濃度依存的に肥満細胞からの compound 48/80 によるヒスタミン遊離を抑制し、その効果は同濃度の緑茶(静岡茶)より強かった。各々の試料に含まれるポリフェノール含量を測定したところ、ヒスタミン遊離抑制効果との相関性はなかったことから、玄徳茶に含まれるこの生理活性はポリフェノールによる可能性は否定された(図2)。また、この生理活性は50%エタノールで効率良く抽出できることから、有効

成分は両親媒性である可能性が考えられる。現在、ヒスタミン遊離抑制活性を手掛かりとして有効性成分の分離同定を試みているところである。

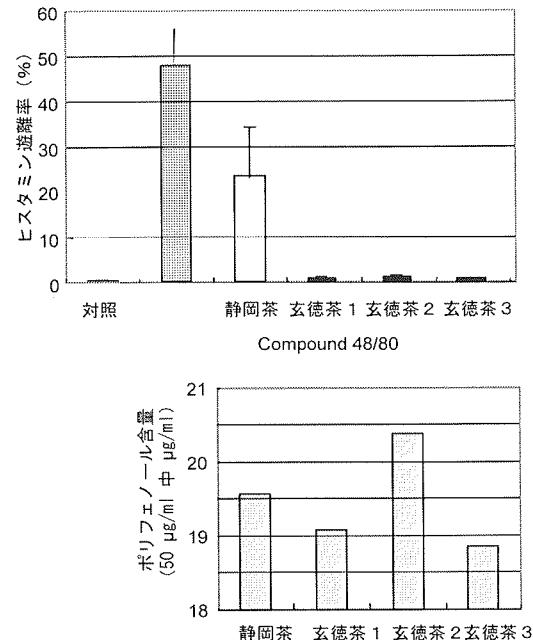


図2 玄徳茶抽出物によるマスト細胞からのヒスタミン遊離抑制効果

### ヒト試験による検定

#### 対象と実施方法

被験者は21-23歳の女子学生26名とし、岡山県立大学内で実験ボランティアとして募集した。直接で喫煙習慣、慢性疾患を有さず、4週間の実験日程全てに参加できることを確認のうえ決定した。無作為に13名ずつの2群に分け、天野実業株式会社製の微粉末化した玄徳茶(0.5g)/3包/日を水または湯に懸濁して飲用させた。対照群には同社で玄徳茶と同じ形で分包した麦茶を同様に飲用させた。その間の食事制限は行わなかった。試験開始前、2週間後、4週間後に採血を行った。各被験者には、検査前日にはカフェイン、香辛料、油の多い食事、激しい運動を避けること、及び、午後10時以降の絶食と11時以前の就寝を依頼した。検査当日、体成分をボディーコンポジションアナライザーInBody 520(バイオスペース社製)で測定した後、午前中の空腹時に採血を行い、臨床検査の手順に基づき、検査を

行った。試験開始前、2週間後、4週間後に皮膚水分計コルネオメータ(インテグラル社製)を用いて、露出部分として手の甲、非露出部分として二の腕内側の皮膚水分量を測定した。試験開始前、4週間後には手の甲の皮膚状態をパック剤でレプリカを作成し、共焦点顕微鏡にて観察した。これらの検査は23°Cの室内で30分以上安静を保った後行った。

本実験の実施にあたっては、倫理面や個人情報保護への配慮を盛り込んだ実験計画書を作成し、岡山県立大学倫理委員会の承認を受けた。また、全ての被験者へインフォームドコンセントを実施し、全員から実験参加同意書への署名押印を得た。

## 結果

InBody 520 主な検査結果については、4週間の玄徳茶飲用により、測定したいずれの因子も有意な変化を示さなかつた。表に血液検査結果をまとめた。対照である麦茶群と比較して玄徳茶飲用群では、表中太字で示した総コレステロール、LDLコレステロール、中性脂肪(TG)については統計学的な有意差はないものの、減少傾向が認められた。これらの因子がいづれも動脈硬化のリスクファクターであることは注目に値する。本研究の被験者は健常な若い女性であったことを考え合わせると、高脂血症の患者に対しては血中脂質質量の改善効果が期待できる。この点については、現在、中年層のボランティアによる、2.5g/日の6ヶ月間連続飲用による効果を同様な方法で検討中である。

さて、以前より、長期間の愛飲者から、アトピーによるかゆみが軽減されたり、美肌効果があるとの意見が多く寄せられていた。今回の4週間の試験後実施したアンケート調査から、玄徳茶飲用群で13人中8人から肌状態が改善したという回答が寄せられた。この結果に着目してコルネコルネオメーターで測定した肌水分量の変動を検討したところ、試験期間が11月～12月の乾燥時期であつたためか、対照の麦茶飲用群では皮膚の水分量の低下傾向が認められた。反対に、玄徳茶飲用群では多くの被験者で皮膚の水分量の上昇傾向

が認められた。皮膚のレプリカによる顕微鏡観察からも有意な皮膚表面の改善効果が玄徳茶飲用群特異的に約半数の被験者に認められた。

以上の結果から、玄徳茶飲用により種々な効果が期待できると考えられる。強い抗アレルギー作用を示す成分が含まれていることは敏感肌の人にとっては皮膚状態を改善することにつながつたかもしれない。また、飲用後のアンケートで13人中8人で便秘が解消したとの結果が寄せられており、このことも一因と考えられる。

## 食品開発への応用

玄徳茶の機能性をアピールする目的で、食品メーカーの参入により、新規食品の素材として応用を試みている。天野実業株式会社との連携で、商品化第1弾としては、環境に優しいカートカン飲料を発売する予定で保存テスト、生産テストを実施しているところである。さらに、玄徳茶を微粉末化してまるごと栄養素を摂取できる練り込み素材、粉末飲料としても検討しており、残渣が残らないことから、ゴミ減量化へも貢献できると考えている。真空凍結乾燥技術を利用して玄徳茶の乳酸菌を生かしたまま商品に閉じ込める即席茶粥やキューブも商品化を計画している。

## 謝辞

本研究は10月14日に岡山市内で開催された「第一回玄徳茶研究会」の内容をまとめたものです。本研究は、平成19年度より岡山県立大学領域プロジェクトに採用され、産学官連携による研究として援助いただき遂行しています。ヒト試験に実施は岡山県立大学の学生の協力のもとに行われました。本研究に御協力いただいた「玄徳茶研究プロジェクト」のメンバーである吉岡嘉雄(吉岡茶園)、佐藤芳範(おかやま食料産業クラスター協議会)、河野勇人(岡山県工業技術センター)、有田美知子・永井成美(岡山県立大学)、松原主典(広島大学)、赤木正明・福山愛保(徳島文理大学)、土肥貞夫(天野実業株式会社)各氏に感謝申し上げます。本研究成果の詳細は近日中に冊子版として出版する予定なので、御参照いただければ幸いです。

表 玄徳茶飲用前後の血液検査結果

		平均値±標準偏差 n=13			正常範囲
		実施前	2週間後	4週間後	
インスリン	麦茶群	5.94 ± 3.54	5.96 ± 1.84	6.62 ± 4.40	≤10 mU/ml
	玄徳茶群	5.94 ± 1.69	7.04 ± 1.84	6.24 ± 3.34	
総コレステロール	麦茶群	166.69 ± 15.13	167.38 ± 19.07	161.92 ± 19.63	120~220mg/dl
	玄徳茶群	173.75 ± 32.94	162.50 ± 25.76	164.25 ± 24.25	
HDLコレステロール	麦茶群	75.31 ± 12.67	75.62 ± 12.91	72.15 ± 12.85	50~70mg/dl
	玄徳茶群	69.33 ± 10.85	67.92 ± 15.32	68.58 ± 11.58	
LDLコレステロール	麦茶群	85.92 ± 18.01	85.92 ± 16.31	84.00 ± 17.32	60~140mg/dl
	玄徳茶群	98.00 ± 27.42	88.50 ± 15.90	89.25 ± 18.56	
グリコアルブミン	麦茶群	14.58 ± 0.86	14.47 ± 0.86	14.46 ± 0.86	12.4~16.3%
	玄徳茶群	14.28 ± 0.84	14.25 ± 0.89	14.14 ± 0.93	
血糖値	麦茶群	83.54 ± 7.41	83.62 ± 6.02	86.08 ± 7.23	≤110 mg/dl
	玄徳茶群	86.25 ± 3.54	86.33 ± 5.41	88.92 ± 3.04	
TG	麦茶群	44.77 ± 20.03	44.92 ± 17.23	41.38 ± 15.67	50~130 mg/dl
	玄徳茶群	72.08 ± 33.83	61.50 ± 24.37	51.42 ± 24.93	
IgE	麦茶群	191.78 ± 154.09	149.57 ± 142.26	146.34 ± 183.88	
	玄徳茶群	91.53 ± 219.14	101.17 ± 161.29	87.38 ± 137.99	
ヒスタミン	麦茶群	2.16 ± 1.55	6.48 ± 14.37	7.54 ± 10.93	
	玄徳茶群	3.00 ± 2.51	3.04 ± 1.67	4.72 ± 1.66	

\*\*\*\*\*

### [講師プロフィール]

赤木 玲子（あかぎれいこ）氏

岡山県立大学保健福祉学部栄養学科 准教授

#### 学歴

昭和 51 年 岡山大学医学部薬学科卒業  
 昭和 53 年 岡山大学大学院薬学研究科(薬物学)  
     修了  
 昭和 57 年 岡山大学大学院医学研究科  
     (生理系生化学)修了

#### 職歴

昭和 57~58 年 岡山大学医学部助手(生化学担当)  
 昭和 58 年~平成 5 年 岡山県立短期大学食物科講師  
 平成 3 年~4 年 米国ロックフェラー大学客員准教授  
 平成 5 年~現在 岡山県立大学保健福祉学部  
     栄養学科准(助)教授

#### 研究分野および研究の抱負

生命現象を、酸素運搬・電子伝達系の主役であるヘム動態を切り口として追究している。その過程で確立した手法を機能性食品開発へ応用し、ヒトの健康と地域活性化へ貢献すること同時に目指している。今後も、細分化された専門分野の垣根を払って、生命現象の追究とヒトの健康への貢献という命題のもとに研究を続けたい。

#### 受賞歴

平成 12 年 岡山県栄養士養成施設協議会表彰  
 平成 17 年 岡山県栄養士養成功労者表彰  
 平成 18 年 岡山リサーチパーク研究・展示発表会産  
     学官連携推進賞

## 【講演4】

### 大豆食品「テンペ」の機能性評価:ヒト試験および動物試験より

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病態制御科学専攻病態機構学講座(細胞化学分野)

准教授 松浦栄次

【はじめに】 心疾患・脳血管疾患などの動脈硬化性疾患が本邦の死因の 2 位、3 位を占め、両者を合わせると全体の 3 割に達している。これら循環器疾患の急増の原因として、生活様式の欧米化、すなわち、動物性脂肪の摂取増加や運動不足(生活習慣の悪化)が挙げられる。生活習慣病においては、治療(2 次予防)はもとより、早期予防(1 次予防)が不可欠である。

生活習慣病の予防の目的で、血中コレステロール低下薬(HMG-CoA 還元酵素阻害薬)の積極的投薬が行われている。しかしながら、不安定狭心症や心筋梗塞などの急性冠症候群が発症して(心臓発作が起こって)初めて動脈硬化の進行に気がつくケースも少なくない。従って、生活習慣病の根本的な予防には、食生活や生活習慣の改善に努めることが不可欠である。

平成 16、17 年度のバイオアクティブおかやま「糖尿病抑制」の(岡山県)委託事業による「テンペのヒト試験」で、テンペ摂取により、動脈硬化の進展が抑制される可能性が示された。そもそもテンペとは、インドネシアの伝統的大豆無塩発酵食品であり、イソフラボン、GABA、種々のビタミン類が含まれているため総コレステロール等の低下作用(脂質代謝の改善作用)が期待されていたが、ヒト試験で動脈硬化の危険因子に減少が認められたのは初めてのことである。

さらに、本ヒト試験では、総コレステロール、LDL コレステロール、および、上記の酸化 LDL 代謝物の他に、テンペの 4 週間連続摂取により、健常人被験者の血中糖化アルブミン濃度が有意に低下

することを認めた。すなわち、テンペの摂取が糖尿病の予防に繋がる可能性が示された。

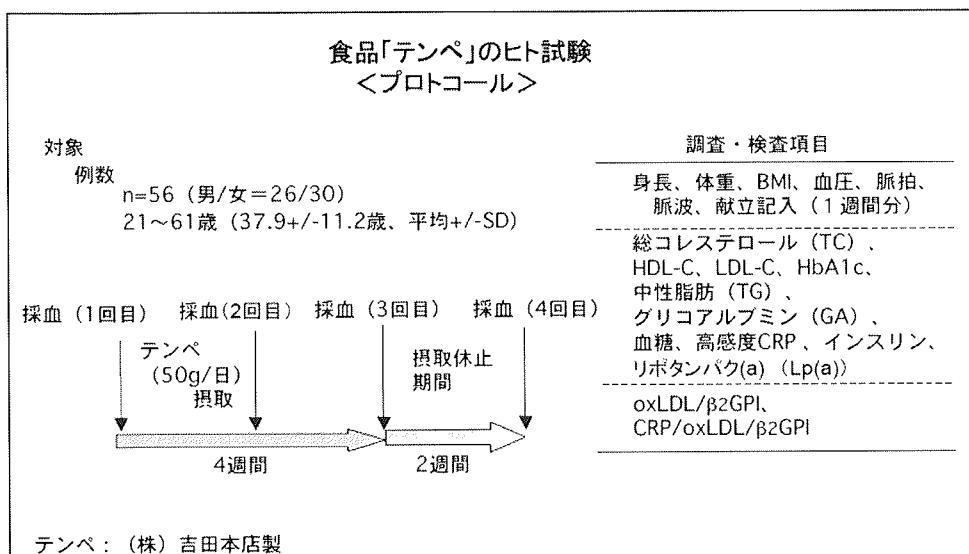
この種の研究を通じて、コレステロール低下作用、抗酸化作用、および、抗炎症作用の他に糖化抑制作用を合わせ持つ食品が見つかれば、「動脈硬化が原因の生活習慣病や糖尿病」の予防的健康食品としての開発が期待できる。

今回は、最近実施した、テンペに関するヒト試験および動物試験の経験を中心に、生活習慣病の改善・予防に期待の食品のスクリーニングの試みについて紹介したい。本会報原稿にはヒト試験についてのみ記載した。

【ヒト試験方法】 一般ボランティア 56 名(男性 26 名、女性 30 名、年齢 21~61 歳)を対象に、テンペ摂取試験を行った。テンペを 1 日 50g、連続 4 週間摂取することとし、その後 2 週間はテンペ摂取休止期間とした。テンペ摂取開始前日、摂取開始 2 週間後、摂取開始 4 週間後、摂取休止 2 週間後に採血し、血清の脂質代謝および糖代謝に関する各パラメーターおよび脈波を測定した。採血日毎に脈波を測定した。また、テンペ摂取期間中、毎朝・晩の血圧および脈拍記録、および、カロリー摂取量等の解析の為に任意の 7 日分の食事記録を依頼した。なお、本試験については、あらかじめ岡山大学大学院医歯薬学総合研究科倫理委員会および岡山市立市民病院倫理委員会の承認を得て、試験開始前に被験者に対し試験目的、内容および方法などについて十分に説明を行い、文書による同意を得た上で実施した。

表1. 対照ボランティア

被検群	人数	年齢(平均 ± SD)
一般ボランティア	男性 26名、女性 30名	21歳～61歳 (39.6 ± 11.6歳)
健常男性	22名	21歳～61歳 (44.6 ± 10.5歳)
健常女性	24名	21歳～54歳 (31.5 ± 7.8歳)
高コレステロール血症男性	4名	36歳～56歳 (42.5 ± 9.7歳)
高コレステロール血症女性	6名	46歳～58歳 (53.5 ± 5.3歳)



【結果】一般ボランティアとして参加した人の中で総コレステロールの値が正常域(220 mg/dl)を超える場合を高コレステロール血症とした。実際には、健常男性 22 名、健常女性 24 名、高コレステロール血症男性 4 名、高コレステロール血症女性 6 名、糖尿病患者 4 名の計 5 群に分けて解析を行った。各群とも、体重、血圧については摂取期間、休止期間を通して有意な変化がなかった。

血清脂質では、総コレステロールおよび HDL コレステロールが健常男性群で摂取 4 週後、摂取前に比べて有意に減少した。トリグリセリドはどの群でも有意な変化はなく、LDL コレステロールは糖尿病患者群で摂取 4 週後有意に低下した。

糖代謝マーカーでは、ヘモグロビン A1c が健常男

性群で摂取 4 週後に有意に減少した。グリコアルブミンは健常男性群および健常女性群で摂取 4 週後に有意に減少し、摂取休止 2 週後でも低値が継続していた。また、高脂血症男性群および女性群でも、最終採血時(摂取休止 2 週後)にグリコアルブミンの有意な低値が認められた。血糖については減少の傾向がみられたが有意ではなかった。また、脈波は、健常男性群および健常女性群において有意ではないが改善傾向を示した。

我々が開発した動脈硬化マーカーである β2GPI/酸化 LDL 複合体は、高脂血症女性群でテンペ摂取 2 週後有意に減少し、CRP/酸化 LDL/β2GPI 複合体は高脂血症男性および女性群で摂取 2 週後から摂取休止 2 週後まで有意な減少を示した。

## テンペの摂取により顕著な変動の見られた血清マーカー

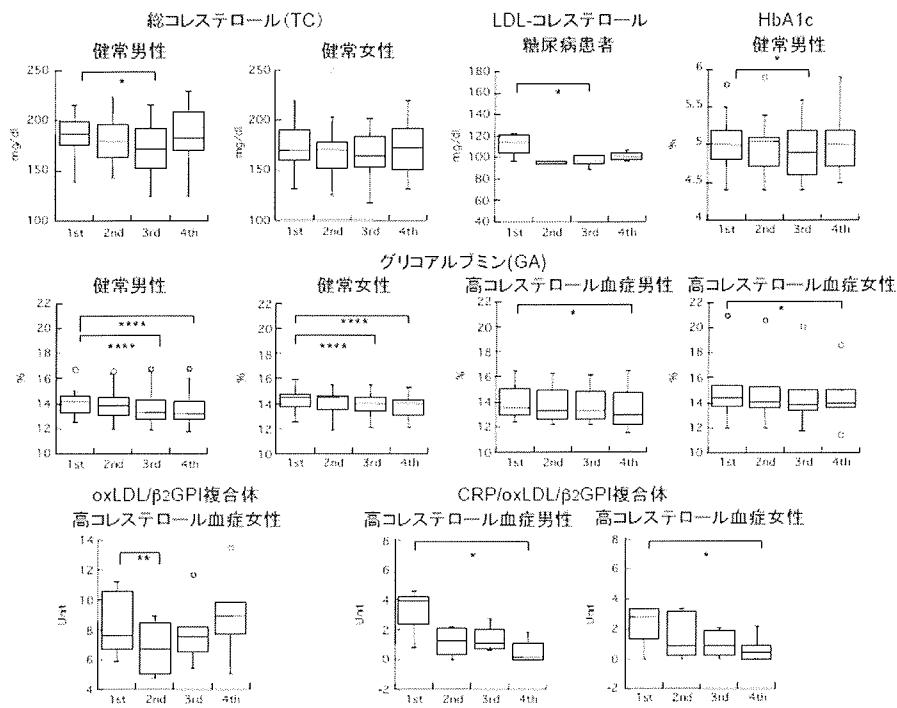


表2. 結果のまとめ

被検群	有意に低下するマーカー	有意ではないが低下傾向の認められるマーカー
一般ボランティア 健常男性 (22名) 健常女性 (24名)	TC、HDL-C、HbA1c、GA、 GA	LDL-C、脈波 TC、HDL-C、LDL-C、脈波
高コレステロール血症男性 (4名) 高コレステロール血症女性 (6名)	GA、CRP/oxLDL/β2GPI GA、oxLDL/β2GPI、 CRP/oxLDL/β2GPI	oxLDL/β2GPI

【考察】 健常男性においてコレステロール低下作用がみられた。これは大豆テンペに含まれ、女性ホルモンのエストロゲンと似た作用を有するイソフラボンの作用かもしれない。健常女性群ではコレステロール低下が見られなかったが、これは対象者に閉経前女性が多く、イソフラボンの作用が強く現れなかつたためと推測される。

また、テンペには、アルブミンの糖化を抑える成分が含まれていることも示された。有効性が一般ボランティアの全群で認められることからコレステ

ロールの低下をもたらした成分とは異なる成分による効果と考えられる。糖化を抑制することで、LDL の変性を抑制できる可能性もある。

高コレステロール血症群で、テンペの摂取により2種類の酸化 LDL 複合体の減少が認められた。高コレステロール血症女性群における oxLDL/β2GPI の低下により、テンペの摂取により酸化ストレスが減少することも示唆された。健常者ではもともと酸化ストレスが低く、有意な減少が見られなかつたものとも考えられる。CRP/oxLDL/β2GPI 濃度が高

脂血症女性群で低下したことから、テンペには動脈壁局所で炎症性反応によって誘導される CRP 產生の抑制作用があるかも知れない。何れにしても、今回の試験では男女いずれの高コレステロール血症群も例数が少なく、今後、大規模な同様の検討を実施したい。

大豆発酵食品であるテンペの継続的な摂取により、血中脂質および糖代謝が改善され、動脈硬化の進展に対する抑制効果が期待される。また、血管局所における炎症反応を抑え、急性相反応タンパク質である CRP の產生も低下させることが事実であれば、動脈硬化を予防できる理想的な機能性食品の候補になり得る。

### 【謝辞】

本研究は、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科細胞化学分野・小林和子先生、田淵雅子先生、保田立二先生、岡山学院大学・友近健一先生、岡山市立市民病院内科・羽井佐茂先生、岡山大学大学院医歯薬学総合研究科病原細菌学分野・綾田潔先生、小熊恵二先生、岡山県工業技術センター・野崎信行先生、岡山大学医学部・歯学部附属病院腎臓・糖尿病・内分泌内科・四方賢一先生、および、倉敷平成病院内科・松岡孝先生との共同で実施したものです。

ボランティアの方々をはじめ、本研究を実施するにあたりご協力下さいました(株)NTT マーケティングアクト東中国、岡山テンペ協会、(株)吉田本店、JA 岡山、ペリネイト母と子のサテライトクリニックおよび教室員の皆様に深謝します。

\*\*\*\*\*

### [講師プロフィール]

松浦 栄次（まつうら えいじ）氏

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
病態制御科学専攻病態機構学講座（細胞化学分野）  
准教授（医学博士）

#### 学歴・職歴

昭和 58年3月 岡山大学大学院薬学研究科  
修士課程修了（最終学歴）  
昭和 59年4月 岡山大学大学院薬学研究科  
研究生  
昭和 60年5月 岡山大学薬学部・助手  
昭和 61年9月 Department of Pediatrics and  
Medicine, National Jewish Center for  
Immunology and Respiratory  
Medicine • Research Associate  
昭和63年11月 ヤマサ醤油（株）診断薬部  
免疫研究室・主任研究員  
平成 7年11月 北海道大学医学部生化学第一講座  
助手  
平成 9年 5月 岡山大学医学部附属分子細胞医  
学研究施設（細胞工学部門）講師  
平成13年 4月 岡山大学大学院医歯薬学総合研  
究科病態制御科学専攻病態機構学講  
座（細胞化学分野）准[助]教授  
～現在に至る

研究分野：病態生化学、免疫生物学（疾患を生化  
学的・免疫学的現象として捉え、診断法・  
予防・治療法を開発する。）

#### 受賞歴

平成5年5月27日 日本リウマチ学会・学会奨励賞

#### 加入学会

日本生化学会（会員）  
日本免疫学会（会員）  
日本リウマチ学会（会員）  
日本薬学会（会員）

#### 学会組織委員

International Congress on Autoimmunity, (International  
Organizing Committee Member) (2002～)

#### Editor（編集委員）

Journal, Clinical & Developmental Immunology,  
Associate Editor  
Journal of Autoimmunity, Editor  
Autoimmunity Reviews, Editor  
Open Immunology Journal, Editor

## 【講演5】

# 多機能性食品素材「糖転移ヘスペリジン」の開発とその応用

株式会社林原生物化学研究所 開発センター  
アシスタントディレクター 三轟仁志

## はじめに

ヘスペリジンは温州みかん、オレンジなどの柑橘類の果皮に多く含まれるフラボノイドの一一種であり、ビタミンPとも呼ばれ、毛細血管を強化し、血管透過性の増大を抑制することが良く知られている<sup>1)</sup>。さらに、ヘスペリジンは抗酸化作用<sup>2)</sup>、血圧降下作用<sup>3)</sup>、抗アレルギー作用<sup>3)</sup>などの多彩な生理活性を持つことが報告され、最近の健康志向の高まりとともに、多機能性食品成分として注目を集めている。しかしながら、水溶性が極めて低く、これまで食品分野ではその効果を十分に活用することができなかった。

そこで、㈱林原生物化学研究所では、この難溶性の欠点を改良するため、ヘスペリジンにグルコースを1分子付加した糖転移ヘスペリジンを酵素合成した。従来のヘスペリジンと比較して、糖転移ヘスペリジンの水溶性は著しく向上している。また、糖転移ヘスペリジンは、小腸の $\alpha$ -グルコシダーゼにより加水分解されてヘスペリジンを遊離し、その生理活性を発揮することが明らかにされている<sup>4)~10)</sup>。このような特性から、糖転移ヘスペリジンは、食品を始めとした幅広い分野で用途拡大が期待されている。

本報では、糖転移ヘスペリジンの開発概要、機能と応用、さらには展望等を紹介したい。

## 糖転移ヘスペリジンの開発

種々の物質に糖を付加することにより、水溶性や安定性などの物理化学的な性質を改良できることは古くから知られている。このことに着目し、(株)林原生物化学研究所では、微生物由来の転移酵素シクロデキストリングルカノトランスフェラーゼ(CGTase)を用いてヘスペリジンに糖を付加し、その物性改良を試みた。

CGTaseは、デンプンに作用してシクロデキストリンを生成する酵素として発見されたが、グルコースやスクロースのような転移受容体が存在すれば、デンプンやシクロデキストリンのグルコースを転移受容体に付加する作用も併せ持つ。本酵素は、転移受容体の特異性がそれほど厳密ではなく、水酸基を持つ非糖質化合物やフラボノイド配糖体なども転移受容体として

認識し、これらにもデンプンのグルコースを位置選択的に転移することが判明した。この糖転移反応を利用し、ヘスペリジンにグルコースを1分子付加した糖転移

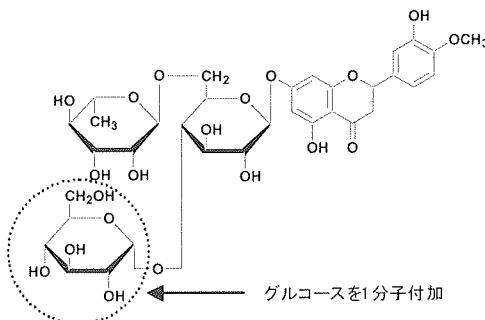


図1 糖転移ヘスペリジンの構造

ヘスペリジンを酵素合成することに成功した(図1)。

糖転移ヘスペリジンは、水に対する溶解度が従来のヘスペリジンの約10万倍に高まっており、グルコースを1分子付加することで水溶性の劇的な改良を果たしている(表1)。また、糖転移ヘスペリジンは小腸 $\alpha$ -グルコシダーゼによってヘスペリジンに加水分解され、その後はヘスペリジンと同様の体内動態をたどることが明らかにされている<sup>10)</sup>(図2)。さらには、従来のヘスペリジンと比べて吸収効率が著しく高いことがわかつており、ヘスペリジンよりも効果的に生体内でその機能を発揮できるものと考えられている<sup>10)</sup>。

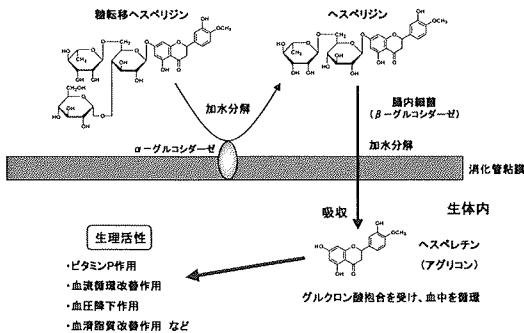
糖転移ヘスペリジンは、現在、食品添加物(用途:強化剤)として既存添加物名簿に収載されており、本物質を食品に使用する際には、次の名称、別名、簡略名を用いることができる。名称:酵素処理ヘスペリジン、別名:糖転移ヘスペリジンまたは糖転移ビタミンP、簡略名:ヘスペリジン。

表1 糖転移ヘスペリジンの水溶性

	水溶性(g/水100 g, 室温)
糖転移ヘスペリジン <sup>(注)</sup>	197
ヘスペリジン	0.002

注)「林原ヘスペリジン™ S」を用いて測定した。

粧品、あるいは医薬品など幅広い分野で今後ますます再認識されるものと考えられる。



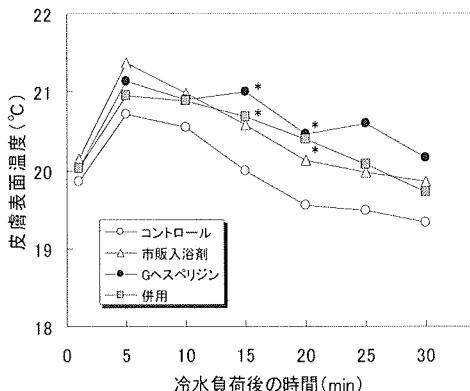
### 糖転移ヘスペリジンの機能とその応用

前述したように、ヘスペリジンは、毛細血管の強化や血管透過性増大の抑制など、血管に対する作用を持つことが古くから知られてきた。これは、いわゆる「ビタミンP作用」と呼ばれるものである。また、循環器系疾患に有効とされる漢方薬の陳皮(温州みかんの果皮)は、その有効成分の一つがヘスペリジンであることも知られている<sup>1)</sup>。

このようなことから、我々は、血管をターゲットにして糖転移ヘスペリジンの機能評価を行った。その一環として、ヒトを対象に糖転移ヘスペリジンを経皮(図3)あるいは経口投与したところ、血流循環の顕著な改善を観察した<sup>4)</sup>。古来より、温州みかんやゆずなどの柑橘類を湯に入れて入浴すると、体が温まると言われてきたが、その効果は、糖転移ヘスペリジンで認められた作用を考えると良く理解できる。

さらに、糖転移ヘスペリジンを高血圧自然発症ラットに経口投与したところ、有意な血圧降下が確認され、本作用は血管平滑筋の収縮抑制と血管肥厚の抑制によることが示唆された<sup>6, 7)</sup>。糖転移ヘスペリジンは、血管平滑筋に直接作用して血管機能の保護・改善に寄与し、このことが血流改善や血圧降下といった生理活性につながるものと考えられる。

また、糖転移ヘスペリジンは、血管に対する直接的な作用に加え、血清脂質改善作用も発揮することがヒトにおいて確認されており、動脈硬化進展の予防に大きな役割を果たすことが期待される<sup>9, 12, 13)</sup>。『人は血管とともに老いる』と言われるが、糖転移ヘスペリジンは、血管の若さを保ち、血管老化に起因する生体の様々な機能障害を予防・改善することが明らかにされつつあり、ビタミンP作用の重要性が、食品のみならず、化



### 図3 糖転移ヘスペリジンの温浴効果

被験者の両足を40°Cの被験湯に10分間くるぶしまで浸けた後、15°Cの冷水に1分間浸けた。冷水負荷の後、経時的にサーモグラフィーで皮膚表面温度を測定した。図は、第1趾(親指)末節部における皮膚表面温度の変化を示している。市販入浴剤: 0.01 w/v %, Gヘスペリジン: 0.01 w/v %, 併用: 市販入浴剤(0.01 w/v %) + Gヘスペリジン(0.01 w/v %)。\*: p < 0.05 vs コントロール。

### おわりに

糖転移ヘスペリジンは、グルコース1分子の付加によって水溶性が劇的に向上し、かつ、ヘスペリジン本来の生理活性をそのまま保持している。また、糖転移ヘスペリジンは、糖転移によって従来のヘスペリジンよりも吸収効率が高まるという新たなメリットも獲得している。これらの特徴から、糖転移ヘスペリジンは従来のヘスペリジンで解明しきれなかった様々な生理活性の発掘に寄与しており、多方面における応用研究が急速に進められている。例えば、ヒト試験において、糖転移ヘスペリジンは、脂質代謝に異常をきたした被験者に対して効果を発揮し、血清中性脂肪値を始めとした種々のパラメーターを正常レベルにまで改善する作用を持つことが明らかとなった。これにより、特定保健用食品の有用な素材の一つになる可能性が見出された。

糖転移ヘスペリジンの機能研究によって得られた種々の知見を実用化するため、(株)林原商事では「林原ヘスペリジン™S」の商品名で上市し、糖転移ヘスペリジンを広く供給している。糖転移ヘスペリジンの持つ

多彩な生理活性が様々な分野で活用されることを大いに期待している。

## 参考文献

1. Garg A., Garg S., Zaneveld L.J.D., and Singla A.K.: Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin. *Phytother. Res.*, 15: 655–669, 2001.
2. Galati E.M., Trovato A., Kirjavainen S., Forestieri A.M., Rossitto A., and Monforte M. T.: Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. (note III): antihypertensive and diuretic activity in rat. *IL Farmaco*, 51 (3): 219–221, 1996.
3. Galati E. M., Monforte M. T., Kirjavainen S., Forestieri A. M., Trovato A., and Tripodo M. M.: Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. (note I): antiinflammatory and analgesic activity. *IL Farmaco*, 49 (11): 709–712, 1994.
4. 立藤智基, 西崎泰司, 花谷利春, 新井成之, 池田雅夫, 栗本雅司:  $\alpha$ -Glucosyl-Hesperidin ( $\alpha$ -G-Hespe-ridin)の温浴効果について. *Fragrance Journal*, 25 (1): 91–97, 1997.
5. 西崎泰司, 立藤智基, 赤松佐知子, 花谷利春, 新井成之, 池田雅夫, 栗本雅司:  $\alpha$ -グルコシルヘスペリジンの抗アレルギー作用. 医学と生物学, 135 (5): 199–204, 1997.
6. Ohtsuki K., Abe A., Mitsuzumi H., Kondo M., Uemura K., Iwasaki Y., and Kondo Y.: Effects of long-term administration of hesperidin and glucosyl hesperidin to spontaneously hypertensive rats. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 48: 420–422, 2002.
7. Ohtsuki K., Abe A., Mitsuzumi H., Kondo M., Uemura K., Iwasaki Y., and Kondo Y.: Glucosyl hesperidin improves serum cholesterol composition and inhibits hypertrophy in vasculature. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 49: 447–450, 2003.
8. 山田未佳, 三鼓仁志, 津崎ゆかり, 三輪尚克, 茶圓博人, 山本 格: 糖転移ビタミンPの抗酸化作用と高脂血症マウスにおける酸化ストレス抑制効果. 日本栄養・食糧学会誌, 56 (6): 355–363, 2003.
9. Miwa Y., Yamada M., Sunayama T., Mitsuzumi H., Tsuzaki Y., Chaen H., Mishima Y., and Kibata M.: Effects of glucosyl hesperidin on serum lipids in hyperlipidemic subjects: preferential reduction in elevated serum triglyceride level. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 50: 211–218, 2004.
10. Yamada M., Tanabe F., Arai N., Mitsuzumi H., Miwa Y., Kubota M., Chaen H., and Kibata M.: Bioavailability of glucosyl hesperidin in rats. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 70 (6): 1386–1394, 2006.
11. 三鼓仁志, 長尾有里子: 糖転移ビタミン類の機能と最近の研究動向. *Fragrance Journal*, 30 (5): 65–72, 2002.
12. Miwa Y., Mitsuzumi H., Sunayama T., Yamada M., Okada K., Kubota M., Chaen H., Mishima Y., and Kibata M.: Glucosyl hesperidin lowers serum triglyceride level in hypertriglyceridemic subjects through the improvement of very low-density lipoprotein metabolic abnormality. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 51: 460–470, 2005.
13. Miwa Y., Mitsuzumi H., Yamada M., Arai N., Tanabe F., Okada K., Kubota M., Chaen H., Sunayama T., and Kibata M.: Suppression of apolipoprotein B secretion from HepG2 cells by glucosyl hesperidin. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 52: 223–231, 2006.

\*\*\*\*\*

## [講師プロフィール]

三鼓 仁志（みつづみ ひとし）氏

（株）林原生物化学研究所 開発センター  
機能食品室・アシスタントディレクター

## 略歴

平成 5 年 鳥取大学大学院農学研究科修了

（株）林原生物化学研究所 入社

天瀬研究所に配属

平成 7 年 岡山大学大学院自然科学研究科入学

平成 10 年 岡山大学大学院自然科学研究科修了

薬学博士取得

（株）林原生物化学研究所 開発センター  
開発室に配属

平成 18 年 （株）林原生物化学研究所

開発センター機能食品室・

アシスタントディレクター、現在に至る

## 研究分野：

生活習慣病の予防・改善を目指した機能性食品素材の探索と開発

## 【講演 6】

# 蒜山で栽培されるヤマブドウ果実の成分特性と濃厚ワインビネガーの製造

岡山大学大学院自然科学研究科(農学)

教授 岡本 五郎

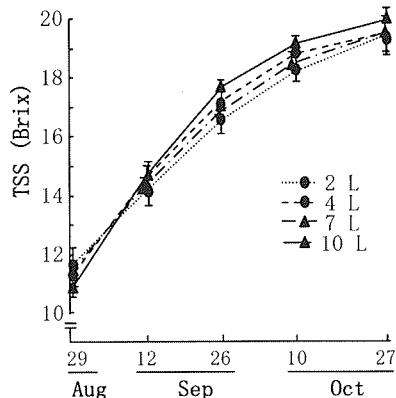
ヤマブドウ (*Vitis coignetiae* Pulliat) は、ブドウ属植物の 1 種で、ほぼ日本列島にのみ自生している。古来、酒やジャムに加工され、健康食品として地域的に利用されてきた。1980 年頃から、岩手県(葛巻町)、山形県(朝日町)、岡山県(蒜山)などで、産業的に栽培され、ワインやジュース原料として生産されるようになった。ヤマブドウの果実は、小粒で果皮の色素が濃く、酸味、苦味が強いといわれる。しかし、その成分の特徴や成熟特性などは十分明らかではない。われわれは 2000 年から、蒜山で栽培されるヤマブドウ樹と果実の特性を調査した。また、2003,2004 年度にはおかやまバイオアクティブのプロジェクト研究として、濃厚ワインビネガーを製造し、その特性と消費者の嗜好性を評価した。

### 1. ヤマブドウ樹の系統識別

蒜山で栽培されているヤマブドウ樹には、枝葉や穂軸の色(赤色が強い、または薄い)や、果房の形状などが異なるいくつかの系統が存在するとされ、特に豊産性(花穂の着生、結実がよく、多収である)の系統として、1 号、3 号が識別されていた。2002 年に樹勢や枝葉、花穂、果房の外観的特徴が様々である 15 樹について、発芽期後の新葉をサンプリングして、48 種類のプライマーを用いて RAPD 分析した結果、19 種類のプライマーで多形が認められた。それらのバンドの一致率から、15 樹中の 6 樹、4 樹、2 樹、2 樹はそれぞれが共通した遺伝的背景を持つグループに属し、残りの 2 樹はいずれとも異なる別々の遺伝子を持つ独立樹であると推定された。また、最大グループの 6 樹は、いずれも枝葉や穂軸の赤色が薄く、結実良好で、大房を生産する傾向にあり、従来「3 号系統」とされるものであった。

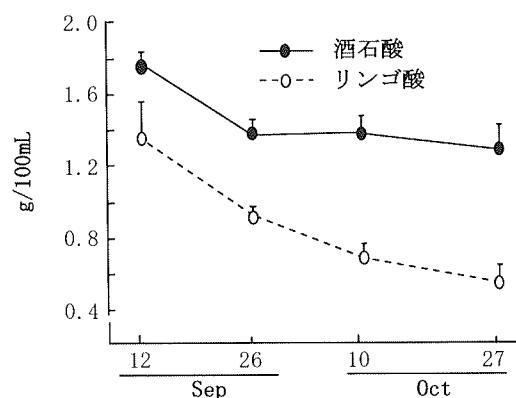
### 2. 原料マストの成分特性

ヤマブドウ果実は糖濃度が低いとされていたが、蒜山で 10 月中下旬まで樹上に置くと、果汁(マスト)の TSS は 20 Brix を超える。結果枝上の葉数を変えた実験で、最も着果率の高い区でも完熟期には 20 Brix 程度に達した(第 1 図)。



第1図 結果枝上の葉数がヤマブドウ果実の TSS 蓄積に及ぼす影響。果実 1g 当り葉面積( $\text{cm}^2$ )は 2L:8.4, 4L:11.8, 7L:15.4, 10L:18.4.

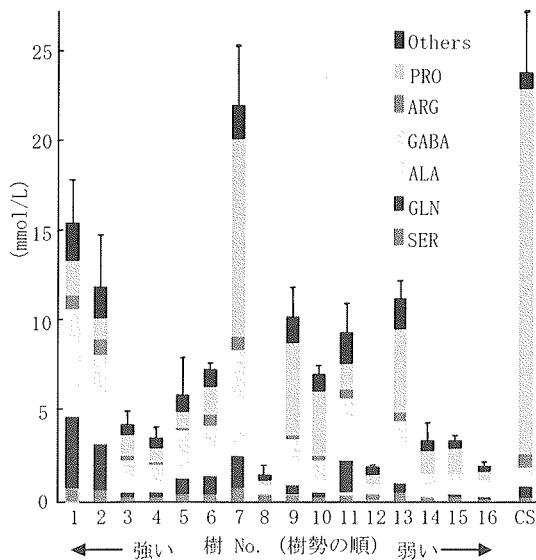
酸は完熟段階でも滴定酸が 1.5% と高く(pH は 2.8 前後)、特に酒石酸が完熟期になんても減少しない特長がみられた(第 2 図)。



第2図 ヤマブドウ果実成熟期中の果汁に含まれる酒石酸とリンゴ酸含量の変化。4L 樹の値。

総アミノ酸含量は 5 mmol/L 前後と低い樹が多かった(第 3 図)が、20 mmol/L を超える高アミノ酸樹(RAPD 分析による独立樹の 1 樹)が発見された。ポリフェノール含量は

一般的の栽培品種の2~3倍(1700 mg/L)を含み、果皮のアントシアニン含量も一般的赤ワイン用品種の2~4倍の高濃度であった。



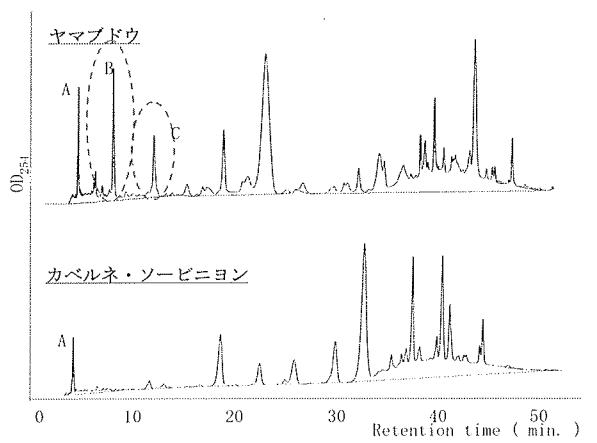
第3図 ヤマブドウ16樹とカベルネ・ソーピニヨン(CS)の果汁中アミノ酸組成。

アントシアニン組成をHPLC分析すると、ヤマブドウ果実の主要アントシアニンは malvidin-3,5-glucoside と malvidin-3,5-diglucoside-coumarate であり、カベルネ・ソーピニヨンなどの赤ワイン用品種(いずれも *V. vinifera*)とは明らかに組成が異なった。これらの diglucoside はアメリカ系ブドウ(*V. labrusca*など)や *V. labrusca* と *V. vinifera* の雑種品種には含まれており、ヤマブドウは北アメリカ原生ブドウに由来する可能性があると思われる。

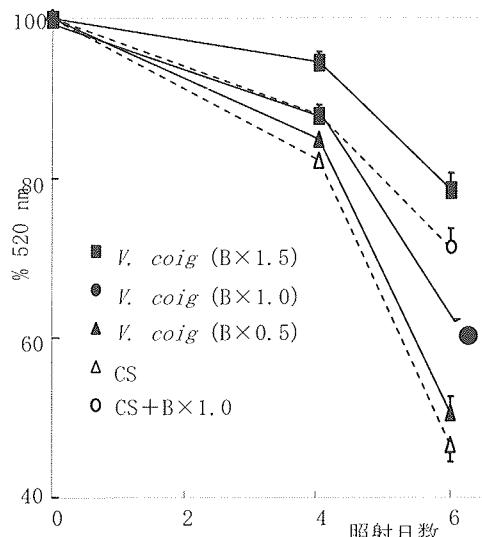
### 3. ヤマブドウ果実の機能性

#### 1) 色素の光安定性

ヤマブドウ果汁は、他のブドウの果汁に比べて光安定性が高い。その原因を知るために、果汁をダイアイオン HP20 に吸着させ、MeOH で溶出したものを HPLC で分離し、280 nm の吸収パターンをみると、カベルネ・ソーピニヨンには少ない、または存在しない 3 ピークが発見された(第4図)。これらを分取して果汁に加えて光安定性を調査した結果、2 番目のピーク(B 物質)が光分解抑制成分であることが推定された(第5図)。現在、この物質の最終的な同定を行っている。



第4図 ヤマブドウ(上)、カベルネ・ソーピニヨン(下)果汁の254 nmにおけるHPLCプロファイル。B, Cピークはヤマブドウのみに存在。



第5図 ヤマブドウ(*V. coig.*)、カベルネ・ソーピニヨン(CS)果汁に対するB物質の添加が色素の光安定性に及ぼす影響。

#### 2) 抗癌・抗腫瘍活性

岡山大学大学院医歯薬総合研究科(薬)の有元佐賀恵准教授との共同研究の結果、ヤマブドウ果実成分にはサルモネラ菌を用いたエイムステストで、MeIQx および PhIP に対する抗変異原性があることが認められた。また、MeIQx を経口投与されたマウスの肝臓と肺における MeIQx-DNA 付加体形成、PhIP 投与マウスの結腸粘膜および肺における PhIP-DNA 付加体形成が有意に抑制された。さらに、二段階発ガン実験で、マウスの皮膚に変異原物質(DMBA)とプロモーター(TPA)を処理した場合、ヤマブドウ抽出物を塗布しておくと腫瘍の発生が明らかに抑制された。

#### 4. ワインビネガーの特徴と消費者の嗜好性

ヤマブドウマストをアルコール発酵させ、10日間後に酢酸菌パストリアヌスを表面移植、総酸濃度が6%に達した段階で発酵完了とした。本ワインビネガーは、濃赤色で美しく、フルーティーで芳醇な味であった。飲用およびドレッシング用として、このワインビネガーにヤマブドウ果汁または果汁の4倍濃縮液を種々の割合で加えたものをサンプルビネガーとした(第1表)。

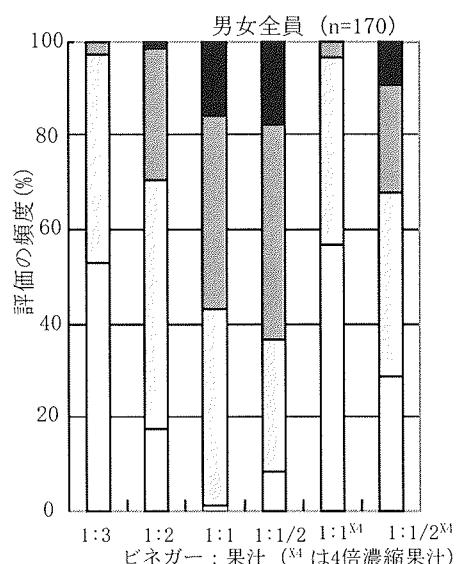
第1表 味覚テストに用いたビネガー：果汁の混合サンプルに含まれる糖、酸含量

ビネガー：果汁 <sup>z</sup>	糖度(Brix)	pH	滴定酸 <sup>y</sup> (mg/100mL)
1:3	11.4	2.7	2.61
1:2	10.5	2.7	3.06
1:1	8.9	2.8	3.86
1:1/2	6.9	2.9	5.01
1:1 <sup>x4</sup>	32.7	2.7	4.56
1:1/2 <sup>x4</sup>	23.4	2.7	5.02

<sup>z</sup> <sup>x4</sup> は4倍濃縮果汁

<sup>y</sup> 酢酸換算値

岡山市内を中心として、成人170人によるテイスティング評価の調査を行った。その結果、ワインビネガーに3倍量の果汁原液、または等量の4倍濃縮果汁液を加えたものは、95%以上の人人が「とてもよい」または「よい」と評価し、男女による評価の差も少なかった(第6図)。一方、ビネガーに等量かそれ以下の果汁を加えた場合は、半数以上の人人が「まずい」または「飲めない」と答えた。濃縮果汁を半量加えた場合、男性は約半数が「まずい」と答えたが、女性はほとんどの人が「良い」または「大変良い」とした。一方、酢の名産地であり、料理にも酢をよく使うといわれる中国浙江省杭州市で、浙江大学の学生、スタッフにも同様の評価テストを行った。その結果、日本人に比べて「酸い」ことに対する反応が非常に敏感であり、特に男性は3倍量の果汁を加えたサンプルに対しても「酸いくて飲めない」とする人が約17%、女性でも約7%あった。一方、濃縮果汁を等量加えたものには男性で80%以上が、女性では90%以上が「よい」または「とてもよい」と評価し、濃い甘味が共存すると好ましいとする傾向がうかがえた。



第6図 ヤマブドウワインビネガーとヤマブドウ果汁の混合サンプルの試飲評価。  
■ 飲めない ■ 酸い □ よい  
□ とてもよい

#### 5. ヤマブドウ研究－期待される今後の展開

これまでのヤマブドウに関する研究により、蒜山のヤマブドウ園には種々の系統の樹が混在しており、その中には種々の機能性に富むものや、ワイン、ワインビネガーの原料として優れたものが含まれていることが明らかになった。ヤマブドウが、岡山県の特産果樹として大きな発展を成し遂げるには、今後、以下のような研究が必要である。

##### 1) 系統の選抜と栽培技術の改善

すでに高アミノ酸樹が発見されているが、他にも有用な特性(例えば低酒石酸果実、高耐光性物質果実、高抗癌活性果実を生産する樹など)を持つ系統あるいは樹が存在する可能性は高い。それらの樹を見出し、これを繁殖してそれぞれの目的の専用樹として栽培することはヤマブドウの価値を高めるものである。

一方、現在のヤマブドウ園は、20数年前に初代のヤマブドウ樹として植え付けられ、試行錯誤的に栽培してきた。枝管理、病害虫防除や収穫、剪定作業の機械化、能率化のための新たな栽培技術の研究と試行が必要である。

##### 2) 加工技術の改善

ヤマブドウワインは、原料果汁の有機酸含量が高い

ため、pH が 3.0 以下の酸味の強いものになる。この点を改善するために、すでにマロラクティック醸造法(MLF)が導入され、さらに二次発酵終了後、ワインを−4°Cの冷媒中に循環させることによって、酒石酸を結晶(酒石)として除去する方法も確立された。今後は樽貯蔵による風味の改善、他のブドウを原料としたワインとのブレンド技術を高めて、多用な消費者ニーズに応えるワイン作りの研究が望まれる。ワインビネガーは用途(飲用、ドレッシング用など)によって製造方法や、製造後の製品調整の技術が異なる。消費者の嗜好性を十分に調査して、それに合

わせた製造技術の開発が必要である。

### 3)機能性成分の特定と製品化

色素の光分解抑制成分の特定は、近いうちに完了できる見込みであり、種々の含アントシアニン飲料に対するその有効性の試験が必要である。この成分の効率的な抽出・単離、保存などの方法を確立する研究が必要である。抗癌・抗腫瘍活性成分が同定されるならば、非常に重要な発見であり、その製剤化と実用試験が期待される。

\*\*\*\*\*

#### [講師プロフィール]

岡本 五郎（おかもと ごろう）氏  
岡山大学大学院自然科学研究科(農学)教授

#### 学歴

1966年3月 京都大学農学部卒業  
1968年4月 京都大学大学院農学研究科(修士)  
卒業  
1973年3月 京都大学農学博士

#### 職歴

1968年4月 京都大学農学部助手  
1973年9月 岡山大学農学部助教授(果樹園芸学)

1990年4月 同 教授  
現在に至る

研究分野：果実の結実、果実の発育・成熟生理  
-特に栽培条件と結実、果実品質との関係を  
明らかにする-

#### 受賞歴：

2001年11月 日本ブドウ・ワイン学会論文賞  
「根域制限栽培法を利用したブドウの品質改善に関する研究」  
2002年4月 園芸学会学術賞  
「ブドウ結実に関する生理学的および組織学的研究」

**おかやまバイオアクティブ研究会 第30回シンポジウム**  
日 時：平成20年2月15日(金) 13:00から  
場 所：岡山大学 医学部 図書館3階 情報実習室（岡山市鹿田町2-5-1）  
**「生活習慣病撲滅への挑戦」**

主催者挨拶 (13:00-13:10)

おかやまバイオアクティブ研究会 会長 (岡山県立大学保健福祉学部教授) 辻 英明 氏

【特別講演】 13:10-14:10

「医薬品・食品の“レギュラトリーサイエンス”」

国立医薬品食品衛生研究所 所長 西島 正弘 氏

【講演1】 14:10-14:55

「生活習慣病とメタボリックシンドローム」

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学 准教授 四方 賢一 氏

休憩 14:55-15:15

【講演2】 15:15-16:00

「冠動脈疾患と脂質異常症」

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科学 助教 中村 一文 氏

【講演3】 16:00-16:45

「慢性感染が惹起する動脈硬化」

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病原細菌学 助教 綾田 潔 氏

【講演4】 16:45-17:30

「コレステロール代謝とスタチンの発見・開発」

第一三共株式会社 研究開発企画部 主査 古賀 貞一郎 氏

意見交換会 17:45-19:00 (図書館 3階 ロビー)

事務局：(財) 岡山県産業振興財団

第30回シンポジウム実行委員長 松浦 栄次 (岡山大学大学院医歯薬学総合研究科)

## 【特別講演】

# 医薬品・食品のレギュラトリーサイエンス —国立医薬品食品衛生研究所の役割—

国立医薬品食品衛生研究所 所長 西島正弘

国立医薬品食品衛生研究所(国衛研)は、明治7年に医薬品試験研究機関として発足し、130年余りの歴史を有する、我が国で最も古い国立試験研究機関であります。研究所の名称は、最初の東京司薬場から、東京衛生試験所(明治20年)、国立衛生試験所(昭和21年)、そして現在(平成9年)へと変遷を重ねてきましたが、この間、一貫して、我が国の厚生行政を支えるために、科学的立場から中心的役割を果たしてきました。

国衛研の研究対象は、医薬品、医療機器、食品、家庭用品・水道水・室内空気などの生活環境中に存在する数多くの化学物質など極めて広範であり、これらの品質、安全性、有効性を科学的に評価するための方法開発へ向け、試験・研究・調査に取り組んでいます。現在、このような研究分野は、“レギュラトリーサイ

エンス”と呼ばれます。この言葉は、内山充元当研究所長が「科学技術の所産を人間の生活に取り入れる際に最も望ましい形に調整するための科学」と定義し、造語されたものであり、当研究所の使命を端的に表現するものです。

本シンポジウムでは、医薬品と食品の安全性に対する国衛研の最近の取り組みについて、その概要を紹介した後、網羅的な遺伝子発現プロファイルに基づいて化学物質の毒性や副作用の発現メカニズムを遺伝子レベルで解明・予測するトキシコゲノミクス研究、およびゲノム配列上の個人差である遺伝子多型と医薬品の有効性あるいは副作用発現の因果関係を解明・予測するファルマコゲノミクス研究について紹介する予定です。

## 【講師プロフィール】

西島 正弘 (にじま まさひろ) 氏

国立医薬品食品衛生研究所 所長 )

### 学歴・職歴

昭和 44 年 3 月 東京大学薬学部製薬化学科卒業  
昭和 46 年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科  
修士課程修了(薬学修士)  
昭和 49 年 3 月 東京大学大学院薬学系研究科  
博士課程修了(薬学博士)  
昭和 49 年 4 月 国立予防衛生研究所 化学部研究員  
昭和 50 年 3 月 東京大学薬学部 衛生化学裁判化学  
教室教務職員  
昭和 50 年 11 月 東京大学薬学部 衛生化学裁判化学  
教室助手  
昭和 52 年 12 月 東京大学在外研究員(アメリカwisconsin 大学)(昭和 55 年 8 月まで)  
昭和 55 年 9 月 国立予防衛生研究所 化学部・生化  
学室長  
平成 4 年 7 月 国立予防衛生研究所 細胞化学部・  
生体膜解析室長  
平成 6 年 4 月 国立予防衛生研究所細胞化学部・  
部長

平成 9 年 4 月 国立感染症研究所細胞化学部・部長  
平成 18 年 4 月 同志社女子大学薬学部教授  
平成 18 年 9 月 国立医薬品食品衛生研究所 所長

研究分野： 脂質生化学研究、エンドトキシン研究、  
プリオン研究、C型肝炎ウイルス研究

### 受賞歴

昭和 61 年 4 月 日本薬学会 奨励賞  
平成 16 年 3 月 日本薬学会賞

加入学会： 日本薬学会、日本生化学会、日本免疫学会、  
日本脂質生化学会、日本エンドトキシン学会

### 学会委員

平成 17 年～ 日本脂質生化学会 会長

### Editor 等

平成 17 年～ JST さきがけ研究「代謝と機能制御」  
研究総括

平成 18 年～ Progress in Lipid Research の Executive  
Editor

## 【講演 1】

# 生活習慣病とメタボリックシンドローム

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学

准教授 四方賢一

メタボリックシンドロームは内臓肥満に伴うインスリン抵抗性に、糖代謝異常(糖尿病)、脂質代謝異常、高血圧を伴った病態であり、心筋梗塞や脳梗塞などの心血管疾患の強い危険因子となる。我が国では、近年の生活習慣の変化によってメタボリックシンドロームを呈する人口が急増しているが、現在、肥満と糖尿病の増加は世界的に深刻な社会問題となっている。このため、2006 年には「糖尿病対策のために世界が団結する(Unite for Diabetes)ための国連決議」が行われ、11 月 14 日を「世界糖尿病デー」に指定した。昨年の世界糖尿病デーには、我が国を含めて世界各国で糖尿病対策のためのキャンペーンが行われた。

我が国では、メタボリックシンドローム対策の一つとして、今年から新しい健康診断・保健指導制度が実施される予定となっている。メタボリックシンドロームの発症と進展を予防するためには、生活習慣の改善、特に適切な食生活と運動習慣を保つことが重要であるが、メタボリックシンドローム対策が実効を挙げるためには、知識の普及のみならず、これを実践するための具体的な対策が必要である。

メタボリックシンドロームの基本的病態は内臓脂肪の増加であるが、内臓肥満によってインスリン抵抗性が起こるメカニズムには、主に次の 3 つの仮説が提唱されている。1) 内臓脂肪細胞から分泌される TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカインがインスリン抵抗性を引き起こす。2) 内臓脂肪細胞が肥大化することによって、インスリン抵抗性を軽減する作用を持つアディポネクチンなどの「善玉アディポサイトカイン」が減少する。3) 内臓肥満によって内臓脂肪に炎症が起こり、脂肪組織に浸潤したマクロファージが分泌するサイトカインがインスリン抵抗性を引き起こす。我々は、自然発症肥満マウスの内臓脂肪に発現する遺伝子を正常マウスと比較することによって、肥満マウスの内臓脂肪に発現が増加するサイトカイン、ケモカインや接着分子などの炎症関連遺伝子を同定した。現在この中から、メタボリックシンドローム予防のための新たな標的分子を見出す試みを行っている。

このシンポジウムでは、メタボリックシンドロームの病態とその対策について、私達の研究成果も含めて、最近の話題を紹介したい。

## 【講師プロフィール】

四方 賢一 (しかた けんいち) 氏

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
腎・免疫・内分泌代謝内科学 准教授

### 略歴

昭和 60 年 岡山大学医学部卒業  
平成 4 年 岡山大学大学院医学研究科修了  
平成 4 年 岡山大学医学部第三内科助手  
平成 9 年 岡山大学医学部附属病院第三内科講師  
平成 9 年-10 年 米国ハーバード大学ジョスリン  
糖尿病センター客員准教授  
平成 16 年 岡山大学病院検査センター副センター長  
(兼任)  
平成 18 年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
腎・免疫・内分泌代謝内科学助教授  
平成 19 年 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
腎・免疫・内分泌代謝内科学准教授  
専門領域: 糖尿病学、腎臓病学

所属学会: 日本内科学会、日本糖尿病学会、

米国糖尿病学会(ADA)、欧洲糖尿病学会(EASD)、  
日本腎臓学会、日本免疫学会、日本糖尿病合併症  
学会、日本病態栄養学会、他

役職: 日本糖尿病学会評議員、日本腎臓学会学術評議員、日本病態栄養学会評議員、日本糖尿病合併症学会評議員、日本糖尿病・肥満動物学会評議員、日本内科学会中国支部評議員、日本糖尿病学会食品交換表編集委員、日本糖尿病協会岡山県支部(岡山県糖尿病協会)常任理事、日本糖尿病療養指導士認定機構試験委員、日本糖尿病対策推進会議委員、日本病態栄養学会 NST 実施委員、日本病態栄養学会病態栄養専門士認定委員、日本糖尿病合併症学会あり方委員会委員

専門医・指導医: 日本糖尿病学会専門医・研修指導医、日本内科学会認定医、日本内分泌学会(特例)指導医、NST コーディネーター

受賞: 1999 年 日本糖尿病合併症学会  
Young Investigator Award

## 【講演 2】

### 冠動脈疾患と脂質異常症

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 循環器内科 中村 一文

冠動脈疾患発症の危険因子の一つとして、脂質異常症(高脂血症)は重要な要因である。近年多くの大規模臨床試験において、その治療的重要性が取り上げられている。薬物治療はスタチンを中心として行われ、LDL コレステロール(LDL-C) 低下療法が安全に冠動脈イベントを抑制できることが証明されている。冠動脈疾患を発症したことがない人を対象とした一次予防試験・冠動脈疾患を発症したことがある人を対象とした二次予防試験ともに、LDL-C 低下療法がその後のイベントを抑制できることを報告している。

最近 LDL の中でも酸化 LDL-C が更に悪い因子であ

ることが、判明しつつある。岡山大学細胞化学(松浦栄次先生)では、循環血液中の酸化 LDL-C を測定する方法を開発しており、それを用いて、冠動脈疾患者の酸化 LDL-C を測定したところ、正常対象者にくらべ酸化 LDL-C が増加していた。

さらに酸化 LDL-C は LDL-C と有意な相関した。酸化 LDL-C が多い群では BMI、HbA1c、中性脂肪が酸化 LDL-C が低い群より高く、メタボリック症候群が酸化 LDL の増加に関与することが考えられた。

今後酸化 LDL-C 低下をターゲットとした脂質異常症の治療が重要であることが示唆される。

\*\*\*\*\*

#### 【講師プロフィール】

中村 一文 (なかむら かずふみ) 氏

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科  
循環器内科 助教

#### 学歴・職歴

平成 5 年 3 月 岡山大学医学部医学科卒業  
平成 10 年 9 月 岡山大学大学院医学研究科  
修了  
平成 10 年 10 月 岡山大学医学部附属病院  
循環器内科 医員  
平成 13 年 7 月 岡山大学大学院医歯学総合  
研究科 循環器内科 助手  
平成 17 年 9 月-現在 奈良県立医科大学生理学  
第二講座 非常勤講師(兼任)  
平成 19 年 4 月-現在 岡山大学大学院医歯薬学  
総合研究科 循環器内科 助教  
現在に至る

#### 免許・資格

医師免許・医学博士・日本内科学会認定内科医・日本循環器学会認定循環器専門医

#### 受賞

2003 年 日本循環器学会第 11 回 CPIS (心臓血管薬物療法国際会議) 賞  
2003 年 平成 14 年度岡山大学医学賞  
第 52 回結城賞  
2003 年 財団法人循環器病研究振興財団  
循環器病研究助成受賞(第 1 位)  
2005 年 日本内科学会中国支部  
Young Investigator Award  
2007 年 第 11 回日本心臓財団心血管病研究助成  
発表会 最優秀賞  
2007 年 平成 19 年度岡山大学若手トップリサーチャー<sup>1</sup>  
研究奨励賞

#### 所属学会

日本内科学会、日本循環器学会、日本心臓病学会、日本超音波医学会、日本心不全学会、日本生理学会、人類遺伝学会、American Heart Association

## 【講演 3】

### 慢性感染が惹起する動脈硬化

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病原細菌学  
綾田 潔

動脈硬化の進展には動脈局所の炎症反応が関与していることが明らかにされ始め、最近では、消化器感染症の原因菌であるヘリコバクター菌 (*H. pylori*)、呼吸器感染症原因菌の肺炎クラミジア (*C. pneumoniae*)、歯周病原因菌のギンギバリス菌 (*P. gingivalis*) などの慢性感染病原体に対する宿主の炎症・免疫反応が、動脈硬化を促進させる可能性が報告されている。我が国では、これら病原体の無症候性慢性感染者数が全人口の過半数を超えると考えられている。つまり我が国においては、潜在的な動脈硬化発症リスク患者が非常に多く存在しているにもかかわらず、慢性感染が惹起する動脈硬化についての診断、治療、予防に対する確固たるエビデンスが乏しいのが現状である。

今回のシンポジウムでは、慢性感染病原体の熱ストレスタンパク60(HSP60)に対する炎症・免疫反応が動脈硬化を促進する機序を概説し、治療応用の模索について報告を行った。臨床追跡研究では、*H. pylori*陽性の動脈硬化性疾患患者と非動脈硬化性疾患患者の熱ストレスタンパク60(HSP60)に対する血清抗体価の比較研究により *H. pylori*陽性の動脈硬化性疾患患者においては、HSP60に対する獲得免疫反応が惹起されており、產生された抗体のエピトープは *H. pylori*、

*C. pneumoniae*、*P. gingivalis*、ヒトのいずれのHSP60にも共通したペプチドであり、それゆえ、その免疫反応はヒトHSP60に対しても作動して動脈硬化を促進させた可能性を示した。更なる抗体エピトープ検索の結果、*H. pylori*の感染を問わず、動脈硬化性疾患患者血清に特異的に反応するペプチド抗原を見いだし、これを利用した新規の動脈硬化診断法を開発し、543例の検討において、感度、特異度ともに、従来の動脈硬化マーカーとされる高感度CRPより優れた診断能を示した。また、動脈硬化モデルマウス (*ApoE*や *Ldlr* のノックアウトマウス) を用いた基礎研究では、*H. pylori*感染により動脈硬化の形成が促進されること、さらにその促進機序には、CXCR3をはじめとするケモカインレセプター発現の亢進、HSP60に対するTh1優位の細胞性獲得免疫反応、マクロファージの分化亢進などの一連の炎症免疫反応が関わっていることを報告した。また、IgY抗体によるこれら免疫反応抑制効果を報告し、動脈硬化予防の機能性食品としての可能性を示した。さらに、スタチン製剤の抗炎症効果が本免疫反応を抑制し、相乗的に動脈硬化を抑制する可能性も示した。

今後、これら研究成果を新しい動脈硬化診断、治療法の開発につなげたいと考えている。

#### \*\*\*\*\* 【講師プロフィール】

綾田 潔（あやだ きよし）氏

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科 病態制御  
科学専攻病態機構学講座 病原細菌学分野 助教

#### 学歴・職歴

平成 7 年 3 月 岡山大学医学部医学科卒  
平成 7 年 4 月 岡山大学医学部附属病院  
第一内科（現消化器内科）入局  
平成 8 年 10 月 平田市立病院（現出雲市立総合医療センター）勤務  
平成 10 年 4 月 高梁中央病院勤務

平成 13 年 10 月 井原市民病院勤務  
平成 16 年 5 月 現職

#### 研究分野

*H. pylori* の病原性について

#### 加入学会

日本細菌学会  
日本内科学会  
日本消化器病学会  
日本消化器内視鏡学会  
日本感染症学会

## 【講演 4】

# コレステロール代謝とスタチンの発見・開発

第一三共株式会社 研究開発企画部 主査 古賀 貞一郎

HMG-CoA 還元酵素はコレステロール生合成系の律速酵素であり、その阻害剤は“スタチン”と呼ばれ、脂質異常症に対する治療薬として広く用いられている。

三共(株)(現、第一三共)は 1971 年にコレステロール合成阻害剤のスクリーニングを開始し、1973 年に世界初の HMG-CoA 還元酵素の特異的阻害剤 ML-236A、B、C を単離することに成功し、ここにスタチンの研究開発の歴史が始まった。

主成分 ML-236B は強力な酵素阻害作用を示し、ラットに投与すると肝臓・小腸などのコレステロール合成を強力に阻害したが、血清コレステロール値を全く低下させなかつた。ラットの試験系において薬理作用が観察されなかつたことは、スタチンのコレステロール低下剤としての proof-of-concept を否定するものであつた。

コレステロール代謝には恒常性維持のため巧妙な制御機構が働いており、HMG-CoA 還元酵素は阻害されることにより酵素誘導を受ける。この現象は ML-236B を用いることにより初めて明らかになり、ラットにおいてスタチンが薬効を示さなかつたのはこのような生体本来の恒常性維持機構が働いた結果であると説明することが可能であった。その後 ML-236B を投与したニワトリにおいて血清脂質低下傾向が見られることや、ビーグル犬において強力な血清コレステロー

ル低下作用が観察されたことから、スタチン反応性には動物種差がありラットがむしろ例外だったことが明らかとなつた。

1985 年にテキサス大学のゴールド斯坦とブラウン両博士は、家族性高コレステロール血症(FH)の病因研究から LDL 受容体学説を展開し「コレステロール代謝に関する諸発見」の功績でノーベル医学生理学賞を受賞した。研究の中で両博士は血清 LDL 値における LDL 受容体の役割を解明し、さらに、スタチンが LDL 受容体数を増加させることを立証した。三共研究所も、同時期に神戸大の渡辺により系統確立された WHHL ウサギが LDL 受容体を欠損した FH のモデル動物であることを見出し、FH におけるスタチン治療を研究する上で有用なモデルとなつた。

Pravastatin は、ML-236B を投与した犬の尿中より活性代謝物として発見された。1995 年には Pravastatin が最初の大規模臨床試験(WOS)において初発の冠動脈イベント発生率を有意に低下させることが立証された。2006 年には本邦においても MEGA study で同様の効果が確認された。これまで数多くの大規模臨床試験により、スタチンの血清コレステロール低下療法の有効性が証明されただけでなく種々の pleiotropic effect が証明されている。

\*\*\*\*\*

## 【講師プロフィール】

古賀 貞一郎 (こが ていいちろう) 氏

第一三共株式会社 研究開発企画部 主査 工学博士

### 略歴

1984 年 3 月	京都大学工学部工学科研究科 工業化学科修士課程修了
1984 年 4 月	三共株式会社入社、生物研究所
1987 年 4 月	三共株式会社、活性物質研究所
1991 年 2 月	三共株式会社、生物研究所
1993 年 9 月	三共株式会社、第一生物研究所
1997 年 8 月	Lawrence Berkeley National Labs. (University of California at Berkeley) Human Genome Center へ留学 (Dr. Edward Rubin に師事)

1999 年 9 月	三共株式会社、バイオメディカル研究所
2003 年 3 月	三共株式会社、研究推進部
2003 年 10 月	三共株式会社、プロジェクト推進部
2005 年 5 月	Sankyo Pharma Research Institute (米国カリフォルニア州ラホーヤ市)赴任
2006 年 4 月	Daiichi Sankyo Research Institute (統合による社名変更) (米国カリフォルニア州ラホーヤ市)
2007 年 10 月	第一三共株式会社、研究開発企画部 ～現在に至る

## 平成20年度 おかやまバイオアクティブ研究会 シンポジウム 案内

### おかやまバイオアクティブ研究会 第31回シンポジウム 案内

日 時： 平成20年6月6日(金) 13:00から (参加費： 会員は無料)

場 所： ノートルダム清心女子大学 (岡山市伊福町2-16-9)

#### 「米の栄養性と機能性」

総会 13:00～13:30 (カリタス200)

シンポジウム 13:35～17:40 (カリタス200)

主催者挨拶 13:35～13:40

おかやまバイオアクティブ研究会 会長 岡山県立大学保健福祉学部 教授 辻 英明 氏

【特別講演】 13:40～14:40

#### 「米の栄養性と機能性」

新潟バイオリサーチパーク株式会社 代表取締役会長

お茶の水女子大学 名誉教授 倉田 忠男 氏

【講演1】 14:40～15:20

#### 「機能性米菓の開発」

(独) 農研機構食品総合研究所 大坪 研一 氏

[休憩 15:20～15:35]

【講演2】 15:35～16:15

#### 「米タンパク質の栄養と食生活における米の役割」

ノートルダム清心女子大学大学院 堀井 正治 氏

【講演3】 16:15～16:55

#### 「特殊3分搗き米のラットにおける血糖、血圧上昇抑制と血中脂質改善効果」

ノートルダム清心女子大学人間生活学部 菊永 茂司 氏

【講演4】 16:55～17:35

#### 「大阪におけるごはん食の重要性と官民協働のとり組み」

大阪府立健康科学センター 佐藤 真一 氏

意見交換会 17:50～19:00 (カリタスラウンジ)

第31回シンポジウム実行委員長： 菊永 茂司 (ノートルダム清心女子大学人間生活学部)

事務局： (財) 岡山県産業振興財団

### おかやまバイオアクティブ研究会 第32回シンポジウム 予告

実行委員長： 岡山県立大学 保健福祉学部 栄養学科 准教授 中島 伸佳

日時： 平成20年10月～11月

場所： 岡山県立大学 保健福祉学部

以上の予定で企画中です。

## 会 則

### (名称)

第1条 この会は、おかやまバイオアクティブ研究会(以下「研究会」という。)と称する。

### (目的)

第2条 この研究会は、生理活性およびそれに関連する物質(以下、「生理活性」という。)に関する研鑽や情報交換及び人的交流などを行い、食品・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) 生理活性に関する共同研究の推進
- (3) 会員に対する生理活性に関する技術・開発に係わる相談の実施
- (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、生理活性の研究に携わっている人ならびに生理活性に関心を持つ人で、会費を納入した次の会員により構成する。但し、名誉会員は役員会で選出し、会費は徴収しない。

- (1) 団体会員
- (2) 個人会員
- (3) 名誉会員

### (会員の責務)

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20名以上と監査2名を置く。

2 役員の選出は、会員総会で行う。なお、役員は会員の中から選出するものとする。

3 会長は、研究会を代表し、役員会その他会務を総括する。

4 副会長は、会長を補佐し、代行する。

5 幹事は、研究会の運営その他会務を行う。

6 監査は、会計を監査する。

7 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。

3 この役員会に、必要に応じて委員会を設けることができる。

(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、次のとおりである。

(1) 団体会員 20,000円

(2) 個人会員 4,000円

(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、財団法人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の規定にかかわらず、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条の規定にかかわらず、平成9年5月27日から平成10年3月31日までとする。

付則 この会則は平成13年6月19日から施行する。

付則 この会則は平成17年7月25日から施行する。

付則 この会則は平成19年5月25日から施行する。

平成19年度役員(任期:平成21年3月31日まで)

(敬称略)

【会長】

辻 英明 岡山県立大学保健福祉学部教授

中島 博 岡山県中小企業団体中央会会長

(担当: 大野雅美 連携振興部連携開発  
課長)

【副会長】

三橋 正和 (株)林原生物化学研究所常務取締役

永原 國夫 キミセ醤油(株)代表取締役

川崎 博己 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授

成松 鎮雄 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授

西村 修 小川香料(株)健康素材研究所所長

【幹事】

安藤 理 (株)林原生物化学研究所研究センター

畠中 唯史 岡山県生物科学総合研究所専門研究員

石井 茂 岡山県産業労働部新産業推進課課長  
(担当: 小寺弘城 主幹)

浜田 博喜 岡山理科大学理学部臨床生命科学科教授  
藤原 恵子 (株)フジワラテクノート代表取締役社長

金山 聖 岡山県総合畜産センター所長  
(担当者: 栗木隆吉 経営開発部長)

益岡 典芳 岡山理科大学理学部臨床生命科学科教授  
松浦 栄次 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

准教授

奥田 潔 岡山大学大学院自然科学研究科教授

山本 耕一郎 岡山県立大学保健福祉学部教授

亀井 千晃 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科教授

山本 洋子 岡山大学資源生物科学研究所准教授

小田 喜一 岡山県工業技術センター所長

服部 恒一郎 日本オリーブ(株)社長

河合 富佐子 岡山大学資源生物科学研究所教授

(担当者: 吉田靖弘 農園課・研究開発課  
課長)

神崎 浩 岡山大学大学院自然科学研究科(農)教授

清水 芳雄 備前化成(株)代表取締役

菊永 茂司 ノートルダム清心女子大学人間生活学部

(担当: 羽田尚彦 次長)

教授

木村 吉伸 岡山大学大学院自然科学研究科教授

阪田 功 (株)光ケミカル研究所常務取締役

木本 真順美 岡山県立大学保健福祉学部栄養学科教授

小林 東夫 岡山県工業技術センター産学官連携推進

合田 榮一 岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

教授

教授

小寺 幸広 湧永製薬(株)ヘルスケア研究所分析科学

担当

研究室 室長

【監査】

小林 昭雄 大阪大学大学院工学研究科教授

阪田 功 (株)光ケミカル研究所常務取締役

須見 洋行 倉敷芸術科学大学産業科学技術学部

小林 東夫 岡山県工業技術センター産学官連携推進

教授

教授

高橋 純夫 岡山大学大学院自然科学研究科教授

教授

高畑 京也 山脇学園短期大学食物科教授

教授

多田 幹郎 中国学園大学現代生活学部教授

教授

友近 健一 岡山学院大学人間生活学部食物栄養学科

教授

教授

長澤 治子 くらしき作陽大学食文化学部栄養学科教授

教授

中島 伸佳 岡山県立大学保健福祉学部栄養学科

准教授

## おかやまバイオアクティブ研究会入会申込書

団体会員	会社名	ふりがな
	住所	〒
	代表者役職・氏名	ふりがな
	担当者名役職・氏名	ふりがな
T E L		
F A X		
E-mail		
個人会員	住所	〒
	氏名	ふりがな
	所属	
	役職	
	T E L	
	F A X	
E-mail		

\*個人情報の取扱いについては、本研究会の運営目的以外に利用・第三者提供することはありません。

研修会等のご案内につきましては「メール」でさせていただきますが、「FAX」を希望される方は、お知らせください。

研修会等案内	① メール	② FAX (理由 : )
--------	-------	---------------

<お問い合わせ先>

おかやまバイオアクティブ研究会

事務局 (財) 岡山県産業振興財團 (担当 : 秋山)

〒701-1221 岡山県岡山市芳賀5301 テクノサポート岡山3階

Tel 086-286-9700 Fax 086-286-9676 E-mail : [makiyama@optic.or.jp](mailto:makiyama@optic.or.jp)

## 編集後記

岡山県南部にも度々「小雪」が散らついた例年にはない寒い冬が幕を閉じ、「小桜」の満開に続き「桃果」も綾色を添え、春の「メロディー」を奏でる中、フランスの「ローヌ川」ならぬ「旭川、高梁川、吉井川」のせせらぎが運ぶ土壤の「めぐみ」と、温暖なまひる日の「ひかり」を受けて、県特産の「ピオーネ」や「白桃」が美しく香る季節が今年もまた到来いたします。また最近は、山陽地方でもドイツ語の「ベーレ(beere)」を起源とする「栽培ベリー種(ブルーベリーなど)」の育成も盛んになりつつあると聞いております。

さて、「岡山県生理活性物質研究会」と「バイオアクティブおかやま」が統合し新組織としてスタートいたしました「おかやまバイオアクティブ研究会」は、产学官の諸会員の皆様からの「エール」のもとに、岡山県下の「バイオ産業」の振興を目指し、この程「ホームページ」の開設や「シンポジウムの拡大・充実化」を始めとして大きく飛躍を遂げるに至りました。遅くなりましたが、「会報 21号」をお届け致します。

本誌内に記載の通り、平成 19 年度は、計 3 回のシンポジウムを開催いたしました。まず、平成 19 年 5 月 25 日に「第 28 回シンポジウム」を岡山県立大学保健福祉学部栄養学科の辻 英明教授(本研究会会長)を実行委員長として、【微生物と生理活性物質: プロバイオティクスへの展開】をテーマに岡山市の「さん太ホール」にて催しました。また、同年 10 月 19 日には「第 29 回シンポジウム」を岡山理科大学理学部臨床生命科学科の益岡典芳教授を実行委員長として、【機能性食品の商品化に向けて - 地域社会への橋渡し -】をテ

ーマに「岡山理科大学」にて開催いたしました。さらに、平成 20 年 2 月 15 日に「第 30 回シンポジウム」を岡山大学大学院医歯薬学研究科の松浦栄次准教授を実行委員長として、【生活習慣病撲滅への挑戦】をテーマに「岡山大学医学部」にて開催いたしました。

平成 20 年度は、6 月 6 日に「ノートルダム清心女子大学」を会場に【米の栄養と機能】をテーマとして「第 31 回シンポジウム(実行委員長:ノートルダム清心女子大学人間生活学部食品栄養学科の菊永茂司教授)」と「会員総会」を企画しております。さらに、10 月には「岡山県立大学」を会場に【酢酸の機能性: 生活習慣病の予防を目指して】(予定)をテーマとして「第 32 回シンポジウム(実行委員長: 岡山県立大学保健福祉学部栄養学科の中島伸佳准教授)」の開催を予定しております。今後、隨時これらの詳細をご案内致しますので、皆様方どうぞご参加・ご参考下さい。

末尾になりましたが、「本会報」や「要旨集」の編集にあたりましては、岡山県産業振興財団の三島さんや秋山さんにご尽力をいただきました。

会員各位の皆様方、今後共、「おかやまバイオアクティブ研究会」の継続・発展にご協力・ご賛同を賜りますよう何卒宜しくお願い申し上げます。

(岡山県立大学保健福祉学部栄養学科、  
地域共同研究機構産学官連携推進センター、  
准教授 中島伸佳「本研究会 幹事、委員」)

おかやまバイオアクティブ研究会会報

「バイオアクティブ」

通巻 21 号 2008 年 3 月 25 日発行

創刊 1998 年 1 月 25 日

企画: おかやまバイオアクティブ研究会編集委員会

編集・制作: おかやまバイオアクティブ研究会

編集委員: 安藤 理、中島伸佳、松浦栄次、

山本洋子、辻 英明

会報編集局: 〒719-1197 総社市窪木 111 番地

岡山県立大学保健福祉学部栄養学科内

TEL & FAX: (0866) 94-2143

E-mail: [htsuji@fhw.oka-pu.ac.jp](mailto:htsuji@fhw.oka-pu.ac.jp)

印刷・製本: 西尾総合印刷株式会社