

# Visionary 農芸化学100シンポジウム

## 新たな発見・発想から得られた 食品成分の新規機能性の解明 ～ひらめきのヒント～

オンライン

2021年5月22日(土)

13:00～17:50

- ①食品成分によるmRNAスプライシングの制御  
近畿大学農学部 増田誠司
- ②食・栄養シグナルの分子レベルでの解明；  
栄養シグナルとしての脂肪酸の利用  
東京農工大学大学院農学研究院 宮本潤基
- ③亜鉛の生体調節作用；  
亜鉛トランスポーターの機能解明と病態改善へのアプローチ  
京都大学大学院生命科学研究所 神戸大朋
- ④大動脈瘤の破裂のメカニズムの解析  
および食品成分によるその予防  
近畿大学農学部 財満信宏
- ⑤味噌に含まれる新しい機能性成分  
ピログルタミルペプチドとモノアミン  
京都大学大学院農学研究所 佐藤健司
- ⑥日本古来の醸造技術から生まれた  
高純度ヒト型セラミドの開発およびその実用化  
福岡県醤油醸造協同組合 植木達朗



公益社団法人 日本農芸化学会

TEL:03-3811-8789

E-mail:shomu@jsbba.or.jp

<http://www.jsbba.or.jp/>

## Visionary 農芸化学 100 シンポジウム(食品機能研究領域 第2回シンポジウム)

### 「新たな発見・発想から得られた食品成分の新規機能性の解明

#### ～ひらめきのヒント～」の開催にあたって

公益社団法人日本農芸化学会は、2024年に創立100周年を迎えます。

農芸化学をベースにした研究は、日本独自のサイエンスとして大きく発展し、これまで数々の成果を挙げてきました。これも産官学一体となり、農芸化学研究の発展のためにご尽力いただきました会員の皆様のおかげと感謝しております。

本学会では、農芸化学研究が、今後も日本における化学・生物を中心とする基礎・応用研究分野における中核として貢献し、さらに発展し続けるための取り組みの一環として、「Visionary 農芸化学 100」と銘打ち、「食・腸内細菌・健康研究領域」「微生物・バイオマス利用研究領域」「天然物化学研究領域」「食品機能研究領域」の4つのグループが未来に向けた新たなビジョンを構築していくことを目的に定期的にシンポジウムを開催しております。

食品機能研究領域では、2018年10月に開催したシンポジウム「日本食の健康機能を支える食材の力」で、健康に良いと言われる日本食に使われる食材（米、大豆、茶、魚介類、出汁）が食品の3つの機能（栄養、嗜好、体調調節）を通して私たちの健康に如何に貢献してきたか、今後、どのように貢献しうるかについて紹介しました。

私たちが属する農芸化学は、実学を旨とする研究分野です。環境との共存を考えながら、人々の健康やさまざまな活動を支える食糧を生み出し、人々の生活の発展に貢献してきました。広く社会に貢献するためには、きちんとした基礎的研究が根底になればなりません。また、優れた基礎的研究が幅広い応用やこれまで気が付かなかった応用に繋がることも多々あります。また、温故知新の言葉どおり、十分に研究されたと考えられるものの中からも、新しい事実が見出させることも多く経験しています。これらを念頭に、今回のシンポジウムは、優れた基礎的研究から発想され実施された応用研究、および、これまで研究し利用されてきた伝統的な食材の研究から発展してきた新しい機能成分の研究についてご講演いただき、その「ひらめきのヒント」を得たいと考え、企画いたしました。

このシンポジウムが、今後の皆様方の研究開発活動の参考になれば、幸いです。今後とも、学会活動に対するご支援、ご協力を賜りますよう宜しくお願い申し上げます。

日本農芸化学会 学術活動強化委員会  
食品機能研究領域担当メンバー

米谷俊 （近畿大学農学部、  
現 株式会社ファーマフーズ）  
菅原達也（京都大学大学院農学研究科）  
堤浩子（月桂冠株式会社）  
藤井健志（株式会社カネカ）\*  
前淵元宏（不二製油株式会社）\*

\*；2021年度より、藤井委員から前淵委員に交代しました。

（あいうえお順）

## プログラム

### Visionary 農芸化学 100 symposium (食品機能研究領域 第2回)

テーマ

「新たな発見・発想から得られた食品成分の新規機能性の解明 ～ひらめきのヒント～」

日時 ; 2021 年 5 月 22 日 (土) 13 : 00~17 : 50

<< Zoom による web 開催 >>

(各講演には、質問時間を 5-10 分含みます)

13:00-13:10 開会の挨拶 日本農芸化学会会長

13:10-13:20 はじめに 食品機能研究領域 世話人

13:20-14:00 食品成分による mRNA スプライシングの制御  
近畿大学農学部 増田誠司

14:00-14:40 食・栄養シグナルの分子レベルでの解明 ; 栄養シグナルとしての脂肪酸の利用  
東京農工大学大学院農学研究院 宮本潤基

14:40-15:20 亜鉛の生体調節作用 ;  
亜鉛トランスポーターの機能解明と病態改善へのアプローチ  
京都大学大学院生命科学研究科 神戸大朋

15:20-15:30 休憩

15:30-16:10 大動脈瘤の破裂のメカニズムの解析および食品成分によるその予防  
近畿大学農学部 財満信宏

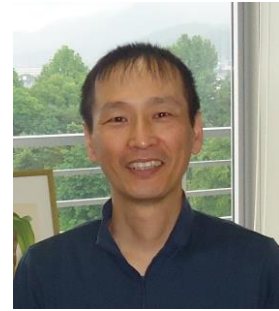
16:10-16:50 味噌に含まれる新しい機能性成分 ピログルタミルペプチドとモノアミン  
京都大学大学院農学研究科 佐藤健司

16:50-17:30 日本古来の醸造技術から生まれた  
高純度ヒト型セラミドの開発およびその実用化  
福岡県醤油醸造協同組合 植木達朗

17:30-17:40 まとめ 食品機能研究領域 世話人

17:40-17:50 閉会の挨拶 日本農芸化学会副会長

「食品成分が mRNA スプライシングを調節する」



近畿大学農学部食品栄養学科 増田誠司

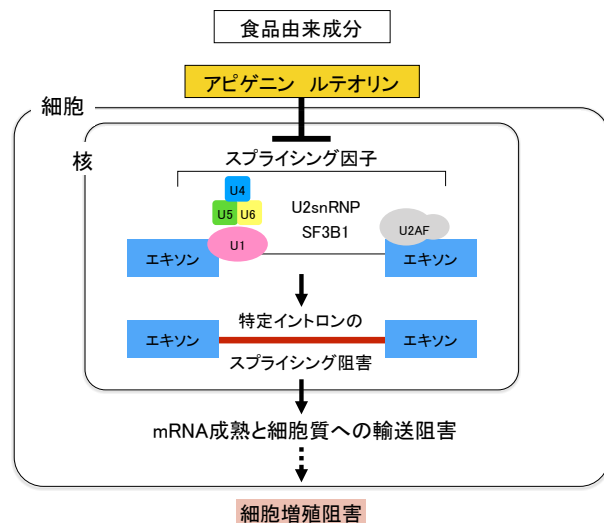
1. mRNA のプロセッシング過程を阻害する食品化合物

超高齢社会を迎えた現在、日本人の 2 人に 1 人はがんを経験し、3人に1人はがんによって死亡している。がんは初期に発見されれば治療できるが、進行した場合には効果的な治療法のない場合も少なくない。したがってがんの治療に関して新たな視点をもった研究も必要と考えられる。その際に、がんが進行した状態で治療するのではなく、進行の抑制や、予防を志向する考え方も必要となっている。食品成分の中には、ポリフェノールやカテキンなど日頃から摂取する食物由来化合物に抗がんに関する機能が報告されており、これらの摂取は予防に結びつくことが期待される。

近年、抗がん剤の創薬ターゲットとして mRNA の成熟過程(キャッピング、スプライシング、ポリアダニル化を総称)が注目されている。そのうちスプライシングを阻害する化合物の1つ H3B-8800 は、副作用の少ないことが期待されている化合物であり、臨床試験も実施されている。そこで、mRNA の成熟過程を標的とした探索系を構築し、食品成分より mRNA の成熟過程を調節する化合物の探索およびその機能解析を行うこととした。

mRNA は、核内で mRNA 前駆体として転写された後、mRNA 成熟過程(キャッピング、スプライシング、ポリアダニル化)と呼ばれる修飾を受け成熟 mRNA となる。その後、細胞質に輸送されてタンパク質を作る鋳型として働く。また mRNA はプロセッシングの途中で細胞質には輸送されない。このため核内での mRNA 成熟過程が阻害されると、mRNA は核内に留まる。この特徴を利用して探索系を構築し、mRNA の成熟過程を阻害する化合物を食品成分より探索した。

探索の結果、フラボノイド骨格を持つ化合物に活性を見出した。さらに構造活性相関解析により、アピゲニンとルテオリンという2つのフラボノイドに特に強い活性を見出した。次いで、細胞内標的タンパク質の同定を行い、これらの化合物が細胞内でどのように働いているかを解析した。すると、mRNA スプライシングを行うスプライソソームの成分 U2 snRNP の構成因子 SF3B1 にアピゲニンやルテオリンは結合していた。つまりアピゲニンやルテオリンは、スプライシングに影響すると考えられた。



## 2. アピゲニンとルテオリンは、様々な遺伝子の選択的スプライシングを調節する。

そこでどのような遺伝子の発現が制御されるのかについて知るために全トランスクリプトーム解析を実施した。すると、mRNA 前駆体の全てのイントロンのスプライシングが阻害されているわけではなく、特定のイントロンのスプライシングだけが阻害されていた。その特徴を解析すると、スプライシングスコアが低い、つまりスプライシングされにくいイントロンが標的となっていた。さらに驚いたことに、特定イントロンだけでなく、様々なタイプを選択的スプライシングにも幅広く影響していた。

選択的スプライシングは、生物が高等になるにつれて複雑となっている。特に脳神経系では独自の選択的スプライシングがよく知られている。食品成分が特定遺伝子の選択的スプライシングを制御しているとの報告はあるが、遺伝子全体にわたって選択的スプライシングを広く制御していることがわかったのはおそらく初めてである。さらに、腫瘍形成細胞と正常(に近い)細胞では、前者に対して作用が強いことを明らかにし、細胞の増殖性との関連が予想された。

## 3. まとめ

アピゲニンやルテオリンはパセリやセロリなどの野菜や果物に多く含まれている。ではパセリやセロリをたくさん摂取するといいかというと、ことはそう簡単ではない。まだ培養細胞での知見であり、今後動物実験等が必要となっている。ただし他の研究グループからすでにマウスにアピゲニンを飲水で摂取させると移植ガンの成長抑制が報告されていることから、効果に期待が持たれる。特にガンの成長抑制効果がスプライシングの制御によるかについて、今後の解析が必要と考えている。

前述の探索系を用いて、アピゲニンやルテオリンの他にも mRNA スプライシングを調節する化合物を食品成分より複数見つけている。このことから食品中には mRNA スプライシングを調節する機能を持つ化合物がまだ数多く含まれていると考えている。今回の発見は、食品成分が選択的スプライシングを含めて広く遺伝子発現を制御することができることを示しており、これらの化合物の機能性を順次明らかにするとともに、将来的に動物実験や人においてどのような効果があるのかについて明らかにしていくことが必要となっている。とはいえ、食品成分が様々な遺伝子のスプライシングを制御して遺伝子発現を変化させていることは、将来的に食品の機能性を考える上で魅力的な一里塚と思われる。

## 参考文献

- 1) Kurata M, Fujiwara N, Fujita KI, Yamanaka Y, Seno S, Kobayashi H, Miyamae Y, Takahashi N, Shibuya Y and Masuda S. Food-Derived Compounds Apigenin and Luteolin Modulate mRNA Splicing of Introns with Weak Splice Sites. *iScience*, **22**, 336-352, 2019
- 2) Kurata M, Murata Y, Momma K, Mursi IFA, Takahashi M, Miyamae M, Kambe T, Nagao M, Narita H, Shibuya Y and Masuda S, The isoflavone fraction from soybean presents mRNA maturation inhibition activity. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **81**, 551-554, 2017
- 3) Mafuvadze B, Liang Y, Besch-Williford C, Zhang X and Hyder SM Apigenin induces apoptosis and blocks growth of medroxyprogesterone acetate-dependent BT-474 xenograft tumors. *Horm Cancer* **3**, 160-71, 2012

---

増田誠司(ますだせいじ;京都大学博士(農学)1993年3月京都大学大学院農学研究科博士後期課程修了、1993年4月日本学術振興会特別研究員、1993年10月京都大学農学部助手、1999年4月京都大学大学院生命科学研究科助教授、2001年7月ハーバード大学医学系研究院・博士研究員、2007年4月京都大学大学院生命科学研究科准教授、2021年4月近畿大学農学部食品栄養学科教授(現在に至る)。受賞歴;2001年日本農芸化学奨励賞、2011年長瀬研究振興賞、2012年日本農芸化学研究企画賞、専門分野:食品分子生物学

## Visionary 農芸化学 100 シンポジウム

### 「食・栄養シグナルの分子レベルでの解明; 栄養シグナルとしての脂肪酸の利用」

東京農工大学 大学院農学研究院 食品機能学研究室  
テニュアトラック准教授 宮本潤基 ([m-junki@go.tuat.ac.jp](mailto:m-junki@go.tuat.ac.jp))



近年の細胞膜上の受容体の発見により、我々が生命を維持するために重要な食事が、単なるエネルギー源としてだけでなく、各種受容体を介したシグナル分子として機能することを示唆しており、生体恒常性維持と密接に関与することから「食の重要性」が再認識されている。本講演では、食事の中の脂肪酸を認識する受容体群に着目し、食事と受容体の相互作用が肥満・糖尿病などのエネルギー代謝調節に関与する最近の知見を紹介する。

#### 1. 母胎連関における次世代のエネルギー代謝調節に及ぼす影響

従来、食物繊維などの難消化性多糖類はヒトが消化・利用することの出来ない不要な栄養素であると捉えられていたが、近年の腸内細菌研究により、腸内細菌に資化されることによって産生された短鎖脂肪酸が、宿主のエネルギー源としてだけでなく、生体恒常性維持に重要な役割を果たすことが明らかにされている。特に成人期における短鎖脂肪酸は、内分泌代謝疾患や免疫系疾患などの様々な病態と密接に関与することが示唆され、そして、母胎連関においても重要な因子として機能することに着目した結果、妊娠した母親の食物繊維や短鎖脂肪酸の摂取が産後の子供の成長に伴う内分泌代謝疾患を調節することを明らかにした。本研究の成果は、母体への食事介入や栄養管理を介した先制医療や予防医学、さらには食由来代謝物やその生体側受容体を標的とした新たな内分泌代謝疾患治療薬の開発に寄与する可能性が大いに期待される (1)。

#### 2. 食用油と肥満

我々は食事脂質の構成脂肪酸が生体において重要な栄養源であり、且つ細胞膜上の脂肪酸受容体を介したシグナル分子として機能することに着目し、研究を進めている。食事脂質中に豊富に含まれる必須脂肪酸であるリノール酸が腸内細菌によって代謝を受け、新規の代謝脂肪酸として生体内に存在していることに注目し、その生理的意義の解明を目的に検討を行った。実際、食事脂質由来腸内細菌代謝物が腸管バリア保護作用、腸炎症状の改善作用、自然免疫系の活性化やアトピー性皮膚炎の症状改善に寄与することを明らかにした。その過程で、我々は食事脂質由来腸内細菌代謝物群の受容体探索を行った結果、細胞膜上の脂肪酸受容体に対して新規リガンドとして作用し、さらに、この脂肪酸受容体に対して、一部の食事脂質由来腸内細菌代謝物は内因性リガンドで食事脂質の構成脂肪酸よりも高い親和性を示すことを見出した。また、生体内における食事脂質由来腸内細菌代謝物群が脂肪酸受容体を介して宿主の内分泌代謝疾患の制御に重要な役割を果たすことを、我々が独自に有する安定発現株や遺伝子改変マウスを用いて明らかにした。さらに、無菌マウスやノブバイオームマウスなどの腸内細菌学的アプローチを駆使することで、食事脂質由来腸内細菌代謝物群の生理的意義を明らかにした。これらの研究の成果は、腸内細



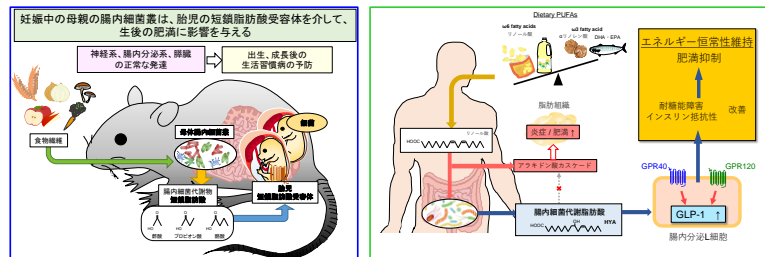
菌と宿主の生体恒常性維持における実質的な分子実体として「食由来腸内細菌代謝物」が重要な役割を果たしており、さらに、食事が我々の生命を維持するエネルギー源としてだけでなく、腸内環境変化を介した生体恒常性維持にまで影響を及ぼすことを明らかにした (2)。

### 3. まとめ

本研究は、これまで食事成分や栄養素が我々の身体を構成するためのエネルギー源としてだけでなく、受容体を介したシグナル分子として機能し、生体恒常性維持に寄与する新たな食の重要性を明らかにした (3, 4)。昨今の健康志向の高まりにより、我々の生活に身近

に存在する食事の有する機能性の解明が期待されている。医食同源の概念のように食の重要性が再認識されている今日、科学的な根拠に基づいた食の機能性の解明は、人々の健康維持・増進に大きく寄与することが期待される。

### 栄養環境変化に着目した脂肪酸受容体の生体調節機能



Kimura and Miyamoto et al., *Science*. 2020  
Miyamoto et al., *Nat Commun.* 2019

今後も、継続して食事成分の有する新たな生体調節機能を探索するとともに、基礎研究を基盤とした機能性食品の創出に取り組んでいきたい。

### 謝辞

本研究は、東京農工大学 大学院農学研究院 代謝機能制御学研究室で行われました。本研究を遂行するために御指導賜りました木村郁夫教授（現 京都大学大学院生命科学研究科）に厚く御礼を申し上げます。また、様々な面から御支援賜りました同研究室の諸先生方、卒業生及び在学生の皆さま、共同研究者の先生方に深く感謝いたします。

### 参考論文

- (1) Kimura<sup>#</sup> and Miyamoto<sup>#</sup> et al., *Science*. 2020
- (2) Miyamoto et al., *Nat Commun.* 2019
- (3) Miyamoto et al., *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019
- (4) Nishida<sup>#</sup> and Miyamoto<sup>#</sup> et al., *Biochem Biophys Res Commun.* 2021

(<sup>#</sup>Contribution equally 1<sup>st</sup> author)

---

宮本潤基(みやもとじゅんき; 広島大学農学博士)2017年3月広島大学大学院生物圏科学研究科博士課程修了、2014年4月—2017年3月日本学術振興会特別研究員DC1、2017年4月—2020年9月東京農工大学大学院農学府・農学部特任助教、2020年10月—現職。受賞歴:2020年第19回日本農学進歩賞、2020年第33回岡本研究奨励賞、2019年第92回日本内分泌学会若手研究奨励賞など、専門分野:食品機能学、腸内細菌学

## Visionary 農芸化学 100 シンポジウム

「大動脈瘤の破裂のメカニズムの解析および食品成分によるその予防」



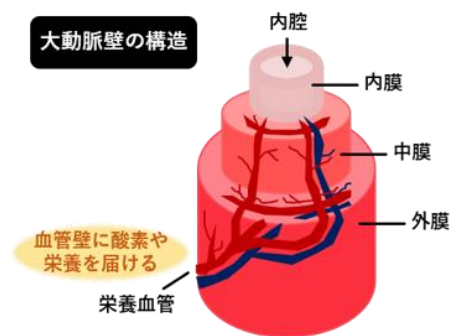
近畿大学農学部応用生命化学科 財満 信宏

### 1. 腹部大動脈瘤とは

腹部大動脈瘤 (Abdominal Aortic Aneurysm: AAA) とは、腹部大動脈の進行的な拡張を主病変とする疾患である。拡張につれて AAA 破裂のリスクが高まるが、無自覚・無症状のまま AAA が進行することが多いため、AAA 患者は自身が AAA を罹患していると気が付かないままに突然死を迎えるケースが多い。米国では毎年 20 万人が AAA と診断され、1.5 万人が AAA 破裂で死亡するほか、英国の 65-80 歳男性の 7.6%、女性の 1.3% が AAA 患者などの報告がある (米国では 55 歳以上男性の死因の 15 位、英国では 10 位)。日本における正確な患者数は不明であるが、厚生労働省人口動態統計では「大動脈瘤及び解離 (※AAA 以外の大動脈瘤や動脈解離を含む)」は全死因の 10 位前後に位置することが多く、AAA 破裂を防ぐための人工血管置換術は 6731-7932-9161 件、ステントグラフト 7523-10055-12145 件 (いずれも 2013-2015-2017 年) と増加傾向にある (日本循環器学会 循環器疾患診療実態調査より)。

### 2. 腹部大動脈瘤はなぜ発症するのか

ヒト AAA においては、炎症を伴う動脈壁の脆弱化が AAA 進展に関与することは明らかになっているが、AAA 発症起点となる病態は不明であった。我々は、栄養血管の機能破綻が AAA の原因となりうることを見出した。栄養血管とは、動脈壁の中に存在する血管であり、動脈壁を構成する細胞に酸素や栄養素を供給する (右図)。ヒト AAA 壁では栄養血管が狭窄し、動脈壁に十分な血流が供給



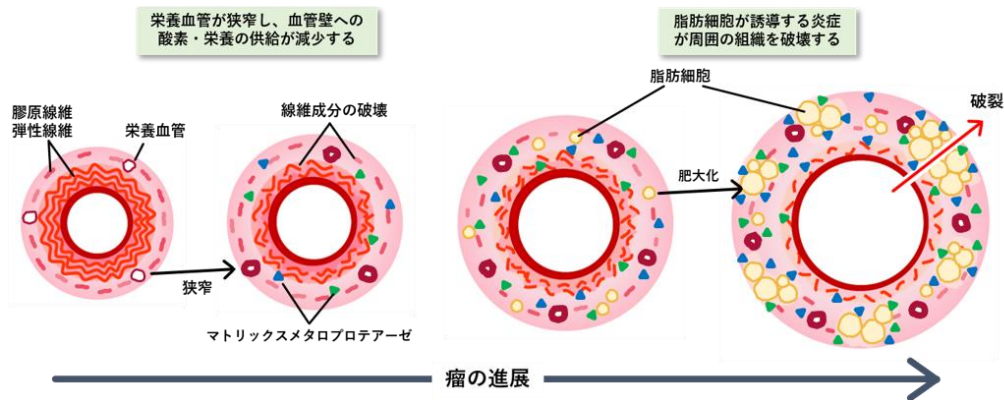
されていない循環不全状態になっていた (*Plos One* 2013)。ヒトで観察された動脈壁の循環不全状態を動物で再現したところ、ヒト AAA と同じ病理像を呈する動脈の拡張が観察されたことから、循環不全が AAA 形成の一因となりうると結論付けた (*Plos One* 2015)。

### 3. 腹部大動脈瘤はなぜ破裂するのか

AAA 発症機構とともに、AAA 破裂機構も不明であったため、AAA が自然破裂した動物個体とヒト AAA 組織の病理解析を行い、AAA 壁に異常出現する脂肪細胞が動脈壁の脆弱化を促進することで AAA 破裂の原因となる可能性を報告した (*Sci. Rep.* 2016)。



Niestrawska らは、論文の中で AAA 破裂に対する我々の仮説を紹介したうえで、生物物理学的な解析でヒト AAA 壁に出現する脂肪細胞が動脈壁の脆弱化に関与することを示した (*Acta Biomater.* 2019)。さらに Gabel らは破裂したヒト AAA 壁の解析を行い、動脈壁の脂肪変性が重要な要素であることを報告した (*J. Am. Heart Assoc.* 2017)。彼らは脂肪細胞出現に関連する病態を“overlooked process in AAA disease.”と表現している。これらの研究は、AAA 破裂と脂肪細胞の異常出現が関係することを強く示唆する。また、我々は AAA 壁における脂肪細胞の異常出現は、血管周囲脂肪組織に由来する間葉系幹細胞の分化異常が関与することを報告した (*Adipocyte* 2019)。



腹部大動脈瘤の発症から破裂までの推定メカニズム

#### 4. 腹部大動脈瘤は食品成分で予防・治療できるか

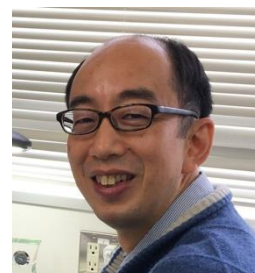
Yamagishi らは、魚をほとんど食べないグループは AAA による死亡率が高いという疫学研究結果を報告した (*Clin. Nutr.* 2018)。我々のモデル動物に魚油を与えたところ、AAA 破裂死亡率が有意に低下した (*Sci. Rep.* 2016)。モデル動物 AAA 壁の EPA 分布と M2 マクロファージマーカー陽性細胞の分布がよく一致したことから、EPA の破裂抑制機序の一つは M2 マクロファージに関連すると示唆された (*Food & Func.* 2021)。魚油が AAA 進展に抑制的に働く可能性を示唆する論文は他にも複数報告されており、魚油の摂取によって、AAA の破裂を予防できる可能性があると期待される。

ごく最近、我々は、AAA モデル動物を用いた機能性成分スクリーニングにより、AAA の発症・進展を強力に抑制する成分の発見に成功した (特許出願中)。この成分は、一度形成された AAA を退縮させる効果も有していたことから、治療薬になる可能性があると期待された。治療薬になるまでのハードルは高いと予想されるが、未だ存在しない AAA 治療薬の開発に向けて今後研究を進めていきたいと考えている。

---

財満信宏(ざいまのぶひろ;博士(農学)2002年3月京都大学農学部卒業、2007年3月同大学院農学研究科博士後期課程修了、2007年4月三菱化学生命科学研究科特別研究員、2008年10月浜松医科大学特任助教、2011年近畿大学農学部応用生命化学科講師、准教授を経て2021年4月から同学科教授(現在に至る)。受賞歴;2009年日本油化学会ヤングフェロー賞、日本農芸化学会2011年度大会、2012年度大会トピックス賞、2018年日本栄養・食糧学会奨励賞など。専門分野:栄養化学、血管生物学、質量分析イメージング

「亜鉛の生体調節作用;亜鉛トランスポーターの機能解明と病態改善へのアプローチ」

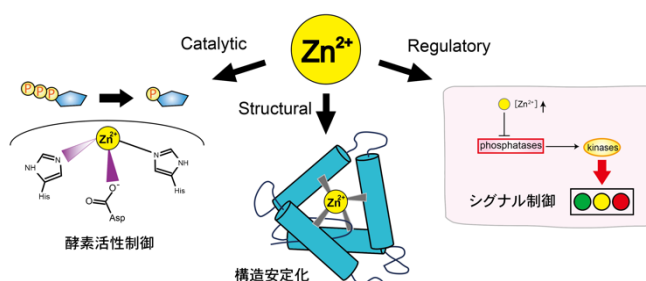


京都大学大学院生命科学研究所 神戸大朋

1. 亜鉛の生体調節作用と亜鉛トランスポーター

亜鉛は必須微量栄養素の一つであり、欠乏すると皮膚炎や脱毛、下痢など多様な症状を引き起こす。亜鉛の存在量は成人で 2~3g とごく微量であるが、その機能はタンパク質の構造因子・酵素の補因子・シグナル調節因子と多岐にわたり、創傷治療や味覚・免疫・神経機能の制御など生命維持に必須の役割を果たす(図1)。

亜鉛が欠乏すると皮膚炎や脱毛、下痢、創傷治癒遅延など実に多様な症状が引き起こされる。このように多様な症状が引き起こされる分子機序については明確に示されていないが、我々は最近、「亜鉛欠乏→細胞外



ATP 代謝経路内で働く亜鉛分泌型酵素の活性が低下→細胞外 ATP 代謝

経路が遅延→免疫機能低下や炎症が引き起こされる」ことを示唆する結果を提示している<sup>1)</sup>。COVID-19 の予防や治療に亜鉛が効果を発揮するという報告も散見されており、亜鉛が健康生活の実現に有効な微量栄養素であることが近年注目されつつある。

図 1. 生体内での亜鉛の機能.

現在、先天性の亜鉛欠乏症として 2 つの疾患が知られており、一つは、母親の母乳中亜鉛が減少したために母乳保育された乳児が亜鉛欠乏症に陥る一過性乳児亜鉛欠乏症である。この疾患の原因となるのは、亜鉛を母乳中に分泌する役割を果たす亜鉛トランスポーター ZNT2 の変異である。我々は、これまでにいくつもの ZNT2 遺伝子変異を同定しており、これらを基に低亜鉛母乳を分泌するリスク評価の基盤を確立してきた<sup>2)</sup>。また、本疾患は、母乳中の他の栄養素には影響せず、亜鉛のみが減少する事によって発症する。この事実は、乳児の発育における亜鉛栄養の重要性を明確に示している。

先天性亜鉛欠乏症のもう一方は、消化管からの亜鉛吸収に機能する亜鉛トランスポーター ZIP4 の変異が原因で発症する腸性肢端皮膚炎である。ZIP4 は、消化管上皮細胞の管腔膜(アピカル膜)に局在し、消化管管腔に存在する食事由来の亜鉛を消化管上皮細胞内に取り込む機能を果たしており、亜鉛の吸収に不可欠の分子である。我々は、ZIP4 が亜鉛欠乏時にはアピカル膜に蓄積するが、亜鉛十分時にはエンドサイトーシスされて細胞内に取り込まれ、速やかに分解されることを明らかにしてきた<sup>3)</sup>。この亜鉛依存的な発現制御は、ZIP4 に特徴的な制御であり、消化管から亜鉛吸収が厳密に制御されることを示している。

## 2. 超高齢社会にむけた亜鉛栄養改善

日本人の食事摂取基準では、亜鉛の一日あたりの摂取推奨量として、成人男性では 11 mg、成人女性では 8 mg が設定されている。平成 28 年度の国民健康・栄養調査では、亜鉛摂取量が 7-9 mg /日と算出されているため、多くの日本人は亜鉛が不足していることとなる。実際、多くの文献において、乳幼児や高齢者を中心にあらゆる年代に潜在的な亜鉛欠乏者がいることが報告されており、その割合は国民の 20~30%にも上ると試算されている。

上述したように、健康生活の実現には、亜鉛欠乏を予防することが肝要であるが、亜鉛の消化管における吸収効率は 30%と低いことが知られている。そのため、食事から十分量の亜鉛を摂取することに加え、消化管からの吸収効率を高める工夫が重要となる。我々は、亜鉛吸収に機能する亜鉛トランスポーター ZIP4 を過剰発現させた培養細胞では、細胞内への亜鉛取り込み活性が有意に上昇することを証明している。この事実を考慮すると、ZIP4 の発現を増加させる、もしくは ZIP4 の分解を抑制する食品因子は、消化管からの亜鉛吸収を促進させる活性をもつと考えられる。この仮説のもと、我々は、ZIP4 の発現量をウェスタンブロットで検出するという簡易スクリーニング系を構築し、様々な食事から亜鉛吸収を高めるような因子を探索した。その結果、味噌などの大豆食品抽出物から ZIP4 発現増強活性因子としてソヤサポニン Bb を同定した<sup>4)</sup>。ソヤサポニン Bb の ZIP4 発現増強活性は、ZIP4 の転写を促進させるのではなく、細胞膜上に発現する ZIP4 タンパク質の恒常的な分解を抑制することによるものであった。この遺伝子発現を伴わないソヤサポニン Bb 活性は、食事からの亜鉛の吸収効率を高める因子としては理想的であり、実際に亜鉛吸収促進効果を持つことが期待される。ZIP4 発現増強活性を有する因子は、大豆以外にも複数の食材に存在するという結果も得ているため、将来、これら因子を同定して組み合わせ、亜鉛吸収効率を高めた食事を提案したいと考えている。本成果が、健康生活の実現に結びつくことを期待している。

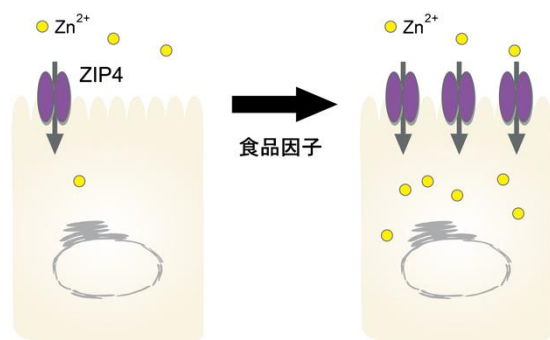


図 2. ZIP4 発現増強因子スクリーニングのイメージ図。

### 参考論文

- 1) Tekeda T *et al.*, *Commun Biol*, 1, 113, 2018
- 2) Isumura N *et al.*, *Pediatr Res.*, 80, 586-594, 2016
- 3) Hasimoto A *et al.*, *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.*, 310, R459-R468, 2016
- 4) Hasimoto A *et al.*, *Biochem. J.*, 472, 183-93, 2015

---

神戸大朋(かんべたいほう;京都大学農学博士)1998年8月京都大学大学院農学研究科後期博士課程退学、1998年9月京都大学大学院農学研究科助手、1999年4月同生命科学研究所助手、2006年4月ミズーリ大学博士研究員、2007年4月カンザス大学博士研究員、2008年4月京都大学大学院生命科学研究所准教授(現在に至る)。受賞歴;2010年農芸化学奨励賞、安藤百福賞発明発見奨励賞、2013年森永賞、2015年三島海雲学術賞、2020年長瀬研究振興賞、杉田玄白賞他、専門分野:生化学、ミネラル栄養学

## Visionary 農芸化学 100 シンポジウム

### 「味噌に含まれる新しい機能性成分 ピログルタミルペプチドとモノアミン」



京都大学大学院農学研究科応用生物科学専攻 佐藤健司

#### 1. 食生活の変化と麹発酵食品

我が国においては糖尿病、炎症性腸疾患の患者数が増加し続けている。食生活の変化がこれらの疾病の増加に関係していると考えられているが、2000 年以後 3 大栄養素の摂取割合、食物繊維の摂取量には大きな変化は生じていない。一方、味噌、醤油、日本酒等の伝統的な日本食の調味料の消費は 1975 年以後低下し続けている。これは 3 大栄養素には大きな変化を与えず、食生活が大きく変化したことを示している。味噌、醤油、日本酒は *Aspergillus oryzae* を用いたスターター（麹）によって製造される。*A. oryzae* はアミラーゼと共にプロテアーゼ活性を持つが、細菌のプロテアーゼと異なり強いエクソ型ペプチダーゼ活性をもつ。そのためこれらの麹発酵食品は遊離アミノ酸及び短鎖ペプチドに富む。これまでに食品タンパク質の酵素分解物、すなわちペプチドの摂取により有益な活性が見出されている。しかし、食品タンパク質の酵素分解物は一般にはサプリメントとして利用され、日常的には摂取されることは少ない。一方、麹発酵食品は日常的に摂取される。そのため、これらの麹発酵食品中のペプチドおよびアミノ酸誘導体が有益な機能を持ち、その消費の変化が健康状態に影響した可能性が考えられる。しかし、麹発酵食品は非常に多くの成分を含みその中のペプチド等の構造は不明であった。本報では味噌中のペプチドおよびアミノ酸誘導体の構造とその機能について報告する。

#### 2. 味噌中のペプチド、アミノ酸誘導体の同定

アミノ酸分析により味噌中にペプチドの存在は示されてきたが、ペプチド以外にも非常に多くの成分が混在するため、味噌中のペプチドの分離・同定は困難であった。そこで、味噌中のペプチドのアミノ基を 6-amino-quinolyl-N-hydroxysuccinimidyl carbamate で誘導化し、生じた AccQ 誘導物を LC-MS/MS により、AccQ 由来の b1 イオン ( $m/z=171$ ) を生じるプレカーサーイオンとしてアミノ化合物を特異検出した（プレカーサーイオンスキャン）。その結果 66 種のジ・トリペプチドを同定することができた。そのうち約 20 種は分岐鎖アミノ酸を含み、20 種は Pro を含むペプチドであった。また約 15 種の Asp ジペプチドが含まれていた。Asp ジペプチドには D/L -Asp を含むイソペプチドが存在した。またアミノ酸の脱炭酸物である、GABA、およびモノアミン類が存在した。さらにポリアミン、および N8-アセチルスベルジミンがかなり含まれていた。アミノ基を持たないペプチド・アミノ酸誘導体は、ピログルタミン酸ペプチドに関しては LC-MS/MS で pyroGlu のインモニウムイオンである  $m/z=84$  を生じるプレカーサーイオンとして検出した。その結果、pyroGlu-Gly, pyroGlu-Pro, pyroGlu-Glu, pyroGlu-Leu 等のピログルタミルペプチドが 14 種同定された。さ

らにジケトピペラジン類が7種、N-アセチル、N-フォルミルアミノ酸が15種同定された。

### 3. 味噌中の活性ペプチド ピログルタミルペプチド

これまでに pyroGlu-Leu が動物モデルにおいて肝炎・大腸炎の緩和機能を示すことが示されている。また DSS 誘発肝炎、高脂肪食により生じる腸内細菌叢の乱れ (dysbiosis) を pyroGlu-Leu が改善すること、またその作用は体重あたり 0.1-1.0 mg/kg の用量の経口摂取で見出されている。最近、1日3杯分の味噌汁に使用する豆味噌(八丁味噌)の水抽出物の摂取で動物モデルにおいて高脂肪食による体重増加の抑制が見出されている。またその抽出部中に含まれる pyroGlu-Leu 単独 (0.1-1 mg/kg)、または4種類の疎水性ピログルタミルペプチドの混合物でも同様の結果が得られている。

### 4. モノアミン フェネチルアミンの活性

フェニルアラニンの脱炭酸物であるフェネチルアミンはクロレラ水抽出物中から *Sod1* ノックアウトショウジョウバエの生存期間延長成分として同定された。その時の用量は餌中に 60 ng/ml という低濃度であった。フェネチルアミンは豆味噌にはかなりの量が存在する。フェネチルアミンを体重あたり 10 µg/kg ほど高脂肪食摂取マウスに投与すると肝臓への脂肪の蓄積には大きな影響はないが、血漿 AST, ALT の低下、さらには肝 TBARS の有意な低下が認められた。そのメカニズムとして肝臓中の GAPDH の高脂肪食による低下を抑制し、その結果、メチルグリオキサールの生成を抑制し、酸化ストレスを改善したことによると考えている。

### 5. まとめ

味噌中にはピログルタミルペプチド、またアミノ酸の修飾物が含まれている。また同様の成分が日本酒や醤油にも含まれている。これらの成分はタンパク質を摂取しても通常の消化吸收過程では生成しないと考えられる。またこれらの有効な用量は非常に低く、味噌、醤油、日本酒の日常的な摂取から摂取可能な量である。そのため、これらの成分の摂取量の変化がヒトの健康に影響している可能性がある。またこのような成分は食品タンパク質の酵素分解物中にも存在し、これらの機能の発現にも寄与している可能性がある。今後はヒト試験によりその効果を実証して行く必要がある。また味噌などに含まれるアセチルアミノ酸、他のモノアミン、ポリアミン、ペプチドの機能も解明して行く必要がある。

### 参考文献

- 1) Wada et al., 2013. J. Agric. Food Chem. 61, 8807-8813.
- 2) Shirako et al., 2019. npj Science Food 3,18.
- 3) Zheng et al., 2020. J. Food Bioact. 9, 52-57.
- 3) Shirako et al., 2021. J. Food Bioact. 12, 129-139.

---

佐藤健司 (さとうけんじ ; 京都大学農学博士) 1988年3月京都大学大学院農学研究科博士課程修了、1989年4月京都府立大学生活科学部助手、1995年10月同助教授、2005年4月京都府立大学人間環境学部教授、2014年4月京都大学大学院農学研究科教授(現在に至る)。



## Visionary 農芸化学 100 シンポジウム

### 「日本古来の醸造技術から生まれた高純度ヒト型セラミドの開発およびその実用化」



福岡県醤油醸造協同組合 植木達朗

#### 1. 醤油粕中に見出されたヒト型セラミド

福岡県醤油醸造協同組合は、福岡県下の醤油業者の協同生産工場として昭和 41 年に設立され、生揚醤油を製造し各組合へ配送することを主な事業としている。当組合工場では醤油醸造の過程で年間約 1,000 トンの醤油粕が副産物として発生しているが、その醤油粕の中にヒトの表皮に存在するセラミドと同じ分子種のセラミド（セラミド AP、セラミド NP）が見出された。ここでは、これらのセラミドを「ヒト型セラミド」と称している。セラミドは表皮の最外層である角質層に存在し、外界からの異物の侵入や内部からの水分の蒸散を防ぐバリアの機能を有しており美容成分として注目されている。醤油粕から純度 95% のフリー体のセラミドが約 0.1% 程度回収され、その中の 60~70% は麹菌に由来するものと思われた。また、その多くはセラミド AP であり少量のセラミド NP も含まれていた。セラミド AP とセラミド NP は、醤油醸造の製麹工程で僅かに検出される程度であったが、塩水と混合し発酵工程に移るとその初期に増加した。



#### 2. 醤油粕由来ヒト型セラミドの機能性

ヒト型セラミドを配合した化粧品 (0.05% 配合化粧水) の皮膚への効果を検証するために比較試験を行った。試験①では、被験者 21 名をプラセボ化粧品とヒト型セラミド化粧品を



使用する 2 群に割り当て、使用前後で経皮水分蒸散量を測定した。試験②では、被験者 25 名を合成セラミド配合化粧品とヒト型セラミド化粧品を使用する 2 群に割り当て同様に試験した。その結果、プラセボ群と合成セラミド群は使用後の経皮水分蒸散量が上昇したが、ヒト型セラミド群は使用前後でほとんど変化しないか、使用后低下したことからヒト型セラミド化粧品が皮膚の保湿に有効であることが示唆された。次に、ヒト型セラミドを含有するサプリメントの疲労への影響を評価するために、プラセボ群、ヒト型セラミド 2 mg/day 群及びヒト型セラミド 10 mg/day 群の 3 群で比較試験を行った。使用前後で気分尺度の質問紙によりアンケートを行ったところ、ヒト型セラミド 2 mg/day 群及びヒト型セラミド 10 mg/day 群では、「体が疲れやすい」、「全身がだるい」のスコアが飲用後に有意に低下し疲労感の改善効果が示唆された。また、別途行った日本語版 POMS 質問紙によるアンケートでは、「活気」に関連する項目が有意に上昇した。

### 3. 醤油粕由来ヒト型セラミドの商品化

醤油粕由来の「ヒト型セラミド」は化粧品と食品の両分野で使用可能な素材である。これを配合したサプリメントや化粧品など開発も進んでおり、当組合ではドレッシングを商品化し本年度中に発売する。なお、セラミドを抽出した後の残渣についても醤油粕と同様に牛の飼料として利用できる。醤油は日本の食文化に欠かせない調味料のひとつであるが、近年では食の多様化が進み、醤油の出荷量は 1980 年代の約 120 万 kL から 2019 年には 74 万 kL に減少した。この様な中、醤油醸造の中から見出された「ヒト型セラミド」が業界の商品開発に活用されその発展に寄与することを願う。なお、醤油粕を含め醸造粕中にセラミドを見出した株式会社ジェヌイン R&D 社と共同で行ったものである。また、機能性評価は平成 27～29 年度戦略的基盤技術高度化支援事業(経済産業省)の助成を受け実施した。

#### 天然ヒト型セラミド配合商品の開発



天然ヒト型セラミド配合ドレッシング  
○胡麻ドレッシング  
○玉葱ドレッシング



博多天然ヒト型セラミド  
—こうじ由来—

商標登録第 6374776 号  
福岡県醤油醸造協同組合

---

植木達朗(うえきたつろう;福岡県醤油醸造協同組合)1990年3月熊本工業大学大学院工学研究科(応用微生物工学専攻)修士課程修了、1990年4月福岡県醤油醸造協同組合入社、2011年4月技術部長(現在に至る)。受賞歴;2020年ものづくり日本大賞経済産業大臣賞、2018年日本醤油技術賞(一般財団法人日本醤油技術センター)、専門分野:醸造