

ヌクレオプロテインの健康機能と応用

まつなが まさじ¹⁾、さとう ひろし²⁾
松永 政司¹⁾、佐藤 浩志²⁾

はじめに

核酸(DNA、RNA)及びその単位成分であるヌクレオチドやヌクレオシドの健康機能に関しては数多くの研究報告があり、ヌクレオチドは乳児用粉ミルクに添加されている。また、サケ白子由来DNA-Naは欧州や韓国ではPDRN(ポリデオキシリボヌクレオチド)の名称で創傷治癒(火傷、傷跡、ニキビ跡など)、美肌、関節痛の注射薬として利用され、日本でPDRNはサーモン注射の名で肌の若返り(美肌)目的で美容外科に利用されている。PDRNには線維芽細胞、軟骨細胞、骨芽細胞の増殖作用、フィブロネクチンの分泌増加作用、サルベージ合成の活性化とA2プリンレセプターの活性化の作用がある。

我々は未利用天然資源であるサケ白子の有効活用を目的に、40年前からサケ白子由来ヌクレオプロテイン(NP)の機能性とその応用について研究開発を進めてきた。

サケ白子由来NPはサケ白子をそのまま加水分解してその吸収性を高めており、その主成分は核酸(DNAとして)が約30%、タンパク質(アミノ酸として)を約50%含んでおり、その主な構成アミノ酸はプロタミン由来のアルギニンである。さらに、ポリアミン(プトレシン、スペルミジン、スペルミン)が約0.1%含まれている。

これまでに、NPにはさまざまな機能性(細胞賦活、免疫賦活、抗アレルギー、腸内フローラ改善、脂質代謝

改善)があることが明らかとなっている¹⁾。この他にも我々は、遺伝子酸化損傷抑制²⁾や運動機能の向上³⁾、ミトコンドリア機能活性化⁴⁾について報告しており、核酸(DNA)を主な機能性成分として紹介してきた。しかし、NPにはアルギニンが豊富に含まれていることが分かっており、今回はそれに由来する機能性についても概括する。

1. 免疫賦活機能

ヌクレオチドの経口摂取がヘルパーT細胞の機能の昂進、抗体産生、インターフェロンなどのサイトカイン産生に有効であることが報告されている⁵⁾。核酸の免疫賦活機能は、このような細胞性免疫にのみ起因するものではなく、ビフィズス菌増殖因子としての機能⁶⁾にもよると考えられる。

我々は、ヒト乳児の腸内フローラを移入したBALB/cマウスに1.2%NA(0.6%NP+0.6%酵母RNA)、2.4%NA(1.2%NP+1.2%酵母RNA)を与えたところ、細菌やウイルスに感染したときに最初に作られる抗体で短期的に働くIgM、血液中に最も多く含まれる免疫グロブリンで長期間残ると言われているIgG、喘息や花粉症などのアレルギーを起こす抗体として知られているIgEがNF(無核酸食)よりも有意に減少した(図1)。さらにOVA投与後

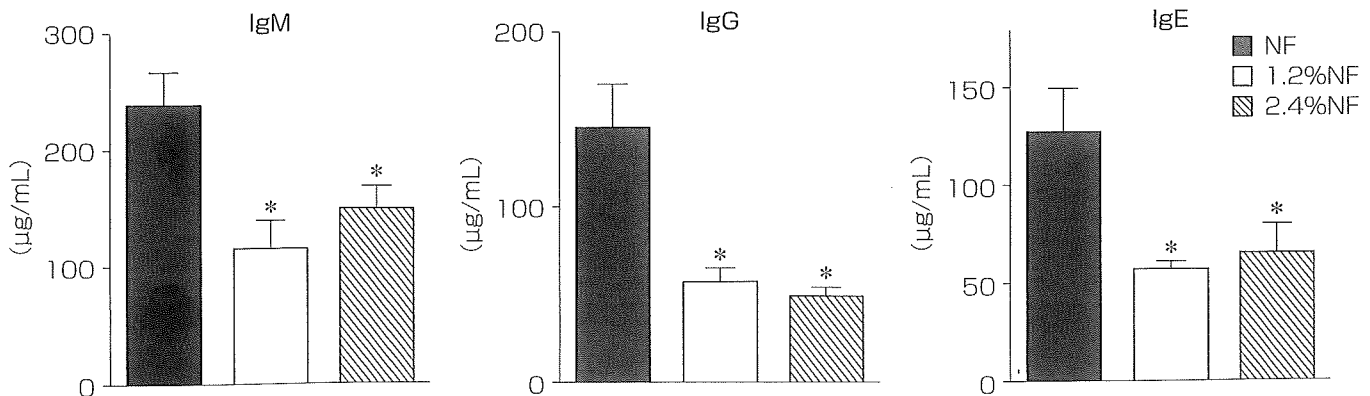


図1 血中IgM、IgG、IgE産生量

1) NPO法人遺伝子栄養学研究所、2) 日生バイオ(株) 北海道研究所

において、1.2%NAと2.4%NAのTh2型サイトカインであるIL-4とIL-10の産生がNFよりも有意に減少し、Th1型サイトカインであるIFN- γ は有意に増加した(表1)⁷⁾。

これらのことから、核酸はアレルギーに関与する抗体の産生を抑制し、Th2型にシフトしたアレルギー状態からTh1/Th2バランスを調整し、アレルギー疾患の発症を抑制することが示唆された。

また我々は、核酸がグラム陰性桿菌が死んだ後にその菌体の細胞壁などから遊離する毒素(エンドトキシン)であるLPS(リポポリサッカライド)投与後のマウスの生存率を著しく高めることを見いだした(図2)。さらに、NFで顕著な腸管粘膜の萎縮(特に基底部が顕著)が見られたが、1.2%NAと2.4%NAでは回復することも明らかとした⁸⁾。

以上のことから、核酸の免疫賦活機能の作用機序は細胞性免疫と腸管免疫の賦活によることが示唆された。

2. 耐久力(スタミナ)増強作用

我々は、1群10匹に分け、剃毛した5週齢のマウスの四肢にNPを塗布し、塗布3時間後にトレッドミルによる走行付加をさせ、疲労困憊で動かなくなるまでの走行距離を測定したところ、NPを塗布することによって、走行距離が882.4 \pm 207.7mから1563.7 \pm 307.4mと、1.77倍も伸びることを確認した⁹⁾。

また、菊池らはラットにNPを摂取させることによって著しく耐久力が増強したことを報告している¹⁰⁾。その理由としては、筋肉中のグリコーゲンやATP含量の増加によるものとしている。

グリコーゲンの増加は、アルギニンがグルカゴン分泌を促進することが報告されていることから¹¹⁾、脂肪分解を促進し、グリコーゲンの消費が節約されたためであることが示唆される。グルカゴンは脂肪細胞から脂肪酸の

表1 OVA投与後のサイトカイン産生量

	Stimulus	IL-2(U/mL)	IL-4(pg/mL)	IL-10(pg/mL)	IFN- γ (U/mL)
NF	OVA	92.4 \pm 11.2	1,103 \pm 140	580 \pm 33.4	142 \pm 42.8
	Medium	58.4 \pm 9.6	240.6 \pm 67.5	69.8 \pm 20.6	29.3 \pm 9.8
1.2%NA	OVA	112 \pm 16.2	609 \pm 128**	208 \pm 52.5**	361 \pm 52*
	Medium	69.7 \pm 10.6	189 \pm 51	58.2 \pm 16.8	43.6 \pm 11.3
2.4%NA	OVA	108 \pm 15.2	564 \pm 89*	331 \pm 47.8**	502 \pm 119**
	Medium	60.4 \pm 12.1	177 \pm 47.8	70.6 \pm 21.6	48.6 \pm 15.2

平均値 \pm SE(n=4), *p<0.05, **p<0.01.

OVA: アレルギー感作時, Medium: 通常時.

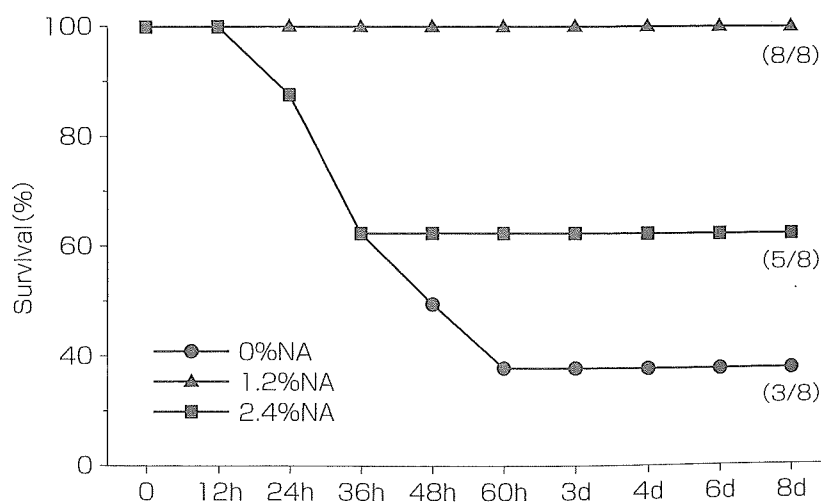


図2 LPS投与後のマウス生存率

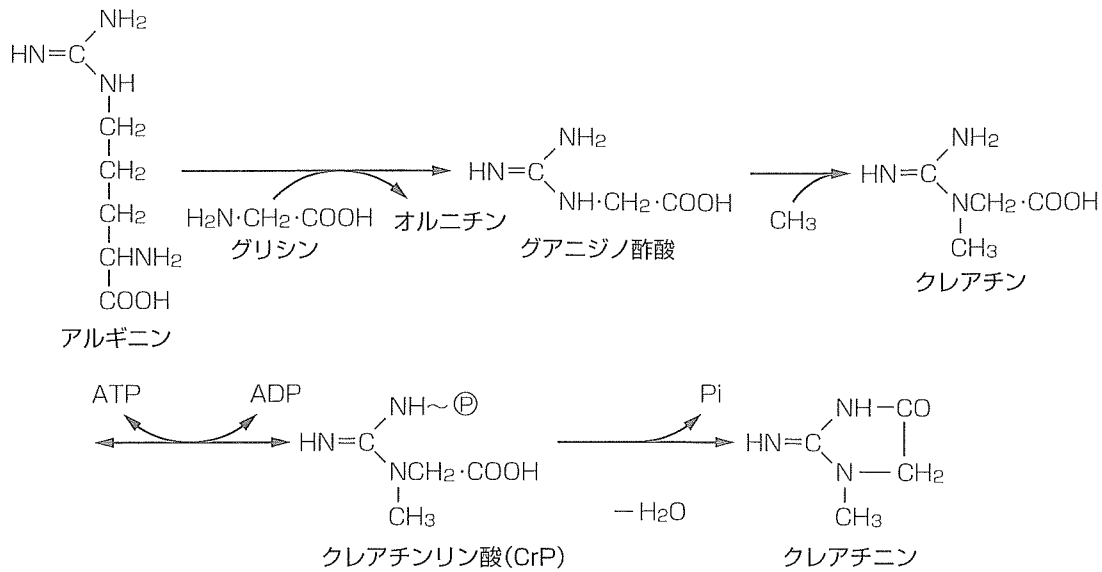


図3 クレアチンリン酸生成経路

遊離を促進する。その脂肪酸は肝臓がケトン体を産生する際の基質となることから、ケトン体の産生に参与していることが知られている。

ATPの増加については、アルギニンがクレアチンリン酸の前駆体であることから(図3)、クレアチンリン酸生成が活性化し、クレアチンリン酸シャトルによってATP含量が高度に維持されていることが示唆される。

塗布(経皮吸収)による効果については、500 Daルール¹²⁾から推考すれば、アルギニンは分子量174.2であり、経皮吸収されてもおかしくはない化合物である。実際にヒトにNPを塗布し、塗布1時間後にレーザードップラー血流計で血流量を測定したところ、比較対象と比べて著しく血流量が増加する結果が得られている¹³⁾。

これらのことから、NPはサプリメントなどで摂取しても、スポーツ化粧品として肌に塗っても、その機能性を発揮する素材といえる。

3. 抗アテローム性動脈硬化

アテローム性動脈硬化とは、脂質が動脈中に沈積するもので、動脈硬化症の最も普通の型である¹⁴⁾。沈積する脂質とは、低密度リポタンパク質(LDL)が酸化され、マクロファージに取り込まれ、血管内膜に蓄積したもので、プラークと呼ばれる。

Cookeらは、ウサギ54匹を通常食群、1%コレステロール投与群(Chol群)と1%コレステロール+2.25%L-アルギニン塩酸塩投与群(Arg群)の3群に分け、動脈内膜の脂肪沈着面積を測定したところ、Arg群がChol群と比べて

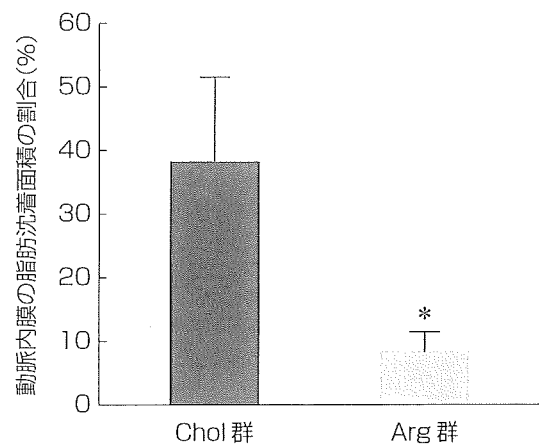


図4 プラークの沈着面積
*: p<0.05

その面積が有意に減少したことを報告している(図4)¹⁵⁾。これは、アルギニン投与によって一酸化窒素(NO)の産生が促進され、血管を弛緩し、拡張するメカニズムによるものであることが示唆される。

また、アテローム性動脈硬化はプラークが血管内膜に沈積することから始まるが、その接着因子としてLFA-1が知られている。NPにポリアミンが含まれていることを先に述べたが、そのポリアミン、特にスペルミンがLFA-1の発現を抑制し、プラークの接着能力を低下させることが報告されている¹⁶⁾。

さらに我々は、NPに含まれる核酸(DNA)画分がLDLの酸化を抑制することを確認している¹⁷⁾。

これらのことから、NPはアテローム性動脈硬化に対して、包括的な機能性を有していることが示唆された。

おわりに

NPはこの他にも痩身、記憶学習力向上、老化防止、精力アップなどの優れた機能を有する食品であり、今後機能性食品の開発が期待される。加水分解して水溶性を高めていることからサプリメントのみならず、ドリンク剤への添加も可能である。また我々は、NPの美肌や育毛効果についての特許を取得している。食べる、飲むだけでなく、化粧品や育毛剤素材として塗るといった活用方法の提案を実施している。さらに、核酸系とアミノ酸系のうま味成分を同時に有するNPは天然調味料として、一般食品への展開も期待している。

《《《《 参考文献 》》》》》

- 1) 松永政司 : *FRAGRANCE JOURNAL*. 5, 107-112(1995).
- 2) 高木ら : *JJSMUFF*. 1, 25-31(2003).
- 3) 松永政司 : *Food Style21*. 5(9), 60-63(2001).
- 4) Sakurai T., et al. : *J Sci Food Agric*. 99(4), 1675-1681(2019).
- 5) Nagafuchi S., et al. : *Nutr. Res*. 17(7),1163-1174(1997).
- 6) Gil A., et al. : *J. Clin. Nutr. Gastroenterol.* 1, 34-38(1986).
- 7) 松永政司 : 食品と開発. 35(3), 15-17(2000).
- 8) 松永政司 : *Food Style21*. 3(12), 59-61(1999).
- 9) 特許第5082047号
- 10) 菊池英夫ら : *New Food Ind*. 29(9), 8-10(1987).
- 11) J E Gerich, et al. : *J Clin Invest*. 54(4), 833-841(1974).
- 12) J D Bos, et al. : *Exp Dermatol*. 9(3), 165-169(2000).
- 13) 特許第4599518号
- 14) Fukuzumi K, et al. : *Journal of Japan Oil Chemists' Society*. 10(11), 659-662(1961).
- 15) J P Cooke, et al. : *J Clin Invest*. 90(3), 1168-1172(1992).
- 16) Soda K, et al. : *J Immunol*. 175(1), 237-245(2005).
- 17) 特許第6628071号



まつなが・まさじ / Masaji Matsunaga

NPO法人遺伝子栄養学研究所理事長、工学・医学博士

1970年 北海道大学大学院理学研究科化学専攻修士課程修了、1974年 京都大学大学院工学研究科石油化学専攻博士課程修了、1974年 京都大学工学博士、2003年 昭和大学医学博士、1994年 NPO法人遺伝子栄養学研究所理事長、現在まで至る。

専門・研究テーマ：

スクレオプロテインを中心とした機能性食品や化粧品の開発

著書：

エナジードリンク・栄養ドリンクのすべて(2017年)、遺伝子の旅「核酸」研究の歩み(2019年)、サケ白子核酸を摂れば免疫力が高まる(2020年)など多数。



さとう・ひろし / Hiroshi Satoh

日生バイオ(株)北海道研究所副研究所長
2007年 北海道東海大学大学院理工学研究科環境生物科学専攻修士課程修了、2017年 ナチュラルケア(株)統括製造販売責任者、2018年 日生

バイオ(株)北海道研究所副研究所長

専門・研究テーマ：

スクレオプロテインや大麦若葉などの機能性評価・食品中有効成分の分析