

<p>サブテーマ名：食用植物資源の新規利用法および加工技術（A-2）  小テーマ名：カメリア属（ヤブツバキ）に含まれる有用物質（A-2b）</p>
<p>サブテマリーダー 廣瀬 美奈（TTC）、屋 宏典（琉球大学遺伝子実験センター）  研究従事者 廣瀬 美奈、津波 和代、津覇 恵子、花城 薫、小野寺 健一、吉田 匠（TTC）  久場 恵美（琉球大学医学部）  安里 英治（琉球大学理学部）  石川 桂一、仲本 勝男（(株)仲善）  渡久地 政和（(株)沖縄県物産公社）  比嘉 淳（農業研究センター）</p>
<p>研究の概要、新規性及び目標</p> <p>① 研究の概要：  日本では国民の30%がアレルギー疾患に罹患しており、症状を軽減・予防する食品や医薬品の開発は社会的要請である。花粉症に代表されるI型アレルギーは、肥満細胞の脱顆粒によって炎症性成分を放出されることに起因する。本研究は、沖縄産の植物から脱顆粒阻害成分を発見して、健康食品・医薬・化粧品への利用開発を行うことを目的とした。  まず、ヤブツバキの葉に強力な活性を見出したので、活性本体の新規化学構造を決定し、動物実験によって安全性確認とアレルギー症状の軽減を確認した。活性本体のオキカメリアシド（OCS）は微量成分なので、抽出・精製法を改良する一方、化学合成を行って諸試験に必要な純品の入手を図った。  さらに、ツバキの健康機能成分としてOCSの類縁体及びオレアノール酸を同定し、それぞれの定量法を設定してツバキ属植物中の分布を明らかにした。</p> <p>② 研究の独自性・新規性  OCSは抗アレルギー薬品であるフマル酸ケトチフェンを1万2千倍も上回る脱顆粒阻害活性を示した。このような高活性の新規物質の植物からの発見は近年にない。OCSの構造決定と化学合成の成果は天然物化学として高い水準にあり、DNAマイクロアレイ解析で得たシグナル伝達に関する情報は、脱顆粒機構に関する新知見につながるものと期待される。  OCS以外の成分が示す抗炎症や抗酸化作用も証明し、ツバキが、健康機能が喧伝されている同属の「茶」とは機能の上でも化合物組成の上でも大きく異なる新たな健康機能素材であることを証明した。</p> <p>③ 研究の目標  沖縄産資源から抗アレルギー成分を発見して商品開発を行う。  フェーズⅠ：抗脱顆粒成分の発見、分離・精製の検討、構造決定開始（全体の40%）  フェーズⅡ：OCSと類縁体の構造決定、OCS以外の抗炎症成分の同定、ツバキ属中のOCS種別分布、安全性確認、動物実験によるアレルギー軽減の確認、作用機構の解析、化学合成を達成し、特許出願と技術移転を行う。特許出願を最優先したので論文投稿が遅れた。（マイナス10%）  フェーズⅢ：論文投稿の実現と商品の用途拡大に協力する。</p>
<p>研究の進め方及び進捗状況</p> <p>健康食品開発の対象を抗アレルギー食品と定め、RBL-2H3細胞系による迅速・鋭敏なスクリーニングを採用した。ツバキは沖縄県に自生し、実は食用油の原料となり、葉は一部の人に飲用されていた。抽出物は細胞毒性を示さないで商品開発の好素材と判断して研究を進めた。  オキカメリアシドと命名した活性本体は微量成分なので単離は難航した。構造決定もNMRスペクトルのプロトンシグナルが少ないことや<sup>13</sup>Cシグナルの重複が激しいことで決定までに時間を要した。  動物実験や作用機構解明に必要な純品を確保するために精製法を改善したが、さらに多量を供給する必要があるため、構造確認も兼ねて化学合成を開始した。動物実験では安全性とアレルギー症状の軽減を実証した。微量の純品で作用機構の解析を進める手段としてDNAマイクロアレイを</p>

用い、興味ある結果を得た。

ツバキは「茶」と同属の植物である。そこでツバキ属植物に含まれる OCS 類とその他の抗炎症成分を機器分析及び活性試験で調査し、茶には OCS 類やオレアノール酸が含まれないことを証明した。このことによって、ツバキ茶は「茶」の類似品ではなく、全く別種の健康機能を提供する素材であることを確立した。

以上のように健康食品開発に必要なデータは全て整備された。他の研究開発事業等を活用することにより作用機構の解明は今後進展すると予測される。

#### 主な成果

1. ツバキの葉から強力な脱顆粒阻害成分を単離し、新規化学構造を決定してオキカメリアシド (OCS) と命名した。
2. ツバキエキスまたは OCS の安全性とアレルギー軽減作用を動物実験で実証した。
3. 2種の細胞について、OCS の作用機構をマイクロアレイで解析した。
4. 機器分析と活性試験を用いて、ツバキ茶が有する健康機能 (抗脱顆粒, 抗炎症) は「茶」の有する健康機能とは異なることを明確にした。
5. 新規物質である OCS の化学合成に着手している。

特許出願件数：4 (国内2、国外2) 論文数：5 口頭発表件数：12

#### 研究成果に関する評価

1. 国内外における水準との対比

医薬品の1万2千倍の活性を示す新規化合物を食歴のある植物から発見したことは近年に例がない。微量の OCS の単離・構造決定は天然物化学として極めて高い水準にあり、化学合成も将来の医薬品リード化合物としての研究に道を開くものとして高く評価される。作用機構解明と動物での効果確認は、純品の OCS の量が不十分だったことと、高額のコストが必要なことが障害となって十分に実施することができなかつたので、必ずしも突出したレベルとは言えない。しかし、ツバキが近縁の「茶」と異なる健康機能素材であることは新しい発見である。

2. 実用化に向けた波及効果

すでに技術移転を行い、椿茶が発売された。健康食品としてのエビデンスが整備されたので、お茶としての飲用に加えて他種飲料や食品への添加などの用途開発が期待される。

#### 今後の課題と研究開発方針について

事業の最終段階になってようやく化学合成による高純度 OCS の供給が可能になりつつある。また、動物実験によるアレルギー軽減の資料を追加することが望ましい。

なお、医薬品創生の可能性については、合成と作用解明を行った琉球大学グループによる続行が望まれる。

ツバキは沖縄県以外にも広く分布しているので、類似商品を作りやすい。本事業で出願した特許だけでの対応が困難なことも予想される。他社に先駆けて市場に販路を確保する努力が望まれる。

	J S T 負担分 (千円)							地域負担分 (千円)							合計
	H 14	H 15	H 16	H 17	H 18	H 19	小計	H 14	H 15	H 16	H 17	H 18	H 19	小計	
人件費	0	1,800	6,774	5,916	23,450	14,358	52,298	454	420	525	802	9,971	14,309	26,481	78,779
設備費	0	388	1,080	1,319	1,787	0	4,575	0	0	0	0	0	0	0	4,575
その他研究費 (消耗品費、材料費等)	0	900	1,680	3,712	17,097	4,303	27,693	0	0	3,000	4,130	8,807	7,813	23,750	51,443
旅費	0	48	453	398	1,065	671	2,634	0	0	0	66	410	143	619	3,253
その他	0	215	734	334	1,084	1,384	3,751	0	0	0	7	46	16	69	3,820
小計	0	3,351	10,721	11,679	44,483	20,716	90,950	454	420	3,525	5,005	19,234	22,281	50,919	141,869

#### 代表的な設備名と仕様 [既存 (事業開始前) の設備含む]

J S T 負担による設備：液体クロマトグラフ、多本架遠心機、メディカルフリーザー、ホモジナイザー、ロータリーエバポレーター、恒温振とう培養器

地域負担による設備：HG 蛍光マイクロプレートリーダー、タンデム型質量分析装置、核磁気共鳴装置、液体クロマト四重極質量分析装置、光散乱検出高速液体クロマトグラフ