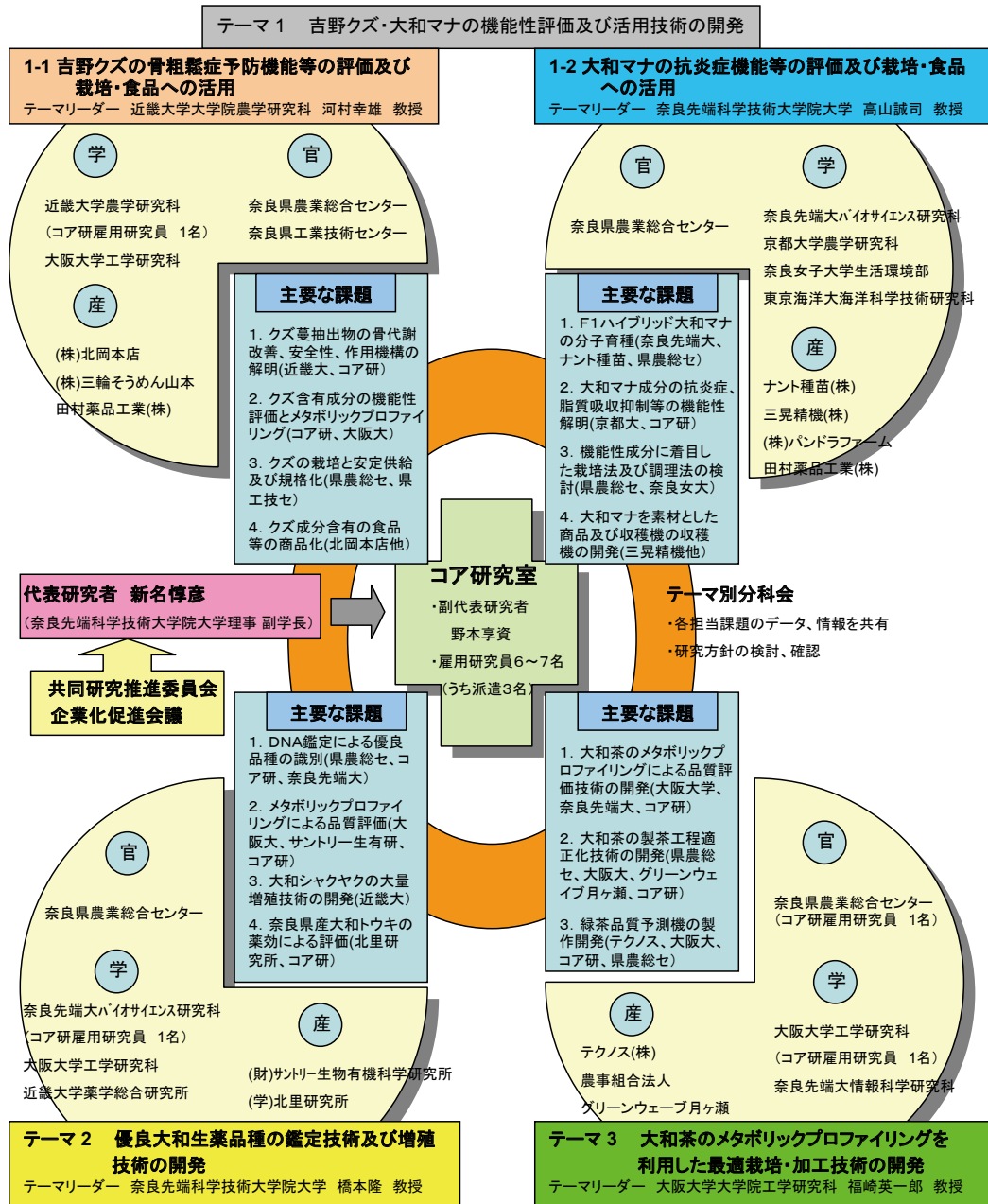


# 共同研究実施体制



図Ⅱ-3-1 研究実施体制

## (2) 研究テーマの推移

フェーズⅠでは、基本計画に基づき下記の各テーマの中で、各研究者ごとの取り組み課題を小テーマとした。また、研究進捗状況に対応して、その年度ごとの研究課題を小テーマ名とした。

サブテーマ1-1 「吉野クズの骨粗鬆症予防機能等の評価及び栽培・食品への活用」

サブテーマ1-2 「大和マナの抗炎症機能等の評価及び栽培・食品への活用」

テーマ2 「優良大和生薬品種の鑑定技術及び増殖技術」

テーマ3 「大和茶のメタボリックプロファイリングを利用した最適栽培・加工技術の開発」

フェーズⅡでは、中間評価を受けた結果を反映させて、それまでの小テーマについて、次頁の図Ⅱ-3-2のように大幅に絞り込みを行った。それら研究テーマ変遷の詳細について下記に説明する。

【図Ⅱ-3-2 研究テーマの統合】

サブテーマ1-1 「吉野クズの骨粗鬆予防機能等の評価及び栽培・食品への活用」

フェーズⅠ（平成19年度）			フェーズⅡ（平成22年度）	
a	クズ成分の経口投与の安全性とヒトでの効果の検証	→	a	クズの実用化に向けたクズ蔓抽出物や構成イソフラボノイド類の骨代謝改善、安全性、作用機構の解明
b	クズ成分による骨粗鬆症モデルマウスとヒト樹立骨芽細胞の骨代謝関連情報伝達分子の発現変動解析とトランスクリプトーム解析			
c	クズ成分による前駆破骨細胞の骨代謝関連情報伝達分子あるいは分化因子の発現変動とDNAマイクロアレイ解析			
d	クズイソフラボノイドの含量変化の把握とサンプル規格化にむけた抽出条件の検討			
e	クズイソフラボノイド添加・機能性食品の試作と評価	→	b	クズの栽培と安定供給に関する研究ならびにクズ加工用原材料の規格化とクズを利用した機能性食品の開発
g	有効成分含量の高いクズの系統選抜と栽培・管理手法の検討			
j	クズ葉を素材とした機能性食品であるサプリメント(錠剤, 顆粒, 散末, カプセル, ドリンク)の開発	→	c	クズ抽出残渣の資源化に向けた糖化技術の開発
f	クズ茎抽出残渣を原料とした機能性天然繊維素材の開発			
h	クズ機能性成分のメタボリックプロファイリングによる機能性評価			
i	クズ機能性成分の測定とメタボリックプロファイリングの実施及びメタボリックプロファイリングによるクズ機能性成分の探索	→	d	クズ機能性成分の探索とメタボリックプロファイリングによる機能性評価

サブテーマ1-2 「大和マナの抗炎症機能等の評価及び栽培・食品への活用」

フェーズⅠ（平成19年度）			フェーズⅡ（平成22年度）	
a	培養細胞系における大和マナ成分の抗炎症機構の解析	→	a	大和マナ成分の抗炎症機能の解明と作用機構解析
c	実験動物系における大和マナ成分の抗炎症作用の解明			
h①	大和マナ由来の生理活性化合物の探索	→	b	大和マナ機能性成分に対する栽培法および調理法の影響の解析ならびに収穫法の検討
b	大和マナに含まれる生理機能性成分の調理過程における変動の解析			
e	大和マナの自家不和合性遺伝子の同定	→	c	F1ハイブリッド大和マナの分子育種
f	大和マナの自家不和合性遺伝子の網羅的解析とその利用			
h②	大和マナ黄化メカニズムの解明			
g	大和マナの選抜及び自殖	→	d	大和マナを素材とした商品開発及び収穫機の開発
i	大和マナ漬物類の開発及び大和マナビーリーフサラダ類の開発			
j	大和マナを素材とした機能性食品であるサプリメント(錠剤, 顆粒, 散末, カプセル, ドリンク)の開発			
d	大和マナの栽培・食品への応用及び収穫作業の軽労化			

テーマ2 「優良大和生薬品種の鑑定技術及び増殖技術」

フェーズⅠ（平成19年度）			フェーズⅡ（平成22年度）	
a	DNA 鑑定技術を利用した優良品種の識別	→	a	DNA 鑑定技術を利用した優良品種の識別
b	優良苗の大量増殖技術の確立	→	b	優良苗の大量増殖技術の確立
c	総合的的化学成分分析	→	c	メタボリックプロファイリングの品質評価および生理活性化合物
f	大和トウキの匂い成分の分析と構造解析			

e ②	大和シャクヤク由来の生理活性化合物の探索	}	→		の探索とそれをマーカーに用いた品質評価
h	機能性成分の効果発現における総合的検討				
e ①	トウキ薬効成分のメタボリックプロファイリングによる品質評価及び当帰芍薬散の効果の解析			d	遺伝子発現解析を用いた奈良県産大和トウキと県外産大和トウキの薬効の比較評価
g	当帰芍薬散の効果の同定				
d	新規外用薬の開発				中止

### テーマ3 「大和茶のメタボリックプロファイリングを利用した最適栽培・加工技術の開発」

フェーズⅠ（平成19年度）		フェーズⅡ（平成22年度）			
a	大和茶メタボリックプロファイリングの技術開発	}	→	a	メタボリックプロファイリング技術の開発
b	大和茶品評会サンプルのプロファイリング				
d	大和茶のメタボリックプロファイリングのためのデータ解析ソフトウェアの開発				
c	大和茶の製造工程管理システム構築に資する基礎検討				
e	大和茶の生理活性成分の探索				

#### 中間評価での指摘

平成19年12月3日にJSTの中間評価現地調査が実施され、研究の進め方について下記の内容の指摘を受けた。

- ・フェーズⅡを進めるに当たっては、研究テーマの絞り込みを行った上で基礎研究中心から産業上の利用を意識した研究に明確に切り替えるべきである。
- ・テーマ組織が縦割りで連携が不十分また研究員数に比し小テーマ数が多いので、コア技術のメタボリックプロファイリングを中心に4つのテーマが連携する体制にし、かつ類似小テーマの統合によって研究効率の向上、目的意識の統一化を図ることが求められる。

#### フェーズⅡへ向けての対応

上記の指摘を受け、研究サイドとしてフェーズⅡからの対応を検討するため、代表研究者が平成20年1月7日に、全4テーマのテーマリーダーおよび副代表研究者であるコア研究室長らを招集し、今後の研究方針について検討を行った。

その検討結果として、各テーマの小テーマについて、研究成果の出口を意識したテーマに修正を行い、大幅に整理統合を行った（前頁の図Ⅱ-3-2）。また、4つのテーマ間の連携については、本研究事業のコア技術である「メタボリックプロファイリング」により連携を図ることを目指し、大阪大学福崎教授のもとで「メタボリックプロファイリング」の研究に従事し十分に知識及び応用力のある研究員を、平成20年度よりコア研究室の研究員として採用した。

#### フェーズⅡ以降の各テーマの対応

##### サブテーマ1-1「吉野クズ」

10課題の小テーマを4つのサブテーマに統合し、機能性、安全性、材料供給等についての研究課題を中心として、クズ素材の実用化に向けた研究内容とした。

##### サブテーマ1-2「大和マナ」

11課題の小テーマを4つのサブテーマに統合し、それぞれ新品種開発、機能性、材料供給・利活用法、商品開発として、研究課題を明確にした研究内容とした。

##### テーマ2「大和生薬」

9課題の小テーマを4つのサブテーマに統合し、研究成果の活用場面を意識した識別技術、増殖技術、評価技術、薬効を研究課題とした。また、「新規外用薬の開発」のテーマについては、製剤後の色、匂い、効果確認試験法等に問題があり、解決が困難であると判断し中止した。

##### テーマ3「大和茶」

5課題の小テーマを3つのサブテーマに統合し、大和茶の対外的評価と認知度を高めるため、メタボリックプロファイリングシステムの開発、製茶現場での応用、機能性成分を研究課題とした。さらに平成21年度

には、3つのサブテーマを「メタボリックプロファイリング技術の開発」の1つに収束させて、研究成果の実用化に向けた研究に取り組んだ。

### (3) 研究成果

ここでは本プロジェクトの5年間で得られた企業化を考慮した研究成果についてのみ記述する。

サブテーマ1-1「吉野クズ」では、クズ蔓アルコール抽出物に骨吸収マーカートを低下させることを確認したことより、クズ蔓抽出物の成分の同定、作用メカニズムおよび分子生物学的研究を踏まえ、ヒトに対する効果を試験するためにクズ蔓を安価、安全な抽出溶剤として水を用いて抽出、乾燥し、安全性、変異原性試験を経てヒト介入試験を行った。また、クズ葉は速効性および遅効性抗酸化物を高含有していることから機能性食材としての可能性が期待される。サブテーマ1-2「大和マナ」では、大和マナの成分に抗炎症作用が認められたことから、マナの機能性成分の同定、作用メカニズム研究と共に市場流通性に問題のある外葉の黄化と形状の不揃い等を、自家不和合性遺伝子を利用して高機能性F<sub>1</sub>ハイブリッド品種を作出した。テーマ2「大和生薬」では、大和生薬の当帰（トウキ）、芍薬（シャクヤク）は市場で高値取引されているが、その理由を科学的に明らかにすると共に大和生薬を識別するための鑑定技術の開発を行ったが、大和トウキのみを識別する遺伝子マーカーを見出すことができた。品質評価ではメタボリックプロファイリングの利用により、一定の成果を挙げることができた。さらに、当帰芍薬散料のトウキの地域の違いによる薬効の差を確認できた。今回の結果は今後の漢方製剤を構成する生薬の品質評価と配合生薬の品質による薬効に一石を投じる成果と考える。テーマ3「大和茶」では、煎茶の品質は熟練した鑑定人によって評価されるが、今回、コア技術であるメタボリックプロファイリング手法をヒトの五感を科学的に再現することができた。さらに、この技術を用いて茶の栽培、製茶に適用した茶の生産技術の開発に取り組み大きな成果を挙げた。

#### サブテーマ1-1「吉野クズの骨粗鬆症予防機能の評価及び栽培・食品への活用」

高齢化に伴い生活習慣病の予防は極めて重要な研究課題である。骨粗鬆症は高齢化に伴い多くのヒトに認められ、中でも女性の閉経後の更年期障害や骨粗鬆症の改善は国家レベルの社会医療問題である。高齢人口の増加率が男性で全国一位、女性で四位である奈良県では生活の質に大きな影響を与える骨粗鬆症の予防や軽減、特に薬でなく食品による予防が望まれる。この様な状況下で、奈良県特産の吉野クズはその根を葛澱粉、生薬としての葛根に利用されるが、地上部が未利用であるのに着目した。蔓のアルコール抽出物が用量依存的に骨吸収マーカートの低下を認めたため、ヒトへの骨粗鬆症の予防食品としての利用を考慮して、蔓水抽出物で以下に示す企業化を目指した研究結果を得ることができた。さらに葉に含まれる機能性成分についても企業化を考慮して得られた研究結果を記述した。

＜クズ蔓の抽出物の骨吸収抑制作用を確認＞

クズ蔓の水抽出物 [0.22 mg/日 (大豆イソフラボン1日摂取制限 30mg (アグリコン換算) 相当量)] を、骨粗鬆症モデルマウス (卵巣を摘出して女性ホルモン作用を抑えたマウス) に90日間投与したところ、骨基質が分解されて産出されるI型コラーゲンがさらに分解されて尿中に排出されるデオキシピリジノリン (DPD) 量の減少が認められ、骨粗鬆症の予防効果を確認した (DPDおよびNTXは有効な骨吸収マーカーとして用いられている)。

次に、CRO (Contract Research Organization) に委託して、クズ蔓水抽出物 [552mg/日 (大豆イソフラボン1日摂取制限 30mg (アグリコン換算) 相当量)] を3ヶ月間、30人規模のヒト介入試験を実施した結果、投与終了2週後に被検食品を摂取した群で、NTX値の改善的変動が示され、腕の橈骨の骨密度も投与終了後に有意に上昇していることが認められた。

安全性については、機能性試験と同時に実施した試験中および終了後の被験者の血液および尿の検査結果から、肝機能等の異常は診られなかった。

＜クズ葉に多様な機能性成分を確認＞

クズ葉100g中には、抗酸化物質であるβ-カロテン (22.1mg)、α-トコフェロール (19.6mg)、ルテイン (17.0mg) が多く含まれ、遅効性抗酸化作用を示すフテロカルパン類 (Phaseollidin等) も含まれていることを確認した。また、クズ葉の水抽出物が、血圧上昇に関与するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) を阻害する効果を、ラビットアイブルーベリーの葉やダイズと同等以上有していることを確認し (IC<sub>50</sub>=38 μg/ml)、その主成分がゲニステイン配糖体を含むイソフラボノイドの配糖体であることが分かった。