

研究成果

テーマ1：吉野クズ・大和マナの機能性評価及び活用技術の開発
 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
 小テーマ1-1a：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

サマリーダー（所属、氏名、役職）：

近畿大学大学院農学研究科 教授 河村幸雄

研究従事者（所属、氏名、役職）：

（財）奈良県中小企業支援センター 地域結集型共同研究コア研究室

研究員 唐 漢軍（H18.2～H19.5・近畿大学派遣）、

研究員 片山員典（H19.6～H19.12・近畿大学派遣）、研究員 余 豊年（H20.4～・近畿大学派遣）

近畿大学大学院農学研究科 教授 河村幸雄、教授 内海龍太郎

研究の概要、新規性及び目標

①研究の概要

- ・クズの各部位（根、蔓、葉、種子）からエタノール抽出物を調製し、成分とイソフラボノイド組成、含量を明らかにした。
- ・マウスの培養破骨細胞と骨芽細胞の増殖、分化に及ぼす各部位抽出物の作用を検討し、細胞レベルでの効果を解明した。
- ・卵巣を摘出した骨粗鬆症モデルマウスに細胞レベルでもっとも分化抑制能の高かった蔓抽出物を1～6ヶ月間経口摂取させ、骨粗鬆症予防効果が示された。
- ・蔓抽出物の安全性（急性毒性、亜急性毒性、変異原性）を確認し、これに基づいて、ヒトに対する小規模（5人）のヒト介入試験を行い、ヒトでの有効性の可能性を得た。
- ・実用化（商品化）を計るにあたり、栽培植物でかつ水抽出での必要性から、水抽出物について上記の有効性と安全性を再度マウスで確認し、実用化のためのヒト試験を実施した。

②研究の独自性・新規性

- ・研究の着想について、クズデンプンは奈良県のブランド商品であるが、これまで利用された事のないクズの未利用部位の蔓に注目し、21世紀の国民病の可能性のある骨粗鬆症予防に対する食品を開発しようとする点に独自性並びに新規性がある。
- ・方法論として、これまで細胞や分子レベルの研究に基づいて開発が進められるケースが多いが、本研究では、スクリーニングの初期段階から、長期の動物実験による効果の検証を経て研究を進めている点に、従ってヒトに対する有効性に繋がる公算の大きな研究設計となっている点に新規性と独創性がある。
- ・研究の初期から、有効な物質を絞り、かつ実用を念頭に栽培種からの試料を使い、摂取量を設定して、研究を進めてきたため、即ヒトでの介入試験に繋がった点に特徴がある。食薬区分が非医となれば即商品化できる点に、独自性がある。

③研究の目標（フェーズ毎に数値目標等をあげ、具体的に）

[フェーズⅠ]

- ・クズの骨粗鬆症予防効果を、アルコール抽出物であるが単なる分子レベルの実験でなく、現実の摂取量を念頭に経口摂取による動物モデル実験で明らかにする事を目標としたこと。
- ・動物実験での骨代謝改善効果を確認後、CROの治験委員会の認可を経て、ヒトでの有効性を検討できるように、安全性を厳密に確かめる事を目標としたこと。
- ・培養細胞だけでなく*in vivo*で動物の骨髄や子宮、乳腺などへの影響を分子レベルで解明し、基礎科学的観点からの作用機構、安全性の解明を目標としたこと。

[フェーズⅡ]

- ・商品化を第一優先し、敢えて実用化試料をフェーズⅠと異なる水抽出物に変更して、フェーズⅠと同じ有効性、安全性の検証を行い証明する事により、中規模のヒト介入試験を実施することを目標とした。
- ・安全性に念を入れるために、作用物質の女性ホルモン結合性、女性ホルモンアンタゴニストの影響、動物の子宮の肥大等のないことの確認を目標とした。
- ・以上の目標を達成し、実用化商品の開発へつなぐことを最終目標とした。

研究の進め方及び進捗状況（目標と対比して）

フェーズIの目標の達成のため、クズ蔓エタノール抽出物について、モデル動物での骨代謝改善作用、動物に対する安全性、作用の分子機構を解明し、ヒト試験を実施することが達成できた。その結果、骨代謝マーカーの変化では、有効であることが示され、中規模のヒト介入試験実施への最終目標が達成された。

フェーズIIでは、実用化試料として水抽出物に変更したため、有効性および安全性の両面から、データの取り直しを迫られたが、支援センター・コア研究室の協力、もと動物試験および作用物質の安全性の確認後、中規模32人の閉経後女性に対する介入試験を実施し、3ヶ月の摂食試験で、骨密度の減少が有意に抑制、すなわち骨粗鬆症発症リスクの低下することが示され、最終目標はほぼ達成できた。後は、厚生労働省の食薬区分判定において、非医と認定されれば、直ちに実用化できる段階となった。

主な成果

具体的な成果内容：

- ・クズの各部位（根、蔓、葉、種子）からエタノール抽出物を調製し、成分組成、イソフラボノイド組成、含量を定量し、根以外では蔓のイソフラボノイド含量の多いことが判明した。
- ・マウスの培養破骨細胞と骨芽細胞の増殖分化に及ぼす各部位抽出物の作用を検討した結果、破骨細胞の分化を抑制するが、骨芽細胞には影響を及ぼさないことが示された。
- ・卵巣摘出骨粗鬆症モデルマウスに分化抑制能の高かった蔓抽出物を1から6ヶ月間経口摂取させた結果、大腿骨や背骨の骨吸収が抑制され、骨粗鬆症予防効果がモデル動物レベルで示された。
- ・蔓抽出物の安全性（急性毒性、亜急性毒性、変異原性）を確認し、これに基づいて、CROで小規模（5人）のヒト介入試験を行った結果、クズ蔓抽出物は骨代謝マーカーを減少させた。
- ・実用化（商品化）を計るにあたり、栽培植物でかつ水抽出物での必要性から、水抽出物について上記の有効性と安全性を再度マウスで確認し、32人規模のヒト経口摂取試験を実施した。その結果、閉経後女性の骨密度の減少を抑制すること、すなわち、クズ蔓水抽出物に骨粗鬆症予防効果の認められることを明らかにした。

特許件数：2件 論文数：2件 口頭発表件数：16件

研究成果に関する評価

1 国内外における水準との対比

骨粗鬆症は、欧米人で発症し易いため海外での関心が高いが、大豆製品摂取の多い日本でも高齢化とともに症例が増加し、その予防が注目されている。クズが有効な素材であることが明確となったことから、本結果が活用されると思われる。

2 実用化に向けた波及効果

本研究成果は、実用を念頭にした基礎科学的、臨床栄養学的成果であり、クズ蔓が非医である認定の公算が高いため、食品による骨粗鬆症予防法として、市場の動向にも大きな影響を与える可能性がある。率先して、県内企業が実用化に取り組むことが期待される。

残された課題と対応方針について

クズ抽出物の安全性と効果に証明ができたとしても、商品化に当たっての大きな問題は、安定的な原材料供給と品質の安定化である。フェーズIIIでは、これらの問題点の解決に、県内での産学官の協力体制づくりが急務である。

	J S T負担分（千円）							地域負担分（千円）							合計
	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度	小計	17年度	18年度	19年度	20年度	21年度	22年度	小計	
人件費	938	8,748	7,227	8,497	8,796	4,403	38,609	1,224	9,150	3,480	7,800	8,400	6,486	36,540	75,149
設備費	0	5,745	5,745	5,745	5,745	4,309	27,289	0	0	0	0	0	48	48	27,337
その他研究費*	2,485	6,570	5,864	8,429	3,323	3,119	29,790	1,405	2,100	1,505	2,845	3,920	3,365	15,140	44,337
旅費	17	90	51	6	4	4	172	0	0	0	130	0	7	137	309
その他	0	166	146	144	530	164	1,150	0	0	0	20	0	0	20	1,170
小計	3,440	21,319	19,033	22,821	18,398	11,999	97,010	2,629	11,250	4,985	10,795	12,320	9,906	51,885	148,895

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：実験動物用X線CT（アカロ(株)製 LaTheta LCT-100M）

地域負担による設備：アミノ酸分析機