

核酸・核タンパクの生理機能

～核酸栄養とその機能的意義について～

NPO法人遺伝子栄養学研究所 理事長

北海道大学FMI国際拠点推進委員会 運営委員

北海道文教大学 前客員教授

一般社団法人北海道食品産業協議会 会長(～2017)

一般社団法人全国食品産業協議会連合会 副会長(～2017)

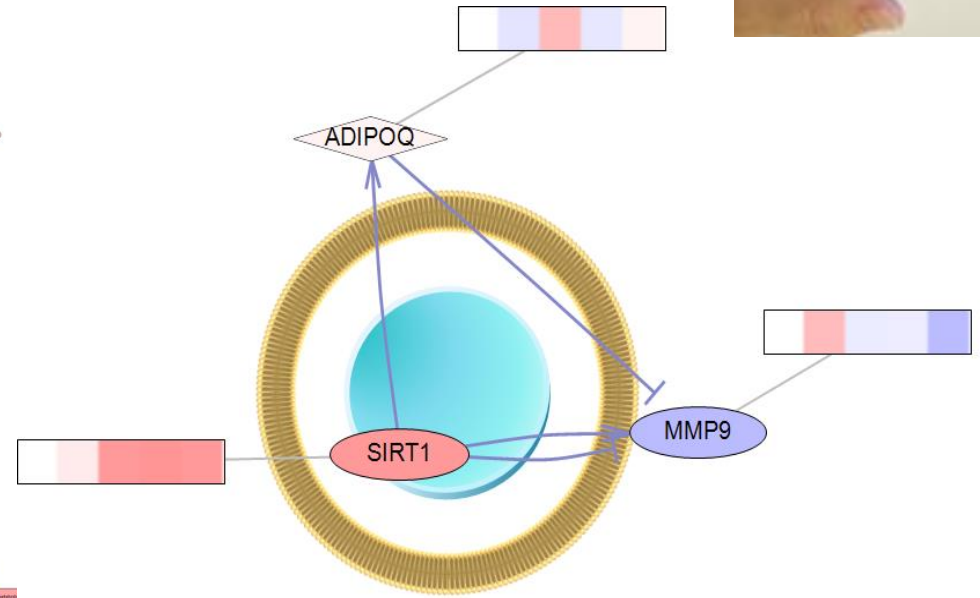
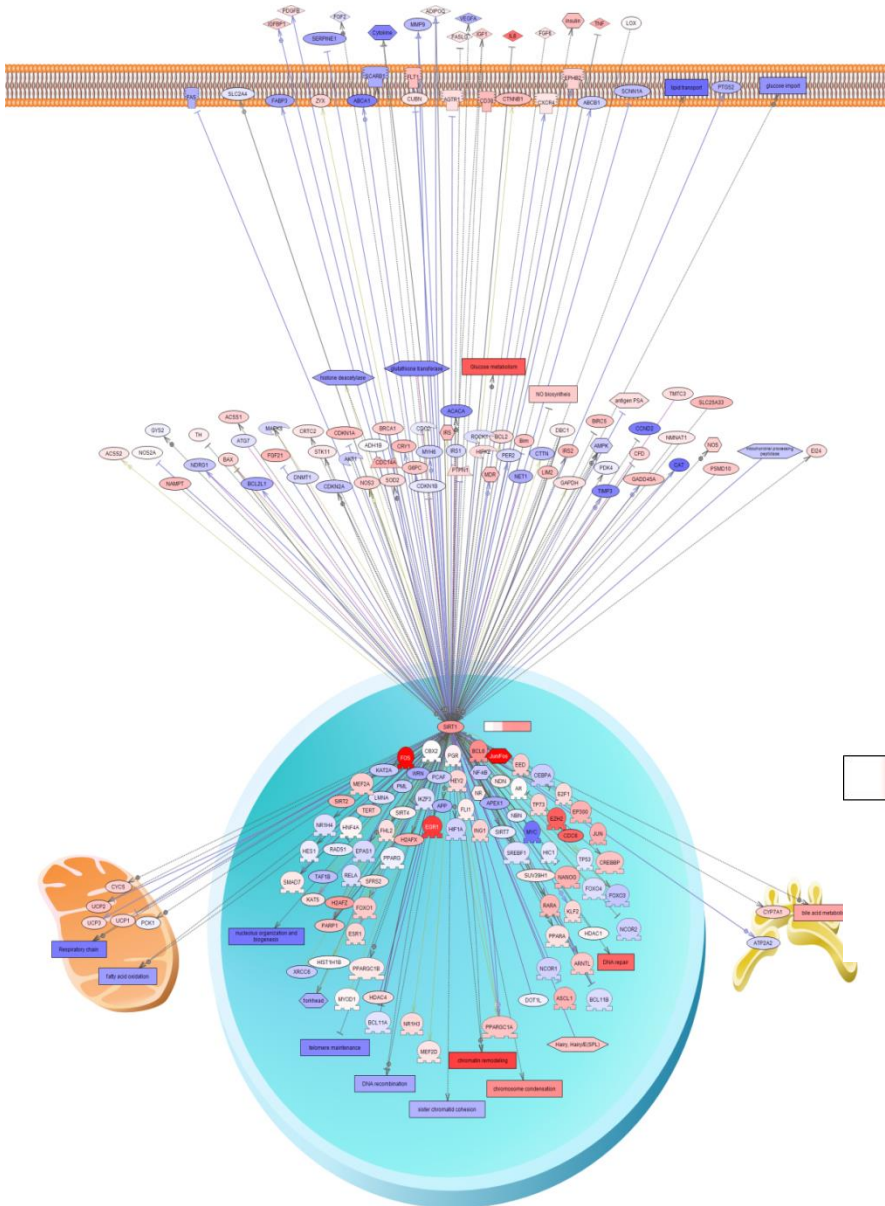
2024年4月10日

工学博士・医学博士 松永 政司

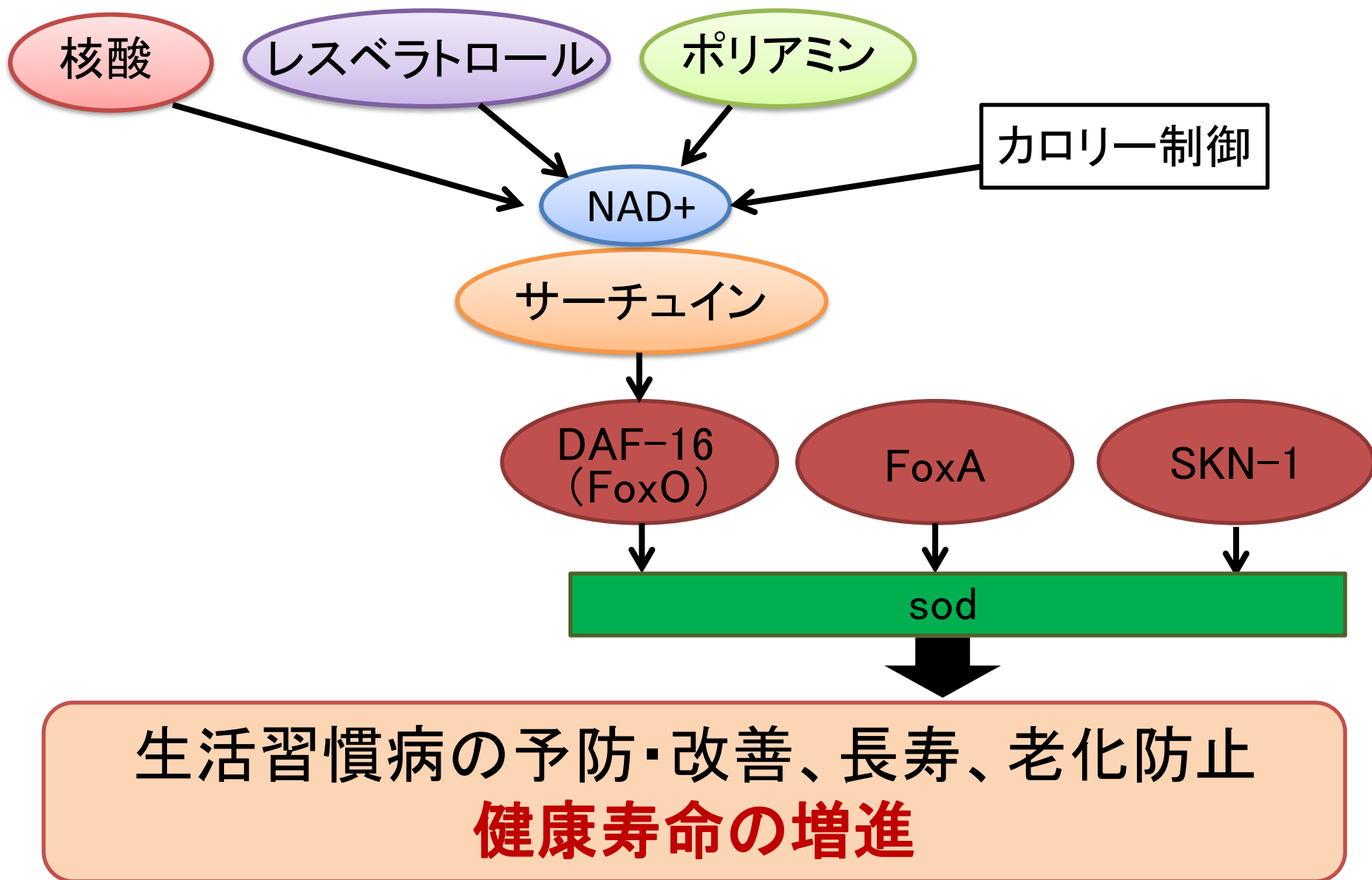
動脈硬化と核酸

老化と核酸

ヒト3次元表皮モデルにおける Sirt1 遺伝子の活性化と皮膚の防御



健康長寿のメカニズム



短期的カロリー制限による 心筋虚血ストレス耐性改善効果のメカニズム

短期的なカロリー制限 (-35%)



脂肪細胞の質的变化



アディポネクチン産出増大
(特に高分子型)

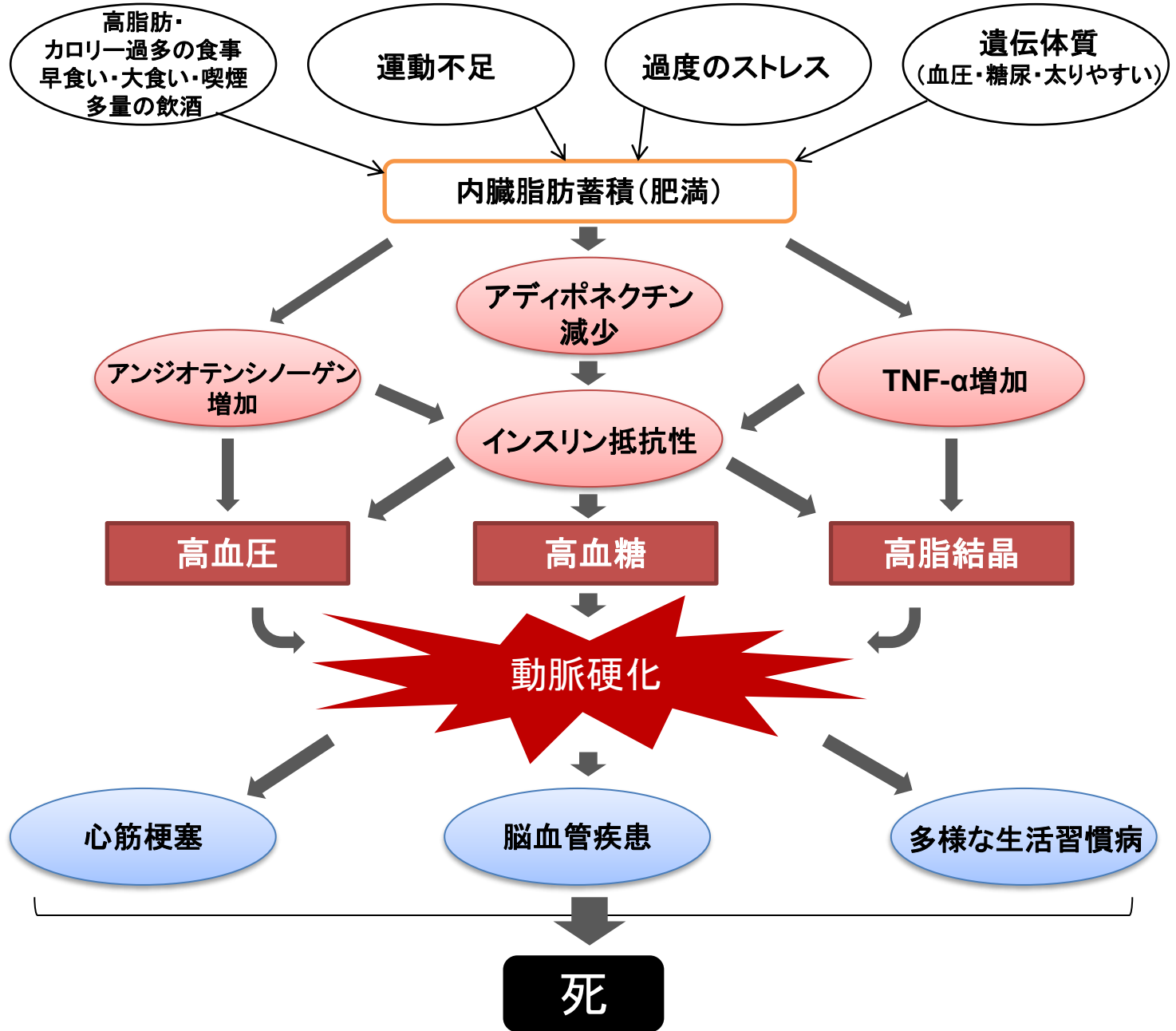


AMPKの活性化

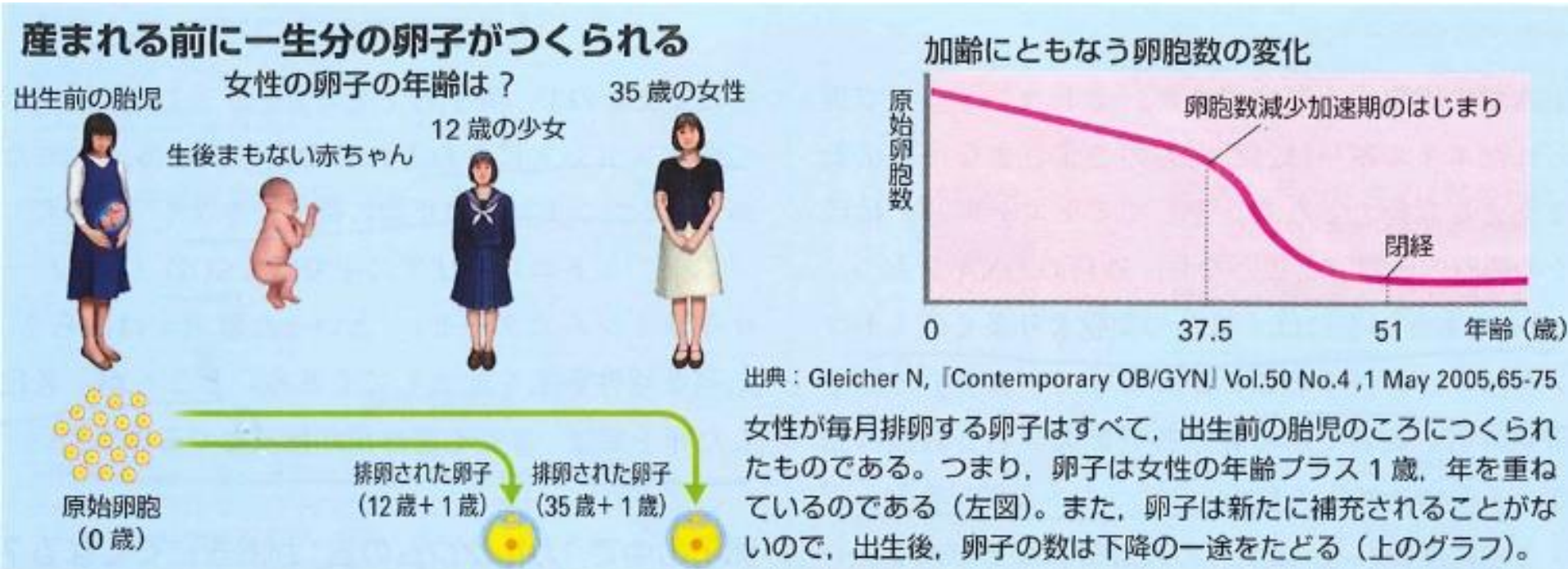


**心筋虚血ストレス耐性の改善
長寿遺伝子の発現**

メタボリックシンドロームの怖さ



卵子の老化



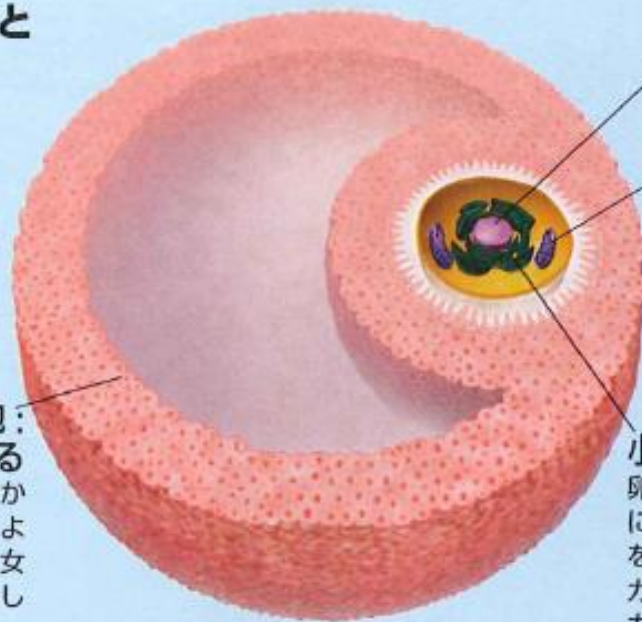
Newton 2012.10 より引用

老化した卵子におきていること

老化した卵子では、細胞内小器官などにさまざまな異常がおきている。その多くには、ミトコンドリアのエネルギー生産能力の低下が関係しているようだ。

顆粒膜細胞：

提供される生物活性物質の量が減る
顆粒膜細胞は、脳からのホルモンや、卵子からの信号を受けて、卵子の成長をうながすような生物活性物質を卵子に提供している。女性の加齢とともに、顆粒膜細胞の数は減少していく。



核：染色体が不正確な分離をする場合がある
女性の加齢とともに、卵子の減数分裂のときに核内のDNA（染色体）が均等に分配されにくくなっていく。

ミトコンドリア：
エネルギーを生む機能が低下する

ミトコンドリアは、あらゆる細胞の生命活動の原動力となるエネルギーを生み出す。女性の加齢とともに、この機能に必要なミトコンドリアのDNA数が減少していく。また、エネルギーを生み出すときに発生する活性酸素を除去する酵素のはたらきも、加齢とともに低下する。

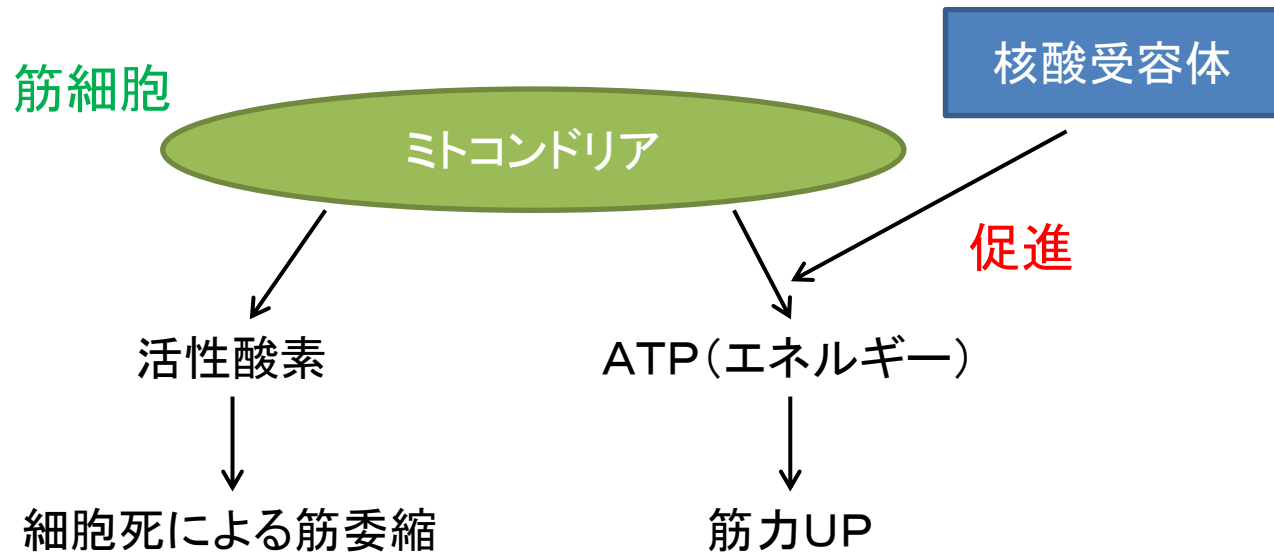
小胞体：はげしい“カルシウムの波”をおこしにくくなる
卵子の成長、正常な受精、発生など、妊娠成立にとって非常に重要な出来事は、卵子内のカルシウム濃度のはげしい変化を必要とする。この濃度変化を引き起こすかなめとなるのが、カルシウムの貯蔵庫である小胞体だ。女性の加齢とともに、カルシウムを取りこむ機能が低下し、貯蔵量が少なくなる。

Newton 2012.10 より引用

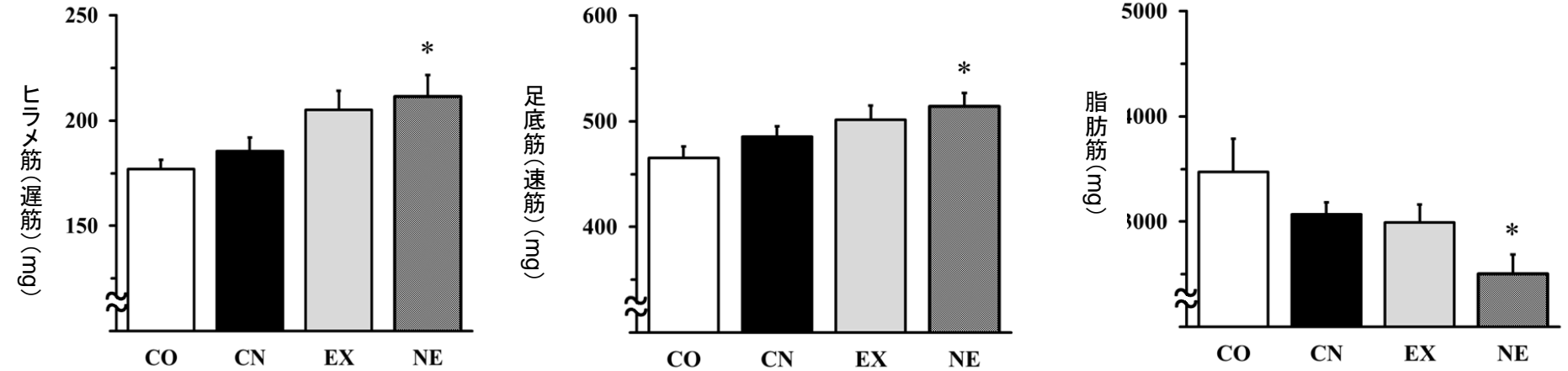
運動負荷マウスの筋肉に対するヌクレオプロテインの効果

1. 目的

核酸は、筋細胞表面にある核酸受容体を介して筋細胞ミトコンドリアの産生を促進し、筋細胞を保護すると報告されている。そこで、運動負荷ラットの筋肉に対するヌクレオプロテイン経口投与の効果を検討した。



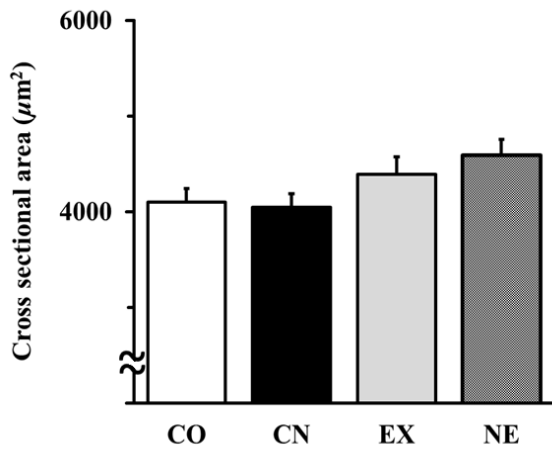
筋肉と脂肪量



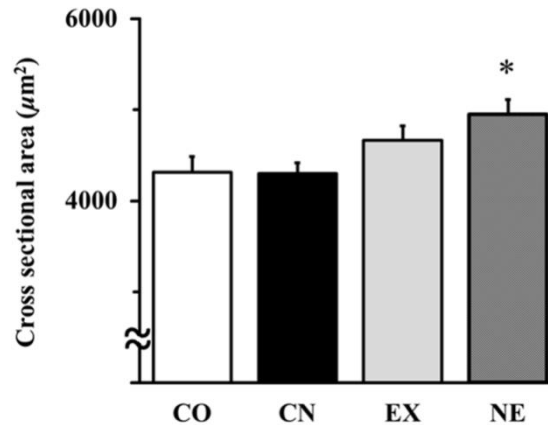
CO: 鮭白子なしグループ (n=6), CN: 鮭白子ありグループ (n=6), EX: 鮭白子なし運動ありグループ (n=7), NE: 鮭白子あり運動ありグループ (n=7). Values are presented as means \pm SE.* is significantly different from CO group at $p < 0.05$.

断面積

総筋肉線維



遅筋線維



速筋線維

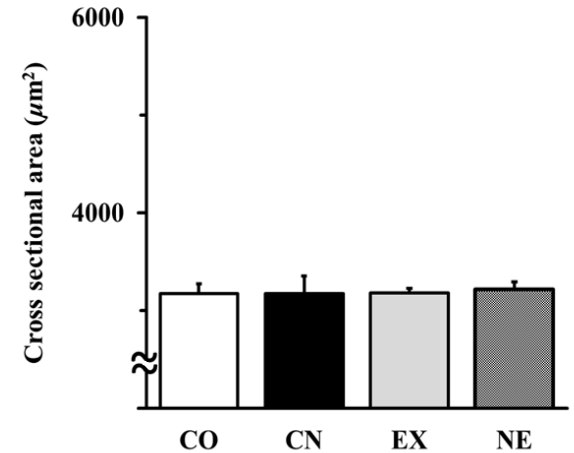


Fig 2. Muscle fiber cross sectional area.

CO: Non treated sedentary group, CN: Nucleoprotein treated sedentary group, EX: Non treated exercise group, NE: Nucleoprotein treated exercise group. Values are presented as means \pm SE. * is significantly different from CO group at $p < 0.05$.

ヒラメ筋(遅筋)の毛細血管

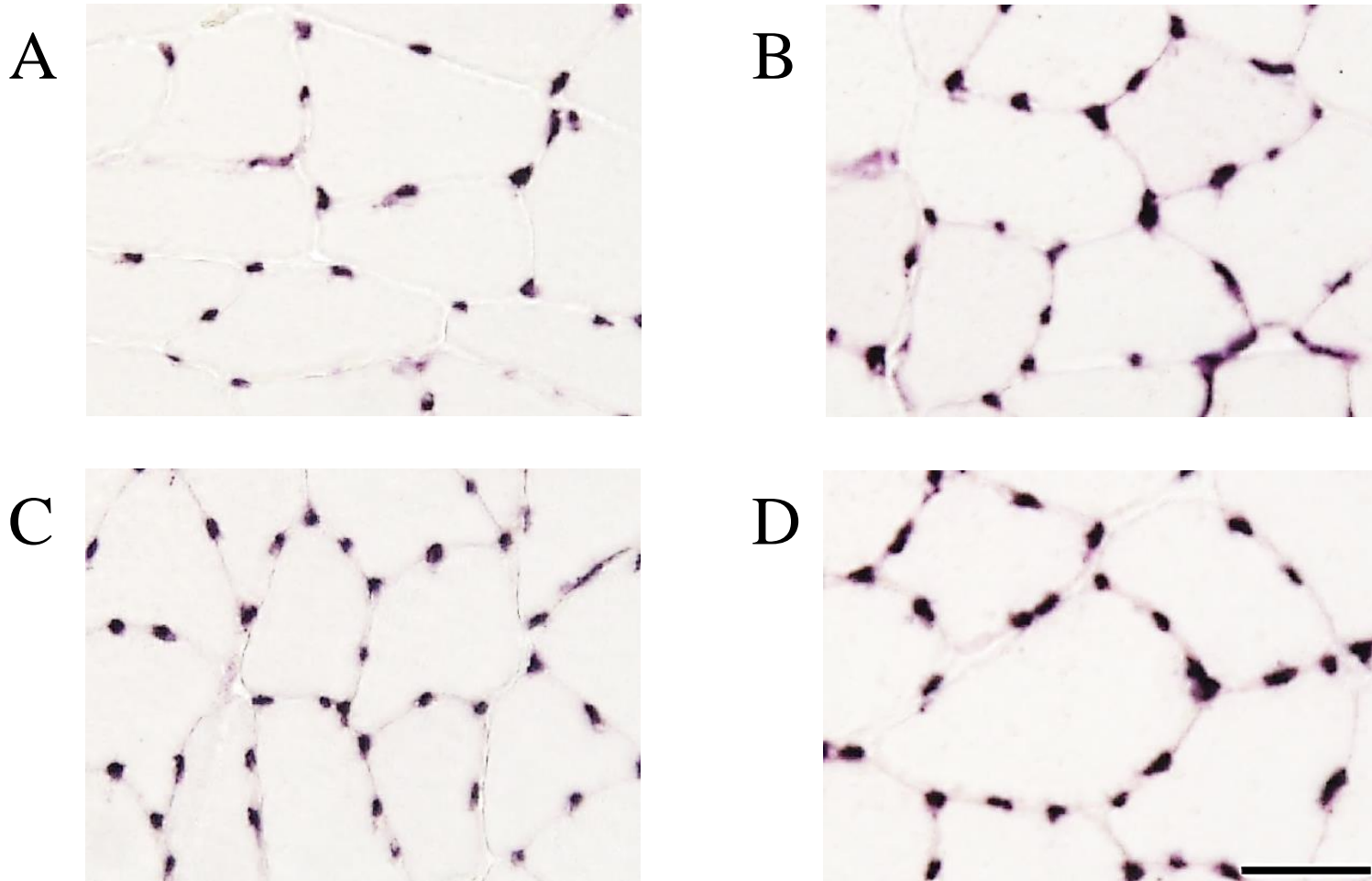


Fig 4. AP staining .

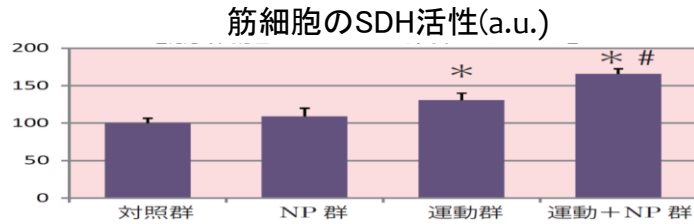
(A) CO group; (B) CN group; (C) EX group; (D) NE group. Scale bar = 50 μm

鮭白子抽出物の 運動性への効果

■ラットを用いた鮭白子抽出物の運動性に対する効果

核酸は、筋細胞表面にある核酸受容体を介して筋細胞ミトコンドリアの産生を促進し、筋細胞を保護すると報告されている。そこで、運動負荷ラットの筋肉に対するヌクレオプロテイン経口投与の効果を検討した。

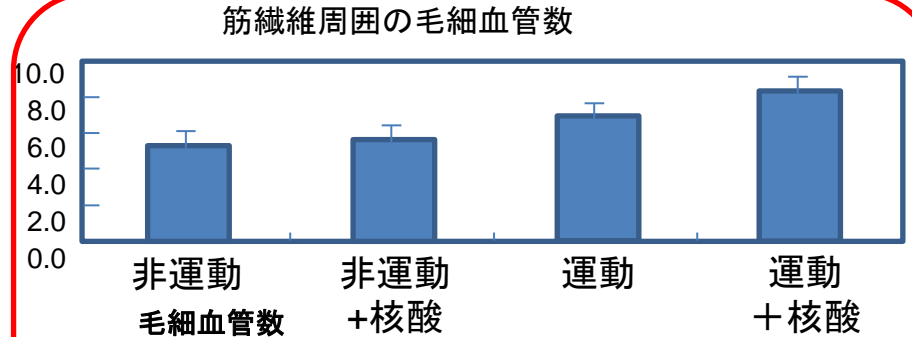
【持久力アップ】



SDH(コハク酸脱水素酵素)活性

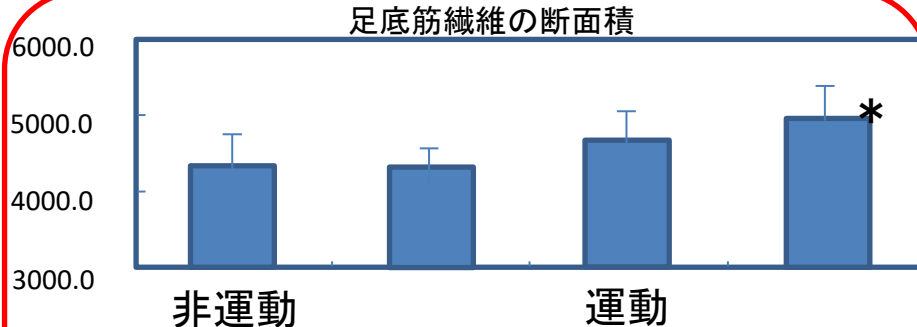
ミトコンドリアの数や大きさに依存。有酸素運動によるATP産生に参与する。持久力の指標となる。

【血流量アップ】



筋活動量が増加すると筋肉内の毛細血管数が増加し血流量も増加する。血流量が増加することで効果的に骨格筋へ酸素や栄養素を供給できる。

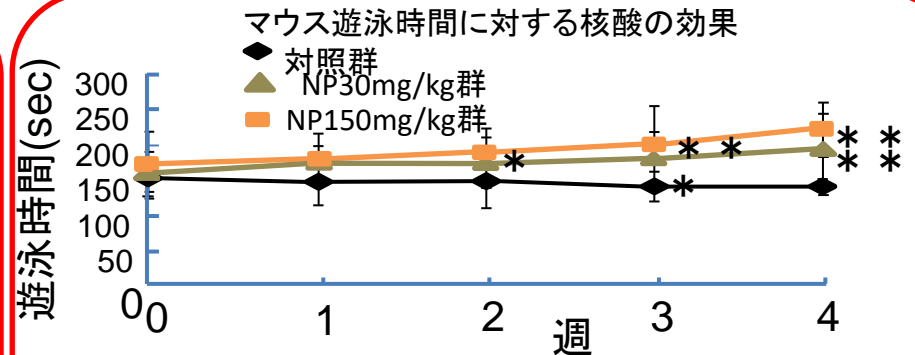
【筋力アップ】



筋繊維の断面積

筋繊維の断面積増加は、最大筋力の上昇の指標となる。

【スタミナ増強】



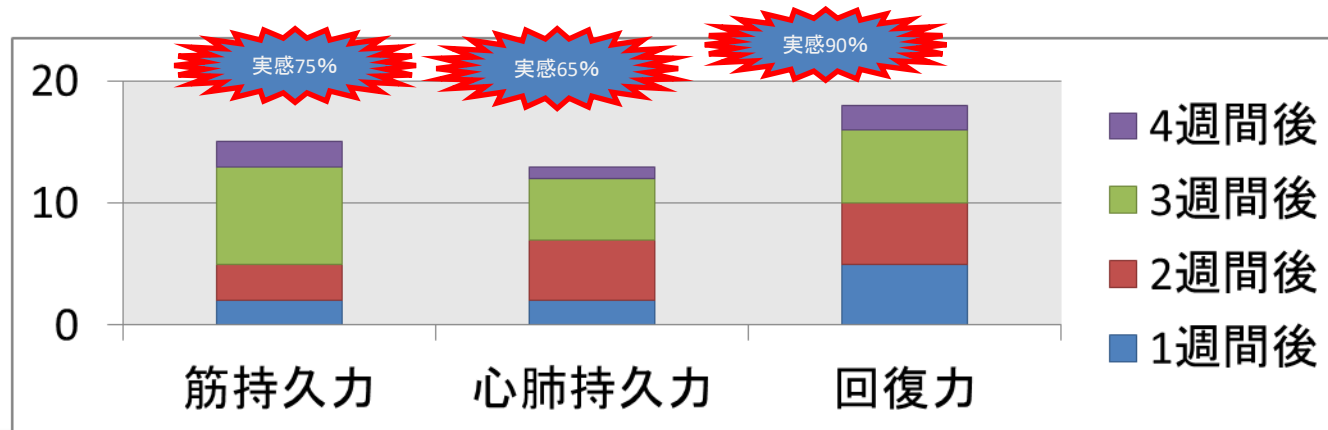
遊泳時間の増加

核酸投与群は対照群に比べ優位に遊泳時間が延長し、持久力の増強作用が確認された。

鮭白子抽出物 アスリートに対する疲労回復効果

■ボランティアによる試験

17歳から42歳までのアスリート20名。内訳は、マラソン10名(男5名、女5名)、陸上中距離6名(男3名、女3名)、サッカー2名(男2名)、フィンシング(2名)を対象として、鮭白子核タンパク1,000mg/日を一ヶ月間服用させた結果を表1に示した。



結果.

練習時の筋持久力、練習時の心筋持久力、練習後の回復力に効果を感じたアスリートは、それぞれ75%、65%、90%と高い比率を示した。

考察

疲労は、筋肉中の乳酸蓄積が原因で筋肉が酸性化各種酵素活性が低下することが大きな原因と考えられている。

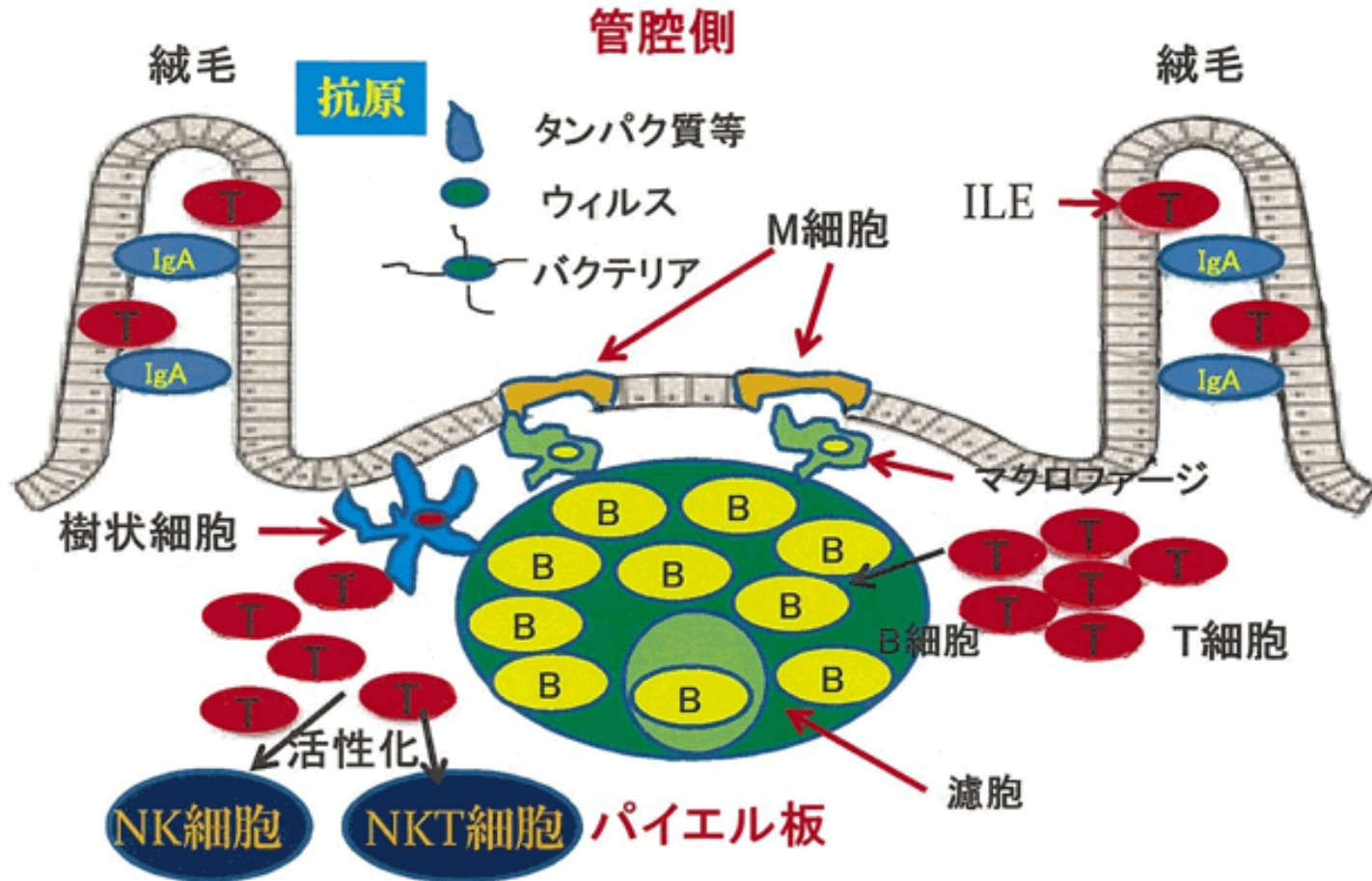
また、疲労のもうひとつの原因として、アンモニアの筋肉や脳への蓄積がある。鮭白子抽出物には筋肉中の乳酸の排泄と代謝を促進する機能とアンモニアの代謝分解・除去を促進する機能があり、それが練習後の回復力90%という優れた疲労回復効果を示したと考えられる。

ミトコンドリアにおける ATP合成酵素群の発現変化

	1週	3週	5週
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, alpha subunit 1, cardiac muscle	0.064179	-0.07058	0.099107
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, beta polypeptide	0.275079	0.204386	0.332643
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1	-0.01248	-0.00656	0.048875
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1	0.161117	0.0808	0.138094
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1	0.096307	0.052469	0.008227
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, gamma polypeptide 1	0.207253	0.124073	0.686048
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, delta subunit	-0.28828	-0.44361	0.036039
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F1 complex, epsilon subunit	0.259267	0.393006	0.371848
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit B1	0.050221	0.087758	0.020777
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit C2 (subunit 9)	-0.06613	-0.13276	0.276314
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit C3 (subunit 9)	0.082363	0.042657	0.286568
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit C3 (subunit 9)	0.034375	0.264261	0.293293
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit C3 (subunit 9)	0.723788	0.635931	0.040703
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit E	-0.0215	-0.24182	-0.14428
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit E	-0.12838	-0.02366	0.099464
ATP synthase, H ⁺ transporting, mitochondrial F0 complex, subunit F6	-0.00348	0.375711	0.242664

核酸で高まる免疫力

腸管免疫



ビフィズス菌の増殖作用

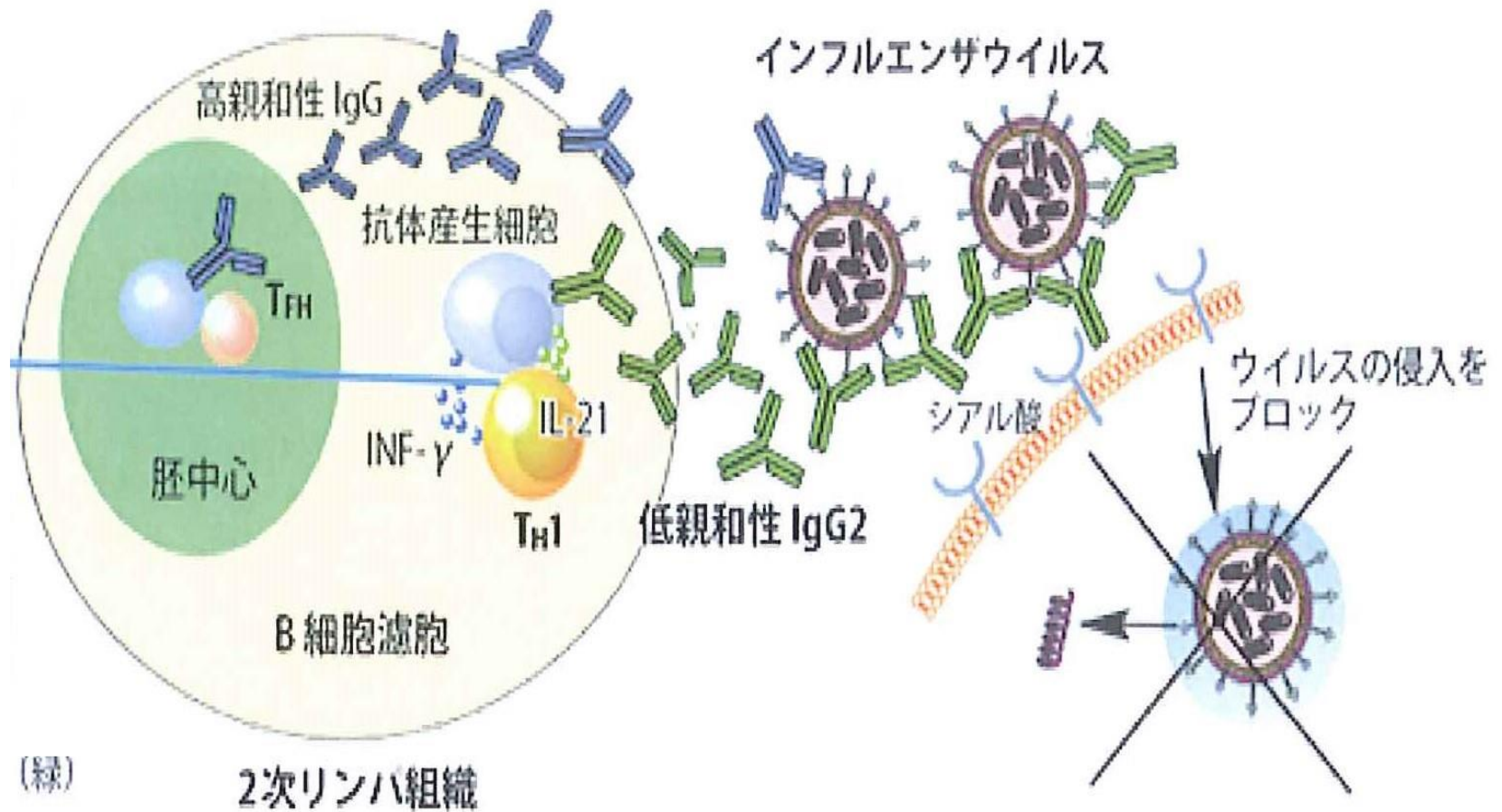
成熟児の糞便中の微生物パターンにおよぼす ヌクレオチド添加調整粉乳の効果

Effects of the addition of nucleotides to an adapted milk formula on
the microbial pattern of feces in at term newborn infants.

健康な新生児（33児）において、母乳哺育児とヌクレオチド添加調整粉乳哺育児、調整粉乳哺育児の週齢1及び週齢4の糞便中の微生物組成について検討。

Gil, A., Corral, E., Martinez, A., and Molina, J.A.
J. Clin. Nutr. Gastroenterol. 1(3) : 127-132. 1986

IgG2抗体とウィルスの関係



理化学研究所HPから転載、一部削除

睡眠と核酸について

2つの原理で人は眠くなる

眠くなる原理①

体内時計（サーカディアンリズム

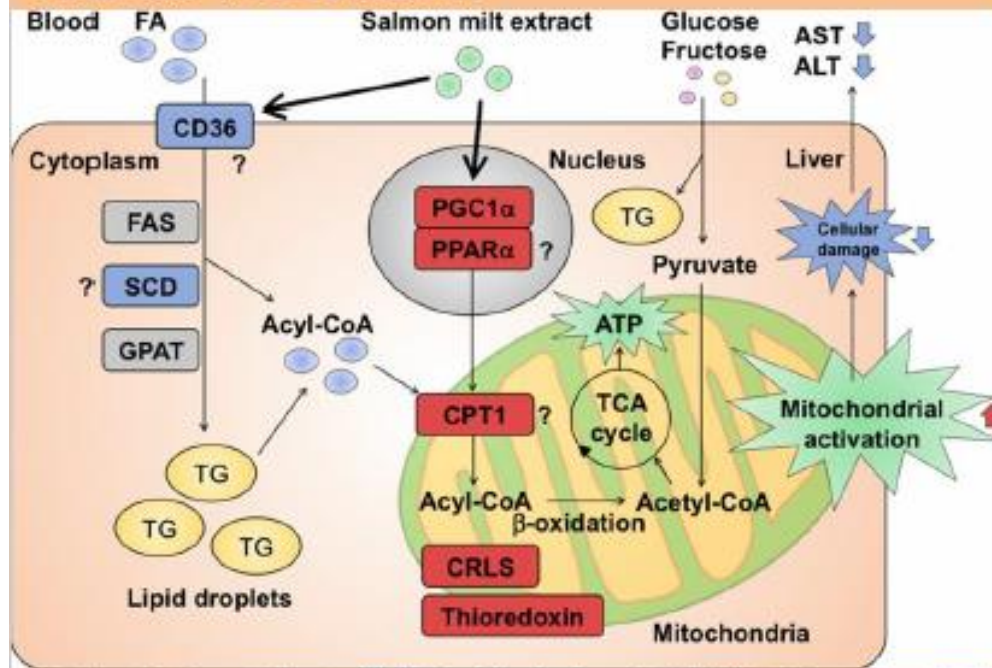
- 睡眠ホルモン「メラトニン」の概日リズム
- ストレスホルモン「コルチゾール」の概日リズム
- 体温変化の概日リズム
- 眠気と覚醒の概日リズム

ヌクレオプロテイン

～肝機能障害改善とミトコンドリア活性化～

プロテオミクス解析(マウス肝臓)

SMEにミトコンドリアを活性化させる成分が含まれていることが示唆された。HCDと比べ、SME投与でミトコンドリア関連タンパク(PGC1 α 、PPAR α 、CPT1、CRLS、Thioredoxin)が増加していることを確認した。また、脂質(脂肪酸)の取り込みに関与するCD36の発現量がHCDと比べ、SME投与で有意に減少することを確認した。



PGC1 α はミトコンドリアの機能及び生合成の主要制御因子で、その発現の増加はミトコンドリアの活性化に繋がることが報告されている。さらに、肥満によりその発現が低下することも報告されている。

CPT1はPPAR α によって調節され、ミトコンドリアに脂肪酸を取り込む際に重要な酵素であり、脂肪酸の β 酸化を促し、ATP産生を促進する。

2016年～2018年 北海道大学保健科学研究院との共同研究成果

Dietary salmon milt extracts attenuate hepatosteatosis and liver dysfunction in diet-induced fatty liver model. Toshihiro Sakurai, Takahiro Horanaka, Hitotaka Sekiguchi, Hiroshi Saitoh, Zhen Chen, Hitoshi Chiba, Shu-Ping Hsu. J. Sci. Food Agric. 2019; 99: 1675-1681.

第43回日本医食マストロル学会ポスター発表(若手優秀ポスター受賞)

PGC1 α の骨格筋での役割

- ミトコンドリア生合成(ミトコンドリア量の増加)
 - エネルギー代謝
 - 分岐鎖アミノ酸(BCAA)の異化促進
 - トロポニン I の増加
ミオグロビン増加
 - Irisinホルモンの産生と放出促進
 - 時計遺伝子の発現(概日リズムの調節)
- 持続的運動脳上昇
(ヒラメ筋で高発現)
- 白色脂肪を褐色脂肪化熱産生
(糖尿病と肥満に効果)

Nature ハイライト

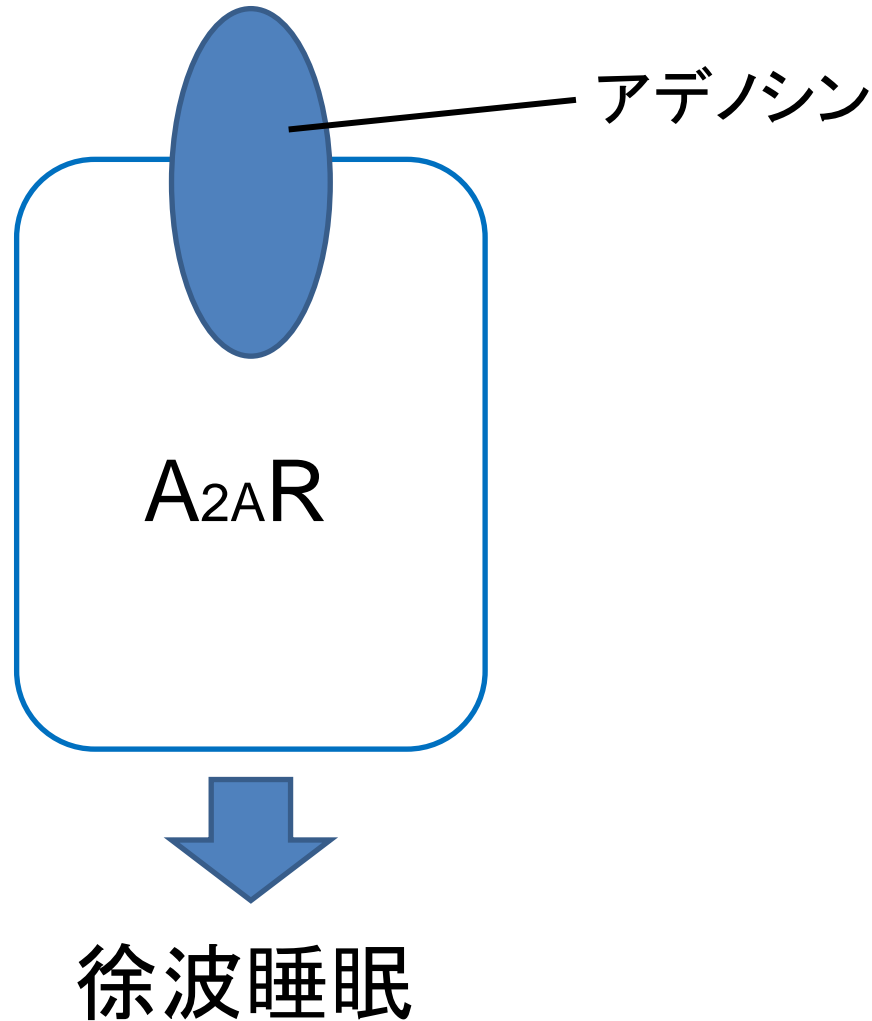
生理：体内時計を動かす仕組み

2007年5月24日 *Nature* 447, 7143

体温、血糖値、心拍数などといった生理的パラメーターは、概日時計の24時間周期のリズムに従って周期的に変化する。代謝経路が時計の動きに連動する仕組みはこれまでわかっていなかったが、マウスを使った実験で、代謝系の転写制御因子PGC-1 α が重要な因子であることが明らかになった。PGC-1 α をもたないマウスでは、活動、体温、代謝速度などの日周リズムに異常がみられる。PGC-1 α がオーファン核内受容体のRORファミリーを同時活性化することにより、時計遺伝子の発現を調節するというのがその仕組みである。

眠くなる原理②

睡眠物質の分泌量



徐波睡眠とは

徐波睡眠は、「深睡眠」とも呼ばれ、ノンレム睡眠の睡眠段階3 (hlth037.html)と睡眠段階4 (hlth038.html)の両方を合わせたものをいいます。これは、アルファ波を基準として、それよりも周波数の遅い波形である「徐波」が中心の睡眠段階 (hlth029.html)であり、具体的には、呼びかけなど外界の刺激にも反応しにくい「最も深く寝入った状態」となっています（一晩の睡眠中では前半に多く出現）。

一般に人の睡眠段階は、「レム睡眠 (hlth030.html)」と「ノンレム睡眠 (hlth034.html) (1～4)」の二つに分けられ、この中でノンレム睡眠は脳の眠り (hlth005.html)とも言われ、通常、健康な成人の場合、入眠後、約1時間以内にステージ1からステージ4まで達し、その後徐々に浅くなってレム睡眠になるという「90分程度の周期」を一晩に数回繰り返します。

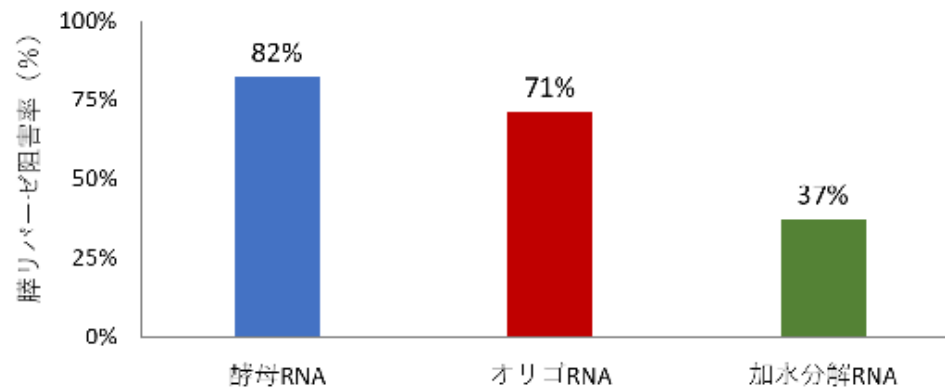
核酸とダイエット

RNA素材 ～脂質吸収抑制～

試験管内試験（膵リパーゼ阻害試験、200 μ g/ml）

食事中の中性脂肪を身体に吸収できる形(脂肪酸とグリセリン)に分解する消化酵素である膵リパーゼを阻害することを確認した。

オリゴRNA:酵母RNAを加水分解したもの、加水分解RNA:オリゴRNAをさらに加水分解したもの。

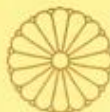


腸からの脂肪吸収を抑制することで血中脂質の低下が期待できる。

特許取得

特許第6729895号
脂質吸収抑制用剤





特許証

(CERTIFICATE OF PATENT)

特許第7428991号

(PATENT NUMBER)

発明の名称
(TITLE OF THE INVENTION)

糖の吸収抑制用剤

特許権者
(PATENTEE)

北海道札幌市北区北8条西5丁目
国立大学法人北海道大学
北海道恵庭市恵み野北三丁目1番13
日生バイオ株式会社

発明者
(INVENTOR)

鳴海 克哉
小林 正紀

出願番号
(APPLICATION NUMBER)

特願2021-086743

その他別紙記載

出願日
(FILING DATE)

令和 3年 5月24日(May 24, 2021)

登録日
(REGISTRATION DATE)

令和 6年 1月30日(January 30, 2024)

この発明は、特許するものと確定し、特許原簿に登録されたことを証する。
(THIS IS TO CERTIFY THAT THE PATENT IS REGISTERED ON THE REGISTER OF THE JAPAN PATENT OFFICE.)

令和 6年 1月30日(January 30, 2024)

特許庁長官
(COMMISSIONER, JAPAN PATENT OFFICE)

濱野 幸一

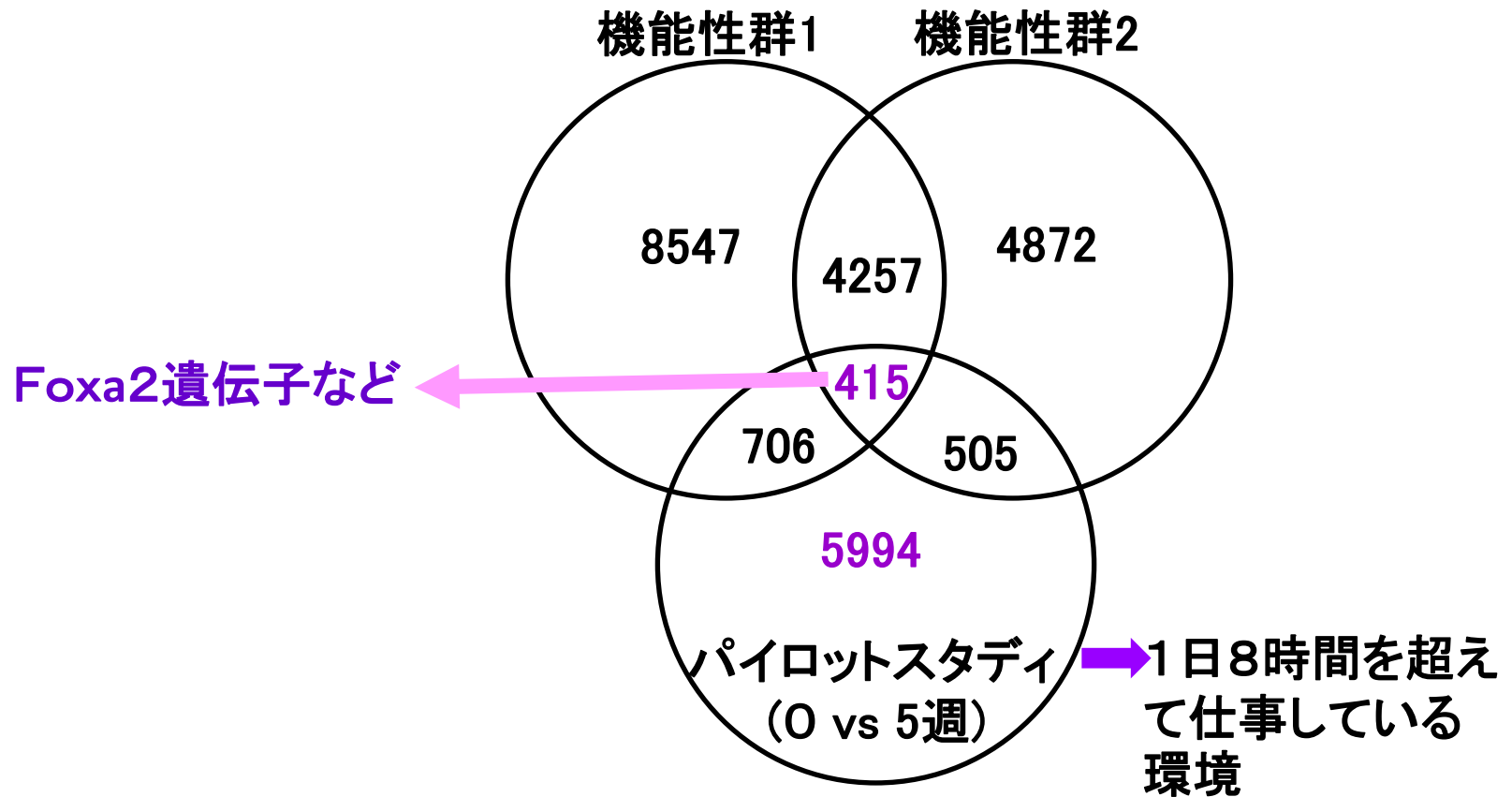


PGC1 α の骨格筋での役割

- ミトコンドリア生合成 (ミトコンドリア量の増加)
 - エネルギー代謝
 - 分岐鎖アミノ酸 (BCAA) の異化促進
 - トロポニン I の増加
ミオグロビン増加
 - Irisinホルモンの産生と放出促進
- 持久的運動能上昇
(ヒラメ筋で高発現)
- 白色脂肪を褐色脂肪化熱産生
(糖尿病と肥満に効果)

核酸含有食品ヒト試験

発現変動遺伝子(摂取前・摂取5週後)



肥満解消遺伝子を発見?

脳ではたらく Foxa2 遺伝子を活性化すれば、肥満を解消できるかもしれない。

● nature 2009年12月3日号

脳の「視床下部」は、食欲の調節にかかわる「オレキシン」や「MCH (メラニン凝集ホルモン)」といった化学物質を体内に放出している。これらの化学物質が放出されると、食欲が出て、えさを求めて活発に活動するようになる。オレキシンやMCHの量を調節するしくみは、まだ十分には解明されていない。

アメリカ、ロックフェラー大学のシルバ博士らは、視床下部ではたらく「Foxa2」という遺伝子が、オレキシンおよびMCHの量を調節していることを明らかにした。遺伝子操作によってFoxa2がつねに活性化されたマウスは、通常のマウスとちがいで、えさを食べたあともオレキシンとMCHの量は減らなかった。その結果、食後も活発に活動するようになり、全体の食事はふえたものの、脂肪は減り、筋肉がふえた。

Foxa2を活性化し、活動量をふやす薬が開発されれば、肥満を解消することができるかもしれない、と博士らは期待している。

NAD World

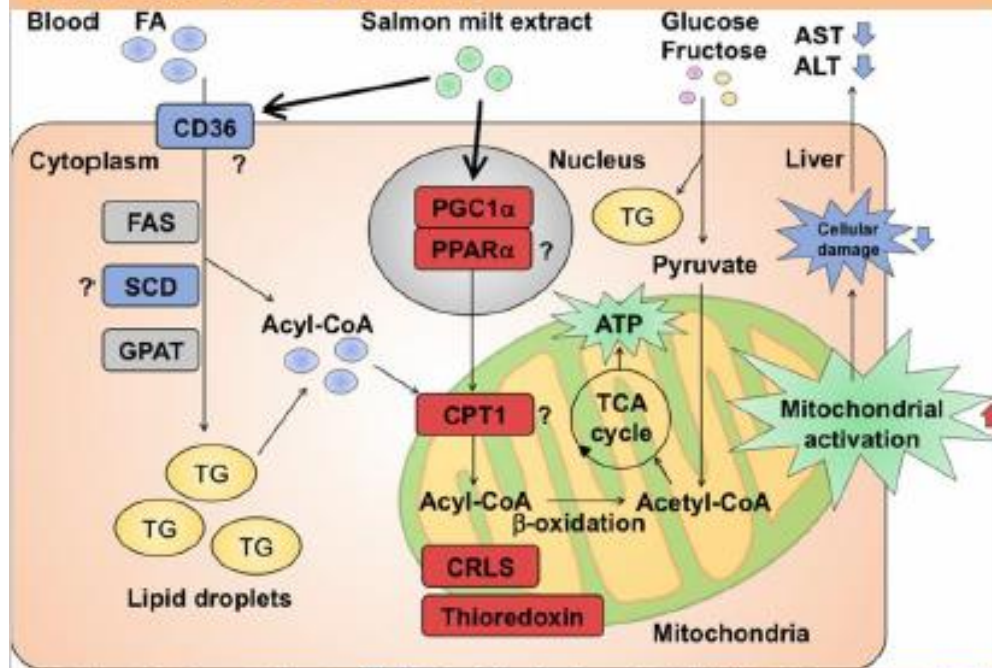
NMN、NAMNと核酸ATP

ヌクレオプロテイン

～肝機能障害改善とミトコンドリア活性化～

プロテオミクス解析(マウス肝臓)

SMEにミトコンドリアを活性化させる成分が含まれていることが示唆された。HCDと比べ、SME投与でミトコンドリア関連タンパク(PGC1 α 、PPAR α 、CPT1、CRLS、Thioredoxin)が増加していることを確認した。また、脂質(脂肪酸)の取り込みに関与するCD36の発現量がHCDと比べ、SME投与で有意に減少することを確認した。



PGC1 α はミトコンドリアの機能及び生合成の主要制御因子で、その発現の増加はミトコンドリアの活性化に繋がることが報告されている。さらに、肥満によりその発現が低下することも報告されている。

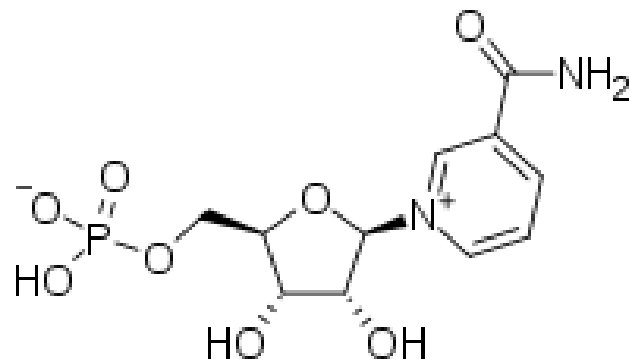
CPT1はPPAR α によって調節され、ミトコンドリアに脂肪酸を取り込む際に重要な酵素であり、脂肪酸の β 酸化を促し、ATP産生を促進する。

2016年～2018年 北海道大学保健科学研究院との共同研究成果

Dietary salmon milt extracts attenuate hepatosteatosis and liver dysfunction in diet-induced fatty liver model. Toshihiro Sakurai, Takahiro Hayasaka, Hitotaka Sakaguchi, Hiroshi Satoh, Zhen Chen, Hitoshi Chiba, Shu-Ping Hsu. J. Sci. Food Agric. 2019; 99: 1675-1681.

第43回日本医食マストロル学会ポスター発表(若手優秀ポスター受賞)

ニコチンアミドモノヌクレオチド



IUPAC名 [\[表示\]](#)

別称 [\[表示\]](#)

識別情報

CAS登録番号	1094-61-7
PubChem	16219737 🔗
ChemSpider	13553 🔗

SMILES [\[表示\]](#)

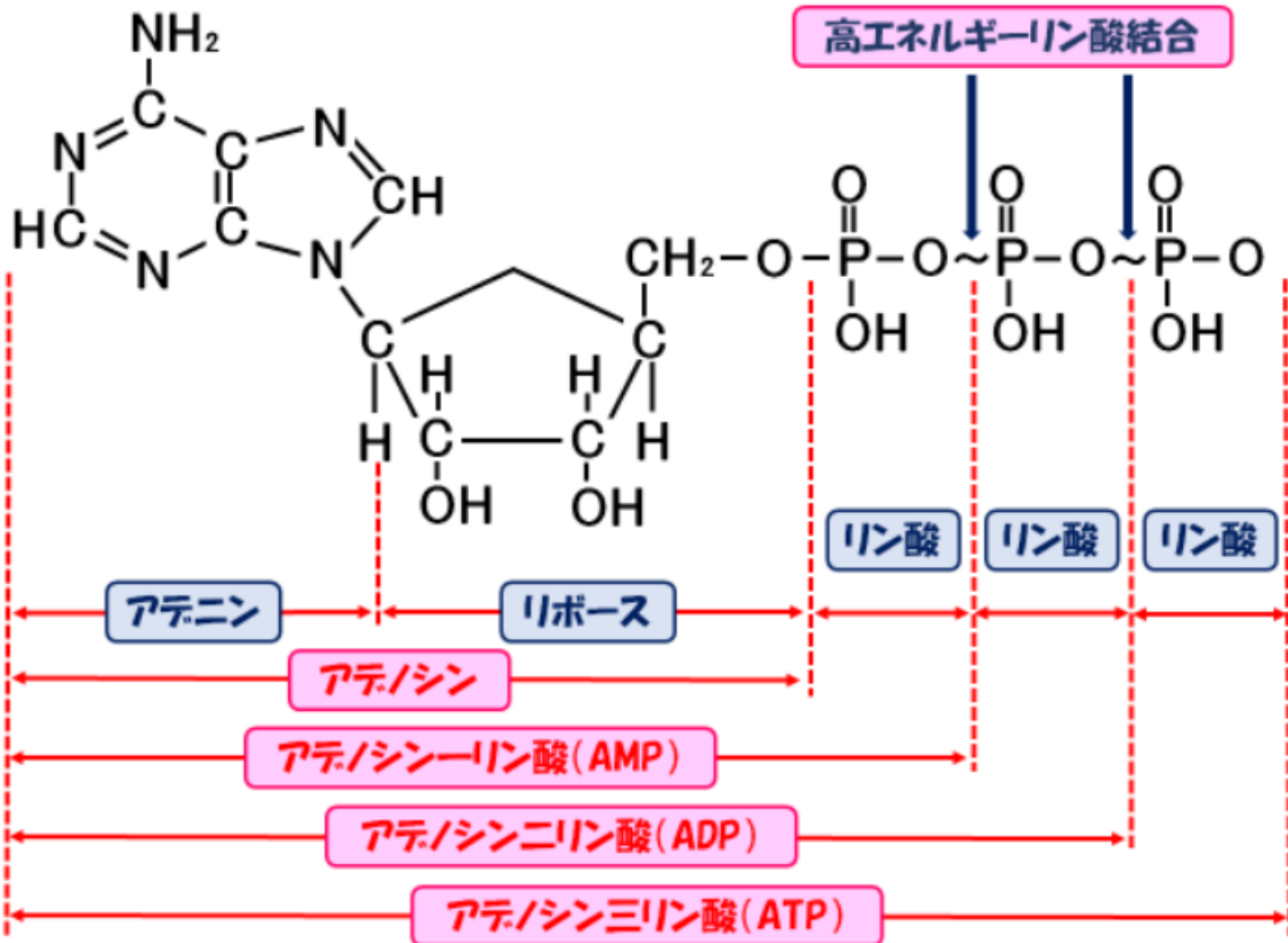
InChI [\[表示\]](#)

特性

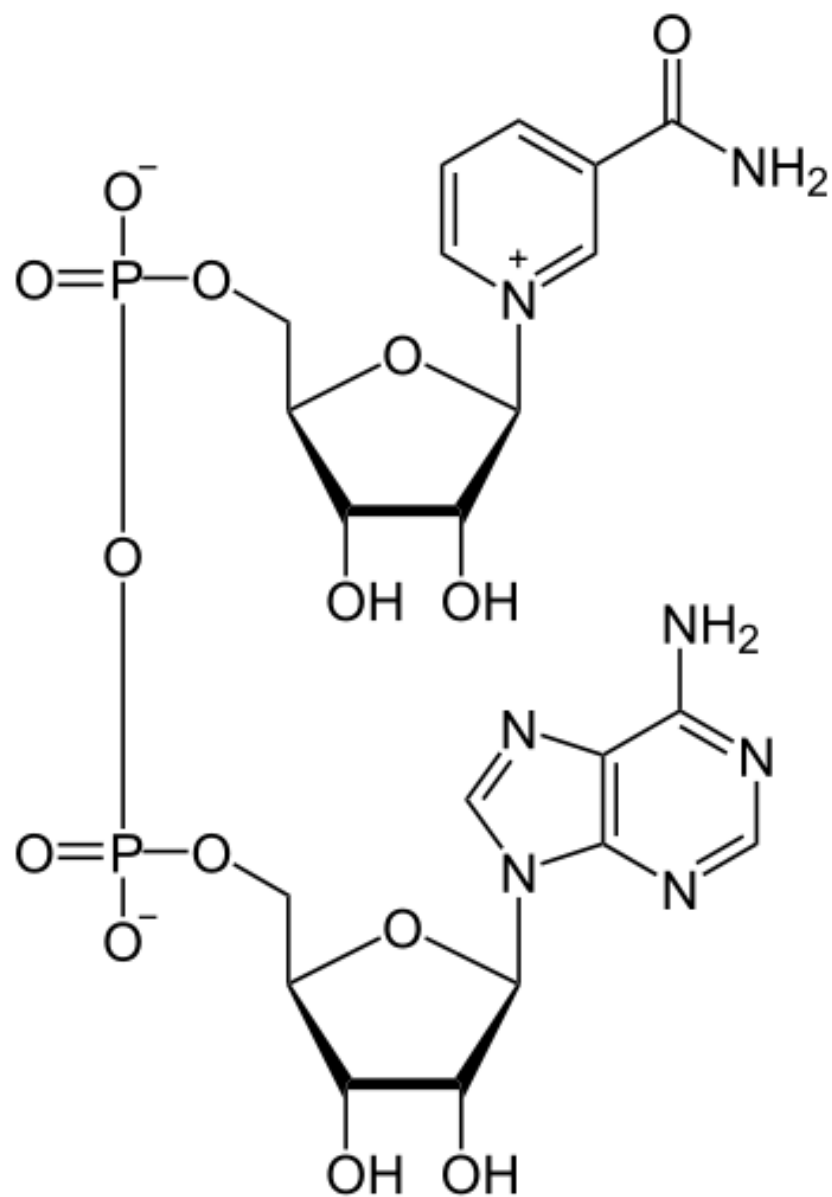
化学式	$C_{11}H_{15}N_2O_8P$
モル質量	$334.22 \text{ g mol}^{-1}$

特記なき場合、データは常温 (25 °C) ・常圧
(100 kPa) におけるものである。

ATPの構造



ニコチンアミドアデニンジヌクレオチド



別称

[\[隠す\]](#)

ジホスホピリジンヌクレオチド(DPN⁺)、補酵素I

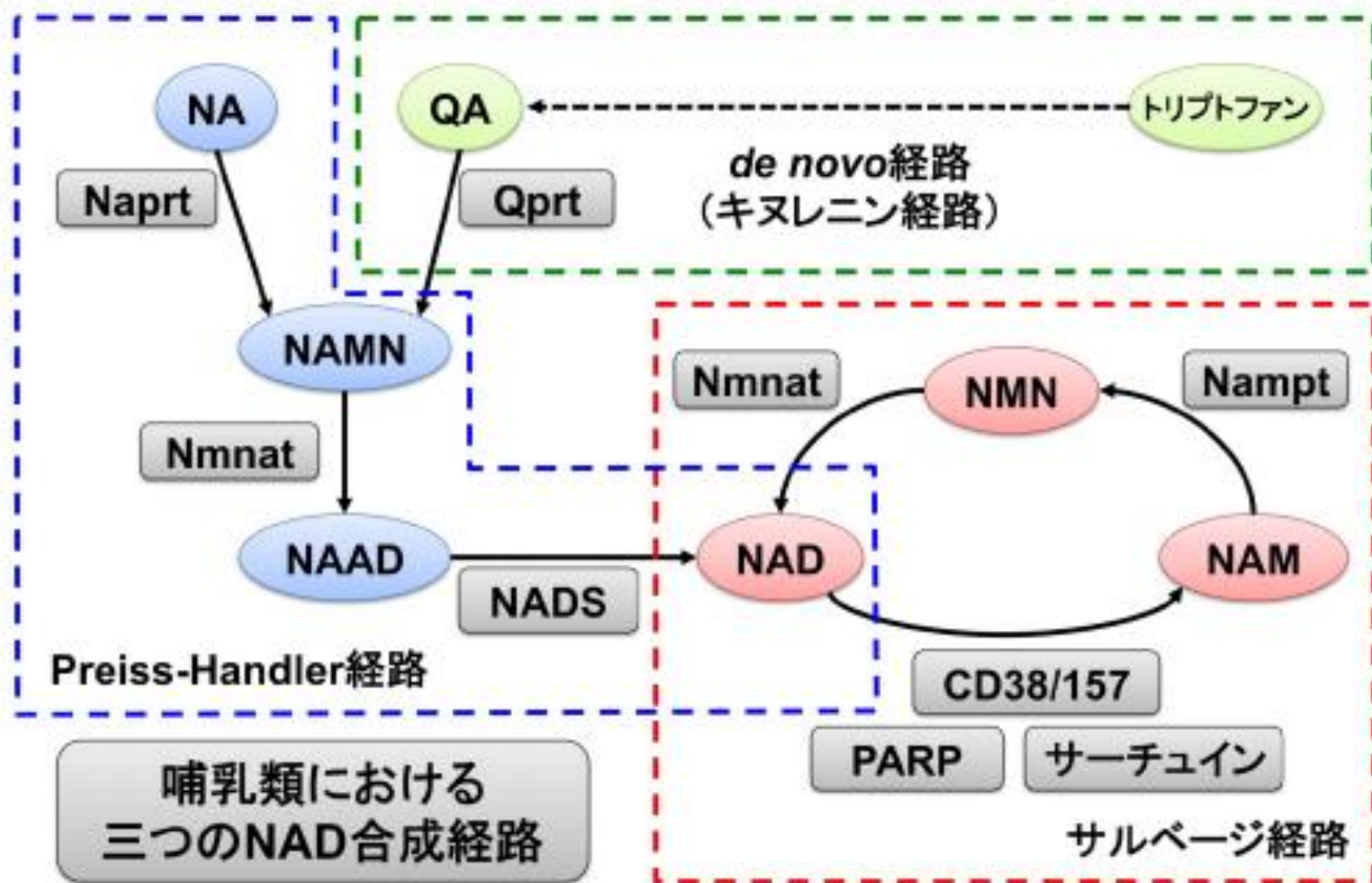
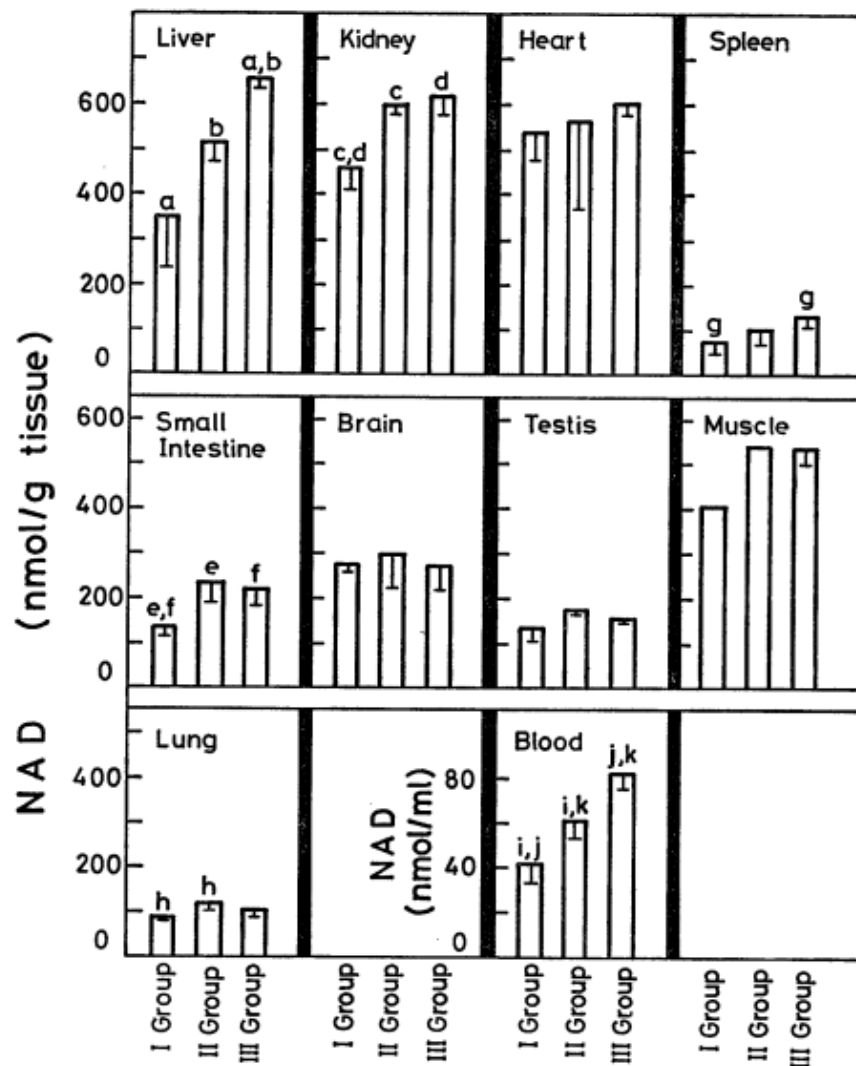


図1 哺乳類におけるNAD合成経路

トリプトファンを出発物質とした*de novo*経路（別名キヌレニン経路）、ニコチン酸を利用するPreiss-Handler経路、ニコチンアミド（NAM）を利用するサルベージ経路の三つが存在する。NmnatはNMN、NAMNのどちらも基質とし、ATPのアデニンヌクレオチドを結合させNADもしくはNAADを合成する。

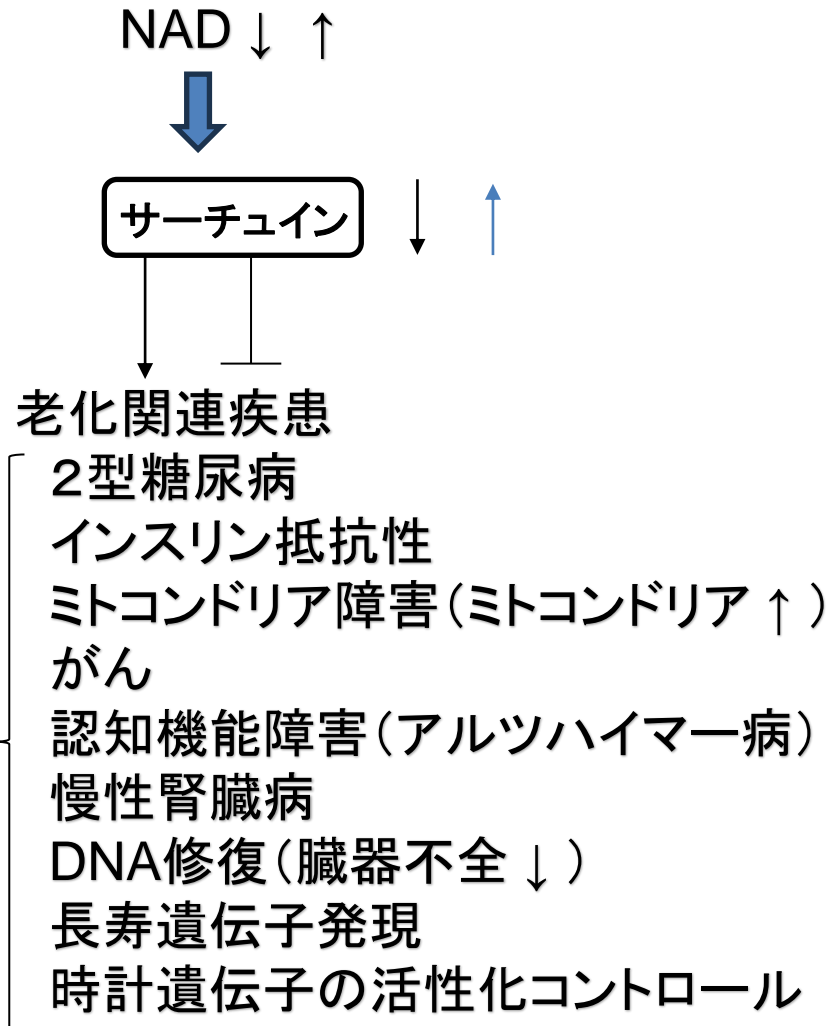
ラットにおける飼料中のナイアシン含量と血中NAD値との関係

FIG. 2. NAD values of various organs and blood in rats



Weanling male rats of SD strain (3-weeks) were fed on Trp-limited (0.043%) and NiA-free diet (Group I), Trp-limited (0.043%) and 3 mg% NiA added diet (Group II) or MF diet (made in Oriental Yeast Co.) (Group III) for 30 days. The values of Group I, Group II and Group III are the averages of 3 rats, 3 rats and 5 rats, respectively. Common superscript letters mean statistically significant difference at $P < 0.05$.

NADの役割

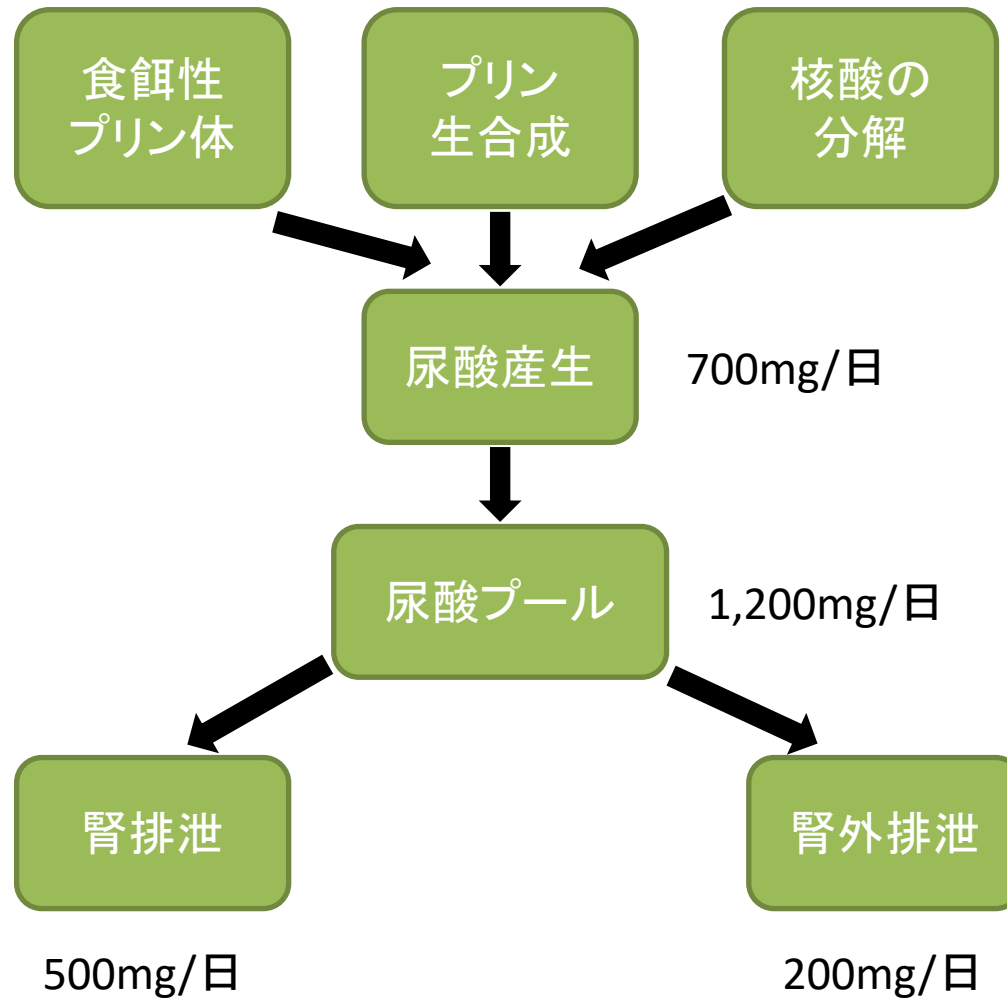


プリン体・痛風と核酸

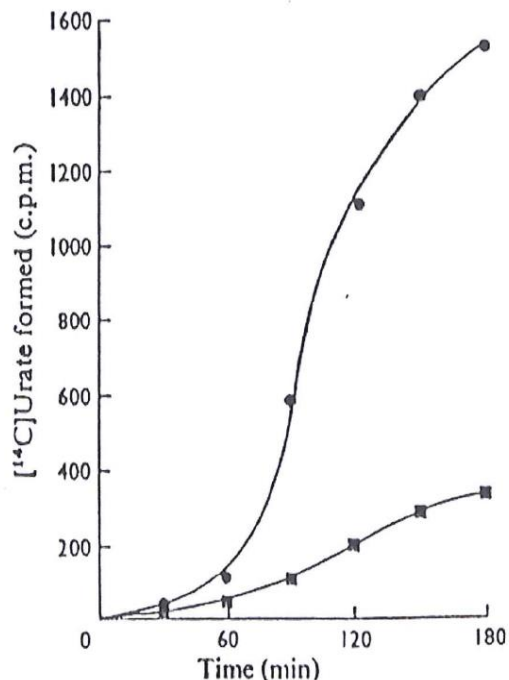
痛風と栄養

リウマチ性疾患の一種である痛風は、高尿酸血症という病態を基礎として発症し、肉類、卵類、イクラなどプリン体を含む食品の摂取過剰がその原因と疑われて、これらプリン体含有食品の摂取制限と、野菜類摂取の推奨という食事指導が最近まで行われていました。しかし、現在、痛風の原因としては、アルコール(酒)の多飲、激しい筋肉運動(特に無酸素運動)、精神的ストレスの3つが他の因子を圧倒して有力なリスクファクターとして認識され、痛風の原因に食事(特に獣肉類)はあまり関係ないというのが、痛風研究者の最近の結論となっています。

体内尿酸のバランス

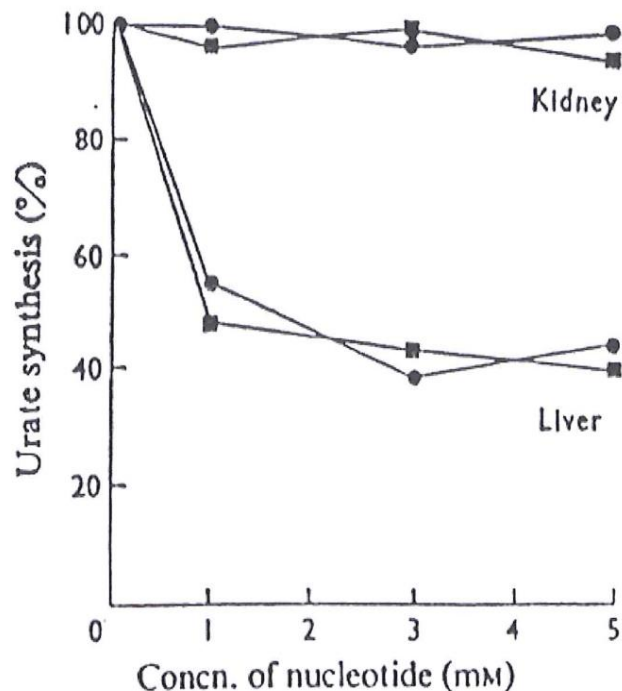


グリシンからの尿酸生成 (肝臓・腎臓)



Synthesis of [¹⁴C]urate from [1-¹⁴C]glycine by liver(●) and kidney(■) cells

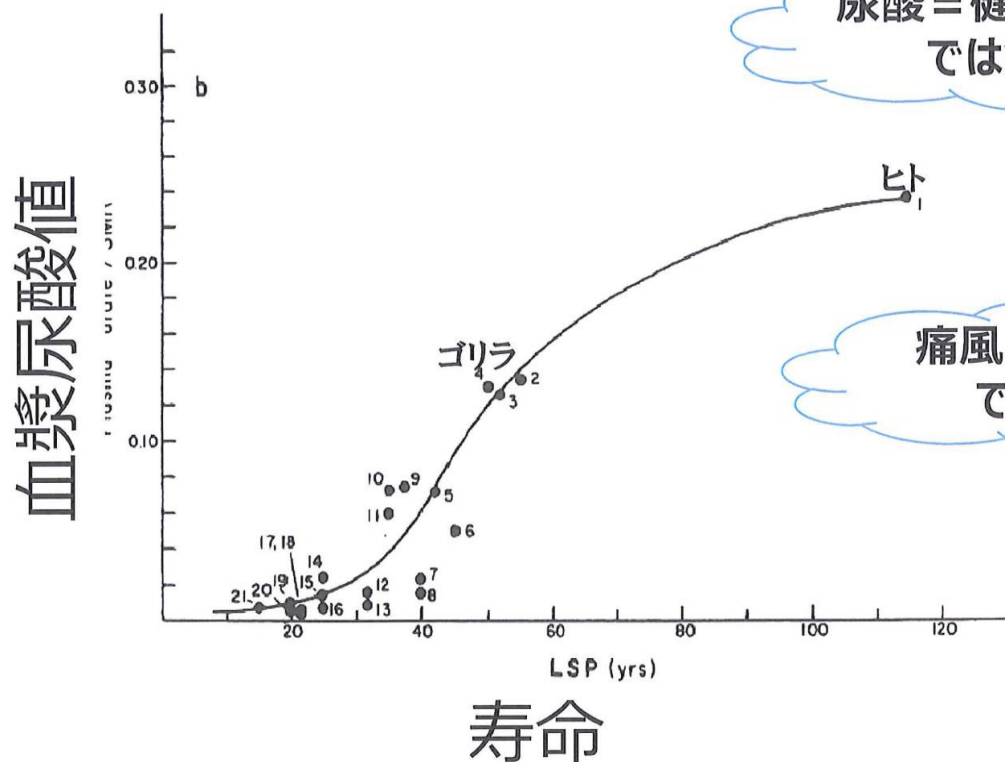
ヌクレオチド摂取による 尿酸合成阻害 (肝臓)



Effects of AMP(●) and GMP(■) on urate synthesis by liver and kidney cells

科学技術庁資源調査会勧告第30号、日本食品標準成分表の改定に関する勧告(昭和49年7月30日)には「痛風が内因性のプリン体の生合成過剰に伴う症状であり、食物中の核酸によらない」と記載されています。

血漿尿酸値と寿命



血漿尿酸値が高い哺乳類ほど寿命が長いことが報告されている。

Plasma urate levels and urate level per SMR in primates as a function of MLSP.

Values taken from the literature. Species' identification are 1 human, 2 chimpanzee, 3 Orangutan, 4 gorilla, 5 gibbon, 6 capuchin, 7 macaque, 8 baboon, 9 spider monkey, 10 Siamang gibbon, 11 woolly monkey, 12 langur, 13 grivet, 14 tamarin, 15 squirrel monkey, 16 night monkey, 17 potto, 18 patas, 19 galago, 20 howler monkey, 21 tree shrew (Cutler, 1985c).

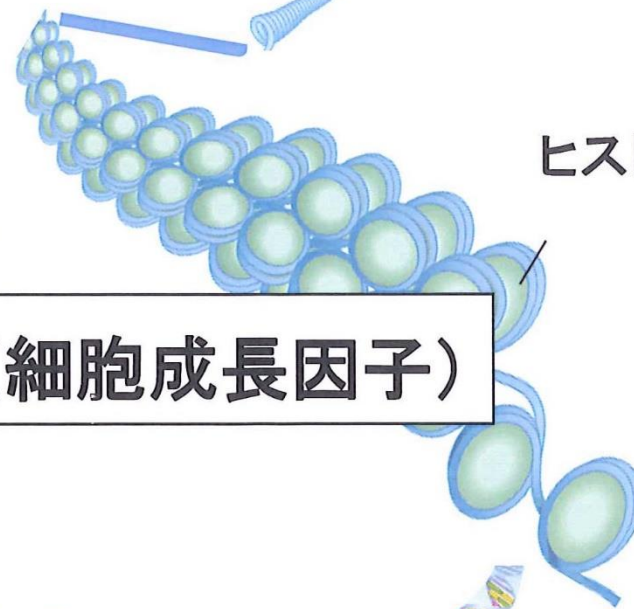
By Cutler, R.G. Arch. Gerontol. Geriatr. 3, 321 (1985)

核内栄養成分 ポリアミン・プロタミン

細胞成長因子 ポリアミン



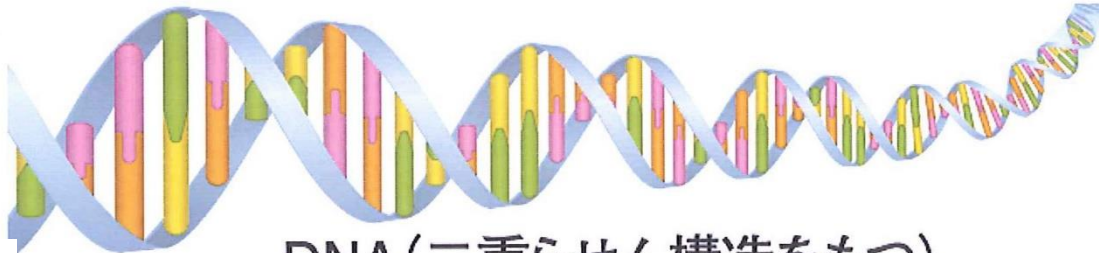
染色体



ヒストン(通常細胞)
タンパク質

DNAやRNAに結合して
立体構造を支える

ポリアミン(細胞成長因子)



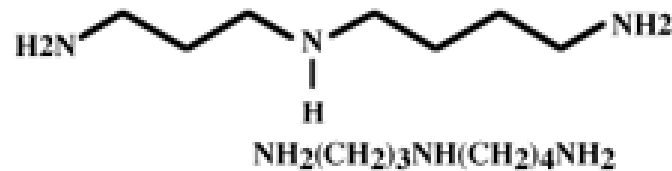
DNA(二重らせん構造をもつ)

細胞増殖必須因子 ポリアミン

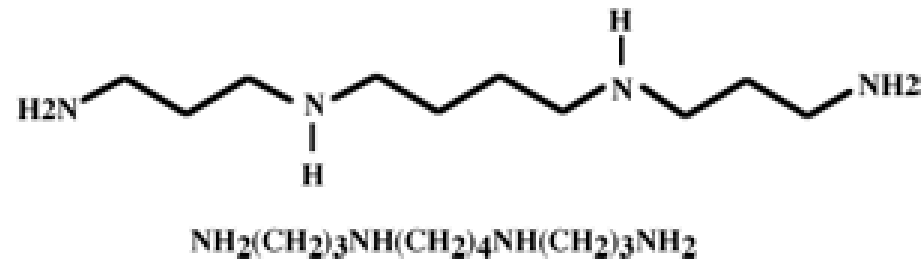
プトレスシン
(Putrescine)



スペルミジン
(Spermidine)



スペルミン
(Spermine)



母乳にも含まれる栄養成分

ポリアミン（細胞分裂をスムーズに行うための潤滑剤！）



ポリアミン



ポリアミン含量

	サケ白子オリゴ核タンパク (日生バイオ)	丸大豆納豆 (東京健康安全センター研究年報2014)
ブトレシン	58.3mg/100g	0.7mg/100g
スペルミジン	50.4mg/100g	5.6mg/100g
スペルミン	9.4mg/100g	1.0mg/100g
計	118.1mg/100g	7.3mg/100g

ポリアミン濃度

($\mu\text{ mol/g wt}$)

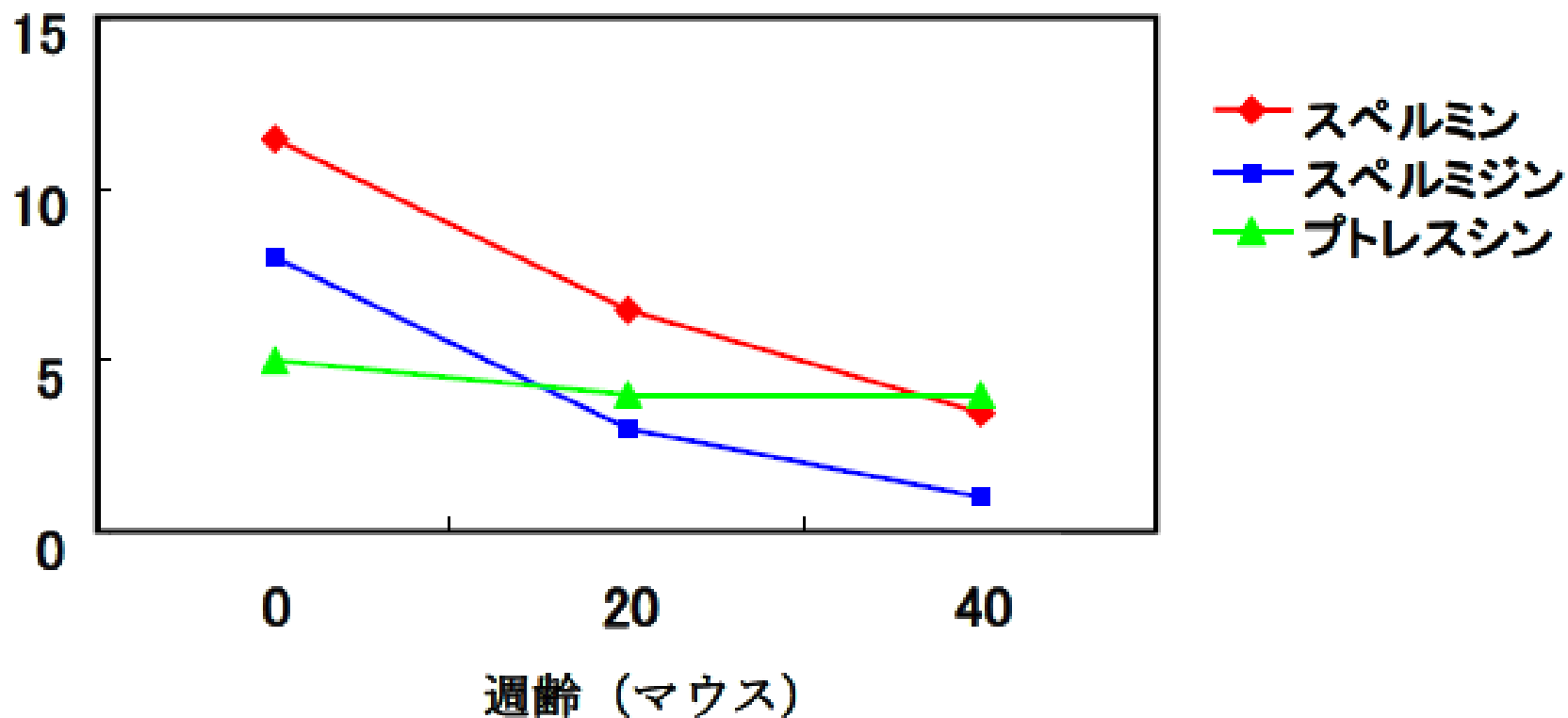


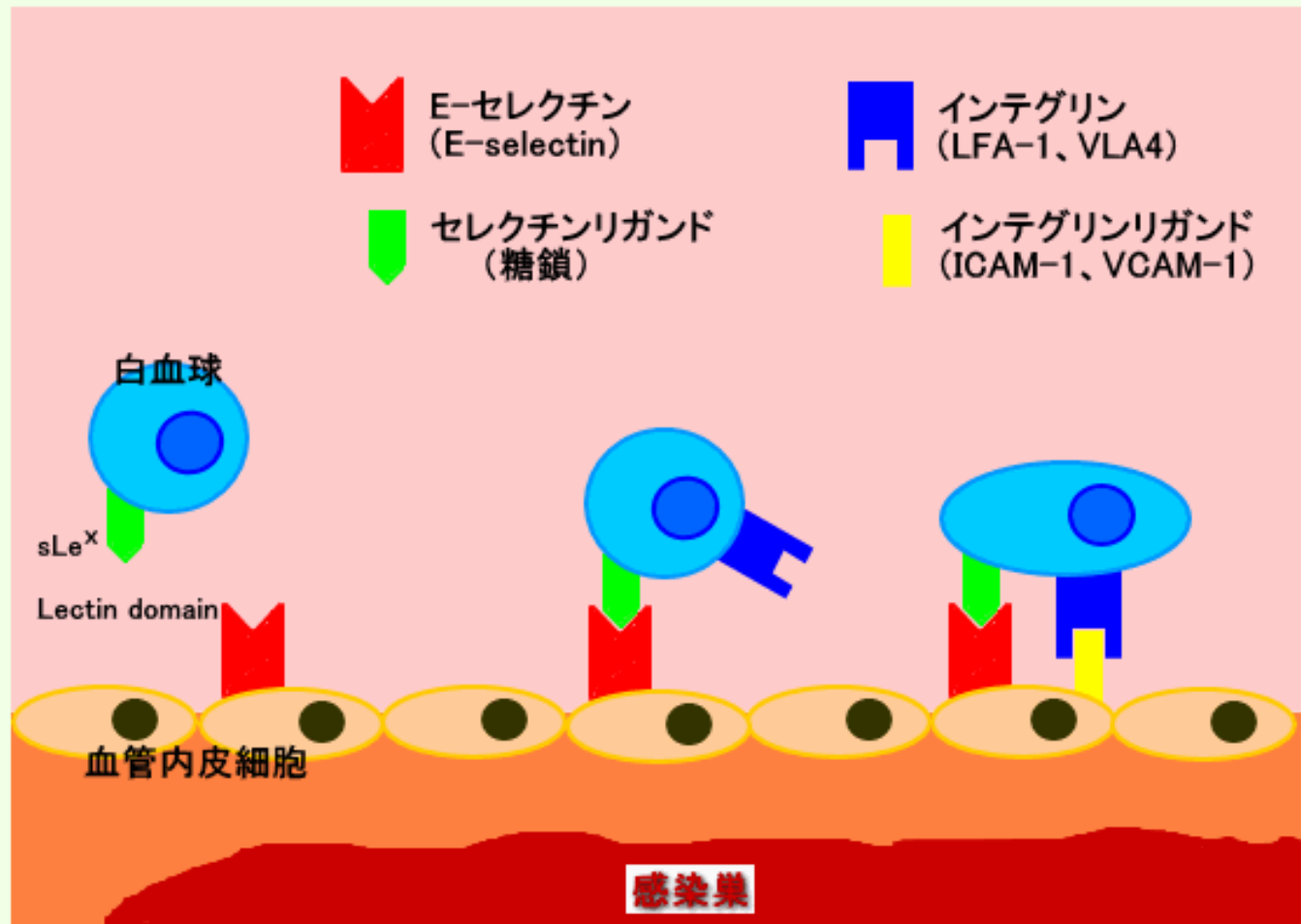
図 3. 加齢によるポリアミンの濃度変化

老化防止に繋がるポリアミン





【写真1】 高ポリアミン食を食べたマウス(左)とそうでないマウス(右)

(自治医科大学 早田邦康から引用)



接着した白血球は、血管外の組織に遊走 (transmigration) して浸潤し、損傷した組織を破壊したり、異物を貪食する。

ポリアミンの主な働き

- ① 細胞増殖促進・・・新陳代謝に必須(美容作用)
- ② 免疫力向上・・・免疫細胞の増殖に必須
- ③ DNAの構造維持・・・DNAと結合し立体構造を保持
-  ④ 動脈硬化抑制・・・血管の老化原因を解消
- ⑤ タンパク質合成促進・前立腺、膵臓、唾液腺などで貢献
- ⑥ 細胞分化促進・・・乳腺や軟骨細胞での分化を促進
- ⑦ 認知症防止の可能性・海馬におけるグルタミン酸受容体の活性化
- ⑧ 抗アレルギー・・・ヒスタミン遊離、浮腫形成の抑制
- ⑨ 滋養強壮・・・ポリアミンの多い鹿茸と同様の効果
-  ⑩ 老化防止・・・加齢によるスペルミジンの減少を抑制

ポリアミンの主な働き

- ⑪ 活性酸素発生抑制効果
- ⑫ 寿命延長効果
- ⑬ 抗炎症作用
- ⑭ 抗ストレス作用
- ⑮ 脂質代謝促進作用
- ⑯ 放射線保護作用
- ⑰ コラーゲン産性促進作用
(美容効果)
- ⑱ 発毛促進作用
- ⑲ 妊娠作用



核内栄養成分 プロタミン

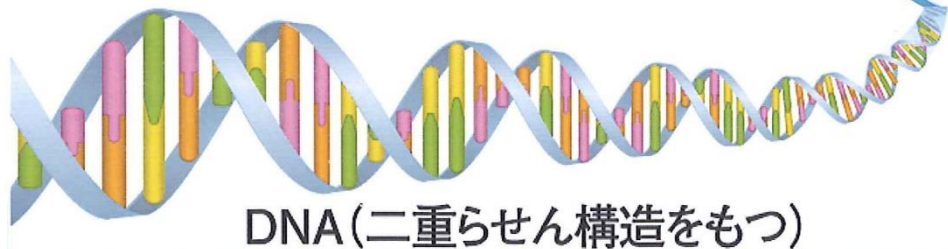


染色体

精子が作られる過程で、ヒストン(通常細胞)から置換されていく。

精子核特有タンパク質
プロタミン(生殖細胞)

ヒストン(通常細胞)
タンパク質



DNA(二重らせん構造をもつ)

細くて長いDNAは絡まらないよう**ヒストン**と言うタンパク質に巻き付き、真珠のネックレスのような構造を作り、**染色体**と呼ぶ、太い構造をつくります。

プロタミンとは



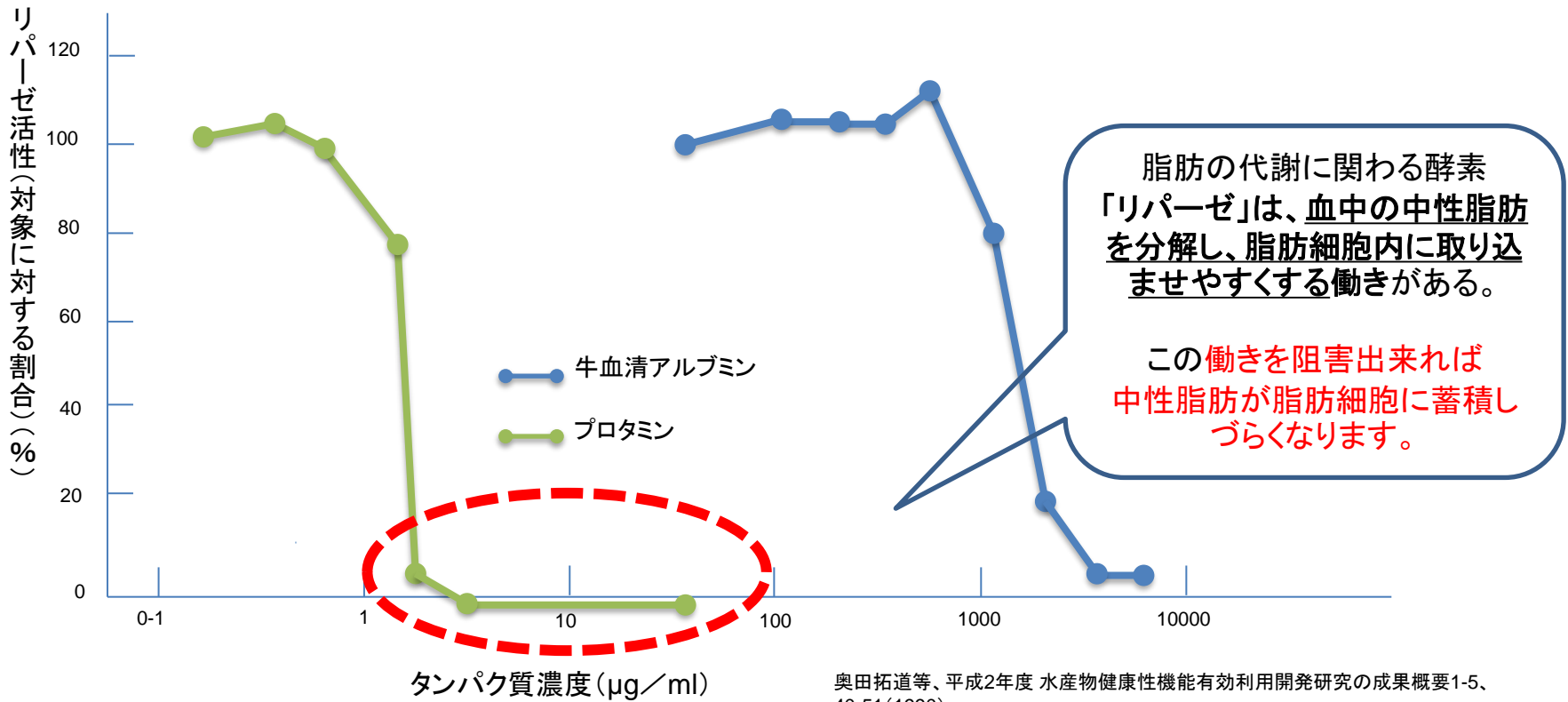
- 特に魚類の精子核の中にある特有のタンパク質。
- 成熟した精子核中において、DNAを保護する役割を担う。
- 精子核の細胞では、DNAはプロタミン(主成分アルギニン)に巻き付いています。
- このアルギニンには、血管の弛緩と拡張のバランスをとる一酸化窒素の原料になるため、動脈硬化や高血圧などの循環器の病気の血流改善をサポートします。

プロタミン自体の持っている働きや、主成分であるアルギニン(アミノ酸)によって誘導される働きは、多岐にわたっています。

プロタミンの主な機能

- ① DNA と結合し、DNA を保護
- ② 抗菌作用
- ③ 飲酒によるコレステロール、乳酸の上昇抑制
- ④ 肥満防止作用(ダイエットサポート効果)
- ⑤ インスリン分泌促進
- ⑥ 免疫力向上
- ⑦ 新陳代謝促進
- ⑧ 体内でのヘパリン(血液凝固阻止作用物質)中和

脂肪とコレステロールの吸収抑制



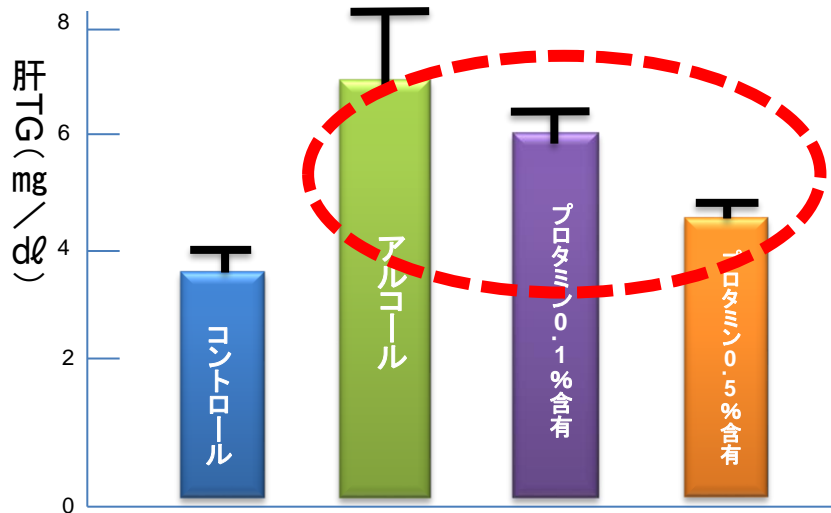
奥田拓道等、平成2年度 水産物健康性機能有効利用開発研究の成果概要1-5、40-51(1990)

プロタミンは、牛血清アルブミン(抗リパーゼ活性のない一般的なタンパク質)と比較して**低濃度で脂肪分解酵素リパーゼの活性を阻害**します。

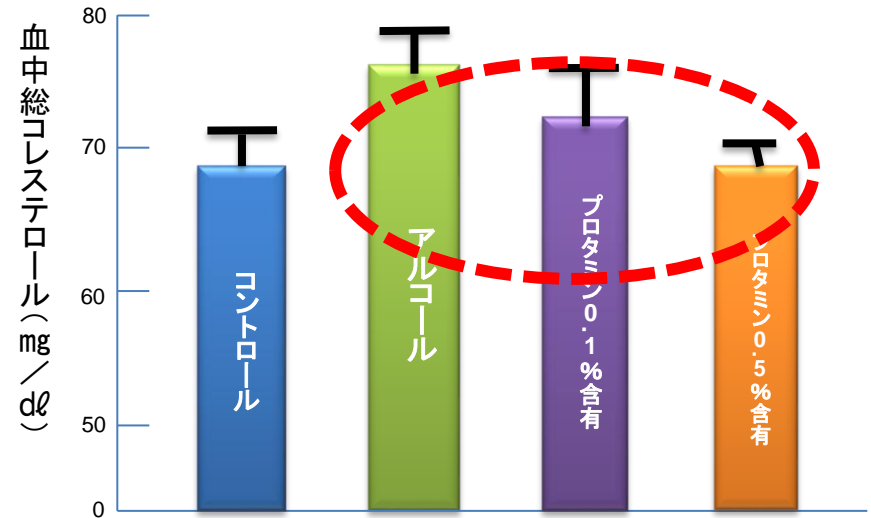
プロタミンは、コレステロール代謝酵素「コレステロールエステラーゼ」の活性を阻害する。このことから**プロタミンは脂肪やコレステロールの吸収を抑制することで、肥満や動脈硬化の予防に役立つことが期待**されます。

アルコールと中性脂肪・コレステロール

飲酒ラットの肝臓中性脂肪
に及ぼすプロタミンの影響



飲酒ラットの血中コレステロール
に及ぼすプロタミンの影響



加藤秀夫等、平成4年度 水産物健康性機能有効利用開発研究の成果概要IV-6、262-268(1992)

ラットにアルコールを与えて肝臓の中の中性脂肪と血中コレステロールにどのような変化があるか調べた。

その結果、**肝臓内の中性脂肪と血中コレステロールは、アルコールを与えたラットにプロタミン(0.1%、0.5%含有)を食べさせると減少することがわかった。**このことから、プロタミンは肝臓機能の正常化に寄与することが期待されます。

魚の白子でダイエット

魚の白子に含まれているたんぱく質のプロタミンに、脂肪の分解を阻んで吸収を遅らせる効果があることが、愛媛大学医学部の奥田拓道教授(生化学)の研究で分かった。白子は調理してもプロタミンは壊れない。食べながら動脈硬化などの成人病の予防や治療のほか、無理なくやせるダイエットに活用できる点注目されている。



奥田拓道教授

摂取された脂肪は、すい臓から分泌されるリパーゼという酵素によって分解され、小腸で吸収される。この時、十二指腸から分泌される胆汁がリパーゼを助ける役割をする。奥田教授によると、プロタミンはこの胆汁とイオン結合し、リパーゼとの間に入って脂肪の分解を遅らせる。

研究は現在、動物実験の段階。ラット五匹に、食事と一緒にニシンの白子から抽出したプロタミンを少量与えたところ、食後一時間の血中の中性脂肪が、キリットルあたりで平均二百七十キリットルから百八十キリットルまで下がった。魚類の白子には、平均で重

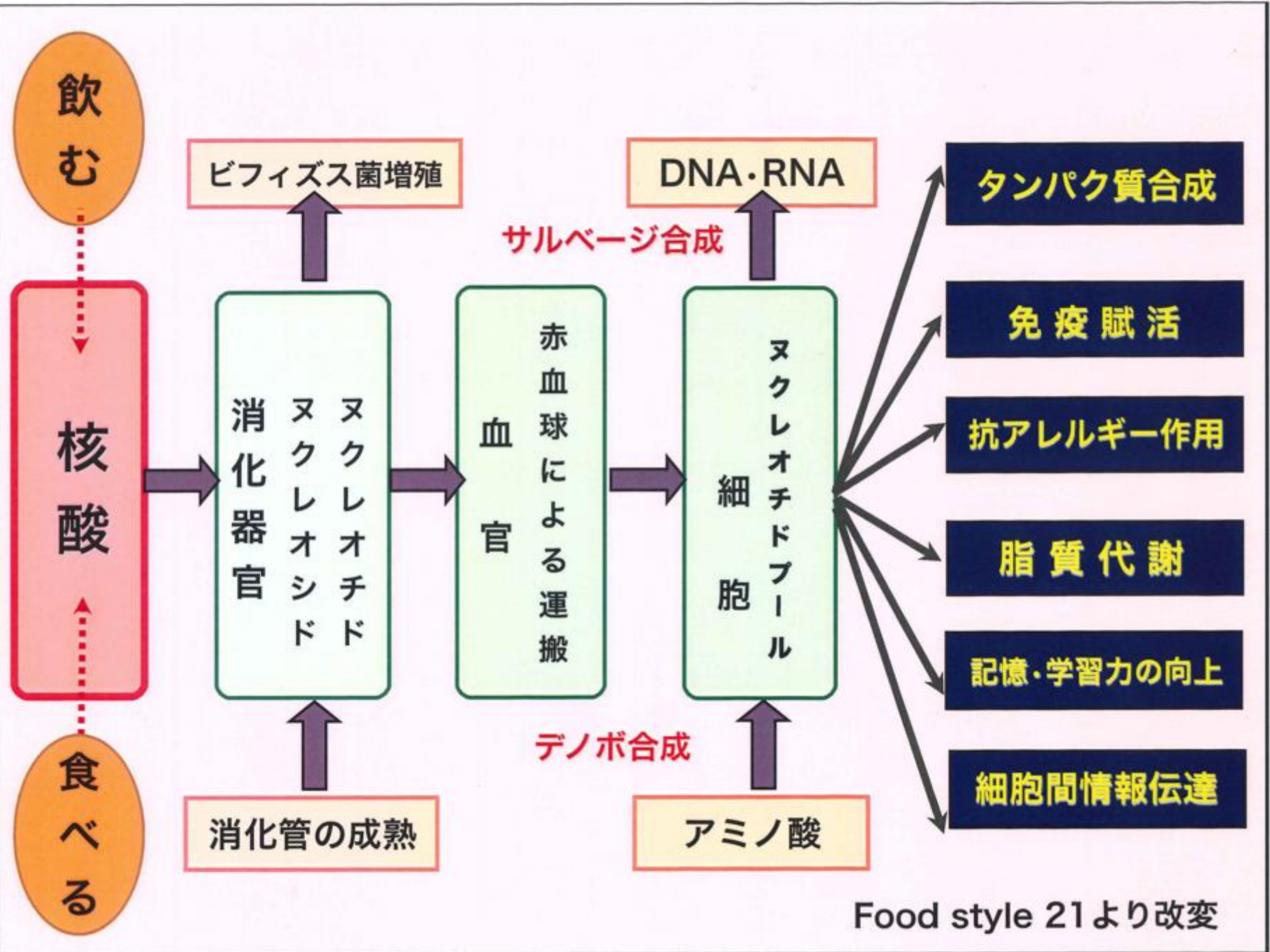
愛媛大教授が研究

量の二〇%のプロタミンが含まれている。

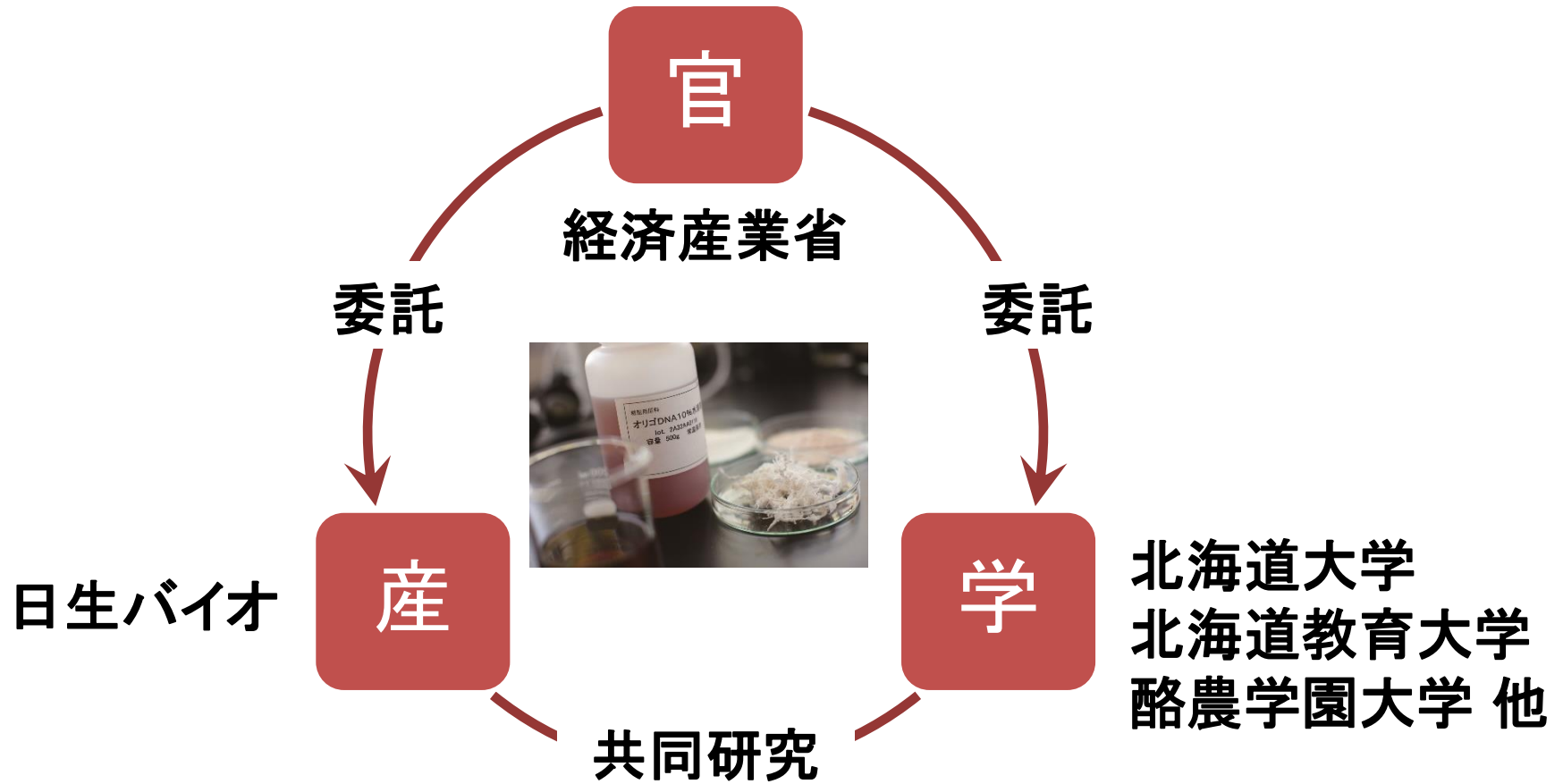
同様の研究を続けている製薬メーカーの日産化学工業の松永政司工学博士らのグループは、制がん剤の副作用や肝機能障害、糖尿病などに悩む成人二百人に対し、一日に一〜二ダンのプロタミンを食事と一緒に摂取させたところ、約六〇%の症状が改善された。その過程で痩身(そうしん)効果があることも分かり、身長一五九センチ、体重六三キログラムの女性(四)が、半年で約十キログラムの減量に成功したという。

板倉弘重・国立健康栄養研究所臨床栄養部長の話
酵素による栄養吸収の阻害を学問的に解明したおもしろい実験だ。臨床でしっかりしたデータを取り、実用化できたらいい。

プロタミンに脂肪の吸収遅らせる効果



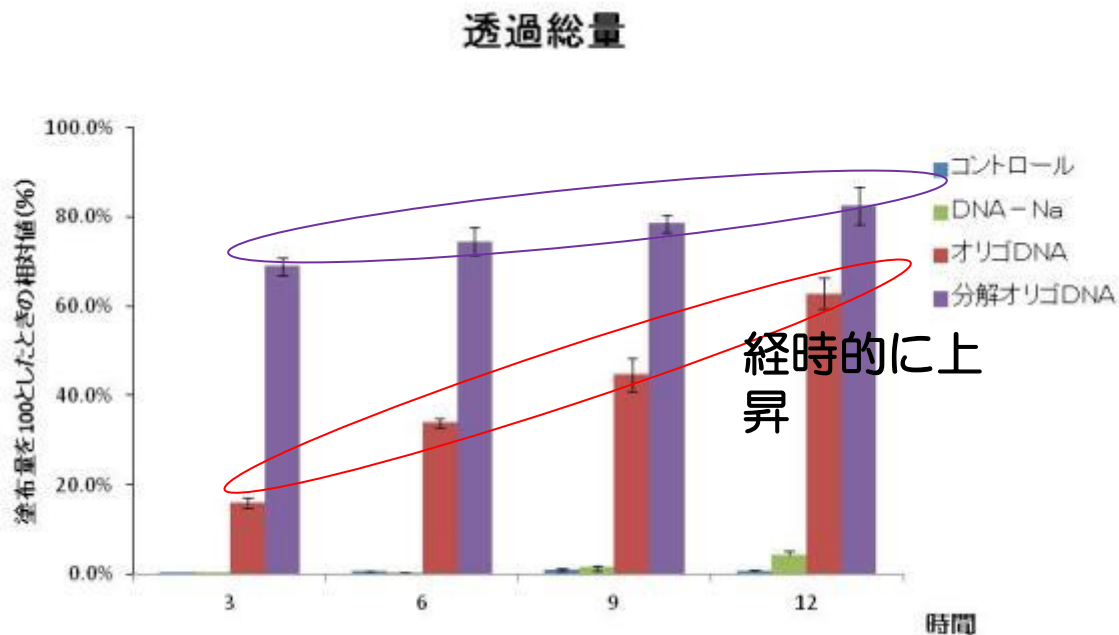
オリゴDNAの研究



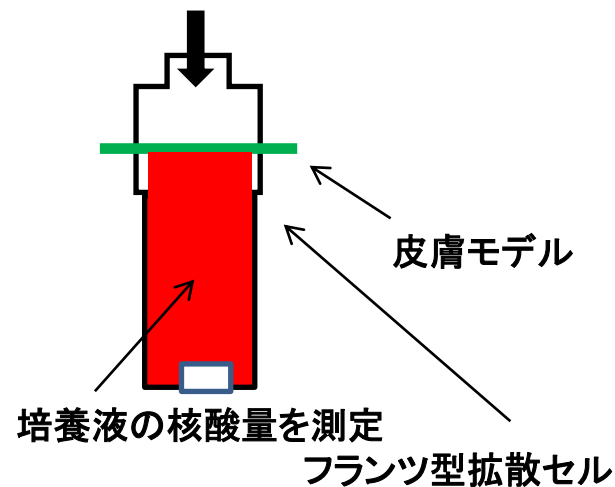
皮膚モデルを用いたオリゴDNAの透過試験

30mg/ml 100 μ l塗布 全量3000 μ l

結果(総量)



オリゴDNA添加

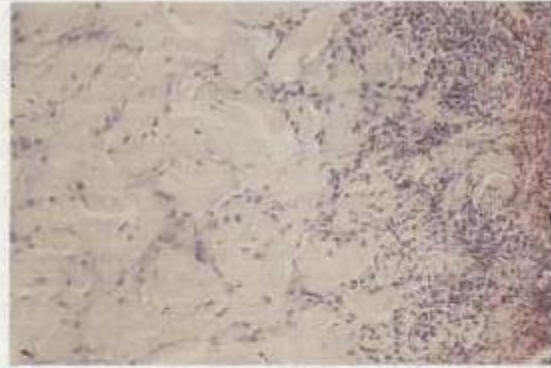


オリゴDNA添加は経時依存的に透過し、
12時間後、全添加量の約62%の核酸が透過した。

即ち、オリゴDNAが皮膚に徐々に浸透していくことが確認された。

創傷の治療剤、褥瘡の治療剤又は予防剤或いは熱傷 の治療剤(特許番号5082082)





La Medicina Estetica 1989

北海道産
サケ白子
由来

オリゴDNA



【注意】

この資料は販売会社向けの資料として作成したものであり、
販売促進用として消費者に提供することを禁じます（コピー含む）。

DNA CREAM

DNA クリーム

ステビア発酵エキス

発酵ステビアの持つ抗ヒスタミン作用

食材として血圧降下作用、血糖降下作用、K⁺チャネル開口作用などさまざまな作用が知られているステビアですが、発酵させたエキスには痒みを軽減させる作用を有すること(抗ヒスタミン作用があること)、抗炎症作用あることが研究結果から明らかになっています。

アトピーやアレルギーなど、肌のかゆみにお悩みのお客様に安心してお使いいただけるよう、安全性にも考慮した成分です。



スフィンゴミエリン

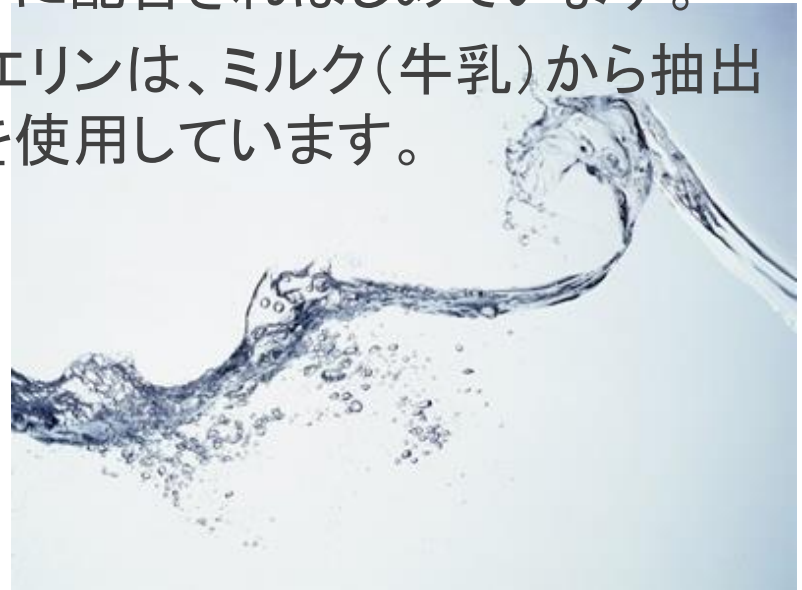
セラミドの素となるスフィンゴミエリン

バリア機能の高い肌を作るために必要なセラミド。

スフィンゴミエリンは生体細胞中においてスフィンゴミエリナーゼにより加水分解されてセラミドを合成することが知られています。

スフィンゴミエリンについては大学等でも日々研究が進んでおり、健康な肌づくりを助ける成分として化粧品等に配合されはじめています。

DNAクリームに配合されるスフィンゴミエリンは、ミルク(牛乳)から抽出された「ミルクスフィンゴミエリン」のみを使用しています。



敏感肌・老人性乾燥肌の方への モニター試験

ロボスキンアナライザー



ROBOSKIN ANALYZER TYPE A
(株)インフォワード



左 うるおい計(水分値・油分値)
WaveCyber WSK-P500U
右 マイクロスコープ(きめ測定)
MicroscopeM2 SCALAR

ロボスキンアナライザーによる皮膚解析

毛穴

目立つ毛穴数
開きが目立つ毛穴数
黒ずみが目立つ毛穴数

色素沈着

小 (数・面積)
大 (数・面積)

色味

色あい(0~360)
彩やかさ(0~100)
明るさ (0~100)

しわ

眼下のしわ 数
目尻のしわ
(長さ・面積)

きめ

きめ(0~100)
皮溝密度

うるおい

水分値(0~100)
油分値(0~100)

試験前アンケート結果

●肌トラブルの自覚の有無(試験前)

被験者番号	測定部位 (上腕)	非測定部位	
1	-	乾燥・かゆみ	毎日
2	-	紅班	毎日
3	-	-	-
4	-	乾燥・かゆみ	稀に
5	-	乾燥・かゆみ	稀に
6	-	乾燥・紅班	毎日
7	-	-	-

- : 肌トラブルの自覚なし

- 測定部位における、肌トラブルを感じたモニター: 0人
- 非測定部位(上腕以外)では、肌トラブルを感じているモニター: 5人

試験後アンケート結果

●試験後のフリーアンケート

1	-	しっとりした
	非測定部位	赤味、かゆみが無くなった
2	測定部位	しっとり感がない
3	顔	しっとり・つるつるした。
4	測定部位	べたつく感じがあり、不快である。
5	非測定部位	塗布期間・塗布後ともにかゆみがなかった。 寝る前に塗るとかゆみがない
	-	しっとりした
7	-	容器から出しにくい(ローション)
	顔	使い心地が良い
	測定部位	塗布部周辺に赤味が出たが、すぐに無くなった。 (化粧品との関係は不明/塗布14日目)

- しっとりしたと感じたモニター:3名
- しっとりしないと感じたモニター:2名
- かゆみが改善したと感じたモニター:2名
- かゆみを感じなかったモニター:1名
- 一時的に塗布部周辺に赤味が出たモニター:1名

アトピー患者へのモニター試験

ノムラ メディカルクリニック（院長 野村修三 医学博士）で実施

試験内容

- 今日激しい掻痒を伴う増悪、緩解を繰り返す湿疹病変を主体とする皮膚疾患アトピー性皮膚炎の増悪要因として、活性酸素（フリーラジカル）の影響が問題視されている。
- 強い抗酸化、保湿力、細胞賦活作用を持つ浸透性のオリゴDNAと肌表面へ作用するDNA-Na、抗炎症作用をもつステビア発酵エキス、セラミドの素となるスフィンゴミエリンを配合した「DNAクリーム」をノムラメディカルクリニックにおけるアトピー性皮膚炎症例の方々に使用し、アトピー性皮膚疹の改善について検討した。

試験内容

試験材料	DNAクリーム
被験者	アトピー性皮膚炎症例10症例 (対象症例は慢性経過をとる症例を対象とした) 男性3名(平均32.5歳) 女性7名(平均33.5歳)
測定項目	皮疹改善効果 臨床血液学的検査
測定部位	主として上肢、1例は頸部
塗布	1日3回または1日4回 測定部位に限定して4週間塗布した

皮疹改善効果判定

● 皮疹の重症度

- 皮疹の性状は、下記項目に沿って、個々の皮疹の程度を観察し、判定した。

- 皮疹項目

掻痒(かゆみ)、湿潤(ジユクジユク)、赤み(赤斑)、むくみ(腫れ気味)、
皮膚が厚くなっている(苔癬化)、色素沈着、カサカサ肌(乾燥)、掻き傷
丘疹(皮膚の小さな盛り上がり)、保湿能

- 程度判定の基準

高度: 皮疹項目が高度に悪化している皮疹

中等度: 皮疹項目が高度程でなく、中等度の皮疹

軽度: 皮疹項目が中等度に比して軽度、炎症症状が軽減した皮疹

なし: 皮疹症状の増悪、改善等の変化はない

臨床血液学的検査の評価①

● アレルギー学的検査

▪ IgE値

I型アレルギー反応において、アレルゲンに対して特異的に反応する抗体
花粉症・アトピー性皮膚炎等に高い値を示す

▪ 好酸球数

白血球の1つで、アレルギー疾患時に増加する

▪ LDH

乳酸脱水酵素で、細胞、組織、臓器等の損傷時に増加する
また赤血球膜の損傷時にも増加する
増加した活性酸素も一誘因と考える

臨床血液学的検査の評価②

● 活性酸素(フリーラジカル)による酸化ストレス度

▪ Dry Blood(血液脆弱テスト)

Dr.Ockerman教授(スウェーデン)による活性酸素活動判定基準を用いた指尖部より血液一滴を採取、スライドグラス上に乗せ、顕微鏡で観察した

▪ 活性酸素度のスケール(遊離基活動・・・Freeradical activity)

0～5	正常
6～10	極軽度の酸化ストレス
11～15	軽度の酸化ストレス
16～25	中等度の酸化ストレス
26～35	強い酸化ストレス
36～50	非常に強い酸化ストレス

使用前および使用後における皮疹症状（結果）

症例			かゆみ		むくみ		カサカサ肌		掻き傷		ジュクジュク		赤み		皮膚が厚くなっている		色素沈着		丘疹		保湿能	
NO.	性別	年齢	(疹痒)		(浮腫)		(乾燥)		(掻破)		(浸潤)		(紅色)		(苔癬化)		前	後	前	後	(%)	
			前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後	前	後						
1	女	36	9	2	なし	なし	高	なし	中	なし	なし	なし	中	なし	なし	なし	中	軽	軽	なし	22.5	35.3
2	女	26	6	3	軽	なし	中	軽	軽	なし	なし	なし	軽	なし	軽	なし	軽	軽	中	軽	23.1	30.0
3	女	38	6	2	軽	なし	中	なし	中	軽	なし	なし	中	なし	中	軽	高	軽	なし	なし	29.0	35.5
4	女	34	5	1	なし	なし	中	なし	軽	なし	なし	なし	中	なし	軽	なし	軽	なし	軽	なし	20.1	32.1
5	女	36	8	0	軽	なし	中	なし	高	なし	なし	なし	中	なし	なし	なし	中	なし	高	なし	27.3	33.5
6	女	33	7	5	なし	なし	中	軽	軽	軽	なし	なし	中	軽	なし	なし	軽	軽	中	軽	30.9	36.6
7	女	32	8	8	なし	なし	軽	軽	軽	軽	なし	なし	軽	軽	なし	なし	軽	軽	軽	軽	36.1	39.6
8	男	32	5	1	軽	なし	中	軽	中	なし	なし	なし	中	軽	軽	軽	高	軽	なし	なし	19.9	24.0
9	男	32	6	2	なし	なし	軽	なし	軽	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	なし	軽	なし	28.5	41.5
10	男	34	6	1	中	軽	中	軽	軽	なし	なし	なし	高	軽	高	軽	中	軽	なし	なし	27.6	30.6

使用前および使用後における臨床血液検査（結果）

NO.	症例		総IgE値 IU/ml		好酸球数		LDH IU/l		Dry Blood	
	性別	年齢	前	後	前	後	前	後	前	後
1	女	36	4360	4043	430	670	249	466	30	25
2	女	26	4850	5400	240	260	348	412	38	35
3	女	38	1075	928	140	130	333	172	38	34
4	女	34	6300	6600	870	1070	201	195	38	30
5	女	36	399	400	460	320	316	271	35	30
6	女	33	76	74	180	190	224	228	37	37
7	女	32	8330	8750	1000	1090	222	191	35	37
8	男	32	5260	5420	430	470	213	207	23	22
9	男	32	8350	7970	430	340	197	203	35	27
10	男	34	1194	1177	2360	454	434	235	37	18
平均値			4019	4076	654	454	274	235	35	30

アトピー性皮膚疹の改善結果①

症例3 使用前

前頸部～側頸部



軽度苔癬化を示す
色素沈着を伴う乾燥性、
紅色性、掻痒性皮膚疹を認める

使用後



皮膚の苔癬化、色素沈着が
軽減され、皮膚疹症状が改善

アトピー性皮膚疹の改善結果②

症例5 使用前
前腕内側面



紅色性小丘疹、
炎症性紅斑所見を認める

使用後



皮膚所見は改善

結果①

●臨床効果

- アトピー性皮膚疹の改善効果を認めた。
- 特に保湿能の改善効果は全症例に認められた。
- カサカサ肌、かゆみとともに90%の改善効果を認め、掻き傷については80%の改善がみられた。
- 皮膚の苔癬化では、もとより苔癬化のみられない5症例を除くと、90%に改善傾向を認めた。苔癬化は皮膚疹の慢性の経過に伴う所見であり、4週間の使用による改善傾向は有意義である。
- 色素沈着の軽減も60%認められた。

結果②

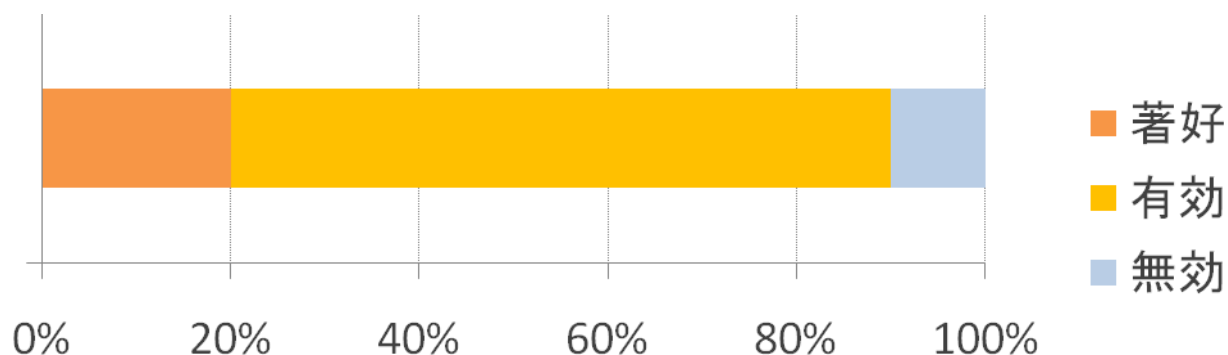
● 臨床血液学的検査値に対する効果

- アレルギー学的な考察として、総IgE値、好酸球数、LDH値、活性酸素について検討した。
- 今回の検討症例は、慢性経過をとるアトピー性皮膚疹症例を対象としたため、総IgE値については、高値を示し、有意な差は見られなかった。
- 好酸球、LDH値については、使用前・使用後の数値の改善を認めた。
- Dry Bloodによる活性酸素度については、使用前は全症例において平均値35であり、中等度～強い酸化ストレス状態を示していたが、使用後の平均値は30となっており、5ポイント減少した。これより酸化ストレスの軽減を認めた。

結果のまとめ

- 「DNAクリーム」は、アトピー皮疹改善効果を実証した
- 下図に示すとおり、モニターの90%が皮疹改善効果を認めた
(著効+有効)

無効症例は1症例であった



● 判断基準

著好: 皮膚症状が著しく改善

有効: 皮膚症状が明らかに改善

無効: 皮膚症状に改善がみられなかった

総括

●「DNAクリーム」の配合成分から、大きく3つの皮膚機能改善効果が考えられる。

- 1、オリゴDNAとDNA-Na両者の、①皮膚の表皮細胞を活性化させ、皮膚機能を維持亢進する作用。②抗酸化作用。③アレルギー疾患における免疫バランスの乱れを是正する作用。
- 2、ステビア発酵エキスの持つ、皮膚のかゆみ抑制効果、抗酸化作用。
- 3、スフィンゴミエリンの代謝により、保湿成分であるセラミド産生が促進。
その他、コラーゲンによる保湿作用。
(保湿能の向上は皮膚バリア機能を高める。)

●以上、3つの皮膚機能改善作用により、アレルギー炎症を抑え、免疫力を増強し、アトピー性皮膚疹の改善効果がもたらされたと考えられる。

ベニクスノキタケの機能性 —最近の研究から—

はじめに

1. ベニクスノキタケは台湾では樟芝と呼ばれている。
2. 台湾の高山地帯にのみ自生するクスノキ属の一種牛樟樹(ぎゅうしょうじゅ *Cinnamomum kanehirai*)に寄生するサルノコシカケと同じ科の鮮紅色から褐色の多年生キノコ。
3. 台湾では古くから先住民族の常備薬であり肝炎、肝硬変、肝腫瘍、高血圧、民衆病等種々の

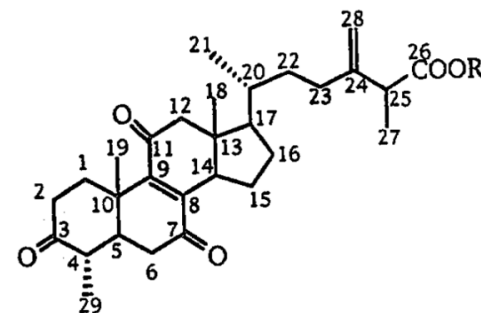
牛樟樹 (*Cinnamomum kanehirai*)
老木



ベニクスノキタケ (*Antrodia camphorata*) 子 実 体



現在、200を超える生理活性成分が分離および同定されています



1 R=H
4 R=Me

例えば

- ◆トリテルペノイド → 103種類
- ◆セスキテルペノイド →
- ◆ジテルペノイド →
- ◆ユビキノン誘導体 →
- ◆植物ステロイド →
- ◆マレイン酸及びコハク酸誘導体 →
- ◆ベンゼン誘導体 →
- ◆多糖類や糖たんぱく質 →

他にもγ-アミノ酪酸やエルゴステロール等、
様々な成分が分離、同定されています。

目的	機能性関与成分
抗腫瘍	エルゴスタン型トリテルペノイド ラノスタン型トリテルペノイド ユビキノン誘導体 セスキテルペノイド マレイン酸およびコハク酸誘導体 ベンゼン誘導体 多糖類
肝保護	エルゴスタン型トリテルペノイド ラノスタン型トリテルペノイド ユビキノン誘導体 セスキテルペノイド ステロイド マレイン酸およびコハク酸誘導体 糖タンパク質 多糖類
抗炎症	エルゴスタン型トリテルペノイド ラノスタン型トリテルペノイド セスキテルペノイド ステロイド ベンゼン誘導体 糖タンパク質 多糖類
神経保護	ユビキノン誘導体 セスキテルペノイド ステロイド マレイン酸およびコハク酸誘導体 多糖類

目的	機能性関与成分
関節リウマチ	エルゴスタン型トリテルペノイド セスキテルペノイド
I型アレルギー	ステロイド ベンゼン誘導体
アトピー性皮膚炎	ベンゼン誘導体
乾癬	ベンゼン誘導体
抗ウイルス (テング熱ウイルス)	ベンゼン誘導体
腎保護	ユビキノン誘導体 セスキテルペノイド
Nrf2活性化	セスキテルペノイド マレイン酸およびコハク酸誘導体 ベンゼン誘導体 多糖類
抗糖尿病	エルゴスタン型トリテルペノイド ラノスタン型トリテルペノイド セスキテルペノイド ステロイド

第2世代の健康キノコ

□ 第1世代: β グルカンが主成分

- ✓ メシマコブ、アガリクス、ハナビラタケ
など...

□ 第2世代: トリテルペン類 + β グルカン

- ✓ ベニクスノキタケ

DOI: 10.1080/19390211.2022.2152147. Epub 2022年12月8日。

亜健康の日本人成人における *Antrodia Cinnamomea mycelia extract* の肝保護効果: 無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験

チョンイーホー¹, 陳孟¹, パン・クエイ・スー¹

所属 + 膨らむ

PMID: 36476310 DOI: 10.1080/19390211.2022.2152147

要約

台湾固有の真菌(キノコ)である *Antrodia cinnamomea* は、肝障害のある動物の肝保護活性を実証しています。それにもかかわらず、亜健康の被験者における真菌の有効性を報告する研究はほとんどありません(アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT)レベルは31~50 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST)レベルは \leq 50 U/L)。この研究では、ALTレベルがわずかに高い無症候性の個人の肝臓の健康に対する *A.シナモメア* 菌糸体抽出物(ACME)の改善効果を評価しました。この無作為化二重盲検プラセボ対照臨床試験には、適格な日本人成人44名が登録され、ACMEカプセル(ACME粉末250mg)またはプラセボカプセルを毎日12週間服用するよう指示されました。主要アウトカム(ALTおよびAST)は、0、4、8、および12週間で解析された。この研究全体を通して、治療に関連する副作用は観察されませんでした。参加者のプロトコルごと(PP)コホートによる有効性分析では、グループ内およびグループ間でALTおよびASTレベルに有意な変化はありませんでした。しかし、サブグループ解析では、ACMEは、プラセボ群の結果と比較して、研究後に週に2回以上アルコール飲料を摂取する定期的な飲酒者の平均ALTレベルを有意に改善できることが示されました。この探索的研究は、ACMEが定期的に飲酒する人の肝臓の健康を効果的に改善する可能性があることを示しました。

キーワード: Alt キー。アスト;*Antrodia cinnamomea*; アルコール; 肝臓の健康; 肝障害。

アルコール性肝炎後の肝保護および肝脂肪減少におけるアントロキノノールを含むゴールドエンアントロジアカンフォラータの臨床的利点

[Yu-Ting Yen\(ユーティン・イェン\)](#)¹ [バク・ジュヒョン](#)² [カン・スンヒョン](#)³ [今日は蘇](#)⁴ [ハワード・チェン](#)⁴
[ウェン・ワーチェ](#)⁴ [シン・シオウ・リン](#)⁴ [Yu-Ling Tai](#)⁴ [Pei-Ni Chen \(陳ペイニー\)](#)^{3,4} と [蔡シーチャン](#)^{3,4}

要約

目的: ゴールデンアントロジア樟酸塩から抽出されたアントロキノノールは、*in vitro*および*in vivo*の両方で肝機能に保護効果を発揮することが報告されています。ただし、肝機能に対するゴールデンアントロディアカンフォラータの保護効果は、ヒトの臨床試験では完全には調査されていません。したがって、本研究は、ヒト被験者のアルコール摂取後の肝機能に対する*Golden-Antrodia camphorata*の有益な効果を評価することを目的としていました。

メソッド: γ -グルタミルトランスフェラーゼレベル(60~180 U/L)が増加した合計80人の参加者が現在の研究に登録され、ランダムに2つのグループに分けられました。最初のグループの参加者は300 mg/日のゴールデンアントロディアカンフォラータ(錠剤)を経口投与され、2番目のグループの参加者はプラセボ錠剤を12週間投与されました。生化学的ルーチン血液検査は、最初の投与後6週間と12週間で実施されました。

業績: *Golden-Antrodia camphorata*の最初の投与後12週間で、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ(AST; $p < 0.0001$)、アラニンアミノトランスフェラーゼ(ALT; $p = 0.0002$)およびトリグリセリド($p = 0.0158$)は、プラセボ群と比較して、*Golden-Antrodia camphorata*治療群で顕著に低下しました。一般的な安全性パラメータに関して、*Golden-Antrodia camphorata*治療群とプラセボ群の間に臨床的に有意な差は観察されませんでした。

結論: AST、ALT、トリグリセリドの血清レベルは、*Golden-Antrodia camphorata*群とプラセボ群の間で統計学的に有意な差が認められました。しかし、検査した安全性パラメータのいずれにも臨床的意義は観察されなかった。全体として、これらの所見は、*Golden-Antrodia camphorata*による治療が肝機能に保護効果を発揮することを示しました。

キーワード: アントロキノノール, カンフォラータ, 肝機能, アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ/アラニンアミノトランスフェラーゼ比, 抗脂質機能



非アルコール性脂肪性肝炎患者における *Antrodia cinnamomea* 菌糸体の肝保護効果:無作為化二重盲検プラセボ対照試験

ヤーリン・チオウ¹, チャーンチャーンチャウ², 李宗珠³, チアフォン・クオ⁴, 姜玉玲¹,
陳鎮楚(チェン・チンチュウ)^{3,4,5}, コ・ワンシェン^{1,6}

所属

PMID: 32657670 DOI: 10.1080/07315724.2020.1779850

要約

目的: 非アルコール性脂肪性肝炎(NASH)は、ダイエットスタイルの変化により、現代社会で顕著な肝疾患となっています。肥満や糖尿病を伴うことが多い複雑な症候群は、NASHの標準治療にはなりません。したがって、この6か月の無作為化二重盲検プラセボ対照試験で、NASHの治療における栄養補助食品としての *Antrodia cinnamomea* 菌糸体(ACM)の潜在的な役割を調査しました。

方法: 28人の参加者は、プラセボとして420mgのACMまたは420mgのデンプンのいずれかを含む1日3カプセルで治療されました。参加者は、介入期間中(6か月)の3か月ごとに所定の定期的な病院訪問に従う必要がありました。各研究訪問中に、被験者は生化学的分析、免疫機能アッセイ、炎症性サイトカインアッセイ、およびFibroMaxテストのための人体測定と血液検査を受けました。

業績: ACMを補給した群では、脂肪症が有意に改善し、3か月後と6か月後にTNF- α の炎症マーカーが減少した。ACMを受けたNASH患者は、SteatoTestの平均値がベースライン時の0.66から6か月で0.49に有意に減少し($p < 0.029$)、ActiTestの平均値はベースライン時の0.46から6か月後に0.30に減少しました($p < 0.029$)。

結論: これは、NASH患者における *A.cinnamomea* 菌糸体の肝保護効果を調査する最初の臨床研究です。試験中に有害事象を経験した参加者はおらず、ACMがNASHの安全な代替療法であることが示唆されました。

キーワード: *Antrodia cinnamomea*; 非アルコール性脂肪性肝炎; 肝臓の炎症; 多熟ランダム化試験; 脂肪症。

Antrodia camphorata多糖類は、ROS/TLR4/NF-κBシグナルを介して肝障害の炎症反応を改善します

李揚,¹ [陳陽ハン](#),¹ [Yongjia Sheng](#),¹ [ジン・ワン](#),¹ [ウェンヤン・リー](#),¹ [シャオホン・チョウ](#)^{1,2}と[Shuiliang Ruan](#)²

要約

Antrodia Camphorata 多糖類(ACP)は、天然の多孔質菌であるAntrodia camphorataから抽出された多糖類の一種を指します。この研究では、肝臓を保護するACPの作用機序を調査しました。その結果、ACPはLPSによるKC細胞の活性化を抑制し、炎症因子の発現を減少させ、SODレベルを上昇させ、ROSの発現を抑制することが示されました。また、前処理には活性酸素を抑制するN-アセチルシステイン(NAC)を採用しました。その結果、NACはACPと相乗的に効果を発揮し、ACPがROSを抑制する役割を果たしていることが示唆された。さらなる検出により、ACPがNrf2シグナルを活性化することが明らかになりました。ACPはマウスの肝障害を効果的に改善し、ALTおよびASTレベルを低下させ、炎症因子の発現を抑制することをマウスモデルで発見しました。この研究は、ACPがNrf2-AREシグナル伝達を介して酸化ストレスに対して効果を発揮し、ROSの産生とTLR4-NF-κBシグナル伝達の活性化をさらに改善し、肝障害から肝臓を保護することを示唆しています。

キーワード: Antrodia Camphorata Polysaccharide, Kupffer cells, 肝障害, NLRP3, Nrf2シグナル

*Antrodia camphorata*由来のトリテルペン酸は、急性肝障害の炎症を緩和します

曹 謙深^{1,*}、ハイ・チヨン、^{1,*} 陳振偉(Zhenwei Chen)¹、Zhengwei Song、¹ 胡 碧文¹とXiaoguang Wang¹

要約

本研究は、カンフォラータのテルペン成分であるアノクチンAが肝障害に抵抗する役割とメカニズムを調査することを目的としていました。ネットワーク薬理的解析により、MAPK3がAntcin Aの主要な作用標的であることが明らかになりました。さらに、実験的研究では、アントシンAがマウスの肝障害を抑制し、炎症因子レベルを低下させ、抗酸化能力を高めることが示唆されました。一方、MAPK3と下流のNF-κBシグナルの発現は抑制されたが、MAPK1の発現には有意な影響はなかった。本研究では、ネットワーク薬理学的手法に基づき、アントシンAの抗肝障害作用が主にMAPK3に関係していること、およびアントシンAがMAPK3とその下流NF-κBの活性化を抑制してマウスALIを阻害することを見出しました。

キーワード: アントシンA、肝障害、炎症反応、MAPK3、NF-κB

Antrodia camphorataの固体培養菌糸体は、PC12細胞の6-ヒドロキシドーパミン誘発毒性に対して潜在的な神経保護活性を発揮する

ソウシアンゴオ^{1,2},徐孟廷¹,董曉季^{3,4},ユーミン・イン⁵,ロンファ・グァン^{1,2},
呉 偉成 (Wei-Cheng Wu)⁶,カイ・ヤン^{1,2},ペイロン・サン^{1,2}

所属

PMID: 35467031 DOI: 10.1111/jfbc.14208

要約

Antrodia camphorata(A.カンフォラータ)は、健康上の利点のために一般的に使用されるさまざまな生理活性化合物を含む食用真菌です。本研究は、in vitro 6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)誘導PC12細胞モデルを用いて、パーキンソン病(PD)に対するカンフォラータ菌糸体(SCMAC)の潜在的な神経保護活性と、その根底にあるメカニズムを探ることを目的としています。その結果、SCMAC抽出物は、6-OHDAによって誘発される細胞毒性とドーパミン作動性ニューロンの喪失を緩和し、細胞生存率の増加、細胞アポトーシスの阻害、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)およびドーパミントランスポーター(DAT)レベルのアップレギュレーション、およびα-シヌクレインレベルのダウンレギュレーションによって確認されました。精製後、NMR技術により、キノン、4つのフェノール醜誘導体、3つのユビキノン誘導体、2つのアルカロイド、およびトリテルペノイドを含む11の化合物が同定されました。本研究は、SCMACがPDの予防または治療の魅力的な候補である可能性があることを示唆しています。実用化パーキンソン病は、長い歴史の中で高齢者の寿命と質に深刻な影響を与えてきました。L-DOPAを長期間摂取すると、ジスキネジアと呼ばれる異常な不随意運動を発症するなどの副作用が生じます。この研究は、天然SCMAC抽出物が神経変性疾患の治療のための潜在的な治療薬である可能性があることを示しました。

キーワード： Antrodia camphorata;6-ヒドロキシドーパミン;ドーパミン作動性ニューロン;神経保護活動固体培養菌糸体。

コエンザイムQ₀のin vitroおよびin vivo色素脱失活性₀、ヒトメラノサイトおよびケラチノサイトにおけるオートファジー誘導による*Antrodia camphorata*からの主要なキノン誘導体

ユーチェン・セウ^{1,2,3,4} [Jou-Tsen Yeh](#)(ジューツェン・イエ)⁵ チトラヴェル・ヴァディバラガン、⁶ 陸翔雲⁵
[ユガンダール・ヴディヤ・ゴウリサンカル](#)、¹ スティール・バンディ¹ [ユアン・タイ・スー](#)⁵ [フンロン・イエン](#)
^{2,3,7,8} [Hui-Chi Huang](#)、⁹ [Jhih-Hsuan Hseu](#)、¹⁰ と 楊佩玲¹⁰

要約

バックグラウンド

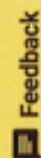
コエンザイムQ₀(コクQ₀)、*Antrodia camphorata*の新規キノン誘導体は、治療剤(抗酸化剤、抗炎症剤、抗血管新生剤、抗アテローム性動脈硬化剤、および抗癌剤を含む)として利用されています。しかし、その脱色効率はまだ研究されていません。

メソッド

CoQ₀の色素脱色効率を解明しました₀メラノーマ(B16F10)およびメラニン供給ケラチノサイト(HaCaT)細胞およびin vivoゼブラフィッシュモデルにおけるオートファジー誘導による。次に、MPLC/HPLC分析、MTTアッセイ、ウェスタンブロッティング、免疫蛍光染色、LC3トランスフェクション、メラニン形成、GFP-LC3点状、AVO形成、チロシナーゼ活性、およびTEMを使用しました。

業績

コクイック₀-B16F10細胞におけるオートファジーの誘導は、LC3-IIの蓄積、ATG7発現、オートファゴソームGFP-LC3の点状、AVOsの形成、ATG4Bのダウンレギュレーション、およびBeclin-1/Bcl-2の調節不全によって示されました。α-MSH刺激B16F10細胞では、CoQ₀オートファジーによるCREB-MITF経路、チロシナーゼ発現・活性、メラニン形成の抑制による抗メラニン形成TEMデータによると、CoQ₀α-MSH刺激B16F10細胞におけるメラノソーム包み込



Feedback

Antrodia cinnamomeaとその化合物であるデヒドロエプリ酸は、ALDH2活性をアップレギュレートすることにより、非アルコール性脂肪性肝疾患を弱めます

曹操 怡仁¹, シャンシャン・ユエ², アンイー・ワン¹, 龔旭¹, 胡怡桐怡¹, 薛露³, 吳桐穎⁴,
ミン・イェ⁵, 吳 禮昌⁶, ロン・チー⁷

所属

PMID: 35304272 DOI: 10.1016/j.jep.2022.115146

要約

民族薬理学的関連性: 非アルコール性脂肪性肝疾患(NAFLD)は一般的な肝疾患ですが、現在、クリニックには特定の薬はありません。Antrodia cinnamomea(AC)は薬用真菌であり、ACがマウス肝臓における高脂肪食(HFD)誘発性脂質沈着を阻害できることが示されていますが、ACの有効なモノマーとNAFLDに対するメカニズムは不明のままです。アルデヒドデヒドロゲナーゼ2(ALDH2)の活性化は、NAFLDに対する保護効果を示すことが報告されています。私たちの以前の研究は、ACとそのモノマーであるデヒドロエプリコ酸(DEA)がアルコール性脂肪性肝疾患マウスモデルでALDH2活性をアップレギュレートできることを実証していますが、ACとDEAの抗NAFLD効果がALDH2によって媒介されるかどうかは明らかではありません。

目指すところ: NAFLDに対するACの活性化化合物を解明するために、ALDH2がACとその有効モノマーの抗NAFLD効果を媒介するかどうかを研究します。

材料と方法: レンチウイルスによってALDH2を再発現させたWTマウス、ALDH2-/-マウス、およびALDH2-/-マウスにメチオニンコリン欠損食(MCD)食または高脂肪食(HFD)を与えてNAFLDを誘導し、異なる用量(1日あたり200および/または500mg/kg体重)のACを強制経口投与しました。WTおよびALDH2-/-マウス由来の初代肝細胞をオレイン酸(OA)で刺激して脂質沈着を誘導し、その間に細胞をACまたはDEAで処理しました。レンチウイルス媒介性ALDH2-KDまたはALDH2-OEは、HepG2細胞におけるALDH2発現をノックダウンまたは過剰発現するためにそれぞれ使用されました。最後に、NAFLDに対するDEAの効果、および肝臓ALDH2のアップレギュレーションと有害なアルデヒド4-ヒドロキシシネナール(4-HNE)の除去に対するその効果が、MCD食誘発性NAFLDマウスモデルで研究されました。

業績: MCD食またはHFDを給餌したWTマウスでは、AC投与は肝臓の脂質蓄積を減少させ、マウス肝臓のALDH2活性を上昇させ、マウス肝臓と血清の両方で4-HNE含有量を減少させ、脂肪生成、炎症、酸化ストレスを阻害し、脂肪酸 β 酸化を促進しました。これらの影響はALDH2ノックアウトマウスでは消失したが、レンチウイルスによるALDH2の再発現により回復した。WTマウスの初代肝細胞では、ACとDEAがOAによる脂質蓄積とトリグリセリド(TG)合成を阻害し、その間に脂肪酸の β 酸化を促進しました。しかし、これらの効果は、ALDH2 KOマウスの初代肝細胞では失われました。さらに、ALDH2の発現レベルは、HepG2細胞におけるOA誘発性脂質沈着に対するACおよびDEAの阻害効果に有意な影響を与えました。脂質沈着の抑制、ミトコンドリアの活性酸素レベルの抑制、TG合成の低減、脂肪酸の β 酸化の促進に対するACおよびDEAの効果は、すべてALDH2の過剰発現によって増強され、ALDH2発現のノックダウンとともに減少しました。DEAは、MCD食誘発性NAFLDマウスの肝臓における肝脂質沈着の阻害、ALDH2活性の上昇、および肝臓の4-HNEレベルの低下に対する用量依存的な効果を示しました。

結論: DEAは、NAFLDに対するACの効果的な化合物です。ACとDEAの関連する抗NAFLDメカニズムは、ALDH2の発現と活性をアップレギュレートすることで、肝臓の4-HNEの除去を促進し、酸化ストレスと炎症を順次緩和し、脂肪酸の β 酸化を促進し、脂肪生成を減少させました。

キーワード: 4-HNE;アルデヒドデヒドロゲナーゼ2;Antrodia cinnamomea;デヒドロエプリ酸;非アルコール性脂肪性肝疾患。

Antrodia camphorata抽出物(ACE)によるアポトーシスは、ヒト結腸癌細胞におけるBMP4発現およびp53依存性ROS生成に関連しています

Ruqian Ding¹, 仙嶺寧², ミン・イェ³, ユシン・イン⁴

所属

PMID: 33181285 DOI: 10.1016/j.jep.2020.113570

要約

民族薬理学的関連性: Antrodia camphorata(AC)は、台湾では珍しい機能性真菌であり、伝統的な漢方薬として知られています。ヒトがん細胞の増殖を阻害し、アポトーシスを促進することが報告されています。

研究の目的: Antrodia camphorata extract(ACE)によって結腸癌細胞に誘導されるアポトーシスの潜在的なメカニズムを調査すること。

材料と方法: MTTアッセイおよびクリスタルバイオレット染色を用いて、in vitroで24時間および48時間における細胞の相対生存率を測定しました。アポトーシスに対するACEの効果は、Hoechst 33342染色およびアネキシンV-FITC/PI染色後のフローサイトメトリー解析によって決定されました。HCT116細胞の遺伝子発現プロファイルは、RNAシーケンシングシステムによって評価されました。RNA-seqデータおよびqRT-PCRと組み合わせて、ウェスタンブロット解析を使用してタンパク質の発現を評価しました。HCT116細胞の細胞内ROSは、DCFH-DA蛍光プローブを用いて測定した。

業績: ACEは、用量依存的に細胞生存率を有意に低下させ、アポトーシスを引き起こします。そのメカニズムを探るため、ACE処理した大腸がんHCT116細胞のトランスクリプトーム解析を行いました。パイオインフォマティクス解析により、ACE治療はがんの経路と関連していることが示されました。さらに、Cytoscapeを用いて、このネットワーク内のハブ遺伝子を解析しました。その中で、がん抑制因子p53の調節を介してがん細胞死に関与するBMP4は、ACE治療群でmRNAおよびタンパク質レベルの両方で有意に減少しました。その結果、ACE曝露によるp53遺伝子の不活化やノックダウン、活性酸素種(ROS)生成の減少により、細胞死が可逆的になることが分かり、ACEによる活性酸素生成にはp53が重要な役割を担っていることが示唆されました。一方、ROSスカベンジャーNACを使用して、ROSの還元により細胞死が可逆的であることを確認しました。

結論: 本研究で得られた知見は、ACEがヒト大腸癌において、BMP4およびp53依存性ROS応答を介してアポトーシスを誘導する抗がん剤としての可能性を秘めていることを示しています。

キーワード: Antrodia camphorata; BMP4です。結腸がん; 活性酸素種; p53。

低酸素性細胞傷害および虚血性脳卒中脳損傷に対する *Antrodia camphorata*抽出物の保護効果

ツエリン・コン¹, ヤーティン・スー¹, アティラ・ジョンソン¹, 蔡桐漢(ツァイ・トンハン)^{2,3},
ソン・ミャオ⁴, 何佳玲^{1,4}, デビッド・ツォウ¹

所属

PMID: 33103286 DOI: 10.1002/ptr.6928

要約

虚血性脳卒中は、脳への血流が遮断または減少することにより、一過性の虚血発作または長期にわたる神経学的問題のいずれかを引き起こす、世界で最も一般的な脳卒中状態です。アントロディア・カンフォラータは台湾原産の薬用キノコとしてよく知られており、その薬効で親しまれています。本研究では、塩化コバルト(II)に対するカンフォラータアルコール抽出物(AC-AE)の保護効果を調査しました(CoCl₂)によるin vitroでの酸化ストレスおよびin vivoでの虚血/再灌流誘発性脳損傷。ラットをAC-AEで4週間前処理した。その結果、AC-AEはCoCl₂でC6およびPC12細胞の細胞損傷を減少させ、活性酸素種(ROS)産生を減少させることを示しました。誘発された低酸素状態。AC-AE用量(385、770、1,540 mg / kg / 日、4週間)は、核因子赤血球2関連因子2(Nrf2)およびヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)mRNA発現を増加させ、Sprague Dawleyラットの誘導性一酸化窒素合成酵素(iNOS)およびシクロオキシゲナーゼ-2(COX-2)mRNA発現を減少させた。さらに、脳卒中の梗塞のサイズを縮小し、脳と血清の両方の抗酸化物質のレベルを上昇させました。さらに、虚血/再灌流(I/R)後のマロンジアルデヒド(MDA)の形成を減少させました。その結果、AC-AEはROS産生を調節することにより、虚血脳卒中を効果的に減少させることが示唆された。

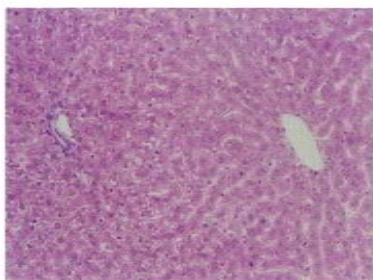
キーワード: *Antrodia camphorata*; 抗炎症; 抗酸化; 虚血性脳卒中; 神経保護作用。

アルコール性肝障害を改善した研究成果 (国際微生物学連合2011会議にて発表)

Control 群



細胞の肥大化なし

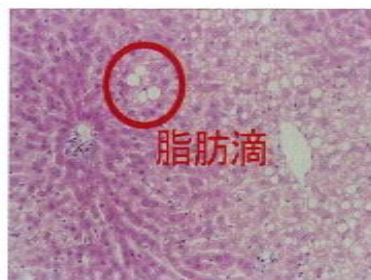


エタノールを投与していない群では細胞の肥大化がない

エタノール群



細胞の肥大化を確認

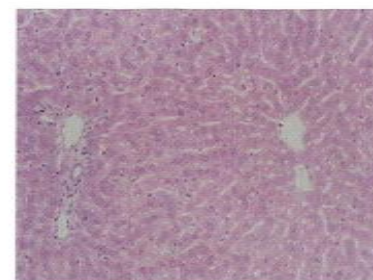


エタノール投与群では細胞の肥大化を確認

AC7投与群



細胞の肥大化なし
脂肪肝形成を抑制

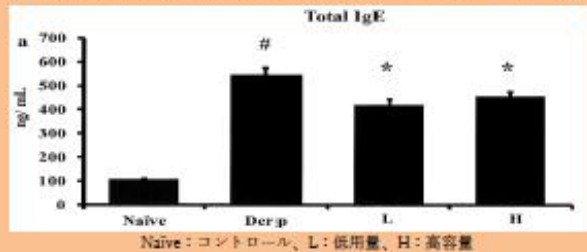


ベニクスノキタケ投与群では細胞の肥大化がなく、脂肪肝形成が抑制されたと考えられる

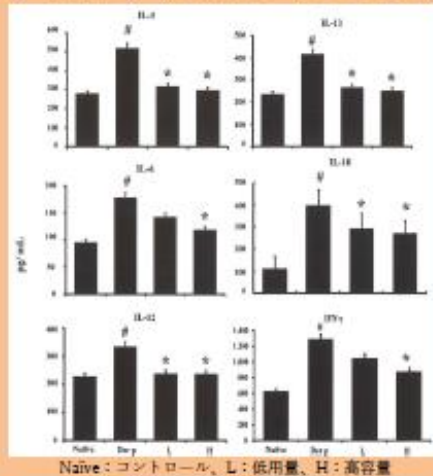
ACのI型アレルギー改善

I型アレルギーは、IgEが関与することで引き起こされるアレルギーで、喘息、アレルギー性鼻炎（花粉症含む）、アトピー性皮膚炎などが代表的な疾患である。

Der P誘導アレルギーモデルマウスにおいて、AC投与でIgE産生が有意に減少することが報告されている。



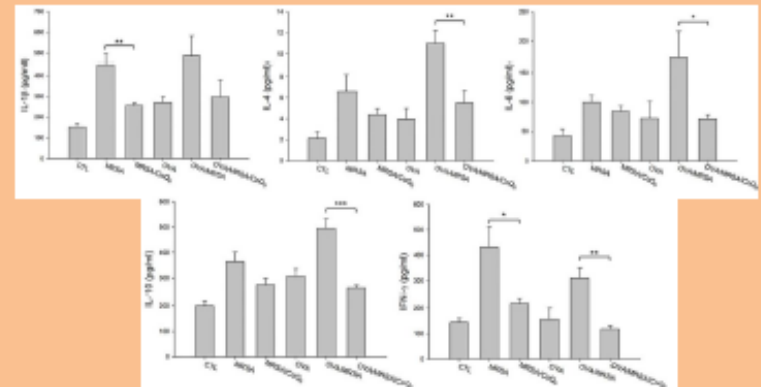
さらに、炎症性サイトカインであるIL-4、IL-6、IL-10、IL-13、IL-1 β 、IFN- γ も抑制することが報告されている。



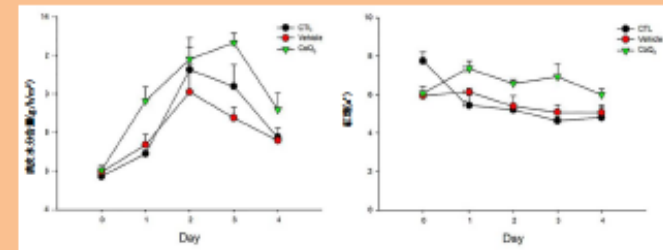
Analogous corticosteroids, SA and EK100, derived from solid-state-cultured mycelium of *Annozia carphorata* inhibit proinflammatory cytokine expression in macrophages. Shung-Te Kao, et al., Cytokine, 108, 136-144(2018)

ACのアトピー性皮膚炎の改善

アトピー性皮膚炎は炎症性皮膚疾患であり、皮膚のバリア機能障害による黄色ブドウ球菌の感染を伴い、痒みのある湿疹などの症状が悪くなったり、改善したりを繰り返す。オブアルブミン(OVA)とメチシリン耐性黄色ブドウ球菌(MRSA)によるアトピー性皮膚炎様モデルマウスにおいて、炎症系サイトカインであるIL-1 β 、IL-4、IL-6、IL-10、IFN- γ の産生が有意に減少することが報告されている。



さらに、表皮水分含量(バリア機能)やアトピー性皮膚炎様創傷の紅斑が改善したことも報告されている。



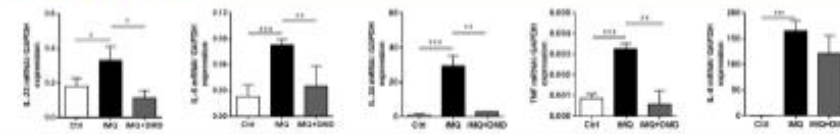
Cosmezyme Q0 From *Annozia cinnamomea* Exhibits Drug-Resistant Bacteria Eradication and Keratinocyte Inflammation Mitigation to Ameliorate Infected Atopic Dermatitis in Mice. Wei-Ling Chou, et al., Frontiers in Pharmacology, 10, Article 1445(2019)

ACの乾癬の改善

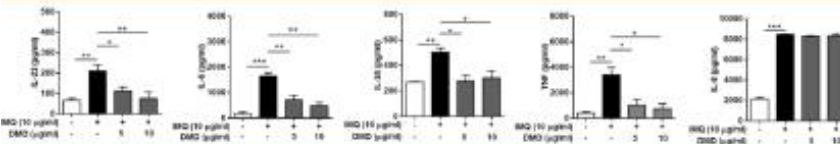
AC由来2,4-ジメトキシ-6-メチルベンゼン-1,3-ジオール (DMD)がイミキモド(IMQ)誘発性乾癬様皮膚炎を改善することが報告されている。

炎症性サイトカインであるIL-23、IL-6、IL-24、TNF- α を遺伝子とタンパク発現量の両方で有意に減少させた。

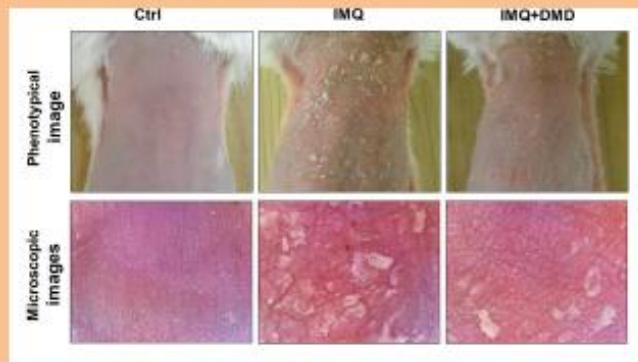
遺伝子発現量解析



タンパク発現量解析



目視ならびに顕微鏡における形態観察においても、乾癬様皮膚炎が軽減されていることが確認されている。



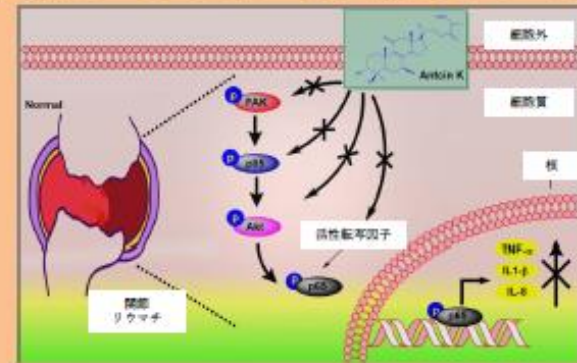
Ctrl: コントロール, IMQ: イミキモド, DMD: 2,4-ジメトキシ-6-メチルベンゼン-1,3-ジオール.

2,4-Dimethoxy-6-Methylbenzene-1,3-diol, a Benzimidazole From *Azorella cinnamomea*, Mitigates Psoriasis-like Inflammation by Suppressing MAPK/NF- κ B Phosphorylation and GADAP1L1/Dsp1 Translocation. Shih-Yi Chuang, et al., *Front Immunol* 12:664425(2021)

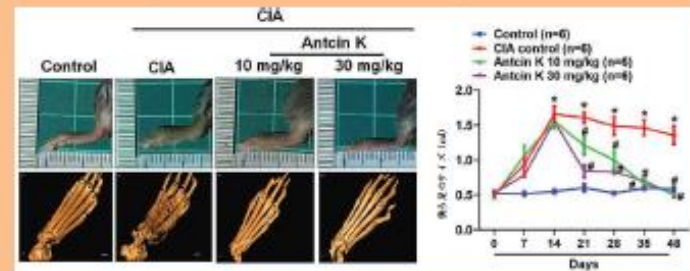
ACの関節リウマチの改善

関節リウマチとは免疫の異常により関節に炎症が起こり、関節の痛みや腫れが生じる病気である。

ヒトリウマチ滑膜線維芽細胞において、滑膜炎に関与する3種の炎症性サイトカインであるTNF- α 、IL-1 β 、IL-8の発現を抑制し、そのメカニズムはサイトカインを産生するFAK、PI3K、AKT、NF- κ Bのシグナルカスケードのリン酸化を抑制することであることが報告されている。



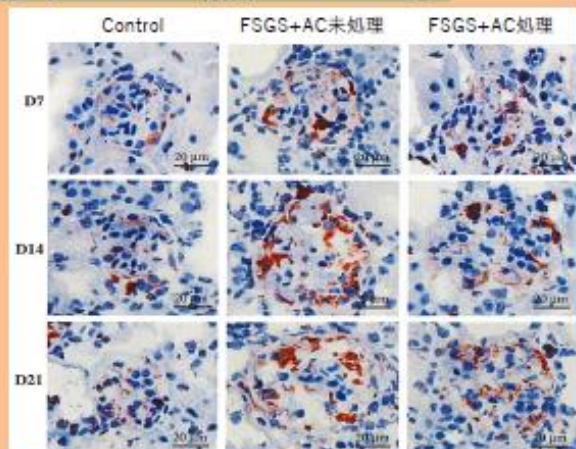
コラーゲン誘発関節炎 (CIA) において、足の腫れ、軟骨の分解、骨破壊が抑制されたことも報告されている



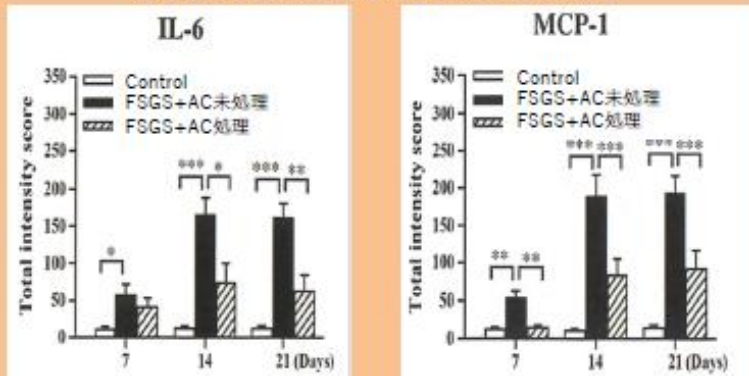
Anticin K Inhibits TNF- α , IL-1 β and IL-8 Expression in Synovial Fibroblasts and Ameliorates Cartilage Degradation: Implications for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. David Achudhan, et al., *Frontiers in Immunology*, 12, Article 790925(2021)

ACの腎保護

単状分節性糸球体硬化症 (FSGS) マウスにおいて、AC投与で糸球体の硬化を引き起こす炎症性サイトカインのIL-6タンパク、IL-6の産生や腎線維化を促進するMCP-1が有意に減少することが報告されている。



※ 赤色の染色された部分がIL-6タンパクである。

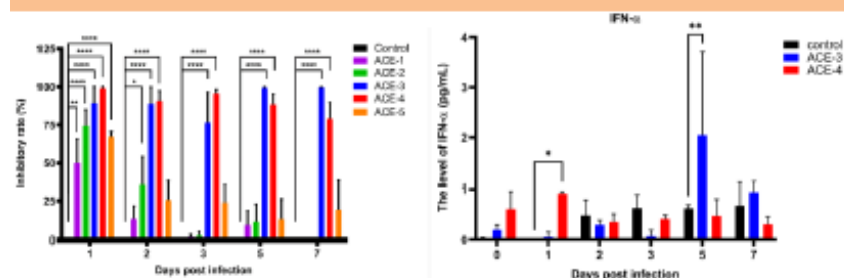


Antroquinone reduces oxidative stress by enhancing the Nrf2 signaling pathway and inhibits inflammation and sclerosis in focal segmental glomerulosclerosis mice. Pei-Yi Tsai, et al., *Free Radic Biol Med* 50(11):1503-1516(2011)

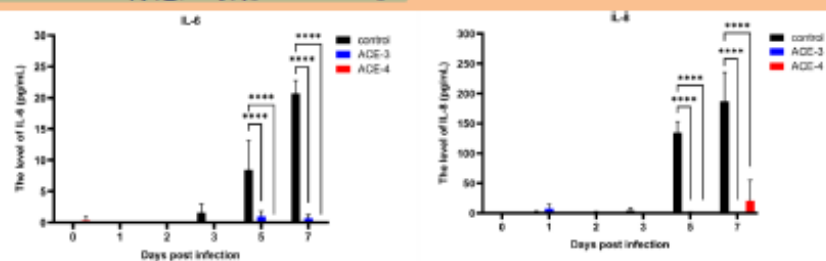
ACの抗ウイルス活性 (テング熱ウイルス)

テング熱ウイルスは一本鎖プラス鎖RNAウイルスで、C型肝炎、西ナイル、SARS関連やMERSコロナ、新型コロナウイルスなどの多くの病原体や風邪の原因となるライノウイルスも同じ分類に属する。

AC由来ACE-1~5に抗ウイルス活性(テング熱ウイルス)が有意にあることが報告されている。その中でもACE-3とACE-4が抗ウイルス性サイトカインであるIFN- α を有意に増加させた。



さらに、ACE-3とACE-4が炎症性サイトカインであるIL-6とIL-8を有意に減少させた。



ACE-3：ザンク酸C, ACE-4：4,7-ジメトキシ-5-メチル-1,3-ベンゾジオキソール。

Antrodia cinnamomea Suppresses Dengue Virus Infection through Enhancing the Secretion of Interferon-Alpha. Yi-Ju Chen, et al., *Planta (Basel)*, 11(19):2631(2022)