

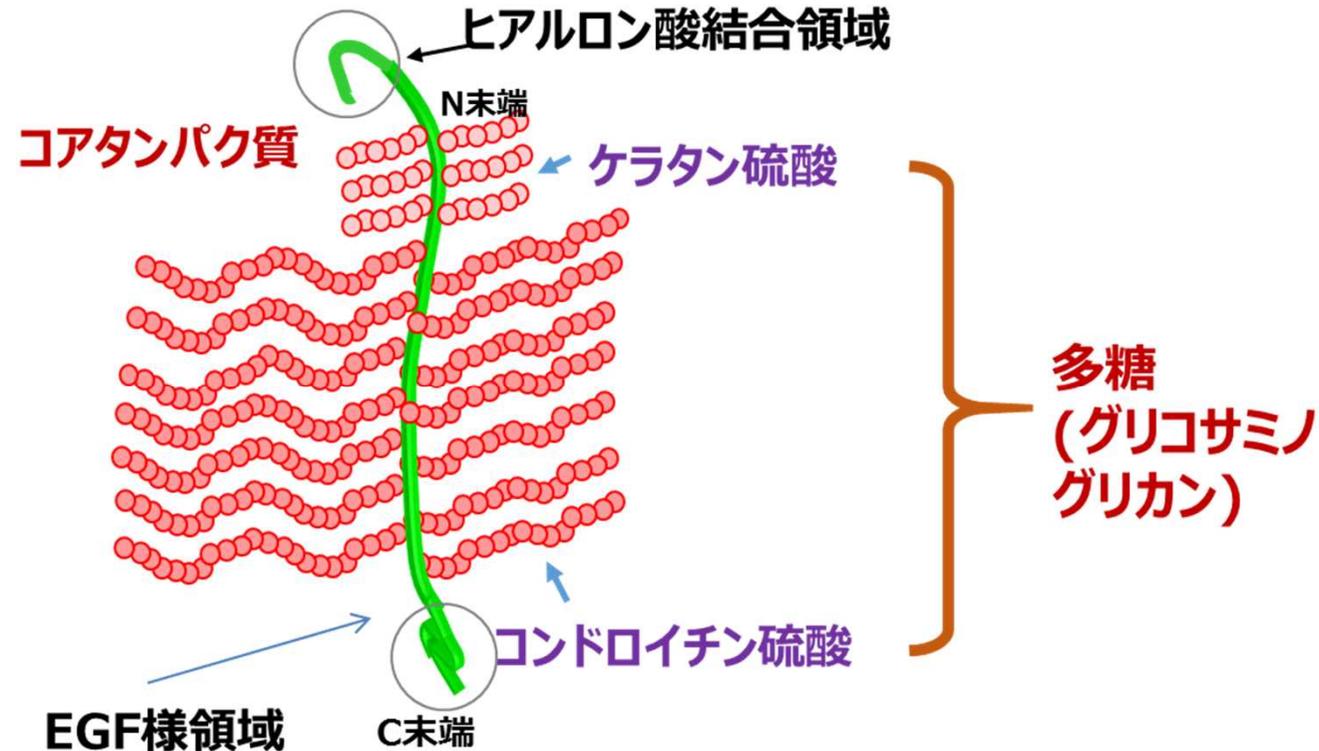
サケ鼻軟骨抽出プロテオグリカンの 抗炎症作用

弘前大学 大学院医学研究科
生体高分子健康科学講座
特任教授 中根 明夫

平成31年3月7日



プロテオグリカン(PG)とは



たんぱく質(プロテイン)多糖(グリカン)の複合物で、
コラーゲンやヒアルロン酸とともに皮膚や軟骨
に含まれる主要成分



従来技術とその問題点ー1

- ・PGの素材は動物由来のものが中心。

→安全性は？

汎用原料 ウシ → 狂牛病 (BSE)

ニワトリ → 鳥インフルエンザ

- ・抽出溶媒がヒトの摂取に必ずしも相応しくない。

→ヒトへの使用が難しい。

- ・抽出効率が低い。

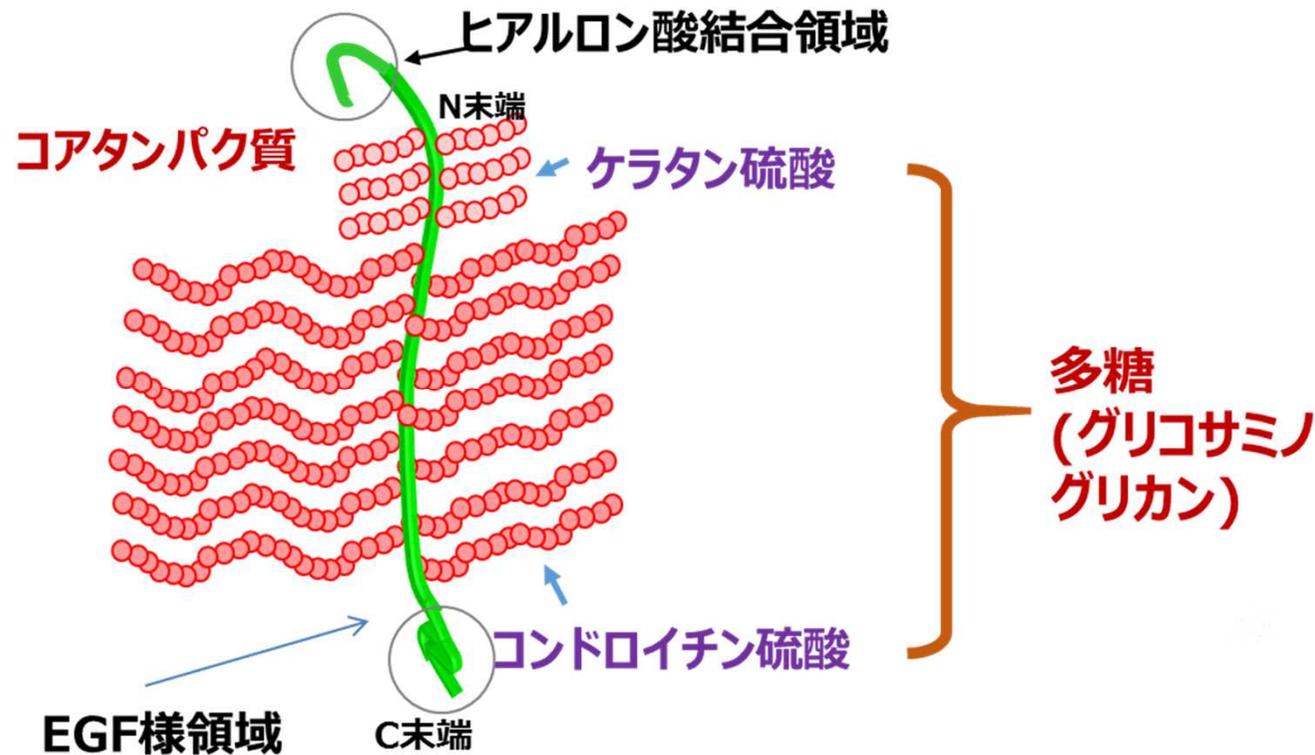
→手間とコストがかかる。

→基礎研究・応用研究がやりにくい。

→ヒトへの使用が難しい。



酢酸抽出サケ鼻軟骨プロテオグリカン (PG)



新技術の特徴・従来技術との比較－1

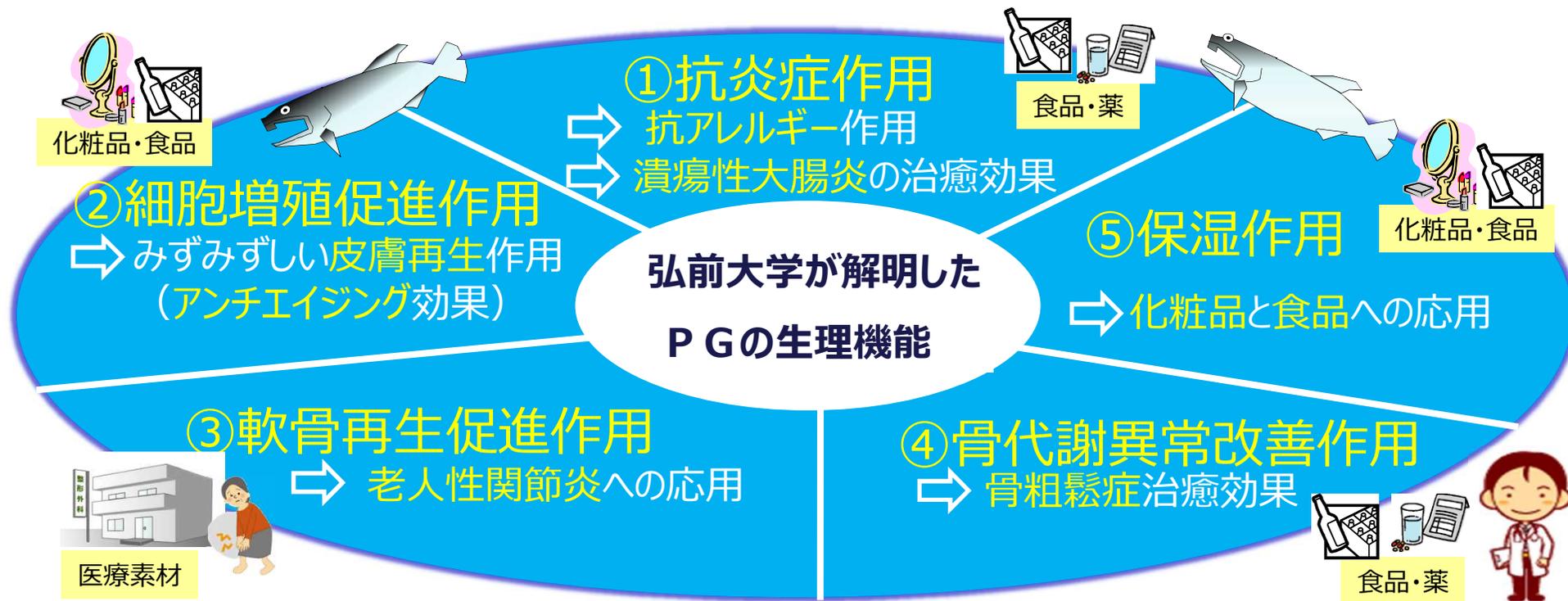
- ・廃棄物であるサケの頭部を素材とした。
→安全、安価な素材の確保
- ・郷土料理「氷頭なます」を参考に酢酸抽出法によりPGの抽出効率が改善された。
→ヒトへの使用が可能
- ・本技術の適用により、PGが大量抽出できるため、PGコストが1/100程度まで削減された。



→基礎研究・応用研究が進展

→ヒトへの使用の可能

弘前大学が解明したPGの機能



サケ氷頭プロテオグリカンの特長

- ✓ サケは日本人の冬の貴重な蛋白源
- ✓ サケ氷頭は年貢品目
- ✓ サケ氷頭の料理『氷頭なます』の健康効果が意識されていた



従来技術とその問題点ー2

- PGを投与した場合、生体レベルで効果を発揮するのか。
- 効果があった場合、どのようなメカニズムで効果を発揮しているのか。



PG経口投与による炎症性疾患モデル マウスの発症予防・治療効果

- ・PGは炎症性腸疾患を抑制する。

Mitsui T, et al. Biochem Biophys Res Commun 402:209,2010

- ・PGは関節炎を抑制する。

Yoshimura S, et al. BioMed Res Int 2014:ID406453,2014

- ・PGは脱髄疾患を抑制する。

Sashinami H, et al. Life Sci 91:1263,2012

- ・PGは肥満・2型糖尿病を予防する。

Hirose S, et al. Biophys Biochem Res Commun 484:480,2017

- ・PGはアレルギー(喘息)を予防する。

Ono HK, et al. Mol Med Rep 18:4058,2018



PGの経口投与による抗炎症作用メカニズム

プロテオグリカンは飲んでも腸管で消化・吸収はされにくく、ほとんどは素通りして排泄される。

→どうして効果があるのか？

PGの経口投与によって、
腸管のリンパ球の抗炎症応答の成立？



PGは腸内細菌叢を修飾？

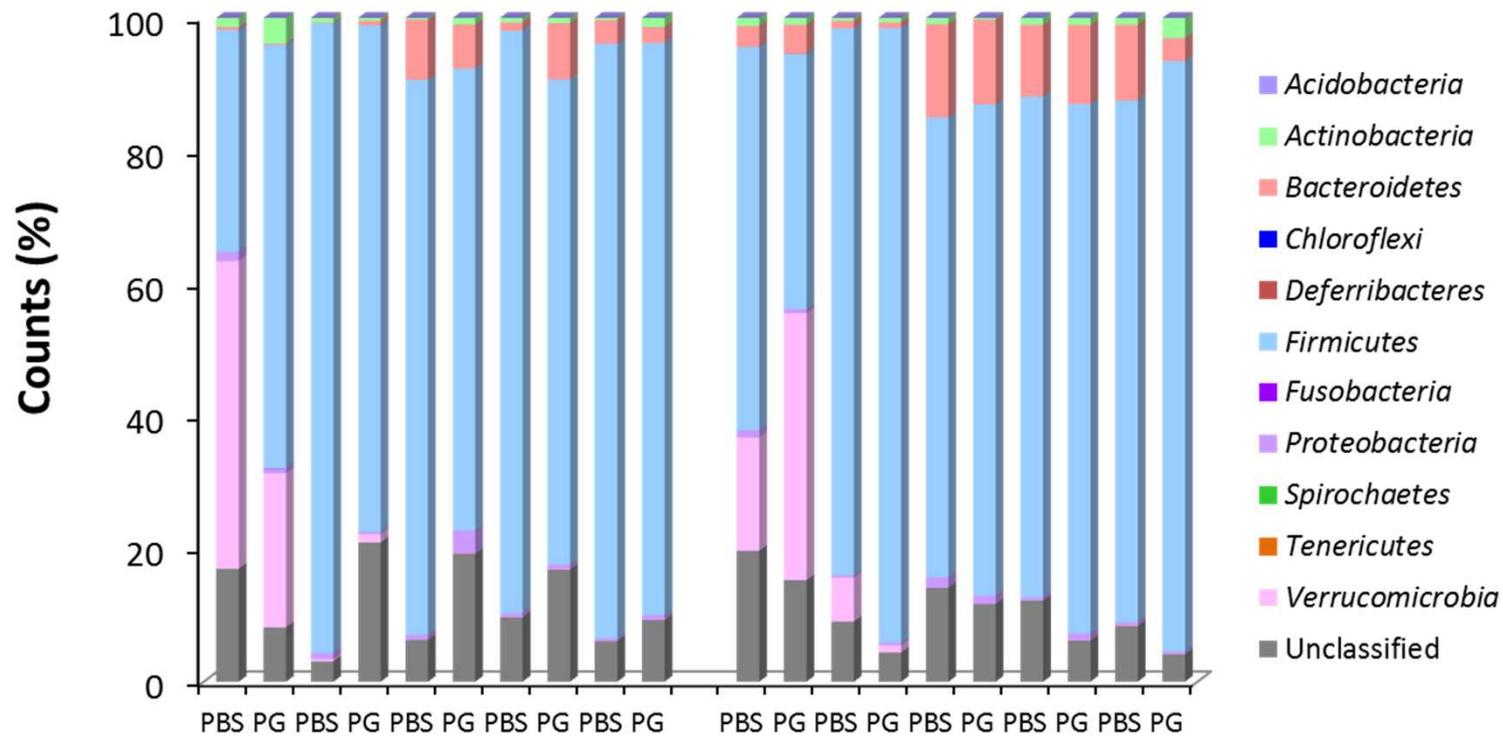


全身各部位に波及？



PGは「菌種」の数には影響しない

PGは「菌種」の相対的比率を変化させる



Asano K, et al. PLoS ONE 8:e75008,2013



PGは腸内細菌叢を改善する

PGの経口投与は腸内細菌叢(マイクロビオータ)を変化させる

小腸の糖分解性細菌 ↑
小腸・大腸のプロバイオティック乳酸菌 ↑
小腸・大腸の免疫調節作用を示す細菌 ↑
小腸・大腸における病原性細菌 ↓

改善

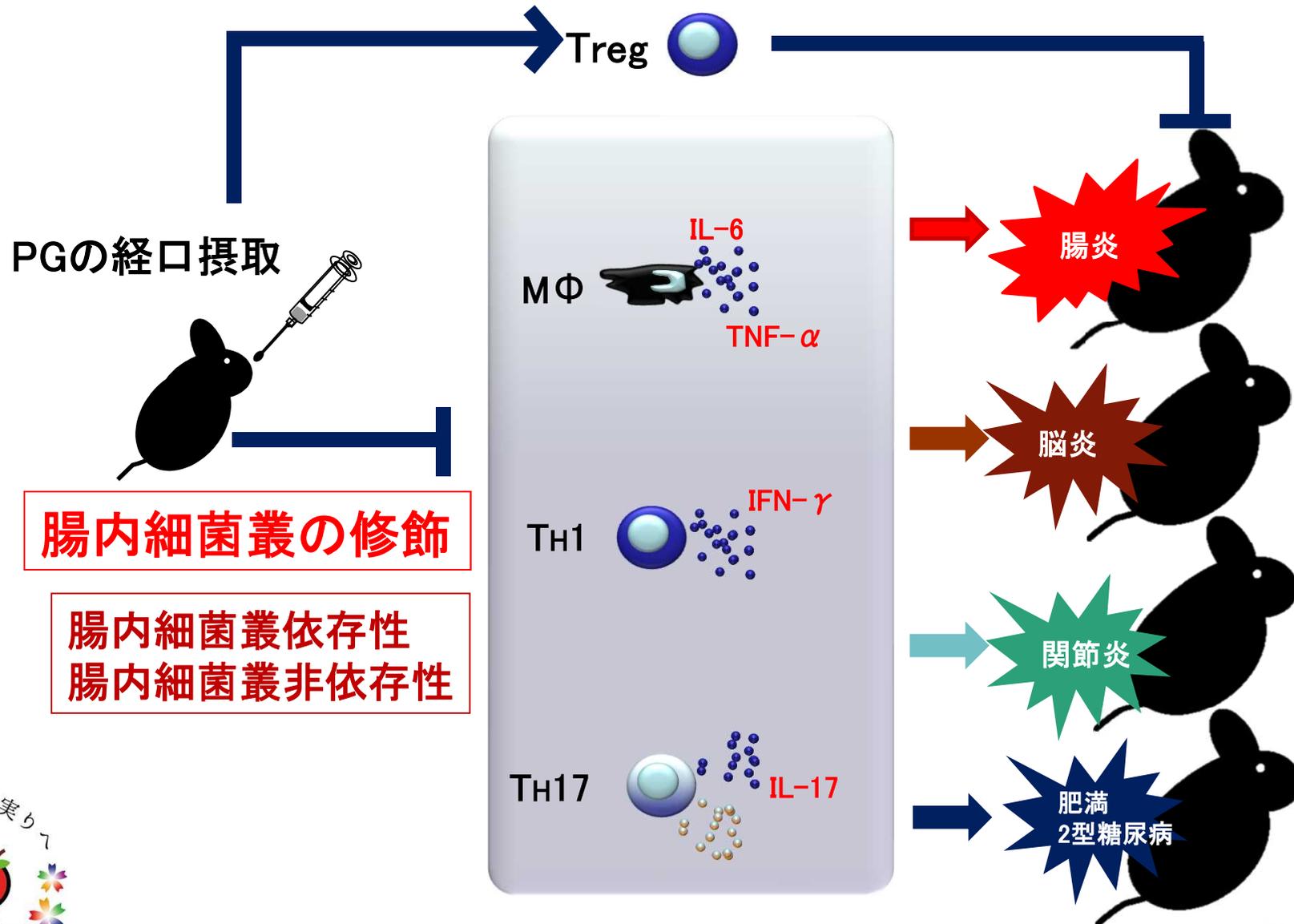
腸内細菌叢(マイクロビオータ)のバランス

粘膜バリアの維持
免疫学的恒常性の維持



Asano K, et al. PLoS ONE 8:e75008,2013

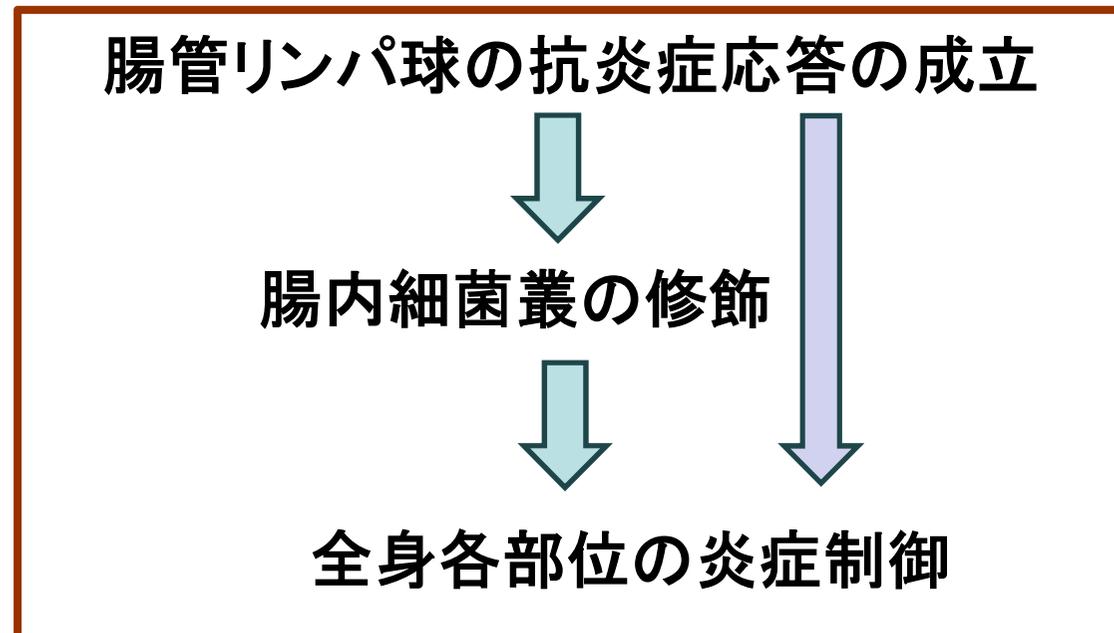
経口摂取されたPGの抗炎症メカニズム



新技術の特徴・従来技術との比較ー2

- ・PGの経口投与は、腸管のみならず全身各部位の炎症性疾患の予防・治療効果を示す。
- ・PGは炎症性ヘルパーT細胞 (TH17) の分化を抑制する一方、制御性T細胞 (Treg) の発現を促進する。

PGの経口投与の炎症制御メカニズム



従来技術とその問題点ー3

- より高機能のPGは作製できるか。
- 各機能に特化したPGを作製できるか。



改変プロテオグリカン(改変PG)の作製

- PGの酵素処理や酸・アルカリ処理による部分分解、ミネラル付加、多硫酸化等により、構造を変えた様々な改変PGを作製した。(青森県産業技術センターとの共同研究)

【機能を強化した改変プロテオグリカンの構築】

プロテオグリカンの改変

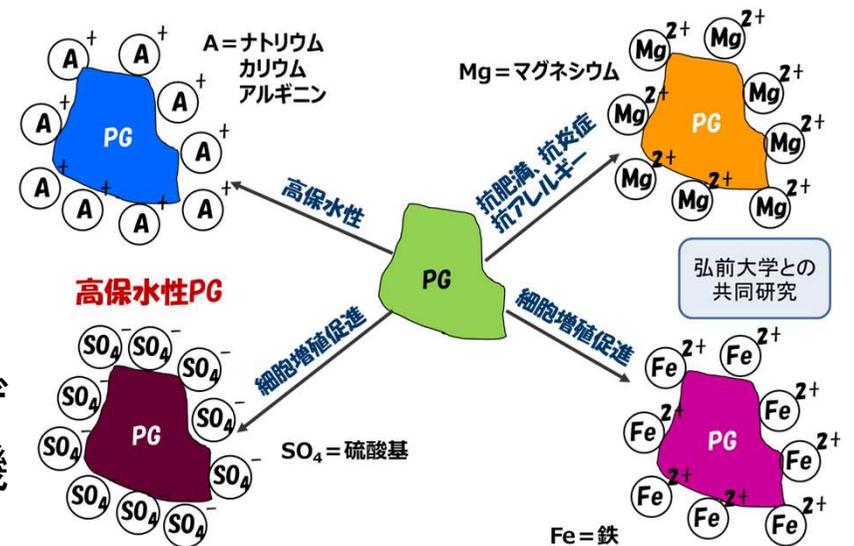
(酵素処理、酸処理、アルカリ処理、ミネラル付加、多硫酸化)



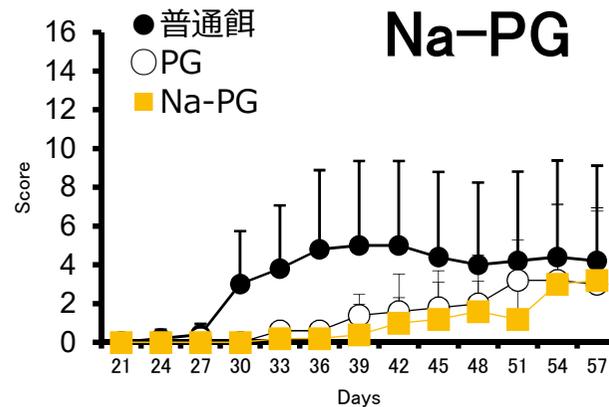
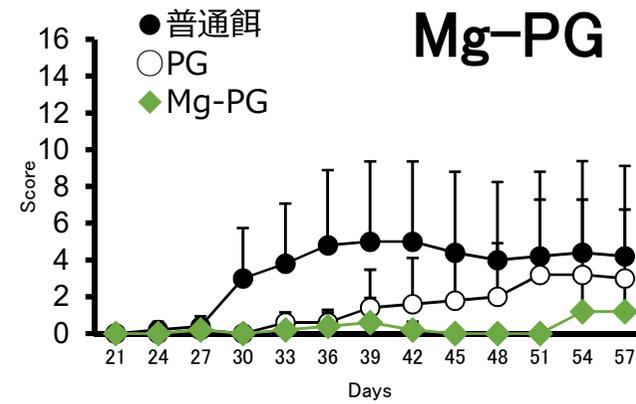
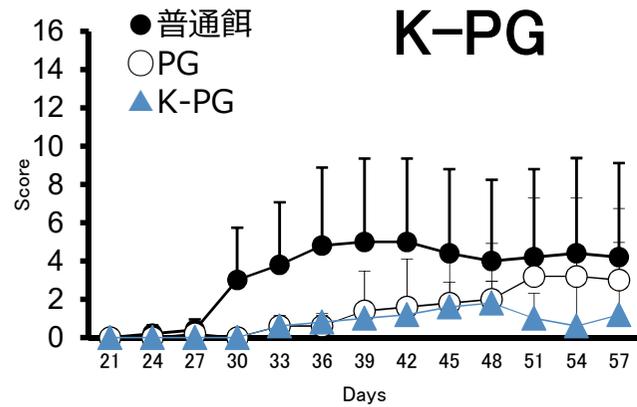
プロテオグリカンの機能強化

(細胞増殖促進、コラーゲン産生促進、ヒアルロン酸産生促進、コラーゲンゲル収縮促進、保水性、皮膚バリアー機能改善、抗アレルギーなど)

ミネラル付加・多硫酸化で機能性アップ

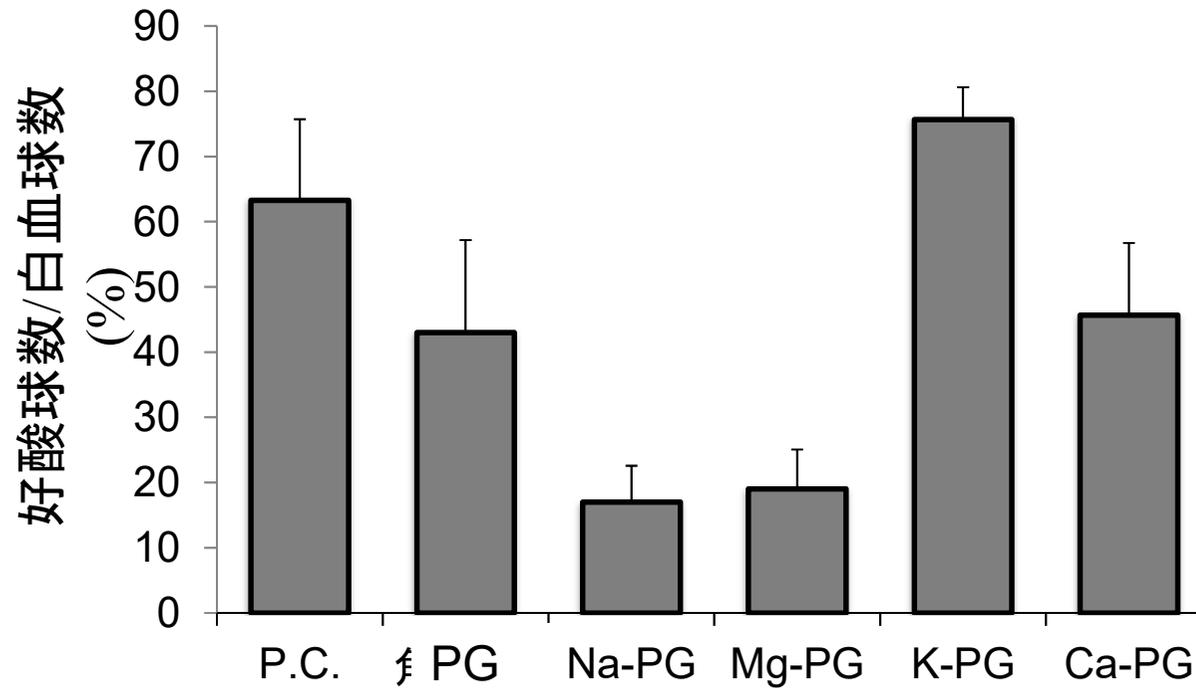


改変PG (K-PG、Mg-PG) の経口投与は 関節炎に対し強い抑制効果を示す



改変PG (Na-PG、Mg-PG) の経口投与はアレルギー(喘息) 対し強い抑制効果を示す

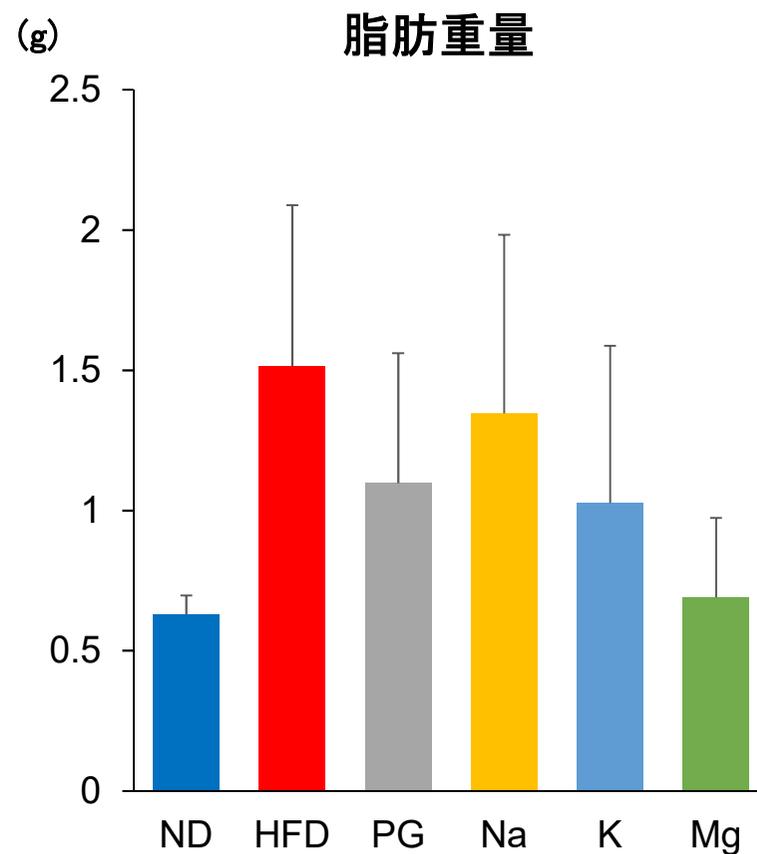
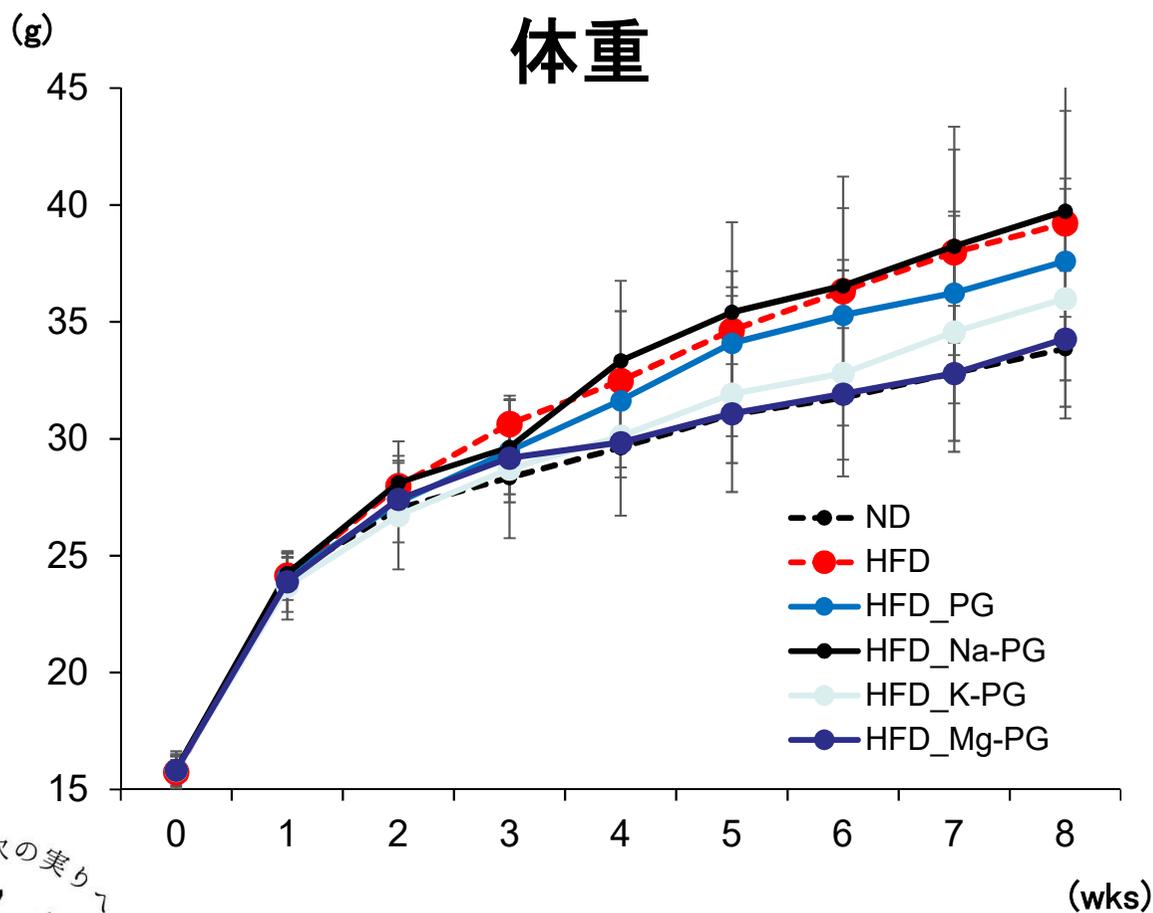
気管支肺胞洗浄液中の好酸球数



P.C. : DW投与群(パパイナレルギー発症の陽性対照)



改変PG (Mg-PG)の経口投与は 抗肥満に対し強い抑制効果を示す



新技術の特徴・従来技術との比較ー3

- ・従来のPGより、機能性の高い改変PGが作製できた。
- ・改変PGの種類を選択することにより、特定の機能に特化した製品開発が可能である。



想定される用途

- PGは、スキンケアで外用されるだけでなく、経口摂取により多機能を発揮する。
- PGは他の素材に比べ極めて少量の摂取で効果を発揮する。

例：一日最低推奨摂取量

プロテオグリカン	5 mg
コラーゲン	2,000-10,000 mg
ヒアルロン酸	100-300 mg

成分名称	最低推奨使用量 (mg/日)	肥満	関節	皮膚	腸内環境
PG	5 (純度100%)	●	●	●	●
コラーゲン	2000~10000		○	○	
ヒアルロン酸	100~300		○	○	
グルコサミン	1200~1500		○		
BCAA	1500~3000	○			
乳酸菌	5000億~1兆個	○			○

- 改変PGは、その選択により特定の機能に特化した製品開発が可能である。



実用化に向けた課題

- 改変PGの経口摂取については、ヒト安全性試験を行う必要がある。
- PG及び改変PGのさらなる機能の探索と他素材の組合せによる応用開発を行う。
- 実用化に向けて、各機能の個別のメカニズムを詳細に解明する。
- 医薬品へ応用するために低分子PGの開発研究が必要である。



企業への期待

- 健康食品、化粧品、サプリメントの開発を行っている企業との共同研究を希望。
- PGの医薬部外品、医薬品への応用を考えている企業との共同研究を希望。
- PGのもつ多様な機能性と無限の可能性を一緒に探索してみませんか。



本技術に関する知的財産権

発明の名称	出願番号	出願人	発明者
プロテオグリカンの新規な医薬用途	2009-109756	国立大学法人弘前大学	中根 明夫、差波 拓志
アレルギー抑制剤	2015-173451	国立大学法人弘前大学 青森県産業技術センター	中根 明夫、小野 久弥、浅野 クリスタ、 廣瀬 昌平、成田 浩司 山口 信哉、安保 亜衣子
腸内マイクロビオータのバランス改善剤	2017-168102	国立大学法人弘前大学	中根 明夫、廣瀬 昌平、浅野 クリスタ、 岡田 貴志
抗肥満剤	2018-10109	国立大学法人弘前大学 青森県産業技術センター	中根 明夫、廣瀬 昌平、浅野 クリスタ、 山口 信哉、安保 亜衣子、内沢 秀光
関節炎症改善剤	2018-157686	国立大学法人弘前大学 青森県産業技術センター	中根 明夫、成田 浩司、岡田 貴志、 廣瀬 昌平、浅野 クリスタ、廣瀬 昌平 山口 信哉、安保 亜衣子、内沢 秀光



産学連携の経歴

- ・ 2004年-2006年 文科省 都市エリア産学官連携促進事業
(連携基盤整備型)採択
- ・ 2007年-2009年 文科省 都市エリア産学官連携推進事業
(一般型)採択
- ・ 2010年-2012年 文科省 都市エリア産学官連携推進事業
(発展型)採択
- ・ 2013年-2017年 文科省 地域イノベーション戦略支援プログラム採択
- ・ 2014年-現在 ダイードリンコ株式会社と共同研究実施
- ・ 2015年-現在 株式会社角弘・株式会社一丸ファルコスと共同研究実施



お問い合わせ先

国立大学法人弘前大学

研究・イノベーション推進機構

リサーチ・アドミニストレーター

工藤重光、山科則之、渡部雄太（東京事務所在席）

産学官連携コーディネーター

三上 夫美加

TEL 0172-39-3176

FAX 0172-39-3921

e-mail ura@hirosaki-u.ac.jp

