

A5

天然由来の遅筋増加剤

-食味・栄養価を改善する家畜飼料への展開を中心に-

九州大学
農学研究院

助教 水野谷 航

■ 新技術の概要

ヤマブシタケ、ユキレイタケ、ミカン柱頭、ミカン花卉及びトマト葉等から抽出される成分からなる骨格筋の遅筋増加剤を開発した。本技術は、安全な天然物由来であるペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 δ (PPAR δ)活性化剤からなり、家畜の肉質の向上等に有効である。

■ 従来技術・競合技術との比較

本技術は、作用物質及びその作用機序が明らかになっている点において、従来の経験・感覚的な工夫によりなされている飼養技術による家畜の肉質向上とは異なる。また、天然由来成分である点でも優位性を有する。

■ 新技術の特徴

天然抽出成分を用い、骨格筋の遅筋増加（家畜の肉質向上）を促すことができる点が特徴である。更に本技術は、広く抗肥満・抗疲労効果も期待でき、それらについても紹介可能である。

■ 想定される用途

- ・家畜への給与による肉質改善（特に養豚における応用）
- ・抗肥満、抗疲労効果サプリメント

天然由来の遅筋増加剤

-食味・栄養価を改善する家畜飼料への展開-

九州大学大学院 農学研究院
動物・海洋生物資源学講座
畜産化学研究室
水野谷 航



KTC新技術説明会@熊本 2015年12月3日
テーマ:「フーズ」

講演内容ダイジェスト

- ◉ ヤマブシタケ、ユキレイタケ、ミカン柱頭、ミカン
花卉、クコ、青トマト外皮(水抽出)、トマト葉の有
機溶剤抽出物がPPAR δ 活性化剤であることを見出
した。
- ◉ PPAR δ 活性化剤は脂肪酸代謝活性化、体脂肪燃
焼促進、肥満抑制、脂肪肝抑制を誘導する素材として
有用である。
- ◉ また、家畜の飼料成分として用いることにより、家
畜の筋線維の遅筋タイプを増加させ、畜肉の柔らかさ
やジューシーさを高めることができる。さらに食味性
や栄養価の向上も期待できる。

出願特許について

- ◉ 整理番号 QP120312-JP
- ◉ 発明の名称: 天然物由来PPAR δ 活
性化剤とそれを用いた遅筋増加剤
- ◉ 代表発明者 水野谷 航
- ◉ 出願番号: 特願2014-058508
- ◉ 出願日: 2014/3/20

研究背景

~骨格筋の筋線維タイプについて~

赤筋と白筋

ニワトリ
モモ肉 (遅筋) ムネ肉 (速筋)



18世紀頃まで、赤筋には血液が多く存在するため赤色を
呈すると考えられていた(議論はあった)

筋線維タイプは食肉の物性や一部の栄養特性と関連がある

鶏モモ肉
(遅筋タイプ) 胸肉
(速筋タイプ)



遅筋タイプが多い食肉の方が、
食味官能試験において柔らかさ
や多汁性の評価が高いとされる
(Kang et al. 2011)

速筋線維(2B型)比率と硬さには
正の相関がある(Renand et al.
2001)

速筋線維(2B型)比率と多汁性・
フレーバーには負の相関がある
(Karlsson et al. 1993)

筋線維タイプを決定する要因

遺伝的要因

複雑(恐らく単一の遺伝子では決まらない)
 α -actinin3の変異は先天的な筋線維タイプ調節遺伝子として知られる
 MacArthur *et al.* Nature Genetics 2007

環境的要因

筋活動量(運動トレーニングor不活動)
 ホルモン(甲状腺ホルモン)
 加齢

筋線維タイプに作用する環境要因の研究

これまでに筋線維タイプへの影響を解析した食品成分

- 牛肉エキス (Yoshihara *et al.* J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2006)
- 食用油脂(魚油、ラード、大豆油) (Mizunoya *et al.* PLOS ONE 2013)
- リンゴポリフェノール
- 大豆イソフラボン

これまでに筋線維タイプへの影響を解析した環境要因

- 絶食 (Mizunoya *et al.* J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo) 2013)
- 寒冷暴露 (Mizunoya *et al.* Anim Sci J 2013)

筋線維タイプ制御の応用面

骨格筋を構成する筋線維は、大きく速筋タイプと遅筋タイプに分類することができる



遅筋タイプを増加することが出来れば

ヒトへの応用

- ・脂肪代謝向上
- ・筋持久力向上



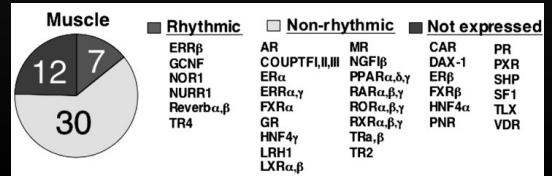
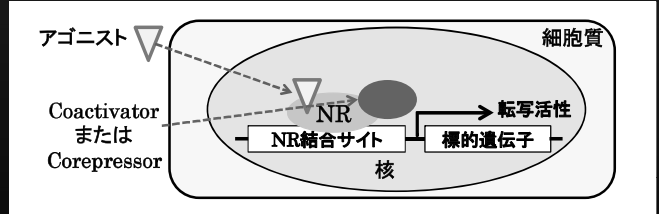
家畜への応用

- ・食味性や栄養価の向上



核内受容体について

核内受容体とは、リガンド依存的に標的遺伝子の転写を制御する転写因子(ヒトでは48種類、マウスでは49種類)



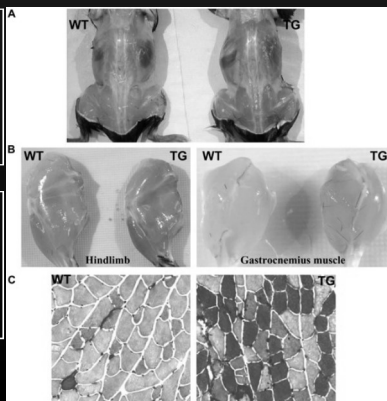
ヒトではFXR β がpseudo gene Yang *et al.* Cell 2006より引用

PPAR δ

ペルオキシゾーム増殖剤応答性受容体(PPAR)は、核内受容体スーパーファミリーの一角でリガンド依存的に標的遺伝子の転写を促進する。骨格筋では α 、 γ 、 δ のサブタイプのうち、PPAR δ が最も多いと言われる。

核内受容体PPAR δ は、有酸素運動に伴い発現が上昇し、標的遺伝子である脂質代謝関連タンパク質の発現を促進する
 Luquet *et al.* FASEB J 2003

骨格筋に活性型PPAR δ を過剰発現させたマウスでは骨格筋の著しい遅筋化が引き起こされる。
 Wang *et al.* PLoS Biol 2004

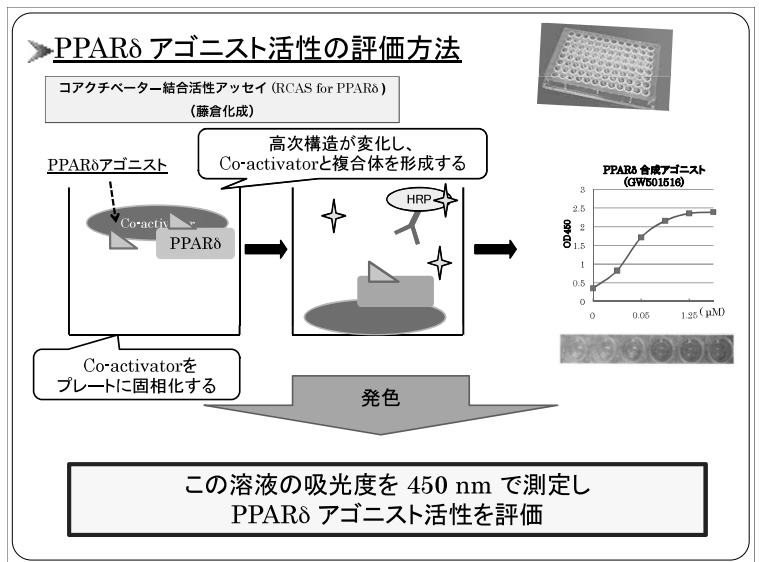
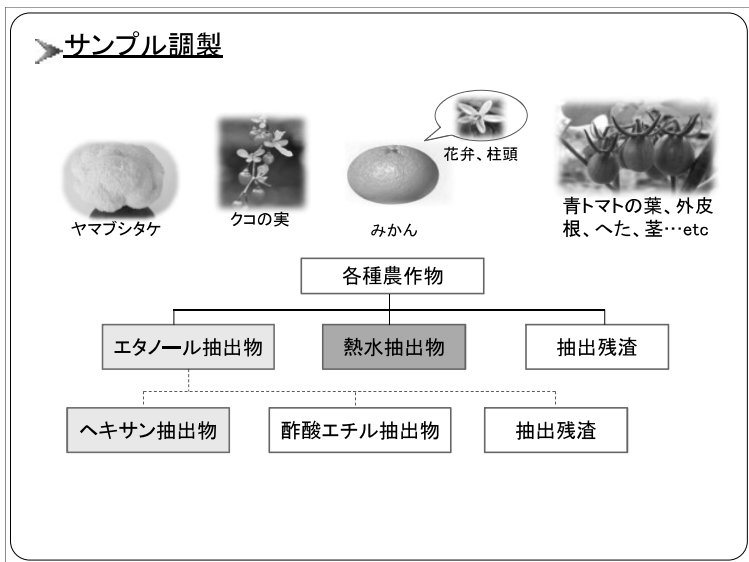
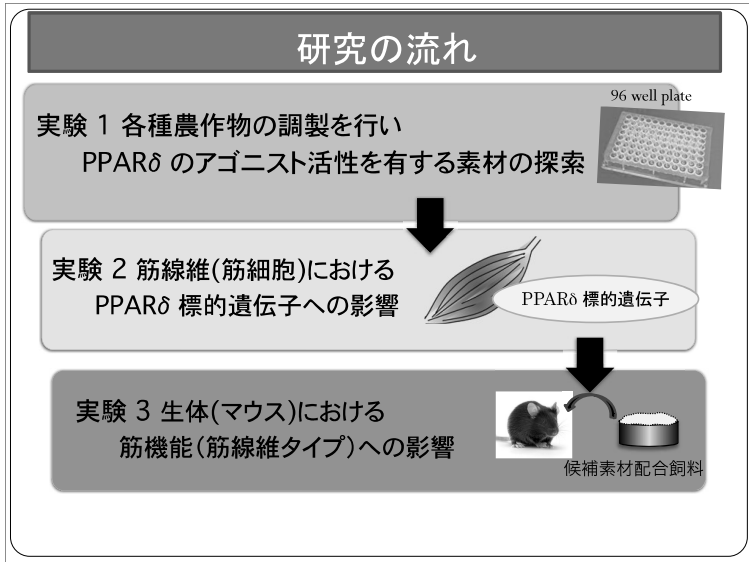
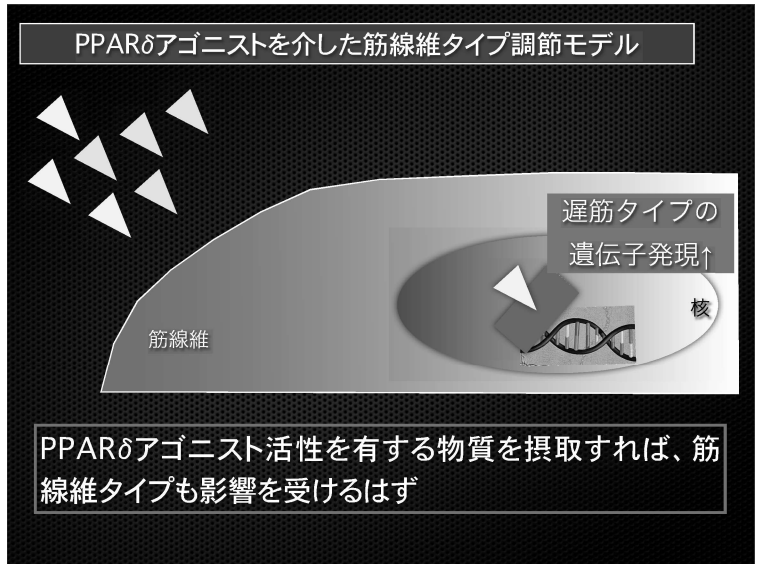
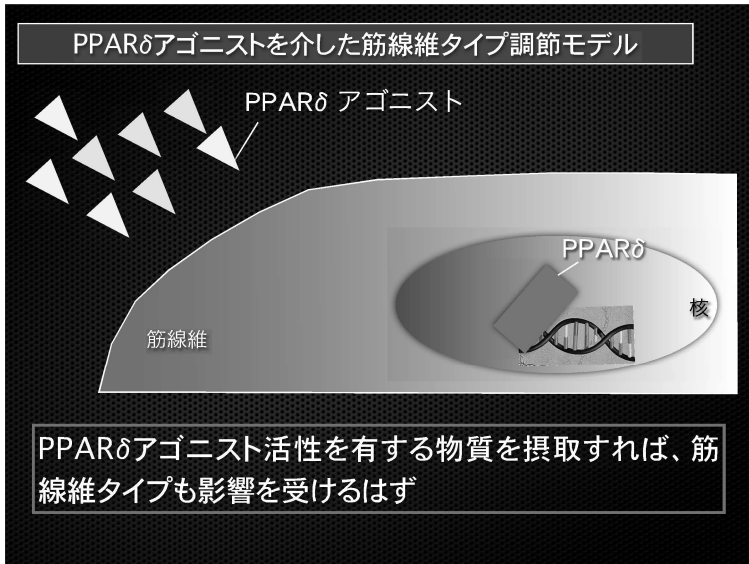


↑metachromatic stain

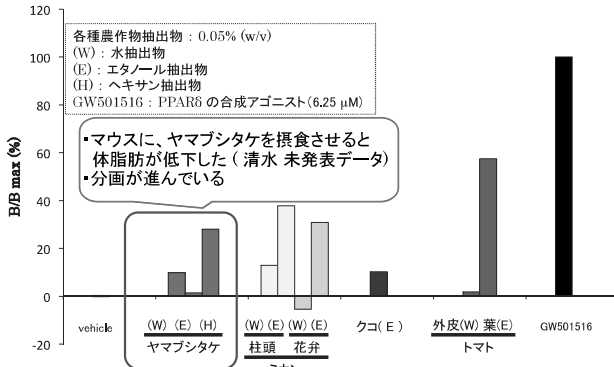
核内受容体と食品

多くの食品成分に核内受容体のリガンド活性が認められる。(飯田ら 2009)

核内受容体	主な作用	主な天然物リガンド	主な由来植物
PPAR γ	脂肪合成、血糖値降下	脂肪酸、アピエチン酸、マセリグナン、インフムロン、カフサイシン、ショーガオール、クルクミノイド、レスベラトロール、マグノロール	マツ、ナツメグ、ホップ、トウガラシ、ショウガ、ウコン、ブドウ、コウボク
PPAR α	脂質分解、血中中性脂肪値降下	脂肪酸、フトール、ゲニステイン、ダイゼイン、グリシチン、マセリグナン、オーラプレン、インフムロン、レスベラトロール	緑色植物、ダイズ、ナツメグ、カンキツ類、ホップ、ブドウ
LXR	血中コレステロール値降下	植物ステロール	エンドウ、ダイズ
FXR	胆汁酸合成抑制	クメストロール	アルファルファ、ダイズ
ER	雌性の生殖、骨形成、更年期障害緩和	ダイゼイン、ゲニステイン	ダイズ、ムラサキツメクサ
PR	雌性の生殖	ナリゲニン、アピゲニン	パセリ、グレープフルーツ
RAR	発生、恒常性の維持	レチノイン酸、 β -クリプトキサンチン	カンキツ類
RXR	16種の核内受容体と二量体を形成	9-cis-レチノイン酸、脂肪酸、ホノキオール、マグノロール	コウボク
PXR	異物代謝	ハイバールリン	セイヨウトネリソウ

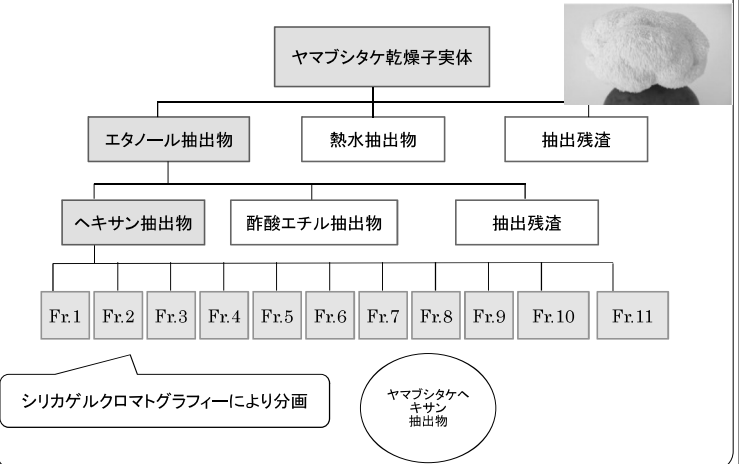


実験1-1: 各種農作物における PPAR δ 活性の評価

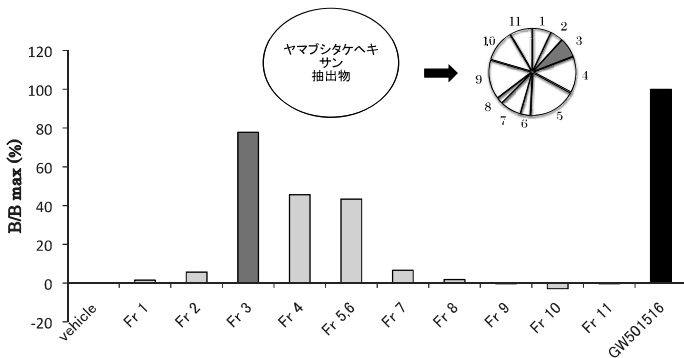


ヤマブシタケヘキサン抽出物、みかん柱頭、みかん花弁、トマト葉のエタノール抽出物は PPAR δ アゴニスト活性を有する

実験1-2: サンプル調製

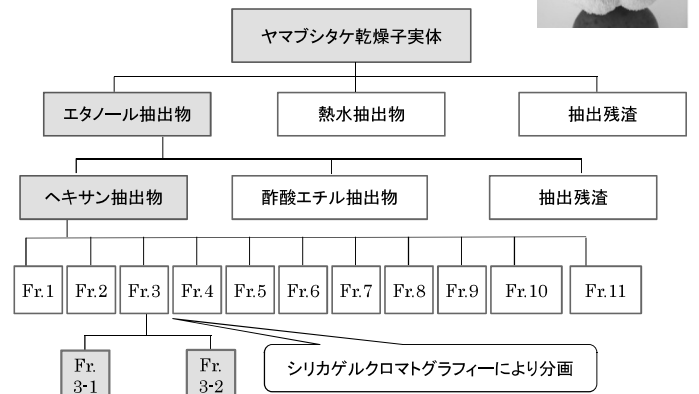


実験1-2: ヤマブシタケヘキサン抽出物の画分における PPAR δ 活性の評価

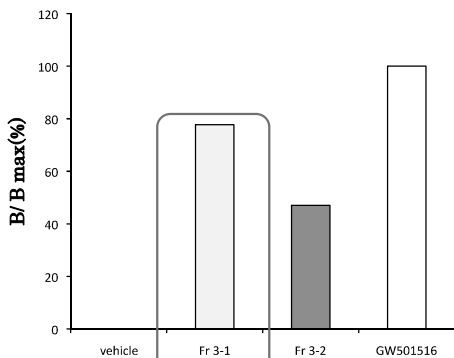


ヤマブシタケヘキサン抽出物の Fr.3 に強い PPAR δ アゴニスト成分が含まれている

実験1-3: サンプル調製

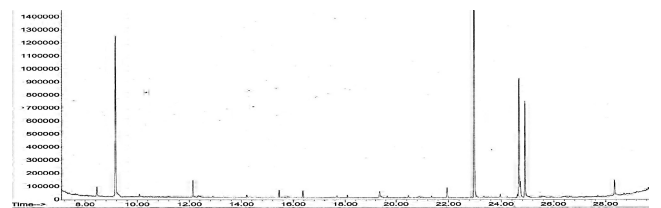


実験1-3: ヤマブシタケ Fr.3 の画分における PPAR δ 活性の評価



ヤマブシタケヘキサン抽出物の画分 Fr.3-1 に強い PPAR δ アゴニスト成分が含まれている

Fr.3のGC-EIMSクロマトグラム下は、推定される化合物

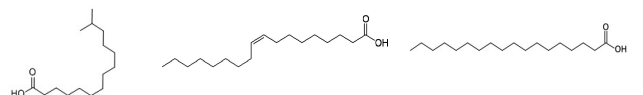


推定される化合物

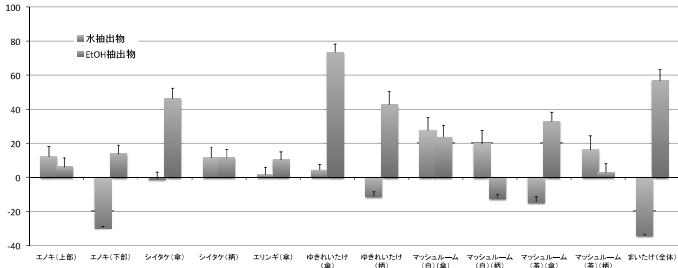
13-メチルテトラデカン酸

オレイン酸

ステアリン酸(オクタデカン酸)



実験1-4: 様々なキノコ抽出物のPPAR δ アゴニスト活性



ユキレイタケは非常に強い活性を有する。
エノキのように活性が低いキノコもある。

コアクチベーター結合活性アッセイ (RCAS for PPAR δ)
(藤倉化成)



実験 3

生体(マウス)における
筋機能(筋線維タイプ)への影響

実験①: 24 時間摂取後のPPAR δ 活性化測定

C57BL/6J マウス
8 週齢 ♂ n=4

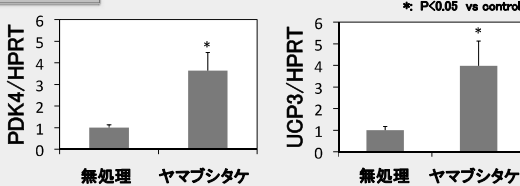
- ① 無処理群(AIN-93G 食)
- ② ヤマブシタケ群(5%ヤマブシタケ配合食)

PPAR δ 標的遺伝子
(活性化の指標)

24 時間自由摂取 → 長趾伸筋抽出 → Real time RT-PCR

- PDK4 (酸化系代謝酵素)
- UCP3 (ミトコンドリアタンパク質)

長趾伸筋 mRNA



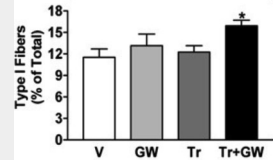
マウス骨格筋でPPAR δ 活性化

目的



ヤマブシタケの長期摂取が、
マウス骨格筋の遅筋タイプの増加および
筋特性に与える影響と
運動との相乗作用を調べる

Type I Fiber Proportion



運動とPPAR δ 合成アゴニスト
(GW501516) の相乗作用により、
遅筋タイプ(Type I Fibers)の割合
が増加し、持久力が向上する

V: vehicle群
GW: GW 501516摂取群
Tr: 運動負荷群

(Narkar et al., 2008 Cell)

実験概要

マウス骨格筋において

実験①

ヤマブシタケ配合食

24 時間摂取後の PPAR δ 活性化測定

実験②

ヤマブシタケ配合食 × 運動
廃菌床配合食

8 週間摂取後

- 筋持久力
- 筋線維タイプ組成
- せん断力価

実験②: 8 週間摂取後の筋特性測定

C57BL/6J マウス
8 週齢 ♂ n=7-8

- ① 無処理群(AIN-93G 食)
- ② ヤマブシタケ群(5%ヤマブシタケ配合食)

1 week

8 weeks

予備飼育

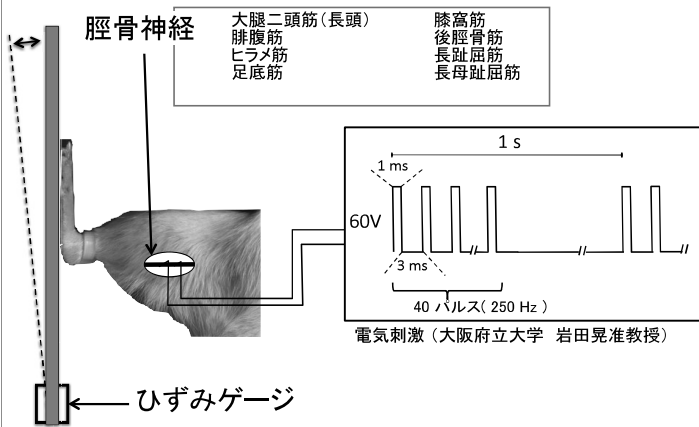
本飼育(摂取量を揃えて飼育)

解剖

- 筋持久力(解剖 2 日前)
- 筋線維タイプ組成
- せん断力価

実験②: 後肢下腿部筋持久力測定

脛骨神経に電気刺激を与え、後肢下腿部筋の筋力を測定

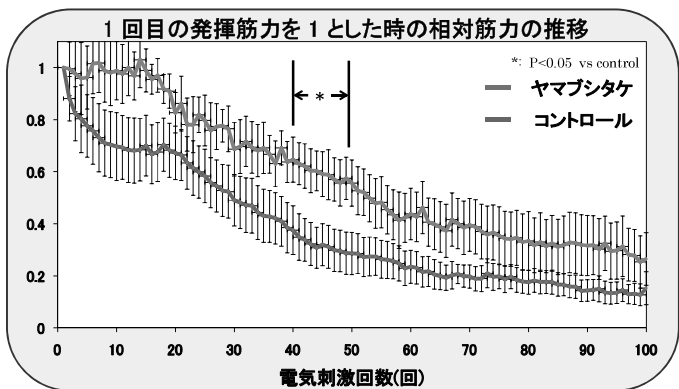


実験②-1: 後肢下腿部筋持久力測定

脛骨神経に電気刺激を与え、後肢下腿部筋の筋持久力を測定



結果②: 後肢下腿部筋持久力

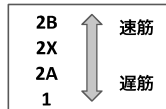


ヤマブシタケにより筋持久力向上

実験②: 筋線維タイプ組成

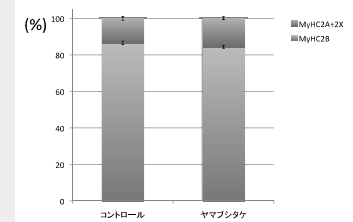
ミオシン重鎖(MyHC)アイソフォーム

筋線維タイプ(2B 2X 2A 1)の指標



大腿四頭筋

p = 0.11 vs control



中間タイプ(2A + 2X)増加傾向
速筋タイプ(2B)減少傾向

まとめ1

実験 1

ヤマブシタケ、ユキレイタケ、ミカン柱頭、ミカン花弁、クコ、青トマト外皮(水抽出)、トマト葉の有機溶剤抽出物はPPAR δ アゴニスト活性物質を有する



実験 2 ヤマブシタケのヘキササン抽出物画分の一つは筋線維(筋細胞)において PPAR δ の標的遺伝子を顕著に増加させる

まとめ2

ヤマブシタケ 24 時間 摂取

PPAR δ 標的遺伝子発現量 有意に増加 ↑



ヤマブシタケ 8 週間 摂取

筋持久力 有意に向上 ↑

中間タイプ 増加傾向 ↑

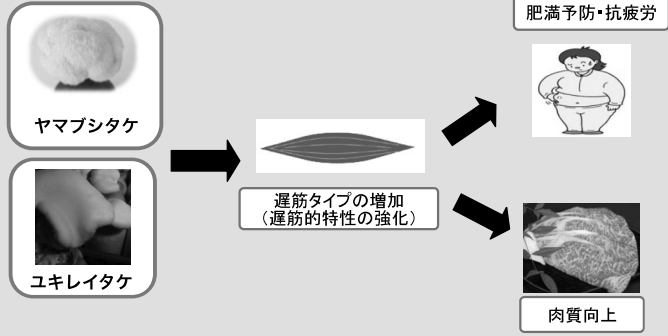
速筋タイプ 減少傾向 ↓

ヤマブシタケ



遅筋タイプへの移行
筋持久力向上

実用化の展望



新技術の応用可能性



脂ではなく肉のうまみがつまって、ジューシーで、柔らかなブタ肉を作るぞ



現在まで、特定の飼料成分で肉質を任意に制御する技術は存在しない