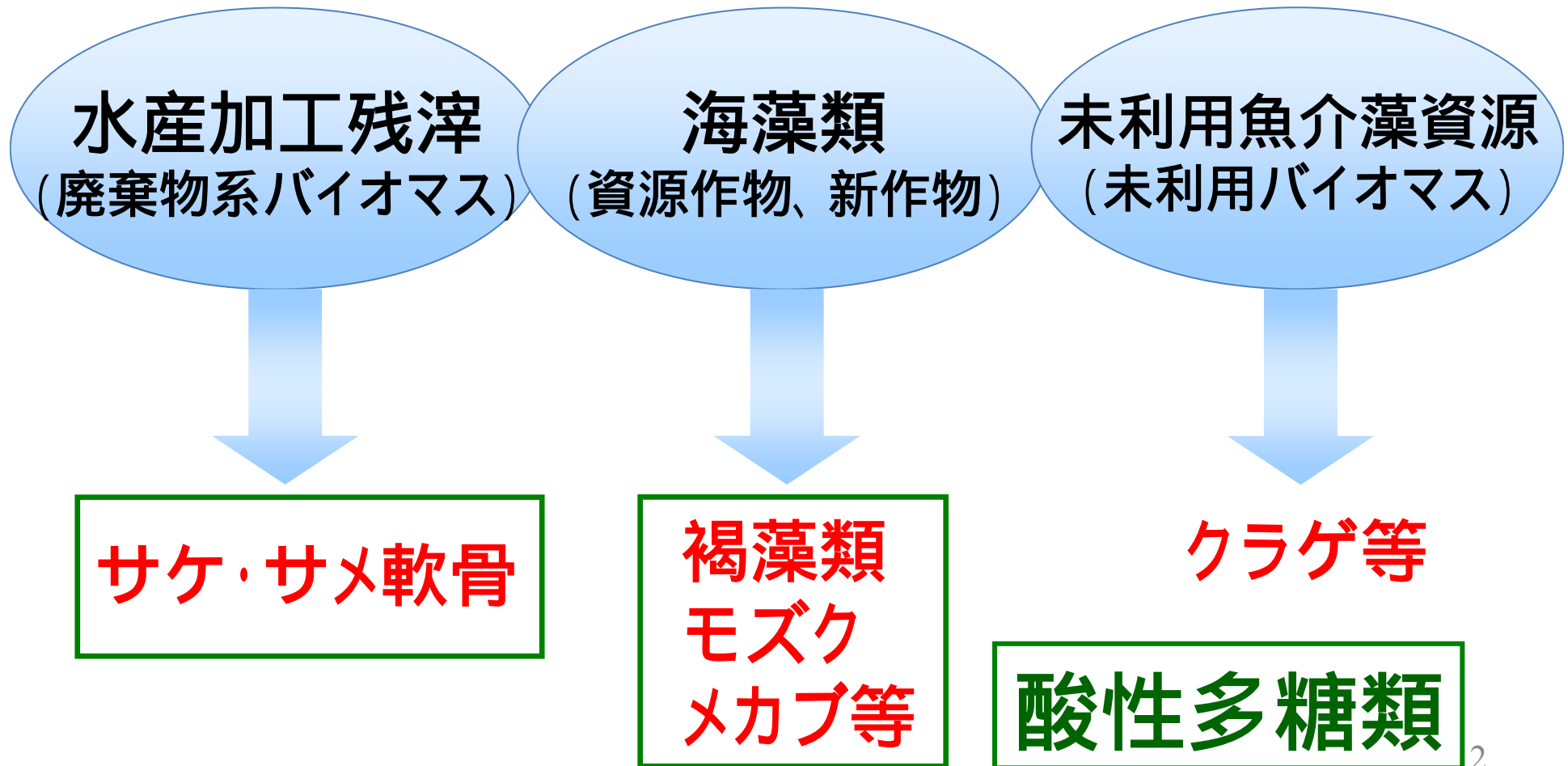


血糖値・体重等を制御する コンドロイチン硫酸類

明治大学 理工学部 応用化学科
専任講師 室田 明彦

研究背景

水産バイオマスの有効利用

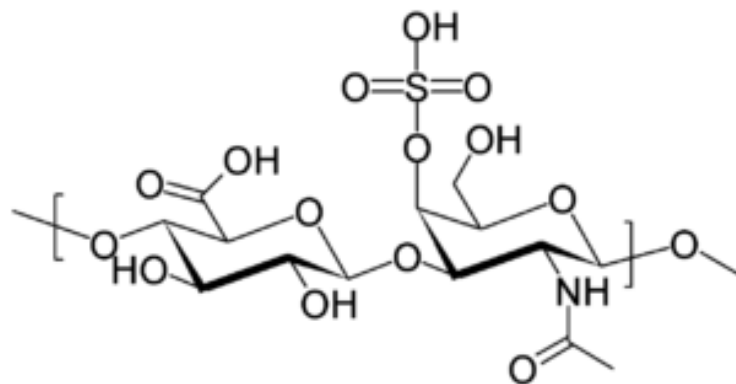


コンドロイチン硫酸とは

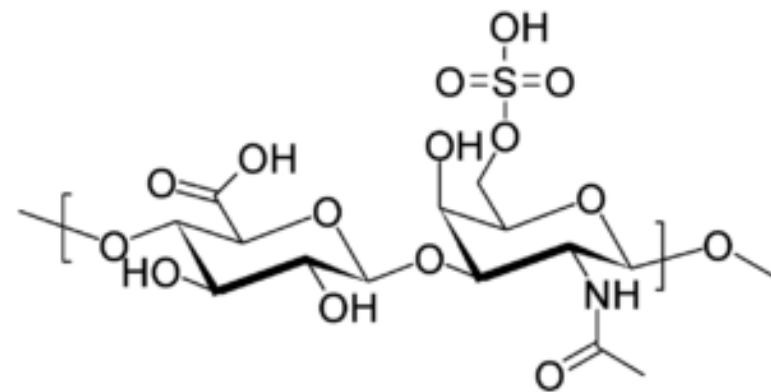
・酸性多糖類の一種

コンドロイチン硫酸	繰り返し二糖構造	由来
A	グルクロン酸 - アセチルガラクトサミン4硫酸	軟骨
B	イズロン酸2硫酸 - アセチルガラクトサミン4硫酸	デルマタン硫酸、皮膚
C	グルクロン酸 - アセチルガラクトサミン6硫酸	軟骨
D	グルクロン酸2硫酸 - アセチルガラクトサミン6硫酸	デルマタン硫酸
E	グルクロン酸 - アセチルガラクトサミン4,6二硫酸	イカ

コンドロイチン硫酸A



コンドロイチン硫酸C



本研究の目的とその背景

酸性多糖類の分子量活性相間と構造活性相関の検討
生理活性の分子量依存性
+ 分子量の**低分散度化**製造技術
(= 高品質生産技術)

↓

・高機能化による摂取量の極少化

↓

・高機能性食品開発への展開

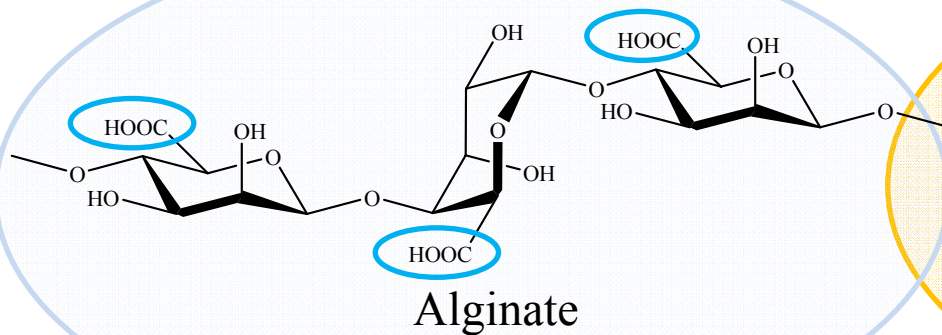
構造活性相関の研究

酸性多糖類とは

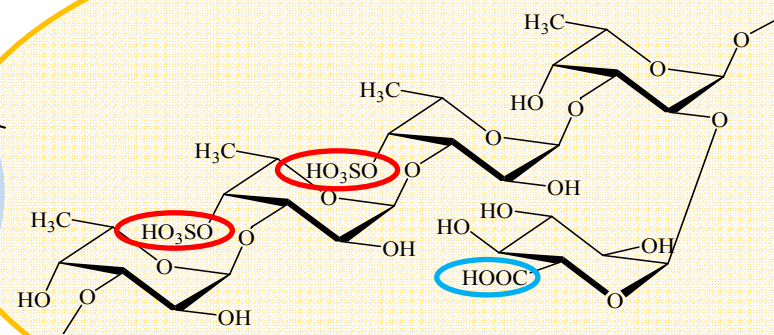
- ・分子量が数万～数百万のポリマー
- ・カルボキシル基や硫酸基を多く含む多糖類の総称
- ・多くの植物、動物種、組織に存在、様々な生理活性

由来: 褐藻類、細菌
生理活性: 免疫賦活作用、
高血圧抑制作用
etc...

由来: 褐藻類、細菌
生理活性: 抗血液凝固作用
抗腫瘍性、抗炎症
etc...



ポリウロン酸



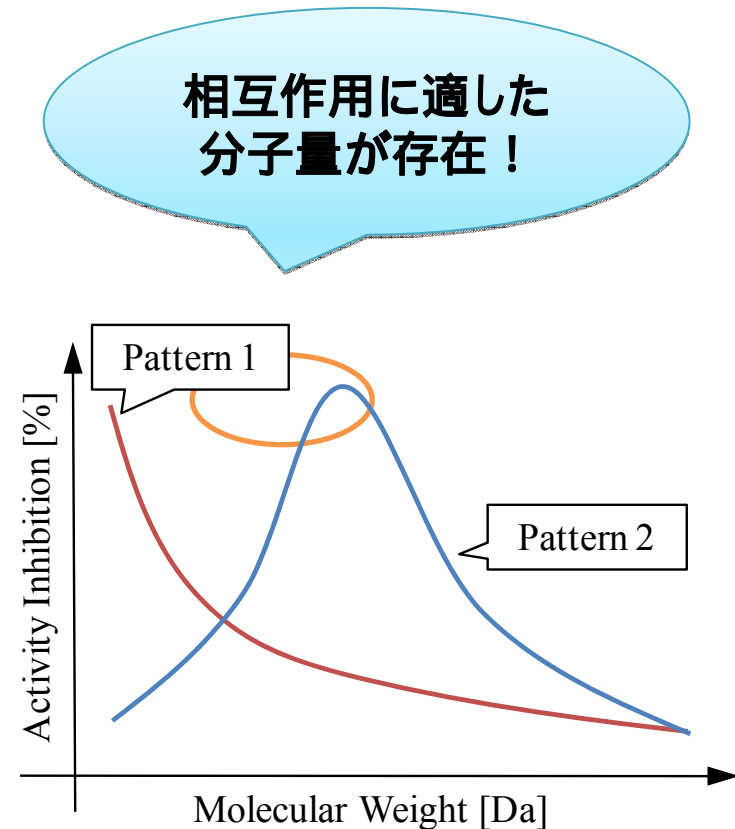
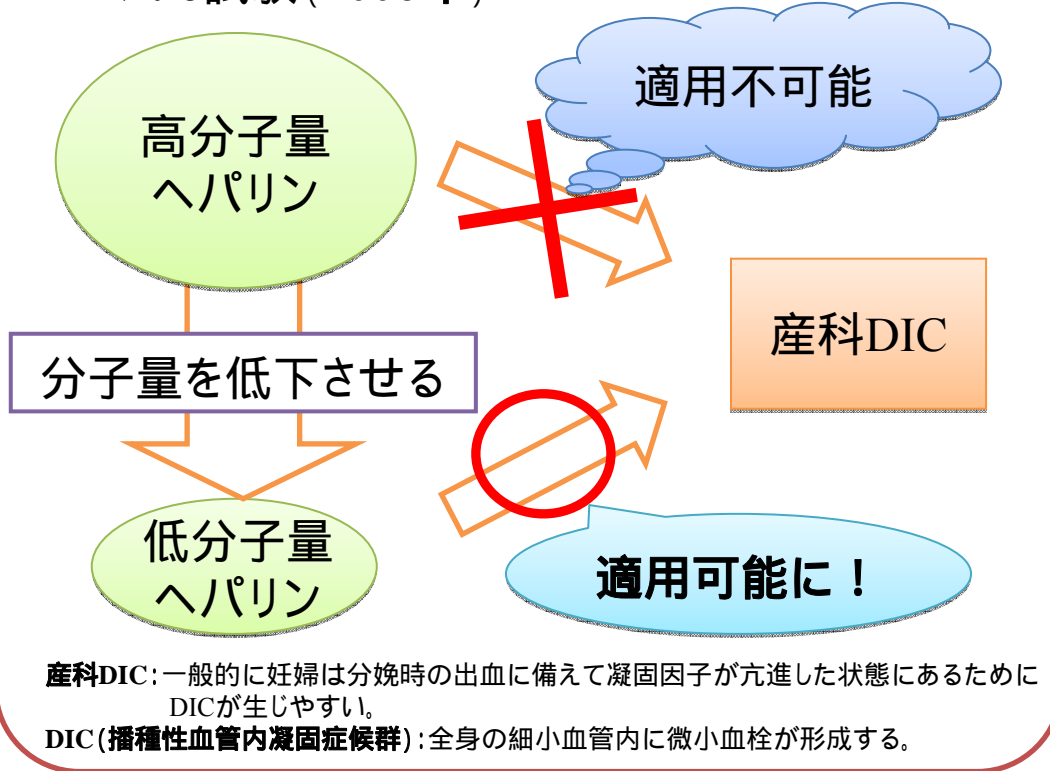
硫酸化多糖

分子量活性相関とは

ヘパリン(医薬品)の生理活性

抗血液凝固作用²⁾

In vitro試験(2006年)



従来技術とその問題点

- ・ **高機能化に必要な品質 = 低分散度**
低分子量化(加水分解)後の分子量を**低分散度**とすることが重要

その他の問題点

- (1) 塩酸酸性下での加水分解技術: 塩素系発がん性物質の生成。
- (2) 硫酸化多糖類の加水分解: 硫酸基の脱離
- (3) 強酸条件下でのアルギン酸の難溶性

二酸化炭素を酸触媒とする
分子量の低分散度化加水分解技術

新技術の基となる技術

低分散度/低分子量化技術

従来の低分子量化技術

触媒：酵素・鉍酸
超臨界など

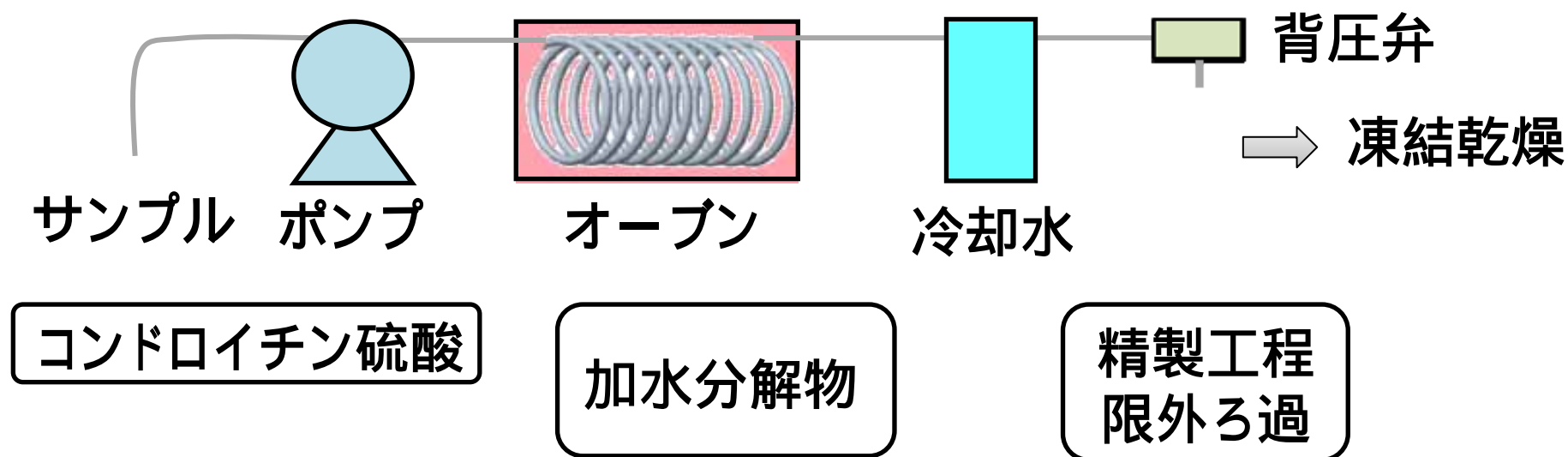
- ・コスト
- ・分散度
- ・安全性に問題あり

工学的手法による低分子量化技術

触媒：CO₂
反応溶媒：H₂O

- ・低コスト
- ・高品質(低分散度)
- ・安全
- ・様々な物質に対応

低分散度/低分子量化硫酸化糖の製造技術 (フロータイプ式反応装置)



- (1) GPC分子量測定、(2) 元素分析測定
- (3) NMR構造解析、(4) 酵素活性試験

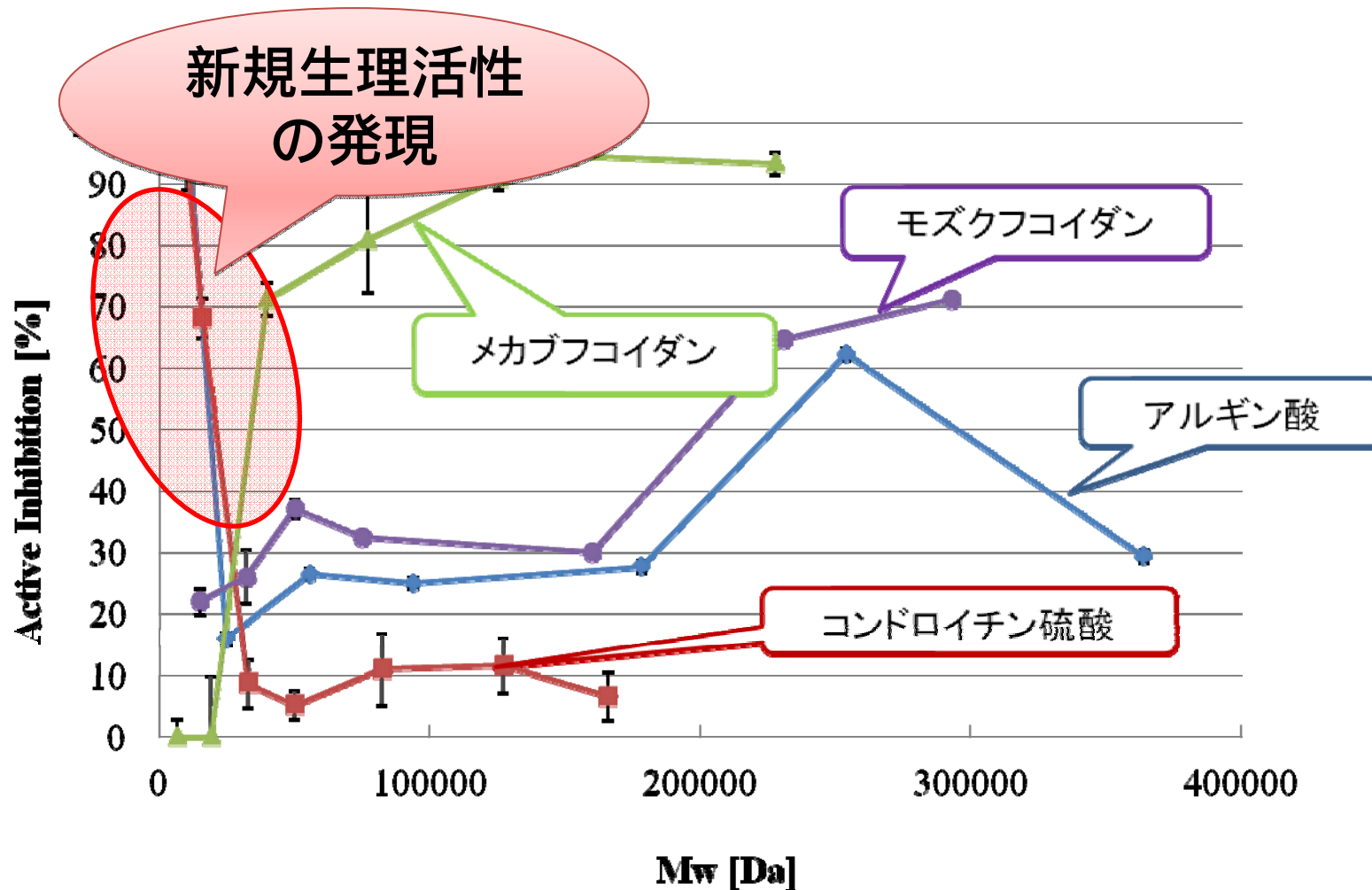
低分子量化コンドロイチン硫酸の 分子量分散度(Mw/Mn)と硫酸化度

Mw[Da]	Mn[Da]	Mw/Mn	DS[%]	N[%]
170,000	120,000	1.4 *	19.5	2.15
83,000	48,000	1.7	18.3	2.24
68,000	41,000	1.6	18.4	2.46
76,000	50,000	1.5	18.1	2.51
30,000	17,000	1.8	17.9	2.36
14,000	11,000	1.2	18.4	2.95
10,000	6,000	1.7	18.3	3.16

原料:高純度コンドロイチン硫酸

食品グレード:Mw/Mn = 2.2

酵素阻害作用における 分子量および構造活性相関



- グルコシダーゼ阻害活性

酵素阻害作用 (IC₅₀)

Sample	IC ₅₀ [mg/ml] ^a	
	α-glucosidase	Lipase
Alginate	0.82	-
<u>Chondroitin</u>	0.0044	-
Mozuku	1.74	1.10
Mekabu	0.31	1.01
<u>Triama Base</u>	0.56	-
Orlistat ^c	-	<0.01

130倍

抗肥満治療薬

リパーゼの活性部位に不可逆的に結合して、加水分解活性を阻害（非拮抗阻害）

-グルコシダーゼ阻害剤

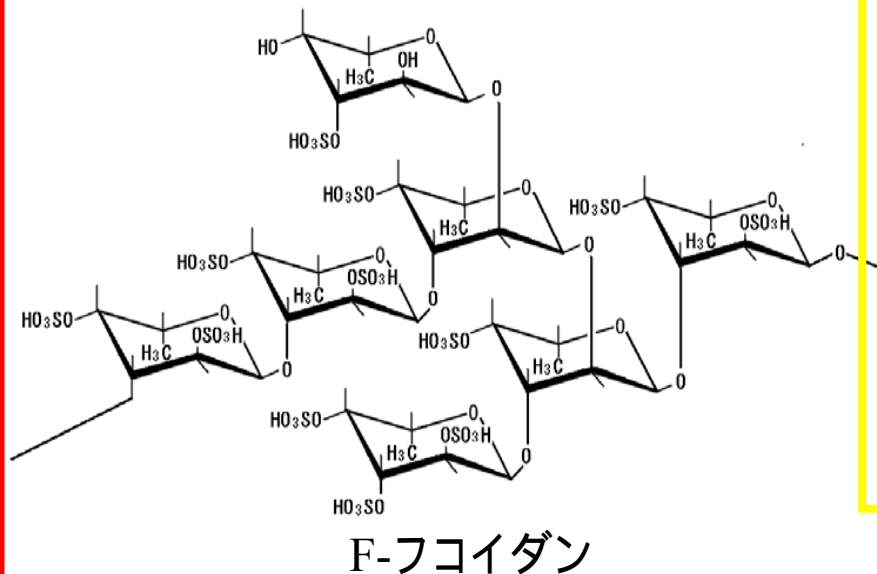
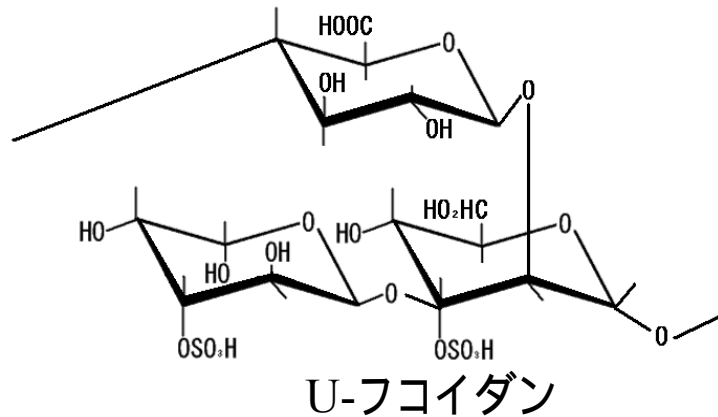
IC₅₀ 50%の酵素阻害作用を示す時の阻害剤の濃度[mg/ml]
(生化学的阻害作用の有効度を示す値)

従来技術との比較 (低分散度/低分子量化の効果)

	従来技術*	明治大学技術
試料	シャケ・サメ由来の抽出・生成物	サメ由来の精製品
	生化学工業市販品	
構造	コンドロイチン硫酸 - D	コンドロイチン硫酸 - C
分子量	未調整	低分散度/低分子量化処理
IC50	0.9mg/ml	4.4 μg/ml
	*: JP2005 - 263688	

本技術は他の酸性多糖類にも利用可能

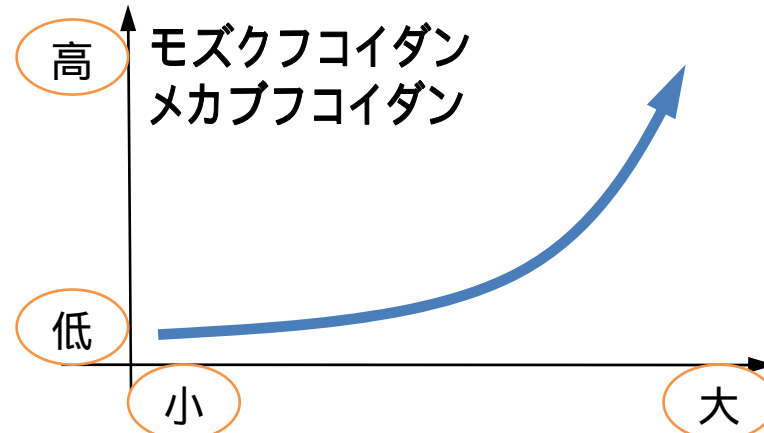
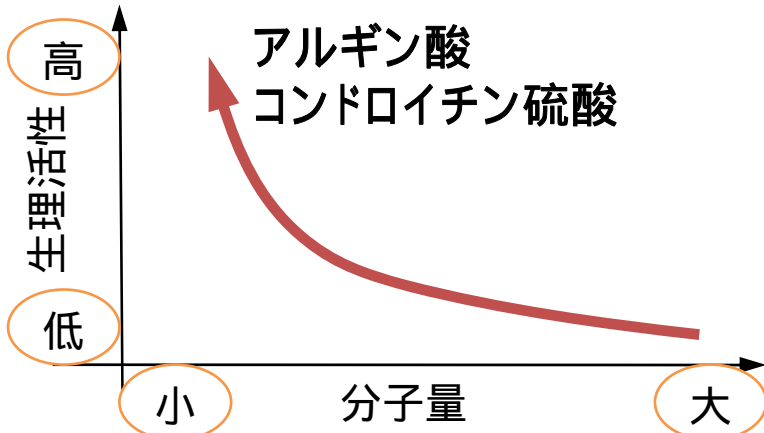
例：フコイダン



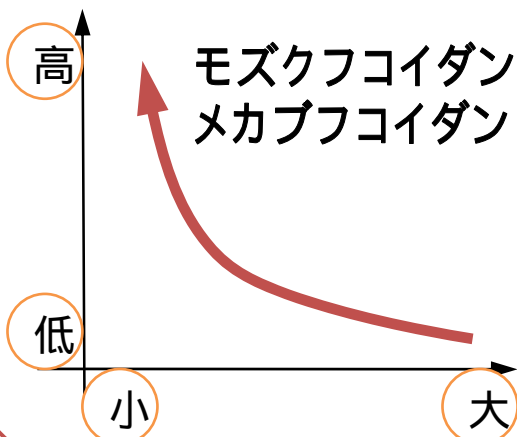
- ・ L - フコースが主骨格
硫酸基を多く含む海洋性多糖類
- ・ モズクやがごめコンブなど
海洋褐藻類中に含まれるヌメリ成分
- ・ 複雑な構造であるため、
人工的に合成するのは不可能
- ・ 期待されている効果（既報）
抗腫瘍効果
ピロリ菌抑制作用
アポトーシス誘導作用
白血球減少の抑制

酸性多糖類の分子量および 構造活性相関研究結果の概観

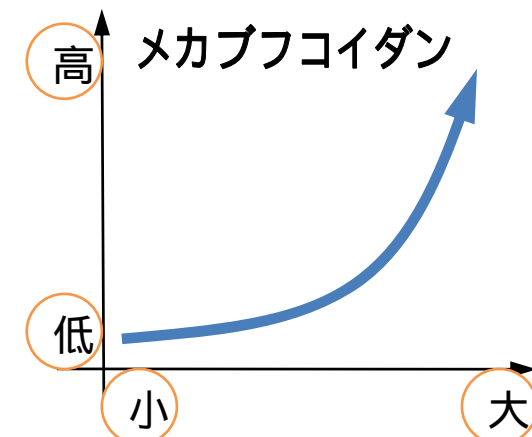
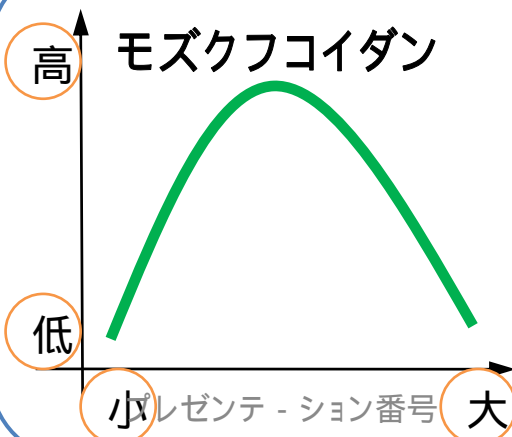
抗肥満作用



癌細胞増殖抑制作用



免疫活性化作用



単機能から複合機能への展開

酸性多糖類の力

アルギン酸	コンドロイチン硫酸	フコイダン
免疫賦活作用	抗凝固作用	抗血液凝固作用
抗肥満作用	骨強度の増大効果	抗アレルギー
血中コレステロール 上昇抑制作用	軟骨保護作用と消 炎作用	抗腫瘍
高血圧抑制作用	関節痛	抗動脈硬化
フコキサンチン	抗高脂血	
オリゴペプチド	抗高血圧	

複合機能化への道 「まるごと」処理

明治大学特許

(1) 明治大学特許第4431711号との融合

明治大学評価：原料の「まるごと」処理による
複合機能化とコストダウン

～コストダウン～

初期投資費用：5000万円から1億5千万円程度

処理費用：300円から500円 / kg、

外注：1500円から2000円 / kg程度

想定される用途

*抗肥満作用

(-グルコシダーゼ)

*抗高脂血症作用

*ニキビ改善効果

(リパーゼ:検討中)

*免疫活性化作用

*癌細胞抑制作用

*毛髪の脱白髪、養毛効果

*美白、アトピー皮膚炎(検討中)

想定される業界

- **食品業界**
健康食品製造メーカー
化粧品メーカー
- **医療業界**
医薬品メーカー
- **水産業界**
水産加工メーカー (再利用・有効利用)

実用化に向けた課題

(1) 量産化に向けた課題:

フロータイプ式反応装置での実証:パイロットプラント
原料の調達:未利用・廃棄資源の調査(北海道水産試験所との共同研究、現在水産バイオマス資源のリファイナリー構築事業に参加中)

(2) 分析方法の課題:

硫酸化多糖類での検証:フコイダンの有効利用へ向けて
構造活性相関

(3) 実証試験、臨床試験へ向けて

酵素試験からマウス試験へ:和洋女子大学との共同研究
特保での臨床試験:未解決

企業への期待

- 低コスト・複合機能化への道
- コンドロイチン硫酸：化粧品との複合商品開発
- 硫酸化多糖類での検証：フコイダン
- 未解決の複合機能化機能性食品開発については、
「まるごと」処理技術により克服。

**地場産業振興と特保への進出を
考えている企業との共同研究を希望します！**

まとめ

- 低分子量化 / アルギン酸・コンドロイチン硫酸 (A, C) での α -グルコシダーゼ阻害作用の発現
- CO₂触媒を利用することによる低分子量化
分子量の低分散度化の実現
- モズクフコイダン・メカブフコイダン: 分子量活性相関
- 構造の違いによる生理活性 (構造活性相関)
- 分子量活性相関+分子量の低分散度化技術
酸性多糖類の高機能性化
= 摂取量の少量化

本技術に関する知的財産権

特許出願

- 発明の名称： - グルコシダーゼ阻害剤及び糖類の製造方法
- 出願番号 : 特願2010-147574
- 出願人 : 学校法人明治大学

特許

- 発明の名称 : 海藻高温抽出組成物、海藻熱処理組成物及びそれらの製造方法並びに海藻高温抽出組成物又は海藻熱処理組成物を含む調味料、化粧品、食品及び健康食品
- 登録番号 : 特許第4431711号
- 出願人 : 学校法人明治大学

お問い合わせ先

明治大学
知的資産センター

T E L : 044 - 934 - 7637

F A X : 044 - 934 - 7917

e - mail : tlo-ikuta@mics.meiji.ac.jp