

# キノコ菌床抽出物の脂肪蓄積抑制効果 とペット用サプリへの応用

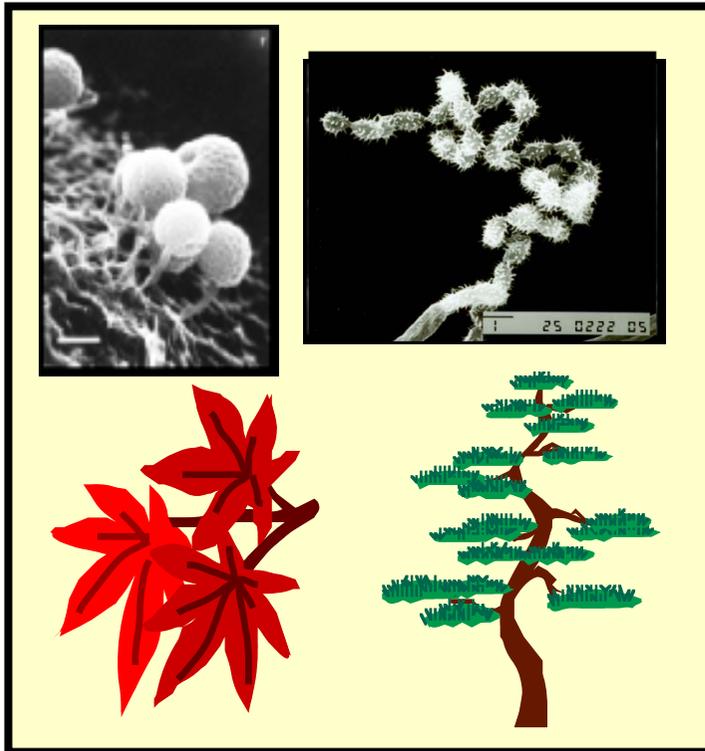
岡山大学 大学院環境生命科学研究科  
教授 神崎 浩

令和2年9月17日

# 神崎研究室の研究のアウトライン

生物資源からの高機能物質の探索と  
低機能物質からの効率的変換法の確立

## 生物資源



安価な  
基質

in

探索

細胞・酵素

探索

微生物パワーで  
良いもんを作る

out

生理活性  
物質

生命現象の機構解明  
持続可能な農業への利用  
超高齢化社会への対応

生化学プローブ  
新規医薬・農薬

# 経済的に成り立つ森林バイオマスの近産近工近消

## 岡山モデル

真庭を含む岡山県北近隣地域の木質バイオマスを収集し、近隣地域で加工して付加価値を高め、近隣地域の産業として消費し、さらなる高付加製品を創出する。最終製品についてはバイオマス循環を強調した高付加価値製品として販売する。

岡山県森林地域

材木、木質バイオマスの収集

バイオマス集積基地  
製材所等

チップ化、粉碎、オガ粉の生産

県内キノコ生産地

キノコによる木粉処理

発酵飼料生産地

キノコ処理バイオマスを  
素材とする発酵混合飼料生産

県内の乳牛飼育地

処理木粉を飼料とする畜産

菌床添加発酵混合飼料の乳牛給餌試験で有効性の実証済

近隣地域での加工を組合わせてより付加価値の高い商品の生産をも組み入れて、総合的な木質バイオマス利用を展開する。

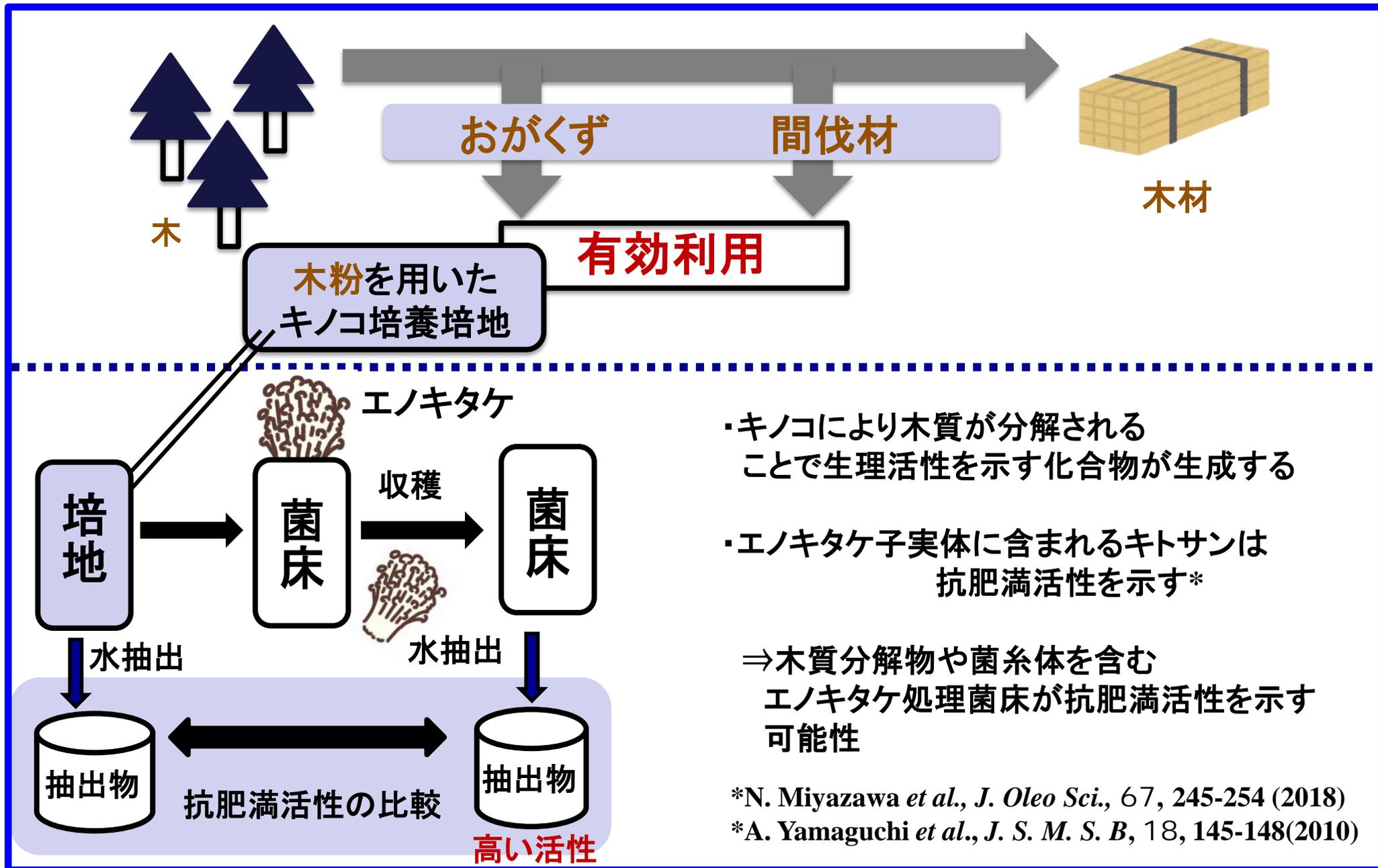
サプリメント製造  
ベンチャー企業

キノコ・木質エキス調製

新たな付加価値

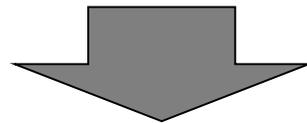
利用用途拡大

## 木質の有効利用を目的としたキノコ菌床の応用



## 本技術開発の概要

- 木質バイオマス産業利用の一つとして成分を効率よく利用することが挙げられる。
- キノコは木質を分解し生理活性物質を生成するとともに、その菌糸体にはβグルカン等の機能性成分が含まれている。これらは様々な機能性(抗がん, 血中コレステロールの正常化, 血糖値上昇抑制, プレバイオティック効果, 抗肥満)を示すが, キノコ栽培後の針葉樹材菌床中の成分の機能性を研究した例はほとんど知られていなかった。
- ペット動物は「コンパニオンアニマル(伴侶動物)」となり, 飼い主はペットにお金をかけるようになっている。加えて, ペットの高齢化とともに, 肥満や血糖値上昇等がみられるようになり, それらを抑制するサプリメント開発は新たなビジネスとして注目されている。



- キノコ処理木質バイオマス成分のペットサプリメントとしての機能性評価として、エノキタケ栽培針葉樹菌床の水抽出物の効果を動物細胞, 動物個体を使って検討した。
  - ① 脂肪細胞を用いた細胞実験: エノキタケ処理により菌床抽出物の活性が上昇
  - ② マウス血中グルコース濃度上昇抑制実験: 菌床抽出物投与により血糖値上昇抑制
  - ③ マウスへの飲水実験(1): 加齢によるラットの脂肪細胞増大を抑制
  - ④ マウスへの飲水実験(2): 菌床抽出物添加のマウス腸内細菌叢の多様性が、コントロールに比べ優れていた。(多様性の維持は健康寿命の延伸に不可欠とされている)

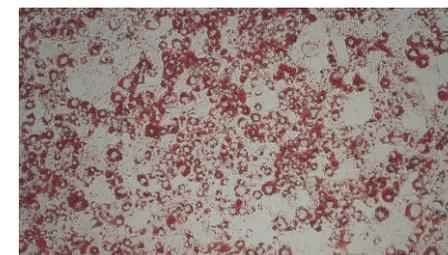
# 脂肪蓄積抑制試験の方法

## マウス脂肪前駆細胞 (3T3-L1)

- 24 wellプレートに播種
- コンフルエントになるまで培養
- 脂肪細胞へ分化 (試料添加)
- 培養 (37°C)
- 培地交換 (試料添加)
- 培養 (37°C)
- 細胞を固定
- オイルレッドO染色
- 2-Propanolで抽出
- 吸光度測定



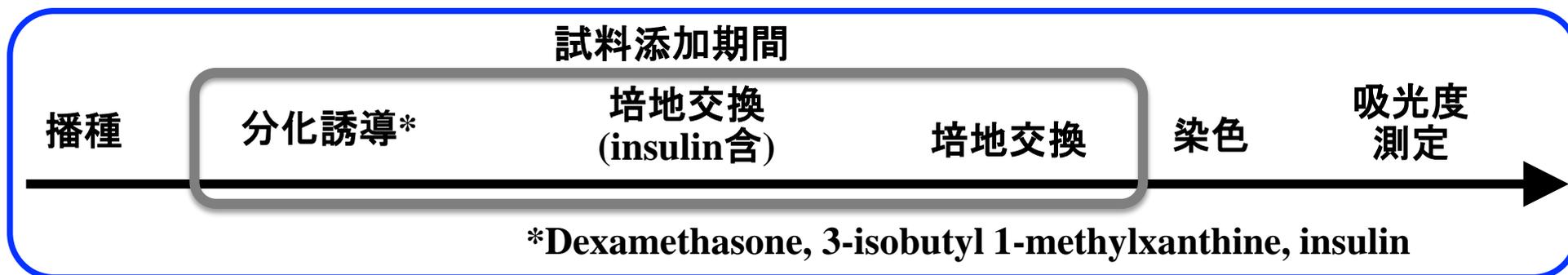
未分化



分化



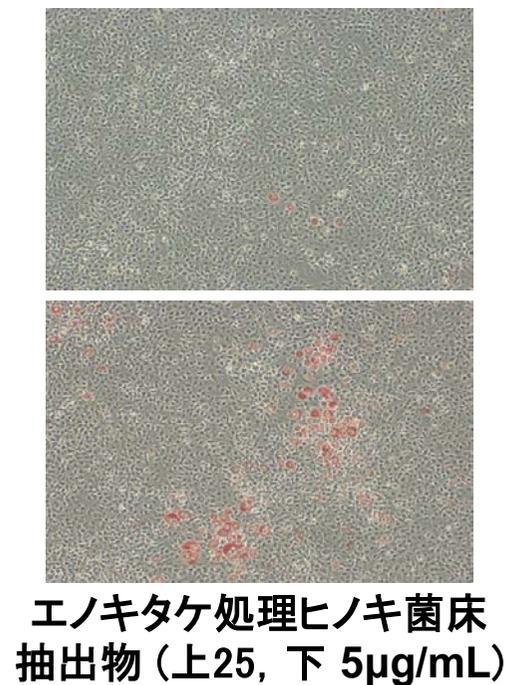
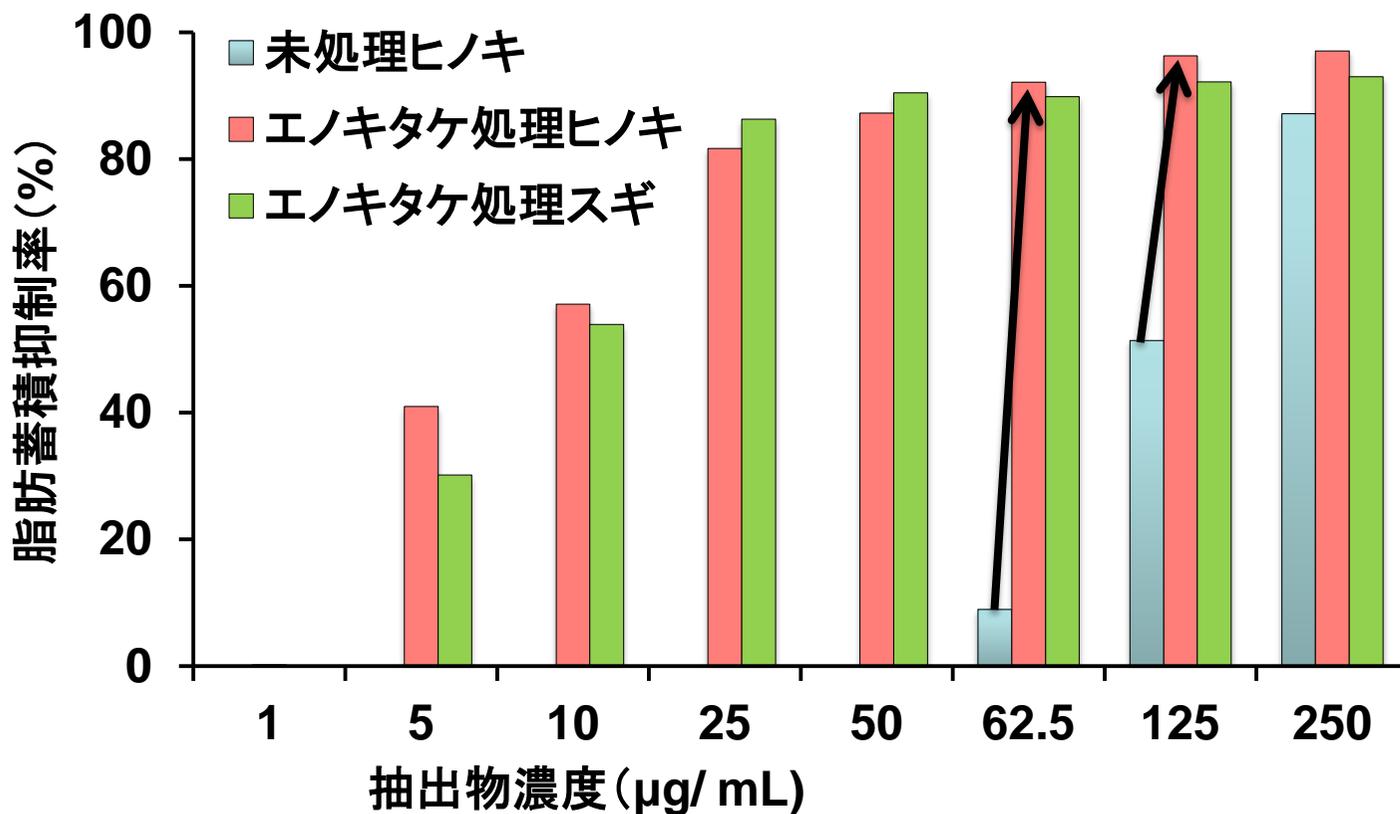
← 塩化ベルベリン  
(ポジティブコントロール)



## 脂肪蓄積抑制率の算出方法

$$\text{脂肪蓄積抑制率 (\%)} = 100 - \frac{\text{各試験群の吸光度} - \text{未分化の吸光度}}{\text{分化コントロールの吸光度} - \text{未分化の吸光度}} \times 100$$

# エノキタケ菌床水抽出物の脂肪滴蓄積抑制作用



抽出物の由来	50%阻害濃度 (IC <sub>50</sub> , µg/mL)
未処理ヒノキ	129
キノコ処理ヒノキ	7.09
キノコ処理スギ	8.62

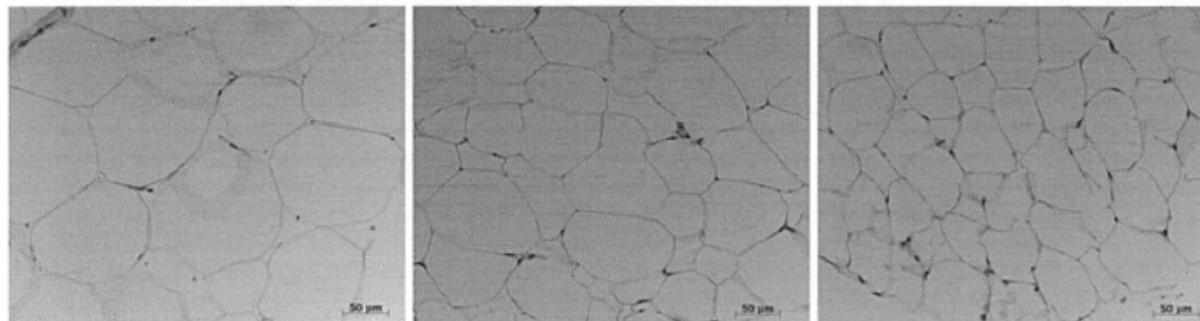
- (1)エノキタケ処理による効果  
脂肪滴蓄積抑制活性が大きく上昇
- (2)菌床木粉の違いによる効果  
大きな差は認められない

## エノキタケ菌床水抽出物の活性成分の特徴

- シイタケ処理広葉樹菌床 では活性が認められなかった
- 針葉樹素材を含まない寒天培地で培養したエノキタケ培養物では活性が認められなかった
- ⇒ 本活性は「針葉樹培地でのエノキタケ菌床」において特徴的と推測される
- 10 kDa以上の分子量を有する高分子化合物と推定される
- 有機溶媒や95°C,10分の熱処理によって活性が低下する
- ⇒ 本活性に関与する化合物は、報告のあるエノキタケ由来の活性化合物、キトサン、エルゴチオネイン、脂肪酸とは異なる

# エノキタケ処理菌床抽出物のマウスへの飲水試験

動物: C57BL/6Jマウス  
雄, 4週齢  
試験群: 水, 水+保存料  
水+保存料+抽出物  
それぞれ通常食, 高脂肪食の2群に分ける  
予備飼育: 12週間  
飲水期間: 12週間  
給餌形態: 自由摂食, 自由飲水



水

水+保存料

水+保存料  
+抽出物

精巣上体脂肪細胞が縮小

## 飲水試験後 腸内細菌叢解析結果



抽出物添加群において, 腸内細菌の多様性が優れていた

# ペット用飲料試作品のユーザーアンケート調査(1)

## 小型犬への試飲調査 (株式会社マクロミル)

### ● モニタ スクリーニング (30000名程度)

- ✓ 5問以内の質問項目を設定し、モニター募集  
質問項目：小型犬の種類と年齢・体重・水の購入実績と種類等
- ✓ 50名選抜しコントロール水と抽出物含有水のモニタを25名ずつ選定

#### 犬の情報

年齢	5-10歳	33%	10歳以上	33%	2-5歳	12%
体重	2-3 kg	72%	1-2 kg	26%		
犬種	チワワ	52%	トイ・プードル	26%	ポメラニアン	5%



### ● モニタ へのアンケート実施 (50名)

- ✓ サンプル送付(1回) 2週間試飲(1週間に2本ずつ)
- ✓ アンケート回答回収(15問以内)

アンケート質問項目(今後、要検討)

5段階評価(よい・ややよい・ふつう・ややわるい・わるい)を設定し、  
コントロールとの有意差を判定し、商品開発に活かす

- ・健康状態の変化・便や尿の変化(臭い・量・色)・製品全体のイメージ
- ・この製品を今後購入したいか?・健康維持(肥満防止)のためにこの製品を利用するか?
- ・通常水と同様に飲んだか?

# ペット用飲料試作品のユーザーアンケート調査 (2)

Q11	今後購入したいと思いますか。	%
1	とてもそう思う	6.9
2	そう思う	27.6
3	そう思わない	56.9
4	全くそう思わない	8.6

Q14	イメージはどうか。	%
1	とてもよい	10.3
2	よい	34.5
3	普通	39.7
4	悪い	15.5
5	とても悪い	0.0

## 「そう思う」と答えた方の理由

愛犬が美味しそうに飲んでいたのでから  
便や尿の臭いが弱くなった気がするから。

水道水だと塩素が気になるし、ミネラルウォーターも犬には余り良くないと聞いたので。今回のサンプルはそんな心配もなさそうだし、美味しく飲んでいたので購入したいですが値段によるかもしれません。

今まで飲ませていたものより身体に良さそうだから  
肥満気味なので、脂肪蓄積抑制効果を望めるなら続けてみたいと思うから  
キノコエキスが入っており、喜んで飲んでいたのでから。

とても素晴らしい

便秘が改善されて毛並みが良くなった  
だんだん飲む量が増えて、美味しくそうにしていた  
飲む量が増え普段よりトイレに行く回数が増えたから。

「そう思わない」と答えた方33名のうち13名は、太っていないのでというのが理由であり、今後可能性がある回答

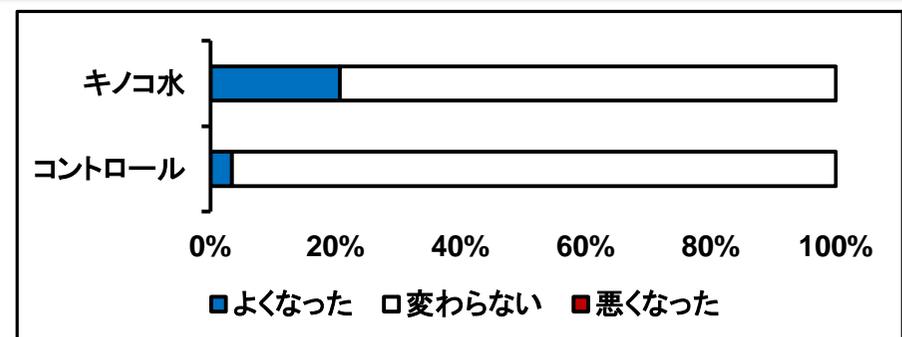
# ペット用飲料試作品のユーザーアンケート調査 (3)

Q1 普段と同じように飲水しましたか。	%	Q2 様子に変化はありましたか。	%
1 かなり増加した	1.7	1 健康になった	1.7
2 やや増加した	20.7	2 やや健康になった	13.8
3 変わらない	55.2	3 変わらない	84.5
4 やや減少した	19.0	4 やや健康でなくなった	0.0
5 かなり減少した	3.4	5 健康でなくなった	0.0
Q4 便の臭いに変化はありましたか。	%	Q8 尿の臭いに変化はありましたか。	%
1 臭いが強くなった	0.0	1 臭いが強くなった	0.0
2 臭いがやや強くなった	3.4	2 臭いがやや強くなった	3.4
3 変わらない	50.0	3 変わらない	56.9
4 臭いがやや弱くなった	41.4	4 臭いがやや弱くなった	32.8
5 臭いが弱くなった	5.2	5 臭いが弱くなった	6.9
6 臭わなくなった	0.0	6 臭わなくなった	0.0

上記4項目については高評価。飲水量が増加したことが、便・尿の臭いの減少に繋がっているようで興味深いキノコ水試験区とコントロール区の差はほとんどない。

Q10 毛艶に変化はありましたか。	%
1 毛艶がよくなった	12.1
2 変わらない	87.9
3 毛艶が悪くなった	0.0

毛艶が良くなったという方がキノコ水試験区でコントロール区より多い



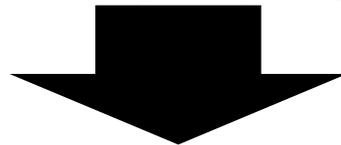
## 新技術・製品の特徴・従来技術との比較

- 文献検索の結果、菌床抽出物(キノコの菌糸体とスギヒノキ木粉などの培地成分がキノコにより変換された物質)の類似の活性については報告はない。
- またエノキタケの子実体中の活性成分としてキトサン、エルゴチオネイン、脂肪酸などが知られているが、これらの成分と今回の活性成分は異なることが示唆されてきている。

## 想定される用途

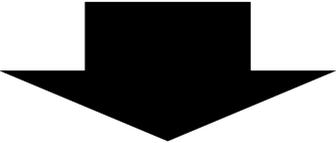
針葉樹バイオマスのキノコによる活性化化合物への生物  
変換により得られるキノコ菌床水抽出物の

- ✓ 脂肪蓄積抑制効果
- ✓ 血糖値上昇抑制効果
- ✓ 腸内細菌叢改善効果



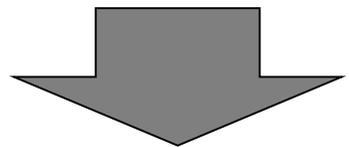
一人暮らしや高齢世帯の増加，少子化の進行等の社会  
変化により増加傾向にある，家族同然の「コンパニオン  
アニマル（伴侶動物）」の高齢化に伴う肥満や血糖値上  
昇等の症状を抑制するサプリメントの開発

# 実用化に向けた現状と課題

- 現在、ペット飲料試作品の開発済みで、消費者アンケート調査も終了。
  - 活性成分の特徴(既存技術により製造される物質とは異なることの実証済)だが、最終的な物質特定まで至っていない。
- 
- 今後、活性成分の特定実験を行っていく。
  - 実用化に向けて、企業との共同研究により売れる製品開発を実施したい。

## 企業への期待

- **菌床きのこ栽培企業**：今回提供する技術を自社菌床抽出物からの新規製品製造へ活用し、新規事業への展開が可能
- **ペット飲料製造企業**：上記企業との共同で新規ペット用機能性飲料開発実施。



さらなる展開

- **機能性食品素材企業**：ヒトへの機能性食品素材開発を検討

# 本技術に関する知的財産権

- **発明の名称：**  
**脂肪蓄積抑制剤 及び その製造方法 並びに  
血糖値上昇抑制剤 及び 腸内細菌叢改善剤**
- **出願番号：** 特願2020-4396
- **出願人：** 岡山大学
- **発明者：** 神崎浩、仁戸田照彦、畑生俊光

# 産学連携の経歴 (1)

- ・ 2007年- 日本オリーブ社と共同研究実施 【継続中】  
2011-12年度 研究成果最適展開支援プログラム(A-STEP)  
(フィージビリティスタディ(シーズ顕在化タイプ、起業検証タイプ)) 採択
- ・ 2014年- 丸善製薬社と共同研究実施 【継続中】
- ・ 2015年-2017年 フジワラテクノアート社と共同研究実施  
戦略的基盤技術高度化支援事業(サポイン事業)
- ・ 2017年-2018年 一般社団法人テラプロジェクトと共同研究実施
- ・ 2018年 公益社団法人農林水産・食品産業技術振興協会(JATAFF)  
「知」の集積による産学連携支援事業における事業化可能性調査費採択
- ・ 2019年- 佐々木化学工業社と共同研究実施 【継続中】
- ・ 2019年- 果実工房社と共同研究実施 【継続中】

## 産学連携関連組織 役職 (現職)

- ・ NPO法人 中四国アグリテック (<https://www.agritech2007.jp>) 理事長
- ・ 岡山県食品新技術応用研究会 幹事
- ・ おかやまバイオアクティブ研究会 (<https://www.optic.or.jp/bioactive/index.php>) 会長
- ・ 公益社団法人 日本農芸化学会 (<https://www.jsbba.or.jp>) 監事

## 産学連携の経歴 (2)

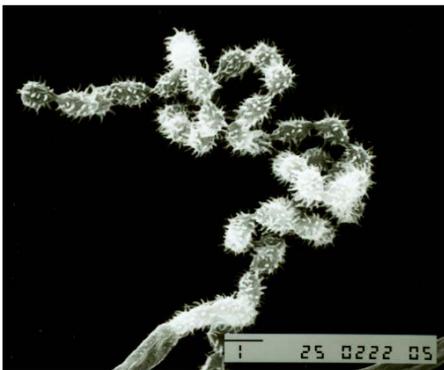
### 【1】カビ代謝産物の放線菌酵素変換でできる新規抗ガン化合物

(新日鐵 [現 日本製鐵] 社との共同研究、PCT出願しアメリカベンチャー企業へ知財権の譲渡、現在抗癌剤 PhaseIII 試験中)

### 【2】オリーブ葉に含まれる成分の微生物変換で生成する新規抗酸化活性化化合物

(日本オリーブ 社との共同研究、特許 2 件取得)

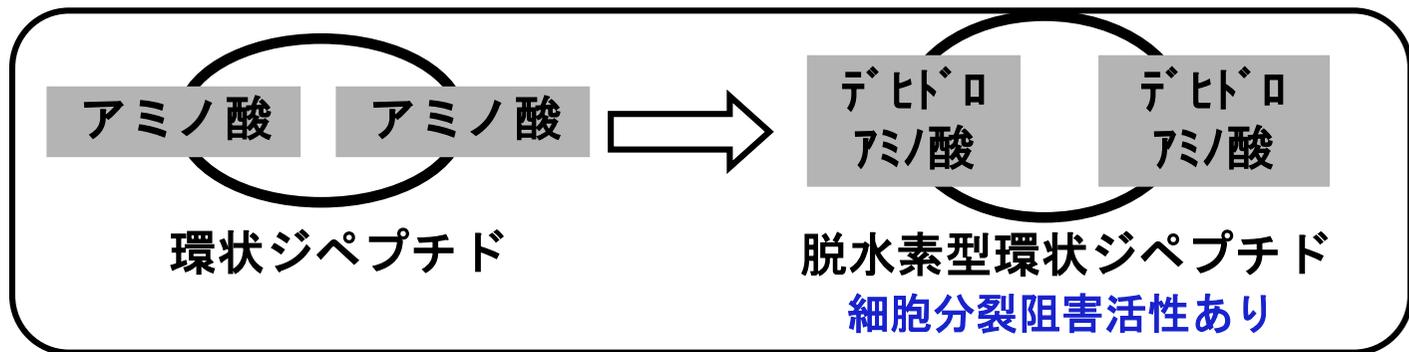
# カビ代謝産物の放線菌酵素変換 でできる新規抗ガン化合物



放線菌K023株の  
電子顕微鏡写真

## 放線菌の新しい酵素の発見

生理活性物質生産微生物を探索中に岡山の土壌から新規変換反応を触媒する放線菌K023株を単離した



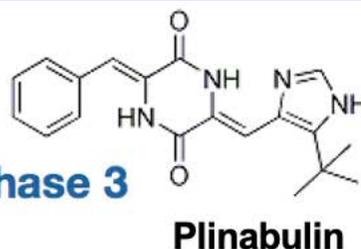
## デヒドロフェニラヒスチンの酵素合成



数十種類のヒト癌培養細胞に対して  
既存の抗がん剤と同程度かそれ以上の効果を示す



BeyondSpring Pharmaceuticals to Conduct Phase 3  
Trial of Lead Candidate Plinabulin in NSCLC

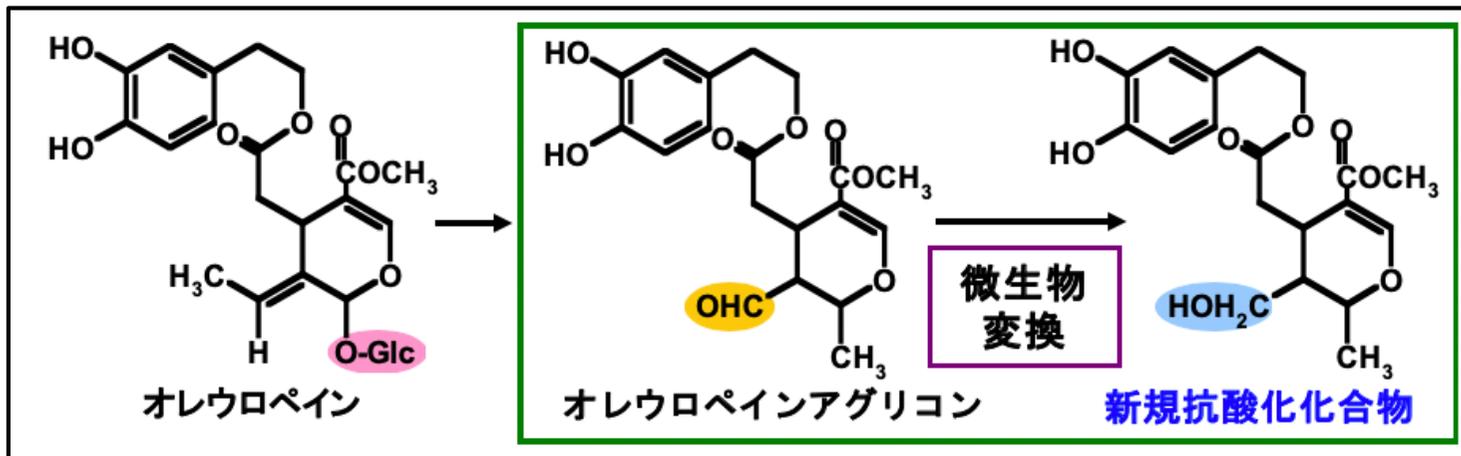


米国製薬ベンチャー企業で  
臨床試験 (Phase III) 中

# オリーブ葉に含まれる成分の微生物変換で生成する新規抗酸化活性化化合物

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 公開特許公報 (A)	(11) 特許出願公開番号 特開2011-21025 (P2011-21025A)
(43) 公開日 平成23年2月3日 (2011. 2. 3)		
(51) Int. Cl. C07D 309/28 (2006.01) A61K 8/49 (2006.01) A61K 8/97 (2006.01) A23L 1/30 (2006.01)	F I C07D 309/28 CSP A61K 8/49 A61K 8/97 A23L 1/30 B	テーマコード (参考) 4B018 4C062 4C083
審査請求 有 請求項の数 7 O L (全 16 頁)		
(21) 出願番号 特願2010-204916 (P2010-204916)	(71) 出願人 504147243 国立大学法人 岡山大学 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号	
(22) 出願日 平成22年9月13日 (2010. 9. 13)	(71) 出願人 591081664 日本オリーブ株式会社 岡山県瀬戸内市牛窓町牛窓3911番地の10	
(62) 分割の表示 特願2007-39296 (P2007-39296) の分割	(74) 代理人 100105315 弁理士 伊藤 温	
原出願日 平成19年2月20日 (2007. 2. 20)	(72) 発明者 神崎 浩 岡山県岡山市津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内 仁戸田 照彦 岡山県岡山市津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院自然科学研究科内	
(54) 【発明の名称】 オリーブ葉抽出物を酵母処理することにより得られる抗酸化物質		

(19) 日本国特許庁 (JP)	(12) 公開特許公報 (A)	(11) 特許出願公開番号 特開2017-18051 (P2017-18051A)
(43) 公開日 平成29年1月26日 (2017. 1. 26)		
(51) Int. Cl. C12P 7/62 (2006.01) C12N 1/14 (2006.01)	F I C12P 7/62 C12N 1/14 A	テーマコード (参考) 4B064 4B065
審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 14 頁)		
(21) 出願番号 特願2015-139849 (P2015-139849)	(71) 出願人 504147243 国立大学法人 岡山大学 岡山県岡山市北区津島中一丁目1番1号	
(22) 出願日 平成27年7月13日 (2015. 7. 13)	(71) 出願人 591081664 日本オリーブ株式会社 岡山県瀬戸内市牛窓町牛窓3911番地の10	
	(74) 代理人 100105315 弁理士 伊藤 温	
	(72) 発明者 神崎 浩 岡山県岡山市津島中一丁目1番1号 国立大学法人岡山大学大学院環境生命科学研究科内	
(54) 【発明の名称】 抗酸化化合物及びそれを含有する組成物の製造方法、並びに、それに用いられる新規微生物		



日本オリーブ社で化粧品素材として開発中

# お問い合わせ先



## 岡山大学 研究推進機構 産学連携・知的財産本部

- TEL: 086-251-8463
- e-mail: [cr-ip@okayama-u.ac.jp](mailto:cr-ip@okayama-u.ac.jp)
- URL: <http://www.orpc.okayama-u.ac.jp/>