

O-4-1

霊長類モデルを活用した機能性食品（ダイズ食品・成分）の 体調作用の評価および有効成分の特定

Studies on Efficacy and Effective Component of Soy Food/Product Using Primate Model

中村 伸¹⁾, 光永 総子¹⁾, 山内 英典¹⁾, Joeng A-Ram¹⁾,
橋本 寛之¹⁾, 林 隆志²⁾

1) 京都大学霊長類研究所, 分子生理・遺伝子情報, 2) イナリサーチ / I N A R P

Pre-clinical studies using conventional animals like as mouse and/or rat have been performed to examine effect of functional foods/drinks, materials for alternative medicine or drugs. However, there are many discrepancies between these pre-clinical results using conventional animals and those from clinical studies in human, since biomedical characteristics, genomic nature, life span, metabolic systems, and circadian rhythm, are markedly different between mouse/rat and human. In current studies we found previously unknown functions of a soy protein, β -conglycinin, to protect and recover from hypercholesterolemia and osteoporosis using cynomolgus macaque (Crab-eating monkey) model. We also revealed little effect of soy isoflavones to hypercholesterolemia and osteoporosis that were reported from the examinations in above-mentioned conventional animals.

[目的]

我が国における長寿の要因としてダイズ食品・成分の摂取が注目され、代替医療の視点からその作用や有効成分に関する信頼性の高い前臨床試験が望まれている。我々は霊長類モデルでのバイオメディカル研究の一環として、高コレステロール血症（高脂血症）および骨粗鬆症のカニクイサルモデルを作成して、ダイズタンパク質・ β -コングリシニンおよびダイズイソフラボンの予防・治療作用を比較解析した。

[方法]

卵巣摘除（OVX）カニクイサルに高脂血症誘発用に開発した特別 AS 飼料を与え、閉経性の高脂血症モデルを作出した。同時に、実験的閉経に伴う顕著な骨密度低下に着目して閉経性の骨粗鬆症モデルも作出した。これらのサル病態モデルにダイズ成分としてダイズタンパク質・ β -コングリシニン（ β -CG）あるいはダイズイソフラボン（IF）を、ヒトでの摂取量に近い 2.0g/head/day（ β -CG）、100mg/head/day（IF）を長期間連続経口投与した。コントロール(Ctr)群、 β -CG 投与群および IF 投与群について、臨床所見（骨密度）、血液臨床生化学マーカーならびに各組織での遺伝子発現プロファイル解析を通じて、 β -CG および IF の高脂血症あるいは骨粗鬆症に対する効果と作用点を検討した。

[結果]

高脂血症サルに対し、IF 投与群では Ctr 群と同様に血中コレステロール低下作用は認められなかった。一方、 β -CG 投与群では投与開始 8 週以降顕著なコレステロール低下作用を示し、PBMC の LDL-R、VLDL-R および UCP-2 など脂肪代謝関連の遺伝子発現も増加し、脂肪・コレステロール代謝の亢進が示唆された。次いで骨粗鬆症サルにおいて、 β -CG 投与群では骨密度低下に対する顕著な抑制効果が見られた。しかし、IF 投与群では Ctr 群と同様何らの骨密度低下抑制効果も認められなかった。この時、骨破壊マーカーの血中 NTx レベルは、IF 投与群および Ctr 群では投与前に比べ投与後は 150%に増大し、骨破壊が進んだことが示された。一方、 β -CG 投与群では投与前後で血中 NTx レベルに変化がなく、 β -CG により骨破壊・骨密度低下が抑制（防止）されていることが明らかになった。

[結論]

サルモデルでの試験結果から、これまで知られていなかったダイズタンパク質・ β -コングリシニンの高コレステロール血症ならびに骨粗鬆症に対する予防・治療作用が見出された。一方、従来ラット/マウスでの試験などで有効成分と考えられていたダイズイソフラボンには、上記の疾病・障害に対する予防・改善効果は確認されなかった。