

# 血管新生抑制作用を有する 食品機能成分の応用開発研究

広島大学

大学院教育学研究科 文化教育開発専攻

准教授 松原 主典

## ● プレゼン技術の概要

様々な病態において異常な血管形成（血管新生）が生じることから、血管新生抑制物質は、医薬（部外）品・化粧品・機能性食品開発のターゲットとして注目されてきている。興味深いことに、茶カテキンや赤ワインのレスベラトロール等、主要な食品機能成分は血管新生抑制作用を有している。これらの基礎及び応用研究について紹介する。

## ● 従来技術・競合技術との比較

食品由来血管新生抑制成分は、合成品よりも安全性が高いと考えられる。また、環境に配慮したグリーンケミカル・イノベーションが提唱されている中、天然化合物であり様々な応用性を持つ食品機能成分は生態系に配慮した素材としても利用性が高いと考えられる。

## ● プレゼン技術の特徴

- ・安全性が高い血管新生抑制物質
- ・多彩な応用性
- ・環境に優しい天然化合物

## ● 想定される用途

- ・機能性食品
- ・化粧料（シワ予防）
- ・医薬品・医薬部外品

広島大学 新技術説明会  
広島ガーデンパレス  
2012年8月1日(水)

# 血管新生抑制作用を有する食品機能成分の 応用開発研究

広島大学大学院教育学研究科

松原 主典

## 研究の目標

- ・食品に含まれる機能成分  
(生体機能調節成分)
- ・天然生理活性物質



- ◆健康的な食生活に関する情報提供
- ◆新規物質・新規機能の発見や作用機構解明
  - ◆健康に役立つ機能性食品開発
- ◆食品の機能性成分や天然生理活性物質の応用

## 健康に役立つ機能性食品開発

癌・血管病・生活習慣病を予防する機能性食品開発



疾病予防に有効な食品や天然物に含まれる機能物質

これらの疾病予防に有効な機能物質  
(共通したターゲット)

**血管新生抑制物質**

# 血管新生

## 血管新生とは

既存の血管から新しい血管が生じる現象

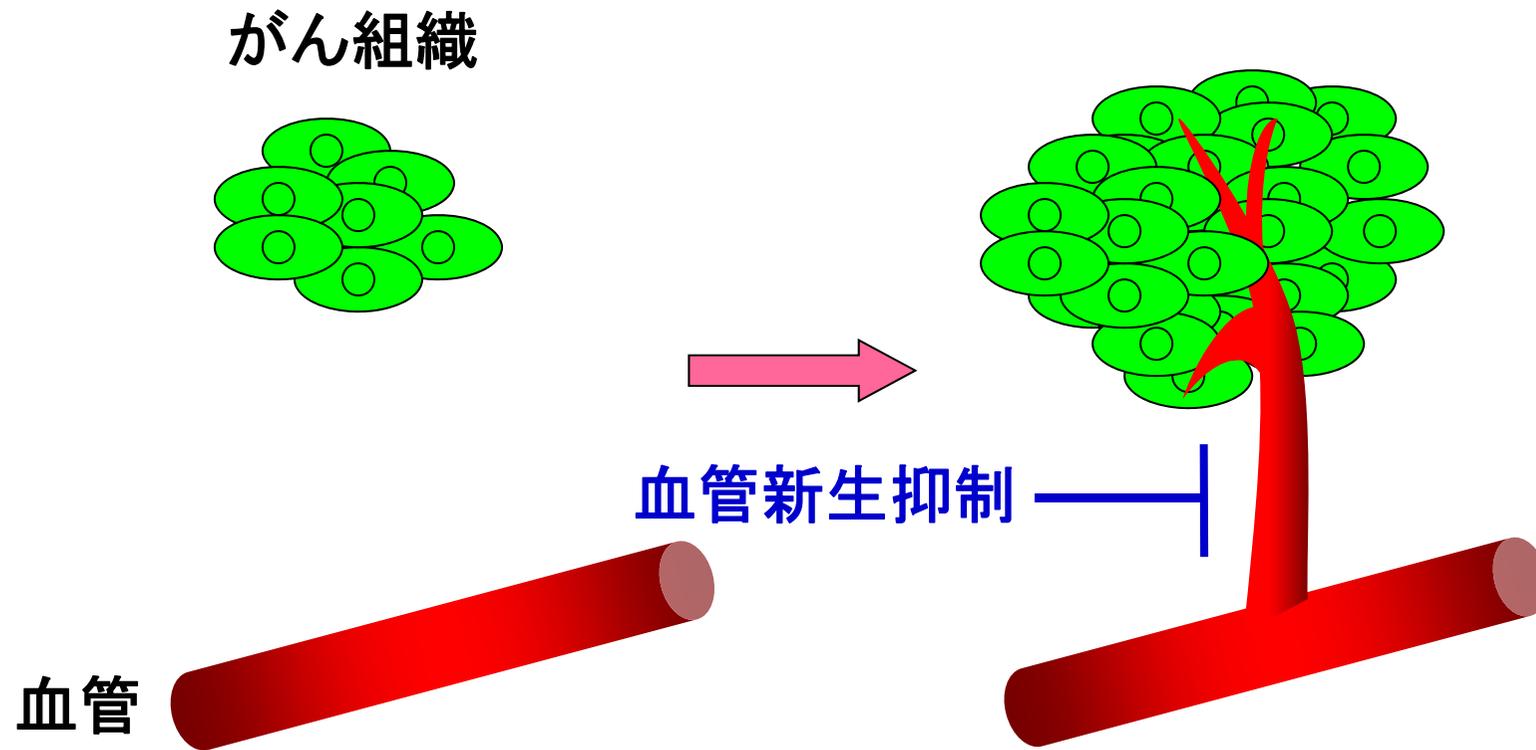
### 正常な血管新生

個体の発生  
創傷治癒  
女性の性周期

### 異常な血管新生

癌の成長・転移  
糖尿病性網膜症  
リュウマチ  
動脈硬化  
脳疾患  
肥満  
子宮内膜症

# 血管新生



## 血管新生の調節因子

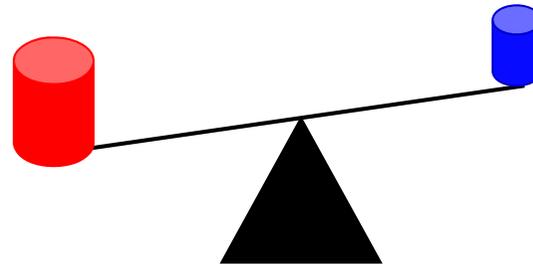
### 血管新生促進因子

**VEGF**  
**bFGF**  
**HGF**  
**TGF- $\beta$**   
**etc.**

**Heparin**  
**Heparan sulfate**

### 血管新生抑制因子

**TSP-1**  
**Fragment of AT III**  
**Angiostatin**  
**(Fragment of plasminogen)**  
**Endostatin**  
**(Fragment of type XVIII collagen)**  
**etc.**



## 血管新生抑制物質による疾病予防

### 大規模な疫学研究報告

#### 食品

緑茶(カテキン類): 認知症・がん

赤ワイン(ポリフェノール類): 動脈硬化

#### 薬剤

スタチン系薬剤: がん・アルツハイマー病・認知症

## 血管新生抑制作用の評価

### 血管新生測定モデル

コラーゲンゲル中でのラット血管片組織培養

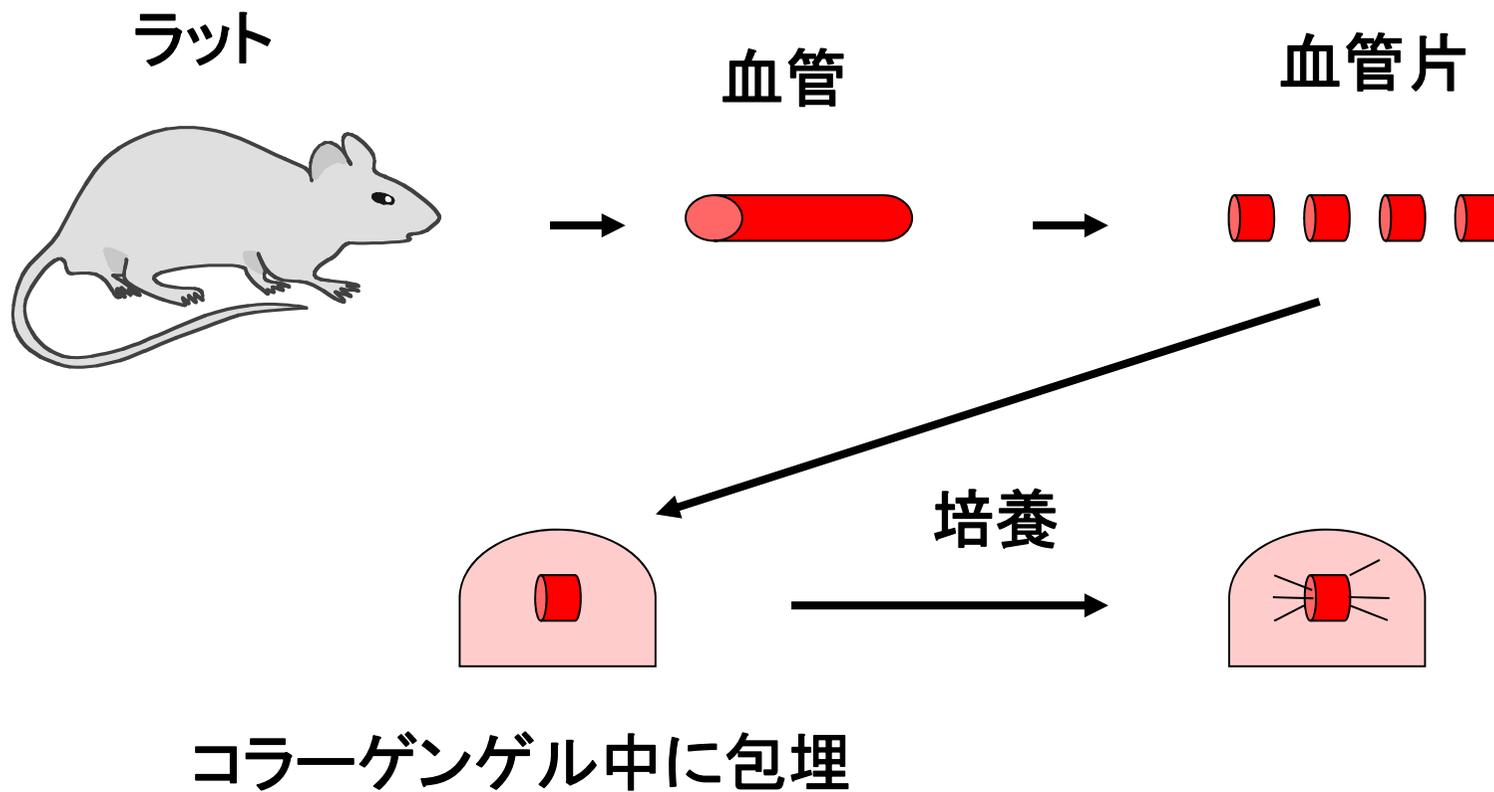
ヒト臍帯静脈由来血管内皮細胞 (HUVEC)

- ・増殖
- ・管腔形成  
(血管様構造形成)
- ・遊走

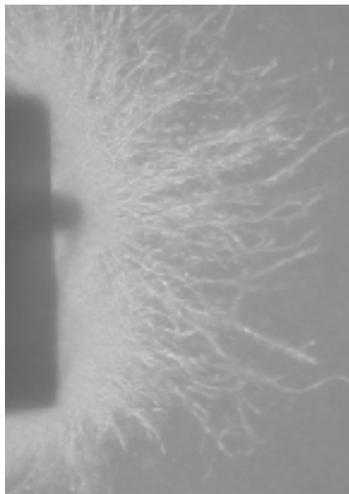
*In vivo* モデル (マトリゲルプラグアッセイ)

# 血管新生実験モデル

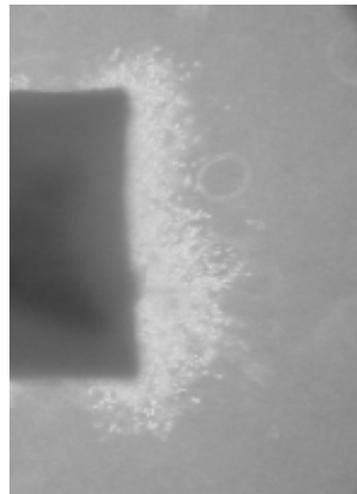
ラットの血管片をコラーゲンゲル中で組織培養



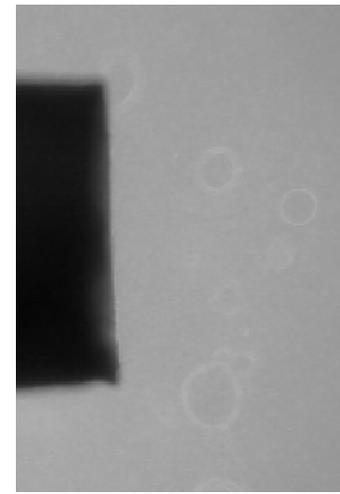
## ラット動脈片の組織培養による血管新生モデル



Control



+



++

---

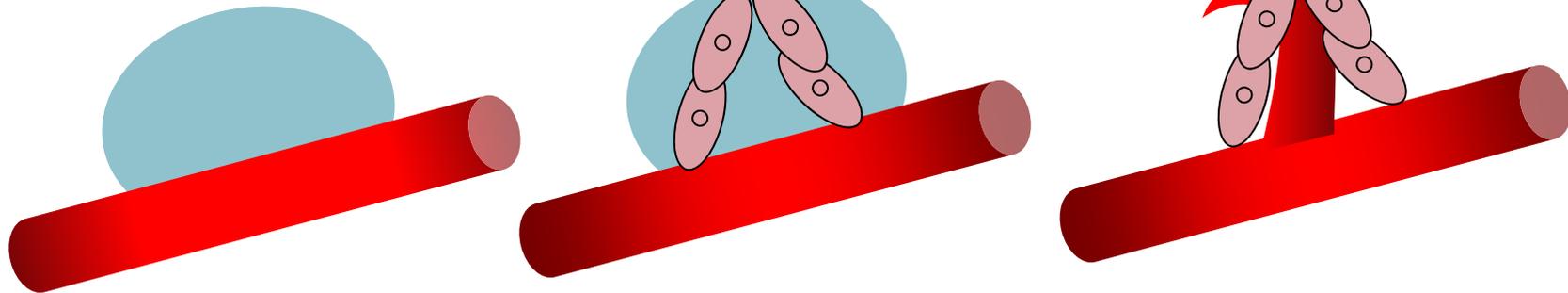
血管新生抑制物質

# 血管新生のメカニズム

血管内皮細胞増殖・管腔形成

細胞外マトリックス消化

血管の成熟



## 血管新生抑制作用が明らかとなっていた食品成分

### 血管新生抑制作用を有する食品成分

- ・大豆ポリフェノール(ゲニステイン)
- ・茶カテキン(EGCG)
- ・ウコン・ターメリック(クルクミン)
- ・赤ワイン(レスベラトロール)

2000年以降、報告が急増

## 血管新生抑制作用を有する天然化合物

### 我々が報告した血管新生抑制物質

- ・ ビタミンB6、K3
- ・ 海藻多糖類
- ・ ポリフェノール類(誘導体を含む)
- ・ カロテノイド(フコキサンチン)

## 健康機能を有する食品成分の多くが血管新生抑制作用を有する

### 代表的な血管新生抑制作用を有する食品成分

- ・ポリフェノール・カロテノイド類
- ・ビタミンB<sub>6</sub>, D<sub>3</sub>, E, K類
- ・高度不飽和脂肪酸・共役脂肪酸
- ・海藻多糖類
- ・ペプチド類

## 脳機能保護作用の検討

### 老化促進マウス(SAM)

通常のマウスよりも老化の進行が早い

- ・短命
- ・脳機能の低下が早い  
(学習・記憶など)

経口摂取による機能成分の評価

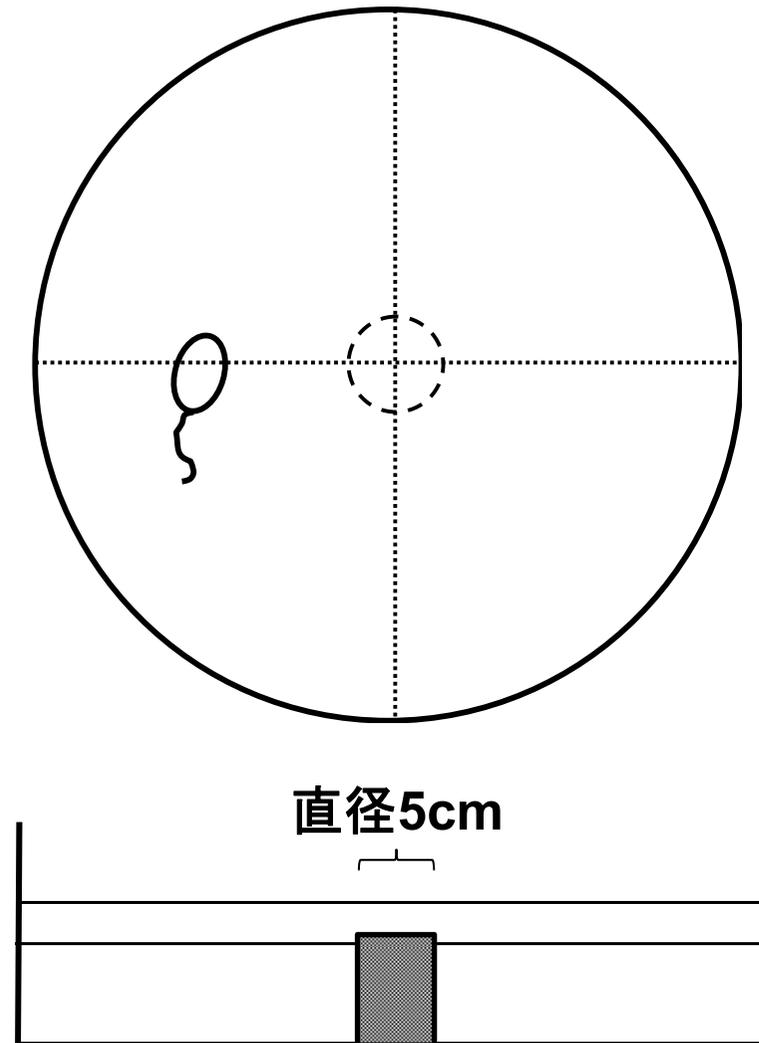
- ・脳機能を保護する食品開発

## Morris水迷路試験

水面下にある台を探して泳ぐ。



学習・記憶・空間認識など



## 食品由来血管新生抑制物質の応用研究

### 応用開発研究

- ・新規血管新生関連遺伝子の探索
- ・シワ予防化粧品素材

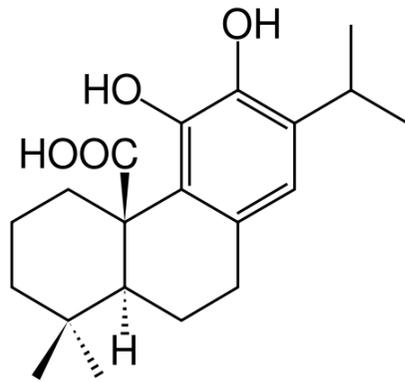
## 化粧品素材としての応用研究

### 血管新生とシワ発生

皮膚の老化  
(シワ・シミの形成)

- ・シワ予防化粧品素材
- ・シワ予防機能性食品

## カルノシン酸(ローズマリー)



### カルノシン酸の機能性

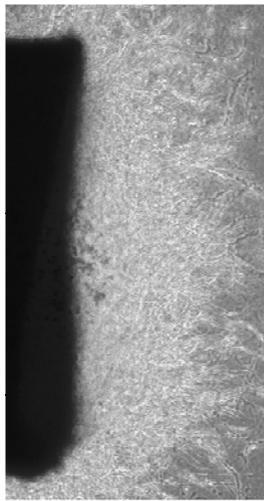
抗酸化作用

がん化抑制作用

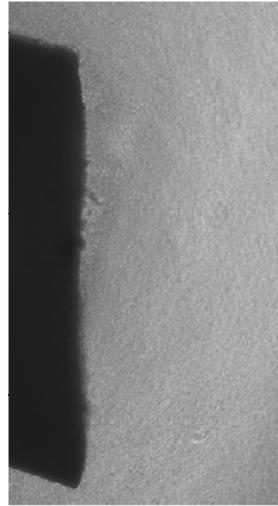
虚血性神経障害保護作用

血管新生抑制作用

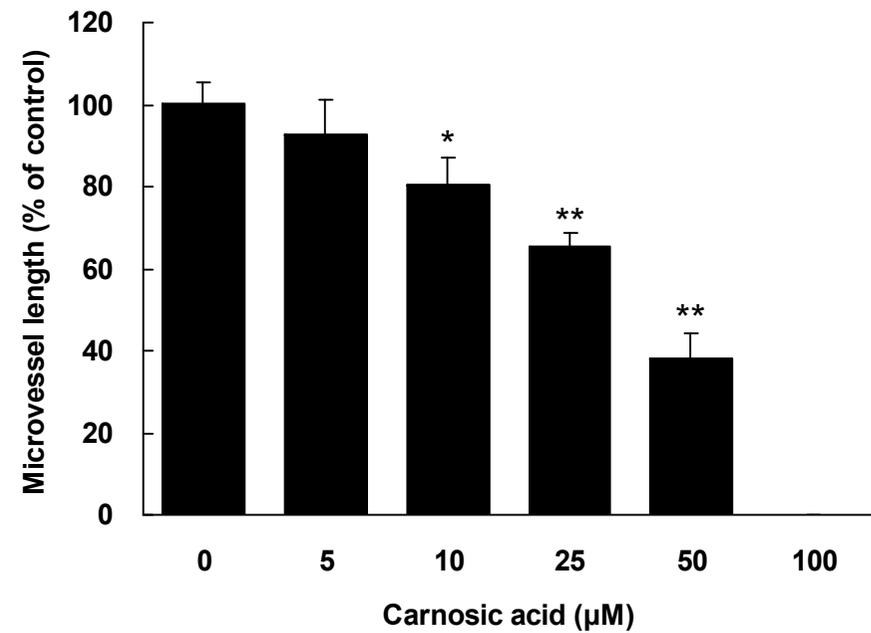
## カルノシン酸の血管新生抑制作用



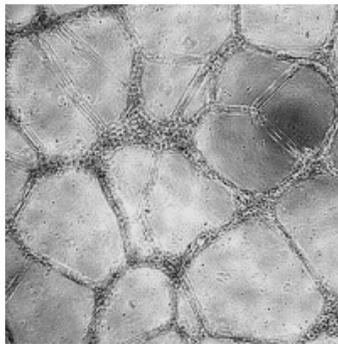
Control



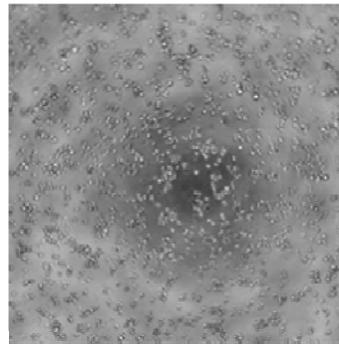
Carnosic acid (100 μM)



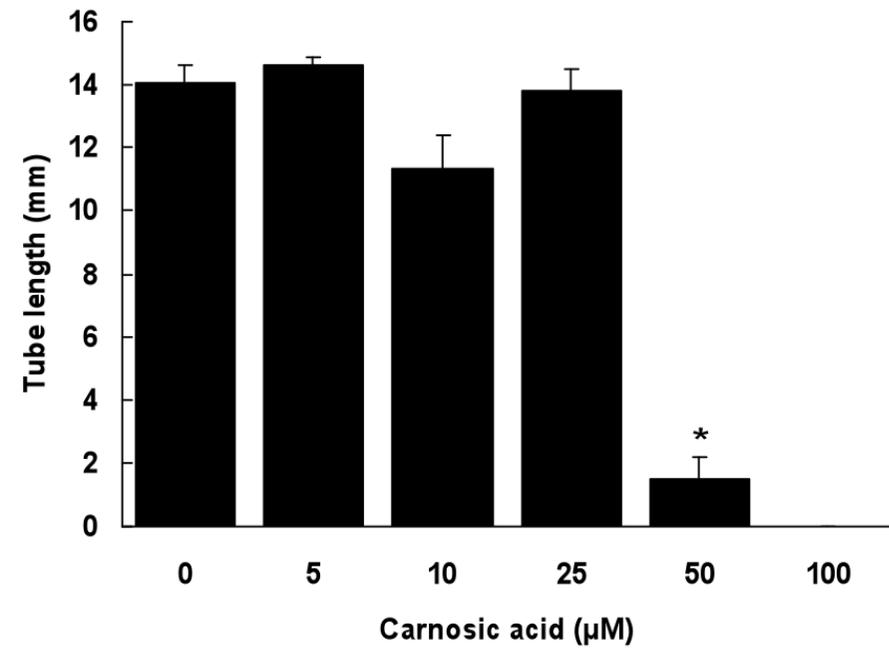
## カルノシン酸の血管内皮細胞管腔形成抑制作用



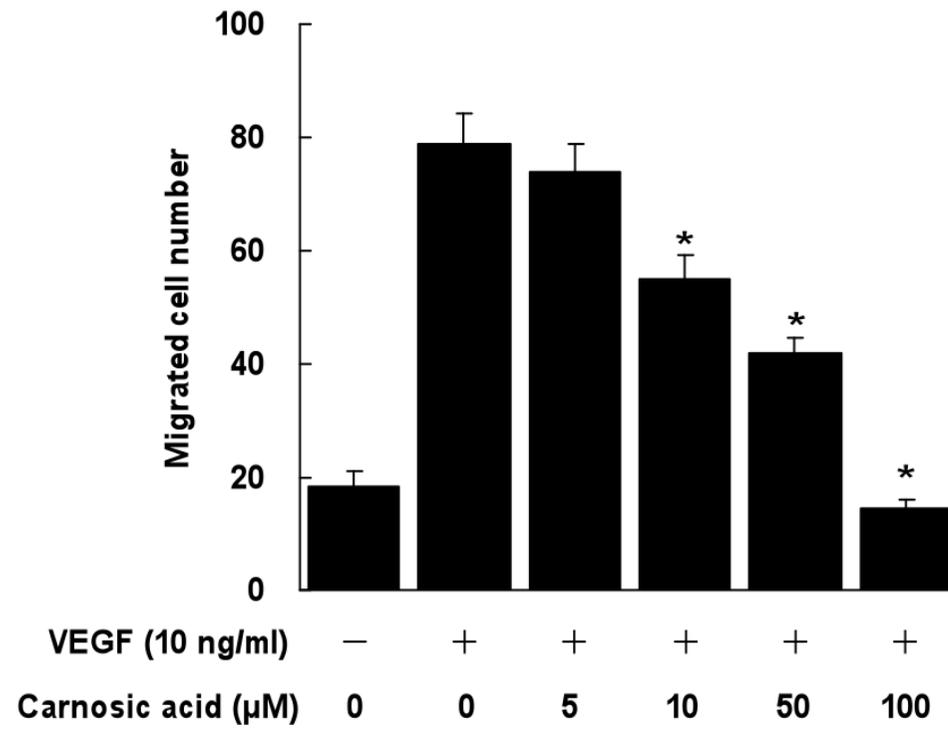
Control



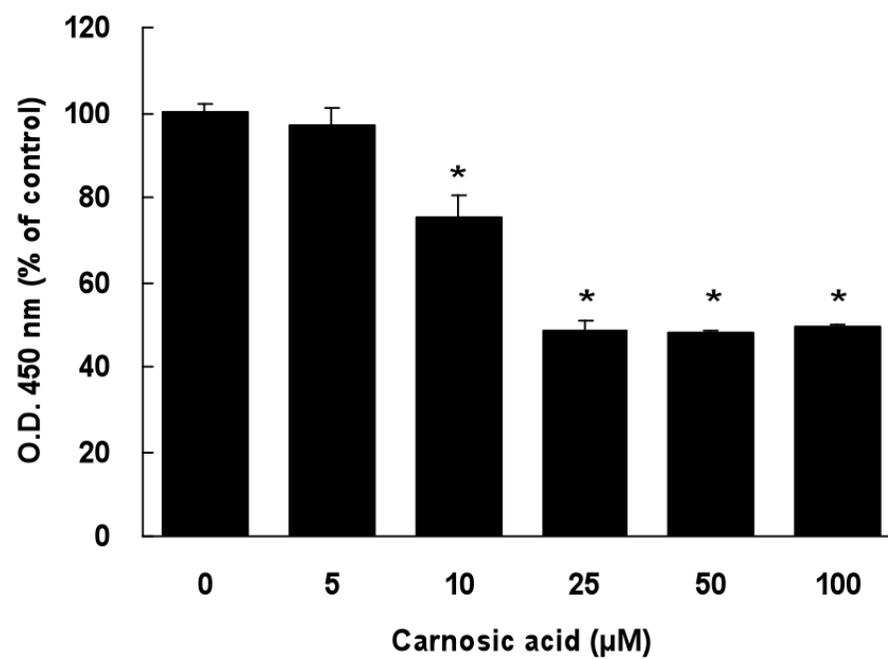
Carnosic acid (100  $\mu\text{M}$ )



## カルノシン酸の血管内皮細胞遊走抑制作用



## カルノシン酸の血管内皮細胞増殖抑制作用



## UVB照射による皮膚障害とカルノシン酸の予防効果

### 実験条件

- ・ヘアレスマウスに週3回の照射を4週間
- ・UVB照射強度  
(0.125 mW/cm<sup>2</sup>)
- ・照射時間
  - 1週目:4.8分
  - 2週目:7.2分
  - 3週目:9.6分
  - 4週目:14.4分
- ・試料はUVB照射終了後に塗布

# UVB照射による皮膚傷害とカルノシン酸の予防効果

## 評価

- ・皮膚の状態評価
- ・表皮の組織化学的評価
- ・遺伝子発現解析

## まとめ

### 食品機能成分(血管新生抑制作用)の応用開発

- ・血管新生は種々の病態と関連していることから、それらのリスクを低下させる機能性食品素材として応用できる可能性がある。
- ・作用機構の解明から、新規血管新生関連遺伝子を見出すことができた。
- ・シワ形成に血管新生が伴うことから、シワ予防化粧品素材としても利用できる。
- ・天然素材であることから、安全で環境に優しい素材としても有用である。

## お問い合わせ先

- ・広島大学 産学・産学連携センター
- ・Tel: 082-424-4302
- ・Fax: 082-424-6189
- ・E-mail: [techrd@hiroshima-u.ac.jp](mailto:techrd@hiroshima-u.ac.jp)