

水産物由来タンパク質の研究 ・Research on protein derived from fishery products



血液中の 総コレステロール濃度を 下げる効果を発見

未知の機能に光を当てる

Discovered effect of lowering the total cholesterol level in the blood

Shed light on an unknown function

●化学生命工学部 細見 亮太 准教授

• Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering

— Associate Professor *Ryota Hosomi*

青魚の油に含まれるEPA(エイコサペンタエン酸)やDHA(ドコサヘキサエン酸)は高血圧や心筋梗塞、脳卒中などの循環器疾患を予防する効果があるとされ、健康の維持に必要な成分として高い注目を浴びている。しかし、化学生命工学部の細見亮太准教授らはEPAやDHA以外の成分に着目し、血液中の総コレステロール濃度を下げる作用は、実はタンパク質にあることを明らかにした。



EPA (eicosapentaenoic acid) and DHA (docosahexaenoic acid), which are contained in fish oil, are known to be effective in preventing cardiovascular diseases such as hypertension, myocardial infarction and stroke. They have attracted a lot of attention as components necessary for health maintenance. However, Associate Professor Ryota Hosomi and his colleagues in the Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering have been focusing on components other than EPA and DHA, and have found that the total cholesterol level in the blood is actually lowered by proteins.



■水産物の健康機能を動物実験で解明

—専門分野を教えてください。

専門は食品化学です。中でも、水産物を食べてどのような健康機能が現れるか、マウスやラットを使った動物実験で解明しようとしています。水産物ではEPAやDHAが有名ですが、これらを除いたタンパク質成分の健康機能の解明に力を入れています。国内では研究しているグループが少ない分野です。

—魚肉タンパク質に着目した研究について教えてください。

大学4年次生の時に、福永健治先生(現・化学生命工学部教授)の研究室に入りました。当時、魚を食べた時のさまざまな健康機能はEPAやDHAの働きだと考えられていましたが、血液中の総コレステロール濃度に関してはEPAやDHAを含む魚油だけを食べた時は濃度が下がる時もあれば下らない時もあるという報告がありました。

福永先生から研究テーマを与えられ、まずは魚肉タンパク質を食べた時に血液中の総コレステロール濃度がどう変化するかを調べました。すると、魚油を摂取しても濃度はあまり低下しないのに、魚肉タンパク質だと低下するという結果が出たのです。

牛肉や豚肉、鶏肉でも調べましたが、魚肉タンパク質を食べたグループしか総コレステロール濃度の低下は見られませんでした。

■サプリメントではなく、食材として魚の摂取を

—EPAやDHAではなく魚肉タンパク質だと発見した時はどう感じましたか。

自分たちが仮定した通りの結果が出たと思いました。EPAやDHAには総コレステロール濃度を下げる効果がないのではないかと議論されていたので、他の主な成分であるタンパク質にその機能があると予測していました。

EPAやDHAはサプリメントとして商品化されるほど非常に有名です。魚の健康機能はすべてEPAやDHAだけで説明できるような流れになっていたと思うので、EPAやDHAだけでは説明できない機能の一部を解明できたと思います。

サプリメントの市場は大きくなりましたが、健康に良い成分はサプリメントで取り、後は好きなものを食べていればいいのかというと、そうではないと思います。日本人の食生活は健康長寿に良いと世界からも注目されているものの、魚の摂取量は年々落ちています。やはり、食材として魚を食べることが健康に良いのであって、EPAやDHAだけでは不十分だという結果が出て良かったと思います。

■腸内細菌叢^{そう}の研究に着手

—大学院修了後、他大学で3年間助教を務め、2014年に関西大学に戻られました。その時に何を研究テーマにされたのでしょうか。

腸内細菌叢に着目しました。魚肉タンパク質を食べた時に、腸内に多数存在する細菌の構成が、どのように変化するかを調査することにしました。

きっかけは、学生の時の研究にさかのぼります。当時、魚肉タンパク質を食べた時に血液中の総コレステロール濃度が下がる原因の

■Health functions of fishery products revealed through animal experiments

—What do you specialize in?

I specialize in food chemistry. In particular, we are endeavoring to clarify what kind of health functions appear when fishery products are taken. We are doing this by performing animal experiments with mice and rats. Among fishery products, EPA and DHA are well known, but we are focusing on elucidating health functions of protein components other than EPA and DHA. Only a few research groups in Japan are studying in the field of fish protein.

—Tell us about your research on fish protein.

During my senior year at Kansai University, I joined the laboratory of Kenji Fukunaga (currently a professor in the Faculty of Chemistry, Materials and Bioengineering). In those times, it was thought that the various health functions of fish resulted from EPA and DHA. However, some reports had showed that the total cholesterol level in the blood sometimes decreased and sometimes did not decrease when only fish oil containing EPA and DHA was taken.

As a result, Professor Fukunaga gave us this topic as a research theme. The first thing we did was investigate how the total cholesterol level in the blood changed when fish protein was taken. The results showed that fish oil alone did not decrease the level very much. Rather, it was the fish protein that decreased it.

We also examined the effect of beef, pork and chicken protein, but only the group that took fish protein showed a decrease in their total cholesterol level.

■Intake from fish itself as food, rather than in supplement form

—How did you feel when you discovered that the effect resulted from fish protein, not EPA or DHA?

I thought the results were just as we had hypothesized. Since there were already reports showing that EPA and DHA had no effect on lowering the total cholesterol level, we predicted that protein, as the other main component, would have that function.

EPA and DHA have become so popular that they are widely commercialized as supplements. It has been commonly thought that all the health functions of fish could be explained by EPA and DHA alone. However, we are able to clarify that some of the functions cannot be explained only by EPA and DHA.

The market for supplements has grown, but I don't think this means that we can eat whatever we like as long as we take healthy components from supplements. The Japanese diet has been attracting worldwide attention for its effects on health and longevity, but the amount of fish consumed has been decreasing year by year. Basically, eating fish as food is good for health. I am glad that we could prove that EPA and DHA alone are not enough.

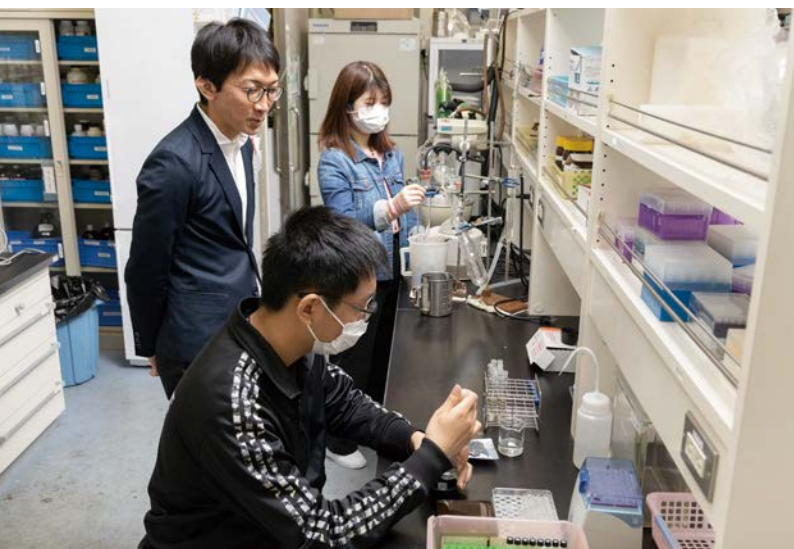
■Start of study on the intestinal microbiota

—After completing graduate school, you worked as an assistant professor at another university for 3 years and then returned to Kansai University in 2014. What was your research theme at that time?

We focused on intestinal microbiota. There are numerous bacteria in the intestine. We decided to investigate how the composition of bacteria in the intestine changes when fish protein is taken.

Actually, I started this research while I was still a student. At that time, we were starting to learn that one of the reasons why the total cholesterol level in the blood falls when fish protein is taken is because of the inhibition of cholesterol absorption in the intestine. We considered that the decomposed products from digested fish protein may affect intestinal bacteria, resulting in various effects on the body. However, at the time, there was no equipment available to analyze intestinal bacteria.

■研究最前線



一つが、腸管でコレステロールの吸収が阻害されることだと分かっていた。魚肉タンパク質が消化され、その分解物が腸内細菌に影響を与えて体にさまざまな効果を及ぼしている可能性を考えましたが、まだ腸内細菌を分析できる機械がありませんでした。

その後、次世代シーケンサーを用いたメタゲノム解析という腸内細菌叢を調べる方法が世の中に普及したため、研究を始めました。腸内細菌叢が変わると血糖値が変化するという報告も出てきていたので、仮説として、魚肉タンパク質が腸内細菌叢を変えて、血糖値の上昇を抑制する作用を起こしているのではないかと考えました。

仮説を裏付ける研究結果が得られ、魚肉タンパク質を食べると血糖値と関連するとされる腸内細菌が変化しました。想像以上の変化でした。恐らくその変化が、血液中の血糖値のコントロールに寄与しているだろうと分かりました。

——魚肉は、牛肉など他の肉と何が違うのでしょうか。

腸内細菌叢などの変化は、カゼインという牛乳のタンパク質を摂取した場合との比較はしていますが、他の肉との違いまでは着手していません。今後、研究を広げていきたいと考えています。

カゼインとの比較では、恐らく消化・吸収されやすさの違いがあるのではないかと思います。タンパク質は胃や小腸で小さく消化され体内へ吸収されていきますが、吸収されなかった残りが大腸に届いて細菌の栄養となります。カゼインは消化性が非常に高く、魚肉タンパク質も消化性は良いのですが、カゼインには少し劣ります。この消化性の違いが腸内細菌叢の変化の違いを引き起こし、健康機能にも影響するのだらうと考えています。

■認知機能の低下防止の働きも

——他の研究テーマについても教えてください。

魚肉を食べると認知機能が改善するという論文があったため、魚肉タンパク質による脳機能の改善についても調べています。その論文でもやはり、EPAやDHAが機能していると示唆され、特に脳に対して有用な効果が報告されているDHAの影響ではないかとまとめられていました。しかし私たちは、血液中の総コレステロール濃度の場合と同様に魚肉タンパク質が機能している可能性があると考えました。

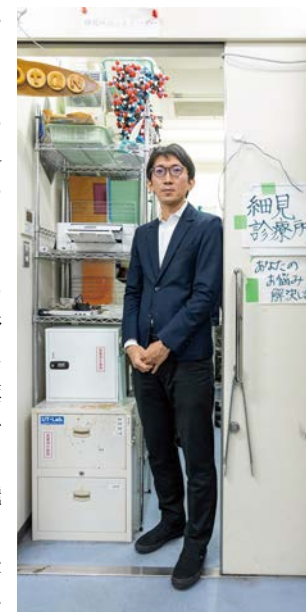
老化促進マウスという寿命が短いマウスを用い、加齢による認知機能の低下を魚肉タンパク質で予防できるか実験で調べると、良い結果が出ました。Y字路の迷路に入れて何度も往復させ、分岐点に来た時に前とは別の道を選ぶ頻度を測定したところ、魚肉タンパク質を食べたグループは来た道や一つ前の道をきちんと覚

えているという結果が得られたのです。この作業記憶という能力は加齢に伴い低下しますが、魚肉タンパク質で抑えることができたことになります。DHAが脳の機能の維持に役立つという報告は非常にたくさんありますが、今回の研究結果は、魚肉タンパク質も作用している可能性を示しています。

■ちょっとした変化を見逃さない

——研究する上で、心がけていることは何でしょうか。

ちょっとした変化を見逃さず、他の研究者があまり研究していないけれども重要だと考えられる部分に着目するようにしています。特定の研究分野にばかり研究者が群がると、その他のマイナーではあるが大事な部分の研究が遅れてしまいます。分野は違いますが、患者が多いがんだけでなく、希少疾患の治療薬の開発も大切なと同じことです。私は、マイナーではあるけれど魚肉タンパク質の健康機能について知見を集めておくことが大事だと思っています。今後も引き続き、着実に研究を積み上げていきます。



▲調理師免許の資格も持つ細見准教授



Subsequently, metagenomic analysis using next-generation sequencers to study intestinal microbiota became widely available. This enabled us to start our research. Some reports had shown that changes in the intestinal microbiota influence the blood glucose level. As a result, we hypothesized that fish protein may change the intestinal microbiota and suppress increases in the blood glucose level.

The results of our research supported our hypothesis. Eating fish protein changed the intestinal bacteria that are known to be associated with blood glucose levels. The change was more than we had expected. We found that the change probably contributed to the control of the blood glucose level in the blood.

—— What is the difference between fish meat and other meats like beef?

We compared changes in the intestinal microbiota with that of casein, a protein from milk, but we have not yet started studying the difference between fish meat and other meats. We hope to expand our research in the future.

Fish protein is thought to be different from casein protein in regard to ease of digestion and absorption. Proteins are digested into small compounds in the stomach and the small intestine and absorbed into the body, but the rest of the proteins that are not absorbed reach the large intestine and become nutrients for bacteria. Casein is very digestible. Fish protein is also digestible but a little inferior to casein in this regard. We believe that this difference in digestibility causes a difference in changes in the intestinal microbiota. This, in turn, may affect health functions.

■Effect on prevention of cognitive dysfunction

—— Tell us about your other research topics.

Since we discovered a paper that shows that intaking fish can improve cognitive functions, we started investigating how fish protein improves brain functions as well. The paper also suggested that EPA and DHA worked on cognitive functions. In particular, the paper concluded that DHA might be responsible for the effect, since it is reported to be especially beneficial for the brain. However, we considered the possibility that fish protein might work on cognitive functions in the same way it does in regard to the total cholesterol level in blood.

We used senescence-accelerated mice, which have a short lifespan, to test whether fish protein can prevent cognitive dysfunction due to aging. The results of our study were good. We placed the mice in a Y-maze and allowed them to explore the maze back and forth repeatedly. We then investigated how often they choose a different path than their previously chosen arm when they came to a junction. The results of this study showed that the group who took fish protein remembered the arms that they had taken. This ability, called spatial working memory, decreases with age, but fish protein was able to suppress the decrease. While many reports have shown that DHA helps maintain brain functions, the results of this research suggest that fish protein may also work.

■Never miss even a minor change

—— What is something that you keep in your mind while doing your research?

I try not to miss even minor changes and focus on studying areas that are not often investigated by other researchers even though they are still considered important topics. When researchers flock to a specific field of research, research in other considered to be minor but important areas is often delayed. Although the fields are different, this would be comparable to the importance of developing drugs for rare disease and not only for common diseases such as cancer. Research on the health functions of fish protein is minor, but I believe it is important to gather knowledge in the field. We continue to make steady progress on accumulating research results in this field.

●魚肉タンパク質の摂取による老化促進マウスの認知記憶の低下予防効果：Preventive effect of dietary fish protein on cognitive

dysfunction in senescence-accelerated mouse P10

認知機能の評価方法〈Y字型迷路試験〉
Methods for assessing cognitive function (Y-maze)

●自動行動量
Spontaneous locomotor activity
各アームに進出した回数
The number of entries into each arm

●交替行動率
Spontaneous alternation
連続して異なる3つのアームを選択した回数
The number of times to enter three different arms in a row

通った道を覚えている (いま何してたかな)

作業記憶 (短期記憶)
Working memory (Short-term memory)

Y字型迷路試験は、マウスが進路探索する際に直前に入ったアームとは異なるアームに入ろうとする習性を利用している
The Y maze test uses the tendency of mice to prefer to enter new arms rather than returning to previously visited arms.

神経細胞の構造と機能
Neuron structure and function

樹状突起 dendrite
神経細胞の核 cell nucleus
細胞体 soma
軸索 axon
髄鞘 myelin sheath

軸索形成に関わる
ニューロフィラメント H
Neurofilament H
ミエリン塩基性タンパク質 (MBP)
Myelin Basic Protein

神経細胞 neuron

ニューロフィラメント H は構成成分の1つ
Neurofilament H is one of the structural constituent

MBPは構成成分の1つ
MBP is one of the structural constituent

神経細胞の動きによって脳は機能している。特に軸索は情報の伝達に必要な役割を果たしている
The brain is functioning by the action of neuron. Axon particularly performs an important role in the transmission of information.

海馬領域の免疫染色
Immunohistochemical analysis of hippocampal region

	ニューロフィラメント H Neurofilament H	ミエリン塩基性タンパク質 Myelin basic protein	核 Nucleus	結合 Merge
カゼイン摂取群 Casein group				
魚肉タンパク質摂取群 Fish protein group				
魚油摂取群 Fish oil group				

カゼイン摂取群に比べ、魚肉タンパク質および魚油摂取群で軸索の構造が維持されている
Compared with the casein group, axonal structure is maintained in the fish protein and fish oil groups.