

（課題名）抗ストレス蛋白チオレドキシシン高含有清酒及び素材の生産技術開発

（企業名）レドックス・バイオサイエンス株式会社

（再委託先）黄桜株式会社

（統括責任者）加藤 正雄（レドックスバイオサイエンス株式会社取締役社長）

（研究代表者）田 海（レドックスバイオサイエンス株式会社研究員）

## 1 研究開発の概要

近年、我が国の米消費量は年々減少しており農林水産業界では大きな課題となっている。また、清酒業界は、健康指向、若年層や女性の清酒離れ、バリエーションの少なさ等、様々な問題から新しい市場の開拓によるシェア拡大が急務となっている。

当社はこれまでに生研異分野融合型コンソーシアム事業を始め、京都大学ウィルス研究所の淀井淳司名誉教授の指導の下、酸化ストレスを制御することで炎症や免疫応答、老化を抑制する機能的タンパク質であるチオレドキシシン（TRX）を産業利用する事業活動を展開してきた。チオレドキシシンの有効性はこれまでに多く報告されているが、その実用化には未だ至っていない。当社は特に日本酒酵母が生成するチオレドキシシンに着目し、チオレドキシシンを高含有した清酒及び食品原料（酒粕、酵母素材）の生産技術に関する基礎的な知見を得てきた。

そこでTRX高含有清酒及び関連素材の実用化を目的とし、製造技術の確立に取り組んだ。さらにチオレドキシシンのもつ抗炎症作用に着目し、関西医科大学第3内科岡崎和一教室の指導と協力により、経口摂取による消化管粘膜保護効果について検証をおこない、清酒を原料とする安心で安全な新しい高付加価値飲料及び食品原料（酒粕、清酒酵母素材）の開発を行った。

## 2 成果の概要

### （1） TRX 高含有清酒の開発 製品名チオレー献（仮名）

目的及び研究概要：

一般の清酒中に含まれる清酒酵母由来のチオレドキシシンは極微量であり、その製品化過程でほとんどが失われてしまう。そこで、チオレドキシシンを高含有する清酒を作製するため醸造方法の開発、製品化工程の改良、及び TRX 高含有清酒の品質・性状・機能的性の評価に関する検討を行った。

成果：

本研究の成果から、清酒の発酵工程において清酒酵母に負荷するストレスを制御することにより酵母菌体中のチオレドキシシンを清酒中へ放出させることが可能となった。また得られた TRX 含有清酒を用い、濃縮・調合などの様々な処理工程を検討した結果、チオレドキシシンを約 50～200  $\mu\text{g/ml}$  の高濃度含むチオレドキシシン濃縮酒が製造可能となった。こうしたチオレドキシシン濃縮酒と他の様々なベース酒とを組み合わせることで酒質を自由に設定する商品開発が可能となった。チオレドキシシン濃度を高め、雑味やオフフレーバーを抑えた濃縮清酒を調合することで、酒質的にも優れたチオレドキシシン高含有清酒の製造が可能となった。

本プロジェクトの成果として、チオレドキシシンを高含有する酒類として低アルコール濃度で飲みやすいタイプのにごり酒と、香味ともにしっかりとした酒質の清澄な清酒の試作を行った（図1）。低アルコールタイプのにごり酒は、非常に飲みやすい食前酒向きの製品で、食事や飲酒のはじめに

飲むことで TRX を摂ることができる。今回開発の TRX 高含有酒は、上市可能な TRX 含有食品として完成した初めての例である。

分析項目	低アルコール にごり酒タイプ	清酒タイプ
日本酒度	-38.0	-0.5
アルコール度数 %	9.5	14.5
酸度 ml	3.8	1.2
アミノ酸度 ml	1.0	1.3
TRX含有量 [ μg/ml酒 ]	5.0	1.0

図1 TRX 高含有清酒 試作例

(2) 酒酵母由来TRX食品原料（酒粕）の研究開発 製品名：酒粕TRX素材

目的及び研究概要：

醸造副産物であり、近年様々な機能性で注目されつつある酒粕であるが、一般に酒粕中に含まれる清酒酵母由来のチオレドキシンは微量で、酵母や麹といった微生物由来の酵素により分解され、製品中の TRX 含量はきわめて低い。そこでチオレドキシンを高含有した酒粕由来食品素材の製品化を目標とした。また、酒粕の状態では品質が不安定のため、凍結乾燥により粉末状の安定な食品素材の作製、及び TRX 高含有酒粕の品質・性状・機能性の評価を検討した。

成果：

本プロジェクトの成果として、TRX 高含有清酒の製造技術を応用し、酵母菌体中のチオレドキシンを清酒中へ放出させない条件を設定することにより、通常酒粕の約5倍のチオレドキシンを含有する酒粕素材の製造技術確立することができた。酒粕 TRX 素材の安全性については細胞試験・動物試験により確認をおこなった。マウスやラットを用いた単回投与試験で異常は認められず、酒粕 TRX 素材によりエタノール処理や過酸化水素処理による細胞のダメージが軽減される効果が認められた。本プロジェクトの目的としていた、酒粕由来の安心で安全な食品素材であり、さらに機能も兼ね備えた付加価値の高い素材を開発することができたと考える。

(3) 酒酵母由来 TRX 食品原料（酵母素材）の研究開発 製品名 清酒 TRX エキス

目的及び研究概要

清酒を原料としたTRX高含有素材（清酒TRXエキス）について、さらに精製度を上げた素材製造技術確立し、製品化に向け、フリーズドライ法などにより最終製品に適した形状に加工し、物性、品質、安全性評価を実施した。またTRXエキスの消化管粘膜保護効果を検討し、素材の機能性を明らかとした。

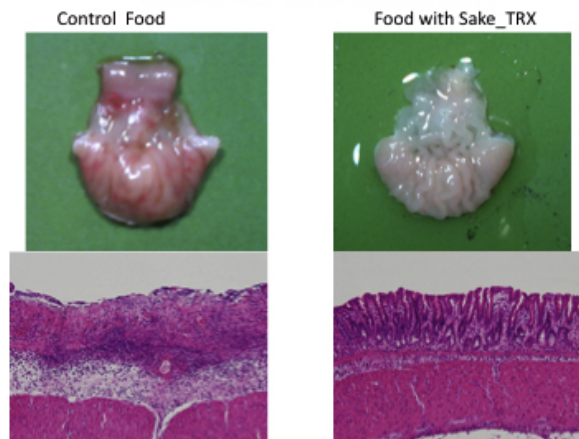
成果：

本プロジェクトの成果として、チオレドキシン含量2mg/gの清酒TRXエキスの製造技術を確立することができた。得られた清酒TRXエキスは安定性試験の結果、幅広いpH および温度域で高い安定性を示した。さらに単回経口投与、2週間の反復経口投与試験、変異原性試験を実施し、食品として安全性に問題がないことを確認した。

細胞試験による機能性評価試験では、清酒TRXエキス存在下において、エタノール、過酸化水素ストレスによるLDHの放出量は有意に減少していることが認められ、清酒TRXエキスの添加によりエタノール、過酸化水素に起因する胃上皮細胞障害が有意に抑制されていることが示された。次にマウスを用いた動物試験により、経口投与による清酒TRXエキスの胃の粘膜保護効果を検討した。その結果を下図に示す。インドメサシン溶液を腹腔内注射することで、対照群ではマウスの胃に顕著な障害が観察された。しかし、清酒TRXエキスを摂取させた群ではインドメサシンによる胃の障害が大幅に抑制されることを確認した。以上の結果から、清酒TRXエキスがインドメサシンによる刺激から顕著に胃粘膜を保護することが明らかとなった。清酒TRXエキスの胃粘膜保護効果が確認され、新規の機能性を持った清酒由来の安心で安全な食品素材の開発に成功した。現在は実地製造を行い、後は製品の仕様など細部の項目の設定を残すのみであり、製品化を目前としている。

### 清酒チオレ飼料のインドメサシン潰瘍防御効果

関西医大 京大 RBS Kizakura他共同研究



### 3 成果を踏まえた今後の事業化の見通しについて

チオレドキシンについては、胃の粘膜保護効果の他、紫外線からの皮膚の予防やアレルギーの緩和など数々の研究報告がなされている。清酒TRXエキスは胃の粘膜保護だけでなく、こうした様々な効果も期待される。今後事後研究として、粘膜保護効果に限定せず、様々な機能性を検証し、スキンケア商品等、多分野への展開を検討したい。

研究開発段階であったため一般消費者の清酒由来チオレドキシンの認知度は未だ十分ではないので、今後、京都大学や関西医科大学を基軸とし、その他関係研究機関を含めた信頼性の高い研究成果を積極的に医学上のエビデンスとして構築、周知することで、チオレドキシンの知名度の向上を図る。チオレドキシンを含有した各種製品の発売による相乗効果により、両大学発の産学官連携の成果としてさらに一般消費者の認知度を高め、売上向上に寄与したいと考えている。

国内並びに韓国・フランス化粧品会社からのコンタクトがあり、一部は共同事業化が進みつつあ

る大いに期待できる状況となっている。また本年淀井名誉教授が理事長として設立した NPO 法人 JBPA 《日本バイオストレス研究振興アライアンス》の指導の下 RBS 社・黄桜他アライアンス企業との提携での販売も推進しており、近い将来 [清酒 TRX エキス] の市場展開拡大が期待される。



図3. 本プロジェクトの今後の展望

#### 4 問い合わせ先

レドックスバイオサイエンス株式会社 代表取締役社長 加藤 正雄

TEL : 075-762-1770

FAX : 075-762-1775

e-mail address : mkato@rbs-i.com

URL : <http://www.rbs-i.com/j/index.html>