

# 修復・組換え型DNA合成酵素の選択的阻害 活性に基づく抗炎症機能性物質の探索

氏名 水品 善之  
所属 栄養学部 食品栄養学研究室

## 1. 研究の概要とキーワード

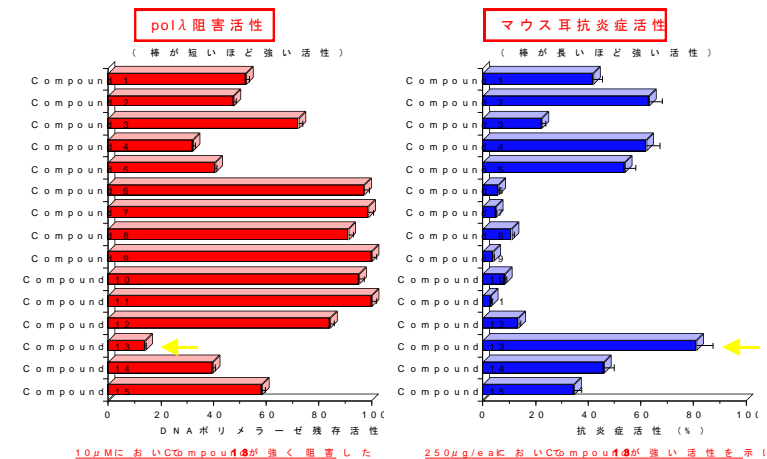
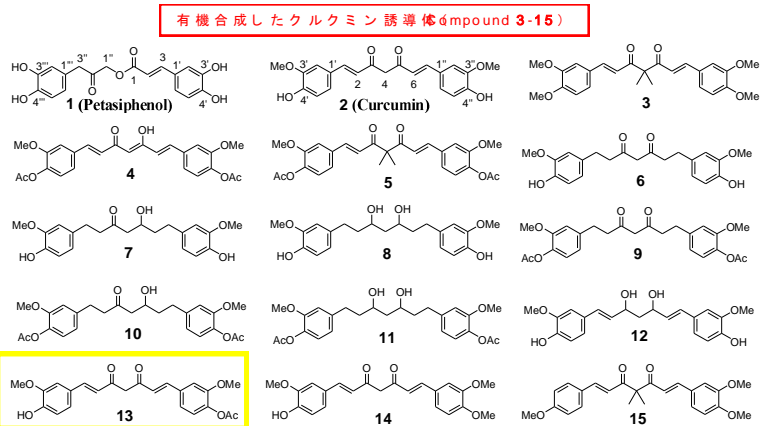
ヒトをはじめとする哺乳類のDNA合成酵素(DNAポリメラーゼ、polと略す)は、 $\alpha \sim \sigma$  の15種類の分子種が存在しており、各pol分子種がDNAの複製(コピー)・修復・組換えを分担しています。DNA修復と組換えのはたらきをするpol $\lambda$ は胸腺に局在しており、免疫系(抗体の多様性を担うV(D)J組換え)に関与すると予想されています。pol $\lambda$ に対して選択的な阻害物質は抗炎症活性を有することを見出したので、上述の背景からpol $\lambda$ は免疫の機能にはたらくことが示唆されます。

pol $\lambda$  選択的阻害物質の探索(スクリーニング)から、**抗炎症・肌荒れ改善**の食品・化粧品・医薬品の開発を提唱します。

## 2. 他の研究との相違点・新規な点

私(水品)は、抗炎症活性(マウス耳へ起炎剤TPA塗布による急性炎症に対する抗炎症活性)と修復型pol阻害活性に正の相関があることを見出しました【図1】<sup>1-3)</sup>。この相関に注目している研究は他にはありません。従って、動物を使う(*in vivo*)抗炎症作用試験を実施する前に、一次スクリーニングとして簡便な試験管内(*in vitro*)酵素阻害試験を実施することを提案します。

【図1】クルクミン誘導体によるヒト pol $\lambda$  阻害活性とマウス耳抗炎症活性の比較



## 3. 内容

### (1) 哺乳類pol分子種阻害活性測定(一次スクリーニング)

世界中の一流のpol研究者から、精製された活性のあるpol分子種を供給してもらっています。これらpol分子種は、精製に熟練を要する酵素であり市販されておりません。

pol活性測定は、放射性同位元素( $^3\text{H}$ )を使用するpol活性測定方法が確立されており<sup>4, 5)</sup>、pol阻害物質のスクリーニングは3時間程度で簡便に測定できます。

### (2) マウス耳抗炎症活性測定(二次スクリーニング)

ICR系マウスの両耳に起炎剤であるTPAを塗布して30分後、右耳にはアセトン、左耳にはアセトンに溶解した被験物質を塗布してから、6時間経過後の耳重量を測定して、重量の減少を抗炎症活性とします。

## 4. 研究の適用分野

本研究で得られる成果により、科学的根拠(pol $\lambda$  阻害活性)に基づく健康機能食品(抗炎症・肌荒れ改善作用)素材を開発する企業への技術移転が可能です。

氏名 水品 善之  
所属 栄養学 栄養学科 食品栄養学研究室



#### ◇研究歴

- ・DNA合成酵素の生化学的な機能解析
- ・天然物からDNA代謝系酵素阻害物質の探索と構造決定
- ・酵素阻害物質の誘導体合成と構造活性相関の解析と酵素—阻害剤の結合シミュレーション
- ・DNA代謝系酵素阻害物質の抗がん活性および抗炎症活性の解析
- ・DNA複製開始抑制因子の阻害物質の探索と作用機構の解析

#### ◇専門分野

- ・食品機能学
- ・栄養生化学
- ・生物有機化学
- ・天然物化学
- ・酵素化学
- ・薬理学
- ・分子生物学

#### ◇代表的な研究論文

- 1) \*Y. Mizushina *et al.* (2003) Some anti-chronic inflammatory compounds are DNA polymerase  $\lambda$ -specific inhibitors. *Biochem. Pharmacol.*, 66 (10) 935-1944.
- 2) T. Takeuchi, \*Y. Mizushina *et al.* (2006) Structural relationship of curcumin derivatives binding to the BRCT domain of human DNA polymerase  $\lambda$ . *Genes Cells*, 11 (3) 223-235.
- 3) \*Y. Mizushina *et al.* (2007) Study on the molecular structure and bio-activity (DNA polymerase inhibitory activity, anti-inflammatory activity and anti-oxidant activity) relationship of curcumin derivatives. *Curr. Bioactive Compounds*, 3 (3) 171-177.
- 4) Y. Mizushina *et al.* (1996) Fatty acids selectively inhibit eukaryotic DNA polymerase activities in vitro. *Biochim. Biophys. Acta*, 1308 (3) 256-262.
- 5) Y. Mizushina *et al.* (1997) The inhibitory action of fatty acids on DNA polymerase  $\beta$ . *Biochim. Biophys. Acta*, 1336 (3) 509-521.

\*印は責任著者 (Corresponding author)

#### ◇発明名称と特許出願番号

- ・特開2005-29571号 『DNA合成酵素 $\lambda$  阻害作用を有する化合物とその利用』  
特許出願人:水品善之 発明者:水品善之、菅原二三男、坂口謙吾、吉田弘美  
出願年月日:平成15年6月16日

#### ◇興味のある共同研究分野

- ・炎症・肌荒れ抑制物質の探索およびその作用機構の解明
- ・抗がん活性もしくは抗炎症活性を有する物質の医薬品・化粧品・健康食品としての商品化開発
- ・複製型DNA合成酵素特異的阻害物質による副作用のない抗がん剤の開発
- ・食品加工過程で生じる廃棄物から生理活性成分の探索とその利用

連絡先:神戸学院大学産学連携研究センター事務局 松浦

TEL 078-974-4606 FAX 078-974-4661 E-mail lsc@pharm.kobegakuin.ac.jp