

특별강연 논문 II

核酸の作用と食品としての利用

松永政司

日本 遺伝子栄養学 研究所

目 次

1. はじめに
2. 核酸の生化学
3. 核酸の消化吸収と体内循環
4. 核酸の生理活性
 - (1) 細胞賦活作用
 - (2) 免疫増強作用
 - (3) 過酸化脂質形成抑制作用
 - (4) 抗アレルギー作用
5. 核酸の生合成と代謝
 - (1) 表皮細胞における核酸の生合成と代謝
 - (2) 毛根細胞における核酸の生合成と代謝
6. フィードバック・コントロール
7. 核酸の製品利用について

1. はじめに

分子生物学の進歩は、遺伝子診断や遺伝子治療の研究を飛躍的に発展させた。

「分子医学」の時代の到来を予感させるこういった華々しい動きの陰で、生物体の生殖、成長、代謝制御に不可欠な遺伝情報を担う、核酸(DNA、RNA)の生理活性に関する研究が進み、核酸健康食品の日本における市場は百数十億円/年(小売り価格ベース)にまで達した。

われわれが核酸の研究を始めた十四年前は、「核酸は栄養素でない」とする学説が支配的であり、現在なおハーバーの「生化学」などの教科書を見ると、核酸は栄養素と見なされていない。

その理由の一つは、食物由来の核酸およびヌクレオチド(NT)は吸収されずに排泄されると考えられたこと。第二は、核酸は肝臓や一部じん臓で、アミノ酸などを原料として合成(*de novo*合成)されているため、食物から供給される必要がないと考えられたことによる。

しかし近年、放射性同位元素で標識した核酸成分の経口投与の研究で、投与一週間後にはその70%が胃腸管から吸収されること、肝臓以外の骨髄、小腸、脳、皮膚などの組織は*de novo*合成能が弱く、食事由来の核酸を利用する(*salvage*合成)傾向にあることが解明され、従来の学説は否定されてきている。

現在、核酸の医学栄養学の研究を行う研究者の間では、「核酸は病態下、ストレス下における必須栄養素(第三十三回日本外科代謝栄養学会、国際パネル討論)」とか「タンパク質、脂質、糖質、ミネラル、ビタミン、食物繊維に続く第七の準必須栄養素」との見方が定着しつつある。

2. 核酸の生化学

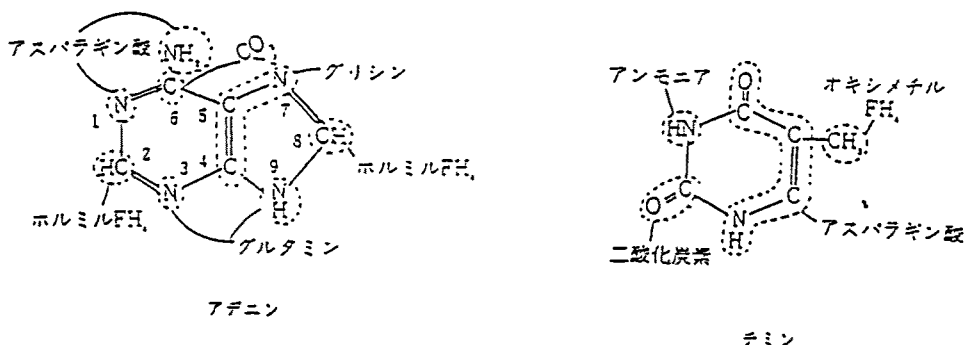
核酸はNTを単位成分としてもつ高分子物質(ポリヌクレオチド)であり、NTは五炭糖とリン酸および核酸塩基から構成されている。五炭糖としてリボースをもつものをリボ核酸(RNA)、デオキシリボースをもつものをデオキシリボ核酸(DNA)といい、核酸とはDNAとRNAを総称した呼称である。核酸塩基にはプリン塩基とピリミジン塩基がある。

核酸は肝臓(一部腎臓)でアミノ酸その他の簡単な化合物から合成されているが、これを*de novo*合成という。図1にプリン塩基とピリミジン塩基の骨格を示したが、アミノ酸などの簡単な原料から作られていることがわかる。原料組成からもわかるとおり*de novo*合成は大変手間のかかる効率の悪い合成法である。哺乳動物では肝臓以外での*de novo*合成能は著しく低い。

肝細胞以外の組織細胞では、肝臓で合成されたNS(NTからリン酸がはずれたもの)や核酸塩基、あるいは食物由来のNSや核酸塩基を利用してNTや核酸が合成されており、これをsalvage合成という。また、細胞によってはDNAやRNAの分解物(NT、NS、核酸塩基)の再利用も行われており、これもsalvage合成という。de novo合成とsalvage合成の様子は図2に示される。

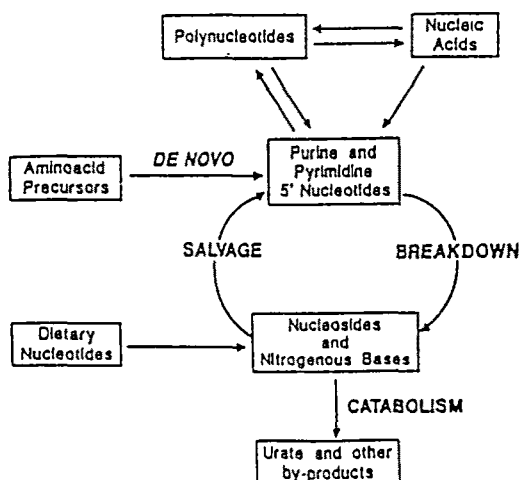
一般に、細胞分裂が激しい骨髄、消化管、皮膚、生殖器などではde novo合成系よりもエネルギー効率の優れているsalvage合成系が優先する。表皮では顆粒層から角層にかけて核酸の分解が起こり、角層では核酸は存在しない。表皮では、核酸の分解(細胞の自殺)とその再利用(細胞の新生)が繰り返されている(新陳代謝)。表皮は紫外線などによる遺伝子損傷が起きやすい組織であり、細胞のアポトーシス(自殺)を含むこのシステムによって損傷遺伝子をもつ細胞の増殖が抑えられている。

(図1)



プリンとピリミジンに取り込まれる原子の起源

(図2)



Summary of pathways for nucleotide and nucleoside metabolism

Nucleotides for nucleic acid synthesis and cell metabolism are provided by either endogenous synthesis or dietary supply. Nucleotides from the diet enter the pool as nucleosides or nitrogenous bases and are utilized via the salvage pathway. A minor fraction of nucleotide breakdown is catabolized to urate (purine bases) or to β -alanine and aminoisobutyric acid (pyrimidine bases).

3. 核酸の消化吸収と体内循環

食物由来の核酸は、腭液中のヌクレアーゼによって加水分解を受け NTになり、ホスファターゼによってリン酸がはずれてNSになる。NSは、さらにヌクレオシダーゼによって分解されて核酸塩基と五炭糖になる。腸管から吸収される時点では核酸は塩基にまでは分解されず、NTあるいはNSとして吸収される。吸収された核酸成分や肝臓で合成された核酸成分は赤血球によって全身の組織細胞に運搬され、salvage合成の原料として利用される。

核酸成分の消化吸収の一例として、Klubesらによるマウスへのウリジン(NS)投与について紹介する(図3)。Klubesらは、経口投与(PO)と皮下注射(SC)の2つの方法でウリジンを投与し、ウリジンとウラシル(ウリジン代謝物)の血漿濃度を測定している。ここでは経口投与についてのみ言及する。投与量3,500 mg/kgでは、ウリジンとウラシルの血漿濃度は投与後ただちに上昇し、投与8時間後までは大きな変化はない。投与量350mg/kgでは、ウリジン濃度に大きな変化はないが、ウラシルは30分後に極大値をもち徐々にその濃度が低下する。ウリジン投与による血漿ウラシル濃度の増大は、肝臓のウリジンフォスフォリラーゼによってウリジンがウラシルに代謝された結果と考えられる。

新生児における核酸代謝の様子を図4に示した。3kgの新生児では、核酸をおよそ100mg、NTを10~20mg毎日母乳から摂取している。肝臓ではおよそ360 mgがde novo合成される。合わせておよそ480mgの核酸成分が毎日合成される。NTとしての排泄量は120mgである。成長の激しい新生児では成長のために360mgが必要であり、排泄量の補給と合わせ毎日480mgを必要とする、合成量、必要量共に480mgということになる。

NTプールはおよそ36gであり、その一部が分解され、さらにその一部が排泄される。分解した核酸成分の大部分は排泄されることなくsalvage合成の原料として再利用される。

一般に、幼児用調整粉ミルクには核酸が含まれていないため、粉ミルクで成長した赤ちゃんは母乳で育った赤ちゃんに比べ、免疫力、アレルギー、脂質代謝などに問題が生じやすい。これは赤ちゃんの成長にとって大きな問題であり、de novo合成核酸だけでは不十分であり、食事由来(母乳)核酸も必要であることを意味している。そのため、核酸は準必須栄養素と呼ばれている。

de novo合成核酸だけでは不十分な理由としては、細胞によるsalvage合成核酸とde novo合成核酸の使い分けがあるためと推察される。

4. 内容核酸の生理活性作用

(1) 細胞賦活作用

化学療法を行っているガン患者のレスキューに核酸あるいはその成分を用いて正常細胞を賦活する研究が数多く行われている。外因性核酸の細胞賦活作用を見る適当な例として皮膚ガンの研究と腸粘膜萎縮の研究を紹介する。

Klubusらは、マウスのSolid B16 melanomaの研究において、FUra(5-Fluorouracil)投与後24時間おきに計5回のUrd(ウリジン)を投与した場合と投与しなかった場合を比較した研究を行った(表1)。その結果、FUraはガン細胞のみならず正常細胞にも大きなダメージ(死)を与え正常細胞とガン細胞に対する選択性はみられなかった。しかし、ウリジンを投与するとウリジンは正常細胞をFUraの細胞毒から救助するがガン細胞にはなんらの影響も与えなかった。すなわち、ウリジンはsalvage合成に依存する正常細胞は賦活するが、de novo合成に依存する割合が高いガン細胞は賦活しないことがわかる。

ヒト扁平上皮ガンなどの研究でチミジンは抗ガン剤MTXの効果的なレスキュー剤であることが解明された。MTXはガン細胞と正常皮膚細胞の両方に同程度の細胞毒性をもつが、チミジンを投与するとガン細胞は賦活しないが正常細胞は賦活することが解明された。外因性チミジンもウリジンと同様に、正常細胞は利用するがガン細胞は利用しないことがわかる。

(表1)

表1 Effect of FUra plus Urd rescue on the growth of B16 melanoma in mice

Expt	Treatment			Individual days of death	Day 16 survivors/total treated	Tumor wt (mg)	Tumor wt (% of control)*
	Day 1 FUra (mg kg ⁻¹)	Days 2-6					
		0.9% NaCl Solution infusion	Urd infusion (5 g kg ⁻¹ day ⁻¹)				
1	—	—	—		8 / 8	2530±308†	
	200	—	—		8 / 8	2284±343	90
	400	+	—	13, 14, 14,	5 / 8	1142±100‡	45
	600	+	—	11, 11, 11, 12, 13	3 / 8	910±139‡	36
2	—	—	+		8 / 8	2828±298	
	200	+	—		8 / 8	2802±571	99
	400	—	+		8 / 8	1073±221‡	38
	600	—	+		8 / 8	968±114‡	34

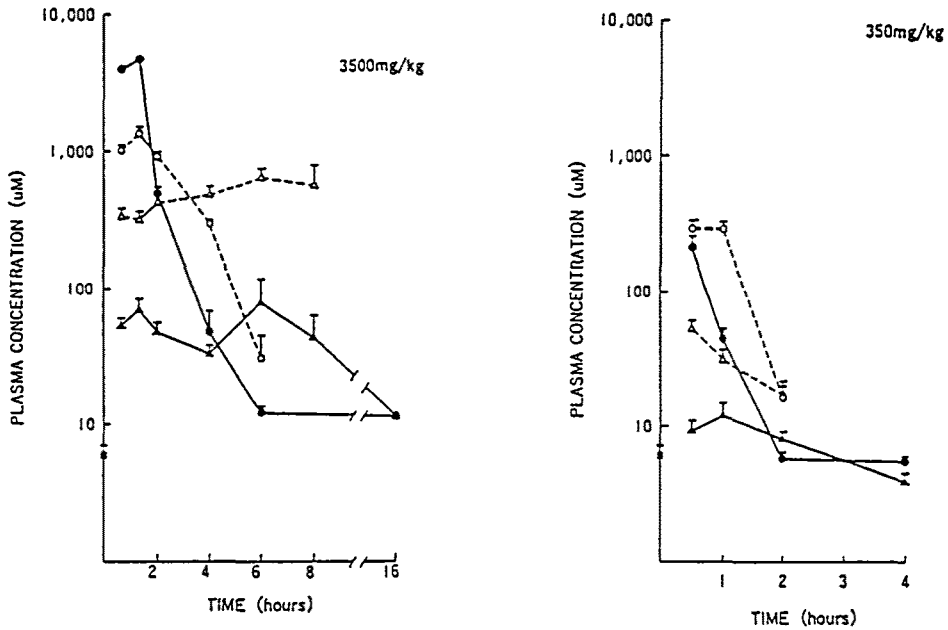
* Group of 8 mice were inoculated with 0.25 ml of a 1/5 (w/v) B16 melanoma bre injection on Day 0. On Day 1, mice received a single i. p. injection of FUra, as indicated. 24hr later, a. c. infusion of either 0.9% NaCl solution or Urd (5 g kg⁻¹ day⁻¹), as indicated, was begun and continued for 5 days. Survivors were checked daily. Survivors were sacrificed on Day 16 after tumor implantation, and the tumors were dissected free and weighed.

† Mean±S. E. of 8 mice per treatment group on Day 16

‡ P < 0.05 as compared to FUra (200mg kg⁻¹)

Adapted from Klubus and Cerna, 1993

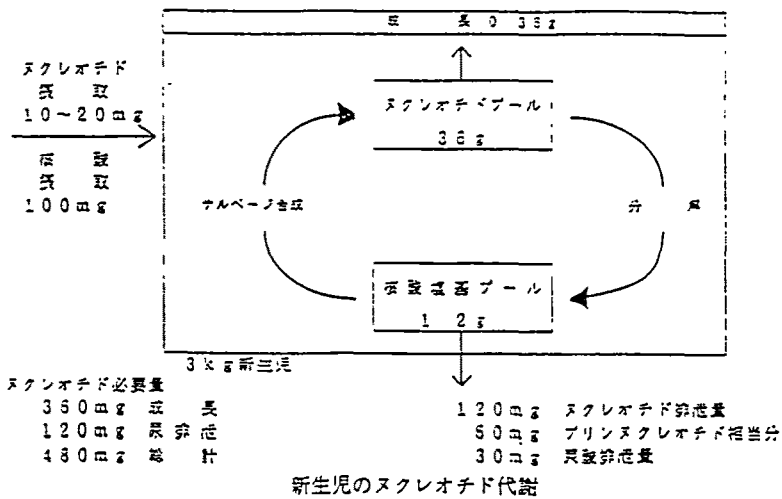
(☒3)



Effect of Urd (3500mg&350mg/kg, SC or PO) on Urd and Ura plasma levels in mice
 Groups of five mice each were sacrificed at each time point indicated, and individual blood samples were collected. Urd and Ura were determined in each sample by HPLC. Untreated mice were taken as zero-time controls. The values obtained at each time point were averaged and the results expressed as the mean SE of five mice per group.

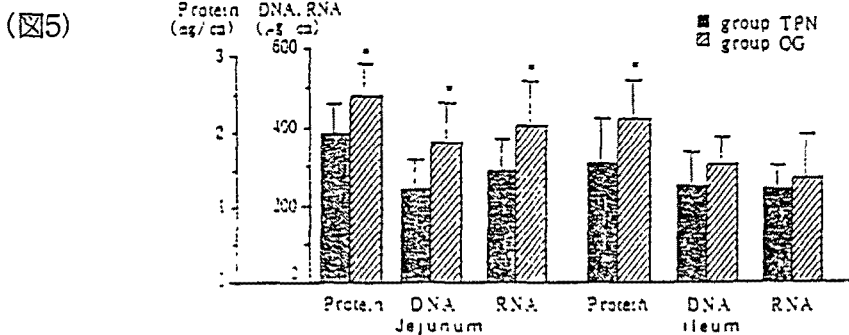
●—●, Urd, and ○—○, Ura, after Urd, administered SC △—△, Urd and ▲—▲, Ura, after Urd, administered PO. ■, Urd in zero-time controls

(☒4)



飯島らは、完全静脈栄養(TPN、核酸成分を含まない)で育てたラットとTPNに核酸成分を加えた静脈栄養(OG)で育てたラットを比較した研究で、OGの方がTPNに比べ空腸・回腸の腸粘膜重量、粘膜蛋白、DNA、RNA量が優位に増加することを見いだした。また、組織学的に空腸の絨毛高が優位に高いことも見いだした。(図5)

以上、核酸成分の皮膚や腸に対する細胞賦活作用を概論したが、核酸の細胞賦活作用を示す研究例は骨髄(貧血、白血球減少症)や骨(骨多孔症)、肝臓などの臓器(術後肝再生など)など数多くある。その中で、たとえば増殖が活発な正常細胞の賦活は食事性核酸が、ガン細胞の賦活はde novo合成核酸が担う傾向にあるといったde novo合成核酸とsalvage合成核酸の組織細胞の違いによる使い分けも少しずつ解明されてきている。



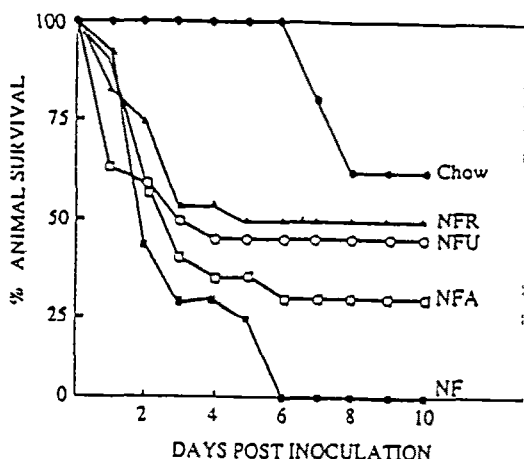
Mucosal protein, DNA and RNA contents of jejunum and ileum following parenteral feeding
 *: $P < 0.05$ vs group TRN

(2) 免疫増強作用

Van Burenらは、核酸を含む通常食(Chow)、核酸フリー食(NF)、NF+RNA(NFR)、NF+アデニン(NFA)、NF+ウラシル(NFU)の五系統で飼育したマウスに黄色ブドウ球菌を感染させ、その細胞免疫の低下(死亡率)を調べたところ、生存率はChow、NFR、NFU、NFA、NFの順に小さくなることを見いだした。核酸ならびに核酸成分の作用機序はヘルパーT細胞の活性化によるインターロイキン2の産生の増大によるものと考えられている(図6)。

Barnessらも、NFへの核酸添加が免疫力を強めるとの研究結果を報告している。その作用機序は、脾臓のNK細胞活性が強まり、それに伴いマクロファージ活性が増大するためとしている。Dalyらは、ガン術後患者にRNA、アルギニン、オメガ-3不飽和脂肪酸を含んだ経腸栄養剤を使うと、使っていない患者と比べ入院日数が短縮する(20.2日から15.8日に)と報告している。これは、免疫活性が増強された結果だが、RNAの免疫活性の増強はリンパ球が増加したためとしている。

(図6)



(表2)

核酸関連物質の抗酸化力 (TBA 値)			
	PH7.0	PH9.0	
核酸関連物質	アデニン	0.366	0.189
	グアノシン	0.216	0.121
	キサンチン	0.204	0.099
	ヒポキサンチン	0.240	0.108
	ウラシル	0.243	0.127
	オロチン酸	0.350	0.242
	尿酸	0.200	0.164
	RNA	0.278	0.085
	ビタミンE	0.325	0.219
コントロール	0.435	0.438	

(3) 過酸化脂質形成抑制作用

核酸および核酸成分には脂質過酸化を制御する働きがある。脂質過酸化には活性酸素が強く関与しており、活性酸素による脂質過酸化によって不飽和脂肪酸から過酸化脂質が形成される。松下らはリノレイン酸に核酸(成分)を加え、37度Cで45時間インキュベートした後、チオバルビツール酸(TBA)法にて過酸化脂質を測定した(pH7は溶液状態、pH9はエマルジョン状態)。α-トコフェロールと比べて核酸(成分)、特に尿酸は強い過酸化脂質形成抑制作用があることがわかる(表2)。

(4) 抗アレルギー作用

一般に、喘息の有無にかかわらずアトピー患者はアデノシンやAMPの吸入によって気管支収縮が起きやすい傾向にあるが、これはアデノシンやAMPがIgEと作用しマスト細胞からのヒスタミン分泌を促した結果と考えられている。しかし、連続的に核酸成分を気道暴露すると次第に感受性が低下しヒスタミンが分泌しなくなり、気管支収縮が抑制される。

Finnertyらは、8人の喘息患者(平均22.4才、男6人、女2人)で6分間の運動をした後の最大呼吸量(FEV₁)を測定したところ、AMP気道暴露を経験する前ではFEV₁は28%ものダウンがみられたのが、暴露後は13%のダウンしか見られなかった。これは、AMPがヒスタミン分泌を抑制した結果と考えられている。すなわち、AMPやアデノシン(核酸成分)は当初アレルギー反応を強める傾向にあるが、身体が順応するのに従いヒスタミンが分泌しなくなるといったアレルギー体質改善作用がある。(好転反応)

5. 核酸の生合成と代謝

(1) 表皮細胞における核酸の生合成と代謝

小越らは、ラットに C^{14} 標識NTとNSの混合物(OG-VI)(表3)を1時間腹腔内投与($42.4 \mu\text{Ci/ml}$)し、その体内分布を調べた。その結果、投与終了1時間後には、標識化合物は全身に分布しており、特に肺、骨髄、肝臓、腎臓、脾臓、小腸、唾液腺、皮膚などに多く分布した。これは、投与した核酸成分の体内循環が非常に早いことと、表皮細胞などのsalvage合成の原料として利用される可能性を示唆している。

表皮細胞における核酸の生合成は、de novo合成よりもsalvage合成を優先する。salvage合成の原料としては表皮細胞由来(核酸分解物)と血液成分由来(肝臓でのde novo合成核酸成分、食事由来核酸成分)が考えられる。

(表3) Nucleoside mixture (OG-VI)

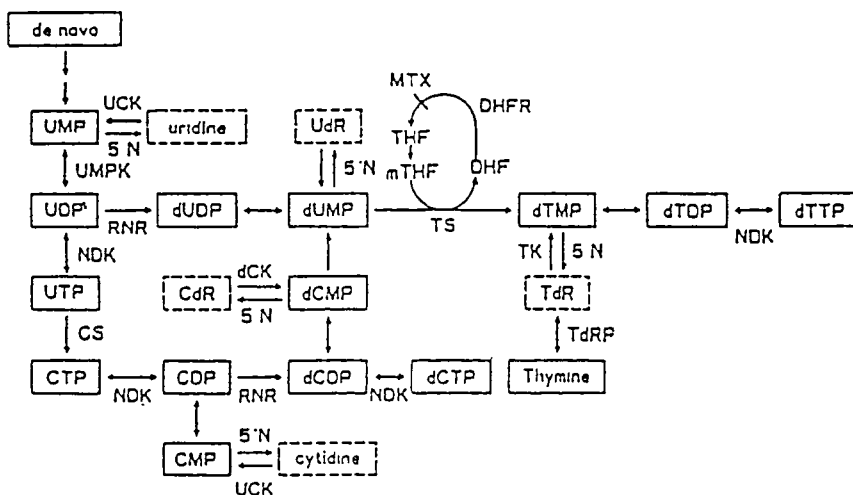
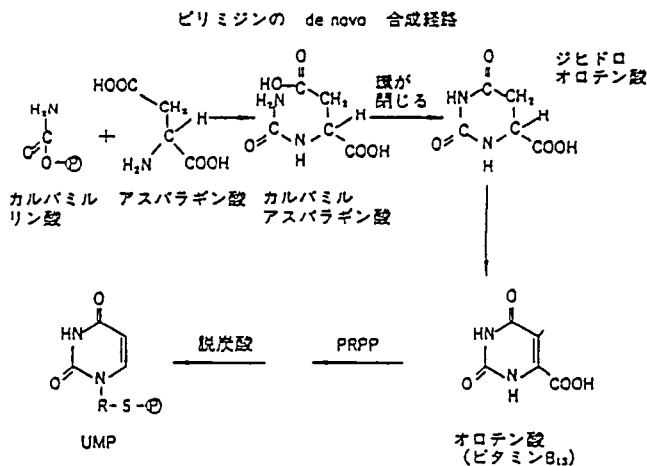
	Molar ratio	w/v %
Contents		
Inosine	4	0.80
Cytidine (Guanosine)	4	0.73 (0.85)
5-GMP-2 Na		1.22
Uridine	3	0.55
Thymidine	1	0.18
Concentration	3.35% w/v	
Nucleosides	3.11% w/v	
Liquid	Clear	
pH	8.0	
Osmolarity	180mOsm/kg	
Na ⁺	65mEq/l	
Cl ⁻	0 mEq/l	

表皮細胞増殖に対するde novo合成阻害剤の影響と核酸成分投与の効果に関する研究を通じて、表皮細胞における核酸の生合成と代謝について述べる。

Firestoneらは、抗ガン剤として用いられているメソトリキセイト(MTX)やフルオロデオキシウリジン(FUdR)の正常表皮細胞のDNA合成に及ぼす影響は、ガン細胞のそれに比べ $10^3 \sim 10^4$ 倍も弱いことを報告している。MTXやFUdRの作用機序としては、これらの薬剤がDHFRやTS(図7参照)といった酵素活性を阻害するため、dTTPのde novo合成とDNA合成が抑制されるためと考えられている。正常表皮細胞とガン細胞のこれらの薬剤に対する感受性の違いは、これら2つの細胞でDHFRやTSの酵素活性に大きな違いはなく、またMT

XやFUdRの輸送能力も変わらないことから、他の理由を考える必要がある。現在わかっていることは、dTTP合成のバイパスの有無の違いである。バイパスとしては、外因性(経口摂取)のCdR、UdR、TdRを利用したsalvage合成が考えられる(図7参照)。

(図7)



pyrimidine nucleotides の代謝経路

modified from Davison & Karasck¹⁰⁾

salvage 経路の材料を示す

CS : CTP synthetase

DCK : deoxyeytidine kinase

DHF : dihydrofolate

DHFR : dihydrofolate reductase

MTX : methotrexate

5'-N : 5'-nucleotidase

NDK : nucleoside diphosphate kinase

RNR : ribonucleotide reductase

TdRP : thymidine phosphorylase

THF : tetrahydrofolate

mTHF : N⁵, N¹⁰-methylenetetrahydrofolate

TK : thymidine kinase

TS : thymidylate synthetase

これら薬剤はDHFRやTSを阻害することからTdRの方がCdRやUdRよりも効果的である。正常表皮細胞にはバイパスがある(経口摂取した核酸成分を利用できる)が、ガン細胞にはバイパスがなく(利用できない)その差は $10^3 \sim 10^4$ もある。

実際に、Klubesらは、マウスのSolid B16 melanomaの研究において、FUra (5-Fluorouracil)投与後24時間おきに計5回のウリジン(UdR)を投与した場合と投与しなかった場合を比較した研究を行い、ウリジンを投与するとウリジンは正常細胞をFUraの細胞毒から救助するがガン細胞にはなんらの影響も与えないとの結論を得た。即ち、ウリジンはsalvage合成に依存する正常細胞は賦活するが、de novo合成に依存する割合が高いガン細胞は賦活しないことがわかる。

ヒト扁平上皮ガンなどの研究でチミジンは抗ガン剤MTXの効果的なレスキュー剤であり、チミジンを投与するとガン細胞は賦活されないが正常細胞は賦活されることが明らかにされている。外因性チミジンもウリジンと同様に、正常細胞は利用できるがガン細胞は利用できないことがわかる。結論として、正常表皮細胞は食事由来の核酸成分を用いたsalvage合成を行うが、ガン表皮細胞はde novo合成核酸しか利用できないことがわかる。

以上、ピリミジンヌクレオシドであるウリジンとチミジンを利用したsalvage合成について紹介したが、Weissbergらはプリン体を利用したsalvage合成について報告している。ラットの腹腔内に予めプリン体を投与して、放射線照射による皮膚障害の抑制の程度を調べたものだが、興味深いことにイノシン(NS)、AMP、GMP、IMP、c-AMP(以上NT)に強い皮膚障害抑制作用がある一方、アデノシンやグアノシン(以上NS)には弱い皮膚障害抑制作用しかなく、プリン塩基のアデニン、グアニン、ヒポキサンチンにはほとんど効果がなかった。作用機序については、細胞内C-AMPの増大がマウスの放射線照射に伴う小腸上皮細胞の障害を軽減すること、あるいはマウスの全身照射に伴う死亡率がC-AMPとATPの混合投与やAMPの単独投与で改善されることからWeissbergらの研究結果もsalvage合成が促進された結果と考えられる。しかし、プリン塩基やアデノシン、グアノシンの皮膚障害抑制作用が弱いにもかかわらず、イノシンの皮膚障害抑制作用が強い理由については定かではない。

(2) 毛根細胞における核酸の生合成と代謝

表皮細胞のみならず、毛根細胞の核酸の生合成にも salvage 合成が関与している。大野は、ペンタデカン酸グリセリド(PDG)が毛根ミトコンドリアのATP生産を促し、毛の成長を促進させると報告している。

平島は、ラットに鮭白子(DNAとプロタミンを豊富に含む)を経口投与した群と投与していない群の大腿部筋肉中のATP含量の違いについて報告している。その結果、投与群ではATPが約2倍増えた。筋肉におけるATPのsalvage合成が鮭白子によって活性化されたわけである。本報告は筋肉に関してのものであるが、毛根部にも同様の効果があると推察される。

マウスにジブチリルC-AMPを放射線照射前に投与すると、毛根細胞の生存率がコントロールに比べ上昇するとの報告がある。これも核酸成分の投与が毛根細胞のsalvage合成を活性化させた結果と考えられる。

6. フィードバック・コントロール

de novo合成核酸とsalvage合成核酸では細胞による使い分けがあり、毎日核酸を摂取する必要があることを述べたが、この2つの経路の制御がどうなっているかについては大変興味深い。Uauyらはこの点に関し、食事由来核酸NTが不足するとde novo合成が活性化され、食事由来核酸NTが増えるとde novo合成が抑制されsalvage合成が活性化されるとしている。

核酸摂取量の増大がde novo合成を抑制することから主としてde novo合成核酸に依存するガン細胞の増殖を抑制するためには、高核酸食を摂取することが望ましいと考えられる。このフィードバック・コントロールの程度について、興味深い報告がある。Karleらは、血漿中のウリジン濃度が $1\mu\text{m}$ 以下ではde novo合成は影響されないが、 $3\sim 5\mu\text{m}$ ではde novo合成はおよそ50%抑制され、 $12\mu\text{m}$ では95%以上抑制されるとしている。また、de novo合成はウラシルヌクレオチド・プールの大きさに依存し、95%以上de novo合成が抑制されるとウラシルヌクレオチド・プールが大きくなるとしている。これは、de novo合成とsalvage合成の直接的なフィードバック・コントロールを示したものではないが、概念的には2つの経路のフィードバック・コントロールの反映と考えられる。

7. 核酸製品について

核酸(NT、NSを含む)は、健康食品・飲料、粉ミルク、化粧品に用いられている。核酸は熱や水に安定であり、しかも核酸分解されにくいいため、食品素材としての利用も容易であり、一般食品への添加が検討され始めている。こういった製品に配合すると効果的か、具体的に紹介する。

(1) 粉ミルク

粉ミルクへのNTの配合に関する指針が欧州で発表され、欧州、米国、日本、韓国などでは、核酸やNT入り粉ミルクが発売されている。これは母乳に多い核酸(NT、NSを含む)が、粉ミルクにはほとんど含まれていないためである。

粉ミルクを飲む赤ちゃんに、アトピーやアレルギーが多いことが知られている。また、感染症にも弱い。これは粉ミルクに核酸が少ないことに大きな原因があると考えられる。

核酸は胃腸管の発育を促すとともに、腸管免疫、細胞性免疫を賦活する。NT添加粉ミルクを飲む赤ちゃんのナチュラルキラー細胞の活性が高まる、細菌感染に対する抵抗力が高まるなどの報告がある。

核酸は神経成長因子として、学習記憶能力の向上に欠かせない。母乳で育てた方が学習記憶力の向上に適している。

赤血球脂肪酸組成を見ると、母乳や核酸添加粉ミルクを飲む赤ちゃんは、通常の粉ミルクを飲む赤ちゃんに比べ多価不飽和脂肪酸が多い。核酸添加粉ミルクは成人病の予防に有効と考えられる。

最近O-157に対する腸内ビフィズス菌の有用性が注目されている。核酸(NT)がビフィズス菌の増殖に貢献するとの報告があり、粉ミルクを飲む赤ちゃんの腸内ビフィズス菌が少ない理由と考えられる。

乳児は必要量のアルギニンを生合成できないため、アルギニンは栄養学的に乳児の必須アミノ酸といわれている。核タンパク製品はアルギニンを豊富に含むため有効である。

(2) 牛乳

一般に、核酸はタンパク質の多い食品に多いが、卵と牛乳は例外で、核酸含量は少ない。鶏卵には100g当たり100mgしか含まれていない。牛乳に含まれる核酸は、de novo合成の前駆物質であるオロト酸がほとんどであり、salvage合成系の基質である核酸はほとんど含まれない。

核酸強化牛乳は、粉ミルクの項で述べた結果に加え、カルシウムの吸収効率を高める効果が期待できる。また脂質代謝を改善し、脂肪酸の不飽和指数を高めるため、成人病の予防につながる。

(3) 乳酸菌飲料

核酸には腸内ビフィズス菌を増やす作用があり、乳酸菌飲料に添加することにより、複合的效果で腸内ビフィズス菌を増やすことが期待できる。

(4) 粉末調味料、ふりかけ

核酸には抗酸化作用があり、粉末調味料やだしの素、ふりかけとして用いることによって、各種食品の過酸化を防ぐことが期待できる。また、表1に掲げた効果が期待できる。

ゴマ入りふりかけに入れると、ゴマの鉄分やカルシウムの吸収に役立つ。核タンパクに含まれるプロタミンは、抗菌作用を持った天然食品添加物である。そのため、核タンパクを使用した粉末調味料やふりかけは、核酸の腸管免疫、細胞性免疫増強作用とプロタミンの抗菌作用を合わせ持つため、感染症予防食品として期待される。

(5) しょう油、ソース

焼き魚、焼き肉などの焼きこげには活性酸素が多く、発ガン性がある。しょう油やソースに核酸を強化し、焼き魚、焼き肉など活性酸素の多い食品の調味料として使うと、その抗酸化作用、抗がん作用により、未然に活性酸素の害を減らすことが期待できる。

また、コレステロールの多い卵の調味料として使うと、核酸のHDL(善玉)コレステロールを増やす作用により、成人病の予防効果が期待できる。卵は核酸が少ないため、その強化にも役立つ。

(6) ドレッシング

核酸は、必須脂肪酸の代謝つかさどる酵素(desaturase)活性を高め、脂肪酸の不飽和指数を高める。成人病予防のためには、核酸強化ドレッシングが好ましい。

免疫賦活作用を持つ栄養素として、核酸、アルギニン、不飽和脂肪酸(ω -3、 ω -6の混合物)が知られている。ドレッシングや植物油、魚油を使う製品に核タンパクを添加することにより、感染症を予防する製品としての差別化が期待できる。

(7) バター

バターの酸化防止に、核酸強化が望ましい。

(8) 揚げ物用パン粉

揚げ物用パン粉の酸化防止に、核酸強化が望ましい。

(9) シリアル

核酸強化により、シリアル中の食物繊維の整腸作用を向上させることが期待できる。また、核酸やプロタミンにはダイエット効果があり、食物繊維との相乗的效果が期待できる。

(10) 菓子

菓자에核酸を添加することにより、感染症に弱いお年寄りや子供の免疫賦活食品、学習記憶力の向上や記憶力の減退防止食品として期待できる。

水溶性ヌクレオプロテイン

鮭白子由来の核酸，たんぱく質を酵素處却しんものである。

その特性は水可溶性の素材であり，その特性は従来の高分子ヌクレオプロテインに比べ，粉末形状・色・臭い・安全性營養價の面では同じであり，水に対する水溶性が大きく異なる特徴である。

粉末状態出優れた安全性を持っているため取り扱いが容易であり，しかも水に容易に溶解するため様々な加工食品素材として利用しうる。

又，低分子状態であるため，消化・吸収されやすく，特に植物アレルギー体質の人に好ましい。

ヌクプロゲンは，核酸の酵素分解物であるオリゴヌクレオチドとプロタミン(たんぱく質)酵素分解物であるオリゴヌクレオチド(主たる構成アミノ酸はアルギニン)を主成分とする。

ヌクレオチドには新陳代謝の促進，脂質代謝の改善・記憶學習の向上・アレルギーの改善・免疫力の増強・インスリン様作用瘦身などの種々の作用があるため生活慣習病(成人病)美容・ダイエット・に缺かせない食品素材である。

又，プロタミン(アルギニン)は，ヌクレオチドによる細胞増殖に缺かせない營養素であり，(アルギニン)と核酸(ヌクレオチド)は一諸に食べることにより相乗的効果を發揮する。

プロタミン(アルギニン)單獨でも，代謝避害の改善・脂肪の改善・動脈硬化の改善・免疫力の向上・抗腫瘍・そう身.インポテンツの改善など様々な効果がある。

ヌクレオチドは 皮膚吸収性が良く 皮膚細胞の代謝促進効果を持ったため，化粧品素材としても 有用である。

規 格 値

項 目	規 格 値	備 考
外 観 ・ 色 調	淡 黄 色 粉 末	
粒 度	60メッシュパス	
味 ・ 臭 い	異 味 ・ 異 臭 な し	
水 溶 度	2%水溶液で 透明	
乾 燥 減 量	7%以下	
DNA	23%以上	
ヌクレオチドシド	45%以上	
アミノ酸	20ppm以下	
タンパク	2pp以下	
重 金 屬	3,000個/ g 以下	
ヒ 素	陰性/2.22 g	
一 般 細 菌 數		
大 腸 菌 群		

試 験 分 析 値

項目・成分	試 験 結 果
外 観 色 調 粒 度 カ サ 比 重 溶 解 度	微 分 末 淡 黄 色 60メッシュパス 280,305 g/l 時間と共に嵩が締まる. 5g/100ml 水: 30℃ 5g 以上の可能性 1g/100ml 牛乳: 30℃ 1g 以上の可能性
乾燥減量 DNA ヌクレオチド DNA ヌクレオチド アミノ酸(タンパク) 灰 分 リン ナトリウム	4.7 % 25.7% [単体 ヌクレオチド] 12.13% [重合 ヌクレオチド] 13.59% 1.15% 49.97% [アミノ酸] 15.89% [蛋白質] 33.88% 14.3% 3.80% 2.84%
非金属 (Pb) ひ 素 (As)	3.8 ppm 0.6 ppm
一般細菌数 大腸菌群	300 以下/g 陰 成 /2.22g
急性経口毒性	5,000 mg/kg 以上 4週 ICR系 マウス OECD化学物質毒性試験指針

핵산의 작용과 식품으로의 이용

松永政司 박사

(일본 유전자 영양학 연구소)

통역 : 조진국 박사(건국대학교)

목 차

1. 머리말
2. 핵산의 생화학
3. 핵산의 소화흡수와 체내순환
4. 핵산의 생리활성
 - (1)세포부활작용
 - (2)면역증강작용
 - (3)과산화지질형성 억제작용
 - (4)항 알레르기 작용
5. 표피세포의 핵산의 생합성과 대사
 - (1)표피세포에 있어 핵산의 생합성과 대사
 - (2)모근세포에 있어 핵산의 생합성과 대사
6. 피이드백 컨트롤
7. 핵산의 제품이용에 대하여

1. 머리말

분자생물학의 진보는 유전자 진단과 유전자 치료연구를 비약적으로 발전시켰다. 「분자의학」 시대의 도래를 예감시킨 이런 훌륭한 성과뒤에, 핵산의 생리활성에 관한 연구가 진행되었으며, 일본에 있어서의 핵산건강식품 시장은(소매가격기준) 백수십억엔/年 에 까지 이르렀다.

우리들이 핵산 연구를 시작했던 14년전은 「핵산은 영양소가 아니다」라는 학설이 지배적이며, 현재 아직 「생화학」 등의 교과서를 보면, 핵산은 영양소라고 간주되지 않는다.

그 이유중의 하나가 본디, 식물의 핵산 및 NT는 흡수되지않고, 배설된다고 하는 이유와 둘째이유는 핵산은 간과 일부신장에 아미노산등을 원료로써 합성되어 있기 때문에, 음식물에서 공급할 필요가 없다라는것에 의한다.

그러나 최근, 방사성동위원소에 標識된 핵산 성분의 경구투여연구에서, 투여 한 시간후에는 그 79%가 위장관에서 흡수되며 간장이외의 골수, 소장, 뇌, 피부 등의 조직은 de novo합성능력이 약해 원래 음식물속의 핵산을 이용(salvage 합성)하고 있다는 것이 해명되어 종래의 학설은 부정되었다.

현재 핵산 의학영양학연구를 하는 연구자 사이에는 「핵산은 病態, 스트레스에 있어서의 필수영양소(제 33회 일본외과 대사 영양학회, 국제패널 토론)」라는지, 「단백질,지질, 당질, 미네랄, 비타민, 식물섬유에 버금가는 제 7영양소에 준하는 필수영양소」라는 견해가 정착되고 오고 있다.

2. 핵산의 생화학

핵산은 NT를 단위성분으로서 가지는 고분자물질(폴리뉴클레오티드)이고, NT는 五炭糖과 인산 및 핵산塩基에서부터 구성되고 있다. 오탄당으로서 리보스를 가지는 것을 리보핵(RNA), 데옥시리보스를 가지는 것을 데옥시리보핵산(DNA)라고 하며 핵산은 DNA와 RNA를 총칭한 호칭이다. 핵산염기에는 퓨린염기와 피리미딘염기가 있다.

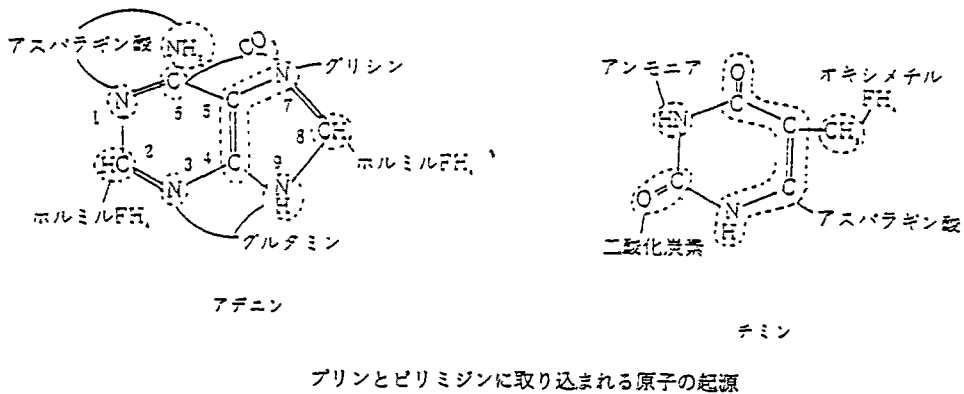
핵산은 간장(일부 腎臟)에서 아미노산, 그외의 간단한 화합물에서 합성되어져있는데 이것을 de novo합성이라고 한다. 그림1에 퓨린염기와 피리미딘염기의 골격을 나타내고 있는데, 아미노산등의 간단한 원료로부터 만들어져 있다는 것을 알수있다. 원료조성에서도 알수 있듯이 de novo합성은 대단히 시간이 걸리는 효율이 안좋은 합성법이다. 포유동물에서는 간장이

외에서의 합성능력은 현저하게 낮다.

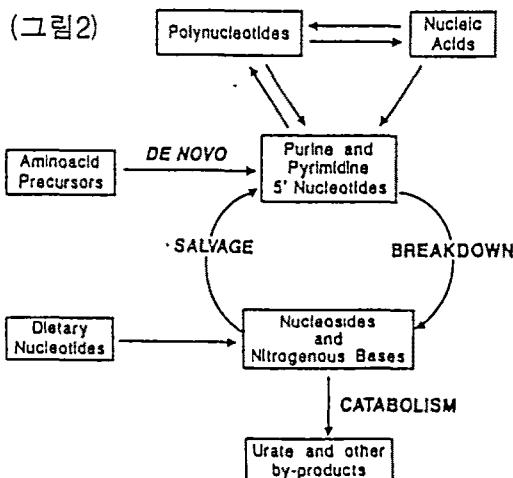
간세포이외의 조직세포에서는 간장에서 합성된 NS(NT에서 인산이 빠진 것)나 핵산염기, 또는 食物由來의 NS나 핵산염기를 이용하여 NT나 핵산이 합성되어 이것을 salvage합성이라고 한다. 또, 세포에 따라서는 DNA나 RNA의 분해물(NT, NS, 핵산염기)의 재이용도 행해지고 있어 이것도 salvage합성이라고 한다. de novo합성과 salvage합성의 모습은 그림2에 나타나 있다.

일반적으로 세포분열이 심한 골수, 소화관, 피부, 생식기등에서는 de novo 합성계보다 에너지효율이 뛰어난 salvage합성을 우선시한다. 피부에서는 과립층에서부터 각층에 걸쳐서 핵산의 분해가 일어나서 각층에서는 핵산이 존재하지 않는다. 피부에서는 핵산의 분해(세포의 자살)와 재이용(세포의 신생)이 반복되고 있다(신진대사). 피부는 자외선등에 의해 유전자손상이 일어나기 쉬운 조직이어서 세포의 아포토시스(자살)를 포함한 이 system에 의해서 손상유전자를 가진 세포의 증식이 억제되고 있다.

(그림1)



(그림2)



Summary of pathways for nucleotide and nucleoside metabolism

Nucleotides for nucleic acid synthesis and cell metabolism are provided by either endogenous synthesis or dietary supply. Nucleotides from the diet enter the pool as nucleosides or nitrogenous bases and are utilized via the salvage pathway. A minor fraction of nucleotide breakdown is catabolized to urate (purine bases) or to β -alanine and aminoisourvic acid (pyrimidine bases).

3. 핵산의 소화흡수와 체내순환

食物유래의 핵산은 胆汁中の 스크레아제에 따라서 加水분해를 받아 NT로 되고, 호스파타에 의해 인산이 빠져 NS로 된다. NS는 한층더 뉴클레오시다제에 의해 분해되어 핵산염기와 오탄당으로 된다. 腸管에서부터 흡수된 시점에서는 핵산은 염기까지는 분해되지않고 NT 또는 NS로서 흡수된다. 흡수된 핵산성분이나 간장에서 합성된 핵산성분은 적혈구에 의해 전신의 조직세포에 운반되어 salvage합성의 원료로서 이용된다.

핵산성분의 소화흡수의 일렬로서 Klubes들에 의한 마우스의 우리진(NS)투여에 대해서 소개하겠다(그림3). Klubes들은 경구투여(PO)와 피하주사(SC)의 2개의 방법으로 우리진을 투여하여 우리진과 우라실(우리진대사물)의 혈장농도를 측정하고 있다. 여기에서는 경구투여에 대해서만 언급하겠다. 투여량 3,500mg/kg으로는 우리진과 우라실의 혈장농도는 투여 후 곧 상승하여 투여 8시간 후까지는 큰 변화는 없다. 투여량 350mg/kg으로는 우리진농도에 큰 변화는 없지만 우라실은 30분후에 極大値를 가져 천천히 그농도가 저하한다. 우리진 투여에 의한 혈장우라실농도의 증대는 간장우리진포스포리라제에 따라서 우리진이 우라실로 대사된 결과라고 생각할 수 있다.

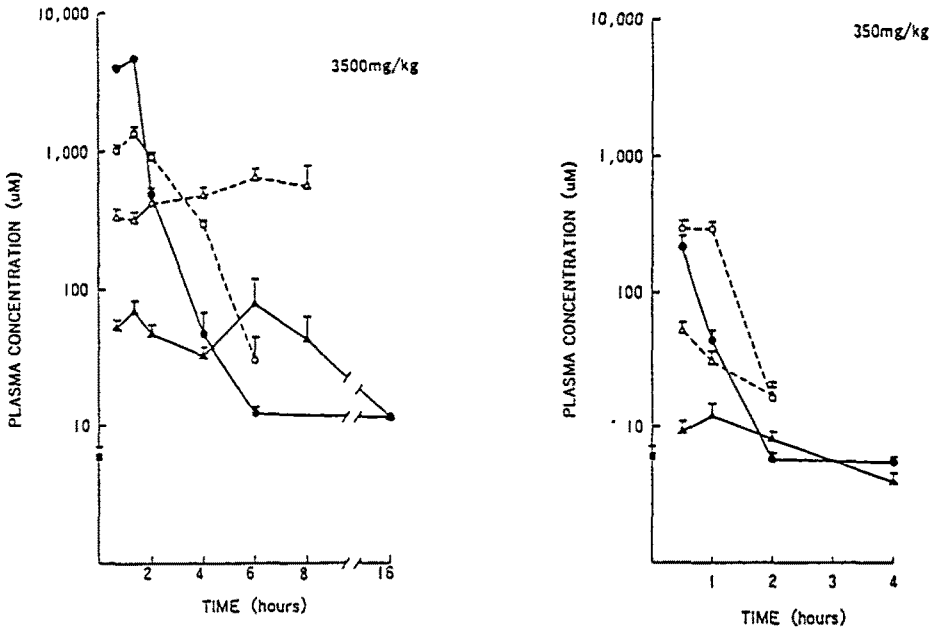
신생아에 있어서 핵산대사의 모습을 (그림4)에 나타냈다. 3kg의 신생아에서는 핵산을 대략 100mg, NT를 10~20mg씩 매일 모유에서 섭취하고 있다. 간장에서는 대략 360mg이 denovo합성된다. 합쳐서 대략 480mg의 핵산성분이 매일 합성된다. NT로서는의 배설량은 120mg이다. 성장이 빠른 신생아에서는 성장 때문에 360mg이 필요하여 합성량, 필요량과 함께 480mg이 되는 것이다.

NT풀은 대략36g이고 그 일부분이 분해되어 한층 더 그 일부분이 배설된다. 분해한 핵산성분의 대부분은 배설되어 무리없이 salvage합성의 원료로서 재이용된다.

일반적으로 유아용 조성분우유에는 핵산이 포함되어 있지않기 때문에 분유로 성장한 아기는 모유로 자란 아기에 비해서 면역력, 알리지, 지질대사 등에 문제가 발생하기 쉽다. 이것은 아기의 성장에 있어서 큰 문제가 있고, de novo합성만으로는 불충분하며, 식사由來(모유)핵산도 필요하다는 것을 의미하고 있다. 그 때문에 핵산은 準必須營養소라고 불리워지고 있다.

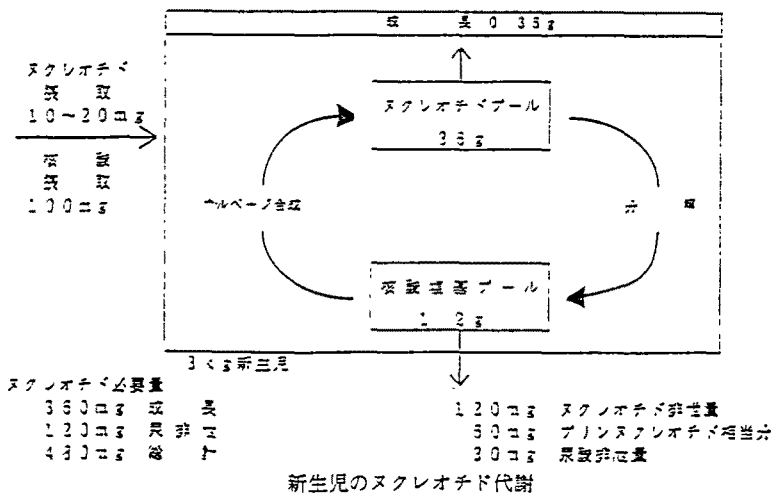
de novo합성핵산만으로는 불충분한 이유로는, 세포에 의한 salvage합성핵산과 de novo합성핵산의 사용구분이 있기 때문이라고 推察된다.

(그림3)



Effect of Urd (3500mg&350mg/kg, SC or PO) on Urd and Ura plasma levels in mice
 Groups of five mice each were sacrificed at each time point indicated, and individual blood samples were collected. Urd and Ura were determined in each sample by HPLC. Untreated mice were taken as zero-time controls. The values obtained at each time point were averaged and the results expressed as the mean SE of five mice per group.
 ●—●, Urd, and ○—○, Ura, after Urd, administered SC △—△, Urd and ▲—▲, Ura, after Urd, administered PO ■, Urd in zero-time controls

(그림4)



4. 핵산의 생리활성

(1) 세포부활작용

화학요법을 행하고 있는 암환자의 레스큐에 핵산 혹은 그 성분을 이용해서 정상세포를 부활하는 연구가 다수 행해지고 있다. 외인성 핵산의 세포부활작용을 보는 적당한 예로서 피부암의 연구와 장점막 유착의 연구를 소개한다. Klubes들은 마우스의 solid B16 melanoma의 연구에서 FUra(우리진)을 투여했을 경우와 투여하지 않았을 때 경우를 비교 연구를 했다(표 1) 그 결과 FUra(5-Fluorouracil)투여후 24시간 두고서 5회의 Urd(우리진)을 투여했을 경우와 투여하지 않았을 때 경우를 비교 연구를 했다(표 1) 그 결과 FUra는 암세포를 수습하지 않으면 정상세포에도 대단한 데미지(死)를 주고 정상세포와 암세포에 대한 선택성은 보이지 않았다. 그러나 우리진을 투여하면 우리진은 정상세포를 FUra의 세포독에서 구조하지만 암세포에는 무언가의 영향도 주지 않았다.

이를테면 우리진은 salvage합성에 의존한 정상세포는 부활하지만 denovo합성에 의존한 비율이 높은 암세포는 부활하지 않는 것을 알았다.

사람 편평상피 암 등의 연구에 치미진은 항암제 MTX의 효과적인 레스큐제인 것이 해명됐다. MTX은 암세포와 정상피부세포의 양방에 같은 정도의 세포독성을 가졌지만, 치미진을 투여하면 암세포는 부활하지 않지만 정상세포는 부활하는 것이 해명됐다. 외인성 치미진도 우리진과 같은 모양으로 정상세포에는 이용하지만 암세포에는 이용되지 않는 것을 알았다.

(표 1) Effect of FUra plus Urd rescue on the growth of B16 melanoma in mice

Expt	Treatment			Individual days of death	Day 16 survivors total treated	Tumor wt (mg)	Tumor wt (% of control)*
	Day 1 FUra (mg kg ⁻¹)	0.9%NaCl Solution infusion	Urd infusion (5 g kg ⁻¹ day ⁻¹)				
1	—	—	—		8 / 8	2530±308 [†]	
	200	—	—		8 / 8	2284±343	90
	400	—	—	13, 14, 14,	5 / 8	1142±100 [‡]	45
	600	—	—	11, 11, 11, 12, 13	3 / 8	910±139 [‡]	36
2	—	—	—		8 / 8	2828±298	
	200	—	—		8 / 8	2802±571	99
	400	—	—		8 / 8	1073±221 [‡]	38
	600	—	—		8 / 8	968±114 [‡]	34

* Group of 8 mice were inoculated with 0.25 ml of a 1 : 5 (w/v) B16 melanoma bre injection on Day 0. On Day 1, mice received a single i. p. injection of FUra as indicated. 24hr later, a. s. c. infusion of either 0.9% NaCl solution or Urd 5 g kg⁻¹ day⁻¹ as indicated, was begun and continued for 5 days. Survivors were checked daily. Survivors were sacrificed on Day 16 after tumor implantation, and the tumors were dissected free and weighed.

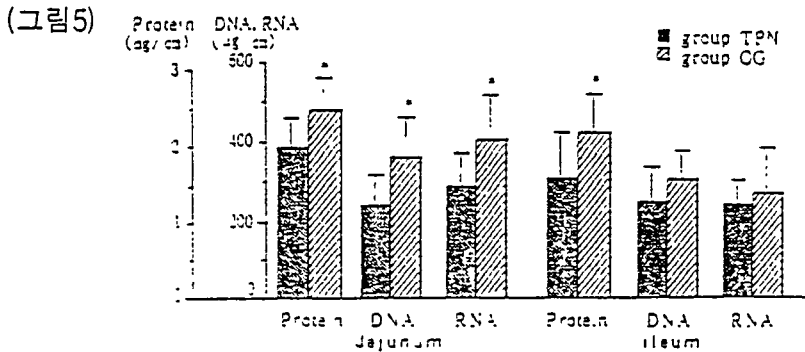
[†] Mean±S. E. of 8 mice per treatment group on Day 16

[‡] P < 0.05 as compared to FUra 200 mg kg⁻¹

Adapted from Klubes and Cerma, 1982

飯島들은 완전정맥영양(TPN, 핵산성분을 함유하지 않음) 으로 키워진 쥐와 TPN에 핵산성분을 더해 정맥영양(OG)으로 키워진 쥐를 비교한 연구로, OG의 쪽이 TPN에 비교해 공장, 회장의 장점막중량, 점막 단백질, DNA, RNA량이 우위에 증가하는 것을 찾아냈다(그림5)

이상, 핵산성분의 피부와 장에 대한 세포부활작용을 개론했지만 핵산의 세포부활작용을 나타낸 연구에는 골수(빈혈, 백혈구 감소증)과 뼈(골다공증), 간장 등의 장기(수술후 등)등 다수가 있다. 그 중에서 예를 들면 증식이 활발한 정상세포의 부활은 식물유래핵산이 암세포의 부활은 devono합성핵산이 사용되는 경향이 있다고 했던 devono합성핵산과 salvage합성핵산의 조식세포의 차이에 의한 사용분도 조금씩 해명되고 있다.



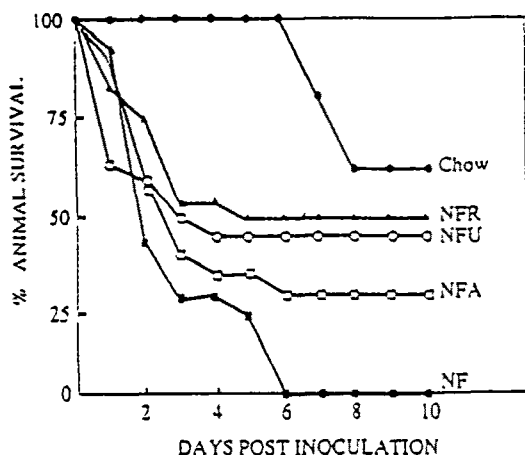
Mucosal protein, DNA and RNA contents of jejunum and ileum following parenteral feeding
 *: $p < 0.05$ vs group TRN

(2) 면역증강작용

VanBuren들은 핵산을 함유한 통상식(chow), 핵산프리식(NF), NF+RNA(NFR), RNA(NFR), NF+아데닌(NFA), NF+우라지루(NFU)의 다섯계통으로 적어지는 것을 보게 되었다. 핵산나열에 핵산성분의 작용기서(機序)는 헬파-T세포의 활성화에 의한 인터로킨2의 생산의 증대에 의한 것으로 생각되어지고 있다.(그림6)

Barness들도 NT에의 핵산첨가가 면역력을 강화한다란 연구결과를 보고하고 있다. 그 작용기서는 비장의 NK세포활성이 강하고 거기에 동반한 마크로화지 활성이 증대하기 때문이라 하고 있다. Daly들은 암수술환자에 RNA, 알기닌, 오메가-3 불포화 지방산을 포함한 경장 영양제를 사용하면 사용하지 않은 환자와 비교해 입원일수가 단축한다(20.2일에서 15.8일로)고 보고하고 있다. 이것은 면역활성이 증강된 결과이지만 RNA의 면역활성의 증강은 임파구가 증가했기때문이다라 하고있다.

(그림6)



(표2)

	PH7.0	PH9.0
アデニン	0.366	0.189
グアノシン	0.216	0.121
キサンテン	0.204	0.099
ヒポキサンテン	0.240	0.108
ウラシル	0.243	0.127
オロチン酸	0.350	0.242
尿酸	0.200	0.164
RNA	0.278	0.085
ビタミンE	0.325	0.219
コントロール	0.435	0.438

(3) 과산화 지질형성 억제작용

핵산 및 핵산성분에는 지질과산화를 억제하는 움직임이 있다. 지질과산화에는 활성산소가 강하게 관여해 있고 활성산소에 의한 지질과산화에 의해서 불포화지방산에서 과산화지질이 형성됐다.

松下는 리놀렌산에 핵산(성분)을 첨가, 37°C에서 45시간 인큐베이션 후 티오발비트루산(TBA)법에 과산화지질을 측정했다. (pH 7은 용액상태, pH 9은 용액상태, pH 9은 에멀전 상태). 알파토코페롤과 비교해서 핵산(성분), 특히 뇨산은 강한 과산화 지질 형성억제작용이 있는 것을 알았다.(표 2)

(4) 항 알레르기 작용

일반적으로 침식의 유무에 관계없이 아토피 환자는 아데노신과 AMP의 흡입에 의해서 기관지 수축이 일어나니 쉬운 경향이 있지만 이것은 아데노신과 AMP 과 IgE과 작용해 주 세포에서의 히스타민 분비를 촉진했던 결과라 생각되어지고 있다. 그러나 연속적으로 핵산성분을 기도에 노출하면 다음에 감수성이 저하해 히스타민이 분비하지 않게 되 기관지 수축이 억제된다. Finnerty는 8명의 천식환자(평균 22.4세 남 6명, 여 4명)으로 6 분간의 운동을 한후의 최대호흡량(FFV1)을 측정했을 때 AMP기도폭로를 경험하기 전에는 FFV1은28%의 Down이 보여졌지만 폭로후는 13%의 Down이나 보여졌다. 이것은 AMP가 히스타민 분비를 억제한 결과라 생각되어지고 있다. 이를테면 AMP 와 아데노신(핵산성분)은 당초 알레르기 반응을 강하게 하는 경향이 있지만 신체가 순응을 강하게 하는 경향이 있지만 신체가 순응하는 것에 따라 히스타민이 분비하지 않게 됐다하는 알레르기 체질개선작용이 있다.(호전반응)

5. 핵산의 생합성과 대사

(1) 표피세포에 있어 핵산의 생합성과 대사

라트에 C, 標識 NT와 NS의 환합물(OG-VI)(표 3)을 1시간 腹腔내 투여(42.4 μ Ci/ml)하여, 그 체내분포를 조사했다. 그 결과 투여종료 1시간후에는 표식화합물은 전신에 분포해 있고 특히 폐, 골수, 간장, 신장, 비장, 소장, 타액선, 피부등에 많이 분포했다. 이것은 투여한 핵산성분의 체내순환이 아주 빠른 것과, 표피세포등의 salvage합성의 원료로서 이용되는 가능성을 시사하고 있다.

피부세포에 있어서 핵산의 생합성은 de novo합성보다도 salvage합성이 우선시된다. salvage합성의 원료로서는 표피세포유래(핵산분해물)과 혈액성분 유래(간장에서의 de novo합성핵산성분, 식사유래핵산성분)을 생각할 수 있다.

(표3) Nucleoside mixture (OG-VI)

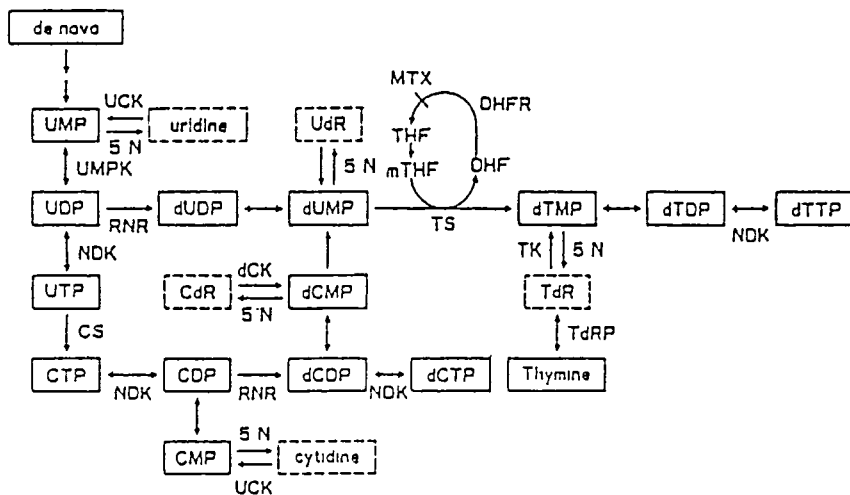
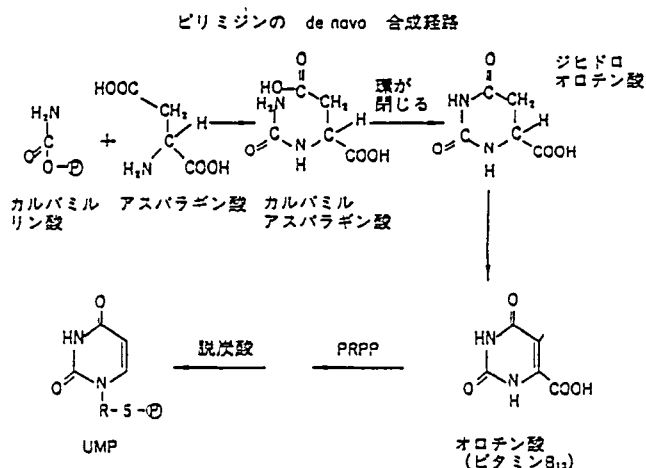
	Molar ratio	w/v %
Contents		
Inosine	4	0.80
Cytidine	4	0.73
(Guanosine)	4	(0.85)
5-GMP-2 Na		1.22
Uridine	3	0.55
Thymidine	1	0.18
Concentration	3.35% w/v	
Nucleosides	3.11% w/v	
Liquid	Clear	
pH	8.0	
Osmolarity	180mOsm/kg	
Na ⁺	65mEq/l	
Cl ⁻	0 mEq/l	

표피세포증식에 대해서 de novo합성조해제의 영향과 핵산성분투여의 효과에 관한 연구를 통해서 표피세포에 있어서 핵산의 생합성과 대사에 대해서 말하겠다.

Firestone들은 抗癌劑로서 사용하고 있는 멘트리키세이트(MTX)나 후루오로 데옥시우리진(FUdR)의 정상표피세포의 DNA합성에 미치는 영향은 암세포의 그것에 비교해 $10^3 \sim 10^4$ 배나 약하다는 것을 보고하고 있다. MTX나 FUdR의 작용기서로서는 이것의 약제가 DHFR이나 TS(그릴 7참조)라고 하는 효소활성을 조해하기 위해서, dTTP의 de novo합성과 DNA합성이 억제되기위해서라고 생각되고 있다. 정상표피세포와 암이 이 약제들에 대한 감수성의 차이는, 이들 2개의 세포에서 DHFR나 TS의 효소활성에 큰차이는

없고, 또 MTX나 FdR의 유승능력도 변하지 않는것에서부터 다른 이유를 생각할 필요가 있다. 현재 알고있는 것은 dTTP합성의 by pass의 유무의 차이이다. by pass로서는 외인성(경구섭취)의 CdR, UdR, TdR을 이용한 salvage 합성을 생각할 수 있다(그림 7참조).

(그림7)



pyrimidine nucleotides の代謝経路
modified from Davison & Karasck⁽¹⁰⁾
salvage 経路の材料を示す

CS . CTP synthetase
DCK : deoxyeytidine kinase
DHF : dihydrofolate
DHFR : dihydrofolate reductase
MTX methotrexate
5'N : 5'-nucleotidase
NDK nucleoside diphosphate kinase

RNR : ribonucleotide reductase
TdRP thymidine phosphorylase
THF . tetrahydrofolate
mTHF N⁵, N¹⁰-methylene tetrahydrofolate
TK . thymidine kinase
TS . thymidylate synthetase

이들 약제는 DHFR이나 TS를 조해하는 것에서부터 TdR쪽이 CdR이나 UdR보다도 효과적이다. 정상표피세포에는 by pass가 있지(경구섭취한 핵산성분을 이용할 수 있다)만, 암세포에는 by pass가 없고(이용할수 없다) 그차는 $10^3 \sim 10^4$ 나 있다.

실제로는 Klubes들은 마우스의 Solid B16 melanoma의 연구에 있어서 FUra(5-Fluorouracil) 투여 후 24시간 간격으로 합계 5회의 우리진(UdR)을 투여한 경우와 투여하지 않은 경우를 비교한 연구를 하여 우리진을 투여하면 우리진은 정상세포를 FUra의 세포毒에서부터 구조하지만, 암세포에는 어떤 영향도 주지 않는다는 결론을 얻었다. 즉, 우리진은 salvage합성에 의존하는 정상세포는 부활하지만 de novo합성에 의존하는 비율이 높은 암세포는 부활하지 않는다는 것을 알수있다.

히토扁平上皮암등의 연구에서 치미진은 항암제MTX의 효과적인 레스큐제이고, 치미진을 투여하면 암세포는 부활되지 않지만 정상세포는 부활되는 것이 명확하게 되어있다. 외인성 치미진도 우리진과 마찬가지로 정상세포는 이용할 수 있지만 암세포는 이용할 수 없다는 것을 알수있다. 결론으로는 정상표피세포는 식사유래의 핵산성분을 사용한 salvage합성을 행하지만, 암표피세포는 de novo합성핵산외에 이용할 수 없다는 것을 알 수 있다.

이상 피리미딘뉴클레오시드인 우리진과 치미진을 이용한 salvage합성에 대해서 소개했는데, Weissberg들은 퓨린체를 이용한 salvage합성에 대해서 보고하고 있다. 라트의 복강내에 미리 퓨린체를 투여하여, 放射線照射에 의한 피부장해의 억제 정도를 조사한것인데, 흥미로운 것은 이노신(NS), AMP, GMP, IMP, c-AMP(이상 NT)에 강한 피부장해 억제작용이 있는 한편 아데노이신이나 구아노이신(이상 NS)에는 약한 피부장해 억제작용밖에 없어 퓨린염기의 아데닌, 구아닌, 히포키산친에는 거의 효과가 없다. 작용기에 대해서는, 세포내C-AMP의 증대가 마우스의 방사선조사에 따라서 소장상피세포의 장해를 경감하는 것 또는 마우스의 전신조사에 따라서 사망율이 C-AMP와 ATP의 혼합투여나 AMP의 단독투여로 개선된것에서부터 Weissbrg들의 연구결과도 salvage합성이 촉진된 결과라고 생각할 수 있다. 그러나 퓨린염기나 아데노이신, 구아노이신의 피부장해억제작용이 약한데도 불구하고 이노신의 피부장해 억제작용이 강한 이유에 대해서는 확실하지 않다.

(2) 모근세포에 있어서 핵산의 생합성과 대사

표피세포 뿐만 아니라 표피세포의 핵산의 생합성에서도 salvage합성이 관여하고 있다. 大野는 펜타데칸酸 그리세라이드(PDG)가 모근미토콘드리아의 ATP생산을 재촉하여 털의 성장을 촉진시킨다고 보고하고 있다.

平島는 라트에 연어알(DNA와 프로타민을 풍부하게 함유)을 경구투여한 무리와 투여하지 않은 무리의 대퇴부근육에 관한 것이지만 모근부에도 같은 효과가 있다고 推察된다.

마우스(쥐)에 지부치릴 C-AMP를 방사선조사전에 투여하면 모근세포의 생존율이 콘트롤에 비교해 상승한다는 보고가 있다. 이것도 핵산성분의 투여가 모근세포의 salvage합성을 활성화한 결과라고 생각할 수 있다.

6. 피이드백 컨트롤

de novo합성핵산과 salvage합성핵산에서는 세포에 의한 사용구분이 있어, 매일 핵산을 섭취할 필요가 있는것을 말했지만, 이 2개의 경로의 제어가 어떻게 되어있는가에 대해서는 대단히 흥미롭다. Uauy들은 이 점에 관해서, 식사유래핵산NT가 부족하면 de novo합성이 활성화되어, 식사유래핵산NT가 불어나면, de novo합성이 억제되어 salvage합성이 활성화된다고 하고 있다. 핵산섭취량의 증대가 de novo합성을 억제하는것에서부터 주로 해서 de novo합성핵산에 의존하는 암세포의 증식을 억제하기 위해서는, 고핵산식을 섭취하는 것이 바람직하다고 생각할 수 있다. 이 후이드 백·콘트롤의 정도에 대해서, 아주 흥미로운 보고가 있다. Karle들은 혈장중의 우리딘농도가 $1\mu\text{m}$ 이하에서는 de novo합성은 영향받지 않지만, $3\sim 5\mu\text{m}$ 에서 de novo합성은 약50% 억제되고, $12\mu\text{m}$ 에서 95%이상 억제된다고 하고 있다. 또, de novo합성은 우라실뉴클레오티드·풀의 크기에 의존하여, 95%이상 de novo합성이 억제되면 우라실뉴클레오티드·풀이 크게된다고 하고 있다. 이것은, de novo합성과 salvage합성의 직접적인 후이드백·콘트롤을 나타낸 것은 아니지만, 개념적으로는 2개의 경로의 후이드백·콘트롤의 반영이라고 생각할 수 있다.

7. 핵산의 제품이용에 대하여

핵산(NT,NS를 함유하다)은 건강식품, 음료, 분유, 화장품에 이용되고 있다. 핵산은 열과 물에 안정하며, 게다가 산화분해되기 어려워 식품소재로서 이용도 용이하여 일반식품으로의 첨가가 검토되기 시작한다. 어떤제품에 배합하는 것이 효과적인지 구체적으로 소개한다.

(1) 분유

NT를 분유에 배합하는 것에 관한 지침이 유럽에 발표되어 유럽, 미국, 일본, 한국 등에서는 핵산이나 NT가 들어간 분유가 발매되고 있다. 그것은 모유에 많은 핵산(NT, NS를 함유하다)이 분유에는 거의 함유되어 있지 않기 때문이다.

분유를 먹는 아기들은, 아토피와 알레르기가 많다는 것이 알려져왔고 또, 감염병에도 약하다.

이것은 분유에 핵산이 적다라는 사실에 커다란 원인이 있다고 생각된다.

핵산은 위장관의 발육을 촉진시키는것과 동시에 장관면역, 세포성면역을 부활한다. NT첨가분유를 먹는 아기의 내추럴킬러세포의 활성의 높아지는등의 보고가 있다.

핵산은 신경성장인자로써, 학습기억능력의 향상에 빠뜨릴수 없다.

적혈구 지방산 조성을 보면, 모유나 핵산첨가분유를 먹는 아기는, 평상시 분유를 먹는 아기들에 비해 多價불포화지방산이 많다. 핵산첨가분유는 성인병 예방에 효과가 있다고 생각되어진다.

최근, O-157에 대한 장내 비피더스균의 유용성이 주목받고 있다. 핵산(NT)이 비피더스균의 증식에 공헌한다고 하는 보고가 있어, 분유를 먹는 아기의 장내 비피더스균이 적은 이유라고 생각된다.

유아는 필요한 만큼의 양의 아르기닌을 생합성할수없기 때문에 아르니닌은 영양학적으로 유아의 필수아미노산이라한다. 핵산백제품은 아르기닌을 풍부히 함유하기 때문에 효과가 있다.

(2) 우유

일반적으로, 핵산은 단백질이 많은 식품에 많지만, 달걀과 우유은 예외로, 핵산 함유량은 적다. 달걀에는 100g당 110mg밖에 함유되어 있지 않다.

우유에 함유된 핵산은 거의 함유되어 있지않는다.

핵산강화우유는, 분유에 관한 부문에서 진술한 효과에 덧붙여, 칼슘이 흡수 효율을 높이는 효과를 기대할 수 있다.

또, 지질대사를 개선하여 지방산의 불포화 지수를 높이기 때문에 성인병의 예방에도 관련이 있다.

(3) 유산균음료

핵산에는 장내 비피더스균을 늘리는 작용이 있으며, 유산균음료에 첨가한 것에 의해, 복합적 효과로 장내 비피더스균을 늘리는 것을 기대할 수 있다.

(4) 분말조미료, 어분, 김, 깨, 소금등을 밥에 뿌려서 먹는 가루모양의 제품

핵산에는 항산화작용이 있어, 분말조미료나 다시마, 멸치등을 삶아 우려낸 국물의 원료, 어분, 김, 깨, 소금등을 밥에 뿌려서 먹는 가루모양의 제품을 이용하여, 각종 식품의 과산화를 방지하는 것을 기대할 수 있다. 또 표1의 효과를 기대할 수 있다.

참깨를 첨가한 어분, 김, 깨, 소금등을 밥에 뿌려서 먹는 가루모양의 제품을 넣으면, 참깨의 철분이나 칼슘흡수에 도움이 된다. 핵단백에 포함되어 있는 프로타민은 항균작용을 가진 천연식품첨가물이다. 항균작용을 가진 천연식품첨가물이다. 그 때문에, 핵단백을 사용한 분말조미료나 어분, 김, 깨, 소금, 등을 밥에 뿌려서 먹는 가루모양의 제품은, 핵산의 장관면역, 세포성 면역증강 작용과 프로타민의 항균작용을 함께 갖추었기 때문에, 감염증 예방식품으로 기대된다.

(5) 간장, 소스

생선구이, 불고기등의 탄קות에는 활성효소가 많아, 발암성이 있다.

간장, 소스에 핵산을 강화하여, 생선구이나 불고기등 활성효소가 많이 있는 제품의 조미료로 사용해보면, 그 항산화작용, 항암작용에 의해 미연에 활성산소의 해를 줄일 수 있다.

또, 콜레스테롤이 많은 계란에 조미료써 사용하면 핵산의 HDL(선속) 콜레스테롤을 증가시키는 작용에 의해, 성인병 예방 효과를 기대할 수 있다.

계란에는 핵산이 적기 때문에, 핵산 강화에도 도움을 준다.

(6)드레싱

핵산은,필수지방산의 대사를 관장하는 효소(desaturase)활성을 높이고,지방산불 포화지수를 높인다.

성인병예방을 위해서는, 핵산 강화 드레싱이 바람직하다.

면역부활작용을 가진 영양소로는, 핵산, 아르기닌, 불포화지방산(ω -3, ω -6의 혼합물)이 있다. 드레싱이나 식물유,어유를 사용한 제품에 핵단백을 첨가하면, 감염병을 예방할 제품으로 차별화를 기대할 수 있다.

(7)버터

버터의 산화방지에, 핵산강화가 바람직하다,

(8)튀김용빵용粉

튀김용빵粉의 산화방지에, 핵산강화가 바람직하다.

(9)시리얼

핵산강화에 의해, 시리얼안에 식물섬유의 整腸작용을 향상시킬 수 있다. 또, 핵산이나 프로타민에는 다이어트효과가 있어, 식물섬유와의 상승적효과를 기대 할수 있다.

(10)과자

과자에 핵산을 첨가하면, 감염병에 약한 노인이나 어린이의 면역부화식품, 학습 기억력의 향상 및 기억력의 감퇴방지 식품으로써 기대할 수 있다.

수용성 뉴클레오프로틴

연어 백자에서 나온 핵산, 단백질을 효소처리해서 나온 새로운 것입니다. 그 특성은 수용성의 소재에 있고, 그 물질은 종래의 고분자 뉴클레오프로틴에 비교해 보면 분말형태·색·냄새·안전성·영양가 등이 같고, 물에 대하여 수용성이 크게 다른 특징에 있다.

분말상태로 뛰어난 안전성을 갖고 있기 때문에 취급하기가 쉽고, 게다가 물에 쉽게 용해하기 위해 여러 가지 가공식품소재로서 이용되고 있다. 또 저분자상태에 있기 때문에 소화·흡수되기 쉽고, 특히 식물 알레르기 체질의 사람에게는 알맞다.

NUCPROGEN는 핵산의 효소 분해물에 있는 올리고 뉴클레오티드와 프로타민(단백질)효소 분해물에 있는 올리고 뉴클레오티드(주요한 성분 아미노산은 아르기닌)가 주성분이 된다.

뉴클레오티드에는 신진대사의 촉진·지질대사의 개선·기억학습의 향상·알레르기의 개선·면역력의 증강·인슐린樣作用瘦身등의 여러종류의 작용이 있기 때문에 생활 습관병(성인병), 미용·다이어트 등 부족한 것이 없는 식품소재이다.

또, 프로타민(아르기닌)은 뉴클레오티드에 따라 세포증식에 부족이 없는 영양소이다. 프로타민(아르기닌)과 핵산(뉴클레오티드)은 함께 먹는것에 따라 상승적 효과를 발휘한다.

또, 프로타민(아르기닌)에도 대사피해의 개선·動脈硬化의 개선·면역력의 향상·抗腫瘍 수신·임포텐츠의 개선 등, 여러가지 효과가 있다.

뉴클레오티드는 피부 흡수성이 좋고, 피부세포의 대사촉진효과를 갖기위해 화장품소재에도 사용하고 있다.

規 格 值

항 목	분 석 처	비 고
외관·색조	담황색의 분말	
입 도	60 매쉬파스	
냄새·맛	무미, 무취 없음	
수용도	2%수용액에서 투명	
건조감량	7%이하	
DNA	23%이상	
아미노산(단백질)	45%이상	
중금속	20ppm이하	
비 소	2ppm이하	
일반세균수	3,000개 / g 이하	
대장균群	음성 / 2.22g	

시 험 분 석 처

항목 · 성분	시 험 결 과
외 관 색 조 입 도 카사비중 수용도	미분말 담황색 60매쉬파스 280,305g/l 5g/100ml 물 : 30℃ 5g 이상의 가능성 1g/100ml 우유: 30℃ 1g 이상의 가능성
건조감량 DNA 뉴클레오티드 DNA 뉴클레오티드 아미노산(단백질) 회분 인 나트륨	4.7 % 25.7% [단체 뉴클레오티드] 12.13% [중합 뉴클레오티드] 13.59% 1.15% 49.97% [아미노산] 15.89% [단백질] 33.88% 14.3% 3.80% 2.84%
비금소(Pb) 비소 (As)	3.8 ppm 0.6 ppm
일반 세균수 대장균수	300 이하/g 음성/2.22g
급성경구독성	5,000mg/kg 이상 4주 ICR계 쥐 OECD화학물질독성시험지침