

セリシンの機能特性とその利用

広島大学 生物生産学部

教授 加藤 範久

1. はじめに

蚕の繭糸は、中心部のコアに相当する部分のフィブロインとそのまわりを取り囲むセリシンという水溶性のタンパク質から構成されている。繭糸は絹織物として利用される場合は、セリシンが大部分除去され主にフィブロインが使われている。このセリシンは繭糸の約25%とかなりの量で、長い間 繊維業界では有効利用が望まれていた。最近、我々はこのセリシンが抗酸化作用やチロシナーゼ阻害作用(メラニン色素合成阻害作用)を有することを見出し、セリシンが化粧品や繊維加工の分野において極めて重要な機能性素材であることを指摘してきた¹⁻³⁾。さらに食品素材としての有用性についても検討を行ったところ、便秘改善作用や大腸癌の発現抑制作用、ミネラル吸収促進作用などの興味ある新規機能が明らかになってきた。本稿では、これらの最新の研究動向について紹介する。

2. セリシンの化粧品への応用

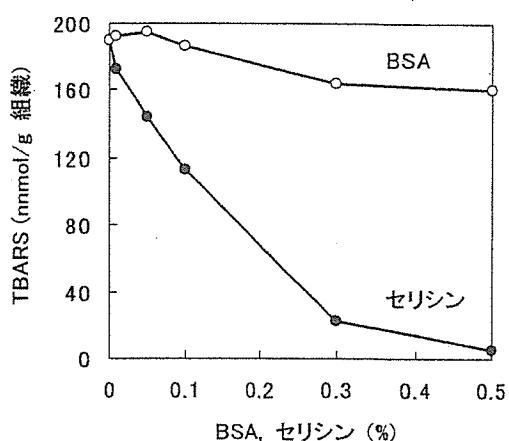
化粧品素材の重要なポイントは、保湿性、抗酸化性と美白作用である。セリシンが化粧品素材として有用性が認識されるようになったのは比較的最近のことである。セリシンにはセリンが約30%と豊富に含まれ、スレオニンと合わせると水酸基を有するアミノ酸含量は40%前後となる(表1)。この水酸基を多量に含むことからセリシンは保湿性に優れており皮膚の皸を防ぐことから、化粧品素材として有用であることが1993年にVogeliらによって最初に指摘された⁴⁾。また、以前から皮膚の天然の保湿成分(Natural Moisturing Factors: NMF)としてアミノ酸混合物が知られており、その中でも特にセリン含量がやはり高く、セリシンとアミノ酸組成が類似している³⁾。

活性酸素による酸化的ストレスは、癌や動脈硬化、糖尿病などの生活習慣病の発症と密接な関係があるが、スキンケアにとっても重要な問題である。皮膚はたえず光りと大気中の酸素にさらされていることから、活性酸素が発生しやすい状態にあり、化粧品素材の多くに抗酸化性物質が含まれる理由がここにある。精練

表1 セリシンとフィブロインのアミノ酸組成

アミノ酸	セリシン	フィブロイン
Asp	17.8	1.6
Thr	8.0	0.8
Ser	31.0	7.7
Glu	4.4	1.2
Pro	0.4	0.4
Gly	19.1	50.7
Ala	3.8	31.7
Cys	< 0.05	< 0.05
Val	3.1	2.1
Met	< 0.05	< 0.05
Ile	0.4	0.4
Leu	0.8	0.2
Tyr	3.3	2.2
Phe	0.2	0.3
His	1.0	0.2
Lys	2.7	0.3
Arg	3.9	0.2

(単位：モル%)



BSA：牛血清アルブミン
TBARS：チオバルビツール酸反応物

図1 セリシンによる脂質の過酸化抑制

作業の従事者は激しい水仕事に携わっているにもかかわらず、手の荒れが少ないことが言い伝えられていることから、我々はセリシンの抗酸化性をテストしてみた。その結果、組織ホモジネートにセリシンを添加すると顕著な脂質過酸化の抑制が見られることが分かった(図1)¹⁾。この時、セリシンに含まれる量に相当するセリンを添加しても抗酸化作用は見られないことから、セリンそのものに抗酸化作用があるというわけではない。セリシンはもともと分子量が数万から数十万の複数のタンパク質(ポリペプチド)であり、抽出される時に加熱処理するので一部加水分解されており、通常抽出されたセリシンの分子量は平均数万程度である。これまでの我々の実験によれば抽出条件によって分子量の大きいものほど抗酸化能が高いが、ある程度加水分解され数千程度の分子量まで小さくなったものでも抗酸化能が見られた。また、加熱失活することはなく熱に安定である。スーパーオキシドディスムターゼ(SOD)活性やグルタチオンペルオキシダーゼ活性やカタラーゼ活性はセリシンには検出されず、従来の抗酸化酵素とは機構が異なるものと思われる。LDL(低密度リポタンパク質)の酸化が銅イオンの添加で促進されるが、セリシンを添加しておくとその酸化が抑制される。この場合、銅とセリシンとのキレーションが酸化抑制に関わっていることが考えられる。過酸化水素と銅

イオンが共存するとヒドロキシラジカル（最も反応性の高い活性酸素種の一つ）が発生し、DNAや脂質を酸化する。このDNAの酸化もセリシンによって強力に抑制されることが明らかとなった。セリシンには、セリンとともにアスパラギン酸（約18%）も多いことから水酸基やカルボキシル基がキレーションに関わっていると考えられる。こうしてセリシンの抗酸化作用の少なくとも一部は、活性酸素の産生を促進する銅イオンとのキレーションによるものと推定される。

我々がセリシンの抗酸化性を見出したのと同じ時期に、大阪回生病院の庄司らは、アトピー性皮膚炎患者にみられたブラジャーによる接触皮膚炎（かぶれ）がセリシンを定着させたブラジャーの着用によって劇的に改善が見られることを発表し、大きな話題となった⁵⁾。アトピー性皮膚炎と皮膚の活性酸素の増加や保湿性の低下との関連が以前から指摘されていることから、この改善効果はセリシンの抗酸化作用や保湿作用によって説明が可能である。この臨床例もセリシンが化粧品素材として有用であることを示すと同時に、繊維加工の面でも新たな有効利用の方向性を示している。

活性酸素の増加は発癌の増加にもつながることから、皮膚癌の発現をセリシンが抑制するか否か検討を加えてみた。発癌物質として、ジメチルベンズアンスラセンとフォルボールエステルをマウスの皮膚に塗布し、セリシンを同じ箇所塗布した場合としない場合を比較してみた。その結果、皮膚癌の発現が劇的に抑制される結果が得られた（13年度日本農芸化学会発表）。

アスコルビン酸や麩酸などの抗酸化剤の多くは、メラニン色素の生合成も抑制する。もともとメラニン色素自身が皮膚の活性酸素の増加を防ぐ抗酸化剤として機能しており、メラニン色素の蓄積は太陽の紫外線による活性酸素の増加を防ぐ一種の防御機構でもある。抗酸化剤が存在するとメラニン色素の合成系の亢進は必要とされなくなり、その合成系の誘導が抑制されるので結果的に美白につながるわけである。メラニン色素の生合成に関与するのがチロシナーゼ（フェノール

表2 セリシンのチロシナーゼ阻害効果

セリシン (%)	チロシナーゼ活性 (吸光度/分)
0	0.0849 ± 0.0003
0.5	0.0649 ± 0.0026
1.0	0.0424 ± 0.0004

データは平均値 ± 標準誤差 (N = 3)

オキシダーゼあるいはポリフェノールオキシダーゼとも呼ばれる)であり、チロシンからドーパ、ドーパからドーパキノンへの酸化に関わっている。この酵素の活性に対してセリシンが阻害作用を示すのか否か検討を加えてみた。その結果、セリシンの最終濃度で0.5%あるいは1.0%で有意にチロシナーゼの活性が抑制された(表2)¹⁾。このチロシナーゼは銅を含み、銅を除去すると活性を失うことから、セリシンが銅を奪うことにより、その活性を抑制した可能性が考えられる。

美肌を保つ要因について考察する場合、皮膚と環境要因との直接的な関係も重要であるが、食生活や運動により健康を維持することも重要である。セリシンを摂取することが健康にプラスになるのか否かという点も興味のあるところであるが、この問題は以下に述べる。

3. セリシンの食品への応用

抗酸化性やチロシナーゼ阻害作用は食品の分野でも重要である。即ち、脂肪の自動酸化を抑制することは、食品の保存や製造過程において重要であることは言うまでもない。食品の酵素的褐変もメラニン色素の蓄積過程と同様な反応によるものであり、チロシナーゼ阻害剤は酵素的褐変をも抑制することができる。つまり、食品の変色の問題にも利用が可能というわけである。

セリシンは無味・無臭であるが、実際に食してみると生体はどのような反応を示すか大いに興味のあるところである。毒性はないのか？生活習慣病などに有効であるのか否か？我々は、こうした問題についてラットやマウスを用いて検討をはじめている。食餌に4%程度セリシンを添加して飼育してもこれらの動物の成長や食餌摂取量には何ら影響はないが、最近興味ある現象に遭遇した。即ち、ラットに24%カゼイン食とそのカゼインの一部を4%のセリシンで置き換えた食餌を3週間摂取させ、飼育最後の3日間の糞を採取し、その糞の成分を調べていた。その結果、驚くべきことにセリシンを摂取したラットの糞中アミノ酸組成がもとのセリシンとほとんど差が見られなかった⁶⁾。このことは摂取したセリシンのかなりの部分が未消化のまま糞中に排泄された可能性を示している。食餌蛋白質の見かけの消化率は、対照群(24%カゼイン食)とセリシン群(4%セリシン+20%カゼイン食)、それぞれ97%と91%となり、両者の間に統計的に有意な差が見られた。ペプシンやパンクレアチンによる*in vitro*の消化実験を行ったが、やはりカゼインと比較するとはるかに消化性が低いことが示された(図2)。それ以外の4種類のプロテアーゼに対しても抵抗性を示した。ただし、セリシン自身にはプロテアーゼ

活性の阻害作用はなかった。

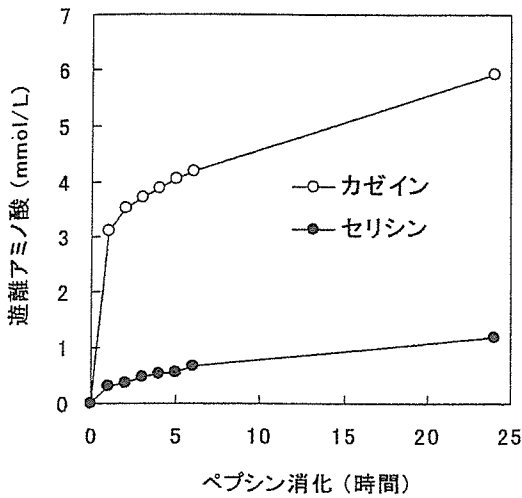


図2 ペプシン-パンクレアチンによるセリシンの消化性
データは平均値 (N=3)

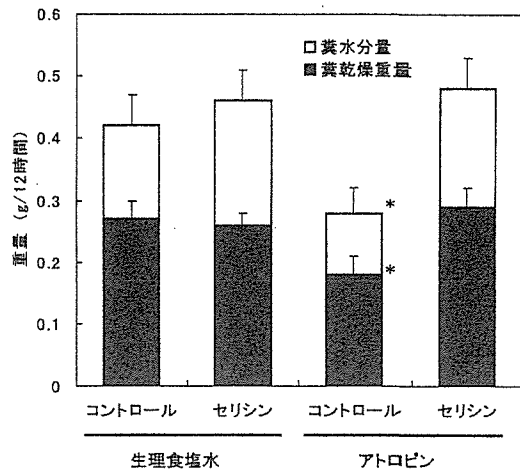


図3 セリシンの便秘改善効果
*他の群と有意差を示す (P<0.05, N=11)

セリシンは多量の水酸基を有しており保水性が高く、消化性が低いということであれば、例えば便秘がセリシンを摂取することによって改善されるはずである。この可能性を、アトロピン投与した便秘ラットのモデル系で検討を加えた⁶⁾。その結果、アトロピンによる糞の排泄抑制が、あらかじめセリシンを摂取させておくと全く起こらなくなった(図3)。この結果はセリシンが便秘を抑制することを示している。糞中の水分含量もセリシン摂取により増加しており、セリシンの難消化性と保水性が便秘改善効果に関与していると考えられた。

先に述べたように、セリシンには抗酸化作用があり、しかも難消化性ということになれば、消化管内での活性酸素が関与する疾患の予防、治療にセリシンが有効であるかもしれない。大腸癌も大腸粘膜での活性酸素の増加が発癌の増加につながると思われている。そこで、セリシンを含む食餌をマウスに摂取させ、発がん剤の1,2-ジメチルヒドラジンを注射し、5週間飼育後に大腸がんの前がん病変であるaberrant crypt foci (ACF)を調べた。対照群では、23%カゼイン食を与え、セリシン群ではカゼインの1.5%あるいは3%をセリシンで置き換えた。その結果、セリシン添加によりACFの用量依存的な減少(それぞれ20%及び45%減)が見出され、セリシンは大腸がんの発現を抑制する可能性が示された。ついで、同じ

発がん剤を投与し、長期の飼育試験(115日間)を行った。その結果、腫瘍の発現が見られた動物数の割合が3%セリシン添加食を与えた群で顕著に低下していることが示された⁷⁾ (表3)。この結果は、セリシンが確かに大腸の発癌の発現を抑制することを示している。現在、その機構についても解析をはじめており、予想どおり、大腸粘膜の酸化ストレスがセリシン添加食により抑制されていることが明らかとなった(論文発表予定)。

表3 セリシンの大腸がん抑制効果

	腫瘍発生率 (%)	1 個体当りの腫瘍数
コントロール	21匹/58匹 (36%)	0.48±0.10
セリシン	9匹/58匹 (16%)*	0.17±0.06*

*コントロールに対して有意差を示す (P<0.01, N=58)

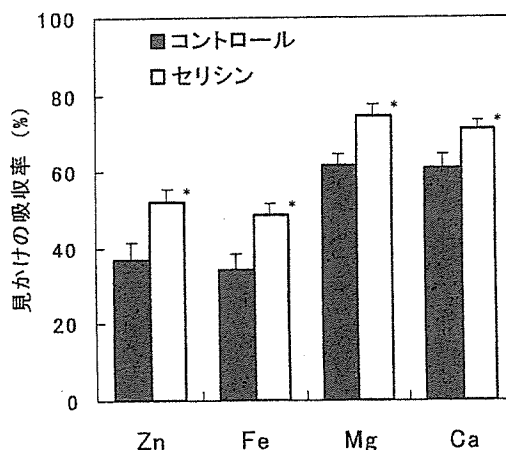


図4 セリシンのミネラル吸収促進効果

*コントロールに対して有意差を示す(P<0.05, N=6)

先にも述べたようにセリシンはセリンとアスパラギン酸が多く含まれているため(表1)、水酸基とカルボキシル基が多く、種々のミネラルとキレーションを形成する可能性がある。しかも、セリシンはプロテアーゼに対する抵抗性を示すので、消化管内で未消化のセリシンが消化管内に残る可能性がある。こうしたことから、セリシンは消化管内でのミネラルの可溶性を高め、吸収を高めるのではないかと考えた。この可能性を調べるために、3%セリシン添加食をラットに摂取させた。その結果、セリシン添加食により、鉄、亜鉛、マグネシウムやカルシウム

の見かけの吸収率が高まることが示された(図4)⁸⁾。これらのミネラルはいずれも日本人の食生活において不足する可能性が指摘されているものである。特定のミネラルの摂取を増加させると他のミネラルの利用性(吸収)が抑制される場合が多いので、セリシンが複数のミネラルに対して吸収促進作用を示す点は重要である。近年、難消化性のフラクトオリゴ糖やラクチュロース、マルチトールなどにも同様な作用が見出されておられ関心が集まっている⁹⁻¹¹⁾。これらの糖類のミネラル吸収促進作用と比較してもセリシンの効果に遜色はない。また、カゼインホスホペプチド(CPP)がカルシウムや鉄の吸収を促進することが知られているが⁹⁾、セリシンはより安価に入手が可能である。

セリシンの研究過程で、その生理作用(便秘改善、大腸癌抑制)に関して消化抵抗性が鍵を握っていることを明らかにした。一方、我々のグループは、そばタンパク質の生理作用、例えば血中コレステロール低下作用や肥満抑制作用などの研究過程で、それらの生理機能にそばの適度な消化抵抗性が関係していることを示した。これまでは、栄養学の分野ではタンパク質の栄養価は消化性が優れることが重要なポイントであり、消化が低いことはマイナスに評価されてきた。優れた機能性(例えば、抗酸化作用、抗癌作用など)を有するタンパク質に適度な消化抵抗性を付与することによって消化管の機能改善をもたらす新しいタイプの機能性食品タンパク質を創製することが可能である。我々は、この考え方を”レジスタントプロテイン”という概念で世界に先駆けて提唱している⁹⁻¹¹⁾。

4. おわりに

これまで、シルクのフィブロインに関する研究は膨大なものであったが、セリシンに関する研究は大きく遅れていた。その理由の一つとして繭を絹織物として利用する場合にセリシンは大部分除かれ廃棄されているので、まずはフィブロインに関心が集まり、セリシンは興味の対象から外れていたのかもしれない。重要な生理機能も知られていなかったことも研究が遅れた一因である。また、セリシンは、単一のタンパク質ではないためにタンパク質化学的な研究が容易でなかったこともその原因の一つである。しかしながら最近、福井県立大学の中森らのグループはセリシン遺伝子のクローニングに成功し、セリシンの構造と機能に関する研究もこれから大きく発展するものと思われる¹²⁾。我々のグループが明らかにしたセリシンの生理作用はいずれも近年の社会的ニーズ(生活習慣病等)に対応したものである。こうしてシルクサイエンスとシルク産業において、フィプロ

インからセリシンへと主役が交替し、新しい時代が到来したといえる。

参 考 文 献

- 1) N. Kato, S. Sato, J. Yamanaka, H. Yamada, N. Fuwa and M. Nomura, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 62 巻, p145 (1998 年)
- 2) 加藤範久, 庄司昭伸, 山田英幸, *BIO INDUSTRY* 15 巻, p15 (1998 年)
- 3) 加藤範久, 佐々木真広, *Fragrance J.* 28 巻, p28 (2000 年)
- 4) R. Voegli, J. Meier and R. Blust, *Cosmetic & Toiletries* 108 巻, p101 (1993 年)
- 5) 庄司昭伸, 井上明子, 谷幸子, 木下香里, 武林亮子 他, *皮膚* 41 巻, p481 (1999 年)
- 6) M. Sasaki, H. Yamada and N. Kato, *Food Sci. and Technol. Res.* 16 巻, p280 (2000 年)
- 7) M. Sasaki, N. Kato, H. Watanabe and H. Yamada, *Oncology Rep.* 7 巻, p1049 (2000 年)
- 8) M. Sasaki, H. Yamada and N. Kato, *Nutr. Res.* 20 巻, p1505 (2000 年)
- 9) 加藤範久, 栢下 淳, 佐々木真広, *食品と開発* 34 巻, p4 (1999 年)
- 10) 加藤範久, 栢下 淳, 佐々木真広, *日本栄養・食糧学会誌* 53 巻, p71 (1999 年)
- 11) 加藤範久, 友竹裕之, 佐々木真広, *臨床栄養* 97 巻, p793 (2000 年)
- 12) K. Tsujimoto, H. Takagi, M. Takahashi, H. Yamada, S. Nakamori, *J Biochem.* 129 巻, p979 (2001 年)