

ポリフェノール学術集会

- 特別講演
- シンポジウム
- ランチョンセミナー

フラボノイド系植物色素の化学、生物学とその応用可能性

吉田久美^{1,2,3}

¹愛知淑徳大学食健康科学部

²愛知工業大学工学部

³名古屋大学

高等植物の花色を担う色素の代表は、フラボノイド系色素のアントシアニンで、赤から青色に至る広い領域の美しい色を発色することに特徴を持つ。植物においては紫外光の防御、ラジカル消去（抗酸化性）、虫鳥媒の誘因シグナルとして働くことが知られている。その一方でアントシアニンは、野菜、果実、種子などにも含まれ、人類が何万年も前から食してきた化学物質として、安全性についての問題はほとんど無いと考えられる。ここ数十年かけて、合成タール系着色料からアントシアニン系着色料への切り替えも進んできた。さらに近年、多様な機能性を活用して、高機能性食品着色料のみならず、化粧品、健康食品、創薬リード化合物や機能性材料としての利用も拡がりつつある。

アントシアニンとは、発色団のアントシアニジンに糖が一残基以上結合した構造を持つ化合物の総称で、pHにより構造が変化し、酸性で赤、中性で紫、アルカリ性で青色を呈する。しかし、弱酸性～アルカリ性域の化学種は不安定で、植物の生理的条件下では発色団単独では安定な紫色～青色は発現しない。我々は、多彩な花色の中でも特に青色に興味を持ち研究を行ってきた。本講演では、アントシアニンの発色と安定化の化学についての理解をベースにして、アントシアニン系着色料の現状、さらには、青色着色料の実現可能性を含めた、アントシアニン系色素の応用可能性について紹介したい。

花における青色発色機構

アントシアニンによる青色発色の化学機構は、ツククサ花卉色素のコンメリニンに代表される自己組織化超分子金属錯体色素（メタロアントシアニン）、空色西洋アサガオで見つかった分子内会合による安定化に加えて液胞 pH のアルカリ化、さらには、アジサイのように助色素との弱い分子会合と金属錯体形成などがあり、いずれも、青色は「超分子」が鍵となる。

食用豆種皮の色素

黒ダイズに代表されるように、有色の食用豆種皮には 10 mg/g 乾燥種皮以上もの大量のアントシアニンが含まれる。いずれもその構造は花色素に比べて単純であるが、機能性色素のソースとしては大いに期待できる。また、赤小豆種皮色素はアントシアニンではなく、糖を含まない非水溶性のピラノアントシアニジンである。その性質は、餡の着色の化学機構を合理的に説明できるものであることがわかった。

赤キャベツのアントシアニンの青色発色

アントシアニンは赤色や紫色の食品着色料としてはすでに多く利用されているが、青色だけは、実現していなかった。我々は、赤キャベツに含まれるモノアシル化アントシアニンをソースとして、青色 1 号に匹敵する色相を持つ候補化合物を見いだす事ができた。

ポリフェノールが脳機能に影響を与えるメカニズムに関する基礎医学的検討

神野 尚三

九州大学大学院医学研究院

高度な情報化社会の進展に伴い、心理社会的ストレスが増大し、メンタルヘルスの不調を訴える人が増加している。ドラッグストアなどで手軽に入手できるサプリメントの中には、メンタルヘルスの改善を謳うものも多いが、そのエビデンスの十分な検討が求められている。我々は、高次脳機能の発現基盤としての海馬の神経回路の構造と機能の解明に取り組んできたが、近年、サプリメントの中でも特にポピュラーなポリフェノールが脳機能に与える影響についての基礎医学的検討を開始している。老化モデルのメスマウスを用いた研究では、大豆イソフラボンの一種であるダイゼインが海馬の神経幹細胞の分裂と新生ニューロンの成熟を促進する作用を持つこと、情動制御に関わる腹側海馬の方が認知に関わる背側海馬よりもダイゼインの影響を受けやすいことを明らかにした。また、クプリゾン投与による多発性硬化症（MS）モデルを用いた研究では、大豆イソフラボンの一種であるゲニステインをメスマウスに投与すると、海馬のミエリン関連遺伝子の発現レベルが上昇し、MSで障害されるミエリン機能が改善される可能性があることを明らかにした。さらに、ポリフェノールのメンタルヘルスの改善作用にフォーカスした研究にも取り組んでいる。ヒトの心理社会的ストレスによるうつ病モデルとして妥当性が高いとされる慢性社会的敗北ストレス（CSDS）に暴露したメスマウスにゲニステインを投与し、その効果を検討したところ、CSDSによって生じるうつ様行動や不安関連行動がゲニステインによって軽減される可能性があることを見出した。海馬の微細形態解析では、ミクログリアとシナプスのコンタクトがCSDSで減少し、ゲニステインによって増加することを明らかにした。また、海馬の遺伝子発現解析では、炎症性サイトカインの発現レベルにゲニステインは影響しなかったが、CSDSで低下した神経栄養因子の発現レベルがゲニステインによって回復していた。一方、ゴマセサミンの作用についても検討を進めており、リポ多糖（LPS）投与による神経炎症誘発性うつ病モデルマウスにセサミンを投与すると、海馬における炎症性サイトカインの発現レベルが低下し、神経幹細胞の分裂が促進されること、記憶障害と感覚運動ゲーティング障害が改善する可能性があること、などを報告している。これらの結果は、ポリフェノールが海馬のニューロン・グリア群に作用し、脳機能に影響を与える分子メカニズムが存在することを示唆している。講演では、メンタルヘルスと海馬の概論を踏まえ、我々のポリフェノール研究についてお示ししたい。

シンポジウム 講演II

日本人における摂取量調査から分かってきたポリフェノールと健康との関わり

岸本 良美

摂南大学農学部食品栄養学科

ポリフェノールの機能性研究が多面的に進むなか、ポリフェノールの摂取状況についても、世界各国から研究成果が相次いでいる。ポリフェノールを“何から”、“どのくらい”摂取しているのか、各国の特徴についても明らかになってきた。講演者らは、日本で食べられる食品の総ポリフェノール含量を測定し、データベースを作るとともに、いくつかの集団において調査を行い、日本人におけるポリフェノール摂取量の推定を行っている。現在までの成果をまとめると、日本人のポリフェノール摂取源としては、飲料（特にコーヒーと緑茶）が大部分を占め、摂取量は個人差が大きく、年齢や季節により差があることなどが分かってきた。

また、ポリフェノール摂取量と臨床指標との関連や、死亡リスクとの関連についても検討してきた。健康診断受診者を対象にした研究では、ポリフェノール摂取量は、酸化ストレスの指標となる血清 γ -GT（ γ -GTP）濃度と負の関連を示した。動脈硬化との関連では、冠動脈造影検査受診者において、緑茶の高摂取群は冠動脈疾患ならびに心筋梗塞の有症率が低いことを報告した。さらに、住民コホート研究では、ベースライン時のポリフェノール摂取量が多いと、その後の追跡期間における全死亡ならびに冠動脈疾患死亡リスクが有意に低かったことを報告している。

ポリフェノールは、動脈硬化をはじめとする、加齢や酸化ストレスなどが関与する疾患の発症・進展に対して予防的に働く可能性が考えられる。本講演では、ポリフェノールの機能性と日本人における摂取状況、さらに国内外の最近の研究成果を紹介させていただきたい。

緑茶カテキンのケミカルバイオロジー

○熊添 基文、藤村 由紀、立花 宏文

九州大学農学研究院

近年の臨床研究によって、緑茶の摂取は心血管疾患リスクの低下、抗肥満作用や長寿との関連が示唆されており、その生体保護作用が注目されている。我々はこれまでに、緑茶に含まれる主要なカテキンの一種である Epigallocatechin-3-*O*-gallate (EGCG) が細胞膜表面上のタンパク質である 67 kDa laminin receptor (67LR) に結合することで抗炎症作用を含む様々な生理作用を発揮することを見出している。一方で、生体内での EGCG の生理作用における 67LR の寄与度や標的となる細胞については不明であった。

そこで、EGCG はマクロファージに対して低濃度にて抗炎症作用を発揮することに着目し、EGCG はマクロファージにおける 67LR を介して生体保護作用を発揮するのではないかと考え、骨髄性細胞特異的 67LR ノックアウトマウスを用いて EGCG の抗肥満作用における 67LR の関与を検討した。

雄性対照マウス (fl/fl) および骨髄性細胞特異的 67LR ノックアウトマウス (KO) を用いて高脂肪高シヨ糖食および EGCG 摂食試験を行った。その結果、EGCG は肥満誘導による体重および脂肪重量の増加を抑制したが、KO マウスにおいてこれらの作用は認められなかった。次に、脂肪組織における遺伝子発現を次世代シーケンサーにて包括的に解析した結果、EGCG は脂肪組織において 67LR 依存的に炎症性サイトカインの遺伝子発現を低下させた。また fl/fl マウスにて EGCG は脂肪組織におけるマクロファージの浸潤を抑制する一方で KO マウスにおいてその作用が消失した。以上のことから、EGCG はマクロファージや好中球の 67LR を介してその生体保護作用を発揮していることが示唆された。

さらに、43 種類の茶品種抽出物パネルについてその生理活性評価とともに包括的代謝物解析を行うことで EGCG の作用を増強する因子を探索した。その結果、EGCG による 67LR 依存的経路活性化を増強させる因子としてエリオジクチオールを見出した。さらにエリオジクチオールの構造類似体であり、機能性食品素材として使用されている糖転移ヘスペリジンが EGCG による 67LR 依存的経路活性化を増強することを確認した。

これらの知見に基づいて、緑茶抽出物および糖転移ヘスペリジンによる併用の抗肥満作用について BMI 23-30 kg/m²、LDL コレステロール 100-140 mg/dL の被験者を対象とした両群各 30 名に対するプラセボ対照二重盲検ランダム化比較試験を行った。その結果、12 週間摂取の時点で体重変化量および BMI 変化量はプラセボ群に対して有意に低値を示した。

機能性表示食品制度とポリフェノールについて

西村 栄作^{1,2}

¹一般社団法人健康食品産業協議会

²森永製菓株式会社

機能性表示食品制度が開始され9年が経過した。市場規模も6,000億円を突破しており、2兆円といわれている健康食品市場の3割まで成長した。公表件数も2024年7月時点で累積8,500件を超え、月平均100件超のペースで受理されている。特定保健用食品が30年余りで1,000件超なのと比べると約30倍の成長スピードである。この様に機能性表示食品市場は注目され開発は活性化していると思われるが、一方で、昨年6月には届出の機能性に関する科学的根拠に言及する措置命令などもあり、制度はまだ発展途上である。機能性表示食品を取り巻く様々な問題は一企業だけでは解決できないため、業界団体を介した行政への働きかけが必要である。

一般社団法人健康食品産業協議会は健康食品関連団体の連合会であり、行政との窓口として機能している。健康食品産業協議会の活動として、目的別に6つの分科会（ガイドライン分科会、栄養機能表示分科会、エビデンス向上分科会、健康食品原材料・製品の製造・品質分科会、安全性分科会、公正競争規約分科会）があり、延べ170人程度が所属している。ここでは機能性表示食品制度の管轄省庁である消費者庁等に対して、制度運用の改善要望や意見書などをとりまとめて意見交換を行っている。

2019年度の規制改革実施計画により消費者庁と業界団体が連携して法制化に取り組み、2020年4月より施行された「機能性表示食品に対する食品表示等関係法令に基づく事後的規制（事後チェック）の透明性の確保等に関する指針」の対応として、届出資料の科学的根拠の評価における第三者組織である「エビデンスレビュー評価委員会」をNPO法人日本抗加齢協会、公益社団法人日本通信販売協会、ならびに公益財団法人日本健康・栄養機能食品協会と協力して設立した経緯について触れる。更に、上記委員会のエビデンス評価の平準化の目的でエビデンスレビュー評価チェックリストを20年度から作成してきたが、24年5月に正式にリリースされたので紹介する。

最後に自分の所属企業である森永製菓のポリフェノール研究と機能性表示食品制度との関わりについても触れさせて頂きたい。森永製菓では25年超のカカオ研究をはじめとして、自社独自原料のパッションフルーツ種子エキス（パセノール™）の研究など、様々なポリフェノール研究を実施してきた。2015年に機能性表示食品制度が施行されたことで、これらの研究成果を機能性表示食品として開発・上市することで、商品と研究の関連がより強くなり、健康訴求の幅が広がった。上記ポリフェノールについて、機能性表示のヒト試験を中心としたデータを紹介する。

セサミンの生理機能の解明

中村 友紀

サントリーウエルネス株式会社

ごまは、中国最古の薬物書に不老長寿の秘薬として記載されるなど、古くよりその生理機能が注目されてきた。セサミンは、ゴマに含まれるリグナンのひとつであり、抗酸化作用、血圧低下作用、コレステロール低下作用などが知られている。

サントリーとセサミンの出会いは古く、1988年まで遡るが、以来その生理機能の研究に取り組んでいる。我々は、セサミンは吸収された後、主に肝臓の代謝酵素である CYP2C9 によりカテコール基を持つ化合物（以降 SC1 と呼称する）に代謝されることを明らかにしている。ヒトでセサミンの体内動態について確認したところ、経口摂取 1~2 時間後に血中で最大濃度となり、24 時間以内に排泄されるという結果を得た。また、ヒトの血漿中において、 β -glucuronidase あるいは sulfatase を処理すると SC1 が検出されるが、処理しない場合は検出されない。従って SC1 は、通常は血中にグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体として存在すると推察される。SC1 のグルクロン酸抱合体は、炎症下において脱抱合化を受け、脱抱合化された SC1 はマクロファージ細胞において抗炎症作用を発揮することを確認した。さらに最近では、SC1 がミトコンドリアの活性酸素種の増加を抑制し、細胞老化を抑制すること、また、オートファジー活性化作用を持つことを明らかにしている。

セサミンあるいは代謝物の作用メカニズムを明らかにするとともに、セサミンの摂取によりヒトにおいてどのような生理機能が発揮されるかについても研究を進めている。これまで、高血圧患者において血圧低下作用を発揮すること、運動時の血漿中過酸化脂質の増加を抑制することなどを明らかにしてきた。さらに最近では、セサミン摂取により睡眠悩みを持つ方の寝覚めや起床時の疲労感を改善する作用を持つことを確認した。

セサミン研究を深める一方で、当社はセサミンを含有するサプリメントを複数販売しており、その組み合わせ効果の検証にも取り組んでいる。例えば、血管内皮細胞における一酸化窒素産生増加作用に対し、セサミン単独では作用のない濃度において、DHA が共存することでその作用が発揮されることを明らかにした。また、セサミンとアスタキサンチンの組み合わせが、ミトコンドリア機能を高めるという *in vitro* の結果を踏まえて、ヒトで組み合わせ効果の検証を実施した。その結果、セサミンとアスタキサンチンはヒトで筋肉のエネルギー産生能を改善する可能性が示唆された。

今後も、メカニズム研究とヒトでの効果検証の両軸でセサミン研究を深化させ、セサミンの力をさらに引き出す組み合わせの探索・商品開発につなげることで、お客様一人ひとりの「生きるを輝かせる」ことに貢献していきたい。

食事性ポリフェノールにおける化学構造と吸収経路の関係

室田 佳恵子

島根大学生物資源科学部

ポリフェノールは代表的なファイトケミカルであり、その化学構造は多種多様である。我々の研究グループでは、フラボノイドを中心にヒトや動物における生体利用性に関する研究を行ってきた。フラボノイドは植物性食品中では主に配糖体として存在している。結合する糖鎖の数や種類によって消化管における吸収部位が異なり、グルコースが単糖として結合した *O*-モノグルコシドは、小腸粘膜に局在するラクターゼ-フロリジンヒドロラーゼ (LPH) や細胞質に存在する β -グルコシダーゼ (CBG) により加水分解され吸収されることが知られている。一方、グルコース以外の単糖、二糖類や修飾糖が結合していたり *C*-結合した配糖体の場合は、小腸で加水分解されないため、腸内細菌に資化されて生じたアグリコンや異化代謝物が吸収される。これまでに我々は、胃や小腸に投与したフラボノイドが一般的な吸収経路である門脈を介した吸収に加えて、脂質吸収経路であるリンパ系を介した経路でも吸収されていることを世界で初めて報告した¹。一般的にリンパ系輸送は、脂溶性が高く食事の油脂と共存してカイロミクロンに組み込まれる成分の吸収経路として利用される。フラボノイドも油脂の同時投与により吸収が促進されるが、リンパ液中には血漿中と同様に水溶性の高い抱合代謝物として存在しており、カイロミクロンを除去してもフラボノイド代謝物濃度には変化がなく、リンパ液中のフラボノイド代謝物はカイロミクロンの構成成分ではないことが示唆されている²。

現在はどうのようなポリフェノールがリンパ系へと輸送されるのかを解明するため、構造の異なる分子間の比較を実施している。ケルセチン、アピゲニン、ルテオリンを用いてリンパカニューレションラットにおける小腸での吸収性を比較したところ、それぞれのアグリコンと *O*-モノグルコシドの吸収されやすさは分子によりやや異なるものの、いずれも小腸で吸収が起こった。この時、リンパ液と末梢血漿の濃度比はルテオリンとケルセチンが類似しており、アピゲニンはリンパ系へは輸送されにくいことが示唆された。一方、分子の極性を示す LogP 値はアピゲニンとルテオリンが近似しており、リンパ系への輸送されやすさは脂溶性と相関しなかった。また、小腸で吸収されない二糖類が結合した配糖体の場合、リンパ液中濃度の割合は低下した。これらのことから、リンパ系輸送は小腸から吸収される場合に起こりやすいと推定される。また、小腸と大腸という吸収部位の違いがもたらすフラボノイドの生理活性の変化は、腸内細菌代謝による構造変換の有無だけでなく、フラボノイドのリンパ系輸送の有無により曝露される生体組織が異なることも寄与しているのではないかと考えられる。

1. Murota K, Terao J. (2005) **FEBS Lett.** 579(24):5343-6.
2. Murota K et al. (2013) **Br. J. Nutr.** 109(12):2147-53.

地域住民に対する茶関連製品の活用と健康支援

牧迫 飛雄馬

鹿児島大学医学部保健学科

鹿児島大学では、地域の自治体や基幹医療施設、企業と連携した地域コホート研究を展開している。そのひとつである垂水研究では、40歳以上の市民を対象とした包括的な健康チェックを実施している。健康チェックでは、医師による問診や一般的な健康状態（服薬状況含む）に関する質問調査の他、心電図、動脈硬化、身体機能（筋力、歩行など）、認知機能、身体組成、口腔機能、栄養調査、血液検査、日常生活に関する調査など、1300項目を超えるデータ変数を取得している。垂水研究2021年に参加した高齢者336名を対象にして、未開栓のペットボトル（緑茶製品）の開栓動作を観察してみると、側腹つまみ（母指の掌側面と示指の橈側面）が最も多かった（78.8%）。そのほか、逆筒握り（キャップを上から筒を握るように覆う）（16.4%）、筒握り（キャップを）（6.0%）で開栓する高齢者も一定数が観察された。筋力の低下（男性27.8kg、女性18.4kg）とペットボトルの開栓方法との関連を調べると、側腹つまみを参照として、逆筒握りでは筋力低下のオッズ比が2.70（年齢、性別、体格指数、服薬数、運動習慣、高血圧、糖尿病、狭心症で調整）と有意であった。このように様々な視点からの気づきが、フレイル（虚弱）のサインの早期発見につながる可能性がある。

また、高齢期における茶カテキン摂取による身体機能への影響を調べるための予備調査として、フレイルまたはプレフレイルに該当した60歳以上のフィットネスクラブ会員26名（平均年齢 69.5 ± 5.7 歳、女性61.5%）を対象に、6か月間の観察研究を行った。6か月間の観察期間中、これまでの運動習慣の継続と4杯/日程度の緑茶摂取が推奨され、観察期間の前後で身体機能（握力、5回立ち座り、歩行速度）、身体組成を評価した。26名の参加者の緑茶の平均摂取杯数は19.0杯週であり、緑茶の摂取杯数と脂肪量の変化量に有意な負の相関関係（ $r = -0.433$, $p = 0.031$ ）、骨格筋量の変化量に有意な正の相関関係（ $r = 0.399$, $p = 0.048$ ）が認められた。運動習慣を有するフレイルまたはプレフレイル高齢者における日常的な緑茶の摂取は脂肪量の減少および骨格筋量の増加に関連する可能性が示唆された。行動学的な要因も大きく左右するため、高齢期における茶カテキンの身体機能へ及ぼすメカニズムについてはさらなる検討が必要であるが、身体活動の向上などの健康行動に加えて、茶関連製品の摂取によってフレイル予防に寄与することが可能となれば、さらなる健康支援につながるものと考えられる。