

# 食品機能研究の現状と今後の展開 活性成分検索からヒト臨床評価まで一

寺 尾 純 二

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部食品機能学  
(〒770-85-3 徳島市蔵本町3 18-15)

日本人の食生活を構成する食品素材は海産物をふくめて1万2000種類といわれており、畜産物中心の欧米の約2000種類と比べて圧倒的に多い。このように豊富な食材を背景として、食品機能に関する大規模プロジェクトがわが国で世界に先駆けてスタートしたのは1984年である。このプロジェクトは大学を中心に、体調調節機能を有する食品成分の検索とその機構解明を目指したものであるが、その成果として特定保健用食品「トクホ」制度が1991年に整備され、現在では500品目を越えるトクホが市販されるまでになった。しかし、現在のトクホ制度が日本人の食生活の維持改善に十分機能しているとはいえない。食品機能研究においても従来の延長線ではなく、breakthroughが望まれている。すなわち、整腸作用や血圧、血糖値など疾病リスクマーカーの改善等の保健機能を従来対象としてきたのに対し、現在では疾病予防リスクの低減を直接の対象とすることが期待されている。

また、近年の食品機能研究は栄養素や非栄養素食品成分による遺伝子発現の網羅的解析であるニュートリゲノミクスに発展しており、さらに発現タンパクや代謝産物の網羅的解析であるプロテオミクス・メタボロミクスも導入されつつある。一方、食品機能成分の活性発現機構に関しても細胞内情報伝達系における分子レベルでの解析が進んでおり、食品成分が生体に対して発揮する多彩な作用が細胞レベルからヒトレベルまで凝視できるようになってきた。

今後の食品機能研究はさらにボーダーレスな領域に向かい、異分野の研究者がネットワークを形成して取り組む分野に発展すると予想される。そこで、本講演では植物性食品素材の生理機能成分として注目されているフラボノイドを例として、われわれの研究成果を交えて最近の食品機能研究の一端を紹介したい。

フラボノイドは多くの研究者の関心をよぶ物質であり、それらの薬理作用については膨大な知見が報告されている。しかし、食品機能素材としてのフラボノイド研究はまだ開始したばかりである。すなわち、フレンチパラドックスでよく知られる疫学研究を発端として、1990年代に食品中の抗動脈硬化因子あるいは抗がん因子としてのフラボノイドが俄然注目されるようになってきたといえる。

食品成分の生理機能性を評価するためには、薬剤と同様に、作用機構の解明、生体内利用率(吸収と代謝)、安全性を含めた臨床試験などが必要であるが、日常習慣的に摂取する食品成分の場合にはその効果や安全性の判定は薬剤の場合とは異なる。われわれは野菜中の代表的なフラボノイドであるケルセチンについて研究を進めている。植物性食品ではケルセチンはアグリコンではなく配糖体として存在しており、ケルセチンのグルコシド配糖体は小腸粘膜に結合する乳糖分解酵素(lactase phlorizin hydrolase)で加水分解されアグリコンとして吸収されるか、小腸のグルコース輸送担体(SGLT-1)を介した輸送機構で吸収された後にアグリコンに加水分解される。グルコシド以外の配糖体は大腸で腸内細菌による脱糖化や分解をうけ、それらの一部が大腸から吸収される。ただし、吸収効率は

共存する食品成分に影響され、例えば脂質の共存は吸収効率を上昇させる。また食品の加工調理にも大きく影響されると思われる。

さて、吸収されたアグリコンは直ちにグルクロン酸抱合体や硫酸抱合体に代謝変換され、その多くが抱合体代謝物としてヒト血流に移行する。1~2時間で最高濃度 ( $\sim 10^{-6}$  M) に達した後、急激に減少して最終的に尿中に排泄される。ただし、連続的な摂取により、脳を含む各臓器にその極微量が蓄積することも報告されている。様々な培養細胞を用いてケルセチンなどのフラボノイドの生理活性が報告されているが、実際にはアグリコンよりも親水性の高い抱合体代謝物について検討する必要がある。われわれは、ヒト血中のケルセチン抱合体代謝産物である quercetin-3-O- $\beta$ -D-glucuronide (Q3GA) がアンジオテンシン II で誘導されるヒト平滑筋細胞の肥厚化をアグリコンと同等に抑制することを明らかにした。一方、Q3GA はアグリコンに比べてほとんど細胞内への取り込みがみられないため、その作用点は不明である。しかし、Q3GA は 3T3 細胞の  $H_2O_2$  誘導細胞内酸化ストレスを効率よく抑制したことから、細胞膜表面での抗酸化作用が関わる可能性が高い。また、われわれは高コレステロール摂取ウサギにおいて抗動脈硬化の標的器官である大動脈にケルセチン代謝物が蓄積して酸化ストレス抑制に作用することを見とめた。現在は、ヒト介入試験としてケルセチン配糖体に富むタマネギ摂取実験により *in vivo* での抗酸化活性評価を進めている。このように、食品機能成分の作用評価のためには、最終的にヒト臨床評価を行うことが必須である。しかし、その体制や評価基準は定まっておらず、今後の大きな課題となっている。

徳島大学蔵本キャンパスでは COE プロジェクト「ストレス制御をめざす栄養科学」を推進している。その目標のひとつは抗ストレス食品の開発であり、フラボノイドを対象食品成分としている。研究の発展には、天然に数千種類あるといわれるフラボノイドから効率よく抗ストレス成分を探索するためのデータベースが必須であり、またセロトニンの再取り込み阻害や受容体調節等、ストレス発生制御に関わる分子機構と構造活性相関が重要である。このためにはコンピュータ化学によるフラボノイドの特性解析が有力な手段となるであろう。現在、われわれはフラボノイドの神経細胞への取り込みや抗ストレス活性発現と物理化学特性の関係について本学の中馬教授グループとの共同研究を進行しているところである。

- (1) Murota and Terao Arch. Biochem. Biophys. 417, 12-17 (2003)
- (2) Azuma et al. J. Agric. Food Chem. 50, 1702-1712 (2002)
- (3) Yoshizumi et al. Biochem. Biophys. Res. Comm. 293, 1458-1465 (2002)
- (4) Shirai et al. Biosci. Biotechnol. Biochem. 66, 1015-1021 (2002)
- (5) Kamada et al. Free Radical Res. 39, 185-194 (2005)