

食品中の非栄養性機能物質の解析と体系化に関する研究

研究代表者：荒井 綜一（東京農業大学応用生物科学部）

I 試験研究の全体概要

1. 研究の趣旨

21世紀を迎えた今日、先進諸国では、がん、アレルギー、感染症、肥満症、糖尿病、高脂血症といった生活習慣病の激増が大きな社会問題になっている。日常の食生活のなかでこれらの疾病を未然に防ぐ可能性を求めて機能性食品科学が国際的に発展してきた。食品中には、脂質、糖質、タンパク質、ビタミン、ミネラル等、既知の栄養素の他に生理・薬理機能をもつ物質が多数存在し、特にフラボノイド、テルペノイド、揮発性物質、ペプチドなどが疾病予防の機能を有することが明らかになってきている。

しかし、国際的にみて、この分野の研究は未だ体系的に行われておらず、学術的体系化も不備である。

本研究のⅠ期では、非栄養性の機能物質の含量測定や機能評価を行い、それらのデータベースをホームページ上で公開しているが、Ⅱ期では、その安全評価も行うこと、当該分野の既知の知見を再評価し、それらの知見を標準化、集積することにより、各般に更に利用されやすいデータベースを再構築することを目指す。その成果は“食による疾病予防”の科学的、技術的根拠の提示につながり、さらには産業への波及効果を通して具体的に社会貢献すると期待できる。しかも、わが国が世界に先がけてこれを実践することの国際的意義は甚だ大きい。

上記の趣旨をふまえた成果を集大成し、生活者ニーズに応えたい。

2. 研究の概要

1. 機能性と安全性の評価の新方法論、特にゲノミクスの導入

食品中の既知の機能物質に関しては、Ⅰ期の成果を踏まえ、抽出法、測定法、機能性および安全性の評価法を確立し、その使用の標準化を提唱する。とくに、これをDNAチップ技術やプロテオミクスを駆使して検証し、本研究の新局面を拓く。

(1) 機能性

ポリフェノールなどの機能物質および食品タンパク質から生成するペプチドの機能（とりわけ低アレルギー性）を解析する。その場合、DNAチップ技術を駆使し、機能の標的を遺伝子にまで拡大して解析する。さらに、プロテオミクスの国際的発展に取り残されないよう、ペプチドおよ

びタンパク質性機能物質の構造の解析を行い、機能物質の体系化に新たなディメンションを加える。

(2) 安全性

プラスあるいはマイナスに作用する因子をそれぞれ付与（イソフラボン、プロバイオティクスなど）および除去（コメアレルゲン、ダイズアレルゲンなど）した食品素材を作製する。これらを摂取したラットの生体調節機能（例えば脂質代謝調節機能、酸化ストレス緩和機能、腸管調節抗菌機能、抗感染機能など）をDNAマイクロアレイ解析により検証する。同時に総括的にしらべたデータから安全性の評価も可能となる。また、呈味性因子（カプサイシンなど）と連動する生体防御機能の解析も行う。

2. 機能物質の構造・活性相関に関する研究の展開

非栄養性機能物質としてフラボノイド・ポリフェノール、カロテノイド・テルペノイド、薬理活性成分・香味成分を取り上げ、食品成分表収載の食品群あるいは東洋固有の食用植物におけるそれらの含有量、質的特徴を化学・生化学的手法によって解析するとともに、機能性を生化学・生理学的手法によって解析し、構造と活性（機能性）の相関を解明し、データベース化に供する。

(1) フラボノイド・ポリフェノール

① フラボノイド

第Ⅰ期の研究で、日常食品に含まれるフラボノイド類を同定・定量した。そして、フラボノイドは数千種類あるが生理活性を示すのは糖部位を除いたアグリコンであり、そのアグリコンは約百種類であることを明らかにした。しかしアグリコンは多様な生理活性を示す。第Ⅱ期では、顕著な抗酸化能を示すアグリコン類、アリール炭化水素受容体ファミリーに作用を示すもの、エストロゲン受容体ファミリーに作用を示すものなどを、構造・活性相関的に明確に分類する。また、フラボノイドの代謝・排泄系を解析することで、体内で生理活性を示す有効な形態を明らかにする。これらの結果から、一般生活者が理解しやすいように、どのような食品を摂取すれば抗酸化能で動脈硬化症などを予防し、また、どのような食品ならば異物による発がん、ステロイドホルモンが関与する発がん、あるいは骨粗鬆症などを予防するかを提示する。

② ポリフェノール

(i) 昨年度までに同定、定量できなかったポリフェノールを単離精製・構造決定し、その定量値をデータベースに追加する。

(ii) フラボノイドやカテキンなどをはじめとするポリフェノールの構造活性相関に関して、特に脂質二重層における

配向性を、固体NMRを用いて解析する。

(iii) ポリフェノールをヒト由来培養細胞に加え、そこで起こるタンパク質発現量の変化をプロテオミクスにより解析する。

(3) カロテノイド・テルペノイド

① カロテノイド

第Ⅰ期では主要なカロテノイドの生理機能に関する文献リストを作成するとともに、皮膚の光ストレスおよび食物アレルギーに対するカロテノイドの効果を細胞系および実験動物を用いて解析した。その結果、 β -カロテン・リコペンに明らかな抑制と促進の二面性効果が認められた。カロテノイドのもつアントキシング／プロオキシダント作用が二面性に関与すると推定されたことから、第Ⅱ期においては生体内レドックスの面から両カロテノイドの作用機構を詳細に解析し、抑制促進の二面性をもたらす分子機構を明らかにする。さらに、他の食品機能成分との相互作用を検討することにより、カロテノイドが食品成分として安全に光ストレス抑制および食物アレルギー抑制に機能する条件を確立する。

② テルペノイド

第Ⅰ期では、食品に含まれるテルペノイド、カロテノイドの含量データを収集し、これらの吸収及び体内動態の一端を明らかにした。第Ⅱ期では、疾病予防に対するこれらの機能物質の有効性を作用機構及び観察研究の両面から明らかにすることを目標とする。機能物質のなかで特にキサントフィル類を中心に、代謝変換の解析と抗酸化性やがん細胞増殖抑制能等についての構造活性相関の解析を行う。また、テルペノイド摂取量と体内蓄積、健康指標との相関を解析し、生活習慣病予防の効能を評価する。

(3) 薬理活性成分・香味成分

① 薬理活性成分

第Ⅰ期の研究において、香りや味に特徴のある食材に注目し、それに含まれる生理活性成分（抗酸化・抗炎症・抗発がん物質）の分布や含量に関する既存の文献情報を広く検索し、統合した。さらに、重要と思われ、かつ情報の少ない食材に関しては、生理活性スクリーニングや定量分析を行った。その結果、薬理活性成分の分布に関する基礎的なデータベースは整備できたものと考えている。特にアブラナ科、ショウガ科およびユリ科（ネギ属）食材に関しては、かなり詳しい情報を集積できた。第Ⅱ期では、これを基盤とし、特に注目される食材や化合物の絞り込みを行い、その分子機構を明らかにすることで、科学的根拠に基づいた健康情報の公開を目指す。さらには、機構解析で得られる知見を総合的に検討し、より効果が高く、毒性の低い組み合わせ法（食べ合わせ法）が提示できるようなデータの蓄積を目指す。

② 香味成分

本年度は、香味成分の抗生活習慣病効果の評価を実験動

物や培養細胞などのモデル生物を用いて、特に活性発現に必須の「ファーマコフォア（薬理活性を担う構造）」の同定を行う。これまでにショウガ科植物由来ラブダゲン型ジテルペンのがん細胞増殖抑制作用や柑橘類に特徴的な苦味性フラバノン類とその還元類縁体ジヒドロカルコン（DHC）の抗酸化作用を明らかにしてきた。これらの作用機構・標的分子を分子生物学的研究によって追求し、がんをはじめとした酸化ストレス病態予防成分としての評価を確実なものにするともに、体内動態研究によって標的臓器での実行濃度の見積りを行う。合成化学アプローチにより調製した様々な類縁体を用いた構造活性相関研究から、同様の活性を示す類縁物質やその含有植物検索に有用な情報を得ることで、還元処理柑橘果汁をはじめとした新規機能性香味素材の開発に関する基礎的研究を遂行する。

(4) 機能性タンパク質・ペプチド

① タンパク質

タンパク質のプロテアーゼによる加水分解過程で生成するペプチドの中に、経口摂取により血圧調節や鎮痛作用などの生理機能を示す20～30種のペプチドが存在することを明らかにしてきた（第Ⅰ期）。この生理機能分子源としてのタンパク質（プロペプチドライブラリー）という新しい観点からは、すべてのタンパク質が機能性タンパク質と見ることができる。この立場から種々のタンパク質の一次構造中の生理機能性ペプチドを系統的に解明し、新規の配列を見いだすとともに、細胞機能や遺伝子やタンパク質発現（プロテオーム解析）に対する応答性を検討する。また、生体内で機能している生理活性ペプチドと相同配列部分を有するタンパク質の検索とそれらの情報のデータベース化を行う。

② ペプチド

食品機能発現の実効的な場である腸管に着目し、以下の項目について食品由来ペプチドの研究を展開する予定である。

- (1) 腸管における物質吸収のペプチドによる調節：カルシウム吸収のペプチドによる促進、内分泌攪乱物質などの有害物質透過のペプチドによる抑制などの現象を解析し、有用なペプチド素材を探索する。
- (2) 腸管における情報伝達機能のペプチドによる調節：腸管上皮細胞が管腔内容物を受容／認識し、サイトカイン類などを産生する現象を解析し、それに関わるペプチドを探索し、解析する。
- (3) 腸管免疫系のペプチドによる調節：経口免疫寛容や抗体産生などの機能のペプチドによる調節現象を解析する。これらを介して、食品の機能性向上に役立つ食品由来ペプチドの利用の途を拓く。

3. 機能物質とその効能と安全性の体系的データベース

I期で行ってきた食品中に含まれる非栄養性機能物質の実証的データベース化を、Ⅱ期では更に充実・体系化し、

栄養計算などに利用して摂取量を推定し、効能と安全性を踏まえた健康への影響を評価できるようにする。また、疫学研究などを応用し、非栄養性機能物質のヒトでの効能と安全性情報のたたき台を作り、研究者に提供する。

(1) 効 能

I期では、非栄養性機能物質の摂取量を個人および集団レベルで評価するための食事調査法の基本システムを確立し、 α 、 β -カロテン食品成分表の開発も行い、その妥当性、利用可能性を検討した。II期では、非栄養性機能物質の効能について、疫学的手法を用いて検討したデータを系統的レビューの手法を用いて収集・整理し、栄養所要量との関係も解析する。同時に、カロテン以外の物質について

食品成分表の開発を進め、この食品成分表と担当研究者らがこれまでに収集した食品摂取データとの統合を図ることによって日本人における機能物質摂取の効能について解析する。

(2) 安全性

I期では、代表的な食品中の非栄養性化学物質の化学構造、生理・薬理機能と安全性をリストアップし、データベース化を進め、Webサイトで公開できるようなプログラム開発を行ってきたが、II期では文献レビューの継続と、サブグループの測定・解析・評価したデータを取りこみ、効能および安全性情報を追加し、Webサイトの充実をはかる。

4. 年次計画

研 究 項 目	15 年 度	16 年 度
	第II期	
1. 機能性と安全性の評価の新方法論、特にゲノミクスの導入	食品機能性のゲノミクス解析の開始	食品機能性のゲノミクス解析の展開
(1) 機能性	アレイによる安全性解析の開始	アレイによる安全性解析の展開
(2) 安全性		
2. 機能物質の構造・活性相関に関する研究の展開		
(1) フラボノイド・ポリフェノール	生理活性を示す構造特徴の解明	体内で活性を示す有効形態の解析
① フラボノイド	ポリフェノールの化学的分析	ポリフェノールの機能解析
② ポリフェノール		
(2) カロテノイド・テルペノイド	ストレスおよびアレルギー制御機構の解析	制御に対する共存物質の作用解析
① カロテノイド	代謝産物の構造解析と健康指標データの収集	構造活性相関と生活習慣病予防効果の解析
② テルペノイド		
(3) 薬理活性成分・香味成分	薬理活性成分の網羅的検索と作用機構の解明	薬理活性成分の組み合わせ効果の解析
① 薬理活性成分	生理活性香味成分の構造活性相関	機能成分高含有素材開発への応用
② 香味成分		
(4) 機能性タンパク質・ペプチド	機能性タンパク質の解析と評価	機能性タンパク質のデータベース化
① タンパク質	ペプチドによる腸管吸収制御の解析	ペプチドによる腸管免疫制御の解析
② ペプチド		
3. 機能物質とその効能と安全性の体系的データベース化	ヒトにおける機能物質の効能に関する系統的レビュー	機能物質と栄養所要量との関係に関する検討
(1) 効 能	データ内容への安全性情報の追加	統合化データベースの公開
(2) 安全性		
4. 研究進捗管理		
所 要 経 費 (合 計)	210 百万円	

II 平成15年度における実施体制

研究項目	担当機関	研究担当者
1. 機能性と安全性の評価の新方法論, 特にゲノミクスの導入 (1) 機能性 (2) 安全性	東京農業大学応用生物科学部 東京大学大学院	◎荒井 綜一 阿部 啓子
2. 機能物質の構造・活性相関に関する研究の展開 (1) フラボノイド・ポリフェノール ① フラボノイド ② ポリフェノール (2) カロテノイド・テルペノイド ① カロテノイド ② テルペノイド (3) 薬理活性成分・香味成分 ① 薬理活性成分 ② 香味成分 (4) 機能性タンパク質・ペプチド ① タンパク質 ② ペプチド	神戸大学農学部 静岡県立大学食品栄養科学部 徳島大学医学部 (独)食品総合研究所 京都大学大学院農学研究科 名古屋大学大学院 近畿大学大学院農学研究科 東京大学大学院農学生命科学研究科	○金沢 和樹 中山 勉 寺尾 純二 長尾 昭彦 大東 肇 大澤 俊彦 河村 幸雄 清水 誠
3. 機能物質とその効能と安全性の体系的データベース化 (1) 効能 (2) 安全性	(独)国立健康・栄養研究所 東京農業大学応用生物科学部	佐々木 敏 ○渡邊 昌
4. 研究進捗管理	文部科学省研究振興局	

(注：◎は研究代表者，○はサブテーマ責任者)

III 総合推進委員会

委員	所 属
○小林 博	(助)札幌がんセミナー 理事長
小若 順一	日本子孫基金 事務局長
服部 幸應	(学)服部学園 理事長
林 裕造	(助)実験動物中央研究所 学術顧問
細谷 憲政	(助)日本健康・栄養食品協会 理事長
荒井 綜一	東京農業大学 応用生物科学部 教授
大東 肇	京都大学 大学院農学研究科 教授
金沢 和樹	神戸大学 農学部 教授
寺尾 純二	徳島大学 医学部 教授
渡邊 昌	東京農業大学 応用生物科学部 教授

(注：○は総合推進委員長)