

フラボノイド類は、生活習慣病を予防できるか

～本当に有効な物質を求めて～

2006年2月17日
神戸大学 金沢和樹

日常食品には 270 万種類のポリフェノール類が含まれていると見積もられている。ポリフェノール類は、図1に示したように、フェニルプロパノイド類、フラボノイド類、アントラキノン類に分類でき、フラボノイド類はさらに、フラボン類、フラボノール類、アントシアニンジン類、イソフラボン類、カテキンを含むフラバノン類、カルコン・オーロン類に細分類できる。

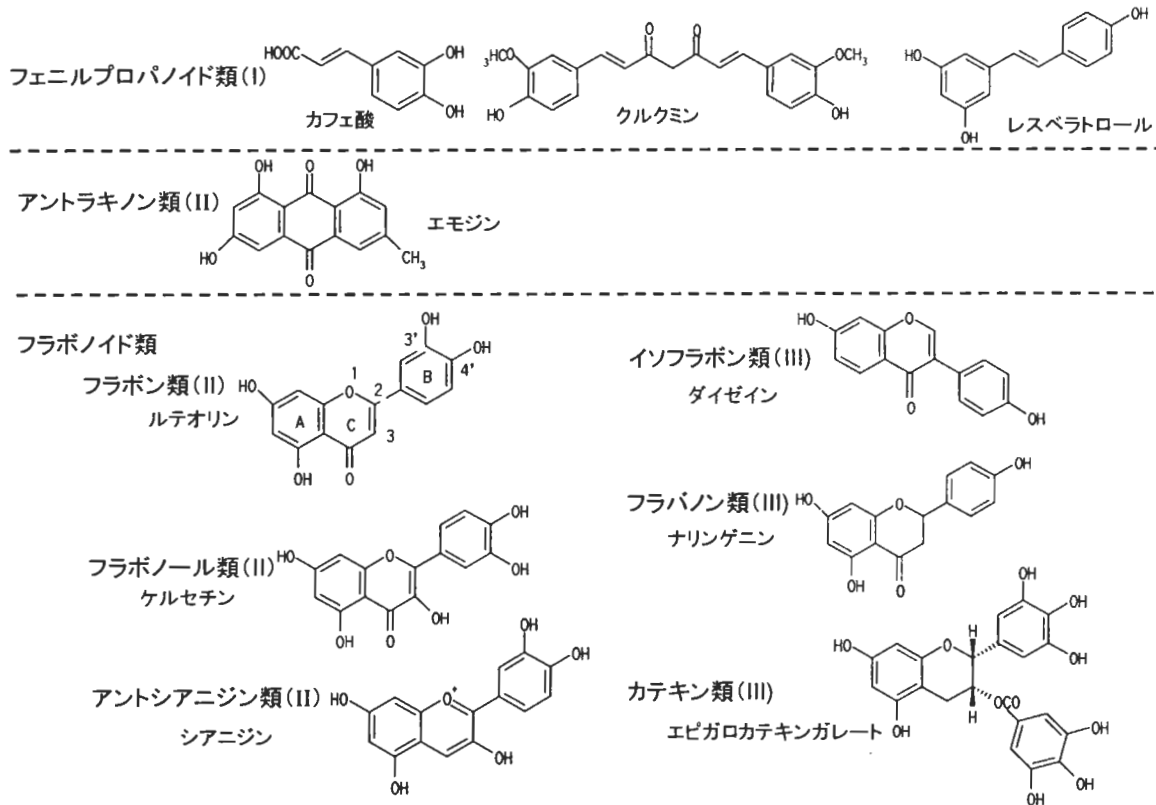


図1. 植物性食品に含まれるポリフェノール・フラボノイド類の分類
アグリコンの構造で単純ポリフェノール、アントラキノン、フラボノイドの3群に大別できる。フラボノイドはさらに6つに分類できる(他にオーロン、カルコン、フロレチンがあるが、食品では少量成分なので省略した)。それぞれに代表的なアグリコン名と構造を示した。

これらは食品中では、通常、糖を結合した配糖体の形態で存在している。その糖の種類が多様であること、結合様式が多様であることで、270万種類ものポリフェノールが食品中に現れる。しかし、糖には生理活性(機能性)はなく、

むしろ活性発現を阻害することが多い。機能性を有するのは、アグリコンとよばれる、糖が外れた骨格である。ポリフェノールのアグリコンの機能性は、抗酸化能とタンパク質機能調節作用に大別できる。一つのアグリコンがこの2つの機能を併せ持っていることが多い。抗酸化能は、生体内で生じた活性酸素を除去して、結果として動脈硬化症や高血圧症などの血栓症、糖尿病などを予防する効果である。タンパク質機能調節作用とは、受容体や酵素タンパク質に作用して、その機能を調節する作用である。タンパク質機能調節作用は、アグリコンが標的タンパク質のポケットに一致するか否かで決まる。したがって、アグリコンの立体化学構造によって、標的タンパク質は異なる。ポリフェノールアグリコンの立体化学構造は大きく3つに分類できる。そして、これまで数多い既報を総括すると、図2のように要約できる。

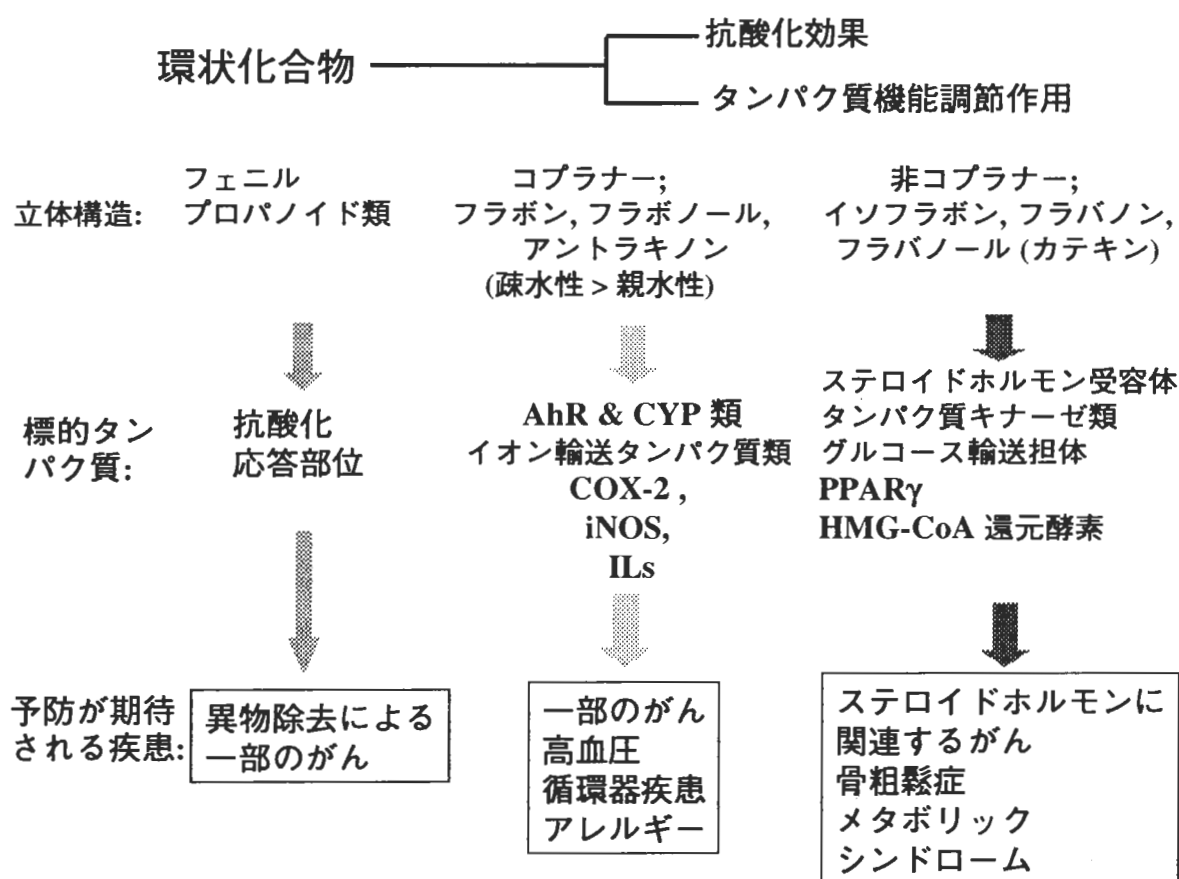


図2. 食品に含まれるポリフェノールのタンパク質機能調節作用の分類

フェニルプロパノイド類は薬物代謝系の第1相酵素を誘導して、生体の解毒体活性を高め、一部のがんを予防すると報告されているが、この作用は Nrf2

という転写因子に対する作用と推測できる。フラボン、フラボノール、アントラキノン類は、コプラナー構造であり、立体的には「一枚の板」のような形である。これらは、主にアリアル炭化水素受容体 (AhR) やシトクローム P450 (CYP) 酵素などに作用して、一部のがんを予防し、イオン輸送タンパク質に作用して高血圧などを予防すると報告されている。そして、その他のフラボノイド類は、C 環の 2 と 3 位の結合が飽和であるために、立体化学構造は「球状」に近い。これらはステロイドホルモン受容体やグルコース輸送担体に作用すると報告されている。結果として、ステロイドホルモンに関わる前立腺がん、乳がん、子宮がん、骨粗鬆症などを予防する。

以上のように、ポリフェノール・フラボノイドの化学構造が同定できれば、そのポリフェノール・フラボノイドの機能性は予測できる。

筆者らは、植物性食品に含まれる多様なポリフェノールを一回の分析で、すべて同定するシステムを開発し、確立した。図 3 はその一例だが、HPLC に供

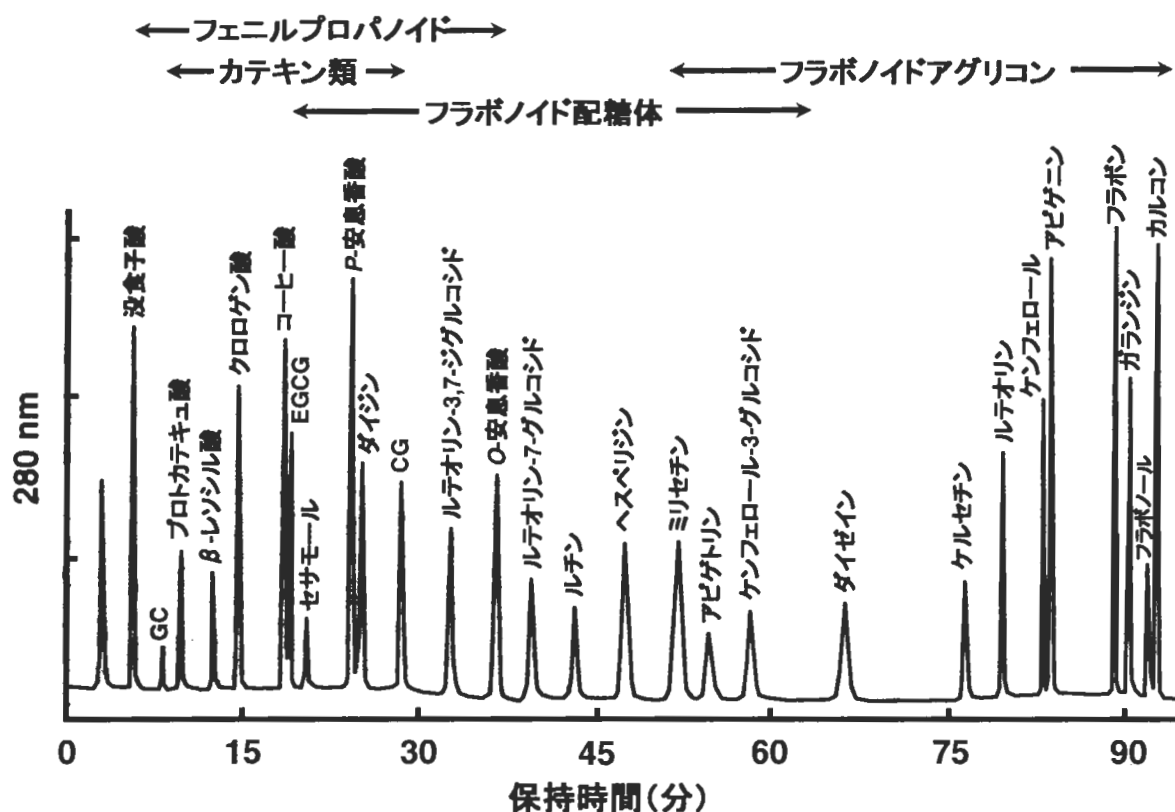


図3. 食品中のポリフェノールのクロマトグラフィ分析の一例

与し、分光スペクトルが観察できる検出器で検出する。まず、溶出位置から、その物質が所属する分類群を決める。そして分光スペクトルを標品と比較することで、その物質を同定する。筆者は、これらのライブラリーを確立している

ので、おおよそ、日常食品に含まれるポリフェノール類は同定できる。そして、同定した物質がどのような生理活性を有するかを示唆できる。あとは、動物実験などで証明するだけで、活性が予測できるので、多様なスクリーニングの必要はなく、研究経費を大きく軽減できる。

しかし、もう一つ重要なポイントがある。口から摂取した成分がそのままの化学形態で体内に吸収されるケースは稀である。ポリフェノール・フラボノイド類も、体内吸収時に小腸細胞内で抱合などの化学変換を受ける。そして、生理活性を失う。多様な機能性食品が市販されているが、その多くが、ヒトが利用した場合に有効でないのは、この体内吸収時の変換による。

すると、「本当に効く機能性成分を見出す」には、体内吸収に焦点を絞ればよい。そして、抱合系を逃れるようにデザインすれば、有効な機能性食品になる可能性が高い。そこで、近年試みられつつあるデザインを整理した。

- ①抱合されても生理活性を示す成分を用いる
- ②抱合酵素が接近しにくい化学構造の成分を用いる
- ③体内吸収時に代謝変換をほとんど受けない成分を用いる
- ④代謝変換されて生理活性を示す成分を用いる
- ⑤炎症組織から漏出している β -グルクロニダーゼで脱抱合される成分を用いる
- ⑥腸細胞を介して免疫賦活などの効果を示す成分を含む食品を用いる
- ⑦抱合系を拮抗させ、一部の成分が抱合を逃れるように類似の成分を複数組合せる

①の代表例はフラボノイドのケルセチンである。ケルセチンは抱合体として血流を循環するが、抗酸化能の一部を維持している。②は、抱合標的官能基の近辺にプレニル基などをもつ化合物である。③はフコキシサンチンなどのキサントフィル類である。②と③はマウスへの経口投与で、アゾキシメタン誘導の大腸前がん病変を約40%抑え、その機構も解明された。④の一例はイソフラボンのダイゼインである。ダイゼインは腸内細菌でエクオールに代謝変換されてから体内に吸収され、骨粗鬆症などを予防した。⑤として、ルテオリンなどが報告されている。⑥は乳酸菌や β -グルカンである。⑦は日常食品の再構築であり、近年もっとも注目を集めているデザインである。多様な組合せがあるので、知恵の出どころである。個々あるいは複数の疾患を予防するそれぞれの特徴を生かした機能性食品となる可能性が高い。そして、医薬ではない食品として、もっとも将来性が期待される。

ここでは、その成功例をあげて、上記の発掘戦略が的を射ていることを説明させていただきたい。