

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2018

課題番号：16K14927

研究課題名（和文）メタボローム解析による機能性食品成分の生体内代謝物の一斉検出系の確立と活性評価

研究課題名（英文）The new detection system of comprehensive food compounds using metabolomics and the functional evaluation of these compounds

研究代表者

河田 照雄（Kawada, Teruo）

京都大学・農学研究科・教授

研究者番号：10177701

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：食材中に含まれる健康有用成分の研究について、トマトに関しては、多様な有用成分が含まれていることを見出し、当該成分の一部については、動物実験系において生体組織に到達していることを示唆する結果を得た。また、麴については、麴抽出物中から有用成分である脂肪酸誘導体を同定し、当該成分が、動物実験系において生体組織に到達していることを示唆する結果を得た。有用成分の作用部位の一つとして重要な、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体（PPAR α ）を脂肪組織で活性化させた際の生体内代謝変動の解析については、多様な代謝変動が確認され、糖代謝の一部亢進に寄与していることを示唆する結果を得た。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究を通して、食品には多様な有用成分が存在し、その一部は標的組織に到達して機能を発揮する可能性があることを見出した。食品が有する健康機能性については、ごく一部の成分のみが取り上げられ、当該成分のみで健康機能性について語られることが多く見られるのが現状である。しかし、本研究によって、実際には食品の有する健康機能性には多様な成分が関与していることが示唆され、食品機能性を考察する上で重要な知見を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：In this study, we demonstrated that many compounds which contribute health function detected from tomato. Our data suggested that the part of these compounds reaches biotissue. We also identified the fatty acid derivative as health functional compound and our data suggested that this compound reached biotissue. Furthermore, we produced adipose tissue specific PPAR α , which is very important to affect functional food compounds, activation mice and analyzed metabolites in mice using metabolomics. We showed that activation of PPAR α in adipose tissue induced strongly metabolic change and improved glucose metabolism disorder.

研究分野：食品機能学

キーワード：食品機能 メタボローム解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年の健康意識の高まりに伴い、国内外において機能性食品成分に関する研究が数多くなされてきている。しかし、その機能面に関して盛んな研究が行われている一方で、機能性食品成分の体内動態に関する研究はほとんどなされていない。機能性食品素材の体内代謝物の把握および活性解明は、より効果的な摂取条件の決定のみならず、安全性面においても重要であり、より強固な科学的エビデンスに裏付けられた機能性食品成分の開発においては必須の検討項目である。

他方、分析技術の急速な発達に伴い、メタボローム解析技術による化合物の網羅的解析が可能となった。さらに近年、食品機能に関する研究がヨーロッパを中心として世界各国で広く行われており、多くの機能性食品成分が同定されている。これらの食品成分に関する研究は、多くの場合、機能面のみ焦点が当てられており、体内動態に関する研究は単一成分のみに限られている場合がほとんどである。

一方で、分析技術の発展に伴い、液体クロマトグラフィー・質量分析器 (LC-MS) 等の分析機器を活用した、メタボローム解析による化合物の一斉検出・特定技術が急速に高まってきている。しかしながら、機能性食品成分研究におけるメタボローム解析の導入はほとんどなされていないのが現状である。

2. 研究の目的

本研究では、上述「1. 研究開発当初の背景」で記載した食品機能研究の現状を鑑み、機能性食品成分の体内動態解析・作用機構解析におけるメタボローム解析技術の有用性を明らかにし、機能性食品研究におけるメタボローム解析導入のモデルケースを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究では食材となる植物 (トマト・菊・みかん等) に着目し、それぞれの食材中に含まれる健康有用成分の動態を LC-MS 分析やメタボローム解析を用いて解析を行った。具体的には、各植物サンプルをアルコール抽出し、当該抽出液中に含まれる成分について、LC-MS を用いた分析法及びサンプル中に含まれる成分の網羅的解析手法であるメタボローム解析法を活用し解析を行った。メタボローム解析においては、公開されている多様な代謝物データベースを活用し、代謝物の特定に活用した。

また、当該成分の作用メカニズムを、培養細胞系や動物実験を活用し検討を行った。具体的には、マクロファージ様培養細胞を活用した抗炎症能評価及びマウス肝臓初代培養細胞系を活用した脂質代謝に与える影響評価を実施し、細胞実験系で見出された効果が、マウス個体レベルでも観察されるか否かについて検討を行った。

さらに、有用成分の作用部位の一つとして重要な、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) を脂肪組織で活性化させた際の生体内代謝変動の解析について、メタボローム解析を活用し、実施した。

みかんについては、みかんに含まれているカロテノイドの一種に着目し、当該成分が有する機能について、主に熱産生制御の観点から研究を実施した。具体的には、当該成分を実験動物マウスに与えた際の熱産生への影響を観察した。また、熱産生制御に重要な因子である脱共役タンパク質-1 (UCP-1) の発現量制御に当該成分がどのように関与するかを検討するため、当該成分を培養脂肪細胞に添加した際の UCP-1 発現量の変化を測定した。

4. 研究成果

食材中に含まれる健康有用成分の研究について、トマトに関しては、多様な有用成分が含まれていることを見出し、当該成分の一部については動物実験系において生体組織に到達していることを示唆する結果を得た。これは、トマトの有する健康機能性が、主に少数の有用成分に起因するモデルでは説明が難しく、実態としては、活性の強弱が異なる非常に多様な有用成分の集合体として、トマトの健康機能性が提示されることを示唆し、健康機能性食品を考察する上で、重要な知見を得ることとなった。

また、菊については、菊抽出物中から脂質代謝亢進に有用な成分である脂肪酸誘導体を同定し、当該成分が動物実験系において生体組織に到達していることを示唆する結果を得た。また、実験動物マウス肝臓において、菊抽出物が脂質代謝異常を改善し、この効果が、ペルオキシソーム増殖剤応答性受容体 (PPAR) 欠損マウスでは消失することから、菊抽出物が PPAR の活性化を介し、脂質代謝異常を改善していることが示された。また、機能性成分として同定した脂肪酸誘導体は、PPAR 活性化能を有することを見出した。さらに、マウス肝臓初代培養細胞

系において当該成分が PPAR 標的遺伝子の発現量を増加させ、PPAR 欠損マウス由来肝臓初代培養細胞系においては、その効果が消失することから、今回同定した脂肪酸誘導体は、PPAR を介した、脂質代謝亢進に寄与することが示唆された。

みかんに関しては、有用成分であるカロテノイドの一種が生体内代謝、特に熱産生に与える影響について検討し、熱産生に重要な因子である脱共役タンパク質-1 (UCP-1) の発現量を制御していることを示すデータを得た。また、この現象が白色脂肪組織で観察されることを見出した。現在、当該研究成果を原著論文として作成している段階である。

また、有用食品成分の作用部位の一つとして重要であり、脂質代謝制御を主たる役割とする PPAR を脂肪組織で活性化させた際の生体内代謝変動の解析については、脂肪組織特異的 PPAR 過剰発現マウスを用いたメタボローム解析の結果、多様な代謝変動が確認され、中でもアミノ酸及び脂肪酸代謝が変化し、これが糖代謝の一部亢進に寄与していることを示唆する結果を得た。

これらの研究成果については、学術誌原著論文や学会にて発表した（詳細については、「5. 主な発表論文等」参照）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計3件)

Takahashi H, Chi HY, Mohri S, Kamakari K, Nakata K, Ichijo N, Nakata R, Inoue H, Goto T, Kawada T. Rice Koji Extract Enhances Lipid Metabolism through PPAR Activation in Mouse Liver. *J Agric Food Chem*. 2016 Nov 23; 64(46): 8848-8856. doi: 10.1021/acs.jafc.6b03516

Takahashi H, Sanada K, Nagai H, Li Y, Aoki Y, Ara T, Seno S, Matsuda H, Yu R, Kawada T, Goto T. Over-expression of PPAR in obese mice adipose tissue improves insulin sensitivity. *Biochem Biophys Res Commun*. 2017 Nov 4;493(1):108-114. doi: 10.1016/j.bbrc.2017.09.067.

Mohri S, Takahashi H, Sakai M, Takahashi S, Waki N, Aizawa K, Suganuma H, Ara T, Matsumura Y, Shibata D, Goto T, Kawada T. Wide-range screening of anti-inflammatory compounds in tomato using LC-MS and elucidating the mechanism of their functions. *PLoS One*. 2018 Jan 12;13(1):e0191203. doi: 10.1371/journal.pone.0191203.

〔学会発表〕(計6件)

高橋 春弥、Hsin-Yi Chi、毛利 晋輔、鎌苅 浩介、中田 啓司、一條 範好、中田 理恵子、井上 裕康、後藤 剛、河田 照雄. 「麹中に含まれる PPAR 活性化成分の探索及び機能解析」, 『日本食品分析学会大会』, 2016 年 9 月, ポスター発表

高橋 春弥、Hsin-Yi Chi、毛利 晋輔、鎌苅 浩介、中田 啓司、一條 範好、中田 理恵子、井上 裕康、後藤 剛、河田 照雄. 「麹抽出物の脂質代謝改善作用に関する研究」, 『日本農芸化学学会大会』, 2017 年 3 月, 口頭発表

高橋 春弥、眞田 康平、永井 宏幸、青木 ゆめこ、伊藤 哲朗、瀬尾 茂人、松田 秀雄、河田 照雄、後藤 剛. 「脂肪細胞特異的 PPAR 高発現マウスの糖代謝異常改善とメタボローム解析」, 『日本肥満学会大会』, 2017 年 10 月, ポスター発表

後藤 剛、高橋 春弥、高橋 信之、河田 照雄. 「食品成分による褐色脂肪組織機能調節とそのメカニズムの解析」, 『日本栄養・食糧学会大会』, 2018 年 5 月, 招待講演

後藤 剛、高橋 春弥、野村 亘、鄭 蕙芬、荒 武、河田 照雄. 「脂肪組織機能を制御する食品由来成分に関する研究」, 『日本農芸化学学会大会』, 2019 年 3 月, 招待講演

後藤 剛、高橋 春弥、野村 亘、Jheng Huei-Fen、河田 照雄. 「PPAR 活性化時の脂肪組織エネルギー代謝調節」, 『日本栄養・食糧学会大会』, 2019 年 5 月, 招待講演予定

〔図書〕(計0件)

該当無し

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

該当無し

取得状況(計0件)

該当無し

〔その他〕

ホームページ等

京都大学大学院農学研究科 食品生物科学専攻 食品分子機能学分野

<http://www.foodfunc.kais.kyoto-u.ac.jp/index.html>

6. 研究組織

(1)研究分担者

該当無し

(2)研究協力者

研究協力者氏名：後藤 剛

ローマ字氏名：GOTO Tsuyoshi

研究協力者氏名：高橋 春弥

ローマ字氏名：TAKAHASHI Haruya

研究協力者氏名：毛利 晋輔

ローマ字氏名：MOHRI Shinsuke

研究協力者氏名：荒 武

ローマ字氏名：ARA Takeshi

研究協力者氏名：野村 亘

ローマ字氏名：NOMURA Wataru.

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。