

平成 22 年 5 月 26 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2007～2009
 課題番号：19780092
 研究課題名（和文）フラボノイドと他食品成分の同時摂取による体内フラボノイド量と生理作用の向上機構
 研究課題名（英文）Study on synergistic effect of flavonoids and other compounds on availability of flavonoids in vivo
 研究代表者
 仲川 清隆 (NAKAGAWA KIYOTAKA)
 東北大学・大学院農学研究科・准教授
 研究者番号：80361145

研究成果の概要（和文）：先に我々は、フラボノイドの分析法を開発した。この分析法を用いて、本研究では、“カフェインなどの食品成分を活用することで、フラボノイドのヒト体内への移行量を高め、フラボノイドの生理作用を向上させることができるか”について検討した。その結果、フラボノイドであるカテキンを単独で摂取するよりも、カフェインとともに摂取することで、血中へのカテキンの移行量が高まることがわかった。フラボノイドとくにカテキンの生理機能向上に資する新たな知見が得られたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：We had previously developed a method of food flavonoids. By using the method, in this study, we investigated whether food constituents (e.g., caffeine) affects the bioavailability of flavonoids in vivo. As results, a higher concentration of flavonoid (i.e., catechin) was observed when catechin and caffeine were co-administered to humans. The result provides new insight into the synergistic effect of flavonoids and other compounds on availability of flavonoids in vivo.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,400,000	0	1,400,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,900,000	450,000	3,350,000

研究分野：食品化学

科研費の分科・細目：農芸化学・食品科学

キーワード：エピガロカテキンガレート、カフェイン、フラボノイド、吸収代謝、抱合化、生理機能向上、茶カテキン、高感度分析法

1. 研究開始当初の背景

フラボノイドは、二つのフェニル基が三つの炭素原子を介して結合している物質群で、植物界に広く分布する。近年、フラボノイドには抗酸化などの生理作用が知られ、ヒトで

の効能が注目されている。しかし、食品から摂取されたフラボノイドが、ヒトの体内で実際にどの様に消化吸収され、血液や末梢組織に移行できるのかは、我々の研究開始当時、ほとんど不明であった。そこで、生体内のフ

ラボノイドの特異的かつ高感度な分析法（化学発光-高速液体クロマトグラフ、CL-HPLC法）の開発に取り組み、これに成功した（Anal. Biochem., 1997）。

CL-HPLC法では、例えば、お茶を一杯飲んだ程度で血中に出る微量なフラボノイド“茶カテキン”の選択的な高感度定量が可能である。この方法を活用して、従来不明であった種々の食品フラボノイドのヒトを含めた動物での吸収代謝を明らかにするための研究を進めてきた（化学と生物, 2000）。その結果、食品フラボノイドのヒト体内への移行量は、決して多いとはいえないことを明らかにしてきた。例えば、血中に移行できる茶カテキンは、摂取量の1~2%程度である。したがって、食品フラボノイドの吸収性を高めたり、体内滞留時間を延長させることができれば、生理作用の一層の向上が期待されるが、このような研究例は過去にほとんどない。

我々はこの点を検討し、緑茶に含まれるカフェインの量に応じて、ラットやヒト血中への茶カテキンの移行量が亢進する手掛かりを得た。これは、茶カテキンの吸収代謝にカフェインが影響することに起因すると考えられる。この知見から、茶カテキンをはじめとするフラボノイドの体内吸収率をカフェインなどの食品成分の同時摂取により改善できることが考えられ、それ故、フラボノイドの生理作用の向上も予想される。

2. 研究の目的

上記の背景から、食品フラボノイドの体内吸収や血中移行、体内分布に影響を与えることができるカフェインなどの食品成分を見出し、このメカニズムを明らかにすることを本研究の目的とした。本研究の推進により、フラボノイドと他食品成分の相互的吸収機構を解明でき、フラボノイドの生理機能向上に資する新しい飲食物の開発と提供にもつながると期待される。具体的には、下記の研究を行う。

- (1) 食品フラボノイドの吸収率・血中移行・体内滞留時間に影響を及ぼす食品成分群の同定
- (2) 食品フラボノイドと他食品成分の相互的吸収機構の解明
- (3) 吸収性の良い新しいフラボノイド食品の開発と生理作用評価

本研究の成否は、ある食品成分とフラボノイドを同時摂取した場合に、血液や組織へのフラボノイドの移行量の変化を如何に精度よく定量的にとらえるかが鍵になる。この定量技術は、我々が先に開発したCL-HPLC法で行うことができる。フラボノイドの吸収性に着目した食品の開発例は過去になく、先駆的な知見が得られると期待される。

3. 研究の方法

- (1) 食品フラボノイドの吸収率・血中移行・体内滞留時間に影響を及ぼす食品成分群の同定

動物実験では、ラットに茶カテキンとカフェインを同時に経口投与する。投与前と投与後に採血し、臓器を摘出する。血漿と臓器中のEGCgを酢酸エチルで抽出し、これをCL-HPLCに供しEGCgを定量する。

ヒト試験では、動物実験で見出した血中のEGCg濃度を高めるのに有効な“EGCgとカフェインの摂取量・比率”を基に、EGCgとカフェインを含む飲料を調製する。被験者（健康者）は12時間絶食後に、飲料を摂取する。投与前と投与後に採血し、CL-HPLC法で血漿のEGCgを定量する。

こうした試験と、カフェイン以外の食品成分についても、カテキンや他のフラボノイドの体内への吸収率に与える影響を調べて、食品成分が体内へのフラボノイドの移行率に影響を及ぼすことを明確にする。

- (2) 食品フラボノイドと他食品成分の相互的吸収機構の解明

ヒトやラットなどに吸収されたEGCgは、その一部が消化管や肝臓で、グルクロン酸抱合や硫酸抱合、メチル化抱合される。そこで、ラットに茶カテキンとカフェインを同時に経口投与した場合の、血液と臓器中の遊離型EGCg量と代謝物（グルクロン酸抱合体、硫酸抱合体、メチル化抱合体）濃度を調べる。また、抱合化酵素の活性や発現量を調べる。これらの検討により、カフェイン摂取でEGCgの抱合化（薬物代謝）が促進されたり、逆に、抑制されるのかを明確にする。

また、EGCの吸収機構の一つとして、小腸部位でMRPを介する吸収（排泄）が示唆されている。そこで、ヒト結腸癌由来細胞（Caco-2）を用いて、MRPを介したEGCg吸収へのカフェインの影響を調べる。カフェインによるMRP発現の増減により、EGCgの消化管吸収量が規定されている可能性が考えられる。

- (3) 吸収性の良い新しいフラボノイド食品の開発と生理作用評価

ヒト血中のEGCg濃度を高めるのに最適な“EGCgとカフェインを共に含む飲料”を調製し、その効効性（動脈硬化予防に向けた抗酸化機能）を評価する。

4. 研究成果

- (1) 食品フラボノイドの吸収率・血中移行・体内滞留時間に影響を及ぼす食品成分群の同定

ラットに(EGCg)とカフェインを同時に経口投与し、血中EGCg量を増やすのに有効な

EGCg とカフェインの摂取量比を明らかにした。

動物実験の結果を基に、ヒト試験を実施し、EGCg とカフェインのある特定の摂取量において、血中 EGCg 濃度が高まることを明らかにした (図 1, 図 2A, B)。

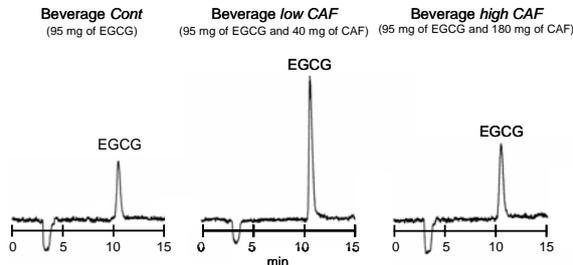


図 1 EGCg 95 mg (Beverage *Cont*)、EGCg 95 mg とカフェイン (CAF) 40 mg (Beverage *low CAF*)、EGCg 95 mg と CAF 180 mg (Beverage *high CAF*) をヒトが摂取し、1.5 時間後の血中 EGCg の CL-HPLC 分析結果

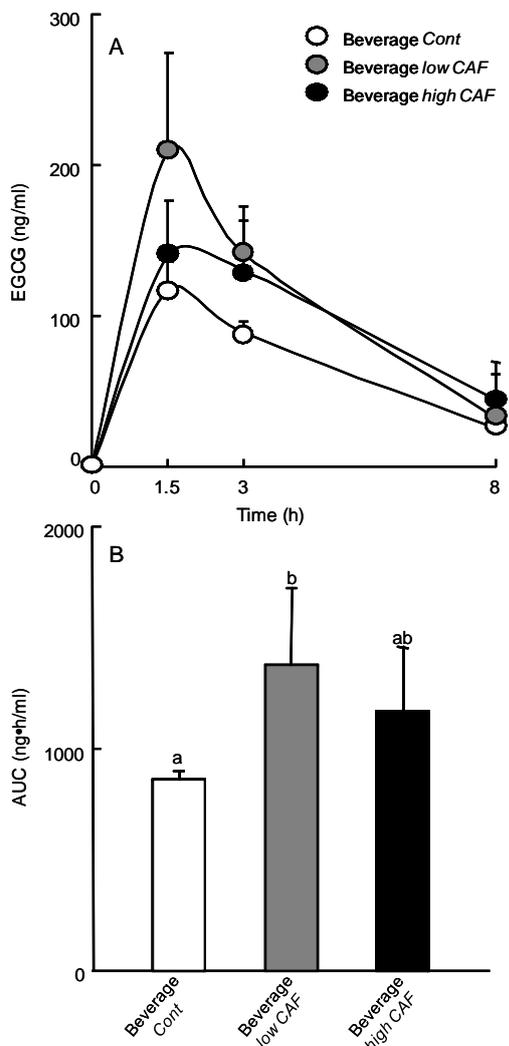


図 2 EGCg 95 mg (Beverage *Cont*)、EGCg 95 mg とカフェイン (CAF) 40 mg (Beverage *low*

CAF)、EGCg 95 mg と CAF 180 mg (Beverage *high CAF*) をヒトが摂取した場合の血中 EGCg 濃度の経時変化 (A)、血中濃度-時間曲線下面積 (AUC, B)

また、緑茶に含まれるカフェイン以外の機能成分 (テオフィリンやテオブロミンなど) のカテキンの体内吸収に与える影響を調べ、カフェインの効果が最も高いことを見出した。そこで、次いで、カフェインがカテキンをはじめとする種々のフラボノイドの体内吸収率に及ぼす影響を調べ、カテキンへの影響が大きいことをあらためて確認した。

(2) 食品フラボノイドと他食品成分の相互的吸収機構の解明

体内への EGCg の吸収にカフェインが影響を与える理由として、カフェインによる EGCg 代謝 (抱合化反応) への影響や、カフェインの EGCg 吸収への影響が予想される。そこで、これを動物実験と細胞実験で検討した。

その結果、体内への EGCg の吸収にカフェインが影響を与える理由として、カフェインによる EGCg 代謝への影響 (抱合化反応の阻害) を示唆する幾つかの知見を動物実験で得た。このことを支持するヒト試験の結果 (EGCg とともにカフェインを摂取すると、血中の EGCg 抱合体の濃度が低くなる) も得た (図 3)。

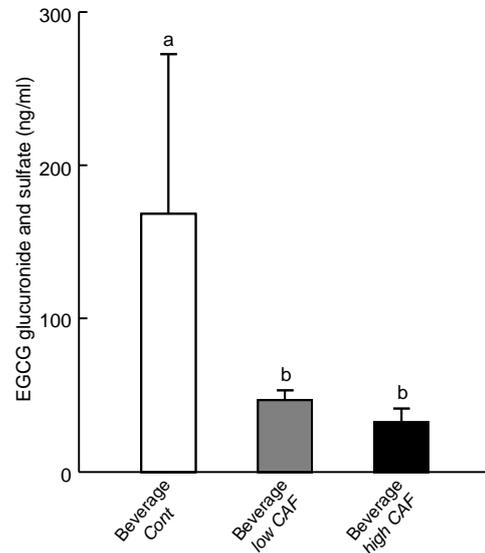


図 3 EGCg 95 mg (Beverage *Cont*)、EGCg 95 mg とカフェイン (CAF) 40 mg (Beverage *low CAF*)、EGCg 95 mg と CAF 180 mg (Beverage *high CAF*) をヒトが摂取した場合の、1.5 時間後の血中 EGCg 抱合体濃度 (グルクロン酸抱合体と硫酸抱合体の合計量)

一方、細胞実験で、カフェインによる MRP 発現の増減により EGCg の消化管吸収量が規

定されている可能性をニュートリゲノミクスの手法などで調べたものの、こうした現象は認められず、この可能性は低いと考えられた。

(3) 吸収性の良い新しいフラボノイド食品の開発と生理作用評価

以上の(1)と(2)の結果から、EGCGとカフェインの組み合わせがとくに重要と考えられ、最後にヒト血中のEGCg濃度を高めるのに最適な“EGCgとカフェインを共に含む飲料”をあらためて調製し、その有効性評価として、動脈硬化予防に向けた抗酸化機能を調べた。こうした飲料摂取の摂取により、抗酸化指標(血中過酸化リン脂質濃度)の改善が見られ、有効性を示唆する知見が得られた。

以上のように、本研究は計画通り順調に推移し、カフェインを利用したフラボノイドとくにカテキンの生理機能向上に資する新たな知見が構築できたと考えられる。また本研究を通じて、茶カテキンの皮膚炎症や老化の予防を示唆する知見も得られており、こうした研究も今後に進めていきたいと考えている。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計2件)

1. K. Nakagawa, K. Nakayama, M. Nakamura, P. Sookwong, T. Tsuduki, H. Niino, F. Kimura, T. Miyazawa, Effect of co-administration of tea epigallocatechin-3-gallate (EGCG) and caffeine on absorption and metabolism of EGCG in human. Biosci. Biotech. Bioch., 査読有, 73, 2014-2017 (2009)
2. 仲川清隆, 栄養生理作用解明のための食品と生体成分の分析法開発. 日本栄養・食糧学会誌, 査読有, 62, 113-121 (2009)

[学会発表] (計3件)

1. 仲川清隆, 高速液体クロマトグラフ - 質量分析装置による脂質分析と栄養・食糧研究への活用, 4th JOCS-ILSI Japan Joint Symposium 2009, 2009年11月7日, 東京
2. 仲川清隆, 生物産業創成を視野に入れた食品・生体成分の分析法開発, 食品分析研究会, 2008年9月10日, 東京
3. 中村美穂, 仲川清隆, 新納仁, 角田隆巳, 宮澤陽夫, カフェイン摂取によるラッ

トとヒトのカテキン吸収動態の変化, 第61回栄養・食糧学会本大会, 2007年5月18日, 京都

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況 (計0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]

ホームページ等
無し

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仲川 清隆 (NAKAGAWA KIYOTAKA)
東北大学・大学院農学研究科・准教授
研究者番号: 80361145

(2) 研究分担者

()

研究者番号:

(3) 連携研究者

()

研究者番号: