

科学研究費助成事業（基盤研究（S））公表用資料
〔令和4（2022）年度 中間評価用〕

令和4年3月31日現在

研究期間：2020年度～2024年度
課題番号：20H05683
研究課題名：食機能実行分子とその機能的相互作用の統合的理解
研究代表者氏名（ローマ字）：立花宏文(TACHIBANA Hirofumi)
所属研究機関・部局・職：九州大学・大学院農学研究院・教授
研究者番号：70236545

研究の概要：

食品の生体調節機能を担う食機能実行分子の実態を明らかにするとともに、食品の摂取前後に生じる生体応答を解析することで食機能実行分子から生体応答に繋がる分子メカニズムを解明する。さらに、食機能実行分子間の機能的な相互作用（機能性フードペアリング）を解析することで食品の機能を包括的に理解する。

研究分野：食品機能学、食品科学、農芸化学

キーワード：食機能実行分子、マイクロRNA、食品因子センシング、エピゲノム、機能性フードペアリング

1. 研究開始当初の背景

食品因子を生体調節シグナル因子として捉え、その生体調節作用のメカニズムの解明を目指してきた。その結果、緑茶カテキンの細胞膜センサーを世界に先駆けて発見するとともに、その作用メカニズムを解明した。一方、難吸収性で末梢組織・細胞に直接的な作用が困難な食品因子の機能性発現メカニズムについては、依然多くが不明である。また、食品因子の一部はメタボライトとして生体に作用する。多くの食品因子は細胞へ直接的な作用させた場合、様々な細胞応答を惹起するが、応答の誘導に必要な量の食品因子は生体内では検出されない例がほとんどである。さらに、食品中の機能性因子を突き止めるべく分離精製を重ねると活性が検出不能となる場合や、逆に、他の食品因子を組み合わせることで食品の機能性が増強される事例が知られている。つまり、食品因子がなぜ機能性を発揮するのか、「食機能実行分子」の根源的な理解がなされていない状態で食品機能が喧伝されている状況にある。

2. 研究の目的

本課題では、食品中に含まれる分子のみならず、生体や微生物を介して産生された代謝物も含め、生体に作用する食由来の分子群を「食機能実行分子」として捉えるとともに、その相互関係（機能性フードペアリング）を統合的に理解することを目的としている。これにより、実践すべき食品摂取について科学的エビデンスを提示する。

3. 研究の方法

細胞外小胞、機能性RNA、メタボライト、DNAメチル化等の変化を捉えるヒト血液リキッドバイオプシーを駆使し、食機能実行分子の実態を明らかにするとともに食機能実行分子から生体応答に繋がる分子メカニズムを解明する。さらに、食機能実行分子間の機能的な相互作用（機能性フードペアリング）を解析することで食品の機能を包括的に理解する。具体的には以下の6研究項目を実施する。

1) 食機能実行分子としてのマイクロRNA/circular RNA、2) 食機能実行分子としての食事性植物マイクロRNA、3) 食機能実行分子としてのメタボライト、4) 食品因子のエピジェネティックな遺伝子制御とその意義、5) 腸上皮細胞における難吸収性ポリフェノールセンサーの同定とその機能、6) 食機能実行分子の機能的相互作用（機能性フードペアリング）の解明

4. これまでの成果

- 食品由来機能性ポリフェノール（ケルセチン、EGCG、ダイゼイン、セサミン、デルフィニジンの機能性に関与するマイクロRNAを同定するとともにその機能性との関係について明らかにした。
- 植物由来マイクロRNAに肺線維化予防作用を見出すとともにその標的分子を特定した。また、ヒト血漿の次世代シーケンス解析で複数の植物由来マイクロRNAが生体内で存在することを明らかにした。
- 大豆イソフラボン代謝物 Equol の機能性発現の分子メカニズムを明らかにするとともにその作用発現にマイクロRNAの関与を見出した。また、EGCGの代謝物であるメチル化カテキンの免疫調節作用とそのメカニズムを明らかにした。
- 緑茶やトマトの摂取により変動するヒトDNAメチル化部位を明らかにした。
- 難吸収性ポリフェノールの機能性発現における腸上皮細胞由来マイクロRNAの関与を明らかにした。
- 緑茶カテキンと柑橘由来ポリフェノールの機能性フードペアリングの関係をヒト介入試験で実証した。

5. 今後の計画

- 食品摂取ヒト介入試験で得られた血漿サンプルの次世代シーケンス解析により、食品摂取により発現量

が変動するマイクロ RNA を明らかにするとともにそれらマイクロ RNA と食品の機能性との関係を明らかにする。

- ・植物由来機能性ナノベシクルに包含されるマイクロ RNA 分子種を解析し、特定のマイクロ RNA の機能性とナノベシクルの機能性との関係性を明らかにする。
- ・緑茶やトマトの摂取により変動するヒト DNA メチル化部位に関連する遺伝子と緑茶やトマトの機能性との関係性を明らかにするとともにその変動に関与する成分の同定を行う。
- ・難吸収性ポリフェノールである加水分解型タンニン類の受容体候補遺伝子をノックアウトしたマウスを作成し、加水分解型タンニン類の機能性発現メカニズムを解明する。

6. これまでの発表論文等 (受賞等も含む)

[原著論文]

- (1) Fustin, a flavanonol, synergically potentiates the anti-cancer effect of the green tea catechin EGCG with activation of the eNOS/cGMP axis. Kumazoe M, Fujimura Y (Equal contribution), Yoshitomi R, Shimada Y, Shimada Y, *Tachibana H. *J. Agric. Food Chem.*, 70, 3458-3466, 2022. (Cover selected)
- (2) Soy isoflavone metabolite equol inhibits cancer cell proliferation in a PAP associated domain containing 5-dependent and an estrogen receptor-independent manner. Yamashita S, Lin I, Oka C, Kumazoe M, Komatsu S, Murata M, Kamachi S, *Tachibana H. *J. Nutr. Biochem.*, 100, 108910, 2022.
- (3) Sesame lignans upregulate glutathione S-transferase expression and downregulate microRNA-669c-3p. Marugame Y, Takeshita N, Yamada S, Yoshitomi R, Kumazoe M, Fujimura Y, *Tachibana H. *Bioscience of Microbiota, Food & Health*, 41(2), 66-72, 2022.
- (4) Methylated (-)-epigallocatechin 3-O-gallate potentiates the effect of split vaccine accompanied with upregulation of Toll-like receptor 5. Kumazoe M, Takamatsu K, Horie F, Yoshitomi R, Hamagami H, Tanaka H, Fujimura Y, *Tachibana H. *Sci. Rep.*, 11(1), 23101, 2021.
- (5) The combined effect of green tea and α -glucosyl hesperidin in preventing obesity: a randomized placebo-controlled clinical trial. Yoshitomi R, Yamamoto M, Kumazoe M, Fujimura Y, Yonekura M, Shimamoto Y, Nakasone A, Kondo S, Hattori H, Haseda A, Nishihira J, *Tachibana H. *Sci. Rep.*, 11(1), 19067, 2021.
- (6) Glucosyl-hesperidin enhances the cyclic guanosine monophosphate-inducing effect of a green tea polyphenol EGCG. Kumazoe M, Tanaka Y, Yoshitomi R, Marugame Y, Lee KW, Onda H, Fujimura Y, Yonekura M, Shimamoto Y, *Tachibana H. *J. Nat. Med.*, 75(4), 1037-1042, 2021.
- (7) Eriodictyol-amplified 67-kDa laminin receptor signaling potentiates the anti-allergic effect of O-methylated catechin. Fujimura Y, Fujino K, Yoshimoto T, Nezu A, Marugame Y, Bae J, Kumazoe M, *Tachibana H. *J. Nat. Prod.*, 84, 1823-1830, 2021. (Cover selected)
- (8) Onion (*Allium cepa* L.)-Derived Nanoparticles Inhibited LPS-Induced Nitrate Production, however, Their Intracellular Incorporation by Endocytosis Was Not Involved in this Effect on RAW264 Cells. *Yamasaki M, Yamasaki Y, Furusho R, Kimura H, Kamei I, Sonoda H, Ikeda M, Oshima T, Ogawa K, Nishiyama K. *Molecules*, 26(9), 2763, 2021.
- (9) Src Mediates Epigallocatechin-3-O-Gallate-Elicited Acid Sphingomyelinase Activation. Kumazoe M, Kadomatsu M, Bae J, Otsuka Y, Fujimura Y, *Tachibana H. *Molecules*. 25(22), 5481, 2020.
- (10) EGCG down-regulates MuRF1 expression through 67-kDa laminin receptor and the receptor signaling is amplified by eriodictyol. Murata M, Shimizu Y, Marugame Y, Nezu A, Fujino K, Yamada S, Kumazoe M, Fujimura Y, *Tachibana H. *J. Nat. Med.*, 74(4), 673-679, 2020.

[著書]

- (1) 立花宏文 食品因子の機能性フードペアリング. 実験医学増刊号, 印刷中 (2022)
- (2) 立花宏文 栄養学におけるマイクロ RNA の役割. *New Diet Therapy*, 37, 13-24 (2021)
- (3) 藤村由紀, 三浦大典, 立花宏文. メタボローム解析を活用した機能性フードデザイン. NTS 出版, pp271-278 (2021)
- (4) 立花宏文 食品由来ファイトケミカルのセンシング機構. *生化学*, 93(1), 93-99 (2021)

[受賞]

- (1) 日本栄養・食糧学会大会トピックス賞. ゴマリグナンによるグルタチオン S-トランスフェラーゼ活性化作用におけるマイクロ RNA の関与の検討. 丸亀裕貴, 竹下菜津子, 山田脩平, 吉富廉, 熊添基文, 藤村由紀, 立花宏文.
- (2) 日本農芸化学会 2021 年度大会トピックス賞. ウーロン茶ポリフェノールの腸管上皮細胞における miRNA 発現調節作用とその機能. 楊琳云, 林庭安, 丸亀裕貴, 藤村由紀, 立花宏文.
- (3) 日本農芸化学会 2021 年度大会トピックス賞. 植物マイクロ RNA の肺線維化抑制作用. 山本真生, 疋田愛, 小川史代, 島田優, 熊添基文, 藤村由紀, 中曾根光, 米倉円佳, 立花宏文.

7. ホームページ等

<http://www.agr.kyushu-u.ac.jp/lab/syokuryo/>