

令和元年5月27日現在

機関番号：12601

研究種目：挑戦的研究(萌芽)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K19895

研究課題名(和文) 体内動態と生理活性に基づく、天然由来の健康増進飲料に含まれる肝保護物質の探索

研究課題名(英文) Searching of hepatoprotective substances in health promotive beverages in terms of the pharmacokinetics and bioactivity

研究代表者

豊田 優 (Toyoda, Yu)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：80650340

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 5,000,000円

研究成果の概要(和文)：肝保護物質がコーヒーの中に存在するとの指摘があるが、その実体のみならず、コーヒーに含まれる各成分やその体内動態に対する理解は未だに乏しい。このような背景を踏まえ、コーヒーが有する潜在的健康増進効果の分子実体に迫ることを目指して本研究は企画された。本研究により、コーヒーが有する潜在的健康増進効果のさらなる理解のみならず、新規NAFLDモデルを活用した新規肝保護物質の探索を行うための準備が整い、今後の研究の発展が期待される。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究がさらに発展することで、「食を通じた体質改善による予防医学の実践」に役立つ知見が得られることが期待される。身近な飲料のひとつであるコーヒーについて、その継続的な摂取が健康増進に貢献することを示す分子栄養学的知見を得ることは、学術的のみならず、社会的波及効果も大きいと考えられる。本研究を通じて、非アルコール性脂肪性肝疾患における増悪機構の観点からも興味深い知見が得られたと考えられ、今後のさらなる研究の発展が期待される。

研究成果の概要(英文)：This proposal is focused on the exploring of potentially hepatoprotective substances that could be contained in coffee, since anti-nonalcoholic fatty liver diseases (NAFLD) effect of coffee has been reported. Here, we conducted untargeted metabolomics analyses and in vivo analyses of steatosis model mice, which we newly developed, fed with or without coffee. Our findings will contribute to accelerate future researches on understanding of the anti-NAFLD effect of coffee.

研究分野：疾患生命科学

キーワード：脂肪肝 嗜好性飲料 膜輸送体 栄養

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、「食を通じた体質改善による予防医学の実践」が注目を集めている。このような中、健康に良いとされる食品情報が発信される一方で、特定の食品に含まれる成分がヒトの健康に与える影響を分子レベルで調べた研究は限られている。身近な飲料のひとつであるコーヒーについて、その継続的な摂取が健康増進に貢献することを示す疫学的知見が存在するが、具体的な生理活性成分の同定には至っていない。特に、抗脂肪肝作用に代表される肝保護物質がコーヒーの中に存在するとの指摘があるが、その実体のみならず、コーヒーに含まれる各成分やその体内動態に対する理解は未だに乏しいのが現状である。このような背景を踏まえ、コーヒーが有する潜在的な健康増進効果の分子実体に迫ることを目指して、本研究を着想した。

## 2. 研究の目的

本研究は、脂肪肝抑制作用を有するコーヒー成分の探索を行うことを目的として企画されたものである。コーヒーが有する潜在的な健康増進効果の分子実体に迫るにあたり、コーヒー成分の体内動態に着目したアプローチも、本研究の切り口に含めることとした。

## 3. 研究の方法

本計画では、非ターゲットメタボロミクスを駆使した「コーヒー由来成分の網羅的体内動態解析」と、後述する「よりヒトに近い肝臓を有する脂肪肝モデル動物」を組み合わせた *in vivo* 試験を実施した。

## 4. 研究成果

コーヒー由来成分の体内動態解析として、コーヒーを与えたマウス（投与群）と与えなかったコントロールマウス（非投与群）を対象とする非ターゲットメタボロミクス差異解析を実施した。各成分を液体クロマトグラフィー（LC）で分離後、フーリエ変換型質量分析計（MS）で網羅的に分析し、ピーク情報として帰属した結果、投与群で有意に変動していた 1940 のピークを見出すことに成功した。その中には、代表的なコーヒー成分であるカフェインのみならず、パラキサンチンやテオブロミンといったカフェイン代謝物も含まれており、体内に吸収されたコーヒー成分およびその関連代謝物も帰属化できたものと考えられる。また、投与前のコーヒーに含まれる成分の網羅的分析結果と照らし合わせることで、代謝等による化学的構造変換を受ける前のコーヒー成分を選別できることも確認できた。

脂肪肝モデル動物としては、コレステロール輸送体として知られる Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) を肝臓に発現するトランスジェニックマウス (L1-Tg) マウスを用いた。このマウスは、野生型マウスと異なりヒトと同じように肝臓に発現しているという点で、よりヒトに近い肝臓を有している遺伝子改変マウスである。本研究では、当該 L1-Tg マウスに高脂肪食を与えると、短期間で脂肪肝が誘導されることを新たに見出すことに成功したため、この脂肪肝モデル動物にコーヒーを投与し、肝臓中の中性脂肪レベルに与える影響を検討した。現在は、投与量や投与方法の違いが表現型に与える影響の違いに関する検討を進めている。なお、得られた成果の一部については、5. 主な発表論文等に記載した雑誌論文や学会発表において、すでに発表済みである。

本研究により、コーヒーが有する潜在的な健康増進効果のさらなる理解のみならず、新規 NAFLD モデルを活用した新規肝保護物質の探索を行うための準備が整い、今後の研究の発展が期待される。

## 5 . 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 2 件)

Yu Toyoda, Tappei Takada, Masakazu Umezawa, Fumiya Tomura, Yoshihide Yamanashi, Ken Takeda, and Hiroshi Suzuki.

Identification of hepatic NPC1L1 as an NAFLD risk factor evidenced by ezetimibe-mediated steatosis prevention and recovery.

*FASEB BioAdvances*, 1(5):283-295, 2019. [査読有]

DOI: 10.1096/fba.2018-00044

豊田 優.

長寿の秘訣は糖質よりも脂肪にあり！？

*ファルマシア 日本薬学会*, 54(8):814, 2018. [査読有]

DOI: 10.14894/faruawpsj.54.8\_814

Yu Toyoda, Kasumi Kashikura, Tomoyoshi Soga, and Yoh-ichi Tagawa.

Metabolomics of an *in vitro* liver model containing primary hepatocytes assembling around an endothelial cell network: comparative study on the metabolic stability and the effect of acetaminophen treatment.

*The Journal of Toxicological Sciences*, 42(4):445-454, 2017. [査読有]

DOI: 10.2131/jts.42.445

### 〔学会発表〕(計 4 件)

豊田 優, 高田 龍平, 梅澤 雅和, 戸村 文弥, 山梨 義英, 武田 健, 鈴木 洋史.

肝臓の NPC1L1 は脂肪肝増悪因子である：新規 NAFLD モデルとしてのヒト NPC1L1 肝発現マウスの有用性.

第 46 回日本毒性学会学術年会, 徳島 (2019 年 6 月). [採録決定済み]

Tappei Takada, Yu Toyoda, Masakazu Umezawa, Fumiya Tomura, Yoshihide Yamanashi, Ken Takeda, Hiroshi Suzuki.

Hepatic NPC1L1, a cholesterol re-absorber from bile to the liver, is a novel NAFLD risk factor: analyses of genetically-engineered model mice and pharmacological approach.

60<sup>th</sup> International Conference on the Bioscience of Lipids, Tokyo, Japan (2019 年 6 月). [採録決定済み]

豊田 優, 高田 龍平, 戸村 文弥, 山梨 義英, 鈴木 洋史.

高脂肪食を摂取した、ヒト NPC1L1 肝特異的発現マウスの解析に関する研究.

第 73 回日本栄養・食糧学会大会, 静岡(2019 年 5 月). [採録決定済み]

豊田 優, 高田 龍平, 戸村 文弥, 山梨 義英, 鈴木 洋史.

コレステロール輸送体 Niemann-Pick C1-Like 1 の肝臓における病態生理学的重要性に関する研究.

第 91 回日本生化学会大会, 京都 (2018 年 9 月).

〔図書〕(計0件)

該当なし

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

自己紹介(研究室ホームページ内)

[http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/y\\_toyoda.php](http://plaza.umin.ac.jp/~todayak/y_toyoda.php)

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名：高田 龍平

ローマ字氏名：TAKADA, Tappei

所属研究機関名：東京大学

部局名：医学部附属病院

職名：講師

研究者番号(8桁)：90376468

### (2)研究協力者

該当なし

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。