

令和 3 年 6 月 9 日現在

機関番号：82111

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K05484

研究課題名(和文)腸内細菌による高分子ポリフェノール代謝物の新たな疾病予防機構の検討

研究課題名(英文)Evaluation of effects on intestinal environments by polymeric polyphenol metabolites by the gut microbiota

研究代表者

庄司 俊彦 (Shoji, Toshihiko)

国立研究開発法人農業・食品産業技術総合研究機構・食品研究部門・ユニット長

研究者番号：90582510

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：果実などに含まれる高分子ポリフェノールは生活習慣病の予防などで注目されています。我々の研究室では、高分子ポリフェノールが腸内細菌叢を改善するとともに、腸管バリア機能を向上させて炎症物質の流入を抑制していることを明らかにしてきました。本研究では、腸管バリア機能を向上させる物質を明らかにするため、高分子ポリフェノール及び腸内細菌によって分解された代謝物の影響を評価したところ、4量体から7量体の高分子ポリフェノール及びイソフェルラ酸などの代謝物が腸管バリア機能に関与するタイトジャンクション関連因子の遺伝子発現を増加させることが明らかになりました。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高分子ポリフェノールは果物の他にもチョコレートやワイン、穀物など多くの食品に含まれています。しかしながら、高分子ポリフェノールは様々な健康機能が報告されていますが、体内吸収性が低く、どのようなメカニズムで作用しているのか不明でした。本研究において、高分子ポリフェノールが腸内細菌叢だけでなく、腸管バリア機能に影響を及ぼしていることが明らかになり、食品を通して高分子ポリフェノールを摂取することの意義の一端が明らかになりました。今後、腸内細菌とバリア機能との関係を明らかにする必要があります。

研究成果の概要(英文)：High molecular weight polyphenols contained in fruits were attracting attention for the prevention of lifestyle-related diseases. In our laboratory, we have shown that high molecular weight polyphenols improved the gut microbiota and to suppress the influx of LPS due to improve the intestinal barrier function. In this study, in order to clarify the substances that improve the intestinal barrier function, the effects of high molecular weight polyphenols and their metabolites decomposed by the gut microbiota were evaluated. It has become clear that metabolites such as isoferuric acids increase gene expression of tight junction-related factors involved in intestinal barrier function.

研究分野：食品機能学

キーワード：腸管バリア機能 タイトジャンクション 高分子ポリフェノール Caco-2細胞

1. 研究開始当初の背景

果実に含まれるポリフェノール類やカロテノイド類などの『ファイトケミカル』が抗酸化作用や糖・脂質代謝など様々な生体調節機能を持つことが報告され、摂取したポリフェノールは腸管から体内へ吸収された後、肝臓や脂肪組織などで作用することから、吸収や代謝などの生体利用性が研究されている。

近年、腸内細菌叢の変化が宿主のエネルギー調節や栄養摂取、免疫機能などに影響し、肥満や糖尿病などの代謝異常と密接に関係していることが報告されている。健常者と比較して、肥満者では Bacteroidetes 門に属する腸内細菌が少なく、Firmicutes 門に属する腸内細菌が多い (Ley et al., Nature, 2006)。また、肥満マウスから採取した腸内細菌を正常マウスに移植すると、肥満が誘導されることから腸内細菌叢と生体調節機能の関係が注目されている (Turnbaugh et al., Nature, 2006)。

我々の研究では、20 週間高脂肪高シヨ糖食を摂取させた肥満マウスにリンゴから調製した高分子ポリフェノール (PP) を摂取させたところ (図 1)、腸内細菌叢が改善し、血中の LPS 濃度や炎症性サイトカインが減少していた。また、腸管上皮のタイトジャンクションに係る Occludin、ZO-1 の遺伝子発現の増加し、腸管バリア機能が改善していることを報告している (Shoji et al., Sci. Rep., 2016)。しかしながら、PP による肥満予防効果における腸管バリア機能の向上が PP による直接的な作用だけなのか、腸内細菌による代謝物による作用なのかは不明であり、PP 代謝物が腸管バリア機能にどのように影響するかは明らかになっていない。

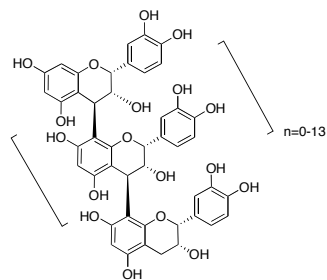


図1 高分子ポリフェノール(PP)

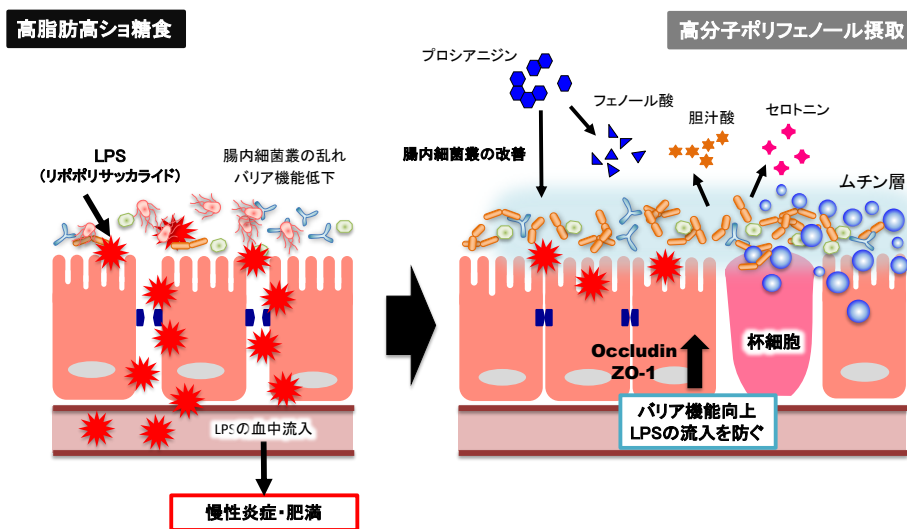


図2 高分子ポリフェノールおよび代謝物による腸管バリア機能に与える影響

2. 研究の目的

PP およびその代謝物がタイトジャンクション関連因子 (Occludin、ZO-1) の遺伝子発現およびムチン産生能を評価し、腸管バリア機能に与える作用を明らかにすることによって、これまで不明であった PP 代謝物の肥満や脂質代謝などの生体調節機能に与える影響を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

- (1) 高分子ポリフェノールはリンゴから調製し、さらに順相クロマトグラフィーを使いリンゴポリフェノールからカテキンの重合度数毎に単量体から 7 量体に分離し、試験に供した。また、その他代謝物については市販の試薬などを用いた。
- (2) ヒト上皮細胞株 Caco-2 細胞を 2 週間 10% FCS 含有ダルベッコ変法イーグル培地で培養 (37°C、5%CO<sub>2</sub>) 後、6 時間高分子ポリフェノール及び代謝物で処理した後、細胞を回収した。腸管バリア機能は代表的なタイトジャンクション (Tj) 関連因子 (Occludin、ZO-1) の mRNA 発現量の変化で評価した。
- (3) 高脂肪高シヨ糖食を摂取させた肥満モデルマウスに PP を摂取させ、糞便を採取した後、Tj

関連因子の発現解析を行った。

#### 4. 研究成果

(1)単量体（カテキン類）から3量体では、Tj 関連因子の発現量には変化が見られなかったが、興味深いことに4量体から7量体では、いずれのTj 関連因子の発現量が増加し、特に、7量体で処理した場合、Occludin の発現量が約1.4に増加していた（図3）。また、重合度依存的に増加する傾向が観られた。さらに、ポリフェノール代謝物37種類では、Occludin では、Isoferulic acid などの5種類の代謝物で増加した。ZO-1 では、Dihydroxyphenylacetic acid などの3種類の代謝物で増加が確認された。

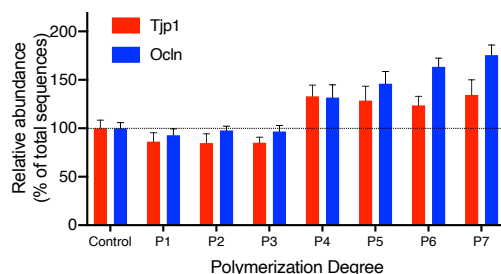


図3 Tj 遺伝子発現に与えるPPの影響

(2)PP を摂取させたマウス糞便から採取したポリフェノールでは、高脂肪食を摂取させたマウスの約1.3倍に遺伝子発現が増加した。

(3)腸管バリア機能などの腸内環境は、エネルギー代謝や肥満の改善のみならず、アレルギー、免疫、老化など様々な生体調節機能に関与している。高分子ポリフェノールは果実の他にも烏龍茶、ワイン、カカオ、穀類などの様々な食品に含まれており、腸内環境に着目したポリフェノールの新たな食品機能性研究に発展する可能性があるあり、本研究成果の活用意義は大きい。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 庄司俊彦
2. 発表標題 Physiological functions due to the gut homeodynamics of polyphenols
3. 学会等名 9th International Conference on Polyphenols and Health (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 後藤尚幸、青木詩織、小原三奈、越阪部奈緒美、庄司俊彦
2. 発表標題 Differences between apple polyphenols and pectin on the gut microbiota in diet-induced obesity mice
3. 学会等名 7th International Conference on Food Factors (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
連携研究者	内藤 裕二  (NAITO YUJI)  (00305575)	京都府立医科大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授    (24303)	
連携研究者	三浦 富智  (MIURA TOMISATO)  (20261456)	弘前大学・保健学研究科・准教授    (11101)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------