

食と健康のサイエンス

サントリー株式会社健康科学研究所

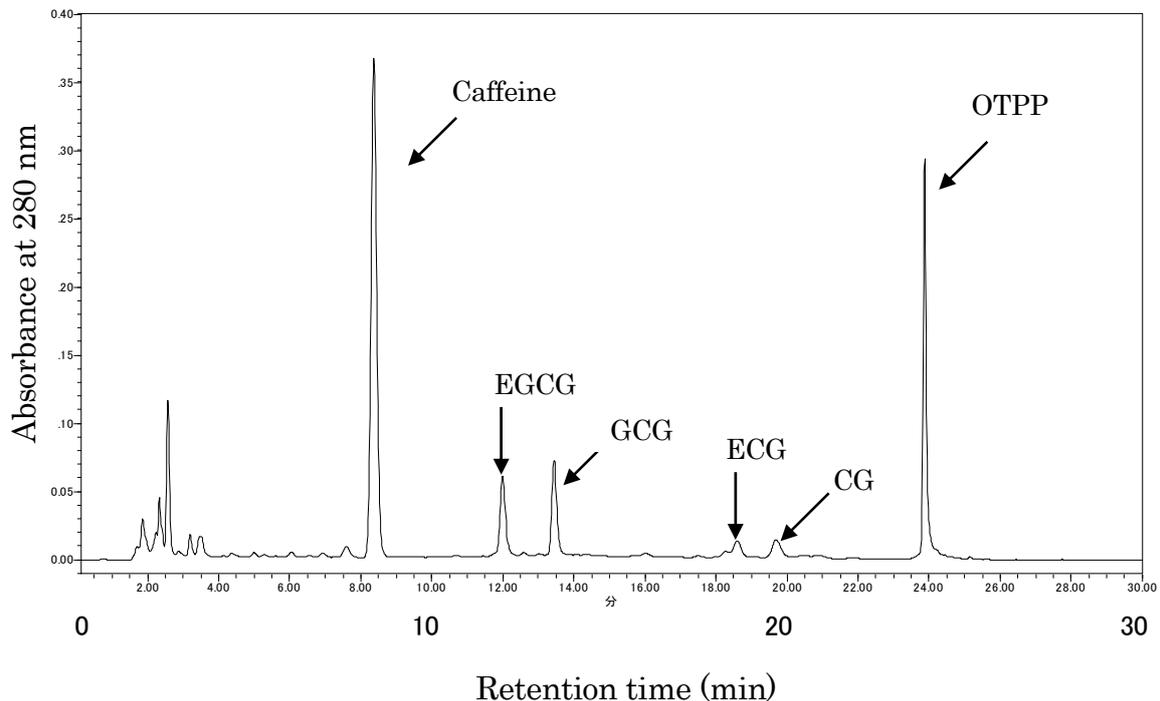
木曾 良信

はじめに

高齢化社会の進展にともない、健康に対する意識も急増し、健康食品に対する期待が高まっている。本講演では、弊社の健康食品の研究・開発について紹介するとともに、食と健康のサイエンスについて考えてみたい。

1. ウーロン茶重合ポリフェノール (OTPP)

ウーロン茶はその産地である中国・福建省を中心に広東省、江西省、海南省で主に飲用されている。この地域は、中国の他の地域と比較して、脂肪摂取量が多いにもかかわらず、肥満者の比率が低い。そこで、ウーロン茶の抗肥満作用についての研究を行ったところ、ウーロン茶に多く含まれるウーロン茶重合ポリフェノール (OTPP、図1) に強いリパーゼ阻害活性があることを見出した (OTPP IC_{50} : 0.28 μ g/ml、ウーロン茶 IC_{50} : 0.91 μ g/ml、緑茶 IC_{50} : 1.28 μ g/ml)。



【図1】ウーロン茶抽出物の HPLC クロマトグラム

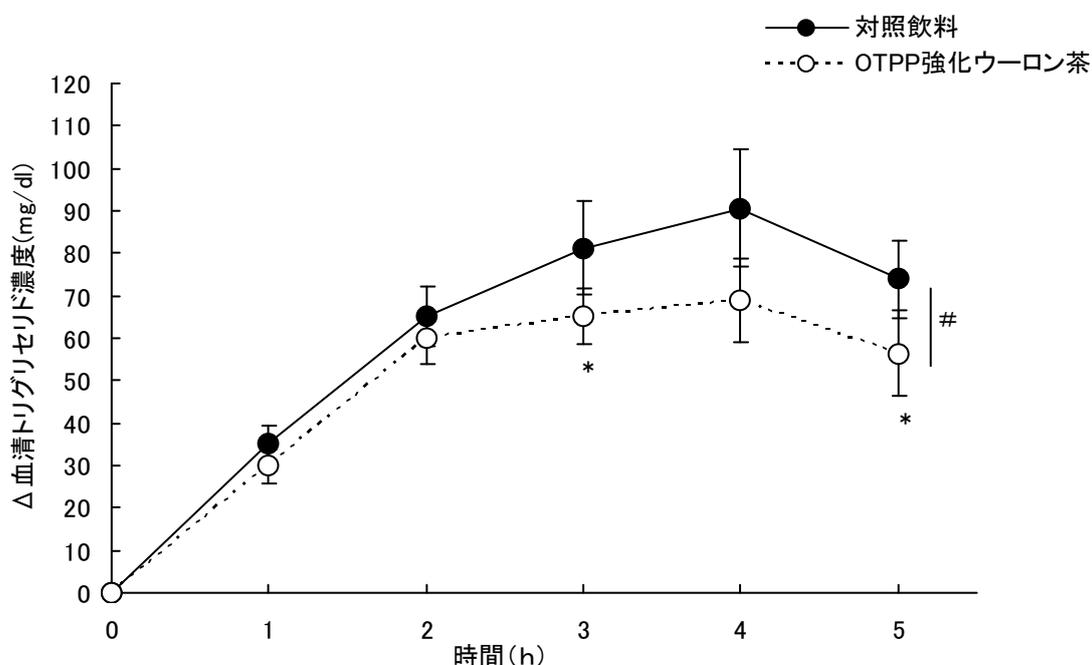
カラム : TSKgel ODS-80TsQA(4.6 ϕ \times 150mm)、移動相 : (A)10%アセトニトリル、0.05%トリフルオロ酢酸、(B)80%アセトニトリル、0.05%トリフルオロ酢酸、流速 : 1ml/分、グラジエントプログラム : B液濃度 0% \rightarrow 0% (5分) \rightarrow 8% (11分) \rightarrow 10% (21分) \rightarrow 100% (22分) \rightarrow 100% (30分) EGCG:エピガロカテキングレート、GCG:ガロカテキングレート、ECG : エピカテキングレート、CG : カテキングレート

さらに、OTPP強化ウーロン茶（OTPP 68 mg含有）を用いて、ヒトでの脂肪負荷後の血中TG上昇抑制作用を検討したところ、約 20%の抑制効果が確認された（図2）¹⁾。

OTPP 強化ウーロン茶の脂肪負荷後の血中 TG 上昇抑制作用が、消化管内での脂肪吸収抑制作用によるものであるかどうかについてより確実に検証するために、次にヒトの便中脂肪排泄量に及ぼす影響を検討した。

健康成人を対象として、OTPP強化ウーロン茶を毎食時に1本ずつ摂取させた結果、便中の脂肪総排泄量が約2倍に有意に増加したことより、食事性脂肪の吸収が抑制されることが確認された²⁾。

種々の安全性試験を経て、2004年3月に特定保健用食品の表示許可申請を行い、2006年2月に取得、同年5月より OTPP 強化ウーロン茶の発売を開始した。



【図2】ウーロン茶重合ポリフェノール(OTPP)強化ウーロン茶摂取によるヒト血清トリグリセリド上昇抑制効果(ヒト)

mean±SE, n=20. *p<0.05 (対応のあるt-検定), #p<0.05 (反復測定分散分析)

2. セサミン

ゴマは古来より健康を増進する食品として広く親しまれてきた。近年、その様々な生理活性が科学的に解明されつつある。中でもゴマに特徴的な成分であるリグナン類の持つ生理活性が注目を集めている。セサミンはこのゴマリグナンの一種であり、含量が最も高く (0.5 - 1%)、生理活性としてはこれまでに、コレステロール

低下作用、抗高血圧作用、抗酸化作用、肝臓保護作用、アルコール代謝促進作用、肝臓癌予防作用、乳癌発生抑制作用、免疫賦活作用などが報告されている³⁾。日本ではゴマ油を精製して使用するが、その精製過程で取り除かれていた画分にセサミンが多く含まれていることが明らかとなり、工業生産が可能となった。

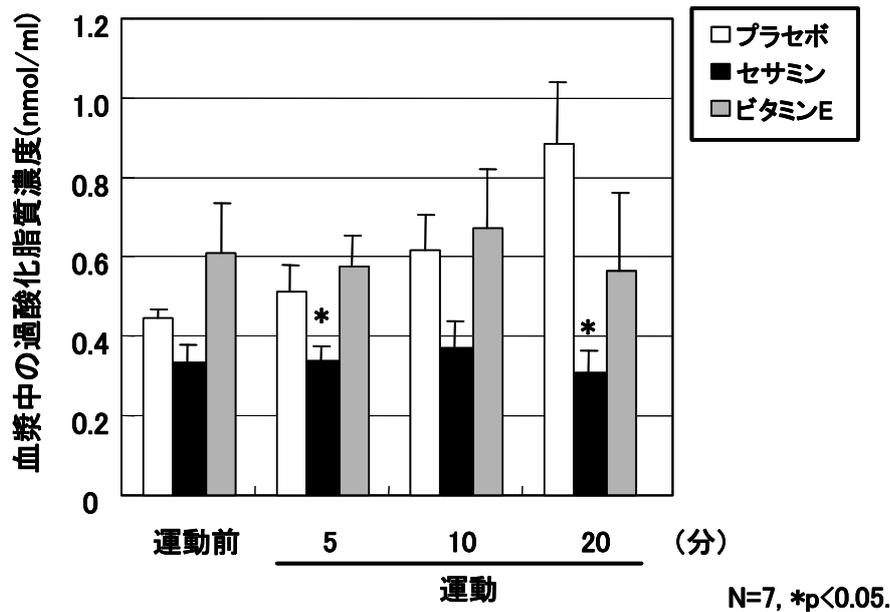
セサミンは試験管内ではほとんど抗酸化作用を示さないことが知られていた。そこで、セサミンの代謝について調べたところ、肝臓でメチレンジオキシフェニル基が開裂してモノカテコール体およびジカテコール体に代謝されることが明らかになった。これらの代謝物について、試験管内で抗酸化活性を測定したところ、カテコール体セサミンに顕著なラジカル消去活性および過酸化脂質生成抑制作用が認められた。特にジカテコール体は作用が強く、ヒドロキシルラジカルに対しても顕著な抑制作用を示した(表1)⁴⁾。従って、モノおよびジカテコール体セサミンが生体内でのラジカル消去活性本体と判断された。

表1 セサミンおよびその代謝物の抗酸化作用

	スーパー オキシド 消去作用	¹⁾ ヒドロキシル ラジカル 消去作用	²⁾ ³⁾ 過酸化脂質 生成抑制作用
セサミン	3.0%	2.3%	5.8%
モノカテコール体 セサミン	55.5%	5.4%	37.9%
ジカテコール体 セサミン	73.7%	59.2%	71.3%

- 1) キサンチン-キサンチンオキシダーゼ系で発生させたスーパーオキシドを5,5-Dimethyl-1-pyrroline-N-oxide (DMPO) でトラップしてESRで測定し、算出した(サンプル最終濃度 50 μM)。
- 2) フェントン反応で発生させたスーパーオキシドをDMPOでトラップしてESRで測定し、算出した(サンプル最終濃度 250 μM)。
- 3) 2,2'-アゾビスによるホスファチジルコリンの脂質過酸化度をチオバルビツール酸反応生成物として測定し、算出した(サンプル最終濃度 60 μM)。

健康な成人男子にセサミンカプセル、ビタミンEカプセルあるいはプラセボカプセルを摂取させ、2時間後から自転車エルゴメーターで、最高心拍数の80%以上の運動を20分間継続させた。運動開始直前より経時的に採血して、血漿中の過酸化脂質濃度を測定した。その結果、プラセボ摂取時には経時的に血漿中の過酸化脂質が有意に上昇したが、セサミン摂取時には過酸化脂質の上昇がほぼ完全に抑制された。ビタミンE摂取では明らかな抑制作用は認められなかった(図3)⁵⁾。



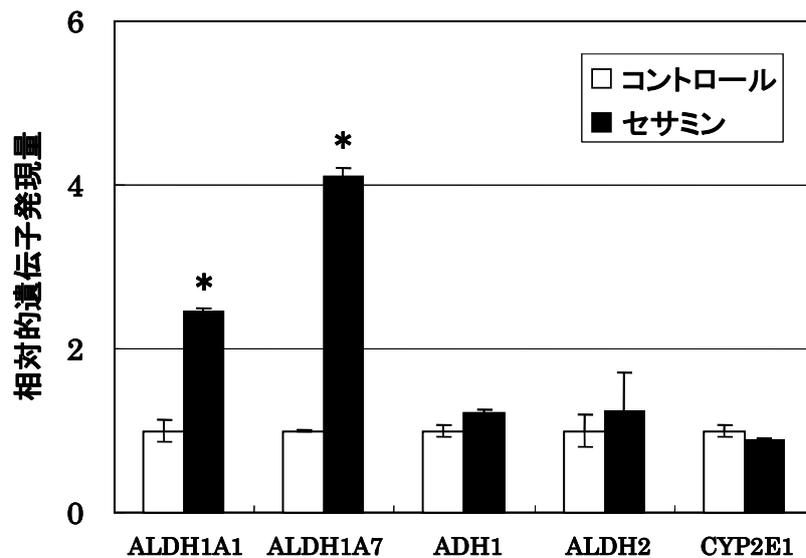
【図3】運動負荷による血中過酸化脂質の上昇とセサミンによる抑制作用

健康な成人男子7名にセサミンカプセル(36 mg)、ビタミンEカプセル(200 mg)あるいはプラセボカプセルを摂取させ、2時間後から自転車エルゴメーターで、最高心拍数(Hrmax)の80%以上の運動を20分間継続させた。運動開始直前より経時的に採血して、血漿中の過酸化脂質濃度をヘモグロビン・メチレンブルー法で測定した。

過激な運動は大量の酸素消費を必要とし、それに伴って多量の活性酸素が生成し、過酸化脂質が上昇すると考えられる。セサミンは生体内で発生した活性酸素を補足したものと推察された。以上のように、セサミンは生体内で有効に作用を発揮する抗酸化物質であることが証明された。

ラットにセサミンあるいはセサミンの溶解に用いたオリーブ油を3日間投与し、肝臓のmRNAの発現変化を、DNAマイクロアレイを用いて比較解析した。その結果、セサミン投与によってラット肝臓の脂肪酸β酸化系酵素ならびに脂肪酸酸化系酵素の発現が増強した。また、アルコール代謝系酵素では、アルコール脱水素酵素(ADH)やアルコール代謝特異的CYP2E1には影響を与えず、アルデヒド脱水素酵素(ALDH)の発現を3-4倍に上昇させた。ALDH mRNA発現量の上昇は、リアルタイムPCRでも確認された(図4)⁶⁾。

セサミンのアルコール代謝促進作用はかなり以前から動物およびヒトを用いた試験で確認されていたが、DNAマイクロアレイを用いた解析により、その作用はアルデヒドの分解促進を介していることが示唆された。また、同時に脂肪酸β酸化系酵素ならびに脂肪酸酸化系酵素の発現が増強したことから、脂肪肝の予防にも有効である可能性が示唆された。



*p<0.05

【図4】セサミン摂取による ALDH 発現促進作用

ラットにセサミン 250 mg を懸濁させたオリーブ油 5 ml/kg あるいはオリーブ油 5 ml/kg を 3 日間投与し、肝臓の mRNA の発現変化を、DNA マイクロアレイを用いて比較解析した。

高齢化社会を迎えて深刻になっている癌、心臓病、脳血管系の病気、さらには痴呆など、老化に伴う生活習慣病の原因として活性酸素が大きくクローズアップされている。セサミンは生体内で有効に働く抗酸化剤であることから、これらの生活習慣病に対しての有効性が期待される。

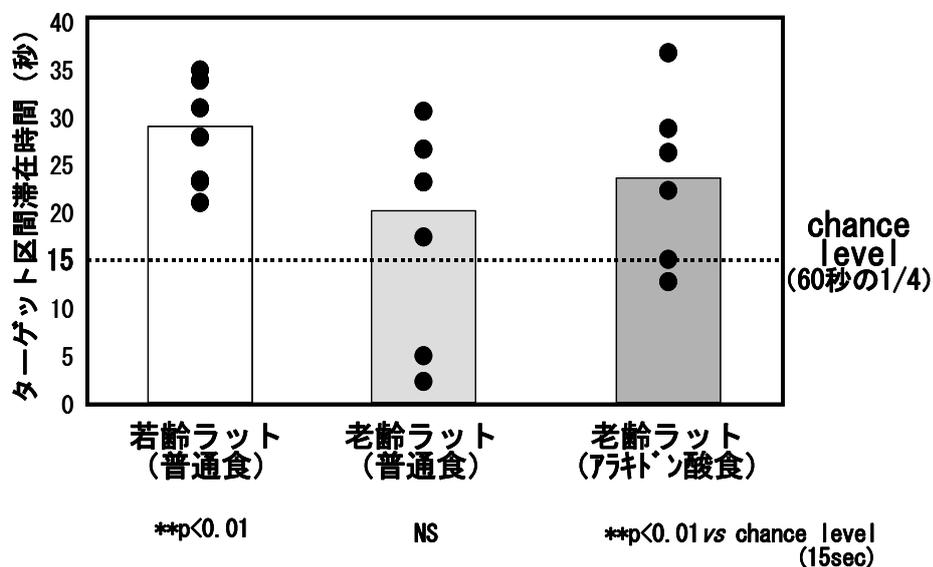
3. アラキドン酸 (ARA)

アラキドン酸 (ARA) は肉や魚、卵に含まれる必須脂肪酸の 1 つである。われわれは、1985 年に京都大学農学部との共同研究で、ARA 高含有のトリグリセリドを生産・蓄積する土壌微生物を発見した。ARA は必須脂肪酸であり、ヒトでは十分に生産できないものの、細胞膜の構造や機能を維持するのに不可欠である。ARA 代謝物であるプロスタグランジンやロイコトリエンが炎症と密接に関係しているだけに、この発見は当時必ずしも好意的には受け入れられなかったが、アメリカの学者が母乳にあってベビーミルクにないものの研究から、ARA は乳児の発達に不可欠であることが判明、さらに最近では特に脳の発達に重要であることもわかってきた⁷⁾。昨年 7 月にローマで開催された世界の食品規格を決める第 30 回 CODEX 委員会で、「DHA を乳児用調整乳に添加する場合、ARA 量は少なくとも DHA と同濃度にすべきである」という提言が採択された。近い将来わが国のベビーミルクにも ARA の添加が始まるものと思われる。

ARA が必須なのは乳児だけと思っていたら、高齢者にも必要な栄養素であることが最近の研究からわかってきた。

老齢ラットを用いた実験から、加齢により脳のARA量が減少すること、ARAを摂取することでその低下が抑えられることが明らかにされている。さらに、記憶の指標の1つとされる長期増強（LTP）もARAの摂取でその低下が抑制されることが報告されている⁸⁾。そこで、老齢ラットを用いて、老化に伴う脳機能の低下が改善できるかどうか、また高齢者でもこの改善が認められるかについて検討を行った。

ARA含有油脂を2ヶ月間摂取させた老齢ラット、対照飼料を摂取させた老齢ラット、若齢ラットに分けて、それぞれの記憶能力に対するARA含有油脂の効果を、モリス型水迷路試験を用いて調べた。ARA含有油脂を2ヶ月間摂取した老齢ラットの場所記憶能力は、若齢ラットより劣ったが、対照飼料を摂取させた老齢ラットの記憶能力より改善されることが示された（図5）⁹⁾。



【図5】老化による空間認知能力低下に対するアラキドン酸摂取の効果

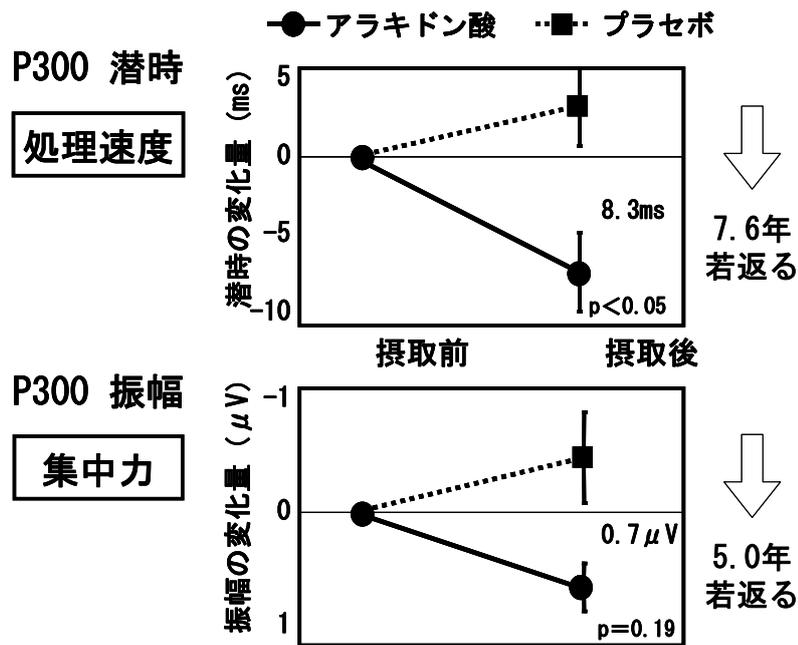
モリス型水迷路で場所課題訓練を実施し、学習で覚えた水面下にある見えない台を取り除いた時に各群のラットが訓練時に台のあった区間（ターゲット区間）に滞在していた時間。有意差は、無作為に泳いだ時にターゲット区間に滞在すると考えられる時間（チャンスレベル）に対する実際の滞在時間の差を示す。

ヒトでの有効性に関する試験は脳波事象関連電位 P300 の応答を調べることにより評価した。すなわち、2種類の音（高音 2KHz・低音 1KHz）をランダムに聞かせた際に、たまにしか出てこない高音（20%）を聞いたときにボタンを押すという課題を与え、実際に音を鳴らしてから約 300 ミリ秒に認められる特徴的なピーク（P300）までの時間と振幅を算出した。この時間は加齢とともに延長し、その振幅も短縮されることが知られている。

健康な高年被験者 20 名に対して、ARA 含有油脂（ARA240mg 相当量）あるい

はプラセボを毎日1回、1ヶ月間摂取させた。摂取前後のP300を測定して比較した。試験はダブルブラインドクロスオーバー法を用いて行われた。

その結果、ARA含有油脂を摂取させた後は、ARAを摂取させる前と比較して、P300 応答までの時間が速くなり、振幅が大きくなることが確認された。また、この応答の変化は被験者の血清リン脂質中のARA量と有意な相関が認められ、ARAが有効成分であることが示唆された。このことから、ARAは高年者の認知応答を改善することが明らかになった(図6)¹⁰⁾。



【図6】高年者の認知能力に対するアラキドン酸含有油脂カプセル摂取の効果

アラキドン酸含有油脂（アラキドン酸 240mg 相当）とプラセボ油脂（等量のオリーブ油）を1日1回、1ヶ月間摂取した健康高年者20名の脳波事象関連電位P300の比較（ダブルブラインドクロスオーバー試験）。潜時はP300の波形が出現するまでの時間を示し、振幅はP300の波形の大きさを示す。統計処理には、2元配置分散分析を用いた。

高齢になるとなぜ脳内のARAが低下するのか、その理由は明らかではないが、酸化に対する防御が低下したためではないかと考えている。足らなくなったARAは肉や魚などの食品から補うことはできるが、カロリーの過剰摂取を考えると、必要な量のARAを他の必須脂肪酸とともにサプリメントなどで補うことは高齢者の健康を維持する上で重要なことと思われる。

おわりに

本稿で登場したOTPPはウーロン茶、セサミンはゴマ、ARAは肉や魚、卵の成分である。これらはいずれも日常摂取している食品であり、特殊な食品ではない。

そんな食品の中にこのような機能を持った成分が存在していたことに驚いた。まさに医食同源の世界である。健康を維持するために、まずは食生活を見直すことから始めたい。その上で不足しがちな素材はサプリメントで補うのが賢い健康食品の利用法ではないだろうか。

我々が日常摂取している食品の中には、OTPP やセサミン、アラキドン酸と同様に、我々の健康に役立つ成分がまだまだ隠されているのではないだろうか。1つひとつ明らかにしていきたい。

参考文献

- 1) 原祐司, 森口盛雄, 楠本晶, 中井正晃, 小野佳子, 阿部圭一, 太田裕見, 柴田浩志, 木曾良信, 穎川一忠, ポリフェノール強化ウーロン茶摂取による脂肪摂取後の血清トリグリセリド上昇抑制効果、薬理と治療, 2004: **32**, 335-342.
- 2) Hsu, T-F., Kusumoto, A., Abe, K., Hosoda, K., Kiso, Y., Wang, M-F. and Yamamoto, S. : Polyphenol-enriched oolong tea increases fecal lipid excretion. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2006; **60**: 1330-1336.
- 3) 並木満夫編、ゴマ その科学と機能性、丸善プラネット (1998) .
- 4) Nakai, M., Harada, M., Nakahara, K., Akimoto, K., Shibata, H., Miki, W. and Kiso, Y. : Novel antioxidative metabolites in rat liver with ingested sesamin. *J. Agric. Food Chem.* 2003; **51**: 1666-70.
- 5) Kiso, Y. and Moritani, T., *Med. Sci. Sports Exerc.*, **35**, S269 (2003).
- 6) Tsuruoka, N., Kidokoro, A., Matsumoto, I., Abe, K. and Kiso, Y. : Modulating effect of sesamin, a functional lignan in sesame seeds, and it' s effect on the transcription levels of lipid- and alcohol-metabolizing enzymes in rat liver: DNA microarray study. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2005; **69**: 179-88.
- 7) Birch, E. E., Garfield, S., Hoffman, D. R., Uauy, R. and Birch, D. G. : A randomized controlled trial of early dietary supply of long-chain polyunsaturated fatty acids and mental development in term infants. *Dev Med Child Neurol.*, 2000; **42**: 174-81.
- 8) McGahon, B. M., Murray, C. A., Horrobin, D. F. and Lynch, M. A. : Age-related changes in oxidative mechanisms and LTP are reserved by dietary manipulation. *Neurobiol. Aging* 1999; **20**: 643-53.
- 9) Kotani, S., Nakazawa, H., Tokimasa, T., Akimoto, K., Kawashima, H., Toyoda-Ono, Y., Kiso, Y., Okaichi, H. and Sakakibara, M. : Synaptic plasticity preserved with arachidonic acid diet in aged rats. *Neurosci. Res.* 2003; **46**: 453-61.

8) Ishikura Y., Ikeda, G., Akimoto, K., Kidokoro, A., Hata, M., Kusumoto A., Kiso, Y. and Koga, Y. : Arachidonic acid supplementation improves P300 latency in Japanese healthy elderly men. *Clin. Neurophys.* ; submitted.