

ポリフェノールの機能性研究とその商品応用



森永製菓株式会社 内田(丸木) 裕子

はじめに

私たちは、太古から植物の恵みによって生活を豊かにしてきた。その中でも多くの植物に含まれるポリフェノールは種類も豊富で、高い抗酸化作用をもち、様々な健康効果が報告されている。今回はポリフェノールの中でも、パッションフルーツ種子中に豊富に存在することを見出したピセアタンノール、および、ソバやタマネギに豊富に含まれるケルセチン配糖体の吸収を高めた酵素処理イソクエルシトリンについて、我々の研究成果を紹介したい。

1. ピセアタンノール

1-1. ピセアタンノールの吸収

ピセアタンノール（図1）は赤ワインに含まれ長寿遺伝子（*Sirtuin*）を活性化することで有名になったレスベラトロールにヒドロキシ基が一つ付加した構造をしている。まず、ラットを用いて、レスベラトロールと比較して吸収を調べたところ、未変化体としてピセアタンノールの吸収はレスベラトロールの約2倍高いことを見出した¹⁾。また、遺伝子発現への影響を検討し、ヒト単球THP-1細胞ではピセアタンノールはレスベラトロールと同様に *Sirtuin1* の遺伝子発現を誘導すること²⁾、分化させたマウス筋管C2C12細胞ではレスベラトロールを含め他のポリフェノールと比べ酸化ストレス応答 *Heme oxygenase-1* (*HO-1*) の遺伝子発現を極めて高く誘導すること³⁾を見出した。

1-2. ピセアタンノールの代謝性疾患への作用

つぎに、高脂肪食負荷ラットを用いて、ピセアタンノール高含有パッションフルーツ種子エキス（以下PFSE）の心血管保護作用について検討した。その結果、通常食と比較して16週間の高脂肪食負荷は、コレステロールや中性脂肪値の上昇、血小板凝集能の増加を示したが、PFSEの摂取によりそれらが抑制された。また高脂肪食負荷による血管弛緩能の減弱についても、PFSEの摂取により改善が見られた⁴⁾。また、高脂肪食負荷マウスや糖尿病モデル *db/db* マウスを用いて、ピセアタンノールやPFSEの血糖値に与える影響を検討し、有意な血糖降下作用を見出した⁵⁾。

そこでプラセボ対照ランダム化二重盲検試験でピセアタンノールのヒト代謝性疾患への効果を検討した。39人の過体重・正常体重の男女にパッションフルーツ種子から抽出したピセアタンノール 10 mg を1日2回8週間摂取させた結果、過体重男性において血中インスリンや HOMA-IR の変化量が有意に改善した（図2）。前後で血圧や心拍数も低下した⁶⁾。一方、正常体重男性や女性ではそういう効果は見られず、ピセアタンノールはレスベラトロールと同様に代謝性疾患に有効である可

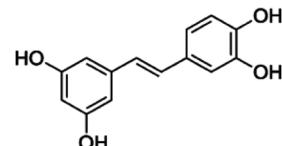


図1. ピセアタンノールの構造式

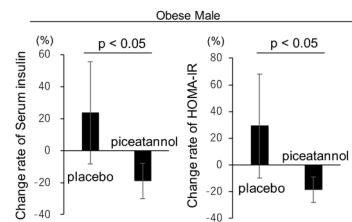


図2. 過体重男性におけるピセアタンノール摂取時のインスリン、HOMA-IR 変化量

能性を示したが、ヒトにおいては性差など更なる検討が必要と考えられた。

1-3. ピセアタンノールの肌への作用

ピセアタンノールは線維芽細胞でのコラーゲン合成促進、メラニン抑制作用が報告されていたので、角化細胞への影響を検討した。その結果、ピセアタンノールは抗酸化作用を示すGSHを濃度依存的に増加させた。またピセアタンノールは角化細胞にUVBを照射し発生する活性酸素種（ROS）を濃度依存的に抑制した。更に、UVBを照射した角化細胞の培養上清を線維芽細胞に添加するとコラーゲン分解酵素のMatrix metalloproteinase-1 (MMP-1) 活性が線維芽細胞で上昇するが、ピセアタンノールはそれを抑制した⁷⁾。

そこで、プラセボ対照ランダム化二重盲検試験でピセアタンノールのヒト肌への効果を検討した。ピセアタンノール 5 mg 配合 PFSE を1日1回8週間摂取させた結果、肌の水分量の増加が示唆された。また主観的評価であるVASアンケートでは、発汗や疲れにおいてPFSE摂取群で有意な改善が見られた⁸⁾。

これらの結果からPFSEは肌の水分量を保つ機能性食品素材になる可能性が示唆され、更なる試験を実施し、機能性表示食品の届け出を行い受理された。PFSEは当社で初となる独自に研究開発した素材であり、情熱をこめて“パセノール™”と命名し、配合した商品を現在まで販売している。また肌に関する機能性素材として、他社に外販も行っている。

2. 酵素処理イソクエルシトリン

2-1. 酵素処理イソクエルシトリンの筋肥大への作用

酵素処理イソクエルシトリン（以下EMIQ）（図3）は、ルチンを酵素処理することによって吸収を高めたポリフェノール

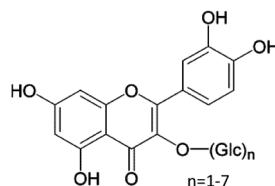


図3. 酵素処理イソクエルシトリンの構造式

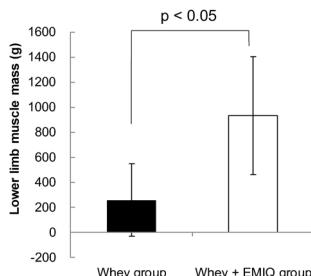


図4. アメリカンフットボール選手における酵素処理イソクエルシトリン摂取時の下肢筋肉変化量

で、ケルセチンやその代謝物の抱合体として吸収されること、ルチンに比べ吸収が大幅に改善されていることが既に報告されている。

まず、協働筋を切除した過負荷のモデルマウスを用いて、EMIQ摂取が足底筋の肥大を促進すること、さらに協働筋を切除しない偽切除のマウスにおいても、EMIQ摂取が足底筋の筋肥大を促進することを見出した。また餌中のタンパク源をホエイに変更しても EMIQ摂取は足底筋の筋肥大を促進した。

そこでプラセボ対照ランダム化二重盲検試験で EMIQ の筋肥大効果を検討した。39人のアメリカンフットボール選手に、4ヵ月間42 mg のEMIQ配合/非配合ホエイプロテインを週6回摂取してもらい、体組成を Dual Energy X-ray Absorptiometry (DEXA) で調べた。その結果、EMIQ配合プロテイン摂取群では EMIQ 非配合プロテイン摂取群に比べ、下肢の筋肉変化量が有意に増加することが示された(図4)。また、抗酸化能と酸化度から求めた潜在的抗酸化指標も EMIQ 配合プロテイン摂取群で改善が見られた⁹⁾。

2-2. 酵素処理イソクエルシトリンの老化への作用

次に、老化への影響を、25ヵ月齢の老齢マウスを用いて検討した。その結果、4ヵ月齢の若齢マウスに比べ老齢マウスでは運動時の脂肪の代謝が低下するが、6ヵ月間のEMIQ摂取で運動時の脂肪の代謝が改善した。また、老齢マウスで低下する活動量を改善し、骨格筋での抗酸化酵素の遺伝子発現や酸化(カルボニル化)が改善されることが示された(図5)¹⁰⁾。

これらの研究から、EMIQ配合プロテインの摂取は筋肉に有効であると考えられ、当社のタンパク製品に横断的にEMIQ(パッケージではE ルチンと表記)を配合している。

おわりに

食品は私たちの健康に対して多くの影響力を持っている一方、その作用は解明できていない事も多い。森永製菓の創業の精神「おいしく、たのしく、すこやかに」に基づき、これから

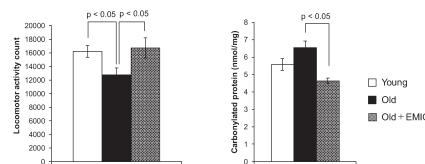


図5. 老齢マウスにおける酵素処理イソクエルシトリン摂取時の活動量、筋肉の酸化

も食品を通じて多くの人々の健康に貢献できるように、研究を進めていきたい。

(引用文献)

- Setoguchi Y, Oritani Y, Ito R, Inagaki H, Maruki-Uchida H, Ichiyanagi T, Ito T. Absorption and metabolism of piceatannol in rats. *J Agric Food Chem.*, 62(12), 2541–2548, (2014)
- Kawakami S, Kinoshita Y, Maruki-Uchida H, Yanae K, Sai M, Ito T. Piceatannol and its metabolite, isorhapontigenin, induce SIRT1 expression in THP-1 human monocytic cell line. *Nutrients*, 6(11), 4794–4804, (2014)
- Nonaka S, Kawakami S, Maruki-Uchida H, Mori S, Morita M. Piceatannol markedly upregulates heme oxygenase-1 expression and alleviates oxidative stress in skeletal muscle cells. *Biochem Biophys Rep.*, 18, 100643, (2019)
- Ishihata A, Maruki-Uchida H, Gotoh N, Kanno S, Aso Y, Togashi S, Sai M, Ito T, Katano Y. Vascular- and hepato-protective effects of passion fruit seed extract containing piceatannol in chronic high-fat diet-fed rats. *Food Funct.*, 7(9), 4075–4081, (2016)
- Uchida-Maruki H, Inagaki H, Ito R, Kurita I, Sai M, Ito T. Piceatannol lowers the blood glucose level in diabetic mice. *Biol Pharm Bull.*, 38(4), 629–633, (2015)
- Kitada M, Ogura Y, Maruki-Uchida H, Sai M, Suzuki T, Kanasaki K, Hara Y, Seto H, Kuroshima Y, Monno I, Koya D. The Effect of Piceatannol from Passion Fruit (*Passiflora edulis*) Seeds on Metabolic Health in Humans. *Nutrients*, 9(10), 1142, (2017)
- Maruki-Uchida H, Kurita I, Sugiyama K, Sai M, Maeda K, Ito T. The protective effects of piceatannol from passion fruit (*Passiflora edulis*) seeds in UVB-irradiated keratinocytes. *Biol Pharm Bull.*, 36(5), 845–849, (2013)
- Maruki-Uchida H, Morita M, Yonei Y, Sai M. Effect of Passion Fruit Seed Extract Rich in Piceatannol on the Skin of Women: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Trial. *J Nutr Sci Vitaminol.*, 64(1), 75–80, (2018)
- Omi N, Shiba H, Nishimura E, Tsukamoto S, Maruki-Uchida H, Oda M, Morita M. Effects of enzymatically modified isoquercitrin in supplementary protein powder on athlete body composition: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *J Int Soc Sports Nutr.*, 16(1), 39, (2019)
- Tsukamoto-Sen S, Kawakami S, Maruki-Uchida H, Ito R, Matsui N, Komiya Y, Mita Y, Morisasa M, Goto-Inoue N, Furuichi Y, Manabe Y, Morita M, Fujii NL. Effect of antioxidant supplementation on skeletal muscle and metabolic profile in aging mice. *Food Funct.*, 12, 825–833, (2021)

謝 辞 本研究は、森永製菓株式会社の健康科学研究センターにて行われたものです。また、多くの大学とも共同研究をさせていただきました。ご指導、ご支援いただいた、センターのメンバーの皆様、先生方に深く感謝致しますとともに、深く御礼申し上げます。