

《日本農芸化学会功績賞》



食品機能分子と腸管系の相互作用の研究

東京大学大学院農学生命科学研究科応用生命化学専攻 教授 清水 誠

過去 20~30 年の間に、農芸化学分野における食の研究は、食品の成分分析・成分間相互作用などの物質科学研究から疾病予防・生体調節のような生体への作用の科学へと大きくシフトした。高血圧、肥満、糖尿病、アレルギーなどをターゲットとした食品機能研究は、いまや農芸化学分野での食品研究の一大潮流となっている。そのような流れの中で、筆者が「腸管系と食品成分との相互作用」に注目して食品機能研究に着手したきっかけは二つある。第 1 は、筆者が世界に先駆けて人乳中から発見した高分子量ムチン様糖タンパク質（その後、膜結合型上皮性ムチンファミリーの原型となった MUC-1）が乳児の腸管上皮と何らかの相互作用をするかどうかという小さな論争。第 2 は受動免疫食品の素材としての鶏卵抗体に関する基礎研究の中で、腸管上皮-抗体-病原菌の相互作用を考える必要に迫られたこと。このような状況の中で、筆者は食品成分が生体に作用する場としての腸管の重要性を痛感し、食品の機能性の理解には腸管上皮の研究が必須であるという信念をもつに至った。そして、1991 年から腸管上皮細胞を用いて食品-腸管相互作用の研究を本格的に開始した。

1. 食品成分-腸管相互作用研究への動物細胞培養系の導入

いかなる機能性食品成分も生体に作用する際には腸管を経由していく。しかし、機能性成分の腸管吸収性や腸管との相互作用を細胞レベル・分子レベルで明らかにしようとする試みはそれまでほとんど存在しなかった。そこで、その解析法として腸管上皮細胞培養株を用いた *in vitro* 実験の手法を農芸化学分野に導入した。特に、Caco-2 細胞に代表されるヒト腸管細胞の単層培養系を用いる実験手法により栄養素や機能性食品成分の腸管吸収メカニズムに関する多様な情報が得られること、食品が腸管機能に及ぼす作用を分子レベルで解析できることを示し、本実験法が農芸化学の食品・栄養学分野にその後定着する基盤を築いた。ここで取り組んだ研究は、①機能性食品成分の腸管輸送機構と食品成分によるその制御の研究、②腸管における炎症反応と食品による制御の研究、③腸管における解毒代謝機能の食品による制御の三つに大別される（図 1）。

2. 機能性食品成分の腸管輸送機構と食品成分によるその制御

2.1 トランスポーター機能と食品因子

栄養素吸収の主役であるトランスポーターの特性解析や制御メカニズムを食品成分との関連を含めて明らかにした。筆者らは、アミノ酸、ペプチド、グルコース、ビタミン C、カルシウム、フェノール酸などの上皮輸送にかかわるトランスポーターの特性を、Caco-2 などの培養細胞系を用いて解析してきた。アミノ酸トランスポーター研究では、特にタウリンのトランスポーター (TAUT) に着目し、TAUT が基質濃度、浸透圧などの外的環境、サイトカインなどの免疫因子、リゾレシチンなどの食品因子によって転写レベルで制御されることなどを見いだした。また、腸管でのグルコース輸送が茶カテキンによって抑制

されることを見だし、血糖値上昇抑制機能をもつ機能性食品の作用機構研究の基盤形成に貢献した。さらに、抗酸化性をもつ食品由来フェノール酸の腸管吸収機構としてモノカルボン酸トランスポーター (MCT) が関与する可能性を示したほか、糖尿病治療薬としても利用されてきた抗酸化物質  $\alpha$  リポ酸の吸収にも新規 MCT 様トランスポーターが関与することを初めて明らかにした。

2.2 タイトジャンクション機能と食品因子

上皮細胞間の接着装置であるタイトジャンクション (TJ) は物質輸送経路にもなっている。筆者らは、血圧上昇抑制作用をもつ乳由来トリペプチドの腸管上皮における輸送動態について *in vitro* 系を用いて解析し、TJ を介した受動拡散経路の重要性を示した。また、低分子化した多糖類などの吸収にもタイトジャンクションを介した受動拡散経路が寄与していることを示した。一方、腸管上皮の TJ 透過性が食品成分によって正あるいは負に制御される例を多数見だし、トランスポーター経由の輸送も併せて、「摂取した食品成分の腸管上皮での吸収透過性は食品成分自身によって制御される」という概念を提示した。このような概念は腸管を機能発現の場とする機能性食品開発の基盤づくりの一助となった。

3. 腸管での炎症反応を制御する食品成分の研究

常に異物にさらされている腸管上皮では恒常的な炎症反応 (controlled inflammation) が起こっており、その破綻が炎症性腸疾患、アレルギー性腸炎などを引き起こす。筆者らはそれを制御する食品因子を探索するための細胞工学的アプローチを目指し、腸管上皮細胞と免疫系細胞あるいは腸管上皮細胞と神経系細胞の共培養系といった新規な *in vitro* システムを構築した (図 2)。これらの共培養系を用いた研究の過程で、Caco-2 などの腸管上皮細胞株が各種サイトカイン、酸化ストレス、重金属などさまざまな刺激に鋭敏に応答して炎症性サイトカイン類を分泌することを見だし、これを利用して腸管での炎症性サイトカイン分泌を調節する食品因子の探索と制御機構研究を展

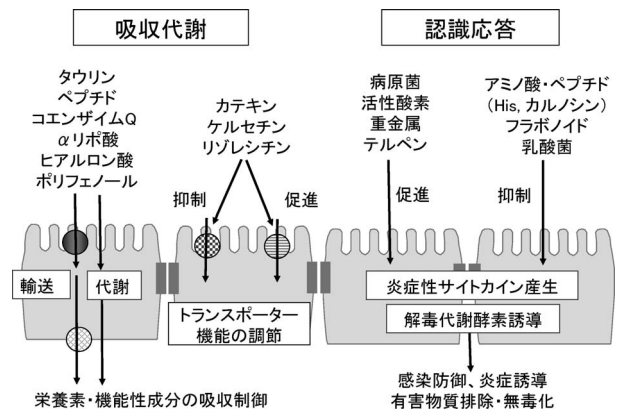


図 1 腸管上皮機能と食品因子の相互作用の例

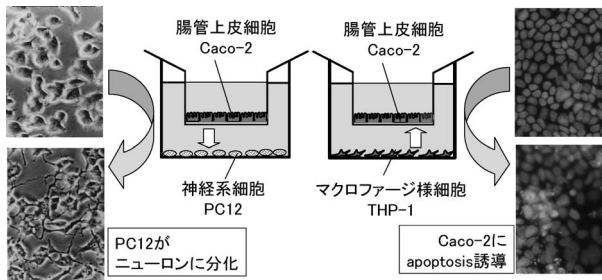


図2 共培養系による腸管上皮細胞と他細胞の相互作用解析

開した。その結果、ある種のアミノ酸・ペプチド類、乳酸菌成分、ポリフェノール類などが腸管での炎症抑制作用をもつ可能性を見いだした。上記の研究においては、食品因子の炎症抑制機構解明にも踏み込み、転写因子の寄与など分子細胞生物学的アプローチを導入した解析も進めることができた。

#### 4. 腸管での解毒代謝を制御する食品成分の研究

腸管上皮は外来異物に対する第一線のバリアーであるが、腸管バリアー機能の一つが解毒排出反応である。そこで、Caco-2やLS-180などの細胞を用いて、腸管上皮層の解毒応答に関する分子レベルでの解析を進めた。ダイオキシン類やトリブチルスズに対する細胞応答性について、CYPなどの解毒代謝酵素やMDR, MRPなどの排出トランスポーターのかかわりを明らかにするとともに、ポリフェノール類などの食品成分が解毒応答反応に及ぼす作用を解析した。ダイオキシンなどの有害化学物質とフラボノイドなどの有用食品因子が腸管上皮細胞でどのように認識され、区別されるのかを明らかにしようという本研究は「食品成分を最初に認識する生体分子は何か？」という食品機能学の根源的課題とも直結していると感じており、細胞膜

受容体や核内受容体を含むさまざまな食品受容体の探索研究へと展開しつつある。

#### 5. おわりに

従来、動物や摘出腸管を用いて解析されてきた食品栄養素の吸収研究・応答性研究にヒト細胞を用いた *in vitro* 実験系を導入した筆者らの研究は、腸管がほとんどすべての食品との接触、認識、輸送にかかわる器官であるがゆえに、多くの研究者から関心を寄せていただき、この種の実験系を基盤とした研究が多く大学、研究所、企業でその後行われるようになった。それまであまり省みられることなかった「腸管」を農芸化学・食品科学分野での主要な研究ターゲットとして掘り起こし、新たな研究の展開を誘導できたことは幸いであった。最近、筆者の研究室では戸塚 護准教授らが開発したマウス腸管上皮細胞を用いた新しい実験系も加え、腸管免疫系と食品因子のかかわりを上皮細胞の視点から探索する研究を開始している。農芸化学におけるこの研究領域の進展にこれからも尽力していきたいと考えているところである。

本研究は静岡県立大学で星 猛先生のご助言のもと、橋本啓氏（現 宇都宮大学准教授）とともに開始し、その後東京大学食糧化学研究室で荒井綜一先生のご支援のもとに基盤を作って今日に至ったものです。宮本有正、佐藤隆一郎、戸塚 護、渡辺寛人、薩 秀夫氏らの研究室新旧スタッフ、および多くの研究員、院生、学生諸君の熱意と努力、さらには学内外の多くの研究者や企業の方のご支援がこの研究を育ててくれました。ここに深く感謝する次第です。最後に、研究者としてのスタートを切った東京大学畜産物利用学研究室（当時）の恩師である故山内邦男先生、上野川修一先生に心より御礼申し上げます。