



緑茶の機能性を捉える低分子ケミカルセンシングに関する研究

九州大学先端融合医療レドックスナビ研究拠点 准教授 藤村 由紀

はじめに

近年、緑茶 (*Camellia sinensis* L.) の多彩な健康維持増進効果や疾病リスク低減効果が注目を集めている。このような緑茶を含めた様々な機能性食品 (特定保健用食品) の開発が活発に行われているが、特定の機能性成分 (サプリメント等) の不適切で過剰な摂取による健康被害も報告されている。このことは既存の食品機能性評価法の限界と共に、医薬品同様、食品においても機能性成分の厳密な科学的根拠 (特に、[1] 標的 (センサー) 分子を介した特異的作用機序や [2] 標的組織内の時空間動態) の理解が、その保健効果発現の仕組みを把握する上で必要不可欠と考えられている。切れ味鋭い医薬品と違って、比較的緩慢でブロードな作用を示す複合成分系である食品の機能性を正確に捉えるためには、機能性を単一成分情報のみで帰属する現行法では対応困難な [3] 多成分情報を機能性に帰属できる新たな科学的評価法の創出、すなわち、着目する機能性成分とその効果に干渉しうる複数の共存成分の挙動を一斉に捉え、それらの機能性に対する寄与度を包括的に評価できる分析技術が求められている。

このような状況の下、筆者らは、独自の“ケミカルバイオロジー” (標的 (センサー) 分子を介した低分子食品成分の機能性解明法) および“メタボロミクス” (複合的な低分子食品・生体成分の包括的解析法) 技術の活用により、緑茶に代表される食品の機能性評価に役立つ低分子生理活性化合物 (特に、緑茶ポリフェノール) の微細な挙動を高精度・高感度に捉える新奇分子計測技術・概念 (ケミカルセンシング法: 以下の3種類) の創出に成功した (図1)。

[1] 緑茶成分標的センシング (生体内の特異的分子応答機構: 食品因子感知システムの解明)

[2] 緑茶成分動態センシング (機能を担う活性成分の体内動態: 組織微小領域での分子動態の可視化)

[3] 緑茶成分バランスセンシング (食品の基礎的構成要素: 有

用成分と共存成分バランスの理解)

1. 緑茶成分の標的センシング

筆者らは、これまでに低分子機能性食品成分の特異的生理作用の発現機構の解析を精力的に進めてきた。そのなかで、代表的なポリフェノールの一種である緑茶カテキン (Epigallocatechin-3-O-gallate: EGCG) の生体内センシング機構、すなわち、EGCG と結合し、その多彩な生理作用を仲介するマイクロドメイン“脂質ラフト”に局在する細胞膜受容体 (センサー分子: 67kDa ラミニン受容体, 67LR) の同定およびその特異的シグナル伝達経路 (特に、過剰な免疫応答の抑制機序) や細胞膜・センサー分子上での相互作用機序/EGCG センシングモチーフを世界に先駆けて明らかにした (図2)。このような筆者らの研究を契機に、食品因子 (低分子ケミカル) をプローブとしてその生体内標的分子を介した研究により食品の機能性を解明する新概念「フードケミカルバイオロジー」が食品機能性研究の新機軸として期待されている。

2. 緑茶成分の動態センシング

現在、摂取した低分子食品成分の生体内挙動を代謝物レベル

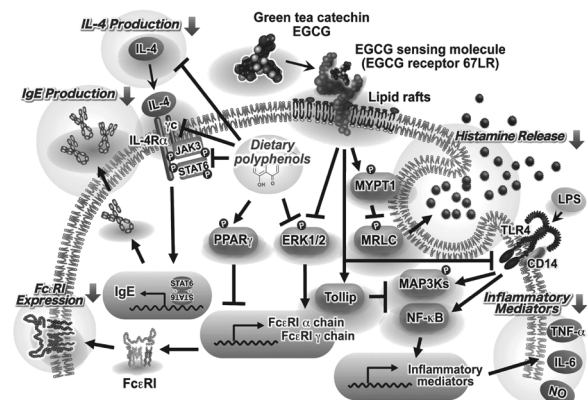


図2 緑茶成分を感知する特異的分子応答機構

緑茶の機能性を捉える低分子化合物の先端計測技術・概念 (ケミカルセンシング法) の創出

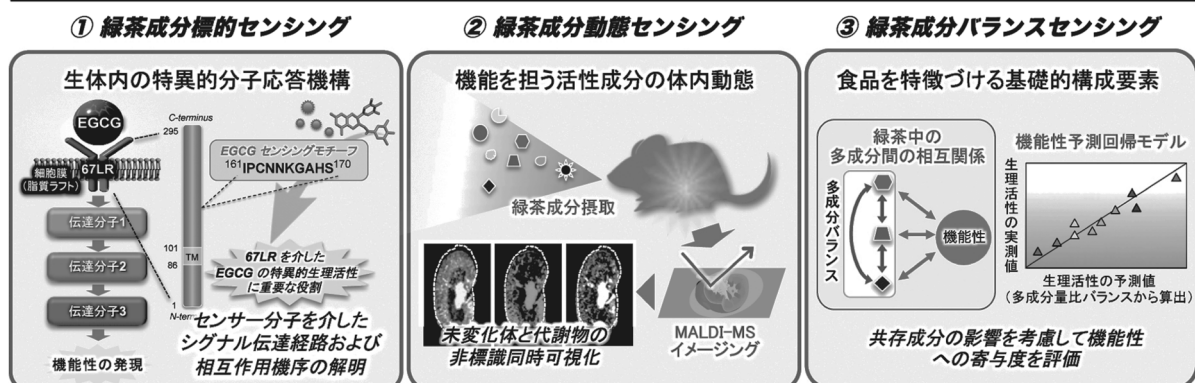


図1 本研究の概要

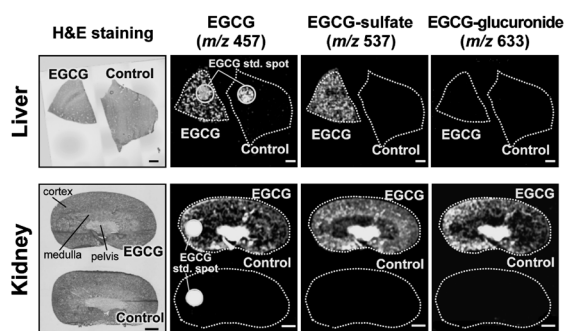


図3 摂取した緑茶成分の組織内代謝の非標識同時画像化

で捉える「ニュートリメタボロミクス」技術の構築を目指した質量分析法の開発を行っている。そのなかで、緑茶ポリフェノールや抗ガン剤など低分子ケミカルの微細な生体応答を捉えるセンシング法、すなわち、9-Aminoacridineをイオン化助剤（マトリックス）として用いたマトリックス支援レーザー脱離イオン化質量分析（MALDI-MS）により、生体内低分子代謝物（内源性低分子ケミカル）の超高感度・超高速測定法および微量細胞からの非標識型代謝物検出法の開発に成功した。さらに、本技術を応用して、単一細胞レベルの検出感度で多彩な代謝物を非標識で二次元可視化できる超高感度MALDI-MSイメージング法を開発し、生体組織内微小領域における複合的な代謝ダイナミクスを捉えることができた。このようなケミカルセンシング技術は、高精度表現型解析（病態評価等）のための革新的分子イメージング法として更なる進展が期待されている。現在、本センシング法の応用（高感度検出可能なマトリックス 1,5-Diaminonaphthalene の発見と標品非依存的代謝物同定法の組合せ）により、Bioavailability が極めて低く、これまでに計測が困難であった緑茶カテキンの摂取後の体内動態（組織内微小領域中の代謝分布：未変化体および第Ⅱ相代謝産物の硫酸抱合体やグルクロン酸抱合体の局在）の極めて簡便な可視化（非標識同時画像化）も可能となった（図3）。本技術により、実態が不明瞭であった緑茶カテキンの詳細な作用機序の解明が期待される。

生理活性化合物（低分子ケミカル）の動態分析に必須な“標識化”に依存しない簡便なセンシング法の確立は、既存法では取得困難な分子の動態を捉え、機能性食品や医薬品の研究開発過程の諸問題（時間・コスト・労力浪費や特異性欠如、低精度な作用解析）を解決する基盤技術の創出につながる。

3. 緑茶成分のバランスセンシング

近年、食品の品質鑑定・予測およびその要因解析の新たな手法として、含有する一連の低分子化合物（代謝物）群の量比バランスで試料間の性質を評価できる代謝物プロファイリング法が注目を集めているが、現状ではそれらの食品機能性（三次機能）分野への応用は皆無であった。これに対して、筆者らは高速液体クロマトグラフ質量分析・多変量解析に基づく代謝物プロファイリング法が数十種類の茶（*Camellia sinensis* L.）品種の機能性評価（血管内皮障害の抑制に関わるミオシン軽鎖リン酸化抑制活性を有する品種の識別化やその活性予測モデルの構築／生理活性因子や共存成分バランスの解明等）に有効であることを見出した（図4）。本成果は、既存の機能性評価法で汎用

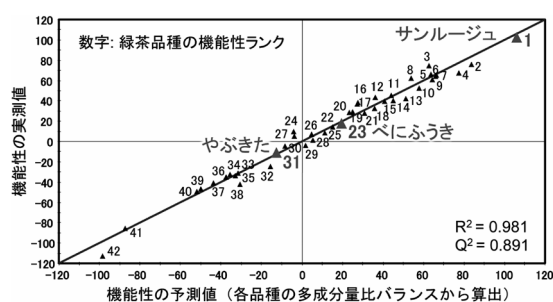


図4 代謝物プロファイリング法による緑茶葉熱水抽出物の機能性解析：緑茶品種の機能性評価－予測回帰モデル

される単一成分評価系では対応できない、複合成分系である緑茶の機能性をその成分量比バランスで簡便に評価（感知）できる計量化学的技法を提示した。こうした緑茶の機能性を捉える成分量比バランスのセンシング法は、機能性を付与した新規品種開発や既存品種の有用性発掘に役立つことが期待される。また、試料中の複数成分間の相関関係を捉える本方法は、緑茶をはじめ様々な食品の機能性理解に不可欠な成分間／食品間相互作用に関する基礎情報の取得を可能にし、機能性成分を活用した食品開発や食べ合わせに役立つ新たな科学的根拠の創出に寄与すると思われる。

おわりに

筆者らは、緑茶とその活性成分であるポリフェノールを例として、食品-生体間の厳密な分子間相互作用の理解に必須であるが従来法では捉えることが困難な分子の挙動を感知できる新奇分子計測技術・概念を提唱してきた。これにより、機能性を反映する特異的食品・生体成分パターンの理解（予測）が可能となり、今後、緑茶をはじめとした様々な食品の高精度な機能性解析、食べ合わせ評価、質の高い機能性食品の開発とそのプロセスの簡便化への貢献を目指したい。

謝 辞 本研究は、九州大学大学院農学研究院生命機能科学部門食糧化学研究室および同先端融合医療レドックスナビ研究拠点で行われたものです。斬新な食品機能性研究の機会を与えていただき、学生時代から終始ご指導ご鞭撻を賜りました九州大学大学院農学研究院教授・山田耕路先生および同主幹教授・立花宏文先生に深甚なる感謝の意を表します。また、最先端のメタボロミクス研究に従事する機会を与えていただき、多くのご助言ご指導を賜りました同基幹教育院教授・割石博之先生および同先端融合医療レドックスナビ研究拠点研究統括・同大名誉教授・内海英雄先生に心から御礼申し上げます。分析化学研究の遂行に多大なご協力をいただき、同拠点メタボリック・プロファイリンググループ長・三浦大典先生に感謝申し上げます。食品総合研究所食品機能研究領域長・山本万里先生には、学生時代から様々な緑茶研究を行う機会をいただき、深く感謝申し上げます。本研究は、様々な大学・企業・研究機関の共同研究者のご指導とご協力、および研究室メンバーの皆様の努力の賜物であり、携わった全ての皆様に心より感謝申し上げます。最後になりましたが、本奨励賞にご推薦くださいました日本農芸化学会西日本支部長の木村誠先生および関連の諸先生方に厚く御礼申し上げます。