



ポリフェノールの機能解明に関する研究とその応用開発

サントリーウエルネス株式会社 小野佳子

はじめに

植物は様々な外敵やストレスから自分自身の身を守るためポリフェノールをその体内に合成する能力を有している。サントリーではこれらの植物を原料とする酒類や飲料の開発を手掛けており、ポリフェノールに関する研究を商品の品質保持に応用してきた。その後、食品の三次機能（健康の維持や向上に関与する生体調節機能）が注目されるようになったことも相まって、我々は、古くから健康に良いとされる食品に含まれる機能性成分に着目し、その効能とメカニズムに関する研究を長年にわたり続け、特に植物に含まれるポリフェノールの生理機能について精力的に研究を進めてきた。ポリフェノールは反応性の高い水酸基を持ち、ベーシックな機能として抗酸化作用を有する点は共通しているが、化合物によって、吸収・分布・代謝・排泄（ADME）などが異なり、それぞれに固有の特性を有している。ADMEを理解した上で効能特性をとらえることで、より効果的に健康維持に役立つ商品を開発することができた。筆者らが行ってきたポリフェノールなどに関する研究をいくつか紹介する。

1. セサミン

セサミンはアラキドン酸の発酵生産研究の過程で、 $\Delta 5$ 不飽和酵素阻害作用を持つ物質としてゴマの中から同定された。これまでに、多くの研究者により様々な効能が明らかにされている。

セサミンが抗高血圧作用を示すことが様々なモデルで明らかになっている。メカニズムを検討したところ、セサミン代謝物の抗酸化作用が一部関与していることが確認された¹⁾。ヒトにおいてもセサミンの血圧低下作用を確認している。

In vivo ESR法を用いて、静脈内投与したニトロキシラジカル（NR）の生体内での還元反応をモニターしたところ、NR投与前にセサミンを投与することで、肝臓でのNRの半減期が有意に短縮した²⁾。セサミンは肝臓のレドックス状態に影響を与えていると考えられる。

高脂肪食摂取による糖尿病モデルにおいて、持久力改善作用を検討した。高脂肪食摂取により持久力が顕著に低下し、セサミンはこの低下を有意に抑制した。筋肉における活性酸素の発生を見たところ、セサミンは高脂肪食摂取により増大した活性酸素を明らかに抑制した（図1）³⁾。

セサミン含有サプリメントのヒトにおける抗酸化作用と体感改善効果を評価した。日常的に疲労を感じる健常男女にセサミン含有サプリメントを8週間摂取させることで、LDL酸化耐性が有意に向上することを確認した。また、睡眠の質や美容に関する主観の状態が改善した。

1993年にサプリメントとして上市し、今年で発売24年目を迎える。研究の過程で、新たに発見した効能や他成分との組み合わせについて特許を取得するとともに、商品リニューアルへ

とつなげ、現在は「セサミンEX」として発売している。2015年4月にスタートした機能性表示食品制度において、2016年3月に「本品はセサミンを含み、抗酸化力を向上させ、日常的に疲れを感じる方の寝つき、眠りの深さ、寝覚めという体調の改善に役立ちます。」というヘルスクレームで受理された。

なお、¹⁴C標識したセサミンを用いることにより、セサミンのADMEの詳細についても最近解明されている⁴⁾。

2. ウーロン茶重合ポリフェノール（OTPP）

1981年にサントリーは缶入りウーロン茶を発売し、市場を牽引してきた。並行して長年にわたり、ウーロン茶に含まれるポリフェノールの研究を精力的に続けている。

ウーロン茶ポリフェノールの抗酸化活性（LDL lag time延長ならびに oxygen radical absorbance capacity（ORAC）活性上昇効果）を *in vitro* や *in vivo* で明らかにした。さらにウーロン茶重合ポリフェノール（OTPP）を機能性関与成分とした特保ウーロン茶の開発をめざし、ウーロン茶ポリフェノールの中でも、茶葉を半発酵させる過程でカテキン類が重合したウーロン茶特有の成分OTPPが *in vitro* で強いリパーゼ阻害作用を持

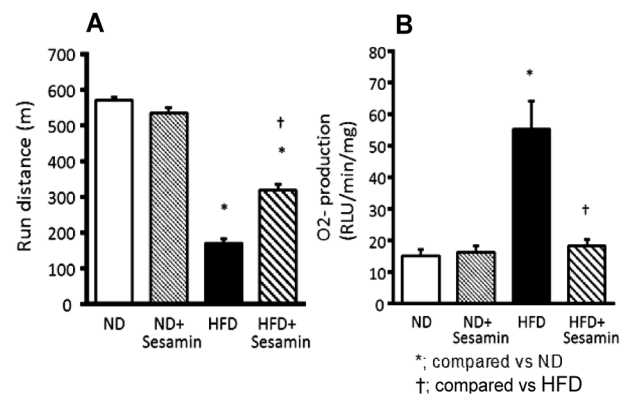


図1 セサミンの高脂肪食摂取による糖尿病モデルにおける、A) 走行距離、B) スーパーオキシド産生改善効果³⁾
ND：通常食、HFD：高脂肪食

表1 ウーロン茶重合ポリフェノール（OTPP）のリンパ管からの脂肪吸収抑制効果⁵⁾

Sample	dose mg/head	absorption		
		3h %	5h %	24h %
Oolong tea extract	0	55.6 ± 6.1	75.8 ± 4.5	101.0 ± 5.7
	100	43.3 ± 4.3	59.3 ± 4.4*	85.3 ± 5.4
	200	33.7 ± 2.3**	46.7 ± 3.8**	87.0 ± 5.6
Caffeine	0	55.8 ± 3.0	73.7 ± 3.4	105.0 ± 5.2
	6.6	56.3 ± 2.6	69.2 ± 2.5	101.0 ± 5.2
	13.2	50.1 ± 2.0	68.2 ± 2.1	108.5 ± 2.5
OTPP	0	63.3 ± 2.8	86.6 ± 4.5	109.6 ± 5.1
	20	43.0 ± 3.73**	64.3 ± 6.23*	111.4 ± 5.4

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ as compared with the respective control group.

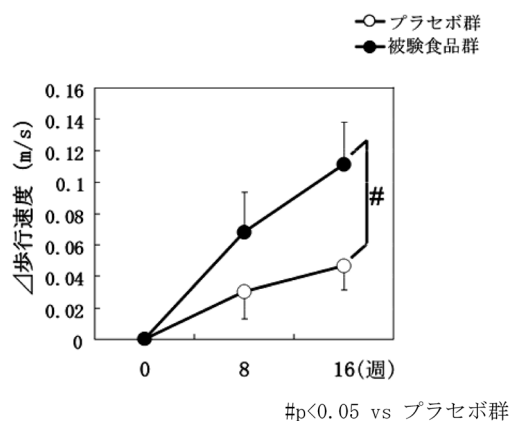


図2 ケルセチン配糖体含有サプリメントの通常歩行速度に対する改善効果(0週からの変化量)⁶⁾

つこと、リンパ管からの脂肪の吸収を抑制することを明らかにした(表1)⁵⁾。

また、脂肪摂取後の血中中性脂肪の上昇抑制効果を *in vivo*⁵⁾ およびヒトで確認した。2006年に「食後の血中中性脂肪の上昇を抑える」という特定保健用食品のヘルスクレームを取得し、「黒烏龍茶」として上市されている。

3. ケルセチン配糖体

ケルセチン配糖体はエンジュから抽出したルチンを原料に酵素処理して得られた素材である。水溶性に優れ、生体利用率が非常に高いことが期待されるため、生体内吸収性と血中抗酸化活性の上昇作用について評価した。その結果、水溶性の溶媒条件下でケルセチンアグリコンやイソケルシトリンと比較して優れた経口吸収性と血中抗酸化力向上作用を有することが確認できた。ヒトにおいても45 mgのケルセチン配糖体の摂取で血中ORAC活性が上昇することを確認し、その抗酸化・抗炎症作用を期待して「グルコサミン&コンドロイチン」に配合して販売している。

さらに近年、ケルセチン配糖体の筋萎縮抑制効果が *in vivo* で確認されたため、ケルセチン配糖体含有サプリメントでのヒト臨床試験を実施し、4か月間の継続摂取により通常歩行速度が向上することを明らかにして(図2)⁶⁾、「ロコモア」の上市を実現した。

4. オリーブとブドウのポリフェノール

地中海式食事法は地中海地域で日常的に摂取されている食習慣であり、quality of lifeの維持に役立つ理想的な食事法として知られている。そこで地中海地域で好んで食されているオリーブとブドウのポリフェノールに着目し、その効能について評価した。その結果、オリーブとブドウのポリフェノールがDOCA-salt高血圧モデルに対して、それぞれ単独で、あるいは相加的に血管内皮機能障害を抑制することを明らかにした。また、ヒト臨床試験において、血管内皮機能の指標であるFlow-mediated vasodilation (FMD)を有意に改善することを見出すとともに、オリーブとブドウのポリフェノールの4週間の摂取が尿中の8-OHdG排泄量を低下させることを明らかにした(図

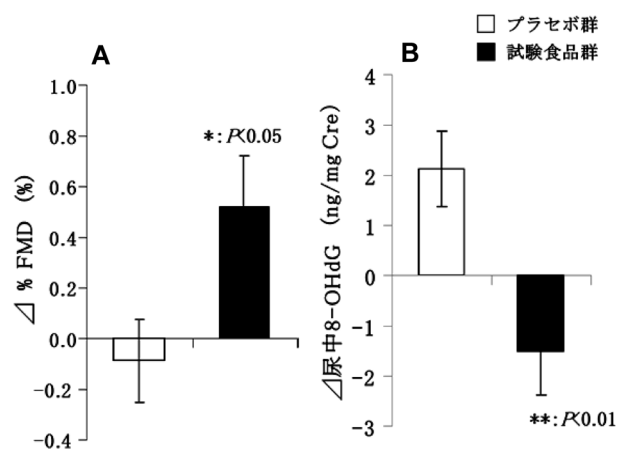


図3 ブドウとオリーブポリフェノール含有サプリメントのA) 血管内皮機能、B) 尿中8-OHdG排泄に対する改善効果⁷⁾

3)⁷⁾。このオリーブとブドウのポリフェノールを含有するサプリメントは「サンオレア」として上市されている。

おわりに

入社以来、植物に含まれるポリフェノールを中心に効能評価を続けてきた。植物に含まれる成分は多種多様で、それぞれに特徴的な成分が含まれることは興味深い。そして我々人間がこれらの植物を長年にわたり食してきたことには意味があると信じている。研究を通じてこれらの作用を科学的に明らかにでき、少しでも皆様の健康維持のお役に立つことができれば幸いです。

(引用文献)

- 1) Nakano D, Kwak CJ, Fujii K, Ikemura K, Satake A, Ohkita M, Takaoka M, Ono Y, Nakai M, Tomimori N, Kiso Y, Matsu-mura Y, J Pharmacol Exp Ther., 318(1), 328-335 (2006).
- 2) Tada M, Ono Y, Nakai M, Harada M, Shibata H, Kiso Y, Ogata T, Anal. Sci., 29(1), 89-94 (2013).
- 3) Takada S, Kinugawa S, Matsushima S, Takemoto D, Furihata T, Mizushima W, Fukushima A, Yokota T, Ono Y, Shibata H, Okita K, Tsutsui H, Exp Physiol., 100(11), 1319-1330 (2015).
- 4) Tomimori N, Rogi T, Shibata H, Mol Nutr Food Res., Dec 19 (2016).
- 5) Toyoda-Ono Y, Yoshimura M, Nakai M, Fukui Y, Asami S, Shibata H, Kiso Y, Ikeda I, Biosci Biotechnol Biochem., 71(4), 971-976 (2007).
- 6) Kanzaki N, Ono Y, Shibata H, Moritani T. Clin Interv Aging. 10, 1743-1753 (2015).
- 7) 小南優, 安武瑤子, 小野佳子, 坂野克久, 海老原淑子, 柴田浩志, 薬理と治療, 43(8), 1181-1191 (2015).

謝 辞 多くの研究は、共同研究として研究を推進していただきました諸先生方のご指導とご助力のもと、成し遂げられたものであります。また、社内の各プロジェクト遂行にあたっては、上司・先輩方の指導のもと、プロジェクトメンバーとの協力によって得られた結果です。改めて、皆様に心から感謝を申し上げます。