



高根大学学術研究院農生命科学系 室 田 佳恵子

食品由来フラボノイドの生体利用性に関わる化学構造の特徴と生体内代謝物の同定

はじめに

フラボノイドとは、植物性食品に含まれるポリフェノールの一種でありジフェニルプロパン構造を基本骨格とする化合物の総称である。フラボノイドは、2つのフェニル基に挟まれたC環の構造により、フラボン、フラボノール、フラバノン、フラバン-3-オール(カテキン)、イソフラボン、アントシアニン、カルコンなどに分類され、分子内水酸基の数と位置の違いにより、その化学構造は多岐に渡る。植物中に存在するフラボノイドは、様々な糖と結合した配糖体あるいは有機酸と結合した形態を取るため、構造の多様性はさらに大きくなる。

我々のグループでは、食事由来フラボノイドの消化・吸収・代謝機構を解明することを目的として研究を行っており、中でも化学構造の違いによる吸収代謝への影響に注目している。フラボノイドの生体利用性研究は、代表的なフラボノールであるケルセチンに関する研究によって進展してきた。本講演では、ケルセチンを中心として我々が行ってきた配糖体構造や基本骨格構造の異なるフラボノイドについての、吸収代謝性の比較研究成果の一部を紹介する。

1. フラボノイドの吸収代謝機構の概要と輸送経路

図1にフラボノイドの吸収代謝経路について簡単にまとめた。これまでに行われた多くの先行研究により、フラボノイド配糖体はそのままではほとんど吸収されないことが示されている。糖鎖は腸管粘膜の酵素あるいは腸内細菌の作用により加水分解され、細胞へ取り込まれるのは主にフラボノイドアグリコンである。アグリコンは、小腸あるいは大腸粘膜に発現している第二相解毒酵素であるグルクロン酸転移酵素(UGT)、あるいは硫酸転移酵素(SULT)によって抱合体に変換される。ケルセチンのようにカテコール構造を分子内にもつフラボノイド

の場合は、カテコール-O-メチルトランスフェラーゼ(COMT)によって一部はメトキシフラボノイドへと変換される。小腸や大腸で産生されたフラボノイド代謝物は肝臓においてさらなる二次代謝を受け、末梢血中では複数の抱合化を受けた代謝物として存在する。また肝臓から胆汁を介して小腸管腔へと排泄される腸肝循環の経路をたどるフラボノイドも一定量存在している。腸肝循環により小腸管腔へ排出された抱合代謝物は、小腸で吸収されなかった配糖体とともに腸内細菌の作用を受ける。フラボノイドは腸内細菌の作用を受けると、配糖体からアグリコンが生じるだけでなく、C環の開裂が起こることでさまざまなフェノール酸が生じることが知られている。また、イソフラボンの腸内細菌代謝物であるエクオールは、親化合物であるダイゼインよりも強い女性ホルモン様作用を示す分子として注目されている。フラボノイドの吸収代謝に関する詳細は、総説<sup>1,2)</sup>も参照していただければ幸いである。

腸管細胞を出たフラボノイド抱合体は、主に門脈を介して肝臓へ運ばれるが、我々は、小腸で吸収されたケルセチン代謝物がリンパ系を介しても吸収されることを見出し<sup>3)</sup>、さらに、脂肪と同時に投与することによってリンパ輸送を含む吸収性が促進されることを報告した<sup>4)</sup>。興味深いことに、大豆油(長鎖脂肪酸トリグリセリド)の同時投与はリンパ液中のカイロミクロン量も著しく増加させたものの、ケルセチン代謝物はカイロミクロンに局在していなかった。血中に輸送されたフラボノイド代謝物についても調べたところ、タマネギを摂取したヒトボランティアの血漿中におけるケルセチン代謝物の主な局在はLDLやHDLなどのリポタンパク質画分ではなく血清アルブミン画分であった<sup>5)</sup>。

2. フラボノイドの基本骨格の化学構造と吸収性

フラボノイドの基本骨格が吸収性に及ぼす影響については、

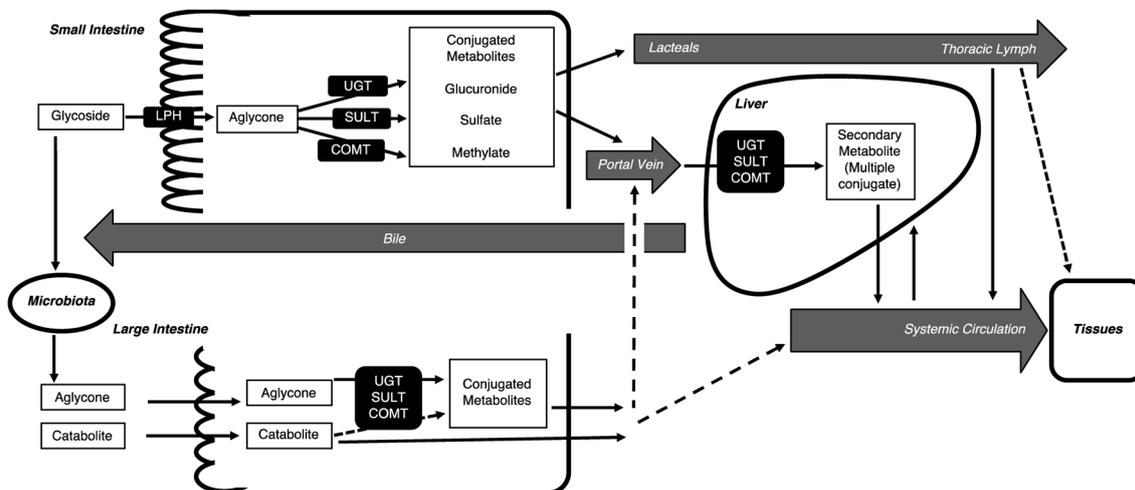


図1. フラボノイドの吸収代謝経路(概念図)  
破線の矢印は、推定(未確認)経路を示している。

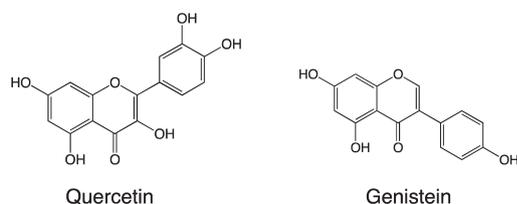


図2. ケルセチンとゲニステイン（イソフラボン）の基本骨格

フラボノールであるケルセチンと他のフラボノイドをヒト結腸がん由来で小腸モデル細胞として汎用されている Caco-2細胞を用いて比較したところ、抱合代謝されやすさや代謝物の輸送の方向（吸収上皮の管腔側へ排出されるか上皮下側へ吸収されるか）などに影響することを示した<sup>6)</sup>。特に、B環の結合位置が異なるイソフラボン類（図2）は、ケルセチンと比べて抱合されにくくアグリコンのまま細胞層下側へ輸送されるものが多かった。ケルセチンとイソフラボンのヒトにおける吸収代謝性についても、ケルセチン摂取源としてタマネギソテーを、イソフラボン摂取源として豆腐を試験食としたヒトボランティア試験において調べたところ、それぞれを単独で摂取する場合と同時に摂取する場合で、ケルセチンとイソフラボンそれぞれから生じる血中代謝物のパターンが異なることを示した<sup>7)</sup>。

### 3. フラボノイド配糖体の糖鎖構造と吸収性

異なる糖を有するケルセチン配糖体の吸収性について、ヒトボランティアによる比較試験を行った。空腹時に粉末化したフラボノイドを水とともに摂取した場合、アグリコンよりもグルコース配糖体の方が高い吸収性を示し、さらに、糖鎖部分を酵素修飾により $\alpha$ -オリゴグルコシル化した酵素処理イソケルシトリン（EMIQ）はさらに吸収性が高くなった<sup>8)</sup>。一方で、二糖類であるルチノース配糖体であるルチンは、摂取後6 hまでの間はほとんど吸収が見られなかった。主な抱合代謝物の構造をLC-MS/MSにて調べたところ、糖鎖構造が異なってもヒト血漿中代謝物の種類は同様であった。さらにリンバカニューレーションを施したラットを用いて、ケルセチンアグリコンとケルセチン-3-グルコシドの吸収代謝性を比較した。その結果、配糖体として投与したケルセチンもアグリコンと同様、主に抱合代謝物としてリンバ液へも輸送されること、さらに、血漿とリンバ液中に現れる個々の抱合代謝物の濃度（代謝物パターン）はアグリコンか配糖体か、という投与分子の化学構造の違いにより変化したことが示された<sup>9)</sup>。

### おわりに

フラボノイドは食事成分であり、生理的な条件での摂取と機能性を考えるならば混合系を用いた研究が不可欠である。これまでの研究で、タマネギと豆腐というたった2種の食材の組み合わせだけでも代謝パターンが変わる<sup>7)</sup>というのが、非常に興味深かった。タマネギと豆腐は、それぞれがほぼケルセチンとイソフラボンだけを含む、試験にはありがたい食材であるが、他の野菜ではそうはいかない。今後も様々なフラボノイドの生体利用性を調べ、組み合わせ摂取による代謝パターンへの影響などを1つずつ解明していきたい。2018年度より島根大学に異動し、山陰地方の食材についての研究に着手している。今後このような生体利用性研究を続けていき、様々な食材に含まれるフラボノイドの機能性研究に役立つよう精進していきたい。

### （引用文献）

- Murota, K. and Terao, J. Antioxidative flavonoid quercetin: Implication of its intestinal absorption and metabolism. *Arch. Biochem. Biophys.*, Vol. 417, p. 12-17, (2003)
- Murota, K., Nakamura, Y. and Uehara, M. Flavonoid metabolism: the interaction of metabolites and gut microbiota. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, Vol. 82, p. 600-610, (2018)
- Murota, K. and Terao, J. Quercetin appears in the lymph of un-anesthetized rats as its phase II metabolites after administered into the stomach. *FEBS Lett.*, Vol. 579, p. 5343-5346, (2005)
- Murota, K., Cermak, R., Terao, J. and Wolfram, S. Influence of fatty acid patterns on the intestinal absorption pathway of quercetin in thoracic lymph duct-cannulated rats. *Br. J. Nutr.*, Vol. 109, p. 2147-2153, (2013)
- Murota, K., Hotta, A., Ido, H., Kawai, Y., Moon, J.-H., Sekido, K., Hayashi, H., Inakuma, T. and Terao, J. Antioxidant capacity of albumin-bound quercetin metabolites after onion consumption in humans. *J. Med. Invest.*, Vol. 54, p. 370-374, (2007)
- Murota, K., Shimizu, S., Miyamoto, S., Izumi, T., Obata, A., Kikuchi, M. and Terao, J. Unique uptake and transport of isoflavone aglycones by human intestinal Caco-2 cells: comparison of isoflavonoids and flavonoids. *J. Nutr.*, Vol. 132, p. 1956-1961, (2002)
- Nakamura, T., Murota, K., Kumamoto, S., Misumi, K., Bando, N., Ikushiro, S., Takahashi, N., Sekido, K., Kato, Y. and Terao, J. Plasma metabolites of dietary flavonoids after combination meal consumption with onion and tofu in humans. *Mol. Nutr. Food Res.*, Vol. 58, p. 310-317, (2014)
- Murota, K., Matsuda, N., Kashino, Y., Fujikura, Y., Nakamura, T., Kato, Y., Shimizu, R., Okuyama, S., Tanaka, H., Koda, T., Sekido, K. and Terao, J.  $\alpha$ -Oligoglucosylation of a sugar moiety enhances the bioavailability of quercetin glucosides in humans. *Arch. Biochem. Biophys.*, Vol. 501, p. 91-97, (2010)
- Nakamura, T., Kinjo, C., Nakamura, Y., Kato, Y., Nishikawa, M., Hamada, M., Nakajima, N., Ikushiro, S. and Murota, K. Lymphatic metabolites of quercetin after intestinal administration of quercetin-3-glucoside and its aglycone in rats. *Arch. Biochem. Biophys.*, Vol. 645, p. 126-136, (2018)

謝辞 フラボノイドの生体利用性研究は、最初に助手として着任した徳島大学医学部栄養学科食品機能学講座在籍時に着手し、幸運にも現在まで続けていくことができました。研究の機会をくださり、今日にいたるまで様々なご指導ご助言をいただいている寺尾純二先生（現甲南女子大学教授）に深く感謝申し上げます。また、フラボノイドの実験手法をご教示いただいた文青鶴先生（現韓国全南大学教授）をはじめとする徳島大学での同僚の先生方に心よりお礼申し上げます。また、徳島大学の頃から現在に至るまでフラボノイド関連の共同研究でお世話になっている加藤陽二先生（兵庫県立大学教授）、生城真一先生（富山県立大学教授）、中村俊之先生（現岡山大学助教）に改めて感謝申し上げます。さらに、フラボノイド研究を進めるにあたり、下位香代子先生（静岡県立大学）、上原万里子先生（東京農業大学）、中村宜督先生（岡山大学）をはじめとする多くの先生からの貴重なご助言、ご協力を賜りました。心より感謝申し上げます。そして、学生時代から多方面に渡りご指導をいただいた諸先生方、ならびに徳島大学および前職である近畿大学にて研究を一緒に行ってきた学生諸君の力無くしては研究成果を得ることはできませんでした。紙面の都合でお名前は挙げられませんが、この場を借りて皆様に厚く御礼申し上げます。最後に、本賞にご推薦くださいました中四国支部長である川向誠先生（島根大学教授）ならびに選考委員の先生方に深く感謝いたします。