
シンポジウム

食と健康をめぐる諸問題

Topics on Diet and Health

第 635 回新潟医学会

日 時 平成 19 年 10 月 20 日 (土) 午後 2 時 30 分から
会 場 新潟大学医学部 有壬記念館

司 会 斎藤亮彦教授 (機能分子医学), 鈴木芳樹教授 (保健管理センター)
演 者 門脇基二 (農学部応用生物化学科), 小西徹也 (新潟薬科大学応用生命科学部), 斎藤トシ子 (新潟医療福祉大学健康栄養学科), 山村健介 (摂食環境制御学), 長崎啓祐 (小児科学)

1 農学の観点から

門脇 基二
農学部応用生物化学科

2 食品科学の立場から

小西 徹也
新潟薬科大学応用生命科学部
食品機能・食品分析科学研究室

Functional Roles of Food factors in Health Promotion and Disease Prevention: Food Chemical Approach

Tetsuya KONISHI

Reprint requests to: Tetsuya KONISHI
Department of Functional and
Analytical Food Sciences Niigata University of
Pharmacy & Applied Life Sciences
265 - 1 Higashijima Akiha - ku,
Niigata 956 - 8603 Japan

別刷請求先: 〒956 - 8603 新潟市秋葉区東島 265 - 1
新潟薬科大学食品機能・食品分析科学研究室
小西 徹也

*Department of Functional and Analytical Food Sciences,
Faculty of Applied Life Sciences,
Niigata University of Pharmacy & Applied Life Sciences*

Abstract

The functional role of foods in health promotion and disease prevention has recently been extensively discussed and thus the pharmacological and physiological functions of foods attract much attention as the third role of food in addition to the primary essential nutritional role and secondary sensory role. For better understanding the health promotion effect of food, we need more information about the biological behavior of food factors, since many functions revealed in vitro have not been reviewed in vivo as well. Our studies on the metabolism and bioavailability studies of anthocyanins also showed an importance of metabolic transformation study to evaluate the potential bioactivity of anthocyanins in foods. Several issues we need to address are discussed in relation to the functional studies on foods.

Key words: functional food, food factor, metabolic fate, anthocyanin

はじめに

生命活動は形とエネルギー、言い換えれば構造と機能により保たれており、それらを支える物が食である。このような食の基本的役割は第一次機能とも呼ばれる栄養機能である。この一次機能を有効的に発揮させるための感覚的な要素は第二次機能と呼ばれている。食糧供給が限られた環境の中では一次機能の充足が大きな課題であったが、近代社会、特に先進諸国では食糧の過剰供給による摂取と消費のエネルギーバランスの破綻が問題となっており、カロリー過剰摂取による肥満に起因するメタボリック症候群、がんや加齢促進などが生活の質(QOL)の低下を招き、医療費増大の原因となっている。このような状況の下では食の基本的な役割の見直しとともに、恒常的に摂取する食により積極的な健康維持機能を期待する機運も生まれてきた。

食が病気の予防や回復に関係するという事は洋の東西を問わず古来より認められており、東洋医学ではそれが食薬同源の考え方として医療の基本となっていた。実際、個々の食素材がそれぞれの生体作用の内容に応じて味や性質(性味)により分類され、薬膳を構成するもとになっている。現在では、食素材の示す生体作用を含まれる機能

性分子の作用から明らかにする研究が活発に行われているが、このような食の示す薬理的効果、あるいは生理学的な作用を食の第三次機能と分類し、この機能を利用して積極的に健康維持や病態の改善を図るという戦略が機能性食品という新しい概念の食品を生み出すもとになっている(図1)。

食の三次機能

食品成分にはビタミンや蛋白、アミノ酸、グルコース、脂肪酸など、生体のエネルギー代謝や形態維持に必須な栄養成分と、栄養学的観点からは重要ではないと考えられてきた食物繊維やフラボノイド等の植物成分(現在ではPhytochemicalsと総称されている分子群)がある。食品の第三次機能と関連する機能性食品成分(Food Factors)としては栄養学的には重要と考えられていなかった非栄養成分、植物の成分(Phytochemicals)や食物繊維の役割が注目されるが、従来栄養学的な観点から最低必要量が主に議論されていた栄養成分についても必須量以上の過剰量(薬理量)では様々な作用を示す例が多いことから、食の機能を支える機能性食品因子(Food Factors)は特別な物ではなく、食品に含まれる栄養成分、非栄養成分の両者をひっくるめて研究対象となり、議論

食品の機能

1 一次機能 (primary function: nutritional function)

栄養素としての機能

2 二次機能 (secondary function: sensory function)

感覚に訴える機能、食品の受諾性 (acceptability) を決める要因。

3 三次機能 (tertiary function: pharmacological function)

薬理、生理学的な生体調整機能

→ 薬食同源の現代科学的解明

図 1

される必要がある。

食品機能因子をその対象とする機能で分類する、特異的なものと非特異的なものが考えられる。前者は遺伝子発現調節や酵素反応阻害等特定の標的を通して代謝調節機能を発揮するもので、医薬品と同じ化学物質としての薬理作用である。一方非特異的な作用としてはほとんどの疾患や老化に直接、間接に関わる酸化ストレスの原因化学種であるラジカルや活性酸素などの消去、即ち抗酸化作用が考えられる (図 2)。いずれにしろ、食品機能を単一化学分子の作用と考えれば基本的には医薬品と違いがないものとなるが、食品として長く食べられているという現実から予想されるように、医薬品よりは比活性が低いものが多いことと、有効域と副作用域の差が大きく、毒性が低いという、用量—効果関係が異なる点であろう。

この用量の問題は単純、精製した機能因子の作用を薬理学的に検討した結果を実際の作用に外挿する場合に重要である。実際、試験管や動物のレベルで見られた生体作用が、実際の食事としての摂取で期待される効果を発揮する例は極めて限られる。即ち、in vitro—in vivo 効果の乖離に関わる最大の因子は dose (量) の問題である。弱い非活性の機能因子に働きを求める量を日常の食、あるいは食素材に求めることは現実的ではない場合が多い。そのために機能因子の濃度を高めた食品や特定濃縮物をサプリメントという形で市場に提供される場合が多い。このような場合には医薬品と

食品機能因子 (Food Factors)

薬理、生理活性成分：栄養成分、非栄養成分

特異的機能＝遺伝子発現調節、酵素反応阻害などを通して代謝調節

化学物質としての作用評価

普遍的機能＝抗疾病、抗老化の基本としての抗酸化
食物総体としての評価

図 2

同じ副作用の可能性について詳細な検討が加えられる必要がある。例えば、機能性の非栄養素分子も本質的に体外異物であるので Xenobiotics 代謝を受ける。従って、その作用や副作用を予測するためには医薬品と同じく生体内動態の情報が重要となってくる。

機能因子の生体内動態研究の重要性

我々は、野菜や果物の色素であるアントシアニンの生体内動態について詳細な研究を続けてきているが、その結果を一部紹介して機能性食品因子の生体作用を考える上で動態研究が重要である事を指摘したい^{1)–3)}。

アントシアニンは ABC 環からなるフラボノイド族に分類されるが、他のフラボノイドとは異なり、C 環の酸素がプラスに荷電したフラビリウムカチオン構造をとり得る事が特徴である。B 環の水酸基の数、それらのメチル化の程度により多種の同族体が存在する。天然では 3 位、5 位の水酸基に各種の糖が結合した配糖体で存在し、アグリコンである糖が切れた母核 (アントシアニジン) は不安定なために、単独で存在する例はほとんどない⁴⁾ (図 3)。ビルベリーに存在する 15 種のアントシアニンの抗酸化活性を調べると B 環に水酸基が 3 つのピロガロール構造を持つデルフィニジンの活性が最も強く、それに続いてそれら水酸基の一つあるいは二つがメチル化されたもの、次の

で二個の水酸基を持つカテコール構造のB環を持つシアニン、一個のフェノール構造のB環を持つペオニジンの順でスーパーオキシドラジカル

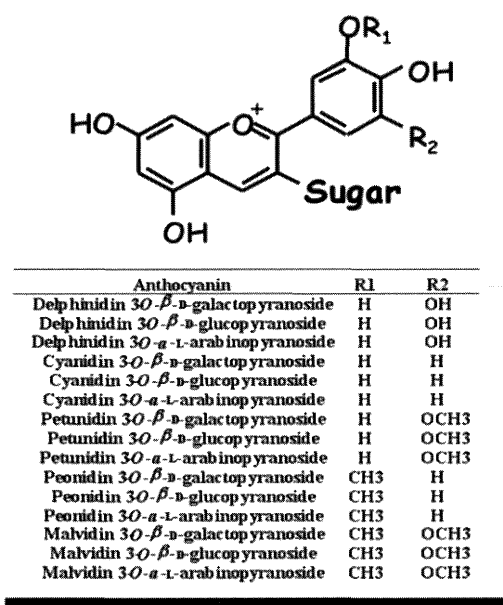


図 3

消去活性が弱まるという結果を得ている (図 4). 更にこれらの活性が結合糖の種類によっても影響を受けるという、構造活性相関を明らかにした. 大事な事はこのような in vitro に於ける活性の傾向が生体に取り込まれたときに同じように発揮するかどうかであるが、最も活性の強いデルフィニジンのラットに於ける代謝を調べると、経口投与後既に 15 分の時点で血中には B 環の 4' 位の水酸基がメチル化された代謝産物やグルクロン酸抱合体が見られた. 灌流した肝臓の抽出物では元のデルフィニジンはほとんど見られず、全てがこの代謝産物であることが分かった (図 5). この 4' 位がメチル化されたデルフィニジン (代謝産物) の抗酸化活性はほとんど失われている事も明らかになり、生体作用を考える上で代謝変化の大切さを示唆する結果であった. 各種のアントシアニンの代謝を更に調べると B 環の構造とメチル化の内容、グルクロン酸抱合の内容には特徴的な構造活性相関があることも明らかになった.

この様に予想されたことであるが、食品機能因子といえども医薬品と同じく体内変化を受け、上述のデルフィジンの例が典型であるが、試験管内で調べた作用がそのまま生体作用に反映される物

Relative O₂⁻ radical scavenging activity of anthocyanins compared at 0.5 uM

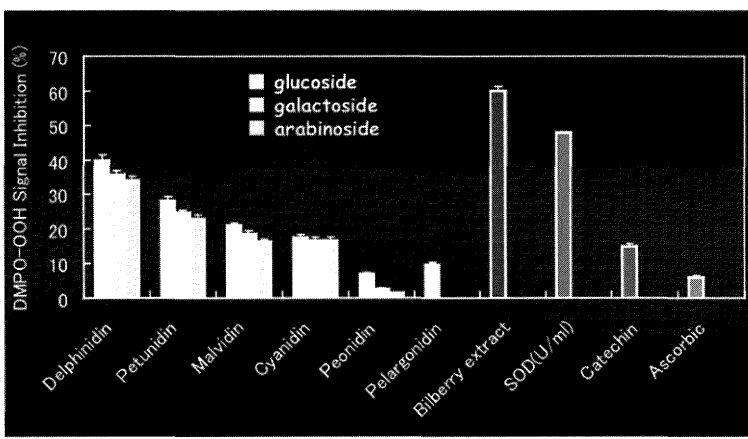


図 4

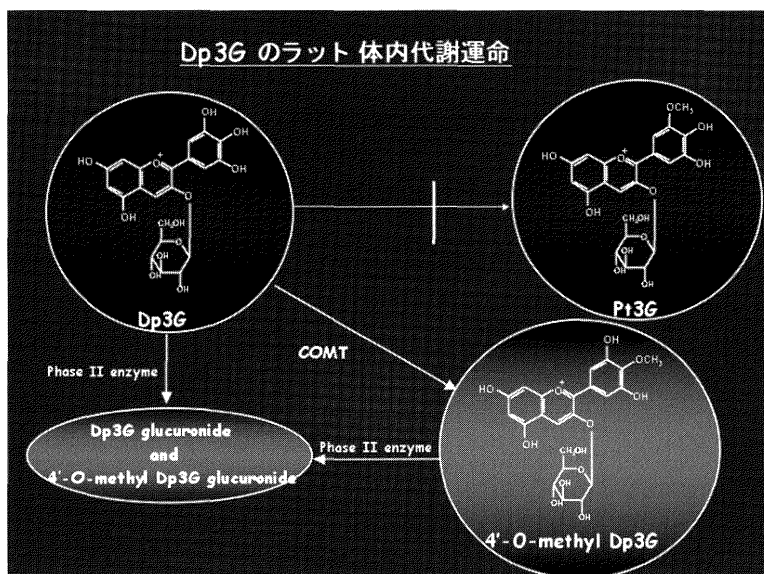


図 5

ではなさそうである。組織内に於ける存在型が代謝産物であり、デルフィニジンでは抗酸化活性がほとんど失われた 4'-O-メチル体に変わっていることは、アントシアニンの多彩な作用がこのような代謝産物や次に述べる二次的な体内変換分子の遺伝子発現調節作用などの薬理的作用が寄与している事を示唆している。

食品機能研究の今後の問題点

このように食品機能因子といえども、それらの薬理作用を基本に含有食品の機能性を論じる場合には生体内動態に関する情報が重要であることが理解できるが、機能性分子が抗酸化作用を持つ場合には更に問題は複雑になる。

野菜や果物に由来する機能因子は抗酸化活性が強いものが多いために、それらの生体機能を論じるためにも以下の議論は重要である。

抗酸化性分子は臓器特異性（局所性）が分子により異なる。代謝を受けるという観点では医薬品と同じであるが、抗酸化能を発揮すると自身は本質的にプロオキシダントの性質を持つ別の反応種

になるということが特徴である。且つその化学種の生成の度合いは生体の酸化ストレスの程度に比例するという事である。従って生体の酸化ストレスの程度に応じて抗酸化剤の生理作用の内容が変化する可能性がある（図 6）。我々はこのような生体の側の状態の把握が抗酸化剤の適正利用の処方に重要であると考えている。抗酸化剤の適正利用という観点からは、抗酸化剤の分子形に起因する体内、臓器分布の違い、上述の代謝反応の内容等が当然関わるために、どのような抗酸化物質がどのような疾患の予防や改善に関係するかは未だ十分に情報の蓄積がないが、今後の研究が待たれる。

また、同じ健康との関わりの中で、病気を治療する機能が医薬品であるとする、食の機能は病気にならないようにする、予防医学的な役割が強いが、食の機能の内容は滋養強壮作用など、身体の抵抗力を高めて病気にならないようにする機能と、更に病気を改善、回復を促進するような、治療補助的な機能に分ける事ができ、我々はこれらの機能をそれぞれ、食養機能、食療機能と呼ぶ事にした（図 7）。このような分類に基づくと、食養機能の研究対象には抗酸化や代謝調整、さらには

抗酸化剤作用の二面性

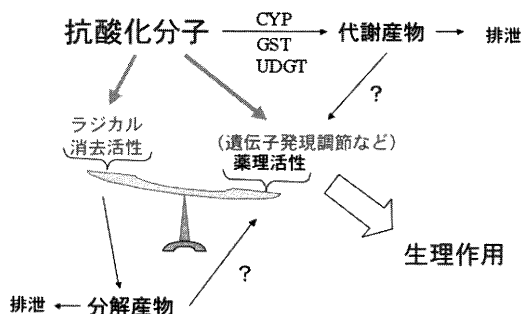


図6

生体が本来的に備えている損傷修復、回復作用などが研究対象になる。一方の食療機能については、薬理、栄養学的な機能の一層の解明や食品因子間の相互作用（シネルギズム）の解明等が必要であることが分かる。更に、重要な未解決の問題としては、用量の問題がある。医薬品と異なり、食品因子は作用濃度が高いために、食品としての摂取量には限界があるために特定機能因子の作用を日常的な食事では発揮させるには限界がある。日常的な食事から摂取する量の長期的な摂取の効果に関しては生体のホメオスタシスとの関係が解明される必要がある。そのためには体内蓄積や蓄積された化学形の解明等、体内動態研究の必要性が大きい。またどの程度の摂取量が有効であるのか、安全であるのかの用量の確定も必要となろう。

一方、医薬品は完全な、特殊な病態を対象とするが、食が対象とするものは健康体や病気ではないが、健康でもないグレイゾーン、東洋医学で定義されている未病が対象となる。我々は酸化ストレスが精神、心理的ストレスで発症すること、多くの病態に共通して関わることを勘案して、酸化ストレスを未病病態と仮定し、抗酸化剤の適正利用の方策を検討している。前述したが、抗酸化剤の特性を考えると生体の酸化ストレスの内容に応じて抗酸化剤の生体作用の内容も変化することが

食養と食療

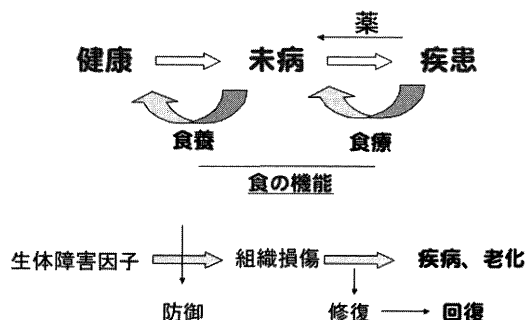


図7

予想される。この点で未病病態の定量的な把握のための適切な生体マーカーの確立が重要であると考えている。

参考文献

- 1) Ichianagi T, Rahman MM, Kashiwada Y, Ikeshiro Y, Shida Y, Hatano Y, Matsumoto H, Hirayama M, Tsuda T and Konishi T: Absorption and Metabolism of Delphinidin 3-O- β -D-glucopyranoside in Rats. *Free Radic Biol Med*, 36, 930-937, 2004.
- 2) Ichianagi T, Shida M, Rahman MM, Hatano Y and Konishi T: Bioavailability and Tissue Distribution of Anthocyanins in Bilberry (*Vaccinium myrtillus* L.). *J Agric Food Chem* 6578-6587, 2006.
- 3) Rahman MM, Ichianagi T, Komiyama T, Hatano Y and Konishi T: superoxide radical- and peroxynitrite- scavenging activity of anthocyanins: Structure-activity relationship and their synergism. *Free Radic Res* 40, 993-1002, 2006.
- 4) 一柳孝司, 小西徹也: フルーベリーアントシアニンの機能性: 体内動態からのアプローチ, 食品工業 49, 32-42, 2005.