【解説】

食品ポリフェノールによる核内レセプターの活性化

安岡顕人

食品に含まれるポリフェノールのなかには何らかの生理活性を示すものがある。多くの場合、その作用機構は抗酸化活性で説明されてきたが、特定のタンパク質との相互作用が報告されているものもある。本稿では、特に食品ポリフェノールによる核内レセプターの活性化と、その結果生じる代謝調節作用について概説する。

食品ポリフェノールとヒトの関係

多くの食物には植物由来のポリフェノールが含まれている。ポリフェノールとはフェノール性水酸基を有する化合物の総称であり、フラボン、カテキン、アントシアニン、木質（リグニン）の構成単位であるリグナンなどがこれに属する。広義にはポリフェノールを構成するフェノール酸も含まれる。本来、植物はこのようなポリフェノールを紫外線、活性酸素、捕食者などから自身を守るために産生していると考えられる。一方、植物を食する側であるわれわれは、ある場合はその色にひかれ、ある場合はその苦味によって食べることを避ける。ま

た、ある場合はその生体調節作用による善悪両方の影響を受けながら植物ポリフェノールと接してきた。これはわれわれの祖先が植物を食するようになって以来、進化的な時間尺度で行われてきたことであり、ポリフェノールに対するわれわれの体の応答は適応の結果であると考えられる。

代表的な食品ポリフェノール

図1に代表的な食品ポリフェノールの構造式を示す。フラボン類（flavones）は水酸基（OH）の位置によって多くの種類があり、いくつかは固有名をもつ。たとえばケルセチン（3,3',4',5,7-OH）はタマネギ（35～120 mg/100 g）に多く含まれる。アピゲニン（4',5,7-OH）はセロリに、バイカレイン（5,6,7-OH）はアブラナ科植物に、ガランジン（3,5,7-OH）はハチミツなどに含まれている。フラボン類は植物のなかでは3位や7位が配糖化されていることが多い。カテキン類（catechins）は緑茶（12～100 mg/200 mL）やチョコレート（23～30 mg/50 g）に豊富である。カテキン類は没食子酸エステル（catechin gallate）の形が多くを占め、酸化、重合

Activation of Nuclear Receptors by Dietary Polyphenols
Akihito YASUOKA, 前橋工科大学工学部

図1 ■ 各種のポリフェノール

食品に含まれるものについては本文参照. TCPOBOP (1,4-bis[2-(3-dichloropyridyloxy)]benzene) はマウスCAR, CITCO (6-(4-chlorophenyl)imidazo[2,1-b][1,3]thiazole-5-carbaldehyde-O-(3,4-dichlorobenzyl)oxime) はヒトCARの活性化薬剤.

することでいわゆるタンニンを形成する. アントシアニン (cyanidinはその一種) は紫色を呈し, ビルベリー (25 ~ 500 mg/100 g) や黒ブドウ (60 ~ 1500 mg/100 g) に含まれる. ダイゼイン (daizein) はイソフラボンの一種で, マメ科植物に含まれる. ほかに4',5,7位に水酸基をもつゲニステインなどがある. セサミン (sesamin) はゴマ (3 ~ 5 mg/1 g) に含まれるリグナンである. クルクミンはカレー (3 ~ 5 mg/300 g) に使われるターメリック由来の成分である^(1~4). ポリフェノールは酒類にアルコールや糖質以外の成分としても含まれている. レスベラトロール (resveratrol) は赤ワイン (1 ~ 7.5 mg/500 mL) に含まれるブドウ果皮由来のスチルベンである. エラグ酸はウイスキー (1 ~ 10 mg/100 mL) に含まれ, 貯蔵する樽の水溶性タンニンから火による加熱で生成する. エラグ酸はイチゴやザクロにも含まれ

る. ビールは大麦由来とホップ由来のフェノール化合物を約7:3の割合で含む⁽⁵⁾. ミルセン (myrcene), β-カリオフィレン (β-caryophyllene), キサントフモール (xanthohumol) はホップ由来の化合物である. 以上のように, 多様なポリフェノールが野菜類のほか, 茶や酒類などの嗜好飲料にも含まれており, われわれがこれらを日常的に摂取していることがわかる.

ポリフェノールの生体調節機能

植物ポリフェノールの生体調節機能は経験的に知られてきた. ビルベリーはアントシアニンを多く含み, 飛行士の夜間視力増強に用いられたことは知られている. その作用機序は, 視物質の光による酸化がアントシアニンの抗酸化性により抑制されることにあると考えられ

ている⁽⁶⁾。この例に限らず、ポリフェノールの生体調節作用は、発がんリスクの低下、血管疾患の予防、抗アレルギー作用など多面的である。これらの疾患の主要因は活性酸素分子種であると考えられており、ポリフェノールはその抗酸化能をもって予防的に働いていると説明されてきた⁽⁷⁾。一方で、動物性脂肪の摂取量が高いにもかかわらず血管系疾患の頻度が低いフランス人の矛盾（フレンチパラドックス）に見られるように、一部のポリフェノールが代謝に影響を与え、長期的に何らかの健康に良い効果を表しているのは事実である。フレンチパラドックスの食品要因としては赤ワイン中のレスベラトロール（図1）が挙げられている。レスベラトロールは抗酸化活性をもつだけでなく、サーチュインと呼ばれるタンパク質脱アセチル化酵素に働きかけ、代謝を制御していることが報告されている⁽⁸⁻¹⁰⁾。また、大豆に含まれるイソフラボン（図1）にエストロゲン様の作用があることは1950年代から報告されている。作用点としては、後述するエストロゲンレセプターやステロイド合成酵素などが考えられており、プラスの効果としては、ホルモン依存性乳がんの抑制や閉経後の骨粗鬆症の軽減などがある^(11,12)。これ以外のポリフェノールについても、抗酸化能のみでは説明しきれない特異的な遺伝子の発現制御などが観察されており、次に述べるような核内の関

与が示唆されてきた⁽¹³⁾。

核内レセプターファミリーとその機能

ステロイドホルモンや脂溶性ビタミンなどの生理活性物質の細胞内シグナル伝達には核内レセプターと呼ばれる一群の転写調節タンパク質がかかわっている（表1）。全ゲノム解析により、ヒトでは48の核内レセプター遺伝子が同定されており、アミノ酸配列の相同性からNR0からNR6に分類されている^(14,15)。核内レセプターは特定のリガンドに応答してさまざまな遺伝子を制御している。応答の様式としては、核内でリガンド依存的に転写を活性化するものと、リガンド依存的に細胞質から核に移行するものがある。核内レセプターの多くはダイマーで応答配列に結合し、ヒストンデアセチラーゼ（HDAC）複合体やヒストンアセチルトランスフェラーゼ（HAT）複合体などと相互作用し、クロマチンの構造を変化させることにより転写を制御している（図2A）。この過程はエピジェネティックな遺伝子修飾を含んでおり、エストロゲンレセプターの場合では、内分泌攪乱物質が次世代に影響を与えるメカニズムの一つとされている⁽¹⁶⁾。NR1ファミリーの一員として構成的アンドロスタンレセプター（CAR）がある。図3にCARとほかの

表1 ■ 核内レセプターファミリーと各メンバーの活性化物質

分類名	名前	略称	分子種	内在の活性化物質	外来の活性化物質
NR1	甲状腺ホルモンレセプター	TR	α, β	甲状腺ホルモン	
	レチノイン酸レセプター	RAR	α, β, γ	レチノイン酸	
	ペルオキシソーム増殖因子活性化レセプター	PPAR	α, β, γ	脂肪酸	フラボノイド
	Reverse erb	Rev-erb	α, β	還元ヘム	
	RAR類似オーファンレセプター	ROR	α, β, γ	コレステロール	
	肝臓Xレセプター	LXR	α, β	オキシステロール	
	ファルネソイドXレセプター	FXR	α	胆汁酸	エビカテキン
	ビタミンDレセプター	VDR		ビタミンD	
	プレグナンXレセプター	PXR			
	構成的アンドロスタンレセプター	CAR		胆汁酸, ビリルビン	薬物 フラボン, カテキン
NR2	肝細胞核因子4	HNF4	α, β	脂肪酸CoA	
	レチノイドXレセプター	RXR	α, β, γ	9- <i>cis</i> レチノイン酸	
	精巢レセプター, そのほか		7	不明	
NR3	エストロゲンレセプター	ER	α, β	卵胞ホルモン	イソフラボン, リグナン
	エストロゲン類似レセプター	ERR	α, β, γ	ジエチルスチルベストロール	
	グルココルチコイドレセプター	GR		コルチゾール	
	ミネラルコルチコイドレセプター	MR		アルドステロン	
	プロゲステロンレセプター	PR		黄体ホルモン	
	アンドロゲンレセプター	AR		テストステロン	
NR0, 4, 5, 6	NOR1, そのほか		8	多くは不明	
計			48

図2 ■ 核内レセプターによる転写制御の基本様式

NR: 核内レセプター, HDAC: ヒストンデアセチラーゼ, HAT: ヒストンアセチルトランスフェラーゼ, CRM: クロマチンモデリング複合体.

図3 ■ CARと近縁な核内レセプターの機能

核内レセプターの多くはホルモンなどの生体内物質によって活性化され、酸素などの遺伝子発現を制御することで代謝の恒常性を維持している。一方、CARやPXRは生体外の化学物質や代謝不要物で活性化され、解毒や脂質代謝などを制御している。

図4 ■ 解毒系と各代謝系の関係

生体異物や生体内の不要物は第1相でチトクロームP450 (CYPs) などにより酸化、還元、加水分解される。第2相で糖、硫酸などの抱合を受け、水溶性あるいは不活性化される。第3相で輸送体により尿や胆汁に排出される。これら3相は各代謝系から還元力や抱合基などの提供を受ける。

NR1ファミリーメンバーの機能の概略を示す。CARは麻酔薬であるフェノバルビタールに応答してチトクロームp450酵素 (CYP2B) を誘導する転写因子として同定された⁽¹⁷⁾。CARはプレグナンXレセプター (PXR) とともに、主に生体外の化学物質やビリルビンなどの代謝不要物で活性化され、CYPs、糖付加酵素、硫酸付加酵素、薬剤輸送体などの遺伝子を活性化することにより、生体不要物の活性化、水溶化、排出、すなわち解毒を促進している⁽¹⁸⁾ (図4)。図3に示したCARとPXR以外の核内レセプターが脂肪酸、ビタミンD、胆汁酸など生体内の物質を受容し、脂質代謝、カルシウム濃度、ステロイド代謝の恒常性を維持しているのに対して、CARと

PXRは主に生体外物質への応答を司っているという点が対照的である。近年、DNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析や、ほかの転写制御因子との相互作用に関する研究が進展した結果、CARは β 酸化や糖新生などエネルギーの産生に関係する酵素の遺伝子も制御していることが明らかになっている^(19,20)。このような統合的な代謝の制御は、解毒系が還元力や抱合基などの供与を通じてほかの代謝系と関連していることを考慮すると (図4)、合理的であるように思われる。

ポリフェノールによるCARの活性化

われわれはポリフェノールの生体調節作用の一部にCARが関与していることを予想し、32種類のポリフェノールについて培養細胞の系を用いてCARの活性化能を検討した^(21, 22) (図5)。その結果、ヒトとマウスのCARについて、ある程度類似した応答のスペクトラムが観察された。まずカテキン類については、没食子酸エステルで比較的高いCARの活性化能が見られた。カテキン類の異性体間で活性化能の違いは見られなかった。フラボン類については5, 7位に水酸基をもつものが比較的高いCARの活性化能を有していた。特にクリシ

ン (5,7-OH)、バイカレイン (5,6,7-OH)、ガランジン (3,5,7-OH) の活性化能は、既知のヒトCAR活性化薬剤 CITCO より強い。クリシンについては、マウスの生体内でもCAR依存的にcyp2b10遺伝子の発現を誘導することが確認された⁽²¹⁾。興味深いことに、CARは赤ワインの有効成分であるレスベラトロール (*trans-resveratrol*) でも活性化される⁽²²⁾。これらのポリフェノールの生体内でのCARを介した作用については現在解析中であるが、脂肪肝などの代謝異常の緩和に関与している可能性がある^(23, 24)。CARの活性化が解毒を通じて健康に寄与する例は知られている。Yin Zhi Huang はハーブ茶の一種で、中国では幼児の黄疸の治療に伝統的に用いら

図5■ ポリフェノールによるCARの活性化

各種の食品ポリフェノールを図4の系に供し、ヒト (A) あるいはマウス (B) CARの活性化を検討した。濃度を示したものは10 μMで処理した。#は純度85%のホップ抽出物の5 μM相当。黒丸●はコントロール (DMSO) に対して有意 ($p < 0.05$) な増加が見られたもの。

れてきた。その有効成分ジメチルスクレチンはフラボン類のA-C環(図1)に類似しており、CARを活性化することにより、黄疸の原因であるビリルビンの排出を促す⁽²⁵⁾。しかし、多様な食品由来のポリフェノールがCARを活性化しうることを示したのは本研究が初めてである。食品ポリフェノールがほかのNR1ファミリーの核内レセプターを活性化する例として、PXR, PPAR, FXRに関する報告がある。PXRは柑橘類に含まれるタンジェレチン(4',5,6,7-OH, 8-OCH₃ フラボン)で活性化されるが、CARを活性化したケンフェロール、クリシン、フィセチン、ルテオリン、モリン、ケルセチン、ミリセチンでは活性化されない^(26, 27)。したがって、CARのフラボン類に対する活性化スペクトラムはPXRより広いと可能性がある。また、脂質の代謝に関与するPPAR γ はアピゲニン、クリシン、ケンフェロールのほか、カテキンやカテキン没食子酸エステルで活性化される⁽²⁸⁻³⁰⁾。FXRについても、エピガロカテキンやエピガロカテキンガレートで活性化されるという報告がある⁽³¹⁾。以上より、CARはほかのNR1ファミリーの核内レセプターと協調して食品中のポリフェノールに応答し、代謝に影響を及ぼしている可能性がある。

おわりに

植物ポリフェノールの摂取には負の面もある。活性基をもったポリフェノールは生体分子を修飾する可能性がある。また、高い濃度のエストロゲン様ポリフェノールは内分泌攪乱作用を及ぼしうる^(32, 33)。植物は、動物のためではなく、自分の都合でポリフェノールを産生しているのである。それに対応するように、一般に人体内に摂取されたポリフェノールは上述した解毒経路により、速やかに排出される傾向にある。たとえば、緑茶500 mL分に相当する525 mgのカテキン類を摂取した人の最大血中濃度は4.4 μ Mで、ワイン1.6 L分に相当する25 mgのレスベラトロールを摂取した場合の最大血中濃度は0.03 μ Mである^(34, 35)。いずれもほぼ一日で最低の濃度にまで排出される。カテキンの最大値はCARを活性化しうるが、レスベラトロールの最大値は活性化濃度に届かない。一方で、腸に排出されたポリフェノールが、腸内細菌によって脱配糖化され、再度吸収されるという現象もある^(1, 2)。したがって、分子標的を考慮したうえでのポリフェノールの生理作用と体内動態については、研究すべき部分が多く残されている。現在、各種の食品機能性成分に対するトランスクリプトームの応答をデータベース化することが日本をはじめとする先進国で進行

しつつある⁽³⁶⁾。また、前述したように、核内レセプターによる遺伝子の制御パターンがエピジェネティックに継承されるのであれば、次世代への影響も同様の方法論で検討することが必要とされる。食べものによって自分や子孫の健康を維持することは万人の願いであるが、植物ポリフェノール摂取のメリットとデメリットは、近い将来、このような遺伝子発現総覧が個人レベルで整備されて初めて評価されうると考えられる。

文献

- 1) A. Crozier *et al.* : *Nat. Prod. Rep.*, **8**, 1001 (2009).
- 2) C. Manach *et al.* : *Am. J. Clin. Nutr.*, **79**, 727 (2004).
- 3) A. Shimouchi *et al.* : *Dig. Dis. Sci.*, **54**, 1725 (2009).
- 4) Y. J. Moon *et al.* : *Toxicol. Vitro*, **20**, 187 (2006).
- 5) 北本勝ひこ : “醸造物の機能性”, 日本醸造協会, 2006.
- 6) H. Matsumoto *et al.* : *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 3560 (2003).
- 7) 荒井綜一他編 : “機能性食品の事典”, 朝倉書店, 2007.
- 8) K. T. Howitz *et al.* : *Nature*, **425**, 191 (2003).
- 9) L. H. Opie *et al.* : *Eur. Heart J.*, **28**, 1683 (2007).
- 10) G. S. Kelly *et al.* : *Altern. Med. Rev.*, **4**, 313 (2010).
- 11) R. A. Dixon : *Annu. Rev. Plant Biol.*, **55**, 225 (2004).
- 12) Working Group on Phytoestrogens and Health Chaired by I. Hughes : “Phytoestrogens and Health,” Committee on Toxicity of Chemicals in Food, 2003.
- 13) N. F. Shay & W. J. Banz : *Annu. Rev. Nutr.*, **25**, 297 (2005).
- 14) Z. Zhang *et al.* : *Genome Res.*, **14**, 580 (2004).
- 15) H. Gronemeyer *et al.* : *Nat. Rev. Drug Discov.*, **3**, 950 (2004).
- 16) A. M. Zama & M. Uzunmcu : *Front Neuroendocrinol.*, **31**, 420 (2010).
- 17) P. Honkakoski *et al.* : *Mol. Cell. Biol.*, **10**, 5652 (1998).
- 18) E. J. Reschly *et al.* : *Curr. Drug Metabol.*, **7**, 349 (2006).
- 19) Y. Konno *et al.* : *Drug Metab. Pharmacokinet.*, **23**, 8 (2008).
- 20) T. Wada *et al.* : *Trends Endocrinol. Metab.*, **20**, 273 (2009).
- 21) R. Yao *et al.* : *J. Agric. Food Chem.*, **58**, 2168 (2010).
- 22) R. Yao *et al.* : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **75**, 1635 (2011).
- 23) B. Dong *et al.* : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **106**, 18831 (2009).
- 24) J. Gao *et al.* : *J. Biol. Chem.*, **284**, 25984 (2009).
- 25) W. Huang *et al.* : *J. Clin. Invest.*, **113**, 137 (2004).
- 26) H. Satsu *et al.* : *J. Agric. Food Chem.*, **56**, 5366 (2008).
- 27) L. Li *et al.* : *Pharm. Res.*, **26**, 872 (2009).
- 28) Y. Lianga *et al.* : *FEBS Lett.*, **496**, 12 (2001).
- 29) D. W. Shin *et al.* : *Biochem. Pharmacol.*, **77**, 125 (2009).
- 30) K. Lee : *J. Vet. Sci.*, **5**, 325 (2004).
- 31) G. Lin *et al.* : *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, **258**, 268 (2012).
- 32) H. A. Greim : *Pediatrics*, **113**, 1070 (2004).
- 33) J. E. Fox : *Environ. Health Perspect.*, **112**, 648 (2004).
- 34) C. Manach *et al.* : *Am. J. Clin. Nutr.*, **81**, 230S (2005).
- 35) D. M. Goldberg *et al.* : *Clin. Biochem.*, **36**, 79 (2003).
- 36) K. Abe : *Forum Nutr.*, **61**, 1 (2009).