【解説】

ニュートリゲノミクス

松本一朗，阿部啓子

ヒト・ゲノム計画の完了とともに誕生し，“食と健康”のDNA診断に利用されるニュートリゲノミクスが世界的に急速な発展をみせている。この科学は，栄養素や機能性食品成分を摂取した際の効果を遺伝子群の発現変動の網羅的計測から予知するもので，産業界の関心も高い。その現状を紹介し，将来を展望する。

2001年にパリで開催された機能性食品科学に関する大きな国際会議で，日本代表として基調講演とパネル討論を行なった東京農工大学の荒井総一教授は，このとき初めて“ニュートリゲノミクス”という言葉ヨーロッパの学者から聞いたそうである。その年はヒト・ゲノム計画の一応の完了という，ライフサイエンスにとって期を画する年でもあった。すでにその頃までにいくつかの主要な動物・植物・微生物のゲノム（遺伝子群）の解読も終わっていた。こうして世の中は，個々の遺伝子の解明を競い合う時代から，解明されたゲノムの情報の利用を競い合う時代へと移った。ポストゲノム時代の幕開けである。

ゲノム情報科学すなわちゲノミクスの初陣をきったのは免疫抑制剤の効果と副作用をDNAマイクロアレイ

（何千種類もの遺伝子断片を小さなガラス盤に配列させたもの）によって網羅的に解析した研究であった⁽¹⁾。次いで，環境毒性科学の分野にトキシコゲノミクスが登場した。一方，ヨーロッパの機能性食品科学・栄養科学の領域では2002年，食品またはその成分が生体に与える効果を網羅的に解析し，効果の簡便指標となり得るバイオマーカーの探索を主要な目的とするニュートリゲノミクス（栄養ゲノム情報科学）が立ち上げられた。同年にその国際シンポジウムが開催されて筆者も参加したが，以後，毎年1回のシンポジウムを今日まで重ねている。呼応して組織的研究を開始したのはアメリカ合衆国であるが，ここではnutrigenomicsではなくnutritional genomicsという言葉が用いられる。いずれにせよ欧米では，機能性食品科学を広い意味での栄養学に含めているので，フラボノイドのような非栄養性の機能物質もニュートリゲノミクスの対象になる。

筆者らは，これらの用語が生まれる前からこの領域の研究を開始していたが，2003年に東京大学大学院農学生命科学研究科にNPO日本国際生命科学協会ILSI Japan 寄付講座「機能性食品ゲノミクス」（松本一朗助教授担当）が開設されたのを契機に，研究をさらに発展させて今日に至っている。その経験と海外情報に基づいてニュートリゲノミクスの概要を以下に紹介する。

Nutrigenomics

Ichiro MATSUMOTO, Keiko ABE, 東京大学大学院農学生命科学研究科

“群”の解析—オミクス

タンパク質生合成のセントラルドグマに従い、ゲノムから転写によって発現したメッセージ群 (mRNA 群) をトランスクリプトーム、また翻訳によって発現したタンパク質群をプロテオームといい、それぞれの解析科学をトランスクリプトミクス (transcriptomics)、プロテオミクス (proteomics) と呼ぶ。さらに、代謝によって生成した物質群をメタボロームといい、その解析科学をメタボロミクス (metabolomics) と呼ぶ。いずれも語尾に omics がついているので日本語でもオミクスと総称する。一種の“群論”である。他にもさまざまなオミクスが考案されていて相互関係を交差歩廊 (cross-platform) としてまとめると図1のようになる⁽²⁾。

いずれのオミクスも、ものごとの一局面を深く解析してからそれを次第に広げて普遍論 (総論) へと帰納していくこれまでの生物学の常法とは逆に、ものごとの全局面をまず網に入れ、それから特定の個別論 (各論) を演繹する科学であり、“網羅的” (comprehensive または all-inclusive) という言葉で特徴づけられる。

一般に食品は多様な成分の複合系である。特定の機能性成分が含まれていても、その機能性 (たとえば生活習慣病のリスクを軽減する働き) は共存する他成分との物質レベル (たとえば加工・調理の段階) ・生体レベル (たとえば消化、吸収、代謝の段階) での相互作用により、時には相乗的に時には相殺的に、さまざまなモダリティをもって発現することが多い。さらに、医薬品と違って食品では、1つの成分に複数の機能が兼ね備わっていることが少なくない。大豆のイソフラボンに抗酸化、抗がん、抗骨粗鬆といった互いに独立の機能が兼備されているのはその好例といえよう。多機能性 (multi-

functional) の成分を含めた食品のこうしたヘテロな複雑性を考えるとき、その研究に“個”ではなく“群”を解析するオミクスをまず採用することの意義が理解されるのである。

ニュートリゲノミクスの適用例

ウィスコンシン大学の栄養科学者である T. A. Prolla のグループは、老齢マウスでは若齢マウスに比べて炎症応答ならびにストレス応答関連遺伝子群の発現が up-regulation する一方、タンパク質代謝関連や成長関連遺伝子群の発現が down-regulation することを見だし、これらを老化現象のマーカーとした⁽³⁾。そして、日々の摂取カロリーを制限する (30% 減) ことで、老化マーカー遺伝子群の変動を抑制し得ることを示した。つまり、カロリー制限が老化を遅らせるであろうという従来の予測を遺伝子レベルで実証したことになる。これは初めてのニュートリゲノミクス報告例である。

以来、海外のグループの研究をみると、マクロ栄養素 (タンパク質、糖質、脂質) よりもミクロ栄養素 (ビタミン、ミネラル) を対象としたものが多い。これらは、いわゆる非栄養性機能物質であるフラボノイドなどとともに、遺伝子構造そのものに影響するという。たとえば、葉酸、亜鉛、ビタミン B₁₂、ビタミン B₆ の摂取バランスを損ねると一過的に DNA の一重または二重らせん構造が崩れるし、ビタミン A、C、E、セレン、リコペンなどの摂取は DNA の酸化損傷を防ぐ⁽⁴⁾。また、ビタミン E、レチノール、葉酸、ニコチン酸、カルシウム、亜鉛、セレン、エピガロカテキン-3-ガラートをサポートメントとして摂取するとゲノムは安定化し、リボフラビン、パントテン酸、ビオチンの高摂取はむしろゲノム安定性を損な

図1 ■ 食品分野のオミクスの類型と相互関係研究プラットフォーム
“食”を対象とするときゲノミクス (genomics) はニュートリゲノミクス (nutrigenomics) と、オミクス (omics) はニュートリオミクス (nutri-omics) と呼称する

う^(5~7)。が、上記のことがどのような現象に反映されるのかの考察はない。興味深いことに β カロテンは適量の摂取であればDNA安定化に寄与するが、高摂取でも低摂取でもDNAは不安定化する⁽⁶⁾。つまり、ゲノミクスにより食品の安全摂取領域、特に摂取基準の遺伝子レベルでの意味づけをうかがい知ることができる。

私たちにとって身近の緑茶の機能に関する海外の研究も多い。その中で注目されるのはGuo⁽⁸⁾らの研究である。それによれば、緑茶ポリフェノール類は細胞内輸送、酸化還元電位シグナリング、生体異物（多環芳香族炭化水素）代謝に関係する遺伝子に発現変動を促す。Luら⁽⁹⁾はこのポリフェノール類が細胞サイクルおよび免疫系に関与することをゲノミクスによって明らかにした。

こうした機能性食品成分を対象としたニュートリゲノミクスには日本の貢献が大きい。東大の産学コンソシアム型の寄付講座「機能性食品ゲノミクス」(前述)との連携で挙げられた成果を以下に紹介する。

不二製油(株)のTachibanaら⁽¹⁰⁾は大豆タンパク質の血中脂質・コレステロール濃度改善についての理由の解明をめざして、分離大豆タンパク質(SPI)の長期摂取に伴うラット肝臓における遺伝子発現解析を行なった。2ヵ月間のSPI摂取群では対照のカゼイン摂取群に比べて、血中コレステロール濃度ならびにトリグリセリド濃度が低下したことを確認し、肝臓のDNAマイクロアレイ解析を行なった。その結果、SPI食ラットではカゼイン食ラットに比べて、抗酸化やステロール代謝系遺伝子の発現が高く、細胞増殖関連、構造タンパク質、アミノ酸代謝や脂肪酸代謝系遺伝子群の発現が抑制されていることが判明した。この場合、発現量が1.5倍以上異なる遺伝子には、コレステロール代謝や脂肪酸代謝、抗酸化関連因子などが多く、SPI摂取による代謝系への影響は、脂質代謝および抗酸化系に最も顕著に現われていた。これらの中には、脂肪酸合成系に関わる遺伝子がみられ、血中トリグリセリド濃度の低下につながったと考えられる。一方、血中コレステロール濃度は有意に低減されていたが、ステロール合成系遺伝子の発現は有意に亢進された。酸性ステロイド(胆汁酸)および中性ステロイド(コレステロール)排泄が有意に亢進されたことを考え併せると、SPIのステロイド排泄促進効果は短期間で現われ、その効果は持続され、恒常的な体内コレステロールの調節のためにステロール合成系が上向き調節(up-regulation)を受けたと推定された。

森永製菓(株)のMatsuiら⁽¹¹⁾は、高脂肉食(27%ラード)をココアポリフェノール(12.5%)とともに摂取させたラット(HC群)ではココア代替物を同様に摂取させ

たラットに比べ、体重増加率・内臓脂肪重量が統計的に有意に低下し、血清トリアシルグリセロール(TG)も低下する傾向にあることを見いだした。この理由を解明するため、肝臓および腸管膜白色脂肪細胞のDNAマイクロアレイによる遺伝子発現解析を行なった。その結果、ココアポリフェノールの摂取は、①肝臓においては脂肪酸の生合成系の下向き調節(down-regulation)による血中TG濃度の低下、②脂肪細胞では肥満バイオマーカーであるPPAR γ の下向き調節を介する脂肪酸輸送系の阻害、高コレステロール血症や心疾患のバイオマーカーであるSREBP-1cの下向き調節を介する脂肪酸合成系の阻害、熱産生因子UCPの上向き調節を介する脂肪酸燃焼による脂肪蓄積量の減少が抗肥満の原因であることが判明した。

サントリー(株)のTsuruokaら⁽¹²⁾は、セサミンを3日間摂取させたラットの肝臓における遺伝子発現変動の解析を行なった。セサミン摂取は β 酸化やリポゲネシスに関連するさまざまな脂質代謝酵素遺伝子発現を上向き調節した($p<0.05$)。さらに興味深いことに、アルコール代謝酵素であるアルデヒド脱水素酵素(ALDH)遺伝子発現が上向き調節され、セサミンのアルコール代謝調節機能の改善はALDHの活性化によりアセトアルデヒドの分解を促進することにあると推定された。

アピ(株)のNaritaら⁽¹³⁾はロイヤルゼリーの骨形成効果について解析した。これを2ヵ月間投与したマウスでは脛骨の灰分重量が増大したが、大腿骨の遺伝子発現解析の結果、ロイヤルゼリー投与群は非投与群に比べ、約300遺伝子が有意に上向き調節を受けており、これらの70%は17 β -エストラジオール(E₂)皮下投与群でも上向き調節する遺伝子であることから、ロイヤルゼリーのエストロゲン効果が実証された。

明治製菓(株)のFukasawaら⁽¹⁴⁾は独自に開発したプレバイオティクスとしてのフルクトオリゴ糖の腸管免疫調節機能に注目し、その機能発現の背後にある遺伝子発現変動を網羅的に調べてマーカー遺伝子の同定を試みた。その結果、主要組織適合複合体クラスIおよびII、インターフェロン、ホスファチジルイノシトール代謝関連のマーカー遺伝子を特定できた。しかも、これらの遺伝子発現の遺伝子は、バイエル板以外の回腸細胞がフルクトオリゴ糖を認識したことにあるという興味深い結果が得られた。これは、プレバイオティクスの摂取が腸内菌叢を改善し、腸管免疫を高揚させる効果を遺伝子レベルで実証したことになる。

ニュートリゲノミクスのユニークな活用を試みた東大の加藤久典助教授グループのNarasakaら⁽¹⁵⁾は、低アレ

図2 ■ 迷走神経下神経節 (N), 舌咽神経下神経節 (P), 膝神経節 (G), 三叉神経節 (T) における発現遺伝子の階層的クラスター解析 (上図) とそれにより選択された 21 遺伝子の発現パターン (下図).

ルゲン化コムギ粉あるいは通常コムギ粉を含む12%タンパク質食を1週間摂取させたラットの肝臓および小腸の遺伝子発現を解析した。その結果、2倍以上発現が変動した遺伝子のごくわずかで、しかもこれらの遺伝子には生体にとって毒性など不利な機能に関わる遺伝子群は認められなかった。このように、食品の安全性に高い関心が集まっている今日、DNA マイクロアレイ解析を安全性評価法として利用し得ることが示された。

東京農業大学の鈴木和春教授グループが寄付講座と共同で行なったマグネシウム欠乏に関する栄養生理学的研究は、文字通りニュートリゲノミクスを地でいくものといえよう。それによれば、マグネシウム欠乏食で5週間飼育したラットでは、正常食ラットに比べて、脂質代謝、炎症、免疫応答などに関与する遺伝子のいくつかの発現が有意に増大し、ミトコンドリア内エネルギー代謝、イオン輸送、抗酸化、生体異物代謝（解毒）、細胞増殖・分化などに関与する遺伝子のいくつかの発現が有意に減少した。糖代謝でみると、ペントースリン酸回路の遺伝子の発現は概して増大し、グリコーゲン合成や糖新生の遺伝子のそれは減少の傾向にあり、脂質代謝でみると、脂肪酸合成・輸送やコレステロール合成はアップ、 β 酸化はダウンに向かう傾向があった（投稿中）。このように、マグネシウム欠乏という栄養障害の背後でさまざまな代謝変動があること、そしてそれが栄養生理学の新たな研究テーマを提起することが明らかにされた。

一方、筆者らは“味覚伝導と遺伝子発現”という国際的にもきわめて独創性のある研究を、機能性食品ゲノミクス（上記）と併行して、大々的に実施して高い評価を受けている。その一例を紹介すると、味細胞からの味のシグナルを中枢神経系へと伝達する味神経を含む神経節の遺伝子発現データと、香辛料の刺激や温冷、物理的な

食感など、食物摂取により生じるいわゆる味覚以外の感覚に関与する神経節の遺伝子発現データを取得し、神経節間で発現量が異なる遺伝子群を階層的クラスター解析法によって統計学的に同定した（図2）。これらの遺伝子群から21種の遺伝子を選択し、*in situ* ハイブリダイゼーション法によって細胞レベルでの発現様式の解析を行ない、神経節依存的かつ特異的に、そして細胞種特異的に発現することを明らかにした（図2）。これにより、遺伝子発現データの情報科学的解析のみから細胞レベルの発現様式を想定した遺伝子の選別が可能であることを示した⁽¹⁶⁾。

これと関係して、筆者の一人（松本）は、アルコール飲料の主成分であるエタノールが口に入った直後、どのような味覚応答を示すかという昔からの興味深い研究テーマにも挑んでいる。それによれば、1%エタノールをラット口腔に投与して1時間後に、三叉神経節で味覚受容イオンチャネル、シグナル伝達、神経伝達関係の遺伝子の他、ストレス応答（熱ショック）、脂質・ステロール代謝、細胞周期関係の遺伝子に有意の発現変動がある⁽¹⁷⁾。ヒトの場合にも、酔い心地の背後にさまざまな根本的な動きが進行しているはずで、ニュートリゲノミクスは農芸化学伝統の酒の研究に新たな一石を投じると期待される。

展望

ゲノミクスを構成するトランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクスその他のオミクスは相互に連動する（図3）。しかし、ゲノミクス固有の研究対象がある。その1つはDNAのメチル化によって転写活性を失った遺伝子を解析するエピゲノミクスである（図1）。

図3 ■ T・P・M 連動 (Coordination)

また、A, T, G, C 以外の塩基をもつポリヌクレオチドや mRNA とは別の micro-RNA も見いだされている。食品摂取がこれらの異常ヌクレオチドとどのような関係をもつかの研究は今後の課題である。もう 1 つの基礎科学的テーマとして、オミクスを基盤とする食品システム・バイオロジーの構築を挙げることができる。しかしこの場合、遺伝子変異による個人差の問題が付随し、むしろポピュロミクス (図 1) の類型に入る。

応用面では最近、遺伝子変異の結果生じる一塩基多型 (single nucleotide polymorphisms, SNPs) を考慮した栄養 SNPs 用 DNA マイクロアレイが利用できるようになった。これは、たとえば抗肥満のための“個人個人の栄養” (personalized nutrition) の普及、さらにはテーラーメイド食品 (tailor-made food または made-to-order food) の開発に役立てられるであろう⁽¹⁸⁾。

ニュートリゲノミクスは現在、オランダのワーゲニンゲンを拠点とするヨーロッパ勢とカリフォルニア大学を拠点とするアメリカ勢が覇を競っているように見える。が、機能性食品ゲノミクスの名の寄付講座を擁するわが国も、ここを拠点に、欧米に伍してこの領域の基礎・応用研究を推進させたいと願っている。

なお、いくつかの総説^(19~21)が出ているので参照されたい。

謝辞：本稿の執筆の段階で東京農業大学総合研究所客員教授・荒井綜一先生に原稿のご高覧いただきました。この場を借りて、心より感謝申し上げます。また共同研究でお世話になりました東京農業大学・鈴木和春教授、東京大学・加藤久典助教授、アビ(株)、サントリー(株)、不二製油(株)、明治製菓(株)、森永製菓(株)の皆様に深謝いたします。

文献

- 1) M. J. Marton, J. L. DeRisi, H. A. Bennett, V. R. Iyer, M. R. Meyer, C. J. Roberts, R. Stoughton, J. Burchard, D. Slade, H. Dai, D. E. Bassett, Jr., L. H. Hartwell, P. O. Brown & S. H. Friend : *Nature Med.*, **4**, 1293 (1998).
- 2) E. M. Schmelz, M. D. Wang & A. H. Merrill, Jr. : "Present Knowledge in Nutrition, 9th ed.", ILSI Press, Washington, D. C., 2006, p. 3.

- 3) C.-K. Lee, R. G. Klopp, R. Weindruch & T. A. Prolla : *Science*, **285**, 1390 (1999).
- 4) P. J. Stover : *Physiol. Genomics*, **16**, 161 (2004).
- 5) R. F. Anderson, L. J. Fisher, Y. Hara, T. Harris, W. B. Mak, L. D. Melton & J. E. Packer : *Carcinogenesis*, **22**, 1189 (2001).
- 6) M. Fenech, P. Baghurst, W. Luderer, J. Turner, S. Record, M. Ceppi & S. Bonassi : *Carcinogenesis*, **26**, 991 (2005).
- 7) E. Kowalska, S. A. Narod, T. Huzarski, S. Zajaczek, J. Huzarska, B. Gorski & J. Lubinski : *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **14**, 1302 (2004).
- 8) S. Guo, S. Yang, C. Taylor & G. F. Sonenshein : *J. Nutr.*, **135**, 2978S (2005).
- 9) Y. Lu, R. Yao, Y. Yan, Y. Wong, Y. Hara, R. A. Lubert & M. You : *Cancer Res.*, **66**, 1956 (2006).
- 10) N. Tachibana, I. Matsumoto, K. Fukui, S. Arai, H. Kato, K. Abe & K. Takamatsu : *J. Agric. Food Chem.*, **53**, 4253 (2005).
- 11) N. Matsui, R. Ito, E. Nishimura, M. Yoshikawa, M. Kato, M. Kamei, H. Shibata, I. Matsumoto, K. Abe & S. Hashizume : *Nutrition*, **21**, 594 (2005).
- 12) N. Tsuruoka, A. Kidokoro, I. Matsumoto, K. Abe & Y. Kiso : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **69**, 179 (2005).
- 13) Y. Narita, J. Nomura, S. Ohta, Y. Inoh, K. M. Suzuki, Y. Araki, S. Okada, I. Matsumoto, Y. Isohama, K. Abe, T. Miyata & S. Mishima : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 2508 (2006).
- 14) T. Fukasawa, K. Murashima, I. Matsumoto, A. Hosono, H. Ohara, C. Nojiri, J. Koga, H. Kubota, M. Kanegae, S. Kaminogawa, K. Abe & T. Kono : *J. Agric. Food Chem.*, in press.
- 15) S. Narasaka, Y. Endo, Z. W. Fu, M. Moriyama, S. Arai, K. Abe & H. Kato : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 1464 (2006).
- 16) I. Matsumoto, Y. Emori, S. Nakamura, K. Shimizu, S. Arai & K. Abe : *J. Neurosci. Res.*, **74**, 818 (2003).
- 17) 松本一朗, 阿部啓子, 荒井綜一 : 日本アルコール薬物医学会雑誌, **41**, 431 (2006).
- 18) Y. Kagawa, Y. Yanagisawa, K. Hasegawa, H. Suzuki, K. Yasuda, H. Kudo, M. Abe, S. Matsuda, Y. Ishikawa, N. Tsuchiya, A. Sato, K. Umetsu & Y. Kagawa : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **295**, 207 (2002).
- 19) 荒井綜一 : 臨床栄養, **102**, 191 (2003).
- 20) M. Müller & S. Kersten : *Nature Rev. Genet.*, **4**, 315 (2003).
- 21) K. Abe : *Science and Technology in Japan*, **25**, 26 (2006).

求人情報

科学技術文献抄録作成協力者募集

年齢に関係なく、パソコンによる自宅での作業が基本です。生命科学、生物化学、農・林・水産学、獣医・畜産学、食品、バイオテクノロジーおよび環境分野に関する論文記事を基に、概略を和文で 200~400 文字にまとめ抄録を作成する作業です。これらは、技術に関するもので、基礎から応用技術全体が含まれております。

本業務の成果物は、独立行政法人 科学技術振興機構 (JST) 所管の科学技術文献データベース (JdreamII) に収録後、オ

ンライン化され、インターネットで検索が可能となり、日本はもちろん、国外でも広く利用されております。

現在、本業務には、多くの方々のご協力をいただいております。応募のご希望の方、また、作業内容や謝礼などのお問合せの方は、下記にご連絡下さい。

問合せ先 : [日科情報株式会社]

〒112-0012 東京都文京区大塚 2-15-6 ニッセイ音羽ビル 5 階 情報部 (担当 : 小俣文彦)

E-mail : omata@nikkajoho.com

http://www.nikkajoho.com