



岡山大学記者クラブ

文部科学記者会

科学記者会

御中

令和4年2月17日

岡山大学

## 玉ねぎに含まれるケルセチン配糖体の腸内細菌代謝物の 肝細胞保護効果とその分子機構を解明

### ◆発表のポイント

- ・玉ねぎなどに多く含まれるポリフェノール（ケルセチン配糖体）が、腸内細菌叢による代謝を介して、健康機能に寄与する可能性を見出しました。
- ・ケルセチン配糖体の主要な腸内細菌代謝物である OPAC が、エタノール代謝で生成する毒性物質アセトアルデヒドからの細胞を保護することを明らかにし、その分子メカニズムを一部解明しました。
- ・食品成分のもつ機能性／安全性への理解に貢献するだけでなく、本研究で明らかとなった腸内細菌代謝物の細胞保護作用に基づいた新たな機能性食品・サプリメントの開発が期待されます。

岡山大学学術研究院環境生命科学学域（農）の中村宜督教授、中村俊之助教、同大学院環境生命科学研究科修士課程修了生 Liu Yujia 博士（現大連工業大学講師）、同研究科博士後期課程明神匠大学院生らの研究グループは、培養肝細胞モデルを用いて、玉ねぎなどに多く含まれるポリフェノール（ケルセチン配糖体）の腸内細菌代謝物のひとつである 3-ヒドロキシフェニル酢酸（OPAC）が、エタノール代謝で生成する毒性物質アセトアルデヒドから細胞を保護することを明らかにしました。さらに、OPAC は多くのポリフェノールとは異なり、抗酸化作用を介さないユニークな経路を介して、アセトアルデヒドの解毒を亢進することも見出し、細胞保護の分子メカニズムの一部を解明しました。

本研究で明らかとなった食品成分代謝物の新たな機能性とその分子機構に関する研究成果は、ポリフェノールの健康増進作用に関して新たな科学的根拠を提供するものであり、食品の機能性や安全性の科学的理解に大きく貢献することが期待されます。さらに、本研究でユニークな機能が明らかになった OPAC は、安定で代謝されにくく、末梢に循環したり、多くの臓器に分布したりすることが期待されるため、アルコール毒性に対する細胞保護作用に基づいた新たな機能性食品・サプリメントの開発につながるものと期待されます。

本研究成果は、2月3日にスイスのオンライン科学雑誌「*International Journal of Molecular Science*」（MDPI）の特集号「Nutrition and Metabolism in Health and Disease: From Gene to Organism」に掲載されました。

## PRESS RELEASE

### ■発表内容

#### <本研究の背景>

アセトアルデヒドは飲酒などにより摂取したエタノールの最初の代謝物ですが、肝疾患や心血管疾患、神経障害やアルコール中毒など、エタノールによって誘発される様々な疾患の発症を媒介すると考えられています。この毒性の高いアセトアルデヒドの代謝は、アルデヒドデヒドロゲナーゼ（ALDH）という酵素スーパーファミリーが担っており、19種類のヒトALDHのなかで、肝臓に高発現するミトコンドリア酵素のALDH2が大きな役割を果たしています。一方、東アジア諸国では、約半数の人がALDH2遺伝子に多型を持ち、酵素活性が低下しています。そのため、アセトアルデヒドの蓄積により深刻な血管拡張や顔面紅潮を引き起こしやすいだけでなく、アルコール性肝疾患や肝臓がんのリスクも上昇する可能性が懸念されています。したがって、普段から特定の食品成分を摂取することによって肝臓のALDH活性を高めておくことは、ALDH活性の低いアルコール不耐症者をアルコールの毒性から保護するために役立つものと考えられます。

ケルセチンは、果物や野菜に最も多く含まれるポリフェノールのひとつで、フラボノール型フラボノイドに分類されますが、体脂肪低減効果や抗酸化作用、心臓血管疾患の予防作用などの健康維持効果に近年注目が集まっています。ケルセチンを含むフラボノイドの多くは野菜や果物などの植物中で配糖体として存在しますが、そのままの形では腸管から吸収されないため、生体利用性が低いと考えられてきました。例えば、ケルセチン4'-グルコシド（Q4'G）は玉ねぎに含まれる主要なケルセチン配糖体ですが、試験管内での抗酸化作用は非常に弱いことが知られています。しかし、Q4'Gを経口摂取させた動物の腸管粘膜では酸化傷害に対して顕著に保護効果を示すため、この作用には腸内細菌叢によるQ4'Gの代謝が極めて重要であることが示唆されています。また、Q4'Gの代謝研究からも、Q4'Gは小腸ではほとんど吸収されず、主に大腸の腸内細菌叢の作用により、フェノール酸である3-ヒドロキシフェニル酢酸（OPAC）などに異化されることが明らかとなっています（図1）。OPACはその他のポリフェノールの主要な代謝物としても同定されるだけでなく、ポリフェノールを多く含む果物のベリー類を摂取したヒトの血液や尿からも検出されています。

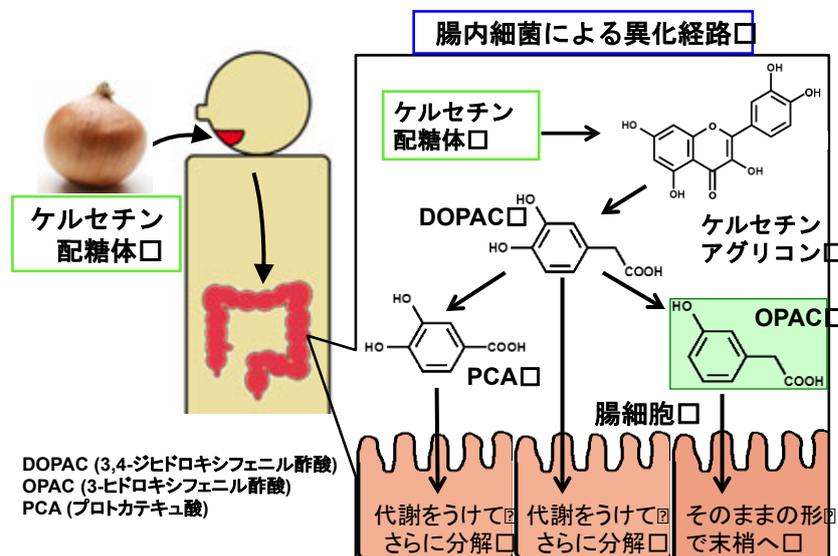


図1 ケルセチン配糖体の腸内細菌叢による代謝機構



## PRESS RELEASE

一方、その他の代謝物である DOPAC や PCA はそのままの形では体内から検出されないことから、OPAC がヒトにおけるケルセチン配糖体代謝物の中で、最も安定で代謝され難く、末梢に運ばれうる化合物だと考えられています。

これまでの動物実験モデルを用いた研究から、ケルセチンがアルコール誘発性肝障害の予防に有効であることが明らかになっています。しかし、ケルセチンがどのように作用するのかは未だ不明ですし、この効果に腸内細菌代謝物が関与するかどうかも明らかになっていません。そこで本研究では、ケルセチン配糖体の安定な腸内細菌代謝物である OPAC に着目し、総 ALDH 活性とアセトアルデヒド誘導細胞毒性に対する影響を、培養肝細胞モデルを用いて評価しました。その結果、OPAC が培養肝細胞の総 ALDH 活性を増強すること、アセトアルデヒドによる毒性から細胞を保護することを見出しました。さらに、その効果の発現に必要な構造要因を明らかにするだけでなく、ポリフェノール共通に認められる抗酸化作用を伴わない、ユニークなメカニズムを介して肝細胞を保護することを発見したことも、本研究の特色です。

### <研究成果の内容>

OPAC はマウス肝細胞モデルの Hepa1c1c7 細胞だけでなく、ヒト肝細胞モデルの HepG2 細胞においても、総 ALDH 活性に対する増強効果を示しました。OPAC はアセトアルデヒドが誘導する細胞毒性に対しても、ALDH 活性を増強する濃度で有意な保護作用を示しました。OPAC は ALDH 分子種の mRNA およびタンパク質の発現も有意に増強したことから、転写調節を介して全 ALDH 活性を増強することが示唆されました。さらに OPAC は転写因子として機能する芳香族炭化水素受容体 (AhR) のタンパク質発現および核内移行を増加させるだけでなく、ルシフェラーゼアッセイでも AhR の転写活性を有意に増加させました。しかし、OPAC はポリフェノールや含硫化合物などの食品成分とは異なり、薬物代謝酵素や抗酸化酵素の遺伝子発現を正に制御する転写因子 Nrf2 には影響を与えませんでした。さらに、AhR のノックダウンは OPAC で増強された ALDH 活性を低下させるだけでなく、OPAC の細胞保護作用を完全に打ち消しましたが、Nrf2 の下方制御は全く影響を与えませんでした。以上の結果から、OPAC が AhR 依存のおよび Nrf2 非依存的に総 ALDH 活性を調節することにより、アセトアルデヒド誘導細胞毒性を緩和することが示唆されました。ポリフェノールの多くは、強力な化学的抗酸化作用を示すだけでなく、Nrf2 に依存した抗酸化酵素遺伝子を誘導する生物学的抗酸化物質としても作用します。しかし、我々の研究グループはこれまでに OPAC は化学的抗酸化作用も、生物学的活性抗酸化作用も示さないことを報告しています。また、OPAC による Nrf2 非依存的な細胞保護作用は、OPAC がポリフェノール代謝物であるにもかかわらず、Nrf2 を活性化する他のポリフェノールとは異なるため、非常にユニークなものであると評価しています。

その一方で、本研究の成果の解釈には、1) 肝がん細胞を用いた培養細胞モデルであるため、実際の生体内の状態を反映していないという欠点がある、2) アセトアルデヒド毒性実験は急性モデルであり、OPAC の一時的な効果のみを反映しているため、長期の飲酒による慢性的な毒性に対する効果は予測不可能である、3) 今回試験した OPAC の濃度は、果物を摂取したヒトの血中濃度よ



## PRESS RELEASE

りも遥かに高いため、食事由来のポリフェノール摂取のみでは生体内で達成することは難しい、などの制約があります。ですので、動物実験モデルや介入試験での OPAC の有効性評価が、今後の課題として挙げられます。しかし、OPAC は親化合物のケルセチンや代謝中間体の DOPAC と比べて、より安定で代謝されにくいことから、末梢に循環することが可能であり、多くの臓器や組織で作用する可能性が期待されます。また、毒性も低いことから添加物としても使用可能と考えられるため、アルコール毒性に対する細胞保護作用に基づいた新たな機能性食品・サプリメントの開発につながるものと期待されます。

### <社会的意義>

本研究により明らかとなった、ケルセチン配糖体の主要な腸内細菌代謝物である OPAC の肝細胞保護効果は、近年注目度が極めて高いポリフェノールの健康増進作用に関して、新たな科学的根拠を提供するもので、食品成分のもつ機能性や安全性の科学的理解に大きく貢献することが期待されます。また、本研究で明らかとなった腸内細菌代謝物の細胞保護作用に基づいた新規機能性食品やサプリメントの開発に貢献することが期待されます。

### ■論文情報等

論文名： A Major Intestinal Catabolite of Quercetin Glycosides, 3-Hydroxyphenylacetic Acid, Protects the Hepatocytes from the Acetaldehyde-Induced Cytotoxicity through the Enhancement of the Total Aldehyde Dehydrogenase Activity.

邦題名「ケルセチン配糖体の主要な腸内異化物である 3-ヒドロキシフェニル酢酸は総アルデヒドデヒドロゲナーゼ活性の増強を介して、アセトアルデヒド誘導細胞毒性から肝細胞を保護する」

掲載誌： *International Journal of Molecular Science*

著者： Yujia Liu, Takumi Myojin, Kexin Li, Ayuki Kurita, Masayuki Seto, Ayano Motoyama, Xiaoyang Liu, Ayano Satoh, Shintaro Munemasa, Yoshiyuki Murata, Toshiyuki Nakamura and Yoshimasa Nakamura

DOI: 10.3390/ijms23031762

発表論文はこちらからご確認できます。

<https://doi.org/10.3390/ijms23031762>

### ■研究資金

本研究は、独立行政法人日本学術振興会（JSPS）「科学研究費助成事業」（基盤 B・17H03818, 研究代表：中村宜督、17H04725 (TN), 25292073, 16K14928, and 17H03818 and 20H02933 (YN).) の支援を受けて実施しました。



**PRESS RELEASE**

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院環境生命科学学域（農）

教授 中村 宜督

（電話番号）086-251-8300 （FAX番号）086-251-8388



岡山大学  
OKAYAMA UNIVERSITY



岡山大学は持続可能な開発目標（SDGs）を支援しています。