



公立大学法人富山県立大学  
**News Release**

事務局教務課

【本発表に関すること】

担当：情報研究係 前川

電話：0766-56-7500（内線 1229）

【本件に関すること】

担当：生物工学科 教授 生城真一

電話：0766-56-7500（内線 1601）

電子メール：ikushiro@pu-toyama.ac.jp

令和 6 年 12 月 24 日

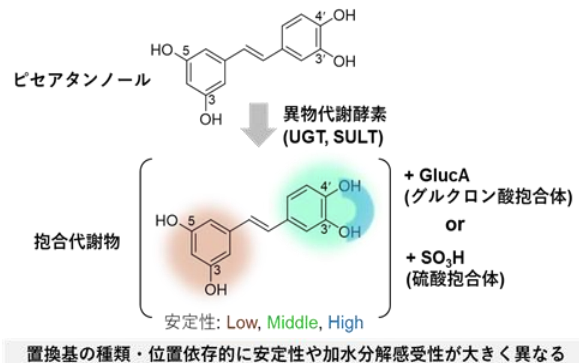
**生体内で生じる食品機能性成分由来代謝物の網羅的合成  
高精度体内動態解析のためのピセアタンノール代謝物の特性評価**

富山県立大学工学部生物工学科機能性食品工学講座の西川美宇助教、生城真一教授らの研究グループは、ポリフェノールの一種であるピセアタンノールをモデル化合物としてヒト体内で生じるピセアタンノール代謝物の網羅的な酵素合成を可能にし、代謝物における置換基の種類や位置が生体試料中の安定性や加水分解酵素に対する感受性に影響を及ぼすことを明らかにしました。本成果は、代謝物を含めた機能性成分の精密な体内動態の解析を可能にし、分子レベルでの作用メカニズムの解明に貢献するものと期待されます。

本研究成果は、2024年12月22日にアメリカ化学会(ACS)誌「*Journal of Agricultural and Food Chemistry*」でオンライン公開されると共に、「ACS Editors' Choice」に選ばれました。ACS Editors' Choiceとは、ACSの64以上の査読付きジャーナルにおける掲載論文から、1日につき1報の優れた論文を選出する制度です。選出論文は期間限定で無料公開され、ACS Publicationsのホームページやソーシャルメディアにて宣伝されます。

## 1 研究成果のポイントについて

- 食品中の機能性成分であるポリフェノールは生体内で多様な代謝物に変換されるため、生理作用機序の解明には代謝物にフォーカスした研究が重要です。ポリフェノールの一種であるピセアタンノールをモデル化合物としてヒト体内で生じる代謝物の標準品を網羅的に合成し、体内動態や機能発現に影響を与える代謝物間の特性の違いを明らかにしました。
- 遺伝子工学的手法を用いてヒトや哺乳動物体内のポリフェノール代謝に関わる酵素群を酵母に発現させることで、ピセアタンノール由来抱合代謝物の網羅的な酵素合成に成功しました。



- ◆ 既存の血中代謝物分析法において必要な加水分解処理における分解効率や回収率が代謝物の置換基の種類や位置によって大きく異なることを明らかにしました。
- ◆ 多様なポリフェノールに対する生体内代謝物の合成法を確立することにより、生体内での代謝プロファイルに基づいた分子レベルでの作用機序の解明に貢献するものと期待されます。

## **2 研究の背景と経緯について**

腸や肝臓においては医薬品などの外来化合物に対する防御機構として異物代謝酵素という一連の酵素群が発現しています。代表的な異物代謝酵素である UGT および SULT(\*注 1)は、主に対象化合物のフェノール性水酸基へのグルクロン酸や硫酸基の転移(抱合)反応をそれぞれ触媒することで抱合代謝物に変換し、体外への排泄を促進します。野菜や果物に含まれるポリフェノールは機能性成分として注目される一方でヒト生体では非栄養性の異物とみなされ、医薬品などと同様に異物代謝酵素によって抱合代謝を受けます。このような機能性成分の代謝は機能性の強さや持続時間にも影響を及ぼします。また、ポリフェノールは異物代謝酵素の標的部位である複数の水酸基を有しており、抱合代謝を受ける位置によっても機能性や体内動態が大きく変化することから、生体内で生じる抱合代謝物の種類や量、ならびにそれらの化学的・生物学的特性を知ることが機能性成分の作用機序解明に重要です。しかしこのような代謝物研究の重要性にもかかわらず、代謝物標準品の化学合成は困難であり、多種多様な化合物に対して簡便でかつ安価な抱合代謝物の合成法の確立が望まれていました。私たちは、ヒトや哺乳動物由来の異物代謝酵素を発現させた遺伝子組換え酵母を用いた抱合代謝物の調製技術を開発し、医薬品および食品中機能性成分に対する抱合代謝物の酵素合成を可能にしてきました。

\*注 1) UDP-グルクロン酸転移酵素(UGT)、硫酸転移酵素(SULT): 医薬品やポリフェノールの構造変換(抱合代謝)を触媒する。

## **3 研究の内容について**

パッションフルーツ等に豊富に含まれるスチルベノイドであるピセアタンノールは、抱合代謝を受ける部位によって体内動態と機能性が大きく変化します。本研究では、ピセアタンノールの代謝および代謝物自身の化学的特性を調べることを目的とし、入手が困難とされる抱合代謝物標準品の網羅的な酵素合成を行いました。ヒトを含めた哺乳動物由来 UGT 発現酵母 62 種とヒト由来 SULT 発現酵母 6 種を用いた代謝スクリーニングにより最適な分子種発現酵母を選定した後、反応系のスケールアップおよび精製によりピセアタンノール抱合代謝物標準品を得ました。LC-MS/MS や  $^1\text{H}$ -、 $^{13}\text{C}$ -NMR を用いた構造決定により、抱合基の結合数と結合位置の異なる 13 種の抱合体であることを確認しました。従来の血中抱合代謝物の分析法では代謝物標準品が入手困難であるため加水分解酵素により抱合代謝物を親化合物に変換して間接的に測定する手法が用いられますが、合成した代謝物標準品を用いて抱合体に対する加水分解酵素感受性を評価したところ、加水分解酵素処理における分解効率や回収率は、親化合物の安定性や抱合部位に強く依存することを明らかにしました。間接測定法による代謝物測定にはこれらの特性を十分考慮する必要があると

もに、抱合代謝物標準品を用いた直接定量法が高精度な体内動態解析に重要であることを示しました。本研究で合成した抱合代謝物標準品を用いることにより、ピセアタンノールを含めた食品中機能性成分における機能性発現メカニズムの解明に貢献できるものと考えています。

本研究は、JSPS 科研費 JP24K01705 の助成を受けて実施しています。

#### **4. 今後の展開について**

本研究では、スチルペノイドであるピセアタンノールに注目して抱合代謝物の酵素合成を行いました。他の多様な構造を有するポリフェノール類についても抱合代謝物の網羅的な合成を可能にすることを目指しています。さらに、複数の抱合基を有する複雑な構造の代謝物についても合成を進めており、代謝物を含めた食品中機能性成分の精密な体内動態の解析を可能にすることにより、分子レベルでの作用メカニズムの解明に貢献するものと期待されます。食品中機能性成分の動態研究を通して科学的エビデンスに基づいた機能性食品の開発を目指すとともに、生物における異物抱合という低分子化合物制御による生存戦略の一端を解明できればと思っています。

#### **5. 論文の掲載について**

- ・ 公開日：2024 年 12 月 22 日
- ・ 雑誌名：*Journal of Agricultural and Food Chemistry*  
<https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c08072>.
- ・ 論文名：Conjugate position of glucuronide and sulfate in piceatannol derivatives affects stability and hydrolytic resistance of the conjugate in biological matrices .  
(和文タイトル：ピセアタンノール化合物における抱合化部位は生体試料中の安定性及び加水分解耐性に影響を及ぼす)
- ・ 論文情報  
著者：西川美宇、中山舞、深谷圭介、占部大介、生城真一  
所属：富山県立大学工学部生物工学科

#### **6. その他**

本研究内容に関する問い合わせ先は以下のとおりです。メールまたは電話でご連絡下さい。

富山県立大学工学部生物工学科 教授 生城 真一 (イクシロ シンイチ)

〒939-0398 富山県射水市黒河 5180

TEL : 0766-56-7500 (内線 1601)

E-mail : ikushiro@pu-toyama.ac.jp