

野菜・果物の健康有用性

— ファイトケミカルの多様な機能とその仕組み —

野澤 義則・平光美津子・山澤 広之

東海学院大学健康福祉学部管理栄養学科

要 約

野菜、果物が健康の維持・増進に有用であることは古くからよく知られている。“柿が赤くなれば医者は青くなる”（ヨーロッパではトマト）もその一端を表している。そして、その根拠は栄養素のビタミンとミネラルが豊富に含まれていることにある。したがって、3大栄養素（糖質、脂質、たんぱく質）とともに5大栄養素と呼んでいる。ところが、この基本栄養素に加え、厳密には栄養素ではないが、食物繊維を第6栄養素、さらにはファイトケミカル（Phytochemical）を第7栄養素として栄養学的重要性が指摘されている。

ファイトケミカルが疾病予防に関連することが最初に示されたのは、例の“フレンチパラドックス”（フランスの逆説）の一編の論文であった（1992年）。つまり、赤ワインの摂取量が多いフランスでは、動物性脂肪の摂取が多いにも拘わらず、心疾患による死亡リスクが低いという内容である。その後の研究によって赤ワインに含まれるポリフェノールによる抗酸化作用が心臓病予防のみならず、がん予防や神経保護作用などにも関与していることが示され、今日の活発なファイトケミカル研究の端緒となった。そして今や beyond the antioxidant とも云われるように、抗酸化作用に加え、細胞シグナル伝達系のモデュレーター、さらには遺伝子発現のエピジェネティクス調節にまでファイトケミカルの機能性が広がり、今後の展開が大いに期待される。

キーワード：ファイトケミカル、機能多様性、抗酸化作用、細胞シグナリング、エピジェネティクス

1. はじめに

野菜や果物を多く摂取することは、健康増進や生活習慣病をはじめ、がん、認知症などさまざまな疾患の予防や改善に有効であることは多くの疫学的研究によって明らかにされている。昔からよく云われる“柿が赤くなれば、医者は青くなる”も端的にその一面を表現している。そして、今やその科学的根拠が分子生物学的レベルでも明らかにされつつある。したがって、野菜、果物の健康有用性はいわば古くて新しいことであり、その主な理由としては含まれているビタミンやミネラルなどの栄養素が考えられてきたが、最近、第7の栄養素とも呼ばれている植物の二次代謝産物であるファイトケミカル（Phytochemicals）が注目されており、それらの化学構造、代謝経路、生物・生理的活性、ならびに作用メカニズムに関する活発な研究がなされている。多くのファイトケミカルが、抗酸化作用を有することから、疾患の予防、改善効果は酸化ストレスの抑制によるものと考えられてきた。実際に脳血管疾患、糖尿病を含め多様な疾患が、酸化ストレスと密接に関係していることは、よく知られている¹⁾。そして今日では、この抗酸化作用に加えて細胞シグナル伝達系のモデュレーター（Modulator）、さらには遺伝子発現のエピジェネティクス調節にも関与していることが、数多くの研究で報告されており^{2, 3, 4)}、

ファイトケミカルの機能性に新しい展開がみられる（図1）。そこで本稿では、これらの背景をもとにファイトケミカルの生物学的あるいは生理的な機能性について、これまでの経緯も含め総括的に考察する。

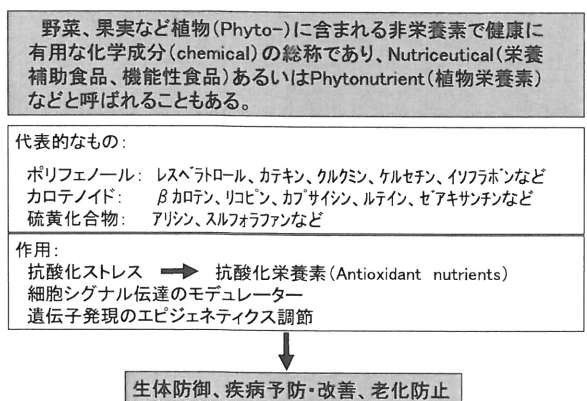


図1 ファイトケミカル（Phytochemical）とは

2. 第7栄養素としてのファイトケミカル

食品の機能性には、一次機能として栄養素（三大栄養素、ビタミン、ミネラル）、二次機能として嗜好（色、味、香り、食感）、三次機能として生体調節機能があり、ファイトケミカルは三次機能に寄与する。食品が生体機能に関連するという視点から、機能性食品（Functional

food/日本、1984年)あるいはデザイナーフード(Designer food/米国1990年)と呼ばれ、前者は現在もその名前で、世界で広く使われているが、後者はがん予防を意図したものであり今日では機能性食品の一つのカテゴリーとして扱われている。栄養素としては、一般に5大栄養素である糖、たんぱく質、脂質の3大栄養素に加え、微量栄養素(ビタミン、ミネラル)がよく知られているが、最近では厳密な意味での栄養素ではないが食物繊維が生体にとって重要な働きをしていることが分り、6大栄養素とも呼ばれている。

ところで、ファイトケミカルも従来の栄養素の定義には合致しないが、健康維持・増進や、疾患の予防・改善にとって重要な役割を果たしている。したがって、7大栄養素として扱われる傾向も見受けられるが(図2)、ビタミンやミネラルのように摂取不足によって欠乏症が起ることはなく、現在では7大栄養素的物質と呼んだ方が実態をよく反映している。

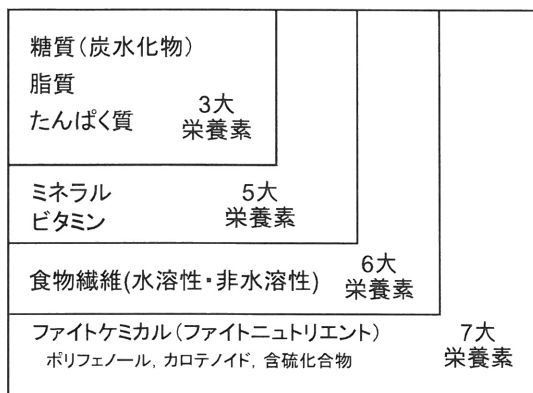


図2 栄養素の種類と分類

3. 種々のファイトケミカルと機能多様性

3-1 種類と分類

植物は動物と異なって移動することがないために各種の外界環境、たとえば、温度、乾燥、紫外線、微生物、害虫などによる障害に対する防御・適応手段として多岐にわたる化学物質を備えて対応している。すなわち、自己防衛能力の獲得である。この多様なファイトケミカルを大別すると、1)ポリフェノール、2)カロテノイド、3)含硫化合物の3グループになる(表1)。ポリフェノールには、フラボノイド系(フラボノール、フラボン、フラバノール、フラバン)と非フラボノイド系とがある。前者の主なものとして、カテキン(緑茶)、ケルセチン(柿)、イソフラボン(大豆)、リグナン(ゴマ)、アピゲニン(パセリ)、アントシアニン(ブルーベリー)、ルチン(ソバ)、ヘスペリジン(レモン)などがあり、後者

表1 ファイトケミカルの種類と分類

1)ポリフェノール
A.フラボノイド系(フラボノール、フラボン、フラバノール、フラバン、アントシアニン)
ルチン、ケルセチン、イソフラボン、アピゲニン、アントシアニン
B.非フラボノイド系
レスベラトロール、クルクミン、タンニン
2)カロテノイド
β-カロテン、リコピン、カプサイシン、ルテイン、ゼアキササンチン、アスタキササンチン、β-クリプトキササンチン
3)含硫化合物
スルフォラファン、アリシン、アリルイソチアネート

表2 さまざまなポリフェノールと食物

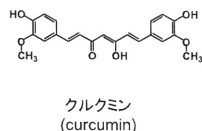
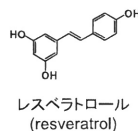
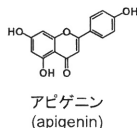
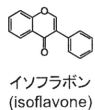
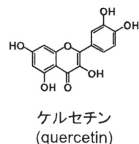
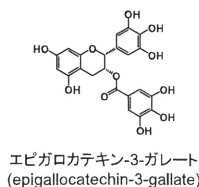
フラボノイド系	フラボノール	ルチン	オニオン、レタス、ブロッコリー
		ケルセチン	カキ、トマト、リンゴ果皮、ブドウ
		ミリセチン	クランベリー、ブドウ、赤ワイン
		ケンフェロール	ブロッコリー、グレープフルーツ
	フラボン	アピゲニン	パセリ、セロリ
		クリプシン	果物の果皮
	フラバノール	カテキン類	茶、赤ワイン
	フラバン	タキフォリン	柑橘類、ピーナツ
		ナリゲニン	ユーカリ
	アントシアニン	アントシアニン	ブルーベリー
非フラボノイド系		コーヒー酸	コーヒー、サツマイモ、リンゴ
		クロゲニン酸	オリーブ油、大豆
		レスベラトロール	ブドウ
		クルクミン	ターメリック(カレー)
		リグナン	ゴマ
		タンニン類	カキ、茶、赤ワイン、シソ、ヨモギ

にはレスベラトロール(ブドウ)、クルクミン(ウコン)、タンニン(緑茶)などがある(表2)。カロテノイドには、β-カロテン(ニンジン)、リコピン(トマト)、カプサイシン(トウガラシ)、ルテイン(ホウレンソウ)、ゼアキササンチン(トウモロコシ)、アスタキササンチン(海藻)、β-クリプトキササンチン(ミカン)などが、また、含硫化合物の代表的なものにアリシン(ニンニク)、スルフォラファン(ブロッコリー)、アリルイソチアネート(ワサビ)がある。代表的なものの化学構造を図3に示す。

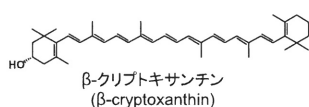
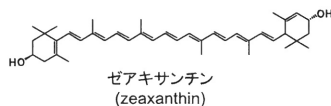
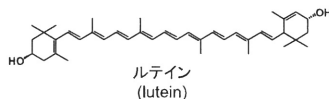
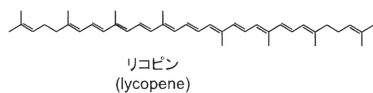
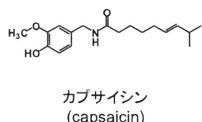
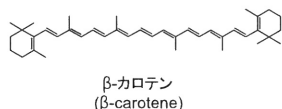
3-2 ファイトケミカルのホルミシス効果

ファイトケミカルの多様な機能を説明するのにホルミシス(Hormesis)仮説があり、高濃度では生物にとって毒性を示すが、低濃度ではむしろ有益な作用を發揮するといういわゆるホルミシス効果は、トキシコロジー分野ではよく知られている。1943年にオーク(ブナ科コナラ属)の樹皮からの分泌液が、高濃度ではカビの繁殖を防ぐが、逆に低濃度ではカビがむしろ増えることが見いだされ⁵⁾、この現象をホルミシスと名づけられたのが始まりである。“毒も制すれば薬となる”と云われる所以でもある。たとえば、ジギトキシンは高用量では中毒症を起こすが、低用量では心筋細胞内のカルシウムイオ

1) ポリフェノール



2) カロテノイド



3) 含硫化合物

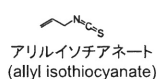
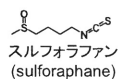


図3 代表的なファイトケミカルの化学構造

ン濃度を増加させ、心筋の収縮力を増大させるので、心不全の治療薬として用いられている。最近では、自由摂食と比較したカロリー制限、定期的な運動による健康効果においてもホルミシスの関与が注目されている。

また、ファイトケミカルのヒト・動物に対する有効性を説明するのにゼノホルミシス (Xenohormesis) 仮説 (Howitz, 2008) がある。上述したように植物は、紫外線、微生物、乾燥などの不都合な外界ストレスを感知してファイトケミカルを合成することによってストレス応答システムを活性化して、生命維持能を発揮する。この際、植物のホルミシス応答によってつくられたファイトケミ

カルは、共通のシグナルとして動物に取り込まれて、ストレス反応システムの活性化をもたらすことになり、この現象をゼノホルミシスと呼んでいる。たとえば、長寿遺伝子 (SIRT1) を活性化するとされているレスベラトロール (Resveratrol) について云えば、植物が早魘を感知してレスベラトロール合成を促進するが、それを動物が摂取することにより SIRT1 の活性化を介して適切なストレス応答を発揮する。レスベラトロールは、植物、動物に共通して SIRT1 応答システムを作動すると考えられており、進化の過程で動物のレスベラトロール合成能を失い植物に依存したものと想定されている。

3-3 フレンチ・パラドックス (French Paradox) からサーチュイン (Sirtuin、長寿遺伝子) へ

今日のファイトケミカルに関する多大な関心の端緒となった Lancet (Renaut, 1992)⁶⁾ に発表された一つの論文がある。それは、フランス人はバター、チーズなどの動物性脂肪を多く摂取するにもかかわらず冠動脈疾患による死亡率が低いことを述べたものである。このことが“フランスの逆説 (Paradox)”として広く知られるようになったが、その根拠はワイン摂取量と冠動脈疾患の死亡率が逆相関していることであった。そして、その有効性はワインによる血小板凝集活性の抑制と考えられたが、その後の研究によって、赤ワインに含まれるアントシアニンなどのポリフェノールによる抗酸化作用がより重要であるということが明らかにされた。その一方で、赤ワインに含まれるレスベラトロールによって酵母の Sir2 (ヒトの SIRT1) が活性化され、カロリー制限と同じように寿命が70%延長されたというエポックメイキングな報告 (Howitz, 2003)⁷⁾ を契機に、この関連分野の研究が急速に展開されることになった^{8、9、10、11)}。しかし、SIRT1 活性化がレスベラトロールの直接作用ではなく、むしろ間接的な作用によるものとの報告もあり、さらにはサーチュイン活性化を否定的に捉えるなど統一的な結論には至っていない^{8、9、10、11、12、13)}。

そのレスベラトロールの発見は1940年にまで遡り、高岡 (北大、当時) によってパイケイソウの根から抽出されたが、その後ベリー類やピーナツ、ブドウなどを含む多くの植物にも存在することがわかり、その生物活性としてカビや害虫などの外敵侵襲に対する防御、いわゆる植物抗生物質ファイトアレキシン (Phytoalexin) としてみなされていたが、1992年のフレンチ・パラドックスの出現まではほとんど注目されていなかった。レスベラトロールは、SIRT1 を活性化する最初のポリフェノールであったが、決して特異的な活性化物質ではなく、

ケルセチンやカテキンなども活性化するという報告がある⁸⁾。そのSIRT1は、抗老化・長寿延長因子のサーチュイン(Sirtuin)ファミリー(STRT1-7)の一つで、脱アセチル化酵素活性を有することは他のサーチュインと共通であるが、NAD依存性である点が他と異なり特徴的である。ヒストンのみならず、酵素や転写因子など各種たんぱく質を脱アセチル化し、代謝やエネルギー状態にตอบสนองして、その標的ターゲット活性を制御し多彩な細胞機能を調節している。

ところで、興味深いことにSIRT1活性化がカロリー制限(Calorie Restriction, CR)でも起こり、寿命伸展の根拠とする考えもあり、酵母、線虫、ハエではCRによって寿命が延びることが報告されている。カロリーを制限するとマウスの寿命を延長できることが示されたのは80年前のことである(McKay, 1935)。貝原益幹の“腹八分目で医者いらず”は、CRのルーツとも云えよう。その一方で、マウスのCRによる寿命延長効果はサルでは認められないことが示され、CRと寿命延長に関する統一的な結論には至っていない。しかしながら、レスベラトロールとCRがSIRT1を介してミトコンドリアの機能の維持、増強をもたらし、疾病予防・改善ひいては寿命の延長につながるものと考えられている(図4)。

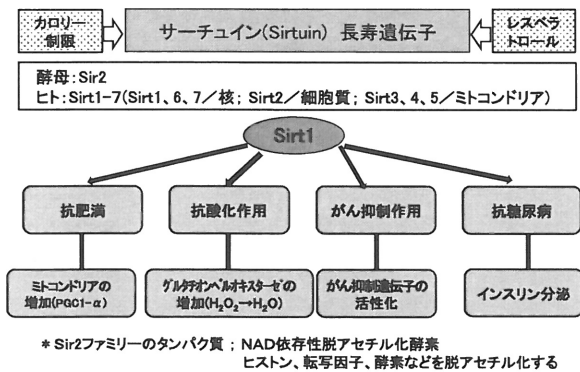


図4 サーチュイン(Sirtuin)とレスベラトロール・カロリー制限

4. 多彩な生理・生物活性とその仕組みー主なファイトケミカルを例として

植物性食品成分が健康維持・増進や、疾病の予防・改善に有用であることは、古くからよく知られており、実に多くの報告があるが、その根底には、さまざまなファイトケミカルによって発揮される多岐にわたる生理・生物活性の働きがある^{2, 8, 14, 15, 16, 17, 18)}。ところで、ヒトでのポリフェノールの生理機能を初めて示したのは、ハンガリーのSzent-Györgiの論文“Vitamin P: Flavonoids as Vitamins”(Nature, 1936)である。彼は壊血病の治療には、アスコルビン酸(ビタミンC)と

フラボノイド(レモン、パプリカから抽出)が有効であると考え、このフラボノイドをヒトに投与すると毛細血管の出血、脆弱性が抑えられることを見つけ、モルモットでも同様の効果を確認した。この物質が、自分が名付けたビタミンCと似ていることからビタミンP(Permeability, 血管透過性)と命名したが、現在ではビタミンとしては分類されていない。後にその化学構造が決定され、ヘスペリジン(Hesperidin)として知られている。彼は翌年(1937年)にビタミンCの発見でノーベル賞を受賞している。

このように、ヒト投与による生理作用が示されたのは特例であって、多くのファイトケミカルでは主として培養細胞、あるいは動物モデルで研究されてきており、さまざまな生理・生物活性がある。ヒトでの有効性の解明が今後の重要な課題である。たとえば、抗酸化、抗炎症、抗腫瘍、抗肥満、抗老化、心臓保護、神経保護、免疫増強などが知られているが、科学的根拠のレベルはさまざまである。

ここに、最近注目されている代表的ないくつかのファイトケミカルについて述べてみよう。まず第一に、上述した寿命延長という話題性にも富むレスベラトロールに関しては、最も広く研究されており実に多くの知見が集積されており数々の総説がある^{8, 15, 16, 19)}。ところで、諸種の機能発現の中心にはSIRT1の活性化があり、核たんぱく質のヒストンや非ヒストンタンパク質の酵素や転写因子の脱アセチル化が起こる。たとえば、転写因子のNF-κB、AP-1やFOXO3が、アセチル化されて活性型になると炎症やアポトーシスが起るが、SIRT1によって脱アセチル化されると正常状態に戻り、抗炎症や抗アポトーシス作用を発揮する。また、レスベラトロールの抗肥満、抗2型糖尿病作用は、筋肉のミトコンドリア合成のマスター調節因子PGC-1αの発現誘導によるものと考えられている²⁰⁾。臨床例でもレスベラトロールによるインスリン感受性の改善が見られ、カロリー制限や運動による効果と同じである。ところで、このレスベラトロール効果は、ホスホジエステラーゼ(PDE4)阻害による間接的なAMPK(AMP依存性キナーゼ)の活性亢進を介するミトコンドリアの増加や機能増強によるものと考えられている。すなわち、レスベラトロールの抗糖尿病作用は、AMPKに依存してSIRT1には関係していないことになるが、一方ではSIRT1とAMPKの両方の関与が必要とする説もある(図5)。レスベラトロールによる脂肪細胞のアポトーシス誘導は、AMPK活性化を介するAKT活性抑制によって起こることが示されている²¹⁾。また、がん抑制遺伝子p53がSIRT1によ

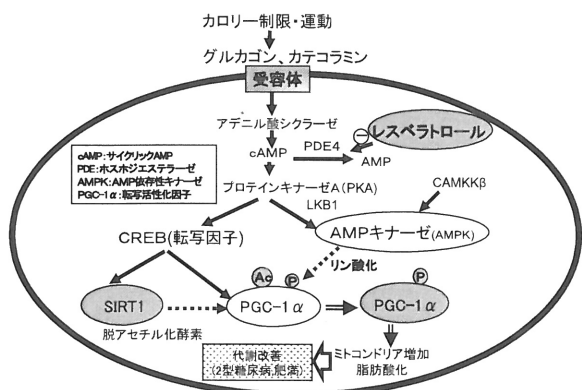


図5 レスベラトロールはカロリー制限・運動と似た作用

て脱アセチル化されると不活化され、アポトーシスが抑えられて細胞増殖が起こる。したがって、SIRT1 阻害剤はがん細胞のアポトーシスを起こし治療応用の期待が大きい。この他にも抗炎症作用、心臓保護作用、さらには概日リズム調整^{22,23)}など多彩な機能がレスベラトロールとの関連で論じられているが、それらの詳細なメカニズムは必ずしも明らかになっていない。しかしながら、レスベラトロールにまつわるサクセスストーリーはここ当分の間は続きそうである。

カプサイシン (Capsaicin) は、カロテノイドの一種で唐辛子 (トウガラシ: コロンブスが 15 世紀に西インド諸島で発見) の辛味成分で、胃から吸収されて血管を拡張して血流量を増やし、代謝活動の促進、体温上昇、発汗をもたらす。また、交感神経興奮によるアドレナリン分泌によって脂肪燃焼が促進し肥満が抑えられダイエット効果となる。カプサイシンが、一次感覚神経の細胞膜にあるバニロイド (Vanilloid) 受容体の一種である TRPV1 (非選択性イオンチャンネル) に結合すると、 Na^+ 、 Ca^{2+} が流入し神経興奮が起こり灼熱感や疼痛が生じ辛味として認識される。興味深いことに、この受容体は高温 (> 43°C) にも反応し、英語の Hot は“熱い”と“辛い”の両方に共通である (図6)。なお、別のバニロイド受容体 TRPM8 にメントールが結合すると低温 (< 23°C) 応答が起こり、爽やかな涼しさが感じられる。TRPA1 はワサビ成分 (アリルイソチオシアネート) の受容体で、低温下 (< 17°C) で活性化される。これらいずれの受容体も強い刺激を受けると痛みを発生する。

エピガロカテキンガレート (Epigallocatechin-3-gallate, EGCG) は、緑茶に多く含まれるポリフェノールの一つであるが、他のカテキン、エピカテキン、ガロカテキンに比べ、抗動脈硬化作用、抗アレルギー、抗がん作用、抗高血圧作用などの生理活性が強い。古くからお茶が健康に良いと云われる所以は、これらの多彩な生理活性にある。EGCG 受容体は、67kDa のラミニン

受容体として立花ら (2004 年) によって見出された (図6)。この基底膜成分のラミニンを結合する受容体は、がん細胞に高発現しており増殖や転移に関与している。EGCG 以外にもプリオンたんぱく質、ある種のウイルスの受容体としても機能していることが報告されている。EGCG による抗がん作用は、ミオシン軽鎖の脱リン酸化によって細胞増殖が抑制されるためと考えられている。また、EGCG は MAP キナーゼ、COX-2、プロテアソーム、マトリクス・メタロプロティナーゼ (MMP)、VEGF (血管内皮増殖因子)、EGF (上皮細胞成長因子)、転写因子 (NF- κ B、AP-1) などのシグナリング系に対する抑制・阻害作用によって、抗腫瘍効果をもたらすことが多くの研究で報告されている¹⁴⁾。

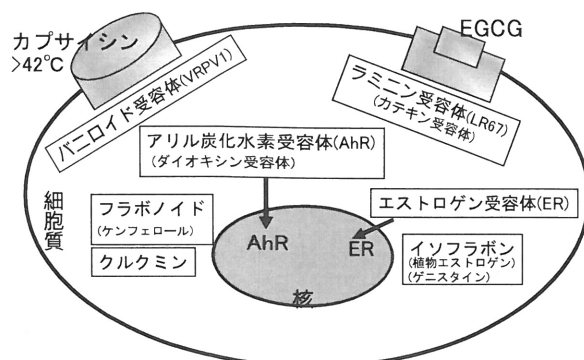


図6 主なファイトケミカルの受容体

クルクミン (Curcumin) は、カレーのスパイスであるウコン (ターメリック、Turmeric) に含まれる黄色色素で、非フラボノイドのポリフェノールである。生理作用として、抗がん作用 (アポトーシス誘導)、抗炎症作用 (NF- κ B 抑制、エイコサノイド合成阻害)、解毒作用などがある。実際に、ウコンは生薬として昔から利胆 (胆汁分泌促進)、健胃鎮痛の目的で利用されてきている。クルクミンの臨床応用では、心疾患、消化器潰瘍、糖尿病、クローン病、免疫不全症など多岐にわたる有効性が報告されているが、そのメカニズムの詳細は明らかではないものの、さまざまなシグナリング分子がモデュレートされることが知られている²⁴⁾。たとえば、クルクミンと直接相互作用する酵素として、プロテインキナーゼ、ヒストンのアセチル化・脱アセチル化酵素、 Ca^{2+} -ATP アーゼ、キサンチンオキシターゼ、プロテアソーム、DNA メチル基転移酵素などを含む実に多くのものがある。また、各種転写因子、たとえば、NF- κ B、AP-1、p53、NRF-2、PPAR- γ 、Egr-1 などの活性化をもたらす。最近、クルクミンの抗がん作用に関して新しい展開がみられる¹⁸⁾。miRNA (~ 22 塩基からなる非コード RNA で遺伝子発現を抑制する) の発現を変化させると、細胞増殖抑制・

アポトーシスが起る。さらに、がんの再発・薬剤耐性にかん幹細胞 (Cancer stem cells) が密接に関係しているが、クルクミンはこの細胞に選択時に作用し増殖・浸潤を抑え、がん細胞のオートファジー (Autophagy) を誘導し細胞死をもたらすこと、さらにテロメラーゼ (Telomerase) 活性を抑制してテロメア (Telomere) を短縮化させることなども報告されている¹⁸⁾。

スルフォラファン (Sulforaphene) は、成分含有食品の例として、ブロッコリー (特に新芽スプラウト)、キャベツ、ケールなどに含まれるイソチオシアネートの一種で、その生理・生物活性として強い抗酸化作用 (ビタミンC、Eより効果持続時間が長い)、解毒作用、肝機能向上・改善作用、がん予防効果 (特に前立腺がん) などがよく知られている。それらの作用メカニズムは、後述するように NRF2/Keap1 系を介する II 相酵素群 (抗酸化、異物代謝) の発現誘導が基本となっているが、その中でもがん予防に関しては、ヒトでの介入試験まで含め、エビゲノミクスの視点から詳細に記述した最近の総説が注目されている²⁵⁾。

5. ファイトケミカルの基本的な作用機構

ファイトケミカルには実に数多くの種類があり、また、それらの生理・生物活性も多岐にわたるが、それらの機能発現には基本的な作用機構、すなわち抗酸化ストレス、細胞シグナリングのモデュレーション (修飾)、遺伝子発現のエピジェネティクス調節が関与している (図1)。

5-1 抗酸化システム

広く好氣的生物は植物の光合成で生じる酸素 (O₂) を用いてミトコンドリアでエネルギー (ATP) を生産するが、一方この過程で反応性の高い酸素化合物がつくられ、一般的には活性酸素 (Reactive oxygen) と総称している。実際には、このようなエネルギー代謝のみでなく、物理的あるいは化学的なエネルギーが加えられるとさまざまな活性酸素が産生され、活性酸素種 (Reactive oxygen

species, ROS) と呼んでおり (図7)、一重項酸素 (¹O₂)、過酸化水素 (H₂O₂)、スーパーオキシド (O₂⁻)、ヒドロキシルラジカル (OH[•]) など4種類が含まれ、なかでも後二者は強い反応性を示す。このように酸素は生命活動に必須である反面、酸化力の強い活性酸素は細胞内のたんぱく質、脂質、遺伝子などに異常変化をもたらす細胞機能障害を生じることから“酸素は両刃の剣”と云われる所以である。

過剰な ROS による酸化ストレス (Oxidative Stress) が原因で老化・生活習慣病をはじめとするさまざまな疾患が発症・進行することはよく知られており、活性酸素病とも呼ばれている。したがって、生体では酸化ストレスに対する防御システムが存在し、これには酵素系、非酵素系システムがあり、ファイトケミカルはビタミンC、Eと同じように後者に属する (表3)。したがって、多くのポリフェノールやカロテノイドの健康有用性は、過去長い間にわたって抗酸化作用、すなわち ROS の軽減・消去によるものと考えられてきた。ところで、奇しくもこの Oxidative Stress の概念が Sies (1985) によって提唱されてから 30 年を迎えるが、興味深いことに従来の“bad oxidants, good antioxidants” (悪い酸化物、良い抗酸化物) のパラダイムの見直しが最近話題になっている。つまり、これまでの「暗」の酸化ストレスに加え「明」の側面が指摘されている²⁶⁾。

表3 生体における抗酸化的防御

A. 酵素による防御	
スーパーオキシドジスムターゼ	Cu, Zn酵素, Mn酵素
グルタチオンペルオキシダーゼ	セレン依存性および非依存性酵素 細胞質、ミトコンドリアマトリックス、血液 細胞質
チオレドキシシレダクターゼ	ヘム酵素
カタラーゼ	ペルオキシソームのマトリックス
ヘムオキシダーゼ (HO-1)	ビリルビン, CO
B. 非酵素的な防御	
α-トコフェロール (ビタミンE)	膜結合性
アスコルピン酸 (ビタミンC)	水溶性
リボフラビン (ビタミンB2)	水溶性、GPXの補酵素
フラボノイド (ポリフェノール)	植物性抗酸化剤 (ルチン、ケルセチンなど)
β-カロチン (カロテノイド)	一重項酸素のクエンチャー
化学薬品	食物添加剤
尿酸	一重項酸素のクエンチャー
血清蛋白質	セルロプラスミン

ところが、その後の研究によってこの直接的な ROS 消去、いわゆる“Classical Antioxidant”としてのスカベンジャー (Scavenger) 作用に加えて、ファイトケミカルによる間接的な抗酸化システム、すなわち ROS 産生酵素活性の阻害作用と抗酸化酵素の誘導作用が明らかにされた (表4)。抗酸化酵素の誘導にとって重要な働きをする NRF2/ARE システムとその作動メカニズムを図8に示す。転写因子 NRF2 は、非ストレス状態では

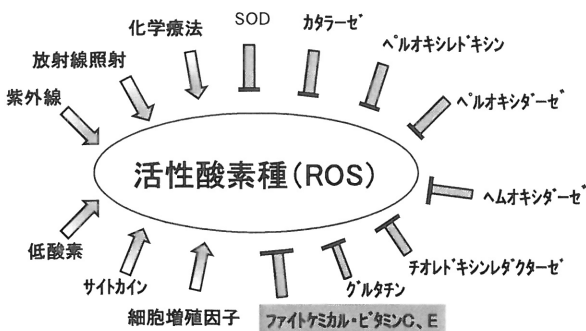


図7 酸化ストレスの発生と抑制

表4 ファイトケミカルによる抗酸化メカニズム

- 1) 直接的な作用
 活性酸素種(ROS)を補足・消去する
 スカベンジャー(Scavenger)作用
- 2) 間接的な作用
 1. ROS産生酵素の発現・活性を阻害する
 2. 抗酸化酵素の発現を誘導する
 エピジェネティクスによる転写調節

ケミカルセンサーの Keap1 と結合しているが、ROS や親電子性物質 (Electrophiles) によって Keap1 の SH 基が修飾されると NRF2 が解離して核に移行し、DNA の抗酸化物質応答配列 (ARE: Antioxidant Response Element) に結合し、II 相異物代謝/抗酸化酵素群の発現が起こる^{27, 28)}。たとえば、HO-1 (ヘムオキシゲナーゼ)、GPX (グルタチオンペルオキシダーゼ)、PRX (ペルオキシレドキシシン)、GST (グルタチオン S-トランスフェラーゼ)、GCS (グルタチン合成酵素) などがある。クルクミン (ウコン)、スルフォラファン (ブロッコリー)、ケルセチン (ソバ)、アリルイソチオシアネート (ワサビ) などは、Keap1 に作用して NRF1 を活性化して抗酸化酵素の発現を誘導する。一方、転写因子 FOXO の活性化で誘導される抗酸化酵素には SOD (スーパーオキシドジスムターゼ) やカタラーゼがあり、レスベラトロールによって MnSOD 発現・活性上昇が起こる。

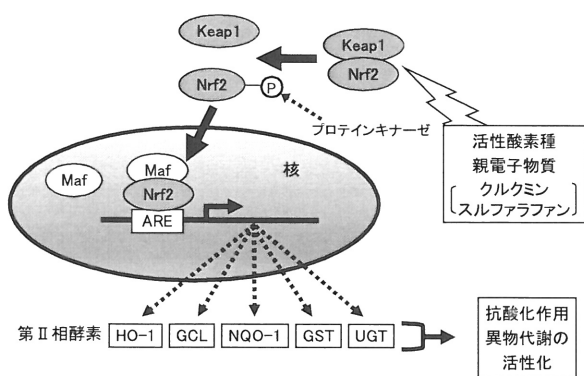


図8 Nrf2/ARE システム活性化のメカニズム

5-2 細胞シグナル伝達系のモデュレーション

ファイトケミカルは、細胞シグナル伝達経路のさまざまなステップに作用して、多彩な細胞機能を調節するモデュレータ (Modulator) として働く^{2, 3, 14, 15, 29)}。受容体に関しては、上述したようなカプサイシン受容体³⁰⁾ や EGCG 受容体³¹⁾ のように分子構造が明らかになっている例は少ない (図6)。女性ホルモンのエストロゲンと構造が似ており植物性エストロゲンともいわれるイソ

フラボン (大豆成分) が、エストロゲン受容体に結合すると核に移行し転写因子として働く。エストロゲン様作用、たとえば閉経に伴うエストロゲン欠乏症の緩和効果をもたらす。一方、フラボノイドやクルクミンなどのポリフェノールなどのリガンドが結合をすると云われている細胞質のアリル炭化水素受容体 (AhR) は、ダイオキシン受容体とも呼ばれ、分子シャペロンの Hsp90 と結合していると不活性状態にあるが、ポリフェノールなどのリガンドが結合すると分子シャペロンが解離し、核内に移行し Arnt と二量体を形成して異物応答配列 (XRE: Xenobiotic Response Element) に結合すると転写が起こり、I 相・II 相酵素 (CYP1A1、GST、HO-1 など) を発現する^{32, 33, 34)}。ただし実際には、ポリフェノールの種類によって酵素発現に対してアンタゴストあるいはアゴニストとして作用することが知られている。たとえば、ケンフェロール、クルクミン、ルテオリンなどは、発がん物質を活性化する CYP1A1 酵素の発現を抑制することが発がん予防の根拠となっている³²⁾。

細胞膜に存在する受容体が刺激されると、多様な下流シグナル分子が作動する^{30, 31)}。主要なものとしてプロテインキナーゼ (MAP キナーゼ (ERK1/2、JNK、p38)、C キナーゼ/PKC、チロシンキナーゼ、AKT キナーゼ、AMP キナーゼ/AMPK など) によるたんぱく質リン酸化系、脂質キナーゼ (PI3 キナーゼ/PI3K、ジアシルグリセロール・キナーゼ/DGK、スフィンゴシンキナーゼ/SPHK など) による脂質リン酸化系、ホスホリパーゼ (ホスホリパーゼ A₂/C、スフィンゴミエリナーゼなど) によるリン脂質分解系がある。また、転写因子 (AP-1、NF-κB、p53、NRF2、STAT、FOXO3、Egr-1、PPARγ など) に直接あるいは間接的に作用して転写活性を制御する系もある。なお、これらのシグナリング応答は、組織・細胞の種類やリガンドの濃度によって異なる。

5-3 遺伝子発現のエピジェネティクス調節

遺伝子の発現調節は、転写因子とエピジェネティクスによって行われる (表5)。上で述べた NRF2 の例では、酸化ストレスや親電子性ファイトケミカル (スルフォラファン、ケルセチンなど) による制御因子 Keap の SH 基修飾、あるいはプロテインキナーゼ (PKC、p38、MEK1/2) による NRF2 の直接リン酸化によって NRF2 が核に移行し、Maf と二量体を形成し ARE (Antioxidant Responsive Element) に結合すると転写活性が増強される。転写因子 NRF2 は、ストレス応答・細胞防御関連の酵素やたんぱく質 (HO-1、NQO1、GST、GCL など) をコードする遺伝子の発現誘導するマスタースイッチと

表5 栄養因子による遺伝子発現の調節メカニズム

1) 転写因子レベル—直接的, 間接的な相互作用
2) エピジェネティック装飾
A) DNAのメチル化(不活性化;ヘテロクロマチン) DNAの脱メチル化(活性化;ユークロマチン)
B) ヒストンテール(tail)
①アセチル化(活性化)／脱アセチル化(不活性化)
②メチル化／脱メチル化

・ヒストンテールは、この他にもリン酸化(セリン, スレオニン)、ユビキチン化(リジン)、SOMO化(リジン)などの装飾がある。またメチル化(リジン, アルギニン)を受ける部位によって転写活性が抑制されたり促進されたりする。

して重要視されている²⁷⁾。AhRは転写因子として働き、さまざまな生体防御酵素群の発現を誘導するが、NRF2系との連係(クロストーク)が遺伝子レベルで、あるいはAhR・NRF2両者の直接相互作用で考えられている³²⁾。また別の転写因子NF-κBの場合には、ポリフェノールによるSIRT1活性化によってNF-κBのRel/p65サブユニットが脱アセチルされて、転写活性が抑制されCOX2やMMPなどの炎症関連酵素の発現が抑えられる。AP-1でも同じように脱アセチル化で転写活性が抑えられる。

一方、エピジェネティクスに関しては、栄養学の視点からも多くの注目を集めており、栄養エピジェネティクスとも云われている。カビから哺乳類にわたる真核生物のゲノムDNAは、核たんぱく質ヒストンに覆われクロマチン(Chromatin)を形成して細胞核に密に存在し遺伝子発現を制御している。ところで、エピジェネティクスとは、DNAの塩基配列の変化を伴わずにクロマチンの構造変換によって、細胞分裂後も安定的に継承される遺伝子発現の制御のことである(表6)。換言すれば、クロマチンの凝縮度が高く、転写因子の結合ができない状態(ヘテロクロマチン、不活性化型、OFF状態)では遺伝子発現が抑制され、逆に転写因子の結合が容易な

状態(ユークロマチン、活性化型、ON状態)では遺伝子発現が促進される(表4)。このクロマチン構造変換には、DNAとヒストンそれぞれの修飾が関与するが、前者のDNAのメチル化と後者のヒストンのアセチル化、メチル化が主要因であり、DNAがメチル化されると遺伝子発現が抑えられ、ヒストンがアセチル化されると遺伝子発現が活性化されることが基本である。そしてヒストンのメチル化に関しては、その部位によって抑制、活性化の両方が起こる。

DNAのメチル化は、シトシン塩基で起こりDNAメチル基転移酵素(DNMT)によりメチルシトシンとなる。一方では、DNA脱メチル化酵素(DNDEM)によって最終的にはメチル基が遊離するが、中間体のヒドロキシメチルシトシンを経る。DNAメチルが起こる領域を特異的メチル化領域(DMR)と呼んでいる。EGCGは、がん細胞のDNAメチル化酵素活性を阻害し、メチル化によって抑制された遺伝子を再活性化することが知られている。メチル化に必要なメチル供与体のSAM(S-アデノシルメチオニン)はメチオニン代謝で生成されるが、葉酸、コリン、ビタミンB12、ベタインなど栄養因子が関与する。ここに一つの興味深いマウスの実験がある。母マウスにこれらの栄養因子を与えると、仔マウスの毛が黄色から黒に変わるが、これはアグーチ遺伝子が高メチル化されて抑制されたためである⁴⁾。

ヒストン修飾では、4種類(H2A、H2B、H3、H4)のヒストンからなるヘテロ8量体の円盤状コアヒストンから伸びているヒストンテール(tail)にアセチル化、メチル化、リン酸化などさまざまな化学修飾が起こる。このN-末端部分には、塩基性のリジンやアルギニン、水酸基をもつセリンやスレオニンが存在し、リジン残基にはアセチル基やメチル基、アルギニン残基にはメチル基、セリン・スレオニン残基にはリン酸基が結合する。アセチル化修飾は可逆的で、ヒストンアセチル化酵素(HAT)によってヒストンに結合しアセチル基はヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)によって除去される。レスベラトロールで活性化されると言われているサーチュインSIRT1は、NAD依存性のHDACであって脱アセチル化してヘテロクロマチンを形成し遺伝子発現を不活性化する。

ところで、レスベラトロールによる高脂肪摂取マウスの概日リズム・脂質代謝の異常の改善効果を示した興味深い最近の報告がある²³⁾。レスベラトロール投与によって肝臓の時計遺伝子(CLOCK、BMALL-1、PER2)とそれらの遺伝子で調節されている脂質代謝関連遺伝子(SIRT1、PPARα、STEBP-IC、ACCL、FAS)の発現レ

表6 ニュートリゲノミクスの広がり

総体(=オーム)	網羅的解析(=オミクス)	調べられる対象
ゲノム(Genome)	ゲノミクス(Genomics)	DNAの変異、重複、欠損、転座
エピゲノム(Epigenome)	エピゲノミクス(Epigenomics)	DNAメチル化、ヒストンテール装飾
トランスクリプトーム(Transcriptome)	トランスクリプトミクス(Transcriptomics)	mRNA
プロテオーム(Proteome)	プロテオミクス(Proteomics)	たんぱく質
メタボローム(Metabolome)	メタボロミクス(Metaboromics)	代謝産物
グリコローム(Glycome)	グリコミクス(Glycomics)	糖質(炭水化物)
リポドーム(Lipidome)	リポドミクス(Lipidomics)	脂質
フィジオーム(Physiome)	フィジオミクス(Physiomics)	生理機能

ベルが変化して、抗肥満効果が生じるというのである。そして、この発現上昇において SIRT1 が時計遺伝子と脂質代謝関連遺伝子の発現調節の連系役を果たしている。

ブロッコリーには前立腺がんの予防効果があるとされており米国では広く用いられているが、その根拠の一つに、その成分スルフォラファンによる HDAC 活性阻害がある。HDAC 阻害でアセチル化ヒストンが増えて p21・BAX レベルが上昇してアポトーシスが起り、しかもこの作用が前立腺がん細胞に特異的であって正常細胞では見られないとの報告がある²⁵⁾。また、スルフォラファンは、発がん物質を活性化する I 相酵素 (チトクローム p450, CYP) の発現を抑え、NRF2 を介する解毒酵素 (GST, NQO-1, UGT, HO-1) の発現誘導を促進して発がん予防作用をもたらす。HDAC 阻害に加えて、DNA メチル化酵素 (DNMTs) の阻害による低メチル化 (Hypomethylation) もスルフォラファンの発がん予防作用として注目されている。具体的には、NRF2 やサイクリン D2 (細胞周期静止) の発現上昇および hTERT (テロメラーゼ) の発現抑制 (アポトーシス) が起こる (図 9)。これらを含むスルフォラファンのエピゲノミクス調節の詳細に関しては、最新の総説 (42 ページ、引用文献数 320)²⁵⁾ をご覧いただきたい。

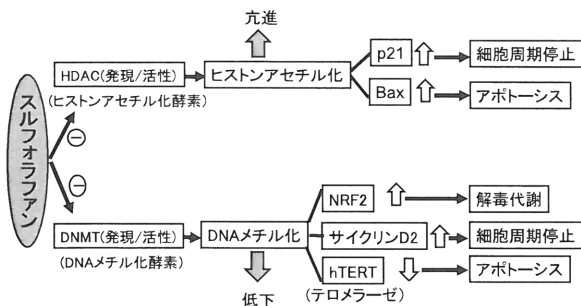


図9 スルフォラファンの発がん予防作用とエピゲノミクス

クルクミンの抗がん作用や抗心肥大作用は、ヒストンのアセチル化酵素 (HAT) の活性阻害によるヒストン H3 の低アセチル化で説明されている¹⁸⁾。また、EGCG は DNA メチル化酵素 (DNMT) の阻害によるテロメラーゼ逆転写酵素 (hTERT) のプロモーター領域の低メチル化、および HAT 酵素の阻害によるヒストン低アセチル化になりテロメラーゼの転写活性を抑えて腫瘍細胞のアポトーシスをもたらす¹⁴⁾。さらに最近、EGCG と短鎖脂肪酸 (酪酸; 食物繊維の大腸菌による発酵産物) の併用が大腸がん細胞のアポトーシス誘導により効果的であることが報告され、そのメカニズムとして、EGCG の DNMT 阻害 (DNA 低メチル化) と酪酸の HDAC 阻害 (ヒストン H3 の高アセチル化) によるサービビン

(Survivin、抗アポトーシスタンパク質) の発現抑制が示されている³⁵⁾。よく云われている食物繊維のがん予防効果を説明する 1 つの根拠であろう。

ヒストンのメチル化修飾は、アセチル化よりかなり複雑でリジンに結合するメチル基の数によってモノメチル、ジメチル、トリメチルの 3 つのパターンがあり、それぞれのメチル基転移酵素 (HMT) が作用する。これらのメチル化修飾によって遺伝子の発現が抑制されたり促進されたりする。たとえば、トリメチル化 H3K4 (ヒストン H3 の 4 番目のリジン) は転写を活性化するが、トリメチル化 H3K9 (ヒストン H4 の 9 番目のリジン) は逆に抑制する。一方、逆の脱メチル化反応は起こりにくいと考えられており脱メチル化酵素は今のところ報告されていない。

なお、レスベラトロール、クルクミン、スルフォラファン、EGCG の他にもケルセチンやイソフラボンのエピゲノムのモデュレーターとしての作用が総説としてまとめられている³⁶⁾。

このように、遺伝子発現のエピジェネティック調節は、さまざまなメカニズムで行われており、関連する酵素の活性制御に係る因子も一部を除いて十分明らかになっていない。ファイトケミカルは、このような因子として広く作用することは十分考えられるが、その詳細な説明は将来のエピゲノム解析に待たねばならない。また一方で、メタボリックシンドロームを含む諸疾患のエピゲノム解析が進展することによって、新たな病態像およびそれらの予防・改善にとって有用な知見が得られることが期待される。

6. ファイトケミカルの分子作用標的の特定

栄養素関連では、採取した食物が生体に及ぼす影響を網羅的に調べる手法が注目されているが、最近ではファイトケミカルも対象とされている。一般的にはニュートリゲノミクス (Nutrigenomics) と呼ばれており、当初は遺伝子によって発現する mRNA (トランスクリプトミクス)^{37, 38)} が対象であったが、その後は、mRNA の翻訳によって合成されたタンパク質 (プロテオミクス)^{39, 40, 41)} や代謝産物 (メタボロミクス)^{42, 43)} も対象になっている (表 5)。なお最近では、生理機能を広く解析するフィジオミクス (Physiomics) という分野もこのカテゴリーに含まれている。多種多様な種類のファイトケミカルによる多彩な生理・生物活性の発現機序を解明するには、それらの物質が相互作用する標的分子の特定が重要である。

実際に、いくつかのファイトケミカルについて主に抗

腫瘍効果との関連で検討されている。たとえば、ブロッコリーには、スルフォラファン、ケンフェロール、ケルセチンなどが含まれ、がんリスク予防に有効とされており、多くのヒトを対象としたトランスクリプトームやプロテオーム解析結果が総説としてまとめられている^{38, 41)}。また、フラボノイドの豊富なブルーベリー・リンゴジュースを4週間採取したヒト143人のリンパ球のトランスクリプトーム解析によって、アポトーシス (IL1B、IFN、FASLG、TLR4、BAK、BAX)、免疫応答 (BCL2、MCL1、PKR など)、細胞接着 (RHOA、RAC1、VAMP3 など)、脂質代謝 (PDHβ、G6PC、FADS2 など) に関連する多くの遺伝子の発現変化が報告されている³⁷⁾。大豆イソフラボン投与のミニブタの背部脂肪組織で脂肪合成関連遺伝子 (FAS、ACC、PPARγ) の発現抑制と脂肪分解関連遺伝子 (PPARα、HSL、ATGL) の発現増大が見られる⁴⁴⁾。カプサイシンの抗肥満効果をプロオミクス解析で調べた報告がある³⁹⁾。高脂肪食 (カプサイシン添加・無添加) のラット脂肪組織の脂質代謝、レドックス関連のたんぱく質発現の変化、たとえばビメンチン、NQ-1、ペルオキシレドキシンの減少、アルドケトレダクターゼ、フラボプロテインの増加などである。メタボロミクス解析の一例を挙げると、紅茶あるいは緑茶の飲用 (6g/日) によって尿中のクエン酸、コハク酸、オキザロ酢酸、馬尿酸の増加、血漿中の乳酸、アラニン (緑茶のみ)、グルコースの低下が示されている⁴²⁾。

なお、これらの方法とは別のアプローチで標的たんぱく質の同定が行われている。たとえば、スーパーコンピュータによる RCSB・Protein Data Bank からのスクリーニングで抗がん性関連のいくつかのフラボノイドの標的たんぱく質が同定されている³⁾。ケルセチンの MEK1、RAF1、PI3-K、ルテリオンの PKCε、SRC、EGCG の 67kDa ラミニン受容体、FAS、NSP90、ビメンチン、GRP78、ZAP-70、FAS、フィブロネクチン、ミリセチンの MEK1、RAF1、FYN、PI3-K、STAT3、JAK1、ケンフェロールの RSK2、SRC などである。さらに最近、ファージディスプレイ/次世代シーケンサーを用いた新しい方法によって、アピゲニン (パセリ、セロリに含まれるフラボノイドで抗がん性を示す) のヒトがん細胞標的分子として 160 個のたんぱく質が同定された²⁸⁾。その中でも、1) GTP アーゼ活性化、2) 膜輸送、3) mRNA 代謝/選択的スプライシングなどの3つの機能グループに属するものが高発現している。GTP アーゼ活性化関連では、Rho- グアニンヌクレオチド交換因子、膜輸送関連では Na⁺、Zn²⁺、Ca²⁺ イオン輸送体や

ミトコンドリア膜輸送たんぱく質、そして mRNA 代謝/選択的スプライシング関連では、hnRNPA2 (ヘテロ核リボヌクレオチドたんぱく質) と UPF3 などが主要なものである。hnRNPA2 はがん細胞で高発現しており、アピゲニンが RNPA2 の C-末端に結合すると二量体形成が阻害され、hnRNPA2 の基質に選択的スプライシングの変化が生じ腫瘍細胞のアポトーシスが起る。

7. おわりに—今後の展開と課題

昔から“野菜・果物をたくさん食べると健康になる”、“柿 (ヨーロッパではトマト) が赤くなれば、医者青くなる”、“一日一個のリンゴで医者いらず (アメリカ)” など表現はさまざまであるが、古今東西を問わず野菜・果物の健康有用性が指摘されてきた。また、一方ではがん予防を目的とした「5 A DAY」運動 (一日に5サービングの野菜や果物を食べる) は、広く諸国でも展開されようになりヨーロッパでは、6~7サービングとしている。日本では5皿 (1皿70g) の野菜 (海藻・キノコ類を含む) を 350g と、果物 200g 以上を食べることを推奨している。そして、この食育活動の根拠には、がんなど生活習慣病はじめ諸疾患の発症リスクの低減がある。野菜・果物には健康な代謝に必要なビタミンやミネラルの微量栄養素が含まれていることはよく知られているが、近年それ以外の非栄養素成分、すなわちファイトケミカルも疾病の予防・改善に深く関わっていることが明らかになってきた。前述のようにファイトケミカルの種類と作用・機能の多様性に関する活発な研究によって、実に多くの知見が得られている。しかしその一方で、それぞれのファイトケミカルの生理・生物活性作用メカニズム、体内吸収・代謝・排泄、分子標的の同定、有効性、安全性などに関する情報は限られており、今後の積極的な研究展開が必要とされる。最近、クルクミンの代謝産物の詳細な分析がなされ、多様な生理活性の理解にとって有用な知見が得られている⁴³⁾。ところで、薬剤のように特異的標的分子と高親和性で相互作用するものとは異なって、ファイトケミカルは複数の標的たんぱく質に対して比較的低い親和性 (マイクロオーダー) で結合するだけに、明解な理解には相当な困難を伴うが、ある意味ではこの多数標的分子 (マルチターゲット) と低親和性がファイトケミカルの特徴であって、緩和で副作用の少ない健康効力という目的に適っていることになる。これまでに得られた多くの研究成果は、主として培養細胞あるいは実験動物によるものであり、ヒト対象での知見は極めて少なく、ヒト応用のためには科学的根拠に基づいた有用性、安全性、さらには薬剤との相互作用

などが解決されるべき重要課題となる。折しも、この4月1日（2015年）に新しい食品の機能性表示制度ができ、従来の保健機能食品（特定保健用食品、栄養機能性食品）に新たに機能性表示食品が加えられたが、安全性の確保を前提とした機能性の科学的根拠が求められている。ところで、ファイトケミカルについて“*We know too much or too little*”（知りすぎているのか、ほとんど知らないのか）とさえ思えるが、“*We should know enough*”（十分に知るべき）であろう。

参考文献

- 1) 吉川敏一, 河野雅弘, 野原一子 活性酸素・フリーラジカルのすべてー健康から環境汚染までー丸善 (2000) 1-123
- 2) Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol* (2006) 71:1397-1421.
- 3) Bode AM, Dong Z. Signal transduction and molecular targets of selected flavonoids. *Antioxid Redox Signal* (2013) 19:163-180.
- 4) Waterland RA, Jitoe RL. Transposable elements: targets for early nutritional effects on epigenetic gene regulation. *Mol. Cell Biol* (2003) 23:5293-5300.
- 5) Southam C, Ehrlich J. Effects of extract of western red-cedar heart-wood on certain wooddecaying fungi in culture. *Phytopathology* (1943) 33: 517-524.
- 6) Renaud S, Lorgeril M. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. *Lancet* (1992) 339:1523-1526.
- 7) Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, *et al.* Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* (2003) 425:191-196.
- 8) Chung S, Yao H, Caito S, Hwang J, Arunachalam G. Regulation of SIRT1 in cellular functions: Role of polyphenols. *Arch Biochem Biophys* (2010) 501: 79-90.
- 9) Borra MT, Smith BC, Denu JM. Mechanism of human SIRT1 activation by resveratrol. *J Biol Chem* (2005) 280:17187-17195.
- 10) Dai H, Kustigian L, Carney D, Case A, Considine T, *et al.* SIRT1 activation by small molecules: kinetic and biophysical evidence for direct interaction of enzyme and activator. *J Biol Chem* (2010) 285:32695-32703.
- 11) Gertz M, Nguyen GTT, Fischer F, Suenkel B, Schlicker C, *et al.* A molecular mechanism for direct Sirtuin activation by resveratrol. *PLOS One* (2012) 7:e49761.
- 12) Beher D, Wu J, Cumine S, Won K, Lu SC, Wang M. Resveratrol is not a direct activator of SIRT1 enzyme activity. *Chem Biol Drug Des* (2009) 74:619-624.
- 13) Pacholec M, Bleasdale JE, Chrnyk B, Cunningham D, Flynn D, *et al.* SRT1720, SRT2183, SRT1460, and resveratrol are not direct activators of SIRT1. *J Biol Chem* (2010) 285:8340-8351.
- 14) Khan N, Afaq F, Saleem M, Ahmad N, Mukhtar H. Targeting multiple signaling pathways by green tea polyphenol (-)-epigallocatechin-3-gallate. *Cancer Res* (2006) 66:2500-2505.
- 15) Pervaiz S, Holme AL. Resveratrol: its biologic targets and functional activity. *Antioxid Redox Signal* (2009) 11:2851-2880.
- 16) Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the *in vivo* evidence. *Nature Rev* (2006) 5:493-506.
- 17) Maiani G, Caston MJP, Catasta G, Toti E, Cambrodon IG, *et al.* Carotenoids: actual knowledge on food sources, intakes, stability and bioavailability and their protective role in humans. *Mol Nutr Food Res* (2009) 53:S194-S218.
- 18) Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *BioFactors* (2013) 39:2-13.
- 19) Harikumar KB, Aggarwal BB. Resveratrol: A multitargeted agent for age-associated chronic diseases. *Cell Cycle* (2008) 7:1020-1035.
- 20) Chung JH, Manganiello V, Dyck JPB. Resveratrol as a calorie restriction mimetic: therapeutic implications. *Trends Cell Biol* (2012) 22:546-554.
- 21) Chen S, Zhou N, Zhang Z, Li W, Zhu W. Resveratrol induces cell apoptosis in adipocytes via AMPK activation. *Biochem Biophys Res Commun* (2015) 457:608-613.
- 22) Sahar S, Masubuchi S, Eckel-Mahan K, Vollmer S, Galla L, *et al.* Circadian control of fatty acid elongation by SIRT1 protein-mediated deacetylation of acetyl-coenzyme A synthetase 1. *J Biol Chem* (2014) 289:6091-6097.
- 23) Sun L, Wang Y, Song Y, Cheng XR, Xia S, *et al.* Resveratrol restores the circadian rhythmic disorder of lipid metabolism induced by high-fat diet in mice. *Biochem Biophys Res Commun* (2015) 458:86-91.
- 24) Shishodia S, Singh T, Chaturvedi MM. Modulation of transcription factors by curcumin. *Adv Exp Med Biol* (2007) 595:127-148.
- 25) Totorella SM, Royce SG, Licciardi PV, Karagiannis TC. Dietary sulforaphane in cancer chemoprevention: the role

- of epigenetic regulation and HDAC inhibition. *Antioxid Redox Signal* (2015) 1382-1424.
- 26) Lichtenberg D, Pinchuk I. Oxidative stress, the term and the concept. *Biochem Biophys Res Commun* (2015) 461:441-444.
- 27) Surh YJ, Kundu JK, Na HK. Nrf2 as a master redox switch in turning on the cellular signaling involved in the induction of cytoprotective genes by some chemopreventive phytochemicals. *Planta Med* (2008) 74:1526-1539.
- 28) Arango D, Morohashi K, Yilmaz A, Kuramochi K, Parihar A, *et al.* Molecular basis for the action of a dietary flavonoid revealed by the comprehensive identification of apigenin human targets. *Proc Nat Acad Sci* (2013) 110:E2153-E2162.
- 29) Manson MM. Cancer prevention : the potential for diet to modulate molecular signaling. *Trends Mol Med* (2003) 9:11-18.
- 30) Caterina MJ, Shumacher MA, Tominaga M, Rosen TA, Levine JD, *et al.* The capsaicin receptor, a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* (1997) 389:816-824.
- 31) Tachibana H, Koga K, Fujimura Y, Yamada K. A receptor for green tea polyphenol EGCG. *Nat Struct Mol Biol* (2004) 11:380-381.
- 32) Zhang T, Kimura Y, Jiang S, Harada K, Yamashita Y, *et al.* Luteolin modulates expression of drug-metabolizing enzymes through the AhR and Nrf2 pathways in hepatic cells. *Arch Bioshem Biophys* (2014) 557: 36-46.
- 33) Powell JB, Ghotbaddini M. Cancer-promoting and inhibiting effects of dietary compounds: role of the aryl hydrocarbon receptor (AhR). *Biochem Pharmacol* (2014) doi: 10.4172/2167-0501.1000131
- 34) Amakura Y, Yoshimura M, Takaoka M, Toda H, Tsutsumi T, *et al.* Characterization of natural aryl hydrocarbon receptor agonists from Cassia seed and rosemary. *Molecules* (2014) 19:4956-4966.
- 35) Saldanha SN, Kala R, Tollfsbol TO, Molecular mechanisms for inhibition of colon cancer cells by combined epigenetic-modulating epigallocatechin gallate and sodium butyrate. *Exp Cell Res* (2014) 324:40-53.
- 36) Malireddy S, Kotha SR, Secor JD, Gurney TO, Abott JL, *et al.* Phytochemical antioxidants modulate mammalian cellular epigenome :implications in health and disease. *Antioxid Redox Signal* (2012) 17:327-339.
- 37) van Breda SGT, Wilms LC, Danyel S, Jennen DGJ, Briede JJ, *et al.* Can transcriptomics provide insight into the chemopreventive mechanisms of complex mixtures of phytochemicals in humans? *Antioxid Redox Signal* (2014) 20:2107-2113.
- 38) Ferguson LR, Schlothauer RC. The potential role of nutritional genomics tools in validating high health foods for cancer control: Broccoli as example. *Mol Nutr Food Res* (2012) 56:126-146.
- 39) Joo JI, Kim DH, Choi JW, Yun JW. Proteomic analysis for antiobesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high a fat diet. *J.Proteome* (2010) 9:2977-2987.
- 40) Vyas AR, Hahm ER, Arlotti JA, Watkins S, Stolz DB, *et al.* Chemoprevention of prostate cancer by D,L-sulforaphane is augmented by pharmacological inhibition of autophagy. *Cancer Res* (2013) 73:5985-5995.
- 41) Lee KW, Bode AM, Dong Z. Molecular targets of phytochemicals for cancer prevention. *Nature Rev* (2011) 11:211-218.
- 42) Mansch C, Hubert J, Llorach R, Scalbert A. The complex links between dietary phytochemicals and human health deciphered by metabolomics. *Mol Nutr Food Res* (2009) 53:1303-1315.
- 43) Yuliana ND, Khatib A, Choi YH, Verpoorte R. Metabolomics for bioactivity assessment of natural products. *Phytother Res* (2011) 25:157-169.
- 44) Jiang G, Li L, Fan J, Zhang B, Oso AO, *et al.* Dietary soy isoflavones differentially regulate expression of the lipid-metabolic genes in different white adipose tissues of the female Barma mini-pigs. *Biochem Biophys Res Commun* (2015) 461:159-164.
- 45) Gordon ON, Luis PB, Sintim HO, Schneider C. Unraveling curcumin degradation: autoxidation proceeds through spiroepoxide and vinyl ether intermediates en route to the main bicyclopentadione. *J Biol Chem* (2015) 290:4817-4828.

The health benefits of vegetables and fruits

Multiple functions and their mechanisms of phytochemicals

NOZAWA, Yoshinori, HIRAMATSU, Mitsuko and YAMAZAWA, Hiroyuki

Abstract

It has been well acknowledged that vegetables and fruits exert various beneficial effects for health maintenance and promotion. They are rich in vitamins and minerals which are said to make up the important five nutritive components with the other three nutrients; carbohydrates, lipids and proteins. Recently it has been noted that dietary fibers and phytochemicals also play important roles in health promotion and disease prevention, and they are tentatively called the sixth and seventh nutrient respectively. The initial notion of the preventive effects for lifestyle-related diseases by phytochemicals was originated from a report describing “French paradox” which indicates that the high intake of red wine may exhibit some cardiopreventive effect in French people with a high intake of fatty foods. This cardiopreventive effect, and also chemoprevention and neuroprevention, were found to be due to the antioxidant action of polyphenols contained in red wine. In addition, beyond the antioxidant, recent studies have shown other functions of phytochemicals, such as modulation of the cell signaling system and the epigenetic regulation of gene expression. In this review, the multiplicity of functions and its mechanisms of phytochemicals are described.

Keywords : phytochemicals, multiple functions, antioxidant effects ,cell signaling, epigenetics

— 2015.6.30 受稿、2015.9.27 受理 —