

# ポリフェノールの腸内細菌代謝物 HMPA の有効性

ポリフェノールの機能性に対する新規アプローチ

丸善製薬株式会社 栢木宏之

ポリフェノールはベンゼン環に複数の水酸基が結合した化合物の総称で、天然物として 8000 種以上が同定されており、その有効性はヒト臨床試験を含めた多くの研究が支持している。抗酸化作用、抗肥満作用、肝臓保護作用、血糖値上昇抑制作用など多様な生理活性を持つ可能性が示されている。一方で、ポリフェノールは生体利用率が低いものが多く、作用機序には未解明な部分が多い。そこで我々は、いくつかのポリフェノールに共通の腸内細菌代謝物である 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propionic acid (HMPA) の機能性に着目して研究と商品開発を行った。

## 1. HMPAとは

### 1-1. ポリフェノールと腸内細菌

ヒトの腸内細菌叢にはヒト細胞数の10倍以上の腸内細菌が存在し、その遺伝子数はヒトの約150倍であると推測されている。近年の研究により、腸内細菌叢がヒトの代謝や免疫、神経などと密接に関係していることが明らかになっており、その重要な働きから「新たな臓器」と呼ばれることもある。

先述の通り、ポリフェノールはその有効性と知名度にも関わらず作用機序に不明な点が多いが、ヒトの摂取したポリフェノールが腸内細菌により代謝され、宿主の健康に影響を及ぼすエビデンスが集まりつつある。興味深いことに $\gamma$ -オリザノール、ヘスペリジン、クロロゲン酸、レスベラトロール、ロスマリン酸などの機能性ポリフェノールが腸内細菌で代謝されるとHMPAが共通して検出されることから、我々はこのHMPAがポリフェノールの機能性の一端を担っているのではないかと仮説を立て研究を行った。

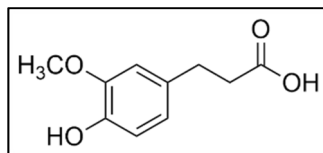


図1 3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)propionic acid (HMPA) の構造式

### 1-2. HMPAの特徴

六員環に直鎖状プロパンが結合したフェニルプロパノイドは、植物がフラボノイドやリグニンなどのポリフェノールを生合成するシキミ酸経路の中間代謝物として生成される。HMPAはこのフェニルプロパノイドの一つである(図1)。

HMPAやその抱合体を含有する食品としてリンゴ、カボチャ、ビート、ショウガなどが挙げられる。一方で、食品中でのHMPA検出例よりも、コーヒーやカカオ、ブルーベリー、トマトなどポリフェノールを豊富に含む食品を摂取した後に血漿中や尿中で検出された例の方が多く、

通常我々は、食品から直接摂取するよりも消化管内でHMPAを生じる機会の方が多いと思われる。

## 2. HMPA の機能性

### 2-1. 抗肥満作用

BMI が高め (23-30 kg/m<sup>2</sup>) の健康な日本人男女を対象とし、HMPA を 23 mg 配合したカプセルを 12 週間継続摂取させたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験では、HMPA 摂取群において対照食品摂取群よりも腹部内臓脂肪面積とウエスト周囲径の有意な低下が確認された<sup>1)</sup> (図 2、表 1)。

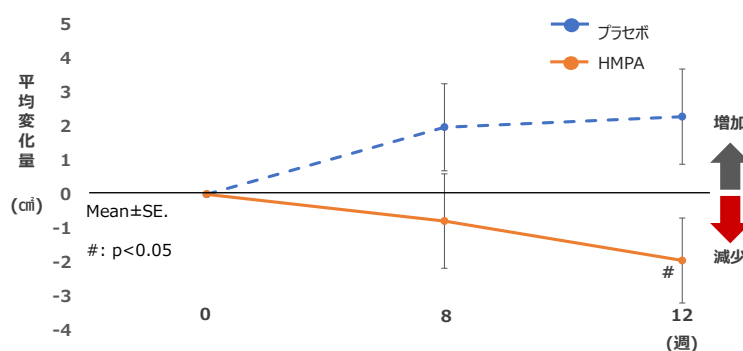


図 2 BMI が高め (23-30 kg/m<sup>2</sup>) で健康な日本人男女の腹部内臓脂肪面積の変化<sup>1)</sup>

表 1 身体測定の結果<sup>1)</sup>

項目	群	測定値	摂取前	摂取4週間後	摂取8週間後	摂取12週間後
ウエスト周囲径 (cm)	対照食品 (n=37)	実測値	88.22 ± 0.81	88.29 ± 0.82	88.41 ± 0.83	88.22 ± 0.83
		変化値		0.07 ± 0.15	0.19 ± 0.24	-0.01 ± 0.26
	被験食品 (n=37)	実測値	89.22 ± 0.84	88.82 ± 0.85	88.71 ± 0.78 <sup>#</sup>	87.82 ± 0.80 <sup>#</sup>
		変化値		-0.40 ± 0.21	-0.89 ± 0.30 <sup>*</sup>	-1.40 ± 0.33 <sup>*</sup>

平均値 ± 標準誤差, \* 対照食品群と比較して有意差あり (P < 0.05), # 摂取前と比較して有意差あり (P < 0.05), ※ 摂取 8 週後は対照食品群 n = 37, 被験食品群 n = 35

### 2-2. 食後血糖値上昇抑制作用

事前に実施した糖負荷試験 (75 g OGTT) において食後血糖値が高め (140~200 mg/dL) の健康な日本人男女を対象とし、HMPA を 23 mg 配合したカプセルを 4 週間継続摂取させたランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験では、HMPA 摂取群において対照食品摂取群よりも摂取 4 週間後の糖負荷 2 時間後の血糖値で有意な低値が確認された<sup>2)</sup> (図 3)。また、耐糖能異常やインスリン抵抗性が生じると血糖値の T<sub>max</sub> は遅くなることが知られており、HMPA 摂

取群において対照食品摂取群と比べて  $T_{max}$  が有意に早まったことから、HMPA の継続摂取によりインスリン抵抗性が改善された可能性が考えられた。この試験では検査当日の HMPA 摂取を行っておらず、糖負荷後の血糖値に対する HMPA の作用は糖の吸収阻害ではなく、糖代謝能の改善によるものと思われる。

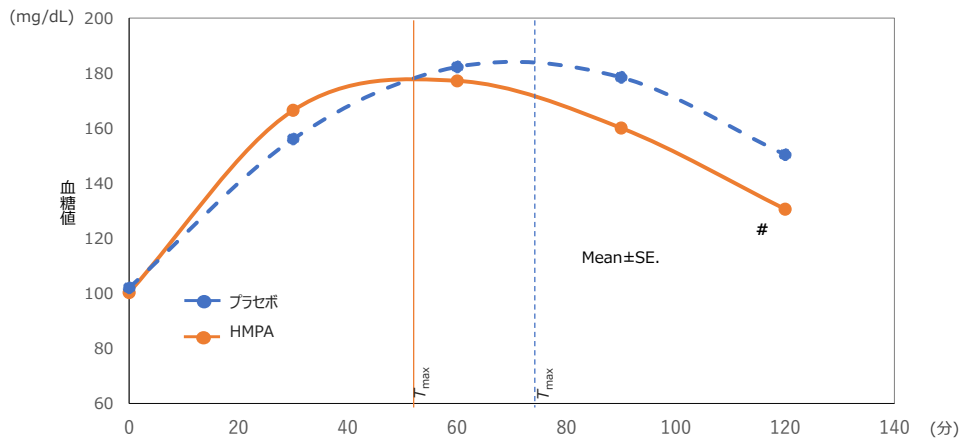


図 3 4 週間継続摂取後の糖負荷試験における食後血糖値の変化<sup>2)</sup>

解析方法：共分散分析 共変量：摂取前検査の測定値 #  $p < 0.05$

### 3. HMPA の商品開発

フェルラ酸から HMPA への変換酵素は乳酸菌群で報告されており、我々はフェルラ酸を豊富に含む米ぬかを原料として乳酸菌による発酵生産に取り組んだ。この取り組みは令和元年度戦略的基盤技術高度化支援事業の支援を受けて行われ、微生物を用いた HMPA の大量生産と当社の精製技術を活用した高純度の HMPA の量産化に成功した。一般的にポリフェノールは苦みや渋み、色、溶解性が食品に配合する際に問題となりやすいが、HMPA 含量を 23~27% に規格した当社の「アクティボディ®RB」は、水への溶解性が高く澄明に溶け、ほとんど無味・無臭であることから幅広い食品への配合が可能である（図 4）。また、先述のヒト臨床試験で確認された有効性から機能性表示食品の対応素材となっており、HMPA が機能性関与成分として、下記の表示しようとする機能性で受理されている。表示しようとする機能性：『本品には 3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸 (HMPA) が含まれます。3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸 (HMPA) は、BMI が高めの人の腹部の脂肪とウエスト周囲径を減らす機能が報告されています。また、3-(4-ヒドロキシ-3-メトキシフェニル)プロピオン酸 (HMPA) は、食後血糖値が高めの人の食後に上昇する血糖値を元に戻しやすくするのをサポートする機能が報告されています。』



図4 溶解時の透明性、着色の確認

左：水

右：アクティボディ®RB 配合 100 mg/50 mL

#### 4. おわりに

本稿ではポリフェノールの腸内細菌代謝物 HMPA について紹介した。現在では、機能性のある腸内細菌代謝物が社会実装された例は、エクオールやウロリチン A、10-hydroxy-cis-12-octadecenoic acid などが挙げられるが多くはない。腸内環境に関する研究が飛躍的に進む中、食－ヒト－腸内細菌の3つの要素による複雑な相互作用において、腸内細菌代謝物がヒトにもたらす影響は、今後さらに注目が高まると思われる。

引き続き腸内細菌代謝物の機能性や作用メカニズムに関する研究を進めるとともに、この度社会実装した HMPA が人々の健康増進につながれば幸いである。

#### 参考文献

- 1) 吉野 進ら. (2022). 薬理と治療, 50(6), 1031-40.
- 2) 吉野 進ら. (2022). 薬理と治療, 50(5), 791-9.

以上