



PRESS RELEASE

令和 6 年 9 月 26 日

**玉ねぎに含まれるポリフェノールの細胞保護作用とその分子機構を解明
～二日酔いの症状軽減やアルコール性疾患の予防効果に期待～**

◆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）が、毒性物質（アセトアルデヒド）に対する抵抗性を高めることを明らかにし、二日酔いの症状軽減やアルコール性肝疾患の予防に寄与する可能性を見出しました。
- ・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分子機構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自然科学学域（農）の中村宜督教授、中村俊之准教授、同学術研究院ヘルスシステム統合科学学域の佐藤あやの准教授らの研究グループは、東アジア人特有の *ALDH2* 遺伝子多型依存性アルコール不耐症の肝細胞モデルなどを用いて、玉ねぎなどに多く含まれるポリフェノール（ケルセチン）のアセトアルデヒド毒性に対する保護作用とその分子機構を解明しました。さらに、ケルセチンはアセトアルデヒド代謝酵素とともに、抗酸化物質合成酵素の発現増強作用を介して、細胞をアセトアルデヒド毒性から保護することを明らかにしました。

本研究で明らかとなった食品成分の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、アセトアルデヒド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 本の論文として、7 月 11 日に日本農芸化学会が発行する国際科学誌「*Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*」（OUP）オンライン版、8 月 20 日にスイスのオンライン科学雑誌「*International Journal of Molecular Science*」（MDPI）に掲載されました。

◆研究者からひとこと

大学院環境生命自然科学研究科地球環境生命科学学位プログラム（農学部農芸化学コース）では、食品成分の健康機能を解明する研究を、食品化学・分析化学・分子細胞生物学などの多彩な手法を用いて行っています。普段、何気なく食べている食品に含まれるさまざまな成分とその可能性に興味のある方はご連絡ください。



中村教授



PRESS RELEASE

■発表内容

<本研究の背景>

アセトアルデヒドは酒類に含まれるエタノールの代謝物ですが、肝疾患や心血管疾患、神経障害やアルコール中毒など、さまざまなアルコール性疾患の発症に関与すると考えられています。一方、毒性の強いアセトアルデヒドの代謝は、アルデヒド脱水素酵素（ALDH）という酵素のひとつであり、肝臓に高発現する ALDH2 が主要な役割を担っています。しかしながら、日本を含む東アジア諸国の約半数の人は *ALDH2* 遺伝子に多型（変異）があり、酵素活性が低下しているため、アセトアルデヒドが蓄積しやすくなっています。そのため、飲酒時に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指摘されています。したがって、普段から特定の食品成分を摂取することで肝臓の ALDH 活性を高めることは、アルコール不耐症者をアルコールの毒性から守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あり、近年、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作用に注目が集まっています。これまでに、動物を用いた研究においてケルセチンがアルコール性肝障害を顕著に抑制することが報告されていますが、ケルセチンがアセトアルデヒド毒性に対してどのような影響を及ぼすかについては不明なままでした。そこで本研究では、東アジア人特有の *ALDH2* 遺伝子多型依存性アルコール不耐症の肝細胞モデルを、ゲノム編集技術を用いて構築し、ケルセチンのアセトアルデヒド誘導細胞毒性に対する影響を評価しました。その結果、ケルセチンは ALDH2 以外の分子種（ALDH1A1）依存的に総 ALDH 活性を増強することや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、総 ALDH 活性増強だけではなく、抗酸化物質合成酵素の活性増強というユニークなメカニズムが細胞保護作用に寄与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>

論文①では、ケルセチンの細胞保護作用を、ゲノム編集により作製した ALDH 分子種欠損の培養肝細胞モデル（*aldh2-kd* 細胞および *aldh1a1-kd* 細胞）を用いて評価しました。*aldh2-kd* 細胞においてアセトアルデヒドが誘導する毒性が野生株よりも顕著だったことから、ALDH2 がアセトアルデヒドの肝臓での代謝に中心的役割を果たすことを確認しました。次に、ケルセチンのアセトアルデヒド細胞毒性への影響を評価したところ、どの細胞株においてもケルセチンは毒性を有意に抑制しましたが、*aldh1a1-kd* 細胞ではその抑制効果が減弱することを見出しました。一方、ケルセチンは野生株や *aldh2-kd* 細胞の総 ALDH 活性を増強しましたが、*aldh1a1-kd* 細胞では全く変化がありませんでした。これらの結果から、ALDH1A1 という分子種が ALDH2 の機能が低下した肝細胞においてケルセチンの細胞保護作用に重要な役割を果たしていることが示唆されました。

さらに論文②では、ケルセチンはアセトアルデヒドが誘導する酸化ストレスを抑制するだけでなく、抗酸化物質合成酵素であるヘムオキシゲナーゼ-1（HO-1）の発現レベルを上昇させることを見出しました。さらに、HO-1 酵素活性阻害剤であるスズプロトポルフィリン IX（SnPP）はケルセチンの酸化ストレス抑制作用とともに細胞保護作用を著しく低下させたことから、ケルセチンの保護作用には、総 ALDH 活性だけでなく、抗酸化物質合成酵素 HO-1 の酵素活性が重要な役割を果たし



PRESS RELEASE

ていることが示唆されました。本研究の成果の解釈には、どちらも培養細胞モデルを用いた実験であるため、実際のヒトの生体内での効果として直接反映できないという欠点があります。したがって、動物実験モデルや介入試験でのケルセチンの有効性評価が、今後の課題として挙げられます。しかし、本研究の成果は、ケルセチンが東アジア人特有の *ALDH2* 遺伝子多型による二日酔いの症状の軽減やアルコール性肝疾患のリスク低減などに貢献することを期待させる実験結果といえます。

<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アセトアルデヒド毒性に対する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 ①

論文名： Evaluation of quercetin as a potential cytoprotector against acetaldehyde using the cultured hepatocyte model with aldehyde dehydrogenase isozyme deficiency.

邦題名「アルデヒド脱水素酵素アイソザイム欠損培養肝細胞モデルを用いたアセトアルデヒドに対する細胞保護剤としてのケルセチンの評価」

掲載誌： *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*

著者： Yuhang Xu[†], Takeshi Sawamoto[†], Ruitong Sun, Aki Ishikura, Shintaro Munemasa, Yoshiyuki Murata, Ayano Satoh, Akiko Matsumoto, Toshiyuki Nakamura, Yoshimasa Nakamura ([†] Equally contributed to this work)

DOI： 10.1093/bbb/zbae100

URL： <https://doi.org/10.1093/bbb/zbae100>

論文 ②

論文名： Quercetin Attenuates Acetaldehyde-Induced Cytotoxicity via the Heme Oxygenase-1-Dependent Antioxidant Mechanism in Hepatocytes

邦題名「ケルセチンはヘムオキシゲナーゼ-1 依存的メカニズムを介して肝細胞におけるアセトアルデヒド誘導細胞毒性を減弱させる」

掲載誌： *International Journal of Molecular Science*

著者： Kexin Li[†], Minori Kidawara[†], Qiguang Chen, Shintaro Munemasa, Yoshiyuki Murata, Toshiyuki Nakamura, Yoshimasa Nakamura ([†] Equally contributed to this work)

DOI： 10.3390/ijms25169038

URL： <https://doi.org/10.3390/ijms25169038>



PRESS RELEASE

■謝辞

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・20H02933，研究代表：中村宜督，基盤 B・23H02161，研究代表：中村宜督，基盤 B・23K26854，研究代表：中村宜督，若手研究 A・17H04725，研究代表：中村俊之，基盤 C・21K11676，研究代表：中村俊之，基盤 C・24K14724，研究代表：中村俊之）の支援を受けて実施しました。

<お問い合わせ>

岡山大学学術研究院 環境生命自然科学学域（農）

教授 中村 宜督（なかむら よしまさ）

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

