

# 醸造食品の機能性ーポストゲノムと機能性研究

秦 洋二

醸造食品にさまざまな機能性が含まれていることが知られるようになって久しい。本誌でも、2003年に「醸造食品の機能性」の特集が組まれ、清酒・焼酎・ビール・ワイン・醤油・味噌やその副産物の機能性について、最新の研究紹介がなされている<sup>1)</sup>。醸造食品は我々の食生活に身近なものばかりで、このような食品から必要な機能性が摂取できるなら、これほど好ましいものはない。ただし、これらの機能性の実証や作用機作の解明、さらには機能性を向上させる技術開発などは地道な研究が必要で、実際に機能性食品として認められているものは、まだそれほど多くはない。

一方近年の加速度的なゲノム解析から、モデル微生物だけでなく醸造微生物のような産業菌株にまで全ゲノム配列を知ることできるようになりつつある。実際に清酒酵母・ビール酵母・食酢酢酸菌・清酒（醤油）麹菌などの産業微生物のゲノムが解析されることにより、醸造環境での微生物代謝における新たな知見が明らかとなり<sup>2,3)</sup>、有用な醸造微生物の育種や新しい醸造技術の開発に貢献している。このポストゲノム解析が、醸造食品の機能性研究に与える影響を概観するために、機能性研究のまとめからポストゲノム情報を用いた機能性食品開発について、清酒醸造の一例を紹介したい。

## 醸造食品の機能性

人類が、微生物を使って食品を加工する「醸造技術」を手に入れてから、2000年以上の歴史を持つ。たとえば穀類を醸造すると、原料中に含まれるデンプンやタンパク質といった高分子成分が、グルコースやアミノ酸などの低分子にまで分解され、これらの栄養成分がより吸収されやすい食品へと変換される。いわゆる食品の一次機能の向上である。また味噌や醤油のように醸造過程を経ることにより独特の風味・香味が得られ、調味料として食品を「おいしくする」ことへも貢献できる。清酒やワインのような酒類においては、糖分がアルコールに変換されることにより、人類の快感のひとつである「酔い」を与える食品にもなる。したがって醸造技術は、食品の二次機能をも大きく向上させることができるのである。たとえば納豆を例にとると、大豆を納豆菌によって発酵させることにより大豆タンパクの消化性が向上するばかりでなく、納豆独特の物性・風味が嗜好特性に働きかけ

て、よりおいしく摂取できるようになる。このように、醸造技術は食品の一次機能と二次機能の両方を同時に向上させる素晴らしい技術と考えられる。

一方近年の機能性研究から、醸造食品の三次機能についても着目されるようになってきた。昔から「酒は百薬の長」と言われるように、醸造食品の一種である酒類には、さまざまな薬効があると信じられてきた。これらの醸造食品の機能性について、各種の動物実験や作用機作に関する研究から科学的根拠が実証され、その関与成分が次々同定されている。これらの機能性成分は、原料成分の分解物であったり、微生物の代謝産物であったり、いずれも醸造工程の微生物の働きで生み出される成分がほとんどである。以上のように、醸造技術は食品の三次機能をも向上させることが分かってきた（図1）。

醸造食品の機能性の特徴の一つに、長い食経験に裏付けられた安全性が挙げられる。醸造技術とは、微生物学といった科学的アプローチが開発されるはるか以前より、試行錯誤によって積み上げられ、完成した微生物培養技術である。生産量が低いもの、おいしくないものがこれらの過程で淘汰されてきたと同様に、人体に悪影響を及ぼすものも自然に排除されてきたと考えられる。たとえば清酒や醤油で使用される麹菌について、同属の *Aspergillus* ではアフラトキシンのようなカビ毒を生産するものがあるが、これらの菌株はまったく生産しない。そして近年のゲノム研究から麹菌には、アフラトキシ

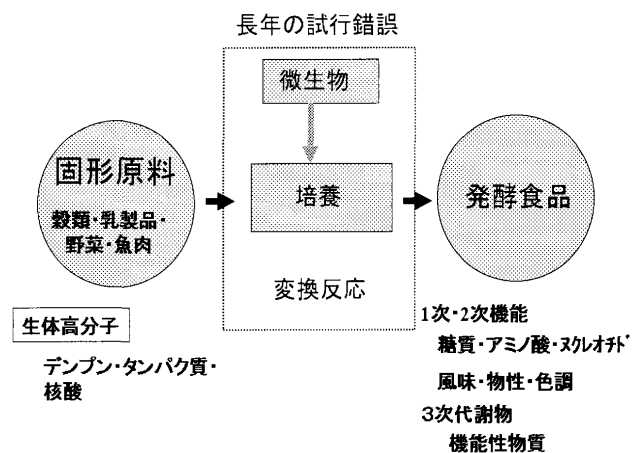


図1. 醸造食品の機能性

## 特 集

を生産する遺伝子群が大きく欠損しており、突然変異などによって生産性を獲得する可能性がほとんどないことが証明されている<sup>4)</sup>。そもそも、日本人は清酒や醤油を1000年以上もこよなく摂取し続けているが、いまだに重篤な毒性が報告された例はない。

### 清酒の機能性データベース

ポストゲノム時代の機能性研究を発展させるために、醸造食品の機能性データベースを作成する試みが開始されている。スローフード微生物工学研究部会（会長：北本勝ひこ教授）において、各種の醸造食品の機能性について、原著論文・特許・学会発表などを基準にリストを作成し、関連研究者に広く公開することが行われた<sup>5)</sup>。醸造食品の機能性については、「毎日のお酒が長生きの秘訣」のような伝承的なものから、動物実験やヒトモニター試験で生理活性が科学的に実証されたものまでさまざまである。清酒の機能性データベースでは、原則として1990年以降の公開特許、総説、原著論文、学会発表をもとに作成した（図2）。素材別に見るとやはり清酒に関する研究が最も多く、続いて酒粕の素材研究が多い。今後の機能性食品への発展を考えると、酒粕の方が魅力ある素材なのかもしれない。

一方、関与成分が同定されていない報告は全体の2割程度で、その他は推定を含めて関与成分を具体的に例示している。主な関与成分は、米タンパク質やその分解物、米デンプンの分解物などであり、原料成分が酵母や麹菌の働きにより、機能性物質に変換されたことを示している。ただし、それ以外に酵母の発酵産物や麹菌の2次代謝産物から、酵母や麹菌の代謝産物と原料由来の成分が、発酵終了後に化学的結合して生成されるものまで、多種類の機能性成分の報告がなされている。これは清酒醸造から生み出される機能性の幅の広さを表しており、今後

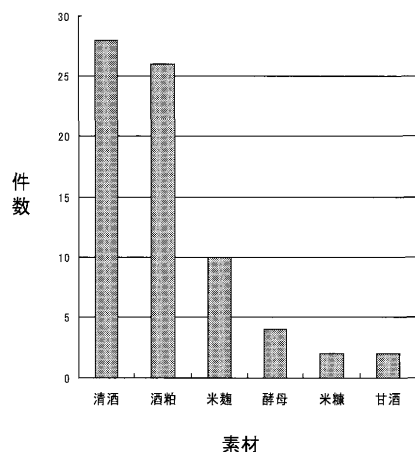


図2. 清酒とその副産物の機能性研究

の機能解明が進むとともにさらに新しい機能性物質の発見が期待できる。また甘酒のようにすでに食品として常用されているものにも有用な機能性が見いだされており、甘酒が機能性食品として新たに注目されるきっかけとなっている。甘酒は、酒粕・米麹・酵母などの機能性素材の混合物であり、これらの機能性の相乗効果が期待されているのかもしれない。

また機能性の証明方法については、1990年初期の機能性研究では、試験管モデルにおける *in vitro* 試験が主体であったが、2000年からはヒトの培養細胞やマウスやラットを用いた *in vivo* 試験による実証実験が多く見られるようになってきている。さらに最近ではヒトモニター試験による証明なども実施されている。このようにデータベースで見ると、清酒の機能性研究は確実にその精度を向上させており、人体での具体的な効果・効能が実証されつつある。機能性食品としての清酒の欠点は、アルコール飲料であるがゆえ、大量摂取が困難であり、未成年・妊婦などへの摂取が制限されることである。もし清酒の機能性の関与物質が同定され、その成分だけを酒粕などの清酒以外の食品で摂取できるとすれば、誰でも、いつでも、安心して摂取できる機能性食品に生まれ変わると考えられる。

### 酒粕ペプチド

このような清酒の機能性研究から、実際に機能性食品素材が開発されている。まず血圧上昇を抑制する機能性食品として、酒粕を分解したペプチドを利用した例を紹介する。

アンギオテンシン変換酵素（ACE）は、血圧上昇を制御するキーエンザイムであり、血圧制御を車の運転に例えるならば、アクセルとしての機能を持つ。したがって、このACEの活性を阻害することにより、血圧の過剰な上昇を防止することができる。ACE阻害活性は、イワシやカツオなどの魚類タンパクや乳性タンパクの分解物したペプチドに効果が認められ、すでに特定保健用食品として利用されているものもある。齊藤らは、酒粕およびその分解物にACE阻害活性があることを見だし、9種類の関与成分を単離し、その配列を同定した<sup>6,7)</sup>。次にこれらのペプチドの配列をDDBJのデータベースにて検索したところ、グルテリンやプロラミンなど米タンパクに一致する配列を見いだした。すなわち、清酒の原料米のタンパク質が、麹菌や酵母の代謝活動によって、機能性ペプチドとして分解生成されたものと考えられた。

そこでこの酒粕由来のペプチドの食品素材に応用するため、酒粕をプロテアーゼ分解し、溶液を乾燥させたペ

プチド粉末を調製した。このペプチド粉末を用いてヒトにおける有効性の確認を行った<sup>8)</sup>。この結果、被験者の収縮期、拡張期血圧の平均値は、いずれも正常値とされる90～139 mmHgあるいは<90 mmの範囲内にまで下がることが明らかになった(表1)。酒粕分解ペプチドは植物性食品で臭いが少なく、またアミノ酸など発酵成分が豊富であるため呈味性がよく、ペプチド特有の苦味をマスクできる特徴を示す。酒粕ペプチドは、血圧上昇抑制という三次機能だけでなく、よりおいしく摂取できる二次機能も併せ持つ機能性素材と考えられる。

このように酒粕分解ペプチドを機能性食品素材として利用することに成功したが、ここにはゲノム情報が非常に重要な鍵を握っている。ゲノム情報探索により、ACE阻害ペプチドがいずれも米タンパクの分解物であることが推定されたことにより、その安全性が大きく担保されたと考える。これらのペプチド由来が分かなければ、ヒトモニター試験などでのペプチド摂取については、安全性の課題が残されていたかもしれない。

### フェリクリシン

フェリクリシンを代表とするフェリクローム類は、清酒中の着色原因物質として1967年蓼沼らによって同定されている<sup>9)</sup>。フェリクリシンは、3分子のアセチル化されたヒドロキシオルニチン、2分子のセリン、1分子のグリシンが環状に結合したヘキサペプチドである。3価の鉄イオンに対して、特異的かつ強力に結合する(図3)。

本来、清酒醸造にとっては好ましくない物質であるフェリクリシンであるが、鉄イオンを強力にキレートする特性を清酒以外の食品へ利用することを検討した。ま

ず、このフェリクリシンの生合成に関わる遺伝子を網羅的に単離し、フェリクリシンを大量に生産させる変異株を取得した。この変異株により得られた高純度のフェリクリシンを用いて、貧血改善効果の実証実験を行った。鉄欠乏飼料で4週間飼育したラットに対して、無機鉄・ヘム鉄・フェリクリシンの3種類を投与し、各種貧血改善指標を測定した。フェリクリシンは、ヘム鉄に比べて血清鉄が有意に回復し、肝臓の貯蔵鉄の回復まで認められた。このように、フェリクリシンは鉄イオンを安定にキレートする有機錯体として、高い貧血改善効果を有することが明らかとなった<sup>10)</sup>。

このフェリクリシンの機能性食品開発においても、ゲノム情報は非常に重要である。フェリクリシンは古くから知られている物質であるが、その生合成経路はほとんど明らかとなっていなかった。麹菌のゲノムからこのフェリクリシンの生合成に必要な遺伝子群が単離され、その生合成の制御機構が明らかになったことにより、初めて大量生産変異株の取得に成功している。

このように清酒醸造の機能性研究は、いよいよ機能性食品素材の開発段階を迎えている。その段階で、ゲノム情報は非常に有用な情報を提供することができる。機能性物質の素材に関する情報だけでなく、機能性を生み出す触媒(酵素)に関する情報も得ることができる。また醸造微生物のゲノム情報を用いれば、本来の醸造食品の機能性をさらに高めることも可能となる。ゲノム研究の加速度が、これら醸造食品の機能性研究をも加速化することを願っている。

### 文 献

- 1) 後藤邦康ら：生物工学, **81**, 513 (2003).
- 2) 下飯 仁：醸協, **99**, 762 (2004).
- 3) 町田雅之：蛋白質核酸酵素, **51**, 452 (2006).
- 4) 松島健一郎：醸協, **97**, 559 (2002).
- 5) [http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/Lab\\_Microbiology/](http://park.itc.u-tokyo.ac.jp/Lab_Microbiology/)
- 6) Saito, Y. *et al.*: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**, 812 (1994).
- 7) Saito, Y. *et al.*: *Biosci. Biotech. Biochem.*, **58**, 1767 (1994).
- 8) 大浦 新ら：食品と開発, **41**, 59–61 (2006).
- 9) Tadenuma, M. *et al.*: *Agr. Biol. Chem.*, **31**, 1482 (1967).
- 10) 入江元子ら：農芸化学学会大会講演要旨集, p.286 (2005).

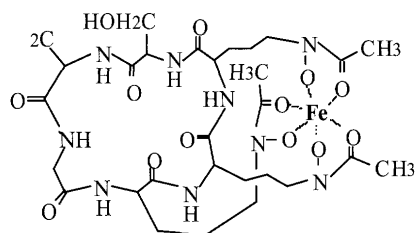


図3. フェリクリシンの構造

表1. 酒粕ペプチドのヒトモニター試験

|              | 摂取前   | 摂取中   | 摂取中   | 摂取中   | 摂取中    | 摂取終了  | 摂取終了  |
|--------------|-------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|
| 週間           | 0     | 1     | 2     | 3     | 4      | 5     | 6     |
| 収縮期血圧 (mmHg) | 144.6 | 143.2 | 140.4 | 139.6 | 137.6* | 139.2 | 138.8 |
| 拡張期血圧 (mmHg) | 90.5  | 90.6  | 89.0  | 89.4  | 85.8*  | 85.7* | 88.7  |

n=7 名, 摂取量は 2000mg/日, \*p<0.05.