

# 感覚栄養学とチョコレートの真の価値

越阪部 奈緒美

(芝浦工業大学 システム理工学部 教授)

## 1. はじめに

チョコレートの豊潤な香り、甘味と苦渋味のハーモニーは、私たち消費者を虜にする。特にカカオに豊富に含まれるポリフェノールに由来する強い苦渋味は、他の食品には見られない官能特性である。1998年に登場した高カカオチョコレートは、その特性を最大限に生かした商品であり、豊富に含まれるポリフェノールの健康機能が注目されたこともあいまって、市場にパラダイムシフトを起こした。一般に、機能的食品はブームで終わることが多いが、高カカオチョコレートの人気は発売後27年たった今でも衰える気配はない。その秘密はいったい何なのだろうか。我々は“感覚栄養学（官能特性と機能性のクロストーク）”にその解を求め研究を進めている。本発表ではその一端について紹介する。

## 2. カカオの苦味

苦味は味蕾に存在する苦味受容体（Taste receptor 2, T2R）に認識されることが知られている。近年、T2Rは他の味受容体と同様に味蕾に存在するだけでなく、消化管の内分泌細胞にも発現することが明らかとなった。この細胞群は長年、食物の味成分による刺激に応じて消化管ホルモンを分泌する液性経路によって、血糖値を制御し、恒常性の維持に役立っていると考えられてきた<sup>1)</sup>。一方2018年には、この細胞群の一部が迷走神経とシナプスを形成し、感覚神経として働いていることが発見され、Neuropod細胞と命名された<sup>2)</sup>。この発見によって、食物摂取時の消化管内の情報が、神経系を通じて液性経路よりも素早く中枢に伝達されることが明らかになった。Neuropod細胞に認識された苦味を含む味シグナルは、孤束核から視床下部に伝達され、消化管運動の低下を介して、食欲の抑制を促すことが示されている<sup>1)</sup>。これらの知見によって、長い間不明であった“脳腸相関”と呼ばれる消化管内と中枢の連関性が初めて科学的に証明された（図1）。

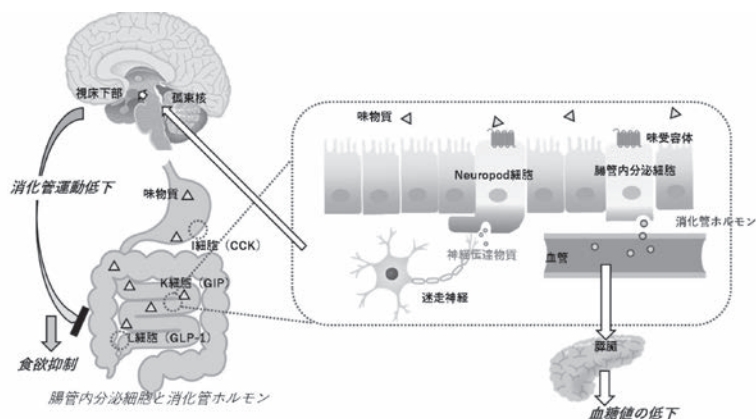


図1 消化管に発現する苦味受容体を介する機能的発現機構

味受容体はGタンパク質共役受容体の一種であり、甘味受容体はTaste receptor 1 (T1R) に属するT1R2とT1R3の、旨味受容体はT1R1とT1R3のヘテロダイマーである。一方、苦味受容体T2Rはヒトで25種類あることから、不明な点が多い。ごく最近、クライオ顕微鏡を用いた解析によってT2R46<sup>3)</sup> およびT2R14<sup>4)</sup> の立体構造が明らかになったものの、その他23種類については未だに不明である。加えて苦味物質の数は多く、2025年4月2日現在、苦味データベース (<https://bitterdb.agri.huji.ac.il/dbbitter.php>) には2727種の苦味化合物が収載されている。このように他の甘味や旨味と異なり、苦味—苦味物質の組み合わせは天文学的な数となる。

カカオには代表的苦味物質であるカフェインやテオブロミンといったキサンチン誘導体が含まれる。また現在8000種が同定されているポリフェノールのほとんどは苦味を呈すると言われている。そのためカカオの摂取によって報告されている数々の機能性は、T2Rを介する可能性が考えられる。ところが、上述したような天文学的な組み合わせを、これまで行われてきたような実験系で解明することは不可能である。そこで我々は計算科学手法を用いることによってこの課題の解明に取り組んでいる。実際にはまず、EUで作成されたデータベースであるPhenol Explorer (<http://phenol-explorer.eu/>) に収載された490種の化合物の立体構造を入手し、立体構造が明らかとなっているT2R46との相互作用を総合計算ソフトMOEを用いたモデリングシミュレーション法によって解析した<sup>5)</sup>。解析結果からは、個々のポリフェノールがどのくらいT2R46に結合しやすいかという、結合エネルギー値（値が低いほど結合しやすい）が得られる。その結果、既にT2R46のリガンドとして報告されているストリキニーネ<sup>3)</sup> よりも結合エネルギー値が低いポリフェノールが複数抽出された<sup>5)</sup>。また解析から得られた結果を用いて構造活性相関解析QSARを行ったところ、決定係数0.9以上のモデル式が得られ、T2R46との相互作用には、化合物側の結合表面積と分子分岐が重要であることが明らかとなった（図2）<sup>5)</sup>。

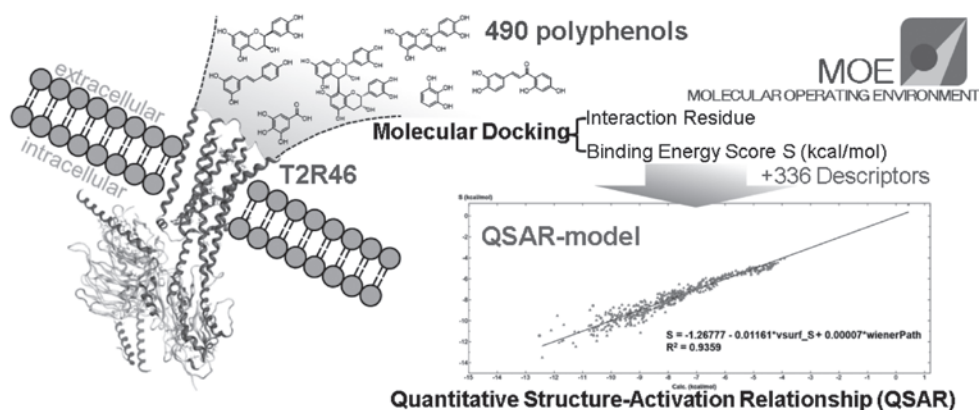


図2 計算科学的手法を用いた苦味—苦味受容体の相互作用解析（概念図）

更にマウスを用いた糖負荷試験により、特に強い結合親和性を示した(-)-epigallocatechin gallate (EGCG) と世界一苦い物質として知られる安息香酸デナトニウム (DEN) の耐糖能に対する影響を比較した。その結果、EGCGおよびDENは顕著な血糖上昇抑制作用を示した。更にこの効果は、味受容体を欠損したSkn-1a (Pou2f3)<sup>-/-</sup> マウスでは消失することがわかった。以上の結果は、これまでの数多くの介入試験で得られているポリフェノールの耐糖能改善作用が、T2Rを介して発現することを裏付けた。

現在、昨年ノーベル化学賞を受賞したタンパク質の立体構造予測ツールAlphaFold 3を用いて、残る23種のT2Rの立体構造を予測し、490種類のポリフェノールとの相互作用を比較するプロジェクトを進めている。またこれらの結果をデータベースとして公開すること、更にオルガノイドや*in vivo*モデルを用いることによって、本仮説を検証する予定である。

### 3. カカオポリフェノールの渋味

苦味と異なり、渋味はポリフェノール特有の刺激であり、カカオに含まれるプロシアニジンやベリー類のアントシアニンなど、ごく一部の化合物が有する官能特性である。しかしながら、渋味の認識機構には不明な点が多い。これまで、唾液タンパク質のプロリン残基とポリフェノールが反応して不溶性となり、この連鎖的な反応がより大きな粒子を形成し、口腔内で生じた摩擦が機械受容器に認識されるという“摩擦説”が提唱されてきた<sup>6)</sup>。一方我々が行った官能試験では、強い渋味はアントシアニンやフラバノールに限定された<sup>7)</sup>。これらの化合物は、口腔や腸管内の中性pHでは極めて反応性に富み、瞬時に酸化分解するため安定性が低く、タンパク質と結合しにくいといった性質を持つ。以上のことから、渋味ポリフェノールの認識機構は、従来の“摩擦説”で説明することはできないと考えた。

これまでの数々の研究から、渋味ポリフェノールは強い生理活性を示すことが知られている<sup>8)</sup>。近年実施された60歳以上21,000人を対象とした大規模長期摂取試験（ココア由来フラバノール500mg/day、3.6年間、COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study；COSMOS Study）では、カカオポリフェノール（フラバノール画分）の主に二つの健康効果が確認されている。その一つは、心血管系疾患リスク低減作用であり、Per-protocol解析においては実に約40%ものリスクの低減が認められた<sup>9)</sup>。またもう一つは、生活の質が低位な層における海馬依存性の認知機能の亢進作用である<sup>10)</sup>。以上の結果によって、長らく曖昧であったカカオポリフェノールの健康維持増進効果が証明された。一方、その作用メカニズムについては、未だ不明である。その理由として、摂取したポリフェノールは、消化管からは吸収されにくく、ほとんど血中に分布しないからである<sup>11)</sup>。そのため現在、ポリフェノールの標的臓器は消化管であると考えられている。海外においては、腸内細菌とその代謝物に焦点が当てられている。すなわち、食事由来のポリフェノールが大腸に到達し、腸内細菌バランスを変化させ、大腸内の代謝物組成が変化することによって、何かしらの生理的变化が起きるのではないかという“腸内細菌仮説”が唱えられている<sup>12)</sup>。一方近年の分析技術の進歩により、ヒトの腸内細菌層は個人によって大きく異なるだけでなく、環境の変化に対して頑固な耐性を有することが明らかになり、この説の証明に大きな壁として立ちはだかっている。

上述した長期摂取による機能性だけでなく、カカオポリフェノールの単回摂取後には、Flow Mediated Dilatation（FMD）値が顕著に上昇することが知られている<sup>13)</sup>。FMD値は末梢血流の増加に依存した血管拡張反応であり、長期的な運動不足や悪い食生活によって徐々に低下し、動脈硬化の初期病変を示すことが知られている。しかしながら驚くことに、カカオポリフェノール摂取後にはその値が顕著に上昇する。そこで我々は実験動物を用いて、この変化を再現する実験系を構築した。具体的には、麻酔下で胃内カニューレを装着したラットの挙筋細動脈を露出させ、生体顕微鏡下で観察するとともに、レーザードップラー法で血流量の計測を行った<sup>14)</sup>。カカオポリフェノール経口投与直後から、骨格筋細動脈血流量は上昇し、開存毛細血管数が顕著に増大した。また、血圧や心拍数といった大循環は一過的に増加し、60分後には投与前と同程度のレベルを示した。このような即時的な循環系の変化には交感神経が関わることから、いくつかのアドレナリン受容体阻

害剤を用いて検証を行ったところ、カカオポリフェノール投与によって認められる心血管系の変動は交感神経活動の亢進によるものであることが明らかとなった<sup>15)</sup>。交感神経の興奮は循環系だけでなく、脂肪や骨格筋に大きな変化を与えることが知られている。そこで、カカオポリフェノール反復投与後のマウスの脂肪の病理組織像を観察したところ、特に皮下脂肪である鼠径部脂肪においてミトコンドリア増加による褐変化が認められ、熱産生タンパク質である脱共役タンパク質 (UCP)-1の顕著な発現上昇が見られた<sup>16)</sup>。鼠径部脂肪細胞は直接的に交感神経支配を受けることが知られていることから、この変化はカカオポリフェノールの交感神経活動亢進作用に起因することが示唆された。また不動化による筋萎縮モデルとして知られる後肢懸垂マウスにカカオポリフェノールを反復投与したところ、遅筋であるヒラメ筋の萎縮が顕著に抑制された<sup>17)</sup>。加えて、非懸垂マウスにおいても、速筋である長趾伸筋および遅筋であるヒラメ筋の筋重量の増加が見られた<sup>18)</sup>。交感神経の活性化によって副腎からはアドレナリンが血中に分泌され、骨格筋細胞上に発現した $\beta$ 2アドレナリン受容体を刺激することでこのような変化が生じると報告されていることから、筋肥大作用もまたポリフェノールによる交感神経活動の亢進によることが示された。加齢によって、速筋の萎縮が進むことはよく知られているが、渋味刺激によってむしろ遅筋が速筋化される現象が見られたことは、ロコモティブシンドローム予防の観点から非常に興味深い。

このような交感神経の活性化は、ストレスの暴露によって生じることがよく知られている。ストレスは体に悪いと思われている一方、軽微なストレスである運動 (メカニカルストレス)・サウナ (温度ストレス)・ファスティング (カロリー制限ストレス) は健康維持のためによく用いられる。これらのストレスは瞬時に脳に伝達され、交感神経活動を亢進するとともに、視床下部・下垂体・副腎からなるHypothalamic-pituitary-adrenal-axis (HPA) 軸を活性化し、ストレスホルモンが血中に分泌され、脳に負のフィードバックを生じることで、ストレス耐性を誘導する。この変化は、神経可塑性を改善し、気分と認知に影響を与えることがわかっている。そこで渋味ポリフェノール投与後のげっ歯類における神経活動を示すc-fosやストレスホルモンCRHの発現を確認したところ、視床下部室傍核におけるCRH発現や血中グルココルチコイド濃度が顕著に増加した<sup>19)</sup>。またカカオポリフェノールの成分であるプロシアニジン四量体をマウスに反復投与したところ、空間記憶が亢進し、海馬における成体神経新生の顕著な増加が認められ<sup>20)</sup>、前述した長期介入試験による海馬依存性認知機能の亢進作用を裏付けた。更にMSイメージング法を用いて、脳内のモノアミン動態を検証したところ、渋味刺激は青斑核-ノルアドレナリン神経軸を活性化させることがわかった。青斑核は外部刺激に対する学習・記憶などにおいて中心的な役割を示す部位として知られる。そこで渋味ポリフェノール投与後のげっ歯類の行動を検証したところ、覚醒を維持し、短期記憶を増強させることが明らかとなった。このように、渋味刺激は瞬時に脳に伝達され、覚醒・注意・短期記憶といった脳機能を亢進させるとともに、交感神経を発火することによって循環や代謝といった末梢機能を改善することが明らかになった。

一方、口腔を含む消化管における渋味はどのように認識されるのかについては未だ不明である。そこで我々は渋味を呈するポリフェノール類の物理化学的性質に着目することにした。ポリフェノールは電氣的に不安定な物質群であり、与えられた環境に依存した酸化還元特性を示す。植物体内において、ポリフェノールは弱酸性を示す液胞に存在し、安定して存在する。一方、ヒトや動物がこれを摂取した場合には、口腔・小腸・大腸では中性に近いpHに晒され、不安定となる。またその安定性は化学構造に大きく依存し、ケルセチンに代表されるフラボノールなどの安定な物質群は抗酸化作用を示す一方、フラバノールやアントシアニンなどの不安定な物質はプロオキシダント



作用を示す。強い渋味を呈するこれらの化合物は、口腔や腸管を模した中性pH条件では、瞬時に酸化され、スーパーオキシドラジカル ( $O_2^{\cdot-}$ ) を生成することがわかった。 $O_2^{\cdot-}$  は水素イオンと電子を受け取って瞬時に過酸化水素 ( $H_2O_2$ ) を生成する一方、分子内外の他のフェノール基を酸化し、連鎖的な酸化反応を進める (図3)。一方、消化管感覚神経上には侵害受容器であるTransient Receptor Potential (TRP) が発現し、細胞内のankyrin repeat にあるシステイン残基と  $H_2O_2$  反応してジスルフィド結合を形成して、たんぱく質の構造を変化させ孔 (ポア) が開き陽イオンを流入させる。この刺激は、消化管感覚神経の細胞体が存在する脊髄後根神経節から介在神経を通じて、孤束核から青斑核へと伝達される。青斑核からは脳の全域にノルアドレナリンが投射され、交感神経活動の亢進やHPA軸の活性化といった生理学的変化が生じると考えられている。実際にげっ歯類に渋味ポリフェノールを投与した後に惹起される交感神経活動性の血流上昇作用は、抗酸化剤であるN-アセチルシステインの共投与あるいはTRPV1またはTRPA1チャネル阻害剤の共投与時には消去されたことから<sup>21)</sup>、渋味ポリフェノール由来の活性酸素がTRPチャネルに認識され、その刺激が脳に伝達されることが示唆された (図3)。

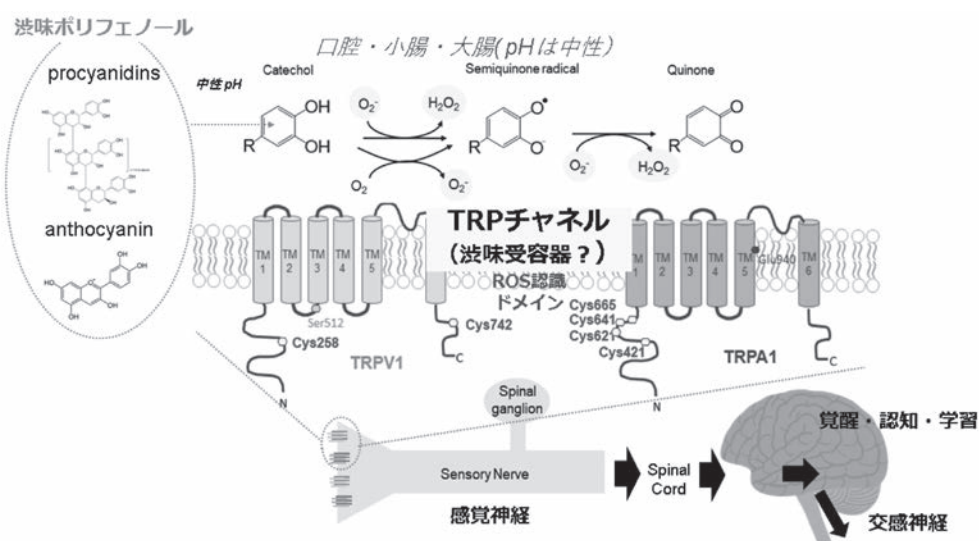


図3 渋味認識の“活性酸素仮説”と機能性発現メカニズム

#### 4. おわりに ～機能性は嗜好性を高める？～

苦味や渋味は生来嫌悪される味覚であると考えられてきた。しかしながら、2023年にGotowらが行った調査では、これらの嫌悪味覚は年齢を重ねるにしたがって、かえって好きになることが示された (嫌悪味覚の消去)<sup>22)</sup>。実際市場では、前述した高カカオチョコレートだけでなく、ペットボトルのお茶やブラックコーヒー・など、これまでの常識では嫌われるはずの味を呈する食品が、ミドルやシニア層にリピート購入され根付いている。これらの事実は、年齢を重ねて恒常性維持が難しくなる年代において、嫌悪味覚によって生じる生体調節作用 (機能性) が無意識のうちに嗜好性を高めているのではないかと考えられる。

これまで食品機能性研究においては、食品だけが有する独特の官能特性は無視されてきた。しかしながら我々の研究結果は、ポリフェノールの苦味や渋味といった食刺激が、神経系を介して中枢や末梢臓器に迅速で顕著な作用を及ぼすことが明らかとなった。そこで、このような第二次機能 (官

能特性)と第三次機能(生体調節作用)のクロストークを検証する研究領域を“感覚栄養学”と定義することにした<sup>23)</sup>。今後この領域の研究が進展することによって、これまで不明であった食品機能性メカニズムが解明され、更に機能性食品が発展することが期待される。

## 参考文献

- 1) Osakabe N, Ohmoto M, Shimizu T, Iida N, Fushimi T, Abe K, Calabrese V; Gastrointestinal hormone-mediated beneficial bioactivities of bitter polyphenols. *Food Biosci* 61, 104550 (2024)
- 2) Kaelberer MM, Buchanan KL, Klein ME, Barth BB, Montoya MM, Shen X, Bohórquez DV. A gut-brain neural circuit for nutrient sensory transduction. *Science* 361, eaat5236(2018)
- 3) Xu W, Wu L, Liu S, Liu X, Cao X, Zhou C, Zhang J, Fu Y, Guo Y, Wu Y, Tan Q, Wang L, Liu J, Jiang L, Fan Z, Pei Y, Yu J, Cheng J, Zhao S, Hao X, Liu ZJ, Hua T. Structural basis for strychnine activation of human bitter taste receptor TAS2R46. *Science* 377, 1298-1304 (2022)
- 4) Hu X, Ao W, Gao M, Wu L, Pei Y, Liu S, Wu Y, Zhao F, Sun Q, Liu J, Jiang L, Wang X, Li Y, Tan Q, Cheng J, Yang F, Yang C, Sun J, Hua T, Liu ZJ. Bitter taste TAS2R14 activation by intracellular tastants and cholesterol. *Nature* 631, 459-466 (2024)
- 5) Shimizu T, Fushimi T, Ohno R, Yasuyuki F, Aso K, Jacobs UM, Nureki O, Suhara Y, Calabrese V, Osakabe N : Verification of the interaction between human bitter taste receptor T2R46 and polyphenols; Computational chemistry approach. *Curr Res Food Sci* 9, 100914 (2024)
- 6) Wang S, Smyth HE, Olarte Mantilla SM, Stokes JR, Smith PA: Astringency and its sub-qualities: a review of astringency mechanisms and methods for measuring saliva lubrication. *Chem Senses* 49, bjae016 (2024)
- 7) Osakabe N, Shoji T, Onishi K, Hirahata C, Hiroki K, Fushimi T, Fujii Y, Jacob UM, Abdelhameed AS, Fritsch T, Di Paola R, Cuzzocrea S, Calabrese V: Sensory Characteristics and Impact of Flavanol-Rich Grape and Blueberry Extract on Blood Flow Velocity and Oxidative Stress. *J Diet Suppl* 22, 219-235 (2025)
- 8) Osakabe N, Terao J ; Possible mechanisms of postprandial physiological alterations following flavan 3-ol ingestion. *Nutr Rev* 76, 174-186 (2018)
- 9) Sesso HD, Manson JE, Aragaki AK, Rist PM, Johnson LG, FriedenberG G, Copeland T, Clar A, Mora S, Moorthy MV, Sarkissian A, Carrick WR, Anderson GL ; COSMOS Research Group: Effect of cocoa flavanol supplementation for the prevention of cardiovascular disease events : the COcoa Supplement and Multivitamin Outcomes Study (COSMOS) randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 115, 1490-1500 (2022)
- 10) Brickman AM, Yeung LK, Alschuler DM, Ottaviani JI, Kuhnle GGC, Sloan RP, Luttmann-Gibson H, Copeland T, Schroeter H, Sesso HD, Manson JE, Wall M, Small SA: Dietary flavanols restore hippocampal-dependent memory in older adults with lower diet quality and lower habitual flavanol consumption. *Proc Natl Acad Sci USA* 120, e2216932120 (2023)
- 11) Osakabe N, Fushimi T, Fujii Y, Calabrese V. Procyanidins and sensory nutrition; do procyanidins modulate homeostasis via astringent taste receptors? *Biosci Biotechnol Biochem* 88, 361-367 (2024)

- 12) Zhang L, Wang Y, Li D, Ho CT, Li J, Wan X. The absorption, distribution, metabolism and excretion of procyanidins. *Food Funct.* 7, 1273-81 (2016)
- 13) Sun Y, Zimmermann D, De Castro CA, Actis-Goretta L : Dose-response relationship between cocoa flavanols and human endothelial function : a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Food Funct* 10, 6322-6330 (2019)
- 14) Fushimi T, Fujii Y, Koshino H, Inagawa K, Saito A, Koizumi R, Shibata M, Osakabe N: Method for detecting hemodynamic alterations following a single gavage in rats. *Exp Anim* 70, 372-377 (2021).
- 15) Saito A, Inagawa K, Ebe R, Fukase S, Horikoshi Y, Shibata M, Osakabe N : Onset of a hypotensive effect following ingestion of flavan 3-ols involved in the activation of adrenergic receptors. *Free Radic Biol Med* 99, 584-592 (2016)
- 16) Ishii Y, Muta O, Teshima T, Hirasima N, Odaka M, Fushimi T, Fujii Y, Osakabe N : Repeated Oral Administration of Flavan-3-ols Induces Browning in Mice Adipose Tissues through Sympathetic Nerve Activation. *Nutrients.* 13, 4214 (2021)
- 17) Ito M, Kudo N, Miyake Y, Imai T, Unno T, Yamashita Y, Hirota Y, Ashida H, Osakabe N : Flavan 3-ol delays the progression of disuse atrophy induced by hindlimb suspension in mice. *Exp Gerontol* 98, 120-123 (2017)
- 18) Yoshida Y, Shimizu K, Nakamura H, Fujii Y, Fritsch T, Abdelhameed A, Calabrese V, Osakabe N : An immunohistochemical evaluation of fast twitch muscle formation induced by repeated administration of flavan 3-ols in mice. *FASEB J* 38, e70193 (2024)
- 19) Fujii Y, Suzuki K, Hasegawa Y, Nanba F, Toda T, Adachi T, Taira S, Osakabe N : Single oral administration of flavan 3-ols induces stress responses monitored with stress hormone elevations in the plasma and paraventricular nucleus. *Neurosci Lett* 682, 106-111 (2018)
- 20) Fujii Y, Sakata J, Sato F, Onishi K, Yamato Y, Sakata K, Taira S, Sato H, Osakabe N. Impact of short-term oral dose of cinnamtannin A2, an (-)-epicatechin tetramer, on spatial memory and adult hippocampal neurogenesis in mouse. *Biochem Biophys Res Commun.* 585 : 1-7 (2021)
- 21) Fushimi T, Hirahata C, Hiroki K, Fujii Y, Calabrese V, Suhara Y, Osakabe N : Activation of transient receptor potential channels is involved in reactive oxygen species (ROS)-dependent regulation of blood flow by (-)-epicatechin tetramer cinnamtannin A2. *Biochem Pharmacol* 214., 115682 (2023).
- 22) Gotow N, Nagai Y, Taguchi T, Kino Y, Ogino H, Kobayakawa T : Change in preference for vegetables and their perceptual attributes as a function of age and pickiness. *Food Res Int* 170, 112967 (2023)
- 23) Osakabe N, Shimizu T, Fujii Y, Fushimi T, Calabrese V : Sensory Nutrition and Bitterness and Astringency of Polyphenols. *Biomolecules* 14, 234 (2024)