

食品抗酸化成分の機能と疾病予防

徳島大学医学部栄養学科

寺尾純二

わが国の保健機能食品制度と抗酸化成分

食品には「栄養機能」(一次機能)「嗜好機能(二次機能)とならんで体調調節機能(三次機能)があり、とくに免疫系、内分泌系、神経系、循環系、消化系の変調を修正するとされる食品の三次機能の研究は世界に先駆けて日本でスタートした。本研究を基盤に平成3年旧厚生省は「特定保健用食品」(Foods for Specified Health Uses: FoSHU)制度を発足させたが、平成13年には個別許可型の「特定保健用食品」と規格基準型の「栄養機能食品」からなる「保健機能食品」制度に衣替えした(1)。特定保健用食品は身体の生理学的機能や生物学的活動に関与する特定の保健機能を有する成分を含み、健康の維持増進や特定保健の用途に資する食品である。栄養機能食品は身体の健全な成長、発達、健康の維持に必要な栄養成分の補給・補完を目的とした食品とされており、栄養成分とは、食品に含有されるビタミン類、ミネラル類、たんぱく質、脂肪酸、食物繊維等の他、ハーブも含まれる(ただし、規格基準化されたのはミネラル類とビタミン類のみである)。保健機能食品、栄養機能食品ともに医薬品とは区別され、疾病治療予防やリスク低下などの効能は表示できない(2)。現在、数多くの食品や食品成分の抗酸化機能が報告されている。しかし、わが国で抗酸化機能が「特定保健用食品」として表示された例はなく、栄養機能食品におけるビタミン・ミネラル表示に「ビタミンEの抗酸化作用」があるに過ぎない。

酸化ストレスと抗酸化成分

生体内の酸化—抗酸化平衡の破綻で生じる酸化ストレスは動脈硬化症などさまざまな生活習慣病の重要な要因となるため、生体内の抗酸化システムに働いて、生体内酸化—抗酸化平衡の維持に寄与する抗酸化物を疾病予防へ利用することは魅力的なテーマである。食品中にはさまざまな抗酸化成分が存在し(表-1)、培養細胞や実験動物レベルでは、これらの抗酸化成分が疾病予防機能を示唆する報告が数多い。しかし、ヒトでの科学的根拠を得るためには、生体の酸化障害を正確に反映するバイオマーカーの確立が必要不可欠である。現在8-ヒドロキシグアノシンで代表される酸化修飾DNA塩基やジチロシンなどを含む酸化たんぱく質、ヒドロキシノネナールやイソプラスタン等の過酸化脂質などの測定法が開発されており、疾病発生との関係の解明が急がれる。一方、抗酸化成分の作用機構として、活性酸素種(Reactive Oxygen Species)を直接に捕捉消去する作用とともに、間接的に生体内のレドックス制御系を制御する作用も考えなければならない。細胞内外のグルタチオンやチオレドキシ

の酸化型・還元型比の変化や過酸化水素・過酸化脂質の蓄積はNF- κ Bをはじめとする様々な転写調節因子を活性化し、細胞の増殖分化誘導やアポトーシス、細胞間情報などを制御する。したがって、抗酸化成分の摂取は生体のレドックス制御に関わることにより様々な生理機能を発揮する可能性がある。このような観点から食品抗酸化成分の生理機能を評価すべきであり、そのためには食品中に含まれる抗酸化成分の生体利用性（バイオアベイラビリティ）を解明する研究が望まれる。特に、摂取後の生体への吸収やその後の代謝を解明しなければならない。これらの諸課題を解決することにより、食品抗酸化成分を疾病予防や再発防止に利用するための科学的根拠がより確かなものとなり、疾病予防や疾病リスク低下の表示も可能になると期待される。

動脈硬化症とビタミンEのヒト介入試験

動脈硬化症の発生に血漿リポタンパクの酸化変性が寄与することから、抗酸化成分の摂取により動脈硬化症のリスクが低下することが期待されている（図-1）。しかし、食品抗酸化成分が硬化症リスク低下作用や予防作用をもつかどうかは最終的にヒト介入試験で評価する必要がある。ビタミンEでは、冠動脈疾患患者の介入試験において相反する報告がある。英国で行われたCHAOSスタディ（3）では、冠動脈硬化症患者2002名にビタミンEを毎日400ないし800IU、2年半投与したところ心筋梗塞発症リスクが0.53に低下したことが報告された。同様のイタリアのGISSIスタディ（4）では心筋梗塞患者11324名にビタミンEを毎日300mg3年半投与した結果、心筋梗塞再発リスクに影響を与えなかったと発表された。イスラエルのSPACEスタディ（5）は心臓血管病患者196名にビタミンEを毎日800IU投与したところ心筋梗塞発症リスクが0.46に低下した。カナダのHOPEスタディ（6）では心臓血管病変患者9541名にビタミンEを毎日400IU投与しても4年半後の心筋梗塞発症リスクに影響しないことが示された。このように抗酸化物質として広く認知されているビタミンEでさえも疾病リスク低下には否定的な報告があり、疾病予防機能を証明することは難しい。

がん予防とカロテノイド

カロテノイドの最も確実な生理機能はプロビタミンAである。すなわち、食物成分として摂取したカロテノイドは小腸上皮細胞で酸化開裂酵素（シオキシゲナーゼ）により、ビタミンAに変換されてビタミンA作用を発揮する。しかし、天然に存在するカロテノイドのうち、プロビタミンAとなるものは30種類程度に過ぎず、ヒト血漿には β -カロテンや α -カロテンのようなプロビタミンAカロテノイドばかりでなく、ルテインやリコペンなどの非プロビタミンAカロテノイドが存在する。ヒトは食物由来のカロテノイドをそのままの形で吸収し、体液や組織に蓄積しやすい動物であると考えられている。したがっ

て、カロテノイドにはプロビタミンA活性以外の生理機能があると考えられており、そのひとつに抗酸化機能が挙げられる。一方、カロテノイドは発ガンの化学予防物質として注目されてきた。とくに野菜や果実などの植物性食品に含まれるβ-カロテンが主要な発がん抑制成分と考えられてきた(7)。そこで1980年代に、米国ガン研究所(NCI)が中心となって、β-カロテン投与によるがん予防の大規模な介入試験が次々に開始された。すなわち、β-カロテンを他の成分と組み合わせて数年から十数年長期にわたり2-3万人を対象とした投与試験を行った(表-2)。その結果、食道がんや胃がんの多発地域である中国河南省林県の研究(Linxian Study)(8)では、β-カロテン、ビタミンE、セレンの併用摂取群でガン死亡率が低下し、特に胃がん死亡リスクが21%減少した。しかし、その後報告された研究(9-11)ではβ-カロテンの有効性は示されなかった。特に、喫煙者を対象としたフィンランドにおけるATBC研究(9)や米国のCARET研究(10)ではβ-カロテン摂取群で肺がん発生率が逆に増加した結果となった。これらの研究結果はβ-カロテンが抗ガン作用をもつことを疑わせるばかりでなく、β-カロテンが逆に喫煙者において発ガン促進物質として作用することを推測させるものである。しかし、これらの介入試験結果は食事から摂取する多様なカロテノイドの機能を否定するものではなく、むしろ野菜や果実に含まれるβ-カロテン以外のカロテノイドの抗がん作用に注目が集まることになった。例えば、肺がん罹患危険率はβ-カロテン摂取量よりもα-カロテン摂取量により強く依存することや、physicians' health study(PHS)(11)において前立腺がん罹患危険率は血漿リコペン濃度と強く逆相関することが示されている。

フラボノイドの吸収代謝と抗酸化作用

フラボノイドは植物性食品中に幅広く含まれる色素群であり、ジフェニルプロパンの特徴的な平面構造を有するポリフェノール類である。1936年、Rusznayk と Szent-Györgi(12)は柑橘に含まれるフラボノイド(ヘスペリジンとルチン)をビタミンPと命名したが、現在ビタミンの範疇には含まれていない。1980年代には代表的なフラボノイドであるケルセチンが変異原物質であることが確認され、むしろ毒性が疑われた。しかし、酸化ストレスと疾患の関係が解明されるとともに、植物性食品に大量に含まれるフラボノイドの抗酸化性に注目が集まり、逆に疾病予防食品因子としてのフラボノイドに期待が高まっている。とくに、抗動脈硬化作用や抗がん作用と関係したアポトーシス誘導、PKC阻害、チロシンキナーゼ阻害、リポキシゲナーゼ阻害、SOD様作用、エストロゲン作用、細胞分裂サイクルの抑制、血管新生抑制、アンジオテンシン変換酵素阻害などの様々な作用が培養細胞を用いた実験で明らかにされている。これら細胞に対する作用機序への抗酸化活性の役割に興味もたれている。さらに最近の疫学研究では、フラボノイド摂取が心疾患やがんのリスク低下に寄与することを示唆するものが多い。しかし、フラボノイドの

機能を考える場合に最も問題となるのは、ビタミンEやカロテノイドに比べてフラボノイドの生体吸収蓄積や代謝経路がほとんど解明されていない点である。

野菜や果実などの食品成分としてのフラボノイドは主に配糖体として存在しており、遊離型アグリコンは少ない。配糖体は腸内細菌によって加水分解され、アグリコンとして大腸から吸収されるという考えが主流であるが、フラボノイド配糖体（グルコシド）は小腸のNa依存性グルコーストランスポーター（SGLUT）により輸送され吸収されるという説がある。しかし細胞内に入った配糖体は直ちにMRP2（Multidrug Resistant Protein 2）により排出されるともいわれている。一方、LPH（Lactose Phlorizin Hydrolase:いわゆるラクターゼ）により加水分解され、生じたアグリコンが単純拡散で吸収されるという考えもある。またヒト小腸粘膜はβ-グルコシダーゼ活性をもち、さらに抱合体化酵素群も存在する。したがって、小腸での吸収代謝を十分に考慮する必要がある（13）（図-2）。われわれは小腸吸収モデルとしてヒト結腸癌由来培養細胞であるCaco-2細胞を用い、各種フラボノイドアグリコンと配糖体（グルコシド）の吸収代謝を比較した（ケルセチン：シアニジン：ゲニステイン）（14）。その結果、アグリコンは吸収されやすいが、配糖体（グルコシド）は吸収されにくいことがわかった。また、ケルセチンは他のフラボノイドに比べて抱合体（硫酸およびグルクロン酸）代謝産物として吸収されやすいという特徴が明らかとなった（15）。これは、ケルセチンが細胞内の抱合体化酵素の基質になりやすいためと思われる。

フラボノイドは消化管内で糖の加水分解を受け体内へ吸収されるが、実際の生体での吸収率はせいぜい10数%であり、大部分はそのまま排泄されてしまう。これら吸収されずに消化管を通過するフラボノイド類が抗酸化性を発揮すれば、外来異物などの様々なストレスに曝される消化管粘膜に対して防御効果を示すことになる（図-3）。そこで、ラットの消化管粘膜ホモジネートを用いて、鉄イオン誘導酸化ストレスに対するケルセチン及び配糖体の抗酸化性を評価したところ、配糖体は消化管内で脱グリコシル化するとともに消化管粘膜に対して十分な抗酸化性を発揮することが示唆された（16）。したがって、フラボノイドの抗酸化作用は消化管において発揮される可能性が高い。今後は酸化ストレスが関与する消化管疾患の発生・リスクに対するフラボノイド摂取の意義を明らかにすべきであると考えている。

文献

- (1) 新開発食品保健研究会 編集 保健機能食品氏江戸の手引き Q&A 新日本法規（2001）
- (2) 細谷憲政編著 健康強調表示 第一出版（2001）
- (3) NG Stephens, A Parsons, P.M. Schofield, F. Kelly, K. Cheeseman, MJ Mitchinson *Lancet* 347, 781-786 (1996)
- (4) GISSI Prevention investigators, *Lancet* 354, 447-455 (1999)
- (5) M Boaz, S Smetana, T Weinstein, Z Matas, U Gafter, A Laina, A

- Knecht Y Weissgarten, D Brunner, M Fainaru, MS Green
Lancet 356, 1213-1218 (2000)
- (6) S Yusuf, G Dagenais, J Pogue, J Bosch, P. Sleight : *N. Engl. J. Med.* 342, 154-160 (2000)
- (7) R. Peto, R. Doll, J.D. Buckley, M.B. Sporn, *Nature*, 290, 201-208 (1981).
- (8) Blot W.J., Li, J.Y., Taylor, P.R., Guo, W., Dawsey, S., Wang, G.-O., Yang, C.S., Zheng, S.-F., Gai8l, M., Li, G.-Y., Yu, Y., Liu, B.-Q., Tangrea, J., Sun, Y.-H., Liu, F., Fraumeni, J.F. Jr., Zhang, Y.-H., Li. B. *J. Natl. Res. Inst.* 85, 1483-1492 (1993).
- (9) Albanes D.H., heinonen, O.P., Taylor, P.R., Virtamo, J., Edwards, B.K., Rautalahti, M., Hartman, A.M., Palmgren, J., Freedman, L.S., Haapakoski, J., Barret, M.J., Pietinen, P., Malila, N., Tala, E., Liippo, K., Salomaa, E-R., Tangrea, J.A., Teppoi, L., Askin F., Taskinen, E., Erozan, Y., Greenward, P. Huttunen, J.K. *J. Natl. cancer Inst.* 88, 15600-1570 (1996).
- (10) Omenn G.S. Goodman, G.E., Thornquist, M.D., Barnhart, S., Balmes, J., Cherniak, M.G., Cullen, M. Glass, A., Keogh, J., Liu, D., Mejskens, F., Jr., Perloff, M., Valanis, B., Williams, J. Jr *New Engl. J. Med.* 334, 1150-1155 (1996).
- (11) Hennekens, C.H., buring, J.E., Manson, J.E., Stampfer, M., Rosner, B., Cook, N.R., Belanger, C., Lamotte, F., Gaziano, J.M., Ridker, P.M., Willett, W., Peto, R. *New Engl. J. Med.* 334, 1145-1149 (1996).
- (12) Rusznyak, S. and Szent- Györgi *Nature* 138, 178 (1936)
- (13) 室田佳恵子、寺尾純二 *化学と生物* 39、213-215 (2001)
- (14) Murota, K., Shimidzu, S., Chujo, H., Moon, J.H. and Terao, J. *Arch. Biochem. Biophys.* 284, 391-397 (2000)
- (15) Murota, K., Shimizu, S., Miyamoto, S., Izumi, T., Obata, A., Kikuchi, M. & Terao, J. *J. Nutr.* 132, 1956-1961 (2002)
- (16) Murota, K., Mitsukuni, Y., Moon, J.-H. & J. Terao (2000)
Abstracts of 10th Biennial Meeting of the International Society for Free Radical Research Okinawa Satellite Symposium "Aging and Natural Antioxidants" pp.30.

表-1 抗酸化物質を含む食品

ビタミンE	ナッツ類・緑黄色野菜・果物・植物油
ビタミンC	野菜・果物
カロテノイド	緑黄色野菜・果物
コーヒー酸誘導体	ダイズ・コーヒ豆・米ぬか
フラボノイド	玉ねぎ・ブロッコリー・ダイズ・茶葉
セサミノール	ゴマ種実
香辛料 (フェノール類)	クローブ・ジンジャー・ローズマリー セージ・ターメリック・タイム
フィチン酸	豆類・穀類・芋類

Table 2 β-カロテンの大規模介入試験結果

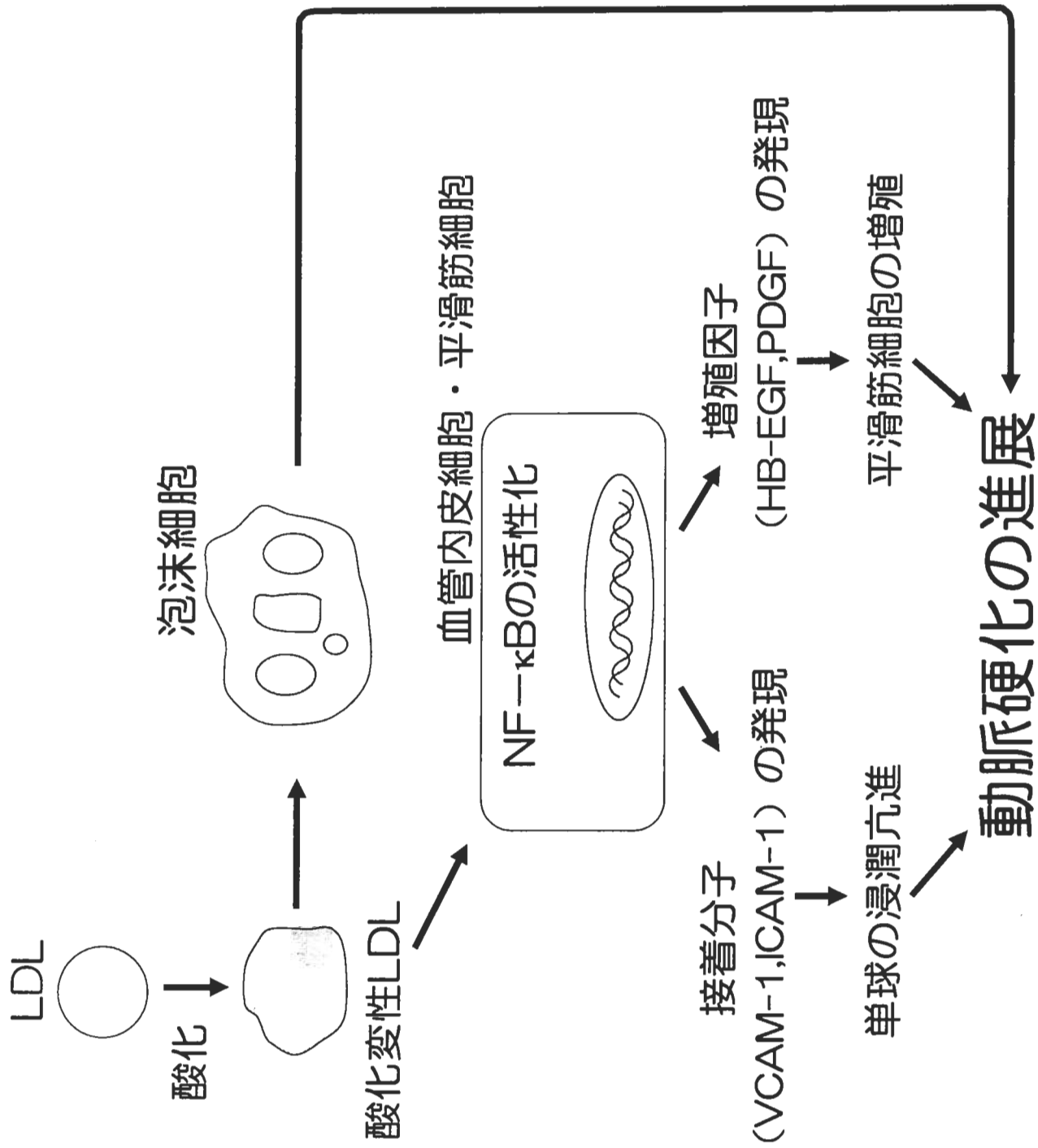
表-2

	Linxan	ATBC	CARET	PHS
対象	中国河南省林県 住民 (3万人)	フィンランド男 性喫煙者 (3万人)	米国喫煙者・ア スベスト作業者 (2万2千人)	米国男性医師 (1万8千人)
摂取量と方法	β-カロテン (15mg) ビタミンE (30mg) セレン (50μg) を毎日投与	β-カロテン (20mg) ビタミンE (50mg) を毎日投与	β-カロテン (30mg) ビタミンA (25,000 U) を毎日	β-カロテン (50mg) とアスピリンを 一日おき
期間	1986~91	1985~93	1988~98	1982~95
結果	全がんで1 3%、胃がんで 21%死亡率が 低下	肺がん罹患率が 18%上昇	肺がん罹患率が 28%上昇 投与中止	がんの罹患率に 影響なし

ATBC, Alpha-tocopherol Beta-carotene Cancer Prevention Study,

CART, beta-Carotene and Retinol Efficiency Trial

PHS, Physicians' Health Study



図一1 動脈硬化症の発生と酸化LDL

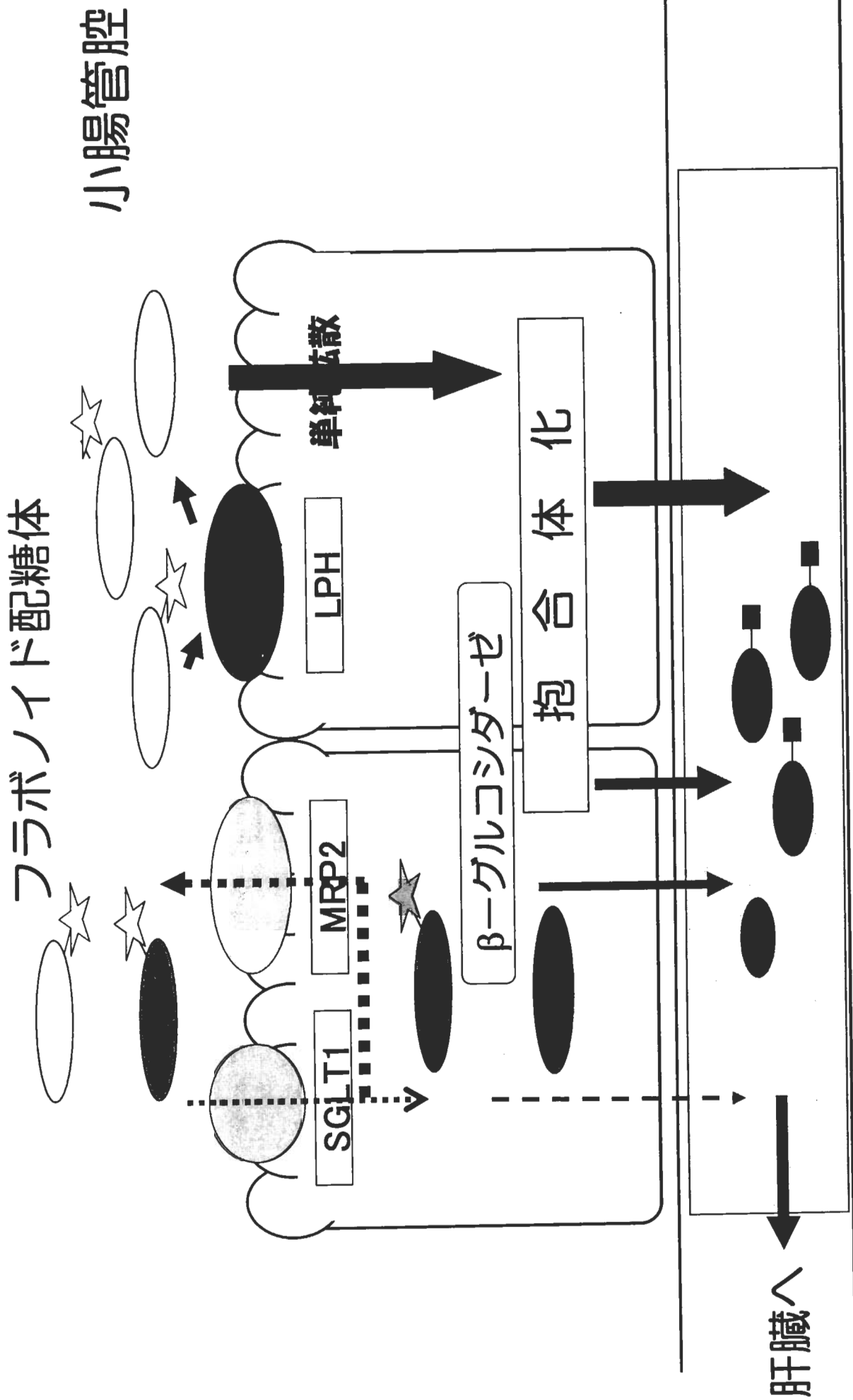


図-2 小腸からのフラボノイド配糖体の吸収機構の推定

ケルセチンの代謝経路

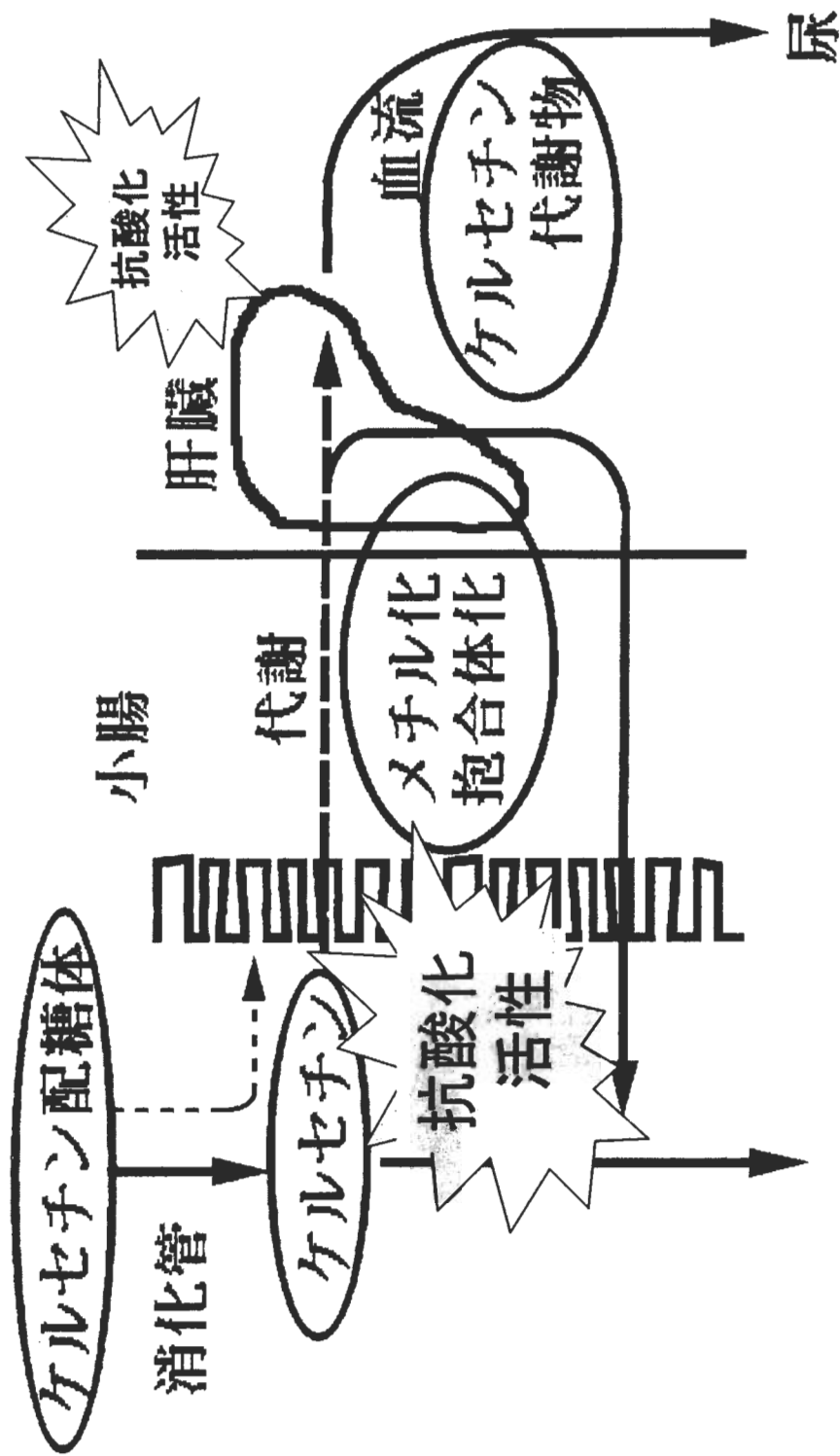


図-3 ケルセチンの代謝経路と抗酸化作用