

天然抗酸化物質の吸収と代謝

宮澤陽夫, 仲川清隆, 浅井 明*

天然抗酸化物質による癌細胞の増殖抑制や免疫調節作用など、生体機能性の研究が盛んである。なかでも、フラボノイドは植物界に広く分布し、食品から1日に数百ミリグラムが摂取されると見積もられるため、健康志向の高まりとともに、その潜在的な生理作用の発見を含めて大きな関心が寄せられてきた。それに伴い、食品成分として摂取したフラボノイドなどの天然抗酸化物質がヒトの体内で、どのように消化吸収され代謝を受けて、血液そして抹消の組織細胞にまで運ばれるのかについての研究が著しく進展した。その吸収と代謝は基本的に、抗酸化物質の分子量、親水性、カテコール構造の有無、配糖体が否かで大きく異なることが明らかにされた。

食品成分の生体調節機能に関する研究が、かつてビタミンP（抗毛細血管透過性因子）^{*1}と呼ばれたことのあるフラボノイド（flavonoids）をはじめとする天然抗酸化物質について、盛んに行なわれてきている。しかし、その吸収と体内動態については、トコフェロール、アスコルビン酸、カロテノイドに比較すると未解明の点が多い。フラボノイドの基本的な作用には、試験管試験でよく調べられている抗酸化性ととともに、ホスホリパーゼ、

リポキシゲナーゼやシクロオキシゲナーゼなどの酵素阻害、サイトカイン産生の促進と抑制による免疫調節、アゴニストやアンタゴニストとしてのホルモンの作用調節、癌細胞の増殖抑制やアポトーシスの誘発と正常細胞への分化誘導作用、制菌・殺菌作用などがある。そこで、食品成分として摂取したフラボノイドなどの天然抗酸化物質が、ヒトの体内に、消化管を経てどの程度取り込まれるのかが、その生体機能を考える上で焦点になってきた。

フラボノイドの化学構造と摂取量

植物性成分は大きく10群に分けることができる（表1）。酸素複素環化合物（oxygen heterocyclic compounds）の中に分類されるフラボノイドは、2つのフェニル基（A環とB環）が炭素原子3個を介して結合した基本骨格をもち（図1）、GeissmanとHinreinerにより名づけられた⁽¹⁾。中央のピラン環（C環）の酸化状態と置換基の違いにより、カテキン、アントシアニン、フラボ

Biodynamics of Natural Antioxidants in Humans

*Teruo MIYAZAWA, Kiyotaka NAKAGAWA, Akira ASAI, 東北大学大学院農学研究科

^{*1} ビタミンPは毛細血管の浸透性（permeability）を調節する作用にちなんで名づけられ、フラボンに二糖のルチノース（グルコースとラムノースからなる）が結合した配糖体であるヘスペリジン、エリオジクチン、ルチン、ナリンギンなどを当時は指した。

ン、フラボノール、フラバノン、カルコン、イソフラボンなどに分類される。カテキン類を除いて、アントシアニン(シアニジングルコシドなど)、ケルセチングルコシド、ゲニスチン(ゲニステイングルコシド)などのように、天然にはそれぞれ配糖体として存在するものが多い(図1)。紅茶に含まれているテアフラビンなどのような

カテキンの酸化重合物や、ワインの貯蔵中にカテキンがアルデヒドと重合反応して生じたプロアントシアニジンもフラボノイドの範疇に入る。これらのフラボノイドは、通常、A環の5,7位やB環の3',4'位にヒドロキシル基(フェノール性水酸基)をもつので、ポリフェノールとも呼ばれている。

フラボノイドは、植物の葉、茎、果実、種実、花卉などに約4,000種類以上もの存在が確認されており、カロテノイドと並ぶ植物性色素の一大化合物群である。日常摂取する食品の中にも多種多様な形態で含まれているので、ヒトでは食品成分として1日に数十から数百ミリグラムを摂取していると見積もられる⁽²⁾。この摂取量は、他の抗酸化ビタミンの1日当たりの平均摂取量(ビタミンA約0.6mg, カロテノイド約1mg, アスコルビン酸約100mg, α -トコフェロール約15mg)にひけをとらない。摂取量から判断すれば、私達の食事を介して摂取されている抗酸化成分の中でフラボノイドも主要なものの一つであるといえる。しかし、その穏和な生理作用のためか薬理研究の対象にはなりにくく、またこれまで特異的で高感度な分析法の開発が遅れたことなどにより、フラボノイドの吸収と代謝はあまり詳細には検討されて

表1 ■ 植物成分の分類とフラボノイド

1. 炭化水素	
2. アルコール	
3. フェノール, エーテル	
4. アルデヒド, ケトン, キノン	
5. 酸, ラクトン, エステル	
6. 高級テルペノイド	
7. 酸素複素環化合物	
フラン	カテキン
ピロン	(エピガロカテキンガレートなど)
クロマン	アントシアニン(シアニジンなど)
クマリン	フラボン(アピゲニンなど)
フラボノイド	フラボノール(ケルセチンなど)
キサントン	フラバノン(ヘスペリジンなど)
	カルコン(フロレチンなど)
	イソフラボン(ゲニステインなど)
8. アミノ化合物	
9. 窒素複素環化合物, 他の含窒素化合物	
10. 含イオウ化合物, その他	

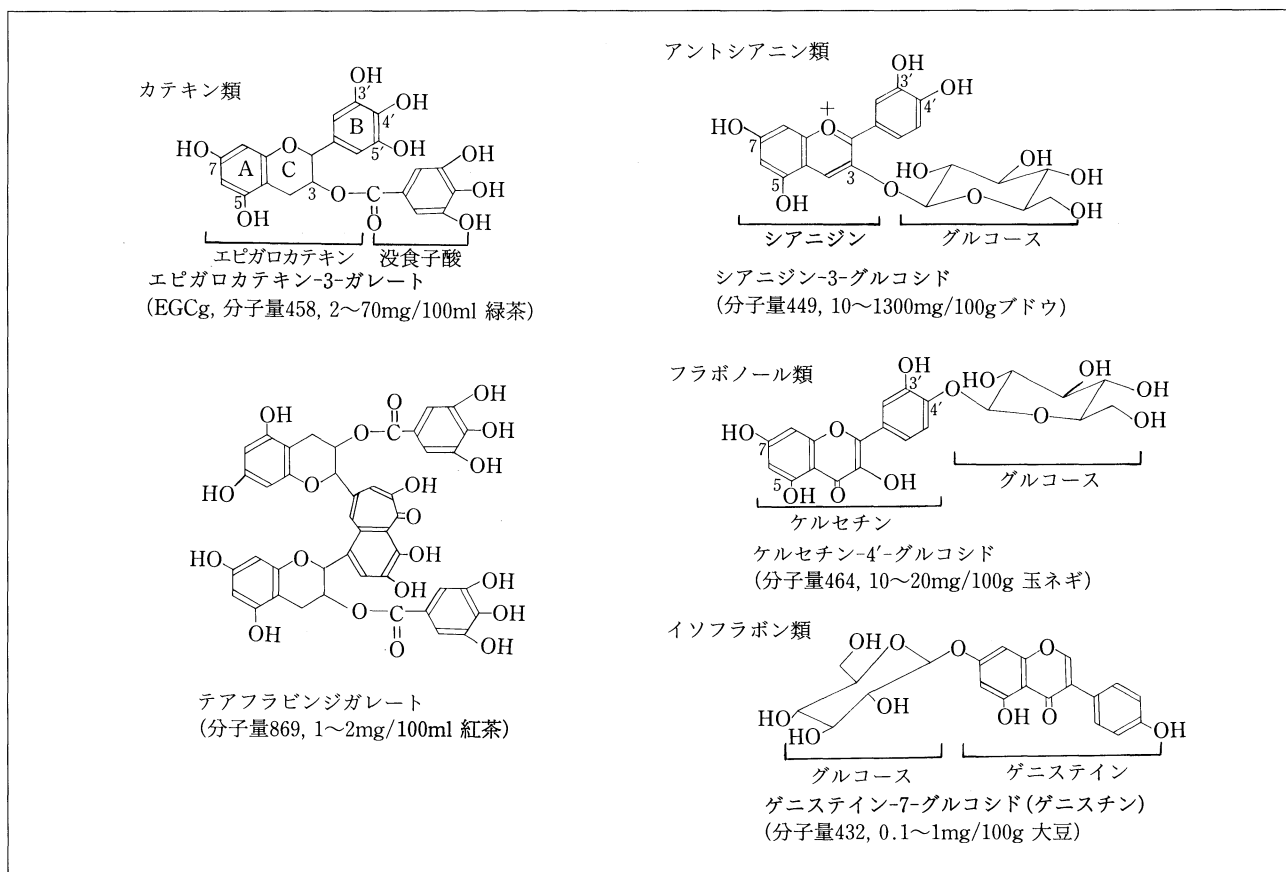


図1 ■ 食品の代表的なフラボノイドの形態と分布量

きていなかった。筆者らの研究室では食品フラボノイドとして、緑茶のカテキン（エピガロカテキン-3-ガラート；EGCg, エピガロカテキン, エピカテキン）、紅茶のテアフラビンとテアフラビンジガラート、ブドウのアントシアニン（シアニジン-3-グルコシド, シアニジン-3,5-ジグルコシド, デルフィニジン-3-グルコシド, ペチュニジン-3-グルコシド, ペオニジン-3-グルコシド, マルビジン-3-グルコシド）、これらから糖がとれたアントシアニン（シアニジン, デルフィニジン）（図1）、さらにフラボノイドではないがカレー粉などの黄色の色素成分でフェノール性化合物であるクルクミン（図7）について、ヒトを含めた動物体内での吸収と代謝をこれまで調べてきた。

動物組織中のフラボノイドの分析

1970年から1980年代の前半には、Griffiths⁽⁶⁾とHackett⁽⁴⁾がカテキンについて、LiettiとForni⁽⁶⁾はアントシアニンについて、それぞれ動物体内への吸収を放射性同位元素などを用いて検討している。しかし、体内に取り込まれたフラボノイドの構造については不明な点が多かった。その後、紫外可視検出器を備えた高速液体クロマトグラフ（UV/VIS-HPLC）を使用して、動物組織中のフラボノイド分析が行なわれた。このUV/VIS-HPLC法では、アントシアンのように強い特徴的な紫外可視部吸収（極大吸収500～550 nm）をもたない限り、通常のフラボノイドの分析ではベンゼン環由来の280 nm付近の吸収波長を用いた検出をせざるを得ない。筆者らの経験では、実際にUV/VIS-HPLC法で分析を行なうと、この吸収波長をもつ様々な物質が血液などの生体試料中に混在するため、フラボノイドの選択的で高感度な検出が困難であった。特にこのことは、特徴的な紫外可視部吸収をもたないカテキン類の分析では大きな障害になった。

今から100年ほど前に、フラボノイドの中でも特にフェノール性水酸基を多くもついわゆるポリフェノール類が酸化的な条件下で発光（photon emission）するという興味ある現象が報告されている⁽⁶⁾。この一連の反応はTrautz-Schorigin反応⁽⁷⁾と呼ばれ、フラボノイドがアルデヒドの共存下で過酸化水素により特異的に酸化されて強い化学発光（chemiluminescence；CL）を呈する3成分間反応である。たとえば、エピガロカテキン-3-ガラート（EGCg）にアセトアルデヒドと過酸化水素を加えると、著しい化学発光が観測され、筆者らはここに発光反応の触媒としてさらに西洋ワサビペルオキシダーゼを

加えて強い化学発光が生じるようにした。この発光反応をHPLCのポストカラムの検出部に応用して、既存の分析法とはまったく異なった、フラボノイドに特異的で高感度な新しいCL-HPLCによる定量法を開発した⁽⁸⁾。

このCL-HPLC法によるフラボノイドの最少検出量は約2 pmol（EGCgで1 ng）で、緑茶1杯を飲む程度で血中に取り込まれたカテキンの定量ができることなど、既存の定量法と比較して最も高感度であり、生体試料中のフラボノイド定量が特異的に行なえることがわかった。この分析法によるヒト血漿からのカテキンの回収率は約85%であった。そこで、この分析法とともに多波長分光分析や高速液体クロマトグラフ-質量分析装置などを用いて、動物体内に吸収され代謝された天然抗酸化物質の構造解析を行なった。

食品フラボノイドの消化管からの吸収と体内循環

天然抗酸化物質である食品フラボノイドの、ヒトにおける消化管からの吸収とその後の体内循環は、食品の他の栄養成分のそれと大きな差はない（図2）。基本的には、経口摂取したフラボノイドなどの天然抗酸化物質は、

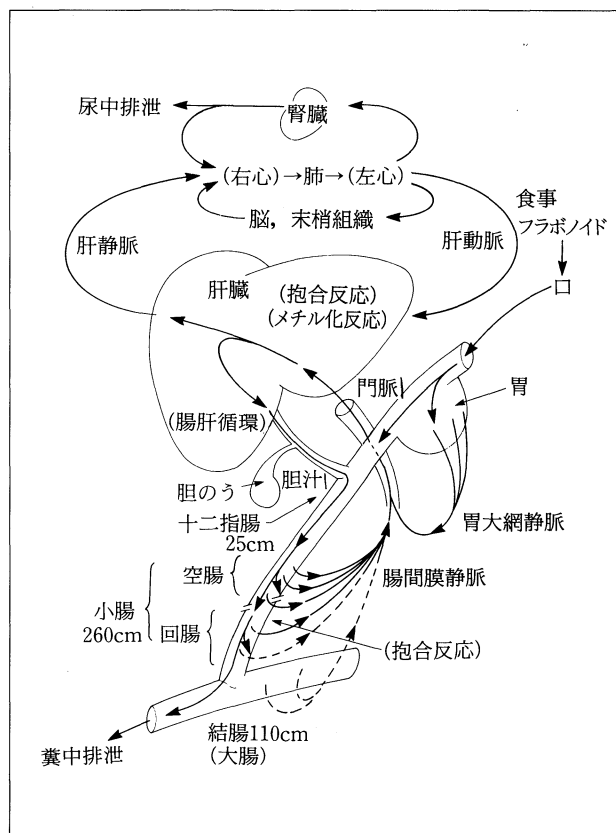


図2 ■食品フラボノイドの吸収代謝経路

胃、小腸、結腸など消化管粘膜に大部分は分布する。しかし、その多くは食事のたびに起きる消化管粘膜の脱離とともに、ほとんどは糞中に排泄される。そのうちの一部が消化管から吸収され、腸間膜静脈を通り、門脈を経て肝臓に運ばれる。フラボノイドのイオン性や極性など構造的な性質によっては、摂取されたうちの一部が胃から吸収されるもの(カテキン、アントシアニン、ゲニステインなど)もある。

肝臓の中でフラボノイドは、フェーズII代謝と呼ばれるグルクロン酸や硫酸との抱合化反応とメチル化反応(メチル抱合反応)を受ける。また、その構造によっては、より親水性を高めるためにフェーズI代謝と呼ばれるミクロソームのP450酵素(モノオキシゲナーゼなど)によるB環の水酸化反応を受ける可能性もある。しかし、もともと親水性の高い構造をもつカテキンなどはその一部が天然型(遊離型)として、肝臓でなら修飾を受けずに血流に入る場合がある。なお、フラボノイドの構造によっては、肝臓の他に消化管粘膜細胞や腎臓などの末梢組織においても抱合化反応を受ける(カテキン、ケルセチンなど)。肝臓で抱合化を受けたフラボノイドは、その後血流に入り、末梢組織に移行するが、最終的には腎臓を経て尿中に排泄される。一部は肝臓から分泌される胆汁液に含まれた形で十二指腸内に注入され、糞中に排泄される。ごく一部は腸肝循環(enterohepatic circulation)をする可能性があるが、これも最後には尿や糞中に排泄されることになる。

カテキンの吸収と体内動態

緑茶に含まれているカテキンには、エピガロカテキン-3-ガレート(EGCg, 図1)、エピガロカテキン、エピカテキン-3-ガレート、エピカテキンなどがある。なかでも、EGCgは緑茶カテキンの50~60%を占め、分子内にフェノール性水酸基を8個と数多くもつので、カテキンの中でも抗酸化作用に基づく広範な生理活性が期待され、またその活性が最も強いことが知られている。

健康者が緑茶1杯ないし2杯程度のカテキン(EGCgとして約100mg)を経口的に摂取すると、1~2時間後に血漿の遊離型(天然型)EGCgの濃度は最大で140~230 ng/ml (0.3~0.5 nmol/ml)になり、その後漸減して、12時間後には4分の1くらいの濃度を維持する場合もあるが、ほとんどは血中から消失する^(9,10)(図3)。これは、たとえば配糖体であるケルセチングルコシドやゲニステチン(ゲニステイン-7-グルコシド)に比べると極大吸収時間が早く、カテキンは速やかに体内に吸収され血中に移行できるフラボノイドであるといえる。また、カテキンの摂取量が増えると、その血中濃度も高くなる傾向にある。この遊離型(天然型)カテキンの濃度は、血漿の還元型グルタチオン(0.3 nmol/ml)や β -カロテン(0.4~0.9 nmol/ml)の濃度にほぼ匹敵し、ビタミンAの2分の1、 α -トコフェロールの100分の1、アスコルビン酸の500分の1程度であった。ちなみに、ヒトの血中の遊離型EGCg濃度の時間変化から計算すると、消化管から体内へのカテキンの吸収量は摂取量の5~8%くら

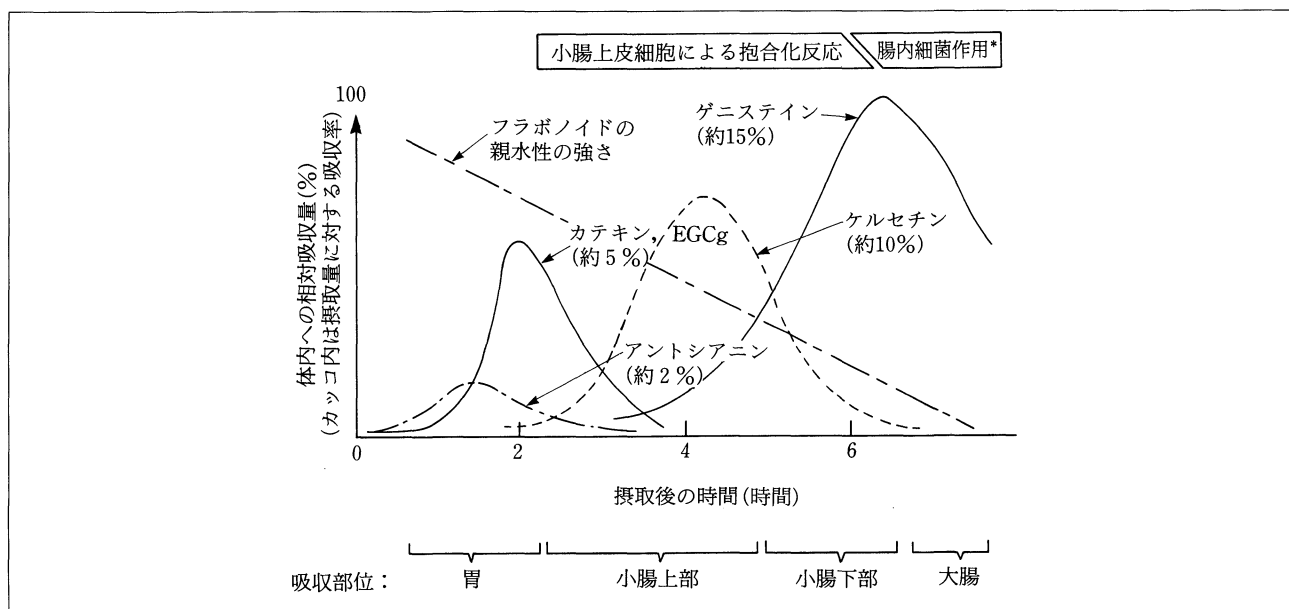


図3 ■ 主な食品フラボノイドの吸収部位、吸収量および極大吸収時間との相互関係

*腸内細菌によるアグリコン生成、環開裂、脱水反応など

いであり、そのうち血中に移行した EGCg の量は、摂取量のおおよそ 2%程度と見積もられた(図 3)。

ラットに緑茶カテキン (EGCg) を経口投与すると、EGCg は主に小腸などの消化管の粘膜部位に最も多く分布して、ついで肝臓と血漿から検出され、極微量ながら脳からも検出される⁽¹¹⁾。このようにカテキンが消化管粘膜に分布しやすいことは、その主な作用部位の一つが消化管組織であることを示している。トリチウム標識した

表 2 ■ 緑茶カテキン EGCg (250 mg) を飲用したヒト体内の遊離型 EGCg 濃度

組織	飲用 3 時間後	飲用 12 時間後
血漿	491±502ng/ml (115~1229ng/ml, n=4)	129±90ng/ml (28~268ng/ml, n=11)
門脈血*	527±200ng/ml (330~730ng/ml, n=3)	104±65ng/ml (61~201ng/ml, n=4)
胆汁	68±80ng/ml (6~158ng/ml, n=3)	61±6ng/ml (56~65ng/ml, n=2)
胃粘膜	343±127ng/g (167~464ng/g, n=4)	111±70ng/g (50~207ng/g, n=4)
大腸粘膜	——**	531±366ng/g (51~1015ng/g, n=6)

*胃と門脈を結ぶ右胃大網静脈血

**未分析

平均値±S.D. (標準偏差)

EGCg ($[^3\text{H}]$ EGCg) のマウスへの投与実験では、その放射活性が消化管や肝臓、脳のみならず、肺、心臓、腎臓、骨、皮膚など幅広い組織から検出されている。緑茶を飲用したヒトの臨床標本では、血漿、門脈血、胆汁、胃粘膜、大腸粘膜への EGCg の分布が確認できる(表 2)。ただ、その体内分布量には大きな個人差が認められる。なお、ここで分析した門脈血は胃と門脈を結ぶ右胃大網静脈血なので、ここからカテキンが検出されたことは、カテキンの一部が小腸上部の他に胃からも吸収されている可能性を示すものであった。これは、カテキンの極大吸収時間(飲用してから血中極大値を示すまでの時間)の速いことの理由の一つでもある。最近、イソフラボンも胃から吸収される可能性が示唆されている⁽²⁴⁾。

結局、摂取した緑茶カテキンの大部分は消化管粘膜に分布して、その脱離とともに糞中に排泄される。消化管粘膜へのカテキン分子の取り込みは、Trautz-Schorigin 反応によるカテキン由来の化学発光の 2 次元反射型回析格子を用いた高感度スペクトル分析によって検討した⁽¹²⁾。カテキンを投与したラットの腸粘膜細胞がカテキンに特異的な 630 nm の極大発光波長を示すことから、粘膜細胞へのカテキンの取り込みが示唆された。摂

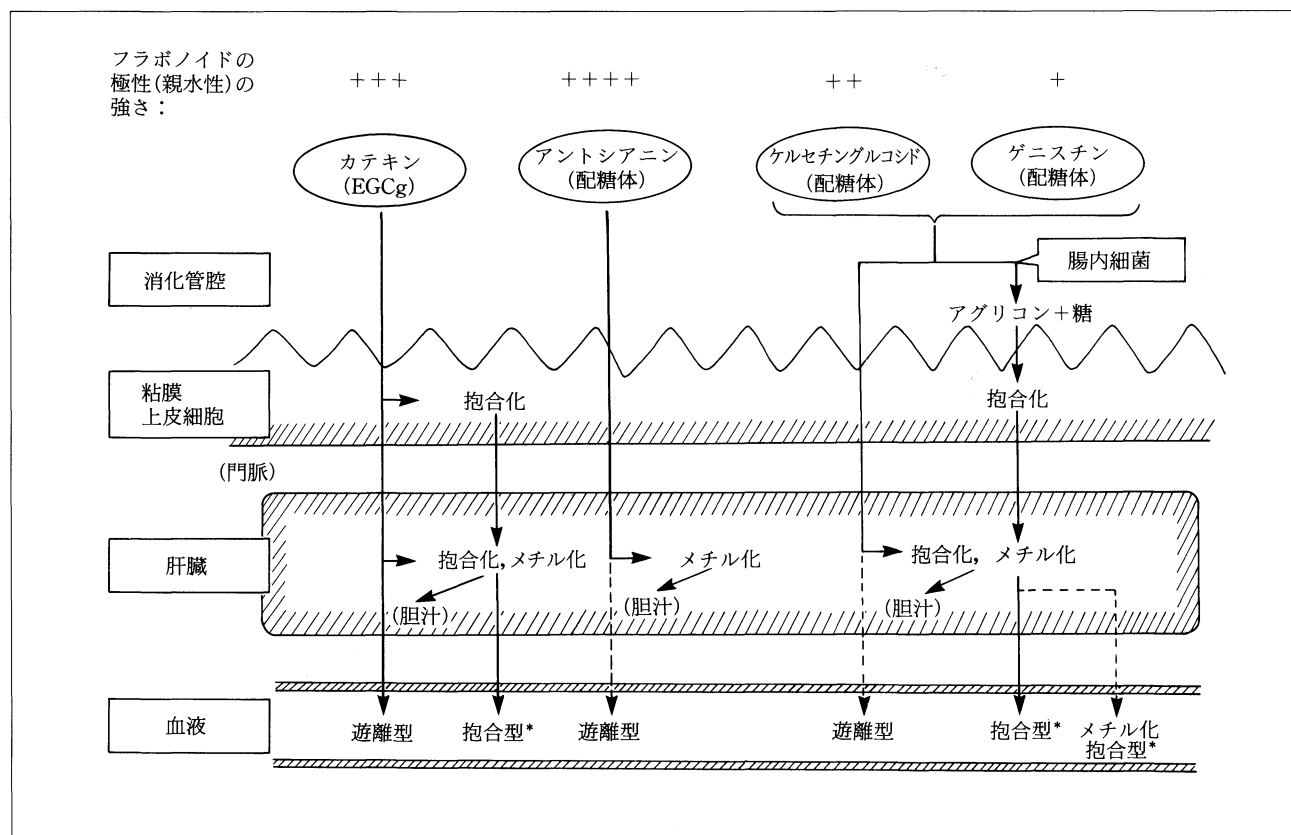


図 4 ■ 食品フラボノイドの構造による抱合化とメチル化の相違

*グルクロン酸および硫酸抱合体として

取したカテキンの5~8%は腸管(おそらく胃と小腸上部)から比較的短時間のうちに吸収され、その一部が吸収の際に粘膜上皮細胞で抱合化反応(グルクロン酸抱合と硫酸抱合)を受ける(図3, 図4)。門脈血を介して肝臓に運ばれたカテキンはそこでさらにグルクロン酸や硫酸による抱合反応を受け、一部は遊離型や抱合型として血流に入り、末梢組織まで運ばれる。遊離型と抱合型の一部は、ともに肝臓から分泌される胆汁液に含まれた形で腸肝循環する可能性もある(図2)。血流中のカテキンは腎臓を経て、最終的に尿中に排泄されると考えられる。ヒト血中カテキンの遊離型:硫酸抱合型:グルクロン酸抱合型の比は1:3:1と従来は推定されていたが、その比はカテキンの摂取量で大きく変化して、基本的には体内の硫酸プールに規定され、通常は2~3:2~3:1であることがわかった。

このように、カテキンの場合は生理活性の強い遊離型で存在する比率が、他のフラボノイドの場合より高いのが特徴である。ケルセチンなど多くのフラボノイドは、動物体内で大部分が抱合化されてしまい、遊離型は痕跡程度しか見いだせない場合が多い。一方、後述するように、カテキンの中でもEGCgやエピガロカテキンはB環に3個の水酸基(ピロガロール構造)をもつので、カテコール構造を基質にする肝臓のカテコールO-メチルトランスフェラーゼによるメチル化を受けにくい。これは肝臓の薬物代謝系へのカテキンの影響を考える上で重要である。したがって、ガロイル(没食子酸)基をもつカテキンともたないカテキンでは、その代謝と作用が大きく違う。一般に天然フラボノイドの抗酸化的な性質は、フェノール性水酸基の数が減れば弱まる。体内で代謝され生じた抱合体やメチル化体の抗酸化能力は、おそらく遊離型(天然型)よりも低いと考えられる。体内で遊離型としても比較的多く存在できるEGCgは、その抗酸化作用をはじめとする生理活性を有効に発揮している可能性が高い。

カテキンの血中抗酸化作用

血中過酸化脂質の増加は、体内での種々の細胞障害の発生を反映し、疾病に結びつく場合が多い^(13,14)。血中で脂質は、リポ蛋白質粒子の構成成分としてアポ蛋白質とともに存在する。このリポ蛋白質粒子の表面は、両親媒性のコリン型リン脂質の単分子層で覆われている。したがって、血中の過酸化リン脂質の増加は酸化変性リポ蛋白質の増大を意味し、また体内循環における酸化ストレスの増加の指標になる⁽²⁵⁾。一般に、健常者の血漿の過酸

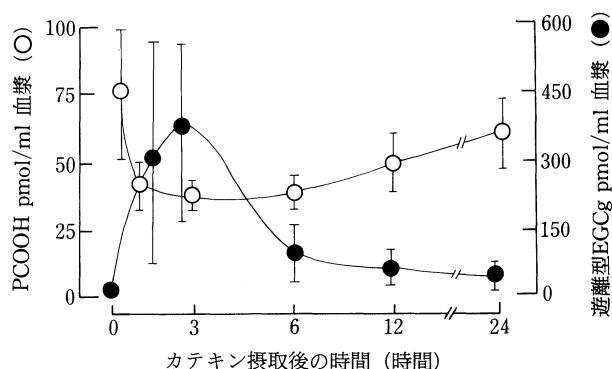


図5 ■ 緑茶カテキン摂取後の健常人の血漿過酸化脂質の変化

12時間の絶食後、EGCg 250mgを摂取し経時的に血漿中のEGCgとホスファチジルコリンヒドロペルオキシド(PCOOH)を定量した。

化リン脂質量は、0.03~0.25 nmol/mlの範囲にある。緑茶カテキン(EGCg)を摂取すると、血中の遊離型カテキン濃度の増加とともに過酸化リン脂質は減少し、両者には逆相関が認められる(図5)。カテキンを摂取したヒトの約80%でこのような過酸化脂質の低下が観察され、飲用1~3時間後に最も低値を示すが、24時間後にはほぼ元の過酸化脂質レベルにもどる⁽¹⁵⁾。しかし、過酸化脂質が血中で皆無にならないところがおもしろく、ごく微量の脂質ヒドロペルオキシドの生体にとっての必要性が考えられる。たとえば、体内で常に一定の抗酸化酵素の発現を維持するためにも、これは必要なのであろう。

試験管内で血漿を過酸化すると、はじめにカテキンが減少し、ついでカロテンやトコフェロールが減り、それとともに過酸化脂質の蓄積がみられる。カテキンの存在は血液の抗酸化能を高め、これによって緑茶の飲用が動脈硬化症の進展の予防に役立っている可能性がある。血中のこのような微量のカテキンによる抗酸化的な働きの機構については大いに興味をもたれるところであり、さらに精密に検討する必要がある。なお、化学発癌剤による大腸癌ラットの実験では、カテキン投与で大腸癌の発生が抑制され、このとき大腸粘膜のリン脂質の過酸化が有意に抑えられることが明らかにされている⁽¹⁶⁾。さらに最近では、EGCgによる血管内皮細胞の増殖抑制⁽²⁷⁾、血管新生の阻害⁽²⁷⁾、そして癌細胞のテロメラーゼ阻害⁽²⁸⁾なども明らかにされ、注目されている。

テアフラビンの吸収と代謝

紅茶にはテアフラビンジガレート、テアフラビンモノガレート、テアフラビンが含まれており、なかでもガロイル(没食子酸)基の多いテアフラビンジガレートの抗酸

化作用が最も強い。このテアフラビンジガレート (図 1) をラットに経口投与したが、血中のテアフラビンジガレートやその抱合体はいずれも検出限界以下であり、ほとんど検出できなかった。テアフラビンはカテキンにくらべると動物体内には吸収されにくく、テアフラビンの比較的大きな分子量 (EGCg の約 2 倍) が吸収に影響していると思われる。テアフラビンの生体機能は、体内よりむしろ消化管の管腔内での抗炎症や制菌作用などの働きが大きい。テアフラビンの一部については消化管内で分解され、その分解物がわずかではあるが吸収されている可能性もあり、その生理機能はなお期待される。

アントシアニンの吸収と代謝

アントシアニンは、天然にはグルコースなどの糖が結合した配糖体として存在する (図 1)。そのアグリコンはアントシアニンと呼ばれ、B 環の水酸基の数が 1 個のペラルゴニン、2 個のシアニン、そして 3 個のデルフィニジンの 3 系統に分けられる。この中で、天然に最も多いのはシアニン類である。たとえば、ブドウにはシアニンにグルコースが 1 つ結合したシアニン-3-グルコシド (図 1) が多く含まれている。アントシアニンの中ではシアニジングルコシドの抗酸化力が比較強い。

健康者がシアニジングルコシド (150 mg; ブドウジュース 2~3 杯程度の全ポリフェノール量に相当) を経口摂取すると、0.02~0.03 nmol/ml の濃度で血中への吸収移行がわずかに確認される⁽¹⁷⁾。このアントシアニンの血中濃度は当初の予想よりはるかに低く、ほぼ等量の EGCg を摂取したときの血漿 EGCg 濃度の約 10 分の 1 以下である。これは、報告されている他のフラボノイドのヒト血漿濃度 (0.2~1.0 nmol/ml) と比べても明らかに低い。アントシアニンはヒトの体内には摂取量の 1~2% が吸収されるものの、血中への移行率はきわめて低いといえる。

従来から、配糖体型のフラボノイドは、消化管内で腸内細菌による加水分解を受け、糖がはずれたアグリコンとして吸収されると予想されてきた。アントシアニンについても同様に、腸内細菌で加水分解されたアグリコンが吸収されるといわれてきた。実際に、ルチン (ケルセチンが二糖ルチノースと結合した配糖体) などのフラボノイド配糖体では、ある程度はアグリコンに加水分解されてから体内に吸収されるとの報告が過去にある。しかし、アントシアニンは経口摂取すると胃や小腸上部からそのままの配糖体の型で比較的速やかに吸収され、血中

には配糖体のままで存在し、アグリコンであるアントシアニンとしては存在しないことを筆者らは初めて明らかにした⁽¹⁷⁾ (図 3, 図 4)。これはその後、津田ら⁽²⁶⁾によっても確認された。このことは、シアニン-3-グルコシドと同様に、糖が 1 つ結合しているデルフィニン-3-グルコシド、ペオニン-3-グルコシド、ペチュニン-3-グルコシド、マルビジン-3-グルコシドや、糖を 2 つもつシアニン-3,5-ジグルコシド、シアニン-3-ザンブビオシドにおいても同様に確認された。すなわち、動物の体内でアントシアニンは、従来言われてきたような糖がはずれたアグリコンではなく、天然型のそのままの配糖体の形で吸収され存在するのである。これは、アントシアニンのグリコシド結合が腸内細菌のグリコシダーゼ作用を受けにくいためであり、その理由の一つにアントシアニンの特異なイオン性の化学構造があげられる (図 1)。

シアニン-3-グルコシドを飲用した後のヒトやラットの血液を、スルファターゼやグルクロニダーゼで処理してもそのシアニジングルコシドの定量値に変化はないので、カテキンのように一部が硫酸やグルクロン酸との抱合体としてアントシアニンが存在するということはないと考えられる。つまり、ごく微量の天然型 (遊離型) アントシアニンの型でしかヒトの血中には存在しない (図 4)。一般に抱合反応は、体内に進入した生体異物を抱合化してその極性 (親水性) を高め、体外に排泄しやすくする生体防御反応の一つであるが、アントシアニンの場合は、他のフラボノイドと比べてもともと極性が高いイオン性分子であるために、抱合化の必要がないのかもしれない。この極性の高さのゆえに、経口的に摂取されたアントシアニンの吸収は、ほぼカテキンの場合と同様に摂取後 1~2 時間のうちに速やかに行なわれる (図 3)。

肝臓に運ばれたアントシアニンが血中にあまり移行しない理由 (アントシアニンの血中濃度が低い理由) を探るため、シアニン-3-グルコシドを経口投与したラットやハムスターの肝臓と腎臓の中の代謝産物の検索をした。その結果、これらの臓器の中に、摂取したシアニン-3-グルコシドの他に新しいアントシアニン代謝物を多量に見いだした。この代謝産物は、シアニン-3-グルコシドの B 環の 3' 位の水酸基がメチル化されたペオニン-3-グルコシドと同定された⁽¹⁷⁾。つまり、摂取され体内に移行したアントシアニンの大部分が、肝臓や腎臓などでカテコール O-メチルトランスフェラーゼの基質になってメチル化修飾を受けていたために (図 6)、血中のアントシアニン濃度は低いのであった。ちなみに、このようなシアニン-3-グルコシドからペオニン-3-

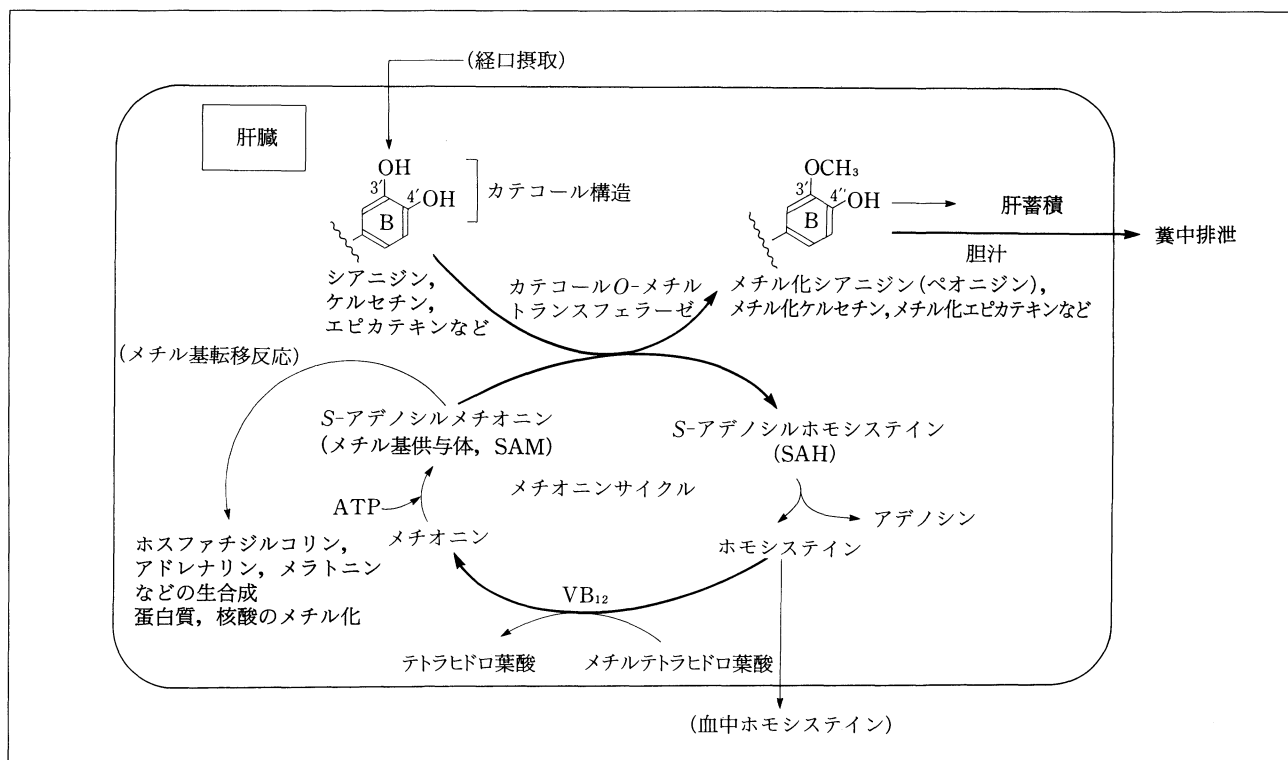


図 6 ■ カテコール型フラボノイドの肝臓におけるメチル化反応

グルコシドへのメチル化反応は、植物体内でのアントシアニンの生合成経路では一般的な反応であるが、生理的な意味あいは違うにしろ、これが動物体内でも起きているという点に興味もたれる。

このメチル化体であるペオニン-3-グルコシドは、シアニン-3-グルコシドを飲用したヒトの血中にはほとんど検出されない。したがって、食事で摂取されたアントシアニンは、肝臓でその大部分がメチル化され、生じたメチル化アントシアニンは血流には移行せずに、そのまま選択的に胆汁液の中に含まれた形で十二指腸の管腔内に出て糞として排泄される。そして、メチル化をまぬがれた少量のアントシアニンが、未変化の天然型（遊離型）のまま血中に流入する。これも最終的には、腎臓で再びメチル化を受けて尿中に排泄される。肝臓や腎臓で生じたアントシアニン代謝産物の生理活性については、網膜など他の器官での機能も含めてさらに検討が必要である。

なお、ワインのアルコール濃度は動物体内へのアントシアニンの吸収に大きくは影響しない。一般に、赤ワイン1本のアントシアニン含量は2~8 mgであり、他にカテキンなどのポリフェノール類が200 mgくらい含まれている。赤ワインを長期間熟成するとアントシアニンとカテキンの重合物が生じるが、この重合物の消化管内での分解や吸収については明らかでない。なお、試験管実

験ではアントシアニンの酸化産物としてアグリコン部分であるシアニン骨格が環開裂したプロトカテキュ酸 (protocatechuic acid, 3,4-dihydroxybenzoic acid) が生じる。シアニン-3-グルコシドを与えたラット血中には、プロトカテキュ酸が検出されるとの報告がある⁽²⁶⁾。

アントシアニンやケルセチンなどカテコール構造をもつ天然抗酸化物質は、前述のように肝臓や腎臓でメチル化を受ける (図6)。このS-アデノシルメチオニン (SAM) をメチル基供与体とするメチル基転移反応は、ホスファチジルコリンやアドレナリンなどの生合成、そして蛋白質や核酸のメチル化に関わるとともに、メチオニンサイクルの過回転 (SAM/SAH 比の低下) によるホモシステインの産生など複雑な他の代謝系への影響がからんでくる。このメチル基転移反応は発癌物質を解毒する機構の一つでもあるので、過剰なカテコール化合物の摂取はSAMを消耗する可能性もある⁽¹⁸⁾。

ケルセチンとイソフラボンの吸収と代謝

フラボノール類のケルセチンやイソフラボン類のゲニステインは、天然には配糖体として存在している。たとえば、ケルセチン-4'-グルコシドは玉ネギのフラボノイドの主成分であり、ゲニステイン-7-グルコシド (ゲニス

チンと呼ぶ)は大豆イソフラボンの代表である(図1)。イソフラボンは化学構造がエストロゲン(女性ホルモン様物質)に似ているので、癌、心筋梗塞、骨粗鬆症の予防効果など、エストロゲン様の作用が注目されている。

ケルセチンやイソフラボンはカテキンやアントシアニンに比べると体内に入りやすい(摂取量の5~20%)(図3)。食品中でこれらは配糖体として存在しているが、消化管腔、特に小腸下部や大腸の内容物(腸内細菌)にあるグルコシダーゼの作用を受けて、ほとんどはアグリコン(ケルセチンやゲニスチン)と糖に加水分解されてから吸収される^(19,20)(図4)。生じたアグリコンは、吸収されるときに消化管の粘膜上皮細胞で一部は抱合化(グルクロン酸抱合と硫酸抱合)を受け、門脈を経て肝臓に入る。肝臓でさらに抱合化され、ここでカテコール構造をもつケルセチンはメチル化(図6)される。したがって、ケルセチンやゲニスチンは血中では大部分がグルクロン酸や硫酸との抱合型で存在する。ケルセチン配糖体やイソフラボンは腸内細菌でグリコシド結合が加水分解されてから吸収されるので、体内での極大吸収時間はカテキンやアントシアニンに比べると遅い(図3)。なお、フラボノイド骨格の環開裂(ring-fission)による分解反応のほとんどは腸内細菌の作用によると考えられている。これは、無菌動物の実験で加水分解されていないフラボノイドグリコシドがそのまま糞中に排泄されることから推定される。

クルクミノイドの吸収と代謝

香辛料ターメリックの黄色成分であるクルクミノイド

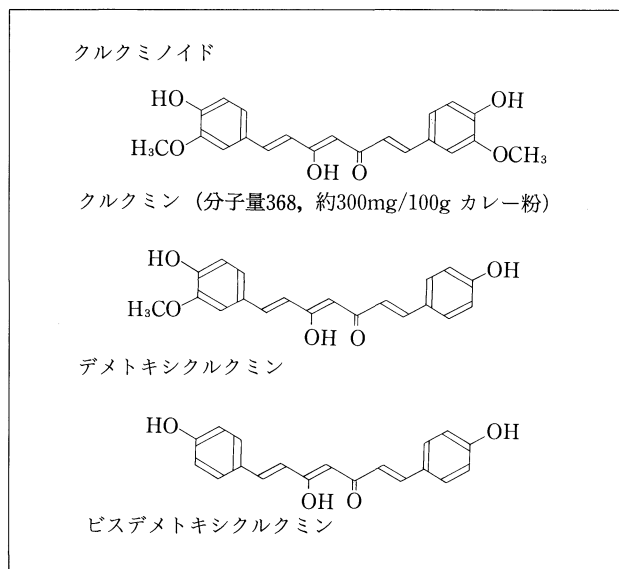


図7 ■クルクミノイドの構造

はカレー粉などに多く、主成分はクルクミンで、他にわずかにデメトキシクルクミンやビスデメトキシクルクミンが含まれている(図7)。抗酸化、抗炎症などの作用とともに、クルクミンによる癌細胞のアポトーシス誘導活性⁽²¹⁾や肝臓への中性脂肪蓄積の抑制効果⁽²²⁾が知られる。経口投与実験があまり過去になされていないが、トリチウム標識したクルクミン(0.6 mg)をラットに経口投与すると、72時間で放射活性の89%が糞中に、6%は尿中に排泄される。フラボノイドの体内への吸収率と比較すると、クルクミンの吸収率はあまり高くなく、アントシアニン程度(図3)と推定される。筆者らは最近、クルクミンを経口投与したラットの血中にグルクロン酸抱合体とともに、グルクロン酸硫酸抱合体の存在を確認した(図8)。

一方、水素添加(還元)されたテトラヒドロクルクミンのグルクロン酸抱合体が、クルクミンを腹腔内投与した実験でごく微量ではあるが報告されている⁽²³⁾。また、クルクミンは体内でごくわずかであるが分解してフェルラ酸やフェルラ酸メタンを生じている可能性がある。テトラヒドロクルクミンは、高濃度のクルクミンを腹腔内投与や静脈内投与した場合に体内にわずかに検出されるが、経口投与ではまったく検出されていないので、クルクミンが腸管吸収される際に還元されてテトラヒドロクルクミンが生成するとは考えにくい。したがって、体内に吸収されたクルクミンの大部分は抱合体として存在する(図9)。クルクミンを摂取したときに認められる生理活性をもたらす機能構造については、今後さらに検討が必要である。

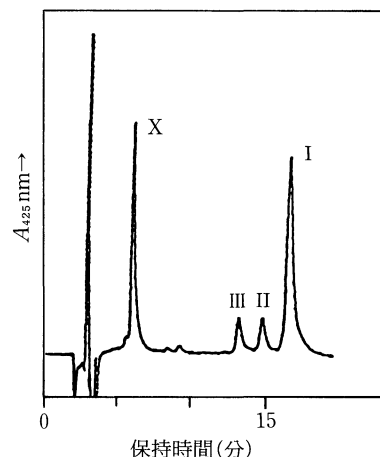


図8 ■ラット血漿のクルクミンのHPLCクロマトグラム

ターメリック抽出物(I:クルクミン73%, II:デメトキシクルクミン16%, III:ビスデメトキシクルクミン11%)100mgを経口投与したラットの1時間後の血漿をβ-グルクロニダーゼ処理したものの、Xはクルクミン硫酸抱合体。

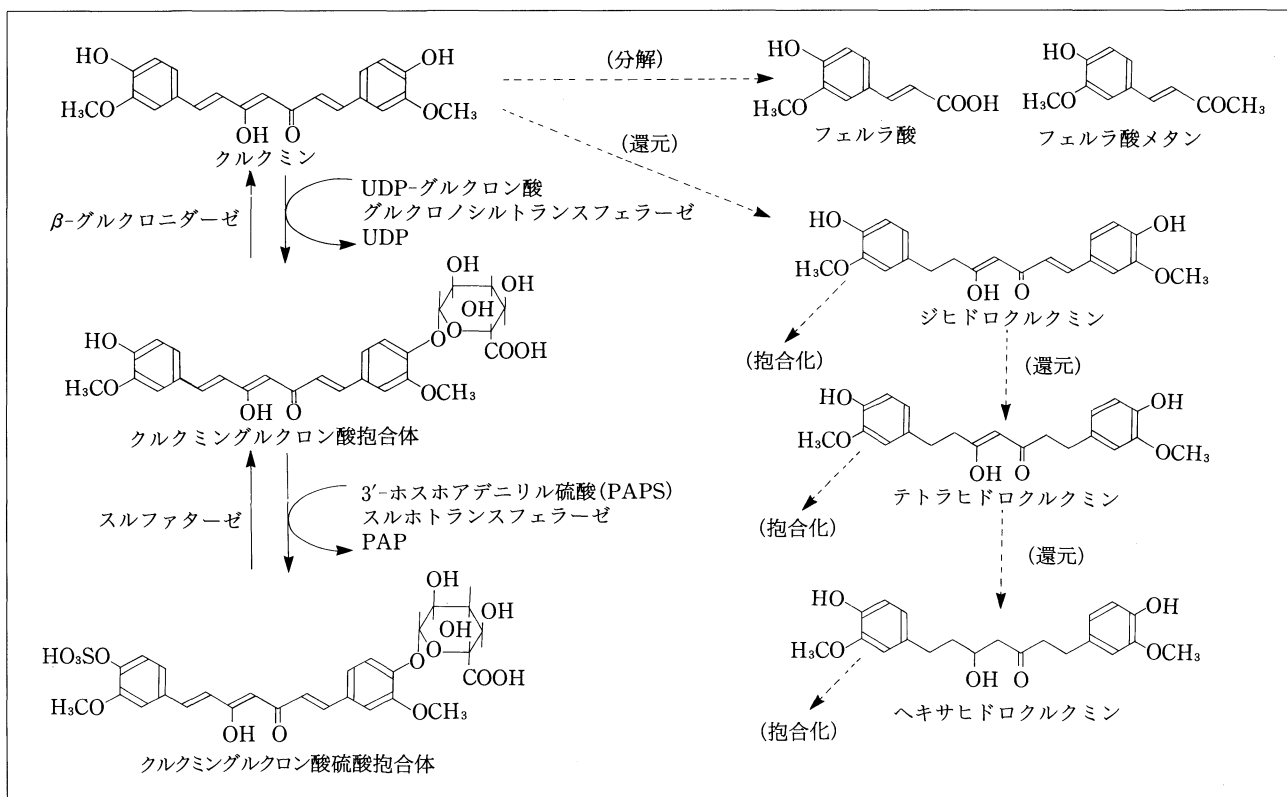


図 9 ■クルクミンの抱合化、環元および分解反応

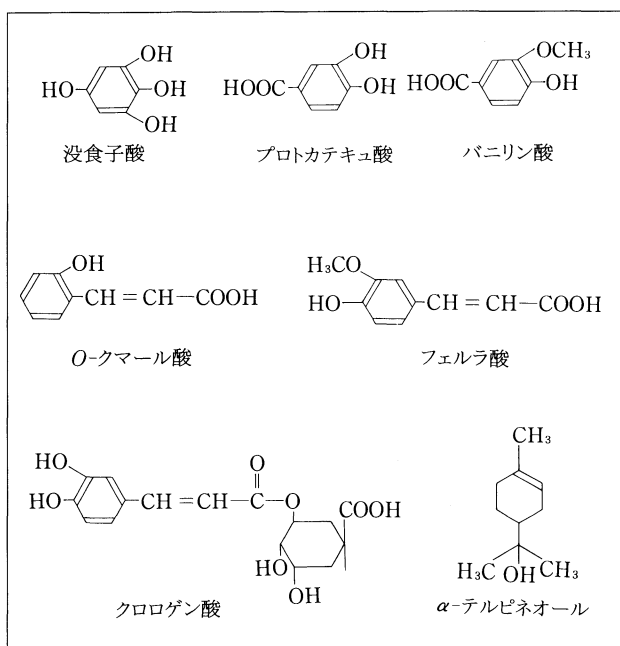


図 10 ■バージンオリーブ油を与えたウサギの血中に検出されるフェノール性化合物

なお、地中海地方では動脈硬化の発症率が低いことから、この地方で消費量の多いバージンオリーブ油（搾油のみで得られ芳香がある）に含まれている低分子のフェノール性化合物（図 10）の生体抗酸化作用に興味をもた

れている。これらのいくつかはフラボノイドやクルクミノイドの分解でも生成するが、経口投与するとウサギの血中に検出されるのでその生理的な影響も無視できない。

*

天然抗酸化物質の吸収と代謝の概要をまとめてみた。いわゆる「日本食（和食）」とその飲料である「お茶」が、どれだけ日本人の生活習慣病や老人病の予防に役立ってきたのか、欧米の食事とその成分を考えながら思いめぐらすのもおもしろい。今後、さらにこの分野の研究の進展が期待される。

文献

- 1) T.A. Geissman & E. Hinreiner : *Bot. Rev.*, **18**, 77 (1952).
- 2) M.G.L. Hertog, E.J.M. Feskens, P.C.H. Hollman, M.B. Katan & D. Kromhout : *Lancet*, **342**, 1007 (1993).
- 3) L.A. Griffiths : "The Flavonoids", Chapman and Hall, London, 1982.
- 4) A.M. Hackett : *Prog. Clin. Biol. Res.*, **213**, 177 (1986).
- 5) A. Lietti & G. Forni : *Arzneim. Forsch.*, **26**, 832 (1976).
- 6) M. Trautz & Z. Schorigin : *Wiss. Photogr. Photochem.*, **3**, 121 (1905).
- 7) D. Slawinska & J. Slawinski : *Anal. Biochem.*, **47**, 2101 (1975).
- 8) K. Nakagawa & T. Miyazawa : *Anal. Biochem.*, **248**, 41 (1997).

- 9) K. Nakagawa, S. Okuda & T. Miyazawa : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **61**, 1981 (1997).
- 10) T. Miyazawa & K. Nakagawa : "Food for Health in the Pacific Rim", Food and Nutrition Press, Trumbull, 1998, p. 253.
- 11) K. Nakagawa & T. Miyazawa : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **43**, 679 (1997).
- 12) T. Miyazawa & K. Nakagawa : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **62**, 829 (1998).
- 13) 宮澤陽夫 : 化学と生物, **29**, 798 (1991).
- 14) 宮澤陽夫 : 現代医療, **26**, 53 (1994).
- 15) K. Nakagawa, M. Ninomiya, T. Okubo, N. Aoi, L.R. Juneja, M. Kim, K. Yamanaka & T. Miyazawa : *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 3967 (1999).
- 16) H. Matsumoto, T. Yamane, M. Inagake, H. Nakatani, Y. Iwata, T. Takahashi, H. Nishimura, H. Nishino & T. Miyazawa : *Cancer Lett.*, **104**, 205 (1996).
- 17) T. Miyazawa, K. Nakagawa, M. Kudo, K. Muraishi & K. Someya : *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 1083 (1999).
- 18) B.T. Zhu & J.G. Liehr : *J. Biol. Chem.*, **271**, 1357 (1996).
- 19) A.M. Hackett : *Prog. Clin. Biol. Res.*, **213**, 177 (1986).
- 20) R.R. Scheline : "Handbook of Mammalian Metabolism of Plant Compounds", CRC Press, Boston, 1991.
- 21) S. Bhaumik, R. Anjum, N. Rangaraj, B.V.V. Pardhasaradhi & A. Khar : *FEBS Lett.*, **456**, 311 (1999).
- 22) A. Asai, K. Nakagawa & T. Miyazawa : *Biosci. Biotech. Biochem.*, **63**, 2118 (1999).
- 23) M. H. Pan, T. M. Huang & J. K. Lin : *Drug Metab. Dispos.*, **27**, 486 (1999).
- 24) M.K. Piskula, J. Yamakoshi & Y. Iwai : *FEBS Lett.*, **447**, 287 (1999).
- 25) T. Miyazawa, T. Suzuki, K. Fujimoto & K. Yasuda : *J. Lipid Res.*, **33**, 1051 (1992).
- 26) T. Tsuda, F. Horio & T. Osawa : *FEBS Lett.*, **449**, 179 (1999).
- 27) Y. Cao & R. Cao : *Nature*, **398**, 381 (1999).
- 28) I. Naasani, H. Seimiya & T. Tsuruo : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **249**, 391 (1998).

プロフィール

浅井 明 (Akira Asai) 昭和48年8月26日生<略歴>平成8年東北大学農学部食糧化学科卒業/10年同大学大学院農学研究科博士前期課程修了後、同博士後期課程進学、現在にいたる<研究テーマと抱負>食品成分の体内動態と生理機能の解明<趣味>スポーツ観戦

伊藤 博紀 (Hironori Itoh) 昭和49年9月25日生<略歴>1998年福井県立大学生物資源学部生物資源学科卒業、現在、名古屋大学大学院生命農学研究科博士課程後期在学中<研究テーマと抱負>3 β 水酸化酵素遺伝子を用いたイネにおける活性型ジベレリン合成の分子生物学的解析<趣味>ビデオ鑑賞

岩堀 修一 (Shuichi Iwahori) 昭和13年8月9日生<略歴>1961年東京大学農学部農学科卒業/1966年同大学大学院農学系研究科農業生物学専攻博士課程修了/同年米国カリフォルニア大学博士研究員/1969年東京大学農学部助手/1971年鹿児島大学農学部園芸学科助教授/1982年同教授/1991年筑波大学農林学系教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>果樹の栽培生理、生殖生理。これらの生理現象を遺伝子のレベルで解明していきたい<趣味>碁、音楽鑑賞、推理小説

植田 良平 (Ryohei Ueda) 昭和27年1月25日生<略歴>昭和49年大阪大学工学部環境工学科卒業/51年同大学大

学院工学研究科環境工学専攻修了/同年三菱重工業(株)入社、高砂研究所勤務/61年同社基盤技術研究所バイオテクノロジー研究室研究員/平成10年同研究室室長、現在にいたる<研究テーマと抱負>海と生き物の利用。子や孫の時代の資源・エネルギー・食糧問題と人類の対応や未来予測<趣味>テニス、ゴルフ

小畑 仁 (Hitoshi Obata) 昭和20年2月3日生<略歴>昭和42年三重大学農学部農芸化学科卒業/44年同大学大学院修士課程修了後、農林水産省園芸試験場および同省果樹試験場勤務/49年三重大学農学部助手/58年同助教授/平成9年同大学生物資源学部教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>重金属が高等植物に及ぼす作用、亜鉛の生理的役割とカドミウムの毒性発現機構。最近は資源循環を考える中で、重金属元素の循環利用にも興味<趣味>昔は山歩き、今はサスペンスもののTV番組を見ること

大島 泰郎 (Tairo Oshima) 昭和10年2月13日生<略歴>昭和38年東京大学大学院生物化学専攻博士課程修了/同大学助手、三菱化成生命科学研究所、東京工業大学教授を経て、平成7年から東京薬科大学生命科学部教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>珍しい好熱菌を探すことにまだ憑かれている。そのためなら宇宙でも地底でも行きたい<趣味>地球外文明探査

萱野 暁明 (Toshiaki Kayano) Vol. 34, No. 6, P. 362 参照

小林 正智 (Masatomo Kobayashi) 昭和32年10月1日生<略歴>1981年東京大学農学部農芸化学科卒業/1983年同大学大学院農学系研究科修士課程修了/1985年同博士課程中退/同年理化学研究所研究員、現在にいたる<研究テーマと抱負>化学と生物、特に分子生物学の融合<趣味>中国の古代史を読むこと

佐々木幸子 (Yukiko Sasaki) 昭和14年1月1日生<略歴>1961年京都大学農学部農学科卒業/1966年同大学大学院農芸化学専攻博士課程修了/同年同大学農学部助手/1994年同助教授/1995年名古屋大学農学部教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>植物が光に応答する仕組みに興味。現在「闇で働くエレメント」の研究を行ない、光による遺伝子発現制御機構を調べています。また、光による酵素活性の制御や、脂肪酸合成の鍵酵素についても研究中<趣味>ピアノ

佐竹 真幸 (Masayuki Satake) 昭和39年4月17日生<略歴>平成6年東北大学大学院農学研究科修了/同年同大学助手/11年同大学農学部助教授、現在にいたる<研究テーマと抱負>海洋天然物化学<趣味>スポーツ観戦