

私達のからだの代謝(体内分解)機能 添加物を例に

山添 康

食物の摂取

- 栄養およびそれ以外の栄養成分(ビタミン、ミネラル)の摂取を目的として食べている。
- これらの摂取と同時に我々の身体に
必要でない成分(不要成分)も取り込んでいる。
- 不要成分の中で食物繊維等の親水性成分は吸収されないが、脂溶性成分(例えば アルカロイドや精油)は吸収される。

取り込んだ物質の体内処理

- 内因性物質

栄養素(糖、脂肪、タンパク)、ホルモン、成長因子
内因性物質専用の分解貯蔵システムで処理
例えば(TCAサイクル/ β -酸化、グリコーゲン貯留)

- 外来性物質

意図的、非意図的に取り込む異物
いわゆる“薬物代謝系”で処理される

日常摂取している外来性物質

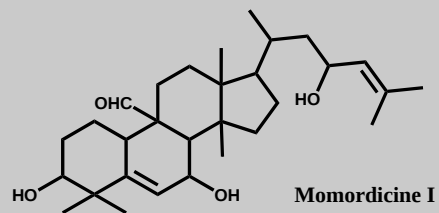
- 嗜好品(例えば アルコール、炭酸飲料)
- 医薬品
- 過剰吸収の抑制(食物繊維)
- 食欲増進のため(例えば 香気成分)
- 非意図的に摂取しているもの
 - 食品、飲料水 とともに
 - 接触、呼気 とともに(環境物質、汚染物質)

食品に関連する香気成分

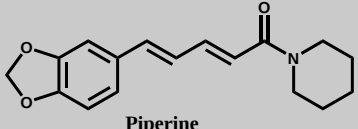
- | | |
|----------|--------------------|
| ・ クマリン | --さくら餅 |
| ・ ゲラニオール | --バラ(紅茶) |
| ・ ヌツッカトン | --グレープフルーツ |
| ・ 桂皮酸 | --シナモン, 八つ橋 |
| ・ ピラジン類 | --アーモンド, ピーナッツ, 醤油 |
| ・ バニリン | --バニラ |
| ・ アリシン | --ニンニク |
| ・ カプリン酸 | --羊肉 |

食品関連の苦味成分

- | | |
|------------|--------------|
| ・ ナリンギン | --グレープフルーツ |
| ・ モモルディシン | --ゴーヤ(ツルレイシ) |
| ・ テオフィリン | --茶 |
| ・ ホモゲンチジン酸 | --あく |
| ・ ニコチン | --たばこ |

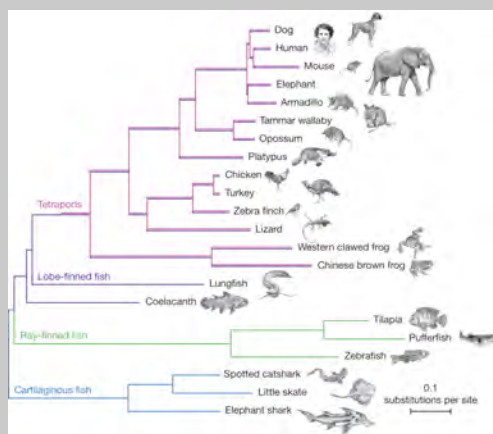
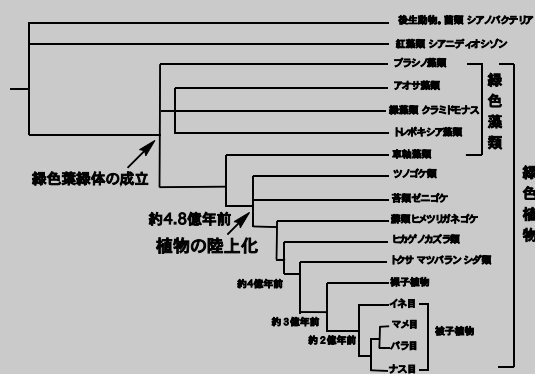


アルカロイド成分

- | | | |
|------------|-------------|--|
| ・ モルヒネ | ケシ |  <p>Piperine</p> |
| ・ テオブロミン | ココア | |
| ・ ピペリン | コショウ | |
| ・ ソラニン | ジャガイモ、茄子科植物 | |
| ・ エルゴタミン | 麦角 | |
| ・ テトロドトキシン | フグ毒 | |

アルカロイドは元来、植物由来の窒素を含む有機塩基類で、強い生物活性を有する化合物群と定義されていた。しかし、テトロドトキシンやサキシトキシンのように動物や微生物が産生する有害な含窒素化合物や、幻覚剤であるLSDなど非天然型の化合物もアルカロイドに含めることが多い。顕著な生物活性を示さないものや、痛風治療薬であるコルヒチンのように窒素がアミドになっているため塩基性を示さないものも一般にアルカロイドと呼ばれている。そこで最近では、「アミノ酸や核酸など別のカテゴリーに入る生体分子を除いて、広く含窒素有機化合物」をアルカロイドと定義づけしている。生合成的には、アミノ酸を出発物質とするアミノ酸経路によって生成される真性アルカロイド(モルヒネ、アトロピン、キニーネ、コカインなど)と、非アミノ酸由来のプロソイド(シュド)アルカロイド(エフェドリン、アコニチン、ソラニンなど)に分類される。(日本薬学会 薬学用語辞典)

どうしてヒトや動物はアルカロイドのような異物を体内で処理できるのか？



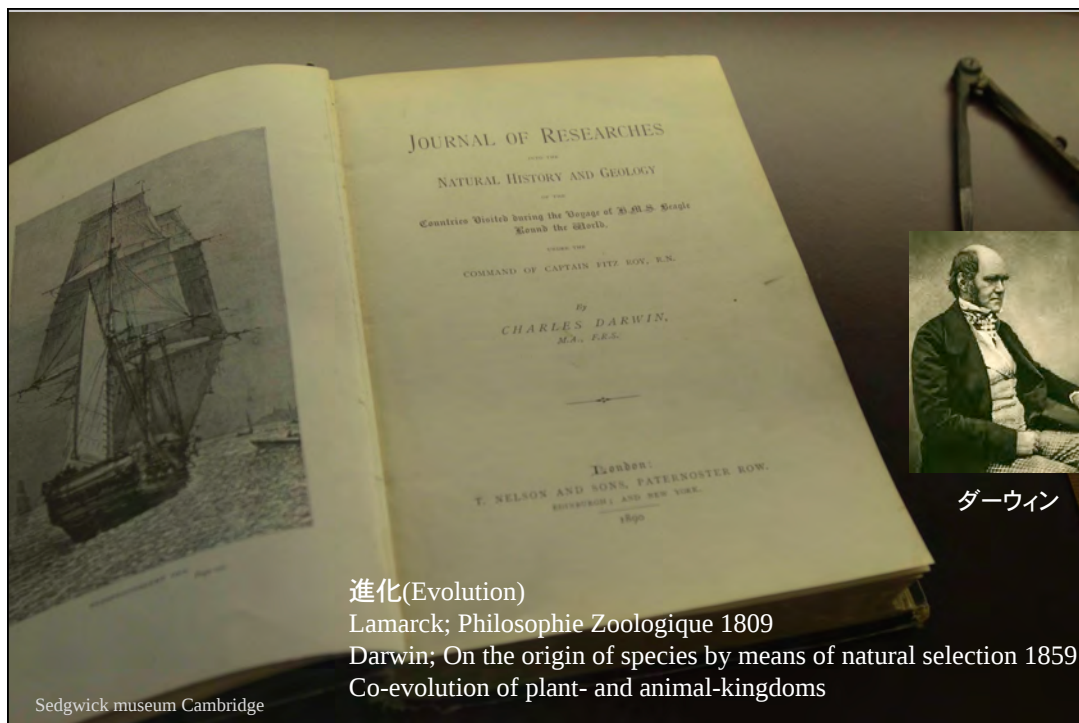
Nature 496, 311–316 2013

植物の進化系統樹 図参照
文科省特定領域研究ゲノム研究HP
www.genome-sci.jp

生物進化(Evolution)説の先導者

- ラマルク -- Philosophie Zoologique を
フランス革命後の1809年に出版
要不要説ー獲得形質の遺伝
実証主義者との対立
- ダーウィン -- On the origin of species by means of
natural selection を産業革命後の
1859年に出版
自然淘汰説

宗教的圧力の低下の状況下で、生物は神が創ったのではなく、過去の生物から現在の生物が生じたことを論じた。



自然淘汰(の事実)に基づく種の起源について

INTRODUCTION.

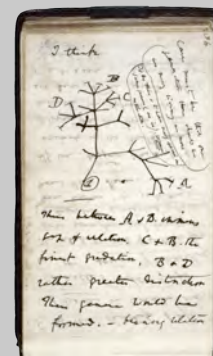
WHEN on board H.M.S. 'Beagle,' as naturalist, I was much struck with certain facts in the distribution of the inhabitants of South America, and in the geological relations of the present to the past inhabitants of that continent. These facts seemed to me to throw some light on the origin of species—that mystery of mysteries, as it has been called by one of our greatest philosophers. On my return home, it occurred to me, in 1837, that something might perhaps be made out on this question by patiently accumulating and reflecting on all sorts of facts which could possibly have any bearing on it. After five years' work I allowed myself to speculate on the subject, and drew up some short notes; these I enlarged in 1844 into a sketch of the conclusions, which then seemed to me probable: from that period to the present day I have steadily pursued the same object. I hope that I may be excused for entering on these personal details, as I give them to show that I have not been hasty in coming to a decision.

Smithsonian Institute Libraries

ON THE ORIGIN OF SPECIES

BY MEANS OF NATURAL SELECTION,

OR THE
PRESERVATION OF FAVOURED RACES IN THE STRUGGLE
FOR LIFE.



First sketch 1837
Cambridge Univ Library

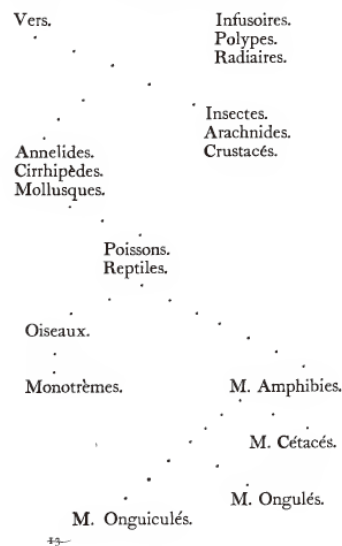


PORTRAIT OF LAMARCK

ラマルク

ラマルクの
動物系統樹

TABLEAU Servant à montrer l'origine des differens animaux.



Packard, A. S., Lamarck The founder of evolution His life and work with translations of his writings on organic evolution Longmans, Green and Co. 1901

Darwin 3rd ED Historical Sketch

Lamarck was the first man whose conclusions on the subject excited much attention. This justly celebrated naturalist first published his views in 1801 ; he much enlarged them in 1809 in his "Philosophie Zoologique," and subsequently, 1815, in the Introduction to his " Hist. Nat. des Animaux sans Vertebres." In these works he upholds the doctrine that all species, including man, are descended from other species. He first did the eminent service of arousing attention to the probability of all change in the organic, as well as in the inorganic world, being the result of law, and not of miraculous interposition. Lamarck seems to have been chiefly led to his conclusion on the gradual change of species, by the difficulty of distinguishing species and varieties, by the almost perfect gradation of forms in certain groups, and by the analogy of domestic productions.

植物界と動物界の戦い

- 適者生存
- 共進化 “食べるため そして食べられないため”
- 食物中の毒物を解毒できる動物が生存に有利
- ゲノムの重複、変異の導入で多様な異物に対応できる一群の処理系を進化の過程で獲得
- これが我々の肝臓の“薬物(異物)代謝酵素系として機能”
- 複数の酵素分子種が1つの異物処理に関わる



Susumu Ohno (1970) "Evolution by Gene Duplication" Springer-Verlag.

環境物質・汚染物質

- | | |
|-------------|-------------------------|
| • 排気ガス | ニトロピレン,
多環炭化水素(PAHs) |
| • 飲料水 | 塩素系物質(ジクロロメタン) |
| • ハウスダスト | ホルムアルデヒド |
| • 塗料, 洗浄剤 | 溶剤(トルエン, ジクロロメタン) |
| • 燃料・ガス | 炭化水素、ブタン、ガソリン |
| • プラスチック可塑剤 | フタル酸エステル |
| • カビ毒 | アフラトキシン、オクラトキシン |

脂溶性の非栄養成分の体内処理

- 経口系路で消化管に入った脂溶性異物は、まず **消化管薬物代謝系** で難吸収性の代謝物に変換する。
- 消化管膜を通過した異物を **排泄ポンプ系** で腸管腔に戻す。(例 フィトステロール)
- 門脈を介して **肝臓** に集まった異物は、再度 **薬物代謝系** で代謝され、**胆管** へ(糞中へ)排泄する。
- 血液循環系に流入した異物および代謝物は **腎で濾しとられ尿中** へ移動、排泄される。

代謝能力の個人差



遺伝要因

薬物受容体、代謝機能に
関わる遺伝子の欠損・変異

遺伝的多型



環境要因

食事、医薬品、農薬、職業

機能誘導・阻害

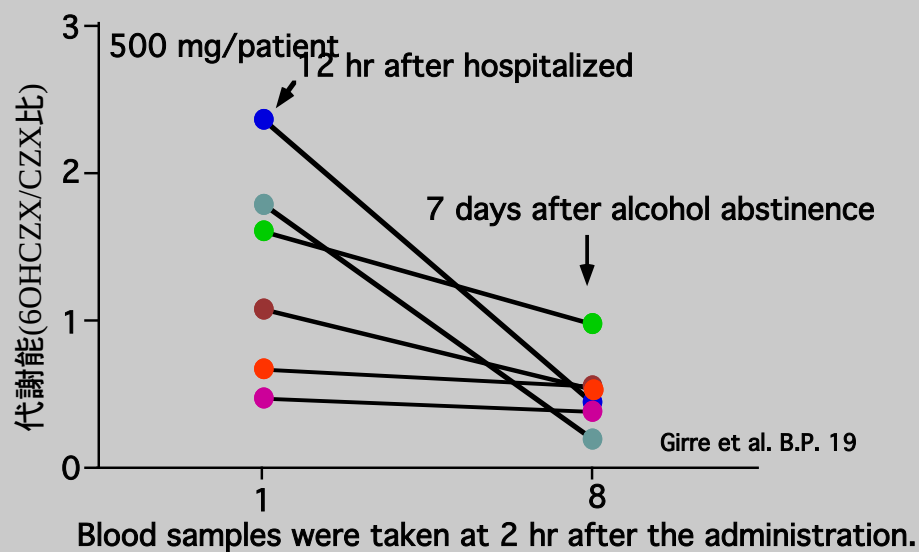


ヒト肝試料を用いて調べた代謝能の個人差

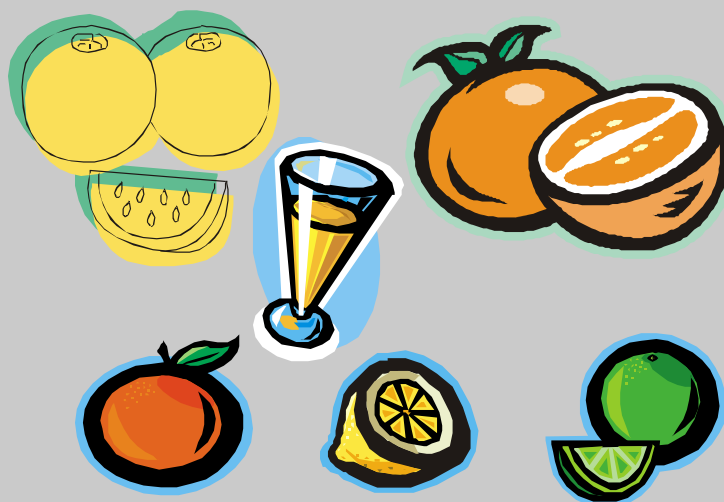
Sample	1A2 → カフェイン	2A6 → クマリン	2E1 → アクリルアミド	3A4/5 → グレープフルーツ ジュース
HLA	1490 (100%)	470	2210	898
HLB	492	308	1210	833
HLC	357	116	2440	595
HLD	421	836	2790	439 (5.6%)
HLE	747	484	1890	4257
HLF	862	546	1470	2382
HLG	595	413	920	1632
HLH	970	324	1630	1143
HLI	947	1338	3400	5836
HLJ	937	388	920	1365
HLK	769	1031	880 (23.2%)	1020
HLL	254	80 (5.0%)	1030	681
HLM	197	406	1650	909
HLN	877	428	1280	1244
HLO	862	1468	1300	7897 (100%)
HLP	159	728	3800 (100%)	3157
HLQ	293	510	1010	734
HLR	121 (8.1%)	138	1080	722
HLS	1487	1594 (100%)	1890	2209
	phenacetin		chlorzoxazone	midazolam

ロバスタチン (紅麹 モナコリンK)
J Pharmacol Exp Ther. 297(3):1044-50 2001
を改図

アルコール中毒患者におけるCYP2E1 酵素誘導 血漿 6-OH-CZX/CZX 比の経日変化



食品成分との相互作用



Bailey, D. G.

Clin Pharmacol Ther

47 2 180 abstract 1990

グレープフルーツジュース
相互作用のきっかけ

Carcinogenesis 11

2275-9 1990

J Pharmacol Exp Ther

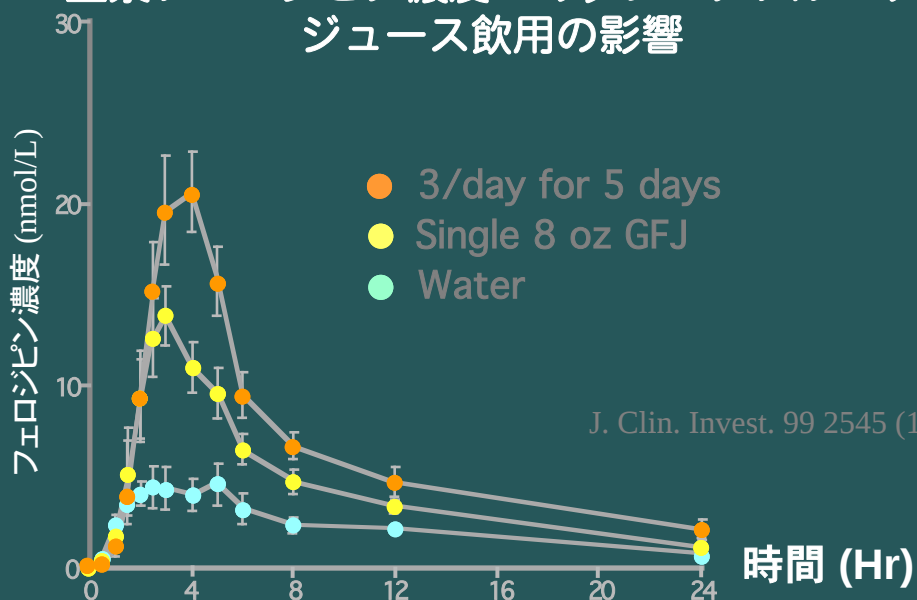
261 1195-9 1992

当初フラボノイドの
関与が指摘された

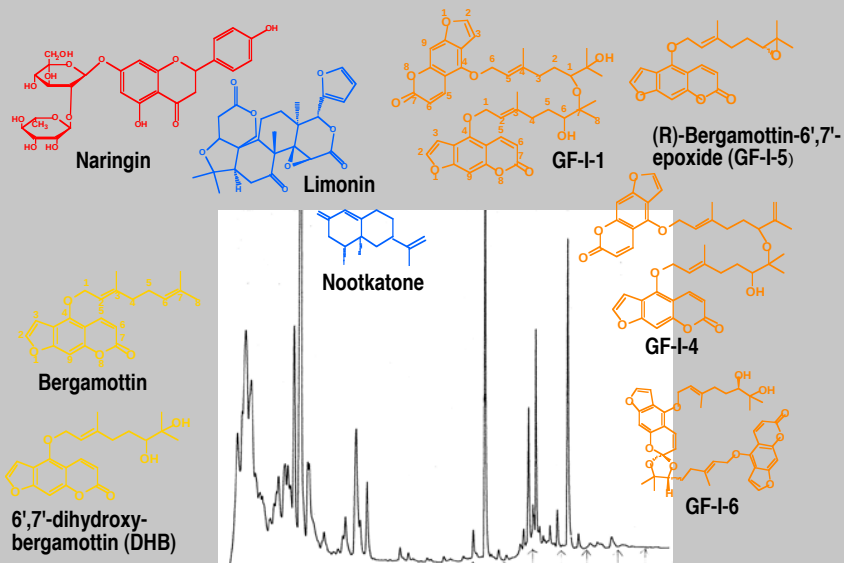
Why only GFJ, but not
Orange juice?

PHI-7 FELODIPINE AND NIFEDIPINE INTERACTIONS WITH GRAPEFRUIT JUICE. D.G.Bailey PhD, B.Edgar Dr.Med.Sci.*, J.D.Spence MD, C.Munoz MD*, J.M.O.Arnold MD, Dept. of Medicine, Victoria Hospital, London, Canada & Dept. of Clinical Pharmacology, AB Haessle, Goteborg, Sweden. Previous findings suggested the bioavailability of the calcium antagonists felodipine (F) and nifedipine (N) may be increased by grapefruit juice. We performed two randomized crossover studies. In one study, six patients with borderline hypertension received F 5 mg regular tablet with water (W) or grapefruit (GFJ) or orange (OJ) juices. GFJ increased the mean(+SE) AUC, Cmax and Tmax of F by 184+44% (p<.01), 144+39% (p<.02) and 113+27% (p<.001), respectively. The AUC ratio of F to pyridine metabolite was 55+14% greater (p<.001). At peak F conc. there was a greater reduction in SBP (-15+3 vs -8+3%; p<.01) and DBP(-20+2 vs -11+1% p<.01) and increase in HR(22+3 vs 9+3%; p<.02). OJ did not change F pharmacokinetics. In the other study, six normotensive subjects were given N 10 mg capsule with W or GFJ. GFJ increased only the AUC of N by 34+10% (p<.01). Results confirm a new type of food-drug interaction. As it was seen with GFJ and not OJ it suggests specific substance inhibition of drug metabolism. The greater effect with F may result from its higher presystemic clearance.

血漿フェロジピン濃度へのグレープフルーツ ジュース飲用の影響



HPLC によるグレープフルーツジュース含有成分の分離



添加物

- 加えることで食品としての利用性が向上する非栄養成分
- 安定性、防腐、矯味、香気の補充
- 香気、うまみ、色調----食欲を刺激する。
- 歴史的には天然物あるいはその抽出物から利用が始まり、安全性の観点から単一の有効成分としての利用に移行---合成添加物へ

The diagram illustrates the metabolic pathways of Eugenol. The central molecule is Eugenol (COc1ccc(C=C)cc1O). The pathways shown are:

- UGT/SULT Pathway:** Eugenol is converted to a glucuronide or sulfate conjugate (COc1ccc(C=C)cc1O[Gluc/Sulf]).
- SULT Pathway:** Eugenol is converted to a phenolic sulfate conjugate (COc1ccc(C=C)cc1O[Gluc/Sulf]).
- Epoxide Pathway:** Eugenol is converted to an epoxide intermediate (COc1ccc(C1OC1)cc1O).
- GSH Pathway:** Eugenol is converted to a thiol conjugate (COc1ccc(C=C)cc1OSH).
- Other Pathways:** Eugenol is converted to a thiol conjugate (COc1ccc(C=C)cc1OSH), a thiol conjugate (COc1ccc(C=C)cc1OSH), and a thiol conjugate (COc1ccc(C=C)cc1OSH).

The diagram illustrates the metabolic activation of Methyleugenol. Methyleugenol (1-allyl-3,4-dimethoxybenzene) is converted by the cytochrome P450 (CYP) enzyme into a resonance-stabilized radical cation intermediate. This intermediate is shown in brackets with three resonance structures. The intermediate can be converted by sulfotransferase (SULT) to a sulfated intermediate (1-allyl-3,4-dimethoxybenzene-1-sulfonate) or by DNA (dG/dA) to form a DNA adduct (1-(3-(dimethoxyphenyl)allyl)adenine).

Chemical structures shown include:

- Methyleugenol
- Eugenol
- Intermediate radical cation
- Sulfated intermediate
- DNA adduct

オイゲノールのようなGSH分解し易い
キノニンミンではなく、処理にくい中間体が生成

メチルオイゲノールへの対応

- EUでは添加物としての使用ができない。
つまり食品に単一物として加えることは不可。しかし**天然物中の成分**として現在も喫食している。
- 植物や動物中の**含量には上限**があり、原体組成を変えることなく微量摂取した場合、我々の身体は代謝によって**速やかに分解**し、体内に**蓄積しない**。
- ALARA(As Low As Reasonably Achievable)の原則に従って低減を計る。
- 天然物に**含まれる物質のすべて**を私達はわかっている訳でない。

添加の意義

食品品質の保持

生体への負荷

使用方法・濃度域

生体の処理能力

閾値の設定

生体影響の特性
(標的、可逆/不可逆、
急性/遅延性)

相対リスク

我々の身体と非栄養物質

- 多種多様な物質を、毎日非意図的に、一部は意図的に取り込んでいる。
- 多くは消化管で吸収され、肝臓を通過する。
- 一部は体循環し、臓器中の標的への親和性が高いと生体影響が現れる。
- 多くの物質は不活性化され、尿あるいは糞とともに排泄される。
- この不活性化は解毒と呼ばれ、主に肝の薬物代謝酵素系が担当している。
- 香料等の添加物は、非意図的異物摂取に比べて摂取量が低く、蓄積が見られない。

代謝機能を評価する際の留意点

- ・ 民族差 — 代謝酵素の変異頻度に民族間で差がある。
遺伝子重複や欠失で代謝能変動幅に違い。
- ・ 個人差 — 個々の分子種の含量に個人間で違いがある。
ただし複数の分子種が1つの物質の代謝に関わることが多く、代謝機能としての個人差は出難い。
- ・ 種差 — 種特異性を示す酵素分子種と種間共通性を保持する酵素が進化の過程で生じ、混在する。
実験動物種の代謝能は個体間での差が少ない。しかし系統差がある。

