

私達のかからだの代謝(体内分解)機能 添加物を例に



委員 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）

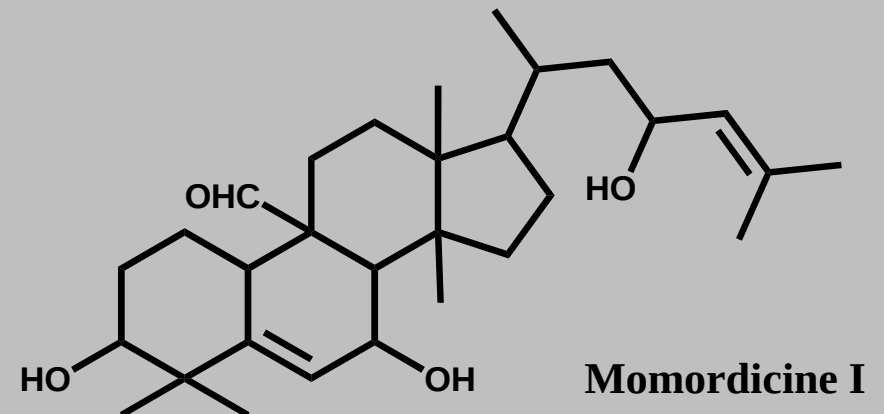
食品に関連する香気成分

- 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
- モモルディシン
- テオフィリン
- ホモゲンチジン酸
- ニコチン

- グレープフルーツ
- ゴーヤ(ツルレイシ)
- 茶
- あく
- たばこ



アルカロイド成分

- モルヒネ
- テオブロミン
- ピペリン
- ソラニン
- エルゴタミン
- テトロドトキシン

ケシ

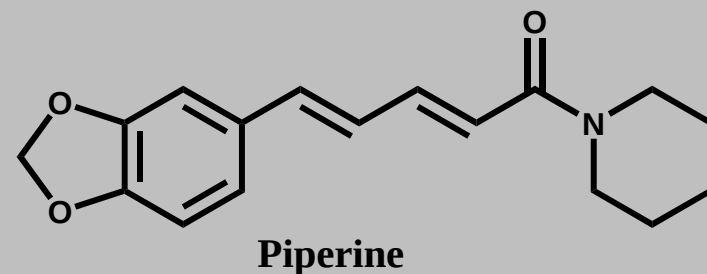
ココア

コショウ

ジャガイモ、茄子科植物

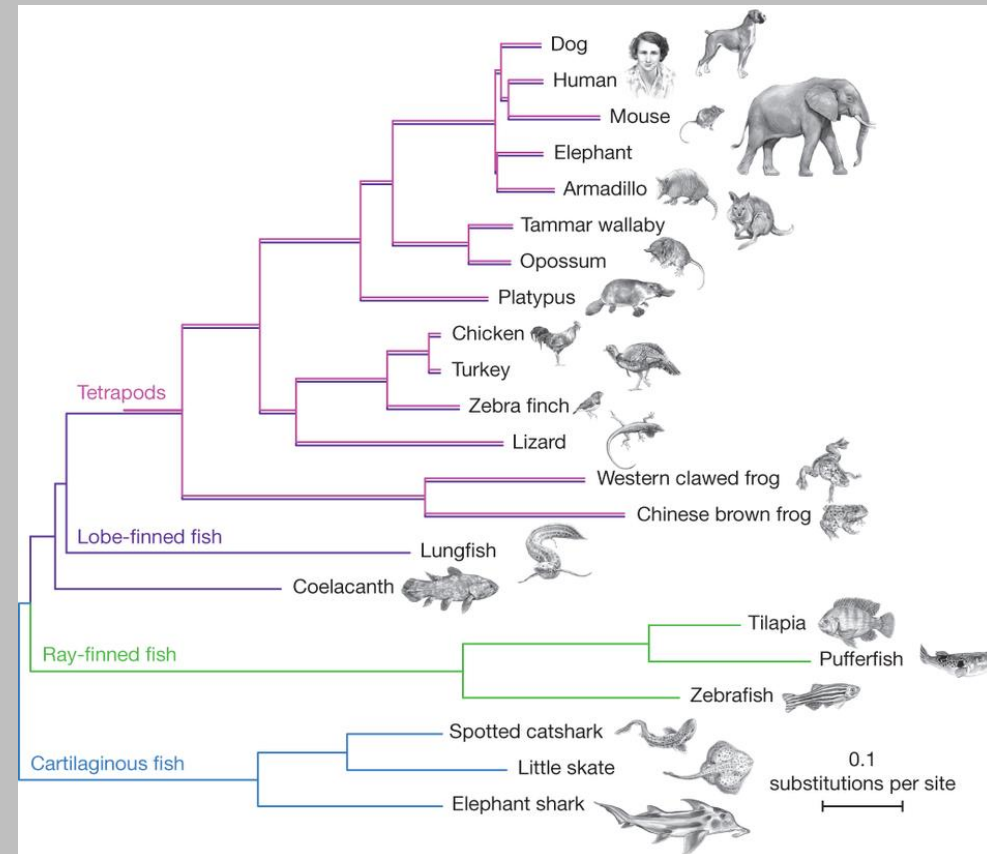
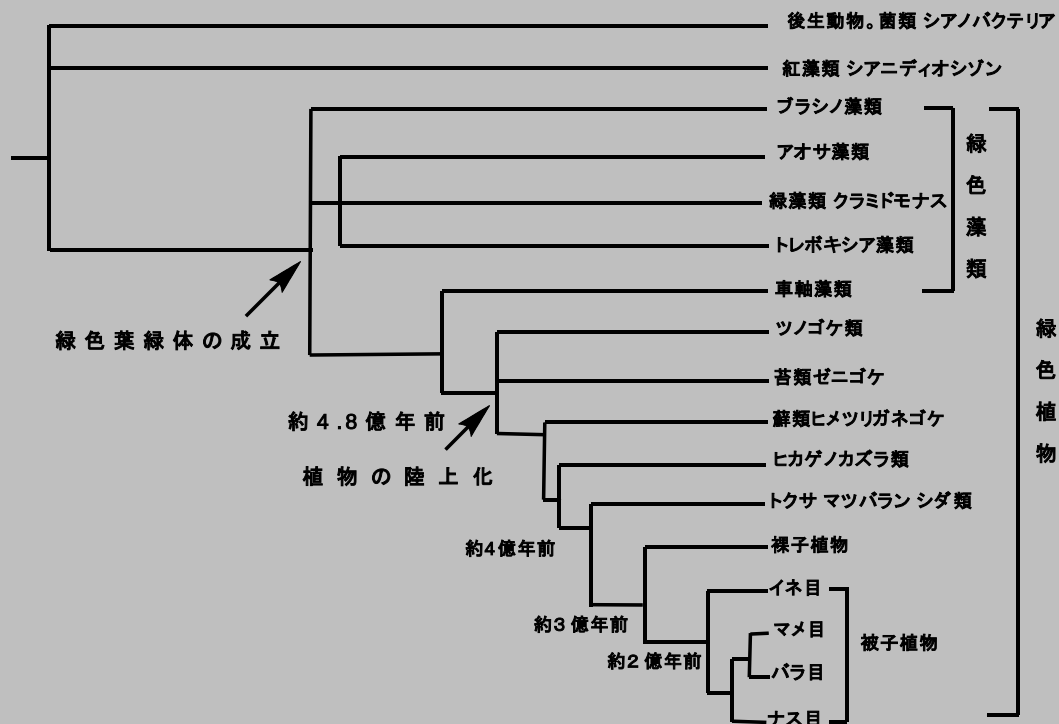
麦角

フグ毒



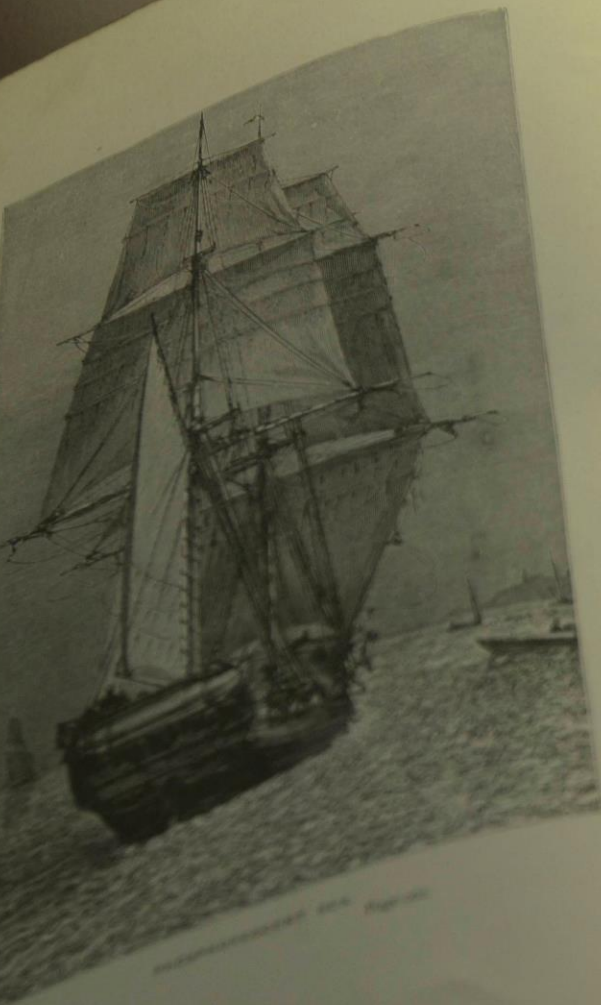
アルカロイドは元来、植物由来の窒素を含む有機塩基類で、強い生物活性を有する化合物群と定義されていた。しかし、テトロドトキシンやサキシトキシンのように動物や微生物が産生する有害な含窒素化合物や、幻覚剤であるLSDなど非天然型の化合物もアルカロイドに含めることが多い。顕著な生物活性を示さないものや、痛風治療薬であるコルヒチンのように窒素がアミドになっているため塩基性を示さないものも一般にアルカロイドと呼ばれている。そこで最近では、「アミノ酸や核酸など別のカテゴリーに入る生体分子を除いて、広く含窒素有機化合物」をアルカロイドと定義づけしている。生合成的には、アミノ酸を出発物質とするアミノ酸経路によっ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



JOURNAL OF RESEARCHES
INTO THE
NATURAL HISTORY AND GEOLOGY
OF THE
Countries Visited during the Voyage of H.M.S. Beagle
Round the World,
UNDER THE
COMMAND OF CAPTAIN FITZ ROY, R.N.

By
CHARLES DARWIN,
M.A., F.R.S.

London:
T. NELSON AND SONS, PATERNOSTER ROW.
EDINBURGH AND NEW YORK.
1845



ダーウィン

進化(Evolution)

Lamarck; Philosophie Zoolgique 1809

Darwin; On the origin of species by means of natural selection 1859

Co-evolution of plant- and animal-kingdoms

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

植物界と動物界の戦い

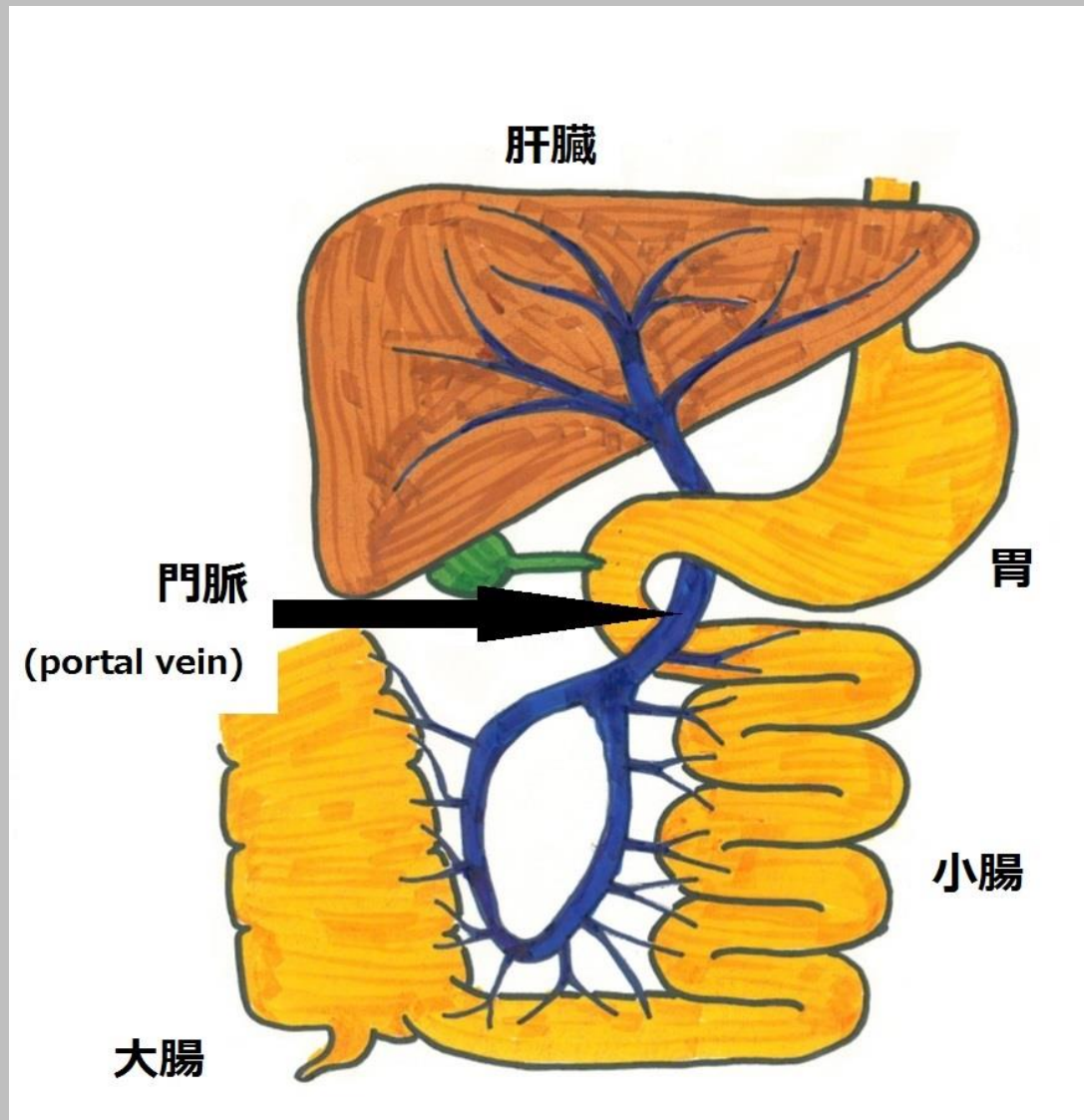
- 適者生存
- **共進化** “食べるためそして食べられないため”
- 食物中の毒物を解毒できる動物が生存に有利
- ゲノムの重複、変異の導入で多様な異物に対応できる一群の処理系を進化の過程で獲得
- これが我々の肝臓の“**薬物(異物)代謝酵素系**として機能”
- 複数の酵素分子種が1つの異物処理に関わる

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

消化管吸収から 門脈通過 そして肝臓への 移行



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

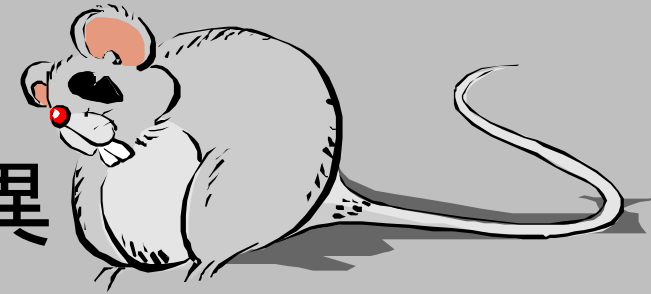
遺伝的多型

薬物受容体、代謝機能に
関わる遺伝子の欠損・変異

環境要因

機能誘導・阻害

食事、医薬品、農薬、職業



ヒト肝試料を用いて調べた代謝能の個人差

カフェイン

クマリン

アクリルアミド

グレープフルーツ
ジュース

Sample

1A2

2A6

2E1

3A4/5

ロバスタチン

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

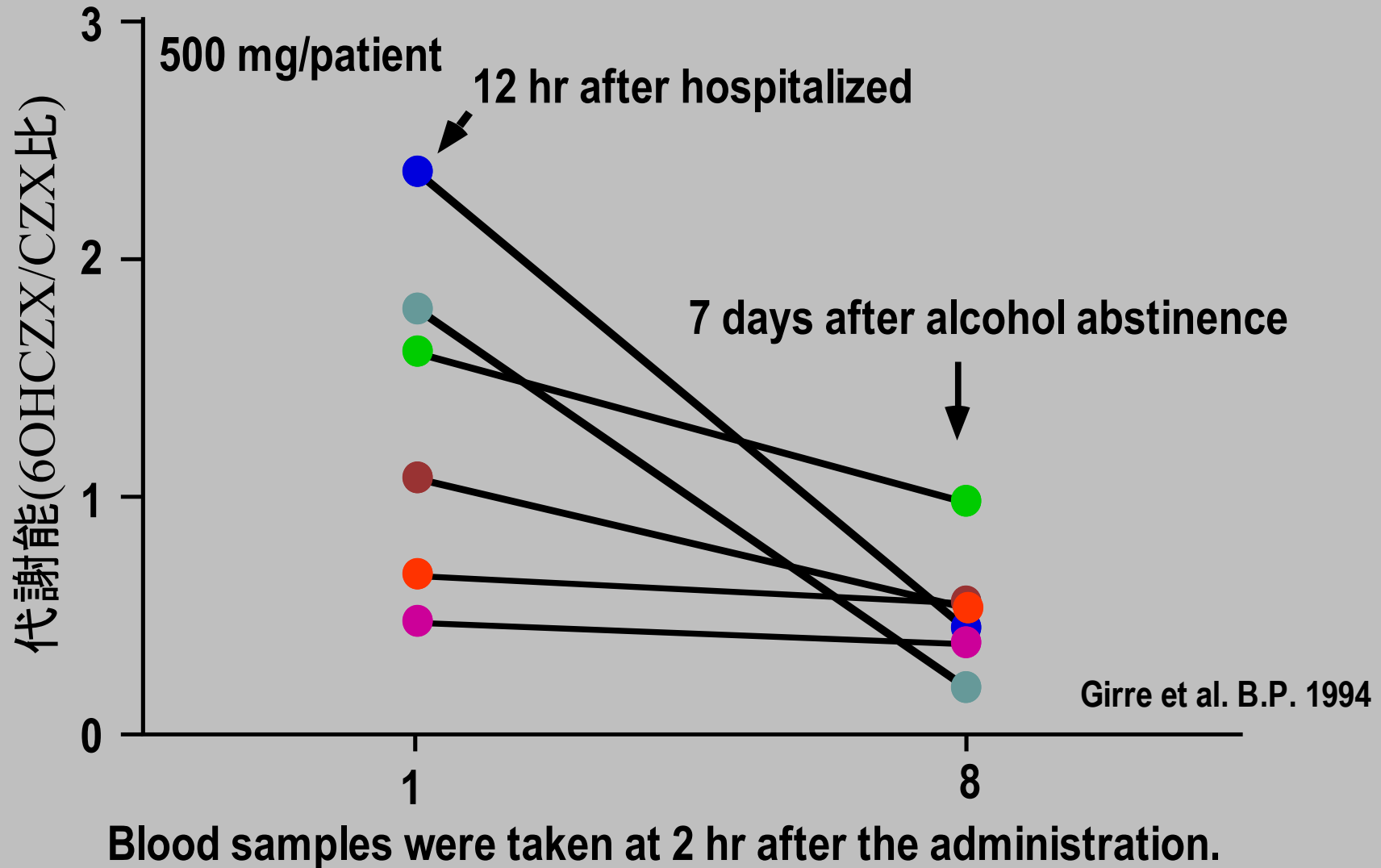
chlorzoxazone

midazolam

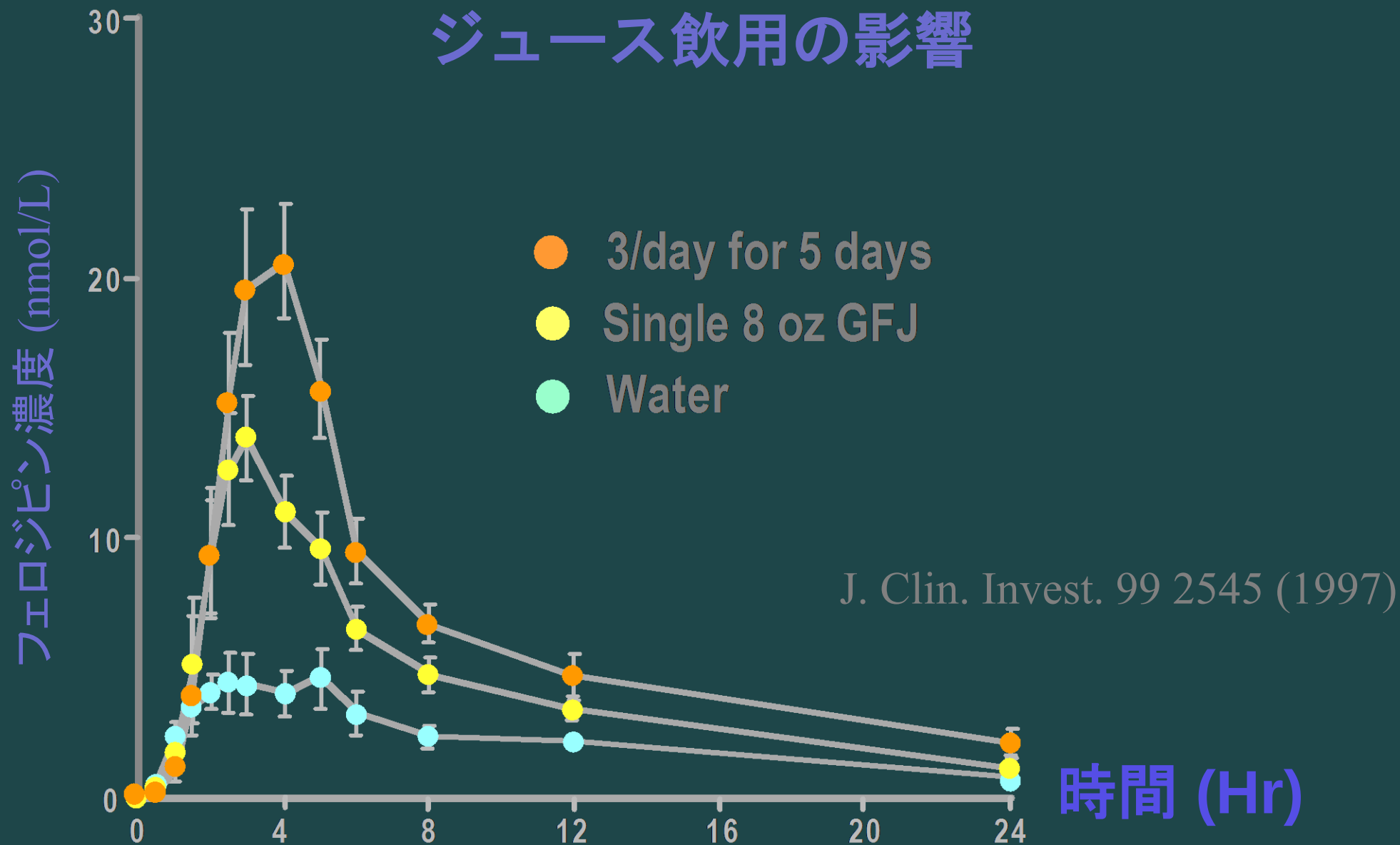
(紅麴
モナコリンK)

J Pharmacol Exp Ther.
297(3):1044-50 2001
を改図

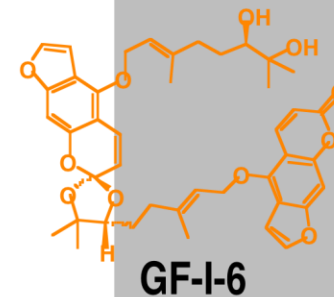
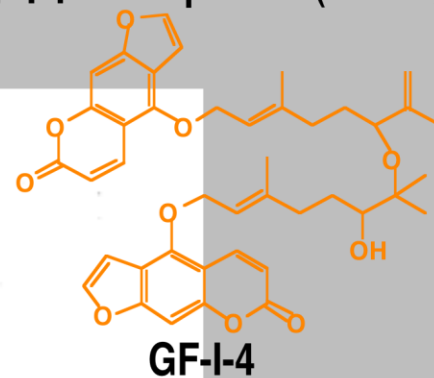
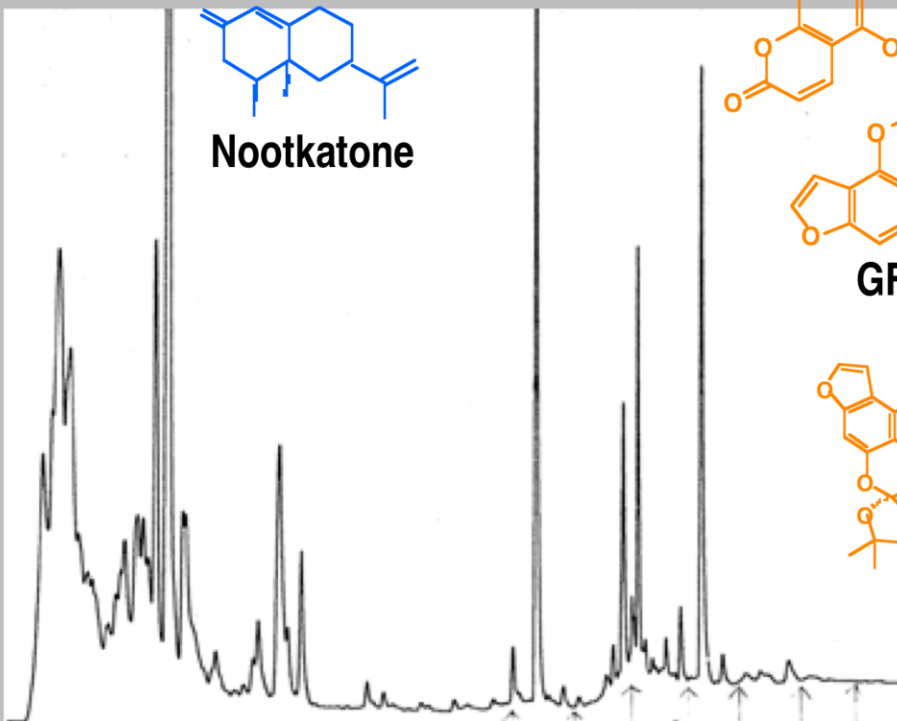
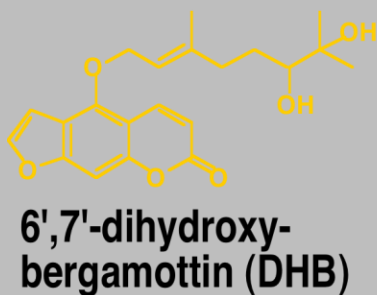
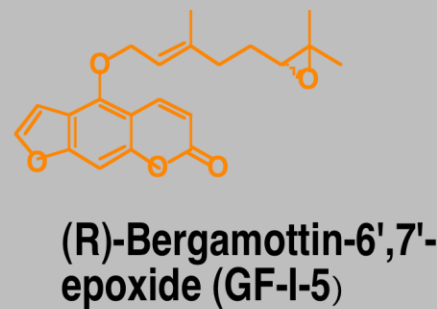
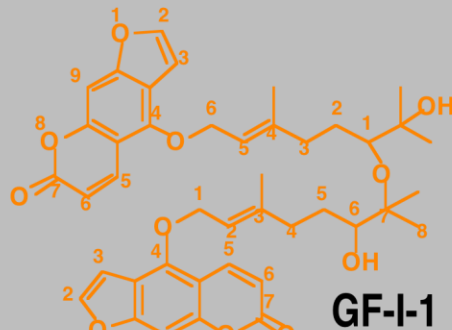
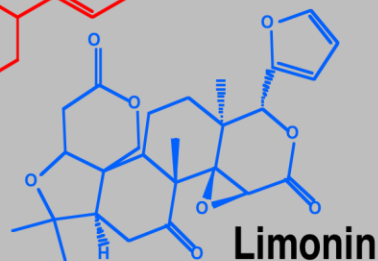
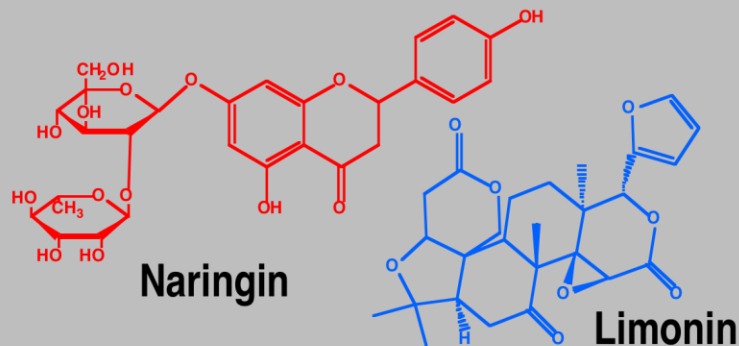
アルコール中毒患者におけるCYP2E1 酵素誘導 血漿 6-OH-CZX/CZX 比の経日変化



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



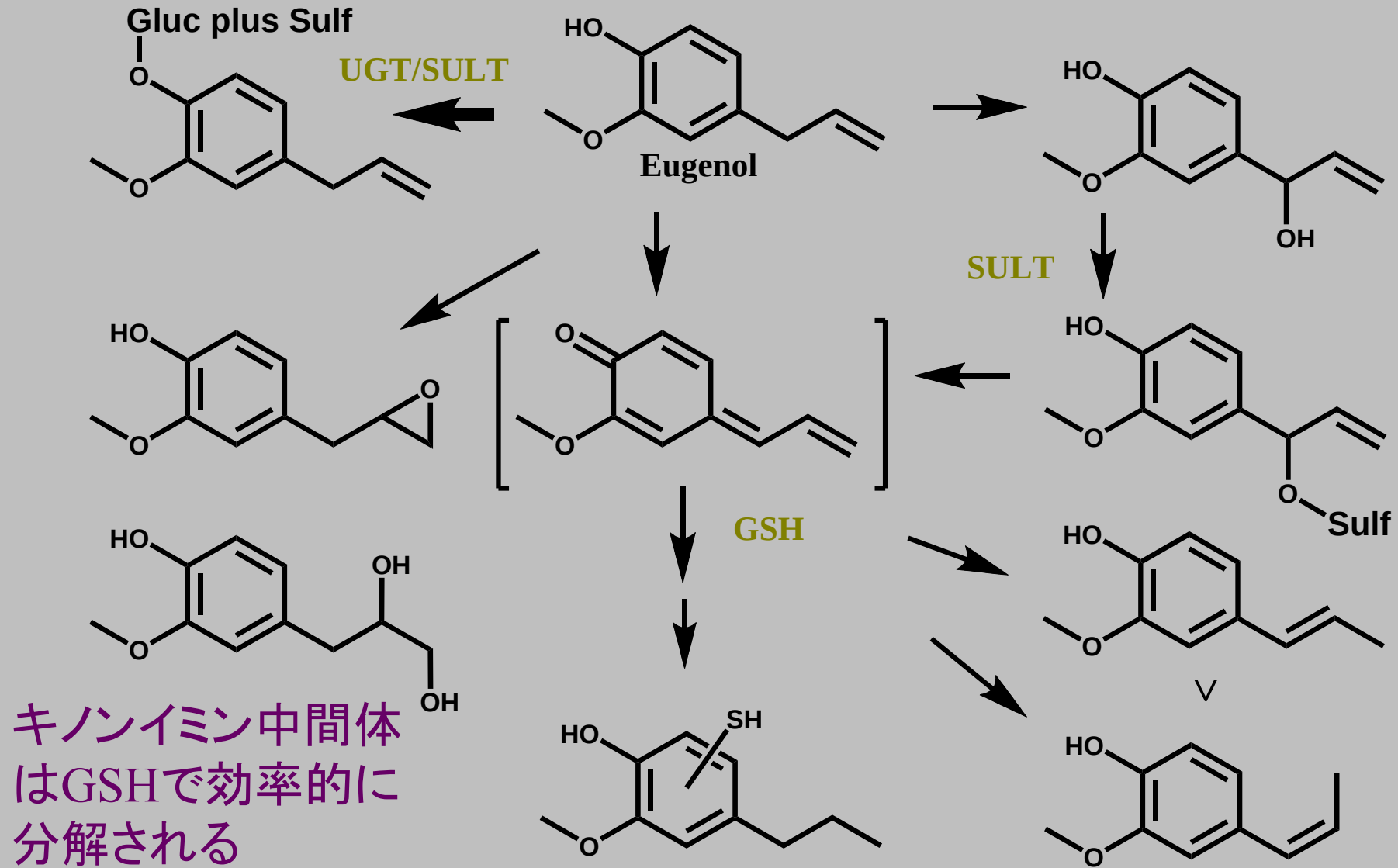
HPLC によるグレープフルーツジュース含有成分の分離



添加物

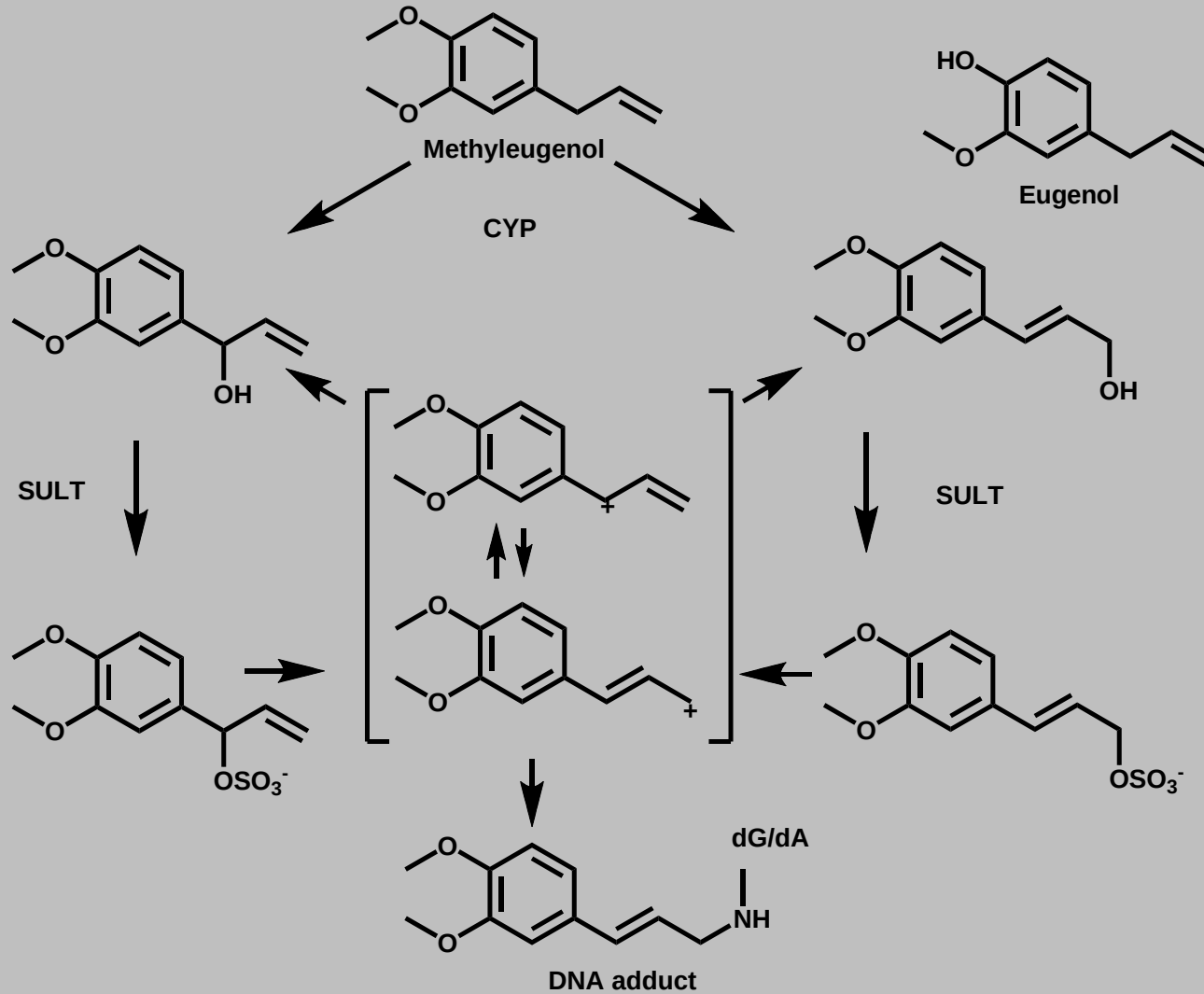
- 加えることで食品としての利用性が向上する
非栄養成分
- 安定性、防腐、矯味、香気の補充
- 香気、うまみ、色調----食欲を刺激する。
- 歴史的には天然物あるいはその抽出物から利用が始まり、安全性の観点から単一の有効成分としての利用に移行---合成添加物へ

丁字油成分オイゲノールの代謝



GSH; グルタチオン, UGT; グルクロン酸転移酵素, SULT; 硫酸転移酵素
Gluc; グルクロン酸基, Sulf; 硫酸基, SH; チオール基.

バジル含有メチルオイゲノールの主要代謝系路



メチルオイゲノール
F344/N 系ラットと
B6C3F1 マウスを用いた
NTP の 2 年間の経口
投与試験結果、弱い
ながらも発癌性、遺伝
毒性機序を示唆

クローブ油、ナツメグ、
アニス、黒こしょう等に
含まれている。

オイゲノールのようなGSH分解し易い
キノンイミンではなく、処理しにくい中間体が生成

negative in most standard in vitro
genotoxicity assays, including
the Ames test
Mutagenesis vol. 27 no. 4 pp. 453–462, 2012
CYP; P450, SULT, 硫酸転移酵素

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。
- ・ 天然物が**含有する物質のすべて**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。