

VI カロテノイドの吸収と体内動態

1. はじめに

カロテノイドは食品に黄色～赤色の美しい色彩を与える脂溶性色素であり、また、カロテノイドに由来する低分子成分は食品のフレーバーに寄与しているなど、極めて重要な食品成分である。ほとんどのカロテノイドは、炭素数 40 の炭化水素骨格に長鎖の共役結合をもつ分子 (図 1) であり、そのため、高い疎水性、可視領域での光吸収や抗酸化性などの特徴をもつ。微生物や植物によって生合成され、自然界には 750 種類もの多様なカロテノイドが存在している。光合成生物ではアンテナ色素として光エネルギー捕集や光障害防御などの生理的役割を担っている。動物では鳥類の羽毛や魚類の体色などの標識色素として機能している。また、カロテノイド由来の低分子物質は接合菌類のトリスポリン酸、植物のアブジジン酸、動物のレチノイン酸などのホルモン様物質として多様な生理現象に深く関わっている。このようにカロテノイドは、古細菌から哺乳動物にいたる多様な生物に分布し、地質学的にも古い時代から生物に利用されてきた物質である。

食品として摂取されたカロテノイドの一部は、体内でビタミン A に変換され視覚、形態形成、成長、生殖、免疫応答などの複雑な生理現象において重要な役割を担っている。また、カロテノイドは長鎖の共役二重結合をもつため、ラジカ

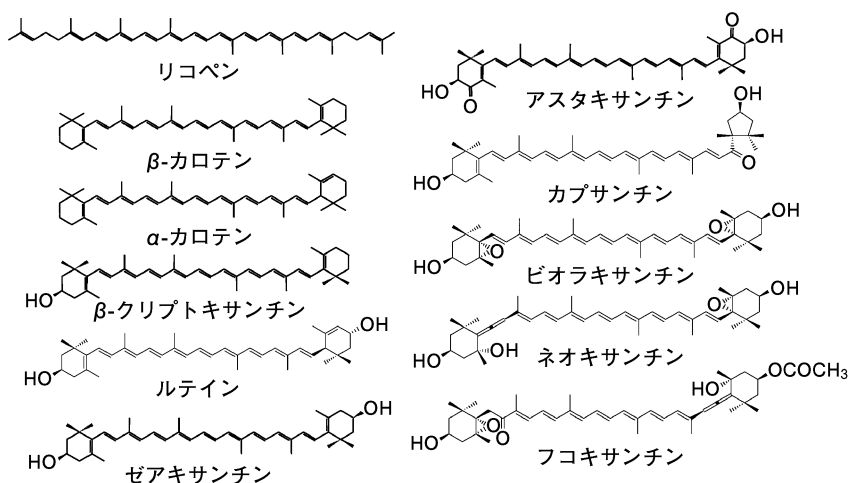


図 1 食品に含まれる代表的カロテノイド
(左側に示すものはヒト血漿に検出される主要なカロテノイド)

ル捕捉や一重項酸素の物理的消去などの抗酸化活性をもち、脂溶性抗酸化物質として酸化ストレスに関わる疾病の予防に寄与していると考えられている。ヒトは食品から様々なカロテノイドを摂取しているが、個々のカロテノイドが抗腫瘍作用、免疫増強作用、抗肥満作用などの特異な生物活性をもつことが報告され、ヒトの健康維持に役立つものと期待されている。

このようなカロテノイドの生物活性をヒトの健康維持のために利用するには、その作用機構を明確にするとともに、食品からの吸収と体内動態を明らかにしておく必要がある。摂取したカロテノイドもしくは代謝産物が標的組織に到達する効率（生体利用性）は、消化管内での可溶化、腸管吸収効率、体内での代謝等に依存する。したがって、食品カロテノイドを効率的に利用するためには、生体利用性に影響するさまざまな要因を明らかにする必要がある。本稿では、カロテノイドの腸管吸収及び代謝変換に関して、我々の研究成果を中心に紹介する。

2. カロテノイドの腸管吸収

カロテノイドの腸管吸収は油脂やビタミンEなどの脂溶性食品成分と比較して著しく低く、食品を摂取してからカロテノイドが小腸から吸収されるまでにはさまざまな要因が影響する¹⁾。カロテノイドは疎水性が高く常温で固体の物質であるため、単独では水に溶解あるいは分散することはない。そのため、小腸から吸収されるまでに、消化管内で両親媒性物質の働きで十分に可溶化され、小腸上皮細胞から吸収可能な状態にならなければならない。この可溶化の過程が腸管吸収の1つの律速段階となっている。食品中のカロテノイドのうち小腸によって吸収可能な可溶化状態になる割合はバイオアクセシビリティ（Bioaccessibility）と呼ばれ、食品カロテノイドの吸収性の1つの指標とされている。さらに、可溶化されたカロテノイドがすべて小腸上皮細胞から吸収されるわけではなく、カロテノイドの構造やミセル構成成分によって細胞への吸収の程度が異なる。このように、食品として摂取したカロテノイドの腸管吸収は、消化管内での可溶化と小腸上皮細胞への吸収の二つの過程に大きく分けることができる（図2）。

<消化管内でのカロテノイドの可溶化>

食品を摂取すると、まず、食品マトリックスからカロテノイドが遊離する。野菜では固い細胞壁のためカロテノイドが遊離し難く、果実などと比較して吸収されにくい。加熱加工・調理は、固い細胞壁などの構造を破壊することによって食品マトリックスからのカロテノイドの遊離を促進する。遊離したカロテノイドは、次の段階で消化管内で十分に分散されなければならない。胆汁として分泌されるリン脂質や胆汁酸はカロテノイドの分散を促進する。また、摂取された油脂はカロテノイドを溶解することによって、消化管内でカロテノイドを分散しやすくする。一方、油脂の摂取は胆汁の分泌を促進することによっても分散を促進す

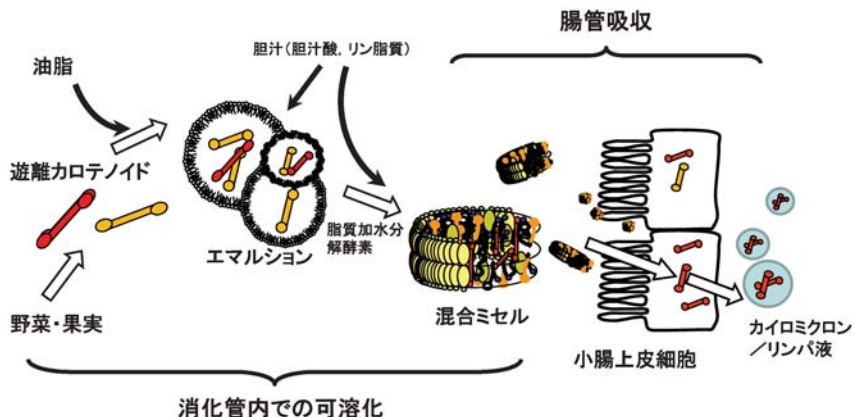


図 2 カロテノイドの可溶化と腸管吸収

るものと考えられる。消化が進行するに伴い分散されたカロテノイドは、小腸管腔内に生成する混合ミセルに可溶化される。混合ミセルは、油脂の消化産物である遊離脂肪酸やモノアシルグリセロール及び胆汁の成分である胆汁酸、リン脂質、コレステロール等から構成される。混合ミセルは、外周を胆汁酸が取り囲んだ円盤状のミセルであり、内部に脂質加水分解物や脂溶性物質が可溶化した微細な分子集合体（粒径 4~60 nm）である。このような混合ミセルに可溶化されたカロテノイドのみが小腸上皮細胞に吸収されるものと考えられる。このように、食品カロテノイドのバイオアクセシビリティは、食品マトリックス、調理・加工、油脂の共存等によって変動するが、カロテノイドの構造によってもバイオアクセシビリティは異なる。野菜に含まれるカロテノイドを調べた結果では、疎水性の高い β -カロテンやリコペンなどではバイオアクセシビリティが低く、水酸基などをもつやや疎水性の弱いルテインなどのキサントフィルでは高いと報告されている²⁾。疎水性のものほど、水系への分散性が低いことに起因しているものと考えられる。

<小腸上皮細胞によるカロテノイドの取り込み>

上述したように混合ミセルに可溶化されたカロテノイドの一部が小腸上皮細胞へ吸収される。従来から、カロテノイドは単純拡散によって細胞へ移行するものと考えられてきた。我々は、ヒト腸管モデル細胞 Caco-2 を用いて、混合ミセルに溶解した 10 種類の食品カロテノイドの細胞への取り込みを調べてみた。その結果、可溶化状態が全く同一の状態では、疎水性の高いカロテノイドほど細胞へ取り込まれやすいことを見出した（図 3）³⁾。このことは、疎水性の高い物質ほど細

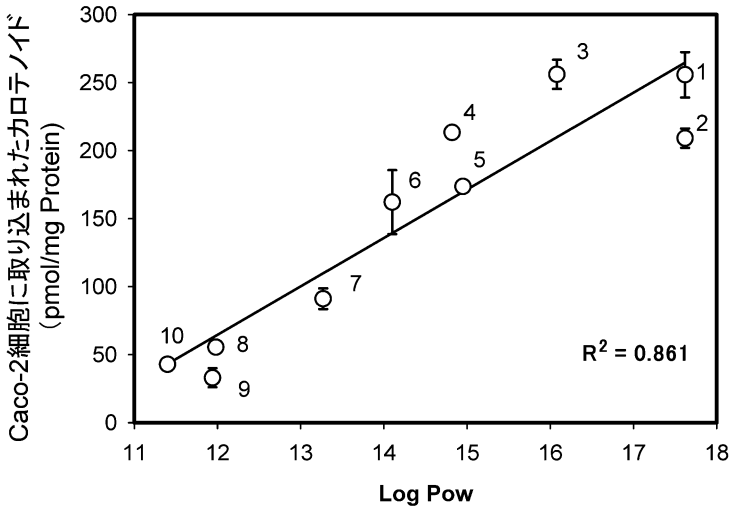


図 3 Caco-2 細胞によるカロテノイドの取り込みと 1-オクタノール/水分分配係数 (Pow) との相関

1, β -carotene ; 2, α -carotene ; 3, β -cryptoxanthin ; 4, lutein ; 5, zeaxanthin ; 6, canthaxanthin ; 7, astaxanthin ; 8, violaxanthin ; 9, neoxanthin ; 10, fucoxanthin

胞膜の脂質二重層を透過しやすいという一般則に良く一致し、単純拡散を支持するものであった。一方、最近、クラス B スカベンジャーレセプタータイプ 1 (SR-BI) のようなレセプターがカロテノイドの細胞への取り込みに関与していることが報告されている⁴⁾。しかし、レセプターの機能を阻害しても取り込みは完全には抑制されないので、実際は、単純拡散とレセプターが関与する取り込みの両者が機能しているものと推察されるが、結論は今後の研究を待たねばならない。カロテノイドの吸収は動物種によって著しく異なり個体差も大きいことが知られているが、その原因がレセプターを介する吸収にある可能性が考えられる。レセプターの発現量やカロテノイドに対する特異性が種によって異なっていることや同一種であっても遺伝子多型によってレセプターの活性が異なっていることが吸収の差をもたらすのかもしれない。

小腸上皮細胞によるカロテノイド取り込みは、その化学構造のほかに、カロテノイドを可溶化する混合ミセルの構成成分によっても大きく影響を受ける。物理的にミセルとして可溶化されていれば、濃度に依存して細胞へ取り込まれるという単純なものではないことに留意する必要がある。我々は、ミセルに可溶化したカロテノイドのヒト腸管モデル細胞である Caco-2 細胞への取り込みを調べたと

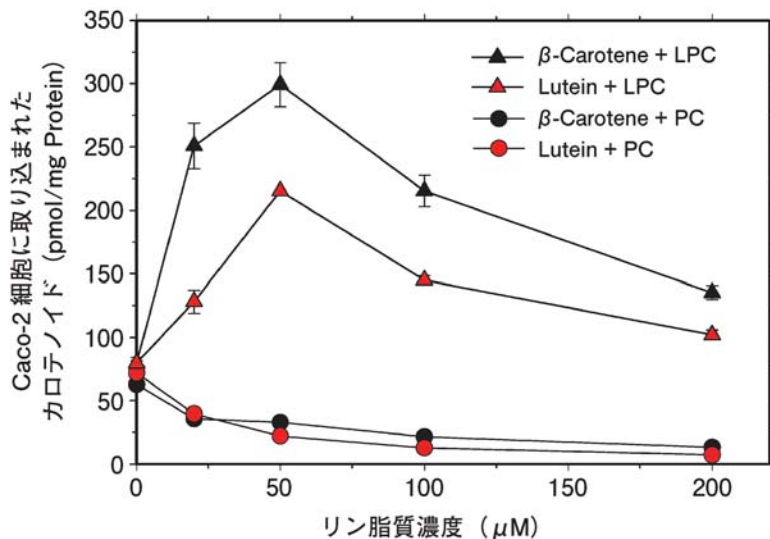


図 4 Caco-2 細胞によるカロテノイド取り込みに対するリン脂質の影響
PC, ホスファチジルコリン ; LPC, リゾホスファチジルコリン

ころ、ミセルを調製するために用いる合成界面活性物質によって、著しく取り込み量が異なっていた。したがって、小腸でのカロテノイドの吸収特性をモデル系で調べるためには、生理的可溶化状態を再現することが必須であることが分かった。そこで、できるだけ生理的な組成に近い混合ミセルを用いてカロテノイドの取り込みを調べてみた。混合ミセルを構成するリン脂質については、ホスファチジルコリンが Caco-2 細胞によるカロテノイドの取り込みを濃度依存的に抑制し、逆に、リゾホスファチジルコリンは促進する³⁾という予期しない現象を見出した(図4)。これらのリン脂質の効果は脂肪酸残基の鎖長に依存することから、親水性-疎水性バランス (HLB) が重要な因子となっているものと考えられた⁵⁾。すなわち、極性の高いリゾホスファチジルコリンは、細胞膜の脂質二重層の構造を乱すことによって透過性を高めている可能性が考えられた。一方、ホスファチジルコリンは長鎖アシル基を 2 分子もち疎水性が高いためカロテノイドとの親和性が高く、細胞側へカロテノイドを渡しにくいものと考えられた。リン脂質のこのような作用は、生理的意味をもっていると考えられる。すなわち、胆汁から分泌されたホスファチジルコリンがカロテノイドの分散を促進する重要な働きを担うが、ミセル中に残存するとカロテノイドの小腸上皮細胞への吸収を抑制することになる。しかし、消化酵素によってホスファチジルコリンが加水分解されるとこの吸収の抑制は回避され、生成したリゾホスファチジルコリンが吸収を促進す

る。このようにして、脂溶性の物質を効果的に吸収する役割をリン脂質が担っていると考えられる。ミセルの構成成分がカロテノイドの透過性に大きく影響することが明らかになり、食品由来の脂質成分がカロテノイドの可溶化の他に細胞透過にも影響することが十分に考えられる。ホスファチジルエタノールアミンなどの他のリン脂質は、ホスファチジルコリンとは異なり透過を促進することも見出している⁶⁾。現在、このようにミセルを構成する成分がカロテノイドの腸管上皮細胞への取り込みに与える影響を調べているが、カロテノイドのみならず、脂溶性ビタミン類や水に溶解しにくい機能性物質の腸管吸収を調節する技術につながるものと期待している。

<小腸上皮細胞からリンパ液へのカロテノイドの分泌>

混合ミセルから小腸上皮細胞に取り込まれたカロテノイドは、細胞内でトリアシルグリセロールを主成分とするカイロミクロンに組み込まれてリンパ液中へ分泌される。この段階まできて、カロテノイドが体内に吸収されたことになる。小腸では活発に上皮細胞が増殖し古くなった細胞は消化管腔へ脱落しているのので、小腸上皮細胞に取り込まれたとしても細胞が脱落すれば体内に吸収されたことにはならない。カイロミクロンへのカロテノイドの組み込みは、上皮細胞内の脂質代謝と密接に関係しているのので、摂取した油脂によって影響を受ける可能性が十分に考えられる。この点に関する研究は進んでおらず、今後の課題である。

<カロテノイド腸管吸収の選択性>

すでに述べたように、カロテノイドの吸収・蓄積は動物種間で著しく異なる。たとえば、ラットではほとんどカロテノイドの蓄積は見られず、ウシやウマなどではカロテン類は蓄積されるがキサントフィル類は蓄積されない。ヒトでは、カロテン類とキサントフィル類の両方が蓄積される。このような種間差は消化管内における可溶化能力、腸管吸収における選択性、体内動態等における何らかの相違に起因すると考えられるが、原因は全く分かっていない。腸管吸収における選択性に関して、興味深い一例を以下に紹介する。ヒトは食品から様々なカロテノイドを摂取しているが組織に見出されるカロテノイドは、ルテイン及びそれより極性の低い β -クリプトキサントキサンチン、 β -カロテン、 α -カロテン、リコペンにほぼ限定されている。たとえば、緑葉野菜にはネオキサントキサンチンやピオラキサントキサンチンなどの極性の高いキサントフィルが含まれるが、通常の食事をとっているヒトの血漿にはこれらのキサントフィルは検出されない。特に、ネオキサントキサンチンはアレン結合を含むカロテノイドで抗腫瘍作用があり、これらの高極性キサントフィルがヒトにどの程度吸収されるかが注目される。我々は、ほうれん草のヒト摂取試験を行い、ほうれん草に含まれるネオキサントキサンチンの吸収について調べた⁷⁾。健康人5名に一週間、昼食時にほうれん草(200g 新鮮重; 8.6 mg β -カロテン, 13.4 mg ル

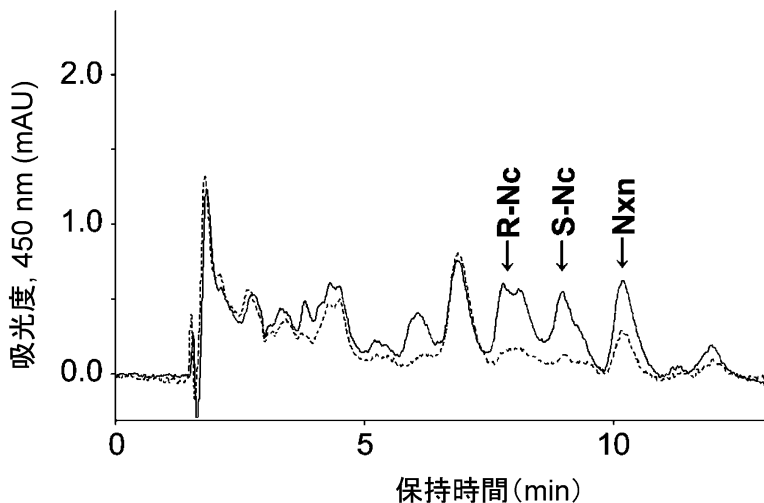


図 5 ホウレン草摂取後のヒト血漿抽出物の HPLC プロファイル
 実線、ホウレン草摂取後；破線、摂取前；R-Nc, (8'R)-Neochrome；S-Nc, (8'S)-
 Neochrome；Nxn, Neoxanthin

テイン, 6.5 mg ビオラキサンチン, 3.0 mg ネオキサンチンを含む) を油で炒めたものを摂取してもらい、一夜絶食後採血し血漿カロテノイドを分析した。ほうれん草摂取によって、 β -カロテン及びルテイン濃度は有意に増加したが、ネオキサンチン及びネオクローム（胃酸によってネオキサンチンから生成する）は、わずかに増加したものの定量限界以下であった（図 5）。同様にビオラキサンチン及びその胃酸との反応産物も定量限界以下であった。このことから、ネオキサンチンやビオラキサンチンは腸管からほとんど吸収されない、あるいは、吸収されても速やかに代謝されて血液から消失することが考えられた。ほうれん草を摂取してから 5 時間後に採血しても微量しか検出されなかったため、後者の可能性は低い。また、ほうれん草からのネオキサンチンの可溶性に問題があることも考えられたが、ほうれん草の *in vitro* 消化試験を行うとルテインと同等の可溶化率であった。ルテインは吸収するが、ネオキサンチンやビオラキサンチンは吸収しないという選択性がヒトの腸管には備わっている可能性が考えられる。一方、マウスでの精製カロテノイドの吸収を調べるいくつかの独立した実験（実験条件はほぼ同じ）を行ったが、ネオキサンチン⁸⁾ はルテインや β -カロテン⁹⁾ と同じ程度に吸収されることを見出している。このことは、ヒトには選択性があるが、マウスにはないことを示唆している。腸管吸収が単純拡散のみにしたがうと考えるとこのような選択性は説明できないが、取り込みに関与するレセプターの特異性や何

らかの管腔側への排泄機構などによって選択的吸収が行われているとすれば考えやすい。このような選択的吸収機構がヒトに備わっているとすれば、その生理的な合目的性があるかもしれない。今のところ推測の域を出ないが、たとえば、網膜の光障害を抑制するために必要なルテインは吸収するが、それより極性の高い不要なキサントフィルは生体異物として排除するようなことが考えられる。今後、腸管吸収におけるカロテノイドの選択性が解明されれば、様々な食品カロテノイドを機能性成分として利用する上で合理的な取捨選択が可能になり、吸収を高める方法も見出すことができると考える。また、各哺乳動物の選択性に合目的性があると仮定すれば、選択されたカロテノイドの生理的機能の重要性が裏付けられると考える。

3. キサントフィルの酸化的代謝

小腸から体内に取り込まれたカロテノイドの動態については不明な点が多い。プロビタミン A カロテノイドのビタミン A への変換については詳細な研究が行われてきた。しかし、それ以外のカロテノイドの代謝変換については、代謝産物と推定されるものがヒト組織に見出されているだけで、その代謝変換反応に関わる酵素系はほとんど未解明である。各組織への分布にはカロテノイドの種類や蓄積量に特徴がみられるのも、組織への移行のメカニズムについては網膜でのレセプターとの関与以外にはあまりよく知られていない。さらに、どのような代謝産物として体外へ排泄されるかは全く不明である。ここでは、まず、キサントフィルの水酸基に関わる酸化的代謝について紹介し、ついで、カロテノイドの炭素骨格の開裂代謝と低分子開裂産物の代謝について述べる。

魚類や鳥類についてはカロテノイド代謝産物に関する研究が進んでおり、魚類においては、水酸基の導入、そのカルボニル基への酸化などの酸化的代謝経路や逆方向の炭化水素への還元的代謝経路が提唱されている。一方、鳥類においては酸化的代謝産物のみが検出されている。ヒトでは、khachik 等が血漿及び組織のカロテノイドを詳細に分析し、代謝産物として推定されるものを 8 種類検出している。特にルテインの代謝産物として、3'-ヒドロキシ- β 、 ϵ -カロテン-3'-オン、3'-ヒドロキシ- ϵ 、 ϵ -カロテン-3-オンや ϵ 、 ϵ -カロテン-3、3'-ジオンを検出している。これらは、水酸基の酸化及び二重結合の移動によって生成することが示唆されている (図 6)。また、食品には存在しないカロテノイドとして 4、4'-ジメトキシ- β -カロテンをヒトに投与した研究では、ヒトの血漿に脱メチル化産物やその脱水素産物であるカンタキサントニンが検出され、水酸基の酸化的代謝が示唆されている。さらに、カプサントニン摂取をしたヒト血漿には二級の水酸基がカルボニル基へ酸化されたカプサントニンが検出されている。これらの結果は、ヒト体内においてキサントフィルの二級の水酸基をカルボニル基へ酸化する代謝が起きていることを強く示唆している。

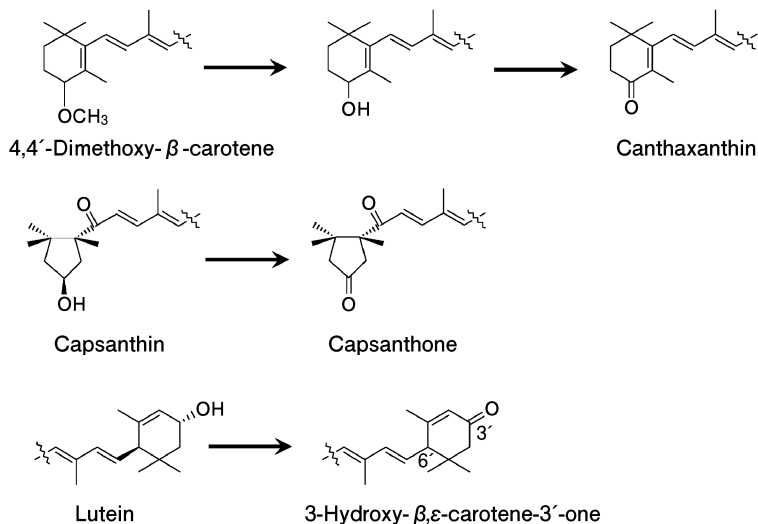


図 6 ヒト血漿中に検出されるキサントフィル代謝産物

我々はマウスへフコキサンチン投与しその代謝産物を調べた¹⁰⁾。フコキサンチンは昆布やワカメなどの褐藻類の主要なカロテノイドであり、抗腫瘍作用や抗肥満作用を示すキサントフィルとして注目されている。フコキサンチンは消化管内で脱アセチル化されフコキサンチノールとなって吸収される。血漿中にはフコキサンチンは検出されずフコキサンチノールが検出される。さらにもうひとつの代謝産物が検出された。マウス肝臓ホモジネートとフコキサンチノールをインキュベーションすることによってこの代謝産物を調製し、分離・精製ののち構造を決定した。その結果アマローシアキサンチン A と同定され、フコキサンチノールからエポキシ基の開環を伴う 3 位の水酸基の酸化によって生成するものと考えられた。この代謝変換は肝臓ミクロソームの NAD 依存性の脱水素酵素によって触媒されることが分かった (図 7)。また、ヒト肝がん由来 HepG2 細胞とフコキサンチノールをインキュベーションするとアマローシアキサンチン A が生成し、ヒトもマウスと同様の代謝能力をもつと考えられた。原索動物のホヤやニワトリなどでもアマローシアキサンチン A が検出されることから、動物に広く存在する代謝活性と考えられた。このような脱水素酵素が、ヒト血漿に検出されたルテインやカプサンチンの代謝産物生成に関わっているものと考えられる。ヒト血漿中のカロテノイドの一般分析では、これらの代謝産物の分離分析が困難なこともあって、これまで、ほとんど注意が払われてこなかった。しかし、上述したように、哺乳動物において、キサントフィルの酸化的代謝が活発に起きていることが

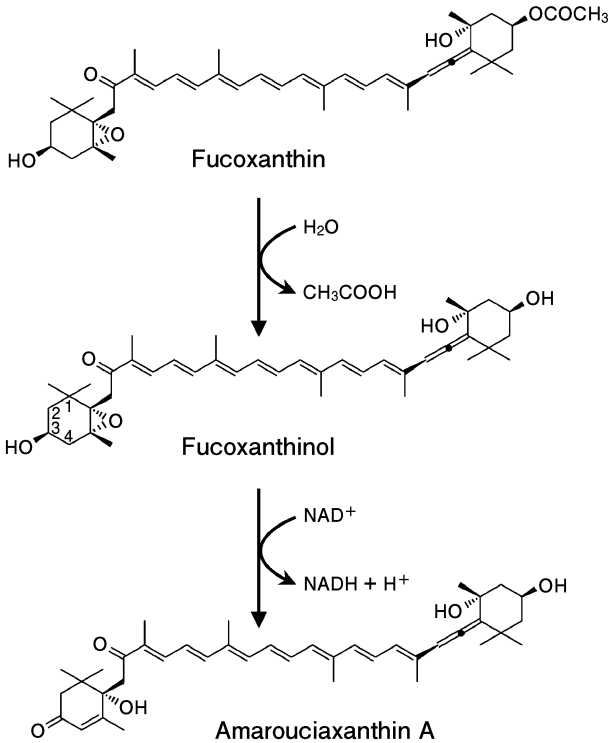


図 7 マウスにおけるフコキサンチンの代謝経路

考えられ、これらの代謝産物の抗酸化性や生物活性にも注目する価値があると考ええる。

4. カロテノイド炭素骨格の開裂代謝

哺乳動物でのカロテノイド代謝において、酵素と遺伝子レベルで明らかにされている唯一のものがビタミン A の生成である。すなわち、小腸上皮細胞に取り込まれた β -カロテンは分子中央の 15, 15' 位二重結合でオキシゲナーゼ (BCO1) によって特異的に酸化開裂され 2 分子のレチナールを生成する (図 8)^{11,12)}。動物にビタミン A を供給する生理的に重要な代謝反応である。小腸で生成したレチナールは、レチノールへ還元され脂肪酸エステルとなる。さらに、カイロミクロンに組み込まれてリンパ液中に放出され、最終的に肝臓に取り込まれレチノール脂肪酸エステルとして貯蔵される。必要に応じて肝臓から血液中にレチノールが分泌され全身にビタミン A が供給されている。本酵素は小腸以外にも肝臓など

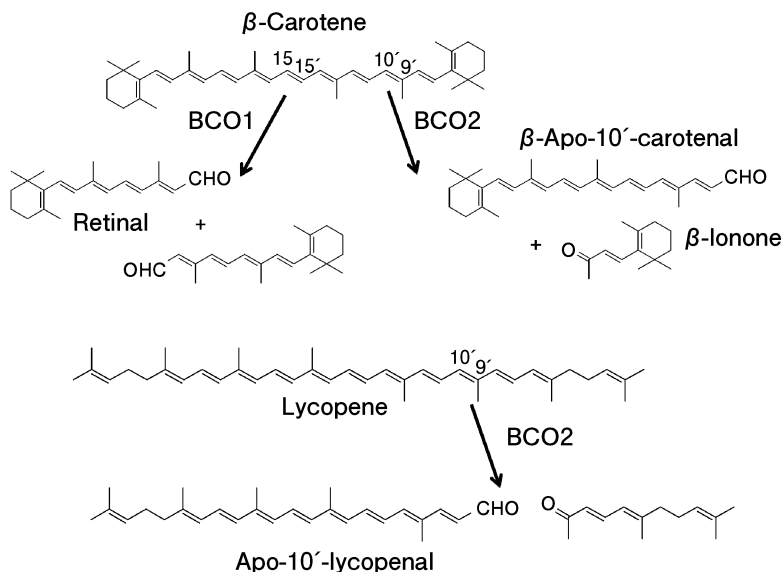


図 8 オキシゲナーゼによるカロテノイドの酸化開裂

の組織¹³⁾に発現しており、血流から供給されるビタミン A とは別に組織に蓄積されたプロビタミン A から直接ビタミン A を生成する役割をもっている可能性が考えられる。一方、最近、この酵素の遺伝子と塩基配列が類似する遺伝子がマウスに見出された。大腸菌に発現させたところ、カロテノイドの分子中央でなく、 $9'$ 、 $10'$ 位の二重結合を特異的に開裂する酵素 (BCO2) であることが分かった¹⁴⁾。中央開裂酵素はカロテノイドの少なくとも片側に β -イオン環をもつもの (プロビタミン A) が基質となるが、後者の酵素は β -カロテン以外にリコペンも開裂する特徴を持っている (図 8)。残念ながら、*in vivo* でこの酵素が機能している証拠はまだ見つからない。このように、カロテノイドの共役二重結合の特定の位置で酸化開裂し低分子のカルボニル化合物を生成させる酵素は、微生物、植物、動物等に広く分布している。たとえば、植物には、ネオキシサンチンの $9'$ 、 $10'$ 位の二重結合を酸化開裂し植物ホルモンの 1 つであるアブシジン酸の前駆体を生成する酵素が存在する。脊椎動物における中央開裂酵素は核内レセプターのリガンドであるレチノイン酸の前駆体 (レチナール) を生成する。アブシジン酸とレチノイン酸は、それぞれ植物と動物でカロテノイドから生成する生理活性物質であり好対照となっている。このように、生物はカロテノイドから遺伝子発現を調節する種々の低分子化合物を生成しているのである。したがって、哺乳動物で新たに見出された $9'$ 、 $10'$ 位の二重結合を特異的に開裂する酵素が実際に機能して

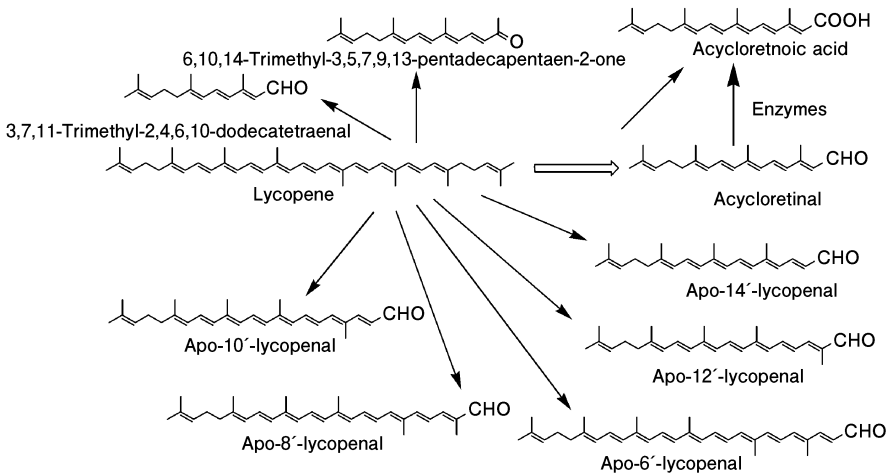


図 9 リコペンの自動酸化によって生成する開裂産物

いとすれば、開裂産物が何らかの重要な生理的役割を担っている可能性が十分に考えられよう。

このような酸化開裂酵素の働きで生成する低分子化合物は、化学的な酸化反応によって生体系でも容易に生成すると考えられる。カロテノイドはペルオキシラジカルと反応し共役安定化した付加物を生成することによってラジカル捕捉活性を示す。また、一重項酸素を物理的に消去することによっても抗酸化性を示す。しかし、同時に活性酸素と反応し様々な酸化物を生成するが、これらの中にはジオキセタンを経由する共役二重結合の酸化的開裂によって生成するカルボニル化合物が含まれる。 β -カロテンからは自動酸化によって β -アポ-カロテナルやレチナルが生成することが報告されている。我々は、トルエン、Tween40 水溶液やリポソームに可溶化させたリコペンを自動酸化させると鎖長の異なる種々のアポリコペナルが生成することを明らかにしている（図 9）。酵素による開裂反応では特定の位置で二重結合が開裂されるが、開裂位置に特異性は見られない。リコペンの分子中央で開裂すると、非環式レチナルが生成する。これらのアルデヒドは反応性が高いため、生体中ではアミノ化合物と反応したり速やかに代謝されることが考えられる。実際、非環式レチナルを肝臓ホモジネートとインキュベーションすると、非環式レチノイン酸へ変換された。アポリコペナルも生体中でアポリコペン酸に代謝されるものとする。このような低分子の開裂産物の中には、非環式レチノイン酸のようにレチノイン酸と構造が類似したものが含まれるので、カロテノイド開裂産物が何らかの生物活性を発現する可能性がある。

このような炭素骨格の開裂反応産物が生体組織中に実際に検出されている。た

例えば、アスタキサンチンを摂取したヒト血漿に、アスタキサンチンの9', 10'位の二重結合で開裂して生成したと考えられる代謝産物が検出されている。ヒト黄斑ホモジネートには、ルテインあるいはゼアキサンチンの酸化に由来すると考えられる3-ヒドロキシ- β -イオン(9, 10位での開裂産物)と3-ヒドロキシ-14'-アポカロテナール(13', 14'位での開裂)などが検出されている。¹⁴C- β -カロテンを投与したヒト血漿には、 β -アポ-8'-カロテナールが検出されている。¹⁴C-リコペンを投与したラット肝臓には、アポ-8'-リコペナールとアポ-12'-リコペナールが検出されている。これらのことは、開裂酵素による反応産物が化学的酸化産物かは不明であるが、確かに動物組織中でカロテノイド開裂反応が起きていることを強く示唆している。

上述した反応によりカロテノイドから生成した低分子のカルボニル化合物はどのように代謝されていくのであろうか。 β -アポカロテナールについては、 β -アポカロテノイン酸へ酸化された後、脂肪酸の β 酸化系で順次酸化され、 β 位にメチル基をもつレチノイン酸で停止し、結果としてレチノイン酸(炭素数20)が生成する経路が考えられている。我々は、食用色素であるクチナシ色素あるいはサフラン色素の主成分であるクロセチンの吸収を調べた。クロセチンは炭素数20のジカルボン酸でアポカロテノイドの1つである。マウスにクロセチンを投与すると、素早く吸収され血漿中にはクロセチン、そのモノグルクロニド及びジグルクロニドが出現する(図10)¹⁵⁾。一方、レチノイン酸はグルクロン酸抱合体として体外へ排泄されることが知られている。したがって、炭素数20程度の鎖長のジカルボン酸やモノカルボン酸になると、グルクロン酸抱合体として体外へ排泄される可能性が考えられる。以上のことから、カロテノイド骨格の開裂反応により低分子カルボニル化合物が生成し、グルクロン酸抱合体として体外へ排泄されるという経路がカロテノイドの消失動態の1つとなっていると考えられる。

5. おわりに

カロテノイドは、食品機能性成分として早くから注目され長期間にわたるヒト介入試験も行われた物質であり、数多くの生物活性が報告されている。しかし、上述したように、ヒトが摂取したあとの体内動態については大部分が未だにブラックボックスのままである。カロテノイドの生物活性発現機構を明らかにし、また、機能性成分として安全に効率良く利用していくためには、今後さらに体内動態を明らかにすることが望まれる。

(食品素材科学研究領域 脂質素材ユニット 長尾 昭彦)

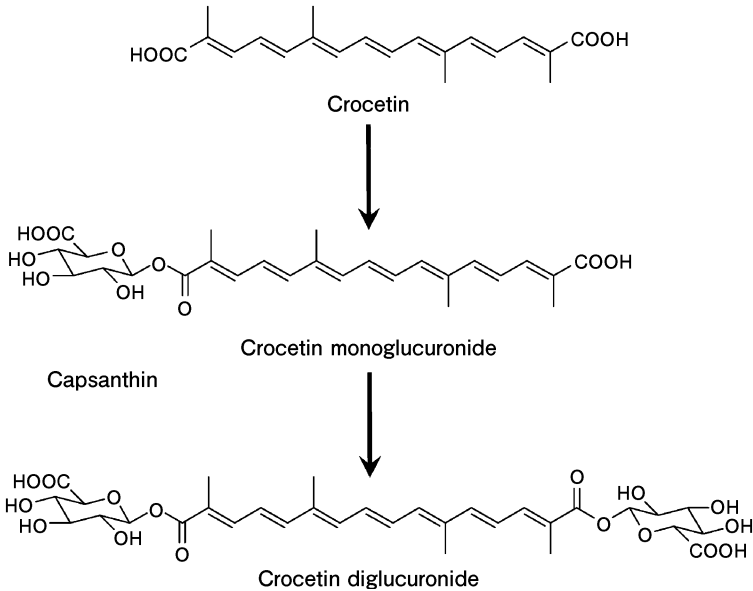


図 10 マウスにおけるクロセチンの代謝産物

文 献

- 1) Yonekura, L., Nagao, A. (2007) Intestinal absorption of dietary carotenoids, *Mol. Nutr. Food Res.* 51 : 107-115.
- 2) Ryan, L., O'Connell, O., O'Sullivan, L., Aherne, S.A., O'Brien, N.M. (2008) Micellarisation of carotenoids from raw and cooked vegetables, *Plant Food Hum. Nutr.* 63 : 127-133.
- 3) Sugawara, T., Kushiro, M., Zhang, H., Nara, E., Ono, H., Nagao, A. (2001) Lysophosphatidylcholine enhances carotenoid uptake from mixed micelles by Caco-2 human intestinal cells, *J. Nutr.* 131 : 2921-2927.
- 4) van Bennekum, A., Werder, M., Thuahnai, S.T., Han, C.H., Duong, P., Williams, D.L., Wettstein, P., Schulthess, G., Phillips, M.C., Hauser, H. (2005) Class B scavenger receptor-mediated intestinal absorption of dietary beta-carotene and cholesterol, *Biochemistry* 44 : 4517-4525.
- 5) Yonekura, L., Tsuzuki, W., Nagao, A. (2006) Acyl moieties modulate the effects of phospholipids on beta-carotene uptake by Caco-2 cells, *Lipids* 41 : 629-636.

- 6) Kotake-Nara, E., Yonekura, L., Nagao, A. (2010) Effects of glycerophospholipid classes on β -carotene uptake by human intestinal Caco-2 cells, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74 : 209–211.
- 7) Asai, A., Yonekura, L., Nagao, A. (2008) Low bioavailability of dietary epoxyxanthophylls in humans, *Br. J. Nutr.* 100 : 273–277.
- 8) Asai, A., Terasaki, M., Nagao, A. (2004) An epoxide-furanoid rearrangement of spinach neoxanthin occurs in the gastrointestinal tract of mice and in vitro : formation and cytostatic activity of neochrome stereoisomers, *J. Nutr.* 134 : 2237–2243.
- 9) Baskaran, V., Sugawara, T., Nagao, A. (2003) Phospholipids affect the intestinal absorption of carotenoids in mice, *Lipids* 38 : 705–711.
- 10) Asai, A., Sugawara, T., Ono, H., Nagao, A. (2004) Biotransformation of fucoxanthinol into amarouciaxanthin A in mice and HepG2 cells : formation and cytotoxicity of fucoxanthin metabolites, *Drug Metab. Dispos.* 32 : 205–211.
- 11) Nagao, A., Olson, J.A. (1994) Enzymatic formation of 9-cis, 13-cis, and all-trans retinals from isomers of beta-carotene, *Faseb J.* 8 : 968–973.
- 12) Nagao, A., During, A., Hoshino, C., Terao, J., Olson, J.A. (1996) Stoichiometric conversion of all trans-beta-carotene to retinal by pig intestinal extract, *Arch. Biochem. Biophys.* 328 : 57–63.
- 13) During, A., Nagao, A., Hoshino, C., Terao, J. (1996) Assay of beta-carotene 15,15'-dioxygenase activity by reverse-phase high-pressure liquid chromatography, *Anal. Biochem.* 241 : 199–205.
- 14) Kiefer, C., Hessel, S., Lampert, J.M., Vogt, K., Lederer, M.O., Breithaupt, D. E., von Lintig, J. (2001) Identification and characterization of a mammalian enzyme catalyzing the asymmetric oxidative cleavage of provitamin A, *J. Biol. Chem.* 276 : 14110–14116.
- 15) Asai, A., Nakano, T., Takahashi, M., Nagao, A. (2005) Orally administered crocetin and crocins are absorbed into blood plasma as crocetin and its glucuronide conjugates in mice, *J. Agric. Food. Chem.* 53 : 7302–7306.