

ポリフェノールの体内動態に関する研究



サントリーウエルネス株式会社 富森菜美乃

はじめに

洋酒、ビール、飲料や健康食品等には、植物由来のポリフェノールが含まれている。ポリフェノールは、ヒトにおいて様々な生理作用が報告されているが、科学的根拠のある商品を世に出すためには、効果・効能と安全性の根拠を示す必要がある。十分量吸収されているのか、ターゲット組織に届くのか、いつ・どのようにして体外へ排泄されるのか、薬の代謝や輸送に影響する可能性がないか等、ポリフェノールの体内動態を把握し、正しく理解することが重要である。また、生理機能の詳細な作用メカニズムを解明するためにも、体内動態を把握することが大切である。

1. セサミン・エピセサミンの体内動態

セサミンはゴマリグナンの一種で、ゴマ種子中に約1%程度含まれる成分である。エピセサミンはセサミンの立体異性体であり、ゴマ油の脱臭・脱色過程でセサミンから約半分程度がエピセサミンに変換されることにより得られる。セサミンやエピセサミンには抗酸化作用、日常的に疲労を感じている方の睡眠の質の改善作用など様々な生理機能が報告されている。

1-1. セサミン、エピセサミンの反復摂取

セサミンとエピセサミンを含有するサプリメントを用い、健常成人男女24名を対象に、過剰摂取による安全性をプラセボ対照並行群間試験により確認した。1日摂取目安量の5倍量(50 mg)を4週間継続摂取することにより安全性上の問題は認められなかった。また、10名について摂取初日と最終日の血漿中セサミンおよびエピセサミン濃度推移、摂取1、2週間後のトラフ濃度を測定した。初日の単回摂取において、セサミン及びエピセサミンの血漿中濃度は5時間後に最大となり、その後減衰した。血漿中セサミンおよびエピセサミン濃度は摂取7日目までに定常状態に達した。また、セサミンおよびエピセサミンの血漿中濃度推移は、重ね合わせの原理により、単回摂取の単純な繰り返しで説明でき、4週間摂取による蓄積性は認められないことを確認した¹⁾。これらの結果は、体内動態の観点からもセサミンおよびエピセサミンの安全性を担保するものである。

1-2. セサミン、エピセサミンの代謝

セサミンはP450により代謝されることが報告されているが、ヒトにおけるセサミンおよびエピセサミンの代謝についての報告はなかった。

そこで、ヒト肝ミクロソームを用いてセサミンおよびエピセサミンの代謝試験を実施した。セサミンはP450によりメチレンジオキシ基が酸化的に脱メチレン化され、カテコール基を有する2つの代謝物SC1およびSC2が生成すること(図1)が確認された²⁾。エピセサミンもセサミン同様、P450によりメチレンジオキシ基が酸化的に脱メチレン化され、カテコール基を

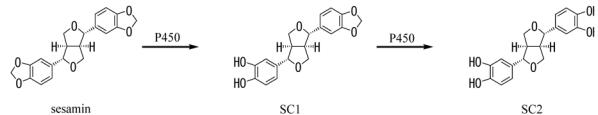


図1. セサミンの代謝物と代謝経路

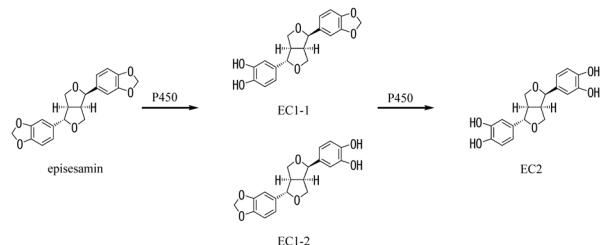


図2. エピセサミンの代謝物と代謝経路

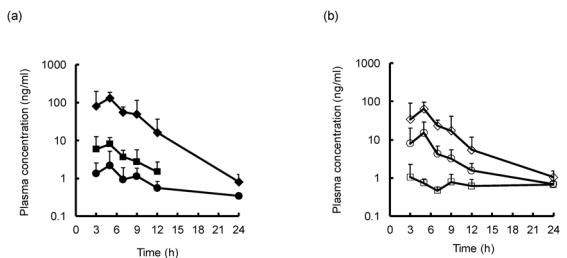


図3. セサミン、エピセサミンおよび代謝物の血漿中濃度
代謝物は β -glucuronidase/sulfataseで加水分解後の濃度。
●セサミン、◆SC1、■SC2、○エピセサミン、◇EC1-1、□EC2

有する3つの代謝物EC1-1、EC1-2およびEC2が生成すること(図2)が確認された²⁾。

セサミンとエピセサミンの混合物50 mgを単回摂取したヒトの血漿を β -glucuronidase/sulfataseで加水分解したところ、血漿中にセサミンの代謝物であるSC1、SC2およびエピセサミンの代謝物であるEC1、EC2を検出した。セサミン及びエピセサミンは吸収された後、肝臓でP450により代謝され、さらに抱合化され、血漿中ではセサミンやエピセサミンよりも抱合体が高濃度に存在することを明らかにした(図3)¹⁾。これらの結果は、セサミンおよびエピセサミンの機能において、代謝物が寄与している可能性を示すものである。

1-3. セサミンの分布

[¹⁴C]セサミンを用いてマスバランス、組織分布および組織における代謝物プロファイルの解明に取り組んだ。[¹⁴C]セサミンは90%以上が吸収され、肝臓においてP450により代謝され続いてメチル化やグルクロン酸または硫酸抱合を受け、尿または胆汁中に排泄された。セサミンは全身に広く分布したが、特に肝臓と腎臓に多く分布し、主に抱合体として体液および組織に存在していることを明らかにした³⁾。これらの結果は、肝

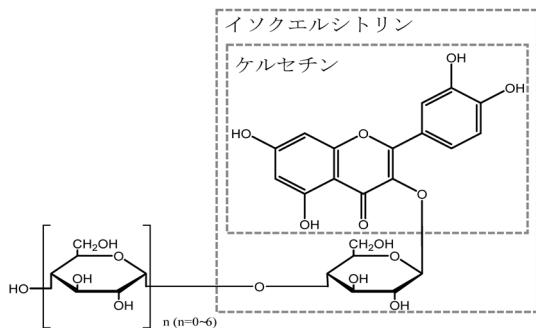


図4. ケルセチン配糖体

臓や腎臓がセサミンのターゲット組織として有効であること、セサミンの作用メカニズムを明らかにする上で代謝物が重要であることを示している。

2. ケルセチン配糖体の体内動態

ケルセチン配糖体はソラマメ科植物であるエンジュから抽出されたルチンを酵素処理することにより得られ、イソクエルシトリンのグルコース残基にグルコースが α -1,4結合で付加している（図4）ため水溶性が高い。

小腸上皮から吸収される際にケルセチン配糖体は加水分解されケルセチンとして吸収されるが、付加するグルコースの数は少なすぎても多すぎても吸収性が損なわれる⁴⁾。吸収されたケルセチンの一部はメチル化されイソラムネチンとなる。続いて、グルクロロン酸または硫酸抱合されるため、血漿中にケルセチンはごくわずかで大半はケルセチンまたはイソラムネチンの抱合体として存在する。

ケルセチンには抗酸化作用、脂質低下作用や抗炎症作用など様々な生理機能が報告されている。ケルセチンの体内動態に関する研究も多くなされているが、ヒトにおけるケルセチン配糖体の体内動態に関する報告はわずかであった。

そこで、ヒトにおけるケルセチン配糖体含有飲料（イソクエルシトリンとして110 mg含）を単回摂取時のケルセチン配糖体の体内動態を評価した。血漿中濃度は、 β -glucuronidase/sulfataseで加水分解し総ケルセチン（ケルセチン、ケルセチンのグルクロロン酸抱合体およびケルセチンの硫酸抱合体総量）として定量した。ケルセチン配糖体は速やかに吸収され、総ケルセチンの血漿中濃度は0.5時間で最大となりその後減衰した。血漿中のケルセチンは微量であるものの、その抱合体が高濃度に存在することを明らかにし、その代謝物に脂肪分解促進作用があることと併せて、体内動態の観点から有効性メカニズムを証明した。

また、ケルセチン配糖体含有飲料を1日1本28日間反復摂取した際の血漿中総ケルセチン濃度は、7日までに定常状態に達した。総ケルセチンの血漿中濃度推移は、重ね合わせの原理により、単回摂取の単純な繰り返しで説明でき、蓄積性は認められないことを確認した。

ヒトにおけるケルセチン配糖体の体内動態、安全性に関する情報を付与することで、2013年にケルセチン配糖体を含む体脂肪低減作用を示す飲料「大人ダカラ」が特定保健用食品として許可された。その後、ケルセチン配糖体を含有する「伊右衛門 特茶」が特定保健用食品として許可され、その開発については2017年度農芸化学技術賞を受賞している。体脂肪低減を期待した飲料以外にも、抗酸化・抗炎症作用を期待して、ケルセチン配糖体を配合した健康食品として、「グルコサミンアクティブ」、「ロコモア」がともに機能性表示食品として受理されている。

おわりに

セサミンやケルセチンはヒトにおける体内動態が明らかとなってきたが、吸収・分布・代謝・排泄いわゆるADMEを定量的に説明できるポリフェノールはまだ少ない。

体内動態研究において、医薬品との一番の違いはバイオアベイラビリティーの低さである。医薬品の場合は活性本体である未変化体の動態が大切であり、バイオアベイラビリティーが低いものは開発候補になりにくい。しかし、食品成分のなかでもポリフェノールは水酸基を有し、吸収後速やかに抱合化されるため、バイオアベイラビリティーは非常に低いものが多く、初回通過効果により、未変化体が血漿中や組織中にはほとんど検出されず、抱合体が高濃度に存在する。

体内動態研究を通じて、効果・効能および安全性の根拠を示すだけでなく、体内での活性本体やメカニズムの解明にも貢献できれば幸いである。

（引用文献）

- Tomimori N, Tanaka Y, Kitagawa Y, Fujii W, Sakakibara Y, Shibata H. Pharmacokinetics and safety of the sesame lignans, sesamin and episesamin, in healthy subjects. *Biopharm Drug Dispos.*, 34(8), 462-73, (2013)
- Tomimori N, Nakai M, Ono Y, Kitagawa Y, Kiso Y, Shibata H. Identification of the metabolites of episesamin in rat bile and human liver microsomes. *Biol Pharm Bull.*, 35(5), 709-16, (2012)
- Tomimori N, Rogi T, Shibata H. Absorption, distribution, metabolism, and excretion of [¹⁴C] sesamin in rats. *Mol Nutr Food Res.*, 61(8), doi: 10.1002/mnfr.201600844, (2017)
- 小野佳子, 富森菜美乃, 立石法史, 森脇将光, 栄村和浩, 奥山秀二 クエルセチン配糖体組成物およびその調製方法. 特許3896577号

謝 辞 本研究におきましてご指導頂きました日本農芸化学会の諸先生方、薬物動態学専門の先生方に深く感謝申し上げます。本研究はサントリーウエルネス株式会社の同僚、先輩そして多くの上司に支えて頂くことで成し遂げることができました。この場をお借りして、御礼申し上げます。また、ヒトでの体内動態評価に協力頂いたサントリー MONOZUKURI エキスパート株式会社の関係者の皆様にも、深く感謝いたします。