<総説>

カロテノイドの腸管吸収

小竹（奈良）英一

独立行政法人 農業・食品産業技術総合研究機構 食品総合研究所

食品素材科学研究領域 脂質素材ユニット

〒305-8642 つくば市観音台 2-1-12

電話:029-838-8039, FAX:029-838-7996, E-mail : ekotake@affrc.go.jp

キーワード: カロテノイド, 吸収選択性, 生体利用性, 腸管吸収, バイオアクセシビリティ

Intestinal Absorption of Carotenoid

Eiichi Kotake-Nara

Food Research Institute, National Agriculture and Food Research Organization,
2-1-12 Kannondai, Tsukuba, Ibaraki 305-8642, Japan

Summary

Dietary carotenoids have attracted much attention because of their antioxidant activities and other biological activities including anti-cancer, anti-allergic, and anti-obese actions. Although no less than forty carotenoids are ingested under usual dietary habits, only six carotenoids and their possible metabolites have been found in human tissues, suggesting selectivity in the intestinal absorption of carotenoids. Recently, facilitated diffusion in addition to simple diffusion has been reported to mediate the intestinal absorption of carotenoids in mammals. The selective absorption of carotenoids may be caused by the uptake to the intestinal epithelia by the facilitated diffusion and an unknown excretion to intestinal lumen. This paper reviews the absorption of carotenoids by introducing recent advances in this field.

Key words: carotenoid, bioaccessibility, bioavailability, intestinal absorption, selective absorption

1. はじめに

カロテノイドは微生物や植物により生合成される脂溶性の色素で、700 種類以上が天然に存在することが知られており、食物連鎖を通して様々な生体組織に蓄積される。近年、いくつかの食品カロテノイドの生物活性が大変注目されている。例えば、ルテインは緑葉野菜中に含まれている主要なカロテノイドで、ヒトの網膜黄斑に選択的に蓄積される。加齢黄斑変性症や白内障の原因となる酸化ストレスから目を守るために、抗酸化剤や青色フィルターとして働くと考えられる。 β -クリプトキサンチンは温州ミカンに含まれる主要なカロテノイドで、骨細胞の分化やカルシウム代謝との関連性が報告されている。アスタキサンチンはサケ卵やエビ・カニに多く含まれており、癌、糖尿病、炎症、心血管疾患を予防する潜在力を有することが多数の研究により報告されている。ワカメなどの褐藻類に多く含まれるフコキサンチンは最近では抗アレルギー、抗肥満効果が齧歯類やその細胞で示されている。ネオキサンチンは葉物野菜に含まれており、その化学構造はフコキサンチンと似ている。これら2つのカロテノイドは共通の特徴的な官能基として、5,6-モノエポキシイドとアレン結合を有する。このように、いくつかのカロテノイドの特徴的な生物活性が大きな注目を集めている。

通常の食生活下では 40 種類ものカロ

Fig. 1. Chemical structures of main carotenoids in human plasma.

テノイドが摂取されているが、Figure 1 に示すような 6 種類の主要なカロテノイド (α -カロテン、 β -カロテン、 β -クリプトキサンチン、ルテイン、ゼアキサンチン、リコペン)、リコペン以外のいくつかの非環式カロテン (ζ -カロテン、フィトフルエン、フィトエン)、そしてこれらのカロテノイド由来と考えられる代謝産物だけがヒトの血漿中に見いだされる^{1,2)}。例えば、ネオキサンチンとバイオラキサンチンは葉物野菜からルテインと一緒に摂取されるが、前者 2 つのカロテノイドはヒト血漿中に確認されていない¹⁾。さらに、生体組織におけるカロテノイドの蓄積は、動物種間でとても異なることが知られている³⁾。しかしながら、このような現象が起こるメカニズムについてはよくわかっていない。本稿では、哺乳動物におけるカロテノイドの腸管吸収について述べる。

2. カロテノイドのバイオアクセシビリティ

カロテノイドは、上で述べたように様々な生活習慣病を予防する潜在力を有しているが、その生体利用性は他の脂溶性成分に比べて低い。カロテノイドは消化液中への溶解度が非常に低く、このことが生体利用性の低くなる主な原因である。いくつかの過程を経てカロテノイドは消化液中に可溶化されて最終的に小腸上皮細胞に取込まれる。

最初にカロテノイドはフードマトリックスから放出されるが、食物のいくつかのタイプでは、フードマトリックスはカロテノイドの放出を妨害する。例えば、生野菜からは細胞壁の強固な構造のために放出されにくい。しかし、調理・加工によりそのような構造が破壊され、カロテノイドの放出が促進される。次にカロテノイドは腸管内でよく分散されなければならないが、C40 イソプレノイド骨格による高い親油性のために消化液中での分散が限定される。この過程で、食事で摂取した脂質がカロテノイドの分散を容易にする。カロテノイドは脂質に溶解され、消化液中にエマルジョンとして分散する。エマルジョン中の脂質は膵液や胆汁酸の助力で消化が進行し、最終的にカロテノイドは混合ミセル中に可溶化される。胆汁酸、リン脂質、コレステロール、脂肪酸、モノアシルグリセロールからなる混合ミセルは盤状型で、外部を胆汁酸によって囲まれている⁴⁾。このような混合ミセル中に可溶化されることによって腸管上皮細胞による取込みが可能になると考えられているため、カロテノイドがどの程度可溶化されたかは生体利用性の重要な要素となる。摂取した全カロテノイド量に対する混合ミセル中に可溶化したカロテノイドの割合は「バイオアクセシビリティ」とし

て定義され、これはフードマトリックス、調理・加工、カロテノイドの構造に依存する。

3. カロテノイドの腸管吸収

バイオアクセシビリティに加えて、小腸上皮細胞によるカロテノイド取込みも生体利用性にとって重要な要素である。腸管細胞による取込みのメカニズムは単純拡散を介するものと考えられてきた⁵⁾。菅原らはカロテノイドのヒト腸管吸収の特徴を明らかにするため、ヒト小腸細胞モデルを使用して様々なカロテノイドの取込みを比較した⁶⁾。混合ミセルに可溶化させた同じ濃度のカロテノイドを Caco-2 細胞に添加した結果、取込み量にはカロテノイドの親油性との相関関係が認められた。これはカロテノイドの腸管細胞による取込みが単純拡散を介していることを示唆していた。フコキサンチンやネオキサンチンの取込み量はルテインの約 25% しか無く、試験に用いた 11 種類のカロテノイド中で最も低かった。しかし、これらの結果はフコキサンチンやネオキサンチンはルテインよりは低いものの、確かに Caco-2 細胞に取込まれることを示している。また、Caco-2 細胞への添加濃度を 4 倍にすることで、ルテインと同程度の取込み量になると考えられた。

細胞実験に加えて動物実験によっても、フコキサンチンやネオキサンチンの吸収は確認された⁷⁻⁹⁾。これらの実験では混合ミセルに可溶化したカロテノイド (40 nmol) を ICR マウスに経口投与した。フコキサンチンを投与した場合、フコキサンチンの代謝産物 (フコキサンチノールとアマロウシアキサンチン A) が血漿と肝臓から検出された^{7,8)}。同様の結果はラットでも報告されている¹⁰⁾。ネオキサンチンを投与した場合、ネオキサンチンとネオクローム (ネオキサンチンが胃酸条件下で生成する) が血漿と肝臓から検出された⁹⁾。投与 2 時間後のマウス血漿中のカロテノイド濃度は、ほとんど同じ実験条件下で比較した場合、次のようになった: 36 nM (β -カロテン)¹¹⁾、10 nM (ルテイン)¹¹⁾、35 nM (ネオキサンチンとネオクローム)⁹⁾、50 nM (フコキサンチノールとアマロウシアキサンチン A)⁸⁾。ネオキサンチンやフコキサンチンの吸収量は β -カロテンやルテインと似たようなレベルであった。すなわち、マウスにおいて試験したカロテノイドに対する吸収選択性は認められなかった。

歯菌類に加えて、被囊類¹²⁾、鶏¹³⁾、水生昆虫¹⁴⁾のような他の動物においてもフコキサンチンの組織への蓄積が報告されている。しかしながら、水生昆虫を餌にしている淡水魚では吸収されないことが報告されている¹⁴⁾。東アジアの人々は、貝、ウニ、ホ

ヤ、褐藻などからフコキサンチンを摂取しているものの、フコキサンチンのヒトでの吸収に関する情報は無かった。また、ネオキサンチンとバイオラキサンチンは通常の食生活下で緑葉野菜から摂取されるが、これらはヒト血清や母乳中のカロテノイドの詳細な分析によって見出されていなかった^{1,2)}。そのため、フコキサンチンやネオキサンチンがヒトで吸収されるのかどうかはよくわかっていなかった。

浅井らは、ワカメからのフコキサンチン、ホウレンソウからのネオキサンチンとバイオラキサンチンのヒトでの生体利用性について初めて報告した¹⁵⁾。ワカメ (6.1 mg のフコキサンチンを含む) の油炒めを 1 週間摂取し続けた後、血漿中の濃度を分析した。その結果、フコキサンチノールが検出されたものの、定量限界以下 (1.0 nM) の濃度であった。フコキサンチンの場合と同様、ホウレンソウ油炒め摂取後のネオキサンチンとバイオラキサンチンの血漿濃度は定量限界以下だった。一方、ホウレンソウのフードマトリックス中にネオキサンチンやバイオラキサンチンと共存する β -カロテンとルテインの血漿濃度は増加していた。この結果は、ネオキサンチンとバイオラキサンチンはヒトではほとんど吸収されないことを示唆している。マウスの場合とは反対に、ヒトではカロテノイドに対する吸収選択性が存在するのかもしれない。

4. エポキシカロテノイドの生体利用性

これらのエポキシカロテノイドの生体利用性が低い理由は、ワカメやホウレンソウからのバイオアクセシビリティが低いことに起因する可能性がある。水溶性食物繊維は β -カロテンやルテインの Caco-2 細胞による取込みを抑制するため¹⁶⁾、ワカメ中のアルギン酸はワカメからのフコキサンチンのヒトにおける生体利用性を低下させるかもしれない。このようなフードマトリックスの影響を避けるためには、食品中からすでに分離精製されたカロテノイドの生体利用性を明らかにする必要がある。

精製されたエポキシカロテノイドあるいはオレオレジン中に存在するエポキシカロテノイドのヒトでの生体利用性を調べた報告がある。オレオレジンとは植物素材からの抽出物で、食物繊維や他の極性物質を含んでいない。パプリカオレオレジンにはカプサンチン 5,6-エポキサイドとバイオラキサンチンを含んでいる。パプリカオレオレジン摂取後のカイロミクロン中にこれらは検出されなかった¹⁷⁾。しかしながら、パプリカオレオレジン中に、これらのエポキシカロテノイドより含有量が少ない 9-*cis* ゼアキサンチンは検出された¹⁷⁾。この結果はパプリカ中のカプサンチン 5,6-エポキサイドとバイオラキサンチンはヒトには吸収されないことを示唆している。さらに、コーン

油に精製バイオラキサンチンあるいは精製ルテイン 5, 6-エポキシサイドを懸濁させたものを摂取した後の血漿中にこれらは検出されなかった¹⁸⁾。反対に、精製 β -カロテン 5, 6-エポキシサイド (9.1 μmol) を摂取した場合には吸収され、この血漿濃度は 2.29 μM に達した¹⁹⁾。オレオレジンと精製したカロテノイドの実験結果から考えて、 β -カロテン 5, 6-エポキシサイドより極性の高いエポキシカロテノイドはヒトにほとんど吸収されないと考えられる。これらの結果はハウレンソウとワカメを使ったフードマトリックスが存在する場合のヒト試験の結果とも一致する。エポキシカロテノイドの化学構造式を Figure 2 に示した。

カロテノイドの腸管吸収についてまとめると、ネオキササンチンやバイオラキサンチンのような高極性エポキシカロテノイドはフードマトリックスの存在とは無関係にヒ

トにはほとんど吸収されなかった。フコキササンチンはマウスといくつかの動物種に吸収されるが、ヒトと淡水魚では吸収されなかった。ヒトにはカロテノイドに対する選択的な吸収機構が備わっているのだろう。一方、マウスにはそのような選択性は認められなかった。さらにそのような吸収機構の種間による違いがカロテノイド吸収の種間差に深くかかわっているのだろう。

Fig. 2. Chemical structures of various epoxy carotenoids.

5. 腸管吸収のメカニズム

ヒトにおけるカロテノイドの選択的吸収は、すでに述べた単純拡散機構だけでは説明できない。一方、最近の研究はカロテノイドの取込みが部分的に促進拡散を介することを示唆している。例えば、Caco-2 細胞を使った実験では、scavenger receptor class B type 1 (SR-B1) を介するカロテノイド取込の依存割合は全取込み量の 50% (β -カロテン)、20% (β -クリプトキサンチン)、7% (ルテイン/ゼアキサンチン) であると報告されている²⁰⁾。SR-B1 のノックアウトマウスはワイルドタイプと比較して β -カロテンの吸収効率は著しく減少したが、 β -カロテンの吸収は完全には抑制されていない²¹⁾。これらのことから単純拡散と促進拡散は併存していると考えられる。促進拡散機構がヒトにおけるカロテノイドの吸収選択性の要因かもしれない。しかしながら、高極性エポキシカロテノイドの腸管吸収が SR-B1 を介さないとしても、単純拡散を通して腸管膜を通過できるはずである。したがって、SR-B1 による促進吸収機構だけではヒトで認められたような厳密な吸収選択性を説明することはできない。

ATP-binding cassette (ABC) transporters、ABCG5 と ABCG8 は腸管で植物ステロールの排泄を介することで良く知られている。植物ステロールは野菜、穀物、油脂等から摂取されるが、哺乳類においてこれらの血中濃度はコレステロールに比べてかなり低い²²⁾。興味深いことに、ヒト試験において ABCG5 遺伝子の多型が鶏卵からのルテインの生体利用性と関係があることが示唆されている²³⁾。ABCG5/ABCG8 のような排泄トランスポーターがルテインのみならず、高極性エポキシカロテノイドの生体利用性にも関わっているのかもしれない。

単純拡散、促進拡散、排泄、これらの機構によって総合的に吸収が調節されることによってヒトのカロテノイドに対する吸収選択性が発現するのだろう。

6. おわりに

我々は様々なカロテノイドを通常の食習慣で摂取しているが、ヒトの組織に蓄積されるカロテノイドの種類は限られており、腸管での吸収選択性が示唆される。高極性エポキシカロテノイドへの摂食応答はマウスに比べてヒトでは厳格に制御されているのだろう。このような制御の違いが、カロテノイドの吸収における種間差になると考えている。本稿では腸管吸収についてのみ述べたが、カロテノイドの生物活性のメカニズム解明や安全で効率的なヒト試験への適用にはカロテノイドの代謝研究が欠かせない。しかし、哺乳類においてプロビタミン A カロテノイドからのビタミン A への変

換以外の代謝変換についてはほとんどわかっていない。ヒト健康におけるカロテノイドの有益な効果に関しては、生体利用性に関する研究の進展と同時にカロテノイド代謝変換とその生物活性についての研究の進展が望まれる。

謝辞

本稿を執筆するにあたりご指導賜りました、独立行政法人農業・食品産業技術総合研究機構食品総合研究所 食品素材科学研究領域脂質素材ユニット長、長尾昭彦先生に深く感謝いたします。

参考文献

1. Khachik F, Beecher GR, Goli MB, Lusby WR. *Pure Appl Chem*, 63: 71-90, 1991.
2. Khachik F, Spangler CJ, Smith JC Jr, Canfield LM, Steck A, Pfander H. *Anal Chem*, 69: 1873-1881, 1997.
3. Slifka KA, Bowen PE, Stacewicz-Sapuntzakis M, Crissey SD. *J Nutr*, 129: 380-390, 1999.
4. Small DM, Penkett SA, Chapman D. *Biochim Biophys Acta*, 176: 178-189, 1969.
5. Scita G, Aponte GW, Wolf G. *J Nutr Biochem*, 3: 118-123, 1992.
6. Sugawara T, Kushiro M, Zhang H, Nara E, Ono H, Nagao A. *J Nutr*, 131: 2921-2927, 2001.
7. Sugawara T, Baskaran V, Tsuzuki W, Nagao A. *J Nutr*, 132: 946-951, 2002.
8. Asai A, Sugawara T, Ono H, Nagao A. *Drug Metab Dispos*, 32: 205-211, 2004.
9. Asai A, Terasaki M, Nagao A. *J Nutr*, 134: 2237-2243, 2004.
10. Sangeetha RK, Bhaskar N, Divakar S, Baskaran V. *Mol Cell Biochem*, 333: 299-310, 2010.
11. Baskaran V, Sugawara T, Nagao A. *Lipids*, 38: 705-711, 2003.
12. Matsuno T, Ookubo M, Komori T. *J Nat Prod*, 48: 606-613, 1985.
13. Strand A, Herstad O, Liaaen-Jensen S. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 119: 963-974, 1998.
14. Matsuno T, Ohkubo M, Toriiminami Y, Tsushima M, Sakaguchi S, Minami T, Maoka T. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol*, 124: 341-345, 1999.
15. Asai A, Yonekura L, Nagao A. *Br J Nutr*, 100: 273-277, 2008.
16. Yonekura L, Nagao A. *Biosci Biotech Biochem*, 73: 196-199, 2009.
17. Pérez-Gálvez A, Martin HD, Sies H, Stahl W. *Br J Nutr*, 89: 787-793, 2003.
18. Barua AB, Olson JA. *J Nutr*, 131: 3212-3215, 2001.

19. Barua AB. Biochem J, 339(Pt 2): 359-362, 1999.
20. During A, Dawson HD, Harrison EH. J Nutr, 135: 2305-2312, 2005.
21. van Bennekum A, Werder M, Thuahnai ST, Han CH, Duong P, Williams DL, Wettstein P, Schulthess G, Phillips MC, Hauser H. Biochemistry, 44:, 4517-4525, 2005.
22. Fransen HP, de Jong N, Wolfs M, Verhagen H, Verschuren WM, Lütjohann D, von Bergmann K, Plat J, Mensink RP. J Nutr, 137: 1301-1306, 2007.
23. Herron KL, McGrane MM, Waters D, Lofgren IE, Clark RM, Ordovas JM, Fernandez ML. J Nutr, 136: 1161-1165, 2006.