生体異物と栄養

吉田 昭*, 加藤 範久**, 堀尾 文彦*

われわれの日常生活では食品添加物、医薬品はもとより、環境化学物質も切り離せない存在である。このような生体異物はその毒性が現われないような低濃度でも、生体の代謝応答の結果、ビタミン欠乏など栄養上の問題の起こることが珍しくない。また、動脈硬化と関係の深い血清コレステロールの上昇や老化と関係のある生体脂質過酸化反応の促進も種々の生体異物の摂取で起こってくる。“高齢化社会”ということが大きくクローズアップされている今日、生体異物の影響についてはこのような面からも注目しておくべきであろう。

1. 生体異物と栄養学との関わりあい

工業化社会の食生活においては、人間がこれまで食物としてほとんど摂取することのなかった種類の化学物質を、環境化学物質や食品添加物として摂取する機会が多くなってきている。また、種類の合成医薬を服用することも多い。これらの物質は本来、生体と無縁であるという意味から Mason は xenobiotics (生体異物、非生体物質) と名付けた。xeno-(ゼノ) とは異質とか、奇異とかを表わす接頭語であり、xenobiotics は生体にとって異質な物質ということで、生体異物、あるいは非生体物質と訳すのが適当であろう。このような意味では、天然に存在しなかった合成化学物質はすべて生体異物といってよいわけであるが、あとで述べるように、高分子物質、無機物、水溶性の化合物は生体での代謝様式において脂溶性の低分子有機化合物と異なるので、ここでは Mason のいう低分子の脂溶性の合成有機化合物を指して生体異物という言葉を用いることにする。

このような分類に属する化合物の身近な例を考えると、環境化学物質としては PCB や DDT、ベンズピレンなどがあり、食品添加物としては抗酸化剤の BHA や BHT、人工着色料などがこれに該当するであろう。さらに、医薬となると、解熱剤、鎮痛剤、睡眠薬などの多くのものが含まれ

ることになり、実に多種多様な有機化合物ということになる。このような生体異物を摂取すると、生体は防御反応としてこれらの物質を代謝して体外に排泄しようとし、この代謝活性に栄養条件が影響する。ここで、上述のように生体異物は数多くあり、化学構造、生理作用もさまざまであるから、これらの物質と生体との個別的な対応となると、各論的な記述が際限なくつづき、栄養との関連もまた各論の集計になるが、生体異物は多様な化学物でありながらも後述のように基本的に共通した性格を有することで、栄養学との関わりあいの意義が一層大きいと思われる。

生体異物と栄養との関係については、これまで主として生体異物の代謝系に及ぼす栄養素の欠乏の影響について薬物の代謝を中心に調べてきた。しかし、その逆に生体異物の摂取が栄養素の必要量に対しても影響することが、最近少しずつ明らかにされつつある。また、直接栄養素の必要量との関係ではないが、コレステロールの代謝、生体過酸化反応、内分泌系など、栄養学と密接に関連した現象が、生体異物の摂取で大きく影響されることもわかってきた。このようなことは、これまでの栄養学ではほとんど扱われなかった問題であるが、栄養学が、“食品成分と生体との相互作用に関する科学”であるならば、工業化社会の食品成分の変化に対応して、その生体との相互作用に関する科学は、将来の栄養学の一つの学問分野として体系づけられるべきものであると考えられる。

* Akira YOSHIDA, Norihisa KATO, Fumihiko HORIO,
名古屋大学農学部栄養学教室, ** 現 広島大学生物生産
学部応用生化学科

2. 生体異物の代謝系と栄養

これまで、生体異物の中心をなすものに薬物があり、薬物の代謝の機構については古くから多くの研究が行なわれ、優れた総説も出されている⁽¹⁻³⁾。それについて述べることは本稿の目的ではないので、栄養との関連についての説明に必要な程度に簡単に述べておきたい。

脂溶性の生体異物は一般に次の2段階の反応を経て極性を増し、水に溶けやすい形になって尿中、場合によっては胆汁中に排泄される。

第1段階の反応は主として酸化反応で、一部には還元や加水分解などがあり、極性の増加が起こり、さらに第2段階でグルクロン酸、グリシン、硫酸その他と抱合体を作って尿中に排泄されるもので、ベンゼンがフェノールに酸化されて、さらにグルクロン酸と抱合体を作るのがその例であ

例：ベンゼン → フェノール → グルクロン酸抱合体

生体異物の一般的な代謝様式

る。この第1段階の酸化反応は、主として肝ミクロゾームのいわゆる薬物代謝酵素 (Drug Metabolizing Enzyme)、あるいは Mixed Function Oxidase (MFO と略される) といわれる酵素系によって起こるものである。この酵素系ではチトクロム P 450 が重要な役割を果たしており、その特徴として、基質特異性が低い、種々の生体異物に作用し、またいろいろな生体異物によって酵素活性が誘導される、分子状の酸素による酸化反応であるが、還元型助酵素 NADPH を必要とする、などがあげられる。もっとも、この酵素系は必ずしも生体異物にのみ作用するわけではなく、生体内でステロイドの代謝や脂肪酸の ω -酸化にも関与している。この反応によって水酸化、O-あるいは N-脱アルキル化なども起こる。

この反応は一般的には解毒機構、つまり生体防

御反応と考えられるが、常に毒性が軽減するとは限らず、これらの反応によって不活性な物質が逆に活性化されて、毒性が増加する場合があることも知られている。

MFO の活性やその誘導に対しては種々の栄養素が影響する⁽⁴⁻⁷⁾。食餌タンパク質の量や質が酵素活性に影響することは容易に理解されるし、MFO は細胞内小胞体膜に存在し、食餌脂質、特に必須脂肪酸の摂取が重要な因子であることも McLean ら⁽⁶⁾、Wade ら⁽⁸⁾ によって報告されている。NADPH からの電子伝達系にフォスファチジルコリンが関与することも知られている⁽⁶⁾。その他、ビタミン A, B₂, C, E, 無機塩、などがやはりその活性や活性の誘導に影響する。無機元素で関係のあるものとしては Ca, Mg, Fe, Cu, K, Zn, Cd, Pb などが知られている^(5,7)。

高タンパク食を与えたラットの肝 MFO の活性は低タンパク食の場合に比べて低い。ラットに 5% あるいは 20% カゼイン飼料を与え、肝ミクロゾームのエチルモルフィンデメチラーゼ、アニリンヒドロキシラーゼの活性を比較すると、低タンパク食でこれらの活性が明らかに低下している⁽⁹⁾。アミノピリン-N-デメチラーゼについて食餌タンパクレベルと活性との関係をさらに詳しく調べると、食餌中に生体異物が添加されていない場合には、食餌カゼインレベルの増加につれて酵素活性は増加し、食餌中のカゼインレベルが

図1 食餌タンパクレベルとアミノピリン-N-デメチラーゼ活性 (Kato, Tani & Yoshida, 1980)

PCB 添加食により酵素活性が増加している場合との比較を示した。

PCB 添加食群：○—○ 8~9 日目, ○---○ 29~30 日目

PCB 無添加食群：●—● 8~9 日目, ●---● 29~30 日目

20~30% のところで最大になり、それ以上ではほぼ一定の活性が保たれる (図 1)⁽¹⁰⁾。このカゼインレベルは、ラットの最大成長に必要な量とほぼ一致している。食餌中に PCB のような生体異物を添加すると、MFO 活性は著しく増加する (図 1)。つまり、生体異物によって MFO が誘導されていることがわかる。この場合も、食餌中のカゼインレベルが増加すると、MFO の活性が上昇し、20% のカゼインレベルでほぼ最高になるが、長期間になるにつれて、それ以上のタンパクレベルではかえって活性は減少する。これに、高タンパク条件ではより毒性の強い PCB の代謝物の生産が多くなることも関係しているかもしれないが、詳細は現在明らかではない。

MFO による代謝で分解されて毒性が消失するような化学物質の場合には、低タンパク条件ではその毒性は一般に高くなる。リンデン、DDT、マラチオンなどの農薬がその例であり、逆に、代謝物のほうがもとの化学物質より毒性が強い場合には低タンパクでむしろ毒性は低くなる。四塩化炭素やヘプタクロールなどがその例である⁽¹¹⁾。変異原物質についても、そのもの自身が変異原性を有する (primary mutagen) *N*-methgl-*N'*-nitro-*N*-nitrosoguanidine(MNNG) では、高タンパク食投与ラットから得られたマイクロゾームと反応すると、低タンパク食ラットのマイクロゾームの場合に比べて変異原性は低下する。それと逆に、MFO による代謝物が変異原性を有する化合物 (secondary mutagen) の dimethyl nitrosamine (DMN) では高タンパク食ラットのマイクロゾームとの反応によって変異原性は増加する⁽¹²⁾。食餌タンパク質は、単に MFO の活性に影響するばかりではなく、酵素の基質に対する K_m 値を変化させることも知られている⁽¹³⁾。

MFO の存在する小胞体膜は脂質含量が高く、また、NADPH-チトクロム P 450 レダクターゼによる電子伝達系にはフォスファチジルコリンが関与する。脂質、特に必須脂肪酸の摂取と MFO の活性との関係についてはよく研究されており、無脂肪食や必須脂肪酸の少ない食餌でその活性の低いことが知られている⁽¹³⁾。

ビタミン A⁽¹⁴⁾、リボフラビン⁽¹⁵⁾、ビタミン C⁽¹⁶⁾、ビタミン E⁽¹⁷⁾ などの欠乏によっても MFO 活性の低下することが報告されているが、これらについては誌面の都合で省略する。

3. 生体異物による栄養素の代謝変動

動物の栄養条件が生体異物の代謝酵素系の活性にどのように影響するかについては、薬物代謝の専門家によってこれまでも詳しく調べられてきたが、生体異物が栄養素の代謝や必要量にどのように影響するかについての研究はまだ少ない。これまでの栄養素必要量に関する実験は当然のことながら生体異物の存在しない条件で求められてきたし、近年まで、栄養素の必要量に生体異物がどのように影響するかについて考える必要もなかった。しかし、PCB や DDT のような環境化学物質や一部の食品添加物や薬物がビタミンの必要量に大きく影響することが明らかにされつつある。1981 年の San Diego での国際栄養学会議では、種々の薬物とビタミン要求に関する報告がいくつか発表された。ここでは、筆者自身の研究に関係するビタミン A、ビタミン C と、含硫アミノ酸の問題を中心に述べてみたい。

ビタミン A

1963 年に Phillips は、ラットの飼料に 10 ppm 以上の DDT を添加すると肝ビタミン A 濃度が低下することを報告し⁽¹⁸⁾、1970 年には Ville-neuve らが、PCB を交配日から毎日体重 1 kg 当り 10 mg を雌ウサギに投与して 28 日後に肝ビタミン A 濃度を測定すると、明らかに対照群に比べて低下していることを示した。胎仔肝のビタミン A はごくわずかに低下した⁽¹⁹⁾。そのほか、

表 1 100ppm の DDT あるいは PCB を含む飼料を与えたラットの肝ビタミン A 濃度の変化*

グループ	肝脂質量 (%)	ビタミン A 濃度	
		μg/g 肝	mg/肝
対 照	5.14±0.12	564±20	6.82±0.22
100 ppm DDT	7.20±0.26	298±16	4.20±0.26
100 ppm PCB	7.12±0.18	270±15	3.46±0.21

* H. C. Cecil et al.: Bull. Environ. Contam. Toxicol., 9, 179 (1973).

ラットやウズラについても PCB や DDT が肝ビタミンA濃度を低下させることが示された(表1)⁽²⁰⁾.

印南らは、PCB 含有食をラットに与えると、3週目頃から毛並の乱れや眼がふさがるといったビタミンA欠乏症にみられる症状を観察し、飼料中にビタミンAを多量添加することによって防止できることを示した⁽²¹⁾. これらの報告をみる限り、肝ビタミンAの減少は PCB, DDT に特有な影響のようにみえるが、文献を調べると似たような現象はもっと以前に認められていたのである. 1952年に Sikes らは、ナフタリンの塩素化誘導体を含む潤滑油の飼料への混入で、ウシがビタミンA欠乏症状を示すことを報告している⁽²²⁾. そのほか、フェノバルビタール、スピロノラクトン、エタノール、ジベンズアントラセン、ディルドリンなどが肝ビタミンAに影響することが知られている⁽²³⁾. このように、肝ビタミンA濃度を減少させる作用は、肝 MFO を誘導する多くの化合物に共通してみられるものと考えることができる. もし、このような仮説が正しいとすると、MFO の誘導を増加させるような栄養条件ではビタミンAの欠乏が速やかに生じる可能性が推定される. 前述のように、食餌タンパク質量の増加は MFO の活性を誘導することが知られているので、生体異物によるビタミンA欠乏の起こり方は、食餌タンパク質量によって影響されると想定される. ラットに低タンパク食(7% カゼイン食)、あるいは十分なタンパク質を含む食餌(30% カゼイン食)に0.1% PCB を添加した場合、30日くらいから30% カゼイン食群では体重の低下とビタミンA欠乏症と考えられる眼の症状が現われ、ビタミンAを十分加えておくと、同じように PCB が加えられていてもこのような症状は現われない⁽²⁴⁾. また、低タンパク食群ではもっとも遅れて症状が現われるようになる.

このようなことは PCB の場合だけでなく、DDT でも、また抗酸化剤である BHT についてもみられる. これらの結果をまとめて表2に示す. いずれの場合もビタミンAは食餌に 10,000 I.U./kg 添加した. PCB (0.2%), DDT (0.05

表 2 生体異物によるラット肝ビタミンA濃度の変化と食餌タンパク質の影響 (N. Kato, M. Kato, T. Kimura & A. Yoshida, 1978)

食餌条件 ^{a)}	肝ビタミンA (IU/g 肝)	ペントバルビタール による睡眠時間(分)
高タンパク食 (30%カゼイン)		
対 照	490±24	59.4±2.4
DDT	239± 9	13.4±0.8
BHT	271±33	16.8±1.6
PCB	92± 4	20.5±0.8
低タンパク食 (7%カゼイン)		
対 照	732±40	110.0±5.4
DDT	370± 7	22.3±1.0
BHT	408±14	25.2±1.7
PCB	117± 7	29.6±1.8

a) 0.05% DDT, 0.2% BHT, 0.2% PCB.

%), BHT (0.2%) の添加で、約2週間後のラット肝ビタミンAの濃度は、高タンパク食群および低タンパク食群の両者で、生体異物無添加の対照群に比べ明らかに低下した. 低タンパク食群ではその低下の程度は高タンパク食群に比べて少なかった. 実験期間の途中で睡眠薬であるペントバルビタールを注射してラットの睡眠時間を測定すると、これらの生体異物の摂取によって睡眠時間が短くなり、特に高タンパク食の場合は低タンパク食の場合より短くなっている. 肝ミクロゾームの MFO が誘導されると、睡眠薬の分解が速く、眼が覚めるまでの時間が短くなる. したがって、生体異物、特に高タンパク条件で生体異物により睡眠時間が短くなるのはこの酵素活性がより高くなっていることを示している.

このような実験結果から、生体異物による肝ビタミンA濃度の低下は肝 MFO の活性と密接に関連していることが考えられる. ビタミンAは酸化されやすい物質であるから、MFO によっても分解されるのかもしれない. この可能性を支持するものとして、Robert⁽²⁵⁾ らはビタミンAの代謝物であり、部分的にビタミンA効力も有するレチノイン酸の分解が肝ミクロゾームの P 450 類似酵素によって薬物の場合と同様に NADPH を消費しながら行なわれることを示している. 一方、生体異物を投与すると MFO の誘導とともに、スーパーオキシドアニオンや一重項酸素のような活性化酸素の生成がみられるので、これらによる

酸化分解の可能性も否定できない。また、直接分解される前にビタミンAの肝からの移動も考えねばならない。機構はともかくとしても、生体異物の摂取によりビタミンAの摂取必要量は増加し、高タンパク食でその影響が大きいことがわかる。

ビタミン C

アスコルビン酸 (AsA) のビタミンC作用を発見した C.G. King のグループは、ラットにおける AsA の生合成の研究の際に、精製飼料を与えた場合に較べて市販の固型飼料を与えると尿中 AsA 排泄が増加することに気づいた⁽²⁶⁾。その原因を追求したところ、固型飼料の原料に用いられた牧草中の脂質成分に含まれるテルペン類らしいことがわかってきた。さらに、数種の薬剤を投与したところ、バルビタール、フェノバルビタール、イプラール、クロレトンなどが尿中 AsA を増加させることがわかった。その後、Conney ら^(27,28)はさらに多くの薬物が同様の作用を有することを明らかにした。それらは、抗リウマチ剤であるフェニルブタゾン、発がん性物質の3,4-ベンズピレン、3-メチルコラントレン、その他鎮痛剤、解熱剤などで、Conney らは、これら多様な薬物がラット体内での AsA 合成を促進することを示唆し、グルコースから AsA に至る代謝過程の酵素で、UDPG-デヒドロゲナーゼの活性がクロレトンによって著しく増加することを報告した。

これらの事実から、ラットの AsA 排泄を増加させる物質は MFO を誘導させる生体異物に共

通の性質であることは容易に想像できる。したがって、PCB や DDT, BHT などでも同様の影響があることが期待できる。表 3⁽²⁹⁾ に見られるように、精製飼料を与えているラットは、体重 100 g 当り 1 日わずかに 1 mg 足らずの AsA しか尿中に排泄しないが、0.1% の PCB を飼料に添加した群では、15.7 mg と実に 20 倍以上の多量の AsA を排泄している。DDT, クロレトン, アミノピリンなどの投与によってもかなり増加する。ペントバルビタール, BHT の場合も明らかに増加しており、これらの増加の程度と肝 MFO の活性との間にはかなり高い相関性がみられる。高タンパク食では、肝 MFO の活性誘導は一般に高くなるので生体異物によるラットの尿中 AsA 排泄量も増加するであろう。実際に、PCB を添加した食餌中のタンパク含量を種々に変えて、尿中 AsA 排泄量を測定した結果、日がたつにつれて AsA 排泄は増加し、また食餌中のタンパク含量が高いほうが排泄量が多いことがわかる⁽¹⁰⁾ (図 2)。また、単に尿中排泄が増加するだけでなく、肝臓中の AsA 濃度も 2~3 倍に増加する (図 3)。恐らく、体内での生体異物の分解代謝のために通常より高い組織濃度が必要なのではないかと推定される。

表 3 食餌へ種々の化学物質を添加した場合のラットの尿中アスコルビン酸排泄ならびに肝アニリンヒドロキシラーゼ活性 (N. Kato & A. Yoshida, 1979)		
食餌への添加物質	尿中アスコルビン酸排泄量 (mg/100 g 体重)	アニリンヒドロキシラーゼ活性 (ユニット/100 g 体重)
対 照	0.62±0.06	307±19
PCB	15.66±0.60	2,651±15
DDT	8.80±0.25	1,377±30
ペントバルビタール	1.62±0.23	783±47
クロレトン	3.00±0.27	410±20
BHT	1.32±0.07	498±37
アミノピリン	7.08±0.56	347±8

図 2 PCB によるラット尿中アスコルビン酸排泄の増加に対する食餌タンパク質質量の影響 (N. Kato, T. Tani & A. Yoshida, 1980)
—●—: PCB 無添加群, —○—: PCB 添加群

図3 PCBによるラットの肝臓および脾臓のアスコルビン酸濃度の増加と食餌タンパク質の影響
 —●—: PCB無添加群の肝臓, ---●---: PCB無添加群の脾臓, —○—: PCB添加群の肝臓, ---○---: PCB添加群の脾臓

PCB投与ラットについて、AsAの合成割合を ^{14}C -グルコースの組織AsAへのとり込みの変化で調べると、PCBやDDT投与ラットでは明らかに増加しており、Conneyがクロレトンについて行なった実験結果と同様にグルコースからAsAへの転換が増加していることが示された(図4)³⁰⁾。グルコースからグルクロン酸経路(図

図4 ^{14}C -グルコースの組織アスコルビン酸へのとり込みに対するPCBおよびアミノピリン(Ap)の影響
 (F. Horio & A. Yoshida, 1982)

5)を経てAsAが生成する酵素系では、UDPG-デヒドロゲナーゼ、グルクロニルトランスフェラーゼ、グルクロニダーゼなどの酵素活性が増加し、肝AsAの濃度とUDPG-デヒドロゲナーゼの間には高い相関性が得られ(図6)、AsA合成増加機構にUDPG-デヒドロゲナーゼが大きな役割を果たしていることが示された。このように、AsAの合成は生体異物の投与で増加するが、 ^{14}C -AsAを注射して、尿中あるいは組織中のAsAの分解速度を測定すると、合成の増加と同時に分解の割合も促進していることが示された。

このように、ラットでは生体異物の摂取によってAsAの合成は増加するが、恐らく体内でのAsAの必要性が高まったために合成も増加したものと考えられる。ラットは自分の体内で必要に

図5 グルコースあるいはガラクトースからのアスコルビン酸の合成経路

図 6 種々の生体異物を与えたラットの肝 UDPG-デヒドロゲナーゼ活性と肝アスコルビン酸濃度との相関

Chl: クロレトン, Pb: ペントバルビタール, Ap: アミノピリン, PCB: ポリ塩化ビフェニール

応じて AsA を合成することができるが、ヒトやモルモットでは、AsA 合成系の最終段階の酵素である L-グルノラクトンオキシダーゼが欠損しているため、体内で AsA を合成することができない。したがって、生体異物摂取条件下、ヒトでは通常よりも余計に AsA が必要になることが考えられる。

実際に、モルモットを用いて飼料中の AsA 濃度を変え、PCB による体重増加への影響をみると、PCB のない食餌では飼料中の AsA は 200

図 7 PCB 摂取モルモットの飼料中アスコルビン酸レベルと体重増加量との関係 (N. Kato, K. Kawai & A. Yoshida, 1981)
--○--: PCB 無添加食群, —○—: 50 ppm PCB 添加食群

ppm もあれば十分であるが、PCB の存在下ではその数倍高い 800~1,000 ppm の AsA を添加したときに成長は最大となった (図 7)^(31,32)。このように、生体異物を摂取することの多い工業化社会の生活では、ビタミン C の要求量が増加することについても配慮されねばならない。

その他のビタミン

生体異物の摂取で摂取必要量が影響を受けるのはビタミン A やビタミン C だけではない。生体異物による薬物代謝酵素系の誘導にともなって、一般に脂質過酸化反応が亢進する。このことは恐らく、薬物代謝系で酸素が活性化されることにもなって起こる現象であると思われる。このような脂質の過酸化反応の抑制に対する種々の抗酸化剤の影響を調べたところ、ビタミン E が有効であった。過酸化脂質の生成は組織の老化を促進するといわれているが、そうならば種々の生体異物の摂取もまた、老化促進の原因になるかもしれない。

生体異物は薬物代謝系の活性を増加させるから、これに関係する他のビタミン類（たとえばボフラビン、ニコチン酸など）の必要量も生体異物の摂取で変動する可能性があり、今後研究されねばならない問題である。

4. 生体異物の摂取とコレステロール代謝

高コレステロール血症の実験にはラットがよく用いられるが、一般にラットは高コレステロール血症になりにくい動物であり、通常、飼料の中に 1% 程度のコレステロールと少量の胆汁酸塩を添加して、多量のコレステロールを吸収させることによって高コレステロール血症にさせる。ところが、PCB や DDT などの生体異物を少量摂取するだけでも、ラットは簡単に高コレステロール血症になることがみつかった⁽³³⁾。文献を調べると、油症患者の血清コレステロールが上昇していたことや、フェノバルビタールの投与でもコレステロールが上昇したという記載がある。こうしてみると、血清コレステロールを上昇させる原因は PCB や DDT の特異的な性質ということではなく、生体異物の一般的な性質によることが想像され

表 4 各種生体異物を飼料に添加した場合の
ラット血清コレステロール濃度の変化
(N. Kato & A. Yoshida, 1981)

飼料への 添加物質	添加量 (%)	血清コレステロール (mg/100 ml)		
		全コレス テロール	HDL- コレステ ロール ^{a)}	LDL-, VLDL- コレステ ロール ^{b)}
対 照	—	98±4	61±4	37±3
PCB	0.05	185±3	125±1	60±2
クロレトン	0.3	170±4	116±2	54±3
DDT	0.05	152±11	97±8	54±3
BHA	0.3	131±3	76±3	56±2
カフェイン	0.3	130±11	83±9	47±6
BHT	0.2	128±5	78±2	50±3
ベントバルビ タール	0.2	123±4	79±4	44±3
デヒドロ酢酸	0.2	115±7	68±5	44±3

a) 高密度リポタンパク質中のコレステロール

b) 低密度および超低密度リポタンパク質中のコレステロール

る。そこで、PCB、DDT とともに、他の種々の MFO 活性を増加させる物質をラットの飼料に少量添加して、血清コレステロール濃度の変化を測定してみた⁽³⁴⁾。表 4 にみられるように、通常の飼料を与えたラットの血清全コレステロール濃度はおよそ 100 mg/100 ml 程度であるが、PCB、クロレトン、DDT を含む飼料群では 2 倍近い高い値を示した。そのほか、食品添加物で抗酸化剤の BHA や BHT の摂取でも 3 割くらい高くなっていた。睡眠薬のベントバルビタールでも同様であった。カフェインは合成化学物質ではないが、肝 MFO 活性を上昇させる作用のあることが知られており、やはり血清コレステロールを上昇させることが認められ、肝 MFO 活性を増加させる物質はかなり一般的に血清コレステロールを上昇させる作用を有するようである。

さきに述べたように、生体異物を飼料に添加したことによるラット肝 MFO 活性の増加は、高タンパク食でより大きくなるが、それにともなって血清コレステロールも増加させることが示された⁽¹⁰⁾。近年、HDL-コレステロールとそれ以外のコレステロール (LDL-, VLDL-コレステロール) の体内での作用が話題になることが多い。HDL-コレステロールの上昇がプラスになるかどうかはまだこれから研究にまたなければならないが、生体異物によって HDL-コレステ

ロール、LDL-, VLDL-コレステロールの両方の濃度が上昇する。PCB やクロレトンでは、むしろ HDL-コレステロールの増加が多いようである。

血清コレステロール濃度の増加ばかりでなく、生体異物の投与によって肝コレステロールも増加する。

生体異物を与えるとどうしてコレステロールが増加するのであろうか。コレステロール合成の主なる器官である肝臓のコレステロールへの³H₂O のとり込みや、コレステロール合成の律速酵素と考えられている HMG CoA-レダクターゼの活性を測定してみると、PCB 摂取によって明らかに増加していることが示され、コレステロールの増加は恐らくその合成促進が主なる原因と考えられる⁽³⁵⁾。

生体異物を摂取した時に起こるコレステロール合成の増加がどのような生理的意味をもつか、今のところ明らかではないが、生体異物を摂取するという代謝的ストレスに対する生体防御反応の一つとして、グルココルチコイドなどのステロイドホルモンの生合成が促進するために、その素材としてのコレステロールが必要であるのかもしれない。また、異物代謝物を胆汁中に排泄するのに必要な胆汁酸が余計につくられるためであるのかもしれない。仮に、生体防御のために血清コレステロール濃度が上昇するにしても、長期間このような状況が続くことは動脈硬化の発症とも関連するかもしれない。現在、血清コレステロール濃度に関連した栄養的要因としては、食餌コレステロールや脂肪酸の飽和度のことなどが主として注目されているが、意外と薬物や環境化学物質もわれわれの血清コレステロールに影響している可能性もあるわけである。

疫学的調査によると、アルコールの摂取と HDL-コレステロール濃度とが正の相関を有することが知られている。アルコールは MFO 活性を増加させるし、多量のアルコールを摂取した時には、アルコールデヒドロゲナーゼによる代謝系以外にミクロゾームのチトクロム P 450 による代謝系が働くことも知られているから、生体異物に似た一面がある。したがって、アルコール摂

取により HDL-コレステロールの増加することは、生体異物摂取の場合と同様の現象とも思われる。ラットの飼料中のエネルギーの 3 分の 1 をアルコールで置きかえたところ、MFO は上昇したが、予想に反して血清全コレステロールも HDL-コレステロールも上昇しなかった。これが種差による違いなのか、他の要因によるのかは今後調べられなければならない。一方、血清のトリグリセリドは明らかに増加していることが示された⁽³⁶⁾。

生体異物による高コレステロール血症は、コレステロールの多量投与の場合と異なり、主として体内でのコレステロール生合成の促進によるもので、コレステロールの多量投与では主として VLDL-, LDL-コレステロールが増加するのに対し、PCB などの場合は HDL-コレステロールが相対的により多く増加し、内容的にも大きく異なる⁽³⁷⁾。ヒトでは供給されるコレステロールの約 70% は体内での合成によるといわれており、生体異物による高コレステロール血症は新しいタイプの高コレステロール血症のモデルとして有用であろう。

5. 生体異物の摂取と含硫アミノ酸必要量

PCB など生体異物による尿中 AsA 排泄の増加や肝薬物代謝酵素活性の上昇は、食餌タンパクレベルが同じであれば栄養価の高い場合に大きい。ところが、分離大豆タンパクと小麦グルテンを比べると、体重増加や N-出納などは明らかに分離大豆タンパクの場合がよいにもかかわらず、PCB による尿中 AsA 排泄や MFO 活性は低い⁽³⁸⁾。大豆タンパク質では含硫アミノ酸が制限アミノ酸になっているので、大豆タンパク飼料にメチオニンを添加していくと、ラットの体重増加はこれまでの文献にみられるように飼料中の含硫アミノ酸が 0.5% 程度で最大になるが、MFO 活性、尿中 AsA 排泄量、血清コレステロール濃度などは 0.8% くらいで最大になった⁽³⁹⁾。このようなことから、生体異物に対する代謝応答を最大にするためには、体重増加に必要な量より多いメチオニンを必要とするようである。一般に、生体異物の摂取で脂質の過酸化反応が促進されるの

で、メチオニンはグルタチオンのような還元反応系に必要な物質の生合成に必要なのか、硫酸抱合に必要なのか、今のところ明らかではないが、このような面からのアミノ酸の必要量や補足量についての考慮も場合によっては必要になるかもしれない。

*

以上のように、栄養条件が薬物代謝系に影響するだけでなく、生体異物の摂取がビタミン、アミノ酸などの必要量やコレステロール代謝に影響する。栄養学は食品成分と生体との相互作用に関する科学であり、生体異物も食品成分になりうる今日、栄養学は栄養素とともに、非栄養素、さらには生体異物までも含めて考えなければならぬ。

文 献

- 1) J. R. Gillette : *Adv. Pharmacol.*, **4**, 219 (1966).
- 2) R. T. Williams : "Metabolic Aspects of Food Safety", ed. by F. J. C. Roe, Blackwell Sci. Pub., 1970, p. 215.
- 3) 佐藤 了(編) : "薬物代謝——肝小胞体を中心として", 講談社サイエンティフィク, 東京, 1973.
- 4) R. Kato : *Xenobiotica*, **7**, 25 (1977).
- 5) T. C. Campbell & J. R. Hayes : *Pharmacol. Rev.*, **26**, 171 (1974).
- 6) W. J. Marshall & A. E. M. McLean : *Biochem. J.*, **122**, 569 (1971).
- 7) O. N. Miller : *Fed. Proc.*, **35**, 2459 (1976).
- 8) A. E. Wade & W. P. Norred : *Fed. Proc.*, **35**, 2475 (1976).
- 9) J. R. Hayes & T. C. Campbell : *Biochem. Pharmacol.*, **23**, 1721 (1974).
- 10) N. Kato, T. Tanı & A. Yoshida : *J. Nutr.*, **110**, 1686 (1980).
- 11) T. C. Campbell & J. R. Hayes : *Fed. Proc.*, **35**, 2470 (1976).
- 12) P. Czygan, H. Greim, A. Garro, F. Schaffner & H. Popper : *Cancer Res.*, **34**, 119 (1974).
- 13) A. E. Wade & W. P. Norred : *Fed. Proc.*, **35**, 2475 (1976).
- 14) G. C. Becking : *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, **51**, 6 (1973).
- 15) L. Shargel & P. Mazel : *Biochem. Pharmacol.*, **22**, 2365 (1973).
- 16) V. G. Zannoni : *Fed. Proc.*, **35**, 2464 (1976).
- 17) K. Bernhard, R. Markstein & W. Zimmerli : *Helv. Chim. Acta*, **54**, 2568 (1971).
- 18) W. E. J. Phillips : *Can. J. Biochem. Physiol.*, **41**, 1793 (1963).
- 19) D. C. Villeneuve, D. L. Grant, W. E. J. Phillips, M. L. Clark & D. J. Clegg : *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **6**, 120 (1970).
- 20) H. C. Cecil, S. J. Harris, J. Bitman & G. F. Fries : *Bull. Environ. Contam. Toxicol.*, **9**, 179 (1973).

- 21) 印南 敏, 東条仁美, 宇津木良夫, 中村敦子, 永山スミ子: 栄養学雑誌, 32, 58 (1974).
- 22) D. Sikes & M. E. Bridge: *Science*, 116, 506 (1952).
- 23) C. A. Baumann, E. G. Foster & P. R. Moore: *J. Biol. Chem.*, 142, 597 (1942).
- 24) N. Kato, M. Kato, T. Kimura and A. Yoshida: *Nutr. Rep. Inter.*, 18, 437 (1978).
- 25) A. B. Roberts, L. C. Lamb & M. B. Sporu: *Arch. Biochem. Biophys.*, 199, 374 (1980).
- 26) H. E. Longenecker, H. H. Fricker & C. G. King: *J. Biol. Chem.*, 135, 497 (1940).
- 27) A. H. Conney & J. J. Burns: *Nature*, 184, 363 (1959).
- 28) A. H. Conney, G. A. Bray, C. Evans & J. J. Barnes: *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, 92, 115 (1961).
- 29) N. Kato & A. Yoshida: *Agric. Biol. Chem.*, 43, 191 (1979).
- 30) F. Horio & A. Yoshida: *J. Nutr.*, 112, 416 (1979).
- 31) N. Kato, T. Okada, Y. Takenaka & A. Yoshida:

- Nutr. Rep. Inter.*, 15, 125 (1977).
- 32) N. Kato, K. Kawai & A. Yoshida: *J. Nutr.*, 111, 1727 (1981).
- 33) 桐山修八, 井上幸子, 町中紀子, 吉田 昭: 栄養と食糧, 26, 15 (1973).
- 34) N. Kato & A. Yoshida: *Nutr. Rep. Inter.*, 23, 825 (1981).
- 35) N. Kato & A. Yoshida: *Nutr. Rep. Inter.*, 21, 107 (1980).
- 36) 望月 聰, 吉田 昭: 第36回日本栄養食糧学会総会講演(東京), 1982.
- 37) 望月 聰, 吉田 昭: 日本農芸化学会昭和57年度大会講演(東京), 1982.
- 38) T. Tani, N. Kato, F. Horio & A. Yoshida: *Nutr. Res.*, 1, 83 (1981).
- 39) A. Yoshida, N. Kato, S. Mochizuki & K. Kawai: XII Inter. Congress Nutr. (San Diego), 1981.

書 評

Science and Scientists

Essays by Biochemists, Biologists
and Chemists

Edited by M. Kageyama, *et al.*

江上不二夫先生の古稀のお祝いを記念して、景山 真, 中村桂子, 大島泰郎, 内田庸子の諸氏が編集委員となり江上先生の世界中の科学者の友人に呼びかけ、集まったエッセイを編集したのが本書である。本書には、19か国、70名の著名な科学者から寄せられた56編のエッセイが集録されている。アメリカ、フランス、ソ連、スウェーデン、イギリスなどはもちろん、東西ドイツ、オーストラリア、オーストラリア、中国、ハンガリー、イスラエル、デンマーク、ポーランド等々その国別の範囲の広さも驚きであるが、寄せられたエッセイの内容も、生命の起源、進化、酵素、核酸、糖、脂質、神経作用、無機要素など、江上先生の手掛けられた広範な生物化学の領域はもとより、科学の歴史、将来の展望、科学と人間との係り合いに関する問題など、きわめて多彩な充実した内容の文章で埋めつくされており、その内容の簡単な紹介は到底できかねるが一、二の例を引いてみよう。

光合成の炭素回路の研究でノーベル賞を受けている Melvin Calvin 教授は、“The Long Journey”と題してオペリンや江上先生の生命の起源に関する説を引用しつつ、地球上に生物が現われる前の有機物の化石から現在人類に至るまでの生命の進化の歴史を考察している。近い将来予想される石油、石炭、天然ガスなどの枯渇に対応するには、効率のよい光合成植物のいわゆる遺伝子工学的育種に頼ることになろうとし、今や生物の進化は自然淘汰の時代から人類による進化の時代になった、と壮大なエッセイを寄せておられる。

Calvin 教授の光合成の共同研究者として有名な A. A. Benson 教授は、私が1956~8年に米国に留学した時の指導教授でもある大の親日家である。先生は“Molecular Explo-

ration in Unknown Metabolic Worlds”というテーマで、科学の研究の先駆者はヒマラヤに登り、月に行くのと同じく、興奮とスリルに満ちた冒険を楽しむことができる。そして成功した時、自然の美しさ、自然の巧妙さにしばしば驚歎し感激した、と先生の経験の実例をあげておられる。30年前先生と共同研究した時の毎日がスリルに満ちた実験の連続であった当時のことがなつかしく思い出され、胸のつまる思いである。

1940年私が大学を卒業した直後、必要があって高分子化合物の勉強をしたことがあるが、その時 K. H. Meyer と H. Mark の論文を読みあさった経験がある。本書の中に H. Mark 教授を見いだしてびっくりした。87歳の御高齢である。私は一度もお会いしたことはないが、今回のエッセイにも高分子化学の基礎を築いた Meyer, Mark をはじめ Standinger, Carothers など、当時私が論文を通して仰ぎ見ていた方々の事が述べられていて大変興味深かった。江上先生は一体どこで Mark 教授と知り合わせたことであろう。現在、核酸、蛋白質、多糖類をはじめ合成繊維、プラスチックなど高分子の学問が全盛であるが、その基礎を確立したこれら諸先達の名をはたして若い人々は知っているだろうか。この一文は高分子化学の真の基礎が確立されたいきさつについてのまことに貴重な証言である。

想像を絶する江上先生の交友の広さの成果である本書は、どの一文を見ても一流の科学者の経験が凝縮されている珠玉のエッセイである。生命の科学の研究を志す若い人々の課外読物として、あるいは科学史の研究の参考書として本書はきわめて適切な書物であると同時に、科学に志す者が世界中に多くの友人を持つことがいかに楽しいものであるかを証明している貴重な文献でもある。江上先生のような国際人が続々と誕生するよう若い人々に心から希望する。

(丸尾 文治)

(B5判, 英文, 454頁, 8,600円, Japan Scientific Societies Press (学会出版センター), 1981年刊)