

—基礎科学から医学・医療を見る—

## カロテノイドとヒト

高市 真一

日本医科大学生物学教室

Carotenoids and Human Health

Shinichi Takaichi

Department of Biology, Nippon Medical School

### Abstract

Phototrophic organisms including land plants, algae, and photosynthetic bacteria can synthesize carotenoids for photosynthesis. A part of bacteria and fungi also synthesize carotenoids. On the other hand, animals cannot synthesize carotenoids, and they ingest carotenoids from foods. Most animals can modify the carotenoids, such as oxidation and reduction. Humans contain usually six kinds of carotenoids:  $\beta$ -carotene,  $\alpha$ -carotene, lycopene,  $\beta$ -cryptoxanthin, zeaxanthin, and lutein. Furthermore in this paper, functions of carotenoids in animals especially humans are briefly summarized: Carotenoids are essential for organisms living under oxygen to prevent active oxygen.  $\beta$ -Carotene is cleaved into retinal by  $\beta$ -carotene-15,15'-monooxygenase. Retinal is used as photoreceptor in eye. Lutein and zeaxanthin are accumulated in macula of eye for prevent blue light. From epidemiology, carotenoids in vegetables have anticancer activities. Lycopene might prevent prostatic cancer. Some carotenoids have also functions, such as antioxidant, anticancer, and anti-obesity.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 264-267)

**Key words:** antioxidant,  $\beta$ -carotene, carotenoid, lutein, lycopene

### はじめに

自然界は美しい色で彩られ、人の目をなごませてくれる。その色彩を司る色素の中でカロテノイドが占める割合は多くまた多種多様である。身近な例として、花卉の黄・橙色、紅葉の赤・黄色、野菜や果実の黄・橙・赤色、サケの切り身（筋肉）やイクラの赤色、加熱したタイやエビの赤色、種々の動物の赤系統の体色、などをあげることができる。現在までに、天然から750種類以上のカロテノイドが単離され、分子構造

が決められた<sup>12</sup>。カロテノイドは、炭素と水素原子のみで構成されるカロテンと、酸素原子（水酸基、ケトン基など）を含有するキサントフィルに分けられることもある。

光合成生物（植物、藻類、光合成細菌）はカロテノイドを合成することができ、光合成の機能上必須成分である。一部の細菌や菌類も合成することができる。動物は生合成能力がないが、食餌から取り入れたカロテノイドをそのまま蓄積・利用するか、さらに代謝（酸化、還元、分解など）することができる。酸素の存在下で成育するすべての生物にとって、生体膜など脂溶

Correspondence to Shinichi Takaichi, Department of Biology, Nippon Medical School, Kosugi-cho 2 Nakahara, Kawasaki, Kanagawa 211-0063, Japan

E-mail: takaichi@nms.ac.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

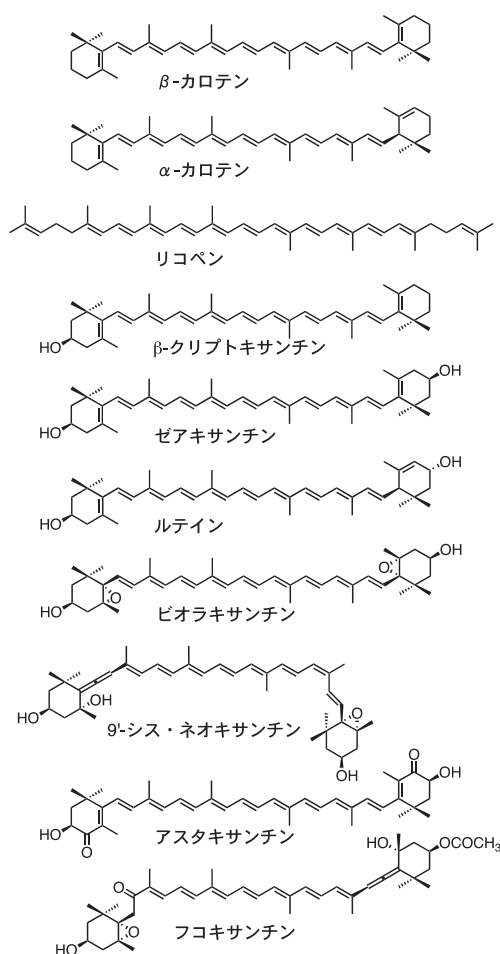


図1 本稿にてでくるカロテノイドの構造式

性部分における活性酸素の除去にカロテノイドは必須である。

ヒトの種々の臓器や血清中には量の多少はあるものの、主に6種類のカロテノイド ( $\beta$ -カロテン、 $\alpha$ -カロテン、リコペン、 $\beta$ -クリプトキサントニン、ゼアキサントニン、ルテイン) が含まれている。 $\beta$ -カロテンとルテインは緑葉から十分に摂取できるが、ほかの4種類は食品中の含有量が少ないので、吸収効率が良いあるいは分解・排出しにくいのであろう。また緑葉に多く含まれるフィオラキサントニンと9'-シス・ネオキサントニンはエポキシ基が胃において酸により分解されてしまう。ショウジョウバエからカロテノイド吸収に関与するタンパク質と遺伝子が同定された<sup>3</sup>。本稿では主にヒトにおけるカロテノイドの機能を解説する。詳細は「カロテノイド」<sup>2</sup>をご覧頂けると幸甚である。

### 1. $\beta$ -カロテンとレチノイド

カロテノイドのプロビタミン A への転換機構は、1960年代にはおおむね明らかにされたが、その反応

を司る酵素の実体は不明であった。ようやく2000年に $\beta$ -カロテン-15,15'-モノオキシゲナーゼの遺伝子と酵素が同定され、小腸上皮で $\beta$ -カロテンがレチナールに変換する機構が解明された<sup>4</sup>。視物質のレチナールや様々な生理活性のあるレチノイン酸などもあり、これらは総称してレチノイドと呼ばれる。ビタミン A (レチノール) には過剰摂取障害があるが、 $\beta$ -カロテンにはそのような障害はなく肝臓や脂肪組織に蓄積する。

発展途上国を中心に、1億人以上の子供たちがビタミン A 不足による疾病にかかり、毎年20~30万人の子供たちが失明しているので、黄金米 (golden rice) 生産プロジェクトが進められている。これは $\beta$ -カロテン合成に必要な4遺伝子をイネに導入して、胚乳に特異的に $\beta$ -カロテンを蓄積させ (イネの葉ではカロテノイドが合成されるが、胚乳 (食用にする部分) では合成されない)、不足を補おうと考えている<sup>5</sup>。

### 2. 黄斑とルテイン、ゼアキサントニン

眼の黄斑にはルテインとゼアキサントニンのみが特異的に蓄積しており、青色光に対する保護作用と抗酸化作用をしていると考えられている<sup>6</sup>。ヒトの黄斑から2004年にゼアキサントニン結合タンパク<sup>7</sup>が、2011年にルテイン結合タンパク<sup>8</sup>が同定された。

加齢性黄斑変性症 (AMD) は進行性の視力喪失の主要な原因である。ルテインの摂取により黄斑の色素濃度が上昇し、AMDの予防や改善にも役立っている<sup>6</sup>。緑色植物には量の多少はあるが必ずルテインが含まれており、またマリーゴールド花卉にはルテインが多量に含まれていて製品化されている。一方、ゼアキサントニンを多量に含む食料は少ない。

### 3. 緑黄色野菜と疫学的解析

1990年頃までの多くの食物・栄養とがんに関する疫学的研究によって、緑黄色野菜の摂取が多いヒトほど口腔・咽頭、食道、胃、結腸・直腸、肝臓、肺などのがんやほかの疾病へのリスクが低下するという証拠が集積した。より詳細な解析により緑黄色野菜に豊富に含まれる $\beta$ -カロテンが作用物質として注目された。また血中の $\beta$ -カロテン濃度が高いほど、発がんのリスクが低下する関係が見られた<sup>9</sup>。

このような成果を踏まえて、ヒトにおける大規模な介入研究が行われた。最初の中国の一般住民を対象とした $\beta$ -カロテン投与研究では、胃がんや肺がんのリ

スクが優位に低下した。続いて行われたフィンランドとアメリカの喫煙者を対象としたβ-カロテン投与研究では、どちらも肺がんのリスクを高める結果であった。またアメリカのβ-カロテン投与研究では、非喫煙者に対しては肺がんリスクが減少し、喫煙者に対しては影響がなかった<sup>10</sup>。疫学的知見と一部矛盾したような介入研究の結果に対して、長期喫煙者は発がんイニシエーション段階がすでに終了していた、多量なβ-カロテン投与により体内の種々の抗酸化物質のバランスが崩れた、β-カロテン単独投与であった、などとの説明がなされている。

#### 4. 前立腺とリコペン

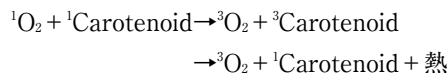
リコペンは前立腺や精巣に蓄積することから、前立腺がんとの関係が注目されている。多くの疫学的研究でトマトやトマト製品、すなわちリコペンを多く摂取すると前立腺がんばかりでなく胃がんや肺がんのリスクの低下が見られた。トマトから抽出したリコペンを前立腺がん患者に投与した介入研究では、患者の予後の改善も見られた<sup>11</sup>。前立腺がんについて、リコペンによるDNA損傷の減少や酸化防止遺伝子の発現などの機能解析も行われている<sup>12</sup>。

ヒトにおけるカロテノイドの吸収効率率は生野菜からは余り良くないが、トマトペーストや油脂存在下で加熱したトマトにすると吸収効率が良くなった。ほかのカロテノイドでも同様の傾向が見られる。カロテノイドは油脂や胆汁酸などと混合ミセルを形成して、小腸上皮細胞から吸収されると考えられている<sup>13,14</sup>。ショウジョウバエでカロテノイド吸収に関与するタンパク質と遺伝子が同定された<sup>3</sup>。その後、吸収されたカロテノイドはリポタンパク（キロミクロン）に組み込まれてリンパ液中に分泌される<sup>14</sup>。

#### 5. 活性酸素とカロテノイド

酸素の下（大気中）で生活をしているすべての生物は、細胞や生体膜や生体物質を破壊に導く種々の活性酸素（一重項酸素、スーパーオキシドアニオンラジカル、ヒドロキシラジカル、過酸化水素など）にさらされている。活性酸素は紫外線や化学物質などの外的要因や電子伝達系や食細胞などの内的要因でつくられ、これらを消去するために種々の物質や酵素などが用意されている。カロテノイドは一重項酸素に対して強力な消去活性を持つ。励起状態の一重項酸素から基底状態のカロテノイドにエネルギー移動が起こり、酸素は

基底状態の三重項酸素に戻る。一方、カロテノイドは三重項励起状態になった後、振動緩和（熱失活）によって基底状態に戻る。カロテノイドは脂溶性のため、膜脂質の脂質ペルヒドロキシラジカルなどの消去にも役立っている<sup>15</sup>。



#### 6. 種々なカロテノイドの種々な機能

いくつかのカロテノイドで抗酸化や抗がんなどの機能が研究されている<sup>16</sup>。アスタキサンチンは抗酸化力がほかのカロテノイドより強いことが分かり、主に緑藻ヘマトコッカスから抽出されている。また養殖魚の色調改善（色揚げ）にも使われている。α-カロテンはアブラヤシ果実から取られたパームオイルに含まれており、マウスの肺や肝臓で発がんの抑制作用がみられた<sup>16</sup>。β-クリプトキサンチンは柑橘類に多く含まれ、柑橘類の消費拡大を検討する中で、発がん抑制作用や糖尿病改善作用があることが分かった<sup>17</sup>。フコキサンチンは褐藻類の利用を検討する中で、抗肥満作用や発がん抑制作用があることが分かった。結局のところ、多くのカロテノイドは抗酸化や抗がんなどの機能を持つようであるが、これらのカロテノイド機能の報告ではほかのカロテノイドやほかの抗酸化物質との比較が十分でないので、今後はほかのカロテノイドなどとの比較検討も必要である。

ほかにも免疫に関わる好中球やマクロファージにおいて、カロテノイドは細胞膜の保護と殺菌後の活性酸素やフリーラジカルの消去に関わっている<sup>18</sup>。ウシやブタなどの家畜のメスに、β-カロテンを添加した干し草を与えると生殖率の向上が見られた。さらに免疫賦活作用、動脈硬化予防効果、抗アレルギー作用、皮膚紅斑の抑制作用、肝硬変から肝細胞がん発生の予防、など種々の報告もされている。今後はカロテノイドごとに吸収性、組織分布、受容体、生理活性、代謝、分解、排出などのさらなる検証が必要である。

結論として、種々のカロテノイドを緑黄色野菜や果実など食物から十分に摂取すると、発がんや疾病の予防などに役立つと考えられる。

#### 7. おわりに

執筆者はカロテノイドに関して基礎から応用までの研究に携わってきた。天然から単離されたカロテノイドの10%近くの構造決定をした。藻類において共役

ケト基を持つカロテノイドは、光吸収による励起状態がクロロフィルへ非常に早く効率よく移動することを見いだし、ケト基の機能について検討している。光合成生物におけるカロテノイドの多様性を系統分類との関係から検討している。基本的なカロテノイド合成経路において、ある酵素の性質の変化、ある遺伝子の欠損、ある遺伝子の獲得、などから代謝経路の多様性が生じ、つくられるカロテノイドに多様性が生じたことを、紅色細菌・シアノバクテリア・藻類で見いだし、また光合成細菌<sup>19</sup>、シアノバクテリア<sup>20</sup>、藻類<sup>21</sup>のカロテノイドの分布、生合成経路の多様性、生理機能などを総説にまとめた。また動物における分布や機能を含む上記の詳細をまとめた、日本で唯一の入門書である「カロテノイド—その多様性と生理活性—」<sup>2</sup>を編集し、執筆した。

### 文 献

1. Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H: Carotenoids Handbook. 2004; Birkhäuser, Basel.
2. 高市真一：カロテノイド—その多様性と生理活性—。(高市真一編著) 2006; 裳華房, 東京.
3. Kiefer C, Sumser E, Wernet MF, von Lintig J: A class B scavenger receptor mediates the cellular uptake of carotenoids in *Drosophila*. Proc Natl Acad Sci USA 2002; 99: 10581-10586.
4. Yan W, Jang G, Haeseleer F et al: Cloning and characterization of a human  $\beta$ , $\beta$ -carotene-15,15'-dioxygenase that is highly expressed in the retinal pigment epithelium. Genomics 2001; 72: 193-202.
5. Paine JA, Shipton CA, Chaggar S et al: Improving the nutritional value of Golden Rice through increased pro-vitamin A content. Nature Biotechnol 2005; 23: 482-487.
6. Bernstein PS: New insights into the role of the macular carotenoids in age-related macular degeneration. Resonance Raman studies. Pure Appl Chem 2002; 74: 1419-1425.
7. Bhosale P, Larson AJ, Frederick JM, Southwick K, Thulin CD, Bernstein PS: Identification and characterization of a Pi isoform of glutathione S-transferase (GSTP1) as a zeaxanthin-binding protein in the macula of the human eye. J Biol Chem 2004; 279: 49447-49454.
8. Li B, Vachali P, Frederick JM, Bernstein PS: Identification of StARD3 as a lutein-binding protein in the macula of the primate retina. Biochemistry 2011; 50: 2541-2549.
9. 平山 雄：がんの第一次予防. Oncologia 1985; 12: 30-44.
10. Patrick L: Beta-carotene: The controversy continues. Altern Med Rev 2000; 5: 530-545.
11. Giovannucci E: Tomatoes, tomato-based products, lycopene, and cancer: Review of the epidemiologic literature. J Natl Cancer Inst 1999; 91: 317-331.
12. Wertz L, Siler U, Gorakczyk R: Lycopene: modes of action to promote prostate health. Arch Biochem Biophys 2004; 430: 127-134.
13. Yonekura L, Nagao A: Intestinal absorption of dietary carotenoids. Mol Nutr Food Res 2007; 51: 107-115.
14. Canene-Adama K, Erdman JW Jr: Absorption, transport, distribution in tissues and bioavailability. In Carotenoids, vol. 5: Nutrition and Health. (Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, eds). 2009; pp 115-148, Birkhäuser, Basel.
15. Yeum K-J, Aldini G, Russell RM, Krinsky NI: Antioxidant/pro-oxidant actions of carotenoids. In Carotenoids, vol. 5: Nutrition and Health. (Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, eds). 2009; pp 235-268, Birkhäuser, Basel.
16. Nishino H, Murakoshi M, Tokuda H, Satomi Y: Cancer prevention by carotenoids. Arch Biochem Biophys 2009; 483: 165-168.
17. Sugiura M, Nakamura M, Ikoma Y et al: The homeostasis model assessment-insulin resistance index is inversely associated with serum carotenoids in non-diabetic subjects. J Epidemiol 2006; 16: 71-78.
18. Chew BO, Park JS: The immune system. In Carotenoids, vol. 5: Nutrition and Health. (Britton G, Liaaen-Jensen S, Pfander H, eds). 2009; pp 363-382, Birkhäuser, Basel.
19. Takaichi S: Distribution and biosynthesis of carotenoids. In The Purple Phototrophic Bacteria. (Hunter CN, Daldal F, Thurnauer MC, Beatty JT, eds). 2009; pp 97-117, Springer, Dordrecht.
20. Takaichi S, Mochimaru M: Carotenoids and carotenogenesis in cyanobacteria: unique ketocarotenoids and carotenoid glycosides. Cell Mol Life Sci 2007; 64: 2607-2619.
21. Takaichi S: Carotenoids in algae: distributions, biosynthesis and functions. Mar Drugs 2011; 9: 1101-1118.

(受付：2012年8月2日)

(受理：2012年8月31日)