

カカオポリフェノールの バイオアベイラビリティと体内動態について

一柳 考志

香川大学農学部 応用生物化学科 食品機能化学研究室 准教授

はじめに

日本国民の生活習慣病罹患率は増加の一途をたどっており、我々のQOLを脅かす大きな要因となっている。糖尿病、脂質異常症、動脈硬化症などの生活習慣病はこれらの疾病そのものが死に直接、至る疾病ではない。しかし、これらの疾病から引き起こされる合併症や免疫機能の低下に伴う、種々の難治性疾患の引き金となりうることから、長期的に見た場合、生活習慣病は重篤な疾患への罹患率を高める大きなリスクファクターとなる。生活習慣病の特徴として、①慢性疾患であることと、②複合疾患であることが挙げられる。これらの特徴は何れも医薬品による生活習慣病の治療が困難であることを意味する。即ち、慢性疾患であることは生活習慣病の治療が長期に亘ることを意味し、このことは医薬品の長期服用による副作用の発現頻度の増加を意味する。一方、生活習慣病はメタボリックシンドロームの病態が示すように、一個人が複数の病態を呈することも特徴であり、それぞれの疾病に対して複数の医薬品の服用を意味するが、これは、単一の医薬品を長期服用する際の副作用に加えて、それぞれの医薬品間に生じる相互作用のリスク増加を意味する。その結果、医療従事者による生活習慣病罹患患者への服薬管理は複雑化することにより、生活習慣病の長期治療が極めて困難であることを意味する。そこで、生活習慣病の予防が我々のQOLを維持するための重要な戦略となる。

生活習慣病はその名称からも明らかのように、我々の生活習慣、中でも食生活が大きな発症要因となっている。食品には3つの機能が提唱されており、栄養素としての機能（一次機能）、味、香り、色などの嗜好性としての機能（二次機能）、そして、三次機能といわれる生体調節機能に分類される。近年、食品の三次機能に着目した疾病予防が注目されており、我々が日常摂取する食品やこれに含有される化学成分の疾病予防研究が盛んに行われている。

疾病予防成分には、ペプチドや多糖類だけでなく、これまで医薬品のリード化合物としても利用されてきた植物の二次代謝産物が知られている。中でも、ポリフェノールは植物界にユビキタス存在する二次代謝産物の一群であり、我々が日常生活から摂取する機会の多い食品成分である。ポリフェノールはいくつかのカテゴリーに分類されるが、その一つであるフラボノイドの生体調節機能に関する研究は幅広く行われている。特にエピカテキンはカカオをはじめ、茶や果物など、種々の食品に豊富に含まれるフラバノールであり、その機能性研究が盛んに行われている。その結果、これまでにエピカテキンが抗肥満作用、抗動脈硬化作用など生活習慣病予防に有効な種々の生体調節機能を示すことが報告されている。一方、食品に含有される化学成分の生体内における機能発現機構の分子生物学的な解明には、食品成分の摂取後に効果を期待する組織および、臓器の細胞近傍での分布型や存在量の解明が必要不可欠である。生体内動態研究はこれまでも種々のフラボノイドについて報告されており、中でもエピカテキンは最も盛んに研究が行われているポリフェノールで

あり、これまでに500以上の科学論文が報告されている。しかし、これらの報告のほとんどはエピカテキンが食品成分であることから投与経路として経口摂取や胃内強制投与が採用されている。一般に、経口摂取は消化管吸収過程を免れないため、その吸収率の解明が食品機能成分の体内動態の解明に不可欠である。そこで、本研究はカカオに含まれる主要なポリフェノールであるエピカテキンについて、①静脈内投与を基盤とした経口投与後の吸収率の解明、②代謝物の血中濃度曲線下面積を利用した各種代謝物の血中存在率の算出、③尿・胆汁におけるエピカテキンおよび、その代謝物の排泄量の算出などを実施して、エピカテキンの体内動態を解明することを目的とした。

エピカテキンの静脈内投与および、経口投与における各種代謝物の血中存在率

Wistar系雄性ラット（6週齢）にエピカテキンを、それぞれ静脈内投与（5mg/kg体重）および、経口投与（50mg/kg体重）して、頸部静脈カテーテルより経時的に採血し、エピカテキンとメチルエピカテキンの血中濃度推移を評価した。血漿中に存在するエピカテキンとメチルエピカテキンの代謝物であるグルクロン酸抱合体、硫酸抱合体および、グルクロン酸硫酸抱合体の血中濃度推移は、既報⁽¹⁾を参考に、各種加水分解酵素の組み合わせにより遊離したエピカテキンおよび、メチルエピカテキンとして算出した。エピカテキンおよび、メチルエピカテキンの定量分析は既報⁽²⁾を参考に実施した。

表1は、静脈内投与後のエピカテキンの血中濃度曲線下面積を100%として、経口投与後に得られたエピカテキンとその代謝物の血中濃度曲線下面積より算出した血中存在率と尿胆汁排泄率をまとめたものである。一般に食品成分の生体吸収率を厳密に見積もることは困難であり、通常は経口投与後の尿中排泄量による概算がなされているに過ぎない。対象成分の正確な吸収率を算出するためには、対象成分に由来する代謝物を含めずに、投与したままの形での血漿中濃度曲線下面積を、静脈内投与時のそれを100%として算出する、いわゆる、バイオアベイラビリティという形で表現される。本研究により、エピカテキンのバイオアベイラビリティは僅か1.8%であることが明らかとなった。又、表1より明らかのように、エピカテキン経口投与後の血漿中における主要な存在形態はグルクロン酸抱合体および、メチルエピカテキンのグルクロン酸抱合体であることが明らかとなった。一方、静脈内投与後の主要な代謝産物はメチルエピカテキンの硫酸抱合体であった。

表1 エピカテキンとその代謝物の血中存在率と尿・胆汁排泄率

エピカテキン代謝物		静脈内投与		経口投与	
		血中存在率(%)	総排出率(%)	血中存在率(%)	総排出率(%)
エピカテキン	未変化体	100*	9.8	1.5**	0.5
	グルクロン酸抱合体	5.8	2.0	39.6**	4.9
	硫酸抱合体	0.0	1.3	0.0	0.4
	グルクロン酸硫酸抱合体	2.8	1.8	9.4	16.5
メチル エピカテキン	未変化体	2.3	5.3	0.0	0.4
	グルクロン酸抱合体	32.6	6.0	21.1**	3.0
	硫酸抱合体	62.6	4.0	8.4	0.6
	グルクロン酸硫酸抱合体	40.5	21.4	3.4	19.6
合計		100.0	51.7	62.2	45.9

*：静脈内投与後の血中存在率において生成する全てのエピカテキン代謝物は、投与した未変化体より生成するため、合計に加算しない

**：3種類の未変化体および、代謝物は経口投与後に血中に吸収されたものを示し、それ以外の代謝物はこの吸収された3種類より生成するため、合計に加算しない

エピカテキンの静脈内投与および、経口投与におけるエピカテキン由来代謝物の尿・胆汁排泄率

静脈内投与は、対象成分を100%血中に投入できる方法である。一方、尿と胆汁は一般にポリフェノールの主要排泄経路であることが知られていることから、エピカテキンの静脈内投与後の尿・胆汁へのエピカテキン由来代謝産物の排泄量を明らかにすることにより、エピカテキン骨格を有しない生体内分解産物や、臓器分布に関する有用な情報を得ることが出来る。一方、経口投与後のエピカテキン代謝物の尿・胆汁排泄量の解明により、実際にエピカテキンを経口摂取した場合の吸収過程を含めた生体内存在量の算出が可能である。

検討の結果、エピカテキン静脈内投与後のエピカテキン由来代謝産物の投与量に対する尿・胆汁への総排泄率は51.7%であることが明らかとなった。この事は、静脈内投与により対象成分を100%血中に投入したにもかかわらず、回収できたものは代謝物を含めても投与量の僅か半分であることを意味し、生体内に投与したエピカテキンの残りの半量は、各種臓器への分布蓄積若しくは、エピカテキン骨格を有しない代謝産物に変換後排泄されたものと推察される。一方、経口投与後のエピカテキン代謝物の投与量に対する尿・胆汁への排泄率は45.9%であることが明らかとなった。一方、代謝物を含めた血中存在率の総和は62.2%であり、先に得られた排泄率の総和である49.5%と比較すると、その差は12.7%となる。この差は、経口摂取後、血中に取り込まれたエピカテキンのうち生体内から回収されない部分であり、先の静脈内投与時と同様に、エピカテキン骨格を有しない代謝産物を産生しているか、末梢臓器への蓄積を意味する。

おわりに

冒頭に述べたように、現代社会において生活習慣病は大きな問題となっており、その罹患は我々のQOLを大きく低下させる要因となるため、予防医学の必要性が益々、重要視されている。今後はこの様な思想に基づいた、食品を利用した疾病予防研究の更なる進展が期待されるが、その際に従来は、限られた食品成分に対してのみ評価がなされていた体内動態の解明は、食品成分の三次機能特性を明らかにするために必要不可欠である。今回対象としたカカオに含まれる主要ポリフェノールであるエピカテキンは、体内動態研究が最も進んでいる部類の食品成分であるが、それでも経口投与による評価が主体であり、評価方法としては不十分であった。その理由のひとつとして、食品成分の摂取経路は経口によるものしかなく、静脈内への直接投入は通常為されないという固定観念による呪縛が挙げられる。しかし、今回、エピカテキンをモチーフとして示したように、食品成分といえども、その静脈内投与により得られるデータからは多くの新知見が得られるため、今後は他の食品成分に対しても、積極的に取り入れるべき手法であると言える。

一方、今回得られたエピカテキンの排泄量の結果から、経口摂取後のエピカテキンおよび、その代謝物の生体内における未解明な部分はおおよそ6割に及んでいることが明らかとなった。これらの現象を一部補足する報告として、エピカテキン摂取後の、腸管内でのバレロラクトンの生成などが挙げられる⁽³⁾。今後は、この様な分解産物をも対象として、静脈内投与と排泄率の評価を基盤とした基礎研究による、カカオポリフェノールの生体内挙動の解明が期待される。

引用文献

- (1) Piskula MK, and Terao J, Accumulation of (-)-epicatechin metabolites in rat plasma after oral administration and distribution of conjugation enzymes in rat tissues, *J. Nutr.*, 128, 1172-1178, 1998.

- (2) Baba S, Osakabe N, Natsume M, Muto Y, Takizawa T, and Terao J. Absorption and urinary excretion of (-)-epicatechin after administration of different levels of cocoa powder or (-)-epicatechin in rats., *J. Agric. Food Chem.*, 49, 6050-6056, 2001.
- (3) Unno T, Tamemoto K, Yayabe F and Kakuda T., Urinary excretion of 5- (3',4'-dihydroxyphenyl)-gamma-valerolactone, a ring-fission metabolite of (-)-epicatechin, in rats and its in vitro antioxidant activity., *J. Agric. Food Chem.*, 51, 6893-6898, 2003.