

東京大学食の安全研究センター・神戸大学食の安全・安心科学センター共同開催フォーラム：
「日本の食の安全を考える」

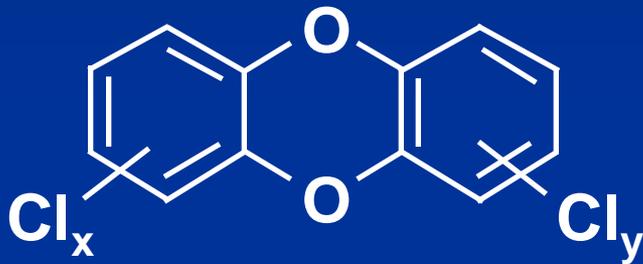
食品によるダイオキシンリスクの 軽減の可能性

神戸大学大学院農学研究科
食の安全・安心科学センター
福田伊津子

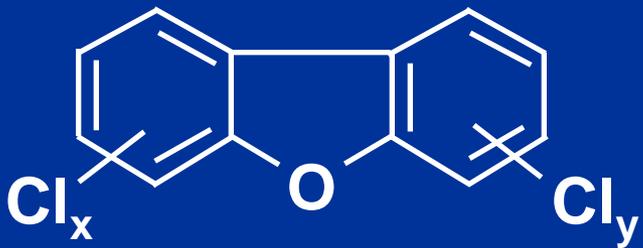


ダイオキシン類とは

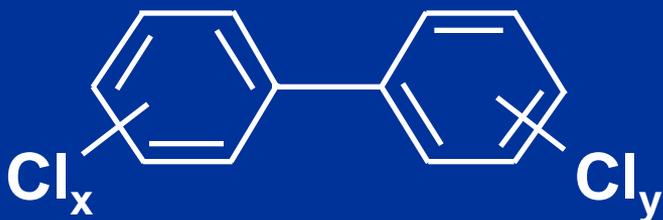
ダイオキシン類対策特別措置法(平成11年7月公布、平成12年1月施行)
世界保健機関(WHO)



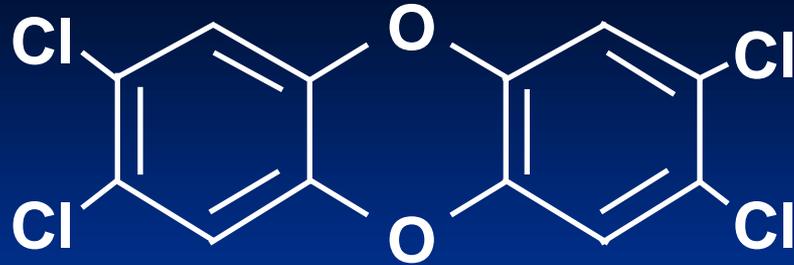
ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン
(PCDD)
75 (7)



ポリ塩化ジベンゾフラン
(PCDF)
135 (10)



コプラナーポリ塩化ビフェニル
(コプラナーPCB)
209 (12)



2,3,7,8-四塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン (TCDD)

- ✓ ダイオキシン類の中で最も毒性が強い。
- ✓ TCDDの毒性を1として、その他のダイオキシン類の毒性を相対的に示す。
➡ 毒性等量(TEQ)

ダイオキシン類の生成

- ✓ 炭素、水素、塩素を含むものが燃焼する工程
- ✓ 製紙における塩素漂白工程
などで非意図的に生成

(残留レベル)

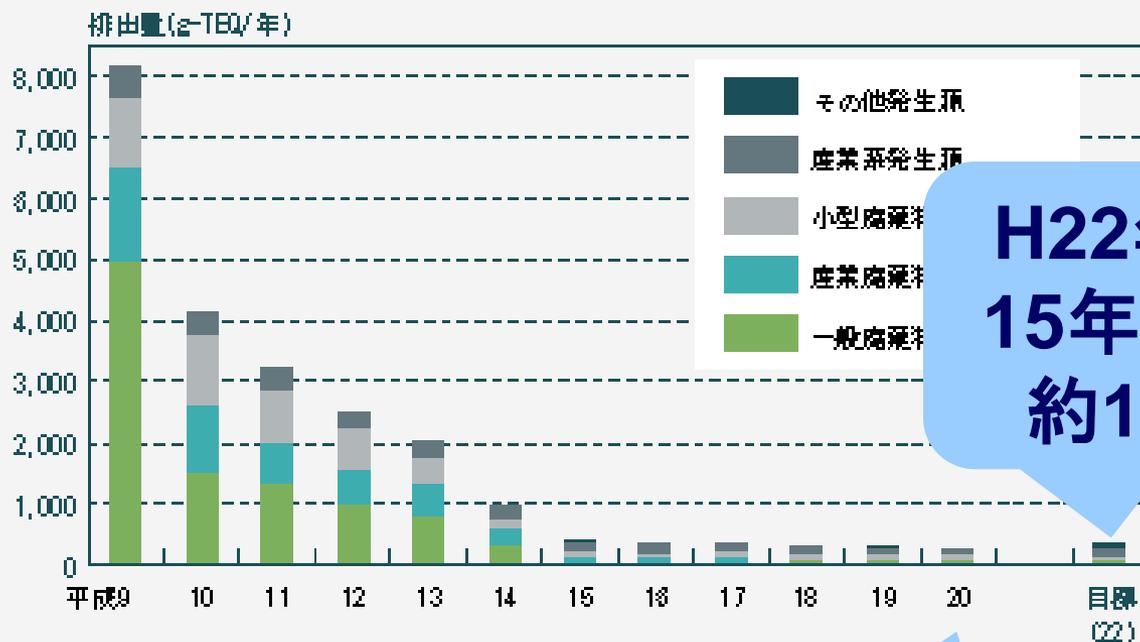
コーヒーフィルター	0.42 pg/g
紙おむつ	0.31 pg/g
トイレットペーパー	0.35 pg/g

- ✓ たばこからのダイオキシン類排出量

0.335~0.577 pg-TEQ/本

平成15年度 : 0.1~0.2 g-TEQ

図4-3-5 ダイオキシン類の排出総量の推移



**H22年までに
15年に比べて
約15%削減**

対平成9年削減割合

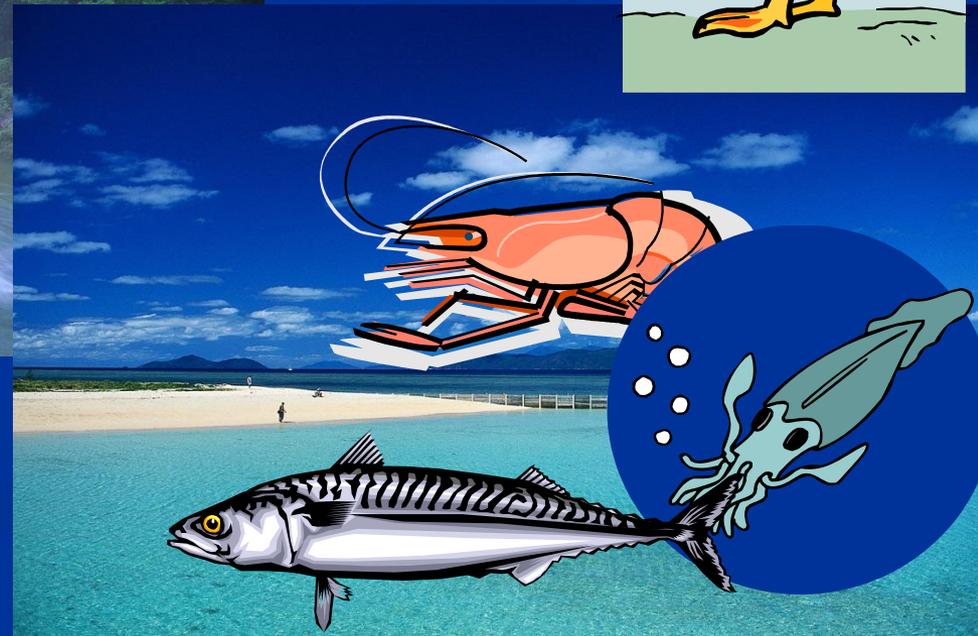
基準年	平成10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20
	49.0~ 51.9	61.6~ 62.6	68.8~ 68.9	75.2~ 75.3	87.7~ 88.1	95.0~ 95.0	95.0~ 95.0	95.0~ 95.0	95.0~ 95.0	95.0~ 95.0	97.2~ 97.3

**H15年から
約43%削減**

注) 平成9年から平成19年の排出量は毒性等価係数としてWHO-TEF(1998)を、平成20年の排出量は可能な範囲でWHO-TEF(2006)を用いた値で表示した。

ダイオキシン類の生物濃縮

環境中に放出されたダイオキシン類は、食物連鎖を経て生物濃縮を受ける。

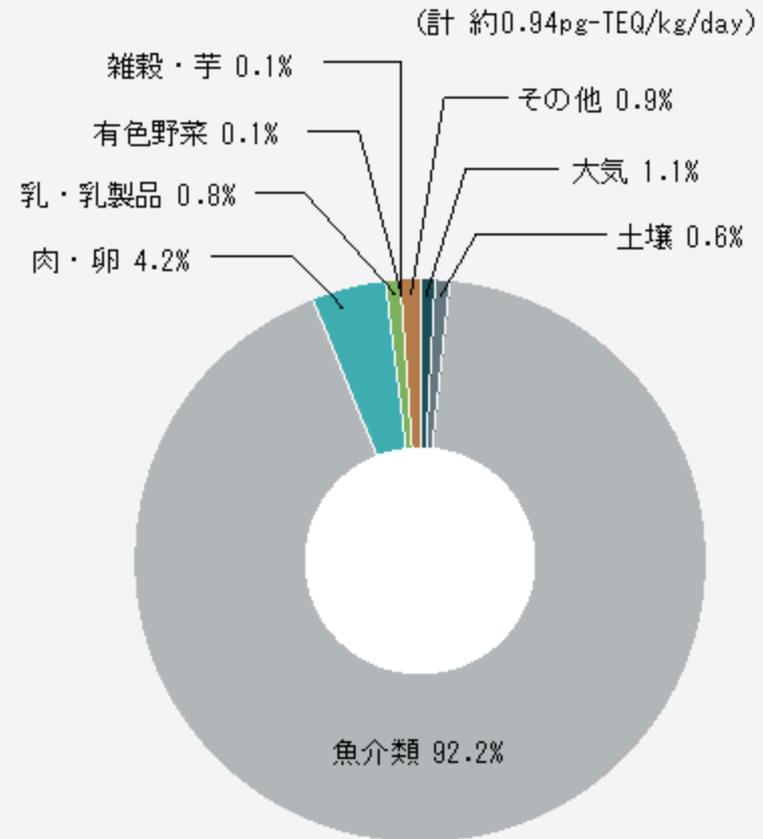


日本におけるダイオキシン摂取量

食事	0.92
呼吸	0.010
土壌	0.0056
その他	0.0085
平均	0.94 pg-TEQ/kg/日

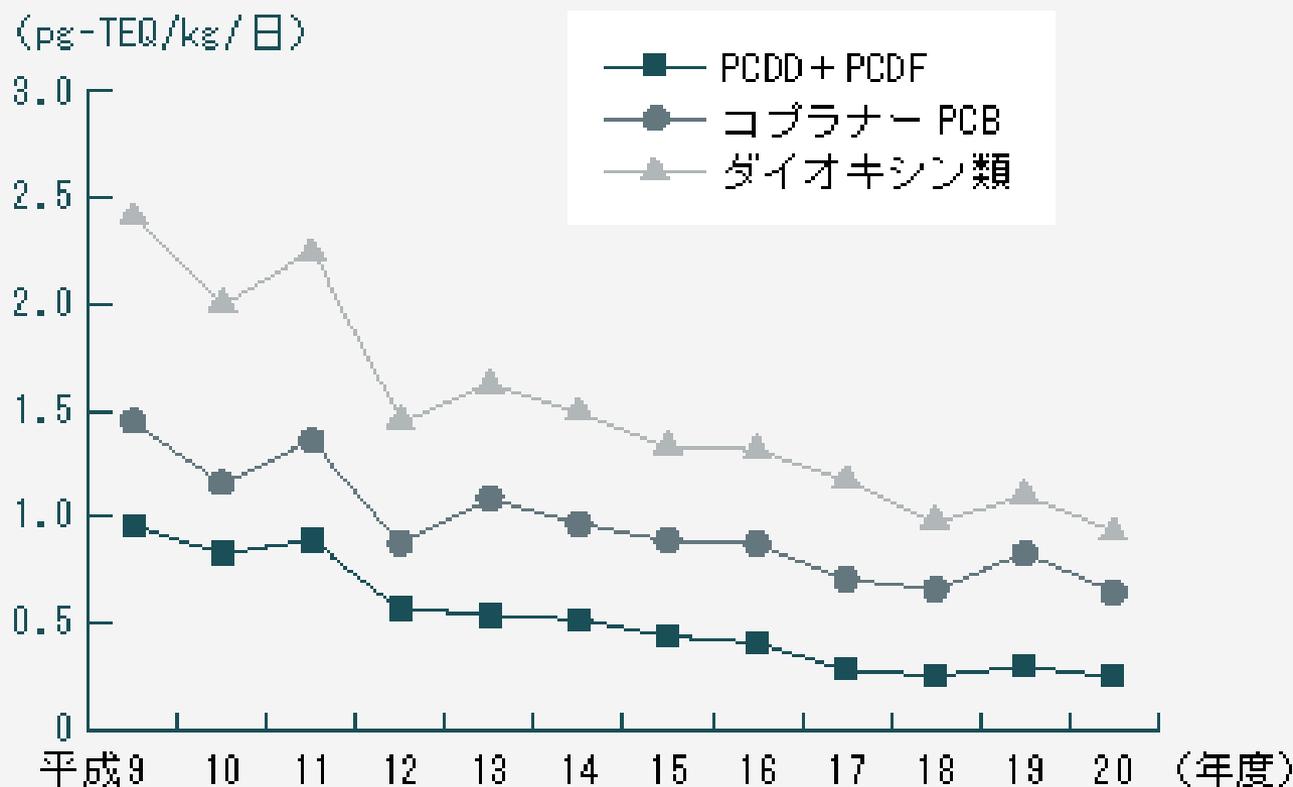
＜耐容一日摂取量：
4 pg-TEQ/kg/日

図4-3-6 日本におけるダイオキシン類の1人1日摂取量
(平成20年度)



資料：厚生労働省・環境省資料に基づき環境省作成

図4-3-7 食品からのダイオキシン類の一日摂取量の経年変化



資料：厚生労働省「食品からのダイオキシン類一日摂取量調査」

ダイオキシン類の体内動態

- ✓ 摂取されたダイオキシン類は、体内に吸収された後、脂肪組織や肝臓に蓄積する。
- ✓ ダイオキシン類は、肝臓の薬物代謝酵素により徐々に分解される。
- ✓ ダイオキシン類の半減期は、およそ7.5年と見積もられている。
- ✓ ダイオキシン類は、**アリール炭化水素受容体(AhR)**と結合することで生体に様々な影響をおよぼす。

実験動物におけるダイオキシンの毒性

急性毒性

遅延性致死毒性

甲状腺の機能障害

脂肪細胞の萎縮

胸腺・脾臓の萎縮

肝臓・腎臓の機能障害

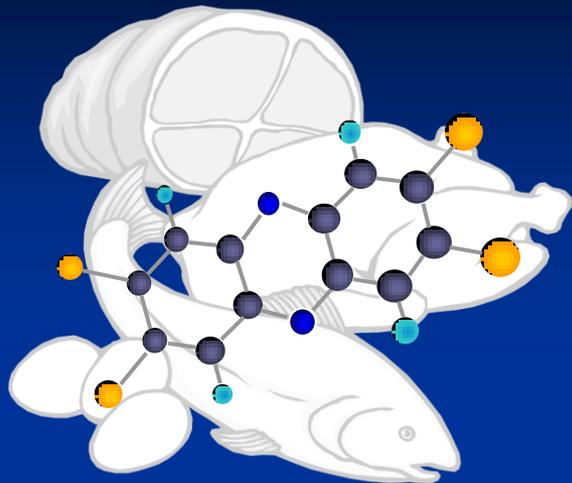
生殖障害(性ホルモンのバランス異常)

慢性・遺伝毒性

発がん性

催奇形性

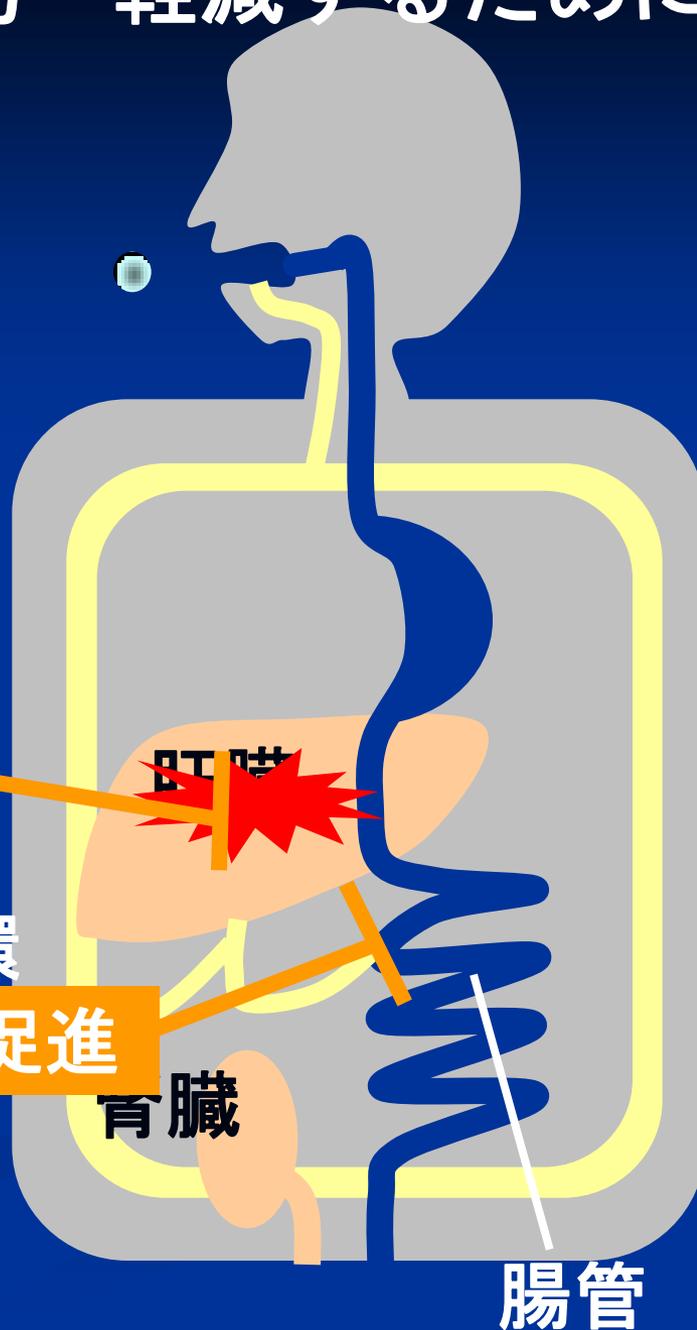
ダイオキシン毒性を予防・軽減するために



2) ダイオキシンの作用
AhRの活性化を抑制する

血液循環

1) 吸収の阻害と排泄の促進



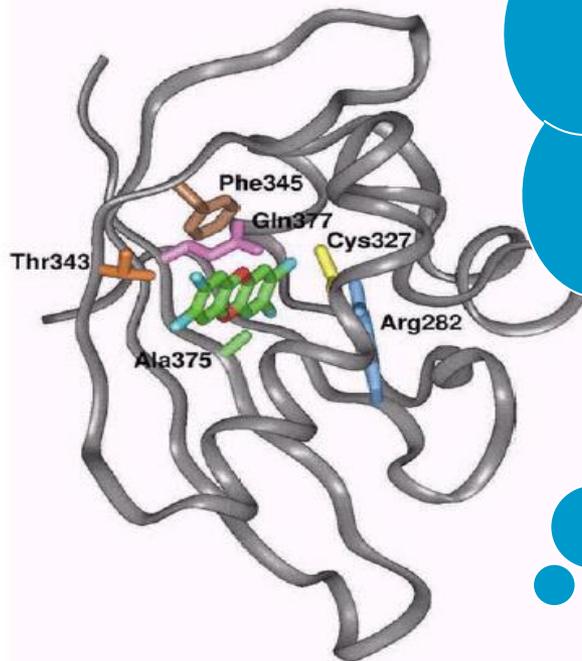
肝臓

腎臓

腸管

アリール炭化水素受容体(AhR)

- ダイオキシン受容体とも呼ばれる。
- リガンドによって活性化され、転写因子として働く。
- AhRの外因性リガンドは様々な毒物があります。
- 肺や肝臓に多く、他の臓器にも発現している。
- 哺乳動物、鳥類、魚類に発現している。



リガンド結合部位の構造とTCDDとの結合モデル

Denison et al., *Chem Biol Interact*, 141, 3-24 (2002).

AhRリガンド (鍵になる化学物質)

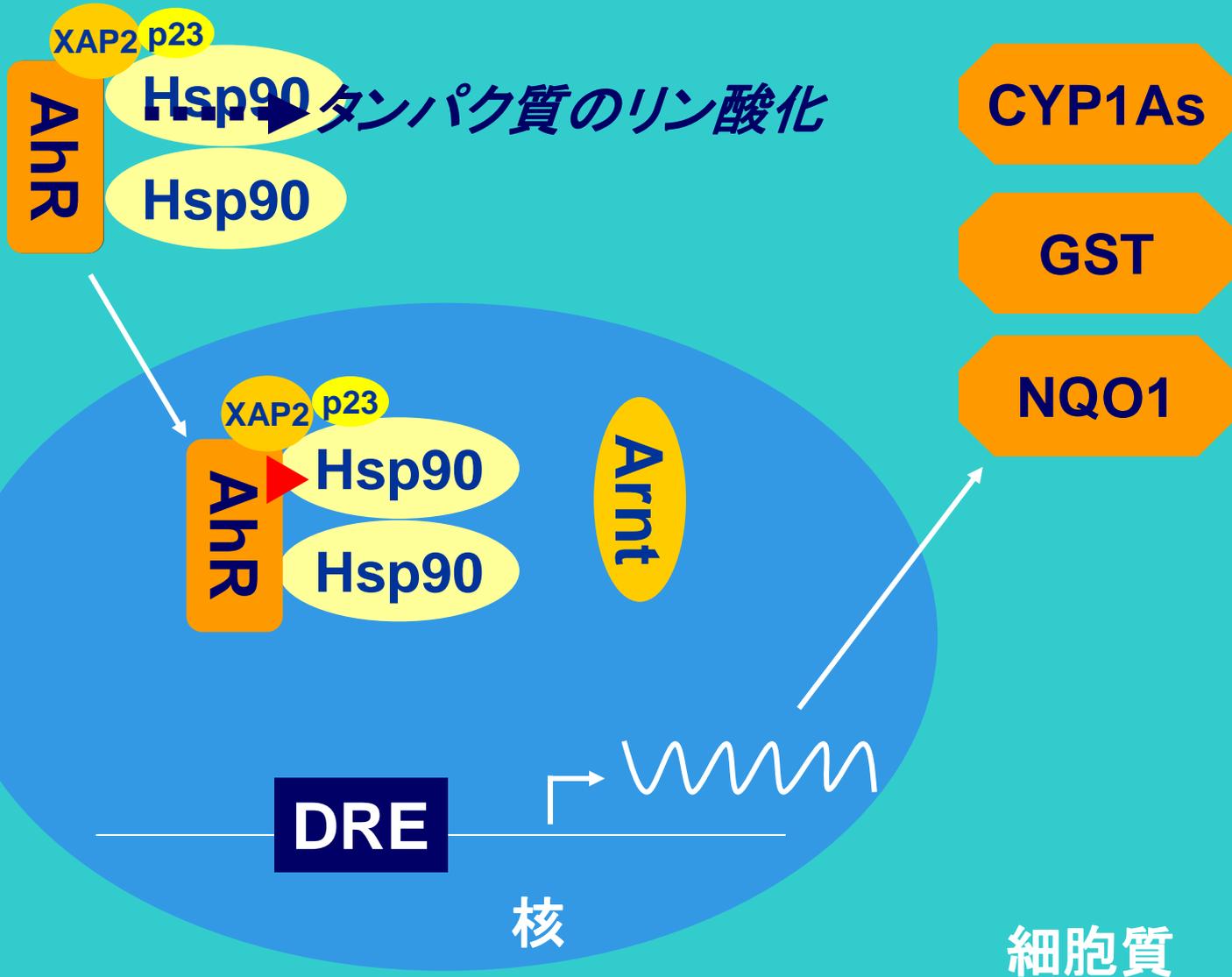
ハロゲン化芳香族炭化水素類 (HAHs)
ポリ塩化ジベンゾ-パラ-ジオキシン (PCDD)
ポリ塩化ジベンゾフラン (PCDF)
コプラナーポリ塩化ビフェニル (Co-PCB)

多環芳香族炭化水素類 (PAHs)

3-メチルコランスレン
ベンゾ(a)ピレン
ベンゾフラボン 等



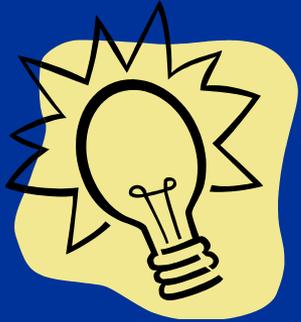
▶ ダイオキシン類





AhRとダイオキシン類が結合

鍵が開きっぱなし



鍵穴を別のものでふさぐことができれば、
鍵を開けることができない



AhRの結合ポケットを食品因子でブロック
することができれば、ダイオキシン類による
作用を抑制できる！？

フラボノイド類



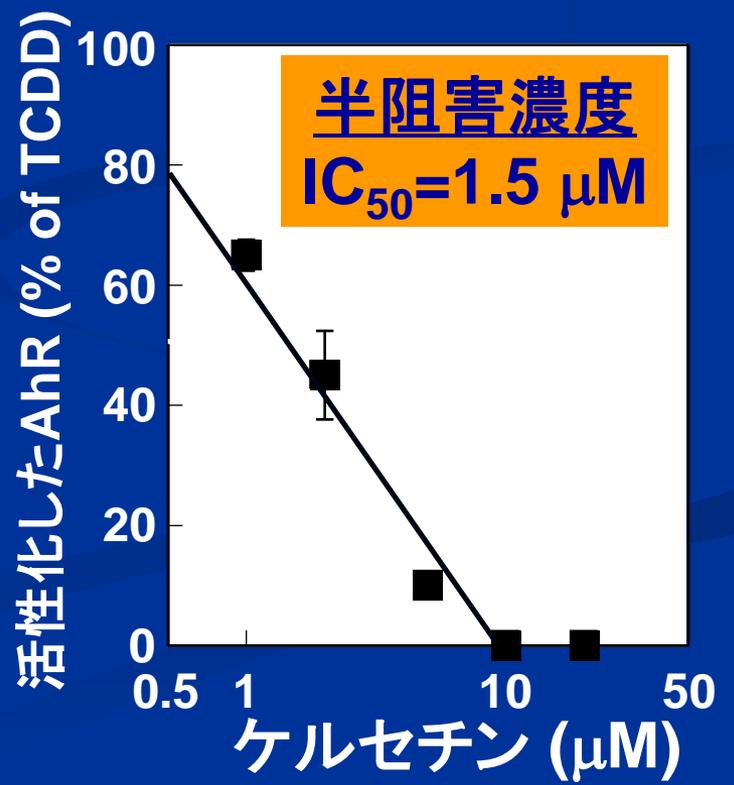
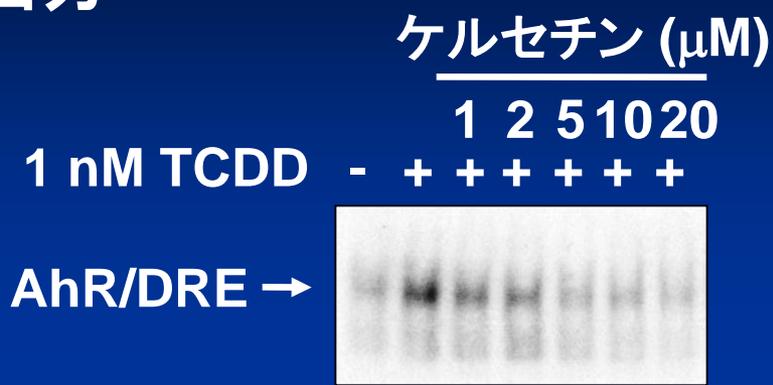
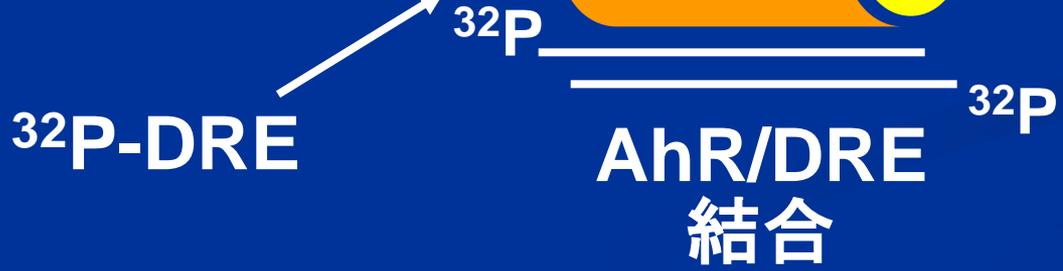
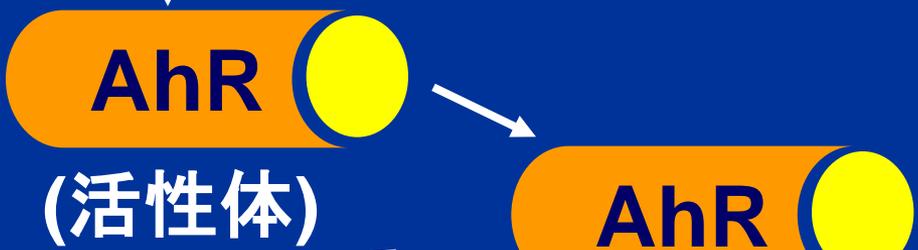
- ✓ フラボノイドは、植物性食品に広範に含まれる一般的なポリフェノール的一种である。
- ✓ フラボノイドは、その化学構造から少なくとも6つのサブクラスに分類される。
 - フラボン、フラボノール、フラバノン、イソフラボン、カテキン、アントシアニン
- ✓ いくつかのフラボノイドは、AhRのリガンド(鍵)になることが報告されている。

方法(1)

AhR ラット肝臓細胞質画分
(不活性体)

← 食品成分
← 2,3,7,8-四塩化ジベン
ゾ-パラ-ジオキシン
(TCDD)

活性化



1 nM TCDDが誘導するAhRの活性化 に対する様々な食品成分の IC₅₀値

食品成分	IC ₅₀ value (μM)
フラボン(7種)	0.14-28
フラボノール(11種)	0.22-13
フラバノン(5種)	0.65-25
カテキン(8種)	>35
イソフラボン(3種)	>50
アントシアニン(20種)	N.E.
テアフラビン(4種)	0.72-4.6
ルテイン	3.9
クロロフィル(2種)	2.1, 3.7

AhRの活性化に対するフラボノイドの抑制効果は、その構造(サブクラス)に依存していた。

フラボン
フラボノール > フラバノン > カテキン > イソフラボン
アントシアン

- ✓ 活性化したAhRのDNA結合を指標としたとき、フラボノイドはAhRの活性化を抑制することが明らかとなった。
- ✓ 特に、フラボン、フラボノール、フラバノンの効果が高いことが分かった。
- ➡ AhRと $[^3\text{H}]$ 3-メチルコランスレン(MC)との結合に対する阻害効果を検討した。

方法(2)

AhR (不活性体) ラット肝臓細胞質画分

← フラボノイド
← [³H]MC

活性化

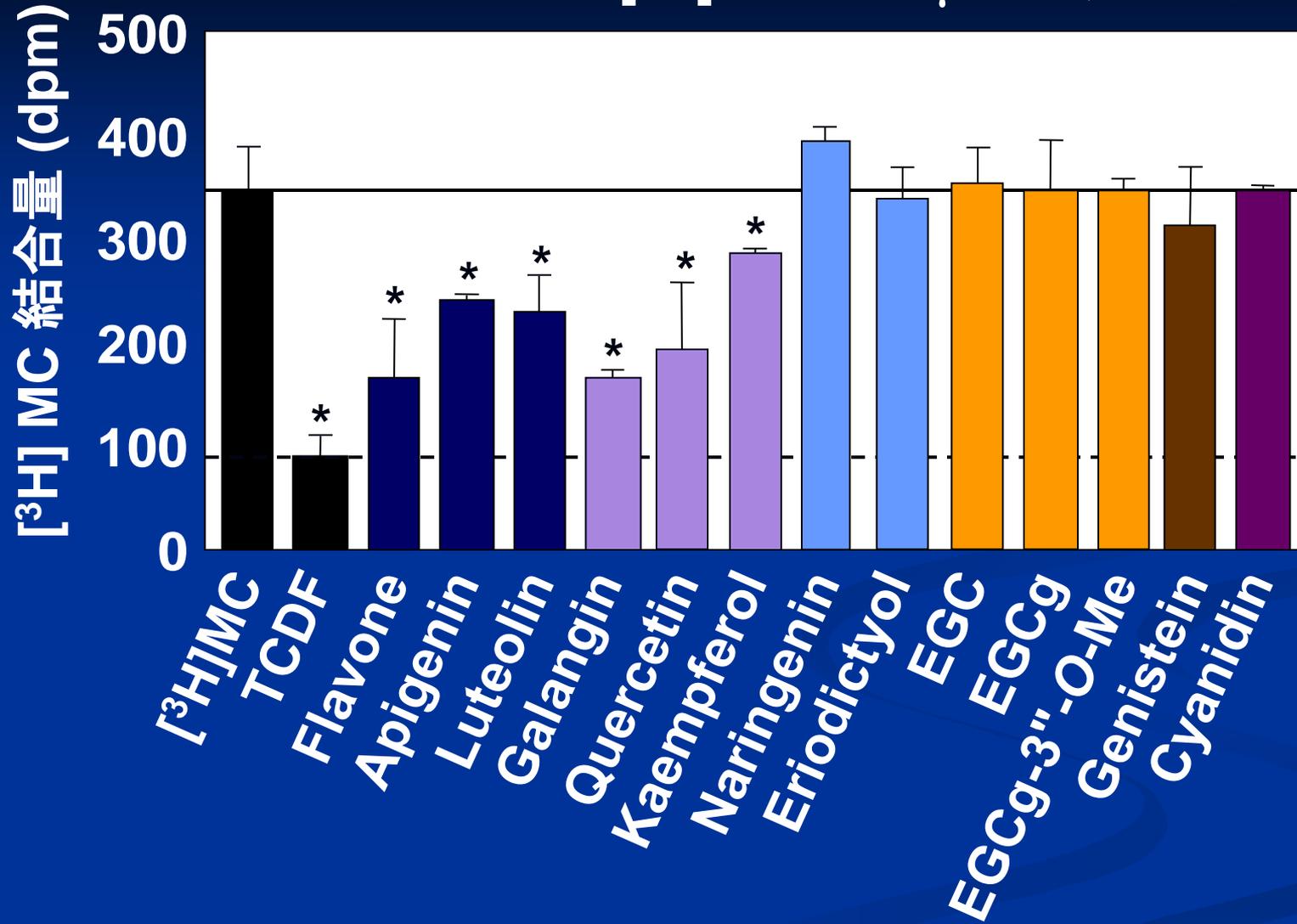
AhR (活性体) ³H

液体シンチレーションカウンター

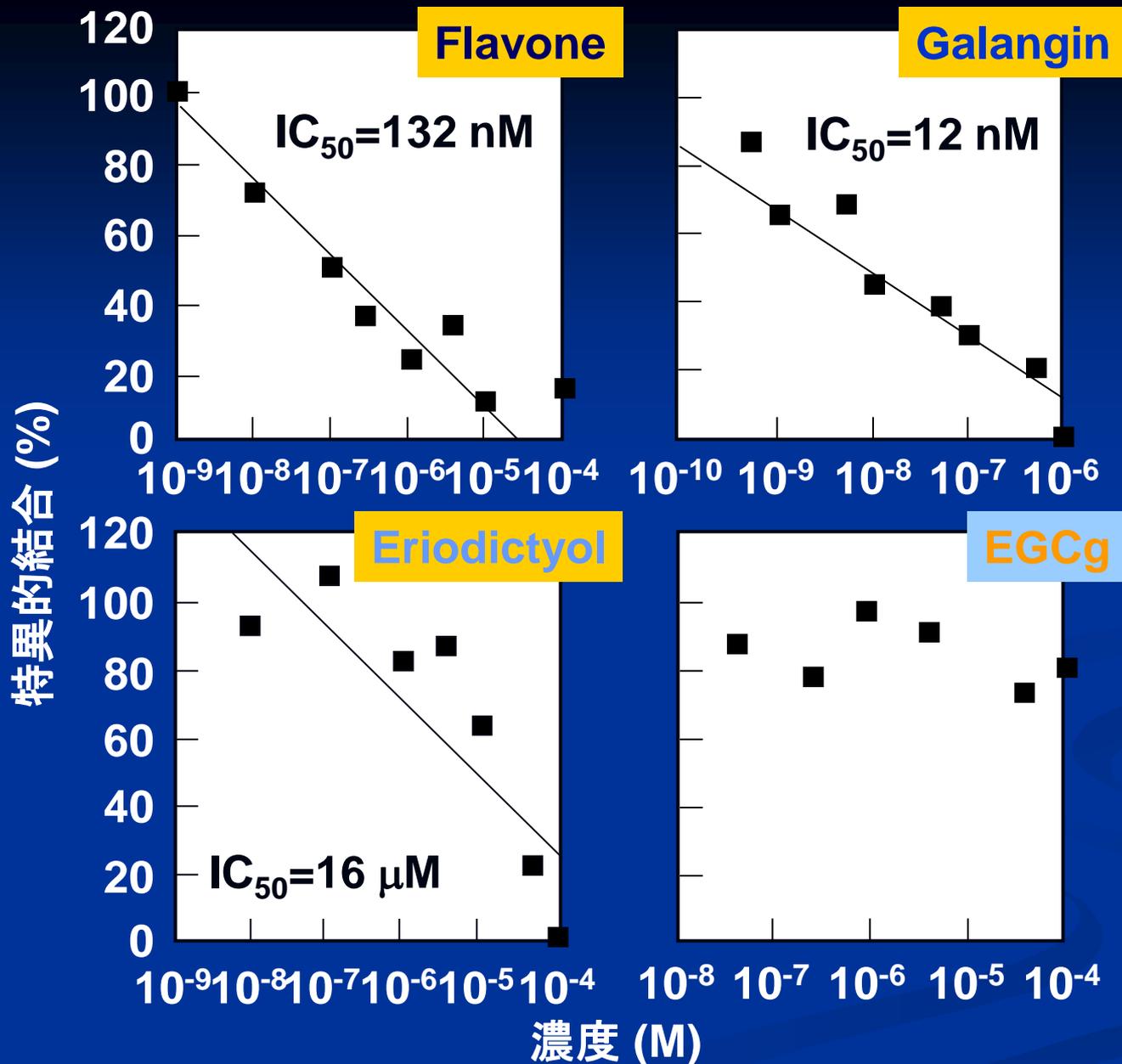
AhR ³H
HAP

Gasiewicz et al., *Anal Biochem*, 124, 1-11 (1982).

0.25 nM [³H]MC vs 1 μM フラボノイド

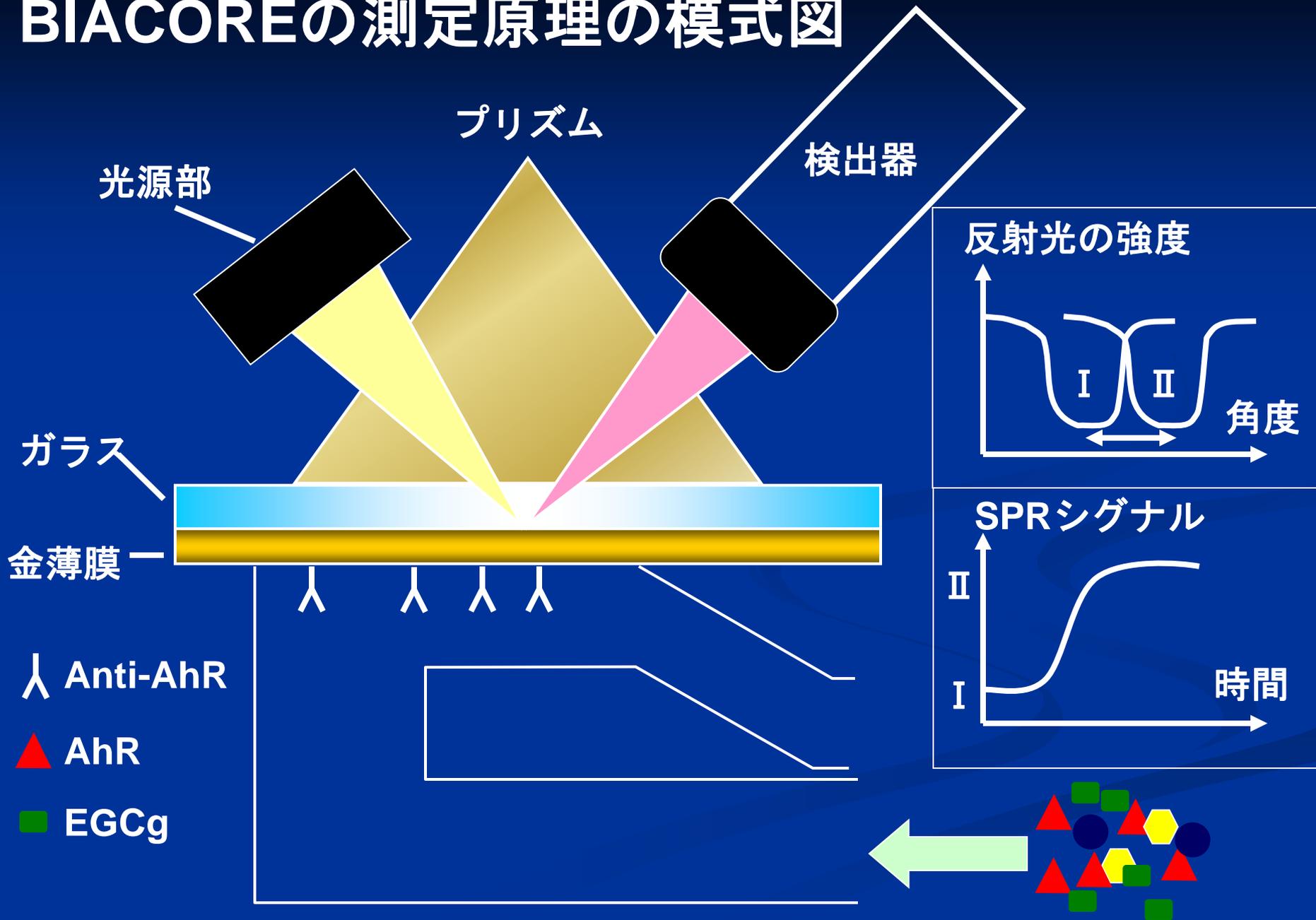


[³H]MCとAhRとの結合に対するフラボノイドの阻害効果



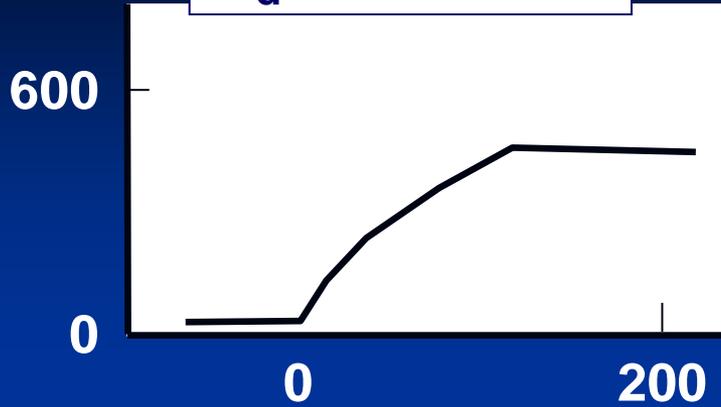
フラボン、ガランジン、エリオジクチオールは、 $[^3\text{H}]$ MCとAhRとの結合を濃度依存的に阻害する

BIACOREの測定原理の模式図



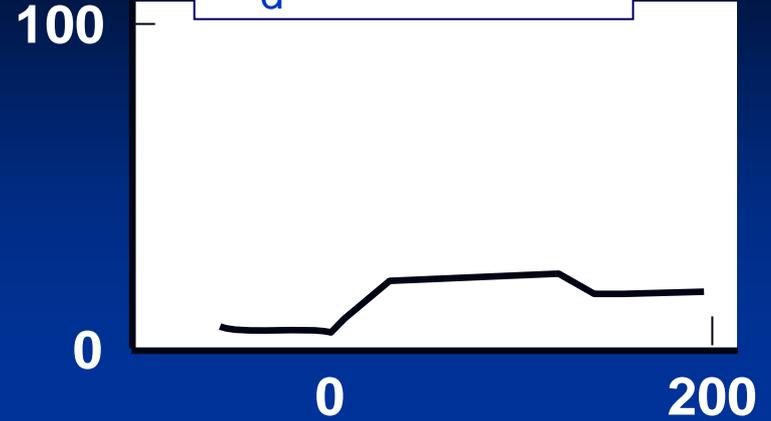
Flavone

$$K_d = 4.99 \times 10^{-9}$$



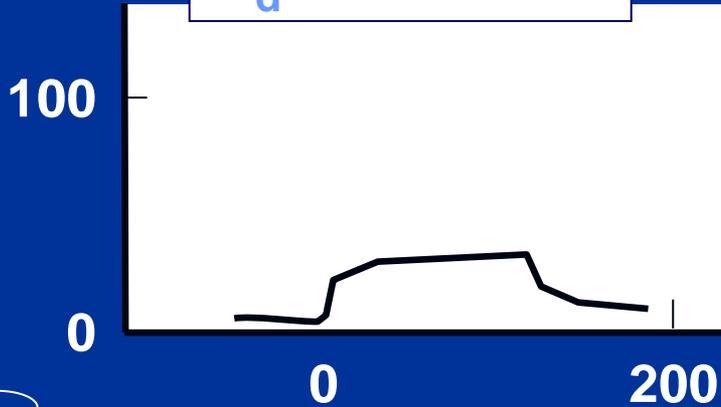
Galangin

$$K_d = 8.95 \times 10^{-5}$$



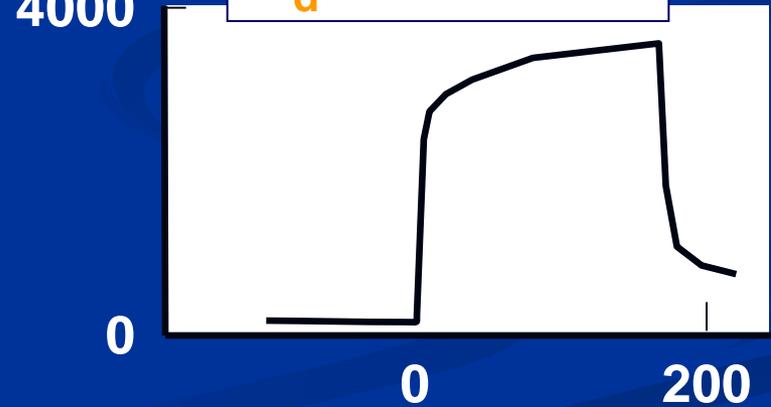
Eriodictyol

$$K_d = 2.07 \times 10^{-4}$$



EGCg

$$K_d = 2.53 \times 10^{-4}$$

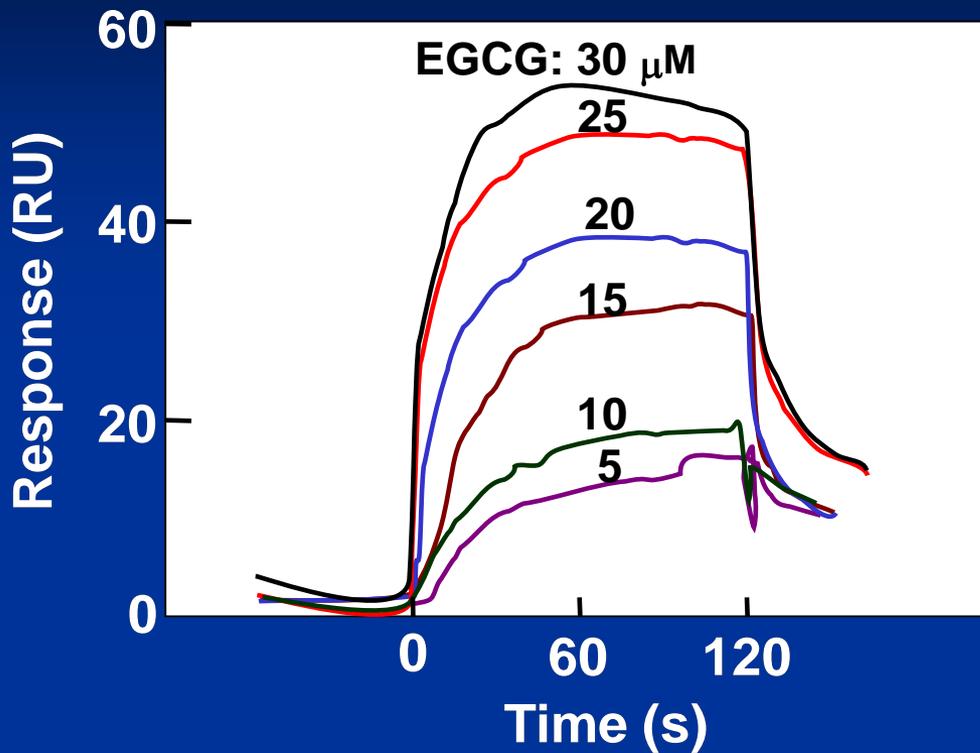


AhR

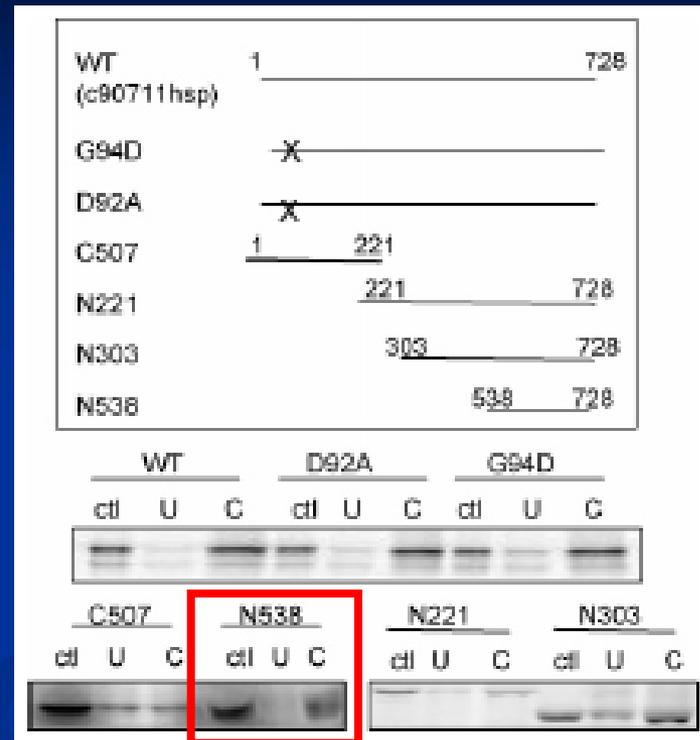
HSP90, XAP2, p23

Time (s)

フラボノイドとAhR複合体との相互作用



EGCgとAhR複合体との
濃度依存的な相互作用



EGCgはHSP90に結合
する

Palermo et al., Biochemistry 44
(2005) 5041

HAHs and PAHs

Flavone, flavonol,
flavanone

EGCg

AhR HSP90, XAP2, p23

細胞質
核

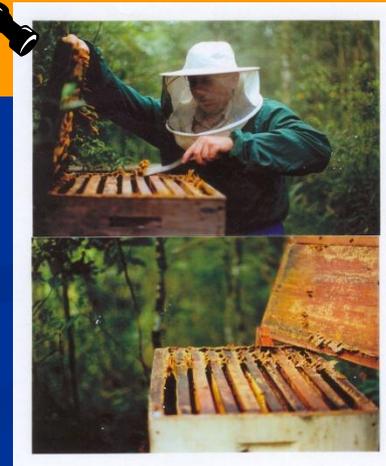


フラボノイドのうち、フラボン、フラボノール、フラバノン
は、AhRのリガンド結合ポケットに作用し、カテキン
はAhR複合体に相互作用することでダイオキシン類に
よるAhRの活性化を抑制することが示唆された。

フラボノイド類は、*in vitro*でAhRの活性化を抑制した。



フラボノイド類を含む食品素材の効果は？



グループ	エタノール抽出液の特徴		産地(州名)
	色彩	可溶分(%)	
1	黄色	63.0	南部バジエ(リオ・グランデ・ド・スール)
2	淡褐色	57.5	南部(リオ・グランデ・ド・スール)
3	濃褐色	65.0	南部(バラナー)
4	淡褐色	54.5	南部(バラナー)
5	緑褐色	58.7	南部(バラナー)
6	赤褐色	45.9	北東部(バーイア)
7	緑褐色	43.8	北東部(バーイア)
8	濃褐色	41.3	北東部(ペルナンブッコ)
9	黄色	46.7	北東部(ペルナンブッコ)
10	濃褐色	24.1	北東部(セアラ)
11	黄色	23.1	北東部(ピアウイー)
12	緑色～緑褐色	61.0	南西部(サンパウロ)

プロポリス抽出物の成分含量

成分	G3	G12
	(mg/g)	
coumaric acid	7.4	13.9
ferulic acid	2.0	3.9
artepillin C	-	123.3
pinobanksin	84.5	14.3
kaempferol	5.2	0.7
apigenin	7.4	-
isosakuranetin	-	12.0
pinocembrin	83.5	-
dimethylallyl caffeoyl	フラボノイド	-
pinobanksin 3-acetate	99.8	-
chrysin	83.1	-
galangin	54.9	-
kaempferide	20.2	-
tectochrysin	27.4	-

プロポリスと野菜・果物のIC₅₀値との比較

乾燥物	IC ₅₀ 値(μg/ml)	乾燥物	IC ₅₀ 値(μg/ml)
プロポリスG3	1.2	トマト	310
プロポリスG12	3.6	ピーマン	410
モロヘイヤ	14	ニンニク	470
ニンジン	60	トウモロコシ	630
パセリ	100	ブルーベリー	810
ニラ	110	ブドウ	1200
タケノコ	120	サツマイモ	1400
ハウレンソウ	180	タマネギ	2000
ハクサイ	190	メロン	>2000
ナス	250	オレンジ	>2000
ブロッコリー	280	ジャガイモ	>2000
キャベツ	290		

結論

AhRの活性化を抑制する化合物として、フラボン、フラボノール、カテキン、ルテイン、テアフラビンなどの植物性色素を見出した。

これらの有効成分は代謝されやすく、ダイオキシン類と比べると体内残留時間は短い。



有効成分を多く含む食品を継続的に摂取することで、ダイオキシン毒性を軽減できる可能性がある。

最近の研究報告では . . .

- ✓ 禁煙
- ✓ 適度な運動

一日に30分以上

- ✓ 適度な飲酒

一週間に1~14ユニット

1ユニット=アルコール8 g

- ✓ 果物と野菜の摂取

一日に5皿以上

寿命が14年延びる！？



Khaw et al., PLOS Med., 5, 1-8 (2008).

食品とは何か

食品とは全ての飲食物をいう。ただし、薬事法に規定する医薬品および医薬部外品はこれを含まない。

食品が備えるべき条件

1. 機能性

一次機能

栄養性(Nutrition)

二次機能

嗜好性(Favorableness)

三次機能

生体(体調)調節機能(Bioregulation)

現在注目されている

2. 安全性

3. 経済性

4. 快適性

忘れてはならないこと

機能性食品

- 特定保健用食品
- 栄養機能食品
- 特別用途食品
- 健康補助食品

<http://www.jhnfa.org/>

健康食品という用語は危険

「健康食品」は、医薬品ではありませんので、医薬品のような疾病の治療・予防等を目的とする表示や、身体の構造や機能に影響を及ぼすことを目的とする表示は、医薬品的な効能効果とされ、表示することができません。

「保健機能食品」については、「お腹の調子を整える」、「食後の血糖値の上昇を抑える」、「カルシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です」といった身体の構造や機能に影響を及ぼすことを目的とする表示を行って販売することが可能となっています。

保健機能食品			
医薬品 (医薬部外品を含む)	特定保健用食品 (個別許可型)	栄養機能食品 (規格基準型)	一般食品 (いわゆる健康食品を含む)

食品には有害・有毒物質が含まれているのか？

Yes！もともと入っていることが多い

(1)食品となりうる生物が体内で合成し蓄積したもの

豆や穀物のプロテアーゼ阻害剤、青酸配糖体、
甲状腺肥大物質

(2)食品の微生物汚染や微生物の生産物が食物連鎖により特定の生物に蓄積されたもの

テロドトキシン、貝毒、アフラトキシン

(3)環境中の汚染物質が生物に取り込まれ、食物連鎖により濃縮されたもの

ダイオキシン類、重金属類

(4)その他

加熱調理で生じる発がん物質など

食の安全に関しては、ヒトが生きる上で安全性と利便性とのバランスを考えて、何がどのように問題なのか、その問題に学問的裏づけはあるのか、などについて各自が学び、考え、その上で判断していくことが必要であり、社会風潮やマスメディアからの配信情報を鵜呑みしてはいけない。

神戸大学大学院農学研究科

食の安全・安心科学センター

Research Center for Food Safety and Security,
Graduate School of Agricultural Science,
Kobe University



<http://www.research.kobe-u.ac.jp/ans-foodss/>



