

カロテノイドの ヒトの眼に対する保護作用

—日本ウズラとアジアカイコを用いた研究からの知見—



第15回カロテノイド国際会議
2008年6月22日～27日 沖縄

2008年6月24日 セッション5 食用カロテノイド 招待講演



INSPIRED MOLECULAR SOLUTIONS™



© Kemin Industries, Inc. and its group of companies 2008 All rights reserved.
®™ Trademarks of Kemin Industries, Inc., U.S.A.

FloraGLO®
LUTEIN

カロテノイドの ヒトの眼に対する保護作用

—日本ウズラとアジアカイコを用いた研究からの知見—



Paul S. Bernstein MD PhD

University of Utah School of Medicine, John A. Moran Eye Center

加齢黄斑変性 —危険因子と栄養—

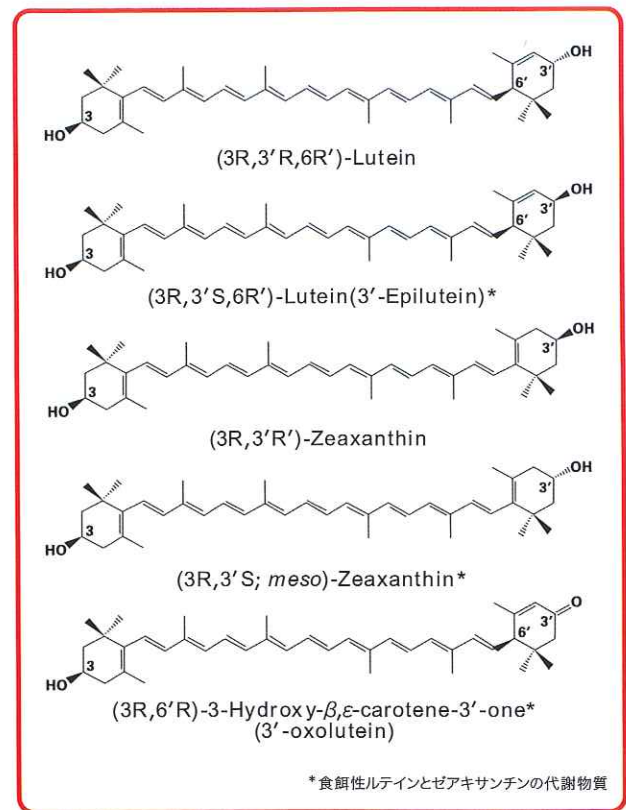
加齢黄斑変性(Age-related macular degeneration; AMD)は、黄斑の変性によって視野が欠損したり、視界がぼやけたり歪んだりする眼疾患である。AMDの修正不可能な危険因子は年齢(>50歳)、遺伝、性差(女性は男性に比べてリスクが高い)、皮膚の色、民族であり、修正可能な危険因子は喫煙、心血管疾患(血清脂質異常と高血圧を含む)、アルコール消費量、日光暴露量、および栄養である。

栄養は非常に重要な因子である。網膜/網膜色素上皮(RPE)は高レベルの酸素と光にさらされる領域で、酸化障害が誘発されやすい不飽和脂肪酸を多量に含んでいる。AMDは酸化的ストレスに起因する疾患と言えるので、抗酸化作用をもつ栄養素はAMDに対する予防効果を示すと考えられる。実際、Age-Related Eye Disease Study (AREDS)は高レベルの抗酸化物質と亜鉛がAMD進展のリスクおよびそれによる視野欠損を有意に軽減させることを示した^{※1}。

AMDのリスク低減に関与する栄養素として、抗酸化ミネラル(亜鉛とセレンウム)、抗酸化ビタミン(C, E, A)、多価不飽和脂肪酸(DHAとその前駆体)、そして植物の着色に関与し、抗酸化作用をもつカロテノイドが挙げら

れる。そのうち、ルテインとゼアキサンチン(図1)は濃緑葉菜、橙黄色の果実および野菜に含まれる。これらを摂取すると、β-カロテンが多量に含まれている食物を摂取する場合に比べてAMDのリスクがより低下する。また、ルテインとゼアキサンチンは黄斑色素を形成し、その抗酸化作用によってAMDを予防することを示すデータが数多くある。さらに、黄斑カロテノイドは光毒性を有する青色光を吸収し、色収差を打ち消す光学フィルターとして機能するのに理想的な解剖学的分布を示す。

図1 ヒトの網膜と黄斑に分布するカロテノイド



カロテノイド結合タンパク

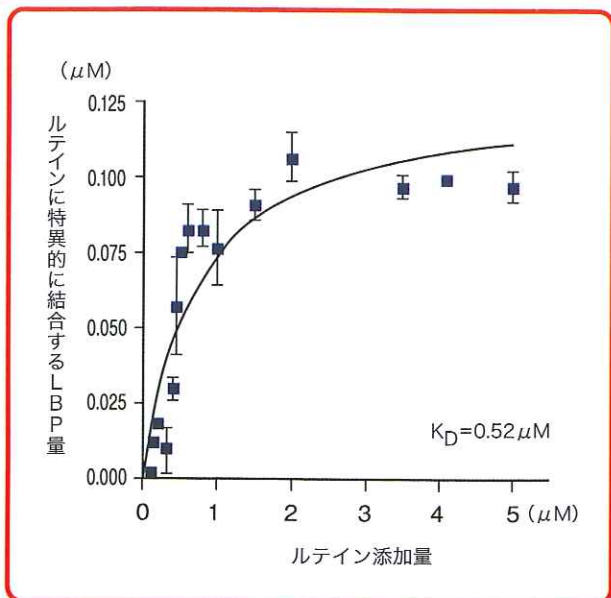
食餌中カロテノイドは消化管から吸収され、標的組織に輸送され、生理機能を発現するために安定化される。これらのプロセスは、高親和性カロテノイド結合タンパクによって特異的に調節されている。カロテノイド結合タンパクは細胞表面受容体、膜輸送タンパク、代謝酵素、カロテノイドの生理活性を発現するための細胞内メディエーター、あるいはカロテノイドの沈着と安定化

のためのサイトとして機能すると考えられている。

ヒトおよびウシの網膜由来カロテノイド結合タンパクは光親和性標識および蛋白質のマイクロシーケンシングによってチューブリン*と同定され、眼のキサントフィル結合タンパクも古典的生化学的手法によって同定された*2。免疫細胞化学的研究およびラマン研究によって、キサントフィル結合タンパクは黄斑色素が豊富に含まれている領域に分布していることが確認された。また、Glutathione S-transferase P1 (GSTP1) がヒト黄斑部のゼアキサントチン結合タンパクであることが判明した。

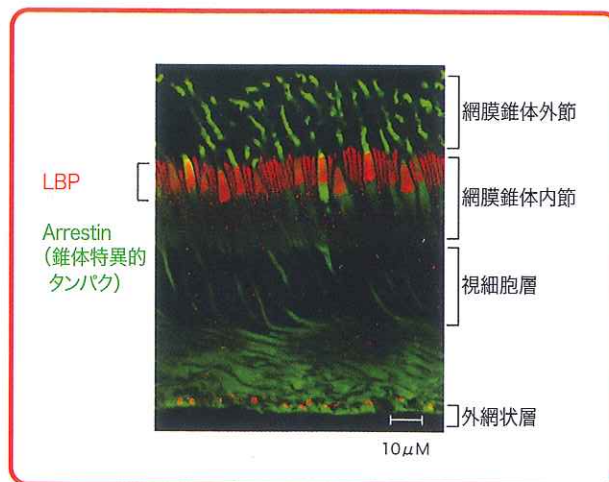
ヒト網膜のルテイン結合タンパクを精製するという初期の試みは失敗に終わった。肝臓はカロテノイドの主要な貯蔵臓器であるので、次に日本ウズラ (*Coturnix japonica*) の肝臓を用いた研究に着手した。この動物はカロテノイドの代謝研究に一般的に使用されており、更にルテインおよびゼアキサントチンの日本ウズラの眼への特異的な蓄積パターンはヒトの眼へのそれに類似している。日本ウズラの肝臓のルテイン結合タンパクはルテインに過飽和に結合する(図2)。日本ウズラの肝臓から新規ルテイン結合タンパクが最近精製され、同定された。ウズラの肝臓及び網膜のルテイン結合タンパクはコレステロールのような疎水性低分子物質の細胞内結合と輸送に関わるStARファミリータンパクであり、網膜錐体内節楕円体領域に分布することが明らかになった(図3)。カイコの消化管

図2 ルテイン結合タンパクとルテインの結合様式



及び網膜のルテイン結合タンパクもまたStARファミリータンパクである。StARタンパクはルテイン結合タンパクのようにさまざまな生物および組織で重要な反復的な役割を果たしている。

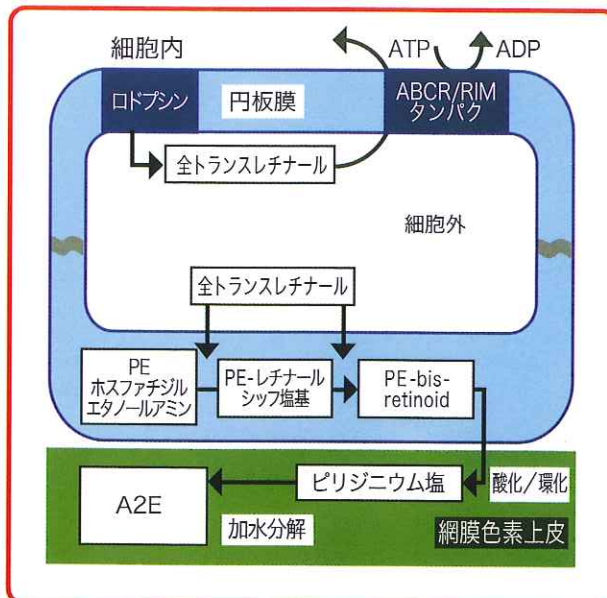
図3 ルテイン結合タンパクの分布



A2E光酸化

Pyridinium bisretinoid A2E (図4)は、網膜色素上皮細胞および網膜傷害部位に加齢とともに蓄積する自動蛍光色素であり、細胞膜の摂動および光誘発細胞損傷を惹起する。A2Eの光化学的増感反応によって、一重項酸素の産生およびA2Eの酸化が

図4 A2Eの生合成



起こる。われわれは、黄斑部のA2E量は周辺網膜のその約1/3であり(図5)、黄斑カロテノイド色素がA2E形成を妨げる(図6)ことを示した。カロテノイドを与えなかった日本ウズラでは与えたウズラよりもA2E量が高く、この比較研究からもカロテノイドの保護作用を証明することができた(図7)。また、眼のカロテノイドが網膜色素上皮でA2E形成と酸化を抑制することが示唆された。

図6 A2E量と黄斑色素量との関係

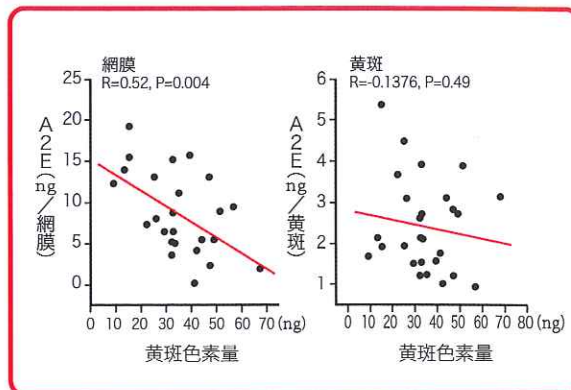


図5 A2E量と年齢との関係

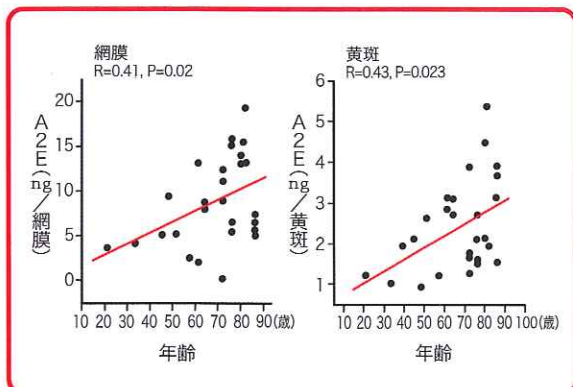
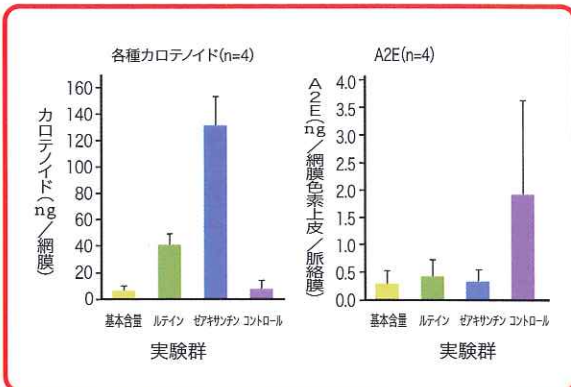


図7 カロテノイドの保護作用



結論

カロテノイドとタンパクの相互作用に関するさらなる研究によって、さまざまな組織におけるカロテノイドとキサントフィルの健康および疾患に果たす生理的役割についての貴重な知見が得られるであろう。

聴講者からの質問

Q GSTP1とゼアキサンチンは眼のどこで、いかに形成されるのか?

A 現時点では詳細は不明であるが、GSTP1とゼアキサンチンとの相互作用は、黄斑と網膜におけるゼアキサンチンの抗酸化作用を高めると考えている。

*細胞質内には細胞の形状維持、細胞分裂、細胞内物質輸送などに重要な働きをする微小管が存在し、この管を形成する蛋白成分がチューブリンである。

参考文献※1. Age-Related Eye Disease Study Research Group. Arch Ophthalmol 2001;119:1417-36.

※2. Bhosale P, Bernstein PS. Arch Biochem Biophys 2007;458:121-7.



ケミン・ジャパン株式会社 栄養部門
〒107-0052 東京都港区赤坂1-9-15 日本自転車会館1号館5F Tel : 03-5545-7857 Fax : 03-5545-7858
URL : www.keminjapan.co.jp/health

©Kemin Japan KK 2010 All rights reserved. ©Kemin Industries, Inc. 2010 All rights reserved.
®™Trademarks of Kemin Industries, Inc., U.S.A.