

### 3週間前に摂取した野菜の履歴が血中に

中村 宜督

疫学とは、疾病・健康に関する事象を集団中で数値として捉え、これらに影響を与える因子とその強さ(リスク)を評価し、最終的には予防手段につなげる学問である。しかし、臨床試験とは違って観察のみによって疾病と要因の関係を解析するため、統計の対象を選ぶ際にバイアス(偏り)の影響を受けたり、さまざまな交絡因子が混入したりする可能性がある。たとえば、食生活習慣の把握には食事摂取頻度調査票などが用いられ、およその栄養素摂取量が推定されているが、集団特性による偏りや誤報告などはどうしても避けられないため、再現性や信頼性が度々問題となる。食と健康に関する信頼性の高い科学的根拠を得るためには、食品の摂取頻度をどれくらい正確に把握できるかという妥当性を確認し、さらに高めることが必要である。したがって、より鋭敏な食品摂取バイオマーカーの開発を含めた分子疫学の進展が望まれている。本稿では最近同定された新しい食品摂取バイオマーカーの一例を紹介したい。

野菜や果物などの植物性食品の摂取がさまざまな生活習慣病予防に寄与しているものと受け入れられて久しい。なかでも近年、アブラナ科野菜の高頻度摂取と発がんのリスク低減との相関を示唆する多くの疫学研究が報告されており、その応用が期待されている。アブラナ科野菜の機能性を担うのは、イソチオシアネート(ITC)類という特異な成分と考えられている。ITC類とは、身近な例を挙げると、ワサビの特徴である鼻につんとくる辛味成分であり、特にブロッコリー、キャベツ、ダイコンといったアブラナ科植物に普遍的に含まれている<sup>1)</sup>。ITC類の発がん抑制メカニズムとして、発がん物質代謝活性化阻害と第2相薬物代謝酵素の誘導に加えて、細胞種特異的経路を介したアポトーシス誘導・細胞増殖抑制作用の関与が示唆されている<sup>1)</sup>。しかし、アブラナ科野菜の積極的な摂取によるがん予防の可能性については、ごく最近のメタ解析研究から肺がんに対する有効性が示唆されているものの、その他の部位に関しては有効性が認められない、あるいはさらなる研究が必要である、との評価がなされている<sup>2,3)</sup>。ここでもITCの摂取量や摂取頻度のより厳密な見積りが今後の課題として挙げられている。

ITCの摂取量や摂取頻度を見積もるためのバイオマーカーとして、これまで主要な尿中代謝物が汎用されてきた。消化されたITCは、消化管からの吸収の際や肝臓に

おいてグルタチオン抱合化を受ける。生体内に存在するITC類の多くはこのグルタチオン抱合体の形で存在すると考えられ、最終的に腎臓に運ばれた後、メルカプツール酸誘導体(N-アセチルシステイン付加体)となり、尿に排出される。ITC摂取の把握にメルカプツール酸誘導体の定量を適用することは、バイアスの軽減により摂取データの信頼性を高めただけでなく、アブラナ科野菜の効果を担う主要な成分がITC類であることや、グルタチオンS-トランスフェラーゼ遺伝子(*GSTM1*, *GSTT1*)のヒトでのITC代謝への寄与を説明する上で重要な役割を果たしてきた<sup>2)</sup>。メルカプツール酸誘導体は検体中の濃度が高く、検出が比較的容易である。しかし、継続的な採尿が必要であることやITC摂取後48時間で消失することに加え、化学的に不安定であることが問題である<sup>1)</sup>。信頼性の高い大規模疫学研究を行うためには、非常に多くの検体を簡便に処理する必要があるが、その目的には必ずしも適していないことが指摘されていた。

KumarとSabbioniは、薬物と血清タンパク質との付加体が安定に存在するという薬物動態研究にヒントを得て、血清タンパク質中のITC代謝物を探索し、ITC-血清アルブミン付加体をアブラナ科野菜摂取の新しいバイオマーカーとして同定した<sup>4)</sup>。さらに彼らは、同位体希釈質量分析法にて、アブラナ科野菜を摂取したヒトやITC類を慢性的に曝露したマウスの血中マーカー量を定量した。その結果、尿中主要代謝物(メルカプツール酸誘導体)に比べ検体中の濃度は300分の1程度であるものの、半減期が21~23日ときわめて安定であることが明らかとなり、摂食頻度との相関も示唆された<sup>4)</sup>。ごく最近、ITC-血清アルブミン付加体が生理的条件下で生成することも免疫化学的手法を用いて証明された<sup>5)</sup>。今後、この新規バイオマーカーの大規模疫学研究への適用が期待される。

- 1) Nakamura, Y. and Miyoshi, N.: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **74**, 242 (2010).
- 2) Herr, I. and Büchler, M. W.: *Cancer Treat. Rev.*, **36**, 377 (2010).
- 3) Lam, T. K. et al.: *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, **18**, 184 (2009).
- 4) Kumar, A. and Sabbioni, G.: *Chem. Res. Toxicol.*, **23**, 756 (2010).
- 5) Nakamura, T. et al.: *Chem. Res. Toxicol.*, **22**, 536 (2009).