

天然物由来成分に騙されるな (天然物は本当に安全なの?)

松川 哲也・梶山慎一郎*

近年、「天然成分」あるいは「天然由来成分」の利用を謳った商品を多く見かけるようになってきた。これは、「天然」という言葉が「安全・安心」というイメージを呼び起こすためであろう。しかし、本当に「天然成分 (天然物)」は安全で、化学合成品は悪者なのであるだろうか？ 確かに天然物は、生物がその体内で作りに出した物質と言う意味において、生物適合性が高いと言えないこともない。しかし、もともと、天然物、特に二次代謝産物の多くは、他の生物との生存競争に打ち勝つための“化学兵器”として作り出されるものである。もちろんこれらのすべてが人体に有毒であるわけではないが、中には注意を要するものも存在する。本稿では、主に植物、特に日常的に口にする野菜類を中心として、それらの生理活性を取り上げることにより天然物の安全性について考察したい。

化学物質という言葉のイメージ

天然物も合成物もともに「化学物質」である。しかし、この「化学物質」という言葉には常に悪いイメージがつきまとっている。内閣府が2010年度に実施した「身近にある化学物質に関する世論調査」では、「化学物質」という言葉の印象について「危ない物」と答えた人の割合が約7割と、もっとも高いという結果が得られている。また、広辞苑第6版では、化学物質について「化学工業で合成される物質、あるいは人工の物質という意味で使われることがあるが、本来はそういう意味はない」という注釈つきで解説されている。このように「化学物質」=「人工物」=「危ない物」という意識が一般的であり、その裏返しとして「天然物」=「安全・安心」というイメージにつながっていると考えられる。特に植物由来天然物は「植物」が持つ“自然”を想起させるイメージのため、より「安全・安心」なイメージを生み出しているのであろう。

植物の化学防御

植物由来天然物はきわめて高い多様性と機能性を示すことが知られている。これらの物質の多様性や機能性は植物の生活環にきわめて重要な役割を果たすと考えられ

ている。植物は周囲の環境に適応するため、さまざまな生理的応答を示す。中でも、病原菌の感染、植食性動物による食害など外敵からの攻撃に対して多くの防御応答を示すことが知られている。これらの防御応答にはさまざまなものがあるが、代表的なものに「化学物質」による外敵への攻撃があげられる。すなわち、植物は病原菌の感染に対しては抗菌活性物質を、植食性動物に対しては忌避物質あるいは毒性化合物を蓄積することにより自らを守っているのである。このような防御物質は、植物が外敵を含む他の生物との関わり合いの中で発達してきたと考えられており、種によって異なる物質群を蓄積することが知られている。この種特異性が植物由来天然物の多様性に大きく寄与しているのである。

植物の防御物質のリスク

植物は、病原菌の感染後に初めて発現する誘導性の防御物質と、病原菌の感染以前から蓄積されている構成的な防御物質を持つ。前者をファイトアレキシンとよび、後者はファイトアンティシピンという名称が提案されている。次にこれらの物質の人体に対する影響について考えてみよう。植物由来の抗菌活性物質の大きな特徴としては、抗菌スペクトルの広さがあげられる。すなわち、活性が非特異的なものが多いのが特徴である。また、植物病原菌は動物病原菌と異なり、真菌が多く、防御物質は抗真菌活性を示すものが多い。真菌は我々人間と同じ真核生物であるため、その作用点によっては人間に対しても毒性を示すことになる。植物の病害防御物質が食品の安全性に影響を与えた事例を紹介する。

一つ目は、ジャガイモの例である。ジャガイモの芽に毒素が含まれることは周知の事実であるが、この化合物はもともとジャガイモの病害防御物質である。このジャガイモの毒素は solanine や chaconine とよばれるステロイドサポニンアルカロイド (図1) であり、ジャガイモ疫病菌などの病原菌に対して抗菌性を示す¹⁾。また、コリンエステラーゼを阻害するため²⁾、人間が摂取すると中毒症状を発症し、最悪の場合は死に至る。過去に米国において病害虫に強い抵抗性品種「Lenape」を育種したところ、このジャガイモを摂取した人に中毒症状が現

* 著者紹介 近畿大学生物理工学部生物工学科 (教授) E-mail: kajiyama@waka.kindai.ac.jp

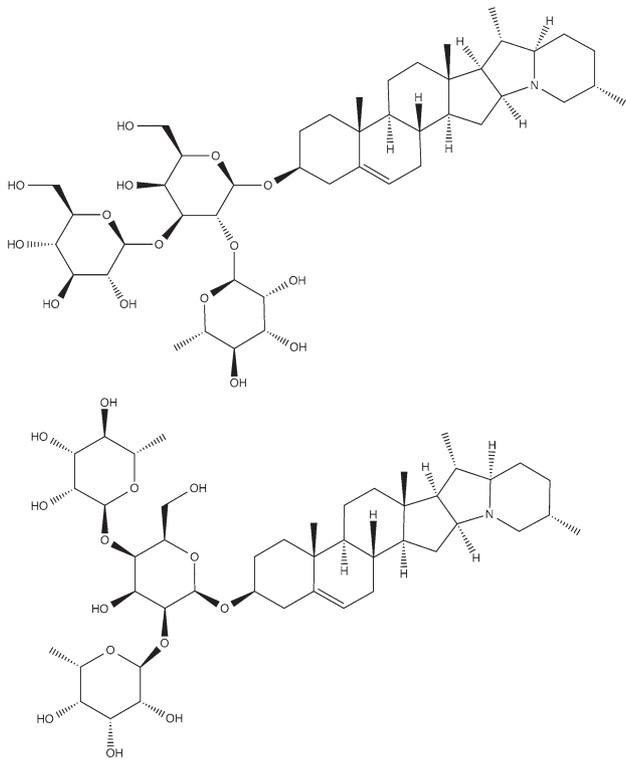


図1. ジャガイモに含まれるステロイドサポニアルカロイドの構造. 上は α -solanine, 下は chaconine.

れる事例が生じた. その後, この「Lenape」には通常よりも高濃度でステロイドサポニアルカロイドが含まれることが明らかになり, 市場から回収される事態となった¹⁾.

また, 同様の事例がセロリにおいても見られる. 米国において, セロリの植物病原菌 *Sclerotinia sclerotiorum* への抵抗性を増大した新品種を育種したところ, その品種の栽培に従事する労働者が皮膚炎を発症する事例が生じた³⁾. セロリをはじめとするセリ科植物は病害防御物質として5-/8-methoxypsolarenなどのフラノクマリン類(図2)を蓄積するが, この物質は抗菌性物質としての作用だけでなく, 人間に対して光増感作用による毒性を示す⁴⁾. この抵抗性品種はそれ以前の品種と比較してフラノクマリン類の含有量が高くなっており, また, 病原菌に感染した個体ではその濃度が顕著に高くなることが明らかになった⁵⁾. 抵抗性増大を意図した結果, それに関わる防御物質の含有量が増加し, 皮膚炎が発症したのである.

これらの事例はいずれも抵抗性品種の育種を目指した結果, 毒性を示す物質が多く含まれるようになったものである. 通常の品種では健康上問題がない程度の濃度しか含まれないが, 抵抗性品種ではその濃度が大きく増加

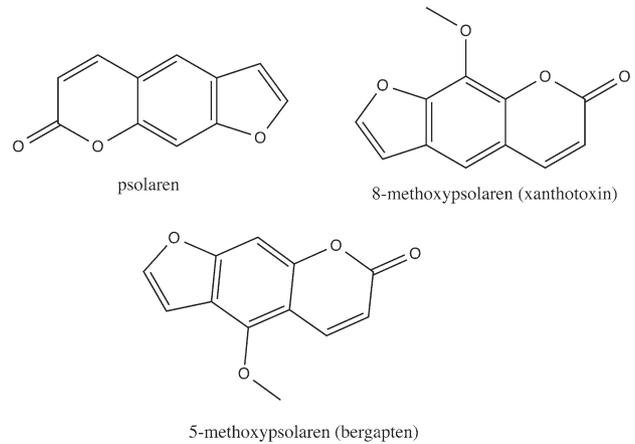


図2. セリ科植物に含まれる光増感活性フラノクマリン類の構造

し, その結果, 健康上影響を与えるしきい値を超えた結果, 健康被害が生じることとなった.

食用植物に含まれる農薬様物質の濃度

ジャガイモやセロリの事例では, 抵抗性品種を育種することにより防御物質の含量が増加した結果, 健康被害が生じたものである. 植物の防御物質は他にも多くの種類が報告されており, バジルなどの香草に含まれる香り成分である estragol は発がん性が報告されている⁶⁾. また, アブラナ科植物に含まれる sinigrin をはじめとする辛味成分イソチオシアネートも, 抗がん活性などの有用な活性も報告されているが, 同時に発がん活性についても報告されている⁶⁾.

では, 我々が普段口にする食事ではどの程度このような防御物質, すなわち, 農薬様物質が含まれるのだろうか. 現在では天然由来農薬様物質に関する調査は多くなってきたが, もっとも代表的なものは1990年に Ames らが発表したものである⁶⁾. この報告では調査した植物すべてに1種あたり数十種の天然農薬様物質が含まれていると述べられている. また, これらの天然農薬様物質の植物中での濃度が ppm レベルであり(表1), 合成農薬の残留量や水質汚染物質の一般的な濃度である ppb と比較して非常に高い濃度で含まれることが示唆されている. その摂取量に関しても推測されており, 一般的なアメリカ人は1日あたり1.5 gの天然農薬様物質を摂取しており, その量は合成農薬の残留量の10,000倍に相当すると見積もられている. 含まれる天然農薬様物質の中には発がん性を示すものもあり, そのリスクについて言及されている. この報告は天然物の潜在的リスクに関するものであり, 実際の人体への影響についてはさ

表1. 食用植物に含まれる天然由来農薬様物質の濃度

農薬様物質	濃度 (ppm)	植物種
5-/8-Methoxypsolaren	14	パセリ
	0.8	セロリ
	6.2	セロリ (抵抗性品種)
Sinigrin	35-390	キャベツ
	12-660	カリフラワー
	16,000-72,000	マスタード
Estragol	4,500	西洋ワサビ
	3,800	バジル
	3,000	ウイキョウ

Ames ら (1990) より一部抜粋

まざまな意見があるが、天然物が必ずしも安全ではないことを示すものではなからうか。

天然由来サプリメントによる健康被害

以上、植物そのものを食用として摂取した場合の、毒性二次代謝産物の潜在的リスクについて述べたが、植物から成分を抽出して利用する場合には特に注意が必要である。通常の食料として摂取する量では問題を示さないが、それを添加物や栄養補助食品として利用する場合は摂取量の増加に応じた対応が必要である。たとえば、青酸配糖体は多くの植物種が有する化合物群であり、糖に青酸が結合した化合物である。青酸配糖体は通常の状態では毒性を示さないが、病原菌の感染や害虫の食害によって細胞が破壊されると細胞の別のコンパートメントに局在するβ-グルコシダーゼと接触することにより酵素的に加水分解され、シアノヒドリンに変換され、生成されたシアノヒドリンが酵素的あるいは化学的に分解され、最終的に青酸が遊離する(図3)⁷⁾。遊離した青酸が毒性を示すことにより病原菌や害虫に対する防御として機能する⁸⁾。また、青酸配糖体は植物における窒素の貯蔵体としての機能も示唆されており、植物の生理において重要な役割を果たす化合物であると考えられている。このような生理学的重要性から、青酸配糖体を持つ植物種は多く、特にバラ科植物やマメ科植物では種子に比較的高濃度の青酸配糖体を含むことが知られている。また、トウダイグサ科の植物であるキャッサバにも高濃度の青酸配糖体が含まれている。これらの植物は食用植物として重要な植物種であるため、健康被害を生じる事例が多く報告されている。過去には青酸配糖体を多く含む未熟ウメ果実を摂取して中毒症状を起こした事例や適切な解毒処理を施していないキャッサバを摂取して中毒症状を起こすに至った事例などが報告されている。一方で、青

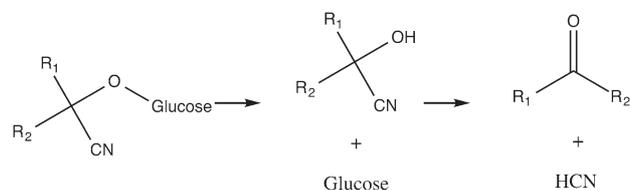


図3. 青酸配糖体の構造と青酸遊離機構

酸配糖体の1種である amygdalin は鎮咳作用や抗がん活性などの薬理活性を示すことが知られており、古くから漢方薬などで利用されてきた。1980年代にはその薬理活性への注目が高まり、ビタミンの1種として扱われることも多くなり、サプリメントとして販売されるようになった。その結果、漢方薬などで通常処方される amygdalin 量よりも高濃度で摂取した人が青酸中毒症状を発症する事例が報告されるようになった⁹⁾。

この事例のように、天然物をその化学生態学的意義とは異なる利用法で用いる場合は、その副作用の精査など、使用する上でのリスクを十分調べるのが重要である。逆に、リスク管理を徹底すれば天然物が有効な薬剤や健康食品のソースとなりうることは疑う余地はない。たとえば、ケシの実に含まれる防御物質である morphine は、鎮痛剤として現在の医療に欠かすことのできない物質であるし、トロパンアルカロイドの1種である atropine も副交感神経遮断薬として用いられる。これらはいずれもその有効性については疑う余地のない物質であるが、同時に、その取り扱いに慎重さを要することは明らかである。

地上最強の毒

これまでは食用植物に含まれる天然毒素について述べてきたが、これらはいずれも通常の生活ではほとんど影響の出ないものであった。しかし、天然物にはほんの少量でもきわめて深刻な健康被害を引き起こすような危険な物質も存在する。現在、地球上で最強の毒と呼ばれる物質も生物由来の天然物質であり、食中毒原因菌の一つであるボツリヌス菌が産生するボツリヌス毒素であることが知られている。ボツリヌス毒素はタンパク質性の物質であり、神経細胞からのアセチルコリン放出を阻害する活性を示す神経毒である。そのため、ボツリヌス毒素を摂取すると嘔吐やめまい、四肢の麻痺など深刻な中毒症状を引き起こす。その半数致死量は体重1 kgあたり0.3 ng ときわめて微量で活性を示しており、既知物質の中ではもっとも活性の強い毒素である¹⁰⁾。同じように、破傷風原因菌であるクロストリジウム属菌が産生する毒

素 tetanospamin も微量で活性を示すタンパク質性の毒素であり、ボツリヌス毒素と同様に神経系に作用して深刻な症状を引き起こす毒素である¹¹⁾。タンパク質性毒素の他にも強力な毒性を示す天然物は存在する。たとえば、ドクウツボから単離された maitotoxin は海洋性プランクトンが産生する多環性ポリエーテルであり、Ca²⁺チャネルを特異的に活性化し、細胞内へのCa²⁺イオンの取り込みを促進することにより毒性を示す¹²⁾。本物質は現在知られている非タンパク質性毒素の中ではもっとも低濃度で作用することが知られている。また、イソギンチャクが産生する毒素である palytoxin¹²⁾ やシガテラ中毒の原因物質である ciguatoxin¹³⁾ も非タンパク質性の海産毒素であり、いずれもNa⁺チャネルに作用して強力な毒性を示す化合物である。これらの海産毒素ほど強力な毒性はないが、多くの食用植物に感染するカビの1種である *Aspergillus flavus* が産生する毒素である aflatoxin などの生物由来の毒素には人工的に作られた sarine のような毒ガス成分よりも強い活性を示し、本菌に感染した食品から検出される事例が後を絶たないことから注意が必要である。

天然物と人工物

天然由来物質と人工物の哺乳類に対する毒性の比較を表2にまとめた。天然由来農薬様物質と主要な合成農薬

を比較すると、毒性に大きな違いは見られないことに注意していただきたい。ここでいう合成農薬とは、天然物の合成品ではなく、天然物（リード化合物）の化学構造を基に一部構造を改変したものや、初めから人工的に設計・合成したものである。一般に人工物は、開発段階で我々人間の生理や生活環に適合するように最適化され、有用な活性を示しながら負の影響を軽減するように意図して作り出される。たとえば、合成殺虫剤である imidacloprid は、もともとタバコの成分であるニコチンをリード化合物として開発されたものであり、ほ乳類（ラット）に対する毒性がニコチン1/8に抑えられ、さらに殺虫効果も向上している。

もちろん、人工物を世に出す場合、予期せぬ影響が生じる可能性もあるので、より慎重かつ広範に安全性評価や環境負荷評価を行う必要があるのは言うまでもない。

一方、天然物にしても、“天然由来”であるという理由だけでその安全性を過信してはいけないのは明白である。天然物はそれを産出する生物種の生活環や生理に適合するように進化してきたものであって、人間の生理に最適化されたものではない。したがって、天然物を本来の生理学的意義あるいは化学生態学的意義からまったく異なる、人間にとって有用な目的で利用する場合、それがもたらす負の影響を十分調査・考慮して使用しなければならない。

文 献

- 1) Jadhav, S. J. *et al.*: *Crit. Rev. Toxicol.*, **9**, 21 (1981).
- 2) Birmingham, D. J. *et al.*: *Arch. Dermatol.*, **83**, 73 (1961).
- 3) Arkhypova, V. N. *et al.*: *Biosens. Bioelectron.*, **18**, 1047 (2003).
- 4) Ivie, G. W. *et al.*: *Science*, **213**, 909 (1981).
- 5) Scheel, L. D. *et al.*: *Biochemistry*, **2**, 1127 (1963).
- 6) Ames, B. N. *et al.*: *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **87**, 7777 (1990).
- 7) Poulton, J. E.: *Plant Physiol.*, **94**, 401 (1990).
- 8) Gleadow, R. M. and Woodrow, I. E.: *J. Chem. Ecol.*, **28**, 1301 (2002).
- 9) O'Brien, B. *et al.*: *Eur. J. Emerg. Med.*, **12**, 257 (2005).
- 10) Burrows, W. D. and Renner, S. E.: *Environ. Health Perspect.*, **107**, 975 (1999).
- 11) Rosset, O. *et al.*: *Toxicol.*, **66**, 59 (2013).
- 12) Wang, D. Z.: *Mar. Drugs*, **6**, 349 (2006).
- 13) Lewis, R. J. *et al.*: *Toxicol.*, **29**, 1115 (1991).
- 14) Fattahi, E. *et al.*: *Cell J.*, **15**, 206 (2013).
- 15) Newton, G. W. *et al.*: *West. J. Med.*, **134**, 97 (1981).
- 16) Butler, W. H.: *Brit. J. Cancer*, **18**, 756 (1964).

表2. 天然物と合成物の毒性の比

物質名	LD ₅₀
植物由来農薬様物質	
8-methoxypsolaren	60 mg/kg (マウス) ¹⁴⁾
α-solanine	42 mg/kg (マウス) ¹⁾
amygdaline	522 mg/kg (マウス) ¹⁵⁾
nicotine	50 mg/kg (ラット)*
天然毒素	
ボツリヌス毒素	0.0003 μg/kg (ヒト) ¹⁰⁾
破傷風毒素	0.001 μg/kg (ラット) ¹¹⁾
maitotoxin	0.20–0.40 μg/kg (マウス) ¹²⁾
ciguatoxin	0.45 μg/kg (マウス) ¹³⁾
palytoxin	0.45 μg/kg (マウス) ¹²⁾
aflatoxin	7.2 mg/kg (ラット) ¹⁶⁾
合成農薬	
imidicloprid (殺虫剤)	420–450 mg/kg (ラット)*
pyrethrin (殺虫剤)	260–900 mg/kg (ラット)*
methamidophos (殺虫剤)	7.5 mg/kg (ラット)*

* MSDS データシートによる