

# ブロッコリースプラウト由来スルフォラファンにおける健康効果及びアンチエイジングの分子メカニズムと臨床的応用に関する包括的解析

## 序論:ファイトケミカルのパラダイムシフトとスルフォラファンの発見

アブラナ科野菜 (*Brassica*属) の摂取が多様な慢性疾患や発がんリスクの低減に寄与することは、数多くの疫学的観察によって長年にわたり支持されてきた。この健康効果の根底にある分子基盤が明確に提示されたのは、1992年に米国ジョンズ・ホプキンス医科大学のポール・タラレー (Paul Talalay) 博士とYuesheng Zhang博士らの研究グループが、ブロッコリーから強力な発がん予防効果を有する機能性成分「スルフォラファン (1-isothiocyanato-4-[methylsulfinyl] butane)」を単離・同定したことに端を発する。スルフォラファンはイソチオシアネート類に分類される二次代謝産物であり、植物体内においては通常、生理的に不活性な前駆体であるグルコシノレート的一种「グルコラファニン」として液胞内に安定して貯蔵されている。

成熟した植物体と比較して、発芽後わずか数日の若芽であるブロッコリースプラウトは、このグルコラファニンを極めて高濃度で含有していることが明らかとなっている。生鮮重量100gあたりのスルフォラファン生成ポテンシャルは最大で約1,153mgに達し、これは成熟したブロッコリー花蕾の20倍から50倍に相当する驚異的な濃度である。植物が発芽直後の脆弱な生育段階において、紫外線、病原微生物、昆虫などの環境ストレスから自己を防衛するために構築したこの強固な化学的防御システムは、ヒトが摂取することによって特異的な細胞内シグナル伝達系を刺激する。このように、ある生物種が産生したストレス応答物質が、それを摂取した別の生物種において防御機構を賦活化させる現象は「ゼノホルミシス (Xenohormesis)」と呼ばれており、ファイトケミカルの生体調節機能を説明する中核的な概念となっている。

本稿では、ブロッコリースプラウトおよびその主要な活性成分であるスルフォラファンがもたらす広範な健康効果、とりわけ細胞レベルでのアンチエイジング (長寿遺伝子の活性化、オートファジーの促進、抗糖化機構)、神経発達への介入、肝機能改善などに関する分子メカニズムと臨床的エビデンスを網羅的に解析する。さらに、生体利用率を最大化するための生化学的戦略や、薬物相互作用を含む安全性プロファイルについても詳細な考察を加える。

## 生化学的特性と生体利用率: 吸収を最大化する分子戦略

スルフォラファンの生体内における薬理的な有効性を決定づける最大の制約要因は、その生体利用率 (バイオアベイラビリティ) である。前駆体であるグルコラファニン自体は生理活性を持たず、植物細胞が咀嚼や切断によって物理的損傷を受けた際に、細胞内に隔離されていた酵素「ミロシナーゼ ( $\beta$ -チオグルコシダーゼ)」が放出され、加水分解反応が起こることで初めて活性形態であるスルフォラファンが生成される。ヒトの腸内細菌叢にも微量の $\beta$ -チオグルコシダーゼが存在するため、ミロシナーゼを欠く状態であっても腸内で一部がスルフォラファンに変換されるが、その変換効率は個人のマイクロバイオームの組成に大きく依存し、吸収率は極めて不安定かつ低水準に留まる。

。

## ミロシナーゼの熱脆弱性と温度依存性

スルフォラフアン生成効率において最も留意すべき点は、ミロシナーゼが熱に対して極めて脆弱なタンパク質であるという事実である。一般的な調理手法である煮沸や電子レンジ加熱は、ミロシナーゼを急速に変性させ失活させるため、最終的なスルフォラフアン摂取量を著しく低下させる。抽出プロセスにおける温度依存性を検証した研究では、95°Cの高温処理を施したグループの最終的なスルフォラフアン含有量が $1.53 \pm 0.06$  mg/100 gへと低下したのに対し、50°Cというマイルドな加熱処理を施したグループでは $4.16 \pm 0.28$  mg/100 gとなり、対照群(25°C、 $1.79 \pm 0.17$  mg/100 g)と比較して含有量が132%も大幅に増加することが確認された。これは、適度な熱が植物組織を軟化させて基質と酵素の接触を促進しつつ、ミロシナーゼの触媒活性を最適な状態に保つためであると推察される。

## 外因性酵素のシナジー効果と物理的破壊アプローチ

加熱調理によって失活したミロシナーゼを補完し、生体利用率を飛躍的に高める戦略として、ミロシナーゼを豊富に含む他のアブラナ科植物成分を併用するシナジー効果が臨床的に実証されている。健康な成人を対象としたランダム化クロスオーバー試験において、加熱調理済みのブロッコリーを単独で摂取した場合の尿中スルフォラフアン代謝物(SF-NAC)の排泄量は $9.8 \pm 5.1$  μmol/gクレアチニンであった。しかし、同じ加熱ブロッコリーに対して外因性のミロシナーゼ源としてブラウンマスタードシード(カラシナの種子)の粉末をわずか1g添加した結果、排泄量は $44.7 \pm 33.9$  μmol/gクレアチニンへと劇的に増加し、スルフォラフアンの生体利用率が4倍以上に増幅されることが結論づけられた。同様の相乗効果は、ミロシナーゼを含まないグルコorafanin抽出パウダーに対し、生の新鮮なブロッコリースプラウトを同時に摂取させた試験でも確認されており、加水分解反応の効率的なブーストが可能であることが示されている。

さらに、物理的アプローチによって生体利用率を最大化する「Hack and Hold(刻んでから待つ)」戦略が食品化学の観点から提唱されている。生のブロッコリーやスプラウトを細かく刻むことで細胞壁を破壊し、基質と酵素を意図的に接触させた後、加熱処理を行う前に約40分から90分間の待機時間を設けるという手法である。この常温での放置時間中にミロシナーゼによる加水分解反応が完結し、耐熱性を持つスルフォラフアンが大量に生成される。生成されたスルフォラフアンは熱による分解を受けにくいいため、その後に加熱調理を行っても機能性成分の損失を最小限に抑えることが可能となる。

生体利用率最適化アプローチ	科学的メカニズムと効果
生食の徹底	加熱によるミロシナーゼの変性を完全に回避し、植物組織内の内因性酵素活性を100%保持する。
至適温度制御(50°C~65°C)	酵素反応のカイネティクスを最大化し、スルフォラフアン生成量を常温時の2倍以上(132%増)に引き上げる。
マスタードシードパウダーの添加	加熱済み食材に対し、活性型の外因性ミロシナーゼを供給することで加水分解を再開させ、吸収率を約4倍に増幅する。
Hack and Hold(裁断後40~90分放置)	加熱前に酵素反応を意図的に完結させ、生成された耐熱性スルフォラフアンをその後の調理プロセスから保護する。

## 細胞内シグナル伝達と遺伝子発現制御の深層

スルフォラフアンがもたらす広範な疾患予防効果や抗老化作用の根底には、単なる抗酸化物質とし

ての還元作用を超えた、遺伝子転写レベルでのダイナミックな細胞内プログラミングの制御が存在する。

## Keap1-Nrf2/AREシグナル伝達経路の活性化

スルフォラファンのもっとも卓越した薬理学的作用機序は、細胞内の酸化還元(レドックス)状態を制御するマスターレギュレーター「Nrf2(Nuclear factor erythroid 2-related factor 2)」の強力な活性化である。恒常的な状態において、転写因子であるNrf2は細胞質内に留まり、アクチン結合性の抑制タンパク質である「Keap1(Kelch-like ECH-associated protein 1)」と強固に結合している。この状態ではNrf2はユビキチン・プロテアソーム系によって継続的に分解され、その半減期は極めて短く保たれている。

Keap1は細胞の酸化ストレスを感知する精巧なセンサーとして機能しており、その構造内には極めて反応性の高いシステイン残基(チオール基:-SH)が複数配置されている。低分子量かつ脂溶性であるスルフォラファンが細胞膜を透過して細胞質に侵入すると、そのイソチオシアネート基がKeap1の特定のシステイン残基に対して求電子付加反応を起こし、共有結合を形成する。この特異的な化学修飾によりKeap1の立体構造に歪みが生じ、Nrf2が解離して分解から免れる。

安定化し解放されたNrf2は直ちに細胞核内へ移行し、標的遺伝子のプロモーター領域に存在する「抗酸化応答配列(ARE: Antioxidant Response Elements)」に結合する。これにより、NAD(P)H:キノンオキシドレダクターゼ1(NQO1)、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ(GST)、ヘムオキシゲナーゼ-1(HO-1)、グルタチオン還元酵素(GR)、チオレドキシニン還元酵素(TrxR)といった第II相解毒酵素群および抗酸化タンパク質の転写が爆発的に誘導される。特筆すべきは、ビタミンCやビタミンEのような直接的な抗酸化物質が活性酸素種(ROS)と反応して化学量論的に消費されてしまうのに対し、Nrf2の活性化によって産生されたこれらの第II相酵素群は、自身が消費されることなく数日間にわたって触媒として機能し続ける点である。この長寿命の酵素反応ネットワークにより、環境毒素や発がん性物質の無毒化プロセスが持続的に稼働する。

## エピジェネティック・リプログラミング: HDAC阻害とDNAメチル化の抑制

スルフォラファンの第二の重要なメカニズムは、DNAの塩基配列を変化させることなく遺伝子の発現パターンを制御する「エピジェネティクス」への直接的な介入である。加齢、環境ストレス、あるいは発がん過程において、細胞内のヒストン脱アセチル化酵素(HDAC)が過剰に機能すると、DNAが巻き付いているヒストンタンパク質からアセチル基が除去される。これによりクロマチン構造が強固に凝集し、本来であれば細胞の修復や防御を担うはずのがん抑制遺伝子などの発現が物理的に封じ込められる現象(サイレンシング)が発生する。

研究により、スルフォラファンおよびその代謝物は、このHDACの酵素活性を競合的かつ特異的に阻害することが明らかとなっている。HDACの阻害によってヒストンのアセチル化状態が回復すると、凝集していたクロマチン構造が弛緩し、沈黙させられていた防御遺伝子群が再び転写可能なオープンな状態へと初期化される。さらに、スルフォラファンはDNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT1およびDNMT3B)の機能を抑制し、プロモーター領域の異常なDNAメチル化を防ぐことで、異常細胞における細胞周期の停止やアポトーシスの誘導を促進する機能も確認されている。このエピジェネティックな「リセット機能」は、細胞の老化時計を巻き戻し、加齢に伴う表現型の悪化を防ぐ強力なアンチエイジングの基盤となる。

## ホルミシス効果と二相性応答

スルフォラファンの作用を理解する上で不可欠な概念が「ホルミシス(Hormesis)」である。これは、物質の濃度に対して直線的な効果を示すのではなく、低濃度から中濃度での曝露が細胞に対して適度なストレスシグナル(プレコンディショニング)として働き、Nrf2/ARE経路の強力なアップレギュレー

ションなどの有益な防衛反応を刺激する一方、生理的な閾値を超える極端な高濃度では逆に細胞毒性やアポトーシスを引き起こすという、二相性の用量応答(U字型または逆U字型カーブ)を指す。このホルミシスの適応により、低用量のスルフォラファンは幹細胞の増殖を促進し、加齢に伴う組織ダメージの進行を制限する役割を果たす。毒物学における「毒は用量によって決まる」という原則に違わず、恒常的な低用量曝露が細胞のストレスタフネスを最大化させるのである。

## アンチエイジングと細胞寿命の延長メカニズム

アンチエイジング領域における近年の研究は、スルフォラファンが単なるダメージコントロールの枠を超え、生物の寿命を決定づける中核的なシグナル伝達系に直接的に干渉することを示唆している。

### インスリン/IGF-1シグナルの阻害と寿命延長(C. elegansモデル)

老化生物学において標準的なモデル生物である線虫(*Caenorhabditis elegans*)を用いた詳細なシステム生物学的研究において、スルフォラファンの投与が線虫の寿命を用量依存的に有意に延長し、加齢に伴う運動機能の低下や表現型の劣化(ヘルススパンの減少)を顕著に遅延させることが証明された。

野生型および複数の変異株を用いた経路解析により、スルフォラファンが寿命決定の進化的保存経路である「DAF-2(インスリン/インスリン様成長因子-1受容体ホモログ)」を介したシグナル伝達を強力に阻害することが判明した。DAF-2シグナルが抑制されると、その下流で機能するキナーゼであるAGE-1やAKT-1/2の活性が低下する。これにより、転写因子であるDAF-16(哺乳類におけるFOXO転写因子のホモログ)がリン酸化による細胞質内への捕捉を免れ、細胞核内へと効率的に移行する。核内に移行したDAF-16は、sod-3(スーパーオキシジスムターゼ)、mtl-1(メタロチオネイン)、gst-4(グルタチオン-S-トランスフェラーゼ)などの長寿やストレス耐性に関与する標的遺伝子群の転写を一斉に活性化する。この一連の代謝再プログラミングは、厳格なカロリー制限がもたらす効果と酷似しており、スルフォラファンが「カロリー制限模倣化合物(CRM)」として機能して寿命延長に寄与する可能性を強く示唆している。

## オートファジーの促進とプロテオスタシスの維持

細胞内に蓄積した異常タンパク質や機能不全に陥ったミトコンドリアを分解し、アミノ酸として再利用する細胞内のリサイクルシステム「オートファジー(自食作用)」は、加齢とともに機能低下を引き起こし、これが神経変性疾患や組織老化の主要な要因となる。スルフォラファンは、このオートファジーのプロセスを精巧に制御する。

動的モデルを用いた研究において、低濃度のスルフォラファンによる短期間の曝露は強力にオートファジーを誘導することが確認された。この活性化は、栄養状態と細胞成長を統括する主要なキナーゼであるmTORC1(哺乳類ラパマイシン標的タンパク質複合体1)の抑制に依存しており、同時にオートファジーの開始に不可欠なキナーゼであるULK1(Unc-51-like kinase 1)の存在を要求する。特筆すべき臨床的意義は、小胞体ストレス(ERストレス)に対する保護機能である。細胞が急性の過剰なERストレスに曝された際、事前に低用量のスルフォラファンでプレコンディショニングを行っておくことで、mTORC1の不活性化とアポトーシスのスイッチが入るタイミングが大幅に遅延し、細胞生存に向けたオートファジーの稼働時間が延長される。これにより、プロテアソームの機能が活性化されてタンパク質の恒常性(プロテオスタシス)が強固に維持され、結果として細胞の寿命延長や神経変性の予防につながるのである。

## テロメア動態と細胞老化の抑制

染色体末端に存在する反復DNA配列「テロメア」は、細胞分裂のたびに短縮し、一定の長さを下回ると細胞老化(セネッセンス)やアポトーシスを引き起こすため、生物学的年齢の分子マーカーとして機

能する。過剰な酸化ストレスやDNA損傷は、このテロメアの短縮を不自然に加速させる。スルフォラファンを含む特定のファイトケミカルは、エピジェネティックな機序を介してテロメラーゼ(テロメアを伸長・維持する逆転写酵素)の活性を調整することが報告されている。この作用は細胞のコンテキストによって異なり、無限増殖を行うがん細胞においては、エピジェネティックな変化を通じてテロメラーゼの産生を低下させ、腫瘍の増殖を抑制する方向に働く。一方で、正常細胞の環境においては、強力な抗酸化作用によってテロメアDNAの酸化的損傷を防御し、早発性のテロメア短縮を防ぐことで、組織内における老化細胞の蓄積を遅延させる役割を果たす。ホールフードベースの植物性食事パターンがテロメア長の維持に関連するという疫学データは、こうした特定のファイトケミカルによる分子レベルの保護作用に裏付けられている。

## 皮膚組織の若返りと終末糖化産物(AGEs)の強力な阻害

アンチエイジングの実践的領域である美容皮膚科学および代謝内分泌学において、スルフォラファンは皮膚構造の直接的な修復と、老化の主要因である糖化ストレスの抑制という両面から画期的な効果を示す。

### 皮膚構造の修復、コラーゲン再構築、光老化の防御

内因性の加齢や外部からの紫外線曝露(光老化)は、真皮のコラーゲン線維を破壊し、皮膚の脆弱性やシワ、たるみを引き起こす。老齢マウスを用いたインビボ(生体内)研究において、スルフォラファンの経口投与がKeap1-Nrf2経路を持続的に活性化し、皮膚の老化表現型を著しく改善することが確認された。

組織病理学的な解析によれば、加齢に伴い通常は減少する真皮層の厚みが、スルフォラファン投与群の老齢マウスでは有意に維持されていた。さらに、若いマウスにおけるコラーゲンの沈着が促進された( $P < .05$ )だけでなく、老齢マウスにおいてはコラーゲンの構造的な再構築が極めて顕著に改善された( $P < .001$ )。この構造的若返りのメカニズムは、Nrf2活性化に伴う活性酸素種(ROS)の消滅に加え、細胞外マトリックスであるコラーゲンを分解する酵素「マトリックスメタロプロテアーゼ(MMP)」の産生と活性を強力に抑制することに起因する。また、ヒトを対象とした光老化に関する臨床試験でも、外用スルフォラファンの塗布によって表皮のケラチン(ケラチン16および17)の発現プロファイルが調整され、紫外線による急性ダメージや皮膚の脆弱化が防がれることが検証されており、光防御アプローチとしての有用性が確立されている。

### 抗糖化作用: AGE-RAGE軸の遮断とその全身的波及効果

生体内において、過剰な還元糖がタンパク質や脂質と非酵素的に結合して生成される終末糖化産物(AGEs: Advanced Glycation End products)は、皮膚の黄ばみや弾力低下を引き起こすだけでなく、全身の血管や神経を不可逆的に劣化させる。スルフォラファンは、生体におけるAGEsの初期形成そのものを阻害する機能を持つが、さらに重要なのは、AGEsが細胞膜上の受容体である「RAGE(Receptor for Advanced Glycation End products)」に結合して引き起こす炎症カスケードを根元から遮断する作用である。

AGE-RAGE軸の活性化は、細胞内の酸化ストレスとNF- $\kappa$ B経路を暴走させ、様々な合併症を引き起こす。例えば眼科学の領域では、AGEsに曝露された網膜のペリサイト(周皮細胞)において、スルフォラファンがRAGEの発現を抑制することで、DNA合成の阻害やアポトーシス、炎症反応を防ぐことが証明されており、これは糖尿病網膜症に対する新規のメカニズムベースの治療標的となり得る。また、循環器領域においては、血管内皮細胞(HUVECs)およびラット大動脈において、AGEsによって誘発される炎症性サイトカインや細胞接着分子(ICAM-1、VCAM-1)の発現上昇を、スルフォラファンの持続注入が完全に抑制し、動脈硬化を予防することが示された。さらに中枢神経系では、

メチルグリオキサール(MGO)由来のAGEsによって異常活性化されたミクログリアに対して、スルフォラファンがRAGE発現を低下させることで神経炎症を鎮静化し、アルツハイマー病などの認知機能低下を予防する神経保護剤としての可能性も報告されている。糖化(Glycation)と酸化(Oxidation)は加齢を加速させる双壁であるが、スルフォラファンはその両方の経路を同時に無効化する稀有な分子モジュレーターとして機能する。

## 全身疾患への臨床的応用と実証的エビデンス

基礎的な細胞モデルや動物実験で解明されたこれらの分子メカニズムは、ヒトを対象とした厳密な臨床試験によって実証され、特定の疾患領域においては既に革新的な治療または予防手段としての地位を確立しつつある。

### 肝機能の改善と環境毒素の解毒促進

肝臓は体内に侵入した化学物質や代謝産物を無害化する中心的な臓器である。暴飲暴食や環境要因により解毒処理が滞ると、酸化ストレスと炎症が増大し、肝細胞が損傷してALT(GPT)や $\gamma$ -GTPなどの逸脱酵素が血中へ放出される。

日本の東海大学医学部とカゴメ株式会社の共同研究によるランダム化比較試験において、肝機能マーカー値が正常範囲を超えている男性52名を対象に、スルフォラファンの前駆体であるSGSを1日30mg(10mgを3カプセル)の用量で2ヶ月間継続投与した。その結果、プラセボ群では有意な変化が見られなかったのに対し、スルフォラファン摂取群ではALTおよび $\gamma$ -GTPの数値が統計学的に有意に改善することが世界で初めて実証された。この結果は、Nrf2の活性化によって肝臓が本来持つ抗酸化および解毒防御機構が底上げされたことを明確に示している。さらに、大気汚染や発がん性物質への曝露が懸念される中国・啓東市(Qidong)で実施された大規模な臨床介入試験では、ブロッコリースプラウト飲料の連日摂取が、肝細胞がんの強力な誘発物質であるアフラトキシンや、ベンゼン等の揮発性有機化合物の代謝と尿中排泄を劇的かつ用量依存的に増加させることが確認された。これは、スルフォラファンが環境毒素によるDNA損傷から生体を守る強力な化学的防御シールドを提供することを示唆している。

### 神経発達障害(自閉スペクトラム症)への画期的アプローチ

現在、ファイトケミカルの臨床応用において最も注目を集めているのが、自閉スペクトラム症(ASD)をはじめとする精神・神経発達障害への介入である。ASDの病態メカニズムの背景には、酸化ストレスと神経炎症が複雑に交錯する「オキシインフラメーション(Oxoinflammation)」や、ミトコンドリアの機能不全が深く関与しており、患者の多くでNrf2の発現低下が観察されることが明らかとなっている。

米国ジョンズ・ホプキンス大学と日本の村上農園の共同研究として実施された画期的な18週間のランダム化二重盲検プラセボ対照臨床試験において、中等度から重度のASDを有する若年男性(13~27歳)に対し、スルフォラファン(1日50~150  $\mu$ mol)を経口投与した。その結果、行動評価の指標である異常行動チェックリスト(ABC)および対人応答性尺度(SRS)の平均スコアが大幅に低下し、異常行動の抑制や社会的コミュニケーション能力の有意な改善が確認された。重要なことに、18週間の投与期間終了後に摂取を中止すると、スコアは再びベースラインへと悪化する傾向が見られた。これはスルフォラファンの継続的な摂取が病態の根本的なコントロールに寄与していることを証明するものである。

その後の小児(3~12歳)を対象としたフォローアップ試験では、行動の改善とともに複数のバイオマーカーの好転が確認された。具体的には、酸化ストレスの指標であるGSH/GSSG比の低下、抗酸化マーカー(NQO1)の増加、そして炎症性サイトカイン(IL-6、IL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ )の顕著な減

少が観測された。さらに、細胞のエネルギー工場であるミトコンドリアのATP産生を伴う呼吸能力やプロトンリーク呼吸のパラメータが改善し、これらのミトコンドリア機能の回復度合いがASD症状の改善スコアと直接的に相関することが判明した。これは、神経発達障害に対して抗酸化経路の再構築というメカニズムベースでアプローチできる可能性を示す歴史的転換点である。

## 腸内細菌叢の修飾と便通の改善

消化器系においてもスルフォラファンの寄与が確認されている。筑波大学や村上農園の主導による臨床試験では、便秘傾向を有する成人を対象にブロッコリースプラウト(1日20g、スルフォラファンとして88mg/day)を4週間継続摂取させた結果、対照群(アルファルファスプラウト)と比較して腸内細菌叢(マイクロバイーム)のフローラバランスに変化が生じ、便秘評価尺度に基づく便通の有意な改善が報告されている。スルフォラファンの抗炎症作用が腸管粘膜のバリア機能を保護し、間接的に腸内環境を最適化するプロセスが寄与していると考えられている。

対象疾患・臨床領域	臨床試験で確認された主な効果	推定される生化学的メカニズム
肝機能障害・脂肪肝	ALTおよび $\gamma$ -GTPの有意な低下	第II相解毒酵素群(GST等)の誘導による肝細胞の解毒・抗酸化能力の強化
自閉スペクトラム症 (ASD)	ABC・SRSスコアの大幅な改善、対人コミュニケーションの向上	オキシインフラメーションの鎮静化、ミトコンドリア呼吸機能(ATP産生)の修復
環境毒素曝露	アフラトキシンや大気汚染物質の無毒化と尿中排出の大幅増加	Nrf2/ARE経路を介した解毒カスケードのフル稼働
光老化・皮膚組織劣化	コラーゲン密度の回復、紫外線誘発性の皮膚脆弱化の保護	Keap1-Nrf2経路を介した真皮層の抗酸化、MMP(基質分解酵素)産生の強力な抑制

## 薬物動態学に基づく安全性、用量設定、および薬物相互作用

ブロッコリースプラウトは食品であり、本質的に高い安全性プロファイルを有するが、スルフォラファンが発揮する生理活性が極めて強力であるため、治療レベルでの高用量摂取においては薬力学・薬物動態学的な留意が必要となる。

### 臨床的有效用量と最適な投与スケジュール

これまでに実施された広範なヒト臨床試験のデータを総合すると、有効かつ安全なスルフォラファンの1日あたりの推奨用量は、概ね10 mgから40 mg(約56~225  $\mu$ mol)の範囲に収束する。生鮮ブロッコリースプラウトに換算した場合、品種や栽培環境による含有量の変動を考慮しても、1日あたり20gから50g程度を摂取することで十分な臨床的ベネフィットを享受可能である。

薬物動態の観点からは、スルフォラファンは摂取後速やかに吸収され、24時間以内に大部分が尿中へ排泄されるという比較的短い半減期を持つ。したがって、1日分の用量を一度に全量摂取するよりも、12時間間隔で半量ずつ(例えば朝と夕方)の2回分割して投与するスケジュールのほうが、血漿中のスルフォラファン代謝物濃度を高く維持でき、標的遺伝子への持続的なシグナル伝達の観点からより効果的であることが判明している。

### 甲状腺機能への影響(ゴイトロゲン懸念)の払拭

アブラナ科の野菜に豊富に含まれるグルコシノレートおよびイソチオシアネート類は、ヨウ素の取り込みと競合し、甲状腺ホルモンの合成を阻害する「ゴイトロゲン(甲状腺腫誘発物質)」として作用す

る可能性があるとの懸念が、一部の医療関係者の間で長らく議論されてきた。しかしながら、この懸念は最新の厳密な臨床データによってほぼ完全に払拭されている。健常なボランティアを対象とした12週間(84日間)にわたる長期摂取臨床試験において、スルフォラファンを豊富に含むブロッコリースプラウト抽出飲料の連日摂取は、血清中の甲状腺刺激ホルモン(TSH)、遊離サイロキシン(fT4)、サイログロブリン(TG)のレベルにいかなる影響も及ぼさず、甲状腺の自己免疫状態(自己抗体価など)を変化させることもなかった。動物実験においても、極端なヨウ素欠乏状態や既存の甲状腺機能低下症が意図的に誘発されていない限り、高用量のスルフォラファンが悪影響を及ぼすことはなく、むしろ甲状腺腺体に対して抗酸化能力を向上させるという有益な影響が観察されている。これらの結果は、適切なヨウ素摂取が確保されている一般的な食生活においては、ブロッコリースプラウトの継続摂取が甲状腺機能に悪影響を及ぼすリスクは事実上ゼロに等しいことを示している。ただし、重度のヨウ素欠乏症や未治療の甲状腺機能低下症を有する極めて限定的な患者層においては、念のため医師によるホルモンレベルのモニタリングが推奨される。

## シトクロムP450(CYP)酵素系と薬物間相互作用(DDI)

スルフォラファンは、生体防御の要である第II相酵素(解毒酵素)を強力に誘導する一方で、第I相酵素群(主にシトクロムP450:CYP系)の活性を選択的に抑制することで、発がん物質の代謝的活性化(毒毒性)を未然に防ぐという特性を持つ。この第I相酵素の阻害作用は、CYP系によって代謝される各種医薬品のクリアランス速度に干渉し、薬物間相互作用(Drug-Drug Interactions: DDIs)を引き起こす可能性を内包している。

ヒト肝細胞マイクロソームを用いたin vitro研究では、スルフォラファンがCYP1A2、CYP2E1、CYP3A4などの代謝経路に影響を与えることが示唆されており、特にCYP2D6の機能に対しては、元の酵素活性の73-78%程度にまで軽度抑制することが確認されている。さらに特筆すべきメカニズムとして、スルフォラファンは細胞内の核内受容体である「プレグナンX受容体(PXR)」に強力に結びつく特性がある。PXRは、肝臓や腸管において最も重要な薬物代謝酵素であるCYP3A4の遺伝子発現のスイッチ(マスターレギュレーター)として機能する。通常、ある種の薬物(リファンピシンなど)がPXRに結合するとCYP3A4が過剰に誘導され、併用している他の薬物(ミダゾラムなど)が急速に代謝・消失してしまうという副作用が発生する。しかし、スルフォラファンがPXRに拮抗的に結合することで、この不都合なCYP3A4の異常誘導をブロックし、薬物の予期せぬ血中濃度の低下を防ぐ働きがあることが臨床試験で検証されている。これは医薬品の代謝安定化という観点からは有益な機能であるが、同時に、CYP代謝に強く依存する治療域の狭い医薬品や、ワルファリン等の抗凝固薬を服用している患者においては、スルフォラファン由来の代謝修飾が薬効に影響を与える(例えば抗凝固作用の減弱など)恐れがあるため、高用量のサプリメントを摂取する際には十分な注意と医療従事者による慎重な介入が求められる。

## 結論

ブロッコリースプラウト由来の活性成分であるスルフォラファンは、単にフリーラジカルを捕捉する古典的な「抗酸化物質」という矮小化された定義には到底収まらない、極めて精巧な細胞内シグナル伝達の活性化因子ならびにエピジェネティックなモジュレーターである。

本報告における広範な文献および臨床データの解析が明らかにする通り、スルフォラファンはKeap1-Nrf2/ARE経路の解放を通じて細胞の解毒・防衛機構を抜本的に再構築し、HDACの特異的阻害による遺伝子発現プロファイルの正常化、mTORC1経路を介したオートファジーの促進によるタンパク質恒常性の維持、そしてAGE-RAGE軸の遮断による致命的な糖化ストレスの無効化といった、無数の生化学的カスケードを多重同時進行させる能力を有する。これにより、環境毒素による肝細胞の損傷を防ぐのみならず、自閉スペクトラム症(ASD)の根底にある神経系のオキシインフラメーションを劇的に鎮静化し、さらに皮膚組織の構造的崩壊(コラーゲン減少)を食い止めるという、全方

位的なアンチエイジングおよび慢性疾患予防の確固たる基盤として機能している。

さらに、C. elegansを用いたモデル研究が示すDAF-16/FOXO経路への介入による寿命延長効果は、スルフォラファンが細胞内にプログラムされた「老化の時計」そのものに介入し、健康寿命（ヘルスパン）を飛躍的に延伸させるポテンシャルを秘めていることを証明するものである。栄養化学的観点からも、マスタードシードによるミロシナーゼの補完や「Hack and Hold」といった生化学的特性を活かしたアプローチを用いることで、その圧倒的な恩恵を日常的な食生活の中で容易に最大化することが可能である。

今後の医療および栄養学の展望において、個人の遺伝的背景や腸内細菌叢のプロファイルに基づいた「プレジジョン・ニュートリション（精密栄養学）」の要として、あるいは既存の薬物療法が抱える副作用を軽減しつつ相乗効果を狙うアジュバント療法として、スルフォラファンの探求は継続されるべきである。ファイトケミカルの潜在力を極限まで引き出したこの分子の応用は、人類が直面する加齢関連疾患の克服と健康寿命の延伸という至上命題に対する、最も科学的かつ実用的な解の一つであり続けることは疑いの余地がない。

## 引用文献

1. ブロッコリーの新芽に由来する機能性成分「スルフォラファン」 ..., <https://www.u-tokai.ac.jp/news-section/19804/> 2. Clinical Studies With Broccoli Sprouts - Frontiers, <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2021.648788/epub>
3. ブロッコリースプラウトに含まれる「スルフォラファン」に 自閉症スペクトラム障害の改善効果を確認 - PR TIMES, <https://prtimes.jp/a/?c=9367&r=3&f=d9367-20141014-5961.pdf>
4. Sulforaphane in broccoli: The green chemoprevention!! Role in cancer prevention and therapy - PMC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7802872/>
5. Anticancer properties of sulforaphane: current insights at the ..., <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10313060/>
6. Absorption and chemopreventive targets of sulforaphane in humans following consumption of broccoli sprouts or a myrosinase-treated broccoli sprout extract - PMC, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4394840/>
7. How to Cook Broccoli | NutritionFacts.org, <https://nutritionfacts.org/blog/how-to-cook-broccoli/>
8. (PDF) Exogenous myrosinase from mustard seed increases bioavailability of sulforaphane from a glucoraphanin-rich broccoli seed extract in a randomized clinical study - ResearchGate, [https://www.researchgate.net/publication/400803823\\_Exogenous\\_myrosinase\\_from\\_mustard\\_seed\\_increases\\_bioavailability\\_of\\_sulforaphane\\_from\\_a\\_glucoraphanin-rich\\_broccoli\\_seed\\_extract\\_in\\_a\\_randomized\\_clinical\\_study](https://www.researchgate.net/publication/400803823_Exogenous_myrosinase_from_mustard_seed_increases_bioavailability_of_sulforaphane_from_a_glucoraphanin-rich_broccoli_seed_extract_in_a_randomized_clinical_study)
9. 【青髪のテツ】ブロッコリースプラウトは「刻んで放置」が正解！話題の栄養成分を最大限に引き出す裏ワザ | 『あたらしい日日』こんな時代のニューノーマルな暮らし方。食と農、生活情報をお届けします - nichinichi-magazine.com, <https://nichinichi-magazine.com/articles/detail/14154/2/1/1>
10. How Much Sulforaphane Per Day Is Optimal? Here's What Science Says, <https://brocshot.com/blogs/post/how-much-sulforaphane-per-day>
11. Insight into the Sulforaphane Content and Glucosinolate Profile of Broccoli Stems After Heat Treatment - MDPI, <https://www.mdpi.com/2311-7524/11/4/383>
12. What is the optimal source and dose of sulforaphane? | Jed Fahey - FoundMyFitness, <https://www.foundmyfitness.com/episodes/what-is-the-optimal-source-and-dose-of-sulforaphane-jed-fahey>
13. Supplementation of the Diet by Exogenous Myrosinase via Mustard Seeds to Increase the Bioavailability of Sulforaphane in Healthy Human Subjects after the Consumption of Cooked Broccoli - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29806738/>
14. Enhancing sulforaphane absorption and excretion in healthy men through the combined consumption of fresh broccoli sprouts and a glucoraphanin-rich powder | British Journal of Nutrition, <https://www.cambridge.org/core/journals/british-journal-of-nutrition/article/enhancing-sulforaphan>

e-absorption-and-excretion-in-healthy-men-through-the-combined-consumption-of-fresh-broccoli-sprouts-and-a-glucoraphaninrich-powder/DE6710B9C0F9D1E1F1418D3ABF76AA52 15. The Challenges of Designing and Implementing Clinical Trials With Broccoli Sprouts... and Turning Evidence Into Public Health Action - Frontiers, <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2021.648788/full> 16. スルフォラファンを大量に摂取する最も効果的な方法 : r/ScientificNutrition - Reddit, [https://www.reddit.com/r/ScientificNutrition/comments/nkbpnn/the\\_most\\_effective\\_ways\\_of\\_getting\\_large\\_doses\\_of/?tl=ja](https://www.reddit.com/r/ScientificNutrition/comments/nkbpnn/the_most_effective_ways_of_getting_large_doses_of/?tl=ja) 17. Scientists Identified a Healthier Way to Cook Broccoli – But There's a Catch - ScienceAlert, <https://www.sciencealert.com/scientists-identified-a-healthier-way-to-cook-broccoli-but-theres-a-catch> 18. Chop up your broccoli 40 mins before cooking! And the science behind it. : r/keto - Reddit, [https://www.reddit.com/r/keto/comments/akflmv/chop\\_up\\_your\\_broccoli\\_40\\_mins\\_before\\_cooking\\_and/](https://www.reddit.com/r/keto/comments/akflmv/chop_up_your_broccoli_40_mins_before_cooking_and/) 19. Study Details | NCT01335971 | Broccoli Sprout Extracts Trial to See if NRF2 is Enhanced by Sulforaphane Treatment in Patients With COPD | ClinicalTrials.gov, <https://www.clinicaltrials.gov/study/NCT01335971> 20. Sulforaphane and Other Nutrigenomic Nrf2 Activators: Can the ..., <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4736808/> 21. Sulforaphane - role in aging and neurodegeneration - PMC, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6885086/> 22. Therapeutic potential of sulforaphane in liver diseases: a review - Frontiers, <https://www.frontiersin.org/journals/pharmacology/articles/10.3389/fphar.2023.1256029/full> 23. The broccoli derivative sulforaphane extends lifespan by slowing the transcriptional aging clock | bioRxiv, <https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2025.05.11.653363v1.full-text> 24. Sulforaphane promotes C. elegans longevity and healthspan via DAF-16/DAF-2 insulin/IGF-1 signaling - Aging-US, <https://www.aging-us.com/article/202512/text> 25. Aging-US: Sulforaphane promotes C. elegans longevity and healthspan, <https://www.aging-us.com/news-room/sulforaphane-promotes-c-elegans-longevity-and-healthspan> 26. The Dual Role of Sulforaphane-Induced Cellular Stress—A Systems Biological Study - PMC, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11154497/> 27. Sulforaphane acutely activates multiple starvation response pathways - Frontiers, <https://www.frontiersin.org/journals/nutrition/articles/10.3389/fnut.2024.1485466/full> 28. Employing Nutrition to Delay Aging: A Plant-Based Telomere-Friendly Dietary Revolution, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC12196515/> 29. Broccoli Sprouts: Extending Cell Life; Delaying Cancer?, <https://www.aicr.org/resources/blog/broccoli-sprouts-extending-cell-life-delaying-cancer/> 30. Dietary supplementation with sulforaphane ameliorates skin aging through activation of the Keap1-Nrf2 pathway - PMC, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10580548/> 31. Dietary supplementation with sulforaphane ameliorates skin aging through activation of the Keap1-Nrf2 pathway - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34271100/> 32. Study Details | NCT03126539 | Effect of Topical Sulforaphane on Skin Fragility Seen in Skin Aging and With Ultraviolet Exposure | ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03126539> 33. Effect of Topical Sulforaphane on Skin Aging and With Ult... - Clinical Trial Discovery, [https://clinicaltrial.be/en/details/66573?only\\_active=0&only\\_eligible=0&only\\_recruiting=0&per\\_page=100](https://clinicaltrial.be/en/details/66573?only_active=0&only_eligible=0&only_recruiting=0&per_page=100) 34. Sulforaphane inhibits advanced glycation end product-induced pericyte damage by reducing expression of receptor for advanced glycation end products - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25241332/> 35. Sulforaphane inhibits cardiac fibrosis induced by advanced glycation end product-receptor axis through its anti-oxidative property | Request PDF - ResearchGate,

[https://www.researchgate.net/publication/394440774\\_Sulforaphane\\_inhibits\\_cardiac\\_fibrosis\\_induced\\_by\\_advanced\\_glycation\\_end\\_product-receptor\\_axis\\_through\\_its\\_anti-oxidative\\_property](https://www.researchgate.net/publication/394440774_Sulforaphane_inhibits_cardiac_fibrosis_induced_by_advanced_glycation_end_product-receptor_axis_through_its_anti-oxidative_property)

36. Sulforaphane Inhibits MGO-AGE-Mediated Neuroinflammation by Suppressing NF- $\kappa$ B, MAPK, and AGE-RAGE Signaling Pathways in Microglial Cells - PMC, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7554773/>

37. Advanced Glycation End-Products (AGEs): Formation, Chemistry, Classification, Receptors, and Diseases Related to AGEs - MDPI, <https://www.mdpi.com/2073-4409/11/8/1312>

38. Sulforaphane-rich broccoli sprout extract improves hepatic abnormalities in male subjects - PMC, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC4649129/>

39. Sulforaphane and Brain Health: From Pathways of Action to Effects on Specific Disorders, <https://www.mdpi.com/2072-6643/17/8/1353>

40. Broccoli Uses, Benefits & Dosage - Drugs.com, <https://www.drugs.com/npp/broccoli.html>

41. Study Details | NCT02561481 | Sulforaphane Treatment of Children With Autism Spectrum Disorder (ASD) | ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02561481>

42. UMIN-CTR 臨床試験登録情報の閲覧, [https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr\\_view.cgi?recptno=R000024456](https://center6.umin.ac.jp/cgi-open-bin/ctr/ctr_view.cgi?recptno=R000024456)

43. ブロッコリースプラウトの摂食がヒト腸内細菌バランス、及び便通に及ぼす影響に関する臨床介入研究, [https://rctportal.mhlw.go.jp/detail/um?trial\\_id=UMIN000021207](https://rctportal.mhlw.go.jp/detail/um?trial_id=UMIN000021207)

44. Sulforaphane and isothiocyanate goitrogen concerns | Rhonda Patrick - YouTube, <https://www.youtube.com/watch?v=M8UevXw046U>

45. Do Brassica Vegetables Affect Thyroid Function?—A Comprehensive Systematic Review, <https://www.mdpi.com/1422-0067/25/7/3988>

46. Broccoli sprout beverage is safe for thyroid hormonal and autoimmune status: results of a 12-week randomized trial - PMC, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC6422739/>

47. Broccoli Sprouts and Their Influence on Thyroid Function in Different In Vitro and In Vivo Models - PMC, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9610815/>

48. Sulforaphane and isothiocyanate goitrogen concerns | Rhonda Patrick - FoundMyFitness, <https://www.foundmyfitness.com/episodes/sulforaphane-and-isothiocyanate-goitrogen-concerns-rhonda-patrick>

49. Sulforaphane: Overview, Uses, Side Effects, Precautions, Interactions, Dosing and Reviews, <https://www.webmd.com/vitamins/ai/ingredientmono-1070/sulforaphane>

50. Influence of Sulforaphane Metabolites on Activities of Human Drug-Metabolizing Cytochrome P450 and Determination of Sulforaphane in Human Liver Cells - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27779894/>

51. Study Details | NCT00621309 | Sulforaphane as an Antagonist to Human PXR-mediated Drug-drug Interactions | ClinicalTrials.gov, <https://clinicaltrials.gov/study/NCT00621309>

52. Interactions between drugs and sulforaphane modulate the drug metabolism enzymatic system - PubMed, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23238480/>