

# 果実・果汁飲料と機能性成分(3)

## カンキツの機能性成分：リモノイド類、ポリメトキシフラボン類およびシネフリン



おおた・ひであき  
九州大学大学院農学研究  
科博士課程修了。全国農  
業協同組合連合会，農業  
技術センター，農林水産  
省中国農業試験場を経て，  
現在，中村学園大学大学  
院栄養科学研究科（兼栄  
養科学部）教授。  
農学博士

太田 英明

### ● 1. はじめに ●

わが国の果汁・果実飲料の歴史を顧みると、1) 1970年に始まる農林水産省の大型補助事業を契機とした農協系の大型工場の稼働によって、1965年の5万 kL から1990年には200万 kL 強と約40倍に達し、加工用に仕向けられる国産果実原料の生産も拡大した伸長期、2) 1990年からの果汁の全面自由化に伴い、外国産の安価な果汁原料の輸入と併せ、炭酸飲料、コーヒー・茶系飲料、ミネラル水ならびにスポーツ・機能性飲料の消費が伸長し、果実飲料の消費が徐々に低下してきた時期、3) 2008年のリーマン・ショック以降の消費低迷期の3期に大きく分けることができよう。原料果汁に輸入果汁を利用しても、果実飲料の原料コストは果汁100%「果実ジュース」で最終製品の40~50%も占め、ミネラル水、茶系飲料類の10%前後に比べて甚だしく採算が悪い。果実飲料全体の消費は2001年度と比較しても2009年度では72%に低下している。生果生産の指標となり得る温州ミカンも現時点で年間生産量は85万トン程度であり、1980年代の300万トン台の約1/4に激減している。

一方、果実や果汁製品の消費低下傾向に反比例するように、わが国の主要死因別の死亡率でガ

ンの割合が増加の一途にある。「3人に1人がガンで亡くなる現在から、2人に1人がガンで亡くなる時代が目の前に迫っている」と予想されている。「世界がん研究基金」は、各国で行われてきたガン予防に関する疫学的研究論文を評価した「食物・栄養とガン予防：その国際的展望」(Food, Nutrition and the Prevention of Cancer : a Global Perspective) を1997年(2007年改訂再版)に発表、食事等の環境因子と発ガンの寄与割合を示し、毎日の不適切な食事の摂取が35%、喫煙が30%も発生原因になることを記述した。同時に、禁煙と合せ14カ条からなるガン予防のための食事勧告(Dietary recommendations)を国際社会に発信した<sup>1)</sup>。本勧告に従えば、30~40%も発ガンを抑制できるとしている。この第1条、4条、5条が植物性食品の摂取を強く訴えており、特に野菜・果実は多くの臓器においてガン予防に不可欠であることを強調している。カンキツなどの果実がガン予防に貢献していることは、欧米では常識となっており、その摂取増を国家的な「対ガン戦略」の柱としている。事実、米国ガン研究所のデザイナーズフードプログラムを基礎に、カンキツおよびその加工品などの植物性食品の摂取を国民的な運動で展開してきた米国では、主要死因別の死亡率に対するガンの割合は減少傾向に転じて

いる。

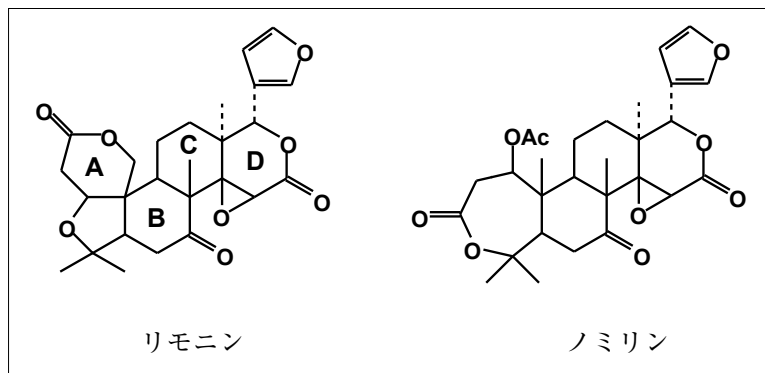
本稿では、主要果実であるカンキツに焦点を当て、米国で発ガン抑制効果が確認されているリモノイド成分、わが国の研究者が発ガン抑制など多くの生理機能性を明らかにしたノビレチンなどのポリメトキシフラボン類、さらに痩身剤に活用されているフェンチルアミンであるシネフリンについて紹介する。

## ● 2. リモノイド類 ●

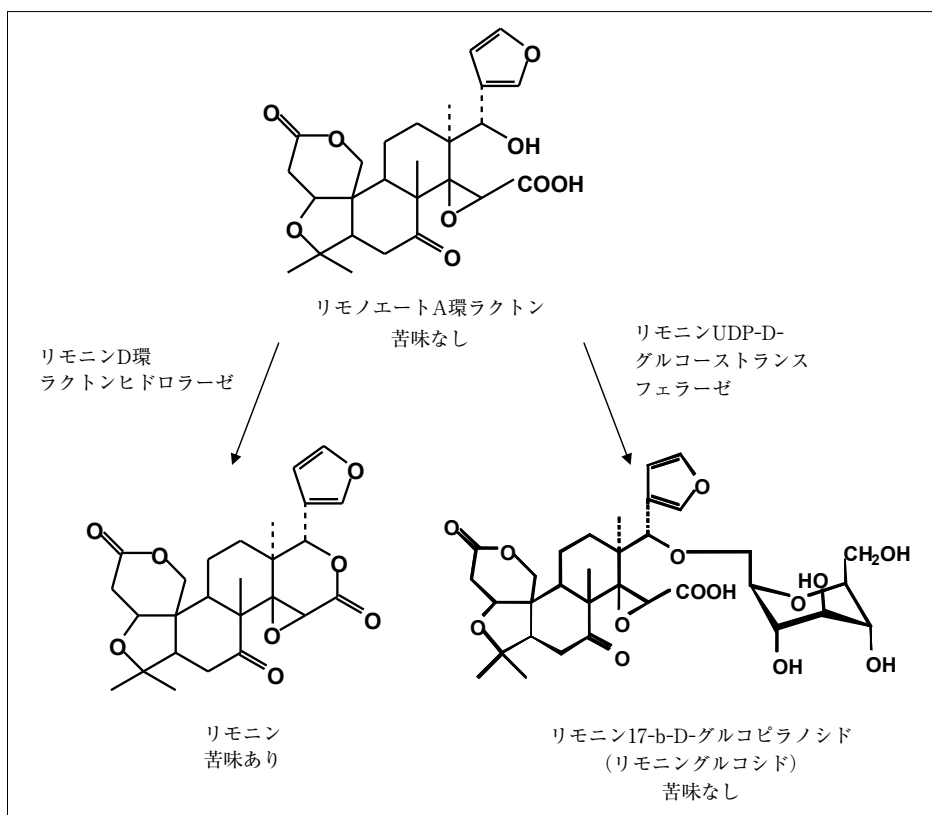
リモノイドは、カンキツ科とセンダン科に存在するトリテルペノイド化合物の一群である。化学構造としてはC-17位でフラン環と結合、C-3位あるいはC-6位でラクトン環を形成し、C-14, 15位間でエポキシドを有する特徴を持つ。これまでに、カンキツ類とその雑種に中性リモノイドとして23種類、酸性リモノイドとして13種類が単離され、中でも主要リモノイドであるリモニンとノミリン（第1図）は脂溶性であり、強烈な苦味を呈する。その閾値はリモニンで6 ppm、ノミリンで3～6 ppmとの報告がある<sup>2)</sup>。

リモニンは果実中でラクトン環が開環した化合物（limonoate A-ring lactone, リモノエートA環ラクトン）として存在し、果実を搾汁後、果汁の酸性下でラクトンが開環し苦味成分になることが知られている（第2図）。リモニンやノミリンなどのリモノイド成分による苦味は強烈であり果汁などのカンキツ加工品の商品価値を大幅に低減

させることから、リモノイド成分の脱苦味に対する研究が数多く行われてきた。ハッサクや夏ミカンなどの果汁に関しては、減酸処理と併せて、イオン交換樹脂および合成吸着樹脂による除去法が開発・実用化されている。また、近年では果実が成熟後期になるとリモノエートA環ラクトンのC-17位の水酸基にグルコースが結合した配糖体に変化し、水溶性となり、その果汁が苦味を示さなくなることから、自然の脱苦味法として注目さ



第1図 リモニンとノミリンの構造式



第2図 リモノイドの苦味生成と自然脱苦味の機構

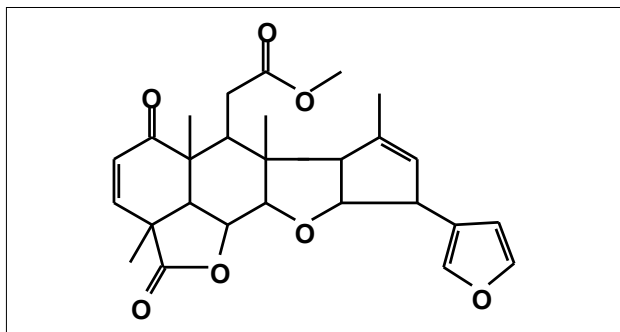
れている<sup>2,3)</sup>。同時に、オレンジ果汁や温州ミカン果汁にはリモノイド配糖体（特にリモニングルコシド）が多く存在することも明らかにされている。

～生理機能性～

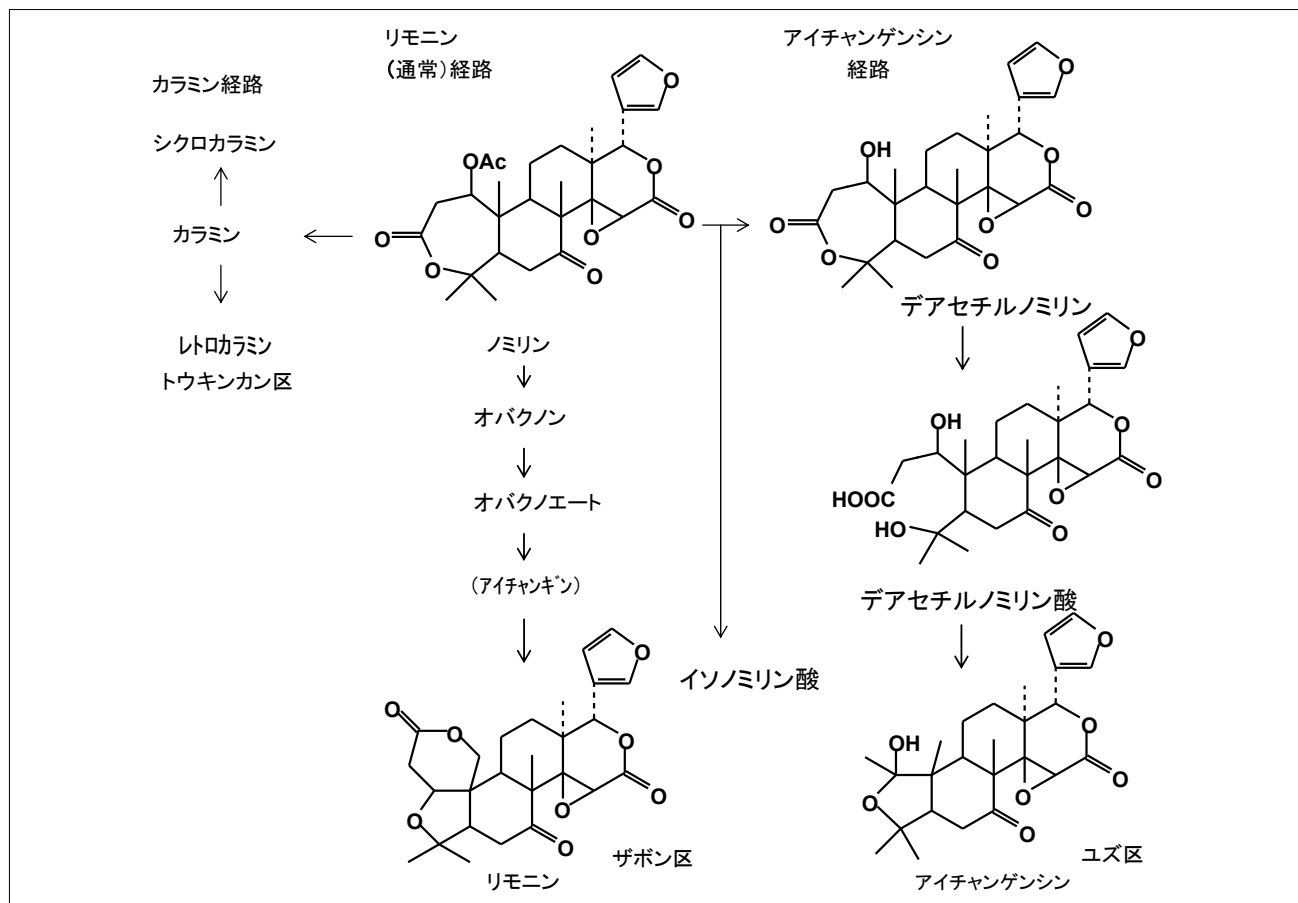
カンキツリモノイドの生理作用に関する研究は、昆虫に対する摂食阻害作用が報告されたことに始まる。その後、<sup>あり</sup>白蟻に対しても一般的なカンキツ

リモノイド成分の一つであるオバクノンが強い摂食阻害活性を示すことが認められ、防虫剤として研究も進められてきた<sup>3)</sup>。

リモニン、ノミリンには、腫瘍形成抑制作用が報告されている<sup>4)</sup>。すなわち、マウスの2段階発ガン実験での抑制作用、ベンツ [a] ピレンによるマウス肺および全胃の腫瘍形成の抑制である<sup>5)</sup>。また、ヒトの肝臓、消化器官で有毒物質を水溶性化合物として体外に排泄する解毒酵素群（後述する第2相解毒酵素群）の一つグルタチオン-S-トランスフェラーゼ（GST）の活性をノミリンが高めることが明らかにされた<sup>6)</sup>。同様な作用は無味で水溶性の配糖体リモニングルコシドでも認められおり<sup>7)</sup>、近年では、キノンレダクターゼの活性も誘導することが報告されている。これらの知見に基づいて、抽出素材として多くのカンキツを対象に研究が実施されてきた。



第3図 ニムボリドの構造式



第4図 リモノイドの生合成経路

最近、センダン科のニーム樹の可食部に存在するリモノイド成分、ニムボリド (nimbolide) (第3図) は、大腸ガンや乳ガンの細胞増殖に強い阻害作用を持つことが認められ、メカニズム解明を目指す集中した研究が実施されている。その成果をカンキツリモノイドに活用されることが待たれる。

他方、ラット肝臓において脂肪酸の酸化を亢進させ、脂質分泌を低下する作用も確認されている<sup>8)</sup>。これらの生理活性は脂質異常症の予防・改善、肝脂肪の抑制および糖尿病の予防効果も期待される。

#### ～化学分類学への応用～

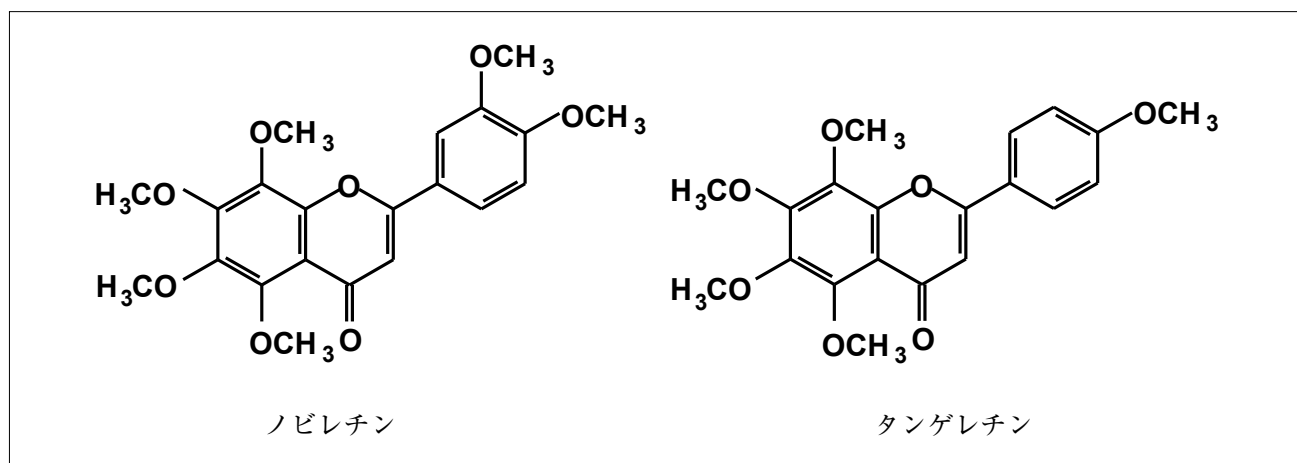
複雑な構造を持つリモノイド類であるが、そのカンキツ内での代謝経路はほぼ解明されている(第4図)<sup>9)</sup>。これらの代謝研究に基づくカンキツ分類学への応用では、形態的カンキツ分類<sup>10)</sup>を補完するものとして重要である。例えば、後生カンキツ亜属ユズ区の分類において、ユズ、スダチにアイチャンゲンシンが存在するが、ユズ区に分類されていたモチユなどの品種は同リモノイドを持たないことから、他分類区への見直しが進んでいる<sup>11)</sup>。

### ● 3. ポリメトキシフラボン類 ●

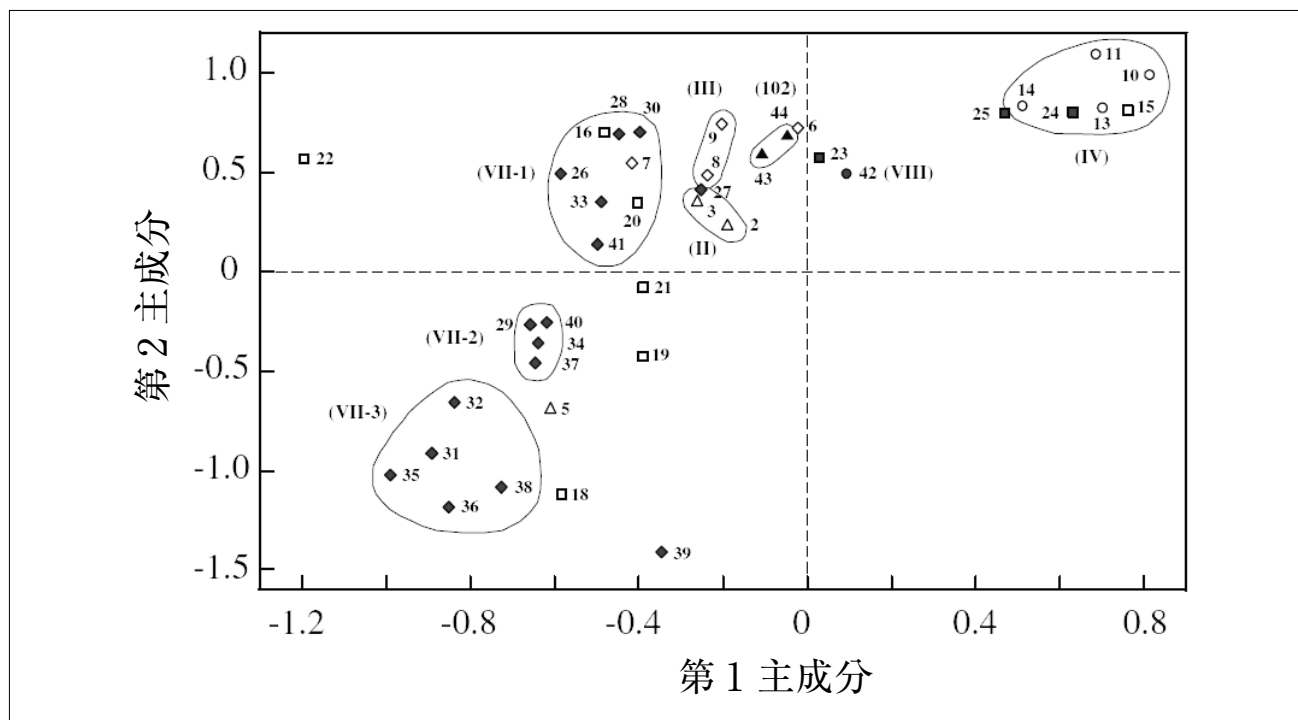
フラボノイドは植物界に広く存在する成分で数百のアグリコンが知られており、これらの配糖体、有機酸がアシル化結合した化合物を含めると約

4,000種類の分子種が報告されてきた。カンキツ類に含有されるフラボノイド類はフラバノン、フラボン、フラボノール、アントシアニンの4つのグループに分けられる。フラボノイドの生理機能性に関する研究は古く、毛細血管の強化作用が報告されているヘスペリジン(ビタミンP)は、抗アレルギー作用、抗ウイルス作用が確認されている。またナリンジンは抗炎症作用が認められている<sup>12)</sup>。

野方ら<sup>13)</sup>は、フラバノン8種類、フラボン9種類のフラボノイド成分と田中の形態的カンキツ分類<sup>10)</sup>との関連研究を詳細に実施した。その結果、多変量解析(主成分分析)によって置換基にメトキシ基を6個有するノビレチン、同5個のタンゲレチンなど代表的なポリメトキシフラボン類(第5図)が、後生カンキツ亜属ミカン区に属するシークワシャー、コベニミカン、クレメンチン、ジミカンなどの果実果皮に分布することを認めている(第6図)。筆者ら<sup>14)</sup>は、商業規模で生産されているカンキツ類ではシークワシャー果皮に最も多くのノビレチンが存在することを示した。このシークワシャー果汁は、果皮が付いた全果で搾汁する遠心分離型搾汁機、ベルトプレス型搾汁機で製造されるため、果皮のノビレチンが果汁に移行し<sup>15)</sup>、その含量は果汁100g当たり10~20mgと高い値を示すことからノビレチンの供給源として好ましい。



第5図 ポリメトキシフラボン類の構造式(ノビレチンおよびタンゲレチン)



第6図 カンキツ品種とフラボノイド組成との多変量解析（主成分分析）の結果<sup>13)</sup>

40：シークワシャー、37：コベニミカン、34：ジミカン、29：クレメンチン

### ～生理機能性と代謝研究～

ポリメトキシフラボンの代表であるノビレチンには、マウス皮膚やラット大腸において発ガン抑制作用<sup>16,17)</sup>、紫外線照射による炎症反応の原因であるプロスタグランジンE<sub>2</sub>産生抑制、ガンの転移や関節炎の原因の一つと考えられているマトリックスメタロプロテアーゼの誘導抑制<sup>18)</sup>、胃ガンの転移抑制<sup>19)</sup>に加え、その代謝産物の抗ガン作用も報告されている。また、ノビレチンは抗炎症作用、リウマチ、関節破壊、骨粗鬆症<sup>しょうじょう</sup>の予防、紫外線からの皮膚を保護する作用から脳機能改善<sup>20)</sup>まで幅広い作用が期待されている生理機能性成分である。

最近、赤池ら<sup>21)</sup>はD-ガラクトサミンで劇症肝炎を誘発させた病態モデルラットを用いて、血清中のALT（アラニンアミノトランスフェラーゼ）、AST（アスパラテートアミノトランスフェラーゼ）の活性から、シークワシャー果汁の劇症肝炎抑制作用を認め、これらがシークワシャーの果汁のポリメトキシフラボンのシトロミチン、ポリ

メトシフラボンのノビレチンおよびタンゲレチンに起因していること、ノビレチン投与量に依存性があること、これらポリメトキシフラボン類が他の劇症肝炎モデルラットの肝炎も抑制すること、などを示し抑制メカニズムについて解析している。

この作用はノビレチンおよびタンゲレチンの動物での代謝を詳細に研究した古賀ら<sup>22)</sup>の研究成果と合せ非常に興味深い。すなわち、マウス、ラット、モルモットなどの実験動物の肝ミクロゾームによってノビレチンから、4'位脱メチル化体（4'-OH体）を主体に、3',4'-diOH体（隣接水酸基）が生成することを明らかにした。また関与するP-450を特定し、さらにヒト肝ミクロゾームの場合にも、4'-OH体に加え、3',4'-diOH体が生成することを報告した。また、小動物を用いた体内動態から通常のポリフェノール（水酸基）タイプのフラボノイド類に比べて、メトキシル基の多いノビレチンはその100%近くが体内に吸収されることも示している。これらの知見は、その代謝産物である3',4'-diOH体が強いラジカル消

去活性を有することからも意義深い。

～メカニズム研究～

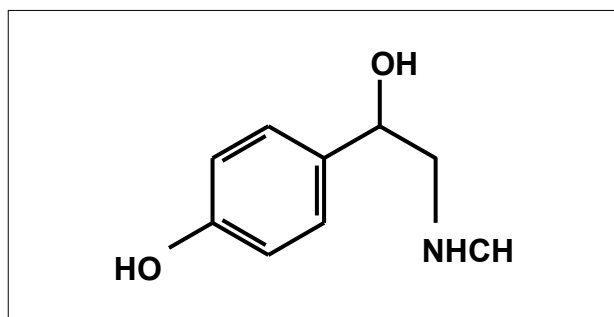
発ガンの分子メカニズムは複雑であり、関与する遺伝子やタンパク質も臓器によって異なるので、リモノイドならびにノビレチンによる発ガン抑制機構を特定することは極めて難しい。多くの研究論文では、発ガンに密接に関係する生化学的現象に着目し、それに対する作用機構の検討が進んでいる。

リモノイド、ノビレチンともに、薬物代謝の第2相解毒酵素群の活性を誘導して、発ガン物質を解毒・排泄する。また、活性酸素種（ラジカル）によるDNAの酸化的損傷が発ガンの初期段階の一つと考えられている。上述のノビレチンは、この酸化的損傷を軽減させる。さらに、誘導型シクロオキシゲナーゼ（COX-2）は炎症反応に関与するプロスタグランジンE<sub>2</sub>を生成するため発ガンを促進する。ノビレチンはCOX-2の活性を阻害することによる抗炎症作用から発ガン抑制に関係すると考えられている。

● 4. シネフリン ●

シネフリン（第7図）は、フェンチルアミン類の1種であり、アドレナリンと同様に交感神経作動薬としての生理機能を有する。痩身剤に利用されるダイダイ未熟果からのエキスには、シネフリンやオクトパミンなどのカテコールアミン類が含まれ脂肪組織での脂肪分解を促進するため、その摂取により体重減少が生じ肥満の改善が認められたとする報告がある。

古賀らは、シークワシャーペーストによる学生ボランティアによる予備的なシークワシャーペースト負荷試験で、血糖低下、インスリン分泌量の低下（少ないインスリンで細胞への糖の取り込み



第7図 シネフリンの構造式

が可能となっている) などインスリン抵抗性の改善効果を確認し、糖尿病や血糖値の高い方に朗報となる結果を得た<sup>23)</sup>。ヒトレベルでの脂肪量低減作用がシネフリンに由来する可能性もあることから、その分布を調べたところ、シークワシャー果皮にはダイダイの1/10程度が存在することが示された<sup>24)</sup>。なお、シネフリン含有サプリメントは、高血圧症および心臓疾患の患者には危険なことから、米国FDAおよびカナダ厚生省では発売禁止となっている。ただ市販シークワシャーやオレンジ果汁を含むカンキツ果汁100%の製品中のシネフリン含量は果汁100g当たり18mg以下と低く、健康被害の恐れはない。

● 5. おわりに ●

栄養科学の観点からは、カンキツ成分として、従来、プロビタミンA（β-カロテン）、ビタミンC、ビタミンEなどの抗酸化ビタミン類が重要視されてきた。しかしながら、近年の生理機能性に関する研究によって、栄養学的に見捨てられてきた植物の二次代謝産物「非栄養素」の健康機能が明らかにされており、カンキツ果実とその加工品に大きな関心が寄せられている。これら健康機能に関する研究がさらに進展し、果実とその加工品の消費が大きく伸長することを期待している。

参 考 文 献

- 1) World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: "Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective" published by American Institute for Cancer Research (1997).
- 2) 太田英明ら: 最新果汁・果実飲料事典, 第2章果汁の科学, 日本果汁協会監修 (朝倉書店) 15-68 (1997)
- 3) 伊福靖, 三宅正起: 食品工業, 39 (12), 23-29 (1996)

- 4) Miller, E. G. et al. : *Carcinogenesis.*, **10**, 1535-1537. (1989)
- 5) Lam, L. K. and Hasegawa, S. : *Nutr Cancer.*, **12**, 43-7 (1989)
- 6) Miller, E. G et al. : *Nutr Cancer.*, **17**, 1-7. (1992)
- 7) Lam, L. K. et al. : *J. Agric. Food Chem.*, **37**, 878-880 (1989)
- 8) 河野幹雄ら : 公開特許公報, 特開2000-072684 (2000)
- 9) Hasegawa, S. : "Quality factors of Fruit and Vegetables Chemistry and Technology" ed. by Jen, J. J., *American Chemical Society, Washington DC*, **84** (1989)
- 10) Tanaka, T. : *Bull. Univ. Osaka, Pref. Ser. B.* **21**, 139-145 (1969)
- 11) Ohta, H. et al. : *Phytochemistry*, **31**, 3905-732 (1992)
- 12) Middleton E. and Kandaswami C. : "The impact of plant flavonoids on mammalian biology", in "Flavonoids" ed. by J. B. Harbone (Chapman & Hall) 617-652 (1994)
- 13) Nogata, Y. et al. : *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **70**, 178-192 (2006)
- 14) Ozaki, K. et al. : *Food Sci. Technol. Res.*, **12**, 284-289 (2006)
- 15) Takenaka, M. et al. : *Food Sci. Technol. Res.*, **13**, 281-285 (2007)
- 16) Murakami, A. et al. : *Cancer Research*, **60**, 5059-5066 (2000)
- 17) Kohno, H. et al. : *Life Sciences*, **69**, 901-913 (2001)
- 18) Ishiwa, J. et al. : *J. Rheumatol.*, **271**, 20-25 (2000)
- 19) Minagawa, A. et al. : *Jpn J Cancer Res.*, **92**, 1322-1328 (2001)
- 20) Onozuka, H. et al. : *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **326**, 739-744 (2008)
- 21) Akachi, T. et al. : *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, **53**, 547-551 (2010)
- 22) Koga, N. et al. : *Biol. Xenobiotica.*, **41**, 927-933(2011)
- 23) 古賀里利子ら : 第49回日本改善学会講演要旨集, p.251, 那覇 (2001)
- 24) Miyagi, K. et al. : *Food Sci. Technol. Res.*, **15**, 389-394 (2009)

新刊紹介

ソフト・ドリンク技術資料 No.168 発刊のお知らせ

(一社)全国清涼飲料工業会では、「ソフト・ドリンク技術資料168号」を発刊しました。ご希望の方はホームページよりお申し込み下さい。

- ◇書名 : ソフト・ドリンク技術資料 No. 168  
(2012年・第3号) B5判 156ページ
- ◇価格 : 1部購入の場合=4,500円(全清飲または日清研会員は3,000円), 定期購読の場合=9,000円(全清飲または日清研会員は6,000円)  
◎定期購読は年間3冊, 価格はいずれも消費税込, 送料サービス, 10部以上お求めの場合には1割引。

◇申し込み先 : ホームページ <http://www.j-sda.or.jp>

◇お問合せ先 : (一社)全国清涼飲料工業会  
TEL 03 (3270) 7300 担当 古内または安達

◇内容

1. 食認知という学問領域について  
一舌先から脳までのおいしさ研究  
(独)農研機構 食品総合研究所 日下部裕子
2. 睡眠とそのメカニズム  
(ハムリー(株) 本多 和樹)
3. 食を意識すること 一食教育の本質を探る  
(学習院女子大学 品川 明)

4. 分析型官能評価パネルの選抜と訓練  
(独)農研機構 食品総合研究所 早川 文代)
5. 食品と環境の放射能汚染  
(聖徳大学 林 徹)
6. 分析データの信頼性に関する基礎知識  
1-分析法の妥当性評価  
(財)日本食品分析センター 中村 宗知)
7. 農林水産省における食品安全に関するリスク管理について (農林水産省 中村 亮太・他)
8. 緑茶摂取によるインフルエンザ予防の可能性について ((株)伊藤園 堤坂 裕子)
9. 香辛料および香辛料を起源とする素材の利用  
(高砂香料工業(株) 権田 嘉治)
10. FAO/WHO 合同食品規格計画 一第35回コーデックス委員会報告 (2012.9.11)  
(NPO 法人国際生命科学研究機構 岩田 修二)

ティータイム

- ▶答えて言うには「それは不要です。」  
(株)明治 日比野 光一)
- ▶微生物の存亡 (アサヒ飲料(株) 安部 寛)