

青い柑橘類果実でアンチエイジング ～抗アレルギー作用を併せ持つ美白・美肌作用～

松田 秀秋*・増田めぐみ

柑橘類果実とは、ミカン科ミカン属、キンカン属、およびカラタチ属植物の果実の総称で、ほとんどの果実は完熟すると、黄色からオレンジ色を呈し、ビタミンたっぷり、ほどよく酸味があり、世界で最もよく食されている果物のひとつである。これら柑橘類果実の中でも、日本固有種のウンシュウミカン (*Citrus unshiu*, 温州ミカン) とハッサク (*Citrus hassaku*, 八朔) に新規な機能性を求め、その有効性を薬理的に探索したところ両柑橘はともに未熟な頃に収穫すると、それぞれの柑橘に特徴的な新規機能性を見いだすことができた。これら柑橘は古来、食用・薬用利用されてきた経緯があり、安全性も担保されているものであり、今般、サプリメント素材、化粧品素材として大学発ベンチャー企業・株式会社ア・ファーマ近大を立ち上げて上市したので、紹介させていただく。

温州ミカンの由来と柑橘類果実の薬能

柑橘類は中国原産のものが多く、その栽培の歴史も古く、約4,000年前からだといわれている。わが国へは奈良時代に唐の国から渡来し、中でもおいしくて甘いものを「蜜柑」といったものが、日本の「ミカン」の始まりといわれている。温州ミカンは、300年前、中国に仏教の勉強のために留学した日本人僧侶が、帰国の途中、浙江省南部の「温州」に立ち寄り、そこから大変おいしいミカンを持ち帰り、それを鹿児島県の長島のお寺に種子を蒔いたのが始まりだといわれている。ところが、中国にはこれほど甘いミカンはなく、わが国で偶然にできた種類ではないかといわれている。

薬用利用された歴史は古く、中国最古の薬物書『神農本草経』に「橘柚」という名称の薬物が記載され、これは広い意味でミカン類と解釈されている。薬用には果皮が用いられ、「橘皮」「陳皮」などがある。「陳皮」は成熟した温州ミカンの果皮を長期に乾燥したもので、健



『神農本草経』

胃・消化、咳止め、痰切り、のどの痛みを治す薬とされ、特に古いものは中国の肉料理の芳香剤として珍重されている。また、未熟な柑橘果実を「小割枳実」、特に小さい丸のままを「久丸枳実」とも称していた。『神農本草経』に記載されている「枳実」は、「大風が皮膚中に在って麻豆のごとく苦痒

なるものをつかさどり…」とあり、痒み止めとしても用いられていたようである。

青・温州ミカンに 抗アレルギー作用を発見

柑橘類果実を基原とする漢薬は、未熟なものから成熟したものまで利用されているので、まず、温州ミカンの花が終わり、青い小さな果実を付け始める7月頃から、黄色に完熟するまで一ヶ月に一度収穫し、簡便に抗アレルギー作用を検定できるマスト細胞からのヒスタミン遊離抑制作用を検討した。その結果、未熟な青い時期に収穫すると強いヒスタミン遊離抑制作用を示したが、果実が成熟するにつれて、その作用は弱くなった。

さらに、アレルギー反応を起こしたネズミに青・温州ミカンの乾燥粉末を与え、その抗アレルギー作用を検討した。アレルギー疾患モデルにはDNFB誘発3相性皮膚反応試験を用いた。これはマスト細胞からヒスタミンなどのケミカルメディエーターが遊離されることによって惹起される第1相目のimmediate phase response (即時型) から始まり、次いで第2相目のリンパ球のTh2細胞から遊離されるサイトカインが引き金となって惹起されるlate phase response (遅発型)、その後引き続いて起こる好酸球の持続的な浸潤を伴う第3相目のvery late phase response (超遅発型) の3相からなるアレルギー性炎症反応である。このアレルギー反応を惹起させた動物に青・温州ミカン末を連日経口投与したところ、3相性のアレルギー性炎症を顕著に抑制した。

有効成分を探索したところ、フラバノン配糖体のヘスペリジン、ナリルチンが主要成分であることが明らかになった。7月の未熟な時期の青・温州ミカンの乾燥品にはヘスペリジンがなんと12%、ナリルチンが3.6%も含まれていることを見いだした。その含量は8月になれば3分の1に減少し、完熟した黄色い温州ミカンには痕跡程度しか含まれていなかった。さらに、これらの成分は果皮に多く含まれ、食用とされる果肉部にはほとんど含まれていないことが判明した。

アレルギー反応は活性酸素によってその反応が増強され、それを早期に消去することにより、アレルギー症状が改善するといわれている。そこで、青・温州ミカンの抗酸化作用をSOD様試験にて検討した。被検体には果実を熱風乾燥したものと、遠赤外線装置を備えた低温乾燥



青・温州ミカン

機で乾燥した2種を用いた。低温乾燥機で乾燥したものは、熱風乾燥したものよりも約2倍もの強い作用を示した。柑橘類果実には抗酸化作用の強いビタミンCが含まれている。そこで、青・温州ミカンの抗酸化作用は熱に不安定なビタミンCによるものと推測し、温州ミカン中の含量を測定した。しかし、ビタミンCは未熟な時期の青・温州ミカンにはほとんど含まれておらず、完熟すると増加することが判明した。抗アレルギー作用成分のヘスペリジン、ナリルチンにも抗酸化作用が認められているが、熱に安定な成分である。よって、ヘスペリジンやナリルチン以外に、熱に不安定な成分が青・温州ミカンの抗酸化作用の一部を担っていると推察された。

八朔の由来

八朔も温州ミカン同様、日本原産であり、瀬戸内海に浮かぶ因島（広島県因島市）で発見された。この地は柑橘の歴史も古く室町時代の初期からと伝えられている。嘉永年間（1840年代）、因島には数十種類の柑橘があり、中でもハッサクは田熊村にあった浄土寺の小江恵徳上人の生家の一隅に家人が食べ捨てた柑果の種子から発芽したと思われる2本が生育したものに起源を発するといわれている。江戸時代の万延年間（1860年代）、上人が発見した頃の八朔は無名で「ジャガダ」といわれている。

明治19年、この「ジャガダ」が旧暦8月1日（八朔）の頃から食べられることから「八朔」と命名された。実際、旧八朔の時期に果実を食べても酸味も甘味もなく、さじょう（食する袋の中身の蜜腺）はバサバサしたものだった。しかし、当時の田熊村には菓子屋が少なく、わずか2～3軒に過ぎなかったようで、この酸味のない果実が自然と子供たちの間食になったようである。

明治中期の浄土寺は裕福というほどではなく、上人自身、商売っ気があったことから苗木を自分で作り、「この里に生まれ育ちし 八朔ぞ 味と香りで 永久に幸あれ」という自作の歌を書いた扇子を添えて苗木を販売するほど苦心した。これ以後、少しずつではあるが、この独特の苦味のあるハッサクが日本全国に広まっていった。30年後には、栽培技術の向上と販売関係者の永年の努力により因島は「八朔日本一」という名声を得るに至ったが、近年では和歌山県が約60%を占めている。

八朔にすばらしい美白・美肌作用を発見

温州ミカンと同じ柑橘の八朔にも温州ミカンと同様の抗アレルギー作用が期待できることから、八朔の新たな薬効を見いだす目的でアレルギー疾患モデルに対する作用を指標に、その有効性を検討した。前述のアレルギー疾患動物に八朔の乾燥粉末を与えたところ、7～8月に収穫した青い時期の八朔は温州ミカン同様、強力な抗アレルギー作用を示した。有効成分は青・温州ミカンに多く含まれているヘスペリジンやナリルチンとは異なるナリンギンやネオヘスペリジンというフラバノン配糖体であった。これらの成分も温州ミカン同様、7月の青い頃に多く含まれ、成熟するにつれて減少した。

日焼けによるシミやソバカスの原因として皮膚中でのメラニンの合成が挙げられる。メラニンはチロシンあるいはドーパを基質とし、酵素チロシナーゼによって、ドーパキノンへと変換される。ドーパキノンからはドーパクロムを経て、主に自動酸化により、黒色を呈するユウメ

ランが生合成される。一方、ドーパキノンからはフェオメラニン（黄色メラニン）も生合成され、これとユウメラニンの混合物によってシミやソバカスなどが生成される。したがって、チロシナーゼの活性を阻害することがメラニンの産生を抑制することになると考えられる。

柑橘類果実は4種のフラバノン配糖体の含量によって大別できる。すなわち、オレンジ系柑橘の温州ミカンにはヘスペリジンとナリルチンの2種のフラバノン配糖体が含まれており、日本固有種の八朔は、オレンジ系柑橘と成分的にまったく異なるネオヘスペリジンとナリンギンを多く含んでいる。文旦、グレープフルーツなどの大型柑橘には苦味の強いナリンギンが多く含まれている。

そこで、代表的な柑橘3種を選択し、それらのチロシナーゼ活性阻害作用を検討した。その結果、水晶文旦≧八朔>温州ミカンとなり、さらに果実の成熟度とチロシナーゼ活性阻害作用も併せて検討したところ、いずれの果実も未熟な時期に収穫したものが強い作用を示した。

メラニンの合成、特にドーパクロム以降のメラニン産生は活性酸素による自動酸化によって促進される。活性酸素の産生を抑制するか、産生された活性酸素を捕捉し、安定化することができればメラニン産生を抑制することができる。さらに、青・八朔には強力な抗酸化作用が認められ、それらの作用は未熟な果実ほど強いものであり、その主要成分はフラバノン配糖体のネオヘスペリジン、ナリンギンが担っていることが明らかになった。

マウスB16メラノーマ細胞を用いた培養細胞系におけるメラニン産生能試験においても青・八朔の美白作用を検討した結果、メラニンの産生が抑制された。

以上から、青・八朔は抗アレルギー作用、抗炎症作用、抗酸化作用を併せ持つ、きわめて機能性の高い美白剤、色素沈着改善剤の素材になり得るものと思われる。

青・柑橘類果実を素材とする機能性食品、ヘルスケア剤の開発

2003年、近畿大学薬学部、農学部、生物理工学部、東洋医学研究所、附属湯浅農場の知的財産を持ち寄る「柑橘類の薬用研究・開発プロジェクト」をスタートさせ、その知的財産、大学技術転移権を収益の基盤として、天然物を利用した機能性食品の開発による疾病予防と治療への積極的なサポート活動を行うために、2004年1月21日、学校法人近畿大学発のベンチャー企業・株式会社ア・ファーマ近大を設立した。その最初の事業として、ヘスペリジンやナリルチンが最も高くなる7月初旬に青い温州ミカンと和歌山県で収穫し、急速冷凍、特殊乾燥、粉末、製剤加工した機能性食品を商品化（商品名：近大サブリ ブルーヘスペロン キンダイ）している。八朔についても、ネオヘスペリジン、ナリンギンの含量が高い青い時期に収穫し、技術提携した機能性食品メーカーやヘルスケアメーカーに乾燥チップを提供・販売している。これら青い柑橘に口腔領域やヘアケア素材としての機能性も見いだしており、近い将来、この領域においても上市する予定である。



ブルーヘスペロンキンダイ