

FOODSTYLE 21

食品の機能と健康を考える科学情報誌

特集 抗メタボ・抗肥満と食品機能

この人に聞く ～研究最前線～

抗メタボ・抗肥満に欠かせないアディポネクチンの作用

ANZU KLIMERS 株式会社 代表取締役社長 山本 暢 氏

F's eye

進め、南極オキアミエキス

8

AUGUST
2011



次世代のウコン抽出物 「ホワイトクルクミノイド」



白色の秋ウコン抽出物 「ホワイトクルクミノイド」の特徴

サミラブズリミテッド/株サピンサジャパンコーポレーション

ムハマド・マジード

①

はじめに

秋ウコン (*Curcuma longa* L.; ターメリック) は、インド原産と考えられている有用植物であり、主な利用部位は根茎である。その利用に関し、古くは2500年ほど前のアーユルヴェーダ(インド伝承医学)の文献に記述がみられ、今日では世界中で健康食品、天然色素、化粧品原料などに利用されている。有効成分として研究されている成分がクルクミンである。

秋ウコンは重要な3種の類縁体、すなわち、クルクミン、デメトキシクルクミン(DMC)、およびビスデメトキシクルクミン(BDMC)を含有し、これらを総称して「クルクミノイド」という。クルクミノイドには、抗酸化、抗炎症、抗菌、抗発がん活性などが報告されているほか、肝臓保護作用、腎臓保護作用、血糖降下作用、抗リウマチ作用などが確認されている¹⁾。

近年、このクルクミノイドの代謝産物であるテトラヒドロクルクミノイド(以下THC)が注目を集めている。具体的には、テトラヒドロクルクミン、テトラヒドロデメトキシクルクミン、およびテトラヒドロビスデメトキシクルクミンの総称である。これらの抗酸化活性はクルクミンのそれよりも高く²⁾、その生物学的役割に関する研究が生体外・臨床のいずれでも進められている。本稿では、テトラヒドロクルクミノイドの役割と利点について述べる。

テトラヒドロクルクミンはクルクミンと同じフェノール化合物でありβ-ジケトン構造を有するが、共役二重結

合をもたない点でクルクミンと異なる³⁾。

生物学的には、THCはクルクミンの代謝産物であり、ラットやヒトの腸および肝臓の細胞質にみられる³⁾。近年の研究では、腸内細菌のなかで選択的にクルクミンをTHCに変換するものがあることが報告されている。この反応に作用する酵素としてCurAが見出されている⁴⁾。

二重結合がないことは、クルクミノイドの特徴である黄橙色を、無色(白)にすることに寄与する。また、THCはクルクミノイドよりも水溶性が高いことが判明した⁵⁾。

抗酸化活性

THCはクルクミンの主要代謝産物というだけでなく、あらゆるクルクミノイドのなかで最も強い抗酸化活性を有することが知られている⁶⁾。Nakamuraらは、それはβ-ジケトン部分におけるC-C結合の開裂によるものであると説明した⁶⁾。

さらに、α-メトキシフェノール部分とβ-ジケトン部分との間に共有結合がないことが、抗酸化力の増大に寄与している⁷⁾。

a. DPPHラジカル捕捉能

Sami Labs社は自社試験において、THC、クルクミノイド95%規格秋ウコン抽出物(クルクミンC3コンプレックス[®]、自社製品)のDPPHラジカル捕捉能を比較した。この結果、THCは試験を行った全ての濃度において、THCはクルクミンC3コンプレックス[®]より高いDPPHラジカル捕捉能を示した。

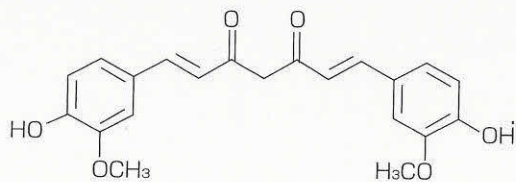


図1a. クルクミン

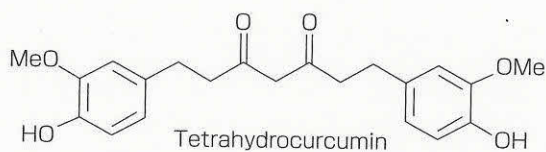


図1b. テトラヒドロクルクミン

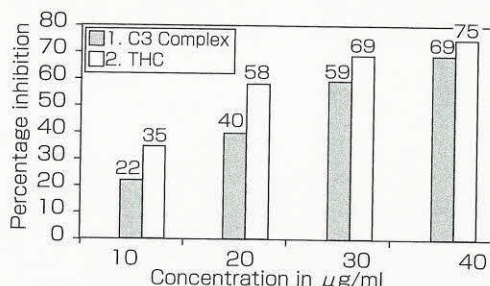


図2 THCおよびクルクミノイド95%規格秋ウコン抽出物のDPPHラジカル捕捉能の比較

5. 脂質過酸化抑制作用

THCはフリーラジカルの生成を抑制することにより、細胞を酸化ストレスから守る。研究においては、クルクミンより高い作用が確認され^{8, 9)}、かつ、THCは、生体内での脂質過酸化抑制に重要な酵素であるグルタチオンのレベルを増進した。

肝臓保護作用

ヒトおよびラットにおいて、クルクミンの代謝産物であるところのTHCは腸および肝臓の細胞質内で検出される。動物実験においては、THCはクロロキン、ストレプトゾトシン、エリスロマイシンエステルにより誘導した肝障害からの保護作用に優れていることが示された¹⁰⁾。また、THCはアスパラギン酸トランスアミナーゼ(AST)、アラニントランスアミナーゼ(ALT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)の活性を有意に抑制し、ビリルビンのレベルを低下させた。

ストレプトゾトシン糖尿病誘導したラットに対し、THCは、 γ -GTPレベルを正常値にレベルに近づけ、肝細胞の壊死を抑制した。 γ -GTPは肝臓細胞質に存在する酵素であり、血中 γ -グルタミルトランスペプチダーゼ活性の上昇は、肝臓のダメージの指標として用いられる¹¹⁾。肝臓保護作用は、肝臓の細胞膜の恒常性を保持することによるものと考えられることから、シリマリンと比肩しうる素材であると考えられる⁸⁾。

抗糖尿病作用

ストレプトゾトシン-ニコチンアミドを用いて糖尿病を誘導したラットにおいて、THCは血糖値・血清インスリンレベルを有意に改善し、クルクミンよりも効果が高いことが示された¹²⁾。

脂質異常症に対する作用

脂質異常症は、糖尿病の合併症と考えられており、コレステロール、トリグリセリド、リン脂質のレベルの上昇を特徴とする¹³⁾。

Pari & Muruganによる実験の結果、ストレプトゾトシン-ニコチンアミドで糖尿病を誘導したラットにおいては、誘導された脂質・リポタンパク質の異常値に対して、THCの投与により、改善作用がみられた。血中総コレステロール、LDLコレステロール、VLDLコレステロールは減少し、HDLコレステロールは増加した。この作用は、

クルクミンそのものよりも高かった¹²⁾。

Pari & Muruganによる研究では、HMG-CoAレダクターゼ(コレステロール合成の律速酵素)に関し、THCの投与で、上昇した肝臓のHMG-CoAレダクターゼを正常レベル近くまで低下させる作用を確認し、この作用が従来のクルクミンよりも顕著であることが示された¹²⁾。

抗糖化作用

炭水化物の非酵素反応による還元(リジン側鎖と、タンパク質のN末端のアミノ基との反応)は、メイラード反応あるいは糖化とよばれる。後者の反応産物を特に、最終糖化産物(Advanced Glycation End products; AGEs)という。メイラード反応、あるいは糖化は不可逆反応であり、この変化の産物は年とともに蓄積され、老化の病態生理学や、長期にわたる糖尿病合併症、アテローム性動脈硬化、腎不全などに関与する¹⁴⁾。

THCは動物実験において抗糖化活性を示した。ストレプトゾトシン-ニコチンアミドで糖尿病を誘導したマウスに対し、最終糖化産物の生成およびコラーゲンの架橋の抑制が観察された。THCの抗糖化活性は過酸化活性抑制に関連すると示唆されている³⁾。

生体利用効率

クルクミノイドはその化学式からもわかるように有用な抗酸化成分であるが、生体利用効率の低さが難点であり、その性質は水溶性の低さによるところも大きい。

クルクミンの代謝産物であるTHCを経口摂取することは、この生体利用効率の悪さの克服に貢献するものと考えられる。また、生理的pHにおける安定性が高いこともTHCの利点の1つである。

THCの生体利用効率に関する生体内試験例はあまりないのが現状だが、Begumらは2008年に興味深い発見をした。動物実験において、血漿中のTHCレベルがクルクミンの8倍近くに上がったというものである。これは、血清中の加水分解に対しTHCの耐性が強いことを示唆している¹⁵⁾。

安全性に関する臨床試験

THCについて、インドのサミラブズ社は単一施設・オープンラベルでの安全性試験を行った。20名の健康な被験者を対象に、1日1回300mgのTHCを28日間連続投与し、各種パラメータを測定した(血液学的パラメータ：

白血球数、赤血球数、ヘモグロビンおよび血中赤血球容積／肝臓の健康状態：AST、ALP、乳酸デヒドロゲナーゼ、グルタミルトランスフェラーゼなど／血中脂質濃度の推移。

各項目の測定結果は、本試験で指定したTHCの摂取条件において副作用、および副次的影響がないことを示すものであり、長期摂取における安全性を担保しうると考えられるものであった¹⁶⁾。

THCは、その親化合物であるクルクミノイドに対し、白色であることを特徴とし、生理学的pHにおける安定性、および水への溶解性に関しても、クルクミンより好ましい性質をもつといえる。

また、抗酸化活性に関し、ORAC値、脂質過酸化抑制、DPPHアッセイなどを通し、クルクミンよりすぐれた抗酸化能を有することが実証されている。

さらに、近年注目されている糖化に関しても、抗糖化活性を有する。これらの性質から、美容サプリメントとしての有用性が期待できるものと考えられる。

参考文献

- 1) P Anand, SG Thomas, AB Kunnumakkara, C Sundaram, KB Harikumar, B Sung, ST Tharakan, K Misra, IK Priyadarsini, KN Rajasekharan, BB Aggarwal: Biological activities of Curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochemical Pharmacology* **76**, 1590-1611 (2008)
- 2) K Okada, C Wangpoengtrakul, T Tanaka, S Toyokuni, K Uchida, T Osawa: Curcumin and especially Tetrahydrocurcumin ameliorate oxidative stress induced renal injury in mice. *Journal of Nutrition* **31**, 2090-2095 (2001)
- 3) L Pari, P Murugan.: Influence of Tetrahydrocurcumin on tail tendon collagen contents and its properties in rats with streptozotocin-nicotinamide induced type 2 diabetes. *Fundamental & Clinical Pharmacology* **21**, 665-671 (2007)
- 4) A. Hassaninasab, Y Hashimoto, KT Yokotani, M Kobayashi.: Discovery of the Curcumin metabolic pathway involving a unique enzyme in an intestinal microorganism. *PNAS* **108**(16), 6615-6620 (2011)
- 5) T Osawa, Y Sugiyama, M Inayoshi, S Kawakishi: Antioxidative activity of Tetrahydrocurcuminoids. *Biosci Biotech Biochem* **59**, 1609-1612 (1995)
- 6) Y Nakamura *et al.*: Inhibitory effects of Curcumin and Tetrahydrocurcuminoids on the tumor promoter induced reactive oxygen species generation in leukocytes, *in vitro* and *in vivo*, *Jpn J Cancer Res* **89** (4), 361-70 (1998)
- 7) Sami Labs Report no. 786 (1995)
- 8) L Pari, P Murugan: Protective role of Tetrahydrocurcumin against erythromycin estolate-induced hepatotoxicity. *Pharmacological Research*, **49**, 481-486 (2004)
- 9) L Pari, DR Amali Protective role of Tetrahydrocurcumin (THC) an active principle of turmeric on chloroquine induced hepatotoxicity in rats. *J Pharm Pharmaceut Sci* **8**(1), 115-123 (2005)
- 10) P Murugan, L Pari: Influence of Tetrahydrocurcumin on hepatic and renal functional markers and protein levels in experimental type 2 diabetic rats. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* **101**, 241-245 (2007)
- 11) SN Singh, P Vats, S Suri: Effects of an antidiabetic extract of *Catharanthus roseus* on enzymic activities in streptozotocin induced diabetic rats. *J Ethnopharmacol*, **76**, 269-77 (2001)
- 12) L Pari, P Murugan: Antihyperlipidemic effect of Curcumin and Tetrahydrocurcumin in experimental type 2 diabetic rats. *Renal failure*, **29**, 881-887 (2007)
- 13) P Segal, PS Bachorik, BM Rifkind, RI Levy: Lipid and dyslipoproteinemia. In: JH Bernard, DA Nelson, RH Tomar, and JA Washington WB Saunders. *Clinical Diagnosis and Management by Laboratory Methods*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders: 180-203 (1984)
- 14) M Krajcovicova-Kudlackova, K Sebekova, R. Schinzel, J Klvanova.: Advanced glycation end products and Nutrition. *Physiol. Res*, **51**, 313-316 (2002)
- 15) AN Begum, MR Jones, GP Lim, T Morihara, P Kim, DD Heath, CL Rock, MA Pruitt, F Yang, B Hudspeth, S Hu, KF Faull, B Teter, GM Cole, SA Frautschy: Curcumin Structure-Function Bioavailability and Efficacy in Models of Neuroinflammation and Alzheimer's disease. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutic*, **326**, 196-208 (2008)
- 16) Clin World (P.) Ltd, A 28-days safety assessment of THC extract. Protocol no. CPL/23/THC/DEC/10 (2010)



ムハメド・マジード／Muhammed Majeed
1986年 米国ニューヨーク市セント・ジョーンズ大学にて薬理学博士号取得、大手製薬会社勤務、1988年 サビンサコーポレーション創立

アーユルヴェーダの伝統的知識と現代科学を融合した植物規格化抽出物を中心にグローバル展開を続ける