

食品素材によるアントシアニンの成分特性と機能・利用

五十嵐喜治*

Kiharu Igarashi

はじめに

ルノー博士らの、フランス人は乳脂肪摂取量の多いヨーロッパにありながら、他のヨーロッパのヒト達に比べて、心疾患が少ないとする、いわゆる「フレンチパラドックス」に関する報告¹⁾、さらには、これらに関するアメリカ CBS テレビのニュースショー「60 min」における報道 (1991年11月) がきっかけとなって一挙に家庭の中まで入り込んで話題になったアントシアニンも、報道後17年を経過している。フレンチパラドックスが話題になると、アントシアニンの研究に携わる研究者も増加し、赤色系食品素材とその成分、さらにはその抗酸化、脂質改善、抗変異原、抗腫瘍、抗潰瘍、視機能改善といった多様な機能について報告されるようになった。最近では作用機構との関連で、その体内動態についても多くの報告がみられるようになり、ベリー類ではヒトでのその摂取に伴う、アントシアニンの体内動態についても解明されつつある²⁾。

本稿では食品素材におけるアントシアニンの分布、成分特性とその *in vitro*, *in vivo* における機能について紹介する。

1. 食品素材とアントシアニン

アントシアニンを含む代表的な食品素材としては、赤キャベツ、シソ、チコリー、ナス、紫タマネギ、赤ダイコン、赤カブ (アツミカブ) 等の野菜類、黒大豆、小豆などの豆類、紫サツマイモ (アヤマラサキ、ベニアズマ、山川紫等)、有色ジャガイモ等のイモ類、イチゴ、ボイセンベリー、ラズベリー、ブラックカーラント (カシス)、ブルーベリー、アビオス、ブドウ、桜桃などベリー・果実類がよく知られており、それぞれの素材・品種に応じて、成分も多様である。

アントシアニン (anthocyanin) の化学構造は主として赤一赤紫色の色調に関わるアントシアニジン (anthocyanidin) 骨格と、骨格にエーテル結合を介して結合した糖部分、さらには糖部分にエステル結合を介して結合した有機酸部分 (コーヒー酸、フェルラ酸、パラ-クマール酸、マロン酸など) などから構成されている (有機酸がエステル結合を介して含まれるアントシアニンをアシル化アントシアニンと言う) (図1)。一般にアシル基を有するアシル化アン

トシアニンは、アシル基の芳香環とアントシアニジン骨格のピリリウム環がお互いに重なり合い、アントシアニン分子と水分子との反応 (水和反応) が抑制されるため、アシル基を持たないものに比べて退色しにくい。このような環同士の重なり合いによる色素の安定化を分子内コピグメンテーションと呼んでおり、色の安定化の面で重要な役割を果たしている (図2)。

食品素材に含まれるアントシアニンのアントシアニジンはほとんどの場合、ペラルゴニジン (pelargonidin)、シアニジン (cyanidin)、デルフィニジン (delphinidin)、ペオニジン (peonidin)、ペチュニジン (petunidin)、マルビジン (malvidin) のいずれかであり (図3)、赤色系の食品 (赤

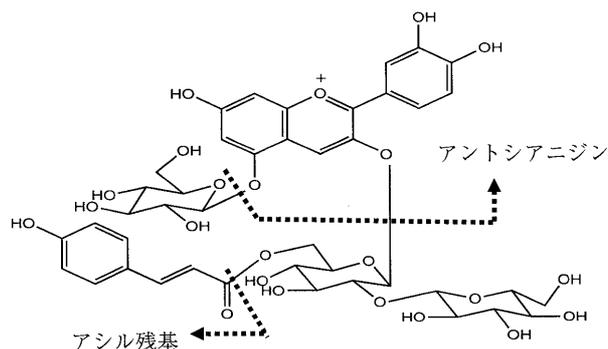


図1. アツミカブに含まれるアシル化アントシアニンの化学構造の一つ

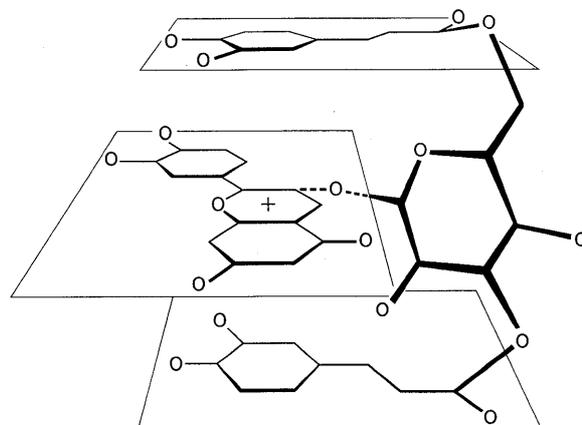


図2. アシル化アントシアニンの分子内コピグメンテーションピリリウム骨格に、糖を介して結合した2分子のアシル基 (この場合はコーヒー酸) が重なり合う構造をとる (分子内スタッキング構造ともいう)。

Brouillard, R., *Phytochem.*, 22, 1311-1323 (1983)

* 山形大学農学部
(Yamagata University)

カブ、レッドオニオン、赤キャベツ、桜桃など)ではシアニジン、またブドウなど濃紫色の食品ではマルビジンを、ナスなど紫—濃青色の食品ではデルフィニジンをアントシアニンとするものが多い。食品素材中の個々のアントシ

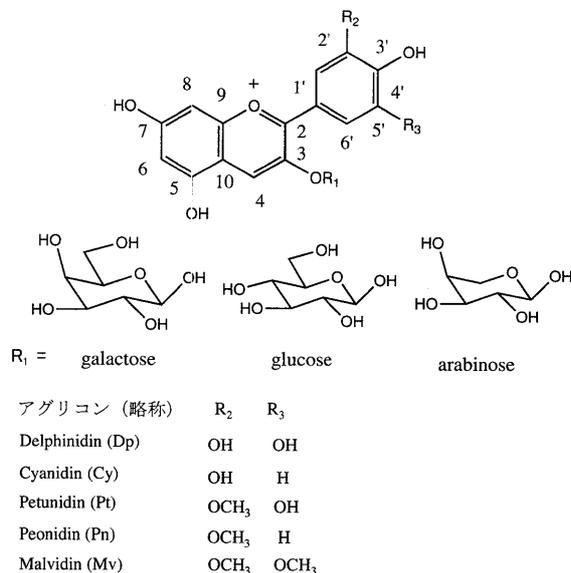


図3. 多くの食品素材にみられるアントシアニンのアントシアニジン部分(アグリコン)の基本骨格
ベリー類のアントシアニンはこれらのアグリコンのR₁に上記の糖が1~数個結合したものが多い

アニン含量を測定したデータは少ないが、桜桃では2-40 mg/100 g 新鮮重、果肉まで赤いクラブアップル(ジェネバ)の果汁で1 mg 程度/100 g、長ナス外果皮で50-100 mg/100 g 新鮮重、ベリー類で10-80 mg/100 g 新鮮重である^{3,4)}。

筆者らが測定した食品素材のアントシアニン含量と主要なアントシアニンを表1に、また、代表的なHPLCクロマトグラムを図4示した。食用菊モッテノホカで1-2 mg/100 g 新鮮重、赤米で100 mg/100 g 程度のアントシアニンを含む。アツミカブ(赤カブの一種)、赤キャベツ、有色サツマイモ、品種改良の進んだブドウ(巨峰、藤稔、ピオーネなど)などのアントシアニンはほとんどがアシル化アントシアニンから構成されている。ブドウでも原種に近いヤマブドウはそのほとんどがマルビン(malvin: malvidin 3,5-di-O-Gucoside)から構成されている。

2. 抗酸化能 (in vitro)

アントシアニンのほとんどはアグリコン(アントシアニジン)部分、あるいはアシル化アントシアニンではアグリコンの他、アシル基部分に水酸基を有する芳香環を有することから、抗酸化・ラジカル消去機能を示すものが多い。一般にアントシアニン含量の高い食品素材の抗酸化能は高い場合が多い(表2)。アントシアニンの化学構造は、pHに依存し、酸性領域では+荷電のピリリウム(pylylium)

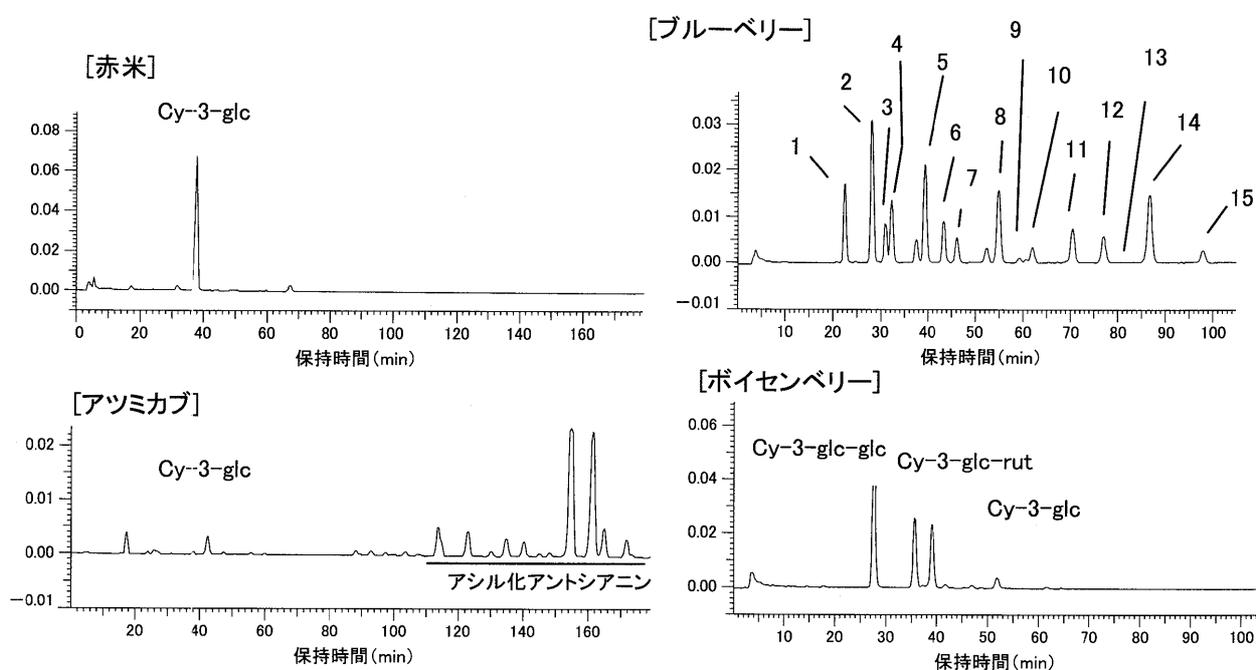


図4. 食品素材中のアントシアニンの分析例

1: Dp-3-gal, 2: Dp-3-glc, 3: Cy-3-gal, 4: Dp-3-ara, 5: Cy-3-glc, 6: Cy-3-ara, 7: Pt-3-gal, 8: Pt-3-glc, 9: Pn-3-gal, 10: Pt-3-ara, 11: Pn-3-glc, 12: Mv-3-gal, 13: Pn-3-ara, 14: Mv-3-glc, 15: Mv-3-ara

[ブルーベリー]のクロマトグラム上の番号は上記番号のアントシアニン名に対応する

カラム, Develosil UG-5 (4.6×250 mm); 展開溶媒, a. 5% アセトニトリル/1% 酢酸, b. 40% アセトニトリル; 展開条件, a に対してbが180分で100%となる直線勾配; 検出波長 513 nm。

食品素材によるアントシアニンの成分特性と機能・利用

表1. 代表的な食品素材中のアントシアニン含量

	(mg/100 g 新鮮重)	主要アントシアニン
モッテノホカ	1-2	シアニジン 3-O-グルコシド
レッドオニオン	40-50	シアニジン 3-O-グルコシド
トレビス	80-90	シアニジン 3-O-グルコシド
アツミカブ	20-30	アシル化アントシアニン シアニジン 3-O-(2-O-(グルコシル)-6-O-(パラ-クマロイル)- -グルコシド)-5-O-(6-O-マロニル)-グルコシド
		シアニジン 3-O-(2-O-(グルコシル)-6-O-(パラクマロイル)- -グルコシド)-5-O-グルコシド
赤米	90-100	シアニジン 3-O-グルコシド

アントシアニン量は試料の10% 酢酸可溶画分について510 nmでの吸光度を測定し、シアニジン 3-O-グルコシド量として換算した。

表2. 果実, 野菜の抗酸化容量 (トロロックス当量)

Fruit/vegetable	Proteggente et al. [13]	Other studies
Strawberry	2,591 ± 68	
Raspberry	1,846 ± 10	1,725 ± 103 [25]
Red plum	1,825 ± 28	
Grapefruit	861 ± 53	
Orange	849 ± 25	
Red cabbage	1,377 ± 49	
Broccoli	648 ± 25	
Onion	532 ± 29	580 ± 320 [17]
Green Grape	594 ± 72	
Spinach	757 ± 54	
Green cabbage	492 ± 18	
Pea	440 ± 18	
Cauliflower	295 ± 16	
Leek	240 ± 11	
Lettuce	171 ± 12	
Pear	282 ± 19	
Apple	343 ± 13	640 ± 270 [17]
Peach	244 ± 9	
Banana	181 ± 39	
Tomato	255 ± 14	160 ± 60 [17] 270 ± 30 [24] ^b

μmole トロロックス当量/100 g 新鮮重

Catherinne A. et al. eds, Flavonoids in Health and Disease, p. 73, Mercel Dekker, Inc., New York, 2003.

構造 (赤色) を、中性領域はアンヒドロ塩基 (anhydro base; キノイド型塩基 (quinoidal base) ともいう) (紫), アルカリ領域ではキノイド型塩基アニオンの構造を持つ一方、水和反応を受け易く、容易に無色のプソイド型塩基 (pseudobase) に移行する (図5)。このようなことから、抗酸化能も pH によって異なる場合がある⁵⁾。赤ワインのポリフェノール、さらにはその構成成分の一つと考えられたシアニジンによる血液由来低密度リポタンパク質 (LDL) の銅触媒酸化の抑制は⁶⁾、フレンチパラドックスの要因の一つがアントシアニンの抗酸化機能による可能性を示している。ブドウ (マスカット) に含まれる主要アントシアニンのマルビジン 3-O-(6-O-パラ-クマロイルグルコシド)

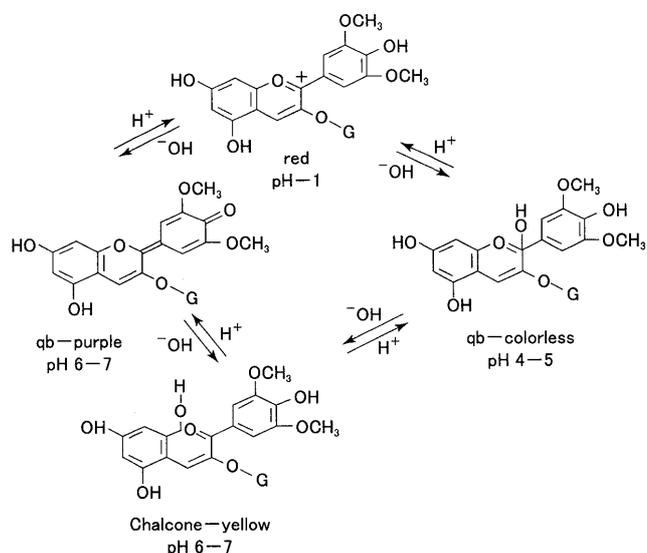


図5. アントシアニンの pH による構造変化

qb-purple, キノイド型塩基-紫; pb-colorless, プソイド型塩基-無色; Chalcone-yellow, カルコン-黄色。Red, 赤-アントシアニンは強い酸性下では赤色のピリリウム構造をとる。

Lapidot, T. et al., J. Agric. Food Chem., 47, 67-70 (1999).

による、硫酸第一鉄触媒性リノール酸の酸化に対する抑制は、その構成成分としてのマルビジン 3-O-グルコシドと、パラクマール酸 (*p*-coumaric acid) の混合物による酸化の抑制よりも強いことが知られており、この場合、パラクマール酸を分子内共力剤と呼んでいる⁷⁾(図6,7)。

3. 抗変異原性と抗腫瘍作用

吉本らは紫色のサツマイモ (アヤマラサキ) 水溶性画分が種々の変異原の変異原性を抑制すること、また、その Trp-P-1 (3-amino-1,4-dimethyl-5H-pyrido-(4,3-*b*)indol), Trp-P-2 (3-amino-1-methyl-5H-pyrido-(4,3-*b*)indol), IQ (2-amino-3-methylimidazo[4,5-*f*]quinoline), B[a]P (benzo[a]pyrene), 4-NQO (4-nitroquinolin-N-oxide) に対する抗変異原性は、アヤマラサキに含まれるシアニジン 3-(6,6'-カフェイルフェルリルソフォロシ

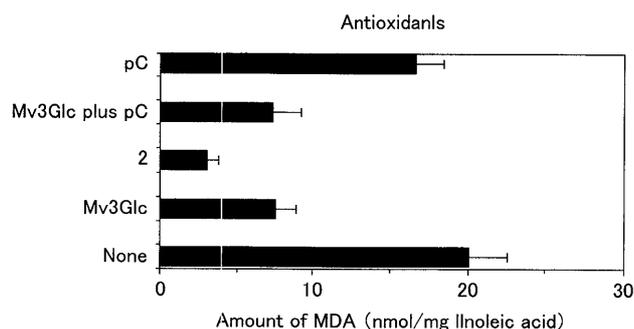


図6. マルビジン 3-O-(6-O-p-クマロイルグルコシド)が FeSO₄ によるリノール酸酸化由来マロンジアルデヒド (MDA) 産生に及ぼす影響

反応は 0.05 M Trizma 緩衝液中で 16 時間行った。Mv3Glc, マルビジン 3-グルコシド; PC, p-クマール酸。

Tamura, H., et al., J. Agric. Food Chem., 42, 1612-1615 (1994).

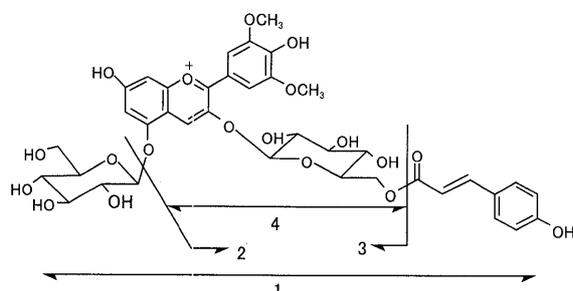


図7. マスカット (BaileyA) から単離した主要アントシアニンの構造

- (1) マルビジン 3-O-(6-O-p-クマロイルグルコシド)-5-グルコシド
- (2) マルビジン 3-O-(6-O-p-クマロイルグルコシド)
- (3) マルビジン 3,5-ジグルコシド
- (4) マルビジン 3-グルコシド。

Tamura, H., et al., J. Agric. Food Chem., 42, 1612-1615 (1994).

ド)-5-グルコシド, ペオニジン 3-(6,6'-カフェイルフェルリルソフォロシド)-5-グルコシドによることを示した⁸⁾(表3)。

アロニア・メラノカルパ (*Aronia melanocarpa* チョークベリー) から調製し, シアニジン 3-O-ガラクトシド, シアニジン 3-O-アラビノシドを主要アントシアニンとするアントシアニン画分ではエムステストにおいて, ベンゾ [a] ピレン, 2-アミノフルオレインの変異活性を抑制することが知られている。また, その機構の一つとして, アントシアニンが変異原の活性化に関わる酵素を阻害すること, あるいは究極発がん物質の生成に関わる酵素の活性を阻害するほか, DNA の損傷に関わる活性酸素種の消去, さらには一連の酸素ラジカルの生成過程の阻害などが考えられている⁹⁾。シアニジン, ブルーベリー濃縮物は, リポポリサッカライド/インターフェロン- γ によって活性化したマクロファージにおいて腫瘍壊死因子 (TNF- α) の生成をむしろ増加させ, 結果として腫瘍細胞の減少を引き起こすことが知られている。一方では TNF- α に付随する

表3. サツマイモアントシアニン YGM-3, YGM-6 の, サルモネラチフス菌 TA98 の Trp-P-1, Trp-P-2, IQ, DEGB による変異への影響

Mutagen (μg or μl /plate)	Inhibition (%)	
	YGM-3	YGM-6
Trp-P-1 (0.075 μg)	51	45
Trp-P-2 (0.020 μg)	77	51
IQ (0.020 μg)	42	38
DEGB (100 μl)	57	47

YGM-3, シアニジン 3-(6,6'-カフェイルフェルリルソフォロシド)-5-グルコシド; YGM-6, ペオニジン 3-(6,6'-カフェイルフェルリルソフォロシド)-5-グルコシド。自然発生変異数は補正した。Trp-P-1, Trp-P-2, IQ, DEGB による対照群での変異数は 693 \pm 43, 825 \pm 9, 884 \pm 20, 288 \pm 11/plate であった。Yoshimoto, M. et al., Biosci. Biotechnol. Biochem., 63, 537-541.

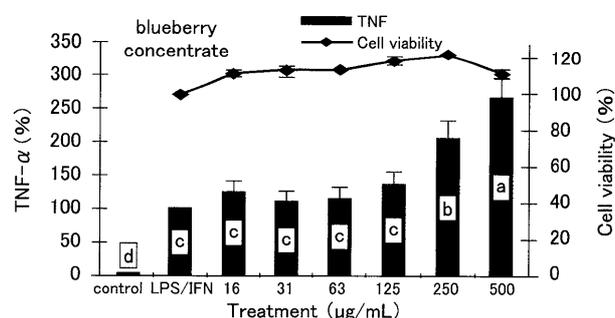
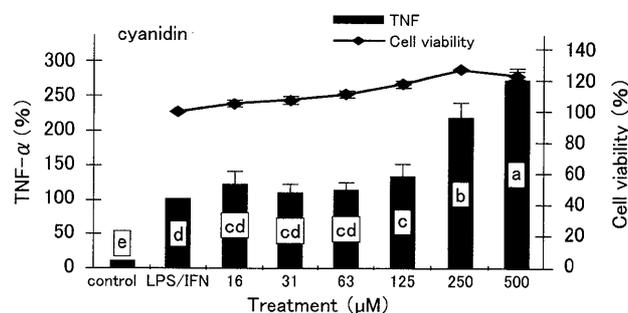


図8. シアニジン, ブルーベリー濃縮物が LPS/IFN- γ 活性化 RAW 264.7 マクロファージの TNF- α 産生能に及ぼす影響。

対照群の値を 100 とした時の値として示す。カラム中の英数字が異なるカラムは TNF- α レベルがカラム間で有意に異なることを示す。

Wang, J. et al., J. Agric. Food Chem., 50, 4183-4189 (2002).

酸化窒素 (NO) の産生を抑制するとの報告もあり, その作用機構については不明な点が多い。しかしながら, TNF- α の放出は正常な組織にとっては悪い影響をもたらすことから, そのマクロファージからの放出には十分な留意が必要である¹⁰⁾(図8)。

ビルベリーから精製して得られるデルフィニジン-3-グルコシド, デルフィニジン-3-ガラクトシドおよびデルフィニジンはヒト白血病細胞 HL 60, ヒト結腸がん細胞 HCT 116 にいてアポトーシスを誘導し, 細胞の分化・成長を抑制することが知られており, アントシアニンが in

vivo においてもがん細胞のアポトーシスの誘導、成長を抑制する可能性が推察されている¹¹⁾。桜桃アントシアニン、シアニジン-3-グルコシドは Apc^{Min} マウスにおいて盲腸内腫瘍数と腫瘍の成長、また、結腸の腫瘍数を低下させること^{12,13)}、腫瘍細胞を移植したマウスに紅大豆アントシアニン画分を経口投与すると延命率が上昇すること¹⁴⁾などの報告があり、ヒトでの効果が期待されている。

チョークベリーから抽出したアントシアニン画分は、塩酸/エタノールで誘発したマウス胃粘膜の潰瘍を緩和することが知られているが¹⁵⁾、その効果成分については特定されていない。

4. 血小板凝集抑制作用と視機能改善作用

血小板に富む血漿に、デルフィニジン-3-ルチノシド (Delphinidin-3-rutinoside)、あるいはデルフィニジン-3-ルチノシドとシアニジン-3-ルチノシド、シアニジン-3-グルコシド、マルビジン-3-グルコシド、その他結腸にみられるいくつかのポリフェノールからなる混合物を予め加え、その後 TRAP (トロンビン受容体活性化ペプチド) を加えると、血小板の凝集が抑制されること¹⁶⁾ (図 9)、ビルベリー (*Vaccinium myrtillus*) に含まれるシアニジン-3-グルコシド、デルフィニジン-3-グルコシド、マルビジン-3-グルコシドはウサギ血漿の ADP、コラーゲン、あるいはアラキドン酸による凝集を抑制することなどが報告されている。また、ビルベリーアントシアニンを 5~400 mg/kg 経口投与すると、血液の凝固までの時間が延長することが報告されており¹⁷⁾、アントシアニン摂取と心疾患の予防との関連についても注目されている。

アントシアニン摂取と視機能改善効果との関連については古くから知られており、シアニジン、デルフィニジン、ペツニジン、あるいはマルビジンの配糖体を静脈注射したウサギでは暗黒下適応の初期にロドプシンの再合成が円滑

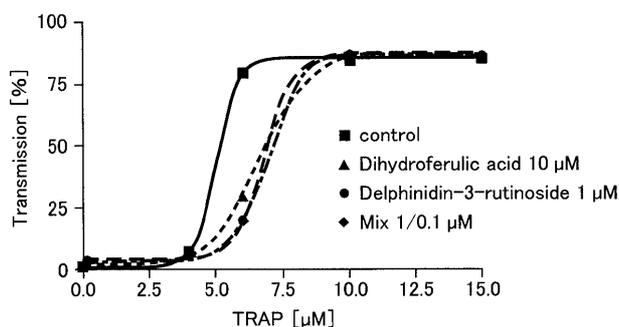


図 9. デルフィニジン 3-ルチノシド、ジヒドロフェルラ酸、混合物共存下における TRAP (トロンビン受容体活性化ペプチド: Thrombin-Receptor-Activating-Peptide) 誘導血小板凝集の容量-応答曲線

血小板は化合物 (ブランクは緩衝液) と 37°C で 5 分間反応させ、その後、異なる濃度の TRAP の添加を行った。

Rechnr, A. R., Thrombosis Research, 116, 327-334 (2005).

に行われることが知られている。また、カシス (black currant) の主要アントシアニンのシアニジン-3-グルコシドとシアニジン-3-ルチノシドは、カエルの桿体 (frog rod outer segment) におけるロドプシンの再生を助長するが、デルフィニジン配糖体には効果のないことが報告されており¹⁸⁾、視機能改善効果もアントシアニンの化学構造に依存して異なることが示唆されている。

5. 酸化ストレス制御

カテキン類のようなポリフェノールが疾病あるいは老化の要因となる体内酸化を抑制することがよく知られており、筆者らもお茶に含まれるカテキン類のうち、お茶に最も多く含まれるエピガロカテキンガレート (EGCg) が体内ラジカルの産生が要因の一つとなる酸化を最も効果的に抑制すること、次いでエピカテキンガレート (ECg)、エピガロカテキン (EGC)、エピカテキン (EC) の順となり、化学構造中のガレート (没食子酸) 部分、B 環上の水酸基の数と位置が効果と密接に関わることを見だしている¹⁹⁾。しかしながら、同じポリフェノールでありながら、単一成分としてのアントシアニン、あるいはほとんどがアントシアニンから構成される画分による検討は以外と少ない。高アントシアニンカンショジュースの飲用が軽度の肝機能要注意者の肝障害指標としての血清 GPT (ALT とも言う)、GOT (AST とも言う)、 γ -GTP 活性を低下させること、また、ラットにおける四塩化炭素誘発肝障害を軽減させることなどが報告されているが、その作用物質の特定はされていない^{20,21)}。単一成分による研究としてはシアニジン 3-グルコシドを 0.2% の割合で添加した飼料を 14 日間給与したラットでは虚血灌流に伴う血清のチオバルビツール酸反応物 (TBARS) の量が、対照群に比べて低く維持されること、さらには血清、あるいは肝臓ホモジネートのラジカル発生剤添加による TBARS 値の上昇が抑制されることが知られるようになり²²⁾、アントシアニンの体内抗酸化機能にも注目が集まるようになった。その後、赤キャベツの主要アシル化アントシアニンを食事として与えたラットでは、パラコート投与によるラジカル産生が要因となる肺の浸潤による肺重量の増加、体内酸化を抑制すること、そのさい、ラジカル産生に関わる肝臓 NADPH-シトクローム P 450 還元酵素の活性が低く維持されていることが明らかにされており、アントシアニンによる活性酸素種生成の抑制がその体内酸化の抑制と関わることを推察されている²³⁾ (図 10)。このさい、体内酸化の抑制に伴って、動脈硬化指数にも改善の傾向がみられる。

最近、日本でも消費されるようになったボイセンベリーから得られるアントシアニン (主要成分: シアニジン 3-ジグルコシド, シアニジン 3-ルチノシルグルコシド, シアニジン 3-グルコシド) によるストレプトゾトシン誘発糖尿病ラットにおける酸化亢進に対する抑制作用、ガラク

トサミン誘発肝障害に対する抑制作用なども明らかになり^{24,25)}、アントシアニンのいくつかは体内酸化の進行に対し、抑制的に作用することが推察されるようになった。粗アントシアニンを添加したラット肝細胞においては抗酸化容量の増加、グルタチオン関連酵素の発現の上昇、グルタチオン含量の増加、NAD(P)H:キノンオキシドレダクターゼ活性の上昇がみられること、抗酸化剤応答エレメント(ARE)を介するフェーズII酵素の活性に上昇がみられるなどが知られており、これらの増加・上昇が体内酸化ストレスの抑制と関わることを推察されている²⁶⁾。サツマイモのアシル化アントシアニンにはスクラージェ、 α -アミラー

ゼ活性を阻害するもの見いだされており、糖尿病の予防面から期待されている。また、その酵素活性阻害にはアシル化アントシアニンのアシルソフォロース部分(芳香族有機酸+ソフォロース)が大きく関与していることが推察されている²⁷⁾。紫果肉サツマイモ(紫かんしょ:アヤマラサキ)を酢酸発酵させた醸造酢には紫かんしょに含まれるアシル化アントシアニンから遊離した6-O-カフェオイルソフォロース(コーヒー酸+ソフォロース)の含まれることが知られており、この化合物はマルトースを経口投与したラットにおいて血糖の急激な上昇を抑制することが報告されている²⁸⁾。

6. 脂質改善作用

コレステロールとラードを添加した高コレステロール食にシアニジン3-グルコシドとシアニジン3-ソフォロシドの混合物を0.03%の割合で添加した食事を与えたラットでは血清総コレステロール濃度が低下傾向を示し、動脈硬化指数が低下すること、またナスニンを高コレステロール食に添加した場合も同様な傾向がみられることが知られている^{29,30)}。ナスニン添加食では胆汁酸の糞便中への排泄量が増加することから、コレステロールの低下はアントシアニンの胆汁酸ミセル形成阻害がその一因と考えられている。一方、ヤマブドウの主要アントシアニンのマルビンをコレステロール無添加食に添加し、ラットに給与すると血清トリアシルグリセロールが有意に低下し、アントシアニンとしてのマルビンの摂取が脂質代謝に影響を与える可能性が示されるようになった³¹⁾。

佐々木らは単一のシアニジン3-グルコシドを0.2%の割合で添加した飼料を肥満2型糖尿病モデルマウスKK-A^yに5週間給与すると血清グルコースの他、血清トリアシルグリセロールが有意に低下することを示し、シアニジン3-グルコシドが糖尿病の亢進と関わることを推察される中性脂肪の蓄積を抑制することを示している³²⁾(表4)。

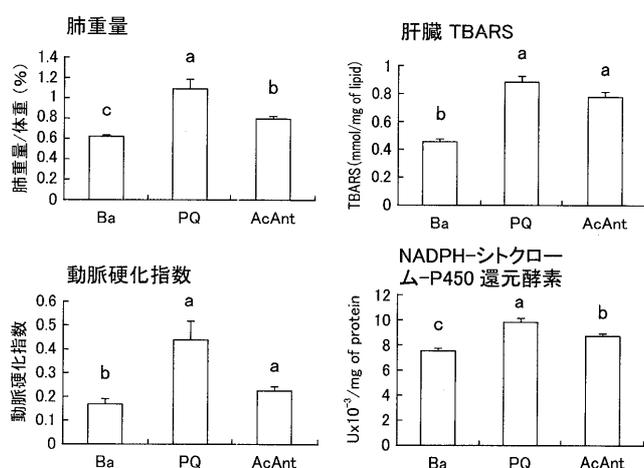


図10. 赤キャベツ主要アシル化アントシアニン(AcAnt)がパラコート(PQ)酸化ストレス負荷ラットの肺重量、肝臓脂質過酸化、動脈硬化指数、およびNADPH-シトクローム-P450還元酵素活性に及ぼす影響

Ba, 基本食給与群; PQ, 基本食+パラコート給与群; AcAnt, 基本食+パラコート+AcAnt 給与群。

PQおよびAcAntは、それぞれ飼料中0.025, 0.15%添加し、初体重55gのラットに10日間給与した。共通の英数字を持たない群間には有意差あり($p < 0.05$)。

Igarashi, K. et al., Biosci. Biotechnol. Biochem., 64, 1600-1607 (2000).

表4. 市販用飼料、シアニジン3-グルコシド(C3G)を給与したKK-A^yマウスの体重、摂取量、血清グルコース、トリグリセリド、総コレステロールおよびインスリン濃度

	Period	Control	C3G
Body weight (g)	0 week	19.2 ± 1.0	18.8 ± 1.2
	5 weeks	37.4 ± 0.8	37 ± 1.2
Serum glucose (mg/dL)	0 week	244.6 ± 20.6	231.9 ± 18.4
	3 weeks	393.9 ± 15.3	300.1 ± 14*
	5 weeks	454.2 ± 26.1	356.5 ± 28*
Serum triglyceride (mg/dL)	5 weeks	409.3 ± 39	336.7 ± 31.9
serum total cholesterol (mg/dL)	5 weeks	96.4 ± 6.5	89.3 ± 12.7
Serum insulin (ng/mL)	5 weeks	17.4 ± 1.2	14.4 ± 1.2

* 対照群に比べて有意差あり。 $P < 0.05$

Sasaki, R. et al., Biochemical Pharmacology, 74, 1619-1627 (2007)。

食品素材によるアントシアニンの成分特性と機能・利用

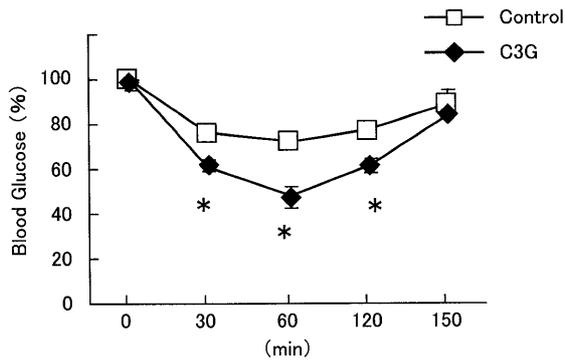


図 11. 4 週間、市販飼料 (Control), およびシアニジン 3-グルコシド (C3G) 添加飼料を給与した KK-Ay マウスにおけるインスリン抵抗性試験

* 対照群に比べて有意差あり ($p < 0.05$).

0.67 U/kg ヒトインスリンを腹腔内投与後、経時的に尾静脈から採血を行い、血中グルコース量を測定した。

Sasaki, R. et al., *Biochemical Pharmacology*, 1619-1627 (2007).

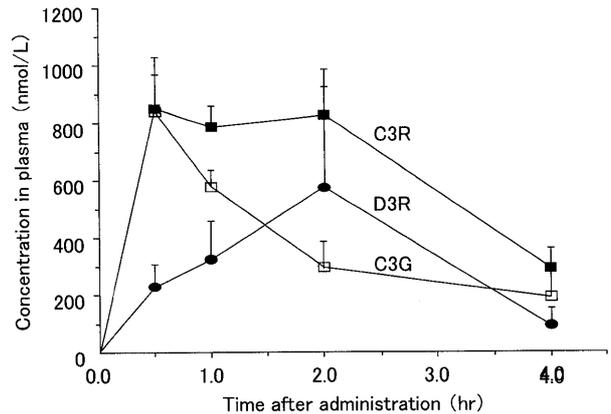


図 12. アントシアニン経口投与ラット血漿における D3R, C3R, C3G の経時的変化

0.1% クエン酸水溶液に各アントシアニンを溶解し、800 $\mu\text{mol/kg}$ 体重経口投与を行った。D3R, デルフィニジン 3-グルコシド; C3R, シアニジン 3-ルチノコシド; C3G, シアニジン 3-グルコシド。

Matsumoto, H. et al., *Journal of Environmental Pathology, Technology and Oncology*, 20, 89-95 (2001).

また、シアニジン 3-グルコシド給与群ではインスリン抵抗性が改善されること (図 11), 給与群の腸間膜白色脂肪組織では糖尿病の亢進で上昇する腫瘍壊死因子 (TNF- α), レチノール結合タンパク質 4 (RBP4) の遺伝子発現が抑制されるほか、肝臓におけるグルコース 6-ホスファターゼ (G6Pase) の遺伝子発現が抑制されること、さらには腸管膜白色脂肪組織ではグルコーストランスポーター 4 (Glut4) の遺伝子発現が亢進することなどが明らかにされている³²⁾。ラット精巣上体脂肪細胞にシアニジン 3-グルコシドを添加するとホルモン感受性リパーゼの遺伝子発現が上昇すること、培地へグリセロール、遊離脂肪酸の放出が増加することなども知られており³³⁾、これらがシアニジン 3-グルコシドの糖尿病・肥満抑制効果と密接に関わっていることが推察されている。

7. 体内吸収・代謝と利用

シアニジン 3-グルコシド, シアニジン 3,5-ジグルコシドを主成分とする果実アントシアニン抽出物を経口投与したラットにおいては、いずれの化合物も投与後 15 分に血中濃度が最大に達し、60~120 分でほぼ一定に達し、低い値を維持する。投与後におけるシアニジン 3,5-ジグルコシドの血中濃度の低下はシアニジン 3-グルコシドに比べて遅い。肝臓においても 15 分程度でほぼ最大に達し、240 分ではほぼ初期の状態に戻る。血中への移行率は極めて小さいと考えられている。そのほとんどは構造の修飾を受けることなく直接血中へ移行するが、一部はグルクロン酸、硫酸によって抱合を受ける³⁴⁾。また一部はメチル化を受け、血中を移行することが知られている³⁵⁾。ブラックベリーを給与したラットの尿中には構造未修飾のシアニジン 3-グ

ルコシドの他、B 環上の 3' 位の水酸基がメチル化を受けたアントシアニンがみだされておられ、肝臓でのメチル化が推察されている。これらすべての化合物の尿中への回収率は 0.27% 以下であるが、B 環の 3',5' 位にメトキシル基を持つマルビジン 3,5-グルコシドの尿中への回収率はシアニジン 3-グルコシドに比べて高く (0.67% 程度)、マルビジン 3,5-グルコシドはシアニジン 3-グルコシドに比べて、体内での安定性が高いことが推察されている³⁶⁾。デルフィニジン 3-ルチノシド, シアニジン 3-ルチノシドのようなルチノース部分を持つ配糖体では糖部分としてグルコースを持つシアニジン 3-グルコシドに比べて血中濃度が最大まで達する時間が遅れ、120 分程度要する³⁷⁾ (図 12)。ほとんどが構造未修飾のまま血中へ移行すると考えられている。ブラックカーラント (カシス) ジュースを摂取したヒトの尿中には、ジュース由来のアントシアニン (シアニジン 3-グルコシド, シアニジン 3-ルチノシド, デルフィニジン 3-グルコシド, デルフィニジン 3-ルチノシド) が構造未修飾のまま見いだされ、その尿中へ移行量は 120 分前後で最大に達する。尿中への回収率は 0.02-0.05% で極めて少ない³⁸⁾。桑の実アントシアニンを経口投与した離乳豚の尿中にもアントシアニン B 環の水酸基がメチル化されたもの、また、グルクロン酸抱合を受けたアントシアニンが見いだされており、アントシアニンと糖からなる低分子アントシアニンの一部が体内で抱合化、メチルを受けることが示されている³⁹⁾ (図 13)。アントシアニンは胃からも比較的吸収され易い⁴⁰⁾。一方、腸管剥離粘膜炎をユースングチェンバー (Ussing chamber) に貼付け、マウス腸管部位別におけるボセンベリーベリーアントシアニンの粘膜側からの漿膜側への移行量を検討すると、成分

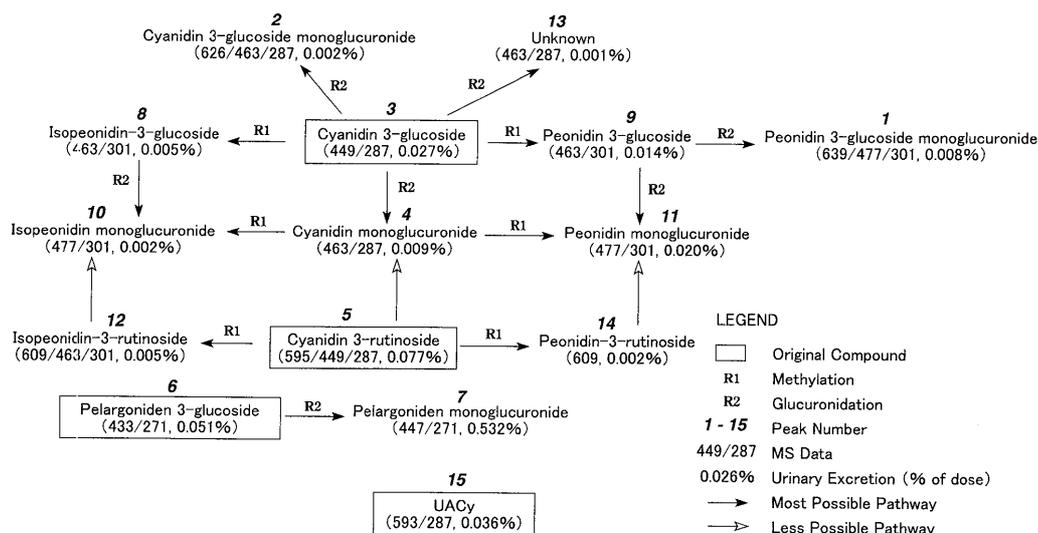


図 13. 桑の実アントシアニン経口投与離乳豚におけるアントシアニンの吸収と代謝
 囲い部分は桑の実にみられるアントシアニン：R1はメチル化経路；R2はグルクロン酸抱合経路を示す。
 Wu, X. et al., J. Nutr., 134, 2603-2610 (2004).

としてのシアニジン 3-グルコシドの移行量は空腸部位で最も多く、盲腸での移行量はその 20% 程度となる。回腸、結腸における移行量は極めて少ない。空腸粘膜においては Na-依存型グルコーストランスポーター (SGLT 1) を介するアントシアニンの移行も考慮されているが不明な点が多い⁴¹⁾。

アントシアニンの中でも食品素材中に多い、アシル化アントシアニンの吸収については、ナスニンが構造未修飾で血中に移行することが明らかにされているが⁴²⁾、構造の複雑な高分子量アシル化アントシアニンの体内移行・機構については今後の検討を待ちたい。

文献

- 1) Renaud, S. and de Lorgeril, M. (1992), Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease, *Lancet*, **339**, 1523-1526
- 2) Nielsen, I. L. F., Dragsted, L. O., Ravn-Haren, G., Freese, R. and Rasmussen, S. E. (2003), Absorption and excretion of black currant anthocyanins in humans and Watanabe heritable hypewrlipidemic rabbits, *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 2813-2820
- 3) 菅原哲也, 野内義之, 五十嵐喜治 (2006), ジェネバ (クラブアップル) 果汁のポリフェノール成分とラジカル消去活性, *日本食品科学工学会誌*, **53**, 232-235
- 4) 立山千草, 五十嵐喜治 (2006), ナス果菜の栽培品種・部位別アントシアニン量, クロロゲン酸量およびラジカル消去活性, *日本食品科学工学会誌*, **53**, 218-224
- 5) Igarashi, K., Yoshida, T. and Suzuki, E. (1993), Antioxidative activity of nasunin in Chouja-nasu (little eggplant, *Solanum melongena* L. 'Chouja'), *日本食品工業学会誌*, **40**, 138-143
- 6) Frankel, E. N., Kanner, J., German, J. B., Parks, E. and Kinsella, J. E. (1993), Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine, *Lancet*, **341**, 454-457
- 7) Tamura, H. and Yamagami, A. (1994), Antioxidative activity of monoacylated anthocyanins isolated from Muscat Bailey A grape, *J. Agric. Food Chem.*, **42**, 1612-1615
- 8) Yoshimoto, M., Okuno, S., Yoshinaga, M., Yamakawa, O., Yamaguchi, M. and Yamada, J. (1999), Antimutagenicity of sweetpotato (*Ipomoea batatas*), *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **63**, 537-541
- 9) Gasiorowski, K., Szyba, K., Brokos, B., Kolaczynska, B., Jankowiak-Wlodarczyk, M., Oszmianski, J. (1997), Antimutagenic activity of anthocyanins isolated from Aronia melanocarpa fruits, *Cancer Letters*, **119**, 37-46
- 10) Wang, J. and Maza, G. (2002), Effects of anthocyanins and other phenolic compounds on the production of tumor necrosis factor α in LPS/IFN- γ -activated RAW 264.7 macrophages, *J. Agric. Food Chem.*, **50**, 4183-4189
- 11) Katsube, M., Iwashita, K., Tsushida, T., Yamaki, K. and Kobori, M. (2003), Induction of apoptosis in cancer cells by bilberry (*Vaccinium myrtillus*) and the anthocyanins, *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 68-75
- 12) Kang, S-Y., Seeram, N. P., Nair, M. G. and Bourquin, L. D. (2003), Tart cherry anthocyanins inhibit tumor development in Apc^{Min} mice and reduce proliferation of human colon cancer cells, *Cancer Letters*, **194**, 13-19
- 13) Bobe, G., Wang, B., Seeram, N. P., Nair, M. G. and Bourquin, L. D. (2006), Dietary anthocyanin-rich tart cherry extract inhibits intestinal tumorigenesis in APC^{Min} mice fed suboptimal levels of Sulindac, *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 9322-9328
- 14) Koide, T., Hashimoto, Y., Kamei, H., Kojima, T., Hasegawa, N. and Terabe, K. (1997), Antitumor effect of anthocyanin fraction extracted from red soybeans and red beans in vitro and in vivo, *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*, **12**, 277-280
- 15) Niedworok, J., Jankowska, B., Kowalczyk, E., Charyk, K. and Kubat, Z. (1997), Antilucer activity of anthocyanin from *Aronia Melanocarpa* Elliot, *Herba Polonica*, XLII,

- 222-226
- 16) Rechner, A. R. and Kroner, C. (2005), Anthocyanins and colonic metabolites of dietary polyphenols inhibit platelet function, *Thrombosis Research*, **116**, 327-344
 - 17) Morazzoni, P. and Magistretti, M. J. (1990), Activity of myrtocyan, an anthocyanoside complex from *Vaccinium myrtillus*, *Fitoterapia*, **61**, 13-21
 - 18) Matsumoto, H., Nakamura, Y., Tachibanaki, S., Kawamura, S., Hirayama, M. (2003), Stimulatory effect of cyanidin 3-glycosides on the regeneration of rhodopsin, *J. Agric. Food Chem.*, **51**, 3560-3563
 - 19) Igarashi, K., Suzuki, O. and Hara, Y. (1999), Comparison of the preventive effects of epigallocatechin gallate, epicatechin gallate and epicatechin on paraquat-induced oxidative stress in rats, *Food Sci. Technol. Res.*, **5**, 69-73
 - 20) 須田郁夫, 山川 理, 松ヶ野一郷, 杉田浩一, 竹熊宜孝, 入佐孝三, 徳丸文康 (1998), 高アントシアニンカンショージュース飲用による血清 γ -GTP, GOT, GPT 値の変動, 日本食品科学工学会誌, **45**, 611-617
 - 21) 須田郁夫, 吉田 収, 西場洋一, 山川 理, 松ヶ野一郷, 杉田浩一 (1997), 紫甘しょジュース飲用ラットにおける四塩化炭素誘起肝障害の軽減, 日本食品科学工学会誌, **44**, 315-318
 - 22) Tsuda, T., Horio, F. and Osawa, T. (1998), Dietary cyaniding 3-O- β -D-glucoside increases ex vivo oxidation resistance of serum in rats, *Lipids*, 583-588
 - 23) Igarashi, K., Kimura, Y. and Takenaka, A. (2000), Preventive effects of dietary cabbage acylated anthocyanins on paraquat-induced oxidative stress in rats, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 1600-1607
 - 24) Sugimoto, E., Igarashi, K., Kubo, K., Molyneux, J. and Kubomura, K. (2003), Protective effects of boysenberry anthocyanins on oxidative stress in diabetic rats, *Food Sci. Technol. Res.*, **9**, 345-349
 - 25) Igarashi, K., Sugimoto, E., Hatakeyama, A., Molyneux, J. and Kubomura, K. (2004), Preventive effects of dietary boysenberry anthocyanins on galactosamine-induced liver injury in rats, *BioFactors*, **21**, 259-261
 - 26) Shih, P-H., Yeh, C-T. and Yen, G-C. (2007), Anthocyanins induce the activation of Phae II enzymes through the antioxidant response element pathway against oxidative stress-induced apoptosis, *J. Agric. Food Chem.*, **55**, 9427-9435
 - 27) Matsui, T., Ueda, T., Oki, T., Sugita, K., Terahara, N. and Matsumoto, K. (2001), α -Glucosidase inhibitory action of natural acylated anthocyanins. 2. α -Glucosidase inhibition by isolated acylated anthocyanins. *J. Agric. Food Chem.*, **49**, 1952-1956
 - 28) Matsui, T., Ebuchi, S., Fukui, K., Matsunaga, K., Teranara, N. and Matsumoto, K. (2004), Caffeoylsophorose, a new natural α -glucosidase inhibitor, from red vinegar by fermented purple-fleshed sweet potato, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **68**, 2239-2246
 - 29) Igarashi, K., Abe, S. and Satoh, J. (1990), Effects of atsumi-kabu (red turnip, *Brassica campestris* L.) anthocyanin on serum cholesterol levels in cholesterol-fed rats, *Agric. Biol. Chem.*, **54**, 171-175
 - 30) Kayamori, F. and Igarashi, K. (1994), Effects of dietary nasunin on the serum cholesterol level in rats, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **58**, 570-571
 - 31) Igarashi, K. and Inagaki, K. (1991), Effects of the major anthocyanin of wild grape (*Vitis coignetiae*) on serum lipid levels in rats, *Agric. Biol. Chem.*, **55**, 285-287
 - 32) Sasaki, R., Nishimura, N., Hishino, H., Isa, Y., Kadowaki, M., Ichii, T., Tanaka, A., Nishiumi, S., Fukuda, I., Ashida, H., Horio, F. and Tsuda, T. (2007), Cyanidin 3-glucoside ameliorates hyperglycemia and insulin sensitivity due to down-regulation of retinol binding protein 4 expression in diabetic mice, *Biochemical Pharmacology*, **74**, 1619-1627.
 - 33) Tsuda, T., Ueno, Y., Aoki, H., Koda, T., Horio, F., Takahashi, N., Kawada, T. and Osawa, T. (2004), Anthocyanin enhances adipocytokine secretion and adipocyte-specific gene expression in isolated rat adipocytes, *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **316**, 149-157
 - 34) Miyazawa, T., Nakagawa, K., Kudo, M., Muraishi, K. and Someya, K. (1999), Direct intestinal absorption of red fruit anthocyanin, cyanidin-3-glucoside and cyanidin-3,5-diglucoside, into rat and humans, *J. Agric. Food Chem.*, **47**, 1083-1091
 - 35) Tsuda, T., Horio, F. and Osawa, T. (1999), Absorption and metabolism of cyanidin 3-O- β -D-glucoside in rats, *FEBS Letters*, **449**, 179-182
 - 36) Catherine, F., Odiles, T., Catherine, B., Didier, F., Jean-Louis, L. and Christian, R. (2002), Blackberry anthocyanins are slightly bioavailable in rats, *J. Nutr.* 1249-5253
 - 37) Matsumoto, H., Inaba, H., Kishi, M., Tominaga, S., Hirayama, M. and Tsuda, T. (2001), Orally administered delphinidin 3-rutinoside and cyanidin 3-rutinoside are directly absorbed in rats and humans and appear in the blood as intact forms, *J. Agric. Food Chem.*, **49**, 1546-1551
 - 38) Michael, N., Gabrielw, S., Marlies, J., Irmgard, B. and Roland, B. (2001), Bioactive anthocyanins detected in human urine after ingestion of blackcurrant juice, *Journal of Environmental Pathology, Technology and Oncology*, **20**, 89-95
 - 39) Wu, X., Pittman, H. E. and Prior, R. L. (2004), Pelargonidin is absorbed and metabolized differently than cyanidin after marberry consumption in pigs, *J. Nutr.*, **134**, 2603-2610
 - 40) Severine, T., Catherine, F., Odile, T., Catherine, B., Jean-Louis, L. and Christian, R. (2003), Anthocyanins are efficiently absorbed from the stomach in anesthetized rats, *J. Nutr.* **133**, 4178-4183
 - 41) Matuschek, M. C., Hendriks, W. H., McGhie, T. K. and Reynolds, G.W. (2006), The jejunum is the main site of absorption for anthocyanins in mice. *Journal of Nutritional Biochemistry*, **17**, 31-36
 - 42) Ichianagi, T., Terahara, N., Rahman, M. M. and Konishi, T. (2006), Gastrointestinal uptake of nasunin, acylated anthocyanin in eggplant, *J. Agric. Food Chem.*, **54**, 5306-5312