

[ 研究区分：学際的・先端的研究 (S) ]

研究テーマ： 広島県産レモンに含まれる機能性成分の作用および効果に関する研究	
研究代表者： 生命環境学部 生命科学科 准教授・野下俊朗	連絡先： noshita@pu-hiroshima.ac.jp
共同研究者： 教授・田井章博， 准教授・長尾則男	
<b>【研究概要】</b> レモンポリフェノールおよび関連物質の未知の生物活性の探索、利用価値の創出を目指すと同時にレモン成分の化学的改変によって新規物質を創成することを目的とし研究を実施した。その結果、レモンフラボノイドのアグリコンであるエリオジクチオールとヘスペレチンがアレルギーに強く関連する脱顆粒を抑制すること、ならびに神経突起形成促進作用を有することを見出した。また、エリオジクチオールのトリフルオロアセチル化物にエリオジクチオールにはない強いヒアルロニダーゼ阻害活性があることを確認した。	

### 【研究内容・成果】

#### ◎ レモンポリフェノールおよび関連物質の未知の生物活性の探索

レモンフラボノイドおよびそのアグリコン (図1) を用いて抗アレルギー作用の評価を行った。ラット好塩基性白血球細胞 (RBL-2H3) を抗原刺激することにより引き起こる脱顆粒をエリオシトリン、ヘスペリジン、それらのアグリコンが抑制するかどうかを検討した結果、アグリコンであるエリオジクチオールとヘスペレチンに脱顆粒抑制活性を見出した (図2)。

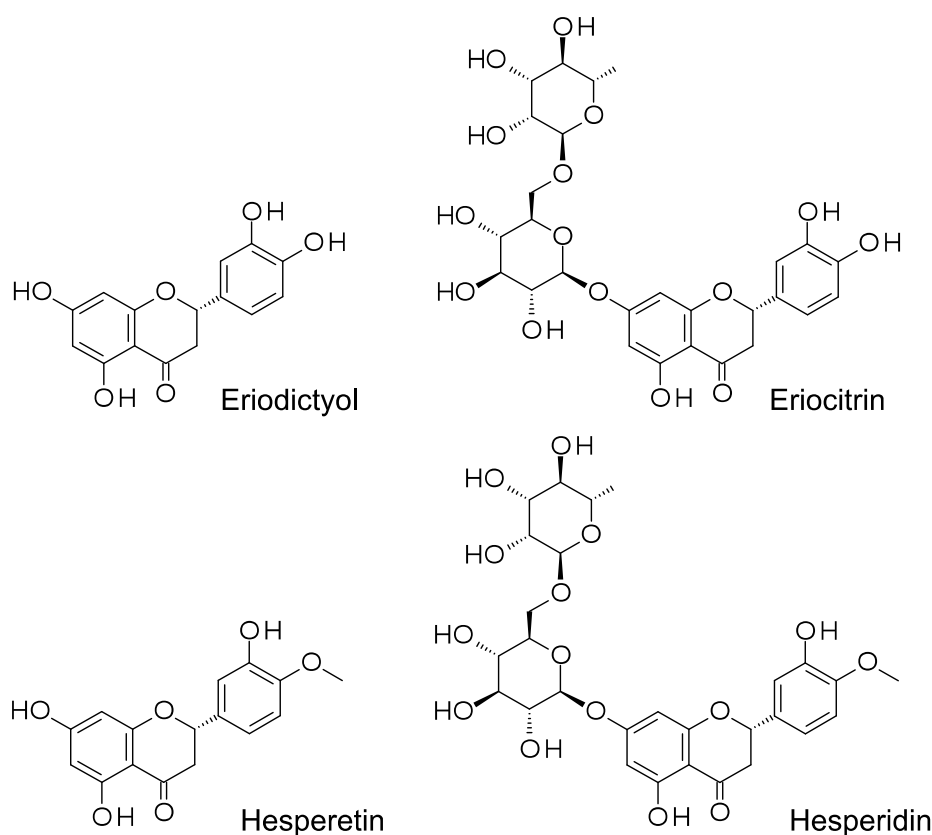


図1 評価の対象としたレモンフラボノイドおよびそのアグリコン

さらに神経分化モデルとして広く使われているラット副腎髄質褐色腫細胞 (PC-12) を用いてレモン含有成分が cAMP 誘導性神経突起形成を促進するかどうかを検討した結果、抗アレルギー作用同様にエリオジクチオールとヘスペレチンに活性を見出した。また、アスコルビン酸添加時のそれら活性に劇的な変化は認められなかった。さらに、エリオジクチオールとヘスペレチン単独の神経突起形成促進作用については認められなかった。

さらに細胞障害性および一酸化窒素 (NO) 産生抑制活性を指標とした抗炎症作用を評価した。その結果、エリオジクチオールに J774.1 (マウス・マクロファージ細胞株) に対する弱い障害性ならびに弱い抗炎症作用がある事を見いだした。

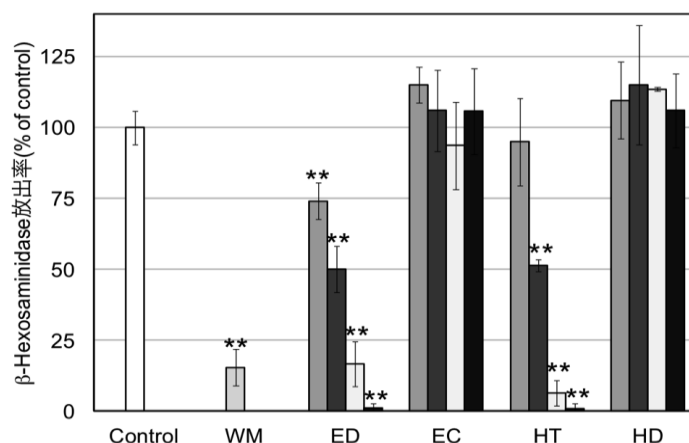


図 2. RBL-2H3 細胞における脱顆粒抑制 (% of control)

DNP 特異的 IgE 抗体に感作した RBL-2H3 細胞を、DNP-HSA (抗原) で 1 時間反応させ、脱顆粒を誘発した。各検体、及び陽性対象(wortmannin, WM; 終濃度 2.5  $\mu$ M)は、抗原を反応させる 20 分前に添加した。

レモンフラボノイドの濃度は左から順に、50 (■)、100 (■)、200 (□)、300 (■)  $\mu$ M である。

Control と比較した際の各検体の有意差検定は、一元配置分散分析の後に、多重比較法(Dunnett's 検定)にて行い、危険率 0.05 未満(\*\*)をもって有意差ありと判断した。

### ◎ レモン成分の化学的改変による新規物質の創成

レモン成分の化学的改変によって新規物質を合成した。得られた化合物はエリオジクチオールのメチル化物 4 種、アセチル化物 (少なくとも 2 種) およびトリフルオロアセチル化物 (少なくとも 2 種) である。これら得られた新規化合物について各種生理活性試験を実施した結果、トリフルオロアセチル化物にエリオジクチオールにはない強いヒアルロニダーゼ阻害活性があることを確認した。

### ◎ 目標の達成状況について

抗アレルギー作用および神経突起形成促進作用の評価に関しては研究 1 年目の目標は達成できしており、2 年目の目標もほぼ達成できている。また抗腫瘍活性の評価に関しては細胞株の種類は少ないものの一定の成果は得られている。さらに当初計画にはあげていなかった一酸化窒素 (NO) 産生抑制活性を指標とした抗炎症作用を評価することができた。以上のことから、本研究の一つ目の課題である「レモンポリフェノールおよび関連物質の未知の生物活性の探索、利用価値の創出」に関して平成 25 年度目標はほぼ完全に達成できている。本研究の二つ目の課題である「レモン成分の化学的改変による新規物質の創成」に関して、具体的にはレモンポリフェノールのアグリコンであるエリオジクチオールを原料とし、その誘導体 8 種の合成に成功した。得られた化合物について各種の生理活性試験を実施しトリフルオロアセチル化物に強いヒアルロニダーゼ阻害活性があることを確認できた。以上のことから当初目標をかなりの程度達成できたものと判断する。

[ 研究区分：学際的・先端的研究 (S) ]