

スタチの隠れた機能(チカラ)を引き出そう ～スタチ果皮ポリフェノール(スタチチン)の機能性～



徳島県立工業技術センター
食品・応用生物担当 新居 佳孝

徳島県立工業技術センター



○沿革

- ・工業試験場と食品加工試験場が統合し、徳島市雑賀町に徳島県立工業技術センターとして発足（平成3年8月）
- ・工業技術センターと計量検定所を構成機関とする工業技術支援本部を設置（平成23年5月）
- ・計量検定所を統合する（平成25年4月）

○施設概要

敷地面積 約31,600㎡

【工業技術センター】

- ・研究・管理棟 9,688㎡
- ・実験棟 3,985㎡
- ・附属施設 791㎡

【起業家支援施設（明日葉工場）】 533㎡

【産業技術共同研究センター】 1,103㎡



担当と支援分野

- 企画総務担当 →試験研究業務の企画・調整，産学官連携事業等
- 材料技術担当 →化学・材料分野
金属・有機・無機材料の分析，光触媒技術，セラミックス利用等
- 機械技術担当 →機械・金属分野
機械加工，精密測定，溶接，CAD/CAM/CAE，生産の自動化等
- 電子・情報技術担当 →電子・情報分野
LED，ノイズ，画像，回路設計，電子測定等
- 生活科学担当 →木工・デザイン・繊維分野
塗装，接着，加工，材料改質，音響，デザイン，インテリア，繊維染色等
- 食品・応用生物担当 →食品分野
穀豆类，野菜，果実，畜水産，菓子類，発酵食品，微生物利用等
- 計量・計測担当 →計量分野
計量器の検査・検定，環境計量・分析等，計測技術・計測機器等

業務内容

1 県内企業（製造業等）の技術支援



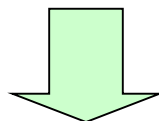
1-1 研究開発

1-2 依頼試験・分析等

1-3 技術相談・指導, 情報提供

1-4 試験研究機器・施設の開放

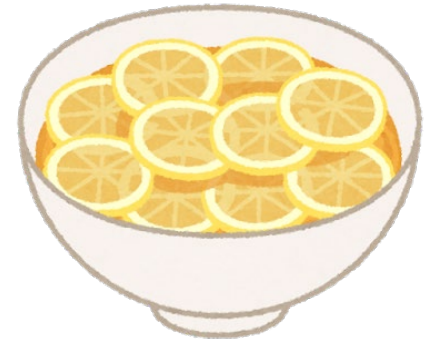
2 適正な計量の実施の確保



県内工業の振興及び経済の発展を図る

Q. スタチはどのようにして使いますか？





Q. スダチの皮は食べますか？



研究の背景



スダチ出荷量 年間約4,080トン
約2,022トンが加工原料(主に搾汁)
(搾汁残渣 約1,000トン) 平成30年

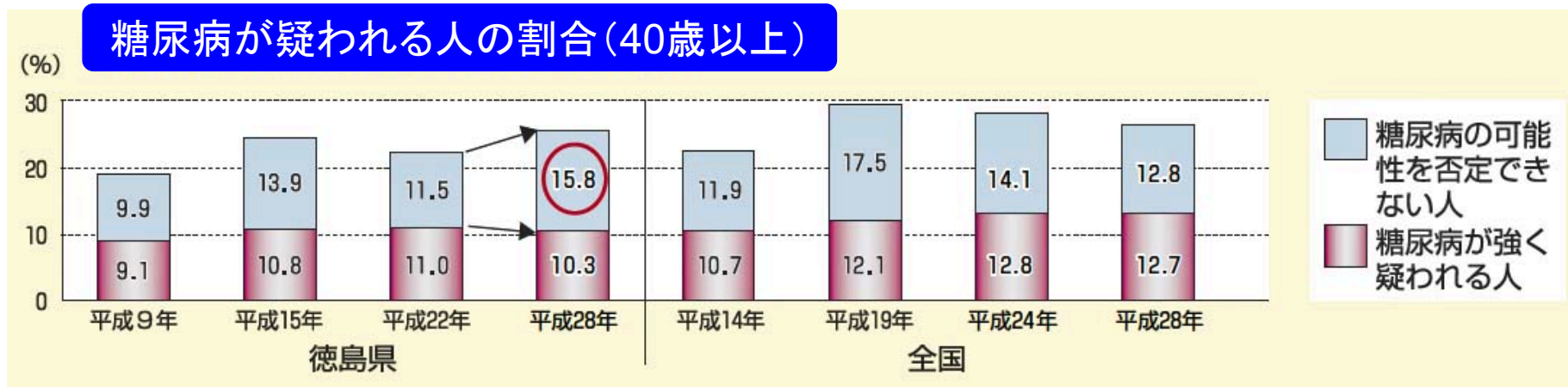
スダチ搾汁残渣のさらなる
有効利用につなげたい……



文部科学省 地域イノベーション戦略支援プログラム(グローバル型)
徳島 健康・医療クラスター「世界レベルの糖尿病研究開発臨床拠点の形成」
(参画機関:徳島大学・徳島文理大学・徳島県立工業技術センター等)
【平成21～25年度】

血糖上昇抑制・抗肥満
食品の開発を目指す

徳島県の糖尿病に関する現状1



(厚生労働省「平成28年国民健康・栄養調査結果の概要」、徳島県「平成28年県民健康栄養調査」)

糖尿病の死亡率(2019年)

20歳以上の肥満率(BMI 25以上)

ワースト1位に逆戻り

徳島県 **18.0人**
 全国平均 11.2人

(人口10万人当たり、厚生労働省人口動態統計(概数))

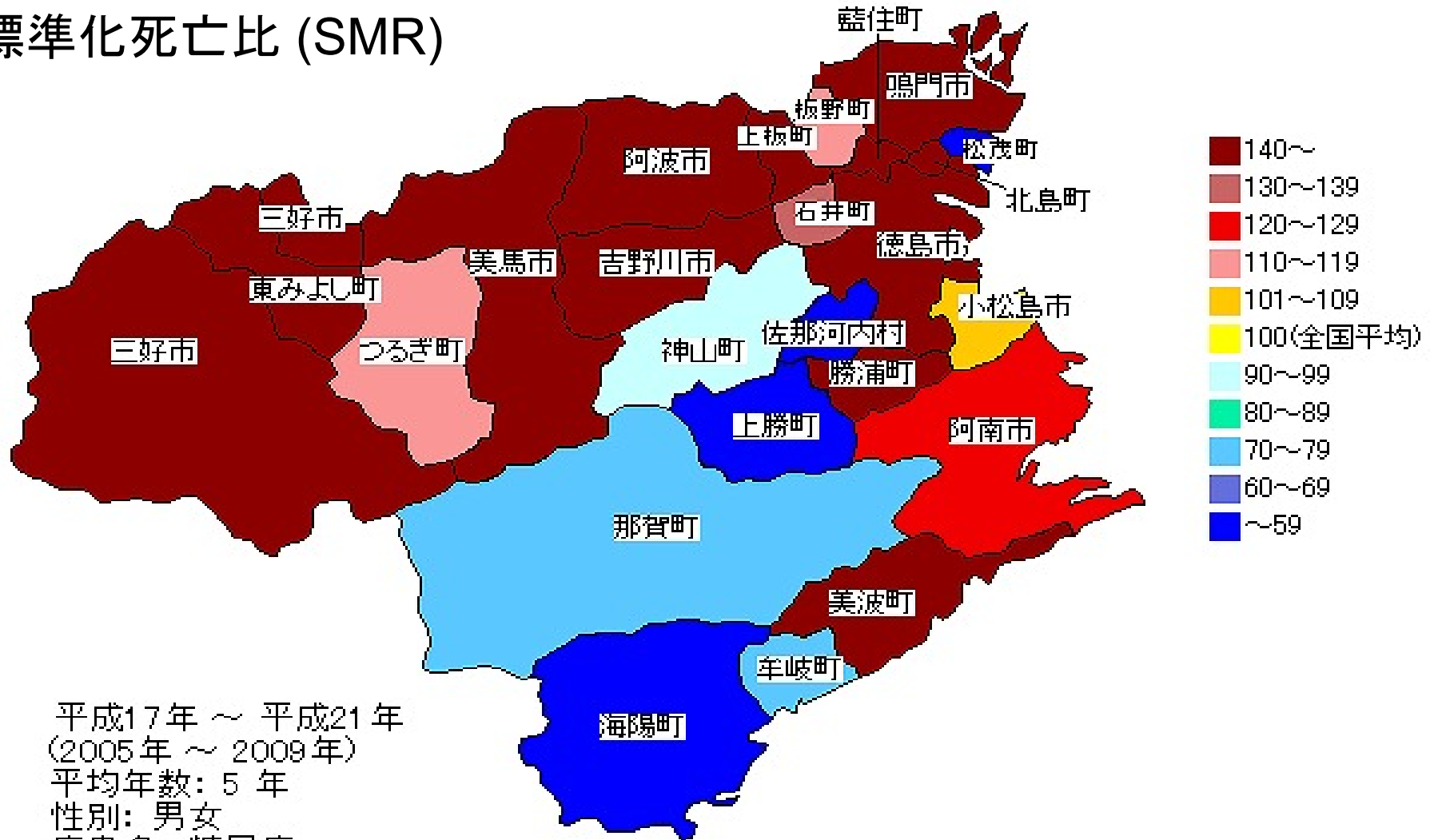
	男性	女性
徳島県	32.1%	22.7%
全国平均	28.6%	20.6%

※1993年から2013年までワースト1位(2007年は除く)

※2016年ワースト8位(14.2人)、2017年ワースト1位(19.8人)、2018年ワースト2位

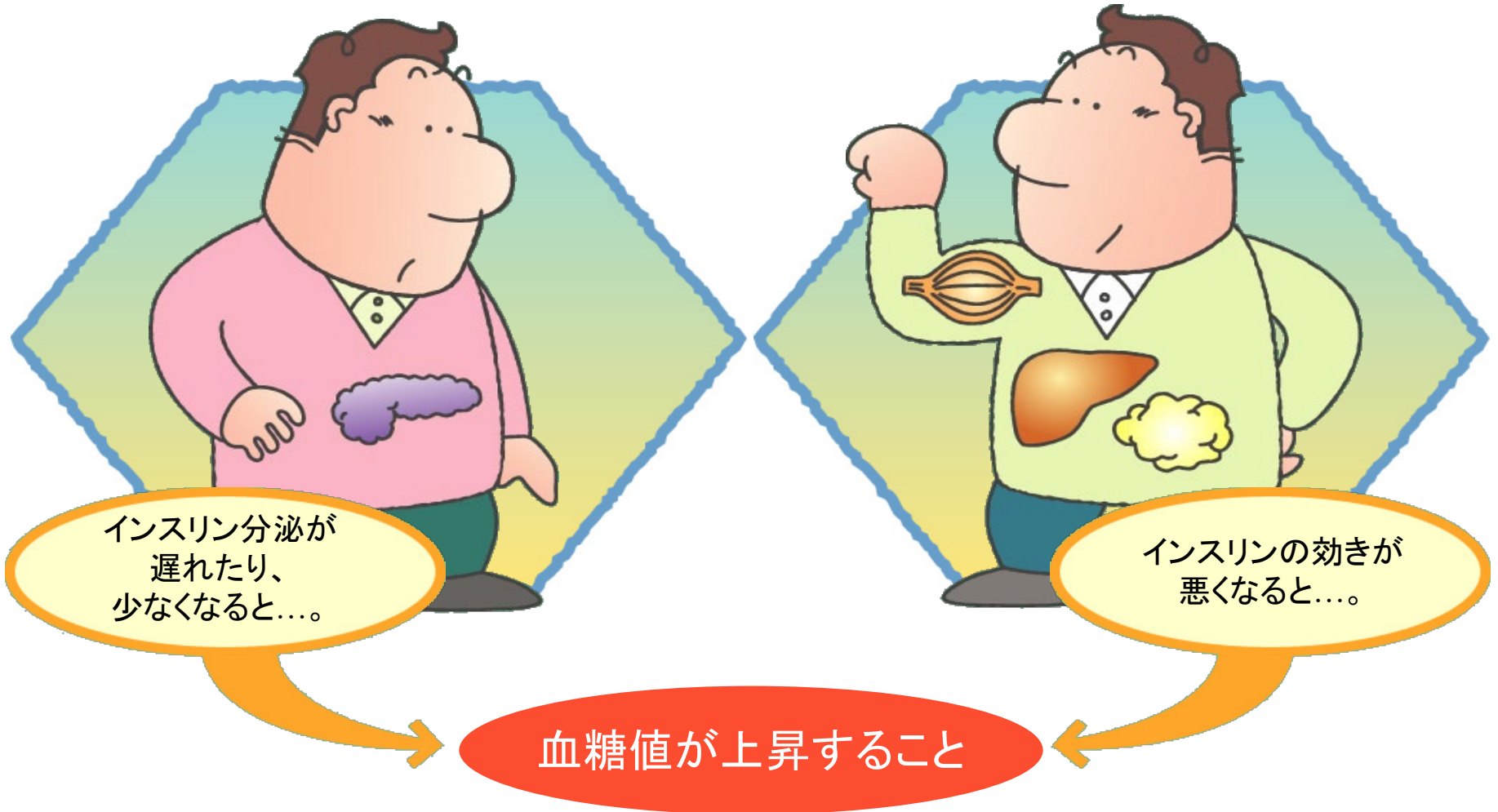
- 1) 肥満
- 2) 食べ過ぎ(エネルギー摂取基準を2割以上上回る人の割合が高い)
- 3) 運動不足(1日の歩行数が若い世代で全国平均より少ない傾向)

糖尿病における徳島県内市町村別の標準化死亡比 (SMR)



平成17年 ~ 平成21年
(2005年 ~ 2009年)
平均年数: 5年
性別: 男女
疾患名: 糖尿病

糖尿病とは



かくれ糖尿病とメタボ型糖尿病

かくれ糖尿病

アジア型(日本)
穀類主体
(インスリン少なくてもOK)
→食生活の欧米化
(インスリン多く必要に...)

- 小太りもしくは標準体重
- 食後だけ高血糖
- 家族性

メタボ型糖尿病

単純性肥満

皮下脂肪型肥満
(洋なし型)

欧米型
肉類・乳製品主体
→インスリン多く必要



糖尿病発症

インスリン分泌が
遅れたり、
少なくなると...

インスリンの効きが
悪くなると...
(インスリン抵抗性)

Q. スタチチンは誰が見つけたの？



スダチチンの発見

Sudachitin, a New Flavone Pigment of Sudachi

By Tokunaru HORIE, Mitsuo MASUMURA and F. Shigeo OKUMURA

(Received August 14, 1961)

A new flavone pigment was isolated in a 0.005% yield from the ether extract of the green fruit of *Citrus sudachi Hort ex Shirai*, one of the species of the family Rutaceae, which is produced only in Tokushima prefecture, Shikoku. The name, sudachitin is suggested for this new flavone. A better yield was obtained from the alcohol extract (0.014%) accompanying a second new flavone of m. p. 271~273°C from the mother liquor of sudachitin purifications in 0.004% yield.

Bull. Chem. Soc. Jpn., 34, 1547-1548 (1961)

(日本化学会が発行する英文誌)

スダチ果皮中の新フラボン (スダチチン)^{*1}

(昭和36年9月28日受理)

堀江 徳受・増村 光雄・奥村 重雄†

スダチ果皮から新フラボン (スダチチン) を分離し、その誘導体を合成し、またそのトリエチルエーテルのアルカリ分解について検討した。その結果スダチチンの構造は 3',4',5,6,7,8-トリオキシ-7,8-ジメトキシフラボンである。三つの水酸基のうち、二つは 4' および 5' の位置にあり、一つは 6,7 または 8 のいずれかの位置にある。

徳島県産スダチ (*Citrus sudachi Hort ex Shirai*) はヘンルウタ科 (*Rutaceae*) 植物に属し、その未熟果は特有の香気含有し香料として賞味されている。スダチの成分研究に関する報告は数少なく、また果皮のフラボノイド成分としてはヘスペリジン¹⁾が知られているにすぎない。

水酸基およびメトキシ基それぞれ3個ずつを有するフラボン構造を推定したが、これまでの文献に記載されている、どのトリオキシ-7,8-ジメトキシフラボン²⁾にも該当しない新フラボンと考えられたので、著者はこれにスダチチン (*Sudachitin*) と命名した。

フラボノイド (B) も新フラボノイドに属するものであることは判明しているが、これについては第2報の述べる。

著者はスダチ未熟果皮をエーテル抽出して、リモネン以外に mp 239.5~240.5°C の黄色小結晶 0.005% をえた。ところが上記フラボノイド (A) (収率 0.014%) 別種のフラボノイド成分として品のフラボノイド (B) (収率 0.004%) である。

フラボノイド (A) のマグネシウム塩化鉄(III) 呈色反応は緑褐色で水溶液は弱酸性であった。しかしその化合物およびメチル化物の炭水素分析結果からして

*1 この報告を「フラボノイド」に属する
† 徳島大学工学部応用化学科、徳島市
1) 三浦, 藤, 山下, 徳島大学紀要 4, 245 (1955); 藤, 徳島, 安部と共編
2) 刈米, 植野, 農薬 74, 363 (1954)

デメトキシスダチチン^{*1}

(昭和36年9月28日受理)

堀江 徳受・下尾 弘茂・増村 光雄・奥村 重雄†

スダチチンの再結晶母液から新フラボン、デメトキシスダチチン(I) を分離し、その誘導体の合成およびそのトリエチルエーテルのアルカリ分解について検討した。さらに 4',5,7-トリオキシ-6,8-ジメトキシフラボンと合成し、これが I のトリエチルエーテルと同一物質であることを確認した。これらの結果から I の構造が 4',5,7-トリオキシ-6,8-ジメトキシフラボンであることを決定した。

第1報¹⁾で、スダチ果皮からアルコール抽出法またはエーテル抽出法によりスダチチンがえられることを報告した。しかしアルコール抽出法で、スダチチンを分離した母液からえられるフラボノイドは、黄色長針状結晶で mp 210~255°C であり、スダチチンから高融点フラボノイドの存在が認められる。そこでこのフラボノイドを熱酢酸エチルエーテル処理およびメチルアルコールによる再結晶を併用して精製したところ、塩化鉄(III) 溶液により緑褐色に呈色し、マグネシウム-塩酸により橙赤色~赤色に呈色する mp 271~273°C (分解) の黄色針状結晶のフラボノイドを、生果皮に対して 0.004% の収率でうることができた。このフラボノイドは先に述べるように、スダチチンの 3' 位置のメトキシ基を除いた 4',5,7-トリオキシ-6,8-ジメトキシフラボンで、これまでの文献に記載のない新フラボンであるから、このものに対してデメトキシスダチチン (*Demethoxy-Sudachitin*) と命名した。

デメトキシスダチチン (Ia) の炭水素分析値は $C_{17}H_{14}O_7$ に該当し、図 1 のように無水酢酸、ピリジンにより完全アセチル化さ

れてトリアセテート (I), $C_{18}H_{16}O_9$ となる。またジメチル硫酸によりトリメチルエーテル (II), $C_{18}H_{18}O_7$ となり、ジエチル硫酸によりトリエチルエーテル (III), $C_{20}H_{26}O_7$ を与え、いずれもマクネシウム-塩酸呈色反応陽性で、塩化鉄(III) 呈色反応陰性である。また Ia をヨウ化水素酸で完全脱メチル化すれば、ペンタオキシフラボン (V), $C_{15}H_{10}O_7$ となる。これにピリジンの存在下に無水酢酸または塩化ベンゾイルを作用させれば、それぞれペンタアセテート (VI) およびペンタベンゾエート (VII) となる。これらの結果からして、デメトキシスダチチン (Ia) がトリオキシ-ジメトキシフラボンであることが推定される。

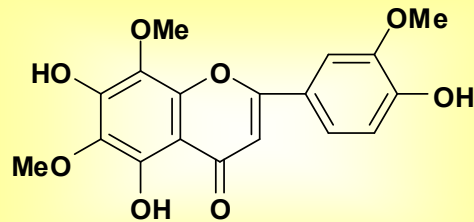
さらに、Ia をジアゾメタンでメチル化すれば、塩化鉄(III) 呈色反応陽性のジメチルエーテル (VIII), $C_{19}H_{18}O_7$ となり、メチル化されにくい水酸基の存在を示している。すなわち Ia におけるフラボン核の 5 位置に水酸基が存在することが推定される。またトリエチルエーテル (III) のアルカリ分解により、結晶性の酸性成分として *p*-エトキシ安息香酸²⁾ がえられることからして、遊離の水酸基が Ia の 4' 位置に存在することが確認される。

スダチチンは、1961年に徳島大学の堀江らがはじめて報告。柑橘類ではスダチ果皮からしか検出されていない。機能性は抗菌活性以外十分知られていない。

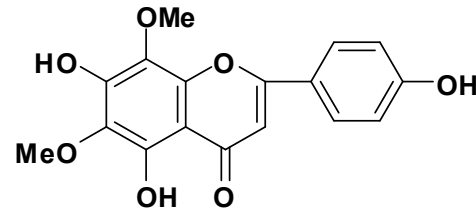
日本化学雑誌 (1962)

スタチチンの構造

アグリコン

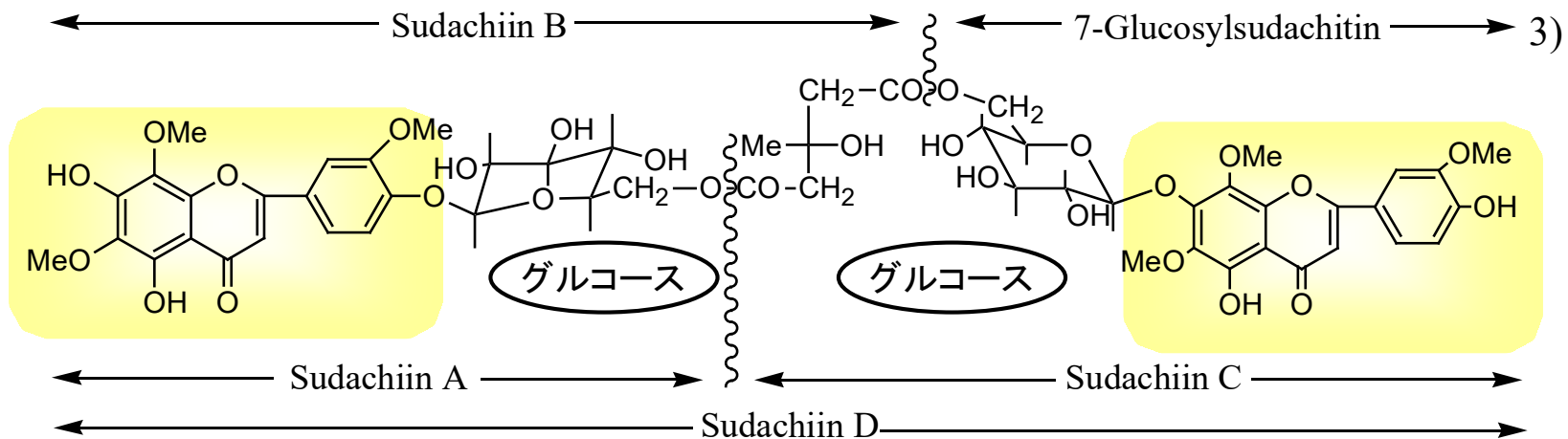


スタチチン¹⁾



デメトキシスタチチン¹⁾

配糖体



1) 堀江徳愛、増村光雄、奥村重雄、*日化誌* **83**, 465 (1962).

2) Yuasa K. et al., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **76**, 598 (2012).

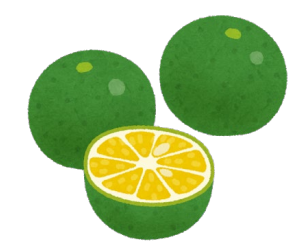
3) Horie, T.; Tsukayama, M.; Yamada, T.; Miura, I.; Nakayama, M.; *Phytochemistry*, **25**, 262 (1986).

ポリフェノールの仲間

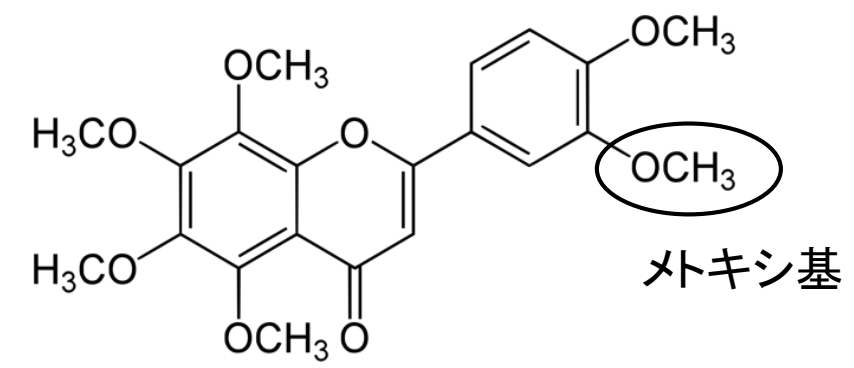
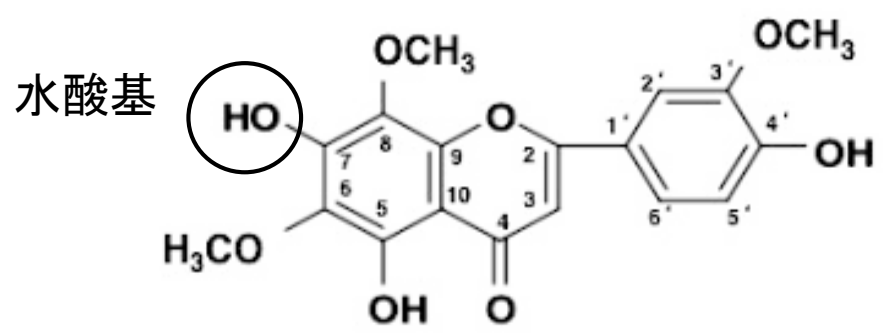
1. フラボノイド

スタチチン

ビレチン



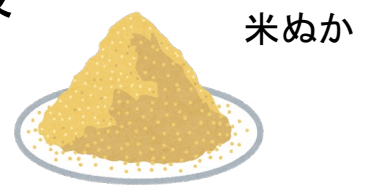
シークワーサー



2. フェノール酸

フェルラ酸

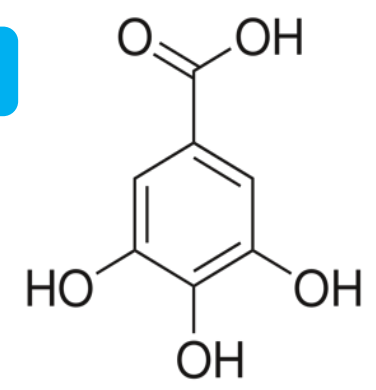
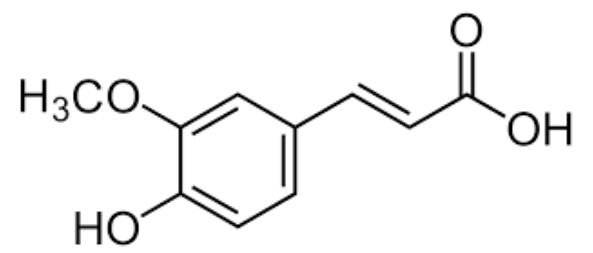
没食子酸



米ぬか



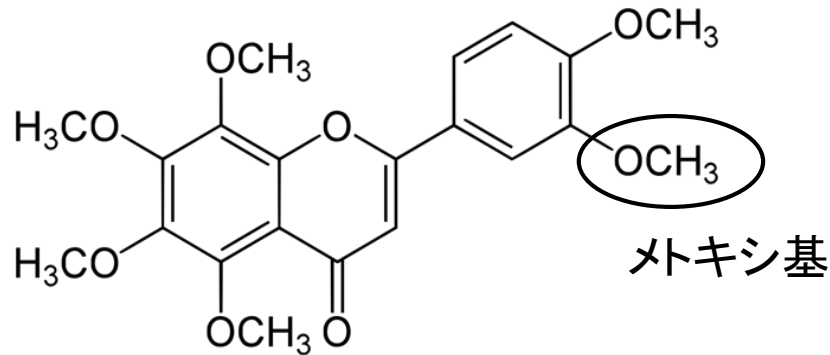
小麦



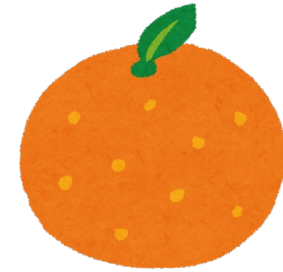
油脂の酸化防止剤

ノビレチンの機能性

ノビレチン



シークワーサー



ポンカン

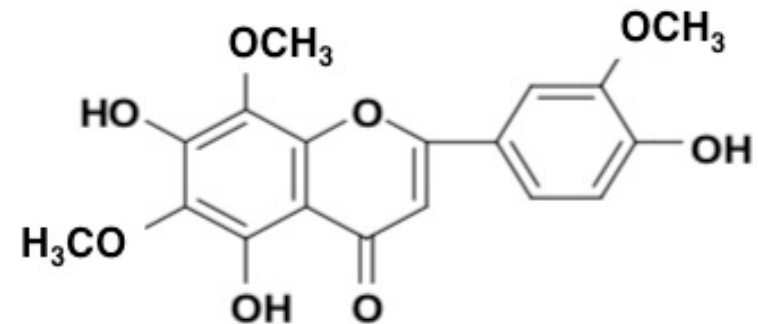
- 1) 血糖値の上昇抑制作用
- 2) 発がん抑制作用
- 3) 抗認知症作用
 - ・記憶障害改善作用
 - ・アルツハイマー病に対する効果

抗炎症作用

Nagase, H. *et al.*: *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 377, 1330-1336 (2005)

スダチチンの特徴

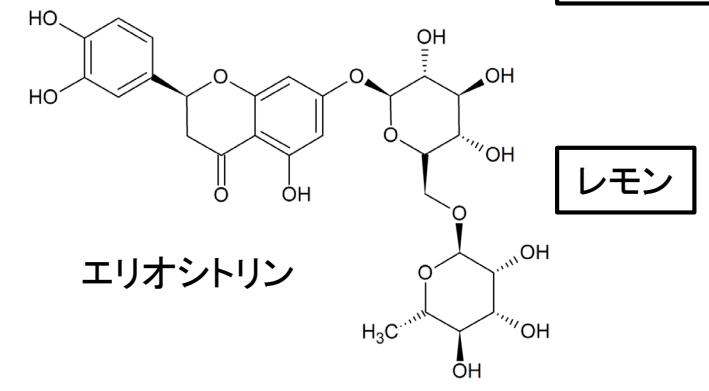
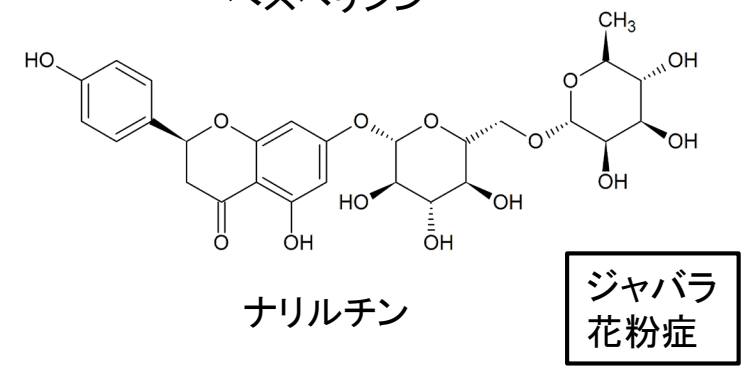
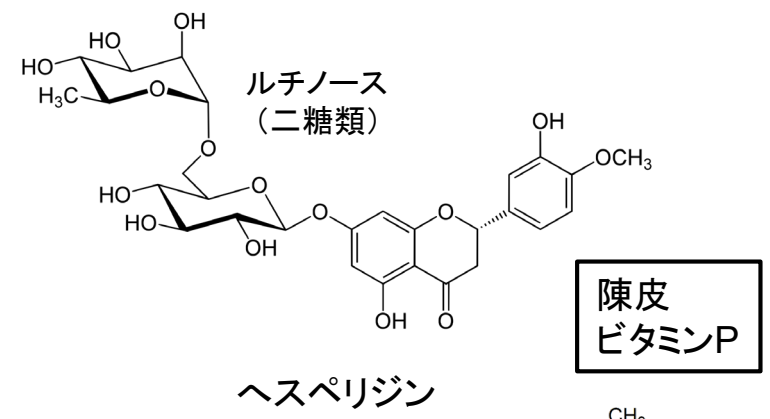
- 1) スダチ果皮にしか含まれない。
- 2) 水には溶けない。エタノール、メタノール、酢酸エチル、アセトニトリルに可溶。
- 3) ほとんどが配糖体として存在。
(配糖体:アグリコン=9:1)
- 4) 香りの成分ではない。
- 5) 苦味はない。
- 6) 加熱には強い。



スダチチン

スダチ果皮に含まれるポリフェノール

スダチ果皮エキス末100g当たり	
ヘスペリジン	3.7g
ナリルチン	2.3g
ナリンギン	1.7g
ネオヘスペリジン	1.5g
スダチチン	1.2g
エリオシトリン	0.6g
デメトキシスダチチン	0.3g

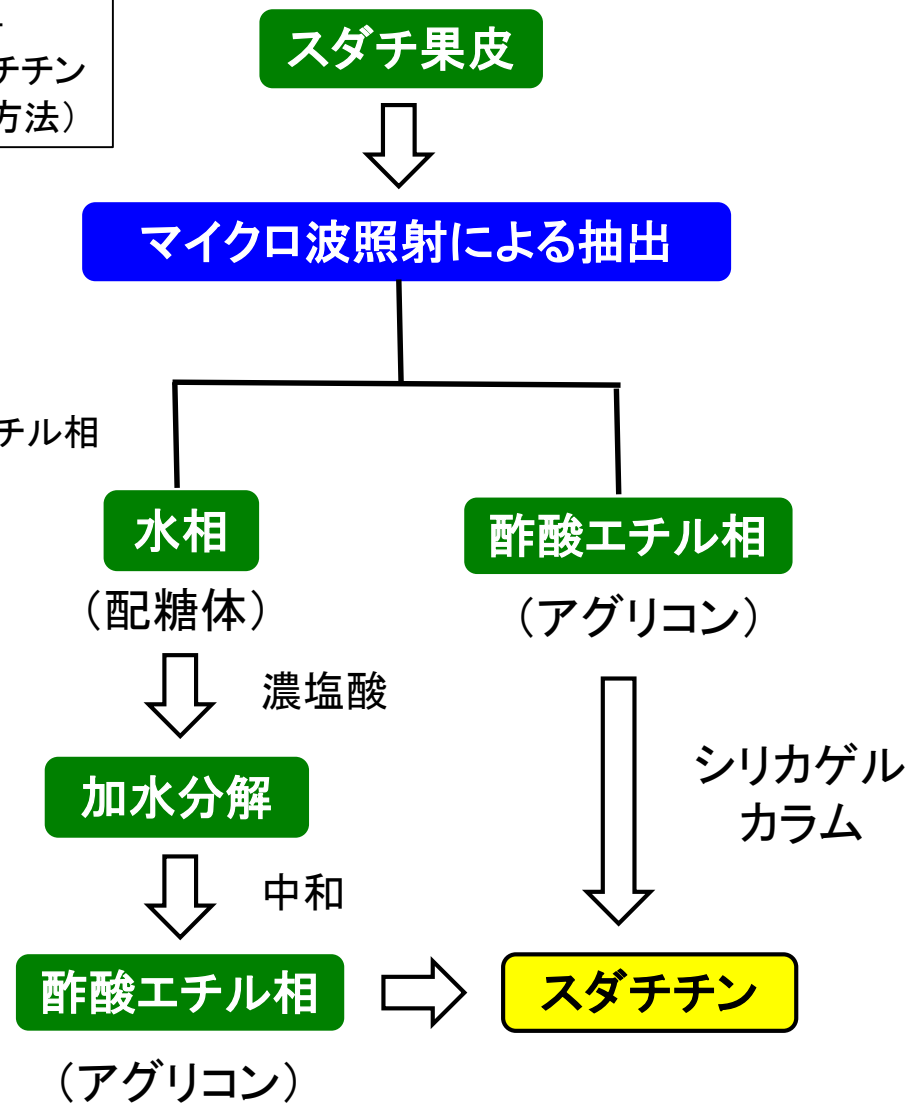
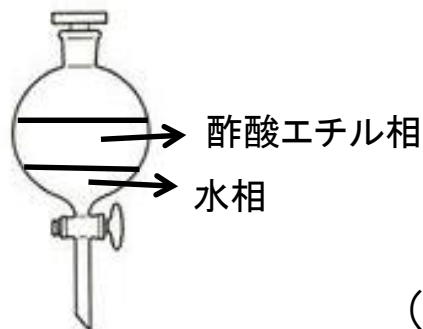


Q. スタチチンはどうやって取り出すの？



マイクロ波照射によるスタチチンの抽出

特許番号 第5119397号
徳島大学、徳島県(スタチチン
およびノビレチンの製造方法)



スタチ果皮(搾汁粕主体)



マイクロ波照射によるスタチチンの抽出



四国計測工業(株)製
マイクロ波反応装置
(2.54GHz, 770W; μ リアクター)

ミュー



スタチ果皮+エタノール
沸騰後12分間MW処理

マイクロ波照射および通常加熱によるスダチ乾燥果皮からのスダチチン抽出量

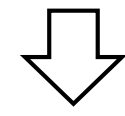
徳島大学
津嘉山先生

加熱方法	果皮 (g)	溶媒量 (mL)	出力 (W)	抽出温度 (°C)	抽出時間 (min)	抽出量 (mg/100g)	
MW照射	10	メタノール	40	800	80	5	76
	10		40	800	80	10	80
	10		40	800	80	15	80
通常	10		100	-	80	60	73

マイクロ波 (MW) 抽出法の利点

- ・抽出時間の短縮
- ・溶媒使用量の削減
- ・抽出残渣のリサイクル

マイクロ波による選択的急速局所加熱

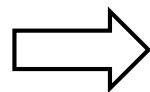


細胞内の圧が高まり、細胞から急速に物質が溶媒に移動

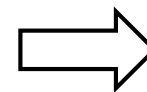
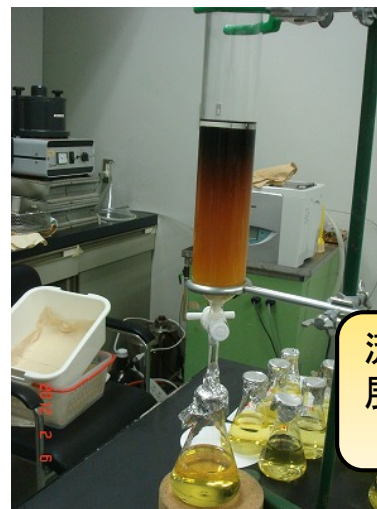
スタチチンの精製



加水分解物を酢酸エチル抽出



酢酸
エチル相



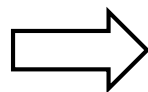
分画

流速約5.0ml/min
展開溶媒(酢酸エチル:ヘキサン
1:1)

シリカゲルカラムクロマトグラフィー



スタチチン粗結晶



精製



スタチチン精製粉末

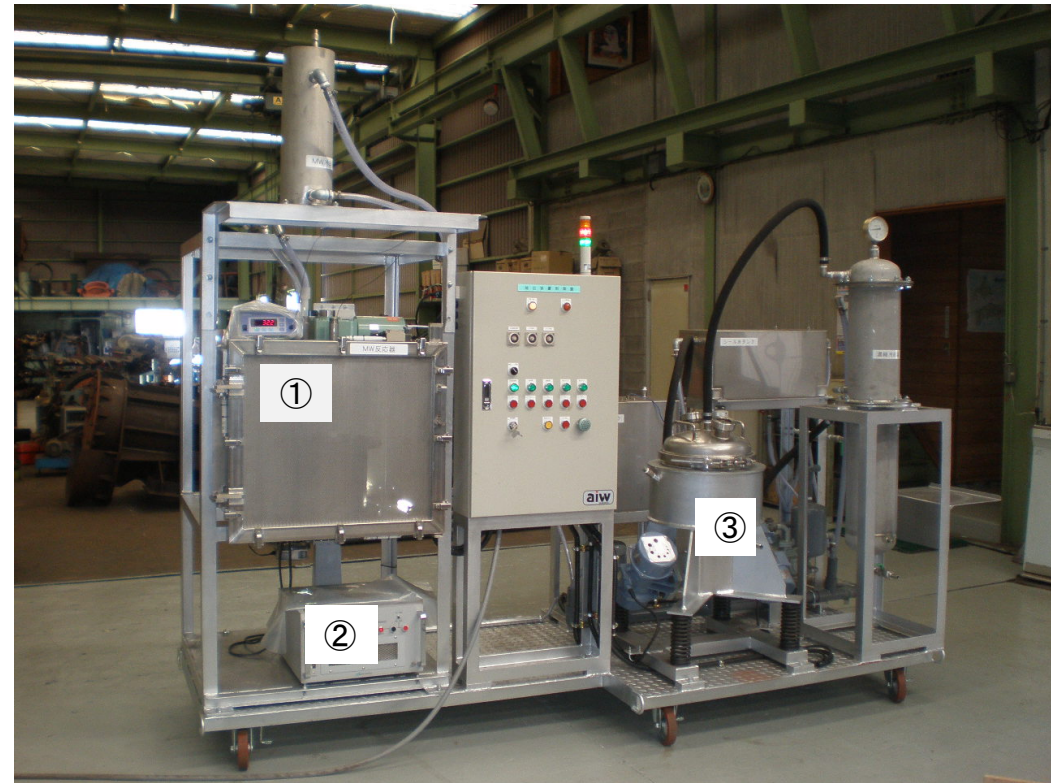
小型マイクロ波反応装置によるスタチンの抽出



スタチ生果皮 (2 kg)



スタチ生果皮粉碎



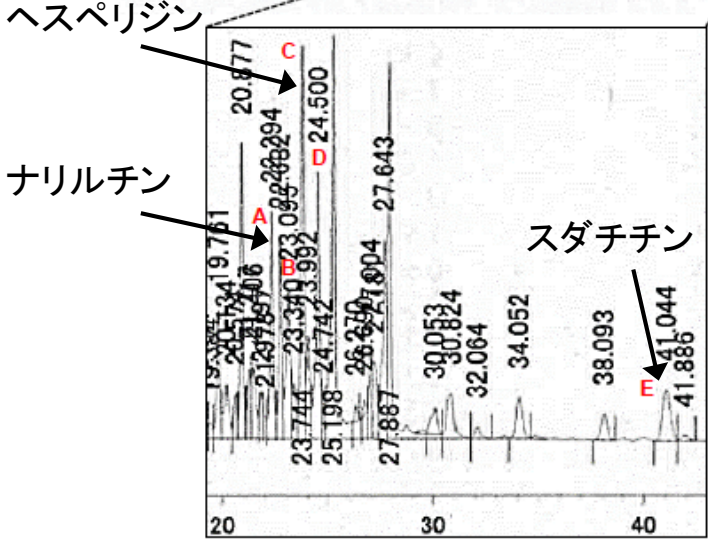
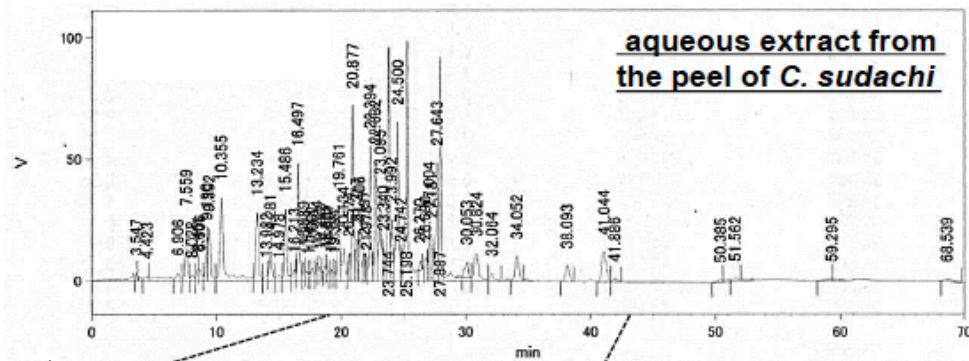
小型マイクロ波反応装置 (1.5 kW)
(AMW - 1500T : (株)阿部鐵工所)

①MW反応容器

②MW発振機

③振動真空濃縮機

ポリフェノールの分析例



【HPLC分析条件】
 カラム: C18逆相カラム (Wakosil-5C18RS, 4.6 × 250mm)
 移動相:
 A液 (アセトニトリル/50mMリン酸二水素ナトリウム (pH2.3) (12:88, v/v)
 B液 (アセトニトリル/50mMリン酸二水素ナトリウム (pH2.3) (60:40, v/v)
 グラジエントプログラム:
 0~5分 (A:100, B:0) → 5~21分 (A:60, B:40) → 21~23分 (A:60, B:40) → 23~45分 (A:0, B:100) → 45~64分 (A:0, B:100) → 65~70分 (A:100, B:0)
 カラム温度: 40°C 流速: 1.0mL 注入量: 10μL 検出波長: 340nm

standard compound	retention time (min)	area	HPLC peak	retention time (min)	area
narirutin (1.72 mM)	22.245	3385838	A (narirutin)	22.294	562362
naringin (1.72 mM)	23.065	2932094	B (naringin)	23.095	474515
hesperidin (1.64 mM)	23.782	3665679	C (hesperidin)	23.744	953614
neohesperidin (1.64 mM)	24.470	3534963	D (neohesperidin)	24.500	824369
sudachitin (2.78 mM)	41.113	39898784	E (sudachitin)	41.044	317713

分析はできるが、「取り出す」のは相当難しい

Q. スタチチンの機能性研究



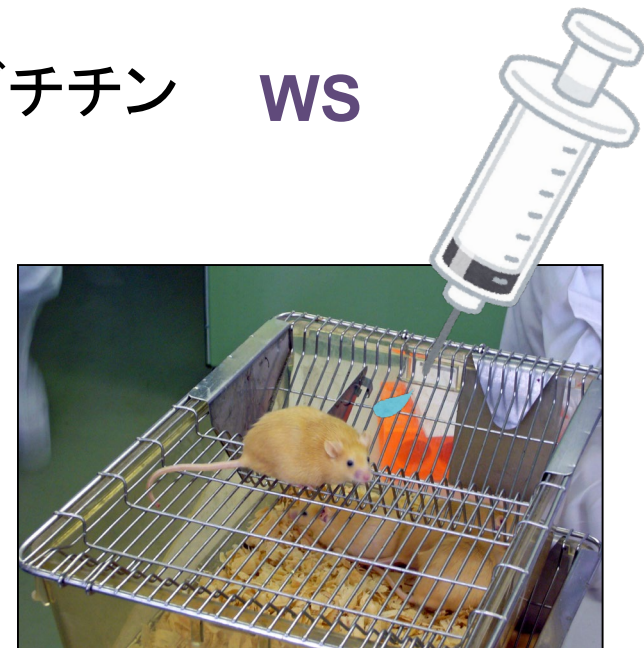
スタチチンのマウスへの長期投与試験～実験方法

徳島大学医科栄養学科
堤先生・酒井先生

対照食	}	対照食 + DMSO	CC
		対照食 + スタチチン (5mg/kg BW)	CS
高脂肪食 (脂肪40%)	}	高脂肪食 + DMSO	WC
		高脂肪食 + スタチチン (5mg/kg BW)	WS

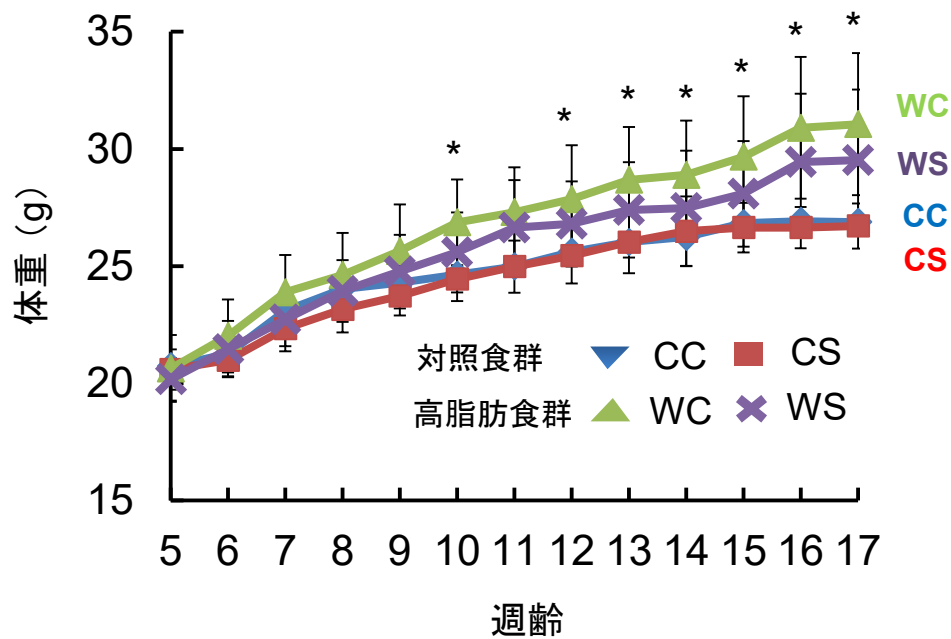
ウエスタン食

- 試験期間: 12週間
- スタチチン投与量: 5mg/kg体重/日
(DMSOに溶解)
- 投与方法: 経口



マウスにおけるスタチチンの長期投与試験～体重変化等

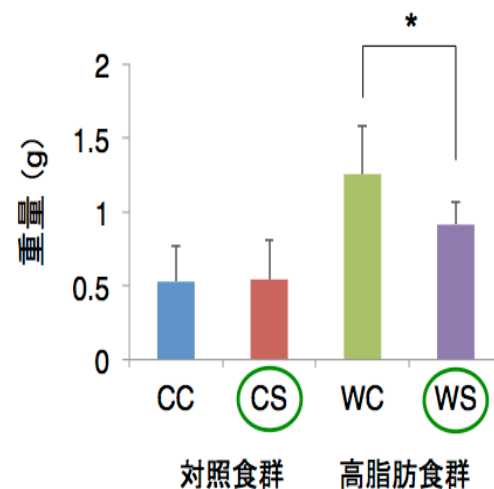
体重の変化



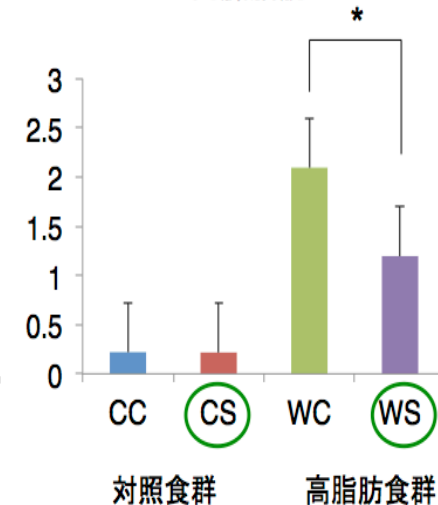
* P<0.05 vs control

CS, WS: スタチチン投与

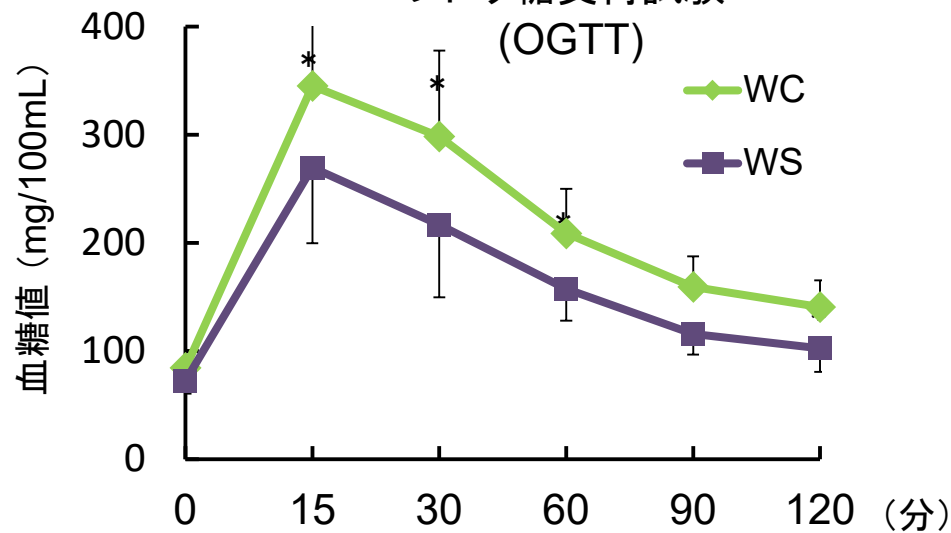
皮下脂肪



内臓脂肪

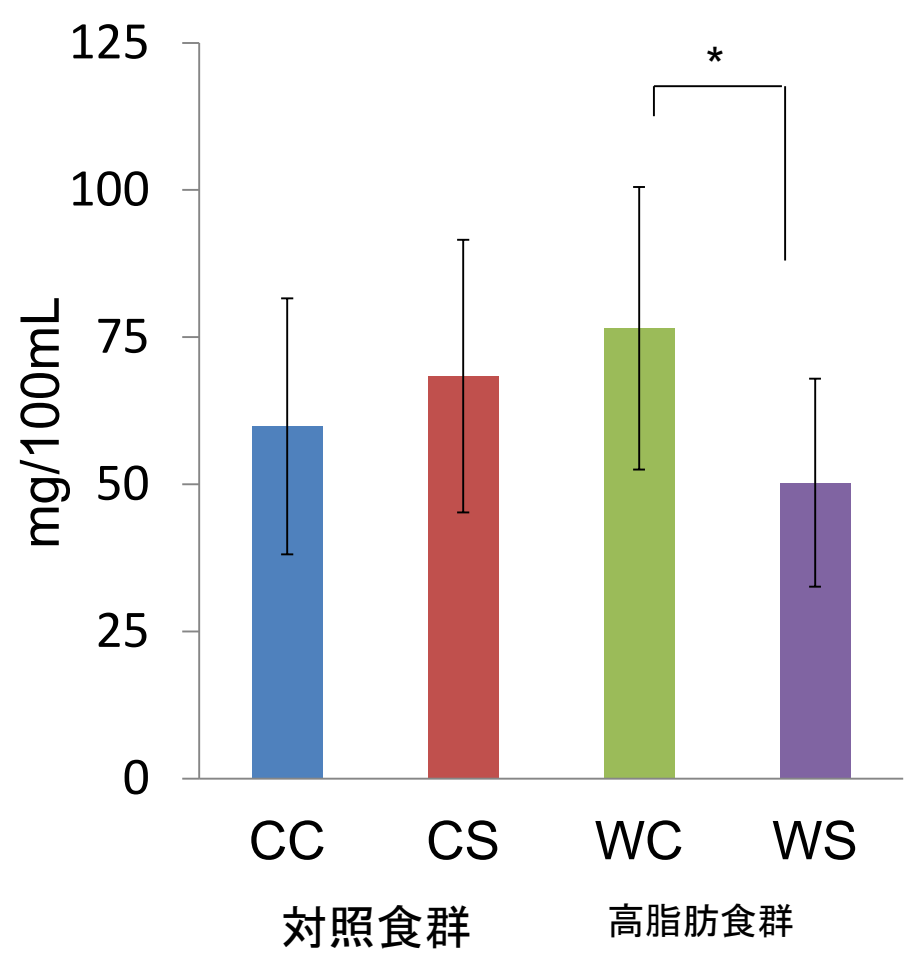


ブドウ糖負荷試験 (OGTT)

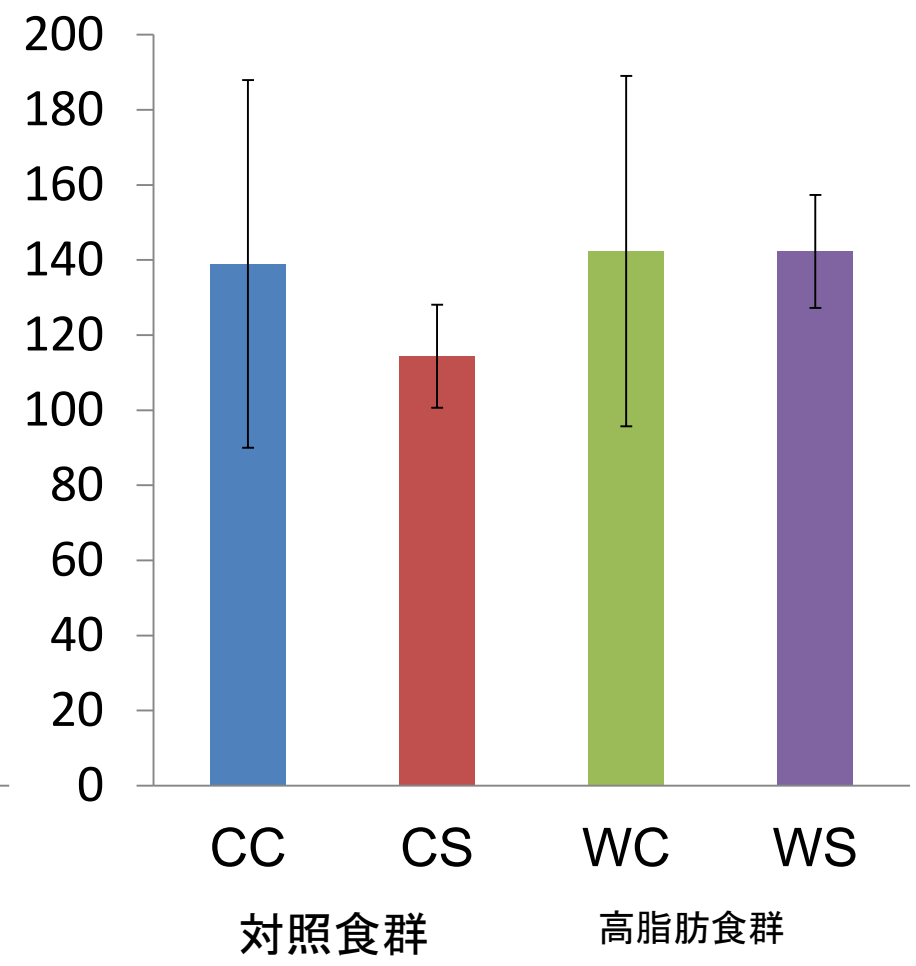


スタチチンの長期投与試験～血清データ

中性脂肪



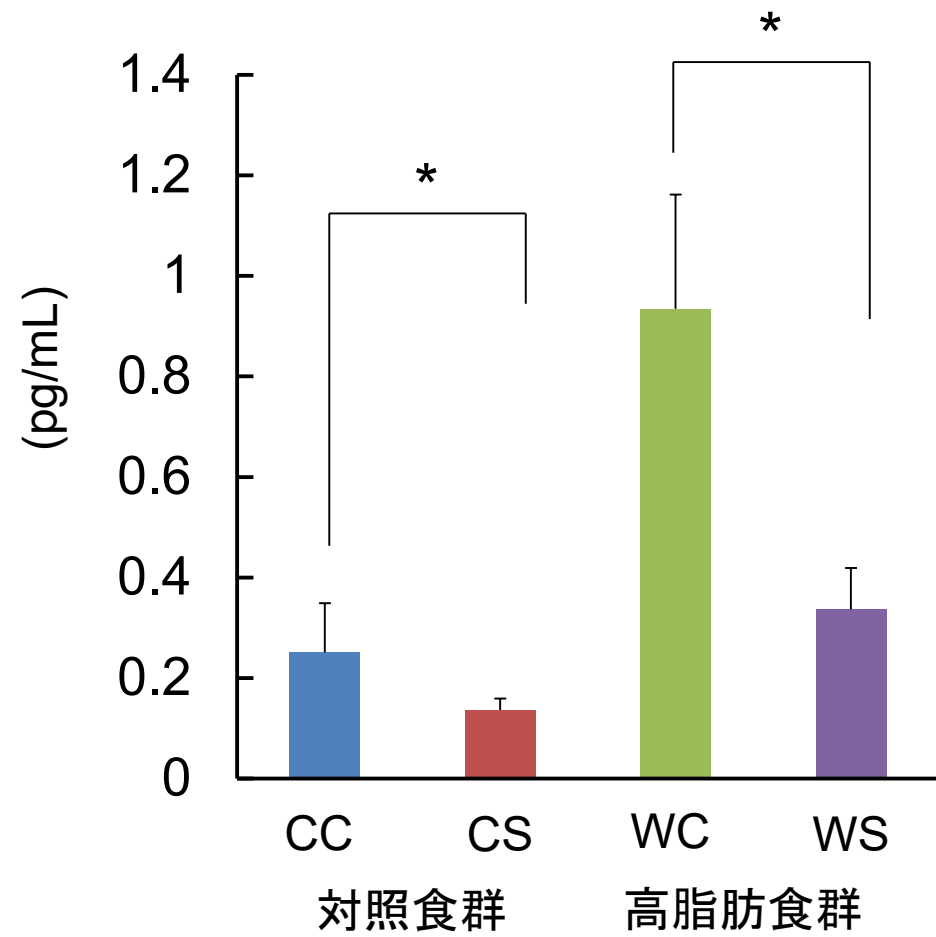
総コレステロール



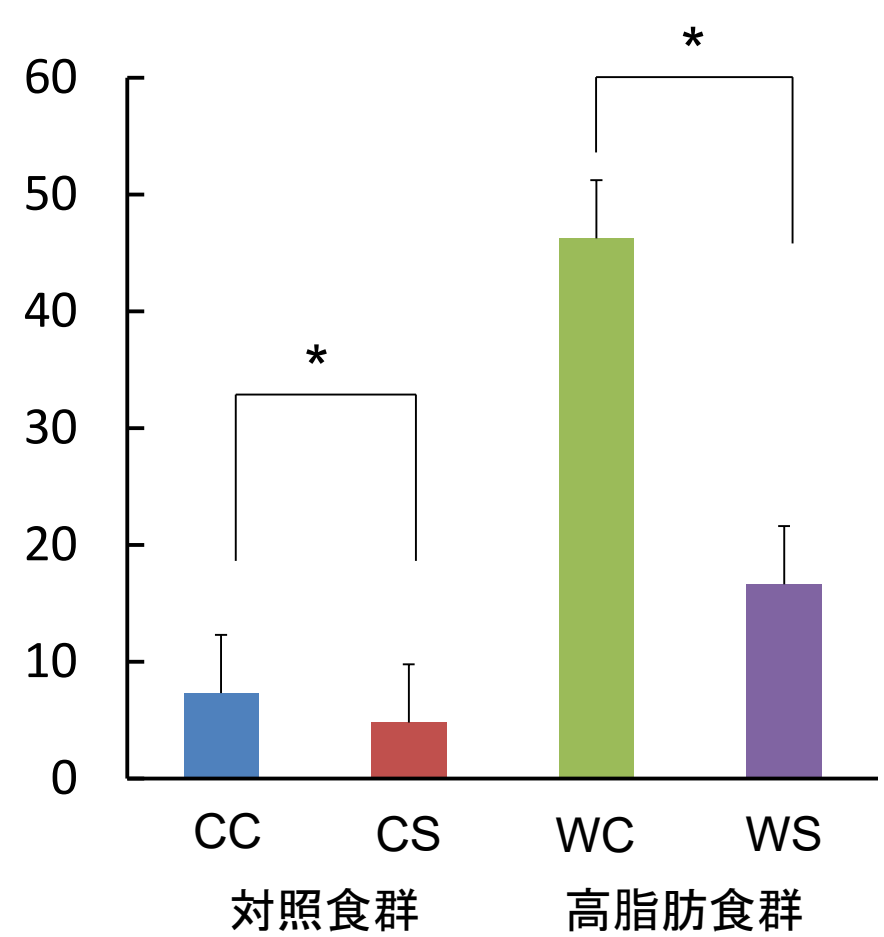
CS,WS: スタチチン投与

スタチチンの長期投与試験～インスリンとレプチン

インスリン



レプチン



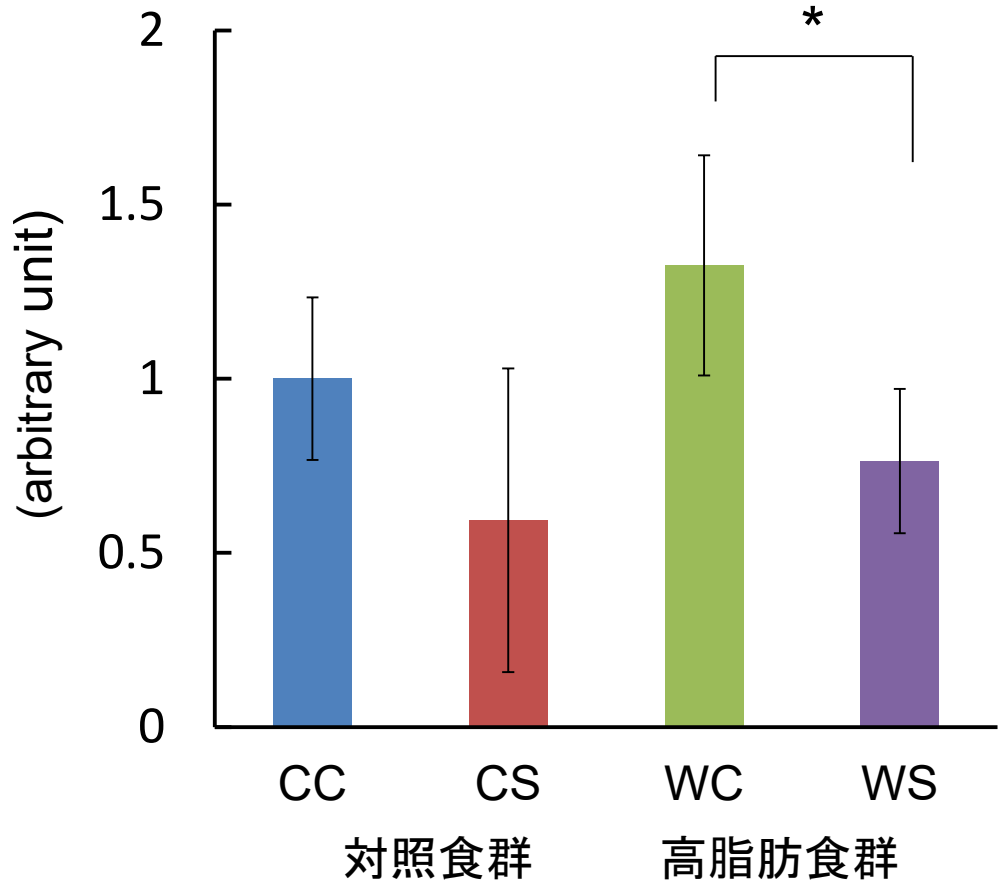
* P<0.05 vs control

レプチン・・・脂肪組織から分泌されるペプチドホルモン。
レプチンの分泌量は、肥満者において高値を示す。

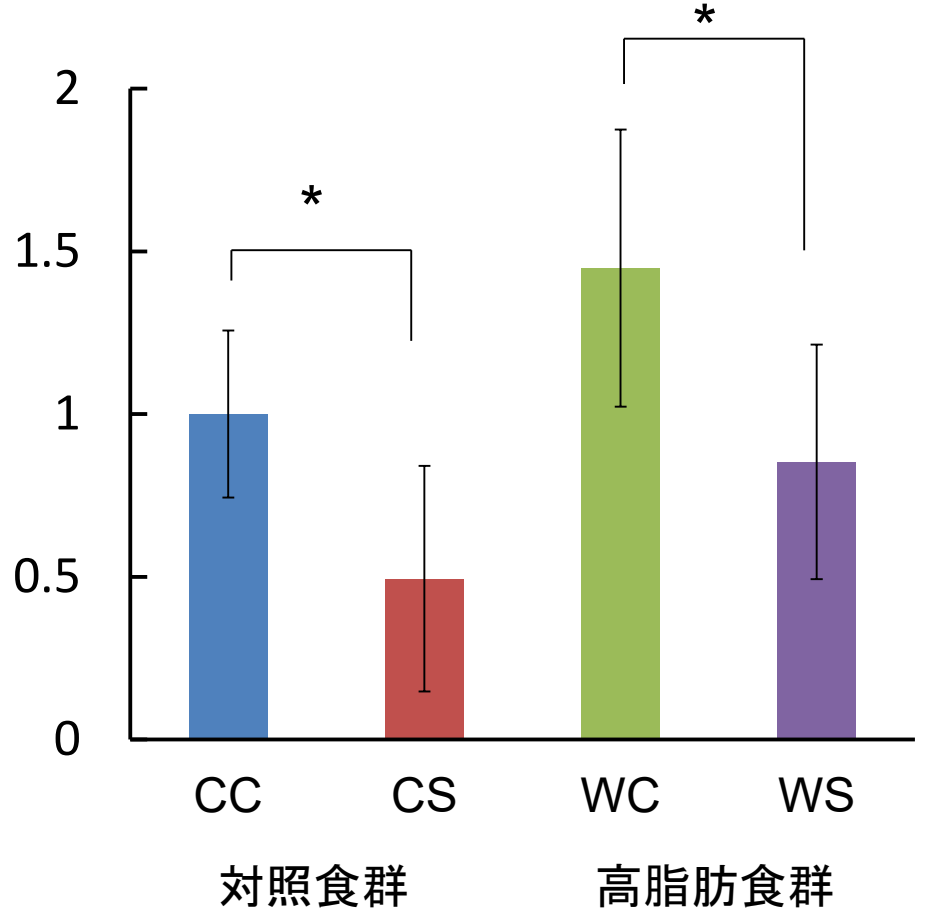
CS,WS: スタチチン投与

スタチチンの長期投与試験～脂質合成関連遺伝子発現

ACC1



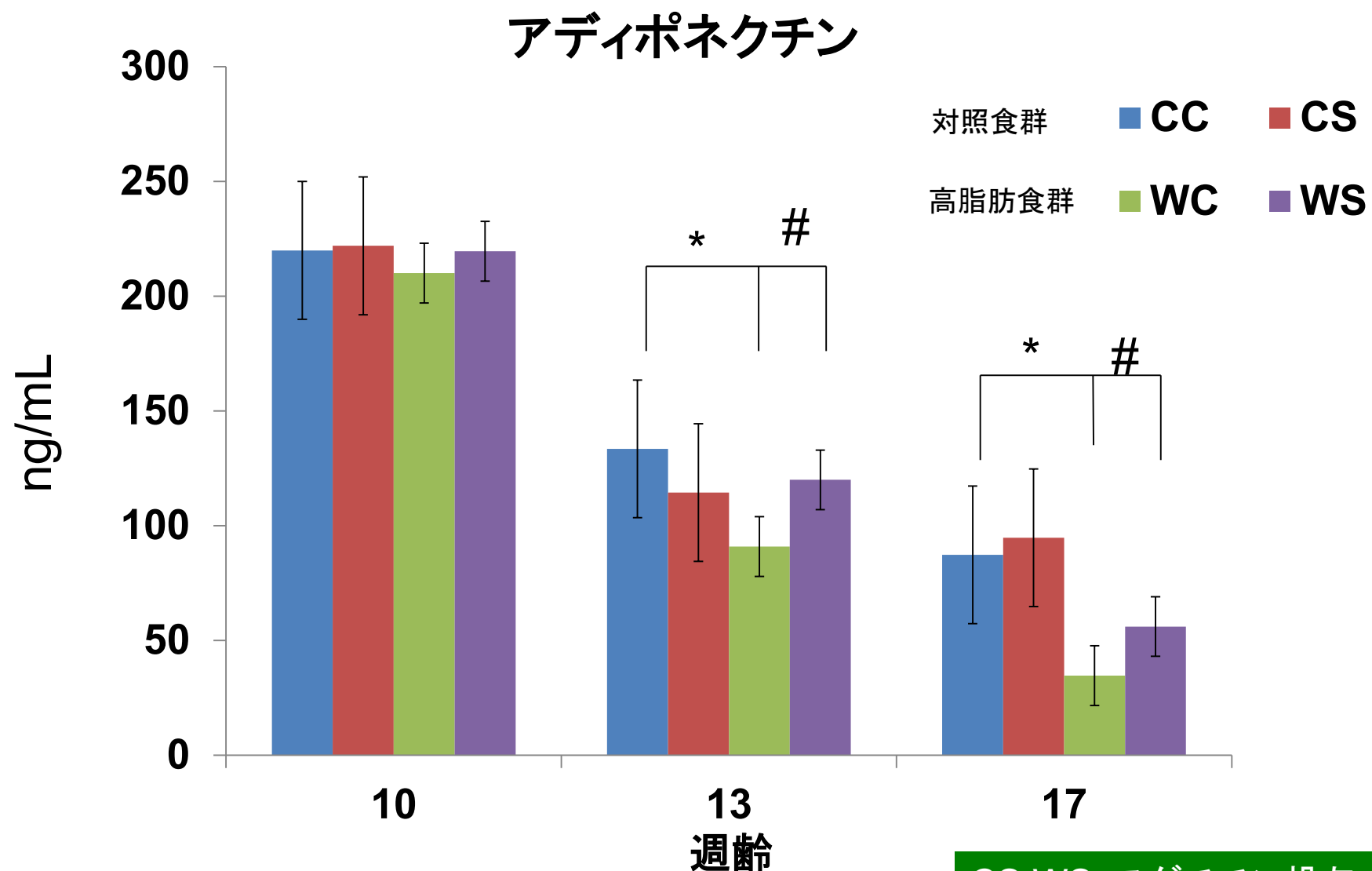
FAS



CS,WS: スタチチン投与

* P<0.05 vs control

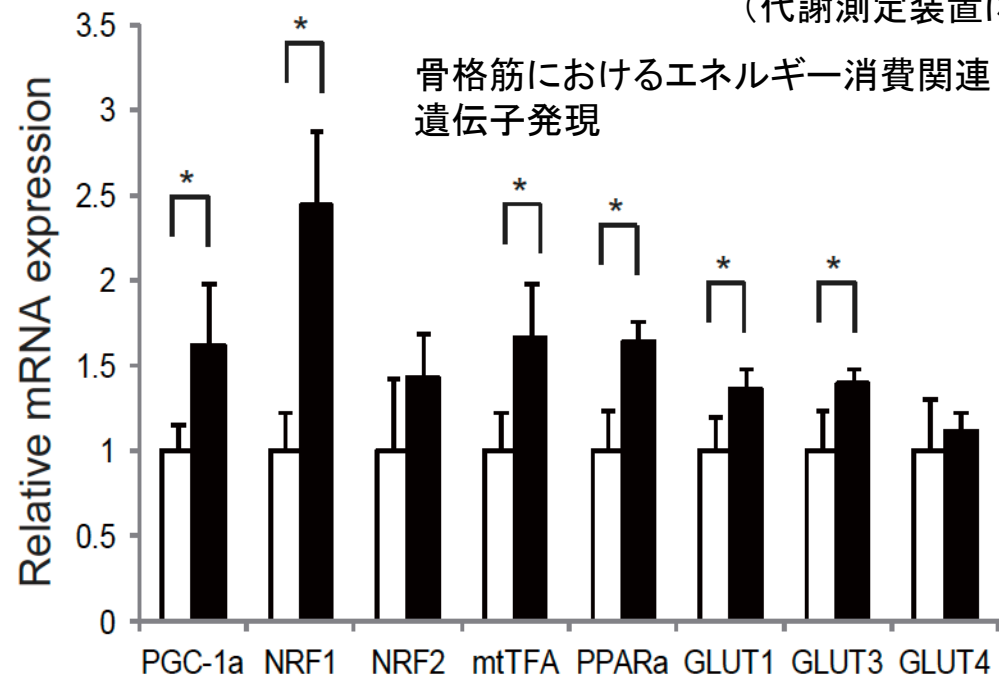
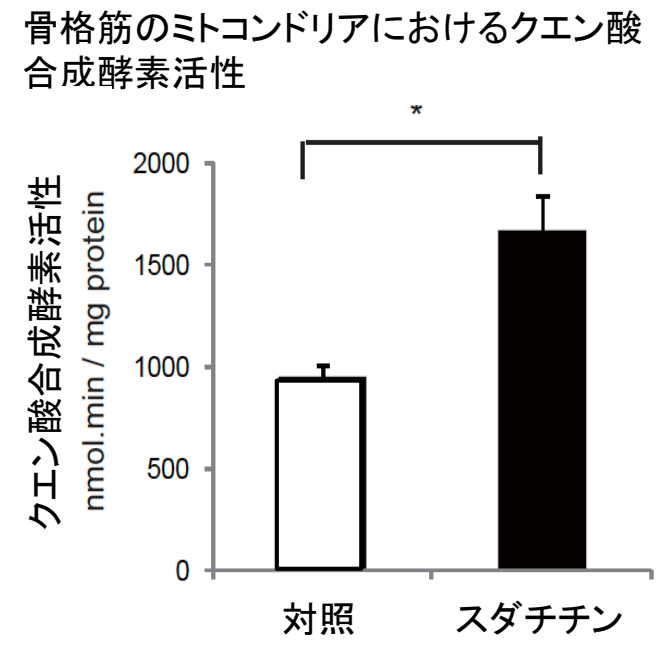
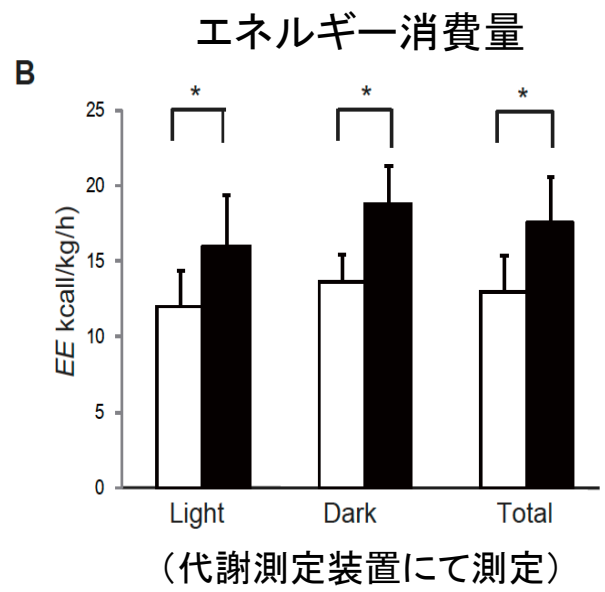
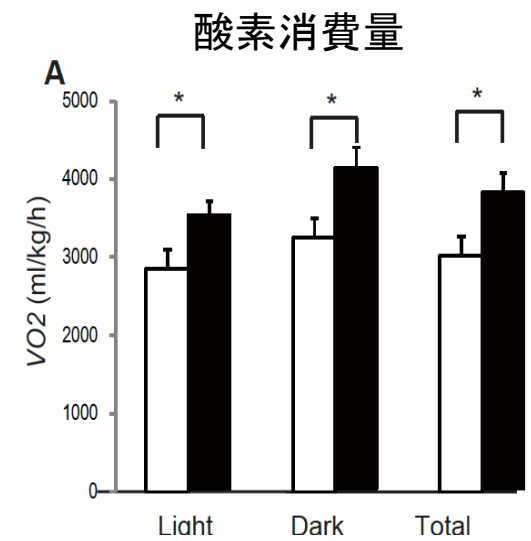
ACC1 : Acetyl-CoA carboxylases1
FAS : Fatty Acid synthase



アディポネクチン・・・脂肪細胞から特異的に分泌されるタンパク質。肥満に伴い、その血中濃度は低下する。

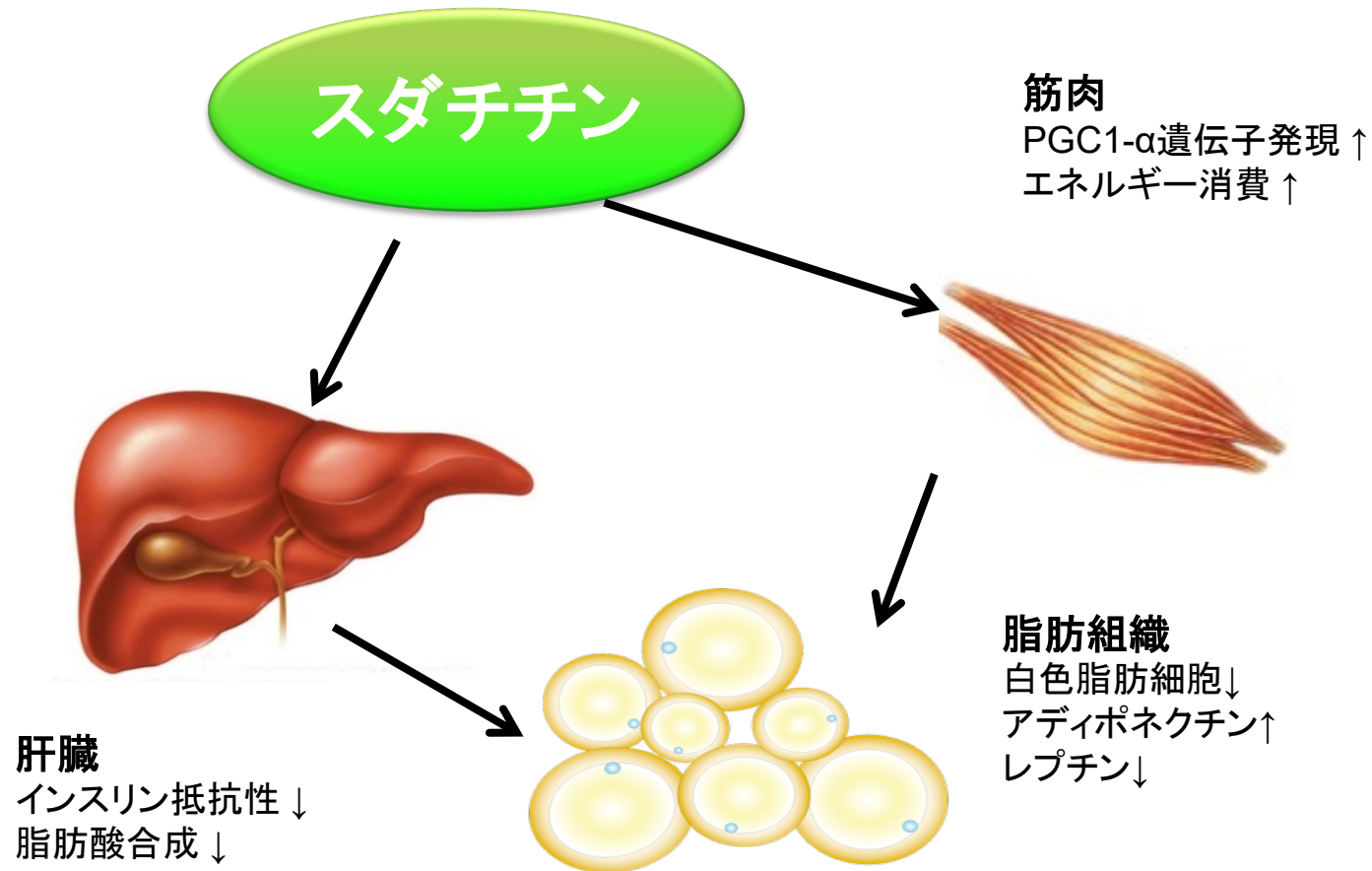
CS, WS: スタチチン投与

スタチチンの長期投与試験～エネルギー消費関連遺伝子発現



□ 対照
■ スタチチン

高脂肪食投与マウスにスタチチン (5mg/kg BW) を1日1回、4週間経口投与。



スタチチン投与により、高脂肪食投与マウスにおいて**抗肥満作用**を確認

Tsutsumi, R. *et al.*, *Nurt Metab*, 11, 32 (2014)

スダチ中のスダチチン含量

スダチチン 550~800mg/100g(乾燥果皮)



スダチ1個あたり スダチチン 8~20mg



今回の実験でのマウスへの投与量・・・5mg/kg

マウスの体重を30gとすると・・・0.15mg/30g (スダチ 0.0075個分)

ヒトの体重を60kgとすると・・・300mg/60kg (スダチ 15~38個分!?)

Q. スダチの皮を食べると痩せるの？



スダチ果皮のメタボリックシンドローム改善効果の検討～臨床介入試験の実施～

徳島大学医科栄養学科
酒井先生

サプリメント の臨床研究 にご協力頂ける方を 募集しています

目的:メタボリックシンドロームを呈する人において、スダチ果皮サプリメント又は偽薬を摂取していただき、抗糖尿病、抗肥満の効果を調べます。

*ご希望の通りにサプリメント又は偽薬を選ぶことはできません。

内容:サプリメント又は偽薬を5(粒/日)×60日間摂取していただき、介入前、30日目、60日目の採血、腹囲、体重測定、食事・生活習慣の聞き取り調査を行います。

上記3回調査日の前の3日間のみ食事を宅配し、決まったものを摂取してもらい、間食・飲酒を控えていただきます。

期間:2ヶ月間 (実施予定7月～10月のうち順次行います)

対象者: BMI>25または腹囲が85cm以上、および空腹時血清中性脂肪が150mg/dl以上の**男性40名**(20歳から60歳まで)

*高血圧、糖尿病、心疾患などの動脈硬化性疾患、肝疾患、腎疾患等の持病をお持ちの方はご遠慮ください。

謝礼金:サプリメント摂取および各検査・調査へのご協力に対して謝礼金をお支払いします。詳しくは担当者にお問い合わせください。

お問い合わせ先: 徳島大学実践栄養学分野: TEL 088-633-7096 FAX 088-633-9427



スダチ果皮のタブレット

1日5粒、60日間摂取

①メタボリックシンドローム改善効果

メタボリックシンドローム患者を対象としてスダチ果皮サプリメント(橘爽皮)の長期摂取(60日間)の臨床介入試験を実施する。

②スダチ果皮の血糖上昇抑制効果

スダチ果皮ペーストを用いて、健常者を対象とした糖負荷試験を実施する。

スダチ果皮を添加した加工食品の商品化

品名	果皮添加量 (%)	製造者名
すだち塩だれ	2.2	野田ハニー食品工業(株)
すだちみそ	6	(有)志まや味噌
すだちちくわ	5	水穂蒲鉾(株)
すだちそうめん	※0.5	(有)倭麺工房
すだちくんパン	7.5	社会医療法人あいざと会
すだち入り鳴ちゆるうどん	※0.5	ウマイ(株)

※印はスダチ果皮乾燥粉末
無印はスダチ果皮使用

(品名、製造者名は平成26年3月当時のもの)



平成23年度優良ふるさと食品中央コンクール
「財団法人食品産業センター会長賞(新技術
開発部門)」受賞



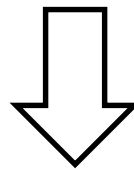
スタチの皮から「隠れた機能(チカラ)」を
引き出そう！



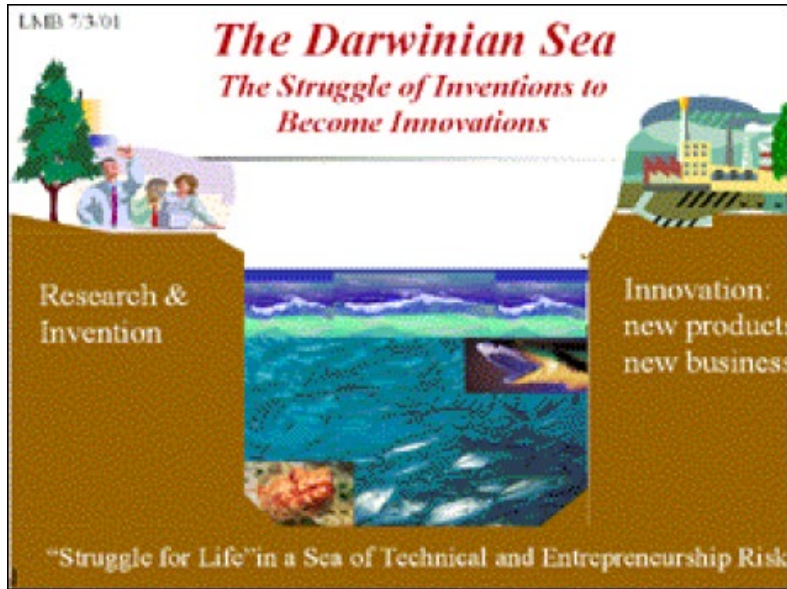


スタチ果皮から精製したスタチチンを食品素材
およびサプリメント原料として利用するには・・・

- ①供給量が少ない(精製に手間がかかる上、
少ししか取れない)
- ②コスト面から現実的ではない
- ③安全性の検討が必要



徳島県内の医薬品製造企業である池田薬草(株)(三好市)と
共同で、スタチチン含量を高めた濃縮粉末(スタチ果皮エキス末)
の開発を試みた。



L. Branscomb: DUKE Law & Technology Review, No.5 (2004)

(ハーバード大学 ブランスコム教授)



オーストラリア政府観光局

事業化までの道のり

研究



開発



製品化



産業化



研究
シーズ



魔の川

The Devil River

死の谷

The Valley of Death

ダーウィンの海

The Darwinian Sea

スダチ果皮エキス末の開発

スダチ果皮

スダチチン0.1%

エタノール抽出



粉末化

池田薬草(株)より商品化

スダチ果皮エキス末

(商品名:スダチン)

合成吸着剤(ダイヤイオンHP-20, 三菱化学(株)製)を使用し、スダチチン含量を1%から80%程度まで段階的に調整可能。



スプレードライヤー

食品用原料

サプリ・医薬品原料

化粧品用原料

Sudachin® [スダチン]

【学名】Citrus sudachi
【原料】スダチ果皮エキス末

【成分】スダチチン 100gあたり 3.95g
【エネルギー】100gあたり 395kcal
【たんぱく質】100gあたり 3.6g
【脂質】100gあたり 5.2g
【炭水化物】100gあたり 85.5g
【食塩相当量】0.0g(推定値)

【スダチチンの構造式】C1=CC=C(C=C1)C(=O)N

【スダチチンの効果】
・エネルギーの消費が気になる方
・ぼつぼつが気になる方
・運動不足を補っている方
・生活習慣病を予防する方
・健康志向の方

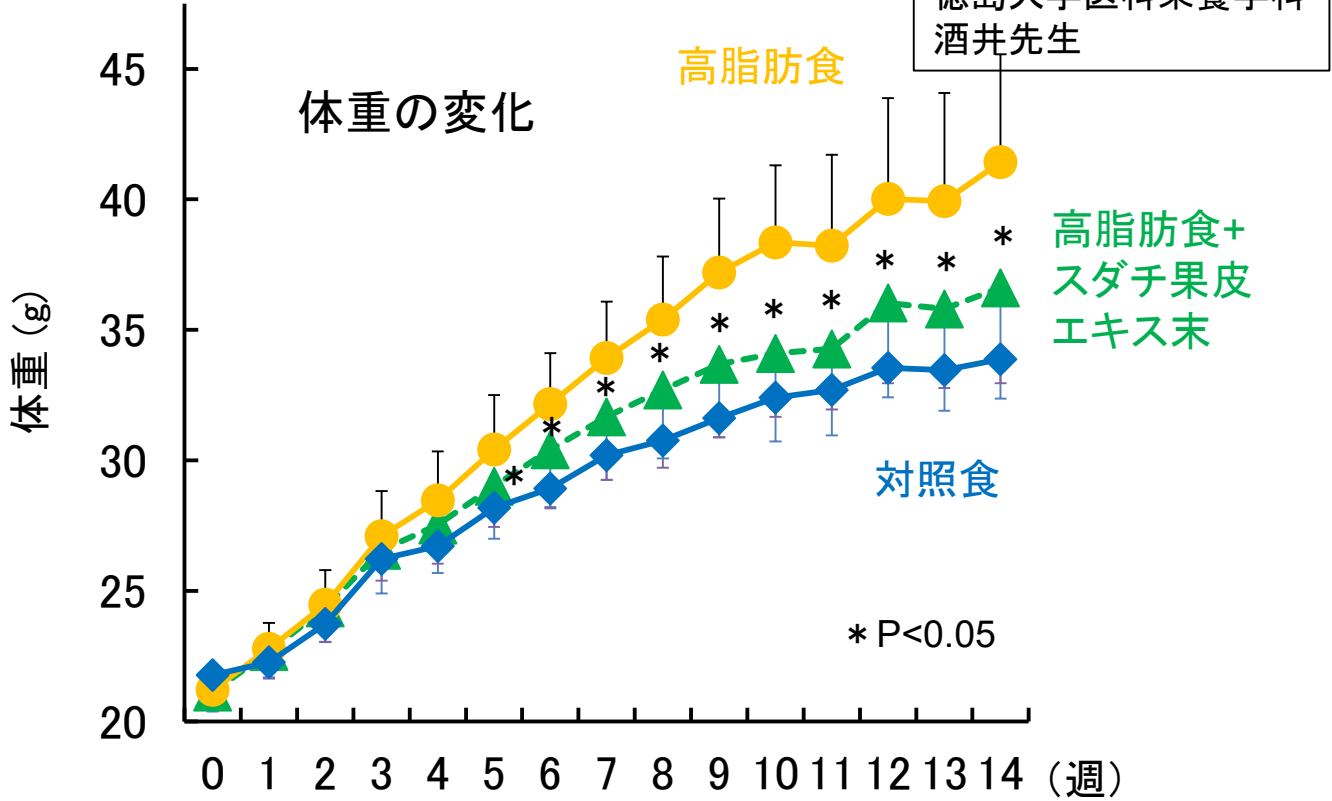


スタチ果皮エキス末の Maus への長期投与試験



スタチ果皮エキス末
(商品名:スタチン)

スタチチン含有量: 1%



- 試験期間: 14週間
- 実験動物: C57BL/6マウス
- 高脂肪食にスタチ果皮エキス末を1% (重量比) 添加
- 投与方法: 経口

スタチ果皮エキス末でも高脂肪食投与マウスにおいて**体重増加抑制効果**を確認

Kobayashi, H. et al., J Med Invest, 64, 20 (2017)

スタチ果皮エキス末の安全性試験

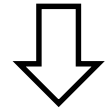


スタチ果皮エキス末
(商品名:スタチチン)

スタチチン含有量:1%

急性毒性試験

- ①経口毒性試験(ラット)
スタチ果皮エキス末を5,000 mg/kg投与して14日間飼育しても死亡、副作用例なし。
- ②単回投与による急性経皮毒性(ラット)
スタチ果皮エキス末2,000 mg/kgをペーストにして皮膚に塗布。死亡、副作用例なし。
- ③皮膚・目粘膜刺激毒性(ウサギ)
ごくわずかな皮膚刺激(紅斑と浮腫)が認められる。
- ④変異原性試験(サルモネラ菌、マウスリンパ腫細胞株)
変異原性なし。

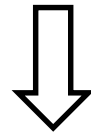


広い範囲での安全性を確認

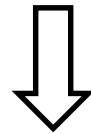
Shikishima, Y. et al., Funct Foods Health Dis, 6, 677-690 (2016)



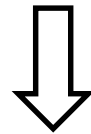
スタチ果皮エキス末を食品素材および
サプリメント原料として利用するには・・・



やはり、「機能性」を全面に出すしかない



「機能性表示食品」の届出をしたい



新規成分

「ヒト臨床試験」は必須条件！

事業化までの道のり

研究



開発



製品化



産業化



研究
シーズ



魔の川

The Devil River

死の谷

The Valley of Death

ダーウィンの海

The Darwinian Sea

Food Science & Nutrition

Open Access

2021年5月
論文掲載決定

Sudachi peel extract including the polymethoxylated flavone sudachitin to
Improve visceral fat content in individuals with overweight: a randomized clinical trial

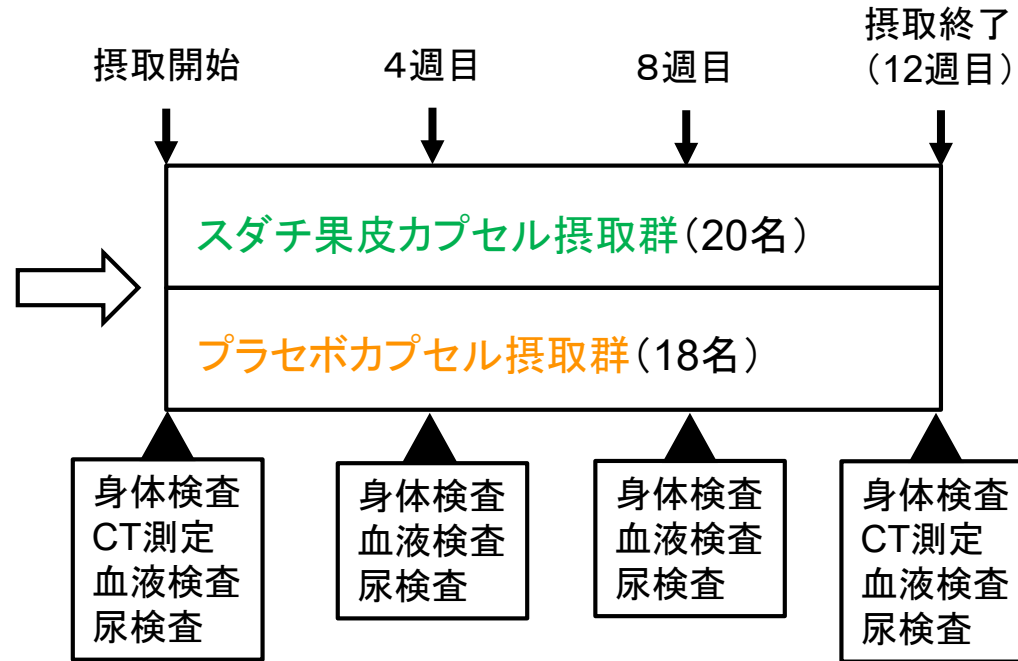
Yasuhiro Shikishima, Rie Tsutsumi, Ayuka Kawakami, Hiroyuki Miura, Yoshitaka Nii,
Hiroshi Sakaue

ポリメトキシフラボンの一種であるスダチチンを含むスダチ果皮エキス末は
肥満者における内臓脂肪量を改善する(無作為化比較臨床試験)

スタチ果皮エキス末の臨床試験②

UMIN試験ID: UMIN000034256

被験者登録
スクリーニング
(身体検査、背景調査)
割付け
(無作為化、二重盲検)
ダブルブラインド



試験対象者: 30歳以上65歳未満の男女41名
(スクリーニング時のBMIが 23kg/m^2 以上 30kg/m^2 未満)
うち、試験開始前に辞退2名、試験開始後に中止1名。試験完了者38名。

軽度肥満

試験期間: 12週間

使用方法: 1日1回3粒を摂取。

(朝食、昼食、夕食時のいずれかに、そのままか、水もしくはお湯と一緒に飲む)

評価項目: (主要測定項目) 臍部内臓脂肪面積 (CT測定: 東芝製X線コンピュータ断層システム)

(副次測定項目) 臍部皮下脂肪面積 (CT測定)

身体検査 (身長、体重、体脂肪率、BMI、腹囲)

血液検査 (中性脂肪、LDL-C、HDL-C、TG、HbA1c、空腹時血糖値、インスリン)

尿検査 (尿酸)

※モニター日誌: 試料の摂取状況、食事内容、飲酒・喫煙・市販医薬品サプリメントの摂取状況を毎日記録。

スダチ果皮エキス末の臨床試験④

	スダチ果皮カプセル	
	100gあたり	1gあたり (1日摂取量)
ヘスペリジン	1,295mg	12.95mg
ネオヘスペリジン	525mg	5.25mg
スダチチン	490mg	4.9mg
ナリルチン	245mg	2.45mg
ナリンギン	175mg	1.75mg

約5mg

○配合割合

1) スダチ果皮カプセル

スダチ果皮エキス末35% + サイクロデキストリン65%

2) プラセボカプセル サイクロデキストリン100%

スダチ果皮エキス末の臨床試験③

	プラセボ群 (18名)	スダチ果皮群 (20名)
年齢(歳)	46.8±8.5	46.5±9.1
性別	男女 各9名	男女 各10名
体重(kg)	68.7±9.7	69.0±9.5
BMI(kg/m ²)	25.5±2.2	25.0±2.1
腹囲(cm)	91.8±5.1	89.7±6.2

スタチ果皮エキス末の臨床試験⑤

	プラセボ群 (n=18)			スタチ果皮群 (n=20)			p値
	摂取 開始時	摂取 12週間後	変化量	摂取 開始時	摂取 12週間後	変化量	
全脂肪面積 (TFA) (cm ²)	281.3 ±72.8	289.6 ±71.0	8.27	243.7 ±63.9	241.2 ±60.2	-2.48	0.176
皮下脂肪面積 (SFA) (cm ²)	186.7 ±51.3	190.6 ±61.3	3.87	161.6 ±49.5	161.7 ±63.6	0.11	0.534
内蔵脂肪面積 (VFA) (cm ²)	94.6 ±29.7	99.0 ±31.4	4.44	82.1 ±32.3	79.7 ±41.0	-2.45	0.064
内蔵脂肪/皮下 脂肪比 (VFA/SFA)	0.55 ±0.05	0.56 ±0.04	0.01	0.56 ±0.04	0.54 ±0.03	-0.03	0.049
腹囲 (cm)	91.8 ±5.1	92.5 ±5.4	0.67	89.7 ±6.2	88.7 ±6.8	-0.95	0.061

低下傾向

有意に低下

低下傾向

体重は変化なし

p値が0.05以下で統計的に「有意差」あり

スタチ果皮エキス末の臨床試験⑥

層別解析の実施・・・内蔵脂肪面積(VFA)が100cm²以上の被験者のデータを抽出して、解析。

	プラセボ群(n=6)			スタチ果皮群(n=8)			p値
	摂取開始時	摂取12週間後	変化量	摂取開始時	摂取12週間後	変化量	
全脂肪面積(TFA) (cm ²)	313.4 ±41.3	316.3 ±41.5	2.9	318.8 ±60.3	309.8 ±63.1	-9.0	有意に低下
皮下脂肪面積(SFA) (cm ²)	179.3 ±41.0	182.6 ±36.6	3.3	194.7 ±60.0	188.9 ±57.8	-5.8	有意に低下
内蔵脂肪面積(VFA) (cm ²)	134.1 ±11.7	133.7 ±24.1	-0.4	124.1 ±14.5	121.0 ±23.6	-3.1	有意に低下
内蔵脂肪/皮下脂肪比(VFA/SFA)	0.79 ±0.27	0.76 ±0.26	-0.03	0.68 ±0.20	0.58 ±0.21	-0.1	有意に低下
腹囲(cm)	98.9 ±7.1	98.1 ±5.4	-0.8	95.3 ±4.7	94.5 ±4.8	-0.8	

スタチ果皮エキス末の臨床試験⑦

	プラセボ群 (n=6)			スタチ果皮群 (n=8)			p値
	摂取開始時	摂取12週間後	変化量	摂取開始時	摂取12週間後	変化量	
中性脂肪 (mg/100mL)	126.5 ±39.4	134.7 ±72.4	8.2	118.0 ±34.1	133.4 ±56.7	15.4	
総コレステロール (mg/100mL)	242.5 ±20.5	237.0 ±18.1	-5.5	214.3 ±35.9	210.3 ±36.0	-4.0	
HDL-C (mg/100mL)	55.3 ±10.5	54.8 ±7.0	-0.5	52.9 ±14.5	52.1 ±15.8	-0.8	
LDL-C (mg/100mL)	171.0 ±8.3	166.3 ±21.5	-4.7	132.8 ±31.0	120.9 ±30.3	-11.9	

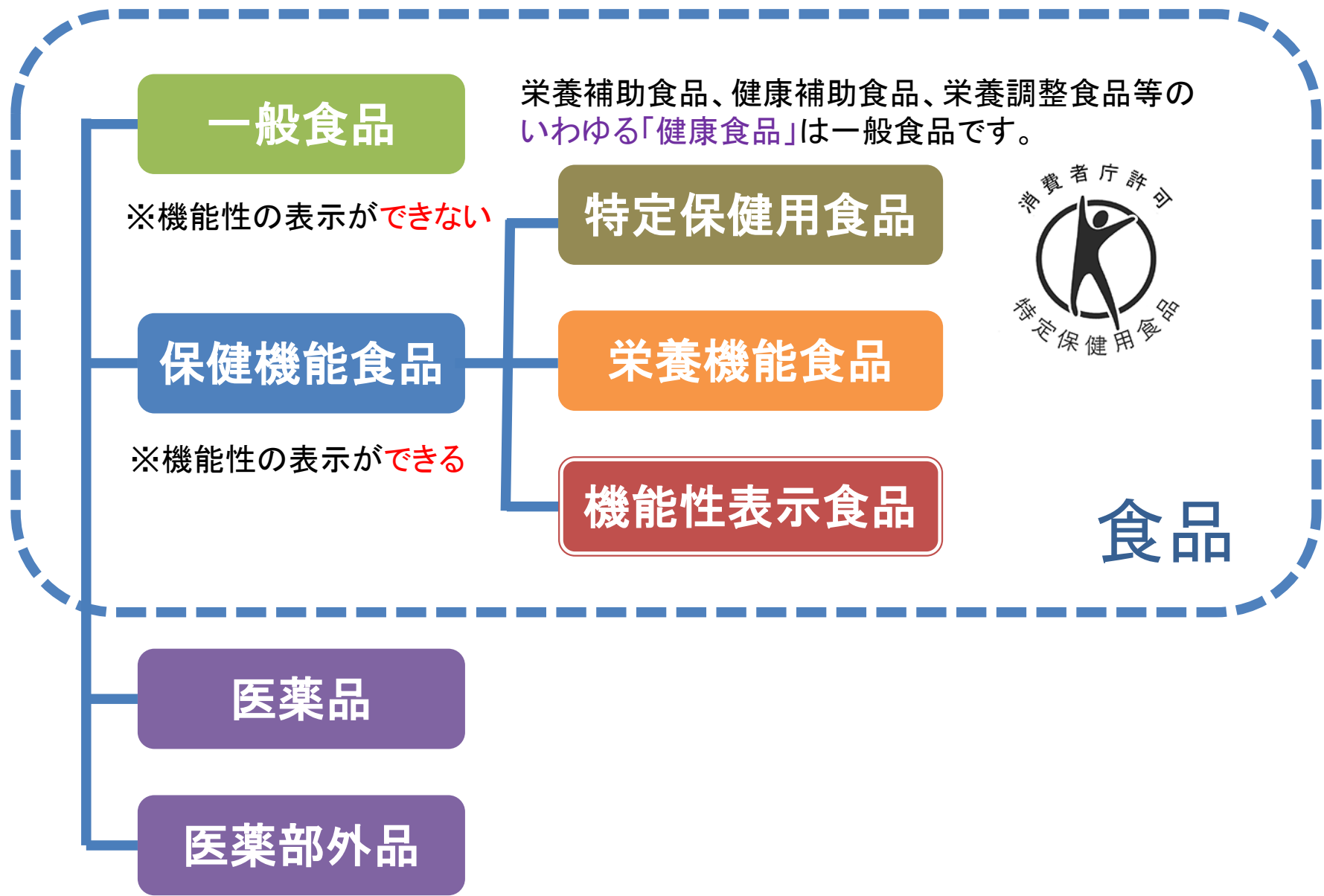
有意に低下

スタチ果皮エキス末の摂取は、軽度肥満者において内臓脂肪/皮下脂肪比の有意な低下がみられた。特に内臓脂肪面積の大きい人において、全脂肪、内臓脂肪、皮下脂肪面積、LDL-コレステロール値の有意な低下がみられた。

Q. 機能性表示食品の届出はできそう？



食品の機能性表示制度の位置付け



食品の機能性表示制度の比較表

	特定保健用食品	栄養機能食品	機能性表示食品
認証方式	許可制	自主的な表示(届出不要) ただし、対象成分、含有量等の基準あり	届出制(販売前に届出必要)
対象となる成分	作用機序が明らかになっている成分	ビタミン13種類、ミネラル6種類、脂肪酸1種類	作用機序が明らかになっている成分(栄養成分を除く)
可能な機能性表示	健康の維持、増進に役立つ、又は適する旨を表示(疾病リスクの低減に資する旨を含む) 例:糖の吸収を穏やかにします。	栄養成分の機能の表示(定型文) 例:カルシウムは、骨や歯の形成に必要な栄養素です。	健康の維持、増進に役立つ、又は適する旨を表示(疾病リスクの低減に資する旨を除く) 例:A(機能性関与成分)が含まれ、Bの機能があることが報告されています。

食品の機能性表示制度の現状

	特定保健用食品	機能性表示食品
制度開始	1991年9月	2015年4月
許可もしくは届出件数	1,074	3,603*
事業者数	149	964
機能性関与成分数(概数)	93	296
市場規模(億円)	3,338** 6,493***	3,349**

• 撤回分除く ** (株)富士経済(2020)

(2021年5月25日現在)

*** 日本健康・栄養食品協会(2019)

機能性表示食品制度における機能性評価

- ①最終製品による臨床試験(ヒト試験)
- ②最終製品又は機能性関与成分に関する研究レビュー*(システマティックレビュー; SR)のいずれかにより、機能性を評価する。

* 論文を検索する規則をあらかじめ決めておき、漏れや偏りが生じないように系統的に集め、系統的に評価した総説。

届出件数:3,603件
臨床試験:229件 研究レビュー:3,388件
サプリ:1,843件、加工食品:1,658件、生鮮食品102件
(2021年5月25日現在)

既存のSRを利用可能

(臨床試験に関する統一基準)

CONSORT2010声明に準拠

臨床試験(ヒト試験)の主な条件

- ①統計学的に十分な有意差を確認するに足りる試験方法と被験者を設定すること。
- ②無作為化比較試験であること。
- ③これらの試験結果は、統計学的に十分な有意差を確認できること。
- ④試験食摂取群とプラセボ食摂取群を対照とした二重盲検比較試験とすること。
- ⑤保健の用途に係る有効性及び摂取量の確認のための試験結果の判定は、原則として試験計画書に記載した解析計画に従うこととし、必ず統計学的処理による有意差検定により行うこと。
- ⑥有意差検定は、通常、事前に設定した危険率(1%または5%)による検定を行い、試験食摂取群とプラセボ食摂取群との群間比較の差で評価すること。

機能性表示食品制度へ対応するための要件

該当食品の機能性関与成分について5つの要件を確認

要件	スダチ果皮エキス末の状況
①機能性関与成分の明確化 またはエキス等の条件に合致	○スダチチンおよびヘスペリジン ○特定の成分で機能性が部分的に説明できる 「植物エキスおよび分泌物」に該当。
②作用機序が考察できること	作用機序について動物実験を実施。
③安全性の確認ができること	安全性試験を実施。
④機能性関与成分の同等性の 考察ができること	研究レビューに用いた成分と最終製品の成分 が同等である。
⑤機能性関与成分または指標成 分の量に関する規格	最終製品で分析可能。

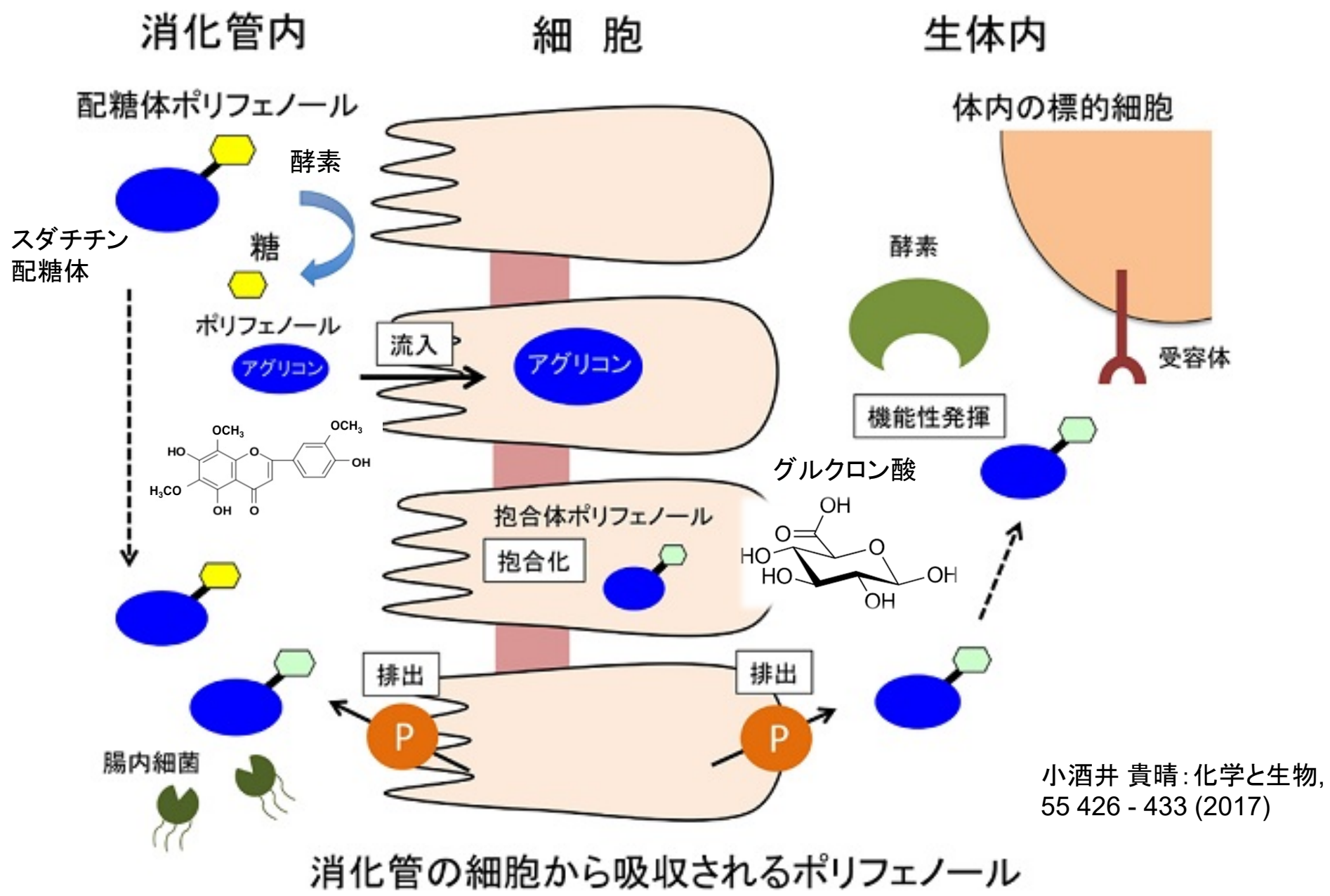
機能性表示食品届出商品(フラボノイド関連)

機能性関与成分	届出日	商品名	届出者	表示しようとする機能性
ノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチン(1件)	2020/6/2	中性脂肪が気になる方のシークワサー	沖縄県農業協同組合	本品にはノビレチン、タンゲレチン、ヘスペリジン、ナリルチンが含まれており、中性脂肪が高めの方の、中性脂肪を低下させる機能があります。
ナリンジン(2件)	2018/12/13	空腹時血糖値が気になる方のタブレット(粒タイプ) グルコケア タブレット(粒タイプ)	大正製薬株式会社	本品にはナリンジンが含まれています。ナリンジンには、健康な方の高めの空腹時血糖値を低下させる機能があることが報告されています。空腹時血糖値が気になる方に適した食品です。
レモン由来モノグルコシルヘスペリジン(1件)	2020/6/18	レモンでキュッ!	サッポロウエルネスラボ株式会社	本品(レモンでキュッ!)には、レモン由来モノグルコシルヘスペリジンが含まれており、一時的に自覚する顔のむくみ感や、脚(ふくらはぎ)のむくみを軽減する機能があります。
モノグルコシルヘスペリジン(54件)	2015/4/15	健脂サポート	株式会社ファンケル	本品には、モノグルコシルヘスペリジンが含まれます。中性脂肪を減らす作用のあるモノグルコシルヘスペリジンは、中性脂肪が高めの方の健康に役立つことが報告されています。
みかん混合発酵茶葉由来ヘスペリジン(1件)	2020/10/1	青みかん入り まるごと発酵茶	株式会社シャルレ	本品にはみかん混合発酵茶葉由来ヘスペリジンが含まれているので、高めの血圧(収縮期血圧)を下げる機能があります

Q. スタチチンって吸収されるの？



スタチチンの吸収まとめ



小酒井 貴晴: 化学と生物, 55 426 - 433 (2017)

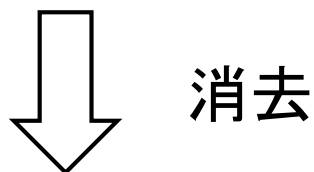
Q. スダチチンの研究は進んでいるの？



農産物・食品に含まれる抗酸化物質

ポリフェノール系抗酸化物質

カテキン、イソフラボン
ケルセチン、クロロゲン酸
ビタミンC、アントシアニン
スダチチンなど

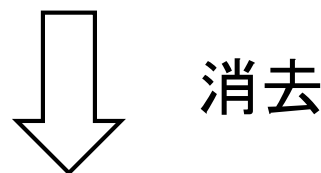


フリーラジカル

反応性が強く、生体内で脂質、糖質、たんぱく質の過酸化反応を引き起こす。

カロテノイド系抗酸化物質

β-カロテン、アスタキサンチン
リコペンなど



一重項酸素

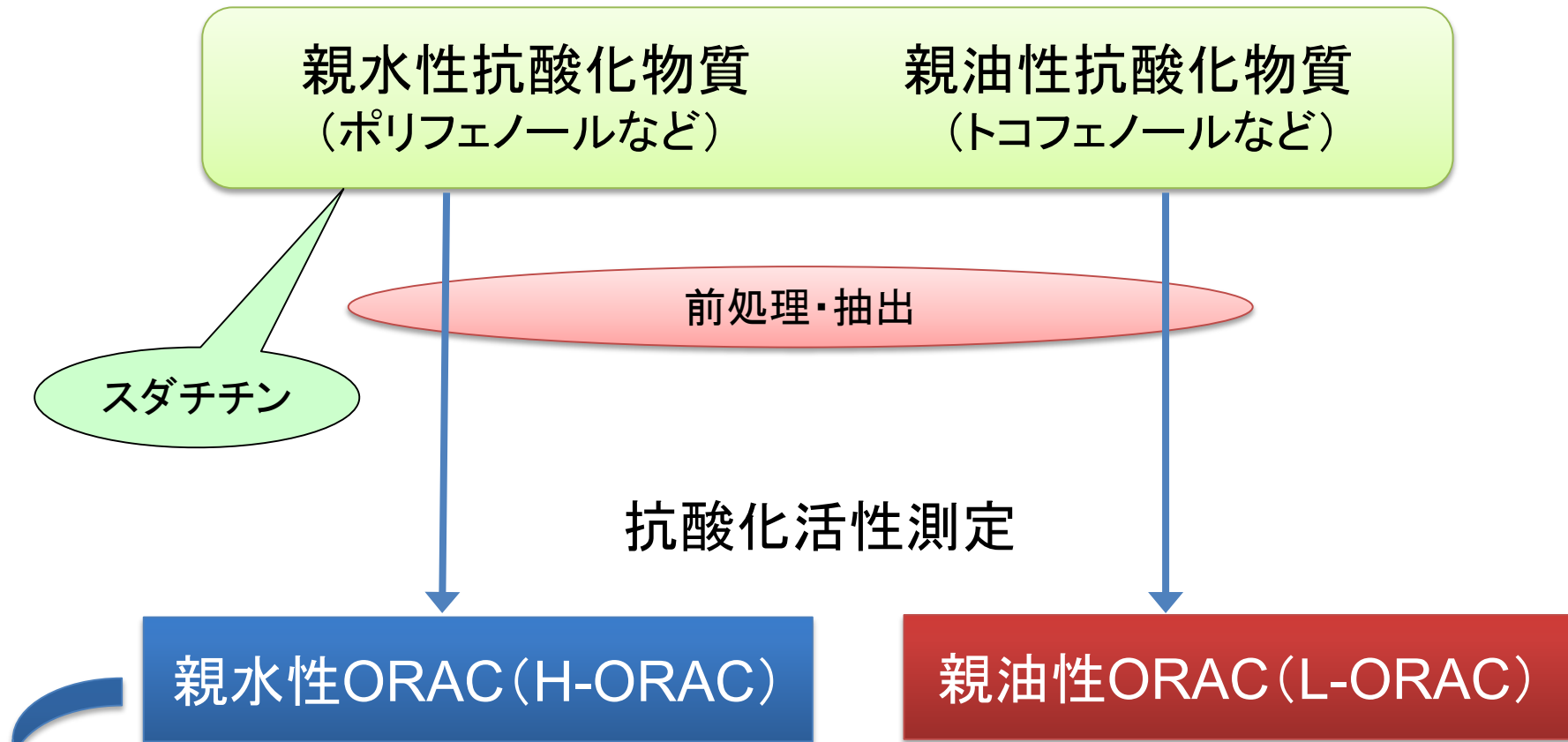
紫外線などの光刺激により、皮膚や眼を形成するたんぱく質、脂質を酸化、変性させる。

生活習慣病などのさまざまな疾患の発症要因

老化

発ガン

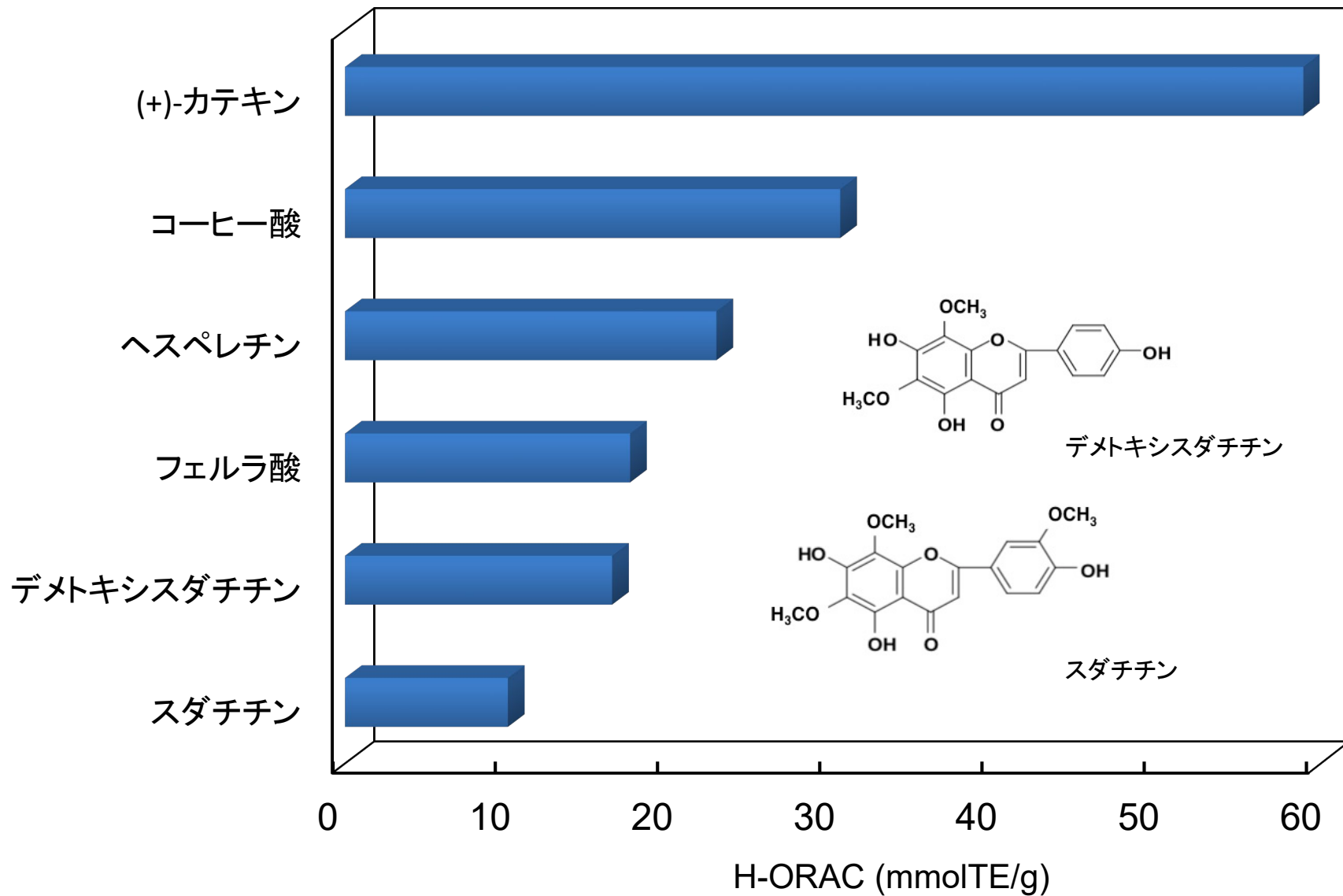
ORAC法による抗酸化活性測定



分析法の**妥当性**が確認された測定法。
(その分析方法に基づき誰がどこで測定しても、結果が一定の範囲内に収まることが実証されている。)

各種ポリフェノールのH-ORAC値

徳島県工技セ



新居ら: 徳島県工技セ研究報告, 23, 15-19 (2014)

スタチチンの免疫調節作用

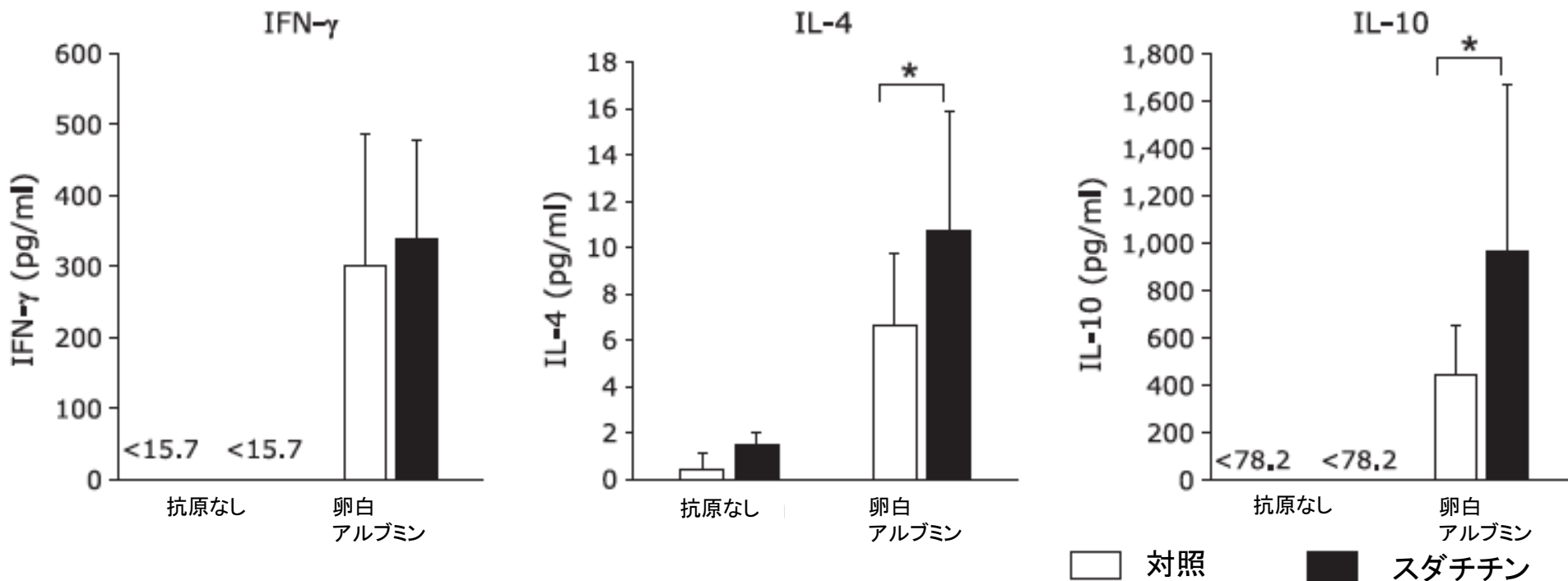


BALB/cマウスに20mg/kg/dayのスタチチンを投与し、その間に卵白アルブミンで免疫する実験

徳島大学医科栄養学科
酒井先生

抗炎症性サイトカイン

抗体産生刺激



卵白アルブミンに対するIgG1およびIgEレベルの上昇と脾臓細胞におけるIL-4およびIL-10産生の亢進が観察された。→スタチチン投与は免疫抗原に対する特異的抗体産生を高める。

スタチチンの抗炎症作用

- ①スタチチンはマウスマクロファージ様細胞(RAW264細胞)において抗炎症作用を有する

Yuasa, K., *et al.*, Biosci Biotechnol Biochem, 76, 598–600 (2012)

徳島大学生物資源
産業学部湯浅先生

- ②ヒト由来角化細胞(HaCaT細胞)においてアポトーシスを誘導する

Abe, S., *et al.*, Biosci Biotechnol Biochem, 82, 2064–2071 (2018)

抗がん剤の候補物質

- ③スタチチンが直接的に破骨細胞形成を阻害し、炎症性骨破壊を抑制する

明海大学歯学部

Ohyama, Y., *et al.*, PLoS ONE, 13, e0191192 (2018).

炎症性骨疾患に効果
(リウマチ性関節炎、歯周炎等)

- ④スタチチンはTNF- α で刺激されたヒト歯根膜細胞においてマトリックス
メタロプロテイナーゼ-1と3の産生を阻害する

徳島大学歯学部

Hosokawa, Y., *et al.*, Inflammation, 42, 1456-1462 (2019)

がん転移に關与する酵素を阻害

1. 機能性表示食品の商品化



2. 多様な用途開発
(新たな機能性の研究)



3. スダチチン配糖体

事業化までの道のり

研究



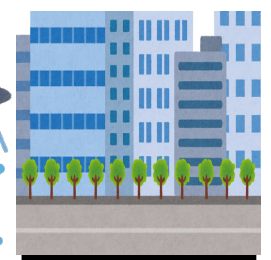
開発



製品化



産業化



研究
シーズ



魔の川

The Devil River

死の谷

The Valley of Death

ダーウィンの海

The Darwinian Sea



第369回 ～あなたはスタチン派？梅干し派？～
すっぱい食材で夏バテ知らず

2019年8月18日放送分

MC: 筧利夫、西尾由佳理

A. スタチチンといえぱ〇〇〇



謝辞

徳島大学大学院医歯薬学研究部 堤 理恵・酒井 徹
馬渡一諭・高橋 章

徳島大学名誉教授 津嘉山正夫
池田薬草(株) 敷島康普

