

『新機能性成分 シトルリン の可能性について』

第1回 マスコミセミナー

2008年3月12日(水) グランドハイアット東京「コリアンダー」



シトルリンはアミノ酸の一種で、一般には、まだあまり知られていない成分ですが、医学分野での研究は、以前からさかんに行われてきました。

このシトルリンが、2007年8月の厚生労働省通知により、食品成分として使用できるようになりました。

シトルリンには、代謝をよくする働きがあり、私たちの健康維持に貢献する成分として、大きな期待が寄せられています。

「シトルリン代謝向上研究会」は、このような背景のもと、2008年1月に発足いたしました。

この分野を代表する研究者の先生方をメンバーとして、活発な情報交換を行い、シトルリンや代謝に関する、正確で役に立つ情報を、生活者の方々に発信して参ります。

研究会発足を記念して、当研究会では、去る3月12日に「新機能性成分 シトルリンの可能性について」と題した、第1回マスコミセミナーを開催いたしました。

セミナーでは、本研究会の代表でもある熊本大学大学院 遠藤文夫先生からは「シトルリンの働きと効果について」、奈良先端科学技術大学院大学 明石欣也先生には「カラハリスイカとシトルリン」、名古屋大学大学院 林登志雄先生には「血管とシトルリン」という演題でお話いただきました。

本レターでは、2ページ以降でセミナーでの講演内容をまとめています。シトルリンという新しい機能性成分について、理解を深めていただく一助となれば幸いです。



— 本件に関するお問合せ先 —

シトルリン代謝向上研究会 広報事務局

担当: 伊藤・簗田(みのた)・勝部

TEL: 03-3403-6664 FAX: 03-5771-3831

※本レターで使用している図表・写真の二次使用に関しては、
広報事務局までお問い合わせください。



遠藤 文夫

熊本大学大学院・医学薬学研究部・小児科学分野教授

大学院時代から、アミノ酸代謝異常症の研究に精力的に取り組み、多数の研究論文を発表。最近では、アミノ酸の過剰や欠乏によって生じる疾患の性質を明らかにし、その治療法も研究課題としている。また、アミノ酸の生体への影響や、細胞への効果についても関心が高い。

シトルリンの働きと効果について

シトルリンの二つの代謝システム

シトルリンは1930年に、日本の研究者によって、スイカの果汁から発見されたアミノ酸である。「シトルリン(citrulline)」という名前は、スイカの学名である *Citrullus vulgaris* に由来する。

20世紀中ごろには、人間の体内で、シトルリンが重要な役割を果たしていることが明らかになり、さらに1980年代に入ると、後で述べるように、ノーベル賞の対象にもなった、一酸化窒素(NO)との関係が見出され、今日までその分野での研究が、活発に行われている。

シトルリンは生体内でタンパク質を構成しない。主に遊離した状態で、細胞内や血液中など、体の至るところに存在している。

また食品では、スイカを筆頭に、ウリ科の植物に多く含まれている。この点でも、肉や魚では補えない、個性的なアミノ酸といえるだろう。

シトルリンは、私たちの体の中で、具体的にどのような働きをしているのだろうか。今日は、代謝に関わるシトルリンの代表的な機能を、2つ紹介したい。

<※図1 食品に含まれるシトルリン含有量>

食品名	シトルリン量(100gあたり)
スイカ	180mg
メロン	50mg
冬瓜	18mg
きゅうり	9.6mg
にがうり	16mg
ヘチマ	57mg
クコの実	34mg
にんにく	3.9mg

スイカ: Rimando AM, Perkins-Veazie PM. Determination of citrulline in watermelon rind. Journal of Chromatography. A.1078(1-2):196-200,2005
その他: 協和発酵調べ

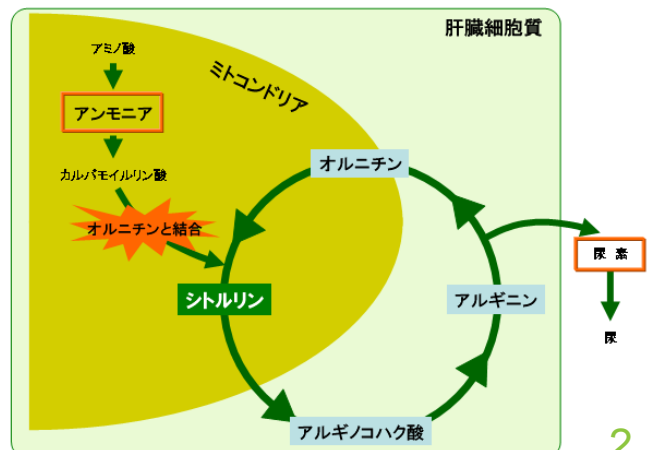
シトルリンと尿素サイクル

一つは、尿素サイクルにおける働きである。尿素サイクルとは、体内で不要になったアミノ酸を処理する際に出る、アンモニアを無毒化する機構で、肝臓の細胞内にある。アンモニアは、体にとって有害なため、図2のようなプロセスで、無害な尿素に変えるのだ。

そしてシトルリンは、同じくアミノ酸のアルギニンやオルニチンなどとともに、この尿素サイクルを円滑に機能させるために、欠かせない成分である。もしシトルリンが不足すれば、アンモニアが体内に蓄積し、さまざまな障害が出てしまう。

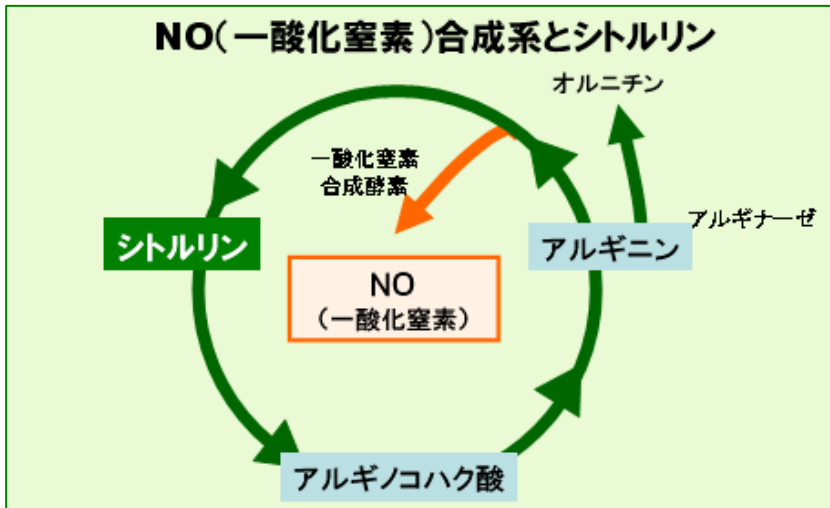
例えば、「リジン尿性タンパク不耐症」の人は、先天的にある種のアミノ酸を吸収できないため、体内でシトルリンが欠乏する。そのため、血中のアンモニア濃度が上昇するが、シトルリンを摂取することで、症状は顕著に改善される。以前、この病気の子どもを診た経験があるが、母親にたずねると、昔から好んでスイカをたくさん食べていたという。人間にはシトルリンの欠乏を感知し、それを補おうとする能力があるのかもしれない。

<※図2 尿素サイクルにおけるシトルリンの役割>





シトルリンとNOサイクル



<※図3 NOサイクルにおけるシトルリンの役割>

第二に、シトルリンには一酸化窒素(NO)を産生する、NOサイクルでの仕事もある。NOサイクルは、血管に関する研究から、その存在が明らかになったもので、血管の内皮細胞内では、NOサイクルによって、NOが合成されている。そしてそこからNOが放出されることで、血管が拡張し、十分な量の血液が体内を循環することができるのである。ちなみにこの仕組みを解明した、アメリカのルイス・イグナロ氏ら3博士には、1998年にノーベル生理学・医学賞が贈られている。

このほか、NOには神経系、免疫系への作用もあるが、シトルリンはNOサイクルに図3のような機構で関わり、生体にとって欠かせないNOの産生を促している。念のため補足しておく、図からも分かるように、NOを直接つくりだしているのはアルギニンだが、アルギニンはシトルリンから変換されるため、シトルリンもNOの合成に欠かせないと考えられている。

効率よく吸収されるシトルリン

ところで、シトルリンとアルギニンは、分子構造が非常に似ており、尿素サイクルやNOサイクルにおいては、互いに変換し合いながら、協同して働いている。

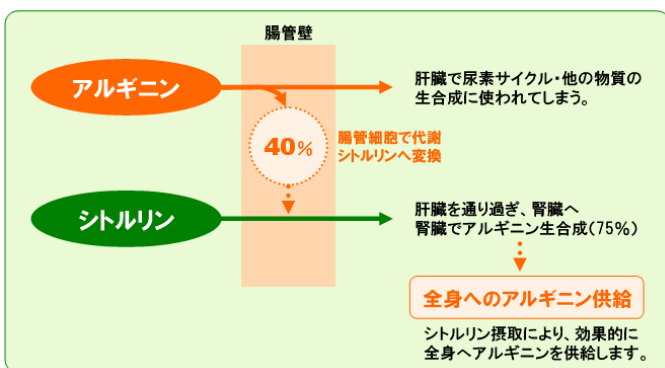
しかし、その吸収と代謝の様子は、大きく異なっている(図4)。どちらも小腸で吸収されるが、アルギニンの約40%は、腸管壁でシトルリンになり、アルギニンとして取り込まれたものも、肝臓で尿素サイクルに利用されたり、別な物質の合成に使われてしまう。

これに対しシトルリンは、小腸からそのままの形で血中に吸収される。その後は、肝臓には行かず、腎臓で大部分がアルギニンとなり、そこから全身に運ばれていく。

このほか、シトルリンはアルギニンと比べて、極めて毒性が少なく、大量に飲んでも安心であること。また、シトルリンは、アルギニンとは別の経路で細胞内に取り込まれ、速やかにアルギニンに変換されることなどから、経口摂取する場合は、アルギニンより、シトルリンで摂る方が、安全で効率がよいと考えられている。

最近の研究では、シトルリンには優れた抗酸化作用があることや、肥満の人では、シトルリンが欠乏していることなど、身近な健康課題との関係もさまざまに指摘されており、その効果に大きな期待が寄せられている。このような成分が、食品として入手できるようになったことは、非常に意義深いことである。

<※図4 シトルリンとアルギニンの吸収率>



Cardiovasc Drug Rev. 2006



明石 欣也

奈良先端科学技術大学院大学 バイオサイエンス研究科
分化形態形成学講座 助教

アフリカのカラハリ砂漠に自生する野生種スイカを用い、強光乾燥ストレス耐性の研究に取り組む。なかでも野生種スイカに多く含まれるシトルリンに着目し、その活性酸素消去能などについて、解析を進めている。
アフリカ・ボツワナ共和国での、現地調査の経験も豊富。

「カラハリ・スイカ」と「シトルリン」

スイカはなぜ、砂漠で生きられるのか

カラハリ砂漠は、アフリカ南部のボツワナ共和国に広がる、年間降水量が250～500mm程度の乾燥地帯で、過酷な環境にも耐性を持つ、野生植物の宝庫として知られている。

またここは、日本人になじみの深いスイカの原産地ともいわれ、現在でも野生種のスイカが数多く自生している。

この地に住むサン族(ブッシュマン)は、年間を通じてスイカの実を貯蔵し、その水分を飲用水としてだけでなく、体を洗う水などとしても利用している。

我々の疑問は「野生種スイカは、なぜこれほどの乾燥地で生き抜くことができるのか」ということである。

そこで遺伝子レベル、タンパク質レベルの両面で研究を進めたところ、野生種スイカに強い光で乾燥ストレスを与えると、スイカの葉の部分に、アミノ酸の一種であるシトルリンが、高濃度で蓄積されることが分かった。



厳しい環境の中、たわわに実をつける野生種ウリ科植物



カラハリ砂漠はスイカが地球上に誕生した起源地と考えられており、現在でもスイカの野生種が豊富に見出される

南部アフリカ地域
カラハリ砂漠

シトルリンによる強固な防御システム

ほとんどの植物は、強光乾燥ストレスがかかると、光合成ができなくなる。そして余った光エネルギーは、植物の生体内で活性酸素をつくりだし、その結果、植物は茶色く枯死してしまう。

砂漠で生きるには、これに対抗するだけの、強力な抗酸化能が不可欠なはずだ。

我々は活性酸素の中でも、特に毒性の強いヒドロキシル・ラジカルに対する、シトルリンの抗酸化能を調べた(図1)。

比較として、シトルリン以外に3種類の成分を用いているが、これらは植物が厳しい環境で生き抜くため、自ら生体内で合成し、蓄積する化合物(適合溶質)として知られる成分だ。そして実験の結果、図1のグラフが示すとおり、シトルリンがヒドロキシル・ラジカルの消去に関して、最も優れていることが明らかになった。

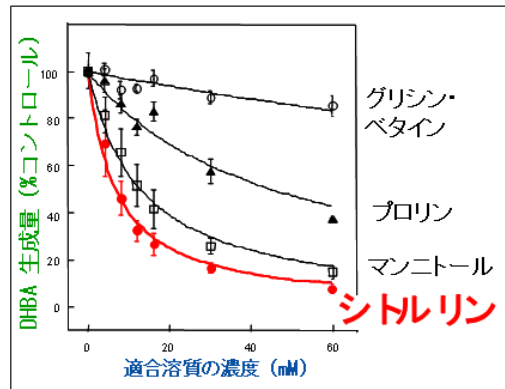
以上、野生種スイカの防御機構をまとめると、図2のようになる。葉に蓄積したシトルリンが、ストレス下で発生した危険な活性酸素を、迅速に処理することで、野生種スイカは砂漠においても枯死を免れているのである。

ちなみにシトルリンは、下よりも上の葉に多くたまる傾向がある。これは下の葉のタンパク質を分解し、その窒素分を利用して、上の葉のシトルリンを合成するからだ。このとき上の葉では、シトルリンをつくるために必要な酵素が活性化し、逆にシトルリンを分解する酵素が抑制される。

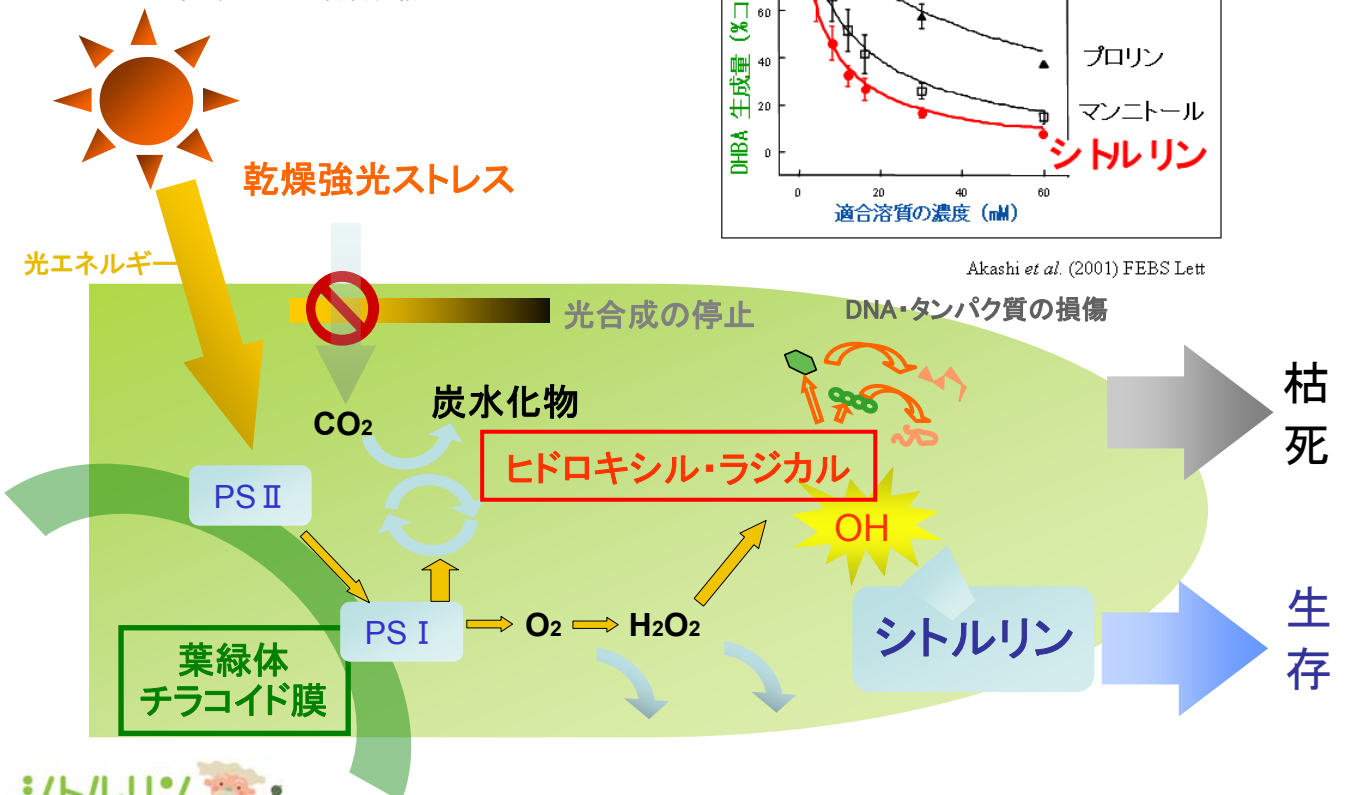
このように、スイカがシトルリンを蓄積するメカニズムも、非常にユニークなものである。

<※図1 シトルリンは活性酸素ヒドロキシル・ラジカルの消去に優れている>

<※図2 野生種スイカの防御機構>



Akashi et al. (2001) FEBS Lett





林 登志雄

名古屋大学医学部付属病院 老年科学講座 講師

老年科にて臨床にあたるかたわら、高齢者を中心とした動脈硬化症、特に一酸化窒素(NO)、及び性ホルモンと、動脈硬化症との関連などを研究。

NOに関する功績で、ノーベル生理学・医学賞を受賞した、ルイス・イグナロ博士のもとで、研究員を勤めた経験も持つ。

血管とシトルリン ～動脈硬化症との関連を中心に～

動脈硬化と一酸化窒素(NO)

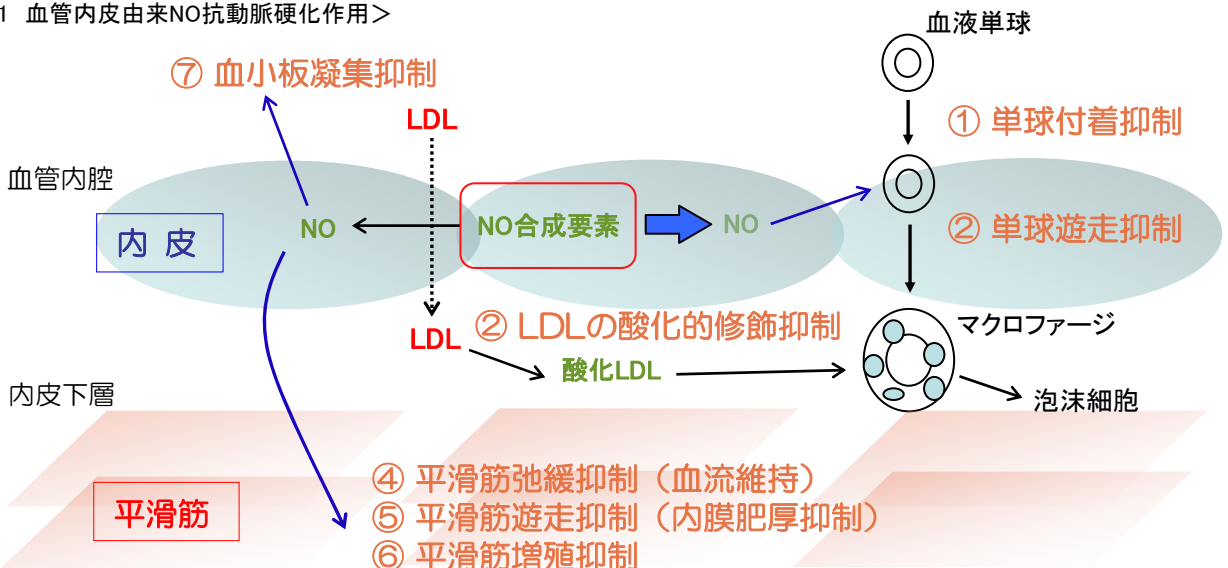
動脈硬化の成立に深く関わっているのは、血管の内側を裏打ちしている、一層の内皮細胞である。血液中で余ったLDLコレステロール(悪玉コレステロール)が、この内皮細胞の下にしみ込むところから、動脈硬化は始まる。

高LDL血症のサルを用いた実験では、12日間で白血球の一種である単球が、内皮細胞の表面に付着し、2カ月たつと、単球が内皮細胞の下にもぐりこんでマクロファージとなり、溜まっていたLDLを細胞内に取り込む様子が確認された。そして5カ月を経過したところには、動脈硬化巣が形成されていた。

このような動脈硬化に対し、一酸化窒素(以下、NO)には、これを予防する効果がある。

1998年にノーベル生理学・医学賞を受賞した、ルイス・イグナロ氏は、血管を拡張(弛緩)させているのは、血管内皮細胞で作られるNOであることを突きとめたが、その後の研究で、図1の①～⑦に示したように、内皮細胞で産生されたNOは、「単球が内皮細胞に付着するのを防ぐ作用(①)」をはじめ、さまざまなメカニズムで、動脈硬化に抑制的に働くことが明らかになっている。

<※図1 血管内皮由来NO抗動脈硬化作用>



NOを介した、シトルリンの動脈硬化予防効果

次に、シトルリンと動脈硬化の関係を見てみる。シトルリンには、NO産生を促す作用があるが、動脈硬化に対してはどうか。

グラフ群はシトルリンのほか、NO産生に関してシトルリンと関係の深いアルギニンと、抗酸化剤のビタミンC、Eについて、その動脈硬化予防効果を調べたものである。

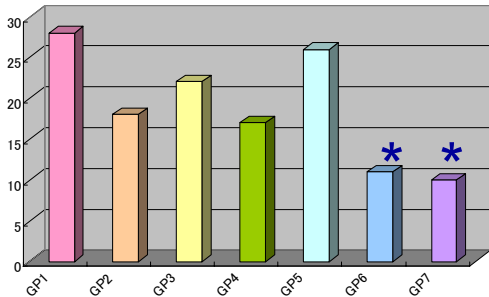
実験にはウサギを用い、動脈硬化を起こす高コレステロール飼料を与え、さらにコントロール群以外の群には、シトルリン、アルギニン、抗酸化剤を、血管断面(写真)の下部にあるように加えた。

結果は、血管断面(写真)からもわかるように、コントロール群(Gp1)に比べて、他のすべての群で、動脈硬化の進行抑制が認められた。

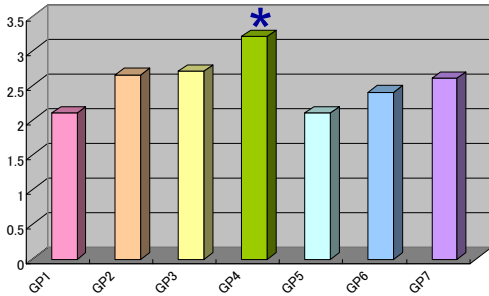
特に成績がよかったのは、「アルギニン+シトルリン摂取群」(Gp4)、「抗酸化剤+アルギニン摂取群」(Gp6)、「アルギニン+シトルリン+抗酸化剤摂取群」(Gp7)などで、NO産生に関わるシトルリンやアルギニンと、抗酸化剤であるビタミンCやEは、異なるメカニズムで動脈硬化を抑え、それぞれの作用は相加・相乗的に重なり合うことが示唆された。

最後に、昨今メタボリックシンドロームに対する関心が高まっているが、糖尿病を引き起こすインスリンは、細胞の老化と密接な関係がある。シトルリンやアルギニンには、細胞老化を抑える働きがあることも指摘されており、今後の検討課題として興味深い。

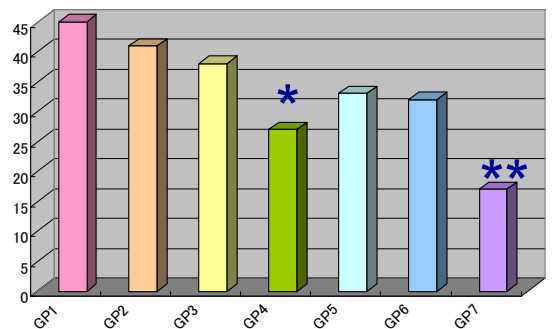
腹部大動脈壁活性酸素生産量



大動脈 相対流量



罹患 表面積の差(%)



<各グループの血管断面 摂取された抗酸化剤>

	Gp1	Gp2	Gp3	Gp4	Gp5	Gp6	Gp7
L-Arginine (アルギニン摂取)	—	+	—	+	—	+	+
L-Citrulline (シトルリン摂取)	—	—	+	+	—	—	+
Vit C+E (ビタミンC+E摂取)	—	—	—	—	+	+	+

Hayashi T. et al. Proc Natl Acad Sci USA2005;102:13681