

## L-シトルリンの生理機能

Key Words: L-シトルリン ■ 代謝 ■ 生理作用

木崎 美穂\*

### はじめに

L-シトルリンは、平成19年に厚生労働省の通知により食品としての使用が可能となった。L-シトルリンは、米国では健康食品素材として使用されており、ヨーロッパではフランスでシトルリン-リンゴ酸塩が疲労軽減作用を持つOTC薬として1978年より30年間使用されてきた。

L-シトルリンは食品ではスイカ中に多く含まれていることが知られている。特に熟したスイカ中の含有量は180mg/100g(湿重量)であ

る<sup>1)</sup>。部位により含有量が異なり、緑色の外皮に多く、種にはほとんど含まれないことを確認している<sup>2)</sup>(表1)。その他の動植物にもほぼ普遍的に含まれているが、その含有量は少ないことが知られている。L-シトルリンは体のタンパク質を構成するアミノ酸では無く、ヒトや動物の生体内では主に遊離型で組織中に存在している<sup>1-7)</sup>。L-シトルリンは食物として動植物を摂取することにより生体内に取り込まれるほか、生体内でも生合成される<sup>8)</sup>。L-シトルリンは、生体内において、血管拡張作用を持つ一酸化窒素(NO)の産生に関わることやオルニチン回路の構成成分であることなどが知られている<sup>8)</sup>。

本稿では、L-シトルリンの代謝および生体内での働きについて自社取得データも交え紹介する。

表1 スイカ中のL-シトルリン含有量

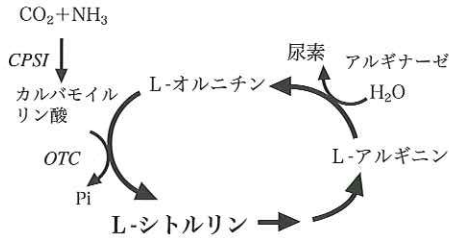
スイカの部位	含有量 (mg/100g)
栽培種の実	180 <sup>1)</sup>
栽培種の実	130 <sup>2)</sup>
栽培種の皮(白い部分)	156 <sup>2)</sup>
栽培種の皮(緑の部分)	271 <sup>2)</sup>
栽培種の種	28 <sup>2)</sup>
野生スイカの葉	420 <sup>3)</sup>

文献2)のデータは協和発酵バイオ社内で取得したデータであり、栽培場所・栽培時期・試験部位などによる変動の可能性もあるため、参考値として捉えていただきたい。

### L-シトルリンの代謝

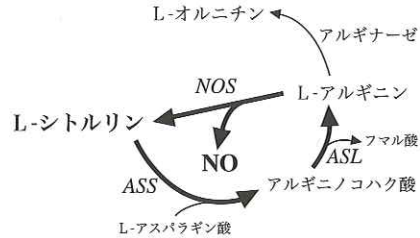
L-シトルリン、L-アルギニン、L-オルニチンは肝臓に存在するオルニチンサイクルにお

\* KIZAKI Miho (協和発酵バイオ株式会社 ヘルスケア商品開発センター)



CO<sub>2</sub>: 二酸化炭素  
 NH<sub>3</sub>: アンモニア  
 CPSI: カルバモイルリン酸合成酵素  
 OTC: オルニチントランスカルバモイラーゼ

図1 オルニチンサイクル



NO: 一酸化窒素  
 NOS: 一酸化窒素合成酵素  
 ASS: アルギニノコハク酸合成酵素  
 ASL: アルギニノコハク酸リアーゼ

図2 一酸化窒素 (NO) サイクル

いて、生体にとって有害なアンモニアを尿素に変換する代謝に関わる (図1)。L-シトルリンは生体内ではアルギニノコハク酸シターゼ (EC6.3.4.5), アルギニノコハク酸リアーゼ (EC4.3.2.1) の作用により L-アルギニンに代謝される。L-アルギニンから NO が血管内皮細胞で産生され、平滑筋細胞に拡散し、血管拡張作用を示す<sup>8)</sup> (図2)。

L-シトルリンから L-アルギニンや L-オルニチンへの代謝に関する報告があり、L-シトルリン摂取により血漿オルニチン濃度よりも、血漿アルギニン濃度が上昇することが確認されている<sup>9)</sup>。8人の健常男性 (27.6 ± 1.5 歳) に

L-シトルリンを 2g 摂取させ、摂取 0.25, 0.5, 0.75, 1, 1.5, 2, 3, 5, 8 時間後の血漿シトルリン、アルギニン、オルニチン濃度を測定した。その結果、L-シトルリン摂取後の L-アルギニン濃度が L-オルニチン濃度よりもバイオアベイラビリティの指標である area under the curve : AUC として 3.0 倍高値であった。また、L-オルニチン摂取により、血漿シトルリン濃度やアルギニン濃度があまり上昇しないことも報告されている<sup>10)</sup>。これらの報告により、オルニチン回路に関わる 3つのアミノ酸の代謝はそれぞれ異なり、目的により摂取すべきアミノ酸も異なる可能性が考えられる。

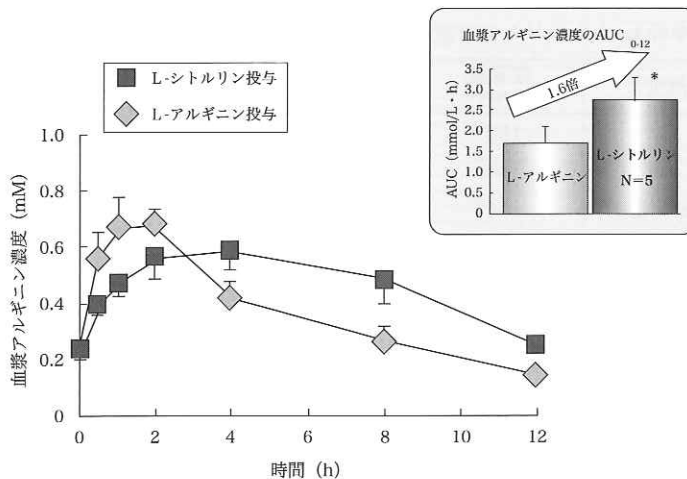


図3 L-シトルリンまたはL-アルギニン投与後の血漿アルギニン濃度  
 \**p* < 0.05 vs.L-アルギニン投与群 (N=5、平均値±SD)

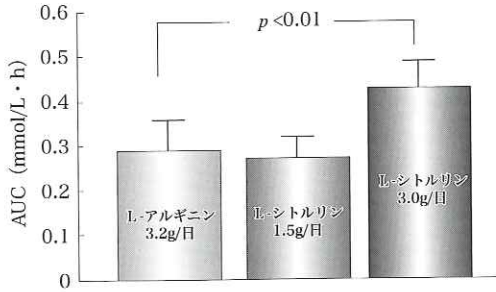


図4 ヒトにおけるL-シトルリンまたはL-アルギニン投与後の血漿アルギニン濃度

\* $p < 0.01$  vs. アルギニン投与群 (N=20, 平均値±SE)  
Schwedhelm E. et al., *British Journal of Clinical Pharmacology*, 65(1):51-9, 2008 引用

また、NOの直接の前駆体はL-アルギニンであるが、L-アルギニンを摂取するよりL-シトルリンを摂取する方がNOの産生には有効である可能性を示す報告がある<sup>11,12)</sup>。我々が行ったラットを用いた試験において、等モル(2.9mmol/kg(体重))のL-シトルリン、あるいはL-アルギニンを経口投与した場合に投与後12時間までの血漿アルギニン濃度を測定した。L-アルギニン投与群よりも、L-シトルリン投与群で血漿アルギニン濃度が高く持続され、AUCはL-シトルリン投与群でL-アルギニン投与群の1.6倍であった<sup>11)</sup>(図3)。NO合成酵素活性を抑制する非対称性ジメチルアルギニン(ADMA)血中濃度が高めの平均57歳の健常男女20名にL-シトルリン1.5g(0.75g×2回/日)または3g(1.5g×2回/日)、L-アルギニン3.2g(1.6g×2回/日)を6日間摂取させ、7日目に半量を摂取した直後から24時間の間に8回採血し、血漿アルギニン濃度を測定した報告がある。L-シトルリン摂取群では、濃度依存的に血漿アルギニンAUCが高まり、またL-シトルリン1.5g摂取群とL-アルギニン3g摂取群の血漿アルギニンAUCがほとんど同じであったことから、半量のL-シトルリン摂取量でL-アルギニン摂取と同等の血漿アルギニン上昇効果が認められた

<sup>12)</sup>(図4)。

L-アルギニンを経口摂取した場合、腸管にて約40%が代謝され、残りは肝臓にて尿素サイクルに取り込まれ、尿素や他の物質の生合成やタンパク合成に使われる。一方、L-シトルリンを経口摂取した場合は、腸管から吸収され、肝臓で細胞には取り込まれず腎臓に運ばれL-アルギニンに変換され、全身に供給される<sup>8)</sup>。このため、L-シトルリンはL-アルギニンの前駆体としてL-アルギニンを摂取するより有効である可能性が考えられる。

### L-シトルリンの生理作用

L-シトルリンには、1) NO産生を介した血管拡張および血流促進、動脈硬化抑制など血管への作用、2) アルギニンの前駆体としての主にタンパク合成促進作用、3) 尿素サイクルの構成成分としての作用、4) 抗酸化作用、と主に4つの働きがある。本稿では特にNO産生を介した血管拡張および血流促進、動脈硬化抑制など血管への作用について学術情報を交え簡単に紹介する。

L-シトルリンはL-アルギニンを経て内皮細胞において、NOを産生することが知られている。我々も、動物試験において、L-シト

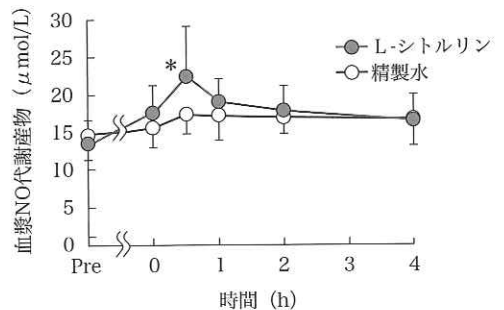


図5 L-シトルリン摂取による血漿NO代謝産物の上昇

$p < 0.05$  vs. 精製水投与群 (N=10-11, 平均値±SD)

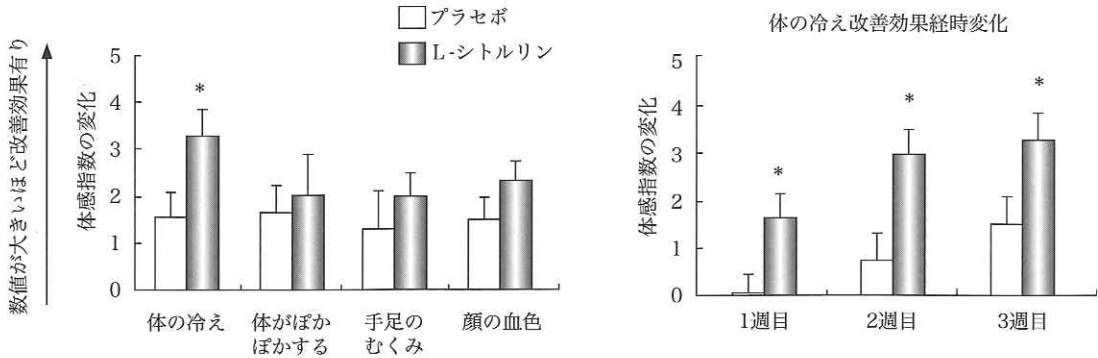


図6 ヒトボランティアを対象としたアンケート試験結果

$p < 0.05$  vs. プラセボ摂取群 (N=18、平均値±SE)

ルリン投与によるNOの代謝産物NO<sub>x</sub>の血漿中濃度上昇を確認した(図5)。L-シトルリン500mg (2.85mmol)/kg(体重)または精製水を3日間経口投与し、3日目の投与後経時的に血漿NO<sub>x</sub>を測定した。投与後30分に精製水投与群と比較し、L-シトルリン投与群の血漿NO<sub>x</sub>の有意な上昇が確認された<sup>13)</sup>。

ヒトや動物におけるL-シトルリン摂取による血管拡張作用や、血流促進作用および動脈硬化の抑制に関する報告がある<sup>11-14)</sup>。高コレステロール食を摂取させた動脈硬化モデルウサギのアテローム性動脈硬化の進行がL-シトルリン摂取により抑制されることが確認されている<sup>14)</sup>。食塩摂取により高血圧症を呈する塩感受性ラットや自然発生高血圧ラットにおけるL-シトルリンの血圧上昇抑制作用も報告されている<sup>15,16)</sup>。肥満モデルラットにおける、L-シトルリンを含むスイカジュースの摂取によるNO<sub>x</sub>産生、血管弛緩反応改善の報告もある<sup>17)</sup>。

次に、弊社で行ったL-シトルリンの血流改善作用を示すヒトボランティア試験について報告する。特に問題となる疾病は抱えていないが、軽い冷えと疲労を感じている45歳から65歳までの男女36名を18名ずつの2群に分け、L-シトルリン(800mg/日)またはプラセボを1日1回夕食から就寝前に3週間摂取してもらっ

た。試験開始時および試験終了時にアンケートを実施した。主観的評価結果を数値化するために、アンケートは線分スケール(VAS)法<sup>18)</sup>を用いた。試験開始前の値に対する試験後の値との差を体感指数の変化(自覚改善値)として、群ごとに平均値を算出した。体感指数の変化が大きいほど改善効果が大きいことを示す。試験は無作為割付とし、二重盲検並行群間比較を行った。その結果、血流改善の体感指標のひとつである「身体の冷え」において、L-シトルリン摂取群がプラセボ摂取群に比較し、有意に高値の体感指数の変化すなわち、改善効果を示した(図6)。「冷えの改善」、摂取後1週間目からプラセボに比較し、有意な改善効果を示していた。また、「からだがぼかぼかする」、「手足のむくみ」、「顔の血色」もL-シトルリン摂取により改善傾向を示した。冷え性の改善や顔の血色の改善は、L-シトルリン摂取によるNO産生を介した血流促進の結果と考えられる。手足のむくみは毛細血管圧の上昇が原因のひとつとして挙げられており<sup>19)</sup>、L-シトルリンの摂取によるむくみの改善もNO産生による血管拡張および血流改善作用によるものと考えられる。

#### まとめ

本稿では、L-シトルリンの生体内での代謝と

体内での働きについて紹介を行った。

L-シトルリンの代謝がL-オルニチンやL-アルギニンの代謝と異なることや、L-アルギニンよりも効率的に血漿アルギニン濃度を高め、作用も強い可能性も示唆されている。L-シトルリンはNO産生を介し血管拡張作用を示す。ヒト・ボランティア試験においては、800mg/日のシトルリン摂取により、冷え性改善効果などが得られ、血流促進素材としての可能性が示された。血管拡張に伴い身体のすみずみまで栄養や必要な物質を運ぶ血流を促進することは、体の細胞

の新陳代謝を促進し、機能を正常に維持し、健康を維持することに繋がると考えられる。最近では、動物や*in vitro*評価ではあるがL-シトルリン摂取によるメタボリック症候群の改善作用を示唆する報告が散見され<sup>14-17,20)</sup>、さらなる研究報告が期待される。

今後、さらにL-シトルリンの有効性を示すデータの取得などを行い、L-シトルリンが食品素材として広く使用されるように尽力したいと思う。

..... 参考文献 .....

- 1) A. M. Rimando *et al.*, *J. Chromatog. A.*, **1078** (1-2), 196 (2005)
- 2) 協和発酵バイオ社内データ
- 3) S. Kawasaki *et al.*, *Plant Cell Physiol.*, **41** (7), 864 (2000)
- 4) B. Alteheld *et al.*, "Metabolic & therapeutic aspects of amino acids in clinical nutrition 2nd edition" Cynober LA. ed. Boca Raton. U.S.A. 29 (2004)
- 5) M. S. Edmonds *et al.*, *J. Animal Sci.*, **65** (3), 706 (1987)
- 6) A. Callis *et al.*, *Arzneimittel-Forschung.*, **41** (6), 660 (1991)
- 7) W. J. Hartman *et al.*, *J. Nutr.*, **124** (10), 1950 (1994)
- 8) E. Curis *et al.*, *Amino Acids*, **29** (3), 177 (2005)
- 9) C. Moinard *et al.*, *Br. J. Nutr.*, **99**(4), 855(2008)
- 10) L. Cynober *et al.*, *J. Am. Coll. Nutr.*, **9**(1), 2(1990)
- 11) 木崎美穂 .*FOODStyle21.11* (12), 55 (2007)
- 12) E. Schwedhelm *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **65**(1), 51(2008)
- 13) 協和発酵バイオ社内データ
- 14) T. Hayashi *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*, **102** (38), 13681 (2005)
- 15) P. Y. Chen *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **88** (5) 1559 (1991)
- 16) M.P. Koeners. *et al.*, *Hypertension*. **50**(6),1077(2007)
- 17) G. Wu *et al.*, *J. Nutri.*, 137,2680,(2007)
- 18) 内山靖ら編 . 臨床評価入門 . 協同医書出版社 . 75-80 (2003)
- 19) 岡田泰信ら訳 . 医科生理学展望原書 20 版 . 丸善 . 616 (2002)
- 20) T. Hayashi *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* **103** (45), 17018 (2006)