

# L-シトルリンの機能性と 食品への応用

協和発酵バイオ株式会社  
ヘルスケア商品開発センター  
木崎美穂

## ◎ はじめに

L-シトルリンはスイカ果汁より単離、発見されたアミノ酸である。その学名 *Citrullus vulgaris* から L-シトルリン (L-Citrulline) と命名された<sup>1)</sup>。

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を中心にシトルリン-リンゴ酸塩が疲労軽減作用を持つ OTC 薬として 30 年以上使用されてきた。

平成 19 年 8 月 17 日に厚生労働省の通知により L-シトルリンは食品としての使用が可能となった新規食品素材である。

L-シトルリンは、生体内では、一酸化窒素 (NO) の産生に関わること、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。

本稿では、L-シトルリンの構造、食品中の含量、生体内の含量など L-シトルリンの特徴と安全性などを紹介し、生体内での働きについて特に血流改善作用の報告を自社取得データも交え紹介する。最後に L-シトルリンの食品への加工適性についても言及する。

## ◎ L-シトルリンの特徴

L-シトルリン (図 1) は食品ではスイカ、メロン、キュウリやニガウリなどウリ科の植物に多く<sup>2)</sup>、特に熟したスイカの含有量は 180mg/100 g (湿重量) である<sup>3)</sup>。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わかっている (表 1)。

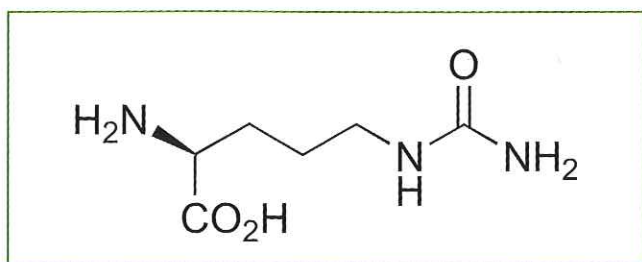


図 1 L-シトルリンの化学構造式

一般にアミノ酸と言うと、タンパク質を構成する物質と思われることが多いが、L-シトルリンは筋肉などの身体のタンパク質を構成するアミノ酸では無く、ヒトや動植物の生体内では主に遊離型の状態で組織中に存在している<sup>2-8)</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>9)</sup> (図 2)。また、ヒトの皮膚表面には保湿作用を持つ天然保湿因子 (NMF) が存在し、その 40% はアミノ酸が占めている<sup>10)</sup>。NMF を構成するアミノ酸の中で、シトルリンはセリン、グリシン、アラニンに次ぎ 4 番目に多い<sup>11)</sup>。表皮の水分維持に L-シトルリンも関連していると考えられる。

## ◎ L-シトルリンの安全性

L-シトルリンは動植物の生体内に普遍的に存在し、重要な役割を果たしている物質である。マウスを用いた経口での急性毒性試験の結果、LD<sub>50</sub> は 5g/kg (体重) 以上であり、ラットに 2g/kg (体重) / 日の L-シトルリンを 4 週

表 1 食品中の L-シトルリン含量 (mg/100 g 湿重量)

食品名	L-シトルリン含量	単位
スイカ(野生種葉) <sup>4)</sup>	420	mg/100 g
スイカ(栽培種果実) <sup>3)</sup>	180	mg/100 g
ニガウリ <sup>2)</sup>	2.0-16	mg/100 g 可食部
キュウリ <sup>2)</sup>	5.0-9.6	mg/100 g 可食部
メロン <sup>2)</sup>	50	mg/100 g 可食部
ヘチマ <sup>2)</sup>	57	mg/100 g 可食部
冬瓜 <sup>2)</sup>	18	mg/100 g 可食部
クコ <sup>2)</sup>	34	mg/100 g 可食部
牛肉 <sup>2)</sup>	0.88	mg/100 g 可食部

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が大きい。

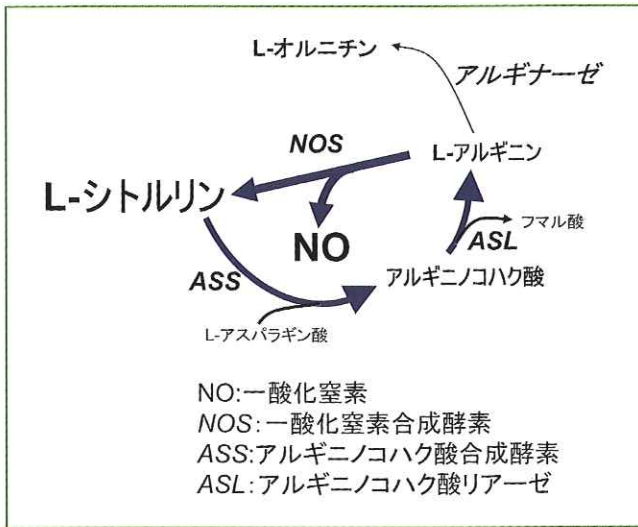


図2 一酸化窒素(NO)サイクル

間反復投与した試験でも副作用や組織での異常などは認められなかった<sup>12)</sup>。また、1日あたりシトルリンーリング酸塩6g(L-シトルリンとして3.4g)をヒトに摂取させた試験でも副作用は認められなかったと記載されている<sup>5, 13)</sup>。さらに、上述したように、シトルリンーリング酸塩はヨーロッパにおいて医薬品として30年以上の使用実績があるが、重篤な副作用の報告はない。

### ◎ シトルリンの血流改善作用

L-シトルリンの生体での働きについて<sup>9, 14)</sup>紹介する。L-シトルリンには主に4つの働きが知られている。1) NO産生を介した血管拡張、血流促進および動脈硬化抑制など血管への作用、2) タンパク質合成促進に関わるアルギニンの前駆体としての作用、3) オルニチンサイクルの構成成分としての作用、4) 抗酸化作用、である。本稿では特にNO産生を介した血管拡張、血流促進および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-シトルリンはアルギニノコハク酸合成酵素(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、平滑筋細胞に作用し、血管拡張作用を示す<sup>9)</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>15, 16)</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

に2.5%L-シトルリンを含む飲水を12週間摂取させた。対照群と比較し、血管内皮細胞でのNO産生酵素遺伝子の増加、血流の増加、活性酸素の一種であるスーパーオキシドアニオンの消去、大動脈断面のアテローム性動脈硬化部位の減少が見られた。これは、L-シトルリン摂取によりNO産生を増加させ、血管のストレス状態を緩和させることにより、アテローム性動脈硬化の進行を抑制したと考えられている<sup>15)</sup>。

また、食塩摂取により高血圧症を呈する食塩感受性ラットにL-シトルリン(250mg/kg(体重)/日)腹腔内投与を6日間行った試験の報告がある。投与開始6日目の血圧は対照群で148±2mmHgであったが、L-シトルリン投与群では106±1mmHgと血圧の上昇が抑制されることが示された。NO産生阻害剤によりこの作用が打ち消されるため、NO産生増加により血圧上昇が抑制されたと考えられる<sup>16)</sup>。

次に、弊社で行った体感に関するL-シトルリンのヒトボランティア試験について紹介する。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週間摂取させた。試験開始時および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>17)</sup>を用いた。試験開始前の値と終了後の値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、二重遮蔽並行群間比較にて行った。

血流に関する体感指標のひとつである「体の冷え」の体感指数の変化において、L-シトルリン摂取群がプラセボ摂取群と比較し、有意に高値を示した(図3)。また、

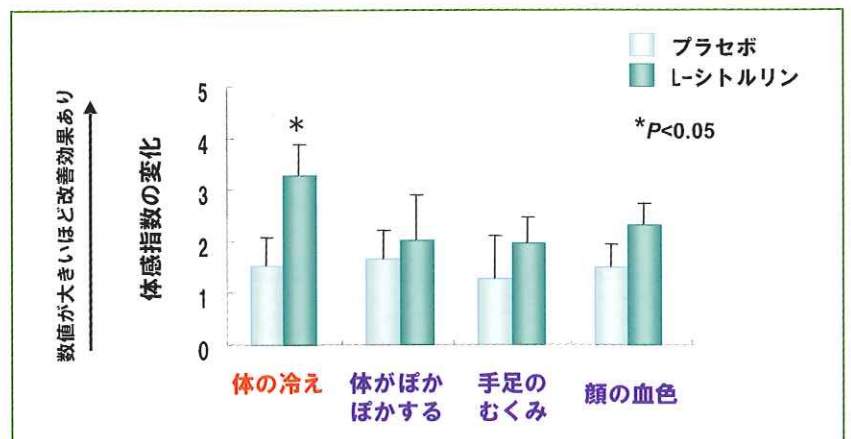


図3 ヒトボランティアを対象としたアンケート試験結果  
 プラセボとL-シトルリン800mgを3週間摂取し、摂取開始前および摂取開始3週間後にアンケートを実施した。  
 \*P<0.05 vs. プラセボ摂取群(N=18、平均値±SEM)

「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。

体の冷えの改善や顔の血色の改善傾向は、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1つとして挙げられており<sup>18)</sup>、L-シトルリンに摂取によるむくみの改善傾向も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。

また、L-シトルリン摂取によるヒト体表面温度上昇作用を、全身サーモグラフィを用いて試験した<sup>19)</sup>。二重遮蔽のクロスオーバー試験を採用、被験者は男性4名と女性2名の合計6名で、プラセボとL-シトルリン800mgを単回摂取した。体表面温度は摂取前、摂取30分後、60分後、および90分後測定した。その結果、L-シトルリン摂取により首と肩、および右掌での体表面温度の上昇傾向が認められた。また、特に、両部位の変化温度を合算した場合に摂取90分後でプラセボと比較し、有意な体表面温度上昇が見られ、被験者6名のうち最も効果があった被験者では、画像に見られるように、プラセボとL-シトルリンの効果の違いが顕著であった(図4)。L-シトルリン摂取による体表面温度上昇は末梢血流の改善によると推測される。

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>20, 21)</sup>。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、残りは肝臓にてオルニチンサイクルに取り込まれ、尿素や他の物質の生合成に使われる。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、肝臓では取り込まれず大部分は腎臓に運ばれL-アルギニンに変換され、全身に供給される<sup>5)</sup>。このため、L-シトルリンはL-アルギニンの供給源として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。我々が行った動物試験において、等モル(2.9mmol/kg(体重))のL-シトルリンまたはL-アルギニ

ンをラットに経口投与した場合に投与後12時間までの血中アルギニン濃度(Area under the curve : AUC)はL-シトルリン投与群でL-アルギニン投与群の1.6倍高値であった<sup>20)</sup>。(図5)ヒトにおいても、L-シトルリン摂取

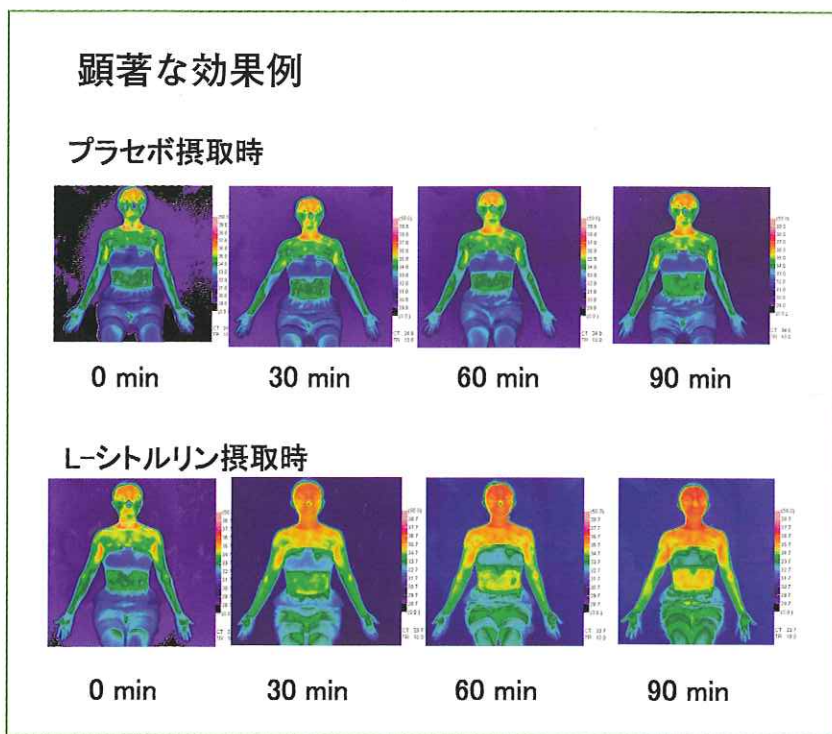


図4 L-シトルリン摂取後の経時的体表面温度変化  
プラセボまたはL-シトルリン800mgを単回摂取し、摂取前、摂取30分、60分、90分後に全身サーモグラフィで体表面温度を測定した。図は6人の被験者の中で首から肩に最も顕著な効果が見られた例。

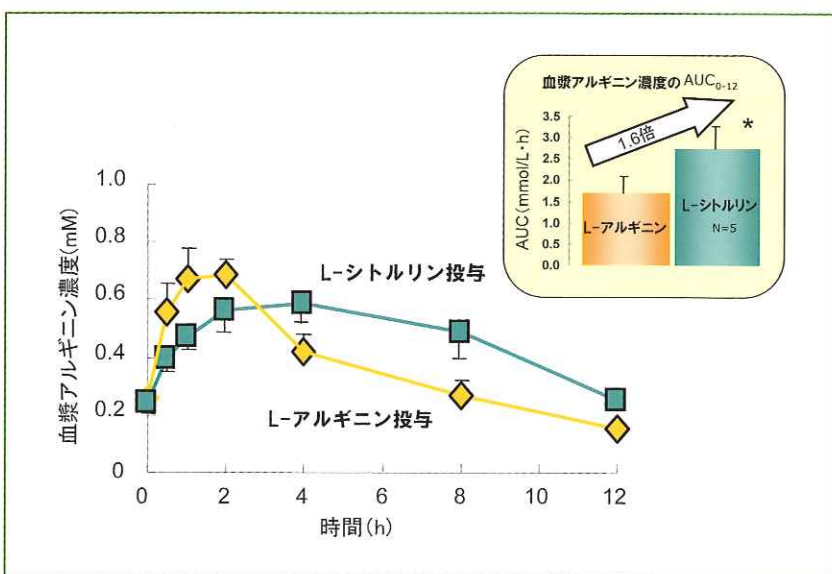


図5 L-シトルリンまたはL-アルギニン投与後の血中アルギニン濃度  
SDラットにL-シトルリンまたはL-アルギニンを等モル(2.9mmol/kg(体重))経口投与をした時の血漿アルギニン濃度を投与0.5、1、2、4、8、12時間後に測定し、バイオアベイラビリティの指標であるArea under the curve(AUC)を算出した。  
\*P<0.01 vs. L-アルギニン投与群(N=5、平均値±SD)

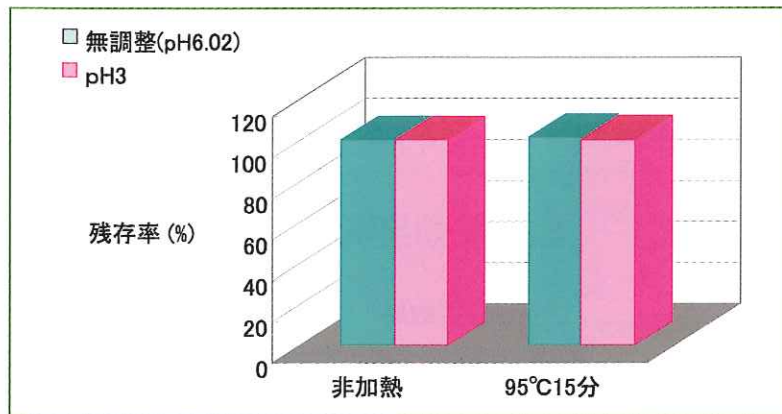


図6 L-シトルリンの水溶液中での加熱安定性

がL-アルギニン摂取時よりも血中アルギニン濃度を高く維持したとの報告がある<sup>21)</sup>。

L-シトルリンはNO産生を介し血管拡張作用を示す。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。

### ◎ L-シトルリンの物性と食品への加工適性 (協和発酵バイオ社内試験)

L-シトルリンは白色の粉末で、吸湿性はほとんど無い。粉末の状態では、熱や光に対し、安定である。

20℃での水への溶解度は200g/Lと、水に易溶である。2% L-シトルリンpH無調整水溶液 (pH6.02) およびpH 3調整溶液の40℃での加速試験においても安定であることが確認されている。加熱滅菌を想定した上記溶液の95℃、15分の加熱試験においても安定であった (図6)。

また、シトルリン粉末には味はわずかな甘味と苦味があるが、匂いはほとんど無い。L-シトルリンは水に溶解した場合、pHは6付近であり、飲料などでpH調整が必要な場合、L-アルギニンの場合と比較してクエン酸などのpH調整剤の必要量が少なくて済むために、味への影響も少ない。

以上の様に、L-シトルリンは粉末の状態や水溶液中にて保存安定性が高い物質である。味も強い特徴が無く、匂いもほとんど無いことから、様々な食品、特に、味や匂いが重視される飲料などへの添加が比較的容易であり、加工適性も優れている素材と言える。

### ◎ まとめ

本稿では、L-シトルリンの特徴と体内での働き、食品への加工適性について紹介を行った。ヒトボランティア試

験においては、800mg/日のL-シトルリン摂取により、冷え性改善体感効果や体表面温度上昇効果などが得られ、血流促進素材としての可能性が示された。L-シトルリンは安定性に優れ、味や匂いもほとんど無いことから、飲料などへの添加に適している。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) M. Wada: *Proc. Imp. Acad. (Jpn.)*, 6, 1930
- 2) 協和発酵バイオ社内データ
- 3) A. M. Rimando *et al.*, *J. Chromatog. A.*, **1078 (1-2)**, 196 (2005)
- 4) S. Kawasaki *et al.*, *Plant Cell Physiol.*, **41 (7)**, 864 (2000)
- 5) A. Callis *et al.*, *Arzneimittelforschung.*, **41 (6)**, 660 (1991)
- 6) 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)
- 7) M. S. Edmonds *et al.*, *J. Animal Sci.*, **65 (3)**, 706 (1987)
- 8) W. J. Hartman *et al.*, *J. Nutri.*, **124 (10)**, 1950 (1994)
- 9) E. Curis *et al.*, *Amino Acids*, **29 (3)**, 177 (2005)
- 10) O. K. Jacobi: *Proc. Sci. Sec.*, **31**, 22 (1959)
- 11) J. Koyama *et al.*, *J. Soc. Cosm. Chem.*, **121**, 587 (1989)
- 12) 協和発酵バイオ社内データ
- 13) D. Bendahan *et al.*, *Br. J. Sports Med.*, **36 (4)**, 282 (2002)
- 14) K. Akashi *et al.*, *FEBS Lett.*, **508 (3)**, 438 (2001)
- 15) T. Hayashi *et al.*, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **102 (38)**, 13681 (2005)
- 16) P. Y. Chen *et al.*, *J. Clin. Invest.*, **88 (5)**, 1559 (1991)
- 17) 内山靖ら編. 臨床評価入門. 協同医書出版社. 75-80 (2003)
- 18) 岡田泰信ら訳. 医科生理学展望原書 20版. 丸善. 616 (2002)
- 19) 筑波技術大学青柳一正ら未発表データ
- 20) 木崎美穂. *FOOD Style21*, **11 (12)**, 55 (2007)
- 21) E. Schwedhelm *et al.*, *Br. J. Clin. Pharmacol.*, **65(1)**, 51-9 (2008)