

ケフィアニュース

KEFIR NEWS Volume 23, Number 2 (September 1 2016)

編集・発行者 有限会社中垣技術士事務所 〒593-8328 大阪府堺市西区鳳北町10-39

アロニアの健康効果を実証するために

有限会社中垣技術士事務所
代表取締役 中垣剛典

漆黒の機能性果実アロニアに秘められた未知の機能性成分の探索とその健康効果のエビデンス（証拠）を確かめるために、弊社は大阪府立大学名誉教授中野長久先生の指導によって、大阪府立大学と共同研究を行っています。本年4月から大阪府立大学内に研究室を設け、北海道大学大学院薬学研究院でアロニアの機能性成分の研究を行っていた山根拓也博士（医学）を食品科学研究所所長として迎えました。微力ながらアロニアが健康効果を発揮するメカニズムを解明したいと考えています。研究成果をご期待ください。



本号では山根所長にアロニアの多様な健康機能を紹介していただくとともに、現在進めている研究の成果についても説明していただきました。



アロニアの健康効果

有限会社中垣技術士事務所
食品科学研究所所長
山根拓也（博士（医学））

【略歴およびご挨拶】

平成14年 滋賀医科大学大学院博士課程修了。

平成20年 北海道大学大学院薬学研究院特任助教。

平成24年 同特任講師。

平成28年 中垣技術士事務所食品科学研究所所長。

生化学・分子生物学および細胞生物学的手法を用いて、酵素や転写因子などタンパク質の機能について研究を行ってきました。



北海道大学でアロニアの機能性を研究していた縁で中垣社長のお誘いを受け、食品科学研究所の所長に就任いたしました。

食品科学研究所の研究課題として、当面アロニアが含有する様々な機能性成分の同定とその健康効果について研究を進めるとともに、アロニアの機能性成分と腸内細菌叢との相互作用についても解明したいと考えています。

黒いナナカマドと呼ばれるアロニア

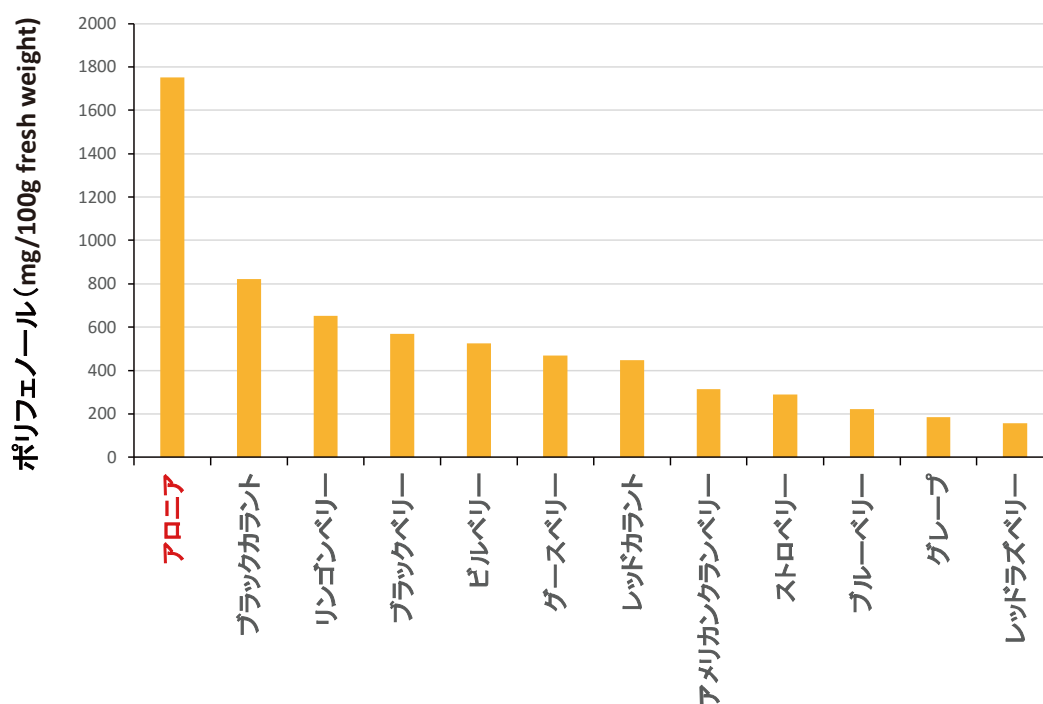
バラ科に属する小果樹アロニア・メラノカルパ（*Aronia melanocarpa* Elliott, Black chokeberry）は北米原産であるが、ロシアに渡って100年余りをかけて観賞用から食品加工用の大粒果実に品種改良されました。ロシア名では **чёрноплодная рябина**（黒いナナカマド）と呼ばれ、その名は高アントシアニン含量を示す濃紫黒色に由来しています¹⁾。



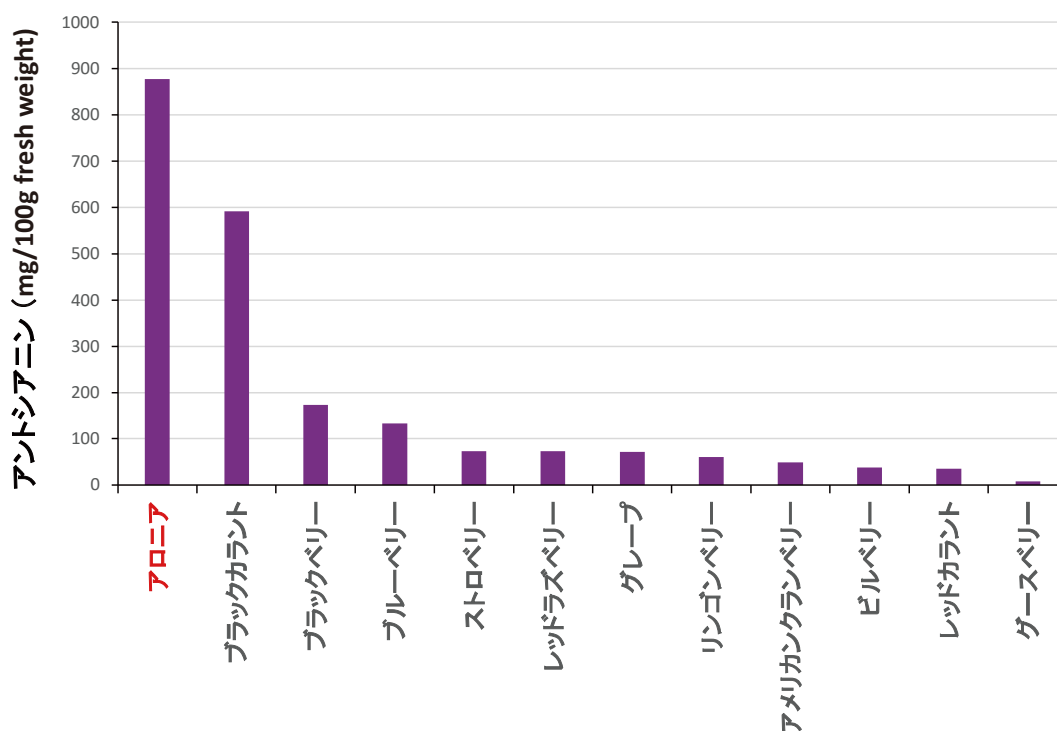
植物は厳しい環境から自らを守るために光合成によって体内にポリフェノールを生成し蓄積しています。ポリフェノールの抗酸化力によって紫外線により生じる活性酸素の害を消去し、ポリフェノールの抗菌作用によって病虫害による損傷を防御しています。

ベリー類はポリフェノール、とりわけアントシアニンを多く含有することがよく知られていますが、第1図に示すようにアロニアはベリー類の中でもポリフェノールの含有量が格段に高く、第2図に示すようにアントシアニンの含有量も格段に高いことがわかります²⁾。

第1図 ベリー類のポリフェノール含有量の比較²⁾



第2図 ベリー類のアントシアニン含有量の比較²⁾



アントシアニンは、人の健康に役立つか？

アントシアニンはポリフェノールの一種ですが、第2図に示したようにアロニアはアントシアニンの含有量が格段に高いことがわかりました。

植物を病害虫から守っているアントシアニンは、動物の健康とりわけ人の健康を守るために何らかの効果があるのでしょうか？

文献を調べると、第3図に示すようにアントシアニンには7つの健康効果があることがわかりました。

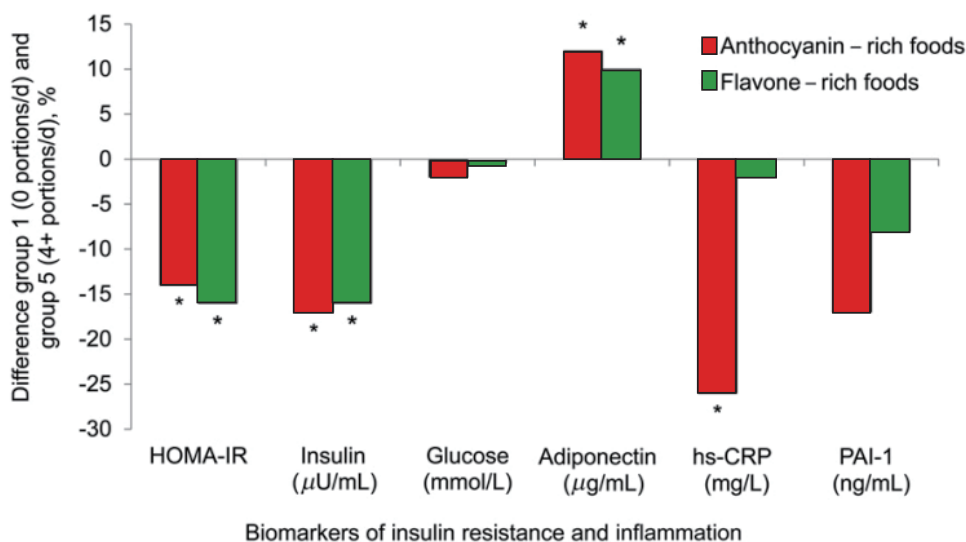
第3図 アントシアニンの健康効果



次にそれぞれの効果について、簡単に紹介します。

I) 糖尿病予防と血糖値上昇抑制効果

第4図 ヒトにおける糖尿病の改善効果⁴⁾



Nicole M Wedeck らのアメリカ人を対象とした研究によると、アントシアニンを摂取すると2型糖尿病発症リスクを軽減すると報告されています³⁾。

Amy Jennings らは、第4図に示すようにアントシアニン摂取（赤色）により糖尿病の原因となるインスリン抵抗性のマーカータンパク質の値は改善すると報告しています⁴⁾。

II) 視機能の改善効果

眼球の中にある網膜にはものを見るときに必要なロドプシンという物質があります。Wilhelmina Kalt らはアントシアニンがこのロドプシン再合成を活性化すると報告しています。ロドプシンの再合成を助けてやることで、年齢や疲労からくる眼のかすみや疲れを予防できる事が知られています⁵⁾。

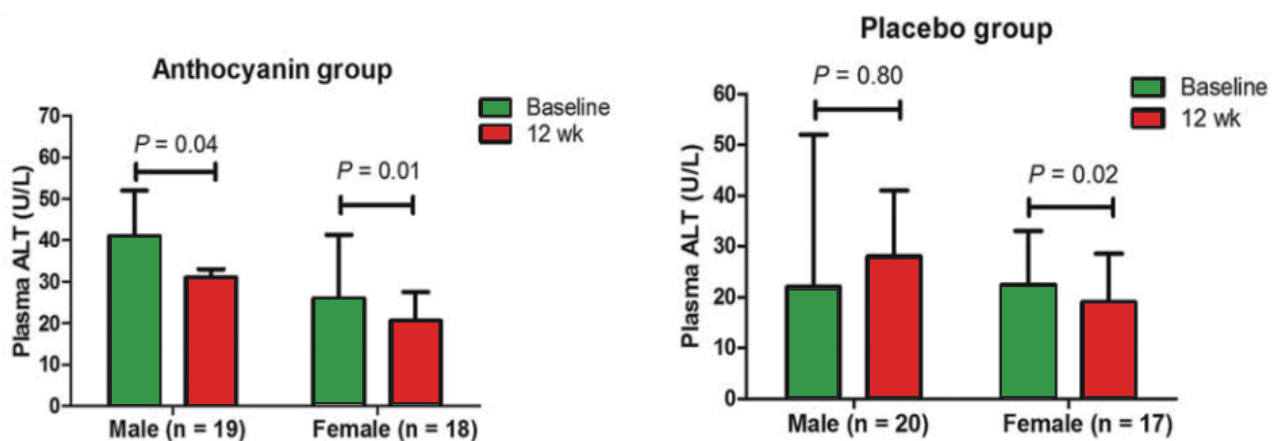
III) 動脈硬化予防効果

Sonia de Pascual-Teresa らによると、アントシアニンによる活性酸素の除去はLDL-コレステロールの酸化を防ぎます。この作用により酸化型LDL-コレステロールの形成が減少し、動脈硬化発症のリスクが低減すると報告しています⁶⁾。

IV) 肝機能障害の軽減

ALTは肝臓の細胞がダメージを受け、壊れると血液中へ流れ出す物質で、この値が高いことは肝臓が何らかのダメージを受けていると考えられます。

第5図 ヒトにおける肝機能の改善効果⁷⁾



Pei-Wen Zhang らによると、第5図に示す通り非アルコール性脂肪肝の患者がアントシアニンを12週間摂取すると、血中のALTが減少している結果を示していて、非アルコール性脂肪肝がアントシアニン摂取により改善されたと報告しています⁷⁾。

V) メタボリックシンドローム予防効果

M. J. Amiot らの最近のシステマティックレビューによると、アントシアニンはアンジオテンシン変換酵素を阻害して、血圧の上昇を抑制する作用があることが明らかとなっており、既に紹介した糖尿病予防効果だけでなく、肥満や脂質異常症を予防する効果もあり、メタボリックシンドロームを予防すると報告されています⁸⁾。

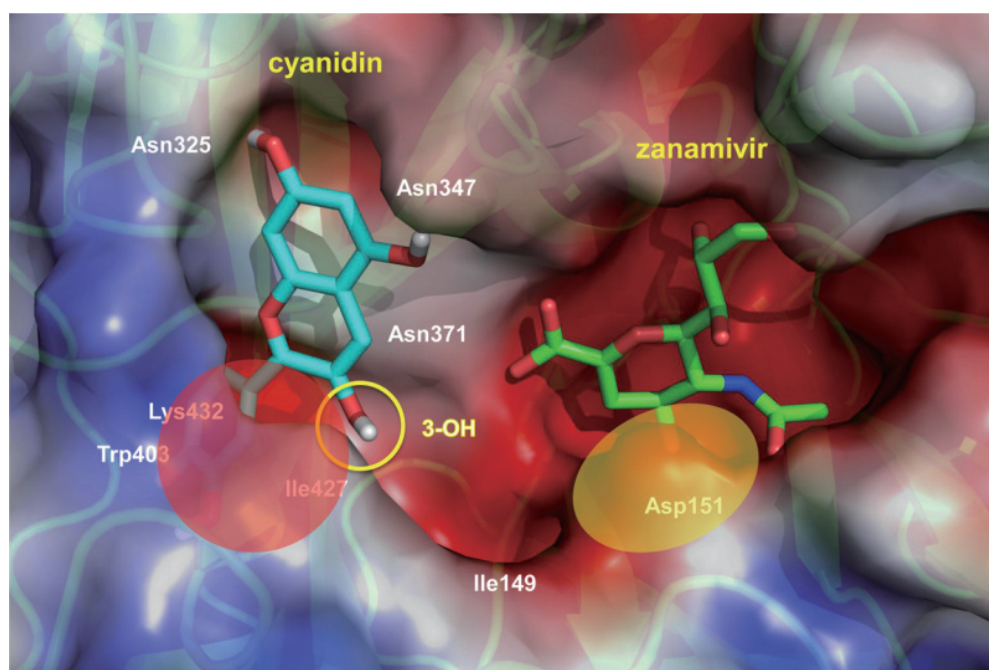
VI) ガン予防効果

侯徳興によると、マウスやラットなどの実験動物では、大腸がん、食道がん、乳がん、皮膚がんや肺がんなどに対して種々の抑制効果が認められています。しかし、ヒトに対する効果は現在のところ確認されていません⁹⁾。

VII) 抗ウイルス作用

インフルエンザウイルス表面には感染を制御するふたつの分子が存在しています。そのうちのひとつはノイラミニダーゼという酵素で、この酵素に結合し、活性を阻害する薬がインフルエンザの感染に対して用いられています。

第6図 ノイラミニダーゼとシアニジンの結合¹⁰⁾



これらの薬には zanamivir (ザナミビル、商品名:リレンザ) や oseltamivir (オセルタミビル、商品名:タミフル) といった阻害薬があります。第6図に示したようにシアニジンはノイラミニダーゼ阻害薬である zanamivir と同様に酵素活性を阻害する部位に結合していることが分かります。デルフィジンなどの他のアントシアニンもこの酵素に結合することが報告されています¹⁰⁾。

アロニアに含まれるポリフェノールの種類とその効果

上述の通りアロニアはアントシアニンを多く含有し、人の健康に役立つことがわかりましたが、アロニアに含まれるポリフェノールはアントシアニンだけではなくありません。アロニアに含まれているポリフェノールは次の通りです。

第1表 アロニアに含まれるポリフェノールの種類

アントシアニン	シアニジン-3-ガラクトシド シアニジン-3-アラビノシド シアニジン-3-キシロシド シアニジン-3-グルコシド ペラルゴニジン-3-アラビノシド ペラルゴニジン-3-ガラクトシド
フラバノール	プロシアニジン エピカテキン
フェノール酸	クロロゲン酸 ネオクロロゲン酸 カフェ酸 プロトカテキン酸
フラボノール	ケルセチン-3-グルコシッド ケルセチン-3-ルチノシド ケルセチン-3-ガラクトシド ケルセチン

Plant Food Hum Nutr 2008 63:176-182 および Nutr Res 2013 33:406-413 から引用

第1表に示したポリフェノールは、文献調査の結果以下に示す様々な健康効果を有することがわかりました。

I) アントシアニン

アロニアに含まれているシアニジンとその配糖体の種類は、第1表で紹介した6つのアントシアニンと、私たちの研究グループがジペプチジルペプチダーゼ阻害物質としてアロニアから見出したシアニジン-3,5-ジグルコシド (cyanidin-3,5-digulcoside) があります¹¹⁾。これらアントシアニンには第2表に示すような様々な機能があることが報告されています¹²⁾。

第2表 シアニジンとその配糖体の効果

- 抗変異原活性
- 大腸がんの発生を抑制
- 胃の保護作用
- 視力の改善
- LDLにおける脂質酸化の減少
- 酸化ストレス・ダメージの防止
- DNAの保護と切断減少
- 目の病気に対する防御

(J Nutr Biochem 2004 15:2-11 から引用)

II) フラバノール

アロニアに含まれているフラバノールは第1表に示したように、プロシアニジンとエピカテキンです。これらのフラバノールにはメタボリックシンドローム、動脈硬化症、ガンを含む炎症性の病気の発生率を低くする効果があることが報告されています¹³⁾。

III) フェノール酸

アロニアにはフェノール酸も数種類含まれています。これらフェノール酸の持つ機能を第3表にまとめました。

第3表 フェノール酸の効果

- 抗酸化作用
- 抗がん作用
- 抗菌作用
- 神経保護作用
- LDL-コレステロール酸化阻害

Food Chem 2015 173:501-513 から引用

IV) フラボノール

第1表に示したように、アロニアに含まれているフラボノールは主にケルセチンとその配糖体です。ケルセチンは様々な機能を有することが知られています¹⁴⁾。その機能について第4表にまとめました。

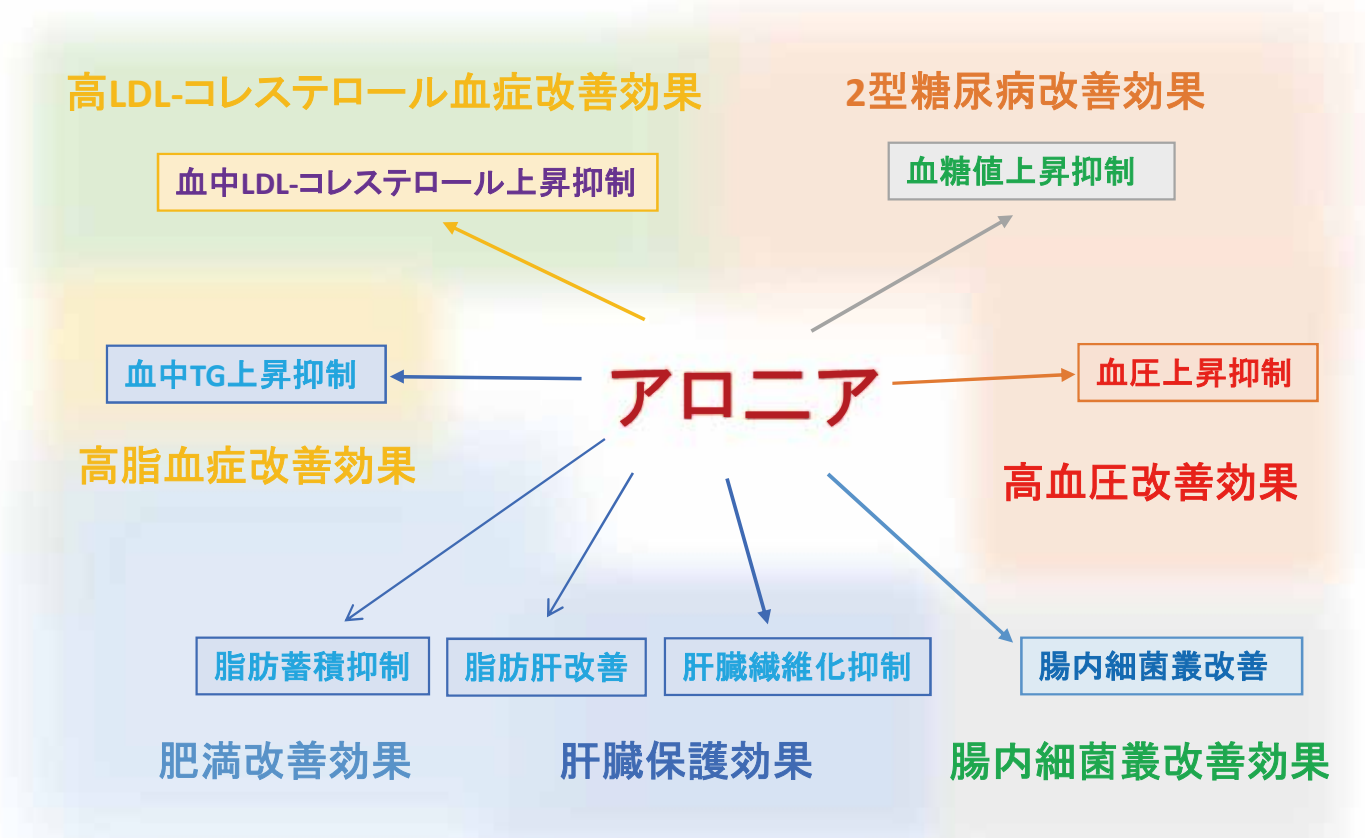
第4表 ケルセチンとその配糖体の効果

- 抗炎症作用
- 抗がん作用
- 抗肥満作用
- 胃の保護作用
- 寿命延長作用
- 抗アレルギー作用
- 血管保護
- 糖尿病改善効果
- 気分障害改善効果

Fitoterapia 2015 106:256-271 から引用

以上アロニアが含有している機能成分の効果を列記しましたが、下図のようにまとめることができます。

第7図 アロニアの健康効果

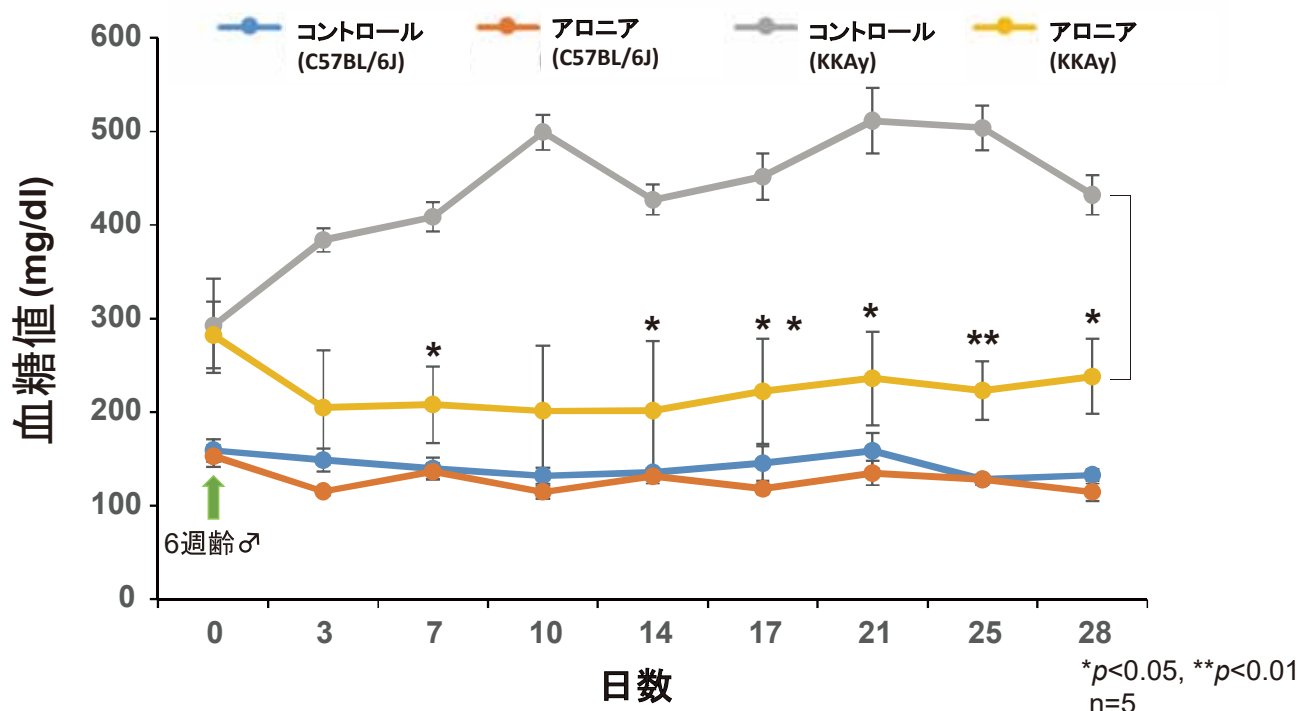


第7図にアロニアが含有するポリフェノールの機能性を示しましたが、その効果を発揮するメカニズムの解明は今後の研究課題です。さらにアロニアには第1表に示したポリフェノールの他にももっと多種類のポリフェノールが含有されている可能性があり、現在その分析も行っているところです。

I) 糖尿病改善効果

最近の私たちの研究でアロニアに含まれるアントシアニンの 1 つであるシアニジン 3,5-ジグルコシドがインスリンの分泌を促進する腸管ホルモンであるインクレチンを分解するジペプチジルペプチダーゼ IV を阻害することを明らかにしました¹¹⁾。2 型糖尿病モデルマウスに 28 日間、アロニア果汁を摂取させると、高血糖が 7 日目で改善されることも見出し、そのマウスの小腸ではジペプチジルペプチダーゼ IV 活性が阻害されていることが判明しました¹⁵⁾。さらに、このマウスの小腸上部では α -グルコシダーゼ活性も阻害されていることが明らかとなり、ジペプチジルペプチダーゼ IV 阻害と α -グルコシダーゼ阻害の両方の効果で相乗的に血糖値抑制が起こっていることが示唆されました。食後血糖についてもラットを用いた実験でアロニアを摂取したラットでは食後の血糖値の上昇が抑制されたとの報告¹⁶⁾もあり、糖尿病の予防のみならず血管の保護作用もあるのではないかと考えています。

第 8 図 アロニアによる高血糖抑制効果

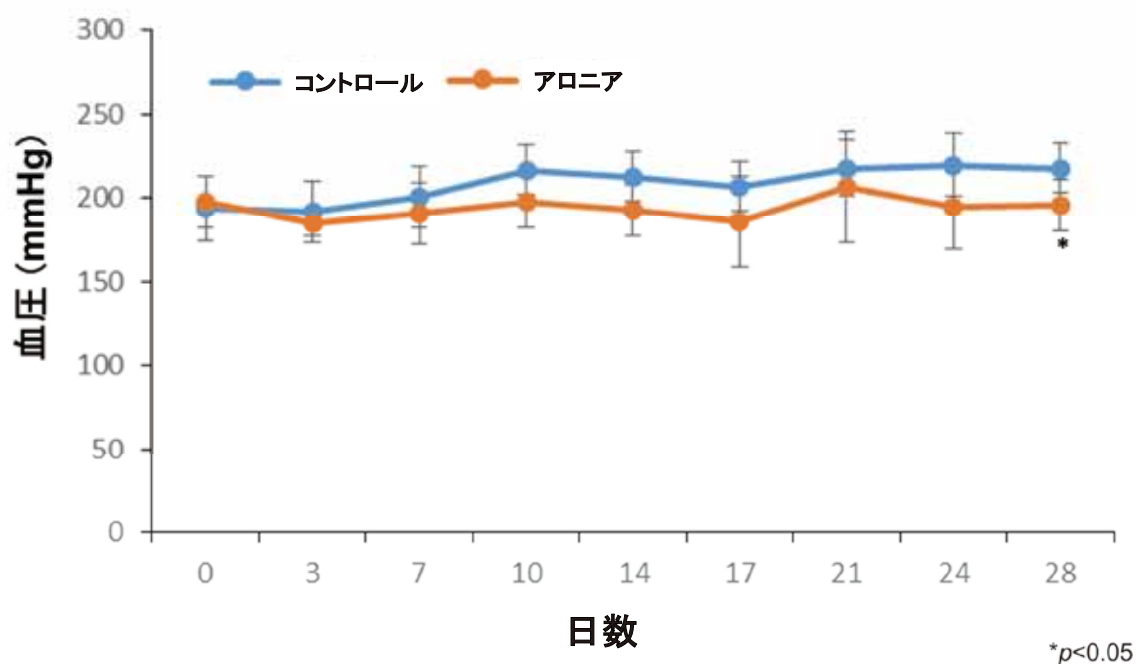


2 型糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウス (灰色) にアロニア果汁を与えると 1 週間で血糖値が有意に低下しました (黄色)。健常マウス (青色) ではアロニア (橙色) を与えても血糖値が下がりにませんでした。このことは、アロニア果汁を飲用すると血糖値が高めであれば血糖を低下させますが、血糖値の正常な場合には血糖値を下げる事が無いため、低血糖などのリスクがなく安全であることを示しています。

II) 高血圧改善効果

最近の私たちの研究でアロニアを摂取した高血圧モデルラットにおいて高血圧の改善を確認し、それは腎臓においてアンジオテンシン変換酵素が阻害されることで起こることが判明しました¹⁷⁾。アロニアは高血圧を改善し、脳卒中や心筋梗塞などの血管の病気を予防する効果があると考えられます。それは糖尿病改善効果とも密接に関わっていると考えています。

第9図 アロニアの凍結乾燥粉末による高血圧改善効果

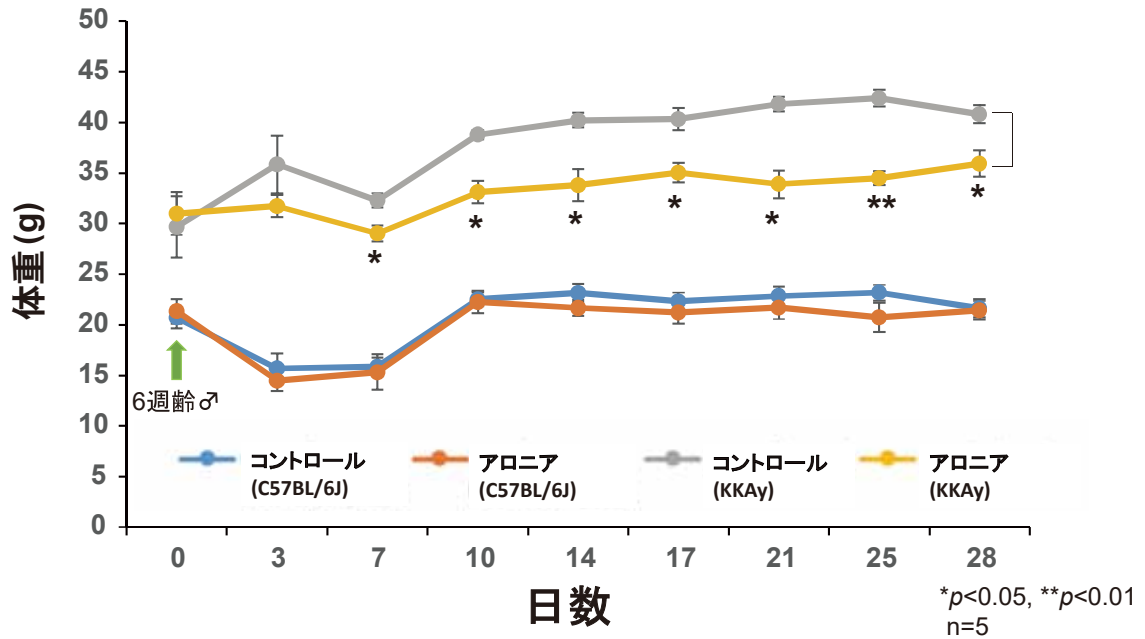


高血圧発症ラットに28日間、アロニアの凍結乾燥粉末が入った餌を与えると、28日目で有意に血圧が低下することが示されました。

III) 肥満改善効果

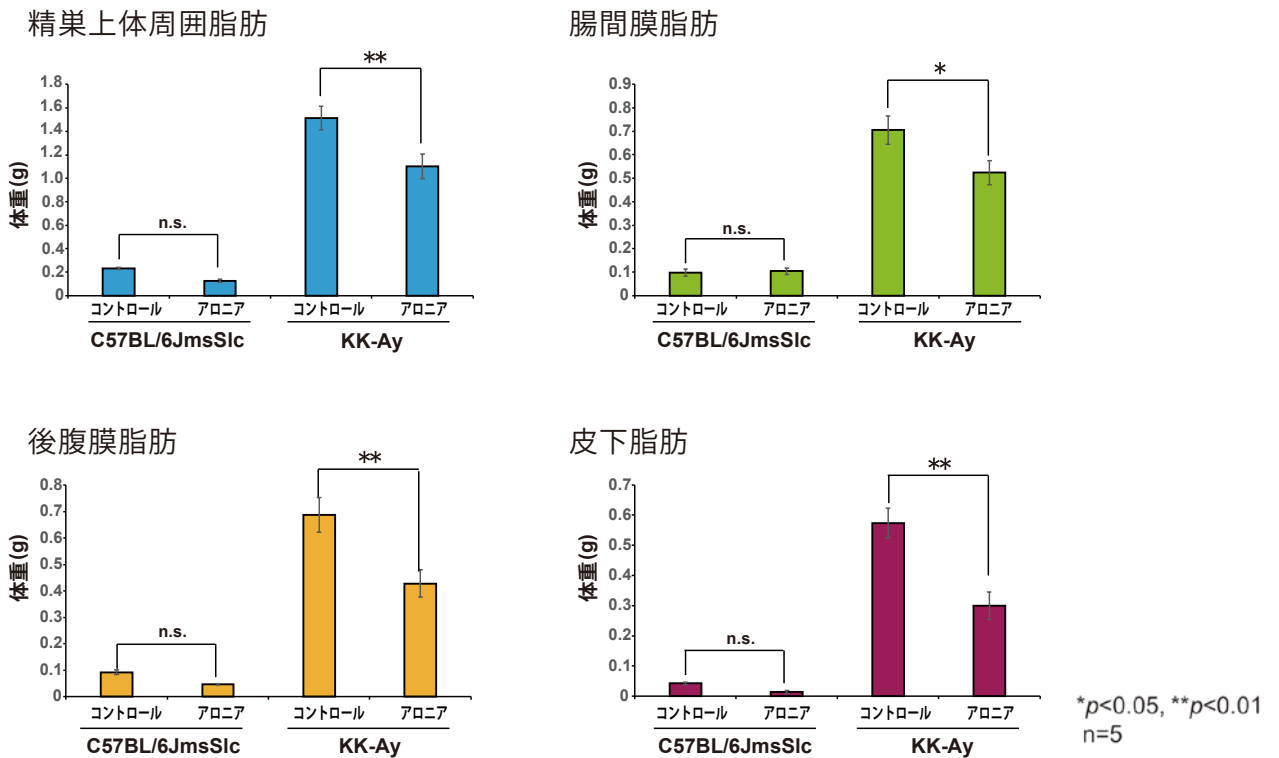
近年、褐色脂肪細胞の活性化により、エネルギー代謝を促進し、皮下脂肪を減少させるという効果がヒトにおいて認められました¹⁸⁾。最近の私たちの研究で肥満性糖尿病モデルマウスにアロニア果汁を摂取させると第10図、第11図に示すように、7日目から有意に体重が減少し、摂取28日目には皮下脂肪および内臓脂肪が減少しました¹⁵⁾。これらの結果から、アロニアは肥満の予防や蓄積した脂肪の減少に効果的であることが分かってきました。

第10図 アロニア摂取により糖尿モデルマウスの体重は減少する



2型糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウス（灰色）にアロニア果汁を与えると1週間で体重が有意に低下しました（黄色）。健常マウス（青色）ではアロニア果汁（橙色）を与えても体重は低下しませんでした。このことは、アロニア果汁を飲用すると肥満で体重が高めであれば体重が低下しますが、体重の正常な場合には体重を下げる事が無いことを示しています。

第11図 アロニア摂取により内臓脂肪および皮下脂肪が減少する



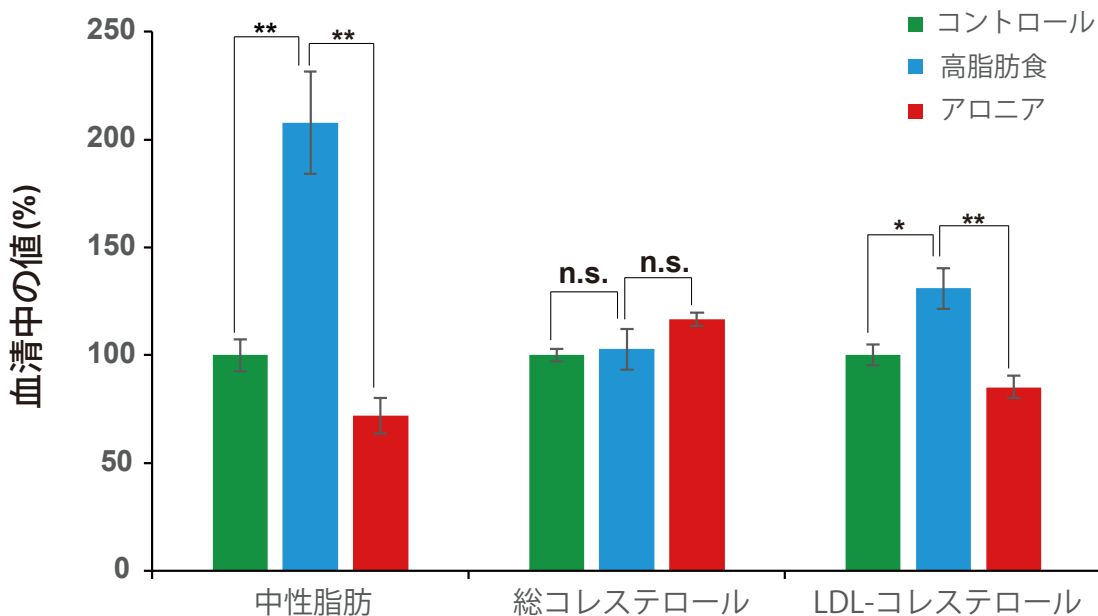
2型糖尿病モデルマウスである KK-Ay マウスにアロニア果汁を与えると28日目には内臓脂肪および皮下脂肪が有意に減少することが分かりました。健常マ

ウス（C57BL マウス）ではアロニア果汁を与えても脂肪は減少しませんでした。このことは、アロニア果汁を飲用すると肥満で脂肪が増加した状態であれば脂肪が減少しますが、肥満でない場合には脂肪を減少させることが無いことを示しています。

IV) 高脂血症および高 LDL-コレステロール血症改善効果

以前から、アロニアを摂取すると血中トリグリセリドや LDL-コレステロールの上昇が抑制されることが分かっていました⁸⁾。最近の私たちの研究で、高脂肪食のみを摂取したマウスと高脂肪食とアロニアを一緒に摂取したマウスを比較すると、第 12 図に示すように、やはりアロニアを一緒に摂取したマウスでは、血中トリグリセリドや LDL-コレステロールの上昇が抑制されました。このとき、血中の脂肪酸結合タンパク質（Fatty acid binding protein）1 および 4（FABP1 および FABP4）が高脂肪食とアロニアを一緒に摂取したマウスでは減少していました¹⁹⁾。FABP1 は脂肪肝のマーカーとして知られているタンパク質です。このタンパク質の血中濃度が上がると脂肪肝の疑いがあります。さらに FABP4 は脂肪細胞から分泌されるタンパク質で、このタンパク質の血中濃度の低下は脂肪細胞の減少を示していると考えられます。

第 12 図 アロニアにより中性脂肪、LDL-コレステロールが減少する

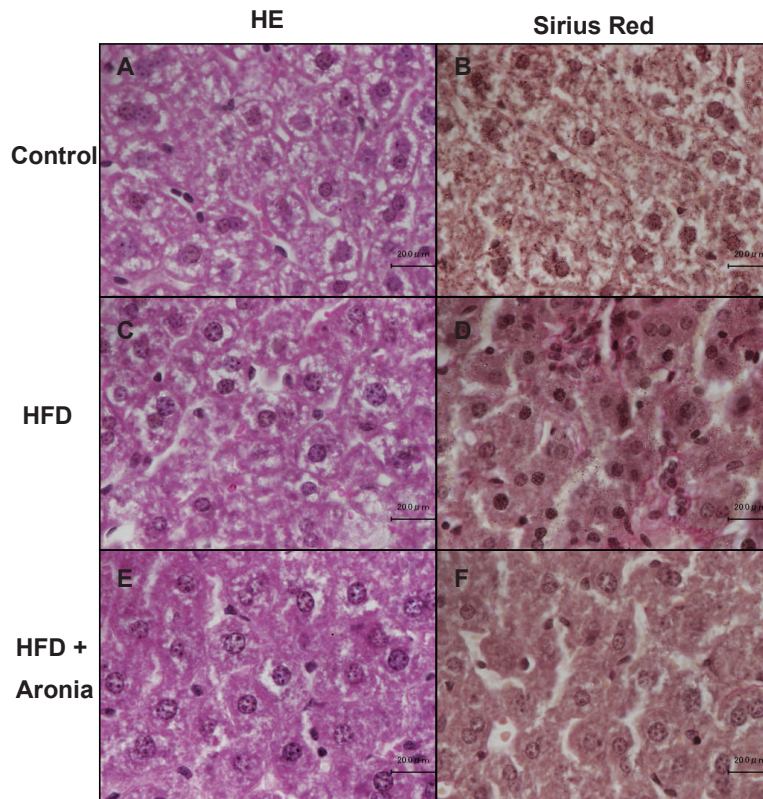


高脂肪食を食べたマウス（青色）は食べていないマウス（緑色）と比較すると血中の中性脂肪（TG）や LDL-コレステロール（LDL-Cho）が増加します。高脂肪食と一緒にアロニアを摂取したマウス（赤色）では高脂肪食を食べしていないマウスと同じ程度に血中の中性脂肪や LDL-コレステロールの濃度が改善されることが示されました。

V) 肝臓の保護効果

最近の私たちの研究で、高脂肪食のみを摂取したマウスと高脂肪食とアロニアを一緒に摂取したマウスの肝臓を比較すると、第13図に示すように、高脂肪食のみを摂取したマウスで見られた炎症と繊維化が改善することを見出しました¹⁹⁾。この時、いくつかの遺伝子の変化が見られたため、これらの遺伝子発現の変化と肝臓の保護作用についての関連性を現在調べています。

第13図 アロニア摂取により肝臓の軽度な線維化が改善する



高脂肪食を食べたマウス（HFD）では肝臓に赤い線が入っていることがわかります（中段右側）。これは軽度の繊維化が起こっていることを示していますが、高脂肪食と一緒にアロニアを摂取したマウス（HFD+Aronia）ではこの繊維化が改善されることが示されました。

まとめ

私たちの研究で、アロニアには以下の効果があることが判明しました。

- 2型糖尿病肥満モデルマウスの血糖値および脂肪が減少し、糖尿病と肥満が改善することが判明しました。
- 高血圧モデルラットの血圧が減少し、高血圧が改善することが明らかとなりました。
- 高脂肪食摂取マウスの血中の中性脂肪および肝臓の繊維化が減少し、高脂血症改善や肝臓保護作用があることが明らかになりました。

皆様、最後まで読んでいただき、ありがとうございました。アロニアの持つメディカルフルーツとしての健康機能についてご紹介しました。以前、いくつかの機能性についての予備試験を他の農産物と共に行った際に、アロニアは他の農産物と比較して非常に高い機能性を有していました。アロニアにはポリフェノールやアントシアニンが豊富に含まれていて、未だ見つかっていない成分が存在する可能性が高いという点で、研究を行う価値が十分にあると考えています。現在、食品科学研究所と大阪府立大学を中心として他分野の共同研究者の方々と共に研究を進めています。また、弊社は長年にわたり、ケフィアやヨーグルトの開発を手掛けており、それらとアロニアによる腸内細菌叢改善効果についても、現在研究を進めていて今後皆様にご紹介したいと考えています。今後の研究の進展にご期待ください。

参考文献

- 1) 石井現相 科学と生物 Vol. 39, No. 6 390-392 (2001) 新しい耐寒性小果樹アロニアの機能性成分
- 2) Castro-Acosta ML, Lenihan-Geels GN, Corpe CP, Hall WL. Berries and anthocyanins: promising functional food ingredients with postprandial glycaemia-lowering effects. *Proc Nutr Soc.* 2016 12: 1-14.
- 3) Wedick NM, Pan A, Cassidy A, Rimm EB, Sampson L, Rosner B, Willett W, Hu FB, Sun Q, van Dam RM. Dietary flavonoid intakes and risk of type 2 diabetes in US men and women. *Am J Clin Nutr.* 2012 95: 925-33.
- 4) Jennings A, Welch AA, Spector T, Macgregor A, Cassidy A. Intakes of anthocyanins and flavones are associated with biomarkers of insulin resistance and inflammation in women. *J Nutr.* 2014 144: 202-8.
- 5) Kalt W, Hanneken A, Milbury P, Tremblay F. Recent research on polyphenolics in vision and eye health. *J Agric Food Chem.* 2010 58: 4001-7.
- 6) de Pascual-Teresa S, Moreno DA, García-Viguera C. Flavanols and anthocyanins in cardiovascular health: a review of current evidence. *Int J Mol Sci.* 2010 11: 1679-703.
- 7) Zhang PW, Chen FX, Li D, Ling WH, Guo HH. A CONSORT-compliant, randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of purified anthocyanin in patients with nonalcoholic fatty liver disease. *Medicine (Baltimore).* 2015 94(20):e758.
- 8) Amiot MJ, Riva C, Vinet A. Effects of dietary polyphenols on metabolic syndrome features in humans: a systematic review. *Obes Rev.* 2016 17: 573-586.

- 9) HOU De-Xing. *Functional Food* 2014 8: 93-98.
- 10) Swaminathan K, Müller P, Downard KM. Substituent effects on the binding of natural product anthocyanidin inhibitors to influenza neuraminidase with mass spectrometry. *Anal Chim Acta*. 2014 828: 61-9.
- 11) Kozuka M, Yamane T, Nakano Y, Nakagaki T, Ohkubo I, Ariga H. Identification and characterization of a dipeptidyl peptidase IV inhibitor from aronia juice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2015 465: 433-6.
- 12) Galvano F, La Fauci L, Lazzarino G, Fogliano V, Ritieni A, Ciappellano S, Battistini NC, Tavazzi B, Galvano G. Cyanidins: metabolism and biological properties. *J Nutr Biochem*. 2004 15: 2-11.
- 13) Martinez-Micaelo N, González-Abuín N, Ardèvol A, Pinent M, Blay MT. Procyanidins and inflammation: molecular targets and health implications. *Biofactors*. 2012 38: 257-265.
- 14) D'Andrea G. Quercetin: A flavonol with multifaceted therapeutic applications? *Fitoterapia*. 2015 106: 256-271.
- 15) Yamane T, Kozuka M, Konda D, Nakano Y, Nakagaki T, Ohkubo I, Ariga H. Improvement of blood glucose levels and obesity in mice given aronia juice by inhibition of dipeptidyl peptidase IV and α -glucosidase. *J Nutr Biochem*. 2016 31: 106-112.
- 16) Takahashi A, Shimizu H, Okazaki Y, Sakaguchi H, Taira T, Suzuki T, Chiji H. Anthocyanin-rich Phytochemicals from Aronia Fruits Inhibit Visceral Fat Accumulation and Hyperglycemia in High-fat Diet-induced Dietary Obese Rats.
- 17) 小塚美由記、山根拓也、関英治、山本好男、中野長久、中垣剛典、大久保岩男、アロニア果汁に含まれるアンジオテンシン変換酵素阻害物質の探索、第70回 日本栄養・食糧学会年会 (2016年)
- 18) 月刊「BIO INDUSTRY」 11月号 p.45-49.
- 19) Yamane T et al. *Functional Food in Health and Disease* 2016 6: 144-15.

【編集後記】

アロニアは多くのポリフェノールを含み、多様な健康機能を発揮しています。しかし、私たちの研究はまだ端緒を開いたばかりです。東欧諸国ではメディカルフルーツと呼ばれて多くの人々がその健康効果を体感しています。その効果を科学的に実証するために、まだまだ研究しなければならない課題が多々ありますが、機能性成分の宝庫の扉が今まさに開かれようとしています。必ず良い研究成果が得られるものと確信しています。 (編集責任者 中垣剛典)