近畿大学薬学部薬用資源学研究室

研究成果

植物名	ウンシュウミカン
学名	*Citrus unshiu*

植物の基原と応用

ウンシュウミカンは，鹿児島県出水郡長島で300年以上前に生じた偶発実生と推察されています．我が国原産のミカンで美味，皮の剥き易さ，無核の特徴を備え，我が国の気候風土に適した秀逸な柑橘です．

ウンシュウミカンの成熟果実は食用にされる代表的柑橘で，食用以外にも，民間療法として生のしぼり汁が手足の肌荒れに外用されたり，乾燥外皮が浴剤などに応用されている．

『第十六改正日本薬局方』には柑橘類果実を基原とする漢薬「陳皮（ウンシュウミカンなどの成熟した果皮）」「橙皮（ダイダイの成熟した果皮）」「枳実（ダイダイ，ナツミカンの未熟果実）」が収載され，主に消化健胃薬，風邪の予防および治療薬，鎮咳去痰薬，排膿薬として，漢方処方・生薬製剤に配合されている．枳実の薬効として『神農本草経』に「大風が皮膚中に在って麻豆のごとく苦痒なるものをつかさどり・・・」と記され，痒みに用いられたと考えられる．

陳　皮

枳　実

橙　皮

当研究室では約30年前から，今後アレルギー疾患が増えるであろうと予測し，食経験のある天然資源の中から抗アレルギー作用を有する素材を探索してきた．その中で食経験はもちろん，漢方薬や民間薬として重宝されてきた柑橘類果実に注目し，さらなる機能性を求めて薬理学的研究を進めている．

当研究室の研究で、和歌山県産の７月に収穫したまだ青い時期のウンシュウミカンに，抗Ⅰ型アレルギー作用（ヒスタミン遊離抑制作用）をはじめ，抗Ⅳ型アレルギー作用，かゆみ抑制作用など確認しているほか，抗酸化作用，チロシナーゼ阻害作用、血流改善作用を明らかにしており，その主要な有用成分はフラバノン配糖体の「ヘスペリジン」「ナリルチン」であることを確認している．

特許

美白剤または色素沈着症改善剤（特許第3800611号）
登録日　2006年5月12日

女性の大きな悩みであるシミやソバカスを改善し，肌を効果的に美白にする素材が望まれている．

当研究室では未熟果実の粉末やエキスに優れた美白効果および色素沈着改善効果を見出し，特に有効成分のヘスペリジンが豊富に含まれる7月頃の未熟なウンシュウミカンに最もその効果が強いことを発見した．

本発明による美白剤は，未熟なウンシュウミカン，あるいはその有効成分であるヘスペリジンを含有することを特徴とするものであり，色素沈着の原因となるメラニン色素の産生に対して優れた抑制作用を示す美白，色素沈着改善剤である．

抗アレルギー剤（特許第4030495号）
登録日　2007年10月26日

効能効果に優れ副作用の心配がない抗アレルギー剤が求められている．

当研究室ではすでに未熟なウンシュウミカンに抗アレルギー作用を見出しており，本発明は，ウンシュウミカンから有効成分のヘスペリジンを効率よく抽出し，より優れた抗アレルギー効果を引き出すためのエキスの製法特許である．

本発明による未熟なウンシュウミカンのエキス剤は，アトピー性皮膚炎，花粉症などの種々のアレルギー疾患の予防・改善・治療に有効であり，効果および副作用の面で長時間の投与に耐え得る安全性の高い抗アレルギー剤である．

近畿大学薬学部薬用資源学研究室

研究成果ーウンシュウミカンー

研究室の成果-1

論文①：久保道徳，矢野真紀，松田秀秋，柑橘類果実の薬理学的研究（第1報）ウンシュウミカン果実の抗アレルギー作用　その1，*薬学雑誌*，**109**，835-842 (1989).

未熟ウンシュウミカン果実のエキス（CU-ext）は，Ⅰ型アレルギーモデル（PCA反応試験）およびⅣ型アレルギーモデル（PC-CD）を用いた*in vivo*試験において抗アレルギー作用を示した．果実の成熟度と抗Ⅰ型および抗Ⅳ型アレルギー作用強度の関係を検討した結果，いずれも未熟な果実ほど強い作用を示し，果実が成熟するにつれて減弱した．

論文②：松田秀秋，矢野真紀，久保道徳，飯沼宗和，大山雅義，水野瑞夫，柑橘類果実の薬理学的研究（第2報）ウンシュウミカン果実の抗アレルギー作用　その2　フラボノイド成分について，*薬学雑誌*，**111**，193-198 (1991).

未熟ウンシュウミカン果実の抗アレルギー作用の有効成分を*in vitro*ヒスタミン遊離抑制活性を指標に探索した結果，hesperidinおよびnobiletinが単離同定された．HesperidinはPCA反応試験において*in vivo*抗Ⅰ型アレルギー作用を示した．さらに果実の成熟度とその50% EtOHエキス中のhesperidin含量の関係を検討した結果，未熟な果実ほどhesperidin含量が多く，果実の成熟に伴って減少した．

論文③：久保道徳，藤田　忠，西村幸容，得永雅士，松田秀秋，我藤　雄，友廣教道，佐々木勝昭，宇都宮直樹，柑橘類のフラバノン配糖体含量と抗アレルギー作用の季節的推移，*Natural Medicines*，**58**，284-294 (2004).

我が国で食用とされる19種類の柑橘類果実を実験材料に用い，それらの未熟果実の50%EtOHエキスの抗Ⅰ型アレルギー作用を*in vitro*ヒスタミン遊離抑制活性を指標に検討するとともに，それらの果実に含まれる4種のフラバン配糖体含量を定量した．その結果，hesperidinおよびnarirutinを最も多く含有する未熟なウンシュウミカン果実のエキス（CU-ext）が最も強いヒスタミン遊離抑制作用を示した．さらに，CU-extとフラバノン配糖体は，DNFB誘発3相性皮膚反応抑制試験を用いた*in vivo*試験において抗Ⅰアレルギー作用を示した．

論文④：藤田　忠，川瀬篤史，西島七恵，増田めぐみ，松田秀秋，岩城正宏，未熟温州ミカンエキスのラット経口投与時におけるヘスペリジンおよびヘスペレチンの消化管吸収性，*生薬学雑誌*，62，8-14 (2008).

ヘスペリジンとそのアグリコンであるヘスペレチンの同時定量法を確立し，ラット経口投与時のヘスペリジンおよびその代謝産物であるヘスペレチンの消化吸収性を検討した．ヘスペリジンは単独で経口投与するよりも未熟ウンシュウミカン果実のエキス（CU-ext）として経口投与する方が，ヘスペリジンおよびヘスペレチンの血中濃度が上昇することがわかった．

研究室の成果-2

論文⑤：Fujita T., Shiura T., Masuda M., Tokunaga M., Kawase A., Iwaki M., Gato T., Fumuro M., Sasaki K., Utsunomiya N., Matsuda H., Anti-allergic effect of a combination of *Citrus unshiu* unripe fruits extract and prednisolone on picryl chloride-induced contact dermatitis in mice, *J. Nat. Med*., 62, 202-206 (2008).

Ⅳ型アレルギーモデル（PC-CD）において抗アレルギー作用を示した未熟ウンシュウミカン果実のエキス（CU-ext）とステロイド剤のプレドニゾロンを，それぞれ単独では有効性を示さない用量で併用投与すると，抗アレルギー作用が発現した．CU-extはステロイド剤の抗アレルギー作用を増強するが，副作用は増強しないことがわかった．また，hesperidinとプレドニゾロンを併用投与した場合にも同様の作用が認められた．

論文⑥：Fujita T., Kawase A., Niwa T., Tomohiro N., Masuda M., Matsuda H., Iwaki M., Comparative evaluation of 12 immature *Citrus Fruits e*xtracts for the inhibition of cytochrome P450 isoform activities, *Biol. Pharm. Bull*., 31, 925-930 (2008).

12種の未熟柑橘類から抽出したエキスの薬物代謝酵素チトクロムP450 (CYP)に対する影響および各抽出エキス中のフラボノイドまたはフラノクマリン含量とCYP阻害作用との関連について検討した．その結果，CYP3A4阻害作用とナリンギン，ベルガモチンおよび6′, 7′-ジヒドロキシベルガモチン含量が比較的強い相関性を有することが示唆された．

論文⑦：Nakao K., Murata K., Itoh K., Hanamoto Y., Masuda M., Moriyama K., Shintani T., Matsuda H., Anti-hyperuricemia effects of immature *Citrus unshiu* fruit*, J. Trad. Med*., 28, 10-15 (2011).

ウンシュウミカンの未熟果実エキスの経口投与は高尿酸血症モデルラットに対して尿酸値低下作用を示した．ウンシュウミカンの主要フラバノン配糖体であるhesperidinの代謝物，hesperetinの経口投与もまた尿酸値低下作用を示した．しかしながら，ウンシュウミカンの未熟果実エキスおよびhesperidinは*in vitro*における尿酸産生酵素阻害作用を示さず，hesperetinにのみ尿酸産生酵素阻害作用が認められた．このことから，ウンシュウミカンの未熟果実エキスの尿酸値低下作用はhesperetinによる作用であることが示唆された．

論文⑧：出口貴浩，得永裕美子，銭谷武司，榎本雅夫，村田和也，遠藤雄一，未熟ウンシュウミカン果実含有食品の摂取による鼻の不快感の軽減およびQOL改善作用とその安全性―ランダム化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験―，*薬理と治療*，**49**，1877-1887 (2021).

ハウスダストなどにより鼻に不快感がある成人80名を対象者とし，試験食品とプラセボ食品摂取群にランダムに40名ずつに分けて，それぞれの食品を毎日8週間摂取させた．［試験食品は，青みかんの乾燥粉末を配合した錠剤［1日摂取目安量9粒当たりヘスペリジン215mg、ナリルチン48mg含有）］ 評価は，QOL調査票・不快感日誌の記録に準じ，症状および不快感スコアにより比較した．その結果，試験食品摂取群は，プラセボ食品摂取群と比較して，不快感日誌「鼻汁（鼻かみ回数）」スコアの変化量において，7-8週目に有意な減少がみられ，本食品の摂取により，鼻の不快感が有意に軽減されていることが明らかになった．