

メリンジョ

鈴木 信孝

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科
臨床研究開発補完代替医療学講座 特任教授

1. メリンジョとは

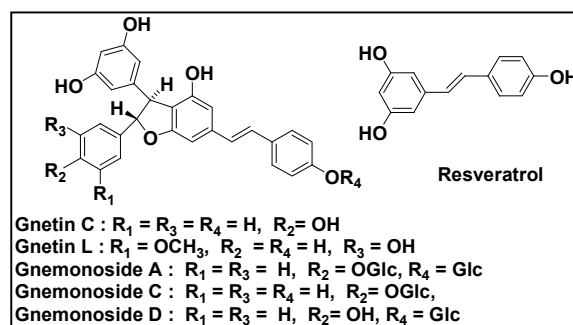
インドネシアでメリンジョ (Melinjo, Belinjo) と称され、東南アジアから西太平洋諸島にかけて分布するグネツム科の雌雄異株の高木 (学名: *Gnetum gnemon* L.) であり、インドネシア特にジャワ島で栽培され、ほぼ全シーズンに収穫されている。

インドネシアでは未熟の緑、黄、橙色の果実と葉はスープに利用されており、熟した赤い実の種子は、加熱した後に種皮を剥いて広げ、干して煎餅状のウンピン (Emping) とし、油で揚げて子供から大人にまで食べられている。赤い皮はスープに入れたり、油で揚げたりして食べられている。ジャワ島におけるウンピン消費量が多い地域ほど平均寿命が長いという統計が得られており、特にジョグジャカルタは消費が最も多く、寿命も長い。

赤い実の果皮と種皮を剥いた内乳の栄養価は、炭水化物が 74.5%、タンパク質が 11.8%、脂質が 2.4%、灰分が 2.2% の食品素材であり、焙煎するとメリンジョ茶となる。乾燥内乳を粉砕したメリンジョ粉は、穀物粉、澱粉と混合して餅、おかき、煎餅、パン、麺、お好み焼き、クレープ、クッキー、天ぷら粉などに利用することができる。

2. 研究開発の経緯

東南アジアの植物の全草、花、葉、根、果実、種子など 600 以上を抗酸化および抗菌作用のスクリーニング行って有望種とその部位が選別され、その中から可食性のもを選び、更に市場で購入可能な食材としてメリンジョの種子が選出された。



種子の内乳を含水アルコールで抽出して得られるエキスの有効成分が検索されたところ、スチルベノイドが主要成分であることが分かったので、主要成分をクロマトグラフ法により分離して6種を単離した。エキスには Resveratrol (単量体) に比べてその2量体の方が多く含まれており、中でも Gnetin C, Gnemonoside A, D が主であり、量は少ないものの Gnemonoside C や Gnetin L も含まれていた。

3. メリンジョエキスの作用

抗酸化作用 : メリンジョエキス及び2量体の DPPH ラジカル消去作用を調べた結果、ビタミンCやEと異なり、何れも5時間にわたり持続的にラジカルを徐々に消去した。

魚油酸化抑制作用 : サバミンチにメリンジョエキス粉末を 0~2% 加えた後、煮沸 (95°C) 10 分、180°C、250°C のオーブンで 10 分加熱したところ、マロンジアルデヒドおよび揮発性の臭気物質の生

成を用量依存的に抑制したことから、魚の調理加工過程中の脂質の酸化が抑制されることが明らかとなった。

消化酵素阻害作用：メリンジョエキスはブタ膵液消化酵素を有し、2量体の Gnetin C はリパーゼ及びアミラーゼに対して阻害作用を示し、阻害濃度 (IC₅₀) はそれぞれ、12.2, 203 mM であったが、単量体には作用がなかった。

抗菌作用：メリンジョエキスは食品微生物および腸内細菌の増殖抑制作用があり、腸内細菌の悪玉菌であるウエルシュ菌に対しては最小阻止濃度 (MIC) が<0.025% で強かったが、善玉菌であるビフィズス菌に対してはその1/10と弱かった。また、乳酸桿菌および乳酸球菌に対しても抗菌作用を示した。Gnetin C は広範な抗菌作用を示し、耐熱菌の枯草菌に対する MIC は 0.02% であった。

抗メタボリックシンドローム作用：メリンジョエキスは、2% 配合した高脂肪飼料を8週間摂取させたマウスの体重の増加抑制、インスリン抵抗性の亢進抑制、インスリン値の上昇抑制、内臓脂肪重量の増加抑制を示し、またマウスに 100 mg/kg 経口投与させたとき血糖値の低下、レプチン産生亢進を示した。ヒトの飲用試験では 1170 mg/day を 2 8 日間摂取により中性脂肪値、総コレステロール及び LDL 値の低下をもたらし、HDL 値は上昇傾向を示した。

免疫賦活作用：メリンジョエキス 100 mg/kg/day を経口投与したマウス小腸のパイエル板細胞は、Th1 サイトカインであるインターロイキン 2 (IL-2) 及びインターフェロン γ (IFN-γ) の産生を上昇させたが、IL-4 及び IL-5 産生に変化がなかったことから細胞性免疫の強化が示唆された。

抗癌作用：メリンジョエキスは乳癌細胞 (MCF7) および前骨髄性白血病細胞 (HL60) に対し細胞増殖抑制作用を示し、抑制濃度 (IC₅₀) はそれぞれ 112, 17.3 mg/mL であり、その主成分である Gnetin C の IC₅₀ はそれぞれ 22.6, 17.3 mM であるのに比べて Resveratrol は弱く高値であった。

メリンジョエキスは 40 mg/mL, Gnetin C は 5 mM で VEGF および bFGF による培養ヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVECs) の増殖を強く抑制したが、Resveratrol は弱かった。メリンジョエキスおよび Gnetin C は HUVECs 管腔形成を抑制し、IC₅₀ がそれぞれ 33.9 mg/mL, 2.6 mM であった。Gnetin C は Resveratrol (28.9 mM) と比べて約 11 倍強い抑制活性を示したことから、新規かつ強力な血管新生制御化合物であることを示唆している。マウス背部皮下に S180 肉腫細胞を移植して血管新生を調べた結果、メリンジョエキス摂取により体重減少、摂食低下などの毒性を示すことなく、腫瘍血管の新生が抑制された。

腎障害改善効果：メタボリックシンドローム動物モデル (SHRSP.Z F ラット) にメリンジョ・レスベラトロール (61.2 mg/kg) を 6 週間連続経口投与し、高脂肪食餌を自由摂取させた結果、投与群は対照群に比べ血中尿素窒素 (BUN)、クレアチニン値、尿総蛋白、アルブミン値が有意に低かった。蛋白質発現量では、eNOS の発現量は有意に高値を示した。Phospho-eNOS におけるリン酸化の割合は Phospho-eNOS (Thr495) で有意に低値を示したが、Phospho-eNOS (Ser1177) では高い傾向がみられた。Phospho-IRS-1(Tyr989) の蛋白質発現量におけるリン酸化の割合は有意に高かった。iNOS の蛋白質発現量では有意に低かった。以上のことから、メリンジョ・レスベラトロールは、Thr495 のリン酸化を抑制し、Ser1177 及び Tyr989 のリン酸化が促進されて eNOS 発現量が増加し、iNOS 発現量が減少して NO 産生量が増加することにより腎血流が改善されて腎障害が改善されたと考えられる。

美白作用：Gnetin C はチロシナーゼの働きを強力に阻害し、IC₅₀ が 1.2 mM であり、Resveratrol の約 3 倍、陽性対照コウジ酸の約 5 倍であった。

4. メリنجョエキスの体内動態

健常成人（3名）にメリنجョ・レスベラトロール（540 mg）を摂取させ、24時間畜尿を混合酵素（Sulfatase, b-Glucuronidase）処理して脱抱合したアグリコン含量を HPLC で定量し、各時間尿は LC/MS/MS に供して代謝物の検索を行った結果、24時間尿には Gnetin C がほとんど含まれず、Resveratrol が摂取量の約 1% 含まれ、*trans*-Resveratrol およびメトキシ化 *trans*-Resveratrol のグルクロニド化された代謝物が見出された。血漿中代謝物の検索では Gnetin C, *trans*-および *cis*-Resveratrol, Dihydroresveratrol の抱合体が存在していた。

5. メリنجョエキスの安全性

急性毒性試験（雌雄ラット，経口，LD50）は > 5 g/kg，亜急性毒性試験（雌雄ラット，28日間反復経口投与）の無毒性量は 1,000 mg/kg/日，小核試験（雄性ラット，4 g/kg/日，2日間投与）での遺伝毒性（小核誘導陰性）はなく，ヒト安全性試験（5 g/ヒト/日，28日間反復投与）でも副作用，異常事象がなかった。

プロフィール

鈴木 信孝（すずき のぶたか） 医学博士

昭和 56 年防衛医科大学卒業後、金沢大学産科婦人科医局に入局。恵寿総合病院産院院長等を経て、平成 5 年金沢大学医学部助手、平成 6 年金沢大学医学系研究科講師となり、平成 16 年から補完代替医療学講座教授、平成 19 年から臨床研究開発補完代替医療学講座特任教授となる。平成 11 年からハルビン医科大学客員教授を併任、平成 13 年から日本補完代替医療学会理事長となる。補完代替医療分野のなかでも特に、各種機能性食品の臨床研究が専門。

共催：株式会社ホソダ SHC