緑藻ヘマトコッカスによるアスタキサンチンの生産とその利用

Astaxanthin: commercial production and its potential health-promoting effects

西田 康宏

アスタリアル株式会社研究開発部
〒930-0397
富山県中新川郡上市町横法音寺 55

Yasuhiro Nishida
Research & Development Division, AstaReal
Co., Ltd.
55 Yokohoonji Kamiichimachi, Nakaniikawagun,
Toyama 930-0397, Japan

論文要旨：アスタキサンチンとは、自然界において甲殻類、魚類、鳥類などの幅広い生物に認められるカロテノイドに属する美しい赤橙色を示す色素である。従来からアスタキサンチンは魚類・家禽の色揚げ剤として養殖産業で利用されてきたが、1980年代後半からアスタキサンチンの優れた脂質過酸化抑制作用、一重項酸素消去能が報告され、1990年代初めにヘマトコッカス藻を用いた大量培養による天然物由来によるアスタキサンチンの商業生産方法が確立されて以降、ヒト用途への利用が期待されるようになり、アスタキサンチンの生理活性などが盛んに研究されるようになった。その結果、多くの有用な機能性が見出され、サプリメントなどの機能性食品や化粧品等、多岐にわたる用途に使用されつつある。本稿では、微細藻類であるヘマトコッカス藻によるアスタキサンチンの生産やアスタキサンチンの有用性の一つとして挙げられる、メタボリックシンドロームなど生活習慣病や代謝に与える影響について紹介したい。

Abstract: Astaxanthin is a naturally occurred orange-red pigment in a wide variety of living organisms such as microalgae, yeast, salmon, trout, crayfish and crustaceans. Classically astaxanthin have been commercially used as feed additives to improve the pigmentation in aquaculture and poultry industries. In addition to its role as a pigment, astaxanthin may efficiently work biological antioxidant *in vivo*. Recently it has been reported its potent biological actions, such as antioxidative activity, anti-diabetic, anti-inflammatory actions, immunomodulatory and anticancer activity. Thus, in the 1990s, there has been significant commercial interest in developing cultivation of unicellular green algae named *Haematococcus* as a promised source of astaxanthin used for food industry. The aim of this review, a summary of industrial production of astaxanthin by *Haematococcus* algae and the potent biological activity of astaxanthin, was to provide a further understanding of the beneficial health effects of astaxanthin.

Key words: Astaxanthin, carotenoids, antioxidants, *Haematococcus*, green algae, metabolic syndrome, obesity, diabetes

1 アスタキサンチンとは

アスタキサンチン (Astaxanthin, IUPAC 名: 3,3'-dihydroxy- β,β -carotene-4,4'-dione, CAS#: 472-61-7, Fig. 1) とは、ノーベル化学賞で著名な Prof. Richard Kuhn が 1938 年にロブスターから単離した美しい赤橙

色を示す色素¹⁾で、炭素数 40 からなり、イソプレノイド (テルペノイド) のカロテノイドと呼ばれる脂溶性色素群に属する。カロテノイドは、自然界に広く分布し、 β -カロテン、リコペン、ルテインなどがよく知られている。カロテノイドを更に細分化すると、 β -カロテンやリコペンのような分子が炭素および水素原子のみで構成されるカロテンと、ルテインやアスタキサンチンなどのような酸素原子をその分子内に持つキサントフィルに

連絡者: 西田 康宏
E-mail: y-nishida@astareal.co.jp

Fig. 1 アスタキサンチンの化学構造

分けられる。

自然界ではアスタキサンチンは、エビ、カニなどの甲殻類、タイやマスなどの体表、サケなどマス科硬骨魚類の筋肉中に認められ、我々日本人にとっては日常的に食する魚介で見ることができる非常になじみ深い“色”である。それ以外にも軟体動物、棘皮動物、腔腸動物、節足動物、原索動物など多岐にわたる動物の体表や内臓、卵などに分布し、さらには、鳥類や爬虫類、両生類の皮膚や体毛、網膜にも分布しており、含有する生物種は動物を中心に非常に多い。余談だが、高等動物は、カロテノイドを *de novo* 合成できないため、多くは食物連鎖でアスタキサンチンそのものを摂取し蓄積するか、その他のカロテノイドを体内で代謝変換していると考えられている^{2, 3)}。微生物界では、 α -プロテオバクテリアを中心に海洋性細菌で多く認められ、真菌では、異型担子菌酵母である *Xanthophyllomyces dendrorhous* (パフィア酵母として知られている) が生合成する。

一方、植物界では、すべての光合成植物がキサントフィルを産生するにも関わらず、アスタキサンチンを生合成する生物はごく一部に限られる。高等植物においては、キンポウゲ科の *Adonis* 属の一部の花弁に含まれるほか、*Haematococcus* 属を中心とする単細胞の緑藻植物が、環境耐性に特化した非常に強固な休眠細胞を形成するときに見られるのみである。

アスタキサンチンの化学的構造として、長いポリエン鎖による共役二重結合系の両端に β -ionone 環を有する β -カロテンと同様の骨格を示すが、通常の栄養条件下ではプロビタミン A 活性はない。特徴的なのは、両端の環の 3 位に水酸基が、4 位にケト基といった極性基を有することである (Fig. 1)。

C3 位は不斉炭素であるため、水酸基の向きによって 3 つの光学異性体を有し、生物によっては C3 位の水酸基に中～長鎖の脂肪酸が結合したアスタキサンチンエステルを形成している。ヒトが摂食した場合は、消化吸收の過程でアスタキサンチンエステルの脂肪酸が外れ、血

液から検出されるアスタキサンチン自身はほとんどフリー体として存在することが知られている。また、共役系の二重結合は、通常は *trans* 型をとるものが多いが、9 位、13 位、15 位あるいはこれらの複数個所で *cis* 配置を取る幾何異性体も存在する。

アスタキサンチンの従来からの用途として、魚類、家禽の卵などの色揚げ剤として養殖産業での利用が挙げられるが、1990 年代初めにヘマトコッカス藻を用いた大量培養による天然物由来によるアスタキサンチンの商業生産方法が確立されて以降、アスタキサンチンの生理活性などが盛んに研究されるようになり、優れた抗酸化作用をはじめ、多くの有用な機能性が見出されてきたことから、サプリメントやその機能性を付加した食品添加物などの用途を中心に天然由来のアスタキサンチンの需要が急速に増大しつつある。サプリメントや食品添加物の用途で利用されるアスタキサンチンはヘマトコッカス藻由来のものが主流であり、培養により世界各地で商業的に生産されている。参考までに自然界および産業的に用いられる生物種のアスタキサンチン含量については以下、Table 1 にまとめた。

2 ヘマトコッカス藻によるアスタキサンチン生産

ヘマトコッカス藻は、緑藻に属する淡水性の単細胞の微細藻類で、世界中の湖沼などで認めることができる。環境ストレスがあると、アスタキサンチンを細胞中へ蓄積し、その含量は、Table 1 に示したように他の生物と比較して段違いに高い。また、素材としての安全性についても多くのデータの蓄積があり、ヒト用途の原料としては、それらから考えると最適であろう。

ヘマトコッカス藻の生活史 (ライフサイクル) は非常にユニークで、通常、好適な環境下では緑色で光合成を行ないながら活発に分裂・増殖する。しかしながら、環境が変化し、たとえば、栄養分が不足し飢餓状態になる、あるいは、強い光に暴露される、乾燥するなどして生育に適さない環境下におかれた場合、細胞壁を肥厚化し、細胞の形質を変化させ、細胞内に大量の脂質とともに自

Table 1 一般的な食品などに含まれるアスタキサンチン含量 (mg/kg)

	含有量 (mg/kg)
イクラ	0–14
鮭	3–40
ニジマス	1–13
オキアミ	45–130
エビ・カニ	–400
ファフィア酵母	30–8,000
ヘマトコッカス藻	10,000–80,000

己防御のためにアスタキサンチンを溜め込み休眠状態のシスト様細胞に変化する。やがてまた、環境が良好になると緑色の栄養細胞に戻り、再度増殖を開始する。この耐久性シストは、非常に頑強で保存性がよく、たとえば、数年間放置したシストでさえ、栄養状態がよくなると再度分裂を開始する (Fig. 2)。

これら特徴を利用したヘマトコッカス藻の大量培養によって天然アスタキサンチンの効率的な生産が行われている。ヘマトコッカス藻の商業的生産風景を Fig. 3 に示した。

富士化学工業グループの AstaReal 社では、1994 年にヘマトコッカス藻の大量培養を利用したアスタキサンチンの生産に成功し、世界に先駆けて商業規模での生産を

Fig. 2 ヘマトコッカス藻の生活史

Fig. 3 ヘマトコッカス藻の商業的培養
屋外解放系方式 (オープンポンド) (A)。屋外閉鎖系方式 (チューブラー) (B)。屋内閉鎖系方式 (C)。

開始した。藻類の培養は太陽光を利用するため、オープンポンドやチューブラー様の培養設備を用いて、屋外でなされるのが一般的であるが、ヘマトコッカス藻は微細藻類の中でも環境要因に敏感で、日々変動する屋外の自然条件を最適な製造環境に維持することは容易ではない上に、細胞増殖も他の微細藻と比較し緩慢であるため、外部から混入する異種藻類との競争に弱く、屋外の培養では安定した品質のヘマトコッカス藻をコンスタントに生産することは実のところ困難である。AstaReal 社は、ヘマトコッカスの商業培養を行う中では、世界で唯一、一貫した屋内密閉式培養の生産様式を採用しており、衛生管理面はもとより、変動する屋外環境の影響を受けないため、常に一定の最適製造条件を保つことが可能であり、品質の安定性および製造効率という面でも高い優位性がある。また富士化学グループは、アスタキサンチンの国内サプライヤーとしては唯一、原料となるヘマトコッカス藻の培養から、アスタキサンチンの抽出、さらには粉末化などの製剤加工から販売まで、一貫して自社グループ内で行っており万全のトレーサビリティを有している。富士化学グループのアスタキサンチンの品質は国際的にも認められており、米 USP によって策定された「ヘマトコッカス由来のアスタキサンチン」の品質規格でも、標準規格として採用されているほか^{4, 5)}、豊富な安全性データを備えている^{6, 7)}などのことから米国で GRAS 認定もされている。

3 アスタキサンチンの生理活性

3・1 一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) 消去活性作用、脂質過酸化抑制作用

アスタキサンチンは、70 年以上も前に単離されているが、魚介に多く認められる“単なる”色素ではないことが明らかになったのは、意外なことに 1980 年代に入ってからのもので、強い脂質過酸化抑制作用や一重項酸素 ($^1\text{O}_2$) 消去活性が相次いで報告された。2012 年 5 月現在では、アスタキサンチンに関する論文は、PubMed で検索できるもので約 900 報に上り、近年では、アスタキサンチンの生理活性に関する論文数が特に増加傾向である。それら論文での機序として、最も考え得るのが、その優れた抗酸化活性に基づくものである。

アスタキサンチンをはじめとするカロテノイド類は、活性酸素である $^1\text{O}_2$ のエネルギーをそのポリエン部分の長大な共役二重結合との相互作用により受け取り、カロテノイドは過剰なエネルギーを熱として放散し、基底状態の三重項酸素 $^3\text{O}_2$ (通常の酸素分子) に戻すという、自身の酸化物を生じない物理的なクエンチン機構により非常に強い消去活性を示す。著者らは、アスタキサンチ

ンをはじめとするカロテノイド類や市販で流通するポリフェノールや抗酸化ビタミンなどを同一条件下で抗酸化活性を評価したところ、既報の通り、カロテノイド類が極めて高い活性を示し、カロテノイド類の多くは周囲の溶媒極性などによって活性が大きく変化するが、アスタキサンチンはその変化は小さく、広い環境で機能すると考えられた⁸⁾ (Table 2)。また、脂質過酸化に関しては、Miki らが、ラット肝臓ミトコンドリアをモール塩により自動酸化させたところ、 α -トコフェロールと比較してアスタキサンチンは脂質の過酸化物質 (LOOH) の蓄積を顕著に抑制することを示すことを報告³⁾ したのをはじめ、リポソームなどの膜脂質や LDL の過酸化を強く抑制する報告⁹⁾ などが多数存在する。

また、アスタキサンチンの抗酸化物質としての有利な点として、“プロオキシダント活性”が低いことがある。プロオキシダント活性とは、抗酸化物質自身が、濃度や環境などによって、抗酸化物質として機能せず、かえって周りの物質を酸化する作用であり、例えば、ビタミンCであるアスコルビン酸は、過酸化水素に対して非常に強い抗酸化活性を示すが、濃度や金属イオンの介在などで、過酸化物質を形成することがあるということが報告されている¹⁰⁾。トコフェロールやポリフェノール類も同様の

報告が複数存在する¹¹⁾。カロテノイド類で見ると、低酸素分圧下では、カロテノイドはカロテン類もキサントフィル類もともに非常に強い活性を示すが、前者は、高酸素分圧下では、抗酸化物質としてよりもむしろプロオキシダントとして機能する。しかしながら、後者は、その活性が低く、高酸素分圧下でも抗酸化活性を発揮できる。なかでも、一般的な食品に含まれるカロテノイドのうち、アスタキサンチンが最もプロオキシダント活性が低いことが報告されている¹²⁾。興味深い報告として、様々なカロテノイドを含んだ生体膜に近い環境のリン脂質膜の過酸化を評価したところ、カロテン類に属するものよりキサントフィルのほうがプロオキシダントになりやすく、中でもアスタキサンチンが実験内で最もその活性が強いことが報告されている¹³⁾。

以上のように、複数のグループの報告から、アスタキサンチンは生体膜環境において、非常に強い抗酸化活性を有しつつ、さらに、自身のプロオキシダント活性は低いという、生体にとって非常に都合の良い抗酸化物質であると考えられる。

3・2 アスタキサンチンの生体への作用

前述したようにアスタキサンチンは優れた¹O₂ 消去活性を示す。¹O₂ は、その高い反応性から様々な生体組織

Table 2 各種抗酸化物質の一重項酸素消去活性*

化合物名	k_T ($10^6 \text{M}^{-1} \text{s}^{-1}$)		
	CDCI3	CDCI3/CD3OD (2:1)	DMF/CDCI3 (9:1)
Astaxanthin	2200	1800	5400
Canthaxanthin	2200	1300	2000
α -Carotene	660	230	930
β -Carotene	2200	280	1100
β -Cryptoxanthin	2000	270	1700
Fucoxanthin	290	75	970
Lycopene	3000	1400	3400
Lutein	610	260	2100
Zeaxanthin	2000	730	3400
L-Ascorbic acid	—	—	0.89
α -Tocopherol	20	3.9	49
α -Lipoic acid	56	38	72
Ubiquione 10	1.9	2.1	6.8
Curcumin I	—	—	3.6
(-)-Epigallocatechin gallate	—	—	9.6
Quercetin	—	—	1.8
Resveratrol	—	—	1.2
Probucol	—	—	0.44
Edaravon	—	—	6.7
Trolox	—	—	11

*文献 8 より引用および改変。

や生体分子に酸化損傷を与え得るが、特に、常に可視光や紫外光に曝される皮膚組織は、 $^1\text{O}_2$ 産生による直接的な酸化的損傷を受けることになる。例えば、皮膚表面では、アクネ菌の代謝産物であるコプロポルフィリンの光増感作用により $^1\text{O}_2$ の産生が起こる事が報告されている¹³⁾。また、長期間繰り返し浴びる紫外線が原因の光老化によるシワの形成には、皮膚真皮層で発生する $^1\text{O}_2$ が関与すると言われている。 $^1\text{O}_2$ は、カロテノイド以外の一般的な抗酸化物質での消去は低度であるため、皮膚組織は光による直接的な酸化ストレスにつねに暴露されることになる。アスタキサンチンの光老化に対する作用は多く報告されており、アスタキサンチンは、コプロポルフィリンによる脂質の過酸化を抑制する¹⁴⁾。また、ヒト皮膚線維芽細胞の $^1\text{O}_2$ による細胞への酸化的障害を評価したところ、アスタキサンチンは他の一般的な抗酸化物質と比較して、非常に強い細胞保護効果があることが示されている¹⁵⁾。ヒトでの試験においても、多くの報告があり、特にシワの項目で改善効果が示されている^{16, 17)}。

生活習慣病（糖尿病、心疾患、脳疾患など）と一般的に認知される様々な慢性疾患の原因や発症への進展は、高血糖、脂質代謝異常、高血圧がそれぞれ複雑に関連しながら強く関与している。それらは、いわゆる内臓脂肪型肥満が大きな要因であり、内臓脂肪型肥満とそれらの因子が合併した場合、前述した重大な疾病リスクが格段に高まることから、近年、そのような代謝異常状態をメタボリックシンドロームと呼ぶ病態の概念が定着してきた。

メタボリックシンドロームの上流部には、インスリンが効きにくい、いわゆるインスリン抵抗性と呼ばれる現象が生じる。インスリン抵抗性は、多くの原因があるが、端的に述べると食事に由来の慢性的な高血糖や高脂肪食による過栄養に伴い、内臓脂肪組織や肝臓組織などから分泌される遊離脂肪酸や炎症性サイトカインなどによって、ミトコンドリアや小胞体（ER）ストレスや慢性的な炎症の惹起に付随する複合的な要素によって生じる（Fig. 4）。さらに、それらの根本には酸化ストレスが大きくかかわっており、インスリン抵抗性は、抗酸化物質で部分的に解除できることが近年報告されてきた¹⁸⁾。我々は、アスタキサンチンが、骨格筋細胞モデルにおいて、インスリンシグナリングにおける IRS-1/PI3K/PKB（Akt）の作用増強により、糖取り込みに関連するインスリンの効きをよくすることを報告し、また、遊離脂肪酸や炎症性サイトカインなど、活性酸素種による酸化ストレスに係る様々な要因によるインスリン抵抗性モデルにおいて、インスリン抵抗性の軽減効果も報告した¹⁹⁾。同様に太田らのグループは、C57BL/6 マウスにおける

Fig. 4 生活習慣病に対するアスタキサンチンの作用。肥満や生活習慣による過剰エネルギーにより、酸化ストレス状態になり、インスリン抵抗性や炎症を惹起される。これらは相互の増悪し合い、更にミトコンドリアなどへ障害を促進し、このサイクルは増悪されていく。生体の防御機構が破綻した際、生活習慣病が発症する。予想される AX の期待される効果として AX のミトコンドリア機能向上、抗酸化効果、インスリン抵抗性改善、抗炎症作用が挙げられ、それらの作用により生活習慣病の発症進展を抑制することが考えられる。

高コレステロール高脂肪食による lipotoxic NASH モデルにおいて、アスタキサンチンの肝臓でのインスリン抵抗性の改善効果を報告している²⁰⁾。

さらに興味深い報告として、アスタキサンチンは、細胞内では、膜構造であるミトコンドリアに比較的集積しやすく^{21, 22)}、アスタキサンチンの大きなターゲットの一つにミトコンドリアが考えられる。インスリン抵抗性は、上記のように酸化ストレスが大きく関与しており、ミトコンドリアは、TCA 回路、酸化的リン酸化や脂肪酸の β 酸化など細胞のエネルギー代謝の要であることは周知であるが、前述のような高栄養状態や酸化ストレスなどにさらされると、時にその恒常性を逸脱し異常をもたらし、余剰なエネルギーは活性酸素を産出に寄与し、酸化ストレスの原因ともなり得る。ゆえに酸化ストレスの観点では、ミトコンドリアの機能性維持は非常に重要な意味を持つ。アスタキサンチンは、酸化ストレスによるミトコンドリア膜電位の消失など機能低下に対しての抑制作用も報告されており、ミトコンドリアの機能維持に重要な役割を果たしている可能性が示唆されている^{23, 24)}。また、Naito らは、2 型糖尿病モデルマウスの腎糸球体細胞において、ミトコンドリア電子伝達系酸化的リン酸化に関与する遺伝子群の通常と異なるような発現亢進を、アスタキサンチンが是正することも報告している²⁵⁾。更

に前述した Manabe らは腎糸球体のメザンギウム細胞において、高血糖に対するアスタキサンチンの影響を見たところ、高血糖メザンギウム細胞には、ミトコンドリアタンパク質の一部が酸化修飾体である 4-hydroxy-2-nonenal 付加タンパク質として認められ、アスタキサンチンにより、それが抑制されることを示している²¹⁾。また、Aoi らは、運動負荷マウスの骨格筋においてアスタキサンチンはミトコンドリアの酸化ストレスによるタンパク質酸化修飾による障害からの保護作用を有し、 β 酸化を亢進させる効果を報告している²⁶⁾。以上のことから、アスタキサンチンは、ミトコンドリアの機能性維持、酸化ストレスによる障害の抑制に非常に強く機能すると考えられる。

さらに興味深いことに、近年、脂質代謝に重要である核内受容体 PPAR γ の選択的調節因子として機能し得ることが報告されている²⁷⁾。

アスタキサンチンは、また、抗炎症作用に関してもいくつかの知見が知られている。例えば、マクロファージ細胞モデルおよびマウスモデルにおいて、炎症を惹起するリポ多糖 (LPS) などによる前炎症プロセスである NF κ B の活性化を抑制することにより、下流の炎症性メディエーター (iNOS による NO や PGE2) や炎症性サイトカイン関連分子 (TNF α , COX2, IL1- β) の産生を抑制することが報告されており²⁸⁾、同様に、ラット LPS 誘導ブドウ膜炎モデルにおいては、眼房水中の浸潤細胞数、タンパク濃度、NO, TNF α , PGE2 などの炎症マーカーに対してアスタキサンチンは陽性対象の抗炎症ステロイドと比較して遜色のない効果を示し、虹彩・網様体において、NF κ B の活性化 (核内移行) を抑制していた²⁹⁾。さらに Kishimoto らは、ホルボールエステルによる THP1 マクロファージの活性化において、アスタキサンチンは、組織への浸潤に重要なマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) 群の遺伝子発現抑制、動脈硬化に関与する酸化 LDL 受容体であるクラス A スカベンジャーレセプターや CD36 などの発現を抑制し、炎症性サイトカインの発現も抑制していたことを報告している³⁰⁾。以上のように炎症にかかわるマクロファージの活性化組織浸潤の抑制の機序としては、やはり、それらに関わる重要な因子である NF κ B の活性化には活性酸素が関与することから、活性酸素を消去する系がまず考えられるが、PPAR γ のアゴニストもマクロファージにおいて NF κ B を抑制する作用を持つことも報告されていることから、両者が協奏しあってより効率的に活性を呈していると考えられる。

ここまでで示したように、アスタキサンチンは、抗酸化能および付随する生理活性を介し、酸化ストレスを低

減することによって、メタボリックシンドロームに対抗できる可能性が強く示唆される (Fig. 4)。

上記のような作用機序から、実験動物^{19-22, 31-38)} やヒト臨床試験⁴⁰⁻⁴³⁾ においても多くのメタボリックシンドロームに関連する高血圧、血中脂質、インスリン抵抗性などの改善、動脈硬化抑制、あるいは、非アルコール性脂肪肝炎、糖尿病合併症予防などの報告が多くある。

以上のようにアスタキサンチンは、活性酸素種による酸化ストレスが根本にかかわる疾病に強い効果が期待される。ヘマトコッカス藻によるアスタキサンチンの安定供給が可能になった現在では、アスタキサンチンの効果に対する知見も年々大幅に増加傾向にあり、対象も *In Vitro* による活性評価から、詳細なメカニズム検討が主体になりつつ、*In Vivo* である動物試験、さらにはヒト臨床試験による効果評価などなどのステップの研究が数多く行われつつある。本稿では、アスタキサンチンの有用作用については、今後さらに明らかになるであろうメタボリックシンドローム関連への有用作用を中心に記したが、アスタキサンチンは、本稿でも少し触れた皮膚への有用作用や、眼精疲労⁴⁴⁾ に対する有用作用に関してヒト臨床を含め幅広い研究がなされている。今後更なる研究が期待される。

文 献

- 1) R. Kuhn, N. A. Sørensen, *Angew. Chem.*, **51**, 465-466 (1938)
- 2) T. Maoka, *Mar Drugs*, **9** (2), 278-293 (2011)
N. Misawa, *Mar Drugs*, **9** (5), 757-771 (2011)
- 3) W. Miki, *Pure Appl. Chem.*, **63** (1), 141-146 (1991)
- 4) U. S. Pharmacopeia, Food Chemical Codex, 8th edition (2011), Astaxanthin esters from *Haematococcus pluvialis*.
- 5) U. S. Pharmacopeia, Dietary supplements standards, Astaxanthin esters from *Haematococcus pluvialis*.
- 6) 大神一浩, 白取謙治, 新田卓也, 新明康弘, 陳進輝, 吉田和彦, 塚原寛樹, 大野重昭, 臨床医薬, **21**, 651 (2005)
- 7) 塚原寛樹, 福原育夫, 竹原功, 健康・栄養食品研究, **8**, 1 (2005)
- 8) Y. Nishida, E. Yamashita, W. Miki, Carotenoid Science, **11**, 16-20 (2007)
- 9) T. Iwamoto, K. Hosoda, R. Hirano, H. Kurata, A. Matsumoto, W. Miki, M. Kamiyama, H. Itakura, S. Yamamoto, K. Kondo, *J. Atheroscler thromb.*, **7**, 216-212 (2000)
- 10) Y. Li, H. E. Schellhorn, *J Nutr* **137**, 2171-2184 (2007)
- 11) B. Halliwell, *Arch Biochem Biophys.* **476** (2), 107-12 (2008)
- 12) HD Martin, C Ruck, M Schmidt, S Sell, S. Beutner, B. Mayer and R. Walsh, *Pure Appl. Chem.*, **71** (12), 2253-2262, (1999)
- 13) H. McNulty, R. F. Jacob, R. P. Mason, *Am J Cardiol.*

- 101 (suppl), 20D-29D (2008)
- 14) K. Arakane, *Carotenoid Science*, **5**, 21-24 (2002)
- 15) 富永久美, 本江信子, 柄戸万理子, 山下栄次, *Food Style* **21**, **13** (1), 84-86 (2009)
- 16) 山下栄次, *Food Style* **21**, **11** (9), 32-34 (2007)
- 17) K. Tominaga, N. Hongo, M. Karato, E. Yamashita, *Acta Biochim Pol.*, **59** (1), 43-47 (2012)
- 18) N. Houstis, E. D. Rosen, E. S. Lander, *Nature*, **40**(7086), 944-948 (2006)
- 19) 石木学, 西田康宏, 藤坂志帆, 岩田実, 薄井勲, 戸邊一之, 糖尿病, Vol.55, Suppl.1, (第55回日本糖尿病学会学術集会抄録集) p.S-303 (2012)
- 20) 倪銀華, 永島田まゆみ, Lili Zhan, 金子周一, 太田嗣人, 糖尿病, Vol.55, Suppl.1, (第55回日本糖尿病学会学術集会抄録集) p.S-167 (2012)
- 21) E. Manabe, O. Handa, Y. Naito, K. Mizushima, S. Akagiri, S. Adachi, T. Takagi, S. Kokura, T. Maoka, T. Yoshikawa, *J. Cell Biochem.*, **103** (6), 1925-1937 (2008)
- 22) J. S. Park, H. W. Kim, B. D. Mathison, M. G. Hayek, S. Massimino, G. A. Reinhart, B. P. Chew, *Nutr. Metab.*, **7**, 52. (2010)
- 23) A. M. Wolf, S. Asoh, H. Hiranuma, I. Ohsawa, K. Iio, A. Satou, M. Ishikura, S. Ohta, *J. Nutr. Biochem.*, **21** (5), 381-389 (2010)
- 24) X. Liu, T. Shibata, S. Hisaka, T. Osawa., *Brain Res.*, **1254**, 18-27 (2009)
- 25) Y. Naito, K. Uchiyama, K. Mizushima, M. Kuroda, S. Akagiri, T. Takagi, O. Handa, S. Kokura, N. Yoshida, H. Ichikawa, J. Takahashi, T. Yoshikawa., *Int. J. Mol. Med.*, **18** (4), 685-95 (2006)
- 26) W. Aoi, Y. Naito, Y. Takanami, T. Ishii, Y. Kawai, S. Akagiri, Y. Kato, T. Osawa, T. Yoshikawa., *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **366** (4), 892-897 (2008)
- 27) M. Inoue, A. Matsumoto, H. Tanabe, T. Ohno, K. Umegaki, J. Takahashi, *The 15th International Symposium on Carotenoids*. Okinawa Japan (2008)
- 28) S. J. Lee, S. K. Bai, K. S. Lee, S. Namkoong, H. J. Na, K. S. Ha, J. A. Han, S. V. Yim, K. Chang, Y. G. Kwon, S. K. Lee, Y. M. Kim. *Mol. Cells*. **16** (1), 97-105 (2003)
- 29) Y. Suzuki, K. Ohgami, K. Shiratori, X. H. Jin, I. Ilieva, Y. Koyama, K. Yazawa, K. Yoshida, S. Kase, S. Ohno., *Exp. Eye Res.*, **82**, 275-281 (2006)
- 30) Y. Kishimoto, M. Tani, H. Uto-Kond, M. Iizuka, E. Saita, H. Sone, H. Kurata, K. Kondo., *Eur. J. Nutr.*, **49**, 119-126 (2010)
- 31) G. Hussein, T. Nakagawa, H. Goto, Y. Shimada, K. Matsumoto, U. Sankawa, H. Watanabe., *Life Sci.*, **80** (6), 522-529 (2007)
- 32) M. Ikeuchi, T. Koyama, J. Takahashi, K. Yazawa., *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **71** (4), 893-899 (2007)
- 33) S. Akagiri, Y. Naito, H. Ichikawa, K. Mizushima, T. Takagi, O. Handa, S. Kokura, K. Iio, Y. Okada, M. Ishikura, T. Yoshikawa, *J. Clin. Biochem. Nutr.* **43**. Suppl 1. 390-393 (2008)
- 34) H. G. Preuss, B. Echard, E. Yamashita, N. V. Perricone, *Int. J. Med. Sci.*, **8**, 126-38 (2011)
- 35) Y. Yang, J. M. Seo, A. Nguyen, T. X. Pham, H. J. Park, Y. Park, B. Kim, R. S. Bruno, J. Lee, *Nutr.*, **141** (9), 1611-1617 (2011)
- 36) K. Uchiyama, Y. Naito, G. Hasegawa, N. Nakamura, J. Takahashi, T. Yoshikawa, *Redox Rep.*, **7** (5), 290-293 (2002)
- 37) Z. W. Zhao, W. Cai, Y. L. Lin, Q. F. Lin, Q. Jiang, Z. Lin, L. L. Chen, *Arzneimittelforschung*, **61** (4), 239-246 (2011)
- 38) M. Nakano, A. Onodera, E. Saito, M. Tanabe, K. Yajima, J. Takahashi, V. C. Nguyen, *J Nutr Sci Vitaminol*, **54**, 329-334 (2008)
- 39) J. Karppi, T. H. Rissanen, K. Nyyssönen, J. Kaikkonen, A. G. Olsson, S. Voutilainen, J. T. Salonen, *Int. J. Vitam. Nutr. Res.*, **77** (1), 3-11 (2007)
- 40) M. Iwabayashi, N. Fujioka, K. Nomoto, R. Miyazaki, H. Takahashi, S. Hibino, Y. Takahashi, K. Nishikawa, M.Nishida, Y. Yonei, *Anti-Aging Medicine* **6** (4), 15-21 (2009)
- 41) A. Uchiyama, Y. Okada, *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **43**, Suppl.1, 38-43 (2008)
- 42) *J. Clin. Biochem. Nutr.*, **44** (3), 280-284. (2009)
- 43) H. Yoshida, H. Yanai, K. Ito, Y. Tomono, T. Koikeda, H. Tsukahara, N. Tada, *Atherosclerosis*, **209** (2), 520-523 (2010)
- 44) 大木史郎, *FOOD Style* **21**, **14** (1), 45-47 (2010)