

総説

ポリメキシフラボノイド類を高含有する国内産柑橘類について

渡辺章夫¹⁾, 米澤貴之¹⁾, 禹済泰²⁾

¹⁾中部大学生物機能開発研究所, ²⁾中部大学応用生物学部

要 旨

ミカン科ミカン属の柑橘類は国内にとどまらず, 世界中で広く生産されており, 最もよく食されている果物のひとつである。ミカン属植物はフラボノイド, カロテノイド, クマリン, リモネン等の機能性成分を含有することが知られている。近年, 一部の柑橘類に特徴的に含有するポリメキシフラボノイド類に関して様々な機能性が見出されており, 健康維持や疾病の予防に有効な食品素材と考えられている。本稿では, 国内で自生または栽培される柑橘類で, ポリメキシフラボノイド類を高含有することが知られるシークワサー, 橘, ポンカン, 新姫について, その特徴とポリメキシフラボノイド類の含有量の違いや変化について紹介する。

1. はじめに

ミカン属柑橘類の果実は完熟すると, 黄色からオレンジ色を呈し, ビタミンが豊富で, ほどよい酸味と甘みがあり, 世界で最もよく食されている果物のひとつである。しかしながら, 国内の温州ミカンの消費は1977(昭和52)年から2017(平成29)年までの40年間で, 農家の後継者不足や若者のフルーツ離れの影響で, 6分の1まで減少しており, 柑橘類全体の需要拡大対策が必要である(図1)。温州ミカンやポンカンなどは生食に適しているが, シークワサーなどの香酸柑橘類は酸味が強く, 生食には向かないため, 多くは搾汁してジュースや調味料などの加工原料として使われている。

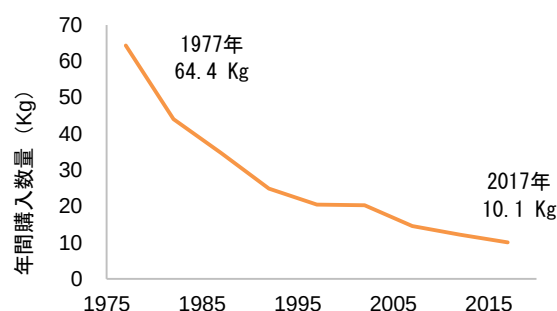


図1 温州ミカンの1世帯当たりの年間購入数量の推移

(注: 二人以上の世帯)

総務省統計局(旧総理府統計局) 家計調査 年報より

近年の健康志向の高まりを背景に, 食品のもつ生体調節機能(機能性)への関心が高まっており, 身近な食

品であるミカン属柑橘類においても, 機能性研究が進められている。例えば, 温州ミカンに含まれるカロテノイドである β -クリプトキサンチンでは発がん抑制効果, 骨粗鬆症の予防効果, 抗酸化作用(Tsushima *et al.*, 1995; Murakami *et al.*, 2000a; New *et al.*, 2003; Nishino *et al.*, 2002; Macdonald *et al.*, 2004; Ni *et al.*, 2015; Sugiura *et al.*, 2015; Fujii *et al.*, 2016; Granado-Lorencio *et al.*, 2014; Sugiura *et al.*, 2011)などが, また, ハッサク, ナツミカン, 文旦, 河内晩柑などに含まれるクマリンであるオーラプテンでは発がん抑制効果や骨粗鬆症の予防の可能性(Murakami *et al.*, 1997; Tanaka *et al.*, 1997; Tanaka *et al.*, 1998a; Tanaka *et al.*, 1998b; Tanaka *et al.*, 2000; 禹ら, 2013; 浅井ら, 2012)などが報告されている。

シークワサーなどの一部の柑橘類に特徴的に含まれるポリメキシフラボノイド類に関する研究も盛んであり, その代表的な化合物であるノビレチンについては, 我々を含めて抗肥満や抗糖尿病, 抗皮膚老化, 美白や抗搔痒効果, ガン細胞の浸潤・転移の抑制, 抗認知症作用など様々な機能性が報告されている(禹ら, 2017; 渡辺ら, 2017; Sato *et al.*, 2007; Lee *et al.*, 2010; Lee *et al.*, 2013; Kim *et al.*, 2014; Bracke *et al.*, 1994; Murakami *et al.*, 2000b; Minagawa *et al.*, 2001; 大泉ら, 2015)。また, 我々は, 静岡県立大学の山田静雄教授らとの共同研究によって, ノビレチンがヒト臨床試験でも排尿障害を改善することを明らかにしており, 雑誌やテレビなどで取り上げられ, 注目を集めている。

そこで本稿では、日本国内で自生または栽培され、ポリメトキシフラボノイド類を高含有することが知られている4種の柑橘類について、果実の特徴、生産量、利用状況などを紹介するとともに、その代表的なポリメトキシフラボノイドであるノビレチン、タンゲレチン、シネンセチン(図2)の含有量の違いや変化について解説する。

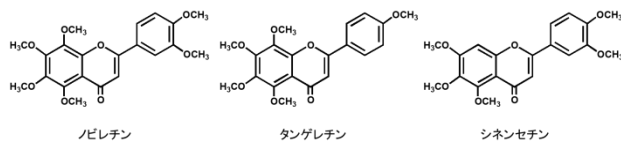


図2 代表的なポリメトキシフラボノイドの構造

2. ポリメトキシフラボノイド類を含有する国内産柑橘類

ポリメトキシフラボノイドを高含有する柑橘類として知られるシークワサー、橘、ポンカン、新姫についての特徴を下記に示す(表1)。

表1. 各柑橘類の特徴

品種	形状	成熟期	味	収穫
シークワサー	約3～4cmの扁球形	12～1月	酸味が強い	未熟
橘	約2cmの扁球形	12～1月	酸味が強い	経済栽培なし
ポンカン	約6～7cmの扁球形	1～2月	爽やかな甘さ	完熟
新姫	約3～4cmの扁球形	12～1月	酸味が強い	未熟

2.1 シークワサー (*Citrus depressa* Hayata)

シークワサー(図3)は主に沖縄地方で栽培されている柑橘類で、クガニーやヒラミレモンとも呼ばれる。他の柑橘類に比べて酸味が強いので、果実よりも加工用ジュースや料理用として利用されている。交雑が頻繁に見られ、大宜見クガニー、勝山クガニーなど10種以上の品種がある。原産地および来歴は不明だが、橘とともに日本固有の種の一つとされている。沖縄県の北部を中心に栽培され、平成27年産の統計(特産果樹生産動態等調査(農水省))では、3,678トンが収穫された。収穫のほとんどがジュースの加工原料として使われるため、年間で約1,500～2,000トンの搾汁残渣が廃棄され、それら廃棄物の有効活用が検討されている。



図3 シークワサーの果実

2.2 橘 (*Citrus tachibana* (Makino) Tanaka)

橘(図4)は日本に古くから自生している柑橘類の原種の一つであるが、酸味が強く生食用には向かないとされる。現在、経済栽培がほとんどされておらず、環境省レッドリスト2019では準絶滅危惧に指定されている。橘は、古事記や日本書紀において垂仁天皇が田道間守に不老死の薬を持ってくるようにと命じた伝説の不老長寿の果物として記されている。また、天皇家の縁起物として京都御所の紫宸殿や雛人形飾りの「右近橘」として知られ、その芳香と樹姿が古来より愛でられてきた歴史がある。また、500円玉硬貨や文化勲章のデザインにもなっており日本人には親しみ深い柑橘である。主に祭事や観賞用として限定的に使用されるのみで、機能成分や生理作用に関する研究例は比較的少ないが、果実や葉などで抗酸化作用、 α -グルコシダーゼ阻害活性やアンジオテンシンI変換酵素阻害活性などが報告されている(岡本ら, 2018)。



図4 橘の果実

2.3 ポンカン (*Citrus reticulata* Blanco)

腰高の高しよう系の今津ポンカン、吉田ポンカンと扁平な低しよう系の太田ポンカンなどがある。来歴は明治時代に台湾から鹿児島に持ち込まれたといわれている。

愛媛, 鹿児島, 高知, 熊本, 和歌山, 宮崎, 静岡など国内の幅広い地域で生食用として栽培されている. 平成27年産の統計(特産果樹生産動態等調査(農水省))では21,500 トンが収穫された. 機能性としては, ポンカン果皮成分に卵巣がんや乳がん細胞に対する増殖抑制活性があることなどが報告されている(Du *et al.*, 2010). ポンカン栽培においては一般的に未熟な段階で果実を間引く摘果が行われており, その摘果された未熟果は未利用のまま廃棄されている. 摘果時期の未熟果は農薬の付着が懸念されるものの, ポリメキシフラボノイドが多く含まれるため, 農薬除去技術とその有効利用が検討されている.

2. 4 新姫

新姫(図5)は三重県熊野市新鹿町で偶然発見された新しい柑橘で, 橘と温州ミカンの自然交雑種であるといわれている(Miyake, 2006). シークワーサーと同様に酸味が強く生食に向かないため, 大部分が未熟な状態で収穫される. 平成9年11月に熊野市が種苗登録を行い, 地域特産物として生産振興が図られている. 平成27年産の統計(特産果樹生産動態等調査(農水省))では25 トンが収穫された. 新しい品種であり, 機能性成分や生理作用に関する研究例は少ないが, 抗酸化活性を持つことが報告されている(Miyake *et al.*, 2014).



図5 新姫の果実

3. 各柑橘類のポリメキシフラボノイド類含有量

3. 1 柑橘の種類の違いとポリメキシフラボノイド類含有量

ポリメキシフラボノイド類であるノビレチン, タンゲレチン, シネンセチンの適熟期全果の新鮮重量当たりの

含有量は, 他の柑橘類と比較して橘, ポンカン, シークワーサーの果実に飛び抜けて多く含まれていることが報告されている(野方ら, 2005;Nogata *et al.*, 2006) (図6). また, 興味深いことに橘と温州ミカンの交雑種である新姫にはノビレチン, タンゲレチンに加え, シネンセチンの果実乾燥重量当たりの含有量が比較的に多いことが判明しており(市ノ木山ら, 2012), 著者らも実際に新姫の全果の新鮮重量当たりの含有量について分析し, シネンセチンの高含有量を確認している(図6).

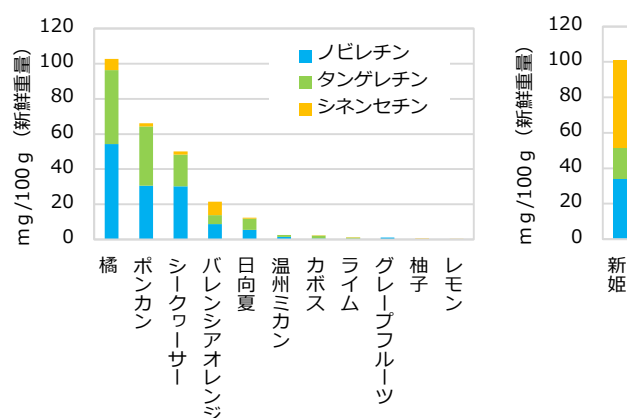


図6 柑橘類 適熟期全果のポリメキシフラボノイド含有量 (左は野方の分析値; 2005 より作図, 右は著者らの分析値)

3. 2 柑橘の系統の違いとポリメキシフラボノイド類含有量

ポリメキシフラボノイド含有量については, 各柑橘の系統によっても大きく異なることが知られている. 住らは沖縄県農業研究センター名護支所内保存のシークワーサー54 系統について, 生果皮中のノビレチンとタンゲレチンの含有量を測定した結果, ノビレチンは89.7~319.1 mg/100 g, タンゲレチンは9.7~157.8 mg/100 g まであり, 含有量に3 倍から15 倍程度も幅があったことを報告している(住ら, 2008). また, 大宜味クガニー, 勝山クガニー, 伊豆味クガニー, カーアチーのシークワーサー4 系統の果皮中のノビレチン含有量は, 報告ごとで抽出方法や単位が異なるために直接比較はできないが, 系統によって差があることが示されている(表 2) (寺本(稲福)ら, 2010a; 広瀬, 2012; 和田, 2017). また, ポリメキシフラボノイドの含有比率が異なる系統もあることが報告されている(寺本(稲福)ら, 2010b).

表2 4系統の成熟シークワサー果皮中のノビレチン含有量

大宜見 クガニー	勝山 クガニー	伊豆見 クガニー	カーアチー	単位	引用文献
775	778	818	497	mg/100g 乾燥果皮	寺本(稲福)ら, 2010a
100	130	100	90	mg/100g 果皮	広瀬2012
164	170	168	129	mg/100g 生果皮	和田2017

3.3 柑橘の部位の違いとポリメトキシフラボノイド類含有量

柑橘類に含まれる機能性成分の多くは果皮に豊富に含まれることが知られているが、橘、シークワサー、新姫の成熟果実について、さらに細かくフラベド(外果皮)、アルベド(内果皮)、維管束、じょうのう膜(果肉の袋)、砂じょう(果肉のつぶ)、種子の各部位ごとに分け、それぞれの乾燥重量当たりの各フラボノイド含有量について調査されている(表3)(市ノ木山ら, 2012)。ノビレチン、タンゲレチン、シネンセチンはいずれの柑橘においてもフラベドとアルベドに高含有しており、特にフラベドに9割以上が含まれていた。果肉中のポリメトキシフラボノイド類含有量は極めて低いことから、果肉だけでなく、果皮を含んだまま搾汁するなど、搾汁方法を工夫することで果皮中のポリメトキシフラボノイド類を果汁中へ移行させる試みがされている。一方、柑橘類全般に広く豊富に含まれるフラバノン配糖体のヘスペリジンについては、いずれの柑橘においてもアルベドと維管束に多く含まれており、フラベドとじょうのう膜にも比較的豊富に含まれることが見て取れる(表3)が、部位ごとの含有割合では、シークワサーでは維管束に、橘ではじょうのう膜に、そして新姫ではフラベドに最も多く含まれており、品種間で異なることが示されている(市ノ木山ら, 2012)。

表3 各柑橘の成熟果実の部位別フラボノイド含有量

品種	部位	果皮			果肉		
		フラベド	アルベド	維管束	じょうのう膜	砂じょう	種子
シークワサー	ノビレチン	387	240	0	0	0	0
	タンゲレチン	242	162	0	0	0	0
	シネンセチン	29	18	0	0	0	0
	*ヘスペリジン	1772	5153	7828	2107	391	0
橘	ノビレチン	748	165	8	0	0	0
	タンゲレチン	700	184	8	0	0	0
	シネンセチン	88	18	0	0	0	0
	*ヘスペリジン	998	4158	5418	1249	386	0
新姫	ノビレチン	455	108	0	3	0	0
	タンゲレチン	157	42	2	1	0	0
	シネンセチン	223	55	0	0	0	0
	*ヘスペリジン	1895	6562	5709	2042	375	0

(mg/100g 乾燥重量)

3.4 柑橘の収穫時期の違いとポリメトキシフラボノイド類含有量

ポリメトキシフラボノイドを含めて多くの機能性成分の単位重量当たりの含有量は、成熟果実よりも未熟果実の方が多いことが知られており、例えば、シークワサーの果皮乾燥重量当たりのノビレチンの含有量は7月30採取と比較して12月8日採取では約半分となることが報告されている(山本ら, 2008)。また、大宜味クガニー、勝山クガニー、伊豆味クガニー、カーアチーのシークワサー4品種について、9月下旬採取の未熟果と12月採取の適熟果の果皮乾燥重量当たりの各成分の比較においても、ポリメトキシフラボノイド類(ノビレチン、タンゲレチン、シネンセチン)の含有量が、品種に寄らず、適熟果よりも未熟果の方が約2倍以上程度多いことが示されている(寺本(稲福)ら, 2010a)。フラバノン配糖体のヘスペリジンの果皮中の含有量もポリメトキシフラボノイド類と同様に、適熟果よりも未熟果の方が約2倍以上多いことが、どの品種においても認められている(寺本(稲福)ら, 2010a)ことから、フラボノイド類に共通の現象であることが示唆される。一方、橘においても、ノビレチン、タンゲレチン、そしてヘスペリジンの果実乾燥重量当たりの含有量が12月採取の成熟果よりも9月採取の未熟果で約2倍以上多いことも報告されている(岡本ら, 2016)。我々も、9～10月に未熟な状態で採取したシークワサー、橘、ポンカン、新姫に含まれるポリメトキシフラボノイド類(ノビレチン、タンゲレチン、シネンセチン)の新鮮重量当たりの含有量について測定し、橘、シークワサー、ポンカンには未熟果においてもノビレチン、タンゲレチンが豊富に含まれており、新姫にはシネンセチンが多く含まれることを確認している(未発表データ)(図7)。

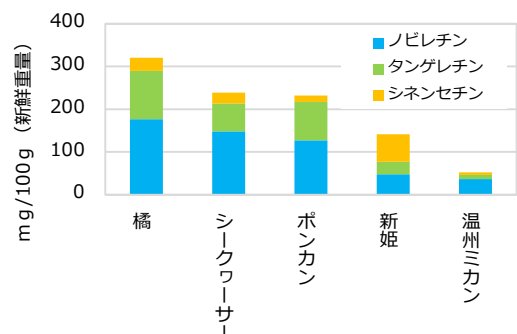


図7 各柑橘未熟果実中のポリメトキシフラボノイド類含有量

柑橘類の栽培においては、収穫する果実にバランスよく栄養分が行き渡るように、未熟の段階で間引く摘果を行うことも多く、また、その摘果された未熟果は十分に利用されてこなかったが、今後の利用拡大に期待したい。ただし、果実の成長肥大に伴って果実や果皮自体の重量も2倍程度増加すると考えられることから、果実や果皮の“重量当たり”のポリメキシフラボイド類含有量としては未熟果の方が2倍程度高いものの、果実1個当たりのポリメキシフラボイド類の含有量については、未熟果と成熟果でそれほど大きな変動はない、または、成熟果の方が多い傾向がある可能性も考えられる点には注意が必要である。

4. まとめ

本稿ではポリメキシフラボイド類を多く含む国内産柑橘類であるシークワサー、ポンカン、橘、新姫の特徴とポリメキシフラボイド類含有量の違いについて概説した。成分分析においては個体差の影響は避けられないが、品種、地域、採取時期、生育状況など様々な要因によって、ポリメキシフラボイド類の含有量にばらつきが発生することが明らかになっていることから、各柑橘の利用用途に応じて、適切な時期、地域、品種を考慮した採取の計画と加工方法の選択も重要である。

ポリメキシフラボイド類はシークワサー、ポンカン、橘、新姫の成熟果だけでなく未熟果にも豊富に含まれ、重量当たりの含有率が高いことから高濃度のポリメキシフラボイド類の原料として有用であり、摘果によって廃棄されてしまう未熟果の有効活用も期待できる。

また、果汁加工時に発生する搾汁残渣には、ポリメキシフラボイド類のほとんどが残存する果皮が多く含まれていることから、未利用資源としての有用性が指摘されており、ポリメキシフラボイド類を含む様々な柑橘由来機能性成分の原料としても、廃棄物の有効利用が国外においても検討されている(Rafiq, 2018)。我々も、廃棄されてしまうシークワサーの搾汁残渣からポリメキシフラボイド類を効率的に抽出する方法を確立し、その有効利用を模索・検討している。

現在、沖縄では特産のシークワサーの果皮を使用した美容化粧品や機能性表示食品の開発を目指したプ

ロジェクトも進められており、柑橘類とメキシフラボノイド類の健康機能に関する研究が進み、柑橘類全体の消費拡大と健康寿命の延伸につながることを期待したい。

引用文献

浅井みどり, 中川大, 米澤貴之, 車炳允, 大西素子, 永井和夫, 禹濟泰. 2012. 閉経後肥満モデルマウスにおける Auraptene の抗肥満効果. 機能性食品と薬理栄養 7: 187-195.

市ノ木山浩道, 前川哲男, 後藤正和. 2012. 香酸カンキツ‘新姫’の全果実および部位別フラボノイド成分量. 園芸学研究, 11: 387-391.

禹濟泰, 日比野文香, 米澤貴之, 浅井みどり, 照屋俊明, 車炳允, 永井和夫. 2013-06-27「オーラプテン類縁化合物を有効成分とする骨芽細胞分化促進剤, 骨形成促進用医薬組成物及び保健機能食品」再公表特許 WO2011/108499

禹濟泰, 渡辺章夫, 米澤貴之. 2017. 柑橘類由来ポリメキシフラボノイドの機能表示食品としてのポテンシャル シークワサー由来ノビレチンの高純度抽出法確立とその多様な生理機能, 機能性食品と薬理栄養, 10: 334-344.

大泉康. 2015. 認知症の予防・治療技術開発の新しい戦略 - 天然物を用いたアプローチ-, 薬学雑誌, 135: 449-464.

岡本雄二, 首藤明子, 清水浩美. 2016. 橘の機能性成分の調査研究 (第 1 報). 奈良県産業振興総合センター研究報告, Report of Nara Prefectural Institute of Industrial Development, 42: 19-23.

岡本雄二, 清水浩美. 2018. 橘の機能性成分の調査研究 (第 2 報). 奈良県産業振興総合センター研究報告, Report of Nara Prefectural Institute of Industrial Development, 44: 1-5.

- 住秀和, 比嘉淳, 金城秀安. 2008. シイクワシャーの果実特性と機能性成分の系統間比較, 農研機構 第71回研究発表会 講演要旨集, p255.
- 寺本(稲福)さゆり, 住秀和, 金城秀安, 川満芳信. 2010a. 沖縄本島におけるシークワサー遺伝資源; クガニー類 (*Citrus depressa* Hayata) の機能性成分. 沖縄農業, 44:73-81.
- 寺本(稲福)さゆり, 本雅史, 金城秀安, 北島宣, 和田浩二, 川満芳信. 2010b. 沖縄本島北部のカンキツ遺伝資源およびそのポリメトキシフラボン含量. 園芸学研究, 9:263-271.
- 野方洋一. 2005. カンキツ果実の機能性成分の検索とその有効利用に関する研究. 近畿中国四国農業研究センター研究報告, 5:19-84.
- 広瀬直人. 2012. シークワサーの特性と新規用途開発. 日本食品科学工学会誌, 59:363-368.
- 山本雅史, 松本亮司, 上地義隆, 伊地智告, 久保達也, 富永茂人. 2008. 喜界島における在来カンキツのポリメトキシフラボノイド含量. 鹿児島大農学報. 58:1-7.
- 和田浩二. 2017. シークワサー (*Citrus depressa* Hayata): 機能性と香り (特集 検査機器・試薬・技術の新たな展開). 生物試料分析, 40:271-278.
- 渡辺章夫, 照屋俊明, 米澤貴之, 禹済泰, 禹済泰. 2017. スーパーフードのインナーコスメとしての開発事例: シークワサー由来ノビレチン高純度粉末の美容サプリメントへの応用 (特集 美容トレンドと化粧品開発: スーパーフードを活用したインナーコスメ開発の最新動向) Cosmetic stage 11:49-53.
- Bracke, M. E., E. A. Bruyneel, S. J. Vermeulen, K. Vennekens, V.V. Marck and M. M. Mareel. 1994. Citrus flavonoid effect on tumor invasion and metastasis. Food Technology. 48: 121-124.
- Du, Q., Chen, H. 2010. The methoxyflavones in *Citrus reticulata* Blanco cv. ponkan and their antiproliferative activity against cancer cells. Food Chemistry, 119: 567-572.
- Fujii, H., Ohta, S., Nonaka, K., Katayose, Y., Matsumoto, T., Endo, T., Yoshioka, T., Omura, M., Shimada, T. 2016. Parental diagnosis of satsuma mandarin (*Citrus unshiu* Marc.) revealed by nuclear and cytoplasmic markers. Breeding Science. 66: 683-691.
- Granado-Lorencio, F., Lagarda, M. J., Garcia-López, F. J., Sánchez-Siles, L. M., Blanco-Navarro, I., Alegría, A., Peá rez-Sacristaá n B., Garcia-Llatas G., Donoso-Navarro E., Silvestre-Mardomingo R. A., Barberaá R. 2014. Effect of β -cryptoxanthin plus phytosterols on cardiovascular risk and bone turnover markers in post-menopausal women: A randomized crossover trial. Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases, 24: 1090-1096.
- Kim, J. J., Korm, S., Kim, W. S., Kim, O. S., Lee, J. S., Min, H. G., Chin, Y. W., Cha, H. J. 2014. Nobiletin suppresses MMP-9 expression through modulation of p38 MAPK activity in human dermal fibroblasts. Biological and Pharmaceutical Bulletin, 37: 158-163.
- Lee, Y. S., Cha, B. Y., Saito, K., Yamakawa, H., Choi, S. S., Yamaguchi, K., Yonezawa, T., Teruya, T., Nagai, K., Woo, J. T. 2010. Nobiletin improves hyperglycemia and insulin resistance in obese diabetic *ob/ob* mice. Biochemical Pharmacology, 79: 1674-1683.
- Lee, Y. S., Cha, B. Y., Choi, S. S., Choi, B. K., Yonezawa, T., Teruya, T., Nagai, K., Woo, J. T. 2013. Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat

- diet-induced obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, 24: 156-162.
- Macdonald, H. M., New, S. A., Golden, M. H., Campbell, M. K., Reid, D. M. 2004. Nutritional associations with bone loss during the menopausal transition: evidence of a beneficial effect of calcium, alcohol, and fruit and vegetable nutrients and of a detrimental effect of fatty acids. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 79: 155-165.
- Minagawa, A., Y. Otani, T. Kubota, N. Wada, T. Furukawa, K. Kumai, K. Kameyama, Y. Okada, M. Fujii, M. Yano, T. Sato, A. Ito and M. Kitajima. 2001. The citrus flavonoid, nobiletin, inhibits peritoneal dissemination of human gastric carcinoma in SCID mice. *Japanese Journal of Cancer Research*, 92: 1322–1328.
- Miyake, Y. 2006. Characteristics of flavonoids in niihime fruit-a new sour citrus fruit. *Food Science and Technology Research*, 12: 186-193.
- Miyake, Y., Ito, C., Itoigawa, M. 2014. Isolation of a New Ferulate Derivative from Niihime fruit, a sour citrus fruit, and its antioxidative activity. *Food Science and Technology Research*, 20: 1017-1020.
- Murakami, A., Kuki, W., Takahashi, Y., Yonei, H., Nakamura, Y., Ohto, Y., Ohigashi, H., Koshimizu, K. 1997. Auraptene, a citrus coumarin, inhibits 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion in ICR mouse skin, possibly through suppression of superoxide generation in leukocytes. *Japanese Journal of Cancer Research*, 88: 443-452.
- Murakami, A., Nakashima, M., Koshiba, T., Maoka, T., Nishino, H., Yano, M., Sumida, T., Kim, O. K., Koizumi, K., Ohigashi, H. 2000a. Modifying effects of carotenoids on superoxide and nitric oxide generation from stimulated leukocytes. *Cancer Letters*, 149: 115-123.
- Murakami, A., Nakamura, Y., Torikai, K., Tanaka, T., Koshiba, T., Koshimizu, K., Kuwahara, S., Takahashi, Y., Ogawa, K., Yano, M., Tokuda, H., Nishino, H., Mimaki, Y., Sashida, Y., Kitanaka, S., Ohigashi, H. 2000b. Inhibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation, oxidative stress, and tumor promotion in mice. *Cancer Research*, 60: 5059-5066.
- New, S. A. 2003. Intake of fruit and vegetables: implications for bone health. *Proceedings of the Nutrition Society*, 62: 889-899.
- Ni, Y., Nagashimada, M., Zhan, L., Nagata, N., Kobori, M., Sugiura, M., Ogawa, K., Kaneko, S., Ota, T. 2015. Prevention and reversal of lipotoxicity-induced hepatic insulin resistance and steatohepatitis in mice by an antioxidant carotenoid, β -cryptoxanthin. *Endocrinology*, 156: 987-999.
- Nishino, H., Murakoshi, M., Ii, T., Takemura, M., Kuchide, M., Kanazawa, M., Mou, X.Y., Wada, S., Masuda, M., Ohsaka, Y., Yogosawa S., Satomi, Y., Jinno, K. 2002. Carotenoids in cancer chemoprevention. *Cancer and Metastasis Reviews*, 21: 257-264.
- Nogata, Y., Sakamoto, K., Shiratsuchi, H., Ishii, T., Yano, M., Ohta, H. 2006. Flavonoid composition of fruit tissues of citrus species. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*, 70(1), 178-192.
- Rafiq, S., Kaul, R., Sofi, S. A., Bashir, N., Nazir, F., Nayik, G. A. 2018. Citrus peel as a source of functional ingredient: a review. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*, 17: 351-358.

- Sato, T., Takahashi, A., Kojima, M., Akimoto, N., Yano, M., Ito, A. 2007. A citrus polymethoxy flavonoid, nobiletin inhibits sebum production and sebocyte proliferation, and augments sebum excretion in hamsters. *Journal of Investigative Dermatology*, 127: 2740-2748.
- Sugiura, M., Nakamura, M., Ogawa, K., Ikoma, Y., Ando, F., Shimokata, H., & Yano, M. 2011. Dietary patterns of antioxidant vitamin and carotenoid intake associated with bone mineral density: findings from post-menopausal Japanese female subjects. *Osteoporosis International*, 22: 143-152.
- Sugiura, M. 2015. β -cryptoxanthin and the risk for lifestyle-related disease: findings from recent nutritional epidemiologic studies. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan*, 135: 67-76.
- Tanaka, T., Kawabata, K., Kakumoto, M., Makita, H., Hara, A., Mori, H., Satoh, K., Hara, A., Murakami, A., Kuki, W., Takahashi, Y., Yonei, H., Koshimizu, K., Ohigashi, H. 1997. Citrus auraptene inhibits chemically induced colonic aberrant crypt foci in male F344 rats. *Carcinogenesis*, 18, 2155-2161.
- Tanaka, T., Kawabata, K., Kakumoto, M., Hara, A., Matsunaga, K., Murakami, A., Kuki, W., Takahashi, Y., Yonei, H., Maeda, M., Ota, T., Odashima, S., Yamane, T., Koshimizu, K., Ohigashi, H., 1998a. Citrus auraptene exerts dose-dependent chemopreventive activity in rat large bowel tumorigenesis: the inhibition correlates with suppression of cell proliferation and lipid peroxidation and with induction of phase II drug-metabolizing enzymes. *Cancer Research*, 58: 2550-2556.
- Tanaka, T., Kawabata, K., Kakumoto, M., Matsunaga, K., Mori, H., Murakami, A., Kuki, W., Takahashi, Y., Yonei, H., Satoh, K., Hara, A., Maeda, M., Ota, T., Odashima, S., Koshimizu, K., Ohigashi, H. 1998b. Chemoprevention of 4-nitroquinoline 1-oxide-induced oral carcinogenesis by citrus auraptene in rats. *Carcinogenesis*, 19: 425-431.
- Tanaka, T., Kohno, H., Murakami, M., Kagami, S., El-Bayoumy, K. 2000. Suppressing effects of dietary supplementation of the organoselenium 1, 4-phenylenebis (methylene) selenocyanate and the Citrus antioxidant auraptene on lung metastasis of melanoma cells in mice. *Cancer Research*, 60: 3713-3716.
- Tsushima, M., Maoka, T., Katsuyama, M., Kozuka, M., Matsuno, T., Tokuda, H., Nishino, H., Iwashima, A. 1995. Inhibitory effect of natural carotenoids on Epstein-Barr virus activation activity of a tumor promoter in Raji cells. A screening study for anti-tumor promoters. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 18: 227-233.

Title : Citrus as a source of polymethoxyflavones: A review

Author(s) : Akio Watanabe¹⁾, Takayuki Yonezawa¹⁾, Je-Tae Woo²⁾

Address(es) : ¹⁾ Chubu University Research Institute for Biological Functions, ²⁾ Chubu University College of Bioscience and Biotechnology,

Keywords : Citrus, Polymethoxyflavones