

## 博士学位論文審査報告書

申請者氏名 ふりがな 本田 真己 ほんだ まさき

学位の種類 博士 (工学)

論文題目 Characterization and Isomerization of (all-*E*)-Lycopene  
Derived from Natural Origin  
(天然由来オールトランスリコピンのキャラクター  
ゼーションおよび異性化に関する研究)

学籍番号  
学歴 平成 20 年 4 月 北海道大学大学院水産科学院  
海洋応用生命科学専攻修士課程入学  
平成 22 年 3 月 同上修了

論文審査委員 (主査) 滋賀県立大学大学院工学研究科 教授 北村千寿  
滋賀県立大学大学院工学研究科 教授 徳満勝久  
滋賀県立大学大学院工学研究科 教授 松岡 純



### 論文内容の要旨

リコピン (Lycopene) は、トマトやスイカ、ピンクグレープフルーツなどに含まれている赤い色素であり、天然に存在するカロテノイド化合物の一種である。リコピンは、 $\beta$ -カロテン等の他のカロテノイド化合物と比較し、抗酸化作用が大きいことが報告されており、動脈硬化や癌予防に効果があるとして注目されている。リコピンは自然界ではほとんどがオールトランス体として存在しているが、ヒトの体内では一部シス化したシス体リコピンが豊富に存在している。シス体リコピンはオールトランス体リコピンと比較して、抗酸化能や体内吸収性が優れていることが報告されていることから、シス体リコピンを積極的に摂取することが好ましいと考えられている。よって、オールトランス体リコピンを効率的にシス化する手法の開発が求められる。

カロテノイドの異性化方法については、これまで熱・光・触媒を用いた方法が報告されているが、そのほとんどが $\beta$ -カロテンやアスタキサンチンに関する

報告であり、リコピンに関する知見はほとんどなかった。そこで本研究では、熱・光・触媒を用いた異性化方法をリコピンに適用することによって、食品加工に利用可能かつ効率的にシス化できる条件の探索と最適化を行うことを目的とした。また、リコピンの異性化に関する議論をより深化するために、異性化方法の開発に先んじて、オールトランス体リコピンの物理および化学的な基本特性の調査および天然由来ではこれまで同定されたことのない 15シス-リコピンの構造解析を行った。本論文はこれらの成果を纏めたものであり、以下の 8 章より構成されている。

第 1 章の序論では、リコピンの機能性や物理および化学的基本特性、異性化方法に関するこれまでの研究発達過程と問題点について概説し、本研究で取り組みべき課題について述べた。

第 2 章では、トマトペーストからオールトランス体リコピンを高純度に単離・精製する手法を開発し、示差走査熱量 (DSC) 測定や、紫外可視 (UV-vis) および核磁気共鳴 (NMR) 分光法を用いたキャラクタリゼーションの手法を確立し、オールトランス体リコピンの物理的性質を明らかにした。

第 3 章では、オールトランス体リコピンを熱異性化して得られたシス体リコピン混合物より、天然由来ではこれまで同定されたことのない 15 シス-リコピンを高純度に単離・精製することに成功し、UV-vis および NMR 分光法を用いてキャラクタリゼーションを行った。続いて分子軌道計算を用いた計算化学により、モノシス体リコピンの自由エネルギーおよび異性化の活性化エネルギーを算出し、15 シス-リコピンの熱異性化反応の解析を行った。

第 4 章では、溶媒の種類および加熱温度の違いがオールトランス体リコピンの異性化に及ぼす影響を調査した。より正確に異性化特性を議論するために、生成する主要な異性体である 9 シス-および 13 シス-リコピンを単離・精製し、UV-vis および NMR 分光法を用いてキャラクタリゼーションを行った。オールトランス体リコピンは、クロロホルム、ジクロロメタン、ジブロモメタンの溶媒中で異性化が促進されることが明らかとなった。また、加熱温度が高いと、13 シス-リコピンがより顕著に増加することを見出した。

第 5 章では、光増感剤の存在下で、オールトランス体リコピンの光異性化特性および最適異性化条件を調査した。光増感剤としてメチレンブルー、クロロフィル *a*、エリトロシン、ローズベンガルを用いると、オールトランス体リコピンを効率的にシス化できることが明らかとなった。加えて、抗酸化作用および体内吸収性の高い 5 シス-リコピンが顕著に増加することを見出した。エリトロシンを用いてヘキサシス中でリコピンを光異性化した場合に、最もリコピンの分解を抑制しつつ、効率的にリコピンを異性化することができた。

第 6 章では、食品添加物として使用可能な塩化鉄 (III) を触媒として、オール

トランス体リコピンの異性化特性および最適異性化条件を調査した。塩化鉄(III)によるオールトランス体リコピンの異性化反応は、反応溶媒、リコピンと塩化鉄(III)のモル比、加熱温度に大きく影響することが明らかとなった。溶媒にアセトンを用い、リコピンと塩化鉄(III)のモル比を1:0.06にし、60°Cで反応を行う条件が、最もリコピンの分解を抑制しつつ、効率的に異性化できることを明らかにした。

第4章から第6章までは、有機溶媒もしくは食品添加物を用いたオールトランス体リコピンの異性化方法について議論をしてきた。しかしながら、近年、それらを使用しないナチュラルな食品加工技術が求められる傾向にある。よって第7章では、有機溶媒や食品添加物フリーのオールトランス体リコピンの異性化技術の開発について検討した。すなわち、様々な市販品の食用油中でオールトランス体リコピンを熱異性化し、最も異性化効率の良い油種の調査を行った。その結果、ゴマ油中でリコピンを熱異性化した場合にもリコピンの分解を抑制しつつ、効率的にリコピンを異性化することができ、かつ機能性に優れる5シス-リコピンが顕著に増加することを見出した。

第8章は総括であり、本論文の研究成果を要約するとともに、今後のリコピン異性化研究の展望について述べた。

## 論文審査の結果の要旨

自然界に広く分布している人参由来の $\beta$ -カロテンやエビやカニ由来のアスタキサンチンなどのカロテノイドは、体内の活性酸素を消去する抗酸化作用をもつ成分として最近注目を浴びている。トマト由来のリコピンはカルテノイドの一種であるが、他のカロテノイドよりも抗酸化作用が大きいことが明らかになってきた。天然から採れるリコピンは分子の形状が一直線に見えるオールトランス体として存在している。最近、分子が折れ曲がった形状のシス体リコピンの方が腸管への吸収に優れていること、およびオールトランス体よりも抗酸化作用が強いことが見出され、シス体リコピンの重要性が指摘されるようになった。しかし、高純度のシス体リコピンを作る手法がなかったことから、シス体リコピンの化学は未開拓の分野であった。そこで本論文では、加熱・光照射・触媒を用いたオールトランス体からシス体への異性化の条件を検討し、食品加工に利用可能かつ効率的にシス化できる条件の探索を行った。更には、オールトランス体と異性化で生じた各種シス体リコピンのキャラクタリゼーションを行った。

本論文の第2章では、トマトペーストから高純度のオールトランス体リコピンの精製法を確立し、続いて、オールトランス体リコピンの分光学的に完全なキャラクタリゼーションを行った。

本論文の第3章では、オールトランス体リコピンの熱異性化に取り組み、これまで天然由来からキャラクタリゼーションされたことのない 15シス-リコピンを高純度に単離・精製することに成功し、キャラクタリゼーションに成功した。続いて、計算化学の手法を用いて、異性化の活性化エネルギーと各異性体の熱力学的安定性を調べ、エネルギー的に15シス-リコピンの安定性の議論を行った。

本論文の第4章では、加熱温度および溶媒の種類がオールトランス体のリコピンの異性化に及ぼす影響を調査し、生成する主要なリコピンのシス体のキャラクタリゼーションを行った。加熱により 9シス-および 13シス-リコピンが主に増加することを発見した。ハロゲン化アルキル溶媒中では4℃で保管しておいても異性化が進行することを突き止め、リコピンの異性化速度は溶媒に大きく依存することを見出した。

本論文の第5章では、4種類の光増感剤を用いたオールトランス体のリコピンの光異性化について調査を行った。光増感剤を用いれば短時間で効率的に異性化が進行すること、抗酸化作用および体内吸収性の高い 5シス-リコピンが顕著に増加すること、および、食品加工に利用可能かつ異性化効率の高い光増感剤はエリトロシンであることを明らかにした。

本論文の第6章では、食品添加物として使用可能な塩化鉄(III)を触媒に用い

たオールトランス体リコピンの異性化について調査した。溶媒によって異性化の速度とリコピンの分解速度が異なること、特にアセトンの使用はリコピンの分解を抑制できることを明らかにした。次に塩化鉄 (III) の濃度の効果を検討し、塩化鉄 (III) の濃度が  $1.0 \times 10^{-3} \sim 2.0 \times 10^{-3}$  mg/mL (リコピンに対するモル比 0.033~0.066) のときにリコピンの分解をほとんど抑えることを見出し、食品加工に利用可能で最適な反応条件となりうることを明らかにした。

本論文の第7章では、有機溶媒や食品添加物を用いずに効率的に異性化できる方法を開発するために食用油中でオールトランス体リコピンを熱異性化を調査した。12種類の食用油中で加熱を行った結果、ゴマ油中では最高のシス化率を達成できることを明らかにした。加えて、ゴマ油中の異性化は、機能性および保管安定性の高い5 シス-リコピンを効率的に増やせることを初めて確認した。

このように本論文は、オールトランス体リコピンの異性化に関して、加熱・光照射・触媒・溶媒の影響を調べた結果、更には異性化によって得られた5 シス-, 9 シス-, および 13 シス-リコピンの精製法の確立とキャラクターゼーションについてまとめたものである。本論文は、オールトランス体リコピンの異性化に関する重要な知見を得るとともに、これまで未知であったシス体リコピンの分光学的なキャラクターゼーションを行った。これらは、共役二重結合を有する分子の異性化のメカニズムを解明するという学術的観点からのみならず、抗酸化作用の強いシス体の実用的な製法の開発という工学的観点からも重要である。以上より、本田真己氏は博士 (工学) の学位を授与するのに相応しいと考えられる。

平成27年12月22日に博士論文発表会と論文に対する諮問を行い、また、これに先立って材料科学に関する学力考査も行った結果、合格と判定した。