

埼玉県ときがわ町産福みかん果皮エキスの生理作用に関する研究

渡辺 章夫*^{1,2}、衛藤 未侑¹、針谷 夏菜華²、山下 留奈²、

保永 陽依²、前原 一葉²、長澤 尚晟¹、夏目 矩行³

(令和7年(2025年)1月11日受理)

Investigation of Constituents and Functionality of Fuku-mikan Peel in Tokigawa, Saitama
Prefecture, Japan

Akio WATANABE^{1,2}, Miyu ETO¹, Nanaka HARIGAI², Runa YAMASHITA²,
Hiyori HONAGA², Kazuha MAEHARA², Yoshiaki NAGASAWA¹, Noriyuki NATSUME³

Summary

Fuku-mikan is a citrus fruit cultivated in Tokigawa, in Saitama Prefecture, Japan. Fuku-mikan is presumed to belong to the *Citrus tachibana* group, but details are unknown. We analyzed the peel of Fuku-mikan and found it to contain high concentrations of both nobiletin and tangeretin of flavonoids, and limonene and γ -terpinene of essential oils. To investigate the effective use of the peel, which is typically discarded after squeezing the juice from fruit, we produced an extract from the Fuku-mikan peel that contained nobiletin at high purities. We used various cell culture methods to explore the physiological effects of the Fuku-mikan peel extract and found that the extract showed lipolytic activity, inhibiting uric acid production, anti-inflammatory effect, and anti-allergic effect. These results suggest that Fuku-mikan peel extract may be an effective use of waste and a potential functional food ingredient.

要旨：福みかんは、埼玉県比企郡ときがわ町で限定的に栽培されている柑橘類で、タチバナの系統種であると考えられているが詳細は不明である。我々が福みかんの果皮を分析したところ、福みかんにフラボノイドであるノビレチンとタンゲレチン、精油であるリモネンと γ -テルピネンを高濃度に含有していることが分かった。福みかんの搾汁後にその多くは廃棄されている福みかん果皮の有効活用を検討するために、福みかん果皮からノビレチンを高純度に含んだ福みかん果皮抽出エキスを製造した。福みかん果皮抽出エキスの生理作用を探索するために、各種培養細胞を用いて検討したところ、福みかん果皮抽出エキスに脂肪分解促進効果、尿酸産生抑制効果、抗炎症効果、抗アレルギー効果が認められた。これらのことから福みかん果皮抽出エキスは有効な廃物利用と機能性食品素材となる可能性が示唆された。

キーワード：福みかん、ポリメトキシフラボノイド、機能性

*連絡責任者・別冊請求先 Corresponding author e-mail: akio-wa@jumonji-u.ac.jp

十文字学園女子大学 (352-8510 埼玉県新座市菅沢2-1-28)

Jumonji University, 2-1-28, Sugasawa, Niiza-shi, Saitama 352-8510, Japan

¹ 十文字学園女子大学大学院 人間生活学研究科

² 十文字学園女子大学 人間生活学部 食品開発学科

³ 株式会社ナチュファルマ琉球

緒言

柑橘類には様々な機能性成分が知られており、カロテノイド類のβ-クリプトキサンチン、フラボノイド類のヘスペリジン、リモノイド類のリモニン、クマリン類のオーラプテンなどが知られ、抗肥満、抗腫瘍、抗骨粗鬆症など多くの健康作用が報告されている¹⁰⁾。タチバナやシークワサーなど一部の柑橘類に特徴的に含まれるポリメトキシフラボノイド類 (PMF) 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、抗肥満や抗糖尿病、抗皮膚老化、ガン細胞の増殖・転移の抑制、抗認知症作用など様々な機能が報告されている⁷⁾¹⁰⁾。福みかんは、埼玉県比企郡ときがわ町で限定的に栽培されている特産柑橘で、果実の直径は約3 cm程で、重さは約30 g、収穫時期は10月下旬～11月中旬で、完熟果で収穫される (図1)。一般的なみかんよりも小ぶりの柑橘類で、北限は沼津と言われている。福みかんは寒冷地に順応したタチバナ (*Citrus tachibana*) の系統種と考えられるが、詳細は不明である。



図1. 福みかんの果実

福みかんが栽培されている中山間地域である埼玉県比企郡ときがわ町は高齢化が深刻に進んでおり、農業の後継者不足が問題となっている。我々は中山間地域の地域活性化に取り組んでおり、ときがわ町の特産柑橘である福みかんの爽やかな酸味と香りに着目し、搾汁した果汁を加工してクラフトコーラ (図2左) やクラフトジュース (図2右) などを開発してきた。また、福みかんの加工後にその多くが廃棄物になってしまう果皮を有効活用するために、福みかん果皮からポリメトキシフラボノイドを約94%まで高純度化した福みかん果皮抽出エキス (福みかんエキス) を製造した。本稿では福みかん果皮の成分特性と福みかんエキスの機能性を探索するべく抗肥満効果、抗高尿酸血症作用、抗炎症および抗アレルギー効果についての検討を行ったので報告する。



図2. 福みかんを活用したクラフトコーラ(左)とクラフトジュース(右)

実験方法

(1)各柑橘類果皮に含まれる精油成分およびPMF含有量の測定

精油成分の測定については、福みかん、タチバナの果皮を粉碎し1 gガラスチューブに秤取した後、ヘキサン10 mLを添加した。室温で30分間振とう後、抽出液を三角フラスコに移した。残渣にヘキサン10 mLを添加し再度室温で10分間振とうし、三角フラスコに移した。その後、抽出液を集めた三角フラスコに無水硫酸ナトリウムを加え脱水した。脱水後、抽出液をろ過し50 mLメスフラスコに入れ、ヘキサンでメスアップした。ヘキサン溶液をGC-MS (GCMS-QP2020、島津製作所) を用いて、次の条件で定性分析を行った。

カラム ; DB-5ms (内径 0.25 mm, 長さ 30 m, 膜厚 0.25 μm, Agilent Technologies 社)、注入方法 ; スプリット比 (10 : 1)、温度 ; 試料注入口 230°C、カラム 80°C (2 min 保持) → 5°C /min で330°Cまで昇温、ガス流量 ; ヘリウム 5 mL/min, イオン源温度 ; 200°C, イオン化法 ; EI, 注入量 ; 1 μL。それぞれのピークに関しては、マススペクトルライブラリのシミュラリティ検索とd-リモネン、γ-テルピネン、リナロール標準品と比較することにより精油成分を同定した。

PMF含有量の測定については、福みかん、タチバナ、シークワサー、ボンカンの柑橘果皮を凍結乾燥した後、フードミキサーで粉碎することで乾燥果皮粉末を調製した。各柑橘の乾燥果皮粉末を精密に秤量し、メタノール20 mLを加えホモジナイズ抽出を行った。抽出液を遠心後、残った残渣に再度、メタノールを加えホモジナイズ抽出および遠心処理を行うことで抽出液を得た。各柑橘果皮に含まれるノビレチン、タンゲレチン、シネンセチンのPMF含有量につ

いて、UHPLC (Nexera XS, 島津製作所) を用いて、次の条件で定量分析を行った。
分析条件：カラム；Inertsil ODS-4 (2.1 mm×50 mm, 3 μm) (ジーエルサイエンス)、流速；0.25 mL/min、カラム温度：40°C、移動相：1%ギ酸：エタノール：アセトニトリル (12：5：3)、注入量：1 μL、UV波長：330 nm

(2) 福みかんエキスの製造とPMF含有量の測定

福みかんの果皮 (800 g) を60%エタノール (8 L) で30日間抽出した。抽出液をろ過後、ロータリーエバポレーターで濃縮し、エタノール抽出物 77 gを得た。照屋らの製造方法を参考に⁷⁾、得られた福みかんエタノール抽出物に3%の水酸化ナトリウム水溶液 (200 mL) を加えて一晩静置後、遠心 (3,000 rpm, 10min) を行った。アルカリ沈殿法により沈殿した固形物と上清に分け、固形物に水を加え、遠心 (3,000 rpm, 10min) し上清除去を繰り返すことで中和させた。最後に凍結乾燥を行い、福みかんエキス1.76 gを得た。PMF含有量については1-1と同様の条件でUHPLCを用いて定量分析を行った。

(3) 福みかんエキスの生理作用

i) マウス3T3-L1成熟脂肪細胞を用いた脂肪分解試験

マウス前駆脂肪細胞株3T3-L1 (JCRB細胞バンク) は10%ウシ胎児血清 (BioWest) を含むDMEM培地 (富士フィルム和光純薬) に懸濁して24ウェルマイクロプレートに 2.5×10^4 cells/wellとなるように播種し、3日間培養した。各ウェルに10 μg/mLインスリン、2.5 μMデキサメタゾンおよび0.5 mMイソプロピルメチルキサンチンからなる分化誘導剤を添加し、6日間培養することで成熟脂肪細胞に分化させた。分化誘導から6日目に培地を除去してKrebs-Henseleit-HEPES (KHH) Buffer ((119 mM NaCl, 4.7 mM KCl, 2.5 mM CaCl₂ · 2H₂O, 25 mM NaHCO₃, 1.2 mM KH₂PO₄, 1.2 mM MgSO₄, 0.1% bovine serum albumin, 10 mM HEPES, and 2 mM sodium pyruvate, pH 7.4) に交換して福みかんエキスまたはノビレチンを添加し、6時間培養した。培地中の遊離グリセロール量を脂肪分解の指標としてFree glycerol reagent (Sigma-Aldrich) を用いて測定した¹⁸⁾。

ii) マウスAML12肝細胞を用いた尿酸産生試験

マウス肝細胞株AML12 (ATCC) は10%ウシ胎

児血清 (ライフテクノロジーズジャパン)、ITS液体培地サプリメント (Sigma-Aldrich) と40 ng/mLのデキサメタゾンを含むDMEM:F12培地 (富士フィルム和光純薬) に懸濁して48ウェルマイクロプレートに 6.3×10^4 cells/wellとなるように播種して3日間培養後、1%ウシ胎児血清とITS液体培地サプリメント (Sigma-Aldrich) と40 ng/mLのデキサメタゾンを含むDMEM:F12培地の低血清培地で一晩培養した。4日目に培地を除去してKHH Buffer¹⁾に交換して福みかんエキスまたはノビレチンを添加し、尿酸前駆体であるグアノシンとイノシン (終濃度100 μM) 存在下で4時間培養した。培養上清中の尿酸産生量を尿酸C-テストワコー (富士フィルム和光純薬) を用いて測定した¹⁹⁾。

iii) RAW264細胞を用いた一酸化窒素 (NO) 産生試験

マウスマクロファージ様細胞株RAW264 (RIKEN BRC) は10%ウシ胎児血清 (BioWest) を含むDMEM培地 (富士フィルム和光純薬) で懸濁して96ウェルマイクロプレートに 1×10^5 cells/wellとなるように播種し、福みかんエキスまたはノビレチンを添加し、100 ng/mL リポポリサッカライド (LPS) 存在下で炎症を惹起させ、24時間培養した。培養上清中のNO濃度は、生じた亜硝酸イオン濃度を Griess 法により発色させ、マイクロプレートリーダーで吸光度を測定した¹⁹⁾。

iv) ラットRBL-2H3細胞を用いた脱顆粒試験

ラット好塩基球形白血球細胞株RBL-2H3 (RIKEN BRC) は10%ウシ胎児血清 (BioWest) を含むDMEM培地 (富士フィルム和光純薬) で懸濁して96ウェルマイクロプレートに 5×10^4 cells/wellで播種し、一晩培養した。50 ng/mL 抗DNP-IgE抗体 (Sigma-Aldrich) を添加して2時間培養後、培地を除去し、KHH Bufferに溶解した福みかんエキスまたはノビレチンを添加し、抗原として100 ng/mL DNP-BSA (Sigma-Aldrich) 存在下で3時間培養した。脱顆粒の指標として、培養上清中のヒスタミン分泌量をLC-MS (LCMS-8050, 島津製作所) で測定した。

分析条件：カラム：Discovery HS F5-3 (150 mm×2.1 mm, 3 μm) (MilliporeSigma)、流速：0.25 mL/min、カラム温度：40°C、移動相：0.1%ギ酸：アセトニトリル (95：5)、注入量：1 μL、イオン化条件：ESI (+)、定量イオン：112.1 m/z→95.1 m/z、確認イオン：112.1 m/z→68.1 m/z

統計解析

結果は全て平均値±標準誤差で示した。統計解析には一元配置分散分析を用いたDunnett多重比較法を使用し、 $p < 0.05$ のとき有意差ありと判定した。統計解析にはGraphPad Prism 9.1.2ソフトウェア (GraphPad Software) を用いた。

実験結果及び考察

(1) 福みかん果皮に含まれる精油の定性分析およびPMF含有量測定

福みかん果皮とタチバナ果皮に含有する精油の定性分析をしたところ、福みかん果皮にはリモネンと γ -テルピネンが検出され、タチバナ果皮からはリモネン、 γ -テルピネン、リナロールが検出され、精油成分の組成に違いがみられた (図3)。

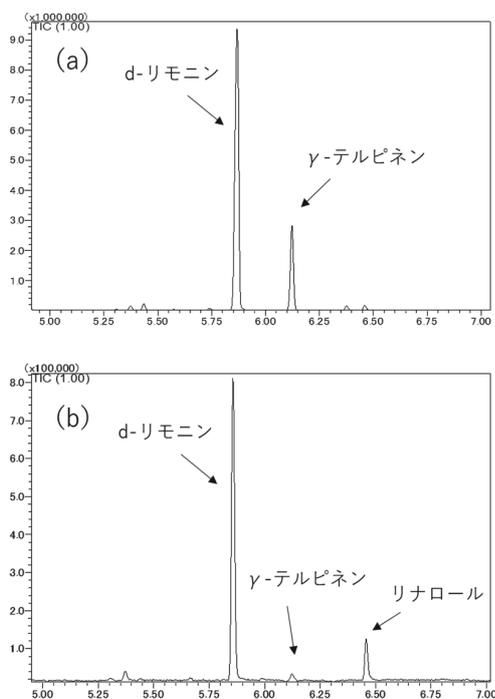


図3. (a)福みかん果皮のGCMS トータルイオンクロマトグラム、(b)タチバナ果皮のGCMS トータルイオンクロマトグラム

4種類の柑橘類果皮に含まれるノビレチン、タンゲレチン、シネンセチンのPMF含有量について、UHPLCを用いて定量分析したところ、福みかんはノビレチン>タンゲレチン>シネンセチンの順にPMFを含有しており、ボンカンよりもシークワサーやタチバナに近い成分特性であった (表1)。

今後、福みかんがタチバナの近縁種であるのか

成分的および遺伝的な調査を進めていく必要がある。

表1 各柑橘類果皮におけるPMF含有量

品種	PMF含有量 (g/100g乾燥重量)		
	ノビレチン	タンゲレチン	シネンセチン
福みかん	0.49	0.24	0.03
タチバナ	0.38	0.26	0.03
シークワサー	0.50	0.22	0.03
ボンカン	0.25	0.21	0.02

(2) 福みかんエキスのPMF含有量測定

福みかん果皮エタノール抽出物よりアルカリ沈殿法により得られた福みかんエキス中のノビレチン、タンゲレチン、シネンセチンのPMF含有量を測定したところ、100gあたりでノビレチン:71.1g、タンゲレチン:15.9g、シネンセチン:7.3gを含有しており、その合計は94.3g/100gであった。このことから、福みかんエタノール抽出物からアルカリ沈殿法を適用することで、PMFを90%以上まで高純度化したエキスを製造した。

(3) 福みかんエキスの生理作用

i) 成熟脂肪細胞における脂肪分解促進作用

シークワサー由来PMFであるノビレチンには脂肪分解促進作用が既に報告がされていることから福みかんエキスにおいても同様の効果が期待される²⁰。マウス脂肪前駆細胞3T3-L1を成熟脂肪細胞に分化させ、福みかんエキスを添加した際の脂肪分解に対する影響を検討した結果、福みかんエキスには濃度依存的な遊離グリセロールの上昇が認められた (図4)。福みかんエキス100 μ g/mLに含有するノビレチン濃度としては71 μ g/mLであり、福みかんエキスよりもノビレチン単独の方が脂肪分解を促進する可能性が考えられる。福みかんエキスに脂肪分解促進効果が認められたことから、抗肥満効果が示唆された。

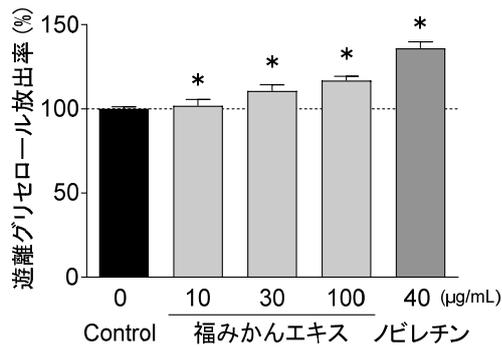


図4. 3T3-L1成熟脂肪細胞における遊離グリセロールに対する福みかんエキスの作用

それぞれデータは平均値±標準誤差、 $n=3$ で示した。遊離グリセロール放出率はControlを100%とした相対値として算出した。群間における有意差は* $p<0.05$ (Dunnett多重比較法) で示した。

ii)尿酸産生抑制作用

高尿酸血症は血液中の尿酸が7.0mg/dLを超える状態であり、痛風や腎結石、尿路結石の原因、生活習慣病にも深く関わっていることが知られている²⁾。肝臓における尿酸産生モデル評価系として、マウス肝細胞株AML12細胞を用いてプリン体添加による尿酸産生上昇に対する福みかんエキスの影響について検討した結果、濃度依存的な尿酸産生抑制作用が認められた(図5)。福みかんエキス中のノビレチンが尿酸産生抑制作用に寄与すると考えられた。

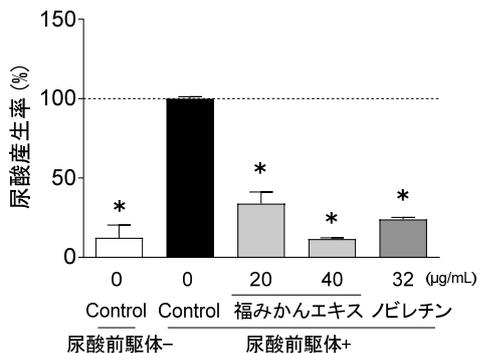


図5. 肝細胞における尿酸産生に対する作用

それぞれデータは平均値±標準誤差、 $n=3$ で示した。尿酸産生率は尿酸前駆体を添加したControlを100%とした相対値として算出した。群間における有意差は* $p<0.05$ (Dunnett多重比較法) で示した。

iii)活性化マクロファージにおけるNO産生抑制作用

福みかんエキスについて、RAW264細胞を用い

てLPSで炎症を惹起させ活性化させたマクロファージのNO産生に対する作用を検討したところ、濃度依存的なNO産生抑制効果が認められ、福みかんエキスに抗炎症作用が有ることが確認され、作用成分はエキス中に高含有であるノビレチンである可能性が考えられた(図6)。これらのことから福みかんエキスは生体内において過剰な慢性炎症を抑制する可能性が示唆された。

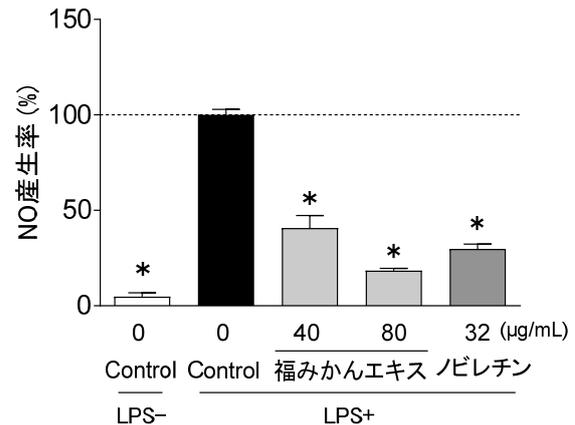


図6. RAW264細胞におけるNO産生に対する福みかんエキスの作用

それぞれデータは平均値±標準誤差、 $n=3\sim4$ で示した。NO産生率はLPSを添加したControlを100%とした相対値として算出した。群間における有意差は* $p<0.05$ (Dunnett多重比較法) で示した。

iv)好塩基球細胞における抗アレルギー作用

ラット好塩基球性白血病細胞株RBL-2H3を用いて脱顆粒に対する福みかんエキスの作用をLC-MSでヒスタミンを測定した結果、濃度依存的なヒスタミン分泌抑制効果が認められたことから、福みかんエキスに抗アレルギー作用が有ることが確認された(図7)。福みかんエキスにはノビレチンだけではなく、タンゲレチン、シネンセチンも含有していることから相加・相乗効果も示唆される。福みかんエキスは抗アレルギー効果が認められ、花粉症などの予防・改善に役立つ可能性が示唆された。

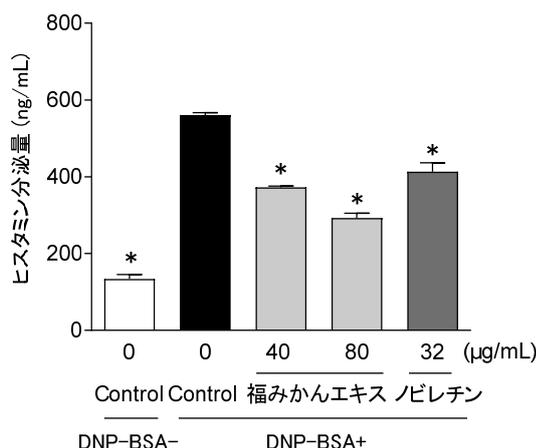


図7. RBL-2H3細胞におけるヒスタミン分泌に対する福みかんエキスの作用

それぞれデータは平均値±標準誤差、 $n=3$ で示した。群間における有意差はDNP-BSAを添加したControlを比較対象として、* $p<0.05$ (Dunnett多重比較法) で示した。

まとめ

我々が着目した福みかんはタチバナやシークワサーと同様にノビレチンを豊富に含んでいることが明らかとなった。福みかんは形態的に寒冷地に順応したタチバナの亜種であると考えられているが、福来みかんとも類似の形態をしており、今後、福みかんはタチバナまたは福来みかんと遺伝的に近いのか詳細な解析が必要である。

また、本研究で我々は加工後にその多くが廃棄されている福みかん果皮の有効活用法を検討するために、福みかん乾燥果皮からノビレチン、タンゲレチンを高純度にした福みかんエキスを製造し、さらに福みかんエキスの機能性を探索するために培養細胞を用いた評価を行ったところ、抗肥満、抗尿酸血症、抗炎症および抗アレルギー効果が認められた。作用機序の解明は今後の検討課題としたい。

福みかんは新たな機能性食品素材、有効な廃物利用、そして地域活性化に繋がることが期待される。

謝辞

本研究は令和5年度 十文字学園女子大学プロジェクト研究費 (研究代表者: 渡辺章夫) を受けたものです。本研究に際し、実験に協力をいただいた十文字学園女子大学 人間生活学部 食品開発学科 食品分析学研究室の学生の皆さん、ときがわ町における地域活動を支援してくださっ

たときがわ町観光協会の岡野様、ときがわ町渡辺町長、ときがわブルワリーの小堀様、オクムサ・マルシェの浅見様、ときがわ町農林環境課の杉田様、そして貴重な福みかんをご提供していただきました大附みかん園の大附様と上野園の大附様をはじめ、ときがわ町の皆さまに心から感謝いたします。

文献

- 1) Tsushima, M., Maoka, T., Katsuyama, M., Kozuka, M., Matsuno, T., Tokuda, H., Nishino, H., Iwashima, A. 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 (1995).
- 2) Murakami, A., Nakashima, M., Koshiba, T., Maoka, T., Nishino, H., Yano, M., Sumida, T., Kim, O. K., Koizumi, K., Ohigashi, H. Modifying effects of carotenoids on superoxide and nitric oxide generation from stimulated leukocytes. *Cancer Letters.*, **149**, 115-123 (2000)
- 3) 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. Carotenoids in cancer chemoprevention. *Cancer and Metastasis Reviews.*, **21**, 257-264 (2002)
- 4) Singh, Y. D., Das, D., Das, S., Swain, K. D., Pradhan, S., & Babu, P. J. Pharmacological activities of limonin from Khasi Mandarin as therapeutic applications. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine.*, **5**, 100181 (2022)
- 5) Murakami, A., Kuki, W., Takahashi, Y., Yonei, H., Nakamura, Y., Ohto, Y., Ohigashi, H., Koshimizu, K. 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 (1997)
- 6) 浅井みどり, 中川大, 米澤貴之, 車柄允,

- 大西素子, 永井和夫, 禹濟泰. 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 (2012)
- 7) 禹濟泰, 渡辺章夫, 米澤貴之. 柑橘類由来ポリメト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 シークワー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 (2017)
- 8) 渡辺章夫, 照屋俊明, 米澤貴之, 禹濟泰. スーパーフードのインナーコスメとしての開発事例: シークワー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 (2017).
- 9) Sato, T., Takahashi, A., Kojima, M., Akimoto, N., Yano, M., and Ito, A. A citrus polymethoxy flavonoid, nobiletin inhibits sebum production and sebocyte proliferation, and augments sebum excretion in hamsters. *Journal of Investigative Dermatology.*, **127**, 2740-2748 (2007)
- 10) Lee, Y. S., Cha, B. Y., Saito, K., Yamakawa, H., Choi, S. S., Yamaguchi, K. Yonezawa, T., Teruya, T., Nagai, K., Woo, J. T. Nobiletin improves hyperglycemia and insulin resistance in obese diabetic ob/ob mice. *Biochemical Pharmacology.*, **79**, 1674-1683 (2010).
- 11) Lee, Y. S., Cha, B. Y., Choi, S. S., Choi, B. K., Yonezawa, T., Teruya, T., Nagai, K., Woo, J. T. Nobiletin improves obesity and insulin resistance in high-fat diet-induced obese mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry.*, **24**, 156-162 (2013)
- 12) Kim, J. J., Korm, S., Kim, W. S., Kim, O. S., Lee, J. S., Min, H. G., Chin, Y. W., Cha, H. J. Nobiletin suppresses MMP-9 expression through modulation of p38 MAPK activity in human dermal fibroblasts. *Biological and Pharmaceutical Bulletin.*, **37**, 158-163 (2014)
- 13) Bracke, M. E., Bruyneel, E.A., Vermeulen, S.J., Vennekens, K., Marck, V.V., Mareel, M.M. Citrus flavonoid effect on tumor invasion and metastasis. *Food Technology.*, **48**, 121-124 (1994)
- 14) Murakami, A., Nakamura, Y., Torikai, K., Tanaka, T., Koshihara, T., Koshimizu, K., Kuwahara, S., Takahashi, Y., Ogawa, K., Yano, M., Tokuda, H., Nishino, H., Mimaki, Y., Sashida, Y., Kitanaka, S., Ohigashi, H. Inhibitory effect of citrus nobiletin on phorbol ester-induced skin inflammation, oxidative stress, and tumor promotion in mice. *Cancer Research.*, **60**, 5059-5066 (2000)
- 15) Minagawa, A., Otani, Y., Kubota, T., Wada, N., Furukawa, T., Kumai, Kameyama, K., Okada, Y., Fujii, M., Yano, M., Sato, T., Ito, T., Kitajima, M. The citrus flavonoid, nobiletin, inhibits peritoneal dissemination of human gastric carcinoma in SCID mice. *Japanese Journal of Cancer Research.*, **92**, 1322-1328 (2001)
- 16) 大泉康. 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 (2015)
- 17) Chernick, S.S. Spooner P.M, Garrison M.M, Scow, R.O. Effect of epinephrine and other lipolytic agents on intracellular lipolysis and lipoprotein lipase activity in 3T3-L1 adipocytes. *Journal of lipid research*, **27**(3), 286-294 (1986)
- 18) Adachi, S., Nihei, K., Ishihara, Y., Yoshizawa, F., Yagasaki, K. Anti-hyperuricemic effect of taxifolin in cultured hepatocytes and model mice. *Cytotechnology.*, **69**(2), 329-336 (2017)
- 19) Kim, H.K., Cheon, B.S., Kim, Y.H., Kim, S.Y., Kim, and H.P. Effects of naturally occurring flavonoids on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7 and their structure-activity relationships. *Biochem pharmacol.* **58**(5), 759-765 (1999)
- 20) Saito, T., Abe, D., Sekiya, K. Nobiletin enhances differentiation and lipolysis of 3T3-L1 adipocytes. *Biochemical and biophysical research communications*, **357**(2), 371-376 (2007).
- 21) 久留一郎, 高尿酸血症・痛風の治療ガイドライン. 日本内科学会雑誌., **109**(8), 1570-1577 (2020)