

〈平成16年度〉

香辛料中の機能性イソプレノイド化合物の研究

四童子 好 廣

(県立長崎シーボルト大学大学院・人間健康科学研究科・細胞生化学)

1. はじめに

イソプレン単位2つが、頭-尾結合した植物由来の2次代謝産物をモノテルペノイドという。そのモノテルペノイド2分子が頭-尾結合した代謝産物をジテルペノイドという。化学構造上、非環式ジテルペノイドのモノカルボン酸の1つである、ゲラニルゲラノイン酸(GGA: geranylgeranoic acid)は、非環式レチノイドのひとつとして開発中の発癌抑制剤である。化学合成したGGAは、ヒト肝癌由来細胞株HuH-7にアポトーシスを誘導するが、マウス正常肝細胞初代培養系には細胞死を誘導しないことが知られている^{1,2)}。実際、非環式レチノイドの1つである4,5-ジデヒドロGGAは肝癌の術後患者を被験者とした二重盲検第二相臨床試験にて、1日600mg、1年間の服用のみで、術後5年後までの肝癌再発率をプラセボ群に比べて著明に減少させること、5年生存率を有意に上昇させること、さらに天然のレチノイドに比べ副作用の少ないことなどが明らかにされている^{3,4)}。

我々は、これまでに合成物質として認識されていたGGAが、その化学構造の特徴から自然界にも存在するものと考え、中医学やアーユルヴェーダ医学に用いられる乾燥植物と通常の食用ハーブ(ターメリック、バジル、ローズヒップ、シナモンなど)を分析したところ、LC/MS分析により五味子やウコンなど数十種類の品目にGGAを同定し、その他にゲラニルゲラニオール(GGOH)やフィタン酸、ファルネソール(FOH)などの

GGA関連物質が天然に存在していることを見だし報告した⁵⁾。

香辛料は、食品の保存や調理に用いられ、味覚や視覚を刺激すると共に、その芳香成分が鼻腔粘膜を刺激し、中枢への作用を期待されているものであると認識している。したがって、テルペノイド系の芳香成分であるゲラニオール、ゲラニアル、シトラール、リモネン、リナルール、ピネン、ネロール、オイゲノールなどは常温常圧で揮発性の成分であり、香辛料中のこれらの成分については、その含量や生物活性についてこれまでによく研究されている。さらに、ゲラニオールやリモネンなどには抗腫瘍作用の1つとして腫瘍細胞に対するアポトーシス誘導作用が報告されている^{6,7)}。また、ターメリックなどの香辛料にはポリフェノールに属するクルクミンが色素成分として豊富に含まれており、抗酸化剤として抗腫瘍作用や抗動脈硬化作用などが期待されていることはよく知られている。しかしながら、前述のように、プラセボを用い、乱数化したダブルブラインドによる第二相臨床試験において、肝癌の再発抑制と術後の延命効果がすでに報告されているGGA誘導體については、これまで香辛料中に含まれているという研究はない。

そこで、経口的に摂取される薬用ハーブ以外に、本研究では、日常的な料理に使用される香辛料の中にもGGAならびにその関連化合物が存在するものと考え、その探索に焦点を当て、入手可能な香辛料についてGGAの検出を試みた。また、GGA

が比較的高濃度に含まれていることが判明した市販のウコン錠を摂取したときの血中GGA濃度の変動についても検討した。

2. 実験材料と実験方法

分析に用いた香辛料の多くは、財団法人浦上食品・食文化振興財団(東京)より入手した。入手後、分析に用いるまで、4℃に保存した。また、市販のカレー粉(ハウス食品ならびにSB食品)も近くのスーパーストアより購入して分析に供した。分析した香辛料は、表1に慣用名、学名、和名、属名、採取地、使用部位などを示す。

試料(1g)をメタノール(10-20ml)に浸漬し、ポリトロンホモゲナイザー(Probe: type 3012/2, Kinematika, Switzerland)にて粉碎・懸濁後、2倍容(20-40ml)のクロロホルムを添加し、4℃にて1晩振盪した。翌日、不溶物を遠心(3000rpm, 10分)により分離し、溶媒をロータリーエバポレーターにて除去した。乾固した抽出物は10mlのエタノールに溶解した後、20mlのヘキサンと5mlの水を加えて激しくボルテックスして攪拌し、遠心(1000rpm, 5分)により二相分離した。有機相をロータリーエバポレーターにより溶媒除去して、1mlのエタノールに溶解したもの

表1 供試した香辛料のリスト

Common Name	Botanical Name	慣用名(日本語)	Family	Origin	Part Used
Ajowan	Trachyspermum ammi	アジョワン	セリ科	インド	fruit, seed
Anise	Pimpinella anisum	アニス 罌泥子	セリ科	トルコ	fruit
Allspice	Pimenta dioicalis	オールスパイス 百味胡椒ヒヤクミコショウ,三香子	フトモモ科	メキシコ	fruit
Oregano	Origanum vulgare	オレガノ 花薄荷, ハナハッカ	シソ科	アルバニア	leaves, 花穂
Cardamon	Elettaria cardamomum	カルダモン 小訛菴, ショウズク	ショウガ科	インド	fruit
Licorice	Glycyrrhiza glabra	甘草 甘草, カンゾウ	マメ科	中国	root
Caraway	Carum carvi	キャラウェイ 姫茴香, ヒメウイキョウ	セリ科	オランダ	fruit
Cumin	Cuminum cyminum	クミン 馬芹, パキン	セリ科	インド	fruit
Clove	Syzygium aromaticum	クローブ 丁子, チョウジ	フトモモ科	ザンジバル	bud
Blackpeper	Piper nigrum	黒胡椒 黒胡椒	コショウ科	インド	fruit
Cinnamon, Cassia	Cinnamomum cassia	桂皮(カシア) 桂皮, シナモン	クスノキ科	ベトナム	bark
Coriander	Coriandrum sativum	コリアンダー 胡ずい子, コエンドロ	セリ科	インド	fruit
Saffron	Crocus sativus	サフラン 番紅花, サフラン	アヤメ科	スペイン	pistil
Winter savory	Satureia montana	サボリー(ウインターサボリー) 木立薄荷,キダチハッカ	シソ科	アルバニア	leaves, 花穂
White pepper	Piper nigrum	白胡椒 白胡椒	コショウ科	マレーシア	fruit
Ginger	Zingiber officinale	ジンジャー 生姜	ショウガ科	中国	rhizome
Star anise	Illicium verum	スターアニス 八角,大茴香,ダイウイキョウ	モクレン科	中国	fruit
Sage	Salvia officinalis	セージ 薬用サルビア	シソ科	ギリシャ	leaves, 花穂
Celery	Apium graveolens	セロリ オランダみつば	セリ科	インド	fruit
Turmeric	Curcuma longa	ターメリック 鬱金, うこん	ショウガ科	インド	rhizome
Tyme	Thymus vulgaris	タイム 立潤香草,タチジャコウソウ	シソ科	フランス	leaves, 花穂
Taragon	Artemisia dracuncul	タラゴン エストラゴン	キク科	フランス	leaves, 花穂
Orange peel	Citrus reticulata	チンピ 陳皮,マンダリンオレンジピール	ミカン科	中国	peel
Dill	Anethum graveolens	ディル いのんど,蒔蘿ジイラ	セリ科	インド	fruit
Chillipepper	Capsicum annuum	唐辛子 レッドベッパー	ナス科	中国	fruit
Nutmeg	Myristica fragrans	ナツメグ 肉荳蔻, ニクズク	ニクズク科	インドネシア	seed kernel
Basil	Ocimum basilicum	バジル めぼうき	シソ科	エジプト	leaves, 花穂
Parsely	Petroselinum crispum	パセリ オランダ芹	セリ科	アメリカ	leaves, fruit
Paprika	Capsicum annuum cv.	パプリカ 甘唐辛子	ナス科	スペイン	fruit
Japanese pepper	Xanthoxylum bungeanum	花椒 サンショウ,花椒ホアジャオ,はじかみ	ミカン科	中国	peel, leaves, bark
Fenugreek	Trigonella foenum-graecum	フェスギリーク 胡蘆巴コロハ	マメ科	インド	seed
Fennel	Foeniculum vulgare	フェンネル 茴香, 小茴香	セリ科	中国	fruit
Peppermint	Mentha piperita	ペパーミント 薄荷, はっか	シソ科	エジプト	leaves, 花穂
Majoram	Majorana hortensis	マジョラム 花薄荷, まよらな	シソ科	エジプト	leaves, 花穂
Lemongrass	Cymbopogon citratus	レモングラス	イネ科	タイ	leaves
Rosemary	Rosmarinus officinalis	ローズマリー 迷創香メイツコウ,まんねんろう	シソ科	アルバニア	leaves, 花穂
Laurell	Laurus nobilis	ローレル 月桂葉	クスノキ科	トルコ	leaves
Brawn mastard	Brassica juncea	ブラウンマスタード 恭芥子	アブラナ科	カナダ	seed
Yellow mastard	Brassica alba	イエローマスタード 和芥子		カナダ	seed
Garammasara	mixed spices	ガラムマサラ			
Curry powder (House)	mixed spices	カレーパウダー			
Curry powder (S&B)	mixed spices	カレーパウダー			

について、SepPakC18（東ソー株式会社）により固相抽出・濾過し、LC/MS分析のための試料とした。逆相C18カラム（Shiseido Fine Chemicals, Capcell-Pak C18, UG80, 4.5×150mm）を用いたHPLC（移動相90（v/v）%メタノール，流速0.12ml/min）で分離後，インラインで接続されたエレクトロスプレーイオン化（ESI: electrospray ionization）法による高速液クロ質量分析・LC/MS（Waters ZMD2000）分析を行った。ESIの条件はキャピラリー電圧を3 kV，コーン電圧を30V，乾燥窒素をコーンガスとして流速56 l/h，脱溶媒ガスとして流速496 l/hで流し，ソース温度130℃，脱溶媒温度350℃に設定した。データの取得にはソフトウェアMassLynxNT（version 3.5, Micromass）を用い，質量数/電荷比（m/z）200からm/z 350までの陰イオンを総イオン電流（TIC, total ion current）として，またm/z 303.4の陰イオンをGGAの選択イオン記録（SIR, selected ion recording）として，m/z 245.3の陽イオンをファルネソール（FOH）のSIR，m/z 313.3の陽イオンをゲラニルゲラニオール（GGOH）のSIRとして記録した。

LC/MS分析において，FOHは6.56分，GGAは7.52分，GGOHは11.44分に溶出し，いずれもシンメトリックな単一のピークとなった。これら標準物質の添加量を変えてそれぞれのSIRにおけるピークエリアを求めると，FOHのピークエリアは27225/ng（ $r^2=0.9754$ ），GGAは59413/ng（ $r^2=0.9978$ ），そしてGGOHは132771/ng（ $r^2=0.9788$ ）と全て良好な直線性が得られた。また，標準物質の添加回収試験の結果，いずれも96～112%の範囲内であったので，これらの係数を用いて各香辛料中のイソプレノイドを定量した。

事前に研究内容を説明し，書面による同意を得た後，市販の濃縮ウコン錠（株式会社山田健康堂，東京）を，健康な大学生7名（男4，女3）に摂

取してもらい，摂取前，摂取後30分，1時間，2時間，4時間，8時間，24時間目に採血し，血漿を分離後，GGAを分析するまで-20℃に凍結保存した。対照実験として，同じ被験者に別の機会に牛乳を摂取してもらい，同様の分析を行った。これらの人を対象とした試験は，予め，県立長崎シーボルト大学研究倫理委員会，富山県国際伝統医学センター研究倫理委員会による研究計画の審査・許諾を受けた後，被験者の募集から試料の採取までは富山県国際伝統医学センターにおいて，凍結試料の分析は長崎シーボルト大学で行われた。

遮光された凍結血漿試料は，室温にて解凍後，0.5mlを試験管に移し，等容（0.5ml）のエタノールを添加後，ボルテックスにて十分に攪拌し，遠心（2700rpm,10分）により除タンパクした後，2 M NaOHを25 μ l滴下して塩基性の条件下にヘキサン（2ml）を加えて激しく攪拌した。遠心（2700rpm,10分）により有機相（上層）と水相（下層）に分離し，有機相を粗脂質画分として保存した。下層の水相に2 M HClを50 μ l添加して水相を酸性にした後，ヘキサン（2ml）を加えて激しく攪拌した。遠心（2700rpm,10分）により有機相（上層）と水相（下層）に分離し，有機相を酸性脂質画分として分析に供した。酸性脂質画分は，遊離のGGAが含まれていると考えられる画分で，標準GGAの添加回収実験では，60～70%の回収率であった。

3. 結果および考察

香辛料は，元来，冷蔵技術の無かった時代の食肉の貯蔵や，発酵食品の防腐剤などに用いられてきた。その後，食品の貯蔵技術の高度に発達した現在においても，香辛料は味覚や視覚を刺激する機能が期待され，食材の1つとしてその地位を確立している。また，その芳香成分が鼻腔粘膜を刺激し，主として中枢への作用も期待されている。し

たがって、テルペノイド系の抗菌成分や辛味成分、着色成分、芳香成分であるゲラニオール、ゲラニール、シトラール、リモネン、リナルール、ピネン、ネロール、オイゲノールなどのモノテルペノイド（炭素数10を基礎骨格とするイソプレン単位2個の重合体）については比較的よく研究されている。一方、カロテノイドのようなテトラテルペノイド（炭素数40を基礎骨格とするイソプレン単位8個の重合体）は、そのイソプレン単位の数や共役系の数により可視光を吸収するようになることから、色素成分としての価値が高まり多くの研究が昔からなされている。しかしながら、分子量がその中間に位置するセスキテルペノイド（イソプレン単位3個、炭素数15）やジテルペノイド（イソプレン単位4個、炭素数20）は、揮発性が低下することから芳香成分としての価値は低下し、イソプレン単位の数や共役系の数に限度があり色素としての価値は低いことから、これまで食品学の分野では余り研究されてこなかった、いわばニッチの化合物群といえる。

とはいえ、セスキテルペノイドの1つであるファルネソール（FOH）は、精油などにおいて比較的よく分析されている。そこで、まずFOH含量をLC/MS測定すると共に、イソプレン単位がもう1つ付加したゲラニルゲラニオール（GGOH）の含量を測定し、比較分析した。GGOHは芳香成分としてはファルネソールと比較するとさらに価値は低くなる化合物であるが、各種の腫瘍由来細胞株に対してアポトーシスを誘導することが知られている。しかもGGOHはイソプレノイド代謝においてFOHにイソプレン単位が1つ付加した代謝産物であることから、精油中のGGOH含量を測定しFOH含量との相関をとることに意義があると考えた。

その結果、分析した試料のおよそ半数（42品目中22品目）の香辛料にFOHが含まれていた（表

2）。中でも、クミン（76.7 $\mu\text{g/g}$ ）、カルダモン（49.5 $\mu\text{g/g}$ ）、サボリー（41.2 $\mu\text{g/g}$ ）の3つの香辛料には比較的到高濃度FOHが含まれていた。FOHは、幾つかのヒト癌由来細胞株に対してアポトーシスを誘導作用があることが知られており、最近では、化学発癌による肝癌の動物モデルにおいて、FOHを餌に添加することによって、発癌が顕著に抑制されるという報告もある⁸⁾。

一方、GGOH含量はFOH含量に比べて明らかに低く、最も高濃度の唐辛子やパプリカでも18-19 $\mu\text{g/g}$ 程度であった（表2）。しかしながら、GGOHはFOHに比べて比較的low濃度でも癌細胞にアポトーシスを誘導することが知られている。したがって、42品目のうちクローブを除く全ての香辛料にGGOHが検出されたということは、今後、香辛料の摂取頻度と発癌率に関する疫学的研究が詳細になされることを期待するものである。

また、図1に示したように、GGOH含量はFOH含量とは余り相関しなかった。GGOHはヒト白血病由来細胞株HL60などに作用して細胞死を誘導することが知られている。FOHとGGOHの両方を比較的豊富に含んでいるセロリーやフェンネル、あるいは両方を一定量含んでいて摂取量の比較的多いカレー粉などの香辛料の抗腫瘍作用を考えると、FOHとGGOHの相乗作用などを考慮する必要があるものと考えられる。

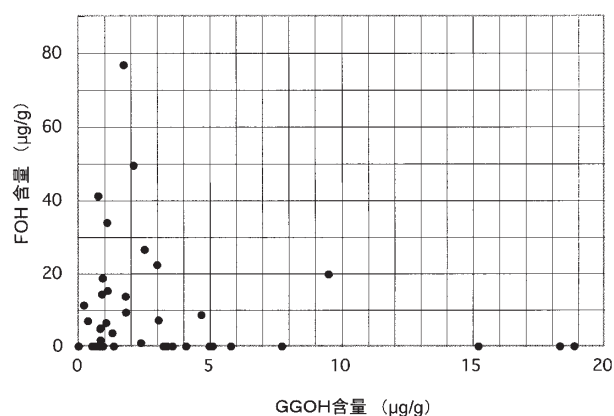


図1 香辛料中のFOH含量とGGOH含量の相関

表2 供試した香辛料中のGGA、GGOH、FOHならびにFA含量

	GGA	GGOH	FOH	FA
	($\mu\text{g/g}$)	($\mu\text{g/g}$)	($\mu\text{g/g}$)	($\mu\text{g/g}$)
アジョワン	0.05	4.67	8.62	0.09
アニス	0.00	5.80	0.00	0.25
オールスパイス	0.00	0.90	0.00	0.35
オレガノ	0.08	0.93	0.00	0.11
カルダモン	0.00	2.09	49.48	7.75
甘草	0.00	0.82	4.78	7.47
キャラウエー	0.00	15.21	0.00	0.00
クミン	0.00	1.71	76.72	0.11
クローブ	0.15	0.00	0.00	2.03
黒胡椒	0.00	0.82	1.70	1.13
桂皮 (カシア)	0.00	0.68	0.00	0.00
コリアンダー	0.00	1.27	3.64	0.00
サフラン	0.22	2.99	22.34	0.16
サボリー (ウインターサボリー)	0.00	0.75	41.23	0.00
白胡椒	0.11	2.51	26.54	1.09
ジンジャー	0.00	0.51	0.00	1.30
スターアニス	0.00	3.04	7.19	0.63
セージ	0.00	4.09	0.00	0.00
セロリ	0.00	9.49	19.77	1.78
ターメリック	0.04	0.89	14.35	4.10
タイム	0.00	0.92	18.77	0.70
タラゴン	0.00	1.04	6.43	0.70
チンピ	0.00	0.63	0.00	0.67
ディル	0.00	3.58	0.00	0.16
唐辛子	0.00	18.85	0.00	1.26
ナツメグ	0.00	4.98	0.00	5.70
バジル	0.00	2.38	0.98	1.21
パセリ	0.00	0.81	0.00	0.35
パプリカ	0.03	18.3	00.00	2.24
花椒	0.00	1.81	9.30	1.55
フェヌグreek	0.00	7.74	0.00	9.54
フェンネル	0.00	5.12	0.00	0.30
ペパーミント	0.00	0.35	7.00	2.31
マジョラム	0.04	0.21	11.27	0.43
レモングラス	0.24	1.09	33.92	3.04
ローズマリー	0.08	0.85	0.00	0.36
ローレル	0.12	1.34	0.00	2.15
ブラウンマスタード	0.00	3.24	0.00	4.77
イエローマスタード	0.00	3.35	0.00	1.29
ガラムマサラ	0.00	1.10	15.27	0.78
カレーパウダー	0.03	1.79	13.66	1.06
カレーパウダー	0.05	0.83	5.02	0.51

本研究の最も重要なターゲット化合物であるGGAは、分析した42品目のうち13品目にしか検出されなかった(表2)。しかも、その含量も低く、

これまでに分析され、最高含量を示した薬用ハーブの10分の1以下であった。主要成分としてゲラニオールを含むことがよく知られているレモング

ラスのGGA含量が最も高く、 $0.24 \mu\text{g/g}$ 、サフランのGGA含量が $0.22 \mu\text{g/g}$ であった。植物のイソプレノイド代謝経路においてGGAが合成される可能性についてはこれまでも報告してきたが、漢方薬や薬用ハーブなど以外の香辛料中にGGAを見出したのは、本報告がはじめてである。しかしながら、上に述べたようにその含量は少なく、臨床試験に用いられた1日600mgを香辛料のみから摂取することは不可能と考えられた。

そこで、比較的容易にGGAを摂取できるものとして、サプリメントとして市販されている濃縮ウコン錠を用いて、経口摂取した場合の人体内への吸収の可能性 (bioavailability) を検討することにした。その結果、血漿GGAは濃縮ウコン錠を摂取する前から検出されたが、濃縮ウコン錠を摂取後、2時間目に上昇し、4時間目まで高い値を維持したが、8時間目には元の値に復帰した。一方、同じ血漿中のアラキドン酸 (炭素数、組成式、二重結合の数、モノカルボン酸であることなどGGAと全く同じ脂肪酸であるが、いわゆる動物性の脂肪酸であり、濃縮ウコン錠には含まれていない。) は、**図2**に示したように、濃縮ウコン錠の摂取前と摂取後とで、その血中濃度に大きな変動はなかった。

また、**図**には示していないが、同じ被験者が牛乳 (遊離のアラキドン酸は含まれているが、GGAは

検出できなかった) を摂取した場合は、摂取後2時間目に血漿アラキドン酸濃度の上昇が観察され4時間目まで維持されたが、8時間目には元の値に復帰した。一方、血漿GGA濃度は、その間大きな変動を示さなかった。

以上のような、予備的なヒト試験の結果、濃縮ウコン錠摂取後の血漿GGA濃度の上昇は、ウコン錠摂取に伴う体内の遊離脂肪酸代謝の変動によるものではなく、経口摂取した濃縮ウコン錠の中に含まれるGGAが腸管吸収され、静脈血流中に出現したことによるものと考えられる。

香辛料に含まれるGGAの検出ならびに濃縮ウコン錠摂取後の血漿GGAの上昇などの結果を総合すると、香辛料中のGGAの経口摂取による発癌予防の可能性を研究する端緒が得られたものと考ええる。

4. 要 旨

ゲラニルゲラノイン酸 (GGA) は、発癌抑制作用を示す非環式ジテルペノイドである。我々は、最近、薬用ハーブ数十種類の品目 (五味子、ターメリック、バジル、ローズヒップ、シナモンなど) にGGAを同定し、他にGGA関連物質が天然に存在していることを報告した。本研究では、調理などに日常用いられる香辛料を対象として、GGAおよびその関連化合物の探索を行った。その結果、解析した42品目の香辛料のうち13品目にGGAを検出した。それらは、レモングラス、サフラン、クローブ、ローレル、白胡椒、オレガノ、ローズマリー、ターメリックなど比較的良好に使用される香辛料と、市販のカレー粉などであった。一方、ゲラニルゲラニオール (GGOH) は、クローブを除く41品目に検出され、唐辛子、パプリカ、キャラウェイに比較的豊富に含まれていた。ファルネソール (FOH) は、クミン、カルダモン、サボリーなど22品目に、ファルネソイン酸 (FA) は、フェ

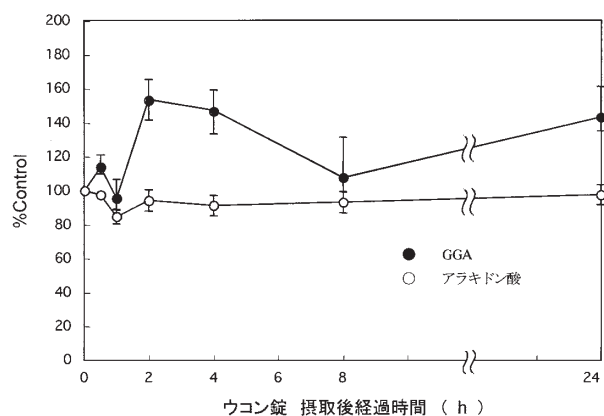


図2 ウコン錠摂取後の血漿GGA濃度の変動

ヌグリーク、カルダモン、甘草など37品目に検出された。次に、GGAが比較的高濃度に含まれるウコン錠を摂取したときの血中GGA濃度の変動を観察した。その結果、ウコン錠摂取前から血中GGAが観察されたが、摂取後2時間目に血中GGA濃度は上昇し4時間目まで高い値を維持していた。本研究は、多くの香辛料に含まれるGGAが癌の予防に貢献している可能性を研究する端緒となるものである。

<キーワード：精油，ゲラニルゲラノイン酸，ファルネソール，癌予防>

謝 辞

本研究を行うに当たり、共同研究者の一人としてヒト試験の遂行に尽力された上馬場和夫先生（富山県国際伝統医学センター）に感謝の意を表します。また、本研究室の大学院生である三岳麻衣子は血漿GGAなどのLC/MS分析に、小川弘子（現・富山県国際伝統医学センター）は香辛料GGAなどのLC/MS分析に多大の時間を費やしてもらいました。ここに挙げた人たちの協力無くしては、本研究は実現できませんでした。

文 献

- 1) Nakamura, N., Shidoji, Y., Yamada, Y., Hatakeyama, H., Moriwaki, H. & Muto, Y. Induction of apoptosis by acyclic retinoid in the human hepatoma-derived cell line, HuH-7. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **207**, 382-388 (1995).
- 2) Shidoji, Y., Nakamura, N., Moriwaki, H. & Muto, Y. Rapid loss in the mitochondrial membrane potential during geranylgeranoic acid-induced apoptosis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **230**, 58-63 (1997).
- 3) Muto, Y., Moriwaki, H., Ninomiya, M., Adachi, S., Saito, A., Takasaki, K. T., Tanaka, T., Tsurumi, K., Okuno, M., Tomita, E., Nakamura, T. & Kojima, T. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid, polyprenoic acid, in patients with hepatocellular carcinoma. Hepatoma Prevention Study Group. *N. Engl. J. Med.* **334**, 1561-1567 (1996).
- 4) Muto, Y., Moriwaki, H. & Saito, A. Prevention of second primary tumors by an acyclic retinoid in patients with hepatocellular carcinoma. *N. Engl. J. Med.* **340**, 1046-1047 (1999).
- 5) Shidoji, Y. & Ogawa, H. Natural occurrence of cancer-preventive geranylgeranoic acid in medicinal herbs. *J. Lipid Res.* **45**, 1092-1103 (2004).
- 6) Paik, S. Y., Koh, K. H., Beak, S. M., Paek, S. H. & Kim, J. A. The essential oils from *Zanthoxylum schinifolium* pericarp induce apoptosis of HepG2 human hepatoma cells through increased production of reactive oxygen species. *Biol. Pharm. Bull.* **28**, 802-807 (2005).
- 7) Carnesecchi, S., Schneider, Y., Ceraline, J., Duranton, B., Gosse, F., Seiler, N. & Raul, F. Geraniol, a component of plant essential oils, inhibits growth and polyamine biosynthesis in human colon cancer cells. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **298**, 197-200 (2001).
- 8) Ong, T.P., Heidor, R., de Conti, A., Dagli, M.L. & Moreno, F.S. Farnesol and geraniol chemopreventive activities during the initial phases of hepatocarcinogenesis involve similar actions on cell proliferation and DNA damage, but distinct actions on apoptosis, plasma cholesterol and HMG-CoA reductase. *Carcinogenesis*. **27**, 1194-1203 (2006).

Studies on functional isoprenoid compounds in spices

Yoshihiro Shidoji

(Laboratory of Molecular and Cellular Biology, Graduate School of
Human Health Sciences, Siebold University of Nagasaki)

Geranylgeranoic acid (GGA) is one of the cancer-preventive acyclic retinoids. Recently, we reported the natural occurrence of GGA and its related compounds in several medicinal herbs such as gomishi, turmeric, basil, rosehip, cinnamon and others. In the present study, we searched for GGA and its related compounds in a number of spices usually used in cooking. Out of 39 spices and 3 mixed spices tested, GGA was detected in 13 spices, which are all frequently used for usual cooking in Japan, such as lemongrass, saffron, clove, laurel, white pepper, oregano, rosemary, turmeric, and commercially available curry powder. Geranylgeraniol (GGOH) was detected in 41 out of 42 samples and its contents were relatively high in chillipepper, paprika and caraway. Farnesol (FOH) was detected in 22 spices including cumin, cardamon and savory, and farnesoic acid (FA) was in 37 spices including fenugreek, cardamon and licorice. Next we performed oral administration of turmeric tablets to healthy volunteers. Serum GGA was found prior to the tablet intake and its concentration was increased at 2 h after the intake and maintained in higher level at 4 h, suggesting an efficient bioavailability of GGA in the turmeric tablets. The present study provides a clue to conduct a research for cancer preventive roles of GGA in a number of spices.

< **Key words:** essential oils, geranylgeranoic acid, farnesol, cancer-prevention >