

ORYZA OIL & FAT CHEMICAL CO., LTD.

フェルラ酸

FERULIC ACID

美容・抗酸化・脳機能改善

食品添加物素材

化粧品素材

- フェルラ酸（食品添加物用途）
- フェルラ酸（化粧品用途）



オリザ油化株式会社

Ver.2.2 ST

食品添加物・化粧品素材

フェルラ酸

FERULIC ACID

1. はじめに

米はわが国における唯一輸出可能な穀物資源として、古来より広い地域で栽培され、人々の食生活を支えてきました。近年、米及び米糠に含まれている生理活性物質について多くの関心が集まっています。弊社では米糠及び米胚芽に関して長年に渡って研究開発を行い、その成果として、 γ -オリザノール、トコフェロール、トコトリエノール、ステロール、スクワラン及びセラミド等数多くの有効成分を製品化してきました。これらの製品はすでに医薬品、健康食品、食品添加物、化粧品用素材として高く評価され、広い分野で採用されています。この度、米糠及び米胚芽に特徴的な成分であるフェルラ酸の抽出精製に成功し、100%米由来のフェルラ酸を提供できるようになりました。

2. フェルラ酸とは

フェルラ酸はケイ皮酸誘導体の一種で、1886年に、オーストリアの Hlasiwetz Barth によりオウイキョウ属の *Ferula foetida* から、分子式 $C_{10}H_{10}O_4$ を有する 4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid として単離・構造決定されました。フェルラ酸やその誘導体は、植物の細胞壁を形成するリグニンの前駆体で、多くの植物体の器官に普遍的に広く分布しています。その生化学的役割は、種子発芽抑制作用、インドール酢酸酵素阻害及びドーパ脱炭酸酵素阻害作用であり、微生物や病害虫に対する防御作用も知られています。

フェルラ酸の製法においては、バニリンとマロン酸からの合成法が1935年に Dutt 等によって確立されました。その後、フェルラ酸の物性や性質が次々に明らかにされると共に、その抗酸化力、紫外線吸収能、リグニンの前駆体としての作用、植物中での代謝経路について、数多くの研究がなされてきました。しかし合成方法が非常に困難であったため、実際にはほとんど使用されなかったのが現状です。この度、弊社ではフェルラ酸を米糠から安価に抽出する方法を開発しました。オリザ油化のフェルラ酸は、今後さまざまな分野で応用されるものと期待されます。

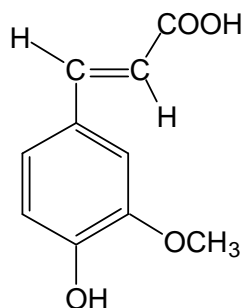


図1. フェルラ酸

3. フェルラ酸の機能性

(1) 抗酸化作用

フェルラ酸は、フェノール性の水酸基によってフリーラジカルに水素を供与することで抗酸化作用を示すと考えられています。インドで利用されるバターの種類「ギー」の経時的な過酸化物質上昇の制御において、フェノール性の酸及びリン脂質と過酸化物質上昇抑制効果を比較したところ、その抗酸化力がレシチンと同等であったと報告されています¹⁾。また活性酸素の消去作用も有しており、その効果は活性酸素の毒性から生体を防護する酵素として知られるスーパーオキシドジスムターゼと同等であることが報告されています²⁾。

参考文献

- 1) Gupta S., *et al.*, *Milchwissenschaft*, **34**, 205 (1979).
- 2) Toda S., *et al.*, *Plant. Med.*, **57**, 8 (1991).

(2) 食品の退色・変色防止効果

フェルラ酸は「食品添加物リスト」に「酸化防止剤」として掲げられており、グリーンピースの色調保持、抹茶の退色防止、バナナの黒変防止効果、さらには細菌による汚染も抑えるという報告があります³⁾。また、最近の研究において、真鯛にフェルラ酸(0.01, 0.05, 0.1 および0.5%:Group2-5) およびγ-オリザノール (0.05, 0.1 および0.5% : Group 6-8) を98日間投与した際に、真鯛の各部位(図2参照)においてコントロール(Group1)より色調が明るくなるという報告もあります⁴⁾(表1)。この結果より、フェルラ酸およびγ-オリザノールは、真鯛の主な色調成分であるアスタキサンチンやルテイン等のカロテノイドの光酸化を防止する作用があると考えられます。

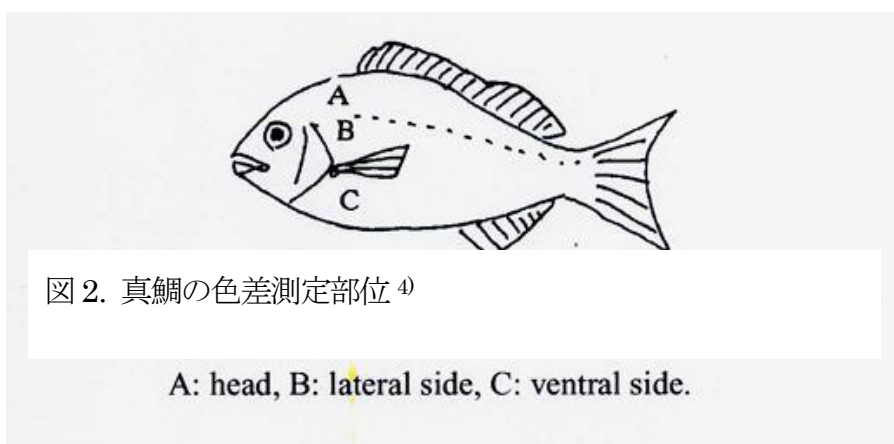


表 1. フェルラ酸およびγ-オリザノールを投与した真鯛の各部位における色差に及ぼす影響⁴⁾

	Group							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Head								
L value	32.7 ± 0.8	37.1 ± 1.2**	37.9 ± 1.7*	34.2 ± 1.1	38.7 ± 1.0**	40.9 ± 1.0**	37.1 ± 0.8	38.0 ± 1.4
a value	8.0 ± 0.3	7.9 ± 0.5	8.2 ± 0.4	8.0 ± 0.2	8.1 ± 0.7	8.5 ± 0.2	8.5 ± 0.4	8.0 ± 0.4
b value	10.7 ± 0.7	14.1 ± 0.8**	13.6 ± 1.0*	12.4 ± 0.9	12.7 ± 0.4*	10.5 ± 0.6	12.2 ± 1.0	11.9 ± 0.7
Lateral side								
L value	62.5 ± 1.5	66.7 ± 1.8	66.7 ± 1.2*	68.3 ± 1.3**	64.6 ± 0.9	63.6 ± 1.4	62.5 ± 1.4	62.9 ± 1.2
a value	12.2 ± 0.6	14.3 ± 0.7*	13.7 ± 1.1	13.1 ± 0.5	14.4 ± 1.1	14.3 ± 1.4	15.7 ± 0.6**	14.4 ± 0.9
b value	20.8 ± 1.1	27.7 ± 1.0*	20.9 ± 0.6	20.5 ± 0.9	21.7 ± 1.0	18.2 ± 0.8	21.9 ± 0.7**	18.1 ± 0.8
Ventral side								
L value	82.2 ± 1.2	84.7 ± 0.5	86.1 ± 1.3*	85.3 ± 0.7*	84.0 ± 0.9	84.5 ± 0.7	85.0 ± 0.8	85.0 ± 0.8

Values are expressed as means ± SE of 20 fish per group.

The asterisk indicates significant difference from the control group within the same row (* p < 0.05, ** P < 0.01).

参考文献

- 3) 月刊フードケミカル **8**, 76-79 (1999).
- 4) Maoka T., Tanimoto F., Sano M., Tsurukawa K., Tsuno T., Tsujiwaki S., Ishimaru K., Takii K. Effects of dietary supplementation of ferulic acid and gamma-oryzanol on integument color and suppression of oxidative stress in cultured red sea bream, *Pagrus major*. *J. Oleo Sci.* **57**, 133-7, (2008).

(3) 美容作用 (美白, 光保護)

フェルラ酸は、その構造がチロシンに類似しているため、チロシンと拮抗することでメラニン生成を抑制すると考えられています⁵⁾。また、有害な長波紫外線の吸収性が、非常に強いということも明らかにされています⁶⁾。最近では、ビタミン E フェルラ酸エステルがメラニン生成を強力に抑制するとの報告があり⁷⁾、有望な色素沈着抑制剤になり得るのではないかと期待されています。また、フェルラ酸とコエンザイム Q10 (ユビキノン)、イデベノン (ユビキノンの合成誘導体) およびキネチン (サイトカインの一種) との UV 照射比較実験結果も報告されています⁸⁾。フェルラ酸 (0.5%)、ビタミン C (15%) およびビタミン E (1%) の混合溶液 (C+E+ferulic acid)、1%ユビキノン溶液、1%イデベノン溶液、0.5-1%イデベノンクリーム、0.5%キネチン溶液および0.1%キネチンクリームをそれぞれブタの皮膚に4日間塗布しました。その後、5段階の強さで UVB および UVA を照射し、24 時間後に皮膚の画像を撮影し、死滅細胞の測定を行いました。その結果、図 3 の画像で示すように、フェルラ酸混合溶液群はコントロール群と比較して、光に対する保護作用が確認されました。他の光保護剤と比較しても、フェルラ酸混合溶液が一番強い作用が認められました。また、細胞の死滅数においても、画像と同様の結果が得られ、フェルラ酸混合液群は他の光保護剤群よりも強く有意な抑制作用を示しました (図 4)。さらに、同じ研究グループの他の論文において、ヒトの皮膚にフェルラ酸 (0.5%) を塗布した際に、UV 照射による障害を抑制し、光保護作用を有すると報告されております⁹⁾。これらの報告より、化粧品分野では強力な長波紫外線吸収能を生かして、美白剤やサンスクリーン剤等に利用されています。食品や医薬品原料としても、摂取や内服での作用が大いに期待できます。

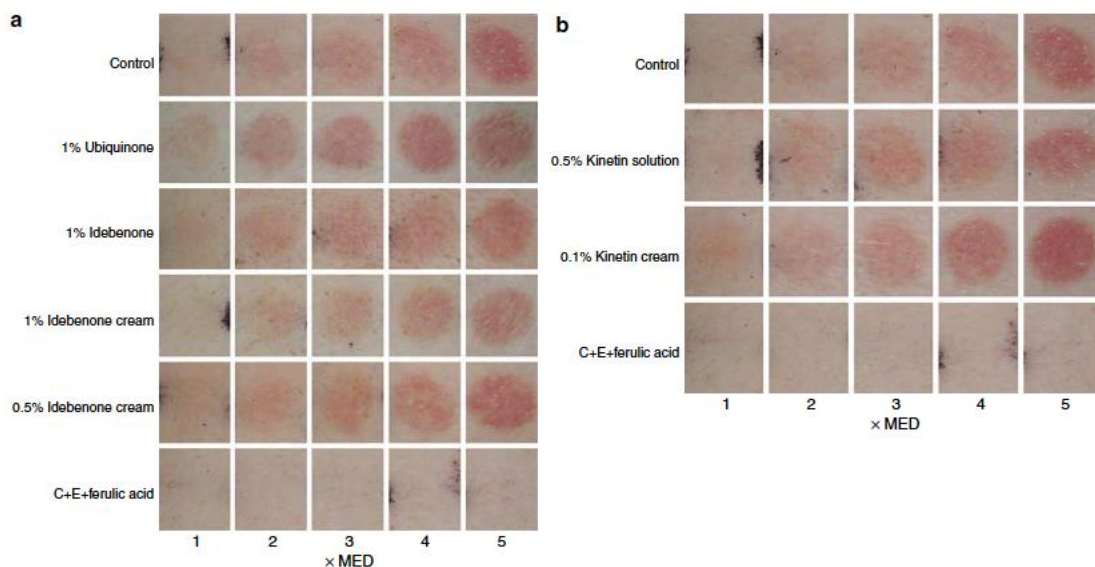


図3. フェルラ酸のブタ皮膚における光保護作用⁸⁾

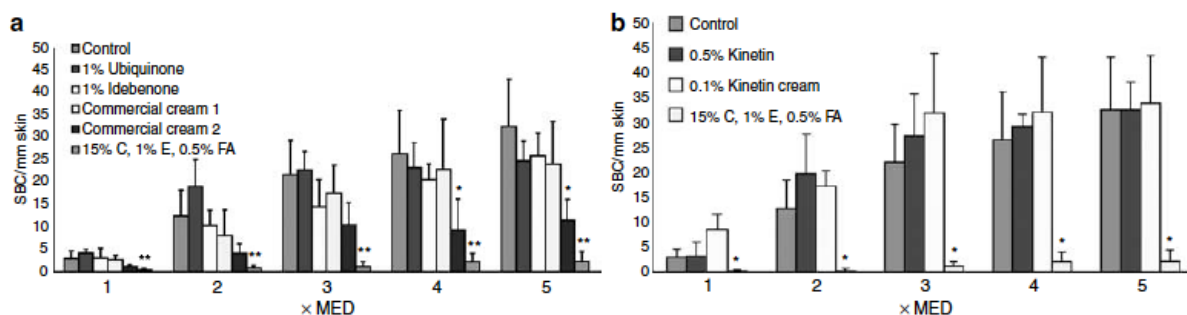


図4. フェルラ酸のブタ皮膚における死滅細胞抑制作用⁸⁾ (a: * $P<0.05$ vs control, ** $P<0.05$ vs 全てのサンプル, b: * $P<0.05$ vs 全てのサンプル)

参考文献

- 5) 井端泰夫, フレグランスジャーナル, No.45, 92 (1980).
- 6) 芋川玄幽ら, フレグランスジャーナル, No129,41(1991).
- 7) 船坂陽子, 市橋正光ら, フレグランスジャーナル, No9, 19 (1997).
- 8) Tournas J. A., Lin F. H., Burch J. A., Selim M. A., Monterio-Riviere N. A., Zielinski J. E., Pinnell S. R. Ubiquinone, idebenone, and kinetin provide ineffective photoprotection to skin when compared to a topical antioxidant combination of vitamin C and E with ferulic acid. *J. Invest. Dermatol.* **126**, 1185-7, (2006).
- 9) Murray J. C., Burch J. A., Streilein R. D., Iannacchione M. A., Hall R. P., Pinnell S. R. A topical antioxidant solution containing vitamins C and E stabilized by ferulic acid provides protection for human skin against damage caused by ultraviolet irradiation. *J. Am. Acad. Dermatol.* **59**, 418-25, (2008).

(4) 成長促進作用

フェルラ酸はノルエピネフリンの最初の代謝産物であるノルメタフリンの構造と類似しており、脳下垂体において成長ホルモンであるソマトトロピンの合成促進作用を示します¹⁰⁾。

参考文献

- 10) Gorewit R. C. Pituitary and thyroid hormone responses of heifers after ferulic acid administration. *J. Dairy Sci.* **66**, 624-9 (1983).

(5) 大腸がんの発がん抑制作用

フェルラ酸は *in vitro* において大腸がん細胞の増殖を抑制し¹¹⁾、*in vivo* においてもラットの大腸ガンに対する発がん抑制作用が確認されています¹²⁾。

参考文献

- 11) Mori H., Kawabata K., Yoshimi N., Tanaka T., Murakami T., Okada T., Murai H. Chemopreventive effects of ferulic acid on oral and rice germ on large bowel carcinogenesis. *Anticancer Res.* **19**, 3775-8 (1999).
- 12) Hudson E. A., Dinh P. A., Kokubun T., Simmonds M. S., Gescher A. C. Characterization of potentially chemopreventive phenols in extracts of brown rice that inhibit the growth of human breast and colon cancer cells. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **9**, 1163-70 (2000).

(6) 血糖値降下作用

フェルラ酸は1型及び2型糖尿病マウスの血糖値を降下させることが報告されており¹³⁾、そのメカニズムはインスリンの分泌促進に基づく作用であることが報告されています¹⁴⁾。最近の研究においても、2型糖尿病マウスに米糠由来のフェルラ酸を17日間投与した際、コントロール群と比較して有意な血糖値の低下および血しょうインスリン濃度の増加が確認されています¹⁵⁾。さらに、コントロール群と比較して肝臓中のグリコーゲン合成およびグルコキナーゼ活性の上昇、血しょう中総コレステロールおよびLDL-コレステロール濃度の低下も確認されており、2型糖尿病やその合併症に有効であると考えられます。

参考文献

- 13) 平成10-12年度科学技術総合研究委託費(文部科学省)地域先導研究「こめぬかを原料とする環境に適合した有機合成化学に関する基礎研究」研究成果報告。
- 14) 野村英作ら,フェルラ酸および関連化合物のインスリン分泌促進作用,平成13年度和歌山県工業技術センター「研究報告」p17-19(2001).
- 15) Jung E. H., Kim S. R., Hwang I. K., Ha T. Y. Hypoglycemic effects of a phenolic acid fraction of rice bran and ferulic acid in C57BL/KsJ-db/db mice. *J. Agric. Food Chem.* **55**, 9800-4, (2007).

(7) 血圧降下作用

フェルラ酸(9.5 mg/kg)を単回投与したラット(SHASP)において血圧降下作用が報告されています¹⁶⁾。投与2時間後には、血しょう中のアンギオテンシン変換酵素(ACE)活性の低下に基づく血圧降下作用が認められています。また、血しょう中の総コレステロールおよびトリグリセリドの低下も認められており、高血圧症や脂質異常症に有効であると考えられます。

参考文献

16) Ardiansyah, Ohsaki Y., Shirakawa H., Koseki T., Komai M. Novel effects of a single administration of ferulic acid on the regulation of blood pressure and the hepatic lipid metabolic profile in stroke-prone spontaneously hypertensive. *J. Agric. Food Chem.* **56**, 2825-30, (2008).

(8) 脳機能改善作用

フェルラ酸の脳神経保護作用が報告されています¹⁷⁾。ラット脳虚血再かん流モデルにおいて、ラットにフェルラ酸を 100 mg/kg 投与しました。その結果、フェルラ酸はミクログリアの細胞間接着分子 (ICAM-1) の mRNA レベルを減少させることによって、酸化ストレス関連アポトーシスに対する脳神経保護作用を示すことが明らかになりました。また、フェルラ酸は、脳内で酸化ストレスを誘発することで炎症を引き起こす β -アミロイドペプチドに対して、保護作用を示すことが世界中の研究者によって数多く報告されています¹⁸⁻²¹⁾。さらに、 β -アミロイドペプチドをマウスの脳室内に投与すると学習記憶の低下が見られますが、フェルラ酸を投与することで、通常状態 (β -アミロイドペプチドを投与していないマウス) まで回復すると報告されています²²⁾。これらの報告から、フェルラ酸には学習記憶向上作用も期待できます。

参考文献

17) Cheng C. Y., Su S. Y., Tang N. Y., Ho T. Y., Chiang S. Y., Hsieh C. L. Ferulic acid provides neuroprotection against oxidative stress-related apoptosis after cerebral ischemia/reperfusion injury by inhibiting ICAM-1 mRNA expression in rats. *Brain Res.* **13**, 136-50, (2008).

18) Mohammad Abdul H., Butterfield D. A. Protection against amyloid beta-peptide (1-42)-induced loss of phospholipid asymmetry in synaptosomal membranes by tricyclodecan-9-xanthogenate (D609) and ferulic acid ethyl ester: implications for Alzheimer's disease. *Biochim. Biophys. Acta.* **1741**, 140-8, (2005).

19) Cho J. Y., Kim H. S., Kim D. H., Yan J. J., Suh H. W., Song D. K. Inhibitory effects of long-term administration of ferulic acid on astrocyte activation induced by intracerebroventricular injection of beta-amyloid peptide (1-42) in mice. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **29**, 901-7, (2005).

20) Jin Y., Yan E. Z., Fan Y., Zong Z. H., Qi Z. M., Li Z. Sodium ferulate prevents amyloid-beta-induced neurotoxicity through suppression of p38 MAPK and upregulation of ERK-1/2 and Akt/protein kinase B in rat hippocampus. *Acta. Pharmacol. Sin.* **26**, 943-51, (2005).

21) Perluigi M., Joshi G., Sultana R., Calabrese V., De Marco C., Coccia R., Cini C., Butterfield D. A. *In vivo* protective effects of ferulic acid ethyl ester against amyloid-beta peptide 1-42-induced oxidative stress. *J. Neurosci. Res.* **84**, 418-26, (2006).

22) Yan J. J., Cho J. Y., Kim H. S., Kim K. L., Jung J. S., Huh S. O., Suh H. W., Kim Y. H., Song D. K. Protection against beta-amyloid peptide toxicity *in vivo* with long-term administration of ferulic acid. *Br. J. Pharmacol.* **133**, 89-96, (2001).

4. フェルラ酸の安全性

(1) 急性毒性 (LD₅₀)

マウスにおけるフェルラ酸のLD₅₀は857 mg/kgです。

(2) 変異原性試験 (Ames 試験)

(3) 眼一次刺激性試験

(4) 皮膚一次刺激性試験

(5) 皮膚感作性試験

5. フェルラ酸の応用例

利用方法	具体例
食品添加物	ソフトカプセル, 錠剤, ハードカプセル, キャンディー, チューイングガム, グミ, 錠菓, クッキー, チョコレート, ウエハース, ゼリー, ドリンク, 等
化粧品	石鹸, 洗顔料, シャンプー, リンス, 化粧水, ローション, ファンデーション, リップクリーム, 口紅, 歯みがき等

6. 荷姿

フェルラ酸 (粉末, 食品添加物, 化粧品用途)

5kg 内装：二重ポリ袋, 缶
 外装：ダンボール包装

7. 保管方法

高温多湿を避け, 暗所に保管して下さい。

8. フェルラ酸の表示例

フェルラ酸（食品添加物用途）

表示名称：酸化防止剤（フェルラ酸）

フェルラ酸（化粧品用途）

表示名称：フェルラ酸

INCI名：Ferulic Acid

製品規格書

製品名

フェルラ酸

食品添加物

本品は、イネ科イネ (*Oryza sativa* Linne) の種子から得られるフェルラ酸 (4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid) である。本品は定量するとき、フェルラ酸を 98.0%以上含む。

性状 本品は、白色～淡黄褐色の粉末で、無臭または、わずかに特有なにおいがある。

確認試験

(1)本品のメタノール溶液(1→100000)の吸収スペクトルを測定するとき波長 236nm, 322nm に吸収の極大を示す。

(2)本品 0.01g に水酸化カリウム・エタノール試薬 10ml を加え、加温して溶かすとき、液は黄色を呈する。

(3)本品は 0.01g にアセトン 2ml を加えて溶かし、塩化第二鉄・エタノール溶液(1→50)0.1ml を加えるとき、液は赤褐色を呈する。

フェルラ酸含量
定量法

98.0 % 以上

本品を乾燥し、その約 0.02g を精密に量り、エタノールを加えて溶かし正確に 50ml とし、試験溶液とする。別に、フェルラ酸標準品約 0.02g を精密に量り、エタノールを加えて溶かし正確に 50ml とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ l につき、次の条件で高速液体クロマトグラフ法によって試験を行う。試料溶液及び標準溶液のフェルラ酸面積を測定し、AT 及び AS を求める。

操作条件

カラム : Capcell Pack C18 (資生堂) (4.6×250mm)
カラム温度 : 35℃
移動相 : メタノール
流速 : 1.0ml/min
検出器 : UV 322nm

$$\text{フェルラ酸含量(\%)} = \frac{\text{標準品の採取量(g)} \times \text{標準品の純度(\%)}}{\text{試料採取量(g)} \times 100} \times \frac{\text{AT}}{\text{AS}} \times 100$$

AT:試料溶液のフェルラ酸面積

AS:標準溶液のフェルラ酸面積

<u>純度試験</u>		
(1) 重金属	10 ppm 以下	(食品添加物公定書, 一般試験法, 重金属試験法)
(2) ヒ素	1 ppm 以下	(食品衛生検査指針, ヒ素試験法)
<u>乾燥減量</u>	0.5 % 以下	(衛生試験法, 1g, 105°C, 3 時間)
<u>強熱残留物</u>	0.1 % 以下	(食品添加物公定書, 一般試験法)
<u>融点</u>	171 ~ 174 °C	(食品添加物公定書, 一般試験法)
<u>一般生菌数</u>	1×10 ³ 個 /g 以下	(衛生試験法, 標準寒天培地)
<u>真菌数</u>	1×10 ² 個 /g 以下	(衛生試験法, ポテトデキストロース寒天培地クロラムフェニコール添加)
<u>大腸菌群</u>	陰性	(衛生試験法, BGLB 培地)
<u>組成</u>	<u>成分</u>	<u>含有量</u>
	フェルラ酸	100 %

製品規格書

製品名

フェルラ酸

化粧品

本品は、イネ科イネ (*Oryza sativa* Linne) の種子から得られるフェルラ酸 (4-hydroxy-3-methoxycinnamic acid) である。本品は定量するとき、フェルラ酸を 98.0%以上含む。

性状 本品は、白色～淡黄褐色の粉末で、無臭または、わずかに特有なにおいがある。

確認試験

(1)本品のメタノール溶液(1→100000)の吸収スペクトルを測定するとき波長 236nm, 322nm に吸収の極大を示す。

(2)本品 0.01g に水酸化カリウム・エタノール試薬 10ml を加え、加温して溶かすとき、液は黄色を呈する。

(3)本品は 0.01g にアセトン 2ml を加えて溶かし、塩化第二鉄・エタノール溶液(1→50)0.1ml を加えるとき、液は赤褐色を呈する。

フェルラ酸含量
定量法 98.0 % 以上

本品を 40℃五酸化リン上に 4 時間減圧乾燥し、その約 0.02g を精密に量り、エタノールを加えて溶かし正確に 50ml とし、試験溶液とする。別に、フェルラ酸標準品約 0.02g を精密に量り、エタノールを加えて溶かし正確に 50ml とし、標準溶液とする。試料溶液及び標準溶液 5 μ l につき、次の条件で高速液体クロマトグラフ法によって試験を行う。試料溶液及び標準溶液のフェルラ酸面積を測定し、AT 及び AS を求める。

操作条件

カラム : Capcell Pack C18 (4.6×250mm)
カラム温度 : 35℃
移動相 : メタノール
流速 : 1.0ml/min
検出器 : UV 322nm

$$\text{フェルラ酸含量(\%)} = \frac{\text{標準品の採取量(g)} \times \text{標準品の純度(\%)} \times \frac{\text{AT}}{\text{AS}}}{\text{試料採取量(g)} \times 100} \times 100$$

AT:試料溶液のフェルラ酸面積

AS:標準溶液のフェルラ酸面積

<u>純度試験</u>		
(1) 重金属	10 ppm 以下	(第 2 法)
(2) ヒ素	1 ppm 以下	(第 3 法, 装置 B)
<u>乾燥減量</u>	0.5 % 以下	(1g, 105°C, 3 時間)
<u>強熱残留物</u>	0.1 % 以下	(第 1 法, 5g)
<u>融点</u>	171 ~ 174 °C	
<u>一般生菌数</u>	1×10 ² 個 /g 以下	(衛生試験法, 標準寒天培地)
<u>真菌数</u>	1×10 ² 個 /g 以下	(衛生試験法, ポテトデキストロース寒天培地クロラムフェニコール添加)
<u>大腸菌群</u>	陰性	(衛生試験法, BGLB 培地)
<u>組成</u>	<u>成分</u>	<u>含有量</u>
	フェルラ酸	100 %

この規格及び試験方法において、別に規定するものの他、粧原規通則及び一般試験法を準用するものとする。

商品企画からOEM生産まで
お気軽に、ご相談ください。

オリザ油化は、健康に役立つ機能性をもつ
食品素材の開発をめざしています。
多品種の機能性食品素材を生産し、多くの
食品情報を有しております。
お気軽にお問い合わせください。

製造発売元：オリザ油化株式会社

〒493-8001 愛知県一宮市北方町沼田1番地

TEL(0586)86-5141(代表) FAX(0586)86-6191

URL/<http://www.oryza.co.jp/>

E-mail: info@oryza.co.jp

東京営業所

〒101-0041 東京都千代田区神田須田町1-24-10 大東京ビル 5F

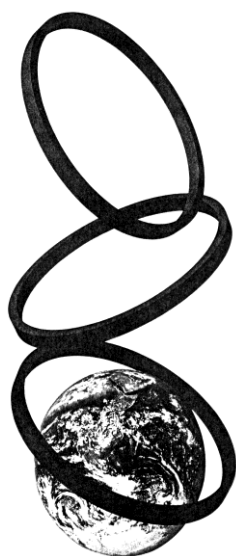
TEL (03)5209-9150 FAX (03)5209-9151 E-mail: tokyo@oryza.co.jp



*本書の無断複写及び、流用は、著作権法上の例外を除き、禁じられています。
*本カタログに記載された内容は、都合により変更させていただくことがあります。

*今回の改訂箇所
・フェルラ酸のIUPAC名修正

制定日 2004年6月18日
改訂日 2015年1月20日



ORYZA OIL & FAT CHEMICAL CO., LTD.