

■ マヌカハニーの特徴とその機能性

兵庫県立大学 加藤 陽二

はじめに

ハチミツは古くから「薬」として使われてきた。様々な薬が開発された現在でも、依然としてハチミツは効能の高い食べものとされている。例えば、喉の炎症をとめるために用いられており、運動のための効率的なエネルギー源としても利用されている。抗菌活性を持ち、常温で保存が利くのも食品としての利便性が高い。このなかでも頂点に君臨するともいえるのが「マヌカハニー」であり、ニュージーランドに植生するマヌカ (*Leptospermum scoparium*) の花蜜を西洋ミツバチが巣に持ち帰ることで得られる。多くのセレブやアスリートにも好まれるスーパーフードの一つと言える。ニュージーランドでは、1800年頃から始まった西洋からの移民とともに西洋ミツバチ及び養蜂技術が持ち込まれたとされる。1980年代にピーター・モラン博士がマヌカハニーに高い抗菌活性があることを見出し、注目されるようになった。食を取り巻く世界がグローバル化するに伴い、マヌカハニーの輸出も年々増加して、現在は需要に供給が追いついていない状況である。このため、値段も高騰しており、250gで1万円するものも珍しくない。養蜂業者にとっても大きな利益につながるため、マヌカハニーは別名 Liquid Gold とも呼ばれている。ニュージーランドは農業・畜産大国であり、広大な国土が牧草地や農耕地に転換されている。このためマヌカの植生している場所は意外と少ない。マオリ族が管理する森にマヌカが多く生えているとされるが、その場所にも限りがある。このため、マヌカの木の栽培・植林が本格的に進められており、ニュージーランドでは10年後にマヌカの栽培面積が10万ヘクタールにも達することを予測する研究者もいる。

Yoji KATO

兵庫県立大学環境人間学部（先端食科学研究センター兼務）
〔著者紹介〕（略歴）名古屋大学大学院農学研究科博士後期課程修了。博士（農学）
〔専門分野〕生化学、食品機能化学、酸化ストレス

1. マヌカハニー抗菌物質の正体

ドイツの研究者トーマス・ヘンレ博士は2008年にマヌカハニーの抗菌活性成分がメチルグリオキサールであることを学術雑誌に発表した。一般にハチミツには抗菌活性があるが、グルコースオキシダーゼにより産出された過酸化水素に由来するものであり、メチルグリオキサールによる抗菌活性は極めてユニークである。ではなぜ、マヌカハニーにのみメチルグリオキサールが大量に含まれるのか？ それは、マヌカの花蜜に特徴的にジヒドロキシアセトン（メチルグリオキサールの前駆物質）が存在するためである。実は、メチルグリオキサールそのものは花蜜に存在しない。花蜜とともにミツバチにより巣に運ばれたジヒドロキシアセトンが、巣の中で徐々にメチルグリオキサールに変化する。加えて、人によるマヌカハニー採蜜後に、容器に入れて保管する間にも徐々に変換され、半年～2年程度かけてメチルグリオキサールが徐々に増加していく。メチルグリオキサールが高値を示すほど、高い値段で取引・販売されるため、業者はメチルグリオキサール量が多くなるタイミングを見計らい検査し、「グレード」を決めて出荷する。

2. マヌカハニー名称を巡る争い

メチルグリオキサールの前駆物質であるジヒドロキシアセトンを産出する植物として、ニュージーランドに植生する *Leptospermum scoparium* 以外にも、隣国オーストラリアにも亜種の *Leptospermum* 属（例えば *Leptospermum polygalifolium* など）が多種存在する。これらの花蜜から得られるオーストラリア産ハチミツも高い抗菌活性（高いメチルグリオキサール濃度）を示すものも多い。現在は出荷量も限られているようだが、「オーストラリア産マヌカハニー」として販売もされている。「マヌカ」がニュージーランドのマオリ語に由来することもあり、ニュージーランドは他国がその名称「マヌカハニー」を使えないように世界で商標登録を進めている。オーストラリアはそれに対抗してオーストラリアンマヌカハニー

協会を立ち上げ、積極的な広報活動を行っている。

3. 偽装マヌカハニーとマルチフローラルハニー

多くのハチミツの価格に比べ、マヌカハニーは数倍以上、高い価格で販売されている。このような状況が食の偽装を誘導している。2013年には、ニュージーランドでの生産量を遙かに超えるマヌカハニーが世界で販売されていることが報道された。同年に、シロップ（砂糖水）を混ぜられたマヌカハニーが香港の検査機関で見つかった。2016年には、マヌカハニー製品に化成品であるメチルグリオキサール及びその前駆物質ジヒドロキシアセトンの人為的な添加がなされたとして、リコール（回収）がなされている。メチルグリオキサール及びその前駆物質ジヒドロキシアセトンは、安価で入手可能であり、人為的な添加により（値段の高い）抗菌活性の高いハチミツに「化ける」恐れがあるため、現在でも潜在的な問題として残されている。2017年には検査機関によりイギリスの高級百貨店で品質の劣ったマヌカハニーが発見されている。

自然からの恵みだからこそその問題もある。マヌカハニーの栽培も始まっているが、その多くは森や林などに自生しているマヌカの花からミツバチが採蜜してきたものである。つまり、近隣に咲いている他の花に由来する花蜜も混入してしまう可能性が高い。巣箱を設置する養蜂家にとっても、何パーセントの混入率かなどの判断は難しく、消費者にいたってはほぼ不可能であろう。特にマヌカハニーの場合、その純度を下げているのが（逆に言えば混ざることによって「マヌカハニー収穫量を上げている」ともいえるのが）、マヌカの花の近くではほぼ同時に咲くカヌカ (*Kunzea ericoides*) の存在である。つまり、マヌカハニーとして販売されていても、カヌカの花に由来する花蜜も多く混入している可能性がある。なお、単一の花蜜からなるハチミツをモノフローラルハニー、複数の花蜜が混ざったものをマルチフローラルハニーと呼ぶ。例えば、日本でも特定の花の名称を伴ったモノフローラルハニー（アカシア、クローバー、レンゲ等）が販売されているが、広大な面積で十分に手入れされた単一の花か

らなる理想的な花畑ではない場合、複数の花蜜が何割か混入することは避けられない。日本ミツバチの巣からもハチミツが得られるが、西洋ミツバチと異なり単一の花から採蜜する性質がないため、自ずとマルチフローラルハニーとなる。日本では、これら複数の花蜜が混ざったハチミツ（マルチフローラルハニー）を百花蜜とも呼ぶ。百花蜜は複雑な味わいとなり、おいしい。このような国産のハチミツもマヌカハニーと同様に高価であり、海外産の安価なハチミツによる偽装を受ける可能性が高い。このようなことを防ぐために、将来的にはすべての花蜜・ハチミツに特徴的な含有成分の網羅的な解析が期待されるし、技術的にも実現可能な段階に来ている。

4. 本物のマヌカハニーとは

現在、マヌカハニーの成分や機能性に関する研究が進められている。2012年にマヌカハニーにしか見つからない成分として、レプトスペリン（当初はレプトシンと呼称）が発見された¹⁾。その後の研究から、*Leptospermum* 属の花蜜に由来するハチミツに特異的に存在することが確認された。レプトスペリンの特異性の高さから、ニュージーランドの70%以上のハチミツ企業が加盟している Unique Manuka Factor Honey Association (UMF 協会) はレプトスペリンが 100 mg/kg 以上含まれているハチミツのみをマヌカハニーとして認証している。

ニュージーランド政府機関の Ministry for Primary Industries (MPI, 第一次産業省) は独自に研究を進め、その結果として4つの含有成分と DNA 検査を合格したもののみをマヌカハニーと認める、との定義を2017年に提唱し、2018年2月から輸出品への規制に適用している（表1）。4つの物質は、phenyllactic acid (PLA), 4-hydroxyphenyllactic acid (HPA), 4-methoxybenzoic acid (MBA), 2'-methoxyacetophenone (MAP) であり、液体クロマトグラフィー／タンデム型質量分析器で一斉検出定量する。DNA 検査は花蜜に混入する花粉に由来する *Leptospermum scoparium* の遺伝子をリアルタイム PCR 法により調べる。バッチごとの分析とはいえ、質量分析器及びリアルタイム PCR の検査を必須とできるのは、販

表1 ニュージーランド政府によるマヌカハチミツ定義
(4化合物とDNA検査)

Markers	Monofloral	Mutifloral
3-Phenyllactic acid	≥ 400 mg/kg	≥ 20, <400 mg/kg
2'-Methoxyacetophenone	≥ 5 mg/kg	≥ 1 mg/kg
2-Methoxybenzoic acid	≥ 1 mg/kg	≥ 1 mg/kg
4-Hydroxyphenyllactic acid	≥ 1 mg/kg	≥ 1 mg/kg
DNA from <i>L. scoparium</i>	<Cq* 36	<Cq* 36

*Cq, Quantification cycles (増殖曲線と閾値が交差するサイクル数)

売価格が高いマヌカハニーだからこそとも言える。4つの成分のなかでも特に鍵となる化合物が *Leptospermum scoparium* に特異的とされる MAP である。他の指標が規制値をクリアしていた場合、この MAP の量が 5 mg/kg 以上ならモノフローラルな（純度の高い）マヌカハニー、それ以下でも 1 mg/kg 以上ならマルチフローラルなマヌカハニーに分類される。ニュージーランド政府が4つの成分を選んだ中に、レプトスペリンが含まれなかったのは安定性などが理由であるとされている²⁾。一方で、レプトスペリンは安定であるが、MAP（最重要なマーカー）については長期保存で不安定であることも報告されており³⁾、我々の研究でも MAP は熱をかけると大きく減少することが明らかとなっている。信頼のおける認証マーカーとするためには、レプトスペリン及びMAPの安定性について追試を含めた更なる研究が必要である。また、マヌカハニー定義に使われる4つの成分は、すべて試薬として安価に入手可能であり、前述したメチルグリオキサールの場合と同様に、偽装のための人為的添加（偽装）が懸念される。一方、レプトスペリンは構造の複雑な配糖体であり、合成が難しく、一般には市販されていないことから人為的な添加の可能性は下がる。

5. マヌカハニー二次産品と成分変化

マヌカハニーの認証については、従来からの各認証機関による検査（後述するグレーディングのために必要）に加え、ニュージーランド政府による規制で厳密な成分分析が課されるようになり、本物のマヌカハニーのみが消費者に届けられるような状況になりつつある。マヌカハニーの持つ効能を期待して、様々な商品（のど飴、グミ、ジュース、歯磨き粉など）が二次産品として販売されてきている。これら二次産品には、マヌカハニー入りとしか記載していないものや、用いたグレードを載せているが添加量を明記していないものも多い。また、加工に伴い、その成分量が大きく変動することが予想されるが、最終製品の残存成分量を示したものは皆無である。我々の検討では、ハチミツの加熱処理によりメチルグリオキサール量が大きく減少することが明らかになっている。また実際のマヌカハニー入りの飴でもメチルグリオキサール量がわずかにしか認められないものもある。今後は、マヌカハニーの二次産品においても、成分解析による品質保証が必要と考えられる。

6. マヌカハニーのグレーディング

ニュージーランド政府の定義はマヌカハニーと言えるか否か、モノフローラルかマルチフローラルか、を示すものとなり、グレーディング（クラス分け）には用いられない（表1）²⁾。以前より、いわゆる「天然もの」のた

めに品質にばらつきがあるマヌカハニーについて、UMF や MGO, Active, MGS, Kfactor などにより認証及びグレーディングがなされてきた。多くの認証で主にその指標として用いられているのがメチルグリオキサール量である。誤解が多いのが、UMF 協会の示す「UMF 値」である。以前は抗菌活性をもとに示されていたが、現在の UMF 値は、基本的にメチルグリオキサール量によりクラス分けされており、それに加えて更にレプトスペリン、ジヒドロキシアセトンや加熱指標のヒドロキシメチルフルフラール（HMF）なども測定した上で UMF 認証表示している。MGO 認証はメチルグリオキサールそのものを測定してその含量（mg/kg ハチミツ）を付記している。Active は過酸化水素による抗菌活性も含めた総合的な抗菌活性測定に基づく表示であったが、食品に機能性を示唆する『アクティブ』は望ましくないとのことで、現在はほぼ使われなくなっている。また、MGS 認証は抗菌活性の発見者である故モラン博士が立ち上げたものであり、Molan Gold Standard の略であるが、メチルグリオキサール量に基づきクラス分けしている。Kfactor は、以前は花粉の種類や量による指標であったが、現在はニュージーランド政府のマルチフローラル及びモノフローラルの区分を流用して表示しているようである。

7. マヌカハニーに期待される機能性

高い抗菌活性を持つマヌカハニーは、海外では創傷治療ガーゼやジェルなどの成分として用いられており、抗菌活性により外部からの感染を防御しつつ、治癒を早める作用も期待されている。食事由来のマヌカハニーについては、どうだろうか。ハチミツ成分が直接的に触れる口腔内などについては、抗菌活性も期待できる。マヌカハニーには胃がんの原因菌とされるピロリ菌に対する抗菌作用が期待されており、実際、「ピロリ菌をやっつける」とする表現もインターネットでは見受けられる。学術的な研究を調べると、確かにシャーレの中でピロリ菌を減弱させた報告はあるが、一方で、生体レベルでは効果が認められないとの学術報告もある⁴⁾。動物（乳がんモデル）に対して、マヌカハニー投与による抗がん活性が報告されており⁵⁾、今後、ヒトでも抗がん作用を示すか検証が必要である。インフルエンザウイルスに対する抗ウイルス作用も報告されているが⁶⁾、*in vitro* における検討であり、こちらも実際のヒトに対する効果の検証は今後の課題と言える。

8. 体内に取り込まれたメチルグリオキサールの運命

抗がん作用も期待されるマヌカハニーであるが、食事により摂取したメチルグリオキサールやその他の成分は体内でどうなるのだろうか。メチルグリオキサールはマ

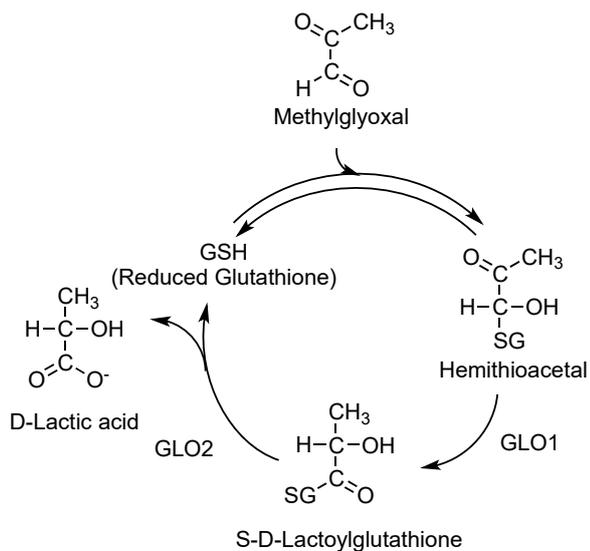


図1 生体内グリオキサラーゼ (GLO) 系によるメチルグリオキサールの消去

マヌカハニーだけでなく、様々な食品加工に伴って生じる成分である。また、実は、エネルギー産出経路の解糖系における代謝中間体ジヒドロキシアセトンリン酸からメチルグリオキサールが副産物として常時産出されている。その他にもグリケーション（非酵素的糖化反応）や脂質酸化反応によっても生じる。メチルグリオキサールは極めて反応性（攻撃性）に富む物質であり、我々は自分の細胞や組織を守るために酵素グリオキサラーゼ系を持っている（図1）。この系はグリオキサラーゼ1と2からなり、メチルグリオキサールが生体内還元物質グルタチオンと反応して生じたヘミアセタール複合体を最終的に乳酸として無毒化する仕組みである。このため、食事由来するメチルグリオキサールは細胞に到達した段階で消去されてしまうことが予想される。ヒトにマヌカハニーを投与した研究では、尿中のメチルグリオキサール量及び代謝産物の乳酸量はほとんど変化しない。また、食事由来のメチルグリオキサールは、その高い反応性からタンパク質などに付加修飾することで消費（不活性化）されることも考えられる。一方で、「微量毒素」成分として、食事由来のポリフェノールやイソチオシアネート、あるいはリポ多糖に至るまで、が体内に入り込むことで、細胞の持つ生体防御能を活性化し、次に来る大きなストレスに対抗する能力を得ることが可能となる、との考え方がある。マヌカハニーのメチルグリオキサールも単に消去されるのみならず、ホルミシス効果として、一部は何らかのシグナル分子を付加修飾することを介して、防御系などを活性化している可能性もあろう⁷⁾。

メチルグリオキサールは抗菌活性が高いため、腸内細菌に対してもその活性を発現する可能性がある。しかしながら、人がマヌカハニー（UMF20+）を20gずつ4週

間摂取しても腸内細菌叢に大きな影響は生じないとする報告がある。つまり、腸内細菌叢を攪乱しない、という見方が出来る。一方で、日本の高校生によるマウスを用いた研究で、適当量のマヌカハニー投与により腸内細菌叢のバランスが善玉菌優性へと傾くことが報告されており⁸⁾、上述したヒト試験で腸内細菌叢に変化が認められなかったのはマヌカハニーが高用量過ぎた可能性もある。腸内細菌叢とマヌカハニーの関連についてはまだ不明な点が多い。

9. 配糖体レプトスペリンの生体内代謝と機能性

マヌカハニーに含まれる配糖体レプトスペリンは、UMF協会の基準値では最低値が100mg/kgとされているが、純度の高い良質なマヌカハニーなら数百mg/kg程度となる。これは豊富に含まれるメチルグリオキサールやフェニル乳酸（PLA）の量と同程度である。マヌカハニー摂取に伴い、これら成分は体内で吸収代謝される。レプトスペリンについては動物や人を用いた検討から、その代謝物の解析が進んでおり、腸内細菌の働きにより糖の部分が切断されてアグリコン（メチルシリングレート）となり、腸から吸収されてメチルシリングレートの硫酸抱合やグルクロン酸抱合体となる。あるいはカルボキシルエステラーゼによりメチルシリングレートからシリング酸に変化する⁹⁾。レプトスペリンが機能性発現に関与しているかどうかは不明であるが、代謝物であるメチルシリングレートにはチャンネルタンパク質の阻害による食欲コントロール作用、また、シリング酸には抗がん、肝臓保護、神経保護、抗高血糖作用などの多くの機能性が示唆されており、体内を循環するこれらマヌカハニー代謝物が機能性を発揮している可能性もある。機能性発現機序の解明が今後の課題として残されている。

おわりに

マヌカハニーはメチルグリオキサールに由来する高い抗菌活性を有するハチミツである。最近の研究からレプトスペリンなど他の成分についても他のハチミツと比べるとユニークであることがわかってきた。これら特徴的な成分がマヌカハニーの持つ機能性・効能を説明できるか、更なる研究の進展が望まれる。

参考文献

- 1) Kato, Y.; Umeda, N.; Maeda, A.; Matsumoto, D.; Kitamoto, N.; Kikuzaki, H. Identification of a novel glycoside, leptosin, as a chemical marker of manuka honey. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 2012, Vol. 60, 3418-3423.
- 2) McDonald, C. M.; Keeling, S. E.; Brewer, M. J.; Hathaway,

- S. C. Using chemical and DNA marker analysis to authenticate a high-value food, manuka honey. *Science of Food*. 2018, Vol. 2, 9.
- 3) Bong, J.; Loomes, K. M.; Lin, B.; Stephens, J. M. New approach: Chemical and fluorescence profiling of NZ honeys. *Food Chemistry*, 2018, Vol. 267, 355-367.
 - 4) McGovern, D. P.; Abbas, S. Z.; Vivian, G.; Dalton, H. R.; Manuka honey against *Helicobacter pylori*. *Journal of the Royal Society of Medicine*. 1999, Vol. 92 No. 8, 439.
 - 5) Ahmed, S.; Sulaiman, S. A.; Othman, N. H. Oral administration of tualang and manuka honeys modulates breast cancer progression in Sprague-Dawley rats model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2017, Vol. 2017, 5904361.
 - 6) Watanabe, K.; Rahmasari, R.; Matsunaga, A.; Haruyama, T.; Kobayashi, N. Anti-influenza viral effects of honey in vitro: potent high activity of manuka honey. *Archives of Medical Research*. 2014, Vol. 45, 359-365.
 - 7) Murakami, A. Non-specific protein modifications may be novel mechanism underlying bioactive phytochemicals. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*. 2018, Vol. 62, 115-123.
 - 8) 高野美穂. マスカハニーのマウス腸内フローラにおよぼす影響. *化学と生物*. 2017, Vol. 55, No. 1, 68-71.
 - 9) Ishisaka, A.; Ikushiro, S.; Takeuchi, M.; Araki, Y.; Juri, M.; Yoshiki, Y.; Kawai, Y.; Niwa, T. Kitamoto, N.; Sakaki, T.; Ishikawa, H.; Kato, Y. In vivo absorption and metabolism of leptosperin and methyl syringate, abundantly present in manuka honey. *Molecular Nutrition & Food Research*. 2017, Vol. 61, No. 9, 1700122.