

特集

カロテノイド研究 40 年 —天然色素に魅せられて—

真岡 孝至 生産開発科学研究所

1. はじめに カロテノイドとは

私はカロテノイドの研究を手掛けて今年で40年になる。この研究を初めは大学、そして財団法人の研究所でやってきた。本稿ではこのカロテノイド研究を通じて私の得た知見と財団法人における研究活動を随想的に述べてみたい。まず初めにカロテノイドとはどのような化合物であるかについて述べる。カロテノイドは赤、橙、黄色を示すテトラテルペン色素で微生物、植物、動物に広く存在している。代表的なものとしてニンジンのβ-カロテン、トマトのリコペン、卵黄のルテイン、エビやカニの甲羅のアスタキサンチンなどがある。カロテノイドの構造は分子の中央部に存在する9個の共役二重結合系（ポリエン鎖）とその両端に着くエンドグループから構成される。カロテノイドは分子内の共役二重結合（ポリエン）系により赤、橙、黄色などの色を発現している。このポリエン鎖とエンドグループの組み合わせにより数多くの構造のカロテノイドが存在する。⁽¹⁾ カロテノイドは炭素と水素のみで構成される炭化水素化合物であるカロテン類とカロテン骨格に酸素原子がエポキシ基、カルボニル基や水酸基などの形で結合した含酸素化合物のキサントフィル類に分類される。図1に代表的なカロテノイドの構造を示した。⁽¹⁾

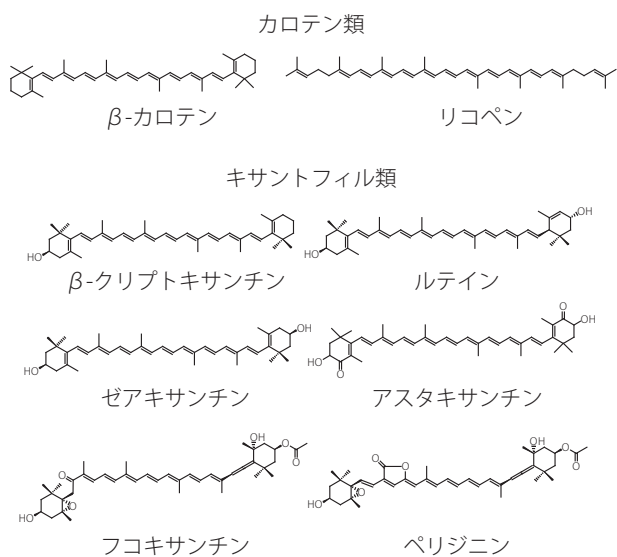


図1：代表的なカロテノイドの構造

カロテノイドは光合成生物が生産する物質量の0.1%を占めるといわれその生産量は年間約1億トンと考えられている。二次代謝産物としては天然に最も広く分布する化合物の一つである。微生物と植物はカロテノイドを酢酸やメバロン酸などから生合成することができるが、動物は体内でカロテノイドを生合成することはできない。このため動物の体内に存在するカロテノイドはすべて食物から摂取されたものに由来している。動物のカロテノイドは食物連鎖を経て蓄積され、さらに体内で代謝変換されるのでさまざまな構造の化合物が存在する。⁽¹⁾ 2004年の時点でおよそ750種のカロテノイドが天然から報告されている。⁽²⁾

2. 京都薬科大学でのカロテノイド研究

私が京都薬科大学で卒業研究に取り組んだ時の夢は一つでも新しい天然有機化合物を見つけて構造決定をすることであった。当時京都薬科大学には天然物有機化学を研究する研究室として天然物薬品製造学教室と生薬学教室とがあり前者は海洋生物、特に海洋動物の有機化合物を、後者は植物（生薬）成分の研究を行っていた。そこで幅広く天然有機化合物を研究していた天然物薬品製造学教室（松野隆男教授）に1978年に卒業研究で所属した。私の卒論のテーマはアキアカネのカロテノイド成分の研究であった。まず研究用のサンプルであるアキアカネを採集することからスタートした。9月に大学の周辺の田園に捕虫網をもって出かけて数百匹を集めた。近くの子供らにお兄さんがまたトンボとりに来ているよと言われたものである。当時分析機器としては紫外可視部吸収スペクトル（UV-VIS）や赤外線吸収スペクトル（IR）、分離手段としてはカラムクロマトグラフィーや薄層クロマトグラフィー（TLC）しかない時代であった。色々苦難の末にアキアカネからβ、γ-カロテンという菌類にしか存在報告がないカロテノイドを見出した。分析機器が揃っていない当時、本物質の同定はβ-カロテンから化学的に誘導して半合成したβ、γ-カロテンとアキアカネからとった本カロテノイドのUV-VISスペクトルが一致する事、さらにTLC上で両者が一致することを確認して行い卒論を何とか完成した。この成果は翌年の薬学会近畿支部総会で発表した。昆虫のカロテノイドとしては陸上植物に由来するβ-カロテンやルテインとその代謝産物が知られていた。しかし菌類にしか存在報告がないβ、γ-カロテンなぜアキアカネに存在するだろうという本質的な疑問は

残ったままだった。この謎は40年後の2018年になって解明される。詳しくは後節で述べる。

修士課程での研究テーマは二枚貝類のカロテノイドの研究であった。イガイやホタテガイら新規カロテノイドを単離して構造決定することができた。この新規カロテノイドはホタテガイの学名 *Pecten* に因みベクテノールと命名した。⁽³⁾ この時は電磁石の80 MHz FT-NMR、EIMSや円偏光二色性スペクトル(CD)などが使えるようになり始めて構造決定の醍醐味を味わえた。薬学で天然物化学を専攻した夢「一つでも新しい天然有機化合物の構造決定がしたい」がかなえられたのである。

修士課程修了後1981年から助手として同研究室に勤務した。当時教授にCRC出版から *Marine Biogenic Lipids, Fats, and Oils* という本を出版するので *Marine Carotenoid* について執筆の依頼が来ていた。そこで助手になり一年目の仕事はこの本を書くための資料集めであった。この仕事は海洋の微生物、藻類、動物に分布するカロテノイドの構造とその生合成や代謝などを網羅的にまとめるもので今ならパソコンとネットで文献を集めることができるが当時はそのようなものはない。一夏図書館に通い *Chemical Abstract* から関連の文献を検索してオリジナル論文をコピーして要点をカードに記述する作業が続いた。構造式を書くソフトもなかった時代である、ロットリングと定規を用いていちいちカロテノイドの構造式を手書きで書いた。生物の分類ごとにカロテノイドの構造式、その組成、生合成、代謝を書いたカードを作って行った。カードはみるみるたまっていった。そしてその要点を教授に挙げて行く。おかげでこの作業を通じて天然カロテノイドの構造(当時で500種ぐらい知られていた)やそれらの分布、生合成、代謝が頭に入り、これらは今でも記憶している。この仕事でカロテノイドの天然物化学的研究分野の研究状況を概観することができその後の私の研究に大いに役立っている。

学位論文は天然カロテノイドの立体異性体(光学異性体)の分離とそれらの立体配置の決定だった。一般に天然有機化合物は多くの糖ならD体、アミノ酸ならL体と単一の光学異性体で存在する場合がほとんどである。しかしカロテノイドは例えばアスタキサンチンでは理論上3種の光学異性体の存在が考えられ天然にはこの3種の光学異性体がすべて存在する(図2)。私がこの研究に着手した当時カロテノイド(特にキサントフィル類)は微生物や植物では単一の光学異性体で存在するが動物に存在するカロテノイド(特にアスタキサンチンなどのキサントフィル類)は光学異性体の混合物で存在するらしいと言われていた。私は幾種類かの動物に存在するキサントフィル類の光学異性体をキラルカラムで分離する方法とそれら分離された光学異性体の絶対構造をNMRと円偏光二色性(CD)スペクトル(場合により化学的誘導化を用いることもある)により決定する仕事に取り組んだ。その結果動物に含まれるアスタキサンチン、ゼアキサンチン、ルテインなどは光学異性体の混合物で存在すること、それらは食物連鎖と動物自身の独自の代謝経路を通じて生成する事などを明らかにした。これがわたしの学位論文の仕事になり1991年に薬学博士の学位を取得した。この過程で多くの天然カロテノイドの分離、分析、構造解析、誘導反応のスキルを身に着ける事ができた。

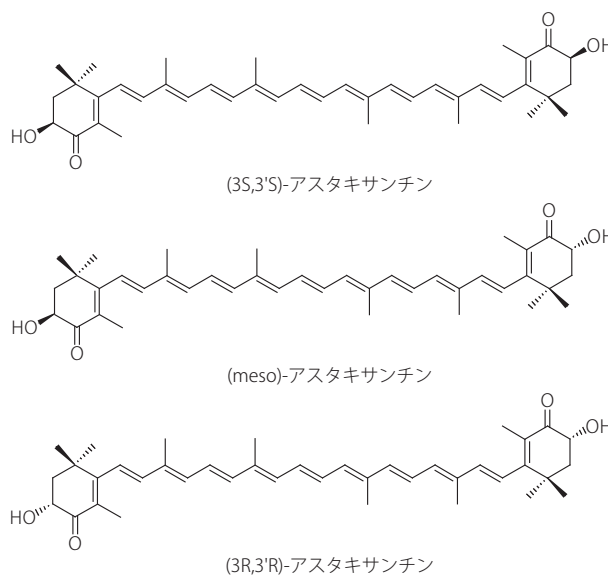


図2：アスタキサンチンの3種の光学異性体

3. 生産開発科学研究所でのカロテノイド研究

1993年から下鴨神社の隣にある生産開発科学研究所に勤務するようになった。この研究所は1947年に京都大学内に自然科学的研究を通じて科学技術の振興と産業の発展を目的に設立された財団法人で企業や団体からの研究・技術指導の委託や知的財産権の実施等による収入を主たる財源として運営している研究機関であった。国立大学が大学法人化する以前には大学での基礎研究と民間での技術開発を橋渡する機関とし医学、薬学、工学、農学分野の研究者などがいて活発な活動をしていた。各研究室は企業や各種団体からの研究資金をもとに独立採算で運営されていて各研究室の自主性が重んじられていた。さらに公益的な科学技術の普及に関する業務も行ってた。私はこの研究所で天然物の利用に関する仕事や農水省の外郭団体である生研機構のプロジェクトに参加した後に2003年から自分で研究室を主宰することになり、カロテノイドを中心とする機能性成分を天然物化学的観点から研究する部門を立ち上げた。この時私は大学とも企業とも異なる公益財団法人で未永く研究するにはどのような研究を進めていけば良いかという事を考えた。2000年代に国立大学が法人化されると大学と企業の共同研究が進み生産開発科学研究所が従来行っていた大学と企業の研究、技術開発を結びつける仕事がどんどん大学に流出していった。今まで生産開発科学研究所がおこなっていた大学発の基礎技術を応用開発して企業に橋渡する仕事では早晚やっていけなくなる危機感があった。そこで考えたことはカロテノイドの天然物化学、分析化学の手法について徹底的に基礎研究を行ってスキルを磨き「カロテノイドの天然物化学、分析化学研究ならば私の研究室に頼めばできる」というブランドを持つことにより企業、研究機関からの研究依頼を受ける事をめざした。カロテノイドは熱や光に不安定で分解しやすくしかも脂質の多い組織に存在するのでこれを扱うには熟練を要する。多くの研究機関がカロテノイドを手掛けていたがこれらの理由で及び腰

になるところも多かった。そこで私の研究室に依頼すれば他の機関でできないようなことも解決できるという信頼を得ることを目標に研究と技術開発を進めた。これらの困難な課題を解決するため今まで身に着けてきた天然物有機化学研究のスキルが大いに役立った。またこの当時500 MHzのNMRやLC/MS装置が研究所に導入されたことも幸いだった。この方針でカロテノイドに特化した研究室を立ち上げ数年ぐらいうると「他の機関に依頼しても結果が出ないものでも私のところへ依頼すれば何らかの結果が出る」という信頼を得ることができ、カロテノイドの天然物、分析化学的な研究機関として日本での中心的存在になる事ができた。多くの大学、研究機関、企業との共同研究、委託研究が進みまた公益法人として発表できる成果は積極的に発表してカロテノイド分野の学術貢献に寄与することも心掛けた。これらの成果はオリジナル論文として国内外のジャーナルに投稿しカロテノイドの基礎および応用研究に貢献することができた。^(4,5)

また1990年後半から2000年頃にかけてカロテノイド特にアスタキサンチンやルテインなどが人の健康に役立つことが明らかにされつつある時期で⁽¹⁾、健康食品を扱ういくつかの企業がカロテノイドのサプリメント開発に取り組み出していた。このことも幸いして多くの企業からの研究依頼があった。

さらに企業の依頼研究の合間に時間を見て天然におけるカロテノイドの多様性と存在意義についての自主研究を続けた。その結果100種を上回る新規カロテノイドの構造研究を成し遂げることができた。^(4,5) またカロテノイドの機能も化学的な観点から解明することができた。さらに天然物化学の分析技術を信頼されカロテノイド以外の多くの天然物の分析、分離、構造解析も行った。

以下これらの研究を通じて明らかにした天然カロテノイドの機能、構造特性などについて述べる。

4. 40年のカロテノイド研究で明らかになったこと

4.1 植物非光合成器官（種子や花でのカロテノイドの役割）

植物、藻類や光合成微生物の光合成器官ではカロテノイド

はクロロフィルが吸収できない青色の光のエネルギーを吸収してクロロフィルに渡す役割をしている。また過剰なエネルギーを放散する役割も果たしている。これらを担うカロテノイドは陸上植物ではβ-カロテンやルテイン、藻類ではフコキサンチンやペリジニンなどである。⁽¹⁾ 一方、果実、果皮、種子などの非光合成器官には様々な構造のカロテノイドが存在する。代表的なものはミカンのβ-クリプトキサンチン、トウガラシ（パプリカ）のカプサンチンやカプソルピン、トマトのリコペンなどである。果実は種子の成熟にともないカロテノイドやアントシアニンなどの色素によって色づく。これらの色素は種子を光酸化から保護していると考えられる。例えばトマトやトウガラシは果実に種子ができると共役系のより長い赤色のリコペンやカプサンチン、カプソルピンをそれぞれの前駆体の黄色カロテノイドから代謝変換して蓄積している。植物の実が赤くなるメカニズムとその意義についての著者の研究を紹介しよう。

トベラは常緑性の低木で海岸に自生し、生け垣や街路樹などとして用いられる。秋に鮮やかな赤色の種子をつけるので目にかけた人も多いと思う。図に示したようにトベラの種子は若い時は朔果（種皮）におおわれ黄色カロテノイドのピオラキサンチンが主成分として含まれている。成熟すると朔果が三つに裂けて赤色の種子が露出する。この種子の赤色色素は著者がトベラキサンチンと命名したカロテノイドでピオラキサンチンの5, 6位が酸化開裂して生成したカロテノイドである。前駆体のピオラキサンチンが9個の共役二重結合を持つのに対してこの赤色カロテノイドは2個多い11個の共役二重結合を持つのでより強力な一重項酸素の消去効果を示す。すなわちトベラは黄色のピオラキサンチンを赤色のトベラキサンチンに変換する事によって光酸化から種子を保護しさらにカラーアトラクタントとしてヒヨドリなどの動物の目を引きやすくしていると考えられる（図3）。⁽⁵⁾ このように植物は種子を光酸化から保護するため、また種子を伝播するためカロテノイドを利用しているのである。

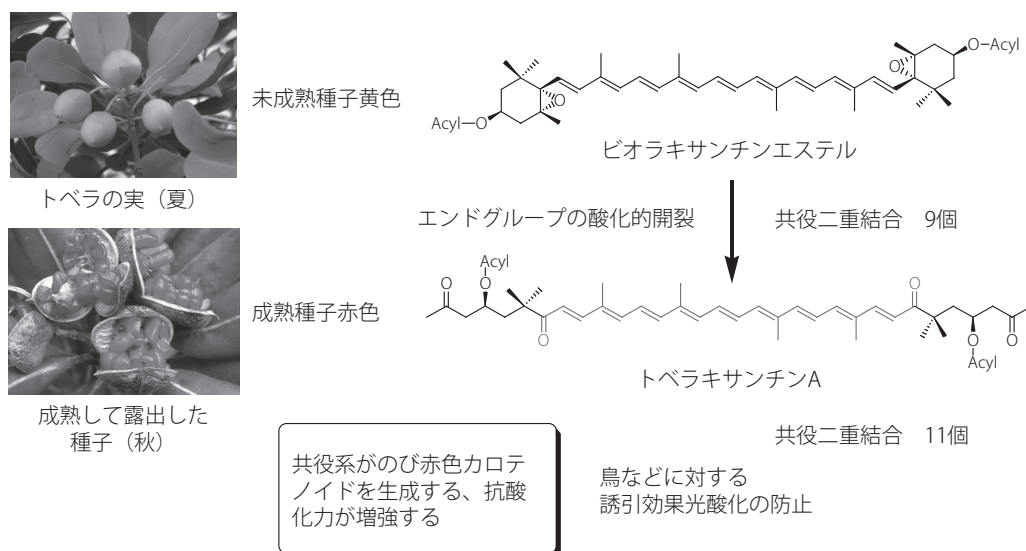


図3：トベラ種子の成熟にともなうカロテノイドの構造変化

4.2 食物連鎖による動物カロテノイドの蓄積とその役割

動物におけるカロテノイドの機能としてβ-カロテンなど一部のカロテノイドがビタミンAの前駆体（プロビタミンA）である事は古くから知られている。しかしプロビタミンAになりうるカロテノイドは750種ほどある天然カロテノイドのうちわずか十数種類でそのほかのカロテノイドは単なる色素として存在すると考えられていた。この30年間ほどの間に動物におけるカロテノイドの様々な機能が明らかになってきた。

前にも述べたが動物は体内でカロテノイドを生合成することはできない。このため動物に存在するカロテノイドはすべて植物や藻類などが生産したものを直接摂餌して吸収したもの、食物連鎖を通じて蓄積したもの、さらに体内で代謝変換したものである。これらの過程によりカロテノイドの構造変換がおこりその結果さまざまな構造のカロテノイドが動物には存在する。カロテノイドの海産動物における動態とその役割をサケでのアスタキサンチンで見よう。サケは体内でアスタキサンチンを作ることができない。その起源は藻類が生合成したβ-カロテンである。この藻類を食べた甲殻類が体内でβ-カロテンをアスタキサンチンに代謝変換する。サケは大洋を回遊しているときに甲殻類を食べアスタキサンチンを体内、特に筋肉に蓄積している。繁殖期になるとオスは筋肉のアスタキサンチンを表皮に移行させて体色が赤くなる。これは性的成熟度をメスにアピールする婚姻色である。一方メスは卵にアスタキサンチンを移行させ卵を成熟させる。サケは繁殖、産卵のため河川を遡上するがこの時には海洋を遊泳する時とは異なり大気に接し、多くのエネルギーを費やすので海洋を遊泳している時に比べ多くの酸化ストレスに曝される。この酸化ストレスの防禦にアスタキサンチンは役立っている、オスもメスも遡上、繁殖のためにアスタキサンチンを使い果たし、産卵をすませたサケの筋肉は白い。一方、河床に産み落とされた受精卵は太陽光などに曝される。卵に含まれるアスタキサンチンは一重項酸素や紫外線の障害から胚を護っている。また、アスタキサンチンは発生の過

程で起る様々な酸化ストレスから胚や仔魚を守っている（図4）。⁽⁶⁾

このような例は他の多くの水産動物でも認められた。例えば流氷の妖精として知られるオホーツク海に生息するクリオネは半透明な体で生殖巣や消化管が鮮やかなオレンジ色をしている。クリオネは肉食性の軟体動物（貝殻の退化した巻貝の仲間）でリマキナという藻類を食べる小型巻貝を捕食している。クリオネの生殖巣の主カロテノイドはペクテノロンというカロテノイドでこれはリマキナの主カロテノイドであるジアトキサンチンの4位にカルボニル基の導入された構造である。ペクテノロンはジアトキサンチンに比べ強力な一重項酸化抑制作用を示す（図5）。すなわちクリオネは食物由来のカロテノイドをより抗酸化作用の強い形に代謝変換して生殖巣に蓄積していたのである。流氷の下の海は強い太陽光に曝されているのでペクテノロンなどのカロテノイドがクリオネの生殖巣を光酸化から保護していたのである。⁽⁷⁾ このように動物においてカロテノイドは生殖や発生の過程で重要な役割を果たしている、さらにカロテノイドは動物の免疫力の向上にも役立っていることが明らかになってきている。

4.3 海産無脊椎動物におけるカロテノイドの多様性

貝やホヤなどの海産無脊椎動物は鮮やかな赤やオレンジ色をしている。これらの色素もカロテノイドである。これらの海産無脊椎動物は餌とする藻類からフコキサンチンやペリジニンを体内に取り込み代謝変換して蓄積している。図6に二枚貝やホヤ類にみられるフコキサンチンの代謝産物を示した。フコキサンチンはエポキシ基、ケトン基、アレン結合などの官能基を持つておりそれぞれの動物で特異的な代謝をしているので様々な構造のバリエーションを持つ代謝物が存在する。⁽⁶⁾ ホヤや二枚貝に含まれる赤色色素の一つであるミチロキサンチンはフコキサンチンの代謝産物のである、この代謝変換でより強い抗酸化力を持つカロテノイドが生成することも見出した。

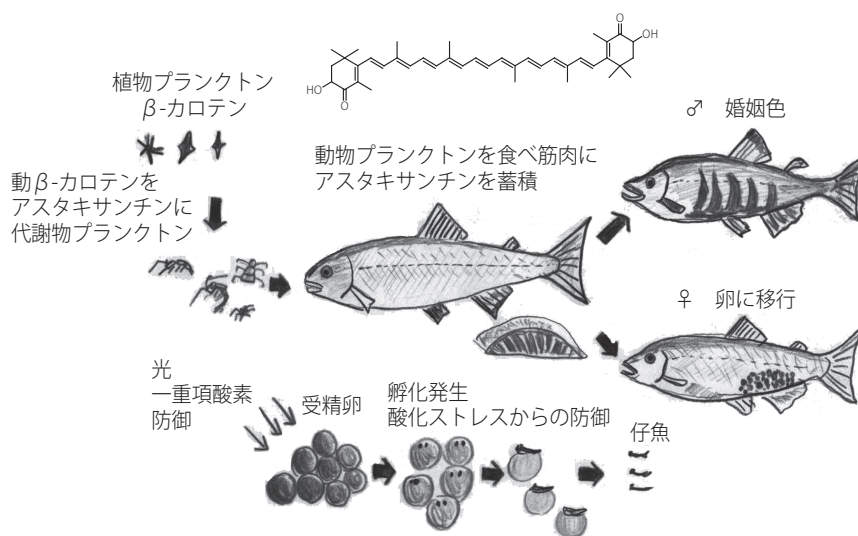


図4：サケのアスタキサンチンの起源とその役割

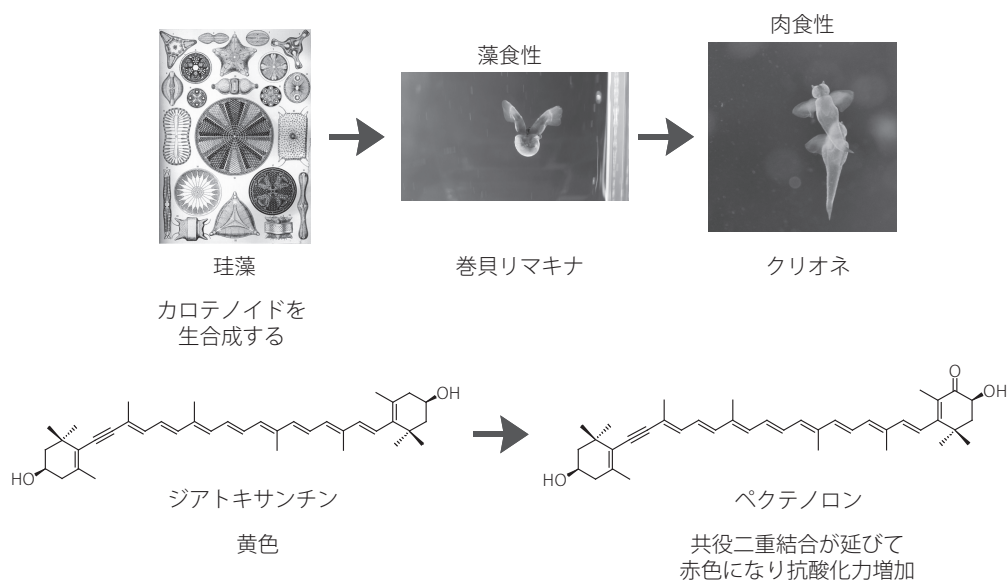


図5：クリオネのカロテノイドと食物連鎖

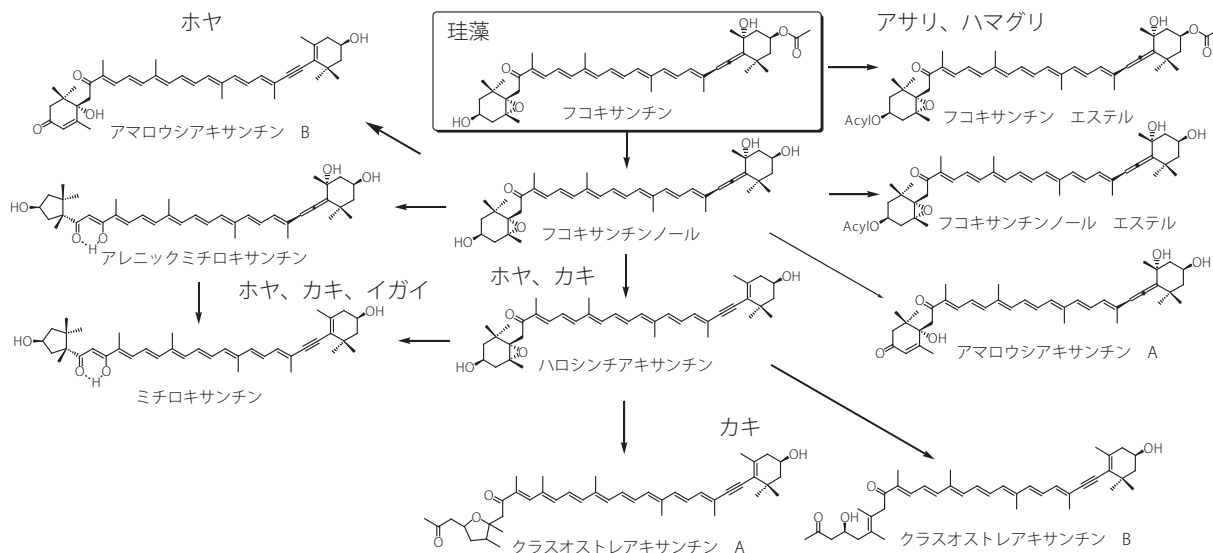


図6：二枚貝、ホヤ類のカロテノイドの起源と代謝経路

4.4 カロテノイドの活性酸素消去の分子機構

カロテノイドはこれまで一重項酸素 (1O_2) に対する優れた消去剤であることは良く知られていた。すなわちカロテノイドの共役二重結合 (ポリエン) が一重項酸素のエネルギーを吸収して安定な三重項酸素に戻し、カロテノイドが吸収した過剰なエネルギーはポリエン部の伸縮振動により放出するというものである。私は京都薬科大学との共同研究でカロテノイドは一重項酸素のみならずヒドロキシラジカル ($^{\bullet}OH$) やスーパーオキシドアニオンラジカル ($O_2^{\bullet-}$) を消去することを見出していた。私は化学屋なので単にこれらの活性酸素種がカロテノイドにより消去できたでは満足できずこれらの活性酸素種を消去した結果カロテノイドがどのように変化したかをLC/MSとESRを用いて解明することにした。その結果一重項酸素の消去は物理化学的な機構に加えカロテノイド自身が

エンドペルオキシドを形成して一重項酸素自体を分子内に取り込むこと。ヒドロキシラジカルやスーパーオキシドアニオンラジカルはカロテノイドがこれらの活性酸素種とエポキシドを形成することにより分子内に取り込むことで消去するという化学的メカニズムを明らかにした。⁽⁸⁾ また静岡大学農学部との共同研究では反応性の強い窒素化合物であるペルオキシナイトライト ($ONOO^{\bullet}$) をカロテノイドがポリエン部分で付加してニトロ体を形成することで消去することを明らかにした。⁽⁹⁾ ペルオキシナイトライトは芳香族アミノ酸のチロシンなどをニトロ化しこれが様々な炎症や疾病の原因になることが知られている。チロシンとカロテノイドが共存する環境でペルオキシナイトライトを作用させるとカロテノイドの方が先にニトロ化され結果的にチロシンのニトロ化が抑制される事を見出した。このことからカロテノイドは生体内で

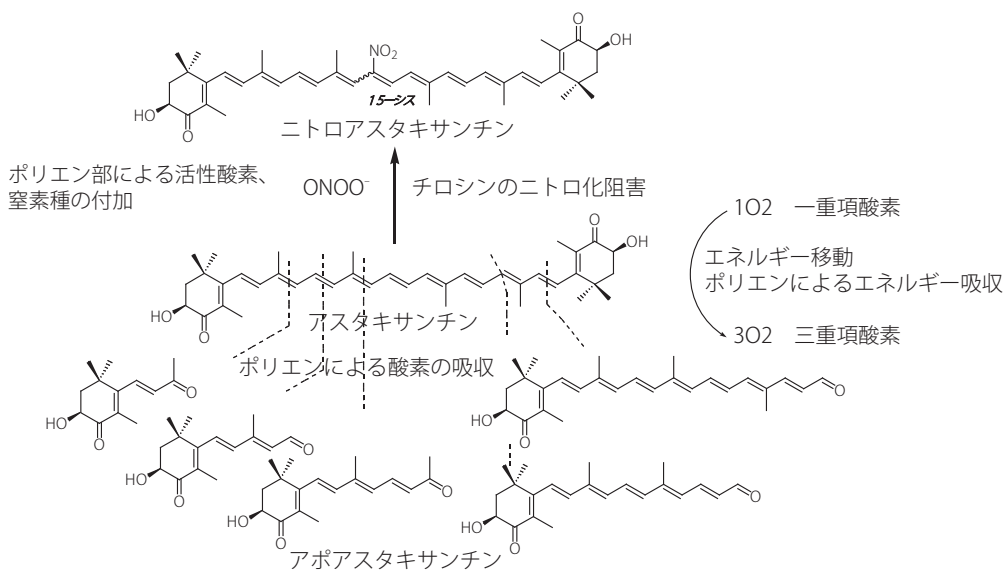
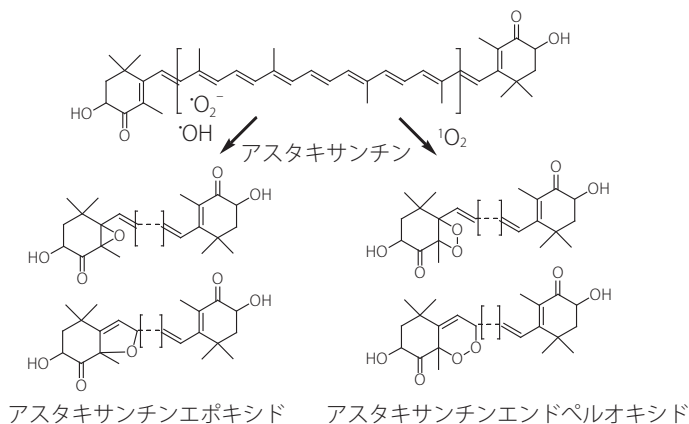


図7：アスタキサンチンの活性酸素消去機構

芳香族アミノ酸や核酸をペルオキシナイトライトによるニトロ化から防御する効果を持つと考えられる。またカロテノイドも自動酸化の過程でポリエン部に直接酸素を取り込むことでポリエン鎖がケトンやアルデヒドになったアポカロテノイドが生成することも明らかにした。⁽¹⁰⁾ これらの抗酸化効果はまさにカロテノイドの持つポリエン構造の特性によるものである(図7)。さらに天然にはカロテノイドとトコフェロールが重合した化合物が存在する事をトベラの種子から見出している。⁽⁵⁾ トコフェロールがラジカル種を消去するとトコフェロールラジカルが生じてこれがプロオキシダントとなりさらなる過酸化を引き起こす事があるが、カロテノイドが自らトコフェロールラジカルと反応する事によりトコフェロールラジカルによる過酸化を抑制したものと考えられる。このように化学的なエビデンスを積み上げる事によりカロテノイドの活性酸素種の消去機構を明らかにすることができた。

4.5 40年の時を経て解明されたトンボ類のカロテノイドの起源

先にも書いたが「アキアカネになぜ菌類にしか存在しないβ,γ-カロテンが存在するのか」は私のカロテノイド研究の原点であり是非解明したい問題であった。トンボは幼虫期にはヤゴとして水中に棲息している。アキアカネのヤゴのカロテ

ノイドを分析したところβ,γ-カロテンは見つからず、主に餌とする水生動物に由来するカロテノイドが見つかった。また孵化直後の成虫にもこの物質見つからなかった。この事からするとβ,γ-カロテンはトンボの成虫が食する餌に由来するかトンボの消化管の共生微生物に由来するものと考えられた。アキアカネの消化管の微生物を検討したがβ,γ-カロテンを産生する微生物は検出されなかった。それが今年の春4月末に今年初めて孵化したシオヤトンボが有翅アブラムシの発生した草むらを飛び回るのを目撃した。早速アブラムシを分析するとなんとβ,γ-カロテンがカロテノイドの主成分で検出された。ごく最近アブラムシ類は共生する菌類から水平移動したカロテノイド生合成遺伝子によりカロテノイドを生合成することが報告されていた。⁽¹¹⁾ アブラムシは共生する菌類の遺伝子を水平移動で体内に取り込み赤色のカロテノイドや緑色のキノン系色素を自ら作り出し保護色としていたのである。この研究は日本では産総研のグループが行い私も協力させて頂いた。⁽¹²⁾ アブラムシが生体防御のため自ら作り出したカロテノイドをトンボがアブラムシを捕食することでまた利用していたのである。さらにアブラムシを捕食するナナホシテントウムシやクモからもこれらの化合物が検出された。このことにより昆虫類の食物連鎖によるカロテノイドの蓄積

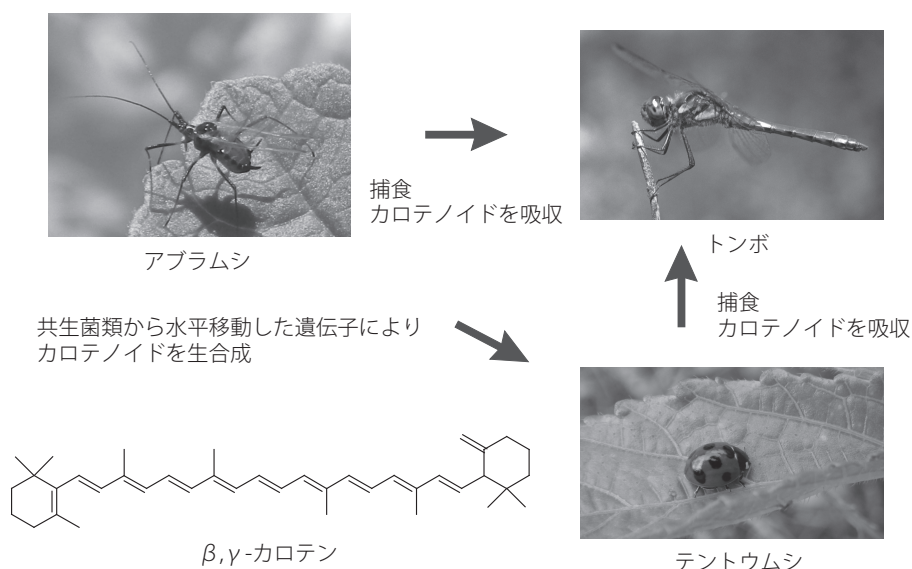


図8：昆虫のカロテノイドと食物連鎖

経路が明らかになった（図8）。一方アキアカネを含むトンボ類にはヤゴと成虫に共通して存在するカロテノイドもある。それがβ-カロテン、エキネノンとβ-カロテン-2-オールである。これらはエキネノンとβ-カロテン-2-オールはトンボ類がβ-カロテンから酸化的に代謝した成分である。このように身近な昆虫のカロテノイドを見ても菌類から昆虫への遺伝子の水平移動、さらに食物連鎖、昆虫独自の代謝など様々な過程を経て蓄積していることがわかり大変興味深いものである。

5. 終わりに

カロテノイドは現在生活習慣病予防効果などで健康雑誌やテレビでも注目されている。これらの生理作用は今まで述べてきたように生物がなぜカロテノイドを必要としているかについての基礎研究が端緒になりその後、人と健康の関連の研究が進んだ。私が出た薬科大学は6年制になり薬剤師養成の教育に力がおかれ研究も創薬や医療に関するものにシフトしてきた。おそらく大学に残っていたらここに述べたような天然カロテノイドの存在意義を解明する研究はできなかったであろう。その点独立性の高い財団法人の研究所で研究できたことは幸いであった。私は62歳になった今でも自ら手を動かして実験している。つい先ごろ自ら新規カロテノイド3種を見つけ構造決定することができた。同級生の多くが研究の一線から退き大学や企業などで経営、管理運営、教育的な仕事に携わっている中で未だ現役で天然物化学の仕事が出来ることを幸せに思っている。

日本はカロテノイドの研究で世界をリードする位置にあり2020年には富山で国際カロテノイド会議が開催される。それに向けてさらなる研究の発展に努めたい。

注

(1) 高市真一編（2006）. カロテノイドーその多様性と生理活性一. 裳華房；宮下和夫編（2009）. カロテノイドの科学

と最新応用技術，シーエムシー。

- (2) Britton, G., Liaaen-Jensen, S., Pfander, H. (Eds) (2004). *Carotenoids hand book*. Birkhäuser.
- (3) 松野隆男・眞岡孝至（1981）. イガイより新カロテノイド 3,4,3'-trihydroxy-7',8'-didehydro-β-carotene の分離. 日本水産学会誌, Vol. 47, 377-384.
- (4) 眞岡孝至（2012）. 天然カロテノイドの分析と構造研究. オレオサイエンス, Vol. 12, 485-494.
- (5) Maoka, T. (2009). Recent progress in structural studies of carotenoids in animals and plants. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, Vol. 483, 191-195.
- (6) Maoka, T. (2011). Carotenoids in marine animals. *Marine Drugs*, Vol. 9, 278-293.
- (7) Maoka, T., Kuwahara, T., and Narita, M. (2014). Carotenoids of sea angels *Clione limacina* and *Paedoclione doliiformis*, from the perspective of food chain. *Marine Drugs*, Vol. 12, 1460-1470.
- (8) Nishino, A., Maoka, T., and Yasui, H. (2016). Analysis of reaction products of astaxanthin and its acetate with reactive oxygen species using LC/PDA ESI-MS and ESR spectrometry. *Tetrahedron Letters*, Vol. 57, 1967-1970.
- (9) Tsuboi, M., Etoh, H., Kato, K., Nakatugawa, H., Kato, H., Maejima, Y., Matumoto, G., Mori, H., Hosokawa, M., Miyashita, K., Tokuda, H., Suzuki, N., and Maoka, T. (2011). Nitrocapsanthin and nitrofucoxanthin, respective products of capsanthin and fucoxanthin reaction with peroxyxynitrite. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, Vol. 59, 10872-10578.
- (10) Etoh, H., Suhara, M., Tokuyama, S., Kato, H., Nakahigashi, R., Maejima, Y., Ishikura, M., Terada, Y., and Maoka, T., Auto-oxidation products of astaxanthin. *Journal of Oleo Science*, Vol. 61, 17-21.
- (11) Moran, N. A. and Jarvik, T. (2010). Lateral transfer of genes from fungi underlies carotenoid production in aphids.

Science, Vol. 328, 624–627.; Mandrioli, M., Rivi, V., Nardelli, A., and Manicardi, G. C. (2016). Genomic and cytogenetic localization of the carotenoid genes in the aphid genome cytogenet. *Genome Research*, Vol. 149, 207-217.

⁽¹²⁾ Tsuchida, T., Koga, R., Horikawa, M., Tsunoda, T., Maoka, T., Matsumoto, S., Simon, J-C., Fukatsu, T. (2010). Symbiotic bacterium modifies aphid body color. *Science*, Vol. 330, 1102-1104.