

データマネジメントセミナー(1)

海藻由来フコイダンによる生活習慣病の予防および改善

Prevention and improvement of lifestyle-related illness by seaweed-derived fucoidan.

白 畑 實 隆

九州大学大学院農学研究院遺伝子資源工学部門教授

Fucoidan is a generic name of sticky sulfated polysaccharides derived from edible brown algae such as *konbu*, *wakame*, *mozuku*, and *hijiki*. Fucoidan is mainly composed of sulfated fucose but it also contains galactose, mannose, xylose, uronic acid etc. Fucoidan exhibits a variety of physiological functions such as antioxidative effect, enhancing effect of the immune system, anti-tumor effect, anti-virus effect, anti-diabetes effect, anti-arteriosclerosis effect, anti-allergy effect, and anti-blood coagulation effect. Recently, fucoidan of low molecular weight degraded by glycosidase has been noted on clinical application because of its potent suppressive effect on lifestyle-related illness. Recent fucoidan researches will be introduced from basic and applied aspects.

フコイダンは褐藻類（コンブ、ワカメ、モズク、ヒジキなど）が分泌する粘質性の硫酸化多糖類の総称であり、その主成分は硫酸化フコースである。フコース以外に、ガラクトース、マンノース、キシロース、ウロン酸などを含む。フコイダンの構造およびレオロジーに関する研究は古くから行われているが、近年ではフコイダンの生理活性に関する研究が盛んに行われるようになってきた。とりわけ、抗ガン性機能性食品の一つとしてガンの補完代替医療においてフコイダンが注目されている。これまで知られているフコイダンの生理活性は、抗酸化作用、免疫増強作用、抗腫瘍効果、抗ウイルス作用、胃潰瘍防止作用、抗糖尿病作用、抗動脈硬化症作用、抗アレルギー作用、抗血液凝固作用、肝障害軽減作用など極めて多彩である。

抗腫瘍効果：多くの抗ガン剤がガン細胞だけでなく正常細胞にも強い毒性を示すために重篤な副作用を示すのに対して、フコイダンは培養正常細胞には毒性を示さず、ガン細胞に特異的にアポトーシスを誘導することが知られている。HTLV-1 感染細胞に特異的にアポトーシスを誘導することも報告されている。薬効キノコのアガリクスはそうしたアポトーシス誘導作用を全く示さない。また、マクロファージを活性化して、インターロイキン-12 の発現を誘導し、インターフェロン- γ の誘導や NK 細胞の活性化などを介して腫瘍免疫を活性化する。フコイダンはマクロファージの Toll-like receptor-4 に結合し、細胞内シグナル伝達経路を活性化して作用を発揮することが推定された。また、フコイダンは腫瘍細胞からの VEGF の分泌を抑制し、ガン細胞による血管新生を抑制した。フコースの硫酸化の程度と血管新生抑制効果が正の相関を示すことも報告されている。ガン細胞は MMP-2 や MMP-9 などの金属プロテアーゼを細胞外に分泌し、コラーゲンのような細胞外基質タンパク質を分解して転移・浸潤していく。フコイダンはガン細胞の MMP-2 および MMP-9 の遺伝子発現、活性化を抑制し、ガン細胞の転移・浸潤を抑制した。マウスを用

いた試験では経口投与されたフコイダンは *in vivo* で移植ガンの増殖を有意に抑制した。ピロリ菌は胃の中で炎症を起こし、胃ガンの原因となることが知られている。ピロリ菌はフコイダンの硫酸基に強く結合する傾向があるため、フコイダンはピロリ菌除去作用を示す。

抗糖尿病作用：フコイダンとグルコースをマウスに投与すると、グルコースの吸収が阻害されるために血糖値の上昇を抑制されることが報告されている。筋肉細胞のブドウ糖取り込みを促進する作用も示した。フコイダンは糖尿病モデルマウスの血糖値上昇を強く抑制することが報告されている。

抗アレルギー作用：アトピーモデルマウスに対して、フコイダンが発症を抑制することが報告されている。フコイダンはヒト好塩基球細胞からのヒスタミン放出を強く抑制した。

このほか、フコイダンは、コレステロールや中性脂肪の低減、血液凝固の抑制（血栓防止）、血圧上昇の抑制などの作用により、血流を改善して動脈硬化を防ぐと期待されている。また、高脂肪食誘発肥満マウスを用いた実験により、高脂肪食により誘発される肥満、脂肪肝に対して抑制効果を示すことが示唆されている。

フコイダンは分子量 10 万～50 万の高分子多糖であり、腸管から吸収されるとは考えにくく、腸管免疫を活性化することにより、あるいは腸内細菌叢を改善することにより、様々な機能を発揮していると考えられている。これに対して、吸収性を高めるためにグリコシダーゼにより低分子化したフコイダンも市販されている。筆者らが推進しているフコイダン研究プロジェクトでは高分子フコイダンと低分子フコイダンの作用機序を明らかにする基礎研究を推進するとともに、フコイダンを実際に臨床で使用している医師や薬剤師の方々と定期的にフコイダン症例検討会を開催し、フコイダンの臨床効果について詳細に検討を行っている。本講演ではそうした臨床例についても紹介する。

生活習慣病においては多数の病因が重なって発症している場合が多く、一つの病因に対して一つの医薬で対処するという近代医療の考えでは処置しにくい病気が多い。その点、多彩な機能を持つ機能性食品は、全身状態を改善し、患者自身の治癒能力を高めるための有用な治療補助剤となる可能性があると思われる。フコイダンを補完代替医療に利用する際の問題点の一つは高価であるために、患者にかなりの経済的負担がかかることである。筆者らは活性酸素消去能を持つ還元水がフコイダンと同様な多彩な生理機能を持つことを明らかにし、生体内に速やかに吸収されて循環する還元水を日常的な健康維持および安価な治療補助剤として利用することを提唱してきた。普段の健康維持、疾病予防および治療後の再発防止等に機能性食品と還元水を効果的に利用することにより、長期的な健康管理が可能になることが期待される。