

ガゴメ昆布フコイダンの免疫賦活作用

Immune activation of the fucoidan originate from *saccarina sculpera*

鈴木信孝

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科臨床研究開発補完代替医療学講座

ガゴメ昆布フコイダンの免疫賦活作用

フコイタンは昆布やモズクなどの褐藻類に含まれる多糖類であり、フコースを主要な構成糖とし、その一部が硫酸化されていることが大きな特徴である。北海道函館近海に生育するガゴメ昆布は松前漬けやとろろ昆布として長く食用とされており、昆布の中でもフコイタンを豊富に含む。フコイタンは由来となる海藻によって構造が異なることが知られており、ガゴメ昆布フコイタンには、F、U、G-フコイダンの3種類が含まれている。また、ガゴメ昆布フコイタンはフコースの硫酸化度合いが高いことも大きな特徴である。

これまでの基礎研究において、ガゴメ昆布フコイタンには抗腫瘍作用、免疫賦活作用、抗がん剤の副作用軽減作用、血栓形成抑制作用、抗アレルギー作用、育毛作用など実に多様な機能性があることが明らかになっている。ガゴメ昆布フコイタンを担癌マウスに経口投与すると、脾臓細胞中のNK活性の上昇と腫瘍増殖の抑制が認められる。ガゴメ昆布フコイダンの抗腫瘍効果にはNK細胞やIFN- γ が重要であることが中和抗体を用いた実験により示されている。ガゴメ昆布フコイタンを経口投与したマウスの腸管パイエル板においてはIFN- γ 産生能が向上していることから、フコイタンは腸管粘膜の免疫細胞を活性化している可能性が高い。さらに、ガゴメ昆布フコイタンはマクロファージなどのTLR4を介して、サイトカイン産生を促進していることもわかっている。こうした免疫賦活作用には、高分子状態であることが重要であり、ガゴメ昆布フコイダンの低分子化は免疫賦活効果、抗腫瘍効果を著しく減弱させた。

OVA感作アレルギーモデル動物においては、ガ

ゴメ昆布フコイダンの経口投与は、Th1/Th2バランスを改善し血中IgE量を低下させることも明らかになっている。また、インフルエンザ感染モデル動物においては、ガゴメ昆布フコイタンは呼吸器中のインフルエンザウイルスの増殖を強く抑制し、感染後の気道粘膜上IgA抗体の分泌を促進した。さらに、最新の知見では、抗がん剤モデル動物において、ガゴメ昆布フコイタンが白血球減少を抑制するという知見も得られている。

このように、ガゴメ昆布フコイダンの免疫機能に対する有効性や作用メカニズムがin vitro試験や動物試験によって詳細にわかってきており、様々な疾患の予防への応用が期待されている。

ガゴメ昆布フコイダンの安全性に関する情報

ガゴメ昆布はわが国において長い食経験を有する食品素材であり、その安全性は極めて高い。加えて、食品素材として用いられているフコイタンは海藻由来する過剰な塩分やヨードが除去されている。ガゴメ昆布由来のフコイタンは、遺伝毒性試験（変異原性、染色体異常、小核）やラットへの単回投与試験、薬物代謝酵素試験などにおいて問題がないことが明らかになっている。また、健常成人を対象とした4週間の過剰摂取試験（ガゴメ昆布フコイタンとして600-900mg/日）においても安全性が確認されている。

ガゴメ昆布フコイダンのヒトでのエビデンス

基礎研究に続き、ヒト試験においてもガゴメ昆布フコイダンの有用性が研究されている。高齢者を対象とした8週間の摂取試験において、ガゴメ昆布フコイタン（50mg/日）と乳酸菌を配合した食品の

摂取により血中 IgE の低下が見られた。また、比較的 NK 活性が低い層において NK 活性の増強傾向を示した。また、高齢者にガゴメ昆布フコイダン (200mg/日) を 4 週間摂取させたプラセボ対照二重盲検試験においては、末梢リンパ球の Th1 サイトカイン産生能と Th1/Th2 バランスの増強が認められた。さらに、がん治療を終えた者や、がん治療中で代謝拮抗薬やホルモン剤の服用者を対象にした 8 週間摂取試験において、NK 活性の上昇例を認めた。また、種々の検査で安全性が確認された。

最近我々は、婦人科系がん既往者等に対するガゴメ昆布フコイダンの有用性の評価を行った。被験者は 8 名 (乳がん 6 名、子宮頸部がん 1 名、乳がん・子宮頸部がん 1 名) ならびに高リスク型ヒトパピローマウイルス持続感染者 2 名の計 10 名を対象にガゴメ昆布フコイダン (200mg/日) の 4 週間摂取試験を行った。その結果、摂取 1 週間目において NK 活性の上昇傾向が見られた。また、QOL 調査において疲労感の軽減傾向が認められた。さらに、血中のサイトカイン測定において、炎症や血管新生に関わる IL-7 や IL-17、Eotaxin、VEGF などの減少が認められ、腫瘍が成長しにくい環境になっている可能性が示唆された。

このように、豊富な基礎研究データに加え、最近では高齢者やがん治療者などの免疫低下リスク者に対するエビデンスも得られてきており、安全性の高い免疫賦活成分としてガゴメ昆布フコイダンが利用される機会もさらに増えるであろう。なお、フコイダンに関しては、最近研究が進み、下記のレビューが特に参考となるのでぜひご覧いただきたい。

参考文献

- 1) Li B, Lu F, Wei X, et al (2008). Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules*, **13**, 1671-1695.
- 2) Fitton JH, Stringer DN, Karpinić SS (2015). Therapies from Fucoidan: An Update. *Mar Drugs*, **13**, 5920-5946.
- 3) Atashrazm F, Lowenthal RM, Woods GM, et al (2015). Fucoidan and cancer: a multifunctional molecule with anti-tumor potential. *Mar Drugs*, **13**, 2327-2346.
- 4) Wang W, Wang SX, Guan HS (2012). The antiviral activities and mechanisms of marine polysaccharides: an overview. *Mar Drugs*, **10**, 2795-2816.