

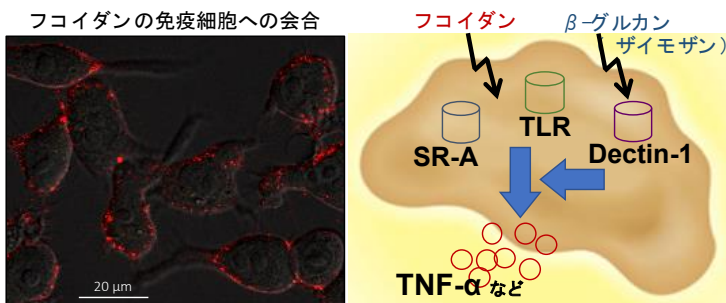
オキナワモズク由来フコイダンおよびサッカロミセス酵母由来β-グルカンによる協調的なマクロファージ活性化の誘導

宮崎義之^{a,b}, 祝原由莉^{a,b}, 朴俊夏^a, 中野勇人^c, 竹内秀吾^d, 竹内秀晃^e, 松井利郎^a, 立川大介^{b,f}.

(^a九州大学農学研究院, ^bNPOフコイダン研究所, ^c(株)ヴェントゥーノ, ^d(株)海藻サイエンスの会, ^eKAMERYCAH INC., ^f(医法)若宮病院)

研究の要旨

本研究では、海藻由来の硫酸化多糖類であるフコイダンがβ-グルカンと協調して免疫を活性化作用機序を新たに明らかにした。フコイダンとβ-グルカンは、各々単独で免疫力の向上に寄与する食品成分として広く知られているが、その協調効果および作用機序の詳細は不明であった。フコイダンの免疫細胞への作用様式を検討したところ、生体外異物の排除にはたらく免疫細胞であるマクロファージの細胞表面上にフコイダンが会合する様子が顕微鏡観察によって示された(参考左図)。また、フコイダンとβ-グルカンの一種であるザイモザンが協調してマクロファージを活性化することや、その協調効果を発揮するためには“ラフト(いかだの意)”と呼ばれる細胞膜構造が必要であることを見いだした。さらに、ザイモザンはデクチン-1と呼ばれる異物の識別に関わる受容体タンパク質と相互作用することで、フコイダンのマクロファージ活性化作用をさらに増強することを明らかにした。本研究成果により、フコイダンの受容体とその作用経路を解き明かすための道筋が開かれ、協調的活性化に必要な受容体が解明されたことで、効果的な免疫促進作用を発揮する至適成分の組み合わせを持った機能性食品への応用展開が期待される。



免疫マクロファージのはたらきを活発にする多糖類の組み合わせ効果

<参考図>

左図：マクロファージ様細胞株RAW264の細胞膜表面に沿うようにフコイダン(赤色)がドット状に結合する様子を示した蛍光顕微鏡写真。細胞表面受容体と複合体を形成しているものと考えられた。

右図：フコイダンは、トル様受容体(TLR)やスカベンジャーレセプター-A(SR-A)あるいは未知の受容体と相互作用することでマクロファージの活性化を促し、腫瘍壊死因子(TNF-α)などの免疫活性分子の産生を誘導すると考えられている。加えて、Dectin-1を介したβ-グルカンによる協調刺激が、マクロファージの更なる活性化を導くことが本研究から明らかになった。

研究背景

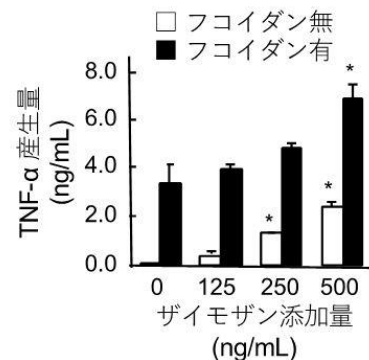
我々は、これまでの研究において、オキナワモズクやメカブなどの褐藻類に含まれる硫酸化多糖類^{*1}の一種であるフコイダンの生理作用を明らかにするため、細胞実験や動物実験およびヒト試験など様々な角度から研究に取り組んできた。中でも、フコイダンの免疫増強作用に関する研究から、フコイダンを摂取することで感染症予防や癌治療のサポート(治癒力の向上や医薬品の副作用緩和など)に寄与する可能性を見いだしている。フコイダンは、難消化性の食物繊維成分であるために体内への吸収量が少なく、そのため、生理作用を発揮する主な場は腸管免疫であると考えられる。これまでの研究から、腸管内に存在するマクロファージ^{*2}や樹状細胞の活性化を促す作用が明らかにされつつあるが、その作用機構は不明な点が多く、また、他の多糖類との生理的相互作用については十分な検討がなされていなかった。

研究内容

本研究では、マウスマクロファージ様細胞株RAW264を用いて、多糖類の免疫促進効果の作用機構の解明を試みた。赤色蛍光物質を結合させたフコイダンを用いて免疫細胞との結合を顕微鏡で観察したところ、RAW264細胞の細胞膜表面に沿ってドット状に結合することがわかり、フコイダンは免疫細胞の細胞膜上に発現する受容体に作用することで、細胞の活性化を誘導する複合体を形成すると考えられた（参考左図）。

また、免疫増強作用を持つことで知られる他の多糖類としてβ-グルカンに着目し、多糖類の組み合わせ効果を検討したところ、フコイダンとザイモザン（β-グルカンの一種）が協調的に作用してRAW264細胞の活性化をうながすことが新たに明らかとなった（右図）。

さらに、フコイダンとザイモザンがRAW264細胞の活性化において協調効果を発揮するためには、“ラフト（いかだの意）”と呼ばれる細胞膜構造が必要であり、細胞膜上に存在する受容体を介して生理機能を発揮することの科学的な裏付けがとれた。フコイダンの受容体については、これまでに研究報告例のあるトル様受容体（TLR）やスカベンジャーレセプター-A（SR-A）などが考えられる。一方、本研究では、ザイモザンがデクチン-1と呼ばれる異物識別に関わる受容体タンパク質^{*3}と相互作用することで、フコイダンのマクロファージ活性化作用を協調的に増強することを明らかにした（参考右図）。



フコイダンとβ-グルカンの協調的マクロファージ活性化作用

研究成果

本研究を通して、フコイダンとザイモザンが、細胞表面上に発現するそれぞれの受容体との相互作用を介して、マクロファージの活性化ならびに腫瘍壊死因子（TNF-α）などの免疫活性分子の産生を協調的に高めることを新たに明らかにした（参考図右）。マクロファージの効果的な活性化を導くこれまでに知られていなかった分子機構を示した本発見は、感染防御能や抗腫瘍免疫の向上を導く方策を考案するうえで極めて有用な学術的知見を提供するものである。

今後の展開

フコイダン受容体の解明と並行して、マウスを用いた摂食試験を実施し、腸管免疫において実際に働くマクロファージなどの免疫細胞を対象にして、フコイダンおよびβ-グルカンの生体内での作用機序を明らかにする。今後それらの検討により、感染症の予防や癌治療のサポートに寄与する機能性食品への応用展開が期待される。

【用語解説】

※ 1 硫酸化多糖類：フコイダンをはじめとする硫酸基を持った多糖類（食物繊維）の総称。硫酸基を有することで、免疫増強作用など強い生理活性を有することで知られている。

※2 マクロファージ：貪食細胞としても知られる免疫細胞。異物を細胞内に取り込んで殺傷・分解する能力が強く、病原微生物やがん細胞の排除を担う。また、腫瘍壊死因子（TNF）などの生理活性物質を分泌し、がん細胞の殺傷や免疫能の向上に働く。

※3 異物認識受容体：マクロファージなどの免疫細胞の細胞膜上に発現し、病原体だけが持つ糖鎖のパターン構造など識別して結合することができる一連のタンパク質。フコイダンなどの天然多糖類が結合することで、マクロファージの活性化を促す受容体分子として働くことが報告されている。

■発表論文情報

雑誌名：Biochemical and Biophysical Research Communications 516 (2019) 245-250.

(DOI : <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.010>)

論文タイトル：The cooperative induction of macrophage activation by fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus* and β -glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae*

著者名：Yoshiyuki Miyazaki, Yuri Iwaihara, Juneha Bak, Hayato Nakano, Shugo Takeuchi, Hideaki Takeuchi, Toshiro Matsui, Daisuke Tachikawa