

海藻由来機能性多糖フコイダンの免疫増強作用

九州大学大学院農学研究院 みやざきよしゆき 宮崎義之

はじめに

海藻は、地球上に約 8000 種、日本近海には約 1500 種が生息するとされており、日本、韓国および台湾をはじめとするアジア諸国では、古くから食用とされてきた。海藻は、色素成分に応じて藻体の色調が異なり、アオノリやアオサなどの緑藻類、コンブやワカメなどの褐藻類、テングサやフノリなどの紅藻類の 3 種に分類され、細胞壁などを構成する他の成分にも種間での違いがある¹⁾。その中で、一般にヌメリ成分と呼ばれる細胞間粘質多糖は、潮の満干に伴う乾燥や潮流による傷害および微生物の侵入などから海藻を保護する役割を担う成分であるが、海藻エキスとして得られる紅藻類の寒天や褐藻類のアルギン酸などは、食品産業などで幅広く利用されている。フコイダンもまた、褐藻類に由来する細胞間粘質多糖成分であり、生来の保水作用に加えて、様々な有用生理機能が見出されている。

1. フコイダンとは？

フコイダンは、1913 年にスウェーデン・ウプサラ大学のキリン教授によって同定され、試料の学名（褐藻類ヒバマタ属 *Fucus*）にちなんで、当初フコイジンと命名された²⁾。後に、国際糖質命名規約に従ってフコイダンと呼ばれるようになり、現在では、L-フコースを主成分とする硫酸化多糖の総称と定義されている。これまでに、各種褐藻類由来のフコイダンの成分分析および構造解析が行われ、フコースの他、ガラクトース、マンノース、キシロースなどの中性糖、デオキシ糖であるラムノースおよびウロン酸（主にグルクロン酸）などの構成糖が明らかにされており、由来する海藻に応じて構成糖の組成や分子構造および硫酸化の度合いが異なることがわかってきた³⁾。フコイダン含有量もまた、海藻種によって様々であるが、モズク、ワカメ（特に、メカブと呼ばれる孢子葉部）およびガゴメなどで乾燥藻体 1 kg 中に 40~250 g 程度と比較的高い³⁾。しかし、生食する海藻は、一般に全体の 90%以上が水分であり、そのフコイダン含量は 1%に満たない。従って、機能性発現に足る量のフコイダンを摂取するには、海藻エキス末を原料とするサプリメント製品の利用が望ましい。

2. フコイダンの生理機能

フコイダンは、水または酸性水によって抽出される平均分子

量が数万～数十万の多糖類、即ち水溶性食物繊維の一種であり、整腸作用や血清脂質改善作用などを有する。また、血糖上昇抑制作用、血圧降下作用、抗酸化作用、ピロリ菌排除作用など、様々な有用機能の報告がなされている。さらに、フコイダンがウイルスの宿主細胞への侵入や複製を阻害することで、HIVやヘルペスウイルス、インフルエンザウイルスなどに対して抗ウイルス作用を示すことが明らかにされている^{4, 5)}。マウスを用いた動物試験の結果、フコイダンを摂取したマウスにおいて喘息、接触過敏症および皮膚炎症状の軽減が観察され、フコイダンが過剰な免疫応答の正常化によりアレルギー疾患の治療効果を発揮する可能性が示されている⁶⁻⁸⁾。また、後述のように、フコイダンの抗がん作用について広く研究がなされている。

3. フコイダンの抗がん作用

海藻が抗腫瘍成分を含んでいることが1970年代に実施された研究で明らかにされ、フコイダンについては、1980年のUsuiらの報告をかわきりに抗がん作用に関する研究が進められてきた⁹⁾。その結果、フコイダンが抗がん作用を発揮する4つの作用様式、即ち、1) 抗腫瘍免疫系の活性化、2) がん細胞の増殖抑制および細胞死の誘導、3) 血管新生の阻害を介した腫瘍発達の抑制、4) がん細胞転移の抑制、が見出されている。

3-1. 抗腫瘍免疫系の活性化

フコイダンががん細胞に直接作用して細胞死を導くことが培養試験によって次第に明らかにされる中であって、我々は、フコイダンの生体内での実質的効果を検証するため、マウス肉腫細胞株S180を皮下接種したマウスに2%フコイダン含有飼料を17日間食べさせ腫瘍形成に及ぼす効果を調べた。その結果、古くから抗腫瘍効果が期待されているアガリクス菌糸体エキス末と同等またはそれ以上の腫瘍形成抑制効果が、オキナワモズクフコイダンおよびメカブフコイダンを摂取したマウスにおいて観察され、フコイダン摂取の有効性が実証された(図1A)。しかし、食物繊維の一種であるフコイダンは、体内への吸収性が極めて低く、血流を介して腫瘍部位に到達し効果を発揮したとは考え難い。一方で、腸管には病原体の進入を監視する為の免疫機構が備わっており、生体外異物を認識して免疫系が活性化することが知られている。そこで、がん細胞の殺傷に働く主要な免疫細胞の一つであるナチュラルキラー(NK)細胞のがん細胞傷害活性を上述のマウスで調べた結果、フコイダン含有飼料の摂取によってNK活性が増強されることが明らかとなった(図1B)。また、NK活性に対する増強効果は、オキナワモズクフコイダン、メカブフコイダンおよびアガリクス菌糸体エキス

末を混合したフコイダンミックスを摂取した時に最大値を示した（図 1 B）。以上の結果から、各海藻由来のフコイダンおよびフコイダンミックスの摂取は、NK 細胞の活性化を誘導し、腫瘍形成の抑制に働くことが示唆された。

3-2. がん細胞の増殖抑制および細胞死の誘導

がん細胞の増殖と生存におよぼすフコイダンの直接的な作用が、血液がんや大腸がんなど各種ヒトがん細胞株を用いた培養試験により検討されてきた^{10, 11)}。我々もまた、ヒト乳がん細胞株 MCF-7 においてオキナワモズクフコイダンによる生育阻害作用を見出している¹²⁾。本研究では、10~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のフコイダン添加によって MCF-7 細胞の増殖が顕著に抑制され、カスパーゼ阻害剤によりその効果が消失したことなどから、フコイダンがアポトーシス経路の活性化を介してがん細胞死を誘導することが示された（図 2）。また、それに引き続く研究で、フコイダンが MCF-7 細胞膜上に発現する $\beta 1$ -インテグリンと相互作用することによってカスパーゼ経路を活性化することを明らかにし、アポトーシス誘導に関わる細胞内シグナル伝達経路に対するフコイダンの新規な活性化機構を報告した¹³⁾。

3-3. 血管新生の阻害を介した腫瘍発達の抑制

先の研究で我々は、ヒト臍帯静脈内皮細胞（HUVEC）を用いた培養試験を行い、100 $\mu\text{g}/\text{mL}$ 以上のフコイダン存在下で培養した HUVEC において培養環境における血管様構造の形成が抑制されることを見出している（図 3）。本試験では、オキナワモズクフコイダンと比較してメカブフコイダンでより強い抑制効果が観察され、由来の異なるフコイダンを組み合わせることで互いの効果を補完し、より幅広い応用が可能であると考えられた。この他、動物試験によってフコイダンが血管新生の阻害を介して腫瘍形成の抑制に働く可能性が示唆されているが^{14, 15)}、フコイダンの経口摂取による効果および治療応用には、未だ検討の余地が多分に残されている。

3-4. がん細胞転移の抑制

フコイダンの抗腫瘍に係る作用機序として、がん転移の抑制に働く可能性が、マウスを用いた肺転移モデル動物試験において報告されている^{16, 17)}。それら論文では、フコイダンが生体内においてがん転移を阻害する機序について具体的に検証されていないが、フコイダンはセレクチンやケモカインなどがん細胞の接着あるいは遊走に関わるタンパク質と相互作用することが知られており、その結果、がん細胞の浸潤転移を阻害することが考えられる。

4. フコイダンの抗がん剤副作用に対する緩和効果

本論から外れたので、ここで”免疫”に話を戻したい。前述の研究から我々は、フコイダンが抗腫瘍免疫の増強を介して抗がん作用を発揮する可能性を見出してきた。一方、がんの標準的な治療において使用される抗がん剤および放射線照射は、がん細胞の殺傷に働く反面、同時に免疫細胞に対しても傷害作用を有している。その為、化学療法ならびに放射線療法では、骨髄抑制と呼ばれる免疫力の低下が治療の副作用として大きな問題となっている。免疫力が下がると、がんに対する抵抗力が失われ、感染症を患う危険性も高くなることから、がん治療の妨げになることは言うまでも無い。

そこで、この抗がん剤の副作用による免疫力の低下を回避する手段としてフコイダンを用いることの有効性を動物試験により検証することとした。本試験では、0または40 mg/kg（マウス1頭あたり約1 mg）の抗がん剤（5-FU: 5-フルオロウラシル）を1日おきに5回注射することで骨髄抑制を誘導し、それに並行して0, 20または40 mgのフコイダンミックスを含む餌を連日与えた。その後、脾臓リンパ球を単離してNK活性を測定した結果、抗がん剤（5-FU）投与によるNK活性の低下が、フコイダンミックスを摂取することで用量依存的に緩和され、40 mgのフコイダンミックスを摂取したマウスではほぼ正常値にまで回復していた（図4 A）。また、抗腫瘍免疫の活性化に働くサイトカインであるインターフェロン- γ （IFN- γ ）の産生量を同脾臓リンパ球で測定した結果、こちらもフコイダンミックスの摂取量に依存して有意に増加することが示された（図4 B）。以上の結果から、フコイダンミックス摂取は抗がん剤の副作用から生じる免疫抑制の緩和に有効であり、がん治療における患者QOLの向上に貢献することが期待された。

5. フコイダン利用に関するヒト試験

抗腫瘍免疫に関わる免疫システムは、ウイルスや寄生虫などの感染症に対する防御応答やアレルギーの抑制にも関わっているため、フコイダンの摂取によってそのベースを上げることが出来れば、がん治療に限らず我々の体の抵抗力と健康の向上にとって非常に有益である。その可能性を探るため、我々は、健康人を対象とするフコイダン摂取試験を行った。

はじめの試験では、40-50歳代の男女計5名に1日2.5 gのフコイダンミックス（250 mgカプセルを毎食時に、それぞれ3, 3, 4錠ずつ）を30日間摂取いただき、試験前後での免疫指標の変化を評価した。その結果、個人差はあるものの、フコイダンミックスの摂取によってNK活性が上昇する傾向が認めら

れた（図5）。また、同様の上昇傾向が、I型ヘルパーT細胞（Th1: IFN- γ 産生T細胞）やCD8陽性T細胞（NK細胞とは別の細胞傷害性リンパ球）の増加において観察された。一方、血液中の全体的な免疫細胞（白血球、リンパ球、好中球など）の数には目立った変動が無く、本フコイダンミックス摂取の安全性が確認された。これにより、フコイダンミックスが抵抗力の向上を導く安全な食品であることが示唆された。

また、我々は、マウス脾臓リンパ球の培養試験を通して、フコイダンの抗体産生促進効果を見出している¹⁸⁾。抗体は、Bリンパ球から分泌され、病原体の無毒化と排除に働く免疫関連タンパク質である。そこで、2回目のヒト試験では、唾液中に分泌され感染防御作用を担う分泌型IgA（sIgA）抗体の産生に及ぼすフコイダン摂取の効果を検証した¹⁹⁾。本試験では、60歳未満の男女計15名を対象として、1日1.0gのフコイダンミックス（250mgカプセルを毎食および就寝時に1錠ずつ）を12週間摂取いただいた。結果としては、唾液sIgA産生は、フコイダンミックス摂取に伴って僅かに上昇する傾向はあるものの、有意な効果は認められなかった（データ非掲載）。しかし、取得したデータの層別解析を行った結果、試験前の唾液sIgA産生レベルが今回の被検者平均より高いグループではフコイダンミックス摂取の効果がみられない一方で、元々のsIgA産生レベルが低いグループでは比較的強い上昇傾向が観察された（図6）。また、年齢を基準とした層別解析では、40歳未満の若年層において、フコイダンミックス摂取によるより強いsIgA産生促進効果が認められた（データ非掲載）。従って、フコイダンミックスの摂取は、口腔および上気道感染に対する抵抗力の向上や花粉症などのアレルギー疾患の予防に寄与するものと推察された。

以上、免疫系が正常に機能している健常者を対象とした場合、フコイダンによる統計学的に有意な効果を確認することは出来なかったが、全体的な傾向としてはフコイダンミックス摂取が免疫力の向上につながる可能性が示された。また、上記の両ヒト試験では、一般的な臨床血液検査も実施しており、試験中に異常事例が観察されることは無く、フコイダンミックスの食品としての安全性を確認している。

おわりに

これまでの学術研究から、フコイダンが持つ様々な生理機能が明らかにされ、特に抗がん作用については治療応用への強い期待が持たれている。しかし、その作用機序や実質的な有効性については不明な点が多く、今後検討されるべき課題として残されている。一方、我々の研究を含め、フコイダンが免疫系を正常に保つための生理機能を有していることを示す知見が数多

く得られている。免疫は、病原体やがんなどへの抵抗力の根幹を成す生体防御システムであり、さらには、創傷治癒など我々の体を健全に保つために無くてはならない働きを有している。今後、フコイダンの免疫調節機能をより効果的に引き出す方策を見出すことで、各種疾病の発症予防や治療の改善および我々の健康維持への貢献が期待される。

《 参 考 文 献 》

- 1) 小林良生 . 「21世紀の海藻資源」(大野正夫 編) 緑書房 260p (1996)
- 2) Kylin H. Hoppe-Seyler's Z Physiol. Chem. 83:171-97 (1913)
- 3) 酒井武、佐川裕章、加藤郁之進 . 日本藻類学会和文誌「藻類」 51:19-25 (2003)
- 4) Schaeffer DJ, Krylov VS. Ecotoxicol. Environ. Saf. 45:208-27 (2000)
- 5) Lee JB *et al.* Chem. Pharm. Bull. (Tokyo), 52:1091-4 (2004)
- 6) Nasu T *et al.* Immunol. Lett. 59:47-51 (1997)
- 7) Maruyama H *et al.* Int. Arch. Allergy Immunol. 137:289-94 (2005)
- 8) Yang JH. Phytother. Res. 26:1898-903 (2012)
- 9) Usui T, Asari K, Mizuno T. Agric. Biol. Chem. 44:1965-66 (1980)
- 10) Aisa Y *et al.* Am. J. Hematol. 78:7-14 (2005)
- 11) Hyun JH *et al.* Biol. Pharm. Bull. 32:1760-4 (2009)
- 12) Yamasaki-Miyamoto Y *et al.* J. Agric. Food Chem. 57:8677-82 (2009)
- 13) Yamasaki Y *et al.* Biosci Biotechnol Biochem. 76:1163-8 (2012)
- 14) Koyanagi S *et al.* Biochem. Pharmacol. 65:173-9 (2003)
- 15) Narazaki M, Segarra M, Tosato G. Blood 111:4126-36 (2008)
- 16) Roszkowski W *et al.* Experientia 45:584-8 (1989)
- 17) Alekseyenko TV *et al.* Bull. Exp. Biol. Med. 143:730-2 (2007)
- 18) Takai M *et al.* Biosci Biotechnol Biochem. 78:1743-7 (2014)
- 19) 宮崎義之、桐野智美、山口千仁 . FoodStyle21 12:21-25 (2014)

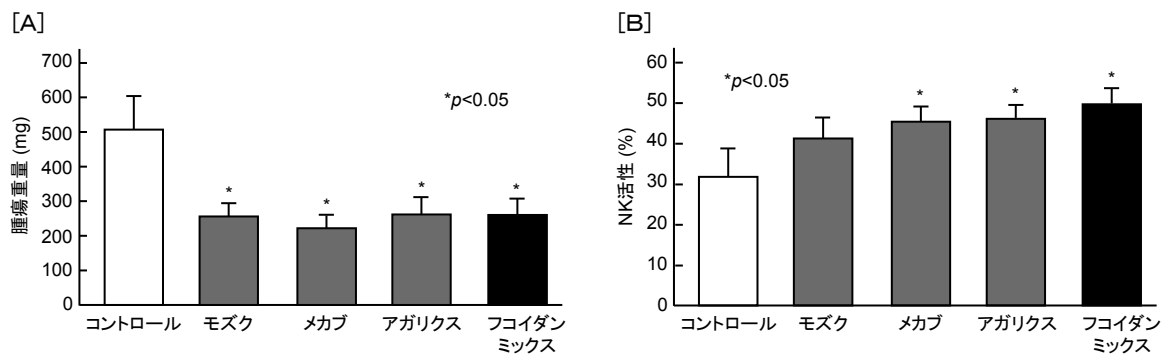


図1 フコイダン摂食に伴う腫瘍形成の抑制とNK細胞活性の増強

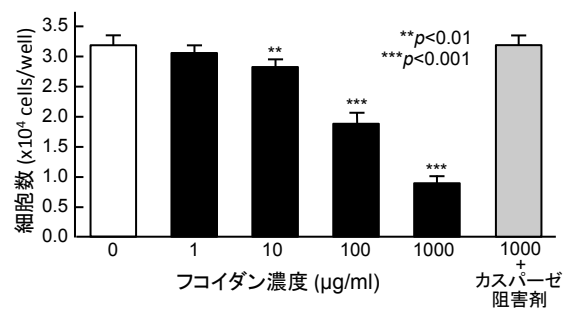


図2 フコイダンのがん細胞増殖抑制作用

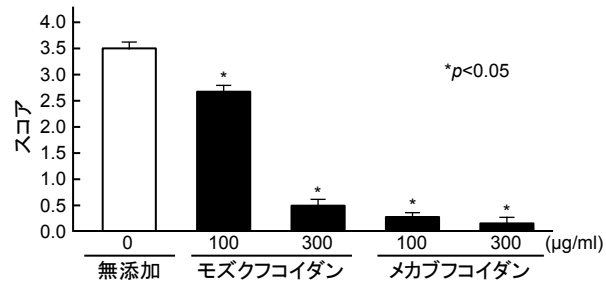


図3 フコイダンの血管新生抑制作用

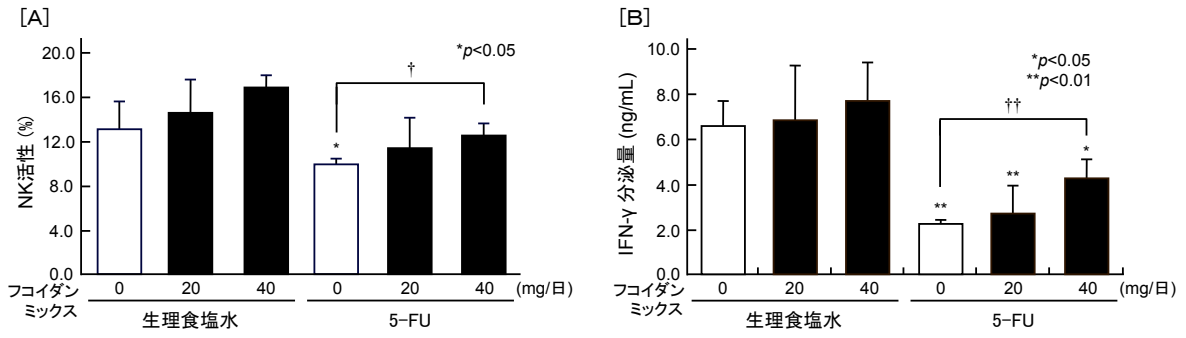


図4 抗がん剤副作用による免疫力低下に対するフコイダンミックスの緩和作用

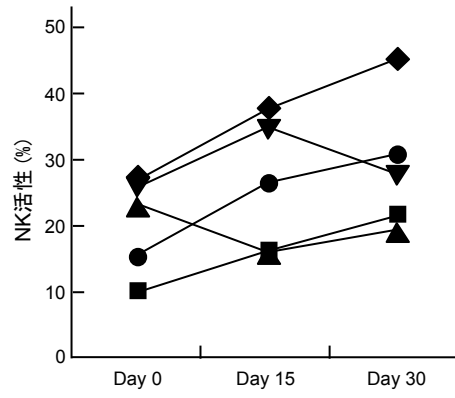


図5 フコイダンミックス摂取に伴うNK細胞活性の上昇

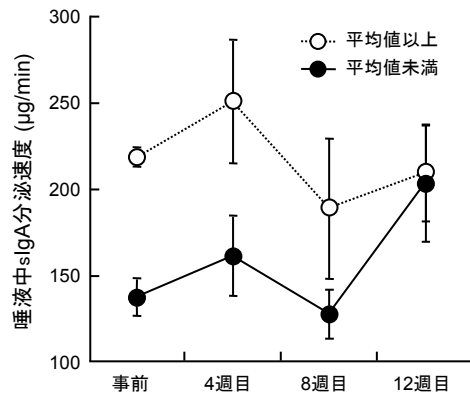


図6 フコイダンミックス摂取に伴う
唾液sIgA産生の亢進

九州大学大学院農学研究院 寄附講座「機能性多糖分析学」

機能性多糖分析学講座 (Laboratory of Bioactive Polysaccharide Analysis) は、福岡市に本社をおく株式会社ペントゥーノならびに特定非営利活動法人NPOフコイダン研究所の寄附により、2016年4月1日に設立された。同社は、海藻から抽出される高分子多糖類「フコイダン」について、数十年にわたり大学との共同研究を進めており、免疫力の向上をコンセプトとする製品を開発してきた。今回九州大学に設立された同寄附講座では、フコイダンをはじめとする機能性多糖類の生理活性の評価を推進するとともに、これまで困難とされてきた多糖類の分析法を新規開発することで、分子構造に基づく機能性発現機構の解明に取り組む。