

海藻成分フコイダンの生体調節機能 ～抗ガン作用を中心に～

宮崎義之^{1,3}、山崎（宮本）有美²、立花宏文³、山田耕路³

¹NPO 法人フコイダン研究所、²宮崎大学・産学連携センター、³九大院農院・食糧化学

フコイダンは、モズクやメカブ（ワカメ）、コンブなどの褐藻類に含まれる細胞間粘質多糖（ヌメリ成分）である。硫酸化フコースを主成分として、その他に、ガラクトースや微量のマンノース、キシロース、グルコースなどの数種の中性糖およびウロン酸（主にグルクロン酸）などから構成され、それら糖の組成や化学構造は海藻の種類によって異なることが示されている。これまでに報告されているフコイダンの生理機能は、抗ガン作用、血清脂質改善作用、抗ウイルス作用および抗アレルギー作用など多岐に及ぶ。抗ガン作用については、ヒト乳ガン細胞株 MCF-7 をはじめとして、多くの培養細胞を用いて検討が行われており、ガン細胞に直接作用して、アポトーシスを誘導することが明らかにされている。また、マウスを用いた移植ガン試験の結果などから、腫瘍部位における血管新生やガン転移を抑制することで抗腫瘍効果を発揮することや、フコイダン摂取による抗腫瘍免疫の増強効果が見出されている。抗腫瘍免疫の増強について、生体内における詳細な作用機序は十分に解明されていないが、フコイダンは消化管に点在する免疫関連組織であるパイエル板に取り込まれ、マクロファージなどの自然免疫系細胞を活性化するものと考えられている。本総説では、抗ガン作用を中心として、これまでに報告されているフコイダンの生体調節機能の幾つかを紹介する。

1. 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いる。欧米のほとんどの国々における海藻利用は、肥料、微生物培養素材（agar）およびバイオエタノールや糊などの工業原料など限定的であるが、日本、韓国および台湾をはじめとするアジア諸国においては、古くから食用にもされてきた。海藻は、その色に応じて、アオノリやアオサなどの緑藻類、コンブやワカメ、ヒジキなどの褐藻類、テングサやフノリなどの紅藻類の 3 種に分類され、含有する色素成分に従って異なる生息分布（潮間帯～数 10 m 海底）をとり、Table 1 に示されるように細胞壁などを構成する成分がそれぞれ異なっている（小林, 1996）。それらの中で、細胞間粘質多糖は、一般にヌメリ成分と呼ばれ、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っている。本総説の主役であるフコイダンは、褐藻類の細胞間粘質多糖成分であり、本来の機能に加えて、我々ヒトにとっても有用な様々な生理作用を有している。

(Table 1) >

2. 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はじめて同定され（Kylin, 1913）、用いられた試料の学名（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。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して定義されている。これまでに、各種褐藻類由来のフコイダンについて数多くの成分分析および構造解析が行われ、フコースの他に、ガラクトース、マンノース、キシロースおよびグルコースなどの中性糖やウロン酸（主にグルクロン酸）などの構成糖が明らかにされており、Figure 1 に示されるように由来する海藻に応じて、構成糖やその構造および硫酸化の度合いが異なることが知られている（酒井ら, 2003）。また、分子内に、ミネラルや色素を内包しており、それらがフコイダンの生理機能に何らかの影響を及ぼしている可能性も考えられる。各種海藻におけるフコイダンの含有量も、その種類によって様々であり、Table 2 に示すようにガゴメやワカメの孢子葉部（メカブ）およびモズクに比較的多くのフコイダンが含まれている（酒井ら, 2003）。しかし、一般に 70%以上が水分である海藻そのものから摂取可能なフコイダン量は、後述する生理機能の多くを発揮するため

には十分ではなく、抽出（部分精製）物がサプリメントとして商品化され、市場販売されている。

(Figure 1) >

(Table 2) >

3. フコイダンの生理機能

フコイタンは、平均分子量が数万～数十万の多糖類、即ち水溶性食物繊維であり、整腸作用や血清脂質改善作用（lipoprotein lipase の活性化などを介した血清コレステロールおよびトリグリセリドの低下）が知られている。また、血糖値上昇抑制作用、抗酸化作用、保湿作用、胃内ピロリ菌排除作用など、様々な有用機能が見出されている。近年では、フコイタンがウイルス粒子の宿主細胞へのエントリー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（Schaeffer and Krylov, 2000; Lee et al, 2004; 他学会等での発表）。フコイダンの免疫調節作用や抗アレルギー作用も数多く報告されている。自然免疫系やナチュラルキラー（NK）細胞および細胞傷害性 T 細胞（CTL）の活性化などの免疫賦活作用については後述するが、それとは逆に、接着分子との相互作用を介して顆粒球やリンパ球の遊走阻害に働くことも示唆されている（Teixeira and Hellewell, 1997; Cunha et al, 2008; Costa et al, 2009）。抗アレルギー作用については、マウスモデル試験を通して、喘息、接触過敏症および皮膚炎の軽減に働く可能性が見出されており（Nasu et al, 1997; Ikegami et al, 2001; Maruyama et al, 2005）、さらに、B 細胞における IgE クラススイッチに対する抑制効果も報告されている（Oomizu et al, 2006）。

4. フコイダンの抗ガン作用

海藻中に含まれる抗腫瘍成分に関する研究は、1970 年代から既に報告がなされており、1980 年の Usui らの報告をかわきりに、フコイダンの抗ガン作用に関する多角的な研究が行われてきた。以下、これまでに提唱されてきたものの内、代表的な 4 つの作用様式、1) ガン細胞の増殖抑制および細胞死の誘導、2) 血管新生の阻害を介した腫瘍発達の抑制、3) ガン細胞転移の抑制、および、4) 抗腫瘍免疫系の活性化、を紹介する。

4-1. ガン細胞の増殖抑制および細胞死の誘導

2005 年から 2009 年にかけて、ガン細胞株の培養下における細胞増殖および生存におよぼすヒバマタおよびオキナワモズクフコイダンの効果に関して幾つかの研究がなされており、ヒトリンパ腫細胞株 HS-sultan および MOLT4、ヒト白血球細胞株 U937 およびヒト大腸ガン細胞株 HCT-15 などにおいて、フコイタンによる細胞増殖抑制およびアポトーシス（caspase-3 の活性化）を介した細胞死が誘導されることが報告されている（Aisa et al, 2005; Teruya et al, 2007; Hyun et al, 2009）。同様に、山崎（宮本）らも、ヒト乳ガン細胞株 MCF-7 の増殖および生存に及ぼすオキナワモズクフコイダンの影響を検討している（Yamasaki-Miyamoto et al, 2009）。本研究は、本総説共著者の手によるものであり、少し詳しく紹介したい。MCF-7 細胞の増殖は、10~1000 $\mu\text{g}/\text{mL}$ のフコイタン添加によって、有意差をもって濃度依存的に抑制されたのに対して、ヒト乳腺上皮細胞（HMEC）では何ら影響されなかった。フコイタン添加による生細胞数の減少は、培養 48 時間後から顕著に認められ、同様の時間帯において、アポトーシス死を示す分子指標（細胞周期 sub-G1 の増加、DNA の断片化、クロマチンの凝集、PARP

(Figure 2) >

の分解）が観察された。また、アポトーシス誘導に働くカスパーゼ経路の活性化を調べた結果、caspase-8 および-7 の活性化が認められ、それらのカスパーゼに対する阻害剤で処理した結果、フコイタンによる細胞死が顕著に抑制された。また、cytochrome c の放出を伴う caspase-9 の活性化を認めたことから、ミトコンドリアを介したアポトーシス誘導経路もまた、フコイタンによる細胞死誘導に一部関与することが示唆された。これらの検討から、これまでに解明されているアポトーシス誘導経路（Figure 2）の内、フコイタンは、主に caspase-8 を介したカスケードの活性化に働くものと推察された。

Caspase-8 は、通常 Fas や TNF-R などの death receptor の下流で働く分子であり、カスパーゼ経路の活性化に働くフコイダンの受容体は、まだ同定されていない。一方で、Haneji らは、成人 T 細胞性白血病（ATL）細胞を用いた検討から、オキナワモズクフコイタンがカスパーゼ阻害分子である IAP（inhibitor of apoptosis protein）-2 および survivin の抑制に働くことを報告している（Haneji et al, 2005）。また、ATL 細胞やヒト肝ガン細胞株 Huh7 では、フコイタンによる細胞周期アレストが生じることが示されている（Haneji et al, 2005; Nagamine et al, 2009）。従って、フコイタンによるカスパー

一ゼ経路の活性化は、別の経路に対する作用から間接的に誘導される可能性もあると考えられる。

4-2. 血管新生の阻害を介した腫瘍発達の抑制

前述のフコイダンによる癌細胞直接的なアポトーシス誘導に関する知見は、培養試験の結果から得られたものが殆どで、免疫不全 (SCID) マウス皮下に移植した ATL 細胞の増殖がフコイダン投与によって抑制されることを Haneji らが報告してはいるものの、生体内においてどれだけの意義を持つかは、定かでない。一方で、マウス肉腫細胞株 S180 や形質細胞腫 MOPC315 を皮下移植したマウスの腫瘍形成部位において、フコイダン投与による顕著な血管新生阻害が観察されている (Koyanagi et al, 2003; Narazaki et al, 2008)。両著者ら共に、それらの研究報告において、血管内皮増殖因子 (VEGF) によって誘導されるヒト臍帯静脈内皮細胞 (HUVEC) の増殖がフコイダンによって抑制されることを示しており、フコイダンが血管内皮細胞に作用することで血管新生を阻害し、腫瘍形成の抑制に働くことが示唆される。ただし、その作用機序については、両者異なる見解を提示している (Figure 3)。Koyanagi らは、フコイダンが VEGF に結合することで、その作用を中和し、VEGF 受容体 (VEGFR) -2 シグナルの活性化および血管内皮細胞増殖を阻害すると結論している。これに対して、Narazaki らは、フコイダンが VEGF 受容体 neuropilin (NRP) -1 とスカベンジャー受容体 SREC-I を HUVEC 細胞膜上で架橋し、VEGF 受容体の細胞内取り込みを誘導することで、VEGF シグナルを遮断するとしている。

(Figure 3) >

4-3. ガン細胞転移の抑制

フコイダンによるガン転移抑制作用は、マウス静脈移植した L-1 sarcoma の肺転移およびマウス筋内移植した Lewis lung carcinoma の肺転移において報告されている (Roszkowski et al, 1989; Alekseyenko et al, 2007)。しかし、それらの論文では、フコイダンが生体内においてガン転移を阻害する機序について検討がなされていない。フコイダンは、P-selectin や L-selectin などの接着分子あるいは stromal cell-derived factor-1 (SDF-1/CXCL12) といったケモカインと相互作用することが知られており、それによってガン細胞の遊走や浸潤を阻害することが考えられる (Varki, 1994; Femas et al, 2008; Gassmann et al, 2010)。

4-4. 抗腫瘍免疫系の活性化

これまでに述べてきた研究成果は、培養試験やマウス腹腔へのフコイダン投与などから得られたものがほとんどであり、フコイダン摂食による抗腫瘍効果を検討した事例、特に学術論文の形で発表された例は極めて少ない。その様な中であって、Maruyama らは、リンパ腫細胞株 A20 を皮下接種したマウスモデルにおいて、メカブフコイダン摂食が腫瘍形成を顕著に抑制することを報告しており、メカブフコイダンを摂取したマウスから単離した脾臓細胞は、コントロール食摂取マウス由来の脾臓細胞と比較して、IFN- γ や IL-12 などのサイトカイン産生能や NK 細胞および CTL のガン細胞殺傷能が高いことが示されている (Maruyama et al, 2003)。従って、フコイダン摂食に伴う抗腫瘍免疫系の活性化が腫瘍の縮小を導いたと考えられるが、作用機序 (特に NK 細胞や CTL がどのようにして活性化されるのかと言った点) について、十分な証明には至っていない。

フコイダンは食物繊維の一種であり、体内への吸収性は極めて悪い。最近、健常男性を被験者とした試験において、1g のフコイダンを摂取して 6~9 時間後に、10~60 ng/mL のフコイダンが血中で検出されることが示されているが (Tokita et al, 2010)、過去に報告されているフコイダンの作用濃度の多くは、 μ g オーダーであることを考慮すると、少なくとも血中においてフコイダンが効果を発揮する可能性は低いと思われる。一方で、腸管には、病原体の生体内進入を監視する為のパイエル板と呼ばれる免疫系組織が備わっており、M 細胞によってパイエル板内に取り込まれた異物が、パターン認識受容体を介してマクロファージや樹状細胞 (DC) などの抗原提示細胞を刺激し、腸管免疫系の活性化を導くことが知られている (Figure 4)。現在最も有力な説では、フコイダンも同様に M 細胞によってパイエル板に取り込まれ、そこでマクロファージや DC の分化および活性化を惹起し、それらから産生される IFN- γ や IL-12 などの作用によって NK 細胞や CTL が活性化されて腫瘍の排除に働くと考えられている。

(Figure 4) >

この仮説 (フコイダンが DC およびマクロファージの活性化に働くこと) を支持するデータが幾つか報告されている。Kim らは、マウス骨髄細胞を GM-CSF 存在下で培養して DC 分化させる際にフコイ

ダンを添加すると、抗原提示において重要な役割を果たす MHC 分子や CD54、CD86 と言った DC 活性化マーカーの発現が亢進し、IL-12 産生能も向上することを示している (Kim et al, 2008)。また、Jin らはヒト末梢血から単離した DC による TNF- α 産生能がフコイダンによって促進されることを示し、さらに、そのフコイダンによる TNF- α 産生の亢進が、siRNA を用いた scavenger receptor class A (SR-A) のノックダウンによってキャンセルされることから、SR-A が DC 活性化シグナルを発信するフコイダン受容体として機能することを明らかにした (Jin et al, 2009)。マクロファージについても、フコイダンが SR-A を介してその活性化 (NO 産生の亢進) を誘導することが報告されている (Nakamura et al, 2006)。加えて、DC やマクロファージにおけるその他のフコイダン受容体として、病原体認識に関わる toll-like receptor 4 (TLR4) や CD14 などが考えられる (Teruya et al, 2009)。

5. おわりに

これまで述べてきたように、フコイダンは多様な生理活性を有しており、特に抗ガン作用については、幾つかの異なる作用経路が報告されており、治療への応用が期待される。しかし、その作用機序については不明な点が多く、特にガン細胞死や免疫活性化をもたらす細胞内シグナル経路の解明などは、今後さらに取り組みられるべき検討課題として残されている。フコイダンの生理活性は硫酸化度が高いほど強いと言う知見が一般的であり、幾つか学術的な根拠も提示されているが (Koyanagi et al, 2003; Teruya et al, 2007, 2009)、フコイダンの糖組成や化学構造は様々であるため、短絡的に結論することは出来ないであろう。由来の異なる各種フコイダンについて、硫酸化度や構造と生理活性との相関を比較分析していくことが必要であり、各々作用機構が異なる点を見出すことが出来れば、それらの相乗効果も期待できる。また、最近、乳酸菌 Th221 株とメカブフコイダンの併用が免疫調節 (マクロファージの IL-12 産生誘導やマウスアレルギーモデル試験における病態緩和) やインフルエンザウイルス感染防御 (マウス感染試験におけるウイルス増殖の抑制および気道粘膜 IgA 産生応答) において相乗的な効果をもたらすとの報告 (理研ビタミンとキッコーマンとの共同研究により、それぞれ、第 63 回日本栄養・食糧学会および第 56 回日本生薬学会にて発表) があり、食品中に含まれる生理活性成分の組み合わせ効果についても興味を持たれる。

引用文献

- Aisa Y, Miyakawa Y, Nakazato T, Shibata H, Saito K, Ikeda Y, Kizaki M. 2005. Fucoidan induces apoptosis of human HS-sultan cells accompanied by activation of caspase-3 and down-regulation of ERK pathways. *Am. J. Hematol.* 78:7-14.
- Alekseyenko TV, Zhanayeva SY, Venediktova AA, Zvyagintseva TN, Kuznetsova TA, Besednova NN, Korolenko TA. 2007. Antitumor and antimetastatic activity of fucoidan, a sulfated polysaccharide isolated from the Okhotsk Sea *Fucus evanescens* brown alga. *Bull. Exp. Biol. Med.* 143:730-2.
- Costa MF, Nihei J, Mengel J, Henriques MG, Penido C. 2009. Requirement of L-selectin for gammadelta T lymphocyte activation and migration during allergic pleurisy: co-relation with eosinophil accumulation. *Int. Immunopharmacol.* 9:303-12.
- Cunha TM, Verri WA Jr, Schivo IR, Napimoga MH, Parada CA, Poole S, Teixeira MM, Ferreira SH, Cunha FQ. 2008. Crucial role of neutrophils in the development of mechanical inflammatory hypernociception. *J. Leukoc. Biol.* 83:824-32.
- Fermas S, Gonnet F, Sutton A, Charnaux N, Mulloy B, Du Y, Baleux F, Daniel R. 2008. Sulfated oligosaccharides (heparin and fucoidan) binding and dimerization of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1/CXCL 12) are coupled as evidenced by affinity CE-MS analysis. *Glycobiology* 18:1054-64.
- Gassmann P, Kang ML, Mees ST, Haier J. 2010. In vivo tumor cell adhesion in the pulmonary microvasculature is exclusively mediated by tumor cell-endothelial cell interaction. *BMC Cancer.* 10:177-187.
- Haneji K, Matsuda T, Tomita M, Kawakami H, Ohshiro K, Uchihara JN, Masuda M, Takasu N, Tanaka Y, Ohta T, Mori N. 2005. Fucoidan extracted from *Cladosiphon okamuranus* Tokida

- induces apoptosis of human T-cell leukemia virus type 1-infected T-cell lines and primary adult T-cell leukemia cells. *Nutr. Cancer* 52:189-201.
- Hyun JH, Kim SC, Kang JI, Kim MK, Boo HJ, Kwon JM, Koh YS, Hyun JW, Park DB, Yoo ES, Kang HK. 2009. Apoptosis inducing activity of fucoidan in HCT-15 colon carcinoma cells. *Biol. Pharm. Bull.* 32:1760-4.
- Ikegami-Kuzuhara A, Yoshinaka T, Ohmoto H, Inoue Y, Saito T. 2001. Therapeutic potential of a novel synthetic selectin blocker, OJ-R9188, in allergic dermatitis. *Br. J. Pharmacol.* 134:1498-504.
- Jin JO, Park HY, Xu Q, Park JI, Zvyagintseva T, Stonik VA, Kwak JY. 2009. Ligand of scavenger receptor class A indirectly induces maturation of human blood dendritic cells via production of tumor necrosis factor- α . *Blood* 113:5839-47.
- Kim MH, Joo HG. 2008. Immunostimulatory effects of fucoidan on bone marrow-derived dendritic cells. *Immunol. Lett.* 115:138-43.
- 小林良生 1996. 海藻パルプとアルギン酸繊維の紙「21世紀の海藻資源」(大野正夫 編) 緑書房 260p.
- Koyanagi S, Tanigawa N, Nakagawa H, Soeda S, Shimeno H. 2003. Oversulfation of fucoidan enhances its anti-angiogenic and antitumor activities. *Biochem. Pharmacol.* 65:173-9.
- Kylin H. 1913. Zur biochemie der meeresalgen. *Hoppe-Seyler's Z Physiol. Chem.* 83:171-97.
- Lee JB, Hayashi K, Hashimoto M, Nakano T, Hayashi T. 2004. Novel antiviral fucoidan from sporophyll of *Undaria pinnatifida* (Mekabu). *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)*, 52:1091-4.
- Maruyama H, Tamauchi H, Hashimoto M, Nakano T. 2005. Suppression of Th2 immune responses by mekabu fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 137:289-94.
- Maruyama H, Tamauchi H, Iizuka M, Nakano T. 2006. The role of NK cells in antitumor activity of dietary fucoidan from *Undaria pinnatifida* sporophylls (Mekabu). *Planta Med.* 72:1415-7.
- Nagamine T, Hayakawa K, Kusakabe T, Takada H, Nakazato K, Hisanaga E, Iha M. 2009. Inhibitory effect of fucoidan on Huh7 hepatoma cells through downregulation of CXCL12. *Nutr. Cancer.* 61:340-7.
- Nakamura T, Suzuki H, Wada Y, Kodama T, Doi T. 2006. Fucoidan induces nitric oxide production via p38 mitogen-activated protein kinase and NF- κ B-dependent signaling pathways through macrophage scavenger receptors. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 343:286-94.
- Narazaki M, Segarra M, Tosato G. 2008. Sulfated polysaccharides identified as inducers of neuropilin-1 internalization and functional inhibition of VEGF165 and semaphorin3A. *Blood* 111:4126-36.
- Nasu T, Fukuda Y, Nagahira K, Kawashima H, Noguchi C, Nakanishi T. 1997. Fucoidin, a potent inhibitor of L-selectin function, reduces contact hypersensitivity reaction in mice. *Immunol. Lett.* 59:47-51.
- Oomizu S, Yanase Y, Suzuki H, Kameyoshi Y, Hide M. 2006. Fucoidan prevents C epsilon germline transcription and NF κ B p52 translocation for IgE production in B cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 350:501-7.
- Roszkowski W, Beuth J, Ko HL, Uhlenbruck G, Pulverer G. 1989. Blocking of lectin-like adhesion molecules on pulmonary cells inhibits lung sarcoma L-1 colonization in BALB/c-mice. *Experientia* 45:584-8.
- 酒井武、佐川裕章、加藤郁之進 2003. 機能性食品としてのフコイダン：その構造と生物活性. 日本藻類学会和文誌「藻類」51:19-25.
- Schaeffer DJ, Krylov VS. 2000. Anti-HIV activity of extracts and compounds from algae and cyanobacteria. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 45:208-27.
- Teixeira MM, Hellewell PG. 1997. The effect of the selectin binding polysaccharide fucoidin on eosinophil recruitment in vivo. *Br. J. Pharmacol.* 120:1059-66.
- Teruya T, Konishi T, Uechi S, Tamaki H, Tako M. 2007. Anti-proliferative activity of oversulfated fucoidan from commercially cultured *Cladosiphon okamuranus* TOKIDA in U937 cells. *Int. J.*

Biol. Macromol. 41:221-6.

- Teruya T, Tatemoto H, Konishi T, Tako M. 2009. Structural characteristics and in vitro macrophage activation of acetyl fucoidan from *Cladosiphon okamuranus*. *Glycoconj. J.* 26:1019-28.
- Tokita Y, Nakajima K, Mochida H, Iha M, Nagamine T. 2010. Development of a fucoidan-specific antibody and measurement of fucoidan in serum and urine by sandwich ELISA. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74:350-7.
- Usui T, Asari K, Mizuno T. 1980. Isolation of highly purified "Fucoidan" from *Eisenia bicyclis* and its anticoagulant and antitumor activities. *Agric. Biol. Chem.* 44:1965-66.
- Varki A. 1994. Selectin ligands. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 91:7390-7.
- Yamasaki-Miyamoto Y, Yamasaki M, Tachibana H, Yamada K. 2009. Fucoidan induces apoptosis through activation of caspase-8 on human breast cancer MCF-7 cells. *J. Agric. Food Chem.* 57:8677-82.

Table 1. Polysaccharides produced by seaweeds (Kobayashi, 1996)

	Cytoskeleton	Extracellular viscous component	Energy storage
Green algae	Cellulose I Cellulose II β-1, 3-Xylan β-1, 4-Mannan	Xyloarabinogalactan (sulfate) Glucuronoxylorhamnan (sulfate) Glucuronoxylorhamnogalactan (sulfate)	Amylose Amylopectin
Brown algae	Cellulose II Hemicellulose	Alginic acid Fucoidan	Laminaran
Red algae	Cellulose II Hemicellulose β-1, 3-Mannan β-1, 4-Xylan	Agar Carrageenan Porphyran	Floridian starch

Table 2. Fucoidan contents in brown algae (Sakai et al, 2003)

<u>Laminariales</u>	
<i>Kjellmaniella crassifolia</i> “Gagome”	40 g
<i>Laminaria japonica</i> “Makombu”	15 g
<i>Undaria pinnatifida</i> (frond) “Wakame”	15 g
<i>Undaria pinnatifida</i> (sporophyll) “Mekabu”	80 g
<i>Eisenia bicyclis</i> “Arame”	70 g
<i>Ecklonia maxima</i>	40 g
<i>Lessonia nigrescens</i>	46 g
<u>Fucales</u>	
<i>Fucus vesiculosus</i>	70 g
<i>Ascophyllum nodosum</i>	110 g
<u>Chodariales</u>	
<i>Nemarystus decipiens</i> “Mozuku”	250 g
<i>Cladosiphon okamuranus</i> “Okinawamozuku”	250 g

(“ “ : a common name in the Japanese, g/1 kg dry weight)

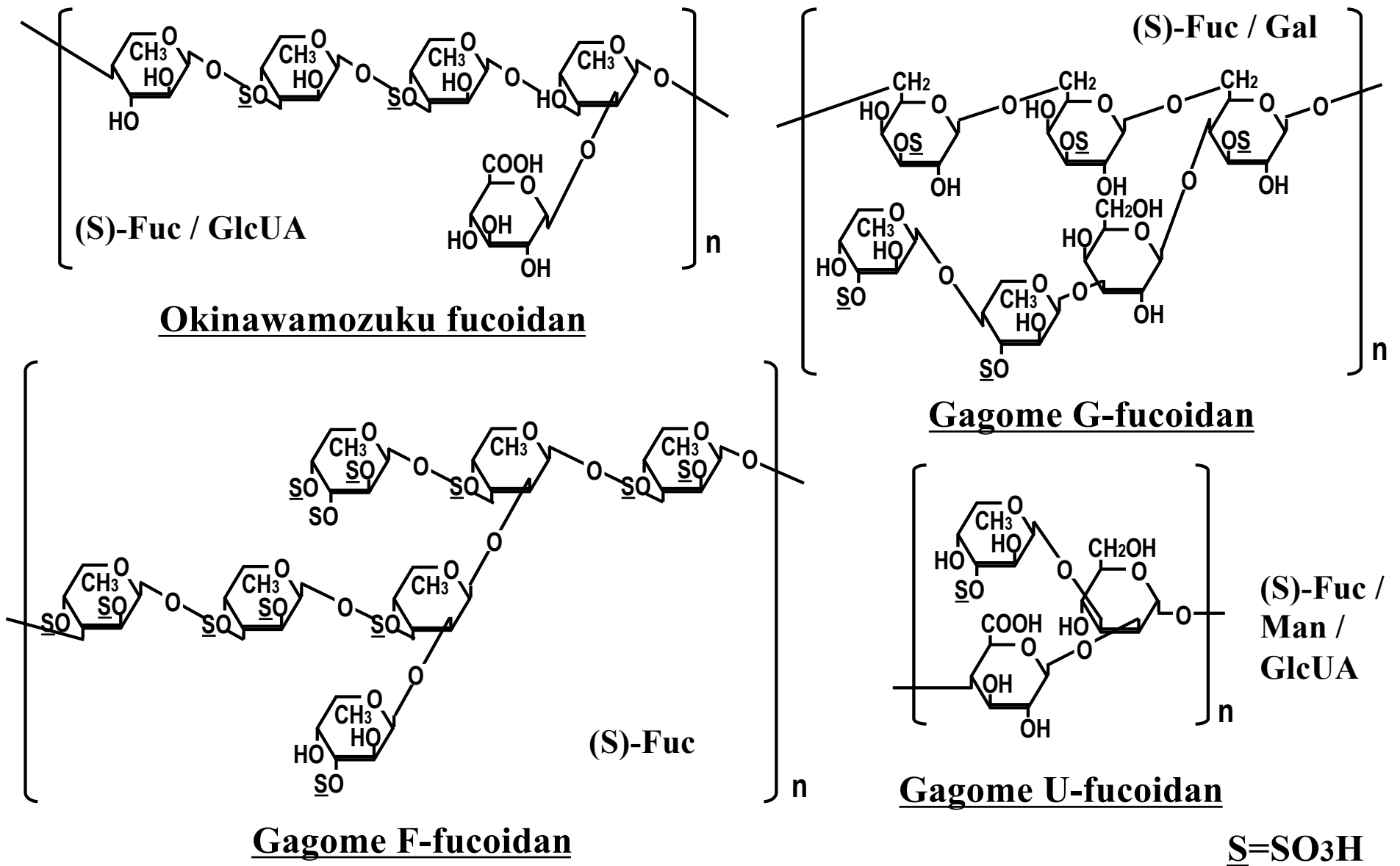


Figure 1. Structures and component sugars of fucoidan

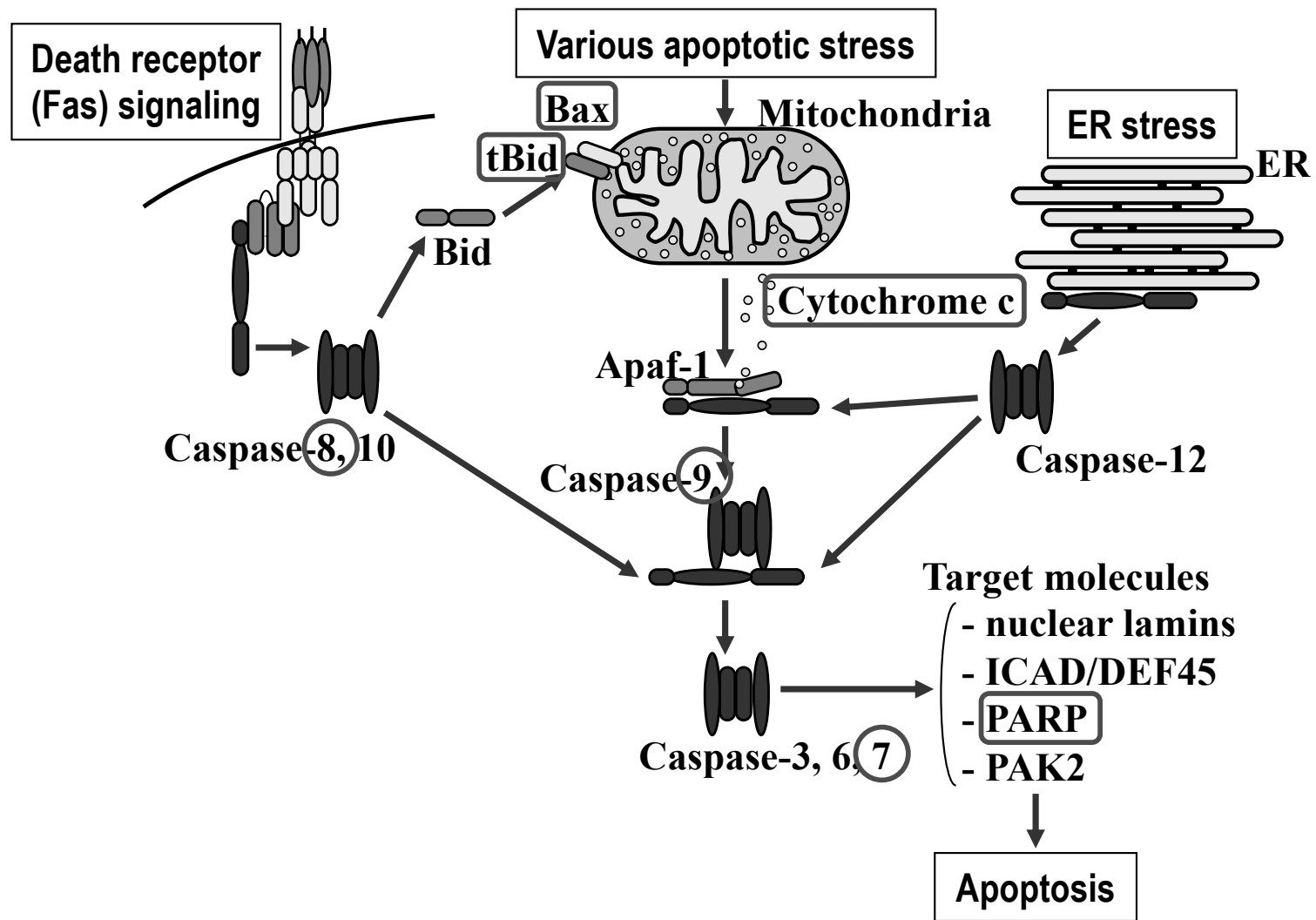
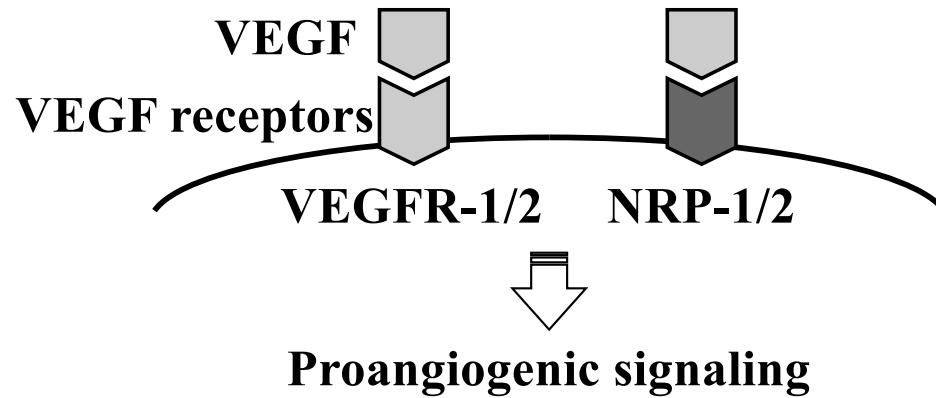
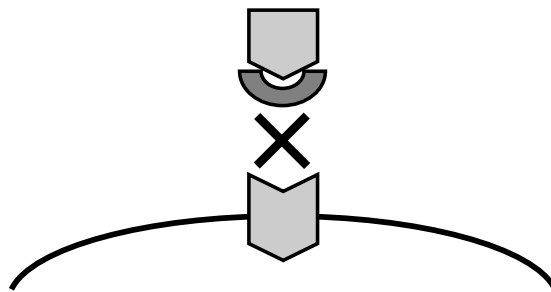


Figure 2. Caspase cascade for apoptosis induction

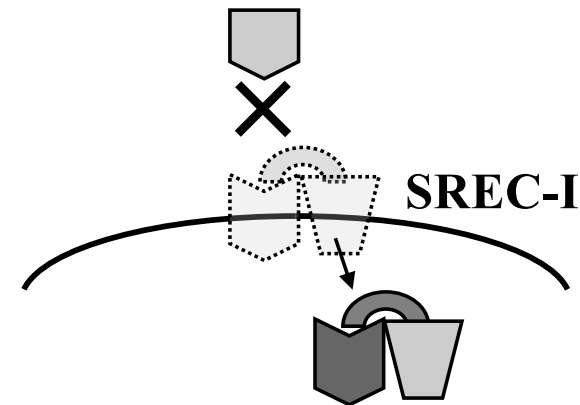


Koyanagi et al (2003)



Binding to VEGF, and inhibition of interaction with the receptor

Narazaki et al (2008)



Bridge of NRP1 and SREC-I, and induction of the coordinate internalization

Figure 3. Mechanistic models for inhibition of proangiogenic signaling by fucoidan

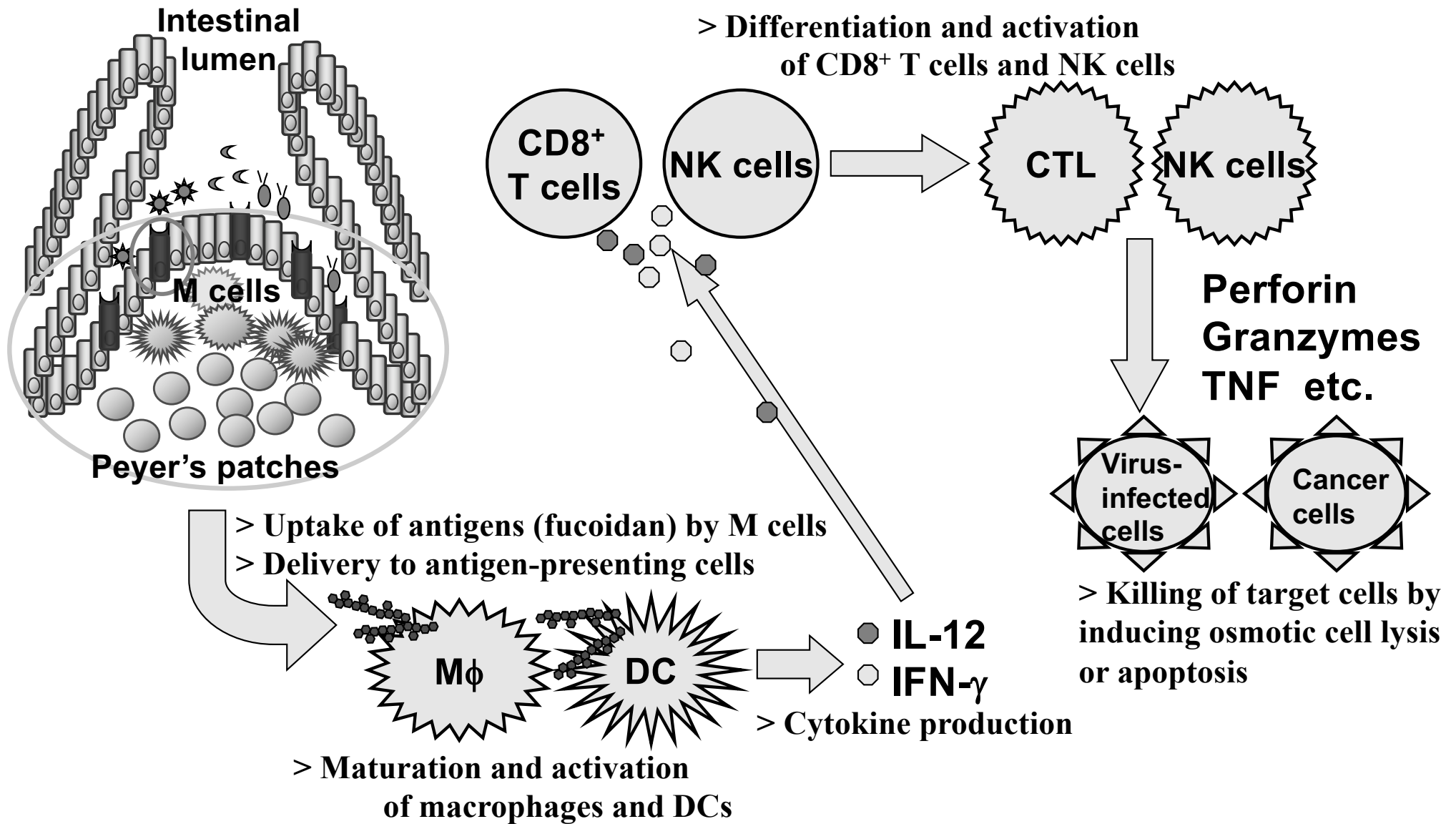


Figure 4. Anti-cancer effect of fucoidan via activation of intestinal immune system