

# 淡水緑藻 *Haematococcus* dSgH-K1 株が産生する アンジオテンシン変換酵素阻害物質の探索

出村 幹英<sup>1\*</sup>・犬塚 俊康<sup>2\*</sup>・川添 嘉徳<sup>3\*\*</sup>

<sup>1</sup> 佐賀大学海洋エネルギー研究所およびリージョナル・イノベーションセンター さが藻類産業共同研究講座 (〒 840-8502 佐賀県佐賀市本庄町 1)

<sup>2</sup> 岐阜大学高等研究院科学研究基盤センター (〒 501-1193 岐阜県岐阜市柳戸 1-1)

<sup>3</sup> 佐賀大学農学部附属アグリ創生教育研究センター (〒 847-0021 佐賀県唐津市松南町 152-1)

Mikihide Demura<sup>1\*</sup>, Toshiyasu Inuzuka<sup>2\*</sup> and Yoshinori Kawazoe<sup>3\*\*</sup>: Isolation of angiotensin-converting enzyme inhibitors from the *Haematococcus* (Chlorophyceae, Chlorophyta) dSgH-K1 strain. Jpn. J. Phycol. (Sôru) 73: 93–100, July 10, 2025

Many studies have investigated microalgal natural products for their high social and economic value, such as unsaturated fatty acids (e.g., eicosapentaenoic and docosahexaenoic acids), astaxanthin as a cosmetic ingredient, and botryococcene as an alternative fuel to petroleum. However, only a few have examined the potential of microalgal substances as drug candidates. Their diverse habitats suggest that microalgae are potentially rich sources of novel drug candidates. Therefore, in this study, we aimed to investigate *Haematococcus* extract to identify potential blood pressure-lowering candidate compounds. We successfully purified three compounds. Chemical structure analysis revealed one compound as adenosine and the other two as carboxylic acids with diastereomeric ring structures. Overall, we successfully identified three blood pressure-lowering compounds in the *Haematococcus* extract. Further exploration of different microalgal species can aid in the identification of more promising candidate compounds for drug development.

*Key Index Words:* angiotensin-converting enzyme, bioactive molecules, *Haematococcus*, natural product, structural analysis

<sup>1</sup>Institute of Ocean Energy and Saga Algal Industry R&D Center in Regional Innovation Center, Saga University, 1 Honjo, Saga 840-8502, Japan

<sup>2</sup>Life Science Research Center, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu 501-1193, Japan

<sup>3</sup>Center for Agricultural Innovation, Faculty of Agriculture, Saga University, 152-1 Shounan-cho, Karatsu, Saga 847-0021, Japan

\*These two authors contributed equally to this work

\*\*Author for correspondence: ykawazoe@cc.saga-u.ac.jp

## 緒言

これまで、クロレラやスピルリナなどの微細藻類はタンパク質・ビタミン・ミネラルが豊富であるという理由から、主に健康補助食品として利用されてきた。また、ある種の微細藻類は社会的に利用価値の高い物質を産生して体内に蓄えることが明らかになってきた (Al-Jabri *et al.* 2021)。そうした付加価値の高い物質としては、エイコサペンタエン酸やドコサヘキサエン酸のような不飽和脂肪酸 (Lane *et al.* 2014, Jakhwal *et al.* 2022)、化粧品原料としてのアスタキサンチン (Patel *et al.* 2022)、石油代替燃料としてのボトリオコッセン (Kojima & Zhang 1999) 等が挙げられる。こうした事実を基盤に、私たちの微細藻類に対する興味の一つは、それらが産生する物質並びにその有効利用法へと変化してきている。さらに、微細藻類は二酸化炭素固定能力が陸上植物よりも高く生育も速いことから、2010年以降、カーボンニュートラル

な再生可能バイオマス資源として位置づけられている (蓮沼ら 2011, 伊藤・仲田 2015, 加藤・蓮沼 2016)。

微細藻類をバイオマス資源として利用するための基礎研究は、爆発的に増加しているものの (出村 2023)、微細藻類が産生する物質についての知見はまだ少なく、付加価値の高い未知物質を産生している可能性は非常に高いと考えられる。一方で生物が産生する天然物は、古来より人類の健康に深く関わってきた。特に、微細藻類のような水棲生物由来の天然物には近年大きな注目が集まっている。そのような例としては、最近抗ガン薬として上市されたハラヴェンやトラベクテジンが挙げられる (Hirata & Uemura 1986, 川添・上村 2013, Rinehart 2000)。このように、天然物の中には強力な生理活性を示すものがあることから、医薬品や生命科学研究用試薬として人類の健康に資する大きな可能性を有している。従って微細藻類が産生する未知物質においても、そのような付加

価値を有する物質が多数存在すると考えた。

そこで本研究ではこのアイデアを検証するために、人類の健康増進に役立つ生理活性を示す天然物を微細藻類抽出物から同定することを試みた。様々な生理活性の中から今回は、血圧低下作用を示す生理活性に注目した。なぜならば、現在高齢化社会が問題となっているが、高血圧は高齢者における罹患率が高い疾病であるからである（厚生労働省 2024）。血圧は巧みな仕組みで調節されているが、その中でもレニン-アンジオテンシン系が最も研究されているものの一つである（Patel *et al.* 2017, Takimoto & Murakami 2019）。血圧上昇作用を示すペプチドホルモンであるアンジオテンシン II は、不活性な前駆体であるアンジオテンシノーゲンとして合成され、2段階のプロセッシングを受けて活性型となる。このプロセッシングにおいて重要な役割を担うのが、アンジオテンシン変換酵素（Angiotensin-converting enzyme, ACE）と呼ばれるタンパク質分解酵素である。従って ACE の活性を阻害すればアンジオテンシン II の産生が妨げられ、血圧上昇を抑制することが出来ると期待される（Nicholls *et al.* 1994, Bavishi *et al.* 2016）。事実、ACE は高血圧治療薬開発における有望な創薬ターゲットの一つであり、その阻害剤はカプトプリルなどの処方薬として結実している（Rosendorff 1982, Plosker & McTavish 1995）。本研究では、ACE 活性阻害を活性評価の指標として利用し、*Haematococcus* 抽出物を材料として高付加価値物質を探索した。

*Haematococcus* Flotow（緑藻植物門、緑藻綱）は、世界中で大量培養が実施されているアスタキサンチンを産生する微細藻類である（Khoo *et al.* 2019）。*Haematococcus* のアスタキサンチン産生は、強い光照射や高塩濃度といったストレス条件にさらされた時に誘導され、乾燥重量で 5% 程度にもなる（Wan *et al.* 2015）。大量培養が行われている施設では、通常培地で増殖させた後に、窒素源を除去した高塩濃度培地に置き換えた 2 段階培養が一般的である（Oslan *et al.* 2021）。この 2 段階培養はアスタキサンチン産生においては有効な手法であるが、通常培地での培養後、アスタキサンチン蓄積に追加で数週間の期間がかかる（Aflalo *et al.* 2007, Oslan *et al.* 2021）。もし、アスタキサンチン蓄積前の細胞に ACE 阻害物質のような高付加価値物質の産生が認められる場合、*Haematococcus* の利用価値が高まると期待される。そこで本研究では、アスタキサンチン蓄積前の *Haematococcus* を用いて ACE 阻害物質を探索した。

## 材料と方法

### 株と培養条件

本研究で使用した *Haematococcus* sp. dSgH-K1 株は、2017 年 12 月 3 日に佐賀県佐賀市北川副町の小さな水たまりから分離確立した無菌株である。この培養株は、白色蛍光灯（光子束密度約  $100 \mu\text{mol m}^{-2} \text{s}^{-1}$ ）による 12 h 明/12 h 暗サイクル下、約 25°C で 8 L の AF6 培地（Kasai *et al.* 2004）を含むポリカーボネートボトル（10 L, 2251-0020, Thermo Fisher

Scientific）において、5% CO<sub>2</sub> を 1 L min<sup>-1</sup> で通気した環境で培養した。2 週間ごとに培養液の半分（4 L）を採取し、冷蔵庫（約 10°C）で保存して細胞を自然沈降させた。収穫時の乾燥細胞重量は約 0.2 g L<sup>-1</sup> であり、藻体回収時、顕微鏡観察では細胞は緑色を呈していた。細胞が自然に沈殿したら上清を捨て、細胞濃縮液を調製した。5 回の採取で得られた細胞濃縮液を 1 つに集め、抽出用の試料とした。すべての操作はクリーンベンチ内で行い、最終的に得られた濃縮液について、淡水産藻類用無菌検査培地 B-V（Ichimura & Watanabe 1977）を用いて無菌であることを確かめた。

### 有機物抽出と ACE 阻害物質の探索

回収した dSgH-K1 株細胞は含水メタノール（約 80%）に浸漬して週に 1 回超音波処理を行い、2 週間静置して有機物を抽出した。ろ過によって細胞残渣を取り除いてから溶媒留去、乾固して粗抽出物を得た。この粗抽出物を蒸留水と酢酸エチルを用いて液-液抽出を行った。得られた酢酸エチル層をヘキサンと 80% メタノールを用いてさらに液-液抽出を行った。

水層、ヘキサン層、80% メタノール層、それぞれの画分について ACE 阻害活性を評価したところ、80% メタノール層に強い活性を認めた。そこでこの 80% メタノール層を逆相オープンカラムクロマトグラフィー [COSMOSIL 75C<sub>18</sub>-OPN (Nacalai Tesque), カラムサイズ 50 mm I.D. × 150 mm, 自然落下] に供し、600 mL ずつ 5 つに分画した。得られたそれぞれの画分 (Fr.31-35) を分取薄層クロマトグラフィー (PLC silica gel 60 F<sub>254</sub>, 0.5 mm, Merck) 及び逆相高速液体クロマトグラフィー (HPLC, COSMOSIL C<sub>18</sub>-MS-II カラム, 4.6 mm I.D. × 250 mm, Nacalai Tesque, アセトニトリル/蒸留水) で分画し、候補化合物 3154A, 3253A, 3254A を得た。

### 3154A の精製

逆相オープンカラムクロマトグラフィーの画分 31 番を 2 回の PLC 分画（1 回目；20 × 10 cm, 展開溶媒 ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 4, v/v, 2 回目；10 × 10 cm, 展開溶媒 クロロホルム/メタノール = 2 : 1, v/v）で分離し、HPLC（移動相 アセトニトリル/水 = 5-15%, v/v, 30 min の直線濃度勾配, 流速 0.6 mL min<sup>-1</sup>）で精製した。

### 3253A と 3254A の精製

逆相オープンカラムクロマトグラフィーの画分 32 番を 2 回の PLC 分画（1 回目；20 × 10 cm, 展開溶媒 ヘキサン/酢酸エチル = 2 : 1, v/v, 2 回目；10 × 10 cm, 展開溶媒 ヘキサン/酢酸エチル = 1 : 4, v/v）で分離し、HPLC（移動相 アセトニトリル/水 = 40%, v/v, 流速 0.6 mL min<sup>-1</sup>）で精製した。

### ACE 阻害活性評価

試料の ACE 活性阻害の評価には、ACE 阻害活性測定キット (DOJINDO) を用いた。藻類抽出物はメタノールあるいはジメチルスルホキシドで適当な濃度に溶解した後に、蒸留

水で希釈した。阻害活性は、製品添付の基質ペプチド切断の際に生じる色素の吸光度 (450 nm) を基に決定した。吸光度の測定には、SpectraMax iD3 プレートリーダー (Molecular Devices) を用いた。阻害率は次式を用いて計算した。即ち、ACE 酵素未添加のネガティブコントロールにおける吸光度を  $A_N$ 、藻類試料未添加のポジティブコントロールにおける吸光度を  $A_p$ 、試料添加時の吸光度を  $A_s$  とする時、阻害率 (%) =  $(A_p - A_s) / (A_p - A_N) \times 100\%$ 。同定した物質の活性評価は、様々な濃度の阻害候補物質存在下で ACE 活性評価を実施し、ACE 活性率 (%) =  $(A_s - A_N) / (A_p - A_N) \times 100\%$  を算出した。また、アデノシンは市販品 (東京化成工業) を用いた。

#### 単離した ACE 阻害物質の化学構造決定

ACE 阻害物質の化学構造は、 $^1\text{H}$  及び  $^{13}\text{C}$  の 1 次元ならびに、同種核相関分光法 (COSY)、異種核多量子相関分光法 (HMBC)、異種核多量子コヒーレンス相関分光法 (HMQC)、核オーバーハウザー効果分光法 (NOESY) の各種 2 次元の核磁気共鳴 (NMR) (600 MHz, Bruker AVANCE III) 分光法によって解析した。この時溶媒は、全て  $\text{CD}_3\text{OD}$  を用いた。

#### 結果

*Haematococcus* sp. dSgH-K1 株の 80% メタノール抽出物を、各種クロマトグラフィーを組み合わせることで分離・精製し、3 種の ACE 阻害物質を単離した。以下に詳細を示す。まず 80% メタノール画分を COSMOSIL 75C<sub>18</sub>-OPN 担体を用いたオープンカラムクロマトグラフィーで 5 つの画分に分け (31–35 番)、それぞれの ACE 阻害活性を評価した (Fig. 1)。これより、34 以外の画分は ACE 阻害活性を示すことが分かる。今回、31 番の画分から 1 種類 (3154A)、32 番の画分から 2 種類 (3253A と 3254A) の活性物質単離に成功した。

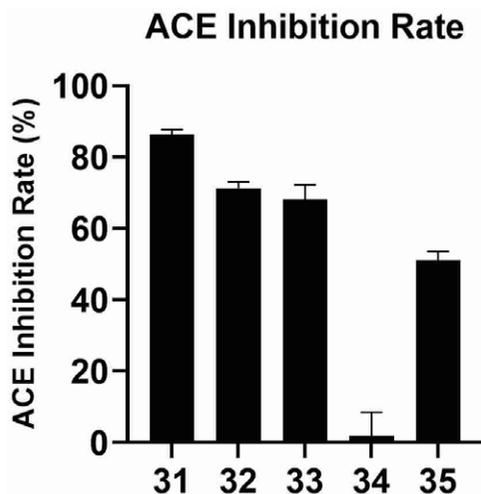


Fig. 1. ACE inhibition rate of each fraction. Samples were added at a concentration of  $1.0 \text{ mg mL}^{-1}$ . Each value is the mean  $\pm$  standard error of the mean of triplicate determinations.

#### 3154A の単離と構造解析

31 番の画分からは、3154A と名付けた ACE 阻害物質  $0.2 \text{ mg}$  を単離することに成功した。Fig. 2 に 3154A の精製スキーム並びに最終精製段階の HPLC チャートを示す。

3154A の化学構造を明らかにするために、1 次元 ( $^1\text{H}$  NMR) 及び 2 次元 (COSY, HMBC, HMQC) の各種 NMR スペクトルを取得した。この際、試料がごく微量であったため  $^{13}\text{C}$  NMR は明瞭なシグナルを与えなかった。一方で HMBC, HMQC の各 2 次元スペクトルについては明瞭な相関が得られたことから、 $^{13}\text{C}$  NMR の化学シフト値については、これら 2 次元 NMR の値を参考にした (Fig. 3)。

$^1\text{H}$  NMR スペクトルにおいて、4–5 ppm の 3 本のシグナルは糖の環上プロトン、8 ppm 付近の 2 本のシグナルはヘテロ原子を含む芳香環上のプロトンと推定した。また、HMBC, HMQC の 2 次元 NMR スペクトルから、少なくとも 10 個の炭素が存在し、そのうちの 5 個は (63–91 ppm) 酸素官能基

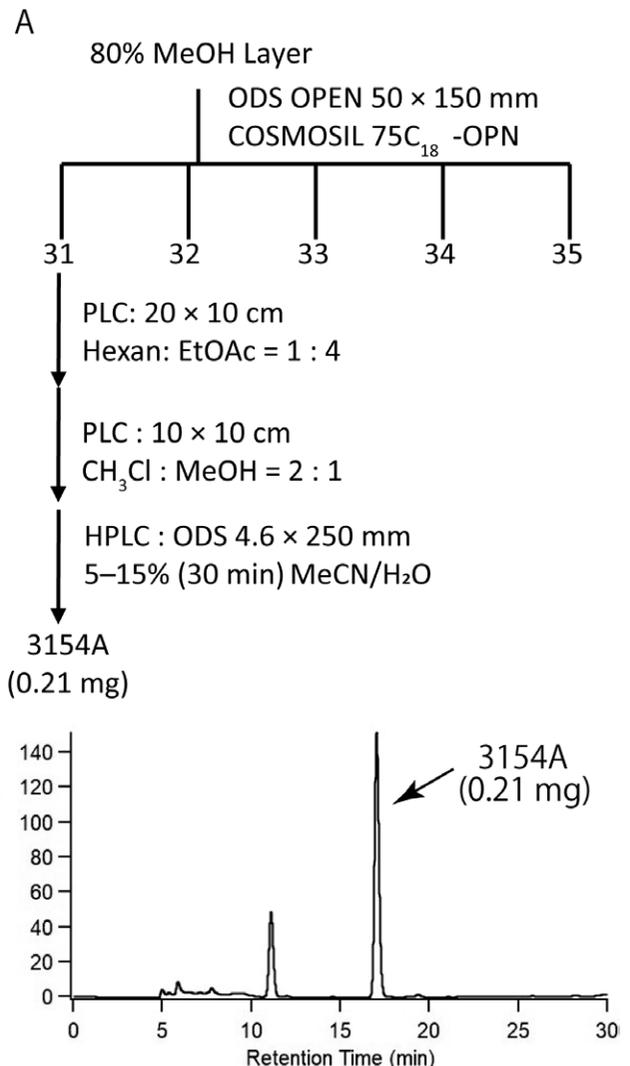


Fig. 2. Purification of 3154A. Purification scheme (A) and HPLC chart that showed final step (B) of 3154A.

化されたメチン炭素であると推定された。

続いて  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  COSY スペクトルからは、 $\text{H6}'\text{-H4}'$ 、 $\text{H1}'\text{-H2}'\text{-H3}'$  の相関が観察された。さらに HMBC スペクトルにおいては、 $\text{H6-C3}'$ 、 $\text{H4}'\text{-C3}'$ 、 $\text{H1}'\text{-C8}$ 、 $\text{H8-C4}$ 、 $\text{H8-C5}$ 、 $\text{H2-C4}$ 、 $\text{H2-C6}$  の各相関が観察された。

以上を勘案して化学構造を推定したところ Fig. 4 に示す構造が得られ、これはアデノシンと同一であった。既報のアデノシン  $^1\text{H}$ -NMR スペクトル (プレシュら 2012) と 3154A のそれとを比較すると、溶媒が違うために多少の相違があるものの、非常に良い一致を示すことから、3154A はアデノシンと同一であると結論した。

### 3253A と 3254A の単離と構造解析

32 番の画分からは、2 回の PLC と逆相 HPLC による精製によって、3253A と 3254A の 2 種類の活性物質それぞれ 0.22 mg と 0.08 mg を得た。精製スキームと精製最終段階の HPLC チャートを Fig. 5 に示す。

3253A と 3254A の NMR スペクトルは非常に類似していたことから、互いによく似た類縁体と考えられた (3253A のスペクトルのみ Fig. 6 に示す)。 $^1\text{H}$  NMR において 5.74 ppm のシグナルはオレフィンに結合したプロトン、4.19 ppm のシグナルは水酸基のつく炭素上のプロトンと推察される。1.75, 1.45, そして 1.26 ppm のシングレットは、3 個のメチル基

の存在を示唆する。また、 $^{13}\text{C}$  NMR から、炭素原子を 11 個有することが分かる。さらに、174.7 ppm のシグナルは、カルボニル炭素の存在を示す。113.3 ppm はオレフィン炭素、67.2 ppm 及び 88.9 ppm はそれぞれ酸素原子が結合したメチン炭素及び第四級炭素、20–50 ppm のシグナルはメチル、メチレン及びメチン炭素由来と推定された。

これらの情報と COSY, HMBC, HMQC における相関から、両者の化学構造を解析したところ、環構造を持つカルボン酸であり、両者は同一の平面構造であることが示唆された (Fig. 7)。そこで次に、これら 2 つは互いに立体異性体の関係にあるのではないかと考え、NOESY スペクトルを観測した (Fig. 8)。試料 3252A では、1.75 ppm と 1.45 ppm, 5.74 ppm と

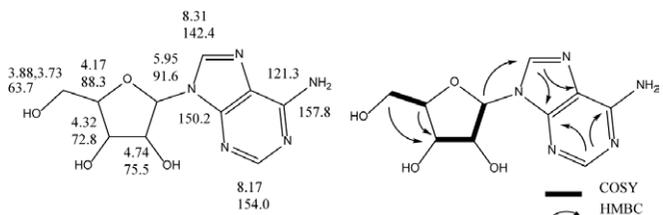


Fig. 4. Chemical structure of 3154A. The numbers in the left panel indicate the chemical shift values of protons (top) and carbons (bottom). In the right panel, the thick bonds indicate correlations observed by COSY, and the arrows indicate those observed by HMBC.

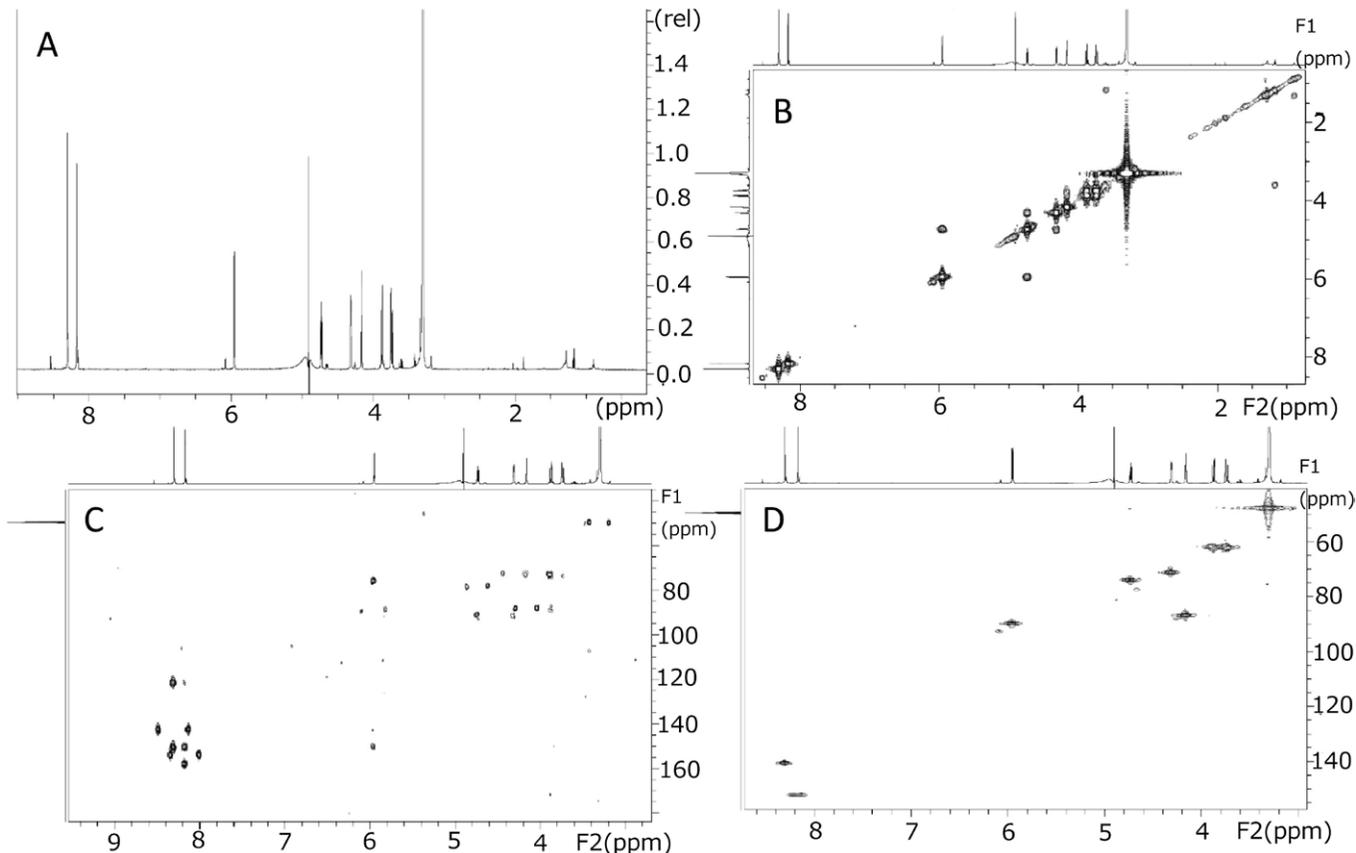


Fig. 3. 3154A NMR spectra of  $^1\text{H}$  (A), COSY (B), HMBC (C), and HMQC (D).

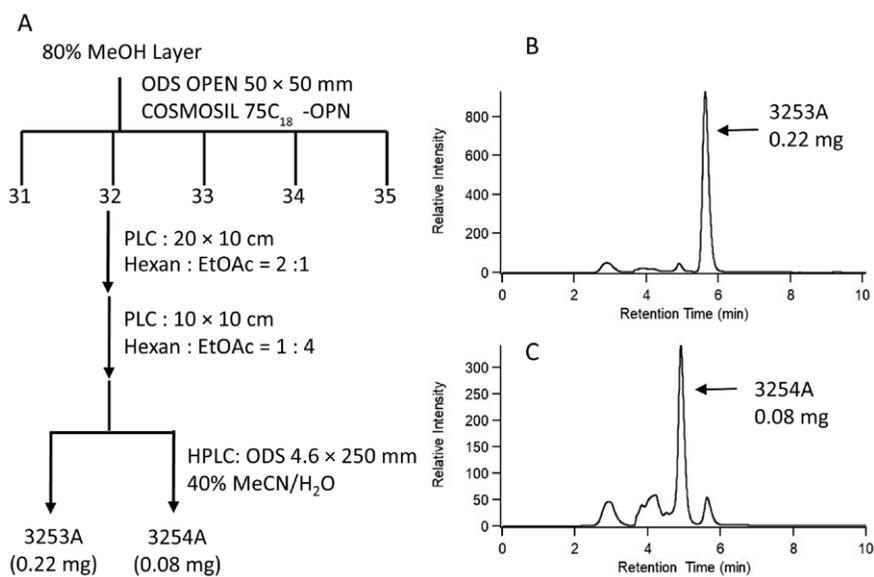


Fig. 5. Purification of 3253A and 3254A. Purification scheme (A) and HPLC chart that showed final step (B for 3253A, C for 3254A).

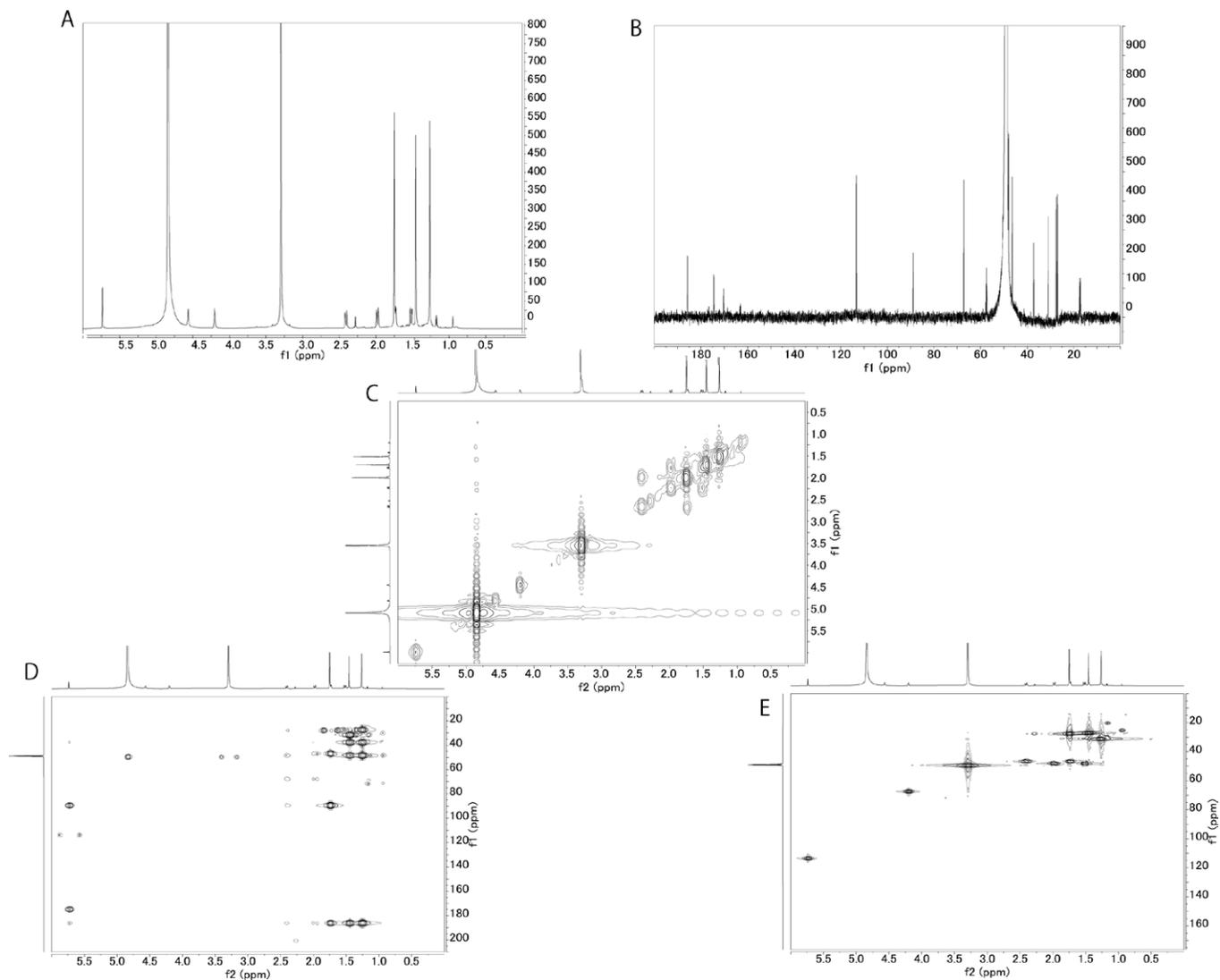


Fig. 6. 3253A NMR spectra of <sup>1</sup>H (A), <sup>13</sup>C (B), COSY (C), HMBC (D), and HMQC (E).

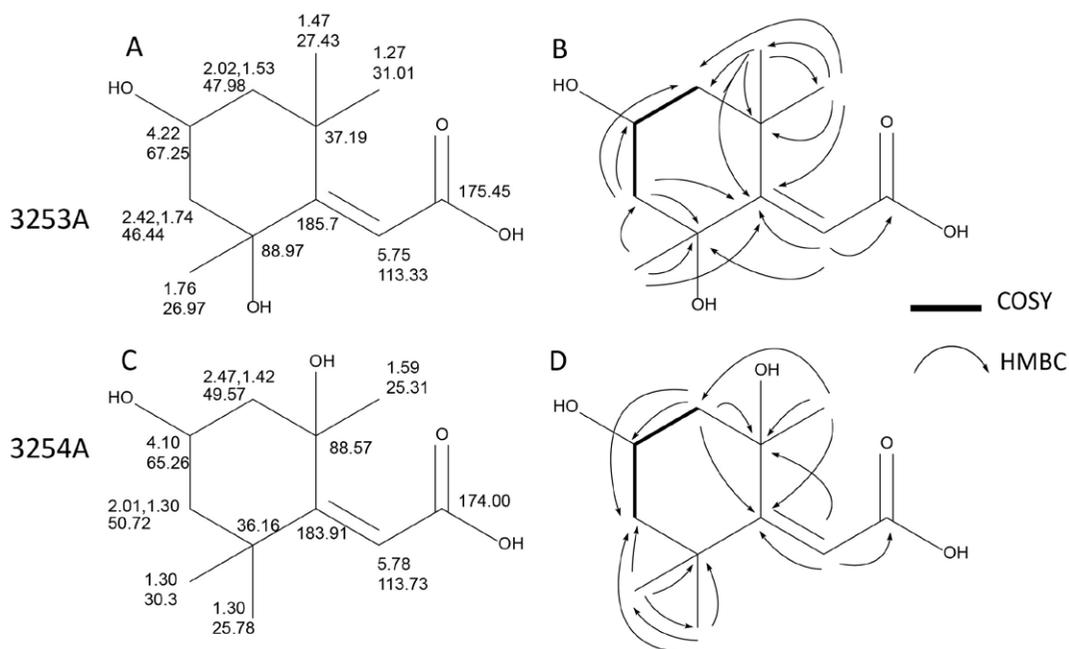


Fig. 7. Chemical structures of 3253A (A, B) and 3254A (C, D). The numbers in the left panels indicate the chemical shift values of protons (upper) and carbons (lower). In the right panel, the thick bonds indicate correlations observed by COSY, and the arrows indicate those observed by HMBC.

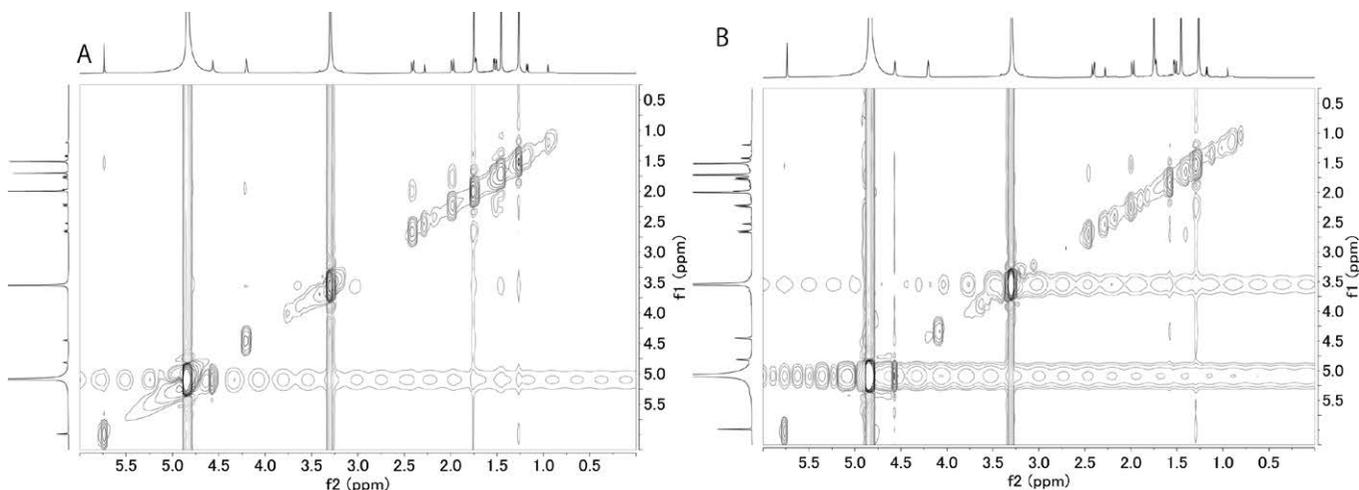


Fig. 8. NOESY spectra of 3253A (A) and 3254A (B).

1.26 ppm の間で NOESY スペクトルに相関がみられたのに対し、試料 3254A では、4.11 ppm と 1.59 ppm、4.11 ppm と 1.29 ppm、1.59 ppm と 1.29 ppm、5.77 ppm と 1.32 ppm のプロトンシグナルの間で NOESY スペクトルの相関がみられた。この結果から、両者は Fig. 9 に示すように互いにジアステレオマーの関係にある立体異性体であると結論した。

#### 同定した ACE 阻害剤の活性確認

最後に、本研究で単離・同定した ACE 阻害物質の活性を確認した (Fig. 10)。まず、3154A はアデノシンであったことから、市販のアデノシンを用いて ACE に対する影響を確認した。種々の濃度のアデノシン存在下、あるいは非存在下の条件で

ACE 活性を測定した。続いて各アデノシン濃度における ACE 活性をアデノシン非存在下の ACE 活性に対する相対値として算出した (Fig. 10A)。その結果、阻害活性は濃度 16 mM でプラトーに達し、それ以上濃度を増加させても阻害率はほぼ一定 (阻害率: 40%) であった。

次に、3254A は極微量しか精製できなかったため、3253A のみ ACE 阻害活性試験を実施した。アデノシンと同様に種々の濃度の 3254A 存在下あるいは非存在下の条件で ACE 活性を測定し、非存在下の活性を 100% とした時の相対値として図示した (Fig. 10B)。14 mM から 300 mM の濃度まで ACE 阻害活性は濃度依存的に増加し、300 mM での阻害率は、45% であった。

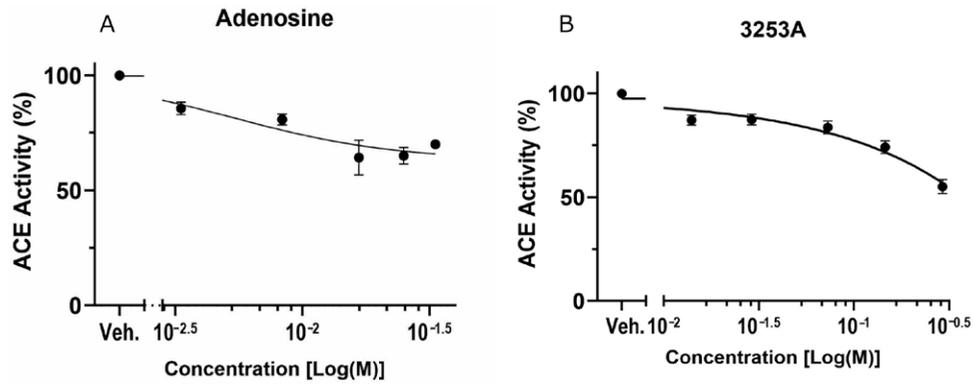


Fig. 10. Effects of adenosine (commercially available) and 3253A against ACE activity. ACE activities were measured in the presence of various concentrations of adenosine (A) or 3253A (B). Each value is the mean  $\pm$  standard error of the mean of triplicate determinations. Veh.: Vehicle that is a solvent in which ACE inhibitors were dissolved.

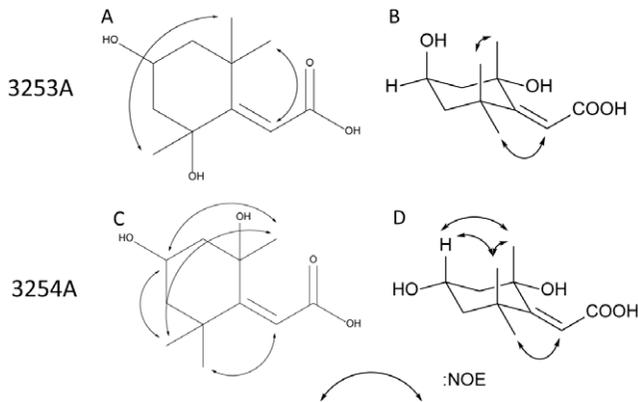


Fig. 9. 3253A (A, B) and 3254A (C, D) are diastereomeric stereoisomers. The arrows indicate correlations observed by NOESY.

## 考察

今回、佐賀県佐賀市から確立した *Haematococcus* sp. dSgHK1 株を材料に、3種類の天然物を ACE 阻害活性のある血圧降下作用物質候補として同定した。そのうちの1つはアデノシン、残り2つは互いにジアステレオマーの関係にある環状構造をもつカルボン酸であった。このカルボン酸はこれまでにクスノキ科ネクタンドラ属の *Nectandra oppositifolia* Nees & Martius やマリーゴールドから見出されており、抗トリパノソーマ活性が示されている (Alves Conserva *et al.* 2021, Wang *et al.* 2023)。しかし、これまで ACE に対する影響を調べた例はなく、今回が ACE 阻害剤としての初めての報告である。

アデノシンは核酸の構成成分としてあらゆる生物に普遍的な物質である。さらに、ヒトをはじめとした哺乳類動物等においては情報伝達物質としても機能し、その効果の1つが血圧降下作用であることが知られていた。しかしその作用はアデノシン受容体を介して発揮されると考えられており (Guimarães *et al.* 2003, Antonioli *et al.* 2023)、これまで ACE 阻害効果の有無について調べられたことは無かった。今回の研究から、アデノシンは ACE の阻害を通して血圧調節に関与

している可能性もあることが示唆された。

ACE の基質はアンジオテンシン I であり、その C 末端の His-Leu(OH) からなるジペプチド部分がこの酵素に認識されて切り出される。一方で、ヘビ毒由来のペプチド (-Phe-Ala-Pro(OH)) も基質となることが明らかにされている (Cushman *et al.* 1987)。従って ACE は、ヘビ毒由来ペプチドの C 末端に位置する Ala-Pro(OH) という配列も認識すると考えられる。本研究で同定した 3253A および 3254A とプロリンの化学構造を比べると、全て環状の脂肪鎖から 1 炭素離れた位置にカルボキシル基を有しており、環構造とカルボキシル基の位置関係が共通である事が分かる。したがって 3253A と 3254A のカルボキシル基が Phe-Ala-Pro(OH) ペプチドの C 末端カルボキシル基を、環構造がプロリンの環を模倣することによって ACE の基質認識部位に結合する可能性が考えられる。従ってこれら 2 つの微細藻類由来 ACE 阻害物質は、基質結合部位に対して本来の基質と競合することによって、阻害効果を生み出しているのかもしれない。

*Haematococcus* は、強力な抗酸化作用を示すアスタキサンチンを産生することが知られている (Aflalo *et al.* 2007)。この微細藻類は定常状態ではアスタキサンチンの合成を行わないが、強い照射や高い塩濃度などのストレスにさらされた時に初めて、アスタキサンチンを合成する (Aflalo *et al.* 2007, Oslan *et al.* 2021)。従って、微細藻類を用いたアスタキサンチン産生では、2段階の培養、即ち細胞を増殖させる培養とアスタキサンチンを産生蓄積させる培養が用いられる (Oslan *et al.* 2021)。ところで、今回の研究では細胞を増殖させる培養後直ぐに抽出し、アスタキサンチン誘導を行わなかった。アスタキサンチンを蓄積していない *Haematococcus* 細胞を利用した例はなく、初めての試みである。本研究の結果は *Haematococcus* からアスタキサンチン以外の有用物質獲得が期待できる可能性を示唆することから、この微細藻類の幅広い利用に繋がると期待される。一方で、アスタキサンチン誘導後に粗抽出物を用いて ACE 活性に対する影響を調べたところ、6  $\mu\text{g mL}^{-1}$  の濃度で約 50%、600  $\mu\text{g mL}^{-1}$  の濃度で約 90%

のACE阻害活性を示した。アスタキサンチン蓄積の有無、即ちストレスの有無によってACE阻害活性を示す物質が同一であるのか否かには、非常に興味もたれる。

本研究では*Haematococcus*を例にして血圧低下作用を示す候補化合物を探索した。その結果、3種類の化合物を見出すことに成功した。私たちは血圧低下作用のほかにも、ガン細胞増殖阻害、抗炎症、抗肥満といった効果についても検証し、こうした活性を示す物質が存在することを*Haematococcus*抽出液で確認している(投稿準備中)。健康に役立つ物質を産生しているのは*Haematococcus*に限らないと考えられることから、より体系的な研究を実施することで全く新しい医薬品リード化合物や健康食品の素材が発見できると期待される。

## 謝辞

本研究は佐賀市の支援を受けて行われました。深く感謝いたします。

## 引用文献

- Afaló, C., Meshulam, Y., Zarka, A. & Boussiba, S. 2007. On the relative efficiency of two- vs. one-stage production of astaxanthin by the green alga *Haematococcus pluvialis*. *Biotechnol. Bioeng.* 98: 300–305.
- Al-Jabri, H., Das, P., Khan, S., Thaher, M. & AbdulQuadir, M. 2021. Treatment of wastewaters by microalgae and the potential applications of the produced biomass—A review. *Water* 13: 27.
- Alves Conserva, G. A., Quirós-Guerrero, L. M., Costa-Silva, T. A. *et al.* 2021. Metabolite profile of *Nectandra oppositifolia* Nees & Mart. And assessment of antitrypanosomal activity of bioactive compounds through efficiency analyses. *PLoS ONE* 16: e0247334.
- Antonoli L., Fornai, M., Pellegrini, C., Pacher, P. & Haskó, G. 2023. Adenosine signaling as target in cardiovascular pharmacology. *Curr. Opin. Pharmacol.* 71: 102393.
- Bavishi, C., Bangalore, S. & Messerli, F. H. 2016. Renin angiotensin aldosterone system inhibitors in hypertension: Is there evidence for benefit independent of blood pressure reduction? *Prog. Cardiovasc. Dis.* 59: 253–261.
- Cushman, D. W., Ondetti, M. A., Gordon, E. M. *et al.* 1987. Rational design and biochemical utility of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 10 (Suppl. 7): S17–S30.
- 出村幹英 2023. 微細藻類のバイオプラスチックとしての可能性と大量培養技術. 技術情報協会(企画編集) バイオマス材料の開発と応用. pp. 199–208. 技術情報協会, 東京.
- Guimarães, S., Morato, M., Sousa, T. & Albino-Teixeira, A. 2003. Hypertension due to blockade of adenosine receptors. *Pharmacol. Toxicol.* 92: 160–162.
- 蓮沼誠久・藍川晋平・和泉自泰・近藤昭彦 2011. 微細藻類によるバイオリファインリー. *生物工学* 89: 181–183.
- Hirata, Y. & Uemura, D. 1986. Halichondrins—antitumor polyether macrolides from a marine sponge. *Pure Appl. Chem.* 58: 701–710.
- Ichimura, T. & Watanabe, M. M. 1977. An axenic clone of *Microcystis aeruginosa* Kutz. emend. Elenkin from Lake Kasumigaura. *Bull. Jpn. Soc. Phycol.* 25: 177–181.
- 伊藤卓朗・仲田崇志 2015. 循環型社会に向けた微細藻類のポテンシャル. *Keio SFC Journal* 15: 232–244.
- Jakhwal, P., Biswas, J. K., Tiwari, A., Kwon, E. E. & Bhatnagar, A. 2022. Genetic and non-genetic tailoring of microalgae for the enhanced production of eicosapentaenoic acid (EPA) and docosahexaenoic acid (DHA) — A review. *Bioresour. Technol.* 344 (Pt. B): 126250.
- Kasai, F., Kawachi, M., Erata, M. & Watanabe, M. M. 2004. NIES-collection, list of strains: Microalgae and Protozoa, 7th ed. p. 49. National Institute for Environmental Studies, Tsukuba.
- 加藤悠一・蓮沼誠久 2016. 微細藻類を利用したバイオ燃料とカロテロイド類の生産. *レーザー研究* 44: 731–734.
- 川添嘉徳・上村大輔 2013. エリブリン(ハラヴェン): 海洋天然物からの創薬展開. *細胞工学* 32: 675–681.
- Khoo, K. S., Lee, S. Y., Ooi, C. W. *et al.* 2019. Recent advances in biorefinery of astaxanthin from *Haematococcus pluvialis*. *Bioresour. Technol.* 288: 121606.
- Kojima, E. & Zhang, K. 1999. Growth and hydrocarbon production of microalga *Botryococcus braunii* in bubble column photobioreactors. *J. Biosci. Bioeng.* 87: 811–815.
- 厚生労働省健康・生活衛生局健康課栄養指導室 2024. 令和5年国民健康・栄養調査報告. 厚生労働省, 東京.
- Lane, K., Derbyshire, E., Li, W. & Brennan, C. 2014. Bioavailability and potential uses of vegetarian sources of omega-3 fatty acids: a review of the literature. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 54: 572–579.
- Nicholls, M. G., Charles, C. J., Crozier, I. G. *et al.* 1994. Blockade of the renin-angiotensin system. *J. Hypertens. Suppl.* 12: S95–S103.
- Oslan, S. N. H., Shoparwe, N. F., Yusoff, A. H. *et al.* 2021. A review on *Haematococcus pluvialis* bioprocess optimization of green and red stage culture conditions for the production of natural astaxanthin. *Biomolecules* 11: 256.
- Patel, A. K., Tambat, V. S., Chen, C.-W. *et al.* 2022. Recent advancements in astaxanthin production from microalgae: A review. *Bioresour. Technol.* 364: 128030.
- Patel, S., Rauf, A., Khan, H. & Abu-Izneid, T. 2017. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed. Pharmacother.* 94: 317–325.
- Plosker, G. L., McTavish, D. 1995. Captopril. A review of its pharmacology and therapeutic efficacy after myocardial infarction and in ischaemic heart disease. *Drugs Aging* 7: 226–253.
- プレシユ, E.・ブールマン, P.・アップホルテル, C.・雨宮成 2012. 有機化合物の構造決定. 丸善出版, 東京.
- Rinehart, K. L. 2000. Antitumor compounds from tunicates. *Med. Res. Rev.* 20: 1–27.
- Rosendorff, C. 1982. Captopril—an overview. *S. Afr. Med. J.* 16: 593–599.
- Takimoto-Ohnishi, E. & Murakami, K. 2019. Renin-angiotensin system research: from molecules to the whole body. *J. Physiol. Sci.* 69: 581–587.
- Wan, M., Zhang, Z., Wang, J. *et al.* 2015. Sequential Heterotrophy-Dilution-Photoinduction cultivation of *Haematococcus pluvialis* for efficient production of astaxanthin. *Bioresour. Technol.* 198: 557–563.
- Wang, X., Liu, X., Wang, X. *et al.* 2023. Carotenoid-derived norsesquiterpenoids and sesquiterpenoids from *Tagetes erecta* L. *Phytochemistry* 215: 113860.

(2025年1月8日受付, 2025年2月22日受理)

通信担当編集委員: 木村 圭