

秋季藻類シンポジウム (2001.11. 16)  
「藻類由来の機能性成分の研究と利用の展望」要旨

山下 栄次：アスタキサンチンの機能特性とその応用

藻類のカロテノイドとしては、褐藻類に普遍的に存在するフコキサンチン(1)、藻類に広く分布する $\beta$ -カロテン(2)、ルテイン(3)、ゼアキサンチン(4)などが知られている (Matsuno & Hirao 1989)。中でもフコキサンチンは年間100万トン生産されるとされ、天然有機化合物の0.1%を占めるといわれるカロテノイド (年間生産量は4,000万トン) でトップである (Britton *et al.* 1995)。

カロテノイドの機能特性の一つとして抗酸化作用があげられるが、最近アスタキサンチン(5)のそれがカロテノイドの中で最も強く、さらに天然抗酸化剤の王者といわれるビタミンEに比べ数百倍に及ぶことが明らかにされた。その後その抗酸化作用をベースとした様々な機能特性が報告されてきている。ここでは、今日までに報告されているアスタキサンチンの機能特性を紹介するとともに、アスタキサンチン産生緑藻であるヘマトコッカス藻の大量培養に成功し、食品素材開発を行ったのでそのことについても言及する。

1. アスタキサンチンとは

アスタキサンチンはカロテノイドの一種で、エビ・カニなどの甲殻類、サケ・タイ・コイ・キンギョなどの魚類など、天然特に海洋に広く分布する赤橙色の色素である。上述のフコキサンチン、赤潮の主カロテノイドであるペリジニンに次いで3番目の生産量を誇る。緑藻類の一種ヘマトコッカス藻など一部の藻類もアスタキサンチンを生産する。

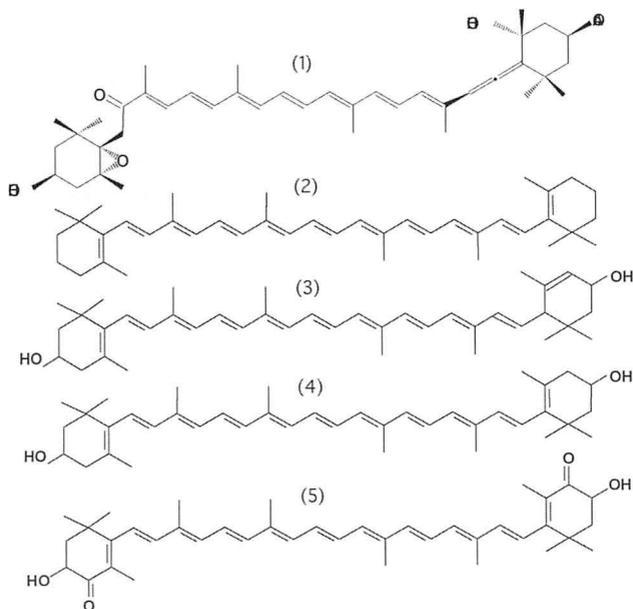


図1 藻類のカロテノイドの化学式

産業的には、従来よりサケ・タイなどの養殖魚の色揚げ剤、すなわち色素として利用されている。世界市場は150億円にのぼり、主に化学合成品が使用されている。一部天然品としてオキアミやヘマトコッカス藻も利用されているが、さほどではない。前述のように、最近抗酸化作用をはじめ数々の機能特性が明らかにされ、食品としての利用が期待されている物質である。

2. アスタキサンチンの機能特性

抗酸化作用

一口に抗酸化作用といっても、どの活性酸素種に対して捕捉あるいは消去活性があるかを考慮しなければならない。アスタキサンチンの抗酸化作用については現在のところ、強い一重項酸素消去活性と脂質過酸化抑制活性が認められている。一重項酸素消去活性については、ビタミンEの約550倍、 $\beta$ -カロテンの約40倍であるとの報告がある (幹 1999)。また、脂質過酸化抑制活性については、 $\beta$ -カロテン、ルテイン、ゼアキサンチンよりも強く、ビタミンEの活性と比較して100倍以上であった (Miki 1989)。このことから、天然抗酸化剤の王者ビタミンEといえども万能選手ではないといえる。他のカロテノイドの中でもアスタキサンチンが優れているのは、共役二重結合の数が多く ( $\beta$ -カロテンが11であるのに対しアスタキサンチンは13) カルボニル基 (=O) とヒドロキシル基 (-OH) を有しているからである。カルボニル基は共役二重結合の数に寄与するだけでなく、タンパク質と分子間結合することによりカロテノイド・タンパク複合体 (カロテノプロテイン) を形成することができる。魚類の卵の主カロテノイドがアスタキサンチンであるのはこのためである。ヒドロキシル基は生体膜に組み込まれた際にアンテナ的に働いて膜外に発生するラジカルを捕捉することができる。 $\beta$ -カロテンはこれができないため膜の表面で発生するラジカルに対して無力である。

抗炎症作用

ラットの足裏にカラギーナンを皮下注射すると顕著な足浮腫が誘起されるが、アスタキサンチン及びビタミンEを30分前にそれぞれ1mg腹腔内投与すると、その浮腫はアスタキサンチンでは50%抑制されたがビタミンEでは有意な抑制は認められなかった (倉繁ら 1989)。誘発されたラジカルによって赤血球がボロボロになって炎症が起こるのをアスタキサンチンが抑制したと思われる。

ピロリ菌による胃炎に対して抑制効果を示したという報告もある (Bennedsen 1999)。世界的に感染している人口が増加

している今日、アスタキサンチンの利用が期待されるところである。

#### 抗動脈硬化作用

悪玉コレステロール (LDL) の酸化によって動脈硬化が起こるとされているが、アスタキサンチンはそのLDLの酸化を抑制した。その効果は赤ワインで有名なポリフェノールより強力であった (岩本ら 1997)。健康人が赤ワイン 350ml 毎日飲むことによりLDLの酸化が抑制されることは知られていたが、アスタキサンチン 1mg の摂取によりそれに勝る効果が得られた。また、他のカロテノイド (リコペンやルテイン) との相乗効果もさらなる研究でわかってきた (飯野ら 2001)。効果があらわれるアスタキサンチン量と同量のリコペンあるいはルテインを投与してもその効果は認められないが、同量ずつの併用でアスタキサンチン単独よりも効果が認められた。免疫賦活作用

T 細胞依存性抗体産生をアスタキサンチンは増大させた (Jyonouchi *et al.* 1993)。カロテノイドは栄養学上  $\beta$ -カロテンに代表されるようにプロビタミン A として認知されていた。この研究でカロテノイドはプロビタミン A としてではなくカロテノイドそのものに活性があることが証明された。

#### 抗ストレス作用

拘束によってストレスをかけるとマウスの胸腺の重量が減少するが、アスタキサンチンはその減少を有意に抑制し、さらに肝臓過酸化脂質の上昇を抑制、がん転移促進をも抑制した (楊ら 1997)。ストレスによって活性酸素が発生し、免疫細胞に傷害を与えて免疫力が低下、及びがんの発生や増殖・転移が進行すると考えられるが、アスタキサンチンの抑制効果は  $\beta$ -カロテンやビタミン E のそれよりも有効であった。

#### 糖尿病に対する作用

糖尿病進展抑制：糖尿病モデルマウスにて血糖値、尿中アルブミン排泄量、尿中 8OhdG の低下を認めた (内山ら 2001)。

合併症進展抑制：糖尿病ラットの白内障発症が抑制された (監物ら 1997)。腎症に対して上記糖尿病モデルラットにて糖毒性による膵  $\beta$  細胞障害が抑制された (内山ら 2001)。

糖尿病になると身体の中が酸化状態となり様々な障害が発生する。アスタキサンチンはその酸化状態の正常化に寄与することでその機能特性を現しているものと思われる。

#### 目に対する作用

光障害による網膜保護：強い光の照射によるラット網膜外核層の薄化及びロドプシン濃度の低下を抑制した (Tso Mark

& Lam 1996)。

毛様体機能調節：VDT 作業 (眼をよく使う作業に従事している人) においてアコモドグラム (調節力試験) によるテストで投与前後に有意な差が認められた (Nagaki *et al.* 2001)。調節力の測定により眼の筋肉の疲労度がわかる。

他、最近日本においても急増している黄斑変性症にも有効であるという報告もある。これらの効果は投与されたアスタキサンチンが血液網膜関門を通過して発揮しているものと考えられる。

#### 日周リズム調節作用

ビタミン E 欠乏ラットの日周リズムの乱れをアスタキサンチンは有意に正常化させた。さらにメラトニンと併用することによりその効果は有意に増強した (Nagai *et al.* 2001)。他、ごく最近ラットにおける脳虚血障害に有効であったという報告がなされている。これらのことから、アスタキサンチンは血液脳関門を通過し脳内の酸化的障害 (アルツハイマーや脳梗塞) に有効であると考えられる。

#### 皮膚に対する作用 (外用)

色素沈着抑制：ヒト背部にアスタキサンチンを塗布することにより UVB による色素沈着が抑制された (山下 1995)。紅斑抑制 (炎症の収れんを早めること) により結果的に色素沈着が抑制されたものと考えられる。

光加齢抑制：ヘアレスマウスに UVB を照射しアスタキサンチンを塗布すると光加齢によるシワの形成が抑制された (坂田ら 2000)。一重項酸素によってコラーゲンの架橋が起こり、それがシワ形成の原因のひとつといわれている。強力な一重項酸素消去物質であるアスタキサンチンが、UVB によって発生した一重項酸素を消去しシワの形成を抑制したと考えられる。

メラニン生成抑制：アスタキサンチンはメラノーマ細胞のメラニン生成を抑制した。しかし細胞毒性は示さなかった (水谷ら 2000)。

### 3. アスタキサンチンの天然資源

以上のような優れた機能特性を有するアスタキサンチンを食品として摂取するには、合成品が使用不可であることから天然資源を探索する必要がある。過去の臨床試験の結果より、アスタキサンチンの一日所要量は予防的には 0.6 ~ 1mg、治療的には 2 ~ 5mg と考えられ、そのためには表 1 から明らかのようにヘマトコッカス藻が最も適しているといえる。

表 1 各種生物におけるアスタキサンチン含量と利点・問題点

	アスタキサンチン含量 (mg/100g)	利点・問題点
アメリカザリガニ	0.1 ~ 0.3	大量生産に難
サケ	1 ~ 2	食用、抽出原料としては不適
オキアミ	3 ~ 4	動物資源として最適、魚臭あり
ファフィア酵母	200 ~ 800	大量生産可、厚い細胞壁に難
ヘマトコッカス藻	1000 ~ 3000	大量生産可、経済的にも有力



図2 バイオドーム

#### 4. “バイオドーム”によるヘマトコッカス藻の工業的生産

従来オープンポンドによって生産されていたが、新規クローズドシステムである“バイオドーム”の発明によりさらに高濃度で高品質なアスタキサンチン産生ヘマトコッカス藻が生産可能となった。現在ハワイ州マウイ島にて大量生産されている。

#### 5. アスタキサンチンの食品素材開発

ヘマトコッカス藻は細胞壁を有しており、食品素材として使用するには細胞壁の破壊が必要である。破碎したものはアスタキサンチンの安定性が良くなく、アスタキサンチンをその他の脂質とともに抽出してオイル状とした安定化オイルを開発した。これはソフトカプセルやマイクロビーズとしての利用が可能である。さらに、スプレードライの技術を駆使してアスタキサンチンの安定化に成功した粉末素材、及び精製技術と乳化技術を融合した水溶性素材の開発もおこなった。これらにより錠剤、ハードカプセル、飲料など幅広い利用が可能となった。

現在既に数社からアスタキサンチン配合栄養補助食品が商品化されている。今後、アスタキサンチンの研究成果や配合健康食品があちこちで見られるようになり、認知度がさらにアップすることを期待したい。そうなれば、「アスタキサンチン入り」一般食品の出番である。

#### 引用文献

Bennedsen M, Wang X, Willen R, Wadstroem T & Andersen LP 1999 Treatment of *Helicobacter pylori* infected mice with antioxidant astaxanthin reduces gastric inflammation, bacterial load and modulated cytokine release by splenocytes. *Immun. Letters* 70:185-189.

Britton G, Liaaen-Jensen S and Pfander H 1995 Carotenoids Today and Challenges for the Future. p.13-26. In: Britton G, Liaaen-Jensen S & Pfander H (eds.) Carotenoids vol.1A. Birkhauser Verlag, Basel.

飯野妙子, 小野佳子, 木曾良信 2001 LDL 被酸化性を指標としたアスタキサンチンとリコペンの相互作用. 2G-07a. 第55回日本栄養食糧学会. 京都.

岩本珠美, 近藤和雄, 細田和昭, 平野玲子, 松本明世, 幹渉, 板倉比重 1997 アスタキサンチンのLDL被酸化能に及ぼす影響. p.42. 第51回日本栄養食糧学会. 東京.

Jyonouchi H, Zhang L & Tomita Y 1993 Studies of immunomodulating actions of carotenoids. II. Astaxanthin enhances in vitro antibody production to T-dependent antigens without facilitating polyclonal B-cell. *Nutr. Cancer* 19:269-280.

監物南美, ジマイマ・ヴェイシキアキ・ジャレ, 新井花恵, グュエン・ヴァン・チュエン 1997 糖尿病性白内障におけるアスタキサンチンの効果. p.170. 第51回日本栄養食糧学会. 東京.

倉繁迪・岡添陽子・沖増英治・安東由喜雄・森 将晏・幹渉・井上正康・内海耕礎 1989 フリーラジカルによる生体膜障害とアスタキサンチンによるその防止. *Cyto-protection & Biology* 7:383-391

Matsuno T & Hirao S 1989 Marine Carotenoids. p.251-388. In: Ackman AG.(ed.) Marine Biogenic Lipids, Fats and Oils vol.1. CRC Press, Florida.

Miki W 1989 Biological functions and activities of animal carotenoids. *Pure & Appl. Chem.* 63:141-146.

幹渉 1999 老化予防への海藻の効用. p.9-12. 藻類シンポジウム. 東京.  
水谷友紀, 坂田 修, 星野 拓, 笠 明美, 荒金久美 2000 海洋性カロチノイド: アスタキサンチンの化粧品効果の検証. 29(PF):12-42. 第120回日本薬学会. 岐阜.

Nagai K, Iimori S, Toyoda Y, Ono Y, Kiso Y & Tanaka T 2001 Effects of astaxanthin on daily rhythm of locomotor activity in rats, P-762. 74th Annual Meeting of the Japanese Pharmacological Society, Yokohama.

Nagaki Y, Hayasaka S, Yamada T, Hayasaka Y, Sanada M & Uonomi T 2001 Effects of astaxanthin on accommodation, critical flicker fusion, and pattern visual evoked potential in visual display terminal workers. *Ophthalmologica* (submitted.)

坂田 修, 水谷友紀, 星野 拓, 荒金久美 2000 海洋性カロチノイド: アスタキサンチンの光加齢抑制効果. 第47回 SCCJ 研究討論会. 東京.

Tso, Mark O.M. & Lam Tim-Tak 1996 Method of retarding and ameliorating central nervous system and eye damage. *USPAT* 5, 527, 533, June 18.

内山和彦, 内藤裕二, 長谷川剛二, 中村直登, 吉川敏一, 高橋二郎 2001 糖尿病の進展・合併症に対するアスタキサンチンの効果について. p.30. 第15回カロチノイド研究談話会. 富山.

山下栄次 1995 オキアミ由来アスタキサンチンの色素沈着抑制効果. *Fragrance Journal* 14:180-185.

楊 志博, 浅見純夫, 豊田佳子, 藤居 互, 諏訪芳秀, 田中隆治 1997 ストレス負荷マウスにおけるがん転移促進に対するアスタキサンチンの抑制効果. *日本栄養食糧学会誌* 50:423-428.

(富士化学工業株式会社 バイオ事業部)

