

秋季藻類シンポジウム (2002.12. 06)  
「新しい海藻由来の製品の科学的検討」要旨

酒井武・佐川裕章・加藤郁之進：機能性食品としてのフコイダン：その構造と生物活性

はじめに

フコイダンは褐藻類と呼ばれる一群の藻類にのみ含まれている。褐藻類に属する海藻には、コンブ、ワカメ、モズク、ヒジキ等があり、長年日本人が好んで摂取してきたものが多い。フコイダンは、硫酸化フコースを大量に含む多糖であると考えられていたが、1960年頃から、硫酸化フコースに加えて様々な種類の糖を含む何種類ものフコイダン様多糖(以後、総じてフコイダンと呼ぶ)が報告されだした。すなわち、フコイダンには多くの分子種があり、それぞれの分子により、L-フコースの結合様式、構成糖、硫酸基の含量等が異なる。しかも、1種の海藻に数種のフコイダンが含まれているので、分子種ごとに分離するのは非常に困難であった。一方、フコイダンには、抗ガン作用や抗血液凝固作用をはじめとするいろいろな生物活性があり、それらの活性を担う構造の解明が試みられたが、部分構造や平均構造が提唱された程度で、構造と活性の関係を解明するには程遠い状況であった。筆者らは最初に、コンブの一種、ガゴメ (*Kjellmaniella crassifolia*) 由来フコイダンが、ガン細胞にアポトーシスを誘発させること

を世界で初めて発見し、その作用を担う最小構造単位の解明を試みた。この過程で、いろいろなフコイダンのオリゴ糖の構造を決定し、ガゴメ由来フコイダンの全体構造をも決定することができた。

フコイダンの調製とフコイダン資化性細菌の単離

筆者らは、図1に記載した方法により、種々の褐藻綱に属する海藻からフコイダンを調製した<sup>1,2)</sup>。本法を用いて調製したフコイダンは分子量10万以下のフコイダン、すなわち「構造破壊を受けた中小分子」が除去されているため、構造が均一なオリゴ糖の調製に適している。また、各海藻から得られたフコイダンの量を表1に示すが、フコイダン含量は、海藻の種だけではなく同種の海藻であっても、その部位、収穫期、固体の成長度等によってかなり変動する。

フコイダンの構造決定に利用できる酵素、すなわちフコイダンをオリゴ糖単位で切断できる酵素を得るため、海洋微生物をスクリーニングして、数種のフコイダン資化性細菌を得た<sup>1,3,4)</sup>。これらの細菌の性質および16S rDNA配列をもとに、これまでに発見されている細菌の諸データと比較しても、同じ属と認められるものは見つからず、新規に命名を行った(表2)。*F. marina* および *F. lyticus* は、相異なったフコイダン基質特異性を示したが、*F. fucoidanolyticus* は、調べた限り、すべての海藻由来フコイダンがある程度資化したので、多種類のフコイダン分解酵素の生産菌として利用できる可能性がある。

乾燥海藻粉末

└ 80%エタノール洗浄、ろ過

エタノール洗浄粉末

└ 熱水抽出、ろ過

熱水抽出物

└ アルギン酸リアーゼ処理

└ 活性炭処理、遠心分離

上清

└ 限外ろ過 (cut-off 100K)

保持液 (高分子画分)

└ 酸処理 (5℃)、遠心分離

上清

└ 中和、限外ろ過 (cut-off 100K)

保持液 (高分子画分)

└ 凍結乾燥

フコイダン

表1 各種海藻のフコイダン含有量

海藻	フコイダン含有量 (g/kg 乾燥重量)
コンブ目海藻	
ガゴメ	40
マコンブ	15
ワカメ (葉状部)	15
ワカメ (胞子葉部)	80
アラメ	70
<i>Ecklonia maxima</i>	40
<i>Lessonia nigrescens</i>	46
ヒバマタ目海藻	
<i>Fucus vesiculosus</i>	70
<i>Ascophyllum nodosum</i>	110
ナガマツモ目海藻	
オキナワモズク	250
モズク	250

図1 フコイダンの製造方法

表2 単離したフコイダン資化性海洋性細菌, それらが生産するフコイダン分解酵素, およびそれらの基質

細菌名	生産が確認された フコイダン分解酵素	基 質	
		由来となる海藻	フコイダン分子種
<i>Fucobacter marina</i>			
	硫酸化フコグルクロノマンナン分解酵素 I*	ガゴメ	硫酸化フコグルクロノマンナン
	硫酸化フコグルクロノマンナン分解酵素 II*	ガゴメ	硫酸化フコグルクロノマンナン
	硫酸化フコガラクトン分解酵素 I*	ガゴメ	硫酸化フコガラクトン
	硫酸化フコガラクトン分解酵素 II*	ガゴメ	硫酸化フコガラクトン
<i>Fuconobacter lyticus</i>			
	硫酸化フカン分解酵素 I*	ガゴメ	硫酸化フカン
	硫酸化フカン分解酵素 II*	ガゴメ	硫酸化フカン
<i>Fucophilus fucoidanolyticus</i>			
	硫酸化グルクロノフカンデアセチラーゼ	オキナワモズク	硫酸化グルクロノフカン
	$\alpha$ -D-グルクロニダーゼ	オキナワモズク	硫酸化グルクロノフカン
	エンド- $\alpha$ -L-フコシダーゼ	オキナワモズク	硫酸化グルクロノフカン
	硫酸化フコグルクロノマンナン分解酵素	<i>F. vesiculosus</i>	硫酸化フコグルクロノマンナン
	硫酸化フカン分解酵素	<i>F. vesiculosus</i>	硫酸化フカン

\* 大腸菌を用いた生産系確立済み

### フコイダンオリゴ糖の構造

フコイダン資化性細菌をフコイダン含有培地で大量培養して, 種々のフコイダン分解酵素を調製した<sup>5~11)</sup>。これらの酵素のうち, 6種に関しては, すでに大腸菌を用いた組み換え酵素としての生産系を確立した(表2, 特許出願済み)<sup>2,7)</sup>。

得られたオリゴ糖を精製, 単離後, NMR分析等により化学構造を決定したところ, 各オリゴ糖は, 由来となるフコイダン毎に共通の骨格構造を持っており, どのフコイダンにも繰返し構造が存在することを示唆するものであった。いくつかのフコイダンに関しては, オリゴ糖間の結合様式も解明し, フコイダンの全体構造を決定することができた(図2)<sup>2,5,11,12)</sup>。

筆者らが, フコイダンが整然とした繰返し構造を持つことを明らかにできたのは, 特定の分子種にしか作用しないエンド型のフコイダン分解酵素を利用することによって, (1) 標的となる分子のみを低分子化して, 混在するほかのフコイダン分子種から容易に分離できる, (2) 標的となる分子をその繰返し構造単位に切断するので多糖の構造の推定が容易となる, (3) 酵素反応を中性付近, 常温で行うためフコイダンの不安定な結合を破壊することがない, (4) 酵素反応により得られる産物は低分子であるためNMR分析が容易である, などの多くの利点があったためである。

### フコイダンの分子種とオリゴ糖の調製

筆者らは, これまで6種のフコイダンの存在を明らかにした<sup>2,5,9~12)</sup>。

ガゴメと*F. vesiculosus*にはともに硫酸化フコグルクロノマンナン(SFGM)が含まれている<sup>5,9)</sup>。両者の主鎖構造は同じだが側鎖構造が異なるため(図2), *F. marina*の酵素では*F. vesiculosus*のSFGMをほとんど分解できない。また, *F. marina*は2種のSFGM分解酵素を持つが<sup>7)</sup>, 両者のSFGM-6糖に対

する反応速度差が大きいので, 両酵素を用いて3糖および6糖を意図的に調製できる<sup>13)</sup>。

ガゴメには, 全フコイダンの数%程度しか硫酸化フコガラクトン(SFG)が含まれていないが, 酵素の利用により, このようなマイナー成分の構造も決めることができた(図2)<sup>8,12)</sup>。また, ワカメメカブに含まれるフコイダンをSFG分解酵素により分解して, そのオリゴ糖を調製することもできた。

硫酸化フカン(SF)はガゴメおよび*F. vesiculosus*の主要フコイダンであるが, 両者は主鎖構造が異なり(図2), どちらのSF分解酵素も他方のSFを分解できない。また, ガゴメのSFは特に硫酸化度が高く, 分子内フコース残基の水酸基の約90%が硫酸基で置換されている(図2)。なお, *F. vesiculosus*由来SFの全体構造はまだ決定できていないが, 図2に示す構造は, 加水分解で得られたオリゴ糖の構造と矛盾がない<sup>10,14)</sup>。しかしながら, それ以前に報告されていた平均的構造とはあまり共通点が認められない<sup>15,16)</sup>。

硫酸化グルクロノフカン(SGUF)は, オキナワモズクの主要フコイダンであるが, ガゴメSFと比較すると, 硫酸含量は約1/5である<sup>2,11)</sup>。そのため, 両者の生物活性を比べると, 後述するように, 大きな違いが見られる。前述した6種のフコイダンは, ここに述べた海藻だけに含まれるものではない。例えば, *F. marina*由来SFGM分解酵素およびSFG分解酵素は, 多くのコンブ目海藻由来フコイダンに作用してオリゴ糖を生成させる。すなわち, 分類学的に近い海藻のフコイダンは構造上の共通点があるといえる。しかもそれらのオリゴ糖は主鎖構造が同じで, 結合している硫酸基の位置や数のみが異なるというように, 構造と活性の関係を調べる上で非常に有用なオリゴ糖となる可能性が高い。

例えば図2に示した, *Fucus vesiculosus*, オキナワモズク, ガゴメの主要フコイダンの構造を比較するために, フコース

<b>硫酸化フコグルクロマンナン(ガゴメ由来)</b>	
主要オリゴ糖	$\Delta$ GA1-2(F(3S) $\alpha$ 1-3)Man $\alpha$ 1-(4GA $\beta$ 1-2(F(3S) $\alpha$ 1-3)Man) <sub>m</sub> m=0,1
多糖の主要構造	(-4GA $\beta$ 1-2(F(3S) $\alpha$ 1-3)Man $\alpha$ 1-) <sub>n</sub>
<b>硫酸化フコグルクロマンナン(<i>Fucus vesiculosus</i> 由来)</b>	
主要オリゴ糖	$\Delta$ GA1-2(Ff(5S) $\alpha$ 1-4F(2,3diS) $\alpha$ 1-3)Man(6S)
多糖の中での存在形態	-4GA $\beta$ 1-2(Ff(5S) $\alpha$ 1-4F(2,3diS) $\alpha$ 1-3)Man(6S) $\alpha$ 1-
<b>硫酸化フコガラクトタン(ガゴメ由来)</b>	
主要オリゴ糖	Gal(3S) $\beta$ 1-6Gal(3S) $\beta$ 1-6(F(3S) $\alpha$ 1-4F(3S) $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4)Gal(3S)
多糖の中での存在形態	-6Gal(3S) $\beta$ 1-6Gal(3S) $\beta$ 1-6(F(3S) $\alpha$ 1-4F(3S) $\alpha$ 1-3Gal $\beta$ 1-4)Gal(3S) $\beta$ 1-
<b>硫酸化フカン(ガゴメ由来)</b>	
主要オリゴ糖	F(2,4diS) $\alpha$ 1-3F(2,4diS) $\alpha$ 1-3(F(3S) $\alpha$ 1-2)F(4S) $\alpha$ 1-3F(2,4diS) $\alpha$ 1-3F(2,4diS) $\alpha$ 1-3F(2,4diS)
<b>硫酸化フカン(<i>Fucus vesiculosus</i> 由来)</b>	
主要オリゴ糖	F $\alpha$ 1-(3F(2S) $\alpha$ 1-4F(2,3diS) $\alpha$ 1-) <sub>m</sub> 3F(2S) m=1,2,3,4
<b>硫酸化グルクロノフカン(オキナワモズク由来)</b>	
主要オリゴ糖	(-3F $\alpha$ 1-3F(4S) $\alpha$ 1-3F(4S) $\alpha$ 1-3(GA $\alpha$ 1-2)F(4- <i>O</i> -acetyl) $\alpha$ 1-) <sub>m</sub> 3F $\alpha$ 1-3F(4S) $\alpha$ 1-3F(4S) $\alpha$ 1-3F m=0,1,2
多糖の主要構造	(-3F $\alpha$ 1-3F(4S) $\alpha$ 1-3F(4S) $\alpha$ 1-3(GA $\alpha$ 1-2)F(4- <i>O</i> -acetyl) $\alpha$ 1-) <sub>n</sub>
図中略号	F, L-fucose : Ff, L-fucufuranose : GA, D-glucuronic acid : $\Delta$ GA,4,5-unsaturated D-glucuronic acid : Gal, D-galactose : Man, D-mannose : S, <i>O</i> -sulfate

図2 酵素消化により得られたフコイダンオリゴ糖およびフコイダンの全体構造

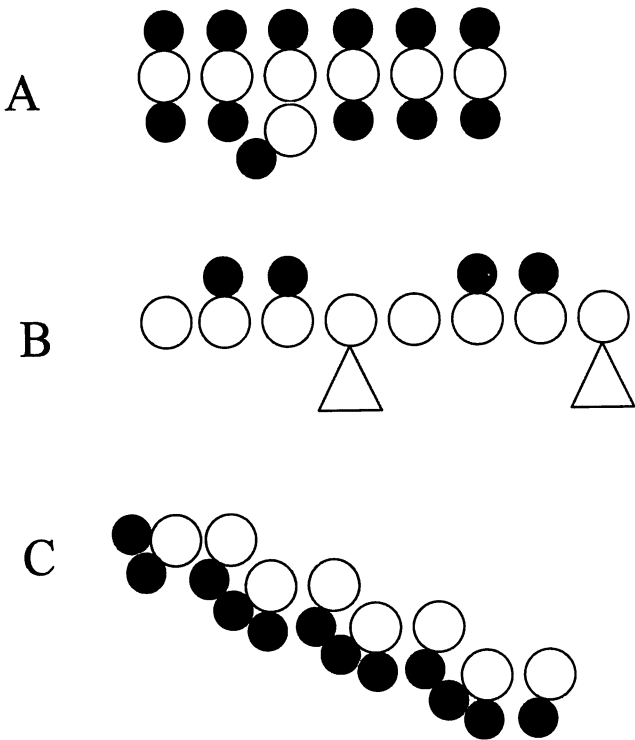


図3 3種の海藻由来主要フコイダンの構造。A, ガゴメ; B, オキナワモズク; C, *Fucus vesiculosus* (主鎖構造のみ)。○フコース, ●硫酸基, △グルクロン酸。

を白丸で硫酸基を黒丸で、グルクロン酸を三角で示すと糖鎖構造や硫酸密度の違いがより明瞭となり、それぞれのフコイダンに同じ生物活性がないことも頷ける(図3)。

#### フコイダンの生物活性

ガゴメ由来フコイダンの生物活性の特徴は、肝細胞増殖因子(HGF)、インターフェロンガンマー(IFN- $\gamma$ )、インターロイキン12(IL-12)、トランスフォーミンググロースファクターベータ(TGF- $\beta$ )などのサイトカイン類を生体内で産生促進させることによって、機能性を発揮している点である<sup>17~20)</sup>。

なかでもIL-12とIFN- $\gamma$ の産生増強は、抗ガンという観点では非常に大切な機能である。IL-12は抗原提示細胞から産生され、タイプ1ヘルパーT細胞(Th1)に働きIFN- $\gamma$ の産生を誘導して、細胞障害性T細胞(CTL)、ナチュラルキラー細胞(NK)らの細胞障害活性を亢進させる。例えば、Meth-A腫瘍細胞で免疫したマウスの脾臓リンパ球にガゴメ由来フコイタンを添加すると、1~100  $\mu$ g/mlの用量において用量依存的にIFN- $\gamma$ 、IL-12の産生誘導が認められた(図4)。一方、正常なマウスの脾臓リンパ球に於いては、IFN- $\gamma$ の産生誘導は全く認められなかった。また、ガン細胞で感作された脾臓リンパ球に、他の海藻由来のフコイタンを作用させた場合、オキナワモズクやワカメカブではガゴメやヒバマタより弱く、日本海産モズクではIFN- $\gamma$ の産生誘導は全く認められなかった。このようなマウスでの実験結果は、フコイタンによるIFN- $\gamma$

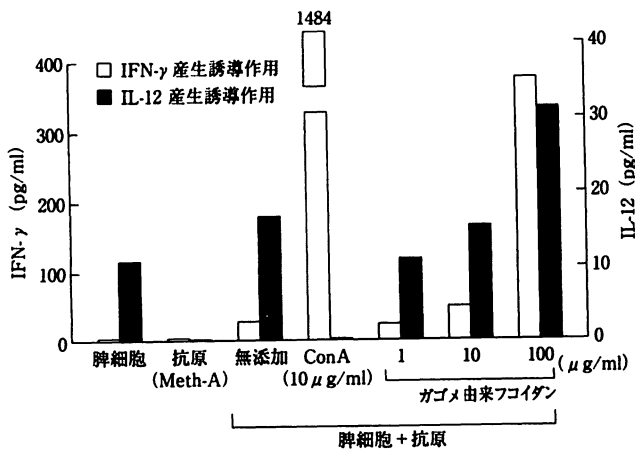


図4 ガゴメ由来フコイダンによる INF-γ および IL-12 の産生誘導

の産生誘導によって、細胞性免疫が活性化され、抗ウイルス、抗ガン、および抗菌活性などの生体防御機能が亢進することを示唆している。また、フコイダンはアレルギー反応に関与する Th2 を抑制するため、アレルギー疾患にも有効であると考えられる。

ガゴメ由来のSFGM画分は既に述べたようにガン細胞特異的にアポトーシスさせる<sup>21)</sup>。しかし主成分の硫酸化フカン画分にはそのような作用は見られず、抗ガン作用には関与していないのかと一時おもわれたが、肝細胞増殖因子 (HGF: Hepatocyte Growth Factor) の産生を *in vivo*, *in vitro* (MRC-5細胞) を問わず、強く誘導することによって間接的に抗ガン作用を発揮することが明らかとなった<sup>17)</sup>。

HGFは、肝臓の強力な再生能力を司る再生因子を追求する過程で、1984年に中村敏一らによって発見されたサイトカインである。今では、HGFは急性並びに慢性疾患において、顕著な傷害防止、機能改善、治癒促進効果を持つ、本来の生体修復因子であると考えられている。蛇足ながら、HGFによる発毛促進作用も報告されており、結果的に民間で伝承されている海藻摂食による養毛作用をも裏付けている。これらの他にも HGF の生理作用が種々解明されており、抗ガン作用、アルコール性肝炎及び肝硬変の治療作用なども報告されている。硫酸化フカンの HGF 誘導能力は、既に知られていたヘパリン

のそれとほぼ同程度であったが、他の褐藻類のフコイダン画分でも調べてみると、ワカメ、日本海産のモズク、南米産のレソニア等には HGF 誘導活性が認められたが、分類学上はモズクと異なるオキナワモズクには、その活性が殆ど認められなかった (図5)。また、ガゴメ由来硫酸化フカン画分を、表2に示した硫酸化フカン分解酵素で分解したときに生成する主要オリゴ糖 (7糖12硫酸) の構造を図6に示すが、この7糖12硫酸の HGF 産生増強作用は非常に強く、ヘパリンのそれにほぼ匹敵する (図5)。これらの結果は、この活性を誘導するためには、なんらかの特殊な化学構造が必要であることを示唆している。また、肝切除処理をしたマウスに7糖12硫酸を経口投与すると、HGFの血中濃度が上昇することが明らかとなった。ここで用いた7糖12硫酸は構造も解明され、再現性よく生産できるため、将来ガンの治療や肝臓病の治療に用いられる経口投与薬剤として利用できる可能性も充分にある。さらにフコイダンは、AIDSの病原体である HIV を初め、その他のウイルスに対しても抗ウイルス作用を持つことが知られている。フコイダンはある濃度以上で血中に投与するとその抗凝血作用のため出血することがあるが、その濃度の数十分の1~数百分の1の濃度でウイルス感染抑制作用や逆転写酵素阻害作用を示すことが報告されており、将来の抗AIDS薬の候補の一つとして検討されている<sup>22)</sup>。

ガゴメ由来フコイダン含有商品の開発

宝酒造(株)のバイオ事業部門 (現タカラバイオ(株)) は、1996年にフコイダン含有飲料「アポイダンU®」を発売したのを初めとし、表3に示す種々の健康食品を発売した。フコイダンの原料として選んだ海藻は、コンブ科の海藻の中でもとりわけ「ヌメリ」の強い、すなわちフコイダン含量が多い、ガゴメという、北海道の南西岸で採取される種である。ガゴメはトドロコ属に分類されるコンブの一種であり、乾燥重量の4から5%ものフコイダンが含まれている。ダシ用に使用されているマコンブと比較すると約2倍量のフコイダンを含んでいる<sup>1)</sup>。

フコイダンの工業的生産に成功し、「フコイダン」と表記した食品を商品化したのは、知る限りでは宝酒造(株)が世界

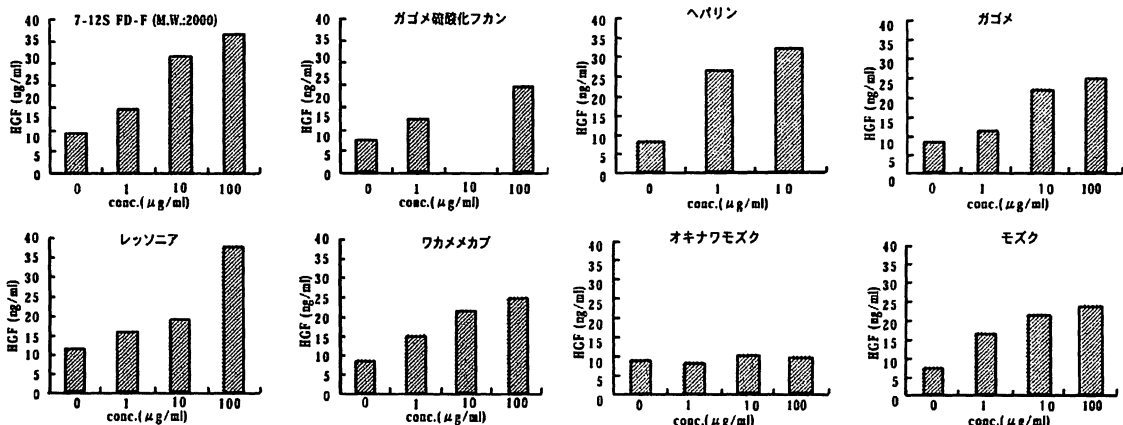


図5 ヘパリンおよび種々のフコイダンによる HGF 産生誘導

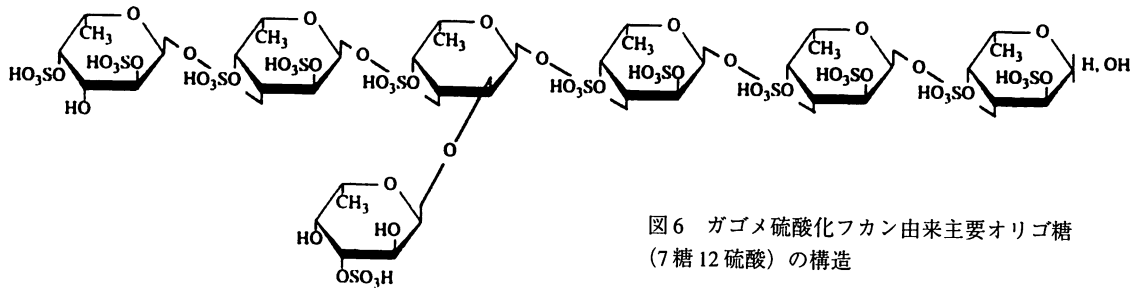


図6 ガゴメ硫酸化フカン由来主要オリゴ糖  
(7糖12硫酸)の構造

で初めてである<sup>23)</sup>。

(1)「アポイダン-U®」(飲料, 顆粒)

ガゴメ由来フコイダンの抗ガン作用を確認したことから、ガンの予防や治療効果を期待して1996年に「アポイダン-U® (飲料)」を商品化した(図7)。1本 50 ml に約 200 mg のガゴメ由来フコイタンを含んでいる。非常に好評であったため、1999年には携帯に便利な「アポイダン-U® (顆粒)」も商品化した(図7)。顆粒タイプも一包あたりのフコイタン含有量は同じである。

「アポイダン-U®」は発売後6年になるが、順調に販売数を伸ばしており、現在、年間約4万ケースの売り上げがある。もともとガンの予防や治療を狙いとして商品化したのであるが、一部の継続的飲用者からアレルギー性鼻炎が軽くなった、便秘が解消した、かぜをひかなくなった、体調が改善された等の話を聞くことができた。

一方、発売後もガゴメ由来フコイダンの生物活性の研究を続けており、上記のHGF産生増強作用、IFN- $\gamma$ 及びIL-12の産生増強作用の他、抗原で刺激したラットに経口でフコイタンを与えることにより免疫グロブリンEの産生を抑制する作用等を確認している<sup>24)</sup>。すなわち、ガゴメ由来フコイタンはアレルギー疾患の治療にも有用であることが実験的に証明された。これらの結果は、生体が危機にさらされた時にこそ、フコイタンが必要な免疫作用を誘起することができることを示唆している。

(2)「TaKaRa コンブフコイダン®」(食品素材)

精製したガゴメ由来フコイタンを凍結乾燥して得られた繊

維状の乾燥物を、溶解性を高めるために粉碎し、食品素材「TaKaRa コンブフコイダン®」として1997年に商品化した<sup>25)</sup>。本製品には増量剤は一切添加しておらず、重量的にはほぼ純品のガゴメ由来フコイタンからなる食物繊維である。この食物繊維「フコイタン」には分子内に大量の硫酸基があるが、当社のフコイタンはそのカウンターイオンとしてカルシウムを保持している。しかも、可溶性のカルシウム基であり、少なくとも5%以上の濃度で水に溶解するし、溶解時に高い粘性を示すこともない。ただ、フコイタンは様々なタンパク質と相互作用をするので、タンパク質含有液に添加すると粘性を上げたり、凝集物を形成することがあるので注意を要するが、逆にその性質を利用してもよい。とりわけ食品添加物として広く使用されているゼラチンはフコイタンとの相互作用が強く透明なゾルを形成する。また、過剰摂取が体に良くないと言われているヨードや塩化ナトリウムは「TaKaRa コンブフコイダン®」の製造工程において限外ろ過によりほぼ完全に除去されている。

食品素材用「TaKaRa コンブフコイダン®」は、約100℃の熱水で抽出されたものであり、中性水溶液中100℃程度の処理ではほとんど変化しない。しかし、室温以上で酸やアルカリ条件で保持すると低分子化が進行する。「TaKaRa コンブフコイダン®」中に大量に存在する硫酸基の結合もフコースの結合も一般の多糖の結合より弱いいため、高分子のフコイタンを保持したい時は穏やかな条件で処理する必要がある。

もちろん、この「TaKaRa コンブフコイダン®」には、前述の硫酸化フカン及びガン細胞に対してアポトーシス誘発作用を持つSFGM等が含まれている。また、食品素材としてコン

表3 ガゴメ由来フコイタンを含有する健康食品とその発売時期

発売時期	自社製造健康食品	他社製造健康食品 (TaKaRa コンブフコイダン® を原料としたもの)
1996年 12月	アポイダン-U® (飲料)	
1997年 5月	TaKaRa コンブフコイダン®	サクラゴールド (ゼリー)
1997年 6月	(食品素材)	(洋菓子ノエル)
1998年 10月	ドッグ-U® (ペットフード)	バイアッケル (飲料)
		(太成食品)
1999年 1月	アポイダン-U® (顆粒)	フコイダンプラス (カプセル)
1999年 8月		(グランヒル大阪)
2000年 8月	肝杯一番® (飲料)	天鶴活気 (飲料)
2000年 10月		(アルソア)



図7 ガゴメ由来フコイダンを利用した健康食品。(上：肝杯一番<sup>®</sup>，左：アボイダン-U<sup>®</sup>，右：アボイダン-U<sup>®</sup>（顆粒））

ブラしさを出すため、コンブの生臭さは極力除去し、コンブの良い香りだけを残してある。

上記のような性質を持つ「TaKaRa コンブフコイダン<sup>®</sup>」は、容易に様々な食品に利用することができる。現在アメリカFDAにも認可され、バルク食品素材として世界中に販売されている。

### (3) 「肝杯一番<sup>®</sup>」(飲料)

「アボイダン-U<sup>®</sup>」を商品化したあと、一部の継続的飲用者から、酒量が増えたという話を聞くことができた。また、漢方ではコンブが肝に良いと言われていることから<sup>26)</sup>、ガゴメ

由来フコイダンの強肝作用について研究を始めた。その結果、前述の様にフコイダンが種々の培養細胞に対して肝細胞増殖因子(HGF)産生誘導作用を持つことを確認した。そして、フコイダンの肝細胞増殖因子産生誘導による肝機能の維持、改善及び再生を期待して2000年に「肝杯一番<sup>®</sup> (飲料)」を商品化した(図7)。1本100mlに約100mgのガゴメ由来フコイタンを含んでいる。飲酒の前後や翌日に飲んでもらうことを想定した商品である。

### (4) 化粧品

また、「アボイダン-U<sup>®</sup>」とほぼ同時期に、ガゴメ由来フ



図8 ガゴメ由来フコイダンを利用した化粧品。(左：海藻ローション F-fucoidan, 右：エモリエントローション とわだ (普通肌および乾燥肌用))

コイダンを含む化粧品（ローション）も製品化した(図8)。現在では、当社が化粧品原料として供給している、ガゴメ由来フコイダンを利用した他社製品も多く販売されている。最近、ガゴメ由来フコイダンを実験動物の皮膚に塗布すると、紫外線が原因となる老化現象（しわ形成、弾性低下、コラーゲン生産量低下）を抑制できることも証明した<sup>19,27)</sup>。

以上の商品は、一部の薬局等で販売しているが、楽天市場 (<http://www.rakuten.co.jp/takara/>) 経由でも入手することが可能である。

#### ガゴメ由来フコイダンの今後の展望

コンブの効能として以前から言われてきたことには、(1)抗ガン作用がある、(2)肝炎に効く、(3)毛髪が増える、(4)高血圧を降下させる、(5)動脈硬化、脳卒中、心筋梗塞を予防する、等がある。これらの効能はコンブに含まれるいくつかの物質が相互作用した結果なのであろうが、われわれの研究結果からは、フコイダンもこれらの効能を担う成分の一つであると考えられる。

市販の健康食品の原料として使用されているものの中に、フコイダンとほとんど同じ効能が謳われている素材がある。フノラン（紅藻類由来硫酸化多糖）、サメ由来コンドロイチン硫酸、キノコ由来グルカン画分等である。これらはいずれもヒトとは全く異種の生物から調製した、構造的にあまり均一性のない高分子の集団である。これらの物質の生体への作用が非常に似ていることから、おそらくこれら「異種生物由来高分子集団」が生体に作用する共通のメカニズムがあると考えられる。フコイダンの様な非消化性の高分子を経口摂取した場合は腸内で単なる食物繊維としてしか働かないと考えられがちであったが、最近腸管免疫の研究が進み、食品の生体調節機能の発現に、パイエル板を始めとする腸管免疫系が関与する場合もあると考えられる様になった。パイエル板は生体の内と外との免疫情報やりとりの窓口であり、腸管からの高分子の取り込みも頻繁に起こっていると考えられている。

今後さらにフコイダンの生物活性の検索や、それらのメカニズムの解明を行ない、新健康食品の開発と同時に、最新の科学的情報を提供していきたい。

おわりに

筆者らは、現在も新規フコイダン分解酵素の研究開発を進めており<sup>28)</sup>、今後さらに多種類のオリゴ糖を得ることが可能になる。図2に示すように、酵素的に生産したフコイダンオリゴ糖には、構成糖、分岐パターン、硫酸化度、分子サイズなどにおいて広い多様性がある。そのため、ほかの多糖由来オリゴ糖では考えられないような生物活性が見いだせる可能性もある。

#### 参考文献

- 1) T. Sakai, H. Kimura and I. Kato, *Marine Biotechnol.*, 2002, 4, 399-405
- 2) T. Sakai and I. Kato, *Biosci Ind.*, 2002, 60, 377-380.
- 3) S. Nakayama, K. Kojima, H. Kimura, T. Sakai, K. Katayama, K. Shimanaka, K. Ikai, Y. Nakanishi and I. Kato, *生化学*, 1996, 68, 599.
- 4) T. Sakai, K. Ishizuka, K. Kojima, K. Shimanaka, K. Ikai and I. Kato., 第21回日本糖質学会年会要旨集, 2000, p64.
- 5) T. Sakai, H. Kimura, K. Kojima, K. Shimanaka, K. Ikai and I. Kato, *Marine Biotechnol.*, 2003, 5, 70-78.
- 6) T. Sakai, H. Kimura and I. Kato, *Marine Biotechnol.*, 2003, in press
- 7) M. Mita, T. Sakai, H. Kimura, Y. Nomura, K. Katayama and I. Kato, 第20回糖質シンポジウム要旨集, 1998, p117.
- 8) H. Kimura, K. Kojima, T. Sakai, K. Shimanaka, K. Ikai and I. Kato, *日本農芸化学会大会講演要旨集*, 2000, p229.
- 9) H. Kimura, K. Kojima, T. Sakai, K. Ikai and I. Kato, 第5回マリンバイオテクノロジー学会大会講演要旨集, 2001, p71.
- 10) H. Kimura, T. Sakai, K. Ikai and I. Kato, 第6回マリンバイオテクノロジー学会大会講演要旨集, 2002, p105.
- 11) T. Sakai, K. Ishizuka, K. Kojima, K. Shimanaka, K. Ikai, and I. Kato, 第22回日本糖質学会年会要旨集, 2001, p42.
- 12) K. Shimanaka, H. Kimura, K. Kojima, T. Sakai, K. Ikai and I. Kato, *日本農芸化学会大会講演要旨集*, 2000, p229.
- 13) N. Miyatake, H. Kimura, K. Kojima, M. Takayama, T. Sakai and I. Kato, *日本農芸化学会大会講演要旨集*, 2000, p229.
- 14) L. Chevolut, A. Foucault, K. Chaubet, N. Kervarec, C. Sinquin, A. M. Fisher and C. B. Vidal, *Carbohydr. Res.*, 2001, 330, 529-535.
- 15) M. S. Patankar, S. Oehninger, T. Barnett, R. L. Williams and G. F. Clark, *J. Biol. Chem.*, 1993, 268, 21770-21776.
- 16) J. Conchie and E.G.V. Percival, *J. Chem. Soc.*, 1950, p827-832.
- 17) H. Sagawa, K. Akiyama, H. Ounugi, T. Sakai and I. Kato., *生化学*, 1999, 71,203.
- 18) T. Tominaga, S. Mizutani, T. Sakai, H. Sagawa and I. Kato, *日本農芸化学会大会講演要旨集*, 2000, p77.
- 19) H. K. Wu, H. Matsushita, T. Sakai, H. Sagawa and I. Kato, *Fragrance J.*, 2002, No. 6, p106-111.
- 20) I. Kato, T. Sakai and H. Sagawa, *ジャパンプードサイエンス*, 2000, 39, 43-47.
- 21) F. G. Yu, H. Kitano, T. Sakai, N. Koyama, Y. Tatsumi, A. Kondo, K. Ikai and I. Kato, 第56回日本癌学会総会記事, 1997, p203.
- 22) D.J. Schaeffer and V.S. Krylov, *Ecotoxicol Environmental Safety*, 2000, 45, 208-227.
- 23) T. Sakai and I. Kato, *New Food Ind.*, 2001, 43, No. 2, 8-12.
- 24) T. Tominaga, E. Nishiyama, T. Sakai, H. Sagawa and I. Kato, 第59回日本癌学会総会記事, 2000, p548.
- 25) T. Sakai and I. Kato, *食品と科学*, 1998, 40, No. 6, 89-93.
- 26) 鈴木洋, *漢方のくすりの事典*, 医歯薬出版, 1994, p148-149.
- 27) H. K. Wu, H. Matsushita, T. Sakai and I. Kato, *Fragrance J.*, 2001, No. 3, p56-61.
- 28) T. Sakai, K. Ishizuka and I. Kato, 第23回日本糖質学会年会要旨集, 2002, p136.

(タカラバイオ株式会社)