

秋季藻類シンポジウム「海藻と健康の展望—大学研究室からの報告」講演 (2006. 11. 18)

佐藤 実：海藻由来の健康機能性成分
—タンパク質，脂質由来の健康機能性成分を中心として—

1. はじめに

世界で冠たる長寿国である我が国民の健康維持に水産物、特に魚と海藻が大きく貢献しているとされる。海藻の健康機能性に関しては、疫学的研究や科学的研究が世界的に盛んに行なわれ、多くの知見が得られている。具体的な健康機能性として、肥満、動脈硬化、高血圧、高脂血症、がん、糖尿病など様々な疾病、生活習慣病への効果や、抗酸化活性、抗菌活性、駆虫作用などの活性も調べられている。海藻粉末やその粗抽出物の作用とともに、海藻成分の多糖類、ポリフェノール（タンニン）、タンパク質、脂質、色素、ミネラル、その他微量成分の効果、さらには海藻成分にヒトが手を加え新たに作り出した物質での効果を研究した例も見られる。

ここでは、海藻成分のうち、これまで研究例の多い多糖類を除いたタンパク質、脂質などに関する健康機能性について紹介する。

2. 抗肥満作用

フコキサンチン

褐藻ワカメの脂質にラットおよびマウス白色脂肪組織の重量減少効果があることが、Maeda らにより報告されている⁽²⁾。白色脂肪組織は肥満の原因組織であり、これを縮小させることができれば肥満改善になる。事実、2% ワカメ油を投与したマウス群において体重の減少が認められた（図1）。その際、白色脂肪組織において脂質を熱へ変換する脱共役タンパク質 UCP1 (Uncoupling Protein 1) の発現が遺伝子およびタンパク質レベルで確認された。UCP1 は細胞ミトコンドリアにあり、代謝反応と A T P 産生反応の間の連絡（共役）を阻害することで、糖や脂質を直接「熱」にして効率よく燃やしてしまうタンパク質である。

ワカメ油には糖脂質や海藻カロチノイド・フコキサンチン

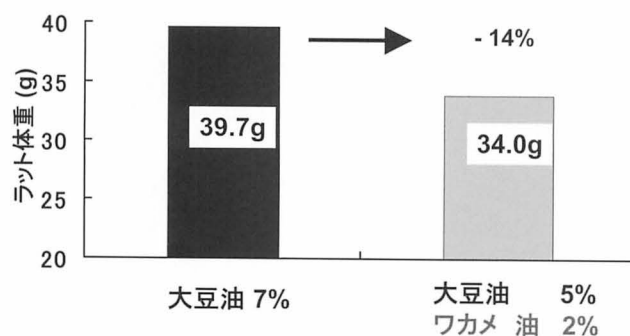


図1 KK-Ay 肥満ラットに対するワカメ油の抗肥満効果 (Maeda et al. 2005 から作図)

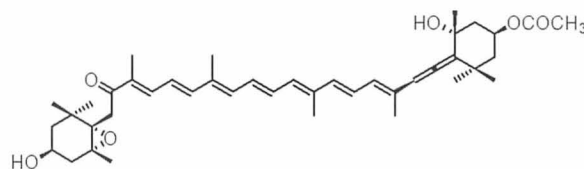


図2 ワカメの抗肥満活性成分：フコキサンチン

などが含まれているが、フコキサンチンを与えたマウスで、白色脂肪組織重量が有意に減少するとともに、UCP1 の発現が確認された。一方、糖脂質を投与したマウスでは白色脂肪組織の重量に変化は見られず、UCP1 の発現もわずかであった。

これらの結果より、ワカメ脂質に含まれるフコキサンチン（図2）が白色脂肪組織での UCP1 の発現を亢進すること、それが白色脂肪組織の重量減少に結びついているとされる。

共役リノール酸 (CLA)

各種海藻に微量ながら脂肪酸の構造異性体である共役脂肪酸が分布することが報告されている。哺乳動物の共役脂肪酸としては、ロイコトリエン類や共役リノール酸 (CLA) が広く知られている（図3）。前者は様々な組織で局所ホルモンとして働くことが、後者は抗がん作用、抗酸化作用、抗血管内プラーク形成作用、免疫向上作用、体脂肪蓄積抑制及び燃焼促進作用（体脂肪の減少、肥満防止）など、さまざまな生理機能を有することが最近知られるようになった。

CLA の肥満防止作用のメカニズムとして、次のような機

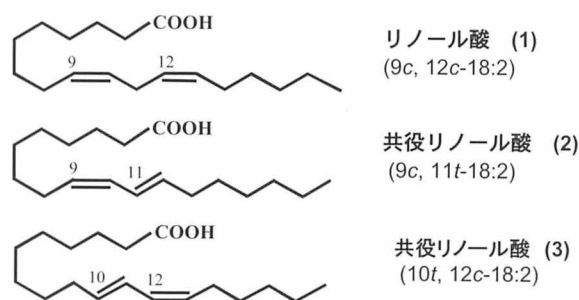


図3 通常のリノール酸 (1) と共役リノール酸 (2), (3)

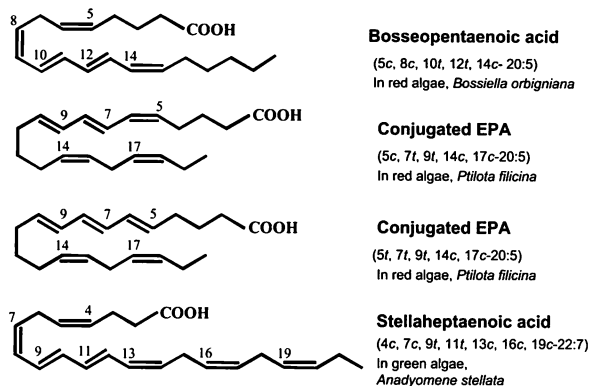


図4 海藻に見いだされている共役脂肪酸

構が考えられている。

1. 脂肪蓄積抑制作用：脂肪細胞に脂肪を取り込む働きを持つリポ蛋白質リパーゼ活性を抑え、脂肪がたまりにくくする。
2. 体脂肪分解促進作用：脂肪細胞のホルモン感受性リパーゼを活性化し、脂肪の分解・放出を促し、脂肪組織の脂肪を減らす。
3. 基礎代謝量の昂進：ミトコンドリア脱共役タンパク質 (UCPI) を増やし、脂肪の燃焼を促進する。

海藻の共役脂肪酸には CLA のほか、図4に示したものが検出されているが、抗菌・抗カビ活性などを有することが知られている。

一方、ホルスタイン乳牛に海藻 (*Schizochytrium* sp.) を4%添加した飼料を与えて飼育すると、乳脂肪中の CLA 量が0.37% (対照区) から2.31～2.62%に増加することが認められた。この際、海藻添加で牛乳中に DHA が含まれることも確認されている。海藻添加により CLA 量および DHA 量を増加させた健康機能性牛乳の生産が可能になるとしている。なお、ホルスタイン乳牛に褐藻混合物を4%含む飼料を与えると、血漿甲状腺ホルモン濃度、泌乳量が有意に増加するとの報告も見られる。

3. 抗高脂血症改善効果

褐藻コモングサの仲間、*Spatoglossum asperum* のエタノール抽出物に抗カビ活性、植物寄生虫殺虫活性に加え、ラットを用いた実験で高脂血症改善効果があることが報告されている。海藻をエタノール抽出後、ヘキサン、クロロフォルム、メタノールで分配後、シリカゲルクロマトグラフィーで分画して得た油状画分を、対照区ラット、トリトン誘導高脂血症ラットおよび高脂肪食由来高脂血症ラットに与えてその効果を観察した結果、トリトン誘導高脂血症ラット群で総コレステロール、LDL-コレステロールおよびトリグリセリドが有意に低下することを認めた。油状画分の効果は高脂肪食区ラットおよび対照区ラットでも同様な傾向が認められ、抗高脂血症効果

が期待されている。なお、油状画分を投与したラットの血清 ALP, LDH, SGOT/ASAT, SGPT/ALAT 活性に対照区との差は認められず、肝臓、心臓機能への影響はなかった。

GC-MS 分析により、油状画分には C15～C19 の炭素鎖からなる脂肪酸エステルが含まれていることが明らかになった。

同様な血清脂質濃度低下作用が褐藻と紅藻の混合物粉末を投与したラットでも認められている。Amano らは褐藻アラメ、ヒジキ、ワカメめかぶおよび紅藻スサビノリの乾燥粉末を9-10%飼料に混ぜてラットに投与し28日飼育すると、対照区に比較して血清総コレステロールが49.7%, LDL-コレステロールが48.1%, 遊離コレステロールが49.0%, 中性脂肪が74.8%と大きく低下することを認めている⁽⁴⁾。海藻混合物がラットの脂質代謝を改善するとしている。

4. 抗炎症作用

Stirk らは南アフリカの各種海藻について、抗菌活性、駆虫活性、がん細胞への細胞毒性などに加え、シクロオキシゲナーゼ-抗炎症活性を測定している⁽³⁾。シクロオキシゲナーゼはアラキドン酸など脂肪酸に作用し、一部が環状構造に変化したプロスタグランジン PG (アラキドン酸からは PGG₂) を生成する。アラキドン酸から誘導される PGG₂ はその後様々なプロスタグランジンに、さらにはトロンボキサン類に連続して代謝される (アラキドン酸カスケード)。従って、シクロオキシゲナーゼはアラキドン酸カスケードの起点酵素にあたる。アラキドン酸カスケードで生じるプロスタグランジン類、トロンボキサン類の作用は血管拡張、血管平滑筋収縮、血小板凝集、痛覚過敏、子宮筋収縮など実に様々である。Stirk らの研究により、南アフリカの多くの海藻のエタノール抽出物に抗炎症活性が認められたが、水抽出物にはほとんど活性は認められないとしている。なお、抗菌活性は緑藻の一部に認められ、細胞毒性は緑藻、褐藻に認められたが、駆虫作用はいずれにも認められなかったと報告している。

5. 骨粗鬆症予防効果

褐藻 *Sargassum micracanthum* のメタノール抽出液に、マウス前破骨細胞の破骨細胞への分化を阻害する活性が認められている。破骨細胞は骨のカルシウムを溶かし血中に動員する能力 (骨組織の破壊) がある唯一の細胞で、骨粗鬆症の際に認められる骨の破壊にも主役を演じている。高齢社会で問題視される骨折に直接関わる骨粗鬆症を予防する手段が求められている。

褐藻 *S. micracanthum* の前破骨細胞分化阻害活性成分としてプラストキノン類 (図5の (1), (2)), クロメン誘導体 (図5の (3)) が特定されている。分化阻害活性は (1) > (3) > (2) の順で、化合物 (1), (3), (2) を6 μ M 添加した場合の破骨細胞生残率はそれぞれで、35, 45 および 60% であり、いずれも3～10 μ M の範囲で濃度依存的阻害活性を示した。この結果は、褐藻成分に骨粗鬆症の発生や進行を抑制する効果があることを示している。

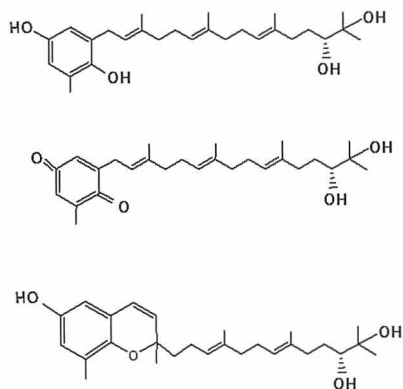


図5 褐藻 *Sargassum* に見いだされた前破骨細胞分化阻害活性成分

6. 抗腫瘍活性

日本産各種海藻の抗腫瘍活性が詳細に調べられている。Nodaらは緑藻4種、褐藻24種、紅藻28種について、経口投与によるエールリッヒ腫瘍への効果を調べている⁽⁶⁾。その結果、スジアオノリなど緑藻3種、カヤモノリ、マコンブなど褐藻8種、スサビノリなど紅藻5種に高い抑制効果が認められている。その後、活性成分を明らかにする目的で、海藻由来の脂質画分の効果を調べ、メスA固形腫瘍に対するミツイシコンブの糖脂質とリン脂質の発育抑制率は、それぞれ45.9, 58.0%であった。スサビノリのリン脂質画分は64.0%であった。Nodaらは、脂質画分には脂肪酸、エーテル脂質、不飽和脂肪酸とそのエステル、アミノ酸-脂肪酸エステルが含まれるが、それらには活性は認められないとし、活性本体は不明としている。

・ヒト乳がんの抑制効果

乳がん、子宮頸ガン、卵巣がんなどの発生は性ホルモン（エストロゲン、 17β -エストラジオール）と深く関係することが知られている。世界的に見た場合（1990年統計）、女性では乳がんが最も多く（男女合わせても3番目に多い）、次いで大腸がん、子宮頸がん、胃がんなどが続く。ところが、日本人女性では、胃がん、大腸がんが多く、乳がんは3番目にとどまっている。

Skibola（2004）らは、日本人女性の血清エストロゲン濃度が欧米女性に比べ低く、それが乳がん発症率を低く抑えていることと関係していると推察し、その原因として日本人の海藻食を挙げている。

Skibolaらはそれを実証するため、カナダ・ノバスコティア産の褐藻ヒバマタの一種、*Fucus vesiculosus*を雌ラットに与えたところ、37%に平均月経周期の延長が認められ、血中エストラジオール値は試験開始時の48.9ナノグラムから36.7ナノグラムに低下した⁽⁷⁾。また、*F. vesiculosus*藻体50%エタノール抽出物をヒト黄体形成顆粒細胞培養液に加えると産生される 17β -エストラジオールが減少することを認めた。さらに、子宮内膜症などの疾患によって月経周期に極度の不規則性をみる女性患者に海藻の補助食品を連日摂取させたところ、月経周期が延長し規則的になったほか、エストラジオールの血中濃度が有意に低下することを認めている。日本人が食するコンブ、ワカメなどの褐藻で確認する必要があるが、海藻食が日本人女性の乳がんなど性ホルモン感受性がんの発生を抑制している可能性がある」と報告している。

一方、船橋はヨウ素と乳がんとの関係に着目し、ヨウ素を含む海藻として褐藻ワカメをラットに与えた場合の乳がん発生率を観察している⁽⁸⁾。乳がんはDMBA(7,12-

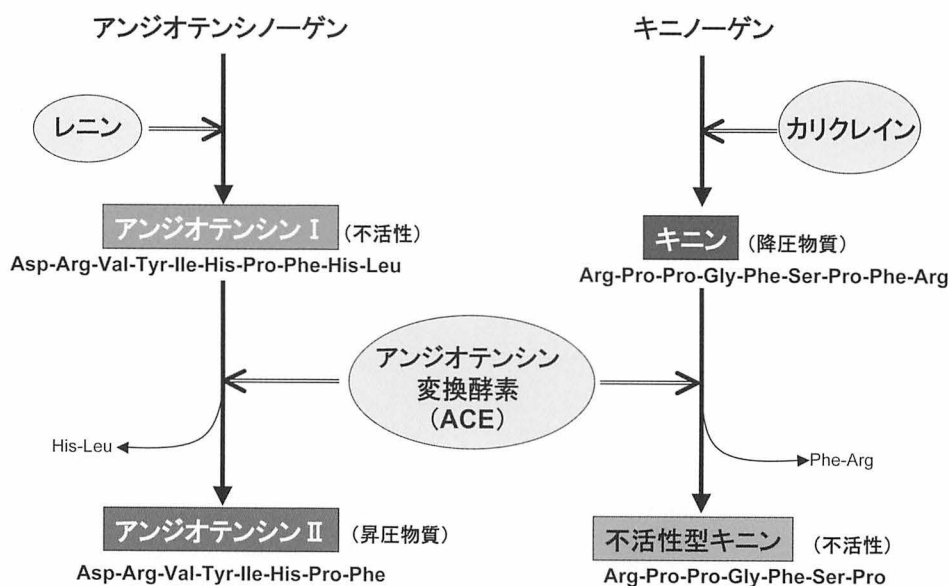


図6 血管の収縮・弛緩メカニズム

Dimethylbenzaanthracene)で誘導している。その結果、ワカメを与えたラットでは乳ガン発生率が低く、ワカメに含まれる有機ヨウ素が乳腺に移行して直接働いたためと推察しているが、DMBAで誘発される乳腺がんはホルモン依存性であることから、エストロゲンやそのレセプターに関係するメカニズムを考慮すべきとも述べている。

7. ACE 阻害活性・血圧降下作用

最近の循環器疾患基礎調査によると、成人の40%が高血圧との結果が出ている。ヒトの血圧に及ぼす因子には、食塩やコレステロール、中性脂肪などのように血液の粘稠性や容量に変化を与え間接的に血圧に影響をするものや、血管の収縮・弛緩に直接作用するものがあり複雑である。前者は食事によるコントロールがある程度可能であろう。後者は本来持ち合わせている血管収縮・弛緩メカニズムで調節されている。血管の収縮・弛緩メカニズムには「レニン-アンジオテンシン系(昇圧系)」と「カリクレイン-キニン系(降圧系)」の二つの系(図6)が関係し、両者の拮抗作用により血圧が維持されており、そのバランスが崩れた場合は薬による治療が必要になる。

血管が収縮し血圧が上昇するメカニズムにアンジオテンシンⅠ変換酵素(EC3.4.15.1, ACEと略)が深く関与する。肝臓から血液中に分泌されたアンジオテンシノーゲンという糖タンパク質が腎臓由来のプロテアーゼであるレニンの働きにより、Leu-Leu(ヒトではLeu-Val)の間のペプチド結合が特異的に加水分解され、デカペプチドである「アンジオテンシンⅠ」が生成する。このペプチド自体に血圧上昇活性はないが、これに肺の血管内皮細胞膜と腎尿細管、小腸刷子縁膜に局在するACEが作用すると、C末端のジペプチド(His-Leu)部分が切断され、オクタペプチドである「アンジオテンシンⅡ」が生じる。アンジオテンシンⅡは末梢血管の平滑筋を直接収縮させ、腎臓での水の再吸収を促し、さらに血管収縮作用を持つバソプレッシンの分泌を促進する等の作用により、総合的に血圧を上昇させる。

一方、血漿中の高分子・低分子キニンノーゲンにカリクレイ

ンが作用すると、ブラジキニン、カリジン等の「キニン」と総称される短鎖ペプチドが生じる。キニン類は血管拡張作用や血管透過性亢進作用など持つ強い降圧活性をもつペプチドである。キニン類の一種ブラジキニンはキナーゼⅠとキナーゼⅡにより分解される。いずれもブラジキニンのC末端部分を遊離させるカルボキシペプチダーゼであるが、キナーゼⅡはまさにACEそのものである。すなわち、血圧調節系において、ACEは昇圧系と降圧系の両者を巧妙にコントロールしているキーエンザイムなのである。このACEの作用を弱めたり阻害することができれば、血圧上昇を抑えることが可能となる。

ペプチドがACEを阻害することが初めて認められたのは蛇毒からである。蛇毒ペプチドは、獲物の血圧を急激に降下させ、獲物の動きを止め死に至らしめる。その後、ACE阻害ペプチドは植物タンパク質、動物タンパク質(乳タンパク質)、魚介類タンパク質(マグロ、イワシ、カツオ節、マガキ)、海藻(ノリ、ワカメ)からも見出されている。

一方、ヒトに代わる動物実験(*in vivo* 実験)で降圧活性を確認するため、ヒト型疾病モデル動物として「高血圧自然発症ラット(以下SHRと略す)」が京都大学で開発された。これにより実際に経口投与したペプチドの降圧作用が調べることが可能になった。このラットは、出生時より高血圧であり、11週齢前後から収縮時血圧が200 mmHgになる。その結果、先のACE阻害活性(*in vitro* 実験)と、SHR単回投与実験(*in vivo* 実験)の結果が一致しないことがあることが分かってきた。その原因として、SHR投与実験では動物の消化管内で消化酵素の作用を受けることによってペプチドの構造が変化するためと考えられている。従って、ACE阻害活性のみでなく、SHRによる*in vivo* 実験も降圧活性の確認に必須と考える。ACE阻害活性とSHRでの血圧降下活性の明らかになっているペプチドを表1に示す。

我々の研究室と理研ビタミン(株)で行ったワカメを用いた実験に触れる。ワカメをアルギン酸リアーゼ処理し、アルギン酸と塩を除いた粗蛋白質画分について、17種類のプロ

表1 主なペプチドのACE阻害活性とSHR血圧降下活性

ペプチド	起源	ACE 阻害活性	SHR 血圧降下活性	
		IC ₅₀ (μM)*	投与量 (mg/kg)	血圧降下 (mmHg)
Val-Tyr	イワシ	9.9	1	-14
Leu-Lys-Pro-Asn-Met	カツオ節	2.4	15	-14
Ala-Lys-Tyr-Ser-Tyr	ノリ	1.5	50	-20
Ile-Trp	魚醤油	2.7	200	-16
Val-Pro-Pro	乳酸飲料	9.0	0.6	-32

*ACE活性を50%阻害するのに必要なペプチド濃度

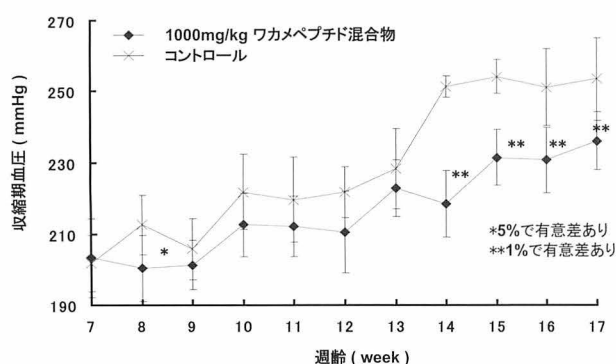


図7 ワカメペプチドのラットへの長期投与効果

テアーゼ処理を行い、酵素分解物の ACE 阻害活性を測定した。さらに、ACE 阻害活性の強かった 4 種類の酵素分解物を SHR に単回投与を行ったところ、プロテアーゼ S「アマノ」G 分解物およびプロレザー FG-F 分解物で有意な血圧降下がみられた。さらに、プロテアーゼ S「アマノ」G 分解物を SHR に長期間連続摂取させたところ、有意な降圧効果が認められた (図 7)。血圧降下効果は境界領域高血圧ヒト患者でも確認された。その後、活性成分の単離を試み、これまで 7 種類の活性ペプチドを明らかにした (図 8)。ワカメペプチドではこれらの成分が、相加的に血圧降下作用を発揮していると考えている。血圧降下機構としては、動脈壁に存在する ACE を阻害することによることが確認された。

8. おわりに

生活習慣病、メタボリックシンドロームなどの言葉が日常的に飛び交い、食事や食習慣が健康に大きく関わること、毎日の食事の取り方などに気をつけて生活することでいくつかの病気が防げることなどが広く知られるようになった。世界的に日本食が健康に良いとの認識が広まっている中、日本食の一角を担う海藻について、ヒ素やヨウ素などの問題で消費拡大はおろか避けるようにとの指導が欧米でなされていることを残念に思う。海藻のヒ素については、多くが無害の化学形態であること、我国の伝統的調理法でかなりその濃度を減少させることができることが明らかになってきた。今後は、その方面の研究と啓蒙、海藻の健康機能性研究のさらなる展

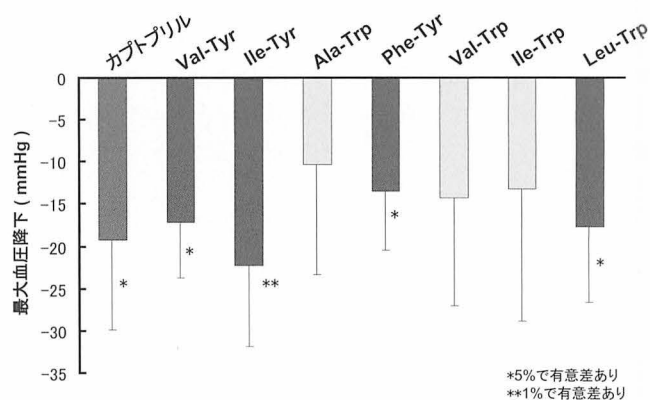


図8 ワカメペプチドの血圧降下活性ペプチド 1.0 mg/kg 投与における最大血圧降下

開を期待したい。

参考文献

- (1) 藤巻正生 2003. 機能性食品と健康. 裳華房.
- (2) Maeda, H., Hosokawa, M., Sashima, T., Funayama, K. & Miyashita, K. 2005. Biochem. Biophys. Res. Comm. 332: 392-397.
- (3) Stirk, W. A., Schwalbl, A.N., Light, M. E., Medlkova, J., Lenobel, R., Strnad, M. & van Staden, J. 2003. South African J. Botany 69: 462-468.
- (4) Amano, H., Kakinuma, M., Coury D., Ohno, H. & Hara, T. 2005. Fish. Sci. 71: 1160-1166.
- (5) Komai, E., Miyahara T., Mori J., Obi N., Ochiai H., Saito H., & Hayashi T. 2006. Biol. Pharm. Bull. 29: 1980-1982.
- (6) Noda, H., Amano, H., Arashima, K., Hashimoto, S. & Nisizawa, K. 1989. Nippon Suisan Gakkaishi 55: 1265-1271.
- (7) Skibola, C.F., Curry, J.D., Vandevoort, C.A., Conley, A. & Smith, M. T. 2005. Proc. Amer. Assoc. Cancer Res. 46.
- (8) 船橋啓臣 1995. New Food Industry 37: 37-40.
- (9) 齊藤忠夫・中村友美・伊藤敏敏 2000. 畜産の研究 54: 785-787, 889-894.
- (10) Chen, H., Muramoto, K., Yamauchi, F., Fumimoto, K. & Nokihara, K. 1998. J. Agr. Food Chem. 46: 49-53.
- (11) 吉川正明・丸山 進・長岡 利・寺口 進・村本光二 2000. Peptide Newsletter Japan 37: 2-6.
- (12) Sato, M., Oba, T., Yamaguchi, T., Nakano, T., Kahara, T., Funayama, K., Kobayashi, A. & Nakano, T. 2002. Annals Nutri. Metabol. 46: 259-267.

(東北大学大学院農学研究科 水産資源化学研究室)