【原 著】

ガゴメ昆布フコイダンの健常成人における安全性

Safety of fucoidan from Gagome kombu (*Kjellmaniella crassifolia*) in healthy adult volunteers大野木宏^{1,*}, 中出祐介², 滝本裕子³, 關谷暁子⁴, 川島拓也³, アンドリューシュナイダー⁵,
新井隆成⁵, 上馬場和夫⁶, 鈴木信孝³Hiromu OHNOGI^{1,*}, Yusuke NAKADE², Yuko TAKIMOTO³, Akiko SEKIYA⁴,
Takuya KAWASHIMA³, Andrew SCHNEIDER⁵, Takanari ARAI⁵,
Kazuo UEBABA⁶, Nobutaka SUZUKI³¹ タカラバイオ株式会社² 金沢大学医学部附属病院³ 金沢大学大学院医学系研究科 臨床研究開発補完代替医療学講座⁴ 金沢大学大学院医学系研究科 保健学専攻 病態検査学講座⁵ 金沢大学大学院医学系研究科 周生期医療専門医養成学講座⁶ 帝京平成大学東洋医学研究所

【要 旨】

ガゴメ昆布 (*Kjellmaniella crassifolia*) 由来のフコイダンを配合した飲料のヒトへの安全性について評価を行った。インフォームドコンセントの得られた健常成人ボランティア 32 名を 8 名ずつ 4 群に無作為に割り付け、2 種類のガゴメ昆布フコイダン配合飲料のそれぞれの 1 日目安量ならびに過剰量 (3 倍量) を 4 週間摂取させた。摂取前後に血液検査、尿検査、QOL 調査、免疫機能検査などを行った。その結果、試験期間中、いずれの摂取群においても安全上問題となる検査値の変動例はなかった。また、ガゴメ昆布フコイダン配合飲料に関連し安全性に問題となる有害な事象は見られなかった。加えて、免疫機能検査においては Th1 の増加が認められた。以上、健常成人を対象としたヒト摂取試験によりガゴメ昆布フコイダンを配合した飲料の安全性が示された。

【キーワード】

フコイダン, ガゴメ昆布, 安全性, 免疫機能

はじめに

近年の急速な高齢化社会への移行や医療制度問題を背景に、疾病を未然に防ぐ予防医学の重要性や、疾病の治療や患者の QOL (生活の質) 向上における代替医療の必要性が高まっている。中でも食品の果たす役割は大きく、最近では食品の三次機能としての生体調節機能に関する研究が盛んに進められ、生活習慣病や関節炎、骨粗鬆症、アレルギー、がんなど様々な疾病の予防・治療への応用が期待されている。

フコイダンは、昆布やワカメ、モズクなど褐藻類に含まれるぬめり成分であり、硫酸化されたフコースを主要な構成糖とする多糖の総称である。近年、フコイダンの機能性について研究が進められ、免疫賦活作用や抗腫瘍作用、血液凝固抑制作用、抗ウイルス作用など多様な機能性が研究されている¹⁾。さらに、海藻の種類によってフコイダンの糖組成や硫酸基含量が異なることがわかっており、それらが生理活性の強さにも影響することが報告されている²⁻⁴⁾。

北海道の函館近海に生育するガゴメ昆布 (*Kjellmaniella*

受理日: 2011 年 5 月 26 日

* 〒520-2193 滋賀県大津市瀬田三丁目 4 番 1 号 タカラバイオ株式会社 Tel: 077-543-7201 Fax: 077-543-7238

E-mail: onogih@takara-bio.co.jp

crassifolia) は真昆布などの他の昆布に比べてフコイダンを多く含有し、F-フコイダン、U-フコイダン、G-フコイダンの3種の主要なフコイタンを含んでいることが明らかに²⁾。また、動物や培養細胞を用いた試験により、ガゴメ昆布フコイタンには抗腫瘍作用、免疫賦活作用、血栓形成抑制作用、インフルエンザ予防作用、育毛作用など多様な生理活性が認められている^{3,5,6)}。ガゴメ昆布フコイタンはマクロファージなどからの IL-12 の産生や、リンパ球からの IFN- γ の産生を強く促進する。また、ガゴメ昆布フコイタンは NK 細胞を活性化することにより抗腫瘍作用を発揮する。さらに、ガゴメ昆布フコイタンは腸管のパイエル板からの IFN- γ 産生を促進することも知られている⁷⁾。

ガゴメ昆布フコイタンは原料であるガゴメ昆布の長い食経験から安全性が極めて高い食品素材と考えられる。また、細菌を用いた復帰突然変異試験や培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験などの各種遺伝毒性試験によっても安全性が確認されている⁸⁾。しかしながら、ガゴメ昆布フコイダンのヒトへの安全性を詳しく評価した報告はない。加えて、ガゴメ昆布フコイタンはそれ単独だけではなく、ブナシメジやアガリクス、霊芝などのきのこ由来素材と組み合わせて利用されることもあり、その場合のヒトに対する安全性の情報も必要である。本研究ではガゴメ昆布フコイダンのヒトへの安全性を評価し、加えてヒトの免疫機能への影響を探索的に評価することを目的に、健常成人を対象とした安全性試験を実施した。

材料と方法

1. 試験食品

ガゴメ昆布フコイタンは、乾燥ガゴメ昆布破碎物を原料に、塩化カルシウム存在下で熱水抽出を行い、限外濾過によりヨウ素や塩分などの低分子成分を除いた後、濃縮・殺菌したものを使用した。本研究では、このガゴメ昆布フコイタンを1日目安量として200あるいは300 mg 配合した2種類の飲料（タカラバイオ（株）製造）を試験食品として用いた。表1に試験食品の配合成分名と栄養成分を示した。飲料1はガゴメ昆布フコイタンを200 mg 配合した液量50 ml の飲料であり、ガラス瓶容器に入れ殺菌処理後室温保存した。飲料2はガゴメ昆布フコイタンを300 mg と白榆木茸属キノコエキスを7,500 mg 配合した液重量45 g の飲料であり、レトルト袋に入れ殺菌処理後室温保存した。なお、飲料2の白榆木茸属キノコエキスとはブナシメジ（K-3128 株）を原料にアルカリ性熱水抽出により得られたエキスであり、特徴的な成分としてきのこテルペン（Hypsiziprenol A₉）を含む。

2. 被験者

以下の被験者選択基準および除外基準を満たした健常成人32名を本試験の被験者とした。

選択基準

- 1) 医師の診察によって証明された健常成人
- 2) 本試験開始前2週間以内に健康食品を摂取していない者
- 3) 20歳以上70歳未満の者

表1 試験食品

試験食品	内容量 (1食あたり)	配合成分名	栄養成分 (1食あたり)	
飲料1	50 ml/本	フコイタン含有昆布抽出物、麦芽糖、レモン果汁、梅肉粉末、安定剤（ペクチン）、香料、酸味料、ビタミンC	エネルギー	8 kcal
			蛋白質	0 g
			脂質	0 g
			炭水化物	2.1 g
			ナトリウム	9 mg
			ヨウ素	0 mg
			フコイタン	200 mg
飲料2	45 g/袋	フコイタン含有昆布抽出物、白榆木茸属キノコエキス、トレハロース、スイートコーンパウダー、紅茶エキス、甘味料（ソーマチン、スクラロース）、香料、酸味料、乳化剤（大豆由来）	エネルギー	15 kcal
			蛋白質	0.6 g
			脂質	0.3 g
			炭水化物	2.5 g
			ナトリウム	42 mg
			ヨウ素	0 mg
			フコイタン	300 mg
			白榆木茸属キノコエキス	7500 mg

4) 試験参加について被験者本人から文書で同意が得られている者

5) 以下のすべてを満たし、主要臓器機能が保持されている者

- ・血色素量： ≥ 10.0 g/dl
- ・血清 AST および ALT：基準値の 2.5 倍未満
- ・白血球数： $\geq 4,000/\text{mm}^3$ ，かつ $\leq 12,000/\text{mm}^3$
- ・血清総ビリルビン値： < 1.5 mg/dl
- ・血小板数： $\geq 100,000/\text{mm}^3$
- ・血清クレアチニン値： < 2.0 mg/dl

除外基準

- 1) 登録時、健康食品を摂取している者。ただし 2 週間の無摂取期間を設けた場合はこの限りではない。
 - 2) フコイダン、海藻、キノコ、その他配合成分にアレルギーのある者
 - 3) 妊娠している者、試験期間中妊娠の意志のある者、授乳中の者
 - 4) その他、医師が対象として不適当と判断した者
- 試験前に被験者には書面にてインフォームドコンセントを実施し、試験の目的や方法、参加と撤回の自由などについて十分に説明し、文書にて参加の同意を得た。

3. 試験方法

試験は無作為化 4 群割り付けオープン試験で実施した。試験への参加に関して同意が得られた被験者 32 名を無作為に以下の 4 群に割り付け、試験食品の規定量を 4 週間摂取してもらい、その間の有害事象の有無、摂取前後での血液・尿検査、QOL 調査などを行った。また、摂取終了後 2 週間を後観察期間とした。

- 1) 飲料 1 1 日目安量摂取群（以下、1 本摂取群）
- 2) 飲料 1 1 日目安の 3 倍量摂取群（以下、3 本摂取群）
- 3) 飲料 2 1 日目安量摂取群（以下、1 袋摂取群）
- 4) 飲料 2 1 日目安の 3 倍量摂取群（以下、3 袋摂取群）

4. 検査項目

摂取開始前に被験者背景を、摂取 4 週間後に摂取状況の調査を行った。摂取開始前と摂取 4 週間後に一般所見、血液検査、尿検査、血液凝固系検査、QOL 調査、自他覚

症状と有害事象の調査、免疫機能検査を行った。また、後観察期間において自他覚症状と有害事象の調査を引き続き行った。一般所見は体温、血圧、心拍数を測定した。血液検査は血液生化学検査（総蛋白、アルブミン、AST、ALT、ALP、 γ -GTP、コリンエステラーゼ、総ビリルビン、総コレステロール、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、中性脂肪、尿素窒素、クレアチニン、Na、Cl、K）ならびに血液学的検査（白血球数、赤血球数、血色素量、ヘマトクリット、MCV、MCH、MCHC、血小板数、白血球分画）を実施した。尿検査は、蛋白、糖、潜血、ウロビリノーゲンを測定した。血液凝固系検査はプロトロンビン時間 (PT)、活性化部分トロンボプラスチン時間 (APTT) などを測定した。QOL 調査は SF-36V2™ 版を用いて行った。有害事象は Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE v3.0) に従い調査した。免疫機能検査は飲料 1 の 1 本摂取群ならびに飲料 2 の 1 袋摂取群において実施し、血中の NK 活性、Th1/Th2 を測定した。

5. 統計解析

群内での摂取前後比較は、paired *t*-test で行った。QOL 調査の結果は、標準化得点に直して paired *t*-test で検定した。有意水準は両側検定で 5% 未満とした。統計解析ソフトは SPSS 11.5v を使った。

6. 倫理的事項

本試験は、ヒトを対象とした研究に関するヘルシンキ宣言を遵守しながらプロトコルを作成し、日本補完代替医療学会倫理委員会の承認を得た後に実施された。

結 果

1. 被験者背景・摂取コンプライアンス

被験者背景と摂取コンプライアンスを表 2 に示した。各群 8 名、男女 4 名ずつがエントリーしたが年齢に群間差は認められなかった。摂取コンプライアンスは全被験者平均では 83.6% と十分であったが、飲料 2 の 3 本摂取群では平均 76.6% と比較的低値であった。

表 2 被験者背景・摂取コンプライアンス

	飲料 1 1 本摂取群	飲料 1 3 本摂取群	飲料 2 1 袋摂取群	飲料 2 3 袋摂取群
人数	8	8	8	8
男性／女性（人）	4/4	4/4	4/4	4/4
年齢	25.0 ± 3.7	23.6 ± 4.0	26.5 ± 9.7	23.9 ± 3.9
摂取コンプライアンス	89.1 ± 15.0	82.5 ± 12.9	86.1 ± 13.2	76.6 ± 9.7

数値は平均値 ± 標準偏差

2. 血液検査

血液生化学的検査の結果を表3に示した。飲料1の1本摂取群において総蛋白の有意な上昇、飲料2の1袋摂取群において γ -GTPの有意な上昇、飲料2の3袋摂取群においてHDL-コレステロールの有意な低下がそれぞれ認められたが、いずれも基準値範囲内での変動であり、安全上問題となるものではなかった。血液学的検査の結果を表4に示した。飲料1の3本摂取群においてMCVの有意な低下が認められたが、基準値範囲内の変動であり安全上問題となるものではなかった。

3. 尿検査・血圧・心拍数

尿検査・血圧・心拍数の結果を表5に示した。尿蛋白においては、32名の被験者中、陽性から陰性反応への改善が3例、偽陽性反応から陰性反応への変化が1例、陰性反応から偽陽性反応への変化が2例認められた。尿糖では異常は認められなかった。尿潜血においては、偽陽性反応から陰性反応への改善が1例、陰性反応から偽陽性反応への変化が1例認められた。ウロビリノーゲンにおいては陽性から陰性反応への改善が1例認められた。また血圧、心拍数にも異常は認められなかった。

表3 血液生化学的検査

評価項目	基準値		飲料1 1本摂取群	飲料1 3本摂取群	飲料2 1袋摂取群	飲料2 3袋摂取群
総蛋白 (g/dl)	6.7~8.3	摂取前 4週間後	7.2±0.3 7.5±0.3*	7.2±0.3 7.5±0.4 [†]	7.4±0.4 7.5±0.5	7.4±0.2 7.6±0.4
アルブミン (g/dl)	4.0~5.0	摂取前 4週間後	4.6±0.2 4.8±0.2	4.7±0.2 4.7±0.2	4.8±0.3 4.7±0.2	4.7±0.2 4.7±0.2
AST (U/l)	10~40	摂取前 4週間後	20.4±5.7 19.5±6.0	18.8±3.6 20.0±3.3	19.4±3.7 20.4±6.5	20.1±5.8 19.9±5.0
ALT (U/l)	5~40	摂取前 4週間後	16.0±7.2 13.3±3.2	13.4±2.7 13.9±3.7	18.0±7.7 19.4±9.9	15.0±5.2 16.6±6.7
ALP (U/l)	115~359	摂取前 4週間後	183±42 191±53	181±48 169±48	207±54 190±46 [†]	194±68 198±78
γ -GTP (U/l)	M: 70以下 F: 30以下	摂取前 4週間後	15.1±3.2 14.4±3.2 [†]	19.3±9.4 20.1±9.9	20.4±10.7 21.9±10.9*	14.5±4.1 16.5±4.8
コリンエステラーゼ (U/l)	M: 242~459 F: 200~459	摂取前 4週間後	281±46 284±50	275±55 277±51	343±60 339±56	300±46 305±59
総ビリルビン (mg/dl)	0.3~1.2	摂取前 4週間後	0.63±0.17 0.73±0.18	0.88±0.49 0.86±0.42	0.53±0.17 0.56±0.24	0.91±0.54 0.83±0.32
総コレステロール (mg/dl)	150~219	摂取前 4週間後	172±28 170±25	184±26 178±33	192±23 181±30 [†]	182±33 174±28
HDL-コレステロール (mg/dl)	M: 40~86 F: 40~96	摂取前 4週間後	62±10 58±11	69±12 68±9	60±12 55±9 [†]	65±18 58±12*
LDL-コレステロール (mg/dl)	70~139	摂取前 4週間後	104±26 103±24	105±31 102±32	120±24 107±25 [†]	103±23 98±22
中性脂肪 (mg/dl)	50~149	摂取前 4週間後	63±16 79±43	84±36 73±13	138±73 138±96	113±51 115±92
尿素窒素 (mg/dl)	8.0~22.0	摂取前 4週間後	11.1±2.6 12.0±3.9	13.1±2.8 13.1±3.0	13.0±2.3 11.5±2.5	12.6±2.1 11.4±2.5
クレアチニン (mg/dl)	M: 0.61~1.04 F: 0.47~0.79	摂取前 4週間後	0.72±0.13 0.75±0.15	0.75±0.14 0.75±0.12	0.78±0.12 0.74±0.08	0.78±0.09 0.78±0.12
Na (mEq/l)	136~147	摂取前 4週間後	142±2 142±3	141±1 141±2	142±2 141±2	141±2 142±2
Cl (mEq/l)	98~109	摂取前 4週間後	104±1 105±1	103±1 104±2 [†]	103±2 103±2	104±2 104±2
K (mEq/l)	3.6~5.0	摂取前 4週間後	4.6±0.6 4.6±0.5	4.5±0.4 4.3±0.3 [†]	4.6±0.5 4.3±0.3 [†]	4.6±0.5 4.5±0.5

数値は平均値±標準偏差

摂取前との比較: [†]p<0.1, *p<0.05

表4 血液学的検査

評価項目	基準値		飲料1 1本摂取群	飲料1 3本摂取群	飲料2 1袋摂取群	飲料2 3袋摂取群
白血球数 (μl)	M: 3900~9800 F: 3500~9100	摂取前 4週間後	5300 $\pm$ 1385 5438 $\pm$ 1235	5325 $\pm$ 1063 5075 $\pm$ 833	5650 $\pm$ 2332 5413 $\pm$ 2185	5325 $\pm$ 1559 4925 $\pm$ 1026
赤血球数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	M: 427~570 F: 376~500	摂取前 4週間後	467 $\pm$ 25 476 $\pm$ 23	462 $\pm$ 32 472 $\pm$ 37	485 $\pm$ 71 471 $\pm$ 64 [†]	473 $\pm$ 31 469 $\pm$ 39
血色素量 (g/dl)	M: 13.5~17.6 F: 11.3~15.2	摂取前 4週間後	13.7 $\pm$ 0.9 14.0 $\pm$ 0.7 [†]	13.6 $\pm$ 1.1 13.6 $\pm$ 1.2	14.2 $\pm$ 2.0 13.9 $\pm$ 1.7	14.0 $\pm$ 1.6 13.9 $\pm$ 1.7
血色素量 (%)	M: 84~110 F: 70~95	摂取前 4週間後	85.6 $\pm$ 5.9 87.6 $\pm$ 4.1 [†]	84.8 $\pm$ 6.7 84.8 $\pm$ 7.6	89.0 $\pm$ 12.1 86.9 $\pm$ 10.5	87.8 $\pm$ 9.9 86.4 $\pm$ 10.6
ヘマトクリット (%)	M: 39.8~51.8 F: 33.4~44.9	摂取前 4週間後	42.2 $\pm$ 2.5 42.7 $\pm$ 1.9	41.6 $\pm$ 2.2 41.3 $\pm$ 2.7	43.1 $\pm$ 5.0 41.9 $\pm$ 4.2 [†]	42.5 $\pm$ 4.2 41.9 $\pm$ 4.6
MCV (fl)	M: 82.7~101.6 F: 79.0~100.0	摂取前 4週間後	90.5 $\pm$ 3.4 89.7 $\pm$ 3.0	88.4 $\pm$ 4.6 87.7 $\pm$ 4.0*	89.2 $\pm$ 4.6 89.3 $\pm$ 4.4	89.7 $\pm$ 3.4 89.2 $\pm$ 3.4
MCH (pg)	M: 28.0~34.6 F: 26.3~34.3	摂取前 4週間後	29.3 $\pm$ 1.1 29.5 $\pm$ 1.1	28.8 $\pm$ 1.9 28.8 $\pm$ 2.1	29.5 $\pm$ 1.7 29.6 $\pm$ 1.4	29.6 $\pm$ 1.8 29.5 $\pm$ 1.9
MCHC (%)	M: 31.6~36.6 F: 30.7~36.6	摂取前 4週間後	32.4 $\pm$ 0.6 32.9 $\pm$ 0.5 [†]	32.5 $\pm$ 1.2 32.8 $\pm$ 1.2	33.0 $\pm$ 0.9 33.1 $\pm$ 0.9	33.0 $\pm$ 1.0 33.0 $\pm$ 1.1
血小板数 ($\times 10^4/\mu\text{l}$)	M: 13.1~36.2 F: 13.0~36.9	摂取前 4週間後	22.3 $\pm$ 5.7 22.6 $\pm$ 7.6	25.7 $\pm$ 3.4 24.7 $\pm$ 3.8	25.4 $\pm$ 2.3 24.9 $\pm$ 2.8	24.0 $\pm$ 5.5 25.2 $\pm$ 6.6
好中球 (%)	40.0~74.0	摂取前 4週間後	55.4 $\pm$ 8.2 54.6 $\pm$ 9.2	58.4 $\pm$ 6.5 55.4 $\pm$ 8.3	57.3 $\pm$ 10.0 52.7 $\pm$ 8.0	59.0 $\pm$ 5.6 53.5 $\pm$ 11.3
好酸球 (%)	0.0~6.0	摂取前 4週間後	3.7 $\pm$ 2.4 3.6 $\pm$ 2.4	1.7 $\pm$ 0.8 2.3 $\pm$ 2.0	2.6 $\pm$ 1.6 4.2 $\pm$ 4.4	2.3 $\pm$ 0.7 3.5 $\pm$ 2.3
好塩基球 (%)	0.0~2.0	摂取前 4週間後	0.5 $\pm$ 0.2 0.6 $\pm$ 0.2	0.5 $\pm$ 0.2 0.4 $\pm$ 0.3	1.0 $\pm$ 1.4 0.8 $\pm$ 0.4	0.5 $\pm$ 0.3 0.6 $\pm$ 0.5
リンパ球 (%)	18.0~59.0	摂取前 4週間後	36.1 $\pm$ 7.1 36.7 $\pm$ 7.7	35.2 $\pm$ 5.8 36.7 $\pm$ 7.4	33.9 $\pm$ 8.8 36.9 $\pm$ 5.5	33.2 $\pm$ 5.6 36.9 $\pm$ 9.5
単球 (%)	0.0~8.0	摂取前 4週間後	4.4 $\pm$ 0.7 4.6 $\pm$ 1.3	4.2 $\pm$ 0.9 5.3 $\pm$ 1.2 [†]	5.6 $\pm$ 1.9 5.4 $\pm$ 2.1	5.0 $\pm$ 1.6 5.5 $\pm$ 1.5
顆粒／リンパ球		摂取前 4週間後	0.63 $\pm$ 0.20 0.65 $\pm$ 0.20	0.60 $\pm$ 0.17 0.65 $\pm$ 0.21	0.59 $\pm$ 0.24 0.65 $\pm$ 0.15	0.55 $\pm$ 0.15 0.68 $\pm$ 0.31

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差摂取前との比較: [†]p<0.1, *p<0.05

表5 尿検査・血圧・心拍数

評価項目		飲料1 1本摂取群	飲料1 3本摂取群	飲料2 1袋摂取群	飲料2 3袋摂取群
尿蛋白		1例 (3+ $\rightarrow$ 陰性)	1例 (陰性 $\rightarrow$ $\pm$)	1例 (3+ $\rightarrow$ 陰性)	1例 (2+ $\rightarrow$ 陰性) 1例 ($\pm$ $\rightarrow$ 陰性) 1例 (陰性 $\rightarrow$ $\pm$)
尿糖		変化なし	変化なし	変化なし	変化なし
尿潜血		変化なし	1例 (陰性 $\rightarrow$ $\pm$)	1例 ($\pm$ $\rightarrow$ 陰性)	変化なし
ウロビリノーゲン		変化なし	変化なし	1例 (2+ $\rightarrow$ 正常)	変化なし
最高血圧 (mmHg)	摂取前 4週間後	125 $\pm$ 9 120 $\pm$ 8	121 $\pm$ 14 123 $\pm$ 9	116 $\pm$ 19 116 $\pm$ 17	116 $\pm$ 13 116 $\pm$ 12
最低血圧 (mmHg)	摂取前 4週間後	73 $\pm$ 8 73 $\pm$ 5	76 $\pm$ 8 80 $\pm$ 5	76 $\pm$ 12 74 $\pm$ 11	73 $\pm$ 9 74 $\pm$ 6
心拍数 (bpm)	摂取前 4週間後	78 $\pm$ 11 82 $\pm$ 14	78 $\pm$ 11 82 $\pm$ 15	83 $\pm$ 13 80 $\pm$ 12	64 $\pm$ 3 75 $\pm$ 9

数値は平均値 $\pm$ 標準偏差

4. 血液凝固系検査

血液凝固系検査の結果を表6に示した。飲料1の3本摂取群においてPT(%)の有意な増加とPT比の減少傾向を、飲料2の3袋摂取群においてAPTTの増加傾向をそれぞれ認めたが、基準値範囲内の変動であり安全上問題となるものではなかった。

5. QOL 調査

QOL 調査に用いたSF-32V2™は健常人や疾病患者の健康関連のQOLを包括的に評価するために国際的に使用されている尺度である。表7に日本の国民標準値に基づいたスコアリングによる得点を示した。飲料1の1本

摂取群において全体的健康感が向上する傾向にあり、また、飲料1の3本摂取群において日常役割機能が低下する傾向にあったが、いずれも有意な変動ではなく、安全性に影響するものではなかった。

6. 有害事象

飲料1の1本摂取群において摂取3日目に軽度の軟便1例を認めた。また、飲料1の3本摂取群において摂取8日目に軽度の軟便1例、摂取開始から4日間軽度の軟便1例、摂取17日目と20日目に軽度のたちくらみ1例を認めた。飲料2の3袋摂取群において摂取11日目に軽度の気分不快感1例を認めた。これらは一過性の軽度の

表6 血液凝固系検査

評価項目	基準値		飲料1 1本摂取群	飲料1 3本摂取群	飲料2 1袋摂取群	飲料2 3袋摂取群
PT 秒 (秒)	10.5~13.5	摂取前	11.7±0.4	12.0±0.8	11.6±0.7	11.7±0.2
		4週間後	12.0±0.8	11.9±0.6	11.7±0.7	11.9±0.5
PT% (%)	70~130	摂取前	95±6	92±11	97±9	96±2
		4週間後	95±11	95±9*	98±11	95±7
PT 比	0.85~1.15	摂取前	1.03±0.04	1.05±0.07	1.02±0.06	1.03±0.02
		4週間後	1.04±0.07	1.03±0.06†	1.02±0.06	1.03±0.04
PT-INR		摂取前	1.03±0.04	1.05±0.07	1.02±0.06	1.02±0.01
		4週間後	1.04±0.07	1.04±0.06	1.02±0.07	1.04±0.04
APTT (秒)	24.3~36.0	摂取前	28.8±1.8	29.9±3.9	29.3±1.6	27.4±1.7
		4週間後	29.2±1.8	28.7±2.1	29.6±2.1	28.0±1.8†

数値は平均値±標準偏差

摂取前との比較: †p<0.1, *p<0.05

表7 QOL 調査

評価項目		飲料1 1本摂取群	飲料1 3本摂取群	飲料2 1袋摂取群	飲料2 3袋摂取群
身体活動	摂取前	57±3	57±4	56±5	59±0
	4週間後	58±1	58±1	55±7	59±0
日常役割機能	摂取前	54±4	55±3	55±2	56±0
	4週間後	56±1	53±5	55±2	51±10
身体痛み	摂取前	59±6	59±4	55±8	59±5
	4週間後	59±4	58±8	53±9	56±7
社会生活機能	摂取前	49±9	52±7	57±8	57±3
	4週間後	50±10	52±7	55±10	56±6
全体的健康感	摂取前	49±4	50±6	53±8	53±7
	4週間後	54±5†	49±8	55±10	51±7
活力	摂取前	48±9	54±5	57±0	56±2
	4週間後	53±5	54±5	56±2	53±9
日常役割機能	摂取前	52±9	53±5	57±0	55±5
	4週間後	52±7	45±11†	57±0	54±5
心の健康	摂取前	49±7	52±7	54±5	56±5
	4週間後	52±7	50±7	53±6	55±5

数値は平均値±標準偏差

摂取前との比較: †p<0.1

表 8 免疫機能検査

評価項目		飲料 1 1 本摂取群	飲料 2 1 袋摂取群
NK 活性 (%)	摂取前	39.3±15.0	43.0±15.7
	4 週間後	38.1±15.7	42.0±16.5
Th1: IFN γ ⁺ /IL4 ⁻ (%)	摂取前	20.5±6.8	17.3±10.7
	4 週間後	21.1±6.3	19.3±10.1**
Th2: IFN γ ⁻ /IL4 ⁺ (%)	摂取前	2.0±0.7	1.8±0.7
	4 週間後	2.0±0.5	2.2±1.2
Th0: IFN γ ⁺ /IL4 ⁺ (%)	摂取前	0.8±0.5	0.7±0.2
	4 週間後	1.0±0.4	0.8±0.4
IFN γ /IL4 ⁻ (%)	摂取前	76.7±7.4	80.3±11.3
	4 週間後	75.9±6.7	77.7±10.8**
Th1/Th2 (CD4) 比	摂取前	11.3±4.8	10.3±5.9
	4 週間後	10.8±3.5	10.4±6.6

数値は平均値±標準偏差
 摂取前との比較: **p<0.01

症状であり、その後の摂取継続によって自然に消失しており、安全上問題となるものではなかった。

7. 免疫機能検査

免疫機能検査の結果を表 8 に示した。飲料 2 の 1 袋摂取群において、Th1 (IFN γ ⁺/IL4⁻) の有意な増加、IFN γ /IL4⁻ の有意な減少を認めた。Th2 (IFN γ ⁻/IL4⁺)、Th0 (IFN γ ⁺/IL4⁺)、Th1/Th2 比、NK 活性には有意な変動は認めなかった。

考 察

フコイダンは昆布やワカメ、モズクなどの褐藻類に含まれる多糖成分であり、ガゴメ昆布には乾燥重量あたり数%のフコイダンが含まれる。フコイダンは、日本人の藻類の食経験を考えても極めて安全性の高い成分と考えられる。また、今回研究に用いたフコイダンはヨウ素や塩分など過剰摂取が望ましくない低分子成分が除去されている。しかし、フコイダン自体のヒトに対する安全性を詳しく評価した報告はこれまでないことから、本試験では 32 人の健常成人を対象にして、1 食あたり 200 mg あるいは 300 mg のガゴメ昆布フコイダンを含む 2 種類の飲料の 1 日目安量とその 3 倍量の 4 週間摂取における安全性評価を実施した。その結果、血液生化学的検査、血液学的検査において一部の項目に統計学的に有意な変動が認められたが、いずれも基準値内の変動であり安全上問題となる変動は見られなかった。尿蛋白検査では、32 名中 3 名が摂取前に陽性であったが摂取後では全例が陰性に改善した。Zhang らはヘイマン腎炎ラットを用いて真昆布由来のフコイダンの経口投与が腎炎に伴う尿

蛋白上昇を抑制することを報告している⁹⁾。尿蛋白検査の結果は運動や生活様式によっても影響を受ける場合があり今回の結果についてはより慎重な検討を加える必要があるが、フコイダンの腎機能改善機能に関して研究を進めることが今後の課題と考える。また、肝機能状態などを示す尿ウロビリノーゲンにおいては、陽性から陰性への改善が 1 例認められた。ガゴメ昆布フコイダンは肝臓の強力な再生力を担う肝細胞増殖因子 (HGF) の産生を促進することが知られている¹⁰⁾。また、D-ガラクトサミン誘発肝障害ラットにおいてヒバマタ由来のフコイダンの経口投与が肝臓機能の保護作用を示すことが報告されている¹¹⁾。今後、フコイダンの肝機能改善作用についてヒトを対象に研究を進める意義があると考えられる。

フコイダンは、硫酸化多糖のヘパリンと構造が類似しており、抗血液凝固作用や血栓形成抑制作用について研究が進められている¹²⁾。水谷らは、動脈ならびに静脈血栓形成モデルにおいて、0.05～0.25%のガゴメ昆布フコイダン水溶液の 30 日間の経口投与が血栓形成を抑制することを明らかにしている³⁾。血栓形成は脳梗塞や心筋梗塞などの脳血管系疾病の主な発生原因であり、ガゴメ昆布フコイダンの摂取がそれら疾病の予防に期待できる可能性がある。しかしながら、過度に血液凝固反応が抑制されると正常な止血現象が妨げられる恐れがあり、例えば術後の回復等に影響がでる可能性もある。今回の試験において、飲料 1 の 3 本摂取群に PT% の有意な低下が認められたが基準値範囲内での変動であったことから、安全上は特に問題ないと考えられた。Irhimeh らは、ワカメ由来のフコイダンを 10 名の健常成人に 12 日間摂取させた試験において抗血液凝固作用は認められなかったと報告している¹³⁾。従って、フコイダンは血液凝固系におい

ても極めて安全性が高いと考えられた。さらに、QOL 調査において特に安全上問題となる点は認められず、試験食品に起因する重篤な有害事象も認められなかった。

今回の試験において飲料 2 に配合された白榆木茸属キノコエキスはブナシメジを原料としたエキスであり、成分としてきのこテルペン (Hypsiziprenol A₉) を含む。きのこテルペンは担がん動物への投与において腫瘍の増殖を強く抑制することが報告されている¹⁴⁾。また、きのこテルペンはヒト前骨髄性白血病細胞の HL-60 においてカスパーゼ群を活性化しアポトーシスを誘導する^{15,16)}。今回の試験食品の飲料 2 には白榆木茸属キノコエキスが 1 食あたり 7500 mg 含まれており、1 日目量ならびに 3 倍量の摂取いずれにおいても安全上問題となる現象は認められなかったことから、白榆木茸属キノコエキスのヒトでの安全性も示されたと考えられる。ただし、本試験の被験者は平均年齢が 20 歳台の若年健常成人であり、今後さらに幅広い年齢層のヒトに対するガゴメ昆布フコイダンや白榆木茸属キノコエキスの安全性を調べる必要がある。

ガゴメ昆布フコイダンの抗腫瘍作用には NK 細胞の活性化などが深く関与している⁷⁾。水谷らは、担がん動物において低下した NK 活性がガゴメ昆布フコイダンの経口投与において回復することを報告している。また、ガゴメ昆布フコイダンの抗腫瘍作用は抗 NK 抗体により NK 細胞の働きをブロックした場合には減弱することから、NK 細胞の活性化が抗腫瘍作用に重要であると考えられる。ガゴメ昆布フコイダンは、マクロファージや樹状細胞などに作用し IL-12 の産生を促進することが知られている。IL-12 は NK 細胞や T 細胞を活性化する働きを持つサイトカインであり、これにより全身免疫が活性化されると考えられる。さらに、ガゴメ昆布フコイダンはマウス腸管由来のパイエル板細胞と共に培養すると IFN- γ の産生を強く促進することから腸管免疫を活性化することで全身免疫を高める可能性がある。今回の免疫機能検査の結果、飲料 2 の 1 袋摂取群において Th1 細胞集団の有意な増加が認められた。Th1 細胞はヘルパー T 細胞のうち細胞性免疫の調整を担う細胞であり、抗原提示細胞からの IL-12 や Th1 細胞自体が産生する IFN- γ の刺激により Th0 細胞から分化する。Th1 細胞は癌や感染症の予防に重要な細胞であることから、健常成人においてガゴメ昆布フコイダンの摂取により Th1 細胞が増加したことはフコイダンの免疫機能への効果を示している可能性があり興味深い。今回の試験は比較的免疫機能が正常に保持されている若年の健常成人を対象としたことから、NK 活性などには大きな変化がなかったと考えられた。今後はガゴメ昆布フコイダンの免疫機能への有用

性を評価する為に、免疫機能が低下したヒトを対象として研究することが重要な課題であると考えられる。

結 論

健常成人 32 名を対象に、ガゴメ昆布フコイダンを 200 mg あるいは 300 mg 含む飲料の 1 日目量とその 3 倍量をそれぞれ 4 週間摂取する安全性評価試験を実施した。その結果、血液検査、尿検査、QOL 調査に安全上問題となる変動が見られなかった。また、試験食品に起因し安全上特に問題となる有害事象は認められなかった。免疫機能検査では Th1 細胞集団の増加が認められた。以上より、ガゴメ昆布フコイダンはヒトに対して非常に安全性が高い食品素材であると考えられた。

参 考 文 献

- 1) Li B, Lu F, Wei X, et al. Fucoidan: structure and bioactivity. *Molecules* 2008; 13: 1671–1695.
- 2) 酒井 武, 加藤郁之進. 海藻由来フコイダンとそのオリゴ糖の構造と生物活性. *バイオサイエンスとインダストリー*. 2002; 60: 23–26.
- 3) 水谷滋利, 廣田有花, 出口寿々ら. ガゴメ昆布フコイダンの機能性. *New Food Industry* 2008; 50: 22–34.
- 4) Koyanagi S, Tanigawa N, Nakagawa H, et al. Oversulfation of fucoidan enhances its ant-angiogenic and antitumor activities. *Biochem Pharmacol* 2003; 65: 173–179.
- 5) 水谷滋利, 酒井 武, 加藤郁之進. ガゴメ昆布 (*Kjellmaniella crassifolia*) フコイダンの抗がん作用. *Food Style* 21 2008; 12: 73–75.
- 6) 速水祥子, 中原寛子, 大野木宏. ガゴメ昆布海藻エキスの FGF-7 産生促進による育毛効果. *FRAGRANCE JOURNAL* 2010; 9: 72–75.
- 7) 水谷滋利. ガゴメ昆布 (*Kjellmaniella crassifolia*) フコイダンの免疫活性化作用. *Food Style* 21 2010; 14: 29–31.
- 8) 大野木宏, 滝本裕子, 鈴木里芳ら. ガゴメ昆布 (*Kjellmaniella crassifolia*) 由来フコイダンの遺伝毒性試験による安全性の評価. *日本補完代替医療学会誌*. 2011; 8: 61–65.
- 9) Zhang Q, Li N, Zhao T, et al. Fucoidan inhibits the development of proteinuria in active Heymann nephritis. *Phytother Res* 2005; 19: 50–53.
- 10) 加藤郁之進, 酒井 武, 佐川裕章. フコイダンの機能性と その効果. *ジャパンフードサイエンス*. 2000; 39: 43–47.
- 11) Kawano N, Egashira Y, Sanada H. Effect of dietary fiber in edible seaweeds on the development of D-galactosamine-induced hepatopathy in rats. *J Nutr Sci Vitaminol* 2007; 53: 446–450.
- 12) Mourao PAS. Use of sulfated fucans as anticoagulant and anti-thrombotic agents: Future perspectives. *Curr Pharm Des* 2004; 10: 967–981.
- 13) Irhimeh MR, Fitton JH, Lowenthal RM. Pilot clinical study to

evaluate the anticoagulant activity of fucoidan. *Blood Coagulation and Fibrinolysis* 2009; 20: 607–610.

- 14) 水谷滋利, 河合高志, 榎 竜嗣ら. プナシメジ (*Hypsizygus marmoreus*) から分離されたテルペンの腫瘍成長抑制作用. *日食科工学会誌*. 2006; 53: 55–61.
- 15) 水本裕子, 大野木宏, 水谷滋利ら. プナシメジ由来ポリテ

ルペンの HL-60 白血病細胞におけるアポトーシス誘導機構. *日食科工学会誌*. 2008; 55: 612–618.

- 16) 水本裕子, 大野木宏, 水谷滋利ら. プナシメジ由来 Hypsiziprenol A₉ による cAMP 経路の抑制を介した HL-60 白血病細胞のアポトーシス誘導. *日本きのこ学会誌*. 2008; 16: 143–148.

ABSTRACT

Safety of fucoidan from Gagome kombu (*Kjellmaniella crassifolia*) in healthy adult volunteers

Hiromu OHNOGI¹, Yusuke NAKADE², Yuko TAKIMOTO³, Akiko SEKIYA⁴, Takuya KAWASHIMA³, Andrew SCHNEIDER⁵, Takanari ARAI⁵, Kazuo UEBABA⁶, Nobutaka SUZUKI³

¹ TAKARA BIO INC.

² Kanazawa University Hospital

³ Department of Complementary and Alternative Medicine Clinical Research and Development, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

⁴ Division of Health Sciences, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

⁵ Endowed Center for the Advancement of Pregnancy, Perinatal and Infant Care, Kanazawa University Graduate School of Medical Science

⁶ Institute of Eastern Medicine, Teikyo-Heisei University

Object: Fucoidan is a sulfated polysaccharide in brown marine algae. Gagome kombu (*Kjellmaniella crassifolia*) is a Japanese edible seaweed and contains fucoidan abundantly. Recently, it was reported that fucoidan from Gagome kombu (GKF) had anti-tumor, immune-enhancing and anti-coagulant activities. In this study, we conducted a safety of GKF on the healthy adult.

Methods: Thirty-two healthy volunteers were randomly divided into 4 groups and administered a standard volume and three times volume of two kinds of test drinks containing GKF for 4 weeks.

Result: No abnormal changes were observed after test drinks ingestion on blood chemistry, urinalysis, hematological data and blood pressure. No severe adverse events related to test drinks were observed. Moreover, increase of Th1 cells was observed in immunological analysis.

Conclusion: This study suggests that GKF is safe in healthy adults.

Key words: fucoidan, Gagome kombu, safety, immune function