今日の話題

海藻類由来多糖体の多彩な生物活性 海藻由来酸性多糖類

海藻類には多様な多糖類が含まれており、古くからさまざまな分野で利用研究されている。本稿では、主要な海藻多糖類としてアルギン酸、フコイダン、アスコフィラン、ポルフィランについてこれまでの私たちの研究を交えて概観したい。

アルギン酸はコンブやワカメなどの褐藻類に含まれる多糖類で、藻体の約30%を占める主要な海藻成分である。アルギン酸や後述するほかの海藻多糖類は主に藻体の細胞壁や細胞間に存在し、共通して難分解性多糖であることから、一般に食物繊維として機能すると考えられている。また、分子中に多数のカルボキシル基や硫酸基を有するいわゆるポリアニオンである場合が多い。19世紀後半、スコットランドの研究者が沿岸に繁茂する大型褐藻類 *Ascophyllum nodosum* の成分としてアルギン酸を初めて発見し、藻類 (Algae) から得られた酸性物質という意味で、Alginic acid と名づけられた。その後多くの褐藻類からアルギン酸が工業的に生産され、現在、アメリカ西海岸の *Macrocystis* (ジャイアントケルプ)、北ヨーロッパの *Laminaria* や *Ascophyllum nodosum* (図1)、南米チリの *Lessonia* が主なアルギン酸原料として利用されている。アルギン酸は2種類のウロン酸、 β -D-mannuronate (M) と M の C5 位立体異性体である α -L-guluronate (G) からなり、これらが直鎖状に不規則に結合している。アルギン酸分子中には、G が連なった poly- α -L-guluronate (PG) 部位、M が連なった poly- β -D-mannuronate (PM) 部位、および G と M がランダムに連なった (MG ランダム) 部位があり、これら

3つのドメインが混在している (図2)。アルギン酸水溶液は粘性が高く、また、カルシウムなどの二価のカチオン存在下ではゲル化する性質があることから、増粘剤、人工イクラ、薬剤や細胞のマイクロカプセル化など、食品、化粧品、および医薬分野で広く利用されている⁽¹⁾。これら物理化学的特徴に加え、免疫賦活作用が見いだされたことから、生理活性物質としても古くから研究されている。水産養殖の分野では、アルギン酸を添加した餌を投与すると、エビや魚類のウイルスや細菌などによる感染症に対する抵抗性が増強したとの報告もある^(2,3)。アルギン酸を特異的酵素分解で得られるアルギン酸オリゴマーも多彩な生物活性が見いだされている。マクロファージに対する腫瘍壊死因子 (TNF- α) や顆粒球コロニー刺激因子 (G-CSF) などのサイトカイン放出誘導や高等植物および微細藻類の増殖を促進する作用など多彩である⁽⁴⁾。興味あることに、これら多くのアルギン酸オリゴマーの生物活性は酵素処理で得られる末端に二重結合を有する不飽和オリゴマーは、酸加水分解で得られる飽和オリゴマーに比べ強いことが報告されている⁽⁴⁾。

一方、*Ascophyllum nodosum* やそのほかの褐藻類にはアルギン酸のほか、硫酸化多糖体であるフコイダンも含まれている。フコイダンはフコースを主要成分とし、galactose, mannose, xylose, guluronate などを含み、fucose と galactose の一部は硫酸化された複雑な構造を有する (図2)。コンブやモズクから得られたフコイダンは、アポトーシス誘導、抗血液凝固、抗腫瘍、抗ウイルス、抗アレルギー作用を示すことが見いだされ、その多

図1 ■大型褐藻類 *Ascophyllum nodosum*

主に北欧でアルギン酸の原料として利用されている大型褐藻類で、成長すると数十メートルにもなる。アルギン酸のほか、硫酸化多糖体であるフコイダンやアスコフィランも多く含まれている。

彩な生理活性が注目されている。最近では機能性食品やサプリメントとしての利用も多く、成書も出版されているのでそちらを参照されたい^(5,6)。

1960年代に *Ascophyllum nodosum* にはフコイダンとは異なる硫酸化多糖体としてアスコフィラン（図2）が存在することが報告された。その後、アスコフィランに関する、特に生物活性に関する研究報告はないまま現在に至っている。アスコフィランを以前報告された方法に従って精製したところ、*Ascophyllum nodosum* 乾燥藻体40 gからアルギン酸約5 g、フコイダン約0.5 gに加え、アスコフィランが約0.8 g得られた。アスコフィランの構成糖を分析したところ、フコースを多く含み、硫酸基を有するフコイダンとの類似性を有するが、アスコフィランはフコイダンに比べ、キシロースとウロン酸含量が高い特徴を有し、明らかにフコイダンとは異なる多糖体であることがわかった⁽⁷⁾。アスコフィランはヒトリンパ腫細胞U937に対してアポトーシス様細胞死を誘導した⁽⁷⁾。さらに、マウスマクロファージ株化細胞RAW264.7に対して一酸化窒素（nitric oxide; NO）、TNF- α やG-CSFなどのサイトカインの放出を誘導し、その作用は、フコイダンより強いことが見いだされた。これらの作用はアスコフィランが転写因子であるNF-

図2 ■海藻由来の多糖体の構造

アルギン酸はウロン酸であるグルロン酸とマンヌロン酸からなる直鎖酸性多糖体である。フコイタンはフコースを主構成糖としその一部は硫酸化されており、複雑な構造を有している。アスコフィランはフコイタンに類似した硫酸化多糖体であるが、キシロースとウロン酸含量がフコイタンより高い特徴を有する。これらの酸性多糖体は褐藻類 *Ascophyllum nodosum* から得られる。ポルフィランは海苔の原料である紅藻スサビノリ (*Porphyra yezoensis*) に存在するガラクトースを主構成糖とする硫酸化多糖体である。

κ BやAP-1を強く活性化することに起因すると考えられる⁽⁸⁾。一般に硫酸基レベルが高いフコイタンはより強い活性を発現すると考えられている。アスコフィランの硫酸基レベルはフコイタンに比べ、むしろ低レベルであることから、硫酸基以外の構造因子がRAW264.7細胞に対する刺激効果に関与していると推定される。さらに、アスコフィランはMDCK細胞の増殖を促進したが、フコイタンは抑制的に作用したことから、アスコフィランはフコイタンとは異なる生物活性を有するユニークな多糖体と考えられる。

コンブやワカメと並んでよく食される海藻に、すしに利用されている海苔がある。海苔は多糖類のほか、タンパク質やミネラルも豊富に含んでおり、栄養学的にも優れた食材である。また、中国では古くは薬としても利用されていたようである。その原料としてアサクサノリがよく知られているが、現在、養殖ノリのほとんどは、紅藻類スサビノリ (*Porphyra yezoensis*) である。スサビノリには主に強い粘性を有する硫酸化多糖体ポルフィランが存在する。ポルフィランは D-galactose と 3,6-unhydro-L-galactose からなり、その一部はメチル化あるいは硫酸化されている (図2)。フコイダン同様、ポルフィランもコレステロールや中性脂肪を低下させる作用やそのほかの多様な生物活性を示すことが知られている⁽⁹⁾。ポルフィランを RAW264.7 細胞に作用させても一酸化窒素やサイトカイン放出誘導は全く確認できなかったが、逆に lipopolysaccharide (LPS) 刺激による RAW264.7 細胞からの NO 産生を阻害した。LPS 刺激により RAW264.7 細胞では NF- κ B が活性化し、誘導型 NO 合成酵素 (inducible NO synthase; iNOS) が発現するが、ポルフィランは NF- κ B の活性化を抑制することで iNOS の発現を阻害することがわかった⁽¹⁰⁾。一方、LPS 刺激による RAW264.7 細胞からの TNF- α 放出に対してポルフィランはほとんど抑制しなかったことから、ポルフィランは NO 放出に関与する細胞内シグナル伝達経路に特異的に作用すると推定された⁽¹⁰⁾。

以上、海藻由来多糖体、アルギン酸、フコイダン、アスコフィラン、およびポルフィランの生理作用について述べてきたが、いずれも酸性多糖で強い粘性を有する共通性があり、ヒトを含む哺乳類、特に免疫系にさまざまな生物活性を発現する⁽¹⁾。In vitro における RAW264.7 細胞に対する NO 放出誘導活性で比較した場合、アスコフィランとポルフィランは全く逆の作用を示す。多糖類の場合、構造が複雑で分子量も定まらず、タンパク質のように均一な精製品を得ることが難しいことに加え、分子サイズ、構成糖、硫酸基などの官能基レベルの違いにより、その生物活性は大きく異なる。したがって、構造活性相関に関する研究は容易ではないが、特異的酵素などによる断片化 (オリゴマー研究) は有効な突破口となると考えられる^(4, 11, 12)。

- 1) 大野正夫: “有用海藻誌—海藻の資源開発と利用に向けて—”, 内田老鶴圃, 2004, p. 440.
- 2) A.-C. Cheng, C.-W. Tu, Y.-Y. Chen, F.-H. Nan & J.-C. Chen: *Fish & Shellfish Immunol.*, **22**, 197 (2007).
- 3) C.-H. Liu, S.-P. Yeh, C.-M. Kuo, W. Cheng & C.-H. Chou: *Fish & Shellfish Immunol.*, **21**, 442 (2006).
- 4) M. Iwamoto, M. Kurachi, T. Nakashima, D. Kim, K. Yamaguchi, T. Oda, Y. Iwamoto & T. Muramatsu: *FEBS Lett.*, **579**, 4423 (2005).
- 5) 山田信夫: “海藻フコイダンの科学”, 西山堂書店, 2006.
- 6) O. Berteau & B. Mulloy: *Glycobiology*, **13**, 29R (2003).
- 7) S. Nakayasu, R. Soejima, K. Yamaguchi & T. Oda: *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, **73**, 961 (2009).
- 8) Z. Jiang, T. Okimura, K. Yamaguchi & T. Oda: *Nitric Oxide*, **25**, 407 (2011).
- 9) M.-J. Kwon & T.-J. Nam: *Life Sci.*, **79**, 1956 (2006).
- 10) Z. Jiang, Y. Hama, K. Yamaguchi & T. Oda: *J. Biochem.*, **151**, 65 (2012).
- 11) A. Gonzalez, J. Castro, J. Vera & A. Moenne: *J. Plant Growth Regul.*, **32**, 443 (2013).
- 12) S. K. Tusi, L. Khalaj, G. Ashabi, M. Kiaei & F. Khodaghali: *Biomaterials*, **32**, 5438 (2011).

(小田達也, 上野幹憲, 長崎大学大学院水産環境科学総合研究科)

プロフィール

小田達也 (Tatsuya ODA)

＜略歴＞1976年静岡大学農学部農芸化学科卒業／1981年九州大学大学院農学研究科博士課程修了 (農学博士)／1981年熊本大学医学部助手／1988年同大学医学部講師／1989年長崎大学水産学部助教授／1991～1993年米国ユニホームドサービス保健大学医学部博士研究員／2001年長崎大学水産学部教授、現在に至る＜研究テーマと抱負＞海藻由来多糖類の生理活性および赤潮プランクトンの毒性機構が主な研究テーマです＜趣味＞釣り, 登山, 家庭菜園

上野幹憲 (Mikinori UENO)

＜略歴＞2012年長崎大学水産学部水産学科卒業／2014年同大学大学院水産・環境科学総合研究科博士前期課程修了／同年4月より、長崎大学大学院水産・環境科学総合研究科博士後期課程在学中、日本学術振興会特別研究員 DC1＜研究テーマと抱負＞海藻由来多糖体の構造活性相関および生物活性に関する研究＜趣味＞スポーツ観戦, 読書, 茶道