報 文

エゴノリの血糖上昇抑制および血管内皮細胞保護作用

村上 茂^{1*}, 木村公一¹, 川崎安都紗¹, 小野鮎子¹, 水谷俊貴¹, 杉浦彩香¹,
平澤ちひろ¹, 矢田知美¹, 新木順子², 伊藤崇志¹

¹ 福井県立大学生物資源学部

² 輪島海美味工房

The Edible Red Alga Egonori (*Campylaeophora hypnaeoides* J. Agardh) Alleviates Postprandial Blood Glucose Level and High Glucose-Induced Endothelial Dysfunction

Shigeru Murakami^{1*}, Koichi Kimura¹, Azusa Kawasaki¹, Ayuko Ono¹, Toshiki Mizutani¹, Ayaka Sugiura¹,
Chihiro Hirazawa¹, Tomomi Yada¹, Junko Sinki² and Takashi Ito¹

¹ Faculty of Bioscience and Biotechnology, Fukui Prefectural University,
4-1-1 Kenjojima, Matsuoka, Eihei-cho, Fukui 910-1195

² Wajima Umi Kobo, 3-24 Wajimazaki-machi, Wajima-shi, Ishikawa 928-0071

Sea algae contain various active components and have health-maintaining and disease-preventing effects. The edible red alga “Egonori” (*Campylaeophora hypnaeoides* J. Agardh) found along the coast of the Japan Sea has a long history of use as a raw material in Japanese local food. However, little is known about its health benefits. In the current study, the effects of a 70% ethanol extract of Egonori on postprandial hyperglycemia and high glucose-induced endothelial damage were investigated in mice and cultured endothelial cells, respectively. A 70% ethanol extract of Egonori alleviated hyperglycemia after oral starch challenge in mice, which was associated with the inhibition of the activity of carbohydrate degrading enzyme α -glucosidase. An *in vitro* study using a copper (II) reduction assay showed the antioxidant action of Egonori. In addition, the anti-inflammatory effect of Egonori was demonstrated in lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in RAW264 cells. In cultured human umbilical vein endothelial cells, Egonori suppressed the high glucose-induced overproduction of reactive oxygen species and cell apoptosis. These results suggest the beneficial effects of Egonori on postprandial hyperglycemia and vascular endothelial cells. Thus, the intake of Egonori before or during a meal may suppress the elevation of the postprandial blood glucose level and attenuate glucose-induced endothelial dysfunction, which leads to the development of atherosclerosis.

(Received Nov. 20, 2019; Accepted Mar. 25, 2020)

Keywords : *Campylaeophora hypnaeoides* J. Agardh, postprandial hyperglycemia, α -glucosidase inhibition, endothelial dysfunction, reactive oxygen species

キーワード : エゴノリ, 食後血糖値, α -グルコシダーゼ阻害, 血管内皮細胞, 活性酸素種

近年、カロリーの過剰摂取と運動不足による肥満者の増加とともに、世界的に糖尿病患者が増加している。2017年に発表された国民健康・栄養調査の結果によると、2016年時点における日本の成人糖尿病患者は、過去最多の約1000万人に達することが明らかとなった¹⁾。2型糖尿病患者では、インスリンの初期分泌の低下やインスリン抵抗性により、食後血糖値が高値を示す。食後高血糖は糖尿病の発症・進展と密接に関係しており、また血管内皮細胞を傷害して動脈硬化を進展させ、脳梗塞や狭心症、脳卒中などの合併症の発症リスクを増加させることが知られている²⁾³⁾。したがって、食後高血糖の管理は、糖尿病の進展や

血管病変の抑制において重要である。

これまでに、さまざまな植物や食品由来成分の食後血糖に対する作用が検討されてきた。たとえば、トウモロコシでんぷんを原料に製造される難消化性デキストリンは、食後血糖値の上昇抑制作用が報告されており、特定保健用食品や機能性表示食品の素材として広く利用されている⁴⁾。また、南アジア産の植物サラシアに含まれるサラシノールやコタラノールは腸管において糖質分解酵素の α -グルコシダーゼを阻害し、血糖値上昇を抑制することが報告されており、血糖値が高めの方を対象とした特定保健用食品として使用されている⁵⁾。

¹ 〒910-1195 福井県吉田郡永平寺町松岡兼定島 4-1-1, ² 〒928-0071 石川県輪島市輪島崎町 3-24

*連絡先 (Corresponding author), murakami@fpu.ac.jp

海藻は和食の材料として日本で古くから利用されており、日本人の健康長寿を支えてきた食材の 1 つと考えられている。海藻は低カロリーで、ミネラル、ビタミン、アミノ酸、食物繊維、ポリフェノール、カロテノイドなど健康維持に必要なさまざまな栄養素を含んでおり^{6,7)}、機能として整腸⁸⁾、免疫増強⁹⁾、血圧低下¹⁰⁾、抗肥満¹¹⁾、抗糖尿病¹¹⁾、血中脂質低下作用¹²⁾などが報告されている。エゴノリ (*Campylaeaophora hypnaeoides* J. Agardh) は、主に日本海沿岸に自生するイギス科エゴノリ属の紅藻類であり、寒天の原料として利用されるほか、煮出して固めたものは「えごねり」、「いごねり」、「おきゅうと」などの郷土料理として、江戸時代から日本各地で食されてきた¹³⁾。エゴノリには食物繊維やミネラルが豊富に含まれていることが知られているが、エゴノリの機能性に関してはほとんど報告がない。海藻には機能性成分として、多糖類が豊富に含まれている^{6,7)}。多糖類には免疫や腸内細菌に対する作用が報告されており、また多糖類は食物繊維として作用し、脂質や糖の代謝や吸収に影響を与えることが知られている¹⁴⁾。本研究では、エゴノリの血糖値上昇抑制作用および血管内皮細胞保護作用について、マウスと培養血管内皮細胞を用いて明らかにし、これらの作用発現において、多糖類が重要な役割を担っていることを示した。

実 験 方 法

1. 実験材料

エゴノリは石川県輪島市で採取し、水で洗浄後、70% エタノールにて 2 日間振盪抽出を行った。抽出液をロータリーエバポレーターにて濃縮乾固し、得られた固形物に蒸留水または DMSO を加えて溶解し、エゴノリエタノール抽出物 (エゴノリ抽出物) を調製した。エゴノリの多糖画分は、エゴノリを熱水抽出し、4 倍量のエタノールを加えて多糖類を沈殿させることにより得た。

2. 抗酸化活性

二価の銅イオンの還元能を指標に抗酸化活性を評価した¹⁵⁾。96 ウェルプレートに 0.1 M リン酸ナトリウム-NaCl 緩衝液 (pH 7.0) 50 μ L, MilliQ 水に溶解した Bathocuproine disulphonate (シグマアルドリッチ、終濃度 0.5 mM) 10 μ L, DMSO に溶解したエゴノリ抽出物 3 μ L および MilliQ 水に溶解した塩化第二銅 (ナカライ、終濃度 0.1 mM) 10 μ L を加え、全量を 100 μ L とし、37℃ で 30 分インキュベートした。反応終了後 480 nm にて吸光度を測定した。Trolox (富士フイルム和光純薬) を対照薬として使用し、抗酸化活性は 100 μ M の Trolox に対する % で示した。

3. RAW264.7 細胞の一酸化窒素 (NO) 産生

10% ウシ胎仔血清および抗生物質 (ペニシリン 100 U/ml およびストレプトマイシン 100 μ L/ml) を添加した MEM 培地 (M5650, シグマアルドリッチ) を用いて、RAW264.7 細胞を 2×10^5 cells/mL の濃度に調製し、96

ウェルプレートに 1 ウェルあたり 200 μ L/となるように加え、5% CO₂ インキュベータ内で 24 時間培養した。各ウェルをリン酸緩衝食塩水にて洗浄後、培地に終濃度 100 ng/mL のリボ多糖 (LPS, 大腸菌 O111 由来、富士フイルム和光純薬) およびエゴノリ抽出物 DMSO 溶液 2 μ L を添加し、5% CO₂ インキュベータにてさらに 24 時間培養した。培養上清 100 μ L を取り、Griess 試薬 100 μ L を添加して遮光下で 20 分放置した後、543 nm にて吸光度を測定した。なお、標準物質として亜硝酸ナトリウム (富士フイルム和光純薬) を用いて検量線を作成し、培地中の NO 濃度を算出した。細胞生存率は MTT 法 (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) による比色定量により評価した。

4. ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) の細胞生存率、アポトーシスおよび活性酸素種産生 (ROS)

正常ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC, タカラバイオ) を、抗生物質 (ペニシリン 100 U/ml およびストレプトマイシン 100 μ L/ml) を添加した 2% ウシ胎仔血清および増殖因子を含む内皮細胞増殖培地 (タカラバイオ) を用いて、37℃、5% CO₂ 条件下で培養した。培地は 3 日毎に交換し、3~5 継代の細胞を評価に使用した。HUVEC はエゴノリ抽出物の存在および非存在下、通常濃度のグルコース (5.5 mM) あるいは高濃度のグルコース (33 mM) で 48 時間培養した。細胞はトリプシン処理後、遠心分離して回収し、リン酸緩衝食塩水に再懸濁し、市販キット (Annexin-V FLUOS, シグマアルドリッチ) を用いてアポトーシスを評価した。生細胞数は MTT 法により評価した。

HUVEC の活性酸素種 (ROS) の産生は、細胞浸透性の蛍光プローブ DCFH-DA (2',7'-Dichlorodihydrofluorescein diacetate) (Cayman Chemical) を用いて測定した。DCFH-DA は細胞内に取り込まれ、脱アセチル化された後 ROS によって酸化され、蛍光性の DCF に変化する。HUVEC は DMSO に溶解したエゴノリ抽出物の存在および非存在下、通常濃度のグルコース (5.5 mM) あるいは高濃度のグルコース (33 mM) で 12 時間培養した。次いで、細胞をリン酸緩衝液で 2 回洗浄し、10 μ M の DCFH-DA を含むリン酸緩衝液と遮光下 37℃ で 30 分インキュベートした後、蛍光プレートリーダーにて励起波長 485 nm、蛍光側波長 530 nm で蛍光を測定した。

5. α -グルコシダーゼ活性

ラット小腸アセトンパウダー (佐々木化学薬品) から酵素を粗精製して反応を行った。アセトンパウダーに 40 倍量 (w/v) の 50 mM リン酸緩衝液 (pH 6.7) を加えて、冷却しながら超音波処理することにより均一化し、15000 rpm、4℃ にて 30 分遠心分離し、上清を酵素液として使用した。精製した α -グルコシダーゼに対する作用は、酵母由来の α -グルコシダーゼ (パン酵母由来 75 U/mg, オリエンタル酵母) を用いて検討した。酵素を 50 mM リン酸緩

衝液 (pH6.7) に溶解し, 0.35 U/ml の酵素溶液を調製した. 基質として p-nitrophenyl- α -D-glucopyranoside (ナカライ) を用い, 50mM リン酸緩衝液 (pH6.7) に溶解して終濃度 0.7mM で使用した. マイクロチューブに 475 μ l の基質溶液を加え, 50mM リン酸緩衝液 (pH6.7) に溶解したエゴノリ多糖画分を 5 μ l 添加し, 37°C で 5 分間プレインキュベートした. 次に 20 μ l の酵素溶液を加えて 37°C で 15 分反応させた後, 500 μ l の 0.6 M 炭酸ナトリウム溶液を加え反応を停止した. 反応液 100 μ l を 96 穴プレートに取り, マイクロプレートリーダーにて 405 nm の吸光度を測定した.

6. マウス糖負荷試験

8 週齢の雄性 ICR マウス (日本クレア) を, 温度 22°C, 湿度 50 %, 12 時間の明暗サイクル条件下で, 標準固型飼料 (MF, オリエンタル酵母) にて 1 週間予備飼育した後, 実験に用いた. 本研究計画は福井県立大学の実験動物委員会の承認を受け (承認番号 18-3), 実験動物規定に則り試験を実施した. マウスは, 対照群 (Control), エゴノリ抽出物投与群 (Egonori) およびアカルボース投与群 (Acarbose) に分け, 1 群は 7 匹とした. 6 時間絶食させたマウスに, 水に溶解したエゴノリ抽出物 (100 mg/kg) を経口投与し, 10 分後に水に溶解した可溶性デンプンあるいはグルコース (ナカライ) (2 g/kg 体重) を経口投与した. 対照群にはエゴノリエキスの代わりに蒸留水を経口投与した. 対照薬のアカルボース群には, 蒸留水に溶解したアカルボース (5 mg/kg) を糖負荷 10 分前に経口投与した. 糖負荷直前, 糖負荷 15, 30, 60, および 90 分後に尾静脈から採血し, 血糖測定器 (ニプロスタットストリップ XP3) を用いて血糖値を測定した.

7. 統計解析

実験結果は平均値 $\pm$ 標準誤差 (mean $\pm$ S.E.) で示した. 2 群間の比較は t 検定にて, 多群間の比較は, 分散分析後 Tukey の多重比較により検定を行った.

実験結果

1. 抗酸化および抗炎症作用

抗酸化能は銅イオンの還元能を指標として評価した¹⁵⁾. エゴノリ抽出物は濃度依存的な抗酸化活性を示し, 500 μ g/ml で 100 μ M の Trolox とほぼ同じ活性であった (Fig. 1). 抗炎症作用は, マウスマクロファージ由来 RAW264.7 細胞からの一酸化窒素 (NO) 産生を指標に評価を行った. NO はスーパーオキシドと反応して組織傷害性のペルオキシ亜硝酸を産生し, 炎症反応を促進する. RAW264.7 細胞をリポ多糖 (LPS) にて刺激することにより, NO 産生は著明に増加したが, エゴノリエキスは 40 μ g/ml 以上で NO 産生を有意に減少させた (Fig. 2). エゴノリ抽出物は使用した最大濃度で, 細胞の生存率に影響を与えなかった.

Fig. 1 The antioxidant activity of 70% ethanol extract of Egonori

The antioxidant activity was measured using a copper (II) reduction assay. Each bar represents the mean $\pm$ S.E. (N=5). Data are expressed as the percentage of 100 μ M Trolox.

Fig. 2 Inhibition of nitric oxide (NO) production in RAW 264.7 cells by 70% ethanol extract of Egonori

The cells were incubated with increasing concentrations of Egonori for 24h in the absence or presence of 100 ng/ml lipopolysaccharide (LPS) and the released NO was detected using Griess reagent. Each bar represents the mean $\pm$ S.E. (N=5). Significant differences ## p <0.01 (vs. Control), * p <0.05, ** p <0.01 (vs. 0 μ g/ml Egonori)

2. 培養血管内皮細胞の生存率, アポトーシスおよび活性酸素種 (ROS) 産生に対する作用

正常ヒト臍帯静脈血管内皮細胞 (HUVEC) を用い, 高血糖による血管内皮細胞傷害に対するエゴノリ抽出物の作用を検討した. HUVEC を 48 時間高血糖状態に置くことにより, 細胞生存率は低下したが, エゴノリエキスは濃度依存的に低下を抑制した (Fig. 3A). また, 高血糖は細胞のアポトーシスを 2 倍以上増加させたが, エゴノリエキスは濃度依存的にこの増加を抑制した (Fig. 3B). さらに, 高血糖により増加した HUVEC の ROS 産生もエゴノリ抽出物により濃度依存的に抑制された (Fig. 4).

Fig. 3 Prevention of high glucose-induced cell death (A) and apoptosis (B) by 70% ethanol extract of Egonori
Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were incubated with high-concentration glucose (33 mM) for 48 h in the absence or presence of increasing concentrations of Egonori. The cells were incubated under the normal concentration of glucose (5.5 mM) for 48 h in the control group (Control). Each bar represents the mean $\pm$ S.E. (N=5). Significant differences ^{##} $p < 0.01$ (vs. Control), ^{*} $p < 0.05$, ^{**} $p < 0.01$ (vs. 0 µg/ml Egonori)

Fig. 4 Inhibition of high glucose-induced reactive oxygen species (ROS) production in human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) by 70% ethanol extract of Egonori

The cells were incubated with high-concentration glucose (33 mM) for 12 h in the absence or presence of increasing concentrations of Egonori. Intracellular ROS was estimated using a DCFH-DA fluorescent probe. Each bar represents the mean $\pm$ S.E. (N=3). Significant differences ^{##} $p < 0.01$ (vs. Control), ^{**} $p < 0.01$ (vs. 0 µg/ml Egonori).

3. α -グルコシダーゼ活性に対する作用

予備検討の結果から、エゴノリ抽出物は *in vitro* において α -グルコシダーゼ阻害作用を有し、その活性本体が多糖画分であることが明らかとなったことから、多糖画分の酵素阻害作用を調べた。エゴノリ多糖画分は濃度依存的にラット小腸の α -グルコシダーゼ活性を阻害し、IC₅₀ 値は 55 µg/ml であった (Table 1)。また、酵母由来 α -グルコシダーゼ活性阻害の IC₅₀ 値は 72 µg/ml であった。

Table 1 Inhibition of α -glucosidase activity by polysaccharide fraction from Egonori

Enzyme	IC ₅₀ (µg/ml)	
	Polysaccharide from Egonori	Acarbose
Yeast α -glucosidase	72 $\pm$ 4.6	943 $\pm$ 36
Rat α -glucosidase	55 $\pm$ 6.9	6.2 $\pm$ 0.44

IC₅₀ value is the concentration of sample required for 50% inhibition.

Acarbose was used as the positive control.

Each value represents the mean $\pm$ S.E. (N=3).

4. 糖負荷後の血糖値に対する作用

対照群のマウスでは、デンプンを投与することにより、投与 30 分後をピークに血中グルコース濃度が上昇し、90 分後には投与前のレベルに低下した (Fig. 5A)。エゴノリ抽出物を予め投与したマウスでは、投与 15 分、30 分および 60 分後の血中グルコース濃度は、対照群に比べ有意に低値であった。対照薬として使用した医療用の α -グルコシダーゼ阻害薬アカルボースもデンプン投与による血中グルコース濃度の上昇を顕著に抑制した。一方、グルコースを投与したマウスでは、エゴノリ抽出物およびアカルボースのいずれの前投与によっても、対照群と比較し血中グルコース濃度に対する有意な影響は見られなかった (Fig. 5B)。

考 察

海藻はさまざまな機能性成分を含んでおり、アルギン酸やフコイダンは機能性食品成分として利用されている。海藻中には構造や物理化学的な性質の異なる多種多様な多糖

Fig. 5 Changes in the blood glucose level after starch (A) or glucose (B) challenge in mice treated with 70 % ethanol extract of Egonori

After 6 h-food deprivation, Egonori (100 mg/kg) or water (Control) was orally given to mice. The solution of soluble starch or glucose (2 g/kg) was then orally given to mice and the blood glucose level was monitored. Acarbose (5 mg/kg) was used as the positive control drug. Each symbol represents the mean $\pm$ S.E. (N=6-7). Significant difference from the control group * p <0.05, ** p <0.01. Symbols: Control, ●; Egonori, ■; Acarbose, ▲.

類が含まれ、ヒトや動物が摂取すると食物繊維として機能する。海藻の多糖類の機能として、整腸⁸⁾、便通の改善¹⁶⁾、免疫増強⁹⁾、抗ガン¹⁷⁾、血圧低下¹⁰⁾¹⁸⁾ および血中コレステロール低下作用¹²⁾¹⁸⁾ などが報告されている。エゴノリの成分の詳細な解析は行われていないが、ビタミン K やビタミン B₁₂、カリウムやマグネシウムなどのミネラル、食物繊維が多く含まれることが示されている。

本研究ではデンプンを経口投与したマウスにおいて、エゴノリ抽出物の前投与により血糖値の上昇が抑制されることが明らかとなった。一方、グルコース投与による血糖値の上昇に対しては、エゴノリ抽出物の抑制効果は見られなかった。対照薬として使用したアカルボースにも同様の作用が認められた。アカルボースは、デンプンの消化酵素である α -グルコシダーゼや α -アミラーゼを阻害することにより糖の分解を抑制し、血糖値の上昇を抑制する薬剤である¹⁹⁾。本研究で、エゴノリ多糖画分に *in vitro* において α -グルコシダーゼ阻害作用が認められたことから、エゴノリの血糖値上昇抑制作用には、 α -グルコシダーゼの活性抑制が関与していることが示唆される。

食後の血糖値上昇抑制には、糖質分解酵素阻害以外にもさまざまな要因が影響していることが報告されている。特定保健用食品および機能性表示食品の素材として広く利用されている難消化性デキストリンは、水溶性食物繊維として働き、食後の血糖値上昇を穏やかにする作用を有する。また、難消化性デキストリンは、腸管壁において α -グルコシダーゼに共役した血中へのグルコース輸送を阻害する作用も作用機序の 1 つとして推察されている²⁰⁾。さらに、粘度の高い多糖類は胃運動を抑制したり、消化管において糖の拡散を防ぐことにより、消化を遅延させ血糖値の上昇を低下させることが示されている²¹⁾。難消化性デキストリン

は *in vitro* において、直接的な糖質分解酵素の阻害活性は示さないが、炭水化物と一緒に摂取すると水分を吸収して膨潤し、小腸でゲル化して食物と分解酵素の接触を減少させることにより、糖質の分解と吸収を遅らせることが知られている。このように、エゴノリにおいても、多糖類による直接的な消化酵素の阻害作用以外に、多糖類が消化管においてオリゴ糖などの基質と消化酵素の接触を妨げることにより、間接的に糖の分解抑制や遅延が引き起こされ、血糖値の上昇抑制につながっている可能性も考えられる。エゴノリに含まれる多糖類の構造や物性については詳細な報告はなく、どのような構造の多糖類が糖分解酵素に影響を与えているかは不明である。エゴノリ食後血糖上昇抑制作用のメカニズムについては、今後更に検討が必要である。

毎食後に引き起こされる血糖値の上昇は血管内皮細胞の酸化ストレスや炎症反応を促進し、血管機能を低下させることから、食後高血糖は動脈硬化発症の独立した危険因子と考えられている²²⁾。ヒト試験においては、食後 2 時間の血中では、脂質の過酸化や LDL の酸化の増加、抗酸化指標の減少が認められる²³⁾。さまざまな食成分が、抗酸化作用や抗炎症作用を介して高血糖による血管傷害を抑制することが報告されており²⁴⁾、食品として摂取した際に高血糖下における血管内皮細胞の保護が期待できる。本研究では、高血糖状態で培養したヒト培養血管内皮細胞において、エゴノリ抽出物は高血糖による細胞死を濃度依存的に抑制した。また、エゴノリ抽出物は高血糖により増加した活性酸素種 (ROS) の産生を抑制した。これらの結果は、エゴノリ抽出物の抗酸化作用や抗炎症反応が、高血糖による内皮細胞死の抑制と関係していることを示唆している。エゴノリ抽出物には多糖類や抗酸化・抗炎症作用を有するポリフェノールなどの機能性成分が含まれており、体内に吸収

された抗酸化物質が、血管内皮において細胞保護作用に寄与する可能性が考えられる。最近、実験動物とヒトを用いた複数の研究から、褐藻類に豊富に含まれる高分子多糖のフコイダンが経口投与後、腸管上皮細胞から吸収され、尿中に排泄されることが証明されている²⁵⁾²⁶⁾。エゴノリ多糖類の体内吸収性は不明であるが、フコイダンの血中濃度はナノグラム/ml レベルと報告されており、体内に吸収されたとしても内皮細胞における細胞保護作用への寄与は小さいと推察される。本研究結果から、エゴノリは腸管において糖質分解酵素活性を阻害して糖の吸収を抑制するだけでなく、血管内皮細胞にも直接作用して高血糖による内皮機能障害を抑えることにより、動脈硬化等の血管障害の発症を抑制することが期待される。

今後、ヒトにおいても同様の血糖値上昇抑制作用が確認できれば、エゴノリは食後高血糖の上昇を穏やかにし、血管病変の発症・進展を抑制する素材として、活用の可能性が広がる。

要 約

エゴノリは古くから日本各地で郷土料理の食材として利用されてきた。本研究では、エゴノリの機能性評価の1つとして、デンプン負荷による血糖値の上昇に対する作用を検討した。その結果、マウスへのエゴノリ抽出物の前投与により、デンプンによる血糖値の上昇が有意に抑制されることが示された。血糖値上昇抑制作用のメカニズムの1つとして、エゴノリに含まれる多糖類の α -グルコシダーゼ阻害作用の関与が示唆される。また、エゴノリ抽出物には、抗酸化作用と抗炎症作用が確認され、培養ヒト血管内皮細胞において高血糖による活性酸素種 (ROS) の過剰産生と細胞死を抑制した。エゴノリ抽出物は高血糖により引き起こされる内皮細胞での酸化ストレスや炎症反応を減弱させ、内皮細胞の機能低下や細胞死を抑制することが示唆される。したがってエゴノリを摂取した際、エゴノリに含まれる多糖類が、腸管において糖質分解酵素活性を阻害して食後の急激な血糖値の上昇をおだやかにし、これが血管内皮細胞の傷害抑制につながる。加えて、腸管から吸収された抗酸化物質が高血糖により惹起される血管内皮細胞の酸化ストレスや炎症反応を直接軽減することにより、心筋梗塞などの血管病変のリスクの低減に役立つ可能性が考えられる。

文 献

- 1) 厚生労働省. 国民健康・栄養調査 (平成 28 年).
- 2) DECODE Study Group, European Diabetes Epidemiology Group. (2001). Glucose tolerance and cardiovascular mortality: comparison of fasting and 2-hour diagnostic criteria. *Arch. Intern. Med.*, **161**, 397–405.
- 3) Blaak, E.E., Antoine, J.M., Benton, D., Björck, I., Bozzetto, L., Brouns, F., Diamant, M., Dye, L., Hulshof, T., Holst, J.J.,

- Lamport, D.J., Laville, M., Lawton, C.L., Meheust, A., Nilsson, A., Normand, S., Rivellese, A.A., Theis, S., Torekov, S.S., and Vinoy, S. (2012). Impact of postprandial glycaemia on health and prevention of disease. *Obes. Rev.*, **13**, 923–984.
- 4) 大隈一裕, 松田 功, 勝田康夫, 岸本由香, 辻 啓介 (2006). 難消化性デキストリンの開発. *J. Appl. Glycosci.*, **53**, 65–69.
- 5) Koteswar, P., Raveendra, K.R., Allan, J.J., Goudar, K.S., Venkateswarlu, K., and Agarwal, A. (2013). Effect of NR-Salacia on post-prandial hyperglycemia: A randomized double blind, placebo-controlled, crossover study in healthy volunteers. *Pharmacogn. Mag.*, **9**, 344–349.
- 6) Wells, M.L., Potin, P., Craigie, J.S., Raven, J.A., Merchant, S.S., Helliwell, K.E., Smith, A.G., Camire, M.E., and Brawley, S.H. (2017). Algae as nutritional and functional food sources: revisiting our understanding. *J. Appl. Phycol.*, **29**, 949–982.
- 7) 西澤一俊, 大野正夫 (2004). 海藻由来の水溶性食物繊維の化学構造と薬理学的機能. 日本食物繊維学会誌, **8**, 1–12.
- 8) 河津大輔, 藤井建夫, 大島直子, 奥積昌世 (1994). スサビノリのラット盲腸フローラに及ぼす影響. 日本水産学会誌, **60**, 111–115.
- 9) Choi, W.Y., Kang, D.H., and Lee, H.Y. (2013). Enhancement of immune activation activities of *Spirulina maxima* grown in deep-sea water. *Int. J. Mol. Sci.*, **14**, 12205–12221.
- 10) Park, B.G., Shin, W.S., Oh, S., Park, G.M., Kim, N.I., and Lee, S. (2017). A novel antihypertension agent, sargachromenol D from marine brown algae, *Sargassum siliquastrum*, exerts dual action as an L-type Ca^{2+} channel blocker and endothelin A/B₂ receptor antagonist. *Bioorg. Med. Chem.*, **25**, 4649–4655.
- 11) 宮下和夫 (2008). 海藻中カロテノイド, フコキサンチンの多機能性. 化学と生物, **7**, 483–490.
- 12) 長 修司 (1983). 白ねずみの肝臓と血清脂質レベルにおよぼすえごのりあるいはあさくさのりの影響. 家政学雑誌, **34**, 826–831.
- 13) 伊藤 徳 (1966). エゴノリに関する研究 (第 1 報). 長野県 短期大学 紀要, **20**, 20–27.
- 14) Brown, E.S., Allsopp, P.J., Magee, P.J., Gill, C.I., Nitecki, S., Strain, C.R., and McSorley, E.M. (2014). Seaweed and human health. *Nutr. Rev.*, **72**, 205–216.
- 15) Campos, C., Guzmán, R., López-Fernández, E., and Casado, A. (2009). Evaluation of the copper (II) reduction assay using bathocuproinedisulfonic acid disodium salt for the total antioxidant capacity assessment: the CUPRAC-BCS assay. *Anal. Biochem.*, **392**, 37–44.
- 16) Suzuki, T., Nakai, K., Yoshie, Y., Shirai, T., and Hirano, T. (1993). Effect of sodium alginates rich in guluronic and mannuronic acids on cholesterol levels and digestive organs of high-cholesterol-fed rats. *Nippon Suisan Gakkaishi*, **59**, 545–551 (鈴木 健, 中井清典, 吉江由美子, 白井隆明, 平野敏行. 高グルロン酸・高マンヌロン酸のアルギン酸 (Na 塩) によるラットのコレステロールおよび消化管への影響, 日本水産学会誌).
- 17) Sanjeewa, K.K.A., Lee, J.S., Kim, W.S., and Jeon, Y.J. (2017). The potential of brown-algae polysaccharides for the development of anticancer agents: An update on anticancer effects reported for fucoidan and laminaran. *Carbohydr. Polym.*, **177**, 451–459.
- 18) Ren, D., Noda, H., Amano, H., Nishino, T., and Nishizawa, K. (1994). Study on antihypertensive and antihyperlipidemic effects of marine algae. *Fish. Sci.*, **60**, 83–88.
- 19) Breuer, H.W. (2003). Review of acarbose therapeutic strategies in the long-term treatment and in the prevention of

- type 2 diabetes. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.*, **41**, 421–440.
- 20) 若林 茂, 植田由香, 松岡 瑛 (1993). 各種糖質負荷後のラットの血糖値ならびにインスリン分泌に及ぼす難消化性デキストリンの影響. 日本栄養・食糧学会誌, **46**, 131–137.
- 21) Ou, S., Kwok, K., Li, Y., and Fu, L. (2001). In vitro study of possible role of dietary fiber in lowering postprandial serum glucose. *J. Agric. Food Chem.*, **49**, 1026–1029.
- 22) Ceriello, A. and Genovese, S. (2016). Atherogenicity of postprandial hyperglycemia and lipotoxicity. *Rev. Endocr. Metab. Disord.*, **17**, 111–116.
- 23) Ceriello, A., Bortolotti, N., Motz, E., Pieri, C., Marra, M., Tonutti, L., Lizzio, S., Feletto, F., Catone, B., and Taboga, C. (1999). Meal-induced oxidative stress and low-density lipoprotein oxidation in diabetes: the possible role of hyperglycemia. *Metabolism*, **48**, 1503–1508.
- 24) Rozentsvit, A., Vinokur, K., Samuel, S., Li, Y., Gerdes, A.M., and Carrillo-Sepulveda, M.A. (2017). Ellagic acid reduces high glucose-induced vascular oxidative stress through ERK1/2/NOX4 signaling pathway. *Cell. Physiol. Biochem.*, **44**, 1174–1187.
- 25) Nagamine, T., Nakazato, K., Tomioka, S., Iha, M., and Nakajima, K. (2014). Intestinal absorption of fucoidan extracted from the brown seaweed, *Cladosiphon okamuranus*. *Mar. Drugs*, **13**, 48–64.
- 26) Kadena, K., Tomori, M., Iha, M., and Nagamine, T. (2018). Absorption study of mozuku fucoidan in Japanese volunteers. *Mar. Drugs*, **16**, E254.

(令和元年 11 月 20 日受付, 令和 2 年 3 月 25 日受理)