海藻由来フコキサンチンの抗肥満作用

Anti-obesity effect of fucoxanthin from brown seaweed.

前多 隼人

弘前大学農学生命科学部 生物資源学科

〒036-8561

青森県弘前市文京町3番地

Hayato Maeda

Faculty of Agriculture and Life Science Hirosaki University

3 Bunkyo-cho, Hirosaki, Aomori 036-8561 Japan

論文要旨：フコキサンチンはワカメやコンブなどの褐藻類に特徴的に含まれる、カロテノイドの一種である。近年、抗肥満、抗糖尿病、抗酸化、抗がん、血管新生抑制作用など、フコキサンチンの様々な生理機能が報告されている。これらの機能の中でも脂肪組織を介した抗肥満、抗糖尿病作用は特に注目されている。フコキサンチンは、肥満による様々な疾患の原因となる白色脂肪組織の肥大化を抑える。その作用機構として uncoupling protein 1 (UCP1) タンパク質の、白色脂肪組織での異所性の発現誘導が考えられている。また、脂肪組織から分泌され体内の組織のインスリン抵抗性の惹起に関わるアディポサイトカインの分泌調節や、筋肉組織での糖取り込みの正常化により抗糖尿病効果を示す。近年ではフコキサンチンの体内動態とそれら代謝物による作用も明らかになりつつある。本項では特にこのようなフコキサンチンによる脂肪組織や筋肉組織を介した抗肥満作用、抗糖尿病作用の作用機構について解説する。

Abstract: Obesity, which results from an imbalance between energy intake and energy expenditure, becomes a major health risk factor, causing numerous and various diseases such as diabetes, hypertension, and cardiovascular diseases. Recently, a specific component in brown algae has garnered much attention for its anti-obesity and anti-diabetic effects attributable to a unique mechanism. Fucoxanthin, a carotenoid found in brown algae such as *Undaria pinnatifida* and *Sargassum fulvellum*, induces uncoupling protein 1 (UCP1) expression in white adipose tissue (WAT). UCP1 is an inner membrane mitochondrial protein that can dissipate energy through oxidation of fatty acids and heat production. Furthermore, fucoxanthin improves insulin resistance and ameliorates blood glucose levels through down-regulation of adipocytokines related to insulin resistance in WAT and up-regulation of glucose transporter 4 (GLUT4) in skeletal muscle. Fucoxanthin is a beneficial compound for the prevention of the metabolic syndrome.

Key words: fucoxanthin, brown algae, carotenoid, anti-obesity, anti-diabetes, UCP1

1 はじめに

フコキサンチン (Fucoxanthin) はワカメやコンブ、ヒジキなどの褐藻類に特徴的に含まれるカロテノイドの一種である。光合成において青緑色域 (480~540 nm) の光を吸収する補助色素として働いている。フコキサンチンの構造上の特徴としてはアレン構造を有することがあげられる。アレン構造とは3つの炭素原子の間に2重結合が連続した構造を指す (Fig. 1)。アレン構造を有す

るカロテノイドは、フコキサンチンの他にはフコキサンチンの代謝物であるフコキサンチノールやアマローシキサンチン A、野菜類に含まれるネオキサンチンなどごく限られたものである。フコキサンチンの生理機能としては、抗酸化作用¹⁾や、白血病²⁾、前立腺癌³⁾、結腸がん抑制作用⁴⁾、血管新生抑制作用⁵⁾、抗炎症作用⁶⁾、肝臓での DHA 合成促進作用⁷⁾などが報告されている。本項ではフコキサンチンの有する様々な機能のうち、特に抗肥満、抗糖尿病作用について解説する。

連絡者：前多 隼人
E-mail : hayatosp@cc.hirosaki-u.ac.jp

Fig. 1 フコキサンチンと消化吸収後の代謝物の構造

2 フコキサンチンによる内臓脂肪減少作用

肥満を原因として糖尿病、高血圧、高脂血症などが合併した状態であるメタボリックシンドロームは、先進国や、近年経済発展が著しい国々で問題となっている。そのため、肥満を予防することはこれらの疾患を減少させる上で極めて重要である。肥満状態では脂肪組織に過剰に脂肪が蓄積され、脂肪細胞の肥大化がおこる。肥大化した脂肪細胞からは tumor necrosis factor α (TNF- α) やレジスチン, monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) といったアディポサイトカインが多量に産生、分泌される。これらのアディポサイトカインは高血圧や動脈硬化、インスリン抵抗性を惹起することから、過剰な脂肪蓄積を抑制することや、蓄積した脂肪を減少させることが重要である。肥満を解消する方法としては食事管理や運動が効果的ではあるが、急な生活習慣の改善は難しいケースが多い。また肥満予防食品として糖質や脂質の腸管内での吸収を阻害するものもあるが、食品に含まれる必須栄養素の吸収も阻害されてしまう恐れもある。そのため、脂肪細胞での脂質代謝を促進させ、余分に蓄積された脂質を減少させることは有効な方法であると考えられる。

フコキサンチンを含むワカメ油(ワカメ脂質成分)を糖尿病肥満モデルマウス(KK- A^y マウス)に投与すると、白色脂肪組織(WAT)重量の増加が顕著に抑制された⁸⁾。更にこの活性成分を検討した結果、ワカメ油に含まれるフコキサンチンであることが明らかとなった。KK- A^y マウスにフコキサンチンを0.1%, 0.2%含有飼料を投与

すると、投与濃度に依存し体重増加とWATの増大が抑制され、それに伴いWATでの脱共役タンパク質1(uncoupling protein 1, UCP1)の発現が亢進した(Fig. 2)。

脂肪組織にはWATに加え褐色脂肪組織(BAT)が存在し、互いに異なった生体機能を示す。WATは精巣や卵巣などの生殖巣、腸管や腎臓周囲に存在する脂肪組織であり、過剰なエネルギーをトリアシルグリセロールの形で蓄積する役割がある。一方、BATは肩部にごく少量あり、脂肪を分解し熱を産出することで体温を保持するとともに、余分なカロリーを消費する機能を持っている。この機能はBAT中のミトコンドリアの内膜に存在するUCP1によるものである(Fig. 3)。これまでに、肥満動物ではUCP1の機能が低下していることや、多食しても肥満にならない動物ではBAT中のUCP1発現量が増加していることが報告されている⁹⁾。また、人為的にUCP1の発現を低下させたマウスは肥満になるのに対し、高発現マウスは太りにくいという報告がある^{10, 11)}。更に最近、成人においてもBATが存在し、エネルギー消費に関わっていることが明らかにされた¹²⁾。従って生体内のUCP1の発現量を高めることは、肥満を予防する上で有効な方法と期待される。また、ある種の薬剤や遺伝子改変動物では、本来はUCP1の発現しないWATでUCP1の異所性の発現誘導がなされること、それに伴う熱産生によるエネルギー消費増大が示唆されている¹³⁾。特にWATは内臓脂肪の大部分を占め、BATと比較して大きな組織である。そのためWAT中にUCP1が誘導され脂肪燃焼が引き起これば、極めて効果

Fig. 2 フコキサンチンを投与したマウスの白色脂肪組織重量と白色脂肪組織での UCP1 タンパク質の発現

的な肥満予防法と考えられる。

これまでの報告で食品由来の成分で UCP1 の発現を高めるものとしては、カプサイシンやカプシエイトなどの香辛料に含まれる成分¹⁴⁾や、コーヒーなどに含まれるカフェイン¹⁵⁾、及び DHA や EPA などの高度不飽和脂肪酸¹⁶⁾の報告例があるが、いずれも BAT における UCP1 の誘導作用である (Fig. 3)。また、ヒトでは年齢とともに BAT が減少する。フコキサンチンのような WAT での UCP1 の発現誘導作用は、他のカロテノイドを含めた食品成分において報告例がない。このことから、

フコキサンチンの作用は、新たな肥満抑制機構として大変興味深い。

フコキサンチンによる UCP1 発現による脂肪蓄積の抑制効果の作用メカニズムとして、脂肪細胞の膜上のタンパク質である $\beta 3$ アドレナリン受容体 (Adrb3) の発現亢進が考えられる。C57/BL6J マウスに 30% 脂質を含む高脂肪食を投与し、食事性の肥満を誘発させた。その後フコキサンチンを約 0.1, 0.2% 含むワカメ油含有高脂肪食を投与したところ、投与濃度に依存して WAT 重量が減少した¹⁷⁾。その際、WAT 中の Adrb3 の mRNA

Fig. 3 褐色脂肪組織での UCP1 による熱産生のメカニズムと食品成分の作用

の発現レベルの上昇が確認された。また、肥満糖尿病モデルマウス $KK-A^y$ マウスでも $Adrb3$ の mRNA の発現上昇が確認されている。 $Adrb3$ は交感神経からの運動刺激により脂肪細胞での脂肪分解を促す働きをする受容体である。 $Adrb3$ のアゴニスト刺激により脂肪細胞での脂質分解と BAT での UCP1 の発現上昇が誘導されることが明らかとなっている。これらのことから WAT での UCP1 発現調節には $Adrb3$ の関与が考えられ、更なる検討が進められている。

3 フコキサンチンの抗糖尿病作用

肥満が進行すると、肝臓や筋肉などの体内の組織でのインスリン抵抗性が高まり糖尿病を発症する。糖尿病の場合、血糖の取り込みと代謝が低下することにより血糖値が上昇し、細小血管症（網膜症、腎症、神経障害）をもたらす。また、他の肥満に関連する疾患である高血圧や高脂血症を治療するための薬剤はめまぐるしく発展しているのに対し、糖尿病の治療に関しては未だに生活習慣の是正に強く依存している。従って、体内のインスリン抵抗性を改善させ、血糖の細胞内の取り込みと代謝を促進する成分の探索が重要である。

糖尿病肥満モデルマウスである $KK-A^y$ マウスでは、体重や WAT の増加と共に血糖値の上昇や高インスリン血症が認められる。 $KK-A^y$ マウスにフコキサンチンを投与すると、血糖値と血中インスリン濃度の顕著な改善効果が示された¹⁸⁾。このような作用は正常マウスでは観察されず、肥満糖尿病マウスに対してのみ作用が見

られた¹⁹⁾。また高脂肪食で食事性肥満を誘発させたマウスにおいても、血糖値と血漿インスリン濃度の改善作用が示された (Fig. 4)¹⁷⁾。フコキサンチンによるこのような作用のメカニズムとして、脂肪細胞から分泌されるアディポサイトカインの発現調節作用が考えられる。肥満状態の脂肪組織では脂肪細胞にマクロファージなどの単球細胞の浸潤し、一種の炎症状態となる。このような脂肪細胞での慢性炎症状態が $TNF-\alpha$ や Interleukin-6 などの炎症性サイトカインの分泌を促し、各組織のインスリン抵抗性を惹起する。フコキサンチンを投与した $KK-A^y$ マウスでは脂肪細胞でのこれらの炎症性サイトカインの mRNA の発現低下が認められた¹⁹⁾。

また筋肉組織での glucose transporter 4 (GLUT4) による、糖取り込みの改善作用が明らかとなった。血中のグルコース濃度が高まるとインスリンが分泌され、筋肉細胞膜上のインスリンレセプターに作用する。次いで、細胞質中に存在する GLUT4 が細胞膜へトランスロケーションし、血中のグルコースが速やかに筋肉細胞へと取り込まれる。肥満状態では GLUT4 のトランスロケーションが抑制されるとともに、GLUT4 の発現量自体も減少することが報告されている²⁰⁾。フコキサンチンを投与した $KK-A^y$ マウスでは、GLUT4 の膜移行が誘導された。また、インスリンシグナルの伝達に関する AKT タンパク質のリン酸化と、インスリン受容体の mRNA の発現量の増加が誘導された²¹⁾。また筋肉組織での脂質代謝遺伝子の調節に関与する peroxisome proliferator activated receptor γ coactivator-1 α (PGC-1 α) の筋肉細

Fig. 4 高脂肪食による食事性肥満誘導マウスに対するフコキサンチン含有ワカメ油の血糖値、血漿インスリン値、及び骨格筋組織での GLUT4 の mRNA 発現に対する効果

胞上での発現上昇も確認されている。また、食事性肥満マウスの骨格筋組織中での GLUT4 の mRNA の発現レベルの上昇も確認された (Fig. 4)¹⁷⁾。

これらのことからフコキサンチンはインスリン抵抗性惹起に関わるアディポサイトカインの分泌抑制と、筋肉組織での糖取り込みの改善の両面から、糖尿病を予防、改善する働きを示すと考えられる。

4 フコキサンチン代謝物の脂肪細胞での作用

フコキサンチンは生体内で代謝され、消化管内で加水分解されてフコキサンチノールに変換された後、更に肝臓中でアマローシアキサンチン A へと代謝される (Fig. 1)²²⁾。また、WAT 中ではフコキサンチノールやアマローシアキサンチン A が移行し蓄積していることが確認されている。従って、これらのフコキサンチン代謝物が活性物質として働き、機能を発揮している可能性が高い。フコキサンチンの代謝物による脂肪細胞での作用を解明するため、マウス由来 3T3-L1 細胞を用いた *in vitro* の検討が進められている。フコキサンチノールを 3T3-L1 細胞の分化誘導培地に添加した結果、フコキサンチンと同様に脂肪滴の蓄積抑制と glycerol-3-phosphate dehydrogenase (GPDH) 活性の上昇が抑制された²³⁾。また、フコキサンチノールとその代謝物であるアマローシアキサンチン A の脂肪細胞に対する効果を比較した結果、アマローシアキサンチン A の方がその作用が強いことが明らかとなった²⁴⁾。更に脂肪細胞に特徴的に発現上昇が認められる核内転写因子である peroxisome proliferator-activated receptor γ (PPAR γ)、及び転写調節に関わる CCAAT enhancer binding protein α (C/EBP α) の mRNA とタンパク質発現量を調べた結果、アマローシアキサンチン A を添加した細胞で強く抑制された。これらのことから、脂肪組織に蓄積したアマローシアキサンチン A は未分化の前駆脂肪細胞の分化を抑え、脂肪組織の肥大化抑制の一旦を担っていることが考えられた。この実験においてアマローシアキサンチン A の類縁物質であるアマローシアキサンチン B との脂肪細胞分化抑制効果の比較検討されている。アマローシアキサンチン B は、アマローシアキサンチン A がもつアレン構造を有していない (Fig. 1)。同濃度の検討ではアマローシアキサンチン A のみ、強い脂肪細胞の分化抑制効果が示した。また、別の報告で果実や野菜中に含まれる各種カロテノイドの脂肪細胞への分化抑制作用の比較検討では、アレン構造を有するカロテノイドであるネオキサンチンが、3T3-L1 細胞での脂肪蓄積を抑制することが報告されている²⁵⁾。これらの報告から、これまでに述べてきたフコキサンチン及びその代謝物の特徴的な抗肥

満効果は、カロテノイド分子中のアレン構造が関係していると推測されている。

5 フコキサンチンの安全性の検討と臨床試験

フコキサンチンを摂取した場合の安全性の検討結果がいくつか報告されている²⁶⁾。ICR マウスに対して、30 日間フコキサンチンを 500, 1000 mg/kg body weight の投与量で反復経口投与試験を行った。その結果、毒性や組織学的な異常が確認されなかった。更に変異原性試験として、ICR マウスへフコキサンチンを経口投与し、染色体異常を検査した小核試験では、異常は認められなかった²⁷⁾。また、代謝物であるフコキサンチノールの変異原性についての復帰突然変異試験 (Ames test) による検討でも、異常は認められなかった。このような動物実験をはじめとした検討では、フコキサンチンの安全性が示されている。

ヒトの血漿中のカロテノイドは β -カロテン、ルテインの割合が多いが、ある程度はカロテノイドを含む食品を摂取することで変化するとされている。フコキサンチンの場合、フコキサンチンを含む海藻を 1 週間摂取した報告では、血漿中にフコキサンチノールがごく微量な濃度で検出される²⁸⁾。

ヒト試験による肥満予防作用についてもいくつか報告がされている。肥満女性に対してフコキサンチンを一日あたり 2.4 mg 投与し 16 週間試験を行った²⁹⁾。その結果、フコキサンチン投与群では有意な体重の減少と、胴回りのサイズの低下、体脂肪、肝臓脂肪、及び血漿トリアシルグリセロール濃度の低下が認められた。更に休息時のエネルギー消費量の上昇が確認された。この結果から、ヒトにおいても肥満の予防作用をもつ可能性が示された。今後、更なる臨床データの蓄積が望まれる。

このような作用を生かし、フコキサンチンを食品素材として利用するためには、物質の安定性を向上させる必要がある。カロテノイドは一般的に不安定な物質であり、特に熱や酸、光刺激により分解されやすい物質である。Hiira の報告によるとフコキサンチンの安定性の向上には他のカロテノイドと同様に、暗所で保つこと、更に抗酸化剤としてアスコルビン酸の添加が有効であるとされている³⁰⁾。

6 おわりに

フコキサンチンは脂肪細胞に機能し、抗肥満、抗糖尿病作用を示す。その作用機構の一端として、WAT での UCP1 の異所性の発現を介したエネルギー消費の亢進と、アディポサイトカインの調節が推察された。また、筋肉組織を介した血糖値上昇の抑制作用のメカニズムも

解明されつつある。最近ではヒト試験の報告、また代謝物の作用も報告され、作用機構が明らかになってきた。今後はフコキサンチンの原料となる海藻種の探索や効率の良い抽出方法の確立、更には安定性を考慮した加工法の開発が課題である。海藻は食料資源の他、CO₂の吸収による地球環境の保全、バイオエタノールなどのエネルギー原料素材としても注目され始めている。更に先の東日本大震災において、大きな打撃を受けた三陸沿岸域の貴重な水産資源でもある。今後、海藻に含まれるフコキサンチンを利用した食資源の付加価値の向上や、フコキサンチンの多機能性の更なる解明と、その活用を目指した研究の進展が期待される。

文 献

- 1) Sachindra NM, Sato E *et al.*, *J Agric Food Chem.*, **55**, 8516-22 (2007).
- 2) Hosokawa M, Wanezaki, S *et al.*, *Food Sci. Technol. Res.*, **5**, 243-6 (1999).
- 3) Kotake-Nara E, Kushiro M *et al.*, *J Nutr.*, **131**, 3303-6 (2001).
- 4) Das SK, Hashimoto T *et al.*, *Biochim Biophys Acta.*, **1726**, 328-35 (2005).
- 5) Sugawara T, Matsubara K *et al.*, *J Agric Food Chem.*, **54**, 9805-10 (2006).
- 6) Kim KN, Heo SJ *et al.*, *Eur J Pharmacol.*, **649**, 369-75 (2010).
- 7) Tsukui T, Konno K *et al.*, *J Agric Food Chem.*, 5025-29 (2007).
- 8) Maeda H, Hosokawa M *et al.*, *Biochem Biophys Res Commun.*, **332**, 392-97 (2005).
- 9) Cannon B & Nedergaard J., *Physiol Rev.*, **84**, 277-359 (2004).
- 10) Nagase I, Yoshida T *et al.*, *J Clin Invest.*, **97**, 2898-904 (1996).
- 11) Cederberg A, Grønning LM *et al.*, *Cell.*, **106**, 563-73 (2001).
- 12) Saito M, Okamatsu-Ogura Y *et al.*, *Diabetes.*, **58**, 1526-31 (2009).
- 13) Sasaki N, Uchida E *et al.*, *J Vet Med Sci.*, **60**, 465-9 (1998).
- 14) Masuda Y, Haramizu S *et al.*, *J Appl Physiol.*, **95**, 2408-15 (2003).
- 15) Kogure A, Sakane N *et al.*, *Clin Exp Pharmacol Physiol.*, **29**, 391-4 (2002).
- 16) Kawada T, Kayahashi S *et al.*, *J. Agric. Food. Chem.*, **46**, 1225-7 (1998).
- 17) Maeda H, Hosokawa M *et al.*, *Mol Med Report.*, **2**, 897-902 (2009).
- 18) Maeda H, Hosokawa M *et al.*, *J Agric Food Chem.*, **55**, 7701-6 (2007).
- 19) Hosokawa M, Miyashita T *et al.*, *Arch Biochem Biophys.*, **504**, 17-25 (2010).
- 20) Zorzano A, Santalucia T *et al.*, *Gen Pharmacol.*, **31**, 705-13 (1998).
- 21) Nishikawa S, Hosokawa M *et al.*, *Phytomedicine.*, **19**, 389-94 (2012).
- 22) Asai A, Sugawara T *et al.*, *Drug Metab Dispos.*, **32**, 205-11 (2004).
- 23) Maeda H, Hosokawa M *et al.*, *Int J Mol Med.*, **18**, 147-52 (2006).
- 24) Yim MJ, Hosokawa M *et al.*, *J Agric Food Chem.*, **59**, 1646-1652 (2011).
- 25) Okada T, Nakai M *et al.*, *J Oleo Sci.*, **57**, 345-51 (2008).
- 26) Beppu F, Niwano Y *et al.*, *J Toxicol Sci.*, **34**, 501-510 (2009).
- 27) Beppu F, Niwano Y *et al.*, *J Toxicol Sci.*, **34**, 693-698 (2009).
- 28) Asai A, Yonekura L *et al.*, *Br J Nutr.*, **100**, 273-277 (2008).
- 29) Abidov M, Ramazanov Z *et al.*, *Diabetes Obes Metab.*, **12**, 72-81 (2010).
- 30) Hii S-L, Choong P-Y *et al.*, *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*, **4**, 4580-4 (2010).