

生活習慣病の予防と検査

8 海藻と生活習慣予防①ーフコイダンは効果があるのかー

今回と次回の2回で、海藻由来の成分の一つである「フコイダン」(健康食品やサプリメントなどで聞いたことがあるでしょうか?)に焦点を当てて、フコイダンには健康効果が見込めるのか、そしてフコイダンがどのようにして健康を改善するのかを考えていきたいと思います。2回にまたがるので誤解がないようにタイトルの疑問に対する結論を最初に述べると、フコイダンは生活習慣病予防の作用を持つと考えてもよいと思います。しかし、従来の医薬品とはちょっと違う働き方をすると考えられています。フコイダンの健康効果とそのメカニズムを紹介するうえで、まず今回は従来の医薬品研究の際に行われる体内動態解析(血中濃度)に関する研究、簡単に言えば「口から食べて本当に吸収されて作用を持つのか?」の視点から行った私たちの研究を紹介していきます。

四方を海に囲まれた島国に住む私たち日本人は、昔から魚介と共に海藻を採集し生活を営んできました。食習慣の欧米化により魚介類や海藻類の摂取量は昔よりも減少していますが、日本人の海藻の年間消費量は乾燥重量で1.6 kgであることから、海藻は日本人にとって身近な食品の一つであるといえます¹。

日本ではヒジキ、ワカメ、マコンブやモズクといった多種多様な海藻が食卓に並び、また中華圏においては褐藻類の昆布の一種であるハイダイ(海带)が食用として常食されているとともに、神農本草経の追加書である『名医別録』には生薬として記載されており、その健康効果は古来より知られていました。

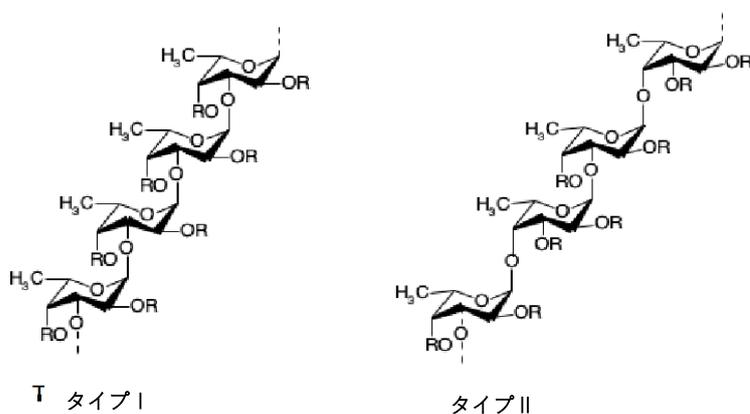
近年では、日本においても海藻の成分を含む多くの健康食品やサプリメントが販売されていることから、その健康効果を実感している人も多くいると思います。このように昔から我が国を含む東アジアでは海藻は食用ならびに医薬品利用されてきましたが、これは私たちの文化圏に限ったことではありません。

欧米に目を向けると、欧州や北米の沿岸部や島嶼部(特にアイルランド)においては紅藻類の一種であるダルス(*Palmaria palmata*)が食用に供されるとともに、医薬品として用いられた長い歴史があります。さらに沿岸部や島嶼部のみならず、海藻を摂取する習慣のない欧州内陸部においても近年ではその健康効果が注目され、英国放送協会(BBC)では日本人の海藻を継続的に摂取する習慣が日本の長寿の秘訣であると紹介されています²。

実際、女子栄養大学栄養科学研究所の附置施設である栄養クリニックから、キノコ・海藻類を多く接種するようになると体脂肪率が減少することが報告されています³。このような海藻による健康効果は、これまで海藻の持つ豊富なミネラル(カルシウム、ヨウ素、銅、鉄)やビタミン類(特にビタミンKや葉酸)に加えて、低カロリー、低脂質が健康の維持に寄与すると説明されてきました。しかし、近年では海藻による健康効果を担う物質として海藻由来の硫酸化多糖が挙げられています。

硫酸化多糖というのは、様々な動物組織内のプロテオグリカンを構成するタンパク質と結合したグリコサミノグリカンとよばれるものです。また、海藻を構成する細胞と細胞の間をつなぐ部分（細胞外マトリックス）を構成する成分として生物界に幅広く存在しています。これらの硫酸化多糖には様々な生物活性や物性が認められおり、医薬品や食品添加物、糊料など我々の日常生活においても身近な物質の一つです（試しに、お手元の加工食品の成分表示をご覧ください。増粘多糖類といった文言が書いてあるのが確認できるでしょうか）。これだけいろいろなところで利用されているにも関わらず、ヒトは海藻由来の硫酸化多糖は多くの多糖（例えばセルロースなど）と同様に分解酵素がないことから、消化管内では分解・吸収を受けないと考えられていて、そのことから健康効果の作用機序は不明なままでした（ヒトが分解できる多糖は極めて限られており、例えばデンプンやグリコーゲンなどです）。海産物の多糖のうち、海棲動物由来の硫酸化多糖であるコンドロイチン硫酸は比較的研究が進んでおり、海藻由来多糖でも一部の作用機序や生理活性は徐々に解明されつつありますが（その例は次回ご紹介します）、大部分はまだ作用機序および体内動態は解明されていませんでした。今回取り上げるフコイダンも後者の一つです。

フコイダンはモズクやワカメなどの褐藻類に含まれる硫酸化多糖であり、ヌメリ成分の一つです。少し難しいお話ですが、フコイダンの化学構造はポリフコースに硫酸基が結合した高分子の硫酸化多糖であり、その構造によってタイプⅠとタイプⅡに分けられます（図1）⁴。



R: α -L-フコピラノシド、 α -D-グルクロン酸、硫酸基、アセチル基

図1 フコイダンの化学構造

図中のRには α -L-フコース、 α -D-グルクロン酸、硫酸基、アセチル基などが入る。

フコイダンの持つ生理作用としては、様々な試験管内実験の報告から抗血栓作用⁵、抗炎症作用⁶⁻⁸、抗ウイルス作用⁹、抗接着作用¹⁰、抗腫瘍作用¹¹などが知られています。また、動物実験でも、抗腫瘍効果（腫瘍の増殖抑制と転移の阻害）¹²も報告されています。今回の

テーマである生活習慣病に対するフコイダンの予防効果についてもまた多くの報告があり、Zang らのまとめた総説によれば、2023 年現在ではフコイダンによって予防が期待できるメタボリックシンドローム関連の疾患・病態として肥満、糖尿病、高脂血症、がん、動脈硬化、心血管疾患（心筋梗塞など）、非アルコール性脂肪肝（肝炎）、高血圧、免疫機能障害などが報告されています¹³。この結果から、フコイダンやフコイタンを含む海藻を食べると生活習慣病予防によさそうです。

フコイタンは食品やサプリメントでの口からの摂取が想定されますが、このように試験管内実験で多彩な生理作用が示されているにも関わらず、実際にフコイタンを口から食べたとき、フコイタンが消化管内で分解されて吸収されるのか、または吸収された後どうなるのかはわかっていませんでした（いくらフコイタン自体に様々な生理作用があったとしても、摂取後に吸収されなければその効果は消化管の中だけです）。

病気の時に病院で処方される医薬品は血中の医薬品の濃度によってその作用が決まりますが、この血中濃度はその医薬品の消化管での吸収、体内の分布、主に肝臓での代謝、腎臓での排泄（それぞれの英語 Absorption、Distribution、Metabolism、Excretion の頭文字をとって ADME と言い、このような変化の過程を薬物動態や体内動態と言います）によって決まります。これは医薬品に限らず、食品でも同じことです。現在、世の中には多くの健康食品やサプリメントが流通していますが、この健康効果の科学的データとして体内動態まで明らかにする必要のある食品は特定保健用食品として認められているものくらいでしょう。

フコイタンについても先に述べた通り体内動態がよくわかっていないまま、様々な効果の歌われたサプリメントが流通しています。この中にはその効果が消化管に限局せず、吸収されないと効果が説明できないようなものがあります。しかし、体内に消化酵素がないとされていることから体内では分解されず、高分子状態で排泄されるのだらうとされていました。このような矛盾のある中で私たちの研究グループは、フコイタン（特に沖縄モズク由来のフコイタン）に対して特異的な抗体を作製し、その抗体を用いた血中濃度の測定系を確立して、フコイタンを摂取したひとの血中濃度を測定してみました¹⁴。

図 2 は 10 名の男性の健常ボランティア（22 歳から 45 歳）に対して 1 g の精製フコイタン（オキナワモズクから生成したフコイタン）を経口摂取してもらい、摂取前、摂取後 3、6、9 時間後に血液（血清と血漿）と尿を採取して私たちの方法で試料中のフコイダンの濃度を測定した結果になります。こちらの結果を見ると、血清と血漿はほぼ同じ値を示していますが、いずれの試料でも摂取後 3 時間から血中濃度が上がり始め、6 時間にピークを示す場合と 9 時間にピークを示す（濃度が下がりきるまで検体を採取していないので 9 時間以降も濃度が挙がっている可能性も否定できません）ことが分かりました（図 2ab）。このことは、経口摂取した精製フコイタンは消化管で吸収されて血液まで行って全身に運ばれていることを表します。さらに尿の測定結果を見ると、尿中では 3 時間で尿中フコイタン濃度が上がり始め、多くは 9 時間でピーク（もしくは 9 時間以降にピークとなる）ことが分かりました（図 2c）。このことは、経口摂取したフコイタンが血中に放出されたのちに腎臓で

排泄されていることを示します。

血中濃度を見ると、ng/mL の単位ですが、一般的に医薬品は $\mu\text{g/mL}$ の単位で作用することが多いとされています。今回のフコイダンの摂取量は精製物で 1g ですから医薬品と比べて決して少なくないので、フコイダンの吸収は一般的な医薬品に比べるとだいぶ効率が悪いですね。

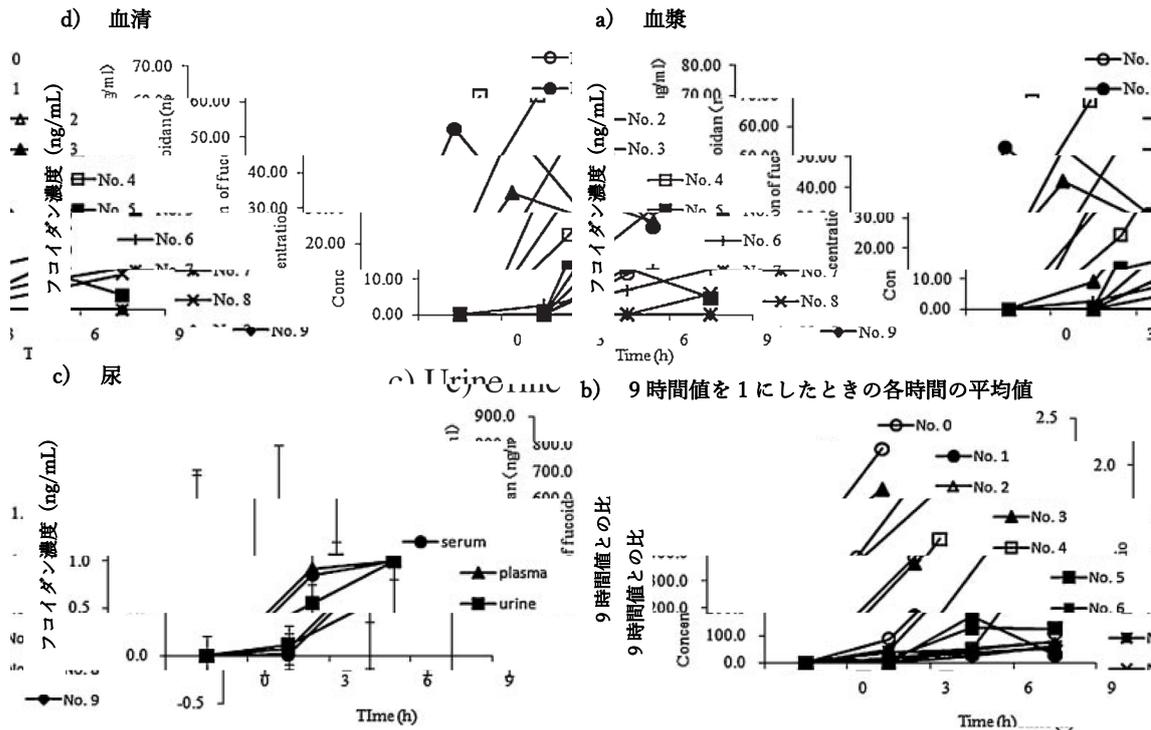


図2 1gの精製フコイタン接種前後での男性健常ボランティア(10名)での血清と血漿と尿中のフコイタン濃度 それぞれ a) 血清、b) 血漿、c) 尿、d) 9時間値の平均値を1とした場合の各時間値の比。d) の縦のバーは標準偏差を表す。

図2の結果から、フコイタンは吸収・排泄されることが分かりました。これは上で述べた定説を覆す結果でした。しかし、ここで気になるのはフコイタンが吸収されない根拠として挙げられていたヒトにはフコイダンの分解酵素がないということです。

図2の実験で血中に検出されたフコイタンが低分子化していれば、それはヒトにはフコイタンを分解する酵素が存在することになります。そこで、私たちは血中及び尿中で検出されたフコイダンの分子量(分子の大きさ)をサイズ排除クロマトグラフィーという方法で調べました(図3)。

多糖の分子量はタンパク質などと違って多糖を構成する糖の繰り返し数が多少ばらついており、平均の分子量を持つものが最も多くなり一定の幅を持っています(そのため、ピー

ク的位置＝平均分子量と考えて差し支えないと思います)。図3はサイズ排除クロマトグラフィーという方法で分子量を調べています。このサイズ排除クロマトグラフィーというものは多孔質の樹脂に対して分子を通したときに、分子量の大きいものほど早く通過し、小さいものほど遅く通過することを利用して分子量を調べる方法です。

図3の横軸はその分子が樹脂を通過するのにかかる時間、縦軸がその時に検出された分子の数とってください。つまり、ピークが右に行けば行くほど平均分子量は小さいということになります。図3aは2名の健常ボランティアの最も血中濃度が高い時の血清をサイズ排除クロマトグラフィーで分子量分析を行った結果です。この結果を見ると、血清でのピークと経口摂取したフコイダンの平均分子量はほぼ一致していることが分かります。今回経口で摂取してもらったフコイダンの平均分子量は60 kDa (Daは分子量の単位) ですが、今回の分析結果からは、血中で検出されたフコイダンも摂取してもらったフコイダンもいずれも55-96 kDaにあることが分かりました。このことは、消化管から吸収されるフコイダンは分解酵素で分解されずにそのままの分子量で吸収されていることを表します。血液中で最も量が多いタンパク質であるアルブミンが66 kDaですから、(66 kDaというのはタンパク質としては中程度の大きさですが) 分子量の面だけでみれば、タンパク質が分解されずに消化管を通過して体内に入ることと同じことで、驚きの事実でした。

尿の分子量を見ると、血中に検出される分子量よりも小さいことが分かりました(図3a)。計算すると大体1.8 - 3.1 kDaの間くらいの分子量ですから、もとのフコイダンの1/3から1/2くらいの分子量です。

腎臓は糸球体というところで血液中の物質を濾過していますが、大体タンパク質で70 kDa (多糖ではその半分くらい) よりも大きい物質はろ過できません。このことは、生体内にフコイダンを分解する機構があり、尿中には分解産物である低分子フコイダンとして排泄していることを示唆しています(吸収されたフコイダンにも分子量の幅があるため、吸収された低分子フコイダンがそのままろ過された可能性も否定できません)。

以上のことから、①フコイダンは消化管では分解されないものの消化管で吸収され、②g単位の量の経口摂取でng/mL単位の濃度で血中に検出され、③経口摂取したフコイダンは尿中に排泄されることが分かりました。

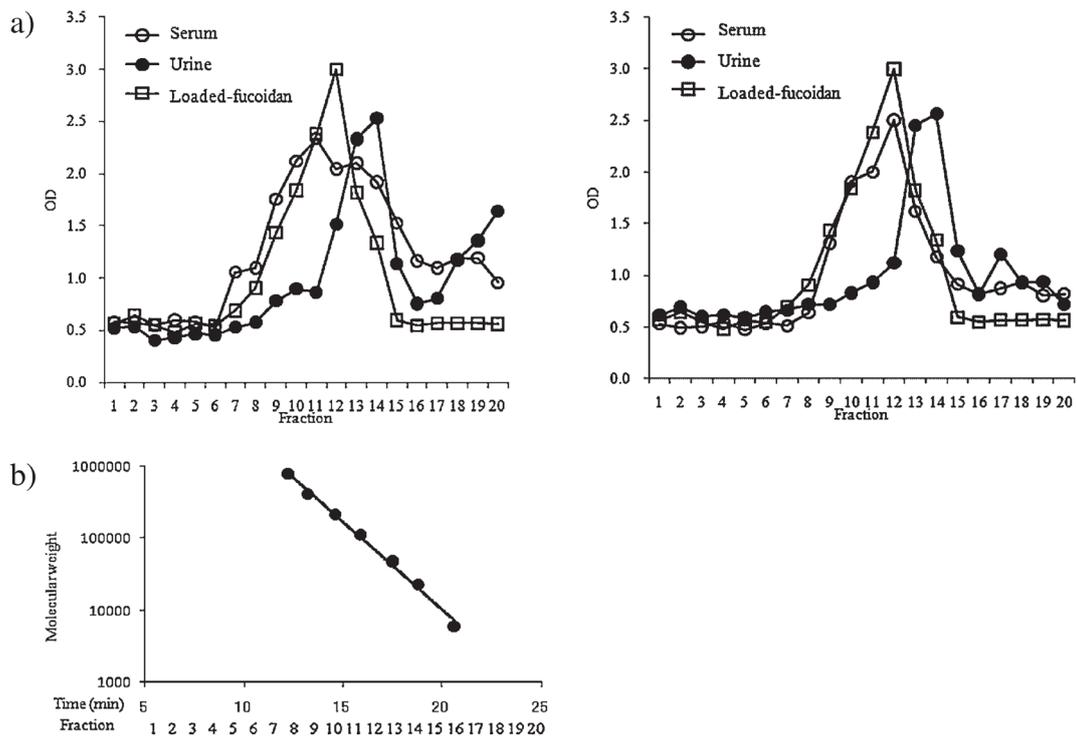


図3 サイズ排除クロマトグラフィーを用いた精製フコイダン1g 経口摂取後の血清及び尿でのフコイダンの分子量測定 a) 2名の血清及び尿での測定結果。○は血清、●は尿、□は経口摂取したフコイダンそのもの b) 分子量を求める際に用いた分子量マーカー（プルラン）による分子量の検量線

これまでの結果は精製フコイダンでの話でしたが、モズクのようなフコイタンを含む食品の経口摂取ではフコイタンは吸収されるのでしょうか。私たちは、100gのオキナワモズクに1gのフコイタンが含まれていることから、100gのモズクを食べたときにどれだけのフコイタンが吸収されるのかを尿で評価しました（図4）¹⁵。なぜ尿を使ったかという点、①採尿は採血と違って侵襲性がない（針を刺さなくてもよい）、②血液よりも尿のほうが濃度が10倍大きいからです。

100gのモズクを摂取したときの尿中フコイタン濃度を調べると、尿中フコイタンが検出された人が数名みられました（図4）。この時の尿中のフコイタン濃度は1gの精製フコイタンと比較すると桁で1/10程度でした。このことから、①モズクを摂取してもフコイタンは吸収されるが、②精製物と比較するとその吸収は1/10程度であり、多くは検出感度以下であったことが分かりました。

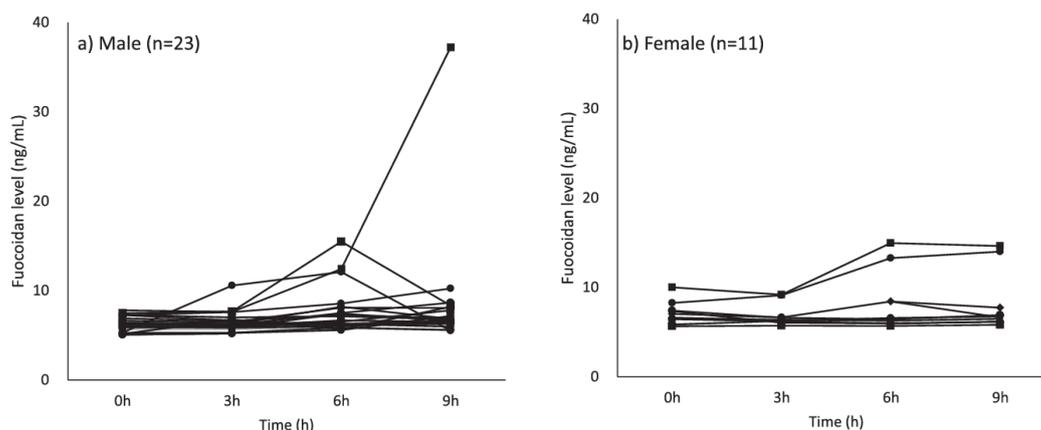


図 4 モズク 100 g を健常成人に食べてもらったときの尿中のフコイダン濃度の経時的変化

冒頭に、きのこ・海藻類の摂取量の増加が体脂肪率の減少に寄与する報告があることや、メタボリックシンドロームや種々の生活習慣病の予防効果が報告されていることを述べました。特に肥満の予防や体脂肪率を減らす効果は生活習慣病予防の第一歩と言ってよいでしょう。そんな中で、今回は海藻に含まれるフコイダンの生活習慣病の予防効果について、体内動態の観点から考えてみました。その結果、従来吸収されないと考えられてきたフコイダンは分解酵素がなくても吸収されることが明らかになりました。その一方で、血中濃度は医薬品に比べると低く、含有食品に至っては 100g を摂取しても尿中濃度ですら ng/mL の単位にまで到達しないことが分かりました。沖縄モズク 100g というとお茶碗 1 杯分なので、精製フコイダン 1g に相当する血中濃度にするにはバケツ 1 杯摂取しないといけない試算になります。

消化管外の臓器に影響を及ぼすには従来の医薬品であれば消化管で吸収される必要があります、それによって作用部位に医薬品の有効成分が到達して何らかの生理作用を示すとされています。しかしフコイダンはその血中濃度から従来の医薬品とは異なる作用機序を持っているのではないという予測が立ちます。

実は、近年ではフコイダンは消化管内である作用を及ぼすことで間接的に他の臓器に作用して健康効果を示すのではないかと考えられています。このあたりのお話は次回にしたいと思います。今回もご覧いただきありがとうございました。

参考文献

1. Fleurence, J. Seaweed proteins: biochemical, nutritional aspects and potential uses. Trends Food Sci. Technol. 1999; 10: 25- 28.
2. Jo Lewin, Kerry Torrens. The health benefits of seaweed, BBC Good Food, 27th September 2017.
3. 春日 千加子, 蒲池 桂子, 梶本 悠輔, 時田 佳治, 藍 真澄, 田中 明, 食事・運動

介入プログラムによる食品摂取の変化が生活習慣病関連因子に及ぼす影響, 糖尿病, 2019, 62 巻, 7 号, p. 373-382.

4. Boi Li, Fei Lu, Xinjun Wei , Ruixiang Zhao. Fucoidan: Structure and Bioactivity. *Molecules*. 2008; 12: 1671-1695.
5. Grauffel V, Kloare B, Mabeau S, Durand P, Jozefonvics J. New natural polysaccharides with potent antithrombic activity: fucans from brown algae. *Biomaterials*. 1989; 10: 363-368.
6. Kubes P, Jutila M, Payne D. Therapeutic potential of inhibiting leukocyte rolling in ischemia/reperfusion. *The Journal of Clinical Investigation*. 1995; 65: 2510-2519.
7. Omata M, Matsui N, Inomata N, Ohno T. Protective Effects of Polysaccharide Fucoidan on Myocardial Ischemia-Reperfusion Injury in Rats. *Journal of Cardiovascular Pharmacology*. 1997; 30: 717-724.
8. Granert C, raud J, Waage A, Lindquist L. Effects of Polysaccharide Fucoidin on Cerebrospinal Fluid Interleukin-1 and Tumor Necrosis Factor Alpha in Pneumococcal Meningitis in the Rabbit. *Infection and Immunity*. 1999;67: 2071-2074.
9. Bossion-Vidal C, Haroun F, Ellouali M, Blondin C, Fischer AM, De Agostini A, Jozefonvicz J. Biological activities of polysaccharides from marine algae. *Drugs of the Future*. 1995; 20: 1237-1249.
10. MAcCaffery TA, Falcone DJ, Borth W, Brayton CF, Weksler BB. Fucoidan is a non-anticoagulant inhibitor of intimal hyperplasia. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 184; 1992: 773-781.
11. Koyanagi S, Tanigawa N, Nakagawa H, Soeda S, Shimeno H. Oversulfation of fucoidan enhances its anti-angiogenic and antitumor activities. *Biochemical Pharmacology*. 2003; 65: 173-179.
12. Lin Y, Qi X, Liu H, Xue K, Xu S, Tian Z. The anti-cancer effects of Fucoidan: a review of both in vivo and in vitro investigations. *Cancer Cell Int*. 2020; 20: 154.
13. Zang L, Baharlooeian M, Terasawa M, Shimada Y, Nishimura N. Beneficial effects of seaweed-derived components on metabolic syndrome via gut microbiota modulation. *Front Nutr*. 2023; 10: 1173225.
14. Tokita Y, Nakajima K, Mochida H, Iha M, Nagamine T. Development of a Fucoidan-Specific Antibody and Measurement of Fucoidan in Serum and Urine by Sandwich ELISA. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2010; 74; 90705-18.
15. Tokita Y, Hirayama M, Nakajima K, Tamaki K, Iha M, Nagamine T. Detection of

Fucoidan in Urine after Oral Intake of Traditional Japanese Seaweed, Okinawa mozuku (*Cladosiphon okamuranus* Tokida). J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo). 2017;63:419-421.