

生活習慣病の予防と検査

9 海藻と生活習慣予防②ー腸内細菌でお腹から健康ー

今回は海藻をはじめとした海産物の食物繊維による健康効果にはおなかの中の腸内細菌が関わっていて、それがどのようにして起こるのかについて紹介していきたいと思います。

前回は海藻に含まれるフコイダンの生理的な作用と消化吸収に関する研究成果を紹介しました。前回紹介したフコイタンはフコースと呼ばれる単糖が 0-グリコシド結合によってつながったポリフコースを主鎖とした多糖類です。このように単糖やその重合体である多糖類は炭素と水素と酸素の化合物であることから炭水化物と呼ばれます。

炭水化物は皆さんご存じの通り、三大栄養素の一つとして生体の主要なエネルギー源であり、細胞内の様々な反応のエネルギーとなるアデノシン三リン酸(ATP)を産生する材料になります。このような炭素と酸素と水素から成る化合物は私たちの食事に多く含まれていますが、ヒトや哺乳類の多くは炭水化物のなかでも主にデンプンのようなグルコースの多糖類や単糖や二糖といった構造的に単純な糖（ブドウ糖、ショ糖、乳糖など）といった限られた炭水化物のみをエネルギー源として利用できます。これは、ヒトや哺乳類がこれらの炭水化物を分解する酵素の遺伝子をゲノムに持っているためです。これらヒトや哺乳類が分解してエネルギーとして利用できる炭水化物を特に糖質と呼びます。それに対して、炭水化物のほとんどはエネルギーとして利用できず、これらの炭水化物は食物繊維と呼ばれます。

ヒトの体の中での炭水化物の作用という面では、糖質がエネルギーになるのに対して、食物繊維は便秘予防といった食物繊維の持つ保水力といった多糖類の物理化学的な性質による健康効果が知られていました。また、大腸がんの予防効果も言われてきましたが、食物繊維の摂取量が低いとされる欧米では摂取量が極めて低い人では大腸がんの発症リスクが高いとする報告がある一方で、欧米人より食物繊維の一日平均摂取量が多い日本人では食物繊維摂取量と大腸がん予防効果とは相関がみられないとされています。このように食物繊維自体は分解も吸収もされないことから、その効果は消化管内に局限され、全身的な作用はないと考えられてきました。

しかし、前回述べた通り、日本を含む東アジア諸国では昔から海産物（海藻やエビやカニなどの海産無脊椎動物など）は食材として日常的に多く摂取されているとともに、東洋医学においても一部の海産物は医薬品としての作用も報告されています。これら海産物には動物性ならびに植物性の食物繊維が多く含まれていますが、これら海産物由来の食物繊維には消化管内の限られた作用しかもっていないのでしょうか？

実は、近年では食物繊維が分解されず吸収もされないという定説を覆し、食物繊維が全身の健康状態を改善する報告とそのメカニズムが明らかになってきました。前回ご紹介したフコイタンも食物繊維の一つに分類されますが、私たちが示したフコイタンが消化管と

同じ分子量で血中に検出されたのは食物繊維が吸収されることを示す報告の一つであり、また、尿中に低分子フコイダンが検出されるのは消化管ではなく吸収後に体内で分解される可能性を示唆しています。

以降は、海産物由来食物繊維にどのようなものがあるのかとどのような健康効果を示すといわれているのかを説明したうえで、その健康効果が単純な物理的な性質だけではなくどのようにして健康効果を示すかについての最近の知見を説明していきます。

海産物由来食物繊維の種類

まず海産物に含まれる食物繊維にはどのようなものがあるのでしょうか。

海産物由来食物繊維は動物性と植物性の 2 つに分かれます。動物性海産物食物繊維は主にカニやエビといった甲殻類やイカなどの軟体動物やナマコのような棘皮動物といった無脊椎動物に含まれ、植物性食物繊維は主に海藻に由来します。

動物性食物繊維の代表的なものは甲殻類の外骨格や軟体動物の外皮（クチクラ）を構成するキチンやその加工品であるキトサンが挙げられます。このキチンはカニやエビの甲殻類の外骨格を形成する多糖類ですが、構造的には植物の細胞壁を構成するセルロースに似た構造を持っています。違いとしては構成する糖がセルロースはグルコースなのに対してキチンはN-アセチルグルコサミンとグルコサミンからなることです（図 1）。キチンはセルロースに似て外骨格を形成するほど分子間で強固な結合を有しており、水には溶けませんが強酸や強アルカリでは解けるとされています。ヒトをはじめとした哺乳類ではキチナーゼによって分解されるとされます。健康効果としては血清脂質への影響が検討されていますが、唯一酸化 LDL のわずかな低下が報告されています¹。このキチンからアルカリ処理などで脱アセチル化したのがキトサンになります。脱アセチル化されていますので構成糖はグルコサミンになります（図 1）。キトサンは酸に可溶であるため胃液などで溶けるとされています。健康効果としては血中脂質や血圧や肥満などへの効果が検証されていますがその効果はまだ証明されていません²⁻⁶。なお、キトサンを塩酸加水分解することで得られるのがグルコサミンです。グルコサミンは関節痛や関節炎に対する効果が検討されていますが、有効性とする報告⁷と効果がないとする報告⁸がありまだ確定していません。

その他の動物性食物繊維としては、サメなどの軟骨に含まれるなどコンドロイチン硫酸と呼ばれるものがあります。コンドロイチン硫酸はその構造により種類がありますが、基本的な構造はグルクロン酸などのウロン酸と、N-アセチルガラクトサミンからなる二糖を繰り返し単位とし、4 つの水酸基が硫酸化されたグルコサミノグリカンになります（図 1）。健康効果としては関節炎や変形性関節症といった膝関節に関するものが言われていますが、これについても効果を支持する報告^{9,10}と否定する報告^{11,12}がある状況であり、科学的な検証の途中にあります。

コンドロイチン硫酸には硫酸化フコース（またはフコース）の分岐をもったグルクロン酸とアセチルガラクトサミンを基本単位として交互に並んでいるフコシル化コンドロイチ

ン硫酸と呼ばれるものもあります（図 1）。フコシル化コンドロイチン硫酸はナマコに多く含まれます（ちなみにナマコは中国では海參（ハイシェン）と呼ばれ滋養強壯の効果を持つ漢方薬として重宝されているそうです）。フコシル化コンドロイチン硫酸には抗凝固作用、抗ウイルス作用、抗動脈硬化作用、抗がん作用など様々な活性は報告されていますが、いずれも細胞レベルの報告が中心で実際のヒトでの効果は結論が出ていません¹³。

海産物由来動物性食物繊維にはケラタン硫酸というものもあります。ケラタン硫酸は軟骨魚類（サメやエイなど）の結合組織に含まれますが、コンドロイチン硫酸がウロン酸と N-アセチルガラクトサミンからなるのに対してケラタン硫酸はガラクトースと N-アセチルグルコサミンからなる多糖類です（図 1）。神経系では軸索の再生や、神経変性疾患などに関わることが知られており、また、ケラタン硫酸の前駆体の硫酸化 2 糖は慢性閉塞性肺疾患（COPD）の炎症を抑える作用が報告されています¹⁴。

海産物由来植物性食物繊維には、前回扱ったフコイダンのほかに、アルギン酸、ラミナリン、アガロース、ポルフィラン、そして各種カラギーナンが挙げられます。

アルギン酸は褐藻類や紅藻類などの海藻に含まれる多糖のひとつです。コンブやアラメ、カジメなどに多く含まれています。アルギン酸はマンヌロン酸とグルクロン酸という 2 種類のウロン酸が直鎖重合した構造を持つ多糖類です（図 1）。分子量が大きいため粘稠度が高い（粘り気が強い）ことから、各種アルギン酸塩は増粘安定剤として食品に添加されたり、低分子アルギン酸ナトリウムは特定保健用食品関与成分として「コレステロールが高めの方に適する」や「おなかの調子を整える」の保健用途表示が認められています。そのほかに糖尿病や肥満予防の効果が検証されていますが、報告によって異なる結果が得られており統一した見解は得られていません¹⁵⁻¹⁸。

ラミナリンは褐藻類である昆布に多く含まれ、 β 1-3 結合と β 1-6 結合のグルコース主鎖からなる直鎖の多糖類です（図 1）。動物実験の結果によれば抗腫瘍効果や抗血栓効果や高血圧抑制効果、ヒトでは高脂血症予防や抗肥満効果が報告されています¹⁹。

アガロースはオゴノリやテングサといった紅藻類に含まれる多糖類で、寒天の構成成分の一つです。アガロースの構造は 1 \rightarrow 3 結合 β -D-ガラクトースと 1 \rightarrow 4 結合 3,6-アンヒドロ- α -L-ガラクトースの交互結合からなる高分子物質です（図 1）。アガロースは核酸（DNA や RNA）などの物質の分離時に使用されますが、食品としてもその加水分解物が肥満や糖尿病の予防作用²⁰や神経保護作用²¹を示すことが報告されています。

ポルフィランは紅藻類の一つで海苔の原料であるスサビノリなどの細胞壁に含まれます。構造は 3 位で結合した β -D-ガラクトース単位と 4 位で結合した α -L-ガラクトシル-6-硫酸または 3,6-無水-L-ガラクトース単位が交互に並んだ直鎖状骨格からなる多糖です（図 1）。このポルフィランのように食物繊維（多糖類）を構成する糖に硫酸基（化学的には硫酸エステル）が結合しているものを特に硫酸化多糖といいます。先ほど説明したコンドロイチン硫酸も硫酸基が結合しているため硫酸化多糖の一つです。ポルフィランには抗酸化作用、免疫調節作用、高血圧抑制作用、抗凝固作用、抗がん作用といった効果が報告され

ています^{22, 23}。

カラギーナンは紅藻類であるキリンサイやスピノサムといった海藻に含まれる硫酸化多糖です。構造はD-ガラクトース（もしくは 3,6-アンヒドロ-D-ガラクトース）と硫酸基によって構成されますが、その構造は3種類に分かれます（図1）。カラギーナンは室温でゲルを形成するため、ゲル化剤や増粘安定剤といった食品添加物として食品に加えられています。これまで、食物繊維の一つとして人体に影響がないと考えられていたため多くの食品に加えられてきましたが、近年では生体への影響が懸念されています（後述）。

ここまで様々な海産物由来食物繊維を紹介してきましたが、これらの食物繊維の化学構造は特に植物性のものは外的環境によって大きく影響を受けやすく、また、消化吸収されないと考えられていたことからその効果については検証があまり進んでいません。

しかし、近年ではこれらの食物繊維の健康への影響（効果）のメカニズムが明らかになってきました。

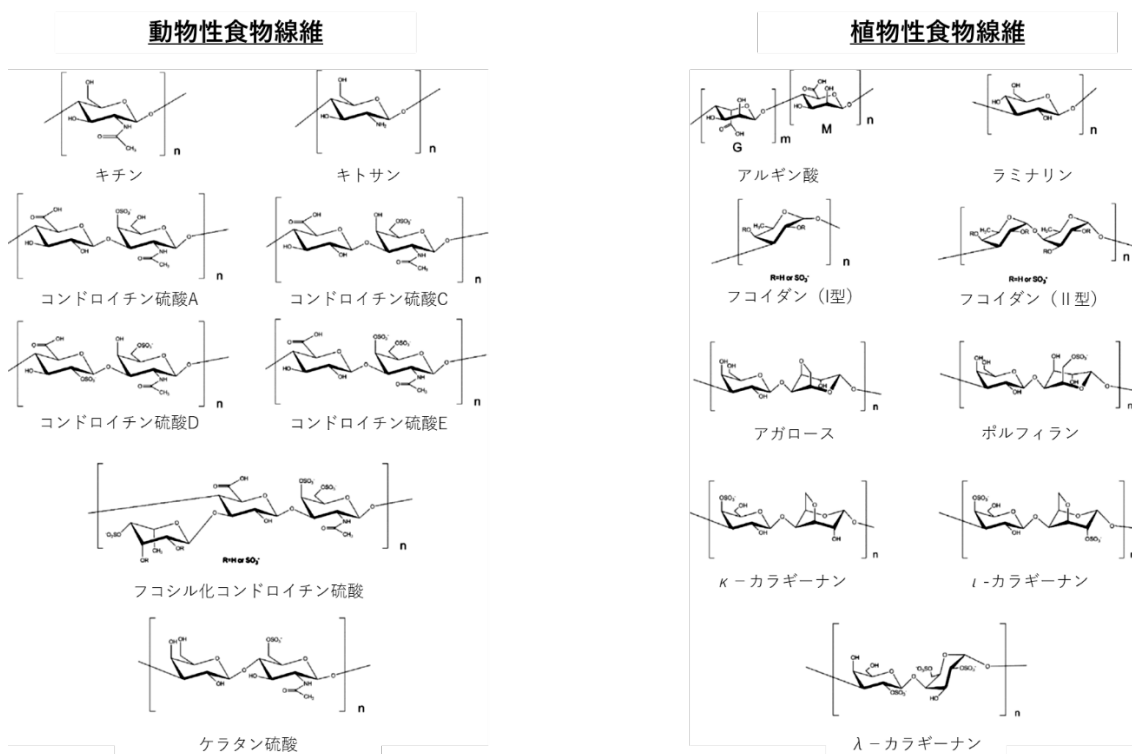


図1 海産物由来食物繊維の化学構造

食物繊維と腸内細菌叢

1. 食物繊維は腸内細菌叢によって分解され、その代謝産物が生体に作用する

ヒトは食物繊維を分解する酵素を持たないため、消化管内で食物繊維を吸収することができないと考えられてきました。それに対して近年ではヒトが分解できない食物繊維をヒトの消化管内に共生している腸内細菌たちが分解（発酵）し、そしてその代謝産物

が健康効果を与える可能性が示唆されてきました。

これらの食物繊維と呼ばれる炭水化物は腸に住む様々な種類の共生細菌（腸内細菌叢）によって発酵を受けて共生細菌のエネルギー源になっているがわかってきました。これらの腸内共生菌は動物性・植物性に関係なく様々な食物繊維を餌としてエネルギーを産生するのです。さらに、食物繊維は単に腸内細菌のエネルギー源になるだけではなく、その発酵過程で低分子糖類（オリゴ多糖類）や短鎖脂肪酸^{脚注1}を生成します。発酵によって生じた低分子糖類や短鎖脂肪酸は消化管上皮で吸収され、宿主であるヒトに対して種々の健康効果を示すとされています（図 2）。近年ではオリゴ糖や短鎖脂肪酸以外の代謝産物も生体に影響を及ぼすと考えられて、どんな分子が影響するかの研究が進んでいます。このときに海産物由来食物繊維やその代謝産物であるオリゴ多糖類によって増殖したり活性化したりする腸内細菌はある程度決まっています（具体的にはヨーグルトに含まれるビフィズス菌 (*Bifidobacterium*) や乳酸菌 (*Lactobacillus*) がその代表です)。これらの腸内共生菌は、1 種類の菌種で食物繊維を分解するのではなく、自分が得られる食物繊維由来のエネルギーを最大にするために他の菌と競い合ったり、協力し合いながらネットワークを形成していることが知られています。例えば、大腸菌 B2 株 (*E. coli* B2) は前述のアガロースやそのアガロースの分解産物であるアガロオリゴ糖を分解することができませんが、バクテロイデス ユニフォルミス L8 株 (*B. uniformis* L8) がアガロースやアガロオリゴ糖を発酵や生物変換によってガラクトースに変えることで大腸菌 B2 株は発育することができるようになります。このように代謝物をエネルギーや栄養素として、異なる種や系統の微生物間で交換することをクロスフィーディングとといいます²⁴。

ちなみに、先ほど出てきたバクテロイデス ユニフォルミス (*B. uniformis*) は難消化性デキストリンの一種であり環状オリゴ糖である α シクロデキストリンによって腸内で増加し、その代謝産物として酢酸やプロピオン酸といった短鎖脂肪酸を増やすことで肝臓での糖新生を促進して運動のパフォーマンスを上げることが報告されています²⁵。

図 2 海産物由来食物繊維の消化管内の挙動。腸内細菌によって代謝された食物繊維の分解産物や代謝生成物が宿主であるヒトに様々な効果を及ぼす（引用文献 24 を一部改変）。

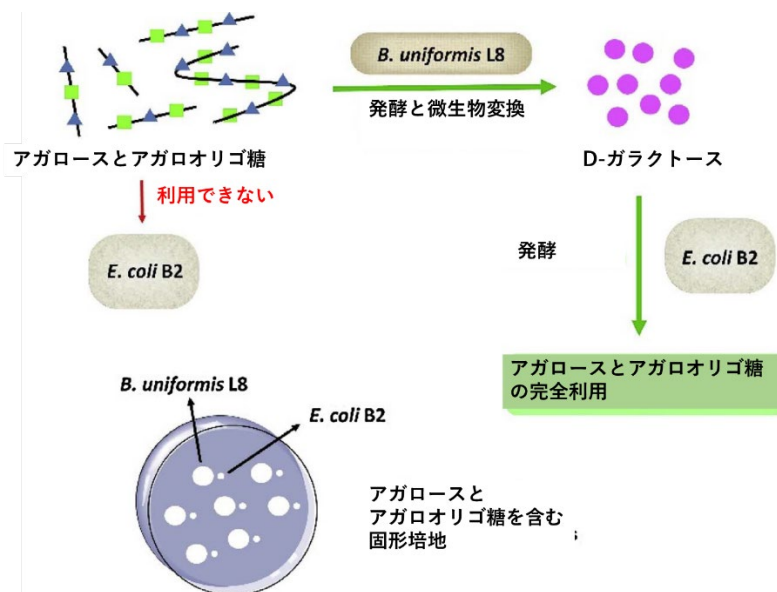


図 3 大腸菌 B2 株 (*E. coli* B2) とバクテロイデス ユニフォルミス L8 株 (*B. uniformis* L8) のクロスフィード（引用文献 24 を一部改変）

腸内細菌によるこれらの海産物由来食物繊維はすべてのヒトが分解できるのでしょうか。腸内細菌叢の個人差が分解能力に影響を与えることは容易に想像できますが、この分解能力は食習慣に影響を受けていることが報告されています。

2010 年に Hehemann 博士らは CAZyme と呼ばれる炭水化物分解酵素のうち、先ほど紹介し

たノリなどの紅藻類に含まれるポルフィランを分解するポルフィラナーゼを日本人の腸内のバクテロイデス種の一つ (*Bacteroides plebeius*) から検出され、この酵素の遺伝子は北米人には見られなかったことを報告しています。このことは、北米人はノリのポルフィランは分解できないのに対して日本人は分解酵素を持つ腸内細菌が腸内にいるのでポルフィランを分解することができることを意味しています。彼らは日本人が伝統的に滅菌処理していない海藻を摂取していることを理由に挙げています²⁶ (確かに私たち日本人が食べる海苔は、海から採ってきた海藻を煮沸処理せずに乾燥させただけなので海洋中の菌を摂取する機会は多いと思われます)。

先ほどは様々な海産物由来食物繊維の健康効果に関する報告を紹介しましたが、同じ物質でも効果があるとする報告や効果がないとする報告が両方あるような状態でした。しかし、食物繊維の分解能力が食習慣の影響を受けるとすると、被験者の違いが結果に大きく影響する可能性があるでしょう。

腸内細菌の分解は必ずしもよい効果のみを示すとは限りません。紅藻類に含まれ、胃液でも人の産生する酵素でも分解できず安定であることからゲル化剤や増粘安定剤といった食品添加物として多用されている各種カラギーナンはげっ歯類を用いた動物実験では、腸内細菌による分解物が消化管に潰瘍およびがんを引き起こすことが報告されています²⁷。しかし、現在ではこの代謝産物の生成はげっ歯類の腸内細菌特有のものであり、ヒトでは同様の毒性は生じないと考えられています。

2. 食物繊維は腸内細菌叢の構成を変えることで生体に作用する

腸内細菌叢の構成は、バクテロイデス門 (*Bacteroidetes*)、ファーミキューテス門 (*Firmicutes*)、アクチノミセス門 (*Actinomycetota* または *Actinobacteria*)、プロテオバクテリア門 (*Proteobacteria*) の 4 つの門が優勢であるとされていますが、この腸内細菌叢の構成の変化と種々の生活習慣病の発症機序との間の関連が多数報告されています²⁸。それぞれの門に属する菌の例を以下に挙げてみました (あくまで一例です)。

バクテロイデス門 : バクテロイデス フラジリス (弱っている人に感染症を起こす菌)
ポルフィロモナス・ジンジバリス (歯周病菌の代表) など

ファーミキューテス門 : 乳酸菌、溶連菌、納豆菌、虫歯菌など

アクチノミセス門 : ビフィズス菌、クサヤ菌、ジフテリア菌、結核菌、
アクチノミセス・イスラエリ (放線菌症の原因菌) など

プロテオバクテリア門 : 酢酸菌、大腸菌、サルモネラ、赤痢菌、ビブリオ、ピロリ菌など

腸内細菌と生活習慣病との関連として最初に報告されたものとしては肥満が挙げられます。肥満マウスでは 乳酸菌といったファーミキューテス門に属する菌が増え、また便秘植

実験により肥満マウスの便を正常マウスに移植すると体脂肪が増えることもわかってきました。また、高脂肪食により肥満が生じ、腸内細菌叢が変化するという報告もあります²⁹。肥満につながる腸内細菌叢の変化の一つがファーミキューテス門の増加とバクテロイデス門に属する菌の減少であることが知られています。このような腸内細菌叢の変化が肥満につながる原因としては腸管からのエネルギー吸収の増加によるものである可能性が示唆されています。高脂肪食飼育下のマウスに対してメタゲノム解析と呼ばれる方法で腸内細菌叢の発現遺伝子量を調べてみると、様々な多糖類を分解して腸管に吸収させる遺伝子の発現が上昇していることが報告されています³⁰。前述の通り、食物繊維が分解されると短鎖脂肪酸やオリゴ糖が産生されるため、これらが全身の生理機能を変化させることも考えられます。

肥満に限らず腸内細菌叢の変化が生活習慣病と関連するとする報告は2006年を皮切りに近年増えてきています。腸内細菌叢の構成に変化を与える要因と肥満以外の疾患との関連についてまとめたものを図4に示します³¹。ここに示した通り、腸内細菌叢の変化は様々な疾患の発症とつながりがあることが分かっています。

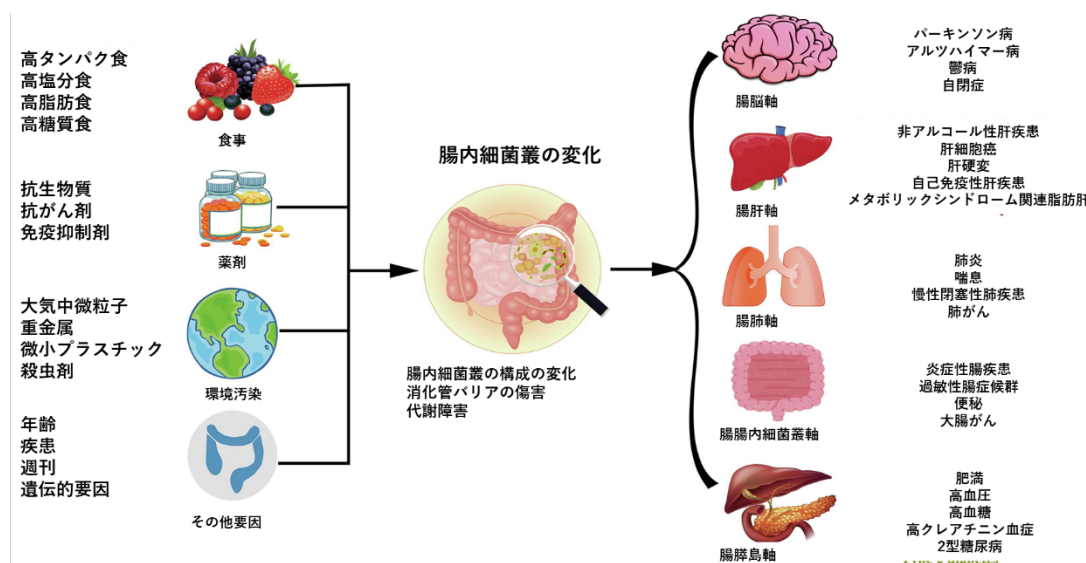


図4 腸内細菌叢に影響を与える要因と腸内細菌叢の変化によって引き起こされると考えられている各種疾患（引用文献31を一部改変）

図4を見てもわかるように、腸内細菌叢の構成を如何に制御するかは生活習慣病予防にもつながります。腸内細菌叢の構成を変える方法として「プロバイオティクス」と「プレバイオティクス」の2つが有名です。前者は菌を直接摂取することで腸内細菌叢の構成を変えようとする方法で、後者は腸内にいる菌に対して菌を増やす作用を持つもの（オリゴ糖や食物繊維）をあたえて特定の菌を増やす方法です。今回取り上げた海産物由来食物繊維も後者のプレバイオティクス効果により生活習慣病を予防しているのではないかと考え

られています。

具体例として図5のフコイダンによるプレバイオティクス様効果の例を示します。高脂肪食を与えると肥満となりますが、同時にフコイタンを経口投与すると一般に「痩せ菌」と呼ばれるアッカーマンシア・ムシニフィラ (*Akkermansia muciniphila*) が増加し、短鎖脂肪酸産生菌であるアロプレボテラ属 (*Alloprevotella*) やバクテロイデス属 (*Bacteroides*) が増加することが報告されています³²。前回示した通り、フコイタンには種々の生理活性が報告されていますが、プレバイオティック効果による腸内細菌叢の変化はその機序の一つである可能性が示唆されています。

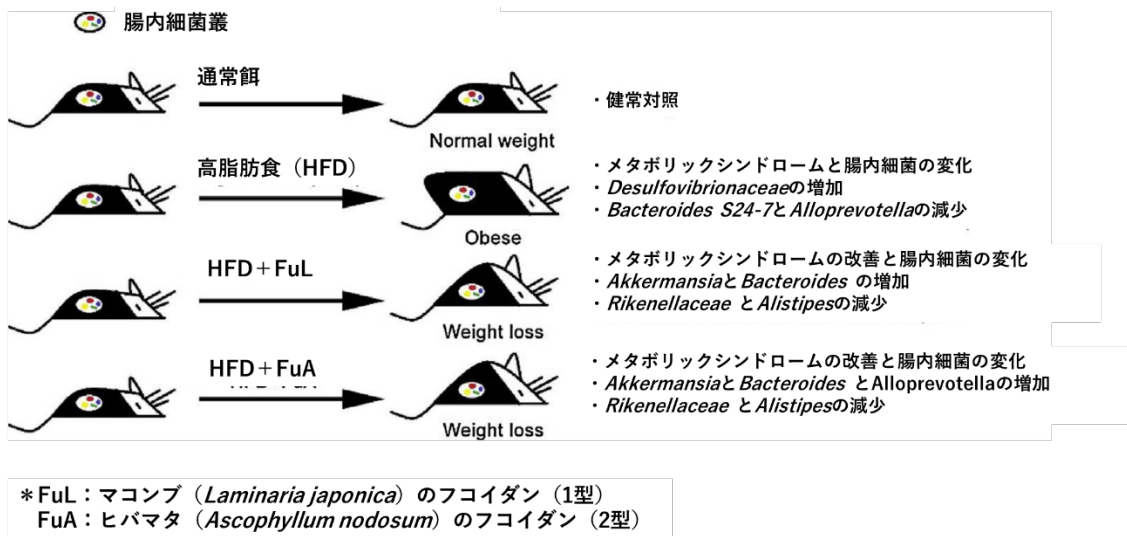


図5 メタボリックシンドロームモデルマウスでのフコイタン投与による腸内細菌叢の変化

最後に、腸内細菌が関わる食物繊維による健康効果への影響についてまとめてみます。

種々の海産物食物繊維のプレバイオティクス効果およびその代謝産物と生体への影響をまとめたのが図6です³³。緑の線は硫酸化されていない多糖、赤い線は硫酸化された多糖を表します。ラミナリンとアルギン酸は多種の細菌が増え、短鎖脂肪酸(酢酸を“A”、プロピオン酸を“P”、酪酸を“B”と表記)が生成します。また、これらの海産物食物繊維は腸内のタンパク質の変性や発酵に関連する代謝や腸内細菌の構成にも影響を与えることで全身や局所に限らない広い範囲での有害物質の形成を抑制します。カラギーナンやアガロース(主にオリゴ多糖)は腸内細菌叢を変化させて発酵されることで短鎖脂肪酸を生成します。一方、フコイタンやウルバン(緑藻類の産生する食物繊維)はほとんど発酵が行われないとされています。今回は紹介しませんでした。ウルバンは硫酸化多糖の一種ですが硫酸基を遊離させる酵素であるサルファターゼを持つバクテロイデス種やデスルフォビブリオ (*Desulfovibrio*) 種は硫化水素を産生し、消化管の細胞のミトコンドリア活性

を阻害すると考えられています。フコイダンも硫酸化多糖ですが、フコイダンからの硫化水素産生は不明です。

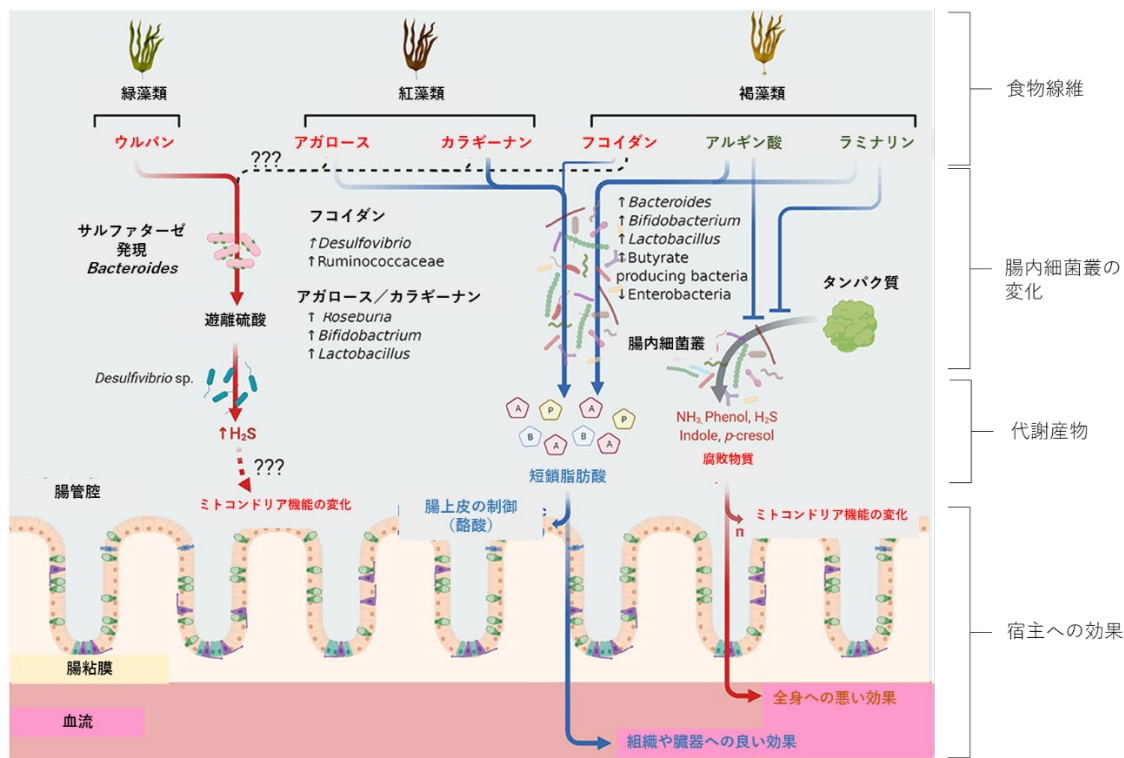


図 6 海産物由来食物繊維による腸内細菌叢の変化と代謝産物及び生体への影響 (引用文献 33 を改変)

今回は消化吸収されないと考えられてきた食物繊維のうち、海産物由来の食物繊維について、その種類やその健康効果の作用機序に関する新たな知見について説明しました。

最後にお示しした海産物由来食物繊維には硫酸化多糖が多く含まれています。フコイダンもその一つです。代謝産物の一つに硫化水素が挙げられていましたが、近年、硫化水素をはじめとした硫黄を含む活性分子が様々な生理活性をもっていることが注目されています。次回はこの硫黄を含む反応性分子に注目して、硫酸化多糖の生理作用の機序の可能性についてお話していきたいと思います。今回もありがとうございました。

脚注 1：短鎖脂肪酸

脂肪酸とは炭化水素鎖（炭素と水素から成る分子）にカルボキシ基（COOH）が結合した分子を指しますが、短鎖脂肪酸とは炭化水素鎖の炭素の数が 6 未満のものを指します。炭化水素鎖の炭素数が 1 つの場合はギ酸、2 つの場合は酢酸、3 つの場合はプロピオン酸、4 つの場合は酪酸やイソ酪酸、5 つの場合は吉草酸やイソ吉草酸になります。ヒトでは腸内細菌が短鎖脂肪酸を産生し、産生される脂肪酸は主に酢酸とプロピオン酸と酪酸です。

引用文献

1. Bays HE, Evans JL, Maki KC, Evans M, Maquet V, Cooper R, Anderson JW. Chitin-glucan fiber effects on oxidized low-density lipoprotein: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Nutr.* 2013 Jan;67(1):2-7.
2. Huang H, Zou Y, Chi H. Quantitative assessment of the effects of chitosan intervention on blood pressure control. *Drug Des Devel Ther.* 2017 Dec 28;12:67-75.
3. Baker WL, Tercius A, Anglade M, White CM, Coleman CI. A meta-analysis evaluating the impact of chitosan on serum lipids in hypercholesterolemic patients. *Ann Nutr Metab.* 2009;55(4):368-74.
4. Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CA, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD003892.
5. Moraru C, Mincea MM, Frandes M, Timar B, Ostafe V. A Meta-Analysis on Randomised Controlled Clinical Trials Evaluating the Effect of the Dietary Supplement Chitosan on Weight Loss, Lipid Parameters and Blood Pressure. *Medicina (Kaunas).* 2018 Dec 12;54(6):109.
6. Jull AB, Ni Mhurchu C, Bennett DA, Dunshea-Mooij CA, Rodgers A. Chitosan for overweight or obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008 Jul 16;(3):CD003892.
7. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2010 Jan;30(3):357-63.
8. Runhaar J, Rozendaal RM, van Middelkoop M, Bijlsma HJW, Doherty M, Dziedzic KS, Lohmander LS, McAlindon T, Zhang W, Bierma Zeinstra S. Subgroup analyses of the effectiveness of oral glucosamine for knee and hip osteoarthritis: a systematic review and individual patient data meta-analysis from the OA trial bank. *Ann Rheum Dis.* 2017 Nov;76(11):1862-1869.
9. Lee YH, Woo JH, Choi SJ, Ji JD, Song GG. Effect of glucosamine or chondroitin sulfate on the osteoarthritis progression: a meta-analysis. *Rheumatol Int.* 2010 Jan;30(3):357-63.
10. Hochberg MC, Zhan M, Langenberg P. The rate of decline of joint space width in patients with osteoarthritis of the knee: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials of chondroitin sulfate. *Curr Med Res Opin.* 2008 Nov;24(11):3029-35.

11. Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, Reichenbach S, Trelle S. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ*. 2010 Sep 16;341:c4675.
12. Reichenbach S, Sterchi R, Scherer M, Trelle S, Bürgi E, Bürgi U, Dieppe PA, Jüni P. Meta-analysis: chondroitin for osteoarthritis of the knee or hip. *Ann Intern Med*. 2007 Apr 17;146(8):580-90.
13. Pomin VH. Holothurian fucosylated chondroitin sulfate. *Mar Drugs*. 2014 Jan 9;12(1):232-54.
14. Gao C, Fujinawa R, Yoshida T, Ueno M, Ota F, Kizuka Y, Hirayama T, Korekane H, Kitazume S, Maeno T, Ohtsubo K, Yoshida K, Yamaguchi Y, Lepenies B, Aretz J, Rademacher C, Kabata H, Hegab AE, Seeberger PH, Betsuyaku T, Kida K, Taniguchi N. A keratan sulfate disaccharide prevents inflammation and the progression of emphysema in murine models. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2017 Feb 1;312(2):L268-L276.
15. Kato T, Idota Y, Shiragami K, Koike M, Nishibori F, Tomokane M, Seki T, Itabashi K, Hakoda K, Takahashi H, Yano K, Kobayashi T, Obara N, Ogihara T. Randomized, Double-Blind, Crossover Clinical Trial of the Effect of Calcium Alginate in Noodles on Postprandial Blood Glucose Level. *Biol Pharm Bull*. 2018 Sep 1;41(9):1367-1371.
16. Huang Z, Wang Y, Shafer R, Winn NC, Kanaley JA, Vardhanabhuti B. Glycemic effects following the consumption of mixed soy protein isolate and alginate beverages in healthy adults. *Food Funct*. 2019 Mar 20;10(3):1718-1725.
17. Odunsi ST, Vázquez-Roque MI, Camilleri M, Papathanasopoulos A, Clark MM, Wodrich L, Lempke M, McKinzie S, Ryks M, Burton D, Zinsmeister AR. Effect of alginate on satiation, appetite, gastric function, and selected gut satiety hormones in overweight and obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2010 Aug;18(8):1579-84.
18. Georg Jensen M, Kristensen M, Astrup A. Effect of alginate supplementation on weight loss in obese subjects completing a 12-wk energy-restricted diet: a randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr*. 2012 Jul;96(1):5-13.
19. Karuppusamy S, Rajauria G, Fitzpatrick S, Lyons H, McMahon H, Curtin J, Tiwari BK, O'Donnell C. Biological Properties and Health-Promoting Functions of Laminarin: A Comprehensive Review of Preclinical and Clinical Studies. *Mar Drugs*. 2022 Dec 10;20(12):772.

20. Hong SJ, Lee JH, Kim EJ, Yang HJ, Park JS, Hong SK. Anti-Obesity and Anti-Diabetic Effect of Neoagarooligosaccharides on High-Fat Diet-Induced Obesity in Mice. *Mar Drugs*. 2017 Mar 23;15(4):90.
21. Ye Q., Wang W., Hao C., Mao X. Agaropentaose protects SH-SY5Y cells against 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity through modulating NF- κ B and p38MAPK signaling pathways. *Journal of Functional Foods*. 2019;57:222-232.
22. Venkatraman KL, Mehta A. Health Benefits and Pharmacological Effects of Porphyra Species. *Plant Foods Hum Nutr*. 2019 Mar;74(1):10-17.
23. Pradhan B, Rout L, Ki JS. Immunomodulatory and anti-inflammatory and anticancer activities of porphyran, a sulfated galactan. *Carbohydr Polym*. 2023 Feb 1;301(Pt A):120326.
24. Shang Q, Wang Y, Pan L, Niu Q, Li C, Jiang H, Cai C, Hao J, Li G, Yu G. Dietary Polysaccharide from Enteromorpha Clathrata Modulates Gut Microbiota and Promotes the Growth of Akkermansia muciniphila, Bifidobacterium spp. and Lactobacillus spp. *Marine Drugs*. 2018; 16(5):167.
25. Morita H, Kano C, Ishii C, Kagata N, Ishikawa T, Hirayama A, Uchiyama Y, Hara S, Nakamura T, Fukuda S. Bacteroides uniformis and its preferred substrate, α -cyclodextrin, enhance endurance exercise performance in mice and human males. *Sci Adv*. 2023 Jan 25;9(4):eadd2120.
26. Hehemann JH, Correc G, Barbeyron T, Helbert W, Czjzek M, Michel G. Transfer of carbohydrate-active enzymes from marine bacteria to Japanese gut microbiota. *Nature*. 2010 Apr 8;464(7290):908-12.
27. Tobacman JK. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in animal experiments. *Environ Health Perspect*. 2001 Oct;109(10):983-94.
28. Ottman N, Smidt H, de Vos WM, Belzer C. The function of our microbiota: who is out there and what do they do? *Front Cell Infect Microbiol*. 2012 Aug 9;2:104.
29. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027-31
30. Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe*. 2008 Apr 17;3(4):213-23.
31. Ou J, Wang Z, Liu X, Song B, Chen J, Li R, Jia X, Huang R, Xiang W, Zhong S. Regulatory effects of marine polysaccharides on gut microbiota dysbiosis: A review. *Food Chem X*. 2022 Sep 9;15:100444.

32. Qingsen Shang, Guanrui Song, Meifang Zhang, Jingjing Shi, Cuiying Xu, Jiejie Hao, Guoyun Li, Guangli Yu. Dietary fucoidan improves metabolic syndrome in association with increased Akkermansia population in the gut microbiota of high-fat diet-fed mice. *Journal of Functional Foods*, 28, 2017, 138-146,
33. Gotteland M, Riveros K, Gasaly N, Carcamo C, Magne F, Liabeuf G, Beattie A, Rosenfeld S. The Pros and Cons of Using Algal Polysaccharides as Prebiotics. *Front Nutr.* 2020 Sep 22;7:163.