

フコイダン通信

もずく食品のパイオニア
海産物のきむらや
2014-2月発行

vol. 6

「フコイダン経口投与による
抗腫瘍効果」の研究で
メカニズムを解明
フコイダンの抗腫瘍免疫機能の



株式会社 海産物のきむらや

技術顧問

医学博士 理学博士

飯塚 舜介

1972年、財団法人 相模中央化学研究所 研究員、
1995年、鳥取大学医学部 助教授、2005年、理化
学研究所ゲノム科学研究センター 客員研究員、
2007年、鳥取大学大学院医学系研究科機能再生
医科学専攻、准教授。2012年より、鳥取大学医学部
非常勤講師、海産物のきむらや 技術顧問。1988
年、下田記念賞 受賞。専門は構造生物化学・機能
生物化学。フコイダンの立体構造解析をはじめとし
て、フコイダンの機能を多角的に研究している。

株式会社 海産物のきむらや

開発研究室 主席研究員

理学博士

舟越 稔

2000年、九州大学大学院医学系研究科 博士課程
修了、博士号(理学)取得。専門は遺伝学を中心とした
分子生物学。2004年より、アメリカ合衆国・イェール
大学へ留学。2009年に、細胞内タンパク質分解酵素
複合体「プロテアソーム」の形成過程に関わる4つの
因子を同定し、その役割を解明した。その成果は科学
誌「Cell(セル)」137巻に掲載された。2010年、海産物
のきむらやへ入社。現在、iPS細胞をはじめ、培養細胞
の実験系を用いてフコイダンの機能を解析している。

「フコイダン経口投与による抗腫瘍効果」の研究で

高分子もしく「フコイダンについて、最先端の研究を行っている海産物のきむらやは、

このたび鳥取大学農学部獣医学科（現共同獣医学科）との共同研究により、「フコイダンがおよぼす抗腫瘍免疫作用のメカニズム」を解明しました。

2012年10月、国際的な科学雑誌『Marine Drugs』に発表いたしました。

フコイダンの機能性について 大学と共同で多角的に研究

島根県境港市にある海産物のきむらやは、沖縄もしくを100%使って抽出・精製した高分子もしくフコイダンを製造するとともに、高分子もしくフコイダンの生理活性作用などについて、最先端の研究、開発を行っています。

当社が、フコイダンの研究、開発に取り組むきっかけとなつたのは、1996年に発生し、多数の死傷者を出した腸管出血性大腸菌O-157の集団感染事件です。当社製品のO-157に対する安全性を確認するため、島根大学との共同の研究により、味付もしくにO-157を試験的に混入し、観察する実験を行いました。すると、味付もしくの中では死滅のちに、このO-157に対する抗菌作用をもたらしているのは、もしくのヌメリに含まれる「フコイダン」という成分であることを見抜いたのです。

そこで近年、フコイダンの有用性の中で特に注目を集めているのが、「フコイダンの抗がん効果」についてです。

抗腫瘍免疫機能を解明 臨床活用に向けて高まる期待

基礎的な研究から、動物を使った実験や、健康な方への作用試験や患者の方を対象とした臨床試験など、幅広いテーマで研究を行っています。

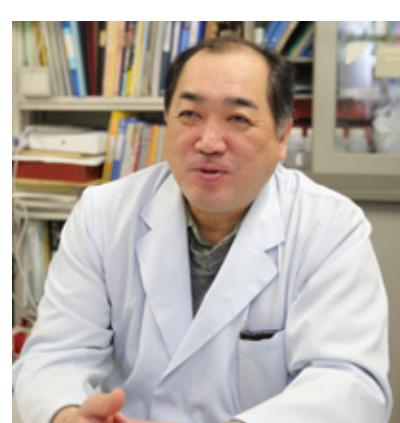
当社が、フコイダンの研究、開発に取り組むきっかけとなつたのは、1996年に発生し、多数の死傷者を出した腸管出血性大腸菌O-157の集団感染事件です。当社製品のO-157に対する安全性を確認するため、島根大学との共同の研究により、味付もしくにO-157を試験的に混入し、観察する実験を行いました。すると、味付もしくの中では死滅のちに、このO-157に対する抗菌作用をもたらしているのは、もしくのヌメリに含まれる「フコイダン」という成分であることを見抜いたのです。

そこで近年、フコイダンの有用性の中で特に注目を集めているのが、「フコイダンの抗がん効果」についてです。

さらに2009年には、海産物のきむらやはと鳥取大学農学部獣医学科との共同の研究により、「フコイダン経口投与による抗腫瘍効果」について、マウスを使つた実験を実施。体内にがんをもつてゐるマウスに対し、高分子もしくフコイダンを混ぜた餌を与えた群と、普通の餌を与えたコントロール群とに分け、4～10週間抑制する効果として、特許を取得（特許番号第4589900号）しています（『フコイダン通信vol.1』に研究内容の概説を掲載）。

さらに2009年には、海産物のきむらやはと鳥取大学農学部獣医学科との共同の研究により、「フコイダン経口投与による抗腫瘍効果」について、マウスを使つた実験を実施。体内にがんをもつてゐるマウスに対し、高分子もしくフコイダンを混ぜた餌を与えた群と、普通の餌を与えたコントロール群とに分け、4～10週間にわたって検証を行いました。その結果、フコイダン給餌群はコントロール群と比較して、マウスの腫瘍生長が抑制されたとともに、生存日数も約2倍延長したことが確認されました（『フコイダン通信vol.4』に研究内容の概説を掲載）。

今号の『フコイダン通信vol.6』でご紹介する研究テーマ「担がんマウスマodelの腫瘍増殖と生存期間へのオキナワモズク由来フコイダンの経口摂取の効果」は、2009年の研究の続報として、2012年10月に国際的な科学雑誌に発表されたものです（次頁参照）。



研究成果について語る岡本芳晴教授

2002年、海産物のきむらやは島根大学との共同の研究により、試験管の中では培養したヒトの胃がん細胞を対象に、高分子もしくフコイダンが、がん細胞の増殖を抑制することを発見しました。なお、この研究成果については、「も

うかがい」「がん細胞を殺す」という表現が使われていますが、これは誤解です。がん細胞を殺すのではなく、がん細胞の増殖を抑制する効果があります。

た。な

お、

こ

そ

れ

は

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

、

ウスと正常なマウスを使い、高分子もづくフコイダンが、マウスの体内で免疫作用をもたらすメカニズムを解明しました。高分子もづくフコイダンは、生物の自然免疫（生物体が生まれながらにして細胞内にもつてある防御機能）に働きかけることで、抗腫瘍効果をもたらしていることがわかったのです。

高分子もづくフコイダンで生活習慣病予防効果も

当社の高分子もづくフコイダンに関する研究としては、このたびご紹介した「抗腫瘍効果」のほかにも、「もづくフコイダンの抗がん剤副作用を抑制する効果」（特許番号第4034146号）、「もづくフコイダンの血栓を予防する効果」（特許番号第4428486号）の研究成果において特許を取得。さらに、「痛風の予防につながる効果」「腸内環境を改善する効果」「軟骨再生を促進する効果」「二日酔い・悪酔いの軽減効果」などの研究成果を挙げており、現在、21件について特許出願（アメリカ、ヨーロッパへの特許出願を含む）しています。

私たち海産物のきむらやは、これからも真摯に研究に取り組み、高分子もづくフコイダンが生活習慣病予防効果はじめとする健康維持や、さまざまな疾患の改善にお役に立てていただけるよう、フコイダンの機能性の解明に努めてまいります。

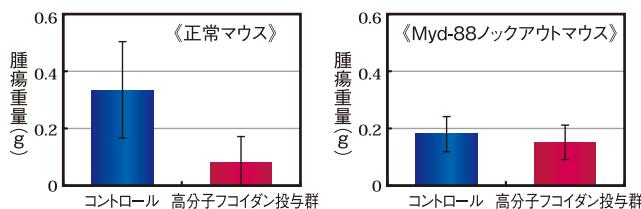
担がんマウスモデルの腫瘍増殖と生存期間へのオキナワモズク由来フコイダンの経口摂取の効果

フコイダン経口投与による抗腫瘍効果について、以前学会発表された研究（『フコイダン通信』vol.4参照）の続報が、2012年10月に国際的な科学雑誌『Marine Drugs』において、鳥取大学農学部獣医学科（現共同獣医学科）の研究グループにより発表された。以下にその内容を概説する。

鳥取大学農学部獣医学科と（株）海産物のきむらやは共同研究で、^①担がんマウスにフコイダンを経口投与することにより、腫瘍生長および担がんマウスの生存日数に及ぼす影響を検証した。また、経口摂取による^②NK細胞数の変化や^③ノックアウトマウスでの検証により、免疫との関係を調べた。

一つ目の実験では、フコイダン5%添加飼料を4週間給餌または長期で投与したマウスに、培養したマウス結腸がん由来細胞の腫瘍片を移植した。フコイダン添加飼料の給餌は、移植後も継続して行った。移植後2週間目に腫瘍重量を測定し、腫瘍組織の組織学的観察を行った。フコイダンを投与した群は、フコイダンを投与していないコントロール群と比較して、腫瘍生長が

【図2】腫瘍組織重量に対するフコイダンの効果



正常マウスについては、フコイダン投与群に抗腫瘍効果が見られた。しかし、Myd-88ノックアウトマウスについては、フコイダン投与群とコントロール群との間で腫瘍重量をはじめ、抗腫瘍効果に大きな差が出なかつた。つまり、フコイダンの抗腫瘍作用には、Myd-88が関与していることが明らかとなった。

抑制され、生存日数も約2倍延長した。また、フコイダン投与群はコントロール群と比較して、NK細胞数も増加していることが判明した。つまりフコイダンにより、フコイダン投与群の免疫力が高まっていることがわかった。

また、二つ目の実験では、フコイダンの抗がん作用と^④自然免疫との関連性を調べるために、^⑤Myd-88ノックアウトマウス（Myd-88の遺伝子が欠損したマウス）を用いて実験を行った。一般的に免疫の反応は、外から侵入した細菌などの異物を食細胞などが取り込んだりすると、^⑥受容体を通してそれを認識し、多くの場合、Myd-88を介して免疫反応の回路に信号が送られる。その送られた信号が伝わることによって^⑦サイトカインなどの物質が分泌され、防御や攻撃をする免疫細胞が活発に働くようになる。その結果、体外から侵入した敵から身を守ったり、攻撃をして排除するのが、自然免疫の作用である。

そこでMyd-88ノックアウトマウスについて、フコイダンを投与していないコントロール群とフコイダンを投与した群を比較したところ、腫瘍の重量や^⑧IL-2といった血清サイトカイン濃度に差は見られなかった。一方、ノックアウトでない正常なマウスでは、フコイダン投与群のみに抗腫瘍活性が見られた（図参照）。

フコイダンが自然免疫に関係なく抗腫瘍活性を示すのであれば、Myd-88ノックアウトマウスでも抗腫瘍活性を示すはずである。しかし、活性がなかったことから、Myd-88が抗腫瘍活性に関与していることが分かった。つまりフコイダンは、自然免疫を介して作用していることが明らかとなったのである。

参考文献 1) 2012 Marine Drugs Vol.10, p2337-2348

用語解説

①担がん／体内にがんをもっていること。

②NK細胞／リンパ球の一種であり、特に腫瘍細胞やウイルス感染した細胞を攻撃する役割をもつ細胞。

③ノックアウト／特定の遺伝子を破壊し、消失（無効化）させること。この結果、特定の遺伝子からタンパク質が合成されなくなる。特定のタンパク質の機能や薬のはたらきを調べるために、よく用いられる手法である。

④自然免疫／細菌などの異物が体内に侵入した時、マクロファージをはじめとする細胞が異物を排除しようとする体内的しくみ。自然免疫は速効性があり、幅広い種類の異物に対して働く。

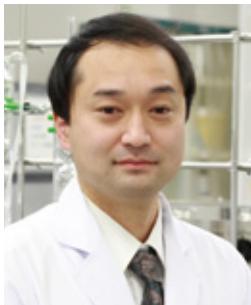
⑤Myd-88／ミエロイド系分化因子88の略。受容

体が受け取った信号を伝えるシグナル伝達分子。
⑥受容体／細胞表面や細胞内に存在し、体外や細胞内からの刺激（化学物質や信号）を受け取る分子や複合体のこと。通常はそれぞれの受容

体が決まった刺激を受け取る。

⑦サイトカイン／免疫システムの細胞から分泌されるタンパク質で、特定の細胞に情報を伝える役割をもっている。多くの種類があり、炎症、細胞増殖などに関係するものがある。

⑧IL-2／インターロイキン-2の略称で、サイトカインの一つ。免疫で異物を除去する細胞や、抗体をつくる細胞に働きかける。



海産物のきむらや 開発研究室
主席研究員 理学博士

舟越 稔

フコイダンの機能性を新たな視点で解析し、
iPS細胞関連技術にフコイダンの持つ機能性を応用したい

生まれは、当社本社のある鳥取県境港市に隣接する米子市です。自然豊かなところで、多くのいきものに囲まれて育ちました。いつの間にか、いのちの不思議さに魅了され、物心がつくころには、生物学者を志していました。

大学では、九州大学理学部生物学科に入学、卒業のち九州大学大学院修士課程に進み生物学を専攻、次の博士課程では、医学系研究科・分子生命科学を専攻しました。

そのとき師事したのが、九州大学大学院医学系研究科助教授(当時)の小林英紀博士でした。恩師より、研究に対して誠実な姿勢で取り込むことと、論理思考の大切さを叩き込んでいただきました。同時に、他大学の研究者と、多くの共同研究の機会を与えていただきました。その中の一人、ノーベル賞を受賞された英国がん研究所のティム・ハント博士のもとでは、生化学解析の手ほどきを受けました。当時行った研究が、細胞が増殖するしくみ(細胞周期)に関する研究です。細胞周期に関わる遺伝子を新たに分離・同定し、博士課程を修了しました。

その後、米国・イエール大学大学院生物物理・生化学部門のマーク・ホッフォストラッサー博士の研究室に留学する機会を得ました。出芽酵母を用いた遺伝解析技術を駆使し、細胞内たんぱく質の選択的分解機構である「ユビキチンープロテアソーム経路」に関わる4つの遺伝子について、その役割を明らかにしました。

帰国後は、家庭の事情で故郷にUターンすることを目指して就職活動を行ったところ、海産物のきむらやに奉職することが叶いました。と同時に、舟越家で代々続けてきた農業を継ぎ、兼業農家となりました。

現在、研究員としてフコイダンの機能性研究に従事しながら、休日には自然豊かな山間部で稲作、畑作に勤しみ、充実した毎日を過ごしています。

フコイダンのアルコール飲料 風味改善効果について解明

入社後すぐに、先輩社員の熱い指導の下、取り組んだテーマが「フコイダンのアルコール飲料風味改善効果」に関する研究でした。その当時、フコイダンをお酒に加えると、味がまろやかになっておいしくなり、特に焼酎などの蒸留酒に加えると、その効果が顕著であるということが、社内の試験で明らかとなっていました。

「こんな内容の研究もするのか」と、最初は相当面食らいましたが、取り組んでいくうちにいろいろなことが分かってきて、徐々に面白くなっていきました。味覚センサと呼ばれる分析装置で調べたところ、フコイダンの添加により焼酎の酸味が抑えられることがわかりました。またpHも上昇していました。加えて、焼酎に含まれる有機酸であるイソ吉草酸、カプロン酸、イソブチル酸の揮発が抑えられることが明らかとなりました。これらの有機酸は、含まれる量が少量であれば、複雑で奥深い味わいを醸しますが、多量に含まれると強い刺激を感じます。以上のことから、フコイダンがお酒の味を「まろやか」と感じる変化を引き起こす要因として、酸味の抑制、pHの変化、有機酸の揮発抑制が示唆されました。

この研究に携わっている間、とある酒造メーカー様と共同開発の機会に恵まれました。当社のフコイダンに関する研究報告もさせていただき、プロジェクトへの貢献が出来ました。このことは、私の心の中で、大きな喜びとして記憶に残っています。

特許を新たに3件取得 iPS細胞を用いた実験を開始

2013年に海産物のきむらやは、出願中の3つの特許を取得することが出来ました。①フコイダンの酸性尿抑制効果に関する特許、②フコイダンに含まれる硫酸基を離脱させ低分子化させる方法に関する特許、③フコイダンに含まれる硫酸基を離脱させないで低分子化させる方法に関する特許です。②と③の特許は高分子フコイダンがどのようにして機能性を示すのかを解明するのに必要な技術になります。これらは鳥取大学の先生方との長年の共同研究が一気に実を結んだものです。今後もフコイダンの機能性に関する研究を推し進めていく予定です。

また、2013年より“とつりから次世代を拓くバイオ産業の一大集積地を目指して”と鳥取県が鳥取大学医学部内に設置した「とつりバイオフロンティア」施設内の利用を開始しました。4つ設置されている実験室の一つを借り、培養細胞の実験を開始しました。フコイダンががん細胞に与える影響について、詳細に解析する予定です。加えて、iPS細胞の培養も開始しました。日進月歩のiPS細胞関連技術に、フコイダンの持つ機能性を応用できなか解析する予定です。