

## 総説

# 藻類の抗アレルギー、抗糖尿病、抗腫瘍作用： － 持続型社会を目指して－

富永 明<sup>1)\*</sup>・平岡雅規<sup>2)</sup>・田口尚弘<sup>1)</sup>

### 要 旨

人類はおおよそ10万年前、アフリカ大陸を出て世界中に広まったといわれる。したがってその種を構成する一揃いの遺伝子、ゲノムもこのころ成立したと考えられる。もちろん突然変異とその選択により変化はするが数百年でゲノムが変化することは考えられない。現在、生活習慣病と呼ばれているものはここ半世紀ほどで急増しているの、近代化による食生活、住環境、運動習慣が劇的に変化したことが原因と考えられる。主なものは糖尿病、動脈硬化を含む循環器疾患、脳血管系疾患、アレルギーなどである。これらの疾患の発症に遺伝的要因は皆無ではないが、多くはないと考えられている。ここでは藻類による、抗アレルギー作用、抗糖尿病作用、抗腫瘍効果について筆者たちの最近の仕事をもとめるとともに、これら藻類を栽培することにより海洋保護区での漁村の経済社会を安定的に維持し、黒潮圏の持続型社会を目指す考えを述べてみたい。

キーワード：ゲノム、生活習慣病、糖尿病、アレルギー、動脈硬化、藻類、海洋保護区

## 1. はじめに

現生人類ホモ サピエンスはそれまでアフリカ大陸から他の大陸に移住していたホモ ネアンデルターレンシスを一部の遺伝子の痕跡を残して絶滅に追いやった。10万年から数万年前のことである。このころ、人類は現在の霊長類と同じく300種ぐらいの植物を食べていたとされる（シンディ・エンジェル、2006）。それが農業を始めて10分の1程度になったと考えられる。穀物に関しては麦、稲、トウモロコシなど数種に限られている。一方、現生人類の生活が急に変化したのは産業革命以降、日本ではここ100年ぐらいのことである。たとえば、江戸時代では庶民は、1日3万歩は歩いたと推測されているが、現代日本人は5千歩から1万歩程度と考えられる。また、食事も、乳製品や動物脂肪を含む高カロリー食が多くなっていることは間違いない。この高栄養と運動不足で糖尿病や動脈硬化が急増していると考えられている。この100年程度

ではホモ サピエンスのゲノムに変化が起こっているとは考えられないからである。

アレルギーは生活環境の変化によるとされている。事実、北欧の工業化された社会でアレルギー疾患が多く、南部ヨーロッパではその頻度は低い。後述するように空气中に存在する大腸菌の外膜成分のリポ多糖がアレルギー反応を抑制するからであるとされている。また、現在の医薬品は莫大な時間と労力をかけ製品化されるため、すべての人が購入できるわけではない。したがって、ここでは黒潮圏で多く見られる藻類を食品として利用することで、病気の予防、症状の緩和につなげられないかと考えて、藻類の抗アレルギー、抗糖尿病、抗腫瘍効果を検討した結果をまとめてみた。また、黒潮圏科学部門ではフィリピンの大学と共同で海洋保護区の調査をしているがその維持は必ずしもうまくいっていない。漁村で漁民に漁を制限することは収入を減少させるからであると考えられる。そこで、既に栽培されている藻類の健康への効能を証明することで、海洋保護区の維持につなげたいと考えている。

## 2. クロメ配偶体は血糖値低下作用を持つ。

この生活習慣病のうち、アジアでの糖尿病の増加は極めて危惧される状態にある。表1はアジアでの糖尿

2013年2月11日受領；2013年2月12日受理

1) 高知大学総合科学系黒潮圏科学部門・海洋健康医科学分野

〒783-8505 高知市岡豊町小蓮

2) 高知大学総合科学系黒潮圏科学部門・海洋生物研究教育施設

〒781-1164 土佐市宇佐町井尻194

\* 連絡責任者 e-mail address: tominaga@kochi-u.ac.jp

表1. 糖尿病の国別の増加予想

	成人糖尿病 患者数 2010年 (×1000)	成人糖尿病 予想患者数 2030年 (×1000)	年間増加 予想 (×1000)
中国	43,157	62,553	970
インド	50,768	87,036	1,813
インドネシア	6,964	11,980	251
日本	7,089	6,879	-11
マレーシア	1,846	3,245	70
フィリピン	3,398	6,164	138
台湾	816	1,232	21
ベトナム	1,647	3,415	88
オーストラリア	1,086	1,503	21
フランス	4,164	5,201	52
ドイツ	7,494	8,014	26
ロシア	9,625	10,330	35
スペイン	2,939	3,866	46
USA	26,814	35,958	457

Shaw, J.E., Sicree, R.A., Zimmet, P.Z. 2010. Diabetes Research and Clinical Practice, 87, 4-14. より一部掲載。

病の増加を予想したデータである (Shaw *et al.*, 2010)。同じ食事でも、コーカシアン、あるいはモンゴルの人に比してアジアの他の地域で糖尿病が急増しているのは食事の急速な高カロリー化にこれらの地域ではゲノムが対応できていないからと考えられる。アジアでもモンゴルでは乳製品や肉食が長く続いたため、ゲノムがこれらの食事に対応していると考えられる。これらの原因となる遺伝子はいくつかあると予想されているが、一つはインスリンである。欧米人ではインスリン産生量が日本人の3倍から5倍あることが知られている (門脇ら, 2004)。つまり、肉類を主食としてきた人々と穀類中心で生活してきた人たちはゲノムのレベルで少し違いがあるということである。東アジアを経由して北米大陸に到達したとされる民族のうちピマインディアンも欧米の高脂肪食をとるようになってから糖尿病の頻度が高くなっている (清野ら, 2008)。図1は脂肪、炭水化物、タンパク質代謝の相互関係を図示したものである (Ben Greenstein and Diana Wood, 2011)。

おおよそ10万年前に最後にアフリカ大陸を出たホモサピエンスは飢餓の時代を生きたと考えられ、血糖値を増強するホルモンはグルカゴン、アドレナリン (エピネフリン)、グルココルチコイド、成長因子など多く存在するが、血糖値を低下させるホルモンはインス

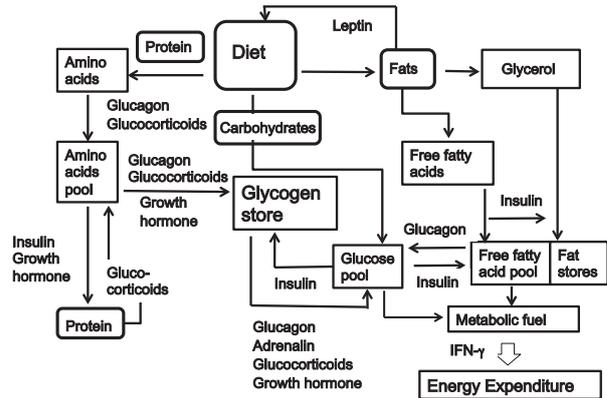


図1. 脂肪、炭水化物、タンパク質の代謝とその調節因子文献、Ben Greenstein and Diana Wood, 2011より改変。

リンしかない。血糖値はほとんどの生活時間帯で、低い状態であったからではないだろうか。

ここでは二つの分子に注目した。一つは脂肪組織から分泌され、視床下部弓状核に働き摂食抑制、エネルギー消費増加作用を示すレプチンである。レプチン濃度を増加させる因子としては、摂食、グルココルチコイド、インスリン、TNF $\alpha$  (主としてマクロファージから産生される炎症性サイトカイン)、IL-1 (interleukin-1、炎症性サイトカインでマクロファージ、樹状細胞などから分泌される)、ニューロペプチドYなどが知られる。減少させる因子としては、絶食、減量療法、寒冷刺激、チアゾリジン誘導体、カテコールアミン、cAMPなどがある。

レプチンは*ob* (obese) 遺伝子によって暗号化されており、この遺伝子異常は肥満を引き起こす。また、レプチン受容体遺伝子の変異体 (*db/db*: BKSCg-*+Lepr<sup>db</sup>/+Lepr<sup>db</sup>/Jcl*) は2型糖尿病モデルである。これは野生型マウスの2~3倍摂食するため、野生型マウスの約倍の体重 (50 - 60 g) になり、同時に運動不足になることによる。この2型糖尿病がいわゆる生活習慣病による糖尿病で、成人糖尿病のほとんどを占める。レプチンは同時にエネルギー消費を促進するが、その作用の一部は抗ガン作用、抗感染作用のあるインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 産生T細胞を増殖させることによる。逆に、炎症を抑制する制御性T細胞の増殖を阻害する (De Rosa *et al.*, 2007)。

ここでは、レプチン受容体遺伝子の変異体*db/db*マウスの血糖値 (随時) が500 mg/dL (野生型マウスの血糖値は90 - 140 mg/dL) に到達してから藻類のホモジェネートを1日おきに10 mg/0.2 ml/mouseでキャピラリーにより経口投与した結果を述べる。使用した

藻類はスピルリナ (*Spirulina pacifica*)、ミナミアオノリ (*Ulva meridionalis*)、クロメ (*Ecklonia kurome*) の配偶体および孢子体、糸状性藍藻 (種は未同定) である。図2は*db/db*マウスに藻類ホモジェネートを投与して10週間後の血糖値である (Dwiranti *et al.*, 2012)。この図では血糖値をmmol/Lで示してあるが、100 mg/dLはおおよそ5.6 mmol/Lである。クロメ配偶体のみには効果があり、他の藻類やクロメ孢子体には効果がないことが示されている (Dwiranti, *et al.*, 2012)。ここで、配偶体は図3のようなクロメの生活史の半数体 (n) であり、孢子体は倍数体 (2n) である。一般に植物は、受精前後に種子に栄養を炭水化物や脂質として蓄えることが知られるので、配偶体に代謝を制御する分子があることは十分に予想される。

次に、野生型マウスであるC57BL/6を前糖尿病段階にして、これにクロメ配偶体が効果があるかどうかを検討した。最初、8週令の♀のC57BL/6マウスに8週間32%の脂肪と27.4%の炭水化物を含むCLEA JapanのHFD32を摂食させて、前糖尿病段階とした。その定義はWHOのImpaired Glucose Tolerance (耐糖機能障害) による (WHO, 2006)。即ち、18時間絶食後の血糖値が<7.0 mmol/L (126 mg/dL) で、かつ経口糖負荷試験においてグルコース (2g/kg) を経口投与後2時間の血糖値が>78 and <11.1 mmol/L (140 mg/dL and

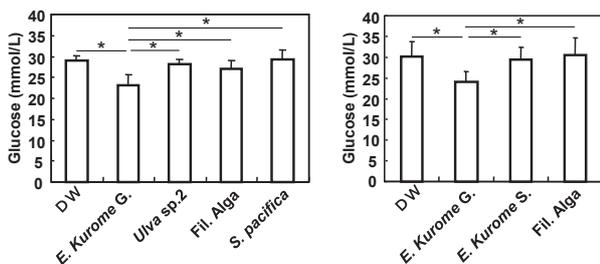


図2. 藻類のレプチン受容体欠損 $db/db$ マウスの血糖値への影響。

*E. kurome* G: クロメ配偶体 (雄性配偶体と雌性配偶体を含む)、*E. kurome* S: クロメ孢子体、*Ulva* sp.2: ミナミアオノリ、Fil. Alga: 糸状性藍藻、*S. pacifica*: *Spirulina pacifica*。藻類はポリトロンで破碎し、80°C処理したものをキャピラリーで (10 mg/0.2 ml/mouse)、1日おきに10週間経口投与した。藻類投与は $db/db$ マウスの血糖値が500 mg/dL (28 mmol/L) になってから (約15週令) 10週間投与した。

使用したマウスは $db/db$ : BKS.Cg- $+Lepr^{db}/+Lepr^{db}/Jcl$ でCLEA Japanから6週令のメスを購入して、約15週令から海藻ホモジェネート投与を開始した。

\*: One way ANOVA,  $P < 0.05$ . 文献、Dwiranti *et al.*, 2012より一部抜粋。

200 mg/dL) である。

この前糖尿病段階にしたC57BL/6マウスに4週間クロメ配偶体を投与しても効果は認められなかった。次に、3週間通常食 (4.8%脂肪を含むCLEA Japan, CE-2) と共にクロメ配偶体を投与したところ経口糖負荷試験で効果が認められた。そこで前糖尿病段階を維持すべく、高脂肪食HFD32に戻して3週後の血糖値を測定したのが図4である (Dwiranti *et al.*, 2012)。クロメ配偶体以外にクロメ孢子体、*Porphyra* sp. (オニアマノリの1種)、オキナワモズク (*Cladosiphon okamuranus*) を投与したが、血糖値を低下させたのはクロメ配偶体のみであった。

次に、エネルギー代謝を更新するIFN- $\gamma$ の遺伝子ノックアウトマウス (C57BL/6J-*Ifng*<sup>ml/l</sup>:IFN- $\gamma$ KOマウス) を用いてIFN- $\gamma$ の血糖値制御への効果を同じ高脂肪食を投与して検討した。通常食ではIFN- $\gamma$ KOはグルコース投与後1時間では野生型マウスに比して高い血糖値を示した。これは血糖の制御に欠陥があることを示唆している。ところが、高脂肪食HFD32を投与した場合の経口糖負荷試験では、野生型の糖負荷1時間後の血糖値が15 mmol/Lを越えているのに対して、IFN- $\gamma$ KOでは12 mmol/dLで通常食を投与していた場合の経口糖負荷試験と同じ値を示した。しかし糖負荷3時間後も糖負荷2時間後に比べて減少していないことが分かった。このこともIFN- $\gamma$ が糖・脂質代謝の関与していることを示している。また、クロメは制御性T細胞を減少させるレプチン様効果があることが、野

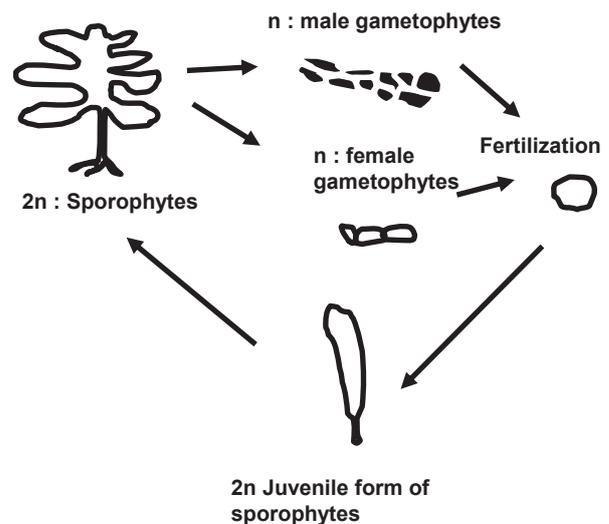


図3. クロメの生活史

Sporophytes: 孢子体、Gametophytes: 配偶体。雄性配偶体は造精器となり精子をつくり、雌性配偶体は生卵器となり卵をつくる。

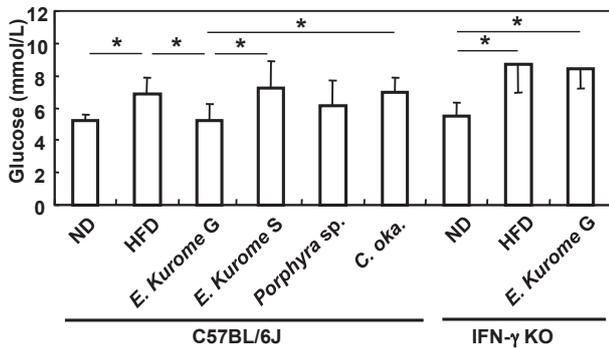


図4. 前糖尿病段階の野生型C57BL/6JマウスおよびIFN- $\gamma$ KOマウスにおける藻類による血糖値低下作用。

高脂肪食、HFDで前糖尿病段階としたC57BL/6マウスへの藻類ホモジェネート経口投与の効果。ND: Normal Diet, HFD: High Fat Diet, *E. kurome* G: クロメ配偶体(雄性配偶体と雌性配偶体を含む)、*E. kurome* S: クロメ胞子体、*Porphyra* sp.: オニアマノリの1種、*C. oka.*: *Cladosiphon okamuranus* (オキナワモズク)。藻類投与法は図2と同じ。

\*: One way ANOVA,  $P < 0.05$ . 文献, Dwiranti *et al.*, 2012より一部抜粋。

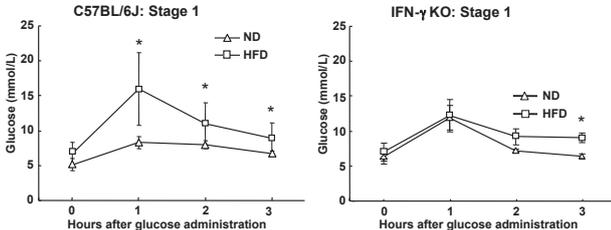


図5. 野生型マウスとIFN- $\gamma$ KOマウスでの経口グルコース糖負荷試験：通常食 (Normal Diet: ND) と高脂肪食 (High Fat Diet: HFD) の影響。

IFN- $\gamma$ KO♀マウス: C57BL/6J-*Ifng*<sup>tm1Ts</sup>、野生型♀マウス: C57BL/6J. 図は18時間絶食後、グルコース (2g/kg body weight) を経口投与した後の血糖値を示す。

\*: ANOVA, Tukey-Kramer's post hoc test.  $P < 0.05$ . 文献, Dwiranti *et al.*, 2012より一部抜粋。

生型マウスでも、IFN- $\gamma$ KOマウスでも認められた。これはクロメ胞子体でも観察され、IFN- $\gamma$ KOマウスでは血糖値低下作用がないのに制御性T細胞が減少したことから、血糖値を減少させる物質とは別の分子がクロメに存在することが予想される。

### 3. アレルギーは生活環境の変化にゲノムが対応できていないことによる。

最近、空調機器のフィルターに *Aspergillus fumigatus* などのカビが繁殖してアレルギーをおこすことが知られる。ヒトが鉄筋コンクリートと金属とガラスや合成樹脂でできた環境に暮らすようになって、本来の生態的地位 (niche: ニッチまたはニッシュ) とは別のところで生活する種が増えている。同じくアレルギーを起こすコナヒョウヒダニ (*Dermatophagoides farinae*) も枕や布団で繁殖している。高温多湿な条件では1枚の布団に10万匹いるといわれる。典型的なアレルギーを起こすダニの場合、その抗原はセリンプロテアーゼなどの消化酵素であり、ダニの糞などに多く含まれている。したがってアレルギーを起こすにはダニが生きている必要はない。また、花粉のアレルギーを起こす抗原は花粉壁やゴルジ体に多く存在するペクチンとでんぷん粒に多く含まれるポリメチルガラクトンである。これらは抗原提示細胞であるマクロファージや樹状細胞のリソソーム内の酵素カテプシンで消化され、8から30個のアミノ酸からなるペプチドとなって抗原提示細胞の主要組織適合遺伝子複合体分子 (MHC分子、ヒトでは human leukocyte antigen: HLA と呼ばれる) の溝に入り、HLAと抗原ペプチドと結合するTリンパ球を選択的に増殖させる。そして、このTリンパ球がインターロイキン4 (Interleukin 4: IL-4) を産生する場合にBリンパ球が即時型アレルギーの原因となるIgEを産生するように分化・成熟する。Tリンパ球がIFN- $\gamma$ を産生した場合、通常の抗体であるIgGが産生されるためアレルギーは起きない。IgEは寄生虫を攻撃するのに有用であるので、寄生虫が存在しない環境を作り出したことで、IgEがその他の抗原で産生されやすくなっていると考えられる。また、空気中に大腸菌などのリポ多糖 (lipopolysaccharide: LPS) が存在するとTリンパ球がIFN- $\gamma$ を産生するので、アレルギーが起きにくい。現在、アレルギー疾患が北欧の工業国に多いのは空気中に大腸菌などのリポ多糖が少ないことが一因であると考えられている。

興味深いことにバクテリアとかカビの抗原が結合する細胞の受容体は toll-like receptor (TLR) というシヨウジョウバエの背側化因子 Spätzle の受容体として発見された (Lemaitre, 2004)。このTLR分子は現在、哺乳類で11種知られている。

### 4. 藻類の抗アレルギー効果

藻類もTLR結合分子を持っていることが予想される。特に、グラム陰性菌のシアノバクテリアとしても知られる藍藻類、スピルリナ (*Spirulina pacifica*) はこれを持っていることが予想される。とくに、大腸菌のリポ多糖はIFN- $\gamma$ 産生をTリンパ球に誘導するので、スピルリナも同様の分子を持っていると考えられる。実際、大腸菌リポ多糖はTLR4に強く反応してNF- $\kappa$ B産生を誘導するのに対して、スピルリナ複合多糖体はTLR4とTLR2に同じ程度、低レベルで反応してNF- $\kappa$ B産生を誘導することが分かった。この他、アルギン酸、フコイダン、ペクチン、カラゲナンなどがTLR4に反応してNF- $\kappa$ B産生を誘導した。ただし、ハバノリ (*Petalonia binghamiae*) 多糖体のみがTLR4とTLR2に同じように低レベルの反応を示した (Tominaga *et al.*, 2010)。

**即時型アレルギーへの効果：**アレルギー試験でよく使用されるBALB/cマウスを卵白アルブミンで硫酸アルミニウムゲルと百日咳ワクチンをアジュバントとして免疫し、IgE産生を誘導し、免疫4週間後に卵白アルブミンを耳の皮内の注射することで即時型アレルギー反応を測定した。免疫後、1週間おきに3回多糖体 (100  $\mu$ g/mouse) を腹腔注射した。アルギン酸投与群ではIgE産生はほとんど抑制されなかったが、ハバノリ多糖体、スピルリナ複合投与群ではそれぞれ、1/3、1/6にその血中レベルが減少していた。しかし、即時型反応である耳の腫れはほとんど抑制されなかった。この実験は即時型アレルギー反応を起こすには少量の抗原特異的IgEが存在すれば十分であり、IgE産生抑制は即時型アレルギー反応抑制には必ずしも有効ではないことを示している。また同時に、これらの藻類の多糖体は免疫反応を調節する機能があることも示している。

**遅延型アレルギーへの効果：**塩化ピクリル (2,4,6-trinitrochlorobenzene) に対する遅延型アレルギー (delayed-type hypersensitivity: DTH) 反応への藻類投与の効果を検討したところ、スピルリナ複合多糖体、アルギン酸、フコイダン、ハバノリ多糖体の中、顕著にこのDTH反応を抑制したのはハバノリ多糖体であった。チャレンジ3時間前に腹腔投与 (150  $\mu$ g/mouse) した場合も、免疫してから2週間後のチャレンジまで1日おきに1 mg/mouse経口投与した場合も同様に耳の腫れを約半分に抑制した。興味深いことに、この抑制は野生型マウス、C3H/HeNでのみ認められ、TLR4を介するシグナルが細胞内に伝わら

ないTLR4突然変異体であるC3H/HeJマウスでは認められなかった。このことはハバノリ多糖体による遅延型アレルギー抑制作用はTLR4を介して行われることを示している。この原因としてはハバノリ多糖体を腹腔投与した場合は炎症性サイトカインであるIL-17産生の抑制が起きていたことが考えられる。事実、C3H/HeNマウスを免疫後、抗IL-17抗体を腹腔投与した場合、DTH反応は約3割抑制され、抗IFN- $\gamma$ 抗体を投与した場合は約2割の反応が抑制された。TLR4変異体のC3H/HeJマウスではこの抑制は両抗体とも約3割の抑制を示した。したがって、TLR4を介したハバノリ多糖体のDTH抑制効果はTLR4を介してIL-17を抑制することが一つの作用経路と考えられる。しかし、経口投与した場合はこの抑制はわずかであったことから、別の原因が考えられた。両投与方法ともで抑制されていたのは好酸球の炎症の場、耳への移動であった。フコイダンではこの抑制がみられず、アルギン酸でも抑制がわずかであったことから、好酸球の炎症の場への移動の抑制がハバノリ多糖体によるDTH反応抑制の主な原因であると考えられた (Tominaga *et al.*, 2011)。

## 5. 藻類多糖体の抗腫瘍効果

筆者らはアルギン酸、ハバノリ多糖体、フコイダン、スピルリナ複合多糖体の抗腫瘍効果を肝臓がん細胞MH134あるいはグリオーマ細胞株RSV-Mを用いて確認した。前者は $1 \times 10^6$ 個を、後者は $5 \times 10^6$ 個をそれぞれ、背部皮内と背部皮下に移植した。藻類多糖体は腫瘍移植後1週間おきに20  $\mu$ gないし100  $\mu$ gを腹腔に投与した。また藻類多糖体を投与24時間後に血液中のサイトカイン、特にIL-17とIFN- $\gamma$ を測定した。両方の腫瘍共に、C3H/HeNマウスでもTLR4突然変異体C3H/HeJでも同じ速度で増殖した。藻類多糖体のMH134の増殖に関してはTLR4に関して興味深い事実を見いだした。即ち、アルギン酸はC3H/HeNでもC3H/HeJでも同程度に腫瘍の抑制を示すのに対して、フコイダン、ハバノリ多糖体、スピルリナ複合多糖体はC3H/HeNで腫瘍の増殖を抑制し、C3H/HeJマウスでは腫瘍の抑制を示さなかった (Tominaga *et al.*, 2010)。

この事実は、フコイダン、ハバノリ多糖体、スピルリナ複合多糖体がTLR4を介するシグナルで腫瘍の増殖を抑制するのに対し、アルギン酸はTLR4に依存しないメカニズムでこの腫瘍の増殖を抑制していると考えられる。また、スピルリナ複合多糖体は脳腫瘍

であるグリオーマ細胞RSV-Mの増殖をMH134と同じく、C3H/HeNで抑制し、C3H/HeJでは抑制しなかった (Kawanishi *et al.*, 2013)。大腸菌のリポ多糖も同じ傾向でこのグリオーマ細胞の増殖を抑制するが、このリポ多糖は2度目に同腫瘍を移植したとき免疫を示さなかった。しかし、スピルリナ複合多糖体を投与した群では同じ腫瘍に対して免疫を示したことから、スピルリナ複合多糖体は腫瘍特異的Tリンパ球を誘導していると考えられた。これに対して、大腸菌のリポ多糖はナチュラルキラー細胞を誘導してこれが抗腫瘍効果を発揮していると考えられた。また、スピルリナ複合多糖体が腫瘍内の血管新生を抑制するのに対して、大腸菌のリポ多糖は血管新生抑制作用を持たないことが判明した。このように同じくTLR4を介する刺激で腫瘍の増殖を抑制する場合でも、別のメカニズムが存在することが判明した (Kawanishi *et al.*, 2013)。このスピルリナ複合体の抗腫瘍効果は、部分的にIL-17産生を抑制することによると考えられた。IL-17が血管新生作用を持つことおよび、大腸菌リポ多糖がIL-17産生を増強させ、腫瘍内の血管新生を抑制しないのと対照的である。大腸菌リポ多糖は血管新生をそのままにしてナチュラルキラーを腫瘍内に送り込み腫瘍を傷害するのに対して、スピルリナ複合多糖体は腫瘍内の血管新生を抑制して、腫瘍への栄養補給を減弱させ、CD4陽性Tリンパ球、CD8陽性Tリンパ球、マクロファージなどを総動員して腫瘍の増殖を抑制していると考えられる。共にTLR4を介するシグナルで腫瘍の増殖を抑制する場合でもこのようにメカニズムが違うのであるが、この差はどこから来るのか現段階では不明である。しかし、大腸菌リポ多糖がTLR4に非常に強く反応しTLR2にはほとんど反応しないのに比して、スピルリナ複合多糖体はTLR4とTLR2に同じように弱い反応性を示す点が抗腫瘍効果を発揮するメカニズムの差に関係していると考えている。

フコイダン、ハバノリ多糖体、スピルリナ複合多糖体がMH134の増殖をC3H/HeNマウスで抑制する場合はいずれもIL-17の血中レベルが低い傾向にあった。また、アルギン酸はC3H/HeNマウスでもC3H/HeJマウスでもMH134の増殖を抑制するわけであるが、この場合はいずれの場合も血清中のIL-17が腫瘍を移植して生理食塩水を投与した対照群に比して低かった。さらに、グリオーマを移植して4日後に抗IFN- $\gamma$ 抗体あるいはIgGを投与しても腫瘍増殖抑制は認められなかったが、抗IL-17抗体を投与するとグリオーマの増殖は抑

制された。

## 6. まとめ

このように、藻類多糖体は抗腫瘍効果を異なるメカニズムで発揮していることが示された。人類は農業を始め、食事としてとる植物の種が減少した。おそらくチンパンジーやゴリラの食生活からすると一桁低い種しか食用植物としていない。これらの食文化と近代化による運動不足が生活習慣病と呼ばれる癌、脳血管障害、心臓血管系疾患、糖尿病、肥満、動脈硬化などを引き起こしている (図6)。先に述べたようにアレルギーも住環境の変化と密接に関連している。本総説で示したように藻類には抗アレルギー、抗糖尿病、抗腫瘍効果を持つものが多く存在するので、これらを有効に食生活の改善に活かせると考えられる。前述したように、高脂肪食を食べ続けていては藻類の効果も期待できない。食事を改善し、適度に運動を取り入れて、初めて藻類の効果がよりよく引き出せることは言うまでもない。

フィリピン海洋保護区は400近くあるが、これらのうち有効に機能しているのは少ない。稚魚を保護して自然資源を持続型にする仕組みを機能させることが、短期的には、漁民の収入を減少させるからである。ここで報告した健康への効果をもつ藻類を栽培することが、海洋保護区での漁村の経済社会を安定的に維持し、海洋保護区の維持、しいては黒潮圏の持続型社会への一助となることを期待して本稿を閉じたい。

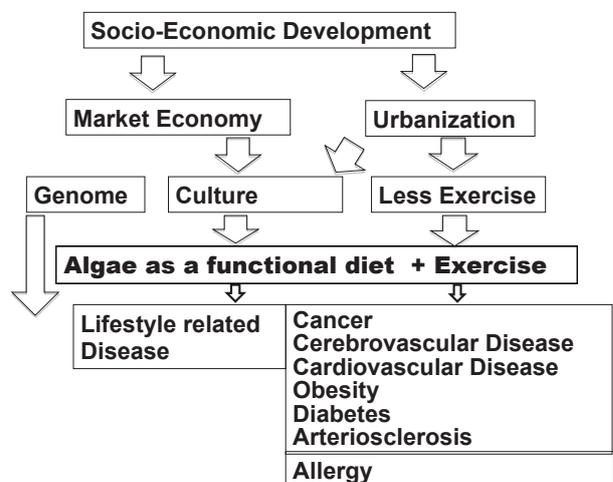


図6. 藻類を機能性食品として利用することで食事に関する文化と生活習慣に由来する生活習慣病の因子を減少させることが可能である。

## 謝辞

本総説は2012年12月2日、3日で行われた第6回黒潮圏科学国際シンポジウムのプレナリーレクチャーをまとめたものである。このシンポジウムを企画されたBicol University、Plutomeo M. Nieves教授、Head of Tabaco Campus、Ninfa R. Pelea教授、Antonio Mendoza Jr 教授、Fay Lea Patria M. Lauraya 学長に感謝します。*Spirulina pacifica* はハワイ島コナ、Cyanotech Cooperation, Dr. Gerald Cysewski博士および東洋酵素化学株式会社、宮司進之氏に、*Petalonia binghamiae*は高知県海洋深層水研究所の阿部裕子氏から供与された。*Spirulina pacifica*からの複合多糖体の調整は産業技術総合研究所四国センターの福岡聡博士による。また、C57BL/6J-*Irfng<sup>tm1Tb</sup>*:IFN- $\gamma$ KOマウスは米国 Jackson Laboratory、Leonard D. Shultz博士より供与された。藻類の抗糖尿病作用の検討の一部は木下良作氏、Febriza Dwiranti博士による協力を得た。大阪大谷大学の小野史郎博士、楠本豊博士、奥山洋美氏との藻類の免疫制御に関する研究が本総説の基礎となっています。ここに感謝します。

## 参考文献

- Ben Greenstein and Diana Wood. 2011. The Endocrine System at a Glance, 3rd ed., pp. 94, Oxford, Wiley-Blackwell.
- De Rosa V., Procaccini, C., Cali, G., Pirozzi, G., Fontana, S., Zappacosta, S., La Cava, A., Matarese, S. 2007. *Immunity*, 26, 241-255.
- Dwiranti, F., Hiraoka, M., Taguchi, T., Konishi, Y., Tominaga, M., Tominaga, A. 2012. Effects of gametophytes of *Ecklonia kurome* on the levels of glucose and triacylglycerol in *db/db*, prediabetic C57BL/6J and IFN- $\gamma$ KO mice. *International Journal of Biomedical Science*, 8, 64-75.
- 門脇 孝. 2004. 糖尿病病態の分子生物学 / 南山堂 (The frontiers in medical sciences) .
- Kawanishi, Y., Tominaga, A., Okuyama, H., Fukuoka, S., Taguchi, T., Kusumoto, Y., Yawata, T., Fujimoto, Y., Ono, S., Shimizu, K. 2013. Regulatory effects of *Spirulina* complex polysaccharides on growth of murine RSV-M glioma cells through toll-like receptor 4. *Microbiol Immunol*, 57, 63-73.
- 清野 裕、矢部大介、2008. 急増する糖尿病患者とメタボリック・シンドロームの落とし穴. *科学*, 78, 661-665.
- Lemaitre, B. 2004. The road to toll. *Nature Reviews of Immunology*, 4, 521-527.
- Shaw, J.E., Sicree, R.A., Zimmet, P.Z. 2010. Global estimates of the prevalence of diabetes for 2010 and 2030. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 87, 4-14.
- シンディ・エンジェル. 2006. 動物たちの自然健康法 (Cindy Engel, 2002, *Wild Health: How animals keep themselves well and what we can learn from them*. The Marsh Agency/ Paterson Marsh Ltd., London)、羽田節子訳、東京、紀伊國屋書店、pp. 316-327.
- Tominaga, A., Okuyama, H., Fukuoka, S., Taguchi, T., Kusumoto, Y., Shimizu, K., Ono, S. 2010. Effects of edible algae polysaccharides on allergic, inflammatory, and anti-tumor responses through toll-like receptor 4. *Anti-Inflammatory & anti-Allergy agents in Medicinal Chemistry*, 9, 238-250.
- Tominaga, A., Fujii, T., Okuyama, H., Taguchi, T., Kusumoto, Y., Ono, S. 2011. Effects of edible algae on immune response: Algae polysaccharides regulate delayed-type hypersensitivity and tumor growth. *Kuroshio Science*, 5, 59-65.
- World Health Organization: Summary of technical report and recommendations: In: Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. 2006. pp. 3, Geneva, WHO Document Production Services.
- Anti-allergic, anti-diabetic, anti-tumor effects of algae with a sustainable society in view

Akira Tominaga<sup>1)\*</sup>, Masanori Hiraoka<sup>2)</sup>,  
and Takahiro Taguchi<sup>1)</sup>

<sup>1)\*</sup>Kuroshio Science Unit, Multidisciplinary  
Science Cluster, Kochi University,

Okoh-cho, Kohasu, Nankoku, Kochi 783-8505, Japan

<sup>2)</sup>Usa Marine Biological Institute, Kochi University,  
194 Inoshiri, Usa, Tosa, Kochi 781-1164 Japan

## Abstract

Due to the lifestyle changes caused by mechanization and urbanization, high nutrient availability and an energy dense diet along with decreasing physical activity levels have predisposed people to obesity and type 2 diabetes. This drastic change of a life style in Asia also related to the increased the onset of allergic diseases, and changed the type of tumors. For example the world prevalence of diabetes has been reported on and it is estimated that more than 400 million adults will suffer from diabetes by 2030. It has also been reported that the prevalence of type 2 diabetes has reached epidemic levels in Asia and that this epidemic threatens to overwhelm health-care systems in the region. It has been suggested that certain changes in lifestyle can be effective in the prevention of type 2 diabetes, especially for those with impaired glucose tolerance. This is also true for allergy and tumor.

In Asian countries, algae have traditionally been considered as a food good for health. In Japan, for example, *Ecklonia* species have been believed to improve the properties of blood. The precise function of these algae, however, has not been well analyzed. Here, we have focused on the following three topics. 1) The regulatory effect of algae on the development of type 2 diabetes. At first, we examined the effects of various algae on the blood glucose level in leptin receptor deficient *db/db* mice and found that gametophytes of *Ecklonia kurome* (*E. kurome*) down-regulate blood levels of glucose and triacylglycerol. Sporophytes of *E. kurome* did not have any effects on these levels. We also examined the effect of gametophytes of *E. kurome* in wild type mice. We established prediabetic status in C57BL/6J by administrating a high fat diet containing mainly monounsaturated or saturated fatty acids. We found that gametophytes of *E. kurome* down-regulate blood glucose in prediabetic C57BL/6J wild type mice whose condition was induced by administrating a high fat diet (HFD). However, the serum level of triacylglycerol was not down-regulated as in *db/db* mice. We found that a cytokine, interferon- $\gamma$  involved in the thermogenesis is also engaged in the regulation of blood levels of glucose and triacylglycerol. 2) We also focused on the toll-like receptor (TLR) responsive materials from algae extracts. Because it is reported that microbial infections, in which TLR4 binding molecule lipopolysaccharides stimulate the host immune response, could prevent allergic responses by inducing the secretion of the type I cytokines, interleukin 12 (IL-12) and interferon- $\gamma$ . We found that brown algae, *Petalonia binghamiae* polysaccharides

fractions suppressed the delayed-type hypersensitivity and growth of hepatoma in C3H/HeN but not in TLR-4 mutant, C3H/HeJ mice. In contrast, alginic acid, the polysaccharide from brown algae suppressed the tumor growth in both C3H/HeN and C3H/HeJ mice without inducing interferon- $\gamma$ . 3) We found that *Spirulina* complex polysaccharides suppressed the growth of glioma by reducing the angiogenesis within the tumor. We speculated that both *Petalonia binghamiae* polysaccharides fraction and *Spirulina* complex polysaccharides attenuated the delayed-type hypersensitivity and tumor growth by reducing the production of an inflammatory cytokine, IL-17 through TLR4 signaling. We propose the potential usefulness of edible algae as the fine tuning reagents of the immune response. We summarize the recent advancement in the area of regulation of immune response by edible algae in view of a sustainable society.

## Key word:

edible algae, sustainable society, toll-like receptors, allergy, tumor, diabetes