

令和元年6月12日現在

機関番号：32507

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K00841

研究課題名(和文)生活習慣病予防を目的とした海藻フコイダンの分子量活性相関の検証と食品への応用

研究課題名(英文) Investigation of seaweed fucoidan relationship of molecular weight and prevention of lifestyle related diseases.

研究代表者

本 三保子 (Moto, Mihoko)

和洋女子大学・家政学部・准教授

研究者番号：30322613

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：海藻から抽出したフコイダンの糖質消化酵素阻害作用を比較した。その作用は、海藻の種類によって差があること、それぞれに異なる至適分子量域が存在することを明らかにした。次に、選抜したフコイダンの2型糖尿病モデルマウスに対する抗糖尿病効果を検討した。至適分子量域フコイダンの長期摂取により、血糖値の上昇が抑制された。さらに、選抜したフコイダンの健常成人に対する食後血糖上昇抑制作用を検討した。至適分子量域フコイダンを含有する海藻の摂取により食後血糖値の上昇が抑制された。以上の結果より、含有フコイダンが至適分子量域になるように調理した海藻は2型糖尿病の発症・進行を予防できる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまでフコイダンの生活習慣病予防効果を検討した報告は少ない。さらにその効果の分子量活性相関を検証した報告は皆無である。各種海藻フコイダンには糖質消化酵素阻害作用を最大に発揮する至適分子量域が存在することを見出した。選抜した至適分子量域の海藻フコイダンの長期摂取による2型糖尿病モデルマウスに対する抗糖尿病効果を見出した。さらに含有フコイダンを至適分子量域に調理した海藻の単回摂取による健常成人に対する食後血糖上昇抑制効果を明らかにした。以上より、含有フコイダンを至適分子量域になるように調理した海藻は生活習慣病の発症・進行を予防できることが示唆され、国民の健康維持・増進に大きく寄与できると考える。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the  $\alpha$ -glucosidase inhibitory activity of fucoidans extracted from several seaweeds with different molecular weight in vitro. It differed among fucoidans from different seaweed species, and each had an optimum molecular-weight range. In addition, we investigated the antidiabetic effects of fucoidan using a mouse model of type 2 diabetes. Administration of optimum molecular-weight fucoidan (OMWF) suppressed the blood glucose elevation in mice. Finally, healthy subjects were included in randomized, double-blind, crossover trial to study the effect of LMWF on postprandial blood glucose. Administration of seaweed containing OMWF suppressed the postprandial blood glucose elevation in subjects. These results suggested that seaweed containing OMWF may be beneficial for preventing the development and progression of type 2 diabetes.

研究分野：栄養学

キーワード：海藻 フコイダン 至適分子量 生活習慣病

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) フコイダンは海藻に含まれる酸性多糖の1種であり、海藻の種類によって構造が異なる。酸性多糖の機能性は構造の違いに加えて、分子量に依存するとの報告があり、酸性多糖の生理作用は構造と分子量の両面から検証する必要がある。一方、酸性多糖の糖質消化酵素活性阻害については、効果がないとする報告と効果があるとする報告の両者がある。これまでに糖質消化酵素活性阻害の効果がない、または効果が低いとされた酸性多糖であっても分子量を調整し、分子量活性相関を検証することで糖質消化酵素活性阻害作用の高い酸性多糖を選抜できると考えた。

(2) 肥満、高血圧、糖尿病、脂質異常などの生活習慣病は、血管内皮機能の低下、動脈硬化の進展をきたし、日本人の死因上位である心疾患や脳血管疾患の発症リスクを飛躍的に高めることが示されている。生活習慣病を予防することは、生命に直接関わる疾患の予防、さらに寿命の延伸につながることから、効率的な生活習慣病予防戦略の構築は極めて重要な課題である。含有フコイダンを至適分子量域に調理した海藻の人に対する摂取効果を検証できれば生活習慣病予防を目的とした食品への応用に大きく寄与できると考えた。

### 2. 研究の目的

(1) 各種海藻から抽出した構造の異なるフコイダンの生活習慣病予防効果について分子量活性相関を検証することにより、生活習慣病予防効果が高い海藻フコイダンを選抜することを目的とした。

(2) 選抜したフコイダンの生活習慣病予防効果を動物実験により検討する。さらに、人を対象とした試験により選抜したフコイダンを至適分子量域になるように調理した海藻の生活習慣病予防効果を検証することを目的とした。

### 3. 研究の方法

(1) 各種海藻(褐藻、紅藻、緑藻)から酸性多糖を抽出した。得られた酸性多糖の分子量を測定するとともに *in vitro* での  $\alpha$ -グルコシダーゼ活性阻害試験を行い、阻害率を海藻の種類で比較した。

(2) 各種褐藻由来酸性多糖からフコイダンを分離した。得られたフコイダンを反応温度および反応時間を調整することにより、目標分子量が中分子量域(6万 Da 前後)、低分子量域(2万 Da 前後)になるように加水分解を行った。

(3) 各種フコイダンについて加水分解していない高分子量域(10万 Da 以上)、中分子量域、低分子量域それぞれの *in vitro* での  $\alpha$ -グルコシダーゼ活性阻害試験を行った。阻害率をフコイダンの種類、分子量域で比較し、 $\alpha$ -グルコシダーゼ活性阻害作用の高いフコイダンとその至適分子量域を選抜した。

(4) 選抜したフコイダンの2型糖尿病モデルマウスに対する長期投与試験を行った。フコイダンを長期間摂取させ、経時的に空腹時血糖値を測定した。試験終了時に血清中のグルコース値、インスリン値を測定し、インスリン抵抗性指数を算出した。さらに試験終了時の肝臓を摘出し、肝臓脂肪濃度を定量した。

(5) 選抜したフコイダンの高血圧モデルラットに対する単回投与試験を行った。フコイダンを摂取させ、経時的に尾静脈の血圧を測定した。

(6) 動物実験は、「和洋女子大学動物実験等管理規程」に定められた動物実験委員会の審査を受けて、大学の最高責任者である学長より承認を得た上で実施した。加えて、「動物の愛護及び管理に関する法律」、総理府告示の「実験動物の飼養および保管並びに苦痛の軽減に関する基準」に従い、動物福祉の原則 3R(代替法の使用、使用数の削減、苦痛の軽減)を配慮した上で適正に実施した。

(7) 選抜したフコイダンの由来となる海藻を通常調理し、健常成人を対象とした摂取試験を実施した。糖負荷食である米飯のみ摂取、米飯と同時に調理海藻を摂取する試験をクロスオーバー法にて実施し、食後の血糖値を測定した。

(8) 選抜したフコイダンが至適分子量域になるように海藻を加水分解した後に調理し、健常成人を対象とした摂取試験を実施した。糖負荷食である米飯と同時に調理海藻を摂取、米飯と同時に加水分解した調理海藻を摂取する試験をクロスオーバー法にて実施し、食後の血糖値を測定した。

(9) 人を対象とした試験では、「和洋女子大学人を対象とする研究に関する倫理規程」に定められた倫理委員会の審査を受けて、大学の最高責任者である学長より承認を得た上で実施した。加えて、「ヘルシンキ宣言」の精神に従い、安全対策、生命倫理および個人情報の取り扱いに配慮した上で実施した。

### 4. 研究成果

(1) 海藻由来酸性多糖の  $\alpha$ -グルコシダーゼ活性阻害率は、海藻の種類によって異なっていた。また阻害率は、紅藻や緑藻に比べて褐藻で高い傾向であった。

(2) 褐藻由来フコイダンの  $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害作用について異なる分子量域で比較したところ、高分子量域で高い阻害率を示す海藻フコイダンと低分子量域で高い阻害率を示す海藻フコイダンがみられた。従って、海藻フコイダンの  $\alpha$ -グルコシダーゼ活性阻害作用は、海藻フコ

イダンによって至適分子量域が異なることが明らかになった。

(3) -グルコシダーゼ活性阻害率の高かった低分子量域ヒジキフコイダンの2型糖尿病モデルマウスに対する長期投与試験を行った。低分子量域ヒジキフコイダンを摂取させたマウスは、空腹時血糖値の上昇が抑制された。また、インスリン抵抗性指数も低値であったことから、低分子量域ヒジキフコイダンの抗糖尿病作用、インスリン抵抗性軽減作用が示唆された。さらに、肝臓脂肪濃度も低値であったことから、低分子量域ヒジキフコイダンの脂肪肝軽減作用も示唆された。

(4) 低分子量域ヒジキフコイダンの高血圧モデルラットに対する単回投与試験を行った。低分子量域ヒジキフコイダンを摂取させたラットは、収縮期血圧が低値であったことから、低分子量域ヒジキフコイダンの血圧上昇抑制作用が示唆された。

(5) 通常に調理したヒジキを準備し、健康成人を対象として米飯のみまたは米飯+調理ヒジキをクロスオーバーで摂取させた。その結果、米飯+調理ヒジキ摂取後の食後血糖値は、米飯のみ摂取時に比べて低値であった。従って、ヒジキ摂取による食後血糖上昇抑制作用が明らかになった。

(6) 通常に調理したヒジキに加えて含有フコイダンを低分子量域になるように加水分解し、調理した加水分解・調理ヒジキを準備した。健康成人を対象として米飯+調理ヒジキまたは米飯+加水分解・調理ヒジキをクロスオーバーで摂取させた。その結果、米飯+加水分解・調理ヒジキ摂取後の食後血糖値は、米飯+調理ヒジキ摂取時に比べて低値であった。特に米飯+調理ヒジキ摂取時の食後血糖値が高かった、すなわち食後血糖値の上がりやすい被験者に対して加水分解・調理ヒジキの摂取により食後血糖値の上昇を抑制した。以上より、含有フコイダンを低分子量域になるように加水分解したヒジキは、糖尿病の一次予防の補助手段として有用である可能性が示唆された。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計1件)

Mihoko Moto, N. Takamizawa, T. Shibuya, A. Nakamura, K. Katsuraya, K. Iwasaki, K. Tanaka, A. Murota. Anti-diabetic effects of chondroitin sulfate on normal and type 2 diabetic mice. *Journal of Functional Foods*, 査読有, Vol. 40, 2018, 336-340.

### 〔学会発表〕(計2件)

A. Nakamura, Mihoko Moto, N. Takamizawa, K. Katsuraya, K. Iwasaki, K. Tanaka, A. Murota. Antidiabetic effects of hijiki with lower-molecular-weight fucoidan in type 2 diabetes model KK-Ay mice. *Pacificchem 2015*.

A. Nakamura, Mihoko Moto, K. Katsuraya, K. Iwasaki, K. Tanaka, A. Murota. Effects of the hijiki with lower molecular weight fucoidan on the postprandial blood glucose levels in healthy subjects. *ACN2015 12th Asian Congress of Nutrition*.

### 〔図書〕(計0件)

### 〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：鬘谷 要

ローマ字氏名：(KATSURAYA, kaname)

所属研究機関名：和洋女子大学

部局名：家政学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：20251465

研究分担者氏名：岡本 由希

ローマ字氏名：(OKAMOTO, yuki)

所属研究機関名：和洋女子大学

部局名：家政学部

職名：准教授

研究者番号(8桁)：20348379

研究分担者氏名：仲村 麻恵

ローマ字氏名：(NAKAMURA, asae)

所属研究機関名：和洋女子大学

部局名：家政学部

職名：助手

研究者番号(8桁)：40736170

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：室田 明彦

ローマ字氏名：(MUROTA, akihiko)

研究協力者氏名：田中 克幸

ローマ字氏名：(TANAKA, katsuyuki)

研究協力者氏名：金子 健彦

ローマ字氏名：(KANEKO, takehiko)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。