

## 寒天由来のオリゴ糖（アガロオリゴ糖）の抗炎症作用について

### はじめに

寒天は古来より日本人に好まれてきた食品であり、近年、整腸作用やメタボリックシンドローム予防作用など優れた機能性を有することがわかってきた。寒天の主要成分はアガロースであり、これはガラクトース (Gal) と 3, 6-アンヒドロガラクトース (AnhGal) が交互に直線的に結合した構造を有する食物繊維である。このアガロースを酸加水分解すると 3, 6-アンヒドロガラクトースとガラクトースの間の  $\alpha$  1-3 結合のみが選択的に切断され、その結果、2糖のアガロビオース (Gal  $\beta$  1-4 AnhGal) を基本単位とした、2~8糖（アガロオリゴ糖）が生成される。われわれは、寒天のさらなる機能性を研究し、寒天から加工製造されるアガロオリゴ糖に新たな機能性として抗炎症作用を見出した。

### アガロオリゴ糖の炎症抑制作用

炎症は本来、病原体などの外敵や異物に対する生体防御反応の一つであるが、過度の反応は宿主に障害を与える。また、近年では局部で慢性炎症が長期間続くことにより、がんや動脈硬化、生活習慣病など種々の疾患の要因となることも報告されている。すなわち、炎症制御は健康の維持・増進に極めて重要な課題と言える。炎症反応には様々な免疫細胞が関わるが、その中でもマクロファージが炎症の発生や進展に深く関わる。われわれは、まず培養マクロファージ細胞株を用いて、アガロオリゴ糖の抗炎症作用を評価した。リポポリサッカライドで刺激されたマクロファージからは活性酸素種の一酸化窒素や IL-1 $\beta$  などの炎症性サイトカインが強く産生される。アガロオリゴ糖はこれらの産生を濃度依存的に強く抑制した。一方、ネオアガロオリゴ糖にはこのような作用は全くみられないことから、還元末端に 3, 6-アンヒドロガラクトースが存在することが重要であることが示された。また、アガロオリゴ糖は、マクロファージにおいて抗ストレスタンパク質であるヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) の発現を強く誘導することがマイクロアレイ法によってわかった。HO-1 はヘムを分解する誘導型の酵素であり、分解産物である一酸化炭素と鉄とビリベルジンにはそれぞれ強い抗炎症作用・抗酸化作用がある。siRNA で HO-1 発現を抑制した状態した場合ではアガロオリゴ糖の抗炎症作用も減弱することからも、アガロオリゴ糖の抗炎症作用の主たる機序は HO-1 誘導であると考えている。

### アガロオリゴ糖の関節炎予防作用

近年、運動機能の低下による要介護の高リスク状態が「ロコモティブシンドローム」と呼ばれて注目されている。加齢とともに、運動器である骨、筋肉、関節の働きが低下することにより転倒・骨折のリスクが増加し寝たきりや要介護の原因になる。世界のどの国よりも早く超高

齡化社会に突入するわが国では、ロコモ対策は重要な課題の一つである。わが国には約 2,000 万人以上の変形性膝関節症者が存在すると推定されており、関節疾患の有効な予防策が求められている。II 型コラーゲン誘発関節炎モデル動物において、アガロオリゴ糖は顕著な関節炎予防効果を発揮した。さらに、膝関節痛を自覚する日本人男女を対象としたプラセボ対照二重盲検試験において、アガロオリゴ糖の摂取による膝関節痛の改善が認められた。ヒト膝関節由来の軟骨細胞を用いた *in vitro* 試験では、炎症性サイトカインによるマトリックスメタロプロテアーゼの産生をアガロオリゴ糖が強く抑制することが確認され、アガロオリゴ糖に軟骨破壊を抑える働きがあることも示された。

### アガロオリゴ糖の腸内環境改善作用

わが国において潰瘍性大腸炎やクローン病などの炎症性腸病患者が増加している。また、日本人の大腸がん患者も増加の一途をたどっている。その原因は未だ不明の部分が多いが、食生活の西洋化や運動の不足など生活習慣の変化が一因であるという研究もある。すなわち、現代人の腸は昔の人々に比してよりケアが必要な状態といえる。TNBS 誘発大腸炎モデルや NSAID 誘発小腸潰瘍モデルにおいてアガロオリゴ糖は炎症を強く抑制した。また、デキストラン硫酸誘発モデルにおいてアガロオリゴ糖は腸間膜バリア機能を保護した。これらの作用においても、腸管粘膜に存在する炎症抑制型の M2 マクロファージにおける HO-1 が関与していた。高脂肪食とアゾキシメタンにより誘発される大腸発がんモデルにおいては、アガロオリゴ糖による発がん抑制効果が認められ、さらに腸内細菌叢の改善作用があることも腸内細菌叢解析やメタボローム解析によりわかりつつある。

### おわりに

上述の関節や腸に対する効果以外にも、アガロオリゴ糖には皮膚炎予防やシワの改善作用、酸化ストレスからの保護作用など様々な機能性が確認されている。炎症はさまざまな疾患に関与していることから、アガロオリゴ糖に期待される役割は極めて大きいと考える。寒天から生まれ、寒天にはない特長をもつアガロオリゴ糖の健康長寿への応用について、今後も研究を進めてゆきたい。

### 参考文献

- 1) Enoki T. *et al.*, *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 74(4), 766-770, 2010
- 2) 榎竜嗣ら, 日本食品化学工学会誌, 57(4), 157-162, 2010
- 3) Enoki T. *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 35(7), 1145-1149, 2012
- 4) Higashimura Y. *et al.*, *J Gastroenterol.*, 48(8), 897-909, 2013
- 5) Higashimura Y. *et al.*, *J Gastroenterol. Hepatol.*, 29(2), 310-317, 2014