

ガゴメ(*Kjellmaniella crassifolia*)由来フコイタンをラットに経口投与すると血栓形成が抑制された

Summary: The effect of subchronic (30 days) oral administration of fucoidans on thrombosis was determined. The fucoidan preparations investigated were an fucoidan from *Kjellmaniella crassifolia* and its degraded products by acid or fucoidanase. These fucoidans had anti-thrombotic activity in both a venous and arterial model of thrombosis. The acid-hydrolyzed fucoidan from *Kjellmaniella crassifolia* appeared slightly less effective than the parent compound although further studies are suggested to draw a definite conclusion. This anti-thrombotic effect is likely not to changes in anti-coagulant activity but in modifications occurring in the vessel wall.

フコイタンをはじめとする高分子多糖体が生体内に吸収されて生物活性を発揮することは難しいと考えられている。一方で、フコイタンの免疫賦活に関するエビデンスを説明するには、腸管のパイエル板のM細胞がフコイタンを取り込んで粘膜免疫を活性化し、それが全身免疫に影響を及ぼすのではないかと考えられている。では、フコイタンの経口的投与による他の生物活性は考えられないのであろうか？

カナダのサスカチュワン大学の Hiebert 教授らは、十数年間に渡る経口ヘパリンに関する研究の結果、ラットに、ヘパリンなどの硫酸化多糖を経口投与した際に、吸収されて血栓の形成が抑制されることを見出した。ヘパリンは天然の多糖の中では比較的硫酸化度の高いものであるが、当社で取り扱っているガゴメ由来フコイタンの一成分である硫酸化フカン<sub>10</sub>は10糖あたり16~18残基の硫酸基が結合しており、天然の多糖の中で最も硫酸化度の高いものである。そこで我々は、ガゴメコンブ由来フコイタンにも、このような作用があるかどうかを検討するために、Hiebert 教授のグループと共同研究を行ってきた。その結果、ガゴメコンブ由来フコイタンを経口投与しても、強い血栓形成抑制作用を示すことを見出されたので報告する。

被験物質のガゴメコンブ由来フコイタンは高分子フコイタン(平均分子量 約20万)及びフコイタンオリゴ糖(平均分子量 約2千)を用いた。高分子フコイタンはガゴメコンブから抽出される可溶性成分から低分子物質を限外ろ過により除去して得た。フコイタンオリゴ糖は高分子フコイタンを酸部分加水分解する方法、及び高分子フコイタンを、大腸菌に生産させた組み換えフコイダナーゼ(アルテロモナス科に属する細菌 SN-1009 株由来)により消化する方法を用いて調製した。両オリゴ糖の分子量はともに約2,000であるが、酵素的に調製したオリゴ糖は構造的に均一性が高く、7fucose-12sulfate や6fucose-10sulfate を主成分とするものであった。これらの被験物質の血栓形成抑制作用を

評価する際には、ラット頸静脈血栓形成モデル<sup>1)</sup>、あるいはラット頸動脈血栓形成モデル<sup>2)</sup>を用いた。両モデルにおいては、あらかじめラットに30日間、被験物質を種々の濃度（0、0.05、0.1、0.25%）で自由飲水させ、投与終了後に血栓形成誘導を行い、それらの血栓形成度合いを比較した。

ラット頸静脈血栓形成モデルにおいては、上記3種のいずれの物質の投与によってもhard clotの形成を有意に抑制した。また、ラット頸動脈血栓形成モデルにおいても、高分子フコイダンおよび酸処理により得られたフコイダンオリゴ糖の投与により、頸動脈血栓の形成開始時間及び閉塞完了までの時間を、コントロールに比べて有意に延長した。（酵素消化により得られたオリゴ糖については未実施）。また、両物質とも投与動物の大静脈内皮及び尿中に検出されたことから、それらが消化管吸収されることも確認できた。しかし、投与動物の血液中には被験物質がほとんど検出されず、APTT値もコントロールと比べて変わらなかったことより、高分子フコイダンやフコイダンオリゴ糖は、吸収された後、血管内皮細胞に接着して血小板などが接着しにくくなることで、血栓が形成されにくくなっているのではないかと推察された。一方、頸静脈血栓形成モデル及び頸動脈血栓形成モデルのいずれにおいてもフコイダンオリゴ糖に比べて、高分子フコイダンの方にやや強い血栓形成抑制の傾向がみられた。したがって、血栓形成の抑制のためには、ある程度以上の分子量が必要であり、それらが吸収され、血管内皮細胞に接着して機能が発揮されている可能性が示唆された。さらに、頸静脈血栓形成モデルにおいては、酸分解により得られたフコイダンオリゴ糖と同程度の分子量である酵素消化により得られたオリゴ糖に強い血栓抑制作用がみられた。酵素消化の場合、高分子フコイダンに含まれる硫酸化フカン分子の特定のフコシル結合のみが切断され、硫酸基は完全に保持されるが、酸分解の場合、高分子フコイダンの加水分解部位に特異性は期待できず、硫酸基も一部加水分解される。これらのことから、経口投与したフコイダンが、生体内で効率よく血栓形成抑制作用を示すためには、ある程度以上の分子量と特定の構造単位を有していることが重要であることが示唆された。

#### 参考文献

- 1)O.R.Blake et al., J.Clin.Path., 12, 118-122 (1959).
- 2)C.Pinel et al., Thromb Haemost., 91, 919-926 (2004).