Study on the immunomodulatory function derived from Okinawa mozuku (Cladosiphon okamuranus Tokida) and its basic pharmacokinetic analysis.

友利,誠

https://hdl.handle.net/2324/4784543

出版情報:Kyushu University, 2021, 博士(創薬科学), 課程博士

バージョン: 権利関係:

氏 名	友利 誠			
論 文 名	Study on the immunomodulatory function of			
	fucoidan derived from Okinawa mozuku			
	(Cladosiphon okamuranus Tokida) and its basic			
	pharmacokinetic analysis			
	(オキナワモズク由来フコイダンの免疫調節機能及			
	び体内動態に関する臨床基礎研究)			
論文調査委員	主査	九州大学	准教授	宮本智文
	副査	九州大学	教授	森元 聡
	副査	九州大学	准教授	坂元政一
	副査	九州大学農学研究院	准教授	清水邦義

## 論文審査の結果の要旨

フコイダンは、昆布、ワカメ、モズクなどの褐藻類に含まれる硫酸化多糖類の総称であり、その海藻の種類によって化学構造が異なる。フコイダンの原料となる海藻は古くから食用として利用され、その食経験から安全性は高い。本研究ではフコイダンの原料海藻として沖縄県の基幹水産物であるオキナワモズク(Cladosiphon okamuranus Tokida)に着目し、以下の研究成果を博士論文として発表した。

本論文では、第 I 章において、マウスを用いた動物試験によってモズクフコイダンの免疫調節作用を網羅的に検証し、第 II 章において、健常成人を対象にモズクフコイダン摂取が NK 細胞の活性に与える影響を検討した。さらに、第 III 章において、モズクフコイダンの吸収に関与する因子として H. pylori 感染の有無とモズクの食習慣との関連を検証している。

第 I 章では、8週齢 BALB/c 雌マウスを用いてモズクフコイダンの免疫調節作用を検証した。マウスを対照群とモズクフコイダン投与 4 群 (102.5、205.0、410.0、1025.0 mg/kg) の合計 5 群 (10 匹/群)にて実施した。試験は 6 週間行い、試験期間中はモズクフコイダンを連続経口投与した。試験終了後は脾臓、血液及び腹腔マクロファージを速やかに回収し、各試験に供した。その結果、モズクフコイダン群は対照群と比較して濃度依存的に脾臓由来免疫細胞の増殖及び腹腔マクロファージの貪食作用を有意に亢進した。また血中サイトカインは、コンカナバリン A (Con A)条件下ではインターロイキン (IL) -2 が有意に亢進したが、IL-5 は有意に減少した。一方、リポ多糖 (LPS)条件下ではインターフェロン (IFN)  $-\gamma$  及び IL-2 が濃度依存的に有意に亢進したが、IL-4 及び IL-5 は全てのモズクフコイダン群で有意に減少した。血中抗体濃度は、IgM、IgG 及び IgA は濃度依存的に有意に亢進したが、IgE は全てのモズクフコイダン群で有意に減少した。

第 II 章では、健常成人(20~65 歳)を対象にモズクフコイダン摂取における NK 細胞の活性と安全性に与える影響についてヒト試験で評価した。試験はプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間試験法で実施し、40 名の健康な被験者をモズクフコイダン群(男性 10 名、女性 10 名:平均年齢 47.0±7.6歳)とプラセボ群(男性 10 名、女性 10 名:平均年齢 45.5±7.8歳)に偏りがないように割り当てた。試験デザインは、摂取期間:12週間、休薬期間:4週間の合計 16週間で行い、モズクフコイダン群の被験者は 3g/日を摂取した。その結果、モズクフコイダン群では摂取 8週後、摂取前と比較して有意にNK 細胞活性が亢進した。特に、男性被験者において、摂取 8週後のモズクフコイダン群とプラセボ群の比較ではモズクフコイダン群が有意に高い NK 細胞活性を認めた。また、安全性評価では、被験者の血液及び生化学検査について問題となるような変化は認められなかった。またモズクフコイダン摂取を原因とする有害事象も認められなかった。

第Ⅲ章ではモズクフコイダンの吸収 H. pylori 感染及びモズクの食習慣との相関についてヒトを対象 に検証した。健康な日本人を対象にインターネットで募集し、同意の得られた 259 名を被験者としてリ クルートした。被験者にはモズクフコイダン 3g を摂取してもらい、摂取前及び摂取後 3、6、9 時間後の 尿をサンプルとして回収した。回収した尿サンプル中のモズクフコイダン濃度と抗 H. pylori抗体価を測 定した。さらに、モズク食事習慣と尿中モズクフコイダン濃度、抗 H. pylori 抗体価との相関を検証し た。その結果、尿中モズクフコイダン濃度は摂取前と比較して摂取後有意に上昇した。また、H. pylori 陽性者のΔMaxフコイダン濃度(尿中最大濃度-摂取前尿中濃度)を年齢別に比較したところ、40歳 以上の被験者で有意に低い値を示した。モズク食習慣との相関関係は以下の通りであった。1) H. pylori 陰性者では, モズクをよく食べる人は, ほとんど食べない人に比べて, 尿中モズクフコイダンの基 礎値が有意に高い。2) H. pylori 陽性者では, 月 1 回以上モズクを食べる 40 歳以上の被験者の  $\Delta$  Max フコイダン濃度は、40 歳未満の被験者の  $\Delta$  Max フコイダン濃度よりも有意に低い。3) モズクを よく食べる 40 歳以上の H. pylori 陽性者の A Max フコイダン値は、40 歳未満の H. pylori 陰性者の ΔMax フコイダン値よりも有意に低い。4) H. pylori 陽性者において、月1回以上モズクを食べる被験 者の尿中フコイダン基礎値と Δ Max フコイダン値との間に正の相関(r = 0.315)を認めた。本研究の成 果は、日常的な感染症(かぜ症候群等)におけるセルフメディケーションをサポートするための健康維 持や QOL (Quality of Life)の向上に貢献し、また、H. pylori 感染とモズクの食習慣がモズクフコイダン の吸収に関係していることが示唆され、モズクフコイダンの吸収及び代謝の一端を明らかにした。今回 の知見は、消化器系や免疫系の分野での栄養補助食品や医薬品の開発に貢献すると考えられ、博 士(創薬科学)の学位に値すると認める。