



硫酸化多糖フコイダンとβ-グルカンによる協調的免疫力向上の機構を新たに解明 ～機能性多糖類の組み合わせ効果に期待～

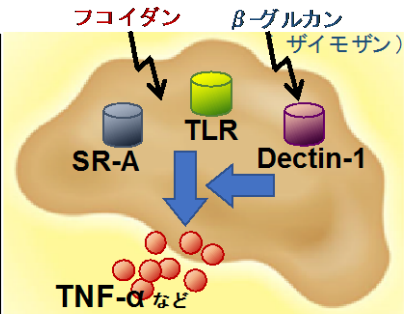
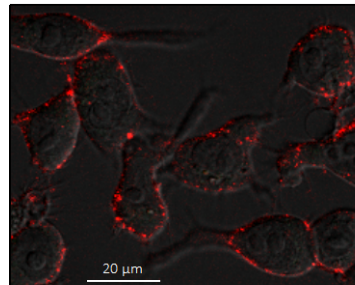
九州大学大学院農学研究院の 宮崎 義之 准教授の研究グループは、海藻由来の硫酸化多糖類であるフコイダンがβ-グルカンと協調して免疫を活性化作用機序を新たに明らかにしました。

フコイダンとβ-グルカンは、各々単独で免疫力の向上に寄与する食品成分として広く知られていますが、その協調効果および作用機序の詳細は不明でした。本研究では、生体外異物の排除にはたらく免疫細胞であるマクロファージの細胞表面上にフコイダンが会合の様子が顕微鏡観察によって示されました。また、フコイダンとβ-グルカンの一種であるザイモザンが協調してマクロファージを活性化することや、その協調効果を発揮するためには“ラフト(いかだの意)”と呼ばれる細胞膜構造が必要であることを見いだしました。さらに、ザイモザンはデクテン-1と呼ばれる異物の識別に関わる受容体タンパク質と相互作用することで、フコイダンのマクロファージ活性化作用をさらに増強することを明らかにしました。本研究結果により、未だ全容解明には至っていないフコイダンの受容体とその作用経路を解き明かすための道筋が開かれました。同時に、協調的活性化に必要な受容体が解明されたことで、効果的な免疫促進作用を発揮する至適成分の組み合わせを持った機能性食品への応用展開が期待されます。

本研究は、(株)ヴェントゥーノならびに特定非営利活動法人 NPO フコイダン研究所により設立された機能性多糖分析学寄附講座における産学連携研究の一環として、また、日本学術振興会科学研究費(17K07819)の支援を受けて実施されました。本研究結果は、2019年6月18日(火)(日本時間)に国際科学雑誌「Biochemical and Biophysical Research Communications」にオンライン掲載されました。

研究者からひとこと:フコイダン
をはじめとする天然多糖類は、健康維持に役立つ機能性が数多く報告されています。その豊かなポテンシャルを、科学的根拠に基づいて最大限に引き出す方策を見いだすため、免疫学的側面から食品機能性研究にこれからも取り組みます。

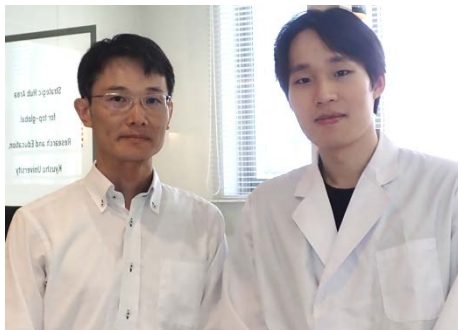
フコイダンの免疫細胞への会合



免疫マクロファージのはたらきを活発にする多糖類の組み合わせ効果
(参考図)

左図:マクロファージ様細胞株 RAW264 の細胞膜表面に沿うようにフコイダン(赤色)がドット状に結合する様子を示した蛍光顕微鏡写真。細胞表面受容体と複合体を形成しているものと考えられました。

右図:フコイダンは、トル様受容体(TLR)やスカベンジャーレセプター-A(SR-A)あるいは未知の受容体と相互作用することでマクロファージの活性化を促し、腫瘍壊死因子(TNF-α)などの免疫活性分子の産生を誘導すると考えられています。加えて、Dectin-1を介したβ-グルカンによる協調刺激が、マクロファージの更なる活性化を導くことが本研究により明らかになりました。



左:宮崎 義之 准教授

右:朴 俊夏 JSPS DC1 特別研究員

【お問い合わせ】 大学院農学研究院 准教授 宮崎 義之

電話:092-802-4778 FAX:092-802-4778

Mail: miyazaki@agr.kyushu-u.ac.jp

■背景

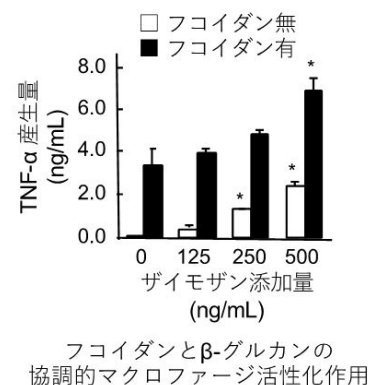
宮崎准教授らの研究グループでは、これまでに、オキナワモズクやメカブなどの褐藻に含まれる硫酸化多糖類^{*1}の一種であるフコイダンの生理作用を明らかにするため、細胞実験や動物実験およびヒト試験など様々な角度から研究に取り組んできました。中でも、「フコイダンの免疫増強作用」に関する研究から、フコイダンを摂取することで感染症予防や癌治療のサポート(治癒力の向上や医薬品の副作用緩和など)に寄与する可能性を見いだしています。フコイダンは難消化性の食物繊維成分であるために体内への吸収量が少なく、そのため、生理作用を発揮する主な場は腸管免疫であると考えられます。これまでの研究から、腸管内に存在するマクロファージ^{*2}や樹状細胞の活性化を促す作用が明らかにされつつありますが、その作用機構は不明な点が多く、また、他の多糖類との生理的相互作用については十分な検討がなされていませんでした。

■内容

本研究では、マウスマクロファージ様細胞株 RAW264 を用いて、多糖類の免疫促進効果の作用機構の解明を試みました。赤色蛍光物質を結合させたフコイタンを用いて免疫細胞との結合を顕微鏡で観察したところ、RAW264 細胞の細胞膜表面に沿ってドット状に結合することがわかり、フコイタンは免疫細胞の細胞膜上に発現する受容体に作用することで、細胞の活性化を誘導する複合体を形成すると考えられました(参考図左)。

また、免疫増強作用を持つことで知られる他の多糖類として β -グルカンに着目し、多糖類の組み合わせ効果を検討したところ、フコイタンとザイモザン(β -グルカンの一種)が協調的に作用して RAW264 細胞の活性化をうながすことが新たにわかりました(右図)。

さらに、フコイタンとザイモザンが RAW264 細胞の活性化において協調効果を発揮するためには、“ラフト(いかだの意)”と呼ばれる細胞膜構造が必要であり、細胞膜上に存在する受容体を介して生理機能を発揮することの裏付けがとれました。フコイダンの受容体については、これまでに研究報告のあるトル様受容体(TLR)やスカベンジャーレセプター-A(SR-A)などが考えられます。一方、ザイモザンは、デクチン-1と呼ばれる異物識別に関わる受容体タンパク質^{*3}と相互作用することで、フコイダンのマクロファージ活性化作用をさらに増強することを本研究において明らかにしました(参考図右)。



■成果

本研究を通して、フコイタンとザイモザンが、細胞表面上に発現するそれぞれの受容体との相互作用を介して、マクロファージの活性化ならびに腫瘍壊死因子(TNF- α)などの免疫活性分子の産生を協調的に高めることをはじめ明らかにすることが出来ました(参考図右)。マクロファージの効果的な活性化を導くこれまでに知られていなかった分子機構を示した本発見は、感染防御能や抗腫瘍免疫の向上を導く方策を考案するうえで極めて有用な学術的知見を提供するものです。

■今後の展開

マウスを用いた摂食試験を実施し、腸管免疫において実際に働くマクロファージなどの免疫細胞を対象にして、フコイタンおよび β -グルカンの生体内での作用機序を明らかにしていく予定です。それによって今後得られる成果から、感染症の予防や癌治療のサポートに寄与する機能性食品への応用展開が期待されます。

■発表論文情報

雑誌名: Biochemical and Biophysical Research Communications (2019年6月18日 オンライン掲載)

論文名: The cooperative induction of macrophage activation by fucoidan derived from *Cladosiphon okamuranus* and β -glucan derived from *Saccharomyces cerevisiae*.

著者名: Yoshiyuki Miyazaki, Yuri Iwaihara, Juneha Bak, Hayato Nakano, Shugo Takeuchi, Hideaki Takeuchi, Toshiro Matsui, Daisuke Tachikawa

D O I: <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2019.06.010>

【用語解説】

- ※1 硫酸化多糖類:フコイダンをはじめとする硫酸基を持った多糖類(食物繊維)の総称。硫酸基を有することで、免疫増強作用など強い生理活性を有することで知られている。
- ※2 マクロファージ:貪食細胞としても知られる免疫細胞。異物を細胞内に取り込んで殺傷・分解する能力が強く、病原微生物やがん細胞の排除を担う。また、腫瘍壊死因子(TNF)などの生理活性物質を分泌し、がん細胞の殺傷や免疫能の向上に働く。
- ※3 異物認識受容体:マクロファージなどの免疫細胞の細胞膜上に発現し、病原体だけが持つ糖鎖のパターン構造など識別して結合することができる一連のタンパク質。フコイダンなどの天然多糖類が結合することで、マクロファージの活性化を促す受容体分子として働くことが報告されている。

【問い合わせ先】

<研究に関すること>

九州大学大学院農学研究院 准教授 宮崎 義之

電話:092-802-4778 FAX:092-802-4778

Mail: miyazaki@agr.kyushu-u.ac.jp

<報道に関すること>

九州大学広報室

TEL : 092-802-2130 FAX : 092-802-2139

Mail : koho@jimukyushu-u.ac.jp

株式会社ヴェントゥーノ 広報担当

TEL : 092-521-2290

Mail : ventuno_corp@ventuno.com

特定非営利活動法人NPOフコイダン研究所

広報担当

TEL : 092-521-2409

Mail : info@fucoidan-life.com