

海産カロテノイドであるフコキサンチンのがん予防作用

里見 佳子

(元) 鈴鹿医療科学大学 薬学部教授

寄 稿

海産カロテノイドであるフコキサンチンのがん予防作用

里見 佳子

(元) 鈴鹿医療科学大学 薬学部 教授

キーワード： フコキサンチン, カロテノイド, 抗腫瘍作用, 発がん抑制作用

要 旨

フコキサンチンは、昆布、ワカメやヒジキなどの褐藻類に含まれるカロテノイドであり、抗腫瘍作用や発がん予防作用についてよく研究されている。フコキサンチンとその代謝物であるフコキサンチノールは培養がん細胞において、G₁ アレストやアポトーシスを誘導すること、また動物発がんモデルで発がんを抑制することが知られている。その作用機序はまだ明確ではないが、重要な因子として MAPK, GADD45, サイクリンや CDK, BCL-2/xL, PI3K/AKT などが報告されている。ヒトでのデータは少ないが、発がんリスクである肥満、炎症、酸化などを抑制することがわかっている。本稿では、提唱されているメカニズムも合わせて紹介し、がん予防物質としての可能性について言及する。

初めに

カロテノイドは自然界に多数存在する色素で、ヒトは食物から摂取しており、ヒト血中には10~20種類のカロテノイドが検出されている。その生理作用は多様で抗酸化作用が最もよく知られているが近年では、がん、加齢性黄斑変性、骨粗鬆症、循環器疾患などの疾患に対する予防作用も報告されている。がんとの関連では、日本人を対象にしたコホート研究で、男性では血中 β -カロテンの濃度が高いと大腸がんや胃がんのリスクが低いことが報告されている^[1,2]。Wu等は、複数の症例・対照研究とコホート研究を合わせたメタ解析で、血中カロテノイド濃度と膀胱がんのリスクに逆相関があることを報告している^[3]。今回は、日本人が比較的多く摂取しているワカメなどに含まれるフコキシサンチンのがん予防作用について紹介する。

フコキシサンチンは、体内でフコキシサンチノール、続いてアマローシアキサンチンへと代謝される (Figure 1)。フ

コキシサンチンの作用として、抗腫瘍作用に加えて、抗炎症、抗肥満、神経変性抑制、筋肉萎縮抑制など多くの作用が報告されている。細胞や動物を用いた実験では、フコキシサンチンによって様々なシグナル分子が変動することが知られており、作用機序の解明が進められている^[4,5]。

フコキシサンチンのがん細胞増殖抑制作用

フコキシサンチンは多くのがん細胞の増殖を抑制し、主に G_1 アレストやアポトーシスを誘導することが知られている^[4,5]。細胞によって反応は異なり、これまでに G_1 アレストを誘導する場合は細胞周期関連因子であるp21やp27の増加、サイクリンやCDKの減少、RBのリン酸化減少などが報告されている。また、 G_1 アレストに伴いMAPKの活性化とGADD45Aの増加が起きることも報告されている。一方アポトーシスを誘導する場合は、NF κ Bの不活化、アポトーシス誘導因子であるBAXの増加、アポトーシス抑制因子であるBCL-2やBCL-xLなどの減少が

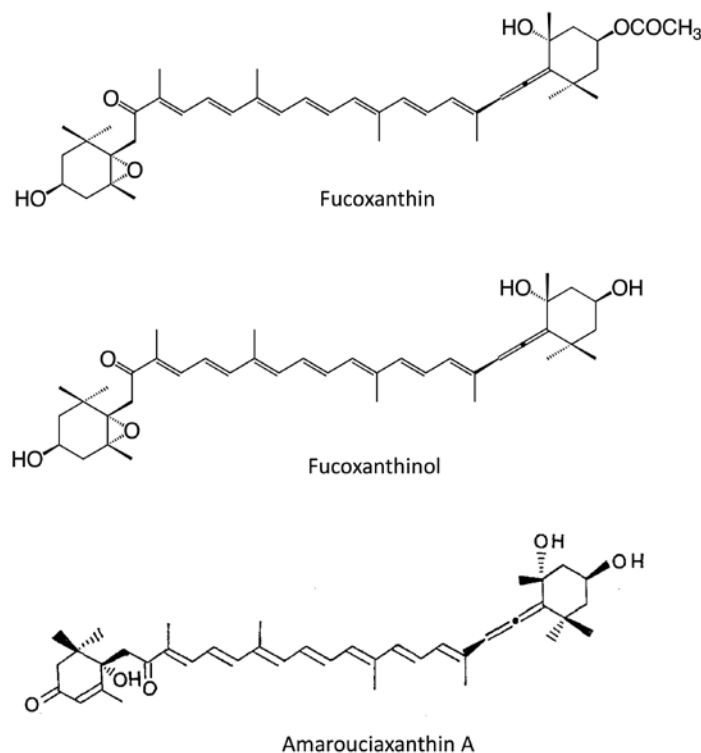


Figure 1. Chemical structures of fucoxanthin, fucoxanthinol and amarouciaxanthin A.

報告されている。その他、MAPK や PI3K/AKT などのタンパク質リン酸化カスケードが変動することも知られている。近年では網羅的遺伝子発現解析の結果、さらに多くの遺伝子発現が変動することが報告されている。Terasaki 等は、マウス膀胱がん細胞はフコキサンチノールにより S 期でのアレストが起こり、サイトカイン、細胞接着関連因子、PI3K/AKT, MAPK, 細胞周期関連因子などの変動が誘発されることを見出した。そしてフコキサンチノールは、まず細胞膜表面でサイトカインレセプターや細胞接着因子を刺激し、その後下流の PI3K/AKT, MAPK や細胞周期関連因子を抑制しているのではないかと推測している^[6]。フコキサンチンの作用機序に関連して報告されている代表的な因子を Figure 2 にまとめた (Figure 2)。

により、マウスやラットの化学発がんモデル系で大腸がんの発症を抑制することが報告されている^[5]。さらにフコキサンチン単独の経口投与は、発がん物質により誘発されるマウス十二指腸がんや大腸がんを抑制すること、自然発症性のマウス肝臓がんを抑制することが報告されている^[4,5]。Xenograft モデルでは経口投与により、メラノーマ、リンフォーマや子宮頸がんの増殖を抑制すること、移植された肉腫にアポトーシスを誘導することなどが報告されている^[4]。Terasaki 等は、フコキサンチンはアゾキシメタン/デキストラン硫酸ナトリウム誘発性のマウス大腸がんの発症を抑制し、アノイキス関連タンパク質の発現が増強していることを見出している^[6]。

発がんモデル系における発がん抑制作用

フコキサンチンを含む褐藻類やその抽出物の経口投与

ヒトにおける発がん抑制作用

これまでにフコキサンチンのヒトでの発がん抑制を示す直接的なデータは無い。しかし、発がんリスクと考えられ

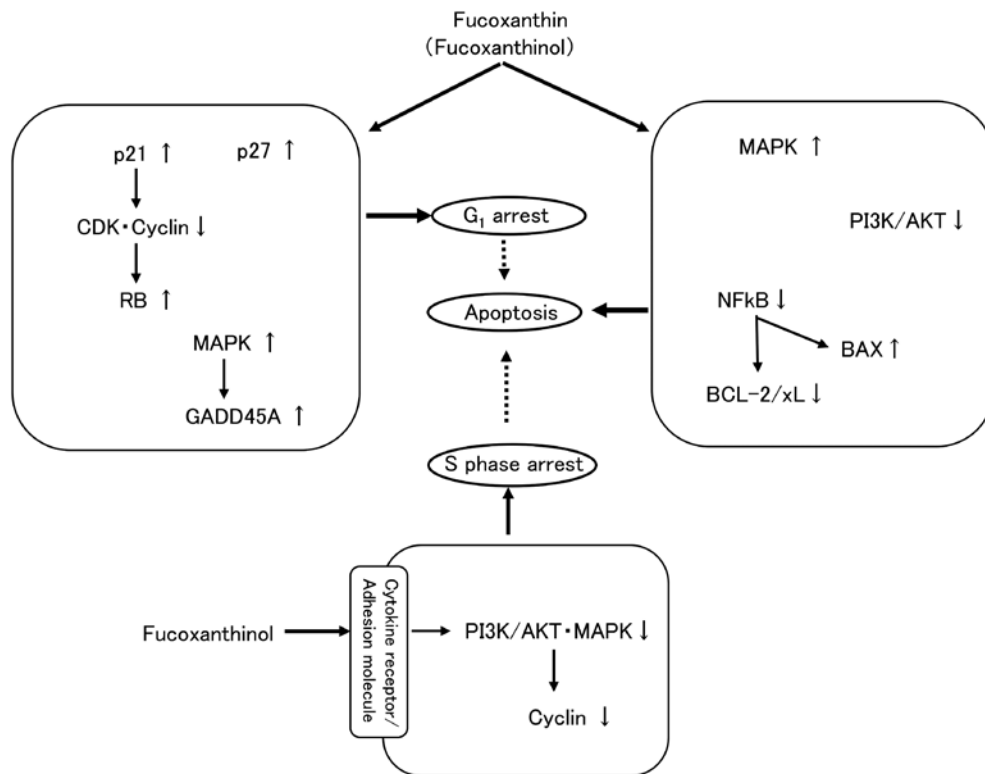


Figure 2. Antitumor effects of fucoxanthin/fucoxanthinol and associated factors.

BAX, BCL-2 associated X. BCL-2, B-cell lymphoma-2. BCL-xL, B-cell lymphoma-X-linked inhibitor of apoptosis. CDK, Cyclin-dependent kinase. GADD45, Growth arrest and DNA damage-inducible 45. MAPK, Mitogen activated protein kinase. NFκB, Nuclear factor kappa B. p21, Cyclin-dependent kinase inhibitor 1A. p27, Cyclin-dependent kinase inhibitor 1B. PI3K, Phosphatidylinositol-3-kinase. AKT, AKT serine/threonine kinase. RB, RB transcriptional corepressor.

ている肥満、炎症、酸化などを抑制することが幾つかの介入試験により示されている^[5]。Abidov等はアメリカ人肥満女性を対象にした試験で、海藻抽出物の摂取により、対照群と比較して体重や中性脂肪の減少が見られたこと^[7]、Mikami等は日本人成人を対象にした試験で、海藻抽出物の摂取によりHbA1cの減少が見られたこと^[8]などを報告している。また、Hitoe等は日本の中等度肥満の成人を対象にした試験で、フコキサンチンの摂取により、BMIと体脂肪の減少が見られたことを報告している^[9]。

まとめ

フコキサンチンは多くの遺伝子・タンパク質発現と細胞内シグナル伝達を変動させて、抗腫瘍作用・発がん抑制作用を示す。フコキサンチンやフコキサンチンを含む褐藻類の摂取は、がん予防に有効である可能性がある。しかし、ヒトでのがん予防作用はまだ明らかではなく、ヒトでの臨床試験が必要である。また、作用機序についても更なる解明が求められる。

文献

- [1] Wakai K, Suzuki K, Ito Y, Kojima M, Tamakoshi K, Watanabe Y, et al. Serum carotenoids, retinol, and tocopherols, and colorectal cancer risk in a Japanese cohort: effect modification by sex for carotenoids. *Nutr Cancer*. 2005;51(1):13-24.
- [2] Persson C, Sasazuki S, Inoue M, Kurahashi K, Iwasaki M, Miura T, et al. JPHC Study Group. Plasma levels of carotenoids, retinol and tocopherol and the risk of gastric cancer in Japan: a nested case-control study. *Carcinogenesis*. 2008;29(5):1042-1048.
- [3] Wu S, Liu T, Michalek JM, Mesa RA, Parma DL, Rodriguez R, et al. Carotenoid intake and circulating carotenoids are inversely associated with the risk of bladder cancer: a dose-response meta-analysis. *Adv Nutr*. 2020;11(3):630-643.
- [4] Satomi Y. Antitumor and cancer-preventative function of fucoxanthin: a marine carotenoid. *Anticancer Res*. 2017;37(4):1557-1562.
- [5] Terasaki M, Kubota A, Kojima H, Maeda H, Miyashita K, Kawagoe C, et al. Fucoxanthin and colorectal cancer prevention. *cancers (Basel)*. 2021;13(10):2379. doi: 10.3390/cancers13102379.
- [6] Terasaki M, Inoue T, Murase W, Kubota A, Kojima H, Kojima M, et al. Fucoxanthinol induces apoptosis in a pancreatic intraepithelial neoplasia cell line. *Cancer Genomics Proteomics*. 2021;18(2):133-146.
- [7] Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S. The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(1):72-81.
- [8] Mikami N, Hosokawa M, Miyashita K, Sohma H, Ito YM, Kokai Y. Reduction of HbA1c levels by fucoxanthin-enriched akamoku oil possibly involves the thrifty allele of uncoupling protein 1 (*UCP1*): a randomised controlled trial in normal-weight and obese Japanese adults. *J Nutr Sci*. 2017;14;6. doi: 10.1017/jns.2017.1.
- [9] Hitoe S, Shimoda H. Seaweed fucoxanthin supplementation improves obesity parameters in mild obese Japanese subjects. *Func Foods Health Dis*. 2017;7:246-262.

— プロフィール —

里見 佳子 元鈴鹿医療科学大学薬学部薬学科・教授
(医学博士)

〔経歴〕1977年京都大学薬学部卒業，1994年京都府立医科大学大学院医学研究科修了，1994年国立がんセンター研究所研究員，1995年京都府立医科大学助手（2002年講師），2009年鈴鹿医療科学大学薬学部教授，2021年同退職。〔専門〕薬学，腫瘍薬学，がん予防学。

Cancer-preventative function of fucoxanthin : a marine carotenoid

Yoshiko SATOMI

(former) Professor, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
Suzuka University of Medical Science

Key words: fucoxanthin, carotenoid, antitumor activity, cancer-preventative activity

Abstract

Fucoxanthin is a marine carotenoid mainly found in brown seaweeds. Its antitumor and cancer-preventative functions have been extensively investigated. It is well known that fucoxanthin and its metabolite fucoxanthinol induce G1 cell-cycle arrest and apoptosis in various cell lines and can inhibit cancer development in animal models. It is required that the underlying mechanism of action of fucoxanthin be elucidated in order to facilitate the development of cancer-prevention strategies in humans. Researchers have indicated some key molecules including MAPK, GADD45, Cyclin/CDK, BCL-2/xL, PI3K/AKT and others are involved in its function. Little data is available on the direct evidence of cancer-preventative action of fucoxanthin in human. Some studies have shown that fucoxanthin improve the risk factors for cancers such as obesity, inflammation and oxidation. In this article, the mechanisms by which fucoxanthin could exert its antitumor and cancer-preventative actions in cell lines and animal models are discussed, in addition to the potential use of fucoxanthin as a promising compound for cancer prevention.