

動物におけるカロテノイドの生理機能と生物活性

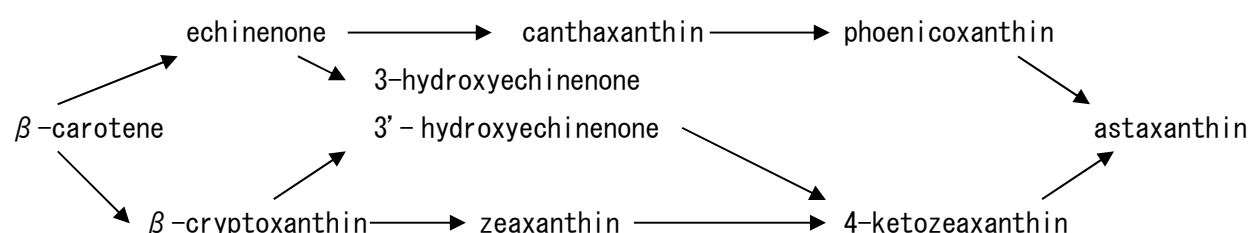
動物体内でビタミンAに変換される化合物はプロビタミンAと総称される。 β -エンドグループの4位のケト基の還元的代謝の発見により、従来プロビタミンAとはみなされていなかったキサントフィル類のルテイン、ゼアキサンチン、ツナキサンチン、アスタキサンチン、などがデヒドロレチノールと少量のレチノールとに代謝される事が明らかになった。さらに生成したデヒドロレチノールの一部がレチノールまで還元的に代謝される事も分かってきた。海産魚ブリ卵においても投与したアスタキサンチンが還元的に代謝されて中間代謝産物ゼアキサンチンからデヒドロレチノールが生成しレチノールに至る。またカロチノイド及びビタミンA欠乏食で30日間飼育したラットに対して各種カロチノイド及びデヒドロレチノールを1mg添加した試料を8日間与えた結果、アスタキサンチン投与でも有意の差でレチノールに代謝されていることが認められた。

[松野隆男、幹渉：化学と生物 28、4、p 219-227 (1990)]

アスタキサンチンの生合成

海洋性細菌におけるアスタキサンチン生合成について

A. aurantiacus sp. を液体培養後、菌体のアセトン抽出液をHPLCに供しカロテノイド組成を分析した。また各カロテノイドは精製後、標品との比較、各種機器分析等を実施して同定した。菌体抽出液のカロテノイド画分より次の成分を単離・同定した。 β -carotene、echinenone、canthaxanthin、phoenicoxanthin、3-hydroxyechinenone、3'-hydroxyechinenone、 β -cryptoxanthin、zeaxanthin、4-ketozeaxanthin、astaxanthin。以上の結果より生合成経路を下記の通り推定した。すなわち β -caroteneの3,3'位の水酸基および4,4'位のカルボニル化は培養条件によって適宜進行しastaxanthinが生合成されと考えられた。



[横山昭裕、幹渉：平成四年度日本水産学会秋季講演要旨集、p 171 (1992)]

アスタキサンチンの抗酸化能比較実験

本実験では生化学的に生じたフリーラジカルに対して抗酸化物質の除去能を比較したものである。選択した抗酸化物質の oxygen free radical 除去能を vitamin C、E そして β -carotene と比較した。in vitro の系において superoxide anion と hydroxyl radical を生じさせ、oxygen free radical 除去能の濃度依存性を蛍光分析によって測定した。

実験内容

Materials and Methods

1. oxygen free radical を発生させる。

oxygen free radical は以下の様に発生させた。

- a. superoxide anion radical : 5ml の Tris-HCl buffer 中で xanthine(100 μ M)を 8mU/ml の xanthine oxidase で反応させた。
- b. hydroxyl radical : 全量 2ml の反応液 (5mM Tris-HCl, 100 μ M FeCl₃, 100 μ M EDTA, and 100 μ M xanthine) に xanthine oxidase を加えることで反応を開始させ、hydroxyl radical を生じさせた。

2. 成分

Cyanotech Corporation (Hawaii) 提供の BioAstin Oleoresin (5%天然アスタキサンチン含有) を用いた。

3. 蛍光分析

活性酸素種の指標となる化学ルミネセンスは Chronolog Lumivette luminometer(Chronolog Corp., Philadelphia, PA)を用いて測定した。この定量は 3ml のミニバイアルで行う。このバイアルを測定前に 37°Cに保温し、それぞれのバイアルについて background 化学ルミネセンスを測定した。サンプルは 15 分間 37°Cで加温した後、4 μ M のルミノールを加え、蛍光反応を生じさせた。結果は count/unit・time の値から background の値を引いた数値を求めた。

4. 統計学的分析

各群の間における有意差は student の t 検定によって求めた。この分析を用いて 5%以下を有意差があると判断した。各値は 4~6 回測定した値の平均値±標準偏差値で表した。

結果

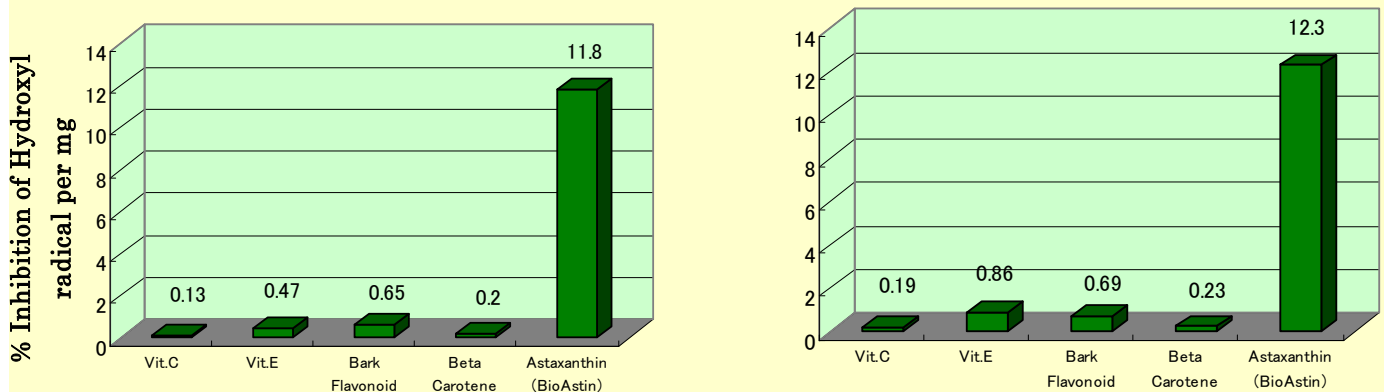
- A. in vitro の系における、生化学的に発生させた superoxide anion radical 除去能について抗酸化物質とカタラーゼを加えた superoxide dismutase との比較

Table.1 に抗酸化物質による superoxide anion radical 除去能の比較が示されている。化学ルミネセンスは一般的に活性酸素種の生成を定量するために用いられる。ポジティブコントロールとしてカタラーゼ(200 μ g/ml)を加えた superoxide dismutase(200 μ g/ml)を用いた。

in vitro の系における、生化学的に発生させた hydroxyl radical 除去能について抗酸化物質と mannitol との比較

Table.2 には抗酸化物質による hydroxyl radical 除去能の比較が示されている。化学ルミネセンスは一般的に活性酸素種の生成を定量するために用いられる。hydroxyl radical の強いスカベンジャーである Mannitol($1.25 \mu\text{M}$)をポジティブコントロールとした。

Astaxanthin exceptionally Powerful redical scavenger



From D.Bagchi, Creighton University

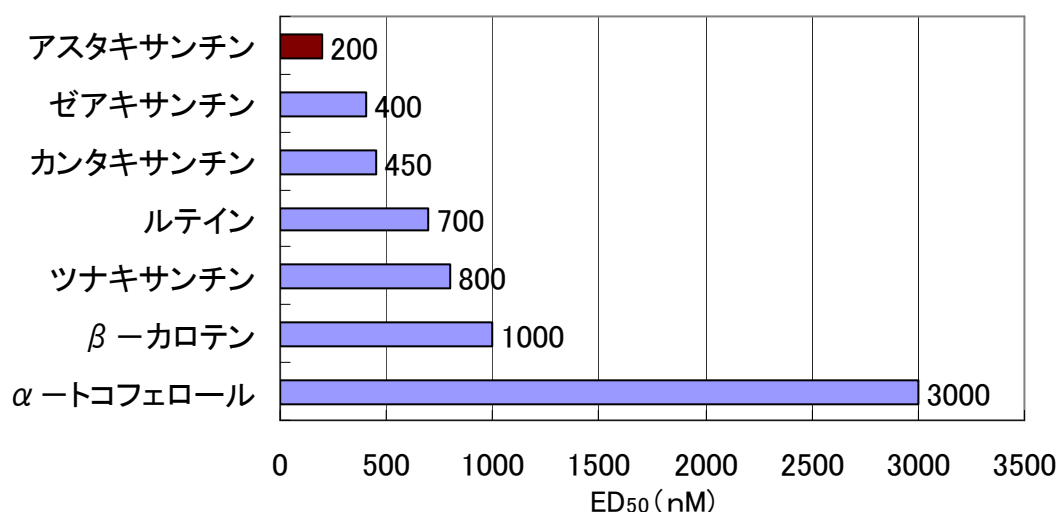
【Debasis Bagchi, Ph.D.

Pharmacy Science, Creighton University School of Health Sciences, 2500 California Plaza, Omaha, NE 68178】

動物性カロテノイドの生物学的機能及び活性

- 1) 動物における活性酸素に対する消去物質又はスカベンジャーとしてのカロテノイドの役割を検討した。一重項酸素に対する抑制効果を白色ライト照射の下、メチレンブルーにより産生された一重項酸素量をTBA（チオバルビツール酸）法により測定する事で、各種カロテノイドと α -トコフェロールを比較検討した結果、アスタキサンチンが最も強力であり、その活性は α -トコフェロールの約100倍、 β -カロテン、ゼアキサンチン、ツナキサンチン、ルテインと比較しても10倍以上の活性があった。
- 2) アスタキサンチン、ゼアキサンチン、ルテイン、ツナキサンチン、カンタキサンチン、 β -カロテンについて、プロトポルフィリンⅨを用い、1%リノール酸含有50%DMSCO中でフリーラジカルを発生させ、この系における各カロテノイドのラジカル捕捉活性を検討した。ラジカルの検出は20%TCA及び0.25N-HClを用いて反応停止後、TBA法により測定した。アスタキサンチンのED₅₀（50%有効量-サンプル数の50%に効果が現われる用量）は200nMと最も活性が強く、また対照として用いた α -トコフェロールのED₅₀は3000nMでアスタキサンチンの捕捉活性は α -トコフェロールの15倍であった。水酸基およびカルボニル基が活性に強く寄与し、一重項酸素に対するカロテノイドの消去活性と良く似た機構が存在すると考えられた。

カロテノイドのラジカル捕捉能



- 3) リノール酸メチル溶液とラジカル発生試薬を用いてフリーラジカル連鎖反応を誘起させ、各種カロテノイドの捕捉活性を比較検討した。その結果、 β -カロテンよりもカンタキサンチンやアスタキサンチンなどのカルボニル基を有するカロテノイドの方が脂質ヒドロペルオキシドの生成を強く抑制した。
- 4) ラットの赤血球を用い、ジアシル酸と鉄イオンを作用させたフリーラジカルによって脂質過酸化を発生させた。アスタキサンチンの過酸化反応の抑制活性は、カロテノイドや他の酸化防止剤を含んでいないコントロールと比較研究されている。(図1)
- アスタキサンチンのペルオキシラジカルによる脂質過酸化の抑制活性は、ED₅₀=約2 μ Mであり、非常に強力なものであった。

5) 第一鉄イオンを用い、アスタキサンチンを加えた際のラットミトコンドリアでのペルオキシラジカルによる脂質過酸化連鎖反応の抑制活性を検討した。 α -トコフェロールのED₅₀が約10 μ Mに対し、アスタキサンチンのED₅₀は約40nMであり、アスタキサンチンは α -トコフェロールに比べて1000倍の活性を示した。この結果は、アスタキサンチンの活性化のためにはミトコンドリア膜との親和性が非常に重要であることを示唆し、親和性はアスタキサンチンの場合、ポリエーテル鎖、および3-hydroxy基、cyclohexene環の4-keto置換基のそれぞれが、これらの役割を果たす。(図2)

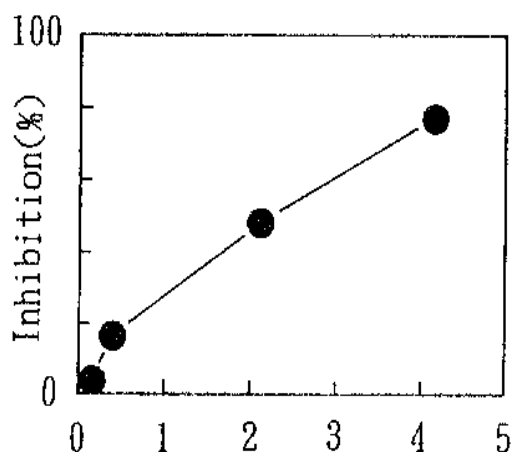


図1 ラット赤血球のフリーラジカル作用に対するアスタキサンチンの抑制活性

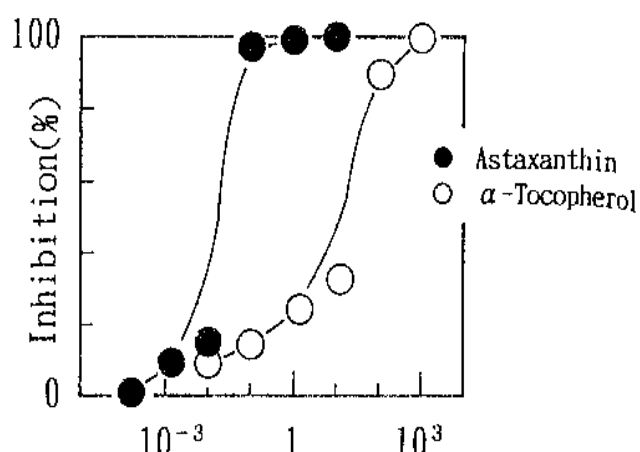
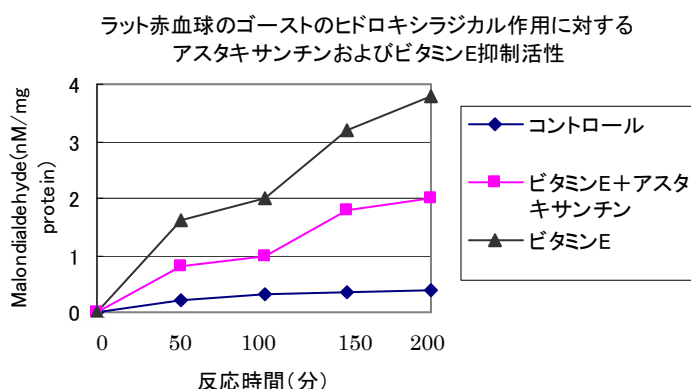


図2 ラットミトコンドリアのフリーラジカル作用に対するアスタキサンチンと α -トコフェロールの抑制活性

6) ラット赤血球を用いてアスタキサンチンのヒドロキシラジカル消去活性を検討した。コントロール食餌を投与したラットから得られたヘモグロビン欠損赤血球は、ほとんど脂質過酸化反応を受けなかったのに対して、ビタミンE不足食餌を投与したラットからは高濃度のmalondialdehydeを産生した。ビタミンE不足食餌にアスタキサンチンを1mg/100g加えた餌をラットに与えた結果、明らかにmalondialdehydeの産生を抑え、脂質過酸化反応が抑えられた。この結果はアスタキサンチンが試験管内だけでなく生体内モデル系においても有効で、膜のリン脂質を保護すると推定される。



[松野隆男、幹渉：化学と生物 28、4、p 219-227 (1990)]

[Miki:Pure&Appl. Chem., 63, p 141-146(1991)]

[幹 渉、他：平成 6 年度日本水産学会春季大会講演要旨集、p 253 (1994)]

[寺尾 純二：第3回カロテノイド研究懇話会講習要旨集、p. 211(1989)]

カロテノイドの抗酸化作用について

アスタキサンチンの一重項酸素消去活性とこれに伴う過酸化脂質に対する抗酸化作用を明らかにした事により、これら活性酸素に係わるカロテノイドの生物活性がレチノイドとは無関係に発現していると確認された。

[幹渉、山口勝巳、鴻巣章二：昭和 57 年度日本水産学会春季大会講演要旨集 P211 (1982)]

化学発光検出器を用いたカロテノイドの一重項酸素消去活性の測定

$^1\text{O}_2$ 消去活性物質を探索するスクリーニング方法は何らかの光励起増感剤を用いて $^1\text{O}_2$ を発生させ、脂肪酸等に過酸化反応を起こさせた後、脂質の過酸化価を測定する方法が一般的であるが、感度が低いこと、他の活性酸素の影響など種々の問題点を抱えているが、高感度で簡便な $^1\text{O}_2$ 消去活性測定法が新たに開発された。各種カロテノイドに対して適用した $^1\text{O}_2$ の発生は 1,4-dimethylnaphthalene を methylene blue、 O_2 存在下で CH_2Cl_2 中光照射することによって合成される過酸化物を用い、光励起増感剤と基質との相互作用を避けた。この過酸化物は熱分解して純粋な $^1\text{O}_2$ を発生するので各種カロテノイド存在下での $^1\text{O}_2$ から $^3\text{O}_2$ への遷移過程における発光を化学発光検出器を用いて測定し、消去活性を算出した。なお対照として α -tocopherol を用いた。使用した全てのカロテノイドが α -tocopherol より強い活性を示した。

[清水延寿、幹渉：平成四年度日本水産学会春季大会講演要旨集、p 322 (1992)]

海洋性由来カロテノイドの一重項酸素消去活性

astaxanthin の 3 種の立体異性体、astaxanthin diester、zeaxanthin、lutein、tunaxanthin、canthaxanthin、 β -carotene で、対照として α -tocopherol を用いた。メチレンブルーを用いて 50% EtOH 水溶液中、光照射によって一重項酸素を発生させ、ここで誘起されるリノール酸の酸化を TBA 値として測定した。この系における各試料の抗酸化作用を指標とし、一重項酸素消去活性を比較検討した。

Astaxanthin >>> astaxanthin diester

Astaxanthin >> α -tocopherol

Astaxanthin >> zeaxanthin > β -carotene

Astaxanthin > canthaxanthin > β -carotene

(3S, 3' S)-astaxanthin = (3S, 3' R)-astaxanthin = (3R, 3' R)-astaxanthin

zeaxanthin > lutein > tunaxanthin

すなわち活性の強さは 3, 3' 位の水酸基の有無、4, 4' 位のカルボニル基の有無、共役 2 重結合の長さなどによって支配されると考えられた。立体異性間で有意差は認められなかった。

[幹渉：平成二年度日本水産学会秋季大会講演要旨集、p 184 (1990)]

糖尿病性白内障におけるアスタキサンチンの効果

糖尿病ラットにおけるたんぱく質の糖化反応、脂質過酸化反応および白内障の進行についてアスタキサンチン投与により抑制できるかどうか検討した結果、1) 血糖値の上昇が有意に抑制される、2) 肝臓中スーパーオキシドディスムターゼ活性の低下が有意に抑制される、3) 血清中総コレステロールおよびトリグリセライドの上昇を抑制する傾向がみられる、4) 肝臓中過酸化脂質量が有意に抑制される、5) 白内障の進行が明らかに抑制されることが分かった。

[監物ら：第 51 回日本栄養・食糧学会講演要旨 P170 (1997)]

アスタキサンチンによる、ラットの糖尿病モデルに発症する白内障の抑制作用

ラットの糖尿病モデルに白内障が発生することはよく知られている。試験者は、アスタキサンチンによる白内障抑制作用を以下のように確認している。

Wistar 系ラット 16 匹を用い、2 週間の予備飼育後、生理食塩水に溶解したストレプトゾトシン (STZ) (5mg/100g 体重) を腹腔内投与し、2 週間後に血糖値を測定して血糖値が 200mg/dl 以上にあることを確認した。この糖尿病ラットを 2 群に分け、STZ 投与日を 0 週とし、調整した飼料は 2 週目から摂取させ、約 4 ヶ月間飼育した。

糖尿病ラットの眼を飼育期間を通して定期的に観察し、白内障の進行を記録した。眼が赤く透明で白濁のないものを 0、眼が真っ白に濁り白内障がもっとも進行していると思われるものを 9 とし、各群個々に左右の眼を観察した。

アスタキサンチンを 100ppm 添加した食事を与えられたラットは、コントロール群のラットに比べ、STZ の投与による白内障の発生が有意に抑制された。

[試験者：サントリー株式会社]

抗炎症

アスタキサンチン摂取による単純疱疹および口内炎の抑制効果

1 カプセル中、アスタキサンチン 1.0mg を含有するサフラワーオイル混合ソフトカプセルを試験品とした。

[症例 1]

4～6 週間毎に平均して 10～14 日間、単純疱疹に苦しむ 50 歳男性の場合、1 日にアスタキサンチン 3mg（ソフトカプセル 3 粒）を疱疹期間の 2 週間服用すると、発症期間が 2 週間から 2 日間に短縮した。また、アスタキサンチンの服用から 3 ヶ月間、単純疱疹の再発はなかった。

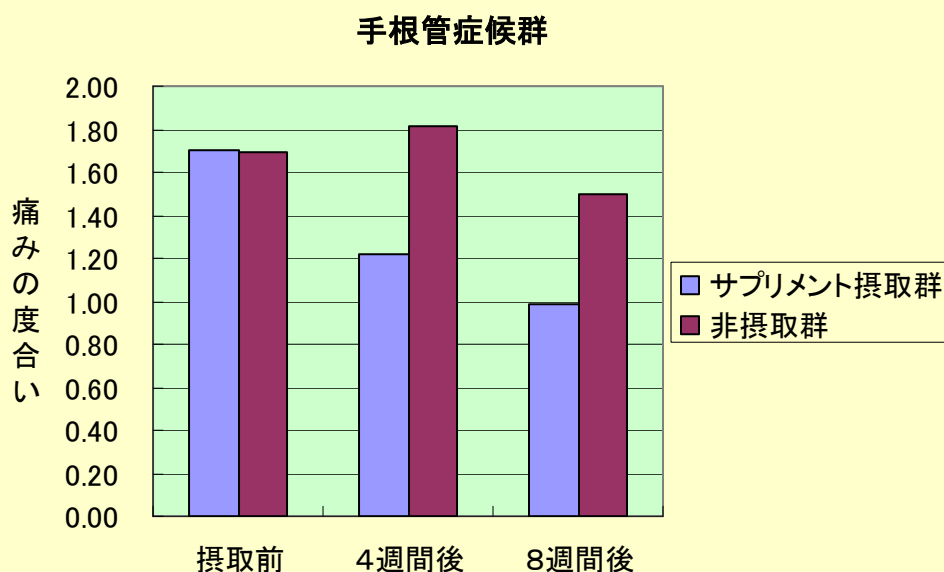
[症例 2]

12 歳のときから口内炎に苦しむ 35 歳の男性で、酸味や刺激のある食事には苦痛を伴っていた。毎日、アスタキサンチン 2.0mg（ソフトカプセル 2 粒）を 3 週間服用すると、口内炎は軽減され、痛みを伴わずに酸味や刺激のある食事を取ることが出来るようになった。サプリメントの服用を停止すると、口内炎は 10 日以内に再発した。しかしながら、前と同量のサプリメントを服用すると、約 3 週間で症状は改善し、アスタキサンチンを服用している間は再発しなかった。

【試験者：サイアノテックコーポレーション／米国】

手根管症候群（腱鞘炎などの症状）におけるアスタキサンチンの効果

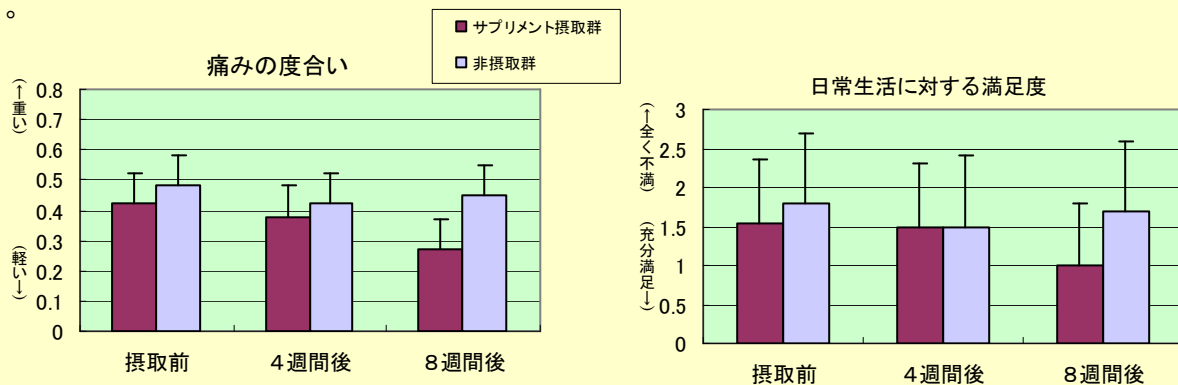
手根管症候群治療へのアスタキサンチン含有カプセルの効果を評価する為に二重盲検比較対照試験を行った。被験者は、8 週間、毎食後一日 3 粒摂取した。この実験は、無作為に選んだ 13 人のグループにアスタキサンチンとして一日 12mg を与え、同様に選んだ 7 人のグループには偽薬を与え、計 20 人の被験者で行われた。その結果、昼間の痛みの度合に関して、サプリメントグループでは、初期値 1.69 ± 0.99 → 8 週間後 1.00 ± 0.88 、コントロールグループは初期値 1.67 ± 0.47 → 8 週間後 1.50 ± 0.50 であった。昼間痛みの持続時間においてサプリメントグループでは、同様に 2.15 ± 1.23 → 1.38 ± 1.44 。コントロールグループは、 2.17 ± 1.07 → 2.17 ± 1.34 であった。被験者の幾人かは生活スタイルが改善したと報告された。アスタキサンチン含有製品は、患者の日中の痛みの持続時間を短くし、苦痛を軽減することから手根管症候群に効果的な治療かもしれないといえる。統計的には痛みが減少傾向にあるという結果が得られた。



[Yeal Nir, et al: Health Research and Studies Center, LA, CA. 試験者：サイアノテックコーポレーション／米国]

リウマチ性関節炎患者におけるアスタキサンチンの効果

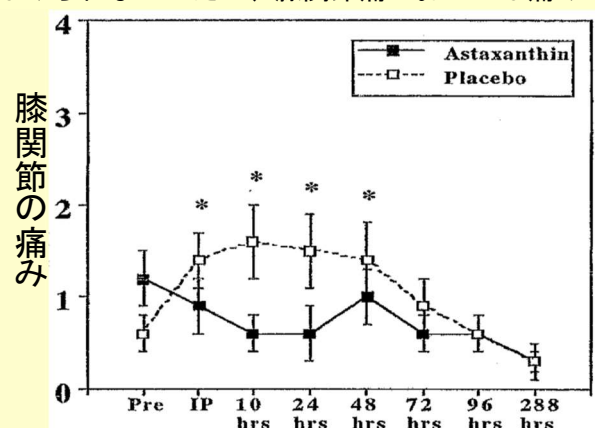
リウマチ性関節炎への治療におけるアスタキサンチン含有カプセルの効果を二重盲検法比較対照試験により検討した。この試験は合計 21 人の被験者に対し 8 週間、毎食後 1 カプセル、一日 3 カプセルを摂取させた。無作為に選んだ 14 人のグループにアスタキサンチンを一日 12mg 与え、同様、7 人のグループには偽薬を与えた。その結果、8 週間後の“痛みの度合い”はサプリメントグループでは、 0.27 ± 0.25 であり、コントロール群では、 0.45 ± 0.14 であった。また日常生活に対する“満足感”スコアはサプリメントグループが 1.00 ± 0.60 、一方コントロール群では 1.67 ± 0.94 であった。アスタキサンチン含有製品は、リウマチ患者の痛みを軽減し、充実した日常生活を行えるようにするために、重要なサプリメントである可能性がある。



【Yeal Nir, et al: Health Research and Studies Center, LA, CA. 試験者: サイアノテックコーポレーション/米国】

膝関節痛に対するアスタキサンチン(Bio Astin®)の効果

- ・筋肉痛は、運動後 24～48 時間で痛みが遅れて現れることから、「遅発性筋肉痛 (DOMS)」と呼ぶ。
- ・エキセントリックトレーニング（すなわち、筋肉が伸びる時の負荷をかける筋力トレーニング）は、最も DOMS が現れやすいようである。
- ・ウェイトトレーニングをしている男性 20 名は、無作為にアスタキサンチン(Bio Astin®)摂取とプラセボ摂取のグループ (n=10) に分けられた。
- ・サプリメント (アスタキサンチンとして 6mg/日) やプラセボを 3 週間、二重盲検法に従い経口摂取した。3 週間のサプリメント摂取期間の後、DOMS を引き起こすように作成されたエクセントリック運動セッションを行った。
- ・痛みの評価には製薬業界で一般的に使用されているリッカート尺度が使用された。
- ・アスタキサンチングループは膝痛に変化はなかった。
- ・筋肉痛においては有意差はみられなかったが、膝関節痛においては痛みの発生が抑えられた。



[Exercise Biochemistry Laboratory University of Memphis]

Bio Astin の CRP (C-reactive protein) に対する効果

-二重盲検比較対照試験-

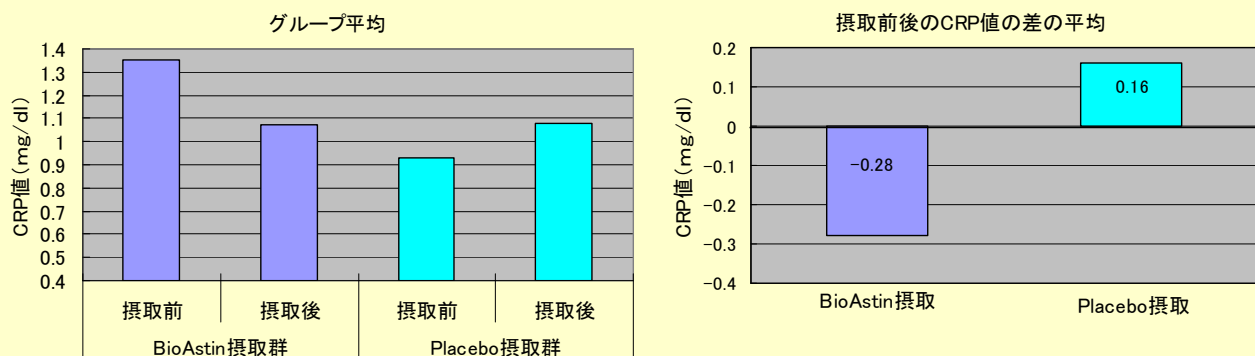
アスタキサンチンを毎日摂取することにより、リウマチや主根管症候群のような炎症に改善効果が認められているが、この研究では更に Bio Astin を摂取することにより CRP が大幅に低減することが確認された。

この研究は 25 人の被試験（17 人が試験品、8 人がプラセボ）に対し 8 週間の試験期間で実施した。試験品のソフトカプセルには 4mg のアスタキサンチン、40mcg のルテイン、65 IU のベータカロテン、10 IU のビタミン E、そしてサフラワーオイルが含まれている。この被試験者各グループは 8 週間、1 日合計 3 個のカプセルを毎食時 1 個ずつ服用した。この試験は二重盲検法によって行われた。

CRP 値のグループ平均は以下の表の通りであった。

Table 1 C-Reactive Protein 測定

グループ	n	CRP mg / d l	
		試験開始時	試験終了時
試験品群	17 名	1.35±1.55	1.07±1.35
プラセボ群	8 名	0.93±0.57	1.08±0.48



データの解析には Mann-Whitney U-test を用いた。サンプル数が少ないにも係わらず CRP レベルに大きな差異があることが判明した。(P<0.05)

8 週間 Bio Astin を摂取した試験者は平均 20% 以上 CRP レベルが下がったのに対し、プラセボ摂取の被試験者の減少はなかった。

今回の発見はサンプル数が少なく、より大きなサイズでやり直すべきかも知れない。しかし最近の心臓の健康状態やその他の生活上脅威となる指標として CRP が注目されているが、Bio Astin の摂取による CRP レベル減少の発見は更なる注目をあびる有望なことである。

CRP (C-Reactive Protein) とは：

CRP は全身的な炎症時に増加する急性局面のタンパク質の一つである。血中の CRP レベルを検査することは心臓血管病の危険性を調べる新たな手法になる可能性があると考えられている。

その他、ガン、心臓病、血栓症、糖尿病、アルツハイマーなどの生活習慣病も関係していることが研究されている。(P12 参照)

【 試験者:サイアノテックコーポレーション 2006 年 Health Research & Studies Center, Los Altos, CA : Gene A Spiller, Phd, Antonella Dewell, MS, RD, Sally Chaves, RN, Zaga Rakidzic 】

体内炎症、大腸がんの黄信号 厚生省調査

体内の炎症の程度を示す「CRP」というたんぱく質の値が高いほど、大腸がんになりやすいことが、厚生労働省研究班の大規模調査でわかった。

CRPは通常の血液検査に含まれる項目。大腸がんの予防対策への活用が期待できそうだ。

研究班(研究責任者＝津

金昌一郎・国立がんセンタ

ー予防研究部長)は、男性

約1万5300人、女性約

2万6700人を11年半に

わたり追跡調査。うち37

5人が大腸がんになった。

がんにならなかった人も

含め、約1100人につい

て、調査前に提供を受け

ていた血液のCRP値を

通常より100倍以上感度

のよい方法で分析、4グル

ープに分けた。その結果、

大腸がんになる危険度は、

CRP値の最高グループ

(血液1リットルあたり0・96

ミリ・g以上)が最低グルー

プ(同0・24ミリ・g未満)

より1・6倍高かった。研

究担当の毎月静・国立がん

センター予防研究部研究員

は「大腸がんの危険が高い

人をえり分け、予防対策に

生かすのに参考になる基礎

的成果だ」と話している。



CRP(C Reactive Protein)C.リ

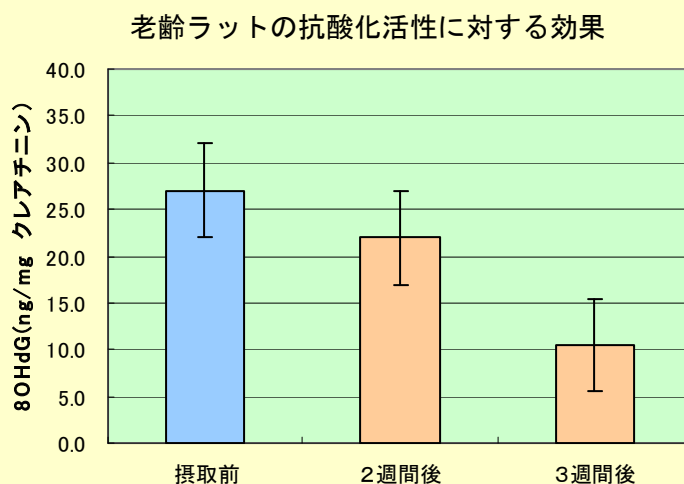
アクティブ・プロテインの略。体内で炎症が起きると増えるたんぱく質。細菌感染症や関節リウマチなどによる炎症で値が高くなる。値が高いと、なぜ大腸がんの危険度が高まるのかはわかっていない。

抗 老 化

老齡ラットにおけるDNAの酸化的損傷に対するアスタキサンチンの効果

老化の進行と遺伝子DNAの酸化的損傷との間に相関があるといわれている。DNAの構成成分グアノシンは活性酸素により酸化障害を受けると8-Hydroxy-deoxyguanosineを生じる。8-OHdGはDNA中にそのままの残る場合もあり、遺伝子の突然変異を引き起こし、細胞癌化の原因の一因とも考えられている物質である。また8-OHdGレベルと疾病との間には様々な関連が指摘されている。8-OHdGはDNA中から切り離され排泄されるので尿中の8-OHdGを測定することによりアスタキサンチンの酸化抑止効果を確認することができる。実験動物は26月齢ラット（雌）5匹を使用した。アスタキサンチンを0.2%含む飼料および精製水を自由摂取させた。アスタキサンチン摂取前、およびアスタキサンチン摂取後2、3週間後に24時間尿を採取し、クレアチニン1mgあたりの8-OHdG量を算出した。

アスタキサンチン摂取前と比較して摂取後2週間では8-OHdGの減少傾向が観察され、更に3週間後には有意（ $p < 0.01$ ）に減少した。このことからアスタキサンチンは老齡ラット体内においてDNAを様々な酸化ストレスから防御する作用のあることが示唆された。



【 東洋酵素化学株式会社 順天堂大学 】

活性酸素で遺伝子配列に差 九大

[2006年5月1日 日経産業新聞より]

九州大学の中別府雄作教授らは活性酸素でDNA（デオキシリボ核酸）が傷つき遺伝子配列に個人差が生じる新しい仕組みを発見した。DNA損傷の染色体上での分布が、染色体の組み換えが頻発する領域や、一塩基多型（SNP）の多い領域と共通していた。人間や動物の個体差が生じる仕組みの解明や、がんなどの病気の予防・治療につながりそうだ。米専門誌「ゲノム・リサーチ」の五月号に掲載される。DNAは紫外線や化学物質などの影響でできた活性酸素によって損傷を受ける。大半はたんぱく質の働きで修復されるが、一部が残ってがんなどの病気の原因になる。DNAを構成する四塩基の一つグアニンが活性酸素によって変化した「8-オキシグアニン」は修復される過程で別の塩基になりやすく、突然変異を引き起こしやすい。染色体上の分布を調べたところ、減数分裂で染色体組み換えが頻発する領域や、遺伝的な個人差であるSNPの多い領域が含まれていることが分かった。

筋萎縮に対するアスタキサンチンの効果

第 60 回日本体力医学会大会
平成 17 年 9 月
於 川崎医療福祉大学

活性酸素種 (Reactive Oxygen Species : ROS)は無負荷やギプス固定のように筋不活動状態にある筋組織において筋萎縮を引き起こす要因の一つであることが報告されている。筋不活動が原因となる酸化ストレスの増加によって引き起こされる筋萎縮の抑制に関し、Vitamin E をはじめとする種々の抗酸化物質を投与することによって筋萎縮が抑制されたという報告がある一方、抗酸化物質は筋萎縮に影響しないという報告もあり、現在のところ抗酸化物質の筋萎縮抑制効果について一定した評価は未だ得られていない。

本研究は、Vitamin E や β -カロテンよりも抗酸化作用が高いアスタキサンチンをラットに自発的な食餌摂取をさせることにより、不動性の筋萎縮に対して効果があるか、また、濃度を変えて摂取させることにより、効果に差が見られるかどうか比較・検討することを目的とした。

実験は、14 週齢の Wister 系雄を 1 週間の予備飼育後、体重が平均化するように対照群 (Cont 群, n=7)、アスタキサンチン 0.04% 摂取群、アスタキサンチン 0.2% 摂取群の 3 群に分け比較検討が行われた。投与開始 15 日目より、各ラットに右脚の足関節を底屈位にして下腿三頭筋群が短縮位になるようにギプス固定を 10 日間行った。飼育後、体重を測定し、ネンブタール麻酔下で屠殺し足底筋 (PLA) を摘出した。

その結果、アスタキサンチン摂取群の筋萎縮率は、Cont 群の萎縮率よりも有意 ($P<0.05$) に低かった。

細胞内では産生されるスーパーオキシドアニオンラジカルの程度を反映して、Cu,Zn-SOD 発現量が変動する。Cu,Zn-SOD 発現量は、Cont 群では対照側に比べ固定側のほうが有意に高かったが、アスタキサンチン摂取群では有意差は認められなかった。また、Cont 群とアスタキサンチン摂取群共に固定側における酵素発現量を比較すると、Cont 群は有意に高い値を示した。

ギプス固定により萎縮した筋では、酸化ストレスが増加することが報告されている。酸化ストレスの増加は、脂質過酸化反応を促進し細胞膜や筋小胞体に乱れを生じさせ、細胞内への Ca^{2+} 流入の増大、細胞外への排出低下を引き起こす。細胞内 Ca^{2+} 濃度の上昇は、筋原線維タンパク質を分解する酵素である Calpain および Cathepsin L を活性化する。また、脂質過酸化反応の結果、ミトコンドリア膜から漏出した鉄イオンや活性酸素種はタンパク質のユビキチン化を引き起こす要因と考えられている。ユビキチン化されたタンパク質はタンパク質分解酵素の標的となり、分解される。

Calpain とユビキチン発現量は、Cont 群において固定側で有意に高かったが、アスタキサンチン摂取群では有意差は認められなかった。また、Cont 群の固定側よりもアスタキサンチン 0.2% 摂取群の固定側のほうが発現量は有意に低かった。Cathepsin L においても同様の傾向が見られた。

アスタキサンチンは、 β -カロテンと同様にカロテノイドの一種で、様々な生物学的膜の脂質過酸化反応を抑制し、その作用は他の抗酸化物質の活性よりも高いことが示されている。

これらのことから、アスタキサンチン摂取は膜を保護し、ギプス固定により起こる酸化ストレス、プロテアーゼ活性亢進抑制、タンパク質のユビキチン化抑制により筋萎縮を抑制すると考えられる。また、本研究の結果からアスタキサンチン摂取量の違いがギプス固定による筋萎縮抑制に及ぼす影響については明らかではなかった。

表2: アスタキサンチン摂取が体重および摂食量に及ぼす影響			
	Cont群	Ax 0.04%群	Ax 0.2%群
体重	447.3±7.5	440.3±15.3	433.8±6.9
摂食量(固定前)	24.2±0.5	25.2±0.7	24.8±0.6
摂食量(固定中)	17.3±1.4 *	16.2±1.2 *	16.0±0.6 *
*p<0.05 VS 固定前		平均値 ± 標準誤差 (g)	

表3: アスタキサンチン摂取が足裏筋重量に及ぼす影響			
	Cont群	Ax 0.04%群	Ax 0.2%群
対照側	471.4±11.4	457.2±22.6	453.2±15.3
固定側	326.7±4.5 *	341.5±16.3 *	339.9±11.1 *
*p<0.05 VS 各群対照側		平均値 ± 標準誤差 (mg)	

表4: アスタキサンチン摂取が足底筋総相対筋重量に及ぼす影響			
	Cont群	Ax 0.04%群	Ax 0.2%群
対照側	1054.24±21.1	1037.4±32.2	1044.4±28.6
固定側	730.8±8.1 *	775.4±23.7 *	783.6±21.5 *
*p<0.05 VS 各群対照側		平均値 ± 標準誤差 (mg/kg)	

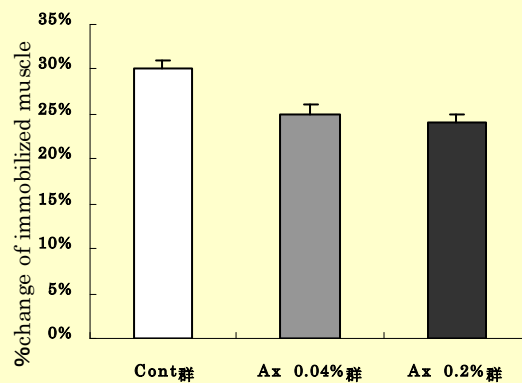


図1: アスタキサンチン摂取が足底筋萎縮率に及ぼす影響
*p<0.05 VS Cont群

【試験者：東洋酵素化学、山口大学教育学部スポーツ健康科学教室、順天堂大学スポーツ健康科学運動生理、順天堂大学医学部化学、聖マリアンナ医科大学生理、弘前学院大学】

サルコペニア(加齢性筋減弱症)とは、加齢に伴い誰もが発症する筋量および筋機能の低下のことである。サルコペニアが進行すると、筋量の著しい低下とそれに伴う筋力の低下を引き起こし老人の転倒による骨折や寝たきりのリスクを高める可能性がある。そのため、サルコペニアを予防、あるいは遅延することは、超高齢社会を迎えた我が国の課題である健康寿命の増進や、Quality of Life(QOL)の向上につながると考えられる。

発症、および進行の原因の一つとして、加齢に伴う筋タンパク質分解の亢進が挙げられる。その機序として、筋タンパク質分解経路への酸化ストレスの関与が報告されている。

杉浦らは Astaxanthin(Ax)を 2 週間摂取させたラットで、ギプス固定後の酸化ストレスや Cathepsin L、Calpain、Ubiquitin などの筋タンパク質分解酵素発現量が低下し、筋萎縮が抑制されることを報告した。これらのことから、ラットに長期間 Ax を摂取させることで、加齢により亢進する酸化ストレスや筋タンパク質分解、さらには脂質や DNA、タンパク質への酸化傷害を抑制し、サルコペニアを予防出来る可能性は十分に考えられる。ラットに長期間 Ax を自発的に食餌摂取させることにより、加齢に伴う酸化ストレスの増大、ならびに先に述べた 4 つの筋タンパク質分解経路を介した筋タンパク質分解亢進を抑制するかどうか、また筋種によって効果に違いがあるのかどうかを比較・検討した。

本研究は Ax 摂取がサルコペニアを抑制するか否かを検討した初めての研究である。

実験動物には、45 週齢の Wistar 系雄ラットを用い、ラットの体重がほぼ等しくなるように対照群 (Cont 群: n=10)、Ax 摂取群 (Ax 群: n=7) にグループ分けを行った。

筋重量・相対筋重量

SOL(ヒラメ筋:遅筋)の筋重量ならびに相対筋重量は、Cont 群と比較して Ax 群で有意に高い値を示した ($p<0.05$)。しかしながら、TIB(前脛骨筋:速筋)の筋重量では、両群間に有意差は認められなかった。

筋重量ならびに体重 1kg あたりの相対筋重量

(* $p<0.05$)

		Cont(n=10)	Ax(n=7)
筋重量(mg)	SOL	184.1±11.3	227.4±13.8*
	TIB	799.8±73.4	879.3±34.8
相対筋重量(mg/kg BW)	SOL	274.3±15.0	325.9±19.4*
	TIB	1212.8±124.2	1262.3±58.1

Cathepsin L

TIB の Cathepsin L 発現率は、Cont 群と比較して Ax 群で有意に低い値を示した。しかしながら、SOL の Cathepsin L 発現率において、両群間に有意差は認められなかった。

Calpain 1・Calpain 2

Calpain 1 ならびに Calpain 2 発現率は、有意差は認められなかった。

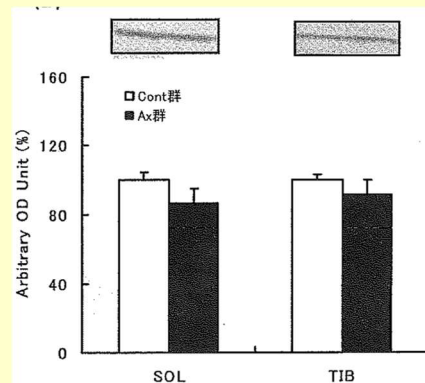
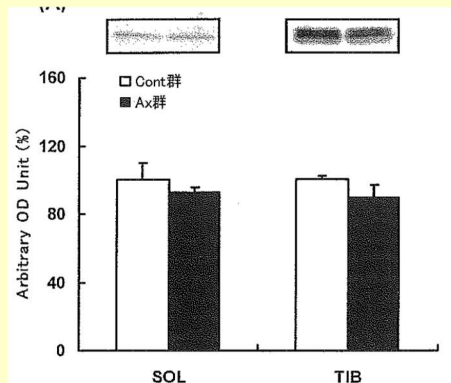
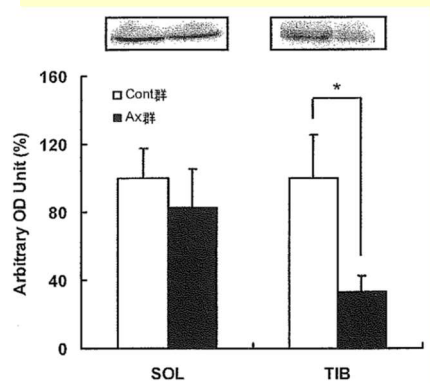
ユビキチン化タンパク質

SOL のユビキチン化タンパク質発現率は、Cont 群と比較して Ax 群で約 25%低い値であったが($p<0.05$)。

しかしながら、TIB のユビキチン化タンパク質発現率は、両群間に有意差は認められなかった。

Caspase-3

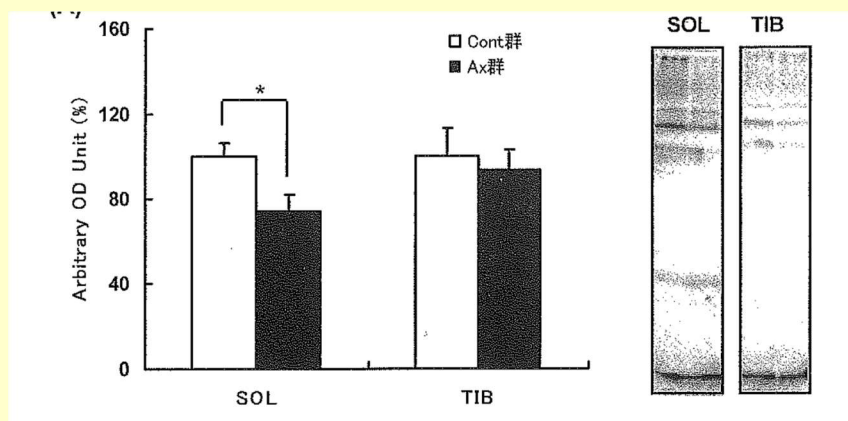
TIB の Caspase-3 発現率は、Cont 群と比較して Ax 群で約 13%低い値を示す傾向($p=0.07$)がみられた。しかしながら、SOL の Caspase-3 発現率には、両群間に有意差は認められなかった。



Cathepsin L の発現率

Calpain 1 の発現率

Calpain2 の発現率



ユビキチン化タンパク質発現率

短期間の不活動モデルを用いた実験では、抗酸化剤投与によって遅筋と速筋両方の委縮が軽減されることを報告しているが、長期間の Ax 摂取は、SOL のタンパク質のユビキチン化を抑制することにより SOL の加齢性筋委縮を軽減するが、TIB の速筋線維の加齢性筋委縮は軽減できないことが示唆された。

3I-06a アスタキサンチンの筋萎縮に対する効果とミトコンドリアでの作用機序

○平坂 勝也¹⁾、Luchuan yang Sun²⁾、宮司 進之³⁾、
李 紀豊⁴⁾、足立 勝⁴⁾、楊 敏²⁾、吉村 智大²⁾、
齋藤 かなえ²⁾、Yao Wang²⁾、谷山 茂人²⁾、
二川 健⁵⁾、橘 勝康²⁾

1)長崎大・海洋未来イノベ、2)長崎大院・水環・食品栄養、
3)東洋酵素化学、4)威海利達生物科技、
5)徳島大院・医歯薬・生体栄養

【目的】海洋性カロテノイドの一種であるアスタキサンチン (AX) は脂質二重膜に取り込まれ、抗酸化力を有することが明らかにされている。我々はこれまでに萎縮した骨格筋では、ミトコンドリア形態異常や過剰な酸化ストレスの産生が観察されることを報告している。興味深いことに、AX は膜構造を有しているミトコンドリアに比較的集積しやすいということが報告された。従って、AX はミトコンドリアにおいても作用する可能性が考えられる。そこで、本研究では、AX のミトコンドリアにおける抗酸化作用とミトコンドリア障害によって引き起こされる筋萎縮に対する作用について検討した。【方法】C57BL/6J マウスに普通食もしくは重量比 0.2% (AX 量 0.02%) で配合した AX 食を与え、筋萎縮モデルとして尾部懸垂を 2 週間行った。その後、解剖し、筋重量の測定、筋タイプごとの筋線維横断面積測定、筋特異的ユビキチンリガーゼの発現の変動解析を行った。また、遅筋優位 Sol8 筋細胞と速筋優位 C2C12 筋細胞を用いて、AX のミトコンドリアにおける作用機序を検討した。

【結果・考察】普通食群では、尾部懸垂により、筋重量の減少が認められた。これに対して、AX 食群では、筋萎縮モデルを施しても遅筋線維が大部分を占めるヒラメ筋では筋重量減少が認められなかった。特に、AX 食群は、尾部懸垂による遅筋線維タイプ I、中間筋線維タイプ IIa 線維の萎縮に対して抵抗性を示すことがわかった。さらに、AX 食群では尾部懸垂によって引き起こされる筋特異的ユビキチンリガーゼ (Atrogin-1, MuRF1) の発現上昇が抑制されていた。筋細胞を用いた解析において、AX は、速筋優位 C2C12 筋細胞ではなく、ミトコンドリア含量が高い遅筋優位 Sol8 筋細胞において、ミトコンドリア複合体 III 由来活性酸素の産生を抑制した。以上の結果より、AX はミトコンドリア由来の酸化ストレスを消去することにより筋萎縮予防効果を有することが示唆された。

実験方法(動物実験)

餌摂取期間と尾部懸垂

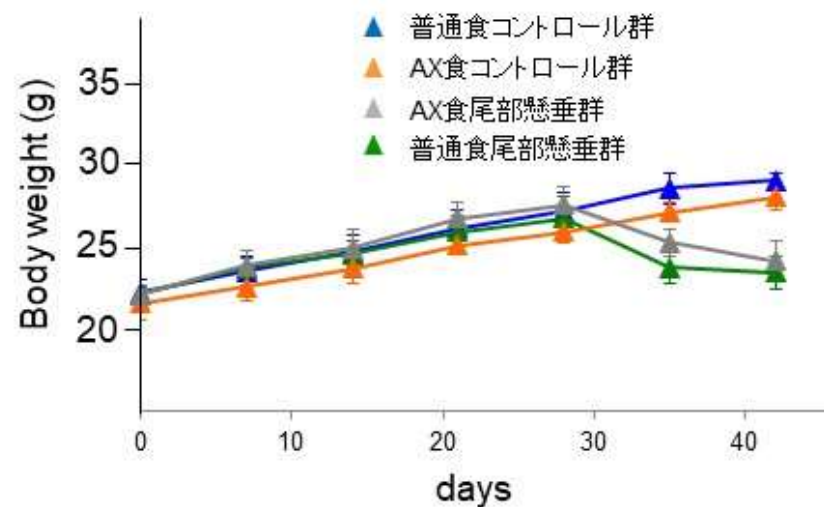
6週C57BL/6J♂



餌組成表

(g / 100 g)	普通食	アスタキサンチン食
シスチン	0.3	0.3
ミネラルミックス	3.5	3.5
ビタミンミックス	1.0	1.0
セルロース	2.0	2.0
tBHQ	0.0014	0.0014
カゼイン	20.0	20.0
スクロース	22.8	22.8
α-スターチ	45.4	45.4
大豆油	5.0	4.8
Bio Astin SCE (ヘマトコッカス由来)	-	0.2

体重変化



尾部懸垂による筋萎縮に対するアスタキサンチンの効果(筋重量)

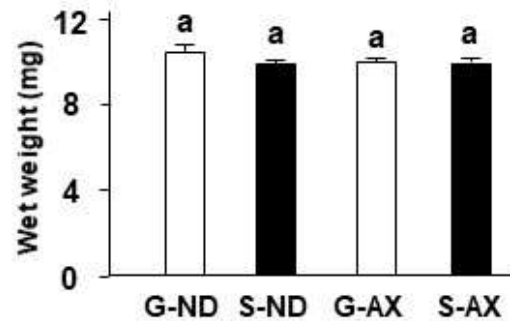
G-ND: 普通食コントロール群

S-ND: 普通食尾部懸垂群

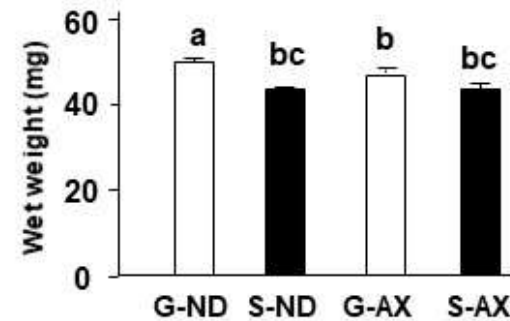
G-AX: AX食コントロール群

S-AX: AX食尾部懸垂群

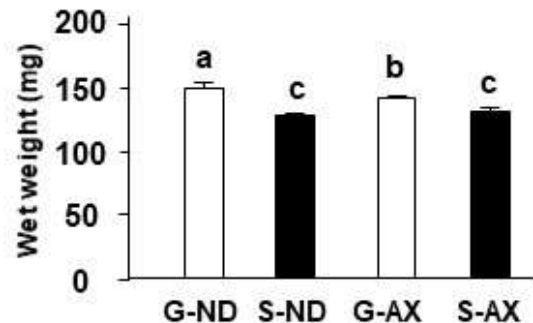
長趾伸筋



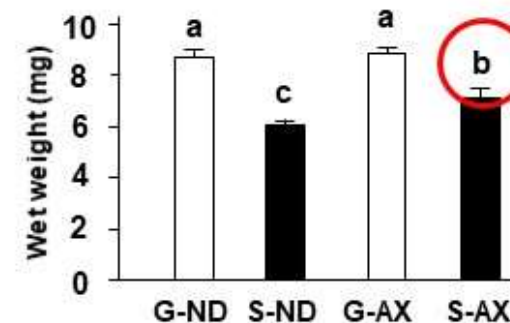
前脛骨筋



腓腹筋



ヒラメ筋

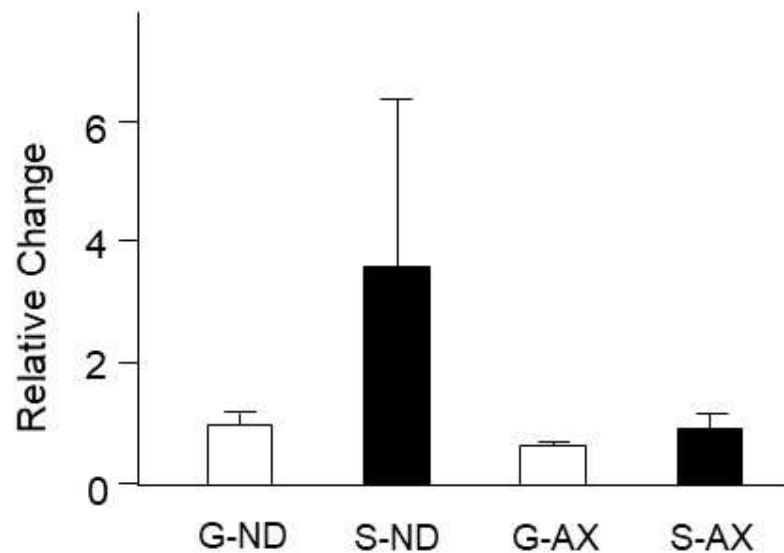


普通食群では、尾部懸垂により筋重量の減少が認められた

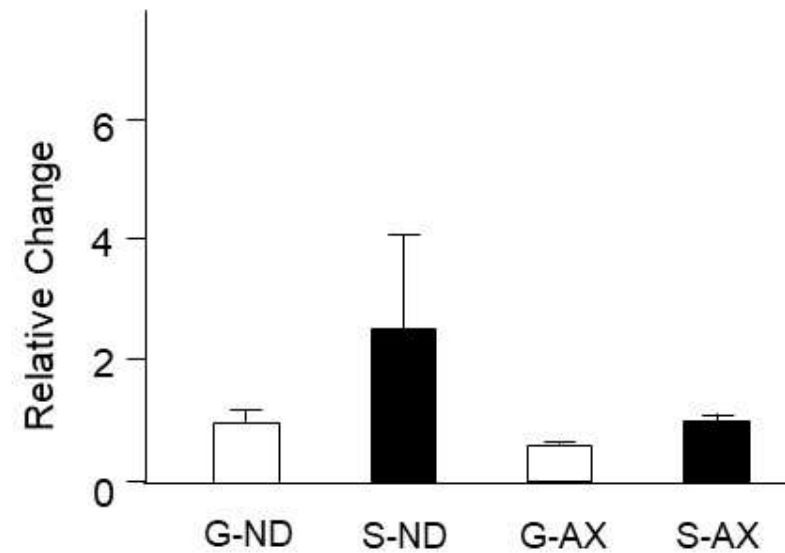
これに対して、アスタキサンチン食群では、筋萎縮モデルを施しても遅筋線維が大部分を占めるヒラメ筋では筋重量減少が認められなかった

尾部懸垂による筋萎縮に対するアスタキサンチンの効果(ユビキチンリガーゼの発現)

Atrogin-1



MuRF1



アスタキサンチン食群では尾部懸垂によって引き起こされる筋特異的ユビキチンリガーゼ (Atrogin-1, MuRF1) の発現上昇が抑制された

ミトコンドリアで発生する活性酸素種（ROS）によって誘因される遅筋線維細胞死を アスタキサンチン(Bio Astin®)が防止する

一約3年に渡る長崎大学との共同研究（論文名：Astaxanthin Prevents Atrophy in Slow Muscle Fibers by Inhibiting Mitochondrial Reactive Oxygen Species via a Mitochondria-Mediated Apoptosis Pathway）が2021年1月22日にNutrientsにacceptされました。

概要は以下の通りです。

（原文はPDF資料 <https://toyokk.co.jp/docs/Nutrients-keisai20210126.pdf> でご覧いただけます）

アスタキサンチンは、脂質二重層において強力な抗酸化作用を発揮するカロテノイドである。この研究では、ミトコンドリア障害から引き起こされる筋萎縮へのアスタキサンチンの効果について検討した。筋萎縮モデルを設定するため、マウスに尾部懸垂を行った。アスタキサンチンを与えられた尾部懸垂マウスは筋重量低下がなく、筋線維の萎縮は抑えられ、遅筋における過酸化水素生成の増加も抑制された。またアスタキサンチンにより、尾部懸垂後の遅筋におけるミトコンドリア呼吸鎖複合体ⅠとⅢの発現低下は改善された。同時に、アデノシン5'-リン酸-活性化型プロテインキナーゼ（AMPK） α -1、ペルオキシソーム増殖因子-活性化型受容体（PPAR）- γ 、ミトコンドリア由来クレアチンキナーゼ（Ckmt）2の発現調整向上により、ミトコンドリア発生が亢進された。我々は、遅筋におけるアスタキサンチンの表現型を確認するため、遅筋由来のSol8筋線維（筋管）において、アスタキサンチンのミトコンドリアにおける効果を調べた。その結果、アスタキサンチンはミトコンドリア画分に優先的に検出され、遅筋由来Sol8筋線維（筋管）におけるミトコンドリアの活性酸素種生成を有意に抑制したことを確認した。その上、アスタキサンチンはantimycinA処理Sol8筋線維（筋管）においてサイトゾル（細胞質ゾル）へのシトクロムC遊離によって、カスパーゼ3の起動を防いでいた。これらの結果から、アスタキサンチンはミトコンドリアの機能を保護し、ミトコンドリア酸化ストレスを軽減し、ミトコンドリアが介在するアポトーシスと筋萎縮を防ぐことが示された。

加齢にともなうマウス粘膜免疫機能変化に対する Astaxanthin の改善効果

第13回（2003）体力・栄養・免疫学会

Journal of Physical Fitness, Nutrition and Immunology VOL.No.1,2007

アスタキサンチン含有水を自由摂取させた成熟マウス（5Week-old）及び高齢マウス（Retired）における卵白アルブミン（OVA）抗原投与の腸管粘膜免疫応答を測定し、加齢にともなうマウス粘膜機能変化に対するアスタキサンチンの改善効果について検討した。

測定試料は、腸管粘膜、血清、糞便、脾臓細胞あるいは培養上清、腸管膜リンパ節細胞培養上清を用いた。各試料の抗体量は、ELISA法を用いて測定した。その結果、OVA抗原特異的IgA抗原量は5週齢、リタイアマウスともにControl群と比較して、Ax・AxC群で有意な高値（ $p<0.01$ 、 $p<0.05$ ）を示した。（図-1）また、血清中、糞便中OVA抗原特異的IgA抗体量、血清中IgG1抗体量は有意な差は見られないものの、Ax・AxC群でリタイアマウスは高値の傾向を示した。（図-2）

脾臓細胞リンパ球については、T細胞のマイトジェンであるConcanavalinAおよびB細胞のマイトジェンであるLPSを用いて幼若化反応を測定した。その結果、B細胞における反応はみられなかったが、T細胞に対しては5週齢マウス、リタイアマウスいずれにおいても、ConAによる幼若化反応はそれぞれのControl群と比較してアスタキサンチン摂取群で高値を示した。ConA非投与においても高値を示すことはアスタキサンチン摂取により、リンパ球は本来活性化することも考えられる。（図-5）

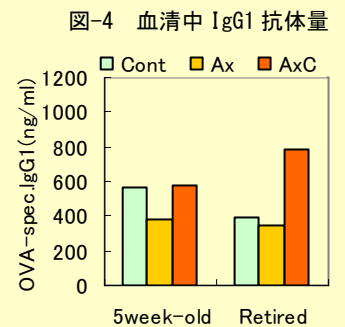
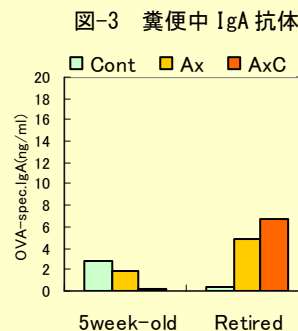
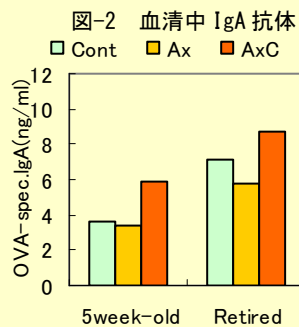
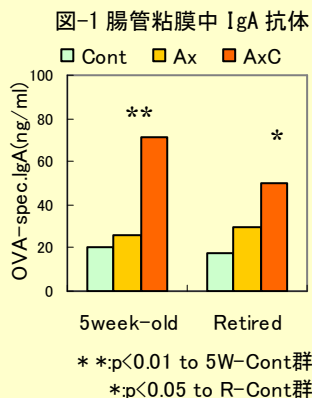
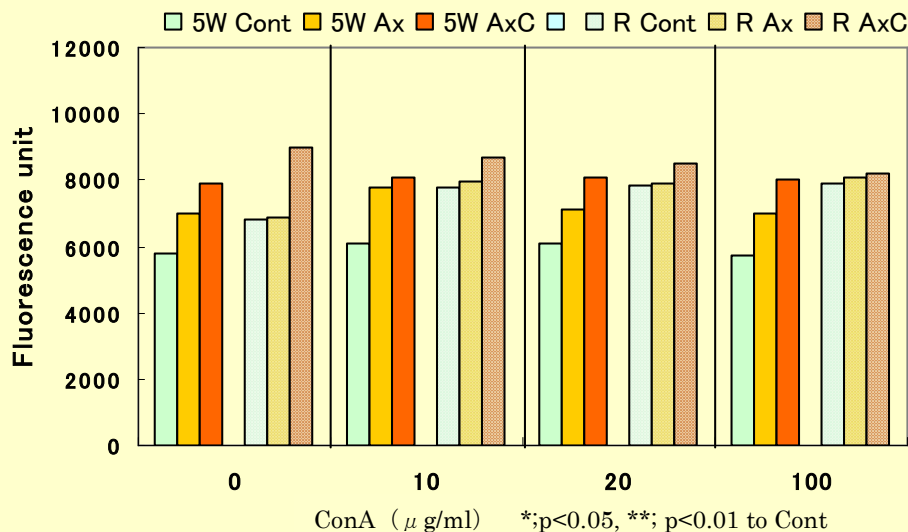


図-5 脾臓細胞におけるリンパ球幼若化反応（ConA）

Ax群 5μg/mlAx水
AxC群 53μg/mlAx水



【試験者：東洋酵素化学株式会社 女子栄養大学】

ピロリ菌に対するアスタキサンチンの効果

Balb/c Aマウス（56～8週齢、体重28～30g）に、H. pylori 菌108cfu をリン酸緩衝液に溶解したものを胃内挿入管を介して胃に投与することによって感染させた。治療は、1日置きに3回行った。14日後に、10匹のマウスを屠殺し、胃生検材料上で培養を行い、H. pylori を7日間培養した。H. pylori を感染させてから21日後に、残りの動物の半数に、1日0.3mg アスタキサンチンに相当する藻粉末を配合した飼料を10日間投与した。30日目に、それぞれの群の動物の半数を屠殺し、上記と同様にして培養を行った。40日目に、残りの動物を屠殺し、上記と同様にして培養を行った。

屠殺した後のH. Pylori 陽性の動物数

日数	アスタキサンチン投与	コントロール
14	—	8 / 10
30	0 / 8	8 / 10
40	0 / 10	7 / 10

表に記した結果から、アスタキサンチンを含む藻類粉はH. Pylori 感染に対し治療効果を有し、予防目的に用いることができることは明らかである。

[アスタカロテン社／スウェーデン]

ストレス負荷マウスにおけるがん転移促進に対するアスタキサンチンの抑制効果

マウスに20時間拘束ストレスを与えた後、脾臓細胞総数、胸腺重量、肝臓の過酸化脂質量およびNK細胞活性を測定した。投与群にはアスタキサンチン、 α -トコフェロール、 β -カロテンを拘束する24時間前と拘束直前の2回経口投与し、対照群には同容量のMCT溶液を経口投与した。

アスタキサンチン投与により拘束ストレス負荷マウスの胸腺重量減少が有意に抑制され、脾臓細胞総数の減少も有意に抑制された。またストレスにより低下したNK細胞活性に対して有意な予防効果を示した。肝臓中過酸化脂質量増加に対し緩和効果を示した。P815肥満細胞種の肝臓への転移を顕著に抑制した。このことからアスタキサンチン投与によるがん転移の促進に対する有意な抑制効果を明らかにした。またストレスに起因するフリーラジカルの関与による免疫機能の低下を緩和し、ストレスで誘発される様々な疾患の予防に役立つ可能性が示唆された。

[揚ら：日本栄養・食糧学会誌, 50, p 423-428 (1997)]

マウス MethA腫瘍細胞を用いた実験でアスタキサンチンによって抗腫瘍免疫賦活化効果が発現すること、腫瘍免疫活性があることが示唆された。

[富田純史、福田勝洋：第1回カロテノイド研究談話会講演要旨集、014 (1987)]

カロテノイドの免疫調整作用

カロテノイド補充は老化動物における体液性免疫の回復に有効であり、食餌性カロテノイドがヘルパー細胞機能を高め特異的抗体応答を促進させることによって、自己免疫や悪性化に進む機会を少なくすると推測された。

[Jyounouchi, H., Zhang, L., Gross, M., Tomita, Y.: Nutr. cancer, 21, p 47-58 (1994)]

天然物由来カロチノイド「アスタキサンチン」によるマウス膀胱発ガンの化学的予防

144匹の雄のマウスを6つのグループに分け、グループ1は20週間水道水中250ppmのBBNを単独で与え、次に水道水を21週間与えた。グループ2および3も20週間飲料水中250ppmのBBNを与え、水道水を受けた1週間後に、50ppmのアスタキサンチン（グループ2）と50ppmのカンタキサンチン（グループ3）を含んでいる飲料水を20週間与えた。グループ4と5は実験開始21週後、50ppmのアスタキサンチン（グループ4）とカンタキサンチン（グループ5）を単独で含んでいる飲料水を20週間与えた。グループ6は未処理のコントロールとした。結果は巨視的に腫瘍及び膀胱の上皮の肥厚がグループ1~3のマウスで見られた。グループ4~6はそのような障害は持っていなかった。膀胱の組織学的に確認された障害の発生は、グループ1では15/36のマウスに膀胱がんを引き起こした。グループ2および3の膀胱癌の発生はグループ1に比べて低かった。グループ2の膀胱癌の発生および移行上皮癌はグループ1に比べ有意に低かった。グループ2と3のマウスに発見された過形成、乳頭腫及び癌の銀染色核小体形成体部位タンパクの平均数はグループ1より低かった。研究の結果は飲料水中のアスタキサンチンの経口投与がOH-BBNによって処理されたマウスの膀胱の移行性細胞癌の成長をかなり弱めることをはっきりと示した。

[T. Tanaka et al: Carcinogenesis, 15, p 15-19 (1994)]

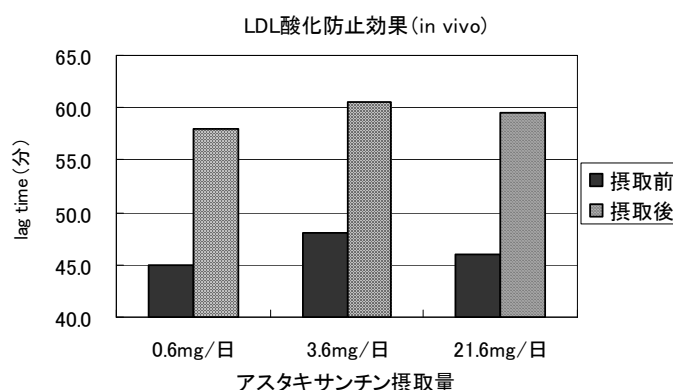
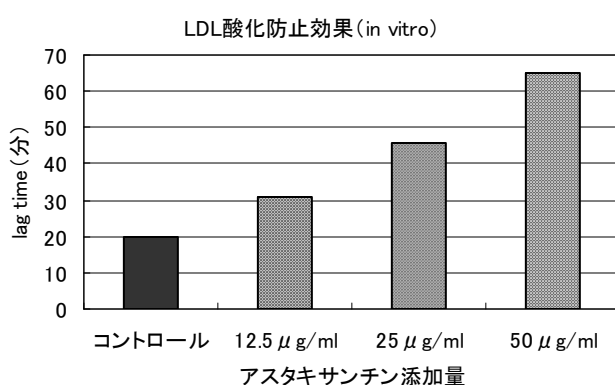
フリーラジカルによる生体膜障害とアスタキサンチンによるその防止

ジアルル酸と 3 価鉄を用いてフリーラジカル発生源とし、正常ラットの赤血球に作用させて脂質過酸化反応を引き起こし、この系に対するアスタキサンチンのラジカル連鎖反応阻害効果を検討したところ、ED₅₀=2 μm 以下と非常に強い活性を示した。また 2 価鉄によって発生するフリーラジカルによるラット肝臓ミトコンドリアの脂質過酸化反応に対するアスタキサンチンの阻害効果は ED₅₀=100 nm 以下と非常に強く、ビタミン E の約 1000 倍の活性強度であり、フリーラジカルの強い捕捉剤であることが明らかとなった。

[幹 渉 : Cyto-protect. Biochem, 7, p 383-391 (1989)]

アスタキサンチンの LDL 被酸化能に及ぼす影響

近年、食品中に含まれている抗酸化物の動脈硬化が注目を集めている。そこで、アスタキサンチンの LDL 抗酸化能について in vitro、in vivo の検討を行った。In vitro study では、LDL (70 μg protein/ml) にアスタキサンチンを 12.5、25、50 μg/ml 添加し、抗酸化能を検討した。また、in vivo study では、健康者 13 名を対象に 2 週間 0.6、3.6、21.6mg/日投与し、投与前後の LDL 抗酸化能をアゾ化合物 (V-70) を用いて共役ジエン法により測した。その結果、in vitro study 及び in vivo において有意の延長がみとめられた。



[岩本珠美、近藤和雄、細田和昭、平野玲子、松本明世、幹 渉、板倉重弘：第 51 回日本栄養・食糧学会講演要旨 p. 42 (1997)]

動脈硬化 (HDL 増加、LDL 減少)

HDL 高密度リポタンパクは脂質とタンパク質から構成され、血液中でコレステロールを輸送する役割をもつ。HDL (善玉コレステロール) の多さと LDL (悪玉コレステロール) の少なさは、アテローム性動脈硬化症や、心臓病の発生リスクを減らすことに関連がある。

アスタキサンチン 0.1% を含む餌を Wistar ラット (雄) に 30 日間与えたところ、HDL の値がコントロール群では 42.4mg/dL であったのに対し、投与群では 57mg/dL となり HDL が増加していた。これに対し、アスタキサンチンを摂取したとき、LDL の値は 12.5mg/dL から 9.6mg/dL に減少していた。β-カロテンやカンタキサンチンではこのような効果は見られなかった。

その後の研究から、アスタキサンチンや他のカロテノイドはこれらの脂質輸送体の酸化を減少させるため、動脈硬化のリスクを減少させると考えられる。

[Murillo E., Arch. Latinoam Nutr. 42(4), p409-413, (1992)]

肥満とアスタキサンチン

内臓脂肪型肥満は、インスリン抵抗性を基盤として、糖尿病、脂質異常症、高血圧、動脈硬化症といった生活習慣を引き起こすことが広く知られており、そのメカニズムとして、肥満に伴う脂肪細胞からのアディポサイトカインの発現・分泌異常が深く関与しているといわれている。特に肥満により肥大化した脂肪細胞からは遊離脂肪酸(FFA)やTNF- α などの炎症性アディポサイトカインが多く分泌され、一方で善玉アディポサイトカインであるアディポネクチン分泌が減少しインスリン抵抗性を惹起することから、肥満における脂肪細胞の質の改善がメタボリックシンドロームの治療に重要な役割を果たしていると考えられている。

肥満者の脂肪組織では慢性的な炎症反応が惹起されていることや、酸化ストレスが亢進していることが明らかとなり、脂肪組織の炎症・酸化ストレスがアディポサイトカインの発現異常を誘導する原因の1つである可能性が示唆されている。酸化ストレス指標である血中過酸化脂質が肥満モデルマウスにおいて増加することが報告され、組織における過酸化脂質量は脂肪組織のみで増加しており、肥満に伴う全身性の酸化ストレス増加には、脂肪組織での活性酸素種(ROS)産生の増加による寄与が大きいと考えられている。

アディポサイトカイン

脂肪細胞から分泌される生理活性タンパク質の総称。動脈硬化を促進させる方向に働くTNF- α 、PAI-1、HB-EGF、と動脈硬化に予防的に働くレプチン、アディポネクチン等が含まれる。

アディポ (Adipo-) は「脂肪」を意味する。

アディポネクチン

メタボリックシンドロームの鍵を握るホルモンで、平成8年に大阪大学で発見され、現在、東大などで本格的に研究が進められている。小型化した脂肪細胞から産生され分泌されるアディポサイトカインの一種で、インスリン感受性を促進する。肥大化した脂肪細胞からの分泌は少なく、2型糖尿病、メタボリックシンドローム、冠動脈疾患の患者では血中レベルが低下している。

OLETF (Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty) ラット

大塚製薬徳島研究所のKawanoらにより、チャールズ・リバー・カナダ社から購入したクローズドコロニーのLong-Evansラットから、2型糖尿病を発症する系統として確立された。過食によって中程度の肥満、高中性脂肪血症を呈し、加齢とともに高インスリン血症、高血糖になり、2型糖尿病の病態を呈するため2型糖尿病モデルとして用いられる。

LETO (Long-Evans Tokushima Otsuka) ラット

クローズドコロニーのLong-Evansラットから選抜交配より確立された非肥満型のラット。OLETFラットの対照として用いられる。

ヘキサノイルリジン

脂質の過酸化反応の初期段階で生成される生成物であり、脂質過酸化の指標となる。

脂質ペルオキシドのリノール酸ペルオキシドとリジン残基との反応によって生じる脂質・リジン付加体(脂質ペルオキシド修飾化合物)。そのため、脂質過酸化の初期段階を捉えるマーカーとして期待されている。

○木村真規、南雲まい、岩田紗弥、滝上裕一、細山田真、齋藤秀胤

慶應義塾大学 薬学部 薬物治療学講座

【背景・目的】本研究では、過食性肥満に対する抗酸化サプリメントの有用性について検討することを目的として、雄性 OLETF ラットを対象にアスタキサンチンの投与を実施し、脂肪組織およびアディポサイトカイン分泌に及ぼす効果について検討を行った。

【対象・方法】過食性に肥満を呈する OLETF ラット(25 週齢)を対象に、6 週間のアスタキサンチン投与を実施し、脂肪細胞サイズと血中のアディポサイトカインおよびヘキサノイルリジンの濃度の比較を行った。

【結果・考察】体重、脂肪組織重量および血中レプチン濃度に変化は見られなかったが、脂肪細胞サイズおよび血中アディポネクチン濃度はそれぞれ小型化および上昇の傾向を示し、血中遊離脂肪酸濃度は有意に低下した。また脂質過酸化の初期段階に生成されるヘキサノイルリジンはアスタキサンチン投与によって減少する傾向が観察された。以上の結果から、アスタキサンチンの投与は過食性肥満の脂肪組織およびアディポサイトカイン分泌に対して好ましい効果をもたらす可能性が示唆された。

アスタキサンチンサプリメントによる不妊症男性の精液質の向上

実験は、二重盲検法により、無作為に選択した 20 組が 3 ヶ月間実施した。被験者はメディカルセンターの男性科において精子異常のために不妊症であると診断された患者から募集した。すべての被験者はWHOの勧める一般的な治療法が施された。加えて、被験者は 1 日あたりアスタキサンチン 16mg 相当のアスタキサンチン含有藻を含むカプセルもしくは、見た目が同一の偽薬が渡された。検体の精子はベースラインと実験の 3 ヶ月後に採取された。その結果、精子濃度の違いは見られなかった。サプリメントを服用したグループでは、精子の運動と形態に向上が見られた。プラセボ組においてはROS（活性酸素種）値は変化しなかったが、服用したグループでは値が減少した。実験期間終了後、サプリメント服用組においては 10 組中 5 組（妊娠率 20.8%）が妊娠し、プラセボ組では 10 組中 1 組（妊娠率 3.6%）のみ妊娠した。よって妊娠率の向上はアスタキサンチンの服用により精子の質が向上したためと考えられる。

[Yehia El Garan, et al: Medical Centre for Andrology, Univ. Hospital Gent, Belgium]

肉 体 機 能

肉体的性能に対するアスタキサンチンの効果

ウマに 1 日あたりアスタキサンチン 100mg/頭（500kg）を配合ミールの形態で投与した。

配合飼料の最も顕著な効果は、筋肉疾患、いわゆる労作性黄紋筋融解症に罹っているウマであった。ウマによっては、この障害は、規則的に調教され、レースを行っているときに起こる。原因が何であるかは知られていないが、筋肉の硬縮から循環が損なわれ、筋肉組織が分離するものと思われる。現在のところ、静養と飼料中へのビタミンEの投与量増加以外には、この疾患に対する治療法はない。

疾病のあるウマにアスタキサンチン配合飼料を投与すると、2～3週間後には症状がなくなり、通常の方法で調教し、レースを行わせることができた。配合飼料を停止したりまたは投与量が 30mg/日未満の場合には、約 2 週間後に隔膜（septum）が再出現した。配合ミール飼料は、全部で 8 頭の病気のウマに投与し、これらのウマはすべて配合飼料に対して明確に応答した。

ヒトに対する実験は、20 名の健康な志願者にアスタキサンチン 4mg を含む 1 カプセルを 6 ヶ月間投与し、他の 20 名の健康な志願者に偽薬 1 カプセルを投与した。

実験を開始する前に、それぞれの志願者に対して抵抗力/持続力（strength/endurance）、抵抗力/爆発性（strength/explosiveness）を記録した。志願者が、標準化された条件のもとで負荷が 40kg の Smith 装置で最大回数の膝の屈伸運動を行ったとき、抵抗力/持続力を評価した。抵抗力/爆発性は、個々に適合させた負荷を与えかつ 30 秒間最大効果を記録した Wingate 装置で試験した。値は、体重 1kg 当たりの効果に関するものである。

抵抗力/持続力試験では両群間に明らかな差があり、アスタキサンチン群については 61.74%であり、偽薬群については 23.78%であった。

[アスタカロテン社/スウェーデン]

アスタキサンチン (Bio Astin®) 摂取が糖尿病発症に及ぼす影響

第50回日本糖尿病学会年次学術集会 (2007年5月 於 仙台)

European Association for the Study of Diabetes (EASD), Dusseldorf, September 2007

糖尿病患者の約90%以上を占める2型糖尿病は過食、ストレスなどが原因で、肝臓、筋肉などの組織がインスリンに対する反応性を失い、インスリンが機能しなくなる。要因として酸化ストレスが考えられ、強い抗酸化作用を有するアスタキサンチン摂取による糖尿病発症に対する影響を検討した。

2型糖尿病発症モデルであるOLETF*ラット (雄性) に生後6週齢から0.2%アスタキサンチンを含む飼料を摂取させ、OLETFラットがほぼ100%の比率で糖尿病を発症する25週齢の時点で糖負荷試験を実施し血糖値、血漿中インスリン濃度を測定した。

アスタキサンチン非摂取群では空腹時(0分)の血糖値が 131.8 ± 6.9 mg/dL (平均値 $\pm$ 標準誤差)で、ブドウ糖投与60分後には 259.6 ± 13.1 mg/dLにまで上昇した (糖尿病の特徴的な血糖値推移)。一方アスタキサンチン摂取群では空腹時で 96.4 ± 11.0 mg/dLと有意に低く、30,60分の値も非摂取群の値を下回っていた (図1)。血漿中インスリン濃度も同様で、特に30,60分では有意な値であった (図2)。これらからアスタキサンチン摂取が2型糖尿病発症を抑制する可能性がある。

また、アスタキサンチン非摂取群では下肢骨格筋の重量が正常ラット群に比べて約10%減少し、摂取群では殆ど減少していなかった。そこで、細胞増殖を促進し、アポトーシスを阻害する因子であるAktの活性化を調べた。アスタキサンチン非摂取群では不活性化されていたが、摂取群では正常ラット群と同様に活性化されていた。このことから、アスタキサンチン摂取は、糖尿病発症に伴う骨格筋の萎縮を軽減する可能性がある。

骨格筋は糖の最大の消費組織である。インスリンが骨格筋の細胞膜表面の受容体に結合すると順次シグナルが伝達され、細胞内へ糖の取り込みが行われるのであるが、インスリン抵抗性はこの伝達経路のどこかで異常をきたしていると考えられている。いくつかある伝達シグナルのうち、正常な状態ではAktキナーゼの活性化が発現する。

*P22 参照

図1: 糖負荷後の血糖値推移に対する

アスタキサンチン摂取の影響

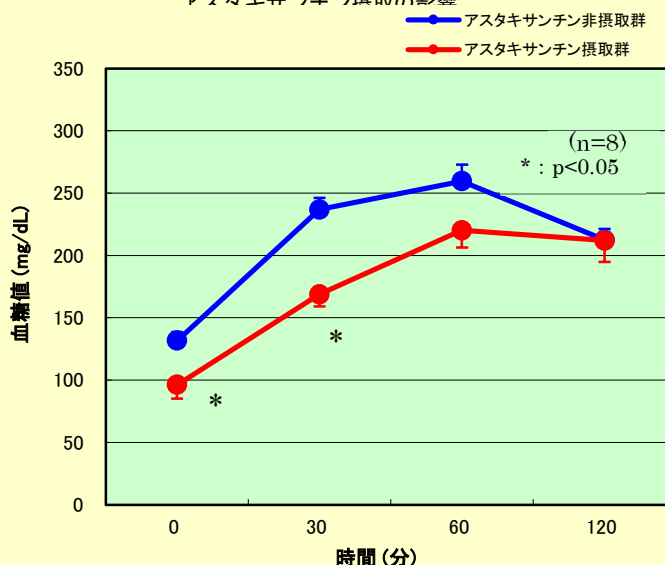
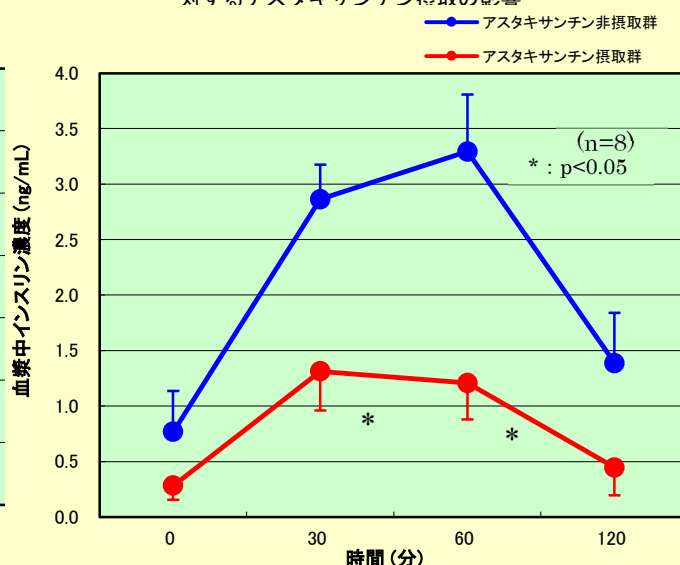


図2: 糖負荷後の血漿中インスリン濃度推移に

対するアスタキサンチン摂取の影響



【試験者: 防衛医科大学 順大室大宇 東洋酵素化学株式会社】

天然アスタキサンチンによる学習・記憶能力向上効果

10週齢の母親マウス（ICRマウス）5匹ずつに、1）天然アスタキサンチン、2）アスタキサンチンフリーオキアミオイル、3）バイオックスDHA45オイル、4）ゴマ油、5）水のみを1週間投与した後、交配させ、各投与群からオス子供マウスを20匹ランダムに抽出して試験に用いた。T-迷路を用いて、5週齢時より学習能力評価試験をおこなった。

本比較試験の結果、本発明のアスタキサンチン及び高度不飽和脂肪酸を含有する天然アスタキサンチンは、コントロール（ゴマ油及び水のみ）に比較して有意にオス子供マウスの学習能力及び記憶力を向上させた。また、高度不飽和脂肪酸（特にDHA）のみを含有するアスタキサンチンフリーオキアミオイル及びバイオックスDHA45オイルも天然アスタキサンチン程ではないが従来知られているように学習・記憶力向上作用を示した。

自然老化による記憶力の低下を示したマウスに1）天然アスタキサンチン、2）合成アスタキサンチン、3）合成アスタキサンチンジドコサヘキサエン酸エステルを投与して記憶力を評価した。

本試験の結果、アスタキサンチン及び高度不飽和脂肪酸を含有する天然アスタキサンチンは有意に自然老化マウスの記憶力を改善した。また、合成アスタキサンチンジドコサヘキサエン酸エステルは天然アスタキサンチン程ではないがその効果が認められ、合成アスタキサンチンも天然アスタキサンチン及び合成アスタキサンチンジドコサヘキサエン酸エステル程ではないがその効果が認められた。

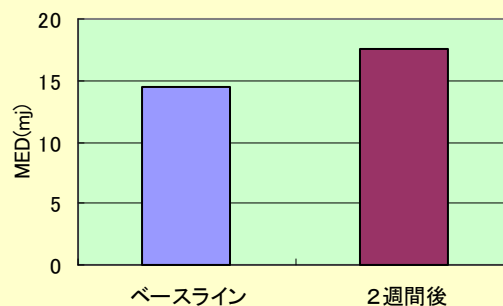
〔試験者：イタノ冷凍株式会社〕

外用 ＜皮膚、肌＞

アスタキサンチン摂取による日焼防止効果

2週間、毎日抗酸化サプリメントを摂取することによる最小紅斑量（MED）の変化を評価した。試験方法は、試験第1回目に被験者の基準MEDを決定し、試験品の方法を説明した。紫外線照射を受けた被験者25人は2週間、アスタキサンチンとして1日6mg摂取した後、MEDを再測定した。最終的に服用前後でMEDが変化するか否か比較した結果、アスタキサンチンサプリメントを2週間毎日摂取することでMEDが変化し、紅斑が形成されるには、より多くの紫外線量を必要とした。

最小紅斑量の平均値の変化

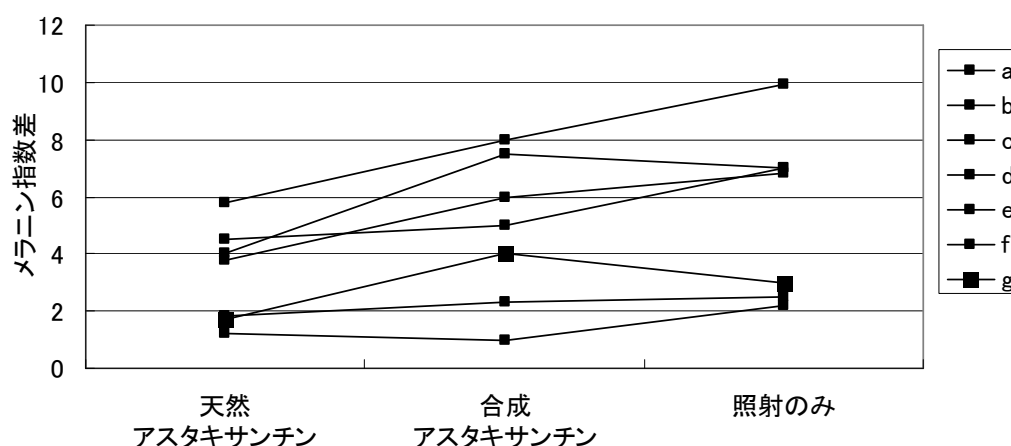


【Cyanotech Report-Consumer Product Consignment test.】

オキアミ由来アスタキサンチンの色素沈着抑制効果

スキンタイプⅢの男子 7 名の背面にオキアミ由来アスタキサンチン（Ⅰ）と合成アスタキサンチン（Ⅱ）を 24 時間 ODT（塗布した表面を密封する）し、アルコールでふき取った 1 時間後、UVB（紫外線 B 波）を 2MED 照射した。照射後直ちに再び試料を ODT し、8 時間後ふき取り、1 時間後、照射 9 時間後および 24 時間後の紅班強度、そして一週間後の色素沈着強度を測定した。色素沈着についてはⅠでは 7 名全てにおいて抑制効果が認められ、Ⅱおよび照射のみに対し統計的に有意であった。Ⅱは 5/7 例で照射のみに比べ抑制されていたが有意ではなかった。色素沈着抑制効果は 24 時間以降の炎症の収斂を早めて、その結果色素沈着が抑制されたか、または直接メラニン産生を抑制したかが考えられるが、後者については検討不能であり、前者については 2 名の被験者で、24 時間以降の紅班の経時的变化を追った。Ⅰの紅班指数および血流量とも、照射 72 時間後、96 時間後と照射のみに比べて低く、照射一週間後の色素沈着について抑制効果がみられた。この結果からではあるが、炎症の収斂を早める事により、つまり、プロスタグランジンなどのケミカルメディエーターの産生を抑えまた、生成するラジカルを消去することなどによるものと考えられる。

照射一週間後のメラニン指数差



[山下英次：フレグランスジャーナル, 14, p 180-185 (1995)]

アスタキサンチンの化粧品的效果の検証

アスタキサンチンの皮膚での作用に着目し、活性酸素消去能及びメラニン生成抑制効果について検討した結果、 $^1\text{O}_2$ との反応速度定数 ($\text{M}^{-1}\text{s}^{-1}$) は、アスタキサンチンフリー体で $6.2 \sim 12.3 \times 10^9$ 、ジエステル体で $2.0 \sim 4.1 \times 10^{10}$ となり、特にジエステル体において $^1\text{O}_2$ 消去効果が高いことが分かった。またジエステル体には顕著なメラニン生成抑制効果が認められた。

[水谷ら：第 120 回日本薬学会講演要旨集, 29[PF] p 12-42 (2000)]

海洋性カロチノイド：アスタキサンチンの光加齢抑制効果

UV-B 帯誘導光加齢抑制効果を検討した。光増感剤としてローズベンガルを用い、一重項酸素に特有の 1268 nm の発光強度を測定し、サンプルの一重項酸素反応速度定数を求めた。アスタキサンチンは β -カロチンと比較して約 1.7 倍、ビタミン E と比較して約 75 倍という非常に高い一重項酸素消去能を示した。ヘアレスマウス背部に UV-B 65~95 mJ/cm² を 1 日 1 回照射し、照射後に 500 μ M のアスタキサンチンを 1 日 2 回塗布した。経時的に目視によるシワの測定、及び Cutometer SEM575 (Courage+Khazaka 社) による弾力性の測定を行った。UV-B 照射に伴いシワの形成及び弾力性の低下が認められたが、アスタキサンチンを塗布することにシワの形成が抑制された。またキュートメーターによる弾力性の測定においてもコントロールと比較して皮膚弾力性の低下を抑制した。

検体	K [M ⁻¹ S ⁻¹]
dl- α -トコフェロール	2.73~5.46 $\times 10^8$
β -カロテン	1.2~2.41 $\times 10^{10}$
アスタキサンチン	2.05~4.1 $\times 10^{10}$
アスタキサンチン-モノエステル	3.16~6.32 $\times 10^{10}$
アスタキサンチン-ジエステル	3.7~7.4 $\times 10^{10}$

カロテノイド類の一重項酸素消去能

[坂田修、水谷友紀、星野拓、荒金久美：第 47 回 S C C D 研究討論会、p 42-44 (2000)]

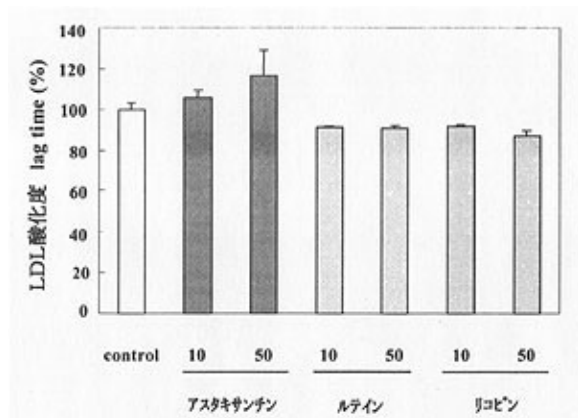
LDL 被酸化性を指標としたアスタキサンチンとリコピンの相互作用

アスタキサンチンおよび他のカロチノイドが存在することによって生じる「LDL 酸化反応抑制時間 (lag time)」を指標として、各種カロチノイドの抗酸化作用を比較検討した。抗酸化作用が強いほど、この時間は長くなる。

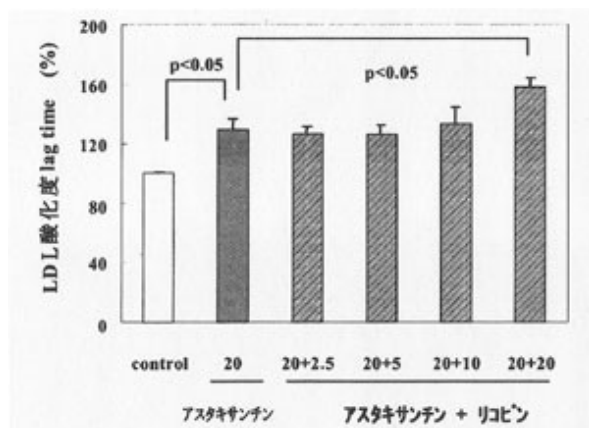
健康な成人男性 (27~40 歳) 被験者から空腹状態で採血し、血液中の LDL を多く含む画分を分離した。LDL 画分に各種カロチノイドおよび活性酸素を発生する物質を混合して、活性酸素による LDL 酸化反応速度を経時的に測定した。抗酸化物質の存在下では LDL 酸化反応の進行が遅れるため、「LDL 酸化反応抑制時間 (lag time)」の延長時間を抗酸化活性の指標とした。

- 結果**
- (1) アスタキサンチンは用量に応じて LDL 酸化反応 lag time を延長し、LDL 酸化を抑制することが確認された。一方、アスタキサンチンと同濃度のリコピン単独では、LDL 酸化反応 lag time を延長する効果が見られなかった。
 - (2) アスタキサンチンとリコピンの併用により、LDL 酸化抑制の相乗効果がみられた。この効果は、アスタキサンチンとリコピンを同量ずつ混合することによって、有意な相乗効果として確認された。

〈各種カロチノイドのLDL 酸化反応 lag Time に対する影響〉



〈LDL 酸化反応 lag time を指標としたアスタキサンチンとリコピンの相乗効果〉



以上の結果から、アスタキサンチンは非常に強い抗酸化活性を有するため、活性酸素を消去してLDLの酸化を抑制する効果が他のカロチノイドよりも優れていることが明らかとなった。

- ・ アスタキサンチンにカロチノイドの一種であるリコピンを混合すると、アスタキサンチンの抗酸化活性が効率よく発揮されて、LDL酸化反応がアスタキサンチン単独の場合よりも更に強く抑制されることが明らかとなった。これは、アスタキサンチンが活性酸素を消去するときに、リコピンが同じカロチノイドとしてアスタキサンチンに対して補助的に働くためと考えられる。

[実験者 サントリー(株) 健康科学研究所 飯野妙子ほか 第55回日本栄養・食糧学会
～サントリー(株)ホームページより]

アスタキサンチン及びSPFプラセンタによる 過酸化脂質抑制効果とバリア機能改善について

○林 俊昭¹、徳留 嘉寛¹、西郷 真奈美²、宮司 進之²、橋本 フミ恵¹
¹城西大・薬 ²東洋酵素化学



【背景・目的】アスタキサンチンはカロテノイドの一種であり、生体内に発生する活性酸素を抑制する抗酸化力に優れている。プラセンタは、多彩な栄養素などを含むことが知られている。過酸化脂質は肌の老化を進行させる大きな原因と言われている。現在 *in vivo* において両化合物を併用した際の活性酸素除去効果についての報告はない。そこで、本実験では、アスタキサンチン単独、SPFプラセンタ単独投与又は両物質併用においての活性酸素除去作用とバリア機能に関して検討を行った。

【方法】ヘアレスマウス(7週令・♂)を使用した。UVB照射を行い、一定期間後、皮膚のホモジネートを作成した。また、皮膚の状態を見るために経皮水分損失量 (TEWL) と皮膚中水分量を1週間ごとに測定した。まず、アスタキサンチン、SPFプラセンタについて、濃度検討を行った。濃度は、一般的にヒトで使用されている量をマウス体重に換算した濃度から始めた。両物質の投与には経口ゾンデを用いた。過酸化脂質含量はTBARS法を用いて測定した。

【結果・考察】アスタキサンチンとSPFプラセンタは、一般的に使用されている濃度よりも低濃度 (アスタキサンチンは1/1000倍、プラセンタは1/100の濃度) で過酸化脂質抑制、バリア機能の改善効果を示した。両物質の併用では、過酸化脂質抑制とバリア機能の改善効果は、単独の場合とほぼ同じような結果になった。以上の結果から、過酸化脂質抑制などのメカニズムは単独と併用とは類似している可能性がある。

TEWL: trans epidermal water loss SPF: specific pathogen free TBARS: thiobarbituric acid reactive substances

Materials&Methods

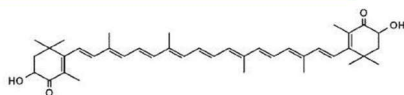


Fig. 1 Chemical structure of astaxanthin

Table 1 Ingredient included in the placenta

アミノ酸	ロイシン、バリン、トリプトファンなど
タンパク質	アルブミン、グロブリンなど
酵素類	アルカリフォスファターゼ、ヒアルロニダーゼなど
脂質・脂肪酸類	コレステロール、ラウリン酸、パルミチン酸など
糖質	ショ糖、ガラクトース、グルコースなど
核酸構成物質	ウラシル、アデニン、グアニンなど
ミネラル	カルシウム、ナトリウム、リン、亜鉛、鉄など
ビタミン類	ビタミンB ₁ 、B ₂ 、B ₆ 、B ₁₂ 、ビタミンDなど
ムコ多糖類	ヒアルロン酸、コンドロイチン硫酸など
成長因子	HGF、NGF、FGF、EGFなど

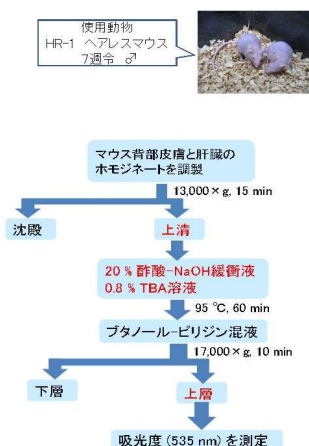


Fig. 2 Animals and measurement of TBARS

Table 2 Schedule of oral administration, UVB irradiation and measurement of skin.

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
経口投与	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UVB照射	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
水分量測定														
TEWL測定														

・毎日アスタキサンチン、SPFプラセンタ、生理食塩水を経口投与

角層水分量: Cutometer MP4580

経表皮水分蒸散量 (TEWL): VAPO SCAN AS-VT100 RSを使用

Table 3 Schedule of oral administration, UVB irradiation and measurement of skin. (Single dose of UVB irradiation)

day	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
経口投与	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
UVB照射	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
水分量測定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
TEWL測定	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血液採取										

毎日アスタキサンチン、SPFプラセンタ、生理食塩水を経口投与

角層水分量: Cutometer MP4580

経表皮水分蒸散量 (TEWL): VAPO SCAN AS-VT100 RSを使用

Results 濃度検討

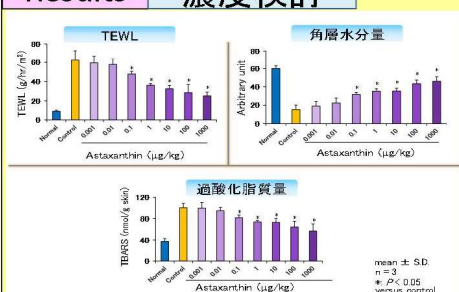


Fig. 3 Effect of astaxanthin on TEWL and water content of statum corneum and TBARS in hairless mice skin by UVB irradiation.

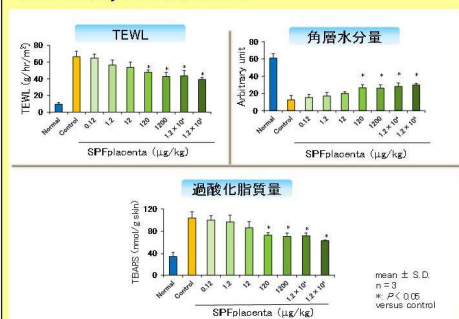


Fig. 4 Effect of SPF placenta on TEWL and water content of statum corneum and TBARS in hairless mice skin by UVB irradiation.

UVB複数回照射

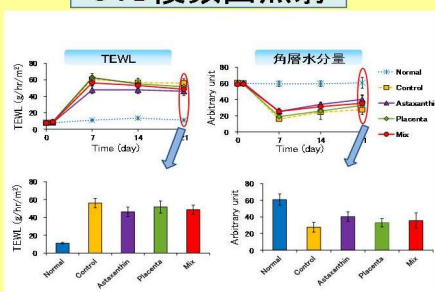


Fig. 5 Effect of astaxanthin and placenta on TEWL and water content of statum corneum in hairless mice skin by UVB irradiation.

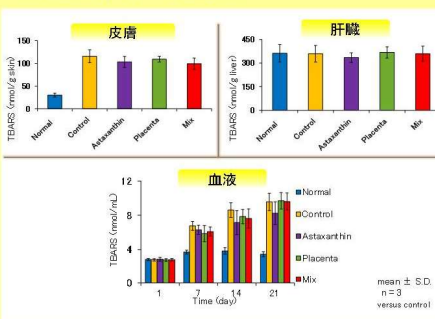


Fig. 6 Effect of astaxanthin and placenta on TBARS in hairless mice by UVB irradiation. a: skin b: liver c: blood

UVB単回照射

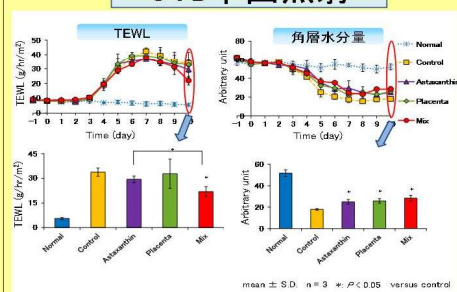


Fig. 7 Effect of astaxanthin and placenta on TEWL and water content of statum corneum in hairless mice skin by UVB irradiation. (Single dose of UVB irradiation)

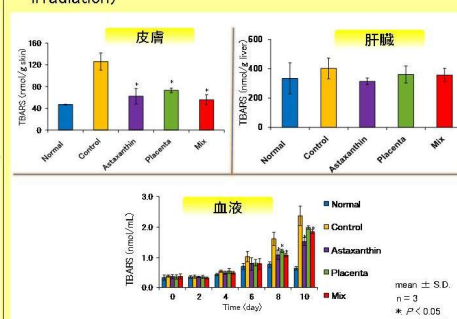
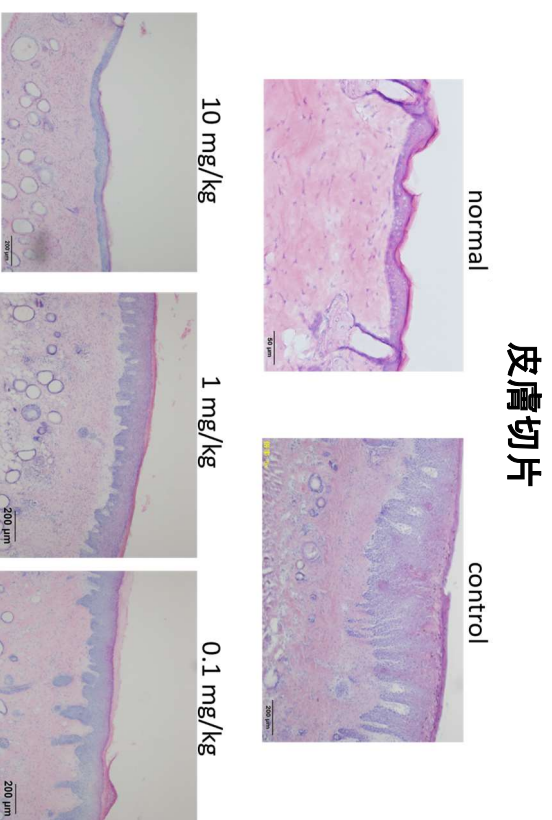
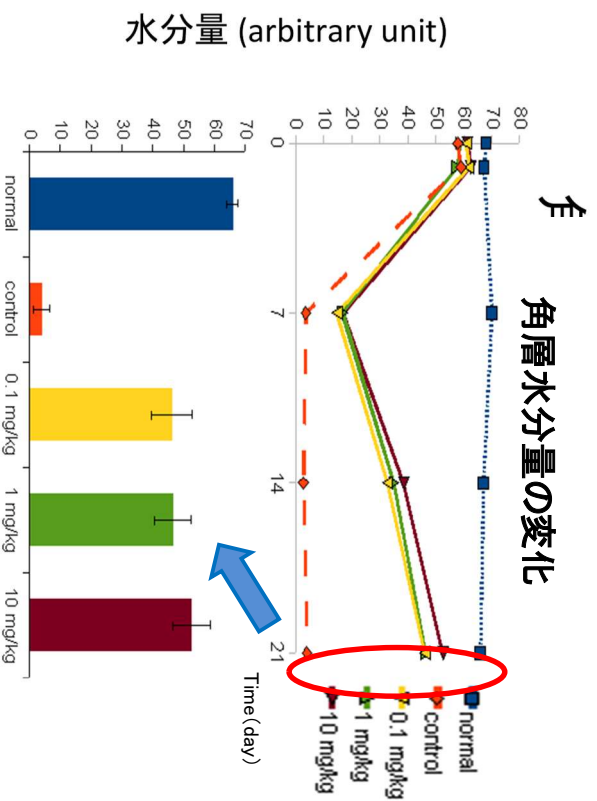
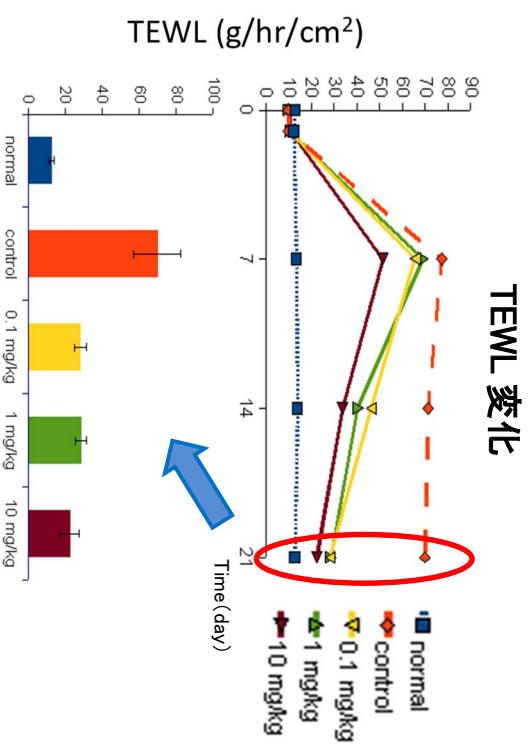
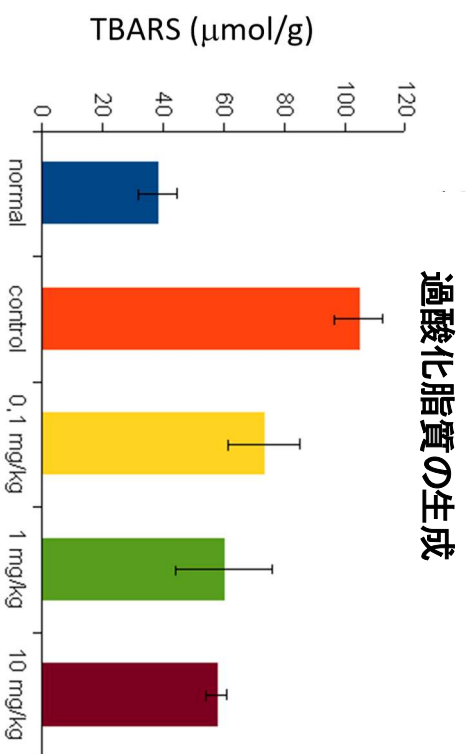


Fig. 8 Effect of astaxanthin and placenta TBARS in hairless mice by UVB irradiation. a: skin b: liver c: blood (Single dose of UVB irradiation)

Conclusion

本実験ではUVB複数回照射において、アスタキサンチンでは0.1 mg/kg、SPFプラセンタでは120 mg/kgが有効投与濃度であった。そこで、両化合物を併用投与することにより効果を期待したが、効果は見られなかった。しかし、UVB単回照射において、TEWL、角層水分量で有意な回復が見られた。これは皮膚へのダメージ量が少なかったため効果が現れたものと思われる。このことより、紫外線によるダメージが少なければ単独投与よりも併用投与で皮膚機能改善に有効であることが明らかになった。しかし、単独投与と併用では過酸化脂質量に大きな違いがなかったことから、過酸化脂質抑制作用などが起こるメカニズムは単独と類似していることが示唆された。

アスタキサンチン単独投与による皮膚バリア機能の改善効果



○アスタキサンチンの免疫に関するその他の研究

- ★ カロチノイドを補充摂取する事によって循環血液中リンパ球数の増加、T 及びB リンパ球の増殖、移植組織に対する拒絶反応の改善、キラー細胞による腫瘍細胞破壊の促進、好中球によるカンジダ真菌の殺傷、マクロファージ受容体の減損抑制がみられた。ウィルス誘発性腫瘍においてもカロチノイドによって増殖が減速された。(ベンディック、1990)
- ★ カロチノイドを摂取させたマウスにおいて原発病巣を摘出した後に同じ腫瘍を接種した場合、その腫瘍の増殖が有意に抑制された。(トミタ、1987)
- ★ イニシエーション後の時期にアスタキサンチンを投与することでアゾキシメタン誘発性大腸癌を投与量依存的に有意に抑制した。更に、免疫応答の強化と同時に発癌物質に曝された上皮の増殖阻止効果も寄与しているのではないかと推測している。(タナカ、1995a)
- ★ 化学誘発された舌新生物の発生がアスタキサンチンの食餌摂取によって著しく抑制された。Connexin43 と呼ばれる主要細胞間隙結合遺伝子の形質発現増加も発癌抑制効果を説明するものかもしれない。(タナカ、1995 b)
- ★ アスタキサンチン強化卵白がベンゾピレン誘発による噴門洞での腫瘍形成を抑制した。(リー・カング、1997)
- ★ アスタキサンチンを含む合成試料をマウスに摂取させ、その3週間後にマウス乳房脂肪に腫瘍細胞を投与したところ、量依存的に乳癌の発達を抑制した。TBARS 活性も対象群に比較して有意に少なかった。このことは乳癌発生における脂質に対する低い過酸化作用を示している。(Chew、1999)
- ★ アスタキサンチンは毒性副産物を無毒化経路へと変換させる酵素、CYP1A、CYP1A2 を誘導する事でアフラトキシンの発癌性を減少させる。(グランデレット、1997)
- ★ アスタキサンチンは食物摂取レベルの 300 ppm で CYP1A1、および CYP1A2 を強力に誘導する。(グランデレット、1996 b)
- ★ アスタキサンチンはアフラトキシン誘発性発癌における肝臓内前腫瘍病巣の数と大きさを減少させることには非常に有効であった。(グランデレット、1998)
- ★ アスタキサンチン摂取はMeth-A 腫瘍細胞の成長を抑えたり、腫瘍成長初期の不安定な細胞に対する免疫を促進している。
- ★ カロチノイドは非特異的免疫システムおよび特異的免疫システムの両方を強化し、細胞膜および細胞DNA を突然変異から保護する。(ベンディック A、1989)
- ★ アスタキサンチンはサイトカイン産生誘導能がもっとも強く、免疫調節的役割を担っている。(オカイ、1996)
- ★ 細胞が抗原提示されている時にアスタキサンチンは抗体産生を著しく増加させる働きがある。(ジョウノウチ、1995a、1996)
- ★ 生理的濃度の (10^{-8} mol/L) のアスタキサンチンがT-依存性抗原特異的体液性免疫応答を高める。病原体侵入の初期段階における特定の抗原量は準至適量で効果的な免疫応答を引き起こし、アスタキサンチンがその応答を促進する。(ジョウノウチ、1995 b)
- ★ MRL/l 系マウスにおいて食餌性カロチノイドの補充によって、リンパ腺症の発症時期がカロリー非制限群と比較して約2週間遅延した。また脾臓および腋窩リンパ節細胞数は減少し、タンパク尿症をかなり抑制した。アスタキサンチンは β -カロチンより顕著な作用を示した。(トミタ et al、1993)
- ★ *Helicobacter pylori* 感染マウスに対するヘマトコッカス抽出物処置は細菌付着数の平均値を 407 CFU から 101 CFU に減少させ胃炎症スコアを 1.85 から 1.25 に下げた。胃粘膜での *H. pylori* の感染によって、Th1 細胞介在性の応答として働き出し、IFN- γ を遊離する。これが食細胞を活性化して

粘膜の炎症、障害を引き起こすが、ヘマトコッカスによる I L-4 産生を中心とする T h2 細胞応答は H. pylori 感染制御と胃粘膜修復に関連することを示唆している。他には遊離活性酸素代謝物に働いて炎症を減弱させる中和による作用機構が考えられる。

[Bennedsen et al, 1999]

参考図書

「抗酸化食品が体を守る」 板倉弘重 河出書房新社

「第三の栄養学」 近藤和雄 板倉弘重 ごま書房

「活性酸素に攻め勝つアスタキサンチン」 板倉弘重 ハート出版

「海洋生物のカロチノイド—代謝と生物活性」 幹渉 恒星社厚生閣

「マリンビタミン健康法」 矢澤一良 現代書林

「活性酸素と医食同源」 井上正康編 共立出版

「ガン予防食品」 大澤俊彦ほか シーエルシー

「フリーラジカルの科学」 吉川敏一 講談社サイエンティフィック

「フリーラジカル入門」 吉川敏一 先端医学社

「続フリーラジカル入門」 吉川敏一 先端医学社

「からだが錆びる」 菊川清見 丸善

「抗酸化食品研究」 食品工業編集部 光琳