

NEWS RELEASE

海藻ヒトエグサに含まれる「ラムナン硫酸」に 便秘改善効果があることが研究で判明 肥満傾向が高い人ほど改善効果が顕著に

- ラムナン硫酸^{*1}を摂取すると、肥満マウスの排便量と排便によるカロリー消費が上昇
- プラセボ対照二重盲検比較ヒト臨床試験^{*2}により、ラムナン硫酸摂取した被験者の便秘が改善
- BMI(肥満の指標)が平均値以上の場合、ラムナン硫酸の便秘改善効果がより顕著
- ラムナン硫酸を摂取した被験者において、悪玉菌の減少等、腸内細菌叢(腸内フローラ)の改善傾向を確認
- 研究成果に基づき、ヒトエグサから抽出したラムナン硫酸を機能性表示食品やサプリメントの開発に応用予定

ヒトエグサ

**【概要】**

三重大学大学院医学系研究科の島田康人講師らの研究グループは、この度、緑藻ヒトエグサに含まれるラムナン硫酸が、ヒトの便秘改善に効果があることを発見しました。

ヒトエグサは、特に三重県が国内生産量の60～70%を誇る県の特産品の一つでもあり、「あおさのり」とも呼ばれ、みそ汁の具や佃煮などに広く使われています。

ヒトエグサ抽出物に多く含まれるラムナン硫酸は、ラムノースという成分を主体とした水溶性食物繊維で、抗血液凝固作用、抗ウイルス作用、血管内皮細胞に対する抗炎症作用があることが知られています。また、当研究グループでは、2016年にゼブラフィッシュにおける研究で抗肥満作用があることも発見しています。

今回、三重大学と江南化工株式会社(本社:三重県四日市市)が共同で、ラムナン硫酸を用いたマウス試験とヒト臨床試験を実施し、ラムナン硫酸が腸内細菌叢(腸内フローラ)を改善することを突き止め、結果的に便秘改善に効果をもたらすことを明らかにしました。また次世代シーケンサーを用いた腸内細菌叢のメタゲノム解析^{*3}とネットワーク解析^{*4}により、ラムナン硫酸には、腸内の炎症の低減、生体防御機構の亢進を促している可能性があることもわかりました。

本研究の成果は、『Scientific Reports』のオンライン版に2021年7月5日公開されました。

【背景】

2016年度国民生活基礎調査によると、日本で便秘の自覚症状がある人(有訴者)の率は2～5%と報告されています。近年の飽食化に伴う偏った栄養摂取による食生活の乱れ、運動不足やダイエット、恒常的なストレスなどが便秘の原因として考えられます。腸内細菌叢の状態は、便秘を含むおなかの健康状態に大きく関わっており、一般的にビフィズス菌や乳酸菌等の改善効果に期待が寄せられてきました。

前述の通り、ラムナン硫酸には様々な作用があることがこれまでにもわかっていましたが、哺乳類動物やヒトでの評価は行われてきませんでした。本研究では、まず、ラムナン硫酸の抗肥満作用がマウスでも起こ

りうるかを検討したところ、排泄力口リー(糞便量)の増加が認められたため、便秘に効く可能性を認め、ヒト試験を行ったものです。

【研究内容】

肥満マウスにラムナン硫酸を投与したところ、体重増加の抑制が確認されました。また、ラムナン硫酸摂取により中性脂肪、総コレステロールが有意に低下しました。さらに、糞便の量、排泄力口リーも顕著に増加し、ラムナン硫酸摂取が腸内細菌叢に影響を与えることが予測できました。

次に、ヒトを対象にした研究では、便秘の被験者を対象にプラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験を実施し、以下の5点を明らかにしました。

① ラムナン硫酸(1日100mg)を2週間摂取することにより、排便回数はプラセボより有意に増加、つまり便秘改善作用が認められた。

② さらに BMI 値の「平均以上／未満」で層別解析したところ、BMI が高い(平均より太っている)被験者では、排便回数・排便日数共にプラセボに対してより増加した。つまり、肥満傾向にある被験者にはラムナン硫酸はより効果的であることがわかった。

③ 被験者の糞便に含まれる腸内細菌叢を次世代シーケンサーを用いてメタゲノム解析した結果、日本人の腸内細菌叢を構成する4つの細菌群のうちファーミキューーテスが減少し、逆にバクテロイデスが増加する傾向が認められた。肥満度の高い人ほどファーミキューーテスが多く、低い人ほどバクテロイデスが多いことが知られており、腸内細菌叢が改善されていることが明らかになった。また、腸内の水分の吸収を増加させる(便秘の原因の1つ)中鎖脂肪酸を産生するクロストリディア(ファーミキューーティス)がラムナン硫酸の摂取により減少した。

④ 便秘では腸内に存在する細菌の種類が増えていることが知られている。そこで被験者の腸内細菌の種類の数を「平均以上／未満」で層別解析したところ、腸内細菌の種類が多い被験者には、より便秘改善作用が強く出ることが明らかとなった。

⑤ PICRUSt と KEGG pathway を組み合わせたネットワーク解析により、ラムナン硫酸によって変化した腸内細菌叢の機能を推測した。その結果、ラムナン硫酸摂取により「cytochrome p450 を介した異物排泄を促す」経路や「侵襲性細菌に対する生体防御」、既に便秘への治療作用が報告されている「生体分子 NAD 合成」経路が活性化しており、ラムナン硫酸による改善作用のメカニズム考えられた。

【今後の展望】

今回のヒト臨床試験により、今まで培養細胞やゼブラフィッシュ試験で報告してきた作用が、実際にヒトにも作用することが実証されました。今後一年以内に、ヒトエグサから抽出したラムナン硫酸の効果をいかした初の機能性表示食品の開発を目指します。さらにラムナン硫酸の治療効果は、肥満度や細菌叢の多様性と関係があることが明らかになったことから、今後はそれぞれの人の体质に応じたサプリメントの開発につなげる計画です。

また、免疫賦活や血管の炎症抑制など、まだ哺乳類動物やヒトで証明されていないラムナン硫酸の作用については引き続き研究を行い、ヒトにおけるラムナン硫酸の治療効果をさらに実証していく予定です。

【用語解説】

*¹ ラムナン硫酸

緑藻類に含まれるラムノースを骨格として連なった硫酸化多糖のひとつであり、緑藻の中でも三重県の特産物であるヒトエグサでの含有量が最も高い。抗ウイルス作用、抗血液凝固作用、血糖値上昇抑制作用、コレステロール低下作用、抗肥満作用など様々な生体調節作用が知られている。

*² 二重盲検比較試験

試験デザインの一種で、治験実施に関わるすべての人間(投与する側と服用する側)が、どんな薬を投与するのか一切知らずに行われる治験方法。新薬(被験薬)の治療効果・有効性を確かめるための比較試験として最も一般的な方法であり、ダブル・ブラインド・テスト(double blind test)ともいわれる。

*³ メタゲノム解析

臨床、糞便、環境サンプル等から抽出したゲノムDNAを網羅的に解析し、菌種組成や菌叢の持つ機能を解明する手法

*⁴ ネットワーク解析

代謝産物や遺伝子産物の網羅的発現データを、既知のネットワークに当てはめ、どの経路が活性化(あるいは抑制)されているかを明らかにする解析手法。本研究では、PICRUSt (Phylogenetic Investigation of Communities by Reconstruction of Unobserved States)と京都大学KEGG(遺伝子産物・代謝産物経路マップデータベース)を用いた。

【論文情報】

掲載誌: 『Scientific Reports』

掲載日: 2021年7月5日

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-92459-7>

論文タイトル: Rhamnan sulphate from green algae *Monostroma nitidum* improves constipation with gut microbiome alteration in double-blind placebo-controlled trial.

著者: Yasuhito Shimada, , Masahiro Terasawa, Fumiyoji Okazaki, Hiroko Nakayama, Liqing Zang, Kaoru Nishiura, Koichi Matsuda, Norihiro Nishimura

<本件に関するお問合せ>

三重大学大学院医学系研究科 講師

三重大学次世代創薬ゼブラフィッシュクリーニングセンター

<https://www.mie-u.ac.jp/research/zebrafish/index.html>

代表 島田康人(しまだやすひと)

TEL:059-231-5411 E-mail: shimada.yasuhito@mie-u.ac.jp