

## 海藻成分からの生理活性物質の探索

水越 貞範\*・松岡 宏芳\*・加藤 文法\*・野田 宏行\*\*

\*石原産業中央研究所, \*\*三重大学生物資源学部

## Search for Bioactive Substances from Marine Algae

Sadanori MIZUKOSHI\*, Hiroyoshi MATSUOKA\*, Huminori KATOU\*  
and Hiroyuki NODA\*\*

\*Central Research Laboratory, Ishihara Sangyo Kaisha, Ltd.,

\*\*Faculty of Bioresources, Mie University

### Abstract

The biological activity of water extracts from 29 species of marine algae was investigated and some extracts from the seaweeds were found to possess potential as medical agents.

Three extracts showed antitumor effect on B-16 melanoma cells transplanted subcutaneously in mice. One of these extracts, *Amphiroa aberrans*, in particular, showed high activity (77.4%). Extract of *Sargassum patens*, *S. micracanthum*, *Gelidium amansii*, *Gloiophloea okamurai* and *Gloiopeltis furcata* induced the formation of antitumor factors against L929 cells from human HL-60 and murine macrophage hybridoma (MΦH) MH6E11 cells. Extracts of *S. kjellmanianum*, *G. amansii* and *Grateloupia elliptica* suppressed the production of these factors in MH6E11 cells activated by lipopolysaccharide. TNF inhibits lipoprotein lipase. Extracts from *Ishige okamurai*, reverse this inhibition. Six seaweed extracts (3 brown, and 3 red algae) suppressed the thymus cells. Three of them, *S. kjellmanianum*, *G. amansii* and *G. elliptica*, suppressed the activation of MΦH, in addition to inhibiting thymus cell proliferation.

**Key words:** marine algae, bioactive substances, antitumor factor, tumor necrosis factor, lipoprotein lipase

### 緒 言

近年、海洋資源が生理活性物質のソースとして注目され、広範囲にわたる研究が進められている。中でも海洋生物中で大量に存在し、又、収集が比較的容易な海藻については多数の生理活性について研究が行われており、特に抗腫瘍作用については、YAMAMOTO ら<sup>1,2)</sup>による Sarcoma-180 固形腫瘍に対する *Sargassum* および *Laminaria* の効果や、L-1210 白血病に対する食用海藻の有

用性、NODA ら<sup>3)</sup>の Ehrlich carcinoma, Meth A fibrosarcoma に対する効果など広範な種についての報告がある。又、中沢ら<sup>4)</sup>も、ほんだわら属の *Sargassum tortile* などに Ehrlich carcinoma に対する抗腫瘍活性を見出している。他に *Laminaria angustata* 抽出物による抗変異原性<sup>5)</sup>、褐藻由来フコース含有硫酸化多糖の抗血液凝固作用<sup>6)</sup>、海藻の抗菌作用、魚毒作用物質<sup>7)</sup>等についても報告されている。

海藻は生活環境が海水中であることより、生育には海水に含まれる種々の成分が大きく関与していると考えられる。その一例として、海水中の Al, Fe, Mn などの金

属イオンは海藻中に10,000倍以上濃縮された状態で存在しており、P, Zn, なども濃縮率が高く、海藻には陸上植物にはない金属イオンの取り込み、蓄積が見られる。又、これら金属イオンの取り込みの他、Vitamin B<sub>12</sub> や Thiamin などの Vitamin 類の栄養要求性があることより、海藻には高等植物と異なる多様な代謝系の存在が考えられる。

我々はこの様に陸上の高等植物とは環境、生育状況が大きく異なる海藻では新奇な代謝物が数多く存在する可能性を予測し、海藻抽出物の各種動物細胞に対する生理活性を測定した。その結果、いくつかの海藻で、今後医薬品の研究開発に向けて注目すべき生理活性を有する興味深い事実が明らかとなったので報告する。

## 実験方法

### I. 海藻の採集および抽出液の調製

海藻は三重県鳥羽市及び志摩郡浜島町周辺の海岸で採集し、水洗後、凍結保存(-20°C)した。採集した29種の凍結藻体各々10gを室温で解凍後、細断し、脱イオン水50mlで4°C、3日間攪拌した後、残渣をガーゼで濾過し、濾液を遠心分離(12,000×g, 30min)して上清を海藻抽出液とした。

### II. スクリーニング法

#### 1. B-16 メラノーマに対する抗癌効果試験

B-16 メラノーマを10<sup>6</sup>個/匹皮下移植したBDF<sub>1</sub>・Slcマウスを1dose 3匹使用し、海藻抽出液を生理食塩水で10倍、および100倍希釈した液を、投与量10ml/kg/dで癌移植当日より1日1回18日間腹腔内投与した。(但し、5, 6日目、12, 13日目は投与を中止した。)又、対照群には生理食塩水を同量投与した。

治療効果の評価は腫瘍移植後19日目に腫瘍量を測定し、対照群に対する腫瘍増殖抑制率(%)で表した。腫瘍量は腫瘍の短径(a)及び長径(b)を測定し、(a<sup>2</sup>×b)/2(mm<sup>3</sup>)で表した。

#### 2. HL-60 細胞の産生する Cytotoxic factor (CTF) の誘導試験

##### (1) 供試細胞

HL-60 細胞(ATCC, No. CCL-240, 大日本製薬より購入)からTNF誘導活性を指標として限界希釈法によ

りクローニングしたクローン(HL-60/E3)を用いた。

##### (2) 培養

HL-60/E3の増殖は、15%FCS含有RPMI1640培地(Flow社製)を用い、37°C、5%CO<sub>2</sub>インキュベーター内で行った。

##### (3) CTFの誘導

HL-60/E3細胞からのCTFの誘導は次の方法により行った。

HL-60/E3細胞(無血清RPMI1640培地中に懸濁)



TPA\*<sup>1</sup>添加(final 100 ng/ml)

↓ 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下, 30分間  
インキュベート

24well plate (コーニング社製)に分注(2×10<sup>6</sup>cells/ml/well)



海藻抽出液添加(10 μl/well), コントロールとしてLPS\*<sup>2</sup>を添加(final 10 μg/ml)

↓ 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下, 6時間  
インキュベート

上清の cytotoxicity の測定 (下記(4)に方法を記載)

\*<sup>1</sup>TPA (Phorbol 12-myristate 13-acetate; シグマ社製), stock; 1 mg/ml (DMSO)

\*<sup>2</sup>LPS (Lipopolysaccharide W, S. typhimurium; DIFCO 社製), stock; 1 mg/ml (H<sub>2</sub>O)

##### (4) TNF様CTFの活性測定法

B. B. Aggarwal らのTNFの活性測定法<sup>9)</sup>に準じて下記の手順で行った。又、細胞はL929細胞\*を用い培養は10%FCS含有ダルベッコモディファイドイーグルMEM培地(シグマ社製)(10FCS/DME)で行った。

\*L929細胞; マウス結合組織由来ガン細胞(ATCC, No. CCL-1)

##### Cytotoxicity 測定方法

0日目: L929細胞を3×10<sup>4</sup> cells/0.1 ml/wellの細胞数で96well-plate (コーニング社製)に植える。

1日目: 1 μg/mlのActinomycin D (マコーン社製)含有10FCS/DMEに培地交換し(100 μl/well), 段階希釈したHL-60細胞上清を加える(4倍希釈系列)。

2日目: 20時間培養(37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下)後, 細胞傷害性の結果をクリスタルバイオレット染色法

により判定する。即ち、試料処理済の細胞を PBS (+) で 1 回洗浄後、0.5% クリスタルバイオレット溶液 (メタノール/H<sub>2</sub>O=1:4, v/v) にて染色する。

(室温15分間)。

PBS (+) で 3 回洗浄し、30% エタノール / 0.01 N HCl 溶液 100  $\mu$ l を加えて色素を抽出後、吸光度 ( $A_{492}$ ) を測定する。

(測定機器; Bio-Rad 社製 EIA リーダー, モデル2550)

活性の定義および結果の表示法

L929 細胞を 50% 殺す試料 (HL-60 細胞培養上清) の最終希釈率の逆数を、その試料 1 ml 当たりのユニット数 (units/ml) として算出した後、[TPA+LPS] 添加のコントロールの値を 100 とした相対値で表示した。

### 3. マクロファージ ハイブリドーマ (M $\phi$ H) の產生する CTF の誘導試験

#### (1) 供試細胞

BALB/C マウス脾臓細胞と J774.2 (チオグアニン耐性株) マクロファージ (M $\phi$ ) 様細胞腫のハイブリドーマからクローニングした TNF 高産生株, M $\phi$ H MH6E11 細胞を用いた。

M $\phi$ H MH6E11 細胞の作製法を以下に示す。

ピシバニール (0.2 KE/2 ml バイアル) 0.1KE を BALB/C マウス (♂) に ip 投与

4 日後、マウスから脾臓細胞を摘出し、10% FCS 含有 RPMI1640 培地に懸濁後、プラスチックシャーレ上で 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下、2 時間インキュベートする

細胞培養液を除去後、PBS (-) で 3 回洗浄して浮遊細胞をほぼ完全に除去する

0.25% トリプシン含有 PBS (-) を添加、37°C, 20 分間インキュベートし、シャーレ付着細胞を回収する

10% FCS 含有 RPMI1640 培地で培養 (37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下) の J774.2 (チオグアニン耐性株) M $\phi$  様細胞腫を 0.25% トリプシン含有 PBS (-) で 37°C 20 分間処理し、付着細胞を回収する

脾臓由来の付着細胞および J774.2 M $\phi$  様細胞腫を混合し、50% ポリエチレングリコールを用い細胞融合する。

HAT 含有培養液 (Hypoxanthine 0.1 mM, Aminopterin 0.4  $\mu$ M, Thymidine 16  $\mu$ M) を用い融合細胞のみを選択する

LPS (2  $\mu$ g/ml) でハイブリドーマを刺激したとき、培養液中に TNF 様細胞傷害活性を持つ株を選択する

限界希釈法により細胞をクローニング

クローニング細胞から LPS (2  $\mu$ g/ml) 刺激による TNF 様細胞傷害活性の高生産株を選択する (選択株名: M $\phi$ H MH6E11)

#### (2) CTF の活性測定

##### ① 海藻抽出液単独による作用

M $\phi$ H MH6E11 細胞を  $1 \times 10^5$  個懸濁した 10% FCS 含有 RPMI1640 培地 500  $\mu$ l 中へ、海藻抽出液 5  $\mu$ l 添加し、37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下、24 時間インキュベートする。この培養上清液 50  $\mu$ l を L929 細胞  $1.8 \times 10^4$  個懸濁した同上培地 150  $\mu$ l に加え、37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下 42~45 時間インキュベート後、クリスタルバイオレット染色法により吸光度を測定する。L929 細胞に対する増殖抑制率は対照として用いた LPS (final 2  $\mu$ g/ml) の値を 100 とした相対値で算出した。

##### ② 海藻抽出液と LPS の併用による作用

① と同様の細胞懸濁液に海藻抽出液 5  $\mu$ l と終濃度 2  $\mu$ g/ml となるように LPS を添加した以外は、① と同条件で L929 に対する増殖抑制を調べた。

### 4. マウス TNF の脂肪細胞リポプロテインリパーゼ (LPL) 合成抑制 (カケクテン作用) に対する効果試験

#### (1) 供試細胞

大日本製薬より購入した 3T3L1 前脂肪細胞 (ATCC No. CCL-92.1) を用いた。

#### (2) 方法

① 3T3L1 前脂肪細胞  $1.5 \times 10^5$  個を、10% FCS, d-Biotin 8  $\mu$ g/ml, D-Pantothenic acid hemicalcium 4  $\mu$ g/ml を含む D'ME 培養液 5 ml により、35 mm $\phi$  シャーレ中

で細胞間が完全に密着するまで培養 (37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下, 以降同条件) する。

② 細胞間が完全に密着後, 更に2日間培養し, 上記 D'ME 培養液に 3'-Isobutyl-1-methyl xanthine 0.5 mM, Dexamethazone 1 µM, insulin 10 µg/ml を添加した細胞分化用培養液 5 ml で培地交換して脂肪細胞への分化を誘導する。

③ 2日間培養後, 細胞分化用培養液を取り除き10% FCS, Insulin 50 ng/ml 含有 D'ME 培養液で9日間培養維持し, ほぼ完全に 3T3L1 細胞を脂肪細胞に分化させる。

④ 分化後の脂肪細胞培養液に MφH MH6E11 産生 TNF (1U/ml) 単独又は TNF (1U/ml) と海藻抽出液 (終濃度 1/20 希釈) を添加し, 18時間培養する。

⑤ 培養後, 培養上清液をヘパリン 100 u/ml 含有 D'ME 培養液に交換し, 30分間かけて脂肪細胞から LPL を遊離させる。

⑥ 培養上清を回収して, 培養液中の LPL 活性を Nilsson-Ehle & Schotz の方法<sup>11)</sup> で測定する。

#### 5. T 細胞の増殖に対する抑制効果試験

##### (1) 供試細胞

BALB/c マウス胸腺細胞を用いた。

##### (2) 方法

① BALB/c マウス胸腺細胞を  $4 \times 10^5$  個懸濁した10% FCS 含有 RPMI1640 培地 200 µl に, コンカナバリン A (Con A) (5 µg/ml) および海藻抽出液 (終濃度 1/100 希釈) を加えた液を96穴マイクロプレートにより, 37°C, 5% CO<sub>2</sub> 下48時間培養する。

② 培養後, 0.5 µCi の <sup>3</sup>H-チミジン (<sup>3</sup>H-TdR) を添加し, 更に4時間培養後, セルハーベスターにより細胞を

採取し, 細胞内に取り込まれた <sup>3</sup>H-TdR の放射活性を測定する。

③ 抑制効果の表示は, <sup>3</sup>H-TdR の細胞内への取り込み量を胸腺細胞幼若化反応の指標とし, 海藻抽出物共存下での放射活性値を Con A 単独処理対照値と比較して T 細胞の増殖抑制率 (%) として表した。

## 結 果

### I. B-16 メラノーマに対する治療効果

治療効果試験の結果, 褐藻のアラメ *Eisenia bicyclis*, ウミウチワ *Padina arborescens* と紅藻のフサカニノテ *Amphiroa aberrans* に腫瘍の増殖抑制が見られた。なかでも, *A. aberrans* は10倍および100倍希釈抽出液のどちらにも高い抑制率を示した (Table 1)。

### II. HL-60/E3 細胞からの CTF の誘導

HL-60 細胞は発癌プロモーターである TPA の作用により単球系の細胞に分化する。この時, 合わせて LPS をプライミング剤として作用させることにより, 腫瘍壊死因子 (TNF) 様の CTF を誘導することが報告されている<sup>9)</sup>。この系を利用して海藻に LPS と同様なプライミング効果が存在するかどうかを調べた。すなわち, HL-60/E3 細胞に海藻抽出液を作用させ L-929 細胞に対する CTF の誘導活性を測定した結果, ヤツマタモク *Sargassum patens* とマクサ *Gelidium amansii* の抽出液にブランクよりも高い CTF の誘導が見られた。しかしながら, 比較のために用いた LPS の誘導能よりは低かった。一方, 褐藻のウミウチワ *Padina arborescens*, アカモ

Table 1 Antitumor activity of marine algae against B-16 melanoma by intraperitoneal administration

Species	Dose (diln. rate)	Inhibition rate (%)
<i>Eisenia bicyclis</i> (Kjellman) Setchell	× 10	48.3
	×100	0.7
<i>Padina arborescens</i> Holmes	× 10	—
	×100	45.3
<i>Amphiroa aberrans</i> Yendo	× 10	77.4*
	×100	68.7*

\* Significant difference (p<0.05)

ク *Sargassum horneri*, オオバモク *Sargassum ringgoldianum* はブランクより L929 細胞に対する Cytotoxicity が低かった (Table 2)。又, マウスを用いた B-16 メラノーマに対する治療試験で効果のあった *E. bicyclis*, *P. arborescens*, *A. aberrans* には L929 細胞に対する CTF の誘導能が見られなかった。なかでも, *P. arborescens* は逆に CTF の誘導阻害が見られ, 治療試験とは異なる結果となった。

**Table 2** Effect of algal extracts on induction of cytotoxic factor of HL-60 cells against L929 tumor cells

Species	Cytotoxicity
Control (TPA+LPS)	100
Blank (TPA)	10
<i>Padina arborescens</i> Holmes	2
<i>Sargassum horneri</i> (Turner) C. Agardh	3
<i>S. ringgoldianum</i> Harvey	2
<i>S. patens</i> C. Agardh	40
<i>Gelidium amansii</i> Lamouroux	39

### Ⅲ. マクロファージハイブリドーマ (MφH) の産生する CTF の誘導試験

マクロファージ (Mφ) は免疫系において T 細胞, B

細胞などの活性化に重要な役割を果たしている。Mφ は TNF 産生能を有しているため, まず, Mφ のハイブリドーマから TNF 高産生能を有する MφH 株 (MH6E11) をクローニングし, 本株を用いて海藻抽出液の CTF 誘導または活性に対する影響を調べた。

海藻抽出液による MφH MH6E11 細胞の CTF の誘導, および LPS により刺激を行った MφH MH6E11 細胞の CTF の抑制の結果を Table 3 に示す。CTF の誘導では, トゲモク *Sargassum micracanthum*, ニセフサノリ *Gloiophloea okamurai*, フクロフノリ *Gloiopeltis furcata* に対照に用いた LPS に近い誘導能が見られた。一方 LPS により刺激した MφH MH6E11 細胞の産生する CTF に対する作用については, ハハキモク *Sargassum kjellmanianum*, *G. amansii*, タンバノリ *Grateloupia elliptica* に抑制作用があった。*G. amansii* は HL-60 細胞に対しては CTF を誘導し, MφH MH6E11 細胞に対しては逆に抑制することから, 本海藻の抽出物質には多様性があることが判明した。

### Ⅳ. カケクチン作用に対する抑制効果

TNF はカケクチンと同一物質であり, 末期ガン患者のカケクシア (悪液質) に大きく係わっていることが明らかにされた<sup>10)</sup>。このカケクチン作用の一つである

**Table 3** Effect of algal extracts on cytotoxic factor of MφH MH6E11 cells against L929 tumor cells

Species	Extract	Extract+LPS
	Cytotoxicity	
	Induction	Suppression
Control (LPS)	+++* <sup>1</sup>	—* <sup>2</sup>
<i>Ecklonia cava</i> Kjellman	++	—
<i>Sargassum micracanthum</i> (Kützting) Yendo	+++	—
<i>S. kjellmanianum</i> Yendo	—	++
<i>Gelidium amansii</i> Lamouroux	—	++
<i>Gloiophloea okamurai</i> Setchell	+++	—
<i>Gloiopeltis furcata</i> Postels et Ruprecht	+++	—
<i>Grateloupia elliptica</i> Holmes	—	+++
<i>Enteromorpha linza</i> (Linné) J. Agardh	+	—

\*<sup>1</sup> Expressed as % suppression on cell growth 100~90, +++; 90~60, ++; 60~30, +; 30~0, —.

\*<sup>2</sup> Expressed as % suppression on cell growth 0~30, +++; 30~60, ++; 60~90, +; 90~100, —.

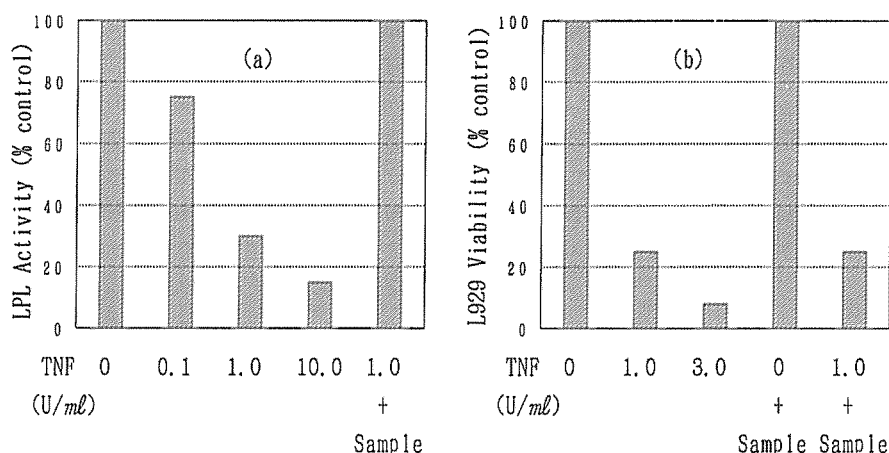


Fig. 1 Effect of *Ishige okamurai* Yendo on inhibition of lipoprotein lipase (a) and antitumor activity (b) of TNF by macrophage hybridoma MH6E11 cells.

Table 4 Effect of algal extracts on suppression of thymus cell proliferation

Species	Suppression of thymus cell proliferation
<i>Eisenia bicyclis</i> (Kjellman) Setchell	+++*
<i>Ecklonia cava</i> Kjellman	++
<i>Sargassum kjellmanianum</i> Yendo	+++
<i>Amphiroa aberrans</i> Yendo	+
<i>Gelidium amansii</i> Lamouroux	++
<i>Grateloupia elliptica</i> Holmes	+++

\* Expressed as % suppression on thymus proliferation 100~90, +++; 90~60, ++; 60~30, +.

LPL 合成抑制に対する海藻の作用を調べた。3T3L1 細胞を用い、海藻抽出液のカケクチン作用の抑制効果を調べた結果、イシゲ *Ishige okamurai* に MφH MH6E11 細胞の産生する TNF のカケクチン作用を抑制する効果が認められた (Fig. 1a)。一方、このサンプルは L929 細胞に対し傷害性を示さず、又、MφH MH6E11 細胞の産生する TNF が示す抗腫瘍活性に対しては、ほとんど影響を及ぼさなかった (Fig. 1b)。

#### V. T 細胞の増殖に対する抑制効果

免疫系で重要な役割を担っている T 細胞の増殖反応に対する海藻の作用を調べるために T 細胞の増殖に対する抑制効果試験を行った。Con A により刺激した BALB/c マウスの胸腺細胞を用い抑制効果を調べた結果、褐藻のアラメ *Eisenia bicyclis*, カジメ *Ecklonia cava*, S.

*kjellmanianum* 及び紅藻の *A. aberrans*, *G. amansii*, *G. elliptica* に効果が見られた (Table 4)。その中で *E. bicyclis*, *S. kjellmanianum*, *G. elliptica* は90%以上の抑制が見られた。

#### 考 察

B-16 メラノーマ細胞を用いたマウス治療実験では褐藻植物 2 種、紅藻植物 1 種に抗腫瘍効果が見られたが、そのうち紅藻の *A. aberrans* が抽出液の10倍希釈サンプルで80%近い抑制率を示した。この *A. aberrans* については作用機序を若干検討するため、*in vitro* における同系腫瘍細胞に対する傷害性および免疫関連細胞に対する効果を調べた。それらのうち、細胞傷害性を L-929 および B-16 ガン細胞について調べた結果、両細胞とも影

響は見られなかった。又、T細胞およびB細胞の増殖には、T細胞の増殖に対する抑制効果試験結果 (Table 4) と併せ100倍希釈よりサンプル濃度が高い場合は抑制が見られたが、それ以下の低濃度ではT細胞、B細胞とも増殖が賦活された (データ不掲載)。これらの結果より *A. aberrans* の抗腫瘍活性は生体内の免疫系を介した作用の可能性が示唆された。

HL-60細胞の産生するCTFの誘導は対照として用いたLPSの1/2以下の誘導を示すものしか見られなかった。一方、褐藻の3種 (*P. arborescens*, *S. horneri*, *S. ringgoldianum*) については逆に誘導阻害が認められたが、この原因としては i) TPA によるMφへの分化誘導活性の阻害 ii) CTF活性の阻害 iii) HL60細胞の代謝機能の停止又は破壊などが考えられる。

MφH MH6E11細胞産生のCTFに対する海藻の作用のうちCTFを誘導するものは褐藻2種、紅藻2種、緑藻1種と広く海藻全般に見られた。一方、LPS刺激MφH MH6E11細胞のCTF産生に対する作用を見た結果、海藻3種に本細胞の持つCTF産生機能の抑制が見られた。これらについては、CTFの抑制以外にMφが持っている様々な機能をも同時に抑制することも考えられるので、この様な作用を持つ物質は i) 抗炎症作用 ii) エンドトキシン・ショックの抑制 iii) ガン患者末期のカケクチン作用の軽減 iv) 自己免疫疾患におけるトレランス誘導 v) 臓器移植時の拒絶反応の抑制などへの利用が考えられる。又、HL-60及びMφH MH6E11細胞双方に対しCTFを誘導するものは見られなかったが、*G. amansii* は両細胞にそれぞれ誘導及び抑制と相反する作用を示した。

カケクチン作用抑制効果は、*I. okamurai* にのみ見られ、サンプルを添加 (終濃度20倍希釈) するとコントロールレベルまでほぼ完全にLPL活性を回復させたことより、本海藻の抽出液はカケクチンの示す血圧低下に対する抑制効果が期待される。

コンカナバリンAにより刺激したT細胞に対しては褐藻、紅藻各々3種類について増殖抑制が見られ、そのうち、*S. kjellmanianum*, *G. amansii*, *G. elliptica* はマイトジェンによるT細胞の増殖反応の抑制だけでなく、Mφ融合細胞であるMφHの活性化も抑制したことにより、免疫担当細胞であるT細胞、Mφの活性化の抑制、即ち免疫抑制作用を持つことが推察された。

20属29種について6項目のアッセイ法により生理活性の測定を行ったが、これらの海藻のうち何らかの生理作用を示したものは10属16種で全体の55%であった。この結果は当初の予測を大きく上回る確率であった。又、複数の生理作用を示した海藻は5属5種で、その中で *G. amansii* は①HL-60細胞の細胞障害性の誘導②MφHの活性化の抑制③T細胞の増殖抑制と多様な生理活性を有していた。我々はこれら多様な生理活性の中から、特にMφHの活性化の抑制およびT細胞の増殖抑制などに注目し、免疫抑制剤としての利用を中心に検討を加える予定で、今後これらの海藻から各種活性成分を精製し、構造解析をすることにより、新奇な作用機序を持った医薬品の研究開発に大いに貢献できるものと考えている。今回使用した海藻は29種と国内既知種 (約600種) の一部であるが、更に他の海藻についても検討中である。

## 謝 辞

本研究の実施に当たり、懇切な海藻の同定をいただいた生物資源学部喜田和四郎教授にお礼申し上げる。

## 文 献

- 1) I. YAMAMOTO, T. NAGUMO, K. YAGI, H. TOMINAGA and M. AOKI. Antitumor effect of seaweeds 1. antitumor effects from *Sargassum* and *Laminaria*, *Japan J. Exp. Med.*, 44: 543-546 (1974)
- 2) I. YAMAMOTO, M. TAKAHASHI, E. TAMURA and H. MARUYAMA. Antitumor activity of crude extract from edible marine algae against L-1210 leukemia, *Botanica Marina*, 25: 455-457 (1982)
- 3) H. NODA, H. AMANO, K. ARASHIMA, S. HASHIMOTO and K. NISHIZAWA. Studies on the antitumor activity of marine algae, *Nippon Suisan Gakkaishi*, 55: 1259-1264 (1989)
- 4) 中沢昭三, 黒田浩之, 安部史紀, 中野武志, 大槻雅子. 海藻成分の抗腫瘍作用に関する研究 第1報, *Chemotherapy*, 22: 1435-1442 (1974)
- 5) BANDARU S. REDDY, CHAND SHARMA and LAUNEL METHUEWS. Effect of japanese seaweed (*Laminaria angustata*) extracts on the mutagenicity of 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene, a breast carcinogen, and of 3,2'-dimethyl-4-aminobiphenyl, a colon and breast carcinogen, *Mutation Res.*, 127: 113-118

- (1984)
- 6) 西野貴司, 名雲照一. 種々の褐藻由来フコース含有硫酸化多糖画分の糖組成と抗血液凝固作用, *Nippon Nogeikagaku Kaishi*, **61**: 361-363 (1987)
  - 7) K. OHTA. Chemical studies on biologically active substances in seaweeds, *Proc. Int. Seaweed Symp.*, **9**: 401-411 (1979)
  - 8) ALICA M. WANG et al. Molecular cloning of the complementary DNA for human tumor necrosis factor, *Science*, **228**: 149-154 (1985)
  - 9) B. B. AGGARWAL et al. Human tumor necrosis factor • production, purification, and characterization, *J. Biol. Chem.*, **260**: 2345-2354 (1985)
  - 10) BRUCE BEUTLER and ANTHONY CERAMI. A stable, radioactive substrate emulsion for assay of lipoprotein lipase, *Nature*, **320**: 584-588 (1986)
  - 11) NILSON-EHLE and SCHOTZ, M. C. *J. Lipid Res.*, **17**: 536-541 (1976)