

マリンカロテノイドの炎症性疾患予防作用

細川 雅史

(北海道大学大学院水産科学研究院*)

Preventive Effects of Marine Carotenoids on Inflammation-related Diseases

Masashi HOSOKAWA

Faculty of Fisheries Sciences, Hokkaido University

1. はじめに

カロテノイドは、イソプレン骨格を基本構造とした黄-橙-赤色を呈する脂溶性色素化合物の総称である。1800年代半ばにニンジンから色素成分が分離され、それがカロテンと命名されて以来、現在までに750種類以上が同定されている。陸上植物や藻類、シアノバクテリア等によってカロテノイドは生合成されるが、動物ではできない。よって、我々はカロテノイドを食品成分として摂取している。このようなカロテノイドは生物中で様々な役割を担っている。例えば、光合成の光捕集としての機能や過剰な光の散逸機能、ホルモン前駆体としての役割など多様である¹⁾。また、代表的なカロテノイドである β -カロテンが、ヒトの体内ではビタミンAに開裂して栄養素として働くことは多くの人が知るところである。更に、カロテノイドの中には、ビタミンAに変換されずとも抗酸化機能や様々な機能性を発現することが明らかにされており、食品成分として多様な健康機能が注目されている²⁾。特に、海洋生物に含まれるマリンカロテノイドの中には、陸上生物とは異なるものが多くみられ³⁾、アスタキサンチンやフコキサンチン (Fig. 1) などユニークな構造に起因した機能性の解明が期待される。

心筋梗塞、脳卒中、癌は我が国の死因の上位を占め、そ

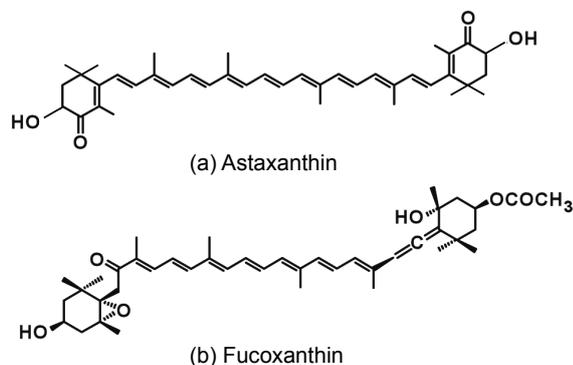


Fig. 1 Structures of astaxanthin and fucoxanthin

の予防は極めて重要である。近年、これらのリスクファクターとなるメタボリックシンドロームや潰瘍性大腸炎の発症に慢性的な炎症状態が関わっていることが明らかにされている⁴⁾。一般的に炎症は生体適応反応の一つであるが、長時間持続する慢性炎症では組織の機能障害が徐々に進行し、不可逆的な状態に陥る。このような慢性炎症は様々な疾病の発症や進展と密接に関わるため、抗炎症作用を示す物質を用いた一次予防が効果的であることはいうまでもない。

筆者らは、このような慢性炎症を予防する天然物としてカロテノイドに着目して研究を進めている。本稿では、サケやエビなどに含まれるアスタキサンチンとワカメやコンブといった食用褐藻に含まれるフコキサンチンに着目して、それらの炎症関連疾患に対する予防効果について、それらの食品中の含量や吸収、代謝、安全性に関する基礎知見とともに紹介する。

2. アスタキサンチン

2.1 構造と分布

アスタキサンチンは、分子内に酸素原子を含むキサントフィルに分類され、イソプレン骨格の両端にある β -イオン環にヒドロキシル基とケト基を結合する (Fig. 1a)。そのため、他のカロテノイドよりも長い共役系を有し深赤色を呈する。自然界には、サケやエビやカニなどの水産物に含まれており、我々が日常的に摂取している食品成分といえる。その含量は、おおよそベニザケでは魚肉100g当たり約3-4mg程度である。一方、緑藻であるヘマトコッカス藻に光ストレスを与えることで、1000~4000mg/100gの高収率でアスタキサンチンを生産することができ、サプリメントや化粧品素材として広く市場に供給されている。このような天然物中に含まれるアスタキサンチンは、遊離型に加え、脂肪酸が1分子もしくは2分子結合したエステル体として存在している。

*所在地：函館市港町3-1-1 (〒041-8611)

2. 2 吸収と代謝

アスタキサンチンを経口摂取した場合、遊離型の形態で血中に検出される⁵⁾。そのため、基本構造は維持するが、脂肪酸エステルは加水分解されると考えられる。生体内に吸収されたアスタキサンチンは、血漿や赤血球に移行し、肝臓や腎臓、肺、心臓、腓腹筋などの末梢組織にも蓄積する^{6,7)}。

2. 3 アスタキサンチンの潰瘍性大腸炎予防効果

(1) 潰瘍性大腸炎

潰瘍性大腸炎は、クローン病とともに代表的な炎症性腸疾患にあげられる。主として腸粘膜及び粘膜下組織を損傷し、主な症状としては下痢や腹痛が見られ、悪化すると下血を伴うことがある。このような炎症性腸疾患は、欧米諸国で発症率の高い疾病として認識されてきたが、わが国においても近年急激に発症者数が増加している⁸⁾。特に、潰瘍性大腸炎の発症年齢が20歳代から30歳代の若者に多いという点が他の疾病と大きく異なる特徴であり、その発症原因が特定されていないためクローン病と並んで難病に指定されている。そのため、今日でも治療法が十分確立されておらず炎症抑制剤等により悪化を防ぎ、緩解させる処置がとられている。一方で、潰瘍性大腸炎を含む炎症性腸疾患は、大腸癌のリスクを高めることが報告⁹⁾されており、わが国において増加する大腸癌の予防からも、潰瘍性大腸炎の予防や改善が重要といえる。

(2) 潰瘍形成に及ぼすアスタキサンチンの予防効果¹⁰⁾

大腸に炎症に起因する潰瘍形成を誘導するマウスモデル系として、デキストラン硫酸塩 (DSS) の投与が用いられる。予めアスタキサンチンを200 ppm含有する飼料を4

週間マウスに投与した後に1.5%デキストラン硫酸塩 (DSS) 含有水を1週間与え、潰瘍性大腸炎を誘発することで、その予防効果を検討した。

DSS未処理マウスの大腸では、明瞭な粘膜組織が観察されたのに対し、1.5% DSS処理群では粘膜固有層が損傷し陰窩が不明瞭になっている (Fig. 2a, b)。更に、粘膜筋板が乱れ、粘膜下組織にリンパやマクロファージと推定される血球細胞が浸潤していることが観察される。また、粘膜下組織全体が肥厚化しており炎症、潰瘍が誘導されていることが分かる。アスタキサンチン200 ppmを予め4週間投与したマウスでは、そのようなDSSによる潰瘍を伴った大腸の損傷が明瞭に緩和されていた (Fig. 2d)。アスタキサンチン100 ppm投与によっても、粘膜下組織の肥厚化がDSS処理群と比較して抑制されており、潰瘍が抑えられていることが推察される (Fig. 2c)。大腸組織における炎症の進行を、Cooperら¹¹⁾の基準をもとに数値化したところ、DSSのみを与えたコントロール群と比較してアスタキサンチン200 ppm群では炎症スコアが有意に低値を示し (Fig. 2e)、潰瘍性大腸炎に対するアスタキサンチンの予防効果が組織形態学的に観察された。

(3) 炎症性サイトカインの産生抑制効果¹⁰⁾

大腸組織において潰瘍性大腸炎が誘導される要因として、炎症性サイトカインやプロスタグランジンE₂、NOを産生するシクロオキシゲナーゼ2 (COX-2) やiNOSの過剰産生が上げられる。DSSの投与によっても、炎症性サイトカインであるTNF α やIL-1 β 、IL-6といった炎症性サイトカイン並びにCOX-2やiNOSのmRNA発現が誘導されていることがわかる (Fig. 3)。このような、炎症因子のmRNA過剰発現をアスタキサンチンは濃度依存的に

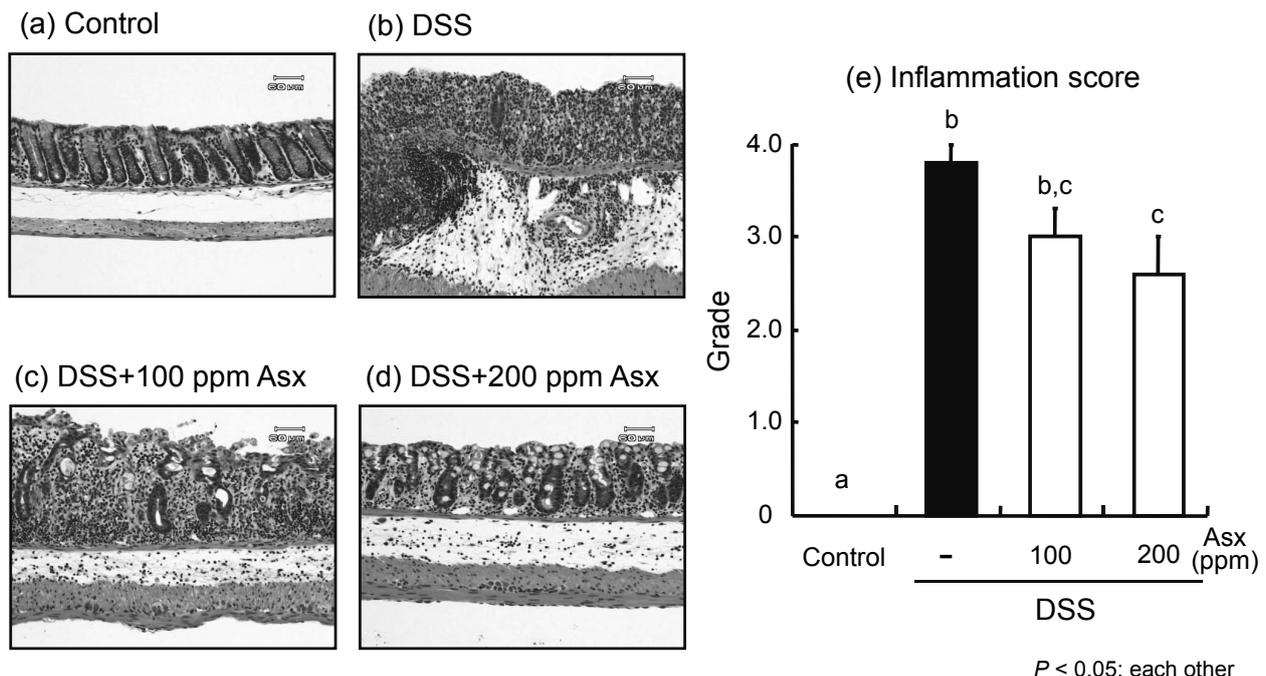


Fig. 2 Histopathological changes in the large bowel of mice treated with dextran sulfate sodium (DSS) and astaxanthin (Asx)¹⁰⁾.

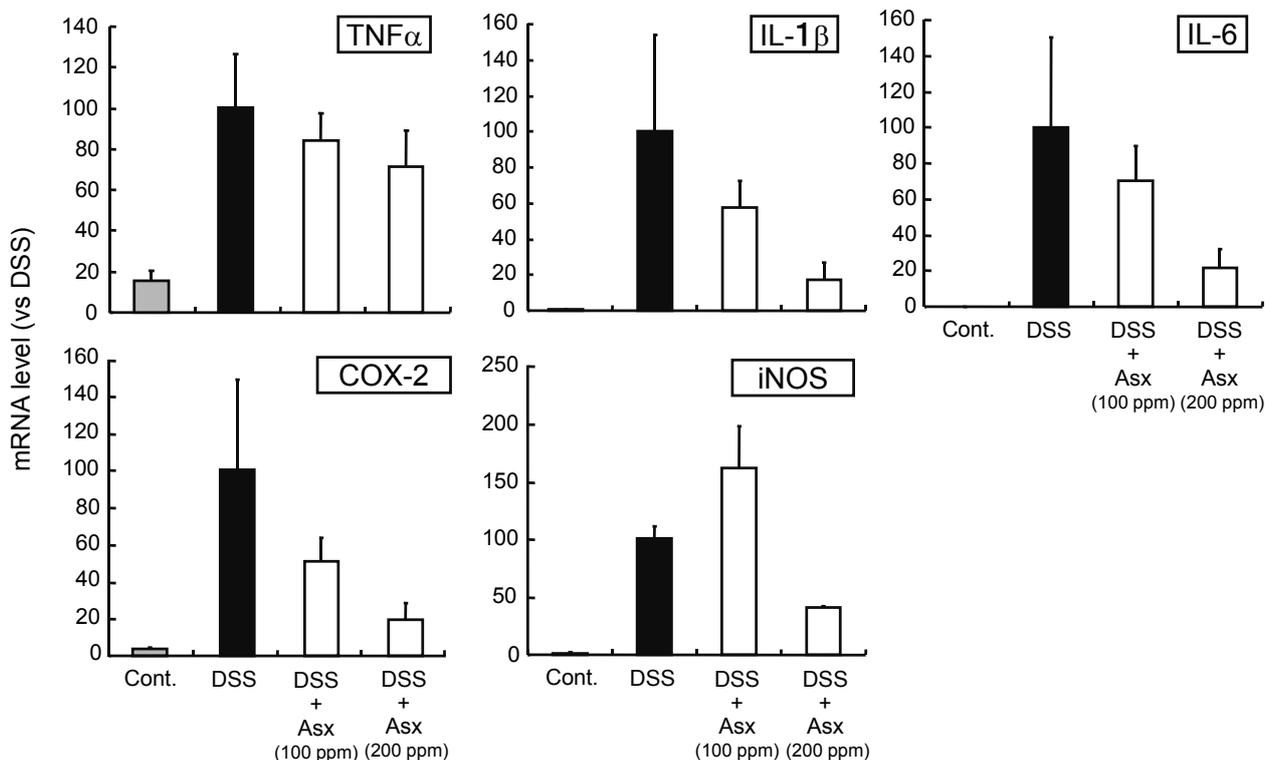


Fig. 3 The mRNA expression of pro-inflammatory cytokines, COX-2 and iNOS in the large bowel of mice treated with dextran sulfate sodium (DSS) and astaxanthin (Asx)¹⁰⁾.

抑制する傾向を示した (Fig. 3)。DSS 投与群では、組織の損傷のため mRNA 発現量にばらつきが大きくなり統計的有意差は得られないものの、アスタキサンチン 200 ppm 群では IL-1 β や IL-6 の mRNA 発現量が、DSS 投与群の 20% まで大きく低下した。これらの結果は、アスタキサンチンによる潰瘍性大腸炎の予防機構として、炎症性因子の過剰産生に対する抑制機能が関わっていることを強く示唆するものである。更に、炎症因子の mRNA 発現を制御する転写因子の一つである NF- κ B の活性化がアスタキサンチンによって抑制されていることが大腸組織の免疫化学染色によって示されており、作用機構の一部であると推察される (data not shown)。

(4) アスタキサンチンの大腸発癌の抑制作用¹⁰⁾

潰瘍性大腸炎をはじめとした炎症性腸疾患の罹患期間が長期間になると大腸発癌率が高くなることが報告⁹⁾されている。マウスにアゾキシメタン (AOM) 処理を行った後、DSS を投与することで炎症を背景とした大腸発癌を誘発するモデル系を用いてアスタキサンチンの予防効果を検討した。その結果、アスタキサンチンの投与により、潰瘍に加え異形成、腺癌の発生率および発生頻度が低下することを見出した (Table 1)。更に、腺癌組織部位では癌細胞の悪性度の指標となる増殖細胞核抗原 PCNA やアポトーシス抑制因子の survivin の発現抑制がみられた。以上の結果は、アスタキサンチンがもつ抗炎症作用により大腸癌の発生を低下させるとともに、癌組織の悪性化の進行 (プログ

Table 1 Incidence and multiplicity of colonic tumors in mice treated with AOM/DSS and astaxanthin¹⁰⁾ (20 weeks)

Group (Treatment)	Mucosal ulcer	Dysplasia	Adenoma	Adenocarcinoma
1 AOM/DSS	13/17, 77% ^a (2.4 \pm 1.77 ^b)	15/17, 88% (1.8 \pm 1.07)	7/12, 58% (1.3 \pm 1.44)	11/12, 92% (1.7 \pm 0.98)
2 AOM/DSS/ 50 ppm Asx	6/12, 50% (0.7 \pm 0.78)	7/12, 58% (0.9 \pm 0.90) [*]	4/12, 33% (0.9 \pm 1.62)	4/12, 33% ^{**} (0.6 \pm 1.61)
3 AOM/DSS/ 100 ppm Asx	5/12, 42% (0.7 \pm 0.89)	6/12, 50% [*] (0.6 \pm 0.69) ^{**}	5/12, 42% (0.7 \pm 0.98)	4/12, 33% ^{**} (0.7 \pm 1.07)
4 AOM/DSS/ 200 ppm Asx	4/12, 33% [*] (0.4 \pm 0.67) ^{**}	5/12, 42% [*] (0.5 \pm 0.67) ^{**}	6/12, 50% (0.9 \pm 1.31)	4/12, 33% ^{**} (0.5 \pm 0.80) [*]
5 200 ppm Asx	0/2, 0%	0/2, 0%	0/2, 0%	0/2, 0%
6 None	0/2, 0%	0/2, 0%	0/2, 0%	0/2, 0%

^aIncidence (positive mice/total mice), % ; ^bMultiplicity (in colon of a mouse)

** $P < 0.01$, * $P < 0.05$ vs AOM/DSS

AOM: azoxymethane; DSS: dextran sulfate sodium; Asx: astaxanthin

レクション)も抑制することを示唆している。このように、アスタキサンチンは潰瘍性大腸炎に対して予防効果を示すとともに、炎症を背景とした大腸発癌の予防に対しても有効なカロテノイドと考えられる。

2. 4 アスタキサンチンの安全性

アスタキサンチンの推奨摂取量は、ヒトでは1日当たり6 mgとされている。しかし、サプリメントによる摂取の場合、一般食品と比べて高濃度で多頻度になることが予想される。そのため、安全性試験は重要である。これまでに、ラットに400 mgのアスタキサンチンを過剰投与しても、毛並みや行動に異常が見られないこと、遺伝毒性や毒素試験においても異常は認められないことが動物実験により報告されている¹²⁾。また、健康成人を対象に1日30 mgのアスタキサンチンを4週間摂取した場合において、血液学的検査、尿検査結果において異常変動が認められず、眼圧等にも影響が見られないことが報告されており、高い安全性が示されている^{13,14)}。

3. フコキサンチン

3. 1 構造と食品含量

日本人にとってなじみの深い水産食品である海藻は、主要成分が糖質であり、乾燥重量当たりでは全体の60%~80%を占める。タンパク質などの含窒素化合物も15%程度含まれているのに対し、脂質成分は0.5~3%程度と低い。しかし、その中には陸上植物には見られないEPAなどの高度不飽和脂肪酸やフコキサンチンやフコステロールが含まれている。

フコキサンチン (Fig. 1b) は、海藻の中でもワカメやコンブ、ヒジキ、モズクといった褐藻に含まれるカロテノイドであり、分子内にアレン結合や共役カルボニル基など特徴的な構造をもっている。筆者らが食用褐藻であるワカメやコンブ、ヒジキを購入してフコキサンチン含有量を測定した結果、乾燥藻体当たりおおよそ0.3~1.0 mg/gであった。フコキサンチンは、褐藻中において本来光合成のための補助色素としての役割を担っていることから、採取する時期や生育環境によってその含量が変化することが予想される。フコキサンチンの産業的な利用を進める場合、効率的な養殖生産法の開発や優良種苗の選抜も課題にあげられる。

3. 2 吸収と代謝

フコキサンチンを経口投与したマウスでは、血中ではフコキサンチンは検出されずアセチル基が脱離したフコキサンチノールとその酸化物であるアマロウシアキサンチンAが検出される^{15,16)}。また、フコキサンチン代謝物は、肝臓に加え、白色脂肪組織(WAT)にも移行し蓄積する。特に、WATにおける蓄積量が骨格筋などと比較して高いことが特徴である¹⁶⁾。

ヒトにおいてもフコキサンチンが吸収され、その代謝物が検出されている。フコキサンチンを含むコンブ抽出物を単回投与した実験では、血漿中においてフコキサンチノールが検出された¹⁷⁾。また、投与後4時間で血中濃度が最大値に達し、24時間後には90%以上が消失することが報告されている¹⁸⁾。一方、ヒトではフコキサンチン代謝物としてアマロウシアキサンチンAが検出されておらず、動物種によるフコキサンチン代謝機構の違いを含めた詳細な検討が期待される。

3. 3 フコキサンチンによるメタボリックシンドローム予防効果

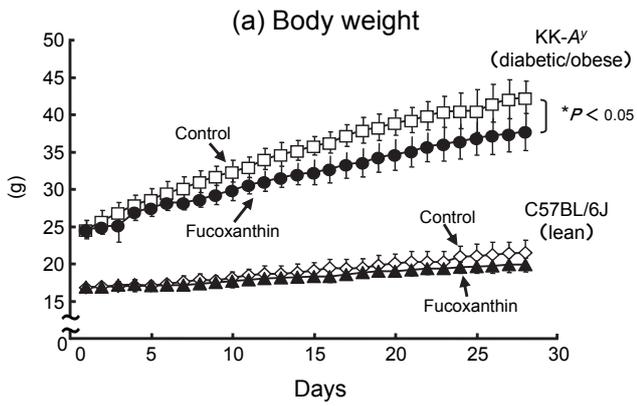
(1) メタボリックシンドローム

メタボリックシンドロームは、糖尿病、高脂血症、高血圧症を併発した代謝異常型の疾病であり、重篤な心疾患や脳血管疾患につながるものが広く知られている。そのようなメタボリックシンドロームのリスクファクターとして肥満が注目されており、その予防や改善が重要であることは言うまでもない。

肥満では、体重増加に加えWATの増大が見られるが、それに伴ってWATを構成する脂肪細胞の肥大化とマクロファージなどの免疫細胞の浸潤が誘導される¹⁹⁾。更に、肥大化した脂肪細胞から分泌される飽和脂肪酸とマクロファージから分泌されるTNF α を介した細胞間相互作用が進行し、慢性的な炎症状態に陥る²⁰⁾。これによって、WAT本来の恒常的機能が破綻し、生体内のインスリン抵抗性が惹起され糖尿病へとつながる。すなわち、WATでの慢性炎症を抑制する物質は、メタボリックシンドロームを予防する上でも極めて有用となる。

(2) フコキサンチンの抗肥満作用

筆者らは市販の乾燥ワカメ粉末からフコキサンチンを精製し、飼料中に0.2%混合して糖尿病/肥満マウス(KK-A^y)に経口投与した。4週間の飼育を行った結果、肥満にともなう体重増加がフコキサンチンにより抑制されることが分かった (Fig. 4a)²¹⁾。一方、健康マウス(C57BL/6J)に対しては有意な体重増加の抑制が見られなかった。また、フコキサンチンを投与したKK-A^yマウスの白色脂肪組織(WAT)重量はコントロール群と比較して低く、体重増加の抑制のみならずWATの増大抑制効果が見出された (Fig. 4b)。脂肪組織を構成する個々の脂肪細胞のサイズを比較したところ、フコキサンチン群において細胞の小型化が認められた。更に、活性化マクロファージのマーカーであるF4/80に対する免疫化学染色を行った結果、その浸潤がほとんど見られないことが観察された (Fig. 5)。また、肥満のWATではインスリン抵抗性を誘導するTNF α やIL-6などの炎症性アディポカインが過剰産生されるが、フコキサンチンの投与によりそれらの遺伝子発現が顕著に抑制されることが分かった (Fig. 6)。これらの結果は、肥満の脂肪組織でみられる慢性炎症がフコキサンチンの投与により効果的に抑制されていることを示す結果



(b) White adipose tissue weight

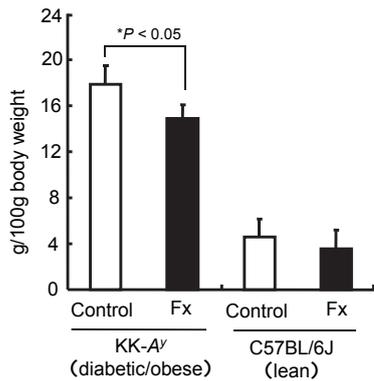
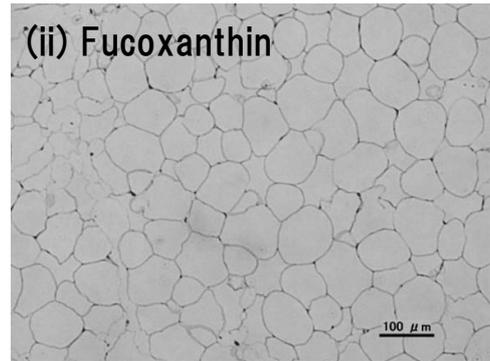
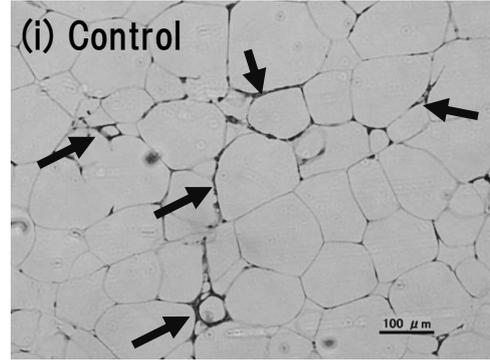


Fig. 4 Body and white adipose tissue weights of mice fed fucoxanthin (Fx)²¹⁾. Mice were fed control or 0.2% Fx diets for 4 weeks.

F4/80 antigen



White adipose tissue after feeding 0.2% fucoxanthin for 4 weeks

Fig. 5 Fucoxanthin inhibits macrophage infiltration in the white adipose tissue of diabetic/obese KK-Ay mice²¹⁾. F4/80-positive macrophages were detected by immunohistochemical staining.

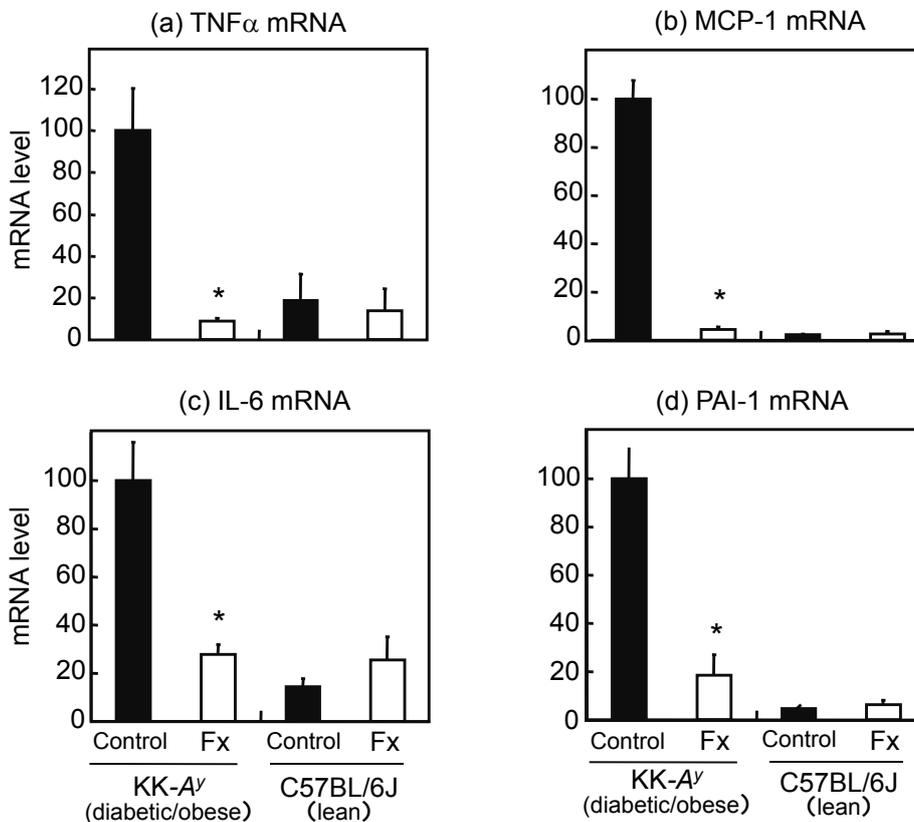


Fig. 6 Effects of fucoxanthin (Fx) on adipokine mRNA expression level in the white adipose tissue of mice²¹⁾. Mice were fed control or 0.2% Fx diets for 4 weeks. * $P < 0.05$ vs control of each mouse.

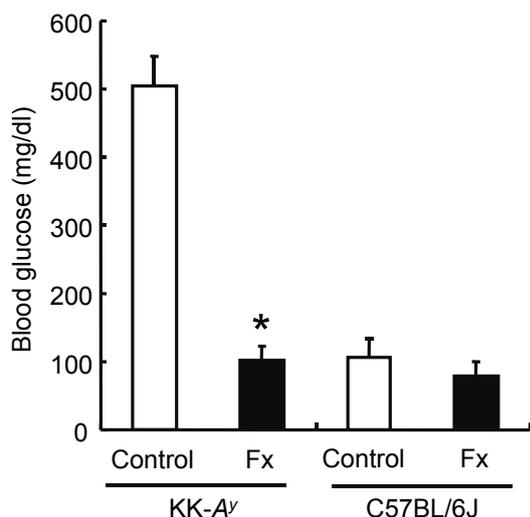


Fig. 7 Effects of fucoxanthin (Fx) on blood glucose levels in mice. Mice were fed control or 0.2% Fx diets. Blood glucose levels were measured at 27 days without fasting. * $P < 0.05$ vs control of each mouse.

であり、インスリン抵抗性の惹起も抑制されることから、肥満の予防のみならず血糖値の上昇抑制もしくは改善も期待できる。

なお、筆者らはフコキサンチンの抗肥満作用機構として、WATにおける脱共役タンパク質1 (uncoupling protein 1, UCP1) の発現誘導作用に着目しているが、本稿ではその詳細については割愛する。詳細は他の総説を参照頂きたい²²⁾。

(3) 血糖値改善効果

フコキサンチンは、WATにおける炎症性アディポカインの mRNA 発現の抑制結果から予想されたとおり、糖尿病/肥満 KK-Ay マウスに対して高血糖の改善効果を示した (Fig. 7)^{21, 23)}。その機序として、フコキサンチンを投与した KK-Ay マウスでは、骨格筋組織での糖取り込みの律速となるグルコーストランスポーター4の細胞膜移行が亢進 (Fig. 8) するとともに、インスリンシグナルに関わるインスリンレセプターの mRNA 発現量の増加と Akt のリン酸化亢進が見られた²³⁾。よって、フコキサンチンは脂肪組織の慢性炎症を抑制するとともに、インスリン抵抗性の誘導抑制もしくは改善により抗糖尿病効果を発現することが推察される。

3. 4 フコキサンチンの安全性

精製したフコキサンチンを 2000 mg/kg でマウスに単回投与、1000 mg/kg で30日間の反復投与を行って一般毒性試験を行ったが、毒性に関わる所見は認められなかった²⁴⁾。また、遺伝毒性として復帰突然変異試験、小核試験についても調べたが異常は認められなかった²⁵⁾。一方、フコキサンチンを投与したマウスやラットでは血中のコレステロール濃度が上昇することが分かっている²⁶⁾。ヒト

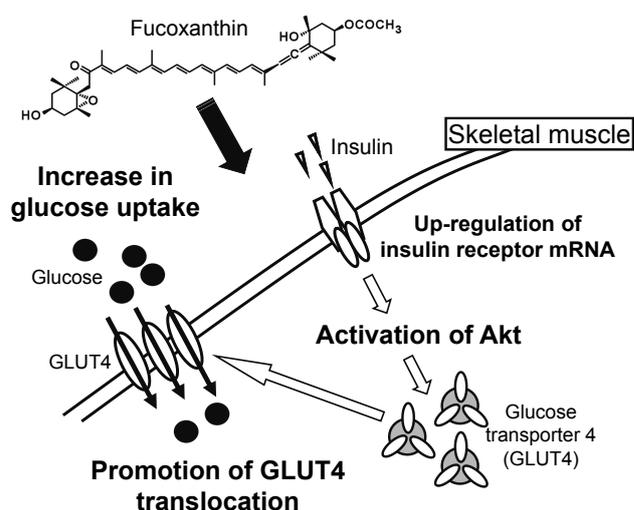


Fig. 8 Promotion of glucose transporter 4 translocation by fucoxanthin in skeletal muscle.

試験では、コレステロール濃度の上昇が報告されておらず動物種間の違いによる影響が考えられるが、研究例が極めて少ないことから注意深く検討する必要がある。

3. 5 フコキサンチンのヒト試験

フコキサンチン 2.4 mg/day を BMI 30 以上のロシア人女性に 16 週間投与することにより体脂肪が低減したことが報告²⁷⁾されている。また、BMI 25-30 の日本人男女にフコキサンチン 3 mg/day の1ヶ月投与により BMI および内臓脂肪面積に減少が見られた²⁸⁾ことや40歳以上の日本人男性に対して 3 mg/day の28日間投与により BMI が減少したことが報告²⁹⁾されている。しかし、フコキサンチンのヒトに対する抗肥満作用については、研究例が極めて少ないことから今後の詳細な検討が期待される。

4. おわりに

本稿では、マリカロテノイドであるアスタキサンチンの潰瘍性大腸炎および大腸癌予防効果、並びにフコキサンチンによる肥満および糖尿病予防効果について解説した。これらの疾病は、慢性炎症を基盤として進行することが近年明らかにされており、アスタキサンチンやフコキサンチンの組織における炎症因子の産生制御や免疫細胞の浸潤抑制が予防効果の要因として推定される。このような制御機能は、様々な疾病を予防するうえで有効であると考えられることから、更なる疾病予防機能の解明に加え、ヒト試験への展開が期待される。

参考文献

- 1) 三室 守, 高市真一, 富田純史 (2006) カロテノイド—その多様性と生理活性—, 裳華房, 東京: pp.22-104.

- 2) 宮下和夫 (2009) カロテノイドの科学と最新応用技術 (宮下和夫監修), シーエムシー出版, 東京, pp.107-115.
- 3) Maoka T (2011) Carotenoids in marine animals. *Mar Drugs* 9: 278-293.
- 4) 小川佳宏 (2010) 慢性炎症: 生活習慣病や癌などの各種疾患に共通する基盤病態. *実験医学* 28: 1680-1687.
- 5) Østerlie M, Bjerken B, Liaaen-Jensen S (2000) Plasma appearance and distribution of astaxanthin E/Z and R/S isomers in plasma lipoproteins of men after single dose administration of astaxanthin. *J Nutr Biochem* 11: 482-490.
- 6) Jewell C, O'Brien NM (1999) Effect of dietary supplementation with carotenoids on xenobiotic metabolizing enzymes in the liver, lung, kidney and small intestine of the rat. *Br J Nutr* 81: 235-242.
- 7) Aoi W, Naito Y, Sakuma K, Kuchide M, Tokuda H, Maoka T, Toyokuni S, Oka S, Yasuhara M, Yoshikawa T (2003) Astaxanthin limits exercise-induced skeletal and cardiac muscle damage in mice. *Antioxid Redox Signal* 5: 139-144.
- 8) 難病情報センター (2014) 潰瘍性大腸炎 (<http://www.nanbyou.or.jp/entry/62>)
- 9) Itzkowitz SH, Yio X (2004) Inflammation and cancer IV. Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: the role of inflammation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 287: G7-G17.
- 10) Yasui Y, Hosokawa M, Mikami N, Miyashita K, Tanaka T (2011) Dietary astaxanthin inhibits colitis and colitis-associated colon carcinogenesis in mice via modulation of the inflammatory cytokines. *Chem Biol Interact* 193: 79-87.
- 11) Cooper HS, Murthy SN, Shah RS, Sedergran DJ (1993) Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Lab Invest* 69: 238-249.
- 12) 鈴木平光, 和田 俊, 三浦理代 (2004) 水産食品栄養学—基礎からヒトへ—, 技報堂出版, 東京, pp.290-304.
- 13) 大神一浩, 白取謙治, 新田卓也, 新明康弘, 陳進輝, 吉田和彦, 塚原寛樹, 大野重昭 (2005) アスタキサンチンの過剰摂取における安全性の検討. *臨床医薬* 21: 651-659.
- 14) 梶田雅義, 塚原寛樹, 加藤未央, 吉本谷博 (2009) アスタキサンチン含有ソフトカプセル食品の過剰量摂取における安全性の検討. *臨床医薬* 25: 691-698.
- 15) Asai A, Sugawara T, Ono H, Nagao A (2004) Bio-transformation of fucoxanthinol into amarouciastaxanthin A in mice and HepG2 cells: formation and cytotoxicity of fucoxanthin metabolites. *Drug Metab Dispos* 32: 205-211.
- 16) Airanthi MK, Sasaki N, Iwasaki S, Baba N, Abe M, Hosokawa M, Miyashita K (2011) Effect of brown seaweed lipids on fatty acid composition and lipid hydroperoxide levels of mouse liver. *J Agric Food Chem* 59: 4156-4163.
- 17) Hashimoto T, Ozaki Y, Mizuno M, Yoshida M, Nishitani Y, Azuma T, Komoto A, Maoka T, Tanino Y, Kanazawa K (2009) Pharmacokinetics of fucoxanthinol in human plasma after the oral administration of kombu extract. *Br J Nutr* 102: 1566-1569
- 18) 三上奈々, 阿部真幸, 細川雅史, 宮下和夫, 小海康夫 (2014) LC-MS/MSを用いたヒト血中フコキサンチノール測定系の検討. 平成26年度日本水産学会春季大会要旨集: 118
- 19) Canello R, Clément K (2006) Is obesity an inflammatory illness? Role of low-grade inflammation and macrophage infiltration in human white adipose tissue. *BJOG* 113: 1141-1147.
- 20) Suganami T, Nishida J, Ogawa Y (2005) A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor alpha. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25: 2062-2068.
- 21) Hosokawa M, Miyashita T, Nishikawa S, Emi S, Tsukui T, Beppu F, Okada T, Miyashita K (2010) Fucoxanthin regulates adipocytokine mRNA expression in white adipose tissue of diabetic/obese KK-Ay mice. *Arch Biochem Biophys* 504: 17-25.
- 22) Miyashita K, Nishikawa S, Beppu F, Tsukui T, Abe M, Hosokawa M (2011) The allenic carotenoid fucoxanthin, a novel marine nutraceutical from brown seaweeds. *J Sci Food Agric* 91: 1166-1174.
- 23) Nishikawa S, Hosokawa M, Miyashita K (2012) Fucoxanthin promotes translocation and induction of glucose transporter 4 in skeletal muscles of diabetic/obese KK-Ay mice. *Phytomedicine* 19: 389-394.
- 24) Beppu F, Niwano Y, Tsukui T, Hosokawa M, Miyashita K (2009) Single and repeated oral dose toxicity study of fucoxanthin (FX), a marine carotenoid, in mice. *J Toxicol Sci* 34: 501-510.
- 25) Beppu F, Niwano Y, Sato E, Kohno M, Tsukui T, Hosokawa M, Miyashita K (2009) In vitro and in vivo evaluation of mutagenicity of fucoxanthin (FX) and its metabolite fucoxanthinol (FXOH). *J Toxicol Sci* 34: 693-698.
- 26) Beppu F, Hosokawa M, Niwano Y, Miyashita K (2012) Effects of dietary fucoxanthin on cholesterol

- metabolism in diabetic/obese KK-A(y) mice. *Lipids Health Dis* 11: 112.
- 27) Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S (2010) 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* 12: 72-81.
- 28) 単少傑 (2009) カロテノイドの科学と最新応用技術 (宮下和夫監修), シーエムシー出版, 東京, pp.272-279.
- 29) 神谷仁支, 秋田浩幸, 坂井愛子 (2014) 成人男性におけるフコキサンチンの抗内臓脂肪型肥満に対する有用性の検討. 第68回日本栄養・食糧学会大会講演要旨集: 183.