

# 技術紹介

## アスタキサンチン含有 ヘマトコッカス藻色素製剤の開発

Development of a haematococcus alga color containing astaxanthin

村神 渚 飯尾 久美子 石倉 正治



図1 ヘマトコッカス藻色素製剤

### Abstract

Yamaha Motor Co., Ltd. (YMC) has begun sales of a new product that is a haematococcus alga<sup>※1</sup> color extract as of October 2006. This product is an oil made by extracting the active ingredient astaxanthin from *Haematococcus* alga. Astaxanthin is the focus of much attention today as a strong antioxidant.

The antioxidant activity of astaxanthin has been known for some time but until now the limited supply available on the market has prevented it from becoming a viable product. Now, a combination of exclusive YMC technologies has made it possible to develop a method for producing a stable supply of high-quality astaxanthin that can hopefully be used in the future as an ingredient for supplements, specialty beverages and cosmetics in the health food, beauty aid and sports industries.

In this report we introduce the development of this new haematococcus alga color. It is a project that succeeded in utilizing technologies originally developed by YMC for mass culturing of algae as a means to deal with the environmental issue of CO<sub>2</sub> fixation. The technology was then applied to the product-development efforts of the company's Life Science division.

### 1 はじめに

ヤマハ発動機(以下、当社)は、2006年10月よりヘマトコッカス藻<sup>※1</sup>色素製剤(図1)の販売を開始した。ヘマトコッカス藻色素製剤は、ヘマトコッカス藻(図2)から有効成分であるアスタキサンチン(図3)を抽出したオイルであり、アスタキサンチンは、強い抗酸化力を持つということで最近、注目を集めている素材である。

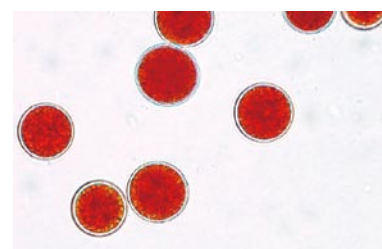


図2 ヘマトコッカス藻の顕微鏡写真

元来、アスタキサンチンが高い機能を有することは知られていたが、市場への供給量が少なかったため、商品化が制限されていた。今回、当社独自の技術を組み合わせることにより、高品質なアスタキサンチンの安定した供給が可能となり、今後、健康食品、美容、スポーツ市場等で、サプリメント、ドリンク、化粧品等の原料として幅広い分野での利用が期待される。

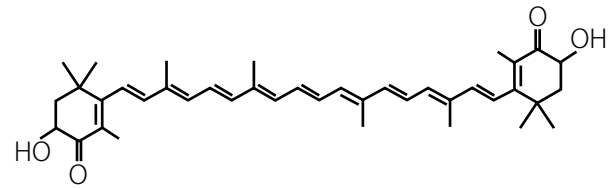


図3 アスタキサンチンの構造式

本報告では、二酸化炭素低減という環境問題対応への取り組みであった光合成藻類の大量培養技術開発を、ライフサイエンス事業に結びつけた成果として、ヘマトコッカス藻色素製剤の開発についてご紹介させて頂きたい。

※1 ヘマトコッカス藻：湖や河川に生息する微細藻類で、クロレラの仲間でもある。

## 2 アスタキサンチンとは？

アスタキサンチンとは、サケやイクラ、エビ、カニ、海藻などの生物がもっている赤い色素で、ニンジンのβ-カロテンやトマトのリコピンと同じカロテノイドという天然の成分である。既知の生物では、ヘマトコッカス藻が最も高濃度にアスタキサンチンを蓄積している。この赤い色素はサケの赤味の元であり、サケが産卵時に力強く川を上っていくことができるのは、激しい運動で発生する活性酸素を除去するアスタキサンチンのパワー(=抗酸化作用)のおかげであるといわれている。アスタキサンチンは、自然界の中でもこのパワーが非常に高いことで注目を集めており、ビタミンEの1000倍<sup>1)</sup>、コエンザイムQ10の150倍<sup>2)</sup>以上の抗酸化力を持つといわれている。活性酸素は、ストレス、激しいスポーツ、紫外線、環境汚染、喫煙などにより体内で増加し、生体を構成するタンパク質、脂質、DNA等を傷つけることにより、老化や動脈硬化、ガンなど様々な疾病を引き起こす。この有害な活性酸素を除去し、細胞を酸化から守り、身体を若々しい状態に保ってくれるのがアスタキサンチンである。

## 3 製造について

このように素晴らしい能力を持つアスタキサンチンであるが、ヘマトコッカス藻を用いて生産しようとした場合、次のような問題点があった。

ヘマトコッカス藻によるアスタキサンチンの生産には強い光を必要とするため、従来、日照条件のよい低緯度地方で太陽光を使って屋外、場合によっては開放系で培養されるのが主流であった。このため、生産を行っている所は世界でも海外に数箇所しかないのが現状であった。また、この方法は、操作が簡単で設備投資は少なくて済むが、外部からの異物混入や他の微生物の増殖などの可能性が高く、高品質の原料を生産することは困難であった。このような状況を打破するために、当社では様々な検討を行った結果、以下の3つのキーテクノロジーを確立した。

### ①微細藻類高機能株の探索と育種

数ある株の中からより多くのアスタキサンチンを安定して生み出す有望株を探索し育種する技術によ

り、アスタキサンチン高生成能株を選出することに成功した。これは、効率的なアスタキサンチン生産の実現には欠かせない技術である。

### ② 光合成微細藻類培養装置の開発・制御

独自開発の屋内培養システム「ヤマハ高効率バイオリアクター」(図4)においては、人工光を無駄なく供給する技術や、培養液を効果的に攪拌する技術により、培養の効率が最大にまで高められている。そして、人工光を用いることで、季節や天候の変化に左右されず、常に安定した藻体生産を行うことができる。また、「ヤマハ高効率バイオリアクター」は密閉式のため外的要因による培養液の汚染等のリスクが少なく、エネルギー効率も考慮して設計がなされている。



図4 ヤマハ高効率バイオリアクター

### ③ 培養液の制御

藻類が光合成を行うには、光だけではなく水や二酸化炭素、ミネラルといった成分が必要である。培養液に含まれるそれらの成分構成を最適な比率に制御することによって、ヘマトコッカス藻の細胞濃度やアスタキサンチン生産効率を飛躍的に高めることに成功した。

そして、2006年10月には、これらのキーテクノロジーを生かした「ヤマハ高効率バイオリアクター」を中心とし、健康食品GMP(適正製造規範)取得を前提としたアスタキサンチン原料工場(図5)が稼動した。リアクターの生産性能を最大限発揮するとともに、水、空気、光にこだわった工場設計を行い、衛生面、省エネルギー、経済性を満足する生産システムを有している。衛生的な環境で製造されていることにより、コンタミネーションが少なく、最終的な製品もにおいや味の良い高い品質の原料として供給できている。また、藻の培養からアスタキサンチンの製品化までの全工程を国内で行うことが初めて可能になったことで、品質保証面で競合他社より競争優位に立てる基盤ができあがった。その他、工場の生産体制は24時間稼動であるが、夜は遠隔管理システムによる完全無人運転を行っており、省人化によるコスト削減も達成している。また、工場はモジュール化思想の設計を取り入れ、基準ユニットで増設が可能のため、市場規模の拡大に合わせた迅速な設備増設や工場建設がしやすいことが特徴である。



図5 アスタキサンチン原料工場内観

上記工場で培養されたヘマトコッカス藻からヘマトコッカス藻色素製剤が製品化されるまでには、6つの工程を経る(図6)。全ての工程で、医薬品と同等レベルの厳しい製造管理基準を適用し、培養から製品出荷まで生産出荷履歴を一貫して管理するトレーサビリティを確立している。

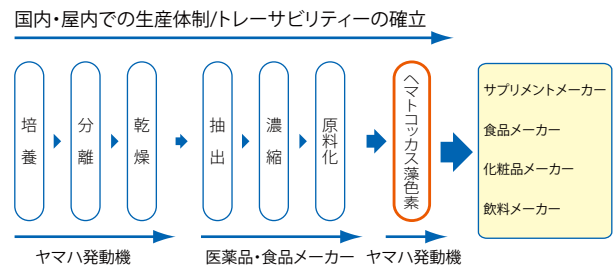


図6 ヘマトコッカス藻色素製剤の製造工程

## 4 アスタキサンチンの持つ様々な活性について

アスタキサンチンは、上で述べたような強い抗酸化力に加え、多様な生物活性(有効性)を持つことが明らかとなってきている。当社も独自にエビデンス(科学的根拠)データを取得しており、アスタキサンチンの持つ可能性を考慮し、新規活性探索を行ってきた。近年では特に生活習慣病の予防や美容効果への関心が高いことから、これらに関連した活性についての当社のオリジナルデータをご紹介させていただきたい。

### ①抗炎症作用

炎症とは、細菌など体にとって有害な物質が体内に侵入した際の生体防御反応として、かゆみ、痛み、腫れなどを生じるものであるが、過剰な炎症反応や慢性炎症は正常な組織や細胞にも障害をもたらし、生活習慣病につながると言われている。炎症の原因物質としては、生体が刺激を受けた際に放出されるプロスタグランジンやインターロイキンなどが知られており、当社はアスタキサンチンがプロスタグランジンを生成する酸化酵素「COX-2」の活性を阻害する作用(図7)や、インターロイキンの放出を抑制する作用を有することを確認した。これらの作用により、アスタキサンチンは炎症を抑える働きがあることが示唆された。

### ②美白作用

肌が黒くなるのはメラニンという黒色色素が生成・蓄積されるためである。メラニンは生体構成成分であるチロシンがチロシナーゼという酵素の働きで酸化されることにより作り出される。アスタキサンチンは、このチロシナーゼの活性を阻害することにより、メラニンの生成を抑え、肌の黒化を抑制する美白作用を持つ可能性が示唆された(図8)。

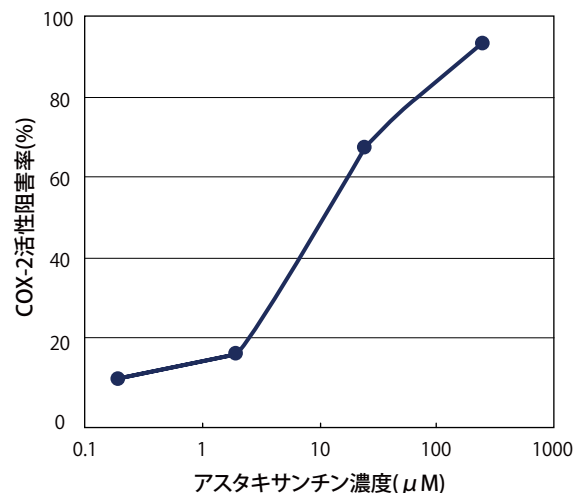


図7 アスタキサンチンによるCOX-2活性阻害

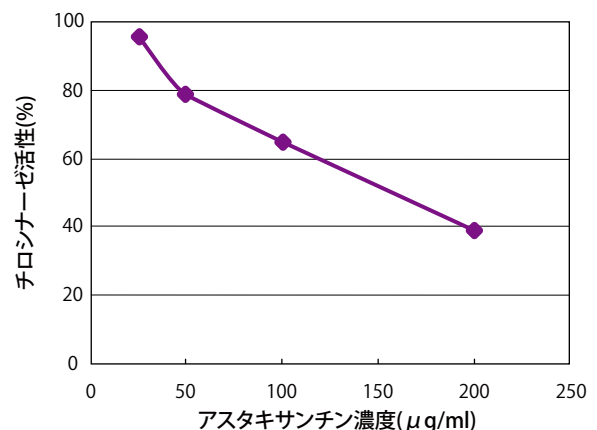


図8 アスタキサンチンによるチロシナーゼ活性阻害



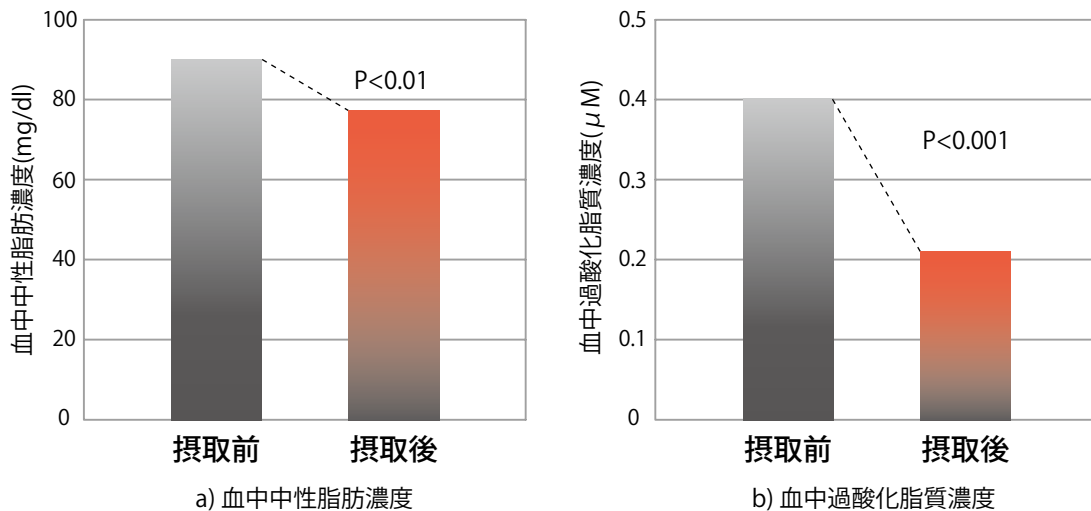
### ③血管新生抑制作用

血管新生は正常な個体ではほとんど見られず、様々な疾病や症状の進行、例えば皮膚の老化(紫外線等による光老化)やガンの進行などに関与していることが報告されている。このことから、老化や疾病の予防には血管新生の抑制が有効であると考えられる。血管新生は大きく分けて3つのステップから成るが、当社はアスタキサンチンがこの3つのステップ全てを抑制する可能性があることを明らかにした。

### ④血中中性脂肪、過酸化脂質の減少効果

過剰な中性脂肪は、善玉コレステロールを減少させ悪玉コレステロールを増加させるなど動脈硬化を引き起こす一因となる。高血圧や糖尿病、脂肪肝の原因となることもあり、メタボリックシンドロームの診断指標のひとつとなっている。また、血中の脂質が活性酸素により酸化を受けると過酸化脂質となって血管壁に障害を与え、他の臓器・組織に損傷を引き起こすことが知られている。これが動脈硬化、心筋梗塞、脳梗塞、糖尿病などの要因のひとつとなっている。

アスタキサンチン(当社製ヘマトコッカス藻色素製剤含有ソフトカプセル:フリー体アスタキサンチン換算で4mg含有)を1ヵ月間摂取した健康な成人において、血中の中性脂肪及び過酸化脂質量を測定したところ、摂取前と比較して、いずれも減少するという結果が得られた(図9)。その他体感事項としては、疲れがとれた、目の疲れが和らいだ、運動後の疲れが減った、肌がしっとりした、などがあがった。



※P(値): T検定の結果、偶然に摂取後の平均値と摂取前の平均値が上記の、あるいはそれ以上の差を生じうるとした時に、その偶然が起こりうる確率。P<0.05とは、その確率が5%以下であることを示し、一般にP<0.05であれば有意な差があると判定される。

図9 アスタキサンチン摂取による血中中性脂肪及び過酸化脂質量の低減

以上の他にも抗動脈硬化作用<sup>3)</sup>、抗疲労作用<sup>4~6)</sup>、免疫賦活作用<sup>7~8)</sup>、抗ガン作用<sup>9~10)</sup>、眼精疲労予防作用<sup>11)</sup>、糖尿病・合併症予防作用<sup>12~13)</sup>など様々な作用が報告されており、今後もさらに研究が進むにつれ新たな機能が明らかとなっていくことが期待される。

## 5 アスタキサンチンの安全性について

ヘマトコッカス藻色素製剤の成分アスタキサンチンは、サケやカニなどに含まれていることから長年の食経験がある。また、天然の食品添加物「ヘマトコッカス藻色素」として既存添加物名簿にも収載されており、その安全性に関する報告もなされている。しかしながら、近年、食品とりわけ健康食品の安全性に対

する関心がますます高まっていることから、当社製品自身についても安全性を確認することは大変重要であると考えられる。当社で製造したヘマトコッカス藻色素製剤は医薬品ではなく食品ではあるが、より高い信頼性を得るため、医薬品の安全性試験で必須とされている「医薬品GLP<sup>※2</sup>基準」を遵守した試験を実施した。その結果、細菌を用いた復帰突然変異試験、ラットを用いた単回投与毒性試験、13週間反復投与毒性試験全てにおいて、当社製ヘマトコッカス藻色素製剤による毒性は見られず、安全性が高いことが確認された。

※2 GLP:試験の信頼性を保証するための試験実施適正基準

## 6 おわりに

このように、当社独自の技術開発を行うことによりヘマトコッカス藻の効率的な培養に成功、高品質なアスタキサンチンの安定的な供給を可能とした。さらには、生活習慣病の予防の可能性を含め種々の効果効能を明らかとしてきた。今後はさらに多くの技術的データを取得し、アスタキサンチンの有効性をアピールしていく。さらに、様々な形体の食品への応用を可能とする水溶化製剤や、その他の応用製品の開発を行っていく予定である。

### ■参考文献

- 1) Matsuno T and Miki W, *KAGAKU TO SEIBUTSU*, 1990, 28, 219-227
- 2) Ryu:A, *Japanese society for Astaxanthin*, 2005, 11,
- 3) Li W *et al.*, *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 2004, 37, 969-978.
- 4) Sawaki K *et al.*, *J. Clin. Therap. Med.*, 2002, 18, 1085-1099.
- 5) Aoi W *et al.*, *Antioxid. Redox Signal.*, 2003, 5, 139-144
- 6) Ikeuchi M *et al.*, *Biol. Pharm. Bull.*, 2006, 29, 2106-2110
- 7) Jyonouchi H *et al.*, *Nutr. Cancer.*, 2000, 36, 59-65.
- 8) Beddedsen M *et al.*, *Immunol. Lett.*, 1999, 70, 185-189
- 9) Tanaka T *et al.*, *Carcinogenesis*, 1995, 16, 2957-2963.
- 10) Chew B P *et al.*, *Anticancer Res.*, 1999, 19, 1849-1853
- 11) Nagaki Y *et al.*, *J. Trad. Med.*, 2002, 19, 170-173
- 12) Uchiyama K *et al.*, *Redox Rep.*, 2002, 7, 290-293.
- 13) Naito Y *et al.*, *Biofactors.*, 2004, 20, 49-59.

■著者



村神 渚  
Nagisa Murakami

コーポレートR&D統括部  
ライフサイエンス事業  
推進部



飯尾 久美子  
Kumiko Iino

コーポレートR&D統括部  
ライフサイエンス事業  
推進部



石倉 正治  
Masaharu Ishikura

コーポレートR&D統括部  
ライフサイエンス事業  
推進部