

総 説

食品用機能性素材としてのスピルリナ

林 修*

Spirulina: a Raw Material for Functional Foods

Osamu HAYASHI*

Abstract

Spirulina is the most extensively cultivated alga in the world today owing to its high nutritional content as well as safety and ease of cultivation and collection. As it is a prokaryote, it is classified in the genus *Arthrospira* (Cyanobacteria). It is used not only for health food products but also as a food colorant, pigmentation agent for aquaculture, and livestock feed, in addition to being applied in several other fields. Here, with an aim to further substantiate the role of *Spirulina* as a functional food material, we describe antibody responses associated with *Spirulina* intake, its antioxidant and anti-inflammatory activities, as well as new approaches in the medical and industrial fields to promote *Spirulina* consumption.

Key words : *Spirulina*, Phycocyanin, Functional food, Antibody responses, Antioxidant activity, Anti-inflammatory activity

はじめに

スピルリナは、高い栄養成分と安全性、培養・採取の容易さから現在世界で最も多く生産されている藻類に位置づけられている¹⁾。人の健康食品だけでなく、食品用着色料や水産養殖用の色揚げ材、家畜飼料^{2,3)}など幅広い分野で利用されている。最近では宇宙食としての研究も進められている⁴⁾。スピルリナ自体は栄養補助食品として、(公財)日本健康・栄養食品協会からJHFAマークの認定をうけている。平成16(2004)年に制定された食品表示制度においては効果や機能表示のできない「いわゆる健康食品」として一般食品に分類され、消費者庁審査を経て保健機能表示できる「特定保健用食品(トクホ)」や栄養成分(ビタミン・ミネラル)機能表示の「栄養機能食品」、届け出により企業等の責任で科学的根拠をもとに保健機能表示する「機能性表示食品」などと区別される。

米国では2000年頃抗酸化作用やアンチエイジング、生活習慣病予防、がんリスクを下げるなどの栄養成分を豊富に含む「スーパーフード」として紹介された⁵⁾。つづくデイヴィッド・ウォルフ⁶⁾やいとうゆき⁷⁾により、スピルリナははじめアサイー、カカオ、キヌア、チアシードなどが注目されるようになった。

近年、人体に何らかの好ましい影響を与える食品や衣

料品原料・素材を総称して機能性素材と呼ぶことがある。食品では、「食品用機能性素材」あるいは「機能性食品素材」と呼ばれる⁸⁾。「機能性表示食品」に含まれる機能性関与成分としてDHAやEPAはじめ、ポリフェノール、オリゴ糖、食物繊維、大豆イソフラボン、ビフィズス菌、コンドロイチン硫酸、アスタキサンチンなど広く知られるようになった^{9,10)}。しかし、自然界には、これら以外未知の機能性成分を含む機能性食品 functional foodは無数に近しいほど多いと思われる^{11,12)}。ここでは、「いわゆる健康食品」あるいは「食品用機能性素材」としての当研究室におけるスピルリナ研究を中心に紹介する。

1. スピルリナの発見

スピルリナ *Spirulina* (*Arthrospira*) *platensis* は、アフリカ、南米など熱帯および亜熱帯地域の強アルカリ塩湖に棲息する単細胞微細藻類で、Geitler (1925) によって初めて藍藻綱 *Cyanophyceae*—コレモ目 *Oscillatoriales* として紹介された¹³⁾。長さ0.3~0.5mm、巾6~12μmの螺旋形 spiral 毛状体 trichome (写真1) が集まって浮遊性となる。学名は、1827年 Turpin がスピルリナを発見した地名南米アルゼンチン ラ・プラタ河流域に由来する^{13,14)}。原核細胞であることが後にわかり、現在では *Arthrospira* 属 藍色細菌シアノバクテリア *Cyanobacteria* として分類されている^{15,16)}。約35種が知られている。Cifferi¹⁶⁾ によ

* 免疫検査学研究室, 女子栄養大学: Laboratory of Immunochemistry, Kagawa Nutrition University



写真1 スピルリナ *Spirulina (Arthrospira) platensis*
(株)DICライフテックより提供



写真2 スピルリナ培養池 Earthrise Nutritional LLC., Calipatria,
CA (株)DICライフテックより提供

ば、アフリカ・チャド湖付近で *S. platensis* が “Dihé” として食されていることが1940年フランスの藻類学者 Dangeard によって初めて報告された。14～16世紀の古代メキシコ・アステカ文明において食用されていたことも紹介されている。

1917年ドイツのリントナーによって新しいタンパク

質源としての藻類研究が着手されたが、現実的には第二次大戦後アメリカの主唱から始まったとされる^{17, 18)}。我が国では1950年頃、徳川生物学研究所田宮博博士らを中心に緑藻類クロレラの大量培養が試みられた。しかし、炭酸ガス供給や遠心分離のコストが高く実用化は足踏み状態が続いた。ついで同じ緑藻類セネデスムスが注目され、一部ドイツで実現されたという¹⁸⁾。これに遅れて登場した第3の藻類がスピルリナである。1960年代初頭フランス石油研究所 (IFP) の Clement および中村¹⁴⁾ は、スピルリナが螺旋状であることに着目し、培養技術や汚過採取法改良によって生産コストを大きく変えた。その後 Leonard and Compere が市場ベースの技術にまで発展させた¹⁸⁾。さらにエチオピアでの国際応用微生物学会 (1967) やアメリカでの微生物タンパク質に関する国際会議 (1972) において、タンパク質の豊富な将来の食糧として世界の注目を集めることとなった^{14, 18)}。屋外プラントとして世界最大規模の培養施設 (総面積18万m²) を有する米国カリフォルニア州 Earthrise Nutritional LLC (写真2) では、2019年現在38のスピルリナ培養池 (1つの面積5,000m²) から年間500t以上が生産されている。培養池の開発には Dr. Belay¹⁹⁾ および Shimamatsu ら²⁰⁾ の貢献が大きい。近年中国での生産が増え、世界での年間生産量は、10,000t に達していると思われる^{21, 22)}。1980年国連工業開発機構 UNIDO 等でその安全性が認められ、2003年米国食品医薬品局 FDA は、スピルリナを “一般に安全と認められる物質 Generally Recognized as Safe (GRAS)” とした (GRAS Notice No. GRN 000127)。さらに2011年米国薬局方ダイエタリーサプリメント情報専門委員会は、食用 *S. platensis* と *S. maxima* を Class A safety として米国薬局方 USP 収載を承認した²³⁾。製造の安全性保証 HACCP, 適正製造規範 GMP, 品質や環境マネジメントシステム規格 ISO 9001・ISO 14001 はじめ、イスラムの律法に準じた HALAL, ユダヤの慣例法規集

表1 スピルリナと一般食用作物の単位面積あたりタンパク質生産量の比較²⁴⁾

一般作物／藻類	総生産量 (トン/ha/年)	タンパク質含量 (%)	タンパク質生産量 (トン/ha/年)
小麦	6.7	9.5	0.64
トウモロコシの実	14.0	7.4	1.04 (1/40)*
米(穀付き)	8.0	7.1	0.57
大豆	4.0	35.0	1.4 (1/30)
スピルリナ	60-70	65.0	39-45

*; スピルリナとの比較

表2 1kgタンパク質産生に要する土地面積および水量の比較²⁴⁾

タンパク源	タンパク含量(%)	面積(m ²)	土地質	水量(gal)	水質
トウモロコシ	9	22 (29.3倍)**	肥沃地	3,280 (5.0倍)	淡水
大豆	34	16 (21.3倍)	肥沃地	2,340 (3.5倍)	淡水
穀類飼料牛肉*	20	193 (257.3倍)	肥沃地	27,500 (41.7倍)	淡水
スピルリナ	65	0.5-1.0	非肥沃地	660	汽水 (brackish)

* ; Grain-fed feedlot beefの訳

** ; スピルリナとの比較

KOSHERなどの公的認定も取得している。

スピルリナの産生効率も大きな特徴である。単位面積あたりのスピルリナタンパク質生産性は、大豆やトウモロコシと比較して30~40倍にのぼる（表1）。スピルリナタンパク質1kgの生産に必要な土地面積・淡水使用量（表2）は大豆でのそれらと比較して土地面積は約1/21, 淡水使用量は約1/3.5。牛肉との比較では、何と1/257の面積, 1/42の水で済む²⁴⁾。

2. 免疫抗体応答

そもそも当研究室でのスピルリナの研究は、熱帯魚や錦鯉など水産養殖用の色揚げ材にスピルリナを用いると感染症が減少するとの業者間の経験から始まる²⁵⁾。最初に、乾燥スピルリナを10~20%含む飼料で7週間飼育したマウスにおいて脾臓中抗体産生細胞数の増加やマクロファージインターロイキン1 (IL-1) 産生促進の結果を得た²⁶⁾。in vitro 実験でも腹腔マクロファージ機能亢進がみられた²⁷⁾。他の研究機関からもスピルリナ摂取ハムスターにおけるT細胞活性化²⁸⁾やマウスマクロファージ貪食能の亢進²⁹⁾が報告され、以後の研究の出発点となった。

感染防御のしくみには、体内に侵入した病原体など異物をリンパ球やIgG抗体が排除する治療的な全身免疫と、鼻腔や消化管など粘膜上皮からの病原体やアレルゲン侵入を分泌型IgA抗体がくい止める予防的な粘膜局所免疫がある。つぎにスピルリナ熱水抽出物希釈液を5週間にわたり飲水させたマウスにおいて、アレルギーも視野に入れエビ抽出物経口食物抗原に対する腸管粘膜IgA分泌抗体および血清中IgE抗体応答を検討した³⁰⁾。スピルリナ摂取により総IgAやIgG1抗体は有意に上昇したが、経口抗原が水溶液だったこともあり、抗原特異的IgAやIgE抗体は充分に上昇せず有意差はみられなかった。腸管リンパ組織内での抗原滞留時間を延長させて免疫細胞刺激を持続させる必要があった。Challacombeら³¹⁾は、水溶性抗原を内包した生物分解性エマルジョン微粒子を経口投与することで高い抗原特異的IgA抗体価を得た。その条件を検討し、精製卵白アルブミン (OVA) 抗原を内包した生体内分解吸収性高分子微粒子（図1）を得た^{32, 33)}。一次抗原刺激としてOVAを百日咳菌死菌アジュバントとともにマウスに腹腔注射し、続いて週2

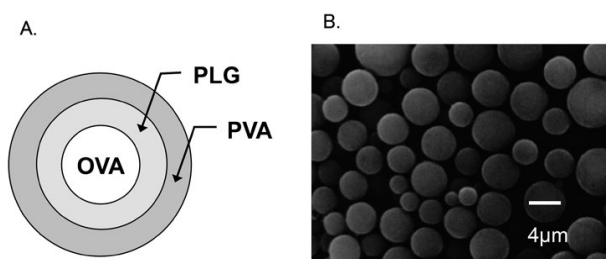


図1 卵白オボアルブミン (OVA) 抗原内包微粒子³²⁾
(A) W/O/Wダブルエマルジョン内層構造。PLG; poly (DL-lactide-co-glycolide), PVA; polyvinyl alcohol
(B) 走査型顕微鏡写真

回, 6~8週間にわたり調製したOVA抗原内包微粒子を経口投与した。これは経口抗原投与による分泌抗体応答検討のマウスモデルとして利用できる。抗酸化・抗炎症作用が知られているスピルリナ光合成青色色素フィコシアニン（後述）0.05%水溶液を6週間自由飲水させたマウスについて検討した。その結果、腸管粘膜OVA特異的IgA抗体は、フィコシアニン非摂取群に比較して有意に高値を示した。血清OVA特異的IgE抗体は6週間摂取の時点で両群に差はなかったが、フィコシアニン8週間摂取で有意に抑制された。エバンスブルー色素漏出法でみた炎症性小腸血管透過性も有意に軽減された。血清IgE抗体が減少していない6週間後の時点でも炎症性小腸血管透過性が抑制されることから、フィコシアニン自身の抗酸化・抗炎症作用も寄与していることが考えられた³²⁾。またスピルリナを習慣的に摂取している被検者127名（男性91名, 女性36名 平均年齢42.9±12.1歳）に協力してもらい、唾液中総IgA抗体量がスピルリナ摂取総量-1日摂取量にスピルリナ使用期間（延べ日数）を乗じた値と正相関していることも観察した³⁴⁾。

トル様受容体TLRs (Toll-like receptors) は、さまざまな病原体関連分子 (PAMPs; pathogen-associated molecular patterns) を認識して微生物侵入のセンサーとしてはたっている。Akaoら³⁵⁾は、マウスにおいてTLR2・TLR4を介するBCG細胞壁骨格成分 (BCG-CWS) のIL-12およびIFN γ 産生促進, キラーT細胞やNK細胞活性化に対してスピルリナ経口投与が相乗的に作用することを示した。またBalachandranら³⁶⁾は、スピルリナ多糖体Immulinaがマウス単球細胞膜TLR2を介して単球を活性化してIL-6産生やIgA産生細胞への誘導を促進することを報告した。

フィコシアニンあるいはスピルリナのアレルギー性炎症反応抑制作用やマスト細胞でのヒスタミン遊離抑制も報告されている³⁷⁾。Ishiiら³⁸⁾は、抗DNP-IgE抗体感作したラット好塩基性白血球細胞株RBL-2H3細胞を用いたin vitro 実験で、DNP刺激による脱顆粒 β -hexosaminidase遊離がスピルリナ熱水抽出物やフィコシアニンによって抑制され、そこに至る細胞内シグナル伝達のうち少なくともERKやp38MAPKリン酸化が抑制されることで脱顆粒やロイコトリエンLT4, 炎症性サイトカイン放出が抑制される可能性を示した。Maoら³⁹⁾は、18-55歳のアレルギー性鼻炎患者36名を対象とする無作為化二重盲検プラセボ試験にて、スピルリナ1-2g/日, 4~12週間継続摂取がTh2細胞のIL-4サイトカイン産生を抑制するとした。IgE抗体産生については残念ながら言及されなかった。

3. 免疫細胞の分化増殖

加齢に伴い免疫が脆弱になるとともに自己寛容も破綻し易くなり、感染リスクや関節リウマチなど自己免疫疾患発症率も高くなる^{40, 41)}。動脈硬化症などの生活習慣病にも免疫が深く関わっている⁴²⁾。免疫は両刃の剣として

はたらく、単に免疫力を高めれば良いというわけにはいかない。これまで、若い時点での健常な免疫能の維持を目安に研究を進めてきた。免疫細胞は骨髄幹細胞からコロニー刺激因子 (CSF) など種々の液性因子の影響を受けて分化成熟し、機能を発揮する。スピルリナの免疫賦活作用は、この免疫細胞の分化成熟に深い関わりがあるかもしれない。

熱水抽出物やフィコシアニンなどのスピルリナ成分は、マウス脾臓細胞でのコロニー刺激因子 GM-CSF や IL-3 サイトカイン産生を促し骨髄細胞分化指標としてのコロニー形成能を用量依存的に促進した⁴³⁾。またスピルリナ熱水抽出物を5週間摂取させたマウスでも末梢血好中球やリンパ球の増加、脾臓細胞でのコロニー刺激因子産生の増加がみられた。ビタミンA誘導体オールトランスレチノイン酸 (ATRA) は、急性前骨髄性白血病の内服治療薬ベサノイドとして知られている。骨髄由来細胞や白血病細胞の分化促進効果があり⁴⁴⁾、ヒト単球性白血病細胞株 U937 細胞や前骨髄球性白血病細胞株 HL-60 細胞をそれぞれ単球・マクロファージ系または顆粒球系細胞へ分化誘導する⁴⁵⁾。Shinohara, Kobori^{46, 47)} は、ホウレン草由来非透析性成分やスピルリナ成分がヒト骨髄細胞株に対して分化促進作用を示すことを報告した。Ishii⁴⁸⁾ は、フィコシアニンによるヒト末梢血単核球における IFN- γ および GM-CSF 誘導を介しての U937 細胞や HL-60 細胞分化促進を、フローサイトメトリー (FCM) 法による細胞学的 (CD11b 抗原発現上昇) あるいは形態学的方法にて示した。これは、スピルリナが骨髄由来免疫細胞の分化誘導、白血病細胞の分化促進による抗腫瘍作用の可能性を示唆する。

健常な免疫能レベルを維持することの重要な側面には加齢による免疫の脆弱性防止とその補填がある。年齢にともない顕著にあらわれる胸腺の萎縮や骨髄造血組織の衰退は如何ともしがたいが、マクロファージや T・B リンパ球など免疫細胞や各細胞サブセットの微妙なバランスなどは、特に食事や運動・休養、生活リズム、ストレス対処など日常の生活習慣に留意することで健常に保たれ、結果として健康に老化していくのではないか。

4. 加齢による免疫脆弱性—免疫老化

腸管粘膜に特徴的な上皮細胞間リンパ球 IELs (Intra-epithelial lymphocytes) を比重分離により採取し、FCM 法にて CD45⁺ 陽性 IELs 中のリンパ球サブセットを、43 週齢高齢マウスと 6 週齢若年マウスで比較した⁴⁹⁾。その結果、先行研究と同様、高齢マウスでは CD8⁺ 細胞数および割合が有意に減少する一方、腸内フローラの影響を受けるともいわれる CD4⁺CD8⁺ 細胞数および割合は有意に増加した^{49, 50)}。CD4⁺ 細胞の割合および CD4⁺CD8⁻ 細胞割合も有意に増加した。それらを確認後、スピルリナ摂取させた高齢マウス IELs のサブセットについて検討したところ、高齢マウスでみられる CD8⁺ 細胞や TCR $\gamma\delta$ ⁺ 細胞の減少が抑えられ、若年マウスに近い値が得られ

た⁴⁹⁾。スピルリナは、加齢にともなう粘膜局所免疫機能の脆弱化を抑え、自己免疫疾患発症抑制の可能性も期待できることが示された。

加齢と免疫、免疫老化 immunosenescence については比較的多くの研究がある⁵¹⁻⁵³⁾。先進国において公衆栄養および公衆衛生の取り組みにより健康寿命が延びてきたとはいえ、老化は生物学的に非可逆的な過程であることに変わりはない。免疫老化は多くの疾患に深くかかわる一方、健康に良い食事摂取などの生活習慣は、感染防御のみならずアレルギーや自己免疫疾患発症の制御にかかわる免疫能維持に貢献する^{51, 54)}。Selmi⁵⁵⁾ は、慢性疾患のない 50~60 歳以上の 40 名を対象に、スピルリナ 1 日 3g、6~12 週間摂取が 70 歳以上の高齢者の赤血球・ヘマトクリット値および白血球数を有意に上昇させたと報告した。

高齢者における低栄養—隠れ栄養失調がある。高齢者では肉体的活動の低下にともない食欲も低下し、各種栄養素も不足気味になる。とくにたんぱく質摂取不足は筋力・筋量の低下といったサルコペニア sarcopenia や転倒リスク要因、高齢による衰弱フレイルティ frailty にも繋がる⁵⁶⁾。フレイルティは、脳卒中・心臓病などの循環器障害や認知症と並んで後期高齢者が要介護状態になる原因として無視できない。このフレイルティ・サイクルからの脱却は、食と運動を中心とする生活習慣の改善が基本となる。とくに食事はタンパク質と抗酸化物質の摂取が要となる。スピルリナは高いタンパク質含量と良好なアミノ酸バランスをもつ。中国天津での老人ホームでの健康生活調査でスピルリナを摂取してもらう機会を得た。65 歳以上の男性被験者 13 人に通常食の他に毎日 4.2g のスピルリナを 12 週継続摂取してもらい、摂取開始前と 12 週後の各人のライフスタイル項目と生化学的・免疫学的機能を評価し、通常食のみの対照群 14 人のそれらと比較した⁵⁷⁾。血清生化学値や卵・魚・肉摂取量に差はなく、肉入り調理品の摂取量はスピルリナ摂取群でむしろ有意に少なかったが、血清中総タンパク質量およびアルブミン量はスピルリナ摂取群で有意に高値となった。唾液中 IgA 抗体量や NK 細胞活性については有意な増加には至らなかった。Mani⁵⁸⁾ は、ネフローゼ患者へのスピルリナ介入試験において、性・年齢および疾患重篤性で補正したうえで 4 ヶ月後のアルブミン A/プロブリン G 比の有意な増加とともに低タンパク質血症や臨床症状の改善がみられたとした。またイソニアジド、リファンピシン抗結核薬服用にともなう尿素・尿酸値やクレアチニン値の上昇がスピルリナ摂取によって量依的に改善されたとの報告もある⁵⁹⁾。NK 細胞活性は加齢とともに減少し、とくにフレイルの高齢者で顕著となる⁶⁰⁾。食の細くなったお年寄りにとって、副作用のないスピルリナのタンパク質源としての利用が増えても良いのではないか。

アフリカカメルーン、18-65 歳の HIV 患者 169 名 (抗ウイルス剤非服用男性 50 名、同女性 119 名) について、ス

ビルリナを通常摂取量よりも多い10g/日、6-12ヶ月間の摂取でCD4⁺T細胞数はわずかながら上昇しHIVウイルス量は減少し続けたのに対して、スピルリナ非摂取対照群のCD4⁺T細胞数は減少しHIVウイルス量は6ヶ月を過ぎて急激に増加した⁶¹⁾。スピルリナ高タンパク質摂取に基づく免疫能の改善が考えられる⁶¹⁾。スピルリナ硫酸化多糖カルシウム・スピルランが単純ヘルペスウイルスの細胞侵入を阻止するとの報告もある⁶²⁾。

5. 抗酸化作用, 抗炎症作用

もう一つのスピルリナの特徴に抗酸化・抗炎症作用がある。それを担う成分が青色光合成色素フィコシアニン phycocyanin である。食品用天然着色料“スピルリナ青色素”⁶³⁾としてアイスキャンディやガム・ホワイトチョコレート・粉末ジュースなどに利用されている。食品には珍しい色彩から、インスタグラム映えのするイラストパンなどへの利用も見られる。動的平衡の著者福岡伸一氏は、フィコシアニンを鮮やかな青色を放つ小さなセンス・オブ・ワンダーとして紹介されていた⁶⁴⁾。

フィコシアニン (PC) は、親水性タンパク質にフィコシアノビルリン phycocyanobilin とよばれる開環テトラピロール構造の発色団が共有結合した化学構造⁶⁵⁾をもつ(図2)。1つあるいは2つの発色団が結合した160~180のアミノ酸からなる分子量17kDの α -subunitと19.5kDの β -subunitが安定したリング状のheterodimeric $\alpha\beta$ 単量体を形成し⁶⁶⁾, その $\alpha\beta$ 単量体3つが重なってディスク状三量体 $(\alpha\beta)_3$ (図3), さらに2つの三量体 $(\alpha\beta)_3$ が重なりあって六量体 $(\alpha\beta)_6$ 会合体が形成される^{67, 68)}。PCはシアノバクテリア・フィコビリプロテイン

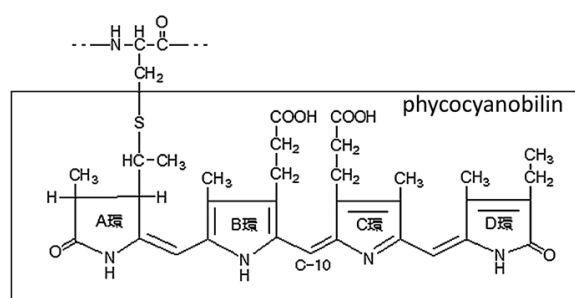


図2 フィコシアニンPCの化学構造

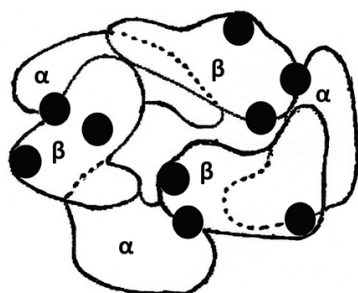


図3 フィコシアニン $(\alpha\beta)_3$ 三量体
●は、 α , β -サブユニット中の発色団-フィコシアノビルリン phycocyanobilin を示している

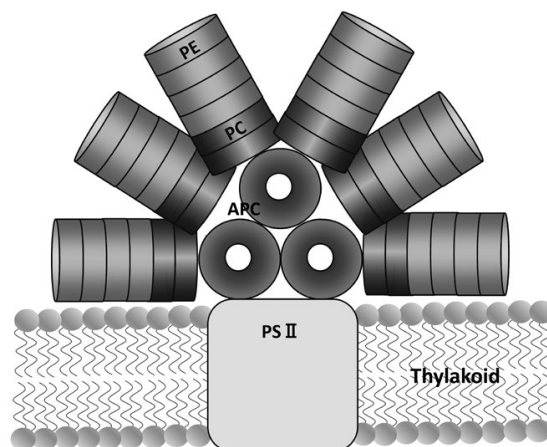


図4 フィコビリソームの模式図⁶⁹⁾
六量体フィコエリスリン (PE) およびフィコシアニン (PC) からなる6本のロッドが、3つの円筒状cylindricalアロフィコシアニン (APC) コアから放射状にのびる。この半円盤hemidiscoidal状のフィコビリソームは、チラコイド膜内光化学系photosystem II (PSII) に結合している

phycobiliprotein ファミリーのひとつで、dark cobalt blue 色である。色の違いによって、他に赤色のフィコエリスリン phycoerythrin (PE), 青緑色のアロフィコシアニン allophycocyanin (APC) がある。光合成器官としてのチラコイド膜 thylakoid membrane 上フィコビリソーム phycobilisome は、3つの allophycocyanin (APC) 三量体 $(\alpha\beta)_3$ からなるcoreに各々六量体 $(\alpha\beta)_6$ の phycocyanin (PC) と phycoerythrin (PE) からなる6本のrodが突き出した構造(図4)で、光採取アンテナ light-harvesting antennae としてはたっている。フィコシアニンは、通常三量体 $(\alpha\beta)_3$ として分離される⁶⁹⁾。水によく溶けて透明度の高い鮮やかな青色を呈し、最大吸収波長610-620nmで、蛍光波長~635nmを発する。粉末の青色が鮮やかに見えるのはこの蛍光によると思われる。

フィコシアニンの抗酸化・抗炎症作用はRomayら⁷⁰⁾によって初めて報告された。彼らは、ルミノールの化学発光および肝ミクロソーム脂質過酸化にてヒドロキシル・ラジカル・OHおよびパーオキシシル・ラジカル $ROO\cdot$ 、アルコキシシル・ラジカル $LO\cdot$ の除去を指標とした。フィコシアノビルリン(図2)はヘム分解産物のビルルピンと極めて類似している。ビルルピンは血清アルブミンの保護など生体中の抗酸化物質として働いている。フィコシアノビルリンの活性酸素種除去scavenge作用や、一重項酸素 1O_2 除去quench作用もテトラピロール構造のC10が中心となっている^{69, 71)}。スピルリナを含めフィコシアニンの抗酸化・抗炎症作用に基づく健康・医学的効用についての研究は比較的多い⁷²⁻⁷⁴⁾。

炎症はじめ動脈硬化、糖尿病、肥満、腫瘍など多くの疾患の発症にフリーラジカルが係わっている⁷²⁾。Wangら⁷⁵⁾は、スピルリナ0.33%を含む食餌4週間摂取ラットにおいて虚血-再灌流による実験的脳梗塞病変やアポトーシスが有意に減少することを示した。フィコシアニン摂取したラットで、SODやカタラーゼ抗酸化酵素の上昇、

炎症性サイトカイン IL-6, IL-1 β の減少を通して中枢神経アストロサイトの酸化ストレス傷害を改善した⁷⁶⁾。また α -synuclein の脳内注入によるパーキンソン病モデルラットにおいて、1~4 ヶ月間の 0.1% スピリリナ添加飼料摂取により、ドーパミン合成にかかわる中脳黒質緻密部のチロシン水酸化酵素活性低下が抑えられた⁷⁷⁾。

フィコシアニンによる選択的シクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2) 阻害⁷⁸⁾ や TNF- α , IL-6 炎症性サイトカイン, matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) の減少による骨関節炎の改善効果が報告されている^{79, 80)}。潰瘍性大腸炎やクローン病の炎症性腸疾患 (IBD; inflammatory bowel disease) モデルとしての 4% 酢酸腸注ラット大腸炎において、フィコシアニン 200mg/kg 体重前投与により、治療薬ペンタサ 5-ASA に匹敵する大腸ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性抑制がみられた⁸¹⁾。Yoshimoto ら⁸²⁾ は、腸管上皮モデルとしてのヒト大腸癌由来 Caco-2 細胞および PMA (phorbol 12-myristate 13-acetate) 刺激したヒト単球性白血病由来細胞 U937 分化マクロファージ共培養系で、リポ多糖体 LPS による上皮の炎症がフィコシアニンによって抑制される、すなわち分化マクロファージからの炎症性サイトカイン IL-6 や IL-8 の上昇を抑制する一方、抗炎症作用や腸管粘膜リンパ組織における IgA 抗体産生への方向づけに係る TGF- β 1 産生を促す、さらにこれらの働きは短鎖脂肪酸の酪酸存在下で顕著となることを示した。

フィコシアニンの肝細胞保護作用⁸³⁾ やスピリリナ摂取による血清コレステロール値およびトリグリセリド値、過酸化脂質量低下、非アルコール性脂肪性肝炎 NASH の病変スコア改善の報告もみられる⁸⁴⁾。

6. ヒト介入研究への展開

1) 生活習慣病

ここ 7~8 年の間、例えば低栄養状態におけるスピリリナによる体力・免疫力向上と感染防御効果などヒト介入研究も増えてきた。Parikh ら⁸⁵⁾ は、2 型糖尿病患者 25 名を対象としてスピリリナ 1 日 2g、2 ヶ月間の摂取が空腹時および食後血糖値、血清脂質レベルを下げることを報告した。また Suliburska ら⁸⁶⁾ は、25-60 歳糖尿病患者 50 名 (男女各 25 名) を対象とする二重盲検プラセボ試験にて 3 ヶ月間にわたりスピリリナ 2g/日を通常食とともに摂取することにより、そのキレート作用による過剰鉄の排出に基づく高血圧症の改善を報告した。高血圧症患者 (40 名) を対象とする無作為化二重盲検プラセボ試験における収縮期血圧、肥満 BMI の改善効果⁸⁷⁾ や 37-61 歳男女 52 名を対象とする血清脂質の低減改善などの報告⁸⁸⁾ もみられる。

2) 抗腫瘍作用

近年フィコシアニンの抗腫瘍作用を中心に臨床応用への期待が広がってきた^{66, 69)}。腫瘍の進展は細胞周期調節不全に基づく。増殖分化やアポトーシスにかかわる細胞

周期の調節は抗腫瘍薬の標的となる。細胞周期には大きく間期と分裂期があり、間期はさらに G1・S・G2 期に分かれる。G1/S 期、G2/M 期など重要な通過点には正常な進行を監視する細胞周期チェックポイントがあり、多くの抗腫瘍薬で腫瘍細胞のアポトーシスを誘導する重要な標的部位となっている⁶⁶⁾。in vitro 培養系で、フィコシアニンはアポトーシスを促進して非小細胞肺がんの増殖を抑制した⁸⁹⁾。また乳癌細胞 MDA-MB-231、大腸癌細胞 HT29、腺癌細胞 A549 に対して静止期 G0/G1 期に拘束 arrest させて増殖阻止することも知られている⁶⁹⁾。アポトーシス誘導には、カスパーゼ -9 および -3 を活性化する細胞内ミトコンドリア/チトクローム C 経路とカスパーゼ -8 および -3 を活性化する細胞膜表面受容体経路がある。カスパーゼ -3 の活性化はほとんどのアポトーシスでみられ、その結果として DNA 断片化や細胞萎縮が起きる。フィコシアニンは、カスパーゼの活性化の他、ポリ ADP-リボースポリメラーゼ -1 (PARP-1) 開裂の誘導、Bcl-2/Bax 比の減少を引き起こす⁶⁶⁾。化学療法剤トポテカンや非ステロイド性抗炎症剤ピロキシカムとフィコシアニンの併用により抗腫瘍・抗炎症作用が増強するとの報告もある⁶⁶⁾。

フィコシアニン (PC) 100~500 μ g/mL 前処理に続く低レベルレーザー光 (625nm 波長) 照射により生じた一重項酸素が、MDA-MB-231 細胞のアポトーシスを引き起こす光線力学療法 photodynamic therapy (PDT) が試みられている⁹⁰⁾。亜鉛結合フィコシアニン (Zn-PC) が腫瘍随伴マクロファージ (TAMs; Tumor-associated macrophages) のスカベンジャー受容体 SR-A (scavenger receptor-A) に親和性のあることを利用して、光感受性物質としての PC もしくは Zn-PC が結合した TAMs を傷害する PDT の応用が肝細胞癌 H22 腫瘍移植マウスにおいて報告された⁹¹⁾。マクロファージは、活性化の様式から大別して M1 型と M2 型に分けられる。M1 マクロファージは、TNF- α や IFN- γ により炎症性単球から分化して病原体や寄生虫感染防御にはたらく。また M2 マクロファージは、IL-4 や IL-13 など Th2 型サイトカインによって組織常在性単球から分化して組織修復などにかかわる。M2 型への活性化は TAM の誘導にもかかわる。生じた M2 型 TAM は、M1 型マクロファージに比べ IL-10 や TGF- β などの抗炎症性因子産生や制御性 T 細胞 Treg の浸潤を促す傾向が強い。それにより抗腫瘍免疫を抑制し、同時に種々の血管新生因子を産生することでがん細胞を増殖させてしまう。乳がんや子宮内膜がん、食道がん、肝細胞がん、悪性リンパ腫など多くの腫瘍で TAMs の関連が知られ、がん治療の標的の一つとなっている⁶⁶⁾。

水溶性キトサン (CS) と多層カーボンナノチューブ multi-walled carbon nanotube (MWNT) にてフィコシアニンをナノ粒子化した MWNT-CS-PC によるナノ粒子療法 nanoparticle therapy も試みられている⁶⁶⁾。ナノ粒子は、ナノメートル nm (mm の百万分の 1) のオーダーの粒子で、比表面積が極めて大きく、量子サイズ効果

(量子ドット Quantum dot (QD) -3次元全ての方向から移動方向が制限された電子の状態) によって特有の物性を示す。光触媒や金コロイド、マイクロカプセルなど様々な分野で研究・利用が進められている。平均粒径233nmのMWNT-CS-PC存在下、近赤外光808nmおよび可視光532nm照射がヒト乳がんMCF-7細胞およびヒト肝がんHepG2細胞増殖を阻止し細胞毒性にはたらく⁹²⁾。

3) 放射線保護作用

1986年旧ソ連ベラルーシ共和国でのチェルノブイリ原発事故災害では多くの子供たちが白血病や貧血、免疫低下などの放射線障害の犠牲となった⁹³⁾。長期にわたる放射線照射の主要な障害に、酸化ストレス、免疫障害、がんがあげられる。スピルリナに免疫賦活作用や抗酸化・抗炎症、抗腫瘍作用、重金属や放射性同位元素との結合能も認められることから放射線保護効果が期待できる^{15,94)}。原発解体作業員162名の健康総合評価の結果、約8割がステージⅠ～Ⅱの血行障害性脳症、約2割がステージⅢと診断された。日々のリハビリとともに植物由来吸着剤による放射性物質排出促進治療で、スピルリナにも中枢調節機能の改善傾向や合併症の予防効果がみられた⁹⁵⁾。5GyのX線照射ラットでの脱水素酵素活性や抗酸化力低下に対するフィコシアニン前投与による修復効果⁹⁶⁾、マウス骨髄細胞のγ線照射(48 rad/min, 総量250 rad)による小核化に対するスピルリナ熱水抽出物処理による保護効果⁹⁷⁾が報告されている。またシクロフォスファミド投与および⁶⁰Co-γ線照射による造血系障害を受けた犬、マウスへのスピルリナ60 mg/kg体重前投与が大腿骨骨髄の有核細胞数およびDNA量減少を軽減した⁹⁸⁾。

7. 医療・工業分野での新たな展開

2018年11月バイオテクノロジー技術開発を主とするLumen Bioscience社(ワシントン州シアトル)が初のスピルリナ遺伝子組み換え技術の特許を取得した⁹⁹⁾。スピルリナは単細胞であるが、複数が連なった藻類状集合体として成長していくため、これまで遺伝子組み換えが困難とされていた。しかし2018年5月にはスピルリナ内にマラリア抗原を発現させる経口ワクチンの開発について米国国立衛生研究所(NIH)からの資金が採択されていた。高タンパク質で生産効率の良いスピルリナは食べるワクチン(edible vaccine)の土台platformとして適している。通常の経口ワクチンのような製造・保存・輸送での低温維持cold chainの必要もなく、植物バイオテクノロジー(plant-based biotechnology platform)で懸念される花粉飛散・交雑による生態系影響¹⁰⁰⁾や成分量のばらつきも最小限に抑えられる。

また金属微小コイル作成の「バイオテンプレート」としての利用が工業分野で注目されている¹⁰¹⁻¹⁰³⁾。長さ100 μm, 直径30 ~ 40 μmの螺旋状のスピルリナを鋳型に銅やニッケルメッキを施して微小な金属コイルができる。金属微小コイルは、高周波数の電波や光などの電磁波に

共振してそれを吸収する性質がある。電子機器は電波に弱く誤動作の恐れがあるため電波吸収体でシールドする必要がある。ワイヤレスの社会インフラが進めば、それに応じて電波障害や機器への影響などの課題が出現する。健康障害もあるかもしれない。現在使われている携帯電話では周波数1 ~ 2GHz, Wi-Fiや高速道路ETCでは2.5 ~ 5.8GHz, 自動車の自動運転用車載レーダーでは77GHzの電波を使用している¹⁰²⁾。周波数が高いほど情報量が大きくできる。スピルリナを鋳型とする微小コイルは、テラヘルツ(THz)波領域が吸収可能となる。スピルリナの培養条件を変えて長さや直径、コイルピッチを変えられる、右巻きや左巻きコイルも得られるという¹⁰¹⁾。

冒頭に紹介したように、2017年欧州宇宙機関(ESA)が、また2018年9月にはアメリカ航空宇宙局(NASA)が生きたスピルリナを国際宇宙ステーションに打ち上げ、微重力下でも増殖能力が保たれ地球上と同様酸素を生成することが確認された。日本宇宙航空研究開発機構(JAXA)の宇宙探査「太陽系フロンティア開拓による人類の生存圏・活動領域拡大に向けたオープンイノベーションハブ」平成30年度研究提案事業において、「食用藻類スピルリナを用いた省資源かつコンパクトなタンパク質生産システムの開発」が採択された¹⁰⁴⁾。宇宙飛行士の排出する二酸化炭素を吸収して酸素を供給し、育ったスピルリナは栄養源として食す。越えるべき課題は多いが、炭酸ガスで覆われた35億年前の太古の地球に初めてスピルリナが出現し、10億年もの長い時間をかけて莫大な太陽エネルギーを自身の増殖と酸素発生に変換し続けて大気圏とオゾン層を形成させた。さらにその後の多様な生物出現と進化に大きく貢献したことを考えれば、スピルリナにとってそれらの課題は些細なものではないように思われる。

おわりに

2020年3月退任にあたり、これまでに携わったスピルリナ研究を中心にまとめた。アスタキサンチンやヒ素、唾液中アミラーゼ—養護教諭のヘルスアセスメント研究論文については割愛させていただきました。ご容赦ください。28年余りの間、研究その他でお世話になりました教職員はじめ、大学院生、卒研究生、学外の皆様に心から感謝申し上げます。また仕事の遂行に欠かせない健康な食事を供していただいたカフェテリアの皆様に謝意を表します。日々の生活を支えてくれた家族に感謝して結びとします。

参考文献

- 1) Chen, J., Wang, Y., Benemann, J. R., *et al.*: Microalgal industry in China: challenges and prospects. *J Appl Phycol* **28**, 715-725 (2015)
- 2) Qureshi, M. A., Garlich, J. D., and Kidd, M. T.: Dietary *Spirulina platensis* enhances humoral and cell-mediated immune function in chickens. *Immunopharmacol Immunotoxicol* **18**, 465-476 (1996)

- 3) Holman, B. W., and Malau-Aduli, A. E.: Spirulina as a livestock supplement and animal feed. *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl)* **97**, 615-623 (2013)
- 4) 国立研究開発法人宇宙航空研究開発機構: 太陽系フロンティア開拓による人類の生存圏・活動領域拡大に向けたオープンイノベーションハブ (2018). http://www.ihub-tansa.jaxa.jp/RFP_announcement4_201809.html 2019. Sept. 5th
- 5) Pratt, S. G., and Matthews, K.: Fourteen Foods That Will Change Your Life, Super Foods Partners LLC (2006)
- 6) デイヴィッド・ウォルフ: スーパーフード〜地球が生き残ったナチュラな未来の食品 (高城剛監訳), (株) 医道の日本社, 神奈川 (2015): Superfoods (North Atlantic Books, 2009)
- 7) いとうゆき: スーパーフード便利帳, 二見書房, 東京 (2013)
- 8) 北海道バイオ産業クラスター・フォーラム: 北海道産機能性素材辞典 (第2版). 経済産業省北海道経済産業局 (2013)
- 9) プラスエイド: 機能性関与成分一覧 <https://db.plusaid.jp/components> 2019. Sept. 2nd
- 10) 消費者庁: 機能性表示食品に関する情報 (2019). https://www.caa.go.jp/policies/policy/food_labeling/about_foods_with_function_claims/2019. Sep. 2nd
- 11) 荒井総一, 阿部啓子, 吉川敏一, 他: 機能性食品の事典, 朝倉書店, 東京 (2007)
- 12) 吉川敏一, 辻 智子編: 機能性食品ガイド, 講談社, 東京 (2004)
- 13) Tomaselli, L.: Morphology, ultrastructure and taxonomy of *Arthrospira (Spirulina) maxima* and *Arthrospira (Spirulina) platensis*. in *Spirulina platensis (Arthrospira): Physiology, cell-biology and biotechnology* (Vonshak, A. ed.), pp 1-15, Taylor & Francis Ltd., London (1997)
- 14) 中村 浩: スピルリナー新しい食糧, 医歯薬出版, 東京 (1978)
- 15) Belay, A.: *Spirulina (Arthrospira): Production and Quality Assurance*. in *Spirulina in Human Nutrition and Health* (Gershwin, M. E., and Belay, A. eds.), pp 1-25, CRC Press, New York (2008)
- 16) Ciferri, O.: *Spirulina*, the edible microorganisms. *Microbiol Rev* **47**, 551-578 (1983)
- 17) 岩本浩明: スピルリナー新タンパク源によせる期待. *化学と工業* **28**, 110-113 (1975)
- 18) 海老根英雄: スピルリナ. *食の科学* **27**, 59-63 (1975)
- 19) Belay, A.: Mass culture of *Spirulina* outdoor - The Earthrise Farm experience. in *Spirulina platensis (Arthrospira): Physiology, Cell-Biology and Biotechnology* (Vonshak, A. ed.), pp 131-158, Talar & Francis Ltd., UK (1997)
- 20) Shimamatsu, H.: Mass production of *Spirulina*, an edible microalga. *Hydrobiologia* **512**, 39-44 (2004)
- 21) Belay, A.: Biology and Industrial Production of *Arthrospira (Spirulina)*. in *Handbook of Microalgal Culture: Applied Phycology and Biotechnology* (Richmond, A., and Hu, Q. eds.), pp 339-358, Wiley-Blackwell (2013)
- 22) 尾張智美: 生スピルリナの研究開発とタベルモ事業の挑戦. *生物工学会誌* **95**, 100-102 (2017)
- 23) Marles, R. J., Barrett, M. L., Barnes, J., et al.: United States pharmacopeia safety evaluation of *Spirulina*. *Crit Rev Food Sci Nutr* **51**, 593-604 (2011)
- 24) Kay, R. A.: Microalgae as food and supplement. *Crit Rev Food Sci Nutr* **30**, 555-573 (1991)
- 25) Watanuki, H., Ota, K., Tassakka, A. C. M., et al.: Immunostimulant effects of dietary *Spirulina platensis* on carp, *Cyprinus carpio*. *Aquaculture* **258**, 157-163 (2006)
- 26) Hayashi, O., Katoh, T., and Okuwaki, Y.: Enhancement of antibody production in mice by dietary *Spirulina platensis*. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **40**, 431-441 (1994)
- 27) 磯部恭子, 林 修, 平橋智裕: マウス培養マクロファージ殺菌能に及ぼすスピルリナ (*Spirulina platensis*) 抽出物の影響. *女子栄養大学紀要* **26**, 61-66 (1995)
- 28) Schwarz, J., Shklar, G., Reid, S., et al.: Prevention of experimental oral cancer by extracts of *Spirulina-Dunaliella algae*. *Nutr Cancer* **11**, 127-134 (1988)
- 29) Liu, L., Guo, B., Ruan, J., et al.: Study on effect and mechanism of polysaccharides on *Spirulina platensis* on body immune functions improvement. *Marine Sci* **6**, 44-49 (1991)
- 30) Hayashi, O., Hirahashi, T., Katoh, T., et al.: Class specific influence of dietary *Spirulina platensis* on antibody production in mice. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **44**, 841-851 (1998)
- 31) Challacombe, S. J., Rahman, D., Jeffery, H., et al.: Enhanced secretory IgA and systemic IgG antibody responses after oral immunization with biodegradable microparticles containing antigen. *Immunology* **76**, 164-168 (1992)
- 32) Nemoto-Kawamura, C., Hirahashi, T., Nagai, T., et al.: Phycocyanin enhances secretory IgA antibody responses and suppresses allergic IgE antibody response in mice immunized with antigen-entrapped biodegradable microparticles. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)* **50**, 129-136 (2004)
- 33) 寧 月宝, 川村 (根本) 千波, 石井恭子, 他: 加齢にともなうマウス腸管パイエル板微細構造変化の走査型顕微鏡と粘膜免疫応答変化の検討. *体力・栄養・免疫学雑誌* **13**, 90-101 (2003)
- 34) 石井恭子, 加藤敏光, 奥脇義行, 他: スピルリナ摂取がヒト唾液中IgA抗体量に及ぼす影響について. *女子栄養大学紀要* **30**, 27-33 (1999)
- 35) Akao, Y., Ebihara, T., Masuda, H., et al.: Enhancement of antitumor natural killer cell activation by orally administered *Spirulina* extract in mice. *Cancer Sci* **100**, 1494-1501 (2009)
- 36) Balachandran, P., Pugh, N. D., Ma, G., et al.: Toll-like receptor 2-dependent activation of monocytes by *Spirulina* polysaccharide and its immune enhancing action in mice. *Int Immunopharmacol* **6**, 1808-1814 (2006)
- 37) Ramirez, D., Ledon, N., and Gonzalez, R.: Role of histamine in inhibitory effects of phycocyanin in experimental models of allergic inflammatory response. *Mediators Inflamm* **11**, 81-85 (2002)
- 38) Ishii, K., Takata-Satoh, R., Ura, Y., et al.: Investigation of the Anti-Allergic Effects of *Spirulina* Extracts Using Rat Basophilic Leukemia (RBL-2H3) Cells. *J Phys Fit Nutr Immunol* **29**, (in press) (2019)
- 39) Mao, T. K., Water, V., and Gershwin, M. E.: Effect of a *Spirulina*-based dietary supplement on cytokine production from allergic rhinitis patients. *J Med Food* **8**, 27-30 (2005)
- 40) 小川佳宏: 肥満症とメタボリックシンドローム病態から治療・管理まで. *日本内科学会雑誌* **105**, 1632-1636 (2016)
- 41) Ishigami, T., Abe, K., Aoki, I., et al.: Anti-interleukin-5 and multiple autoantibodies are associated with human atherosclerotic diseases and serum interleukin-5 levels. *FASEB J* **27**, 3437-3445 (2013)
- 42) Arakawa, K., Ishigami, T., Nakai-Sugiyama, M., et al.:

- Lubiprostone as a potential therapeutic agent to improve intestinal permeability and prevent the development of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *PLoS One* **14**, e0218096 (2019)
- 43) Hayashi, O., Ono, S., Ishii, K., *et al.*: Enhancement of proliferation and differentiation in bone marrow hematopoietic cells by *Spirulina* (*Arthrospira*) *platensis* in mice. *J Appl Physiol* **18**, 47-56 (2006)
 - 44) Chen, Z. X., Xue, Y. Q., Zhang, R., *et al.*: A clinical and experimental study on all-trans retinoic acid-treated acute promyelocytic leukemia patients. *Blood* **78**, 1413-1419 (1991)
 - 45) Collins, S. J.: The role of retinoids and retinoic acid receptors in normal hematopoiesis. *Leukemia* **16**, 1896-1905 (2002)
 - 46) Kobori, M., Miyama, Y., Tsushida, T., *et al.*: Effect of non-dialyzable extracts of vegetables on the differentiation of U-937 human myeloid leukemia cell line. *Nippon Shokuhin Kagaku Kogaku Kaishi* **42**, 61-68 (1995)
 - 47) Shinohara, K., Okura, Y., Koyano, T., *et al.*: Algal phycocyanins promote growth of human cells in culture. *In Vitro Cell Dev Biol* **2**, 1057-1060 (1988)
 - 48) Ishii, K., Shi, Y., Katoh, T., *et al.*: Effect of Phycocyanin, one of the extracts of *Spirulina*, on differentiation of U937 and HL-60 human myeloid leukemia cell lines. *J Phys Fit Nutr Immunol* **19**, 222-232 (2009)
 - 49) Hayashi, O., Katayanagi, Y., Ishii, K., *et al.*: Flow cytometric analysis of age-related changes in intestine intraepithelial lymphocyte subsets and their functional preservation after feeding mice on spirulina. *J Med Food* **12**, 982-989 (2009)
 - 50) Takimoto, H., Nakamura, T., Takeuchi, M., *et al.*: Age-associated increase in number of CD4⁺CD8⁺ intestinal intraepithelial lymphocytes in rats. *Eur J Immunol* **22**, 159-164 (1992)
 - 51) Maijo, M., Clements, S. J., Ivory, K., *et al.*: Nutrition, diet and immunosenescence. *Mech Ageing Dev* **136-137**, 116-128 (2014)
 - 52) Solana, R., Pawelec, G., and Tarazona, R.: Aging and innate immunity. *Immunity* **24**, 491-494 (2006)
 - 53) Cunningham-Rundles, S.: The effect of aging on mucosal host defense. *J Nutr Health Aging* **8**, 20-25 (2004)
 - 54) Prelog, M.: Aging of the immune system: a risk factor for autoimmunity? *Autoimmun Rev* **5**, 136-139 (2006)
 - 55) Selmi, C., Leung, P. S., Fischer, L., *et al.*: The effects of *Spirulina* on anemia and immune function in senior citizens. *Cell Mol Immunol* **8**, 248-254 (2011)
 - 56) Xue, Q. L., Bandeen-Roche, K., Varadhan, R., *et al.*: Initial manifestations of frailty criteria and the development of frailty phenotype in the Women's Health and Aging Study II. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **63**, 984-990 (2008)
 - 57) Hayashi, O., Sakata, H., Shida, N., *et al.*: A study on changes of biochemical and immunological markers by supplementations of *Spirulina* in elderly males in Tianjin. *Trace Nutrients Research* **34**, 78-88 (2017)
 - 58) Mani, U. V., Iyer, U. M., Dhruv, S. A., *et al.*: Therapeutic Utility of *Spirulina*. in *Spirulina* in human nutrition and health (Gershwin, M. E., and Belay, A. eds.), pp 71-99, CRC Press Taylor & Francis Group, Boca Raton, FL (2007)
 - 59) Martin, S. J., and Sabina, E. P.: Amelioration of anti-tuberculosis drug induced oxidative stress in kidneys by *Spirulina fusiformis* in a rat model. *Ren Fail* **38**, 1115-1121 (2016)
 - 60) Yasuda, H., and Nagata, M.: Innate and adaptive immunity in the elderly. *Surgery Frontier* **15**, 67-75 (2008)
 - 61) Ngo-Matip, M. E., Pieme, C. A., Azabji-Kenfack, M., *et al.*: Impact of daily supplementation of *Spirulina platensis* on the immune system of naive HIV-1 patients in Cameroon: a 12-months single blind, randomized, multicenter trial. *Nutr J* **14**, 70 (2015)
 - 62) Hayashi, T., Hayashi, K., Maeda, M., *et al.*: Calcium spirulan, an inhibitor of enveloped virus replication, from a blue-green alga *Spirulina platensis*. *J Nat Prod* **59**, 83-87 (1996)
 - 63) 公益財団法人日本食品化学研究振興財団: 既定添加物リスト (2018). <https://www.ffcr.or.jp/tenka/list/post-12.html> (2019). Sept. 5th
 - 64) 福岡伸一: (福岡伸一の動的平衡) 青のセンス・オブ・ワンダー. 朝日新聞, 朝刊. 2017年 8月03日
 - 65) Hayashi, O.: Proliferation and Differentiation of Hematopoietic Cells and Preservation of Immune Functions. in Bood Cell -an overview of studies in hematology (Moschandreou, T. E. ed.), pp 119-146, InTech, Croatia (2012)
 - 66) Jiang, L., Wang, Y., Yin, Q., *et al.*: Phycocyanin: A Potential Drug for Cancer Treatment. *J Cancer* **8**, 3416-3429 (2017)
 - 67) Li, B., Gao, M. H., Zhang, X. C., *et al.*: Molecular immune mechanism of C-phycocyanin from *Spirulina platensis* induces apoptosis in HeLa cells *in vitro*. *Biotechnol Appl Biochem* **43**, 155-164 (2006)
 - 68) Sidler, W. A.: Phycobilisome and Phycobiliprotein Structures. in The Molecular Biology of Cyanobacteria (Btyant, D. A. ed.), pp 139-216, Kluwer Academic Publishers, The Netherlands (1994)
 - 69) Mysliwa-Kurdziel, B., and Solymosi, K.: Phycobilins and Phycobiliproteins Used in Food Industry and Medicine. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry* **17**, 1173-1193 (2017)
 - 70) Romay, C., Armesto, J., Ramirez, D., *et al.*: Antioxidant and anti-inflammatory properties of c-phycocyanin from blue-green algae. *Inflamm Res* **47**, 36-41 (1998)
 - 71) Romay, C., Gonzalez, R., Ledon, N., *et al.*: C-phycocyanin: A Billiprotein with Antioxidant, Anti-Inflammatory and Neuroprotective Effects. *Curr Protein Pept Sci* **4**, 207-216 (2003)
 - 72) Liu, Q., Huang, Y., Zhang, R., *et al.*: Medical Application of *Spirulina platensis* Derived C-Phycocyanin. *Evid Based Complement Alternat Med* **2016**, 7803846 (2016)
 - 73) Kulshreshtha, A., Zacharia, A. J., Jarouliya, U., *et al.*: *Spirulina* in health care management. *Curr Pharm Biotechnol* **9**, 400-405 (2008)
 - 74) Hosseini, S. M., Khosravi-Darani, K., and Mozafari, M. R.: Nutritional and medical applications of *Spirulina* microalgae. *Mini Rev Med Chem* **13**, 1231-1237 (2013)
 - 75) Wang, Y., Chang, C.-F., Chou, J., *et al.*: Dietary supplementation with blueberries, spinach, or *Spirulina* reduces ischemic brain damage. *Exp Neurol* **193**, 75-84 (2005)
 - 76) Min, S. K., Park, J. S., Luo, L., *et al.*: Assessment of C-phycocyanin effect on astrocytes-mediated neuroprotection against oxidative brain injury using 2D and 3D astrocyte tissue model. *Sci Rep* **5**, 14418 (2015)
 - 77) Pabon, M. M., Jernberg, J. N., Morganti, J., *et al.*: A *Spirulina*-enhanced diet provides neuroprotection in an

- alpha-synuclein model of Parkinson's disease. *PLoS One* **7**, e45256 (2012)
- 78) 林 修: サプリメントとしてのスピルリナの機能研究. 日本食生活学会誌 **18**, 19-24 (2007)
 - 79) Martinez, S. E., Chen, Y., Ho, E. A., *et al.*: Pharmacological effects of a C-phycocyanin-based multicomponent nutraceutical in an in-vitro canine chondrocyte model of osteoarthritis. *Can J Vet Res* **79**, 241-249 (2015)
 - 80) Ramirez, D., Gonzalez, R., Merino, N., *et al.*: Inhibitory effects of Spirulina in zymosan-induced arthritis in mice. *Mediators Inflamm* **11**, 75-79 (2002)
 - 81) Gonzalez, R., Rodriguez, S., Romay, C., *et al.*: Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats. *Pharmacol Res* **39**, 55-59 (1999)
 - 82) Yoshimoto, S., Okada, K., and Hayashi, O.: Immuno-regulatory and anti-inflammatory actions of phycocyanin on Caco-2/U937 cells co-culture as a model of the intestinal barrier. *Functional Foods in Health and Disease* **9**, 466-483 (2019)
 - 83) Vadiraja, B. B., Gaikwad, N. W., and Madyastha, K., . M.: Hepatoprotective Effect of C-Phycocyanin: Protection for Carbon Tetrachloride and R-(+)-Pulegone-Mediated Hepatotoxicity in Rats. *Biochem Biophys Res Commun* **249**, 428-431 (1998)
 - 84) Fujimoto, M., Tsuneyama, K., Fujimoto, T., *et al.*: Spirulina improves non-alcoholic steatohepatitis, visceral fat macrophage aggregation, and serum leptin in a mouse model of metabolic syndrome. *Dig Liver Dis* **44**, 767-774 (2012)
 - 85) Parikh, P., Mani, U., and Iyer, U.: Role of Spirulina in the Control of Glycemia and Lipidemia in Type 2 Diabetes Mellitus. *J Med Food* **4**, 193-199 (2001)
 - 86) Suliburska, J., Szulinska, M., Tinkov, A. A., *et al.*: Effect of *Spirulina maxima* Supplementation on Calcium, Magnesium, Iron, and Zinc Status in Obese Patients with Treated Hypertension. *Biol Trace Elem Res* **173**, 1-6 (2016)
 - 87) Miczke, A., Szulinska, M., Hansdorfer-Korzon, R., *et al.*: Effects of Spirulina consumption on body weight, blood pressure, and endothelial function in overweight hypertensive Caucasians: a double-blind, placebo-controlled, randomized trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* **20**, 150-156 (2016)
 - 88) Mazokopakis, E. E., Starakis, I. K., Papadomanolaki, M. G., *et al.*: The hypolipidaemic effects of *Spirulina (Arthrospira platensis)* supplementation in a Cretan population: a prospective study. *J Sci Food Agric* **94**, 432-437 (2014)
 - 89) Hao, S., Yan, Y., Li, S., *et al.*: The In Vitro Anti-Tumor Activity of Phycocyanin against Non-Small Cell Lung Cancer Cells. *Mar Drugs* **16**, 178 (2018)
 - 90) Bharathiraja, S., Seo, H., Manivasagan, P., *et al.*: In Vitro Photodynamic Effect of Phycocyanin against Breast Cancer Cells. *Molecules* **21**, 1470 (2016)
 - 91) Wan, D. H., Zheng, B. Y., Ke, M. R., *et al.*: C-Phycocyanin as a tumour-associated macrophage-targeted photosensitizer and a vehicle of phthalocyanine for enhanced photodynamic therapy. *Chem Commun (Camb)* **53**, 4112-4115 (2017)
 - 92) Liao, X., and Zhang, X.: Preparation, characterization and cytotoxicity of carbon nanotube-chitosan-phycocyanin complex. *Nanotechnology* **23**, 035101 (2012)
 - 93) 林 修: チェルノブイリ事故でも活用された藻「スピルリナ」で、放射性物質の排出を早め白血球も増やした. わかさ, (株) わかさ出版, 東京, 122-123 (2011)
 - 94) Belay, A.: The potential application of *Spirulina (Arthrospira)* as a nutritional and therapeutic supplement in health management. *J Am Nutraceut Ass* **5**, 27-48 (2002)
 - 95) Zozulia, I. S., and Iurchenko, A. V.: The adaptive potentials of those who worked in the cleanup of the aftermath of the accident at the Chernobyl Atomic Electric Power Station under the influence of different treatment methods. *Lik Sprava* 3-4, 18-21 (2000)
 - 96) Karpov, L. M., Brown, II, Poltavtseva, N. V., *et al.*: [The postirradiation use of vitamin-containing complexes and a phycocyanin extract in a radiation lesion in rats]. *Radiatsionnaia biologiya, radioecologiya* **40**, 310-314 (2000)
 - 97) Qishen, P., Guo, B. J., and Kolman, A.: Radioprotective effect of extract from *Spirulina platensis* in mouse bone marrow cells studied by using the micronucleus test. *Toxicol Lett* **48**, 165-169 (1989)
 - 98) Zhang, H. Q., Lin, A. P., Sun, Y., *et al.*: Chemo- and radio-protective effects of polysaccharide of *Spirulina platensis* on hemopoietic system of mice and dogs. *Acta Pharmacol Sin* **22**, 1121-1124 (2001)
 - 99) Lumen Bioscience Inc.: Press release: Lumen Bioscience Announces Issuance of US Patent for Genetic Modification of Spirulina (November 26, 2018). <https://www.lumenbioscience.com/spirulina-patent>
 - 100) 清野 宏, 幸 義和, 高岩文雄: 医学・農学異分野融合による新医療開発戦略: 経口ワクチン米による病気の予防. 学術の動向, 16-23 (2011)
 - 101) DIC グループ: 藻類培養技術 微小コイル研究で生きる. 化学工業日報, 2014年10月17日
 - 102) THINKY: スピルリナから電磁波吸収に期待の新素材を彌田教授に聞く (2019). <https://www.thinkymixer.com/ja-jp/library/jl20190424/> 2019. Sept. 6th
 - 103) NanotechJapan Bulletin 編集部向井久和: 第6回バイオテンプレート研究会 バイオテンプレートを用いた新微細加工技術 バイオテンプレート研究会 鎌田香織氏に聞く. *NanotechJapan Bulletin* **6**, 1-9 (2013)
 - 104) PRTIMES: 宇宙の食にも「藻」が貢献! 藻類スピルリナでコンパクトなタンパク質生産システムをつくる (2018年9月). <https://prt-times.jp/main/html/rd/p/000000002.000034251.html> 2019. Sept. 6th