

# シアル酸(N-アセチルノイラミン酸)の機能性

タマ生化学(株) 渡辺 剛、岐阜大学 工学部 化学・生命工学科 額額 守

## はじめに

シアル酸は、炭素原子9個で分子内にカルボキシル基を有する酸性アミノ糖類のノイラミン酸誘導体の総称でN-アセチルやN-グリコリルなど(図1)、これまでに50種類以上が同定されており、主に動物界に広く分布している<sup>1)</sup>。ヒトのシアル酸は、N-アセチルノイラミン酸(N-acetyl neuraminic acid; NANA)<sup>2)</sup>であり、グルコースから数ステップをかけて生合成される<sup>3)</sup>。

NANAは、通常糖タンパク質や糖脂質の糖鎖の構成成分であり、非還元末端に局在化している。ヒトの全身に分布しているが、特に赤血球、血管、気道や神経などの細胞膜あるいは母乳や唾液などの外分泌液に含まれている<sup>4,5)</sup>。細胞膜の糖鎖の末端に局在化することで、膜が負電荷を帯びるため、陽イオンと結合したり、陰イオンと反発したりしながら細胞単位での情報伝達機能を担っているとも考えられている<sup>6)</sup>。さらに、シアル酸の生合成酵素を欠損させたマウスは、胎生期で死に至り<sup>7,8)</sup>生存することができない。そのため、シアル酸は動物の生命活動に必須の成分であると考えられている。

これまでにシアル酸の機能に関する研究が詳しく行われている(図2)。シアル酸は、細胞間で増殖や分化のための情報伝達や細胞間接着作用、またサイトカインの取り込み、さらに細胞の品質管理など生体制御作用を担っていること

が示唆されている<sup>6)</sup>。

またシアル酸は、炎症などの障害が生じたときに糖鎖から切断酵素により遊離することから、現在炎症マーカーとしても注目されている<sup>9~12)</sup>。さらに最近では、がんの発生や再発のマーカー<sup>16)</sup>としても研究されている。

一方、シアル酸は脳などの器官の老化にも深く関係しており<sup>13)</sup>、老化赤血球では糖鎖末端のNANAの含有率が低くなることが報告<sup>14)</sup>されており、また関節リウマチでは免疫グロブリンG(IgG)上のNANAの減少がリウマチ症状の増悪<sup>15)</sup>を招くことが示唆されている。またインフルエンザウイルスなどは、細胞膜糖鎖のNANAが結合した部位を標的のマーカーとし感染が開始する<sup>17)</sup>。

このように、NANAはヒトの生命活動及びその維持に深く関わっている。そのため、これを利用した診断薬、新たな薬剤や健康素材開発が現在活発に進められている。

## ツバメの巣

「ツバメの巣」は、漢方では燕窩(えんか)と言われ東南アジアに生息している体長10~15cmのアナツバメ族(*Collocaliini*)の鳥が、洞穴(窩)などに唾液腺から分泌する粘膜質の分泌物で作ったもので、古くから多くの薬膳料理や高級食材としてスープやデザートとしても使われている(写真1)。

漢方としての燕窩は、中医学書の本草綱目拾遺では、「味甘淡平、大養肺陰、化痰止咳、補而能清、為調理虚損劳療之聖薬」と記載され、補中益気の効能があり、主に疲労回復、肺結核、慢性下痢、胸のつかえあるいは吐き気などに有効とされている。また、美容や長寿を目的としても使われ楊貴妃も好んで食べたと言われている。

「中国食品成分表」(雄渾社 1982年)によると水分13.4%、タンパク質49.9%、脂



図1 哺乳類の主なシアル酸

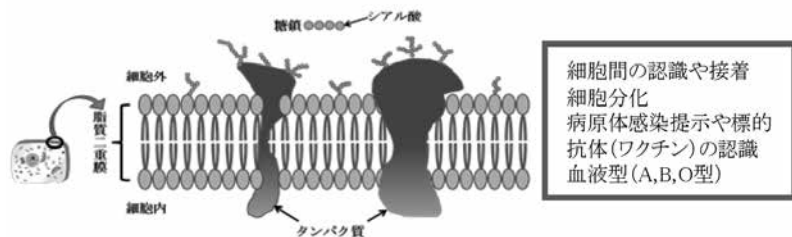


図2 細胞膜における糖鎖及びシアル酸の役割



写真1 ツバメの巣(燕窩)

質0%及び炭水化物30.6%で構成されている。さらに、KathanとWeeksの研究では<sup>18)</sup>、ヒトと同じシアル酸であるN-アセチルノイラミン酸(NANA)を糖鎖の形で約9%含有している。

## 1. 学習能の向上

DHAは、脳を形成する構成成分であり、その存在と機能が広く研究されている<sup>19), 20)</sup>。動物実験では、DHAが欠乏すると異常行動や学習能の低下が見られるようになる。またNANAも、脳中のガングリオシドや糖脂質中に多く含まれていること<sup>21)</sup>や脳の形成に重要とされている乳児期の母乳、特に初乳にNANAが150mg/100mlと大量に含まれている<sup>22)</sup>ことから、DHAと同様に脳の発達に重要な役割を担っていると考えられている。

Yokogoshiらは<sup>23)</sup>、雌親に妊娠させる3週間前からn-3系脂肪酸(DHA)を含まない餌で飼育し、さらに出産以降の授乳期も欠乏させた餌で飼育した雌親からの仔ラット(DHA欠乏)と同様なDHA欠乏食の雌親に1%NANAを含む飲料水を摂取させ、授乳した仔ラット(DHA欠乏+NANA)の学習能力を比較している(図3)。

その結果、新奇対象認知試験においてDHA欠乏仔ラットでは、通常食仔ラットと比較し、明らかに見慣れている物体への探索行動時間が長く、新奇物体への探索行動時間が短い。一方、DHA欠乏症食にNANAを摂取させた母親から生まれたDHA欠乏+NANA仔ラットは見慣れた物体への探索行動が短く、新奇物体へは明らかに長くなり認知機能が高いことが示唆された。両者間での大脳皮質や海馬中のDHA量は差がなく、さらに血清、大脳皮質、海馬のシアル酸含量にも有意差はなかった。しかしながら、大脳皮質中のジメチルアセタール類(プラズマローゲン由来)の量がNANA摂取群では有意に高値を示した。このため、仔ラットの学習能力の差は、NANA摂取により脳内のプラズマローゲン量が増えたことによる脳内の抗酸化性向上のためと考察している。

他方、MorganとWinick<sup>24)</sup>の研究では、栄養失調の仔ラットを用いてY字迷路試験を行っている(図4)。

栄養不足の仔ラットでは、通常食群に比べ迷路を抜けるまでに時間が長く掛かっているが、DHA欠乏食にNANAを投与(1mg/50g body weight)した群では、迷路の達成時間において有意に短くなっており学習能力の差が見られた。また組織学試験では、大脳や小脳のガングリオシドと糖脂質中のNANA含量に差が生じていた。これは、放射性同位体で識別させたNANAの取り込み試験で脳内のガングリオシドや糖脂質に標識されたNANAが取り込まれること<sup>25), 26)</sup>からも指示できている。

## 2. 炎症と酸化ストレス

Zhangらは<sup>27)</sup>、高脂肪食により誘発する炎症並びに酸化ストレスの軽減効果を、12週間にわたってNANA(50mg及び400mg/kg/

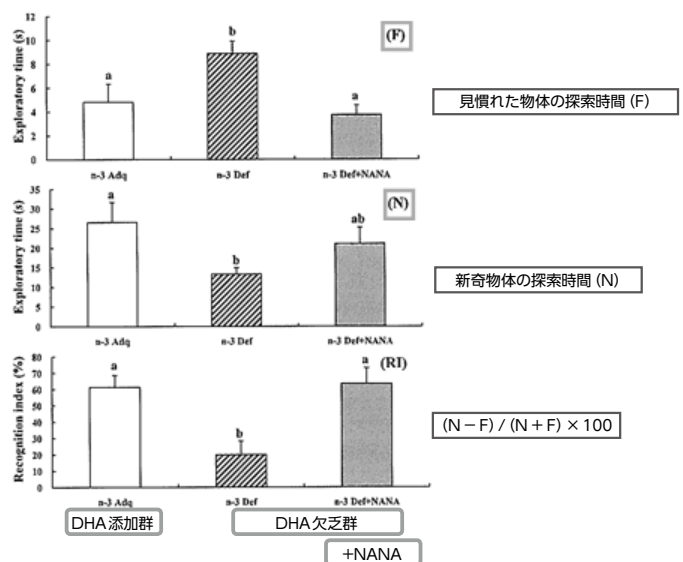


図3 DHA欠乏食およびNANA添加食による探索行動

(F)は見慣れた物体であるため、通常直ぐに認識できるため探索時間が短くなる。一方、(N)新奇物体に対しては探索時間が長くなる。その差の比が下段のグラフとなる。バーが高いほど学習能力が高い

day)を投与し観察している。

血中TGの低下及びインスリン抵抗性指標のHOMA-IR及びOGTTは、NANA摂取両群で有意に改善され、さらに肝機能の指標であるALT、AST及びALPについても改善がみられていた(図5)。これらのことから、NANAの肝臓保護あるいは肝再生促進作用が示唆されると考察している。

また、血清中の炎症及び酸化ストレスに関しては、NANA摂取により体内炎症マーカーであるIL6やTNF- $\alpha$ あるいは抗酸化指標であるTAS及びTBARSの改善がみ

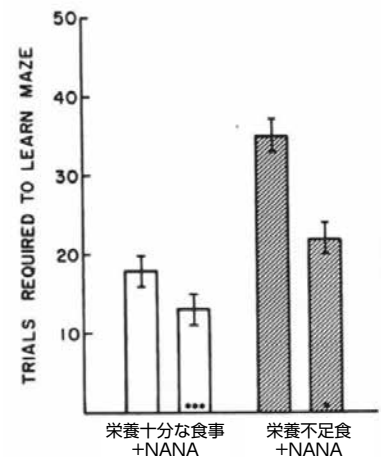


図4 栄養不足仔ラットを用いた迷路試験

迷路における消費時間であり、バーが低い程学習能力が高い

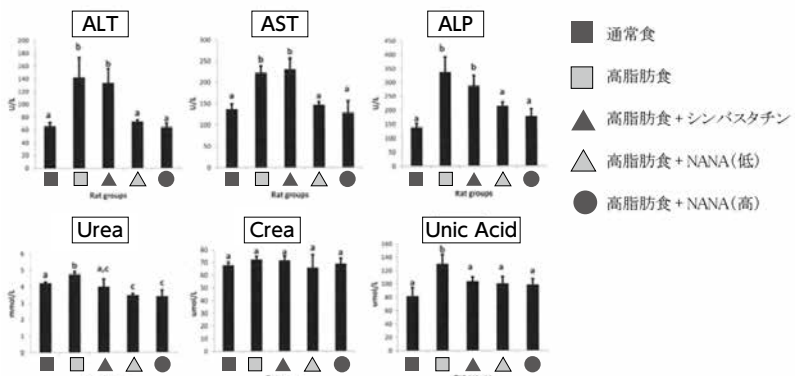


図5 肝機能マーカー

られていた(図6、7)。

これらの結果からNANAの摂取は、高脂肪食で誘導された炎症及び酸化ストレスを改善する可能性が示唆され、肝臓における抗酸化に関与する遺伝子の発現改善もみられていた。また、この試験において高脂肪食摂取に起因する体重増加は、NANAを高濃度に摂取することで軽減できることが示唆されている。

### 3. 唾液分泌向上

ドライマウス正式名「口腔乾燥症」は、文字通り口腔内が乾燥する状態を指し、近年患者数が増加している。症状は、口腔内の乾燥以外にも舌の痛み、味覚異常、摂食困難、嚥下不良あるいは口臭など生活の質を大きく低下させる。この症状は、高齢者に多く見られていたことから、これまで老化現象によるものと考えられていたが、最近では加齢による様々な疾病に起因しているとも言われている<sup>28)</sup>。正確な統計がないが、予備群を含めると3,000万人~5,000万人と言われている<sup>29, 30)</sup>。

シアル酸は、外分泌液中にも多く含まれているが、その構成成分であるシアル酸を摂取したとき、これら外分泌液にどのような影響をもたらすか興味を持たれる。

Sprengerらは<sup>31)</sup>、ラットに0.8% NANAを含有させた餌を3週間与えた後、ピロカルピン(唾液分泌刺激剤)唾液分泌機能検査をNANAの摂取の有無で評価している。

老齢ラット(24ヶ月齢)では若齢ラット(3ヶ月齢)に対し

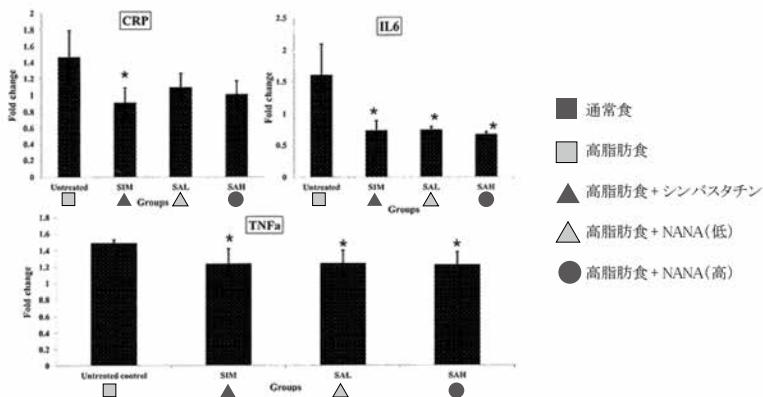


図6 炎症マーカー

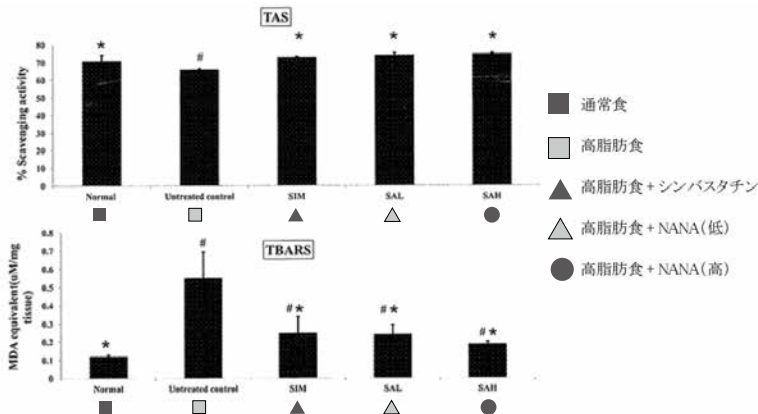


図7 酸化ストレスマーカー

て有意に唾液の分泌量が低下している。しかしながら、NANAの摂取により老齢ラットの唾液量が改善された(図8)。この作用機序としてSprengerらは、加齢により減少した脳内のガングリオンドに結合したNANAが、NANAを摂取することでムスカリン受容体刺激(副交感神経末梢刺激系)を介してNANAが結合したガングリオンドが生合成され回復したためと結論付けている(図9)。

### 4. 抗動脈硬化

厚生労働省の「平成27年人口動態統計月報年計(概数)の概況」によると、日本人の死因上位は、28.7%が悪性新生物、15.2%が心疾患、9.4%が肺炎、8.7%が脳血管疾患であり、心疾患と脳血管疾患の動脈硬化症に関わる血管系疾患は合計で約24%にもなる(図10)。

動脈硬化は、初期の段階では酸化ストレスなどの要因により血管の内皮で炎症が起こりプラークの形成や血管の硬化が始まり、その後心臓病、脳血管障害あるいは閉塞性動脈硬化症など重大な病気を引き起こす。動脈硬化は、酸化ストレスなどが要因であることから多くの抗酸化物質による研究が行われている。

NANAは、過酸化水素などの活性酸素の捕捉剤として働くことが示唆されている<sup>32)</sup>が、他方で動脈硬化症など多くの疾患患者の血漿中ではNANAが増加することも明らかにされている<sup>11~13, 33)</sup>。そのため、これらの疾患のバイオマーカーあるいはリスクファクター<sup>34)</sup>として議論されている。

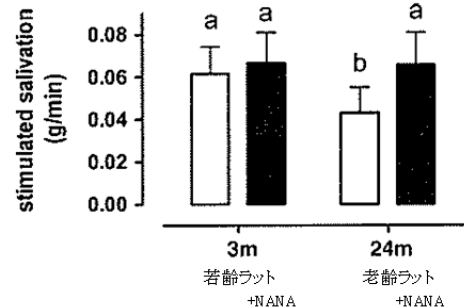


図8 唾液量の変化

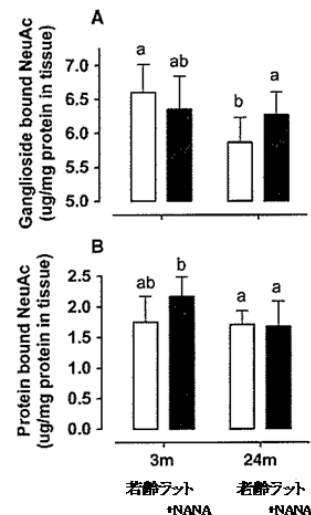


図9 ガングリオンド及びタンパク質結合NANA量

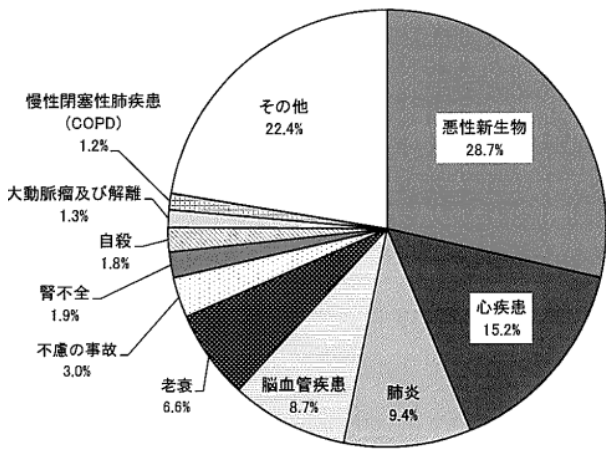


図10 主な死因別死亡者数の割合(平成27年)

Guoらは<sup>35)</sup>、アポプロテインE欠損マウスを用いてケルセチンを正対象として外因性NANAによるアテローム性動脈硬化の影響を観察している(アポプロテインEの機能:主に肝細胞で産生され、臓器へコレステロールや脂肪酸の運搬と脂質代謝の制御)。

試験は、通常食群、高脂肪食群、ケルセチン(12.5 mg/kg/day)、混合食群(ケルセチン12.5mg、NANA 100mg/kg/day)とNANA添加群(100mg/kg/day)とで行っている。その結果、大動脈の動脈硬化プラークや肝臓における脂質の堆積がNANAやケルセチン及び混合食群で有意に減少した(図11)。

また、混合食では総コレステロール値が、さらに、NANA摂取群では有意にトリグリセリドが減少した(図12)。これは、リポプロテインリパーゼの活性化による改善と考えられた。

血漿中のLDLとVLDLの低下及びHDLの上昇傾向など、質の改善傾向も見られている(図13)。さらに、高脂肪食摂取による抗酸化活性指標の低下は、NANAあるいはケルセチンの摂取により改善された。また、TNF- $\alpha$ とICAM-1のタンパク質発現の減少により、炎症が軽減された(図14)。これらの結果よりNANAは、酸化ストレスを低減することにより、動脈硬化を軽減できる可能が示唆された。

## おわりに

最近の研究<sup>36)</sup>では、ヒトの細胞は約37兆個と言われており、それぞれが互いに関与し合い複雑な器官などを構成し、生命体を形成・維持している。細胞は脂質二重層の膜で形成され、その膜には、タンパク質が埋め込まれていたり結合していたりしている。膜にある脂質やタンパク質には糖鎖が外側に向かって結合し、その末端には酸性アミノ糖であるN-アセチルノイラミン酸が結合し細胞を特徴付け、さらに外界からの情報を収集するなどの役割の一端を担っている。シアル酸は、50を超える多くの種類があるが、ヒトはその中でN-アセチルノイラミン酸しか生合成していない。

多くの動物が保有しているN-グルコシルノイラミン酸は、N-アセチルノイラミン酸を原料に水酸化酵素の働きで生合成される<sup>37)</sup>。チンパンジーやオランウータンなどにも見られるが、ヒトはこの酵素活性が欠損しているため、進化の手がかりとしても研究されている<sup>38)</sup>。最近の研究から、がん細胞にN-

グルコシルノイラミン酸が多く含まれていることが明らかになっている<sup>39)</sup>。どこから来て、なぜ局在しているかなど、今後のさらなる研究が待たれる。

さらに最近では、シアル酸生合成酵素遺伝子の変異が引き起こす「縁取り空胞を伴う遠位型ミオパチー」の医薬品としての研究が行われており<sup>40)</sup>、ヒトにおいても外因性のNANAの投与による試験も行われている。

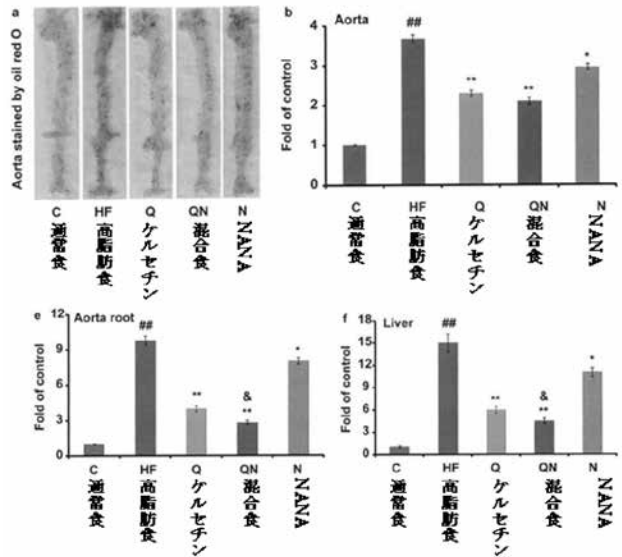


図11 高脂肪食摂取による組織内の油含量

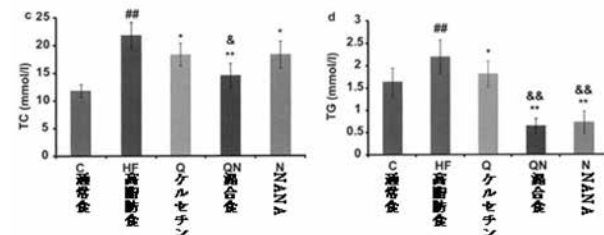


図12 血漿中のコレステロール量及びトリグリセリド量

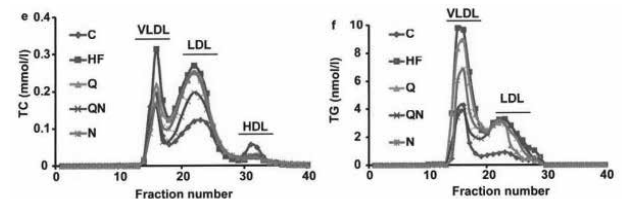


図13 血漿リポ蛋白質中の総コレステロール及び総トリグリセリドのプロファイル

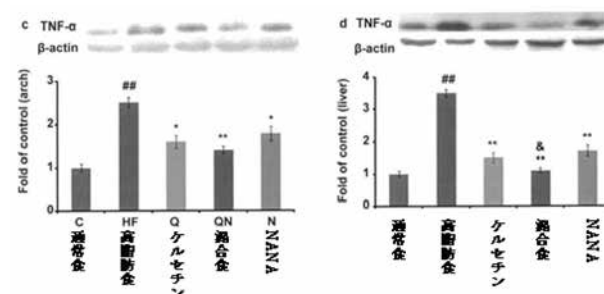


図14 大動脈及び肝臓中のTNF- $\alpha$ の濃度

## 参考文献

- 1) Angata T and Varki A (2002) Chemical diversity in the sialic acids and related  $\alpha$ -keto acids: An evolutionary perspective. *Chem. Rev.*, 102, 439-470
- 2) Wang B and Brand-Miller J (2003) The role and potential of sialic acid human nutrition. *Eur. J. Clin. Nutr.*, 57, 1351-1369
- 3) Schauer R and Kamerling J.P (1997) Chemistry, biochemistry and biology of sialic acids. In *Glycoproteins II* (eds J. Montreuil, J.F.G, Vliegenthart, and H, Schachter) Elsevier, 243-402
- 4) Sillanauke P, Pönniö M and Jääskeläinen IP (1999) Occurrence of sialic acids in healthy humans and different disorders. *Eur. J. Clin. Invest.*, 29, 5, 413-425
- 5) 井戸田正, 松岡康浩, 菅原牧裕, 村上雄二, 伊井直記, 土岐良一, 浅居良輝, 中島一郎 (1999) 人乳シアル酸含量の泌乳期変化. *日本栄養・食糧学会誌*, 47, 357-362
- 6) 李章鎬, 妹尾学 (1990) シアル酸とその誘導体. *生産研究*, 42, 617-621
- 7) Schwarzkopf M, Knobloch K.P, Rohde E, Hinderlich S, Wiechens N, Lucka L, Horak I, Reutter W and Horstkorte R (2002) Sialylation is essential for early development in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 99, 5267-5270
- 8) 高島品, 辻本雅文, 辻崇一 (2003) ノックアウトマウスが明らかにする糖鎖の機能 シアル酸転移酵素遺伝子ノックアウトマウスの解析から. *蛋白質 核酸 酵素*, 48, 1722-1729
- 9) Watts G.F, Crook M.A, Haq S and Mandalia S (1995) Serum sialic acid as an indicator of change in coronary artery disease. *Metabolism*, 44, 147-148
- 10) Gudowska M, Gruszewska E, Cylwik B, Panasiuk A, Filisiak R, Szmitekowski M and Chrostek L (2016) Serum sialic acid concentration and content in ApoB-containing lipoproteins in liver diseases. *Clin. Lab.*, 62, 1069-1074
- 11) Lindberg G, Eklund GA, Gullberg B and Råstam L (1991) Serum sialic acid concentration and cardiovascular mortality. *BMJ*, 302, 143-146
- 12) Ridker P.M (2001) High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation*, 103, 1813-1818
- 13) 遠藤玉夫 (2011) 脳老化に伴う糖鎖の変化と老化関連疾患. *生化学*, 83, 197-201
- 14) Balduini B, Balduini C.L and Ascari E (1974) Membrane glycopeptides from old and young human erythrocytes. *Biochem. J.*, 140, 557-560
- 15) Ohmi Y, Ise W, Harazono A, Takakura D, Fukuyama H, Baba Y, Narazaki M, Shoda H, Takahashi N, Ohkawa Y, Ji S, Sugiyama F, Fujio K, Kumanogoh A, Yamamoto K, Kawasaki N, Kurosaki T, Takahashi Y and Furukawa K (2016) Sialylation converts arthritogenic IgG into inhibitors of collagen-induced arthritis. *Nat. Commun.*, 7, 11205, 1-12
- 16) Narayanan S (1994) Sialic acid as a tumor marker. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 24, 376-384
- 17) Walop J.N, Boschman T.A and Jacobs J (1960) Affinity of *N*-acetylneuraminic acid for influenza virus neuraminidase. *Biochim. Biophys. Acta.*, 44, 185-186
- 18) Kathan R.H and Weeks D.I (1969) Structure studies of collocalia mucoid, I, Carbohydrate and amino acid composition. *Arch. Biochem.*, 41, 155-208
- 19) Singh M (2005) Essential fatty acids, DHA and human brain. *Indian J. Pediatr.*, 72, 239-242
- 20) Chang C.Y, Ke D.S and Chen J.Y (2009) Essential fatty acids and human brain. *Act. Neurol. Taiwan*, 18, 231-241
- 21) Wang B (2009) Sialic acid is an essential nutrient for brain development and cognition. *Annu. Rev. Nutr.*, 29, 177-222
- 22) 井戸田正, 松岡康浩, 菅原牧裕, 村上雄二, 伊井直記, 土岐良一, 浅居良輝, 中島一郎 (1994) 人乳シアル酸含有量の泌乳期変化. *日本栄養 食糧学会誌*, 47, 357-362
- 23) Hiratsuka S, Honma H, Saito Y, Yasuda Y and Yokogoshi H (2013) Effects of dietary sialic acid in n-3 fatty acid-deficient dams during pregnancy and lactation on the learning abilities of their pups after weaning. *J. Nutr. Sci. Vitaminol.*, 59, 136-143
- 24) Morgan B.L, Winick M (1980) Effects of administration of *N*-acetylneuraminic acid (NANA) on brain NANA content and behavior. *J. Nutr.*, 110, 416-24
- 25) Nohle U and Schauer R (1981) Uptake, metabolism and excretion of orally and intravenously administered, <sup>14</sup>C- and <sup>3</sup>H-labeled *N*-acetylneuraminic acid mixture in the mouse and rat. *Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem.*, 362, 1495-506
- 26) Wang B, Downing JA, Petocz P, Brand-Miller J and Bryden WL (2007) Metabolic fate of intravenously administered *N*-acetylneuraminic acid-<sup>6-14</sup>C in newborn piglets. *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, 16, 110-15
- 27) Yida Z, Imam M.U, Ismail N, Lderis A and Abdullah M.A (2015) High fat diet-induced inflammation and oxidative stress are attenuated by *N*-acetylneuraminic acid in rats. *J. Biomed. Sci.*, 22, 1-10
- 28) 柿木保明 (2015) 口腔乾燥症の病態と治療. *日補綴会誌*, 7, 136-141
- 29) 柿木保明, 寺岡加代ほか (2002) 年代別にみた口腔乾燥症状の発現頻度に関する調査研究. 厚生科学研究費補助金長寿科学 総合研究事業「高齢者の口腔乾燥症と唾液物性に関する研究」平成13年度報告書, 19-25
- 30) 真下純一, 岡根百恵, 佐藤裕二, 北川昇, 北村由紀子 (2008) 口腔乾燥状態と唾液の性状との関係第1報 健康成人の場合. *老年歯学*, 23, 319-329
- 31) Sprenger N, Julita M, Donnicola D and Jann A (2009) Sialic acid feeding aged rats rejuvenates stimulated salivation and colon enteric neuron chemotypes. *Glycobiology*, 19, 1492-1502
- 32) Iijima R, Takahashi H, Namme R, Ikegami S and Yamazaki M (2004) Novel biological function of sialic acid (*N*-acetylneuraminic acid) as a hydrogen peroxide scavenger. *FEBS. Letters*, 561, 163-166
- 33) Gokmen S.S, Kiliçli G, Özcelik F, Türe M and Gulen S (2002) Association between serum total and lipid-bound sialic acid concentration and the severity of coronary atherosclerosis. *J. Lab. Clin. Med.*, 140, 110-118
- 34) Wakabayashi I, Sakamoto K, Yoshimoto S and Kakishita E (1994) Serum sialic acid concentration and atherosclerotic risk factors. *J. Atheroscler Thromb.*, 1, 113-117
- 35) Guo S, Tian H, Dong R, Yang N, Zhang Y, Yao S, Li Y, Si Y and Qin S (2016) Exogenous supplement of *N*-acetylneuraminic acid ameliorates atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*, 251, 183-191
- 36) Bianconi E, Piovesan A, Facchin F, Beraudi A, Casadei R, Frabetti F, Vitale L, Pelleri MC, Tassani S, Piva F, Perez-Amodio S, Strippoli P and Canaider S (2013) An estimation of the number of cells in the human body. *Ann. Hum. Biol.*, 40, 463-471
- 37) Shaw L, and Schauer R (1988) The biosynthesis of *N*-glycolylneuraminic acid occurs by hydroxylation of the CMP-glycoside of *N*-acetylneuraminic acid. *Bio. Chem. Hoppe Seyler*, 369, 477-486
- 38) Hayakawa T, Satta Y, Gagneux P, Varki A and Takahata N (2001) Alu-mediated inactivation of the human CMP-*N*-acetylneuraminic acid hydroxylase gene. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 98, 11399-11404
- 39) Samraj A.N, Läubli H, Varki N and Varki A (2014) Involvement of a non-human sialic acid in human cancer. *Front. Oncol.*, 4, 1-13
- 40) Yonekawa T, Malicdan M.C, Cho A, Hayashi Y.K, Nonaka I, Mine T, Yamamoto T, Nishino I and Noguchi S (2014) Sialyllactose ameliorates myopathic phenotypes in symptomatic GNE myopathy model mice. *Brain*, 137, 2670-2679