



未利用水産資源の有効利用 ～コンドロイチン硫酸の製造技術開発～

今村 琢磨 (いまむら たくま)

北海道網走水産試験場紋別支場支場長

1 はじめに

日本の食料自給率が40%と低迷する中、水産物（食用）の自給率は50%台を維持している。平成14年の北海道の漁業生産量は150万トンで、全国577万トンの26%を占めており、北海道は国の食料安全保障政策上、重要な地位にある。

しかし、北海道の水産業は資源の減少、働き手不足、魚価の低迷など、様々な問題を抱えており、苦しい経営を余儀なくされている。また、北海道ではサケ、ホタテガイ、サンマなどの主要水産物の水揚げが、特定地域や特定時期に集中するため、それらを一次処理・保管するための産地加工のウエートが高い。北海道における産地加工では大量処理が基本となるため、水産物の付加価値を高めることが難しく、

また大量にでる廃棄物の処理対策も大きな問題となっている。

水産試験場の仕事を簡単に紹介すると、一つは水産資源を増やすこと、そしてもう一つが水産資源を利用することである。水産物の高付加価値化や廃棄物の処理対策も水産資源利用の一つの形である。

このような中、私たちは平成4年からサケ加工残滓の有効利用研究に着手した。ただし、対象は廃棄物なので、そのまま食品にするのではなく、サケの持つ有効成分の活用を第一に考えた。

2 コンドロイチン硫酸とは

水産物の機能性成分の代表的なものとしてはEPA（エイコサペンタエン酸）、DHA（ドコサヘキサエン酸）、コラーゲン、タウリンなどがあり、そ

れぞれ健康食品や栄養ドリンク剤などに利用され、大きな市場を形成している。また、これから少し詳しく述べるコンドロイチン硫酸もその一つである。

コンドロイチン硫酸とはウロン酸とヘキソサミンを主な構成糖とする多糖類で、生体内ではタンパク質と結合したプロテオグリカンとして、関節や皮膚、眼球、各臓器などに広く分布しており、細胞に保水性、潤滑性、弾力性を与えている。高齢化社会が進む中でコンドロイチン硫酸の市場は拡大している。

現在、コンドロイチン硫酸は工業的にはサメや牛の軟骨から生産されている。しかし、牛由来品についてはBSEにより既に市場から姿を消している。サメについても世界的な資源保護の動きがあり、新たな原料の模索が始まっている。

このような市場要求の変化が、私たちが技術開発を進めてきたサケ及びカスベ由来コンドロイチン硫酸の商品化に結びついた大きな要因の一つと考えられるが、これが全てではない。そのことについて、開発の経過を踏まえながら、述べていきたい。

3 技術開発の経過

【第1期】

水産試験場でのコンドロイチン硫酸研究の発端は、ある研究員の大学への国内研修であり、その後経常研究（平成4～6年度）の中で、サケ鼻軟骨（通称氷頭：写真1）に含まれるコンドロイチン硫酸の量や種類などの調査・研究が実施され、様々な知見の集積が図られていった。

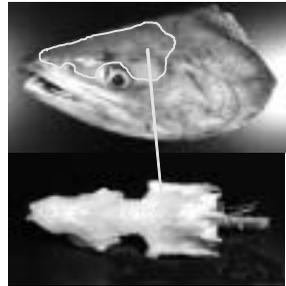
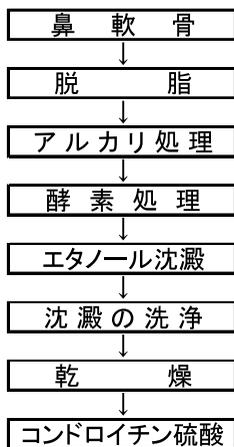


写真1 サケ頭部(上)と鼻軟骨(下)

これらを踏まえて、平成8年から、道単予算による「水産廃棄物からの機能性糖質利用技術開発」が5カ年の計画で始められた。この仕事での大きな研究成果は、サケ鼻軟骨由来コンドロイチン硫酸（以下「SCS」と略。）の分離・精製方法の特許取得と新規機能性の発見と考えられる。

SCSの一般的な製造方法を図1に示す。鼻軟骨を粉碎した後、アセトン

図1 SCSの製法



などの有機溶剤で脱脂を行い、その後、アルカリや酵素で、SCSとタンパク質を分離し、エタノールを加えてSCSの沈澱を作る。生成した沈澱をエタノール

洗浄や再沈澱（一度溶解した後、再び沈澱を作る）により精製し、コンドロイチン硫酸を得る。

分離・精製法についての特許は、SCSをエタノールにより沈澱させて分離・精製する代わりに、膜分離技術を用いてSCSとその他成分（主体はタンパク質）を分離・精製しようとするものである。その模式図を図2に示す。

その原理は、タンパク質などを酵素により低分子化し、限外濾過膜（分画分子量20,000）を用いて、これら低分子成分を膜外に排出し、膜の内部に高分子のSCS（分子量5万～30万）を分離・回収するものである。この操作

に加水と濃縮を繰り返す多段濃縮方法を用いることにより、当初のSCS純度28%のものが7回処理後には純度97%に達した。（図3）

図2 膜分離によるコンドロイチン硫酸の精製（模式図）

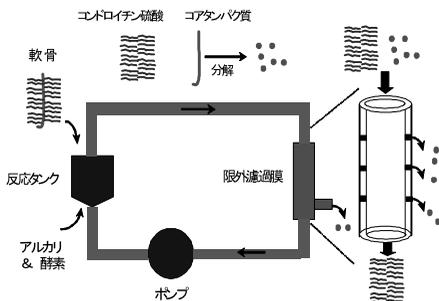
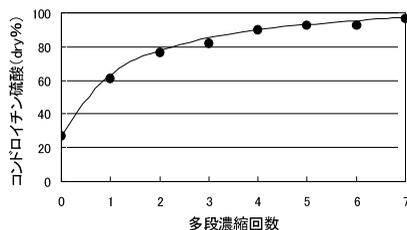


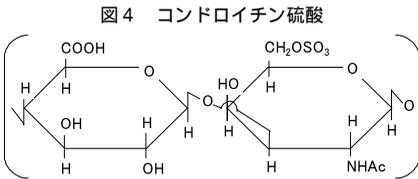
図3 多段濃縮回数とコンドロイチン硫酸の精製度
限外濾過膜：(株)日東電工製（分画分子量20,000）



この特許のメリットとしては、エタノールを使わないことから、①低コスト化が図られる、②消防法に規定される特別な施設が不要の2点があげられる。道内の中小水産加工業者への技術移転には有利な材料となった。

コンドロイチン硫酸の機能性としては、腰痛・関節痛の緩和、眼精疲労防止、皮膚の保水性の向上などが広く知られており、医薬品や化粧品として利用されている。また、科学的根拠が明確ではないが、抗腫瘍性などについての報告も散見される。

コンドロイチン硫酸と一口で言っても、硫酸基の数やそれが付く位置などにより、いくつかのタイプに分かれる。図4はサメに多いコンドロイチン硫酸Cの基本的構造を示している。



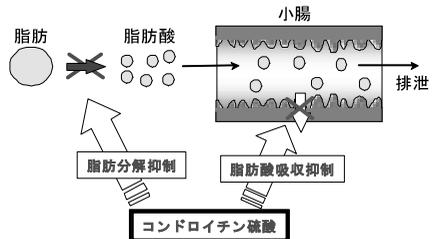
コンドロイチン硫酸は、硫酸基の結合位置や結合数により生理作用が大きく異なる。研究当初は、サケ鼻軟骨由来コンドロイチン硫酸（SCS）の正確な構造を把握していなかったが、何かしらの新たな機能性がないものかと模索していた。（SCSの構造については、平成11年に北大工学部高井光男博士により、明らかにされた。）

丁度その頃、釧路水試の別の研究グ

ループが国の委託事業「水産物機能栄養マニュアル化基礎調査事業」を実施しており、その関係で愛媛大学医学部の奥田拓道博士を知った。博士は抗肥満研究の第一人者であり、キチン・キトサンで高い成果を挙げていた。コンドロイチン硫酸はキチン・キトサンと近い構造を持っており、同様の効果が期待されるのではと考え、機能性のターゲットをそこに絞り込み、共同研究を開始した。

平成10年には、細胞試験によりSCSには腓リパーゼによるトリアシルグリセロール加水分解の抑制と脂肪酸の腸管吸収抑制効果を確認し（図5）さらに高脂肪食投与により肥満を誘発したマウスをモデルとして、高脂肪食にSCSを3%、7%、13%添加した場合の肥満抑制効果について検討し、7%以上の添加により有意に肥満が抑

図5 コンドロイチン硫酸の抗肥満作用機序（推定）



制されることを明らかにした。

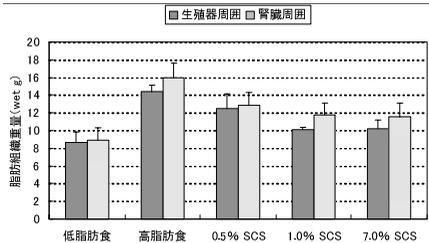
これらの研究成果が広く認知されるようになり、平成11年度には新エネルギー・産業技術総合開発機構（NEDO）の地域コンソーシアム研究開発事業（予算額1億4千万円）に採択され、北大をはじめとする9機関による産学官の共同研究が行われた。主な役割分担は、北大がSCSの構造決定、道立試（釧路水試、工試、食加研）が分離・精製・粉末化技術、民間企業が抗肥満性評価と食品及び化粧品化技術であった。

単年度の事業であり、商品化には至らなかったが、SCSの新規構造が明らかになったこと、SCS製造に欠かせない生産設備についての知見が集積されたこと、ラットを使った動物試験によりSCSの抗肥満作用が再確認できたことなどが成果として挙げられる。

特に、動物試験ではヒトへの摂取を想定し、ラットに対し、より低濃度で長期間摂取させた時の抗肥満作用について検討した。試験にはSD（Sprague Dawley）系雌ラットを用いて、高脂肪食にSCSを0.5%、1%、7%添加し、24週齢まで飼育して、その効果を調べた。

その結果、高脂肪食群に比べSCS添加群は、体重や腎臓及び生殖器周囲脂肪組織重量の増加が顕著に抑制されており（図6）血液中のトリアシルグリセロールや総コレステロール含有量も有意に低い値を示した。また、肝臓組織の病理観察では、SCS添加群では脂肪化の程度が全体的に低い傾向が認められた（写真2）。これらのことからSCSは高脂肪食により誘発される肥満、脂肪肝、高脂血症に対して抑制効果を示すことがより強く示唆された。

図6 生殖器及び腎臓周囲の脂肪組織重量
各試験区とも高脂肪食に対して有意差あり（ $p < 0.01$ ）
SCS：サケ由来コンドロイチン硫酸



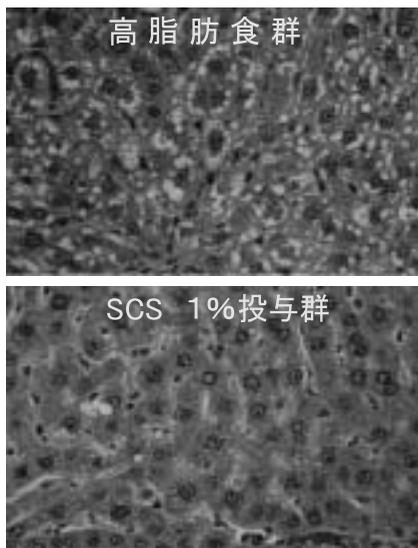


写真2 肝臓組織の病理観察
（白く見える部分が脂肪組織）

【第2期】

平成12年から、道の重点領域特別研究として釧路水試と工試による共同研究「加工残滓を原料とした機能性糖質含有中間素材開発」がスタートした。研究の狙いは、これまでの研究（第1期）により、高純度SCS製造の目処はついたが、企業にとっては初期の設備投資が負担となることから、医薬品や化粧品向けの中間素材（低純度SCS）を製造する技術を開発し、道内の企業への技術移転を促進しようという

ものであった。

この研究開始がSCS商品化への大きな転換点になった。この研究において私たちが最初にしたのは、コンドロイチン硫酸のできるだけ正確な市場情報と、試作したSCSの市場評価を把握することだった。採用した方法は二つで、一つは、SCS試作品を担いで関係のありそうな企業を訪問し、意見交換をすること、そして、もう一つが全国的な商業誌に投稿し、SCSの知名度を高めることであった。

情報は発信すれば、他からも情報が入ってくるのが道理で、ここで得られた数々の有益な情報がその後の技術開発方向を決定することになった。特に、市場でコンドロイチン硫酸と言われているものには、大きくは二つあり、一つはコンドロイチン硫酸ナトリウム（以下「CSNa」と略。）そしてもう一つがムコ多糖・タンパク複合食品であった。

CSNaは用途が医薬品、化粧品、食品添加物に限定されており、その市場規模はごく僅かである。その中でも重要な医薬品に関しては、新たな原材料の場合、臨床試験による効果確認が必要とされており、新規参入は非常に

困難な状況であった。一方、ムコ多糖・タンパク複合食品は文字通り食品用途であり、市場規模も格段に大きい。CSNaは言い換えると高純度CSに、ムコ多糖・タンパク複合食品は低純度CSになる。これにより技術開発目標が明確となった。

次に考えなければならないのは、市場を席卷しているサメ由来コンドロイチン硫酸（以下「サメCS」と略。）との差別化であった。サメCSの国内流通量は年間数百トンで、本州の大手企業が大量に製造しているほか、安価な輸入品も出回っている。その価格は、20%純度品で7千円～1万円/kg程度である。

SCSが新たに市場参入するには、どこかで優位性を出さなくては難しい。一般的には、“低価格化”か“高品質化”の二者択一であるうが、原材料の特性と道内の中小企業の製造規模を考えると、低価格化では勝負にならない。よって北海道産の天然サケの持つ良いイメージを重視し、高品質化の方向を選択した。高品質化の内容は純度アップと、色、臭いなどの官能面での差別化である。

SCSの改良製法の概略を図7に示

した。ここでは高品質化と工程の合理化の両立を目指した。詳細については触れないが、脱脂、精

製処理工程で若干の工夫を行った。また、工程全体でも、実験室レベルではなく、プラントレベルでの技術開発を進めた。これについては、システム開発についての知見を有する工業試験場との共同や、SCS製造に名乗りを上げた企業の協力なくしては、難しかったと言える。SCS製造に必要な機械装置の整備を技術開発と並行して進めることにより、比較的短期間で改良製法を確立することできた。SCS試作品は純度が50%以上で、色・臭いともサメCSに比べて明らかに優れていた。

次に、カスベ軟骨由来コンドロイチン硫酸（以下「KCS」と略。）についても若干紹介する。この研究の出発点は、稚内の民間企業からの技術支援

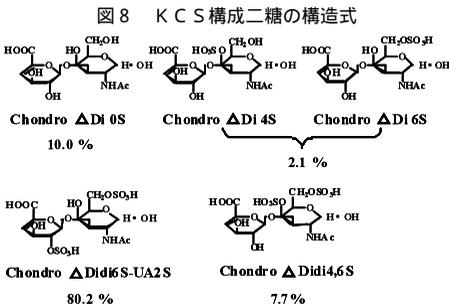
図7 SCSの改良製法



要請であり、製品化にあたり共同研究を実施した。これについては、(社)食品産業センターの委託事業「地域新生・食品産業活性化技術開発支援事業（H13年度）」を活用し、産学官6機関の枠組みで技術開発を行った。技術開発の一番の目標は、KCS製造システムの確立であるが、市場競争力を高めるため、KCSの構造決定（北大）新規機能性評価（民間研究機関）、KCSの市場性評価（民間企業）を併せて実施した。

KCSの基本的な製造方法は、SCS（図7）とほぼ同様であったが、抽出方法や不純物の除去などに新たな工夫が必要であった。

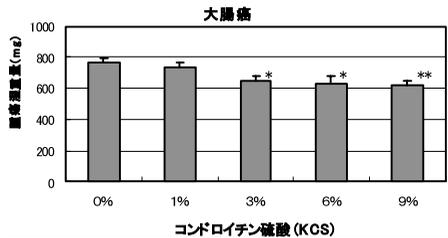
図8はKCSの構成二糖の構造を示しているが、コンドロイチン硫酸Dが80%を占めており、サメや牛などとは大きく異なる構造をしていることが確



認された。

機能性に関しては、KCSをマウス及びラットに経口投与した場合の抗腫瘍性（乳腺ガン、大腸ガン）や抗MRS A（薬剤耐性菌）作用、そして皮膚の保湿性向上について検討を行った。その結果、動物試験ではあるが、抗腫瘍性（図9）や皮膚の保湿性向上については有意差が認められた。

図9 KCSの大腸癌 Colon26に対する効果
8例のマウスにおける平均値±標準偏差
* p < 0.05, ** p < 0.01, 各被験物質投与群は、Dunnettの多重比較検定で有意差あり



KCS粉末及びそれをベースにした錠剤、ドリンク剤は、その品質に関しては、市場関係者から高い評価が得られた。

以上により、SCS、KCSともに製造技術に関する技術開発はほぼ終了した。

3 おわりに

上記技術は、平成14年には民間企業への技術移転を終了している。

SCSについては、根室市の株式会社藤井水産により製品化「サーモンソーセイジ」にブランド)され、好評を博している。

KCSについては稚内市の丸共水産株式会社(共同研



写真3 栄養補助食品

究者)により、栄養補助食品「コンドロイチン」(写真3)として製品化されている。完全無添加天然物100%品として他社製品との差別化を図り、現在のところ多くの方々に支持されているようだ。

現在、様々な分野で“食の安全性”が問題になっている。食というものは私たちの生活の根本を担うものであり、決して他人任せにすべきものではない。最近では、安い輸入農水産物が市場に数多く出回っているが、安全・安心を

保証する体制は十分ではない。

さらに、世界的な人口の増加や地球温暖化に伴う食料生産の減少なども考え併せると、日本の食料自給率を高めるという方向は重要であり、今後北海道の果たすべき役割も大きくなっていくと思われる。

地域産業支援を使命とする道立試験研究機関に働く一人として、このような食料の安全・安定供給に加え、北海道発の高付加価値型製品(技術)の開発も進め、企業経営そして北海道経済の安定に少しでも貢献できればと考えている。

研究メンバー

網走水産試験場紋別支場	武田忠明
釧路水産試験場	麻生真悟
工業試験場	蓑嶋裕典
工業試験場	鎌田樹志
工業試験場	松嶋景一郎
食品加工研究センター	錦織孝史