

Title	パン酵母グルコポリサッカライドの最新情報
Author(s)	梶本, 庸右
Citation	癌と人. 37 p21-p.25
Issue Date	2010-05
oaire:version	VoR
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/23506">https://hdl.handle.net/11094/23506</a>
DOI	
rights	
Note	

*Osaka University Knowledge Archive : OUKA*

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

# パン酵母グルコポリサッカライドの最新情報

梶本庸右\*

がん治療，感染防御，ストレス軽減等を目的に，パン酵母グルコポリサッカライド（GPS）の臨床応用ならびに実用化が大きく進展している。GPSの注射剤が，抗腫瘍効果を大幅に高めることが出来る新しいがん治療を担う薬剤のひとつとして注目されている。他方，自然免疫の強化に役立ち，医食同源的な位置付けができると考えられる画期的な健康食品用の成分として，粉末状のGPS素材が実際に使用され，欧米では広くサプリメント，飲料，食品として摂取される状況に達している。

日々医療に携っておられる医師をはじめとして，看護師，薬剤師，管理栄養士，臨床検査技師の方々に，GPSをめぐる最新の世界的な動向の一端を紹介して理解を深めていただくことは，それぞれの医療現場でGPSの活用を検討する際に役立つと考えられる。

情報化社会となり，日本でもGPSの認知度が高まりつつある中で，一般の人々からの相談や質問その他に役立つ情報提供が上記の医療関係者にとって必要であり，本論文がそのための第一歩となってお役にたてば幸いである。

昨年，本誌第36号に「グリコポリサッカライドと自然免疫」の表題でGPSについての総説が掲載されたが，説明の都合上，先の総説と重複する記載もあることを予めお断りする。

## 1. GPS注射剤の研究開発および臨床試験状況

バイオ医薬品の新製品開発においては，近年製薬会社が自前で基礎研究から研究開発を行うことが少なくなり，バイオベンチャー企業に出資したり，それらのベンチャー企業が独自に研究開発した成果をライセンス取得したり，企業

そのものを吸収したりすることが多くなってきた。GPSの注射剤についても米国ミネアポリスのベンチャー企業であるBiothera社が独自に研究開発を行い，大手製薬企業からの導入要請を受けつつも，がん領域では臨床試験を独力で実施中である。最初に手掛けた転移性大腸がんに対する臨床試験は，第二相臨床試験を成功裏に終えた模様である。

詳細な試験結果は未発表であるが，肝臓や肺に転移した転移性の的大腸がんに対するモノクロナル抗体抗ガン剤であるErbituxとGPSの注射剤であるImprime PGGとの併用投与臨床試験が実施された。伝えられるところによれば標準的な転移性大腸がんの治療方法として実用化されているErbituxと抗がん剤のイリノテカンの併用療法にImprime PGGを追加する条件で試験を行ったところ，がんの縮小効果が顕著に高まることを裏付けるデータが多数得られた。その結果を踏まえて，副作用の発生に大きく作用していると考えられる抗がん剤のイリノテカンの併用を外し，ErbituxとImprime PGGのみの併用投与条件にて臨床試験が実施され，期待と予想の通り同じようにがんの縮小効果が顕著に高まることを裏付けるデータが得られたようである。

さらに驚くべきことが分かってきた。転移性の的大腸がんではKRAS遺伝子の変異が30-40%起こっており，このKRAS遺伝子変異した大腸がんでは標準治療として実施されるErbituxによる治療には転移性大腸がんが反応しないことがすでに学会発表されているが，驚くことにはErbituxとImprime PGGのみの併用によっても，がんの縮小が起こっていると臨床データから推測されるに至り，実際にKRAS

\*日本バイオセラ株式会社 取締役副社長

遺伝子変異の有無の確認が進められているようである。

今後転移性大腸がんについては、第三相臨床試験が行われ、さらに多くの臨床症例でのデータ蓄積と解析の結果を基に新しいがん治療薬として申請、承認、実用化されることが期待されている。Biothera社では、転移性大腸がんの他にも乳がんや頭頸部腫瘍、肺がんその他についても Erbitux やその他のモノクロナル抗体抗がん剤と Imprime PGG との併用臨床試験が実施されているようである。近い将来、これらの試験結果が公表され、注目されるのが待ち遠しい。

しかし、いずれも日本での本格的な臨床試験は未実施であり、日本での承認、実用化は海外での実用化のずっと後になると思われる。

ここで、Erbitux やその他抗体抗がん剤と粉末状GPSのカプセルとの併用による各種がんモデルマウスでの基礎試験結果では、注射剤と同様に経口摂取用カプセル製剤も著明な抗腫瘍効果と延命効果がすでに確認されて、学会発表され、専門学術誌に論文が掲載されている点が注目される。粉末状GPSのカプセルを用いたヒトでのパイロット臨床試験結果については後述する。

## 2. 健康食品としてのGPSの動き

従来健康食品素材として製造販売されてきた粉末状GPSは、腸のパイエル板と称される器官から吸収されるのに適した2~4 $\mu$ mの小さなサイズに加工調整された高純度の粉末であるが、水に入れると一見溶解したようにみえるものの、微粒子が分散浮遊している状態であり、長時間放置すると沈殿が生じる。

特に大切な安全性については、米国のFDAのGRAS認定を得ており、一般的に安全な食品である。食物繊維であるので便が軟便になることもある以外は特段の副作用もこれまで報告がない。しかしながら、パン酵母アレルギーの人が存在するので、これらの人には摂取は好ましくないとされている。パン酵母アレ

ギーの原因物質は、パン酵母表面の殻の成分のマンノプロテインであると考えられており、GRAS認定のパン酵母グルコポリサッカライドでは、製造過程でこれらのマンノプロテインはほとんど除去されている。なお、GRASは、Generally recognized as safeの頭文字からとった略称である。パン酵母から得られた多糖類では、Biothera社のGPSであるWellmune WGPのみがGRAS認定されている。

2年半程前にBiothera社では、新たに粉末状のGPSをさらに加工してより小さな微粒子としたものを開発した。このSolubleタイプと称する粉末は、水に溶解させることができ、ジュースその他の飲料に添加する素材として適している。このものも腸のパイエル板にて腸内から体内に吸収され、同様の抗腫瘍効果もあることが基礎試験で確認されている。

世界各国の飲料その他の食品会社や製薬会社の多くがこの新しい素材の活用について検討し、いくつかの著名な食品会社や、製薬会社、化粧品会社がこの可溶性のGPS粉末を用いた商品開発に成功しつつあり、すでに実用商品化も始まっている。

Coca-Cola社では、その子会社Fuze社にてジュース入り果汁飲料を販売している。Fuze社では、すでに多目的用途、例えばEmpower, Slenderize, Refresh等の目的表示した清涼飲料を米国内で広く販売している。同社では、新たに水溶性のGPS (Biothera社Wellmune WGPSsoluble type) を添加し、Defensifyという目的表示を行ったジュース入り新製品を製造し、2009年12月から発売を開始した。この新製品の狙いは、感染防御とストレス障害の低減であろうと思われる。

Coca-Cola社に先立って、カナダで一番大きなジュース会社といわれるA. Lassonde社では、ブルーベリージュースに、同じく水溶性のGPSを添加した製品を2009年6月からカナダで販売している。表示は、“免疫力強化”を謳っていて、カナダ政府もこれを容認している。

その他にも水溶性GPSや不溶性GPSが添

加された多くの飲料、菓子、病院食用ふりかけ、その他食品やサプリメント等の新製品が今年中に欧米を中心に多数発売になるとの情報があ

る。これらの一連の製品の有用性の裏付けは、実際にGPS製剤を用いたヒトでの臨床試験の結果に基づいていると思われる。健康食品で医薬品並みのプラセボまでも用いた二重盲検比較臨床試験が少なからず実施され、学会発表や論文発表がなされていることは特筆に値すると言える。

ストレスのかかる職業に従事している人達を対象にGPSのカプセルとプラセボ(偽の食品)を経口摂取してもらい、上部気道感染症、所謂風邪ひき症状発症率の低下や、精神科で用いるPOMS検査による緊張要素の改善、気力要素の増大、疲労要素の低下、明快性の増加など、ストレス障害に対する改善効果が認められている。マラソン大会への参加者や森林火災の消防士、一般のヒトなどを対象にしたいくつもの臨床試験でも同じような効果が明らかにされた。

風邪やインフルエンザの流行期に、一般のヒトを対象にした試験でも発熱の有無や罹病期間、重症化などの改善効果をプラセボ群との比較臨床試験にて明らかにされている。

日本でもGPSの摂取者の多くが風邪やインフルエンザシーズンに高熱の発熱がなく早期に治癒したり、感染すると考えられる状況でも感染しなかったりの経験をしている。近い将来病院やクリニックでのインフルエンザの感染予防や重症化阻止についてGPSの健康食品として摂取がどのような結果を生むのかについてのデータが蓄積され、明らかにされることが待望される。

抗体抗癌剤とGPSの注射剤との併用療法が、転移性大腸がんや乳がん、肺がん、血液がん、頭頸部がんその他に対して臨床試験されていることを、先に述べた。

マウスなど小動物を用いる基礎試験では、注射剤と経口摂取剤との比較試験が行われ、同等レベルの効果が確認されている。そこで、人

も経口投与用のカプセル製剤を抗体抗癌剤の治療時に摂取することにより注射剤と同じように効果が発揮されるのかが大変興味深いことである。

実際に日本でも、がん治療としてリンパ球療法を行っている免疫クリニックにおいて、転移性直腸がん患者に対して抗体抗癌剤や既存の抗癌剤治療及びリンパ球療法が実施され、最初抗腫瘍効果が認められたが、次第に効果がなくなり、腫瘍が増大傾向を示した時点で、GPSの併用が開始され、125mgカプセルを毎日2カプセル2ヶ月間経口摂取したところ再度腫瘍の縮小や新たに発生した腫瘍が消失した事例が報告されている。

### 3. がん治療、感染防御、ストレス障害低減に対するGPSの作用機序

GPSによる自然免疫の強化の作用機序について明らかにされている。

注射剤として投与されたGPSは、血液中で白血球の一種であるマクロファージにより貪食され、より小さく断片化された後、血中に放出される。

経口摂取されたGPSは小腸のパイエル板にて体内に取り込まれ、同じくマクロファージにより貪食され、より小さな断片に消化されたのち放出される。どちらのGPSもマクロファージにより消化されて出来た25kDa程度の大きさのGPS断片が、白血球の中でも60~70%と最も大きな割合を占める好中球の表面の(補体CR3レセプター)に付着することにより活性化され、活性化好中球が補体の付着したウイルスや細菌、酵母などの外敵の補体をめがけて攻撃し、外敵を破壊するとされる。

がん細胞の場合は、投与された抗体抗がん剤が標的のがん細胞に付着し、次に付着した抗体抗がん剤に補体が付着し、この補体をめがけてGPS断片で活性化された好中球が攻撃し、がん細胞を破壊するとされる。

GPSは、抗体抗がん剤を併用しなくても抗体抗がん剤と同程度の抗腫瘍効果が認められて

いる。体内にはがん細胞やがん細胞が多く放出する成長因子などに対する何らかの抗体が産生されていて、がん細胞に付着して補体も引き寄せているので活性化された好中球が攻撃するとの仮説も考えられるが、明快に立証されるには至っていない。

しかしながら、風邪やインフルエンザ、あるいは生物兵器の炭疽菌などの感染防御やがん細胞に対する抗体抗がん剤との併用による抗腫瘍作用は、上記の作用機序で説明がつくが、二重盲検比較臨床試験でのPOMS検査で明らかにされたストレス障害の軽減、つまり精神的な障害の低減改善効果についての作用機序は、未解明である。

#### 4. その他のGPSによる効果と作用機序について

健康食品として摂取されたGPSの有用性の一つに、花粉症に対する臨床経験が少なからずある。花粉症の季節が始まる前からGPSを連日経口摂取していたヒトの中には花粉症の季節になっても例年のような花粉症の症状が出ないで過ごすことが出来たとの報告もある。また、花粉症が例年のように発症した後にGPSを摂取することにより症状が緩和されたとの報告もある。あくまで個別の臨床経験の報告であり、プラセボを用いる二重盲検比較臨床試験などのデータではないことを断る必要はあるものの、注目すべきことである。

これらの現象の作用機序も未解明である。GPSの経口摂取や注射投与により各種サイトカインやケモカインへの影響の有無について詳細な解析がなされているが、現在までのところ、これらのダウンストリームでの種々のファクターへの影響として顕著なものは見出されていないようである。

好中球の活性化と関連付けるとすれば、花粉などの抗原の侵入に対してあらかじめGPS断片で活性化されている好中球が抗原を攻撃して、花粉が活性化好中球により消化・分解されることにより、アレルギーとして肥満細胞から

のヒスタミンの放出に至る影響を及ぼすことが無くなったり、少なくなったりしたのかも知れない。

また、マクロファージの貪食を経由するGPSの消化と放出で生じるGPS断片の好中球表面レセプターへの吸着による活性化機序からすると、GPS摂取後比較的短時間で効果が認められる事象が説明しがたい。風邪やインフルエンザに感染直後と考えられるタイミングでのGPS摂取により早期に高度の発熱が阻止されたり、症状の悪化が阻止されたと伝えられる。血液中に取り込まれた小さな粒子サイズのGPSがマクロファージに一部貪食されるが、多くは直接好中球のレセプターに吸着することによって短時間のうちに活性化された好中球が働いているのではないかと思われる。今後作用機序についても、さらに詳細な研究が進展することを期待している。パン酵母の中から取り出される多糖類と言っても、純度、分子量、粒子サイズや粒度分布、水や脂質への溶解性、分子間の結合状態など低分子化合物に比べてはるかに複雑な系での各因子の影響について科学的な解析が必要である。さらに得られる有用性が自然免疫や抗体抗原反応その他も含む生体反応にかかわるものであり、一筋縄ではいかない点が多いが、一方、ますます科学的にも興味深いものである。

#### 5. 結語

自然免疫はウイルスや細菌、その他外敵の攻撃に対する身体の第一線の防御をつかさどるシステムであり、身体の健康維持にとっても大切なことが明らかになってきた。GPSは、パン酵母の細胞壁から得られる多糖類、グルコポリサッカライドであり、自然免疫を強化するのに適した化合物である。

がん治療、感染防御、ストレス軽減等を目的に、GPSの臨床応用ならびに実用化が大きく進展し始めている。

GPSの注射剤が、抗腫瘍効果を画期的に高

めた新しいがん治療を担う薬剤のひとつとして注目されている。すでに肝臓や肺への転移性大腸がんの治療にモノクロナル抗体抗がん剤との併用による第二相臨床試験が成功裡に終了しているようである。

他方、粉末状のG P S素材が、自然免疫の強化に役立ち、医食同源的な位置付けができると考えられる画期的な健康食品用の成分として実際に使用され、欧米ではインフルエンザウイルスやその他感染症の予防や重症化阻止、あるいはストレス軽減のために広く摂取される状況に達してきた。Coca-Cola 社が関連のジュース入り飲料会社にて Soluble タイプのG P Sを添加

した清涼飲料を新製品としてすでに発売を開始するなど、主要な飲料、食品会社での採用計画が目白押しであり、世界的なブームが起こりつつあるようにみえる。

免疫健康の維持にとって、自然免疫の強化は大変重要なことであり、G P Sが自然免疫の強化に役立つものとして、日本で普及するのも時間の問題であろう。

医療関係の医師、看護師、薬剤師、管理栄養士、臨床検査技師の方々や一般の読者の皆さんにG P Sの最新情報が参考になれば嬉しい限りである。

## ■喫煙率と肺ガン

肺ガンは、いま、わが国でたいへんな勢いで増えつづけています。これは戦後の喫煙の主流（一九六〇年代の成人男子の喫煙者率は八〇％）の結果の表われともいえます。

最近、ようやくわが国でも、高齢者を中心にたばこ離れが始まっているものの、成人男子の喫煙者率は一九九一年で六〇％と、先進国なかで飛び抜けた高さです。ちなみに、米国の成人男子の喫煙者率はすでに三〇％を割っています。また、わが国の喫煙開始の低年齢化と、若い女性での喫煙者率の増加も、懸念されるどころです。

このような状況にあるため、わが国の肺ガン死亡は当分は年々増えつづけて、近年では胃ガンを追い越して、ガン死亡の第一位を占めるようになっていきます。一方、米英、北欧諸国などでは、一九六〇年代後半から国をあげて禁煙対策にとり組み、国民のたばこ離れをすすめたことが、その成果は最近の肺ガン死亡率の減少となって表われています。

このことから、肺ガン予防のためには、禁煙者本人の自覚と並んで国レベルでのたばこ離れを支援する環境づくり対策（たとえば、たばこの広告の禁止、たばこ税の値上げ、公共の場所や交通機関での喫煙規制など）が何よりも重要であることをここで強調しておきます。