

Title	グルコポリサッカライドと自然免疫
Author(s)	梶本, 庸右
Citation	癌と人. 36 P.26-P.31
Issue Date	2009-05-11
Text Version	publisher
URL	http://hdl.handle.net/11094/23526
DOI	
rights	
Note	

Osaka University Knowledge Archive : OUKA

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

Osaka University

グルコポリサッカライドと自然免疫

梶 本 庸 右*

パン酵母から取り出したある種のグルコポリサッカライドが体にとって大変良いものであることがわかってきました。このグルコポリサッカライドは、自然免疫の強化に役立つことが明らかになり、作用機序の解明と相まって注射用の溶液製剤はモノクロナル抗体と抗がん剤との3剤による併用抗がん療法の臨床試験が現在海外で実施されています。また、粉末状のパン酵母グルコポリサッカライドは、自然免疫強化に役立つ健康食品として、海外では感染症の予防その他に広く実用化がなされているものです。日本でも健康食品として広く実用化されるようになりましたので、人々の健康の維持と増進に貢献できるものとして、多くの期待が寄せられています。最新の海外の学術論文や研究成果も含めてご紹介します。

1. 自然免疫について

免疫とは私たちの体に備わった防御システムです。免疫は、かびや細菌、ウイルス、寄生虫など病原体の侵入から私たちの体を防御しており、小さながんの芽も取り除いているのです。この免疫の力が低下すると病気になりやすい体になります。

免疫システムは自然免疫と獲得免疫からなっており、相互に関係しています。獲得免疫は、ワクチンの接種によるものがよく知られています。一度罹った病気には二度と罹らなかったり、罹り難くなるのも、この獲得免疫によるのです。獲得免疫システムは、特定のウイルスや細菌に対してのみ効果が発揮されるのが特徴です。

一方、自然免疫は人類が進化の過程で生得して来た別の免疫で、生まれながらにして各人に備わっているシステムです。生まれながらにし

てとは言うものの、一生涯同じ強さが保たれているものでもありません。自然免疫力は小児のときには弱く、成長とともに強化されて行きますが、高齢になると低下します。これが、子どもや高齢者が病気に罹りやすい原因になっています。

この自然免疫システムは、私たちの体を守る最初の防衛ラインともいえるものです。自然免疫システムをになうのは、補体と白血球です。従来の研究では白血球と総称される細胞の中で、10～15%含まれるマクロファージとNK細胞（ナチュラルキラー細胞）が重要視され、がんに対する自然免疫の主役とされてきました。白血球の中で60～70%と最も数の多い好中球は、細菌感染に対する防御を担当すると理解されるもそれほど重きを置かれていなかったのです。

自然免疫の低下は、ストレス、偏った食事による栄養不良、睡眠不足、ステロイドの摂取、ビタミンDの低下、加齢などによると言われてきました。自然免疫に基づくがん治療の機序や、自然免疫力の低下や弱体化についての学問的な解析はなされていたものの、自然免疫の具体的に有効な強化策は何なのかが良くわからなかったわけです。

2. グルコポリサッカライドによる自然免疫の強化メカニズム

パン酵母は、パン生地の発酵に使用されており、パンを食べるとパン酵母も摂取されるものの、パン酵母は表面がマンノプロテインと言う化合物の固い殻で被われているので、中に含まれているグルコポリサッカライドが吸収されることはほとんど起こらないのです。

*日本バイオセラ(株)取締役副社長

そこで、パン酵母からグルコポリサッカライドの分離・精製方法について研究開発された結果、高純度のグルコポリサッカライドを製造することができるようになりました。この高純度グルコポリサッカライドが自然免疫の強化に役立つことが明らかになり、注目されています。

パン酵母に含まれているグルコポリサッカライドは、1, 3/1, 6-ベーターグルカンと呼ばれる化合物の1種です。パン酵母に含まれている時には巨大な高分子化合物ですが、特許化された分離・精製技術の開発に成功した結果、純度が高く、さらに経口摂取されて小腸から吸収されるのに適した2~4 μ mの小さな径の粒子サイズに調製して製品化されているのです。

粉末状のパン酵母グルコポリサッカライドは、経口摂取されると胃を通過して小腸のパイエル板から吸収されます。パイエル板は、危険な病原体の攻撃に備えて摂取された食品を検証するために取り込む、特殊な免疫器官なのです。小腸ではパン酵母グルコポリサッカライドは、動物細胞表面には無くて病原体の表面に存在する特殊な炭水化物として認識され、パイエル板にて取り込まれるのです。パイエル板ではパン酵母グルコポリサッカライドは、M-細胞と呼ばれる細胞を介して小腸の内壁を通過して血中に移行し、マクロファージ細胞に配送され、そこで病原体と認識されてマクロファージに貧食されます。マクロファージは貧食したグルコポリサッカライド粒子を消化し、リンパ球システムの種々の免疫器官、例えば骨髄、脾臓、胸腺などの免疫システムに係る部位へ運びます。マクロファージは数日間にわたりグルコポリサッカライドをより小さな分子に消化し、断片を放出します。

このマクロファージにより放出された小さなグルコポリサッカライド断片は、次に好中球の表面に吸着されます。好中球表面の吸着サイトは、CR3と呼ばれるレセプターです。好中球は、マクロファージにより放出されたグルコポリサッカライド断片がレセプターに吸着することにより活性化され、好中球の攻撃目標とされ

る補体への攻撃力が強化されます。

この一連のメカニズムは、緑色蛍光たん白で標識されたパン酵母グルコポリサッカライドを用いたマウスの試験系や、CR3レセプター遺伝子欠損トランスジェニックマウスを用いた試験系により明らかにされました。

予めこのパン酵母グルコポリサッカライドを連日経口摂取することにより、持続的に自然免疫細胞である好中球を活性化できるのです。この様に好中球が活性化された状態である時に、病原体が体内に侵入してくると、補体はその病原体に付着し、この補体をめがけて直ちに活性化好中球が攻撃して病原体を消化・殺菌して破壊するので、病原体の感染が防御されるわけです。

3. グルコポリサッカライドによる自然免疫の強化試験結果

(1)グルコポリサッカライドを用いるウイルス感染防御とウイルス感染症の治療

ウイルス感染の防御や治療に対して、2~4 μ m径の高純度パン酵母グルコポリサッカライドがどのような効果を発揮できるか検討されました。

実際にインフルエンザウイルスのマウスでの感染実験系にて、ウイルス人工感染の予め1週間前から連日パン酵母グルコポリサッカライドを混ぜた餌を摂取させると、ウイルス感染防御効果が確認されました。コントロール群の通常の餌のみのマウスは大量のインフルエンザウイルスを人工感染させた後、7日から9日目までに全頭死亡しました。前もって1週間餌とともにパン酵母グルコポリサッカライドを食べさせた群では、ウイルス感染後7日から9日目までに半数が生き残りました。パン酵母グルコポリサッカライドの経口摂取が自然免疫細胞の好中球を活性化するに至り、自然免疫の強化でウイルス感染を防御したのです。

米国ではヒトでの臨床試験も実施されています。風邪やインフルエンザの流行期に、パン酵母グルコポリサッカライドとプラセボ（有効成

分の入っていない対照の食品)とを試験参加者がどちらかわからないようにして1月間連日250mg 経口摂取する比較臨床試験(40人規模)を2007年に実施しています。プラセボ群の被験者では、会社や学校を平均1.3日休むことになったが、パン酵母グルコポリサッカライドの被験者は、休むことはなかったのです。プラセボ群では、風邪やインフルエンザの罹患者での発熱が認められましたが、パン酵母グルコポリサッカライド群では発熱した人はいなかったのです。鼻水や咳などの風邪引き症状は、双方の群で認められましたが、パン酵母グルコポリサッカライド群の被験者ではこれらの症状の出た期間が短縮されていたのです。

ストレスの多い仕事の従事者を対象にして1ヵ月間の比較臨床試験も2007年に行われました。その際は上部気道感染症、つまり通常の風邪ひき症状の発生の有無についてパン酵母グルコポリサッカライドの連日250mg 摂取群と、500mg 摂取群およびプラセボ群の三群比較臨床試験(150人規模)が行われています。ここでもパン酵母グルコポリサッカライド250mg 摂取群では、プラセボ群に比較して上部気道感染症の症状発生割合が67%軽減され、多くの人で感染防御が認められました。パン酵母グルコポリサッカライドの連日250mg 摂取群と500mg 摂取群とは、同じように感染防御がなされ、摂取量を倍にする必要はないようでした。

さらに、同じく2007年にカリフォルニアのCarlsbadというところで、マラソン大会に参加した人たちに対する同様な1ヵ月間の比較臨床試験(75人規模)も行われました。先のストレスの多い職業の人たちに対する試験とよく似た上部気道感染症の感染防御結果が得られています。

ノロウイルスや肝炎ウイルスなどの他の種類のウイルスに対して同じようにヒトへの感染防御ができるかどうかは明らかにはされていませんが、好中球がパン酵母グルコポリサッカライドによって活性化され、自然免疫が強化されるとの理論からすると、他のウイルスに対しても

同じく感染防御できると考えられます。従ってヒトでのパンデミックな流行が予想されている新型の鳥インフルエンザやその他のウイルスにも効果があるだろうと予想されます。

(2)グルコポリサッカライドを用いる細菌感染防御と治療

病原体としては、細菌も主な感染源です。生物兵器として恐れられている炭疽菌の感染防御や感染後の治療試験もマウスの系で試験されました。炭疽菌はイラクでフセインがクルド人に対して使用したと言われている細菌であり、感染すると致死率が高い恐るべき細菌です。

先のインフルエンザウイルスの感染予防実験系と同じく、マウスの餌に1週間前からパン酵母グルコポリサッカライドを混ぜた餌を連日食べさせた場合、炭疽菌を人工感染させた後、4日から9日までにプラセボ群のマウスは50%死亡しましたが、パン酵母グルコポリサッカライドを体重換算で2.0mg/kg 食べさせた群と、20mg/kg 食べさせた群のマウスはいずれも全頭が生き残りました。つまり、パン酵母の経口摂取により炭疽菌の感染が予防できることが実証されたわけです。

マウスに炭疽菌を感染させた直後からパン酵母グルコポリサッカライドを混ぜた餌を連日食べさせた場合、炭疽菌を人工感染させた後4日から9日までにプラセボ群のマウスは70%死亡しましたが、パン酵母グルコポリサッカライドを体重換算で1.5 mg/kg 食べさせた群のマウスでは80%が生き残り、さらに大量の13.3 mg/kg 食べさせた群のマウスでは90%が生き残ったとの結果がえられました。炭疽菌が感染してからでもパン酵母グルコポリサッカライドの摂取が有効であることも実証されたのです。ここでも好中球の活性化による自然免疫の強化が効いていると理解されます。

これらの試験は、カナダの軍隊が研究資金援助をして実施されました。カナダも米国も試験に使用されたのと同じパン酵母グルコポリサッカライドの製品を購入備蓄していると伝えられ

ます。

炭疽菌でなくても多くの細菌類、中でも抗生物質耐性菌に対する脅威も大きな問題です。

マウスでの感染実験では、コントロール群のマウスが全例死亡する条件でも、パン酵母グルコポリサッカライドを体重換算で5.0 mg/kg食べさせた群では、大腸菌や黄色ブドウ球菌の感染に対する抵抗性を高め、それぞれ90%と80%の生存率となることも報告されています。

皮膚の怪我モデルのマウスでの実験系にて、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌やメチシリン耐性表皮ブドウ球菌に対して、抗生物質のセファゾリンとパン酵母グルコポリサッカライドとの併用による相乗効果が確認され、感染・発病に至る細菌の数が抗生物質単独の場合の10倍以上必要になるとの結果を得ています。つまり併用により抗生物質だけよりも効果が大幅に強化されることが明らかになったのです。

米国では、過去にパン酵母グルコポリサッカライドの注射用製剤を消化器がんの外科手術の前後に投与することにより、術中術後の感染に対して防御効果が確認されています。パン酵母グルコポリサッカライドの経口摂取でも、注射用製剤の注射投与と同じく術中術後の感染防御ができるであろうと思われます。

(3)がんに対するグルコポリサッカライドによる

自然免疫の活性化効果

がん免疫の点からも興味ある驚くべき試験結果が報告されています。好中球は通常がん細胞を異物とは認識しないので、がんへは攻撃をかけないと考えられていました。しかし、最新のバイオテクノロジーに基づいて研究開発された抗がん剤であるモノクロナル抗体とパン酵母グルコポリサッカライドの併用効果が検討されました。その結果、それまでに得られたことの無い優れた抗がん効果が認められたと報告されています。

最新の学術論文として、マウス (C57Bl/6) にリンパ肉腫細胞 (RMA-s-MUC1) を移植して得られるリンパ肉腫のがんモデルマウスの実

験系で試験が行われた論文があります (Cancer Biology & Therapy 8:3 214-221;1 Feb.2009)。

この実験系でモノクロナル抗体抗がん剤 (anti-MUC1 mAb) の注射 (週2回) とパン酵母グルコポリサッカライドの経口摂取を併用して4週間治療したところ、90日間の試験で生存率が80%にまで高まりました。90日間の試験で、無治療やモノクロナル抗体のみの治療では、生存率は10%でした。キノコから得られた各種のグルコポリサッカライドも、比較のため同様に経口摂取の併用試験がなされましたが、最も良かったシイタケ由来のものでも生存率は40%であり、AHCCやマイタケ由来のものでは30%でした。

リンパ肉腫のみならず肺がん、乳癌その他のがんの移植モデルマウスでの試験も行なわれ、モノクロナル抗体の注射とパン酵母グルコポリサッカライドの経口摂取を併用することにより単独治療よりもはるかに優れた抗がん効果が認められたと伝えられています。

この優れた併用効果の作用機序としては、パン酵母グルコポリサッカライドの経口摂取により、先に述べたマクロファージによる貧食を介して得られる活性化好中球が、がんに結合したモノクロナル抗体に結合した補体をめがけて攻撃し、結果的にがん細胞を死滅させるとの機序が考えられています。

すでに、パン酵母グルコポリサッカライドの注射用医薬品サンプルの開発が成功し、現在、大腸がん、乳がん、頭頸部腫瘍、肺がんなどを対象にした臨床試験が実施されています。医薬品として承認済みのモノクロナル抗体とパン酵母グルコポリサッカライドの注射用医薬品との併用での第2相臨床試験も始まり、期待されたとおりの抗腫瘍効果がヒトでも得られているようです。近い将来医薬品としての実用化が達成される可能性が高まっています。

ヘルスケア製品として開発実用化された粉末状のパン酵母グルコポリサッカライドの健康食品は、注射用医薬品サンプルと同様に経口摂取でも小腸から吸収されて血中レベルが上昇す

ることも確認されています。従って、経口摂取によっても、注射剤と同じ様な併用効果が発揮されると予想されます。

(4) ストレスに対するグルコポリサッカライドの効果

ウイルス感染防御試験として先に紹介した上部気道感染症の予防臨床試験は、ストレスの多い仕事の従事者やマラソン大会に参加した人たちを対象に実施されました。それらの臨床試験では感染予防効果の試験において肉体的および精神的なストレス障害に対する評価が行われました。その結果、パン酵母グルコポリサッカライドの摂取により、ストレスに起因する肉体的な健康障害が改善したばかりか、精神的な障害も有意に改善することが明らかになったのです。

連日 250 mg や 500 mg のパン酵母グルコポリサッカライドの摂取を 4 週間にわたり継続し、精神的なストレス度合いを POMS テストと呼ばれる 65 項目の質問からなる問診調査で解析しています。

ストレスの多い仕事の従事者では、プラセボ対照群に対比して、連日 250 mg のパン酵母グルコポリサッカライドの摂取群で、緊張要素が 24% 改善、気力要素が 42% 増加、疲労要素が 38% 低下、精神的な明快性が 15% 増加などのストレス障害に対する改善結果が認められました。また、被験者は以前よりも健康になったため「気分がよくなった」と感じたとの結果が得られています。

マラソン大会参加者での試験でも、同じような過激なスポーツによる肉体的のみならず精神的なストレスに対して同じ様な改善効果が確認されています。

パン酵母グルコポリサッカライドの摂取により好中球が活性化されて自然免疫が強化されることと、ストレス障害の改善との関係については、未だ明確な理論的解析はなされていません。

生体の恒常性を維持するために、免疫系、神経系、内分泌系の 3 つの系が相互に連携してい

ると考えられており、免疫系の自然免疫の強化が、神経系に属する精神的なストレスに対して改善効果を及ぼしたとの説明が出来るかも知れません。

好中球の活性化とは別の作用機序が関与している可能性が高いのではないのでしょうか。

(5) アレルギーや花粉症に対するグルコポリサッカライドの効果

アトピー性皮膚炎や花粉症などのアレルギー性疾患に対してもパン酵母グルコポリサッカライドの摂取が良好な結果を与えたとの事例報告があります。

花粉症の人たちがパン酵母グルコポリサッカライドを摂取して随分調子が良いと実感したとの報告が少なからずありますが、作用機序は明らかにされていません。好中球の活性化が関与しているとすれば、花粉が活性化好中球により消化・分解されることにより、アレルゲン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ません。

今後、花粉症やその他アレルギー疾患に対するパン酵母グルコポリサッカライドの摂取効果の確認と、その作用機序について解明がなされることを期待したいものです。

4. パン酵母グルコポリサッカライドの安全性について

自然免疫の強化にパン酵母グルコポリサッカライドが役立っていることを紹介してきましたが、そもそも健康食品としてのパン酵母グルコポリサッカライドの安全性は、人々の大きな関心事であります。パン酵母グルコポリサッカライドは、製造方法の違いによって純度や粒子の大きさが異なり、個々の製品ごとに安全性を確認する必要があります。

米国の FDA は、多くの臨床試験その他データを蓄積してきた特定の製造元のパン酵母グルコポリサッカライドについて食品としての安全性評価を行い、安全な食品であるとの評価認

定に当たる GRAS (Generally Recognized As Safe) 認定を行っています。

これまでの報告によると、GRAS 認定を受けたパン酵母グルコポリサッカライドにおいても、経口摂取により柔便になることがあると伝えられます。また、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のは当然です。但し、パン酵母アレルギーの原因物質は、パン酵母表面の殻の成分のマ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ノプロテインがほとんど除去されています。

5. 結 語

自然免疫が身体の健康維持にとって大切なこ

とが益々明らかになってきました。今回ご紹介したパン酵母グルコポリサッカライドは、自然免疫を強化するのに適した化合物であります。免疫健康の維持にとって、自然免疫の強化が大変重要なことを多くの人たちに認知され理解される必要があると考えられます。併せてパン酵母グルコポリサッカライドが遍く実用化されることが自然免疫の強化に役立ち、多くの人たちに有益な貢献をするものと言えます。グルコポリサッカライドと自然免疫についての知識を広め、多くの人たちがより理解を深め、健康維持に役立てていただくことを願っています。医療関係の専門家や一般の読者の皆さんに参考になれば嬉しい限りです。