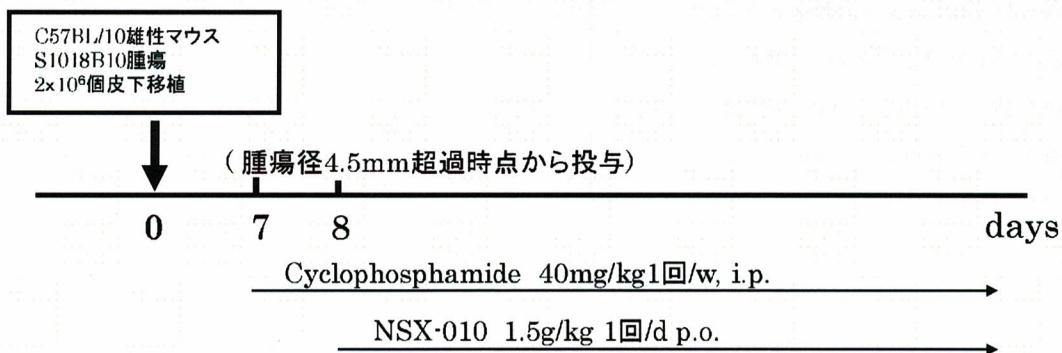
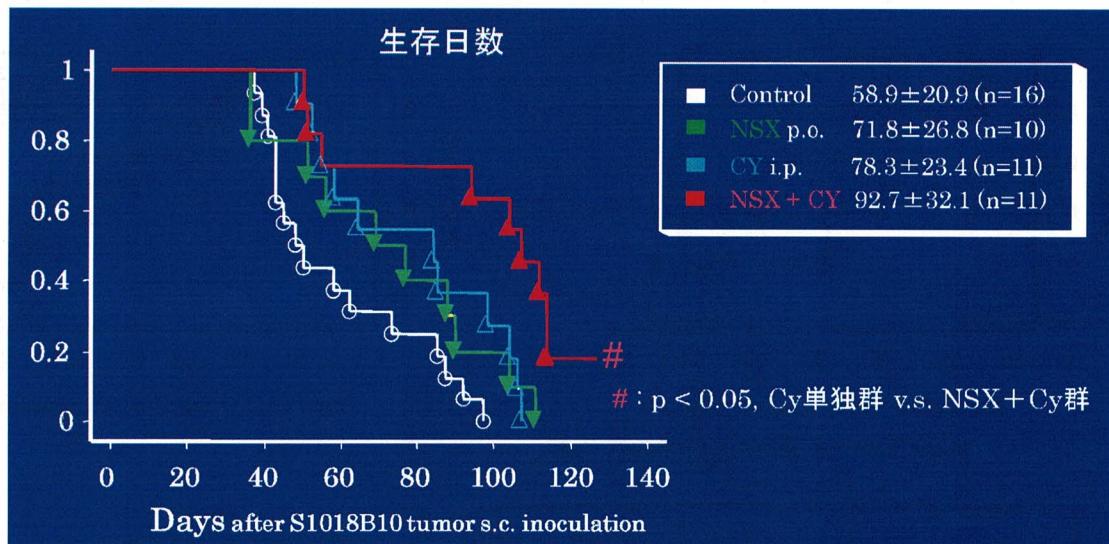


# 健康食品の抗腫瘍効果の妥当性を検証する動物試験系の評価

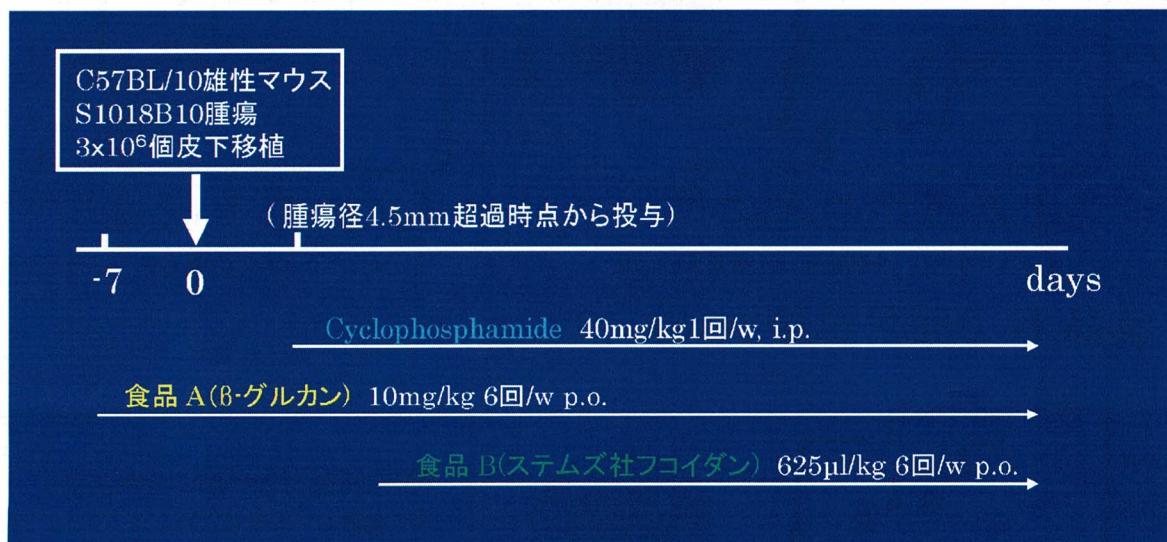
近畿大学腫瘍免疫等研究所 助川 寧



健康食品NSX-010とCyclophosphamideを併用することで  
担癌マウスの生存期間が延長した。

今回は

2つの健康食品を用いて、試験系の再現性を評価する

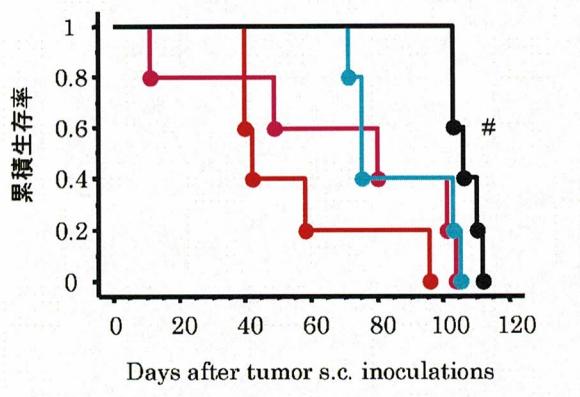


食品 A : A社の酵母由来β1,3-, 1,6-グルカン 10mg/kg/day p.o.

食品 B : (株)ステムズの海藻糖鎖濃縮エキス16倍希釈液を10ml/kg/day p.o.  
(メカブ由来の低分子化フコイダン含有量として250μg/kg/day p.o.)

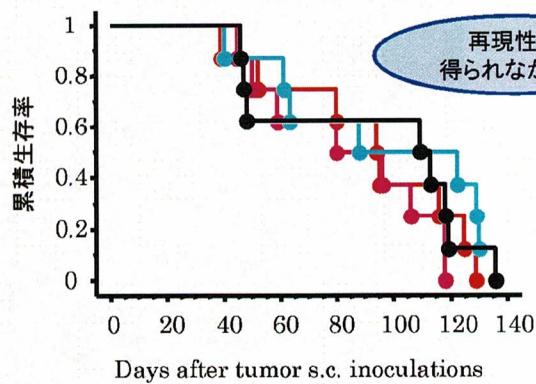
【食品 A(β1,3-, 1,6-グルカン)の延命効果試験】

食品 A 1回目試験(n=5)



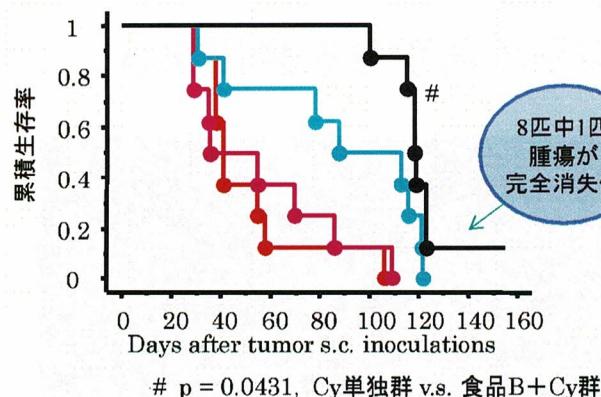
- Control (water p.o. + saline ip.)
- 食品 A ( $\beta$ 1,3-, 1,6-グルカン) 単独
- 抗がん剤 Cyclophosphamide単独
- 食品A + cyclophosphamide

食品 A 2回目試験(n=8)

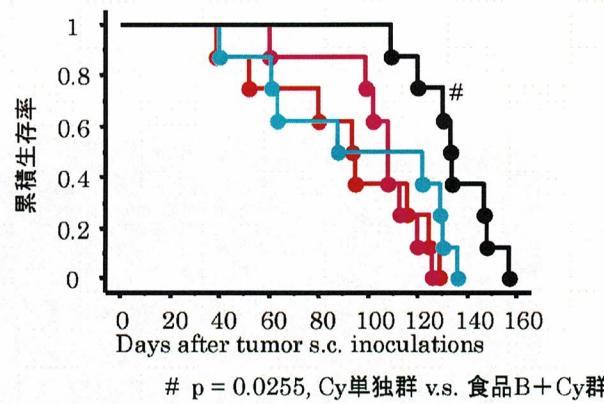


【(株)ステムズの海藻糖鎖濃縮エキスの延命効果試験】

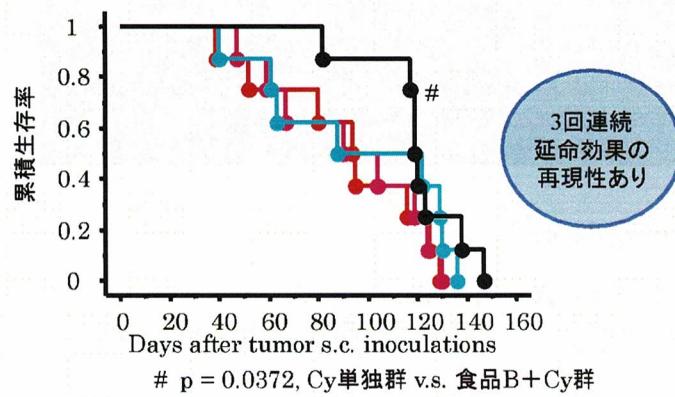
食品 B 1回目試験(n=8)



食品 B 2回目試験(n=8)

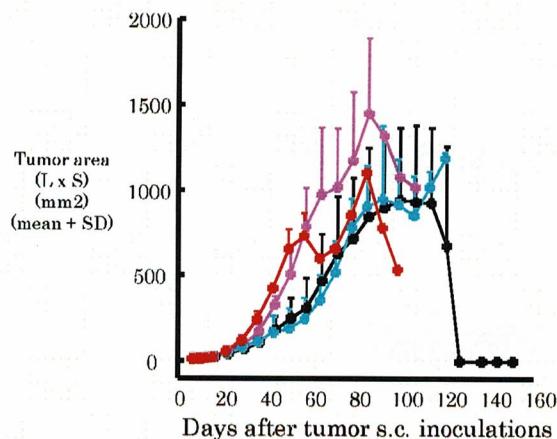


食品 B 3回目試験(n=8)

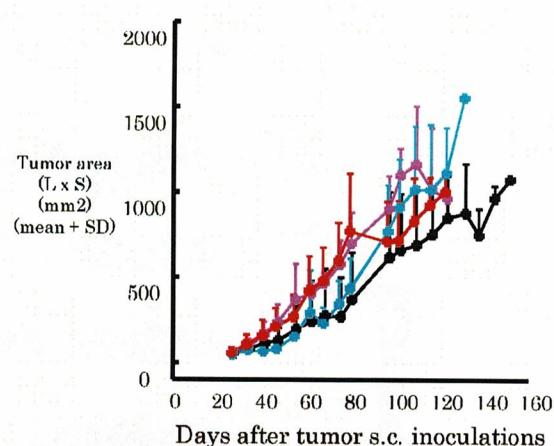


- Control (water p.o. + saline ip.)
- 食品 B (ステムズ社フコイダン) 単独
- 抗がん剤 Cyclophosphamide単独
- 食品B (フコイダン) + cyclophosphamide

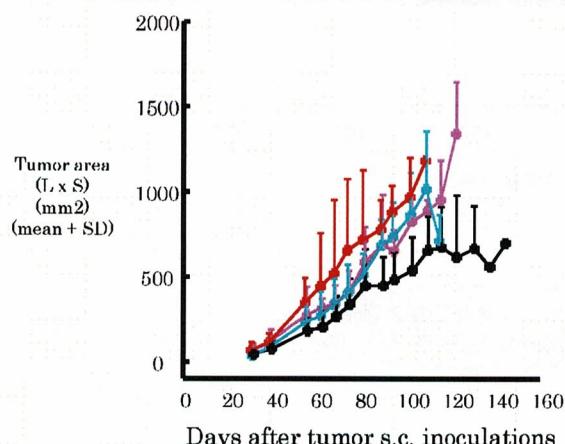
## 食品 B 1回目試験(n=8)



## 食品 B 2回目試験(n=8)



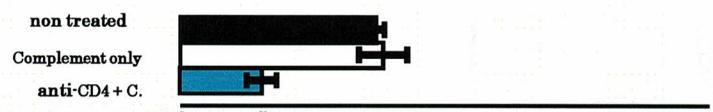
## 食品 B 3回目試験(n=8)



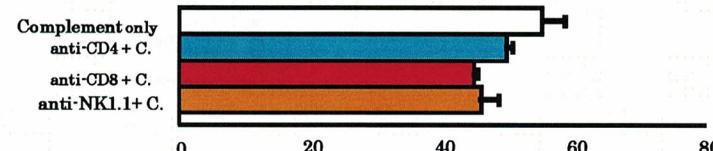
腫瘍自体は  
小さくならなかつた  
※1例は除く

- Control (water p.o. + saline ip.)
- 食品 B 単独
- Cyclophosphamide単独
- 食品B + cyclophosphamide

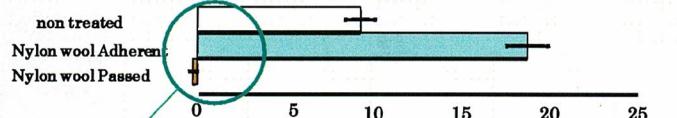
### Induction phase 細胞除去試験



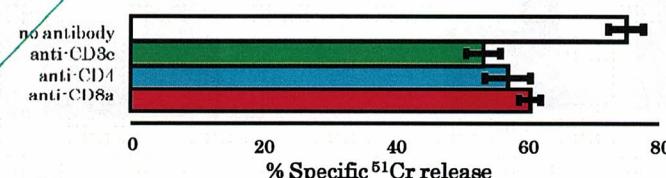
### Effector phase 細胞除去試験



### Effector phase Nylon wool column 处理



### Effector phase Blocking test antibody (10 µg/ml)



この試験系で典型的なCTLは誘導されず、  
S1018B10に対する細胞障害活性は  
Nylon wool 付着性分画に存在した

マクロファージまたは樹上細胞  
B細胞系の可能性がある

S1018B10 tumor  
bearing mice



Tumor 直径約 10mm (28d)

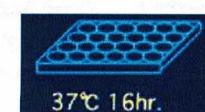


Spleen

Reactivation with  
MMC - treated  
S1018B10 tumor  
cells for 5 days



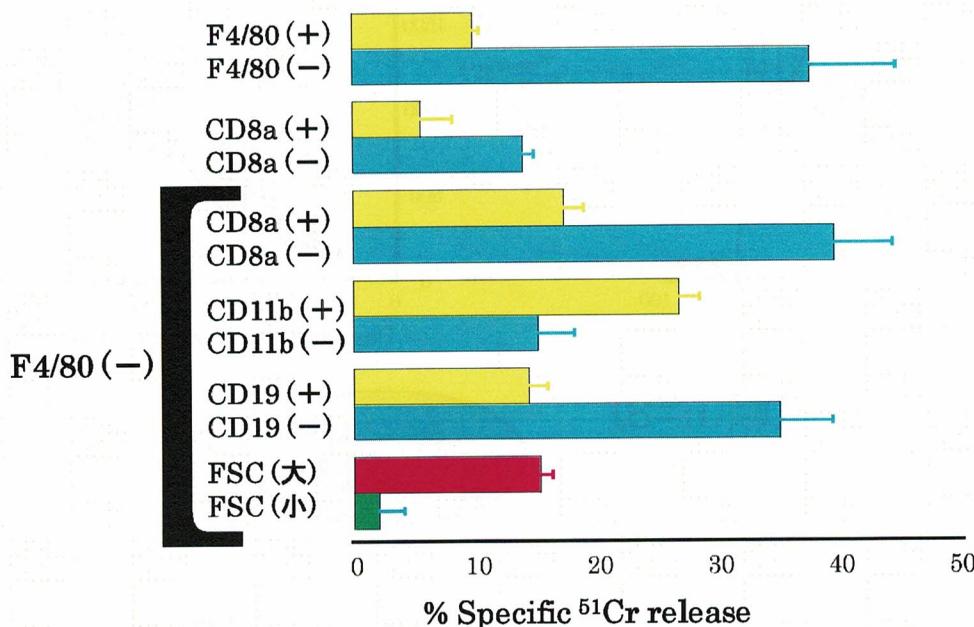
Cytotoxic cell source



<sup>51</sup>Cr - labeled  
S1018B10  
tumor cells  
37°C 16hr.

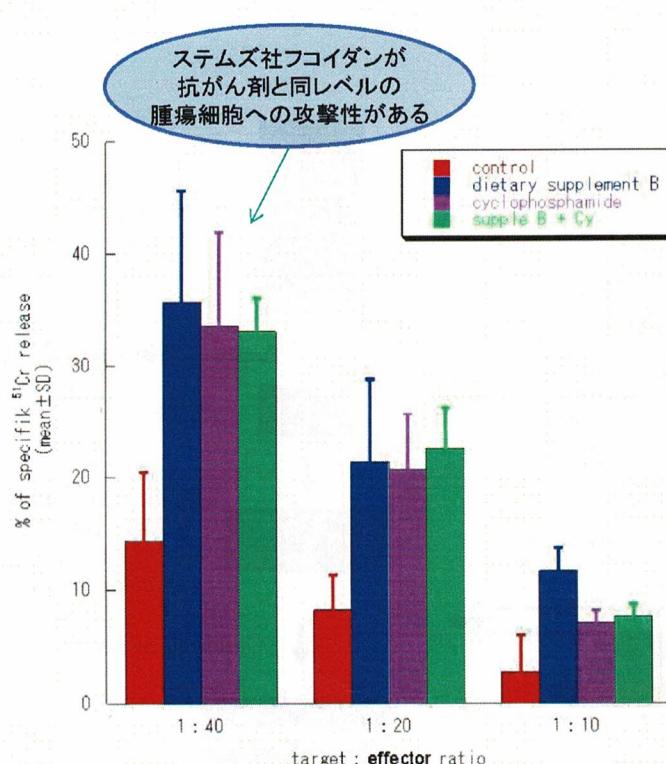
$$\% \text{ Lysis} = \frac{\text{CPM experimental} - \text{CPM control}}{\text{CPM maximum} - \text{CPM control}} \times 100$$

## Effecter phase 細胞障害活性 磁気ビーズ分画

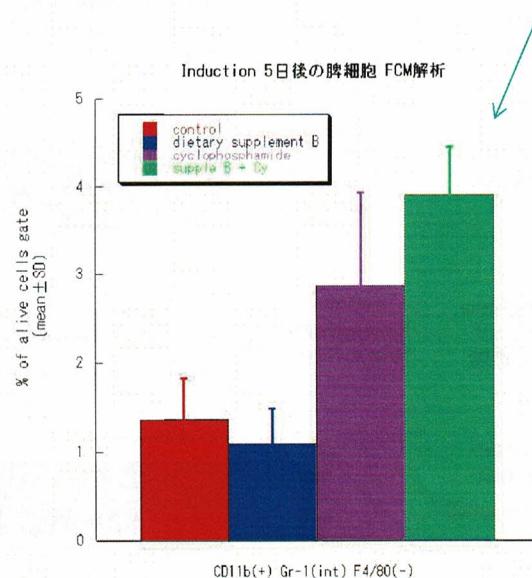


主なeffector細胞は  
F4/80-CD8a-CD11b+  
DC/Mφ系細胞であると考えられた

マクロファージまたは樹上細胞  
であると絞り込まれた



食品Bを経口投与しても、  
cyclophosphamideを腹腔投与しても  
腫瘍に対する細胞障害活性が上昇した



脾細胞 induction後  
CD11b+Gr-1<sup>int</sup>F4/80-細胞は  
cyclophosphamide腹腔投与で増加し  
食品B+Cy併用投与でさらに増加した

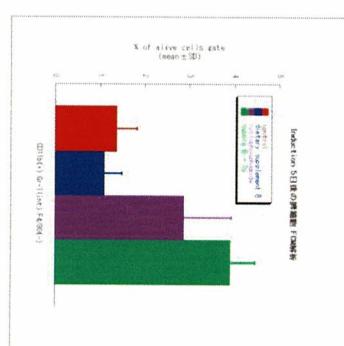
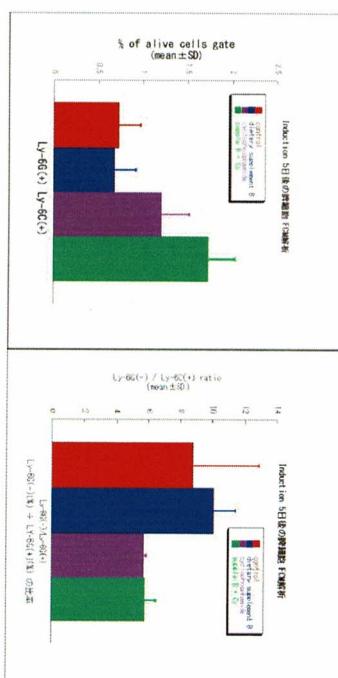
# まとめ

C57BL/10マウスにS1018B10腫瘍を移植してcyclophosphamide 腹腔投与と健康食品の経口投与を行う試験系の再現性を評価し、n = 8で3回試験して3回とも食品B+Cy併用で延命がみられた。

この試験系では腫瘍特異的CTLが誘導されず、その主なeffector細胞は、腫瘍細胞で刺激されたCD4<sup>+</sup>T細胞で活性化されたF4/80<sup>-</sup> CD8a<sup>-</sup> CD11b<sup>+</sup>の細胞障害性のDC/Mφ系細胞であると考えられた。

食品B+Cy併用投与によりCD11b<sup>+</sup> Gr-1<sup>int</sup> F4/80<sup>-</sup> 細胞が増加したことが延命につながった可能性がある。

CD11b<sup>(+)</sup> Gr-1<sup>(int)</sup> F4/80<sup>(-)</sup> の DC/Mφ 系細胞がシクロホスファミド投与で増加し、シクロホスファミドと食品 B の併用でさらに増加していた。この細胞群は今までのデータから腫瘍に対する細胞障害活性のエフェクター細胞であると考えられるため、このことが延命につながった可能性がある。



DC の myeloid-derived cells において、Ly-6G<sup>(-)</sup> Ly-6C<sup>(+)</sup> の細胞は抑制性だが Ly-6G<sup>(+)</sup> Ly-6C<sup>(+)</sup> の細胞は抑制性ではない、とする報告がある (J H Morales et al. Breast Cancer Res Treat 123:39-49, 2010)。本モデルで Ly-6G<sup>(+)</sup> Ly-6C<sup>(+)</sup> 細胞がシクロホスファミド投与で増加し、シクロホスファミドと食品 B の併用でさらに増加していた。これによって、Ly-6G<sup>(-)</sup> (%) ÷ Ly-6G<sup>(+)</sup> (%) の比率がシクロホスファミド投与群とシクロホスファミドと食品 B の併用群で低下したことが、延命につながった可能性がある。

以上の結果から、食品 B ヒシクロホスファミドを併用することで、腫瘍に対する細胞障害活性のエフェクター細胞が増加し、障害活性を抑制する細胞が相対的に抑制されることが、延命の機序である可能性が示唆された。