

ヒメマツタケ由来多糖体

日本癌学会総会

学会報告



日本食菌工業株式会社

〒221-0835 横浜市神奈川区鶴屋町
3-32-14

<http://www.hime-nsk.com>
TEL045-620-4723 FAX045-620-4724

無断で複写・転写は出来ません。

癌学会総会経歴一覧表

1980年(昭和55年)	
11月	第39回 日本癌学会総会(東京) 抗腫瘍性多糖の研究(第28報) 抽出物の抗腫瘍性
1985年(昭和60年)	
10月	第44回 日本癌学会総会(東京) マウス腹腔マクロファージにおける抗腫瘍性多糖体ATSO 及びATOMの経口投与の影響
1986年(昭和61年)	
10月	第45回 日本癌学会総会(札幌) 担子菌由来多糖体の抗腫瘍性の研究(第37報) ヒメマツタケ由来多糖体ATOMの腫瘍細胞への結合性について
1987年(昭和62年)	
9月	第46回 日本癌学会総会(東京) 担子菌由来多糖体の抗腫瘍活性の研究(第38報) ヒメマツタケから抽出された多糖、核酸複合体及び脂質画分の抗腫瘍効果
1996年(平成8年)	
10月	第55回 日本癌学会総会(横浜) ヒメマツタケ由来の新規蛋白多糖体(ATOM)の抗腫瘍効果とその作用
1997年(平成9年)	
9月	第56回 日本癌学会総会(京都) ヒメマツタケ抽出物の抗腫瘍効果及びそのメカニズム
1998年(平成10年)	
9月	第57回 日本癌学会総会(横浜) ヒメマツタケ菌糸体由来多糖体(ATOM)のマウスルイス肺癌に対する 肺転移抑制作用
2001年(平成13年)	
9月	第60回 日本癌学会総会(横浜) きのこ由来多糖によるマクロファージからのTNF- α およびNO産生機構の解明

第39回 日本癌学会総会(東京)

1980年(昭和55年)11月6日~8日

Agaricus heterosistes Heinem et Gooss 抗腫瘍性多糖の研究(第28報) 抽出物の抗腫瘍性

伊藤均・志村圭志郎・成瀬千助
(三重大学医学部・薬理学教室、動物実験施設)

Agaricus heterosistes (ヒメマツタケ)の菌体を細切し熱水抽出した高分子多糖体画分(AHP-O)及び試験管内培養菌糸体より熱水抽出した高分子多糖体画分(AHP-M)、培養ろ液多糖体(AHP-F)は各マウス固型腫瘍Sarcoma180に対し優れた抗腫瘍性が認められ、他の抗腫瘍性多糖体と同様に補体C3の強いconvert活性を持つことが認められた。

マウス固型腫瘍Sarcoma180においてAHP-O、AHP-M、AHP-F 各々0.1mg~10mg/kgの投与量範囲で10回i.p.投与で腫瘍の完全消失を含

む抗腫瘍効果が認められた。

Ehrlich ascites carcinomaに対する抗腫瘍性はAHP-M、AHP-F共にcontrol群に比べ延命効果が認められた。

完全消失は認められなかった。これらの多糖体は、いずれもC4 depleted humanserumと37°C、60分incubateすることでC3の強いconversionが認められた。

また、これら多糖体のマウスi.p.投与は腹腔マクロファージの活性を導き、phagocytosisの上昇が認められた。

第44回 日本癌学会総会（東京）

1985年（昭和60年）10月28日～30日

マウス腹腔マクロファージにおける 抗腫瘍性多糖体ATSO及びATOMの経口投与の影響

志村圭志郎、伊藤均

（三重大学医学部・薬理学教室、動物実験施設）

抗腫瘍性多糖体であるカワラタケ由来のATSO及びヒメマツタケ由来のATOMは、マウス腹腔内投与によって補体の活性化がもたらされ、更にマクロファージの活性化が認められ、その抗腫瘍活性に重要な役割を演じているものと考えられる。

ATSO及びATOMをマウスに経口投与するとSarcoma-180の消失、またEhrlich ascites carcinomaの延命につながる抗腫瘍性が認められており、経口投与による生体の防御機能になんらかの影響を与えていると考えられる。

これら多糖体をマウスに経口投与すると腹腔内マクロファージは5～7日目にかけて増加し、10日目には下降に向かい、陽性対照のzymosanと同等の成績が得られた。

またこれらの腹腔マクロファ-

ジは、抗マウスC3F(ab')₂と反応し、蛍光抗体法で観察すると3日目以降から蛍光陽性細胞が増加し、5～7日目では60%前後が蛍光陽性を示した。

蛍光光度のintensityもこの時期に一致して高かった。

これらマクロファージは24時間in vitroでの培養後も蛍光陽性細胞の減少は少く、C3 componentを産生しているものと考えられる。

マクロファージの形態もこれら抗腫瘍性多糖体の経口投与3日目では円形であるが5日目以降では拡大化した活性化像を示した。

かかる現象が認められたことは、抗腫瘍性多糖体の経口投与を行う上で重要な意味を持つものと考えられる。

第45回 日本癌学会総会（札幌）

1986年(昭和61年)10月21日～23日

担子菌由来多糖体の抗腫瘍性の研究(第37報)

ヒメマツタケ(Agaricus blazei)由来多糖体ATOMの腫瘍細胞への結合性について

志村圭志郎、伊藤均

(三重大学医学部・薬理学教室、動物実験施設)

ヒメマツタケ(Agaricus blazei)から得られた多糖体ATOMは約5%ほど蛋白質が結合していることが知られており、その抗腫瘍性はSarcoma-180の固型腫瘍に優れた抗腫瘍性を示すと共にEhrlich ascites carcinome(EAS)のような腹水型腫瘍に対しても抗腫瘍性が認められている。

これらの作用機作を検討する上で我々は既に第43回日本癌学会総会で、ATOMがEAC細胞と直接結合することを見出し報告している。

今回は共同研究者である静岡大学農学部、水野卓教授よりヒメマツタケ多糖体精製画分の提供を受け、

これら精製多糖画分のEAC細胞への結合性を検討した。

これらの多糖画分は容易にFITCでラベルすることができ、いずれも蛋白質を結合していることが見出された。

また、この多糖体画分は大きく中性多糖体画分と酸性多糖体画分に分けることができ、そのEAC結合性は、酸性多糖体画分が非常に強い結合性を示した。

また、これら多糖体画分のEAC細胞結合性はmannanによって抑制される事実が明らかとなった。

中性多糖体画分と酸性多糖体画分の抗腫瘍性をも検討している。

第46回 日本癌学会総会（東京）

1987年(昭和62年)9月7日～9日

担子菌由来多糖体の抗腫瘍活性の研究(第38報)

ヒメマツタケ(*Agaricus blazei*)から抽出された多糖、核酸複合体及び脂質画分の抗腫瘍効果

伊藤均・志村圭志郎

(三重大学医学部・薬理学教室・動物実験施設)

一般にサルノコシカケ科に属する担子菌類の抗腫瘍活性の本体は、 β -(1→3)-D-グルカンに因ると考えられている。

今回は共同研究者である静岡大学農学部(水野卓、河岸洋和、稲垣隆一)、ニチレイ研究所(萩原俊彦)により、生あるいは乾燥ヒメマツタケから分離された高分子多糖画分、核酸複合体及び脂質画分のマウス移植腫瘍に対する効果につき検討したので報告する。

ICR系マウスの皮下に移植された Sarcoma-180 固形腫瘍に対して、移植24時間後より中性多糖(β -D-ヘテログルカン、キシログルカン)、酸性ヘテロ多糖(ガラクトグルカン

のウロナイド)、蛋白多糖(ペプチドグルカン)あるいは核酸複合体(リポヌクレオチド蛋白)5-10mg/kgを10日間、腹腔内投与すると顕著な抗腫瘍効果が発現し、腫瘍の完全消失が認められた。また経口投与でも有効性が確認された。

高分子多糖体画分以外にも Folch の方法で抽出されたヒメマツタケの脂質画分にも Ehrlich 腹水腫瘍に対して腫瘍の完全消失を伴う効果が示された。

脂質画分を分解して得られた脂肪酸の主体はリノール酸、オレイン酸、ステアリン酸が含有されるが、抗腫瘍活性にはパルミトオレイン酸が重要であることが示唆された。

第55回 日本癌学会総会（横浜）

1996年（平成8年）10月10日～12日

Agaricus blazei「ヒメマツタケ」由来の新規蛋白多糖体(ATOM)の 抗腫瘍効果とその作用

伊藤均・志村圭志郎・伊藤浩子
(三重大学医学部・薬理学教室・動物実験施設)

Antitumor activities in the i.P. or p.o. administration with ATOM(antitumor organic substance Mie) were examined against four kinds of mouse tumors.

ATOM was highly effective on subcutaneously implanted Sarcoma-180, and was also active against Ehrlich ascites carcinoma, shionogi carcinoma 42 and Meth

A fibrosarcoma.

The number of peritoneal macrophages, the phagocytosis of polystyrene latex beads and the proportion of the third component of complement(C3)-positive fluorescent cells were increased in the mice treated with ATOM.

Antitumor effect of ATOM is apparently due to host-mediated mechanism.

第56回 日本癌学会総会（京都）

1997年（平成9年）9月25日～27日

ヒメマツタケ (*Agaricus blazei*) 抽出物の抗腫瘍効果 及びそのメカニズム

大志万浩一・藤宮芳章・小堀英和・海老名卓三郎
（住友林業㈱筑波研究所、宮城県癌センター）

【はじめに】

ヒメマツタケ抽出物に抗癌作用があることは報告されているが、その詳細なメカニズムについてはほとんど報告されていない。今回我々は、本抽出物に腫瘍細胞への選択毒性があること、本抽出物が腫瘍細胞にアポトーシスを誘導することを示した。

【方法および結論】

ヒメマツタケ子実体の80%エタノール及び熱水抽出残渣から、5%シュウ酸アンモニウムで抽出し、INHClで24時間処理した液を本試験に供試した。本抽出液80 μ g/mlを添加した培地にてMeth-A腫瘍細胞およびマウス正常脾臓細胞を5日間培

養したところ、約50%のMeth-A腫瘍細胞が死滅したが、正常細胞は殆ど障害されなかった。

腫瘍細胞への選択毒性の作用メカニズムを解析するため、上記抽出液を添加したMeth-A腫瘍細胞をサイクルプラス試験で解析した。

その結果、1000 μ g/ml添加8日目で細胞増殖期であるS期の割合が56%にまで減少した。

また、Meth-A腫瘍細胞に本抽出物を加えて40時間培養後、DNAを抽出し解析したところ、フラグメンテーションが明瞭に認められた。従って、本抽出物は、腫瘍細胞に特異的に作用し、アポトーシス機構により細胞を死滅させる作用があると考えられた。

第57回 日本癌学会総会（横浜）

1998年（平成10年）9月30日

Agaricus blazei「ヒメマツタケ」菌糸体由来多糖体(ATOM)の マウスルイス肺癌に対する肺転移抑制作用

伊藤均、志村圭志郎、伊藤浩子
(三重大学医学部・薬理学教室、動物実験施設)

ATOM単独、あるいは5-FUとの併用におけるガン転移抑制効果をマウスのルイス肺癌誘発肺転移モデルを用いて検討した。

移植した原発ガン除去後のATOMの腹腔内投与によって、肺転移は抑制された。

特に、ATOMと5-FUとの併用によって顕著に肺転移は抑制された。また、

ATOMで活性化した腹腔マクロファージの静脈内投与によって肺転移は抑制された。さらに、ATOMは、肝薬物代謝系の活性を抑制することが明らかとなった。ATOMの併用によって、5-FUの組織内濃度は増加した。

これらのことより、ATOMは臨床においてガン転移の予防の面からも有用であると示唆された。

第60回 日本癌学会総会（横浜）

2001年9月26日～28日

きのこ由来多糖によるマクロファージからの TNF- α およびNO産生機構の解明

水野雅史、川上佐知子、芦田均
(神戸大学大学院自然科学研究科、神戸大学農学部)

【目的】

きのこ由来多糖による抗腫瘍性は、宿主介在性の免疫賦活によるものであることが明らかにされている。本研究では、抗腫瘍性が報告されている *Agaricus blazei* からの精製多糖画分を用いて、抗腫瘍性に関与するサイトカインである TNF- α および NO 産生機構について検討した。

【方法】

Agaricus blazei Murrill から、TNF- α および NO 産生刺激能が強い物質 (ABMI 101) を単離した。ABMI 101 で刺激した RAW264.7 細胞からの TNF- α および NO 量は、L929 細胞法および Griess 法により測定した。また TNF- α および iNOS mRNA の発現は、RT-PCR 法で評価した。

【結果】

RAW264.7 細胞からの TNF- α 量は 3 時間で最大に達したが、NO 量は 6 時間後から 24 時間後まで増加し続けた。この時、TNF- α および iNOS の mRNA レベルは、それぞれ 1 時間後と 6 時間後に最大に達しその後減少した。また、本実験系に抗 TNF- α 抗体を加えた場合、NO 産生および iNOS mRNA レベルはいずれも抑制された。

【考察】

以上の結果から、ABMI 101 はマクロファージを刺激することで TNF- α 産生を亢進させ、細胞外に分泌された TNF- α が再びマクロファージを刺激することで NO 産生を自己分泌的に増強させると考えた。