

抗腫瘍効果及び血糖降下作用に関する共同研究 ＜高知大学医学部分子細胞生物学教室＞

四国免疫フォーラム 2008 年
第 11 回マリンバイオテクノロジー学会

スピルリナ複合多糖体の TLR4 を介した抗腫瘍効果

○富永明 1、奥山洋美 2、福岡聡 3、森真有子 1、田口尚弘 1、楠本豊 2、小野史郎 2
(1 高知大院総合人間自然科学、2 大阪大谷大薬、3 産総研健康工学研究センター)

【目的】自然免疫を利用して、抗腫瘍効果を増強するため、いくつかの藻類から TLR4 結合性の多糖体分画を調製し、その中で藍藻類 *Spirulina pacifica* から分離した複合多糖体に強い抗腫瘍効果が存在したので、その作用機構をサイトカイン産生と免疫担当細胞の観点から検討した。

【結果・考察】肝癌細胞株 MH134 を同系の C3H/HeN 或いは LPS 低応答性 C3H/HeJ マウスの背部皮内に移植後、*Spirulina pacifica* (Dr.Gerald Cysewski, Cyanotech、東洋酵素化学より恵与) の熱フェノール抽出画分を投与したところ、C3H/HeN において腫瘍の増殖が抑制されたが、C3H/HeJ では抑制されなかった。このとき、C3H/HeN において、IFN- γ の血清レベルが上昇した。この複合多糖体は TLR4 を発現する細胞に NF κ B を誘導したが、TLR4 欠損株には誘導しなかった。従って、スピルリナ複合多糖は TLR4/IFN- γ 系を介して抗腫瘍効果を発揮する事が示された。MH134 担癌 C3H/HeN 及び C3H/HeJ マウスでは血中 IL-17 レベルが上昇したが、スピルリナ複合多糖投与により C3H/HeN においてだけ IL-17 の産生が抑制された。大腸菌由来 LPS は、抗腫瘍効果と IFN- γ 産生増強作用を発揮したが、血中 IL-17 レベルは抑制されず、スピルリナ複合多糖よりも抗腫瘍効果も低かった。また、この実験で、スピルリナ複合多糖投与群では Th17 細胞の増殖分化や生存維持に重要な役割を果たす IL-23 の血中レベルが低下していた。スピルリナ多糖投与群の腫瘍を切除して、新たな MH134 を再移植したところ、大腸菌 LPS 投与群よりも強く腫瘍の増殖を抑制した。

スピルリナ複合多糖投与の際、抗腫瘍効果を発揮するのに必要な免疫担当細胞を調べるため、抗体を腫瘍移植 1 日前と 3 日後に投与したところ、抗 CD8 抗体投与群および抗アシアロ GM1 抗体投与群で顕著な腫瘍増殖促進が認められた。抗 CD4 抗体は単独では効果が少なかったにもかかわらず、抗 CD8 抗体と同時に投与すると、抗 CD8 抗体単独の場合よりも強い腫瘍増殖促進効果を示した。このことから NK 細胞、マクロファージ、CD4 陽性細胞、CD8 陽性細胞がスピルリナ複合多糖による抗腫瘍効果を担っていることが示唆された。また、抗 CD25 抗体を投与すると抗腫瘍効果が増強されたことから、スピルリナ複合多糖の効果は CD25 陽性細胞を減少させておくことより効果的であることが判明した。

藻類の血糖値降下作用と腸内細菌叢の変化

○木下良作¹、平岡雅規²、田口尚弘¹、富永麻理³、富永明¹

(¹高知大院・総合人間自然科学、²高知大総合研究センター・海洋生物研究教育施設、

³高知学園短期大学・医療衛生)

【目的】腸内環境は栄養と免疫の観点から重要である。藻類はその成分で腸内環境を変化させ、栄養や免疫応答の調節に寄与していると考えられる。本研究では藻類を経口投与することにより血糖を制御する種を探索し、その作用を調べるため、腸内細菌叢の変化を検討した。

【方法】インスリン非依存型のレプチン受容体欠損 *db/db* マウス (15 週齢雌) に対して血糖降下作用のある藻類を探索した。ホソエダアオノリ、クロメ配偶体、糸状性藍藻、スピルリナ (*Spirulina pacifica*, Cyanotech・東洋酵素化学供与) の懸濁液 (蒸留水中で 80°C、1 時間処理) およびスピルリナの熱水抽出物を一日おきに経口投与 (10mg/day) した。血糖値測定は眼窩静脈叢から採血後 3 分以内に、ロッシュ・ダイアグノスティックス社の Accu-Chek で行った。腸内細菌叢の変化は *Bacteroides* グループと *Lactobacillus* グループの菌数を rRNA プローブを用いて測定することによった。

【結果】藻類投与前、*db/db* マウスの血糖値は平均 456mg/dL であった。1 ヶ月後の血糖値 (mg/dL) は、対照群 : 565、スピルリナ群 : 521、スピルリナ熱水抽出物 : 469、ホソエダアオノリ群 : 487、クロメ配偶体 : 438、糸状性藍藻 : 492 であった。クロメ投与群では *Bacteroides* グループが約 1.3 倍、*Lactobacillus* グループが約 1.6 倍となっていた。他の群では、顕著な増加は認められなかった。

【考察】クロメ配偶体投与群の血糖値減少は腸管からの何らかの刺激によるものと考えられるが、それが腸内細菌叢の変化とどのような関連があるか現在検討している。