

# 免疫賦活成分 $\beta$ -グルカン(lentinan)含有機能性食品の研究 開発

誌名	日本食品保蔵科学会誌
ISSN	13441213
著者	須賀, 哲也
巻/号	30巻6号
掲載ページ	p. 301-310
発行年月	2004年11月

農林水産省 農林水産技術会議事務局筑波産学連携支援センター  
Tsukuba Business-Academia Cooperation Support Center, Agriculture, Forestry and Fisheries Research Council  
Secretariat



# 免疫賦活成分 $\beta$ -グルカン(lentinan)含有機能性食品の研究開発

須賀 哲也\*

## Research and development of functional food containing immunopotentiator, $\beta$ -glucan (lentinan)

SUGA Tetsuya\*

\* Ajinomoto Co., Inc.

1-15-1, Kyobashi, Chuo-ku, Tokyo 104-8315

### 1. はじめに

近年、靈芝、椎茸、舞茸、アガリクス茸といった食用キノコを原料としたいわゆる「健康食品」が、数多く販売され、癌やアレルギー等生体の免疫機能の崩れた人々が、有効成分である $\beta$ -グルカンの免疫賦活効果を期待して摂取している。しかしながら、多くのものは、原料のキノコの種類は記載されているものの有用成分である $\beta$ -グルカンの含有量が明記(保証)されていない。キノコのような天然物を原料とし、その成分である $\beta$ -グルカンの薬理作用を期待する加工食品は、その品質管理上、有用成分の含有量を保証することは重要な条件である。また、その有効性に関して、体験談のような記事や雑誌等はあるものの、有効性を科学的根拠に基づき立証した論文等はほとんどないのが現状である。有効成分の薬理作用を期待する食品である以上、少なくとも基礎研究レベルでその有効成分の特徴を研究しその薬理作用を検証し、医学論文等で公表されたものが上市されるべきである。

さらに、食品として大前提であるべき安全性についても科学的に検討・確認したとする健康食品はほとんどないのが現状である。近年、健康食品・サプリメント等の健康被害が問題視されており、いくら食経験の豊富なキノコを原料としている食品であっても、医療専門家の関与なしに入手可能な健康食品は、安全性に関して科学的に確認したうえでなければ上市されるべきではない。

ここでは、私たちの約40年に及ぶキノコ(シイタケ)由来の免疫賦活成分 $\beta$ -グルカン(lentinan)の基礎・臨床研究、およびそれを基盤とした、 $\beta$ -グルカン含有機能性食品の研究開発に関して紹介する。

### 2. $\beta$ -グルカンとは

古くから民間伝承的に、靈芝、椎茸、舞茸、アガリクス茸といった食用キノコは、生体防御反応(免疫機能)を増強する働きがあるとされ、癌、アレルギー等の疾患や高齢者等の生体の免疫機能が崩れた人々に有用とされ

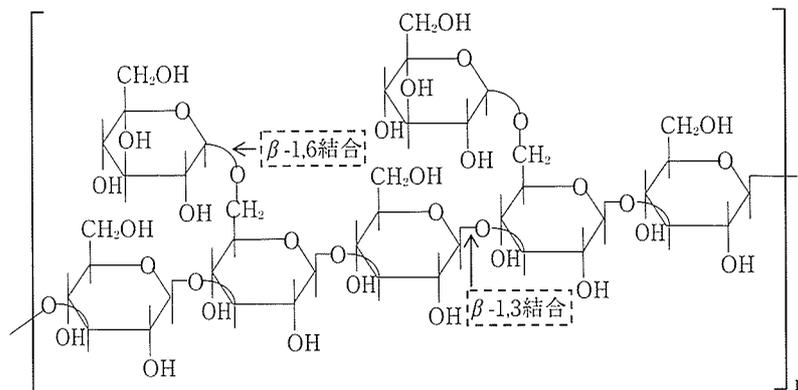


図1 キノコ(シイタケ)由来の多糖体:ベータ( $\beta$ )グルカン(レンチナン Lentinan)の構造

グルコース分子が $\beta$ -1,3結合を主鎖として(数千個)連なっている多糖体。 $\beta$ -1,6結合の枝別れをしている。キノコによって結合様式が異なり、 $\beta$ -1,6結合を主鎖として連なっているものもある。

てきた<sup>1)</sup>。これらキノコの多くには、有用成分としてβ-グルカンが含まれている。β-グルカンとは、キノコ、酵母、真菌等に含まれる高分子量の多糖体(図1)で、キノコの種類によってグルコースの結合様式が若干異なる。また、同じキノコであっても生育する土壌、気候、季節等により含有量が異なるため、β-グルカンの含有量を保証する食品を開発する場合はその品質保証が重要な課題となる<sup>2)</sup>。

そもそも日本でキノコ由来のベータグルカンが単離・精製されたのは、1968年に国立がんセンター研究所の千原博士らがシイタケ(*Lentinus edodes*)から「レンチナン(lentinan)」というβ-1,6結合の分枝をもつβ-1,3-グルカンの精製の成功が始まりである<sup>3),4)</sup>。その後、多くの研究者により精製されたβ-グルカン：レンチナンを用いて抗腫瘍活性を中心に基礎研究で薬効の研究が報告された<sup>5)~7)</sup>。また、レンチナンの効果発現の作用機序に関しても多くの研究論文があり、レンチナンは生体の免疫機能を賦活化し、活性化された免疫担当細胞を介して効果発現がおこることが古くから数多く報告されている<sup>8)~10)</sup>。さらに、最近ではマクロファージ、樹状細胞、好中球といった細胞の膜上にβ-グルカンに対する受容体が存在することも明らかにされている<sup>11)~13)</sup>。すなわち、シイタケ由来のβ-グルカン：レンチナンの抗腫瘍効果や免疫賦活効果の研究は、約30年以上も前から報告され現在に至っている。このレンチナンという化合物は、日本での臨床治験で胃癌において化学療法剤との併用によ

り世界で初めて生存期間の延長効果が認められ、1985年に抗悪性腫瘍剤として承認され、現在でも医薬品として癌患者に処方されている<sup>15),16)</sup>(図2, 図3)。近年、胃癌に対して非常に多く処方されるようになったティエスワンというフッ化ピリミジン系の化学療法剤との併用でも、ティエスワン単独より生存期間が延長し、さらにティエスワンのもっとも問題となる副作用である白血球減少も併用により軽減できる可能性が示唆されている<sup>17)</sup>。

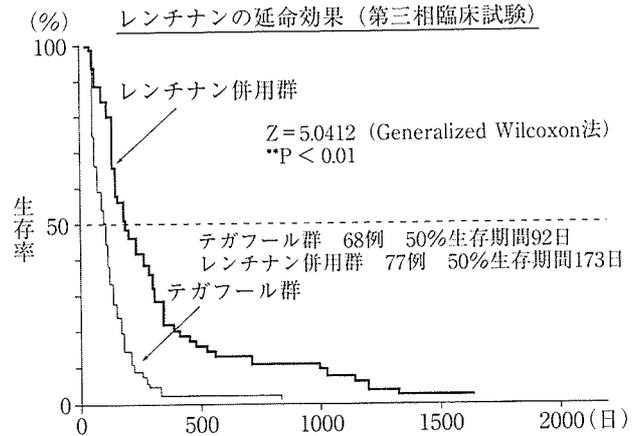


図2 手術不能・再発胃癌患者におけるレンチナンの生存期間延長効果

出典 田口他：癌と化学療法, 12, 366 (1985)

自覚症状の改善  
手術不能または再発胃癌患者において、食欲不振、全身倦怠感、悪心、疼痛などの自覚症状がレンチナンによって改善した。

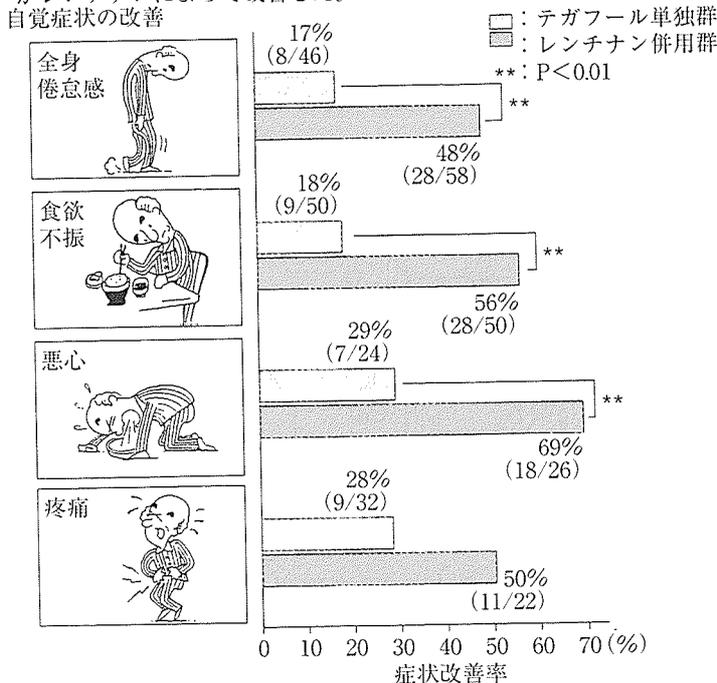


図3 レンチナンのがん患者の自覚症状の改善 (Quality of Life (QOL) 改善) 効果

出典 石谷邦彦他：第3相試験 基礎と臨床, 24 (6) (1990)

また、シイタケ以外でも  $\beta$ -グルカンを含むさまざまなキノコのエキスの抗腫瘍効果が報告されている (表1)<sup>1), 18), 19)</sup>。しかしながら、これら研究のほとんどは、シイタケと同様に  $\beta$ -グルカンを含むキノコエキスを静脈内あるいは腹腔内等に注射しての研究結果であり、経口摂取により効果が認められたという報告はほとんどない。

ただ、古くから民間伝承的にキノコを経口摂取すると生体の免疫機能が賦活化されるといわれており、実際に疫学調査によってキノコが経口摂取で有用である可能性を示唆する報告が存在することも事実である<sup>20)</sup>。

### 3. レンチナンの経口摂取での有用性

そこで私たちは、シイタケ由来のレンチナンが単離・精製される1968年以前から着手した約40年間の  $\beta$ -グルカンの研究を基盤とし、1998年よりレンチナンを経口摂取でも効果発現させることができる方法について研究してきた。まずは、レンチナンという高分子量の多糖体の構造に着目した。レンチナンは、グルコース分子が  $\beta$ -1, 3結合で数千個も連なり、所々に  $\beta$ -1, 6結合の枝分かれをもつ平均分子量約50万の化合物である (図1)。またレンチナン分子は、直線状のびて存在するのではなく、バネのように螺旋構造を呈している (図4)。こ

表1 担子菌類, 食用菌類熱水抽出エキスの Sarcoma180に対する抗腫瘍性

(和名)	腫瘍の完全退縮	腫瘍阻止率 (%)
コフキサノコシカケ	5 / 10	64.9
カワラタケ	4 / 8	77.5
アラゲカワラタケ	2 / 10	65.0
オオチリメンタケ	1 / 10	49.2
カイガラタケ	0 / 8	23.9
チャカイガラタケ	4 / 7	70.2
ベッコウタケ	3 / 10	44.2
オオシロタケ	0 / 7	44.8
ウスバシハイタケ	1 / 10	45.5
メシマコブ	7 / 8	96.7
シイタケ	6 / 10	80.7
エノキタケ	3 / 10	81.1
ヒラタケ	5 / 10	75.3
カンタケ	0 / 8	72.3
ナメコ	3 / 10	86.5
マツタケ	5 / 9	91.8
キクラゲ	0 / 9	42.6

(100mg/kg×10, 腹腔内投与)

出典 千原呉郎: 癌と免疫増強 (講談社, 東京), p.47 (1980)

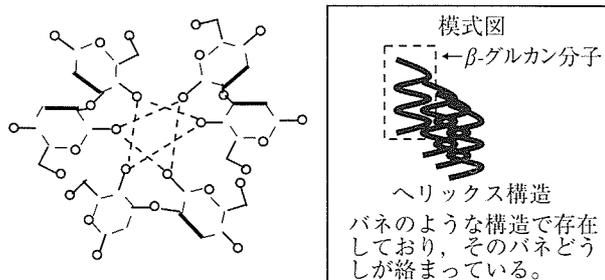


図4 ベータグルカンの三重らせん構造

出典 BLUHM, T. L. and SARKO, A.: *Can. J. Chem.*, 55, 908 (1977)

表2 各種多糖の一次構造と Sarcoma180に対する抗腫瘍効果

多糖	一次構造	Sarcoma180に対する抗腫瘍活性		
		投与量 (mg/kg/日)	腫瘍阻止率 (%)	腫瘍完全退縮
Lentinan	$\beta$ - (1→6) (1→3) glucan	1×10	100	10/10
パヒマン*1	$\beta$ - (1→6) (1→3) glucan	5×10	0	0/8
U- (urea処理) パヒマン	$\beta$ - (1→6) (1→3) glucan	5×10	91.4	5/10
ヒドロキシエチルパヒマン	$\beta$ - (1→6) (1→3) glucan	5×10	100	9/10
スクレログルカン	$\beta$ - (1→6) (1→3) glucan	3×10	89.3	6/10
側鎖切断Lentinan	$\beta$ - (1→3) glucan	2×5	90.0	3/5
ラミナラン	$\beta$ - (1→3) glucan	25×10	1.5	0/10
パヒマラン	$\beta$ - (1→3) glucan	5×10	88.0	2/6
プスチュラン (GE-3)*2	$\beta$ - (1→6) glucan	200×10	99.1	8/10
LC-12*3	$\alpha$ - (1→6) glucan	5×10	-17.6	0/10
デキストラン	$\alpha$ - (1→6) glucan	10×10	-21.2	0/10
CM-セルロース*4	$\beta$ - (1→4) glucan	10×10	4.5	0/10
AR*5	$\beta$ - (1→2) glucan	5×10	0	0/7
EC-11*3	マンノフコガラクトサン	50×10	-1.6	0/10

\*1 : 茯苓多糖, \*2 : 地衣多糖, \*3 : 椎茸多糖, \*4 : カルボキシメチルセルロース

\*5 : *Agronobacterium radiogenes*: 植物癌腫原因菌からの多糖

出典 CHIHARA, G., HAMURO, J., MAEDA, Y. Y., ARAI, Y. and FUKUOKA, F.: *Nature*, 225, 943 (1970)

HAMURO, J., MAEDA, Y. Y., ARAI, Y., FUKUOKA, F. and CHIHARA, G.: *Chem. Biol. Interact.*, 3, 69 (1971)

HAMURO, J., YAMASHITA, Y., OSAKA, Y., MAEDA, Y. Y. and CHIHARA, G.: *Nature*, 233, 486 (1971)

のような高次（螺旋）構造がレンチナンの効果発現には重要とされる<sup>21)~23)</sup>。レンチナンと一次構造が全く同じ $\beta$ -1, 6分枝の $\beta$ -1, 3グルカンであるパヒマン（茯苓多糖）は、担瘤マウスに対して抗腫瘍活性はほとんど示さない（表2）。このことは、パヒマン分子は、レンチナン分子とは異なり、螺旋のような高次構造をとれないためと想定される。実際に、レンチナンを化学反応や酵素反応により低分子量化したり、アルカリ処理や酵素処理によって螺旋構造を崩してしまうと、たとえ注射で投与しても効果が失活してしまうことが報告されている<sup>23), 24)</sup>。つまりレンチナン分子の螺旋構造を崩す処理は、効果が失活する可能性が高く、加工技術としては望ましくない。このことは、他の種類のキノコについても同様である。したがって原料を選別する際には、効果のある（螺旋構造をとれる） $\beta$ -グルカンが含まれていること、及び製造工程では $\beta$ -グルカンの螺旋構造を崩すような処理をしないことが重要となる。

さらに、 $\beta$ -グルカン：レンチナン溶液の特徴として、分子個々が螺旋構造を呈し、いくつかの鎖単位でレンチナン分子どうしが水素結合により会合体を形成（図4）する。この分子どうしの相互作用が溶液全体に広がるにつれて巨大な凝集体を形成する<sup>25)</sup>。この凝集体（バネにして数千本単位）は粒子径が数百 $\mu\text{m}$ にも達することがあり、さらに濃度によってはゲル化してしまうこともある。一方、マイクロカプセルのような微粒子の研究から、微粒子を経口摂取した場合、腸管粘膜のリンパ組織（パイエル板：食べる飲むという行為によって取込まれる抗原に対して免疫反応を起こす中心的な役割をする免疫組

織）から体内に取込まれるには、粒子径が数 $\mu\text{m}$ 程度までといわれている<sup>27), 28)</sup>。つまり、数百 $\mu\text{m}$ の粒子径をもった $\beta$ -グルカンの凝集体を経口摂取しても、腸管粘膜から体内に取込まれずにそのまま排泄されてしまう可能性が高いため、効果発現はなかなか期待できない。したがって経口摂取で効果発現させるためには、 $\beta$ -グルカン分子が数千本も絡まった凝集体を $\beta$ -グルカン1本1本の螺旋構造を崩すことなく、数本~数十本単位、粒子径にして数 $\mu\text{m}$ 未満にまで微粒子化分散させる必要がある。

#### 4. 「ナノテクノロジー」技術の応用

近年、「ナノテクノロジー」という微細化技術がいろいろな分野で研究開発され、医療分野においても著しい発展をしている。私たちは米国の大学との共同研究で、エイズに対する経口ワクチン薬の研究開発において、微細化技術を応用した新規医薬品の開発に着手してきた。その結果、1999年に、レンチナンを微粒子化分散させることが可能となり、経口摂取でもワクチン化の増強（免疫反応の賦活化）ができることを見いだした<sup>29)</sup>。この「ナノテクノロジー」という技術を応用することで、レンチナン分子1本1本の螺旋構造を崩すことなく、数千本が絡まった凝集体を、数本~数十本の会合体にまで微粒子化分散することに成功した。また、マウスを用いた基礎研究において、蛍光標識レンチナンを微粒子化分散させたものを経口摂取し、摂取後の腸管粘膜固有層における存在を確認するとともに（data not shown, 投稿準備中）、経口摂取でも抗腫瘍効果や免疫賦活効果のあることを確認した<sup>30)</sup>（図5、図6）。

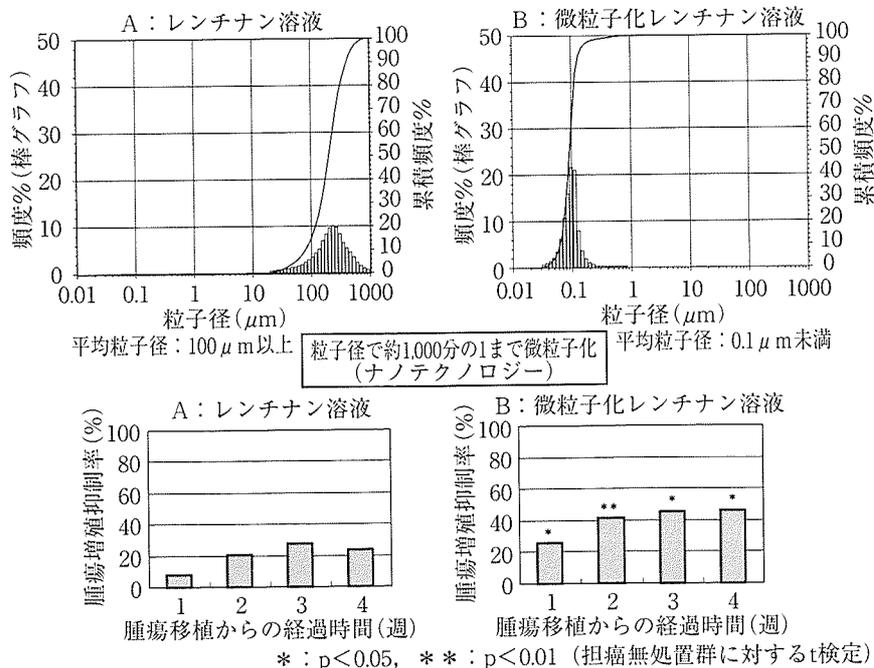


図5  $\beta$ -グルカン（レンチナン）溶液の粒度分布（粒子径）と抗腫瘍効果

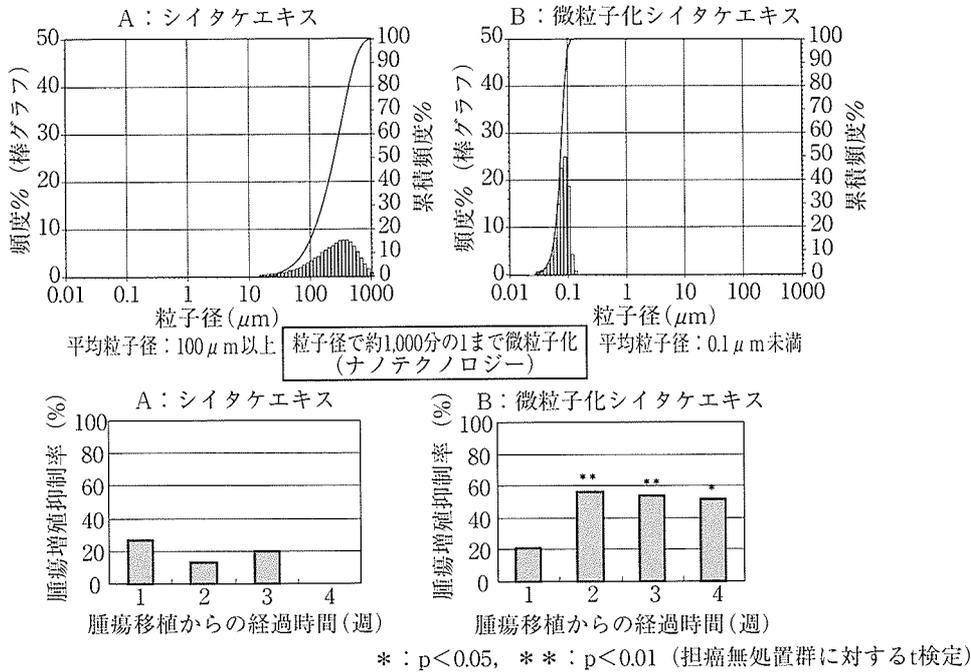


図6 シイタケエキスの粒度分布 (粒子径) と抗腫瘍効果

出典 須賀泰世他: *Biotherapy*, 17, 267 (2003)

### 5. 有効成分レンチナンの含有量の保証 (製品の品質保証)

次に、冒頭に述べたようにキノコ由来の機能性食品を開発する場合の重要な課題の一つとなる、有効成分であるレンチナンの含有量を定量し、一定量のレンチナンを含有させることに関してである。この課題がクリアされないと  $\beta$ -グルカン (レンチナン) 含有食品としての品質保証ができない。私たちは、医薬品レンチナンを製造しているので、シイタケから単離・精製した純粋な  $\beta$ -グルカン：標準レンチナンを保有している。この標準レンチナンを用いて検量線を作成し、シイタケエキス中のレンチナンを定量する方法を確立した<sup>31)</sup> (図7)。上記のレンチナン定量法を用いて、製造毎にシイタケエキス中のレンチナンの含有量を定量し、一定量のレンチナンを含有させることを製品の製造規格とすることで品質保証が可能となった。しかし、まだ重要な問題が残さ

れていた。それは、先にも述べたが、同じシイタケであっても生育する土壌、気候、季節等によりレンチナン含有量が異なる。医薬品のレンチナンの場合は、単離・精製するので問題ではないが、シイタケエキスそのものを加工する場合、製造ごとにエキス中のレンチナン含有量が異なると、レンチナンの含有量を一定にするためには、製造ごとに希釈する倍率を変えなければならない。そうすると製造ごとに最終製品の色が薄くなったり濃くなったりしてしまう。

この問題を解決するために、原料とするシイタケは、産地や菌種を限定するのは当然、原木ではなく菌床栽培のもので菌床の成分も限定し、一年中一定温度で栽培されている空調栽培のシイタケを原料にすることとした。その結果、製造ごとにほぼ一定のレンチナンを含有するシイタケエキスを調製することが可能となった。なお、製造規格上は、希釈倍率の範囲を定めており、規格外のエキスはすべて廃棄処分となる。

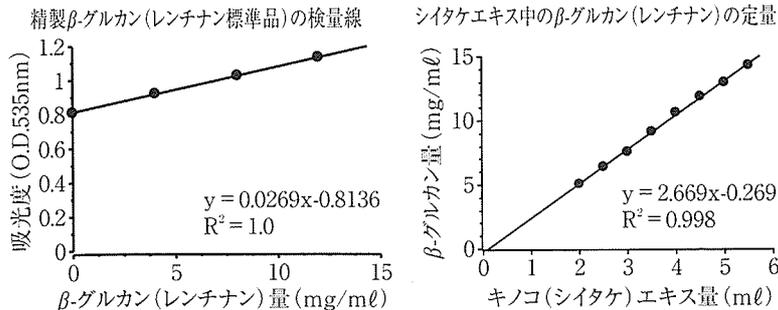


図7 シイタケエキス中の  $\beta$ -グルカン (レンチナン) の定量

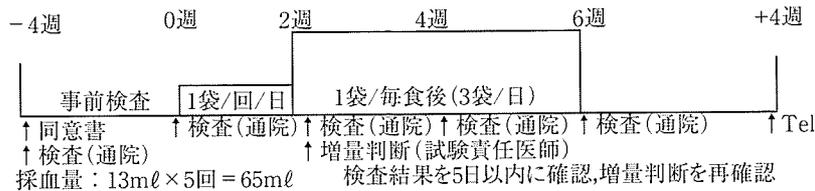
出典 梶浦他: *Fragrance J.*, 32, 87 (2003)

## 6. レンチナン含有食品の安全性の確認

さらに、もっとも重要な点で、冒頭でも述べている食品として市場に出す際に大前提となる安全性に関する点である。原料がシイタケであり長年に渡り食経験があるので安全であると考えられるが、機能/薬理作用を期待した加工食品を広く一般消費者に向けて提供するには、安全性に関する確認試験は必須と判断した。まずは動物実験にて、人換算量で摂取目安量の10~100倍量を単回摂取および反復摂取（4週間）して検討を行った。検査は、医薬品の開発時に行う毒性試験に準じ、血液学検査、血液凝固能検査、血液生化学検査、血清蛋白、電気泳動

検査、尿検査、眼科学検査、病理学検査（器官重量、肉眼所見、病理組織学検査）を行い、安全性を確認した（社内データ：投稿準備中）。さらに、人においても、医薬品の安全性試験：第1相試験（Phase I 試験）に準じた方法で、臨床薬理試験専門医療機関にて、倫理委員会の承認を得たうえで、健康人15名に、最初の2週間は通常を目安量を摂取し、異常のないことを診察/臨床検査で確認したうえで、さらに4週間通常量の3倍量を摂取し安全性を確認した。検査項目は、診察、生理学的検査、血液学的検査、血液生化学検査、尿検査、心電図等の検査を2週間毎に行い臨床上安全であり問題のないことを確認した（図8、表3）（社内データ：投稿準備中）。

- ①対象：20~65未満(性別不問)の健康人。除外基準あり
- ②摂取量：1袋/回/日(食後：タイミング不問)2週間摂取し、安全性を確認後、3袋/日(毎食後3回/日)を4週間摂取
- ③被験者数：15名
- ④試験スケジュール：



- ⑤試験実施体制：  
依頼者：味の素(株)・医薬カンパニー・医薬部(責任者：豊田，担当：須賀)  
実施施設：医療法人社団薬川会観音台クリニック  
責任医師：保田国伸(分担医師：嶋田，吉田)  
試験食管理：持井

図8 ベータグルカン含有食品の安全性確認試験—試験デザイン—

(社内データ：投稿準備中)

表3 ベータグルカン含有食品の安全性確認試験—検査項目および試験結果—

(社内データ：投稿準備中)

### 【検査実施項目】

診 察	問診 [既往歴 (主に過敏症), 現在の一般状態]	
生理学的検査	身長, 体重, BMI, 血圧 (収縮期/拡張期), 脈拍数, 12誘導心電図	
臨床検査	血液学的検査	白血球数, 白血球分画, 赤血球数, ヘモグロビン, ヘマトクリット, 血小板数
	血液生化学的検査	総蛋白, アルブミン, 総ビリルビン, GOT, GPT, ALP, LDH, $\gamma$ -GTP, GPK, 総コレステロール, 中性脂肪, リン脂質, 尿酸, 尿素窒素, クレアチニン, グルコース
	尿検査	ウロビリノーゲン, ビリルビン, 糖, 蛋白, 潜血, pH, ケトン体, 比重

### 【試験結果】(試験実施責任医師の判定結果)

- ① 15名の被験者で、MMEのヒトでの安全性確認試験を、すべてスケジュール（摂取・検査）どおり行った。
- ② 通院による診察の結果、摂取2週間および摂取4週後の診察で、それぞれ2件の有害事象が認められたが、生理による腰痛、頭痛および寝不足による頭痛（自己申告）であり摂取継続中に回復したため、被験食との因果関係はなしと判定した。
- ③ 個別の検査値に基準値外の値が認められたが、いずれも生理学的変動の範囲内と考えられ、臨床的に問題なしと判定した。
- ④ 検査値の群間比較においては、摂取前後で有意差が認められる検査値があったが、いずれも基準値内の変動であり、わずかな差なため、臨床的に問題なしと判定した。

## 7. ヒトでの有用性の確認

最後に、人での有用性であるが、まず、予備検討として健康人2名（図10 No13, 14）に1日1袋1週間摂取

し、摂取前後のNK活性を比較した。その結果、両者とも摂取後にNK活性の増強を認めたことから、さらに健康人12名によるクロスオーバー試験を行った。4名ずつ3群に分け、Vehicle Control群：分散化剤（レシチン）

を微粒子化した群, Placebo Control群:分散化剤を微粒子化処理し, シイタケエキス (レンチナン15mg/袋) を添加した群 (レンチナンは微粒子化されていない), 試験食群:分散化剤にシイタケエキスを添加した後微粒子化した群 (製品) に分け, 1日1回1袋1週間摂取し摂取前後のNK活性を比較した。その後5週間のwash

out期間をもうけ, クロスオーバーして再度, 1日1回1袋1週間摂取し摂取前後のNK活性を比較した。さらに5週間wash out期間をもうけ, 再度クロスオーバーし, 1日1回1袋1週間摂取, 摂取前後のNK活性を比較検討した。さらに5週間後, 12名全員にPositive Controlとしてキノコ由来の経口免疫賦活剤 (医薬品)

Experimental Protocol

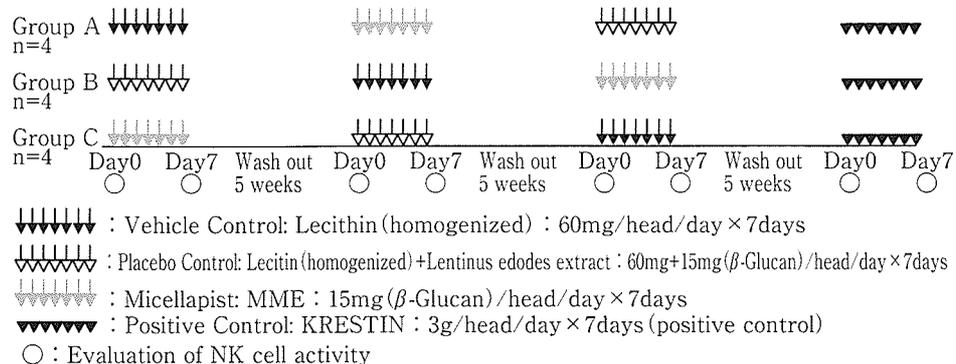


図9 『ミセラピスト超微粒子 $\beta$ -グルカン』(MME)の臨床評価—免疫賦活効果 (NK活性の増強)—

出典 OKUMURA, K.: *J. Jpn. Conference Geriatric Gastroenterol.*, 6 (1) (2004)  
 (JUNTENDO UNIVERSITY School of Medicine Department of Immunology)

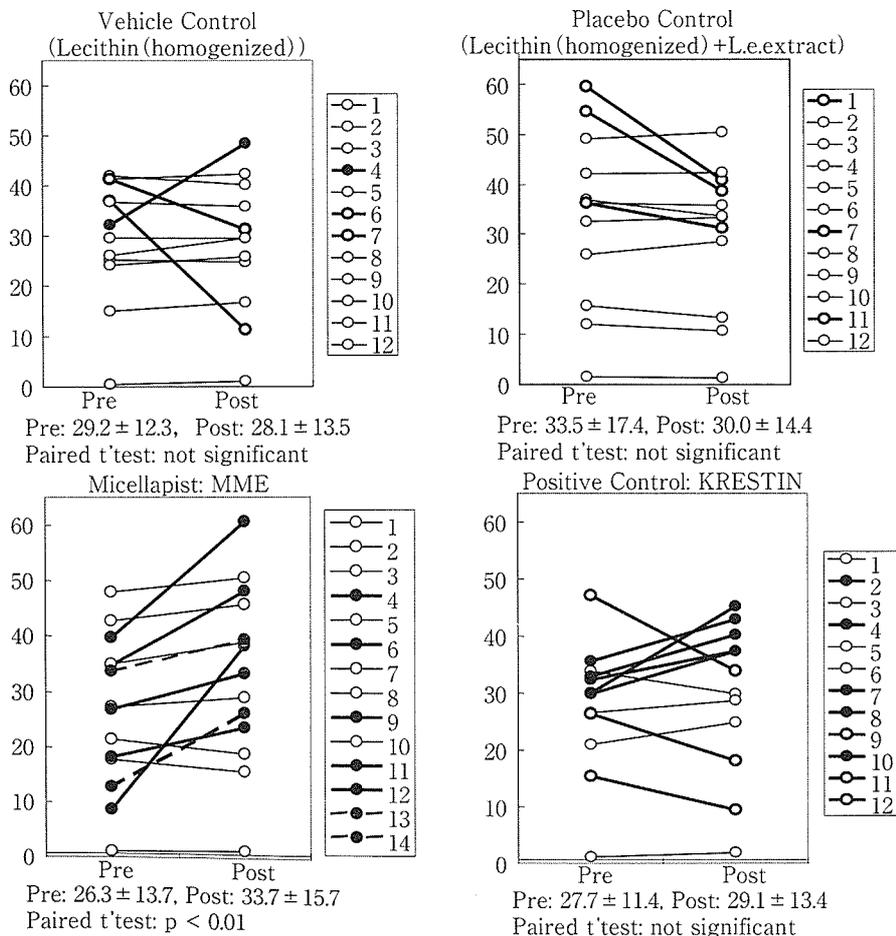


図10 『ミセラピスト超微粒子 $\beta$ -グルカン』(MME)の臨床評価—NK% Cytotoxicity (E/T ratio = 10)—

OKUMURA, K.: *J. Jpn. Conference Geriatric Gastroenterol.*, 6 (1) (2004)

を1日3回、1週間摂取し摂取前後のNK活性を比較した。その結果、試験食摂取群のみに摂取前後で有意なNK活性の上昇が認められた<sup>32)</sup> ( $p < 0.01$ ) (図9, 10: 投稿準備中)。また、興味深いことに、12名中試験食摂取でNK活性増強した個体は、No 4, 6, 9, 11, 12であったのに対して、Positive Controlの免疫賦活剤摂取で増強が認められたのは、No 2, 4, 7, 8, 10で、No 4の個体のみ共通であった。No 4の個体は、Vehicle Control摂取でも増強が認められており、この個体を除くと、試験食で増強が認められた個体は、Positive Control摂取では、変化しないか(1例)むしろ低下(3例)する傾向であった。Positive Controlとして用いた免疫賦活剤の有効成分は、 $\beta$ -1, 4結合を主成分とする多糖体に約30%蛋白質を含む物質とされており<sup>33)</sup>、試験食の有効成分 $\beta$ -1, 6分枝 $\beta$ -1, 3結合多糖体とは異なる。このことは、個体によって、それぞれの有効成分に対する感受性が異なり、NK活性の増強に個体による差異が認められた可能性がある。

## 8. 末梢血単核球のレンチナン結合能

マクロファージ、樹状細胞、好中球といった細胞の膜上に $\beta$ -グルカンに対する受容体が存在することは先に述べたが、レンチナンを静脈内投与した後、末梢血単核球を採取し、蛍光標識抗レンチナン単クローン抗体を用いることで、レンチナン結合単球を検出することができる<sup>34)</sup>。また最近、蛍光標識レンチナンと末梢血を *in vitro* で培養することによって、レンチナン結合単球を検出でき、個体によってその結合能に差があることが報告された(図11, 図12)<sup>35)</sup>。レンチナンが摂取された後、はじめに単球/マクロファージ等の宿主細胞に受容体を介して結合あるいは非特異的に宿主細胞内に取込まれて、その後何がしかの生物学的反応を経て作用発現する可能性が考えられる。宿主細胞に結合、取込まれる段階で個体差があることは、レンチナンに対する感受性の差と相関する可能性があり、結合能を測定することは、レンチナン感受性モニター法として有用となるかもしれない。

## 9. おわりに

以上のように、機能/薬理効果を期待する加工食品の科学的根拠に基づいた研究開発の経緯について概略を述べてきたが、今回の「免疫賦活成分 $\beta$ -グルカン(Lentinan)含有食品の研究開発」にあたりもっとも留意した点すなわち解決しなければならない課題を以下に列挙する。

- ① 有用成分 $\beta$ -グルカン：レンチナンを定量し、含有量を保証する(製造規格にて品質保証)
- ② 有用成分 $\beta$ -グルカンが腸管から体内に取込まれるサイズ(粒子径：数百 $\mu$ mから数 $\mu$ m未満)にまで微粒子化分散そして安定化させる(製造規格に反映)

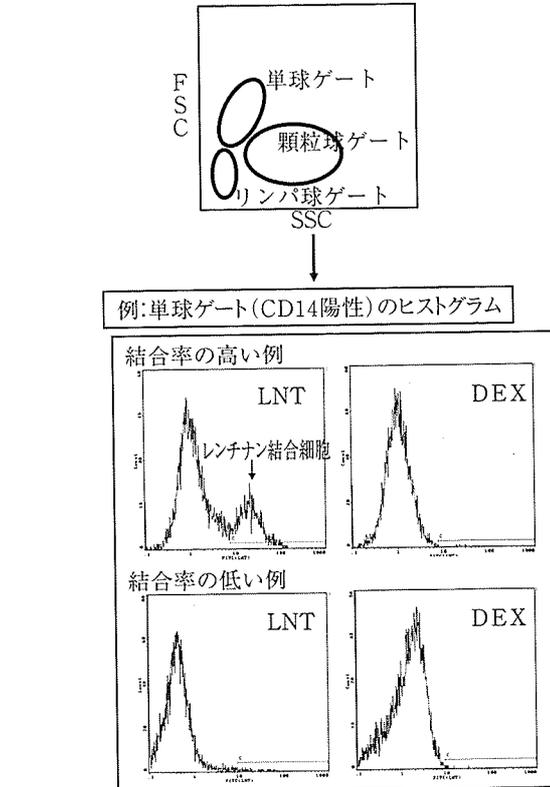


図11 レンチナン結合細胞の解析  
(Fluorescein 標識レンチナン (LNT) の結合を  
FITC 標識デキストラン (DEX) と比較)

出典 近藤他：第25回癌免疫外科研究会，2004年5月

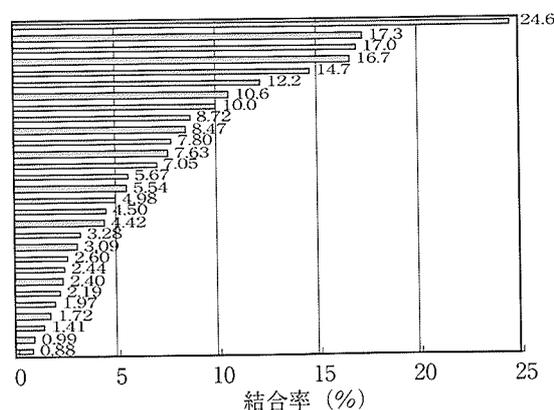


図12 末梢血単核球 (CD 14陽性) におけるレンチナン結合率の個人差

出典 近藤他：第25回癌免疫外科研究会，2004年5月

- ③ 基礎研究にて、薬理効果(抗腫瘍効果、免疫賦活効果)を立証する
  - ④ 基礎研究および人において安全性確認試験を実施して安全性を確認する。
- 上記に関しては、機能/薬理効果を期待するキノコエキス加工食品を市場に上市する場合にクリアすべき最

低限の課題と考えられる。今後は、人での有用性に関して、大学病院等の医療機関で正しい臨床評価をし、学会発表、医学論文等に科学的根拠として公表していくことが重要な課題であると考えられる。

現在、多くのいわゆる「健康食品」やサプリメントが販売されており、特に免疫機能の賦活を目的としたものの中には非常に高額なものも少なくない。また、癌患者のような重大な疾患を患っている人は、いくら高額であっても、少しでも体によいものと聞くと、このような健康食品を摂取しようとする人が数多く存在する。しかしながら、いわゆる「健康食品」の中で、医薬品のように「臨床研究に関する倫理指針」(平成15年7月30日厚生労働省)に準じて有用性・安全性を科学的根拠に基づいて検証したデータはほとんどないのが現状である。いわゆる「健康食品」に関する沢山の単行本等が発行され体験談のようなものが掲載されているが、何人が摂取してどの程度有効だったのか?どんな成分が有効だったのか?ほかの治療が施されていなかったのか?全く不明な点が多く科学的根拠とはほど遠いものである。このような情報が錯綜すると一般消費者に誤解を受けて情報が伝えられる場合が数多くあると考えられる。本来、食品というものは、たとえ科学的な根拠があったとしても、医薬品とは異なり、効果・効能等を謳うことはできない。ましてや、有効成分が明らかでないもの、有効成分の含有量が保証されていないものや有用性・安全性の科学的な根拠のないものが癌患者等の病者に摂取されているのは重大な問題といえる。病者に貢献する食品であるならば、医療専門家に正しく評価してもらった上で、医療専門家から正確な事実(科学的根拠)を病者に情報発信し、病者に誤解を受けないようにして、正確な情報をもとに病者に選択してもらうべきである。

私たちは、「食と健康」という基本理念に基づき事業展開をするとともに、医薬品の研究開発を行ってきた。今回、医療分野においても食品で病者に貢献することを目的に、医薬品の研究開発での経験・ノウハウを基盤にして病者に貢献する補助食品の開発(「医からでた食」の研究開発)を行い、第1号として微粒子化 $\beta$ -グルカン(Lentinan)含有食品を上市した。これは約40年間に及ぶ医薬品レンチナン(抗悪性腫瘍剤)の研究が基盤になっている。レンチナンは胃癌に対する医薬品であるが、レンチナンという化合物の作用メカニズムは、生体の低下した免疫機能を賦活化したり、崩れた免疫機能を正常に近づけていくことであり、摂取される宿主の状態(宿主細胞側のレンチナンに対する感受性)が作用発現に重要で、適用疾患が限定されるべきものではない。むしろレンチナンに感受性の高い宿主を選別して摂取されるべきと考えられる。医薬品の場合は開発試験の関係で疾患が限定されてしまうが、そもそも食と免疫とは密接な関係があり、今回、病者用の補助食品として $\beta$ -グルカン含有食品を開発できたことは、より多くの免疫バランス

の崩れた病者や高齢者の役に立てることができると考えられる。今後も「医からでた食」として科学的根拠に基づいた食品の第2号、第3号を開発することで、医療分野において食品で病者に少しでも貢献することができれば幸いである。

## 文 献

- 1) 千原呉郎: 癌と免疫増強(講談社出版, 東京), p. 45 (1980)
- 2) 国立がんセンターホームページ, <http://www.ncc.go.jp/jp/ncc-cis/pub/index/qanda.html#06>: がん情報に関するQ&A
- 3) CHIHARA, G., MAEDA, Y., HAMURO, J., SASAKI, T. and FUKUOKA, F.: Inhibition of mouse sarcoma 180 by polysaccharides from *Lentinus edodes* (Berk.) sing, *Nature*, **222**, 687~688 (1969)
- 4) CHIHARA, G., HAMURO, J., MAEDA, Y., ARAI, Y. and FUKUOKA, F.: Fractionation and purification of the polysaccharides with marked antitumor activity, especially lentinan, from *Lentinus edodes* (Berk.) Sing. (an edible mushroom), *Cancer Res.*, **30**, 2776~2781 (1970)
- 5) ZAKANY, J., CHIHARA, G. and FACHET, J.: Effect of lentinan on tumor growth in murine allogeneic and syngeneic hosts, *Int J. Cancer*, **25**, 371 (1980)
- 6) SUGA, T., SHIO, T., MAEDA, Y. Y. and CHIHARA, G.: Antitumor activity of lentinan in murine syngeneic and autochthonous hosts and its suppressive effect on 3-methylcholanthrene-induced carcinogenesis, *Cancer Res.*, **44**, 5132~5137 (1984)
- 7) SUGA, T., YOSHIHAMA, T., TSUCHIYA, Y., SHIO, T., MAEDA, Y. Y. and CHIHARA, G.: Prevention of tumor metastasis and recurrence of DBA/2.MC. CS-T fibrosarcoma, MH-134 hepatoma and other murine tumors using lentinan, *Int. J. Immunother.*, **V**, 187~193 (1989)
- 8) MAEDA, Y. Y., HAMURO, J. and CHIHARA, G.: The mechanisms of action of anti-tumour polysaccharides. 1. The effects of antilymphocyte serum on the anti-tumour activity of lentinan, *Int. J. Cancer*, **8**, 41 (1971)
- 9) MAEDA, Y. Y. and CHIHARA, G.: The effects of neonatal thymectomy on the antitumour activity of lentinan, carboxymethylpachyman and zymosan, and their effects on various immune responses, *Int. J. Cancer*, **11**, 153~161 (1973)
- 10) MAEDA, Y. Y. and CHIHARA, G.: Lentinan, a new immuno-accelerator of cell-mediated responses, *Nature*, **229**, 634 (1971)
- 11) THORNTON, B. P., VETVICKA, V., PITMAN, M.,

- GOLDMAN, R. C. and ROSS, G. D.: Analysis of the sugar specificity and molecular location of the beta-glucan-binding lectin site of complement receptor type 3 (CD 11 b/CD 18), *J. Immunol.*, **156**, 1235~1246 (1996)
- 12) BROWN, G. D. and GORDON, S.: Immune recognition. A new receptor for beta-glucans, *Nature*, **413**, 36~37 (2001)
- 13) BROWN, G. D., TAYLOR, P. R., REID, D. M., WILLIAMS, D. L., MARTINEZ-POMARES, L., WONG, S. Y. and GORDON, S.: Dectin-1 is a major beta-glucan receptor on macrophages, *J. Exp. Med.*, **196**, 407~412 (2002)
- 14) UNDERHILL, D. M., OZINSKY, A., HAJJAR, A. M., STEVENS, A., WILSON, C. B., BASSETTI, M. and ADEREM, A.: The Toll-like receptor 2 is recruited to macrophage phagosomes and discriminates between pathogens, *Nature*, **401**, 811~815 (1999)
- 15) 田口鐵男・古江尚・木村 正・近藤達平・服部孝雄・(故)伊藤一二・小川暢也: レンチナンPhase III Studyの遠隔成績—消化器(胃・大腸)がんにおける無作為化比較試験(封筒法)の追加調査—, 癌と化学療法, **12**, 366~378 (1985)
- 16) 石谷邦彦・石川邦嗣・近藤 敦・本多利雄: レンチナンのQuality of Life向上効果について, 診療と新薬, **28**, 127~148 (1991)
- 17) 二村浩史・三森教雄・塚越 茂・中嶋正暢・跡見裕・鈴木恵史・草野満夫・吉行俊郎・徳永 昭: 癌と化学療法, **30**, 1289~1296 (2003)
- 18) IKEKAWA, T., UEHARA, N., MAEDA, Y., NAKANISHI, M. and FUKUOKA, F.: Antitumor activity of aqueous extracts of edible mushrooms, *Cancer Res.*, **29**, 734~735 (1969)
- 19) 池川哲郎: きのこの生理活性について, *Biotherapy*, **14**, 945~951 (2000)
- 20) IKEKAWA, T.: Beneficial effects of edible and medical mushrooms on health care, *Int. J. Med. Mushroom*, **3**, 291~298 (2001)
- 21) CHIHARA, G., HAMURO, J., MAEDA, Y., ARAI, Y. and FUKUOKA, F.: Antitumor polysaccharide derived chemically from natural glucan (pachyman), *Nature*, **225**, 943~944 (1970)
- 22) HAMURO, J., YAMASHITA, Y., OHSAKA, Y., MAEDA, Y. Y. and CHIHARA, G.: Carboxymethylpachyman, a new water soluble polysaccharide with marked antitumour activity, *Nature*, **233**, 486~488 (1971)
- 23) HAMURO, J. and CHIHARA, G.: Effect of antitumour polysaccharides on the higher structure of serum protein, *Nature*, **245**, 40~41 (1973)
- 24) SASAKI, T., TAKASUKA, N., CHIHARA, G. and MAEDA, Y. Y.: Antitumor activity of degraded products of lentinan: its correlation with molecular weight, *Gann*, **67**, 191~195 (1976)
- 25) MAEDA, Y. Y., WATANABE, S. T., CHIHARA, C. and ROKUTANDA, M.: Denaturation and renaturation of a beta-1, 6; 1, 3-glucan, lentinan, associated with expression of T-cell-mediated responses, *Cancer Res.*, **48**, 671~675 (1988)
- 26) REDMOND, M. J.: Cereal beta glucan compositions and methods, 公表特許広報, 特表2002-516354 (2002)
- 27) JANL, P., HALBERT, G. W., LANGRIDGE, J. and FLORENCE, A. T.: Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency, *J. Pharm. Pharmacol.*, **42**, 821~826 (1990)
- 28) ELDRIDGE, J. H., STAAS, J. K., MEULBROEK, J. A., MCGHEE, J. R., TICE, T. R. and GILLEY, R. M.: Biodegradable microspheres as a vaccine delivery system, *Molecular Immunol.*, **28**, 287~294 (1991)
- 29) WIERZBICKI, A., KISZKA, I., KANEKO, H., KMIECIK, D., WASIK, T. J., GZYL, J., KANEKO, Y. and KOZBOR, D.: Immunization strategies to augment oral vaccination with DNA and viral vectors expressing HIV envelope glycoprotein, *Vaccine*, **20**, 1295~1307 (2002)
- 30) 須賀泰世・高月文彦・須賀哲也: 微粒子化キノコエキスのマウス担癌モデルにおける抗腫瘍効果, *Biotherapy*, **17**, 267~273 (2003)
- 31) 梶浦正俊・須賀哲也: ナノテクノロジーによる機能性食品の開発, *Fragrance J.*, **32**, 87~96 (2003)
- 32) 奥村 康: 老化と免疫, 日本高齢消化器医学会誌, **6**, 19 (2004)
- 33) 海老名卓三郎: 担子菌アガリクス子実体抽出物の抗腫瘍効果—担子菌カワラタケ菌子体抽出物PSKとの比較—, *Biotherapy*, **17**, 33~38 (2003)
- 34) OKA, M., HAZAMA, S., SUZUKI, M., WANG, F., WADAMORI, K., IZUKA, N., TAKEDA, S., AKITOMI, Y., OHBA, Y., KAJIWARA, K., SUGA, T. and SUZUKI, T.: In vitro and in vivo analysis of human leukocyte binding by the antitumor polysaccharide, lentinan, *Int. J. Immunopharmac.*, **18**, 211~216 (1996)
- 35) 近藤浩史・裕 彰一・吉野茂文・佐野昭子・丹黒章・須賀哲也・須賀泰世・岡 正朗: Lentinanと各種免疫担当細胞結合様式の検討, 第25回癌免疫外科研究会抄録集, p.131 (2004)