

協和アガリクス茸粉末 (Agaricus Blazei Murill Powder) 単独または  
協和アガリクス茸粉末 (Kyowa Agaricus Blazei Murill Powder) +  
サメ軟骨粉末 (Powdered shark cartilage) 混合粉末経口投与時の  
犬の免疫系に及ぼす効果について

藤田道郎，織間博光，井谷恭子，栗田憲枝，金子真未，  
高村みさと，長谷川大輔，谷口明子，島田健次郎

小動物臨床 Vol.19 No.4 (2000.7)

別 刷



# 協和アガリクス茸粉末 (Agaricus Blazei Murill Powder) 単独または 協和アガリクス茸粉末 (Kyowa Agaricus Blazei Murill Powder) + サメ軟骨粉末 (Powdered shark cartilage) 混合粉末経口投与時の 犬の免疫系に及ぼす効果について

藤田道郎<sup>1)</sup>, 織間博光<sup>1)</sup>, 井谷恭子<sup>1)</sup>, 栗田憲枝<sup>1)</sup>, 金子真未<sup>1)</sup>,  
高村みさと<sup>1)</sup>, 長谷川大輔<sup>1)</sup>, 谷口明子<sup>1)</sup>, 島田健次郎<sup>2)</sup>

Effect of the Kyowa Agaricus Blazei Murill powder or the mixture powder preparation  
(Kyowa Agaricus Blazei Murill powder and Shark cartilage powder) on immunosystem of dogs

Michio FUJITA, Hiromitsu ORIMA, Kyoko ITANI, Norie KURITA, Masami KANEKO,  
Misato TAKAMURA, Daisuke HASEGAWA, Akiko TANIGUCHI and Kenjiro SHIMADA

## 要 約

放射線全身照射により免疫抑制状態を作成した犬に対し、人において免疫賦活効果のあるといわれている協和アガリクス茸粉末 (Kyowa Agaricus Blazei Murill powder: 以下 AB-P) と免疫賦活効果、血管新生抑制効果のあるサメ軟骨粉末 (Shark cartilage powder: 以下 SC) をそれぞれ AB-P 単独群および AB-P+SC 群にわけて経口投与を行った。そして AB-P 群、AB-P+SC 群それぞれが犬の免疫系に及ぼす効果について検討した。その結果、AB-P の実験では対照群において CD4 および CD5 が危険率 5% で有意に低下した。また AB-P+SC の実験では AB-P+SC 群が対照群と比較して放射線障害からより早い回復傾向を示した。これらから AB-P および AB-P+SC とともに犬に対して免疫賦活作用がある可能性が示唆された。

## SUMMARY

We investigated the effect of Kyowa Agaricus Blazei Murill powder with immunizator (AB-P) and the mixture powder preparation (Shark cartilage powder with immunizator and inhibitor effect of new vessel and Kyowa Agaricus Blazei Murill powder: AB-P+SC) per os to immuno system in dogs immunosuppressed by whole-body radiation. CD4 and CD5 of T lymphocyte subsets, decreased significantly ( $p < 0.05$ ) in control group compared to AB-P group. For AB-P+SC group, immuno system in dogs showed to recovery tendency earlier than control group. Our data suggested that both of AB-P and AB-P+SC may possess immunizator as to dogs.

Key words: 協和アガリクス茸粉末, サメ軟骨粉末, 腫瘍疾患, 犬  
Kyowa Agaricus Blazei Murill powder, Shark cartilage powder, immunosystem, dog

## はじめに

現在、獣医療の進歩に伴いコンパニオンアニマルの平均寿命が延長している。これらの状況の中で腫瘍は死亡原因の上位を占めてきている。腫瘍の発生増殖には免疫機能が関与しているといわれており、

免疫力を向上させることによって増殖を押さえる可能性がある。近年、様々な食品が免疫力を向上させることが知られている。その中の一つである協和アガリクス茸は免疫賦活作用が認められ、人の癌に対して効果があるといわれている。またサメ軟骨食品

1) 日本獣医畜産大学獣医放射線学教室 (東京都武蔵野市境南町 1-7-1)  
Division of Veterinary Radiology, Nippon Veterinary and Animal Science University, 7-1, Kyonan-cho 1-chome, Musashino-shi, Tokyo 180-8602, Japan  
2) 協和発酵工業株式会社 (東京都千代田区大手町 1-6-1)  
Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd. 6-1, Ohtemachi 1-chome, Chiyoda-ku, Tokyo.

も腫瘍の増殖や転移のために腫瘍自身が分泌する血管新生促進物質を阻害する、いわゆる血管新生抑制物質を有すると言われている。これらの2食品はすでに獣医臨床でも使用され、副作用も殆ど見ることなく腫瘍縮小効果や生活の質の向上を示している<sup>1, 2, 3)</sup>。しかし、これらの食品が動物に対してどの程度免疫系に影響を及ぼしているかについての詳細な報告がない。そこで今回我々は、放射線の全身照射により、免疫抑制状態においた犬に対し協和アガリクス茸単独または協和アガリクス茸+サメ軟骨混合粉末を経口投与し、その際の免疫系に及ぼす影響についての基礎的検討をおこなったので報告する。

**実験1 協和アガリクス茸粉末 (Agaricus Blazei Murill Powder) 経口投与時の犬の免疫系に及ぼす影響についての基礎的検討**

免疫賦活作用を有すると考えられている協和アガリクス茸粉末 (Agaricus Blazei Murill Powder) (以下、AB-Pと略す) を犬に経口投与し、その際の免疫系の変化について検討した。

**【供試動物および実験方法】**

供試動物として健康なビーグル成犬12頭 (年齢2-7歳) を対照群5頭、協和アガリクス茸群7頭に分け用いた。AB-Pの投与量は0.1g/kg/dayとし、放射線照射10日前から実験終了まで連日経口投与した。免疫抑制状態作成のための放射線照射であるが両群とも全身麻酔下でorthovoltage X-ray (2Gy) をビーグル成犬に全身一回照射した。測定項目は一般血液検査として白血球数、リンパ球数を免疫系検査としてTリンパ球サブセットであるCD4、CD5、CD8およびCD4/CD8比とした。そしてこれらの項目を照射前、照射後3-4日毎に14日間測定した。得られたデータをもとに統計学的処理を行った。すなわち、各測定項目について対照群とAB-P群との間における測定日毎のおよび両群の各測定項目について障害からの回復傾向が認められるまでに要した日数についてのそれぞれstudent's-t検定を行い、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。

**【結果および考察】**

測定日毎の検定では放射線照射により、対照群、AB-P群ともリンパ球数は低下傾向を示したが、両者間には有意な差は認められなかった (図-1)。し

かし、Tリンパ球サブセットであるCD4およびCD5においては照射後7日目に危険率5%でAB-P群に比し対照群において有意に低下した (図-2, 3)。

その他、CD8およびCD4/8には両者間で明らかな変化の違いは認められなかった (図-4, 5)。また障害からの回復傾向が認められるまでに要した日数にも差は認められなかった (図-6)。

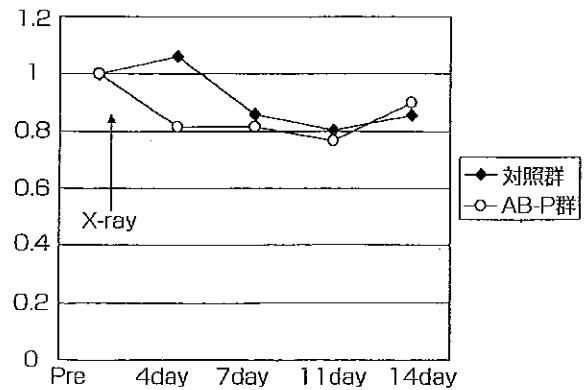


図-1 放射線照射前後におけるリンパ球数の変化

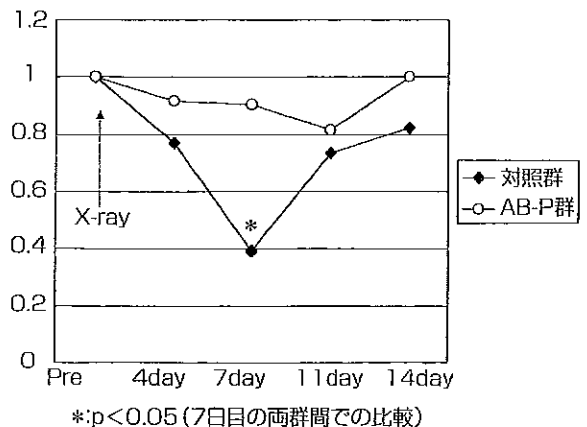


図-2 放射線照射前後におけるCD4の変化

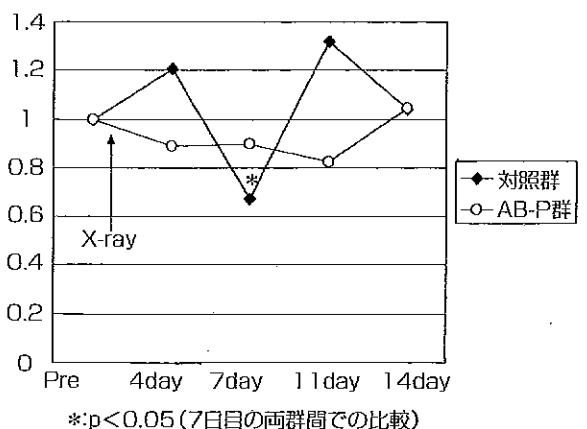


図-3 放射線照射前後におけるCD5の変化

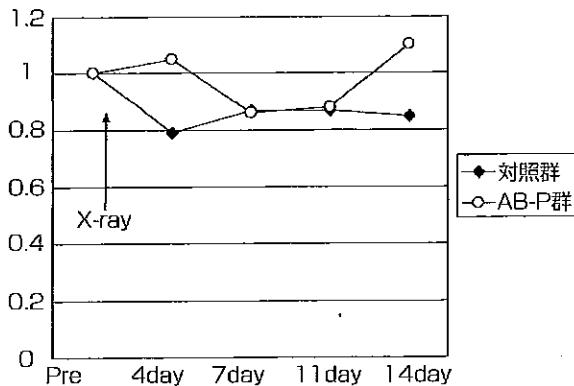


図-4 放射線照射前後におけるCD8の変化

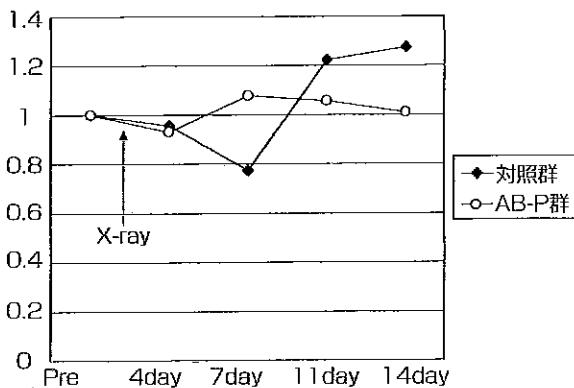


図-5 放射線照射前後におけるCD4/8の変化

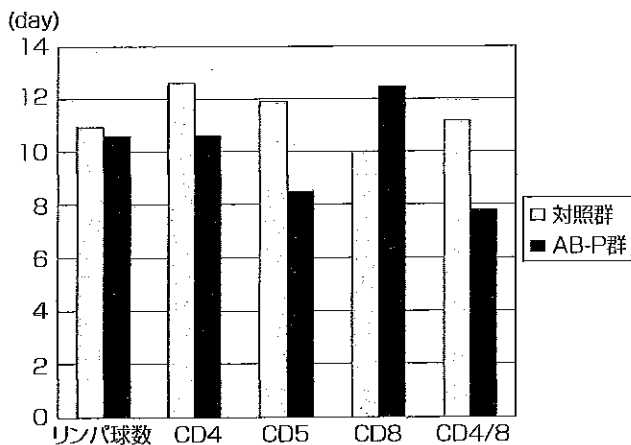


図-6 放射線傷害から回復傾向が認められるまでに要した日数

以上のことから、AB-P群は放射線照射による宿主の免疫抑制を防御している可能性が示唆された。

実験2 協和アガリクス茸粉末 (Kyowa Agaricus Blazei Murill Powder) + サメ軟骨粉末 (Powdered shark cartilage) 経口投与時の犬の免疫系に及ぼす影響についての基礎的検討

実験1で得られた結果をもとにさらにサメ軟骨粉末を加えた場合の免疫系に及ぼす変化について検討した。

#### 【供試動物および実験方法】

供試動物として健康なビーグル成犬13頭 (年齢2-7歳) を対照群5頭, 協和アガリクス茸粉末 (Kyowa Agaricus Blazei Murill Powder) + サメ軟骨粉末 (Powdered shark cartilage) (以下, AB-P + SCと略す) 群8頭に分け用いた。AB-P+SC (AB-P : SC = 1 : 1) の投与量は0.1g/kg/dayとし, 放射線照射10日前より実験終了まで連日経口投与した。免疫抑制状態作成のための放射線照射であるが両群とも全身麻酔下でorthovoltage X-ray (5Gy) をビーグル成犬に全身一回照射した。

測定項目は一般血液検査として白血球数, リンパ球数を免疫系検査としてTリンパ球サブセットであるCD4, CD5, CD8およびCD4/CD8比とした。そしてこれらの項目を照射前, 照射後2-4日毎に18日間測定した。

得られたデータをもとに統計学的処理を行った。すなわち, 各測定項目について対照群とAB-P+SC群との間における測定日毎のおよび両群の各測定項目について障害からの回復傾向が認められるまでに要した日数についてのそれぞれstudent's-t検定を行い,  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

#### 【結果と考察】

測定日毎の検定では放射線照射によりリンパ球数はAB-P+SC群において危険率5%で対照群に比し有意に低下した (図-7)。その他, Tリンパ球サブセットであるCD4, CD5, CD8およびCD4/8については両群とも照射後低下傾向を示したが, 両群間には有意差は認められなかった (図-8, 9, 10, 11)。

また障害からの回復傾向が認められるまでに要した日数ではCD4, CD5およびCD8では危険率5%でそれぞれAB-P+SC群に比し対照群において有意な延長を示した (図-12)。

以上のことから, 協和アガリクス茸粉末 (Kyowa Agaricus Blazei Murill Powder) + サメ軟骨粉末 (Powdered shark cartilage) は放射線照射により傷害を受けた免疫系をより早く回復させる効果があることが示唆された。

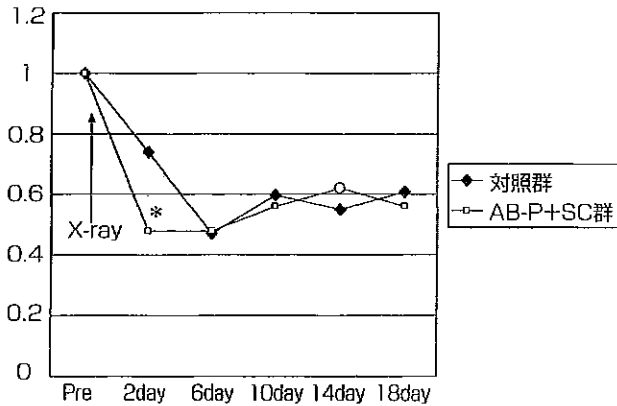


図-7 放射線照射前後におけるリンパ球数の変化

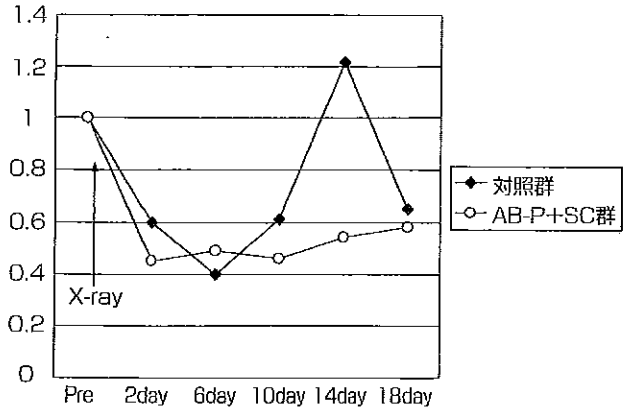


図-10 放射線照射前後におけるCD8の変化

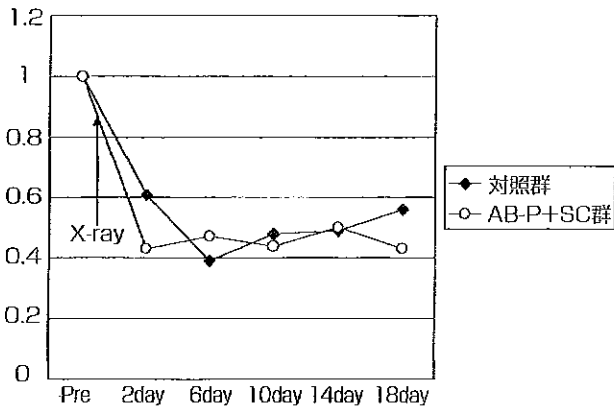


図-8 放射線照射前後におけるCD4の変化

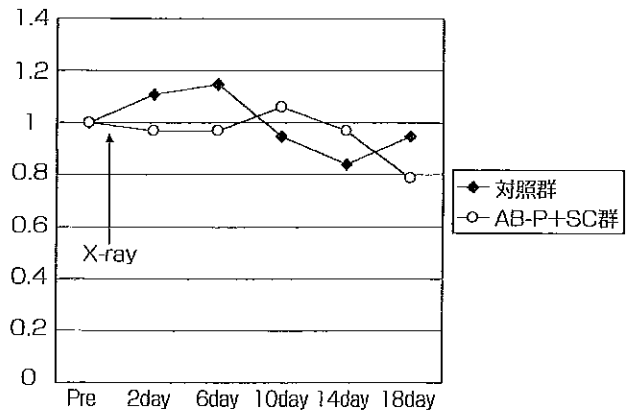


図-11 放射線照射前後におけるCD4/8の変化

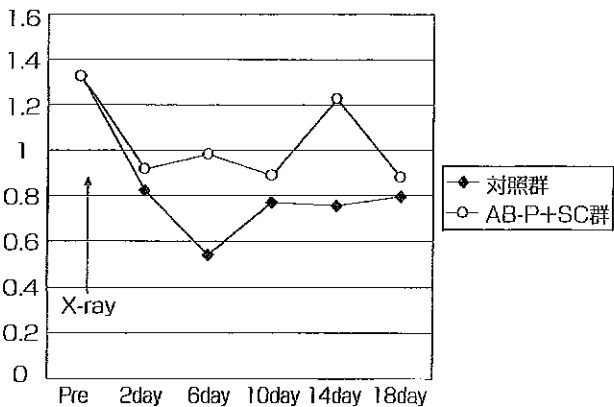


図-9 放射線照射前後におけるCD5の変化

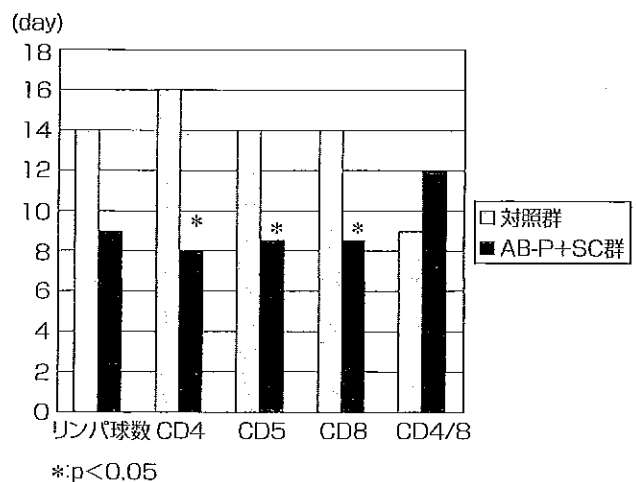


図-12 放射線傷害から回復傾向が認められるまでに要した日数

はインターフェロン、IL-2、モノクローナル抗体、腫瘍ワクチンなどの他に非特異的免疫調節または刺激物質と呼ばれるOK-432、レンチナン、PSK、十全大補湯、シゾフィランなどの免疫賦活作用を有する物質が含まれている。今回使用した協和アガリクス茸は学名を *Agaricus Blazei* Murill, 和名をカワ

### 総 括

免疫療法は第4の抗腫瘍療法といわれ、獣医臨床においても注目を集め始めている。免疫療法にはLAK, TIL, CTLなどの養子免疫療法, BRM (Biological response modifier: 生物学的応答物質)を用いた治療法などがあり、担癌動物の免疫機構を様々な形で増強している。このうち、BRM療法に

リハラタケと呼ばれる担子菌類ハラタケ科の茸である。その成分として $\beta$ -Dグルカン、 $\alpha$ -グルカンなどの水溶性、蛋白グルカンなどの脂溶性の多糖体を含み<sup>4)</sup>、これらは細胞性免疫に作用すると考えられている。すなわち、癌細胞に侵されている体内に入ると免疫担当細胞のマクロファージ、補体や細網内皮系機能を活性化させ、インターフェロンやインターロイキンなどのサイトカインの誘発を促進するBRMとして作用し、癌の進行を遅らせたり転移を防ぐ役目をして延命効果を発揮する。さらに癌細胞増殖抑制効果のあるステロイド類もその成分に含んでいる。その他、血糖下降、血圧下降、脂質低下作用などが報告されている<sup>5)</sup>。

一方、サメ軟骨の有効成分はムコ多糖類であり、腫瘍細胞が正常細胞から栄養をとるため、さらに微小転移腫瘍が遠隔部で生着するために余分な新しい血管を体内に作る作用を妨げる働きがある。その効果によって腫瘍の他にリウマチや関節炎による腫れや痛みといった進行を止めることが報告されている。その他に血管内皮細胞増殖阻害作用、metalloproteinase阻害作用<sup>6)</sup>、免疫増強作用、強力な鎮痛作用も認められている。以上のような作用を持つサメ軟骨が抗腫瘍療法として注目を集めている背景には、腫瘍とくに固形癌においては腫瘍血管数が予後と関連する<sup>7)</sup>と言われているからであり、現在サメ軟骨の水抽出物を用いた研究が行われている<sup>8)</sup>。

協和アガリクス茸とサメ軟骨を併用した場合、それぞれの単独作用に比べ、免疫増強作用や抗腫瘍作用は相乗効果が現れると言われている。

そこで今回我々は、放射線の全身照射を行うことにより免疫抑制状態を作成した犬に対し協和アガリクス茸単独投与または協和アガリクスとサメ軟骨混合投与が犬の免疫系にどのような影響を及ぼすかについて検討した。

実験1のAB-P単独投与についての検討ではリンパ球の免疫担当細胞であるTリンパ球サブセットの1つCD4が放射線照射後7日目においてAB-P群と比較して対照群で有意な低値を示したことから、さらにAB-P群の照射前と照射後2週間のCD4値にほとんど変化がみられなかったことからAB-Pの免疫系への賦活効果の可能性が示唆された。

実験2のAB-P+SC混合投与についての検討では対照群との間において両群ともに放射線全身照射後より低下し、有意差検定ではリンパ球数のみ危険率

5%で対照群に比し有意に低下したが、CD4などのTリンパ球サブセットには両群間においては差は認められなかった。しかし、放射線照射後のCD4、CD8などの免疫担当細胞の回復傾向はAB-P+SC群で有意に早かった。

以上、2つの実験結果から以下のことが考えられた。すなわち、2Gy照射による免疫担当細胞に対する傷害作用はAB-Pにより軽減できるが、5Gy照射ではAB-P+SCによっても防護できない。しかし、傷害からの回復に対しては効果があると考えられた。この回復傾向を示し始めた時間の短縮がAB-P+SCの併用効果なのか、SC単独の効果なのかについては今後検討する必要がある。

これらのことからAB-P単独経口投与およびAB-P+SCの経口投与は免疫賦活効果があることが示唆された。

## まとめ

放射線の全身照射を行うことにより免疫抑制状態を作成した犬に対し、協和アガリクス茸単独投与または協和アガリクスとサメ軟骨混合投与が犬の免疫系にどのような影響を及ぼすかについて検討した。その結果協和アガリクス茸単独投与および協和アガリクスとサメ軟骨混合投与はこれらの犬に対して免疫賦活作用を示した。

## 参考文献

- 1) 小林一也, 清水憲次, 加藤隆之, 舟橋紀男, 島田健次郎 (1997): 協和アガリクス (*Agaricus Blazei* Murill) の小動物への応用について. 第123回日本獣医学会講演要旨集, 258.
- 2) 成田美砂, 岡山恒久, 馬場朗子, 光岡心子, 石井克美, 上村博英, 西田孝司, 佐々木泰造, 堀口隆喜, 本郷久仁治, 島田健次郎, 内野富弥 (1988): 協和アガリクス (AB-P) の小動物の腫瘍, 肝障害への臨床応用. 小動物臨床, 17 (2): 31-41.
- 3) 藤田道郎, 織間博光, 野枝かおる, 馬場美岐, 井谷恭子, 栗田憲枝, 長谷川大輔, 谷口明子, 島田健次郎 (2000): 協和アガリクス茸粉末 (*Kyowa Agaricus Blazei* Murill powder) とサメ軟骨粉末 (*Shark cartilage powder*) 混合製剤の担癌犬および担癌猫への臨床応用. 小動物臨床, 19 (2): 37-41.
- 4) Takashi Mizuno (1995): *Kawaiharatake, Agaricus Blazei* Murill Medical and Dietary Effects. *Food Reviews International* 11 (1): 167-172.
- 5) Wang HK, TP. Ng, VE Ooi, WK. Liu and ST. Chng



- (1996) : A Polysaccharide-peptide complex from cultured mycelia of the mushroom *Tricholoma mongolicum* with Immunoenhancing and antitumor activities. *Biochem Cell Biol.* 74 (1) : 95-100.
- 6) Beliveau, R., Delbecchi, L., Beaulieu, E. et al. (1999) : AE-941: A potent Inhibitor of matrix metalloproteinase. *AACR.* 90: 3026.
- 7) 山田雄次 (1999) : 血管新生阻害剤の臨床試験の現状. *Biotherapy* 13 (2) : 1187-1192.
- 8) O'Reilly, M.S., Boehm, T., Shing, Y. et al. (1997) : Endostatin: an endogenous Inhibitor of angiogenesis and tumor growth. *Cell.* 88: 277-285.