

## サテライトセミナー

### 免疫担当細胞調節とプロポリス ープロポリスのミクロ化と生理活性ー

山口 宣夫

金沢医科大学 大学院代替基礎医学講座

The purpose of this study is to establish and apply a reliable method for CAM which is useful for evaluating the activity of CAM substances, PROPORIS. We evaluate the effect of this api substances as the same component of tuberculosis bacilli that consist wax substances, for anti-infectious immunity by phagocyte, CD positive cells for the background status of immune competent cells, by measuring the CD positive cell and cytokine containing cell count as a marker of T cells, B cells, macrophages and NK cells. Moreover, murine peritoneal exudate cells suspension were obtained after one week via oral administration of propolis. The amount of generated super oxide anion was calculated through measuring the optical density change of this supernatant using cytochrome-c which was reduced by generated super oxidative anion. I discuss the possibility of propolis through immunocompetent cell in number and function, including the effect of this substances for diabetes mellitus.

先進諸国では細菌感染症は抗菌薬の開発などによって過去の感染症となったものもある。結核症はその代表的感染症のひとつであろう。しかし、結核菌は教科書や実験室の中では今なお、宿主の細胞性免疫を強く賦活する代表の座を保ったままである。その理由として、結核菌の細胞壁が他の細菌に比べて特殊なためであろう。結核菌は細胞壁に蠟成分を含有しているので、「結核菌汚染物は火炎で処理すると殺菌できるどころか、返って周辺に菌体を飛散させる」と言い伝えられたのは懐かしい記憶である。プロポリスも組成中に蠟成分を有しているので、免疫賦活作用が充分期待される。我々は、このような期待の元にプロポリスの諸製剤を用いて、免疫担当細胞への影響をマウス並びにヒトにおいて検討した。また、プロポリスの蠟成分は水に難溶のため、エタノール抽出製剤が市場の主流を成している。しかし、私どもは資源の有効利用を意図してミクロ化を試み、プロポリスの全成分を余すところ無く利用する製剤を調製し、エタノール抽出製剤と比較した。今回報告する項目は以下の三項目である。

- 1) 免疫担当細胞に対する量的・質的作用
- 2) 生体由来細胞の抗酸化への影響
- 3) 実験的糖尿病動物の血糖値に及ぼす影響

### 免疫担当細胞に対する量的・質的作用

18-60歳の男女ボランティアを含むのべ10名について被検薬投与開始前日、投与開始後3日、8日、10日、末梢より5mlの静脈血をヘパリン存在下で採取した。

CD陽性細胞はCD2, CD4, CD8, CD11, CD14, CD16, CD19, CD56抗体液を4℃で30分間反応させた後、PBSで洗浄した細胞をFACScanで解析した。

サイトカイン保持細胞はIL-4, IFN- $\gamma$ 及びIL-1 $\beta$ 保持細胞を調べ、体液性免疫、細胞性免疫ならびに食細胞の機能発現の程度を測定した。

プロポリスが免疫担当CD陽性細胞の検出におよぼす影響

ボランティアにプロポリスを8日間連続投与した後、CD陽性細胞数の変化を投与前のそれと比較した。B細胞（CD19陽性細胞）に関しては変化は少なかったが、T細胞（CD2陽性細胞）は増加した。また、ヘルパー・インデューサーT細胞（CD4陽性細胞）も、サプレッサー・インデューサーT細胞（CD8陽性細胞）も8日目で増加した。

食細胞（CD11b）を中心とした細胞系は量的には増加の傾向はあるが、後述するサイトカイン保持細胞増加が顕著であった。

CD56陽性細胞はプロポリス投与により顕著な増加を示した。

プロポリスがサイトカイン保持細胞レベルに及ぼす作用をしらべると、IFN- $\gamma$ 保持細胞は急激に増加を示したのに対してIL-1 $\beta$ は8日目になって増加を示し、反応様式の異なりを示した。一方、IL-4の増加は認められなかった。

### 生体由来細胞の抗酸化への影響

このように食細胞系の強い活性化が示唆され、細胞性免疫の賦活と符号するわけであるが、スーパーオキシド（SO）のレベルにも影響を及ぼしうる点を考慮する必要がある。そこで、腹腔より食細胞を取り出して、SODデヒドロゲナーゼ（SOD）を指標に抗酸化能を測定した。その結果、エタノール製剤、ミクロ化製剤共に無投与群に比べて、顕著な変動は認められなかった。

### 実験的糖尿病動物の血糖値に及ぼす影響

次に、ストレプトゾトシン(STZ)で実験的糖尿病を誘発されたマウスにプロポリス諸製剤を10日間継続投与して、糖負荷試験を実施した。その結果、プロポリス投与群は無投与群に比べ血糖値は正常化される傾向を示した。この傾向はエタノール抽出並びにミクロ化群共に同程度であった。

今回は従来のマウス実験系で得られた基礎的知見を基に、ヒトにも経口投与可能なプロポリス製剤で比較した。ミクロ化製剤は資源の有効利用を図るのみならず、消化管を経由して、生体の免疫系を活性化することが期待されるからである。その理論的根拠として、中等度分子量物質の消化管壁移行は補体の副経路を活性化することが示されている。

プロポリスが食細胞内で処理される段階で多量のサイトカイン保持細胞が誘導され、その他のリンパ球を活性化し、免疫担当細胞賦活に繋げるものと考えられる。

最後に、プロポリス原料は種々加工を施され市販されているが、安全且つ適切な普及を考えたい。そのためには肝炎ウイルスなどの混入に対して除去的な対策をとる必要があり、この点についても言及したい。