

会長講演

WT1 ペプチドを用いた癌の免疫療法



杉山 治夫

大阪大学大学院医学系研究科機能診断科学講座教授

がんの免疫療法は、手術療法、化学療法、放射線療法の3大治療法につぐ、第4の治療法として、近年注目を集めている。免疫療法の最大の特徴は、副作用がないか、あっても軽度であるということである。この特徴が、免疫療法が近年注目を集めている最大の理由であろう。

免疫は、自然免疫と獲得免疫に大別される。自然免疫は、原始的な免疫であり、マクロファージなどの原始的な免疫細胞が中心的な役割を果たしている。自然免疫にひきつづいておこる、より高度な免疫が獲得免疫であり、Bリンパ球とTリンパ球が主役を演ずる。自然免疫によって処理され、提示された抗原に対してBリンパ球は抗体を産生し、Tリンパ球は細胞傷害性Tリンパ球(キラーT細胞)を誘導し、がんを傷害する。原始的な自然免疫が生じなければ、高度な獲得免疫は起こらない。よって、強い獲得免疫を起こすためには、自然免疫を十分に起こす必要がある。免疫は、自然免疫→獲得免疫と進行する。

この免疫療法は、非特異的と特異的に分けることができる。非特異的免疫療法は、非特異的に自然免疫を上昇させ、最終的にはがん患者体内でのがん抗原特異的免疫能を上昇させ、がんを傷害させる治療法である。特異的免疫療法は、がん抗原でがん患者さんを直接免疫したり、がん患者さんの血液を体外にとり出し、がん抗原で刺激することにより樹状細胞やリンパ球をがん抗原特異的に活性化し、これを患者さんにもどす治療法である。この治療法は、非特異的癌免疫療法とくらべ、がん抗原特異性が高いので、非特異的免疫療法よりも効果が出やすい。

がん抗原タンパク・ペプチド免疫療法は、合成したがん抗原タンパクやがん抗原ペプチドを皮膚に注射し、これらのがん抗原に対する自然免疫と、それにひきつづいておこる獲得免疫を誘起させ、がんを撲滅しようとする治療法である。我々は、WT1という遺伝子からできるがんタンパクの一部であるWT1ペプチドを用いて免疫療法を行なっているので、その詳細についてお話ししたい。ウィルムス腫瘍遺伝子WT1は、白血病などの血液悪性疾患や、ほとんどすべての種類の固形癌で高発現している。これらの患者では、WT1抗体が高率に検出され、WT1ワクチン投与前にすでにWT1特異的CTLの増加が高率に見られる。これらの結果は、WT1タンパクは高いimmunogenicityをもつtumor antigenであることを示唆している。WT1ワクチンの第I相臨床試験では、天然型9-mer WT1ペプチド(CMTWNQMNL)あるいは改変型9-mer WT1ペプチド(CYTWNQMNL)を0.3 mg/body → 1.0 mg/body → 3.0 mg/bodyとdose escalationして皮内注射した。26人にWT1ワクチンを1回以上投与した。微小残存病変をもった(WT1レベル高値)AMLの寛解期にWT1ワクチンの投与を開始した3症例では、3年半以上にわたって長期にWT1ワクチンの投与をつづけているが、WT1レベルは徐々に低下(白血球細胞量の減少を意味する)し、正常化した。白血球減少などの副作用は認められていない。臨床効

果評価病変をもった 20 例中、12 例において、腫瘍の縮小、白血病細胞の減少、腫瘍マーカーの低下などの臨床効果が出現した。これらの臨床効果と免疫応答（WT1 特異的 CTL の頻度が、WT1 ワクチン投与前に比し、1.5 倍以上増加した場合を免疫応答ありと定義した）との間に有意な相関（ $P=0.0397$ ）が見られた。上記の第 I 相臨床研究にもとづいて、改変型 WT1 ペプチド 3.0 mg / body、毎週 1 回、計 12 回投与する第 I/II 相臨床試験を開始し、第 I 相部分の安全性については、安全であることが確認されたので、第 II 相臨床研究に移行している。現在まで第 I/II 相臨床試験として 100 例以上の症例を重ねている。今後は、多施設共同臨床研究に移行したい。

がんの免疫療法は、副作用がないか、あっても軽微であるので、多くのがん患者さんが望んでいる治療法と言える。今後高齢者社会を迎え、高齢者のがんが増加すると思われるので、副作用の少ない免疫療法は、時代の要望でもあろう。

特別講演

求められる不確実性認識とその対応体系化

浅野 茂隆

早稲田大学理工学術院化学科
生命理工／生命化学専攻教授



1. 巨大な潮流の認識

人間社会は、現在、嘗て経験したことのない巨大な潮流に見舞われている。この潮流とは、通信情報技術の進歩によってもたらされた情報革命と異領域の科学・技術融合による死知識の増大を伴う知識の量、種類、複雑さの爆発的増大とその急速な社会展開である。個人自由主義の市場経済至上主義のもとではそれは研究開発内容や関連職種の詳細・多様化を同時に伴うものであり、それ故に社会面、経済面、学術面における方向性や体制の変化も余儀なくする。そこでは断片化された知識・技術・職種の複雑な相互関係への配慮とその統合または自己組織化が重視される。

中でも統合へ向けての必要性は経済面における知識集約型経済と、ゲノム医科学、幹細胞生物学、高次脳科学領域で急速な進歩が見られる学術面における生命科学・技術の進展において顕著な形でみることができる。そこで起こりうる変化は極めて急速であり、また、通常は時間、空間、知識の非同時性は避けられない。それに対しては現時点での優れた論理思考でもその先が十分に読み通せる制度設計・計画立案ができるものではなく、不確定要素を抱え込んで失敗に終わることも少なくない。

たとえば、科学技術の先導者としていち早くこの潮流に見舞われることになった強大国で制度も整備されてきた米国にあってもそれに向けての対応は試行錯誤であり、一定の対応ができるまでの点に到達できているわけではない。グローバル化によって米国の試行経験が多くの国々や人々へ情報として発信されているが、多くの国々では増大した科学的な不確実性ならびに社会的な不確実性を顕在化させる以上の効果は与えない。

科学的な不確実性は安全面での不安感を、また、社会的な不確実性は倫理面での不安感を社会に与えることで、人々に解決すべき新たな課題を提起している。行政や専門家はそれら不確実性に強い問題意識をもって、柔軟な対応が不可欠である。さもなければ、硬直化した制度や偽情報に動かされる時にはそこで混沌や停滞も生じる。ちなみに、中国では社会主義市場経済のもとで複線戦略政策をとることで米国を追い越そうと必死であるが、将来的には大きな不安を抱えている。

2. 価値観衝突の回避

異なる民族起源や歴史的や文明的や地勢的背景を有する社会の間では勿論のこと、同じ社会であっ

でも遺伝子や生育する生活環境の違いが存在する以上は個人個人の間でも経済、情報、教育、知識などの様々な格差が生じ、その結果として価値観は多様となる。このような価値多元社会では様々な形の強者が生まれるのは必然であり、不確実性が存在する中ではグローバル化や細分化を契機に強者理論の弱者への強制はいとも簡単に起こってしまう。

そして、それは制度設計の遅れで強者の利己的欲望が極端に肥大化して社会から信頼を受けなくなっている場合には価値観の衝突は情動的なものに移行しやすい。その衝突は拙速なグローバル化に伴う南北格差や専門職種間の対立を一層拡大させ、それによって社会共同体としての使命として望ましい科学技術の発展さえにも強いブレーキをかけることになる。民主主義の確立に失敗した国家や専門家間の情報格差・知識格差する場合にはそれは普遍化を目指すべき価値判断基準にも混乱を招き不幸な‘滑り坂’現象をもたらしてしまう。とくに国際間共同研究を企画する場合にはそのことを立案者は十分に配慮すべきである。

3. 社会システム変革の必要性

現代社会は、今後も科学と技術が一体となって生み出した強力なエンジンによって動いており、それが富の創出の原動力となり研究開発を促す経済的インセンティブを生み出していくことは誰も否定しない。しかし、工業経済から多様化・細分化する知識経済体制への混乱を伴う移行期にあって専門家集団はそれを期待する余りに短時間では解決することが難しい技術以外の障害、たとえば、新たな制度設計の遅れへの対応に追われるだけで、それが目先のことに目を奪われないで原因と結果が限られた時間と空間の中に捉える人間としての能力と叡智をも低下させ開発を抑制しているのではないかと自らを疑う必要もあろう。

不確実性が存在する中、非同時性が回避できない中で科学と論理に対して敬意をもって対応するならば、技術の進歩、とくに医療技術の進歩と人間としての成長と叡智に頼れる方法を同時に考える必要性が生じていると言える。しかし、それはわが国の様に硬直した大学学部制度とそれに関連する行政システムの下では全体を一度に変えることは決して容易なことではない。医療領域では医学部出身以外の様々な専門家が連携する必要がある、リスクが避けられず、国家レベルでは少数の研究開発プロジェクトの厳選が望まれている初期研究開発段階だけでも、特区構想の下に知識経済に適合するプロトタイプとして稼働させるといった中国がとる複線戦略に類似した形態も可と思われる。

そうであればマトリックス型運営によって社会の様々な機能を有するエンティティーが連携させながら積極的に関与する模範的なシステム、創造力とコミュニケーションスキルとリテラシーもった様々な専門家を育成する教育研修システム、不確実性を認識する中での社会的合意システム、効率のよい研究開発システム、セーフティネットとしての安全性検定システム、ゲノム情報の共有のためのネットワークシステムを社会から広く信頼を得た形で世界に向けて発信できるようになると思われる。知的経済への移行期であるからして共有リソースに関しては生産消費活動という形で先行する奉仕を組み入れることも必要であることを国が強く認識しそれに対しては責任を持って財政的に不安がないように支えるようにすれば、それは決して困難ではない筈である。

シンポジウム（基調講演）

がん免疫療法への期待とその進展

珠玖 洋

三重大学大学院医学系研究科病態解明医学講座
がんワクチン治療学，遺伝子・免疫細胞治療学教授



身体に優しく有効な癌治療法のひとつとして、免疫療法への期待が膨らんでいる。各種ヒト癌特異的なキラーT細胞の認識する抗原ペプチドとそれらの支配遺伝子の同定が大きな礎となっている。すでに国内外で、同定された抗原ペプチド等の投与による癌ワクチンの臨床試験が進みつつある。キラーT細胞活性の増強や維持には、CD4⁺T細胞が重要な役割をもつことが知られている。我々はこれまで癌に対する免疫療法の開発を目指して、ヒト及びマウス腫瘍系で、キラーT細胞の認識する抗原ペプチドの同定と解析を進めてきた。更に、キラーT細胞の活性増強を示すヘルパーT細胞の認識するヘルパー抗原を同定すると共に、ヘルパー抗原が拒絶対象の癌細胞により産生される蛋白に由来することが重要であることを明らかにした。

キラーT細胞とヘルパーT細胞が認識する抗原ペプチドを含む多価性癌ワクチンとして、HER2 短縮型蛋白（N末端より146個のアミノ酸よりなる）と疎水化多糖類との複合体（CHP-HER2）を作製した。マウスモデルにおいて *in vitro*, *in vivo* での免疫応答の解析を行った結果、免疫マウスではHER2特異的IgG抗体が誘導されると共に、HER2由来ペプチド特異的キラーT細胞が誘導された。キラーT細胞誘導能および抗腫瘍性の両者において、CHP-HER2免疫がキラー抗原ペプチド単独免疫より優れていた。CHP-HER2は多価性癌ワクチンとして有効なものとなる可能性が期待され、“HER2抗原発現腫瘍でHLA-A2402を有する患者に対するコレステリル疎水化多糖類・HER2蛋白複合体(CHP-HER2複合体)による免疫的治療第1相試験”を行った。

我々や諸家によるがんワクチンの臨床試験の結果を踏まえて、免疫療法の次世代癌治療での位置づけを考えたい。

シンポジウム

抗がん NK, CTL を誘導するアジュバント免疫療法の確立へ向けて

瀬谷 司

北海道大学大学院先端生命科学研究院
大学院医学研究科教授



がんは遺伝子病で宿命的に抗原性をもつ。がんが成立するには抗原性を隠し、宿主の免疫監視を回避する必要がある。従って免疫能を上げる治療法（免疫療法）は理論に合致し長く試みられてきた。しかし、がん抗原（ワクチン）のみの投与では 2.5%程度の患者さんにしかがんの退縮が見られないことがメラノーマなどの症例で検証された（Rosenberg et al., 2004 Nat Med）。抗原は微生物パターン分子（アジュバント）と併用して始めて樹状細胞によって提示される。本講演ではがんの有効なアジュバントの免疫応答を解説し、真に有効な免疫療法の確立へ情報発信することを目指す。

抗原+アジュバント（ペプチドワクチン療法）におけるアジュバント免疫応答とは樹状細胞に抗原とアジュバントを同時刺激して誘導される抗原提示と免疫細胞（エフェクター）の活性化である。最近アジュバントは樹状細胞に発現する Toll-like receptor (TLR) のリガンドであることが判明した。ヒト TLR は 10 種類存在するが、それぞれ異なる微生物成分を認識し、特有のアダプター分子を介して様々な細胞応答を誘起する。この観点から我々は、1. ヒト TLR の抗体を系統的に作成し、TLR の局在、機能を解析し、2. どの TLR が如何なるエフェクター細胞を誘導、活性化するかを査定し、3. 合成アジュバントの抗がん免疫療法の適用性を *in vivo*, *in vitro* で検討してきた。以下に成果を列記する。

1. ヒト抗原提示樹状細胞（mDC）、リンパ球様 DC（pDC）の TLR の分布と局在は異なる。抗原提示は mDC の TLR3 か TLR2/4 を活性化すると最も促進する。TLR3 は細胞内 endosome, TLR2/4 は細胞上に発現する。TLR 下流分子として MyD88, TICAM-1 (TRIF) が同定できた。免疫沈降で TICAM-1 には NAPI1 と IRF-3 活性化 kinase 群が結合した。
2. ヒト樹状細胞 TLR は TLR サブセットごとに異なったエフェクターを活性化する。TLR2/4 は NF- κ B 依存性のサイトカインを産生せしめ、外来抗原の CTL 誘導に関与する。TLR3 はそれに加えて IL-12, IFN- α/β を誘導し、NK を活性化しうる。抗原提示樹状細胞において、TLR2/4 も TLR3 も cross-priming を誘導する。この TLR 応答は抗がんペプチドの免疫増強に必須である。マウス移植がんのモデルでは TLR アダプター MyD88, TICAM-1 がそれぞれ CTL, NK 活性化を誘導する。これらエフェクター誘導はがんの退縮と連動する。
3. 合成物のなかには TLR2, TLR3 のアゴニストがあり、マウスモデルで期待どおり抗がん活性を発揮した。TLR3 アゴニストは TICAM-1-IRF-3 依存性に IFN 誘導活性を持ち、CTL, NK を誘導した。副作用をクリアすればこれらは免疫アジュバントとして臨床応用が可能であろう。

膵癌に対する細胞療法

Cell Therapy for Pancreatic Cancer

岡 正朗

山口大学大学院医学系研究科
消化器・腫瘍外科学教授



We performed cell therapy using cytotoxic T lymphocytes (CTLs) stimulated by the MUC1-expressing human pancreatic cancer (PC) cell line YPK-1 for 24 patients with resectable PC. Median survival time was 17.8 months for patients with resectable PC who underwent curative surgery, and 1-, 2-, and 3-year survival rates after surgery were 83.3, 32.4, and 19.4%, respectively. Liver metastasis was found in only 2 patient and no side effects of this therapy were observed. We also treated 15 patients having unresectable PC by MUC1-CTL and dendritic cells (DC) pulsed with MUC1-peptide. One patient had CR and 4 had SD. Cell therapy may be effective for pancreatic cancer patients.

【目的】膵癌に対して、MUC1を認識する細胞障害性T細胞（MUC1-CTL）およびMUC1ペプチドでパルスした樹状細胞（MUC1-DC）を用いた細胞療法の効果について報告する。

【対象】切除可能膵癌24例を対象に術後補助療法としてMUC1-CTL療法を行った。また、切除不能膵癌15例に対してMUC1-DC療法を行った。

【結果】膵癌切除例のmedian survival timeは17.8ヶ月、1、2、3年生存率はそれぞれ、83.3、32.4、19.4%であった。肝転移再発は僅か2例であったが、局所再発が14例と多く認められた。有害事象は認めなかった。切除不能例の成績は、CR1例、SD4例であり、ある程度の有効性は認められた。

【結語】膵癌に対する細胞療法は副作用もなく、有効な治療法になると考えられた。

樹状細胞を用いたがんの個別化免疫療法

Individualized immunotherapy using dendritic cells

河上 裕

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞情報研究部門教授



Based on the analysis on immune responses to the identified tumor antigens, we have developed individualized dendritic cell (DC) based immunotherapies. One is the immunization with DC pulsed with autologous tumor lysates, and the clinical trial demonstrated tumor regression in some melanoma patients. The other is the intratumoral administration of DC pulsed with BCG-CWS following cryoablative tumor pretreatment. This protocol is effective on relatively large tumors in mouse model. Three clinical trials for liver metastases, melanoma, and lung cancer, are currently in progress.

我々は、ヒト腫瘍抗原を同定し、免疫応答を検討した結果、癌細胞の遺伝子異常、特に癌の悪性形質に関与する異常遺伝子に由来する変異ペプチド抗原が、癌の免疫学的拒絶の誘導に有用であること、それらはしばしば自家固有抗原であること、また、共通抗原でも、癌細胞での発現量や HLA タイプも含めた免疫応答能に規定されて、症例毎に免疫原性は異なることを見いだした。すなわち、個別化免疫療法の必要性が示唆された。

自家腫瘍を用いる個別化免疫療法として、我々は、自家腫瘍成分で免疫する方法と、自家腫瘍内に免疫増強操作を加える方法を試みた。前者として、東大医科研山下教授とともに、悪性黒色腫凍結融解物を取り込ませた樹状細胞 (DC) で免疫する臨床試験を実施したところ、10 例中 2 例で複数の転移巣が急速に中心性壊死をきたす退縮が起り、生存期間が延長したと考えられた。この機序として腫瘍血管循環障害が考えられ、臨床効果がみられた症例では腫瘍血管内皮細胞に高発現する分子に対する免疫応答が誘導されていた。

腫瘍内免疫増強操作として、マウス腫瘍モデルを用いて、単純ヘルペスウイルス (HSV) の腫瘍内投与により、HSV タンパクや核酸による DC 活性化を介して、全身性に誘導された抗腫瘍 T 細胞により、同じマウスの未処置腫瘍をも退縮できることを見いだした。次に、DC 腫瘍内投与の効果を検討した。DC 単独投与の効果は弱いので、腫瘍の凍結融解前処置を行うことにより、投与 DC による腫瘍抗原取り込み効率を上げ、さらに、DC に BCG-CWS などで TLR 刺激シグナルを適切に入れて、DC 成熟活性化を促進させる改良を加えることにより、抗腫瘍効果の増強に成功した。

この方法を臨床試験で試すために、GMP 規格抗 CD14 抗体磁気ビーズと CliniMACS 装置を用いて分離した単球から DC をバック内で誘導する半閉鎖法を確立し、最初に、進行消化器癌に対して、KLH 感作 DC を腫瘍内投与する臨床試験を実施した。頻回に化学療法を受けた進行癌症例からは、樹状細胞の回収率や成熟化能が低下する可能性があることが判明した。腫瘍組織内では免疫抑制的環境のために、投与樹状細胞が十分に免疫誘導できない可能性が考えられたが、本臨床試験では、DC に感作した KLH とウィルスペプチドに対する全身性の免疫応答の上昇が確認された。重篤な副作用は認められなかったが、抗腫瘍効果は、1 例で 3 個の小さな肝転移巣の消失が認められただけで弱かった。現在、悪性黒色腫皮下腫瘍と肺癌に対して、凍結融解腫瘍前処置後の BCG-CWS 感作 DC 腫瘍内投与、また消化器癌肝転移に対して凍結融解前処置後の KLH 感作 DC 腫瘍内投与の臨床試験を開始している。

0-1-1

波動療法による癌の短期改善法

○菱木 近義¹⁾, 土屋 光代¹⁾

1) 東洋医学総合研究所

It is thought that the direction of a healthy person where the spin movement the atom and in where the body is composed the molecule is rotated is normal. It is thought that the person with cancer has the reverse-spin movement. Cancer is improved with a rainbow tape etc. of seven colors. It is thought that the rainbow tape of seven colors normalizes the electronic spin movement on an atomic inside. The presence of the gene of the cancer before the rainbow tape is pasted and after it pastes it is examined in the wave motion test by which O-Ring Test is applied. It is understood that the gene of cancer decreases in a short term. There are an example improved by cancer in a short term etc.

【目的】

原子の中にある電子の自転がスピン運動となり電磁界を発生させる。健康な人は、スピン運動が正常な回転方法であるが、難病を持っている人は、この回転が逆になる逆スピン運動が多くなるといわれる。逆スピン運動が少なくなり、正常なスピン運動が多くなるようなレインボーテープの貼り方を考案した。レインボーテープからでる7色の光である電磁波が、病巣部の癌などから出る電磁波と複合的に逆位相になるようにマッチングをさせれば症状の改善が可能であると考えた。それをふまえた施術を行い、短期間で癌などが改善した例などをとりあげ、癌の遺伝子の有無という立場などから、レインボーテープなどを使った波動療法の威力について、考察をしていく。

【方法】

プラチナ繊維でやわらかく貼りやすく作ってある7色のレインボーテープ（上底3mm 下底6mm 高さ2.5mm の台形・直径2.2mm の円形の2種類）を、癌の患部の皮膚上に、赤・白・黒・黄・緑・青の順にレインボーテープを貼る。足の裏にある腎経上の第一癌根といわれる然谷近傍には黒・紫の順でテープを貼り、同じく腎経上の第2癌根といわれる湧泉には黒・赤の順でテープを貼る。前の胸にある任脈の華蓋には、赤・白・黒・黄・緑・青の順にレインボーテープを貼る。台形か円形かのどちらかを選ぶが、症状の軽い方は台形のレインボーテープを、症状の重い方には円形のレインボーテープを貼る。貼る順番は、病巣部とマッチングをとるため、オーリングテストまたはそれを応用した波動テストで決定した。癌以外の難病・糖尿病・リウマチなどの膠原病・そううつ・統合失調症・認知症・パーキンソン・アルツハイマー・水銀中毒の貼り方も上述の貼り方に準ずる。

さらに症状により次の追加をする。上海中医大学の漢方医学と臨床に基づいて作られたサプリメントとして、癌などの難病を改善例がある五行室（各経絡の気の流れにあわせたもの他11種類から選択飲用）。フランネル（無農薬栽培の綿）に玉川温泉の北投石でつくったお湯（水でも可）と五行室を溶かしたものを浸して乾かし、透明テープを貼り、2cm角か円形に切りとったもの（レインボーテープと重ね貼り）。アロマオイル（患部を中心に体にぬる）。但し、必ず波動テストにより選別し、気を入れることを忘れない。

なお最初に、最低条件として、虫歯に充填する水銀などの含まれるアマルガムの除去を徹底的に行わせている。

【結果】

人数的な症状改善の内訳は、当日発表させていただくことにする。

癌の方で放射線療法・抗癌剤・手術などをせず上述の波動療法のみ行った方は全員生存している。

癌の方で放射線療法・抗癌剤・手術など行っていて上述の波動療法も行った方は過半数生存している。

癌以外の難病にも、上述の波動療法も行った方は、ほとんどの人が何らかの改善をしている。

特に糖尿病は、ヘモグロビンA1Cの数値や症状から考察すると、上述の波動療法を行った方全員、いまのところ改善している。病院の指示でインシュリンを打たなくなった方もおられるので驚きである。

【結論】

レインボー療法などを使った波動療法は、癌などの難病に対する驚異的な改善例が多くみられる。それゆえ、波動療法における電磁気学的・量子力学的な根拠の解明をより深くする研究をしていく必要がある。

0-1-2

WT ペプチドワクチンによる膠芽腫に対する癌免疫療法

WT1 peptide-based immunotherapy for the patients with glioblastoma

坪井 昭博¹⁾, 岡 芳弘²⁾, 丸野 元彦³⁾, 泉本 修一³⁾, 橋本 直哉³⁾,
大野 智¹⁾, 西田 純幸⁴⁾, 尾路 祐介⁴⁾, 吉峰 俊樹³⁾, 杉山 治夫⁴⁾

1) 大阪大学 癌ワクチン療法学, 2) 呼吸器・免疫アレルギー内科学,
3) 脳神経外科学, 4) 機能診断科学

Wilms' tumor gene WT1 product is an attractive universal tumor antigen. In this study, we performed WT1 peptide-based immunotherapy for nineteen patients with glioblastoma. The patients were intradermally injected with an HLA-A*2402-restricted, 9-mer modified WT1 peptide emulsified with Montanide adjuvant at weekly intervals for 12 weeks. Among the nineteen patients, two patients had partial response (PR), nine stable disease (SD) and eight progressive disease (PD) in RECIST criteria without systemic adverse effects. These results indicated that WT1 peptide-based immunotherapy should be a promising treatment for patients with glioblastoma.

【目的】

我々はこれまでに、WT1 遺伝子が造血器悪性腫瘍や多くの固形癌で発現していること、またその遺伝子産物は高い抗原性を有することを明らかにしてきた。これらは WT1 遺伝子産物が癌免疫療法の標的として適していることを示すものであり、我々は WT1 を標的とした癌免疫療法の臨床試験を行っている。脳腫瘍の中でも悪性度が高く難治性である膠芽腫に対する WT1 ペプチドワクチン療法の安全性と有効性を評価することを試みた。

【方法と結果】

評価対象患者は HLA-A*2402 (日本人の約 60%が有する) を有し腫瘍組織で WT1 発現陽性であった再発・難治性膠芽腫患者 19 例である。HLA-A*2402 用の WT1 ペプチド (CYTWNQMNL) 3mg/body を Montanide ISA51 adjuvant とともに週一回皮内接種し、12 週間後に副作用と効果を評価した。その時点で Clinical benefit があつたと考えられた患者はワクチン投与を 12 週以降も続行した。副作用としては、ワクチン接種部位の局所発赤を認めた。ワクチンと因果関係のある全身的な副作用は認めなかった。効果としては、膠芽腫 19 例で、PR 2 例、SD 9 例、PD 8 例であつた。また Progression free survival の有意な延長も観察された。

【結論】

再発・難治性膠芽腫患者に対する WT1 ペプチドワクチンの投与は安全と考えられた。腫瘍退縮がもたらされたり腫瘍の進行が長期に抑制された症例が多く存在した。これらにより、WT1 ペプチドワクチンは再発・難治性膠芽腫患者に対する新しい治療法として期待できると考える。

0-1-3

がん患者の補完代替医療の受療に対する準備性に関する研究

Psychological readiness for CAM use among cancer patients

○平井 啓^{1),2)}, 古村 和恵¹⁾, 井倉 技¹⁾, 所 昭宏³⁾,
兵頭一之介⁴⁾, 住吉 義光⁵⁾, 伊藤 壽記¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座, 2) 同コミュニケーションデザイン・センター,
3) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター, 4) 筑波大学大学院, 5) 国立病院機構四国がんセンター

This study attempted to explore the psychological readiness of complementary and alternative medicine (CAM) use among Japanese cancer patients, and revealed that there were a lot of potential CAM users and psychological variables greatly influenced the stage of CAM use.

【目的】

がん患者における補完代替医療 (CAM) の受療行動の実態を, 前熟考期 (全く関心がない), 熟考期 (関心はあるが使用していない), 準備期 (情報を収集している), 実行期 (最近始めた), 維持期 (半年以上継続して使用している) の5つの準備性の段階に分け, その心理学的背景を明らかにするために, 応用行動理論を用いた質問紙調査を行った。

【方法】

3つのがん専門病院に入院中ならびに外来通院中のがん患者に対して, 1100部の質問紙を配布し, 521名から有効な回答を得た。質問紙の主な項目は, がんに対する何らかの効果・効用を目的としたCAMの使用に関する応用行動理論を用いた項目, 自己効力感に関する項目 (SEAC), 心理的苦痛に関する項目 (HADS), 主観的な身体症状に関する項目 (MDASI-J) であった。

【結果】

対象者の平均年齢は, 59.9±11.9歳, 男性246名, 女性270名であった。CAM受療の準備性段階は, 前熟考期74名 (15%), 熟考期208名 (44%), 準備期31名 (7%), 実行期66名 (14%), 維持期92名 (20%) であった。CAM受療の理由を尋ねる項目のうち, Pros (恩恵・メリット) の項目で最も「あてはまる」の頻度が高かったのは, 「体力・免疫力が高まる」(N=272 [53.1%]) であり, Cons (負担・デメリット) では, 「副作用が気になる」(N=187 [37.9%]) であった。CAM受療の準備性段階別にPros得点, Cons得点を比較したところ, 前熟考期から実行期のように準備性の段階が上がるにつれ, Pros得点は有意に高くなる ($p < .001$) のに対して, Cons得点は有意に低くなる ($p < .001$) ことが明らかになった。また, 準備性の段階が高くなるにつれ, 家族からの期待得点が有意に高くなっていた ($p < .001$)。

【結論】

がん患者において, CAM受療の準備性の段階が上がるに伴って心理的態度の内容が変わり, 家族からの影響が強まることが明らかとなった。よって, がん患者がCAMの使用に心理的態度が大きく関与していることが示された。

0-2-1

ダイズ機能成分による脳神経系への効果・作用： 閉経サルモデルを用いたゲノム評価試験

Genomics on Effect of Soy Functional Component for Nerve-Brain System in OVX-Menopause Monkey

○中村 伸¹⁾, 光永 総子¹⁾, 出井 早苗¹⁾, 橋本 寛之¹⁾, 林 隆志²⁾

1) 京大霊長類所・分子生理・遺伝子情報, 2) イナリサーチ/INARP

Pre-clinical studies using non-human primates have potent merits to examine the effect of functional foods, since their biomedical characteristics, genomic nature, life span, metabolic systems, and circadian rhythm, are markedly similar to those of human. Especially structure and function of nerve-brain system are almost same in monkey and human. Disorders in brain functions, memory, recognition and/or behavior, are well known in post-menopause women. Soy functional component, isoflavone (IF) or β -conglycinin (β -CG), are expected to be effective to these brain disorders, even though little evidence at the molecular level has been accumulated yet.

In previous studies we revealed previously unknown action of β -CG, but not IF, for osteoporosis in OVX-menopause monkey model. In current study we examined the effect of the soy component(s) for the menopause-related disorder in brain functions, by mean of gene expression profiling of several key factors (19genes) associated with main nerve-brain system.

[目的・背景]

ダイズ食品・成分の体調機能については、ことに代替医療の観点から、閉経・加齢に伴う機能障害の緩和・改善作用の分子基盤の解明が望まれている。我々は霊長類モデルでのゲノム・バイオメディカル研究の一環として、カニクイザルでの閉経モデルを作成し、昨年度はダイズタンパク質・ β -コングリシニンの高脂血症および骨粗鬆症に対する改善・緩和作用を報告した。今年度は、海馬・大脳皮質など脳主要部位における機能遺伝子の発現プロファイルを通じて、閉経・加齢後の脳神経系機能に対するダイズイソフラボン (IF) あるいはダイズタンパク質・ β -コングリシニン (β -CG) の作用・効果を評価検討した。

[材料・方法]

卵巣摘除 (OVX) した閉経サルモデルに、ダイズ成分として β -CG あるいは IF を、ヒト摂取相当量を長期(40 W)連続経口投与した。コントロール(Ctr)群, β -CG 投与群および IF 投与群について、安楽死後、記憶・認知・行動・運動に関わる脳・神経主要部位の海馬, 大脳皮質 (前頭葉), 視床下部, 嗅球, 小脳を採取した。得られた脳試料から高純度 RNA を調製し、遺伝子発現プロファイルに用いた。試験対象遺伝子として、ニューロトロフィン (NGF, BDNF, NT-3, NT-4/5) とその受容体 (TrkA, TrkB, TrkC, p75), アポトーシス関連因子 (Bax, p53, BclxL), アルツハイマー病因子 (Seladia-1), ステロイドホルモン関連因子 (ER α , ER β , PR, CYP17, CYP19) および Hypoxia 応答因子 (VEGF, TF) を選定した。リアルタイム RT-PCR でこれら機能遺伝子の発現増減プロファイルを比較解析した。

[結果・考察]

今回の発現プロファイリングから、閉経サルモデルにおいても神経成長因子系, アポトーシス系, ステロイドホルモン系および Hypoxia 応答系の遺伝子群は、部位・領域特異的な発現特性を示すことが明らかになった。ダイズ成分 (β -CG あるいは IF) 投与によるこれら機能遺伝子の発現増減の比較解析から、閉経・加齢後の脳神経系機能に及ぼす β -CG, IF の効果・作用の評価を進め、興味深い知見を得ている。

0-2-2

田七人參含有加工食品（深温健美源・HABA 社製）の 経口投与における女性の冷え性とNK細胞活性に及ぼす効果

The effect of oral intake of the processed food containing panax notogingseng (BLIEF GINSENG & GINGER TABLET・HABA Laboratories,Inc.) on female poor circulation and NK cell activity

○伊藤マモル¹⁾，鈴木 安²⁾，蔵田 将広³⁾，渡辺 繁⁴⁾，本江 朝美⁵⁾

1) 昭和大学教育部， 2) メディカルモール株式会社， 3) グラシヤス株式会社，
4) 横浜総合病院， 5) 昭和大学保健医療学部

The purpose of this research examines the effect when eating the BLIEF GINSENG & GINGER TABLET(BGGT) for one month. NK cell activity and a questionnaire was conducted for 42 women on the subject.

Consequently, when eating BGGT, 76.9% of EF group was increased for NK cell activity, and 41.7% of EA group was increased.As for the result of a questionnaire, when eating BGGT, EF group and EA group of a poor circulation petition decreased. Moreover, the quality of sleep has improved.

In the result of this research, eating BGGT improves poor circulation. It has suggested having the effect which is useful to prevention poor circulation.

【目的】いわゆる冷え性に関連する様々な不快症状に悩まされている人々は少なくない。一方、体温の低下は免疫機能を低下させる。冷え性の症状改善には、規則正しい生活習慣を心がけ、適度な運動で自律神経のはたらきを正常化させ、血液の循環をよくすることが重要とされるが、それらのエビデンスは少ない。

本研究では、血行促進、免疫力向上などの効用を有する田七人參を主成分とした加工食品である深温健美源（HABA 社製）の1ヶ月間の経口投与が及ぼす効果について検討した。

【方法】被験者は、19～74歳までの女性42名（36.4±16.4歳）を無作為に2群に分け、EF群（21名）はpre測定終了の翌日から1ヶ月間に深温健美源を1日10粒ずつ継続摂取し、次の1ヶ月間は摂取を止め、これをコントロールとした。EA群（21名）はpre測定終了後の翌日から最初の1ヶ月間をコントロールとし、次の1ヶ月間に同量の深温健美源を継続摂取した。pre測定後、1ヶ月おきに、アンケート調査を実施し、血液検査（NK細胞活性、血中脂質、肝機能）、皮膚表面温、皮膚血流量を測定した。測定は、温度を一定に保った部屋（22.4±0.5℃）で馴化後に行った。

【結果と考察】深温健美源の摂取によって、NK細胞活性はEF群で76.9%、EA群では41.7%が増加した。また、皮膚温や皮膚血流量の増加も認められたが、いずれの測定値にもEF群とEA群の間に有意差は認められず、pre測定値との有意差もなかった。他方、アンケート調査の結果では、深温健美源の摂取によって、EF群とEA群ともに冷え性の訴えが有意に減少し、睡眠の質に有意な改善が認められた。以上の結果から、深温健美源の摂取は冷え性の改善や予防に役立つ効果を有している可能性の高いことが示唆された。

謝辞：本研究を実施するにあたり、(株)HABA 研究所をはじめ多くの方にご協力をいただきました。ここに、心より感謝の意を表します。

0-3-1

チャーガ，オキシカイン，乳酸菌の配合における 放射線防護と抗がん効果に関する研究

Anti tumor and radiation protection effect in EC12, *charga* and *oxicaine*

○具 然和¹⁾，柳沢 昊永²⁾，糸川 由佳¹⁾，石田 寅夫¹⁾

1) 鈴鹿医療科学大学 大学院， 2) (株) プロマ研究所

EC12, Charga and Oxicaine were used in this study. The mice were inoculated with 1×10^6 cells directly in right and left lower abdomen, respectively, and the anti-neoplastic effects of intratumoral administration of EC12, Charga and Oxicaine against Scc-7 in BALB/c mice were examined. EC12, Charga and Oxicaine at 500mg/kg in isotonic sodium chloride solution were administered into the right neoplasm at 3, 4, and 5 days after tumor implantation. The dimensions of the tumor were measured from day 3 until day 25 after tumor implantation, and a significant reduction in tumor size was observed from day 21 until day 25. The pain-relieving effects of EC12, Charga and Oxicaine were tested using the acetic acid administration method. At 500mg/kg, EC12, Charga and Oxicaine exerted a significant analgesic effect when compared to the control group.

【目的】

チャーガ(C)，オキシカイン(O)，EC12 (E) の抗がん効果と放射線防護効果について抗酸化作用，免疫などから検討した。

【方法】

C3H マウス 5 週齢の雄を用いて各種がん細胞を右大腿部に皮下移植し，連日 E,C,O を経口投与させ，経日的に測定した。抗酸化活性は，ルミノール試薬，DPPH 試薬，SOD キットによる抗酸化効果を検討した。免疫活性実験として T リンパ球の解析をフローサイトメトリーにて CD4/CD8 および CD16 測定を行った。

【結果】

腫瘍体積および腫瘍重量とも，E,C,O 投与により減少傾向が見られた。血清中抗酸化活性は，E,C,O 投与群で control 群に対し，有意に上昇した。T リンパ球解析では，E,C,O 投与群で CD8 の増加が確認された。

【結論】

腫瘍の成長抑制が見られ，T リンパ球解析で T-cell の増加が認められたことから，E,C,O の担癌モデルマウスにおける癌成長抑制効果は，免疫増強活性を介した癌細胞の分裂増殖抑制に起因すると考えられる。また E,C,O 投与により血清中抗酸化活性が上昇したことから，ラジカル除去能による放射線防護効果が明らかにされた。

0-3-2

認知症患者に対するアロマセラピーの知的機能改善効果

Effect of cognitive function by aromatherapy on patients with Alzheimer's disease.

○神保 太樹^{1),2)}, 浦上 克哉¹⁾

- 1) 鳥取大学医学部生体制御学講座環境保健学分野,
- 2) 鳥取大学医学部生態情報機能学講座神経生物学分野

Effects of cognitive function by aromatherapy on patients with Alzheimer's disease were studied. We investigated the following tests the Japanese version of the Gottfries, Brane, Steen (GBS-J), Functional Assessment Staging of Alzheimer's Disease (FAST), revised version of Hasegawa's Dementia Scale (HDS-R), Touch-panel type dementia assessment scale (TDAS) four times. The result of the routine laboratory tests showed no significant changes, suggesting that there was no side effect of aromatherapy. The result of Zarit's score scaling how heavy the burden is showed no significant changes, suggesting that effect of aromatherapy for caregivers had no effect on the improved scores of the patients. These results suggest that aromatherapy may be useful as a type of complementary alternative medicines for dementia and have a potential to improve cognitive function, especially for AD patients.

【目的】

本邦において、認知症は65歳以上の10人に1人以上が罹患する疾患であり、その頻度は増加傾向にある。しかし、ほとんどの認知症に対しては、効果的な治療方法が無い現状にある。こうした現状にあって、補完代替医療として行われている諸所の非薬物療法が重要であると考えられるが、今回は侵襲性が低く、導入が比較的容易であると考えられるアロマセラピーについて、その効果を検討したので報告する。

【方法】

被験者は老人保健施設に入居中の、DSM-IV及びNINCDS-ADRDAの診断基準に従って診断された認知症高齢者35例（アルツハイマー病(AD)患者20例、脳血管性認知症患者4例、混合型及びその他11例）とした。アロマセラピー期間中、9時～11時にローズマリー・レモンオイル、19時半～21時半にラベンダー・オレンジオイルをファン式ディフューザーで散布した。検討にはクロスオーバー法を採用し、GBSスケール日本語版(GBS-J)、タッチパネル式認知症評価尺度(TDAS)などについて調査を行った。また、副作用を検討するために、一般血液・生化学検査を行った。さらに、介護者の負担感の増減による影響を考慮するために、介護者負担感評価尺度であるZaritを一部修正し、介護者に対して行った。

【結果】

認知機能において、GBS-Jでの有意な改善が見られ、特に軽度から中等度までのAD群において抽象的思考点数の有意な改善が見られた他、TDASにおいて、認知機能全体の障害の程度を表す総点について有意な改善が見られた。また、TDAS総点について、AD群を対象とした検定で特に有意な改善が見られた。

【結論】

以上より、アロマセラピーが、認知症の中核症状である認知機能障害に対して改善効果を持ち、特にアルツハイマー病患者に対して効果的であると確認した。

0-3-3

北海道産漬物由来の植物系乳酸菌 *P. pentosaceus* について

Probiotics of *P. pentosaceus* isolated from fermented vegetables produced in Hokkaido

○許 善花¹⁾, 武島 嗣英¹⁾, 王 琦¹⁾, 多田 祐也¹⁾, 杉 正人¹⁾
八十川大輔²⁾, 南田 公子³⁾, 原 博⁴⁾, 浅野 行蔵⁴⁾

1) NPO 法人遺伝子栄養学研究所, 2) 北海道立食品加工研究センター食品バイオ部,
3) 有限会社 A-HIT Bio, 4) 北海道大学大学院農学院

We isolated 13 lactic acid bacteria strains from Japanese traditional fermented vegetable, *tsukemono*, produced in Hokkaido. *Pediococcus pentosaceus* was selected from these strains by immuno-stimulating, anti-allergy, and acid-resistant tests *in vitro*. After oral administration of *P. pentosaceus* in rats, this bacterium remained alive in the rat feces. *P. pentosaceus* might be useful for functional foods.

【目的】漬物等より分離した植物由来の乳酸菌は、ヨーグルトや腸管から分離した動物由来の乳酸菌よりも耐塩性、耐酸性に優れることが予測される。本研究では、北海道産の茄子糠漬等から分離した乳酸菌 13 株から耐酸性に優れ、かつ免疫賦活能、アレルギー抑制能を有す株を選択し、優れた機能性食品を開発することを目的とする。

【方法】北海道産茄子糠漬等から分離した乳酸菌 13 株を検索し、試験管内試験にて高い免疫賦活能と高いアレルギー抑制能を持つ株を選択した。免疫賦活能は C57BL/6 マウス脾臓細胞の IFN- γ 産生能を指標とし、アレルギー抑制能は Th2 偏向 BALB/c マウス脾臓細胞の IFN- γ 産生能および IL-4 産生抑制能を指標とした。この試験で選択した菌株について人工胃液、胆汁液及び人工腸液耐性を調べた。さらに、選択した菌株が生きたまま腸管を通過できるかを調べるため、Wistar/ST 系ラットに経口摂取 (1.8×10^{10} CFU) し、二日後糞便中の投与菌の生菌数を確認した。

【結果】13 株の中で *P. pentosaceus* が免疫賦活能、アレルギー抑制能、耐酸性、対胆汁酸性に優れていた。また、この菌株をラットに投与した結果、生きたまま腸管を通過できることが確認できたばかりでなく、腸管の他の乳酸菌、ビフィズス菌が増加することもわかった。

【結論】免疫賦活能、アレルギー抑制能、耐酸性、対胆汁酸性を持つ *P. pentosaceus* はプロバイオティクス機能性食品としての有用性が確認できた。

O-4-1

VDT 作業による眼疲労に対する眼周囲温熱療法の有効性の検討

The effect of periocular warming therapy on weariness after VDT work

○原 直人, 小手川泰枝, 青木 真純, 大野 晃司, 有本 あこ, 向野 和雄

神奈川歯科大学附属横浜クリニック眼科

To investigate the effect of periocular warming (PW) on autonomic nervous system (ANS) after prolonged near work in visual display terminal (VDT) workers in an office setting. The 16 healthy volunteers (mean age, 30.0+/-5.4 years) who performed VDT work for 4-6 hours were included in the study. The subjects applied warming sheets to their periocular region for 20 minutes after VDT work. The objective static and dynamic reaction to accommodation and pupillary response were determined before and after immediately the warming procedure, and again 45 minutes after the rest. PW was found to be improved in ANS, with a concomitant decreased eye strain. PW is an effective and removable method of accumulated fatigue.

【目的】 VDT(visual display terminal)作業に伴う全身倦怠感や眼疲労に対するの治療法は未だ確立していない。眼周囲温熱療法（以下温療法）の眼疲労治療法として有効性について眼自律神経機能の変化から検討する。

【方法】 22～43 歳（平均 30±5.4 歳）の当院事務職員（男性 2 名・女性 14 名）を対象とした。VDT 業務時間は、4～6 時間であった。疲労の程度の評価は、日本眼科医会 VDT 研究班のアンケート調査に準じたもので行い、これを Visual Analog Scale (VAS)で数値化して治療前後で比較検討した。眼自律神経検査は、他覚的調節測定機（ニデック社）にて調節を、赤外線電子瞳孔計（浜松ホトニクス社）で対光反応を測定しそれぞれ評価した。業務終了後午後 5 時から視機能検査を行い、その後 38℃まで発熱する温熱ゲルシートをアイマスク状にしたものを眼周囲に貼布し、20 分間温熱治療を行った。終了後直ちに眼自律神経機能検査を行った。更に温療法効果の残存の検討のため 40 分後に同様の検査を行った。

【結果】 VDT 作業終了後には眼疲労を 16 名全員が訴え、その疲労度は VAS 6 であった。治療直後に被験者の治療の感想では極めて“快適”を訴えていた。疲労を訴えるものは 10 名に減少し、その疲労程度も VAS 2 と有意に軽減していた。対光反射は治療直後では副交感神経系が活発化を示す有意な変化がみられた。調節機能では、調節力の有意な増加、調節緊張・弛緩時の速度そして利得の有意な増大がみられた。また治療後 40 分後にも、調節機能改善効果は継続していた。

【結論】 温療法は、眼自律神経系にバランス良く変化をもたらす疲労を軽減させるので、眼疲労の治療に有効と思われる。

0-4-2

核酸・核蛋白摂取によるラット自由運動量の向上について

Effects of nucleic acid and nucleoproteins on running ability in rats

○西村 太輔¹⁾, 金澤 匠²⁾, 千葉ひとみ²⁾, 知地 英征²⁾, 武島 嗣英¹⁾
米道 智美¹⁾, 杉 正人¹⁾, 原 博³⁾

1) NPO法人遺伝子栄養学研究所, 2) 藤女子大学大学院食物栄養
3) 北海道大学大学院農学院

The purpose of this study is to determine whether dietary nucleic acid and nucleoproteins (NA) are influence on the running ability of rats. The distances of voluntary running in NA fed-group were almost two times longer in compared with controls during 3-5 weeks. In addition, weight of gastrocnemius muscle was increased by NA intake. These results suggested that dietary NA might enhance the stamina and endurance.

【目的】

核酸は機能性食品として疲労回復, 代謝機能活性化, 抗加齢などの効果が期待されている。そこで鮭白子由来核酸・核蛋白混合物給餌群(核酸食)のラット自由運動量に及ぼす影響を検討することを目的とする。

【方法】

動物はSDラット8週齢オスを用いた。1群6匹(予め1群8匹を飼育, 一番走るラットと走らないラットを除外し6匹を選択)対照群(無核酸食給餌), 核酸食給餌群に分け個別に飼育した。無核酸食はAIN93Gを用いた。核酸食給餌群はAIN93GをベースにDNAとして200mg/head/dayを餌に混入した。原料のDNAmixは70%が白子由来蛋白であるため, 相当分をCaseinから差し引いた。DNAを含む食餌では, DNAとして1%混入するよう調整した。走行距離は毎日測定し, 34日目に屠殺し各種重量測定及び生化学試験を行った。

【結果】

ラットの体重, 摂食量共に有意差は見られなかった。したがってラットの生育は順調であったと思われる。一方で, 総走行距離数(=運動量)は核酸食給餌後3-5週目で顕著な差が認められ, 核酸食摂取群では対照群と比較して約2倍程度運動量に差が出ている。DNAを摂取する事で, 走行距離が伸びていることがわかった。またそれに伴い腓腹筋重量も増加し, 対照群と比べ有意差があった。総コレステロール(T-Chol)と中性脂肪(TG)についてはコントロール群に比べて核酸食摂取群で減少している傾向が見られた。また, 血清中アラントイン濃度を測定した結果, 各群に有意差を認めず, 核酸食による尿酸値(アラントイン濃度)の上昇は無い事が示唆された。

【結論】

今回の動物実験から核酸・核蛋白食は筋肉の増強, 持続力を増し, 機能性食品として疲労回復などの効果が期待できることが予測された。今後, さらに詳細に分析を行う予定である。

0-4-3

担子菌培養抽出物 AHCC (Active Hexose Correlated Compound) によるがん化学療法の有害事象軽減に関する第 I/II 相臨床試験

— 唾液中 Herpesvirus-6 DNA 量の意義について —

Phase I/II study of AHCC as side effect reducer in advanced cancer patients with chemotherapy
— The significance of the levels of HHV-6 DNA in saliva as a surrogate biomarker during chemotherapy —

○湯川紗世子¹⁾, 井倉 技¹⁾, 本田 初実¹⁾, 平井 啓^{1),2)},
北川 透³⁾, 近藤 一博⁴⁾, 伊藤 壽記¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座, 2) 大阪大学大学院人間科学研究科人間行動学講座, 3) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座, 4) 東京慈恵会医科大学微生物学講座第1

The objective of this study was to evaluate the safety and the effectiveness of AHCC on chemotherapy-associated side effects and qualities of life (QOL) in cancer patients with chemotherapy. All patients receive first cycle of chemotherapy without AHCC and then received second cycle of chemotherapy with AHCC. We evaluated chemotherapy-related side effects and the QOL by blood test, the EORTC QLQ-C30 questionnaire and the DNA level of HHV-6 weekly. At this moment, 5 patients (three are lung cancer, two are pancreatic cancer) could be evaluated. The DNA levels of HHV-6 in saliva were significantly increased after chemotherapy. Interestingly, administration of AHCC significantly decreased the levels of HHV-6 in saliva during chemotherapy and then, decreased the score of the EORTC QLQ-C30 fatigue scale and improved the hepatotoxicity which two patients showed during chemotherapy. These findings suggest that the level of the HHV-6 could be a good indicator of QOL in patients during chemotherapy, and AHCC might have a beneficial effect on chemotherapy-associated side effects and QOL in cancer patients undergoing chemotherapy.

【目的】

AHCC (キノコ担子菌由来の活性糖類関連複合体) を化学療法中のがん患者に用いて, 安全性および有害事象の軽減効果を検討することを目的とした。

【方法】

対象は, 抗がん剤投与が予定されている消化器がん (胃・大腸・膵がん), 肺がん, 卵巣がんの各々5症例ずつ, 計25例であり, 第1クールはAHCCを投与せず, 第2クールにAHCCを投与し, 血液検査データおよびEORTC QLQ-C30によるアンケート調査, また最近疲労のバイオマーカーとして注目されている唾液中のヘルペスウイルス(HHV-6)のDNA量をRT-PCR法にて毎週測定した。

【結果】

現在, 5例 (肺がん3例, 膵がん2例) が解析可能であった。唾液中のHHV-6のDNA量は1クール目の化学療法中に有意に増加した (各々 310 ± 307 copy/ml vs. 678 ± 507 copy/ml, $p < 0.05$)。さらにAHCCを投与した2クール目には (678 ± 507 copy/ml vs. 152 ± 145 copy/ml, $p < 0.05$)。またAHCC投与によりEORTC QLQ-C30 fatigue scaleが改善し, 肝障害を生じた2例では肝機能が改善した。

【結論】

以上のことより, 唾液中のHHV-6 DNA量はがん患者のQOLのよいbiomarkerになりうることを示唆された。また化学療法中のがん患者に対するAHCC投与は副作用軽減効果やQOL改善効果が期待できる。

0-5-1

ハイドロゲルを用いた好中球機能測定法

Novel assay for Neutrophil Chemotaxis and Chemiluminescence
by using thermoreversible hydrogel

○三浦 茂樹¹⁾, 坂巻 秀男¹⁾, 吉岡 浩¹⁾, 森 有一¹⁾, 鈴木 克彦²⁾

1) 早稲田大学理工学術院, 2) 早稲田大学人間科学学術院

We developed an easy method for oxygen radical production and migration capability of neutrophils by use of thermoreversible hydrogel without isolating neutrophils from whole blood. An aqueous solution of thermoreversible gelation polymer (TGP) or scaffolded-TGP (S-TGP) was solidified by raising at more than 20°C. Peripheral blood samples were mixed with luminol and set on the gel at 37°C. During the incubation time, neutrophil migrated into the S-TGP and emitted chemiluminescence but not in the TGP. The cells in the gel were more than 90% of neutrophils, and less than 100 μ l whole blood can be used. These results suggested that S-TGP can be applied to clinical tests for estimating neutrophil activity.

【目的】

炎症の程度や易感染性などは、好中球の数と機能に反映される。細胞数は、血球計算機による測定結果から容易に算出できる。一方、機能の測定は、全血から好中球を単離する必要があり手順が煩雑である。本研究では、全血サンプルをそのまま使用する簡便かつ迅速な好中球の機能測定法を検討した。

【方法】

血液サンプルは、健康成人の静脈へパリン加血を使用した。熱可逆性ハイドロゲル材料 (Thermoreversible Gelation Polymer: TGP) として、足場を付加していない TGP と足場を付加した S-TGP の 2 種類を使用した。TGP または S-TGP の水溶液を 37°C でゲル化させたハイドロゲル上に全血と 2.5mM ルミノール含有 HBSS を等量混合したうえで、90 分間 37°C で静置した。0, 30, 60, 90 分の時点でハイドロゲル底面からルミノール依存性化学発光の強度を測定した。90 分のルミノール依存性化学発光強度の測定後、ハイドロゲル表面を PBS で洗浄して赤血球を除去し、熱可逆性ハイドロゲルを冷却して溶解させ、ゲル中へ遊走した細胞を回収した。回収した細胞数を血球計算機により測定し、遊走細胞数を算出した。

【結果】

ハイドロゲルを通して検出されたルミノール依存性化学発光は経時的に増加し、TGP と S-TGP をくらべると、60 分では 7~20 倍、90 分では 6~54 倍 S-TGP の方が大きな値を示した。一方、全血とルミノール試薬を混合しただけでは化学発光を観測できなかった。S-TGP において 90 分間遊走後にハイドロゲルから回収した細胞を分析した結果、ゲル中へ遊走した細胞の 90% 以上が好中球であり、使用した全血に含まれる好中球全体の 5~9% に相当した。

【結論】

ハイドロゲルとルミノール依存性化学発光を利用することにより、100 μ L 以下の全血サンプルをそのまま用いて好中球の遊走と活性酸素産生を測定することができた。

0-5-2

食用に利用されているグラム陰性細菌のリポ多糖の同定

Identification and characterization of lipopolysaccharide (LPS) of Gram-negative bacteria using in staple foods

○谷口 芳枝¹⁾, 西澤 孝志¹⁾, 河内 千恵^{1),2)}, 稲川 裕之^{1),2),3)},
山口 高俊⁴⁾, 永井 史郎⁴⁾, 田村 章弘⁵⁾, 杣 源一郎^{1),2)}

1) 徳島文理大学健康科学研究所, 2) 東京理科大学 DDS 研究センター,
3) 水産大学校生物生産学科, 4) ヤエガキ醗酵技研株式会社, 5) 田村造酢株式会社

Lipopolysaccharide (LPS) of acetic acid bacteria were identified and characterized. The existence of LPS in the bacteria was examined by limulus-test (Endospey). Then, the biological activity of the LPS was investigated by the production of TNF and nitric oxide by macrophage cell line and peritoneal macrophage (TLR4-deficient C3H/HeJ). These study clarified that LPS with macrophage-activating activity is present in acetic acid bacteria. These results also show that humans routinely take LPS orally with safe.

【目的】

LPS (リポポリサッカライド) は優れたマクロファージ活性化物質であるが、微量でも強力にサイトカインを誘導することなどから血管内投与による毒性が問題とされてきた。一方、我々は LPS の経口・経皮投与が安全にマクロファージを活性化することを明らかにしている。このことから、LPS を用いて新たな機能性食品を創案することが可能ではないかと思われる。ところで、現在、複数の食用グラム陰性菌が知られているが菌体に LPS が存在するという報告はなされていない。そこで本研究では、世界中で広く食用に用いられている酢酸菌に生物活性を有する LPS が存在するかを検証することを目的とする。

【方法】

酢酸菌から熱水抽出物を得、熱水抽出物のリムラステスト(Endospey)で LPS の有無を検討した。熱水抽出物のマクロファージ系培養細胞(RAW264.7)活性化作用を検討した。熱水抽出物の TLR4 を欠損したマクロファージ細胞(C3H/HeJ 腹腔マクロファージ)に対する活性化作用を検討した。

【結果】

リムラステストで酢酸菌熱水抽出物中に LPS の存在が示唆された。本熱水抽出物を添加した RAW264.7 から TNF 及び NO の誘導が確認された。この作用は LPS 阻害剤である Polymyxin B 添加により抑制された。本熱水抽出物は TLR4 欠損マクロファージから TNF 産生を誘導しなかった。以上より、酢酸菌熱水抽出物のマクロファージ活性化作用は TLR4 に依存することがわかった。

【結論】

酢酸菌は、TLR4 経由でマクロファージ活性化作用を有する LPS を持つことが明らかとなった。従って、酢酸菌の LPS は長期にわたり経口摂取されている。このことは、LPS の経口摂取は安心かつ安全である可能性を示唆している。また、酢酸菌 LPS は LPS の構造・機能相関を解明する上で有用であり、経口・経皮投与された LPS の生理的意義を解明する上でも重要である。

0-5-3

主成分分析によるプロポリスの分類

Implementation of Principal Component Analysis for Propolis Classification according to the Geographical and Plant Origins

○笠原 麗美, 中村 純, 藤本 琢憲, 松香 光夫

玉川大学ミツバチ科学研究施設

From the biological and analytical view points, propolis is known as highly diversified in its constituents, despite it has been recognized as a single honeybee product in the practical use. We conducted the high performance liquid chromatography of propolis in conjunction with principal component analysis based on the obtained peaks for propolis classification according to its geographical and plant origins. Our result suggests that various propolis are grouped into several types, while different types of propolis were collected in relatively small area.

【目的】

近年、ミツバチ生産物であるプロポリスは、健康食品として認知され、含まれる有効成分の生理活性は薬学分野においても注目を集めている。しかし、原料となる植物樹脂は多様であり、高速液体クロマトグラフィーを用いた成分分析においては、原料間の成分構成の差異が大きいことも明らかにされている。このため成分プロファイルに基づいた主成分分析を行い、産地や起源植物による分類を試み、プロポリスが単一のミツバチ生産物ではないことから、利用目的に合わせた選択が必要となることを提案した。

【方法】

世界各地から集められた原塊 20 g を 99.5% エタノールに溶解した。植物樹脂は 20 mL の 99.5% エタノールで分泌器官を含む植物試料表面を洗うようにして抽出した。すべてのサンプルは分析前にフィルターを通し高速液体クロマトグラフィー分析に供した。得られたクロマトグラムよりいくつかの成分を選び、それに基づいて主成分分析を行い、グループ化をした。

【結果】

グループ分けは、起源植物群に基づくものとなり、温帯地域のものとはそれ以外の地域のものに大きく二分された。しかし、例えば日本産のプロポリスについてはさらに数グループに分類することが可能で、産地としての一定の傾向の成分構成が確保されてはいなかった。

【結論】

プロポリスは産地間ではもちろんのこと、同じ産地内でも多様度が高いことが示され、これは起源植物に強く依存していた。起源植物による成分プロファイルの差は、それぞれのプロポリスが示す生理活性の差として現れると考えられる。代替医療素材として用いる場合はプロポリスの成分や性質を知った上で、目的にかなうものを利用すべきである。

0-6-1

前立腺癌患者における運動トレーニングの効果

Effectiveness of Exercise Training on Physical Fitness and Clinical Laboratory Tests in Patients Receiving Androgen Deprivation Therapy for Prostate Cancer

○鈴木 克彦^{1,2)}, 野坂 和則³⁾, Daniel Galvão³⁾, Jonathan Peake⁴⁾,
山谷 金光⁵⁾, Robert Newton³⁾

1) 早稲田大学 人間科学学術院, 2) 早稲田大学 先端科学・健康医療融合研究機構,

3) Edith Cowan University, Australia, 4) University of Queensland, Australia, 5) 鷹揚郷腎研究所

To assess the effectiveness of exercise training on physical fitness, muscle properties, clinical laboratory tests and hormonal and cytokine balance in men receiving androgen deprivation therapy (ADT) for prostate cancer, ten patients in the absence of metastasis undertook progressive resistance training for 20 weeks at 6-12 repetition maximum for 12 upper and lower body exercises. Muscle strength and thickness were improved and plasma insulin level decreased following training. These results suggest that exercise has beneficial effects on muscle functions and insulin resistance, and should be considered to reduce treatment side-effects and improve ADL in prostate cancer patients.

【目的】

前立腺癌は、欧米では男性癌死亡者の約 20%を占め、わが国においても、人口の高齢化や食生活の欧米化に伴い増加傾向にある。前立腺癌の多くは体内で産生される男性ホルモンにより増殖するため、米国では 40 %を超える患者がアンドロゲン（男性ホルモン）除去療法（androgen deprivation therapy : ADT）を受けているが、ADT は筋力の低下や体脂肪量の増加、さらに骨粗鬆症や骨折のリスクを高めることが知られており、前立腺癌患者の ADL と QOL の低下が問題となっている。そこで本研究では、ADT を行っている前立腺癌患者の ADL・QOL 低下に対する有効な防止方法を検討するため、運動トレーニングの効果の評価した。

【方法】

オーストラリアに在住し、3 ヶ月以上 ADT を施行している転移のない前立腺癌患者 10 名（59-82 歳）を対象とし、ADT を施行しながら週 2 回、20 週間にわたり 12 種類の全身の筋力トレーニングを漸増的に実施した。トレーニング開始時、10 週間後、20 週間後に効果の評価するために、体力、筋機能、体組成、骨密度等を測定し、また採血を行い、一般血液・生化学検査、腫瘍マーカーおよび各種ホルモン・サイトカインの測定を行った。

【結果】

トレーニングにより上肢、下肢の筋力に有意な改善を認め、日常生活動作や歩行能力、平衡機能にも改善を認めた。体脂肪量に変化を認めなかったが、大腿四頭筋厚に増加傾向を認めた。腫瘍マーカーの PSA、PSA- α CT や貧血の指標に悪化は認められず、テストステロン、成長ホルモン、コルチゾールにも変化は認められなかったが、血中インスリン濃度がトレーニングによって低下した。

【結論】

筋力トレーニングは前立腺癌の悪化を起さず、ADT 療法の副作用を軽減し、筋機能を中心に身体活動能力とインスリン抵抗性を改善する可能性が示され、患者の ADL、QOL の改善にも有用と考えられた。

0-6-2

入浴、食後早期の30分間行進歩行の食後血糖への影響

土方 康世¹⁾，鉄谷多美子²⁾

1) 医療法人 東洋堂土方医院，2) 医療法人 明生病院

【結論】食後高血糖はインシュリン過剰分泌，インシュリン抵抗性を獲得し易くすることから，軽症糖尿病(DM)患者，DM予備群及び，メタボリックシンドローム(MS)を有する患者で問題となることが多い。食後高血糖を抑制することは，インシュリン過剰分泌を抑制し，DMの悪化や，MSの内臓脂肪蓄積を防止しMSの悪化予防にも有効である。食後運動が血糖を低下させることは周知の事実であるが，食後血糖が最高になる，食後30～60分以後でなく，早期の運動開始の効果をみた。

【目的】食後高血糖改善を検討する為，食後可及的速やかに運動を開始した時と運動無しの場合に比し，食後血糖がどのように変化するかを検討した。

【対象】DM家族歴のある60才女性，本実験に参加を希望した67才女性の2名である。

【方法】一般に食直後の運動は勧められない。偶々被験者達は食後散歩を好み，爽快感があるため昼，夕食後可及的早期に30分間の行進歩行を1ヶ月間実施し，各人，歩行無しの場合との食後血糖曲線下面積の変化を比較検討した。時には入浴30分間も組み合わせた。血糖は自己測定器(三和化学グルテストセンサー)で測定し，各状件は6回ずつ測定して算出した。食事は和食で禁酒とした。

【結果】行進歩行なしの食後血糖曲線下面積は，歩行した場合に比し高値であった。入浴により血糖値は低下した。体重は，1ヶ月後，前者は3kg，後者は1.7kg減少した。又30分歩行は食後1時間目にした方が食後早期にした場合より曲線下面積は高値であった。

【考察】食後最高血糖及び曲線下面積が，食後早期の30分間行進歩行により低下し，資化ホルモンであるインシュリン分泌も減少したと推察される。食後1時間目より食後早期の歩行の方が食後血糖曲線下面積が減少したので，食後早期の行進歩行で支障のないMSや軽症DMや予備軍で，食後早期の30分行進歩行は，食後高血糖が緩和され体重減少の可能性が推察され，インシュリン抵抗性予防，病態進行抑止が出来るかもしれない。今後の更なる検討が必要である。

【結論】食後早期の30分間行進歩行で支障の出ない被験者2人において，歩行をした方が，しない場合に比し食後血糖下面積が減少した。

0-6-3

加速度脈波計による膵腎移植後の自律神経機能の検討

The analysis of accelerated plethysmogram and heart rate variability in patients with pancreas and kidney transplantation.

○本田 初実¹⁾, 井倉 技¹⁾, 湯川紗世子¹⁾,
平井 啓^{1),2)}, 北川 透³⁾, 伊藤 壽記¹⁾

1) 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座, 2) 大阪大学大学院人間科学研究科人間行動学講座, 3) 大阪大学大学院医学系研究科外科学講座

The purpose of this study is to evaluate arteriosclerosis and autonomic function in the serious cases of type 1 diabetic patients on the waiting list and after pancreas and kidney transplantation. Using a pulse analyzer, APG-index for arteriosclerosis and heart rate variability by power spectral analysis were examined. This method was considered to be simple and useful to evaluate the extent of arteriosclerosis and autonomous nerve function.

【目的】

1 型糖尿病は悪化すると動脈硬化やニューロパチー（自律神経障害）が起こり、起立性低血圧、持続性頻脈、胃不全麻痺、便秘などの合併症による諸症状が現れるが、膵腎移植を行うことによりそれらの症状が改善すると言われている。そこで本研究では、健常人と慢性腎不全を呈する重症1型糖尿病で膵腎移植後の患者と移植待機中の患者を対象として、加速度脈波計を用い、末梢血管の動脈硬化の程度と自律神経機能を評価し、その意義について検討することを目的とした。

【方法】

健常者15名と1型糖尿病患者29名（膵腎または腎移植後10名、移植待機19名）を対象に、指尖容積脈波波形（パルスアナライザー）を用いて加速度脈波を測定した。そこから末梢血管の動脈硬化の指標としてAPG-index（加速度脈波係数）、自律神経機能の指標として心拍数変動（Heart rate variability）について時間領域的分析およびスペクトル解析を行い、SDNN（R-R間隔の標準偏差）、LF（低周波）/HF（高周波）比などについて検討した。

【結果】

APG-indexは移植待機群において有意に低値を示したが、移植後群では健常者群と有意差が無く、動脈硬化が改善していると考えられた。SDNNは、健常群と比較して糖尿病群では有意に低値を示したが、糖尿病群の移植前・後群間に有意差は認められなかった。移植前群においてはLF/HFは1以下と低値を示し、交感神経機能が低下していると考えられたが、移植後に改善する傾向が認められた。

【結論】

1型糖尿病患者の動脈硬化ならびに自律神経機能の評価において、加速度脈波計を用いた評価方法は簡便でかつ有用な方法であると思われた。

市民公開講座

知っどこ！がんの補完代替医療



住吉 義光

四国がんセンター第一病棟部長

がんの補完代替医療を利用する際に、知っておいた方がいい下記のテーマについて講演する。この医療について正しい知識を理解し、自己判断・自己責任で利用する時の参考にしていきたい。

1. 補完代替医療とは何か。また、その種類は
2. がんの補完代替医療の現状と欧米との比較
3. がんの補完代替医療に関する情報
 - 学会・論文発表の読み方
 - 臨床研究の重要性
 - 科学的検証とは
4. がんの補完代替医療を利用する前に行うべき事

がん患者に利用頻度の高いサプリメントとその科学的根拠

Dietary Supplements in Cancer Treatment

大野 智

金沢大学大学院医学系研究科補完代替医療学講座特任助教授



Interest in complementary and alternative medicine(CAM) has grown rapidly, fueled by Internet marketing, dissatisfaction with mainstream medicine, and the desire of patients to be actively involved in their own health care.

The nationwide survey done by study group of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (Grant-in-Aid; 13-20) revealed that the prevalence of CAM use was 44.6% (1382 of 3100) in cancer patients. Most of the CAM users with cancer (96.2%) used natural products such as mushrooms, herbs, and shark cartilage. More than half of the patients (57.3%) started CAM without obtaining enough information on it. Nearly two thirds of the patients (60.7%) have never consulted their physicians on CAM use. These results indicate that better patients-physician communication and more reliable information on CAM products are needed. However, there are little reliable information and few clinical trials to assess the efficacy of dietary supplements. A great need for public and professional education regarding this subject is evident.

Recently, the patient-oriented guidebook for the CAM in cancer treatment was made by another study group of the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan (Grant-in-Aid; 17-14). The aim of this guidebook is to gain a better comprehension of CAM in cancer patients. This study group is currently at work on a project to produce the guidelines for health professionals

In this open lecture, I will talk about the following topics:

- (1) Types of CAM (especially, dietary supplements) used in patients with cancer
- (2) Clinical evidence of dietary supplements in cancer treatment
- (3) Precautions for clinical use of CAM (especially, interaction between dietary supplements and medicinal drugs)

近年、国民の自己健康管理への関心、患者の治療選択における自己決定意識の高まりに加え、インターネットの普及によって個人による健康・医療情報へのアクセスが容易になったことから、我が国において補完代替医療（CAM）の利用者が急速に増加している。

厚生労働省がん研究助成金研究班（主任研究者：兵頭一之介）の調査によると癌患者の 44.6%が CAM を利用していることが最近報告された。この調査報告によると、我が国に特徴的な点として CAM の利用内容においてサプリメント（健康補助食品）の利用頻度が非常に高い（96.2%）ことが明らか

となった。また、CAM利用者のおよそ6割が、十分な情報を得ることもなく、また主治医に相談することもなく種々のCAMを実施していることが明らかとなった。このような現状を踏まえ、医師・看護師・薬剤師などの医療者は、患者とのより良いコミュニケーションをはかるためにも、CAM、特にサプリメントについての情報を積極的に収集・整理・活用する必要に迫られている。しかしサプリメントに関する正確な情報は乏しく患者もしくはその家族への対応に苦慮することが多い。

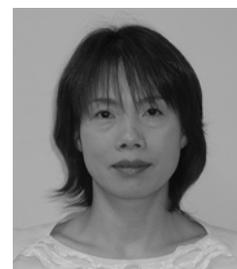
そのため、2006年4月に厚生労働省がん研究助成金研究班（主任研究者：住吉義光）が、患者向けの「がんの補完代替医療ガイドブック」を作成した。このガイドブックは、癌患者がCAMとどのように向き合い、どのように利用したら良いのか考えるためのものである。さらに、現在、医療者向けのガイドラインも作成が進められている。

今回の公開講座では、以下のトピックについて概説する。

- ①癌患者が利用しているCAM（特にサプリメント）の種類
- ②サプリメントの科学的根拠（エビデンス）の有無
- ③臨床現場でサプリメント利用する場合の注意点（特に、医薬品との相互作用など）

がん患者に対する健康補助食品の利用について

Usefulness of health food supplement for the patients with malignant diseases



川口 美喜子

島根大学医学部附属病院栄養管理室室長

Forty percentages of patients, who were treated by palliative care team of our hospital, used health food supplement before admission, since their family members and relatives recommended it and most of patients felt that the continuous usage of it healed their anxiety. The patients expected the improvement of their stamina, stomatitis, immunological response and taste by taking the supplements served by hospital staff. Therefore, we think that supplement has important role to improve QOL of patient and to heighten the efficacy of medical care, and several kinds of supplements and several forms of supplement are needed for fitting the status of the patient.

At present, 30% of patients, who were treated by palliative care team, take the supplements served by us during hospitalization. These patients want to take the foods and supplements, which fit or improve the status of their diseases. We hope that the foods and supplements served by us satisfy our patients. Therefore, we should devise the menu and cooking methods for fitting individual cases, and appropriate supplements need to be selected.

In this lecture, I hope to present the effective usage of health food supplement to improve nutrition care for the patients with malignant diseases.

緩和医療の栄養療法は、病状によって目的が違ってくる。低栄養に陥っている患者が栄養療法によって栄養状態の維持、改善を見込める時期と生化学的評価による栄養改善が困難で症状緩和を目的とし、全人的なケアを行う時期のサポートが考えられる。患者は病状に応じた栄養治療を受けながら、栄養状態の改善が困難な病状や状態または治療における副作用の発現の中でも、回復を願い食事摂取に向かおうとしている。当院の緩和ケアチームが対応した患者の40%は入院時に健康補助食品を利用していた。その理由は、家族や親戚に薦められ利用している（一部の患者は効果には不安を持ちながらも利用）、継続していると安心するという患者が多かった。病院から栄養治療目的で健康補助食品を提供するとすれば、どのような効果を期待するかという問いに対し、体力の付く食品、口内炎・口腔痛に効く食品、免疫抵抗力をもたらす食品、家族が食べているのを見て安心してくれる食品、味覚を改善する食品などが求められた。当院では、患者のQOLを満たし、患者と医療者の期待に応じた効果を上げることを目標に健康補助食品を提供している。さらに健康補助食品の効果と同等に患者

が嗜好的に経口摂取可能であること、患者が継続して摂取できることを重視して食品の選択を行っている。利用している主な健康補助食品は、高栄養補助食品、微量栄養補助食品、清涼飲料水である。提供の方法は患者の病状や嚥下機能に応じ、市販品を少量に分割してカップに入れて配膳、ゼリー、クラッシュゼリー、氷、クラッシュ氷、ロックにする、あるいは砂糖を加えて味に変化を加えるなど加工することが多い。健康補助食品に対する拒否的なイメージや配膳された食品を多く感じて受け入れが難しい患者は、調理加工を加えることで継続的な摂取が出来る。健康補助食品を継続した患者は食欲の安定や食事摂取量の増加によってエネルギー摂取と栄養素が充足し、口内痛緩和や味覚障害の改善を認めている。

緩和医療対応患者の30%は、当院の提供する食品を継続摂取し幾つかの良好な結果を導いた。患者のがん治療に挑む気力と体力を満たす適切な健康補助食品の選択と健康補助食品の特性を生かした献立・調理方法を考案することも今後の課題としている。

今回は、栄養治療における効果的な健康補助食品の利用について提案したいと考える。

P-A-1

活性水素水による抗がん効果及び抗酸化作用に関する研究

Antioxident effect and Anti-cancer by active hydrogen water

○関本 博之¹⁾, 大丸 智里²⁾, 糸川 由佳¹⁾, 石田 寅夫¹⁾, 具 然和¹⁾

1) 鈴鹿医療科学大学 大学院, 2) Friendear. Inc. Res. Cent.

Immune function degradation is noted it for a side effect of radiotherapy. In this study, we reviewed the presence about anticancer activity by active hydrogen water of an active ingredient origin of a pinecone, antioxidation, adjuvanticity. In addition, decrease of quantity was accepted about an antioxidation effect and IgG, IgM antibody formation. In addition, there were CD4 by active hydrogen water administration and increase of a CD8 positive rate. It is thought that post irradiation infectious disease depression with immunocompetence activation by active hydrogen water administration and antioxidation, radical scavenging ability contributes.

【目的】

本研究では、放射線のがん治療時の副作用に対する放射線防護剤として活性水素水が有効であるかないかをマウスを用いて検討を行った。

【方法】

活性水素水を2週間以自由摂取させた。がん細胞 Scc-7 を移植し、2週間後、腫瘍部に放射線 6Gy 照射し、腫瘍成長比と重量を測定することで抗腫瘍効果を測定した。白血球、リンパ球、単球数も測定した。また、抗酸化活性も測定した。更に、C3H マウスを用い、CD4 および CD8 の解析を行なった。

【結果】

抗腫瘍効果では活性水素水投与により腫瘍の成長が抑制された。白血球数、リンパ球数、単球数の増加がみられた。また、抗酸化作用が確認された。各投与群において液性免疫だけでなく、CD4 および CD8 が増加した。また、放射線照射後を見ると、活性水素水投与群での CD4 および CD8 の大幅な増加が見られた。

【結論】

活性水素水投与による放射線防護効果が示唆された。活性水素水を摂取することで体内に SOD 様の活性や放射線によるラジカルの除去により、ガンの予防効果、治療効果及び放射線がん治療における副作用防止に期待できる。

P-A-2

玄米粉体食品によるQOL増進効果

— 便通調整作用の検討 —

QOL enhancing effect of roasted brown rice powder:
especially on bowel habitus

上馬場和夫¹⁾, 許 鳳浩¹⁾, 小川 弘子¹⁾, 鈴木 信孝²⁾, 浦田 哲郎³⁾, 舘花ちる子⁴⁾

1) 富山県国際伝統医学センター, 2) 金沢大学大学院医学系研究科補完代替医療学講座,
3) うらた病院, 4) ㈱シガリオ

Brown rice has long been a staple food in Asia, and its nutritional superiority is well known. Deep roasted brown rice powder (black jinger®) has much mineral and intact dietary fibers. The QOL enhancing effects of black jinger® on bowel habitus was studied by open preliminary clinical trial. 24 persons who were suffering from constipation took black jinger® twice a day for 1 week. Bowel habitus and subjective abdominal comfort were reported daily for 2 weeks from 1 week before taking black jinger®. A change in bowel habitus, significantly higher mean bowel frequency, was observed, and the abdominal flatulence was significantly relieved. Some transient adverse events were reported, however, they disappeared within 1 week. The results support the QOL enhancing effects of deep roasted brown rice powder and indicated that further randomized controlled study was worth being conducted.

【目的】

玄米は、栄養が豊富で、長く健康食品として食されてきた。ただ、味や食感の良くなさから、広く普及はしていない。そこで、玄米を特殊製法で加熱後粉体にした食品（ブラックジンジャー®）が創られた。ブラックジンジャー®の便通調整作用と安全性について、ヒトを対象としたオープン試験によって調査した。

【方法】

被験者：便秘で悩む一般成人志願者24名（25-51歳：37±7歳，BMI 21±3 kg/m²）を対象として、オープン試験によって、摂取前1週間、摂取中1週間の2週間毎日便通状態を記録させて調査した。
評価方法：便通に関するVisual analogue scale(VAS)と、排便状態については、排便回数、排便毎の排便後の爽快感、便性、自覚的腹部症状について、既報の標準的な調査用紙を利用して毎日調査した。なお血圧、体重、体脂肪率についても、前後で2回調査し、安全性を確認するために摂取前後からの不都合な症状について記載させた。

【結果】

その結果、便秘例において、排便回数が時間経過とともに有意に改善し、排便時爽快感も、投与後初期から改善を認めた。血圧や体重などの変化は認めなかったが、摂取中に胃の張りや口の周囲の炎症などが、摂取開始後2～4日目に出現したのみで、摂取を継続していても、自然に消失した。

【結論】

玄米粉体食品は、便秘例において、排便回数の増加と排便時爽快感をおこすなど、QOLの向上に寄与する可能性が示唆された。安全性についても、胃痛や皮疹などの症状が、一過性に出現するが、自然に消失し食品としての安全性には問題がないと思われる。今後、二重盲検法による有効性と安全性試験を行う価値が支持された。

P-A-3

発酵ニンニク (Fermentation garlic) による 免疫効果及び抗がん作用に関する研究

Immune activation effect and anticancer effect and in fermentation garlic

○糸川 由佳¹⁾, 松永 仁²⁾, 増渕 崇¹⁾, 石田 寅夫¹⁾, 具 然和¹⁾

1) 鈴鹿医療科学大学 大学院, 2) 株式会社みのり研究所

We paid my attention to the anti-oxidation action which Fermentation garlic had, immunization activation action and examined radiation influence to be able to put in periphery blood by the Fermentation garlic dosage by observing anti-oxidation activity in alteration and periphery blood of blood cell count in periphery blood by radiation exposure with time and observed effect to immune system by the Fermentation garlic dosage because determination analyzed immunoglobulins total IgG to be able to put in periphery blood in the future, IgM dosage and T lymphocytes subset and reviewed it about radiation protection indication by Fermentation garlic. Increase action lymphocyte counts of a leucocytes count; early recoveries of a monocyte count were confirmed. In an anti-oxidation effect in mice periphery blood, a rise of anti-oxidation activity was confirmed.

【目的】

発酵ニンニクの抗がん効果と放射線防護としての有無の検討を行った。抗酸化作用, SOD 活性作用, 免疫活性などを検討した。

【方法】

C3H マウス 5 週齢の雄を用いて S C C-7 を右大腿部に皮下移植し, 6 Gy/3 回分割局部照射を行った。発酵ニンニクの投与方法は, 毎日投与し, ノギス, 自動はかりで測定した。抗酸化実験としてルミネッセンスリーダーで SOD 活性検出キット, ルミノール試薬, APPH 試薬を用いて実験を行った。T リンパ球の解析として C57BL マウス 用いてフローサイトメトリーにて CD3/CD4/CD8 および陰性コントロール解析を行った。

【結果】

コントロール群と照射群に比べて発酵ニンニク投与群の白血球が防護され, 回復が認められた。また, T リンパ球の数も多かった。抗酸化作用については, コントロール群に比べて発酵ニンニク投与群が SOD の活性が認められた。また, 発酵ニンニク投与群の腫瘍成長が抑制された。

【結論】

発酵ニンニクはがん細胞のタンパク質と分裂指数の低下を引き起こすためとアリシンにより免疫活性により, 体力の回復などが考えられる。

P-A-4

ハーブティーのQOL増進効果

—Valerian/Melissa含有ハーブティーの催眠効果—

QOL enhancing effects of herbal teas:

hypnotic effects of herbal teas containing of Valeriana officinalis and Melissa officinalis

許 鳳浩¹⁾, 上馬場和夫¹⁾, 小川 弘子¹⁾, 鈴木 信孝²⁾, 仲井 培雄³⁾, 三宅 健夫⁴⁾

1) 富山県国際伝統医学センター, 2) 金沢大学大学院医学系研究科補完代替医療学講座,

3) 芳珠記念病院, 4) ㈱コネクト

Valeriana officinalis (valerian) and Melissa officinalis (lemon balm) have long been used for inducing better sleep and for anxiolysis. Clinical open test to ascertain their effects on sleep was conducted. Adult female volunteers (age 21-62 years, 35 ± 11 ; height 157 ± 4 cm; weight 52 ± 8 kg; BMI 21 ± 3 kg/m²) who had poor sleep quality enrolled this test. Quality of sleep was assessed by OSA sleep inventory Sscale (OSA) and visual analogue scale (VAS). Subjects had two cups of herbal tea containing valerian, melissa and others before bed after returning home. They scored the OSA and VAS every morning for 2 weeks from 1 week before the study (as a control period). The herbal tea ameliorated sleep quality especially in abnormally low sleep quality group. The effects were maximum at two days after starting. Few troublesome adverse events were reported. In animal study, valerenic acid in valerian had affinity for GABA-A receptor, and essential oils from melissa acted on nervous system. The results indicated that herbal teas containing valerian and melissa had definite effects on sleep in humans.

【目的】ハーブティーは、古来から日常生活の中で、生活の質をあげる効果を期待して長く利用されてきた。しかし、ハーブティーの形態での生活の質上昇効果に関する科学的な研究は十分になされていない。そこで、欧米では、安全性と有効性がわかっているハーブティーを使って、その QOL 増進効果を検証することを考えた。特に不眠に用いられ、成分や作用機序も解明されてきたバレリアンやレモンバームなどのハーブティーの睡眠への効果と安全性の日本人での検証を試みた。

【方法】不眠で悩む病院職員志願者女性14名(年齢21-62: 35 ± 11 歳, 身長 157 ± 4 cm, 体重 52 ± 8 kg, BMI 21 ± 3 kg/m²)を対象として、文書による同意を取得した後、オープン試験によって、1週間の対照観察期間をおいた後1週間、ハーブティー時シリーズ(㈱コネクト製)を夕方一日2回摂取させて、睡眠の質の変化を調査した。睡眠の質の評価法: 毎日起床時にOSA睡眠調査表と、睡眠の質に関するVAS(visual analogue scale)スケールを、被験者に記入させた。また、摂取開始前後の血圧や自覚症状も記載させた。

【結果】摂取開始の夜と翌日の夜、さらに開始7日目において、対照期間より有意に睡眠の質の向上を認めた。特に入眠と睡眠維持、疲労回復、睡眠時間に関して有意に高い質を示した。VASスケールでも同じような体調の変化を示した。ただ、摂取開始3日目では、眠気が強くなる傾向が認められた。さらに、睡眠の質の低い群と正常群に分類して、その変化を検討したところ、眠気や入眠時間、総平均については、正常群では変化がなかったが、睡眠の質の悪い群においてのみ、有意な改善を認めた。なお血圧の変化は認められなかったが、一過性に眠気や胃腸症状を認めた例があった。

【考察と結論】ヴァレリアンとレモンバームを主体としたハーブティーが、就眠障害を改善させて睡眠時間を延長させる効果をもつ可能性が示された。安全性の点では、眠気や胃腸症状を認める例を認めたが、継続しても自然に消失し、安全性には問題はないと考えられた。今後の更なる研究の価値が支持された。

P-A-5

ブラジル産薬用植物，タベブイア・アベラネダエのがん予防作用

Chemopreventive potency of *Tabebuia averaneda* ext. against
carcinogenic in vitro and in vivo test

○徳田 春邦，飯田 彰

京都府立医科大学，高崎健康福祉大学

We widely conducted a screening to detect to substances that are potentially useful for the feasibility of integrating medicinal plants against all type tumor. In the process of our *in vitro* and *in vivo* conventional assay for anti-tumor promoters/chemopreventive agents, using Brazilian medicinal plant, *Tabebuia avellanae*, (TA) which is a plant that has been used in herbal medicine since 500 years before mostly in South America, short-term *in vitro* assay for anti-tumor promoters and two-stage carcinogenesis tests of mouse skin was conducted.

【目的】

ブラジルを含む南米の原産であり，数世紀以前より薬用植物として使用されているノウゼンカズラ科のタベブイア・アベラネダエ（TA）が有するその生理活性に関して試験した。今回はその一環として，ヒトが実際に影響を受ける，感染，炎症の際に大量に発生するとされる一酸化窒素（NO）の有する発がん性に対し，とくにその抑制効果について検討した。

【方法】

TA の抽出液と，含有する活性成分であるナフトキノ骨格化合物 NFD を試験材料として用いた。検索として，われわれが用いている NO ドナーによるヒト由来 Chang liver 細胞の形態変化に対して，試験材料によるその阻害効果を観察し，ラジカル消去等の活性を視た。小動物を用いた試験として，発がん予防の基礎的な試験であるマウス皮膚発がん二段階抑制試験を試行した。NO の代謝産物であり活性の強いパーオキシナイトライト(PN)を作用させる前後 1 週間抽出液で処理し，その影響を見た。

【結果と考察】

TA の抽出液に関しては細胞を用いた試験で，ラジカル関連化合物であるカテキン類に比較しても，同等な活性を示し，TA に含有する物質が当試験に陽性であることが確認できた。マウスを用いた試験では，発がん物質を作用させる前後 2 週間の摂取で，とくに誘発される腫瘍の数で抑制効果が認められ，この種の薬用植物に発がんに対する抑制効果の可能性が示唆された。

P-A-6

低分子化ポリフェノール **Oligonol** のヒト臨床試験

The effect of short-chain polyphenol, Oligonol, in human clinical study

○西岡 浩¹⁾, 佐藤 恵理¹⁾, 北館健太郎¹⁾, 若命 浩二¹⁾,
木村 里美²⁾, 藤井 創¹⁾, 青柳 一正²⁾

1) 株式会社アミノアップ化学 研究開発部門, 2) 筑波技術大学東西医学統合医療センター

Our proprietary process has been developed to shorten proanthocyanidin polymers into monomers and oligomers including dimers and trimers, resulting in improvement of bioavailability. To assess beneficial effects and safety of Oligonol derived from lychee fruit polyphenol (LFP), we conducted a 3-month human clinical trial. Blood polyphenol content in the Oligonol group was enhanced more than 5 folds compared to that of the LFP group. Oligonol also improved blood flow in hemagglutination assay and thermographic evaluation. There were no significant adverse events through the clinical trial. Thus, the result suggested the superiority of Oligonol as an antioxidant.

【目的】

ポリフェノールは多種多様に存在する天然物であるが、そのほとんどは高分子であり生体吸収性が低いといわれている。一方で、モノマーやプロアントシアニジンダイマーおよびトリマーは生体での利用率が高いと考えられている。そこで、我々は高分子ポリフェノールの低分子化を試み、世界で初めてライチ果実由来低分子化ポリフェノール **Oligonol** の工業生産化に成功した。今回、**Oligonol** の有効性および安全性をヒトで検証することを目的に臨床試験を行った。

【方法】

被験者は、健常な成人 43 名（男性 33 名，女性 10 名）および未病期状態の中老年男性 12 名とした。摂取群は、原料のライチ果実ポリフェノール（LFP）100mg 摂取群，**Oligonol** 100mg，200mg および 400mg 摂取群の計 4 群とし，摂取期間は 92 日間とした。評価項目として，血中ポリフェノール量，血中抗酸化活性，血中過酸化脂質量，血液一般生化学検査およびアンケート調査を設定した。さらに，血流改善効果を評価するために，血液凝集検査および体表面温度を測定するサーモグラフィー検査を実施した。

【結果】

Oligonol の血中ポリフェノール濃度が原料の LFP のそれに比較して約 5 倍上昇したことより，低分子化により吸収性が良くなることが明らかとなった。また，血中抗酸化指標においても，**Oligonol** は LFP より優れた効果を示し，さらに血流改善効果も認められた。同時に，全ての被験者において顕著な有害事象は認められず，安全性の高い食品であることが確認された。

【結論】

本臨床試験により，**Oligonol** は安全で優位性の高い抗酸化機能性食品に発展する可能性が示唆された。

P-A-7

アドリアマイシン低感受性血液系癌細胞に対する ハーブ由来物質の効果

The effect of herb origin substances against adriamycin (DOX)- hyposensitive blood cancer cells.

○小出 三枝¹⁾, 鈴木 一春²⁾, 小出 直¹⁾

1) 福友医学研究所, 2) 株式会社 トーカイ企画

Adriamycin (DOX) is one of the antineoplastic-agent drugs of the anthracycline type and is used for the neoplasm of the various kinds, but the side effect is strong and there is limitation in the applied-dose and the use frequency. Also, the effectivity has sometimes declined during antineoplastic-agent treatment.

We found that there was a difference in the susceptibility of DOX when we examined the cancer cell lines from some blood systemses. Therefore, it was investigated whether or not cell death was led by using Herb origin material together with DOX in the hyposensitive cancer cell.

【目的】 アドリアマイシン(DOX)はアントラサイクリン系の抗腫瘍薬剤の1つであり、多種類の腫瘍に用いられているが、副作用が強く、投与量および使用頻度に制限がある。また、抗腫瘍薬治療中に有効性が低下してしまう場合がある。我々は、いくつかの血液系の癌細胞株を調べたところ、DOXの感受性に差があることがわかった。そこで低感受性癌細胞に対し、ハーブ由来物質を併用することにより細胞死が誘導されるかを検討した。

【方法】 ハーブ由来物質として、キツネノマゴ科の植物 *Andrographis paniculate* (センシシレン)の主成分 andrographolide, ローズマリーの成分 rosmarinic acid を使用した。癌細胞は、ヒト白血病細胞株 U937 および THP-1 細胞と、ヒトリンパ腫細胞株 HD-MY-Z 細胞を使用した。細胞増殖アッセイに MTT 試薬を用いた。細胞死の検出にトリパンブルー色素排除試験, PI 染色等を用いた。

【結果】 U937 細胞と THP-1 細胞が DOX 5 μ M で細胞増殖が抑えられたのに対して、HD-MY-Z 細胞は 50- 100 μ M でも有意な増殖抑制はみられなかった。そこで Andrographolide を前処理してから DOX を加えたところ、有意な増殖抑制が認められ、細胞死がみられた。一方、rosmarinic acid の前処理では、有意な変化は認められなかった。

【結論】 U937 細胞と THP-1 細胞は、癌抑制遺伝子 p53 に mutation を持ち、主に p53 の誘導により細胞死を誘導する DOX に比較的低感受性と考えられている。興味深いことに、HD-MY-Z 細胞はこれらの細胞よりも、DOX に対して抵抗性であった。今回の実験で、ハーブ由来物質が化学療法薬に耐性の癌細胞の増殖の抑制に、効果がある可能性が示唆された。

P-A-8

「アガリクス源液・抗源力」・「アガリクス濃縮粒・抗源力」の 安全性評価に関する検討

○長尾 淳二, 青木 洋満, 山本 尚子, 山口 能宏,
大崎 幸彦, 山口 康代, 上田 太郎

小林製薬株式会社 研究開発カンパニー

β -glucans from mushroom and yeast sources have been established as immunomodulators. These foods are taken frequently, but the combination of these foods and medicine is not well known. We investigated the interactions between medicines and dietary supplements. These results showed [kogenryoku] and [kogenryoku-capsule] did not inhibit cytochrome P450(CYP) activity and did not have a significant influence on serum Tegafur (AUC, T_{1/2}, C_{max} and T_{max}) in rats.

【目的】

キノコ類や酵母類は、健康食品として広く利用されている。私たちは、アガリクス・ブラゼイまたは酵母を含有する「アガリクス源液・抗源力 (AGL)」, 「アガリクス濃縮粒・抗源力(AGS)」の基礎的な評価として、復帰突然変異試験, *in vitro* 染色体異常試験および小核試験を実施した。また、AGL および AGS と医薬品の相互作用を調べる目的で、ラット小腸における CYP3A 活性およびテガフル(TF) の血中濃度に及ぼす影響について試験を行った。

【方法】

[CYP3A 試験] 試験は、7 週齢の雄 Sprague-Dawley 系ラットを用いた。AGL および AGS は、ラットに通常使用目安量の 5 倍量を単回経口投与し、3 時間後小腸マイクロソームの CYP3A 活性を測定した。

[TF 薬物動態試験] 試験は、7 週齢の雄 Sprague-Dawley 系ラットを用いた。AGL および AGS は、1 日 1 回、通常使用目安量の 10 倍量を 6 日間連続経口投与した。TF の血中濃度動態は、6 日目の投与終了後 30 分後に TF を強制経口投与し、0.25, 0.5, 1.0, 2.0, 4.0 及び 8.0 時間後の血中 TF 濃度を測定し解析した。

【結果】

AGL および AGS の復帰突然変異試験, *in vitro* 染色体異常試験, 小核試験は、陰性であった。

[CYP3A 試験] AGL および AGS 摂取は、ラット小腸マイクロソームの CYP3A 活性について対照群と比較し有意差は認められなかった。

[TF 薬物動態試験] AGL および AGS 摂取は、TF の AUC, T_{1/2}, C_{max} 及び T_{max} について AGL・AGS 非摂取群と比較し有意差は認められなかった。

【結論】

「アガリクス源液・抗源力 (AGL)」および「アガリクス濃縮粒・抗源力(AGS)」摂取は、ラットの
小腸 CYP3A 活性に影響を与えず、TF の血漿濃度及び血漿中動態に対して影響を与えない事が示唆された。

P-B-1

桑葉抽出物の抗糖尿病作用

Effects of mulberry leaf extract on the experimental diabetes

○菅沼（清水）眞澄¹⁾，友田 弥里²⁾，浅田 忠利³⁾，七戸 和博¹⁾

- 1) 日本医科大学 実験動物施設， 2) 東京医科歯科大学 国際環境寄生虫病学，
3) 日本獣医生命科学大学 獣医保健看護

Effects of mulberry leaf extract on the experimental diabetes were studied. Mice were administered 0.5 or 5 % mulberry leaf extracted with ethanol(E) or hot water(W) 3 week before alloxan injection. Blood glucose after E-0.5, 5 and W-5% administration were lower than those of control 12 week after alloxan injection. These results suggested that mulberry leaf extracted with ethanol is more effective than that with hot water on preventing hyperglycemia and/or induction of diabetes.

【目的】

桑葉には血糖降下作用があることが古くから知られている。桑葉の有効成分をより効率的に摂取する方法を探るためにエタノール抽出物と熱水抽出物を作成し，糖尿病モデルマウスに対する効果を比較検討した。

【方法】

島根県産有機栽培桑葉のエタノール抽出物(E)と熱水抽出物(W)を作成した。ddY 系雄性マウスを 5 群に分け，水道水，E0.5 あるいは 5%含有水，W 0.5 あるいは 5%含有水を各々自由摂取させた。飼料は各群とも，市販の齧歯類用固形飼料を供与した。3 週後全てのマウスにアロキサンを 70mg/kg 静注して糖尿病を発症させ，同様の飲水を継続供与した。12 週後に麻酔下にて採血後，膵臓の病理組織標本を作成した。

【結果】

桑葉抽出物摂取群のうち，E-0.5，E-5 および W-5%群では，アロキサン投与後の血糖値の上昇がコントロール群に比べて抑制された。免疫組織染色標本を観察すると，この 3 群ではインスリン産生細胞が多数染色された。このことから，抗糖尿病作用をもつ成分はエタノール抽出物の方により多く含まれており，アロキサンによるインスリン産生細胞の破壊が抑制されている可能性も考えられた。

P-B-2

遺伝子の酸化損傷指標を利用した温泉水の抗酸化能評価

(「源泉かけ流し湯」は遺伝子に優しい)

Evaluation of hot-spring water using Guanosine-oxidation (GO) Test

○高木 厚司^{1),2)}, 古賀 良幸²⁾, 大内 佑子³⁾, 熊野 宏昭⁴⁾, 野村 忍³⁾

1) 九州大学医学研究院, 2) 榊TAS プロジェクト, 3) 早稲田大学人間科学学術院, 4) 東京大学医学系研究科

We will demonstrate a new method to evaluate the anti-oxidative effect in terms of hot-spring water. The 2'-deoxyguanosine (dG), which is a constituent base of DNA, is oxidized by hydroxyl radical (OH[·]) resulting in 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine (8OHdG). The dG→8OHdG oxidation is a good marker for oxidative stress in the body as well as DNA damage in the cell. In results, daily bathing in the hot-spring water named Tohji is expected to protect the oxidation of living body such as inflammation, pain, aging etc.

【目的】

大気と接触のない地下から湧出した温泉水には各種ミネラルが還元状態(酸素不足)で溶存しており、湧出後大気中の酸素や生体内で発生する活性酸素と反応して酸化物となる。本研究では、遺伝子素材の酸化誘導性を表すグアノシン酸化誘導(GO)試験を使って、アルカリ性低張性低温泉の源泉(pH9.8, 酸化還元電位(ORP) -35mV, 栃木県那須郡芦野温泉)の酸化・抗酸化能を経時的に追跡した。また、同温泉に10日間連続入浴したヒト尿中の酸化物含量から連続入浴の抗酸化効果を検証した。

【実験結果】

<実験1, 源泉評価> 源泉の採水直後, 30分, 1・2・4・8・24・48時間, 4日, 1・2・3・4週間後, 加えて, 1時間の煮沸前後に, pH, ORP の変化を観察し, GO 試験を実施した。結果, 採取直後から4日後まで, ORP は徐々に上昇し以後ほぼ安定した。GO 試験による抗酸化能は採取直後で顕著であったが, 4週間後でも観察された。煮沸により経時変化は加速された。

<実験2. ヒト試験> (早稲田大学人間科学学術研究倫理委員会承認)

A 温泉近郊住民で, 温泉入浴習慣のない25名(男性15名, 女性10名)(平均年齢69.7才)を対象として, 10日間自宅における通常入浴後の早朝尿と, 引き続いて源泉かけ流し湯に10日間連続入浴した後の早朝尿を採取し, この尿中のdG, 8OHdG, NOx を定量した。結果, 温泉入浴の方が通常入浴よりも遺伝子酸化損傷指標である8OHdG/dG比が有意に低下したが, 炎症指標であるNOx濃度に有意差はなかった。特に, 通常入浴で8OHdG/dG比が高い集団(n=12, 平均87.3)ほど入浴効果が高く, 低値群(n=13, 平均23.4)では有意な変動はなかった。

【結論】

今回の研究から, (1) 源泉水の抗酸化能が比較的遅いスピード(日単位)で減衰している事, (2) 加温が源泉水の抗酸化能の劣化を促進する事, 等がわかった。さらに, (3) 日常生活の中で酸化ストレス度の高いヒトほど連続入浴(湯治)による抗酸化効果があった。温泉本来の抗酸化能(鎮痛, 抗炎症, 老化予防など)は, いわゆる「源泉かけ流し湯」につかる方がより高い効果が期待できる。

P-B-3

プロアントシアニジン高含有ブドウ種子エキスの 高血糖予防作用

Beneficial effects of proanthocyanidin-rich grape seed extract on hyperglycemia

○佐々木信和¹⁾, 内田理一郎²⁾, 堀場 太郎²⁾, 久保田芳郎¹⁾

1) キッコーマン総合病院, 2) キッコーマン研究開発本部

Beneficial effects of proanthocyanidin (PA) rich grape seed extract (GSE) on hyperglycemia were investigated in ICR mice, KKA^y mice and human subjects. Administration of the GSE to ICR mice suppressed postprandial hyperglycemia. In a separate experiment, the GSE was administered to KKA^y mice for four weeks. In contrast to the control mice, plasma glucose level, amount of HbA1c % change and adipose tissue weight were significantly decreased in the GSE administered mice. The GSE also suppressed postprandial hyperglycemia of human subjects.

【目的】

プロアントシアニジン (PA) は多くの植物中に含まれており、強力な抗酸化性だけでなく、消化酵素阻害作用を有することも報告されている。今回我々は PA 高含有ブドウ種子抽出エキス (GSE) を烏龍茶に添加した「GSE 茶」を調製し、血糖値及び体脂肪蓄積に及ぼす影響を評価した。

【方法】

PA 高含有 GSE はキッコーマン社製「グラヴィノール・SL」(PA 含量 86%) を使用した。食後高血糖抑制試験は ICR マウスを用い、デンプン(2000mg/kg)と共に PA (60~250mg/kg) を強制経口投与した。長期投与試験は GSE 茶(PA300mg/350ml)を餌とともに自由摂取させる条件で KKA^yマウスを 4 週間飼育して実施した。ヒトに対する食後血糖上昇抑制効果の確認試験は、8 名のボランティアに炊飯米(300g)と共に GSE 茶 (PA100mg 又は 300mg 含有) 又は烏龍茶を摂取させ (クロスオーバー試験)、食後の血糖値を一定時間毎に測定した。

【結果】

ICR マウスへの GSE 投与により投与量に依存して、有意な血糖上昇抑制効果が確認された。KKA^yマウスへの長期投与試験では GSE 茶摂取群でコントロール群に比して有意な随時血糖値の低下及び HbA1c の増加抑制が認められ、脂肪組織重量の有意な減少も認められた。GSE 茶摂取によるヒトの食後高血糖抑制試験では、PA を 300mg 含有する GSE 茶摂取群がコントロール群と比較して、有意に血糖値の上昇を抑制した。

【結論】

PA 高含有 GSE は食後の血糖上昇を抑制し HbA1c の増加も抑制した。これらのことから、GSE は血糖値が高めの方に適した機能性食品であると考えられた。

P-B-4

サラセミアに対するパパイヤ発酵食品の影響： 酸化状態と血液学的パラメーターの改善

The effect of Fermented Papaya Preparation(FPP) treatment in thalassemia:
Improves their oxidative status and hematological parameters

○吉田 地里¹⁾, Eitan Fibach²⁾, Eliezer Rachmilewitz²⁾,
S.S. Jamuar³⁾, E.S. Tan³⁾, A. Lai³⁾, I.S.L. Ng³⁾, H.Y. Law, S.Li⁴⁾

1) 大里研究所, 2) Department of Hematology, Hadassah University Hospital,
3) Department of Paediatric Medicine, KK Hospital, 4) Clinical Research Center, Singapore General Hospital

β -thalassemic patients suffer continuous oxidative stress and their blood status shows higher ROS, lipid peroxidation and PS externalization, and lower GSH compared with that of their normal counterparts.

We examined the effect of Fermented Papaya Preparation(FPP) treatment in β -thalassemia based on the measurement of Reactive Oxygen Species (ROS) and the content of glutathione (GSH) in RBC, platelets and PMN.

After the 12 to 15weeks of treatment, the ROS in RBC, platelets and PMN decreased and the GSH increased in all the patients. This suggests that FPP can decrease oxidative stress in RBC, platelets and PMN. And it also suggests that FPP may have important clinical efficacy not only in thalassemia but also in other hematological pathologies.

【目的】

サラセミア患者の血液は、常に連続的な酸化ストレスに晒されているため ROS の量が上昇し、GSH が減少する。本研究では、サラセミアの症状におけるパパイヤ発酵食品の影響を調べた。

【方法】

本研究は、イスラエルハダッシュ大学において 9 人の β -サラセミア患者、シンガポールの KK Hospital において 8 人の患者（疾病の段階は、定期的な輸血を必要としない段階の患者）に対して行った。患者は 12～15 週間 FPP（パパイヤ発酵食品）を摂取し、赤血球および血小板、白血球での ROS の量、還元グルタチオン量(GSH)を測定した。

【結果】

12～15 週の FPP パパイヤ発酵食品の摂取期間の後、全ての患者において赤血球、血小板および白血球の ROS は減少し、GSH は上昇した。

【結論】

これらの結果は、FPP が赤血球、血小板、および白血球の酸化ストレスを減少させることができると示唆している。また、FPP がサラセミアだけでなく、他の血液学的病理にも同様に重要な臨床の効力を持っているかもしれないということを示している。

P-B-5

糖尿病予防素材として補完代替医療に利用可能な 桑品種の選択と効果的利用法

Selection and effective usage of the mulberry variety as a material for diabetes prevention
in the complementary and alternative medicine

○八並 一寿^{1),3)}, 一田 昌利²⁾, 小野寺 敏³⁾

1) 玉川大学農学部食品機能, 2) 京都工芸繊維大学生物資源フィールド科学教育研究センター,
3) 昭和薬科大学病態科学

Selection and effective usage of the mulberry variety as a material for diabetes prevention in the complementary and alternative medicine were studied. α -glucosidase inhibitory activity in leaves of 268 mulberry varieties (329 samples) were compared. The average of 329 samples showed 58.7% inhibition, 54% of all samples showed 55.1~70.0% inhibition. The IC_{50} value of Fresh mulberry leaf powder (Mulberry Fresh) in 2005 and 2006 was from 1 to 6 mg/ml. Mulberry Fresh may be a effective material for diabetes prevention.

【目的】

糖尿病予防素材として、補完代替医療に利用可能な桑品を選択する目的で、京都工芸繊維大学品種保存桑園に保存されている桑品種 268 品種の計 329 試料の糖尿病予防効果を、 α -グルコシダーゼ阻害活性を指標に調査した。さらに、阻害活性の高い品種や低い品種を含む 23 品種の採取時期と阻害活性の関連を調査した。また、桑葉粉末（マルベリーフレッシュ）の阻害活性を、採取時期の違いと阻害活性値（ IC_{50} ）についても調査し、桑葉の補完代替医療分野での効果的利用法を考察した。

【材料】

329 試料桑葉は、2003 年 5～9 月に採取した、ヤマグワ系 114 種、カラヤマグワ系 46 種、ログワ系 84 種、不明その他 24 種である。季節別採取した 23 品種は、2004 年 8 月 2 日、8 月 30 日、10 月 1 日に採取した、ヤマグワ系 7 種、カラヤマグワ系 5 種、ログワ系 8 種、その他不明 3 種である。マルベリーフレッシュは、収穫直後の京都産新鮮桑葉を特殊な方法で粉碎乾燥させたもので、有限会社北山キットより入手した。

【方法】

桑葉に 75%エタノールを加え、ホモジナイズ後の遠心上清を試験溶液とした。 α -グルコシダーゼ阻害活性は、ラット小腸由来酵素についてマルトースを基質として測定した。

【結果】

329 試料の平均阻害活性は 58.7%で、全体の 54%が 55.1%~70.0%の阻害活性の範囲であった。最高の阻害活性は 83.6%で、最低は 10.1%であった。23 品種の調査より、8 月 2 日の阻害活性が強く、8 月 30 日、10 月 1 日と季節が進むにつれ阻害活性は低下した。マルベリーフレッシュは、採取時期の違いによる IC_{50} 値の明らかな違いを認めず、2004 年産 4 種では IC_{50} 値 1～6 mg/ml、2005 年産で 3～5 mg/ml であった。

【結論】

桑葉は品種や採取時期により阻害活性の違いは見られるものの、採取直後に大量に処理して生産されるマルベリーフレッシュでは試料間の活性の違いは小さく、補完代替医療分野での素材として有望である。

P-B-6

整腸作用を目的とするサプリメントの ヒト腸内細菌フローラへの影響

Influences of a newly developed supplement with intestinal regulation action on
bacterial flora in human intestine

○和田 晃^{1),2)}, 高間 一行¹⁾, 出井 早苗²⁾,
光永 総子²⁾, 草野 眞行¹⁾, 中村 伸²⁾

1) ジェイ・ワン・プロダクツ株式会社, 2) 京都大学霊長類研究所

In this study, we examined the efficacy of a newly developed supplement on intestinal bacterial flora using a molecular biological technique. Intestinal bacterial DNA were isolated from stool samples of healthy male volunteers (age 30 to 49years; n=5). Real time PCR with ABI 7700 was performed to compare the bacterial flora, 12 intestinal bacteria, using specific primers deduced from 16S rRNA gene.

As a result, this supplement had a potent effect on increasing a beneficial intestinal bacterium, Lactobacillus, in human studies, indicating its real pre/pro-biotics function.

【目的】

サプリメントや健康食品の注目度の加速に伴い、健康食品の飲用による被害もまた増加している。サプリメントや健康食品が「安全」は絶対であり、その食品の「安全性」を実証することは健康食品メーカーにとって必至である。今回、整腸作用の観点から、種々の善玉有益菌配合の新規サプリメントのヒト腸内フローラへの影響を、腸内細菌DNAを指標にした分子生物学的により検討した。

【方法】

2週間の整腸サプリメント摂取中、被験者の食生活に制限は加えなかった。摂取開始前、開始後1週間および2週間で採取した糞便サンプルよりQAIGEN stool kitで腸内細菌DNAを抽出した。細菌16S rRNA遺伝子配列より、有用菌プライマーとしてビフィズス菌等5種類を、日和見菌プライマーにはエンテロバクテリアなどの3種類を、有害菌プライマーはウエルシュ菌などの4種類を、それぞれ設計した。リアルタイムPCR装置(ABI 7700)を用いて、DNAレベルで腸内細菌叢の動態を定量解析した。

【結果】

その結果、摂取前および摂取後において、被験者全員の腸内細菌叢に個別の変化がみられた。特に、今回の検討において最高齢である被験者において明らかな有用菌種の増加が認められており、中でも乳酸菌の増加率は10倍強に及んだ。

【結論】

2週間の短期で限定的な摂取の結果であるが、今回開発した新規サプリメントは、腸内の有用菌群の増加傾向、一方、有害菌群の増大抑制傾向を示す事から、腸内細菌フローラの調節を介した整腸作用を発揮することが示された。

P-B-7

ターミナリア・ベリリカの中性脂肪上昇抑制効果

Terminalia bellirica reduces postprandial triglyceride levels

○廣田 直樹¹⁾, 草場 宣廷¹⁾, 池口 主弥¹⁾

1) 株式会社東洋新薬

Terminalia bellirica is a broadleaf tree distributed over the tropics. The fruit has been used for medicine or food for a long time in India and neighboring countries. Our previous *in vitro* study revealed that *Terminalia bellirica* showed inhibitory effects on pancreatic lipase activity. In this study, we investigated inhibitory effects of *Terminalia bellirica* on elevating postprandial serum triglyceride levels in 22 healthy adults fed a high-fat diet.

【目的】

ターミナリア・ベリリカは熱帯地方に分布している広葉樹であり、その果実はインドや近隣諸国において肝保護や血中脂質低下などの薬品・食品として古来より使用されている。我々は、*in vitro* 試験において脂質分解作用に対するターミナリア・ベリリカの影響を調べ、膵リパーゼ活性阻害作用を有することをすでに確認している。そこで今回、ヒトでの食後血中中性脂肪 (TG) の上昇抑制作用を検討した。

【方法】

健康成人 22 名 (平均年齢 31.4±10.0, 男性 15 名, 女性 7 名) を対象として試験を実施した。被験者を高脂肪食 (440kcal, 脂肪 40g) を摂取させたコントロール群および高脂肪食とターミナリア・ベリリカ 300mg を摂取させたターミナリア・ベリリカ摂取群の 2 群に分け、クロス・オーバー試験を行った。被験者には試験前日夕食後より試験終了時まで絶食させ、採血を摂食直前および摂食後 2, 4, 6 時間後に行い、血中 TG を測定した。

【結果】

被験者 22 名のコントロール群およびターミナリア・ベリリカ摂取群の食後血中 TG のピーク値を比較したところ、ターミナリア・ベリリカ摂取群は有意な差ではないもののコントロール群より低値を示した。さらに、コントロール群において食後血中 TG のピーク値が 100mg/dL を超える被験者 (n=8, 年齢 31.5±11.6, 男性 6 名, 女性 2 名) に絞って同様の解析を行った。その結果、ターミナリア・ベリリカ摂取群はコントロール群と比較して有意な低値が認められた ($p<0.05$)。

【結論】

食後血中 TG が高めの被験者において、ターミナリア・ベリリカ摂食群の血中 TG はコントロール群と比較して低値を示した。今回の結果より、ターミナリア・ベリリカが食後血中 TG のピーク値が高めの方 (100mg/dL 以上) の食後血中 TG 上昇を抑制することが示唆された。このことから、ターミナリア・ベリリカが食後血中中性脂肪改善に有益であることが期待される。

P-B-8

きのこ乳酸菌の混合培養を用いた新規機能性食品の研究

New functional foods by mixed culture of mushroom and LAB strain

○許 善花¹⁾, 武島 嗣英¹⁾, 王 琦¹⁾, 多田 裕也¹⁾, Evelyn Elegado¹⁾
Benjamas Jonganurakkun¹⁾, 杉 正人¹⁾, 八十川大輔²⁾, 原 博³⁾, 浅野 行蔵³⁾

1) NPO法人遺伝子栄養学研究所, 2) 北海道立食品加工研究センター食品バイオ部,

3) 北海道大学大学院農学院

Mixed cultures of *Inonotus linteus* or *Inonotus obliquus* with LAB strain were performed. LAB colony counts in mixed cultures were increased higher than in single culture. We confirmed that the mixed cultures induce Th1 dominant responses *in vitro*.

【目的】

メシマコブ、カバノアナタケは、 β -グルカン等の免疫賦活物質を含み、癌やアレルギーなどの症状が緩和することが知られている。乳酸菌も、その菌体や代謝産物により整腸作用、アレルギー抑制などが報告されている。メシマコブ、カバノアナタケと乳酸菌を混合培養し、それら単独では得られない免疫賦活効果のある新規機能性食品を開発することを目的とする。

【方法】

メシマコブ或いはカバノアナタケ菌糸体を液体培養によって得た。メシマコブ或いはカバノアナタケ菌糸体を含む培養液に乳酸菌を接種して混合培養を行った。その際には培養液同量の20%スキムミルクを添加した。メシマコブ或いはカバノアナタケと乳酸菌混合培養は37°Cで24時間行い、得られた培養物を凍結乾燥し混合培養物を得た。同時に混合培養と同じ培地組成でメシマコブ或いはカバノアナタケ菌糸体培養と10%スキムミルクでの乳酸菌培養を37°Cで24時間行った。混合培養物の免疫賦活効果とアレルギー抑制効果をマウス脾臓細胞を用い *in vitro* で調べた。

【結果】

メシマコブ菌糸体と *B. lactis*, *B. longum*, 及び *L. bulgaricus* の混合培養での生菌数は単独で培養した時に比べてそれぞれ55倍, 349倍, そして1.9倍に上昇していた。混合培養物で刺激した脾臓細胞中のCD69陽性細胞の割合は単純混合物の場合に比べ高く、免疫細胞をより活性化させることがわかった。混合培養物刺激による脾臓細胞上清中のIL-4濃度は単純混合物と比較して低下していることがわかった。一方カバノアナタケ菌糸体と *L. garlicum*, *L. bulgaricus*, *L. curvatus*, *P. pentosaceus*, *L. sake* の混合培養を行った場合、生菌数は単独培養時に比較しそれぞれ11.5倍, 7.1倍, 7.1倍, 6.0倍及び6.0倍に上昇していた。

【結論】

メシマコブ或いはカバノアナタケと乳酸菌の混合培養により得られた乳酸菌の生菌数は単独で培養した時に比べて上昇した。混合培養物がTh1/Th2バランスをTh1優位にさせることが示唆された。

P-C-1

シソ科植物コレウスフォルスコリの根の抽出物（フォースリーン）の安全性および理想的なダイエット効果を増幅させるボタニカルの研究

The safety of the root extract from *Coleus forskohlii*; Labiatae (ForsLean) and the study of the botanicals in which the ideal diet effect is amplified

○山田小百合¹⁾, Vladimir Badmaev²⁾, 八並 一寿^{3),4)}, 小野寺 敏⁴⁾

1) 株式会社山田健康堂, 2) Badmaev Pharmaceutical Foundation1,

3) 玉川大学農学部食品機能, 4) 昭和薬科大学病態科学

The safety of the root extract from *Coleus forskohlii*; Labiatae (ForsLean) was investigated. The acute LD50 of ForsLean to be 3,100 (mice) and 2,550 (rat) mg/kg by oral administration. It was not influenced in the dose of *Coleus forskohlii* in blood pressure, thyroid Hormones, lipid Profile and renal and liver profile. The body weight and body fat decreased, lean body mass and testosterone increased after the administration of *Coleus forskohlii*. Diet effect of the botanicals in which the ideal effect is amplified containing was discussed.

【目的】

シソ科植物コレウスフォルスコリの根の抽出物（フォースリーン）は、脂肪分解促進、体脂肪減少作用が知られ、骨密度や筋肉の減少させることなく、理想的ダイエットが可能な素材である。しかし、その安産性に関するデータは少ないので、その安全性動物とヒトボランティアで検証した。さらに、理想的ダイエット効果を増幅させる素材に、ガラナ(*Paulinia Cupana Kunth*)とハッシュウマメ(ベルベットビーン; *Stizolobium hassjoo Piper et Tracy*)のエキスを配合することで、理想的ダイエット効果の増幅が予想された。今回は、コレウスフォルスコリ自体のダイエット効果を検討するとともに、コレウスフォルスコリにガラナとハッシュウマメを配合したボタニカルズのダイエット効果についても検討することを目的とした。

【方法】

コレウスフォルスコリの安全性は、急性毒性試験(LD50)、ボランティアを対象に血圧、甲状腺ホルモン、血中脂質、腎臓、肝臓機能を調査した。コレウスフォルスコリのダイエット効果は、肥満女性6名に対し、500mg/日×8週間投与後の、体重、体脂肪、除脂肪率を測定した。肥満男性30名に対して500mg/日×12週間の二重盲検では、除脂肪体重、体脂肪、骨重、血清テストステロンを測定した。

【結果】

コレウスフォルスコリの安全性は、LD50(マウス)で3,100mg/kg、LD50(ラット)で2,550mg/kgであった。コレウスフォルスコリの投与は、血圧、甲状腺ホルモン、血中脂質、腎臓と肝臓機能に影響を与えなかった。肥満女性の投与後に、除脂肪体重7%↑、体重2-4kg↓、体脂肪8%↓であった。肥満男性では、投与群の除脂肪体重は有意に↑、体脂肪は↓、骨重量↑、全ならびに遊離テストステロン↑であった。

【結論】

コレウスフォルスコリは、500mg/日では安全性が確認され、LD50で他の素材と比較しても、パセリと同程度であり安全である。現在、ガラナとハッシュウマメを配合したダイエット効果を検討中である。

P-C-2

温流湯[®]の血流改善作用及び散血作用

Effect of the blood flow improvement and SANKETSU action of “ONRYUTOU”

○白土 直, 蓑輪 佳枝, 西野 克明, 深澤 洋子, 谷田貝浩三

日水製薬株式会社

ONRYUTOU (OT) is health food containing root of *Panax notoginseng* extracts, root of *Panax ginseng* C. A. Mey extracts, the leaf of *Ginkgo biloba* L. extracts, and the enzyme processing rutin. It resulted that administration of OT was improved blood flow on the experimental OKETSU model mice and humans with cold water loading. In addition, administration of OT was promoted healing the aspilation-induced hemorrhage into the skin mice. These results suggested that OT has the effect of blood flow improvement and SANKETSU action. Therefore, we expected that from the improvement of the peripheral circulatory deficit OT has effects such as the excessive sensitivity to cold, the stiff shoulder, internal bleeding and hemorrhoids.

【目的】

温流湯は、田七人参抽出液、紅参抽出液、イチョウ葉エキス及び酵素処理ルチンを配合した健康食品である。これらの配合成分は、血流の滞り（瘀血）を改善する作用や、血管機能の機能や質を改善する作用が知られており、温流湯にもこれらの作用が期待される。そこで我々は、瘀血モデルマウス及びヒトモニターに対する血流改善作用を評価した。また、内出血モデルマウスによる散血作用評価法を開発し、評価した。

【方法】

1) 瘀血モデルマウスの作製は、ddY マウスの血流を測定後 (day0) にベタメタゾン (1.6mg/kg/day) を day1 から day5 まで左後肢に筋注した。試験は、温流湯単回投与 (5mL/kg) 1 時間後にレーザードップラー血流計で血流を測定した。また、day5 から day11 まで温流湯を反復投与し、更に day8 から day11 までベタメタゾンを投与し、温流湯最終投与の 1 時間後に、血流を測定した。2) ヒトモニターに温流湯 10mL を単回で摂取させ、冷水負荷時の摂取前後の手指の血流をレーザードップラー血流計で測定した。3) 内出血モデルマウスの作製は、吸引ポンプを用いてヘアレスマウス左耳介を吸引 (day0) した。day-11 より温流湯を投与 (5mL/kg/day) し、内出血誘発後の左耳介外観を経時的に観察及びスコア評価を行い、散血作用を評価した。

【結果】

1) ベタメタゾン投与により血流は 63~85% まで低下した。瘀血モデルマウスに温流湯を単回又は反復投与することにより、血流が改善することが確認された。2) ヒトモニターの試験では、冷水負荷時の温流湯単回摂取で、血流改善が認められた。3) 内出血モデルマウスに対する試験では、内出血誘発 7 日目 (day7) 0 0 に、温流湯群ではほとんど治癒し、スコア評価においてもコントロールに比較して有意に内出血の改善が観察された。

【結論】

温流湯は、血流改善作用や散血作用を有することが明らかになり、冷え性や肩こり、内出血や痔などの末梢血行障害に対して改善効果が期待された。

P-C-3

アトピー性皮膚炎に対するカテキンタブレット服用効果 - 第一報

Oral green tea catechin`s effects on atopic dermatitis

野崎 豊¹⁾, 野崎 高史¹⁾, 大久保 勉²⁾, 位田 毅彦²⁾, 杉浦 和彦²⁾

1) ノザキクリニック, 2) 太陽化学株式会社 研究推進室

Recently, atopic dermatitis has been increasing in Japan and also there is not known effective treatment without steroid treatment. The green tea catechin rich tablets were prescribed orally for 1 month (green tea catechin of 1200mg/day) on 5 patients of atopic dermatitis. Effect on atopic dermatitis was investigated. In clinical improved cases (4 persons), results showed to improve the blood allergic indices such as eosinocyte counts and IgE, and also improve urinary active oxygen product`s reaction. On the contrary, one aggravated case showed to grow worse blood eosinocyte counts, IgE, NK cell proportion and urinary active oxygen product reaction. The clinical improvement had good correlation with the improvement of allergic blood signs such as eosinocytes counts and IgE levels.

【目的】

近年日本ではアトピー性皮膚炎の増加問題が深刻化してきている。しかし、現状では効果のあるものがステロイドなど副作用の深刻なものしかない。今回カテキンタブレット（太陽化学社製：1錠につき茶カテキンにして100mg）を摂取してもらいその効果を分析した。

【方法】

カテキンタブレットを当院にて初診のアトピー性皮膚炎15名に同意を得た上、一ヶ月、一日12錠（茶カテキン1200mg）を服用してもらい、臨床症状を分析した。又、同意の得られた5名に於いて飲用前と後で一般検査として血中にて総蛋白、アルブミン、BUNおよび肝臓機能を、メタボリックな指標として脂質、糖、尿酸を、アレルギー指標としてIgE、好酸球数を、疲労指標として乳酸を測り、抗酸化指標として血中SOD及び尿中活性酸素を調べ効果を分析した。

【結果】

アトピー性皮膚炎15名中、臨床症状では改善例が8名。一例は8年来のアトピー性皮膚炎が完治した。不変が3名、悪化が3名であった。同意が得られ血液検査が行われた5名では臨床症状の改善4例、不変0、悪化1例であった。血中総蛋白、アルブミン、BUNおよび肝臓機能、脂質、糖、尿酸、乳酸、SODは全例が前後とも正常範囲であった。飲用前では4例にIgEの異常高値、3例に好酸球数の異常高値、全例に尿中活性酸素反応の異常高値を認めた。飲用後では、臨床症状改善例（4名）では、血中脂質は正常値内変動ではあるが全例に総コレステロール、中性脂肪値の低下を見た。飲用前に異常IgE値を示した3名、異常好酸球数値を示した2名全例で飲用後の改善を見た。尿中活性酸素反応の悪化はなく1例に改善を見た。他方、悪化した1例では、飲用後、尿中活性酸素反応、血中異常IgE値、異常好酸球数値、NK細胞比率の異常低値が更なる悪化を示した。

【結論】

緑茶から作成したカテキンタブレット投与で半数以上のアトピー性皮膚炎に臨床効果を認めた。血液検査を実施した5例中、効果を認めた4例では全例でIgE、好酸球数の改善を認め、悪化を認めた例ではこれら指標の悪化を認めた。茶カテキンによる臨床効果が血中アレルギー指標効果と正の相関を示した。この成績は当効果がアレルギー発症過程に関与している可能性を示唆するものと考えられた。

P-C-4

末梢血流速度を用いた非侵襲的な脳血管性疾患リスクの評価方法

Evaluating Cerebrovascular Disease Risk By Measuring Peripheral Blood Viscosity

○村田 幸治^{1),2)}, 鳥海 善貴³⁾, 中村 敬彦⁴⁾, 中島 邦雄⁴⁾,
亀井 勉^{1),2)}, 鈴木 信孝²⁾, 小林 祥泰^{1),5)}

- 1) 島根難病研究所, 2) 金沢大学大学院医学系研究科, 3) 島根大学医学部小児科,
4) セイコーインスツル株式会社技術本部マイクロナノセンタープロセス開発グループ,
5) 島根大学医学部附属病院

We developed a noninvasive peripheral blood viscosity measuring method which is correlated with MC-FAN. In this study, we evaluated cerebrovascular disease (CVD) risk in the 17 healthy subjects who received “Brain Dock” at Shimane Institute of Health Science. There is often reverse correlation between blood viscosity and β -thromboglobulin ($R = -0.470$; $p = 0.0567$). The accumulation of asymptomatic CVD (confirmed by brain MRI) was seen in subjects with blood viscosity less than around 0.3 cm/sec/mmHg. Our method can be useful as an alternative way to measure CVD risk.

【目的】

閉塞性脳血管障害では、血液粘稠度が高く赤血球凝集形成期間が短いため、血栓形成し易い状態とされている。我々は、超音波ドップラ効果で血流速度を測定し血液レオロジーを非侵襲に評価する血液循環状態測定装置を開発し、血圧値で補正した最大血流速度（以下、最大補正血流速度）と MC-FAN との間に相関があることを報告した。そこで今回、最大補正血流速度と脳血管性疾患との関連について検討した。

【方法】

脳血管性疾患の既往がなく、島根難病研究所の脳ドックを受診した 17 名（男性 9 名、女性 8 名、平均 67 歳）を対象とした。体格指数（BMI）、血清脂質（TC, TG）、糖代謝（FBS, HbA1c）、血小板因子（ β -トロンボグロブリン： β -TG）、頭部 MRI 検査と、最大補正血流速度との関係について解析した。頭部 MRI 検査は、無症候性脳梗塞、大脳白質病変、無症候性（微小）脳出血の所見を一つ以上有し、要経過観察以上と診断された場合を有所見とした。採血と血流速度の測定は、早朝空腹時に行なった。

【結果】

BMI、血清脂質、糖代謝と、最大補正血流速度との間には、有意な相関を認めなかった。 β -TG と最大補正血流速度との間には、負の相関の傾向を認めた（ $R = -0.470$; $p = 0.0567$ ）。最大補正血流速度が概ね 0.3（cm/sec/mmHg）以下の範囲に、頭部 MRI 検査の有所見者の集積が考えられた。

【結論】

最大補正血流速度の低下は、血栓症の起こし易さを反映する可能性が考えられた。最大補正血流速度の適切な基準値を定め、脳血管性疾患の発症リスクを検出する代替的な方法としての活用が期待される。

P-C-5

アトピー性皮膚炎に対する発酵緑茶クリームの効果 - 第一報

Effects of fermented green tea cream on atopic dermatitis

野崎 豊¹⁾, 野崎 恵子¹⁾

1) ノザキクリニック

Recently, atopic dermatitis has been increasing in Japan and also there is not known effective treatment without steroid treatment. However, steroid treatment has serious side effects occasionally. Green tea was very popular drink in Japan and there are well-known many good effects on body such as the decrease blood lipid levels. The seaweed is also many good effect on the skin. so We fermented organic green tea with seaweed for several years. The cream-like compound was applied for 1 month on 3 patients of atopic dermatitis. Effect on atopic dermatitis were observed with clinical conditions and urinary active oxygen product reaction. The results showed the excellent clinical improvement in 2/3. Clinical improvement had good correlation with the improvement of urinary active oxygen product reaction. These results showed allergic conditions in atopic dermatitis have some relationship with active oxygen levels in body.

【目的】

近年日本ではアトピー性皮膚炎の増加問題が深刻化してきている。しかし、現状では効果のあるものがステロイドなど副作用の深刻なものしかない。今回海藻発酵エキスを用いて作成した発酵緑茶クリームを朝、寝る前に一ヶ月間、塗付し、その効果を検討した。

【方法】

当院にて治療中のアトピー性皮膚炎患者 4 名に無農薬で栽培した緑茶を海藻発酵エキスにて天然発酵させ作ったクリーム（株式会社 三和より提供）を朝、寝る前に一ヶ月間、塗付してもらい、クリームの効果をアンケート形式で調べたところ、かゆみの軽減が 3 名に見られたため、初診のアトピー性皮膚炎 3 名に同意を得た上、一ヶ月、一日 2 回、朝、寝る前に一ヶ月間、塗付してもらい、臨床症状を観察した。抗酸化指標として、尿中活性酸素を使用前と後で調べた。

【結果】

アトピー性皮膚炎 3 名中、改善した者は 2 名いた、他一名は不変であった。尿中活性酸素は全員異常値であった。使用後は 2 例でアトピー性皮膚炎の臨床症状が改善した。改善した 2 例で尿中活性酸素の改善が見られた。他方、悪化した 1 例では使用後に尿中活性酸素は不変であった。

【結論】

緑茶から作成したクリームにより 2/3 のアトピー性皮膚炎に臨床効果が認められた。その効果が見られなかった例で尿中活性酸素の悪化が見られ、効果の認められた例、全例で尿中活性酸素の改善が認められた。この結果はアトピー性皮膚炎の臨床的改善、悪化に活性酸素が強く関係している可能性を示唆していた。

免疫学 e-Learning 教材の開発

Development of an e-Learning System for Studying Basic Immunology

○属増 晃一¹⁾, 鈴木 克彦²⁾

1) 早稲田大学大学院 人間科学研究科, 2) 早稲田大学 人間科学学術院

The recent increase of group infection and rising recognition of allergy is arousing public interest on the host defense system. Knowledge of immunology is now required not only by professional medical staff but also by non-specialists. However, conventional textbooks on immunology are for medical students, and are too difficult to understand for non-specialists. As a solution for this problem, we designed an e-learning system targeting especially those who do not have opportunities to receive advanced education on immunology. The system uses computer graphics and animation to help efficient self-learning of complex immune response. To enable learning at each learner's level, there are self-check questions to check understanding, and a rich glossary to review basic terms. This system is now being provided as part of a remote education program at Waseda University.

【背景】

新興感染症の流行, 再興感染症の再燃などを背景に, 近年免疫学などの医学・生命科学系の知識が, 医療関係者のみならず広く一般社会人に必要とされている。しかし現在, 医学生を対象とした医学系教材は数多く存在するものの, 医学関連領域を学ぶ一般大学生や社会人を対象とした独習を支援する教材が不足している。

【目的】

本研究では, 免疫学の専門教育を受ける機会の少ない一般大学生や社会人を対象として, 独学に耐え得る免疫学教材の開発を目的とした。多くの分子や細胞・臓器が相互に関係しあう複雑な免疫反応の過程をわかりやすく解説するため, Computer Graphics (CG)を用いた立体映像やアニメーションを使って, 視覚的に理解しやすい教材の開発を目指した。

【システム概要】

本教材は Web ブラウザ上で操作できるように設計されているため, ネットワーク上での使用も, オフラインでの使用も可能であり, コンピュータの機種間での汎用性も高い。

講義内容は「基礎編」と「応用編」の二部構成になっている。「基礎編」では免疫系の構成細胞の説明など, 基礎的な内容をテーマとした。「応用編」では免疫不全症や自己免疫疾患, アレルギーなどについて解説した。いずれも CG やアニメーションを使って理解を助けるとともに, 確認テストによって知識の定着度を確認できるようにした。また, 用語集を製作して基本単語の復習に活用できるようにした。

【現況と課題】

本教材は, 現在早稲田大学人間科学部 e-school にて自習教材として使用されており, 学生の意見をもとに改定を重ねている。今後, さらに栄養や運動と免疫の関係など, 関係諸領域との融合を目指す。

P-C-7

新しい発酵食品（ImmuBalance）のスギ花粉症に対する臨床効果

○大塚 幸生¹⁾， 潘 偉軍^{2),3)}

1) 所沢耳鼻咽喉科， 2) ニチモウ株式会社， 3) Harvard University School of Medicine, Boston, MA

【目的】新しい発酵食品（ImmuBalance）は大豆を原料に，日本特有の麹菌発酵技術に基づいた乳酸菌発酵培養物である。我々は，ImmuBalance 投与による脱感作し，乳酸桿菌属 GG（LGG）より良い影響を及ぼす効果をピーナッツアレルギーモデルマウス試験で確認し，2005年11月日本小児アレルギー学会および2006年3月米国アレルギー学会で発表した。そこで，今回，ImmuBalance のスギ花粉症に対する効果について検討した。

【方法】中等症以上のスギ花粉症ボランティア7名を応募し，一名スギ花粉 RAST 2 IU/mL 以下で除外して，6名に一日あたり ImmuBalance 1～2g のカプセルを3ヶ月間摂取させた。臨床症状（くしゃみ，鼻汁，鼻閉，日常生活支障度など）は2002年版鼻アレルギー診療ガイドラインにてスコアで自己評価し，医師による鼻内所見についてもスコア化して観察した。また，血中非特異 IgE およびスギ特異 IgE に及ぼす影響も併せて調べた。

【成績】6名ボランティアは全員3ヶ月間の摂取を完了し，花粉シーズンのピーク期のスコアは 1.7 ± 0.8 で，昨年の 3.5 ± 0.5 に比べ，有意的に改善された ($P < 0.01$)。また，花粉シーズンのピーク期のくしゃみも有意的に改善された ($P < 0.05$)。そして，鼻汁水は昨年より改善された ($P = 0.058$)。それらにより，QOL も昨年より大幅に改善された。血中非特異性の IgE 濃度とスギ花粉特異 IgE は，ベースラインと比べ，花粉シーズンのピーク期には，若干の増加が見られた。しかし，過去における当該のそれぞれ IgE 増加傾向と比較すると明らかな抑制効果がみられた。

【結論】ImmuBalance はサプリメントとしてスギ花粉症に対する有効性があると確認した。今後，関与成分や大規模の臨床試験が必要かと思われた。これら研究は，花粉症を始めとする潜在的なアレルギーの新しい治療法となり得ると期待する。

P-C-8

低強度短時間運動負荷の細胞性免疫能への影響

Effects of Lower-intensity Brief Exercise on Cell-mediated Immunity

○寺田 修¹⁾, 栗原 佳子²⁾, 森口 覚²⁾, 鈴木 克彦¹⁾

1) 早稲田大学人間科学学術院, 2) 山口県立大学大学院

We investigated the effects of lower-intensity brief exercise on lymphocyte functions and plasma cytokine concentrations. Six young sedentary women performed 30-min walking exercise (6 km/h, 50-65% HR max) per a day for 3 weeks. Peripheral blood was sampled before training, 1 week and 3 weeks after training. We analyzed for NK cell activity, T cell proliferation activity, granzyme B, IL-2, IL-6, IL-10, IL-12p40 and IFN- γ . Lymphocyte functions did not change significantly following training, but the plasma concentration of IL-12p40 decreased significantly. It is suggested that the cytokine balance towards significant Th1>Th2 is induced by the training.

【目的】

健康の保持・増進をはかる上で、栄養と並んで運動は重要な要素である。しかし既存の研究はアスリートを対象とした高強度運動が多く、一般人を対象とした健康増進を目的とした運動処方レベルの低強度運動負荷の影響の評価、とりわけ免疫パラメーターを指標とした検討は少ない。

そこで本研究では、若年健康一般人を対象とし、低強度短時間運動負荷の免疫能、特にリンパ球機能およびサイトカイン動態への影響を検討することを目的とした。

【方法】

被験者は、運動習慣のない女子大学生 6 名とした。運動トレーニングは、ルームランナーを用い歩行速度 6 km/h (50~65% HR max) にて、1 日 30 分の歩行運動を週 6 日、3 週間実施した。採血は、運動トレーニング開始前と運動トレーニング開始 1 週間後、3 週間後のそれぞれ安静、運動終了時に肘静脈より行った。測定項目として、CD16⁺CD56⁺ (NK) 細胞数、NK 細胞活性 (LDH 法)、T 細胞増殖能 (PHA 刺激, MTT 法)、血漿中の Granzyme B 濃度および IFN- γ 、IL-2、IL-6、IL-10、IL-12p40 の濃度 (ELISA 法) を測定した。

【結果】

NK 細胞活性、T 細胞幼若化能ともに有意な変化は認められなかった。運動トレーニング前に比べ 3 週間後の安静時では、血漿 IL-12p40 濃度に有意な減少が認められた。その他の血漿 Granzyme B およびサイトカイン濃度に有意な変化は認められなかった。

【結論】

本研究で実施した生体負荷の軽度な運動強度では、免疫細胞の機能は大きな影響を受けなかった。しかし、Th1/Th2 バランスにおいて Th1 へのシフトを抑制する IL-12p40 が有意に低下したことより、運動トレーニングにより Th1 優位のサイトカインバランスが誘導される可能性が示唆された。

P-D-1

乳酸菌抽出物(LFK)摂取が皮膚の保湿能と色素沈着に及ぼす影響

The effect of oral intake of Lysed *Enterococcus faecalis* (LFK) on skin condition.

○小林 裕美¹⁾, 曾和 順子¹⁾, 岡野 由利¹⁾, 石名 航¹⁾, 田宮 久詩¹⁾,
安田 滋¹⁾, 水野 信之¹⁾, 石井 正光¹⁾, 古野 哲生²⁾, 岡森万理子³⁾, 嶋田 貴志³⁾

1) 大阪市立大学大学院医学研究科皮膚病態学, 2) ロート製薬株式会社, 3) ニチニチ製薬株式会社

We investigated the effect of oral intake of Lysed *Enterococcus faecalis* FK-23 (LFK) on skin condition of normal people using randomized placebo-controlled double blind test. Skin color and moisture content in the skin were measured at every three months. After 6 and 18 month of study, skin color in LFK group showed tendency to be lighter than in placebo group. Improvement of pigmentation was recognized clearly in 4 out of 14 in LFK group, whereas no one in placebo group.

【目的】

乳酸菌抽出物「LFK」は、*Enterococcus faecalis* FK-23 菌を酵素で処理した新しい乳酸菌素材で、これまでにアレルギー抑制効果や、ざ瘡・酒さといった皮膚疾患に有効である事が報告されている。我々は、LFK の継続摂取が健常人皮膚機能に与える影響を二重盲検比較試験で検討し、昨年の本会で、一年間の保湿機能の推移について報告した。今回、試験開始から2年を経過した保湿機能の長期データに加え、色素沈着に対する色差計のデータおよびアンケート結果を総合し、LFK の長期摂取が皮膚に及ぼす影響を検討した。

【方法】

20代から50代までの健康な男女28名を無作為に2群に分け、LFK群(15名)はLFK1.0gを含有する顆粒食品を、placebo群(13名)はLFKをデキストリンに置き換えた顆粒食品を、継続摂取した。摂取開始から3ヵ月おきに、経表皮水分蒸散量(TEWL)、表皮角層水分量および皮膚色差(L値)の測定を行った。また、摂取前後の皮膚状態をアンケートにより調査した。

【結果】

2年間継続摂取した被験者は、LFK群12名、placebo群9名であった。残り7名は、多忙のため検査を受けられず脱落した。この内、開始時の露光部角層水分量が平均値以下のグループ(LFK群3名、placebo群5名)を比較すると、開始時を100とした時、1年後および2年後の水分量は、LFK群で133.6(±10.2)および111.3(±32.6)、placebo群で60.1(±18.5)および79.8(±38.6)と、LFK群に水分増加傾向が認められた。非露光部L値は、飲用前を100とした時、飲用6ヵ月後および飲用18ヵ月後(共に8~9月)の値は、LFK群(5名)で100.1および102.2、placebo群(7名)で97.8および97.7と、LFK群に色素沈着改善傾向がみられた。アンケート調査では、摂取12ヵ月目の「日やけが薄くなる感じがあるか」の問いに、LFK群で14人中4人が「薄いと感じる」と答え、placebo群では12人中12人が変わらないと答えた。

【結論】

LFK摂取により保湿能改善効果や色素沈着抑制効果がみられることが示された。その効果は、機器測定値のみならず、アンケート調査における飲用者の感覚として顕著に現れた。補完代替医療の評価において、自覚症状の推移を同時に検討することは重要であると考えられる。

P-D-2

当院入院患者における健康食品・サプリメント等摂取の現状

○村井 扶¹⁾，大森 恵子¹⁾，西田 真理¹⁾，杉浦 香織¹⁾，竹中 美樹¹⁾，
柳本 悦子¹⁾，橋本 陵¹⁾，村川 公央¹⁾，門脇 裕子¹⁾，上田 幹子¹⁾，
伊藤 壽記³⁾，岡本 禎晃²⁾，上島 悦子²⁾，黒川 信夫¹⁾

1) 大阪大学医学部附属病院 薬剤部， 2) 大阪大学薬学研究科，
3) 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座

【目的】

近年，健康食品やサプリメントについて関心が高まり，インターネット等により容易に入手できるようになった。なかには安全性に対する問題や医薬品との相互作用が生じる場合も少なくなく，また，これらの効果に過剰な期待をもち初期治療が遅れるといった例もある。大阪大学医学附属病院では薬剤師による入院時の持参薬確認の一環として健康食品・サプリメントの摂取状況についても患者より直接聴取しており医師，看護師へ情報提供している。今回，入院患者における健康食品・サプリメントの摂取状況を診療科，疾患ごとに比較検討したので報告する。

【方法】

調査期間は2005年10月の1ヶ月間とし，薬剤管理指導を実施しているすべての診療科の入院患者を対象とした。患者入院時に薬剤師による持参薬確認を行う際に，健康食品やサプリメントの摂取状況についても聴取した。なお，重症患者や短期入院のため，面談実施困難な患者は対象から除外した。

【結果】

健康食品・サプリメントの摂取状況は，わずかに女性の方が高く，1人あたりの摂取品目数でも男性で約1.5品目，女性で約1.8品目であった。また，診療科別にみると腎臓内科では摂取している患者はいなかった。疾患別の摂取率ではパーキンソン病，B・C型肝炎，リウマチ患者で40%を超えていた。これに対し悪性腫瘍での摂取率は26.3%と低かったが，摂取患者全体では悪性腫瘍患者が半数近く占めており，摂取内容も40%弱が免疫力を高めるなどを期待するものであった。

【考察】

健康食品・サプリメントの摂取状況の把握は，薬との相互作用，治療への影響，それら自体による健康被害などを発見する上で重要であると考え。また，それらの効果については明確に証明されているものが少ないが，今後摂取者は増加していくと思われ，我々薬剤師も健康食品・サプリメントについてのエビデンスなどを踏まえた対応が更に必要となってくるものと考え。

P-D-3

コラーゲンの経口摂取による美肌効果

Effect of the collagen on the skin in human

○安藤 千穂¹⁾, 高塚 理之¹⁾, 長尾 淳二¹⁾, 山口 康代¹⁾,
久留戸真奈美²⁾, 塩原みゆき²⁾

1) 小林製薬株式会社 中央研究所, 2) 株式会社エフシージー総合研究所

A placebo-controlled, double-blind comparative study was conducted to examine the effects of collagen foods on adult females skin. Twenty-four females were divided into two groups. The test group was given 5 g powdery collagen extracted from pig skin for 8 weeks. The placebo group was given the same amount of placebo for 8 weeks. At 8 weeks after ingesting of the foods, the collagen group was tended to improve the skin condition by the test of self-reported and professional decision including imaging. In particular, the sebum excretion was significantly increased by the oral ingestion of the collagen.

【目的】

コラーゲンは肌の構成成分のひとつとしてその美肌効果が示されており、現在多くの食品や化粧品で使用されている。本研究では、一般女性モニターを対象に、食品コラーゲンの経口摂取が肌に与える影響について検証することを目的とした。

【方法】

被験者は健康成人女性 24 名とした。肌タイプは乾燥肌、たるみが気になる者をリクルート条件とし、12 名ずつコラーゲン摂取群とプラセボ群の 2 群に分けた。テスト 1 ヶ月前からサプリメントおよび漢方の摂取を禁じた。摂取開始日以降、それぞれ 1 日 1 包 (1 包 ; 5g) のサンプルを夕食後就寝までの間に、お茶やコーヒーなどの飲料に溶かし、飲料は全部飲みきるように指示した。食生活、スキンケア等は日常通りとし、特に制限等設けなかった。摂取期間は 8 週間とし、摂取開始 0 週, 4 週, 8 週および摂取終了 2 週目に肌測定、視診および触診、角層細胞採取、肌写真撮影、自己申告調査を実施した。

【結果】

コラーゲン摂取群は、プラセボ群に比べて、皮脂量が有意に増加し、モニター自身も「かさつき」、「かさかさ・すべすべ感」の改善を有意に自覚した。写真判定においても、有意に「かさつき」の改善が認められた。一方、体調は肌状態ほど変化が少なかった。その他、肌水分量、キメ・シワ係数、角質細胞状態は両群間に有意な差はなかった。

【結論】

コラーゲンの長期経口摂取により、プラセボ群に比べて、肌状態が良くなる傾向にあり、自己申告、写真を含めた美容専門家判定ともに、その美肌効果が示された。特に本品の摂取は、皮脂量を有意に増加させ、「かさつき」などの改善効果を体感させることが明らかになった。

P-D-4

当院における関節リウマチ(RA)患者の 健康食品／サプリメント利用の実態

A Survey of Voluntary Health Food/Supplement Ingestion by Patients
with Rheumatoid Arthritis (RA) in a Special Hospital

高瀬恵美子¹⁾, 生山祥一郎²⁾, 西村 純二²⁾

九州大学病院別府先進医療センター 1) 管理栄養士, 2) 免疫・血液・代謝内科

We conducted a survey about voluntary health food/supplement ingestion by RA patients in our hospital. The 49.5% patients (53/107, male 29, female 78) who joined the survey took a variety of such materials including cartilage components, plant elements, vitamins etc. Only 1/5 of these patients consulted their physicians about the ingestion before use. 57.8% of the users expected a cure or amelioration of the disease, and 43.5% of all users felt a certain satisfaction. It is necessary and urgent to collect more evidences about diversities of these materials, not only from the point of view of therapeutic merits but also potential demerits such as interfering the effects of ordinary anti-rheumatic drugs.

【目的】

RA は自己免疫機序による関節滑膜を主座とする炎症により関節破壊をきたす慢性炎症性疾患である。基本的には抗リウマチ薬、最近では生物学的製剤などによる治療が行なわれるが、関節の腫脹、疼痛など自覚症状が長期間持続するため、種々の補完代替医療に依存する患者も多い。私どもは RA 治療を専門とする大学病院に受診している患者において、健康食品／サプリメント利用の実態を把握する目的でアンケートを行なった。

【方法と結果】

平成 18 年 7 月に当院で治療を受けた RA 患者のうち、アンケートへの協力を得られた患者 107 名(男 29 名, 女 78 名)について解析した。何らかの健康食品／サプリメントを現在利用しているか、利用経験のある患者は 53 名(49.5%)で、男性 34.5%(10/29)に対し女性 55.1%(43/78)と、女性での割合が高かった。利用した健康食品／サプリメントは軟骨成分 39.6%, 植物成分 39.6%, ビタミン類 32.1%, ミネラル成分 24.5%などが多く、50%の利用者は複数のものを利用していた。購入の契機は 56.6%の患者が知人／家族の紹介, 28.3%が新聞／雑誌等の広告を挙げた。利用に際し担当医に相談した人は 20.5% (9/44, 無回答 9)であった。期待した効果は, RA の治癒／症状軽減が 57.8%で最も多く, 次に健康増進が 33.3%を占めた(複数回答あり, 無回答 8)。治癒／症状軽減を期待した人の 50%(13/26)は軟骨成分を摂取していた。80%の患者が購入に際してその健康食品／サプリメントを「十分知っていた」「ある程度知っていた」と答えた(35/44, 無回答 9)。「副作用があった」と答えた患者が 8.9%(4/45, 無回答 8)いた。一ヶ月の費用は 1 万円以下が 53.3%, 1～3 万円が 35.6%, 3 万円以上は 11.1%であった(無回答 8)。「利用して良かった」「どちらかという良かった」と答えた患者は 43.5%, 「どちらかという良くなかった」「良くなかった」「わからない」と答えた患者は 56.5%を占めた(無回答 7)。RA 罹病期間の長い患者で利用者が多いという傾向はみられなかった。

【結論】

専門医に受診している RA 患者の約半数が何らかの健康食品/サプリメントを利用していた。これらの患者の 1/5 しか事前にその利用を医師に相談していなかった。健康食品／サプリメントは RA 治療薬など他の薬剤と相互作用を起こす可能性もあるので, RA に対する効果はもとより, 薬物相互作用の点からも十分なエビデンスの集積が必要である。

P-D-5

ウコン、マカ、ニンニク含有食品の 呼気中アルコール濃度に対する作用

Effect of Dietary Supplement including Turmeric, Maca, and Garlic after Drinking on Breath Alcohol Concentrations

○青木 洋満, 山本 尚子, 長尾 淳二, 上田 太郎

小林製薬株式会社 研究開発カンパニー

To evaluate the effect of food (turmeric, maca, garlic) for alcohol metabolism, we investigated the changes in the breath alcohol level after drinking. 13 healthy subjects after intake of mixed food or placebo consumed alcohol. We measured breath alcohol concentration in 10- 180 min after drinking with questionnaires. In the group of mixed food, the breath alcohol concentration, and the score of headache and unpleasantness was relatively lower than the one of placebo. These results showed that intake of turmeric, maca and garlic is effective for the alcohol concentration after drinking.

【目的】

ウコンの肝機能改善は広く知られているが、栄養補助食品として他の素材と組み合わせた時の有効性に関する知見はほとんどない。しかしながらウコン利用者の多くは、マカやニンニクなどを同時に摂取することも考えられ、併用時の有効性確認が求められている。本研究では、ウコンの他素材併用時の肝機能改善効果を確認することを目的とした。

【方法】

被験者は13名（男性11名、女性2名）の日常飲酒習慣のある健常成人男女とした。飲酒2時間前から絶食、絶飲し、1時間前に被験食品を摂取させ、飲酒後の呼気中アルコール濃度を10分間隔で180分まで評価した。また、体感に関するアンケートも実施した。

なお、試験はオープンテストで行い、被験食品はA（ウコンエキス50mg/2粒、マカエキス36mg/2粒、無臭ニンニク50mg/2粒）及びB（デキストリン2g）を用いた。被験食品Aで試験した後、1週間後に被験食品Bの試験を実施した。

【結果】

A摂取群はB摂取群に比べて、相対的に呼気中アルコール濃度が低値であった。呼気中アルコール濃度消失時間の差が顕著な例では、60分の差が見られた。

また、体感に関するアンケートで、A摂取群はB摂取群に比べて、試験中の頭痛及び気分の悪さが軽減されていた。さらに、A摂取群は100%の被験者が何らかの効果を感じた。

【結論】

マカ及びニンニクは、ウコンの肝機能改善効果を抑制しないことが示唆され、ウコン、マカ及びニンニク含有食品は飲酒による呼気中アルコール濃度を低下させることが明らかとなった。

P-D-6

当院入院中の乳癌患者における機能性食品の使用状況

○佐名川智子¹⁾，東村 昌代¹⁾，井倉 技²⁾，平井 啓³⁾，伊藤 壽記²⁾

- 1) 大阪大学附属病院乳腺内分泌外科看護師，
- 2) 大阪大学大学院医学系研究科生体機能補完医学講座，
- 3) 大阪大学大学院人間科学研究科人間行動学講座

The use of complementary and alternative medicine among breast cancers is high. We evaluated the prevalence and predictors of functional foods use among breast cancer patients. A questionnaire on usage of functional foods and the Hospital Anxiety and Depression Scale were delivered to 102 inpatients with breast cancer in our hospital. Eighty-three percent of breast cancer patients used at least one supplements in the past and 84% of them used before diagnosis. Those who used supplements for curing cancer likely had high HADS scores for anxiety. Our survey revealed that many of breast cancer patients originally used functional foods before diagnosis and that users for the purpose of curing cancer tended to have much anxiety.

【目的】 乳癌患者は CAM の利用率が高いと報告されている。当院入院中の乳癌患者における機能性食品の使用状況と心理状態を明らかにすることを目的とした。

【方法】 平成 17 年 10 月 17 日から平成 18 年 6 月末日の間，当院に入院した乳癌患者 102 名に対し，アンケート調査を行った。

【結果】 有効回答率は 59%(60 名)で，機能性食品の使用経験者は 83% (50 名)であった。使用経験者のうち，調査時点で使用している者は 54% (27 名)，使用を止めている者は 46% (23 名)であった。また乳癌診断前から使用している者が 84%，診断後から使用している者が 16%であった。機能性食品利用の目的(複数回答)は，健康維持・他の病気予防 64% (32 名)，栄養補給 38%，美容 28%，乳癌の治療 28%であった。機能性食品の種類(複数回答)は，ビタミン・ミネラル類が 48%，乳酸菌製剤が 42%，キノコ類が 28%であった。患者の心理状態との関連を検討したところ，抗癌目的で使用している者は，そうでない者に比べて，がんに伴う将来・身体的問題・対人社会的問題に対する心配の得点が高く ($P < 0.01$)，乳癌診断時から摂取を開始した者は，そうでない者に比べて，不安の HADS スコアが高い傾向にあった ($P < 0.10$)。

【結論】 当院の乳癌患者の多くは機能性食品を利用し，そのほとんどは乳癌罹患に関わらず元々機能性食品を摂取していたが，抗癌目的や乳癌診断後に機能性食品を使用しているものは不安や心配が強いことが明らかとなった。

P-D-7

ベニクスノキタケの肝障害抑制作用

Suppression of liver injury by *Antrodia camphorata*

○西村 太輔¹⁾, 許 善花¹⁾, 多田 祐也¹⁾, 武島 嗣英¹⁾, 杉 正人¹⁾
吉田 文人¹⁾, 宇住 晃治¹⁾, 松永 政司¹⁾, 高木 繁²⁾

1) NPO法人 遺伝子栄養学研究所, 2) (有) エイル免疫研究所

Effects of *Antrodia camphorata* on liver injury were studied both in rats and human. Oral administration of *A. camphorata* in rats could successfully prevent the ethanol induced liver injury. Clinical studies showed decreasing in serum GOT and GPT levels in patients such as HCV induced chronic hepatitis, cirrhosis and non alcoholic steatohepatitis (NASH). Furthermore, non detective levels of HCV virus were found in patients treated with interferon (IFN) one week after oral administration of *A. camphorata*.

【目的】

ベニクスノキタケは古くから民間伝承薬として珍重されてきた。本研究ではベニクスノキタケ菌糸体 AC-7 (以下 AC-7 という) をラットに摂取し、肝障害が抑制される事を明らかにすることを目的とした。また、ヒトによる臨床試験も、慢性肝炎などの肝障害患者で肝機能改善効果を明らかにすることを目的として実施した。

【方法】

- ① 動物実験： 対照群には 30%エタノールのみ、被験物質投与群には 30%エタノール水溶液+AC-7 を 5%含有させた試料を経口投与 (1 回/1 日) した。被験物質はアルコール投与の 1 時間前に経口投与。Day30 でラットから採血をおこない、血清中 GOT, GPT 値を測定すると共に、肝臓組織片を染色し、肝組織の障害度合いを観察した。
- ② 臨床試験： C型慢性肝炎、肝硬変、非アルコール性脂肪性肝炎などの患者を対象に AC-7 を 1 日 3 g 服用してもらった。服用開始前、開始後 1,2,3, 6 ヶ月に採血し GOT, GPT, γ GTP 等の肝機能マーカーを測定した。また C型慢性肝炎、肝硬変患者については HCV の定量も行った。

【結果】

ラットを用いた動物実験では被験物質投与群は対照群に比べアルコールによる肝障害が軽減していた。ヒトにおける試験では非アルコール性脂肪性肝炎や C型慢性肝炎、肝硬変患者で血清中 GOT, GPT 値などの肝機能マーカーの低下が認められた。さらに、肝機能マーカーが低下した患者について AC-7 服用 1 週間後からインターフェロン治療を行ったところ、C型肝炎ウイルスが検出限界以下になった例が認められた。

【結論】

AC-7 の摂取は動物実験及びヒトでの試験結果から肝障害を抑制する事が期待出来る。今後ヒトでは C型肝炎のインターフェロン治療の前や治療後の再発予防に補助的に応用することが期待される。

ランチョンセミナー(1)

アスタキサンチンのEBM-II —核酸の酸化誘導指標から見たアスタキサンチンの安全性と有用性—

Evaluation of Astaxanthin in terms of dG → 8OHdG oxidative formation

九州大学大学院 医学研究院 統合生理

高木厚司

We have established an assay system (HPLC + UV and ECD detectors) to measure both 2'-deoxyguanosine (dG) and its oxidized form 8-hydroxy 2'-deoxyguanosine (8OHdG), simultaneously (PCT/JP01/02095). Since 8OHdG induces G:C→T:A transversion in a replication of DNA, an 8OHdG/dG ratio in the body indicates a risk not only for DNA damage but host survival. Astaxanthin is known to be a potent anti-oxidant carotenoid and it is commercially produced from a micro algae *Haematococcus pluvialis*. We evaluated the anti-oxidative effect both in synthetic astaxanthin *in vitro* and in a dietary supplement including natural astaxanthin from *Haematococcus pluvialis* *in vivo* experiments in terms of dG → 8OHdG oxidative formation.

紫外線、放射線等の外部エネルギー付与時や生体内での酸化反応で、ヒドロキシラジカルという活性酸素が細胞核内で発生すると、遺伝子を構成する核酸の一つであるグアノシン (dG) の8番目の炭素が酸化されて、8ヒドロキシデオキシグアノシン (8OHdG) が誘導される。このような遺伝子上の dG → 8OHdG 酸化誘導は、その後の細胞分裂の際に G:C → T:A トランスバージョン (遺伝情報の変異) を起こし、遺伝子変異原性、発ガン性、細胞老化、細胞死 (ネクローシスやアポトーシス) 等の病態と密接に関連する事がわかっている。演者は既に、dG と 8OHdG を高感度に同時測定出来るシステムを利用し、多様な化学物質が混在する天然素材に標準 dG を添加し、各種条件 (暗所放置、紫外線照射、酸化剤投与など) でこの dG が 8OHdG に酸化誘導される現象から、「安全性」(遺伝子変異原や発ガンリスクから見た生物毒性) や「有用性」(活性酸素消去能) を評価する方法 (グアノシン酸化誘導試験、GO 試験) を開発している。

一方、カロテノイド類は天然物由来の代表的な抗酸化成分として知られている。今回、抗酸化力がビタミン E の 500 倍超と言われている代表的なカロテノイド類のアスタキサンチンを含有する健康補助食品 (商品名アスタビータ) の安全性と有用性について、(1) GO 試験を使ったアスタキサンチンの試験管内評価と、(2) 25名の被験者 (平均年齢 40.5±7.7、男性 18名、女性 7名) にアスタビータを2週間連続服用 (アスタキサンチン換算 6mg/日) させ、その前後の尿中 8OHdG/dG 濃度比、血液生化学検査、アンケート調査等を実施した。その結果、アスタキサンチン (SIGMA) の 1,10,100,1000ng/ml 溶液 (5% DMSO 水溶液にて溶解) での酸化誘導性はなく、逆に、酸化剤 (臭素酸カリウム) 投与による強制的な dG → 8OHdG 酸化誘導条件下では対照と比較してこれを有意に抑制

した。また、ヒト試験における尿中 8OHdG/dG 比は、全平均値においては内服前後で有意な変化はなかった。しかし、服用前の尿中 8OHdG/dG 比を高い群（H 群、n=12）と低い群（L 群、n=13）に分けたところ、H 群においてのみ服用後に 8OHdG/dG 比が低下する傾向が認められた。H 群ではその他、血清 HDL コレステロールの上昇（ $p<0.01$ ）と動脈硬化指数の低下（ $p<0.05$ ）が有意であった。以上から、ヘマトコッカス藻体抽出エキス服用による抗酸化や抗動脈硬化作用は、特に尿中 8OHdG/dG 比が高い群において発現しやすいと推測された。

データマネジメントセミナー

「EBM からみたピクノジェノール」

Pycnogenol[®] and Evidence Based Medicine

1. ピクノジェノールの医学的エビデンス

金沢大学大学院医学系研究科補完代替医療学講座

特任教授 鈴木 信孝

2. ピクノジェノールの最新の知見から

ホーファーリサーチ (Horphag Research) 社

アジアパシフィック学術担当ディレクター

自然療法博士 Jeff Strong, N.D.

Previous open studies have demonstrated that Pycnogenol[®], French maritime pine bark extract, soothes menstrual pain in dysmenorrhea. We investigated the feasibility of lowering medication with analgesics for dysmenorrhea by supplementation with Pycnogenol[®] in a multi-center, randomly-allocated, double-blind, placebo-controlled study with 116 women aged 18-48 years.

Women with dysmenorrhea showed a significantly lowered pain score in one of the two pain scores used and required statistical significantly less analgesic medication during supplementation with Pycnogenol[®] as compared to placebo. The number of days women required analgesic medication was likewise found to be statistical significantly lowered in the Pycnogenol[®] group. Interestingly, even after discontinuation of Pycnogenol[®] supplementation the required analgesic medication remained significantly decreased but increased in placebo group. It is noteworthy that the analgesic sparing effect increases with duration of supplementation and that after discontinuation of Pycnogenol[®] the benefits persist. This finding suggests that Pycnogenol[®] might restore physiologic processes involved in menstruation. The recently culminating clinical evidence for Pycnogenol's anti-inflammatory potency may explain its efficacy for dysmenorrhea.

In addition, we will refer several new clinical findings of pycnogenol

● ピクノジェノールとは

ピクノジェノール(ホーファーリサーチ社製)とは、フランスの南西部の海岸に生育するフランス海岸松樹皮の水溶性抽出物で、プロアントシアニジンを中心とした食品素材である。また、ピクノジェノールは、欧米の栄養学の教科書にもしばしば登場しているものである。

ピクノジェノールは、日本では未だなじみが薄いですが、ヨーロッパやアメリカでは古くから大変親し

まれてきたものであり、古くは北アメリカのネイティブ・インディアンが大西洋岸に生育する海岸松の樹皮を煎じたお茶として利用していたといわれている。なお、アメリカの人気栄養補助食品（ハーブ）のランキングにもピクノジェノールは登場している。

● ピクノジェノールは多彩な作用を有する

ピクノジェノールは単一物質である薬物とは異なり、多くの複合化合物である食品がそうであるように、多彩な作用を有している。

ピクノジェノールの作用としては、抗酸化作用が最も研究されており、そのほか抗炎症作用、末梢血管拡張作用、血小板凝集阻止、ビタミンCの生体内作用に対する増強作用、末梢血管抵抗減弱作用、結合組織の補強作用、皮膚に対する紫外線損傷の防止作用などが知られている。

さらに、臨床医学的には歯肉出血、老人の脳血流障害、動脈硬化症による末梢血流障害、高血圧症、血栓症、糖尿病性網膜症、SLE、下肢の浮腫・静脈瘤・血栓症、喘息などのアレルギー性疾患、エコノミークラス症候群、変形性関節症、男性機能の低下・精子機能の低下について改善・治療等の他、最近では心不全、ADHD（注意欠陥多動障害）、更年期の諸症状、筋肉痛の改善作用が報告されている。

● ピクノジェノールの安全性について

ピクノジェノールは、下腿浮腫・静脈循環不全に関してはヨーロッパ（スイス、ギリシャ）や南米など数カ国において医薬品(OTC)として認可されている。したがって、薬としての厳しい審査もクリアしたものであり、その安全性の高さと古くからの使用経験によって、アメリカや日本では薬ではなく栄養補助食品・健康食品として販売されている。

ピクノジェノールはこの種の製品の中では最も多く安全性について試験されたものの一つとされている。過去30年間にわたり繰り返し実施された試験によって、この物質の純度と安全性が確認されており、毒性、変異原性及び発ガン性物質を有していないことも証明されている。アメリカでは食品の安全性基準であるGRAS基準（Generally Recognized As Safe）を取得している。また、オーストラリアでも安全性の厳しい基準であるTGA基準を獲得している。

● NIH（国立衛生研究所）が臨床試験を実施

米国NIHのセンターの一つであるNCCAM(国立補完代替医療センター)において国家予算でピクノジェノールの臨床試験が行われている。研究課題は「乳癌手術後の上肢のリンパ浮腫」についてである。米国では200万人の乳癌生存者のうち60万人近くの人が手術後のリンパ浮腫によってQOL(生活の質)が著しく低下しているといわれている。試験は現在、米国Wisconsin大学が中心となって実施中。NIHの試験対象に選ばれるのは関門が厳しいが、それだけ安全性が高く、効果も期待されているということであろう。

● ピクノジェノールの月経困難症に関する臨床研究

産婦人科の日常診療上、月経痛で悩む患者さんは意外に多く、女性の半数以上に及ぶとされている。臨床的には一時的な鎮痛剤の投与法しかなく、未だ月経痛に対する安全で有効な治療法や予防法は確

立されていない。

産婦人科小濱医師と鈴木らが行なった2件の臨床試験によってピクノジェノールが月経困難症に有用な補完医療になる可能性が示されている。最も初期に報告されたのは「ピクノジェノールの婦人科疼痛性疾患に対するオープン臨床試験」(The treatment of gynaecological disorders with pycnogenol. *European Bulletin of Drug research*, 7(2):30-32, 1999)である。この報告によって、ピクノジェノールが婦人科の様々な疼痛性疾患、たとえば月経困難症や子宮内膜症等に効果が期待されることが初めて示された。

その後、さらに対象疾患を月経困難症に絞って、第II相オープン臨床試験(phaseII 臨床試験)が行われた。これは月経困難症患者(21~45歳)47人にピクノジェノール60mg/日を服用してもらう試験であり、ピクノジェノールが月経時の下腹部痛や腰痛を有意に減少させること・腰痛の持続日数を減少させることが示された(Analgesic efficacy of pycnogenol in dysmenorrhea. An open clinical trial. *Journal of Reproductive Medicine*, 9(10):828-832, 2004)。

そこで、今回これらの試験結果を参考に多施設二重盲検臨床試験(第III相臨床試験:phaseIII 臨床試験)が行われた。試験は金沢大学補完代替医療学講座の鈴木信孝らが中心となり、恵寿総合病院産婦人科(石川県七尾市)、浜松医科大学産婦人科など計4ヶ所の医療機関で18~48歳の116例を対象にプラセボ(偽食品)またはピクノジェノール60mg/日を2月経周期投与した。試験結果は、ピクノジェノール投与群では鎮痛剤使用量が有意に減少し、かつ鎮痛剤使用期間の短縮がみられた。さらに、昨今、食の安全性が問われているが、今回の試験によって、日本人においてもピクノジェノールが優れた安全性を有することが示された。なお、今回の月経困難症に対する作用機序はピクノジェノールが有する血流改善作用、抗酸化作用、抗炎症作用、子宮平滑筋の弛緩作用などが総合的に働いたものと推察された。

月経痛で日常のQOL(生活の質)が低下し、職場や家庭生活で不都合を感じている女性は非常に多く、以前から有用な方法の開発が待たれていた。したがって、今回のように西洋現代医学治療を続けながら、それを補完する形で高次機能性食品であるピクノジェノールを用いる方法は今後ますます有用なものになると考えられる。

なお、本セミナーでは上記以外のピクノジェノールに関する最新臨床情報についても言及する予定である。

ランチョンセミナー(2)

ブラジル産薬用植物タヒボの基礎および臨床応用に関する現状と展望

Current and future basic or pre-clinical approaches to Brazilian medicinal plant, Tahebo

徳田 春邦¹⁾, 飯田 彰²⁾

1) 京都府立医科大学 分子医科学教室, 2) 高崎健康福祉大学 薬学部

Tabebuia avellanedae(Bignoniaceae)(TA), which is native in South America from Brazil to northern Argentina, is well known in traditional folk medicine used for the treatment of various disease during five hundred years. The inner bark of this plant produced in Brazil is distributed in Asia as a herb tea and healthy purpose all over the world. We reported that extract essence of TA(TA ess.) and including naphthoquinones type compounds(NFD) inhibited TPA-induced *in vitro* assay and thereby acted as a chemopreventive agents against carcinogenic compounds in *in vivo* assay. These experience will be valuable for future clinical trials with useful medicinal plant.

I. タヒボ (*Tabebuia avellanedae*, Bignoniaceae) の解説

ブラジルを含む南米地域原産であり、数世紀以前より広範囲な地域において、原住民の間で薬用植物として種々の疾患に使用されている、ノウゼンカズラ科のタベブイア・アベラネダエ[TA] (タヒボ ジャパン社より試料提供) が有するその生理活性の効果を試験した。因みに TA と同属の樹木には黄色の花を咲かせる種もあり、その花はブラジルの国花として広く知られている。

現在、TA は貴重な木として現地では奇跡の薬木とされている。TA はかつてインカ帝国時代に「神からの恵みの木」と伝承されており、その効果の作用も含めて、当時のインカ帝国では疫病の流行や悪性腫瘍の発生が極めて少なく、その経緯がこの“もの”が薬用植物として現在まで、確実に広く世界に、人類の間で推奨されてきたものと考えている。

TA には殺菌力等があり、虫も寄り付かずカビも発生しないとされ、それがゆえにかつての原住民の人々は、その内部樹皮を飲料の形態で使用しており、現在われわれも基本的にその方法で使用し有効な効能を期待している。

今回はとくにわが国の医療現場で深刻な問題であり、法令でその対処を開始しようとする発がんに対する作用を、*in vitro* と *in vivo* ならびに実際に市販品を使用した、ヒトでの経過に関する可能性について検討した。通常はその内部樹皮の微粉末を熱湯抽出液、または抽出液をスプレードライ形にしたエキス末を、健常者またはがん患者等の罹患者が飲料として自由摂取する形態である。このように普段使用されている TA エキス末のより詳細なデータを提供する目的をも含めて、その検討

として、この樹木の含有化合物とその生理活性の有用性を追求する試験を進めた。

II. *Tabebuia avellaneda* の含有化合物

これまでの報告では、有機化学の構造的にナフトキノンに属する化合物である Lapachol が含有されており、その抗腫瘍活性が試験されてはいるが、既存の抗腫瘍剤と同程度の活性しか示さないことから、現時点では米国 NCI でも保留ということになっている。

このような状況で、演者らはより活性が強かつ有用性の高い化合物を検索した結果、現在のところ同様な構造を有する化合物として 5-hydroxy-2-(1-hydroxyethyl)-naphtho[2,3-b] furan-4,9-dione(商標名：NFD)を単離、構造決定し、その生理活性を含めて数か国で特許を取得し、当化合物に関してその使用形態である抽出物とともに検討した。加えて「NFD」については合成が可能となり、当薬用植物が含有する強い活性物質の一つとして、より詳細な検討を進めている。

III. TA エキス末ならびに「NFD」のがん疾患への効果

in vitro の試験系として、簡便で特異性が高く、主要な国際雑誌に数多くの報告がなされ、国際的にも認知されている試験法である試験管内短期検出法 (Epstein-Barr virus early antigen activation test、EBV-EA 活性化抑制試験) を用いて、TA エキス末、「NFD」等をがん予防との観点から試験をしたところ、これまで認知されているがん予防剤であるカロテノイド類と同程度、またはそれより強い抑制活性を示した。

より広範囲な活性を目的として、ヒト由来がん細胞、正常細胞を用いた細胞毒性試験を試みたところ、既存の抗腫瘍剤と同様に評価可能な効果が得られた。この結果を基に *in vivo* の試験法としてがん予防剤の最も基礎検討項目である、マウス皮膚二段階発がん抑制試験を試みたところ、試験対象物であるパピローマの発現に対し、TA エキス末、「NFD」は発現の抑制、発現の遅延効果が認められ、特に「NFD」はより強い作用を示した。

これらの成果は、これまでの伝承的な有用性の考察に、ヒト使用を含めた、近代的科学的な作用解明に向けた可能性を示唆している。

IV. ヒトでの使用経験の例

一例として、食道がんのケースで、食道上部に異常の感触時に、前述の TA エキス末のみを毎日服用した結果、内視鏡観察で徐々に異常と思われる病巣箇所の縮小が認められ、現時点では同箇所での拡大の影響はなく、この病巣での作用が強くと示唆された。

薬用、健康志向植物による、がん予防、治療機能性については今後ますます重要視されることから、ここに示したような日常生活の場で使用される“もの”の実現化への努力が早急に必要なことと考え、この分野における今後の研究の展開を期待したい。