

姫マツタケ（岩出 101 株）による腫瘍温熱治療効果の増強

安田俊文²⁾，竹川明菜¹⁾，富田佳映¹⁾，安藤聡志²⁾，天野守計²⁾，
暮木実智弘²⁾，小林龍徳²⁾，宮田勝行²⁾，坂本直之¹⁾，中村寿志¹⁾，
山崎晶博¹⁾，前中俊宏²⁾，具 然和¹⁾²⁾，池田 豊³⁾，川出光生⁴⁾，
高橋 徹⁵⁾，熊澤勝美³⁾，長谷川武夫¹⁾²⁾

¹⁾ 鈴鹿医療科学大学 保健衛生学部 放射線技術科学科

²⁾ 鈴鹿医療科学大学 大学院 保健衛生学研究科

³⁾ 株式会社 シエン 開発事業部

⁴⁾ 株式会社 岩出菌学研究所 中央研

⁵⁾ 関西医科大学 RI 実験施設

キーワード：温熱治療，抗腫瘍効果，Agaricus Blazei Murill Mushroom，薬剤毒性，血球数変化。

はじめに

高齢者数が増加すると共に生活習慣病や癌疾患の発生が増加し，特に悪性腫瘍の治療には国家予算を使って，撲滅への努力がなされている¹⁾。本研究では姫マツタケの天然抽出物とボンナリネ菌の天然抽出物を用いて，これらの抽出物に含まれる様々な成分（主にβ-D グルカン）が腫瘍温熱治療に効果があるかを調べた。最近，悪性腫瘍の新しい治療法として開発された温熱治療に，姫マツタケ抽出物の併用が有効である可能性が出てきた。また，ボンナリネに含まれるナリネ菌には免疫力を高める作用があると言われている²⁾。本研究によって姫マツタケ抽出物（岩出 101 株）とボンナリネ（乳酸菌）の有用性が確認されれば悪性腫瘍

の患者にとって朗報となる。ハイパーサーミア（温熱処理）³⁾⁴⁾ は以下のような特徴を持っている。放射線療法では正常細胞と癌細胞とで感受性の違いは認められない。放射線療法では線量分布を正確に計算することで癌組織だけを照射する努力が行われている⁵⁾。化学療法では正常細胞と癌細胞の区別が不十分であるため多くの副作用が現れる。これに対して，正常細胞と癌細胞を区別する点でハイパーサーミアは極めて優れている。癌細胞は正常細胞に比べて細胞環境が酸性であるので温度感受性である⁶⁾。正常細胞は神経支配があり，血管が拡張することで，血流が増加し，熱拡散によって，正常組織は温度上昇が少ない。その結果，温熱治療では癌組織のみを選択的に治療可能となる。癌細胞が定着し，増殖を続け，固形腫瘍に成長すれば，

腫瘍組織は成長が速いため新生血管構築がおいつかず血流は不足し、酸素不足による嫌気性解糖の糖代謝により乳酸が生成され腫瘍組織内は酸性になる。一般的に細胞は生存環境が酸性になるほど温度感受性が高くなり死亡度合は増加する⁶⁾。また、血流が少ないと放熱作用が低下し、温度上昇が起こる。放射線やある種の制癌剤は細胞の DNA に傷をつけるが、細胞自身は、ある程度 DNA 修復をすることが出来る。ところが温熱療法では正常組織は 42℃ を越えると血管拡張に伴う組織内血流増加によって熱拡散が大きくなり、加温温度よりも 0.5 ～ 1.0℃ くらい組織温度は低くなり、加温停止とともに急速に温度低下を示す。しかし、腫瘍組織では急速に腫瘍は発育し、腫瘍組織の血管系は不規則に屈曲し、1 層の薄い内皮細胞しかなく、血管壁の筋層、結合組織を欠き、神経支配やレセプターがないため、温度などのストレスに微妙な調節機構が働かず、外部の反応に受動的に作動する⁷⁾。したがって、腫瘍組織は血流が低下し、周辺健常組織よりも高い温度となりやすい。腫瘍部の温度が上昇すると血管損傷によって、逆に血流が減少し、腫瘍組織が特異的に高温になる⁴⁾。また、細胞の温度が 42℃ 以上になると細胞の修復機構が働かなくなり細胞死が発生する⁷⁾。温熱治療では、癌病巣が 43℃ 前後になるように加熱すれば周囲の正常組織は 41℃ 程度にしかならないため正常組織はほとんど障害を受けず、癌細胞だけを選択的に死滅させることができる。本研究では侵襲性の少ない癌選択的治療に副作用の無い温熱増感剤として、姫マツタケの抽出物が利用可能かを動物実験によって解析した。

材料及び方法

同じ条件において 1 週間予備飼育を行ったマウス (C3H, ♂, 6 週令) を、コントロール群, 温熱単独処理群, 姫マツタケ単独投与群, ボンナリネ単独投与群, 姫マツタケ投与 + 温熱処理併用群, ボンナリネ投与 + 温熱併用群の 6 群にわけ、腫瘍体積, 体重変化, 血球数, 血糖値変化等を測定して、温熱治療への有用性を確認する。本研究には以下のものを使用した。

マウス：C3H, ♂, 6 週令

血球計：MEK-6318 日本光電工業株式会社

血糖値測定器：グルテストエース 三和化学研究所

腫瘍：SCC- VII (1×10^6 個 / 0.05ml) マウス大腿部皮下移植

試料：1) 姫マツタケ (400mg/kg) 4 日間経口投与

2) ボンナリネ (400mg/kg) 4 日間経口投与

姫マツタケ

和名：姫マツタケ (岩出 101 株)

学名：Agaricus blazei Murill (アガリクス・ブラゼイ・ムリル)

原産地：ブラジル・サンパウロ郊外の山中

悪性腫瘍や生活習慣病に有効とされる「アガリクス茸」と通称呼ばれているキノコは世界中で数百種類も報告されている「ハラタケ属」全体の呼び名であって、正式な名称としてのアガリクス茸という単一種のキノコは存在しない。そして、この「アガリクス (ハラタケ属)」の中で唯一、ヒトの免疫力を高める効果が証明されているものが、学名「アガリクス ブラゼイ ムリル」正式和名「姫マツタケ」と呼ばれるキノコである⁸⁾。

姫マツタケに含まれる成分を表 1 に示した。タンパク質、炭水化物が多く含まれる。

姫マツタケ (アガリクス ブラゼイ ムリル；岩出 101 株) は、1975 年に岩出菌学研究所が世界で初めて人工栽培に成功したキノコである。岩出 101 株という菌株からできた姫マツタケを、長年研究・分析を進めた結果、姫マツタケには抗腫瘍効果や免疫力強化といった効果があることが判明した⁸⁾。姫マツタケは、β-グルカンをはじめ数多くの成分をバランスよく含み、生体のホメオスタシス (恒常性維持機能) を調整することで様々な薬理効果を発揮し、ヒトの体を健康な状態に保つ作用を有すると考えられ、多彩な BRM (Biological response modifier；生物学的応答修飾剤) 様作用をもつキノコであることが、基礎・臨床実験によって証明されている⁹⁾。

表 1 姫マツタケの成分（100g 当たり）

水分	2.0g
タンパク質	39.0g
脂質	0.4g
灰分	12.6g
炭水化物	46.0g
エネルギー	344kcal
ナトリウム	713mg
チアミン（ビタミン B ₁ ）	0.13mg
リボフラビン（ビタミン B ₂ ）	8.55mg
エルゴステロール	19.4mg
ビタミン B ₆	0.53mg
アミノ酸	24.98g
β- グルカン	2.0g

ボンナリネ

“ナリネ菌”は長寿の国コーカサス地方のアルメニア共和国で 1962 年に発表され、学術名は“*Lactobacillus acidophilus* Er317/402”発見者の名前に因んで通称“ナリネ”と呼ばれ普及してきた。ビフィズス菌に代表される数十種と言われる乳酸菌の中でも最も有効な乳酸菌として、世界各国の医療人によって認められた^{10),11)}。

ナリネ菌

正式名 *Lactobacillus acidophilus* Er 317/402
大きさ 1 × 10 μm の乳酸桿菌（ラクトバチルス）
発 見 1953 年エルゼンキャン博士がアルメニアにて
由 来 新生児の最初の糞（164 種の乳酸菌から分離）
名 称 エルゼンキャン博士の孫娘の名前、ナリネから名づけられた
培養温度 36℃～40℃
耐酸性 酸に強い（千葉大資料、pH3 の塩酸耐性試験）
酸 素 微好気性
耐熱性 40℃以上では生存しにくい

定着性 ヒト由来のため、定着性が良い
毒 性 あらゆる年齢層に対し、副作用の報告はない。ナリネ菌を使った「サンナリネ」の毒性試験で、短期・中期毒性の試験終了（東邦大学薬学部百瀬教授調べ、資料およびアルメニア厚生省安全件査証資料）
抗菌性 ビフィズス菌やカスピ海ヨーグルトの構成菌のラクト菌に比べて、抗菌力が強い（アルメニアの資料とその抜粋）
菌 末 生菌数は 1g あたり 10 億個

ナリネの特徴

- 1. 酸に強いプロバイオティクス乳酸菌である。
- 2. ナリネ菌は、ヒトの新生児から分離された。
- 3. ナリネ菌の産生する物質が悪玉菌に対して抵抗する力が強いといわれている。
- 4. 栄養の吸収を助ける。
- 5. ビフィズス菌などの善玉菌と相性が良い。

表 2 にボンナリネの成分を示す。ナリネ発酵乳及び菌末、乳糖が多く含まれる。

表 2 ボンナリネの成分
（1 錠 300mg 含有）

ナリネ発酵乳及び菌末	75.48mg
キクラゲエキス	5.88mg
乳糖	71.3mg
白糖	18mg
トウモロコシデンプン	19mg
結晶セルロース	82.43mg
マンニット	18mg
シュガーエステル	6mg
甘味料（ステビア）	0.9mg
香料	3mg

動物飼育条件

実験動物（C3H マウス）は購入後、1 週間予備飼育

を行い、体重が 25 ～ 30g のものを使用した。マウスは温度 $22 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度 $60 \pm 5\%$ 、照明 12 時間；AM6：00 ～ PM6：00 の環境条件とし、動物舎にて飼育した。飼料は日本クレア株式会社の固形飼料 CE-2 を、水は水道水を自由摂取させた。

実験群構成

- (1) コントロール群（無処理群）：10 匹
担瘤マウスに対して温熱、薬剤投与は行わず、固定のみのストレスを加えた群。
- (2) 温熱単独処理群（ 42.5°C 、30 分）：10 匹
腫瘍をマウス大腿部へ皮下移植してから 9 日目に、マウスを固定具により右足大腿部のみが加温できるように粘着テープを用いて固定して 42.5°C で 30 分の Water Bath 法にて腫瘍のある右大腿部を局所的に加温した群。
- (3) 姫マツタケ単独投与群（400mg/kg OA 投与）：10 匹
腫瘍をマウス大腿部へ皮下移植して 6 日目から 4 日間、姫マツタケ 400mg/kg をゾンデで経口投与した群。
- (4) ボンナリネ単独投与群（400mg/kg OA 投与）：10 匹
腫瘍をマウス大腿部へ皮下移植して 6 日目から 4 日間、ボンナリネ 400mg/kg をゾンデで経口投与した群。
- (5) 姫マツタケ投与 + 温熱併用群：10 匹
腫瘍をマウス大腿部へ皮下移植して 6 日目から 4 日間、姫マツタケ 400mg/kg をゾンデで経口投与を行い、9 日目にマウスを固定具により右足大腿部のみが加温できるように固定して最終姫マツタケ投与 20 分後に 42.5°C で 30 分の Water Bath 法にて腫瘍部（右大腿部）を局所的に加温した群。
- (6) ボンナリネ投与 + 温熱併用群：10 匹
腫瘍をマウス大腿部へ皮下移植して 6 日目から 4 日間、ボンナリネ 400mg/kg をゾンデで経口投与を行い、9 日目にマウスを固定具により右足大腿部のみが加温できるように固定して最終投与 20 分後に 42.5°C で 30 分の温熱処理を Water Bath 法にて腫瘍（右大腿部）を局所的に加温した群。

腫瘍細胞（SCC-Ⅶ）培養と腫瘍移植法

本実験に用いた腫瘍細胞は SCC-Ⅶ腫瘍（C3H マウス自然発生の扁平上皮癌）をマウス的大腿部に移植した。マウス 1 匹に対して SCC-Ⅶ腫瘍を 1×10^6 個 / 0.05ml を大腿部皮下（右足）にツベルクリン針によって移植した。腫瘍細胞は -80°C で 10% DMSO（Dimethyl Sulfoxide）と共に凍結保存したものを解凍し、10% FBS（Fetal Bovine Serum；牛胎児血清）を含む DMEM 培養液（Dulbecco's Modified Eagle's Medium）を用いて、シャーレで 24 時間培養し、増殖した腫瘍細胞を細胞数計測後、 1×10^6 個 / 0.05ml の細胞液を調整し、マウス大腿部皮下にツベルクリン針によって移植した。

温熱処理法

温熱治療は、マウスを固定具により右足大腿部のみが加温できるように固定して恒温槽を用い 42.5°C 、30 分間の温熱治療を腫瘍組織に行った。

姫マツタケ抽出物投与群には 1×10^6 個 / 0.05ml の SCC-Ⅶ腫瘍を大腿部皮下に移植し、腫瘍径が約 5mm に成長した時点で 400mg/kg の姫マツタケ抽出物を 4 日間連続投与し、最終投与の 20 分後に 42.5°C 、30 分間の温熱処理を大腿部腫瘍に行った。ボンナリネ抽出物投与群には 1×10^6 個 / 0.05ml の SCC-Ⅶ腫瘍を大腿部皮下に移植し、腫瘍径が約 5mm に成長した時点で 400mg/kg のボンナリネ抽出物を 4 日間連続投与し、最終投与の 20 分後に 42.5°C 、30 分間の温熱処理を大腿部腫瘍に行った。一方、姫マツタケ・ボンナリネ抽出物非投与群（コントロール群（無処理群）、温熱単独処理群）は姫マツタケ・ボンナリネ抽出物を投与せず、固形飼料と水を自由摂取させ、SCC-Ⅶ腫瘍 1×10^5 個 / 0.05ml を大腿部皮下に移植し、温熱単独処理群には腫瘍径が約 5mm に成長した時点で 42.5°C 、30 分間の温熱処理を大腿部腫瘍に加えた。温熱処理後のコントロール群（無処理群）、温熱単独処理群の両群の腫瘍容積を経時的に測定し、腫瘍容積の成長速度から姫マツタケ・ボンナリネ抽出物の抗腫瘍効果と温熱増感効果を確認した。

腫瘍径測定

SCC-Ⅶ腫瘍をマウス大腿部皮下へ 1×10^6 個移植して、6 日目から毎日同時刻にノギスを用いて腫瘍の長径と短径測定を行った。

以下の式を用いて腫瘍体積を求めた。

$$\text{腫瘍体積} [mm^3] = (\text{長径}) \times (\text{短径})^2 \times \frac{\pi}{6}$$

処理最初の日の腫瘍容積を 1 として、腫瘍成長曲線を作成し、抗腫瘍効果の判定を行った。

体重測定

予備飼育終了後、前述の 6 種の実験マウス群に分けた。SCC-Ⅶ腫瘍をマウス大腿部皮下に移植して 6 日目から毎日同時刻に体重測定を行った。

マウス採血法及び血球数測定

マウスの尾静脈に注射針でわずかに傷をつけ、ガラス細管を用いて 10 μ l 採血した。採血後、直ちに自動血球測定器（MEK-6318：日本光電工業株式会社）によって血球数の測定を行った。予備飼育終了後、マウスを 6 群に分けた。SCC-Ⅶ腫瘍をマウス大腿部へ皮下移植して 7 日目から毎日同時刻に血球数測定を行った。測定は赤血球数、白血球数、リンパ球数、単球数、好中球数について行った。

試料投与方法

マウスを予備飼育終了後、6 実験群に分けた。各マウスに対して腫瘍を大腿部皮下に移植して 6 日目から毎日同時刻に姫マツタケ又はボンナリネを 400mg/kg づつ経口で投与した。姫マツタケ投与群は 400 [mg/kg] の姫マツタケ抽出物（30g のマウスに投与量 0.3ml で経口投与して 400mg/kg となる量）を毎日 4 日間経口投与し、その間は水と固形飼料を自由摂取させた。ボンナリネ投与群は 400 [mg/kg] のボンナリネ抽出物（30g のマウスに投与量 0.3ml で経口投与して 400mg/kg となる量）を毎日 4 日間経口投与し、その間は水と固形飼料を自由摂取させた。

血糖値測定方法

C3H（♂、6 週令）の腹腔内に 2g/kg のグルコース溶液（200mg/ml）を投与し、各処理群のマウスの尾静脈より採血し、小型血糖測定機（グルテストエース R GT-1641）によって血糖値を測定した。温熱処理（恒温槽：SBAC-40 SHIMADZU）をマウス下腹部に加え、温熱処理後、姫マツタケ投与 + 温熱処理後の血糖値の変化を経時的に測定した。

グルコース腹腔内投与後の血糖値変化測定

温熱処理後に 6 群すべての血糖値変化を解析するために、2g/kg のグルコースを腹腔投与した。グルコース腹腔内投与直後、15 分、30 分、45 分、60 分、90 分、120 分後に、マウス尾静脈より 2 μ l の末梢血を採血し、血糖値測定を行った。マウスの尾静脈に注射針でわずかに傷をつけ、約 2 μ l を採血した。採血後、直ちに血糖測定器（グルテストエース：三和化学研究所）によって血糖値の測定を行った。

結果

腫瘍径測定

温熱単独処理群

腫瘍体積の変化を解析すると、42.5℃、30 分の温熱処理 2 日後より腫瘍体積は温熱処理を行ったほうが腫瘍成長の抑制が認められることが明らかであった（図 1）。また、初回処理時の腫瘍容積を 1 としたとき、腫瘍体積が 2 倍になる日数で抗腫瘍効果を評価した（表 3）。温熱単独処理群および温熱試料併用群において、腫瘍成長が遅れていることがわかる。つまり、腫瘍成長速度の遅延時間から抗腫瘍効果が判定できる。

姫マツタケ単独投与群

腫瘍体積の変化を解析すると、42.5℃、30 分の温熱処理 3 日後より腫瘍体積は姫マツタケの経口投与を行った方が温熱単独処理群より腫瘍成長の抑制が認められたが、大きな差はなかった（図 1）。また、初回処理時の腫瘍容積を 1 としたとき、腫瘍体積が 2 倍に成長する日数より（表 3）、姫マツタケ単独での抗腫瘍効果はあまりないと考えられる。

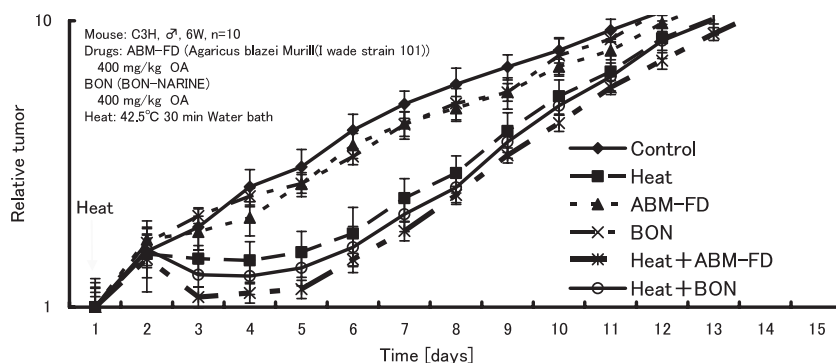


図1 腫瘍体積の変化

図は横軸を経過日数、縦軸を相対腫瘍容積とした。

表3 腫瘍体積

群名	2倍になる日数 [days]	比
Control	3.14	1.00
Heat	6.28	2.00
ABM-FD	3.64	1.16
BON	2.71	0.86
Heat + ABM	7.28	2.32
Heat + BON	6.71	2.14

表は各処理と処理後に腫瘍が2倍に成長する日数を示す。比は腫瘍が2倍に成長する日数を用い、無処理コントロール群を1としたときの各処理群の比で示す。

ボンナリネ単独投与群

腫瘍体積の変化を解析すると、42.5°C、30分の温熱処理3日後より腫瘍体積はボンナリネの経口投与を行った方が温熱単独処理群より腫瘍成長の抑制が認められたが、統計学的有意差は認められなかった(図1)。また、初回処理時の腫瘍容積を1としたとき、腫瘍体積が2倍になる日数より(表3)、ボンナリネ単独での抗腫瘍効果はあまりないと考えられる。

姫マツタケ投与+温熱処理併用群

腫瘍体積の変化を解析すると、42.5°C、30分の温熱処理2日後より腫瘍体積は姫マツタケと温熱処理を併用したほうが腫瘍成長の抑制が見られた(図1)。また、初回処理時の腫瘍体積を1としたとき、腫瘍体積が2倍になる日数より(表3)、腫瘍体積が2倍になる日数は姫マツタケと温熱処理の併用群ではコントロー

ル群の2.32倍で最も抗腫瘍効果が大きいと考えられる。

ボンナリネ投与+温熱処理併用群

腫瘍体積の変化を解析すると、42.5°C、30分の温熱処理2日後より腫瘍体積はボンナリネと温熱処理を併用したほうが腫瘍成長の抑制が認められた(図1)。また、初回処理時の腫瘍容積を1としたとき、腫瘍体積が2倍になる日数はボンナリネと温熱処理の併用群ではコントロール群の2.14倍で2番目に抗腫瘍効果が大きかった。このことからボンナリネにも姫マツタケ同様の温熱増強作用があることが判明した。

温熱単独処理群と姫マツタケ投与+温熱処理併用群

腫瘍体積の変化を解析すると、42.5°C、30分の温熱処理2日後より腫瘍体積は姫マツタケと温熱処理を併用した方が腫瘍成長の抑制が認められたことから、温熱単独処理よりも姫マツタケを併用した方が温熱効果による抗腫瘍効果を増強することが判る(図1)。

温熱単独処理群とボンナリネ+温熱併用群

腫瘍体積の変化を解析すると、42.5°C、30分の温熱処理2日後より腫瘍体積はボンナリネと温熱処理を併用した方が腫瘍成長の抑制が認められたことから、温熱単独処理よりもボンナリネを併用したほうが抗腫瘍効果のあることが判る(図1)。

図1より試料単独投与群ではあまり効果が見られないが、姫マツタケ投与+温熱処理併用群に最も強い抗腫瘍効果が認められた。グラフは平均値及び標準誤差

(SE) を示している。

Control は無処理群, Heat は温熱単独処理群, ABM-FD は姫マツタケ単独投与群, BON はボンナリネ単独投与群, Heat + ABM は温熱処理と姫マツタケ投与併用群, Heat + BON は温熱処理とボンナリネ投与併用群を示す。表 3 より, コントロール群に比べて姫マツタケ・ボンナリネと温熱処理併用群が, 腫瘍が 2 倍になる日数が長いことがわかる。つまり, 腫瘍成長が遅いことを示し, それは, 抗腫瘍効果が大きいことを示している。

体重測定

6 群における体重の変化を図 2 に示す。

体重変化には各処理群間の差は認められなかったことから, 短期間投与では両試料に体重変化に関与する毒性はないと考えられる (図 2)。

血球数測定

6 群における白血球数, リンパ球数, 単球数, 顆粒球数の測定結果を各々図 3, 4, 5, 6 に示す。

各処理群による白血球数の変化は見られないが (図 3), 加温処理後 10 日あたりからは白血球数の増加傾向が認められる。

各処理群によるリンパ球数の変化は見られないが (図 4), 加温処理 12 日以後にコントロール群より高値を示す傾向が認められる。

各処理群での単球数の変化は認められない (図 5)。

各処理群で顆粒球数の変化は認められないが (図 6), 加温処理後 66 日以後よりコントロール群より高値を示す傾向が認められる。

図 3 は白血球数の変化, 図 4 はリンパ球数の変化, 図 5 は単球数の変化, 図 6 は顆粒球数の変化を示す。白血球数, リンパ球数, 単球数, 顆粒球数の測定結果から姫マツタケ, ボンナリネを経口投与しても血球数への影響が無いことが判明した。短期間の姫マツタケ投与及びボンナリネ投与では両試料共に血球数変化に関与する毒性はないと考えられる。

血糖値測定

6 実験群において, グルコース腹腔内投与直後, 15 分, 30 分, 45 分, 60 分, 90 分, 120 分後に, 血糖値測定を行った結果を図 7 に示す。

図 7 には糖負荷試験時の各処理時の血糖値変化を示

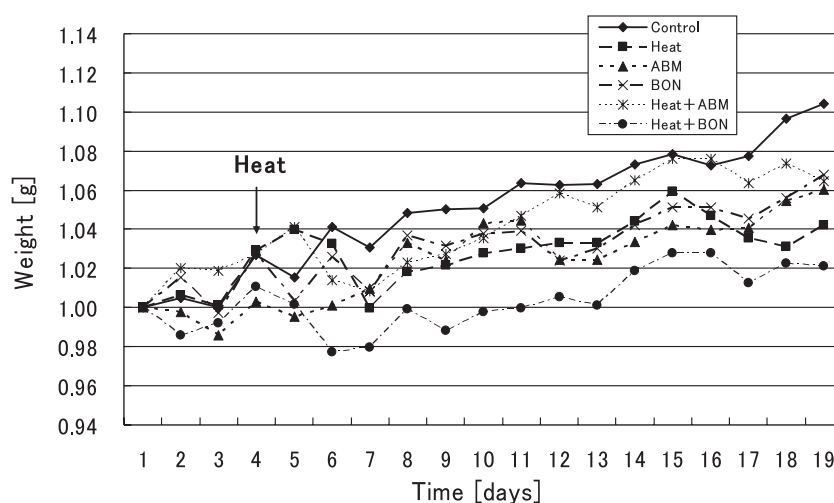


図 2 体重の増減

図は体重を毎日測定した結果を表す。各群において, 体重に差は見られない。

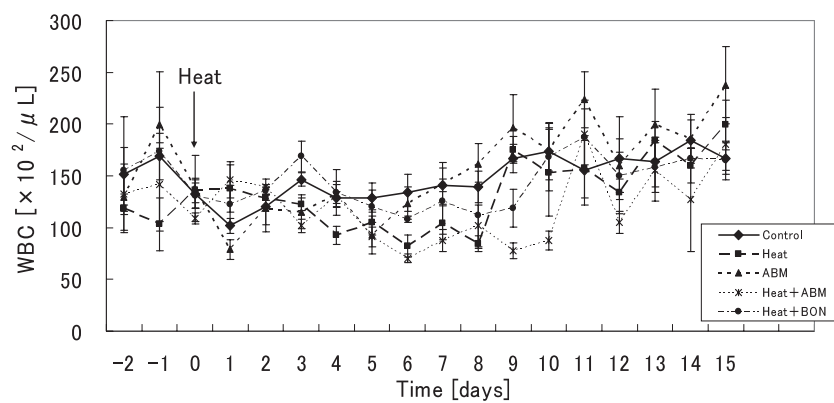


図3 白血球数の変化

図は縦軸を白血球数、横軸は経過日数を示し、各処理群の平均値と標準誤差 (SE) を示す。

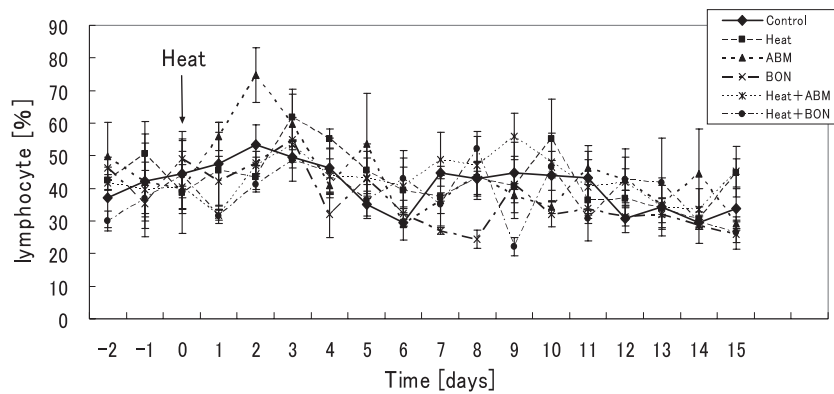


図4 リンパ球数の変化

図は縦軸をリンパ球数、横軸は経過日数を示す。各処理群の平均値と標準誤差 (SE) を示す。

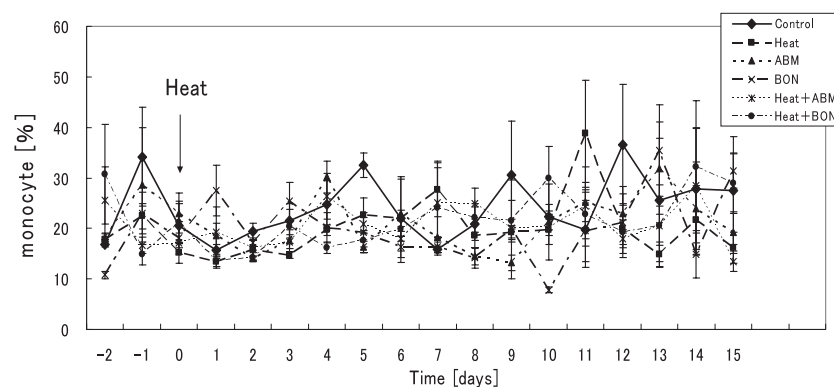


図5 単球数の変化

図は単球数の変化を示す。縦軸は単球数、横軸は経過日数を示す。平均値と標準誤差 (SE) を示す。

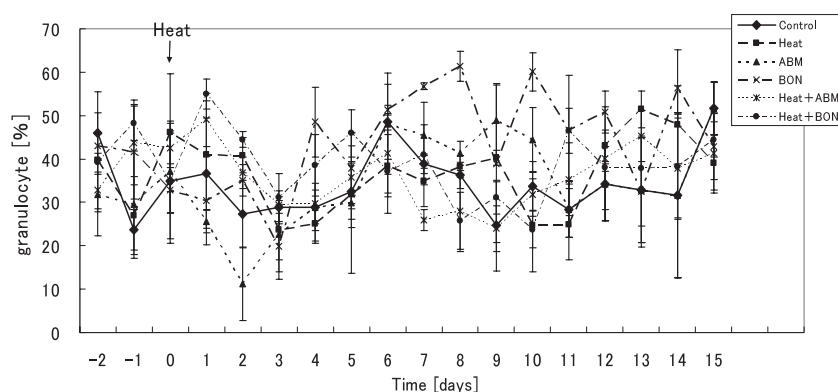


図6 顆粒球数の変化

図は縦軸を顆粒球数，横軸は経過日数を示し，各処理群の平均値と標準誤差（SE）を示す。

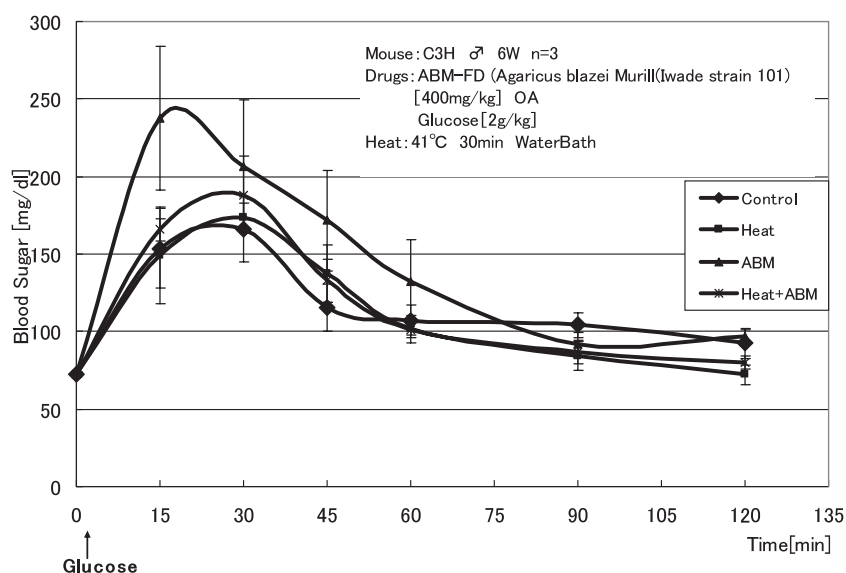


図7 血糖値の変化

図は糖負荷試験時の血中グルコースの濃度変化を示す。縦軸はグルコース濃度，横軸は経過時間を示し，グラフには平均値と標準誤差（SE）を示す。

す。温熱処理群において急激な血糖値の低下が認められる。しかし，姫マツタケ単独投与群は他の処理群より血糖値が高値を示し，低下速度も速いことが認められる。

各処理群の血糖値変化

血糖値は，2g/kg グルコース負荷後，各処理群において 20～30 分後に高い値を示した（図 7）。また，何れの群も 120 分後には血糖値は正常値に戻った。

姫マツタケ投与＋温熱処理併用群の血糖値変化

血糖値は，2g/kg グルコース負荷後，コントロール群よりも遅い時間に姫マツタケ投与＋温熱処理併用群で最高値となった（図 7）。姫マツタケ投与と温熱処理の併用群では，グルコース腹腔投与後 30 分後に非常に高い血糖値を他の群よりも示した。一般的に血中グルコースが高いと腫瘍内 pH は低下する。pH が低下すると温熱効果はさらに増強されるので，姫マツタケ投与は温熱増強を亢進させると考えられる¹⁴⁾。

以上を総括すると温熱治療は副作用の無い悪性腫瘍の治療法であり、岩出 101 株の姫マツタケはこの温熱治療を増強する事から副作用を軽減させる治療法への可能性が高まった。

考察

本研究によって、姫マツタケによる温熱治療効果の増強が観察された。姫マツタケを 4 日間投与して、最終投与 20 分目に温熱処理を行うと、温熱処理後 3 日から 5 日目に最も温熱効果の増強が観察され、その後、姫マツタケの投与を止めると、温熱効果増強作用が減衰する事が判った。従って、長期に渡っての姫マツタケ投与は温熱治療に有効である可能性が示唆された。また、姫マツタケ投与と温熱処理の併用ではグルコース負荷試験において、最も血中グルコース濃度が高値を示した。血中グルコース濃度が高くなると腫瘍内 pH が低下し酸性に傾き、pH 値が低いと温熱効果が増強する事が報告されており、姫マツタケの温熱増強が理由に挙げられる¹⁴⁾。姫マツタケ（岩出 101 株）は、1975 年に岩出菌学研究所が世界で初めて人工栽培に成功したキノコである。岩出 101 株という菌株からできた姫マツタケを、長年研究・分析を進めた結果、姫マツタケには抗腫瘍効果や免疫力強化といった効果があることが判ってきた⁸⁾。姫マツタケは、 β -グルカンをはじめ数多くの成分をバランスよく含み、生体のホメオスタシス(恒常性維持機能)を調整することで様々な薬理効果を発揮し、ヒトの体を健康な状態に保つ作用を有すると考えられ、多彩な BRM（生物応答調整剤）様作用をもつキノコであることが、基礎・臨床実験によって証明されている⁹⁾。姫マツタケ（岩出 101 株）の多糖体構造には、姫マツタケ独特の特徴がある。それは、多糖体が多くのタンパク質と結合していることである¹¹⁾。多糖体はタンパク質と結合することにより、消化管から体内への吸収がよくなり、姫マツタケ（岩出 101 株）の多糖体を食べたり煎じて飲んだりしても吸収できる特徴を持つ。悪性腫瘍の治療では、レンチナンと呼ばれるシイタケの多糖体が使われているが、消化管からの吸収が難しいため、注射により体内

に注入されている。更に姫マツタケ（岩出 101 株）に含まれる β -グルカンなどの多糖体に抗腫瘍効果があるとの報告もある¹²⁾。多糖体により、免疫担当細胞のマクロファージ、ヘルパー T 細胞、NK 細胞が活性化され、低下していた体の免疫力を回復させて、自然治癒力により腫瘍の増殖を抑える事が期待できる¹³⁾。今回の実験でグルコース負荷試験を行った結果、姫マツタケ（岩出 101 株）には血中グルコース濃度を一過性に上昇させる作用が観測されており、この現象はグルコースが温熱増強に貢献する事を示した報告と一致し、姫マツタケ（岩出 101 株）が温熱増強するメカニズムの一つと考えられる¹⁴⁾。一方、ナリネ菌は体内での栄養素の吸収を助け、母乳の代替となるほど栄養が豊富である。ナリネ菌には免疫力を高める作用があり、またインターフェロン（NK 細胞やマクロファージを活性化し、癌細胞の増殖や転移を防ぐ効果がある）の産生能を高め、抗腫瘍作用、免疫賦活作用がある^{10) 15) 16) 17)}。このような試料が温熱治療効果の増強作用をすれば、温熱治療は更に臨床に於いて有用となる。更に姫マツタケ（岩出 101 株）やナリネ菌に含まれるアミノ酸や多糖類は免疫能活性が有るといわれ¹⁰⁾、温熱治療単独処理にも免疫能活性が確認されており¹⁹⁾、温熱化学療法で発生する免疫能低下を抑制するため、臨床での応用が期待できる。

今回の研究では、姫マツタケ、ボンナリネ共に 4 日間しか経口投与を行わなかったが、長期にわたる試料の投与を行った場合の効果の検討をする必要があると考えられる。また、試料と温熱治療併用についてのみの検討を行ったが、放射線併用を行った場合の効果の検討、化学療法併用を行った場合の効果の検討も必要と考えられる。さらに、臨床応用への可能性を調べるために、生化学的・生理学的な検査によって試料の有用性を確認する必要がある。

今回の研究で以下の結果を確認した。

- 1) 温熱処理薬剤併用処理では、ボンナリネよりも姫マツタケに強い抗腫瘍効果が見られた。
- 2) 姫マツタケ、ボンナリネ共に血球数への影響を小さくした。

- 3) 薬剤併用温熱処理では3～5日後に最も姫マツタケの温熱増強効果が強く見られた。
- 4) 体重には各処理間の差を認めなかった。

謝辞

試料は株式会社シエン並びに株式会社岩出菌学研究
所から提供を受けた。また、統計処理による有意差検
定をご指導戴きました鈴鹿医療科学大学、保健衛生学
部の加藤尊先生に感謝いたします。

参考文献

- 1) 伊藤均：[民間療法的食品の効用の検討] ヒメ（姫）マツタケ（岩出 101 株）[学名：Agaricus blazei Murill] の抗腫瘍効果と生物活性. *Biotherapy*. **14** (10), 1009-1015, 2000
- 2) 喜多正和，他：ナリネ菌によるインターフェロン（IFN）誘発機序と IFN 産生能に与える影響. *日本細菌学雑誌* **43**(4), 854, 1988
- 3) 中山三郎平：放射線医学大系 特別巻3 ハイパーサーミア 中山書店 第1版, 9-24, 1987
- 4) 泉雄勝，他：癌診断・治療マニュアル. 篠原出版. 4-29, 34-40, 1989
- 5) Geoffrey D. Hugo et al: An evaluation of gating window size, delivery method, and composite field dosimetry of respiratory gated IMRT. *Med. Phys.*, **29**(11), 2517-2525, 2002
- 6) Rhee, J. G. et al: Changes in acidity of mouse tumor by hyperthermia. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.*, **10**, 393, 1983
- 7) Yoshimasa Tanaka: Thermal Responses of Microcirculation and Modification of Tumor. *Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain*. Ed by M. Kosaka et al, 408-419, Springer 2001
- 8) 伊藤浩子 他：Agaricus blazei（岩出 101 株）「ヒメマツタケ」の抗アレルギー作用. *医学と生物学*, **131**(1), 11-15, 1995
- 9) Y. Kuroiwa et al: Lack of subchronic toxicity of an aqueous extract of Agaricus blazei Murrill in F344 rats. *Food and Chemical Toxicology*, **43**, 1047-1053, 2005
- 10) 加藤敏彦 他：乳酸桿菌 Lactobacillus Acidophilus Er-2 Strain 317/402, 通称ナリネ菌の特徴とその生理機能. *応用薬理*, **66**, 127-132, 2004
- 11) Akopyan Gagik et al: Lactobacillus Acidophilus Er-2 Strain 317/402, ナリネ株の臨床使用における治療効果. *ミルクサイエンス*, **53**(2), 37-67, 2004
- 12) 長谷川武夫 他：組織内の pH 値の温度感受性及び温熱耐性への影響（In vivo における検討）*日本ハイパーサーミア学会誌*, **4**(4), 279-287, 1988
- 13) 堂ヶ崎知格 他：食用茸の生理活性成分について. *日本薬学会第 124 回 学術大会要旨集* 3 号, 147, 2004
- 14) Takeo Hasegawa et al: Effects of Hyperthermia Induced Changes in pH Value on Tumor Response and Thermotolerance. *Thermotherapy for Neoplasia, Inflammation, and Pain*, Ed by M. Kosaka et al, Springer-Verlag, 433-438, 2001
- 15) 喜多正和 他：ナリネ菌によるインターフェロン（IFN）誘導機序と IFN 産生能に与える影響. *日本細菌学雑誌*, **43**(4), 854, 1988
- 16) 喜多正和 他：機能食品のボンナリネのボランティアによる摂取実験（第1報）インターフェロン産生能の増強効果. *基礎と臨床*, **21**(12), 4911-4918, 1987
- 17) 鬼頭稲穂 他：ナリネ菌誘発インターフェロンの産生細胞と性状. *神戸常盤短期大学紀要*, **9**, 89-93, 1987
- 18) 前野浩子 他：機能性のある食品「ボンナリネ」の生体防御機構に及ぼす影響. *薬理と臨床*, **49**(5), 914-923, 1994
- 19) Katsuyuki Miyata et al: The Activation of Immunological Activity and Anti-tumor Effects by Mild Hyperthermia. *J. of Hyperthermic Oncology*, **21**(1), 33-45, 2005

Enhancement of Hyperthermic effects on tumor by Iwade 101 Agaricus Blazei Murill Mushroom

Toshifumi YASUDA²⁾, Akina TAKEGAWA¹⁾, Kae TOMITA¹⁾,
 Satoshi ANDO²⁾, Morikazu AMANO²⁾, Michihiro KUREKI²⁾,
 Tatsunori KOBAYASHI²⁾, Katsuyuki MIYATA²⁾, Naoyuki SAKAMOTO¹⁾,
 Hisashi NAKAMURA¹⁾, Akihiro YAMAZAKI¹⁾, Toshihiro MAENAKA²⁾,
 Yeunhwa GU¹⁾²⁾, Yutaka IKEDA³⁾, Mitsuo KAWADE⁴⁾,
 Tohru TAKAHASHI⁵⁾, Katsumi KUMAZAWA³⁾, Takeo HASEGAWA¹⁾²⁾

¹⁾Department of Radiological Technology. Suzuka University of Medical Science

²⁾Department of Health Science. Graduate school of Suzuka University of Medical Science.

³⁾Department of Research Center. Shien Co

⁴⁾Department of Research Center, Iwade Bacterial Research Institute.

⁵⁾Department of Radioisotope Center, Kansai Medical University.

Key Words: Hyperthermia, Anti-tumor effect, Agaricus Blazei Murill Mushroom, Drug toxicity,
 Blood Cell Number

Abstract

The effects of the Iwade 101 strain of Agaricus Blazei Murill Mushroom (ABM) on health have long been appreciated by consumers. Research by Hasegawa's Laboratory confirmed the anti-tumor effect of Iwade 101 ABM — especially when combined with radio frequency hyperthermia. C3H mice bearing SCC-VII tumor were used. Heat treatment was done at 42°C for 30 min, and each drug (400 mg/kg) was administrated to the mice orally. Three experiments were done utilizing radio frequency hyperthermia at 8 MHz and Iwade 101 ABM. When Iwade 101 ABM was administered alone, it slowed tumor growth but not as much as when hyperthermia was administrated solely. However, when both Iwade 101 ABM and hyperthermia were combined, the tumor grew significantly more slowly than when either individual approach was used. The effect of Iwade 101 ABM may be due to the unique combination of amino acids and long sugar chains of the mushroom; hence, the enhancement of immunological activity and anti-tumor effect. No notable side-effects were observed in the mice involved in this research; therefore, this should be useful in the clinical field.