

食品によるガン抑制遺伝子を標的としたガン予防の可能性

近畿大学大学院農学研究科

河村幸雄

1. はじめに

1980年に戦後30年以上わが国の死亡率第一位を占めてきた脳血管疾患（脳溢血）に代わり、悪性新生物いわゆるがんがその座に昇った。心疾患死亡率の変動と合わせ、これはわが国の死因別死亡率構成が欧米型に近づいたことを物語る。がんの発生要因として外因性、内因性（遺伝的要因）があるが多くの場合が外部要因であり、この中でも食品中に混在している物質による割合が最も高い。したがって、食品とがんの関係については食品（素材）中の発がん物質（の特定と除去）およびがん抑制物質（の発見と付加）の両面からの研究が精力的に進められている。

発がんのメカニズムとしてイニシエーション(Initiation)、プロモーション(promotion)の2つの過程が関与するいわゆる「2段階発がん説」が広く受け入れられている。これまでにサルモネラ菌を用いたエームス法あるいは培養動物細胞を用いた試験法により、アミノ酸加熱分解物であるTrp-p、Glu-pを始めとする変異原物質（イニシエーター）が単離されている¹⁾。一方では、この2段階発がんのいずれかを抑制することにより発がんを防ぐという考えに基づき、食品素材中から多くの抑制物質が単離されている。抗イニシエーション物質として緑茶からカテキン類²⁾、ホウレン草から糖タンパク質³⁾、また、抗プロモーション物質としてアオジソからオレアノール酸⁴⁾、ワカメからステロイド類⁵⁾の単離が報告されている。このように、われわれの摂取する食品中にはがんの要因となる物質が含まれると同時に抑制物質も含有されており、発がん抑制を考える上で食品の有する機能は重要な位置を占めていると考えられる。

2. ガンに関する研究者の15のつぶやき

From Scientific American, September Special Issue, \$4.95（日本では、1200円もする）。

1. 増殖異常が問題ではなくて、転移と侵潤性がガンのガンたるゆえん (malignancy)。
2. すなわち問題点は、組織からの脱離、血管/リンパ系への移動、異常定着と侵潤。
3. 正常細胞は、日光の猿である。脱離しない、移動しない、異常定着しない。
すなわち、この3つの無いを保つ仕組みがあるはずである。
4. 細胞は特定の場所に止まることから細胞表面には、area code(molecular address)があるはず？。ガン細胞はこれをなくしたか、間違っているのでは？。---接着分子
5. 細胞接着は、細胞をその場所に止めるのに重要である。ガン細胞は、E-cadherinを欠如/変異している。ガン細胞にE-cadherinを発現させるとネズミにガンを起こさない。
6. もう一つの細胞表面分子、integrinは他の物（細胞外マトリックス）に付着するのに必要である。integrinを通じた接着のみが細胞増殖の足場依存性を満足させるのか？。
7. 正常細胞は、脱着すると増殖しないが、これはcyclin E-CDK2 complexが不活性になるためか？。----- R B pathway, apoptosis

8. 正常な細胞では、細胞外マトリクス分子は、特定（特異性のある）のarea code分子を持ち、細胞は適切なintegrinを持っている。
9. ガン細胞では、脱着してもcyclin E-CDK2 complex が不活性化しないため、apoptosisを起こさず、増え続ける。なぜか？一部はoncogeneのためか？。
10. ガン細胞は、どうして移動するか。基底膜をどうして破るか。metalloproteaseに依ってである。正常細胞でこれができるのは、リンパ球のみ。上皮細胞の基底膜-血管の基底膜-血管の内皮細胞の順にである。
11. 血流中に移ったガン細胞で新たな落ちつき先を見つけられるのは、1000個に1個より少ない。不完全な足場非依存性のためか？。
12. 特異的転移性：小腸以外の組織からの血流はまず肺に行く。小腸からはまず、肝臓へ行く。
13. ガン細胞の大きさの故に血管内皮を通過できずに、血小板が集積しPDGFにより増殖が促進される場合がある。血小板機能の阻害剤は抗ガン作用あるようだ。
14. ガン細胞は、転移特異性に、address molecule を使う。前立腺ガン。白血球の表面接着分子を肝臓に発現させるとそこに転移する。
15. 一つのarea code 分子はRGDである。

3. がん化・がん抑制と細胞周期

食品成分など環境中の因子による発がんであれ、腫瘍ウイルスによる発がんであれ、その原因はDNAの異常・変異による増殖異常である。前章の15箇条にもあったように、この点を除いてがん細胞は正常細胞と基本的には変わらない。すなわち、両細胞の違いは増殖速度の差と増殖停止（たとえば接触阻害）の制御異常である。増殖とは細胞周期の問題であることから、がん細胞とは細胞周期の正常なコントロールから逸脱した細胞と考えられ、細胞周期の調節に中心的な役割を果たす分子（の遺伝子変異や発現）と細胞のがん化には、密接な関係のあることが推察される。

CroyとPardee⁶⁾は、すでに10年前に細胞周期上G1後期とS期の境界に細胞増殖に向かわせる重要な点（時期）- R restriction point : R point - があり、この時期に特定のタンパク質の因子の介在を指摘していた。がん細胞ではDNA複製の開始するG1後期からS期への移行点での調節系に異常や異常とはいえなくても何らかの変化が起こっていると考えられる。すなわち、上述のR point近傍からDNAの複製開始にいたる過程に重要な役割を演じる核内（移行型）調節因子の発現あるいは機能異常が関係していると考えられる。

このような因子類は、大きく2つに分類できる。1つは、Retinoblastoma（網膜芽細胞種）タンパク質やp53のようながん抑制遺伝子産物、およびがん遺伝子産物であるアデノウイルスのE1A、E1B、ヒトパピローマウイルス(HPV)のE6、E7、Simian Virus(SV40)のLarge T抗原とE2Fのような転写因子類である。もう1つは細胞周期に関係するcdc 2ファミリーのキナーゼ類やサイクリンである。近年、細胞周期に関係するcdc 2・サイクリンと発がん遺伝子産物のSV40 Large T antigenおよびがん抑制遺伝子（産物）pRBやp53などの研究の進展には著しいものがあり、がん化の機構にがん抑制遺伝子と細胞周期が非常に密接に関連していることがわかってきた。

したがって、抗腫瘍性物質の発見や開発には、従来から肉腫のような移植固型がんについて行われてきた方法（動物実験）に加えて、現時点で推定される細胞のがん化のメカニズムに基づいた細胞レベルでのスクリーニング法や抗腫瘍性分子の開発設計をすることが非常に有効であろう。

このような観点から、ここではまずがん（抑制）遺伝子と細胞周期との関連の研究現状に触れ、それに基づいてどのようなアプローチができるか、またわれわれの行った抗腫瘍性物質（タンパク質）の検索、特性解析、細胞周期との関連などについて簡単に述べたい。

4. がん遺伝子とがん抑制遺伝子産物

がん化の本質が遺伝子発現異常であることから、腫瘍ウイルスによる発がん系は、すぐれた研究対象である。腫瘍ウイルスはDNA型とRNA型に大別される。RNA型腫瘍ウイルスのがん遺伝子の産物で細胞核に局在するmyc、erbA、fos、junなどはほとんど転写制御因子であることがわかっている。一方、DNA型腫瘍ウイルスのがん遺伝子産物はそれ自身DNA複製に重要であると共に、がん抑制遺伝子産物の不活性化によりがん化を引き起こすことが判明してきており、この系は発がん機構の分子レベルでの解析に、したがってがん予防をめざす研究に有用である。

DNA型ウイルスのなかでもパピローマウイルス、ポリオーマウイルス、SV40(simian virus 40)などは、同じパポウイルスに分類され、いずれも同じような機構で細胞をトランスフォームしがん化を引き起こす。特に、ヒトパピローマウイルス(HPV)は子宮頸部扁平上皮がん組織の90%以上に検出されるがん原ウイルスであることが確認されている数少ないウイルスで、約8000塩基対からなる環状2本鎖DNAを持つ。HPVはこれまでに60種以上の型が分類されているが、発症部位から皮膚型と粘膜型に、またがん化を引き起こすか否かで良性型と悪性型に分けられる。最も詳細に研究されている粘膜悪性型のHPV16型は、ウイルス感染からDNA複製に至る間に発現される6つの初期遺伝子(early gene)をもち、そのうちE6遺伝子、E7遺伝子は細胞のがん化に関与する遺伝子である。アデノウイルスのE1A、E1BおよびSV40のLarge Tは、HPVのE6、E7に相当するがん遺伝子で、つぎに示すように、類似した機構によって細胞のがん化（トランスフォーメーション＝形質転換）を引き起こしていると考えられている。

DNA型がんウイルスのがん遺伝子産物である上述のSV40 Large T、E7、E1Aが、網膜芽細胞種(Retinoblastoma)に特異的に発現すると最初考えられていたRBタンパク質と結合することに端を発して、現在では、RBタンパク質はがん抑制遺伝子産物であり、これらのがん遺伝子産物がRbタンパク質を不活化することによってがん化が引き起こされることがわかってきた⁷⁾。実際RBタンパク質は、ほとんどの組織で発現しており、肺がん、乳がん、膀胱がん、前立腺がんに関係しているがん抑制遺伝子産物である。これらのがん細胞にRB遺伝子を導入することによって正常化することが知られている。また、もう1つのがん抑制遺伝子のP53は、はじめSV40のLarge T antigen結合タンパク質として見出され⁸⁾⁹⁾、その発現量が細胞のトランスフォーメーションと相関のあることから、やはり初めはがん遺伝子と考えられていたが、現在ではがん抑制遺伝子と考えられている。

RBタンパク質と同じように遺伝子導入された野生型（正常）p53はSV40 Large T、アデノウイルスE1B、HPVのE6と結合して、細胞のトランスフォーメーションを抑制する。変異型P53にはこの抑制作用は認められない。

5. がん抑制遺伝子産物と細胞周期

最近になって、がん関連遺伝子産物であるpRBやp53などと細胞周期の制御に中心的な役割を果たすcdc2/cdk2/サイクリンなどが深く関係していることがわかってきた。がんと細胞周期とを結び付けるきっかけとなったのは、すでに述べたようにアデノウイルスE1Aタンパク質である。

アデノウイルスはE1AとE1Bの2つのがん遺伝子を発現するが、E1Aタンパク質がpRBと結合すること、またp107を介してサイクリンやcdk2などの細胞周期調節タンパク質とも結合し細胞周期を乱すことが見出された¹⁰⁾。さらに、pRBがアデノウイルスE2遺伝子のプロモーターの転写因子E2Fと結合すること、その結合がpRBのリン酸によって解離し、その結果G1期からS期への移行が促進されるらしいことがわかってきた（図2）。アデノウイルスのもう1つのがん遺伝子産物のE1Bは他のがん抑制遺伝子産物であるp53と結合し失活させる¹¹⁾。この系の異常による細胞周期の乱れが細胞をがん化へと向かわせるらしい。いま説明したアデノウイルスでのがん遺伝子・がん抑制遺伝子・細胞周期の関係は、同じ属のHPVやSV40でも同様であると考えられるが、SV40のがんタンパク質Large Tは、1つの分子中にpRBとp53の両方に対する結合部位を持ち、それらのがん抑制活性を失わせていると推定される¹²⁾。このようにDNA腫瘍ウイルスによる発がんはその仕組みが分子レベルで解明されつつあり、抗腫瘍性因子の研究の優れた実験系を提供する。

ヒトのがんを考えたとき、ヒトを自然宿主とするウイルスを用いるのが最適であるが、ヒト子宮がんの原因ウイルスHPVを例にとってみると、HPVは種特異性が強く、他の動物を用いての感染培養系が確立されていない。これに対し、SV40は、サルが自然宿主であるが、マウスなどの非許容細胞にも容易にトランスフォーメーションを起こす。SV40ウイルスでは、そのがん遺伝子Large TがHPVの2つのがん遺伝子E6、E7の両機能を担っていると解釈できる点で、その発がん機構が類似しているため、ヒトDNA腫瘍ウイルスによる発がんのモデル系として用いることができる。そこで筆者らは、同じマウス細胞でSV40に非感染の正常細胞と感染してがん化した細胞を用いる系で、がん細胞を特異的に殺すことのできる抗腫瘍性因子（タンパク質）について研究を行い、その結果をHPV16型のがん遺伝子を導入したヒトの細胞系に適用している。

6. 抗腫瘍性評価法

抗腫瘍性スクリーニングには、①がん細胞を利用する方式、②がん細胞以外の細胞系を利用する方式の2つに大別される。前者はさらにはがん培養細胞に対する直接細胞障害性を見る*in vitro*実験系、および小動物にがん細胞を移植して効果を見る*in vivo*実験系に分けることができる。後者は大腸菌や乳酸菌を用いて増殖阻止作用を測定するものだが、あくまでも補助的な方法で、抗腫瘍性と同時に抗菌作用を有する場合の精製の指標

に用いられるに過ぎない。したがって、狭義の抗腫瘍性スクリーニングは①によっている。

わが国で従来行われてきた*in vivo*抗腫瘍性スクリーニング法は、まずsarcoma180やEhrlichがんなどの同種腫瘍(Allogeneic tumor)で一次評価を行い、効果の認められたものについてさらにいくつかの同系腫瘍(Syngeneic tumor)で二次評価を行うものであった。同種腫瘍における抑制効果は、腫瘍細胞の特異抗原に対する反応よりも、むしろ主要組織適合複合体(MHC)の違いによる免疫学的拒絶反応によるところが大きい。宿主動物と腫瘍が同系動物である同系腫瘍あるいは自然発生、化学発がん物質により誘発された自家がんを実験系として用いることで、ヒトのがんにより近い評価が可能となる。また、これらとは別にヌードマウスにヒトのがん細胞を移植する異種移植腫瘍(Xenogeneic tumor)も実験腫瘍系として存在する。この他に、1985年までに米国国立がん研究所(NCI)で行われてきた*in vivo*スクリーニング法がある。これはp 388

マウス白血病細胞による一次評価の後、有効なものについてさらに数種のマウス腫瘍継代培養株、ヒトがん(結腸、乳、肺)継代培養株を用いて二次評価を行うものであった。

これら*in vivo*での実験系において確認される抗腫瘍効果は、実験動物個体内における免疫系、循環系など様々な機能制御系に対する効果の集積の結果といえる。一方、動物の器官、組織、細胞などを用いる*in vitro*の実験系は、感度、再現性が高く大量の検体処理が可能であり、スクリーニング法として有利である。NCIでは1986年にこれまでの*in vivo*方式から疾病指向型スクリーニング(disease oriented *in vitro* / *in vivo* screening)に移行した。これはまず図3に示した継代培養株を用いて検体の一次評価を*in vitro*で行い、効果の認められたがん細胞について*in vivo*で二次評価を行う方法である。本法では大幅な経費の削減が期待できる。このような*in vitro*の試験法はスクリーニング法として優れているのみならず生体内での作用機構の解明においても有効である。ただし、これらの*in vitro*試験法における問題点は、がん細胞に対する選択的致死作用があるかどうかである。このためには常に正常細胞に対する細胞毒性に気を配ることが必要である。

筆者らは、生物素材由来の生理活性物質に関する研究の一環として、食品成分の*in vitro*での抗腫瘍性スクリーニングを行った。ここでは先述のHPVの発がん機構に類似しているSV40を選び、本ウイルスDNAで形質転換したマウス繊維芽細胞を腫瘍細胞(正確には前がん細胞)とし、もとの正常細胞を並行して用いることによって、がん細胞だけを選択的に殺す選択的抗腫瘍性物質を探索した。

7. 食品素材中の抗腫瘍性物質のスクリーニング例¹³⁾

一般的な食品素材を選択し、上記のようにスクリーニングを行った。各々の食品素材の水抽出物を調製、透析により可溶性低分子を除去後内液を凍結乾燥して測定試料とした。活性測定は以下の通りに行った。正常細胞としてマウス繊維芽細胞BALB/3T3クローンA31(A31)、腫瘍細胞(形質転換細胞)としてはA31をSV40でトランスフォームした細胞SV-T2を用いた。両細胞をそれぞれ10%仔ウシ血清を含むDMEM培地中マイクロプレートに播種し、24時間後ここに試料のPBS(-)溶液を加えてさらに48時間培養した。最後の4時間でMITアッセイを行い細胞数を算定し、50%の増殖阻止を示す濃度をLD₅₀値とし

た。正常細胞に対するLD₅₀値を腫瘍細胞に対するLD₅₀値で除して得られた値を選択致死率(S)として求め、試料の抗腫瘍性を評価した。スクリーニングの結果、選択性のない細胞毒性を示すものはいくつか存在したが、がん細胞に選択的という意味での抗腫瘍性を示すものは少なかった。食品素材の中でも、キノコ類に多く抗腫瘍性が認められたが、中でもシメジ科マツタケ(*Tricholoma matsutake*)子実体の調製物はLD₅₀ = 10 μg / ml (SV-T2)、S=4と極めて高い抗腫瘍性を示した。

8. マツタケ抗腫瘍タンパク質²⁰⁾

筆者らは、食品素材に対するスクリーニングで選択的抗腫瘍性の認められたマツタケ子実体中の成分について精製を進め、活性タンパク質を得た。精製標品のSV40形質転換(がん化)細胞に対するLD₅₀値は7ng/ml(s=2.85)で、この値は天然物由来の抗腫瘍成分としては極めて強力なものであった。得られたマツタケ抗腫瘍タンパク質(Matsutake antitumorigenic protein:MAP)を添加したときの細胞の様子を写真1に示した。約10ng/mlの添加によりSV-T2の大部分は死滅するが、A31にはほとんど影響を及ぼさないのがわかる。また、Hela、WI-38、VA13(ヒト正常肺細胞をSV40で形質転換した細胞)等に対してもLD₅₀値10~20ng/mlの間で抗腫瘍性が確認されている。TSKgel G3000SWを用いたHPLCによるゲル濾過において、MAPの分子量は200kDa以上と推定された。SDS-PAGEによる分析により数個のサブユニットから構成されることも判明しており、現在、各サブユニットについての一次構造解析を進行中である。MAPはイオン交換クロマトグラフィー上の挙動より酸性タンパク質であることは予想されていた。等電点電気泳動により等電点(pI)を推定したところ、約4と求められた。また、フェノール硫酸法により糖含量を測定したところ、マンノース換算で約8%と求められた。これらの結果より、MAPが酸性糖タンパク質であることが判明した²⁰⁾。

これまでにキノコから単離された高分子の抗腫瘍成分は、多くがβ-グルカンに代表される多糖体であった。この他にキシロース、マンノース等を含むヘテロ多糖体、PSKに代表される多糖-タンパク質複合体も数多く存在する。一方、タンパク質を主体とした抗腫瘍成分も少数存在し、エノキタケ菌糸体から糖タンパク質プロフラミン²¹⁾

(Proflamin:糖10%、タンパク質90%)が単離されている。ただし、いずれも、活性は宿主仲介性であり、*in vitro*での直接細胞傷害性は認められていない。マツタケに関しては子実体および菌子体由来の抗腫瘍活性が報告されているが、それらも宿主仲介性の活性を示す多糖体であり、MAPのようにpモルのオーダーで抗腫瘍性を示すタンパク質はこれまでに例を見ないものであろう。筆者らは、マツタケ以外のキノコについても抗腫瘍性スクリーニングを行っている。これまで報告されている*in vivo*でのスクリーニング結果と比較したものを表2に示した²²⁾。また、多糖性、タンパク質性の他に核酸の抗腫瘍活性も知られており、シイタケ、ヒメマツタケの子実体から宿主仲介性の活性を持つRNAおよびその複合体が単離されている。

9. マツタケ菌子体による抗腫瘍タンパク質の産生

現段階では、マツタケ中の抗腫瘍タンパク質のキノコ自身にとっての存在意義は明らかではなく、これからの研究課題である。今後、MAPの研究・医薬への利用などの目的を達成させるためには、MAPの安定供給が必要であると考えられる。しかし、天然のマツタケより本品を多量に得ることは、経済的に見ても非常に困難である。マツタケ子実体の人工栽培も成功しているといわれてはいるが、まだ実験的栽培の域を越えていない状況である。そこで、発育速度は遅いながらも容易に培養が可能なマツタケ菌子体に着目して、菌子体によるMAPの産生を検討した。

マツタケ菌子体として、(財)発酵研究所(IFO)の保存菌3株を購入した。菌子体はバレイショ・ショ糖培地で3週間振とう培養後集菌し、緩衝化生理食塩水で抽出して活性を測定した。その結果、いずれの菌子体抽出液にも活性が検出されたが、これらは子実体のものと比べるとLD₅₀値、選択性共に低いものであった。菌子体中の活性がMAPによるものであるかを判定するためにウサギ抗MAP抗体を用いたELISAを行ったところ、いずれの菌子体抽出物も発色が認められ、菌子体中の抗腫瘍活性はMAPによるものと結論された。一般的に、直接細胞傷害性を持つ抗腫瘍物質は抗菌活性も併せ持つ。自然でのマツタケ菌子体の塊いわゆる「シロ」において、MAPの抗菌性が役立っているものと考えられる。

10. 抗腫瘍タンパク質の薬剤としての利用

10.1 自然界の抗腫瘍タンパク質

MAPと同様に抗腫瘍活性を有するタンパク質としては、微生物由来のものとして放線菌*Streptomyces*属の産生するneocarzinostatin(NCS)²³⁾、macromamycin²⁴⁾、phenomycin²⁵⁾、連鎖球菌*Streptococcus hemolyticus*が産生する分子量150kDの酸性タンパク質²⁶⁾などが知られている。また、海産動物であるアメフラシ*Aplysia kurodai*由来のAplysianin²⁷⁾なども報告されており、これらについては詳細な研究が行われている。高等動物に目を向けてみると、サイトカインである腫瘍壊死因子(TNF- α 、 β)などが同様な活性を有するタンパク質として知られている。これらの一部には、既にタンパク質性抗ガン剤として実用化されているものがある。

10.2 タンパク質薬剤の問題点

タンパク質を薬剤として用いるとき、まず投与方法の問題が生じてくる。経口的に投与された場合、腸管においてプロテアーゼの作用を受ける。また、腸管を通じてのタンパク質(ペプチド)輸送そのものについてもまだ明らかではない。このため、MAPの投与方法としては非経口での投与が考えられる。ここでは血管を経たMAPの投与を想定して、タンパク質を薬剤として皮下や血中に投与したときに生じる問題点を挙げた。

(1) 免疫原性

異種抗原タンパク質の投与は生体内で抗体の産生を誘導する。これは投与した薬剤の活性が抗体により中和されてしまうばかりでなく、生じた抗体によるアナフィラキシー型のアレルギーを引き起こす可能性がある。

(2) 血中内における消失

血中に投与されたタンパク質は急速に消失する。考えられる機構としては、①リンパ節の細網細胞、肝のクッパー細胞などの細網内皮系の細胞への取り込み、②固有の半減期をもって減少するin vivoにおける系統的なタンパク質の分解、③独特のレセプターを介した細胞への結合、組織への蓄積、等がある。③の場合、標的組織以外への蓄積は毒性を与える恐れがある。以上の問題点をクリアするためには、タンパク質薬剤の改変が必要になってくる。

10.3 タンパク質の改変

改変の目的とするところは、免疫原性の低下、血中半減期の延長、さらには標的、非標的組織の識別である。改変は大きく2通りに分類することができる。タンパク質そのものを化学修飾する場合およびタンパク質に他の物質を付加させる、いわゆるタンパク質ハイブリッドの形成である。

(1) 化学修飾

タンパク質に化学試薬を作用させて化学構造を変化させる手法であるが、免疫性の低下が達成されるケースは非常にまれであり、血中半減期の延長もあまり期待されないようである。

(2) 合成ポリマー複合体

ハイブリッドの担体としては、非免疫性合成高分子であるポリエチレングリコール(PEG)、スチレン-マレイン酸共重合体(SMA)、D-Glu、D-Lys共重合体等が利用されている。中でもPEGによるタンパク質の修飾、特に酸素の修飾の例が多数報告されている。リンパ性白血病に対し抗腫瘍性を示すL-アスパラギナーゼの場合、PEGの修飾により活性を保持したままの抗原性消失が認められ、同時に血中の半減期が大幅に延長されている²⁸⁾。SMAを利用した例としては先述のNCSを修飾した複合体SMANCSが知られており、活性の残存、抗原性の低下、血中半減期の延長についてもPEG-アスパラギナーゼと同様の結果が得られている²⁹⁾。

(3) 血清アルブミン複合体

合成ポリマー以外の担体としてヒト血清アルブミン(HSA)が挙げられる。HSAの特徴は、①血しょう中に最も多く存在するタンパク質である。②体内での半減期が比較的長い、③元来血中難溶性物質の運搬に携わっている、などである。HSAは自己タンパク質であるため、当然のことながら通常免疫応答は引き起こさない。HSA-複合体の場合も活性を保持したままの抗原性の低下、血中半減期の延長が認められている。

以上詳細な研究が行われている酵素を主な例に取り、ハイブリッド化を説明した。タンパク質を薬剤として利用するためには、本体の構造、作用機構を明らかにする必要がある。筆者らの単離したMAPについては、残念ながら現在のところは回答を得るには及んでいない。いずれにせよMAPの抗腫瘍性を活用するためには、特定の組織(がん病巣)へ向かわせる標的試薬の付加も重要となってくる。

10.4 抗がん細胞抗体複合体を用いた療法

がんの化学療法においては、抗がん剤をいかにして選択的にしかも効率よくがん組織

に到達させるかという、いわゆる薬剤のターゲティングが重要である。これまでにがん細胞表面を特異的に認識するモノクローナル抗体と抗がん剤の複合体を用いて、がん細胞のみを選択的に障害するミサイル化学療法が幾つか試みられている。前述のNCSと大腸がんに対するモノクローナル抗体の複合体の大腸がん、膵がんに対する臨床的応用を見ると、複合体が標的であるがん細胞に選択的に集積し、インターナリゼーションされることで効果を示すと報告されている³⁰⁾。この場合使用された抗体がマウス由来のものであるため、ヒト抗マウス抗体の産生が認められている。抗体産生による抗がん剤の効果減少や副作用を抑制するためには、複合体に用いる抗体を部分消化して抗原性を低下させる、ヒト型抗体を使用するなどの改良が必要である。

以上述べたタンパク質の改変またはミサイル化学療法を単独あるいは併用することで、MAPの抗がん剤としての利用が現実のものになるものと考えられる。

11. おわりに

これまでキノコより単離、開発されてきた抗腫瘍剤は β -グルカンを中心とした多糖がほとんどで、その効果もBRMとしての働きによるものが主であった。効果を評価する従来の*in vivo*試験法に代わり、*in vitro*での選択的抗腫瘍性により評価するスクリーニング法が一般化しつつある。多数の検体が試験可能な本法の発展に伴い、キノコに関しても本稿で紹介したMAP以外の新規抗腫瘍物質が次々と登場することであろう。

文 献

- 1) T. Sugimura *et al.*, *Proc. Japan Acad.*, **53**, 158 (1977); T. Yamamoto *et al.*, *ibid.*, **54**, 248 (1978); T. Sugimura *et al.*, *Cancer Res.*, **43**, 2415 (1983)
- 2) T. Kada *et al.*, *Mutat. Res.*, **150**, 127 (1985); K. Shimoi *et al.*, *ibid.*, **173**, 239 (1986)
- 3) 篠原和毅ほか、*日本食品工業学会誌*, **38**, 242 (1991); 篠原和毅、*食品工業*, **36**(2), 54 (1993)
- 4) H. Ohigashi *et al.*, *Cancer Lett.*, **30**, 143 (1986)
- 5) 小清水弘一、*化学と生物*, **29**, 598 (1991)
- 6) P. G. Croy, A. B. Pardee, *Proc. Natl. Acad. Sci.*, **80**, 4699 (1983)
- 7) H. Huang *et al.*, *Science*, **242**, 1563 (1988)
- 8) D. P. Lane, L. V. Crawford, *Nature*, 278 (1991)
- 9) D. I. H. Linzer, A. J. Levine, *Cell*, **17**, 43 (1979)
- 10) C. H. Herrmann *et al.*, *J. Virol.*, **65**, 5848
- 11) 田矢洋一、*実験医学*, **9**, 1455 (1991)
- 12) A. J. Levine, *Virology*, **177**, 419 (1990)
- 13) Y. Kawamura, M. Manabe, and K. Kitta, *Micronutrients (微量栄養素研究)* **16**, 81-86 (1999)
- 14) 水野卓、*日本農芸化学会誌*, **63**, 863 (1989)

- 15) G. Chihara *et al.*, *Cancer Res.*, **30**, 2776 (1970); T. Sasaki *et al.*, *Carbohydr. Res.*, **47**, 99 (1976); T. L. Bluhm *et al.*, *Can. J. Chem.*, **55** 293 (1977); H. Saito *et al.*, *Carbohydr. Res.*, **58**, 293 (1977); H. Saito *et al.*, *ibid.*, **74**, 227 (1979)
- 16) 菊本昭一ほか、*日本農芸化学会誌*, **44**, 337 (1970); 同, **45**, 162 (1971)
- 17) K. Tabata *et al.*, *Carbohydr. Res.*, **89**, 121 (1981)
- 18) 平瀬 進, *PSK KRESTIN基礎と臨床 Excerpta Medica*, p. 3-17, 東京 (1988)
- 19) 平瀬 進ほか、*薬学雑誌*, **96**, 419 (1976)
- 20) Y. Kawamura, M. Manabe, and K. Kita, *Biofactors* **12**, 157-160(2000)
河村 幸雄, *化学と生物*, **36**, 77-79 (1998)
- 21) T. Ikekawa *et al.*, *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **76**, 130 (1985)
- 22) T. Ikekawa *et al.*, *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **59**, 155 (1968); T. Ikekawa *et al.*, *Cancer Res.*, **59**, 155 (1968); T. Ikekawa, *ibid.*, **29** 734 (1969); 森 寛一、*食の化学*, (110), 40 (1987)
- 23) H. Maeda *et al.*, *J. Antibiot.*, **19A**, 253 (1996); J. Meienhofer *et al.*, *Science*, **178**, 875 (1972)
- 24) H. Chimura *et al.*, *J. Antibiot.*, **21**, 44 (1968); T. Yamashita *et al.*, *ibid.*, **29**, 415 (1976)
- 25) S. Nakamura *et al.*, *J. Antibiot.*, **20A**, 210 (1967); T. Yajima *et al.*, *ibid.*, **22**, 55 (1969)
- 26) J. Yoshida *et al.*, *Jpn. J. Cancer Res. (Gann)*, **76**, 213 (1985)
- 27) H. Kamiya *et al.*, *Experientia (Basel)*, **42**, 1065 (1986); J. Kisugi *et al.*, *Cancer Res.*, **47**, 5649 (1987)
- 28) 稲田祐二、*タンパク質ハイブリッド*, p. 31-40, 共立出版 (1987)
- 29) R. E. Feeney, J. R. Whitaker編, *食品・医薬品分野における蛋白質テーラリング* (千葉英雄、荒井綜一監訳), p. 287-302, 学会出版センター (1988)
- 30) 高橋俊雄ほか、*癌と化学療法*, **17**, 1111 (1990)