

## 健康・特集

# 乳酸菌生産物質に関する抗腫瘍試験の概要

## 抗腫瘍効果が様々な試験で確認

株式会社 光英科学研究所

### 乳酸菌生産物質に関する様々な抗腫瘍試験の概要

田辺三菱製薬グループ(株)田辺R & Dサービスが最初に行ったのは、マウスMeth-A sarcomaを用いた乳酸菌生産物質のin vivo試験。乳酸菌生産物質を投与することで、マウスMeth-A sarcomaの増殖を有意に抑制することが確認された。

BALB/c系雄マウスを一群10匹ずつ、それぞれ4群の乳酸菌生産物質エキス投与群と対照群とに分類。それぞれの被験物質を体重10gあたり0.1mlの割合で、移植14日前から1日1回、28日間にわたって連日経口投与した後、Meth-A sarcoma細胞をマウス腹腔内から採取して調整を行い、再びBALB/c系雄マウスの鼠蹊部皮下に移植して抗腫瘍活性を評価した。その結果、被験物質として用いた乳酸菌生産物質エキスのうち一類で、マウスMeth-A Sarcomaの増殖率を47.2%に抑制、Meth-A Sarcomaの増殖抑制の基準となる増殖率50%をはるかに上回る抑制率を示すことが判明した(図1)。この被験物質は3回に渡り同様の試験を行ったが全て47%の数値であった。

この試験結果を受けて同グループは、乳酸菌生産物質が腫瘍細胞に対してどのようにアプローチしているのかを調べる目的から、マウス白血病細胞P388を用いた腫瘍細胞への増殖抑制効果についてin vitro試験で検討した。

$1 \times 10^4$ 個/mlのマウスP388細胞に乳酸菌生産物質を24穴マイクロプレートにて接触させて染色した後に、対照群を100%としてマウスP388細胞の増殖率を測定したところ、乳酸菌生産物質を投与することで、マウス白血病P388細胞に対する顕著な増殖抑制効果が生ずることが示された(図2)。

さらにグループは、同じマウスP388細胞を用いてin vivoにおける延命試験を実施。米国国立癌研究所(NCI)の抗がん剤における第1次スクリーニングの判定基準を上回る延命効果が確認された。

$1 \times 10^7$ 個/mlのマウスP388細胞懸濁液をCDF1マウスの腹腔内に0.1mlずつ移植し、乳酸菌生産物質を体重10gあたり0.2mlずつ、1日1回腹腔内投与する群とコントロール群(抗がん剤5Fuを投与)とに分類し、移植日を0とした時のマウスの生存日数を算出して延命率を測定した。その結果、コントロール群における平均生存日数が $9.6 \pm 0.2$ 日だったのに対して、乳酸菌生産物質投与群では平均生存日数が $12.0 \pm 0.6$ 日と延長していることが判明。延命率についても25.0%と、NCIの第1次スクリーニングにおける判定基準である20%をはるかに超える数値が検出された(図3)。

### ●抗がん剤と異なる抗腫瘍メカニズム

一方、同グループは乳酸菌生産物質と抗がん剤との間に抗腫瘍メカニズムの相違があるかを確認する目的から、ヒト腫瘍細胞11株とマウス腫瘍細胞2株を用いて、腫瘍細胞に対する乳酸菌生産物質の増殖抑制効果をin vitro試験で検証した。

試験は、NCIや(財)癌研究会のin vitroスクリーニングで用いる11株のヒト腫瘍細胞〔MKN45(胃癌)、HT-29、HCT-15、HCT-116(結腸癌)、MIAPaCa2(膵臓癌)、A549(肺癌)、MGF7(乳癌)、HeLa(子宮癌)、NIH:OVCAR-3(卵巣癌)、PC-3(前立腺癌)、K-562(白血病)]および、2株の

健康・特集

マウス腫瘍細胞〔B16-F10（悪性黒色腫）、P388（白血病）〕を使用。乳酸菌生産物質エキスおよび乳酸菌生産物質の原液より可溶性成分のみを抽出した原液調整液を、マイクロプレートで接触させた後、3日間培養。各腫瘍細胞における増殖抑制作用をMTT assay法に準じて評価した。

その結果、図4に示すような腫瘍細胞で、乳酸菌生産物質エキス投与群と原液調整液投与群が希釈倍率30倍以上でIC50（50%細胞増殖阻害濃度）を示すこと判明。代表的抗腫瘍薬である5Fuとは異なる作用機序を介して腫瘍細胞の増殖を抑制する効果を発揮している可能性が推測され、その作用機序に免疫様物質が関与している可能性が示唆された。

図1 乳酸菌生産物質の抗腫瘍活性(マウス・Meth-A sarcoma)

被験物質	腫瘍重量	増殖率(%)
A	2.55±0.29	84.7
B	2.80±0.26	93.0
C	2.72±0.39	90.4
◎ D	1.42±0.26	47.2 ◀
E	2.68±0.29	89.0
Control	3.01±0.58	100.0

図2 乳酸菌生産物質のマウス白血病P388細胞に対する抗腫瘍試験(in vitro 細胞増殖抑制試験)

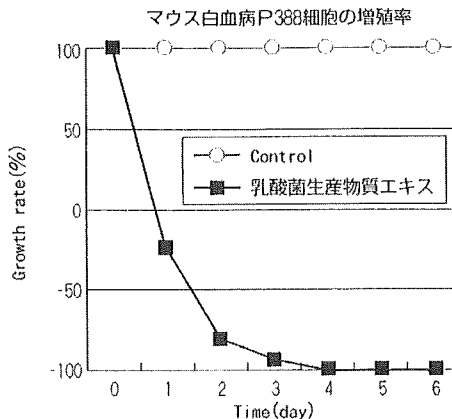
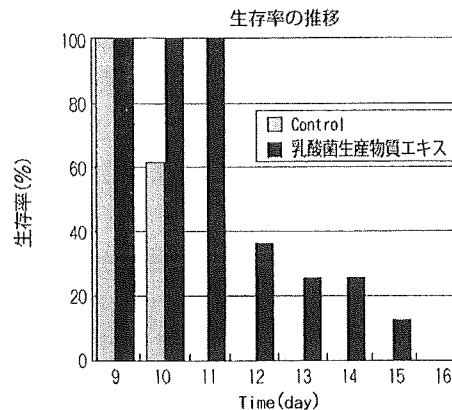


図3 乳酸菌生産物質のマウス白血病P388細胞に対する抗腫瘍試験(in vivo 延命試験)



(図4) 乳酸菌生産物質の各種腫瘍細胞 (13株) に対する invitro 増殖抑制作用の検討

化合物	回数	50%増殖を抑制する濃度 (IC50) *												
		ヒト腫瘍										マウス腫瘍		
		胃癌	結腸癌			膵臓癌	肺癌	乳癌	子宮癌	卵巣癌	前立腺癌	白血病	悪性黒色腫	白血病
	MKN 45	HT-29	HCT-15	HCT116	MIAPaCa2	A 549	MCF 7	HeLa	NIH-OVCAR-3	PC-3	K-562	B16-F10	P 388	
乳酸菌生産物質エキス	1	<30	138.3	48.2	58.8	-	<30	<30	68.0	<30	<30	261.1	42.0	526.5
	2	54.7	116.1	79.0	78.0	76.0	<30	<30	58.4	<30	<30	43.4	<30	544.5
	3	-	-	-	-	73.8	-	-	-	-	-	-	-	-
乳酸菌生産物質原液調整液	1	<30	78.9	68.0	<30	-	144.7	<30	77.2	76.4	<30	41.6	<30	226.7
	2	<30	78.9	64.1	<30	87.8	156.7	<30	73.0	72.3	<30	43.7	<30	512.6
	3	-	-	-	-	232.7	-	-	-	-	-	-	-	-
5Fu	1	8.7	5.4	18.2	33.0	-	7.4	28.4	16.7	36.6	>100	7.3	1.4	0.4
	2	11.0	6.7	6.0	35.7	>100	5.5	33.6	20.3	32.9	13.4	16.0	3.7	0.5
	3	-	-	-	-	>10	-	-	-	-	-	-	-	-

\* : IC50の濃度はA6、D6調整液を希釈倍率、5FuをμMで示す。また、活性ありと判定したものを [ ] で示す。  
 \* : <30は乳酸菌生産物質を30倍に希釈した場合、腫瘍の増殖を50%まで抑制しなかったものであり、50%は満たないが増殖を抑制しているデータが別であり、活性がない訳ではない。

光英科学研究所は50年の技術を生かし16種(35株)の善玉菌から得られた乳酸菌生産物質を提供しております。  
**腸能力開発。KOEI SCIENCE**

株式会社 光英科学研究所  
 〒351-0115 埼玉県和光市新倉3-9-2  
<http://www.koei-science.com/>  
 TEL. (048)467-3345 FAX. (048)467-3374  
 新規商品開発室 和光理研インキュベーションプラザ306号