

キチンオリゴ糖、キトサンオリゴ糖の抗腫瘍効果

岡本 芳晴

鳥取大学農学部共同獣医学科獣医外科学教室教授

要約

キチンオリゴ糖(NACOS)、キトサンオリゴ糖(COS)はそれぞれN-アセチルグルコサミン、グルコサミンが2~8個結合した物質で、水溶性です。これらの物質を経口投与することにより、抗腫瘍効果が期待されます。今回、これらの物質について基礎実験および症例を紹介します。

はじめに

キチン、キトサンはカニ、昆虫などの外殻、きのこなどに含まれる天然多糖であり、自然界にはセルロースについて多く存在するバイオマスです。これらの物質は、医療、工業など、様々な分野で使用されています。特に近年では、キトサンの最小単位であるグルコサミンの関節軟骨保護効果は社会的にも認知される存在となっています。

キチンオリゴ糖(NACOS)およびキトサンオリゴ糖(COS)はN-アセチルグルコサミン(キチンの最小単位)およびグルコサミンがそれぞれ2~8個結合した低分子可溶性物質であり、以前よりその抗腫瘍効果が示唆されていました。最近、我々は担がんマウスを用いてNACOSおよびCOS経口投与時の抗腫瘍効果を実験的

に確認しましたのでその概要を紹介します。また、犬の自然発症腫瘍に対するNACOSおよびCOS経口投与時の抗腫瘍効果についても紹介します。

基礎実験

動物（マウス）は、NACOS および COS1、2、4%(w/w) およびコントロール群の計7群に分けました(各 n=8)。コントロール群には通常の粉末飼料を自由給餌させ、NACOS および COS 摂取群は、粉末飼料に NACOS および COS が 1、2、4%(w/w) となるように添加しました。各飼料を 28 日間給餌させ、第 28 日目には培養したマウス結腸がん細胞株 colon-26 (1×10^6 個/頭) をマウスの背部皮下に移植しました。引き続き各粉末飼料を 14 日間給餌し、腫瘍移植後 14 日目に腫瘍の体積 (mm^3) を測定しました (図 1)。

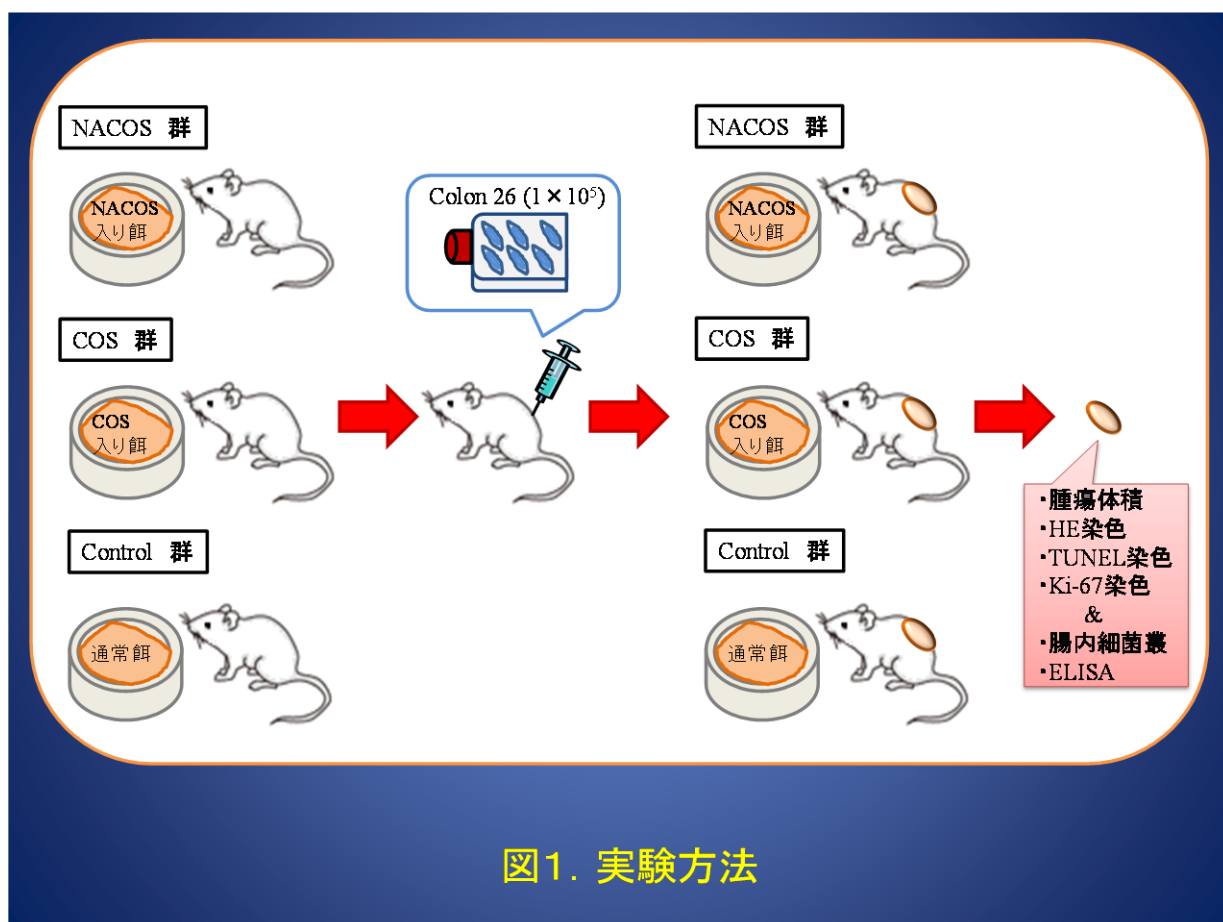


図1. 実験方法

同時に血液を採取し、血中 IL-12、IFN- γ および TNF- α 濃度を測定しました。
また腸内細菌の変化についても分析しました。

NACOS2%、NACOS4%および COS4%群の腫瘍体積は、コントロール群と比較して有意に減少しました ($p < 0.01$) (図 2)。

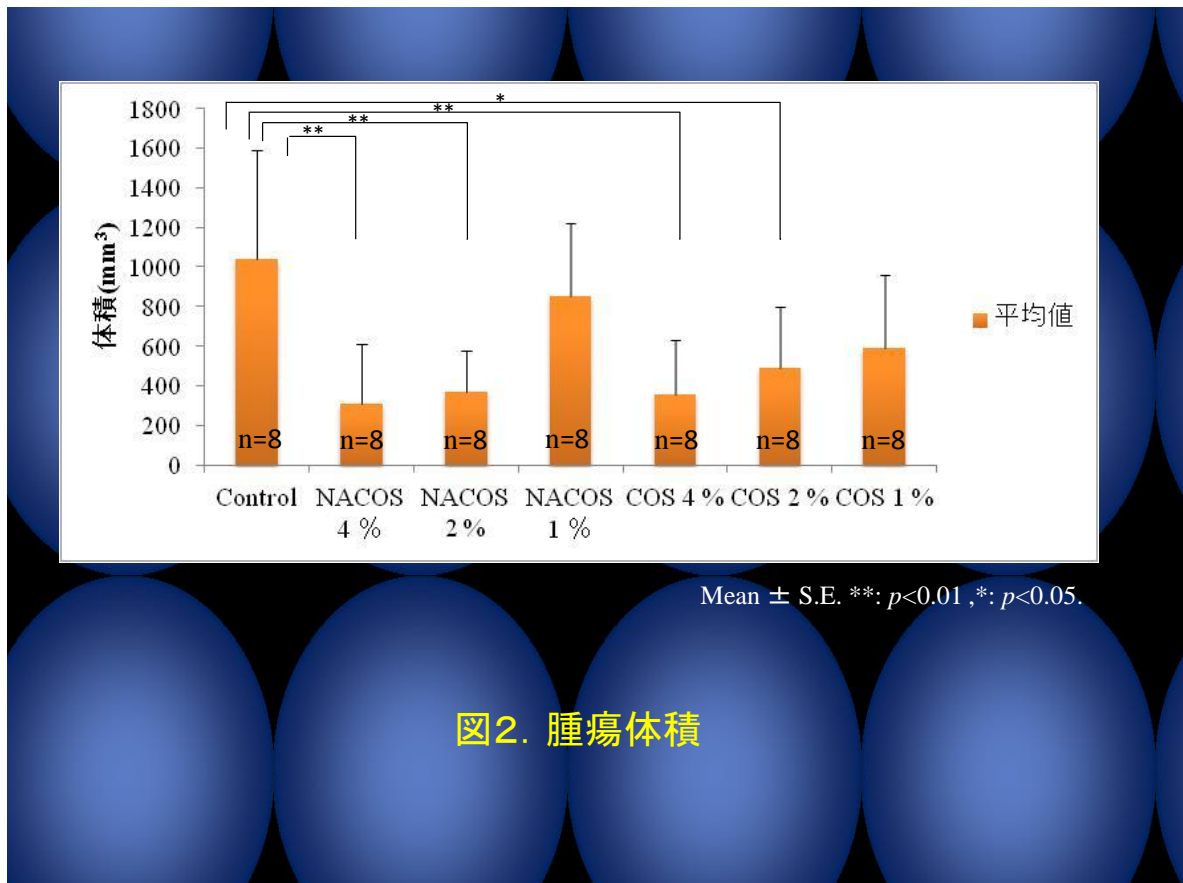
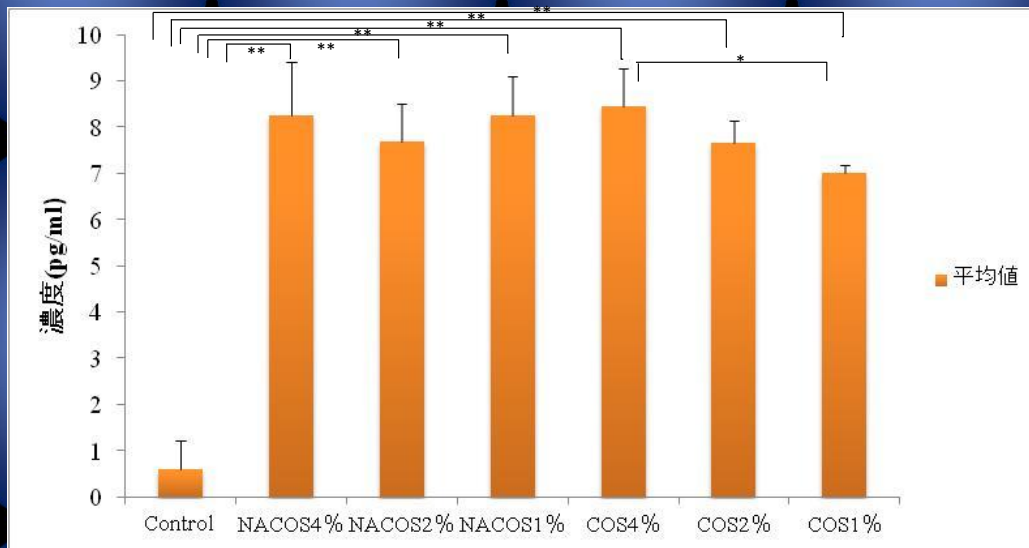


図2. 腫瘍体積

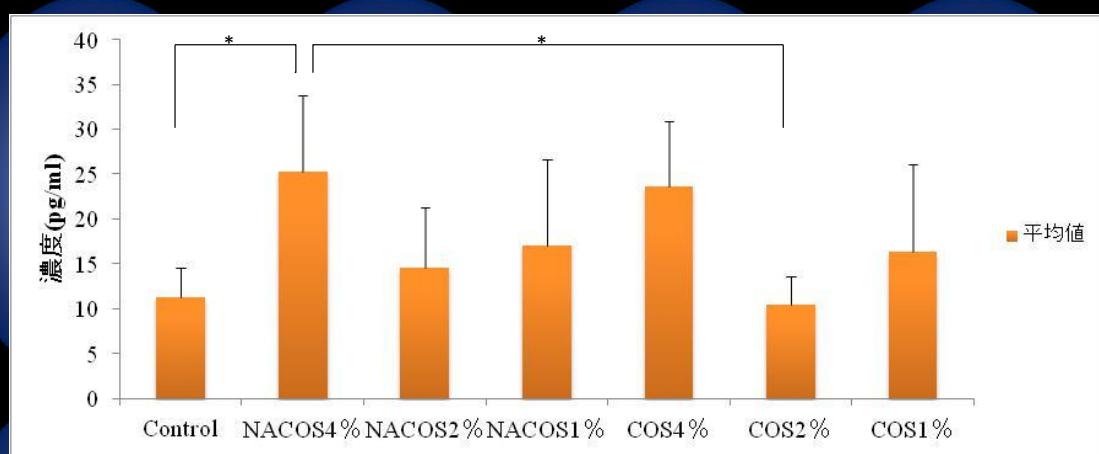
IFN- γ 濃度において、NACOS4%群はコントロール群と比較して有意に増加しており ($p < 0.05$)、NACOS および COS の濃度に比例して増加する傾向でした (図 3)。



Mean ± S.E. **: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$.

図3. IFN- γ

IL-12 についても NACOS および COS の濃度に比例して増加する傾向でした (図 4)。



Mean ± S.E. *: $p < 0.05$.

図4. IL-12

TNF- α については、NACOS および COS 経口投与により変化はありませんでした。

腸内細菌については、NACOS 群ではコントロール群および COS 群に比較してラクトバシラス（善玉菌）が有意に増加していました。また、COS 群はコントロール群よりラクトバシラスが多い傾向にありました。クロストリジウム（悪玉菌）はコントロール群に比較して NACOS、COS は少ない傾向にありました（図 5）。

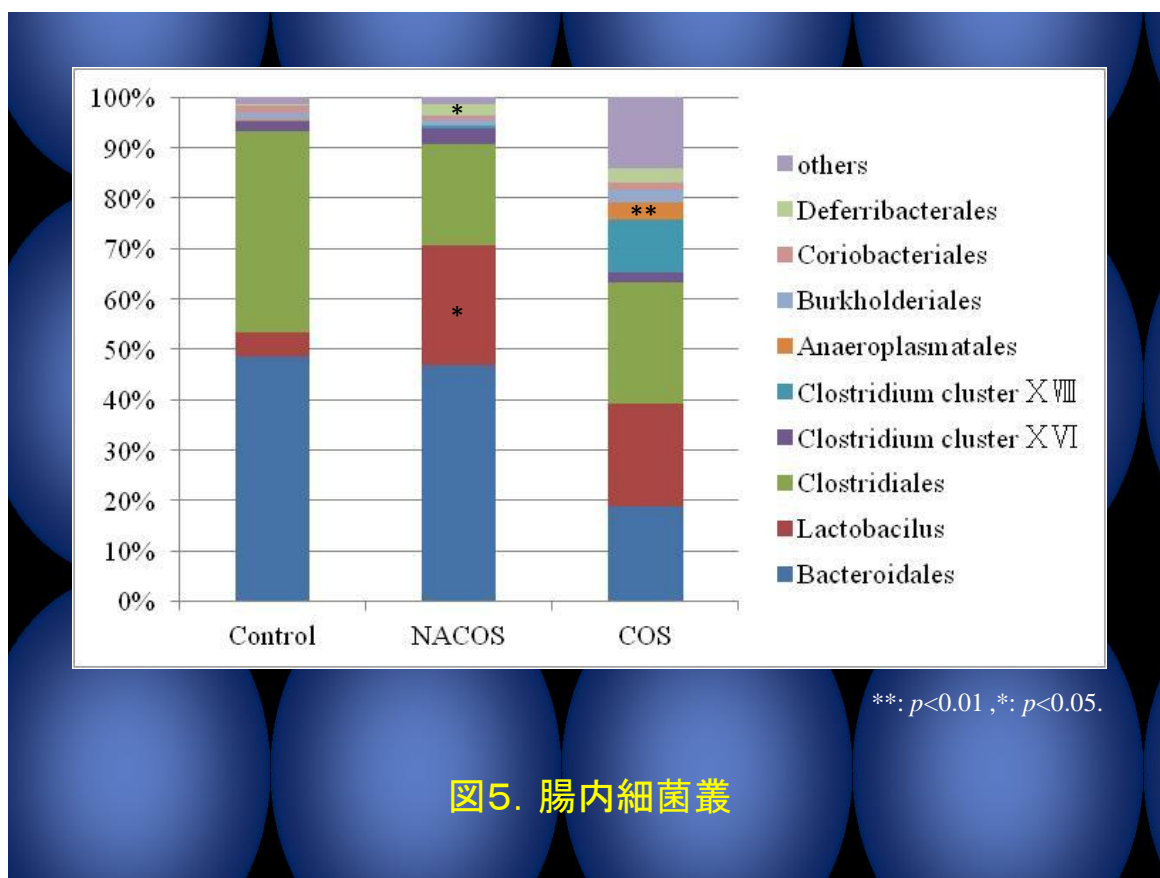


図5. 腸内細菌叢

臨床応用

本学動物医療センターおよび協力動物病院に来院した自然発症腫瘍症例 16 例に対して、NACOS または COS を経口投与（7 kg 未満：1g/日、7-20 kg：2g/日、21-30 kg：3g/日、31-50 kg：4g/日）しました。16 症例中 NACOS 投与例が 7 例、COS 投与例が 4 例、COS から NACOS に途中変更例が 5 例（内 COS 1 例で食欲減退）でした。16 例中、オリゴ糖単独（その他サプリメント併用も含む）が 7 例、外科切除を含む局所治療とオリゴ糖併用が 9 例でした。これら 16 症例の投与期間の中央値は 3 クール（1 クール：1 ヶ月）でした。

16例のうち、オリゴ糖投与期間中に下痢、その他の副作用が見られたものはありませんでした。オリゴ糖単独7例（乳腺腫瘍4例、肥満細胞腫1例、骨肉腫1例、脂肪肉腫1例）中、著効（腫瘍の完全消失）1例、有効（腫瘍面積が20%以上減少）4例、不変（腫瘍面積が-20～+20%の変化）1例、進行（腫瘍面積が20%以上増加）1例でした（表1）。



外科切除または焼灼後にオリゴ糖投与5例（肥満細胞腫1例、悪性乳腺癌1例、悪性軟骨肉腫1例、脂肪腫1例、非上皮性悪性腫瘍1例）中、再発なしが3例（脂肪種:8ヶ月、扁平上皮癌:5ヶ月、非上皮性悪性腫瘍:3ヶ月）、再発ありが2例（肥満細胞腫、乳腺腫瘍）でした（表2）。

著効	腫瘍の完全消失
有効	腫瘍面積が20%以上減少
不変	腫瘍面積が-20~+20%の変化
進行	腫瘍面積が20%以上増加

No.	品種	診断	オリゴ糖	クール	抗腫瘍効果
1	GLレトリバー	脂肪肉腫	COS	1.5	著効
2	パピヨン	乳腺腫瘍	COS→NACOS	5	有効
3	ヨーキー	乳腺腫瘍	NACOS	1	有効
4	Mプードル	肥満細胞腫	COS	3	有効
5	Lレトリバー	乳腺癌	COS→NACOS	5	有効
6	Mダックス	乳腺腫瘍	COS→NACOS	3	不変
7	ドーベルマン	骨肉腫	COS→NACOS	3	進行

表2. オリゴ糖単独例

再発のみられた症例では再発確認後の1ヶ月で腫瘍は縮小傾向にありました。焼灼後オリゴ糖併用1例では、腫瘍の大きさに変化はなく安定していました(表3)。

No.	診断	マージン	オリゴ糖	クール	再発の有無	期間(ヶ月)
8	脂肪腫	あり	COS	10	なし	8
9	非上皮系悪性腫瘍	あり	NACOS	2.5	なし	3
10	扁平上皮癌	あり	NACOS	5	なし	5
11	乳腺癌	あり	NACOS	5	あり	3
12	肥満細胞腫	あり	COS→NACOS	4.5	あり	3

No.11 再発後、NACOSを増量 → 縮小(増量後1クール)

No.12 COS投与で一度は著効、しかし再発。
再発後NACOSに変更 → 縮小(NACOS後1クール)

表3. 外科切除とオリゴ糖併用例

以上から NACOS および COS の経口投与は重篤な副作用がなく、また自然発症腫瘍に対して有効である可能性が示唆されました。