

Asaigermanium Newsletter



2020年10月1~3日に開催された「第79回日本癌学会学術総会」にて、「有機ゲルマニウム化合物 THGP はマクロファージ株 RAW 264.7 を M1 マクロファージへと分化させ抗腫瘍活性を誘導する」と題して、研究成果を報告いたしました。

※“THGP”とは、水に溶けたアサイゲルマニウムの略称です。

はじめに

アサイゲルマニウムは、20年以上前から「抗腫瘍作用」が報告されてきました。しかしながら、そのメカニズムの全容は明らかにされていません。本研究は、そのメカニズムに迫ることを目的としています。

過去の研究ではアサイゲルマニウムを摂取した際、異物に反応して分泌される、免疫関連タンパク質の IFN(インターフェロン)が活性化することが明らかになっていますが、本研究は IFN で活性化されるマクロファージに着目しました。

研究紹介の前に抑えておきたい『5つの細胞』

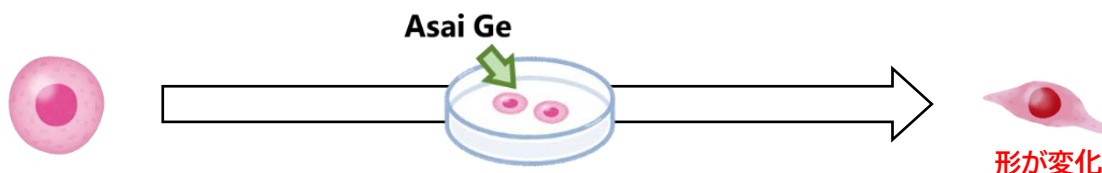
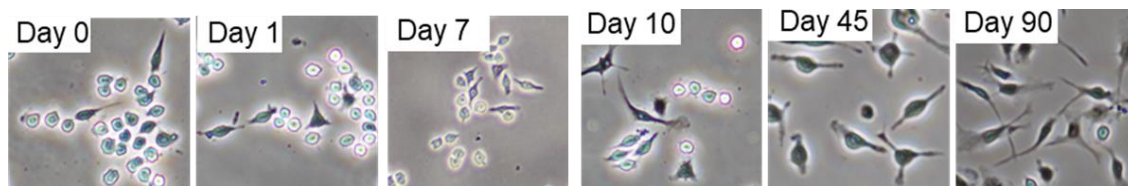
- ① **マクロファージ**:がん免疫において重要な役割を果たす免疫細胞。自然免疫としてはたらく細胞の一つ。マクロファージが活性化すると、M1 又は M2 のどちらかのタイプになる。
- ② **M1 マクロファージ**:IFN や LPS によって炎症促進性の機能を持つ=抗腫瘍活性を持つ。
- ③ **M2 マクロファージ**:IL-4 によって抗炎症性の機能を持つ=がん細胞の進展や転移を促進する。
※M1 と M2 は常にバランスを保っているが、抗腫瘍領域においては、M1>M2 となることが望ましい。
- ④ **RAW264.7**:マウス由来のマクロファージ細胞。細胞を用いた実験でよく用いられる。
通称 M0 マクロファージと呼ばれ、M1 又は M2 のどちらかに分化する。
- ⑤ **マウスメラノーマ細胞 B16 4A5**:マウス実験用のがん細胞。

本研究の目的は、マクロファージがマウスメラノーマ細胞 B16 4A5(がん細胞)を貪食する能力にアサイゲルマニウムがどう影響するか確認することです。

実験 1: RAW264.7(M0 マクロファージ)に、アサイゲルマニウムを与え続けるとどうなるか!?

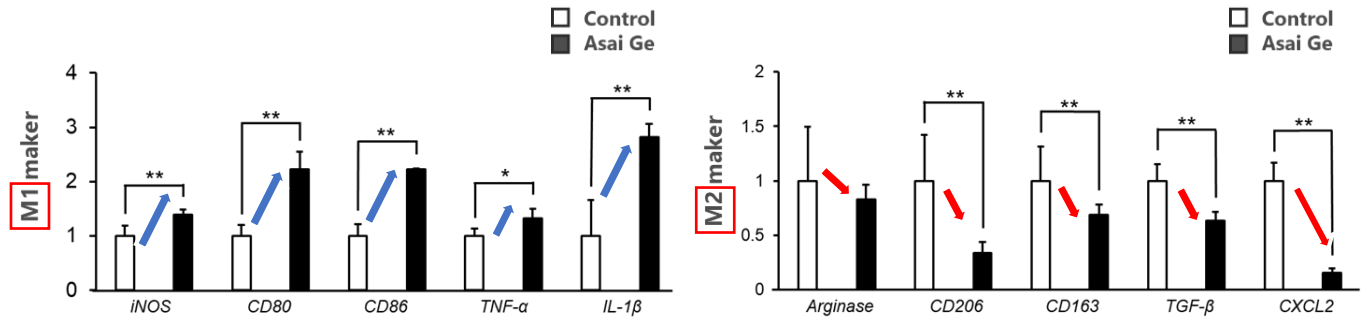
RAW264.7 を、アサイゲルマニウムの添加を繰り返しながら、長期間培養しました。

その結果、形を変える(活性化)することが明らかになりました。



実験 2: 形が変わった(活性化した)RAW264.7 は、M1 か? M2 か??

Real time-RT-PCR 法という分析法で、RAW264.7 が M1 になったのか M2 になったのかを調べました。



左側のグラフが M1 に関するマーカー、右側が M2 に関するマーカーです。

Control は何もしていない RAW264.7、Asai Ge は、アサイゲルマニウムを添加した RAW264.7 です。

グラフの通り、アサイゲルマニウムを添加すると M1 は増え、M2 は減ることが明らかになりました。

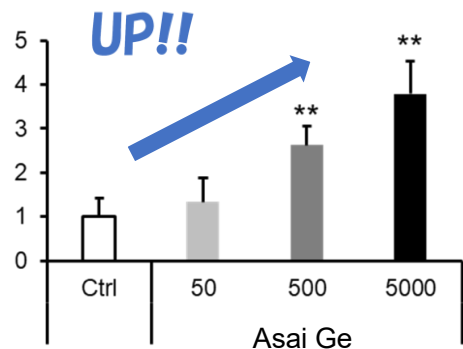
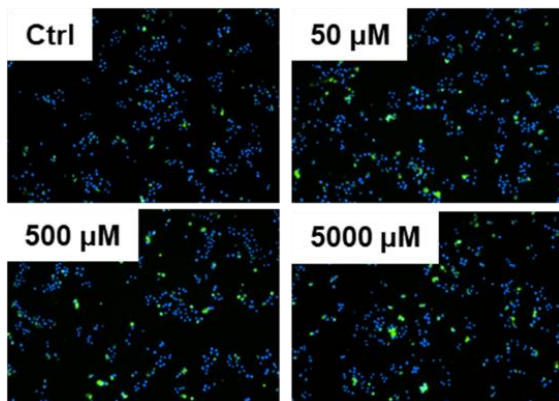
つまり、

**アサイゲルマニウムを与えたマクロファージ(RAW264.7)は、
抗腫瘍活性を持つ M1 マクロファージに分化(活性化)したのです。**

実験 3: M1 に活性化したマクロファージは、きちんと機能しているか??

活性化した M1 マクロファージとなったとしても、機能しない細胞だと意味がありません。

『Rabbit IgG FITC-latex beads』というキットを用いて、外敵に対してどのくらい働くのか(異物に対する貪食能)を調べました。



左側の画像は、貪食能の強弱を蛍光色(緑)で示しています。

右側のグラフでは、Ctrl(アサイゲルマニウムを添加していない細胞)とアサイゲルマニウムを添加した細胞を表しますが、数字が大きくなるほどアサイゲルマニウムの濃度が高いことを示しています。

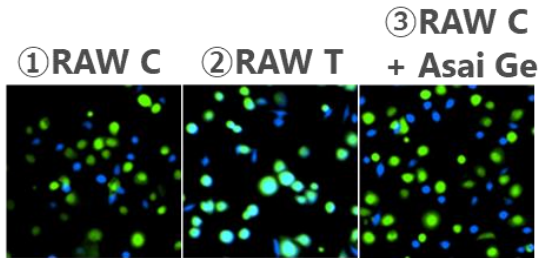
つまり、

**アサイゲルマニウム濃度が高くなるほど、貪食能が高くなる(緑色の蛍光が強くなる)
ことが確認されました。**

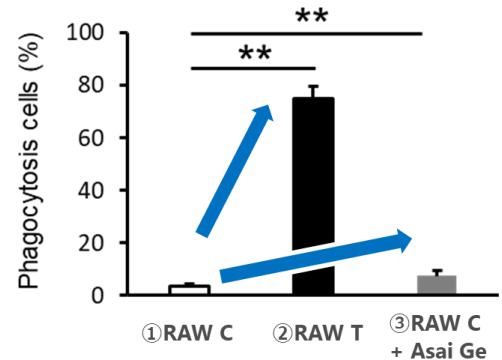
実験4： 活性化した M1 マクロファージはがん細胞を貪食することができるか？

RAW264.7(M0 マクロファージ)にアサイゲルマニウムを長期間添加し、マウスメラノーマ細胞 B16 4A5(がん細胞)と共培養しました。

緑色に発色しているのは、RAW264.7(M0 マクロファージ)。青色に発色しているのはマウスメラノーマ細胞 B16 4A5(がん細胞)です。水色に発色しているのは、マクロファージががん細胞を貪食していることを示しています。



■ B16 4A5と、■ RAW264.7の写真を重ね合わせています。



<実験群構成>

- ① RAW C は、RAW264.7(M0 マクロファージ)とがん細胞を共培養。
- ② RAW T は、アサイゲルマニウムを添加し長期間培養した RAW264.7(=活性化した M1 マクロファージ)とがん細胞を共培養。
- ③ RAW C+Asai Ge は、RAW C に、アサイゲルマニウムを添加し短時間だけ共培養。

②のアサイゲルマニウムを添加した RAW264.7(M1 マクロファージ)は、何も添加していない①RAW C(コントロール)と比較して、貪食能が上がっている様子が画像で確認できます。また、グラフで示すとおり、アサイゲルマニウムを添加し、短時間だけ共培養した時も、マクロファージの貪食能の向上が確認されました。

この実験では、

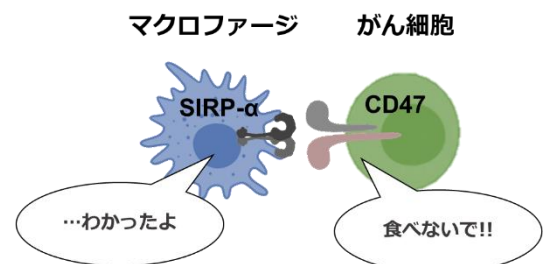
RAW264.7(M0 マクロファージ)にアサイゲルマニウムを添加し長期間培養すると、RAW C(コントロール)と比較し、有意に貪食能が上がることが確認されました。

実験 5： 抗腫瘍作用のメカニズムに迫る！！

がん細胞の”Don't eat me signal(食べるなシグナル)”を無視できるようになる!?

がん細胞は、CD47 という”Don't eat me signal(食べるなシグナル)”を発することが知られています。がん細胞を攻撃する役割を持つマクロファージは、自身が持つ SIRP- α という認識レセプターで CD47(食べるなシグナル)を受け取ってしまうと、がん細胞を攻撃できなくなってしまいます。

本研究では、アサイゲルマニウムを添加し長期間培養した RAW264.7(活性化した M1 マクロファージ)が、がん細胞の CD47(食べるなシグナル)に対してどのような影響を持つか調べました。



アサイゲルマニウムを添加し 10 日間以上培養した RAW264.7 の SIRP- α の発現について Real time RT-PCR 法を用いて調べました。

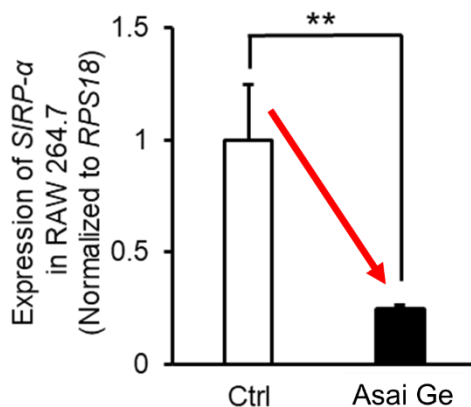
① コントロール(何も手を加えない RAW264.7)に比べ、アサイゲルマニウムを添加した場合は、SIRP- α の発現が減少することが確認されました。

② B16 4A5(がん細胞)がどのくらい CD47(食べるなシグナル)を発するかを調べたところ、下記のような結果が確認されました。

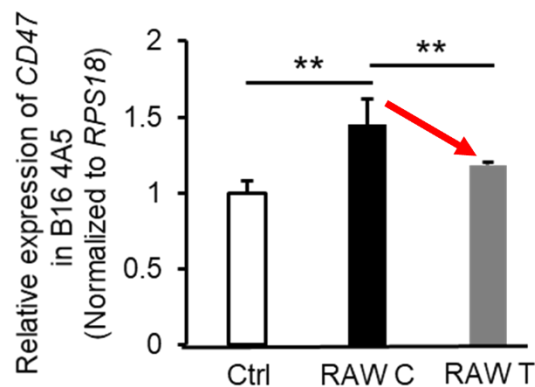
・RAW264.7(M0 マクロファージ)の培養上清を B16 4A5(がん細胞) に添加した時、CD47 の発現量が上がりました。

・アサイゲルマニウムを添加した RAW264.7(M1 マクロファージ)の培養上清を B16 4A5(がん細胞)に添加した場合は、CD47 の発現量が減少しました。

① マクロファージ(RAW264.7)にアサイゲルマニウムを添加すると SIRP- α の発現が低下

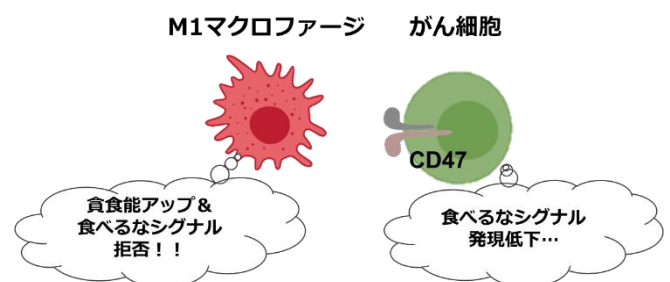


② アサイゲルマニウムで活性化したマクロファージの培養上清を B16 4A5に添加するとCD47が減少



つまり、アサイゲルマニウムを添加すると、

- ①マクロファージの CD47(食べるなシグナル)の認識力を抑制する
- ②がん細胞の CD47(食べるなシグナル)を抑制することが明らかになりました。



本研究により、アサイゲルマニウムの「抗腫瘍作用」のメカニズムの一端が明らかになりました。

今後も健康に役立つ利用法を確立するため、作用メカニズムの解明を進めてまいります。

【本研究に関するお問い合わせ】

株式会社浅井ゲルマニウム研究所

〒215-0004 神奈川県川崎市麻生区万福寺 1-1-1

TEL 044-954-2101/FAX 044-954-2066

E-Mail: info@asai-ge.co.jp

URL: https://www.asai-ge.co.jp



有機ゲルマニウムは、原料や製法が違っていると、結晶や不純物などに違いが出て、性質や品質が全く異なるものになります。

当社で製造されたアサイゲルマニウムを使用した製品には、信頼の証である左のロゴマークがついています。

◆本資料は製品開発者・販売者様用に作成したものです。内容を当社の許可なく改変、複製または転載することを禁じます。