

アサイゲルマニウム®によるがん細胞増殖抑制作用メカニズムの一端を解明

～免疫細胞「マクロファージ」を M1 マクロファージへ分化誘導・貪食促進～

株式会社浅井ゲルマニウム研究所（代表取締役：志柿松作、以下弊社）の研究チームは、食品・化粧品原料であるアサイゲルマニウム®（有機ゲルマニウム化合物）が、未分化なマクロファージを「M1 マクロファージ」へと分化させ、がん細胞に対する攻撃性・貪食能を向上させることを明らかにしました。

本研究は、2023年1月、査読付き国際科学ジャーナル誌『International Journal of Molecular Sciences』に掲載されました。

※本ニュースリリースでは、物質名を「アサイゲルマニウム®」に統一しておりますが、生体内（実験）ではアサイゲルマニウム®の水解物である 3-(trihydroxygermyl)propanoic acid (THGP)が作用します。

■ポイント

- ① マクロファージをアサイゲルマニウム®が含まれる培地で長期間培養することによって M1 マクロファージの特徴を持つマクロファージへと分化した。
- ② アサイゲルマニウム®によって分化したマクロファージは「Don't eat me signal」(SIRP-α CD47 axis) を抑制することにより、がん細胞の認識能・貪食能が高まることが明らかになった。
- ③ アサイゲルマニウム®を長期間摂取したマウスにおいても、腹腔内の M1 マクロファージの割合が多く、異物に対する貪食能が亢進していた。
- ④ アサイゲルマニウム®が新規のマクロファージの分化誘導剤として、新たな免疫療法への応用が期待される。

■研究背景

マクロファージは、「M1 マクロファージ」と「M2 マクロファージ」の主に2種の活性化マクロファージが存在します。M1 マクロファージは、異物に対する認識力・攻撃性が非常に高く、体内でウイルス・細菌の感染細胞や死細胞等を食べることで異物を除去（貪食）し、初期の免疫防御に貢献します。一方で、M2 マクロファージは、M1 マクロファージによって生じたダメージを修復する機能や、異物除去の際に生じた炎症を収束させる働きがあります。

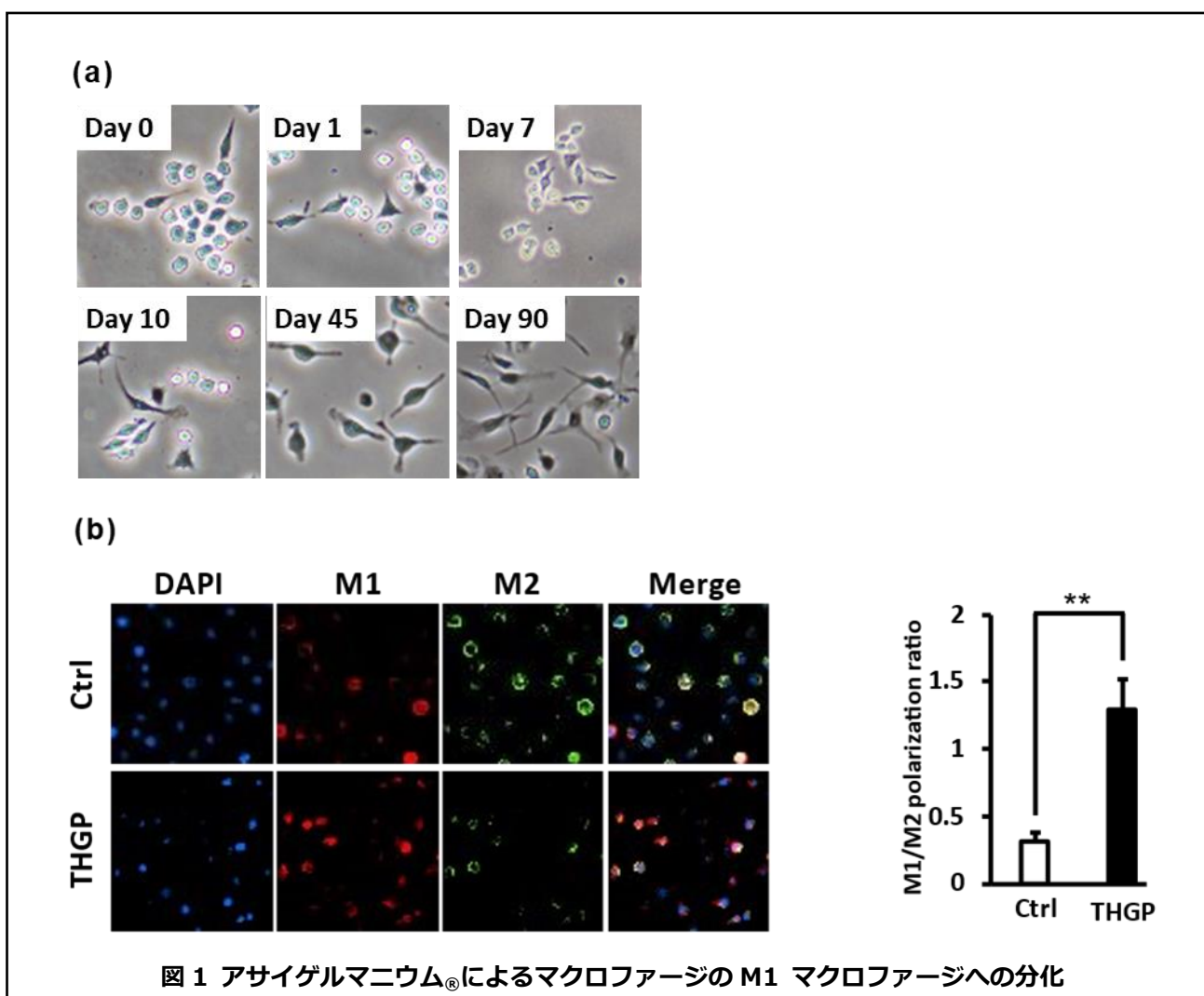
ヒトの体の中では、一日に数千個のがん細胞ができると言われており、マクロファージをはじめとする主に自然免疫細胞の働きにより、体内にできたがん細胞などの異物を排除し、正常な状態を保っています。特に M1 マクロファージは、がん細胞の除去能力が高いことが知られています。

過去の研究において、アサイゲルマニウム®の抗腫瘍作用を示す結果が得られていますが、そのメカニズムは十分にはわかっていませんでした。そこで本研究は、「マクロファージ」に着目し、アサイゲルマニウム®の抗腫瘍作用のメカニズムを明らかにすることを目的として実施されました。

■ 研究内容

1. アサイゲルマニウム®による M1 マクロファージへの分化

RAW 264.7 細胞 (マウス由来マクロファージ様細胞)をアサイゲルマニウム®が含まれる培地で 10 日間以上培養を行いました。その結果、培養期間に依存して、樹状突起を大きく伸ばした細胞形態へと変化していました (図 1a)。さらに、この細胞を詳細に解析した結果、M1 マーカーの発現比が有意に高くなっており、M1 マクロファージの割合が増加していることがわかりました (図 1b)。



2. アサイゲルマニウム®によって分化したマクロファージのがん細胞攻撃性の亢進

アサイゲルマニウム®によって分化したマクロファージとがん細胞であるマウスメラノーマ*細胞 (B16) を共培養したとき、コントロールのマクロファージと比較して、マウスメラノーマ細胞に対して高い細胞障害性を示しました (図 2)。

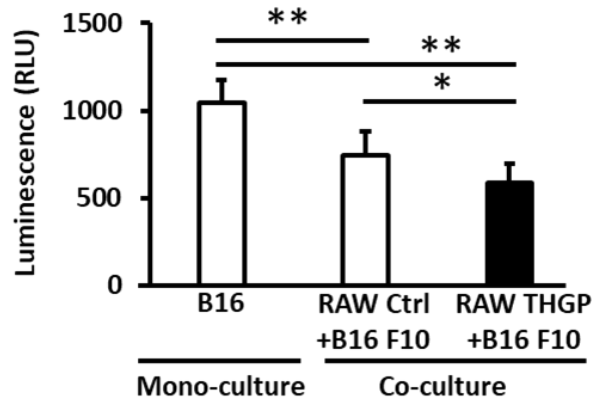


図 2 マクロファージによるマウスメラノーマ細胞に対する細胞障害性の評価

3. アサイゲルマニウム®による“Don’t eat me signal”の抑制を介したがん貪食亢進作用

がん細胞は、CD47 という“Don’t eat me signal”を発することが知られています。マクロファージ自身が持つ SIRP- α という認識レセプターで CD47 が認識されると、がん細胞を攻撃できなくなってしまいます (免疫逃避)。

アサイゲルマニウム®によって分化したマクロファージとマウスメラノーマ細胞を共培養したとき、多くのマクロファージがマウスメラノーマ細胞の周辺に集まっていることが確認されました (図 3a)。さらに、アサイゲルマニウム®によって分化したマクロファージは、SIRP- α の発現が低下しており、がん細胞の認識力が高まっていることが示唆されました(図 3b, c)。

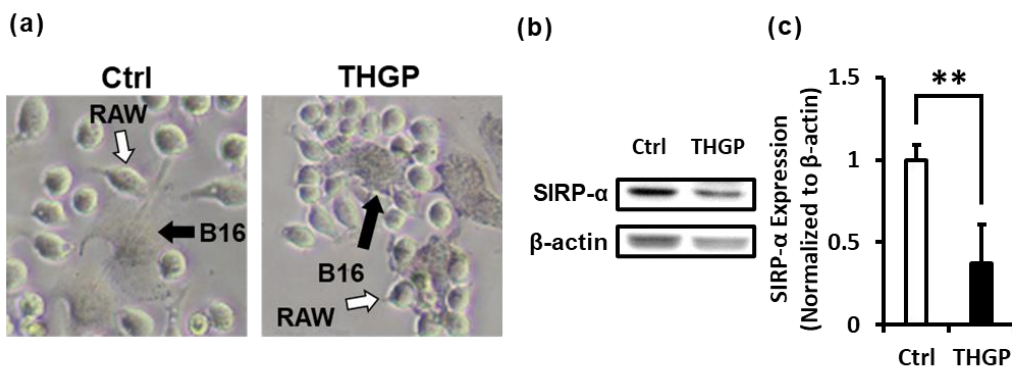
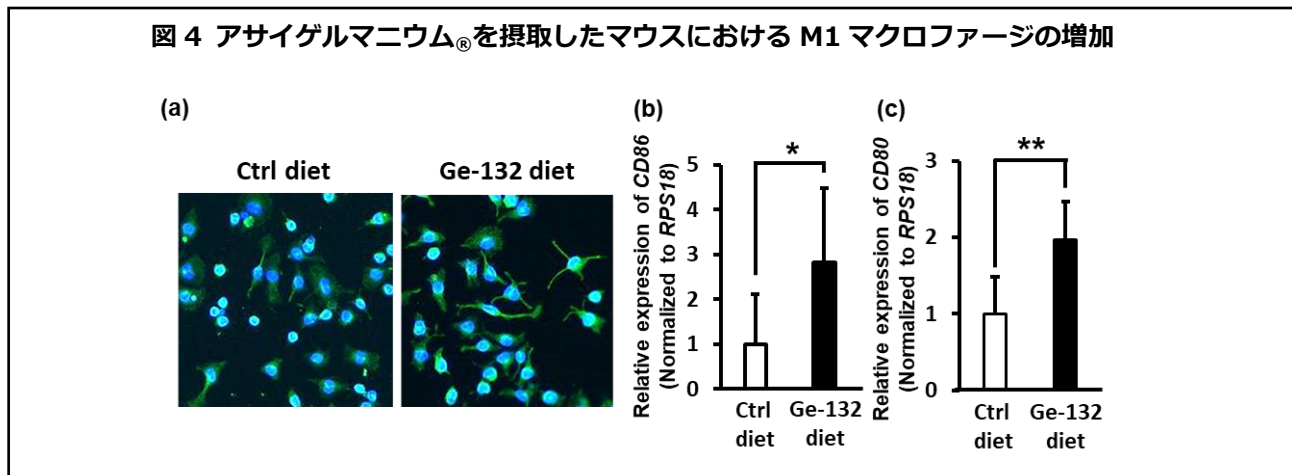


図 3 アサイゲルマニウム®による“Don’t eat me signal”の抑制効果

4. アサイゲルマニウム®を摂取したマウスにおける M1 マクロファージの増加

アサイゲルマニウム®を 30 日間摂取させたマウスから腹腔内マクロファージを回収し、マクロファージの形状と M1 マーカー (CD86 及び CD80) 発現の解析を行いました。その結果、アサイゲルマニウム®を摂取したマウスの腹腔内マクロファージは、樹状突起を伸ばしたものが多数存在していました (図 4a)。さらに、このマクロファージの M1 マーカーの発現を解析したところ、コントロール食を摂取したマウスよりも、M1 マーカーの発現が高いことが確認されました (図 4b, c)。



5. 波及効果・今後の期待

近年、がん治療において抗 PD-1 抗体をはじめとする免疫療法 (分子標的薬) が注目を集めています。抗 PD-1 抗体の標的は T 細胞です。一方で、マクロファージを標的とした抗 SIRP- α 抗体、抗 CD47 抗体を用いた免疫チェックポイント阻害剤の研究も盛んに行われています。

本研究では、アサイゲルマニウム®によってマクロファージが M1 マクロファージへと分化誘導され、SIRP- α の発現を低下させることを明らかにしました。さらにアサイゲルマニウム®によって分化したマクロファージは、がん細胞に対して高い攻撃性を有していることも確認されました。

本研究の結果は、アサイゲルマニウム®がマクロファージの分化誘導剤として新たな免疫療法につながることを示唆されました。

また、今後はヒト免疫試験を実施し、アサイゲルマニウム®のさらなる有効性を確認していく予定です。

* メラノーマ細胞は悪性黒色腫として知られる非常に悪性度の高い腫瘍細胞です

■原論文情報

タイトル : Organogermanium THGP Induces Differentiation into M1 Macrophages and Suppresses the Proliferation of Melanoma Cells Via Phagocytosis

著者 : Junya Azumi ¹, Tomoya Takeda ¹, Yasuhiro Shimada ¹, Tao Zhuang ², Yoshihiko Tokuji ³, Naoya Sakamoto ⁴, Hisashi Aso ² and Takashi Nakamura ^{1,*}

所属 : 1 株式会社浅井ゲルマニウム研究所、2 東北大学大学院農学研究科、3 帯広畜産大学人間

科学研究部門、4 北海道大学創生研究機構

掲載誌 : International Journal of Molecular Sciences (IF=6.208 ; 2023 年 1 月現在)

URL: <https://www.mdpi.com/1422-0067/24/3/1885>

■参考情報

<アサイゲルマニウム®とは>

アサイゲルマニウム®は、ゲルマニウム元素を独自のノウハウで有機合成した水溶性有機ゲルマニウム化合物です。1967年に創製されて以来、免疫調整作用、痛みに対する作用など、基礎研究、安全性研究及び臨床研究等 200 報以上の論文が報告されています。

開発当初の 1967 年から、医薬品用途として開発を進めましたが医薬品認可には至らず、1998 年から食品原料として、2002 年からは化粧品原料としても実績を積み重ねております。

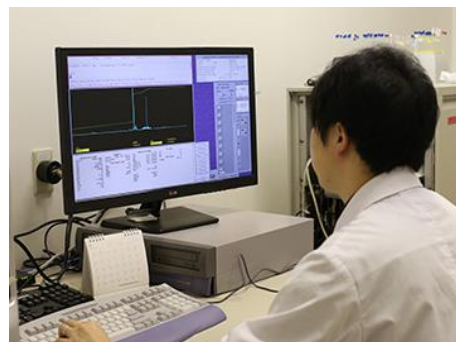
アサイゲルマニウム®は、公益財団法人 日本健康・栄養食品協会の健康食品 GMP（原材料）を取得しており、常に一定の品質でつくられています。2019 年には国内で唯一、同財団法人の「健康食品の『安全性自主点検』認証登録制度」に食品原料の有機ゲルマニウムとして認証登録※されており、有機ゲルマニウムのパイオニアとして確固たる地位を築いています。

※原材料名：アサイゲルマ コード番号 19A001001



<株式会社浅井ゲルマニウム研究所>

浅井ゲルマニウム研究所は、アサイゲルマニウム®の開発者である「浅井一彦」によって 1968 年に設立されました。「アサイゲルマニウムを人々の健康に役立ててもらいたい」という創業者の理念のもと、地道な研究活動、及び安全性と品質にこだわった生産を行っています。私たちはこれからもアサイゲルマニウムの研究を通じ、健康に関する新たな価値を創造、提供してまいります。



■お問い合わせ先

本プレスリリースに関するお問い合わせ、取材依頼に関しては下記へお願い申し上げます。

担当者：株式会社浅井ゲルマニウム研究所 企画部 齋藤智基

電話番号：0138-32-0032

メールアドレス：info@asai-ge.co.jp



函館研究所（北海道函館市）