

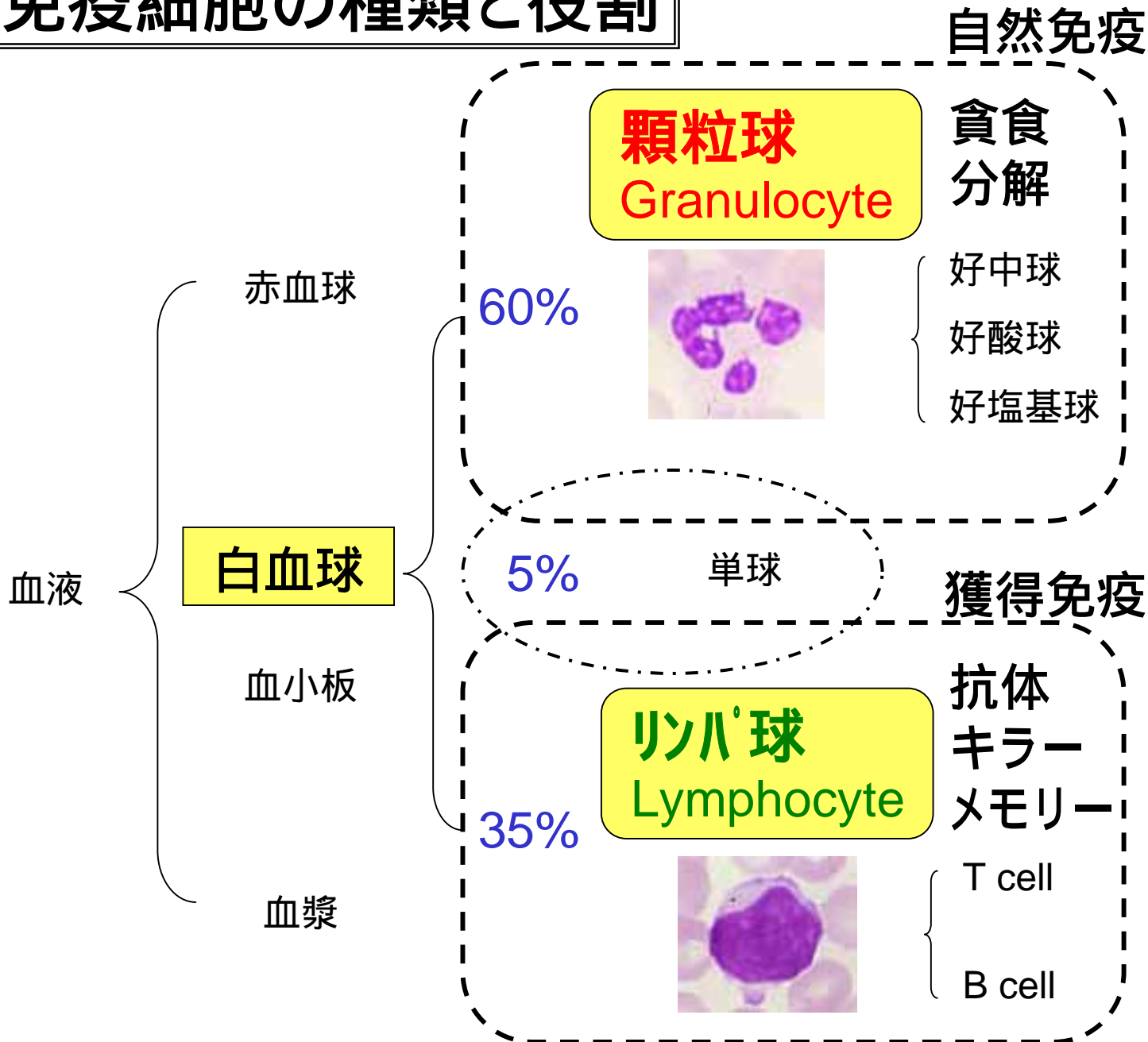
県名産“梅” (ミサトール) から 難治性疾患 (がん・肝炎・・・) へのアプローチ



AdaBio 株式会社
足立 正一

2009.02.18

免疫細胞の種類と役割



寄生虫

細菌

異物

分子抗原

ウイルス

癌細胞

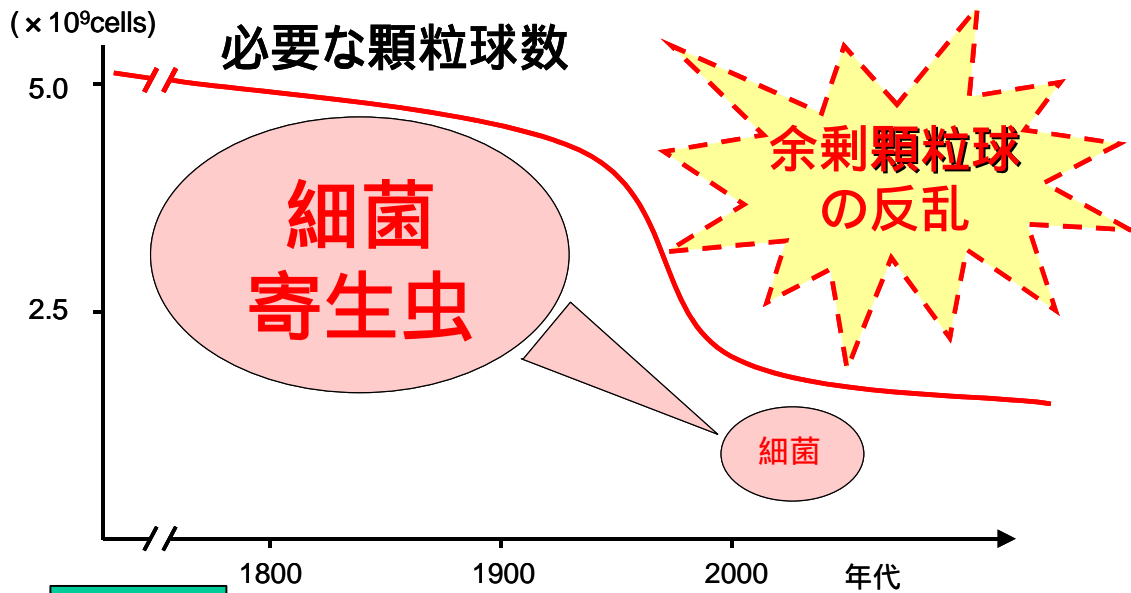
異種細胞

何故すばらしい免疫系が自己に向って
発動したり、逆に癌等には発動できない
のだろうか？

G / **L**

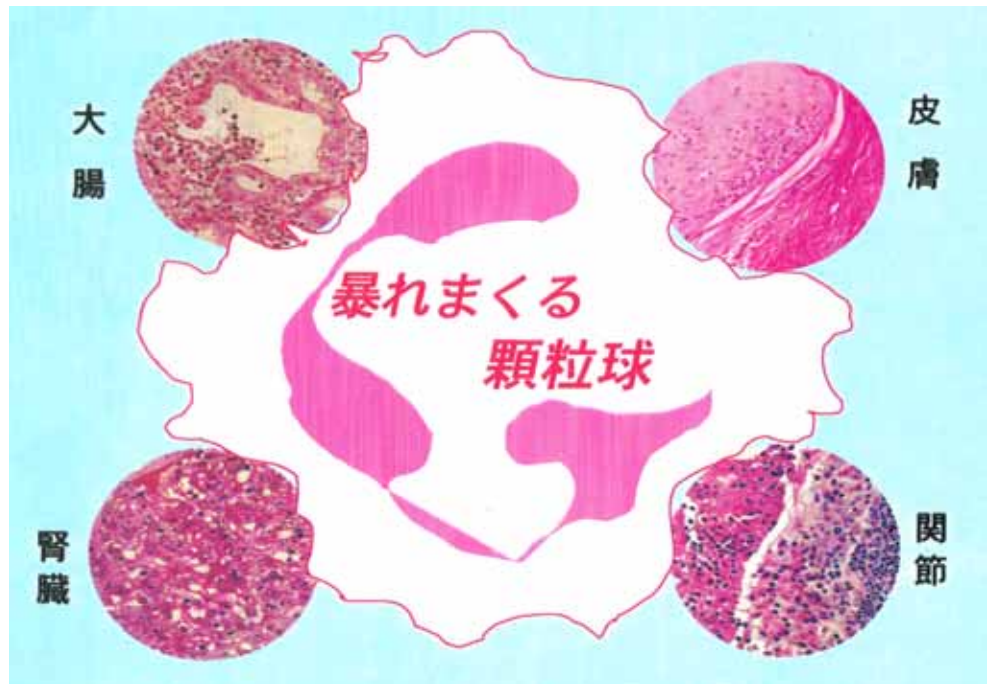
顆粒球

リンパ球



仮説

文明の進歩と生物の進化のズレ



仮説

癌は顆粒球と**連合艦隊**を組み 駆逐艦**リンパ球**の出動を阻む



リンパ球



リンパ球



顆粒球



顆粒球



顆粒球



マクロファージ



癌細胞



顆粒球



顆粒球



マクロファージ



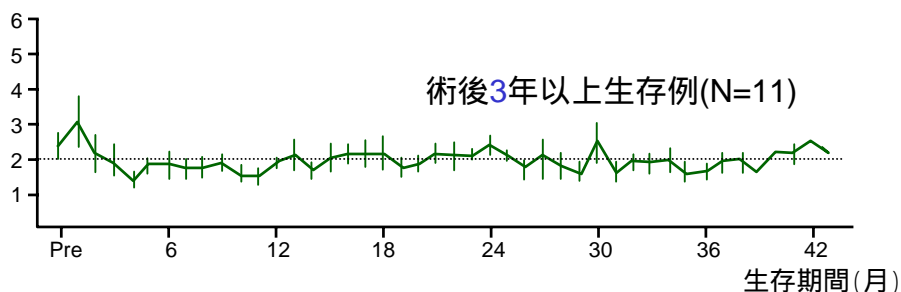
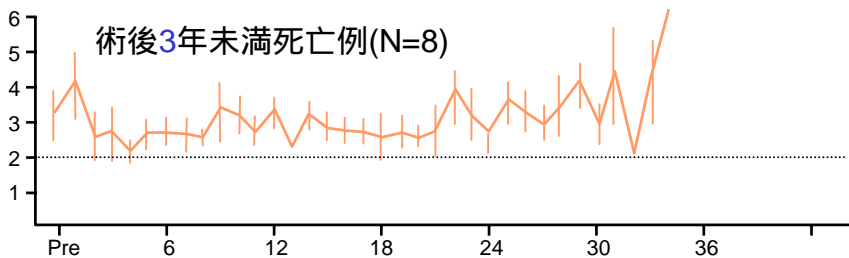
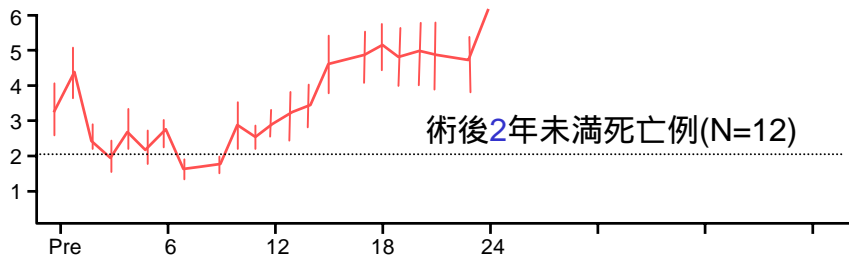
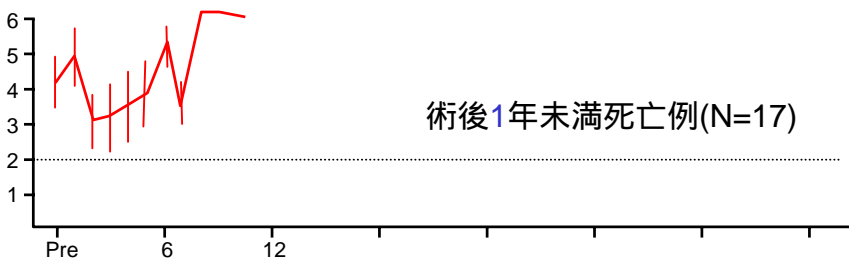
顆粒球

1990

顆粒球/リンパ球比 (G/L) と予後

2008

G/L



担癌宿主の末梢血顆粒球の動態
 東京医科大学第4外科 教授田淵崇文 他
 腫瘍と感染, 3:65 ~ 1657, 1990

Clinical Study

Oncology 2007;73:215-220
 DOI: 10.1159/000127412

Received: September 21, 2007
 Accepted: September 25, 2007
 Published online: April 12, 2008

Oncology

The Baseline Ratio of Neutrophils to Lymphocytes Is Associated with Patient Prognosis in Advanced Gastric Cancer

Takeharu Yamanaka^a Shigemi Matsumoto^b Satoshi Teramukai^{c-d}
 Ryota Ishiwata^d Yoji Nagai^d Masanori Fukushima^{b-d}

^aInstitute for Clinical Research, National Kyushu Cancer Center, Fukuoka, Departments of ^bTranslational Clinical Oncology and ^cClinical Trial Design and Management, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Kyoto, and ^dTranslational Research Informatics Center, Foundation for Biomedical Research and Innovation, Kobe, Japan

2007

免疫を悪用するがん

免疫系の働きは、がん細胞の増殖や転移を抑制する一方で、がんの進行を促進する働きもある。

G. スピーンクス (G. Spein)

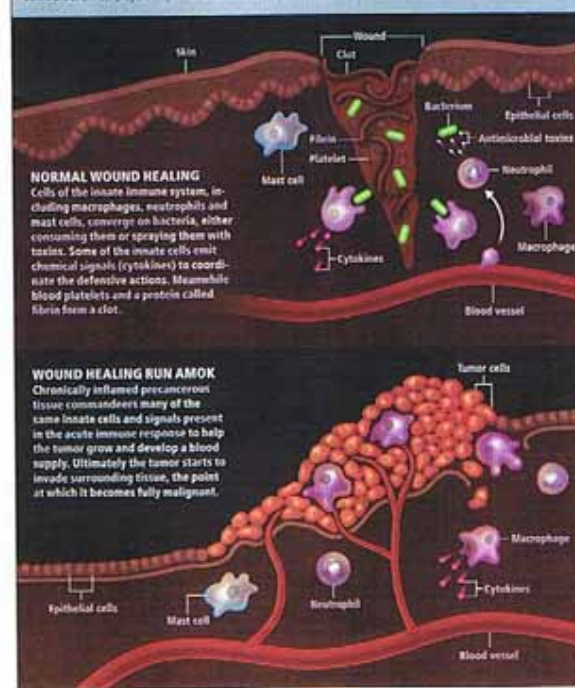
多量な免疫細胞が、がん細胞の増殖や転移を抑制する一方で、がんの進行を促進する働きもある。免疫系の働きは、がん細胞の増殖や転移を抑制する一方で、がんの進行を促進する働きもある。免疫系の働きは、がん細胞の増殖や転移を抑制する一方で、がんの進行を促進する働きもある。

悪性化の手を貸す免疫反応

- 免疫系が、がん細胞の増殖や転移を抑制する一方で、がんの進行を促進する働きもある。
- 免疫系が、がん細胞の増殖や転移を抑制する一方で、がんの進行を促進する働きもある。
- 免疫系が、がん細胞の増殖や転移を抑制する一方で、がんの進行を促進する働きもある。

CANCER HIJACKS WOUND HEALING

Innate immunity responds to an insult, such as a puncture wound, with a cellular and chemical arsenal. Cancer biologists have recently begun to understand how chronically inflamed premalignant tissue uses many of the same biochemical players to promote cancer development.



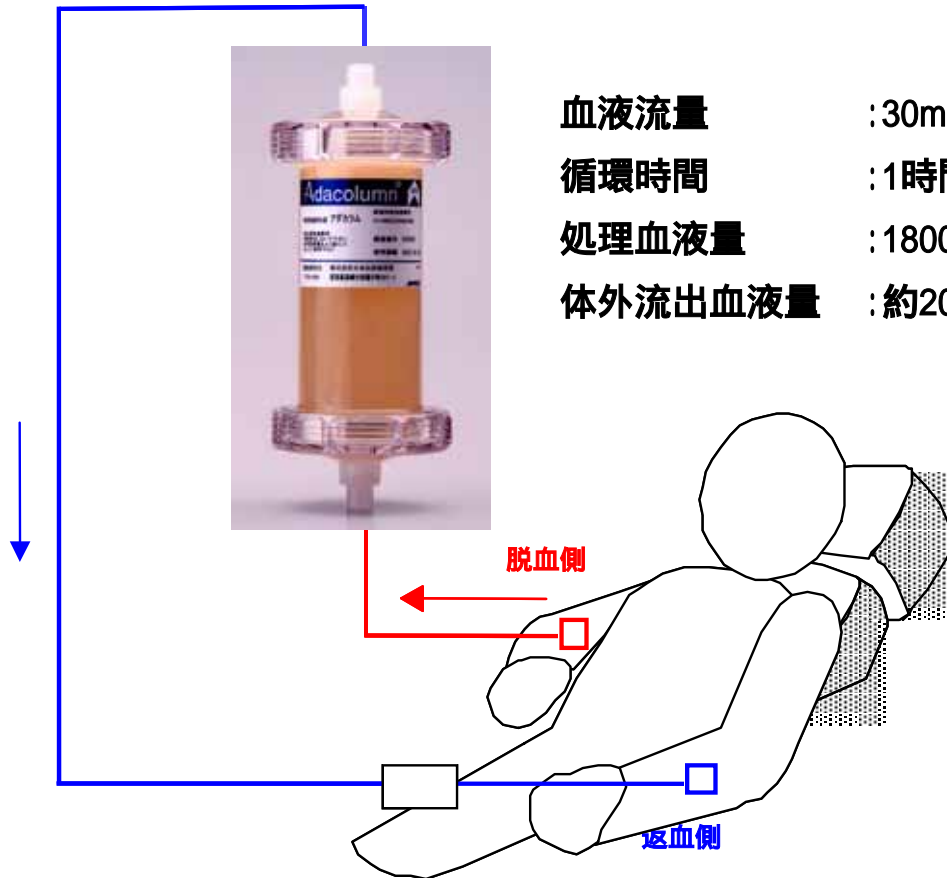
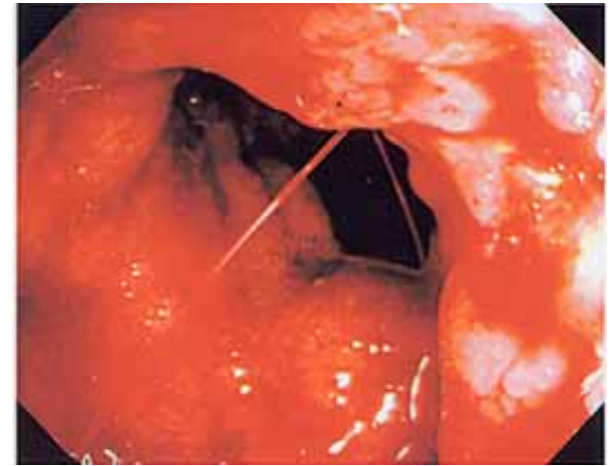
顆粒球制御への アプローチ

G/L → G/L

1. 顆粒球吸着カラム (アダカラム)
2. ミサトール

体外循環による**顆粒球**吸着カラム (Adacolumn)の開発

潰瘍性大腸炎
アダカラム使用前



アダカラム5回終了時



みさとまち

梅の里(箕郷町)の

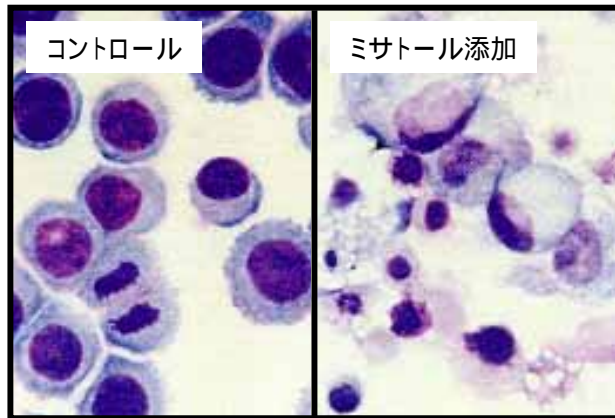
新しい付加価値を求めて..



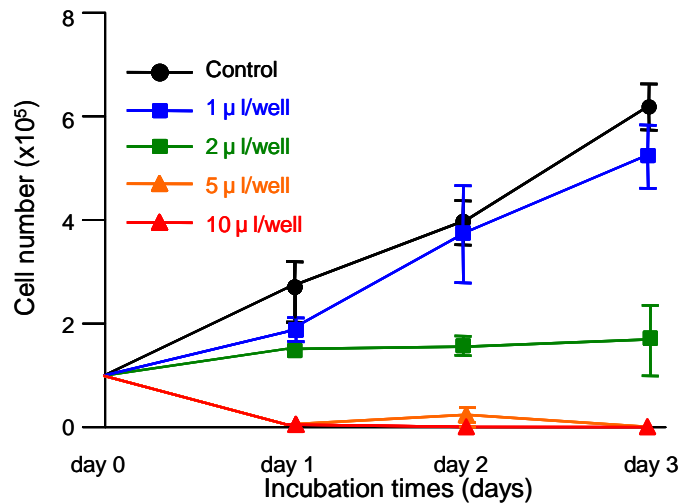
梅(*Prunus mume*)のオリジナル濃縮画分を
産地にちなみ**ミサトール**®と命名し、研究開始

培養癌細胞に対するミサトールの効果

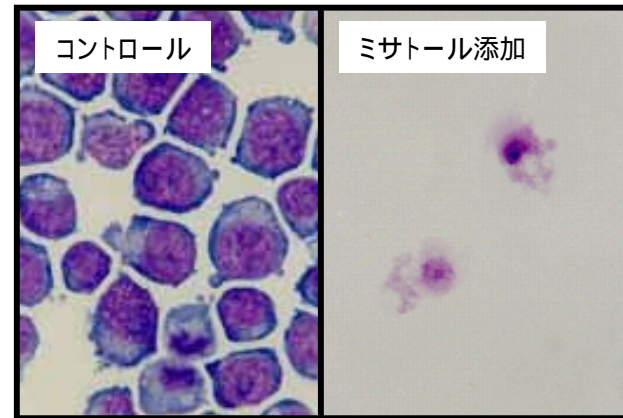
胃癌細胞株



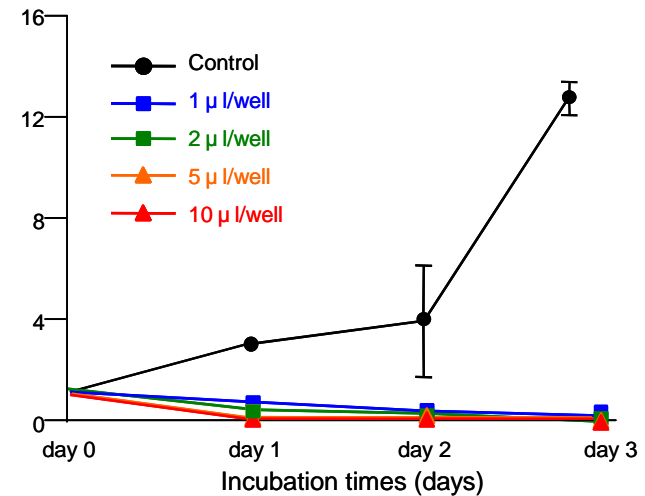
(Kato-III)



白血病細胞株



(HL-60)



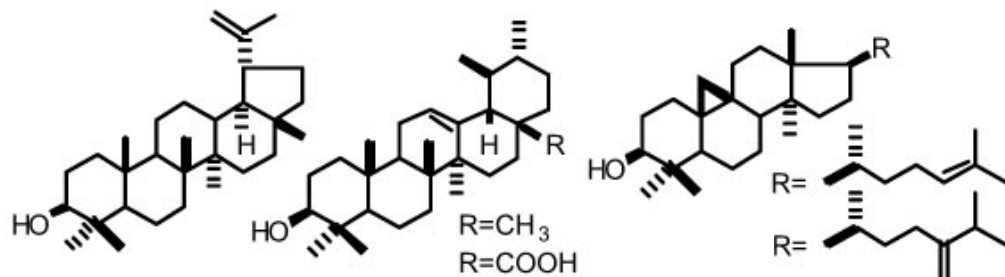
31【P2】I-355

青梅濃縮果汁の抗腫瘍活性成分

○内山 美和¹, 増田 和夫¹, 塩島 憲治¹, 水田 敏信², 足立 正一²(¹昭和薬大,²日本アブリコット)

【目的】青梅の濃縮搾り汁に含まれる抗腫瘍成分の探索と同定を行った。

【実験・結果】群馬県産青梅の圧搾果汁を加熱濃縮して梅肉エキスを得た。このエキスのエーテル可溶部がヒト白血病細胞株(HL-60)とヒト胃癌細胞株(KATO-III)の増殖を抑制し、細胞死を誘導した。そこで、活性成分を特定する目的で、エーテル可溶部をカラムクロマトグラフィーで分離し、同活性を観察した。その結果、ベンゼン溶出分画 AS-13, -14, -15, エーテル溶出分画 AS-20 に活性を認めた。各分画の精製を繰り返し行い、トリテルペノイド成分である lupeol (1), α -amrin (2), β -amyrin (3), cycloartenol (4), 24-methylencycloartanol (5), oleanolic acid (6), ursolic acid (7) を GC-MS, ¹H-NMR 等で同定した。これらの物質を HPLC で単離し、HL-60, KATO-III に添加して培養したところ、それぞれに活性の差があり、特に **1, 2, 4, 5, 7** に 濃度依存的な細胞増殖抑制作用を認め、HL-60 では主に apoptosis, KATO-III では主に necrosis による細胞死の形態像が観察された。よって、これら成分が細胞死を誘導し、抗腫瘍活性を示すことが示唆された。



日本薬学会第124年会(大阪, 2004年3月)講演要旨集より

多成分活用・安全性の歴史尊重

薬品でなく食品で
一定量をおいしくデイリーに



ミサトール[®]の作用メカニズムと臨床

- 〔 〕 細胞死の研究から
抗腫瘍・抗炎症へのアプローチ
- 〔 〕 遺伝子解析から
肝機能改善へのアプローチ

The “Prunus mume Sieb. et Zucc” (Ume) is a Rich Natural Source of Novel Anti-Cancer Substance

Masakazu Adachi,^{1,5} Yoshihiko Suzuki,⁶ Toshinobu Mizuta,¹ Tatsushi Osawa,¹ Taro Adachi,¹ Kazuhisa Osaka,¹ Keiji Suzuki,² Kenji Shiojima,³ Yoko Arai,³ Kazuo Masuda,³ Miwa Uchiyama,³ Takashi Oyamada,⁴

¹Japan Apricot, Takasaki City; ²Gunma University School of Medical Sciences, Maebashi City; ³Showa Pharmaceutical University, Tokyo;

⁴EL Animal Hospital, Maebashi City, ⁵Saitama University, Saitama City; ⁶National Hospital Organization Takasaki National Hospital, Japan.

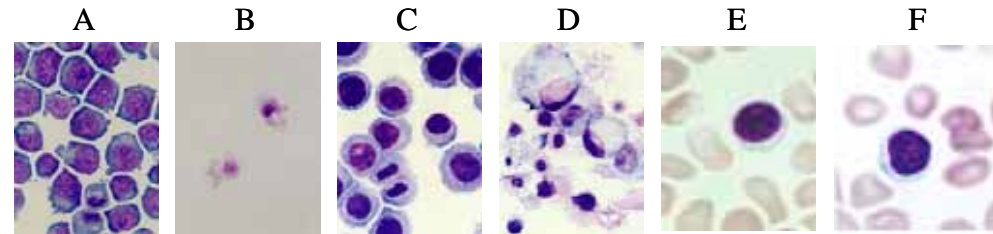


Figure 2 Suppressive effects of the Japanese apricot, Ume (*Prunus mume* Sieb. et Zucc) on the growth of cancer cells. HL-60 promyelocytic leukaemia cell lines and Kato-III stomach cancer cell lines were grown in culture in the presence and absence of the Ume extract at 2 μ L/mL. A), growth of HL-60 cells in the presence of the vehicle; B), HL-60 cells grown in the presence of Ume extract, no viable cell was found in the test sample; C), growth of Kato-III cells in the absence of the Ume extract; D), Kato-III cells grown in the presence of Ume extract. No viable cell was found in this test sample. E), human blood cells incubated in the presence of vehicle for 24hr; F) human blood cells incubated in the presence of 10 μ L/mL Ume extract. There was no loss of viability or cell damage in E and F.

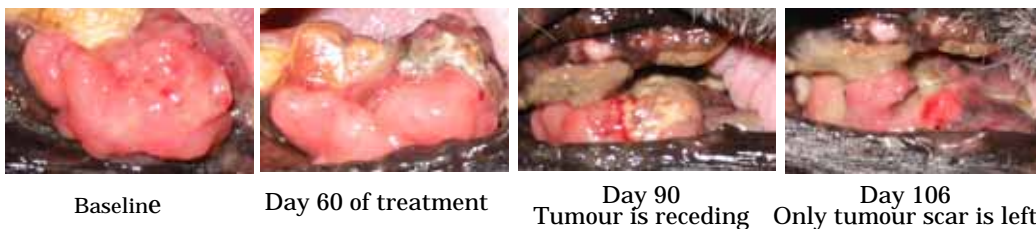


Figure 4 Suppressive effect of the Japanese apricot “*Prunus mume* Sieb. et Zucc” (Ume) juice product on a rapidly growing oral malignant tumour (fibrosarcoma) in a German Shepherd dog. Prior to the treatment, the animal was unable to close its mouth. The dog was given 1g of the condensed Ume fruit juice (described in the first section of Materials and Methods) in 100mL milk every night during the times shown and the status of the tumour was monitored and photographed by a veterinarian doctor. At the last observation, only tumour scar was seen and the animal was able to feed normally.

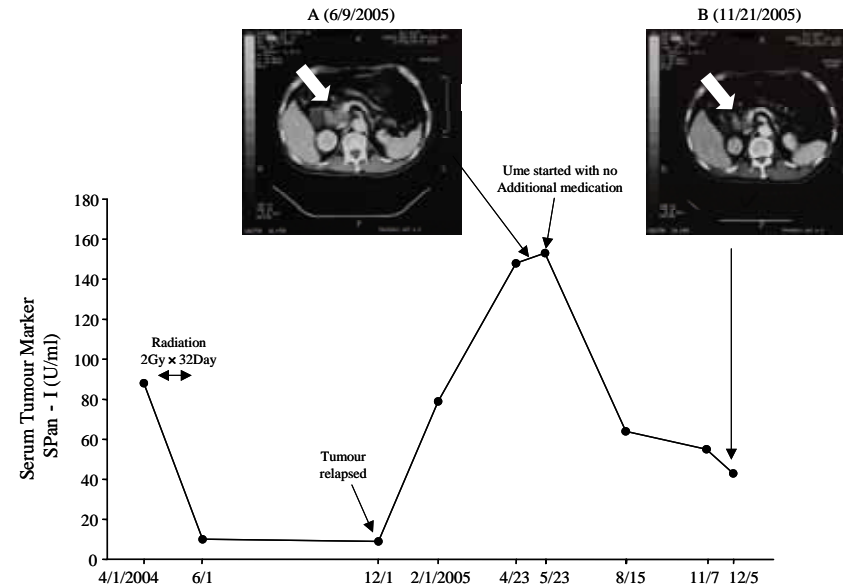
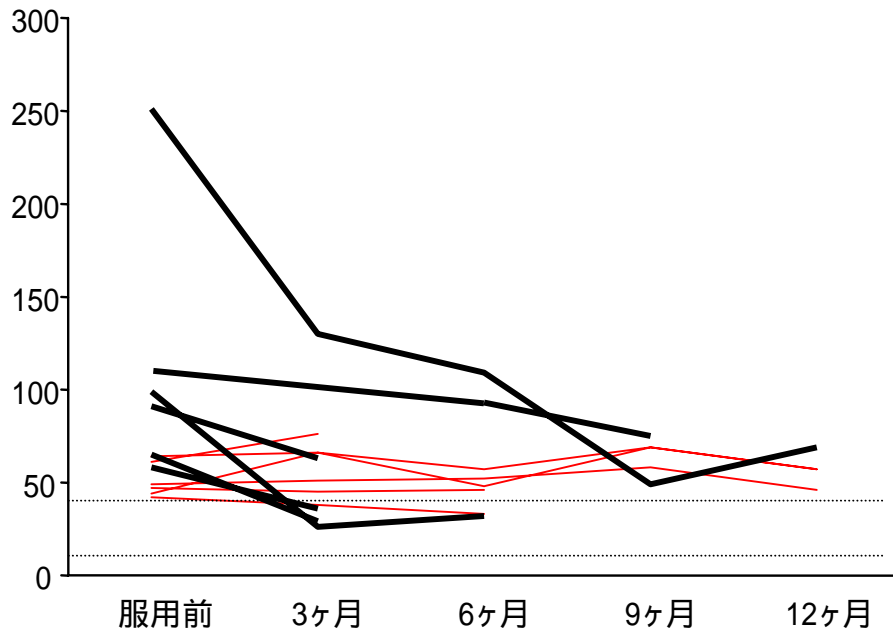


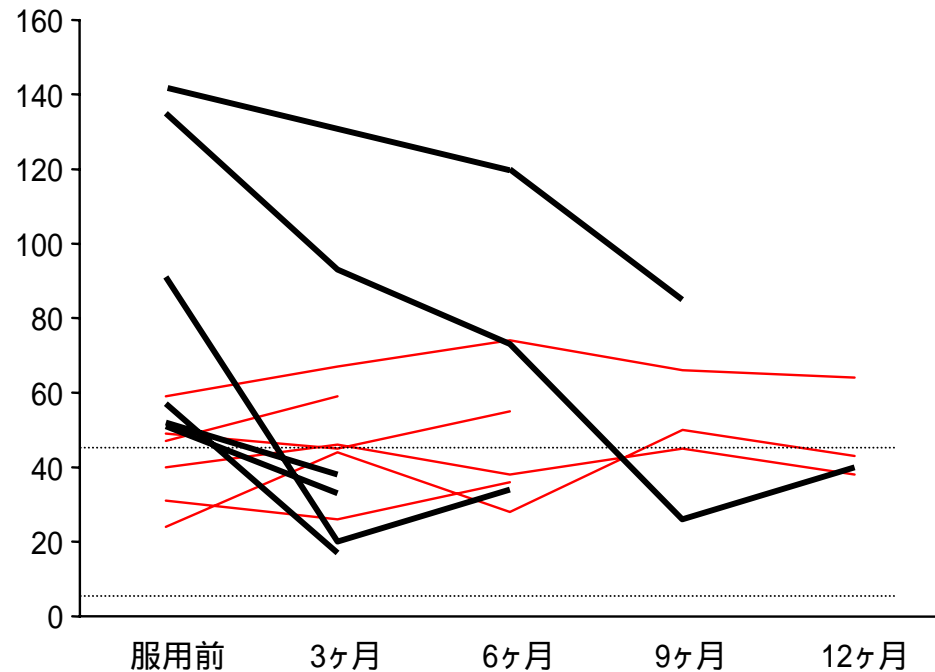
Figure 5 Part A, a CT Scan reveals the presence of a growing pancreatic tumour (at the arrow head). The CT Scan shows the tumour after a relapse following remission induced by radiation. The arrow head in part part B shows the tumour has shrank to tumour scar during intake of condensed Ume fruit by the patient, 2grams/day for the entire time period shown. The lower part of the figure shows the fall of tumour marker (Span-1) during remission induced by radiation which then rises again when tumour has relapsed. The tumour marker fell again during the Ume intake and remains within the non-malignant assay range during the observation time.

肝臓癌・胆管癌患者に対するミサトール服用と肝機能(GOT, GPT)の推移(12例)

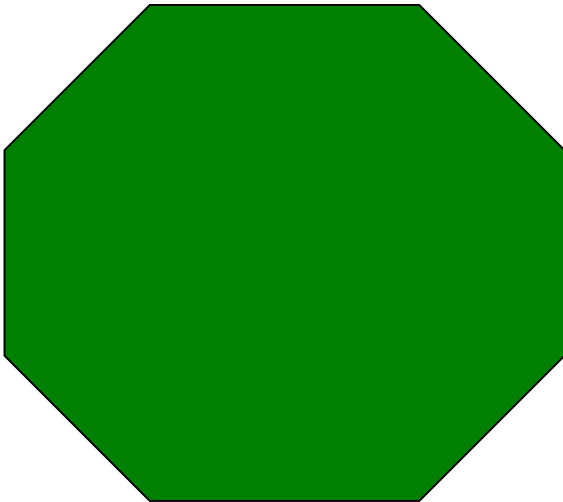
GOT(IU/l)



GPT(IU/l)



ミサトールが
お手伝い出来る
病態とマーカーは？



助っ人

特集・AGEs-HMGB1/RAGEシステムの新展開

1. Toxic AGEs - RAGE結合活性からみた考察
竹内正義・佐藤 隆・下垣内徳子
2. **インスリン抵抗性**とAGEs/RAGEシステム
卯木浩之・山岸昌一
3. **糖尿病血管合併症**におけるAGEs/RAGEシステムの役割
山岸昌一・今泉 勉
4. AGEs/RAGEシステムと**急性冠症候群**
石橋敏幸・川口美智子・丸山幸夫
5. **アルツハイマー病**におけるAGEs/RAGEシステムの関与
田代 淳・菊地誠志
6. **癌の増殖・転移**におけるAGEs-HMGB1/RAGEシステム
國安弘基・笹平智則
7. **炎症**とHMGB1/RAGEシステム
丸山征郎
8. **血管障害**マーカーとしてのAGEsとHMGB1
柳澤克之

ミサトール論文発表一覧

2007年	International Journal of Food Properties. 2007;10(2):375-384.	The “Prunus mume Sieb.et Zucc”(Ume) is a Rich Natural Source of Novel Anti-Cancer Substance
	The Breast Journal. 2007;13(1):44-49.	New Antineoplastic Agent, MK615, from UME(a Variety of) Japanese Apricot Inhibits Growth of Breast Cancer Cell in vitro
	Hepato-gastroenterology. 2007;54(78):1770-1774.	A Novel Anti-cancer Substance, MK615, from Ume, a Variety of Japanese Apricot, Inhibits Growth of Hepatocellular Carcinoma Cells by Suppressing Aurora A Kinase Activity
	World Journal of Gastroenterology. 2007;13(48):6512-6517.	New anti-proliferative agent, MK615, from Japanese apricot “Prunus mume” induces striking autophagy in colon cancer cells in vitro
	World Journal of Gastroenterology. 2008;14(9):1378-1382.	MK615 inhibits pancreatic cancer cell growth by dual inhibition of Aurora A and B kinases
2008年	International Journal of Molecular Medicine <i>In press</i>	Mechanism of HMGM1 release inhibition from RAW264.7 cells by Oleanolic acid in Prunus mume Sieb. et Zucc