

論題 94. 米ぬかから得られた修飾アラビノキシラン (MGN-3/Biobran) の *in vitro* におけるヒト好中球および単球の機能に及ぼす影響

我々は、以前、アラビノキシラン米ぬか抽出物である MGN-3/Biobran が強力な生物反応修飾物質であり、NK 細胞、T 細胞、および B 細胞の機能を増強させることを証明した。本試験においては、ヒト食細胞（単球および好中球）に対する MGN-3 の潜在的な抗菌作用および免疫賦活作用を検討した。末梢血中の食細胞をジクロロフルオレセインジアセテート色素で予め標識し、MGN-3 の存在下／非存在下でフィコエリトリン標識大腸菌 (*E. coli*) とともにインキュベートした。食作用および酸化破壊はフローサイトメトリーを用いて評価した。MGN-3 は大腸菌に対する食作用を用量依存的に増強させ、これに伴い好中球および単球中の酸化破壊が増強した。細菌が存在しない場合、MGN-3 は食細胞の酸化破壊を引き起こさなかった。さらに、MGN-3 の投与により、対照培養に比べて、ヒト単核細胞 (MNC) におけるサイトカイン TNF- α および IFN- γ の産生量が有意に増加したが、細胞の生存は維持された。注目すべきことに、31 種類の細菌を MGN-3 のみとインキュベートしても細菌の増殖に影響を与えず、MGN-3 が直接的な抗菌活性を有するのではなく、食細胞の機能を調節するように作用することが示唆された。これらの所見から、高齢者の感染症の治療に適用できると考えられる。



米ぬかから得られた修飾アラビノキシラン (MGN-3/Biobran) の *in vitro* におけるヒト好中球および単球の機能に及ぼす影響

Mamdooh Ghoneum^a and Sastry Gollapudi^b

Charles R. Drew University, Department of Otolaryngology^a and University of California Irvine, Division of Basic and Clinical Immunology^b

抄録

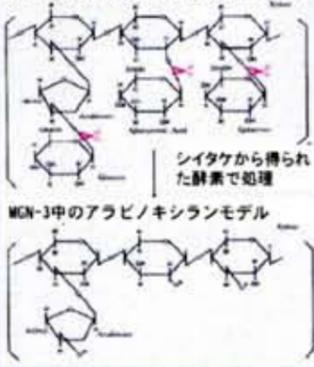
アラビノキシラン米ぬか抽出物であるMGN-3/Biobranは強力な生物反応修飾物質であり、NK細胞、T細胞、およびB細胞の機能を増強させる。本試験においては、ヒト食細胞（単球および好中球）に対するMGN-3の潜在的な抗菌作用および免疫賦活作用を検討した。その結果、MGN-3は単球および好中球両者の食作用活性を用量依存的に増強させ、これに伴い酸化破壊も増強することが判明した。さらに、MGN-3の投与により、ヒト単核細胞（MNC）におけるサイトカインTNF- α およびIFN- γ の産生量が有意に増加したが、細胞の生存は維持された。MGN-3は直接的な抗菌活性を示すのではなく、食細胞の機能を調節するようであった。これらの所見から、高齢者や免疫不全患者のような易感染性集団の感染症および疾患の治療に適用できると考えられる。

緒言

・好中球および単球は感染の成功裏な除去に必要であり、それらの機能は食作用、酸化破壊の活性化、炎症性サイトカインの産生を特徴とする。
 ・糸状菌または細菌から得られたある種の生物反応修飾物質（BRM）は先天的な免疫細胞機能を増強させることが知られており、免疫薬理学的生成物の潜在的発生源である。
 ・MGN-3は、炎症性サイトカインの放出を引き起こすことにより、マウスの腹膜マクロファージおよびマクロファージ細胞系の食作用活性を増強させる。

本試験の目的は、ヒトの食細胞機能に対するMGN-3の作用を検討することである。

米ぬか抽出物中の未処理のヘミセルロースモデル



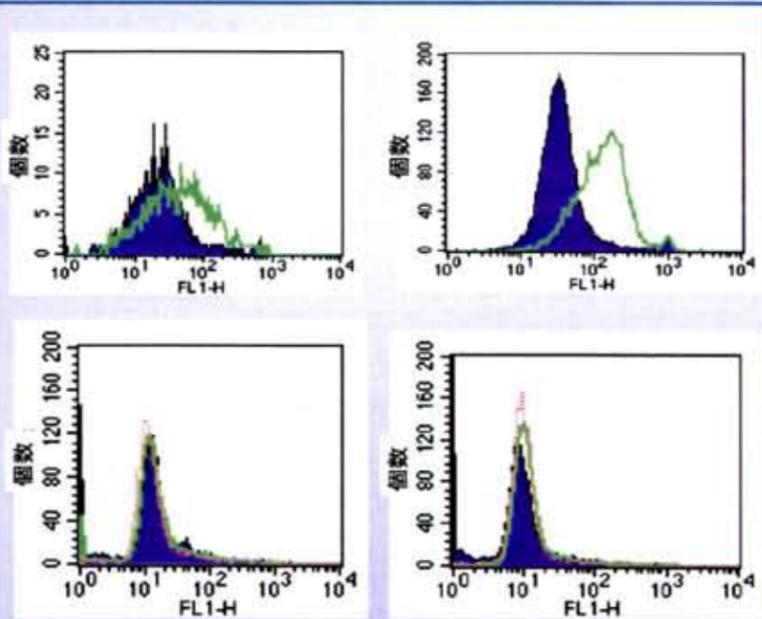
MGN-3は、米ぬかを *Hyphomycetes mycelia* (シイタケ) から得られたグリコシダーゼと反応させて得られた変性ヘミセルロースである。主たる化学構造は、主鎖にキシロース、側鎖にアラビノースポリマーを有するアラビノキシランである。

方法

- ◆食作用の分析 ヨウ化プロビジウム標識細菌をMGN-3の存在下/非存在下でマクロファージとともにインキュベートした。フローサイトメトリーを用いて、MGN-3により増強した細菌に対するマクロファージの食作用を分析した。
- ◆酸化破壊 糸状菌の非標識細胞をMGN-3の存在下/非存在下で食細胞とともにインキュベートした。好中球のミトコンドリア内でのH₂O₂およびO₂によるローダミンへのDHR酸化により、488nmでの励起下の蛍光がフローサイトメトリーにより検出可能となる。
- ◆MGN-3の抗菌作用の分析 22種類の好気性/嫌気性細菌株をMGN-3の存在下/非存在下で培養した。培養プレートに生じたコロニー数を様々な時間間隔で評価し、MGN-3の細菌に対する直接毒性作用を判定した。レボフロキサシン投与細菌を対照として用いた。

Number	Genus	Species	MGN-3	Colony count
4712-2626	Bacteroides	uniformis	-	1024
4712-2781	Bacteroides	distans	-	1024
4712-4155	Bacteroides	distans	+	1024
12289-12714	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12715	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12716	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12717	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12718	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12719	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12720	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12721	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12722	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12723	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12724	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12725	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12726	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12727	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12728	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12729	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12730	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12731	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12732	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12733	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12734	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12735	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12736	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12737	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12738	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12739	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12740	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12741	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12742	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12743	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12744	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12745	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12746	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12747	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12748	Penicillium	notatum	-	1024
12289-12749	Penicillium	notatum	+	1024
12289-12750	Penicillium	notatum	-	1024

選択した嫌気性細菌および好気性細菌に対するMGN-3の *in vitro* 活性

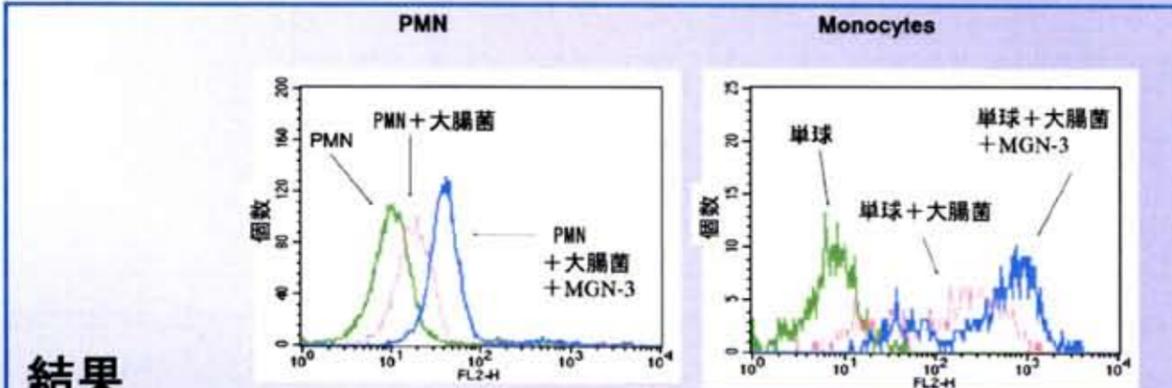
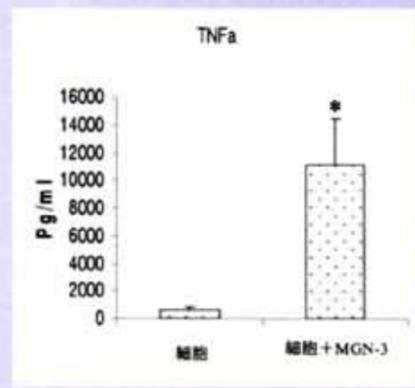


結論

食細胞（好中球および単球）はMGN-3の存在下/非存在下で糸状菌とともに共培養した。その結果、MGN-3が存在する場合は食細胞における酸化破壊のレベルが高まった。しかし、MGN-3単独ではこれらの細胞に酸化破壊が誘導されない。

結果

単球のサイトカイン産生に対するMGN-3の効果測定するため、MGN-3を単球分画とともにインキュベートし、TNF- α の産生量を測定した。図にみられるように、単球にMGN-3を投与すると、TNF- α の産生量が有意に増加した ($p < 0.01$)。細胞死を調べるために実施した細胞生存の分析結果から、MGN-3とともに培養した単球と非投与対照細胞の間に有意差はみられなかった。



結果

食細胞をMGN-3の存在下/非存在下で大腸菌とともに共培養した。フローサイトメトリーにより得られたデータを分析した結果、相当数の食細胞が大腸菌を飲み込む能力があることが判明した。MGN-3の免疫賦活作用は、単球および好中球両者の細菌食作用を増強させる能力として観察した。

結論

1. MGN-3はヒト食細胞の抗菌活性を増強させる作用を有するが、細菌に対する直接作用はない。
2. MGN-3は、TNF- α 分泌および酸化破壊活性を介して食細胞に刺激作用を示す。
3. これらのデータから、高齢者および免疫不全患者に対する抗菌剤としてのMGN-3の治療特性が示唆されるであろう。