



## 研究ノート

多糖シゾフィランの制癌効果と  
三重らせん構造

則 末 尚 志\*

## 1. はじめに

日本や中国では、サルノコシカケ、メシマコ  
ンプ、カワラタケ、クマザサ、ジュンサイ、イ  
チジクなどが癌に対する民間伝承薬として良く  
知られている。これらはすべて多糖類、特に $\beta$ -  
1, 3-グルカン、を多く含む。伝承に基づい  
た“天然多糖の抗癌性”を医学的あるいは生  
化学的に研究するようになったのは我が国では  
1960年代の中頃からで、その歴史は浅いが、今  
日ではいくつかの $\beta$ -1, 3-グルカンのすぐれた  
抗腫瘍性が動物および臨床実験により確認さ  
れている。ところが、化学的に同一と考えられ  
る $\beta$ -1, 3-グルカンでも抗腫瘍性を示すもの  
と示さないものがある。グルカンのどのような  
物理化学的特性が制癌効果の要因であるかを突  
留めることが、癌抑制機構を明かにすることと  
並び、多糖類の薬理学、免疫学における重要課  
題となっている<sup>1)</sup>。最近、我々は台糖産業研究  
所のグループと共同で抗腫瘍性 $\beta$ -1, 3-グル  
カンの一種シゾフィランの低分子量試料につ  
いて研究を行い、この多糖の制癌効果と水溶液中  
の三重らせん構造の間に関連があることを見出  
した<sup>2)</sup>。その研究結果を以下に紹介する。

## 2. 高分子量試料に関するこれまでの研究

シゾフィランはキノコの一つスエヒロタケの  
菌糸体を作る多糖で、図1 Aに示す繰り返し単  
位から成る。小松ら<sup>3)</sup>は1969年にこの多糖の水  
溶液がマウスに移植した癌細胞 Sarcoma 180  
の成長を著しく抑制することを見出した。その  
後、田畑ら<sup>4)</sup>は超音波照射によって短く切断し  
たシゾフィラン（水中の分子量Mが $2 \times 10^5$ -6

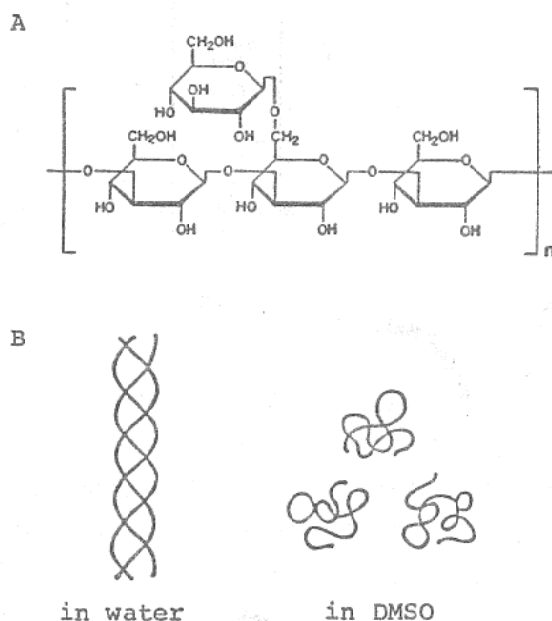


図1 シゾフィランの化学構造(A)と溶液中におけ  
る分子形態(B)

$\times 10^5$ )も同様の抗癌効果を持つことを示した。  
同じ頃、我々<sup>5)6)</sup>はM(水中) $>10^5$ のシゾフ  
ィランが水には三本の鎖がより合った棒状三重  
らせんとして溶解すること、およびジメチルス  
ルフォキシド(DMSO)には三本の鎖がバラバ  
ラにほどけた糸まり状分子(ランダムコイル)  
として分散することを見出した。これら二つの  
分子形態を概念的に図1 Bに示す。三重らせん  
のピッチ(主鎖グルコース残基当り)は0.30  
nm、直径は約2.6 nmである。水中とDMSO  
中の分子量の比、M(水中)/M(DMSO)、は  
3である。以下では、特に断らない限り、Mは  
水中の分子量とする。

3. 低分子量シゾフィランの制癌効果と  
形態

長時間の超音波照射によりMが $5 \times 10^3$ - $1.3$   
 $\times 10^5$ の範囲の低分子量シゾフィラン試料を調  
製し、マウスの鼠蹊部に移植したSarcoma 180

\*則末尚志(Takashi NORISUYE), 大阪大学,  
理学部, 高分子学科, 藤田研究室, 助手, 理博,  
高分子物理化学

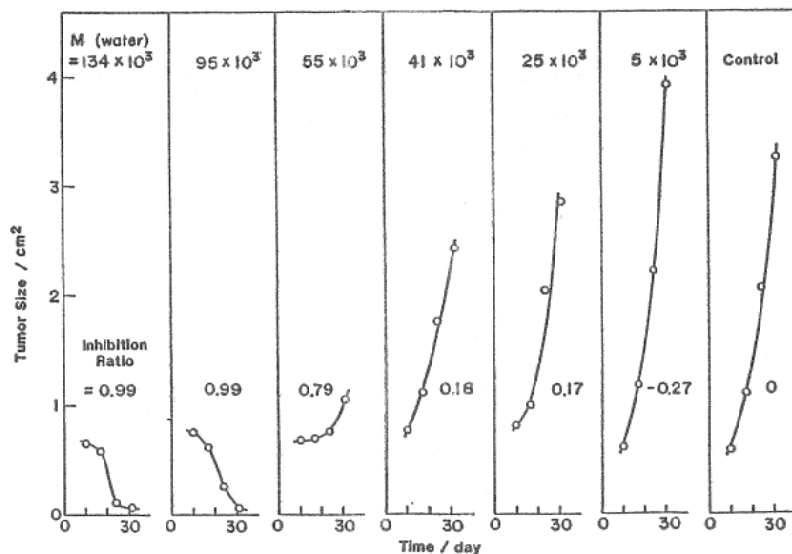


図2 Sarcoma 180に対するシゾフィランの薬理効果

に対するそれらの薬理効果を調べた；マウスの体重1kg当り10mgのシゾフィラン（生理食塩水に溶解せしめたもの）を癌細胞の移植24時間後に投与した。結果を図2に示す。ここで、縦軸は表面積で表わしたマウスの癌サイズ（各試料に対し10匹のマウスについての平均値）を、横軸は癌細胞移植後の日数を表わす。Mが $13 \times 10^4$ と $9.5 \times 10^4$ の試料については、癌は日毎に退縮し、1カ月後には殆んど完全に消えたことが分る。これらの試料のすぐれた制癌作用は同図中のコントロール（シゾフィランを投与しないマウス群）についての結果と比較すれば明かである。ところが $M < 6 \times 10^4$ の試料については、制癌効果はMの減少と共に低下し、 $M \approx 10^4$ で殆んど完全に無くなることが分る。制癌効果の顕著な分子量依存性は図中に示した癌抑制率（inhibition ratio）の値にも見られる。ここで癌抑制率 $= (w_c - w_t) / w_c$ であり、 $w_t$ と $w_c$ はそれぞれシゾフィランを投与したマウスと投与しないマウスを1カ月後に解剖して測定した平均癌重量を表わす。M $= 13 \times 10^4$ 、 $9.5 \times 10^4$ の試料に対する癌抑制率は田畑ら<sup>4)</sup>が $M > 2 \times 10^5$ の試料について得た値とほぼ等しい。

観測されたシゾフィラン水溶液の抗腫瘍失活が単に三重らせんの分子量低下によるものか、それともMの減少に伴って分子形態が三重らせんから何かに変化したためなのかを調べるため

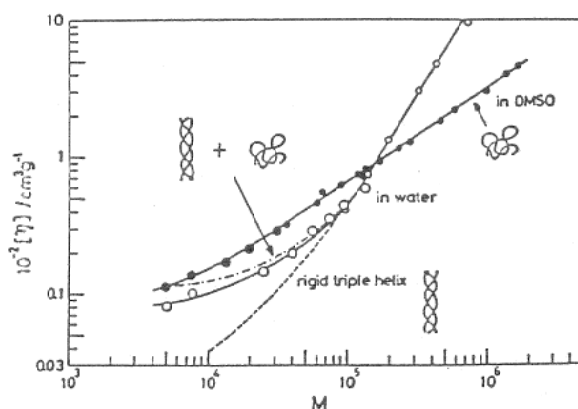


図3 水およびDMSO中におけるシゾフィランの極限粘度対分子量の関係

に、まずDMSO中における各試料の分子量を求めたところ、分子量比M（水中）/M（DMSO中）はM（水中）が $9 \times 10^4$ から $5 \times 10^3$ に減少するにつれて3から1へ低下することが分った。この事は水溶液中における同分子量範囲のシゾフィランの主な分子種がMの減少に伴い三量体（三本がより合った鎖）から単量体へ変化したことを意味する。そこで、溶液中の高分子鎖の形と大きさを反映する極限粘度 $[\eta]$ をM（水中）またはM（DMSO中）の関数として測定した。

その結果を図3に示す。ここで、小さい丸は高分子量試料についての以前のデータであり、破線は剛直なシゾフィラン三重らせんに対して期待される理論曲線である。Mが約 $8 \times 10^4$ ま

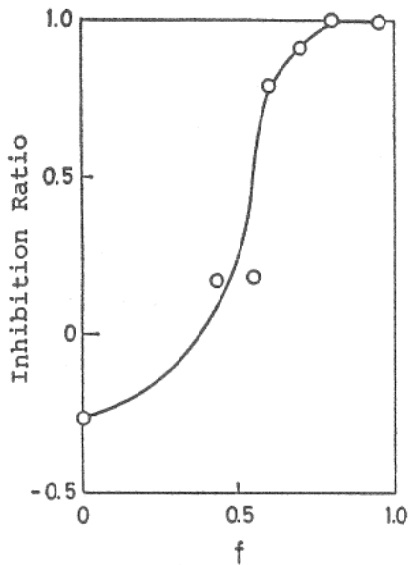


図4 癌抑制率対三重らせんの分率

で減少すると、水溶液に対するデータ点はこの破線より上方にずれ始める。この分子量は癌抑制率が低下し始めるMの値とほぼ一致する。図中の一点鎖線は三重らせんとランダムコイルが水溶液中に混在すると仮定して計算した理論値を表わす。計算値と実験値の一致はこの仮定が  $M < 8 \times 10^4$  の試料に対して妥当であることを示している。事実、 $M > 8 \times 10^4$  では三重らせんのみが水溶液中に存在すること、および  $M <$

$8 \times 10^4$  では三重らせんとランダムコイルが混在し、三重らせんの分率  $f$  がMの減少に伴って減ることをゲル濾過クロマトグラフィにより確認した。

以上の結果より、Mの減少に伴うシゾフィランの抗腫瘍活性の低下は水溶液中における三重らせんの割合の減少に帰せしめられる。図4に示した癌抑制率対  $f$  の滑かな曲線はこのことを実証しており、シゾフィラン水溶液の制癌効果が三重らせん構造と関係していることを示している。

#### 文 献

- 1) 千原呉郎, 高分子, **26**, 117 (1977).
- 2) T. Yanaki, W. Ito, K. Tabata, T. Kojima, T. Norisuye, N. Takano, and H. Fujita, *Biophys. Chem.*, 印刷中.
- 3) N. Komatsu, S. Okubo, S. Kikumoto, K. Kimura, G. Saito, and S. Sakai, *Gann*, **60**, 137 (1969).
- 4) K. Tabata, W. Ito, T. Kojima, S. Kawabata, and A. Misaki, *Carbohydr. Res.*, **89**, 121 (1981).
- 5) T. Norisuye, T. Yanaki, and H. Fujita, *J. Polym. Sci., Polym. Phys. Ed.*, **18**, 547 (1980).
- 6) T. Yanaki, T. Norisuye, and H. Fujita, *Macromolecules*, **13**, 1462 (1980).

