

# 健康産業新聞

THE HEALTH INDUSTRY NEWS ©インフォーママーケットジャパン株式会社 2023

第1776号(第Ⅲ部)

発行所 インフォーママーケットジャパン株式会社  
 本社 ● 〒101-0044 東京都千代田区  
 銀治町1-8-3 神田91ビル  
 ☎03(5296)1011㈹ FAX03(5296)1010  
 ◆年間購読料20,000円(税別)  
 <郵便振替00190-1-20833>

特別企画

ヒメマツタケアリ界水抽出物  
CP-101

## 三重大学医学部・医学系研究科免疫学講座

# ヒメマツタケアリ界水抽出物“CP-101”に 免疫チェックポイント阻害作用を確認

三重大学医学部・医学系研究科免疫学講座では、国内外のアカデミアや民間施設、原薬メーカーらと連携し、共同研究や受託研究として新規治療法の開発を進めている。国内においては、コロナ禍で高まった免疫に関する意識の高まりとともに、少子高齢や医療費削減などの課題を踏まえ、難治性疾患病態モデル開発・評価や疾患病態の発症機構の解明、各種の薬効薬理試験などを推進。こうした中、このほど自然由来であるヒメマツタケアリ界水抽出物“CP-101”に免疫チェックポイント阻害作用を確認。詳細についてガバザエステバン教授に話を聞いた。

### ネイチャー含む論文報告 360件超 肺炎やがんなど難治性疾患の 治療・予防に貢献

当研究室は、患者さんの健康に貢献できるように、基礎研究と臨床研究の架け橋となるトランスレーショナル研究に取り組んでいます。疾患の発症機序の解明や、新規治療薬の探索には、多数のヒト疾患病態モデルを開発し、難治性疾患の新規治療法やトランスレーショナルメディシンの開発に活用しています。学内の消化器・肝臓内科や呼吸器内科をはじめ、糖尿病内科、耳鼻喉科咽喉科、産科婦人科など臨床系の講座や、製薬メーカーをはじめとする企業などと連携して、様々な疾患に関する共同研究を行っています。その成果として、これまでネイチャーを含む英文論文など360件以上の論文を発表してきました。

### 食用キノコ抽出物の 薬理効果報告も

当研究室の数ある実績の中で、がん、アレルギーなどの難治性疾患におけるキノコ抽出物の薬理効果に関する研究があります。キノコに含まれる多糖類は、免疫力に関与するナチュラルキラー細胞や白血球の活性を高め、がん細胞の増殖抑制や、アレルギーの予防・改善に寄与すると考えられています。キノコから作られた抗がん薬も存在し、これを化学療法と併用することで、がんの生存期間や奏効期間を延長できるとされています。

当研究室では、他の国立大学とともに、世界で初めてヒメマツタケの人工栽培に成功した地元・三重県の岩出菌学研究所との共同研究において、これまで多くの成果を上げています。中でも今回新たに見出

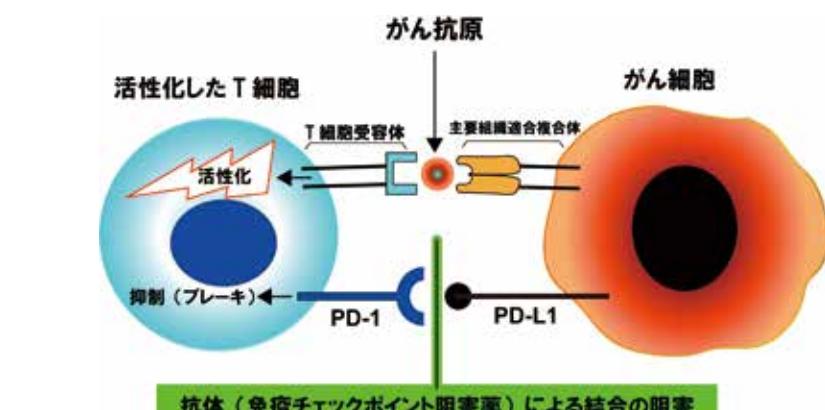
したのが、ヒメマツタケアリ界水抽出物「CP-101」の免疫チェックポイント阻害作用になります。

### ヒメマツタケ細胞壁中の 成分に着目

免疫チェックポイント阻害作用は、「手術」「放射線」「薬物」に次ぐ新たながん免疫治療として医療現場での臨床が進んでいます。もともと「免疫チェックポイント阻害薬」の開発により、新たながん治療の可能性を見出した京都大学特別教授の本庶佑(ほんじょたすく)氏によるジェームズ・P・アリソン博士(米国テキサス大学教授)とのノーベル生理学・医学賞の共同受賞(2018年)で有名になりました。

受賞背景となる作用機序は、がん細胞を攻撃する活性化T細胞に発現する「PD-1」という物質が、がん細胞の表面にある「PD-L1」という物質と結合すると、免疫細胞の働きにブレーキがかかるというものです。「PD-L1」と「PD-1」の結合を阻害し、がん細胞が攻撃に対してかけるブレーキを解除することにより、免疫活性を高めるのが「免疫チェックポイント阻害作用」になります。

ただ、病態が発症した段階で使用することと、治療費が高額であることなどから、患者さんのために、もっと自然なもので免疫を活性できたら一番良いと考え、そこに新たな治療の可能性もあるのではないかと考えました。



国立大学法人三重大学 大学院医学系研究科  
 免疫学/難病センター 教授  
 ガバザ エステバン氏



三重大学免疫学講座の皆様



岩出菌学研究所内「姫松茸発祥の地」

### 「CP-101」の活用で 予防から治療まで

ヒメマツタケには、食用キノコ成分由來の生物活性として、これまで抗酸化、抗炎症、降圧、抗老化、抗微生物の各種ペプチドを確認しています。しかし、どの成分が、どのようなメカニズムで免疫系の活性化に寄与しているのかという機序が明らかでないことが、今回、ヒメマツタケの細胞壁中に存在するさまざまな免疫チェックポイント分子に着目し、ヒメマツタケアリ界水抽出物「CP-101」を用いて、その阻害作用の可能性を探しました。

その結果、ヒメマツタケアリ界水抽出物「CP-101」を肺癌細胞に投与した試験では、PD-L1の発現量の減少が確認され、

同様の分子であるPD-L2についても同様の減少効果が認められました。研究内容は2019年10月にアジア菌学会で発表し、2022年9月には「免疫チェックポイント阻害剤及びその製造方法」という発明名称で国内特許を取得しています(特許第714630号)。

今後、抗がん剤との併用などさらなるエビデンスの構築を進めています。免疫は、あらゆる病態に関わっていますから、治療における活用だけでなく、「CP-101」を健康食品として日常生活に取り入れることも健康の維持・増進の観点からお薦めできます。免疫チェックポイント阻害作用を確認済みのため、将来的には、免疫訴求の機能性表示食品としての活躍にも期待が持てる素材ではないかと考えています。

### 難治性疾患の治療や予防に関する研究活動の実績(一部)

- 市中肺炎、院内肺炎の発生頻度と重症度を低減するための治療法と予防法の開発
- 臓器線維化やがんなど難治性疾患におけるプロテアーゼ等の役割の解明
- 個別化医療のための新たなRNA干渉プラットフォームの開発
- 肺線維症を含む肺疾患に対する新規形態の核酸を利用した治療薬の可能性の検討
- 難治性疾患の発症機序における制御性T細胞の役割の解明
- 細菌叢由来の細胞死誘導因子corisinの同定、難治性疾患における役割の解明
- ヒト大腸内のバクテロイデス・インテスティナリスによる複雑なアラビノキシランの分解
- がん、アレルギーなどの難治性疾患におけるキノコ抽出物の薬理効果

特別企画 ヒメマツタケア臨界水抽出物 CP-101

# 細胞壁中の成分抽出に成功 ヒメマツタケア臨界水抽出物「CP-101」を開発



CP-101パウダー

今回の共同研究で課題となったのは、ヒメマツタケに含有されている免疫チェックポイント阻害成分は、ヒメマツタケの細胞壁中に存在する点。人はヒメマツタケの細胞壁を分解する酵素を持ち得ていないため、ただヒメマツタケを食するだけでは免疫チェックポイント阻害作用の恩恵には与れない。

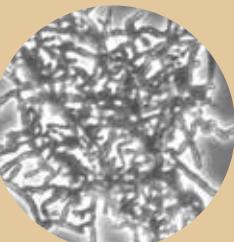
従来、株岩出菌学研究所では、ヒメマツタケから有効性の高い多糖体成分「 $\beta$ -1-6-D-グルカンたんぱく複合体」を独自方法で抽出していたが、同じ抽出方法ではヒメマツタケの細胞壁中に存在する様々な成分を抽出することはできなかった。

しかし、「ヒメマツタケの細胞壁中にこそ、未知の有効成分が存在するはず」という仮説のもと、新たな特殊抽出技術によるア臨界水抽出物『CP-101』として、ヒメマツタケの細胞壁中の様々な成分を抽出することに成功した。

三重大学医学部免疫学研究室のガバサ・エステバン教授は、「岩出101株」由来のヒメマツタケア臨界水抽出物『CP-101』を使用したからこそ、有効な免疫チェックポイント阻害作用が得られた」という。今年に入り、『CP-101』を使用した新たな研究も進められている。最近の研究では、『CP-101』に加え、キノコ粉末『ササクレヒトヨタケ』と、乳酸菌『クリスピタス菌』の3種を独自配合することで、「免疫チェックポイント阻害作用」だけでなく、強力な「免疫力強化作用」の2つの作用を併せ持つことを見出した(特許申請済み)。

## ヒメマツタケ“岩出101株”について

ヒメマツタケ“岩出101株”は、南米原産のキノコ(学名: *Agaricus blazei* Murrill)で、株岩出菌学研究所(三重県津市)により、1965年に栽培研究がスタート。1975年には、世界で初めて人工栽培に成功した。和名のヒメマツタケは、同社の初代所長で農学博士の岩出亥乃助氏によって命名された。



キノコ栽培は、栽培地や栽培方法、菌株、土壤(堆肥)などの違いで、品質や内容成分に違いがある。同社では長年のスクリーニングによる菌株選定を経て、良質な成分を産み出す“岩出101株”的みを菌株として使用している。

『CP-101』は、この岩出101株の細胞壁から、免疫チェックポイント阻害成分の組成及び活性を損なわず、効率的に抽出するア臨界水抽出法で開発した。ア臨界水抽出法は、有機溶剤、酵素、酸、塩基などを使用せず、水と温度・圧力だけで抽出する特殊技術。「免疫チェックポイント阻害剤及びその製造方法」として特許も取得済み(特許第7141630号)。

岩出101株由来のヒメマツタケは、南米のパラグアイとブラジルで有機栽培されたものを使用。原地の産業振興や雇用創出などにも貢献している。



## キノコ分類学上のヒメマツタケの位置付け



\*サプリメントで流通している「アガリクス」は、世界中で数百種類も報告されている「ハラタケ属」全体の呼び名で、単一種のキノコは存在しません。