

ガンなど悪性細胞（異常な細胞）を
アポトーシスさせる
CPL(環状重合乳酸) のメカニズム

—免疫機能を賦活し、疾病を克服する—

2000年4月18日発行より引用

● 人体に及ぼす CPL の作用

CPL は研究の結果から、致死量が決定できないくらいほど安全な物資であり、副作用もなく、正常な細胞の存在下でその分泌が促進されていることも分かっている。これらのことより、健康な人体に対する CPL (10 g/日) 投与後の検査において、経時的に行った聴診・打診・触診・視診など理学的所見にも、また、血液一般・生化学的検査や尿・糞便検査などにも影響を及ぼさないこと、さらに、10 g/日を 3~5 年長期連用した者の諸検査にも全く異常所見を認めていない。また、食欲、睡眠、体重の変化、性欲など生体の基本的機能には全く影響を及ぼさず、むしろ機能の亢進を思わせる所見が見られることも判っている。内にはメンス (生理) の正常化などを訴える者もいる。

数百名に及ぶ患者への投与 (6~10g/日) によって副作用の軽減、延命効果、さらには治癒を思わせる所見は約 90%に認められており、症状に応じた集学的治療を行えば、その効果がさらに期待されるものと考えられている。

副作用の軽減などのついては個人差があり服用する時期・期間の問題もあるが、CPL の作用の一つでもある生体機能賦活作用 (肝・腎及び消化器の機能を高め、免疫系などを賦活し、機能改善に働くこと) などから、これら癌患者の肝・腎障害、免疫疾患など難治性疾患に罹患した患者にも使用し得るものと考えられ、事実、これらの患者にも投与し、効果を得ている。さらに、健康な者への投与は細胞、組織の機能を賦活し、機能改善に働くもの、と思われる。

遺伝子治療は遺伝子の組織の組換えにより環境に適した、疾病にかかりにくい、またかからないようにするために遺伝子の組換えを行うことである。しかしその組換えは非常に難しいと考えられる。いい環境をつくることは一つの遺伝子治療と言えよう。

癌を含め、難治性疾患にかかりやすい素質を持っているということは、その疾患にかかりやすい遺伝子を有していることであり、遺伝子により受け継がれていることであり、染色体の分裂に関することである。いくら染色体の配列がわかっても、遺伝子の組換えを行ってもその人の生活様式により、即ち環境により変化するものである。完全といえるものではないのではと思う。

老化は細胞・組織の退化変性であり、不老長寿はあり得ないことである。

死は遅かれ早かれ来るものである。いかにして老化を送らすかである。そのためには体を鍛えなくてはならない。個々の細胞・組織の機能を賦活するかである。分裂を繰り返すごとに染色体に変化を生じるとされている。この変化を遅らせることである。

CPLは他の健康食品とは異なり、細胞そのものを賦活し、悪性腫瘍に対しては選択的に悪性細胞の解糖系阻害に働く。もちろん、賦活するには酵素・核酸・ビタミン類の必要なことはいままでのない。この必要とされる酵素・核酸・ある種のビタミン類の合成にも CPL はかかわっていると考えられる。

● CPLの他の組織に及ぼす影響

CPL が癌細胞の嫌氣的代謝過程を阻害するという事は、その背景に好氣的代謝過程にも何らかの働きを示すものと考えられる。その一つとして細胞内脂質代謝への影響を考え、血清及び各臓器・組織内のトリグリセライドなどの代謝過程に及ぼす CPL 投与の影響を検討した。

(トリセグライド、すなわちトリアシルグリセロールは中性脂肪の一つで、主として脂肪細胞に貯えられる。細胞の活性が低下した状態で細胞中に増加・蓄積することがある。膵リパーゼにより加水分解され、消化管より吸収される。体内では糖または脂肪の分解によって生成したグリセロール 3-リン酸から合成される。)

CPL の投与は脂質系代謝系に影響を与え、特にトリグリセライドの脂肪酸組成を変え不飽和化を起こすこと、さらに細胞を構成するリン脂質の組成に変化を来すことは、筋トレーニングに何らかの影響を及ぼすものと考えられ、CPL が筋持久性維持に働くものと解された。

我々の体を動かしている骨格筋には赤筋とよばれるものと白筋と呼ばれるものがある。白筋は一般的に体の表面に近いところに分布し、急激な働きをするが、疲労しやすく、赤筋は骨格に近い深い部分にあり、長い持続性の収縮に適した筋である。赤筋の代謝は有酸素活性が高く、白筋は解凍系酵素活性が高い。筋小胞体に存在する Ca^{++} が筋収縮に関係があり、膜電位の変化によって Ca^{++} が遊離し、 $Mg - ATP$ の存在のもとに収縮反応の調整にあずかっているものと思われる。筋収縮の直接エネルギー源には ATP のほか ADP・AMP が必要なことも明らかにされている。筋収縮の化学的变化を起こす蛋白質、脂質及び等質の分解であり、特に筋のエネルギー源は後二者に存在している。解凍過程でグリコーゲン・ブドウ糖からピルビン酸まで代謝される間は、無酸素的に行われている。グリコーゲンの解糖を促進させるのは無機リンであり、この間に ATP が産生される。筋収縮では ATP がエネルギー源として利用され、酸素が供給されないと乳酸になるが、これが酸素に会うとグリコーゲンに再合成される。脂質はグリセリンと脂肪酸に分解され、アセチル Co - A を介して TCA サイクルに入り ATP が作られる。CPL の作用機序の一つとして細胞内小器官の働きを活性化し、解糖系、TCA

サイクル、組織の呼吸系に働き、ATPなどの産生に深く係っていることから、CPLは筋持久性維持に必要なものと考えられる。これらの骨格筋に限らず、平滑筋と呼ばれる消化管などに分布する不随意筋（自分の意識では動かない）の収縮、さらには心筋（心臓の筋）などの収縮・細胞代謝にもCPLは必要なことが分かってきている。

さらに、難治性疾患に罹患した患者へのCPL投与中、下痢などに苦しむ者で便通の改善が認められ、中には便秘が改善したものもあった。そこで、一般の便秘に悩む者にも投与し、排便が好転、緩下剤の服用もなくなったということは、便秘の原因でもある腸管の運動・吸収といった面への改善も考えられ、生化学的・細胞学的にも細胞内小器官の機能の改善、特に脂質代謝を含め細胞内代謝の改善が見られ、吸収された物資が門脈を経て肝臓に取り込まれ、肝臓での分解・合成・蓄積など、これらの機能の改善、さらには全身の機能改善が考えられる。

このようなことから、CPLは各代謝過程に働き、健康な人の正常な細胞・組織に対してはその機能の亢進に働くものと考えられ、免疫系疾患や肝・腎機能障害、さらには内分泌性疾患、悪性腫瘍を含む難治疾患に罹患した者には異常な代謝過程への障害に選択的に働き、正常な細胞・組織または機能の減弱した細胞・組織に対してはその機能を賦活することによって、その症状の軽減・改善に影響を与えるものと考えられる。さらにCPLを加えた集学的療法により一層高い効果が期待されるものと考えられる。

● 健康食品に対する考え

健康食品等の服用には慎重でなければならない。

薬理学・生科学・解剖学にも詳しい医師とともに相談し、指示により使用すべきものと思われるが、CPLは生体の状態に応じて細胞から合成・分泌される一種の生体防衛反応物質と考えられるが、その分泌には限度があると思われる。

そこで、生物活性がまったく同一なものを合成し、それを体内に入れることにより細胞機能を改善し、正常な細胞ではその機能を高め、細胞の活性化を促し、異常な細胞に対してはその代謝過程を阻害し細胞を変性に陥らせることなどから、健康を保ち、疾患に罹患しないためにも、そして疾患を克服し、健康な体に回復させるためにも必要なものと考えられる。

さらには、研究結果から予防医学・スポーツ医学への応用も期待されている。CPLの研究については、これまでも細胞生物学研究所などによる研究があり、学会及び学会誌などへの発表・投稿もあり、さらに最近、一部病院・医院・動物診療所ならびに諸大学医学部・薬学部・微生物学部・環境学部他その臨床研究および物性追及に取り組んでおり、基

礎的研究から臨床および治験そして応用開発といった幅広い支援を得ている。

● CPL に対する考察

CPL は 1982 年、癌細胞に関する研究に端を発し、ヒト癌細胞—正二倍体ヒト皮膚線維芽細胞との混合培養系において、正常細胞に細胞融解性の変化が生じ、癌細胞にも致死効果のあることが認められ、また、ある条件下で癌細胞を培養した後の **Conditioned Medium** が同種または他種のヒト癌由来培養細胞に対して著名な増殖抑制作用及び致死効果を示すこと、それが **nutritional defect** によるものではなく、何らかの物質が産生され放出される結果であり、正常細胞との共存において産生及び放出が高められることが確認された。その後、さらに研究を進め産生・放出されたと考えられる分画を **Conditioned Medium** より抽出して分析したところ、分子量 2,000 以下の物質であることが判明した。

しかしながら、この物質の分離抽出及び精製を繰り返し、得られた抽出物の解析を試みると共に、**in vitro** での実験を重ねて生物活性を検討したが、十分な結果を得ることができなかった。

1986 年、分離抽出方法に改良を加え、抽出した物質について精査したところ、抽出物の **NMR** スペクトルで多数の乳酸が検知され、各分画に広く分布していることを確認した。この分画の成分はいずれも **in vitro** で生物活性を示した。

さらに、分離抽出を重ねた結果、ブタノール及び酢酸エチルで抽出したものに最も強い生物活性が認められることが判明した。

この抽出物について解析を行ったところ、普通の乳酸ではなく、鎖状または環状の低分子量オリゴマーで、超分子（**Spur molecule**）構造を示す物質であると考えられ、これらに生物活性の存在することが確認された。

この物質の生物活性については国内を初め諸外国の医学会・化学会を通じてこれまでに全く報告されてなく、もちろん抽出されたこともなかった。当時はあまり関心を払われることもなく、このものの合成は不可能とされていた。

しかし、抽出物の構造が推定されたことから、合成法の検討に着手し、1990 年~1991 年にかけて世界に先駆けてその合成に成功した。

解析の結果、この合成物質は **Conditioned Medium** からの抽出物質と同様に超分子構造を取る環状及び鎖状オリゴマーからなると考えられ、これらのオリゴマーの構造式は図 1 に示されるようなものであり、重合度 n は 2~23 と判定された。

臨床例

表1 CPLの型・構造式・重合度

	基本構造式	重合度 (z)
CR型	$(C_3H_4O_2)_z$	2 ~ 23
OC型	$(C_3H_4O_2)_z - H_2O$	2 ~ 23

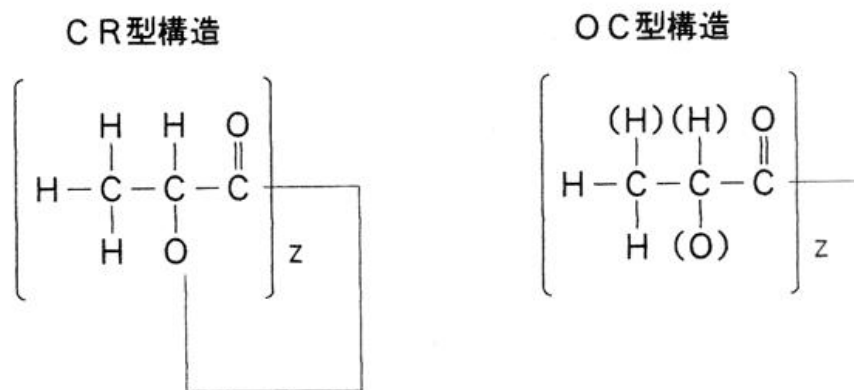


図1 CPLの環状及び鎖状オリゴマー分子の構造式

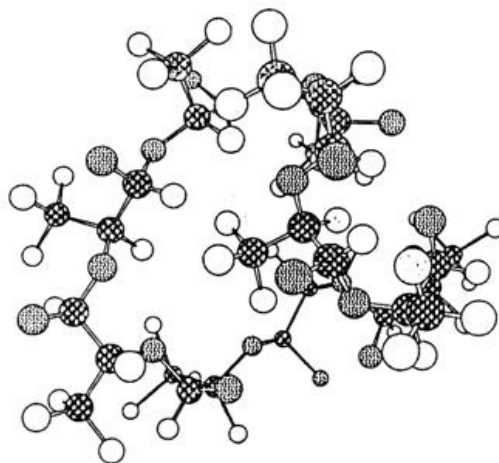


図2 Computer-modeled molecular structure of $(C_3H_4O_2)_z$ minus H_2O with a C-shaped curled ring and an open chain feature. O, Dotted spheres; H, open white spheres; C, mesh cross-line spheres.

2種類のオリゴマー分子のうち、CR型オリゴマー分子 ($C_3H_4O_2$)_z は閉鎖環状リングを示し、高重合度 ($n>6$) では長楕円形閉鎖環状リングを示すと考えられ (図2)、OCのオリゴマー分子 $\{(C_3H_4O_2)_z - H_2O\}$ は鎖状を示すと考えられる。

この2種類のオリゴマー分子は活性化しやすい構造を有し、分枝認識、物質の連結および輸送、そして触媒作用を発揮し得る構造でもあり、特に環状CR型はホスト分子になり、OC型はゲスト分子になって有機化学的働きをするものと考えられる。

また、極性を有さず、生体内を容易に循環しやすい活性化低分子有機物と考えられ、水やブドウ糖などの単分子低分子有機物と反応しやすい構造で、互いに連結してさらに高分子を形成することや、分解して二酸化炭素と水に分解しやすい中間オリゴマーと考える。

実験を通じ、CPLは致死量を決定できないくらいほど安全性の高い物質ということが確認され、通常の投与では致死量を考えなくてもよいと思われる。

静脈注射の場合、溶媒の問題を解決することができるか、点滴または注射の速度を考慮すれば、全く致死量のことを考えなくても良いのではなかろうか。

実験上からも副作用は全くみられず、血液一般、生化学的検査、尿、便検査などのほか、食欲、体重などの一般状態にも影響をおよぼさないことも確認されている。

種々の研究結果、CPLに制癌作用・増殖抑制作用を有することが明らかとなり、これによって延命効果のみられることが示唆され、集学的療法により、さらにその効果が高まることから、これらの疾患の治療に用いられる種々の薬剤と併用して投与すべき物質の一つであると思われる。

細胞組織学的には、癌細胞の核の膨化、クロマチンの減少、空胞形成など細胞の脆弱化のほか、アポトシスがみられること、それらは細胞内小器官の働き代謝過程が阻害されたと考えられ、生化学的には嫌氣的解糖系のピルビン酸キナーゼ及び乳酸脱水素酵素の活性を阻害する機能を有するためであることが判明している。

これらによって腫瘍細胞が必要とする嫌氣的解糖系によるエネルギーの供給及び核酸やリン脂質などの合成をそしめるために起る現象が、CPLの作用本態と判明される。しかし、正常細胞の存在下で生物活性の高まることなどを考えると、CPLの作用機序は生体防衛反応の一つとも考えられ、制癌以外の難治疾患にも使用できるものと考えられる。また、これらのことは老化した細胞の活性化にも影響を及ぼすものと考えられ、幅広く応用できるものではないかと思われる。

ちなみに、嫌氣的解糖系はほとんどの生物に存在する代謝経路で、根幹的エネルギー獲得系であり、他の代謝経路との関係が深いということである。

動物は主として T - Cell により、免疫監視機構が担われていると考えられていたが、NK - Cell、マクロファージなども一役担っていて、細胞分裂に際し、突然変異が起こらないように常に監視しており、悪性変化を抑制的に働いている。

免疫療法に用いられる薬剤は、亢進した免疫応答能を抑制し、免疫機能の低下したものに対しては免疫応答能を賦活するというもので、正常な免疫機能の働いているものには何等影響を与えないと言った作用を有する治療剤である。

大別として生物学的物質としては、細胞成分 (BCG ワクチン) 多糖 (クレスチン・レンチナンなど) リポ多糖・ポリペプチド (サイトカン・胸腺因子など) オリゴヌクレオチドなどがあり、合成されたものとしてはイノシブレックス・ロベンザリッドなど N 化合物 (デキストランコポリマー) などの他、ポリヌクレオチド、合成生体成分 (チモポエチンなど) がある。これらは、自己免疫疾患、悪性腫瘍、免疫不全、アレルギー、感染症、老化などに良いとされている。

基礎実験によると免疫担当細胞の機能賦活・細胞分化推進に良いとされているものの、作用機序が解明されてはいない。

Coombs・Cell によると免疫薬理学的機序による分類では、免疫組織学的障害。

類別によると I 型 (即時型) II 型 (細胞障害型) III (免疫複合体型) IV 型 (遅延型) にわけられ、これにより、これら治療薬は分類されている。

臨床評価のための免疫学的パラメーターや副作用を予測するモニタリングシステムは現在まだ確立されていない。

しかし、現在使用されている全ての物については、作用がほとんど認められないとか、副作用がある。併用薬剤に制限があることや、使用により逆に免疫能の低下を認めるものもある。「日本薬局方」。

CPL は生化学的に悪性腫瘍や、異常な細胞に対しては解糖系に働き、合成を阻成し、細胞破壊に働き、正常な細胞に対しては免疫能を高めると言う働きを有し、副作用は全くなく、併用薬剤の問題もなく、免疫機能の正常なものには影響はなく、低下しているものには賦活作用を、免疫機能の亢進しているものには正常化をはかり、体を構成する細胞の機能を賦活し、正常機能を維持するように働き、免疫能を正常に働かせる機序があると考えられる。