

## 青壮年の免疫機能と QOL に及ぼす ニゲロオリゴ糖液糖摂取の影響

### Effects of Intake of Nigerooligosaccharides-supplemented Syrup on the Immune Function and Quality of Life in Healthy Young Adult Subjects

室崎 伸二<sup>1)</sup> 池松 秀之<sup>2)</sup> 広瀬 義隆<sup>1)</sup>  
山本 佳弘<sup>1)</sup> 湯上 進<sup>3)</sup> 野本亀久雄<sup>4)</sup>

#### ABSTRACT

**Background** We have shown that nigerooligosaccharides (NOS), an immunopotentiating foodstuff comprised of nigerose and nigerosylmaltooligosaccharides, has beneficial effects on health related QOL as well as immune function in the healthy elderly.

**Objective** To study the effects of NOS-supplemented syrup on the immune function and the health related QOL in healthy young adult subjects.

**Methods** A randomized, single-blind, placebo-controlled, parallel-group study comprising 22 healthy subjects (1 man and 21 women, aged 20-40 years) was carried out. The subjects were randomized to receive 10g/day of NOS-supplemented syrup or matching syrup for 12 weeks, followed by a 4-week wash-out period. Blastogenesis and cytokine productions induced by concanavalin A (Con A) and OK-432 and natural killer (NK) activity of peripheral blood mononuclear cells were measured every 4 weeks. Health-related QOL was assessed using a self-rating questionnaire with 24 items.

**Results** Con A-induced blastogenesis in NOS group was significantly higher ( $p = 0.008$ ) during the dietary period than that during the non-dietary period, when it was normalized by control mean measurement at respective time point. It was also higher than that in control group during the dietary period and returned to the baseline level after the wash-out period in percentage increases from baseline (at week 0). OK-432-induced blastogenesis and Con A- and OK-432-induced cytokine productions were not different within NOS group and between groups. Although NK activity in NOS group significantly decreased during the dietary period as well as after the wash-out period compared with control group, its decrease was partial within NOS group. Health-related QOL was not different within group and between groups.

**Conclusion** Mild augmentation of T cell mitogen response by daily intake of NOS-supplemented syrup, which has been observed in the healthy elderly, was also recognized in the healthy young adult subjects.

<sup>1)</sup> 武田食品工業株式会社 研究開発部    <sup>2)</sup> 医療法人原土井病院 臨床研究部    <sup>3)</sup> 株式会社生存環境科学研究所    <sup>4)</sup> 九州大学名誉教授

Shinji Murosaki, Yoshitaka Hirose and Yoshihiro Yamamoto : Research & Development Section, Takeda Food Products, Ltd. ; Hideyuki Ikematsu : Department of Clinical Research, Hara-Doi Hospital ; Susumu Yukami : Institute of Bioexistence, Inc. ; Kikuo Nomoto : Professor Emeritus, Kyushu University

KEY WORDS Nigerooligosaccharides, Immune function, Blastogenesis, T cells

## はじめに

ニゲロースは、D-グルコースが $\alpha$ -1, 3-グルコシド結合した二糖類であり、日本酒、ハチミツその他食品中に少量含有されている。Acremonium 属由来の酵素により、ニゲロースとニゲロシルマルトオリゴ糖の混合物であるニゲロオリゴ糖が産生されることが発見され<sup>1)</sup>、現在、ニゲロオリゴ糖含有製品が工業的に製造され、日常的に摂取されている。

ニゲロオリゴ糖は、マウス脾臓細胞培養試験で、マイトジェン刺激増殖反応ならびに乳酸菌死菌体刺激インターロイキン12 (IL-12) およびインターフェロン $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ) 産生を増強し、マウス経口投与試験において、IL-12 および IFN- $\gamma$  産生能を上昇させ、フルオロウラシル過剰投与による内因性感染モデルにおける生存期間を延長させた<sup>2)</sup>。IL-12 は Tヘルパー1 (Th1) 型免疫応答を誘導するサイトカインとして中心的役割を果たしており<sup>3)</sup>、一方、IFN- $\gamma$  は Th1 型免疫応答において重要な役割を担っている<sup>4)</sup>、ニゲロオリゴ糖による Th1 型免疫応答の増強が示唆されている。

高齢者では、免疫機能低下に伴い感染症に対する抵抗性が低下し、日和見感染を起こしやすく、その結果、生活の質 (QOL) の低下が予測される。そこで、65歳以上の健常高齢者を対象に、ニゲロオリゴ糖液糖4週間摂取の試験を行ったところ、ニゲロオリゴ糖液糖摂取者の健康関連 QOL が有意に向上し、T細胞マイトジェンなどに対するリンパ球芽球化反応も上昇する傾向を示した<sup>5)</sup>。

今回、われわれは、免疫機能が比較的良好に働いていると考えられる健常若年者を対象に、ニゲロオリゴ糖液糖が免疫機能と QOL に及ぼす影響を検討した。

## I 試験方法

### 1 対象

試験の目的および方法、予測される効果および不

利益、自由参加であること、参加に同意しても随時撤回できること等を十分に説明し、自由意思による同意を文書により得られた年齢20~40歳の若年者を対象とし、ヘルシンキ宣言による倫理的原則を遵守のうえ実施した。糖尿病患者および重篤な疾病をもつ者、その他医師が不適当と判断した者は対象から除外した。

### 2 試験食品

被験食品は、ニゲロオリゴ糖液糖 (全糖量73%、ニゲロオリゴ糖含有量30%、日本食品化工(株)製)で、対照食品としてハイマルトースシラップMC-45 (全糖量71%、日本食品化工(株)製)を用いた。両試験食品をそれぞれ同一のアルミチューブ (放出重量10g、被験食品は水分27%、ニゲロオリゴ糖含量30%) に充填し、試験食品間の識別を不能とした。

### 3 摂取方法および試験期間

本試験はニゲロオリゴ糖液糖10g摂取群 (以下 NOS 群) および対照群の2群からなる単盲検比較試験とした。被験者の各群への割付はコントローラーが無作為に行った。被験者に1日あたり、NOS群にはニゲロオリゴ糖液糖チューブ1本を、対照群にはハイマルトースシラップMC-45チューブ1本を与え、任意の時間に任意の方法で摂取するよう指示し、12週間の試験食品摂取期間を設けた。試験食品摂取終了後4週間のウォッシュアウト期間を設け、試験期間は計16週間とした。

### 4 調査項目

#### 1) 被験者背景

試験食品摂取開始前に性別、年齢、疾患がある場合の診断名などを調査した。

#### 2) 摂取状況

摂取4週目、8週目および12週目に、被験者の摂取状況を調査し、「すべて食べている」「ほとんど食べている」「半分くらい食べている」「1/3くらい食べている」「ほとんど食べていない」の5段階で判定した。

#### 3) 採血時体調

「この2日間発熱はありませんでしたか?」およ

び「この2日間風邪薬をのみましたか？」の二つの質問を、試験食品摂取前、摂取4週目、8週目および12週目および摂取終了4週後の採血時に行い、2日間の体調を記録した。発熱が記録された採血時の免疫機能データは解析から除外した。

#### 4) 有害事象

試験食品摂取期間中に認めた重篤な有害事象は、症状・程度、発現日、摂取の継続、処置、転帰および試験食品との因果関係を調査した。因果関係は「なし」、「多分なし」、「多分あり」、「あり」、「判断不能」の5段階で判定した。

#### 5) 免疫機能

試験食品摂取前、摂取4週目、8週目および12週目および摂取終了4週後に採血し、血液単核球を調製した後、①コンカナバリンA (以下Con A) 刺激芽球化反応、②Con A刺激IFN- $\gamma$ 産生、③溶連菌製剤ピシバニール® (以下OK-432) 刺激芽球化反応、④OK-432刺激IL-12産生、⑤NK活性を測定した。

血液単核球は比重遠心分離法 (Conray-Ficoll,  $d = 1.077$ ) により分離した。細胞数を  $1 \times 10^6/\text{mL}$  に調製し、Con A (終濃度  $2 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) またはOK-432 (死菌体として終濃度  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$ ) 存在下または非存在下 (非刺激) で24時間培養し上清を凍結保存した。上清中のグルコース濃度を酵素法にて測定し、芽球化反応の程度を非刺激培養に対する刺激培養のグルコース消費量の比 (刺激指数, SI) で示した<sup>9)</sup>。Con A培養上清中IFN- $\gamma$ およびOK-432培養上清中IL-12p70濃度はELISA法にて測定し、濃度を  $\log_{10}$  変換して示した。NK活性は常法に従い<sup>11)</sup>、エフェクター細胞として血液単核球を、ターゲット細胞として<sup>51</sup>Cr標識K562細胞を用い、ET比20で3.5時間反応させて測定し、NK活性を特異的<sup>51</sup>Cr放出率で示した。

NK活性に関しては、*in vitro*でのニゲロオリゴ糖の作用も調べた。健康若壮年4名から血液単核球を調製し、高純度ニゲロオリゴ糖 (グルコース3.3%、ニゲロース16.5%、ニゲロシルグルコースを主体とするニゲロオリゴ糖3糖画分38.2%、ニゲロシルマルトースを主体とするニゲロオリゴ糖4糖以上画分31.3%、マルトオリゴ糖10.7%) を終濃度  $1 \mu\text{g}/\text{mL}$  および  $10 \mu\text{g}/\text{mL}$  濃度で、NK活性測定時に共存させ、NK活性に及ぼすニゲロオリゴ糖の直接的な影

響を調べた。NK活性は、ターゲット細胞としてcalcein AM標識K562細胞を用い、ET比10で4時間反応させて測定し、NK活性を特異的calcein AM放出率で示した<sup>9)</sup>。いずれも四重測定で行った。

#### 6) QOL

試験食品摂取前および摂取終了時に、身体的事項および精神心理的事項に関する24項目の質問に対して3選択肢から回答する自己記入方式の調査書 (附表) により、被験者の健康関連QOLを調査した<sup>9)</sup>。

各項目ともQOLが良いと思われる順から3点、2点、1点とし、24質問項目の合計点 (最低24点~最高72点) でQOLを評価した。QOLの向上度は摂取前後のQOL合計点の変化が、2点以上増加を向上、0および1点を不変、-1点以下を低下とした。

#### 5 中止脱落基準

重篤な症状が発現した場合、被験者から中止の申し出があった場合、あるいはそれ以外の理由で担当医師が中止と判断した場合は、速やかに当該被験者の摂取を中止できることとした。摂取中止の時は、中止の理由および摂取中止の判断が医師の判断か、被験者の判断によるものであるかを記入することとした。

#### 6 統計解析

##### 1) 被験者背景

性別の群間比較はカイ二乗検定により、年齢および試験食品摂取前 (ベースライン) の各免疫機能およびQOL合計点の群間比較はt検定により行った。

##### 2) 免疫機能

リンパ球芽球化反応試験は、比較的再現性が良いことより、免疫学的検査に利用されているが<sup>10)</sup>、組織培養反応という不安定な検査手法をとるために、対照検体の検査値に対する相対値を用いることで信頼性が高められる<sup>11)</sup>。サイトカイン産生試験も細胞培養反応の検査手法をとり、また、細胞傷害性測定でも対照をおくことが推奨されている<sup>10)</sup>。以上のことから、各項目の測定値を同週の対照群平均値で除した相対値を求め群内比較に用いた。摂取期間外 (試験食品摂取前および試験食品摂取終了4週後) と摂取期間中 (試験食品摂取4週目、8週目および12週目) の相対値をそれぞれ平均し、対応のあるt検定で群内比較した。また、試験食品摂取4週目、8

週目および12週目および摂取終了4週後の各項目のベースラインに対する変化率を算出し、Mann-WhitneyのU検定で群間比較した。

NK活性の*in vitro*の試験結果は、ニゲロオリゴ糖非添加群を対照群とし1 $\mu$ g/mLおよび10 $\mu$ g/mL濃度添加群との差をDunnettの検定で、被験者ごとに解析した。

### 3) QOL

試験食品摂取前後のQOL合計点を、符号付き順位和検定で群内比較した。QOL向上度をMann-WhitneyのU検定を用いて群間比較した。

解析は統計ソフトウェアStatView (Abacus Concepts, Berkeley, CA)を用いて行い、各検定において、危険率が5%未満の場合を「有意差あり」とし、10%未満の場合は「傾向あり」とした。

## II 結 果

### 1 解析対象および摂取状況

本試験は22名(平均年齢26歳, 男性1名, 女性21名)を対象に, 2001年3月から7月にかけて実施した。被験者の内訳を図1に示した。11名を対照群, 11名をNOS群に無作為に割り付けた。試験の中止・脱落例はなかった。対照群1名およびNOS群2名の摂取状況が「ほとんど食べている」だったが解析には影響なしとした。他の被験者は「すべて食べている」だった。

対照群1名が摂取終了4週後に, NOS群1名が摂取開始前に発熱がみられたので, 該当する免疫機能データは解析から除外した。

### 2 被験者背景

被験者背景を表1に示した。性別, 年齢, ベースラインの免疫機能測定値およびQOL合計点は, 2群間に差はなかった。

### 3 免疫機能

#### 1) 芽球化反応

血液単核球のCon AおよびOK-432刺激芽球化反応の試験食品摂取期間中と摂取期間外の群内比較およびベースラインからの変化率の経時変化を図2および図3に示した。NOS群のCon A刺激芽球化反応は, 11名中10名で摂取期間中の値が摂取期間外より高値を示し, 群内比較した結果, ニゲロオリゴ糖

液糖摂取によるCon A刺激芽球化反応の有意な上昇がみられた( $p = 0.008$ )。ベースラインからの変化率は, 群間に有意差はなかったが, NOS群では摂取期間中の変化率が対照群よりも高めであり, 摂取終了後にはベースラインレベルに復帰した。OK-432刺激芽球化反応は, NOS群内に摂取期間中と期間外の差はなかったが, 高値者は低下し, 低値者は上昇する動向がみられた。ベースラインからの変化率は, 群間の有意差はなかった。

#### 2) サイトカイン産生

血液単核球のCon A刺激IFN- $\gamma$ 産生およびOK-432刺激IL-12産生の試験食品摂取期間中と摂取期間外の群内比較およびベースラインからの変化率の経時変化を図4および図5に示した。Con A刺激IFN- $\gamma$ 産生およびOK-432刺激IL-12産生はいずれも, NOS群内に摂取期間中と期間外の差はなく, ベースラインからの変化率も群間差はなかった。ニゲロオリゴ糖液糖摂取によるサイトカイン産生への影響はみられなかった。

#### 3) NK活性

血液単核球のNK活性の試験食品摂取期間中と摂取期間外の群内比較およびベースラインからの変化率の経時変化を図6に示した。NOS群のNK活性は, 11名中7名で摂取期間中の値が摂取期間外より低値を示し, ニゲロオリゴ糖液糖摂取による低下傾向がみられた( $p = 0.092$ )。NK活性の臨床参考値(樹エスアールエル設定値, 20代健常者50名の結果)は18~40%であるが, 半数の被験者がこの値を上回っており(全被験者ベースライン中央値: 39%), 今回の被験者のNK活性は若干高値だった。試験開始後, 対照群ではNK活性が経時的に上昇し, NOS群では臨床参考値内での低下がみられた。その結果, 摂取期間中のベースラインからの変化率に有意な群間差がみられ, さらに, その差はウォッシュアウト後も認められた。

#### 4) NK活性への直接作用

青壮年4名から調製した血液単核球のNK活性に及ぼすニゲロオリゴ糖の直接作用を調べた結果を図7に示した。いずれの被験者においてもニゲロオリゴ糖添加によるNK活性の有意な上昇あるいは低下はみられなかった。

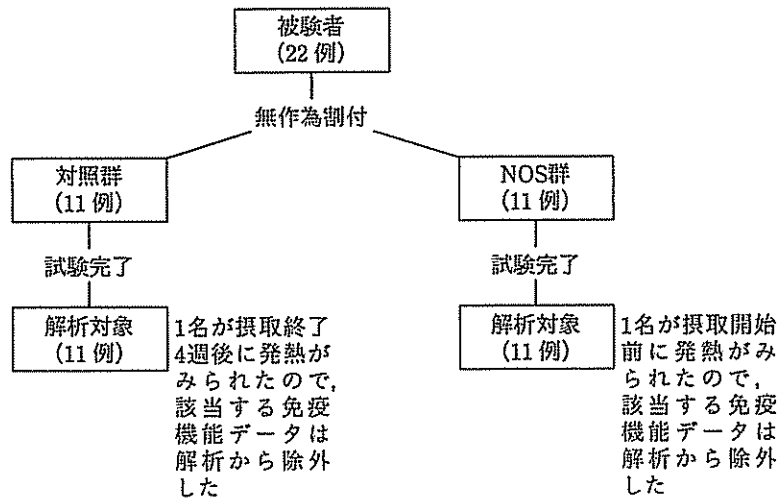


図 1 被験者の内訳

表 1 被験者背景

項目	分類	対照群	NOS群	合計	p 値
		11名	11名	22名	
性別	男	0	1	1	0.306
	女	11	10	21	
年齢 (歳)	平均値±標準偏差	26.2±6.7	25.5±6.5	25.9±6.5	0.824
Con A 芽球化 (SI)	平均値±標準偏差	1.10±0.09	1.09±0.14	1.10±0.12	0.829
OK-432 芽球化 (SI)	平均値±標準偏差	0.81±0.14	0.88±0.14	0.85±0.14	0.279
IFN- $\gamma$ 産生 Log <sub>10</sub> (pg/mL)	平均値±標準偏差	2.57±0.52	2.81±0.66	2.68±0.59	0.369
IL-12 産生 Log <sub>10</sub> (pg/mL)	平均値±標準偏差	1.37±0.25	1.40±0.23	1.38±0.24	0.767
NK 活性 (%)	平均値±標準偏差	40.5±12.9	41.9±12.2	41.1±12.3	0.796
QOL (合計点)	平均値±標準偏差	62.3±6.5	65.0±5.0	63.6±5.8	0.283

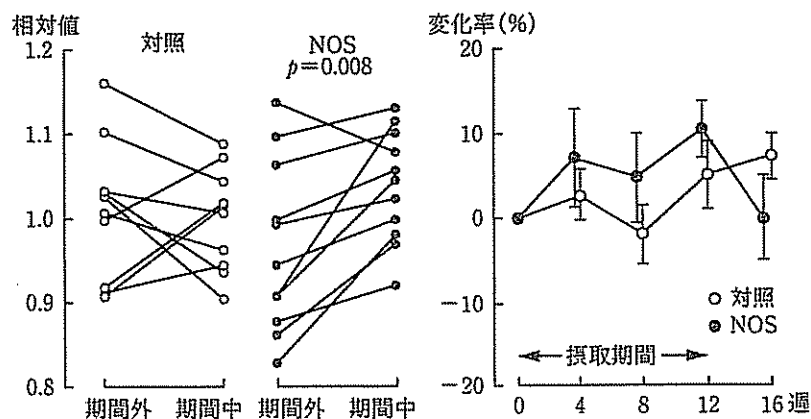


図 2 血液単核球 Con A 刺激芽球化反応の試験食品摂取期間中と摂取期間外の相対値比較およびベースラインからの変化率 (平均値±標準誤差) の経時変化

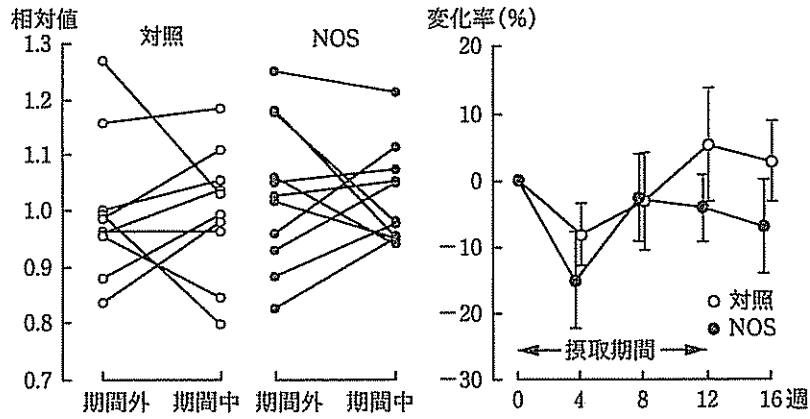


図3 血液単核球OK-432刺激芽球化反応の試験食品摂取期間中と摂取期間外の相対値比較およびベースラインからの変化率(平均値±標準誤差)の経時変化

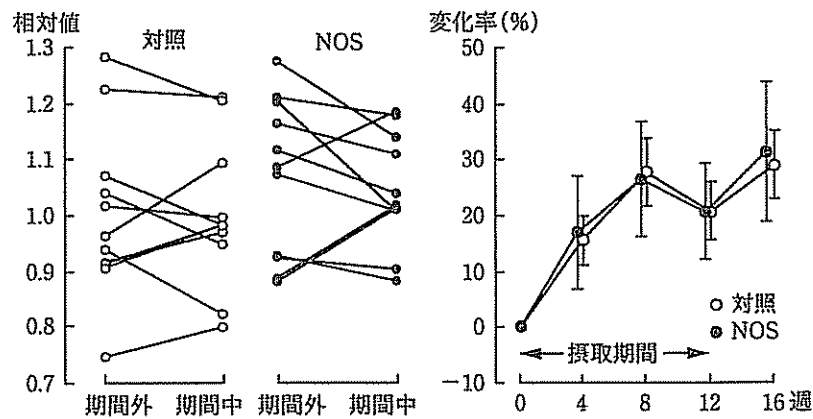


図4 血液単核球Con A刺激IFN- $\gamma$ 産生の試験食品摂取期間中と摂取期間外の相対値比較およびベースラインからの変化率(平均値±標準誤差)の経時変化

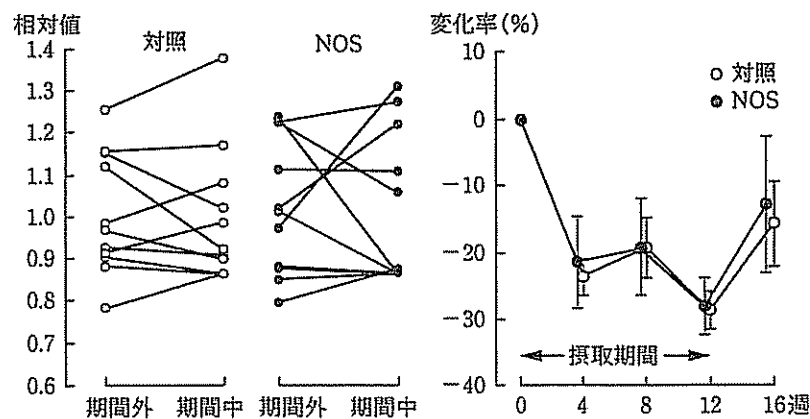


図5 血液単核球OK-432刺激IL-12産生の試験食品摂取期間中と摂取期間外の相対値比較およびベースラインからの変化率(平均値±標準誤差)の経時変化

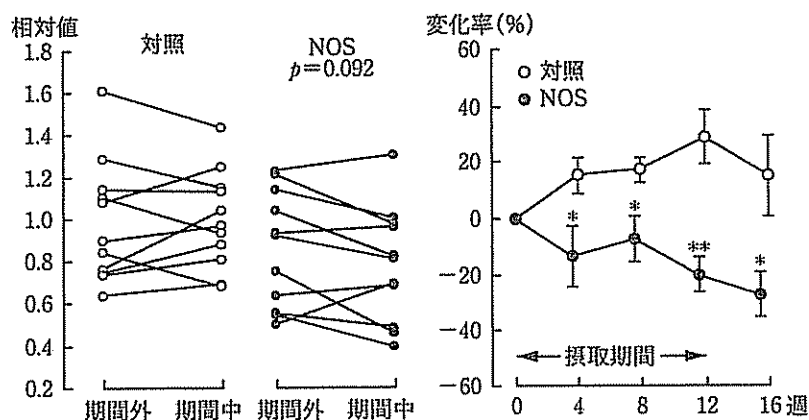


図 6 血液単核球NK活性の試験食品摂取期間中と摂取期間外の相対値比較およびベースラインからの変化率(平均値±標準誤差)の経時変化

\* $p < 0.05$  \*\* $p < 0.01$  対照群

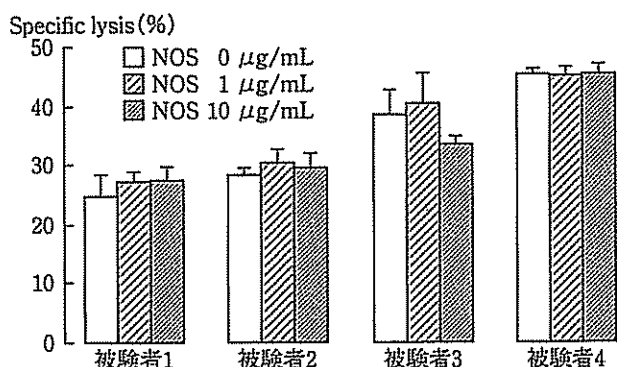


図 7 血液単核球NK活性に及ぼすニゲロオリゴ糖の直接作用。結果は平均値±標準誤差で示した

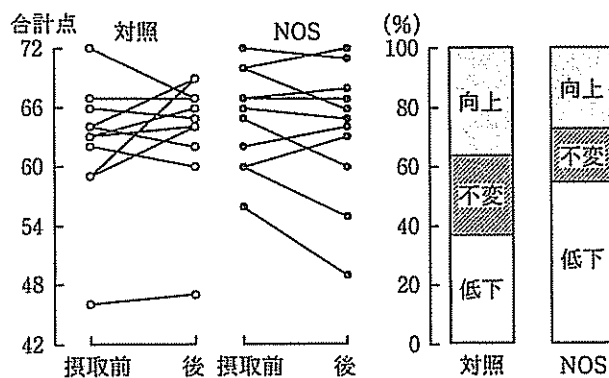


図 8 健康関連QOLの試験食品摂取前後の合計点変化およびQOL向上度の群間比較

#### 4 健康関連QOL

QOL合計点の試験食品摂取前後の群内比較およびQOL向上度の群間比較を図8に示した。対照群では4名が向上、3名が不変、4名が低下し、NOS群では3名が向上、2名が不変、6名が低下した。いずれの群も摂取前後のQOL合計点に差はなく、また、QOL向上度の群間差もなかった。

#### 5 有害事象

試験期間中に有害事象は記載されなかった。採血時体調は、対照群1名が摂取終了4週後に、NOS群1名が摂取開始前に発熱がみられた以外、NOS群1名で摂取4週目および8週目の「風邪薬服用」がみられただけで、他に「発熱」および「風邪薬服用」はなかった。

#### III 考 察

65歳以上の健常高齢者を対象とした試験では、ニゲロオリゴ糖液糖摂取により健康関連QOLが向上し、T細胞マイトジェンなどに対するリンパ球芽球化反応も上昇した<sup>5)</sup>。そこで今回、ニゲロオリゴ糖液糖を20~40歳の健常青年に与え、免疫機能とQOLに及ぼす影響を調べた。ニゲロオリゴ糖液糖摂取期間中のCon A刺激芽球化反応は摂取期間外の値に比べて有意に高く、摂取期間中は対照群に比べて高値を示し、青年においてもニゲロオリゴ糖液糖摂取による免疫機能上昇はある程度再現された。一方、QOLの向上はみられなかった。

QOL (Quality of Life) は、「生活の質」や「生きざま」などと訳されており、「生活全般についての満

足感・幸福感」を意味する<sup>12)</sup>。SchipperはQOLの基本構成要素として、精神心理的事項、身体的事項、活動性事項および社会的事項の四つをあげているが<sup>13)</sup>、今回の試験における評価範囲は、身体および精神面が中心となる健康関連QOLとした。高齢者では免疫機能低下に伴い感染症に対する抵抗性が損なわれ、QOL低下が懸念されるが、そうした状況では、免疫機能が増進することにより、QOLが向上する可能性がある<sup>5)</sup>。一方、青壮年でも、ニゲロオリゴ糖液糖摂取によりCon A刺激芽球化反応は軽度上昇したが、QOLの向上にはつながらなかった。おそらく、青壮年では、あるレベル以上の免疫機能が維持されており、免疫機能低下に伴うQOL低下がないために、QOLの向上がみられなかったのであろう。

NK活性は種々の要因で変動することが知られている。喫煙や不安定な精神状態はNK活性低下と密接に関連しており<sup>14)</sup>、笑いによってNK活性は上昇するとの報告もあり<sup>15)</sup>、また、ウイルス感染はNK活性を上昇させる<sup>16,17)</sup>。さらに女性の場合、NK活性は月経周期に大きく影響され、卵胞期のNK活性が黄体期よりも有意に高いことが最近の研究で明らかにされている<sup>18)</sup>。したがって、免疫機能の指標としてNK活性を用いる場合、その変動要因には細心の注意を払わなければならない。ところが、本試験では、生活習慣の厳密なコントロールはしておらず、また、大半が女性被験者だったにもかかわらず、月経周期を記録しなかったため、結果は慎重に取り扱わなければならない。その点を考慮して、以下の考察を行った。

まず、NK活性のベースラインからの変化率がウォッシュアウト後もNOS群で低値だったことから問われる、ウォッシュアウト期間の妥当性について考察した。摂取期間中高値だったNOS群のCon A刺激芽球化反応の変化率がウォッシュアウト後にベースラインレベルに回復したことは、ウォッシュアウト期間に問題がなかったことを示唆する。また、経口摂取されたニゲロオリゴ糖は、大部分は消化管酵素による分解を受けるが<sup>19)</sup>、少量は吸収され血中に移行し、血中からは速やかに消失することをラットの経口投与試験およびヒトの末梢血による*in vitro*分解試験で確認しており(未発表)、吸収され

たニゲロオリゴ糖が、ウォッシュアウト期間後も体内に残存することは考えられない。さらに、培養細胞系で測定した通常のNK細胞の寿命は約5週間であり<sup>20)</sup>、自家造血幹細胞移植後の血液NK細胞の通常レベルへの回復は1ヵ月以内である<sup>21)</sup>などの報告から、大部分の血液NK細胞はウォッシュアウト期間中に入れ替わったと予測される。したがって、NK活性の変化率がウォッシュアウト後もNOS群で低値だった理由は、ニゲロオリゴ糖による影響ではなく、他の要因が影響した可能性が考えられる。

試験食品摂取期間中のNOS群のNK活性は、ベースラインからの変化率で示すと有意な低下だったが、対照補正值で示すとわずかな低下にすぎなかった。はたして、ニゲロオリゴ糖はNK活性に対してどのような影響を及ぼしたのかを考察した。われわれは、最近、ニゲロオリゴ糖の培養細胞系への添加、腹腔内投与および経口投与によりマウス肝臓単核球のNK活性が上昇し、同系腫瘍を移植したマウスの生存期間がニゲロオリゴ糖経口摂取により有意に延長することを報告している<sup>22)</sup>。一方、ニゲロオリゴ糖は、マウス血液単核球NK活性への直接作用はほとんどみられず(未発表)、今回の試験でも、ヒト血液単核球NK活性に対するニゲロオリゴ糖の直接作用はみられなかった。これらの知見からは、ニゲロオリゴ糖液糖摂取により血液単核球のNK活性が低下するとは推測できない。しかしながら、今回の試験におけるNOS群のNK活性低下を否定することはできず、その場合、NK活性低下の原因は、ニゲロオリゴ糖のNK細胞への直接的な作用ではなく、NOS群のCon A刺激芽球化反応の上昇とリンクした免疫系の代償機構により引き起こされた可能性が考えられる。生体内で起こるさまざまな免疫系の変化の相互の関連性について、今後詳細に検討を行う必要があると思われる。

## ま と め

20~40歳の健常者を対象に、ニゲロオリゴ糖液糖の連日摂取による血液単核球の芽球化反応、サイトカイン産生能およびNK活性および健康関連QOLに及ぼす影響を、ハイマルトースシラップを対照として単盲検法により比較検討した。ニゲロオリゴ糖



液糖は、1日あたり10gを任意の時間に任意の方法で12週間摂取された。

1) Con A 刺激芽球化反応をニゲロオリゴ糖摂取期間中と期間外で群内比較すると、摂取期間中に有意に高値を示した ( $p = 0.008$ )。また、ベースラインからの変化率が、NOS群で高値であったのは、摂取期間中に限られた。

2) OK-432 刺激芽球化反応および Con A 刺激 IFN- $\gamma$  および OK-432 刺激 IL-12 産生能は、ニゲロオリゴ糖液糖摂取の有無による群内比較およびベースラインからの変化率の群間比較において差はみられなかった。

3) NK 活性は、ニゲロオリゴ糖液糖摂取者の群内比較で、摂取期間中に低値傾向を示した ( $p = 0.092$ )。また、ベースラインからの変化率は、摂取期間中もウォッシュアウト後も NOS 群が有意に低値を示した。

4) QOL は、ニゲロオリゴ糖摂取前後の QOL 合計点の群内比較および QOL 向上度の群間比較において差はなかった。

青壮年のニゲロオリゴ糖液糖摂取により、高齢者で示された Con A 刺激芽球化反応の上昇が再現された。一方、高齢者で示されたニゲロオリゴ糖液糖摂取による健康関連 QOL の向上は、青壮年ではみられなかった。青壮年においても、ニゲロオリゴ糖液糖摂取による T 細胞マイトジェン応答性上昇が示唆されたことから、ニゲロオリゴ糖の健康増進への寄与が期待される結果だった。

## 文 献

- 1) Konishi Y, Shindo K. Production of nigerose, nigerosyl glucose, and nigerosyl maltose by *Acremonium sp.* S4G13. *Biosci Biotech Biochem* 1997; 61: 439-42.
- 2) Murosaki S, Muroyama K, Yamamoto Y, Kusaka H, Liu T, Yoshikai Y. Immunopotentiating activity of nigerooligosaccharides for the T helper 1-like immune response in mice. *Biosci Biotech Biochem* 1999; 63: 373-8.
- 3) Trinchieri G. Interleukin-12 and its role in the generation of TH1 cells. *Immunol Today* 1993; 14: 335-8.
- 4) Gajewski TF, Schell SR, Nau G, Fitch FW. Regulation of T-cell activation: differences among T-cell subsets. *Immunol Rev* 1989; 111: 79-110.
- 5) 室崎伸二, 池松秀之, 山本佳弘, 湯上進, 野本亀久雄.

- ニゲロオリゴ糖液糖摂取が健常高齢者の免疫機能と QOL に及ぼす影響. *薬理と治療* 2001; 29: 815-26.
- 6) De Cock W, De Cree J, Van Wauwe J, Verhaegen H. Measurement of mitogen stimulation of lymphocytes with a glucose consumption test. *J Immunol Methods* 1980; 33: 127-31.
  - 7) 安保徹. ナチュラルキラー (NK) 細胞活性. *日本臨床* 1990; 48 (増刊): 726-9.
  - 8) Lichtenfels R, Biddison WE, Schulz H, Vogt AB, Martin R. CARE-LASS (calcein-release-assay), an improved fluorescence-based test system to measure cytotoxic T lymphocyte activity. *J Immunol Methods* 1994; 172: 227-39.
  - 9) 池松秀之. 高齢者における免疫ミルカ錠の使用経験. *診断と治療* 2000; 88: 1945-8.
  - 10) 藪原明彦. リンパ球機能検査. 金井正光編. *臨床検査法提要*. 31 版. 金原出版; 1998. p. 961-75.
  - 11) 兼岡秀俊, 坂根剛. リンパ球芽球化反応試験. 大久保昭行, 和田攻, 永田直一, 矢崎義雄編. *臨床検査ガイド '95*. 文光堂; 1995. p. 731-5.
  - 12) 石原陽子. QOL の測定・評価と今後の課題. 石原陽子編. *新 QOL 調査と評価の手引き*. メディカルレビュー社; 2001. p. 449-71.
  - 13) Schipper H. 癌治療における Quality of Life. *癌と化学療法* 1990; 17: 716-25.
  - 14) Morimoto K, Takeshita T, Inoue-Sakurai C, Maruyama S. Lifestyles and mental health status are associated with natural killer cell and lymphokine-activated killer cell activities. *Sci Total Environ* 2001; 270: 3-11.
  - 15) 伊丹仁朗, 昇幹生, 手嶋秀毅. 笑いと免疫能. *心身医学* 1994; 34: 565-71.
  - 16) Skoner DP, Whiteside TL, Wilson JW, Doyle WJ, Herberman RB, Fireman P. Effect of influenza A virus infection on natural and adaptive cellular immunity. *Clin Immunol Immunopathol* 1996; 79: 294-302.
  - 17) Fawaz LM, Sharif-Askari E, Menezes J. Up-regulation of NK cytotoxic activity via IL-15 induction by different viruses: a comparative study. *J Immunol* 1999; 163: 4473-80.
  - 18) Souza SS, Castro FA, Mendonca HC, Palma PV, Morais FR, Ferriani RA, et al. Influence of menstrual cycle on NK activity. *J Reprod Immunol* 2001; 50 (2): 151-9.
  - 19) 山本健, 海野剛裕, 菅原正義, 台田敏尚. ニゲロスおよびニゲロシルマルトオリゴ糖含有シラップの特性. *応用糖質科学* 1999; 46: 475-82.
  - 20) Lo KMS, Vivier E, Rochet N, Dehni G, Levine H, Haseltine WA, et al. Infection of human natural killer (NK) cells with replication-defective human T cell leukemia virus type I provirus. Increased proliferative capacity and prolonged survival of functionally competent NK cells. *J Immunol* 1992; 149: 4101-8.
  - 21) Steingrimsdottir H, Gruber A, Bjorkholm M, Svensson A,

Hansson M. Immune reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in relation to underlying disease, type of high-dose therapy and infectious complications. Haematologica 2000 ; 85 : 832-8.

22) Murosaki S, Muroyama K, Yamamoto Y, Liu T, Yoshikai Y. Nigeroooligosaccharides augments natural killer activity of hepatic mononuclear cells in mice. Int Immunopharmacol 2002 ; 2 : 151-9.

附表 健康関連 QOL 調査書

質問事項	スコア		
	3	2	1
次のような症状がありますか？			
1. 頭痛・頭重	ない	かるい	つよい
2. めまい・立ちくらみ	ない	かるい	つよい
3. 肩こり	ない	かるい	つよい
4. 動悸	ない	かるい	つよい
5. 顔面紅潮	ない	かるい	つよい
6. しびれ感	ない	かるい	つよい
7. むくみ	ない	かるい	つよい
8. そう痒感	ない	かるい	つよい
9. 息切れ	ない	かるい	つよい
10. 便秘	ない	かるい	つよい
11. 関節の痛み・腫れ・強ばり	ない	かるい	つよい
身体の調子についてお聞かせ下さい。			
12. 一寸歩いたりするとすぐ疲れますか	ない	少し	よくある
13. のどがよく乾きますか	ない	少し	よくある
14. 食欲はありますか	ある	少し	ない
15. 食べ物はおいしいですか	うまい	まあまあ	まずい
16. 朝起きた時疲れが残っていますか	ない	少しある	ある
睡眠についてお聞かせ下さい。			
17. 寝つきはよいですか	よい	あまり良くない	悪い
18. 夜間排尿(小便)に起きますか	起きない	時々	よく起きる
19. 寝てもすぐ目が覚めますか	ない	時々	よく覚める
20. 悪い夢をよく見ますか	見ない	たまに	よく見る
日頃の気分についてお聞かせ下さい。			
21. 気分爽快ですか	はい	ふつう	爽快でない
22. いらいらすることがありますか	ない	時々	よくある
23. 何となく不安に駆られることがありますか	ない	時々	よくある
24. 気分が落ち込むことがありますか	ない	時々	よくある

\* \* \*