

「がん難民」をつくらないために標準治療^{プラス}

統合医療で がんを克つ

2023

5

vol.179

特別
インタビュー

シリーズ
医療の現場から

特集

創刊15周年記念

高濃度ビタミンC点滴療法

日本における高濃度ビタミンC点滴の草創期からの15年

柳澤厚生 国際オーソモレキュラー医学会会長・点滴療法研究会会長・鎌倉元氣クリニック名誉院長

高濃度ビタミンC点滴療法の現状と課題

澤登雅一 三番町ごきげんクリニック院長・東海大学血液腫瘍内科客員講師

水素ビタミンC併用療法

宮川メソッド がんの補完療法として

宮川路子 法政大学教授・下北沢西口クリニック院長

当院における高濃度ビタミンC点滴療法の位置づけ

大河内昌弘 おおこうち内科クリニック院長

みやけ内科クリニック

三宅光富院長に訊く

生活の質が保たれ、何か楽しいことができていて、
なおかつ、がんがコントロールできていることが良い
——高濃度ビタミンC点滴療法は、抗がん作用とともに、
副作用の軽減や病状のコントロール効果が期待でき、
補完治療としてお勧めできる

医療法人社団 健幸福会 龍ヶ崎大徳ヘルシークリニック
島倉秀也 院長に訊く

私のがん治療

個々の患者さんに合わせた治療法をご提案しますので
「治ったら〇〇をするのだ」との思いを胸にご相談いただけたら
と思います



統合

医療は

あきらめない 患者さん本位の医療とは



古田一徳
医療法人社団ケーイー
ふるたクリニック 理事長

CTC検査からがん治療へ アンチセンス治療について

以前に筆者は本誌でがん細胞の現状を知り、治療にも応用できるCTC検査をご紹介しました。今回は、この検査結果を基にしたがん遺伝子治療である「アンチセンス治療」について述べたいと思います。

血中循環腫瘍細胞 (CTC) 検査とは

悪性腫瘍が直径1〜2mm位の大きさになると、血流中にさまざまなが細胞を放出するといわれています。

す。これを循環腫瘍細胞 (CTC: Circulating Tumor Cell) といいます。CTCには、腫瘍の転移と再発に主に関与する腫瘍幹細胞 (CSC: Circulating Stem Cell) が含まれています。

CTCは初期のがん部位から遊離したもので、血流に乗り栄養や酸素を求めて血管内へ浸潤し、血液中を循環します。これが他の器官に移動し、そこで成長し始めると転移になります。

転移、再発のリスク管理としてCTCのモニタリングはとても重要ですし、有用と考えています(図1)。

がんが一番怖いといわれているのが、転移と再発です。がんを手術で取り除いたあと、CTやMRI検査でその部分を見ると、確かに腫瘍(がん)はなくなっています。しかし、がんには「循環腫瘍細胞 (CTC)」や「循環幹細胞 (CSC)」というものがあ、これらが元のがんから離れて血中を巡り、他の部位や臓器に転移して細胞増殖し、治ったと思っていた病状を再発させるということがわかってきました。

がんの手術をしたあとのリスクマネジメントの1つとして、転移・再発を起こす可能性のあるCTCとCSCの活動を把握することは、とても重要であると思っています。

オンコノミクスプラス 検査

これは血液検査です。循環腫瘍細胞 (CTC) の分離と同定、がん遺伝子発現を調べる検査です。個人個人のCTCを培養し、約50種の抗がん剤、約65種の分子標的薬/小分子薬、約50種の天然成分、温熱療法などの感受性(有効性)を検査します。

オンコノミクス検査をされた方は各種薬剤・天然成分への感受性に基づいて、抗がん剤及び天然成分を選

定し、場合によっては放射線療法・温熱療法が有用かを判断できます。

抗がん剤の選択には、日本では保険適応以外のものは調達が困難で使えないので、クリニックでは独自に海外からの取り寄せで対応できるものもあります。また、天然成分のサプリメントや点滴において、がんの感受性がいろいろわかるので薬剤の選択がしやすくなります。

感受性のあるものを使用していくと抗腫瘍効果があることが多いですが、副作用はまったくありません。温熱療法での感受性や、ニボルマブ(オプジーボ)などのPD-1抗体阻害薬剤の感受性もわかるので、使用するときの判断材料になります。

検査費用は20万から25万円と高額になり、自費診療なのでクリニックごとによって費用は異なり、検査の前はそれぞれのクリニックへの確認が必要です。

SOI (Supportive Oncogenetic Therapy) アンチセンス療法

タンパクを合成する(合成を指示する)mRNA(メッセンジャーRNA)の塩基配列を「センス」あるいは「センス配列」と呼びます。この配列に対して相補的な塩基配列を「アンチセンス」と呼びます。

正常の細胞内では、DNA↓mR

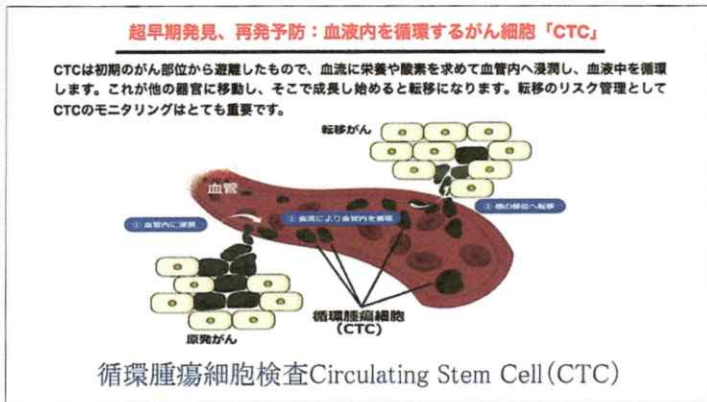


図 1

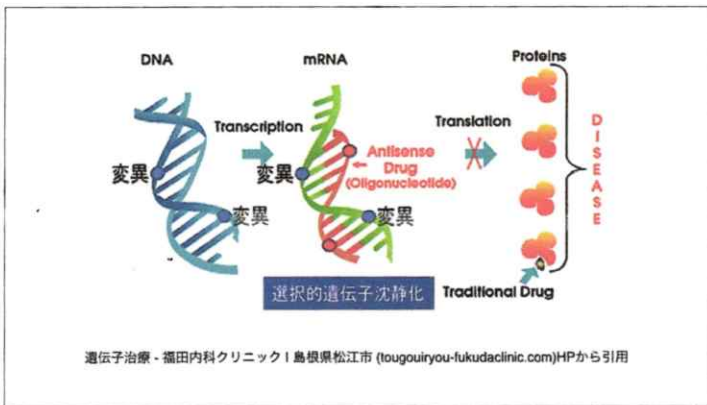


図 2

以下、デトックス社のHPからの抜粋になります。

オンコノミクスプラス検査 Micro Array (マイクロ・アレイ) 検査では、次のことがわかります(表1)。

たとえば、「細胞周期と不死化」の項目で次のように発現%が強いと、この遺伝子をターゲットにしたSOTを製造し投与を試みます。表中の Bc1-2、Baxは、例えば、遺

伝子が15%発現しているということは、がん細胞が15%以上不死化、つまりアポトーシスを回避しているということになります。Bc1-2は、がんの幹細胞の生命サイクルの最もチェーンの下流にあり、ここから他の逃げ道の経路がほとんどありません。ここに、エピジネティックスを以てアポトーシスを引き起こさせ、不死化を阻害します。

遺伝子の異常な発現を消去する治療で、発現させたくない蛋白を作る遺伝子(標的遺伝子)のメッセンジャーRNAと反対の配列を有する一本鎖のSOTを作り、それらを結合させタンパクの産生を阻害するものです(表2)。

RGCC社のアンチセンスの分子はバイアル1本に体重175磅の大人を想定して配合されており、大体79kg(175磅×4.53・79kg)の大人用の配合になっているようです。腫瘍の大きいものが残存する場合、治療は非常にゆっくり行います。

腫瘍の大きいものに対してアンチセンス治療を行うと、腫瘍のダイオフ、崩壊が起こります。重篤な場合は巨大腫瘍の崩壊による腫瘍崩壊症候群(TLS)(あまりにも急速にがん細胞が死滅するために起こる副作用)も生じます。外科的に切除できる腫瘍はあらかじめ切除した方がよいので、外科医との連携も必要

NA↓タンパク質という流れで遺伝子情報が伝達されます。この遺伝子情報の流れを人工的に合成したDNAで遮断(阻害)する方法を「アンチセンス法」といいます。

mRNAの塩基配列がわかっていると、アンチセンスRNA(またはアンチセンスDNA)の合成が可能になります。標的遺伝子のmRNAに相補的なオリゴヌクレオチドを細胞へ投与し、標的遺伝子の発現のみを特異的に抑制するのがアンチセンス法の原理です。

アンチセンス治療とは、がん細胞の特定の配列のmRNAの複写を阻

害する治療ということです。アンチセンスの遺伝子阻害効果を調べることで、遺伝子が生成プロセスにおいてどのような働きをするかを特定できるので、遺伝子機能ツールとしても使用することができます。

この治療は抗がん剤とは異なり、分子は体内で効果が数カ月間に及びますので、3〜4カ月は効果が継続しているといわれています。

オリゴヌクレオチドは、がん細胞の核のみを攻撃し、正常細胞には影響しません。エピジネティック(遺伝子のオン、オフを制御するためにDNAに起こる化学的な修飾)にて

がんにアポトーシスを誘導し、がん細胞は死滅するというものです。

アンチセンス治療には、現在重大な副作用は報告されていないようですが、頭痛や発疹など軽度の副作用を生じる場合が稀にあるといわれています。そこで、点滴治療前に短時間作用型ステロイドと胃薬を点滴投与することもあります。筆者のクリニックでも事前に解熱剤や胃炎の薬を処方して、微熱がでたことはありましたが、重篤な副作用は経験していません。

がん患者さん個人個人にがん幹細胞内で過剰発現・変異している部分に対して、アンチセンスを作成しますので、まさにオーダーメイド医療と言えます。変異のない正常細胞の遺伝子に対しては作用しません。それぞれのがん細胞に過剰発現した遺伝子が沈静化されて、選択的にアポトーシスが引き起こされることを期待します。

伝子が15%発現しているということは、がん細胞が15%以上不死化、つまりアポトーシスを回避しているということになります。Bc1-2は、がんの幹細胞の生命サイクルの最もチェーンの下流にあり、ここから他の逃げ道の経路がほとんどありません。ここに、エピジネティックスを以てアポトーシスを引き起こさせ、不死化を阻害します。

遺伝子の異常な発現を消去する治療で、発現させたくない蛋白を作る遺伝子(標的遺伝子)のメッセンジャーRNAと反対の配列を有する一本鎖のSOTを作り、それらを結合させタンパクの産生を阻害するものです(表2)。

古田一徳(ふるた・かずのり)

1986年 北里大学医学部卒業、外科入局。1987年 長野厚生連北信総合病院。1989年 元国立小児病院外科。1992年 北里大学外科助手。1995年 新潟中条中央病院外科医長。1997年 前国立大蔵病院外科(現国立成育センター)。1999年 北里大学医学部外科診療講師。2001

年ドイツ・ベルリンフンボルト大学一般・移植外科(短期留学)。2005年 北里大学医学部外科専任講師。北里大学外科肝胆臓主任。2010年 北里大学外科准教授、北里大学外科非常勤講師を経てふるたクリニックを開院。医療法人社団ケーイーふるたクリニック 理事長

表1

循環細胞の成長因子と活性能	27 マーカー
自己修復、抗がん剤抵抗	14 マーカー
血管新生作用	5 マーカー
細胞周期と不死化	9 マーカー
がんの転移能力	5 マーカー
抗がん剤、薬剤解毒能	13 マーカー
その他:PDI、PD-LI等	6 マーカー
	計 79 マーカー

表2 CELL CYCLE REGULATION & IMMORTALIZATION / APOPTOSIS

NAME	RELATED	RESULTS
E2F1	Transcr. Fact of TS & toto 1	normal
CDC6	Initiation of DNA replication	normal
p27	Cell arrest (G0)	35% over control
p53	Cell cycle regulator	45% over control
p16	Apoptosis	10% over control
Bcl-2	Apoptosis	15% over control
h-TERT	M2 crisis-aggressive phen.	25% over control
Bax	Apoptosis	normal
CD95 (fas-r)	Apoptosis related receptor	normal

おわりに
SOTは、がん細胞の複製、生存、増殖、転移の能力を遺伝子レベルで標的にする、オーダーメイドのがん治療です。患者さんごとにその方の最新のがん細胞の遺伝子発現を元に解析され、最適なSOT製剤が調合されます。腫瘍摘出後、画像診断で腫瘍がない状態だとしても、循環がん細胞の存在は、再発転移リスクと表裏一体です。SOT、オリゴヌクレオチドアンチセンス治療は循環がん細胞(CTC)、循環がん幹細胞を死滅させる治療です。
今回のアンチセンス治療

となり。腫瘍崩壊症候群が引き起こされる可能性がある場合は、SOTの投与ペースを遅くして、がん細胞の死滅速度を耐えられるようにする必要があります。

ここでさまざまなリスクを回避するために、1回の投与量を半分にする50%プロトコルを導入し、アンチセンスの1バイアルを2回に分割して使用するという、アンチセンス治療後の手法もあります。

アンチセンスの効能

近の文献 IOANNIS PAPSOTIRIOU 医師の論文 Supportive Oligonucleotide Therapy (SOT) as an Alternative Treatment Option

in Cancer: A Preliminary Study を解説しますと、単剤療法および他の種類の治療との併用としてのがんにおける支持的オリゴヌクレオチド療法(SOT)の有効性に関する早期評価というところで、SOT投与後の95人の患者さんの臨床状態とパフォーマンスステータス(カルノフスキー指数)を評価しています。また47例のSOT投与前後の循環腫瘍細胞(CTC)を測定・解析しています。結果として、SOTを使用したすべての患者さん(77・89%)、SOTと他の治療法との併用(69・77%)、

および単剤療法としてのSOTを使用したすべての患者さんで、臨床状態の改善がみられたということです。カルノフスキー指数は活動能力で正常が100%です。下がるに当たって活動ができにくいというものです。一般に80%以上は日常生活に問題はないということです。それぞれ71・58%、61・36%、および80・39%という結果でした。結論としては、単剤療法としてのSOTと補助療法としてのSOTの両方で、CTCの統計的に有意な減少(治療効果)がみられたという報告です。

は、根治困難と思われるも新たながん治療として提案しております。また、他の治療法で効果が出ない場合に、患者さんがこの情報を得て来院されることもあります。がんに対して何もしない緩和医療を勧められても、あきらめることなく積極的に立ち向かうことができる治療法と考えられています。

参考文献

- Kim D and Rossi J. RNAi mechanisms and applications. *Biochimiques* 44(5): 613-616, 2008. PMID: 18474035 DOI:10.2144/000112792
- Wilson RC and Dauden JA. Molecular mechanisms of RNA interference. *Annu Rev Biophys* 42: 217-239, 2013. PMID:23654304. DOI: 10.1146/annurev-biophys-083012-130404
- Agrawal N, Daswathi PV, Mohammed A, Mahotra P, Bhanuagar, RK and Mukherjee SK. RNA interference: biology, mechanism and applications. *Microbiol Mol Biol Rev* 67(4): 657-685, 2003. PMID: 14665679. DOI: 10.1128/MMBR.67.4.657-685.2003
- Corey DR. Chemical modification: the key to clinical application of RNA interference? *J Clin Invest* 117(12): 3615-3622, 2007. PMID: 18060019. DOI: 10.1172/JCI33483
- Lvok KJ and Schmitgen TR. Analysis of relative gene expression data using real-time quantitative PCR and the 2(-Delta Delta C(T)) Method. *Methods* 25(4): 402-406, 2001. PMID: 11816609. DOI: 10.1006/meth.2001.1262
- Reynolds A, Leake D, Boese Q, Scaringe S, Marshall WS and Khvorov A. Rational siRNA design for RNA interference. *Nat Biotechnol* 22(3): 326-330, 2004. PMID: 14758366. DOI:10.1038/nbt936
- IOANNIS PAPSOTIRIOU, GEORGIOS BESS, AGELOS C. LIPOPOULOS2 and PANAGIOTIS APOSTOLOU2. Supportive Oligonucleotide Therapy (SOT) as an Alternative Treatment Option in Cancer: A Preliminary Study. *In vivo* 36: 898-906 (2022) doi:10.21873/Invo.12779