

# 統合医療で がんに克つ

特別  
インタビュー

シリーズ  
医療の現場から

特集

東京慈恵会医科大学附属柏病院  
**高橋直人** 准教授に訊く  
**私のがん治療**  
センチネルリンパ節生検によって、10%の人を確実に見つけ出し、  
90%の人が不要な手術を受けなくて済むようにしたい

医療法人飛鳥メディカルクリニック  
**山口透** 院長に訊く

がんは自身で治療法を選べる病気です！

— 辛い副作用のある治療ではなく身体に優しい治療法  
ばかりですので、安心して受診していただけます

# がん治療と統合医療

がんに想うこと つれづれなるままに

藤沼秀光 藤沼医院 院長

当院のがん治療と統合医療

佐藤守仁 堂島ライフケアクリニック 院長

私が目指す感性医療

小林正学 岡崎ゆうあいクリニック 院長

免疫統合医療 「AKAGIメソッド」

赤木純児 医療法人全健会 くまもと／TOKYO免疫統合医療クリニック 理事長





# 統合医療

## 患者さん本位の医療とは

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本当に役立つクリニック」をモットーとした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「エクソソームを利用したがん治療」についてお話します。



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

### エクソソームを利用したがん治療

#### はじめに

今回は、エクソソームとは何かということ、またがんの転移、再発にエクソソームが非常に関係しているということを掲載させていただきます。

今回は、エクソソームをがん治療に利用できるかというもので

す。本邦の臨床の現場では、間葉系幹細胞の培養上清液にエクソソームが多く含まれており、エクソソームの投与ということは培養上清液を投与することになると思っています。間葉系幹細胞培養上清液（エクソソーム）の投与が、がん治療の選択肢になる可能性があるのかということをお話したいと思います。

います。

#### エクソソームとは

エクソソームは、細胞が放出する小さな細胞外小胞子で、直径が40〜150 nm程度のものです。細胞内の機能分子や情報を含んでおり、細胞間相互作用、細胞内通信、代謝の調節などに関与しています。

エクソソームは、病態生理学的状態の診断や治療法の開発にも利用されており、細胞培養上清液から分離することができま

す。幹細胞培養上清液は、幹細胞を培養する過程で放出される培養上清液であり、サイトカイン（成長因子）、ホルモン、細胞外マトリックス、RNA、エクソソームなどが含まれています。エクソソームは細胞が放出する小胞子であり、一方、幹細胞培養上清液は幹細胞を培養する際に放出されるエクソソームを含めた成分の混合物です（図1）。

#### エクソソームはどんなことをしているのか？

細胞から分泌されたエクソソームは、細胞と細胞の間に存在する

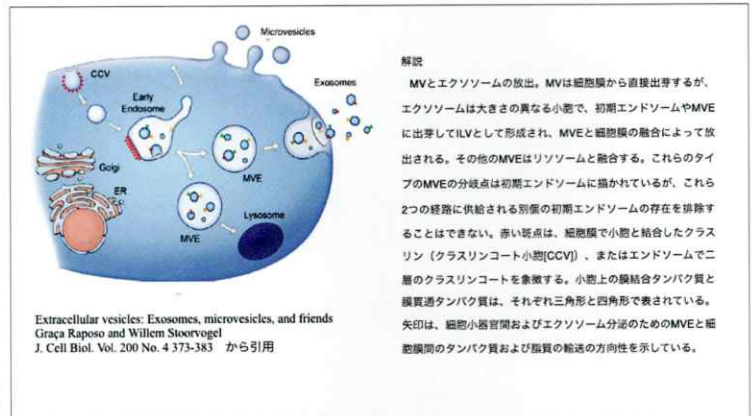


図1

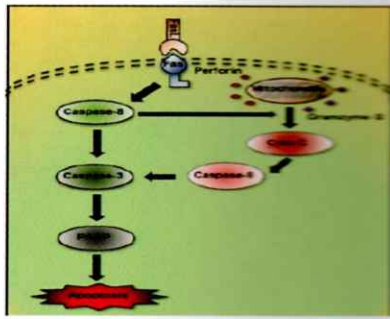
だけでなく体液（血液、髄液、尿など）にも存在しており、体中を循環しています。エクソソームの重要な機能として注目されているのは、細胞間の情報伝達に使われているということです。エクソソームはその内部に核酸、タンパク質などを含んでいます。分泌した細胞の核酸（マイクロRNA、メッセンジャーRNA）がエクソソームを介して受け取り側の細胞に伝達され、機能していることが報告されたことから、エクソソームは細胞間のコミュニケーション



ツールとして働いていると考えられています。

がん細胞から出るエクソソームもあり、転移や再発に関与していることがわかっています。がんというものは、がん細胞という異常な細胞増殖によって生じる疾患です。外科手術、放射線治療、化学療法（抗がん剤、分子標的薬）などの従来の治療法は、がん細胞だけでなく健康な細胞にも損傷を与える可能性があります。

間葉系幹細胞由来のエクソソームを用いた新たな治療法が注目されています。海外では盛んに研究がされています。この幹細胞由来のエクソソームは、がん細胞の成長や転移を抑制する働きがあるとされて



エクソソームによるアポトーシスシグナル伝達経路の阻害

Theranostics 2017; 7(10): 2732-2745.  
Exosomes Derived From Natural Killer Cells Exert Therapeutic Effects in Melanoma  
Liya Zhu, Sembikumar Kalimuthu, Prakash Gangadaran, Ji Min Oh, Se Won Lee, Se Hyun Park, Sun Young Jeong, Sang-Woo Lee, Jattae Lee, and Byoung-Chul Ahn から引用

図2

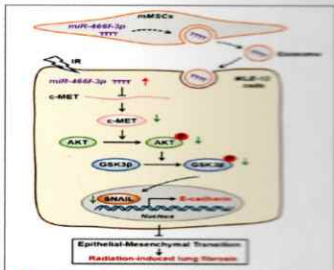


図7 mMSC由来のエクソソームmiR-4862-3p、miR-4862-3pを抑制し、Akt/GSK3β経路を介し、放射線誘発性肺損傷からなる肺をどのように保護するかを示す模式図である。

Li et al. J Exp Clin Cancer Res (2022) 41:128  
Mouse mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-4862-3p reverses EMT process through inhibiting Akt/GSK3β pathway via c-MET in radiation-induced lung injury から引用 一部改変

図3

がんへの治療効果とは  
具体的には、幹細胞エクソソームに含まれるmRNAやタンパク質が、がん細胞の増殖を阻害したり細胞周期を停止させたりすることが知られています。

エクソソームは、免疫細胞であるキラー細胞やNK細胞にグランザイムやパーフォリンという、がん細胞障害タンパク物質の増産を飛躍的に促す働きがあるようです。これは、がん細胞を死滅させるための武器を大量に産生し、その威力を飛躍的にあげるといえます。

### パーフォリンとグランザイム

パーフォリンは、異物となる標的細胞の細胞膜でリング状の重合体 (polyperforin) を形成することで、細胞膜に孔を開ける物質です。

グランザイムは細胞中に侵入して標的細胞を殺します。リンパ球の一種で、主に抗体を産生します。特定の異物にある抗原（目印）に特異的に結合して、その異物を生体内から除去する分子です。グランザイムは、標的細胞のアポトーシス誘導に重要であり、細胞内基質を切断し、多くのアポトーシス経路を始動させて標的細胞を確実に死滅させます。グランザイムは、ウイルス、腫瘍、および細胞内細菌に対する免疫防御にも重要な役割を果たしています。

海外の研究では、間葉系幹細胞のエクソソームは、放射線治療の副作用の軽減になるといふ報告もあります。放射線誘発性肺線維症は、胸部放射線治療の一般的な合併症です。肺胞上皮細胞は、上皮間葉転換 (EMT) を介した肺線維症において重要な役割を果たします。間葉系幹細胞由来のエクソソームは、損傷した組織の修復と再生に有益な特性を持っています。この研究によってエクソソームが抗線維化という特性を有し、放射線誘発性肺線維症の有効な予

### エクソソームによる放射線治療による肺障害の副作用軽減

のようなもので、そのパイプの中を伝ってグランザイムががん細胞内に侵入し、がん細胞のDNAを破壊する分解酵素が大量に細胞内に侵入します。それにより、DNAが破壊されたがん細胞が死滅 (アポトーシス) してしまうというものです (図2)。

現在いろいろ行われているがんに対する免疫療法とこの間葉系幹細胞上清液 (エクソソーム) との治療の組み合わせは非常に有効であるといわれています。



**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 新潟中央中央病院外科医長。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。北里大学外科肝胆脾主任。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

防と治療になると報告されています(図3)。

**課題、問題点について**

がんの治療に非常に有用であるとは思われますが、幹細胞エクソソームを用いたがん治療には、課題もたくさんあります。

まずはその安全性ですが、一般に培養上清液の点滴は他の分野でもたくさんおこなわれているので、安全性はあるとは思いますが、具体的な数値、副作用の提示などは

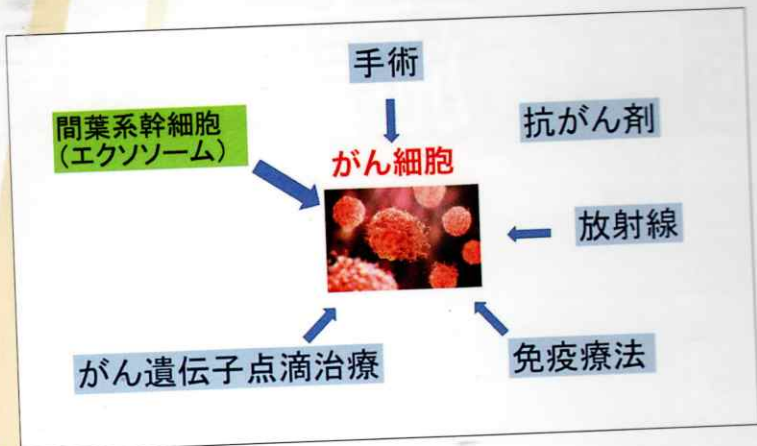


図4

併用、組み合わせによって治療

統一したものはなく、今後の課題と思われま

間葉系幹細胞エクソソームによる治療は高コストであること、また製造方法や品質管理についてもまだまだ解決しないといけない問題がたくさんあると思います。

がん治療の1つとして行うとしても、臨床現場では1回の投与量、投与の間隔、持続効果、臨床での効果の実証、副作用の確認などは、これからの研究によりますので、症例の蓄積が重要と思われま

**おわりに**

エクソソームはがん細胞自身から分泌されており、がんの転移、再発に関係しているエクソソームがあることは解明されています。

最近では、そのがん関係のエクソソームを除去することで、がんの治療につながる研究が盛んにおこなわれています。

一方で、がんによい影響を及ぼすものも当然あります。間葉系幹細胞のエクソソームのがん治療への応用により、今までのがん治療の選択肢の1つになりえると思われました。他の治療との併用、組み合わせによって治療

効果が出てくると思います(図4)。

現実的には、エクソソーム単独投与というより間葉系幹細胞の培養上清液の中にエクソソームが含まれており、それを点滴などで体内に投与することになると思われます。

現在は、骨髄、脂肪、髄液、帯血などの幹細胞の培養上清液の点滴になります。今後の研究によって、副作用の少ないと思われる、さらに治療効果が期待できるこのエクソソームを用いたがん治療が確率されてくると期待しています。

がん治療において本当に困っている方々に恩恵をもたらす治療になると確信し、自身も検証を重ねていきたいと思います。

参考文献

(1) Yi Li, Zhaofu Shen, Xiao Jiang, Yuanquan Wang, Zuozhang Yang, Yuchi Mao, Zhixian Wu, Gaofeng Li and Hong Chen Mouse mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-466f-3p reverses EMT process through inhibiting AKT/GSK3 $\alpha$  pathway via c-MET in radiation-induced lung injury J Exp Clin Cancer Res (2022) 41:128. <https://doi.org/10.1186/s13046-022-02351-z>

(2) Graca Raposo and Willem Stoorvogel Extracellular vesicles: Exosomes, microvesicles, and Friends J Cell Biol Vol. 200 No. 4 373-383, 2013. [www.jcb.org/cgi/doi/10.1083/jcb.201211138](http://www.jcb.org/cgi/doi/10.1083/jcb.201211138)

(3) Liya Zhu, Senthilkumar Kalimuthu, Prakash Gangadaran, Ji Min Oh, Ho Won Lee, Se Hwan Baek, Shin Young Jeong, Sang Woo Lee, Jaetae Lee, and Byeong-Cheol Ahn Exosomes Derived From Natural Killer Cells Exert Therapeutic Effect in Melanoma Theranostics 2017;

7(10): 2732-2745. doi: 10.7150/tno.18752

(4) Karakowski M, Butler B, Zheng X, Lu Y, Rogers T, Osobanto O, et al.: Exosomes from marrow stromal cells expressing miR-140b inhibit glioma growth. Cancer Lett 2013; 333: 201-4

(5) Gao W, Liu H, Yuan J, Wu C, Huang D, Ma Y, et al.: Exosomes derived from mature dendritic cells increase endothelial inflammation and atherosclerosis via miR150. *Thromb Haemostasis* 2016; 116: 2347-2357

(6) Galbraith C, Huntington HD, Singh M, Versteeg AS, et al.: Human exosomes in cancer immunotherapy. *Nat Immunol* 2016; 17: 1056-59

(7) Friedrich T, Pedersen B, Borge A, Westermann G, Schreiber U: Perforin-dependent direct cytotoxicity in natural killer cells induces considerable knowledge of spontaneous lung metastases and computer modeling present tumor cell dormancy in a H129 human colon cancer xenograft mouse model. *Mol Cancer* 2014; 13: 244

(8) Tropakt JA, Singh M: Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 736-47

(9) Augustin P, Henke P, Schuber C, Salzler E: Impact of cytokine- and FasL-induced apoptosis in the beta-cell line NIT-1. *Horm Metab Res* 2009; 41: 207-12

(10) Erdog G, Schaefer JT, Sorokin ME, Deacon DH, Shea SM, Dengel LT, et al.: Immuno-type and immunohistologic characteristics of tumor-infiltrating immune cells are associated with clinical outcome in metastatic melanoma. *Cancer Res* 2012; 72: 1070-80

(11) Lugli L, Cecchetti S, Huber V, Luciani F, Marchia G, Spadaro F, et al.: Immune surveillance properties of human NK cell-derived exosomes. *J Immunol* 2012; 189: 2833-42

(12) Oba J, Nakahara T, Abe T, Hagiwara A, Moroi Y, Furue M: Expression of c-Kit, p-ERK and cyclin D1 in malignant melanoma: an immunohistochemical study and analysis of prognostic value. *J Dermatol Sci* 2011; 62: 116-23

(13) Lee HW, Singh TD, Lee SW, Ha JH, Rahemulla A, Ahn BC, et al.: Evaluation of therapeutic effects of natural killer (NK) cell-based immunotherapy in mice using in vivo apoptosis biotargeting with a caspase-3 sensor. *FASEB J* 2014; 28: 2932-41

(14) Satyanarayanan K, Li G, Cerrero MR, Brose MS, Volpe P, Weber BL, et al.: Constitutive mitogen-activated protein kinase activation in melanoma is mediated by both BRAF mutations and autocrine growth factor stimulation. *Cancer Res* 2003; 63: 756-9