

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

厚生連高岡病院総合がん診療センター
高仲強 統括センター長に訊く
私のがん治療
ただ悲観するのではなく、がんとう向き合っていくのか、どのような治療を受けるのが良いかをまずは冷静に考えてみましょう

ただだ膠原病リウマチクリニックがん治療部門
日本ハイパーサーミア学会
古倉聡 理事長に訊く
副作用に耐えながら日々を過ごしておられる患者さんのために
ハイパーサーミアは化学療法との併用効果があるので、
少しでも抗がん剤の量を減らせないかという思いで研究を
続けてきました

国際栄養医学シンポジウム2023
国際栄養医学シンポジウム2023を振り返ってー大会長としてー
田中 善 国際栄養医学シンポジウム2023大会長／日本オーソモレキュラー医学会理事
医療法人仁善会 田中クリニック理事長
リベラルメデイスン〜世界の動向
柳澤厚生 国際オーソモレキュラー医学会前会長
一般社団法人日本オーソモレキュラー医学会代表理事
点滴療法研究会会長／鎌倉元氣クリニック名誉院長
有機ゲルマニウムの効用について
中村篤史 ナカムラククリニック 院長
医療用CBDオイル 統合医療の新たなパートナーの誕生
飯塚 浩 臨床CBDオイル研究会代表



連載
第29回

統合 医療は

あきらめない

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、「アーテスネットによるがん治療とは」についてお話しします。



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

だが、「マラリアの治療法に関する発見」で屠呦呦終身研究員兼首席研究員も受賞されています。中国の伝統医薬から画期的なマラリア新薬を生み出し、自然科学分野で中国初のノーベル賞受賞者となりました。

日本ではマラリアの治療薬は、熱帯熱マラリアに適応のあるアルテメテル・ルメファントリン配合（商品名リアメット）があります。このアルテメテルがアルテミシニン誘導体になります。

アーテスネットは、なぜ抗がん作用があるのか

アーテスネットの成分はヨモギ科のセイコウという草に含まれており、もともと解熱剤などとして使用されていました。これが後にマラリアの治療薬になり、さらに抗がん作用があるということがわかりましたが、非常に歴史ある治療薬です。

なぜ、がんにも効果があるかというと、がん細胞はもともと鉄を取り込む性質があり、鉄に反応したアーテスネットが活性酸素を発生し、活性酸素に弱いがん細胞が死滅するということがいわれています。

す（図1）。この薬は副作用なども少なく、安全性も高い薬剤といわれています。

アーテスネットによるがん治療

アーテスネットの抗がん効果については、最近もさまざまな研究がなされています。効果の機序としては、がん細胞がフリーラジカルに弱い特性を利用しているといえます。

がん細胞は、もともと鉄を多く取り込んでいます。つまり、がん

アーテスネットによるがん治療とは

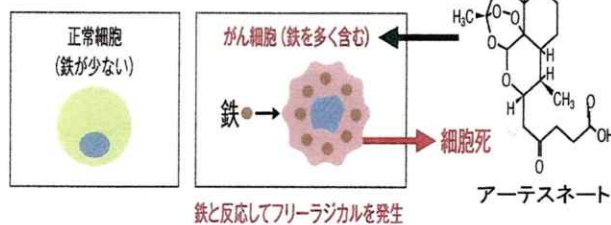
アーテスネットとは

アルテミシニン誘導体である「アーテスネット」ですが、もともとはマラリアの治療薬として世界中で広く使用されています。マラリアはご承知のように熱帯雨林などで蚊に刺された後にかかる恐ろしい病気で、この治療薬は中国

中医科学院の屠呦呦（ト・ユウウ）終身研究員兼首席研究員により発見されました。

2015年のノーベル生理学・医学賞は「寄生虫病の新たな治療に関する発見」で北里大学の大村智特別栄誉教授と米ドリユー大学のウィリアム・キャンベル名誉研究フェローが同時受賞となりました。

アーテスネットの抗がん作用のしくみ



最新のがん治療 無料で安心してご相談頂けます (zio19.com) から引用、改訂しました

図1

正常細胞とがん細胞の比較	正常細胞	がん細胞
細胞内の抗酸化酵素量 (フリーラジカルから細胞を守るSODやカタラーゼやグルタチオン・ペルオキシダーゼ等の酵素量)	多い	非常に少ない
細胞内の鉄含有量	少ない	非常に多い
酸化ストレスによる細胞障害 (アーテスネートが鉄と反応してフリーラジカルを産生した際の細胞障害度)	少ない	非常に多い

最新のがん治療 無料で安心してご相談頂けます (zio19.com) から引用、改訂しました

図2
SODとは、「Super Oxide Dismutase」(スーパー・オキシイド・ディスムターゼ)と呼ばれるもので、体内の活性酸素を取り除き、身体の酸化を防ぐ「抗酸化作用」を持ち、元々は私たちの体の中に存在している酵素の一つです。

現代は、私たちの周りを取り巻くさまざまな環境汚染や、食品添加物、精神的なストレスなどにより、体内の活性酸素量が増大傾向にある人が非常に増えています(図2)。これはがんの発生とも関連しています。

多彩な抗がん作用がある

アーテスネートの抗腫瘍作用の

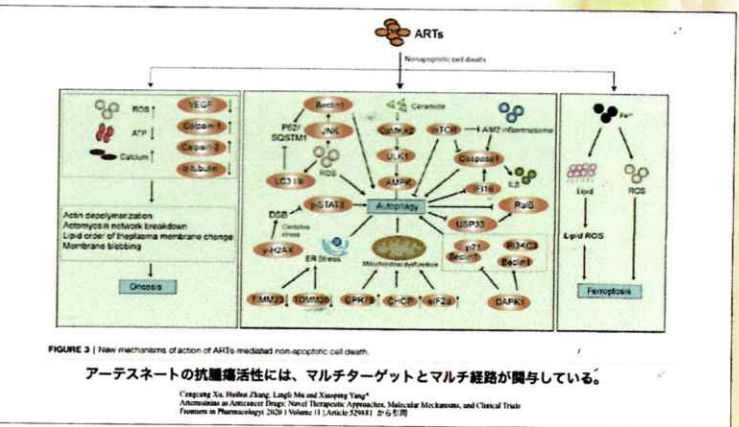


図3
は、マルチターゲットとマルチ経路が関与しているといわれています。細胞周期停止の誘導は、腫瘍細胞の増殖を阻害し、腫瘍細胞の浸潤と転移を阻害します。腫瘍細胞に対して抗血管新生効果を発揮し、がん細胞のアポトーシスを誘導します。さらに最近では、非アポトーシス性細胞死に関するいくつかの新しいメカニズム、たとえばオンコシス、オートファジー、フェロプトシスなどが提唱されています。

作用機序には複数の細胞シグナル伝達経路が関与しているといわれています。その上、アーテスネートがさまざまながん細胞株において、グルコース代謝や脂質代謝を含むがん細胞の代謝を制御し、免疫抑制やがん幹細胞の幹細胞性を阻害することが報告されています(図3)。

がん治療における治療の組み合わせ

鉄分を豊富に含むがん細胞にアーテスネートが作用するとフェロトーシスによりがん細胞は崩壊します。これに加えて血管新生阻害薬は、がん細胞を酸素や栄養不足に陥らせ一挙に細胞死に導きま

細胞内には鉄イオンが多く含まれています。アーテスネートは、その鉄イオンと反応してフリーラジカルを発生します。一般に、フリーラジカルはがんを発生させる原因とされますが、一方でがん細胞自体がフリーラジカルに弱いことも知られています。そのためアーテスネートが投与されると、がん細胞が選択的に障害を受け、消滅するのです。

がん細胞内に鉄が多くあるのに比べ、正常細胞はあまり鉄を含ん

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。北里大学外科肝臓科主任。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

す。このダブル作用での治療が効果的とされています。

フェロトーシス(フェロプトーシス、Ferroptosis)とは「制御された細胞死」の1つで、2012年にコロンビア大学のストックウエル教授のグループにより初めて報告されました。アポトーシスやネクロートーシスとの共通点は無く、フェロトーシスを起こしている細胞は、細胞体積の減少やミトコンドリア膜密度の増加など、正常細胞と比べ形態的にはわずかな違いしかありません。

フェロトーシスは、鉄依存の過酸化脂質の蓄積に起因します。鉄は脂質過酸化を強く促進し、生じたROS(Reactive Oxygen Species、活性酸素種)が細胞の酸化システムの処理能力を超えると、酸化ストレスがタンパク質、核酸、脂質を損傷します。

このように、酸化を受けた脂質は致命的な信号として機能し、損傷した物質の除去(リサイクル)につながる反応が開始します。

がん幹細胞に対する アーテスネートの効果 (最新の研究)

がん幹細胞(CSC)は、自己

複製、増殖および分化のための独特の能力を有する幹細胞のような特性を有しています。それらは腫瘍の発生、転移および再発において重要な役割を果たすことがわかっています。最近の研究では、アーテスネートががん幹細胞マーカー Nanog, Oct3/4, ALDH1, CD44などの発現を阻害することが示されています。抗がん幹細胞増殖を示し、がん幹細胞アポトーシスを誘導するという報告もあります。それらは抗がん剤の抗がん幹細胞増殖効果を相乗的に増強することさえあるといわれています。これらの新しい発見は、アーテスネートががん治療のためのがん幹細胞阻害剤として使用できることを示唆しています。

血管新生阻害薬に限らず、他の治療(手術・抗がん剤・放射線治療など)だけではどうしても少数生き残るがん細胞(特に、がん幹細胞)があつて、再発の危険性が残ります。しかし、その主役と言われているがん幹細胞は特に鉄分の保有が多いので、アーテスネートが効きやすく転移・再発の阻害が期待できると考えます。

終わりに

アーテスネートはマリアアの安全な治療薬としてすでに確立されており、新規抗がん剤に値する多くの利点を持っています。これらは、細胞および生物学的モデルにおける複数のがんに対する高い選択性と有効性、ならびに化学放射線療法に対するより高い感受性、および耐性に対する低い感受性、という特長があり、通常の一般的な抗がん剤とは異なります。筆者のクリニックでの使用は、40分くらいのアーテスネートの点滴になります。臨床研究についてまとまった報告は未だ少ないと思いますが、副作用は非常に少なく、がん治療のひとつの選択肢になりうると思っています。

参考文献

- ① Ooko, E.; Saedi, M.E.; Kadloglu, O.; Sarvi, S.; Gohak, M.; Elmasoudi, K.; Janah, R.; Greten, H.J.; Effertz, T. Artemisinin derivatives induce iron-dependent cell death (ferroptosis) in tumor cells. *Phytomedicine* 2015, 22, 1045-1054.
- ② Shi, X.; Wang, L.; Li, X.; Bai, J.; Li, J.; Li, S.; Wang, Z.; Zhou, M. Dihydroartemisinin induces autophagy-dependent death in human tongue squamous cell carcinoma cells through DNA double-strand break-mediated oxidative stress. *Oncotarget* 2017, 8, 45981.
- ③ Jiang, F.; Zhou, J.Y.; Zhang, D.; Liu, M.H.; Chen, Y.G. Artesunate induces apoptosis and autophagy in HCT116 colon cancer cells and autophagy inhibition enhances the artesunate-induced apoptosis. *Int. J. Mol. Med.* 2018, 42, 1295-1304.
- ④ Xu, C.; Zhang, H.; Mu, L.; Yang, X. Artemisinins as anticancer drugs: Novel therapeutic approaches, molecular mechanisms, and clinical trials. *Front. Pharmacol.* 2020, 11, 1608.
- ⑤ Fei, Z.; Gu, W.; Xie, R.; Su, H.; Jiang, Y. Artesunate Enhances Radioresistance of Esophageal Cancer Cells by Inhibiting the Repair of DNA Damage. *J. Pharmacol. Sci.* 2018, 138, 131-137.
- ⑥ Mora, T.G.; Garcia, T.B.; Bonfim, L.T.; Portinho, A.J.S.; Pinto, C.A.; Barbano, R.M.R.; de Oliveira Bahia, M. Markers of Oxidative Nitrosative Stress Induced by Artesunate Are Followed by Clastogenic and Apoptotic Effects and Apoptosis in Human Lymphocytes. *J. Appl. Toxicol.* 2019, 39, 1405-1412.
- ⑦ Juergel, E.; Markovitsch, S.; Schupp, P.; Schinke, J.; Effertz, T.; Mager, R.; Haderkamp, A. Artesunate Reduces Cell Growth and Induces Ferroptosis in Therapy-Resistant Renal Cell Carcinoma Cells. *Int. J. Urol. Suppl.* 2019, 18, e3014.
- ⑧ Zhang, J.; Zhou, L.; Xiang, J.D.; Jin, C.S.; Li, M.Q.; He, Y.X. Artesunate-Induced Akt3-Related Autophagy Enhances the Cytotoxicity of NK92 Cells on Endometrial Cancer Cells via Interactions between CD135 and CD226/TIGIT. *Int. Immunopharmacol.* 2021, 97, 107705.
- ⑨ Ranieri, G.; Gadeleta-Cabrera, C.; Goffredo, V.; Parrino, R.; Mangia, A.; Rizzo, A.; Strisci, R.L.; Gadeleta, C.D. Sorafenib (BAY43-9006) in Hepatocellular Carcinoma Patients: From Discovery to Clinical Development. *Curr. Med. Chem.* 2012, 19, 938-944.
- ⑩ Sanjeevkrishna, Senthil; Ganapathi, J.; Prathasree, A.; Mohammed, M.; Saavedra, M.; Martowand, C.; Carthefil, a.; Mohanraj, M.; Sreedhar, S.; Herwig; Hansone; Peric; Krennsperger, Thomas; Effertz, Devinder; Kumar, A. Randomised Double-Blind Placebo-Controlled Pilot Study of Oral Artesunate Therapy for Colorectal Cancer. *EbioMedicine* 2021, 58, 90.
- ⑪ Gungor, X.; Hulhai; Zhong; Lingli; Mu; and Xiangping Yang. Artesunin as Anticancer Drugs: Novel Therapeutic Approaches, Molecular Mechanisms, and Clinical Trials. *Frontiers in Pharmacology*, 2020, Volume 11, Article 529881.