

「がん難民」をつくらないために標準治療^{プラス}

2024

2

vol.188

統合医療で がんを克つ

特集

シェアード・ディシジョン・メイキング
(協働意思決定)

私のシェアード・ディシジョン・メイキング 3ポイントに整理

水上 治 健康増進クリニック 院長

人生 100 年時代に必要な医療

川嶋 朗 神奈川歯科大学大学院統合医療学講座 特任教授/統合医療 SDM クリニック 院長

医療の未来：SDM の力

前田 陽子 医師

意思決定支援の核は SDM

片山 寛次 特定医療法人千寿会 さくら病院 院長/福井大学 名誉教授

シリーズ 医療の現場から

医療法人至捷会 木村病院

木村 洋平 理事長に訊く

死んだように生きるのではなく、自分らしい人生を生き切ることが大切なのではないでしょうか
—可能性にかけて治療を続けることが生きる活力になるのではないかと思います

特別インタビュー

統合医療 SDM クリニック

川嶋 朗 院長に訊く
私のがん治療

正しい原因を突き止められれば、その患者さんはがんで亡くなることはありません



連載
第31回

統合 医療は

患者さん本位の医療とは あきらめない



古田 一徳
医療法人社団ケイー
ふるたクリニック 理事長

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、「GcMAFによるがん治療」についてお話します。

GcMAFによるがん治療

GcMAFとは

GcMAF (Group-specific Component Macrophage-Activating Factor) について、まだご存じない方が多いことと思います。マクロファージは生体防御のフ

ロントニアである自然免疫の主要な細胞であり、免疫の低下や異常によって引き起こされるといわれているリウマチ、糖尿病、HIV、がんといった種々の疾患に対する防御機能を有しているといわれています。以前から、そのマクロファージを活性化させる因子の

前駆物質である血清糖タンパク質「Gcグロブリン(Gc蛋白)」が注目されています。GcグロブリンはB細胞やT細胞といった免疫担当細胞により糖鎖切断を受け、GcMAFに変換されることが知られています。

このGcMAFは、マクロファージ活性化や血管新生阻害作用を介した抗腫瘍効果が報告されています。GcMAFの前駆体のGc蛋白は、さまざまな表現型をもち、これらは3つの優劣のない遺伝子GcZ、Gc1F、Gc1Sによって発現されているといわれています。この蛋白はビタミンDと結合するために別名ビタミンD結合蛋白(DBP)とも呼ばれ、生理的には血清中やリンパ球上でアクチンと結合して重要な機能を果たしています。

ビタミンD結合タンパク質の部位の特異的な脱グリコシル化によって、GcMAFが産生されます。DBPは、活性化Bリンパ球とTリンパ球の細胞膜にそれぞれ存在するβ-ガラクトシダーゼとシアリダーゼによって、N-アセチルガラクトサミン(GalNAc)(Thr420)からガラク

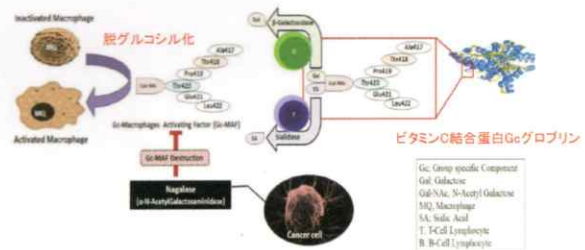


図1. Gcタンパク質からGc-MAFを形成するカスケードとヒナガラゼによるその破壊。

Is *N*-Acetylgalactosaminidase the key to curing cancer? A mini-review and hypothesis
Ehsan Saburi1,2, Jalil Tavakoli-Afshari3, Sajjad Biglari1, Yousef Mortazavi4,5
1Molecular Medicine & Genetics Department, Faculty of Medicine, Zanjan University of Medical Sciences, Zanjan, Iran;
JBUON 2017; 22(6): 1372-1377
ISSN: 1107-0625, online ISSN: 2241-6293 • www.jbuon.com

トースとシアル酸が切断され、GcMAFに変換されます(図1)。GcMAFが注目されているのは、マクロファージの活性化を通じて、病原体、悪性細胞、損傷細胞に対する防御や治療過程など、身体の防御機構に関与する能力があるからです。Gc蛋白は、免疫系の調節、破骨細胞の活性化、免疫不全ウイルスや敗血症などの感染因子に対する主要な防御の役割を担っています。Gc蛋白は修飾されると、抗がん活性を示す免疫細胞の活性化

図1

と強化に影響を与えることができるといわれています。これらの分子は、Bリンパ球およびTリンパ球のβ-ガラクトシダーゼ、およびシアリダーゼをそれぞれ介して脱グリコシル化された後、マクロファージを活性化します。

GcMAFによって活性化されたマクロファージは、ヒトや動物モデルにおいてさまざまながんに対して有効な異なる特性を示すことが証明されています(図2)。

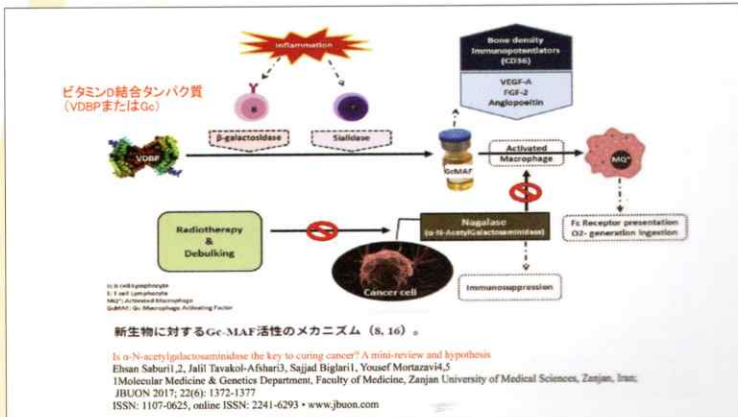


図2

中を長期間安定的に循環します。

ビタミンDとGcMAF

GcMAFは、体内で血中のビタミンD濃度が高くないと働きが悪いといわれています。天然由来のビタミンDは、キノコなどの植物由来のビタミンD2と、魚類や卵黄由来のビタミンD3に分類され、構造の一部が異なる同族体ですが通常まとめてビタミンDといわれています。また、ビタミンD3は、体内においてコレステロール合成の最終中間体である7-デヒドロコレステロール(プロビタミンD3)から生成されます。皮膚に存在する7-デヒドロコレステロールが紫外線を受けるとプレビタミンD3となり、構造が変化しビタミンD3となります。よく「日光浴をするとビタミンDができる」と言われているのはこのことです。

25(OH)Dはさらに腎臓で水酸化されることで1・25-ジヒドロキシビタミンD(1・25(OH)2D)となり、全身に運ばれてさまざまな生体効果を発現します。

ビタミンD結合タンパク質は、肝臓で形成される多機能性血清タンパク質です。血中においては、ビタミンD結合タンパク質は大部分の循環25-OHビタミンDと結合して腎臓に輸送され、ホルモンである1・25(OH)2ビタミンDに変換されます。

ビタミンD結合タンパク質は免疫調節タンパク質GcMAFの前駆体であり、このGcMAFが腫瘍に対するマクロファージの活性を高めます。

ビタミンDの状態は、従来25-ジヒドロキシビタミンD(25OH)D濃度を循環させることによって決定されます。循環中の25OH)D濃度は、ビタミンD結合タンパク質をコードする遺伝子であるGcの変動の影響を受けています。

がん治療ではビタミンDの血中濃度を高めてGcMAFの働きをよくしなければならず、通常のビタミンD濃度の2倍ぐらい必要とされています。

がんとGcMAFとナガラーゼの関係について

がん細胞は、ナガラーゼ(α -N-アセチルガラクトサミニダーゼ)という免疫抑制酵素を産生するといわれています。ナガラーゼは体内で合成されるGcMAFの産生を抑制して、マクロファージの働きを不活化し免疫力を低下させてしまいます。その結果、徐々にがん細胞が体の免疫力を超えて増殖するようになります。大量のナガラーゼが産生され、これによりGcMAF産生はさらに減少し、マクロファージ機能抑制が進んで免疫力がさらに低下し、がん細胞の浸潤を増大させるのです。

ナガラーゼについて

今お話したナガラーゼの研究はかなり以前からおこなわれており、多くの報告があります。1997年には口腔がん患者における血清ナガラーゼ値の予後における有用性という報告がありました。扁平上皮がんの口腔がん患者46人のうち、約22%が前駆体活性(GcMAF)を大幅に低下させていたようです。これらの患者

の約61%の前駆体活性は中等度に低下していました。残りの患者(17%)は、健康な人間と同等の前駆体活性を持っていたようです。血清Gcタンパク質の前駆体活性が低い患者は、血清ナガラーゼ活性が高かったと報告しています。対照的に、前駆体活性が高い患者さんは、血清ナガラーゼ活性が低かったようです。したがって、個々の患者の血清ナガラーゼのレベルは、血清Gcタンパク質の前駆体活性と逆相関しています。腫瘍の外科的切除により、血清ナガ

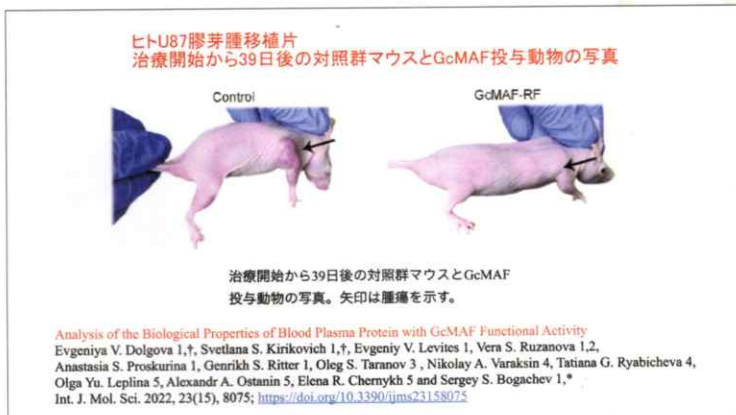


図3

ラーゼ活性がわずかに低下し、血清Gcタンパク質の前駆体活性(GcMAF)が同時に増加しました。血清ナガラーゼ活性が腫瘍量に正比例することが明らかになっています。したがって、患者の血流中のナガラーゼ活性は、診断/予後指標として役立つ可能性があるという報告です。将来、ナガラーゼ活性を一般の診療で測定できると、免疫状態がよくわかるようになり、また治療効果も判定できるようになると思



図4

う。GcMAFは、さまざまな免疫系の反応を改善し、免疫力を回復させ炎症を抑制します。図3のように、GcMAF投与の抗腫瘍効果ですが、ヒトU87膠芽腫移植片に対して、腹腔内注射と腫瘍内注射を交互に行った後、39日後ですが腫瘍がほぼ消失したという報告があります。

GcMAFのがんに 対する働き

GcMAFを体外から補充により、免疫抑制酵素ナガラーゼの活性化を抑制し、免疫細胞のマクロファージの活性を促進することが可能になります。がん細胞への免疫機能を強力に高めることで、がん細胞による血管新生を阻害し、腫瘍への血液供給を遮断できるとされています。また、GcMAFは、がん細胞の自滅(アポトーシス)を誘導する作用があるといわれています。

ます。

高分子ヒアルロン酸(HMW-HA)が配合されています。皮下注射で有効成分が1週間かけて体内に供給されるように調整されており、安定した免疫力を維持できるとされています。(図4)

今後の免疫療法

近年、免疫抑制を解除する医薬品などの研究が行われるようになり、今後もこの傾向が続くと考えられます。また、抗がん剤投与や放射線照射といった標準治療と免疫療法との組み合わせや、他の免疫療法との組み合わせによる治療法の研究も進んでいくと思われる。

そして、免疫療法にとって重要な、その治療法が効果を発揮できるか否かを見極める「バイオマーカー」の開発にも力が注がれています。患者さんにとって身近な選択肢となるよう、また確立された治療法となるよう、免疫療法の研究はこれからも進化していくと思

GcMAFの製剤、 投与

注射製剤のGcMAFFOR TE(製剤名)というものがあり、

まとめ

GcMAFは、マクロファージを直接活性化する驚異的な効力を持つ哺乳類タンパク質で、眠って

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設。医療法人社団ケーイーふるたクリニック 理事長

いる免疫細胞(マクロファージ)

を活性化する強力な物質です。Gcプロテインは最も重要なマクロファージ活性化因子の前駆物質ですが、Gcプロテインはがん細胞に感作したリンパ球が分泌する酵素Nagaseにより一部切断され、マクロファージ活性化因子に転換されません。その結果としてマクロファージが眠ったままになり、強い免疫抑制状態につながっています。

この眠ったマクロファージを活性化する史上最強の物質がGcMAFです。特に、がんという病気では完全な免疫不全の状態であり、GcMAFの効果も期待できません。

参考文献

- Yamamoto N, Naraparaju VR and Anbelli SO: Deglycosylation of serum vitamin D3 binding protein leads to immunosuppression in cancer patients. *Cancer Res* 56: 2827-2831, 1996
- Yamamoto N, Naraparaju VR and Utrade M: Prognostic utility of serum alpha-N-acetylgalactosaminidase and immunosuppression resulted from deglycosylation of serum Gc protein in oral cancer patients. *Cancer Res* 57: 295-299, 1997
- Yamamoto N and Naraparaju VR: Immunotherapy of BALB/c mice bearing Ehrlich ascites tumor with vitamin D binding protein-derived macrophage activating factor. *Cancer Res* 57: 2187-2192, 1997
- Swamy N, Ghosh S, Schneider GB and Ray R: Bacteriophage expressed vitamin D binding protein-macrophage activating factor (DBP-maf) activates osteoclasts and binding of 25hydroxyvitamin D(3) does not influence this activity. *J Cell Biochem* 81: 535-546, 2001
- Korbelik M, Naraparaju VR and Yamamoto N: Macrophage directed immunotherapy as adjuvant to photodynamic therapy of cancer. *Br J Cancer* 75: 202-207, 1997
- Koga Y, Naraparaju VR and Yamamoto N: Antitumor effect of vitamin D binding protein-derived macrophage activating factor on Ehrlich ascites tumor-bearing mice. *Proc Soc Exp Biol Med* 220: 20-26, 1999
- Kanda S, Mochizuki Y, Myrata Y, Kanetake H and Yamamoto N: Effects of vitamin D(3)-binding protein-derived macrophage activating factor (GcMAF) on angiogenesis. *J Natl Cancer Inst* 94: 1311-1319, 2002
- Kisker O, Onizuka S, Becker CM, Fannon M, Flynn E, D'Amato R, Zetter B, Folkman J, Ray R, Swamy N and Pinespherd S: Vitamin D binding protein-macrophage activating factor (DBP-maf) inhibits angiogenesis and tumor growth in mice. *Neoplasia* 5: 32-40, 2003
- Onizuka S, Kawakami S, Taniguchi K, Fujitaka H and Miyashita K: Pancreatic carcinogenesis: apoptosis and angiogenesis. *Pancreas* 28: 317-319, 2004
- Yamamoto N, Homma S and Millman E: Identification of the serum factor required for in vitro activation of macrophages. Role of vitamin D3-binding protein (group specific component, Gc) in lysophospholipid activation of mouse peritoneal macrophages. *J Immunol* 147: 273-280, 1991
- Korbelik M, Naraparaju VR and Yamamoto N: The value of serum alpha-N-acetylgalactosaminidase measurement for the assessment of tumor response to radio- and photodynamic therapy. *Br J Cancer* 77: 1009-1014, 1998
- Matsuiwa T, Uematsu T, Yamaoka M and Furusawa K: Effect of salivary gland adenocarcinoma cell-derived alpha-N-acetylgalactosaminidase on the bioactivity of macrophage activating factor. *Int J Oncol* 24: 521-528, 2004
- Naraparaju VR, Yamamoto N: Roles of beta-galactosidase of B lymphocytes and stialdase of T lymphocytes in inflammation-primed activation of macrophages. *Immunol Lett* 1994: 43: 143-8
- Mohamed SB, Nagasawa H, Uio Y, Hori H: Preparation of Gc protein-derived macrophage activating factor (GcMAF) and its structural characterization and biological activities. *Anticancer Res* 2002: 22: 4297-300
- Pachin S, Punzi T, Morucci G, Gulsano M, Ruggiero M: Effects of vitamin D-binding protein-derived macrophage-activating factor on human breast cancer cells. *Anticancer Res* 2012: 32: 45-52
- Debruyne E, Speckert M, Weygaert YV, Delanghe J

Phenotype of Gc-globulin influences the macrophage activating factor (MAF) levels in serum. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49: 1855-60

Uio Y, Yamamoto S, Takeuchi R, et al: Effect of the Gc-derived macrophage-activating factor precursor (preGcMAF) on phagocytic activation of mouse peritoneal macrophages. *Anticancer Res* 2011; 31: 2489-92

Mohamed SB, Nagasawa H, Uio Y, Hori H: Tumor cell alpha-N-acetylgalactosaminidase activity and its involvement in GcMAF-related macrophage activation. *Comp Biochem Physiol A Mol Integr Physiol* 2002; 132: 1-8

Reddi AL, Sankaranarayanan K, Arulraj HS, Dewaraj N, Dewaraj H: Serum alpha-N-acetylgalactosaminidase is associated with diagnosis/prognosis of patients with squamous cell carcinoma of the uterine cervix. *Cancer Lett* 2000; 158: 61-4

Matsuiwa T, Uematsu T, Yamaoka M, Furusawa K: Effect of salivary gland adenocarcinoma cell-derived alpha-N-acetylgalactosaminidase on the bioactivity of macrophage activating factor. *Int J Oncol* 2004; 24: 521-8

Nagasawa H, Uio Y, Sasaki H, et al: Gc protein (vitamin D binding protein): Gc genotyping and GcMAF precursor activity. *Anticancer Res* 2005; 25: 3689-95

Speckert M, Huang G, Delanghe JR, Taes YE: Biological and clinical aspects of the vitamin D binding protein (Gc-globulin) and its polymorphism. *Clin Chim Acta* 2006; 372: 33-42

杉浦貴之著 ユサブ

1760円(税込)



がんステージIV克服
「転移」「再発」「余命告知」からの回復記録

「ステージIVにもあきらめなかった人たちが取り組んだこと」
「転移」「再発」「余命告知」から奇跡的回復を果たし、10年たっても元気な元がん患者8名。なぜ彼らのがんは消えたのか?

著者の杉浦貴之が2005年、そんながんサバイバーを誌面で紹介し、世の中に希望を広げたいと創刊したのが、命のマガジン『メッセンジャー』。がんを乗り越えた方々の手記、医療関係者のインタビューなどを掲載している。創刊から18年、現在61号まで発行しているが、新刊はその総集編として、特にステージIVのがん、余命宣告を受けるような状況から回復して10年近く、あるいは10年以上経過された8人を選んで、加筆修正し、近況も追加取材して紹介する。

生き方、心の変容のほか、彼らが行った日々の生活習慣の改善や養生法、治療当時の1日のスケジュールも紹介。また、彼ら8人、そして『メッセンジャー』にこれまで登場した延べ約500人から見出した7つの共通項について杉浦貴之が解説している。
「これから治療に向かう人」「再発を予防したい人」など、がん患者の方々、患者家族の方々、がんにかかわるすべての方の参考になる書。

2023年6月15日発売! 新刊案内