

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

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本場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、「NK細胞療法について」についてお話しします。

NK細胞療法について

● 体を守る仕組み「免疫」とはなにか？

私たちは、常に病原菌やウイルスなどの病原体による感染の危機にさらされています。また、体の中では毎日5千個ものがんの元となる異常な細胞が発生していると言われてい

ます。私たちが何とか暮らしています。なぜでしょうか？
それは私たちの体に備わっている「免疫」という仕組みが、病原菌、ウイルスやがん細胞など体に害をおよぼす敵（異物ともいいます）から体を守ってくれているからです。

● 免疫には「自然免疫」と「獲得免疫」がある

われわれの免疫の仕組みは、「自然免疫」と「獲得免疫」の2つに分けることができます。「自然免疫」とは、生まれながらに備わっている防御能力で、体内に入ってきた病原体や体内で生まれるがん細胞など、自分のものでない異物を「敵」と認識して素早く攻撃を仕掛けるシステムがあります。

一方、「獲得免疫」といわれるものは、自然免疫では防ぎきれなかった病原体や異物（抗原ともいいます）を厳密に見極めながら攻撃する防御反応です。獲得免疫の武器のひとつに抗体というものがあります。これまでに遭遇したことのない敵に対しては、それに対応した抗体を準備するための時間が必要となりますが、一度でも戦った経験のある敵に対してはその敵を記憶していて、素早く抗体を産生し、強力な攻撃を仕掛けることができます。はしか（麻疹）や風疹は、一度かかるとその後かかりにくくなりますが、これは獲得免疫によるものです。

● NK（エヌケー）細胞とは

自然免疫を担う代表的な免疫細胞として、インフルエンザウイルスな

どの感染症予防やがん予防の決め手として注目されているものに、ナチュラルキラー細胞（一般にはNK細胞といいますが）があります。NK細胞は全身に存在し、ウイルスに感染した細胞やがん細胞のような体にとっての異物を発見すると直ちに攻撃し排除します。

NK細胞は、いつてみれば文字どおり生まれつきの殺し屋で、全身をパトロールしながらがん細胞やウイルス感染細胞などを見つけ次第攻撃するリンパ球です。生まれながらに備わっているため、からだの防衛機構である自然免疫において重要な役割を担っているとわれています。

NK細胞は血液中に存在するリンパ球の10〜30%を占めており、パーフォリン（標的細胞の細胞膜に孔を開けるタンパクでがん細胞を壊します）、グランザイム（がん細胞死を誘導する蛋白分解酵素）などの細胞傷害因子といわれるがん細胞を殺す働きを持っています。

また、NK細胞には活性化型レセプターと抑制型レセプターという2種類のアンテナが備わっています。NK細胞がウイルス感染細胞やがん細胞と出会うと、活性化型レセプターからのシグナルが入って相手を攻撃します。しかし、NK細胞が正常細胞を攻撃することはありません。

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

より効果が異なってきました。そのため具体的な治療計画は、担当医師との相談を通じて、状況に合わせて検討することが大切だと思います。

また、体の免疫力を高めることで、それまで効果を十分に感じられなかった放射線療法や薬物療法(抗がん剤治療)なども、再び効果を発揮する可能性があります。つまり、NK細胞療法は、既存の治療法を補完して、その効果を最大限に引き出す役割も果たすと思います。他の免疫療法も同様ですが、この相乗効果の期待ががん治療において重要な位置を占めると考えます。

再発・転移を予防したい方

NK細胞療法は点滴による全身治療という特性を持つため、手術や放射線療法では対処できない複数の箇所への転移したがんや、微小ながん細胞にも効果を発揮すると思います。これは、NK細胞療法が体内の免疫システムを活性化させ、体内全体でがん細胞を攻撃する能力を強化するからです。

免疫療法の注意点

効果の表れ方には個人差がある
NK細胞療法において、その効果は個々の患者さんによって異なります。人の免疫システムは個々人の体

調、生活習慣、遺伝的要素などにより大きく影響を受けるからです。そのため、すべての患者さんに対して必ずしも効果が表れるわけではありませんが、この点を理解した上で医師と相談し、効果が期待できるか、効果判定をいつどのようにするかなどを検討して治療を進めていくことが必要だと思います。

副作用が起きる可能性がゼロではない

NK細胞療法は一般的に重篤な副作用が起こりにくいといいますが、まれに施術に発熱や悪寒など軽度の副作用が発生することがあります。ただし、これらの副作用は多くは一時的なもので、時間の経過とともに軽快することが多いです。

保険が適用されない、自費診療である

自身の血液を培養して体内にもどすNK細胞療法は、治療費は高額になりやすいです。治療は長期間にわたって継続する必要があります。治療を受ける前に全体の治療費と自身の経済状況を十分に考慮しておく必要があります。

NK細胞の活性の強さと発がんリスクの関係

さまざまな要因で変化するNK活性ですが、その強さが発がんリスク

と関連性のあることがわかっています。ある調査によると、埼玉県内の40〜80歳の男女約3500人をNK細胞活性の強さで高・中・低の3つに分け、それぞれのグループでのがん発症の有無を11年間に渡って調べました。すると、男女ともにNK活性の低いグループは高・中グループに比べ明らかに発がん率が高く、男性で1.7倍、女性で約2倍もがんに罹りやすいという結果が得られました。さらに、別の報告ではNK活性の高い人は風邪に罹りにくい傾向にあることも指摘されています。

NK細胞活性を高めるためにはどうしたらいいか?

まずは、生活習慣を見直すことから始めます。たとえば「質の良い睡眠をとる、無理のない適度な運動をする、喫煙を控え飲酒は適度に」などです。また、腸内環境の改善も重要で、「善玉菌」を増やすことが必要といわれています。乳酸菌の摂取が良いという研究もあります。

終わりに

NK細胞療法は、現在日本では患者さん自身の血液を採取して、NK細胞を培養して増やして、体内にもどす自家細胞療法が一般ですが、海外は他人のNK細胞を培養して、そ

れを用いて治療をしたり、NK細胞培養の際の培養液、培養上清液を使用して治療に用いたりしているようです。

免疫療法の普及に伴い、NK細胞療法もがん治療の一つの選択になっていくと思います。

【参考文献】

- 1) K. Morimoto et al. Lifestyles and mental health status are associated with natural killer cell and lymphokine-activated killer cell activities. *Sci. Total Environ.* 2001; 270:3-11.
- 2) K. Inai et al. Natural cytotoxic activity of peripheral blood lymphocytes and cancer incidence: an 11 year follow-up study of a general population. *The LANCET.* 2000; 356(9244): 1795-1799.
- 3) Shuzhen Liang et al. Comparison of autogeneic and allogeneic natural killer cells immunotherapy on the clinical outcome of recurrent breast cancer. *Oncotargets and Therapy* 2017;10: 4273-4281
- 4) Zhao Y, Hu J, Li R, et al. Enhanced NK cell adoptive antitumor effects against breast cancer in vitro via blockade of the transforming growth factor-beta signaling pathway. *Oncotargets Ther.* 2015;8:1553-1559.
- 5) Cheng M, Chen Y, Xiao W, Sun R, Tian Z. NK cell-based immunotherapy for malignant diseases. *Cell Mol Immunol.* 2013;10(3):230-252.
- 6) Papamichail M, Perez SA, Gritzapis AD, Baxevanis GN. Natural killer lymphocytes: biology, development, and function. *Cancer Immunol Immunother.* 2004;53(3):176-186.
- 7) Briton CA, Brossay L. NK cells and NKT cells in innate defense against viral infections. *Curr Opin Immunol.* 2001;13(4):458-464.
- 8) Dewan MZ, Terunuma H, Takada M, et al. Role of natural killer cells in hormone-independent rapid tumor formation and spontaneous metastasis of breast cancer cells in vivo. *Breast Cancer Res Treat.* 2007;104(3):267-275.
- 9) J. Hazeldine et al. Reduced release and binding of perforin at the immunological synapse underlies the age-related decline in natural killer cell cytotoxicity. *Aging Cell* 2012;11: 751-759.

全身に分布するカンナビノイド受容体

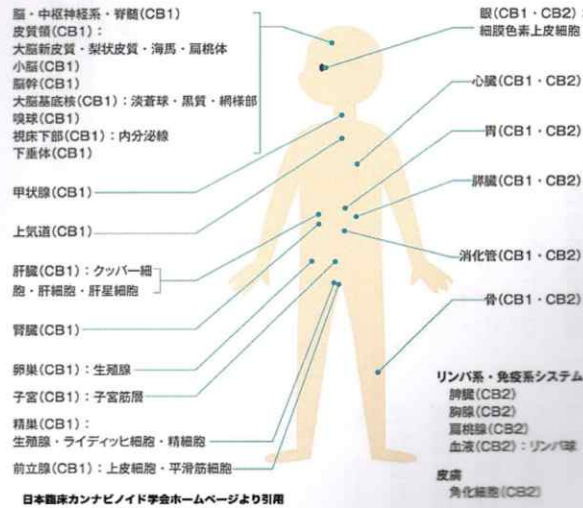
カンナビノイド受容体

CB1受容体 主に中枢神経細胞

神経/ニューロン;
脳血管にも存在;
ミクログリア、
アストロサイトにもある程度存在;
脊髄にも存在する

CB2受容体 主に免疫細胞

免疫系の細胞/組織/器官に高濃度:
単球、マクロファージ、
CD4+およびCD8+ T細胞、
B細胞、NK細胞、好中球、肥満細胞;
脾臓、扁桃腺、胸腺
にも存在する:



ノイド受容体たちで、これら一連の働き（恒常性）カンナビノイド受容体）を総称してECSと呼んでいます。そして、加齢・ストレス・体外環境の影響で体内の内因性カンナビノイドが不足している

ので、CBDを摂取して体内を整えようという事です。これは全身でみることが出来ます（図1）。

欧州における医療用大麻

1839年にアイルランドの医師 (W.B.O.Shaughnessy) が、イ

図1

ンド医学で使用される大麻に着目されて、その医学的な知見を欧米に紹介しました。破傷風や狂犬病による筋肉の硬直、コレラ患者の下痢と嘔吐などが大麻チンキにより軽減することなどでした。

イギリスでは女王の生理痛の治療に主治医が大麻を用いた記録があるようです。その後、ヨーロッパだけでなくアメリカにも使用が広まりました。日本でも印度大麻草、印度大麻エキス、印度大麻チンキなどが、敗戦後に禁止される

まで日本薬局方に医薬品として収載されていたようです。

がんにおけるエンドカンナビノイド系

カンナビノイド受容体は、正常細胞だけでなくがん細胞にも広く発現しています。種々の研究から、ECSの機能不全は、がんを含む多くの疾患の病態メカニズムの一部と考えられます。

カンナビノイド受容体は、さまざまな腫瘍において過剰発現、または過小発現していることが判明しています。CNR1 (CB1受容体) をコードする遺伝子は、肺癌がん、甲状腺がん、乳房浸潤がん、子宮体部内臓がんが発現低下しており、胆管がんで過剰発現しているといわれています。

CB2受容体はHR+乳がんおよび神経膠腫で過剰発現していることが報告されています。CB1およびCB2受容体の過剰発現は、ステージIVの大腸がんにおける予後不良と相関しているとも報告されています。

CBDの抗がん作用メカニズム

動物実験モデルにおいて、また

多くの臨床研究によって、CBDが抗がん作用を有することが明らかにされています。

CBDのアポトーシス(細胞死)促進作用や抗増殖作用は、多くの種類のがんで実証されています。細胞周期の停止、アポトーシスの誘導、がん細胞の遊走、接着、血管新生、浸潤、転移の抑制効果などがあると考えられています。

多くの動物がんモデルにおいて、膠芽腫(脳腫瘍)、乳がん、肺癌、前立腺がん、大腸がん、メラノーマなど、さまざまなタイプのがんの進行を抑制するCBDの効果が実証されています。たとえば、メラノーマのモデルマウスにおいて、CBDの投与はプラセボと比較して腫瘍の大きさを有意に縮小させ、生存期間を延長させたという報告もあります。

神経膠腫細胞の研究では、CBD単独または他の薬剤と併用することで、細胞死を誘導し、細胞の遊走と浸潤を抑制し、腫瘍のサイズを縮小、血管新生を抑制、腫瘍の退縮と生存期間の延長を誘導できることが示されています。

CBDの他の作用としては、GPR55の阻害が挙げられます。このGPR55は進行性のトリプルネ

CBD使用症例-臨床CBDオイル研究会 (cbd-info.jp)に掲載された症例

- 69歳 女性 HAM(HTLV-1関連脊髄症)
- 32歳女性 逆流性食道炎Grade M、萎縮性胃炎、バレット食道、多発性胃底腺ポリープ、びらん性胃炎
- 81歳男性 アルツハイマー型認知症の易怒・攻撃性
- 28歳男性 アスペルガー障害、感情失禁、不眠
- 68歳女性、睡眠障害 昼夜逆転
- 35歳女性、統合失調感情障害
- 85歳女性、4年間続いた両足部疼痛、不眠
- 56歳男性 いびき、睡眠時無呼吸
- 75歳男性 不眠、うつ状態
- 55歳女性 帯状疱疹後の左前腕部しびれと接触痛
- 53歳男性 頸椎捻挫後遺症、前腕部尺骨側のしびれと接触痛
- 47歳女性 気管支喘息、咳嗽による脇腹の痛み
- 49歳男性 長年の頭痛・腰痛でロキソニン常用
- 39歳女性 ライ症候群、症候性てんかん、右不全片麻痺、最重度知的障害

図2

CBD使用症例-臨床CBDオイル研究会 (cbd-info.jp)に掲載された症例

- 51歳男性 末梢神経障害
- 65歳男性 帯状疱疹後神経痛
- 75歳男性、意味性認知症、レビー小体型認知症の混合型の易怒、大声など
- 83歳女性、せん妄(市販の10% CBDオイルを使い当初は効果がでていたものの次第に効かなくなっていたが、ブロードスペクトラムCBDオイルに切り替えたところ再び良好な状態が持続した)
- 31歳女性、線維筋痛症、短期精神病性障害(精神症状は10%ブロードスペクトラムCBDオイルで速やかに改善した)
- 57歳男性 アルコール乱用とDV(妻に対する暴言)
- 49歳女性、無月経(原因不明の高プロラクチン血症)、不眠、発作的な焦燥感
- 40歳男性 過敏性腸症候群、反復性うつ病性障害
- 75歳女性 不眠、低体温
- 80才男性 線維性筋痛症
- 58歳男性 大麻草成分に対するアレルギー反応、不眠症
- 12歳 女子 アンジェルマン症候群、ミオクローヌス様発作の頻発
- 19歳女性 不眠症、交感神経の高ぶりと気分の波が目立つ、喘息様の咳嗽
- 49歳女性 乳がん術後のホルモン療法による不眠、腫瘍マーカー高値

臨床CBDオイル研究会 (cbd-info.jp)から

図3

内因性カンナビノイドは老化、栄養障害、ストレス、有害物質、先天的な障害などで低下します。それは各種神経の制御が失われることを意味し、この「内因性カンナビノイド欠乏」による調節障害が多量の疾患や不調に関係していると考えられています。そのような「内因性カンナビノイド欠乏症」による不調に対し、CBDオイルがECSの強化を介して、さまざまな病態を改善させるのです。

研究会です。医師・歯科医師380人超、獣医師20人超の国内最大のカンナビノイドの医療専門家グループです。ドクターの中には、疲労回復、健康維持のため、日々

内服されている方もいます。カンナビノイド(主としてCBDオイル)の臨床知見を情報交換するための研究会であり、多数の病態に非常に多くの効能をもつカ

ンナビノイドの正しい知識の啓蒙と適正な使用の普及を推進し、日本における医療及び人々の健康全般に貢献することを目的としています。

「おわりに」

研究会へ記載されている症例を列挙しました(図2、3)。詳しくはホームページをご覧ください。

大麻草成分の研究から発見されたエンド・カンナビノイド・システム(ECS)は、生物進化の過程で、多数の細胞の制御のため神経系の発達とセットで形成されてきたと考えられる制御システムです。