

「がん難民」をつくらないために標準治療^{プラス}

2024

5

vol.191

統合医療で がんに克つ

特集

統合医療 世界の趨勢から見た進むべき道

統合医療の光と影～油断のできない世界情勢

柳澤 厚生 国際オーソモレキュラー医学会 前会長／点滴療法研究会 会長

ドイツ語圏から学ぶ

水上 治 健康増進クリニック 院長

世界の統合医療事情と日本の現状

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

がん治療におけるファシアの重要性

—多元主義と統合主義から考える「がん治療」への具体的方策

小池 弘人 小池統合医療クリニック

シリーズ 医療の現場から

医療法人 全健会 くまもと・TOKYO免疫統合医療クリニック

赤木 純児 理事長に訊く

4つの治療を組み合わせ、「がん免疫サイクル」を正しく機能させる治療法を「赤木メソッド」と名付けています
— 当院での治療で免疫を上げ、最終的には自身の免疫でがんから身を守ることを目指す

特別インタビュー

サンクリニック プレストケア・イノムケア

杉野 三千男 院長に訊く 私のがん治療

高濃度ビタミンC点滴療法×独自開発サプリメントで、がん治療に新たな可能性を



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「みなさまに本当に役立つクリニック」を motto とした「ふるたクリニック」の理事長をしています。今回は、「がん治療におけるNK細胞（ナチュラルキラー細胞）培養上清液について」についてお話しします。

がん治療におけるNK細胞（ナチュラルキラー細胞）培養上清液について

がんに対するNK細胞療法とは

NK細胞は「細胞性免疫細胞」とも呼ばれます。細胞性免疫は、抗体を介さずに免疫細胞そのものが細菌やウイルスなどの病原菌やがん細胞を直接攻撃するしくみのことです。細胞性免疫が抗体を介さないのに対

して、抗体が中心になって敵を排除する免疫のしくみを液性免疫といいます。

NK細胞はその強い殺傷能力から、がん治療に利用されています。NK細胞療法とは、患者さんの血液から採取したNK細胞を増殖・活性化させて、点滴注射で身体に戻すことにより、より高い殺傷能力でがん

細胞を攻撃する治療法です。

具体的には、まず患者さんの採血した血液からNK細胞のみを分離させます。その後、分離したNK細胞を培養液を用いて増殖、活性化させます。最終的には、だいたい2週間の培養期間で、NK細胞数が数百〜数千倍となります。培養後のNK細胞の量は約10億個ともいわれていますが、それを患者さん自身の体内に戻し、それを繰り返します。

費用は施設によってまちまちですが、6回施行で治療効果を判断しているところが多く、6回で200万円から300万円くらいの費用がかかります。細胞の培養にとっても費用がかかるため高額となります。

今回はNK細胞培養上清液（NK細胞由来のエクソソーム）というのが海外ではがん治療に有用であるという報告が数多くあり、その状況について述べたいと思います。おそらく既存の治療法よりもコストをかなり安くできるはずです。

培養上清液とは

幹細胞培養上清液とは、体内に存在する脂肪など間葉系幹細胞と分類される幹細胞を培養し、その培養液から幹細胞を取り出して滅菌などの各種処理を行った液体（上澄み液）のことを言います。培養上清液には細胞成分はありません。幹細胞は細

胞自身が活性化・成長・増殖するために「サイトカイン」と呼ばれる500種類以上の生理活性タンパク質を放出しています。

培養上清液には細胞自体が入っていないので、他人の細胞で培養した液でも、拒絶反応などの安全性にはほぼ問題ないのではといわれています。

細胞の活性に欠かせないサイトカインや成長因子を多く含み、損傷を受けた体内組織や細胞が機能を回復させる効果があります。加齢による細胞の劣化を抑える、炎症を抑える抗炎症効果、組織や神経を修復させるといった効果が期待できます。そして、がん治療にも応用できると考えます。

現在、幹細胞培養上清液は歯髓由来、骨髄由来、脂肪由来、臍帯血由来の4種類が中心です。

細胞培養上清液とエクソソームの違いについて

幹細胞培養上清液とは、培養中の幹細胞から取り出した培養上清液のことで、幹細胞から分泌されるさまざまな成分が含まれています。細胞成分は取り除かれます。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、R

NA、エクソソームなどが含まれています。

幹細胞培養上清液は、幹細胞を増殖させ、分化させるための環境を提供するために用いられます。その液の中にいろいろ入っているのです。

一方、エクソソームは細胞が放出する非常に小さな細胞外小胞子で、直径が40〜150ナノメートル程度のもので、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、細胞培養上清液から分離することができます。このエクソソームはNK細胞に対して、がん細胞を殺すタンパクである、グランザイム、パーフォリンを飛躍的に量産させる働きがあるといわれています。

● NK細胞由来のエクソソーム

がん細胞からのエクソソームの研究は以前からありましたが、正常の細胞から放出されるエクソソームの機能については、最近になってかなり研究されてきました。造血細胞由来のエクソソームについてはいくつもの研究が行われていますが、NK細胞のエクソソームについては、自然免疫および適応免疫における重要な細胞であり、最近になり欧米では

多くの報告があります。

健康なドナーの血液から採取したNK細胞の培養上清液には、NK細胞の典型的なタンパク質マーカーを発現し、がん細胞に効果のあるキラータンパク質（パーフォリンなど）やエクソソームが含まれていることが証明されています。

このエクソソームは、腫瘍細胞株や活性化免疫細胞に対しては細胞傷害活性を示しますが、活性化していない免疫細胞に対しては、細胞障害性は示さないということも報告されています。

また、NK由来のエクソソームは非常に小さい分子のため、悪性腫瘍細胞に取り込まれ、抗腫瘍効果を発揮しますが、正常の単核細胞には取り込まれないこともわかっています

● NK細胞由来のエクソソームの抗腫瘍効果の期待

NK細胞は、転移性悪性腫瘍や血液の悪性腫瘍に対してすばやく免疫反応を示し、NK細胞の抗腫瘍特性を臨床的に利用できるよう研究がなされてきました。しかし、NK細胞由来のエクソソームの特徴や機能については、まだ不明な点が多いといわれています。

皮膚のがんで転移も起こしやすい悪性黒色腫に対するNK細胞由来の

エクソソームを介した抗腫瘍効果の研究報告があります。この実験では、

がん細胞に対するNK細胞のエクソソームが悪性細胞に細胞死（アポトーシス）を誘導することが確認されています。動物実験では、悪性細胞の異種移植モデルを用いて免疫療法効果を検討すると、NK細胞由来のエクソソームは2種類の典型的なエクソソームタンパク質、パーフォリンとFasLという2つの機能的NKタンパク質を発現していることが証明されたというものです。

パーフォリンとは、標的細胞の細胞膜に孔を開けるタンパクで、がん細胞を壊してしまう細胞障害性タンパクのことです。グランザイムは、がん細胞を細胞死に誘導する蛋白分解酵素のことで、やはり細胞障害性タンパクといわれています。

Fasリガンド (FasL) とは、細胞傷害性T細胞表面に発現している膜貫通タンパク質のことで、標的細胞（がん細胞）のアポトーシスを誘導するものです。このエクソソームは正常な健康細胞に対しては、副作用を示さなかったと報告されています。

● 自家か他家か

培養上清液は、現実的には他人のNK細胞を培養して作製されたものですが、やはり自分のもの方がいいの

ではということ、だれも感じることでと思います。

2017年の中国からの報告ですが、再発乳がんに対するNK細胞免疫療法法の臨床研究です。登録基準を満たした患者36人を自家NK細胞免疫療法群（I群、n=18）と同種（他人）NK細胞免疫療法群（II群、n=18）の2群に無作為に割り付けています。臨床効果、QOL、免疫機能、循環腫瘍細胞（CTC）レベル、その他の関連指標が評価されました。

その結果、同種NK細胞免疫療法は自家療法よりも臨床効果が高いことが判明しました。さらに、同種NK細胞免疫療法はQOLを改善し、CTC数と腫瘍マーカー発現を減少させ、免疫機能を有意に増強したという報告です。つまり、自分のものより他人のほうが効果があったという報告です。

● 国内の現状

国内の研究施設でNK細胞の培養上清液を作成し、その液の中の成分を調べたところ、成分としてエクソソームをはじめ、グランザイムやパーフォリンなどの細胞障害性タンパクが入っていることがわかってきます。定量的な測定は今後になると思います（図）。

今後、これらのがん治療に応用したとして、こういった悪性腫瘍に効

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

おわりに
NK細胞からエクソソームを単離すること成功し、その中にNK細胞のがん治療に有用な成分が含まれ

果があるのか。さらに、その投与量投与間隔、副作用なども検討が必要になると思いました。

NK細胞が分泌する物質	説明
INF- γ	マクロファージの活性化、抗原提示細胞の抗原提示能やT細胞の活性化を促進させる分子を産生誘導など
パーフォリン	細胞傷害性顆粒細胞膜に孔をあけ、標的細胞へグランザイムの動員を促進
グランザイムA グランザイムB	細胞死を誘導 細胞死を誘導
GM-CSF	骨髄の作用し、好中球および単球の産生を活性化させる。マクロファージの活性化因子でもあり、樹状細胞の成熟を促進する。
IL-10	抗炎症作用
IL-5	好酸球、好塩基球の活性化、B細胞増殖 液性免疫(病原体に作用、炎症誘導)
IL-13	抗炎症作用(炎症性サイトカインの抑制)、NK細胞のINF- γ 産生誘導
TNF- α	腫瘍壊死因子 細胞増殖、分化、アポトーシス、脂質代謝、凝固など広範囲の生物学的プロセスの調節など
MIP-1 α (CCL3)	多形核白血球の浸潤と活性化 マクロファージ遊走など
MIP-1 β (CCL4)	NK細胞の誘導 マクロファージの遊走制御など
エクソソーム	

- (1) 10-19.
- (2) Bossi, G., and G. M. Griffiths. 1999. Degranulation plays an essential part in regulating cell surface expression of Fas ligand in T cells and natural killer cells. *Nat. Med.* 5: 90-96.
- (3) Peters, P. J., H. J. Geuze, H. A. van der Donk, and J. Borst. 1990. A new model for lethal hit delivery by cytotoxic T lymphocytes. *Immunol. Today* 11: 28-32.
- (4) The 'ry, C., M. Ostrowski, and E. Segura.

していることはわかっ
てきました。NK細胞由来のエクソソームは、がん細胞に対する免疫療法の新しいアプローチとして適していると思いましたが、安全性を確立して
いけば、NK細胞の培養上清液は副作用の少ない、がん治療の選択の一つになり
えると感じました。

- 参考文献
- (1) Lowth, B., M. C. Peitsch, and J. Tschopp. 1995. Perforin and granzymes: crucial effector molecules in cytolytic T lymphocyte and natural killer cell-mediated cytotoxicity. *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* 198: 1-24.
- (2) Lettau, M., H. Schmidt, D. Kabelitz, and O. Janssen. 2007. Secretory lysosomes and their cargo in T and NK cells. *Immunol. Lett.* 108: 2009. Membrane vesicles as conveyors of immune responses. *Nat. Rev. Immunol.* 9: 581-593.
- (3) Horstman, L. L., W. Jy, A. Minagar, C. J. Bilot, J. J. Jimenez, J. S. Alexander, and Y. S. Ahn. 2007. Cell-derived microparticles and exosomes in neuroinflammatory disorders. *Int. Rev. Neurobiol.* 79: 227-268.
- (4) Onlamoon, N., K. Paratanpanyasat, and A. A. Ansari. 2005. Human and nonhuman primate lentiviral infection and autoimmunity. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1050:397-409.
- (5) The 'ry, C., L. Zitvogel, and S. Amigorena. 2002. Exosomes: composition, biogenesis and function. *Nat. Rev. Immunol.* 2: 569-579.
- (6) Schorey, J. S., and S. Bhanagar. 2008. Exosome function: from tumor immunology to pathogen biology. *Traffic* 9: 871-881.
- (7) Raposo, G., H. W. Nijman, W. Stoorvogel, R. Leijendekker, C. V. Harding, C. J. Melief, and H. J. Geuze. 1996. B lymphocytes secrete antigen-presenting vesicles. *J. Exp. Med.* 183: 1161-1172.
- (8) Denzer, K., M. J. Kleijner, H. F. Heijnen, W. Stoorvogel, and H. J. Geuze. 2000. Exosome: from internal vesicle of the multivesicular body to intercellular signaling device. *J. Cell Sci.* 113: 3365-3374.
- (9) Griffiths, G. M. 1996. Secretory lysosomes: a special mechanism of regulated secretion in haemopoietic cells. *Trends Cell Biol.* 6: 329-332.
- (10) Blott, E. J., and G. M. Griffiths. 2002. Secretory lysosomes. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 3: 122-131.
- (11) Che as, Luo, H. et al. 2023. Large-scale Isolation of Exosomes Derived from NK Cells for Anti-tumor Therapy: Bio-protocol 13(11):e4693. DOI:10.21203/BioRx.4693.
- (12) Lhya Zhu, Senthikumar Kalimuthu, et al. 2017. Exosomes Derived From Natural Killer Cells Exert Therapeutic Effect in Melanoma. *Theranostics* 7(10): 2732-2745. doi: 10.7150/tno.18752

2023年6月15日発売！ 新刊案内

「転移」「再発」「余命告知」からの回復記録

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、乗るマガジン『メッセージジャー』。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、彼らが取り組んだ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「メッセージジャー」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。

杉浦貴之 著 ユザフル

1760円(税込)

