

「がん難民」をつくらないために標準治療<sup>フツ</sup>

# 統合医療で がんに克つ

2024

9

vol.195

特集

## 期待の高まるHITV療法

### 進行がんに対するHITV療法の理論と有効性

蓮見 賢一郎 米国法人 蓮見国際研究財団 理事長

### HITV療法の使用経験

田中 善 医療法人仁善会 田中クリニック 理事長

### マレーシアにおける非ホジキンリンパ腫に関する樹状細胞治療の試み

S・ファデーラ・S・アブドル・ワヒド マレーシア国民大学 医学部 教授

### 樹状細胞療法と放射線療法を組み合わせた腫瘍内投与ワクチンの 進行がん患者におけるエフェクター細胞と特異抗体の誘導

ディーン・L・マン 米国メリーランド大学 医学部 教授

## シリーズ 医療の現場から

山形大学医学部 東日本重粒子線センター

## 佐藤 啓 重粒子線 診療部長に訊く

重粒子線は周囲の正常臓器への影響を抑えがん病巣だけに狙いを定めた照射が可能  
—どのようながんであっても、患者さんとともにその方のがんと向き合うことを心がけています

## 特別インタビュー

### 小柳津 広志 東京大学 名誉教授に訊く 私のがん治療サポート

がん治療を受ける際に腸内環境を整えて免疫力を落とすことなく  
逆に向上させていくことは治療効果を上げるために重要だと思います





# 統合

連載  
第38回

## 医療は

### あきらめない

### 患者さん本位の医療とは



古田 一徳

医療法人社団ケイイー  
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、「がん治療に使用するトランスファー・ファクターとは」についてお話をします。

がん治療に使用するトランスファー・ファクターとは

トランスファー・ファクターとは

トランスファー・ファクターとは、1949年にアメリカの免疫学者ヘンリー・シャーウッド・ローレンス (Henry Sherwood Lawrence) によって発見された。当時、結核の研究をしていた

ローレンスは、感染者の白血球から抽出した低分子物質を注射することにより、感染者が持つ免疫反応を非感染者に移行できることを明らかにしたのです。

この抽出物には、感染者が持つ免疫に関する情報を非感染者に移すならんかの因子が含まれていると考えたことから、ローレンスはこの物質

を transfer factor (トランスファー・ファクター) 以下ここでは TF とします」と名付けようです。

また、ローレンスは血液細胞が溶解後も同様に抗原特異的細胞性免疫を伝達することが可能であることを発見しています。このリンパ球製剤は、大きな分子をすべて除去するために透析した白血球から抽出されることから、透析可能な白血球抽出物 Human dialyzable leukocyte extract (DLEs) と呼ばれています。

サラマン氏により、TF は生物学上の「種」固有の物ではなく、汎用的な有効性を持つことが判明しました。すなわち、ウシやニワトリのような種の動物から得られたものであっても、TF はヒトやその他の動物に免疫情報を移転することが可能であると報告されています。動物由来の TF は、ヒトの治療に使用しても問題ないとも報告しています。

ふるたクリニックでの TF の経験はまだまだ少ないですが、副作用はなく、また単独投与でなく、他の治療と並行しておこなっているのが現状です。

トランスファー・ファクター (TF) の主な作用機序

TF の作用機序は、免疫調整作用であるといえます。TF は遊走阻止因子 (MIF) とインターフェロングamma (IFN-γ) の産生を誘導をし、活性化 B 細胞の核内転写因子 (NF-κB) を阻害し、腫瘍壊死因子 α (TNF-α) と IL-4 のレベルを低下させることができるといわれています。

さまざまな生物学的作用から、TF は感染症やアレルギー、自己免疫、がんなど、多くの疾患に使用されてきたようですが、その結果もさまざまです。

Th1、Th2 の役割について

ヘルパー T 細胞には、タイプ 1 型 (Th1) とタイプ 2 型 (Th2) があります。Th1 は細胞性免疫を調節しサイトカインを産生します。Th2 は液性免疫を担当しており、抗体産生を調節し、サイトカインを産生しています。その両者のバランスが狂うと病気に結びつきます。

Th1 細胞、Th2 細胞はともにヘルパー T 細胞ですが、途中から分かれて別の運命をたどります。Th1 細胞は、キラー T 細胞に指令を出し、ウイルスや一部の細菌などの細胞内病原体、あるいはがん細胞の排除に働きます。その際、IL-12 と IFN-γ が重要なサイトカイン



です。Th2細胞は生体防御に重要であり、IL-4、IL-5、IL-13などのサイトカインを利用します。B細胞に抗体産生の指令を出すのもTh2細胞です。これら獲得免疫の司令塔である2種類の細胞ですが、どちらが低下しても、働きすぎても問題が起きます。

そのために、それぞれの細胞から分泌されるサイトカインがお互いの働きを抑制し合うようにも働いています。そうすることでTh1細胞とTh2細胞による獲得免疫のバランスは保たれているといわれています。

もしTh1細胞の働きが過剰に強くなると、ウイルスやがん細胞の排除に使う力を自らの組織や細胞に対して使ってしまう、自己免疫疾患となってしまう。1型糖尿病、多発性硬化症、関節リウマチ、乾癬、慢性ライム病、橋本病などの発症にかかわっているといわれています。

逆にTh2細胞が強すぎると、花粉やダニ、あるいは食物に含まれるそれほど強くないアレルギーゲンに対して強く反応することになります。その結果、IgE抗体が過剰に発現します。これが現代人、特に先進国に多い花粉症やアトピー性皮膚炎の原因とされています。Th1/Th2の問題は、免疫にはバランスが大事

Th2優位で細胞性免疫が低下し、体液性免疫が亢進している状況だと、アレルギー、アトピー、喘息、がん、ウイルス性肝炎、潰瘍性大腸炎などの発症にかかわるといわれています。

## ●がんとトランスファージ・ファクター

がんはTh1の低値に関連しているため、がんの患者さんにおける免疫増強の方法としてTFの使用を検討されることがあります。

Th1優位の状態はIL-2とIFN-γの高値になるので、その状態は免疫亢進の状態、腫瘍の成長を抑制する傾向にあります。対照的にTh2優位のパターンは、IL-4、IL-10のサイトカインを高値とするので、免疫を阻害して腫瘍の成長を促進する傾向にあります。

TFはTh1、すなわち細胞性免疫を増強するといわれています。TFは免疫不全の患者さんにおいて、細胞性免疫を改善したという報告もあります。

1987年にワグナー氏らは160人の女性を対象に二重盲検比較臨床試験を行い、浸潤性子宮頸がんを診断された32人の女性に夫から得た抗原特異的TFを投与し、28人の女性にはプラセボを投与しています。根

を投与された群で悪性腫瘍の再発率が有意に低かったことを報告しています。

1992年、28人の気管支原性がん患者さんに補助療法として非抗原特異的TFを筋肉内投与し、35人の患者さんにはプラセボとして生理食塩水を投与しています。TFを投与された群では、2年、5年、10年後の生存率が高かったが、その差は統計学的に有意ではなかったと報告されています。

1988年、ミラー氏らによって報告された研究では、I期およびII期の悪性黒色腫患者さんを対象に、手術の補助療法としてTFを用いた二重盲検比較臨床試験が行われています。この研究では、85人の患者さんに非抗原特異的TFが皮下投与され、83人の患者さんにはプラセボが投与されています。

特徴的なことは、無病期間と生存率の点でプラセボ群のほうが良好な成績を示したことです。あるTFがある種のがんにプラスの効果をもたらす可能性があるとしても、そのような効果が単独療法として投与された場合に重要な意味を持つとは考えにくいと報告しています。

ブラジルの研究者グループは、ヒト非特異的TFとマンマイシンおよびパクリタキセルを併用した乳がん

よび腫瘍体積の減少を示したと報告しています。

TFはTリンパ球とBリンパ球の増殖を減少させ、活性化マクロファージによるサイトカインと一酸化窒素の産生を部分的に変化させます。TFはまた、Th1サイトカインであるインターロイキン2(IL-2)とインターフェロンの産生を阻害し、Th2サイトカインであるIL-10の産生をわずかに刺激し、活性化されたマウス脾臓T細胞によるIL-17の分泌をかなり促進するという報告もあります。

## ●スーパートランスファージファクター(Superfactor STF)という製剤

ドイツのMF社からでているTF製剤であるSTFというものがあります。製剤によってTFのみものと、TFと扁桃腺、胸腺、リンパ節、骨髄、脾臓のペプチド抽出物から構成されているものがあります。

細胞性免疫はスーパートランスファージファクターの宿主でどのように形成されるかということは、図1

## ●スーパートランスファージファクターの利

点



**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

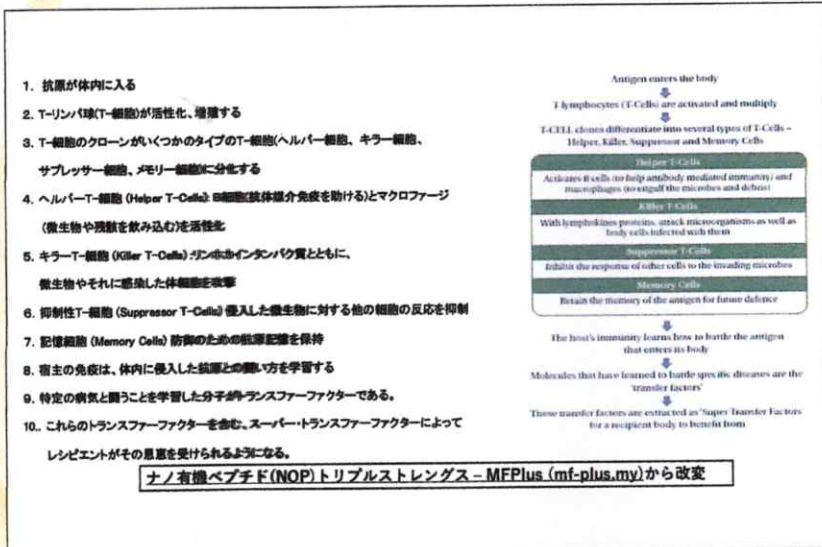


図1 細胞性免疫はスーパートランスファーファクターの宿主でどのように形成されるか

Eーロゼット細胞数、インターフェロン(I F N)濃度の増加、リンホカインの生産、C D 4 + リンパ球におけるI L - 2 受容体の抗原誘発発現、血液単球へのC a ++ の流入、ならびに遅延性過敏性皮膚反応の強調などの特徴です。スーパートランスファーの主要成分は、ウサギリリンパ球細胞性免疫によって活性化されます。投与方法は、経口投与、皮下注、筋注での投与方法

ウサギリリンパ球から精製されています。ウサギを使用する理由は、人畜共通感染症がないためです。S T F は特定の病状に対する薬ではありません。免疫力をレシピエントに伝達し、レシピエントは特定の免疫を獲得します。非抗原性でレシピエントに免疫反応を引き起こしません。分子量3.5 k D a 以下の低分子量で、それらは消化管の酵素によって損傷を受けることなく、経口摂取すると伝達因子活性を失う

**スーパートランスファーファクターの生物学的活性には、以下のものが含まれます**

ことではないようです。異種性でこの物質には種の壁がないため、その効果を異なる種の体に転移できます。熱に不安定です。その生物学的活性は、マイナス20℃からマイナス70℃の温度範囲で数カ月間持続します。

**おわりに**

があり、週1回の投与が推奨のようです。私たちの免疫システムは、さまざまな細胞タイプで構成され、それぞれが異なる役割を持っています。それらが調和して協力して、体の免疫システムが適切に機能し、さまざまな形態の病原体に対する保護、防御をしています。残念ながら、私たちの免疫システムが損なわれ、そのような免疫反応を解決できない状況が時折発生します。このような状況では免疫モジュレーターであるT F は、既存の細胞性、液性免疫応答を改善するために使用することができます。T F は病気の治療法を提供するのではなく、抗原刺激に対する反応性を高めるために免疫システムを高めることをしていると思います。単独投与でなく、抗がん剤、放射線治療、他の免疫治療などと併用することが必要と感じました。最近では、ヒトの免疫力を高めるトランスファー因子のような働きをする植物由来のタンパク質を探したという発見も報告されています。さらなる研究が期待されます。

参考文献  
 1) Lawrence, H. S. (1955) The transfer in humans of delayed skin sensitivity to streptococci M substance and to tuberculin with disrupted leukocytes. J. Clin. Invest. 34, 219-32.  
 2) M R Salaman (1974) Studies on the transfer factor of delayed hypersensitivity. Effect of dialysable leucocyte extracts from people of known tuberculin sensitivity on the migration of normal guinea-pig macrophages in the presence of antigen. Immunology. Jun; 26(6): 1069-80.  
 3) A. Zajicová, E. Javorovk a1, P. Trošani, M. Chu dičkov a, M. Kralová, V. Hol aň, (2014) A Low-Molecular-Weight Dialysable Leucocyte Extract Selectively Enhances Development of CD4+ROrγ+ T Cells and IL-17 Production. Folia Biologica (Praha) 60, 253-260.  
 4) Kirkpatrick, C. H., (2000) Transfer factors: identification of conserved sequences in transfer factor molecules. Mol.Med. 6, 332-341.  
 5) Klesius, P. H., Qualls, D. F., Elston, A. L., Fudenberg, H. H. (1978) Effects of bovine transfer factor (TFd) in mouse coccidiosis (Eimeria fertsii). Clin. Imm. Immunopath. 10, 214-221.  
 6) Lawer, S. A., Grantz, K. H., Bi, Q., Jones, F. K., Zheng, Q., Meredith, H. R., Azman, A. S., Reich, N. G., Lessler, J. (2020) The incubation period of coronavirus disease 2019 (COVID-19) from publicly reported confirmed cases: estimation and application. Ann. Intern. Med. doi: 10.7326/M20-0504.  
 7) Levine, P. H., Pizza, G., Ajmera, K., De Vinci, C., Viza, D. (2011) Transfer factor in virus-associated malignancies: an underestimated weapon in prevention and treatment of cancer. Adv. Tumor Virol. 2, 7-20.  
 PLoS One. 2009; 4: e7247.  
 8) McMeeking, A., Borkowski, W., Klesius, P. H., Bonk, S., Holzmann, R. S., Lawrence, H. S. (1990) A controlled trial of bovine dialysable leucocyte extract for cryptosporidiosis in patients with AIDS. J. Infect. Dis. 161, 108-112.  
 9) Miesfin Yimam I, Teresa Horn, Shengxin Cai, Alexandra O'Neal, Ping Jiao, Mei Hong, Thida Tea and Qi Jia. (2023) Discovery of Transfer Factors in Plant-Derived Proteins and an In Vitro Assessment of Their Immunological Activities. Molecules. 28, 7961. https://doi.org/10.3390/molecules28247961