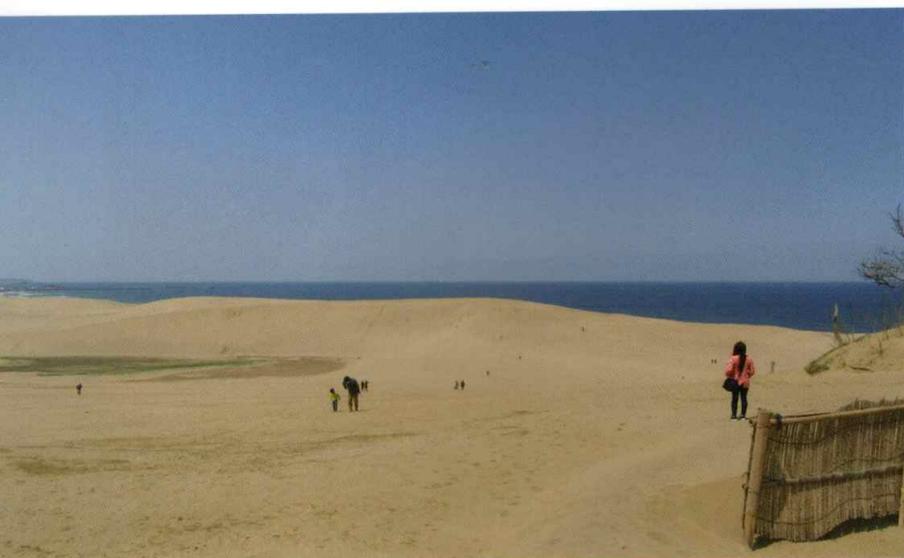


統合医療で がんに克つ



シリーズ
医療の現場から

銘煌CITクリニック 藤田成晴 院長に訊く

「ネオアンチゲン樹状細胞ワクチン療法」は、
がん細胞だけが持つ抗原を樹状細胞に取り込ませて免疫反応を誘導
（保険診療で「もう治療法はありません」と言われたとしても、自由診療ならまだ可能性がある治療があります

特別インタビュー
私のがん治療

医療法人慈風会厚地脳神経外科病院 厚地正道 理事長に訊く
全人的な医療による脳神経疾患の総合相談所を目指しています

特集 水素療法の臨床応用

がん治療およびワクチン後遺症への可能性
佐々木みのり 大阪肛門科診療所 副院長

「水素栄養療法」がひらくがん治療の新たな可能性
標準治療を支え、副作用を乗り越える
宮川路子 法政大学教授・下北沢西口クリニック 院長

宇宙からの贈り物である水素を
健康と未来のために役立てましょう
兵庫 秀幸 兵庫内科・肝臓糖尿病クリニック 院長 佐賀大学医学部 臨床教授

水素療法の歯科への応用
高部 豊 タカベデンタルクリニック 院長

連載
第51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

医療法人社団ケーイー 理事長
ふるたクリニック
メディカルプランチ表参道

川崎市百合ヶ丘で「みなさまに本来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、「フェンベンダゾールについて」「ピロトシス」という新しい抗がん作用の考え方―がん細胞が「自ら炎症を起こして細胞死する」という現象―についてお話しします。

フェンベンダゾールについて
「ピロトシス」という新しい抗がん作用の考え方―がん細胞が「自ら炎症を起こして細胞死する」という現象―

はじめに

近年、フェンベンダゾールが「がんに効くのではないか」という話題とともに、「ピロトシス (pyroptosis)」という少し聞き慣れない細胞死の仕組みが注目されています。これについて、インターネッ

トでは断片的な情報が広がっています。フェンベンダゾールとは、主に動物用の抗寄生虫薬として広く使用されている薬剤で、犬など動物の寄生虫感染症の治療に用いられている薬剤です。今回、ピロトシスとは何か？なぜ、がん治療と関係があると考えられているのか？フェンベンダゾールとの関係は、どこまで分かっているのかをお話したいと思います。

●細胞の「死に方」には種類があります

私たちの体では、毎日たくさん細胞が生まれ、そして役目を終えて死んでいます。この「細胞の死」は、実は1種類ではありません。よく知られている細胞死…アポトシス

これまで、がん治療で主に注目されてきたのはアポトシス (apoptosis) という細胞死です。これは、表現すると「静かに、周囲に炎症を起こさず、お行儀よく」細胞が消えていくような状態です。多くの抗がん剤や放射線治療は、がん細胞にこのアポトシスを起こさせることを目標にしています。しかし、ここに問題があります。がん細胞は、アポトシスから逃げる能力を身につけてしまうことがあるのです。

●ピロトシスとは何か？

そこで、近年注目されているのがピロトシス (pyroptosis) という、まったく違うタイプの細胞死です。ピロトシスの特徴としては「細胞の中で炎症反応が起こり、細胞膜に穴が開き、細胞が破裂するように死ぬ」という、非常にダイナミックな細胞死です。

名前の由来は「pyro (火・熱)」と「ptosis (落ちる)」つまり「炎症を伴って起こる細胞死」という意味

です。

●なぜ「炎症を起こす死」が、がんに良いのか？

一見すると「炎症を起こす＝悪いこと」のように思えるかもしれませんが。しかし、この「炎症」が重要な意味を持つのではと考えられています。

がんは「免疫から隠れる病気」で、がん細胞は免疫細胞に見つかりにくく、体の防御システムをすり抜けるという非常に賢い存在です。ピロトシスが起ると、がん細胞の中身が外に放出され、「ここに異常がある！」という信号が周囲に広がって、免疫細胞が集まりやすくなります。つまり、免疫細胞に「見つけてもらいやすくなる」ということです。このため、ピロトシスは「がん免疫を促させる細胞死」とも呼ばれています。

●ピロトシスは、どのように起こるのか？ (少しだけ医学的に表現します)

ピロトシスは次のような流れで起こります。

- ①細胞内で「インフラマソーム」と呼ばれる装置が活性化します
- ②カスパーゼ1 (caspase-1) などの酵素が働きます
- ③ガスダーミンD (GSDMD) というタンパクが切断されます
- ④細胞膜に穴が開きます

プログラム細胞死は、多細胞生物における遺伝的に制御された細胞自殺過程であり、ピロトーシス、アポトーシス、オートファジーなどがあります。

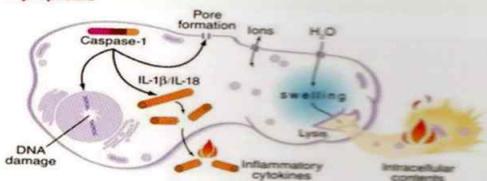
| 種類 | アポトーシス | ピロトーシス | オートファジー | |
|----------|---|--|---|-----------------------------------|
| 定義 | 内部環境の恒常性を維持するために起こる能動的な細胞死の過程は炎症を引き起こしません。 | 細胞炎症性壊死とも呼ばれ、インフラマソームによって引き起こされるプログラム性細胞死です。 | 細胞はリソソーム(例:動物)や液胞(例:植物、酵母)を通じて自身の構成要素の死を分解します。 | |
| 細胞構造 | 細胞形態 | シュリンク | 細胞は大きく変形しています | 真空を生み出す |
| | 細胞膜 | 膜構造は無傷です | 細胞膜破裂 | 膜構造は正常です |
| | 細胞小器官 | 完了 | 変形 | オートファゴソームに包まれ、最終的にリソソームによって消化されます |
| 一般的な検出方法 | カスパーゼ-2/3/6/7/8/9/10活性アッセイ; PARP骨折解析; アネキシン-V-FITC/PIを用いて細胞膜の変化を検出しました。ミトコンドリア膜電位(JC-1, JC-10); TUNEL法はDNA断片化を検出します | カスパーゼ-1/4/5/11活性アッセイ; ウェスタンブロットはGSDMDの切断を検出しました。ウェスタンブロットとELISAを用いて、IL-1 β およびIL-18の炎症因子の切断成熟および放出レベルを検出しました | ウェスタンブロットとELISAを用いてオートファジーマーカータンパク質LC3(LC3-I/LC3-II)の変換を検出しました。オートファゴソーム蛍光の単一/二重標準化 | |

ピロトーシスとは

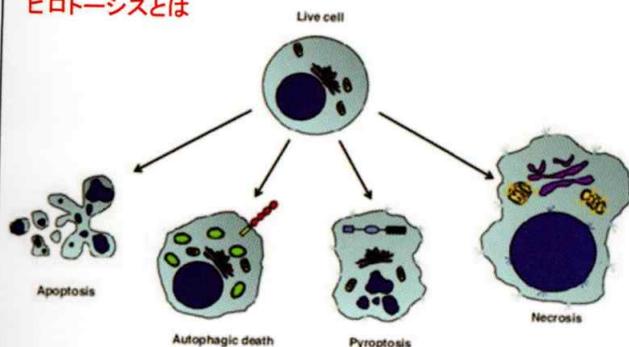
カスパーゼ1依存型ピロトーシス典型的経路

まずカスパーゼ1が活性化され、活性化されたカスパーゼ1はガスデルミンを切断して窒素末端活性ドメインを持つペプチドを生成し、膜脂質に結合して細胞膜を貫通し、細胞透過性を変化させます。これが細胞膜が破裂するまで続きます。同時に、活性化されたカスパーゼ1はIL-1 β およびIL-18の前駆体を切断し、活性なIL-1 β およびIL-18を生成し、これらは細胞外で放出されて炎症細胞を動員し炎症反応を拡大させます。

Pyroptosis



ピロトーシスとは



免疫チェックポイント阻害薬の効果を高めるにはHot tumorにする必要がある

免疫チェックポイント阻害剤無効

腫瘍からの細胞傷害性T細胞とNK細胞の排除
Treg, MDSC, M2マクロファージニッチ
予後不良と不十分な免疫応答

Cold tumor

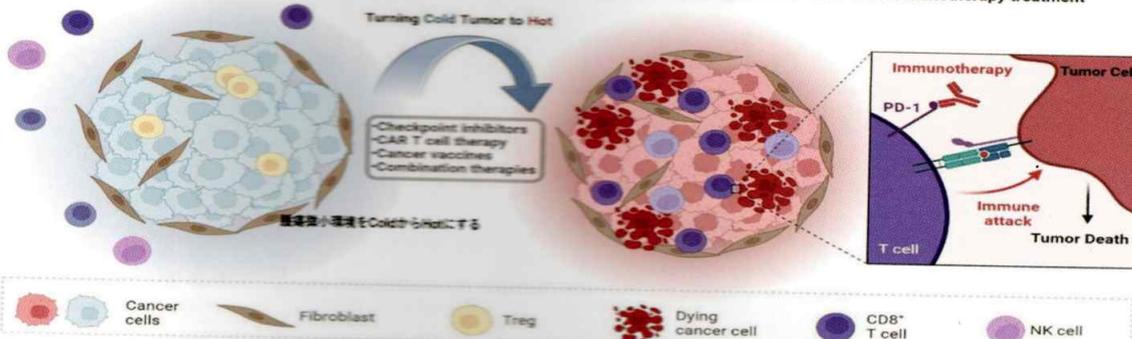
- Exclusion of CD8⁺ T cells and NK cells from the tumor
- Immunosuppressive immune cells in tumor (Treg, MDSC, M2 macrophages)
- Poor prognosis and response to immunotherapy

免疫チェックポイント阻害剤有効

細胞傷害性T細胞、NK細胞、M1マクロファージニッチ
TregやMDSCが少ない
免疫療法により腫瘍が縮小する

Hot tumor

- CD8⁺ T cells and NK cells are present in tumor
- Few immunosuppressive cell types
- Prognosis and killing of tumor cells with immunotherapy treatment



Ganjalkhani-Hakemi, Mazdak, et al. Immunologic tumor microenvironment modulators for turning "cold" tumors to "hot" tumors. *Frontiers in Immunology*, 2024, 15: 1425136.

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

⑤細胞が膨らみ、破裂します
これらの仕組みは、もともと細菌やウイルス感染から体を守るための防御反応として知られていました。

●フェンベンダゾールとピロトシスの関係

現在まで研究で示唆されていることは、最近の基礎研究(細胞実験)ではフェンベンダゾールががん細胞の内部ストレスを高め、炎症性の細胞死経路を刺激しピロトシス様の細胞死を誘導する可能性が報告されています。特にミトコンドリア障害、活性酸素(ROS)の増加、炎症性シグナルの活性化といった変化が、ピロトシスの引き金になりうると考えられています。

●重要な注意点

何度もお話していますが、これは「研究段階」であるということですので。現時点で分かっているのは、主に細胞実験や動物実験の結果であり、人での大規模な臨床試験は存在しないのです。「フェンベンダゾールが人のがんでピロトシスを起こす」と証明されたわけではないということなのです。

●なぜこの研究が注目されているのか

それでも、ピロトシスが注目される理由は明確なのです。アポトーシスに抵抗性をもつがんに、別の「死に道」を示せる可能性があります

す。免疫療法(免疫チェックポイント阻害薬)との理論的な相性の良さがあります。また、がんを「静かに消す」だけでなく、免疫に知らせる形で排除するという発想が可能になります。

なぜ抗腫瘍になり得るのかといいますと、腫瘍細胞ピロトシスは腫瘍抗原+DAMPs放出により樹状細胞活性化→T細胞ブライミングを促し、いわゆる“cold tumor”(免疫細胞浸潤が乏しく免疫応答が弱い状態)を“hot tumor”(腫瘍内にT細胞などの免疫細胞が豊富に浸潤し免疫応答が活発な状態)へ寄せる可能性があります。特にGSDM発現が担保され、腫瘍局在で起こせる場合、免疫療法(免疫チェックポイント阻害剤等)との相補が理論的にいいということなのです

●まとめ

フェンベンダゾールは、ピロトシスを起こすから効く、ではなく、がんに対して免疫をきかせるための、効かせる設計の一部になり得る、ということだと思います。

参考文献

- 1) Ali Alishvandi, Cena Aram, Farzaneh Faraji Shahrivar, Prashant Kesharwani, Amirhossein Sahebkar. Pyroptosis in cancer therapy: a double-edged sword for immune activation and tumor progression. *Mol Cancer*. 2025 Nov 25;24(11):297. doi: 10.1186/s12943-025-02506-4.

- 2) Tingting Pan, Shengqi Jin, Xiaoxia Huang, Xin Xin, Qiming Xing, Wenhui Yang, Jing Dong, Lin Li. Fenbendazole induces pyroptosis in breast cancer cells through HK2/caspase-3/GSDME signaling pathway. *Front Pharmacol*. 2025 Jul 18;16:1596694. doi: 10.3389/fphar.2025.1596694. eCollection 2025.
- 3) Nguyen J, Nguyen TQ, Han BO, Hoang BX. Oral Fenbendazole for Cancer Therapy in Humans and Animals. *Anticancer Res*. 2024 Sep;44(9):3725-3735. doi:10.21873/anticancer.17197.
- 4) Duan Q, Liu Y, Rockwell S. Fenbendazole as a potential anticancer drug. *Anticancer Res*. 2013 Feb;33(2):355-362.
- 5) Dogra N, Kumar A, Mukhopadhyay T. Fenbendazole acts as a moderate microtubule destabilizing agent and causes cancer cell death by modulating multiple cellular pathways. *Sci Rep*. 2018 Aug 9;8(1):11926. doi:10.1038/s41598-018-30158-6.
- 6) Pan T, Jin S, Huang X, Xin X, Xing Q, Yang W, Dong J, Li L. Fenbendazole induces pyroptosis in breast cancer cells through HK2/caspase-3/GSDME signaling pathway. *Front Pharmacol*. 2025 Jul 18;16:1596694. doi:10.3389/fphar.2025.1596694.
- 7) Yamaguchi T, Shimizu J, Oya Y, Horio Y, Hida T. Drug-Induced Liver Injury in a Patient with Nonsmall Cell Lung Cancer after the Self-Administration of Fenbendazole Based on Social Media Information. *Case Rep Oncol*. 2021 Jun 17;14(2):886-891. doi:10.1159/000516276.
- 8) Thakurdesai A, Rivera-Matos L, Nagra N, Busch B, Mairs DD, Cave MC. Severe Drug-Induced Liver Injury Due to Self-administration of the Veterinary Anthelmintic Medication, Fenbendazole. *ACG Case Rep J*. 2024 May 2;11(5):e01354. doi:10.14309/crj.0000000000001354.
- 9) Patel Y, Chawla J, Parmar MS. Ivermectin in Cancer Treatment: Should Healthcare Providers Caution or Explore Its Therapeutic Potential? *Curr Oncol Rep*. 2025 Sep;27(9):1070-1079. doi:10.1007/s11912-025-01704-z.
- 10) Tang M, Hu X, Wang Y, Yao X, Zhang W, Yu C, Cheng F, Li J, Fang Q. Ivermectin, a potential anticancer drug derived from an antiparasitic drug. *Pharmacol Res*. 2021 Jan;163:105207. doi:10.1016/j.phrs.2020.105207.
- 11) Juarez M, Schcolnik-Cabrera A, Duenas-Gonzalez A. The multitargeted drug ivermectin: from an antiparasitic agent to a repositioned cancer drug. *Am J Cancer Res*. 2018 Feb 1;8(2):317-331.
- 12) Guzzo CA, Furtak CI, Porrás AC, Chen C, Tipping R, Chineschmidt CM, Sciberras DG, Hsieh JYK, Lasserer KC. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of escalating high doses of ivermectin in healthy adult subjects. *J Clin Pharmacol*. 2002 Oct;42(10):1122-1133. doi:10.1177/009127002401382731.
- 13) González Canga A, Sahagún Prieto AM, Díez Liebhana MJ, Fernández Martínez N, Sierra Vega M, García Vieitez JJ. The pharmacokinetics and interactions of ivermectin in humans—a mini-review. *AAPS J*. 2008;10(1):42-46. doi:10.1208/s12248-007-9000-9.
- 14) Song B, Park EY, Kim KJ, Ki SH. Repurposing of Benzimidazole Anthelmintic Drugs as Cancer Therapeutics. *Cancers (Basel)*. 2022 Sep 22;14(19):4601. doi:10.3390/cancers14194601.
- 15) Kong Q, Zhang Z. Cancer-associated pyroptosis: A new license to kill tumor. *Front Immunol*. 2023 Jan 18;14:1082165. doi:10.3389/fimmu.2023.1082165.
- 16) Upendarrao Golla, Satyam Patel, Nyah Shah, Stella Talamo, Riva Bhalodita, David Claxton, Shinsa Dovati, Arati Sharma. From Deworming to Cancer Therapy: Benzimidazoles in Hematological Malignancies. *Cancers (Basel)*. 2024 Oct 12;16(20):3454. doi:10.3390/cancers16203454.