

免疫学のための大きな一歩、癌患者のための大きな飛躍

Mandooh Ghoneum, PhD.

Associate Professor and Chief of Research, Department of Otolaryngology, Charles D. Drew University;

Research Associate, Department of Neurobiology, UCLA School of Medicine

経緯

“癌への戦”が成功していないことによる皮肉と失望が広がっているが、私は、この一見無敵の殺人者に勝利できるという非常に楽観的な考えを変えていない。細胞毒性療法の結果は失望的なものであり、多くの不利益があるが、癌細胞に対する生体本来の免疫反応を高める免疫増強療法には癌に決定的に勝利するという大きな希望があると思われる。

一人の免疫学研究者として、私は 18 年間免疫賦活物質を研究してきた。キノコ、ハーブ、菌類、細菌から得られる自然化合物やインターロイキン-2 やインターフェロンのような合成薬剤などである。約 6 年前、私がそれまで検討したどの物質より有望で非常に優れた自然物質に遭遇し、その物質の研究に専念するため私は NIH 受託研究を含めた全てのプロジェクトを中止した。

その物質 MGN-3 (アラビノキシラン化合物)とは、シイタケから得られる酵素で修飾された米ぬか抽出物ヘミセルロース-βから成る多糖類である。既に発表している合計 72 人の被験者を対照とした 7 件の試験報告で詳細を述べているように、MGN-3 の有効性は現在利用できる最良の免疫賦活薬の効果と同等又はそれ以上であるが、これら薬剤とは対照的に毒性を全く示さない (MGN-3 に関する研究論文やデータの写しは、201-236-9090 の Lane Labs から入手可能)。

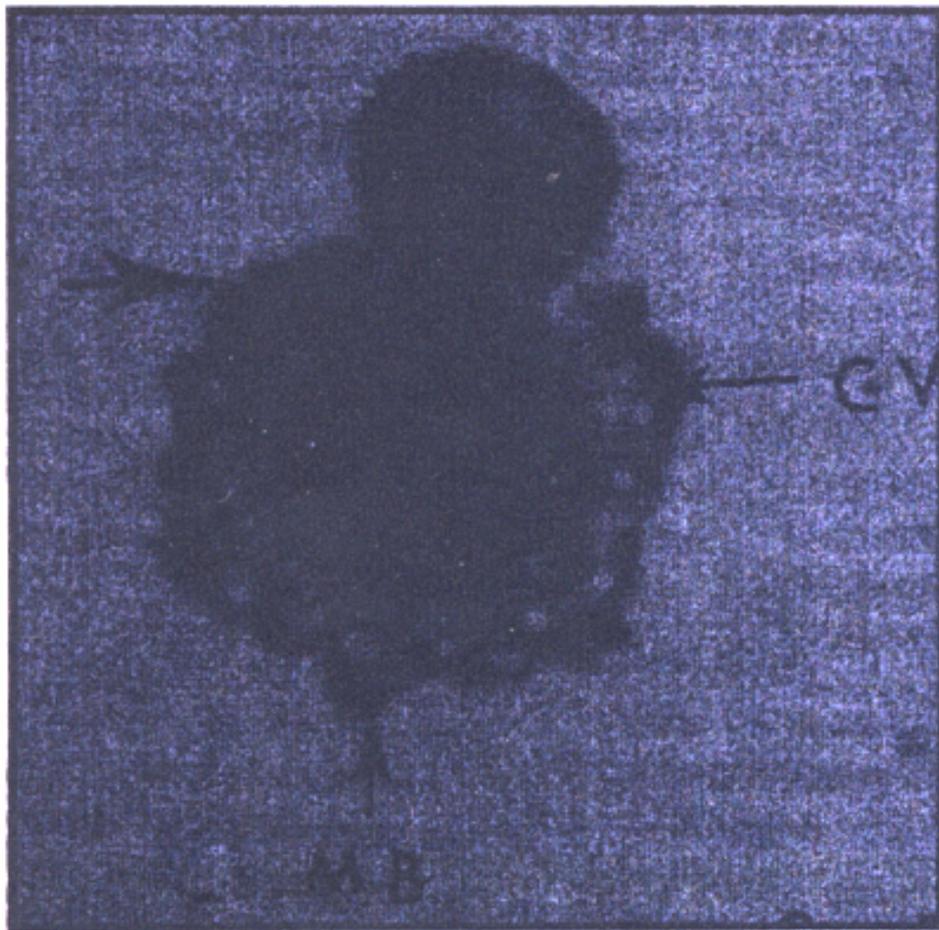
MGN-3 に関する多くのデータを科学雑誌に報告し、国際研究会議などで発表しているが、これらの情報は癌患者に直接接している癌専門医や医療従事者にはあまり知られていない。本論文の目的は、本研究に開業医の注意を促し、MGN-3 の作用に関してわかっていることを要約し、癌患者の治療におけるその役割を探索することである。

抗ウイルス活性：悪性腫瘍の治療に MGN-3 を用いて非常に有望な結果が得られているが、別の研究から MGN-3 が HIV、C 型肝炎、その他のウイルス感染の治療にも有望であることが示唆されている。MGN-3 は抗ウイルス活性を示し、ウイルス感染細胞に対する生体の免疫反応を増強させる。in vitro の研究から、MGN-3 は細胞毒性を示すことなくウイルスの複製を用量依存的に阻害することが判明している<sup>1</sup>。ヒトでの研究から、MGN-3 は C 型肝炎の治療にも非常に有益であることが示唆されている。このような患者では、肝酵素が MGN-3 投与開始後 1~8 週間以内に

正常レベルに戻っている。MGN-3 の抗ウイルス治療に関する現在進行中の臨床研究の結果は今後報告される。

#### 癌治療における NK 細胞の役割

150 種類以上の白血球が認識されているが、このうち NK 細胞は総白血球数の最高 15% を占める最も一般的な細胞の 1 つである。これらの細胞は重要で、他の白血球細胞と異なり、ほぼ独立して働くことができ、異質細胞を認識し攻撃するのに免疫系からの特別な指令を必要としない。このため、これらの細胞はしばしば癌細胞やウイルス感染細胞に対する防御の最前線と考えられている。



癌細胞に付着している NK 細胞（上）

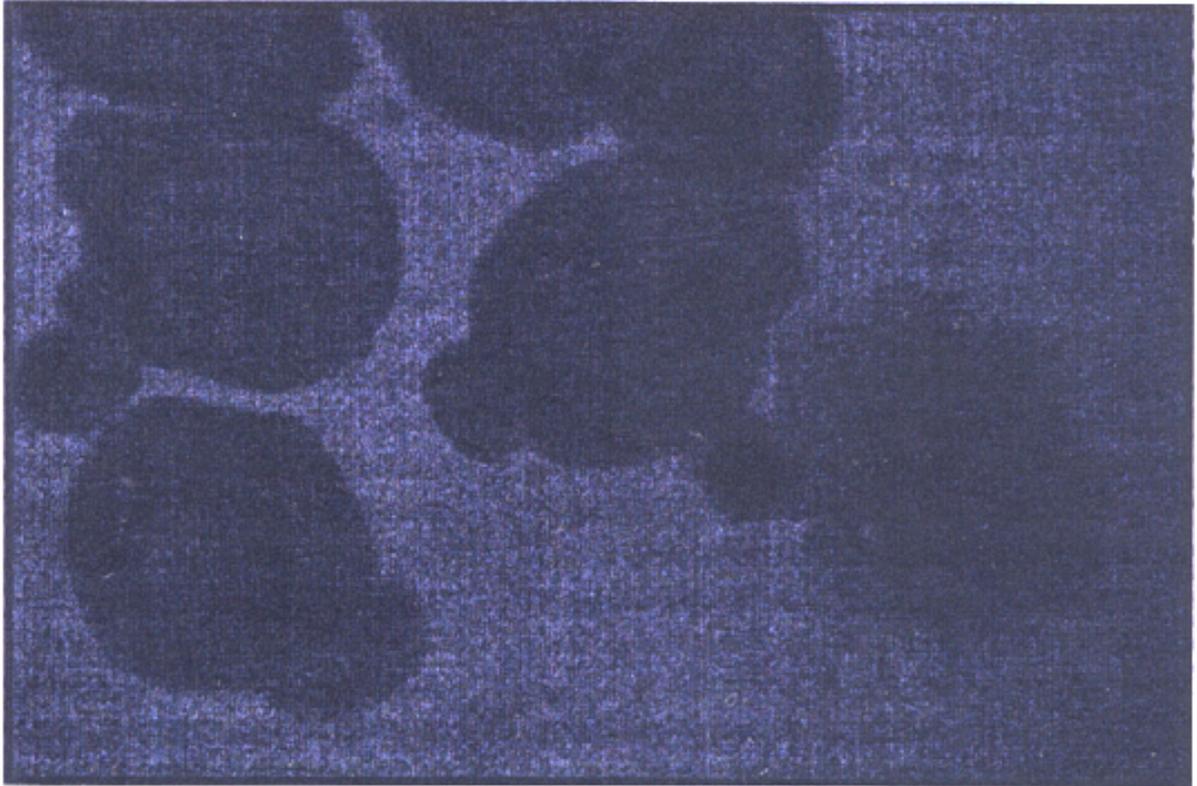


写真 2 癌細胞は溶解し、NK 細胞は別の癌細胞に移動する

医者と患者のためのタウンゼントレター 2000 年 1 月

p. 59

#### 癌免疫学

血液系やリンパ系を介して全身を循環しているとき、体内に存在する NK 細胞の大多数は休止状態にある。NK 細胞はサイトカインと呼ばれる免疫調節蛋白質に反応して活性となる。一旦活性化されると、NK 細胞はその探索・破壊活動に貪欲となる。腫瘍細胞に出会うと、活性化された NK 細胞は癌細胞の膜に付着し、直ちに標的細胞を溶かす細胞顆粒を注入する。5 分以内に癌細胞は死に、NK 細胞は次の犠牲者へと移動する。1 つの NK 細胞は死亡するまでに最大 27 個の癌細胞を破壊することができる。腫瘍細胞やウイルス細胞と比較して非常に小さいが、1 個の NK 細胞は 1 度に 2 つ以上の癌細胞に結合することもよくある。

血液中に存在する NK 細胞の絶対数が免疫機能効率の指標になることはほとんどない。重要なのは NK 細胞の活性、すなわち腫瘍細胞を認識して結合する結合力である。MGN-3 を含めたほとんどの免疫賦活物質は NK 細胞の数やパーセンテージを増加させることはないが、活性化のレベルを上昇させる。NK 細胞活性は 4 時間放射性クロム放出分析法により分析できる。NK 細胞を血液検体から分離し、一定数のクロム標識腫瘍細胞と *in vitro* でインキュベートする。4 時間後、

NK 細胞により殺された腫瘍細胞のパーセンテージを測定し、このパーセンテージが NK 細胞活性を示すのに用いられる。

健康で免疫が正常な人の場合、効果細胞：標的細胞比 100:1 で NK 細胞活性を測定すると、NK 細胞活性は 60～75%の範囲にあることが予測される。しかし、がん患者の場合、NK 細胞活性は 0%近くから 30%の範囲にある。これは疾患プロセスの原因であるのか結果であるのかは全く不明であるが、低 NK 細胞活性は悪性度や転移の危険因子であり、マイナスの予後指標であるであることを示唆する所見が得られている<sup>2</sup>。したがって、NK 細胞の機能を刺激する物質は癌治療薬の可能性があると探求されている。

ヒトでの有効性の証明 我々は以前に異なる種類の進行癌患者 32 人に関するデータを発表している<sup>3-5</sup>。これらの患者はこの試験に参加する前に、手術、化学療法、放射線療法、ホルモン療法など従来の治療を受け、終了していた。投与前の NK 細胞活性は全患者で低かった（10.8～49%）。MGN-3 を 45 mg/kg/日で経口摂取するとわずか 1～2 週間で NK 細胞活性は有意に上昇した。投与 2 週間後、投与前の NK 細胞活性からの上昇率は、乳癌患者で 145%～332%、前立腺癌患者で 174%～385%、白血病患者で 100%～240%、多発性骨髄腫患者で 100%～537%であった。

効果の持続性：免疫学者にとって一致した大きな問題は反応性低下現象である。NK 細胞活性を大きく増大させる数多くの生物反応修飾物質（BRM）が科学的に認められている。しかし、それら免疫賦活物質の投与を続けても効果は時とともに減弱することが多い<sup>6</sup>。MGN-3 の最も際立つ、驚くべき特徴の 1 つは、その免疫賦活作用が経時的に維持されることである。患者を長く追跡調査して（最長 5 年）、MGN-3 の NK 細胞活性増強効果は投与を続けるとずっと維持されることが認められた。

無毒性：IL-2 やインターフェロンなど合成免疫賦活薬のもう 1 つの欠点は、これらの治療薬は腫瘍やウイルスに対する免疫反応高めることには有効であるが、非常に毒性が強く数々の副作用を伴い、最も深刻なものが腎障害である。これに対し、MGN-3 は毒性がなく、認容性が良いと思われる。

ラットの経口投与急性毒性試験において、MGN-3 は 36 g/kg の用量まで毒性がないことが認められた。さらに、45 mg/kg/日までの MGN-3 を 6 カ月間ヒトに用いた試験においても、血液検査や肝酵素（SGOT 及び SGPT）に異常は認められなかった<sup>7</sup>。

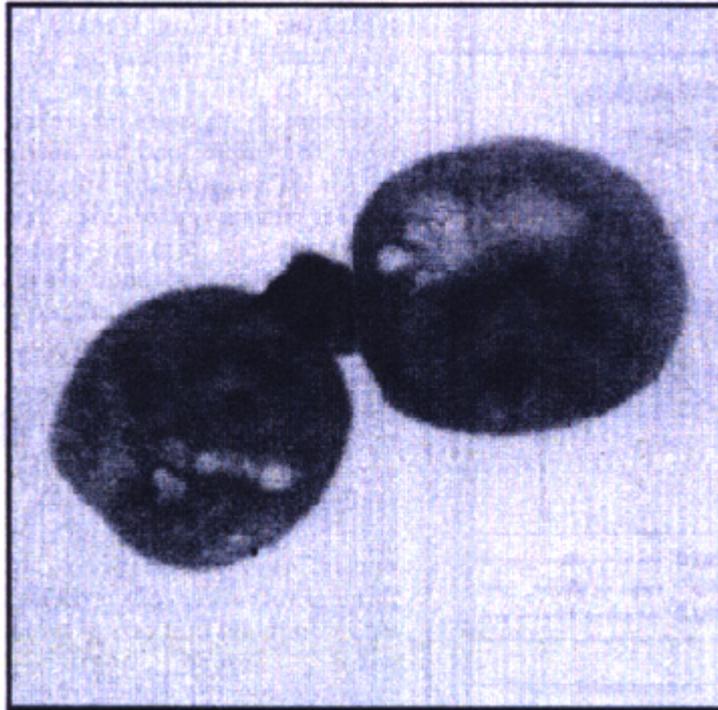
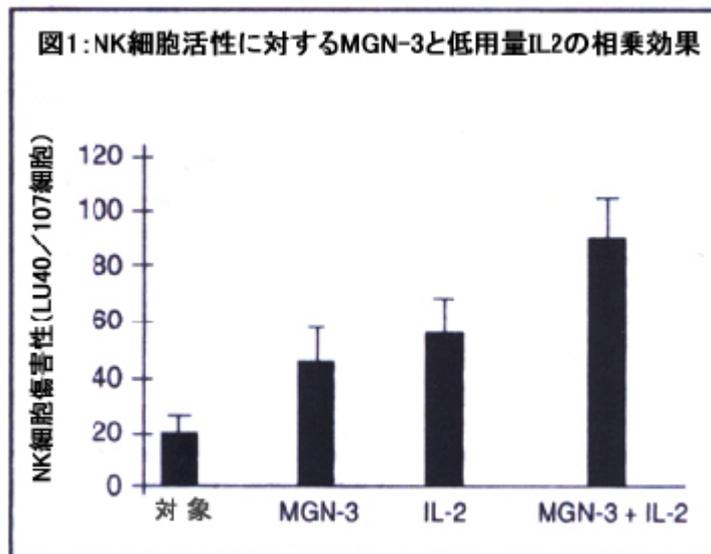


写真 3 : 1 つの NK 細胞が二つの癌細胞に同時に付着している



さらに、数百人の患者に4年間使用した場合も、副作用や何らかの相互作用は生じなかった。実際、我々の臨床経験から、MGN-3は、化学療法や放射線療法を含めた従来の治療と安全に有利に併用でき、これら治療の細胞毒性効果を増強させ、副作用を弱めると考えられる。

臨床成績：しかし、免疫機能が増強されても臨床改善に至らなければ机上の勝利に過ぎない。実際、MGN-3を服用した癌患者のNK細胞活性上昇が立証されると、それに相関して対応する腫瘍マーカーや他の病理指標が劇的に低下し、最も重要なことには、大多数の症例(>85%)で疾患が長期的に安定又は寛解した。1995年以来投与を行った合計106人の患者の完全なデータは、血液・病理所見や寛解率及び生存率を含めて、現在収集・解析の途中である。しかし、追跡不能患者はごくわずかで、ほとんど全員が良い健康状態にあると公言できる。

#### 考察

作用機序：腫瘍細胞に対する直接的な細胞毒性活性に加えて、活性化されたNK細胞がインターフェロン、インターロイキン、腫瘍壊死因子、その他の増殖因子を含めた様々なサイトカインを産生する。次に、これらのサイトカインが直接的な抗ウイルス及び抗癌活性を示し、さらに、T細胞やB細胞のアップレギュレーションやNK細胞の一層の活性化など、さらなる免疫賦活効果を示す。我々の研究から、MGN-3は、インターフェロン- $\gamma$ や腫瘍壊死因子- $\alpha$ の生体の自然な産生能に似た働きをすると考えられる<sup>3</sup>。これらの物質はそれ自身が直接的な抗腫瘍活性を有するだけでなく、直接・間接にNK細胞、B細胞、及びT細胞を活性化させる。

合成サイトカインであるインターロイキン-2(IL-2)、インターフェロン- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ )、腫瘍壊死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )は癌治療薬の可能性があると研究されてきたが、効果はまちまちである。最も効果が見られたのはインターロイキン-2であるが、良い結果を達成するのに必要な投与量は高い毒性を生じる。

MGN-3はこのジレンマに対する新しい解決策となるだろう。In vitro試験の結果、低用量のIL-2と併用したMGN-3はIL-2の効果を有意に高めることが示唆された。図1は、MGN-3と低用量IL-2を別々に使用した場合と、併用した場合のNK細胞活性に対する効果を示す。これら2種類の物質を併用した相乗効果はそれぞれ単独で使用した場合よりはるかに大きかった。これより、低用量IL-2のNK細胞に対する免疫賦活作用はMGN-3を補助的に使用することで大きく増強できると考えられる<sup>9</sup>。

臨床使用：従来の薬剤は癌細胞数を著しく減らす優れた抗腫瘍治療薬である。残念ながら、この治療プロセスでは、患者を殺すことなく100%の殺傷率を達成することは困難であることを我々は知っている。せいぜい、これらの治療で95~98%の癌細胞を殺傷することを望むことはできる。この時点、患者は“寛解状態”にあると考えられる。治療は中止され、患者は念入りなモニ

ターを受ける。しかし、ほとんどの癌専門医が痛感しているように、この寛解は短命であることが多い。

ほとんどの抗癌療法はそれ自身が免疫抑制性であり、抗癌効果細胞の活性を低下させる。化学療法や放射線療法の後、生き残った数少ない逞しい癌細胞は、免疫系が損傷を受けているため、大した攻撃を受けることなく増殖できる。その結果、癌が再発したとき、悪性度を増し、薬剤耐性を増していることが多い。

私の見解では、静観を決め込むことはとどめの一撃を与える絶好の機会を無駄にすることである。非常に早期に発見されても、進行したステージであっても、手術や保存的な細胞毒性療法により腫瘍負荷ができる限り軽減されたときに、生物反応修飾物質で免疫系の能力を高めると生体は化学療法剤、放射線、手術を免れた残存細胞を撲滅することができる。

しかし、MGN-3 は、特に進行癌の場合、減量治療に取って代わることはできないし、すべきでもない。進行癌の場合、非常に高い免疫反応であっても存在する膨大な数の癌細胞により簡単に打ち負かされてしまう。実際、我々は、固形腫瘍患者は減量治療と同時に、又は終了直後に MGN-3 を開始することを推奨している。この戦略で、数の戦いとなる前に勝つ好機をつかむのである。

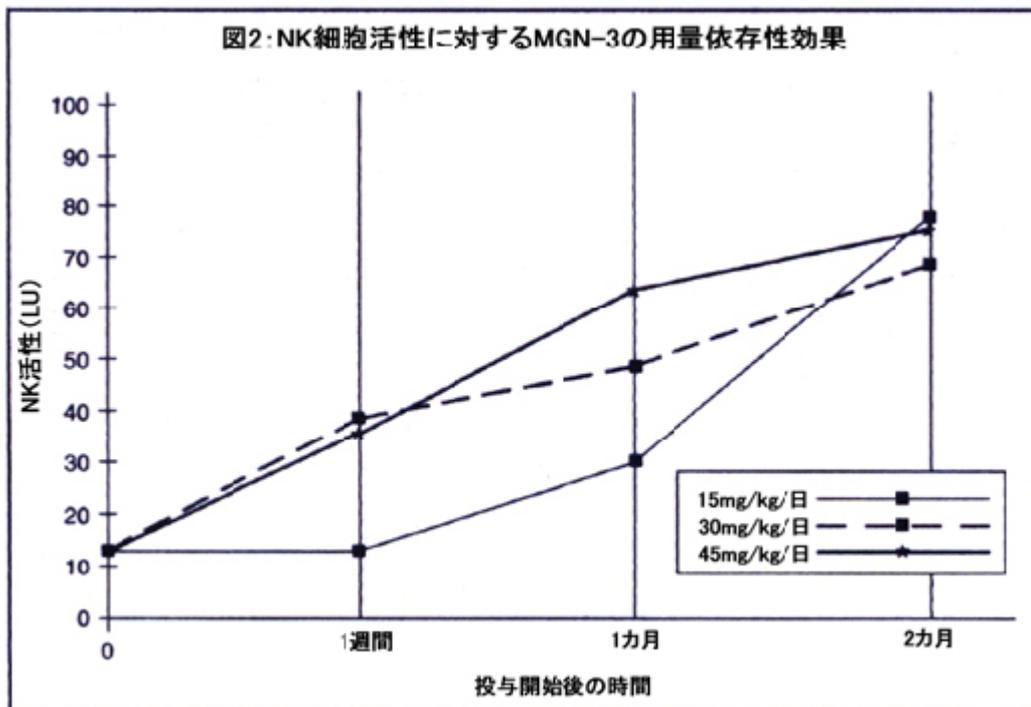


図 2 : NK 細胞活性に対する MGN-3 の用量依存性効果

さらに、我々は、白血病や多発性骨髄腫など血液の癌は特に MGN-3 治療奏効することを発見した。おそらく、活性化したナチュラルキラー細胞が固形癌よりはるかに癌細胞にアクセスし易いからであろうと推定される。

また MGN-3 はハイリスク集団の予防薬としても使用できる。残念ながら、ストレスの高い現代のライフスタイルでは変異原性の環境毒への曝露も増えており、“ハイリスク”と考えられる人々の数も増えている。特に憂慮すべきことに、ある調査で、健康で若い成人の 14% で NK 細胞活性が持続的に低下していることが認められた<sup>10</sup>。

投与量の検討事項：図 2 に示すように、30 mg/kg/日の MGN-3 はわずか 1 週間で NK 細胞活性を急激に上昇（310%）させた。24 人の健常被験者を対象としたこの試験において、NK 細胞活性はゆっくりと上昇し続け、8 週間後までに投与前値の 500% に相当するピーク活性に到達した<sup>11</sup>。また本試験の結果、MGN-3 の効果は興味あることに用量依存性であることが判明した。低用量（15 mg/kg/日）では初期にはるかに低い活性上昇を示したが、全投与量で 8 週間以内に最高活性が達成された。投与中止後 1 カ月以内に、NK 細胞活性は投与前値に戻った。臨床経験から、いったん NK 細胞活性が最高値に達すると、その活性はほとんどの場合 15 mg/kg/日の低用量で維持できることがわかった。

癌との戦いでは、時間が非常に重要である。非常に初期の段階や減量治療直後には、癌細胞数が比較的少なく、攻撃的な免疫系により根絶されやすい。従って、このような患者ではできるだけ早く NK 細胞活性を高めることが重要である。このような理由から、我々は、癌患者には 30～45 mg/kg/日の負荷用量を推奨した。2～3 月後、用量は 15 mg/kg/日に減量できる。患者によっては、高用量をより長期間続ける必要がある。臨床改善の持続は（例えば、正常な腫瘍マーカー値や陰性の画像所見など）用量を維持用量まで安全に減量できることの現れと考えられる。一般的な予防には、15 mg/kg/日が適切である。この製品は一般的には食前に 2～3 回に分けて投与される。

## 結論

代替医療やホリスティック医療の関係者は、別の自然“免疫賦活剤”を導入するのはまやかしてあり、退けたいと思うだろう。免疫機能増強効果の“科学的証拠”に基づいて、多くの製品が癌患者に奨励されている。しかし多くの場合、これらの研究は試験管の中で行われたものか、せいぜい動物で実施されたものである。ごく最近の Judah Folkman 博士の研究に関して言えば、多くが気づいているように、マウスの癌の治癒とヒトの癌の治癒が等しいのであれば、この恐ろしい病気は既に過去の遺物となっており、2000 年まで存在していないだろう。

p. 62

多くの自然製剤と異なり、MGN-3 ではヒトを対象とした臨床試験から得られた確実なデータが得られている。これらのデータは、MGN-3 が、毒性や副作用のない強力な生物反応修飾物質であるという確固たる証拠であり、癌やその他の疾患の治療における免疫療法として非常に有望である。

通信：

マンドゥ・ゴナム博士

Charles D. Drew 医学・科学大学 耳鼻科

1621 East 125<sup>th</sup> Street Los Angeles, CA 90059 USA

323-563-5953/ Fax 310-668-4554