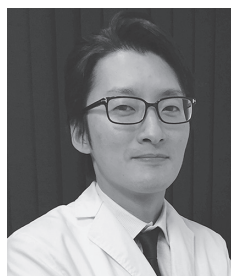


がん特有の代謝・炎症を考慮したがん治療 ～紅豆杉投与症例の報告も含めて～

Cancer treatment based on the unique cancer metabolism and inflammation
—with case reports of *Taxus yunnanensis*—



浜口玲央¹⁾、和田洋巳²⁾

Reo HAMAGUCHI¹⁾, Hiromi WADA²⁾

1) みらいメディカルクリニック茗荷谷 2) 京都大学名誉教授

1) Mirai Medical Clinic Myogadani 2) Emeritus Professor of Kyoto University

はじめに

近年、がんの治療は進歩し、分子標的薬を中心とした多くの新規薬剤が開発され、がん患者の生存率の改善に寄与していると考えられるが、問題点も少なくない。日本において、1993～1996年に診断された遠隔転移を有する進行がんの5年相対生存率は10.3%であったのに対し、2006～2008年に診断されたものでは13.6%と改善がみられているものの、十分な治療効果を望めないのが現状である¹⁾。現在行われているがんの標準治療は手術、抗癌剤、放射線療法が一般的であるが、一つ目の問題点として、進行がんにおいてはほとんど完治が見込めないことが挙げられる。二つ目として、副作用の問題がある。三つ目として、高騰する医療費の問題が挙げられる。2014年度の日本の国民医療費は40兆8071億円であり²⁾、ここ10年間でおよそ10兆円の増加となっている。これは、高額な分子標的薬などの新薬の増加が一因と考えられている。

以上のように、現在行われているがんの標準治療の問題点は少なくないが、これは、がんの成り立ちを無視して治療を行った結果とも考えられる。Otto Warburgは、低酸素に陥った細胞が生き残るために起こったエネルギー代謝の変化こそががんの起源であると述べている³⁾。すなわち、低酸素状態にさらされた細胞は主に解糖によってエネルギー産生を行うように変化していき、それに伴って生じた乳酸は周囲を酸性環境に変え、炎症を促進し、がん細胞

が発症・進展しやすい腫瘍微小環境を構築する。このように、がんには正常細胞とは異なる特有の代謝があり、そのような代謝形質を獲得するに至った経緯を顧みずに、ただ、がん細胞を体内に突然できた異物とみなして治療することには問題があるのではないだろうか。

がんが発生した原因の一つであるがん特有の代謝を抑えることに加え、がんの発症・進展に関わる慢性炎症の改善、免疫細胞の働きなども考慮した治療の考え方が必要である。現在、このような代謝、炎症を標的とした薬剤は乏しく、natural compoundsの使用を考慮することも有用と考えられる。紅豆杉は、中国雲南省に群生するイチイの木から抽出された物質であり、活性酸素除去作用、抗腫瘍効果などが報告されている⁴⁾⁻⁵⁾。このような物質も上手に利用しながら、がんを代謝性疾患と捉えて治療することが重要であると考えられる。

がんの代謝と炎症

HanahanとWeinbergは、がんの特性として、1) sustaining proliferative signaling, 2) evading growth suppressors, 3) resisting cell death, 4) enabling replicative immortality, 5) inducing angiogenesis, 6) activating invasion and metastasis, 7) reprogramming of energy metabolism, 8) evading immune destructionを提唱し、これらはゲノム不安定性によって獲得されると述べている⁶⁾。一方、

Warburg は、低酸素に陥り OxPhos (Oxidative phosphorylation) により ATP を得ることができなくなった細胞が、生存するために獲得した解糖を主体としたエネルギー代謝の変化こそががんの起源であると述べている³⁾。

疫学的には、がん発症の原因のうち遺伝によると考えられるものは全体の 5% 以下であり、大部分は生活習慣 (食事・肥満: 30%、喫煙: 30%、座業の生活様式: 5%、職業要因: 5%、生殖要因: 5% など) に関わることが報告されている⁷⁾。がん発症の起源が、ゲノム変異の蓄積によるものか、エネルギー代謝の変化によるものかについては議論があるが、このようなエネルギー代謝の変化が遺伝子変異を引き起こし、さらなる進行に関わるとする報告は数多くあり、がんを代謝性疾患として捉える視点は重要と考えられる⁸⁾。以下に、がん特有の代謝について概説する。

i) Warburg effect (aerobic glycolysis)

酸素存在下であるにも関わらず、解糖系による ATP 産生が亢進したがんの特徴的なエネルギー代謝である。glucose の取り込みが亢進し、産生の増加した乳酸が Na^+/H^+ exchanger により腫瘍細胞外に排出され、tumor microenvironment の特徴の一つである酸性環境を形成する⁹⁾。がん細胞が好気性解糖を行うメリットとして、血流による栄養供給に頼らず効率的に ATP 産生が行えること、pentose phosphate pathway や他の経路を介して macromolecules や NADPH を産生することにより生合成やレドックス制御に関わることが報告されている¹⁰⁾。

ii) Na^+/H^+ exchanger

上述したように、がんの特徴の一つである解糖系の亢進によりがん細胞内では乳酸の産生が増加し、生じたプロトン細胞外に排泄するため、 Na^+/H^+ exchanger の働きの亢進が認められる。これに伴い、がん細胞内の pH_i は 7.2-7.4 でアルカリ性となり、細胞外の pH_e は 6.5-7.0 と酸性を示す。このような細胞膜間における pH 勾配は、がんの発症のみならず、がんの成長・進展、血管新生、転移、薬剤耐性に関わることが知られており、がん細胞の最も重要な特性の一つと考えられている¹¹⁾⁻¹²⁾。pH 調節への介入は治療戦略の一つとされ、マウスの乳癌モデルでは、bicarbonate の経口投与は腫瘍周囲の pH を

アルカリ化し、有意に転移を抑制することが報告されている¹³⁾。また、食品によって pH に影響を与える potential renal acid load (PRAL) が計算されており¹⁴⁾、European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study では、野菜・果物摂取の増加と肉食の低下は尿の pH のアルカリ化に寄与することが示されている¹⁵⁾。筆者らは、Alkaline diet が尿 pH を有意にアルカリ化させ、進行肺癌及び進行膵癌にて治療効果を高める可能性があることを示した¹⁶⁾。

iii) IGF (insulin like growth factor) signaling pathway

がん細胞の増殖に関わる重要な経路として、IGF signaling pathway が報告されている。体内に過剰に存在する IGF は、PI3K、Akt を介し mTOR (mammalian target of rapamycin) を亢進させ、がん細胞の増殖を促進する危険がある。糖尿病患者においては、がんの罹患率、死亡率が高いことが知られているが、insulin は IGF と同様に mTOR を亢進することが報告されている¹⁷⁾。糖尿病薬である metformin は、AMPK を活性化することにより mTOR を抑制することでがんの発症率、死亡率ともに減少することが示され、多くの臨床試験が行われている¹⁸⁾⁻¹⁹⁾。

iv) FASN (fatty acid synthase)

脂肪酸は細胞膜に必須の構成要素であるが、脂肪酸には外因性 (食事由来) のものと、内因性に合成されたものがある。正常細胞において、FASN は過剰な炭水化物を脂肪酸に変換し、triacylglycerol として貯蔵するなどの働きがあるが、通常、外因性の脂肪酸で十分であるため、正常細胞における FASN の重要性は限定的と考えられている。一方、がん細胞では、前がん病変も含めて FASN の亢進、活性化が報告されており、解糖系の亢進とともに、tumor microenvironment (低酸素、低栄養、酸性環境など) に適応した代謝の変化と考えられている。がん細胞における FASN の抑制は治療戦略の一つと考えられているが、緑茶やポリフェノールに含まれる Epigallocatechin-3-gallate (EGCG) や、日本の梅などに含まれるウルソール酸には FASN 抑制作用が示されている²⁰⁾⁻²¹⁾。

v) Inflammation: $\text{NF}\kappa\text{B}$

古くは Rudolph Virchow が述べているように、

創傷治癒過程、すなわち炎症反応と腫瘍には多くの類似性が指摘されている²²⁾⁻²³⁾。多くのがんは慢性炎症を母地として発症し、炎症細胞によって形成された tumor microenvironment は、がんの進展のみならず、生存や転移にも関与することが知られ、さらには免疫応答や治療抵抗性にも関与することが報告されている²⁴⁾⁻²⁵⁾。過剰な炎症の抑制はがん治療のターゲットと考えられているが、炎症の制御に重要な役割を持つ転写因子である NF κ B は、多くの場合、がん細胞において恒常的活性化が認められる。EGFR mutation 陽性肺癌に対して、NF κ B を抑制することにより EGFR-TKI の効果が増すことが示され、EGFR-TKI の効果は NF κ B に依存することが報告されている²⁶⁾。

vi) EMT (epithelial mesenchymal transition)

がん細胞の浸潤、転移に関わる生物学的プロセスとして、EMT が知られている。EMT とは、上皮性の性質を持つ細胞が間葉系の性質を持つ細胞に変化することであり、がん細胞の浸潤、転移を可能にし、治療への抵抗性の獲得に関与することが報告されている²⁷⁾。乳癌患者から得られた CTCs (circulating tumor cells) を解析した報告では、治療への反応や癌の進行に応じて、Epithelial CTCs と Mesenchymal CTCs の割合が変化することが示されている²⁸⁾。炎症は EMT を促進することが知られており²⁴⁾⁻²⁵⁾、当初有効であった薬物治療が耐性となることはよく経験されるが、これには EMT が原因の一つとして関与している可能性が考えられている。

治療への展望

前述したように、がんには正常細胞とは異なる特有の代謝がある。これらの代謝こそがんを促進する要因であり、これらの改善なくしては、現在行われているがんの標準治療は十分な効果を示すことができないと考えられる。すなわち、患者それぞれの食事・生活習慣をよく聴取し、原因の除去及び改善に努めることが必要である。具体的には、Warburg effect (aerobic glycolysis)、Na⁺/H⁺ exchanger、IGF signaling pathway、FASN の亢進を念頭に置き、過剰な糖分や塩分、IGF hormone の摂取がないかの評価・改善が求められる。また、慢性炎症の

改善を目的として、肥満や糖尿病などの生活習慣病の是正のみならず、抗炎症作用を期待し、抗酸化物質を多く含む野菜・果物などの植物性食品の摂取を促し、有用と考えられる natural compounds の投与も検討する必要がある。がんの代謝、炎症を抑えることは、がんの進展、転移、EMT を抑制し、免疫応答を適切に機能させ、治療抵抗性の改善につながることが期待される。

紅豆杉投与例の報告

がんの代謝・炎症を考慮し、患者それぞれの食事・生活習慣などから原因の除去及び改善に努め、がん微小環境の制御を目的としたアプローチを行うと同時に紅豆杉の投与を行った症例数例について報告する。転移を有する進行大腸癌及び大腸癌術後再発、手術不能進行膵癌及び膵癌術後再発、胃癌術後再発など、いずれも症例報告であるが、進行期あるいは再発癌であったにもかかわらず、Quality of life (QOL) を損なうことなく良好な経過を示した。がんの代謝・炎症を考慮することにより、紅豆杉の効果をより高める可能性が考えられた。

おわりに

がん特有の代謝・炎症を考慮したがん治療について、臨床例を交えて概説した。特にがん微小環境における pH の制御はがんの根本に関わる重要な特性である。紅豆杉は、これらを考慮した上で使うことにより、治療の相乗効果を得られる可能性がある。このようにがんを代謝性疾患と捉えて治療を行うことによって、治療効果の改善、治療に伴う副作用の軽減、医療費の削減を期待でき、今後、更なる研究が必要な分野と考えられる。

参考文献

- 1) Monitoring of Cancer Incidence in Japan - Survival 2003-2005 Report (Center for Cancer Control and Information Services, National Cancer Center, 2013)
- 2) 平成 26 年度 国民医療費の概況. 厚生労働省
- 3) Warburg O. Science 1956; 123: 309-14.
- 4) Banskota AH, et al. Planta Med 2003; 69: 500-5.
- 5) Banskota AH, et al. J Nat Prod 2002; 65: 1700-2.

- 6) Hanahan D, et al. Cell 2011; 144: 646-74.
- 7) Harvard Center for Cancer Prevention: Harvard Report on Cancer Prevention, Volume 1: Causes of Human Cancer. Cancer Causes Control 1996; 7 Suppl 1: S3-59.
- 8) Thomas N Seyfried, et al. Nutr Metab (Lond) 2010; 7: 7. doi: 10.1186/1743-7075-7-7.
- 9) Gatenby RA, et al. Nat Rev Cancer 2004; 4: 891-9.
- 10) Cairns RA, et al. Nat Rev Cancer 2011; 11: 85-95.
- 11) Harguindey S, et al. Biochim Biophys Acta 2005; 1756: 1-24.
- 12) Neri D, et al. Nat Rev Drug Discovery 2011; 10: 767-77.
- 13) Robey IF, et al. Cancer Res 2009; 69: 2260-8.
- 14) Remer T, et al. J Am Diet Assoc 1995; 95: 791-7.
- 15) Welch AA, et al. Br J Nutr 2008; 99: 1335-43.
- 16) Hamaguchi R, et al. Anticancer Res 2017; 37: 5141-5.
- 17) Pollak M. Nat Rev Cancer 2008; 8: 915-28.
- 18) Libby G, et al. Diabetes Care 2009; 32: 1620-5.
- 19) Landman GWD, et al. Diabetes Care 2010; 33: 322-6.
- 20) Menendez JA, et al. Nat Rev Cancer 2007; 7: 763-77.
- 21) Liu Y, et al. Biochem Biophys Res Commun 2010; 392: 386-90.
- 22) Balkwill F, et al. Lancet 2001; 357: 539-45.
- 23) Byun JS, et al. Am J Pathol 2013; 182: 1055-64.
- 24) Coussens LM, et al. Nature 2002; 420: 860-7.
- 25) Grivennikov SI, et al. Cell 2010; 140: 883-99.
- 26) Bivona TG, et al. Nature 2011; 471: 523-6.
- 27) Kalluri R, et al. J Clin Invest 2009; 119: 1420-8.
- 28) Yu M, et al. Science 2013; 339: 580-4.

(経歴)

金沢大学医学部医学科卒業。総合内科専門医、呼吸器専門医、がん治療認定医。

呼吸器内科医として、肺がんを中心としたがん診療の他、気管支喘息や肺炎・気管支炎、アレルギー疾患などの呼吸器疾患の診療に従事。京都大学名誉教授、からすま和田クリニック院長の和田洋巳先生に師事し、食事・栄養の改善、免疫力の向上を目指すとともに、がんの炎症・代謝を考慮したがん診療を行っている。その他、東京大学大学院医学系研究科にて、がん治療に関する臨床研究を行っている。現在、みらいメディカルクリニック茗荷谷 医長。東京大学大学院医学系研究科博士課程。