

癌治療近未来

—ソリューションから始まる生体現象解明の曙光



田中 真奈実

株式会社ブラディオンの医学研究所

1 はじめに

癌の自然寛解は、歴史上に散見する現象である。根拠が薄弱な例が多いので、宗教的奇跡と同程度の注目しか集めない。最近も、かなり有望な話、として癌がゴヤで治ると日本の有名製薬企業発、大まじめな噂が聞こえてきたが、ああそう、と受け流すこと他と同じである。ここでは、自然抽出物質(種別ナチュラル・ハーブ)を用いた主として癌、他にも体内変調の修正・復調につき述べる¹⁻³⁾。最初に治癒するためのソリューションありき、の科学解析の端緒である。マラリアに対するクロロキン(キナの皮)の登場に酷似した話である。そもそも、癌研究は、何故癌になるか、を主眼として研究推進されてきた。ここでは、癌から治るといふことはどのような生体現象を基盤とするか、という視点転換による研究を紹介する。

2 エビデンスはベッドサイドにあり

始まりは2013年新春である。大学院時代の先生がピロリ菌由来(と思われる)胃癌、および引き続く悪性リンパ腫発症により、歩くこともままならぬ状態となった。しかるに、5月、温泉療養しつつ運動療法を、とゴルフに連れ出したところ、何と18ホールを連日2日間完遂したのである。

この3ヶ月程度で何がいったのか、何をしたのか、という疑問の応えがHuaier (*Trametes robiniophila murr*, 日本名: 槐耳カイジ、中国での抗癌剤登録番号Z-20000109)であった(図2)⁴⁾。20g/日を3ヶ月服用したのである。日本での服用症例1000例程度、主としてがん研有明病院の漢方外来で処方推奨されている、と聞き、さっそく症例報告を取り寄せた。癌腫も、服用法もまちまちだが、多種臓器の癌腫瘍の縮小、転移巣の縮小・消滅、末期癌の延命効果、QOLの向上が記されていた⁴⁾。

それから現在に至るまで、実際に槐耳使用による臨床効果を検討している⁵⁾。あくまで自由診療なので、患者様の要望に基づいての選択であるから、例数も少なく、病態・癌進行度などまちまちである。しかし、槐耳有効例を列挙してみると、消化器(胃・大腸)、泌尿器科癌(前立腺癌)、肝胆膵、乳癌・副腎腫瘍・胸腺腫・中枢神経内分泌腫瘍、広汎な多臓器転移、に治癒効果、顕著な延命効果(しかもQOLは望外な向上を認める)を認め、その有効性を認めざるを得ない。乳癌においては、外科手術時

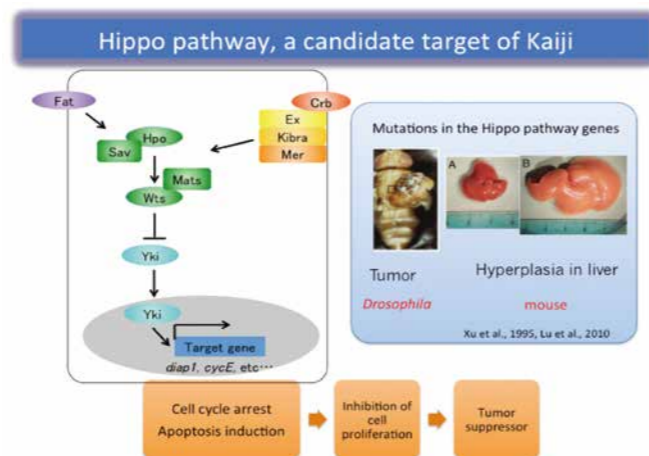


図1

に癌細胞消失という現象が観察され、一番驚愕したのは主治医である。

癌のみならず、特に肝障害(家族性・薬剤性)、さらに高脂血症、アトピー性湿疹等皮膚科症状の改善、腎症の治療を観察し、昨今の報告では、自己免疫疾患の免疫寛容まで示唆されて、免疫賦活のみならず免疫寛容まで効果有り、という状況である。疾病ではないが、便秘や代謝促進にも顕著な効果が認められた。

自由選択の功罪でもあろうが、槐耳服用しない例が多く、同時期、同病院にて同じ進行期の患者群との比較が可能であり、手術後化学療法のみ、あるいは放射線治療中などの症例と比較検討したところ、その治癒効果は明らかであった。3年あれば、再発も含め、予後判定するに十分であった。

3 基礎解析開始

2013年には、半信半疑ではあるものの、抗癌効果があるのであれば科学的に実証が必要、と考えた(ゴヤ以上に効果が科学的であるならば)。ここでの実験法の制限は、槐耳が水溶液に難溶性である、ということである。これでは、培養細胞実験は不可能である。担癌マウス・ラットにおける摂取検討は、腫瘍形成されない、あるいは、腫瘍消失という観察はできるものの、分子基盤にさして詳細情報を追加しない。癌が治るといふ現象と、その分子基盤にヒントなりを与える生体機能解析実験系が必要なのである。

槐耳analysis

The composition and effects of four monomers have been identified.

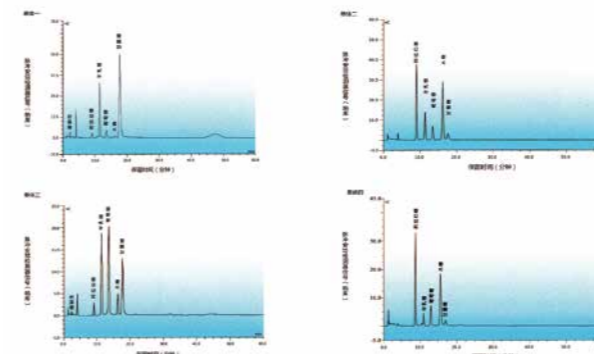


図2

そこで選択したのが遺伝子改変導入ショウジョウバエの系である(図1)。特に細胞増殖・転写調節因子の改変による癌モデルはショウジョウバエで既に報告されており⁶⁻⁹⁾、生体モデルでありながら遺伝子詳細解析に供与できる情報網羅されているという点で要求水準を満たし、さらに、国のセンターとして株の維持・保管、共同研究随時可能(研究費支給制度あり)、という組織的な利点がある。

既に、10年来の共同研究者、京都工芸繊維大学の山口政光教授に連絡した上で快諾を得、2013年の8月には最初の槐耳による癌治療効果の実証データを得た。正しくは、癌抑制機構の破綻及び転写調節因子の暴走による細胞増殖異常を、槐耳は量依存で解消したのである(図3)。

槐耳 administration recovers the rough eye formation in transcriptional disruption model transgenic flies.

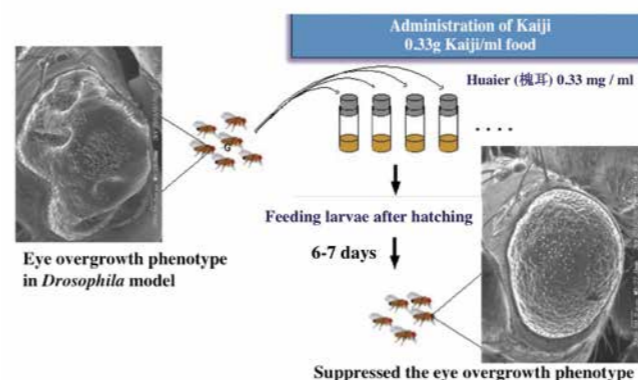


図3

4 ショウジョウバエ検証実験

私自身、門外漢の実験系について正しく記載しようとするのも何ページあっても足りないもので、必要十分と思われるもののみを記す。

まず、槐耳(*Trametes robiniophila murr*)は、ヒトで毒性がないことを検証済みであるが、遺伝子改変ショウジョウバエにおいても毒性が無視する範囲であることを検証した。用いた遺伝子改変モデルは、多数の刺激伝達経路を統御するHippo signaling pathwayの中の、癌細胞において特に最終的な作用結実点、核内転写調節のかなめとなるYorkieを暴走させる癌モデル、Yki:V5S168Aミュータントである。Hippo signaling pathwayによる統御系は、中枢神経系、心筋(平滑筋)、消化管、内分泌系においてその機能が顕著であり、これらの臓器は槐耳効果を観察する臓器と一致している⁶⁾。

実験系は単純であり、遺伝子異常ミュータントを食餌の上で産卵させ、孵化した幼虫は一定濃度で槐耳を含む食餌にて飼育、1週間程度で成虫となる(図3)。遺伝子異常は、特に複眼形成(細胞周期の同調効果を反映)に表現されるため、形態観察にて効果の質的判定が可能である(rough eye formationの比較)。単純明瞭で時間がかからない。

その結果、仮説は実証され、カイジが投与量に依存して、ショウジョウバエモデルで暴走した転写調節・rough eye formationが改善・修復された。原因と結果の単純帰結としてデータが得られたわけである(図4)。

槐耳 rescues tumor suppressor mechanism in the Hippo signaling pathway

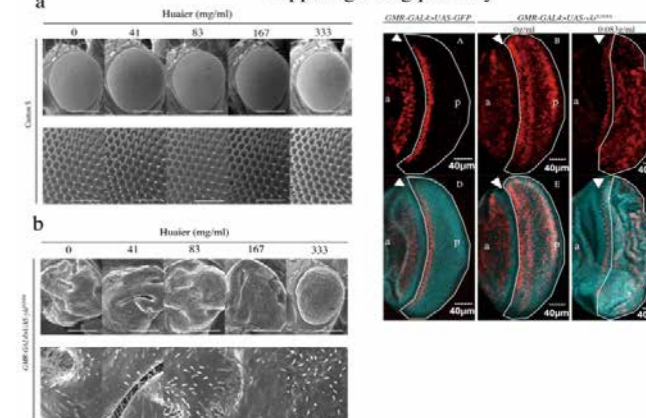


図4

これは、量依存という点からも臨床実地データの見事な再現であった。その腫瘍細胞におけるHippo signaling pathwayの癌抑制遺伝子内変異を修復し、癌細胞特異的細胞死を誘発する。この癌抑制遺伝子機能の再活性化は、担癌マウス・ラットの腫瘍形成抑制・腫瘍消失現象とも合致している。

5 メタボローム解析

癌治療のプロセスは、神戸大学メタボローム解析班との連携により、カイジ投与が癌発生検体の生体時計を発生開始時期まで巻き戻すことにより惹起されることも同時に解明した(図5)¹⁰。これは、既に発生・胎児期におけるショウジョウバエメタボローム解析データが完備されていたため、単純比較で得られた結論であり、癌治療が異常→正常という直線的な方向性ではなく、まず胎児期・発生期への生体時計の逆行を経て、幹細胞の安定した正常分化から開始されるという貴重な所見である(図5)^{6,10}。

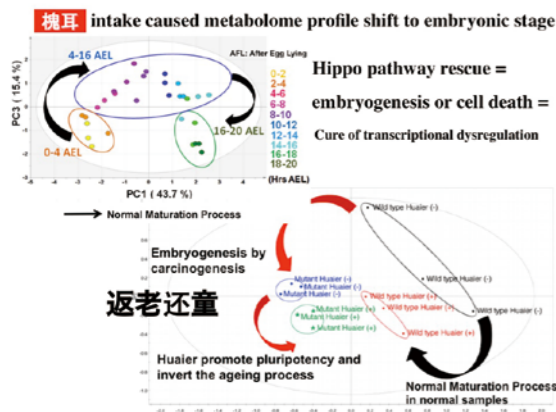


図5

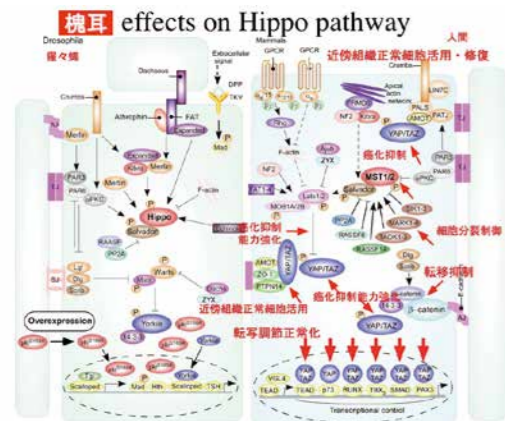


図6

6 今後の課題

本研究は、波及効果としてHippo Pathwayの統御する臓器における転写調節因子制御回復の可能性をも示唆している⁵⁻⁹。特に、中枢神経系への応用は、パーキンソン病の症状完全消失という実例をもたらし、仮説通りはるかに応用範囲の広い治療法を提示することができた^{11,12}。また、2012年頃から、乳癌・肺癌細胞におけるHippo pathway経由での癌抑制効果論文の発表が相次いでいる^{4,13}。この培養細胞実験には、市販の槐耳顆粒ではなく、槐耳抽出ペースト(水溶性)を用いるため、実際の臨床服用量に換算しがたいものがあるのが欠点である。この結果が明示するものは、癌のみならず、単一ターゲットを破壊するという方法論に基づく治療には自ずから限界がある、といういささか常識的な論理でもある¹⁴。

7 まとめ

本研究のもたらした成果は、末期に脅えずに進行癌を治療できるという人類の未来である。既に、胃癌・大腸癌を筆頭に多くの癌が予防可能となっているが¹⁵⁻¹⁷、それでも難治性と言われる肺癌・乳癌・膵臓癌等に対し、薬剤の毒性と副作用と戦わなければならない過酷な日々を患者に強いてきた。本成果は、そのような懸念を払拭し、治療の過酷さから脱却する時代の幕開けである。

8 募集

当社は、東海大学医学部・付属病院を主幹として、今後も大規模な槐耳を用いた癌治療効果、癌のみならず槐耳有効疾患の治療・基礎解析を推進いたします。槐耳(患者服用型・培養細胞応用水溶性成分)の供給、また、研究費の委託は、大型設備費除き、用意されております。詳細につきまして、以下にご照会ください。なお、ここで1)幹細胞の生体内安定化及びその後の正常分化能の解析、2)臨床有用性の詳細検討、特に中枢神経退行性疾患における有効性の検討、さらに3)槐耳作用分子機序の詳細解明(隣接細胞および他の刺激伝達系とのクロストーク解析)、に関わる基礎・臨床解析研究のご応募をお待ちしております。

9 謝辞

本研究を遂行するに当たり、槐耳供給元の(株)日本漢方新薬、ショウジョウバエ実験(研究費支給含む)に尽力下さった京都工業繊維大学の山口政光教授と研究室の皆様、神戸大学・医学研究科の篠原正和教授、入野康宏先生に心から感謝いたします。また、貴重な臨床所見・治療に連携して下さった諸先生、東海大学医学部の関連諸先生、各科関連するスタッフのご尽力に感謝いたします。

また、研究発表後に共同研究開始となった、中国国内に広汎に展開する癌研究班の諸先生にも、今後の成功を期して心より感謝する次第です。

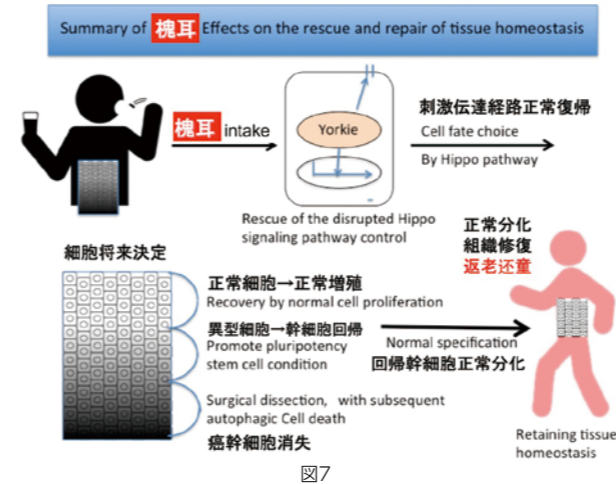


図7

参考文献

- Guo, Y., Cheng, P., & Chen, Y. Studies on the Constituents of Polysaccharide from the Hyphae of *Trametes Robiniophila*(II) – Identification of Polysaccharide from the Hyphae of *Trametes Robiniophila* and Determination of Its Molar Ratio. *J Chin Pharm U* **23**, 155-157 (1992).
- Sun, Y., *et al.* A polysaccharide from the fungi of *Huaier* exhibits anti-tumor potential and immunomodulatory effects. *Carbohydr. Polym.* **92** (1), 577-582 Epub (2012/12/12).
- Da Rocha, A. B. 6 Lopes, R. M. & Schwartzmann, G. Natural products in anticancer therapy. *Curr Opin Pharmacol.* **1**, 364-369 (2001).
- Song *et al.*, The anticancer effect of *Huaier* (Review). *Oncology Reports* **34**, 12-21 (2015).
- Tanaka, T., *et al.* *Huaier* Regulates Cell Fate by the Rescue of Disrupted Transcription Control in the Hippo Signaling Pathway. *Archives of Clinical and Biomedical Research*, **1** (4), 179-199 (2017).
- Mo, J.-S., Park J.W., & Guan, K.-L. Review: The Hippo signaling pathway in stem cell biology and cancer. *EMBO Reports*, **25** (8), 642-656, (2014).
- Hamaratoglu, F., *et al.* The tumour-suppressor genes NF2/Merlin and Expanded act through Hippo signaling to regulate cell proliferation and apoptosis. *Nature Cell Biol.* **8**, 27-36 (2006).
- Zhao, B., *et al.* Inactivation of YAP oncoprotein by the Hippo pathway is involved in cell contact inhibition and tissue growth control. *Genes Dev.* **21**, 2747-61 (2007).
- Vo, N., *et al.* The Hippo pathway as a target of the *Drosophila* DRE/DREF transcriptional regulatory pathway. *Sci. Rep.* **4** (2014). Mo, J.-S., Park J.W., & Guan, K.-L. Review: The Hippo signaling pathway in stem cell biology and cancer. *EMBO Reports*, **25** (8), 642-656, (2014).
- An, P. N. T., *et al.* Metabolome analysis of *Drosophila melanogaster* during embryogenesis. *PLOS. One.* **9** (8), e99519, 519-526 (2014).
- Joardar, A., *et al.* PPAR gamma activation is neuroprotective in a *Drosophila* model of ALS based on TDP-43. *Hum. Mol. Genet.* **24**, 1741-54 (2015).
- Liu, Q.F., *et al.* *In vivo* screening of traditional medicinal plants for neuroprotective activity against Aβ42 cytotoxicity by using drosophila models of Alzheimer's disease. *Biol. Pharm. Bull.* **38**, 1891-901 (2015).
- Wu, T., *et al.* *Huaier* suppresses proliferation and induces apoptosis in human pulmonary cancer cells via upregulation of miR-26b-5p. *FEBS Lett.* **588**, 2107-14 (2014).
- Chongtham, A. & Agrawal, N. Crucumin modulates cell death and is protective in Huntington's disease model. *Nature, Scientific Reports*, **6**:18736, DOI 10.1038/step18736 (2016).
- Quintero, E., *et al.* Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *New Engl. J. Med.* **366**, 697-706 (2012). Erratum: Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening. *New Engl. J. Med.* **374**, 1898 (2016).
- Zauber, A. G., *et al.* Colonoscopic polypectomy and long-term prevention of colorectal-cancer deaths. *New Engl. J. Med.* **366**, 687-96. Erratum (2016): Colonoscopy versus fecal immunochemical testing in colorectal-cancer screening (New England Journal of Medicine (2012) 366 (697-706)). *New Engl. J. Med.* **374**, 1898 (2012).
- Tanaka, T., *et al.* *Bradeion* Project: Monitoring and Targeting of Cancer: Molecular Marker Diagnosis of Cancer by Fluorescence Correlation Spectroscopy (FCS). *The Open Conference Proceedings Journal.* **1**, 129-137 (2010).