

『炎症と代謝調節から考えるがん治療』

癌治療のパラダイムシフト

和田 洋巳
京都大学名誉教授

メルパルク・京都
2014/11/3

『癌とは何か』

『がんができた』のではなく『がんをつくった』である！

がんの原因は自分にある！

『癌とは何か？』

がん治療の概念の変化

がんは特有の代謝を行っている

その特性を利用した治療をしなければ大人しくならない

ここ10年の分子生物学的知見から明らかになったことがある

Warburg 効果



癌は解糖でエネルギーを作っている

生き延びるための作業

次世代を複製するのに必要な作業

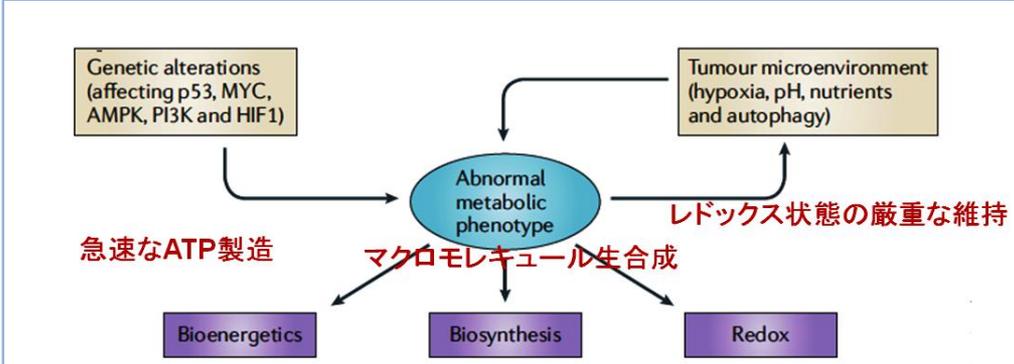
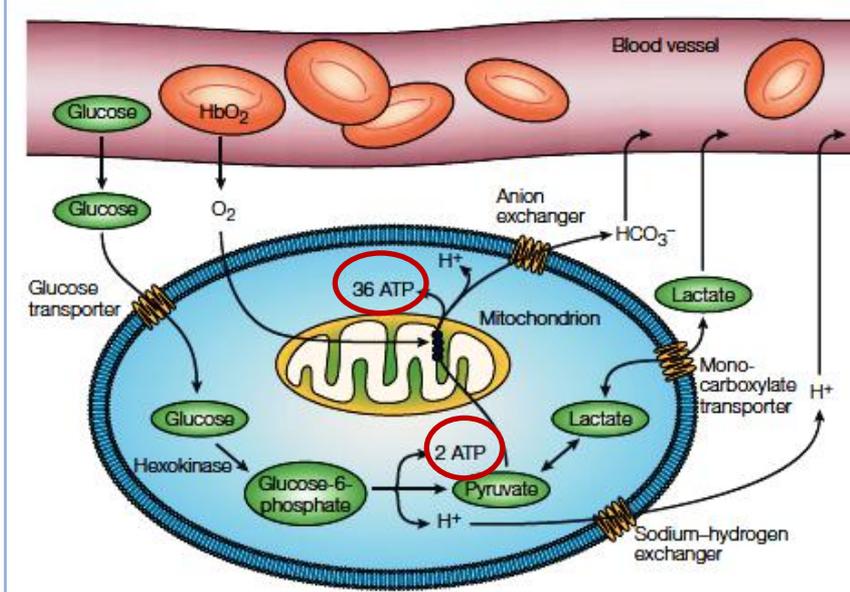
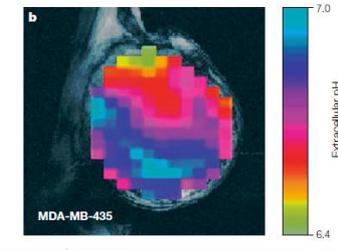
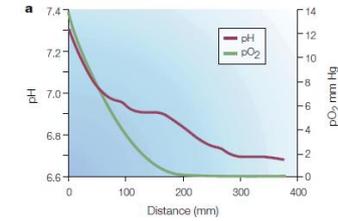


Figure 1 | **Determinants of the tumour metabolic phenotype.** The metabolic phenotype of tumour cells is controlled by intrinsic genetic mutations and external
 Nature Reviewsn CanCER 2011
 Regulation of cancer cell metabolism
 Rob A. Cairns*, Isaac S. Harris* and Tak W. Mak



癌細胞代謝の調節

Warburg 効果により何が生じるのか？

癌の周りの環境（腫瘍周囲微細環境）が癌を生き延びさせている。

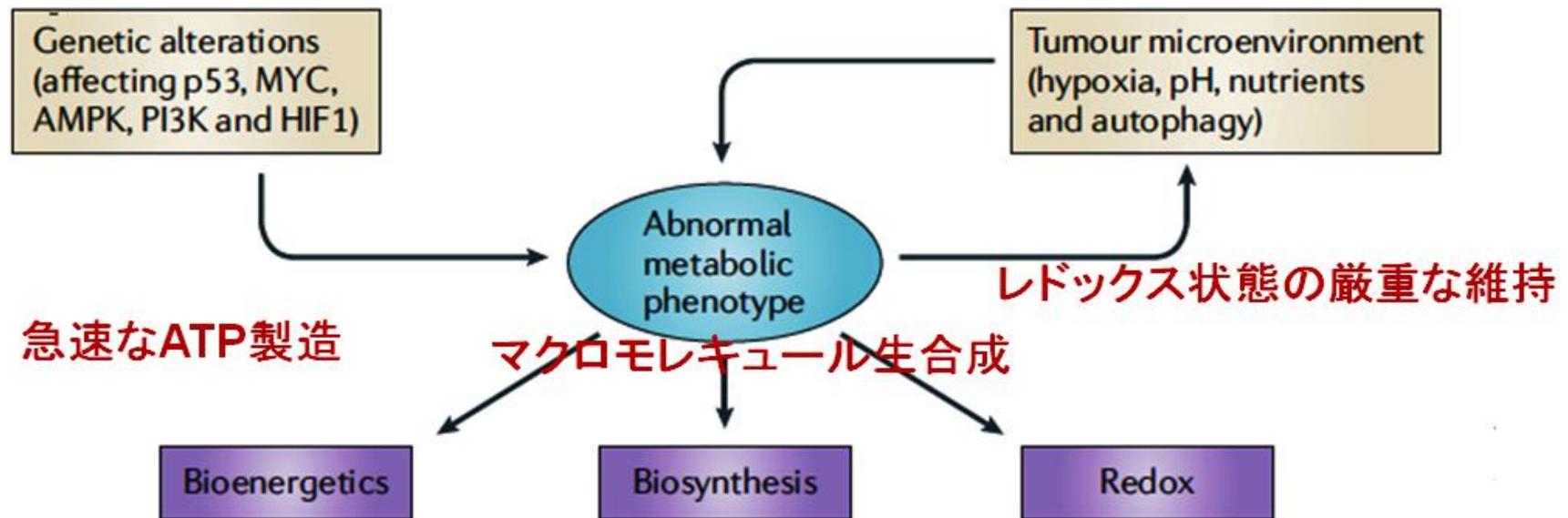
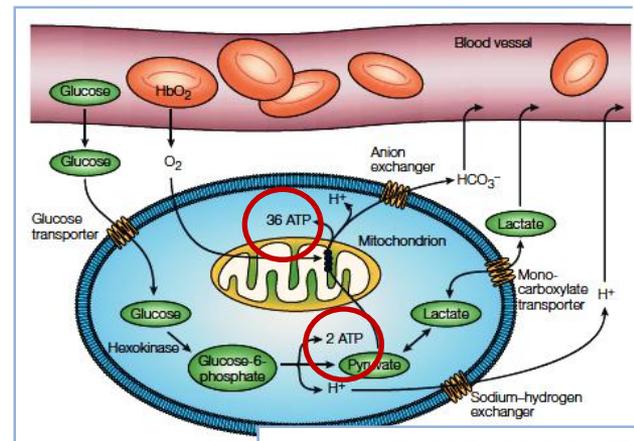


Figure 1 | **Determinants of the tumour metabolic phenotype.** The metabolic phenotype of tumour cells is controlled by intrinsic genetic mutations and external

Nature Reviewsn CanCer 2011
Regulation of cancer cell metabolism
Rob A. Cairns*, Isaac S. Harris* and Tak W. Mak

Warburg 効果



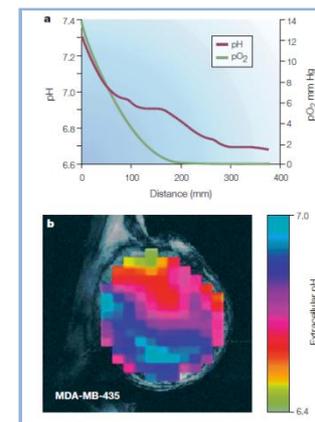
好気性下での解糖により**多量のH⁺イオン**や**乳酸**が**産生**される。
この刺激により**炎症細胞**が**活性化**する。

この**腫瘍周囲微細環境**が**がん**の**生存**に**有利**になる

炎症シグナルが発信される

**患者さんの
尿が酸性！**

癌の周囲が多量のH⁺イオンや乳酸のため酸性になる！



『癌とは何か？』

がんは特有の代謝を行っている

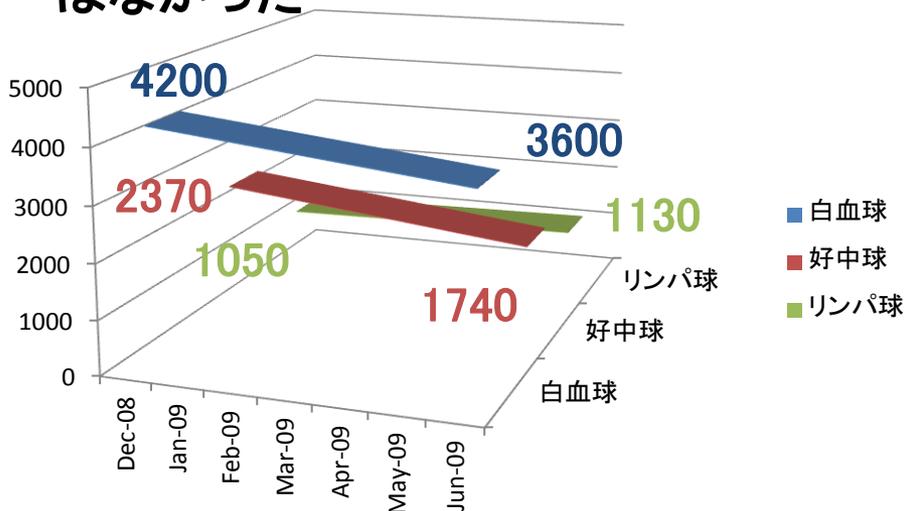
その特性を利用した治療をしなければ大人しくならない

それを用いた治療を行った症例

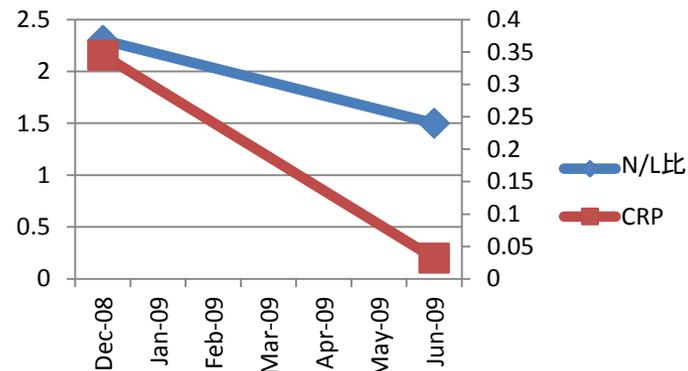
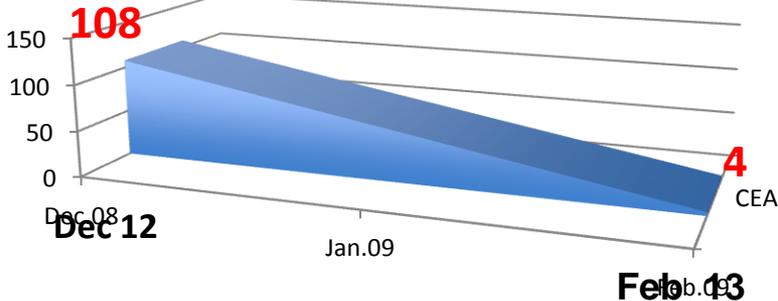
MA 女性 大腸癌・多発肝転移 72歳

FOLFOX4回受けた時点の3月22日のMRIでかなり・ほぼ肝臓転移は消失している。

抗癌剤治療を受けているがほとんど副作用はなかった

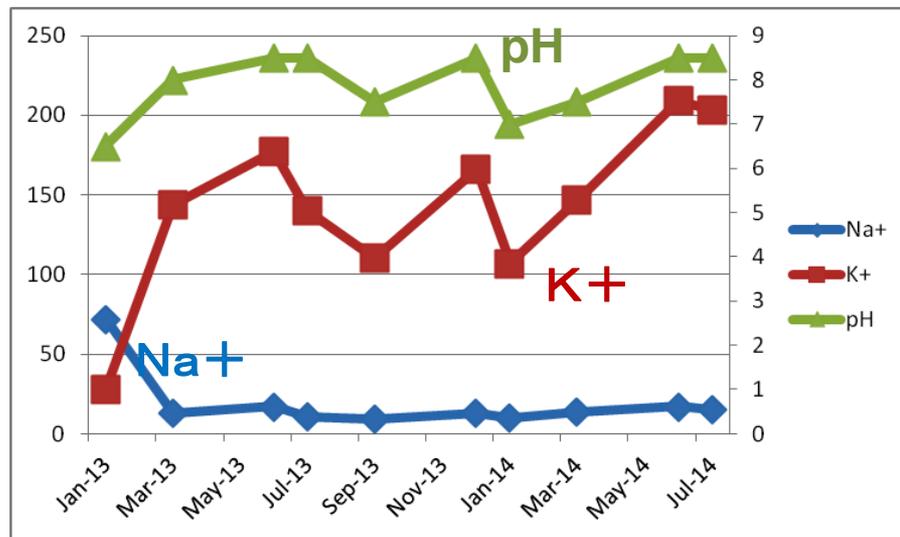


CEA



尿電解質とpH

ガン細胞の代謝を制御すること



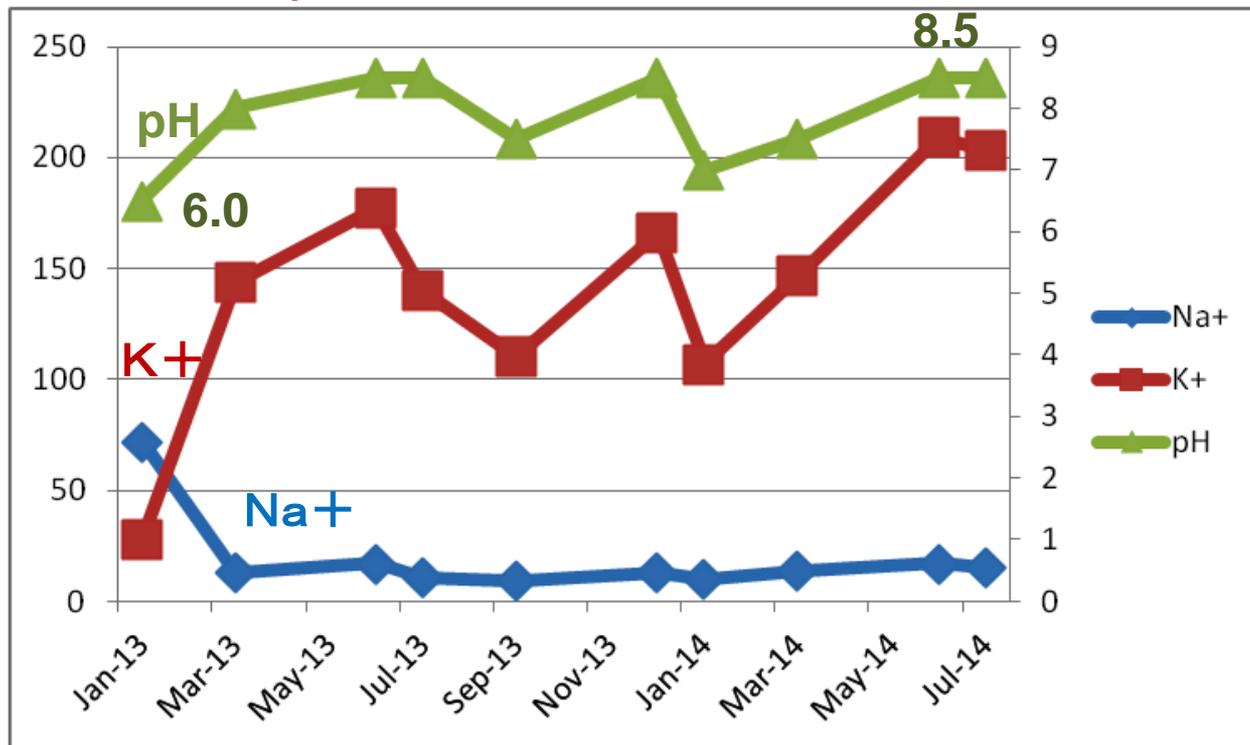
MA 女性 大腸癌・多発肝転移 72歳

FOLFOX4回受けた時点の3月22日のMRIでかなり・ほぼ肝臓転移は消失している。

抗癌剤治療を受けているがほとんど副作用はなかった

ガン細胞の代謝を制御すること

尿電解質とpH



癌細胞のNHE活性が衰えた可能性がある

『癌とは何か？』

がんは特有の代謝を行っている

その特性を利用した治療をしなければ大人しくならない

それではどうすればよいのか？

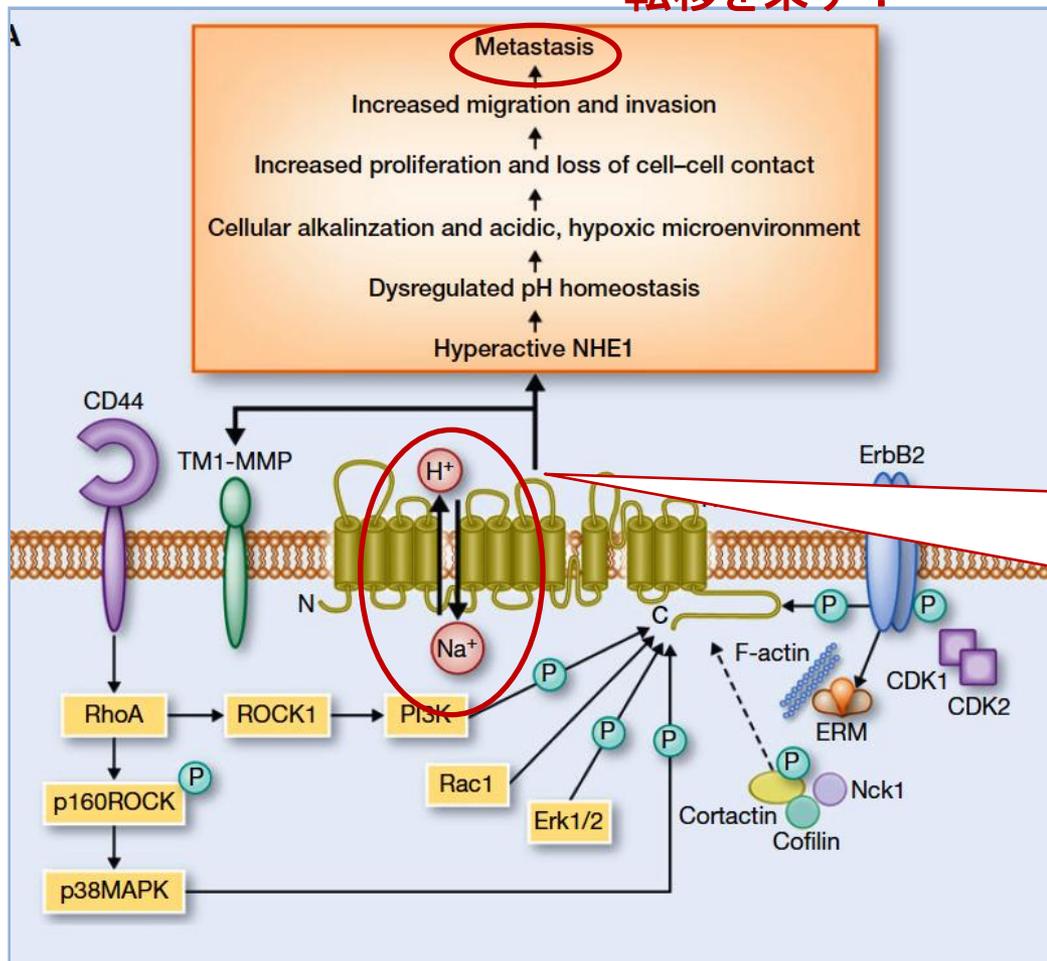
NHE活性を落とす

GLUT1の活性を上げない

この患者さんに行ったこと

抗癌剤の有効性出すため**NHE活性を落とす**ことを目的に体質改善を行った

転移を来す！

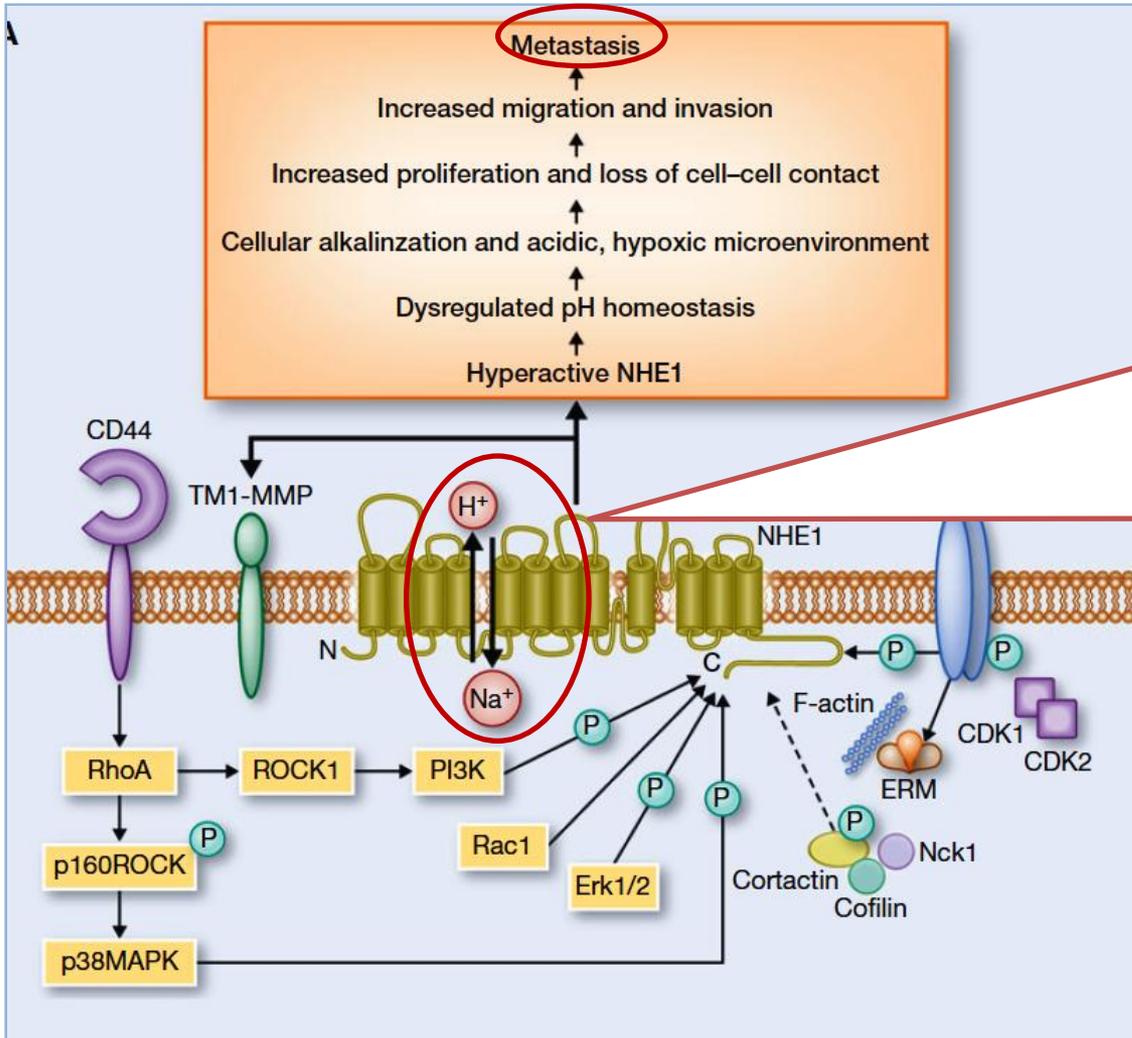


GLUT1の活性を上げないため
糖化指数の上がりにくくなる食
事をさせた

NHE活性が上がると転移
が促進される
H⁺・プロトンの排出の相
棒はNa⁺・ナトリウムイオ
ンである

この患者さんに行ったこと

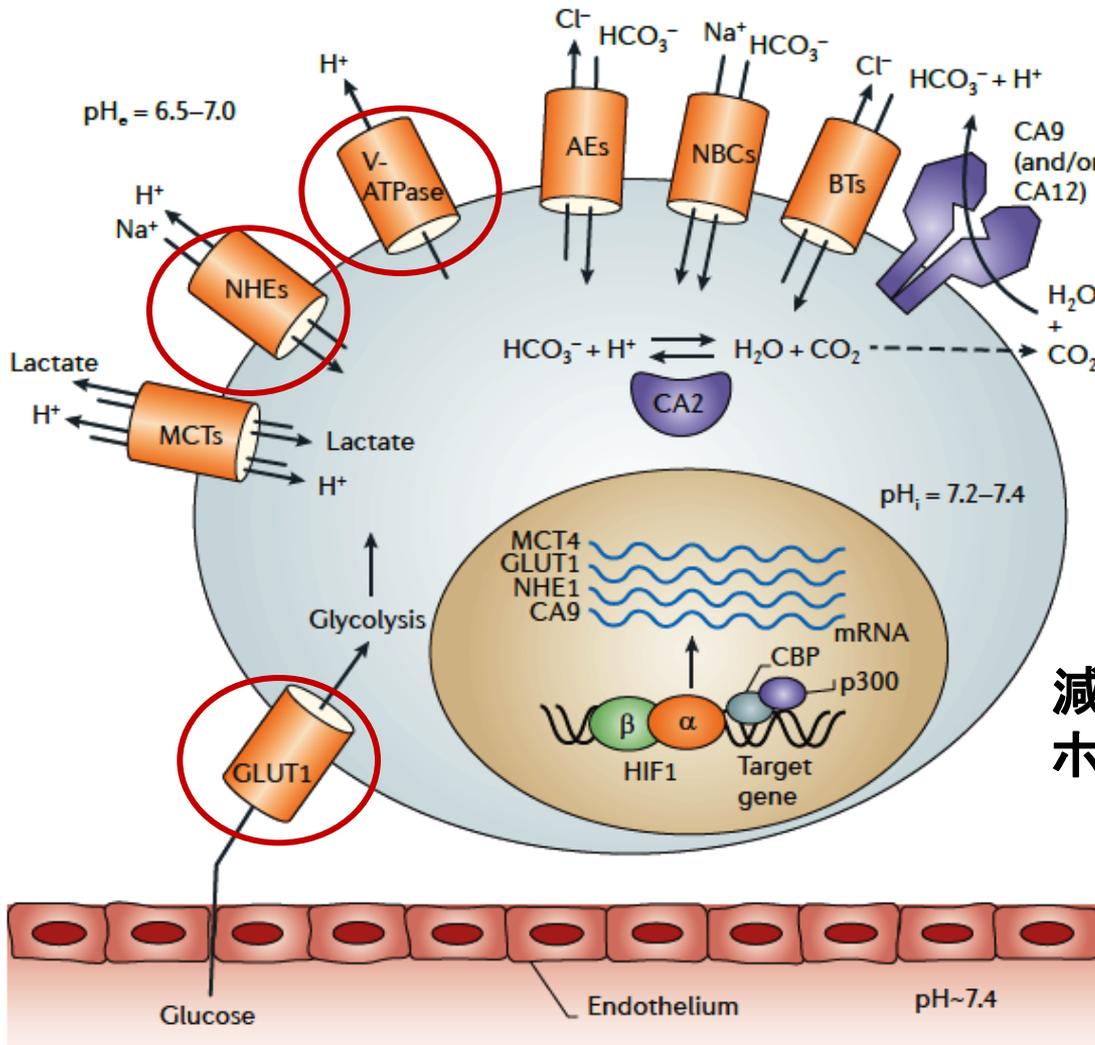
抗癌剤の有効性出すため**NHE活性を落とす**ことを目的に体質改善を行った



Na⁺が少なくなるとこのポンプが動かなくなり、癌細胞内にH⁺イオンが溜まりガン細胞の活動が弱まる！！

REVIEWS

がん細胞では少なくとも7個の膜表面pH調節機構が働いている！



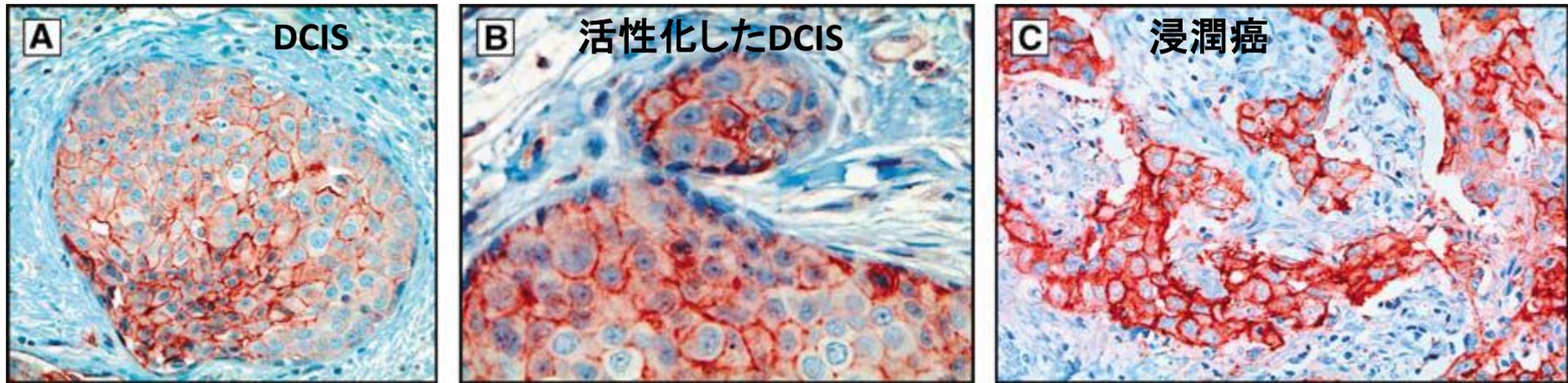
がん細胞ではブドウ糖輸送器GLUTが多量にある！！

減塩にしてプラントベースのホールフードを摂ることが大切！

Figure 1 | **Proteins involved in pH regulation within a tumour cell.** The figure shows various proteins that are involved in regulating pH within tumours, including:

腫瘍内pH調節を狂わすとがんがおとなしくなる！！

Figure 6 乳がんにおける NHE-1 の分布



ガンが悪性度を上げるに従いNHE-1活性が強くなる！！

解糖と酸抵抗性形質による癌の周囲環境の結果癌が浸潤・増殖をしてゆく。

この状況では低酸素に適応してブドウ糖輸送器・ GLUT1の増強を認める

Inhibitors of Na⁺/H⁺ exchanger 1 (NHE1)

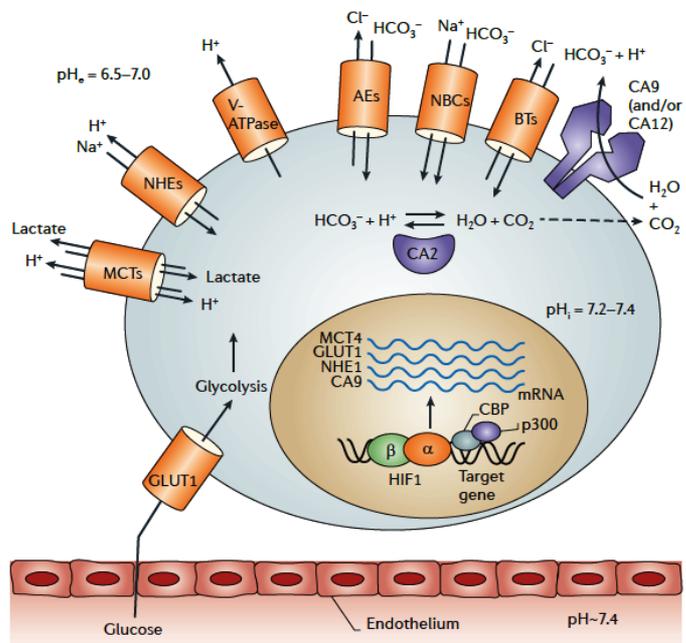


Figure 1 | Proteins involved in pH regulation within a tumour cell. The figure shows various proteins that are involved in regulating pH within tumours, including:

amiloride or cariporide

There is a **potential risk of life-threatening side effects** associated with this class of agents. In fact, Sanofi has stopped the clinical development of cariporide owing to the unexpected incidence of **stroke** in a large Phase III clinical trial.

NHE阻害剤は**アミロライド**や**カリポライド**として開発されたが**全て命に関わる副作用で中止となった！！**

まだ薬はできていない！！

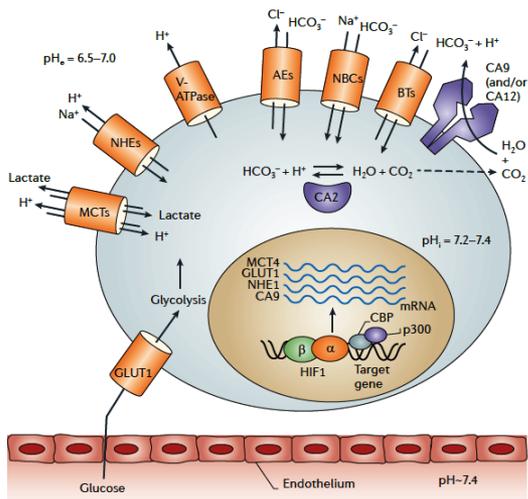


Figure 1 | Proteins involved in pH regulation within a tumour cell. The figure shows various proteins that are involved in regulating pH within tumours, including:

Inhibitors of Na⁺/H⁺ exchanger 1 (NHE1) ナトリウム・プロトン交換器阻害剤

しかし、民間伝承療法ではこのポンプを止める方法がある！！

Na制限とK摂取を多量にすることが有効



尿検査でゲルソン療法の効果を知る目安があります。



ゲルソン療法の目的が的確になされているかどうかの目安にカリウム(K)／ナトリウム(Na)比があります。
ゲルソン療法は開始すると尿中のナトリウム(Na)はあまり変わらず、塩素(Cl)とカリウム(K)が圧倒的に増えていき、治療経緯として尿中のカリウム(K)をナトリウム(Na)で割った数値が11.5を超えると急にがんが治り始める言われています。

尿中カリウム(K)数値÷尿中ナトリウム(Na)数値＝尿中K／Na比率(目標11.5以上)

下記は、がんが最速で縮小した典型的な症例です。

『癌とは何か？』

がんは特有の代謝を行っている

その特性を利用した治療をしなければ大人しくならない

それではどうすればよいのか？

NHE活性を落とす

GLUT1の活性を上げない

MS 男性 40歳(昭和47年3月19日生れ)

癌性胸膜炎・腸骨転移

2010年頃肺の異常陰影を指摘されたが放置。2012年胸水貯留で腺癌を検出された。**癌性胸膜炎。骨盤にも取り込みがある。**アリムタ+アバスチン治療をK病院で開始されている。たばこは2箱。アメリカンスピリット。2012年4月14日和田クリニック初診

アリムタ 850mg+パラプラチン600mg+アバスチン1000mg。
SLXが軽度上昇。 当院でピシバニール希望。

K病院で抗癌剤治療中 (4kur目?)
大阪で免疫療法 (3kur目)→温熱療法予定
胸膜炎にてCRP上昇。
ビタミン点滴もC病院で開始。

もとヤーンの肺がんが
消えちゃったブログ



MS 男性 40歳 (昭和47年3月19日生れ)

癌性胸膜炎・腸骨転移

尿中Na+を下
げると癌の勢
いが止まるこ
とはゲルソン
療法などで
経験的に知
られていた。

もとやんの肺がんが
消えちゃったブログ

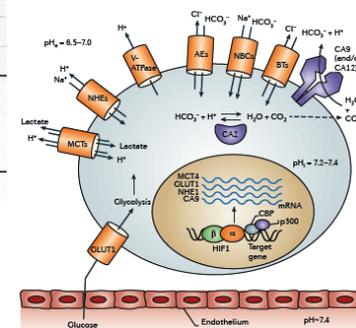
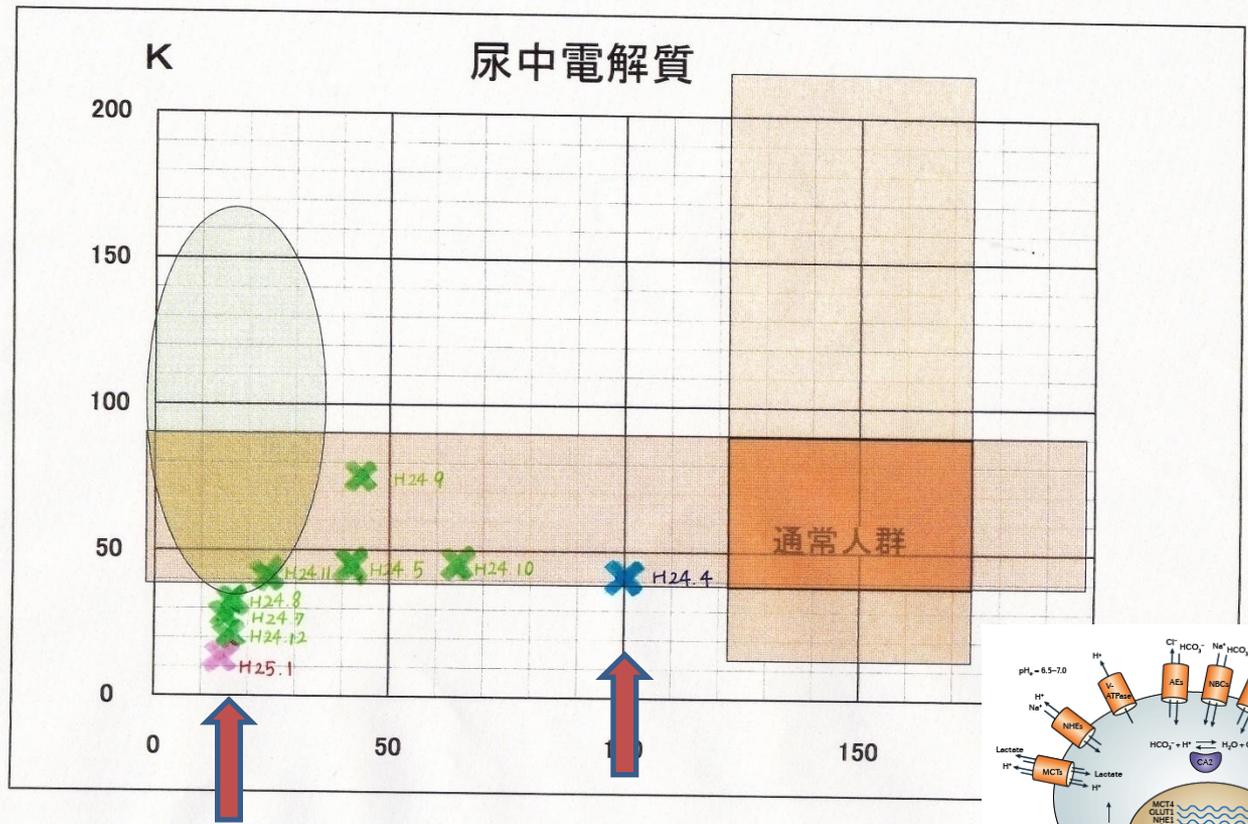


もとや
ん
の
肺
が
ん
が
消
え
ち
や
っ
た
ブ
ロ
グ

血液型: A型

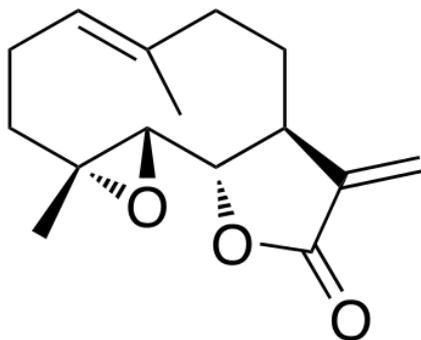
自己紹介: 39歳でステージ4
になりましたが、原発肺ガンと転
寛解宣言受け...

抗がん剤などが有効で病状がよくなった患者

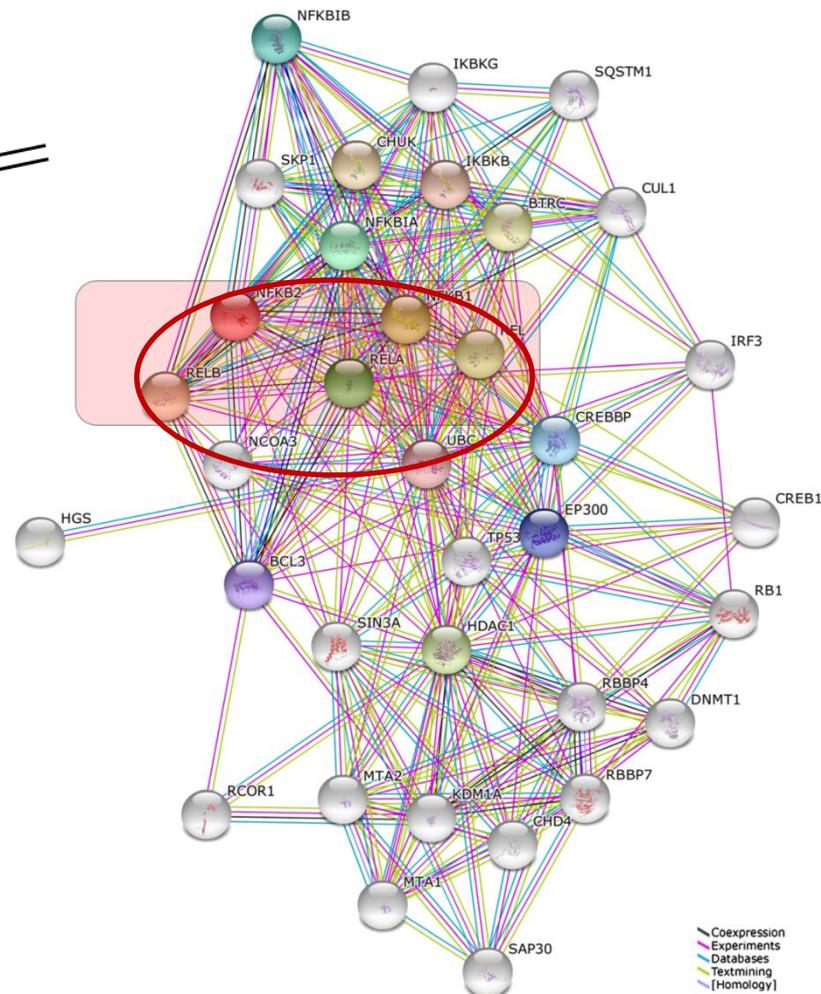


このような解糖という代謝の結果癌周囲では酸性度が上がり
炎症細胞の働きが活発になる

NF-κBのネットワーク



sesquiterpene lactones:
セスキテルペン・ラクトン



TNF- α がNF- κ B を活性化する

ナツシロギク (英名 : feverfew; フィーバーヒュー、
学名 : *Tanacetum parthenium*)

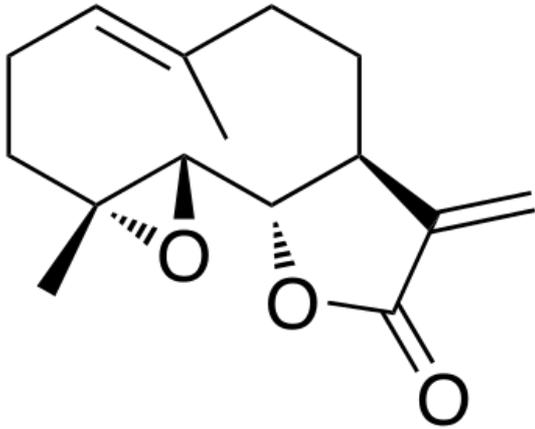


伝統的な薬用ハーブであり、ヨーロッパなどで古くから庭に植えられてきた植物である。装飾に使用されることもある。成長すると柑橘系の香りをもつ葉に覆われた高さ46センチメートルほどの小さなブッシュとなり、デイジーに似た花をつける。広がるのがとても早く、数年で広いエリアを覆ってしまう。

パルテノリド Parthenolideを含有する

長期間ナツシロギクを摂取していた人が、その摂取をやめると反跳性頭痛や筋肉痛、関節痛をともなう離脱症候群を引き起こすことがある^[3]。

パルテノリド Parthenolide



THE NEXT 10 YEARS

The diverse and complex roles of NF- κ B subunits in cancer

Neil D. Perkins

Abstract | It is only recently that the full importance of nuclear factor- κ B (NF- κ B) signalling to cancer development has been understood. Although much attention has focused on the upstream pathways leading to NF- κ B activation, it is now becoming clear that the inhibitor of NF- κ B kinases (IKKs), which regulate NF- κ B activation, have many independent functions in tissue homeostasis and normal immune function that could compromise the clinical utility of IKK inhibitors. Therefore, if the NF- κ B pathway is to be properly exploited as a target for both anticancer and anti-inflammatory drugs, it is appropriate to reconsider the complex roles of the individual NF- κ B subunits.

NATURE REVIEWS **CANCER** 2012

直接的標的

転写因子に対する標的薬は一般にはかなり用いることが困難で薬となっているものはない。しかし多くの自然界の物質(例えば**sesquiterpene lactones**のような)がNF- κ Bのシステイン残基に作用してその働きを抑制することが出来る

癌関連炎症: cancer-related inflammation (CRI)

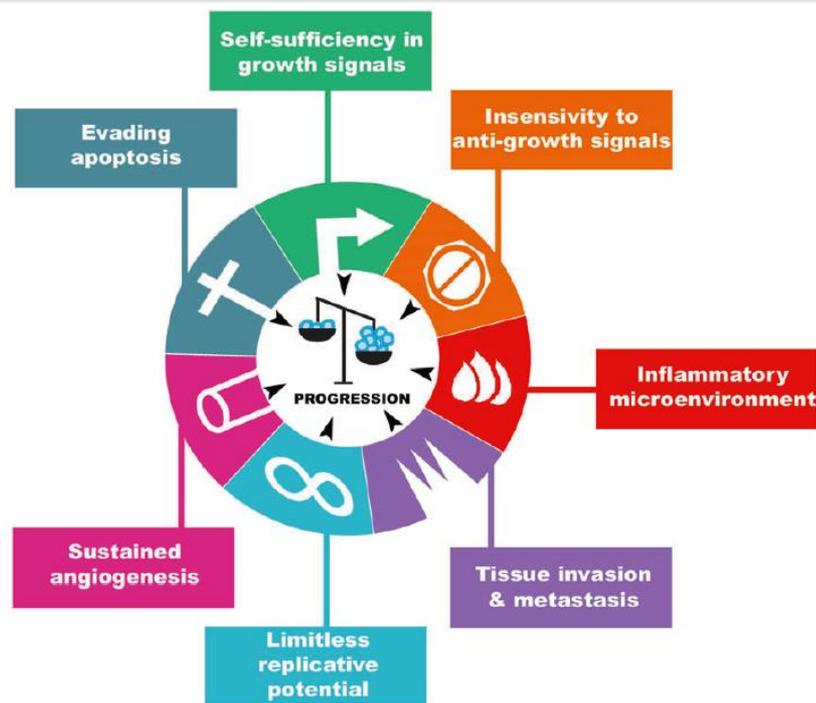
CRI は革新的治療戦略の標的を代表する

多年,癌治療の全ての努力は腫瘍細胞の破壊もしくは抑制に集中されてきた
担癌個体の腫瘍周囲微細環境の調節は今後の治療戦略として有望である

炎症細胞とそのメディエーターの二面的機能(抗炎症治療と免疫療法)はCRIパラメーターと臨床での研究により 理解されつつある

暗い側面の腫瘍促進活動を中和
抗腫瘍活性を示す結果を出しうる

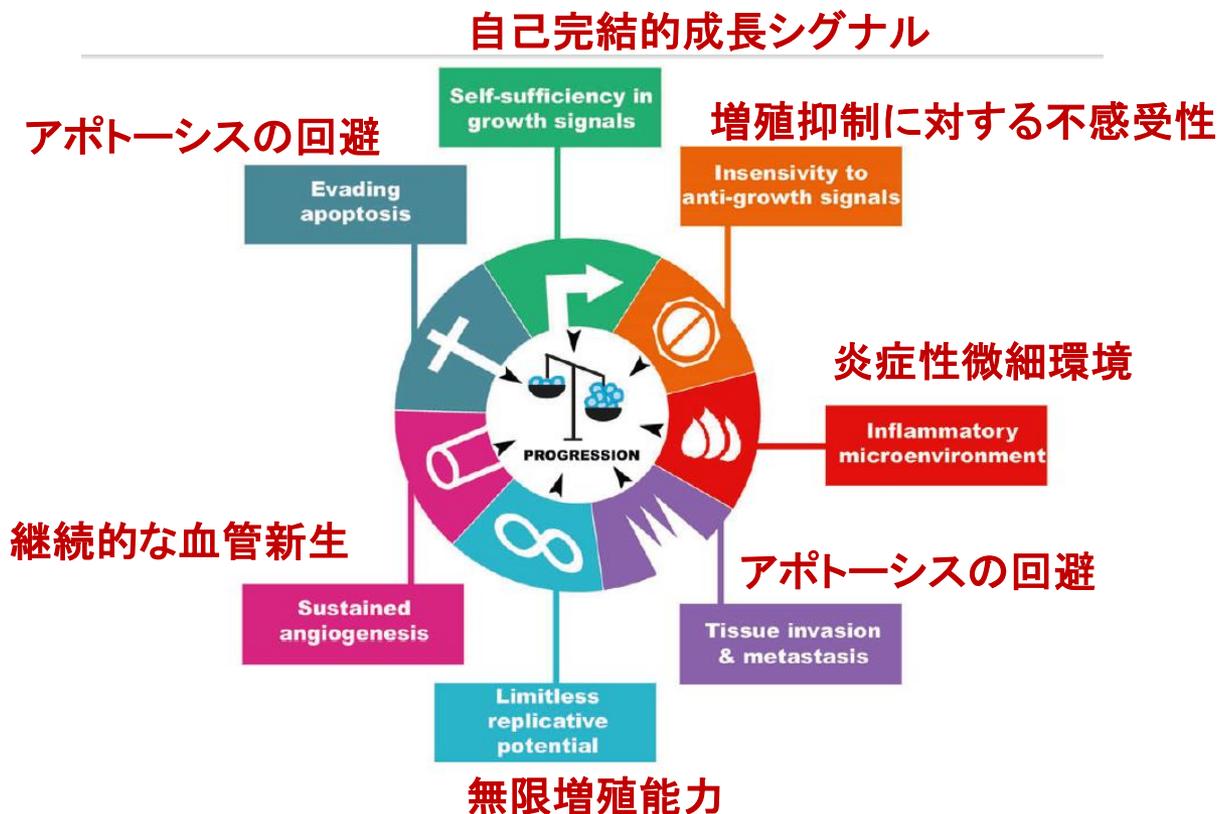
腫瘍周囲の炎症を下げることで尿pHを上げることになる！



癌関連炎症: cancer-related inflammation (CRI)

CRI は革新的治療戦略の標的を代表する

多年,癌治療の全ての努力は腫瘍細胞の破壊もしくは抑制に集中されてきた。担癌個体の腫瘍周囲微細環境の調節は今後の治療戦略として有望である炎症細胞とそのメディエーターの二面的機能(抗炎症治療と免疫療法)はCRIパラメーターと臨床での研究により 理解されつつある



Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability
Francesco Colotta¹, Paola Allavena², Antonio Sica^{2,3}, Cecilia Garlanda² and Alberto Mantovani^{2,4}
Carcinogenesis vol.30 no.7 pp.1073–1081, 2009

それでは何でがん患者さんの炎症状態を調べるのか？

CRPと好中球/リンパ球(N/L)比

CRPが0.05以下になり

好中球/リンパ球(N/L)比が1.5を低下する

と患者さんはよくなることが多い！

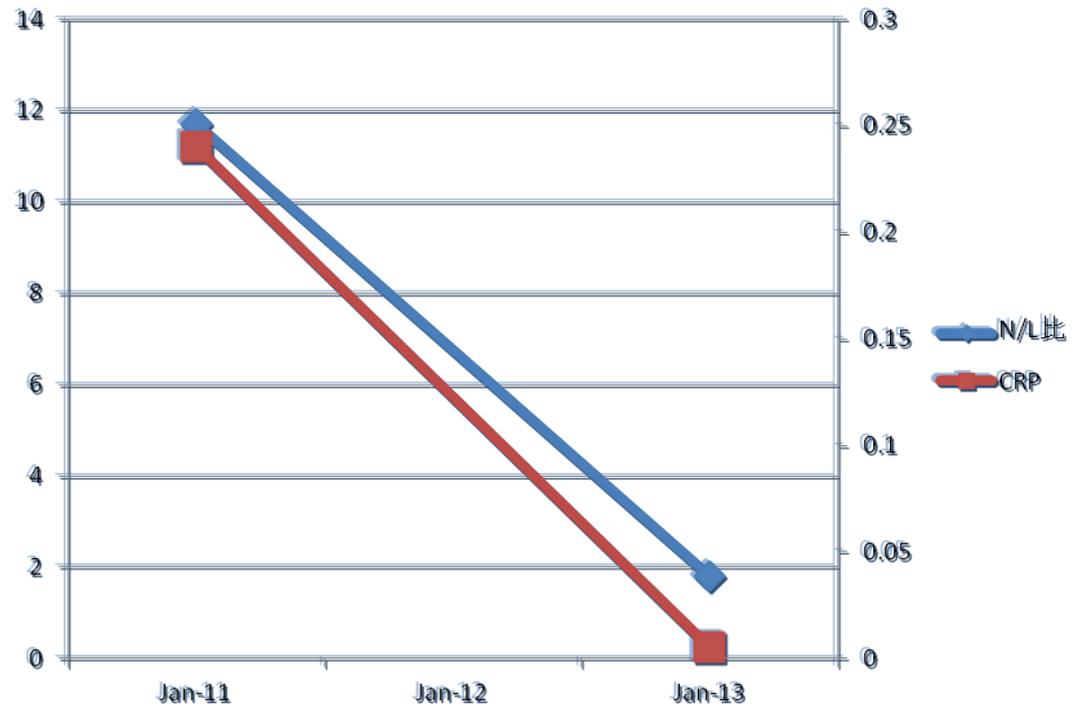
癌関連炎症：cancer-related inflammation (CRI)

CRI は革新的治療戦略の代表する標的である！

炎症所見を抑えるとガンは治るのか？

がんの微小環境を操作することで、がんの勢いを沈静化できる！！

2年間かけてN/L比を12から1.8に低下させ、CRPを0.25から0.004に下げた乳がん患者さん



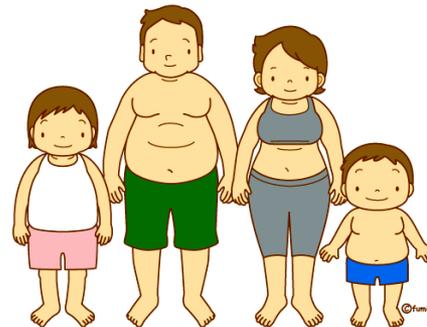
疫学的に知られていた慢性炎症とがんとの関係

最新の研究により、長期間、体内でくすぶり続ける「慢性炎症」が、**メタボリックシンドローム、がん、自己免疫疾患**といったさまざまな疾患に共通する基盤病態となっていることがわかってきた。



例えば、肥満の状態では、**肥大した脂肪細胞**から分泌される**TNF- α** 、**PAI-1**、**HB-EGF**といった**生理活性物質**が、**血管や臓器**にさまざまな炎症を引き起こすことで**メタボリックシンドローム**を発症させる、といった成果が報告され、注目が集まっている。

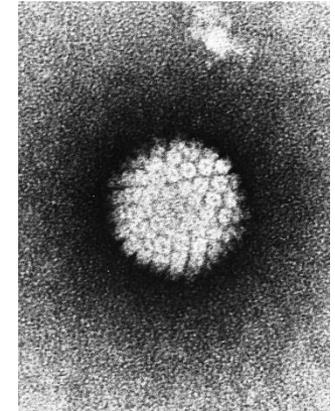
**最近の10年で分子生物学の進歩により
色々なことが分かってきた！！**



疫学的に知られていた**慢性炎症とがん**との関係

この5、6年で、
C型肝炎ウイルス感染と肝臓がん、
ヒトパピローマウイルス感染と子宮頸がん、
ヘリコバクター・ピロリ(ピロリ菌)感染と胃がん、
住血吸虫感染と膀胱がん
慢性潰瘍性大腸炎や**クローン病**と大腸がん
逆流性食道炎のような単純な炎症でもがん(食道がん)

単純な炎症でもがんを発症させうることなどが、
分子レベルで明らかになってきた。



ヒトパピローマ・ウイルス



肝臓内の住血吸虫卵

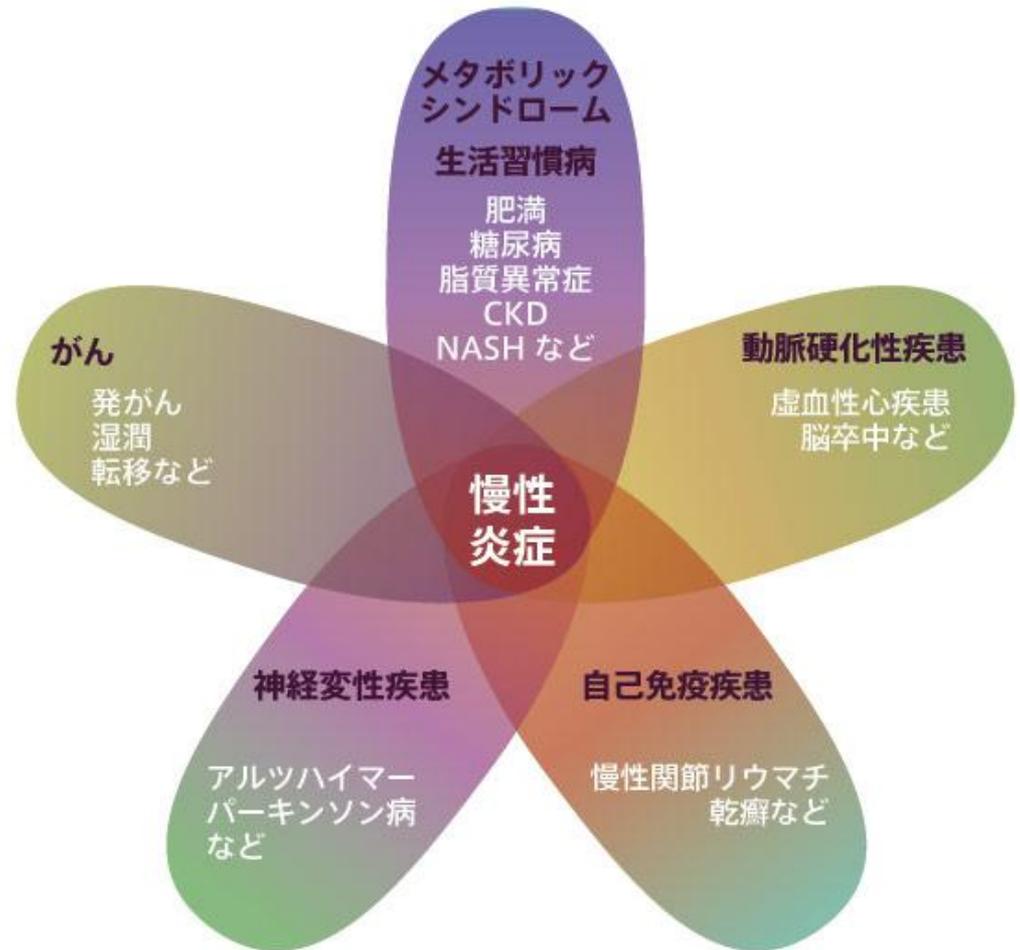
慢性炎症とは？

急性炎症と慢性炎症

炎症の原因は、感染、外傷、毒性物質の暴露、自己免疫の破綻など、さまざまである。

「炎症」と聞くと、真っ赤に腫れた患部や発熱を思い浮かべるが、このような炎症の多くは「急性炎症」で、比較的短期間に炎症反応が沈静化する点で慢性炎症と区別される。

古典的には「発赤、発熱、腫脹、疼痛、組織の機能不全を兆候とする病態」が急性炎症だとされている。



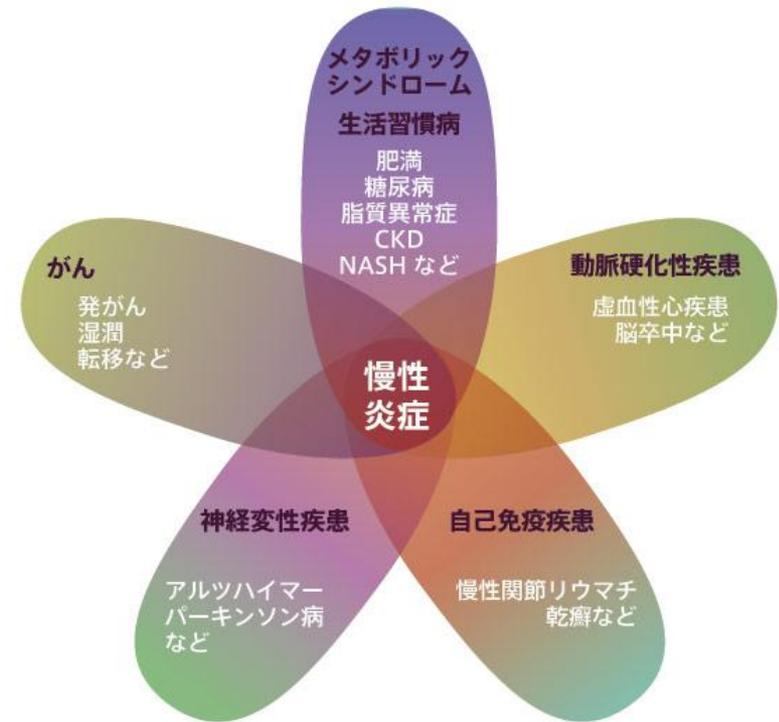
慢性炎症とは？

臨床の場で、急性炎症と慢性炎症とを明確に区別する定義はない。

例えば肝炎では、便宜上、数か月で病状が収束するものを「急性肝炎」とし、6か月以上にわたって肝機能の異常が続く場合を「慢性肝炎」としているにすぎない。

多くは、炎症が数年以上にわたって続き、炎症部位の線維化（組織リモデリング）、血管の新生、特定の免疫細胞の集積などが顕著な病態を「慢性炎症」としているようである。

炎症部位の線維化（組織リモデリング）、
血管の新生、
特定の免疫細胞の集積



微小環境と発がん

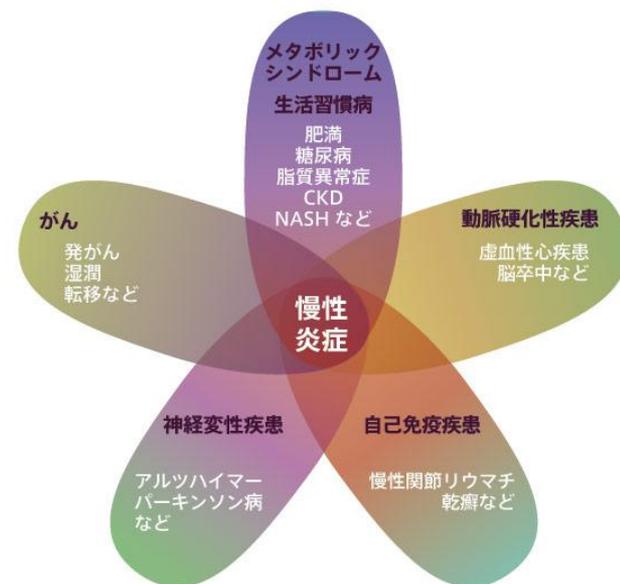
慢性炎症の病変では免疫細胞の浸潤、線維芽細胞の増殖、血管新生などが顕著にみられると述べたが、

似たような状態ががん組織中でも認められる。これらは「がんの微小環境」とよばれ、世界中で発がんとのかかわりが研究されている。

がんやがん化に向かう微小環境は向腫瘍作用に傾いていることが多いと考えられる。

がんの微小環境中では、まず**炎症性サイトカイン**の代表格であるTNF- α が分泌される。このTNF- α のシグナルが、インターロイキンなどのほかのサイトカインの分泌、発がんを促すことが知られる**転写因子NF- κ B**の活性化、炎症性プロスタグランジン合成酵素COX-2の発現などを誘導し、多様ながん化のスイッチをオンにするらしいのである。

「がんの微小環境」



がんが進行すると炎症所見が亢進する！！

OK 53歳・男 腎盂癌

2013年10月朝が起きにくく調子が悪かったので京都・B病院受診しアルコール肝障害と言われた。12月に追突の時に京都・C病院でCTを撮ったところ右腰が痛いことがあり左腎盂癌を指摘された。お正月には血尿も出た。可成りの血尿であった。2月10日に膀胱鏡を受けた。2014年2月に京都・A医大で左腎臓摘出を受けた。

組織的に荒っぽい癌なので抗癌剤を受けなさいとA医大・某教授に言われ、抗癌剤を受けることを決めた

抗癌剤終了後、3ヶ月程は問題なかったが、6月末から体調が悪く7月には腹部リンパ節再発を認めている。

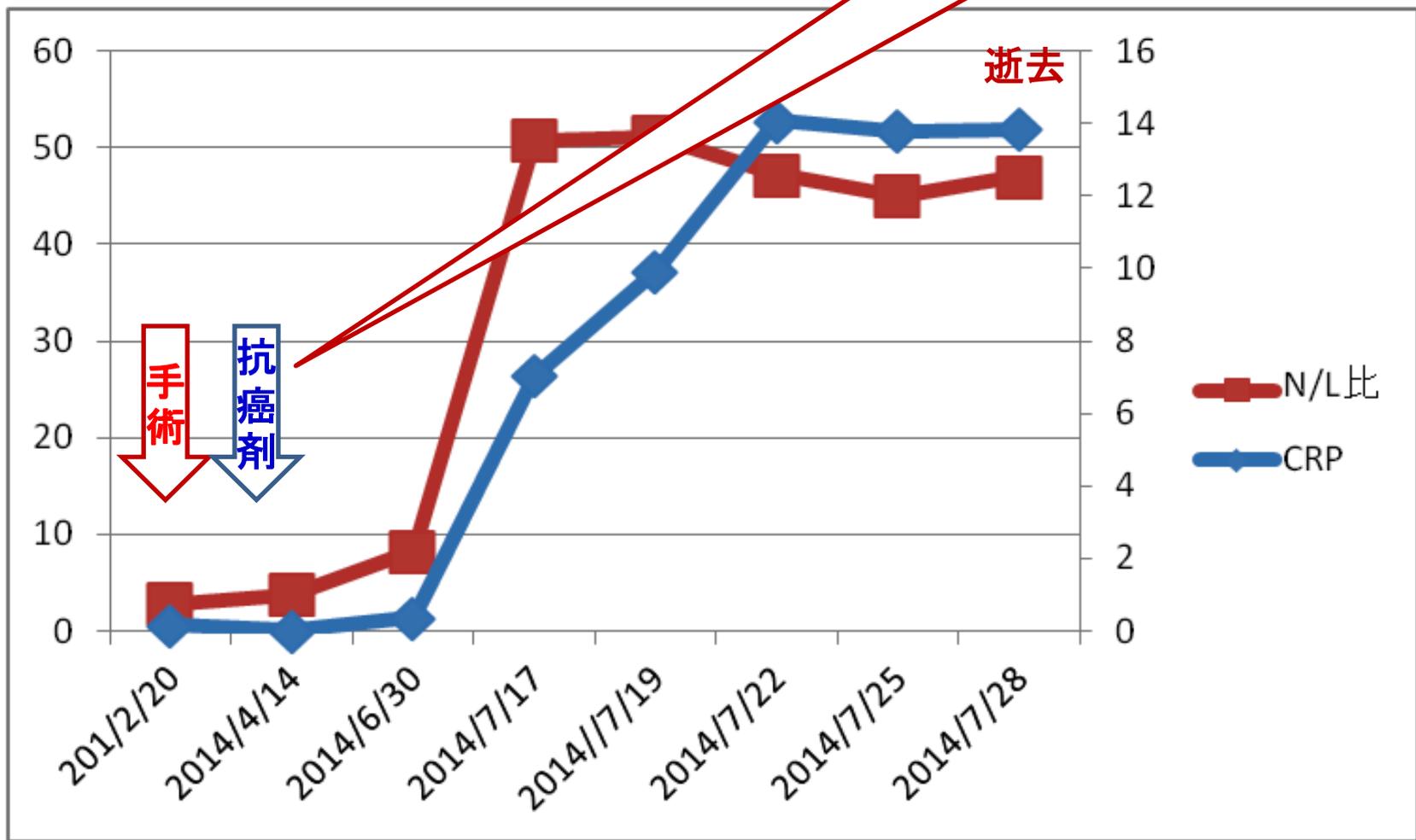
A医大では3-12ヶ月の命と言われている。

2014年8月はじめ逝去

CRPが14と高値である。A医大緩和病棟入院しながら治療を受けたい。肝臓・肺の転移病巣はあまり小さくなく腹部リンパ節に腫瘍がある。

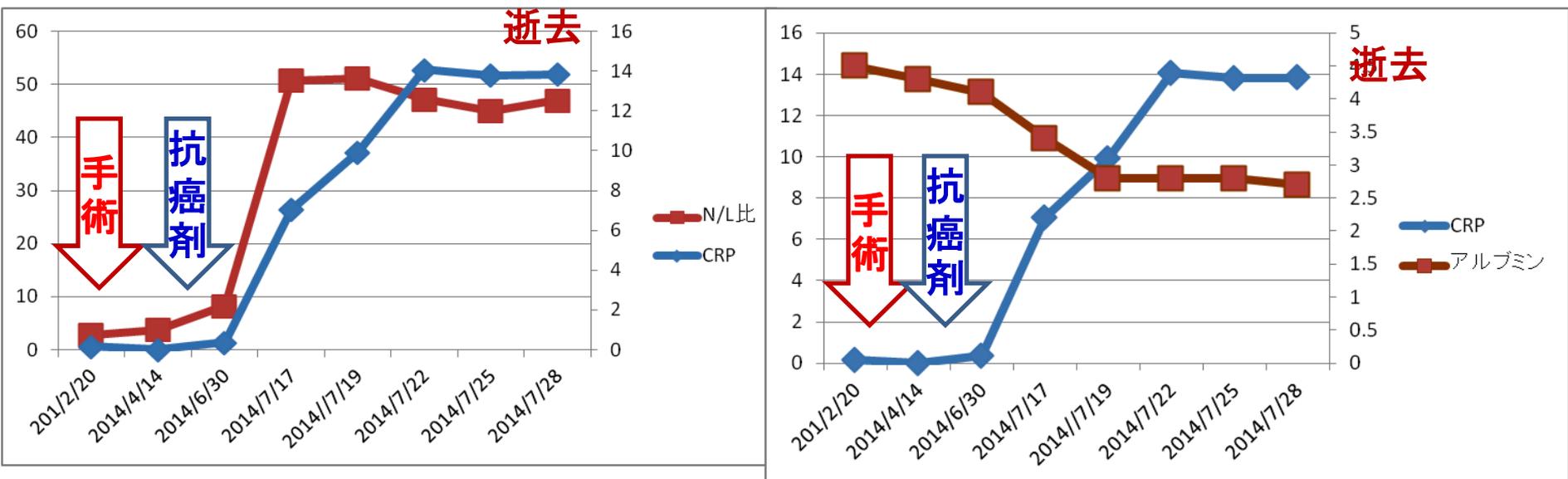
OK 53歳・男 腎盂癌

抗癌剤が終わると癌が暴れだした！



OK 53歳・男 腎盂癌

がんが進行するとCRP、N/L比が上がりアルブミンが低下する



抗癌剤が終わると癌が暴れだした！

がん悪液質

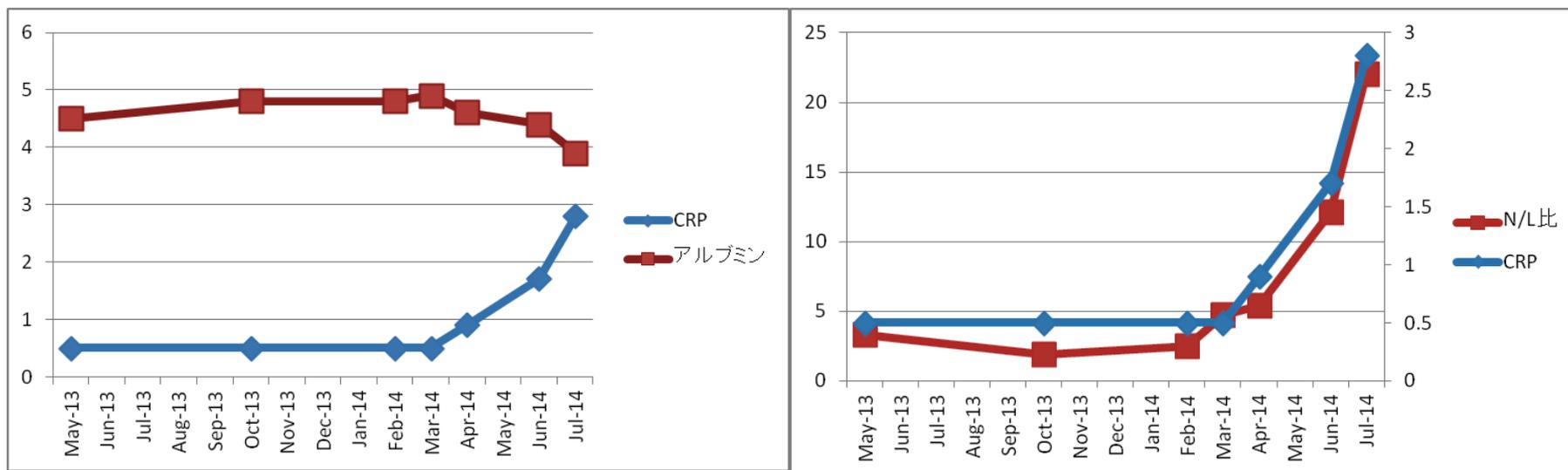
がんと炎症性サイトカイン[proinflammatory cytokine]

がん悪液質において最も重要な役割を果たす物質は炎症性サイトカインであり、**その中心はtumor necrosis factor α (TNF- α)、インターロイキン1 (IL-1)、インターロイキン6 (IL-6)である。**これらのサイトカインが腫瘍細胞から分泌されることは実験的にわかっているが、がん患者の生体内での炎症性サイトカインは、腫瘍が主に分泌するのではなく、むしろ宿主側の免疫細胞より多く分泌される。この高サイトカイン状態は腫瘍切除後にも数年にわたって継続することも報告されている

CRPが0.5以上で、アルブミンが3.5以下の血液所見

IT 66才・女性 甲状腺未分化癌

2013年5月から術前抗がん剤を受け8月に手術後抗がん剤を継続していた。
2014年1月脳転移で頭部γナイフ照射を受けた。
2014年7月に全身転移ですることがないと言われた。



がんが進行するとCRP、N/L比が上がりアルブミンが低下する

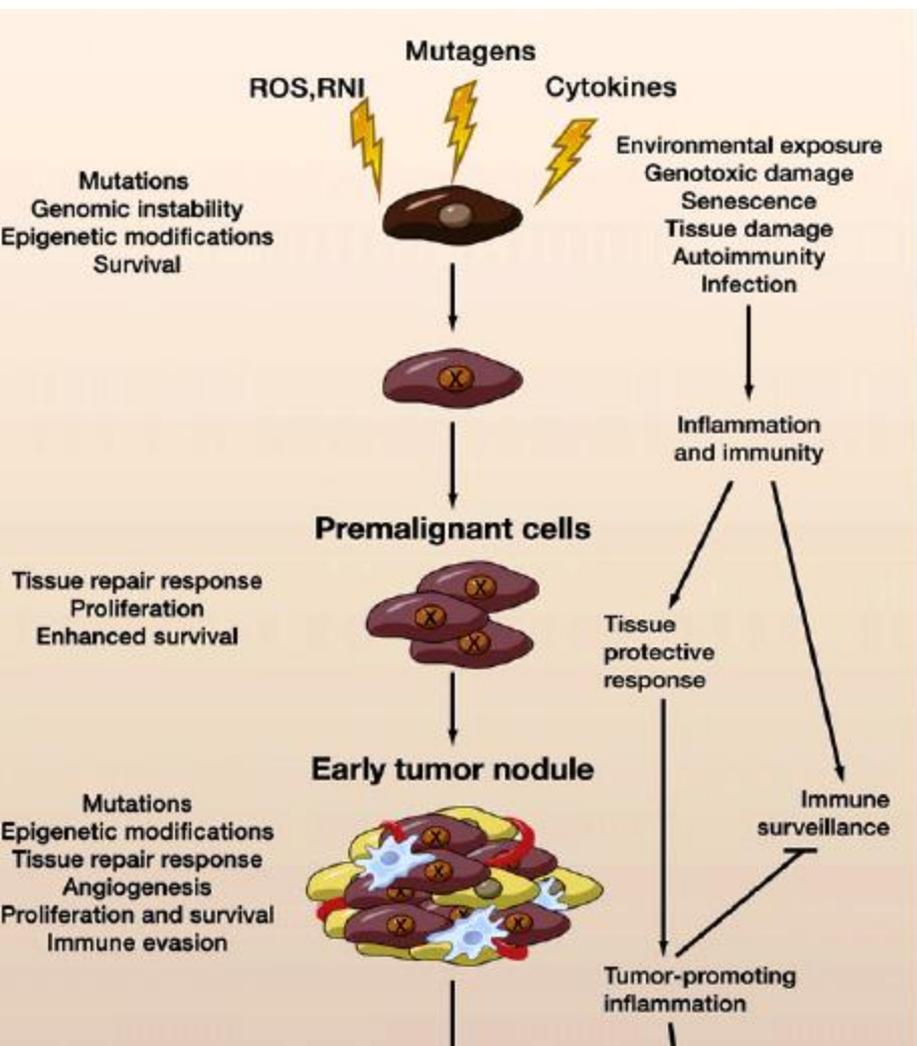
慢性炎症が活発化している！

炎症反応の多彩な役割

Warburg効果を示す細胞周囲では慢性炎症が生じてくる！

炎症は発がんの全ての段階で作用する

変異、遺伝子不安定性、エピジェネティック修飾を介して腫瘍発生に寄与する。



組織修復反応・リモデリングを活性化し、前腫瘍細胞増殖を誘導し、その細胞の生存を増強する。

血管新生を刺激し、局所免疫抑制を引き起こし、前悪性細胞が生存、増大しうるし、さらなる遺伝子変異やエピジェネティック変化を蓄積できる居心地の良い微細環境の構成を促進する。

さらには炎症は転移を促進する。

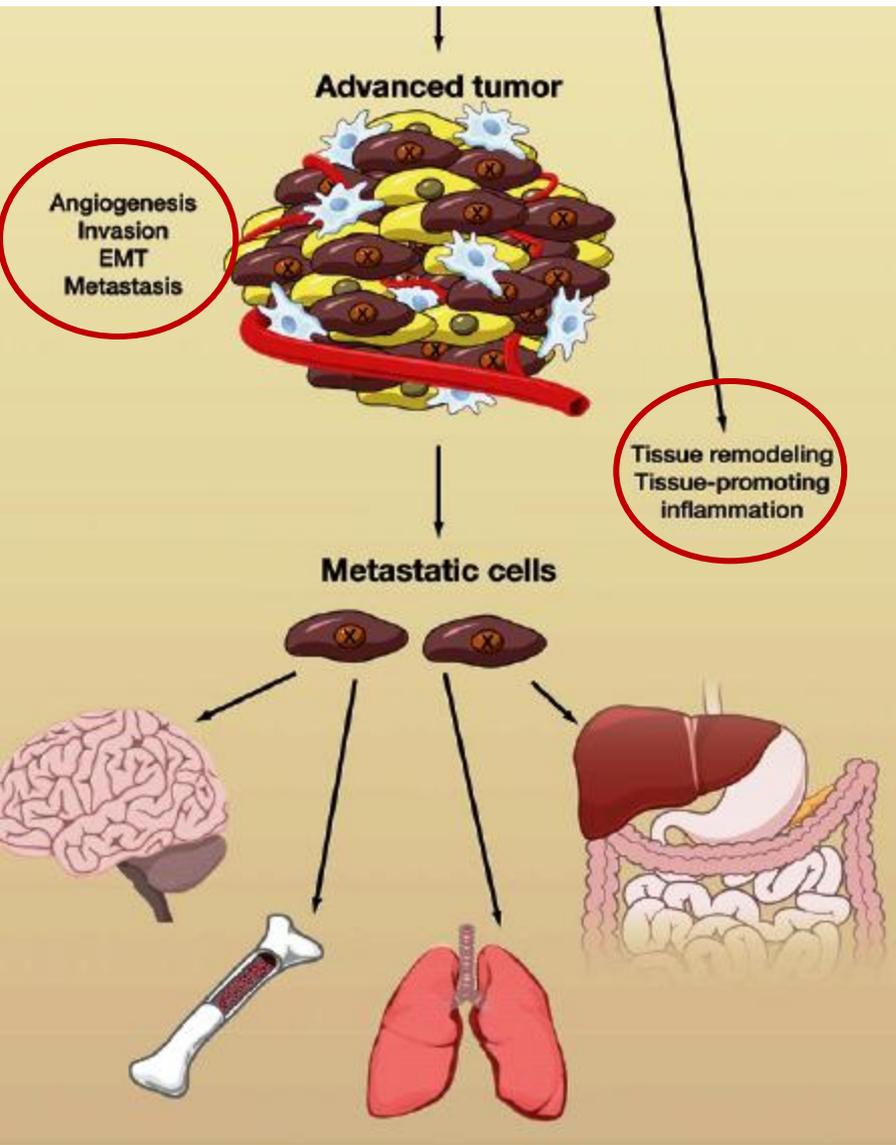
変異細胞はxで間質細胞は黄色、悪性細胞は褐色、血管は赤、免疫細胞は青で示す。

Immunity, Inflammation, and Cancer

Sergei I. Grivnenkov,¹ Florian R. Greten,² and Michael Karin¹, *Cell 140, 883–899, March 19, 2010

炎症反応の多彩な役割

炎症は発がんの全ての段階で作用する



炎症は**転移を促進**する。

変異細胞はxで間質細胞は黄色、悪性細胞は褐色、血管は赤、免疫細胞は青で示す。

浸潤癌になれば**EMT・上皮間葉移行**が生じる

Immunity, Inflammation, and Cancer

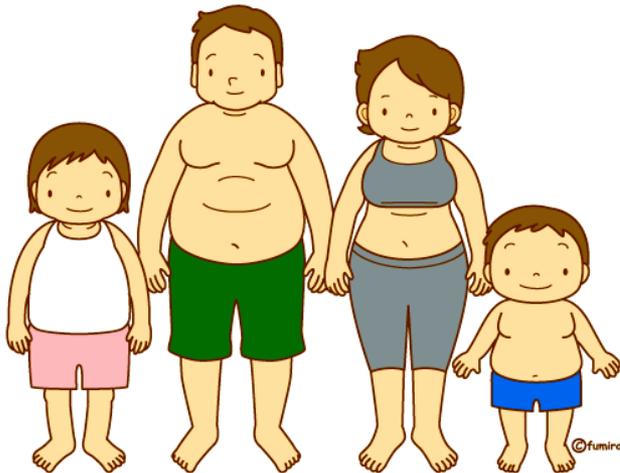
Sergei I. Grivennikov,¹ Florian R. Greten,² and Michael Karin¹, *Cell
140, 883–899, March 19, 2010

何が患者さんにがんを起こすのか？

生活習慣による慢性炎症

IGF-1のおはなし

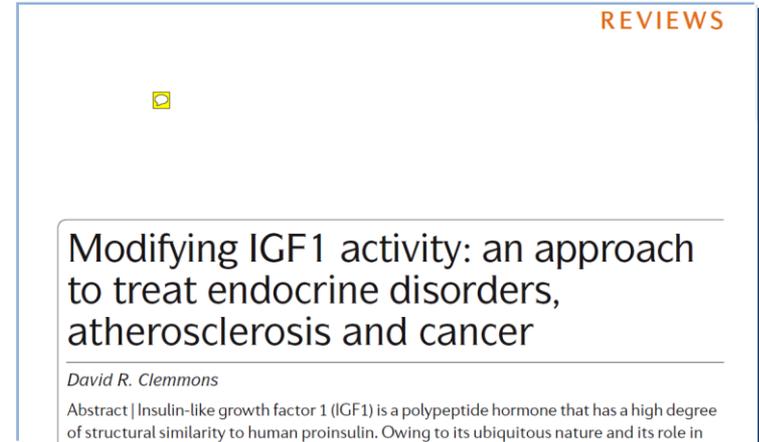
癌患者さんは甘いもの・乳製品をよく食べ
新鮮な野菜果物を摂っていない！



Modifying IGF1 activity: an approach to treat endocrine disorders, atherosclerosis and cancer

David R. Clemmons Nature reviews drug discovery 2007

Abstract



Therefore, inhibiting IGF1 action has been proposed as a specific mechanism for potentiating the effects of existing anticancer therapies or for directly inhibiting tumour cell growth.

それゆえ、IGF1 活性の抑制は既存の抗がん治療の効果を増強したり直接的に腫瘍細胞増殖を抑制する特別なメカニズムであるという提唱ができる

IGF-1 axis

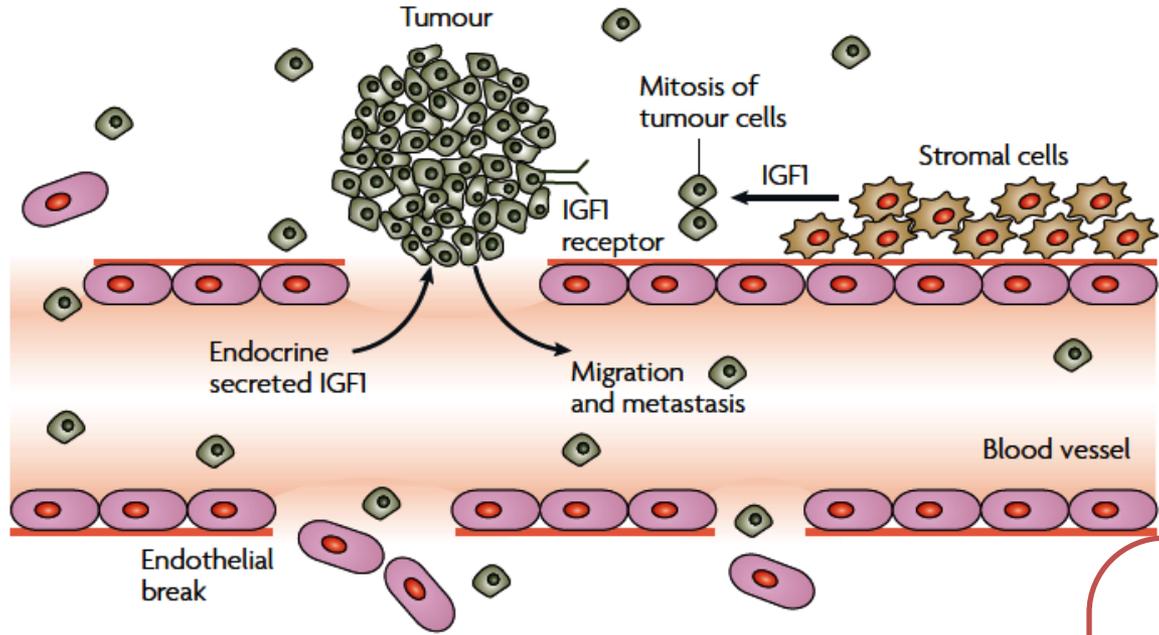


Figure 4 | IGF1 actions and mechanisms of tumour development. Insulin-like growth factor 1 (IGF1) is secreted by the liver in response to growth hormone (GH) and acts on the tumour cells to promote proliferation and migration.

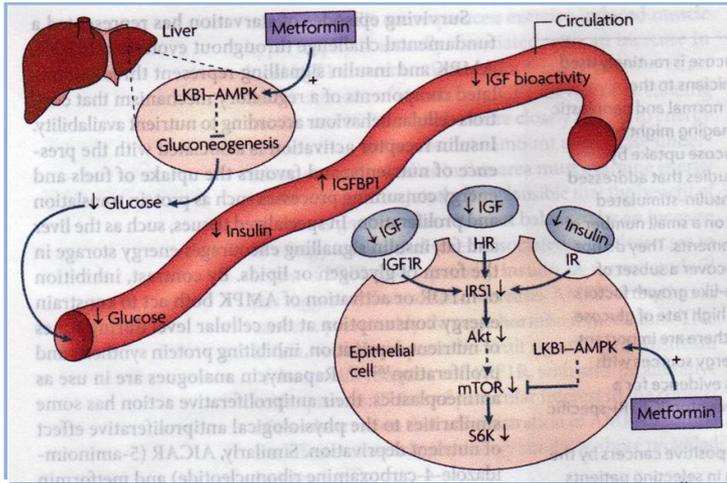
最近の研究が示すところでは IGF1がアポトーシス効果に拮抗するのでIGF1阻害剤を併用した放射線・抗癌剤治療は有効であることを示している

IGF1活性を下げると放射線・抗癌剤治療がよく効く！！

Inhibition of the IGF1 axis may also be helpful in modifying the activity of a number of disease states. Because of its potent anti-apoptotic activity, inhibiting IGF1 signalling is a major therapeutic goal in cancer research^{161,162}. Recent studies that have combined the use of local radiotherapy and/or chemotherapy with IGF1 inhibitors to take advantage of the fact that IGF1 can antagonize the pro-apoptotic effects of these treatments^{142,145,163}. This appears to be a particularly promising

食事とガンは大いに関係がある！！

IGF-1と mTOR axisがガンを増殖させる



REVIEWS

Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia

Michael Pollak

Abstract | Insulin and insulin-like growth factors (IGFs) are well known as key regulators of energy metabolism and growth. There is now considerable evidence that these hormones and the signal transduction networks they regulate have important roles in neoplasia. Epidemiological, clinical and laboratory research methods are being used to investigate novel cancer prevention and treatment strategies related to insulin and IGF signalling. Pharmacological strategies under study include the use of novel receptor-specific antibodies, receptor kinase inhibitors and AMP-activated protein kinase activators such as metformin. There is evidence that insulin and IGF signalling may also be relevant to dietary and lifestyle factors that influence cancer risk and cancer prognosis. Recent results are encouraging and have justified the expansion of many translational research programmes.

IGF-1と mTOR axisがガンを増殖させる

食事とガンは大いに関係がある！！

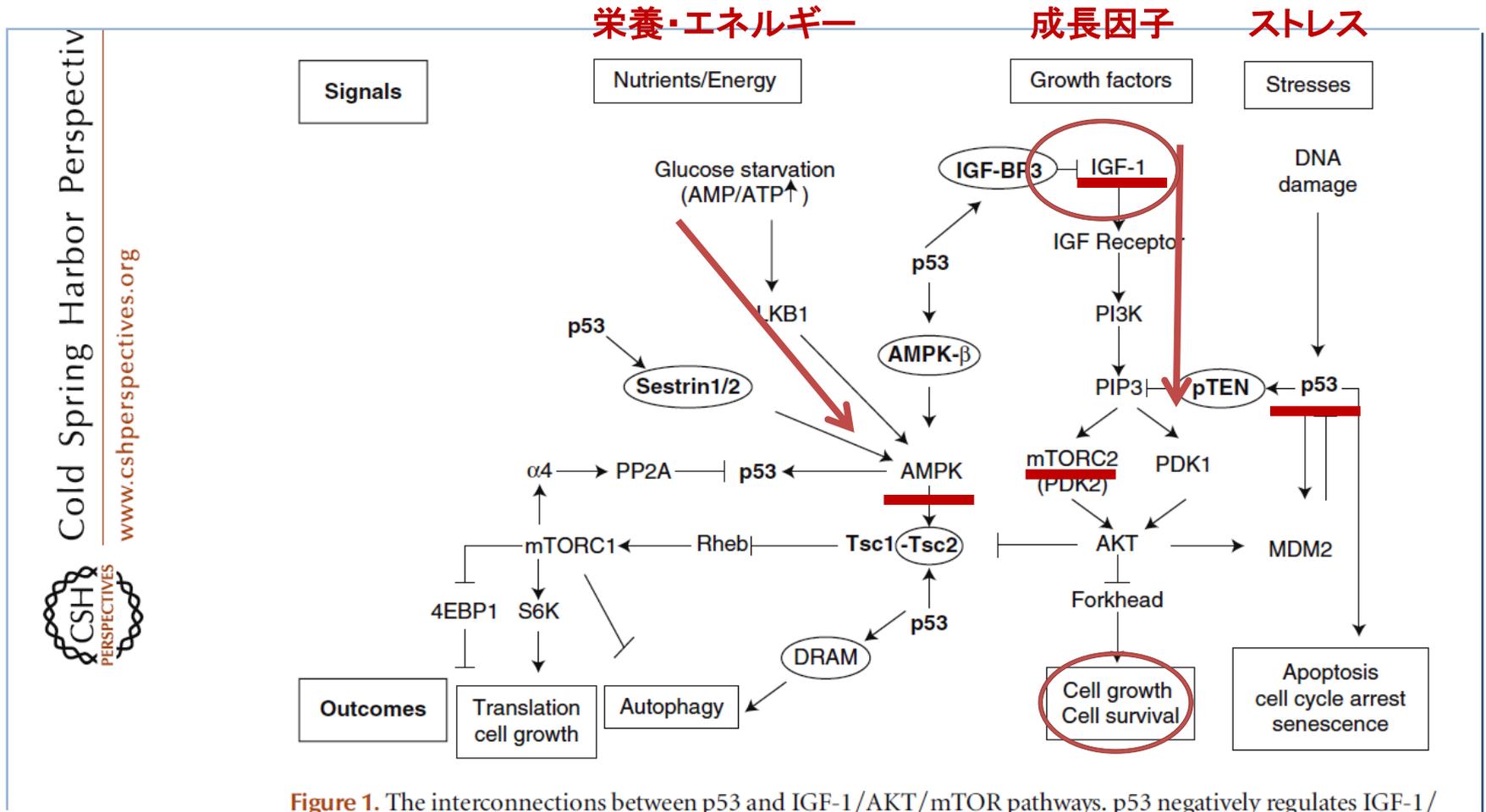
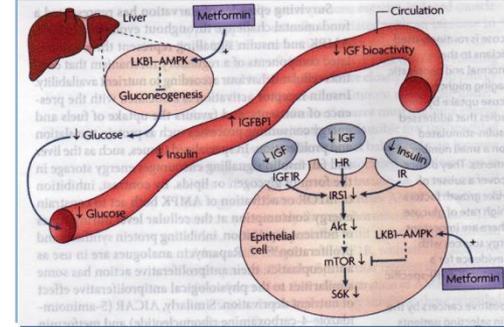
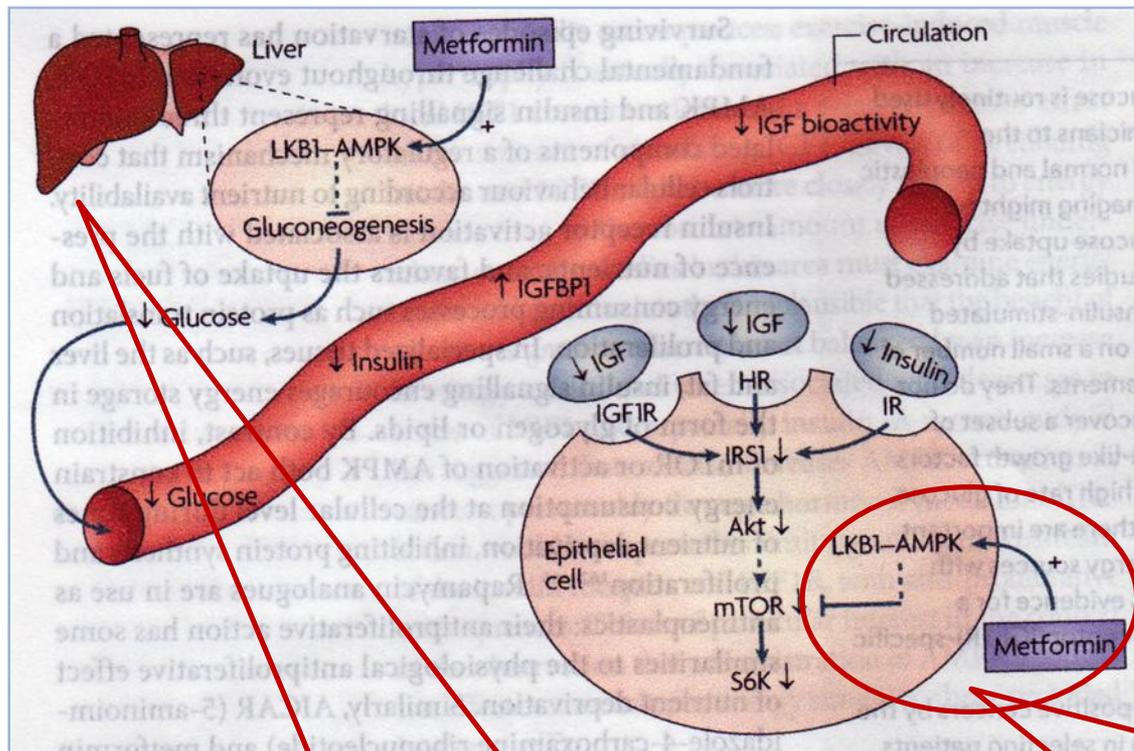


Figure 1. The interconnections between p53 and IGF-1/AKT/mTOR pathways and the Endosomal Compartment, Zhaohui Feng

p53 Regulation of the IGF-1/AKT/mTOR Pathways and the Endosomal Compartment, Zhaohui Feng

Cite this article as Cold Spring Harb Perspect Biol 2010

Metformin actions that are relevant to neoplasia.



糖尿病治療薬・メトホルミンはmTOR阻害薬である。

日本での処方は少ないが世界では一番処方されている！

肝臓では活性化された activating AMP-activated protein kinase (AMPK)は糖新生を抑制する。

それとは別にmetforminは腫瘍細胞のAMPK活性をあげその下流のmTOR signallingを抑え、蛋白合成・増殖を抑制する

KA 72歳・男性 大腸癌・肝転移

【生活】タバコなし、アルコール:ビール、焼酎のみ

牛乳・ヨーグルトは普通

仕事は果物屋

食事は魚・肉が好きで揚げ物が大好きであった。飲酒もかなりやっていた。
牛乳を毎日摂っていた。

【合併症】

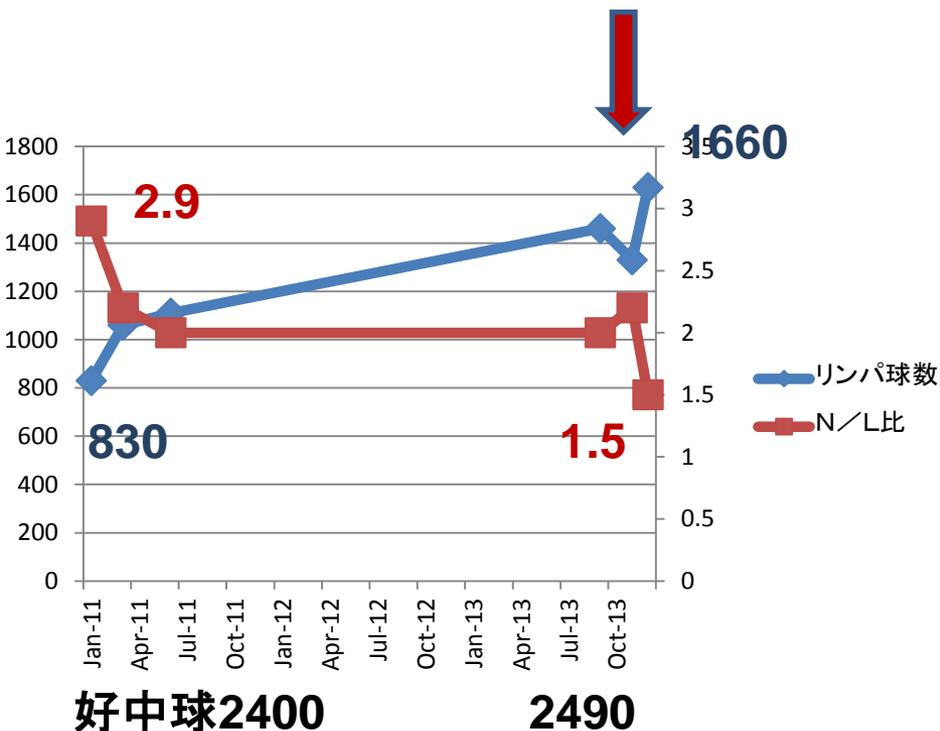
DM (BS307、HBA1c: 8.3)

大阪医大ではアバステン+ゼローダ 300mg * 10錠+エルプラット
xeroxを1コース受けたがゼローダはとても服用出来なかった。

15年前から糖尿治療を受けていた。 **ベイスン+グリミクロン**をもらっていた。糖尿についてはこちらで治療するよう依頼された。明日から**メトフォルミン**で治療しましょう。血液検査を明日実施する。

YH 57歳・肺癌・cN3・pN3症例・術後・糖尿病

丸山ワクチン開始



ごく少量の抗癌剤

TS-1・25mg 隔週服用で2年間

ピシバニール1KE 2週間隔

免疫を上げる

リンパ球を増やし好中球を下げる

炎症を下げる CRPを下げる

糖尿を改善する・メトホルミン(mTOR抑制剤)

HbA1C 2011年5月6.7 が2012年9月5.7に

改善した

糖尿治療は**ビグアナイド**
メトホルミン

術後4年健存

3年後に丸山ワクチン投与でN/L比が**2.9**から**1.5**に低下した。

リンパ球は**830**から**1660**に増加した。

好中球は2400から2490と横ばいである

このデータでは再発が遠のいている。

ガン細胞では脂肪酸合成酵素FASNが活性化している

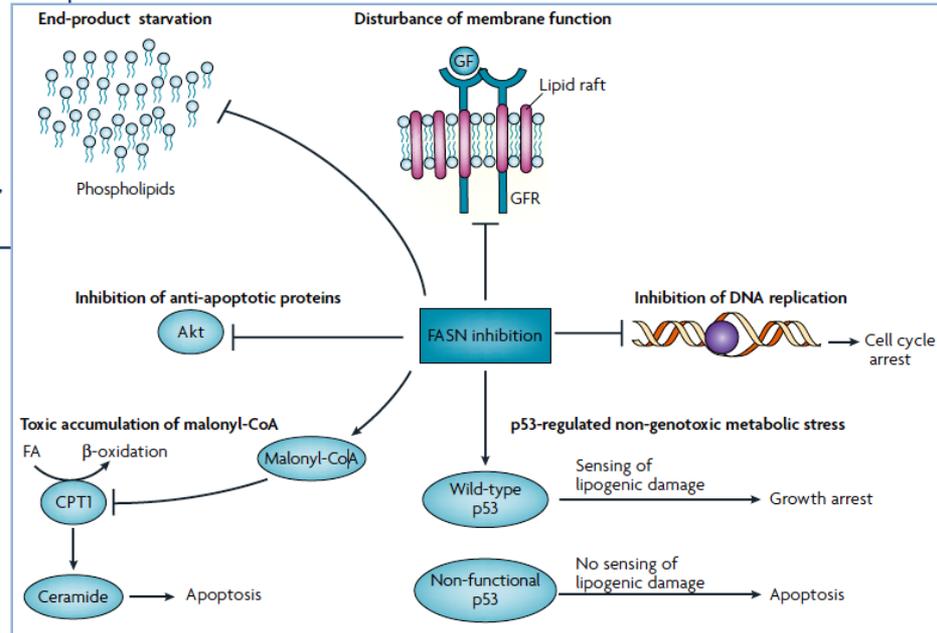
REVIEWS

Nature Reviews cancer , 7, 2007

Fatty acid synthase and the lipogenic phenotype in cancer pathogenesis

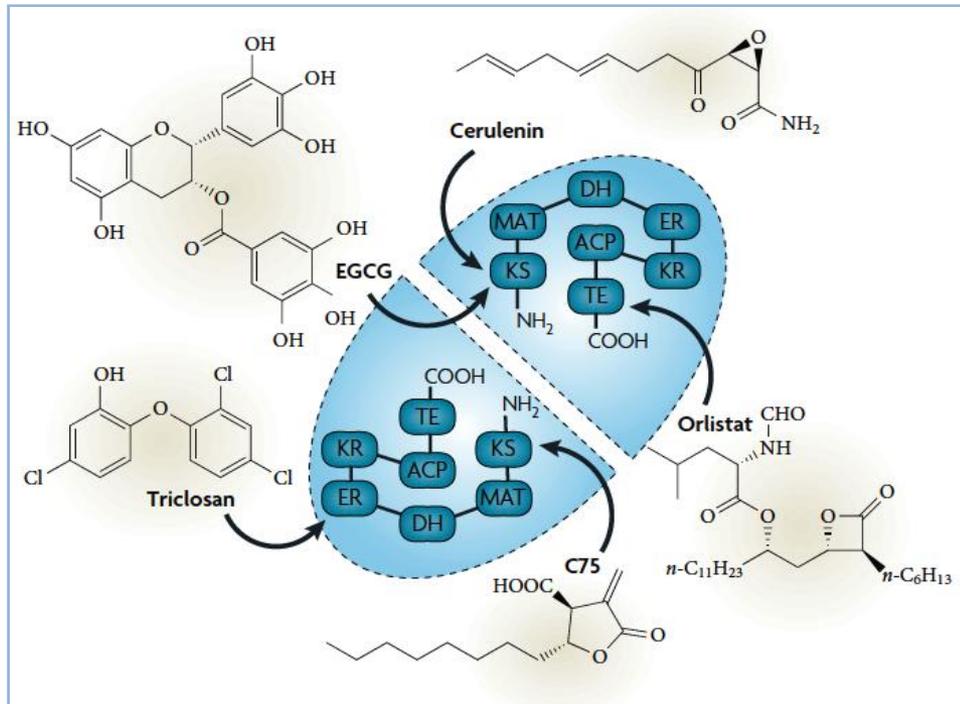
Javier A. Menendez* and Ruth Lupu†

Abstract | There is a renewed interest in the ultimate role of fatty acid synthase (FASN)—a key lipogenic enzyme catalysing the terminal steps in the *de novo* biogenesis of fatty acids—in cancer pathogenesis. Tumour-associated FASN, by conferring growth and survival advantages rather than functioning as an anabolic energy-storage pathway, appears to necessarily accompany the natural history of most human cancers. A recent identification of cross-talk between FASN and well-established cancer-controlling networks begins to delineate the oncogenic nature of FASN-driven lipogenesis. FASN, a nearly-universal druggable target in many human carcinomas and their precursor lesions, offers new therapeutic opportunities for metabolically treating and preventing cancer.



ガン細胞では脂肪酸合成酵素FASNが活性化している

Various tumours and their precursor lesions unexpectedly undergo exacerbated endogenous FA biosynthesis irrespective of the levels of extracellular lipids. By the mid-1950s, using *in vivo* labelling with *¹⁴C-glucose*, it was determined that practically all esterified FAs in tumour models were derived from *de novo* synthesis. In contrast to normal cells, **this *de novo* synthesis of FAs may account for more than 93% of triacylglycerol FAs in tumour cells.**



この腫瘍細胞内の脂肪酸のde novo 合成はトリアシルグリセロールの93%以上になるかもしれない

Cerulenin, Orlistat, C75, Triclosan, Epigallocatechin-3-gallate (EGCG).

Ursolic Acid Increases Skeletal Muscle and Brown Fat and Decreases Diet-Induced Obesity, Glucose Intolerance and Fatty Liver Disease

Steven D. Kunke¹, Christopher J. Elmore¹, Kale S. Bongers¹, Scott M. Ebert¹, Daniel K. Fox¹, Michael C. Dyle¹, Stephen A. Bullard¹, Christopher M. Adams^{1,2*}

1 Departments of Internal Medicine, Molecular Physiology and Biophysics, and Fraternal Order of Eagles Diabetes Research Center, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, The University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, **2** Iowa City Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa, United States of America

Abstract

Skeletal muscle Akt activity stimulates muscle growth and imparts resistance to obesity, glucose intolerance and fatty liver disease. We recently found that ursolic acid increases skeletal muscle Akt activity and stimulates muscle growth in non-obese mice. Here, we tested the hypothesis that ursolic acid might increase skeletal muscle Akt activity in a mouse model of diet-induced obesity. We studied mice that were fed a high fat diet lacking or containing ursolic acid. In skeletal muscle, ursolic acid increased Akt activity, as well as expression of mRNAs that promote glucose utilization (hexokinase-II), blood vessel recruitment (Vegfa) and autocrine/paracrine signaling (Igf1). As a result, ursolic acid increased skeletal muscle mass, fast and slow muscle fiber size, grip strength and muscle capacity. Interestingly, ursolic acid also increased brown fat, a tissue that shares developmental origins with skeletal muscle. Consistent with increased skeletal muscle and brown fat, ursolic acid increased energy expenditure, leading to reduced weight gain, improved glucose tolerance and decreased hepatic steatosis. These data support a model in which ursolic acid decreases obesity, glucose intolerance and fatty liver disease by increasing skeletal muscle and brown fat, and suggest ursolic acid as a potential therapeutic approach for obesity and obesity-related illness.

トリテルペノイド・ウルソール酸が
脂肪酸合成酵素を止める！
梅エキス・梅真珠・ミサトールに多
く含まれる

ウルソール酸の効果

骨格筋Akt活性が筋肉の成長と肥満・ブドウ糖不耐性・脂肪肝に対する抵抗性を与える。我々は最近非肥満マウスでウルソール酸が骨格筋Akt活性を増強し筋成長を刺激することを見出した。そこで仮説として食餌誘導性肥満マウスモデルでウルソール酸が骨格筋Akt活性を増強するかもしれないと考え試験を行った。マウスにウルソール酸を含むものとそうでないものの高脂肪食を取らせ検討した。骨格筋においてはウルソール酸はAkt活性を増強し同時に下流にあるブドウ糖利用のhexokinase-IIや血管リクルートを行うVegfa、オートクライン/パラクラインIGF-I信号Igf1を促進するmRNAsを増強した。結果としてウルソール酸は骨格筋量・脂肪とファスト・スロー筋線維サイズ・把持力・運動能力を増強した。興味深いことにはウルソール酸は骨格筋と発生学的には同じ期限である褐色脂肪細胞を増加させた。継続した骨格筋と褐色脂肪細胞の増加はウルソール酸がエネルギー消費を増強し肥満の減弱を導き耐糖能を改善し脂肪感を改善した。

これらのデータはウルソール酸が肥満・糖不耐性・脂肪肝を筋肉量と褐色脂肪細胞を増強することのモデルを支持し、ウルソール酸が肥満と肥満関係疾患の有力な治療手段となることを示唆している。

OPEN ACCESS Freely available online

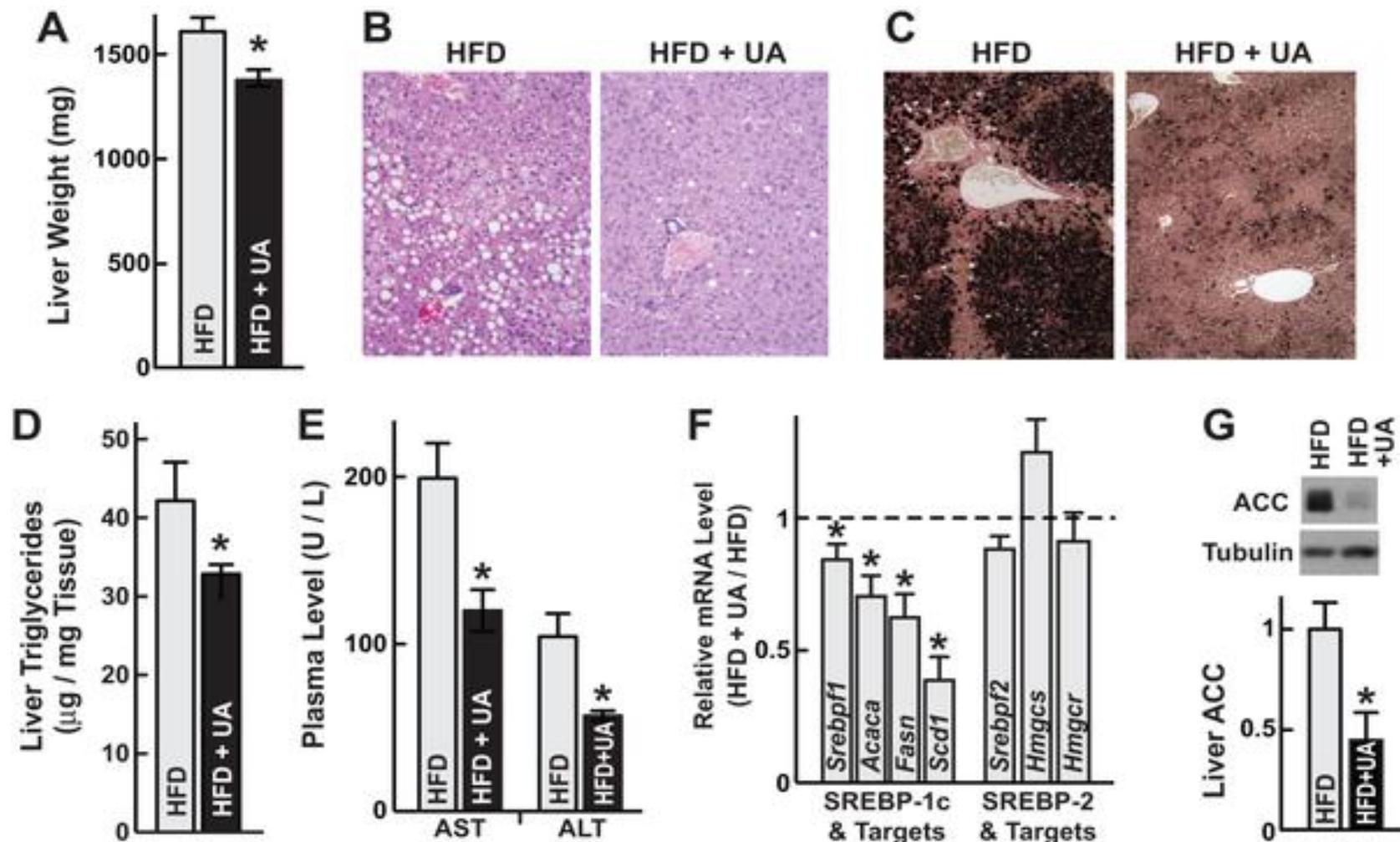
PLoS one

Ursolic Acid Increases Skeletal Muscle and Brown Fat and Decreases Diet-Induced Obesity, Glucose Intolerance and Fatty Liver Disease

Steven D. Kunkel^{1,2}, Christopher J. Elmore¹, Kale S. Bongers¹, Scott M. Ebert¹, Daniel K. Fox¹, Michael C. Dyle¹, Steven A. Bullard¹, Christopher M. Adams^{1,2*}

¹ Departments of Internal Medicine and Molecular Physiology and Biophysics, and Fraternal Order of Eagles Diabetes Research Center, Roy J. and Lucille A. Carver College of Medicine, The University of Iowa, Iowa City, Iowa, United States of America, ² Iowa City Veterans Affairs Medical Center, Iowa City, Iowa, United States of America

Figure 4. Ursolic acid reduces diet-induced fatty liver disease.



Kunkel SD, Elmore CJ, Bongers KS, Ebert SM, et al. (2012) Ursolic Acid Increases Skeletal Muscle and Brown Fat and Decreases Diet-Induced Obesity, Glucose Intolerance and Fatty Liver Disease. PLoS ONE 7(6): e39332. doi:10.1371/journal.pone.0039332
<http://www.plosone.org/article/info:doi/10.1371/journal.pone.0039332>

Ursoic Acid Inhibits STAT3 Activation Pathway Leading to Suppression of Proliferation and Chemosensitization of Human Multiple Myeloma Cells

Ashutosh K. Pathak,¹ Manisha Bhutani,¹ Asha S. Nair,¹ Kwang Seok Ahn,¹ Arup Chakraborty,² Humam Kadara,³ Sushovan Guha,⁴ Gautam Sethi,¹ and Bharat B. Aggarwal¹

¹Cytokine Research Laboratory, ²Department of Experimental Therapeutics, ³Department of Thoracic/Head and Neck Medical Oncology, and ⁴Department of Gastrointestinal Medicine and Nutrition, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas

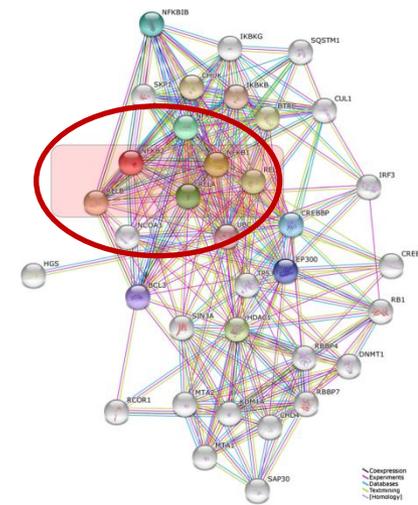
Abstract

The activation of signal transducers and activators of transcription 3 (STAT3) has been linked with the proliferation of a variety of human cancer cells, including multiple myeloma. Agents that can suppress STAT3 activation have potential for prevention and treatment of cancer. In the present report, we tested an

significantly potentiated the apoptotic effects of thalidomide and bortezomib in multiple myeloma cells. Overall, these results suggest that ursolic acid is a novel blocker of STAT3 activation that may have a potential in prevention and treatment of multiple myeloma and other cancers. (Mol Cancer Res 2007;5(9):943–55)

Ashutosh K. Pathak et al. Mol Cancer Res 2007;5(9):943–55

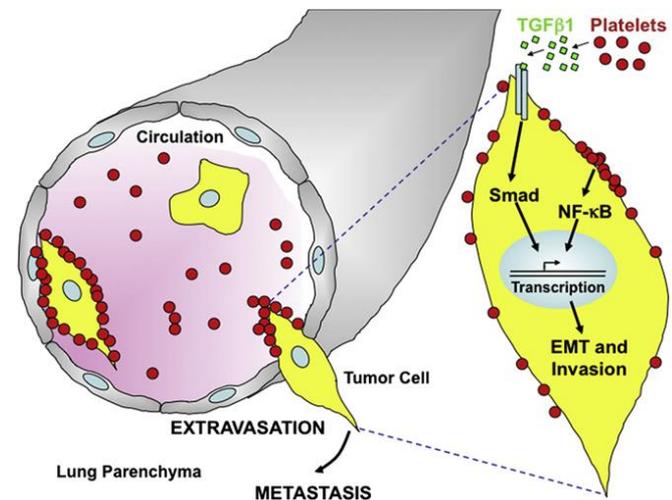
STAT3とNFκBががん増殖を促進する！！



それではガンはなぜ転移をするのだろうか？

遠隔転移のメカニズム

上皮間葉変移・EMT(epithelial mesenchymal transition)のお話



Direct Signaling between Platelets and Cancer Cells Induces an Epithelial-Mesenchymal-Like Transition and Promotes Metastasis

Myriam Labelle,¹ Shahinoor Begum,¹ and Richard O. Hynes^{1,*}

¹Howard Hughes Medical Institute, Koch Institute for Integrative Cancer Research, Massachusetts Institute of Technology, Cambridge, MA 02139, USA

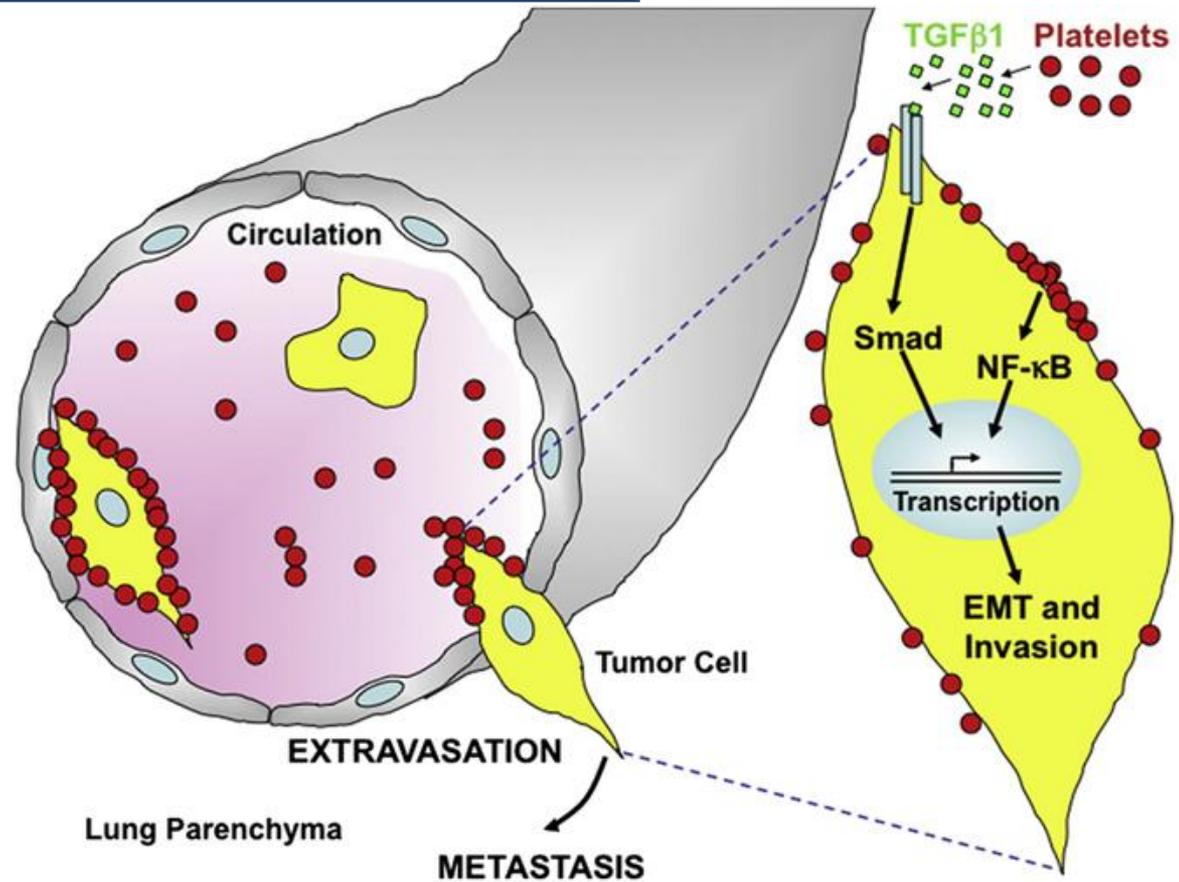
*Correspondence: rohynes@mit.edu

DOI 10.1016/j.ccr.2011.09.009

ガンの原発巣と周囲微細環境は転移を決定する重要な因子であるがさらなる何が血管を通過して遠隔転移を来すのか不明であった。

遠隔転移のメカニズム

我々は腫瘍細胞と血小板の相互作用が原発腫瘍細胞を転移に向かわせることを示す。血小板由来TGFβと直接的血小板と腫瘍の結びつきが相互的に癌細胞のTGFβ/SmadとNF-κB経路を活性化し、腫瘍細胞に間葉系形質を発現させることにより転移をきたす。



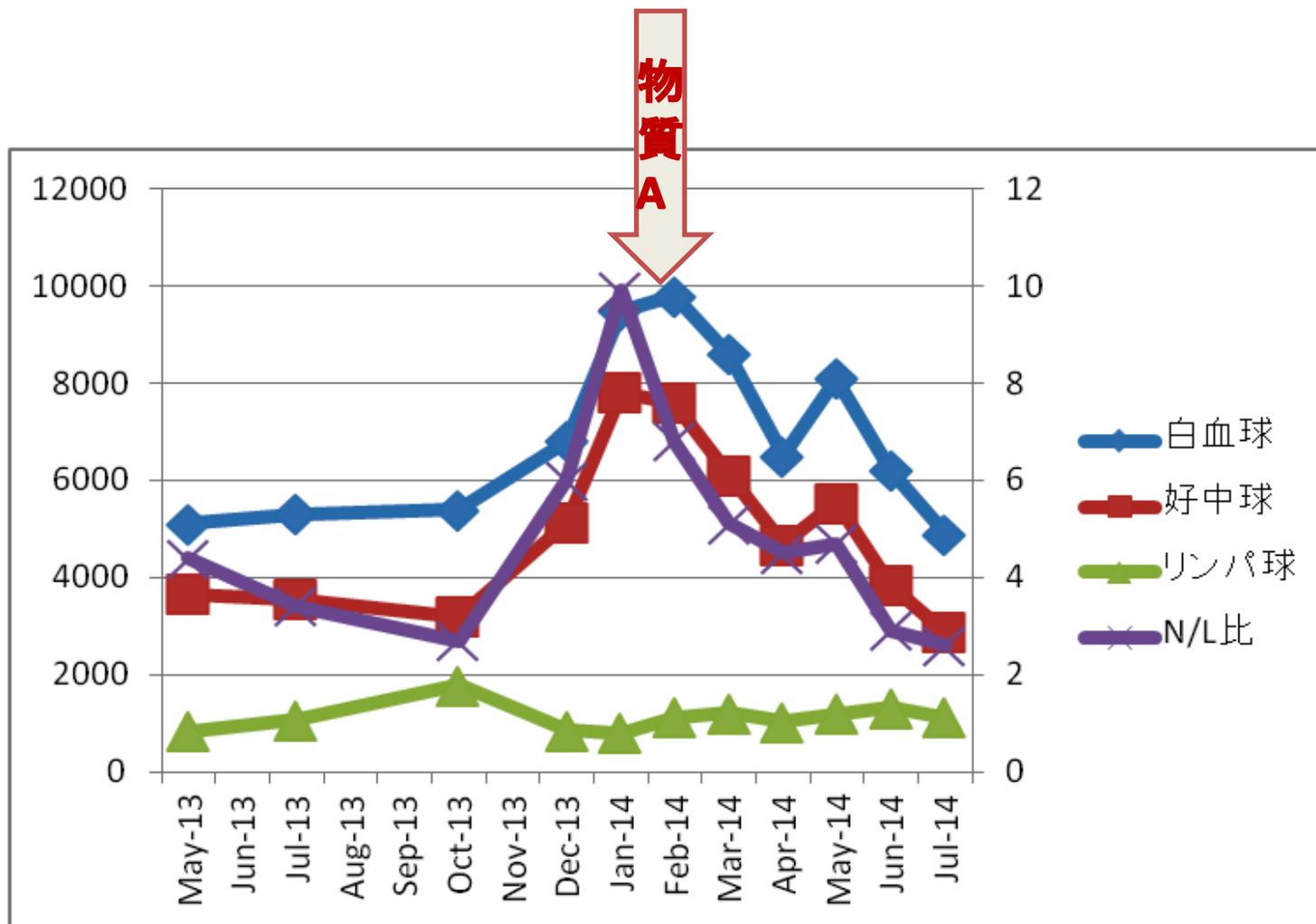
SY・78歳・甲状腺癌術後・多発肺転移

甲状腺癌で平成5年11月に切除を受けた。平成17年9月脳転移、平成19年8月両肺転移を指摘され数回摘出術を受けた。平成21年から当院受診した。再発病巣は増大し以後経過観察中である。
平成26年9月現在・健在

ガンが増悪すると炎症が進み炎症が進むとガンが増悪する
その場合上皮間葉変移・EMT(epithelial mesenchymal transition)が生じている

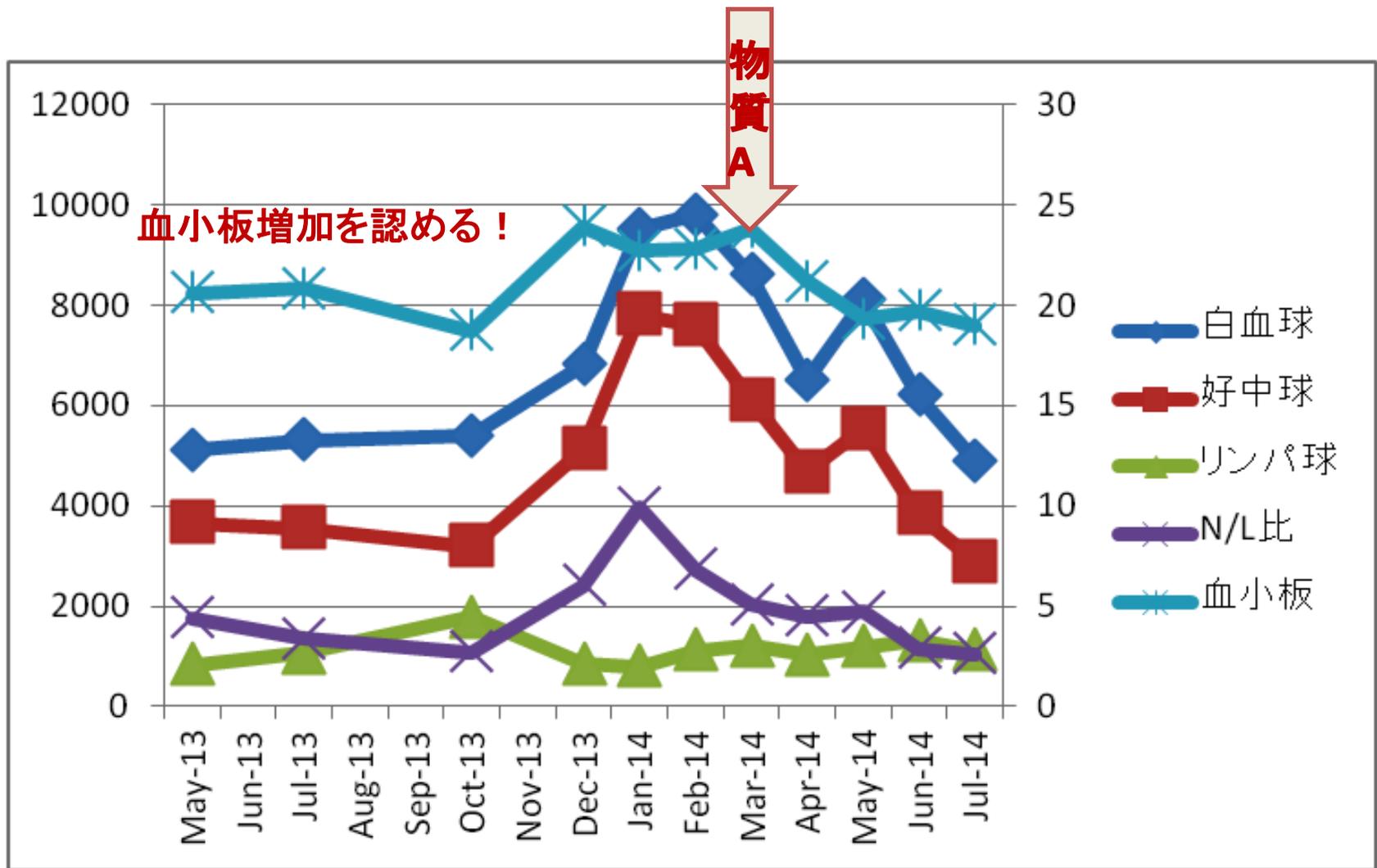
がん幹細胞治療薬・物質A投与

SY・78歳・甲状腺癌術後・多発肺転移



物質Aはがん幹細胞に有効と報告され始めている

SY・78歳・甲状腺癌術後・多発肺転移



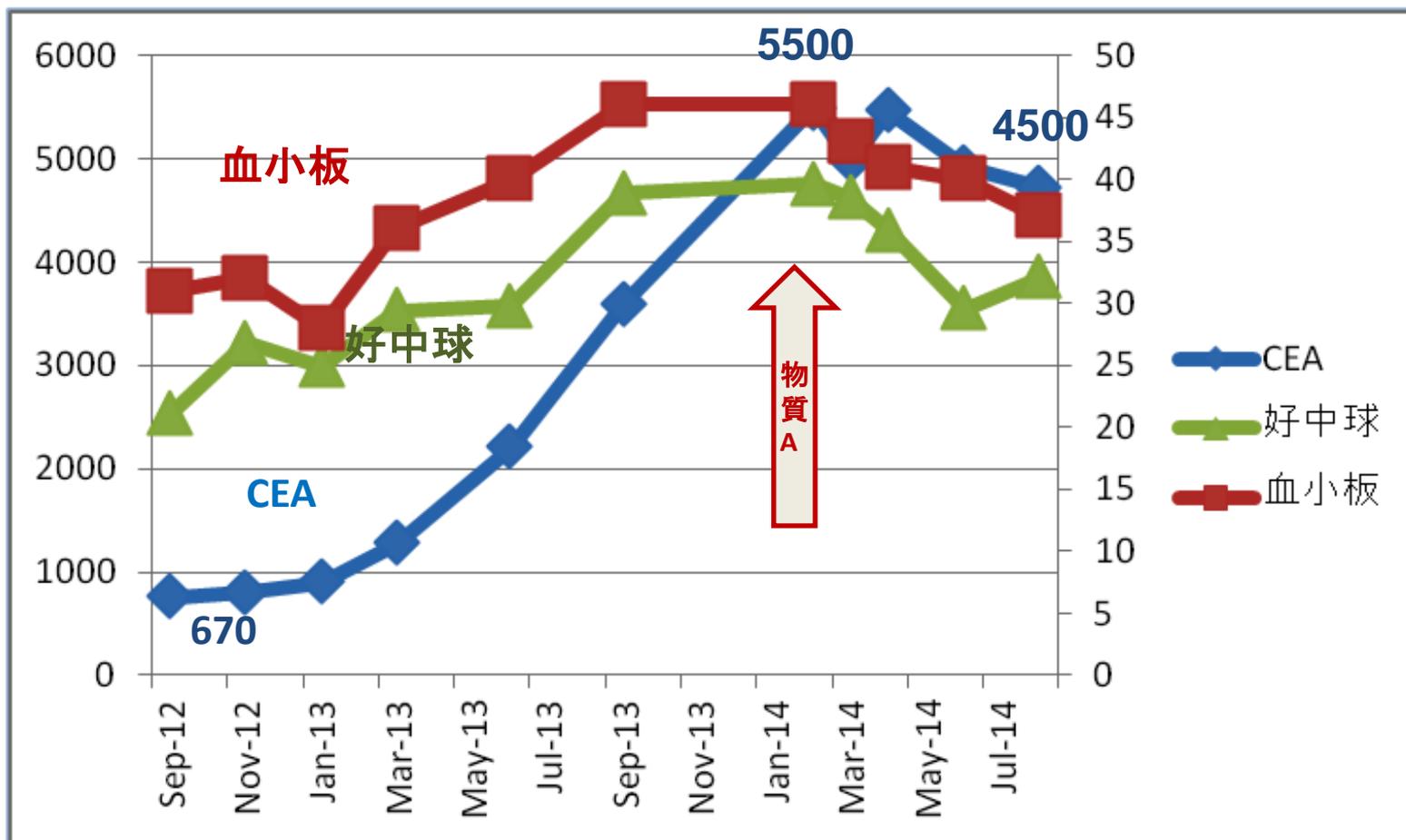
IK 61歳 肺癌術後再発

2007/9 肺癌手術・大阪府Aセンターで右上葉切除を受けた。Bクリニックでは免疫療法を受けていた。右頸部のリンパ節腫張が生じてきてCEAが現在670(2012/9)に上昇している。抗癌剤治療は拒否している。

ガンが増悪すると炎症が進み炎症が進むとガンが増悪する
その場合上皮間葉変移・EMT(epithelial mesenchymal transition)が生じている

IK 61歳 肺癌術後再発

2007/9 肺癌手術・大阪府Aセンターで右上葉切除を受けた。Bクリニックでは免疫療法を受けていた。右頸部のリンパ節腫張が生じてきてCEAが**現在670(2012/9)**に上昇している。抗癌剤治療は拒否している。



The Initial Hours of Metastasis: The Importance of Cooperative Host-Tumor Cell Interactions during Hematogenous Dissemination

Myriam Labelle and Richard O. Hynes

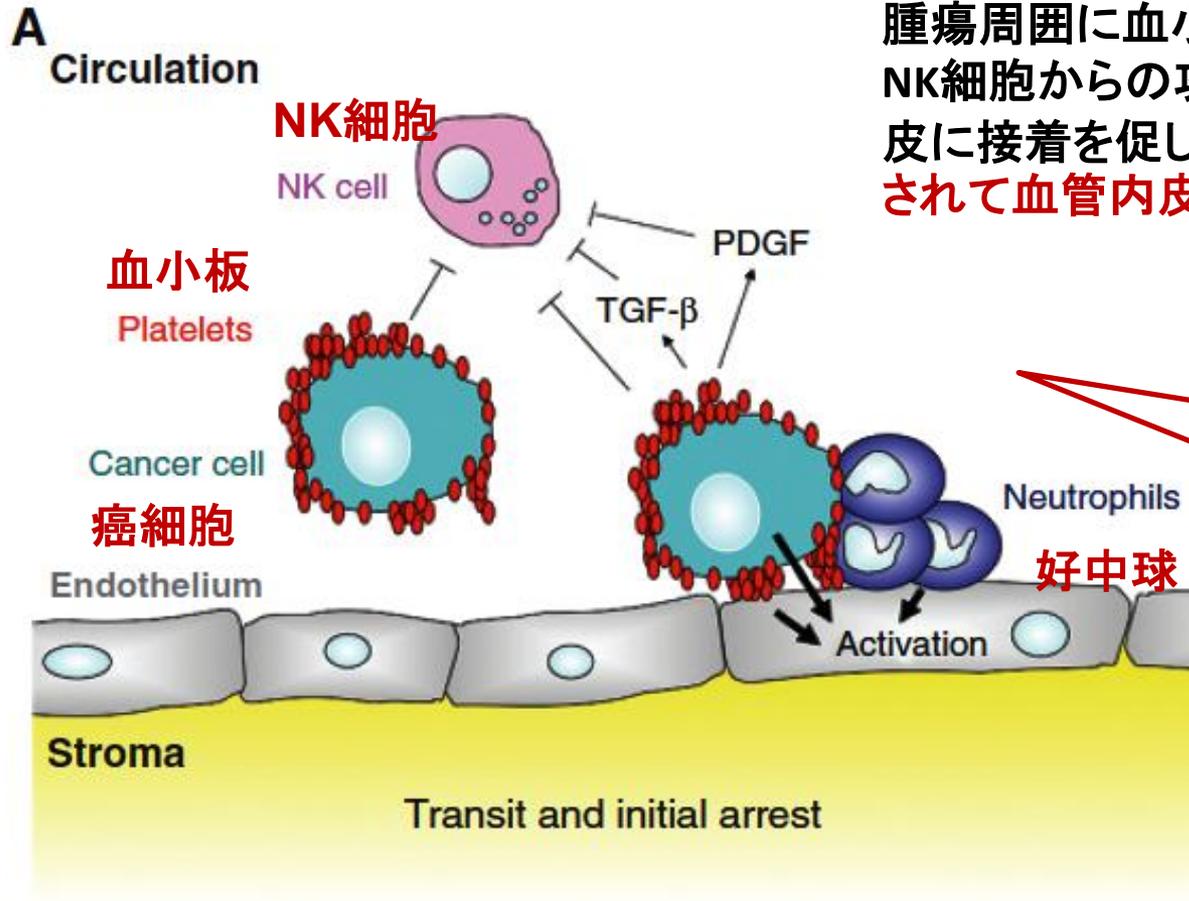
転移に関与するのは腫瘍と担癌個
体の細胞との相互関与である！！
特に血小板、好中球、単球が関わっ
ている

ABSTRACT

Tumor cells transit from the primary site to distant sites in distant organs. During this process, they encounter a number of environmental challenges and stimuli that profoundly impact their metastatic potential. Here, we review the cooperative and dynamic host-tumor cell interactions that support and promote the hematogenous dissemination of cancer cells to sites of distant metastasis. In particular, we discuss what is known about the cross-talk occurring among tumor cells, platelets, leukocytes, and endothelial cells and how these cell-cell interactions are organized both temporally and spatially at sites of extravasation and in the early metastatic niche.

Host-Tumor Cell Interactions during Metastatic Dissemination

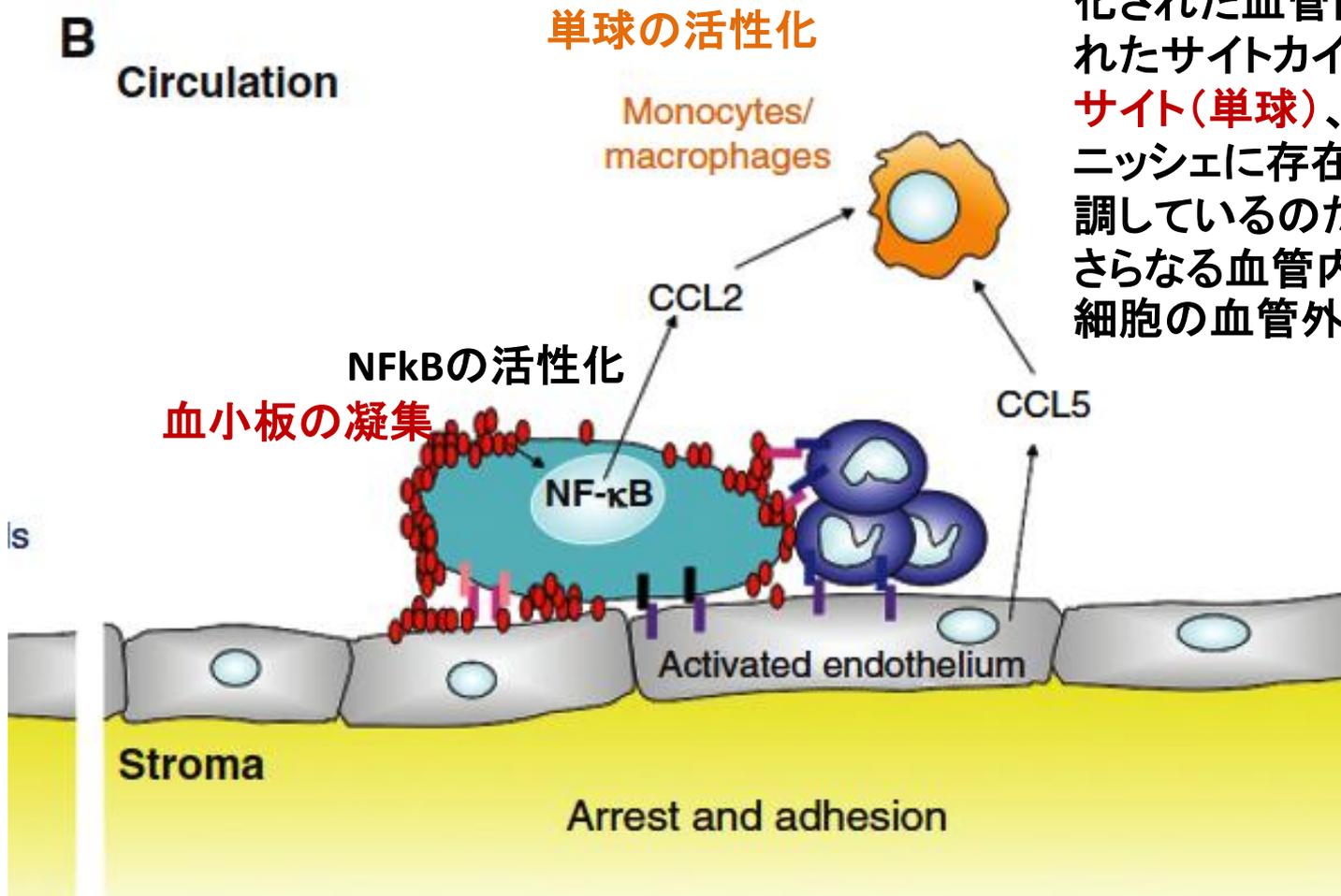
結果として**血小板と腫瘍細胞の相互反応**が多くの転移前の機能を示してくる。腫瘍周囲に血小板が集まって血栓を構成しNK細胞からの攻撃を守る。この結果血管内皮に接着を促してくる。同時に**好中球が動員**されて**血管内皮細胞の活性化**を起こす。



このような所見は日常臨床でもがん末期ではよく見受けられる！！

Host-Tumor Cell Interactions during Metastatic Dissemination

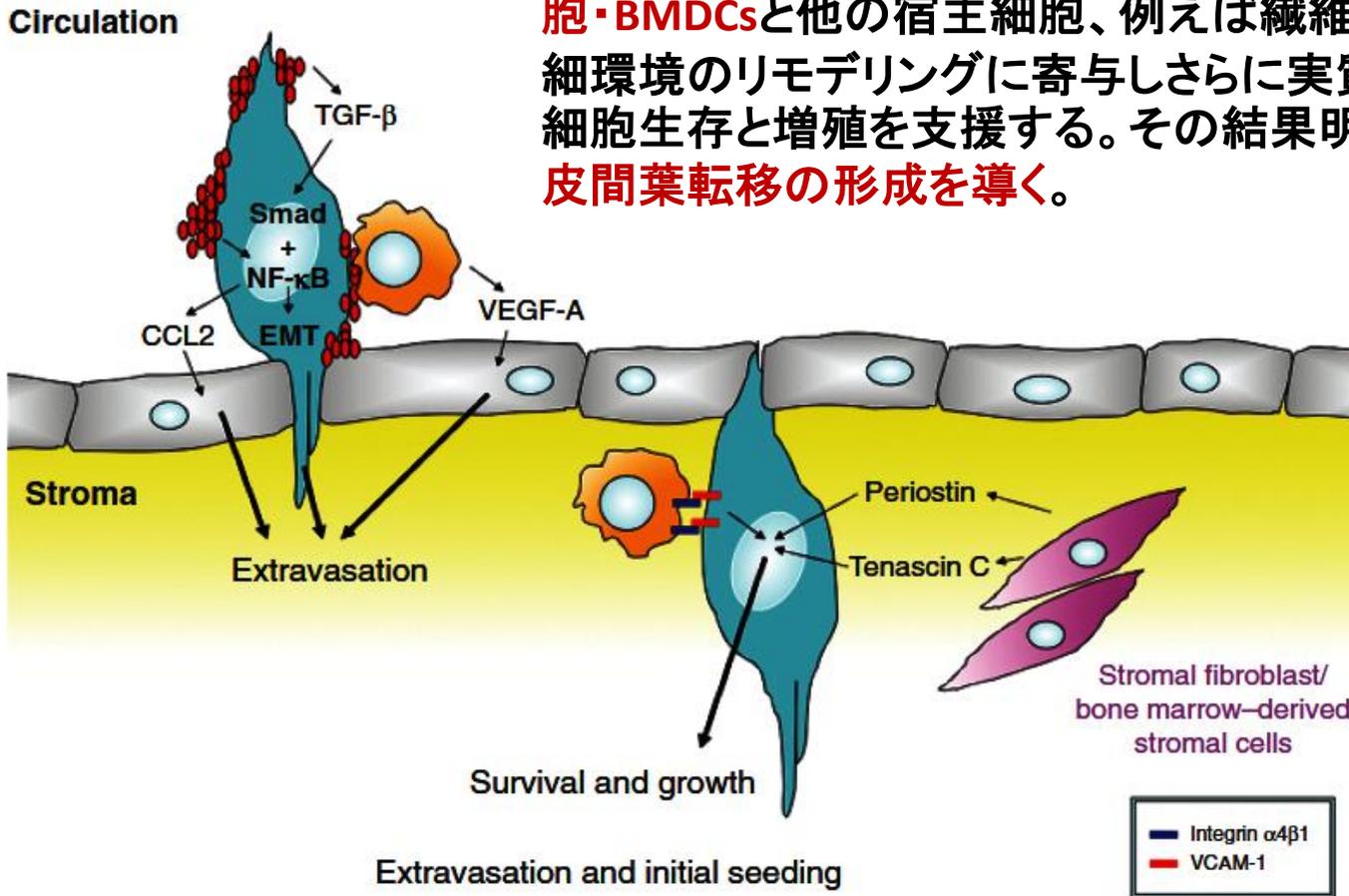
B
Circulation



血小板、腫瘍細胞、好中球と活性化された血管内皮細胞から放出されたサイトカイン、ケモカインが**モノサイト(単球)**、(これは既にこのニッチェに存在する他の細胞と協調しているのだが)の**動員を促進**しさらなる血管内皮を活性化し腫瘍細胞の血管外漏出を増強する。

Host-Tumor Cell Interactions during Metastatic Dissemination

血小板と腫瘍細胞の直接的なシグナリングは腫瘍細胞内のより強い転移前浸潤形質を導き血管外漏出に寄与し、おそらく血管内皮の効果を通じても生じる。動員された骨髄由来間質細胞・BMDCsと他の宿主細胞、例えば繊維芽細胞などが腫瘍微小環境のリモデリングに寄与しさらに実質組織にて最初の腫瘍細胞生存と増殖を支援する。その結果明らかな**転移**、**EMT**・**上皮間葉転移**の形成を導く。



癌細胞の変装
上皮間葉転移

抗がん剤を用いずガンがおとなしくなった症例

症例 悪性リンパ腫 89歳女性

症例 腭頭部癌70歳(2006年12月時点) 男性

2013/7/1

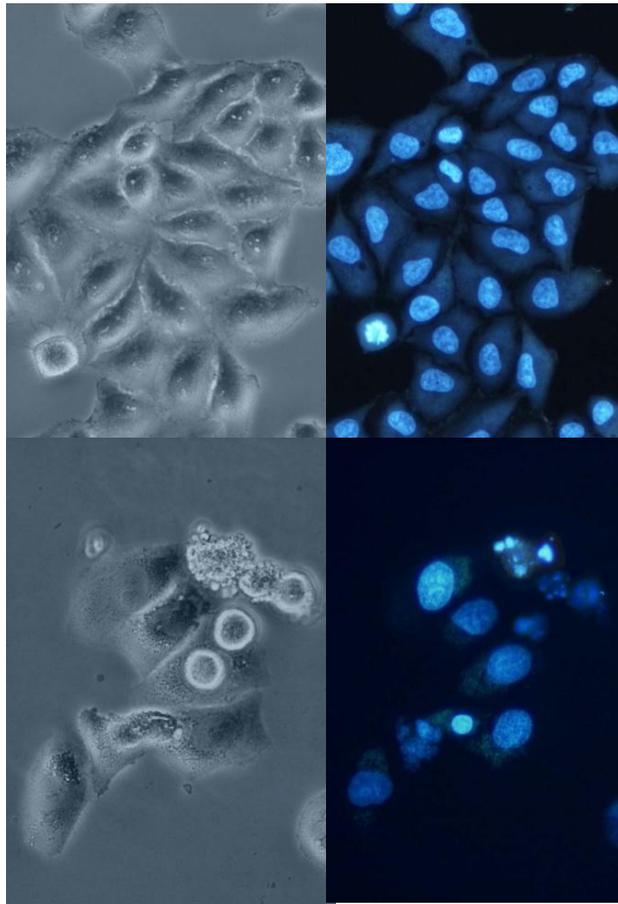
ミスアール



紅豆杉

子宮頸がん細胞
HELA細胞

ちなみに経費は一月に
ミスアール 60袋:2万円
紅豆杉茶 30袋:1万円

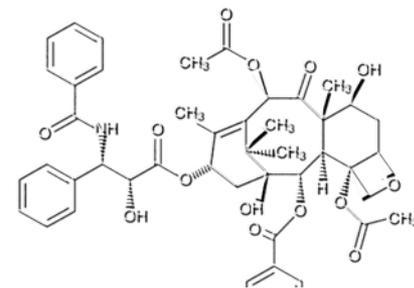


抗癌剤を飲めない人
飲みたくない人もいる

紅豆杉由来抗癌剤
Taxol (タキソール;
パクリタキセル)

- 紅豆杉: お茶にして飲用
- ミスアール: 一日2袋 当該部にしみ込むように

2年8カ月後の 91歳にて
元気に日常生活を送って
いたが、ある日朝食後眠る
が如くご逝去



子宮頸がん細胞
紅豆杉エキス(7μg/ml) 15時間



症例 70歳(2006年12月時点) 男性

現病歴:2006年12月, **膵頭部癌**に対して膵頭十二指腸切除術を施行された。手術規約stageIVa, 病理規約stageIII. 手術後, GEMでの全身化学療法を施行後TS-1投与 (80mg/日, 2週投与1週休薬).

既往歴:

2003年より**糖尿病**, 頸動脈狭窄症で内服治療

2005年 **前立腺癌**で放射線治療

2006年7月 **C型肝炎**発見

嗜好歴:

喫煙歴40本/日×40年

肉食・ワインが大好きであった

**2007年腹水貯留、
マーカーCA19-9,CEAが上昇**

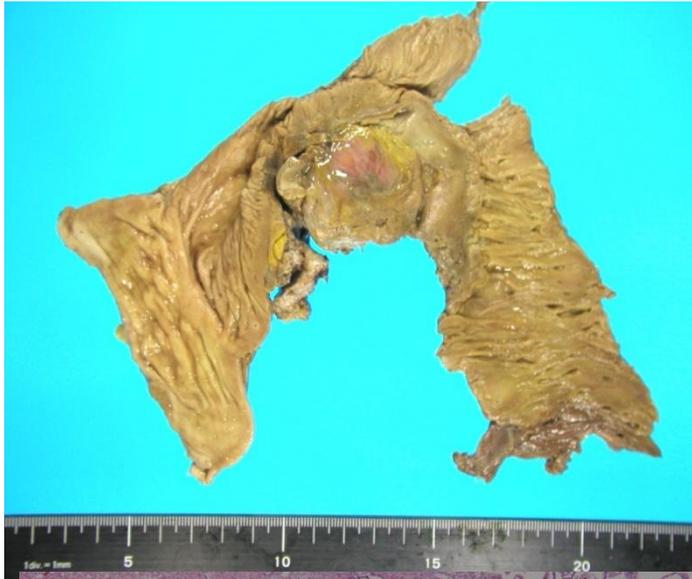


症例 70歳(2006年12月時点) 男性

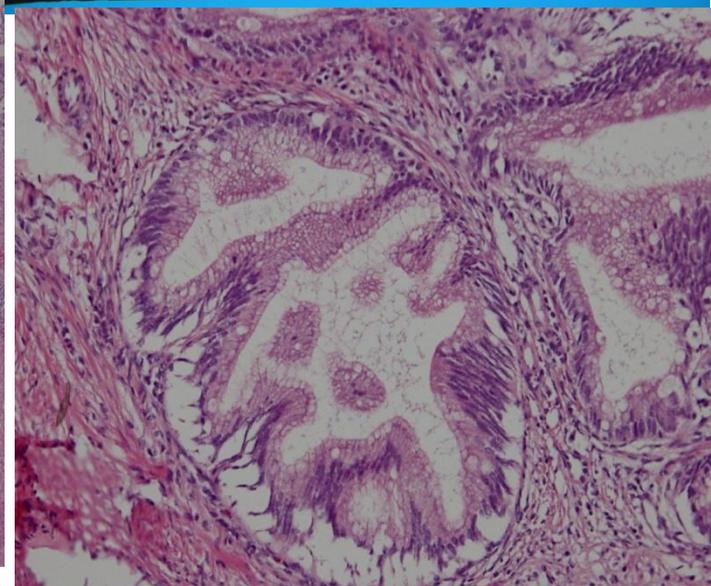
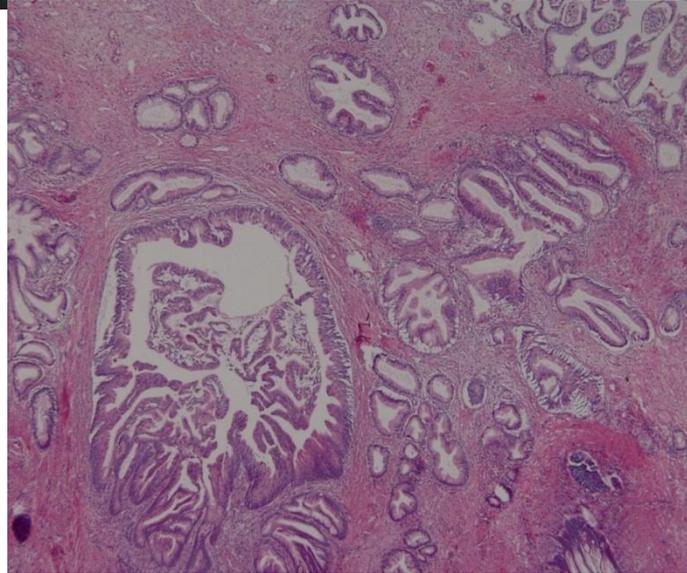
現在78歳健在

切除標本

マクロ



HE染色

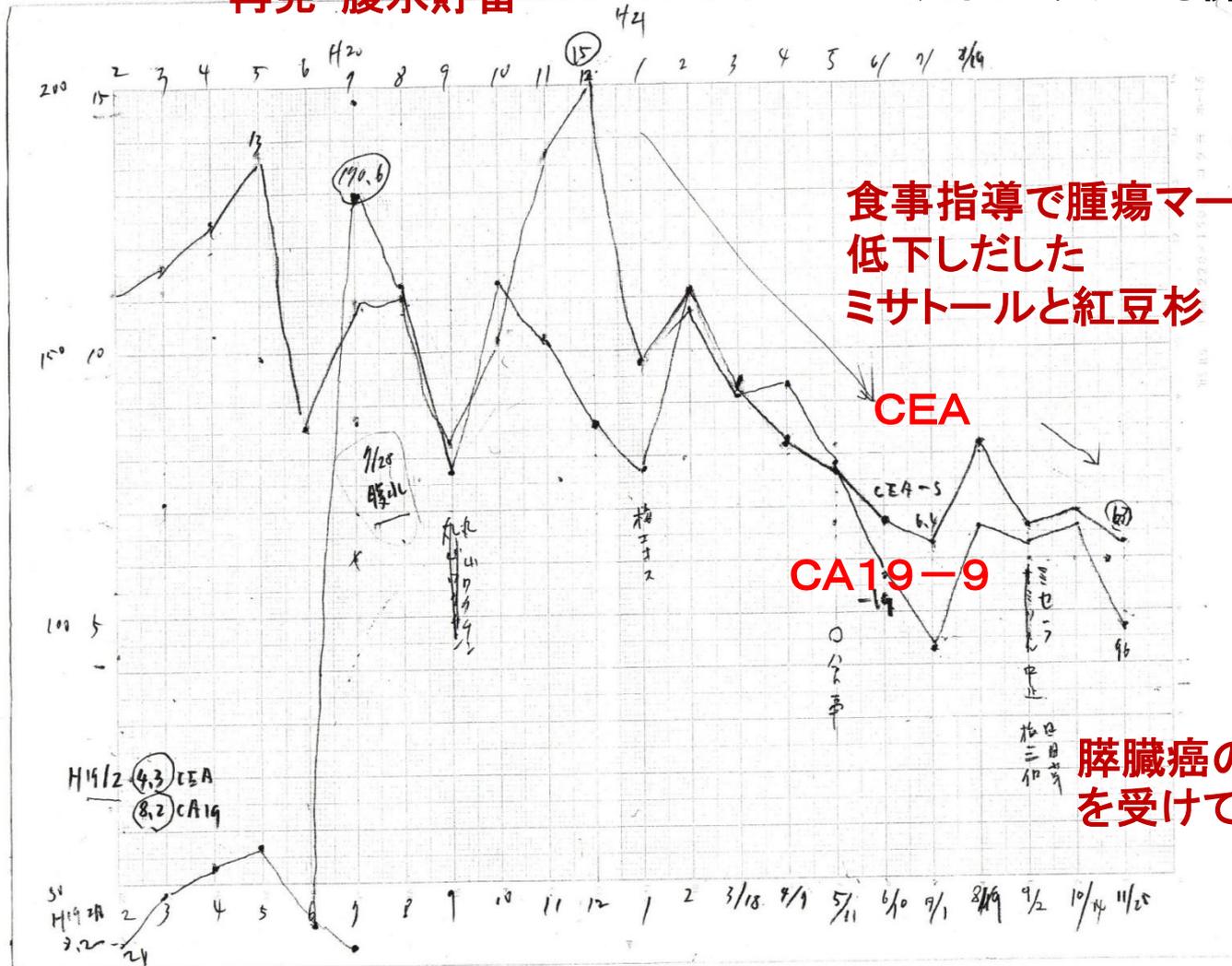


症例 70歳(2006年12月時点) 男性

現在78歳健在

再発・腹水貯留

丸山ワクチンも併用した



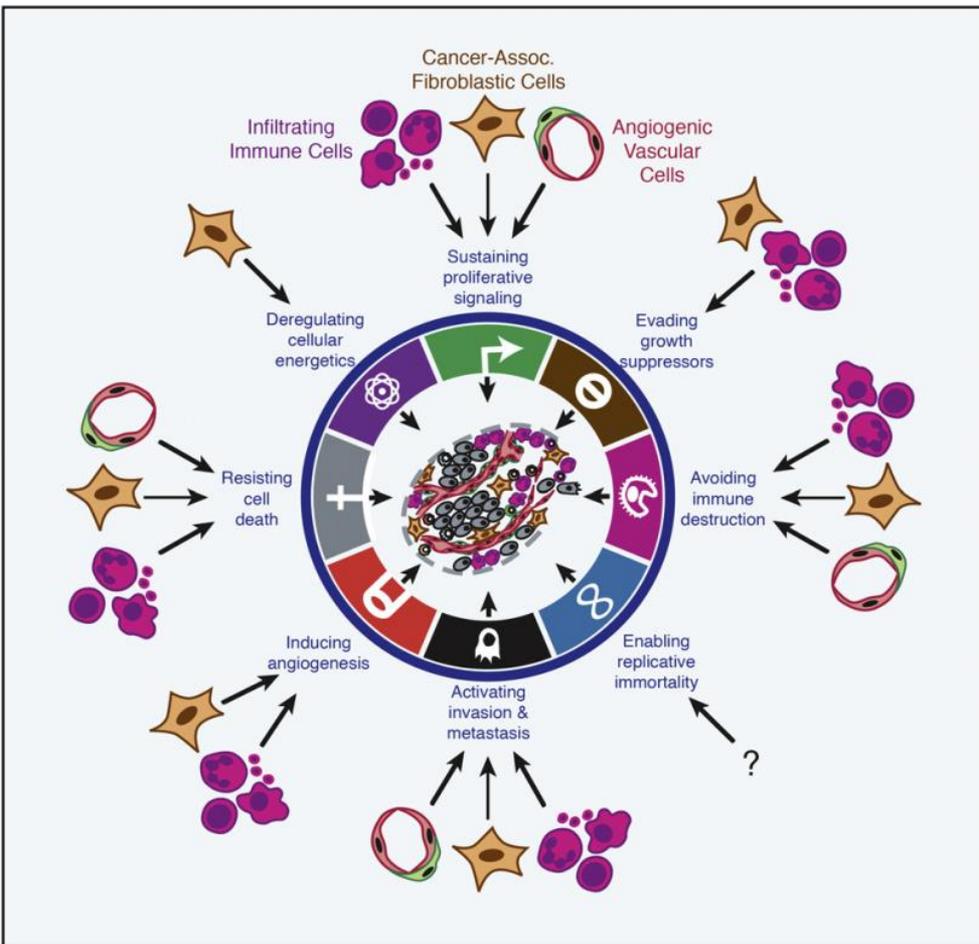
食事指導で腫瘍マーカーが低下した
ミサトールと紅豆杉

CEA

CA19-9

膵臓癌の後肺癌切除を受けている

我々の学んできたがん治療学の概念は100年近く前に作られた！



細菌学の開拓者

ルイ・パスツール
1822・12・27 - 1895・9・28 (72歳)



ロベルト・コッホ
1843・12・11 - 1910・5・27 (67歳)



癌の解糖系エネルギー代謝の提唱者

Otto Warburg

1883・10・8 - 1970・8・1 (87歳)



癌治療はバクテリア治療とは異なる
自分の身体にできたもの・自分の生活で作ったもの

分子生物学の進歩は最近10年間の
ものである！

癌治療のparadigm shiftの時が来ている

Figure 1. Multifactorial Contributions of Activated/Recruited Stromal Cells to the Hallmarks of Cancer

癌とは何か？

癌は自分が作ったもの

癌ができた体を変えない限り癌はおとなしくならない

癌の生存メカニズムが必ずある

炎症を抑え免疫を上げない限り癌はおとなしくならない

免疫力は極めて大切

IGF-1 axisを抑えることが重要

現在医薬でないものはnatural compoundsで用いる必要もある

癌が棲みにくい身体作り

- 我々の知らないことがたくさんある
- 生命体は長い歴史の中で自分を守ることを行ってきた
- **今の癌治療は古い概念に立脚しており生命体の摂理を無視している**
- 薬物開発はまだ進んでいなく、自然物質で有用なものが多い

- 癌は自分の身体にできたもの・自分で作ったもの
- その体質を変えない限り癌はおとなしくならない
- 癌をたたく、打ち負かすと言う治療は自分の身体をたたくこと！
- 癌が棲みにくい身体を作り適切な・副作用の少ない治療を受けること



細菌学の開拓者

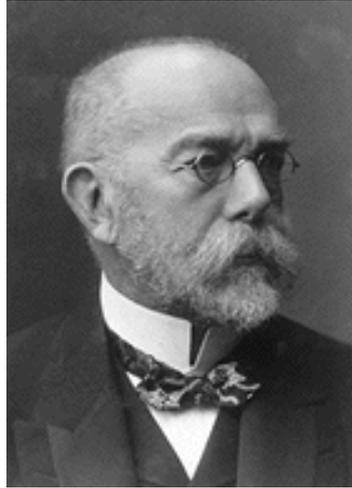
ルイ・パスツール

1822・12・27－1895・9・28・(72歳)



ロベルト・コッホ

1843・12・11－1910・5・27(67歳)



癌の解糖系エネルギー 代謝の提唱者

Otto Warburg

1883・10・8-1970・8・1(87歳)



癌治療はバクテリア治療とは異なる

自分の身体にできたもの・自分の生活で作ったもの

身体を変えることで癌を大人しくできる

治療基本概念

癌のすみにくい体質

ワールブルグ効果を抑える
炎症を抑える

免疫

骨髄機能

リンパ球数を上げる
好中球/リンパ球比を下げる

抗癌治療

骨髄非破壊性

緩やかな抗癌性物質



がんと

Therapy for Cancer according to the theory of entropy

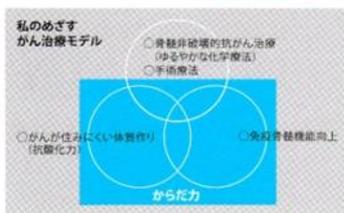
エントロピー

「からだ力」で立ちむかう

Wada Hiromi

和田洋巳

シュレーディンガーが提唱したエントロピー理論は、これからも私のがん治療のバックボーンとして支えてくれるだろう。これからの時代のがん治療は、生命を全体性として捉える目線がより一般的になる。**和田洋巳**

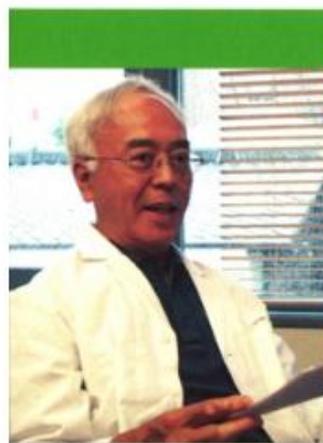


がんが住みにくい 体質を作る

NTT出版
定価(本体2200円+税)

京都大学名誉教授
和田洋巳 十松本恭

がんに 負けたくない からだ力を つくる



**食生活の改善で
体質を変え
免疫力を高める**
1000例を超える
肺がん手術から
見えてきたこと

存秋社
定価(本体1600円+税)



アマゾンで購入できます！！

がんには負けないからだをつくる

和田屋のごはん

著者：和田洋巳，長谷川充子，檜幸

初版：2014年10月1日

発行：株式会社WIKOM研究所

一般社団法人・日本がんと炎症・代謝研究会

<http://www.scim.or.jp/>

一般社団法人
がんと炎症・代謝研究会

〒604-0842
京都府京都市中京区西押小路町119番地
☎ 075-223-1100

HOME 法人概要 会員情報 入会案内 セミナー情報 活動記録 電子公告 会員専用

がんと炎症・代謝研究会は、
がんに特有の炎症や代謝に対する遺伝子・細胞レベルの
アプローチから、がん発生の原因を追及し、がん治療と
患者のQOL向上に貢献することを目的とします。

興味のある方の参加を待っ
ています

役員

- ・代表理事
和田 洋巳 京都大学名誉教授
- ・理事
上本 伸二 京都大学大学院医学研究科 肝胆膵・移植外科分野教授
小池 薫 京都大学大学院医学研究科 初期診療・救急科分野教授
近藤 丘 東北大学大学院医学系研究科 呼吸器外科学分野教授
佐邊 壽孝 北海道大学大学院医学研究科 分子生物学分野教授
中野 孝司 兵庫医科大学 呼吸器内科学講座教授
長谷川 誠紀 兵庫医科大学 呼吸器外科教授
裕田 秀一 京都大学大学院医学研究科 整形外科学教授
坂井 義治 京都大学大学院医学研究科 消化管外科教授
田中 文啓 産業医科大学 第二外科教授
- ・監事
福住 俊男 株式会社グローバルマネジメント研究所 代表取締役社長

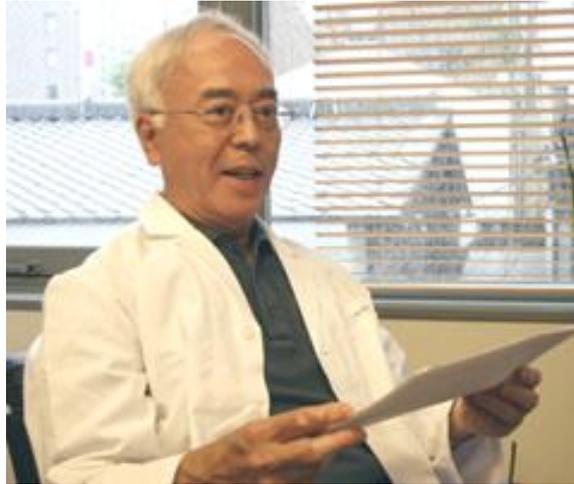
2014/05/25
研究会発足記念第一回講演会

<http://d.hatena.ne.jp/wadahiromi/>

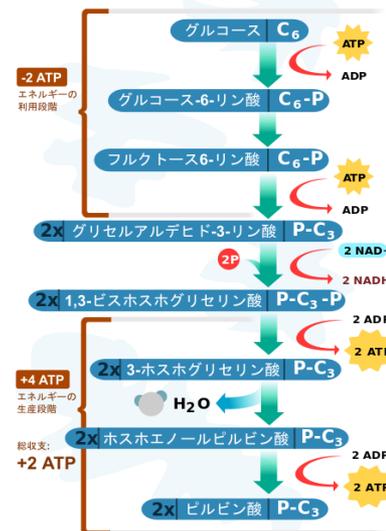
京都からすま和田クリニック・和田洋巳のがん治療相談室



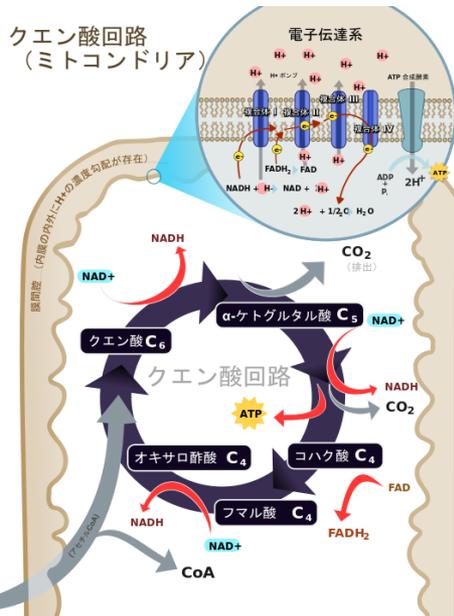
和田洋巳



解糖系 (細胞質基質)



クエン酸回路 (ミトコンドリア)



がんと代謝そして炎症
新しい概念を用いたがん治療

- ご静聴有難うございました

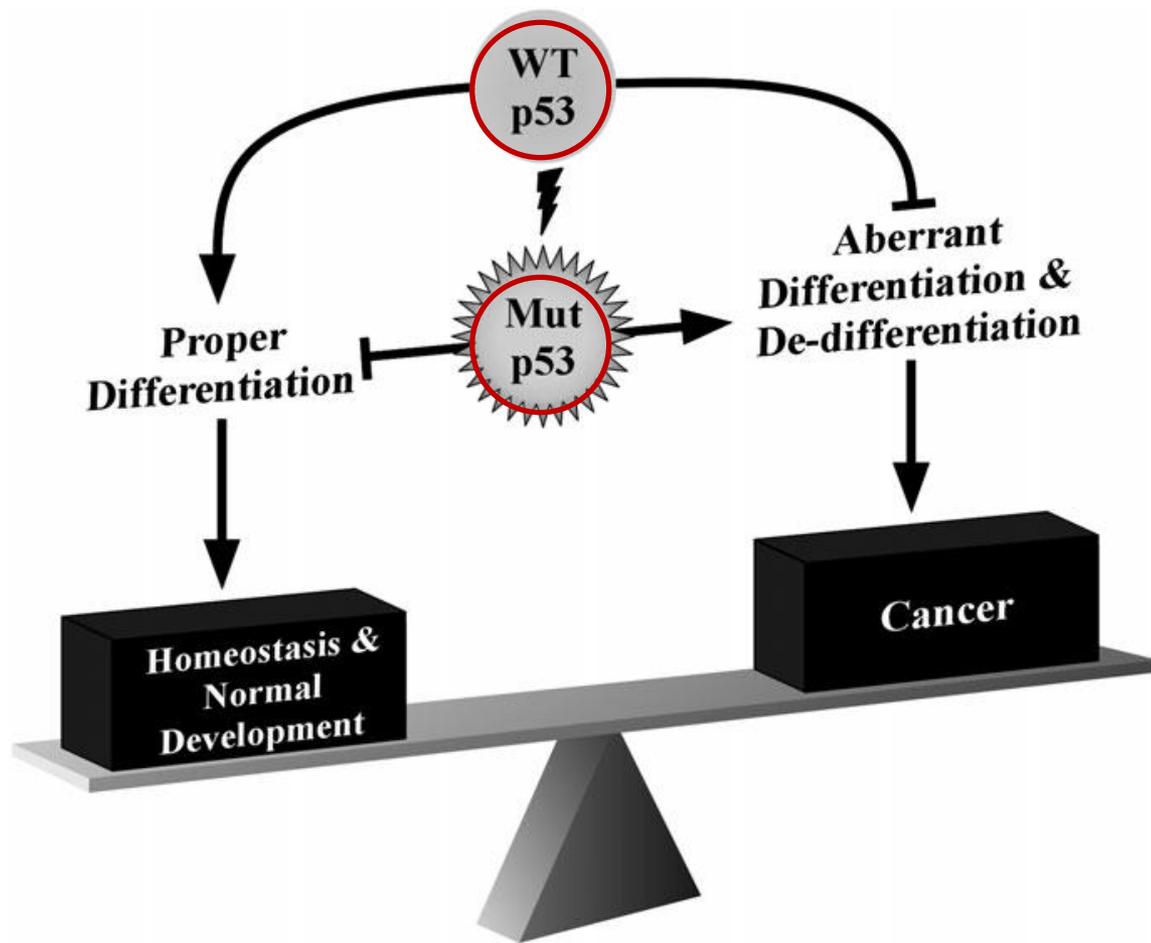
和田 洋巳
京都大学名誉教授



京都・2014/11/3



Fig. 1分化と脱分化過程の調整役としてのp53の役割構図



野生型p53は初がんを予防するために適切な分化と発育を推進する調整遺伝子である。これは幹細胞や親細胞の異常な変異を防ぐために細胞サイクル停止とアポトシスの誘導という良く確立された役割で仲介されている。P53は又体細胞の再プログラミングを抑制することにより脱分化を制御するがこのことは腫瘍発育を導くかも知れない異常な幹細胞の形成を阻止する。

野生型蛋白の腫瘍抑制効果とは対照的に、変異型p53は、分化を阻止し発がんを推進することで、分化と脱分化過程を制御するp53活性を無効にする。

Alina Molchadsky, Noa Rivlin, Ran Brosh, Varda Rotter and Rachel Sarig
p53 is balancing development, differentiation and de-differentiation to assure cancer prevention, *Carcinogenesis* vol.31 no.9 pp.1501–1508, 2010