臨床現場でのがん局所破壊＋免疫療法

乾がん免疫クリニック・京阪クリニック
再生未来クリニック神戸・i東京クリニック
再生未来クリニック大阪（細胞培養センター）

医療法人再生未来　理事長
乾　利夫

2014年10月05日
第8回　酸化療法セミナー

再生未来の概要

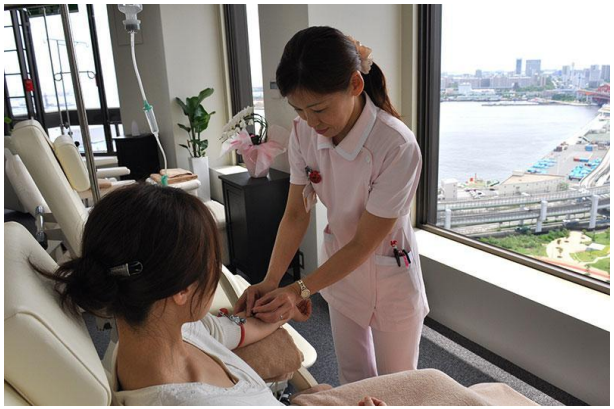
大阪、神戸、東京

CPC（Cell Processing Center）、京阪クリニック　：　大阪

乾がん免疫クリニック:
〒570-0011
大阪府守口市金田町6-14-7

TEL: +81 (0)6-6902-5251
FAX: +81 (0)6-6902-7133

Website: www.saisei-mirai.or.jp
Email: contact@saisei-mirai.or.jp



神戸クリニック　:神戸

日本でのがんによる死亡

日本人のおよそ2人に1人は生涯のうちで1度はがんになる。
　　男性　　51.2人 / 100人
　　女性　　38.5人 / 100人　(2002年のデータに基づく)
そして、3人に1人はがんで亡くなる。

標準治療「手術・抗がん剤・放射線治療」の限界。

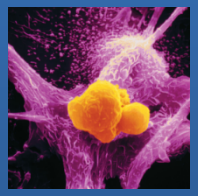
副作用の少ないより良い治療が必要
3つの現実的な選択
- 標準治療の改善
- 新しいアイディアに基づく新しい治療
- 歴史的な治療の振り返り（例：コーリーワクチン）

再生未来におけるがん治療のコンセプト

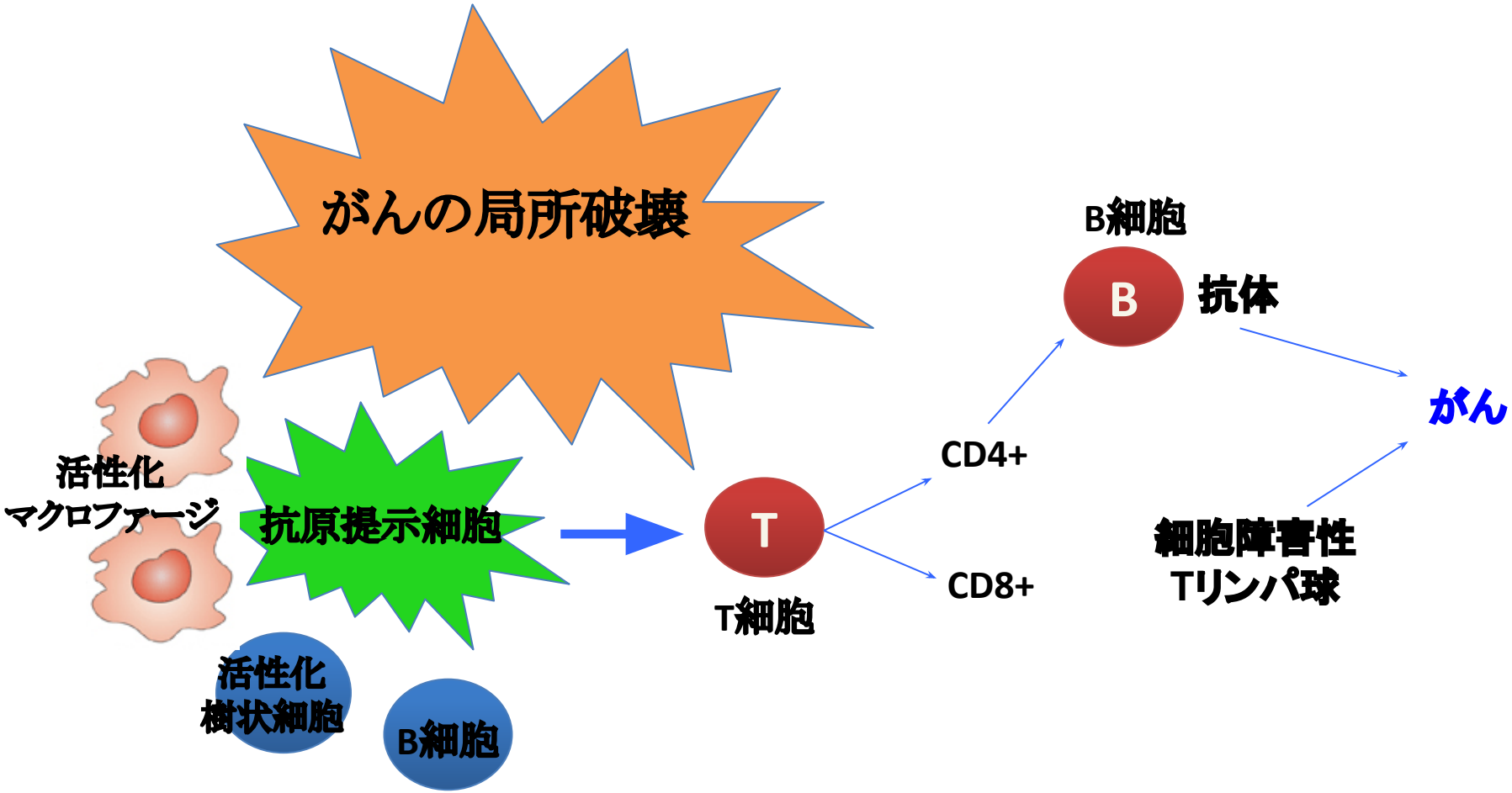
がん組織の局所的破壊　＋　免疫療法

- 超音波ダイナミック療法
- 集束超音波療法(HIFU)
- 電場療法（TTF）

- GcMAF
- Hyper T/NK 療法
- オゾン療法
- 樹状細胞療法



がんを壊しながら自家がんワクチンを体内で作る



Harnessing the Immune System for Cancer Treatment

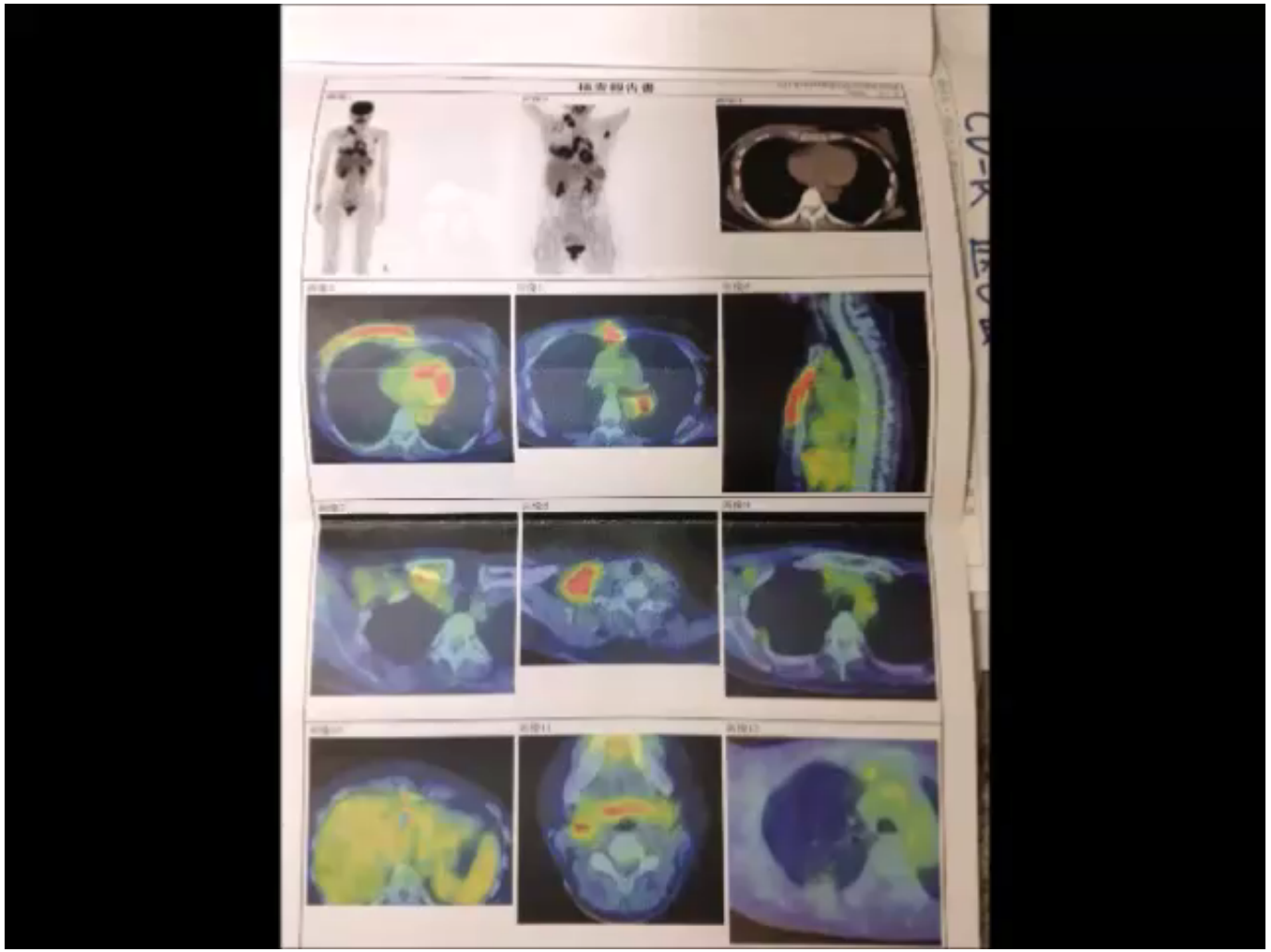
超音波治療法 (Sonodynamic Therapy: SDT)

選択的にガン細胞に取り込まれた感作剤に超音波を照射することによって、細胞レベルでガンを選択的に破壊する。

オゾンによる前治療

- まずオゾン療法施行し、その後酸素吸入を行う
- 目的は腫瘍組織の低酸素を改善することと、免役細胞を活性化させる
- 腫瘍組織内の酸素が多くなるほど、活性酸素の発生が多くなる
- SDTのメカニズムは放射線と同じで、発生した活性酸素ががんを壊す
- SDTは放射線と違って、がん細胞のみに活性酸素が発生する
- 強力な酸化療法ががん細胞のみを壊す

超音波治療

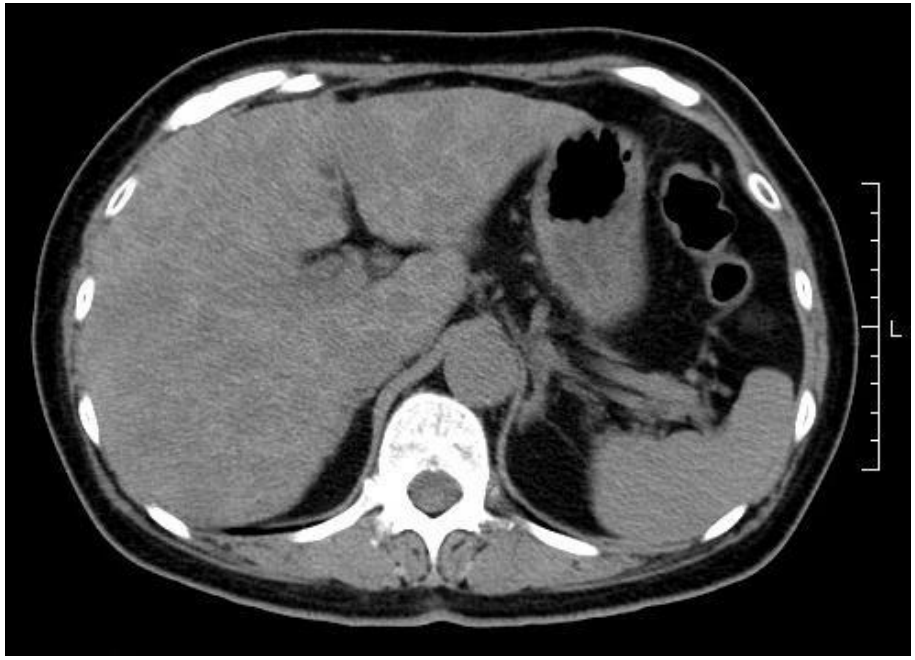


動画:3分

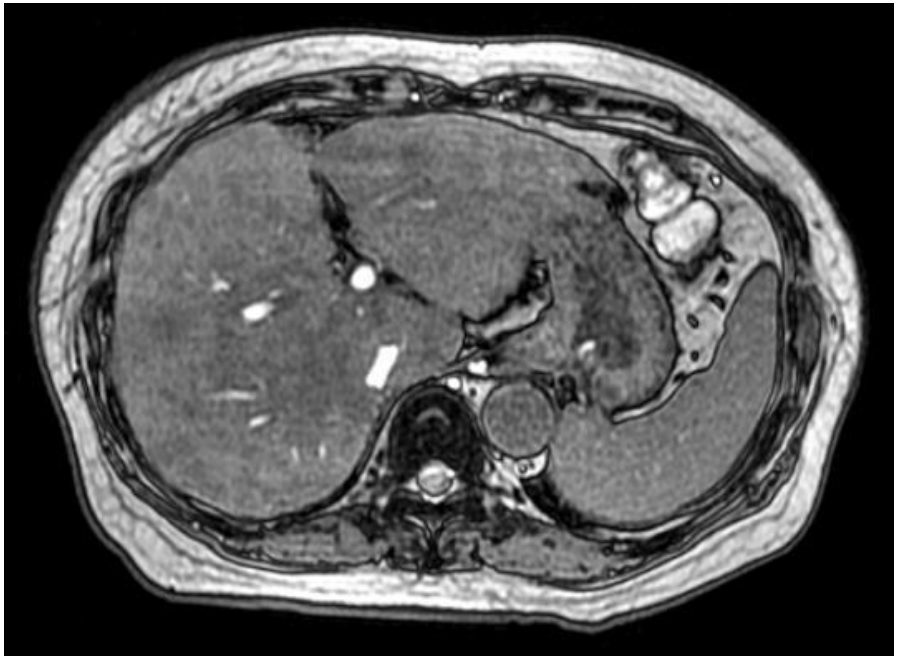
乳がん

- 65歳　女性　：　右乳がん再発
- 多発肝転移
- 2012年03月　手術を受ける
- その後、ホルモン療法の効果が無くなる
- 化学療法により、多くの副作用認め、中止
- 余命2か月の診断を受ける
- 2014年07月　再生未来クリニック来院
- 超音波治療　1サイクル6回施行

CT & MRI 画像

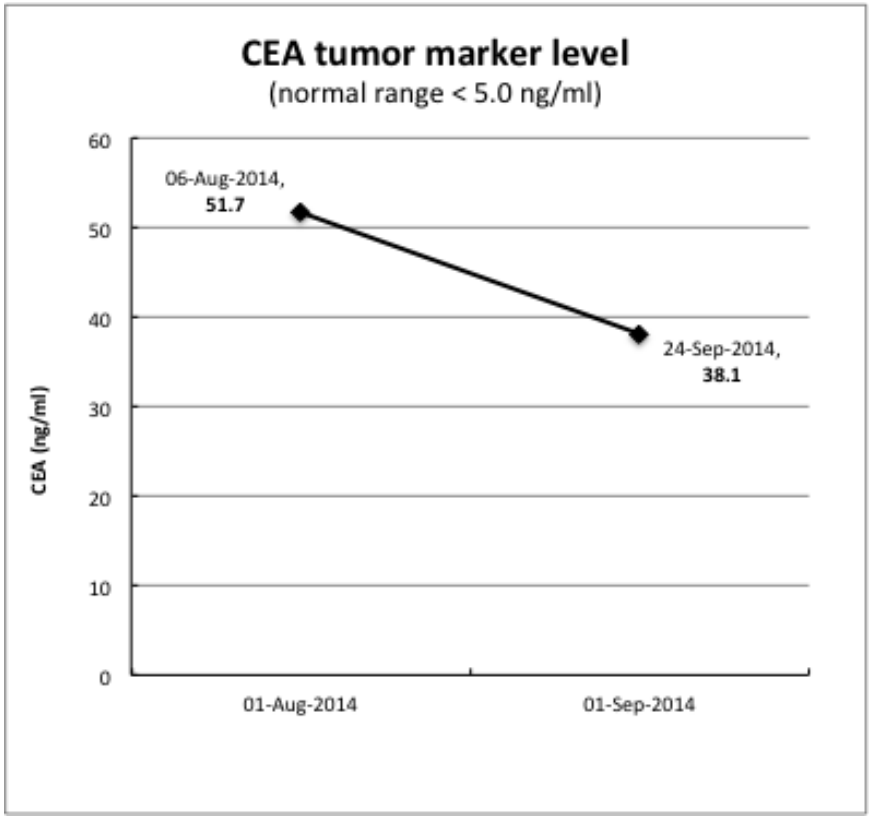


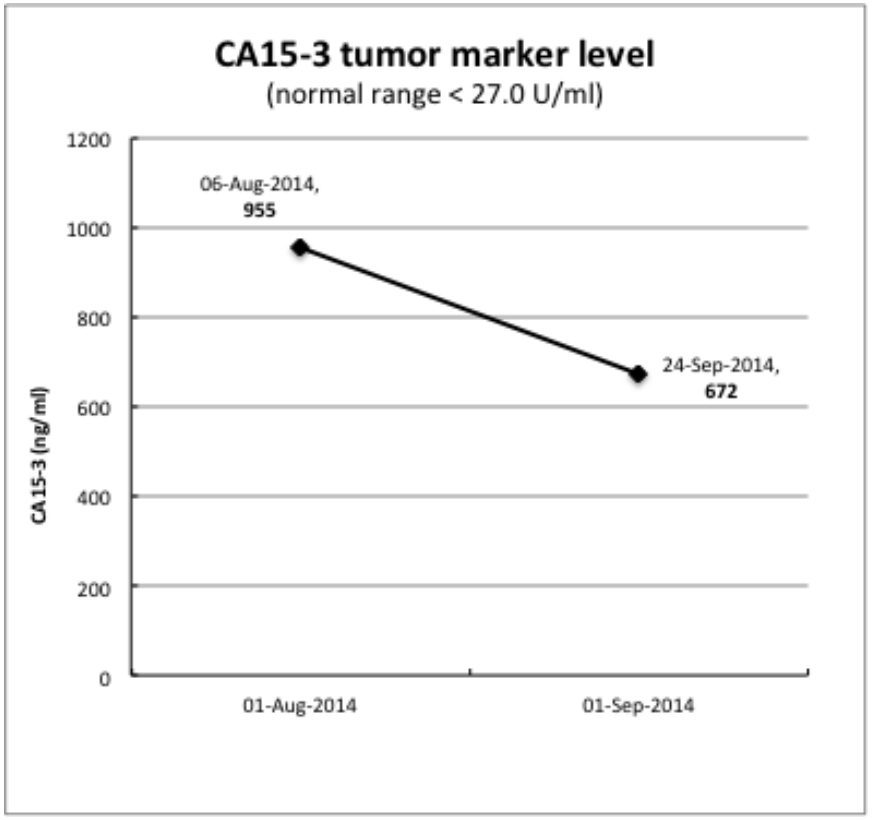
6-Aug-2014 CT (before SDT)



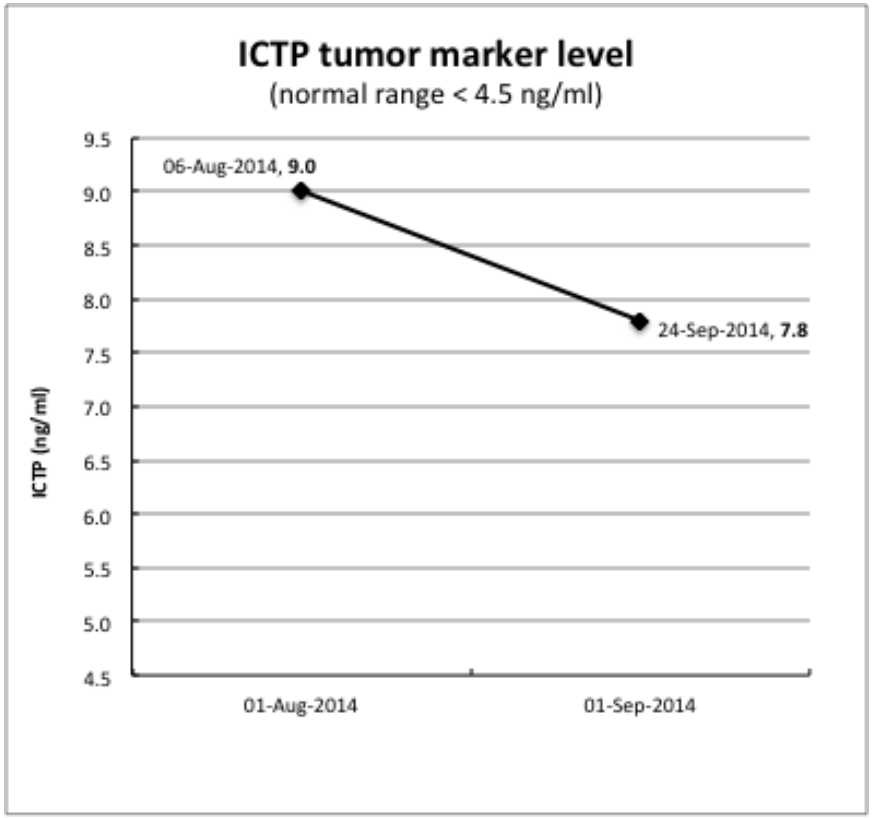
2-Sep-2014 MRI (after SDT)

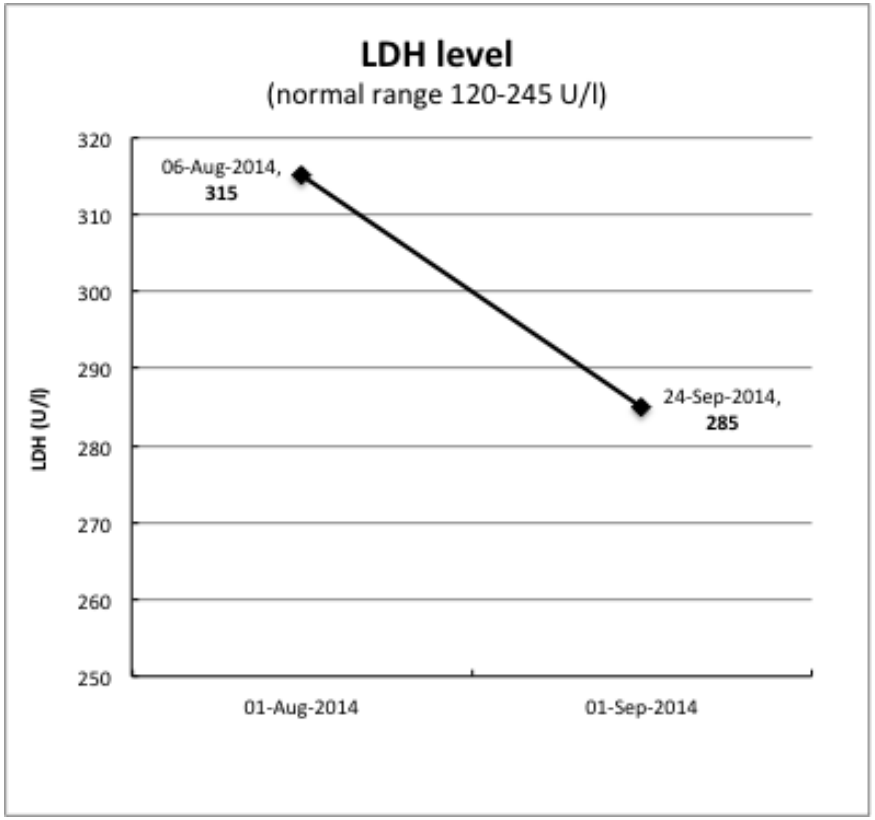
腫瘍マーカー


CEA tumor marker level
(normal range < 5.0 ng/ml)
CEA (ng/ml)
60
50
40
30
20
10
0
06-Aug-2014,
51.7
24-Sep-2014,
38.1
01-Aug-2014
01-Sep-2014


CA15-3 tumor marker level
(normal range < 27.0 U/ml)
CA15-3 (ng/ml)
1200
1000
800
600
400
200
0
06-Aug-2014,
955
24-Sep-2014,
672
01-Aug-2014
01-Sep-2014

腫瘍マーカー、LDH

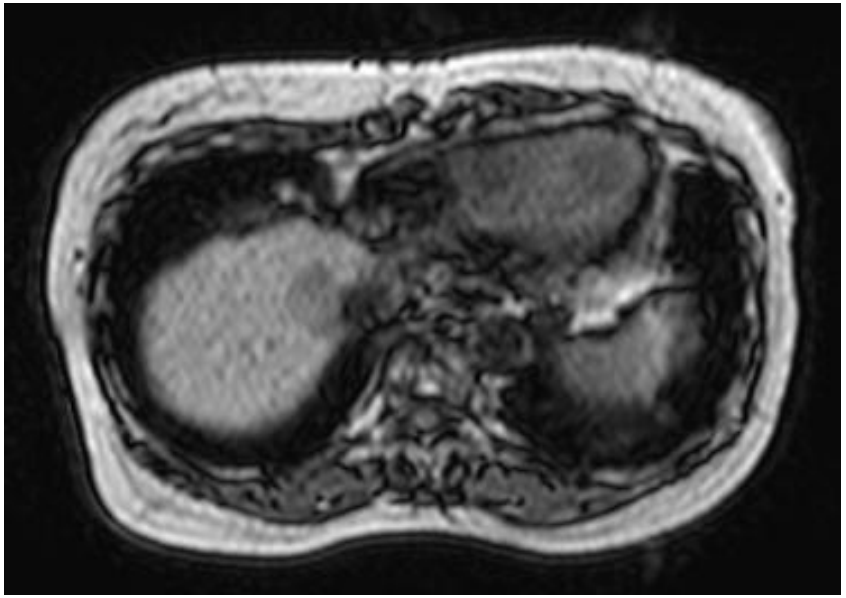

ICTP tumor marker level
(normal range < 4.5 ng/ml)
ICTP (ng/ml)
9.5
9.0
8.5
8.0
7.5
7.0
6.5
6.0
5.5
5.0
4.5
06-Aug-2014, 9.0
24-Sep-2014, 7.8
01-Aug-2014
01-Sep-2014


LDH level
(normal range 120-245 U/l)
LDH (U/l)
320
310
300
290
280
270
260
250
06-Aug-2014, 315
24-Sep-2014, 285
01-Aug-2014
01-Sep-2014

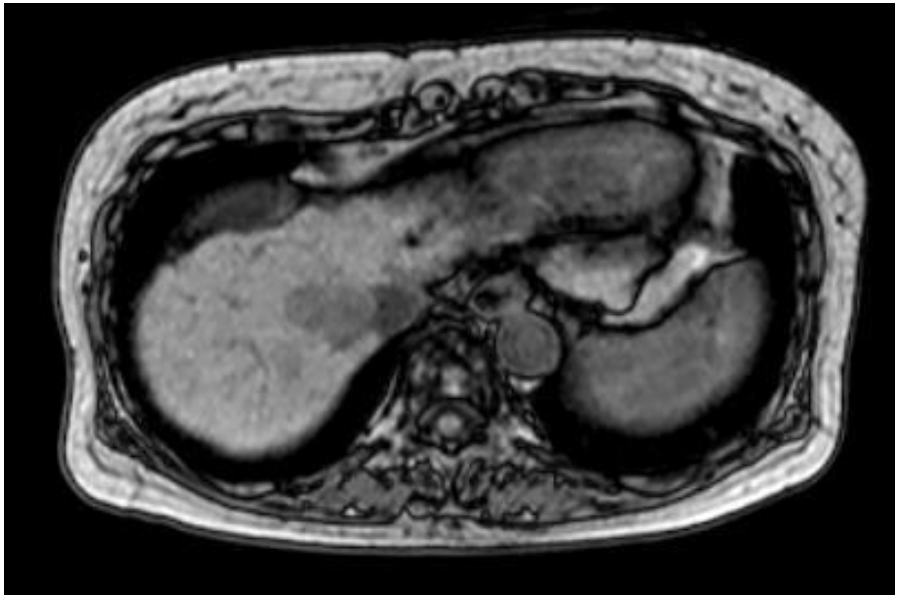
肝硬変、原発性肝がん

- 60歳　女性
- B型肝炎ウィルス（HBV）による肝硬変、原発性肝がん
- 2013年04月　再生未来クリニック来院
- GcMAF　週2回
- 4サイクルの超音波治療　（3ヶ月、24回）
- 50g　高濃度ビタミンC　週1回
- 腫瘍は少し大きくなったが、QOL良好

MRI画像



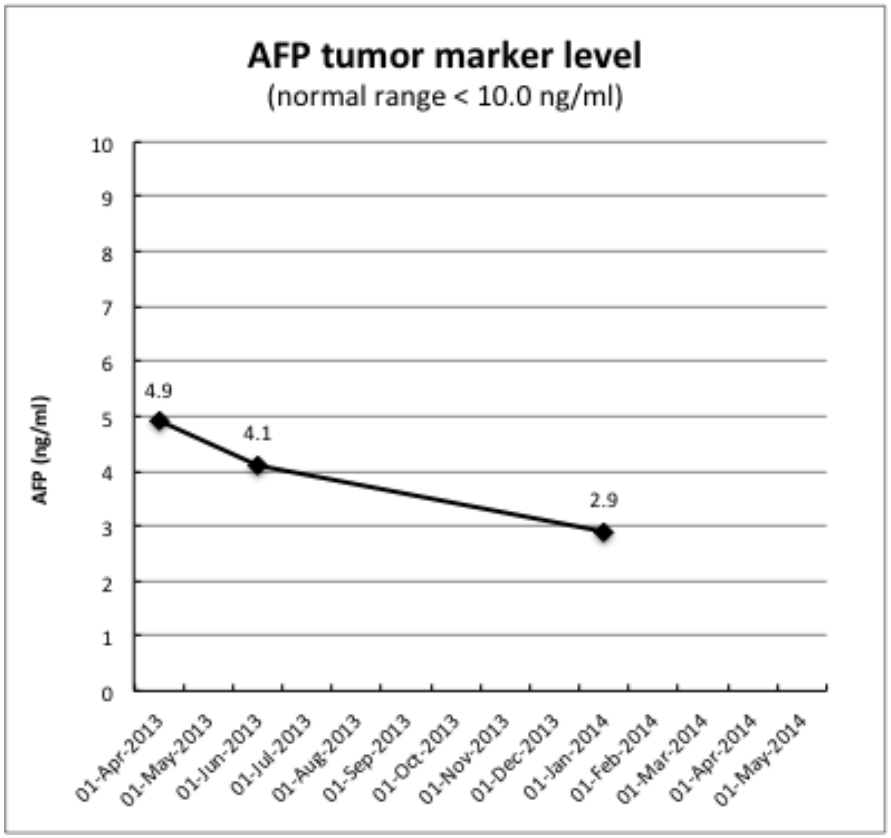
2012-12-06 MRI (before SDT)

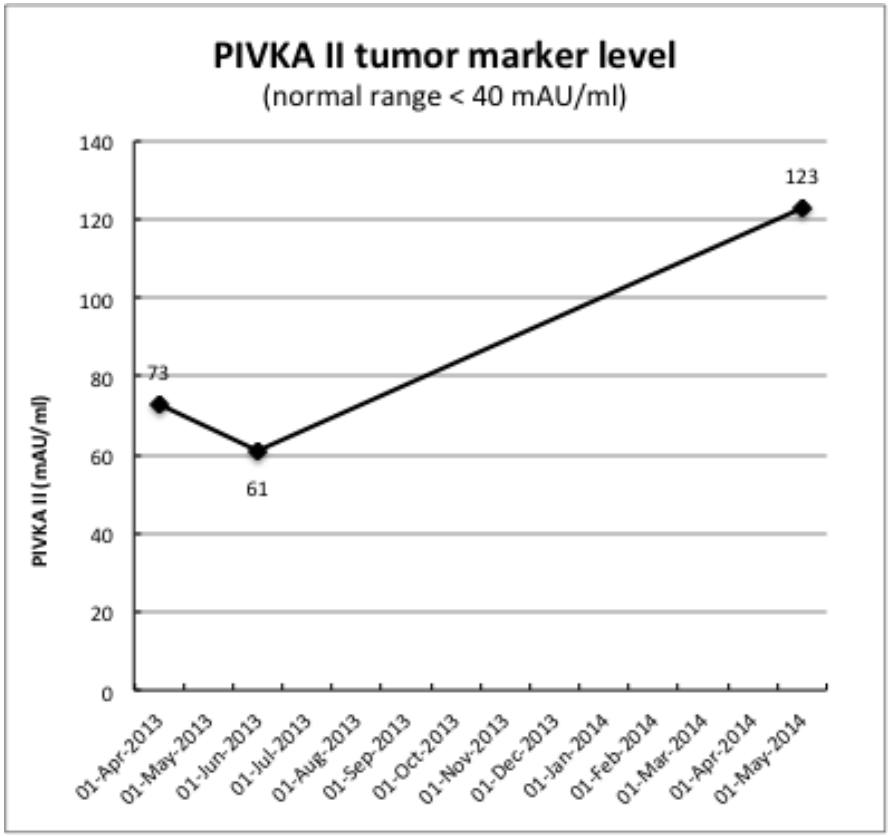


2014-08-01 MRI (after SDT)

1年半、腫瘍は少し大きくなるも著名な変化なし

腫瘍マーカー


AFP tumor marker level
(normal range < 10.0 ng/ml)
AFP (ng/ml)
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
4.9
4.1
2.9
01-Apr-2013
01-May-2013
01-Jun-2013
01-Jul-2013
01-Aug-2013
01-Sep-2013
01-Oct-2013
01-Nov-2013
01-Dec-2013
01-Jan-2014
01-Feb-2014
01-Mar-2014
01-Apr-2014
01-May-2014


PIVKA II tumor marker level
(normal range < 40 mAU/ml)
PIVKA II (mAU/ml)
140
120
100
80
60
40
20
0
73
61
123
01-Apr-2013
01-May-2013
01-Jun-2013
01-Jul-2013
01-Aug-2013
01-Sep-2013
01-Oct-2013
01-Nov-2013
01-Dec-2013
01-Jan-2014
01-Feb-2014
01-Mar-2014
01-Apr-2014
01-May-2014

乳がん

- 55歳　女性　：　右乳がん再発
- 大きな腫瘍を伴った多発リンパ節転移, 皮膚浸潤
- 皮膚浸潤を伴った左乳がん
- トリプルネガティブ　タイプ
- マレーシアで化学療法を拒絶、Sonophotodynamic therapy（SPDT）を含む統合医療を受けるため来日
- 超音波治療　16回
- GcMAF　週3回
- Mistletoe（ヤドリギ）　週3回

- 16回の超音波治療 （4週間）
- 一部の腫瘍が縮小し、柔らかくなる
- 右腕の可動性が増加　上方に動くようになった
- 強い右胸部の痛みが消える

11-Aug-2014

治療前

27-Aug-2014

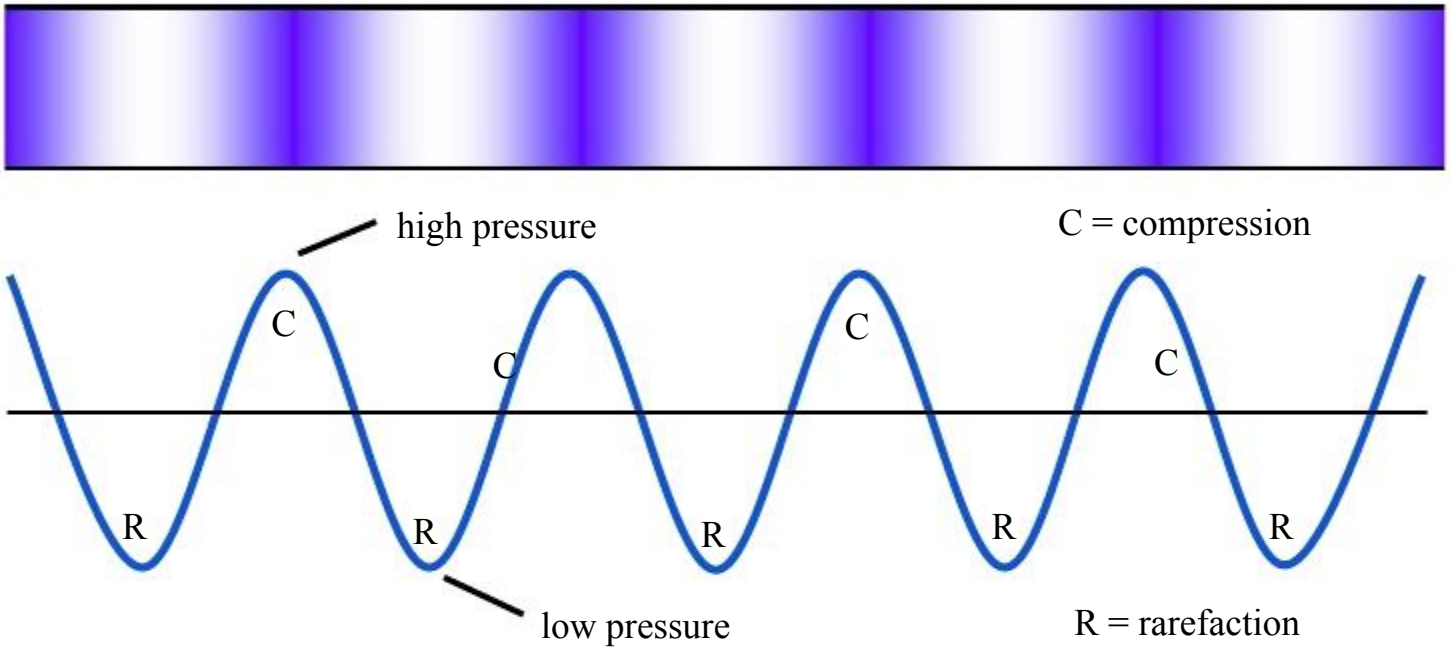
治療後
SDT：16回（4週間）後

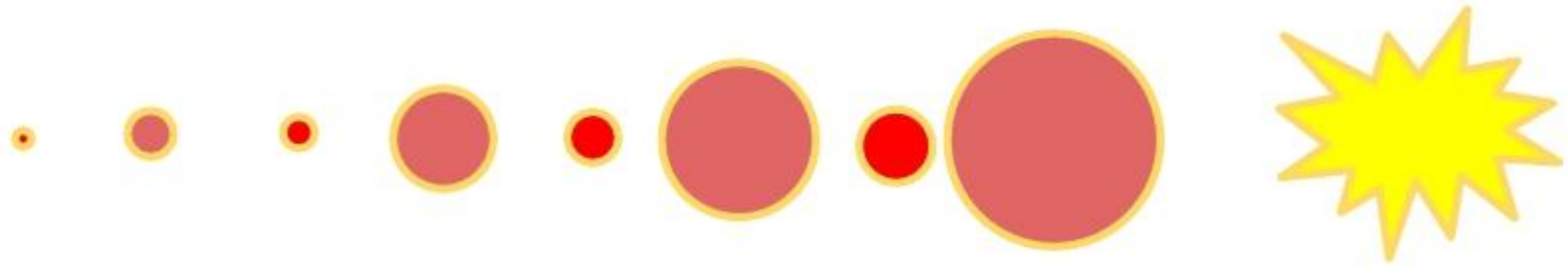
サンブロック姿の患者さん

- 治療中、および治療後5日間は、太陽光線を避ける
- 超音波治療を受ける患者さんの一般的ファッション
- 一般的に日焼けの副作用は少ないが、日焼け止めのクリーム使用も薦めている

超音波は疎密波

Ultrasound cavitation（音響キャビテーション）





気泡の生成

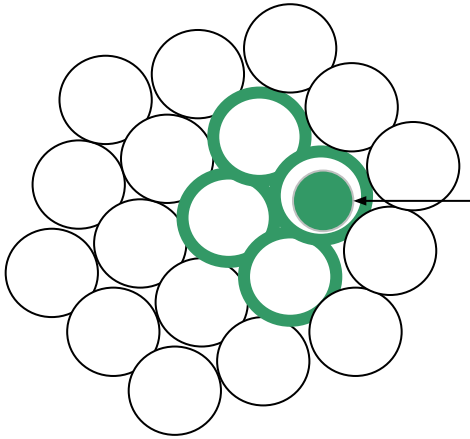
気泡の破壊

超音波治療法の原理

Step 1

感作剤を舌下で投与

Step 2



感作剤ががん細胞に結合する

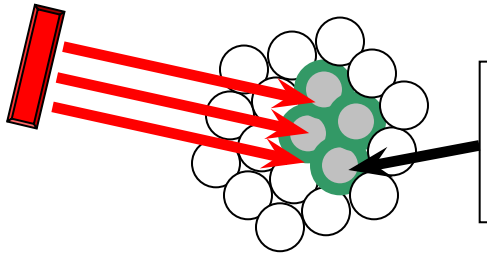
健常細胞　がん細胞　感作剤 (S)　死滅したがん細胞

酸素 – O_2　活性酸素– $^*O_2$

活性化した感作剤 ($^*S$)

Step 3

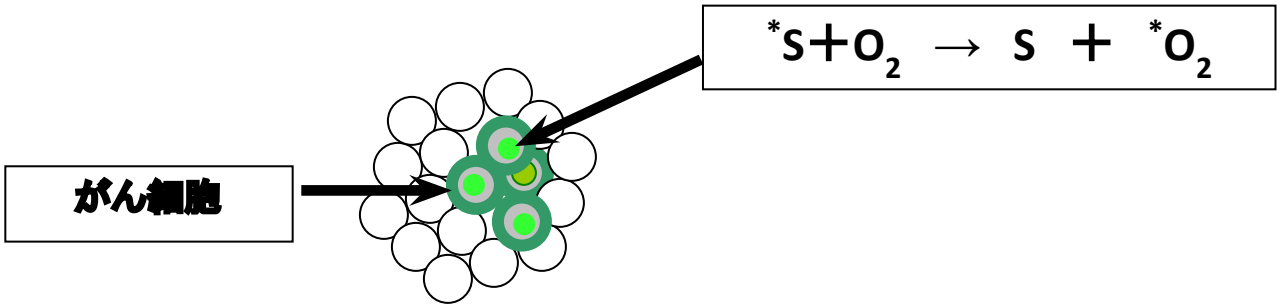
赤外線／超音波
(US)



感作剤が赤外線／超音波によって
活性化される

感作剤(S) ＋ 赤外線／超音波 → 活性化した感作剤 (*S)

Step 4



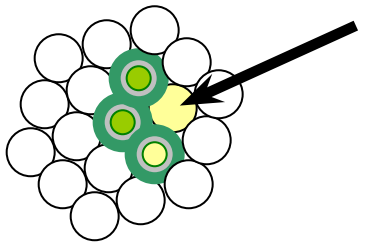
活性化した感作剤 (*S) ＋ 酸素 → 感作剤 (S) ＋ 活性酸素

健常細胞　がん細胞　感作剤 (S)　死滅したがん細胞

酸素 – O_2　活性酸素– $^*O_2$

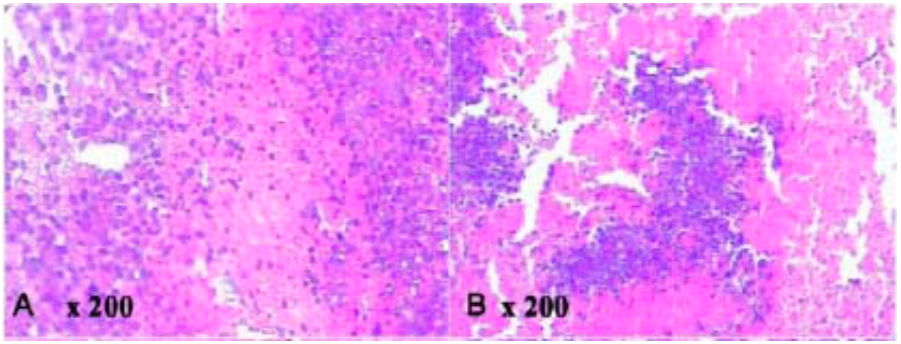
活性化した感作剤 ($^*S$)

Step 5



$*O_2$ が、がん細胞を酸化して破壊する

Step 6

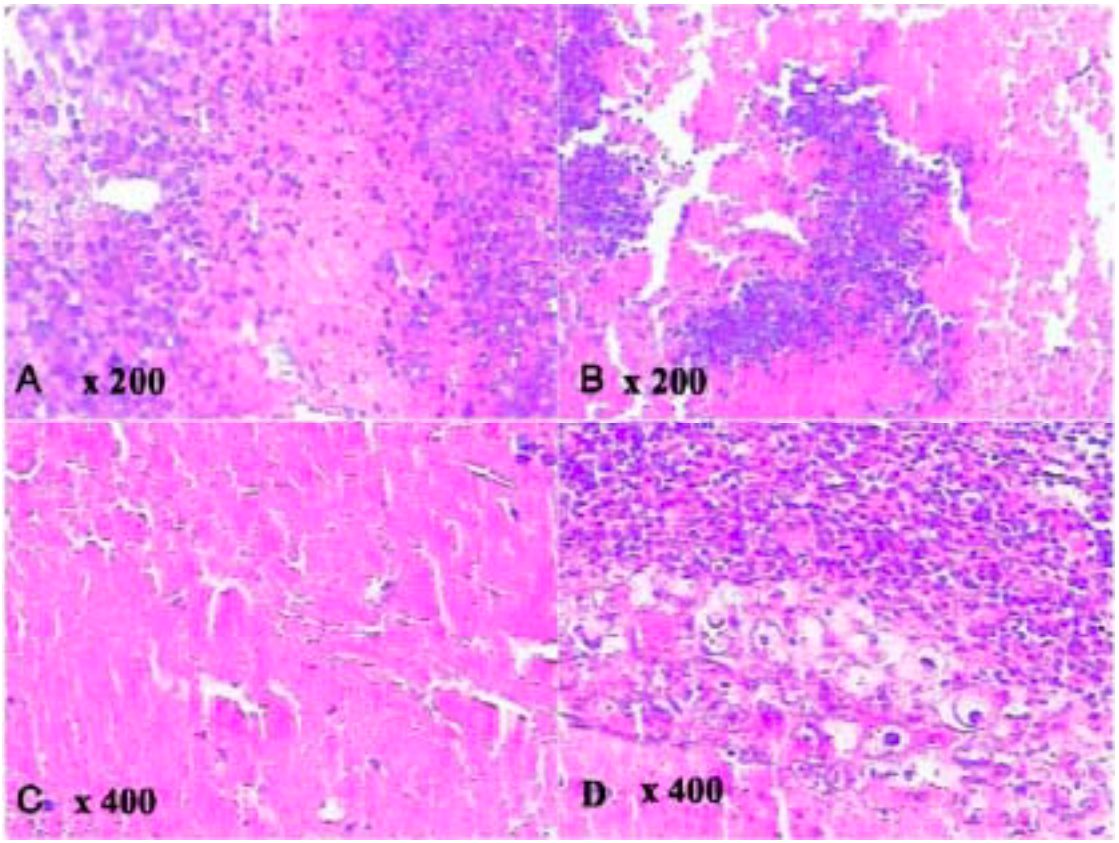


凝固壊死した腫瘍細胞

健常細胞　がん細胞　感作剤 (S)　死滅したがん細胞

酸素 – O_2　活性酸素– $*O_2$　活性化した感作剤 ($^*S$)

組織像　－　超音波治療は凝固壊死を引き起こす



薄切切片
A. 治療2時間後
B. 治療36時間後
C & D. 治療15日後

Fig. (4). Histological slices of the tumour in a group of mice sonnelux-1 plus ultrasound plus light exposure showing coagulated tumour cell necrosis, inflammatory changes and metamorphic tissue.
Slice taken 2 hours after treatment.
Slice taken 36 hours after treatment.
& D. Slices taken 15 days after treatment.

超音波治療法 (Sonodynamic Therapy: SDT)

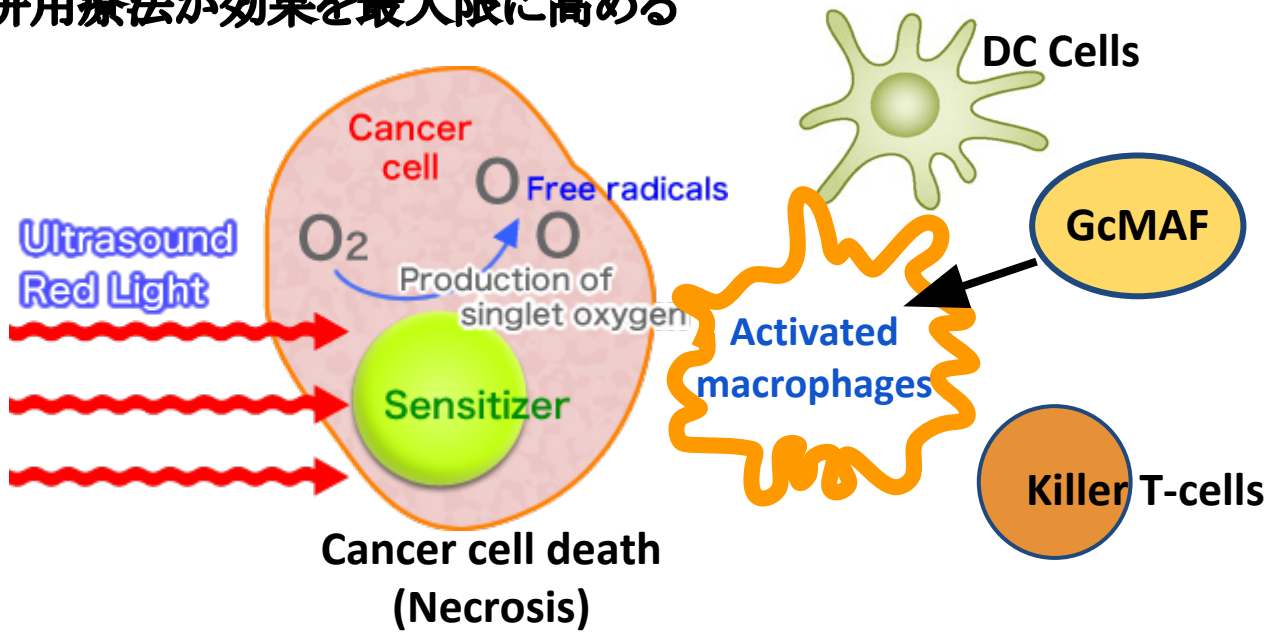
- 超音波治療は健常組織へのダメージを最小限に抑えた新しいがん治療法
- 光の透過は皮膚下3mmが限界である
- 低強度（診断用）超音波は、体内の奥深くまで届く
- いくつかの光感作剤は超音波によっても活性化される
  （超音波感作剤）
- 超音波感作剤は無毒性、投与量制限がない
- 非侵襲性で、目的のがんのみを標的にした治療

超音波治療法 (Sonodynamic Therapy: SDT)のメカニズム

- 超音波は物理学的エネルギー
  - Cavitation（気泡化）
  - Sonoporation（細胞膜の一過性穿孔）
  - Sonoluminescence（発光現象）
  - Ultrasonic microstreaming（微小ジェット流）

- 超音波感作剤が癌細胞のみに取り込まれる
- 超音波が取り込まれた感作剤に照射されると、一重項酸素などの活性酸素が発生する
- がん細胞のみ壊死する
- 壊死したがん細胞をマクロファージ、樹状細胞が貪食する

SDT + GcMAFの併用療法が効果を最大限に高める



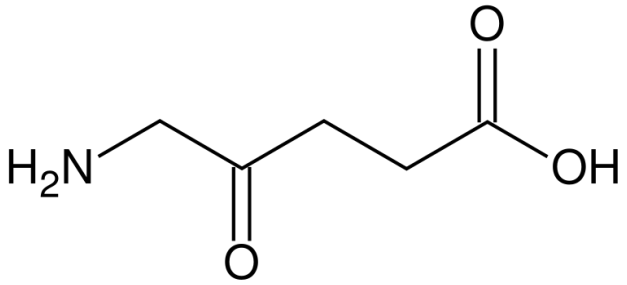
超音波治療の感作剤

ACT4211

- **光ダイナミック治療（Photodynamic Therapy：PDT）に用いられ、光感作性もある**

5-aminolevulinic acid (5-ALA)

- **全ての動植物に存在する天然アミノ酸**
- **脳腫瘍などの術中診断に用いられる**
- **光ダイナミック治療（Photodynamic Therapy：PDT）に用いられ、光感作性もある**

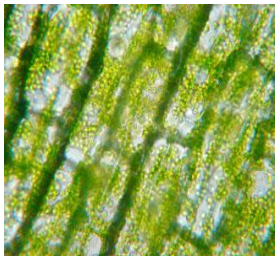


Wang X, *et al*., Integr. Cancer Ther. 7(2), 96-102, 2008.
Wang X, *et al*., Integr. Cancer Ther. 8(3):283-7, 2009.

再生未来で開発中の超音波治療の感作剤

Modified Tin Chlorin e6

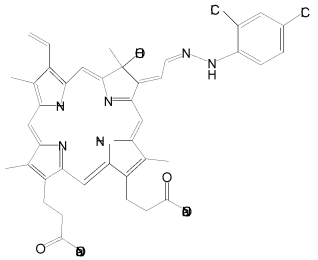
- クロレラのクロロフィルから抽出される
- 超音波だけでなく、光にも感作性がある



クロロフィル

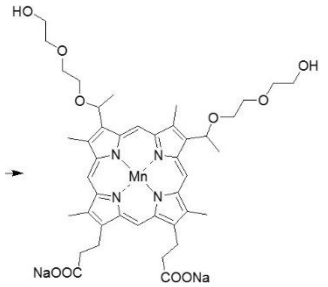
DCPH-P-Na（I）

- 難水溶性であるため、DMSOなどに溶解させて舌下で適用する
- 超音波だけでなく、光にも感作性がある



Mn-DEG-DP-Na

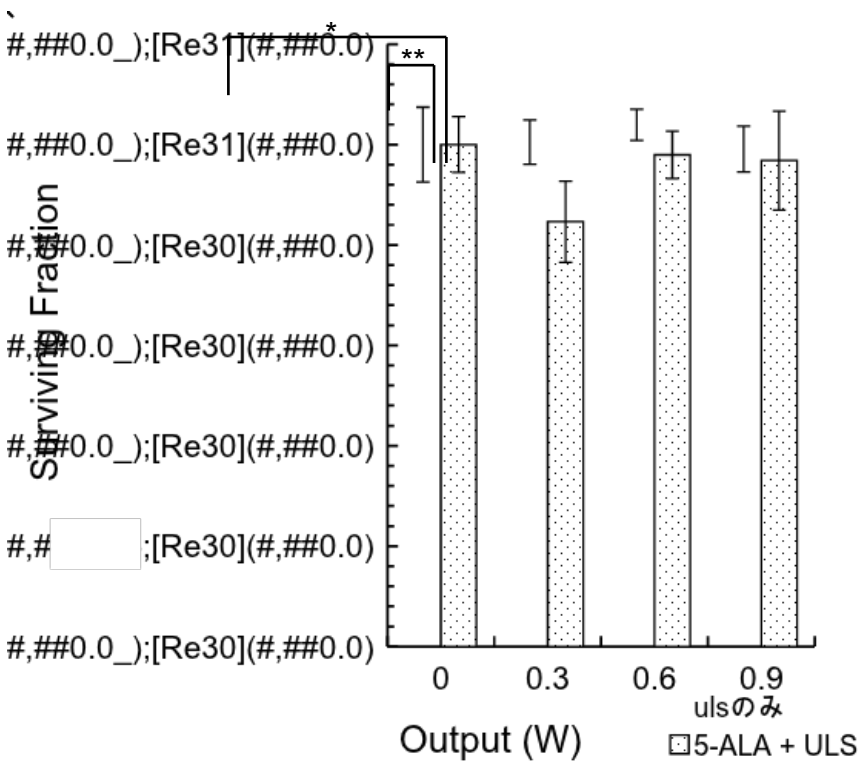
- 易水溶性であるため、舌下の他、点滴などの投与も可能
- 超音波だけに感作性があり、光には全く反応しない



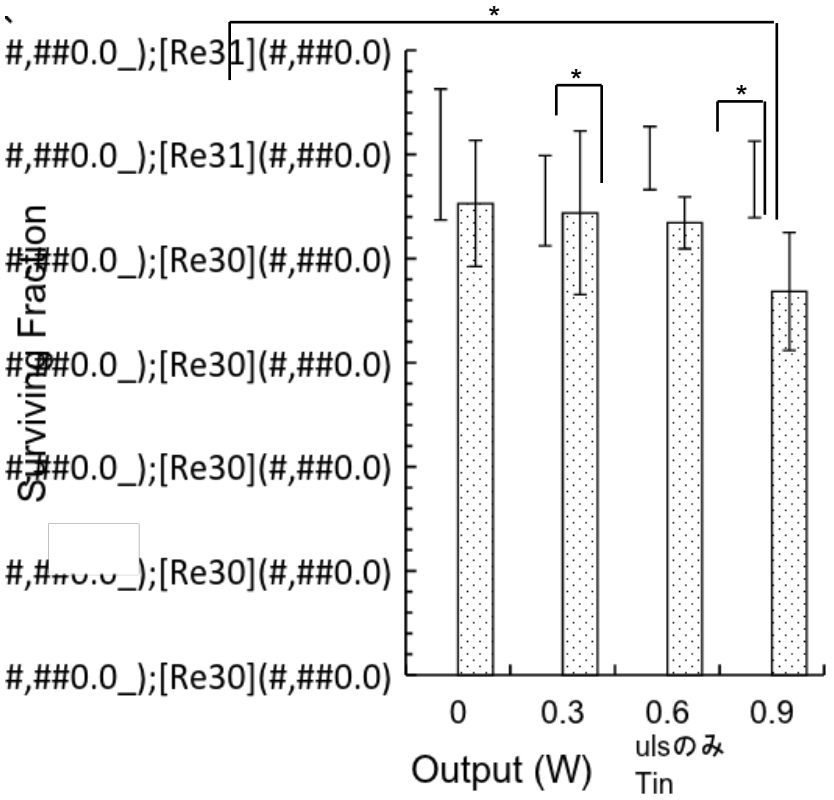
DEGA-SnCe6＜ACT4211改良＞

- 治療実績豊富なACT4211をより純化して、機能性を高めている
- 水溶性が高く、点滴・舌下など様々な投与方法に対応可能

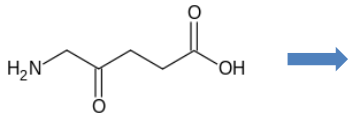
ALAおよびTin Chlorin e6の超音波増感による抗腫瘍活性



1) 96wellプレートに2.5×10^2 cells/wellのEMT6/KU細胞を播種
2) 5 h培養後、生食もしくは5-ALA (1 mM)を添加
3) 5 h培養後、PBSでwashし遠赤外光で保温しながら超音波を照射
4) 72 h培養後、WST-1試薬を添加し1.5 h反応させて吸光度測定



1) 96wellプレートに1.0×10^3 cells/wellのEMT6/KU細胞を播種
2) 24 h培養後、メイロンもしくはTin Chlorin e6 (0.5 mM)を添加
3) 3 h培養後、PBSでwashし遠赤外光で保温しながら超音波を照射
4) 24 h培養後、WST-1試薬を添加し3 h反応させて吸光度測定



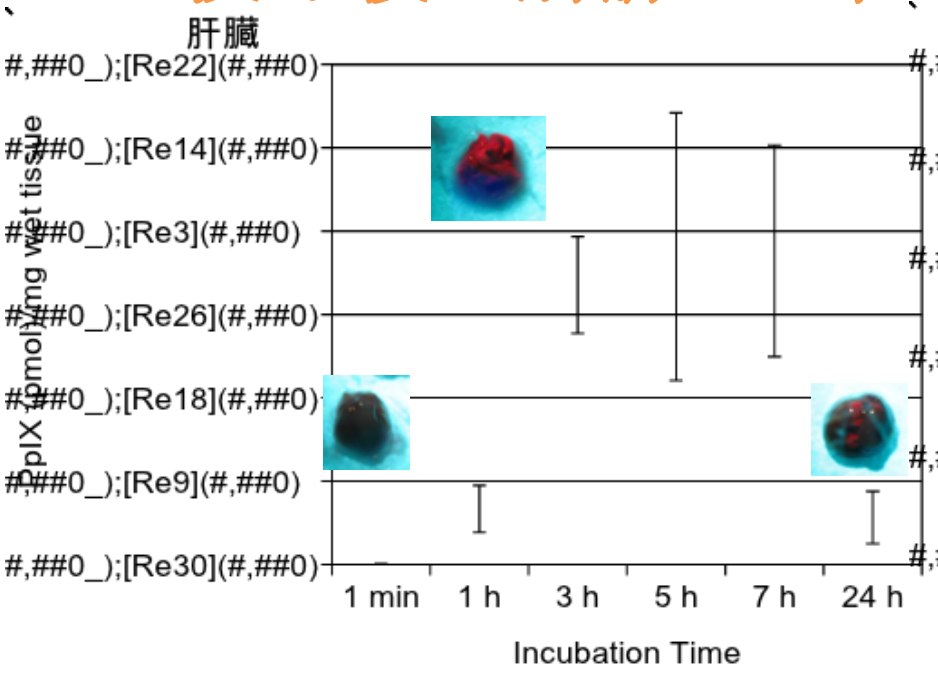
ALA

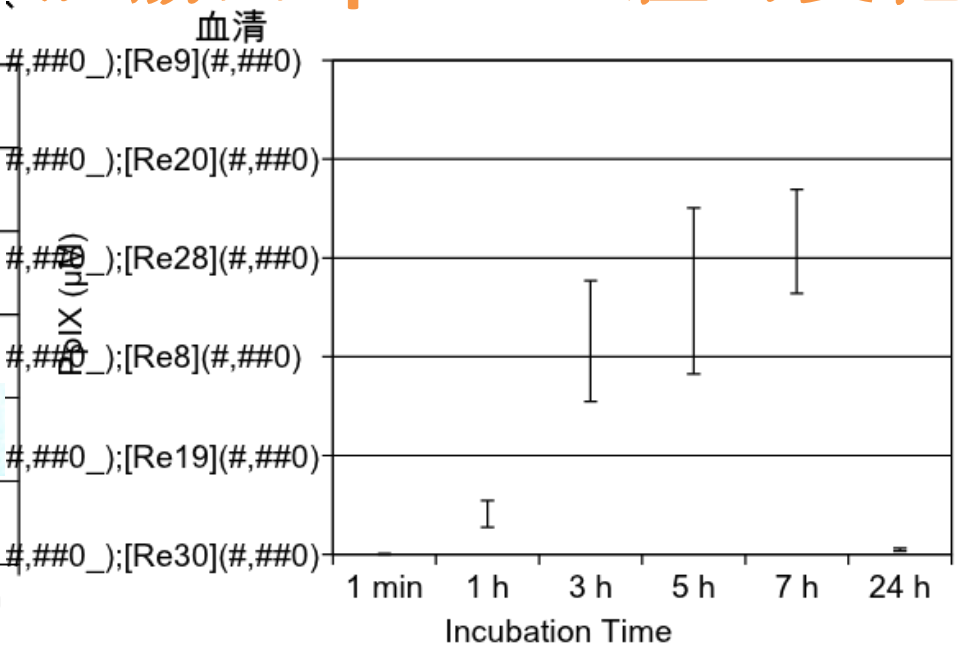
PpIX

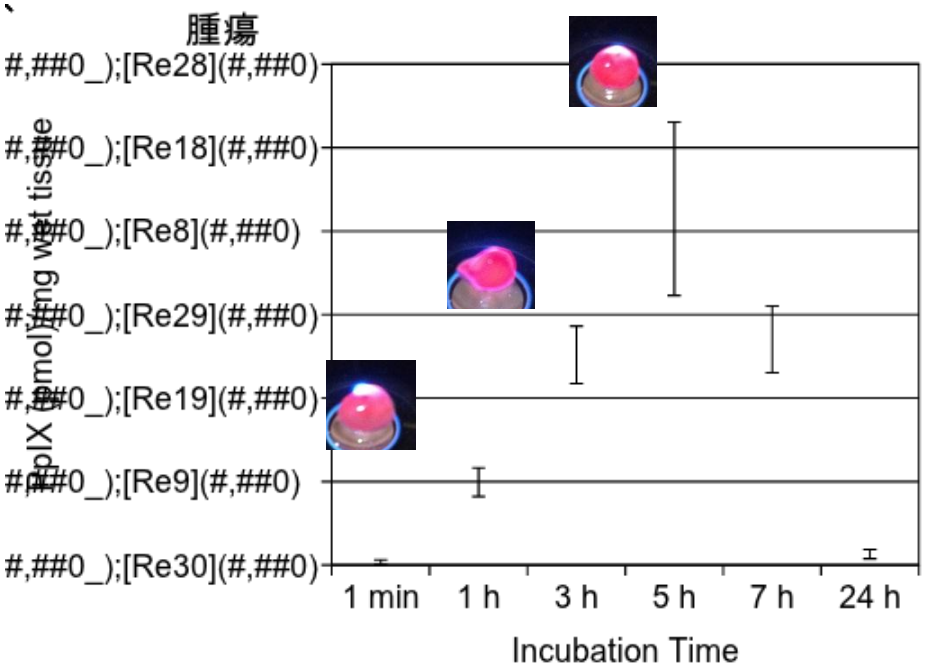
Probe: 6mm (0.184cm^2)
Frequency: 986 kHz
Duty Cycle: 20%
Irradiation time: 1 min

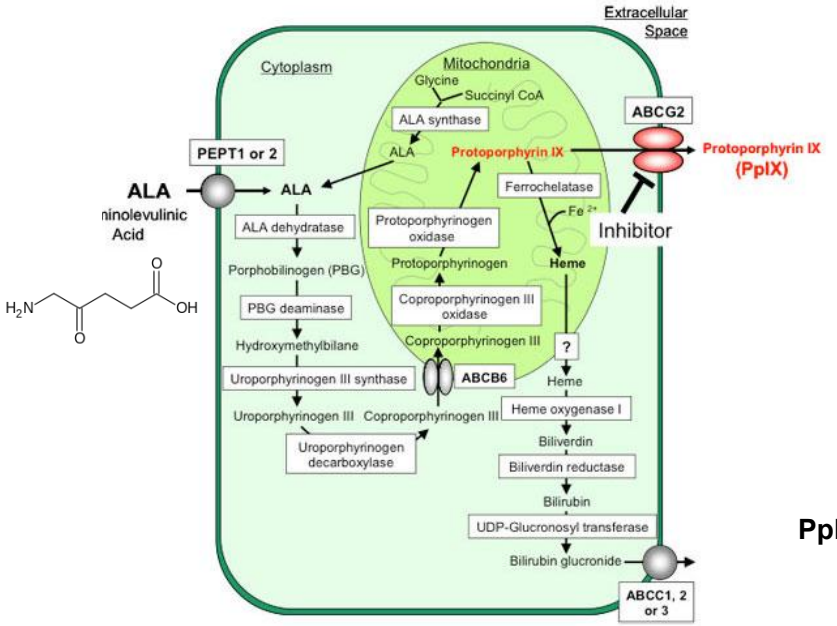
Tin Chlorin e6

ALA投与後の肝臓・血中・腫瘍内PpIX量の経時変化

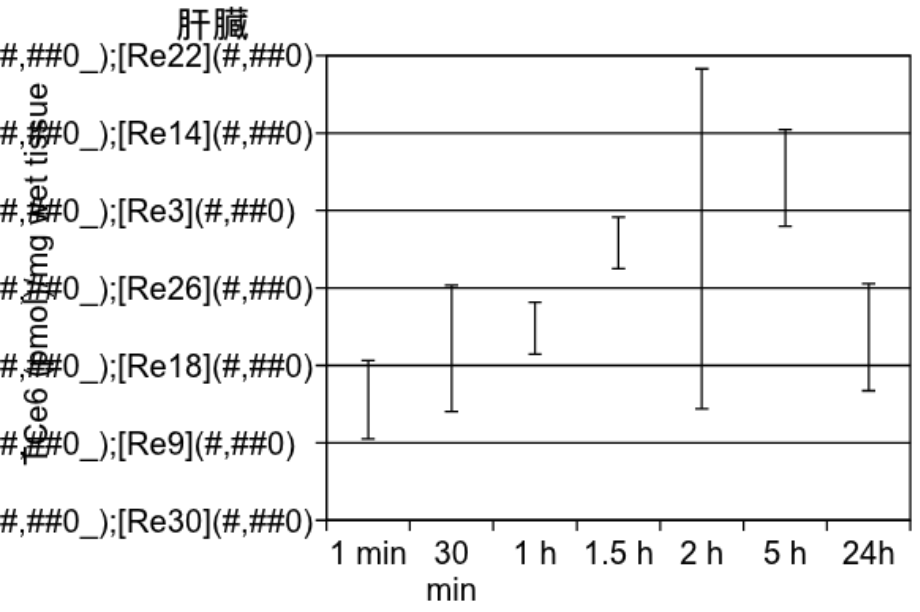


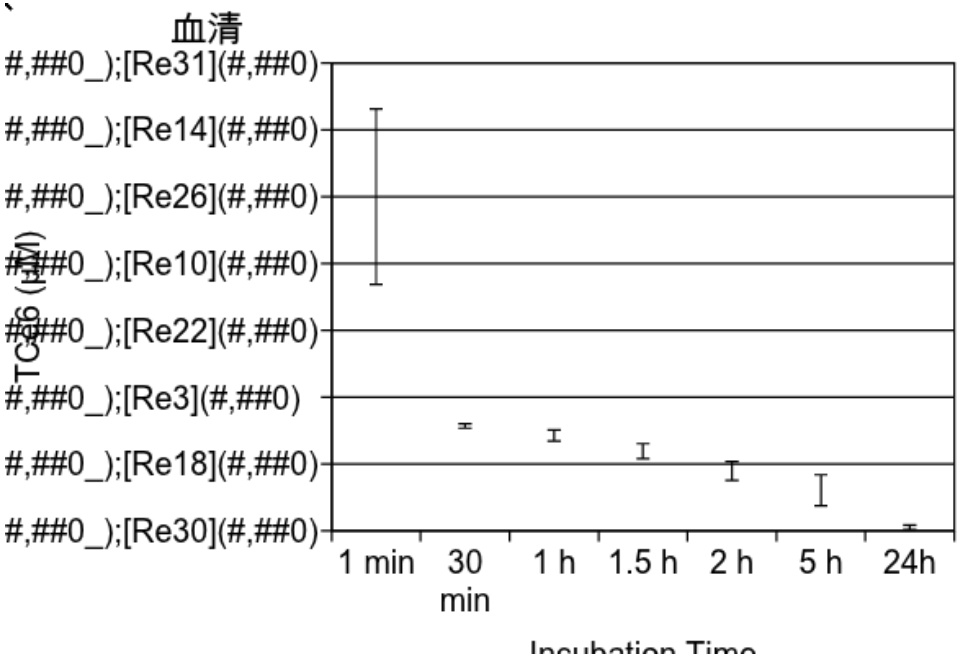


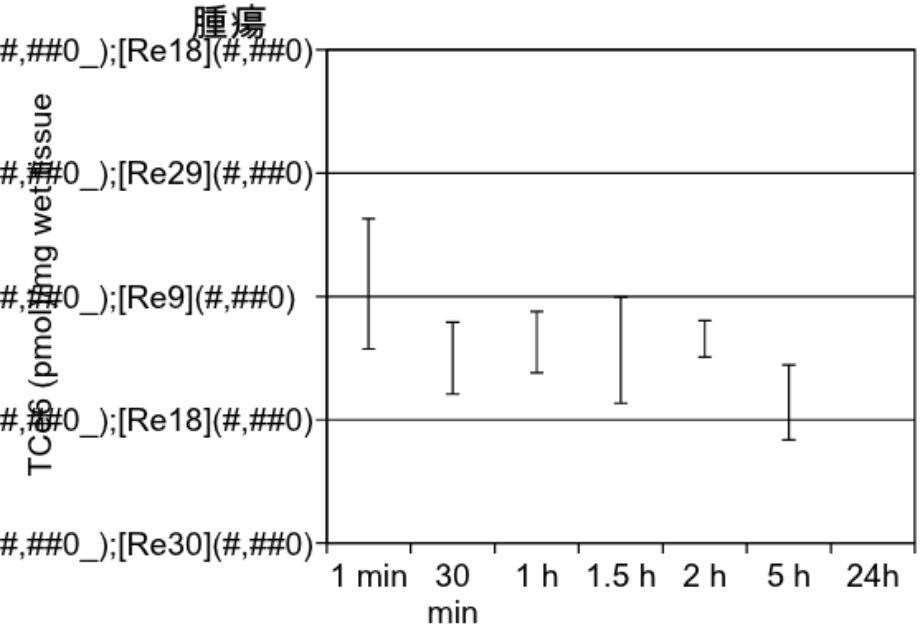


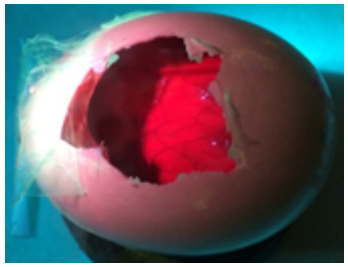


肝臓・血中・腫瘍内のTin chlorin e6量の経時変化





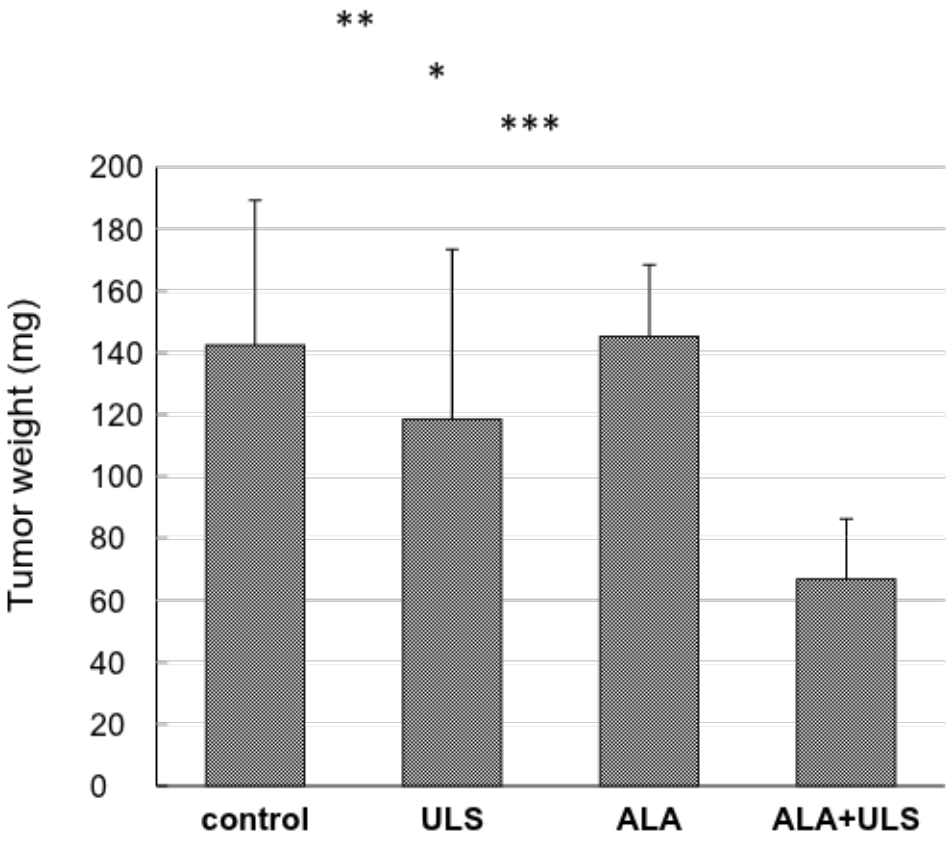


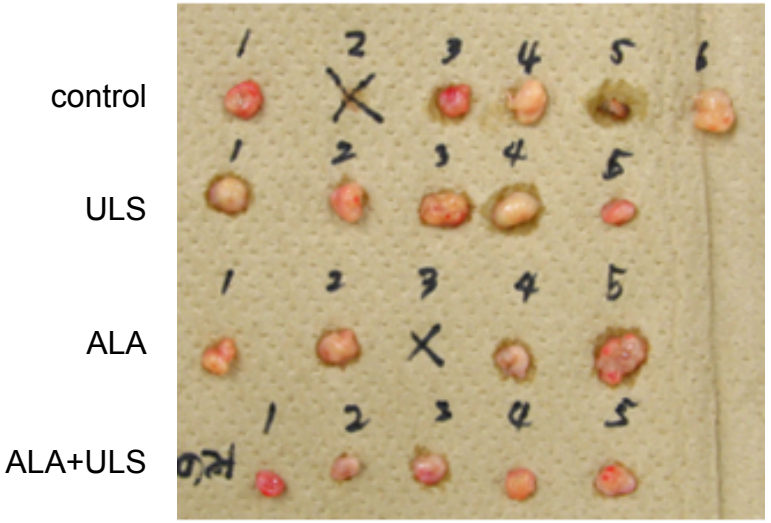


投与24時間後の鶏卵漿尿膜

Tin Chlorin e6 (TCe6)

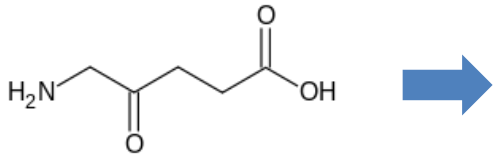
ALAと超音波の併用による*in vivo*抗腫瘍活性





※controlの5については形成不良のため棄却した

Prove: S
Output: 2.1 W
Frequency: 1 MHz
Duty Cycle: 50%
Irradiation time: 10 min



ALA　　PpIX

最新のSDTプロトコール

1. 感作剤の投与
2. オゾン治療
3. 超音波治療

- Day 1 ： ACT4211: 100mg舌下投与
- Day 2 ： オゾン療法、超音波治療、ACT4212: 100mg 舌下投与
- Day 3 ： オゾン療法、超音波治療
- Day 4 ： オゾン療法、超音波治療
- Day 5 ： もし可能ならオゾン療法、超音波治療

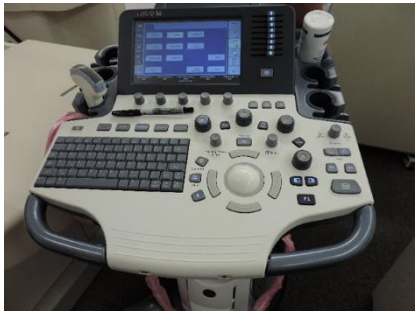
＊超音波治療中は、酸素2-3L/min吸入しながら施行
＊超音波治療中と治療後5日は太陽の光を避ける

HIFU（集束超音波）

超音波を焦点領域に集束させて、熱エネルギーおよびキャビテーションの作用により組織を壊死させる最先端の治療。

集束超音波治療法（HIFU：High Intensity Focused Ultrasound）は、体にメスを入れること無くガン細胞を破壊する高い治療効果を得ることができます。HIFUは三次元放射線（サイバーナイフ、ガンマーナイフなど）の超音波版と考えることができます。

HIFU装置



HIFUの原理

- 超音波を焦点領域に集束させて当てる
- 熱エネルギーおよびキャビテーションの作用によりがん組織を壊死させる
- 集束した1点以外のエネルギーは極めて低く、温度も上がらない
- 超音波の通過部や標的の周囲が熱により変性をきたすことはない
- 理論的には超音波通過部に気体や骨が介在しなければ、いかなる身体部分に対しても応用が可能

HIFU治療の様子

動画：3分

- Transducers with multielement array and concave focusing
- Multielement array technology ensures an even acoustic field
- 80 degree angle of convergence

Size of the focal point is smaller than 3mm x 3mm x 10mm

Transmitted from outside, focusing inside the body

Technical Principle

The High Intensity Focused Ultrasound (HIFU) therapy system has the ability to deliver high intensity focused ultrasound from an external source deep into tissue with a large convergence angle. The focus is oval in shape and is approximately 3 mm in diameter and 10 mm in length. The combination of thermal and mechanical (cavitation) bioeffects can result in cell death and tissue necrosis. The device is clinically used to treat both benign and malignant solid tumors.

Accumulating treatment model

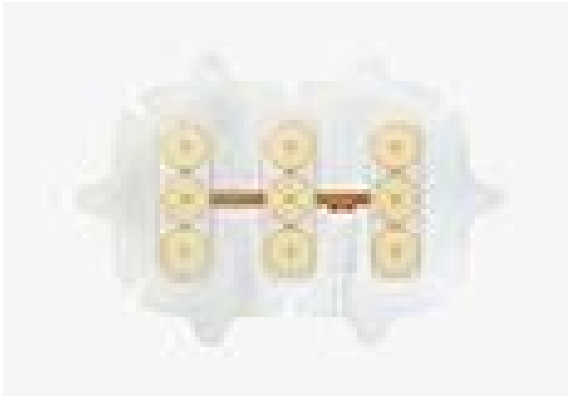
- 入射角80度：皮膚に近い病変でも治療可能
- 焦点は卵型：1回の照射野は3mmx3mmx10mm
- 2つのトランスデューサーにより、上下どちらからでも照射可能
- 病変をリアルタイムに観察可能
- 空間分解能が高い
- 動きのある腹部臓器においては、MRIより超音波ガイド下が優れている

超音波ガイド下HIFU治療の適応

- 肝がん
- 膵がん
- 腎がん
- 乳がん
- 前立腺がん
- 骨盤腔内腫瘍
- 軟部組織肉腫
- 骨肉腫
- 子宮筋腫

など

電場療法



http://www.novottftherapy.com/

人体内に電場を発生させ、局所的、または部分領域におけるがん細胞の急速な細胞分裂を抑制する。
このプロセスにより、がん細胞膜の物理的な破壊やアポトーシスを引き起こす。

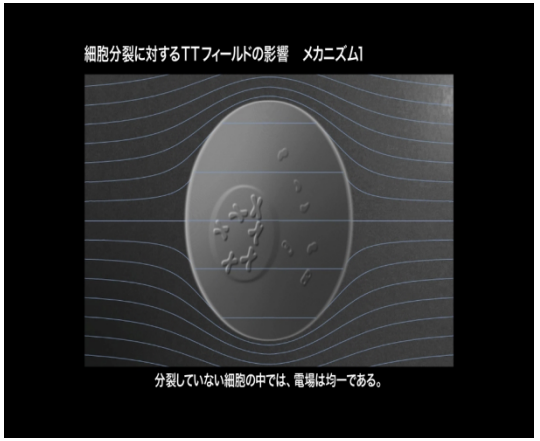
電場療法のメカニズム：一般

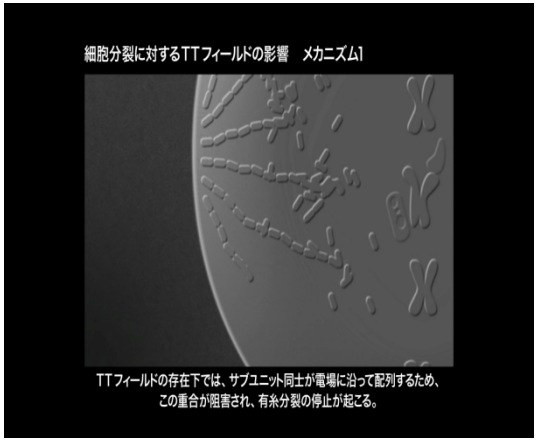
- 弱い中間周波数の交流電場をがんに向けて持続的に発生させる
- 電気が流れている周囲には必ず電場が生じている
- 電場は電荷(それぞれの物体や粒子などが持つ電気)を持つものを引き寄せる
- 例えると重力のような存在
- 早く増殖するがん細胞の分裂を抑える

電場療法のメカニズム：細胞レベル-1

- 分裂していない細胞の中では、電場は均一である
- 細胞分裂は、核が複雑な過程をたどって分裂する有糸分裂（mitosis)と細胞質が2つに分かれる細胞質分裂（cytokinesis)に分けられる
- 有糸分裂の初期段階として、主に微小管（microtuble)の重合により、紡錘体(spindle)の形成が開始される
- 電場の存在下では、微小管どうしが電場に沿って配列するため、この重合が阻害され、有糸分裂の停止が起こる

分列中期：微小管の構築阻害→アポトーシス

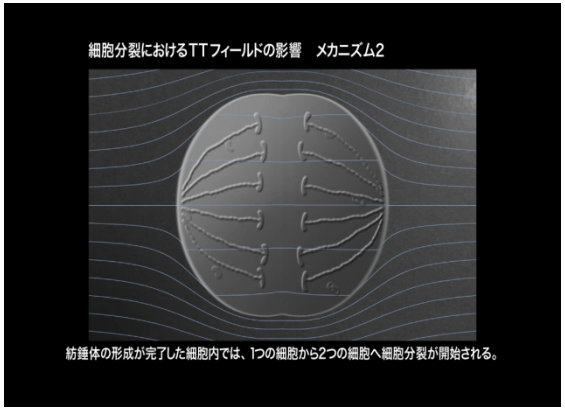


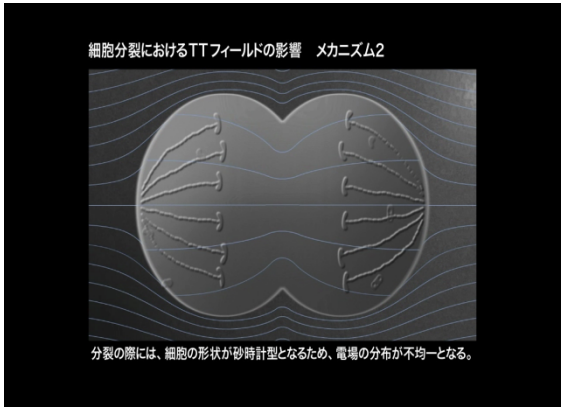


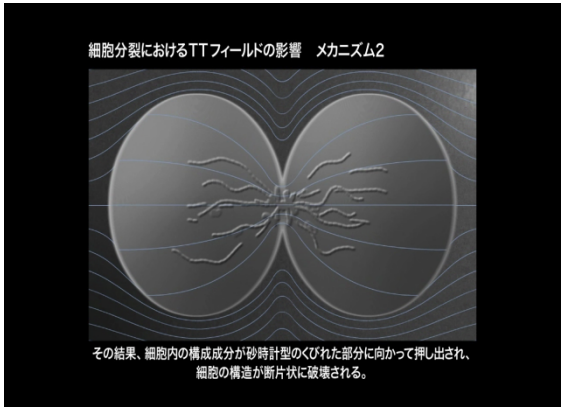
電場療法のメカニズム：細胞レベル-2

- 紡錘体の形成が完了した細胞内では、一つの細胞から2つの細胞への細胞分裂が開始される
- 分裂の際は、細胞の形状が砂時計型となるため、電場の分布が不均一となる
- その結果、細胞内の構成成分が砂時計型のくびれた部分に向かって押し出され、細胞の構造が断片的に破壊される

分列終期：細胞内高分子、小器官のくびれへの移動→細胞の破壊

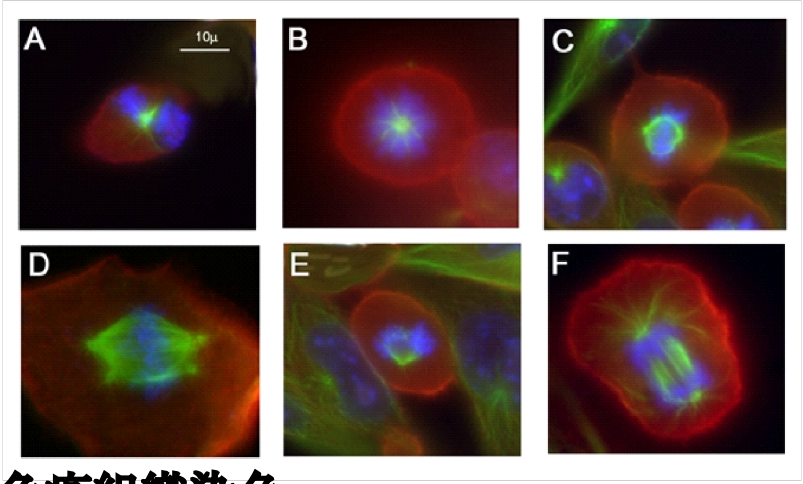






微小管構築の阻害とのアポトーシスの例

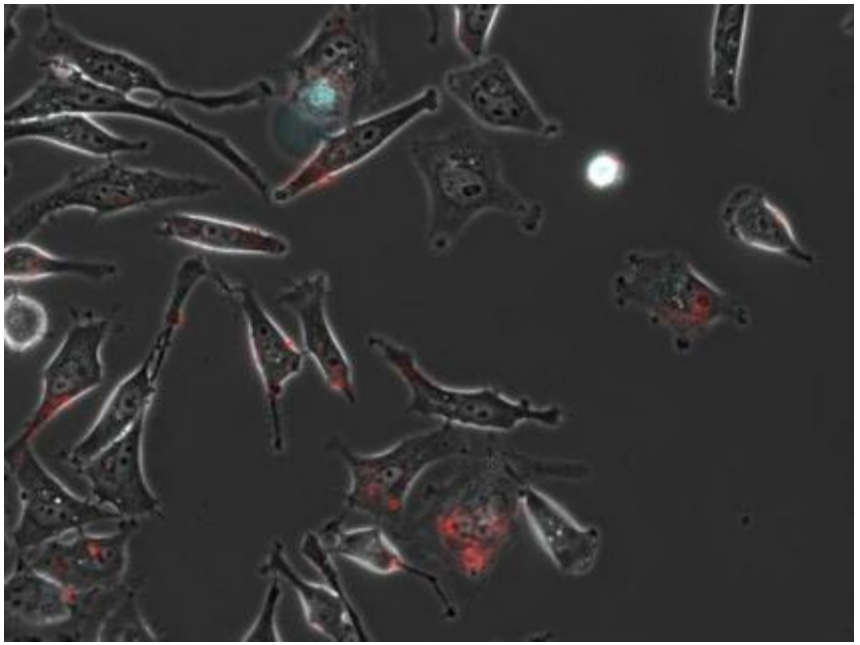
異常な紡錘体の形成による微小管構築の阻害



免疫組織染色
電場処理した細胞の異常な有糸分裂像

微小管 (緑)、アクチン (赤) 、DNA (青)

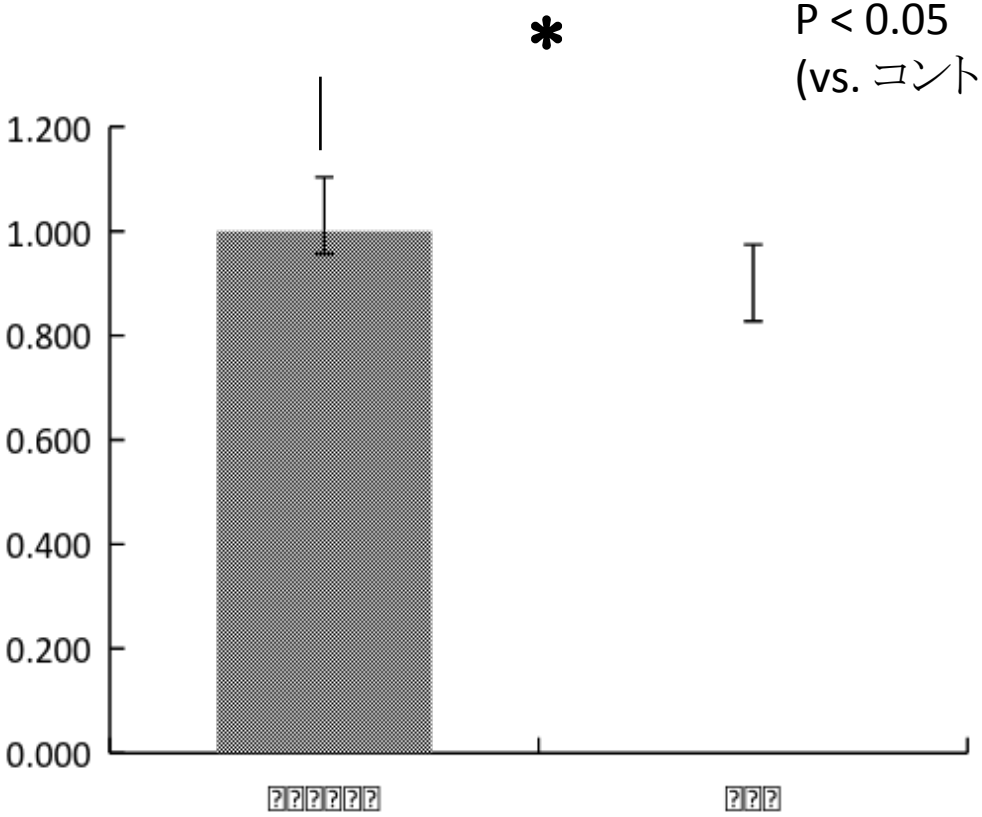
アポトーシス



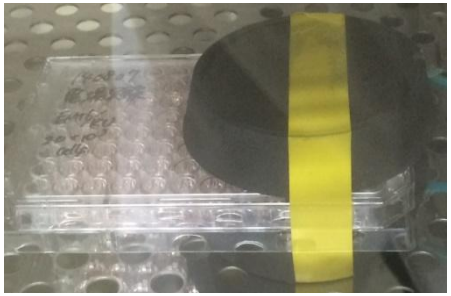
アポトーシスによって引き起こされる細胞膜の変化を検出するプローブであるアネキシン染色（赤）

Kirson et al., *Cancer Research*, May 2004

電場照射による抗腫瘍活性



P < 0.05
(vs. コントロール)



1) 96ウェルプレートにEMT6/KU細胞（2.0×10^3 cells/well/100 μL）を播種
2) 24h培養後、120kHz, 1.4V/cmの条件で18h交流電磁場処理
3) 18h培養後、WST-1試薬を10 μl添加して1.5h反応させて吸光度測定

電場療法の適応

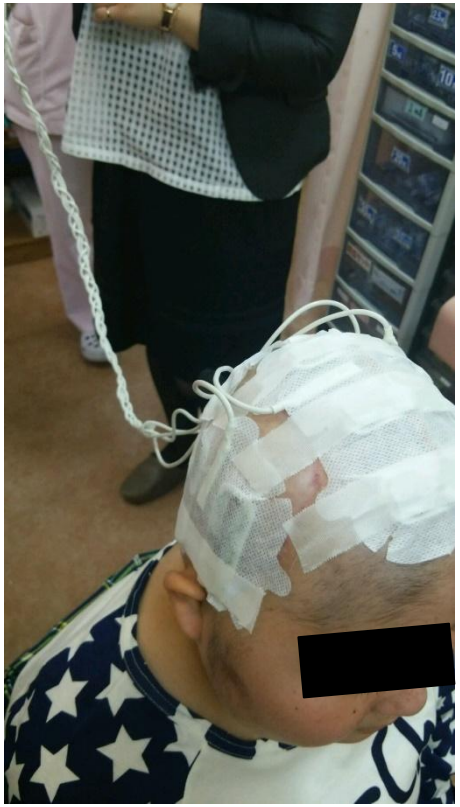
- 悪性膠芽腫
- 肺がん
- 乳がん

に臨床治験されている

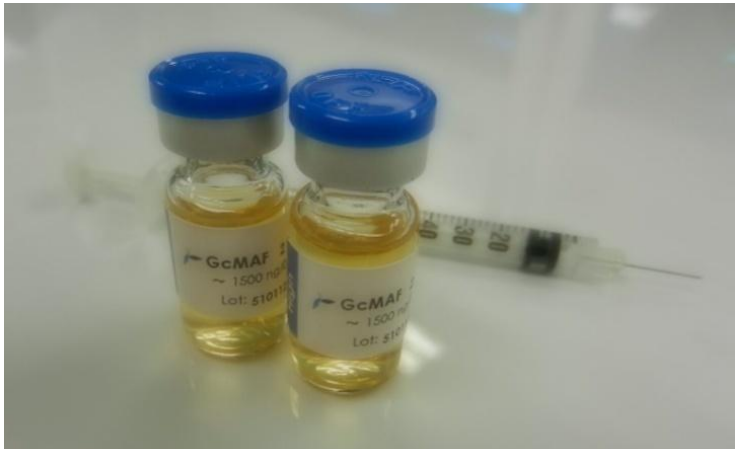
- 頭部悪性腫瘍、
- 頸部のがん、
- 胸部のがん、
- 上腹部のがん、
- 骨盤腔内がん、
- 腎尿路系がん

など

電場治療の様子



マクロファージ活性化療法（GcMAF含有血清）



眠っている免疫細胞（マクロファージ）を活性化するGcプロテインを前駆物質とするマクロファージ活性化因子GcMAF含有血清を用いた治療。
第一世代から第三世代のGcMAFがある。

イスラエル高等裁判所でのケース（Zeev Effraimさん）

- 慢性閉塞性肺疾患（Chronic Obstructive Pulmonary Disease ：COPD）
- 急性呼吸不全（挿管とベンチレーション）2013年12月
- うっ血性心不全（Congestive Heart Failure：CHF） 制限型
- 高血圧症
- 肝硬変D/T 慢性C型肝炎ウィルス（最大、1mlあたり10億）
- 糖尿病(DM)タイプ2(HbA1c <7)
- 膝上切断＋肺転移を伴う悪性肉腫による肺切除
- 退役軍人

Dr. EyalからのEmail

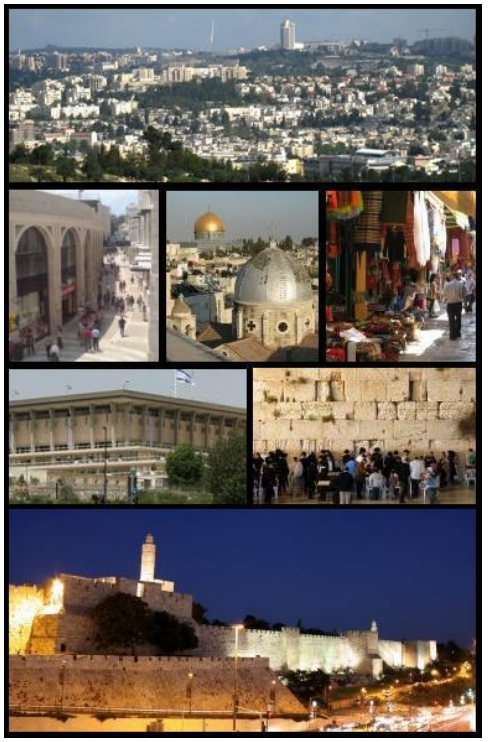
The story of Mr Zeev Effraim is that he asked to get financial support for GcMAF and ozone therapy from Ministry of Defense: Veterans Handicap Rehabilitation Organization. He was refused, so he applied to the Supreme Court of Israel. The high court judge asked Prof. Ran Oren, head of gastroenterology and liver diseases in Haddassah university hospital in Jerusalem to give professional medical review on this subject. After he learned the subject, checked Mr Zeev Effraim, and consulted with colleagues from around the world he concluded that in all his career of more than 30 years, he never saw a patient with such severe liver disease due to Hepatitis C Virus (HCV), who survived like Mr Zeev. His virus count was up to 1 billion viruses in every cc of blood!!

Ran Oren教授

Hadassah 大学病院

Prof. Ran Oren reported that he can't see any explanation for this miraculous recovery but the use of GcMAF he received from Dr Eyal Attias. And his recommendation was to continue this treatment until full recovery.

- 患者はイスラエルのDr, Eyal Attiasを受診
- C型肝炎ウィルスによる重篤な肝疾患
- 膝上切断＋肺転移を伴う悪性肉腫による肺切除
- COPD、うっ血性心不全(CHF)、高血圧症、糖尿病(DM)タイプ2(HbA1c <7)
- 転移腫瘍は縮小し、血中のC型肝炎ウィルスレベルが1mlあたり10億から1.8億まで低下



エルサレム

- この良好な効果は、GcMAFとオゾン療法による統合治療によるものであると考えられる
- しかし、イスラエル防衛省(Israeli Ministry of Defense Veterans Handicap Rehabilitation Organization)は、財政援助を拒絶
- 患者はイスラエルの裁判所に訴えた

イスラエルの高等裁判所

- 高等裁判所はエルサレムのHadassah大学病院のRan Oren教授に医学的な見解を求めた

- 教授は世界中の共同研究者に相談した

- 教授は30年以上の治療実績において、このようなC型肝炎ウィルス血症による重篤な肝疾患の患者が回復することは経験したことが無いと結論を下した

- この奇跡的な回復が確認された後、高等裁判所はイスラエル防衛省の財政援助により、完全に回復するまでの治療継続をするように判決を下した

GcMAF研究開発に携わる研究者たち

山本　信人　博士

堀　均　博士

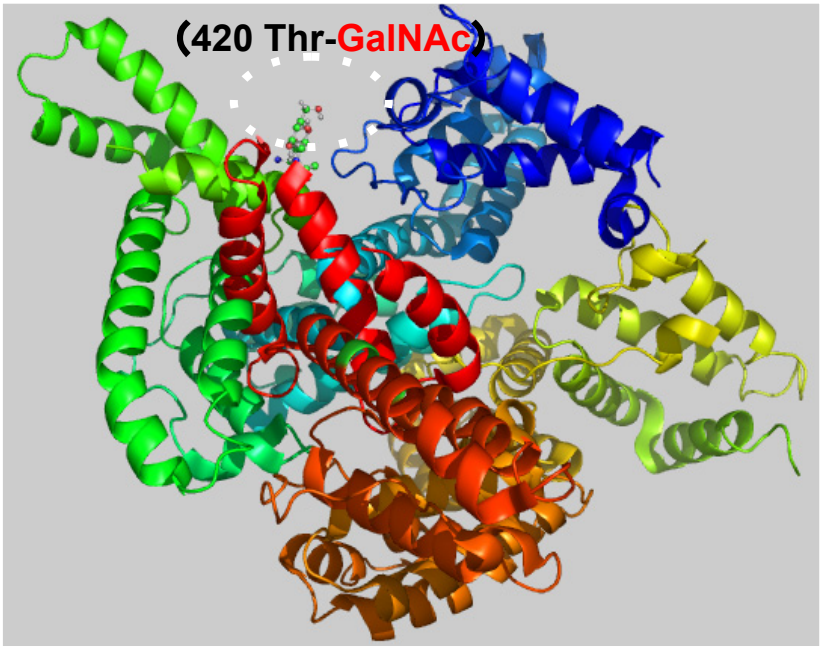
宇都　義浩　博士

Working together...

GcMAF研究開発の歴史

1991	山本信人先生、GcMAFを発見する
1992	山本信人先生、徳島大学の堀均先生を訪問する GcMAFの研究が徳島大学で開始される
1998	宇都義浩先生が研究チームに入る
2002	最初の研究論文が発表される（第一世代GcMAF）
2010	徳島大学と再生未来が、より進化した第二世代GcMAFの共同研究開発を開始する
2011	第二世代GcMAF を再生未来の細胞培養センターで臨床用に製造し、臨床研究を開始する
2012	徳島大学、GcMAF研究を開始して20年が経つ
2013	徳島大学と再生未来の共同研究開発の成果を、Anticancer Research に2報、論文発表する
2013	再生未来において、第二世代GcMAFの適用症例が1000例を超える
2014	Anticancer Researchに論文3報を発表

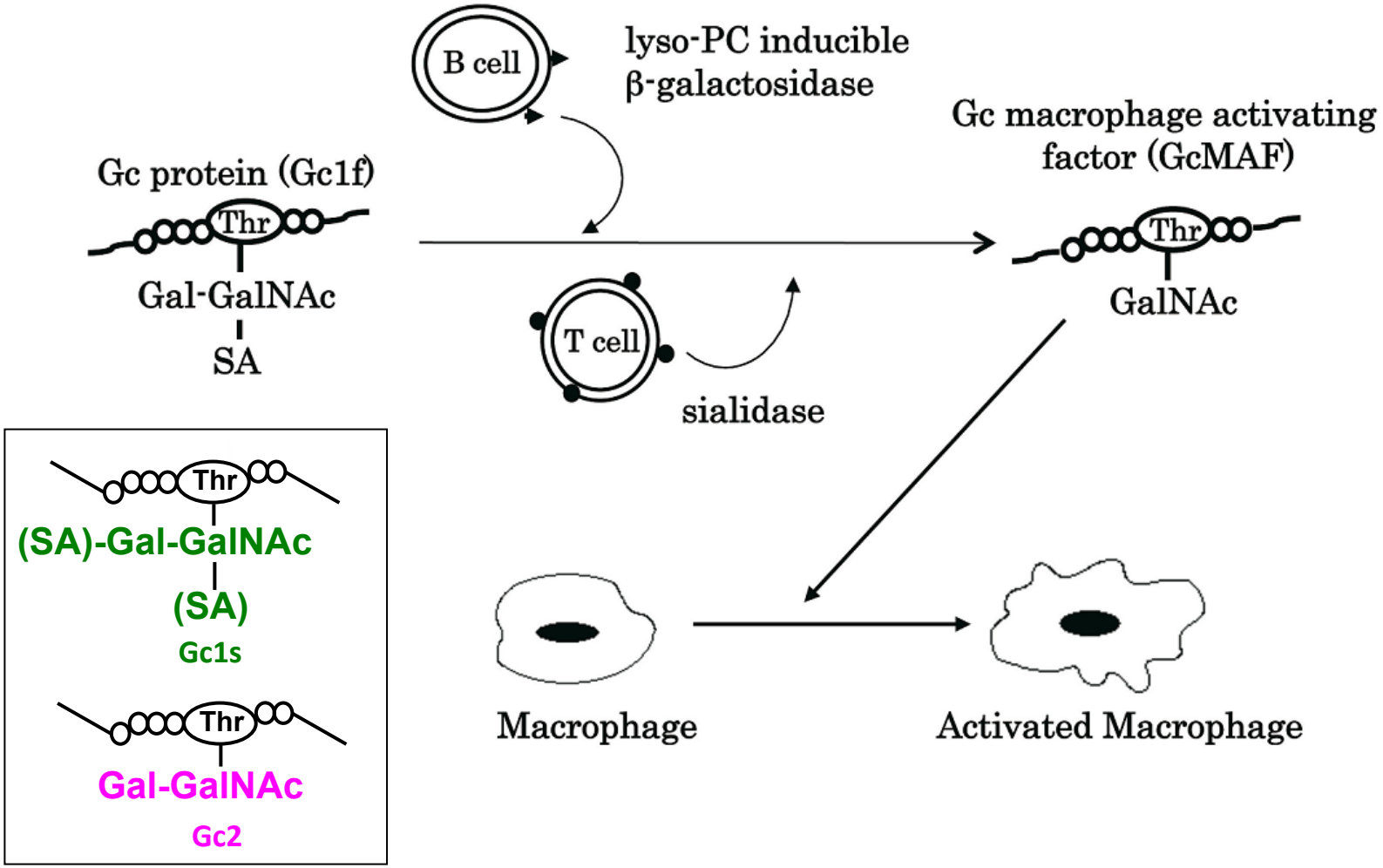
GcMAFの糖鎖構造の違いによるサブタイプ



Gc subtype	Gc1f	Gc1s	Gc2
Oligosaccharide	418 or 420 Thr Gal-GalNAc SA	418 or 420 Thr Gal-GalNAc (α-Man or SA)	418 Thr Gal-GalNAc

GalNAc: N-acetylgatactosamine
Gal: Galactose
SA: Sialic acid (N-acetylneuraminic acid)
Man: Mannose

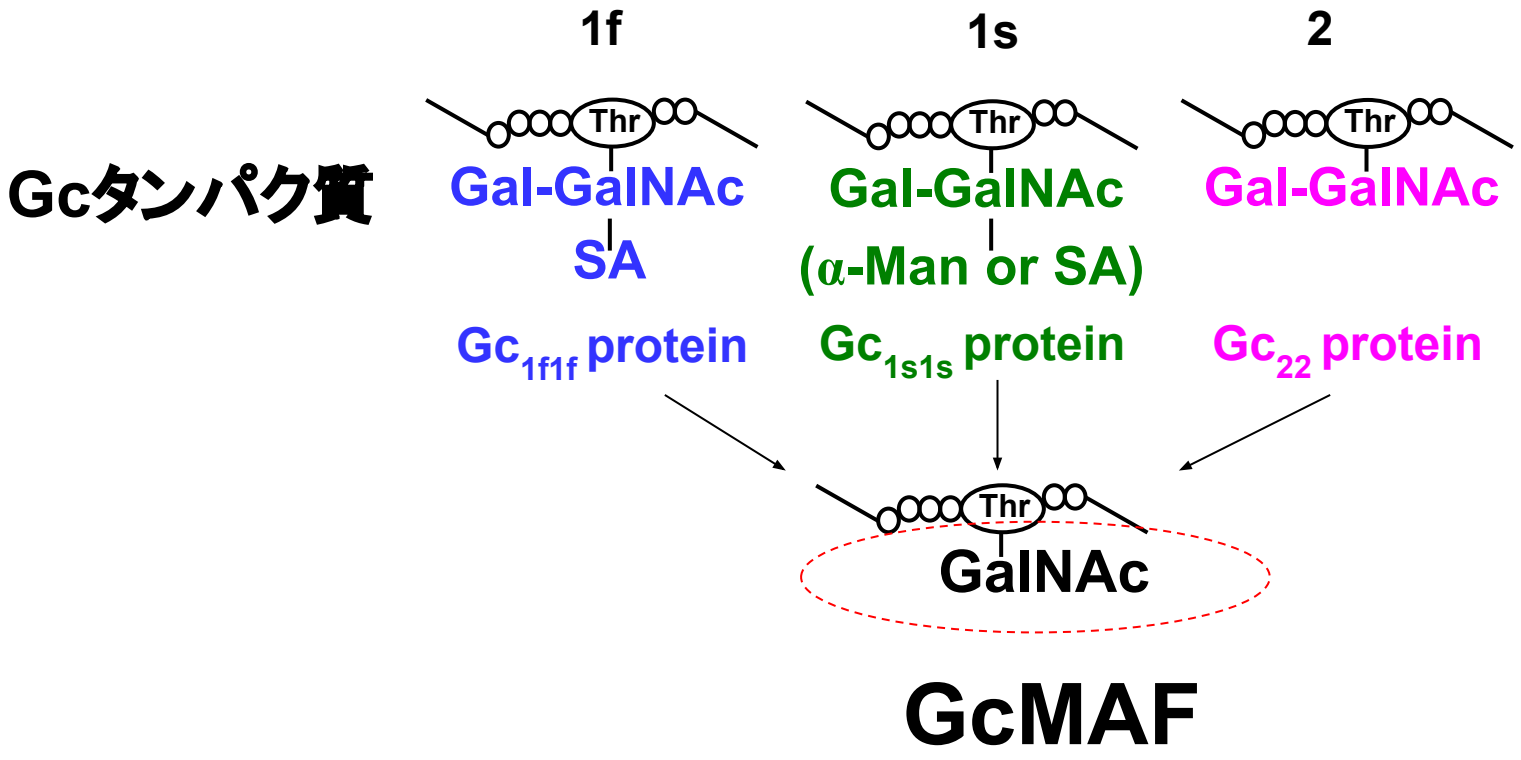
Gc タンパク質からGcMAFへの変換



N. Yamamoto, *et al*., *J. Immunol.,* 151, 2794-2802, 1993.

第二世代GcMAF の設計

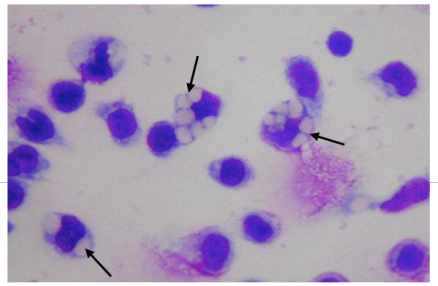
Gc タンパク質のすべてのサブタイプにおいて、マクロファージ活性化能に重要なGalNAcが露出するように、特殊な酵素処理を行う。



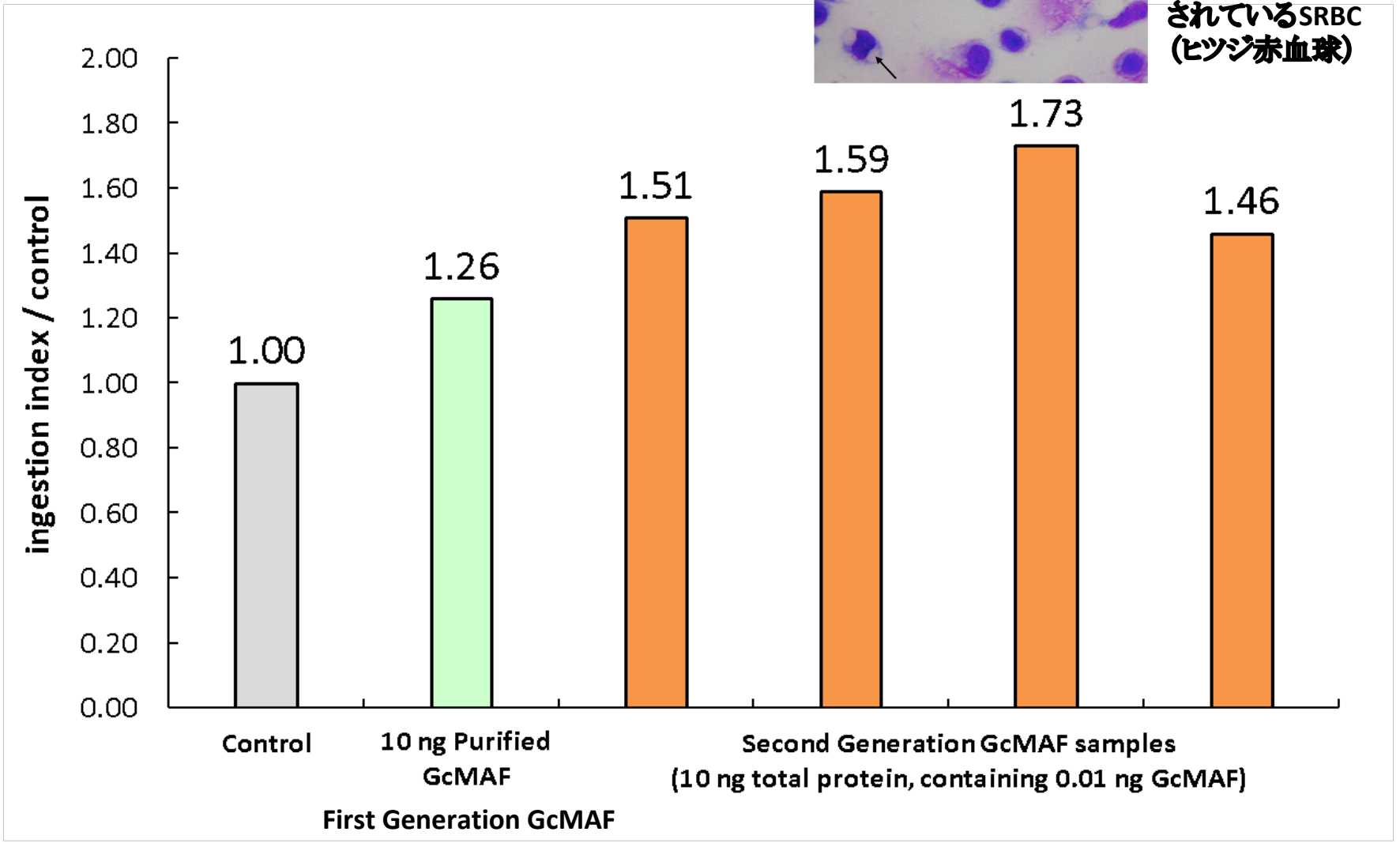
GcMAFの生理活性

- 貪食活性化能の亢進
- スーパーオキシド産生の増加
- 血管新生の阻害
- 抗腫瘍活性の促進
- 血中の単核球数の増加
- 樹状細胞成熟促進

貪食活性化能の亢進



マクロファージに貪食されているSRBC（ヒツジ赤血球）



第一世代GcMAFによるスーパーオキシド産生の増加

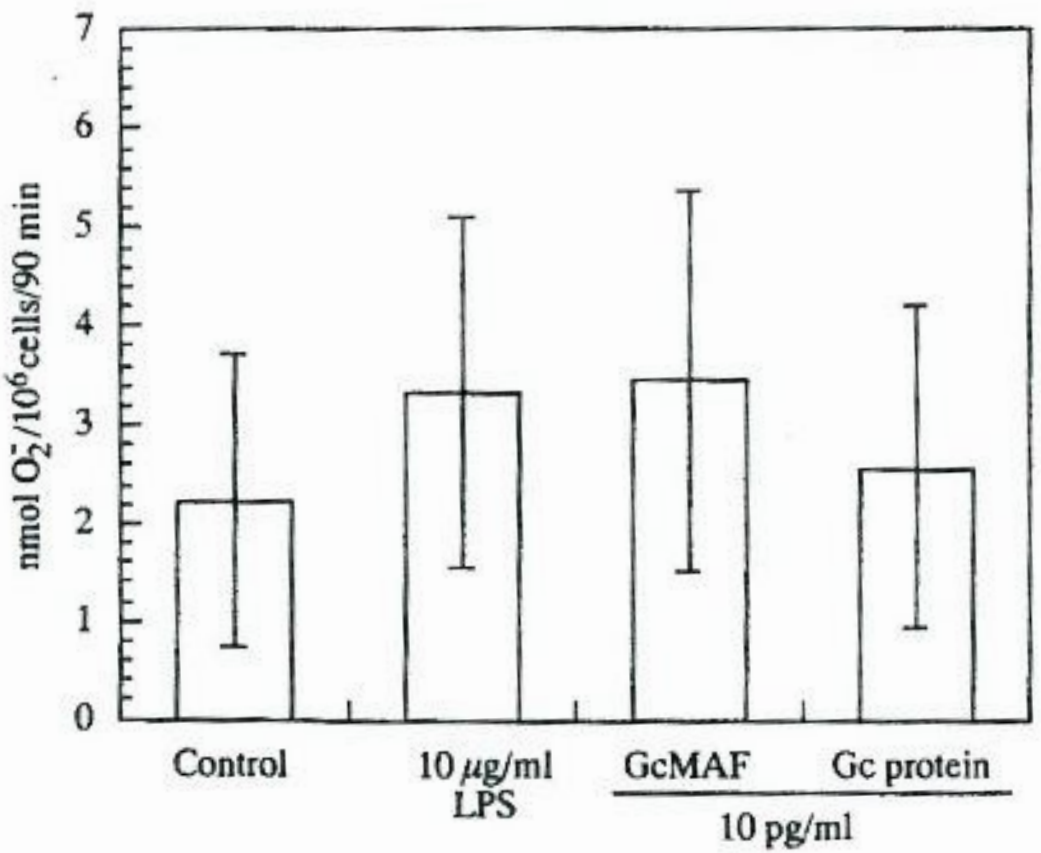


Figure 2. *Superoxide generation assay after 3 hours treatment in resident mouse peritoneal macrophages. All data are shown as the mean ± standard deviation of n = 5, duplicate experiments.*

S. Mohamad, *et al*., *Anticancer Res*., 22, 4297-4300, 2002.

第二世代GcMAFによる血管新生の阻害

表　4

	タンパク質濃度（ng/CAM）	各検体のポイント	血管新生阻害指数
コントロール	0	0.92	1.00
比較検体2（ポジティブコントロール）	10	1.67	1.82
検体1－7	0.1	1.00	1.09
検体1－8	1.0	1.18	1.29
検体1－9	10	1.08	1.18
検体1－10	100	1.50	1.64

第二世代GcMAFサンプル

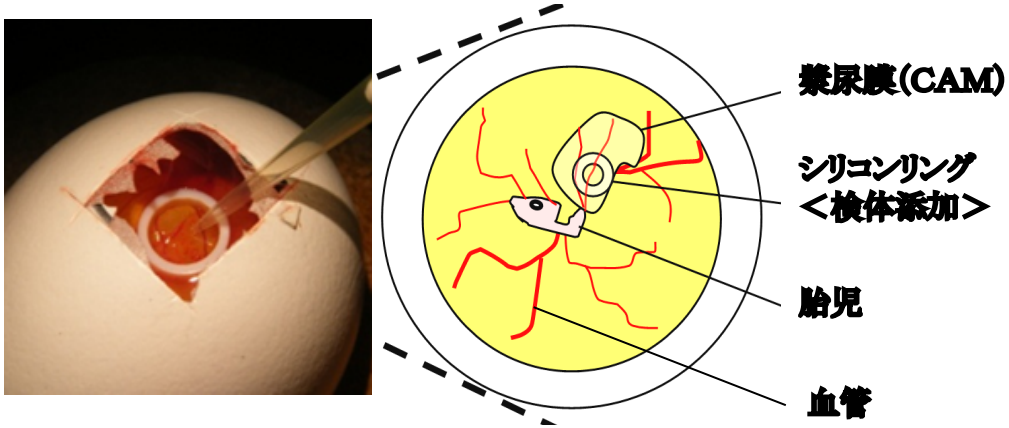


表　3

血管新生阻害効果の判定基準

判定	ポイント	評価
－	0	血管新生阻害なし
±	1	どちらともいえない
＋	2	CAM上の毛細血管に一部阻害が出ている
＋＋	3	CAM上の毛細血管が完全に阻害されている
＋＋＋	4	太い血管に阻害が出ている

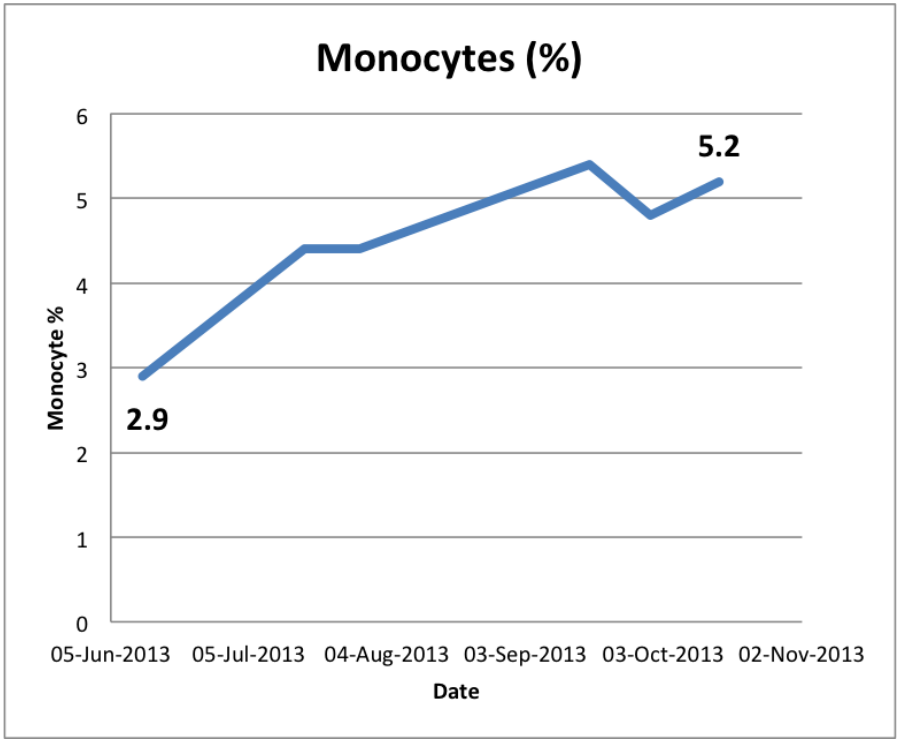
$$\text{検定化合物のポイント} = \frac{(\pm\text{の卵数}\times 1)+(+\text{の卵数}\times 2)+(++\text{の卵数}\times 3)+(+++\text{の卵数}\times 4)}{\text{全卵数}} \quad \text{数式（1）}$$

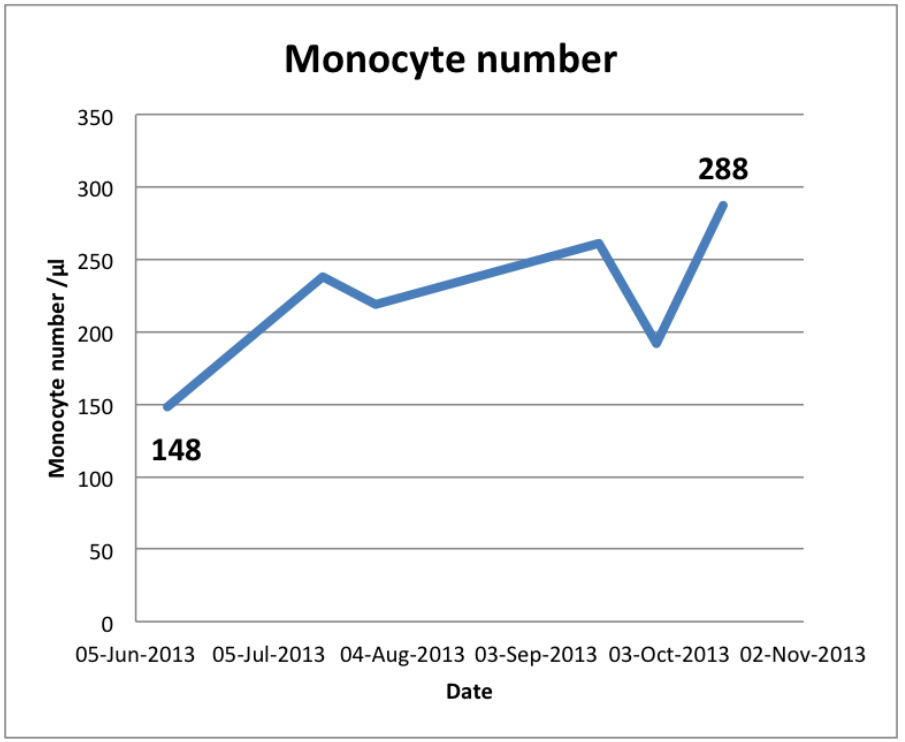
$$\text{血管新生阻害指数} = \frac{\text{検定化合物のポイント}}{\text{コントロールのポイント}} \quad \text{数式（2）}$$

Uto Y., *et al.*, PCT/JP2012/072884

第二世代GcMAFによる血中単核球数の増加

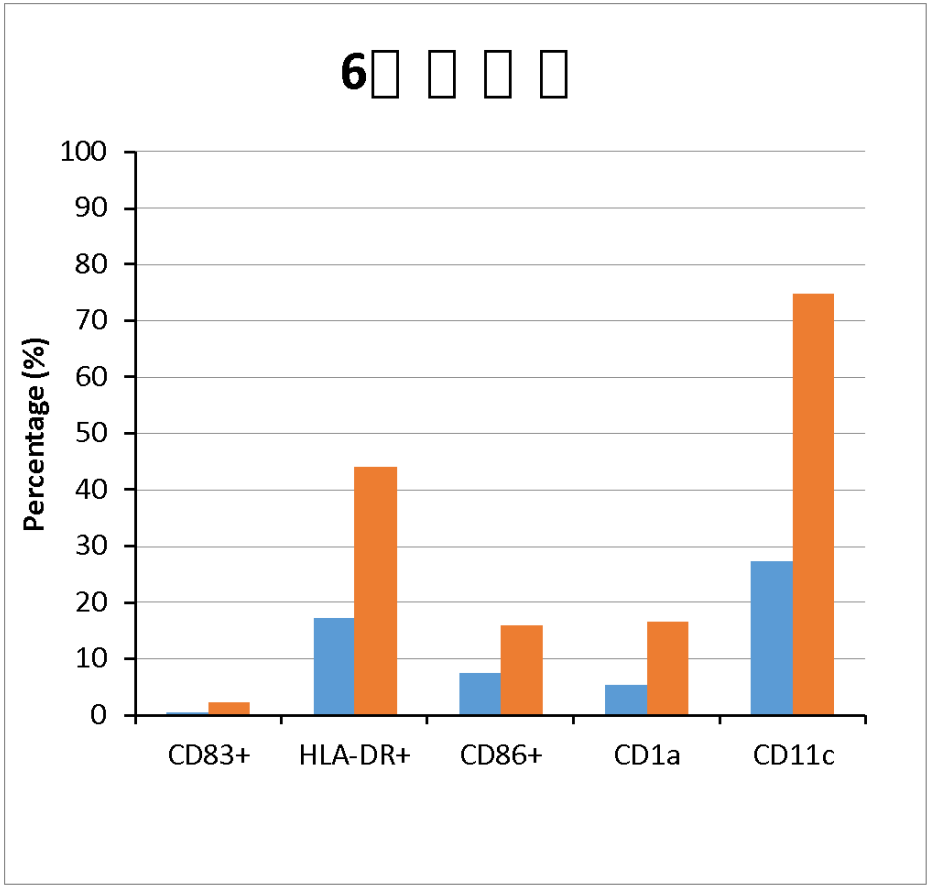
55歳　女性　再発乳がん
第二世代GcMAFを週2回、筋肉注射

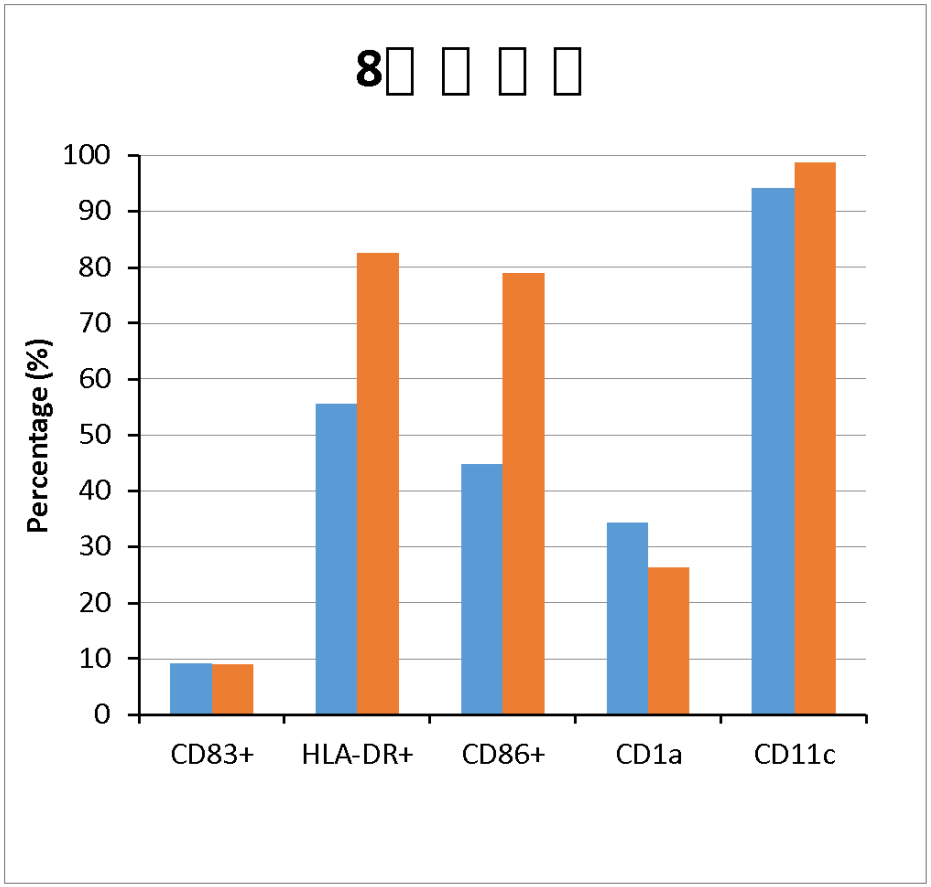




Inui T.,*et al*., *Anticancer Res*., in press , 2014.

第二世代GcMAFによる樹状細胞の成熟化促進

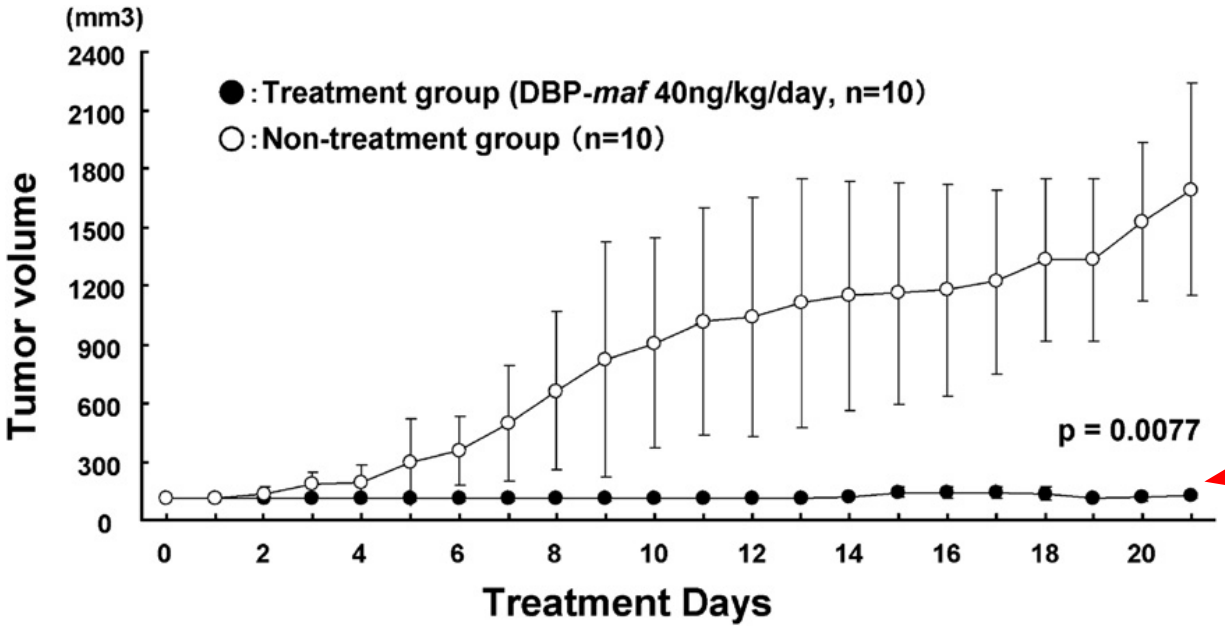




：血漿GcMAF添加無し

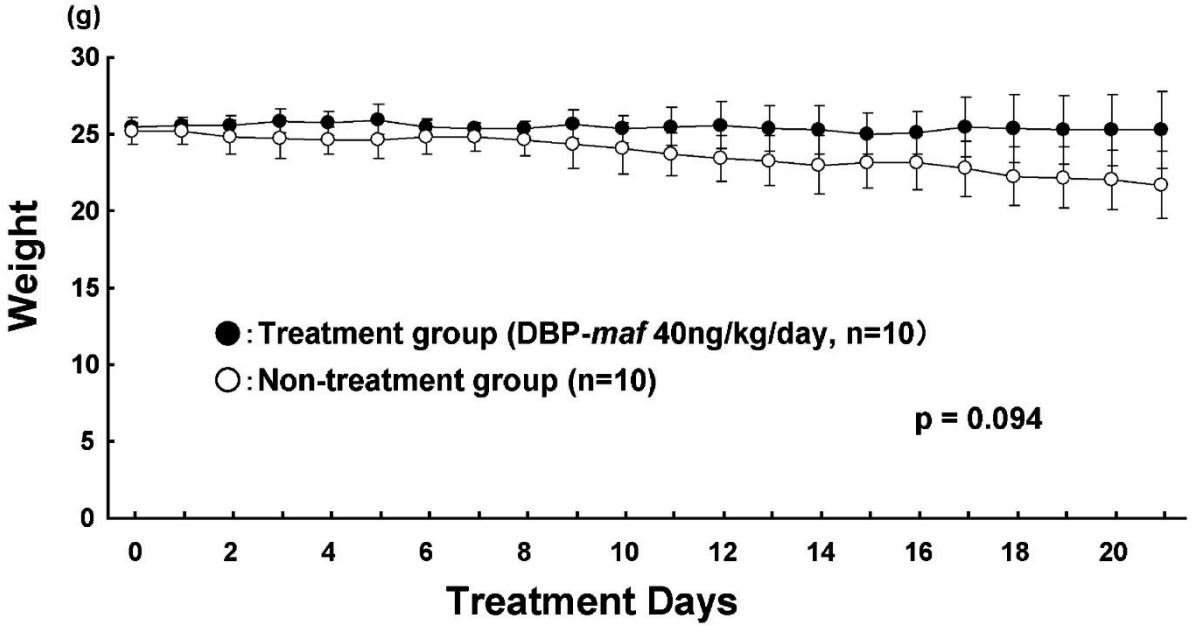
：血漿GcMAF添加

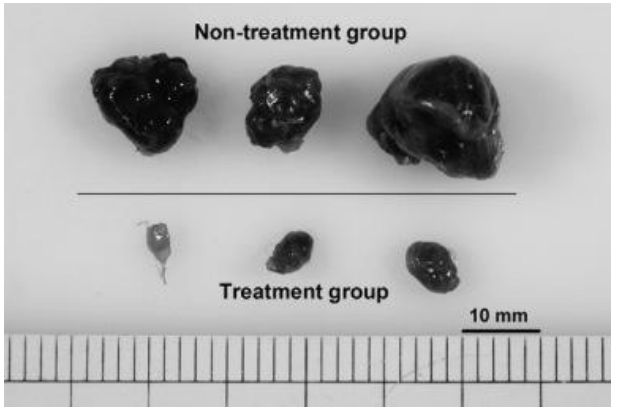
第一世代GcMAFの抗腫瘍活性試験



膵癌担癌SCIDマウス

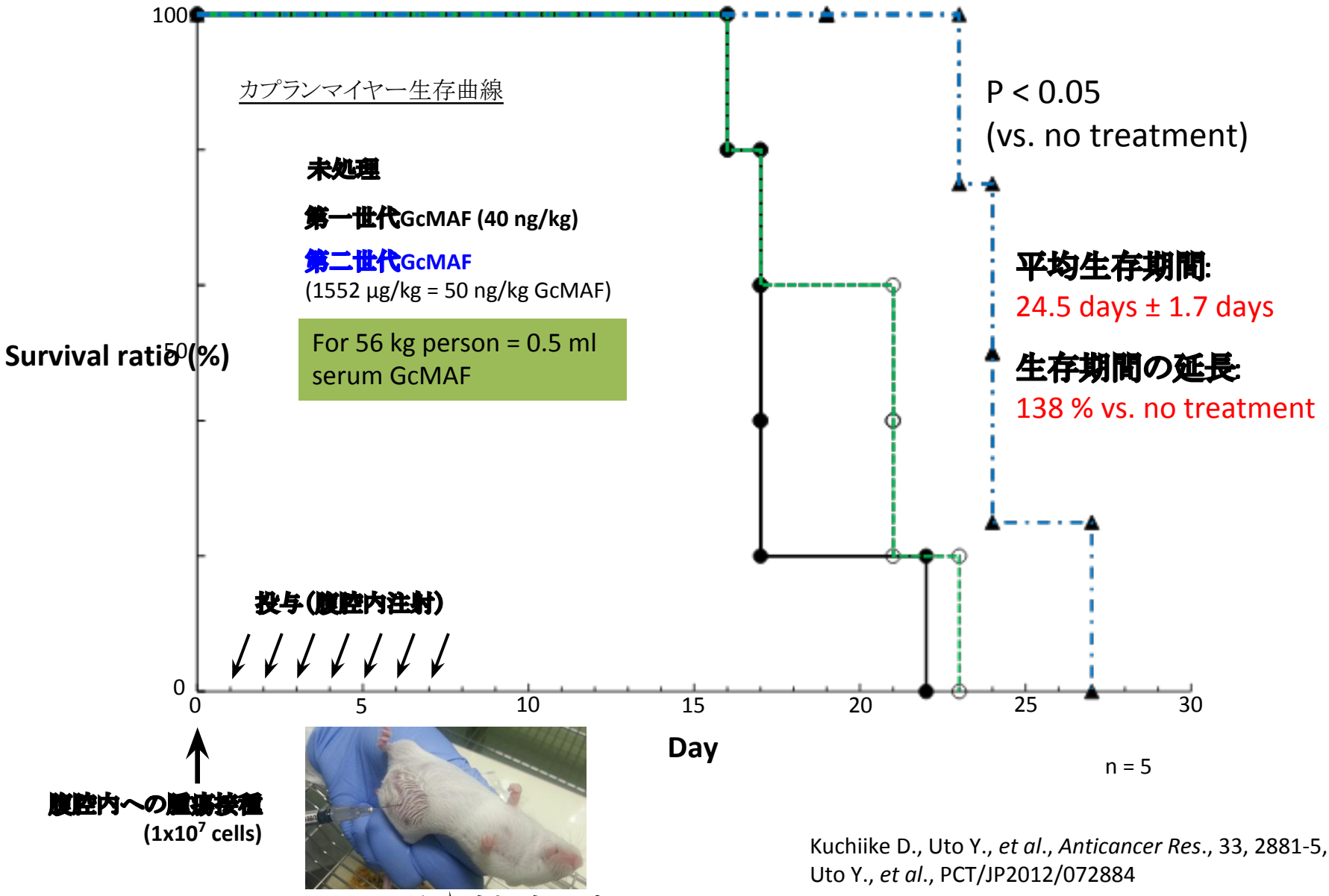
第一世代GcMAF処置群





Nonaka K., Onizuka S., Uto Y., *et al.*, *J. Surgical Res.*, 172, 116-22, 2012.

第二世代GcMAFの抗腫瘍活性試験

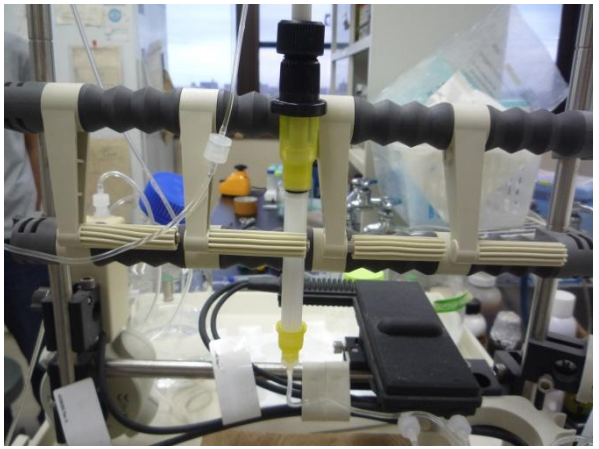


エールリッヒ腹水癌担癌モデル

Kuchiike D., Uto Y., *et al.*, *Anticancer Res.*, 33, 2881-5, 2013.
Uto Y., *et al.*, PCT/JP2012/072884

徳島大学におけるGcMAF の研究

- 徳島大学では、第一世代、第二世代GcMAFを用いて研究
- 第一世代GcMAFは、ヒト血清より精製したGcタンパク質を用いて、ビタミン D3 アフィニティーカラムにより製造する
- 0.22μm フィルターで滅菌する



Vitamin D3
affinity column

再生未来における第二世代GcMAF の開発

- Gcタンパク質を含むヒト血清を、特殊な酵素処理をして製造する
- 新しい製造方法は特許出願中

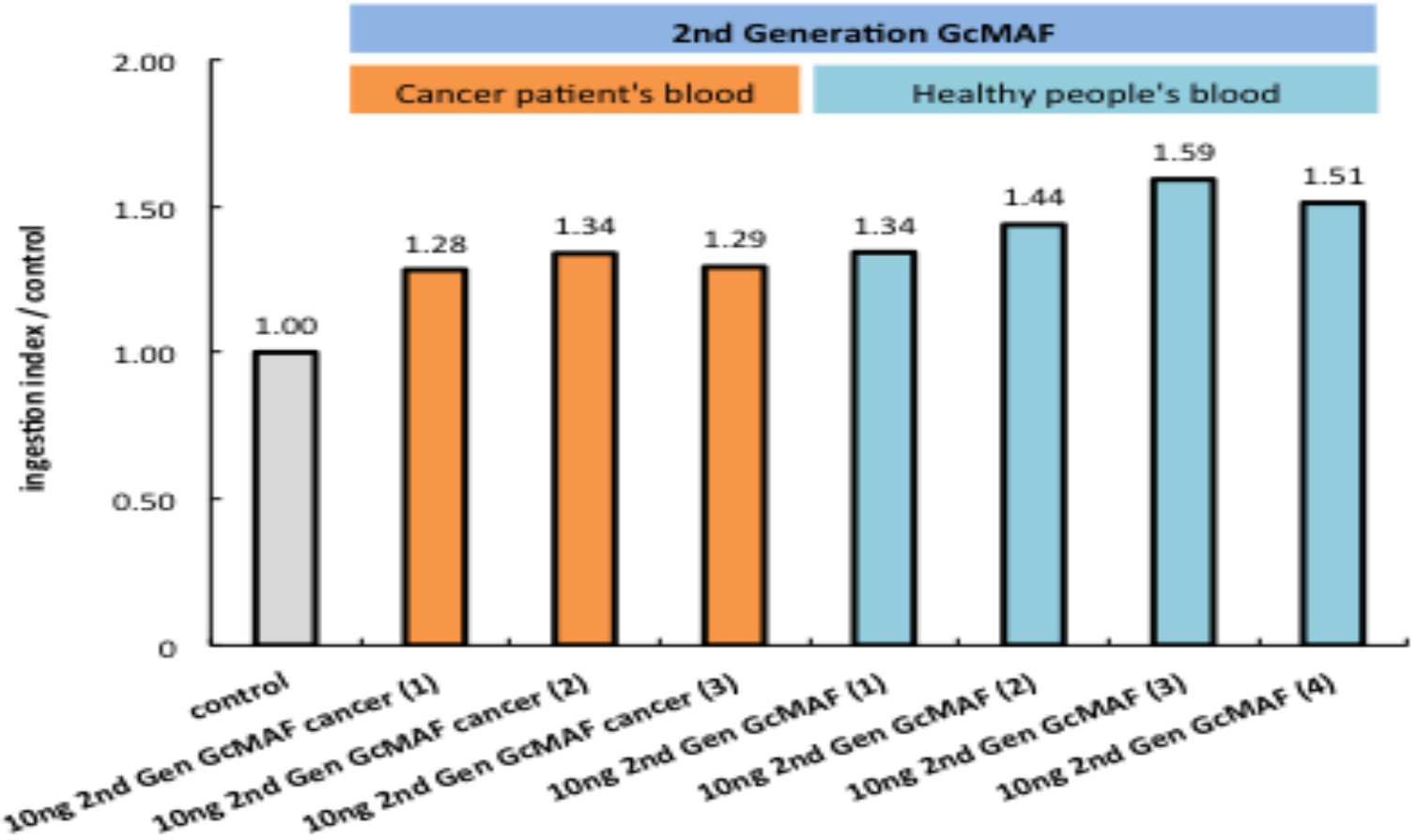
  ＜国際出願番号：PCT/JP2012/072884＞

  （米国で、2014年05月 に承認）
- 0.22μm フィルターで滅菌する

GcMAFを製造するための血清原料

- 癌患者自身の血液より製造する(自家)
- 癌患者の近親者の血液より製造する
- 日赤から供給される健常ボランティアの血液から製造する

癌患者の血清GcMAFによる貪食活性化能



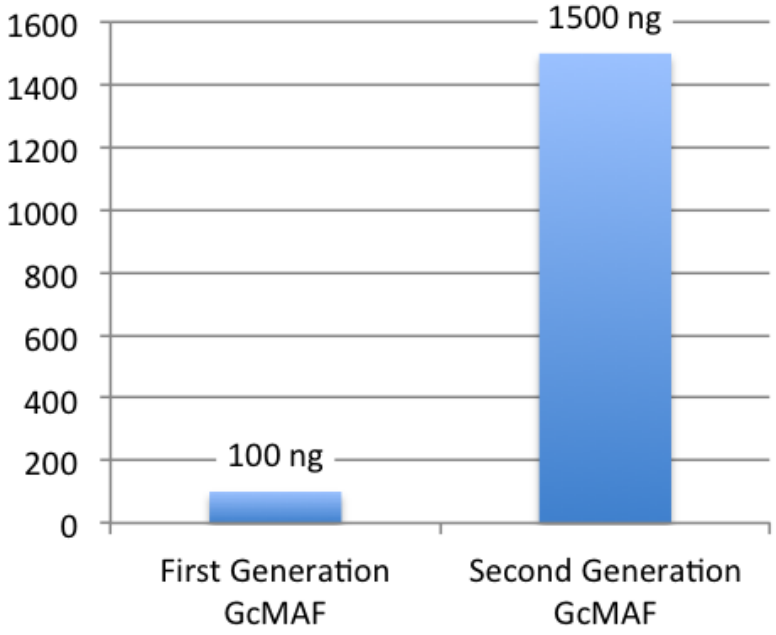
Second Generation GcMAF: 10 ng total protein, containing approx. 0.01 ng GcMAF

癌患者の血清から製造した第二世代GcMAF は
健常者から製造したGcMAFと同じように高い活性を示す

第一世代GcMAFと第二世代GcMAFの比較

	第一世代	第二世代
開発年	1991年	2010年
開発者	山本信人先生	徳島大学 再生未来
製造方法	ビタミンDアフィニティーカラムの使用	血清を直接処理 （特許出願中）
濃度	低い (100 ng/0.25 ml, 1 dose)	高い (1500 ng/0.5 ml, 1 dose)
保存安定性	室温で劣化	40℃でも1週間安定
安定性	ビタミンD遊離による構造変化	血清中のビタミンDと結合して安定 血清中のアルブミンなどにより構造保持

GcMAF含有量比較



第二世代GcMAFの保存安定性

保存温度	安定性
4 °C (冷蔵)	> 1年
20 °C (室温)	1ヶ月
40 °C	1週間

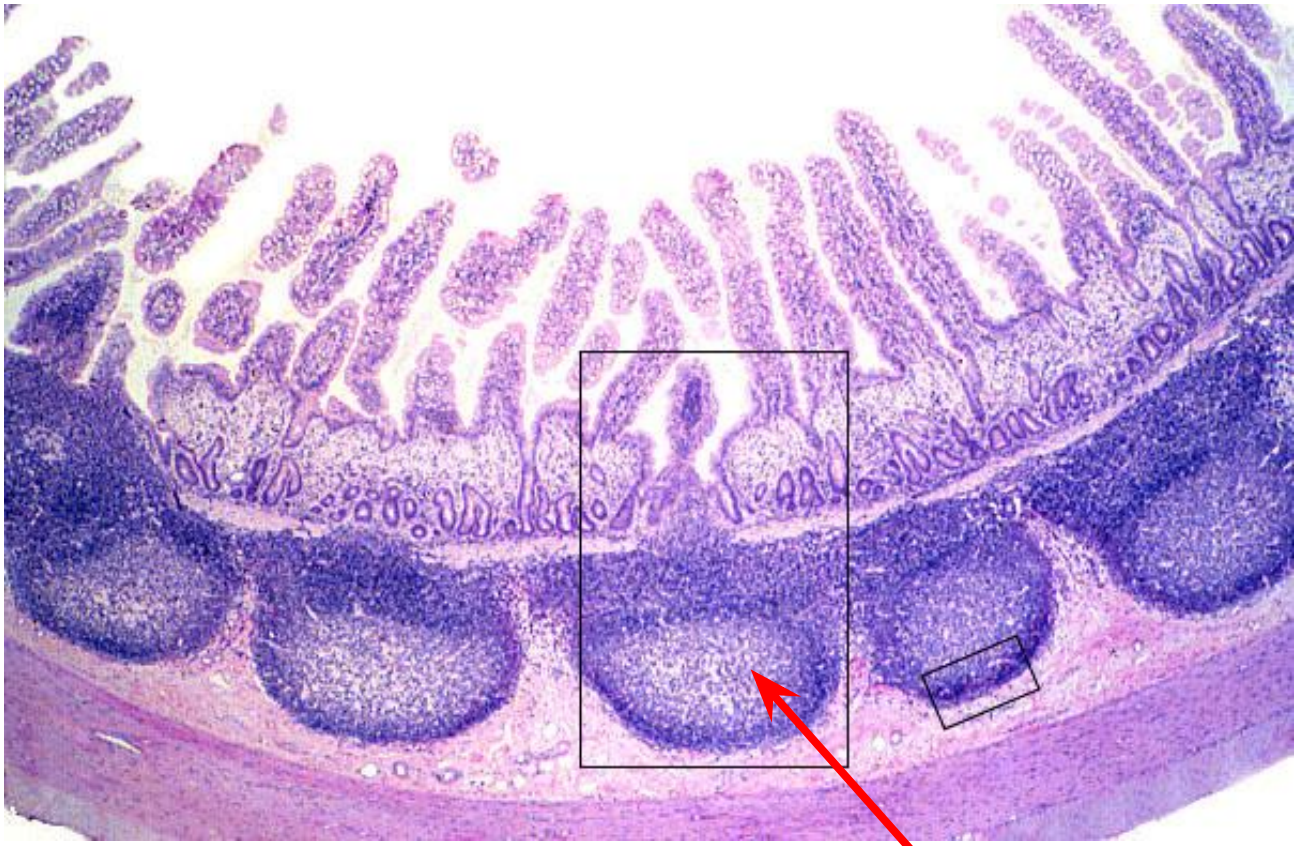
第三世代GcMAFの開発

- 初乳から製造する経口投与可能な製剤
- 初乳は血清成分と非常に似ている
- 血液を必要としない
- 腸溶カプセルによる経口投与
- パイエル板の腸管関連リンパ組織に作用する

初乳と血清の成分比較 （n=3）

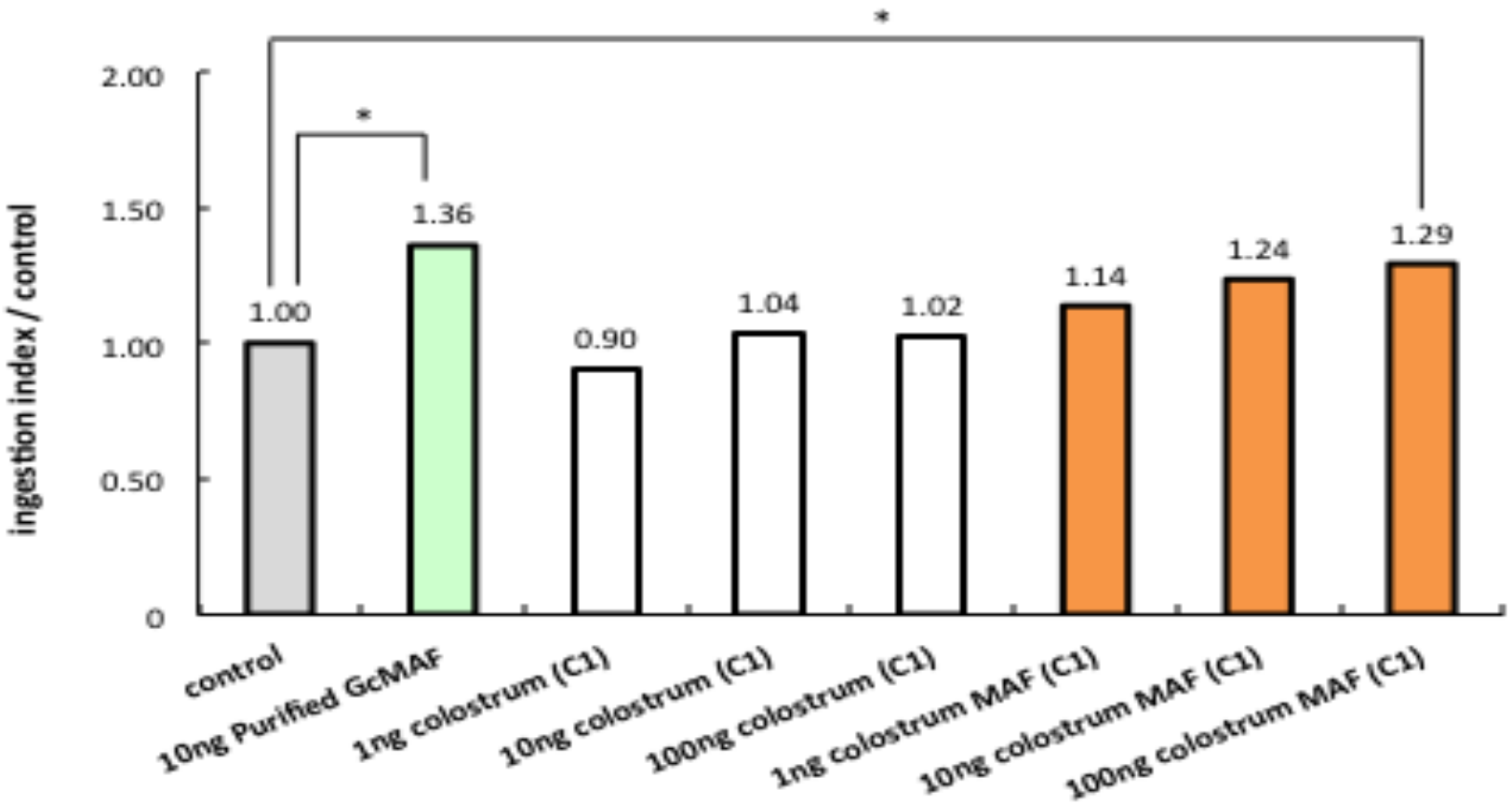
	Units	Range	初乳 ①	初乳 ②	初乳 ③	血清 ①	血清 ②	血清 ③
TP	g/dl	6.5 - 8.2	6.5	4.5	4.1	6.2	5.8	6.2
Alb	g/dl	3.7 - 5.5	2.0	1.4	0.6	3.8	3.7	4.0
A/G		1.55 - 2.55	0.44	0.45	0.17	1.64	1.97	1.96
Alb	%	60.8 - 71.8				62.1	66.3	66.2
Uric acid (UA)	mg/dl		0.0	0.0	0.3			
alpha1	%	1.7 - 2.9				3.0	3.6	3.4
alpha2	%	5.7 - 9.5				9.3	9.1	7.4
beta	%	7.2 - 11.1				8.9	8.5	10.2
gamma	%	10.2 - 20.4				16.7	12.5	12.8
IgG	mg/dl	820 - 1740	871	456	924	1139	907	1019
IgA	mg/dl	90 - 400	42	36	132	281	171	97
IgM	mg/dl	31 - 200	27	21	259	115	136	62

Gut Associated Lymphoid Tissue
(腸管関連リンパ組織：GALT)



パイエル板（Peyer’s patch）
豊富にマクロファージが存在する

初乳GcMAFによる貪食活性化能



100 ng の初乳GcMAF は、10 ng の第一世代GcMAFとほぼ同一の活性を示す

特許出願中：特願2013-257888

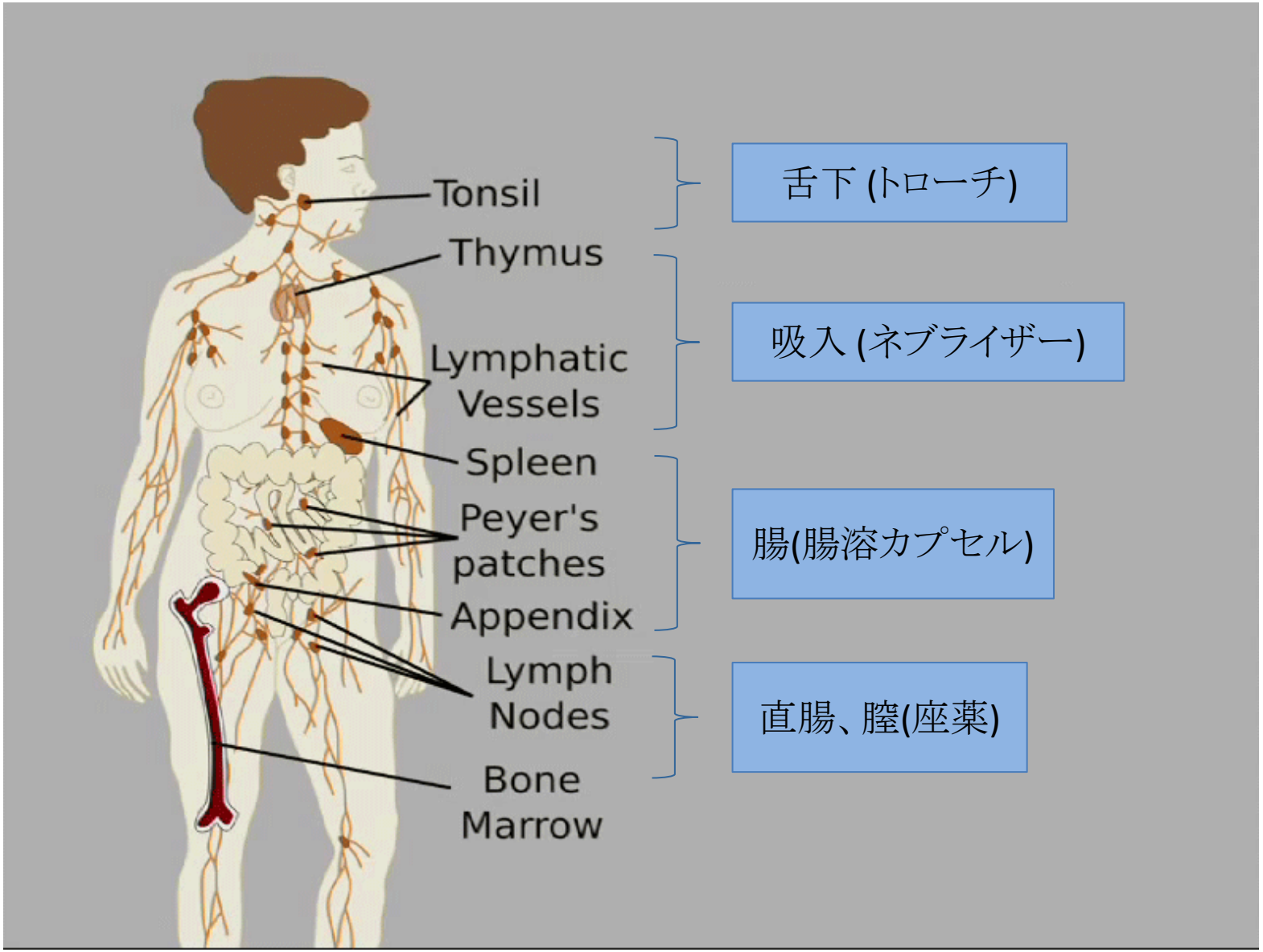
GcMAFの適用症例

- 癌
- 自閉症
- 慢性疲労症候群(CFS)
- ライム病
- 感染症

  インフルエンザ, ノロウィルス, マラリア,

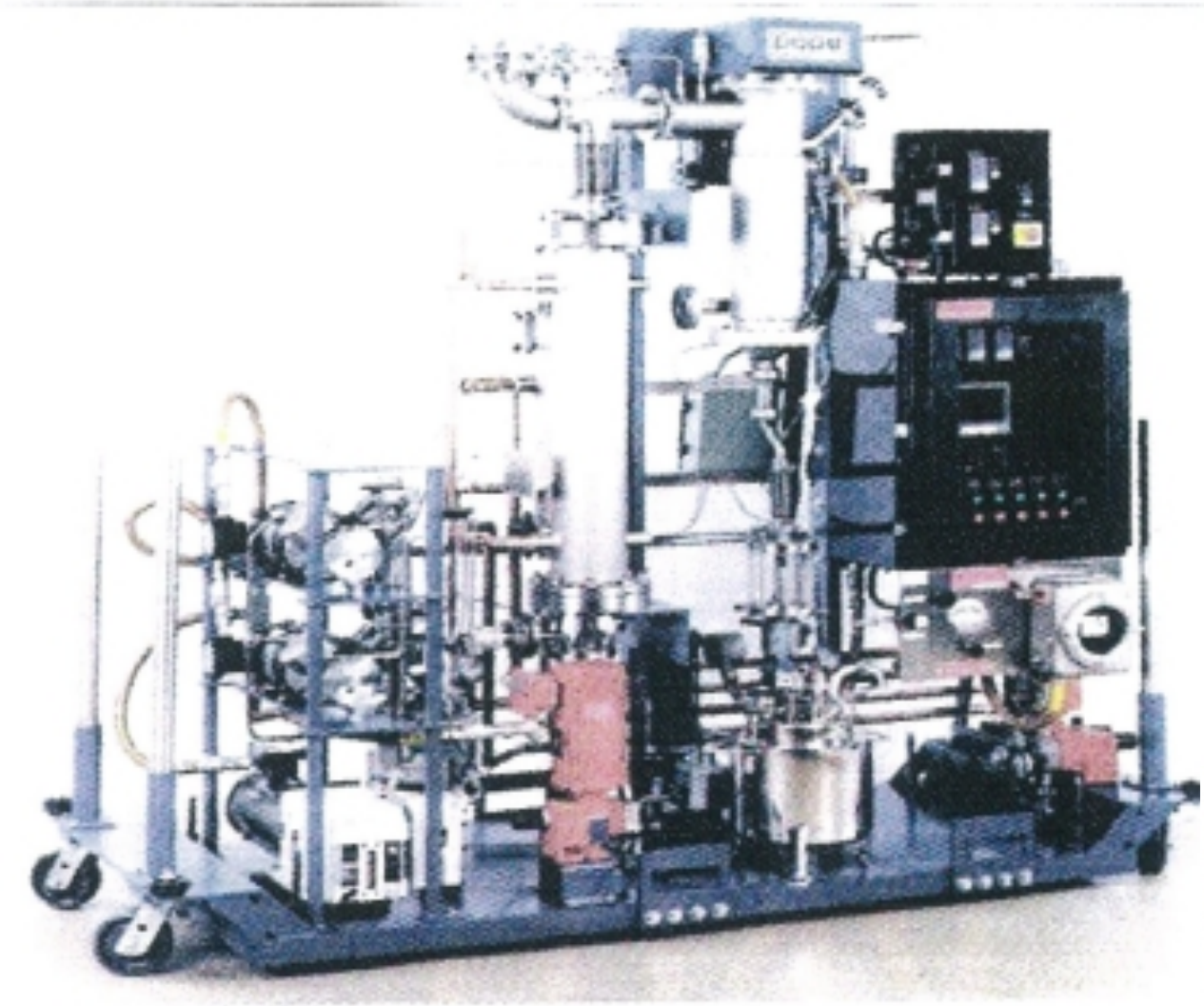
  デング熱, HIV, 肝炎（B型・C型）, 結核
- 自己免疫疾患

リンパ系とGcMAF



病変近くのリンパ組織を直接刺激し、マクロファージを活性化する

GMPレベルに準拠した量産化



【初乳経口GcMAF】
健康食品認可、承認

臨床現場からのアイディアと事実

＜初乳GcMAF　＋　オゾン療法の難病への挑戦＞

- GcMAFは脳のミクログリアを活性化させる
  - 徳島大学の実験: 増加した単核球、活性化したマクロファージが分泌するサイトカインも含め脳血液関門をパスする
- 急性感染症、慢性感染症、がん以外の疾患も標的になる
- 自閉症
  - 第一、第二世代GcMAFが効果あり
- 慢性疲労症候群
  - 第一、第二世代GcMAFが効果あり
- 認知症
  - 臨床研究予定
- アルツハイマー病
  - 臨床研究予定

- 脳変性疾患

  臨床研究予定

- 膠原病

  コーリーワクチンがリウマチ症状を軽減する（カナダ、MBV）

  がんを合併した患者さんで、高濃度ビタミンC とGcMAFの併用で症状の改善する例。

  例えば子宮頚部がん術後の患者さんが、再発予防で高濃度ビタミンCとGcMAFを予防で1年間併用されていた。

  治療中はリウマチも調子が良かったが、治療終了後リウマチの症状が悪化し、レミケード使用した。膠原病の患者さんは、免疫機能が落ちている。

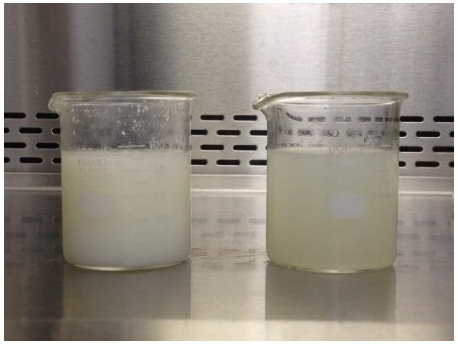
- 筋委縮性側索硬化症

  臨床研究予定

  家族の方、患者さんの強い希望あり、一例東京の患者さんが第二世代GcMAF週2回使用。症状変わらず、首の症状が少し良くなり、現在GcMAF2サイクル目施行中。

初乳GcMAFの製造工程

1. 初乳懸濁液の調製

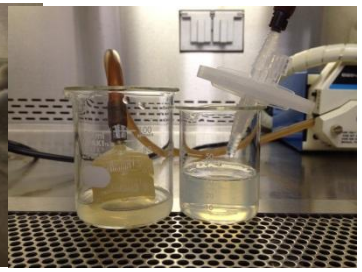


2.0 %(w/w)の遠心処理前後

2. フィルターろ過

20-30 mm

8 mm



0.2 mm

3. 限外ろ過

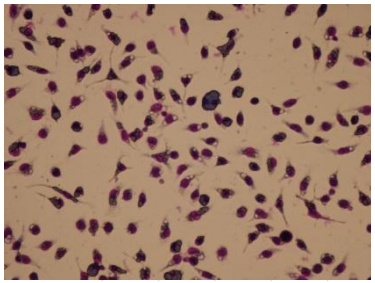
ペンシル型モジュール
UF (PS) 膜

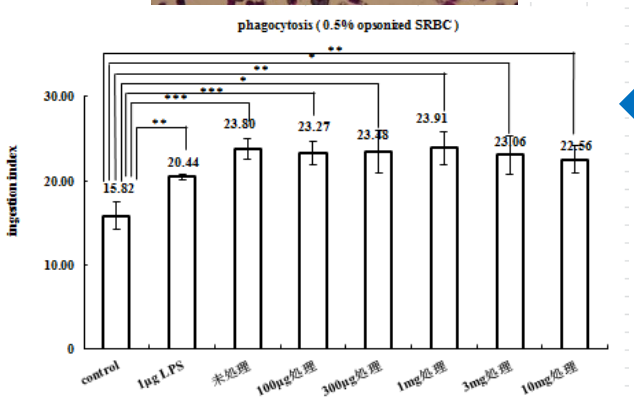
4. 酵素処理&凍結乾燥

β-ガラクトシダーゼ固定アミノシリカゲル

5. カプセル封入

6. マクロファージ貪食活性試験





＜感染症に対する新たな治療プロトコール＞

「薬が効かない感染症の時代」がやってくる:
忍び寄る薬剤耐性菌の恐怖
日本化学療法学会 第一回 市民公開講座のタイトル

・背景として抗生物質耐性菌の増加
　肺炎、敗血症、結核 、肺非定型抗酸菌、マラリア

・大流行を起こす死亡率の高い病気への恐怖
　インフルエンザ、鳥インフルエンザ

・有効な治療法がない病気
　デング熱、ノロウイルス、エボラ出血熱、SARS等

- 根治出来ず長期間薬を服用する病気
  AIDS、B型肝炎、C型肝炎

- オゾン療法 + GcMAF (マクロファージ活性化療法)
  どこまで感染症を制圧出来るか?
  副作用は本当に少なく、相乗効果を狙える

- 高濃度ビタミンCの使用

- SPDTの感染症への近い将来への応用

再生未来におけるがん治療

局所的ながん組織の破壊

✓超音波ダイナミック療法
✓集束超音波療(HIFU)
✓電場療法(TTF)

免疫治療

✓マクロファージ活性化療法
（GcMAF含有血清）
✓ハイパーT/NK療法
✓樹状細胞療法
✓Mistletoe（ヤドリギ）

その他の療法

✓高濃度ビタミンC点滴療法
✓オゾン療法
✓ハイパーサーミア
✓・・・その他

Acknowledgements

Tokushima University:

Dr. Hitoshi Hori
Dr. Yoshihiro Uto

Konan University:

Dr. Takahito Nishikata

Kanazawa University:

Dr. Yoshio Endo

Kobe University:

Dr. Norihiro Sakamoto

Kyoto Prefectural University of Medicine:

Dr. Yoshinori

Saisei Mirai Clinics:

Dr. Kaori Makita
Dr. Hirona Miura
Dr. Akiko Matsuda
Dr. Kentaro Kubo
Mr. Daisuke Kuchiike
Mr. Martin Mette

SAISEI

ご清聴ありがとうございました

お問い合わせ

・ホームページから：

http://www.saisei-mirai.or.jp/contact-us/

お電話から：

0120-462-120

0120-462-130

受付／月・火・木～土　9:00～17:00
水　9:00～13:00
休診日：日・祝