私のがん治療

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07月20日
第5回癌先進補完医療研究会

経歴

1978年　京都府立医科大学　卒業

1978年　京都府立医科大学附属病院　第1内科

1980年　京都第2赤十字病院　救命センター・内科

1987年　乾がん免疫クリニック　開業

2008年　医療法人再生未来
　　再生未来クリニック大阪（細胞培養センター）　開業

2010年　再生未来クリニック神戸　開業

2012年　京阪クリニック　開業
　　i 東京クリニック　開業

2013年　徳島大学大学院　工学研究科　博士後期課程　入学

論文リスト

A.Asakawa, A.Inui, **T.Inui**, G.Katsuura, M.A.Fujino and M.Kasuga.
Orexin reverses cholecystokinin-induced reduction in feeding.
Diabetes,Obesity and Metabolism 2002; 4: 399-401

A.Asakawa, A.Inui, **T.Inui**, G.Katsuura, M.A.Fujino, M.Kasuga.
Leptin treatment ameliorates anxiety in ob/ob obese mice.
Journal of Diabetes and Its Complications 2003; 17: 105-107

T.Inui, S.Mizuno, K.Tkai, M.Nakagawa, M.Uchida, M.Fujimiya, A.Asakawa, A.Inui.
Helicobacter pylori cytotoxin: A novel ligand for receptor-like protein tyrosine phosphatase β (Review).
International Journal of Molecular Medicine 2003; 12: 917-921

S.Mizuno, Y.Morita, **T.Inui**, A.Asakawa, N.Ueno, T.Ando, H.Kato, M.Uchida, T.Yoshikawa and A.Inui.
Helicobacter pylori infection is associated with colon adenomatous polyps detected by high-resolution colonoscopy.
Int.J.Cancer 2005; 117: 1058-1059

T.Inui, A.Asakawa, Y.Morita, S.Mizuno, T.Natori, A.Kawaguchi, M.Murakami, Y. Hishikawa and A.Inui.
HER-2 overexpression and targeted treatment by trastuzumab in a very old patient with gastric cancer.
Journal of Internal Medicine 2006; 260: 482-487

A.Asakawa, N.Ueno, M.Katagi, Y.Ijuin, Y.Morita, S.Mizuno, **T.Inui**, R.Sakamaki, N.Shinfuku, M,Uemoto.
Mosapride improves food intake, while not worsening glycemic control and obesity, in ob/ob obese mice with decreased gastric emptying.
Journal of Diabetes and Its Complications 2006; 20: 56-58

T.Ishikawa, S.Kokura, H.Oyamada, **T.Inui**, M.Okita, Y.Isozaki, Y.Nagao, T.Takagi, O,Handa, T.Ando, Y.Naito, N.Yoshida, T.Yoshikawa.
Effect of a sequential combination of hyperthermia and gemcitabine in the treatment of advanced unresectable pancreatic cancer: A retrospective study.
Thermal Medicine 2008; 24: 131-139

T.Inui, T.Ohno.
Autologous formalin-fixed tumor vaccine suppressed re-recurrence of HCV-related hepatocellular carcinoma following 29 unsuccessful treatments with extensive conventional therapy: a case report.
World J Surg Oncol 2012; 10:144

D.Yamamoto, **T.Inui**, Y.Tsubota, N.Sueoka, C.Yamamoto, K.Kuwana, M.Yamamoto.
The utility of hyperthermia for local recurrence of breast cancer.
World J Surg Oncol 2012; 10:201

Y.Uto, H. Mori, K. Kubo, M. Ichihashi, N. Sakamoto, M. Mette, **T. Inui**.
GcMAF:our next-generation immunotherapy
Nature 2012; 485: SPONSOR FEATURE

T.Inui, D.Kuchiike, K.Kubo, M.Mette, Y.Uto, H.Hori, N.Sakamoto.
Vlinical experience of Intergrative cancer immunotherapy with GcMAF.
Anticancer Res 2013; 33: 2917-2919

D.Kuchiike, Y.Uto, H.Mukai, N.Ishiyama, C.Abe, D.Tanaka, T.Kawai, K.Kubo, M.METTE, **T.Inui**, Y.Endo, H.Hori.
Degalactosylated/desialylated human serum containing GcMAF induces macrophage phagocytic activity and in vivo antitumor activity.
Anticancer Res 2013; 33: 2881-2886

T.Inui, K.Makita, H.Miura, A.Matsuda, D.Kuchiike, K.Kubo, M.Mette, Y.Uto, H.Hori, N.Sakamoto.
Case report: a breast cancer patient treated with GcMAF, sonodynamic therapy and hormone therapy.
Anticancer Res 2014 in press

M.Ishikawa, T.Inoue, **T.Inui**, K.Kubo, D.Kuchiike, Y.Uto, T.Nishikata.
Establishment of a Novel Assay System for Macrophage Activating Factor (MAF) Activity using Human U937 Cell Line.
Anticancer Res 2014 in press

Y.Uto, D.Tamatani, Y.Mizuki, Y.Endo, I.Nakanishi, K.Ohkubo, S.Fukuzumi, M.Ishizuka, T.Tanaka, D.Kuchiike, K.Kubo, **T.Inui**, H.Hori.
Evaluation of the Sonosensitizing Activities of 5-Aminolevulinic Acid and Sn(IV) Chlorin e6 in the Tumor-bearing Chick Embryo.
Anticancer Res 2014 in press

医療法人再生未来の概要

再生未来クリニック大阪

再生未来クリニック神戸

乾がん免疫クリニック

京阪クリニック

i 東京クリニック

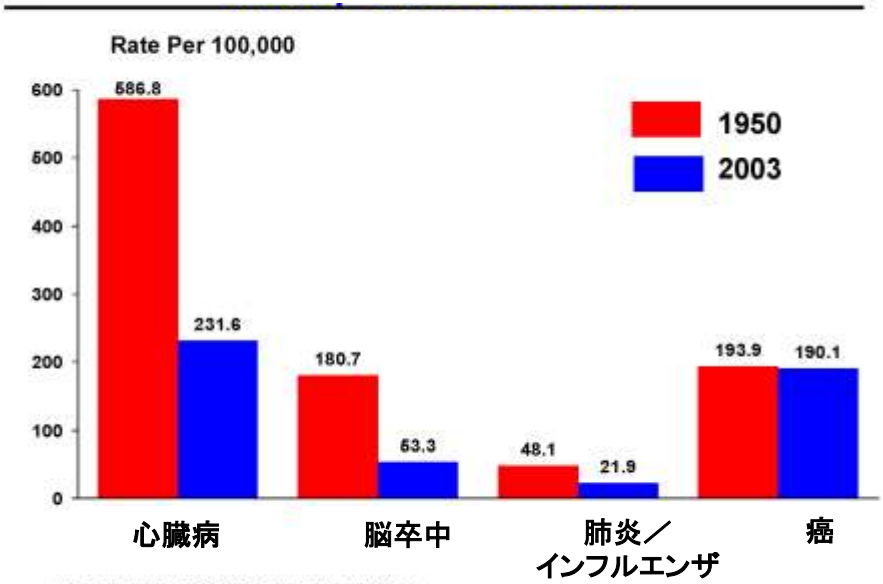
細胞培養センター
（Cell Processing Center：CPC）

がんは死刑の宣告か？

多くの医師はNoと答える。
しかし、本当にそうでしょうか？

- 私たちの体には、常にがん細胞が存在します
- 私たちは、常に発がん物質にさらされています

原因別死亡率の変化
（1950年と2003年の比較：アメリカ）



* Age-adjusted to 2000 US standard population.
Sources: 1950 Mortality Data - CDC/NCHS, NVSS, Mortality Revised.
2003 Mortality Data: US Mortality Public Use Data Tape, 2003, NCHS, Centers for Disease Control and Prevention, 2006

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）

BBC NEWS HEALTH

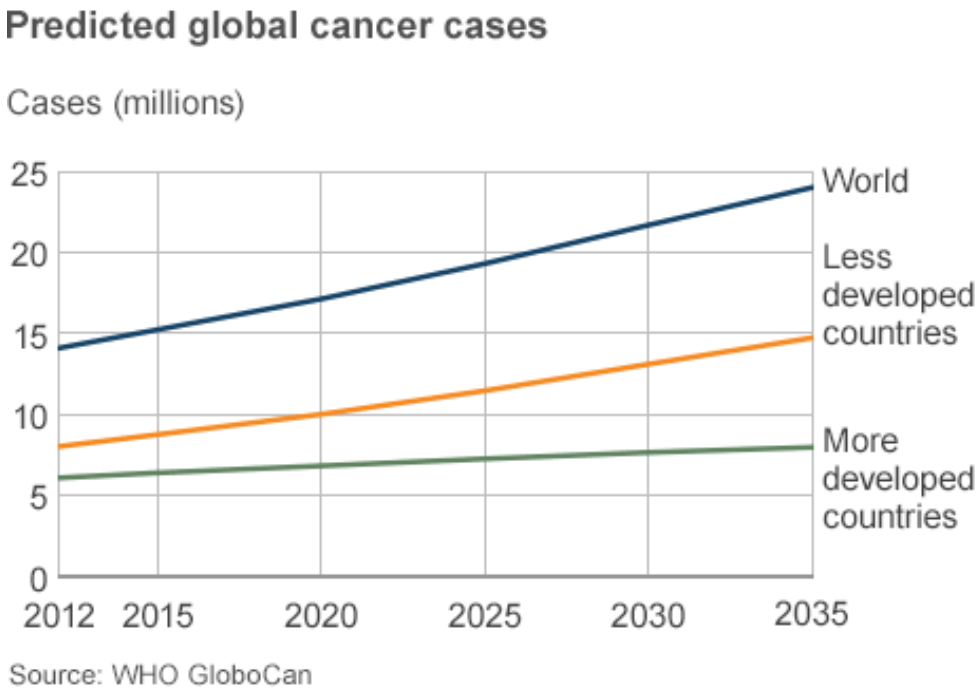
BBC：がんの潮流

Cancer ‘tidal wave’ on horizon, warns WHO

4 February 2014

The globe is facing a “tidal wave” of cancer, and restrictions on alcohol and sugar need to be considered, say World Health Organization scientists.

It predicts the number of cancer cases will reach 24 million a year by 2035, but half could be prevented.



http://www.bbc.co.uk/news/health-26014693

発熱とがん
“熱は、自然が与えてくれたがんの治療薬か？”

- 熱を伴う病気や感染症により、自発的に腫瘍が縮小する
- がん患者は、その既往歴で、しばしば発熱を伴う病気をもたない
- 熱による治療はがんに対する免疫反応を増大させる

Mail Online

Monday, September 20, 2010

"Jordan baffled doctors when his leukaemia vanished, new evidence suggests a remarkable explanation... can a fever cure cancer?"

Spontaneous remission: Peter Crane's incurable blood cancer disappeared without any treatment

www.dailymail.co.uk

Mail Online

Jordan Harden君のケース

生後10ヶ月で、血液がん、急性リンパ芽球性白血病と診断

↓

化学療法を実施
幹細胞移植の臨床試験をスペインで受ける
} 効果なし

↓

医師はこれ以上の治療は不可能と判断
余命数週間を宣告

↓

38.1 °C の発熱が数日間続く

↓

がんが消失

熱はがんを治癒させるのか?

- 発熱を引き起こすような感染症は、体内の免疫システムを強力で高感度な状態に活性化させる
- がん細胞は正常細胞と少し異なっている。そのため、活性化した免疫システムは、がん細胞をまるで細菌、ウイルスと同じように認識し攻撃する
- 高熱自体が、物理的にがんを破壊する

William B. Coley
1862 – 1936

- 腫瘍の消退は、細菌・カビ・ウィルス・原虫の感染症の後に起こった
- 死滅させた細菌による治療

  Streptococcus pyogenes

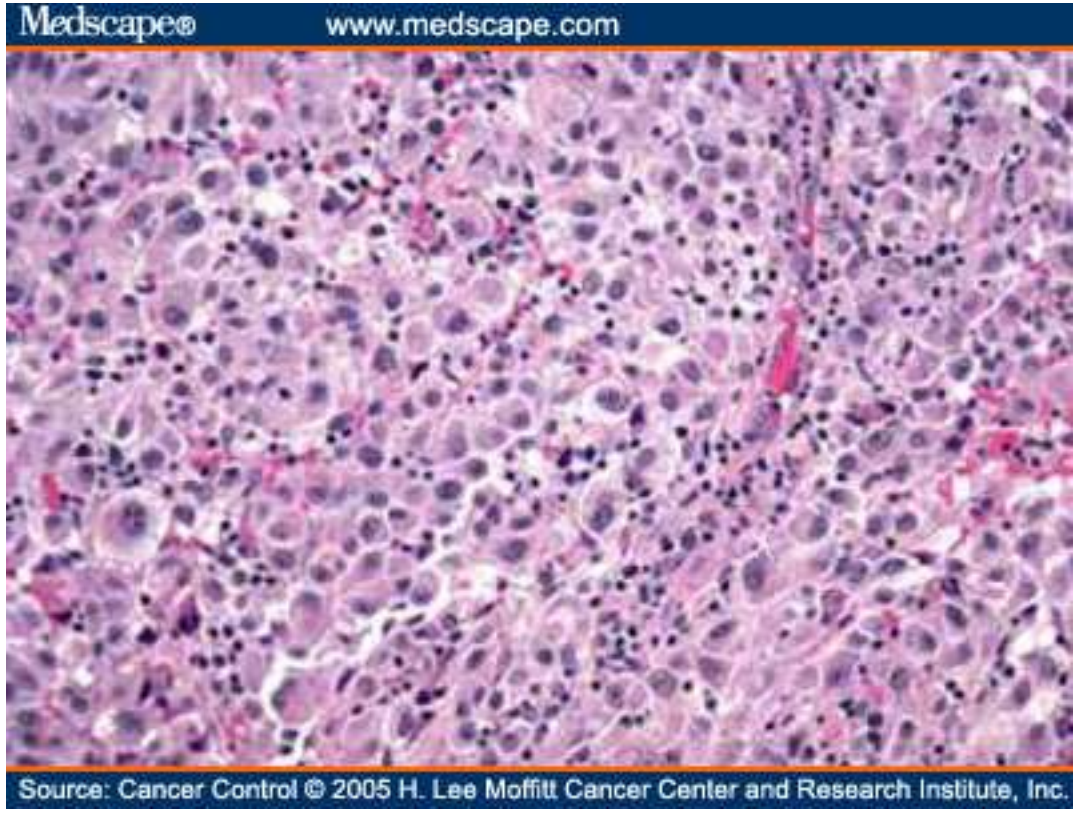
  Serratia marcescens
- コーリーワクチンの開発

“コーリーワクチン”
William B. Coley

- 1000症例以上の実施
- 発熱の繰り返しによる優れた効果
  (腫瘍局注 + 静脈注射)
- かなり、大きい治療による不快感
  ただし、
  6例未満の死亡例
  25-40% の寛解率

腫瘍浸潤白血球
（Tumor Infiltrating Leukocytes ：TILs）

固形ガンは、腫瘍内にしばしば高度の白血球浸潤を示す



http://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticmelanoma.html

- ミクロの転移でも高度の白血球浸潤を示す
- 腫瘍に浸潤している白血球は、好中球・マクロファージ・Tリンパ球・Bリンパ球・NK細胞
- 最近の研究では、腫瘍が免疫システムのサポートを受けて発育する説を支持している

http://www.pathologyoutlines.com/topic/skintumormelanocyticmelanoma.html

感染に対する免疫反応の時間経過

自然免疫　：　0-4 hours

- 即座に応答する非特異的な反応

自然免疫(early induced response)　：　4-96 hours

- 病原菌に対する、より正確な認識
- 炎症反応の開始

獲得免疫　：　> 96 hours

- リンパ組織に情報が伝達
- 病原菌に対する特異的な認識
- Bリンパ球による抗体産生、Tリンパ球の活性化

コーリーワクチンによるがん縮小のメカニズム

- TNFα（ tumor necrosis factor alpha）産生を促進し、腫瘍に対する非特異的な免疫反応を活性化する。

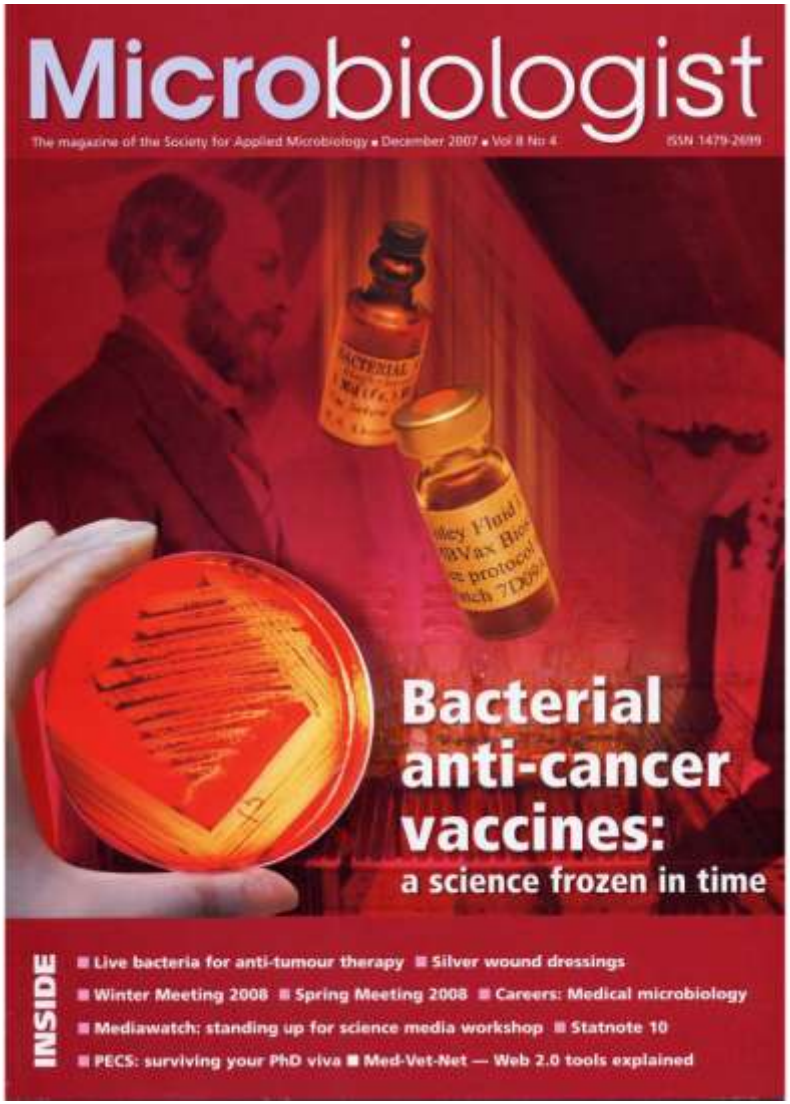
- 免疫反応の活性化剤

  病原体への免疫応答を反映

  多種類のサイトカインカスケードを促進

  細胞・体液性免疫反応を逆転

Bacterial anti-cancer vaccines: a science frozen in time



Coley Vaccine in Nature magazine

William Coley (centre) was the first to practise cancer immunotherapy a century ago.

PATHOLOGY

A caring culture

William Coley found a way to prompt the immune system to fight cancer over a century ago. After years of neglect, scientists are now seeking to replicate his success.

BY SARAH DEWEERDT

One day in October 2005, while working on what he hoped would become a widely effective cancer therapy, MacAdam went down to the Yale University archives to pore over hundred-year-old patient records, taking notes by hand. Back in the lab, his colleagues had tracked down an old-fashioned strain of bacteria, isolated from a patient who died of scarlet fever in 1924, and were experimenting with culture techniques found in dusty bacteriology textbooks — even growing the bugs in ground beef, a common approach in the nineteenth century.

MacAdam, chief executive of MBVax Biotech-nics, based in Vancouver, Canada, was attempting to replicate the success of a cancer vaccine developed at the end of the nineteenth century by a young doctor named William Coley.

Coley turned to bacteria to save his patients' lives. In 1890, wracked with regret over the death of his first patient from a soft-tissue cancer called a sarcoma, he searched the medical literature for anything that might have saved her. He read about another sarcoma patient whose tumour had mysteriously disappeared after a bacterial skin infection. Coley tracked the man down and found that he remained cancer free seven years after the infection.

The case was not unique. Coley soon found documented examples going back hundreds of years in which others had experienced such 'spontaneous regression' of cancer after infection. Reasoning that the infections could have prompted these patients' immune systems to fight their tumours, he turned to the bacteria that cured the man he had met. He deliberately infected one of his own sarcoma patients with *Streptococcus pyogenes*, and within weeks his patient made a dramatic recovery.

Coley continued to administer his therapeutic cancer vaccine to patients over the next four decades, tinkering with it along the way. He began using heat-killed bacteria to make the treatment safer, and added a second species to improve its effectiveness. He treated hundreds of people, curing more than a quarter of his sarcoma patients plus some with other types of cancer.

Even by today's standards, his results are remarkable. In 1899, researchers compared 128 of Coley's cases with 1,675 matched controls treated with modern cancer therapies, and found that his patients survived a median of 8.9 years, compared with 7.0 years for contemporary patients. Half of Coley's sarcoma patients lived for ten years, compared with 38% of those treated with modern therapy. Coley also improved the ten-year survival rates for patients with kidney and ovarian cancers. "What Coley did for his [sarcoma] patients back then was better than what we're doing for these same patients today," says Charlie Starnes, a researcher at Amgen, a biotechnology company based in Thousand Oaks, California, who has studied the history and mechanisms of Coley's therapy.

But after more than a century, the field of immunotherapy that Coley launched still hasn't come to fruition. Radiation and chemotherapy became established therapies in the mid-1960s, pushing Coley's vaccine out of favour. Chemotherapy and radiation were comparatively easy to standardize, while Coley's approach required careful calibration for each patient and didn't seem to work as well for other cancers as it did for sarcoma. Scientists didn't understand the underlying mechanisms, and some doctors couldn't replicate the results at all.

That may finally be changing, thanks to a better understanding of how the immune system functions, of the molecular mechanisms underlying infection and cancer regression, and of previously ignored details of Coley's work.

RECONSTRUCTING SUCCESS

Over the course of Coley's career he worked with many different bacteriologists who made more than 20 versions of the vaccine, some were more effective than others. "The vaccine that was made by a bacteriologist named Martha Tracy was clearly the most successful version," says Stephen Hoption Cann, chief medical officer at MBVax.

So the MBVax team set about trying to replicate Tracy's vaccine using modern laboratory techniques — and sterile culture media rather than ground beef. The reconstructed vaccine contained killed *S. pyogenes*, a spherical bacterium that commonly infects the throat and skin, and *Serratia marcescens*, a bright red, rod-shaped bacterium that contains an immune-stimulating pigment known as prodigiosin.

MBVax hasn't yet conducted controlled trials of its vaccine. But from 2007 to 2012, the company gave it to about 70 people with late-stage cancers, including melanoma, lymphoma and malignancies in the breast, prostate and ovaries. Tumours shrank in about 70% of the patients, and 20% went into complete remission, according to MBVax.

Several other groups are researching similar mixed-bacteria vaccines. In 2012, researchers in Germany tested a combination of heat-killed *S. pyogenes* and *S. marcescens* bacteria in a phase I safety trial in 12 cancer patients, and found that the vaccine increased levels of cytokines that enhance immune response. And even though it wasn't the aim of their study, they also documented tumour

regression in one participant.

Not all patients responded, however, and MBVax wants to know why. But before it can do a clinical trial to answer those questions, the company must build a multimillion-dollar production facility that meets US and European standards for manufacturing pharmaceuticals. For now, MBVax has stopped vaccine production, but Hoption Cann says the company is seeking funding for the facility and hopes to begin development within two years.

Such difficulties are typical of the regulatory hurdles that any revival of Coley's therapy is likely to face. "In drug development, it's very difficult to get approval for a bacterial extract," says Uwe Hobohm, a biologist and bioinformatician at the University of Applied Sciences in Giessen, Germany, who champions Coley's work. Instead, regulatory agencies prefer to see therapies based on individual molecules with well-defined mechanisms of action, rather than bacteria-based products that can include multiple active and inactive molecules and a variety of mechanisms.

MOLECULES AND MECHANISMS

Hobohm says that a more feasible approach might be to determine the mechanisms by which mixed-bacterial vaccines work, and to develop therapies based on specific molecules produced by bacteria but purified and standardized to make them acceptable to the US Food and Drug Administration (FDA). He believes Coley's success can be traced to a class of molecules known as pattern-recognition receptor (PRR) ligands, which kind of themselves will to thinking of signalled production.

Pathogens produce a variety of PRRs, including lipopolysaccharides, certain proteins and DNA. These molecules activate dendritic cells — a type of immune cell that recognizes pathogens and coordinates the initial stages of the immune response. In the past, many researchers thought the immune system did not attack cancer because it didn't recognize malignant cells as foreign. But Hobohm thinks that is only half the story, as a dendritic cell must encounter PRR ligands before it can fully activate T cells, in turn enabling them to recognize and destroy cancer cells. But because cancer cells don't make PRR ligands, the dendritic cells can't generate a robust response. "Usually the immune reaction is there, but it's not strong enough," Hobohm says. "We believe that the proper activation by dendritic cells is missing because PRR ligands are missing."

Hobohm tested this theory by administering commercially available PRR ligands, which are purified from bacteria, to mice with experimentally induced tumours. Other researchers had previously tested only single PRR ligands, or multiple PRR ligands in combination but with only a few doses. By contrast, Coley administered his vaccine at least once or twice a week for several weeks or even months. Following Coley's lead, Hobohm gave his animals injections of three PRR ligands ten times over the course of three weeks. The approach cured four out of the five mice in the study.

One of the molecules used in the study, mistletoe lectin, is widely used as an add-on cancer therapy in Europe but was only recently shown to be a PRR ligand. Hobohm found that its structure is strikingly similar to that of a toxin produced by the bacterium *Shigella dysenteriae*, implying that, like the toxin, it probably triggers an immune response. Similarly, imiquimod, which is used to treat skin cancer, is thought to be a PRR ligand because of the way it interacts with immune cells. Hobohm believes that it might be possible to increase the efficacy of both therapies by combining them with other PRR ligands.

One barrier preventing further investigation of PRR therapy, however, is that the molecules often induce a fever — much like the bacteria from which they originate. And because fever usually indicates infection, it is classified as a negative side effect in drug development studies. Indeed, early versions of Coley's therapy, which included live bacteria, sometimes killed his patients. But those patients who had high fevers after receiving Coley's vaccine had better survival rates than those who experienced little or no fever.

Hoption Cann says unpublished data show that patients treated with the MBVax vaccine are more resistant to infection than other cancer patients, despite frequent treatment-induced fevers, which suggests that the fever is not harmful. Yet the prejudice against fever has made it hard for some researchers to get their studies funded, he adds.

SITE INSIGHT

Others doubt that fever is necessary, however. "Is temperature critical, or is it a bystander?" asks Simon Sutcliffe, chief medical officer of Qu Biologics in Vancouver, Canada. His company is taking a different Coley-inspired approach, and has seen promising results in patients with advanced cancer without causing a fever.

After reviewing Coley's data and spotting a pattern others hadn't detected before, Hal Gunn, the chief executive of Qu Biologics, began developing a type of therapy he calls site-specific immunomodulators (SSIs). Different species of bacteria infect different parts of the body, and Gunn noticed that Coley's therapy was particularly effective against cancers located in tissues that are most vulnerable to infection with *S. pyogenes* — the original bacteria Coley's research had targeted. "It came to me that it might be stimulating an immune response that was site specific," Gunn recalls. Qu Biologics has since developed a suite of vaccines, each derived from a single, organ-specific bacterial species: *Escherichia coli* for the bowel, *Klebsiella pneumoniae* for the lung, and so on.

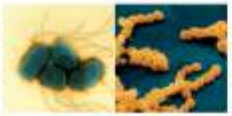
Gunn and his colleagues speculate that their SSIs reset the immune system by mimicking the beneficial effects of infection at a tumour site. In particular, they believe that SSI molecules alter the activity of macrophages, a type of cell involved in the early stages of an immune response. The SSIs, they say, cause macrophages to shift from a response involved in tissue repair and cancer growth to a response that promotes the destruction of abnormal cells.

More than 250 patients with advanced cancer have been treated with SSIs from Qu Biologics. No randomized study of the therapy has been done, but an analysis by the non-profit Reliable Cancer Therapies found that SSI therapy increased median survival by 20 months among patients with advanced breast cancer, and by 12 months among those with a variety of late-stage cancers. Qu Biologics plans to begin clinical trials in late-stage lung cancer patients in 2014.

Such studies fit into the larger vision held by advocates of Coley's work, who believe it is time to put historical research and inspiration to the test. "Clinical trials need to be carried out to show that this vaccine is beneficial for cancer patients," says Hoption Cann. "Until that time, interest in Coley's work comes and goes, but nothing stays around until you can demonstrate that." ■

Sarah DeWeerdt is a freelance science writer based in Seattle, Washington.

An old bacterial vaccine next to its contemporary version.



Serratia marcescens (left) and *Streptococcus pyogenes* infections can have anticancer effects.

http://www.nature.com/nature/journal/v504/n7480_supp/full/504S4a.html

コーリーワクチンによる臨床結果

Cancer: 5 year survival

American Cancer Society - 2004				Coley Vaccine
Type	Localized	Regional	Distant	Inoperable
乳がん	97 %	79 %	23 %	65 %
大腸がん	90 %	66 %	9 %	46 %
メラノーマ	97 %	60 %	14 %	60 %
卵巣がん	95 %	72 %	31 %	67 %
子宮がん	96 %	65 %	26 %	73 %

Historical case study (1999)

Cancer: 10 year survival rates		
Cancer	NCI -SEER group	Coley vaccine group
腎臓がん	23 %	33 %
卵巣がん	29 %	55 %
肉腫	38 %	50 %

Microbiologist 2007 Vol 8 No 4 - Bacteria anti-cancer vaccines - A science frozen in time

臨床プロトコールの重要性

Dependence of length of treatment on survival: 137 cases of inoperable soft tissue sarcoma		
No. of Patients	**Length of Therapy**	**Percentage 5-year survival**
3	1 week	0%
7	2 weeks	14%
13	4 weeks	23%
24	2 month	42%
32	4 months	48%
15	6 months	80%
20	12 months	75%
8	24 months	50%
7	> 2 years	71%
8	unknown	63%

Microbiologist 2007 Vol 8 No 4 - Bacteria anti-cancer vaccines - A science frozen in time

ドイツにおける臨床治験のまとめ

- 12名のNY-ESO-1を発現したがん患者
- 混合した菌ワクチン(MBV, コーリーワクチン)
- 250EU (エンドトキシンユニット, レベル1) の皮下注射を週2回
- 38 ～39.5 °Cの発熱、または 最大投与量547,000 EU (レベル8)
- 12名中11名が発熱を引き起こす
- IL-6, TNF α, IFN-γ,IL1-βのレベルが増大
- 1名の患者は部分寛解
- 6名の患者は生存期間の延長

再生未来でのコーリーワクチン療法とドイツにおける臨床治験の比較

	臨床治験(ドイツ)	再生未来
がん種	NY-ESO-1 が発現するがん	全ての固形がん
投与方法	皮下注射	腫瘍局注／静脈投与
投与頻度	2回／週	5～6回／週
発熱	38-39.5 °C	40-40.5 °C
投与量	Level 1 ～ 8	Level 1 ～ 60
体内温度の測定	鼓膜体温計	直腸体温計／鼓膜体温計
治療方法	低用量法	コーリーの原法

コーリーワクチンの投与

腫瘍内局注

腫瘍が柔らなくなり、膿のようになる

コーリーワクチンとGcMAFの投与

腫瘍内局注（コーリーワクチン）

腫瘍内局注（GcMAF）

超音波ダイナミック療法

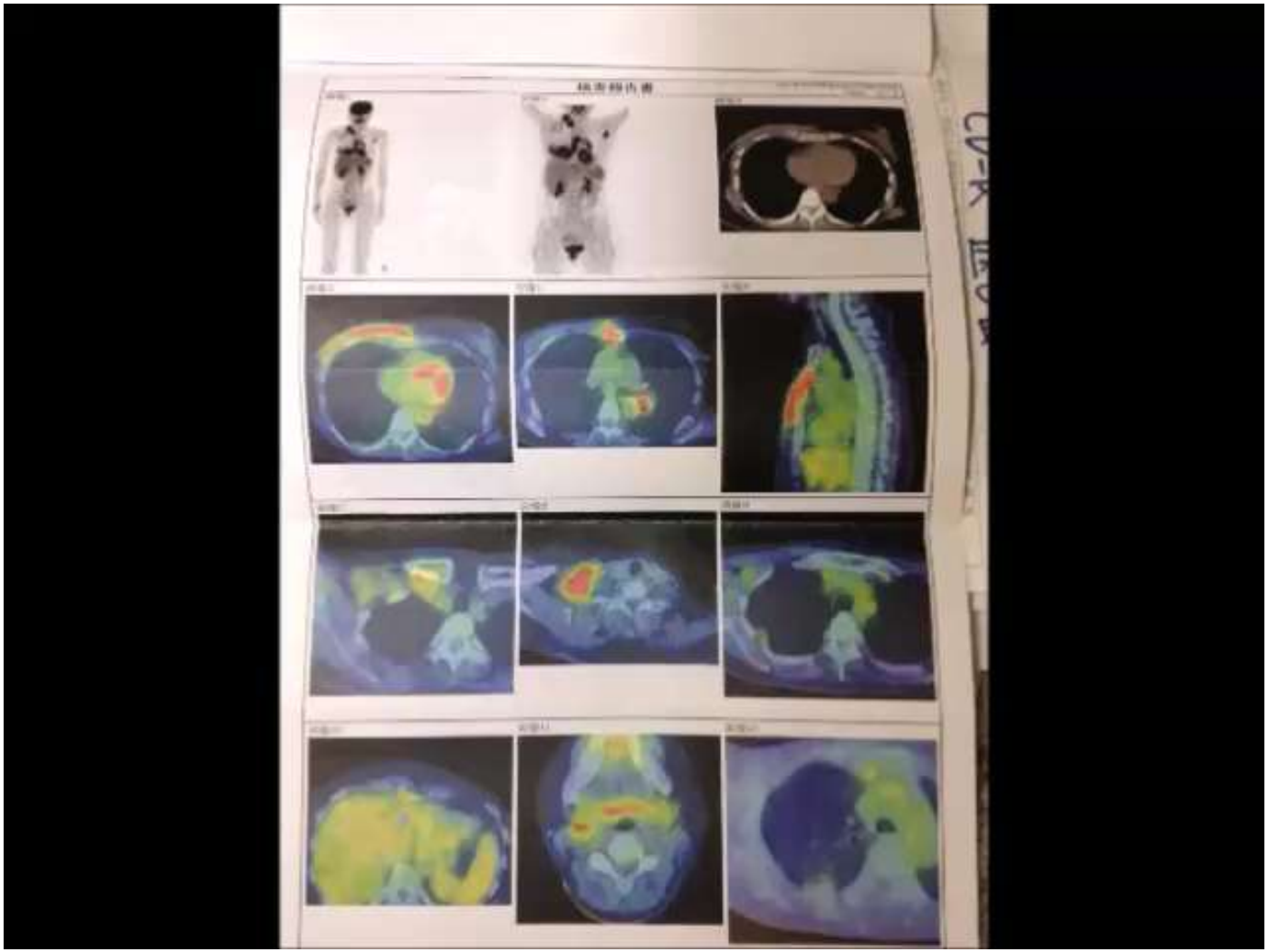
選択的にガン細胞に取り込まれた感作剤に超音波を照射することによって、細胞レベルでガンを選択的に破壊する。

治療の様子

オゾンによる前処置

動画：1分10秒

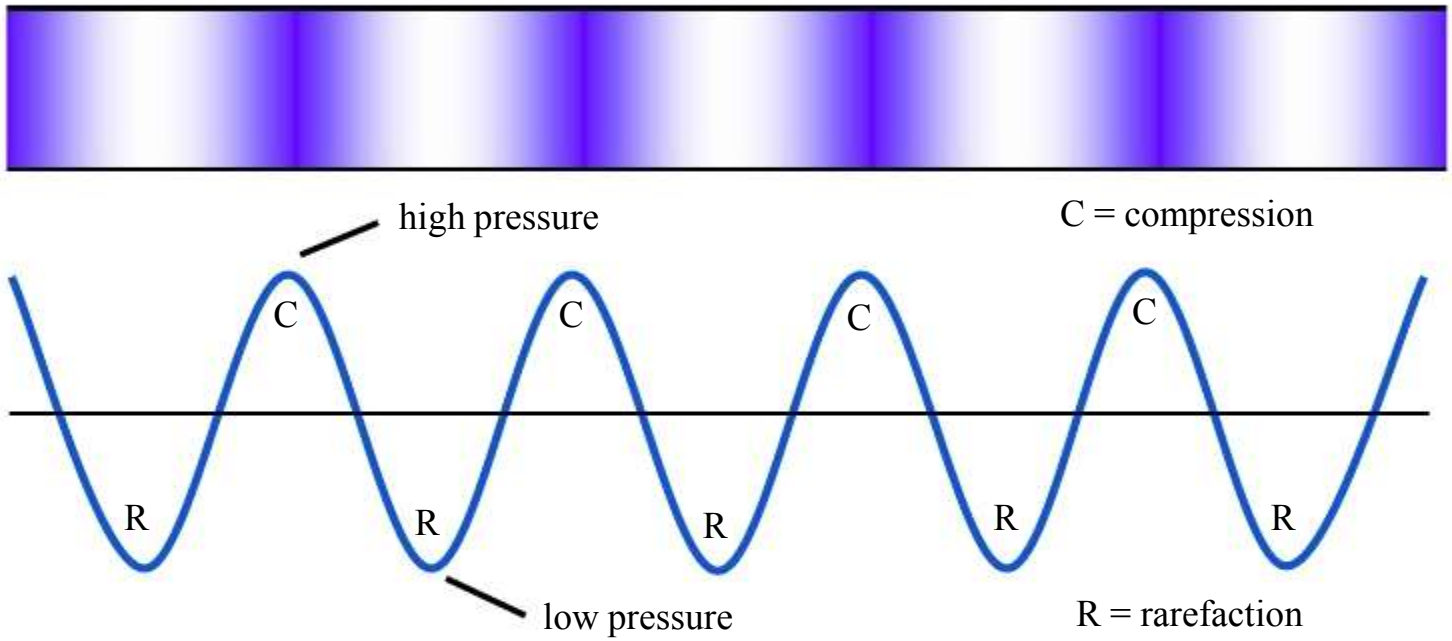
超音波治療

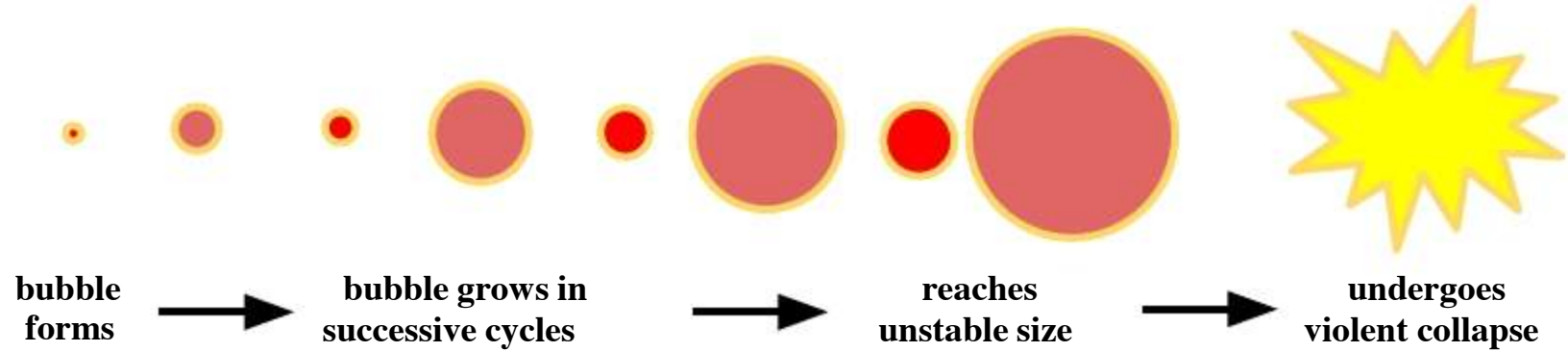


動画：3分

超音波は疎密波

Ultrasound cavitation（音響キャビテーション）





気泡の生成

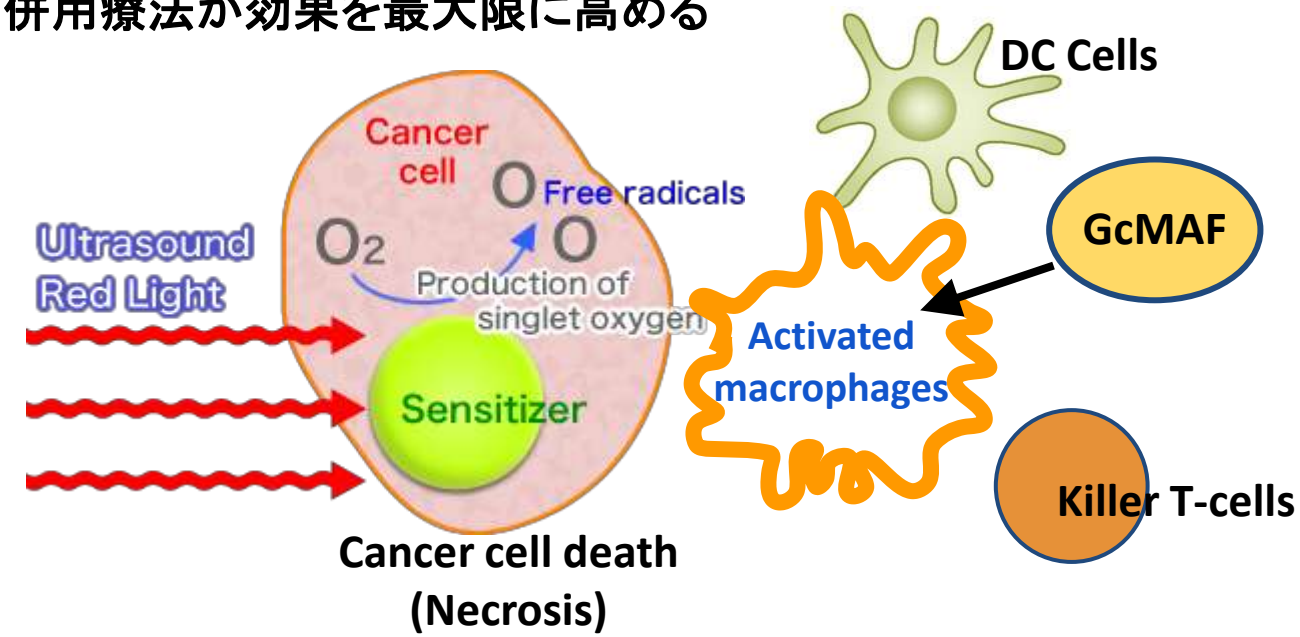
気泡の破壊

超音波治療法（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に集積する
- 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

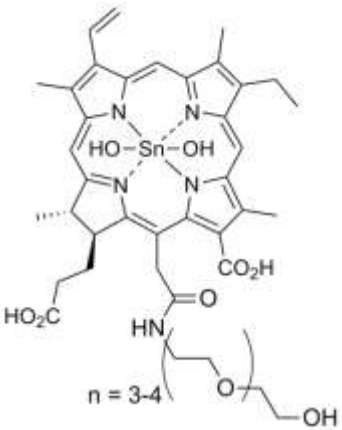
SDT + GcMAFの併用療法が効果を最大限に高める



超音波治療の感作剤

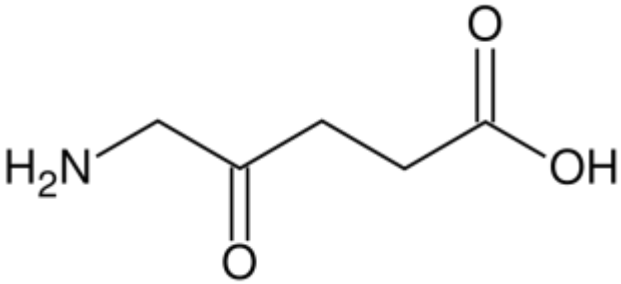
ACT4211

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

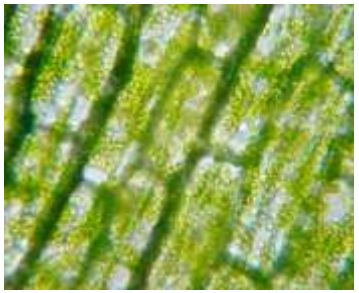


Wang X, *et al.*, Integr. Cancer Ther. 7(2), 96-102, 2008.
Wang X, *et al.*, Integr. Cancer Ther. 8(3):283-7, 2009.

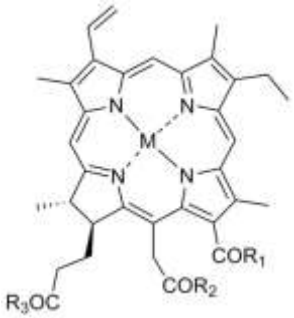
再生未来で開発中の超音波治療の感作剤

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



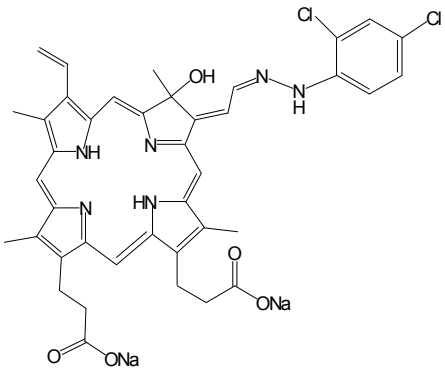
クロロフィル



Chlorin e6 derivatives

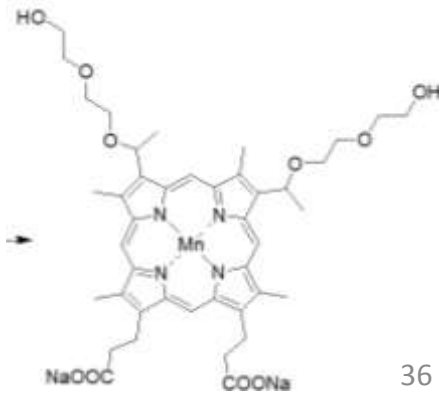
DCPH-P-Na（I）

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

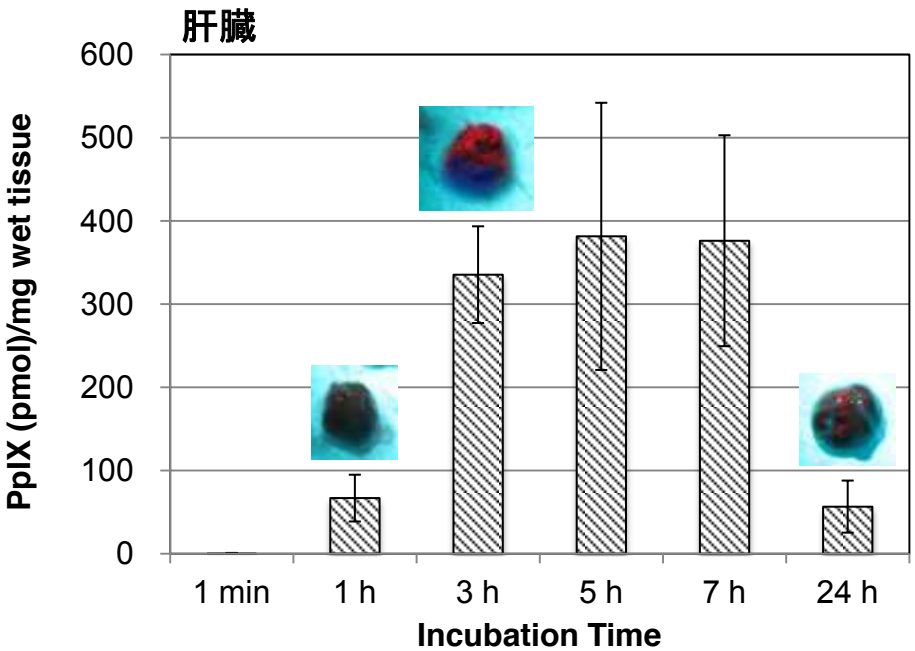


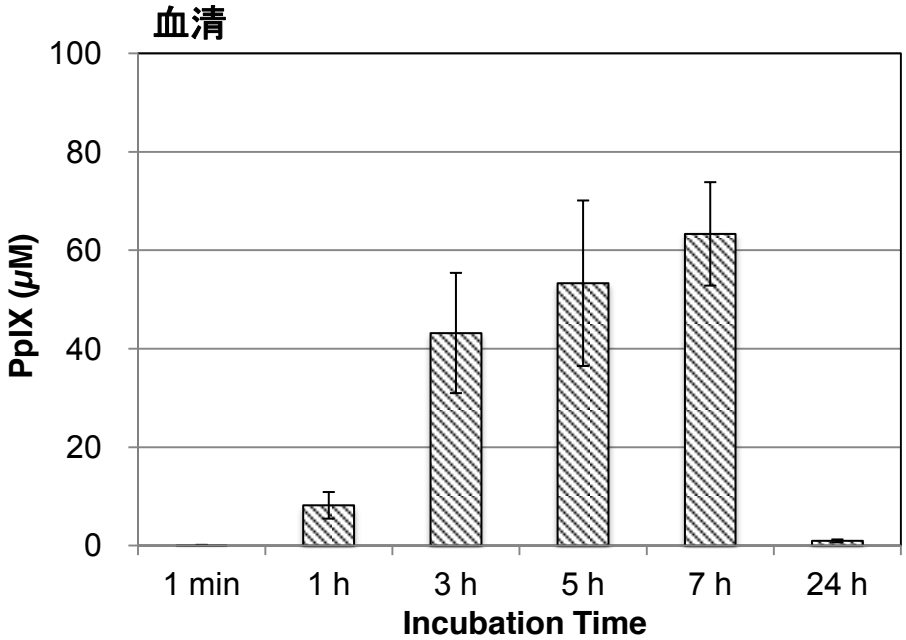
Mn-DEG-DP-Na

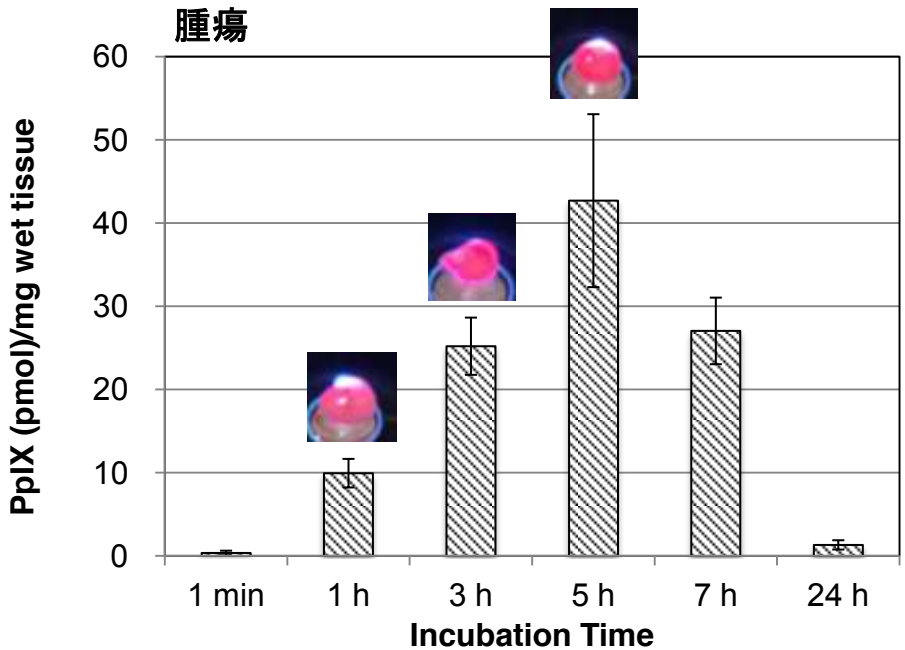
- 易水溶性であるため、舌下の他、点滴などの投与も可能
- 超音波だけに感作性があり、光には全く反応しない

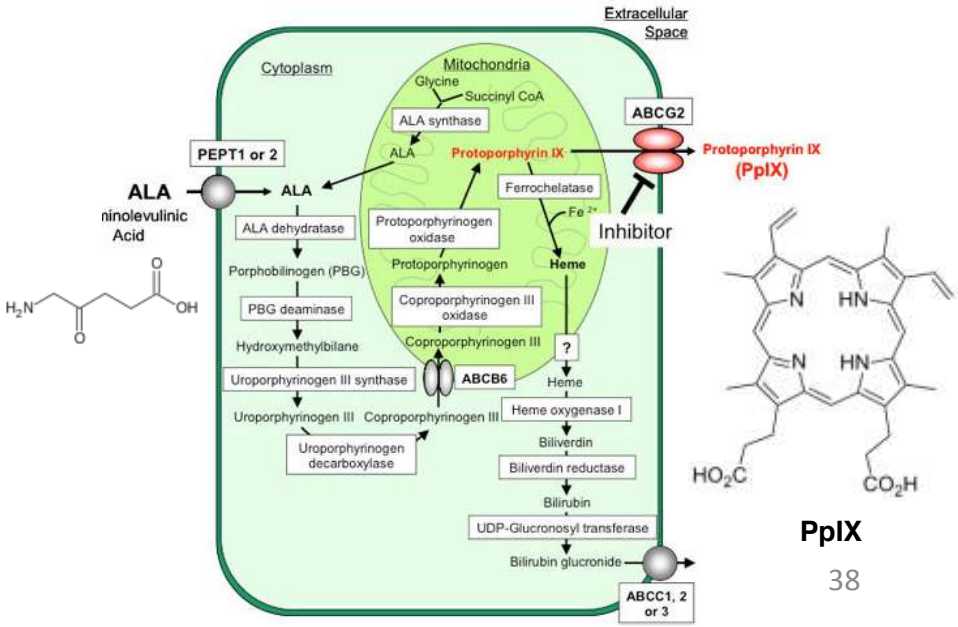


ALA投与後の肝臓・血中・腫瘍内PpIX量の経時変化

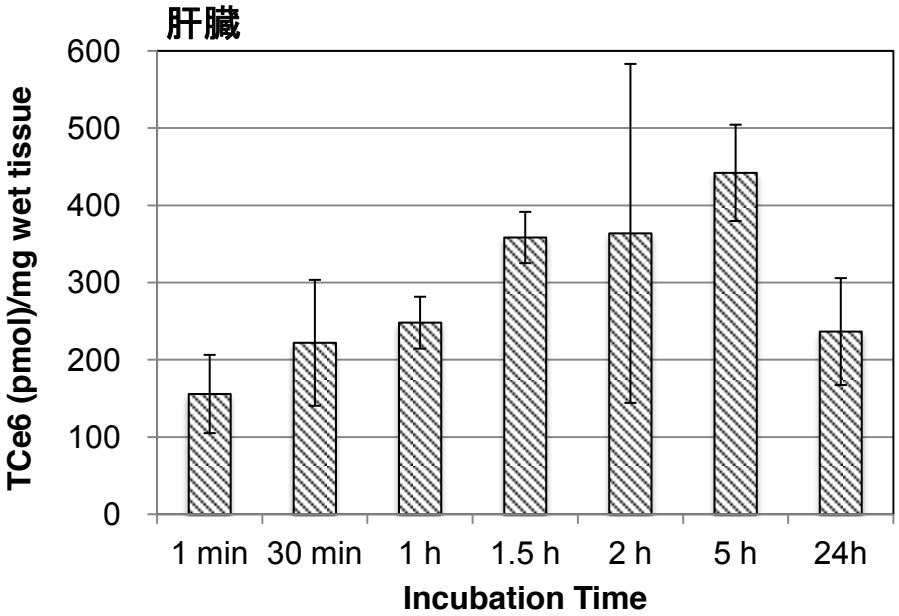


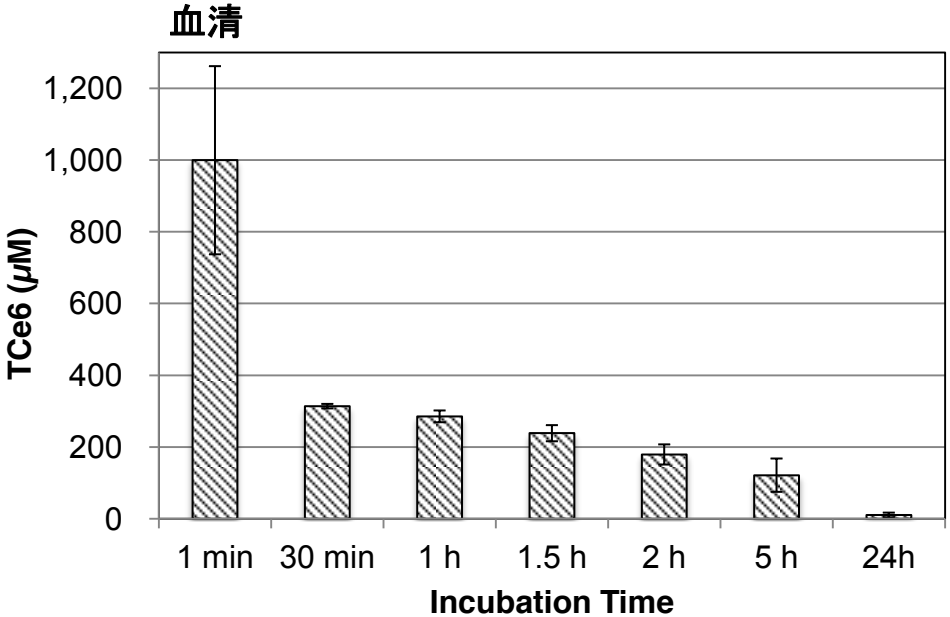


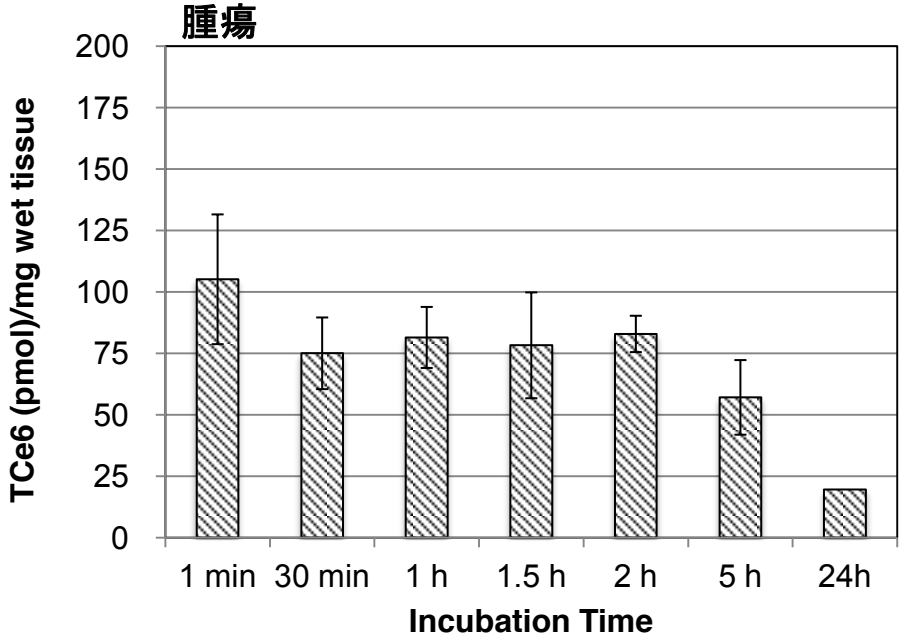


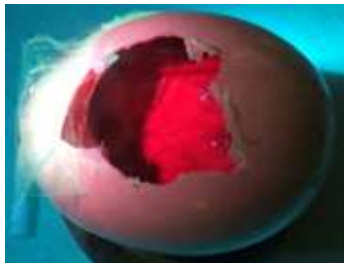


肝臓・血中・腫瘍内のTin chlorin e6量の経時変化

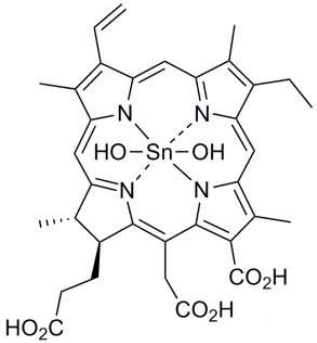






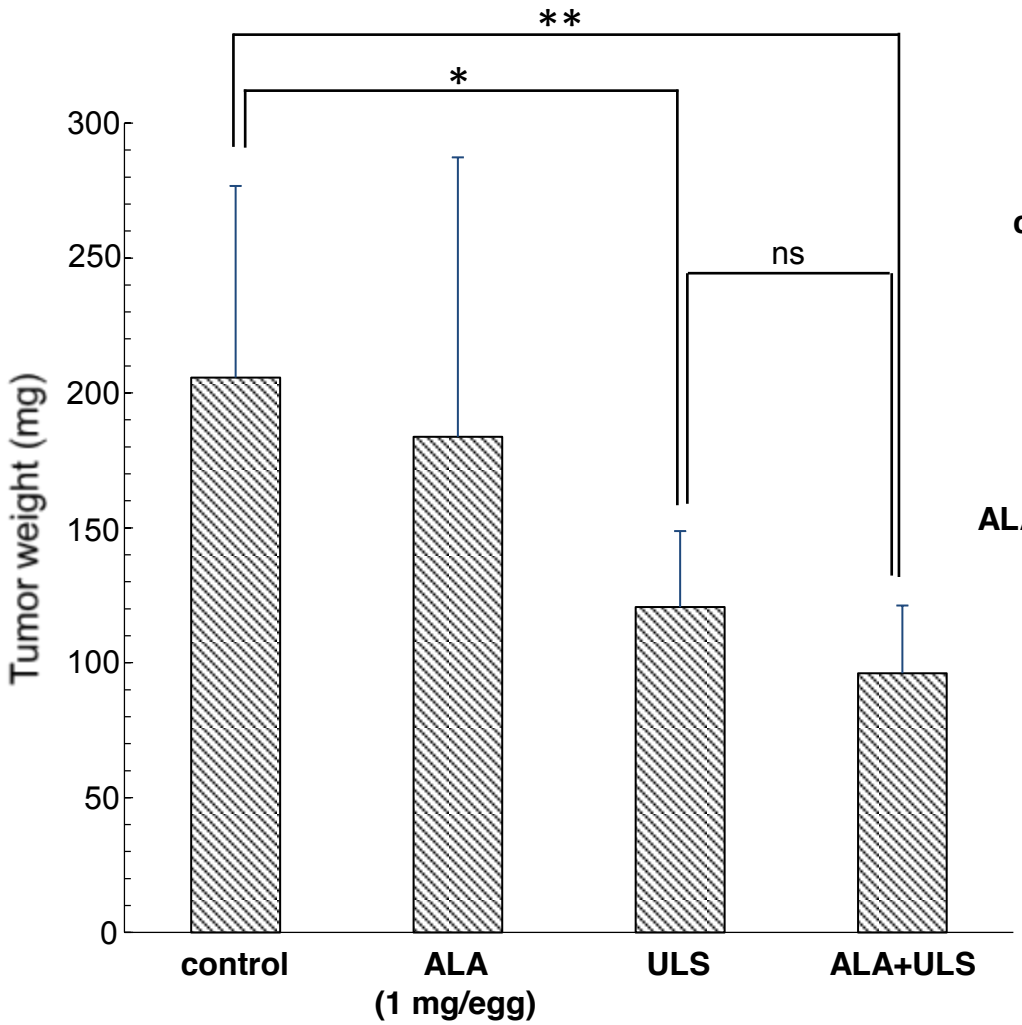


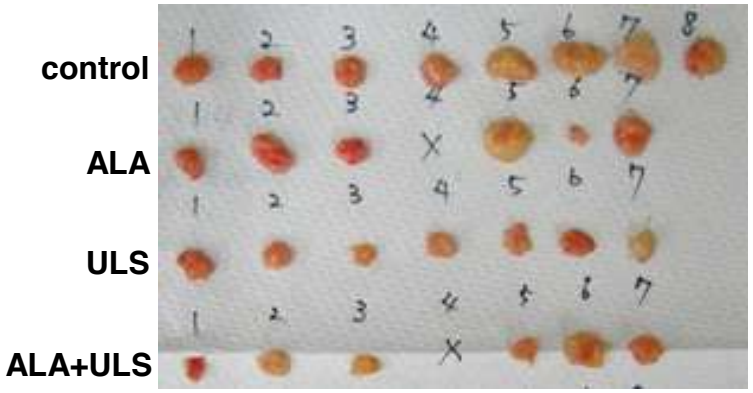
投与24時間後の鶏卵漿尿膜

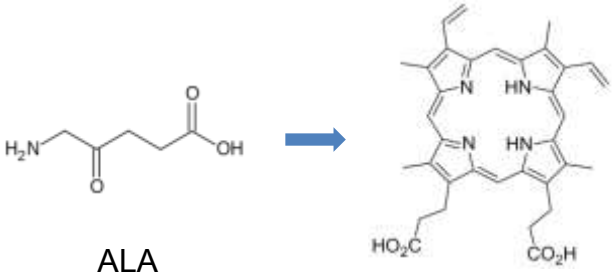


Tin Chlorin e6 (TCe6)

ALAの超音波増感による*in vivo*抗腫瘍活性







Power: 2.5 W; Frequency: 986 kHz; Duty Cycle: 80%; Irradiation time: 10 min

9th International Congress on Medical Laser Applications, Beverungen, Germany, from June 27th to 29th.

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。

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...

KOBE UNIVERSITY

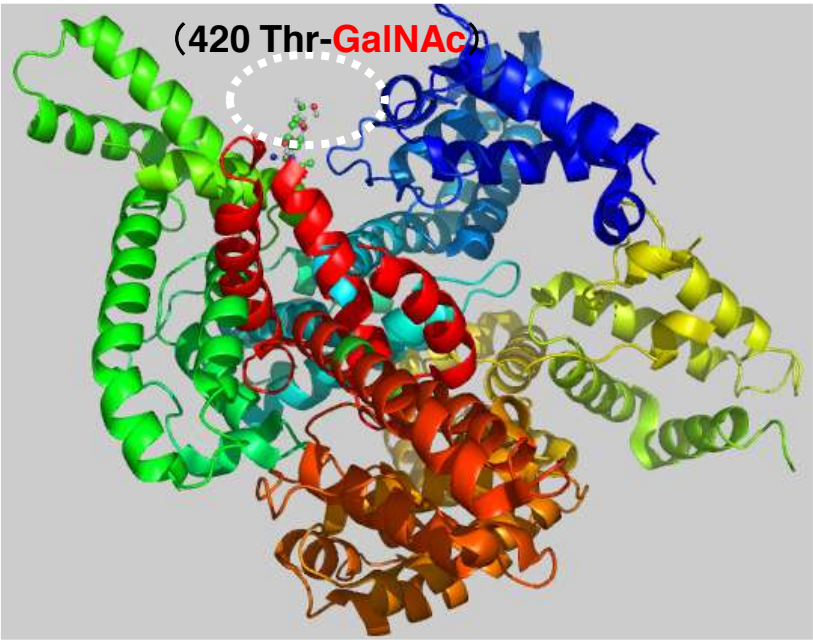
KPUM

SAISEI

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

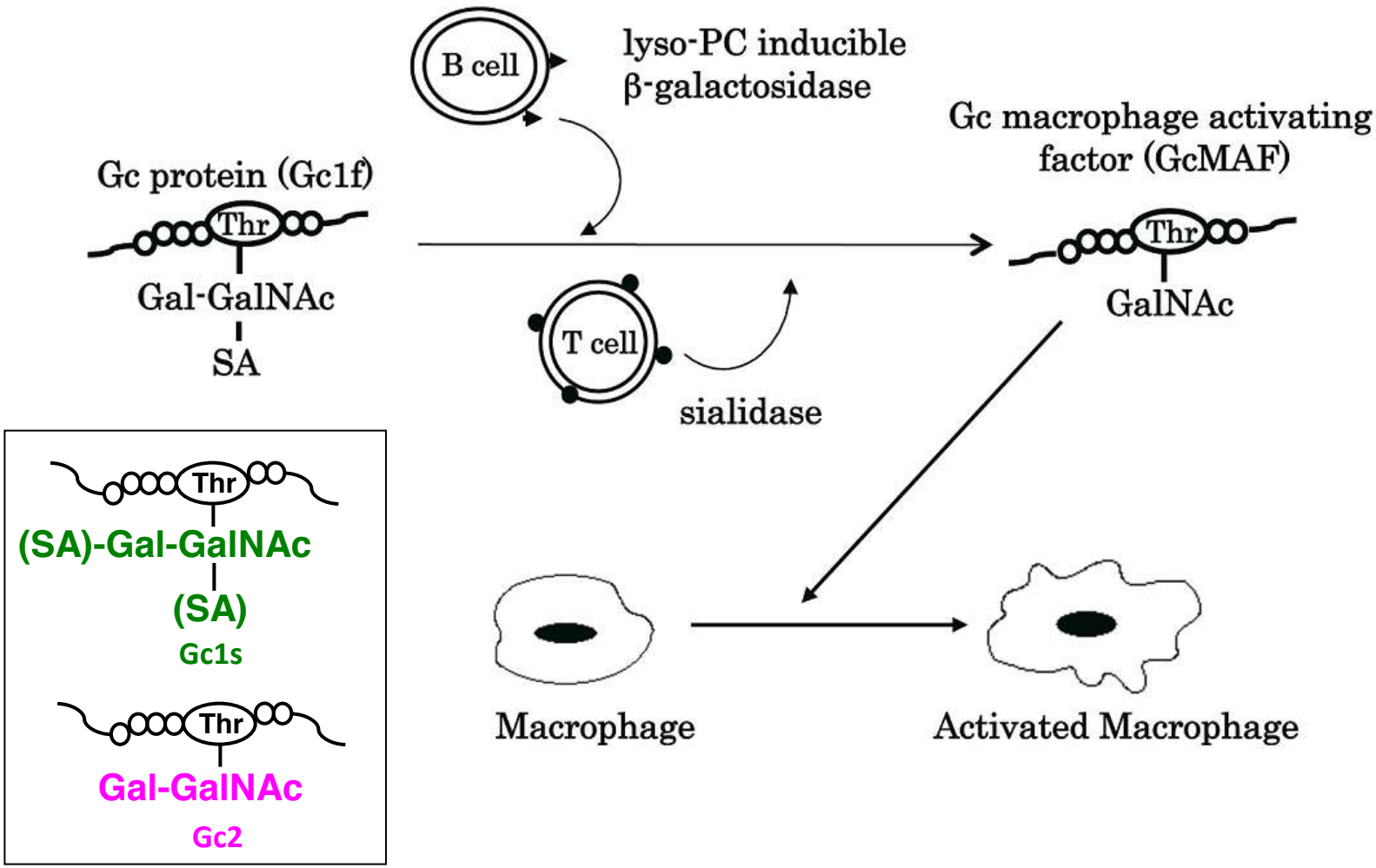
GcMAFの糖鎖構造の違いによるサブタイプ



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

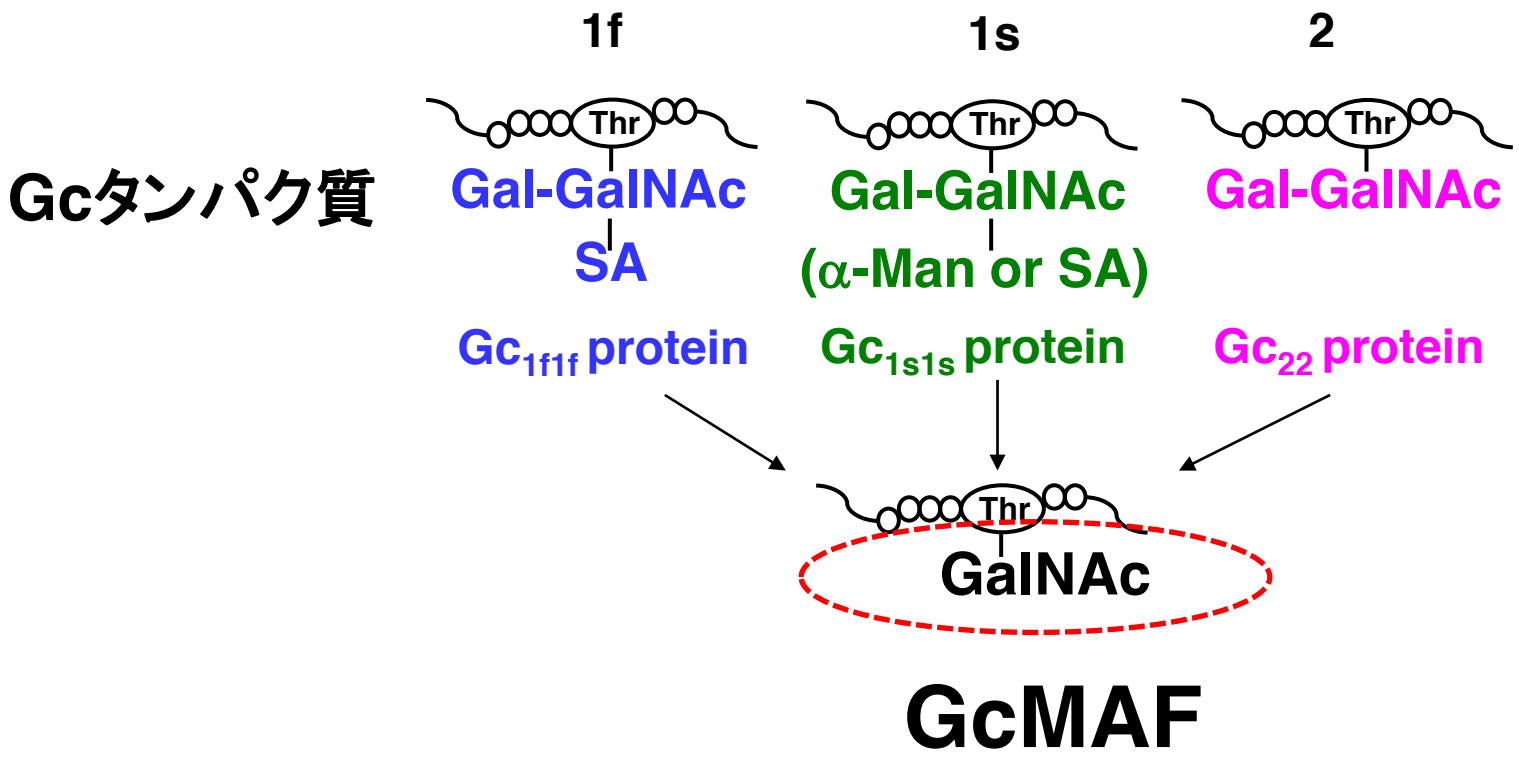
Gc タンパク質からGcMAFへの変換



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

第二世代GcMAF の設計

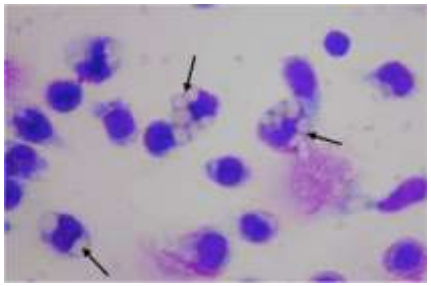
Gc タンパク質のすべてのサブタイプにおいて、マクロファージ活性化能に重要なGalNAcが露出するように、特殊な酵素処理を行う。



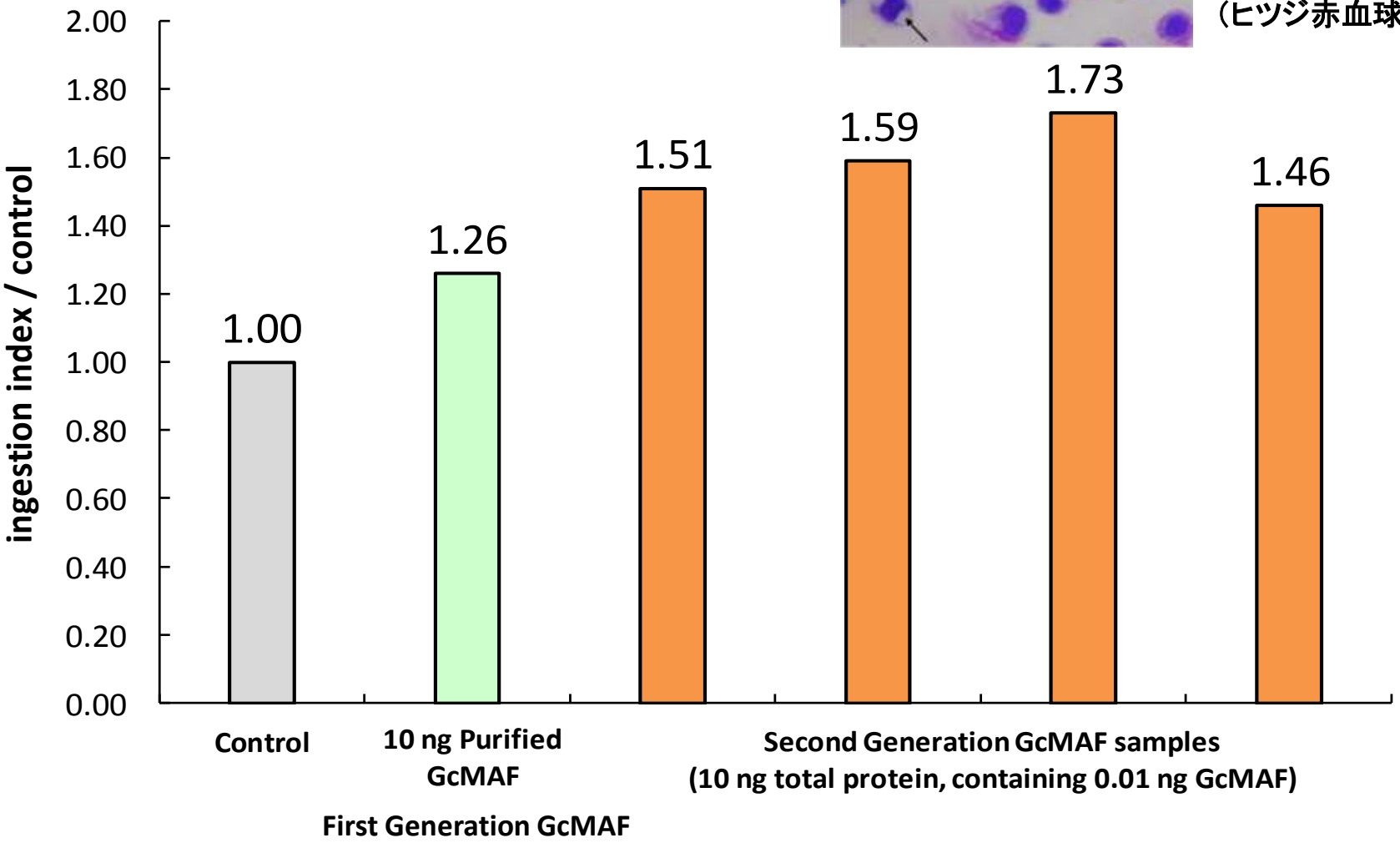
GcMAFの生理活性

- 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

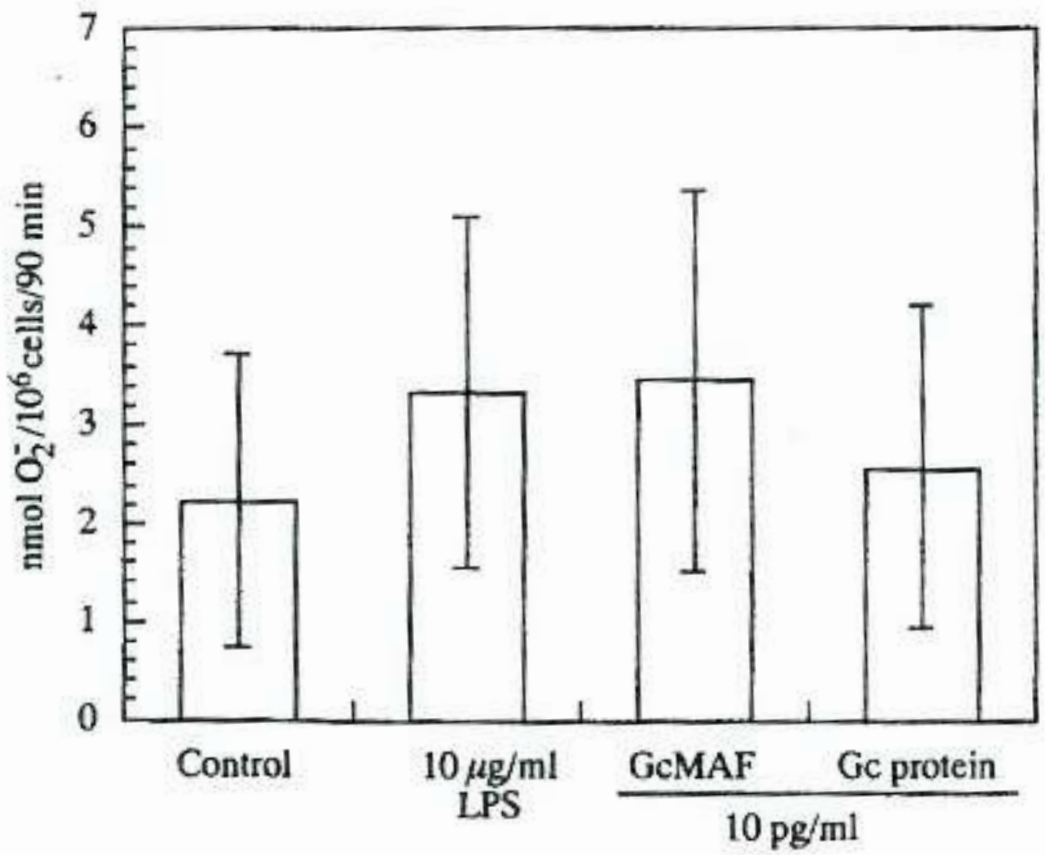


Figure 2. *Superoxide generation assay after 3 hours treatment in resident mouse peritoneal macrophages. All data are shown as the mean ± standard deviation of n = 5, duplicate experiments.*

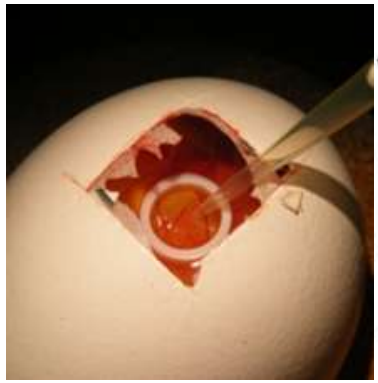
S. Mohamad, *et al.*, *Anticancer Res.*, 22, 4297-4300, 2002.

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



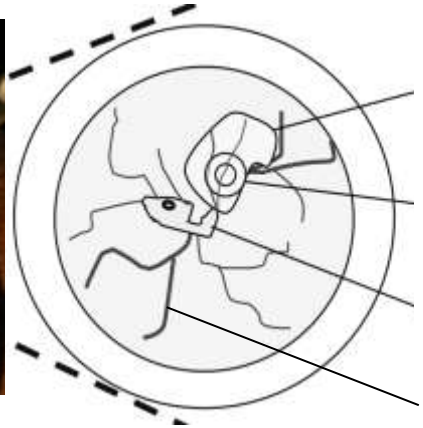


表　3

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

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

数式(1)

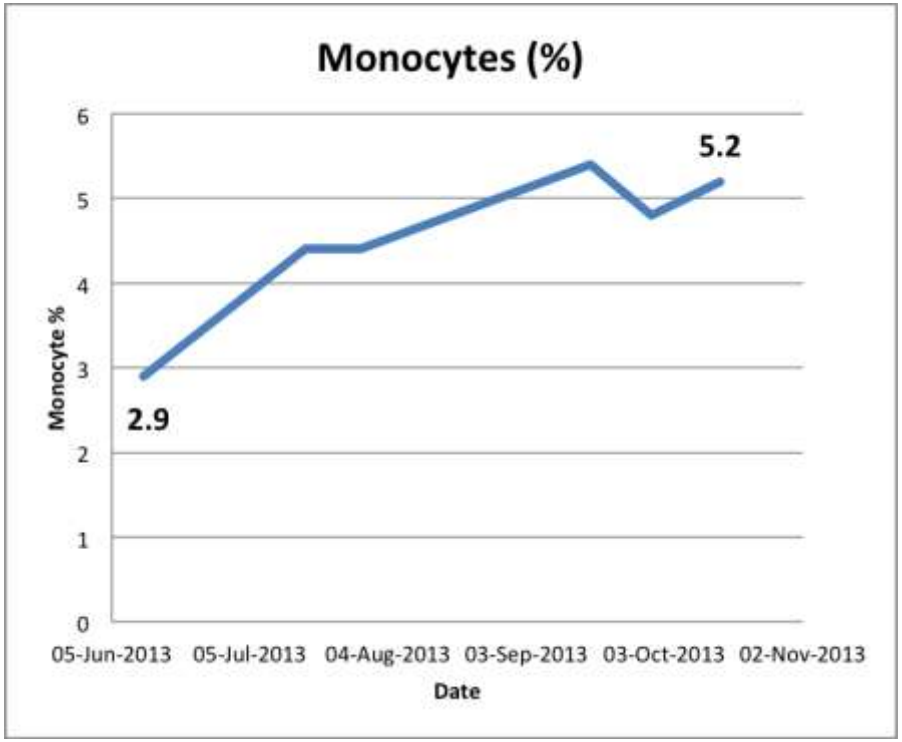
$$\text{血管新生阻害指数} = \frac{\text{検定化合物のポイント}}{\text{コントロールのポイント}}$$

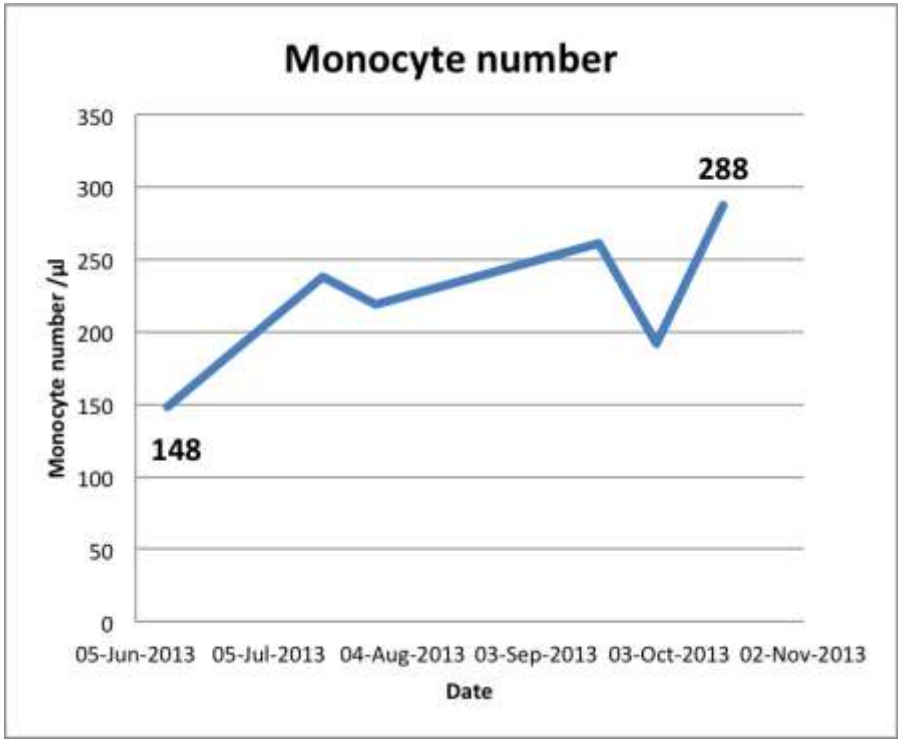
数式(2)

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

第二世代GcMAFによる血中単核球数の増加

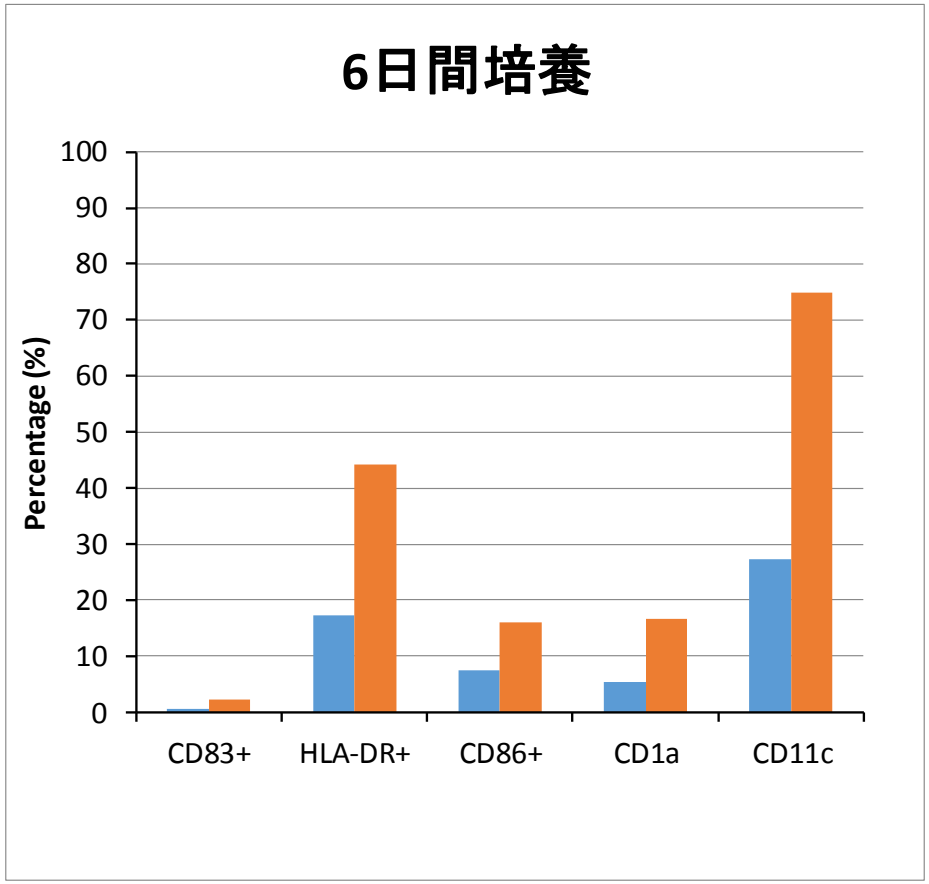
55歳　女性　再発乳がん
第二世代GcMAFを週2回、筋肉注射

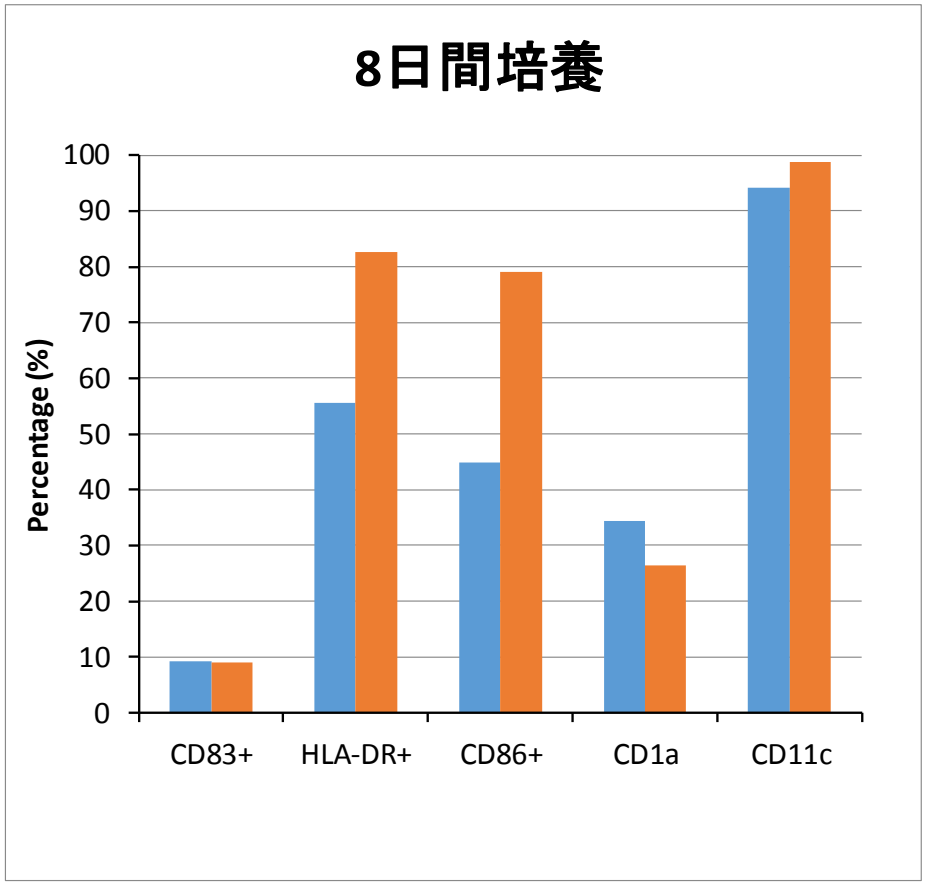




Inui T.,*et al.*, *Anticancer Res.*, in press , 2014.

第二世代GcMAFによる樹状細胞の成熟化促進

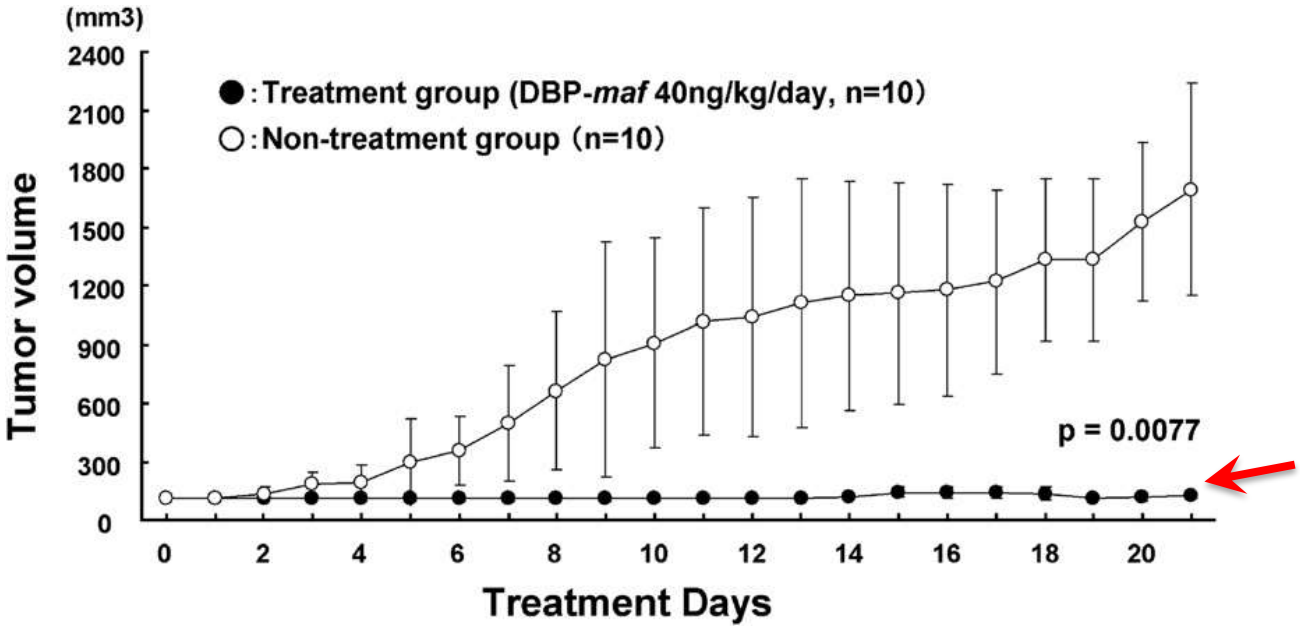




：血漿GcMAF添加無し

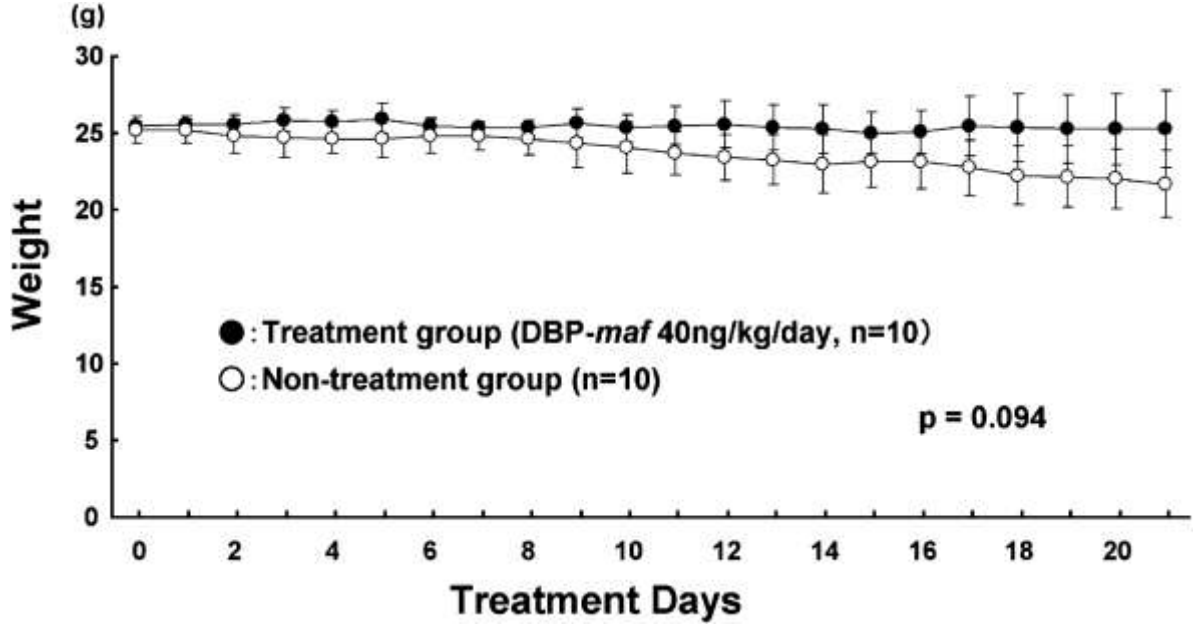
：血漿GcMAF添加

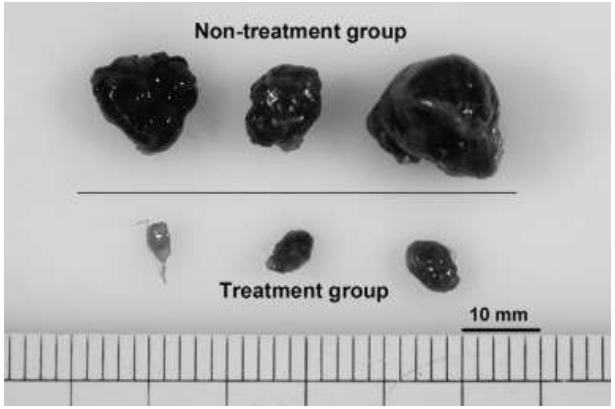
第一世代GcMAFの抗腫瘍活性試験



膵癌担癌SCIDマウス

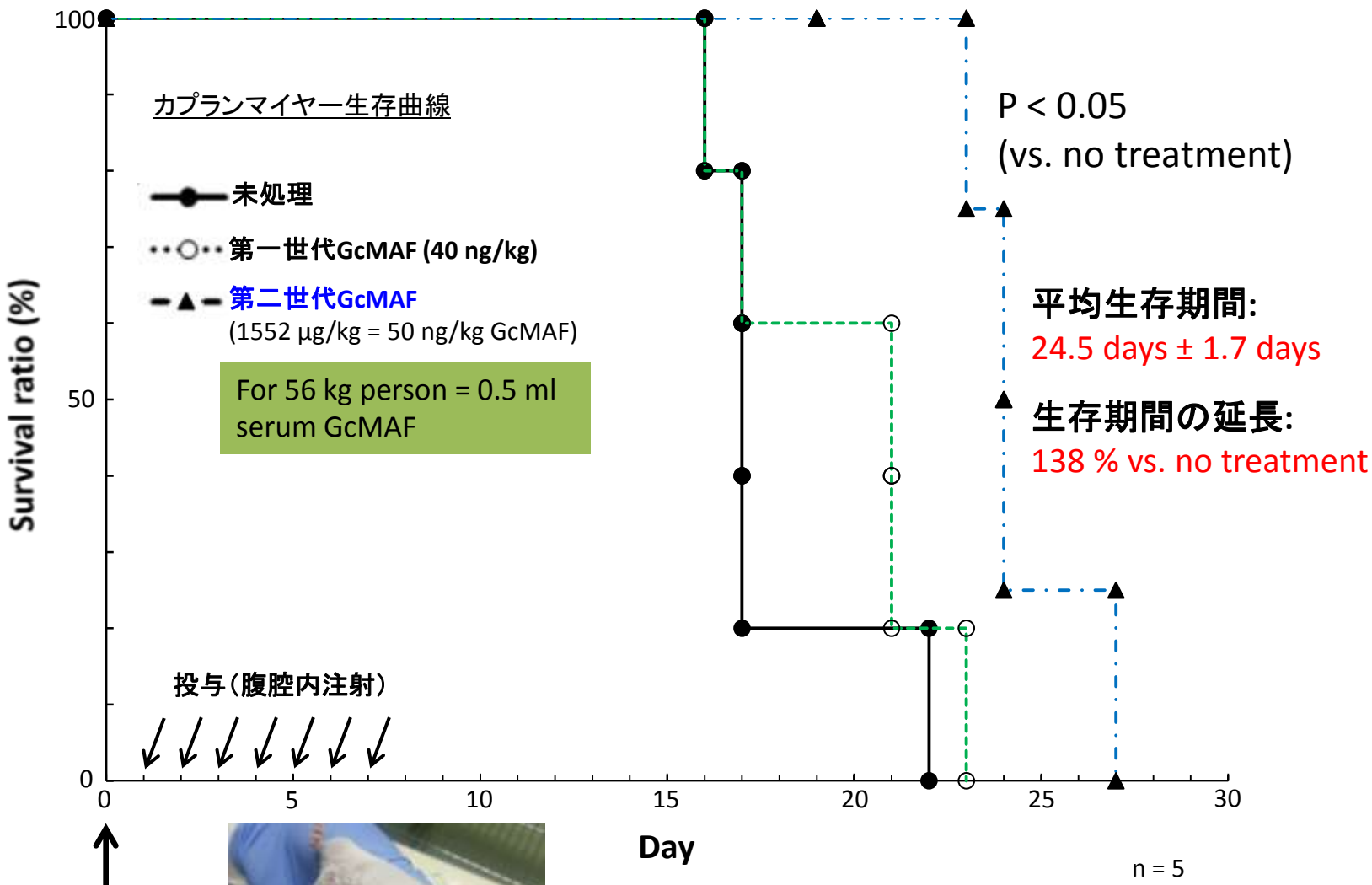
第一世代GcMAF処置群



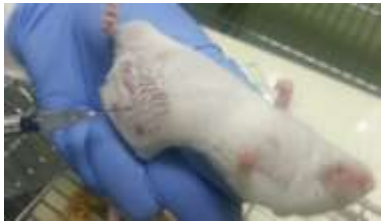


Nonaka K., Onizuka S., Uto Y., *et al.*, *J. Surgical Res.*, 172, 116-22, 2012.

第二世代GcMAFの抗腫瘍活性試験



腹腔内への腫瘍接種
(1x10^7 cells)

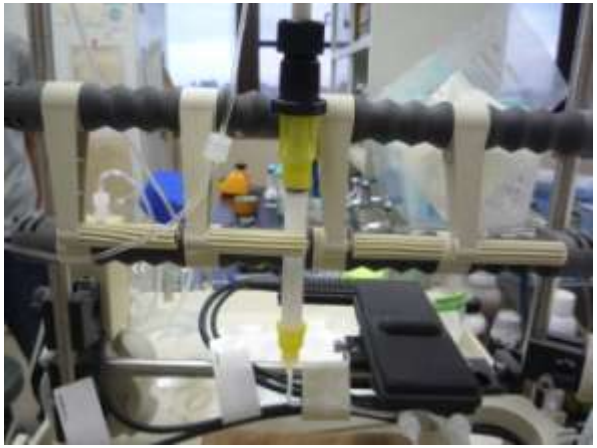


エールリッヒ腹水癌担癌モデル

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

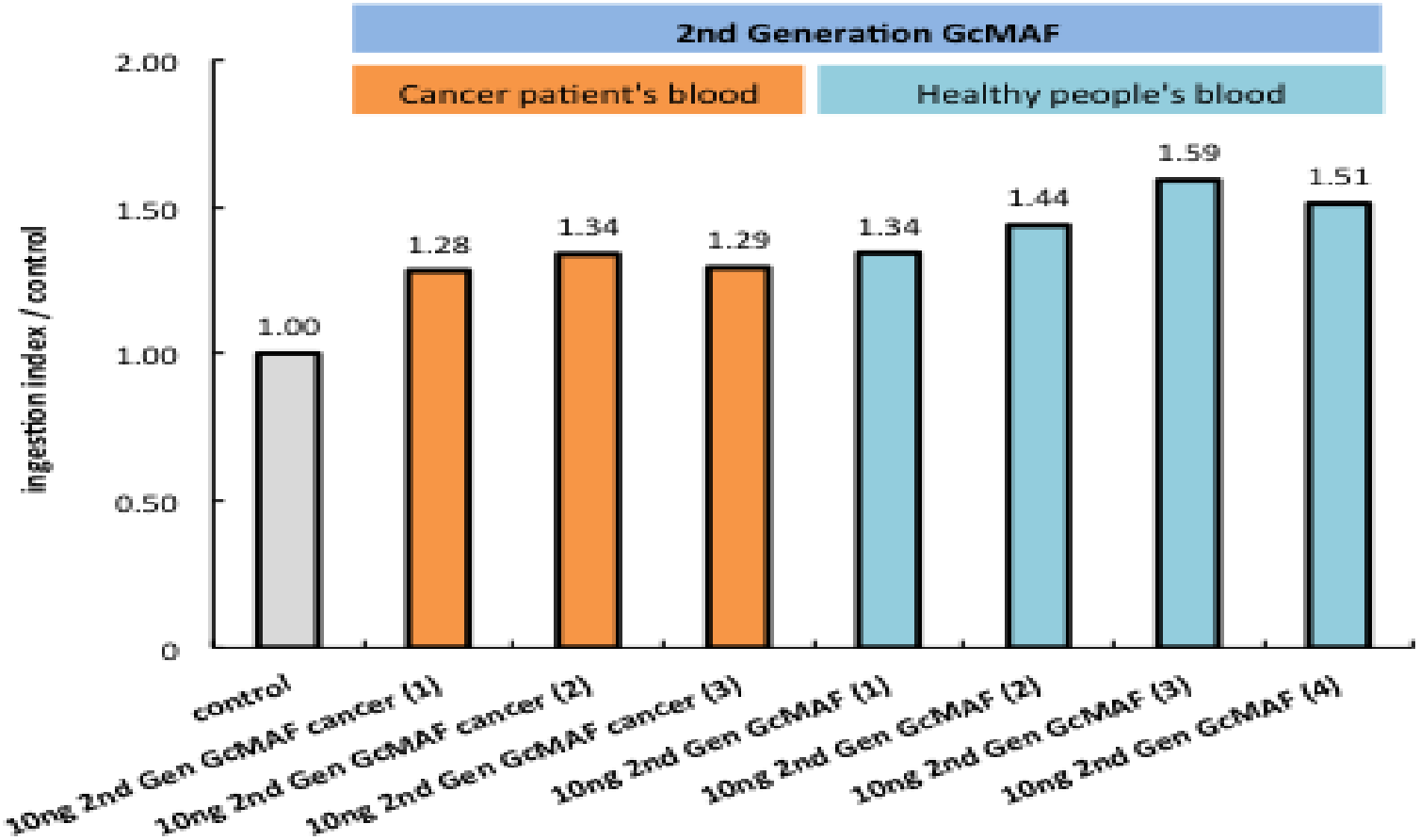
  ＜国際出願番号：PCT/JP2012/072884＞

  （米国で、2014年05月に承認）
- 0.22μ m 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



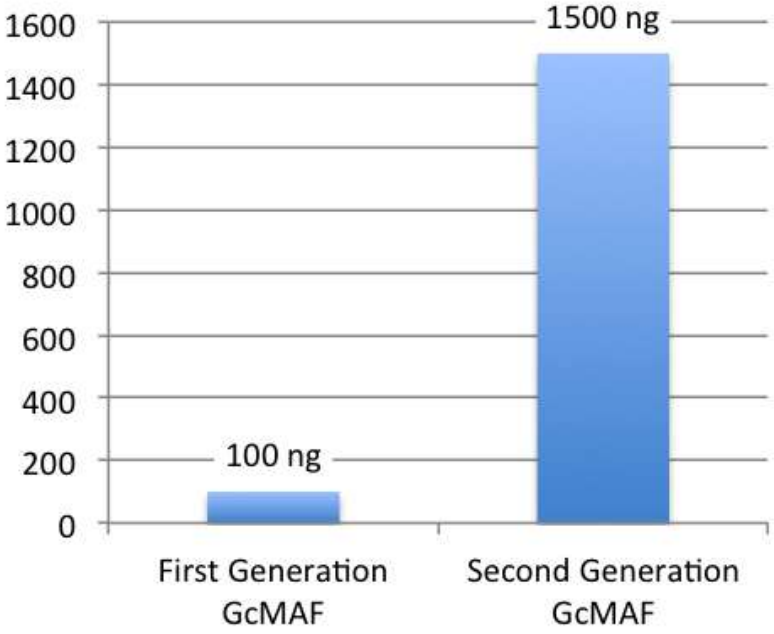
Second Generation GcMAF: 10 ng total protein, containing approx. 0.01 ng GcMAF

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

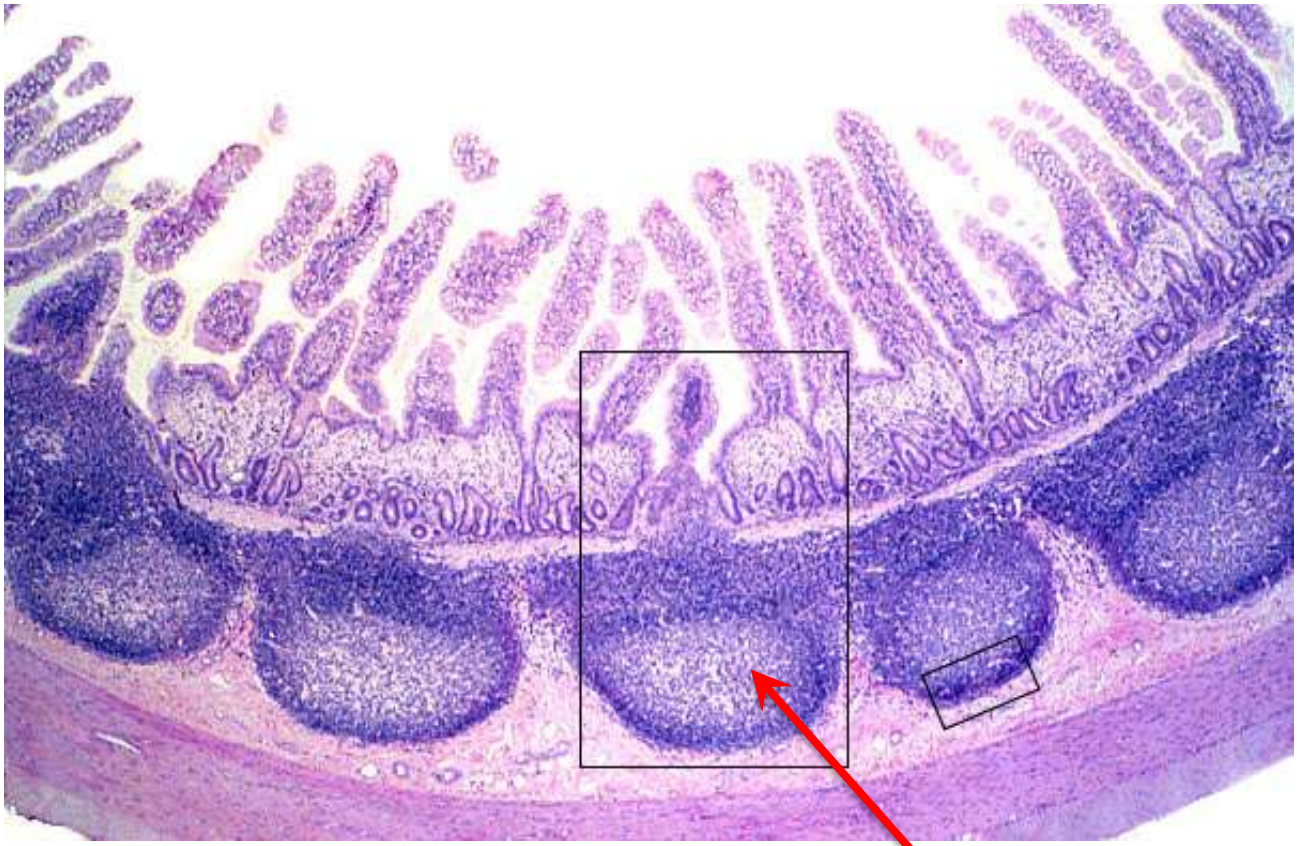
- 初乳から製造する経口投与可能な製剤
- 初乳は血清成分と非常に似ている
- 血液を必要としない
- 腸溶カプセルによる経口投与

- 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）

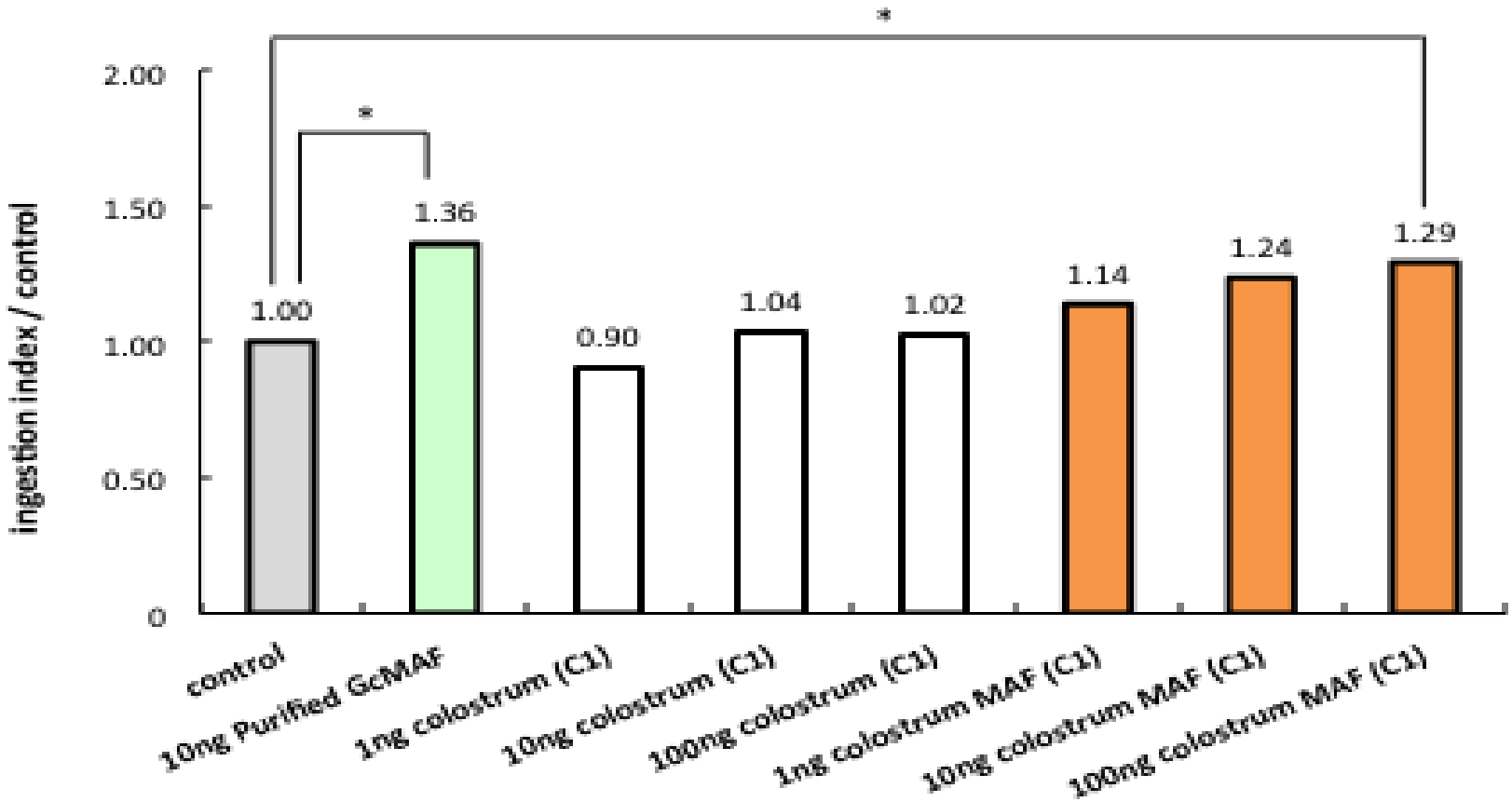
			初乳			血清		
	Units	Range	①	②	③	①	②	③
TP	g/dl	6.5 - 8.2	6.5	4.5	4.1	6.2	5.8	6.2
Alb	g/dl	3.7 - 5.5	2.0	1.4	0.6	3.8	3.7	4.0
A/G		1.55 - 2.55	0.44	0.45	0.17	1.64	1.97	1.96
Alb	%	60.8 - 71.8				62.1	66.3	66.2
Uric acid (UA)	mg/dl		0.0	0.0	0.3			
alpha1	%	1.7 - 2.9				3.0	3.6	3.4
alpha2	%	5.7 - 9.5				9.3	9.1	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

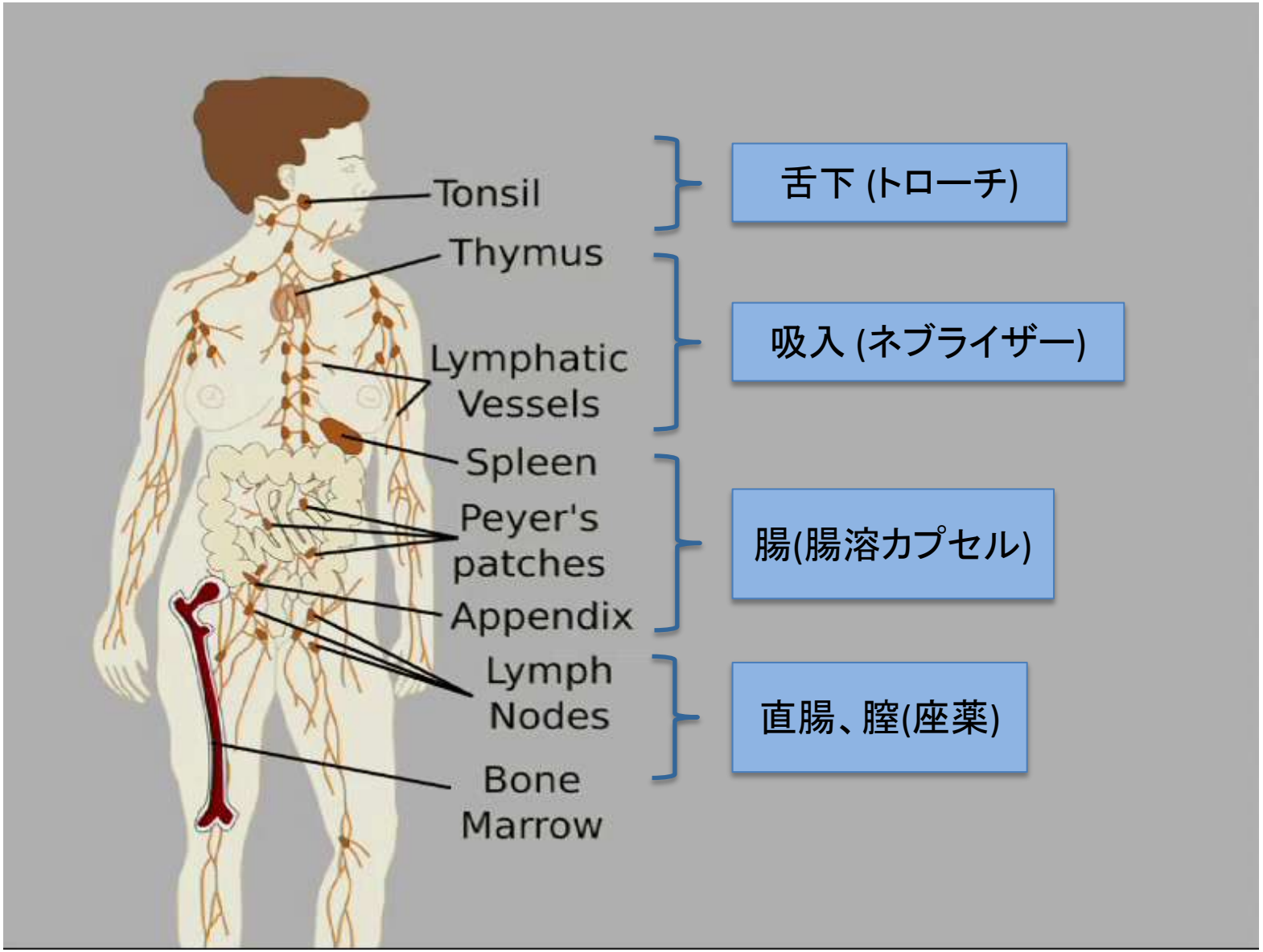
GcMAF の適用症例

- 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

GcMAF の適用方法

- 第一世代、第二世代GcMAF：
  皮下・筋肉・静脈注射、点滴

- 第三世代GcMAF：
  経口

- その他の可能な投与方法
  錠剤, 吸入, 座薬, 点眼, 点鼻, パッチ, 軟膏・・・

古典的ナガレース理論と新しい事実

- ナガレースは癌細胞、ウィルス感染細胞、正常細胞から分泌される
- ナガレースは癌患者の血清中に多く蓄積している
- ナガレースはGcタンパク質を脱グリコシル化する

⇩

そのため、脱グリコシル化されたGcタンパク質はGcMAFへと変換せず、免疫を活性化させないと主張されてきた

しかしながら、再生未来における臨床結果からは、癌患者自身の血液から製造したGcMAFも、高いマクロファージ貪食活性能を示している

ナガレースには2種類のタイプがある

- ナガレースには、Exo-typeとendo-typeがある
- Exo-typeのナガレースは癌細胞、ウィルス感染細胞、正常細胞から分泌される
- Endo-type ナガレースは癌細胞、ウィルス感染細胞からのみ分泌され、正常細胞からは分泌されない

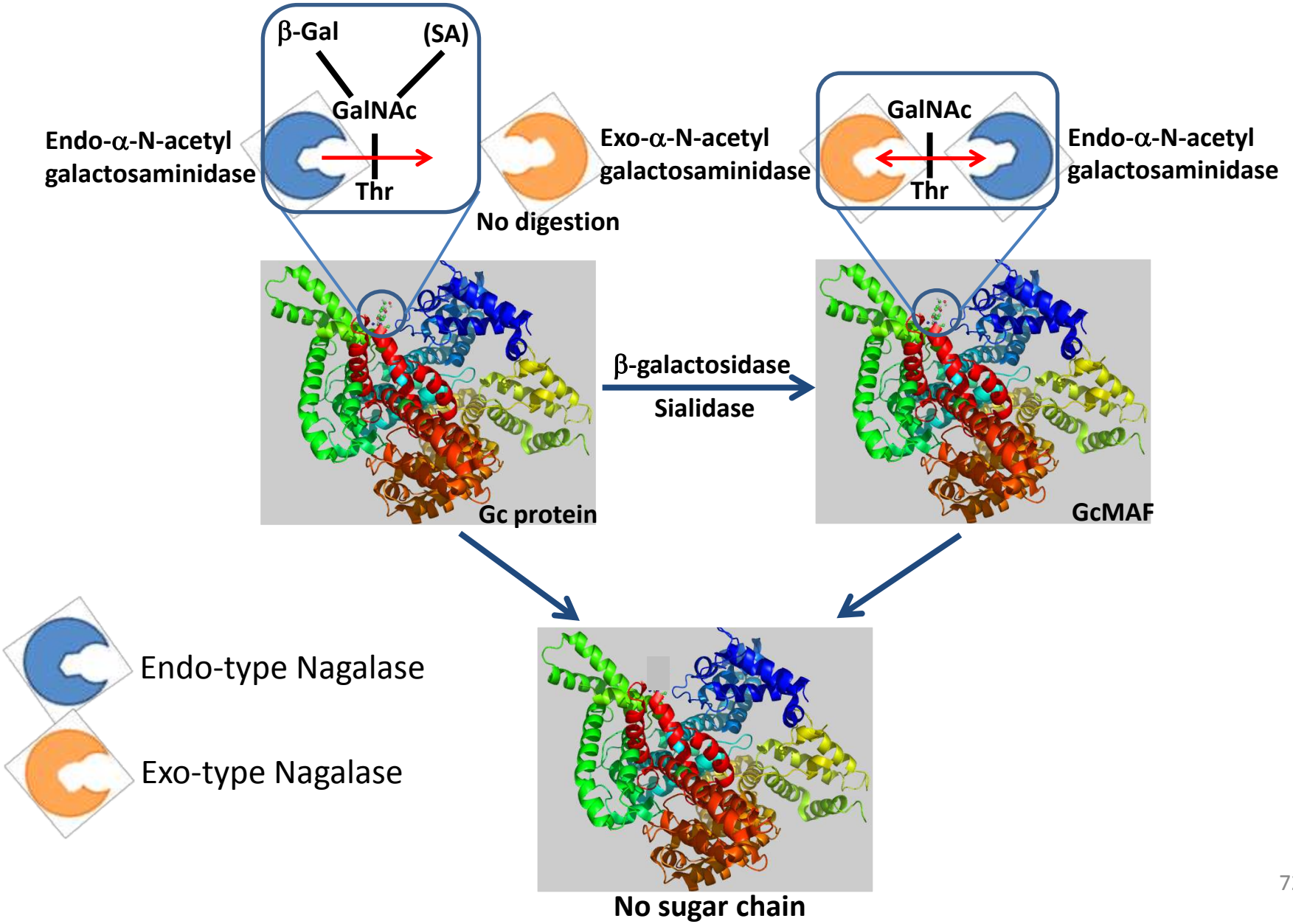
⇩

Endo-type ナガレースは、Exo-typeのナガレースよりも疾患に対して特異的であると考えられる

山本信人先生は、Exo-typeのナガレースによるデータしか収集していない

そのため、Endo-type ナガレースの活性も測定しなくてはいけない

endo/exo-type ナガレースの糖鎖切断メカニズム



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
- 高密度焦点式超音波療法 (HIFU)
- 電場療法

＋

- GcMAF
- Hyper T/NK 療法
- ハーパーサーミア
- 樹状細胞療法

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
- ✓高密度焦点式超音波療（HIFU）
- ✓電場療法

＋

免疫治療

- ✓ハイパーT/NK療法
- ✓マクロファージ活性化療法
  （GcMAF含有血清）
- ✓自家がんワクチン
- ✓樹状細胞療法
- ✓コーリーワクチン

＋

その他の療法

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

今後の開発予定

- 初乳GcMAFのがん、急性・慢性感染症に対する臨床研究
- エンドタイプナガレースの潜在がんの診断への可能性
- 電場を利用してガンの増殖を抑える電場療法の製造
- コーリーワクチンの製造

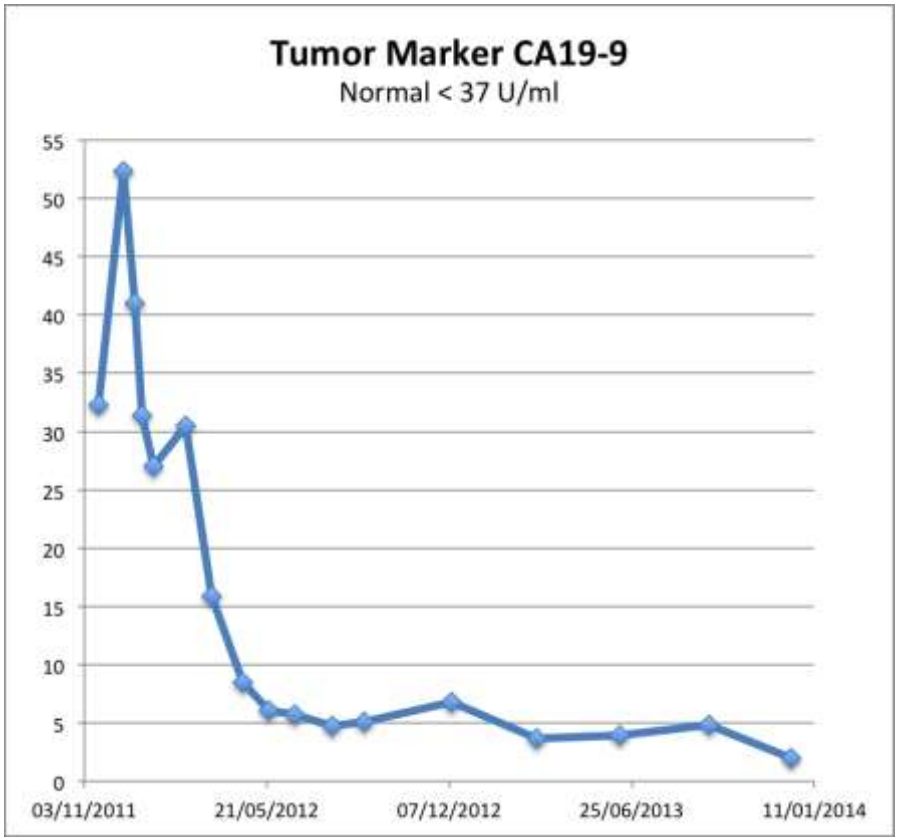
症例報告

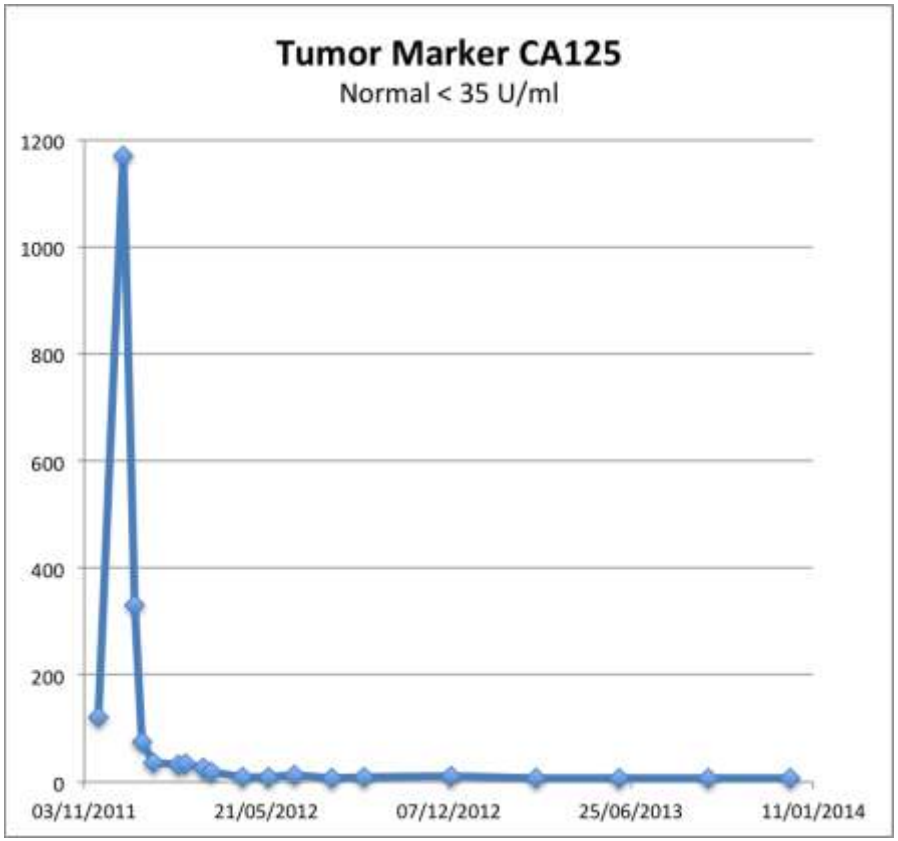
子宮がん

- 63歳　女性　：　子宮がん　再発
  serous adenocarcinoma　ステージ4b
- 手術　3回
- 放射線治療　2回
- CDDP 化学療法
- 副作用により、化学療法を中止
- 2011年12月、乾がん免疫クリニック来院
  - ハイパーサーミア　8回(Thermotron RF-8)
  - コーリーワクチン　110回
  - 0.5 ml GcMAF　48回 (1500 ng/0.5 ml)

腫瘍マーカー

63歳　女性: 子宮がん　再発



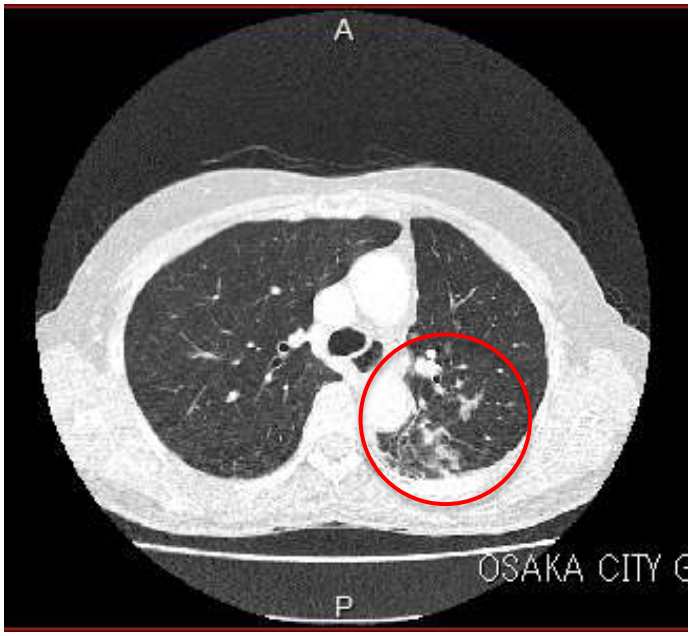


治療後、完全寛解

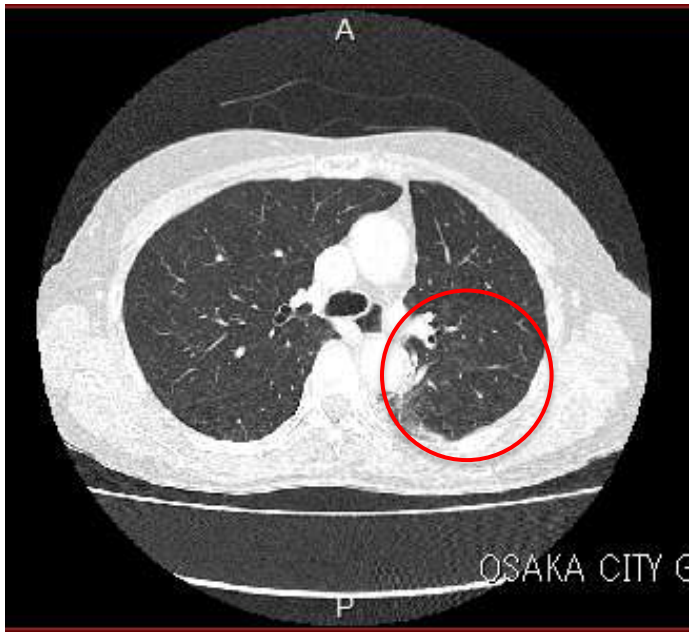
肺がん

- 64歳　女性　：　肺がん
  adenocarcinoma　ステージ4b
- 2012年9月、再生未来クリニック来院
- 統合治療:
  - イレッサによる分子標的治療
  - 0.5 ml GcMAF　6ヶ月間、週2回筋注　計48回
    （1500 ng/0.5 ml）
  - ハイパーサーミア　8回(Thermotron RF8)
  - 低用量ナルトレキソン（LDN）　4.5 mg/日

- 2013年8月、完全寛解.
- 再発防止のため、
  0.5 ml GcMAF　1年間、週1回　計48回 (1500 ng/0.5 ml)



CT 5-Sep-2012

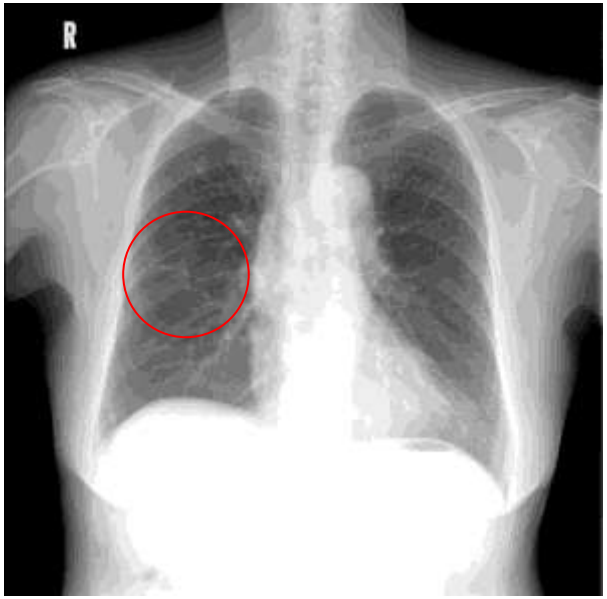


CT 14-Jun-2013

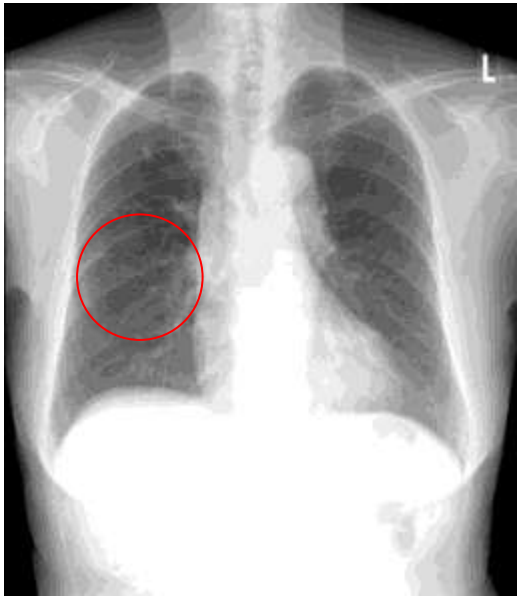
肺非定型抗酸菌症

- 76歳　女性　：　非定型抗酸菌による肺感染
- 標準療法
  - 抗結核薬投与10年間（初期は良好）
- 薬剤耐性が増加、効果が失われる
- 2009年01月
  - 高濃度ビタミンC療法（25g）　週1回　4年間

- 2011年02月　胸部X線において、肺への活動性病変
- 2011年10月　0.5 ml GcMAF　約1年間、週1回計41回（1500 ng/0.5 ml）
- 2012年11月　胸部X線において、肺への活動性病変が無くなり、瘢痕組織が形成



3-Feb-2011 Chest X-ray - before GcMAF



22-Nov-2012 Chest X-ray - after GcMAF

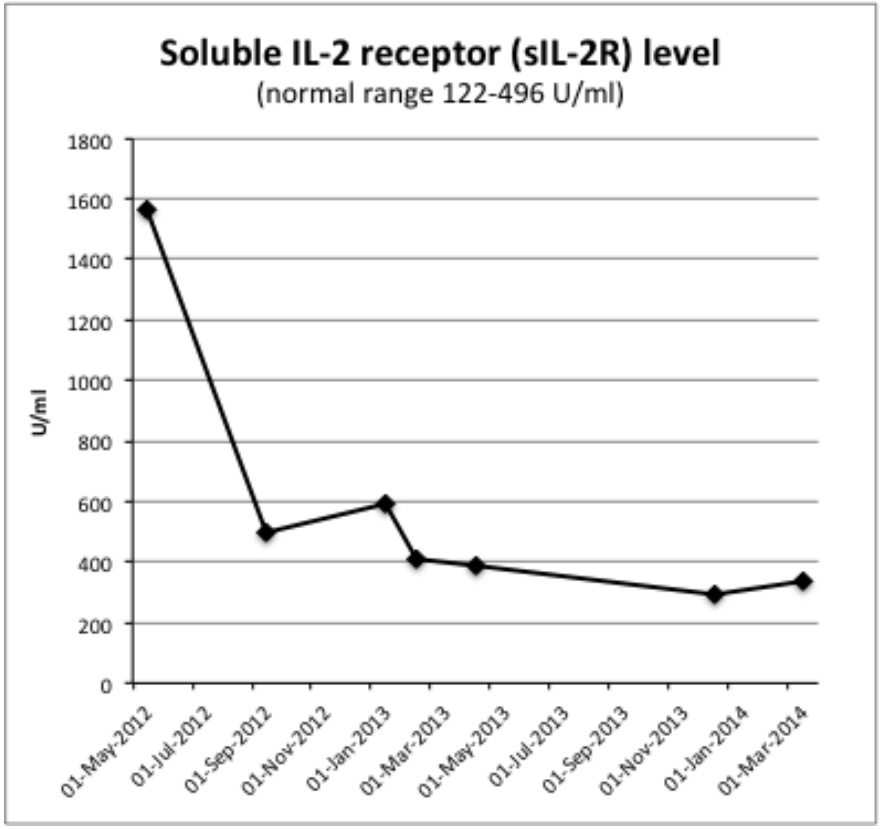
前立腺がん

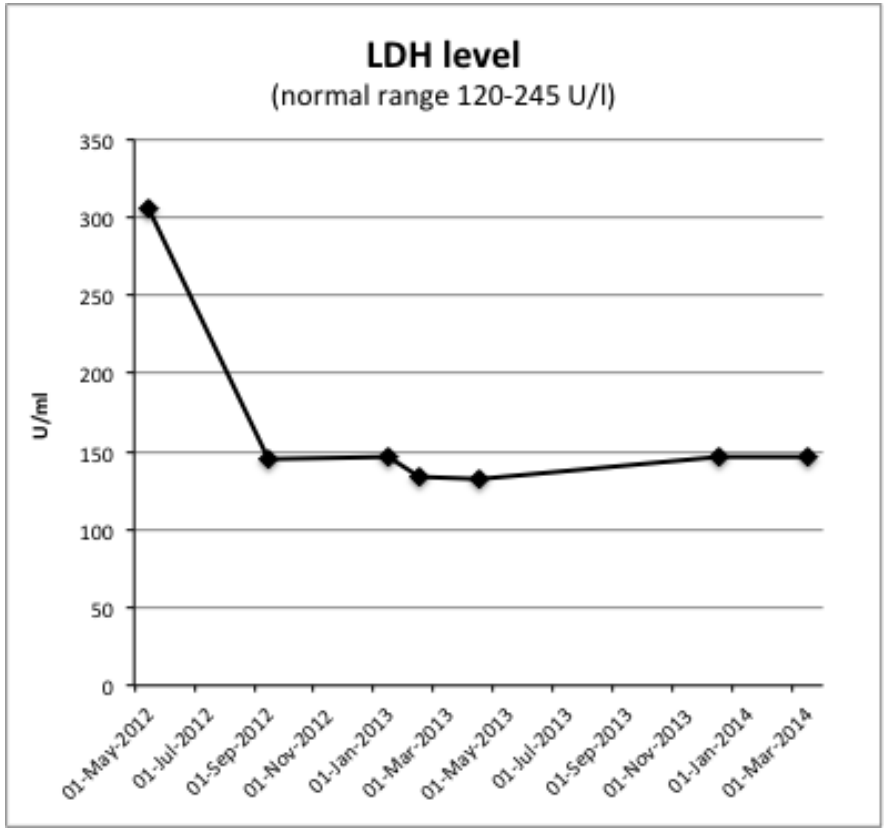
- 60歳　男性　：　前立腺がん
- グリソンスコア 8
- 2011年02月　初診
- 2011年02月　前立腺全摘出、リンパ節転移（－）
- ホルモン療法の実施なし
- 術後、PSA が増大
- 2011年10～12月　放射線治療　線量60Gy
- 2012年05月～2013年04月　0.5 ml GcMAF筋注　計72回
  （1500 ng/0.5 ml）
  高濃度ビタミンC療法（60g）　72回
- ハイパーサーミア　21回(Thermotron RF8)
- 2013年02月　MRIにおいて、転移腫瘍無し
- 2014年　PSAは正常範囲（0.058 ng/ml）、再発無し

ホジキンリンパ腫

- 38歳　女性　：　ホジキンリンパ腫、ステージ2B
- 2012年04月診断確定、05月　sIL-2R 1562 U/ml、LDH 305 U/l
- 化学療法　2回、重篤な副作用により継続不能(肝機能障害)
- 2012年06月　再生未来クリニック来院
- 2012年07月～2013年07月　0.5 ml GcMAF筋注/皮下注
  計48回（1500 ng/0.5 ml）
  高濃度ビタミンC療法（60g）　週1回
- 2012年12月～2013年01月　超音波療法(SDT)　12回
- 2013年02月　sIL-2R、LDHは正常範囲
- 2013年06月　PET CTにおいて、再発無し
- 2014年01月　MRIにおいて、1年前と変化無し
- 2014年03月　sIL−2R、LDHは正常範囲を維持

腫瘍マーカー


Soluble IL-2 receptor (sIL-2R) level
(normal range 122-496 U/ml)
U/ml
1800
1600
1400
1200
1000
800
600
400
200
0
01-May-2012
01-Jul-2012
01-Sep-2012
01-Nov-2012
01-Jan-2013
01-Mar-2013
01-May-2013
01-Jul-2013
01-Sep-2013
01-Nov-2013
01-Jan-2014
01-Mar-2014


LDH level
(normal range 120-245 U/l)
U/ml
350
300
250
200
150
100
50
0
01-May-2012
01-Jul-2012
01-Sep-2012
01-Nov-2012
01-Jan-2013
01-Mar-2013
01-May-2013
01-Jul-2013
01-Sep-2013
01-Nov-2013
01-Jan-2014
01-Mar-2014

食道白斑症

- 33歳　男性　：　食道白斑症
- 0.5 ml GcMAF　週1回　計17回　(1500 ng/0.5 ml)
- 高濃度ビタミンC療法(25g)13回・(50g)5回　週1回　計18回
- 海外への出張が多い
- 内視鏡検査において、白斑3ヶ所が完全に消失

乳がん

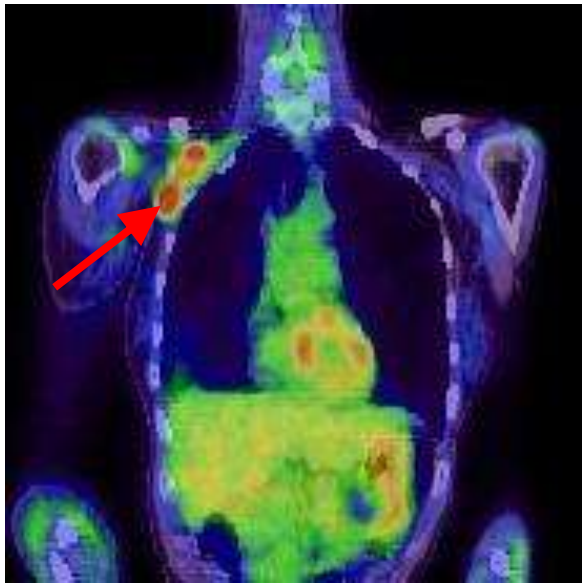
- 55歳　女性　：　乳がん再発
- 2009年09月　皮膚浸潤を伴った左乳腺腫瘍摘出
- 術後、これ以上の標準治療を拒絶
- 2011年10月　腋窩の腫瘍に気付くが、放置
  腫瘍が増大し、腫瘍マーカーも上昇
- 2012年07月　針吸引生検において、腫瘍再発を確認
- 2012年07月　ハイパーサーミア　24回
  （Thermotron RF8）、
  高濃度ビタミンC療法　10回
- 2013年06月　再生未来クリニック来院

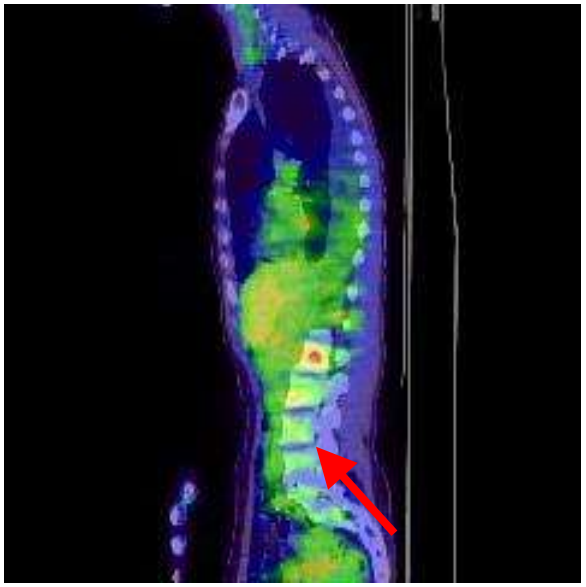
症状

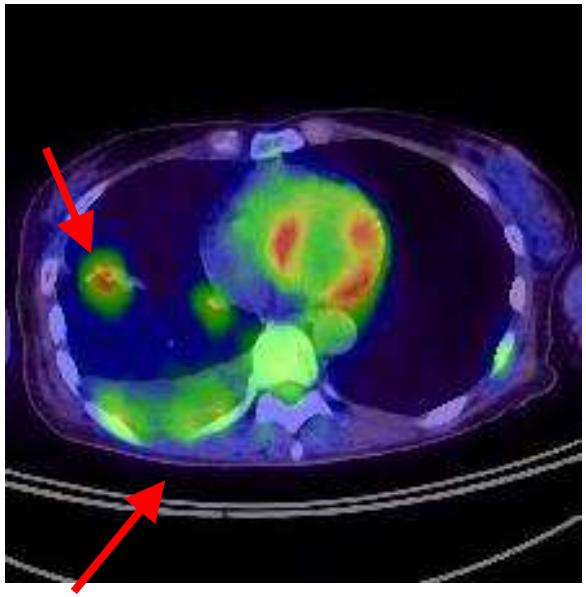
- 咳
- 背中の痛み
- 右腕の著名な腫脹

病理所見

- Invasive Ductal Carcinoma (IDC), N0 (no nodes are involved), Margin (–), Grade 3, ER+, PR+, Her2+







治療概観

- 0.5 ml GcMAF　週2回筋注　計21回（1500 ng/0.5 ml）
- 2013年06月～2013年09月　超音波療法(SDT)　19回

  増感剤:

  Modified Tin Chlorin e6, 25 mg (点滴)

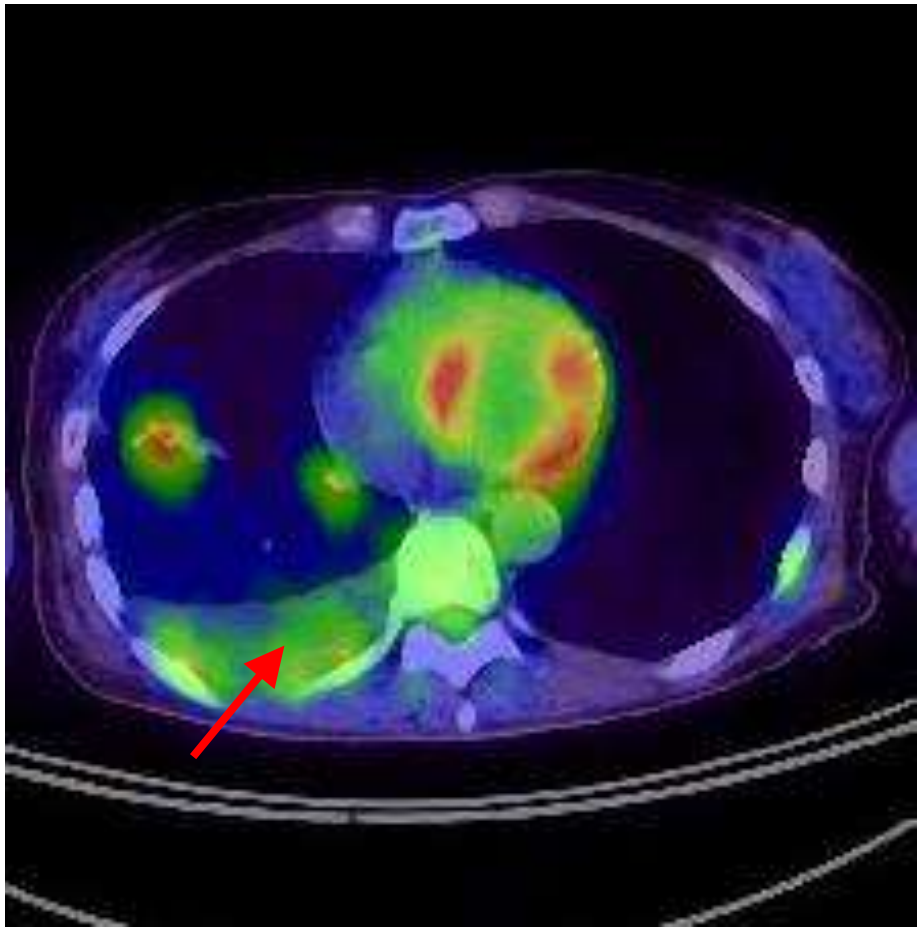
  5-aminolevulinic acid (5-ALA), 10 mg/kg BW (経口)

- アロマターゼ阻害剤

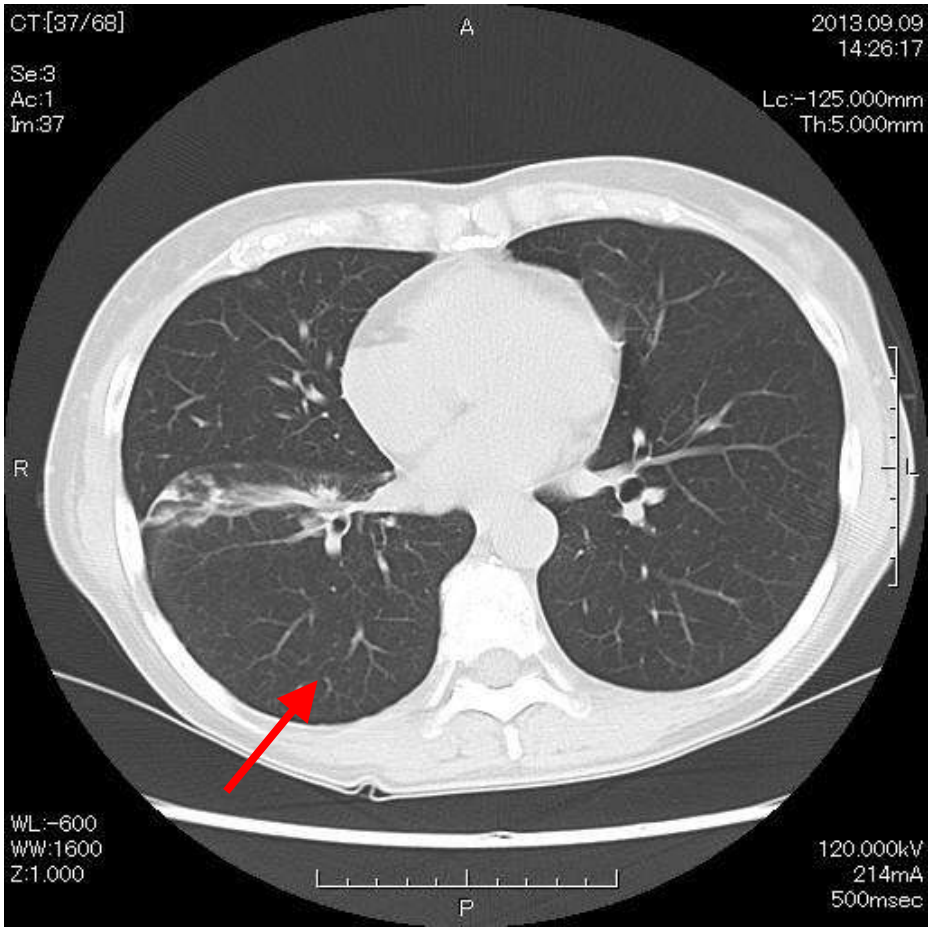
  Aromasin, 25 mg/日(経口)

超音波治療による胸水と結節影の消失

PET CT 6-JUN-2013



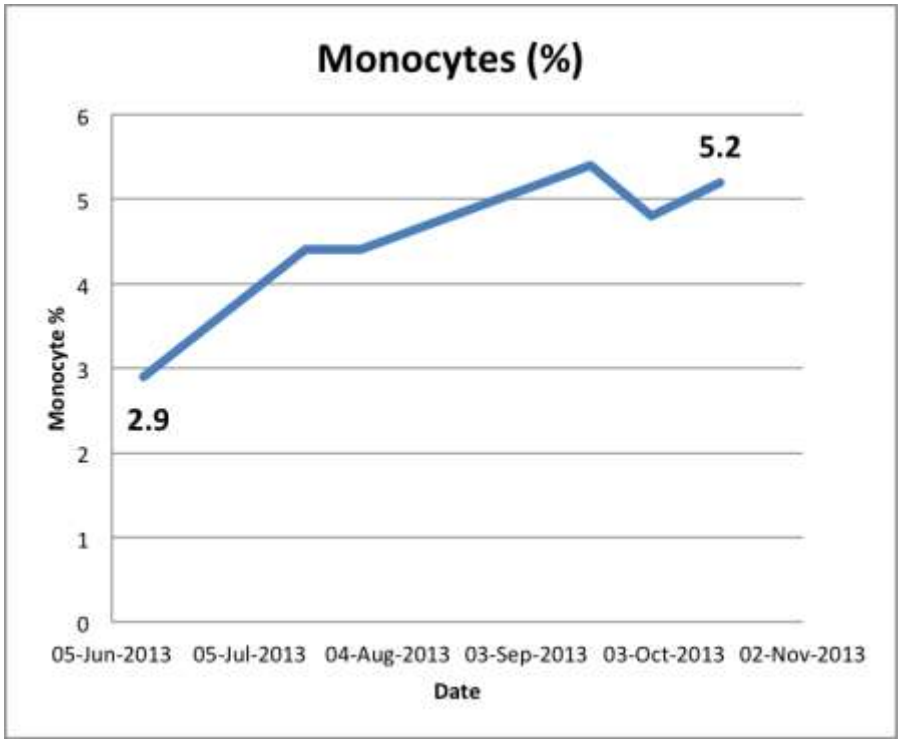
CT 9-SEP-2013

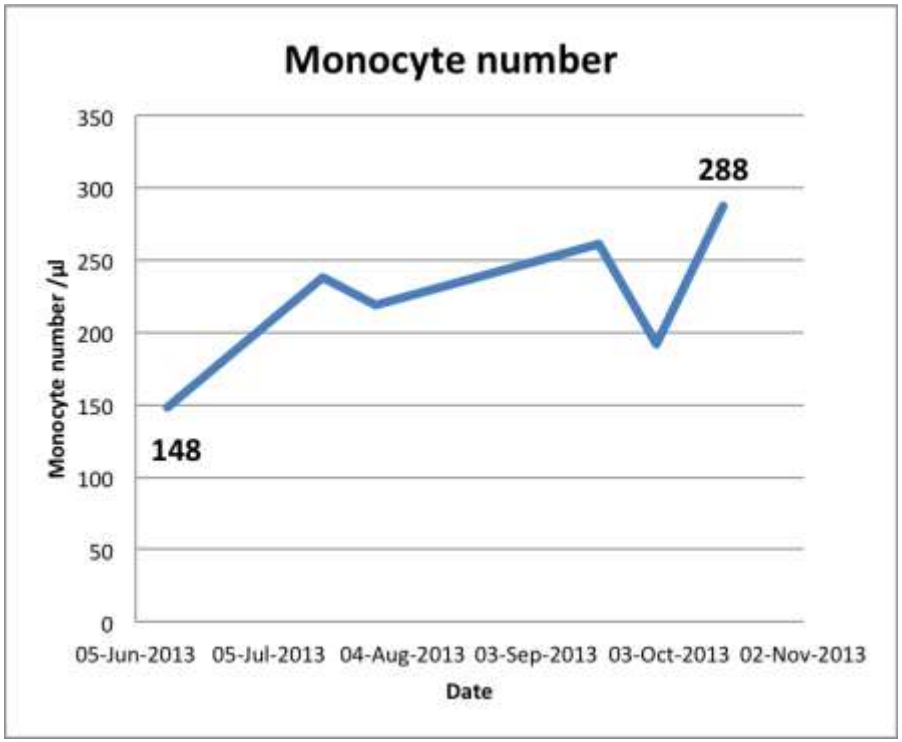


超音波治療前の胸水と結節影

超音波治療後、胸水と結節影がほぼ消失

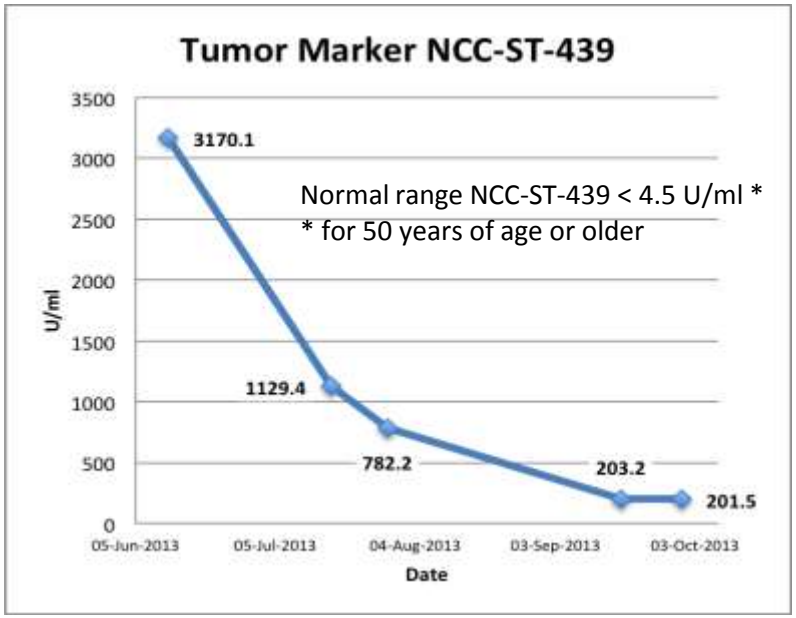
GcMAF療法による血中単核球数の増加

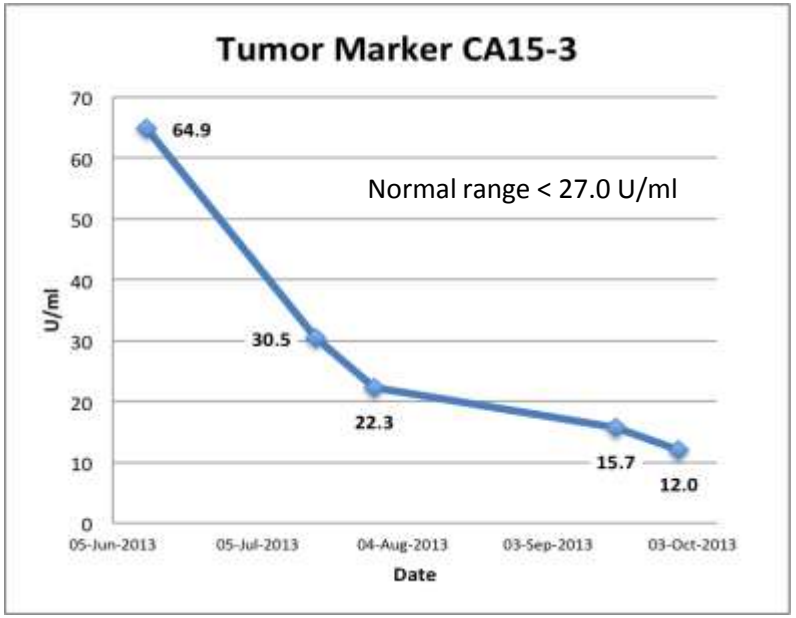


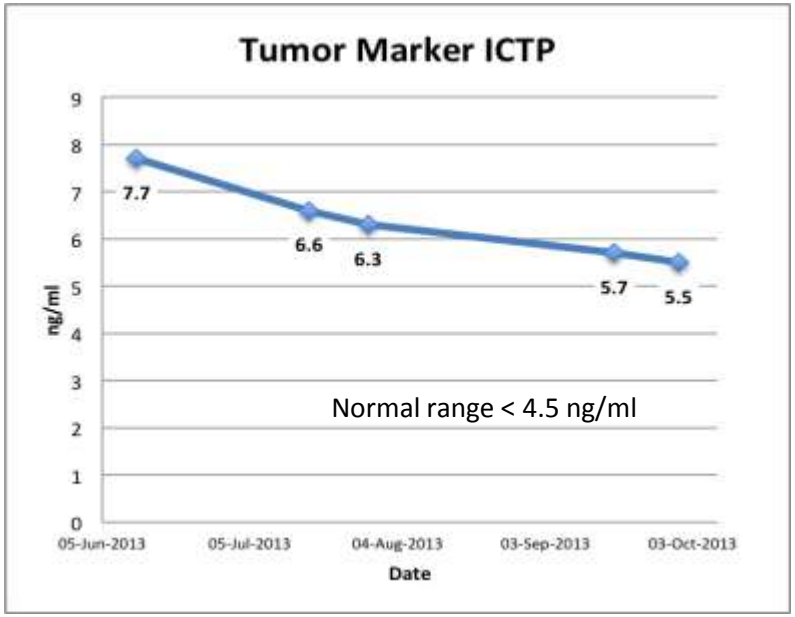


血中単核球数が第二世代GcMAF投与後、初期から増加した

腫瘍マーカー


Tumor Marker NCC-ST-439
U/ml
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
3170.1
1129.4
782.2
203.2
201.5
Normal range NCC-ST-439 < 4.5 U/ml *
* for 50 years of age or older
05-Jun-2013
05-Jul-2013
04-Aug-2013
03-Sep-2013
03-Oct-2013
Date


Tumor Marker CA15-3
U/ml
70
60
50
40
30
20
10
0
64.9
30.5
22.3
15.7
12.0
Normal range < 27.0 U/ml
05-Jun-2013
05-Jul-2013
04-Aug-2013
03-Sep-2013
03-Oct-2013
Date


Tumor Marker ICTP
ng/ml
9
8
7
6
5
4
3
2
1
0
7.7
6.6
6.3
5.7
5.5
Normal range < 4.5 ng/ml
05-Jun-2013
05-Jul-2013
04-Aug-2013
03-Sep-2013
03-Oct-2013
Date

結果

- 咳、背中の痛み、右腕腫脹の改善
- 腫瘍マーカーの著しい改善
- 腋窩腫瘍の縮小
- 副作用無し

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 Marunaka

Saisei Mirai Clinics:

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

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