

がんとは何か？ その本質は NHE1 だ！

がんの生きる仕組みとそれを用いたがん治療法

監修

和田 洋巳

著者

成井 諒子 浜口 玲央 和田 洋巳





9784908066061

ISBN978-4-908066-06-1
C0047 ¥2500E

定価(本体2,500円+税)
発行:WIKOM研究所



1920047025004



がんとは何か？

その本質は **NHEI** だ！

がんの生きる仕組みとそれを用いたがん治療法

はじめに	5
1 がんはどうやって生きているのか？ -がんと生命の起源-	11
Dr.和田のコラム：がんと生命の起源	14
2 がんは何故できるのか？ -Retrograde Response-	19
3 腫瘍における細胞内pH (pHi) と細胞外pH (pHe) -相互関係と生理学・病理学的意義-	25
3-1 NHE1と細胞内アルカリ化	26
3-2 腫瘍の増殖・転移過程とNHE1	29
3-3 がん遺伝子と細胞内アルカリ化	33
3-4 解糖代謝と細胞内アルカリ化	34
3-5 腫瘍周囲微細環境 (TME) の酸性化の発展とその維持	35
3-6 抗がん剤耐性と細胞内アルカリ化	36
4 がん細胞の特性を意識した治療法 -Alkaline Diet-	39
4-1 細胞外アルカリ化によるプロトン勾配解消	40
4-2 アルカリ化食を用いたがん治療	41
4-3 抗がん剤耐性・抵抗性の克服	44
4-4 がんをおとなしくさせるのに大事なポイント	45

症例パート	49
Case 1 45 歳女性 左乳癌術後再発 (多発肺転移、右胸水)	52
Case 2 57 歳男性 肺腺癌 Stage IV (癌性胸膜炎、癌性心膜炎、多発骨転移、脳転移)	54
Case 3 72 歳男性 十二指腸乳頭部癌 Stage IV (肝転移)	60
Case 4 73 歳男性 肺腺癌 Stage IV (右鎖骨上窩・左頸部リンパ節転移)	64
Case 5 73 歳女性 肺腺癌 Stage IV (右胸膜播種)	66
Case 6 83 歳女性 膵臓癌 Stage IV a (十二指腸浸潤)	68
Case 7 67 歳男性 切除不能膵癌 Stage IV a (総肝動脈・上腸間膜静脈・門脈浸潤)	70
Case 8 54 歳女性 左乳癌術後再発 (右肺・右胸膜・リンパ節転移、右胸水)	72
Case 9 49 歳女性 切除不能膵癌 Stage IV a	76
アルカリ化以外に、当院で行っている治療について	80
参考文献	82
最後の言葉	85
省略語一覧	86
著者紹介	87

はじめに



はじめに

がんは体の各種臓器で発生し、また遺伝子の面から見れば、病気としては混乱するほどの多様性を持っている。しかしながら、性質や特徴からがんの特性をよく観察すると、すべてのがんに共通した性格が見えてくるのである。がんは組織型や遺伝的差異の多様性を超えた、極めて特徴的で共通した代謝行動を持つ、比較的均一な病気だとも考えられる。これはつまり、すべてのがんにおいて共通した進行の形態や、共通した治療法があり得る、ということである。このような考えは、「なにかの方法で、がんをおとなしくさせることができるかもしれない」という希望を医療者と患者の両者に与え、合理的な治療設計を進めるものとなるのではないだろうか。

すべてのがんにおいて、変異細胞のアルカリ化と代謝過程の異常が増殖の引き金となっている、という報告が多く出てきている。がん細胞は正常の細胞で観察されるのとは全く異なった酸塩基制御システムを持ち、がん周囲間質の酸性環境が、がん細胞内アルカローシスと結びついていることがわかってきているのである。^{1,2}

アルカリ化は、まだ腫瘍変異を起こしていない細胞では何の効果ももたらさないのだが、変異を来した細胞・がん細胞では、このアルカリ化と代謝の異常が特徴的にみられる。このアルカリ化とはつまり、細胞内のプロトン（水素イオン）の減少のことであるが、発がん病理、がん細胞代謝、血管新生、さらには多剤耐性（MDR）、選択的アポトーシス、近代がん化学療法、そしてがんの自然退縮など、がん研究の様々な分野でのがんの共通の重要な特性として、このプロトン動態異常が観察されているのである。なぜ変異細胞内

でアルカリ化が生じるのかという理由については、おそらく逆行性反応による遺伝子変異で起きた代謝過程の変化によるものであると考えられるが(2章参照)、未だ明確には説明されていない。ただ、がん細胞がこのプロトン勾配をどう利用しているかを観察することで、プロトン勾配を契機として始まる増殖機構、ひいてはその制御による新しい治療法が見えてくるのではないだろうか。

現在の抗がん剤治療概念は100年前につくられたパスツールとコッホの感染症治療に準じた「皆殺し」という考えが基本であり、細胞分裂阻害・阻止薬が、抗がん剤にと発展していったのである。抗がん剤治療の基礎概念が構築された時代には、がんの詳しい分子生物学の知識はまだなかったのである。ただ分子生物学が発展した現在でも抗がん剤の多くは、「DNA合成を止める」「細胞分裂を止める」という考えに基づいて創生、開発されている。しかし、このような抗がん剤治療は、実際数十年かけてもあまりに不満足な治療成績しか得られていない。それゆえ、この古い「DNA合成を止める」「細胞分裂を止める」という考え方・思考体系があまりにも単純すぎるか、もしくは正しくないのではないかと考えられる。がんのように複雑な病気に対し、抗がん剤治療は概念的に極めて単純すぎる、考えが貧弱である、と言わざるを得ない。さらに言えば、現在の治療法を極限まで進めると、抗がん剤治療により、むしろがんが本来持っていた悪性形質がさらに増悪し、がん細胞がアポトーシスから逃避し、病気の進行を進めてしまうことさえある。

実際、最近では新しい治療薬として、DNA合成・細胞分裂を標的にするよりシグナル伝達や膜蛋白を標的にした「分子標的薬」が多く開発されてきている。このような変革は、アポトーシスを誘導して選択的細胞死を引き起こす方向の有用性を医師たちに提示しているといえる。「がん細胞を直接殺す」

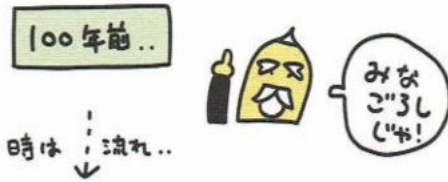
という古い研究概念から、より情け深い「真っ当な細胞に変えるか、さもなければ死に向かわせる」という、より害の少なく、効果のある治療法へと治療研究者の考えを変えるときがきているようにみえる。すなわち、基礎医学と臨床医学の連携システムを構築し、単一的な「がんを叩き殺す・皆殺しにする」という考えを、より包括的な概念「優しくおとなしい細胞に導くか、それができないときにはアポトーシスで死に向かわせる」という考えに、がん治療学の基礎概念を変える必要がある。

現在多くの医師が口にするEvidence Based Medicine (EBM) とは、演繹的 (deductive) な治療を表す。EBMは演繹的であるため、今ある方法の確認しかできないのである。ここ10数年間に膨大な基礎生物学・がん生物学の知識が蓄積されてきており、それに基づいた治療法を確立すべきときがきているのではないか。現在のEvidence Based Medicine (EBM) の限界を乗り越えるためには、最新分子生物学的知見をベースとしてより良い治療を考える Science Based Medicine (SBM)、つまり帰納的 (inductive) な方法で新しい治療法を作っていく、帰納的臨床医学が必要なのである。³

最終的には、Science Based Medicine (SBM) でかなり確実であろう仮説を立て、その仮説に基づいたEvidence Based Medicine (EBM) を行い確認していく必要がある。

この本では、最新の基礎医学知見を元に、がんの成り立ち・共通の特性と、そこから発想を得たがんの新しい治療法とその臨床例について、述べていきたい。

がん治療学の基礎概念



1

がんはどうやって
生きているのか？



1. がんはどうやって生きているのか？

がんは、他のすべての生体細胞と同様に、エネルギーの「通貨」であるATPを用いて生きている。では、がん細胞はどうやってこのエネルギーを作り出しているのか？がんがエネルギーを作り出す仕組みは、他の生命体に広く保存されている方法と同じであり、また他の生命体が生体の構造と環境の相互作用で進化してきたように、がんも生体の構造と環境の相互作用で生きているといえる。(詳細は次項コラム参照) 周囲から、どうにかして「自己に都合の良い秩序」を引き出す、それががんの生き延びる手段であると考えられる。

それでは、がんが個体の中で生きていくとはどういうことだろうか？がん細胞が行うべきことは、①生化学的にエネルギー(ATP)産生を迅速に行うこと・Bioenergetics、②次世代のための細胞構成材料を産生すること・Biosynthesis、③それらの化学反応(酸化還元反応)を制御すること・Redox regulationである。がんは個体の中で、これらのことを行いやすい自分なりの環境(腫瘍周囲微細環境・TME)を作りあげ、増殖していく。がん細胞の生存や増殖には、いわゆるがん遺伝子やがん抑制遺伝子の他に、TMEが深く関わっているのである。(図1)⁴

これから述べることであるが、がんは個体の中でこの自分なりの環境(TME)を作りあげ、増殖していくのにNHE1(Na⁺/H⁺ exchanger, isoform 1)を用いている。

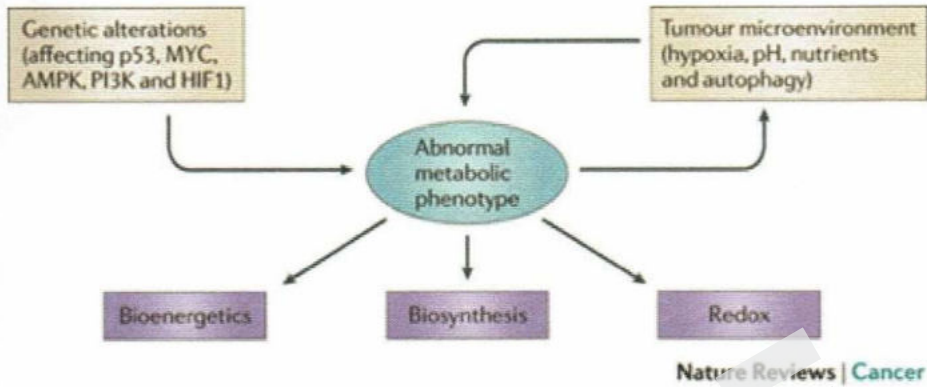


図 1 4

がん細胞の異常な代謝特性を決定づける因子：

がん細胞においては、もともとの遺伝子変異の他に、腫瘍周囲微細環境（低酸素、低pH、栄養不足など）によって異常な代謝特性が導かれ、エネルギー産生、生合成、酸化還元反応調整につながっている。

がんと生命の起源



がんがエネルギーを取り出す仕組みの鍵であるNHE1は、実は我々の生命の起源とも深く関わっているかもしれない。生命体は地球上で自然に発生したのだが、その発生過程やまたその後の進化過程は未だに結論が出ていない。イギリスの生化学者ニック・レーンは、ベストセラーとなったその著書「生命、エネルギー、進化」の中で、生命の起源は膜を隔てたプロトン勾配を用いて自己増殖のエネルギーを獲得したことなのではないかと唱えている。⁵

何百億ドルを生物医学研究に費やし、病気の原因について複雑な調節ネットワーク同士がどのようにフィードバックを掛け合っているのかを非常につぶさにつかんでも、どのように生体のパーツが進化を遂げ、なぜ細胞が今のような仕組みになっているのかわからなければ、病気の理解など望めないのではないかと、彼は指摘している。彼の言葉を借りれば、「われわれはとてもたくさんを知っているが、生命がなぜ今こうなっているのかはまだ知らない」のである。

あらゆる細胞のエネルギーは酸化還元反応 (Redox) から得られており、またATPの生成は薄い膜を隔てたプロトン勾配によって促されていることがわかっている。例えば、われわれが呼吸で食物を燃焼させて得るエネルギーも膜を通してプロトンを汲み出し、膜の片側に貯蔵庫を形成するのに使われ、この貯蔵庫から戻るプロトンの流れが、水力発電のダムタービンと同じように仕事の原動力となるのである。このプロトン駆動力の概念は、ノーベル賞受賞者ピーター・ミッチェルが「化学浸透圧説」として1961年に提唱したもので⁶、現在では正しいこ

とがわかっているが、その進化過程は謎である。あらゆる生命がプロトン勾配という化学浸透圧をエネルギーに利用しているという事実は、化学浸透共役が進化においてきわめて早い段階で生じた可能性を示している。古細菌と細菌ではDNA複製メカニズムは全く異なるが、化学浸透共役は共通しているのである。

この疑問を解決させる案として、ニック・レーンは、自然に生じたプロトン勾配がきわめて特殊な環境（だが宇宙ではありふれた環境）で生命を誕生させたと書いている。太古の地球上の大気には多量の炭酸ガスが充満し、それが海に溶け込んでいたために海は酸性となっていた。海底には地球内部から熱水が噴出する場所がいくつもあったが、高温で酸性の強いブラックスモーカーの他に、アルカリ熱水噴出孔というものが存在した。このアルカリ熱水孔は固い岩石と水の相互作用で生じたもので、びっしりとした細孔があり、60～90℃でアルカリ性を示す。酸性の海水中とアルカリ熱水孔との間の天然のプロトン勾配が生まれる。(図2a)しかし、この天然のプロトン勾配では濃度差はすぐにならされ、また電荷の問題もあり、すぐにプロトンの流入は止まってしまうため、リークしやすい膜をもつことが必要となる。ただ、リークしやすい膜を越えてプロトンを汲み出しても何の意味もない。ここでプロトンとナトリウムの対向輸送体があればプロトンの汲み出しに意味が出るのであるとニック・レーンらは考えた。つまり、天然のプロトン勾配から産生されたエネルギーこそが、地球上の生命体の共通の祖先LUCA (last universal common ancestor) を生み、LUCAはすでに「対向輸送器・

2

がんは何故できるのか？

-Retrograde Response-

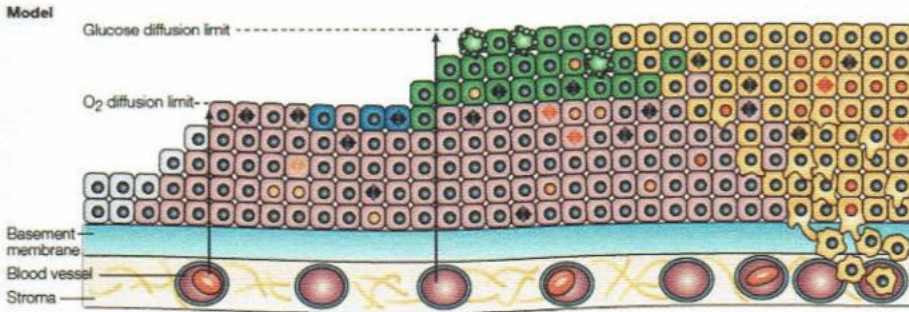


2. がんは何故できるのか？ -Retrograde Response-

男性のがん患者さんは、多飲酒・肉好き・野菜嫌いで、飲酒後の下痢軟便・ときには加えてタバコを習慣とし、女性のがん患者さんは、甘い物（特に洋菓子・クリームが多いケーキ類）好き・便秘気味・最近はこれに加えて飲酒を食習慣としている人が多いように感じる。

がんは、遺伝子によって引き起こされる遺伝子疾患と捉えられることが多い。がんを引き起こす遺伝子は数多く見つかっている。しかし、がんはそのような遺伝子異常そのものが引き起こす疾患というよりも、よくない生活習慣が異常な代謝をもたらし、それにより遺伝子異常が引き起こされる、むしろ代謝異常が元となる代謝疾患なのではないかとも考えられる。実際、マウスに高脂肪食を与えると、腸内細菌叢が変化し、代謝された胆汁酸が発がん物質を産生し、DNAに損傷が起き、結果として発がんするという報告がある。⁷

最近の分子生物学でも徐々にがんは代謝疾患だととらえ始められており、がん発生のメカニズムはおおよそ次のように考えられている。まず臓器に慢性炎症が生じると、その部位で脱落壊死と修復が起きる。慢性炎症による障害が続くと、修復・リモデリングが繰り返され、細胞は過増殖を強いられることとなり、酸素不足の状態となる。慢性炎症の部位で、酸素不足の状態に落ち込んだ細胞は通常ミトコンドリア内膜崩壊を生じアポトーシスを起こすのだが、ここで何とかアポトーシスを防ぎ生き延びよう（ATPを産生しよう）代謝過程を変える細胞が出現してくる。それが腫瘍増殖の始まりとなるのである。（図3）⁸

図3⁸

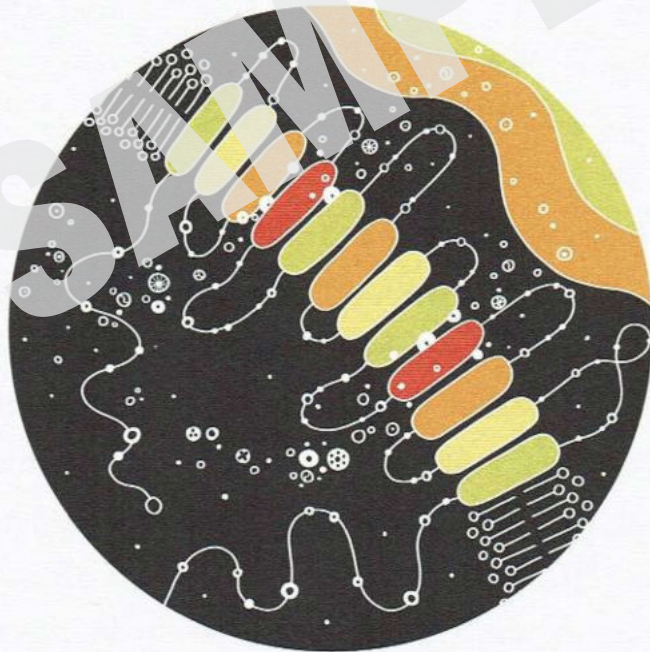
細胞ががん化していく経過(左から右へ)：

正常上皮細胞(灰色)がまず増殖していくと(ピンク色)、酸素不足となる(青色)。酸素不足状態の細胞は、アポトーシスを起こすか、酸素不足でもエネルギーを作り出せるよう解糖系が亢進する(緑色)。解糖系亢進の結果、周囲が酸性化し、可動性のある細胞が出現し(黄色)、最終的に基底膜を突き破ることとなる。腫瘍が進行するほど、遺伝子変異を生じた細胞(核が橙)が増加する。

3

腫瘍における

細胞内 pH(pHi) と細胞外 pH (pHe) :
相互関係と生理学・病理学的意義



3-1. NHE1と細胞内アルカリ化

長年の間、がん細胞の細胞内pH(pHi)は酸性であると考えられてきたが、最近の報告では、「すべてのがんはアルカリ偏移傾向を示す」と報告されている。^{1,10} がん細胞内pH(pHi)はアルカリ性で、細胞外・周囲pH(pHe)は酸性なのである。がん細胞の遺伝子変異・活性化には個々のがんで多様性があるが、1930年代にOtto Warburgが示した異常に高い解糖代謝¹¹と、この細胞内アルカリ化の2点はすべてのがんに共通した特徴なのである。がん細胞内アルカリ化は、悪性形質転換や活発な細胞活動維持と腫瘍増殖過程で、極めて重要な本質的かつ直接的な役割を演じることがわかっている。がん細胞内アルカリ化が、がん遺伝子の発現、成長因子の活性化、細胞の悪性転換、がん細胞の増殖や転移、解糖の亢進、MDR蛋白の活性化、アポトーシスの抑制などの全てに関わっているとHarguindeyは述べている。¹

細胞内水素イオンを細胞外に排出するチャネルは、SPAPが太古の原型であるが(コラム参照)、人体においてはNHE1と呼ばれ、これにより細胞内H⁺が細胞外に排出される。このNHE1は活性化するのにエネルギーを必要とせず、電気物学的には中性であり、H⁺を細胞外に追い出し、Na⁺を細胞内に取り込む。正常細胞のpHiはほぼ6.9-7.1で安定し、NHE1は静止している。細胞内が酸性化したときだけNHE1は活性化しプロトンを排出し、pHiが一定範囲内に保たれるよう調整している。一方、変異細胞ではpHiは7.2-7.7になるまでNHE1が恒常的に活性化している。Cardoneらは、NHE1が活性化するセットポイントが正常細胞においては6.9-7.1なのに対し、変異細胞においては7.2-7.7になると指摘している。(図4)¹² がんが出現する前の慢性炎症

の場合でも、発がんの基になる細胞では、発現までの数年間にわたり局所で慢性的な上皮のpH上昇が先行して生じることがわかっている。¹³ なぜ変異細胞では細胞内がアルカリ化するまでNHE1が活性化し続けるのか、その理由については明確にはわかっていないが、以下のように推測することができる。

慢性炎症の場で、先に触れたRetrograde Responseにより、ある細胞が自己増殖するべく運命づけられると、細胞は迅速に多くのエネルギーを産生しなければならない。そして解糖代謝が活発となるのだが、このとき解糖代謝の結果として細胞内に多量に産生されるH⁺(プロトン)の排出を行わねばならないので、NHE1が活性化されていれば好都合である。ここで、もし細胞内のpHiがアルカリ性(7.2-7.7)になるまでNHE1が恒常的に活性化しているとすれば、細胞内H⁺の排出がすすみ、腫瘍周囲微細環境は酸性化する。後に詳しく述べるが、NHE1の活性化それ自体と、腫瘍周囲微細環境の酸性化が腫瘍の増殖に深く関わっていることがわかっている。なぜがん細胞では細胞内がアルカリ性になるようNHE1が恒常的に活性化しているのか、そのメカニズムははっきりとはわかっていないが、がん細胞が、増殖していく過程で生まれた必然的な結果なのではないかと我々は推測している。

先ほど述べたように、NHE1の活性化はpHiに依存していることがわかっている。変異細胞においては、pHiが7.2-7.7になるようNHE1が活性化し、腫瘍周囲微細環境が酸性となる。(図4)¹² 腫瘍周囲微細環境のpH(pHe)は6.2-6.8位の弱酸性であるのだが^{1, 12}、ここでもしこの腫瘍周囲微細環境がpH7.2-7.7位のアルカリ性になれば、細胞内外のpH勾配はなくなりNHE1が活性化しなくなる。結果として、がん細胞の自己増殖は抑えられることとなる。これは今後のがん治療のターゲットとなりうるのではないだろうか。

4

がん細胞の特性を 意識した治療法 -Alkaline Diet-



4-1. 細胞外アルカリ化によるプロトン勾配解消

これまで述べてきたように、がん細胞が生きていくためには、外部環境とがん細胞内環境とのプロトン勾配が必須となる。また、腫瘍細胞pHiがアルカリ化していると腫瘍はアポトーシス抵抗性になり、様々な治療からも逃れることができる。このプロトン勾配の保持は、がん細胞膜表面に存在するNHE1の働きによると考えられる。

Richらは、NHE1阻害剤であるアミロライド誘導体 HMA (5-(5-N,N-hexamethylene)-amiloride) を用いてヒト白血病細胞pHiを6.8以下に低下させると、多くの細胞はアポトーシスを起こすと報告している。²⁵ この反応を治療に生かそうと、NHE1抑制効果をもつカリポライドが腫瘍抑制効果を期待して開発されたが、第三相臨床試験で脳卒中の予期せぬ発症のため、臨床開発は中止となってしまった。²⁶

このように、従来の研究ではNHE1を強制的に抑制しがん細胞のpHiを下げることで腫瘍の増殖を抑えるような薬物の開発が行われてきたが、ほとんど成功を得ていない。そこで、視点を変え、NHE1を抑制しpHiを下げるのではなく、逆にTMEのpH (pHe) を上げる (アルカリ化する) ことで、細胞内外のプロトン勾配をなくしNHE1の動きを止め、腫瘍の増殖を抑制できるのではないかと我々は考えた。前にも述べたが、変異細胞ではNHE1は外部とのプロトン勾配が無くなる (pHeが7.4を超える) と動きが止まることがわかっている。¹²

Gatenby らは、全身のpHバッファー濃度を上げ酸性のTMEをアルカリ化すると、腫瘍周囲酸性度が低下し、結果として、悪性増殖が抑制されるので

はないかと仮説を立てた。そして、実際コンピューターシミュレーションを用いて、通常使用料の重炭酸ナトリウム(NaHCO_3)で血液や正常組織pHを変えることなく腫瘍周囲をアルカリ化させると、有意にがん増殖と浸潤が減少することが見出されたと報告している。²⁷

重炭酸ナトリウムは水に溶解すると水和反応を起こし、 $\text{NaHCO}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow (\text{Na}^+ + \text{OH}^-) + (\text{H}^+ + \text{HCO}_3^-)$ となり、右辺NaOHは水中で完全解離 (NaOHが100%アルカリとして作用) するのに対し、 H_2CO_3 (炭酸) は不完全解離 (H_2CO_3 が全て酸として作用しない) となる。炭酸の水に対するpKaは6.11と弱酸なので水溶液中で $\text{H}_2\text{CO}_3 \rightarrow \text{H}^+ + \text{HCO}_3^-$ に電離しているのは僅かとなる。結果として、重炭酸ナトリウム (NaHCO_3) が水に溶解するとその水溶液は弱塩基となるのである。

4-2. アルカリ化食を用いたがん治療

最近我々は「alkaline diet・アルカリ化食」を提唱し、その成功例を報告した。²⁸ 腫瘍周囲のpHを一般の検査で測定することは難しく、また血液中のpHは緩衝作用でほぼ一定に保たれているので腫瘍周囲のpHは反映されていない。そこで、我々は尿のpHが腫瘍周囲のpHを反映しているのではないかと考えた。尿のpHは、簡便に測定することが可能であり、アルカリ化食 (野菜、果物が

5

症例パート



症例パート

ここにあげる症例は、これを食べたらがんがすぐ消えたなどという単純なものではない。ただ、余命を宣告されるような遠隔転移・再発がんの方が、尿のアルカリ化を目指し食事生活習慣を変え、様々な試行錯誤を繰り返しながら、がんをおとなしくすることに成功した例である。がん治療において遠隔転移・再発がんの寛解を経験することは非常に珍しいが、1つのクリニックで1人の医師が診療する約5年の中でこれほど多くの例があることは、前半の我々の理論が間違っていないことを帰納的に示しているのではないだろうか。

症例9例 目次

- Case 1 45歳女性 左乳癌術後再発 (多発肺転移、右胸水)
- Case 2 57歳男性 肺腺癌 StageⅣ
(癌性胸膜炎、癌性心膜炎、多発骨転移、脳転移)
- Case 3 72歳男性 十二指腸乳頭部癌 StageⅣ (肝転移)
- Case 4 73歳男性 肺腺癌StageⅣ
(右鎖骨上窩・左頸部リンパ節転移)
- Case 5 73歳女性 肺腺癌StageⅣ (右胸膜播種)
- Case 6 83歳女性 膵臓癌 StageⅣa (十二指腸浸潤)
- Case 7 67歳男性 切除不能膵癌 StageⅣa
(総肝動脈・上腸間膜静脈・門脈浸潤)
- Case 8 54歳女性 左乳癌術後再発
(右肺・右胸膜・リンパ節転移、右胸水)
- Case 9 49歳女性 切除不能膵癌 StageⅣa

がんとは何か？その本質はNHE1だ！

がんの生きる仕組みとそれを用いたがん治療法

2018（平成30）年11月21日 初版第1刷発行

監修 和田洋巳
著者 成井諒子 浜口玲央 和田洋巳
発行者 和田洋巳
発行所 株式会社WIKOM研究所
〒604-0842
京都市中京区押小路通東洞院西入西押小路町119番地
TEL 075-223-3223 FAX 075-223-3222
<http://www.wikom.co.jp>

制作協力 樫 幸
装丁・イラスト 宇佐美 毅 (anno lab)
構成・編集 井原 正裕 (anno lab)
本文デザイン 佐野 五月 (irohazum)
印刷・製本 西日本ビジネス印刷株式会社
協賛 中野BC株式会社

©2018 Hiromi Wada, Ryoko Narui, Reo Hamaguchi

本書の無断複写（コピー）は、著作権法上の例外を除き、著作権侵害となります。
乱丁・落丁本はお取り替えいたします。定価はカバーに表示してあります。

Printed in Japan ISBN978-4-908066-06-1