免疫チェックポイント時代における 漢方とがん免疫

島田 光生 森根 裕二 池本 哲也
吉川 幸造 高須 千絵

徳島大学大学院消化器・移植外科, 徳島, 〒770-8503 徳島市蔵本3丁目18-15

Kampo and Cancer Immunity in the Era of Immune Checkpoint Inhibitors

Mitsuo SHIMADA Yuji MORINE Tetsuya IKEMOTO
Kozo YOSHIKAWA Chie TAKASU

Department of Surgery, Tokushima University Graduate School of Biomedical Sciences Kuramoto, 3-18-15 Tokushima City,
Tokushima 770-8503, Japan

Abstract

Kampo medicine is well known to play an important role in cancer therapy, especially as a supportive therapy. We literally investigated the significance of Kampo medicine on antitumor effect including our data in the era that cancer immunotherapy using immune checkpoint inhibitors is a main stream. Up to now, many reports have been published regarding the mechanism of Kampo medicine on augmentation of immunity, particularly innate immunity. Regarding the effect of Kampo medicine on cancel of immune suppression by cancer, a few reports have been published including our data that juzentaihoto reduced regulatory T cell ratio in advanced pancreas cancer patients. Interestingly, a certain kind of Kampo medicine has possibility to induce immune tolerance in murine cardiac transplant model through increased regulatory T cells, and to suppress intestinal inflammation by anticancer drug by functioning immune checkpoint (PD-1). We hope that Kampo medicine would be proved to possibly regulate immune function from the viewpoint of immune checkpoint in the near future.

Key words: immune checkpoint inhibitor, immune suppression, immune augmentation, cancer care, Kampo medicine

要旨

近年、漢方はがん医療において重要な役割を果たしている。免疫チェックポイント阻害剤ががん免疫療法の主流となった新たな時代における漢方の抗癌作用の可能性につき自験例を踏まえ考察した。免疫力強化と漢方に関しては、従来からの癌免疫の増強、特に自然免疫を主眼とする機序に関しては多く報告されてきている。一方、新しい免疫抑制の解除機構（免疫の逃避機構の阻害）における漢方の新たな可能性については、我々の十全大補湯が脾癌患者の調節性T細胞比率を低下させる報告や免疫チェックポイントタンパクCTLA-4とも密接に関係する分子の発現を回復させるといった報告の如く、漢方が免疫抑制を解除する報告が散見され始めた。漢方の中にはいわゆる免疫チェックポイントを発動し、心臓移植片の免疫寛容誘導や、腸管炎症を抑制するとの報告があり、今後の新たな展望として、漢方を免疫チェックポイントの面から考えることが重要である。

キーワード: 免疫チェックポイント阻害剤, 免疫抑制, 免疫力強化, がん医療, 漢方

1. はじめに

免疫と漢方に関して、古くから漢方が免疫と関係することは知られており、高橋¹⁾²⁾は、古代人の智慧として、2000年以上前に記載された「黄帝内経」には、我々の体内には邪気と闘う「衛気（えき）」と

「営気（えいき）」の2つのシステムが構築されており、「衛気」と自然免疫、「営気」と獲得免疫とが関連していることを指摘しており、また「黄帝内経」の中で提示された「未病（みびょう）」の概念が「自然炎症」という新たな概念と等しく「自然免疫シス

テム」が体内の異常を認識・応答することによって惹起される自己修復の過程であり、漢方薬は「自然炎症」を制御し、バリアを修復・強化する作用を有し、「未病」の進展を防ぐ可能性があるとしている。

近年、漢方ががん医療においても、発がん予防、がん支持療法、あるいは抗腫瘍効果の可能性など重要な役割を果たしていることが明らかになってきた。特にがん治療の支持療法としての役割は大きく、2015年の厚生労働省「がん対策加速化プラン」では、①がんの予防、②がんの治療・研究、③がんと共生～がんと共に生きる～の3本柱を立て、特にがんと共生では支持療法の開発・普及を挙げ、その中で実施すべき具体策として、治療に伴う副作用・合併症・後遺症の実態を把握し、それを踏まえた支持療法に関する研究を進める、特に術後の合併症・後遺症を軽減する観点から栄養療法、リハビリテーション療法や漢方薬を用いた支持療法に関する研究を進めるとうたっている。

漢方ががん制御機構として Nozaki, Kono ら³⁾は、大建中湯に含まれる山椒 (*Zanthoxylum fruit*) が正常の腸上皮細胞には影響を与えず、大腸癌や肝癌細胞に JNK 依存性のオートファジー細胞死を誘導し抗腫瘍効果を示すことを報告している。

また最近、癌細胞が免疫系からの攻撃を回避するために、制御性 T 細胞 (regulatory T cell: Treg) や骨髄由来抑制細胞 (myeloid-derived suppressor cell: MDSC) のほかに、免疫チェックポイント分子による免疫抑制機能を活用し、免疫逃避していることが明らかとなり、免疫逃避機構を阻害することによって著しい治療効果をもたらすことが報告されている。免疫チェックポイントとは、免疫系が自己を攻撃しないように、過剰な免疫反応を抑制する機能であり

(Immune checkpoints are regulators of the immune system. These pathways are crucial for self-tolerance, which prevents the immune system from attacking cells indiscriminately.)、免疫チェックポイント阻害剤の登場によりがん治療は大きく変貌している。本稿では、免疫チェックポイント阻害剤が主流となってきたがん免疫治療時代における漢方の可能性と今後の展望につき考察したい。

2. がん免疫

前述の如く、人体には細菌やウイルスなどの自分にとっての異物を、自然免疫や獲得免疫などの免疫

によっても排除する機構が備わっている。がん免疫は、この細菌やウイルスの代わりに異常をきたした細胞 (癌細胞) を、この免疫によっても排除することであり、自然免疫では、非自己とみなした癌細胞を、NK 細胞やマクロファージなどが攻撃し、獲得免疫では、樹状細胞を主体とした自然免疫から癌細胞の抗原情報を受け取った、T 細胞などが癌細胞を攻撃する。「免疫療法」はアメリカの科学誌サイエンスでも2013年の科学のブレークスルー (画期的な進展) のトップに選ばれ、いまや免疫療法は、手術・抗癌剤・放射線治療などの標準治療に次ぐ「第4の治療」として大いに注目を集めている。

がん免疫療法では、免疫細胞が癌細胞を攻撃するはたらきを増強する方法と、癌細胞が免疫のはたらきを抑えている原因を取り除く方法がある。これまではサイトカイン療法などの多くが免疫力の増強を意図する方法を模索してきたが、今一つエビデンスのある治療法はないのが現状であった。最近、免疫チェックポイントの分子機構 (図1) が明らかになるとともに、その阻害薬が登場し、癌細胞が免疫から逃避する機構を破綻させることにより非常に高い効果が得られることが報告されている。

がん免疫応答では、CTLA-4 (Cytotoxic T-lymphocyte associated antigen-4) は T 細胞の活性化の部分でがん免疫応答にブレーキをかけ、Programmed cell death1 (PD-1) や PD-1 ligand 1 (PD-L1) /PD-1 ligand 2 (PD-L2) は、がん細胞への攻撃の部分でがん免疫応答にブレーキをかけているとともに T 細胞の活性化の部分でも免疫応答を阻害していると考えられている。CTLA-4 は T 細胞を抑制する免疫チェックポイント分子として機能しており、定常状態の T 細胞には発現しておらず、T 細胞の活性化に伴い発現が誘導されることが知られている。T 細胞は、T 細胞受容体を介したがん抗原認識による抗原 (主刺激) シグナルと、共刺激分子である CD28 と細胞上の B7 (CD80/CD86) の結合による共刺激シグナルによって活性化するが、CTLA-4 が CD28 のリガンドである B7 (CD80/CD86) に対して CD28 よりも高い親和性を有するため、T 細胞に CTLA-4 が多く発現している状態では B7 (CD80/CD86) が占有され、CD28 は B7 (CD80/CD86) と結合できず、T 細胞活性化が抑制される。

図1 免疫チェックポイントの分子機構

(日本医科大学微生物学免疫学教室. 免疫学2018. 高橋秀実著 より転載)

免疫チェックポイントとは、免疫系が自己を攻撃しないように、過剰な免疫反応を抑制する機能である。

CTLA-4はT細胞を抑制する免疫チェックポイント分子として機能している。T細胞は、T細胞受容体を介したがん抗原認識による抗原（主刺激）シグナルと、共刺激分子であるCD28と抗原提示細胞上のB7（CD80/CD86）の結合による共刺激シグナルによって活性化するが、T細胞にCTLA-4が多く発現している状態ではB7（CD80/CD86）が占有され、CD28はB7（CD80/CD86）と結合できず、T細胞活性化が抑制される。

PD-1は活性化T細胞に発現する免疫チェックポイント分子で代表的なリガンドはPD-L1、PD-L2で、T細胞上のPD-1がPD-L1やPD-L2と結合すると、T細胞は活性化が抑制され、抗腫瘍免疫応答が抑制される。PD-L1は、抗原提示細胞や癌細胞で発現がみられ、PD-L2は活性化した抗原提示細胞やマクロファージのほか、癌細胞においても発現が認められている。

PD-1は活性化T細胞に発現する免疫チェックポイント分子で代表的なリガンドはPD-L1、PD-L2で、T細胞上のPD-1がPD-L1やPD-L2と結合すると、T細胞は活性化が抑制され、抗腫瘍免疫応答が抑制される。PD-L1は、癌細胞で発現がみら

れ、癌細胞の遺伝子異常に由来して発現が誘導・上昇している場合と、活性化T細胞が放出する炎症性サイトカインのIFN- γ によって癌細胞上に発現が誘導される場合がある。PD-L2は活性化した抗原提示細胞やマクロファージのほか、癌細胞においても発現が認められている。

3. 免疫力強化と漢方

これまで補剤として有名な、十全大補湯や補中益気湯などが免疫力強化につながる事が報告されている⁴⁾。Takakuら⁵⁾は、人参養栄湯がマウスモデルを用いて、腫瘍ワクチンと相乗的にCD8陽性T細胞を介した抗腫瘍効果を発揮することを報告している。

Baeら⁶⁾は、2000年から2015年10月までの英語、韓国語、中国語で出版された文献でがん患者に対して免疫能を改善する目的で伝統的な東洋のherbal medicine（方剤の種類に関する詳細は不明）が用いられた16のRCTを用いたメタ解析から、従来のがんに対する治療にherbal medicineを組み合わせた患者集団において、従来のがん治療のみの患者群に比べ、NK細胞数が有意に多かったと報告している（standardized mean difference, 1.218; 95% confidence interval 0.719-1.717; $p < 0.001$ ）。特に8つのRCTでは従来のがんに対する治療にherbal medicineを組み合わせた患者集団においてNK細胞数や活性が統計学的に有意に良好であったと加えている。Muroyaら⁷⁾は、進行食道癌患者に対する個別化ワクチン療法に漢方を用いることで生存中央値が有意に延長する可能性を報告した。

Saikiらは、十全大補湯が、特にマクロファージを介してマウスの肝転移モデルにおいて転移を抑制すること⁸⁾、腹腔内のマクロファージからのTLR4シグナル経路を介したインターロイキン12の産生を増強すること⁹⁾、マウスモデルにおける腫瘍ワクチンに関して生物学的response modifierとして腫瘍の免疫原性を増強すること¹⁰⁾、マウス腎がんの肺転移モデルにおいて十全大補湯がインターフェロン α や γ と相乗的に肺転移の抑制を示すこと¹¹⁾を報告している。これらのように従来からのがん免疫の増強に関する漢方の可能性がいくつも報告されてきている。

4. 免疫抑制の解除と漢方

一方、癌免疫における抑制の解除に関して、我々

図2 膵癌患者の調節性T細胞比率と十全大補湯の効果

- 膵癌患者では、調節性T細胞比率が上昇する。
- 進行膵癌患者に十全大補湯を投与することによって、上昇していた調節性T細胞比率が低下する

は¹²⁾、切除不能膵癌患者に対して十全大補湯を投与することにより、増加していた免疫抑制性T細胞が減少し、CD4/CD8細胞比が増加しNK細胞数も増加する傾向を認め、抗腫瘍免疫力を高める可能性を報告した(図2)。Kogaら¹³⁾は、最近、補中益気湯と桂枝茯苓丸を用いた去勢抵抗性前立腺癌患者のワクチン療法の無作為化第Ⅱ相試験を行い、細胞傷害性T細胞や制御性T細胞には差がないがmonocytic myeloid-derived suppressor cellsと血中インターロイキン6(IL6)レベルが有意に低下しておりそれらによって惹起される免疫抑制状態の回避の可能性があることを報告した。Kimuraら¹⁴⁾は、癌ではないが、補中益気湯が外科手術により惹起される術後の免疫抑制状態(NK細胞数やNK活性の低下やIL6レベル高値)が改善されることを報告している。Liら¹⁵⁾は、補中益気湯が担癌マウスのストレス誘導性の免疫抑制状態(リンパ球減少、腫瘍特異的Th1サイトカイン産生)を改善し抗腫瘍効果を高めること、またその機序がコルチコステロイドやIL12レベルが正常化しさらにCD80とCD86の発現を回復させることによるT細胞の抗腫瘍機能の回復にあることを報告している。このCD80とCD8は免疫チェックポイントタンパクの一つであるCTLA-4とも密接に関係している。このように癌に対する免疫回避あるいは免疫抑制を解除するといった報告も最近報告され始めてきており非常に興

味深い。

十全大補湯と免疫チェックポイント阻害薬の併用に関しては、十全大補湯が免疫チェックポイントを制御している可能性があるため、今後、十全大補湯が免疫チェックポイントの分子機構のどの部分を阻害するかということが明らかになってくれば、その経路とは異なる抗体薬の併用による抗腫瘍効果増強も期待できると考えられる。なお、最近、ニボルマブのグローバル治験等で漢方薬などのハーブの使用が禁忌になっていることから、世界的に漢方(or herbal medicine)が免疫チェックポイントに関係する(影響する)と認識され始めている。

5. 免疫寛容に作用する漢方と免疫チェックポイント

一方で本会誌に発表されているように、マウス心臓移植モデルにおいて柴苓湯、当帰芍薬散や四逆散などの漢方が、CD4陽性T細胞中のCD25陽性FOXP3陽性の調節性T細胞の増加を介してマウス心臓移植片生着延長効果を認めたとの報告がある^{16)~18)}。我々はCPT11によるBacterial Translocation(BT)発症の機序にTight junction(TJ)の障害が関与し、さらに大建中湯にBT発症予防効果があることを報告しており¹⁹⁾、そのBT予防の機序にT細胞のinhibitory receptorであるPD1の発現上昇とFoxP3陽性調節性T細胞の増加による免疫抑制を介した抗炎症作用が関与するという知見を得ている

(未発表データ)。したがって、漢方の中にはいわゆる免疫チェックポイントを発動し、移植片の免疫寛容を誘導したり、腸管炎症の抑制を起こすものもあることから、漢方が生体の状況により、免疫チェックポイントを直接あるいは間接的に制御している可能性もありさらに興味深い。

6. 終わりに

本稿では、免疫チェックポイント阻害剤が癌免疫療法の主流となってきた新たな時代における漢方の抗腫瘍活性の可能性につき、従来の免疫力増強を主眼とする機序における文献的な考察と新しい免疫の抑制の解除（免疫の逃避機構の阻害）における漢方の新たな可能性につき考察した。その中で漢方が免疫チェックポイントを直接あるいは間接的に制御している可能性も考えられ、今後、漢方と免疫チェックポイントに脚光が当たり、漢方の新たな展望が開けることを期待したい。

本論文に関連し、開示すべき利益相反（COI）状態にある企業・組織や団体

島田光生：研究費・助成金などの総額（株式会社ツムラ）

文献

- 高橋秀実. 免疫と漢方. 黄帝内経に啓示された古代人の智慧. 日東医誌 2013 ; 64 : 1-9.
- 高橋秀実. 未病と自然炎症. 生薬成分による制御の可能性. 日東医誌 2016 ; 67 : 195-203.
- Nozaki R, Kono T, Bochimoto H, et al. Zanthoxylum fruit extract from Japanese pepper promotes autophagic cell death in cancer cells. *Oncotarget* 2016 ; 7 : 70437-70446.
- Saiki I. A Kampo medicine “Juzen-taiho-to”--prevention of malignant progression and metastasis of tumor cells and the mechanism of action. *Biol Pharm Bull* 2000 ; 23 : 677-688.
- Takaku S, Shimizu M, Takahashi H. Japanese Kampo medicine ninjin'yoeito synergistically enhances tumor vaccine effects mediated by CD8 + T cells. *Oncol Lett* 2017 ; 13 : 3471-3478.
- Bae K, Park JH, Kim J, et al. Traditional Oriental Herbal Medicine and Natural Killer Cells for Cancer Patients : A Systematic Review and Meta-analysis. *Phytother Res* 2017 ; 31 : 519-532.
- Muroya D, Yutani S, Shichijo S, et al. Personalized Kampo Medicine Facilitated Both Cytotoxic T Lymphocyte Response and Clinical Benefits Induced by Personalized Peptide Vaccination for Advanced Esophageal Cancer. *Evid Based Complement Alternat Med* 2016 ; 2016 : 5929525.
- Ohnishi Y, Fujii H, Hayakawa Y, et al. Oral administration of a Kampo (Japanese herbal) medicine Juzen-taiho-to inhibits liver metastasis of colon 26-L5 carcinoma cells. *Jpn J Cancer Res* 1998 ; 89 : 206-213.
- Chino A, Sakurai H, Choo MK, et al. Juzentaihoto, a Kampo medicine, enhances IL-12 production by modulating Toll-like receptor 4 signaling pathways in murine peritoneal exudate macrophages. *Int Immunopharmacol* 2005 ; 5 : 871-882.
- Takeno N, Inujima A, Shinohara K, et al. Immune adjuvant effect of Juzentaihoto, a Japanese traditional herbal medicine, on tumor vaccine therapy in a mouse model *Int J Oncol* 2015 ; 47 : 2115-2122.
- Muraishi Y, Mitani N, Yamaura T, et al. Effect of interferon-alpha A/D in combination with the Japanese and Chinese traditional herbal medicine juzen-taiho-to on lung metastasis of murine renal cell carcinoma. *Anticancer Res* 2000 ; 20 : 2931-2937.
- Ikemoto T, Shimada M, Iwahashi S, et al. Changes of immunological parameters with administration of Japanese Kampo medicine (Juzen-Taihoto/TJ-48) in patients with advanced pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol* 2014 ; 19 : 81-86.
- Koga N, Moriya F, Waki K, et al. Immunological efficacy of herbal medicines in prostate cancer patients treated by personalized peptide vaccine. *Cancer Sci* 2017 ; 108 : 2326-2332.
- Kimura M, Sasada T, Kanai M, et al. Preventive effect of a traditional herbal medicine, Hochu-ekki-to, on immunosuppression induced by surgical stress. *Surg Today* 2008 ; 38 : 316-322.
- Li T, Tamada K, Abe K, et al. The restoration of the antitumor T cell response from stress-induced suppression using a traditional Chinese herbal medicine Hochu-ekki-to (TJ-41:Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). *Immunopharmacology* 1999 ; 43 : 11-21.
- 張琦. 柴苓湯のマウス心臓移植片生着延長に及ぼす効果について. 日東医誌 2010 ; 61 : 138-146.
- 白土裕之. 当帰芍薬散によるマウス心臓移植片の生着延長効果と免疫制御細胞の誘導. 日東医誌 2010 ; 61 : 169-179.
- 柳澤貴子. 四逆散によるマウス移植心の生着延長効果について. 日東医誌 2017 ; 68 : 95-104.
- Takasu C, Yismaw WG, Kurita N, et al. TU-100 exerts a protective effect against bacterial translocation by maintaining the tight junction. *Surg Today* 2017 ; 47 : 1287-1294.