

# 糖鎖修飾したヒト血清糖タンパク質を用いた 癌免疫療法の開発

徳島大学大学院ソシオテクノサイエンス研究部  
ライフシステム部門

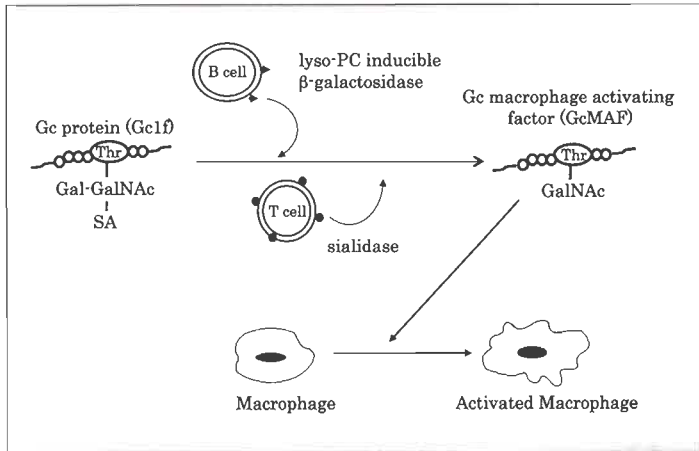
准教授  
**宇都 義 浩**  
教授  
**堀 均**



## 概説

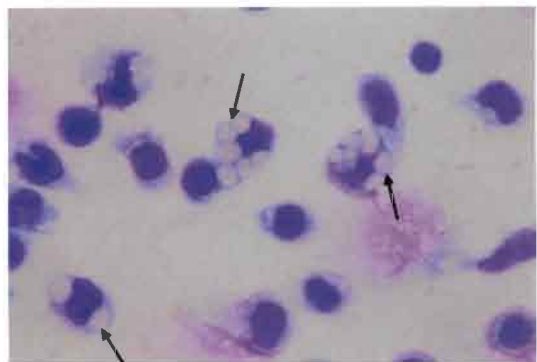
血清中に存在する糖タンパク質の1つであるGcグロブリン(別名:ビタミンD結合タンパク質)は、51~58 KDaの分子量を有し、ビタミンDの輸送やアクチンのスカベンジャーとして機能することが知られている。また、Gcグロブリンには糖鎖構造の異なる主に3種類の亜型(1f, 1s, 2)が存在することが法医学の分野で知られており(下表)、その中で1f1fホモダイマーのGcグロブリンはB細胞およびT細胞の免疫担当細胞により糖鎖切断を受け、N-アセチルガラクトサミン末端を有するGc-derived Macrophage Activating Factor (GcMAF、別名:DBP-maf)に変換され(右図)、マクロファージ活性化や血管新生阻害作用を介した抗腫瘍効果を示すことが明らかとなってきた。我々は、Gcグロブリンの各亜型の糖鎖構造とマクロファージ活性化能との関係について長年研究して得られた知見や技術を応用し、医療法人再生未来との共同研究により、単離したヒト血清を人工的に糖鎖修飾して癌患者に戻すことで癌患者の免疫活性を高める癌免疫療法を開発したのでここに紹介する。

Gc subtype	Gc1f	Gc1s	Gc2
	418 or 420	418 or 420	418
Oligosaccharide	Gal-GalNAc SA	Gal-GalNAc $\alpha$ -Man	Gal-GalNAc
	GalNAc: N-acetylgalactosamine Gal: Galactose SA: Sialic acid (N-acetylneuraminic acid)		



## 技術の概要

我々が開発したマクロファージ活性化療法の概要を以下に示す。まず、癌患者もしくはその近親者の血液約60 mlを採血し、遠心して血清を得る。得られた血清を希釈して2種類の酵素と反応させた後、熱処理により酵素を失活させる。マイクロコンを用いて濃縮し、タンパク質濃度およびGcMAF量を定量して24回分の注射液を調製する。残った血清サンプルでエンドトキシン試験・Gcグロブリン亜型の同定・マクロファージ活性化試験(I-gGでコートしたヒツジ赤血球をマクロファージが貪食している様子を右に示す)・その他の基礎研究を実施する。



癌患者への投与は原則週1回の筋肉注射とし、24回を1クールとして治療効果と副作用を観察する。なお、マクロファージ活性化療法は、他の免疫療法(温熱療法・リンパ球療法・コーリーワクチン療法、など)との併用を推奨している。

## 企業の概要

糖鎖修飾ヒト血清による癌免疫治療(マクロファージ活性化療法)を実施中の医療法人再生未来は、大阪府守口市・兵庫県神戸市にがん免疫治療科や肌再生治療科を有する医療法人であり、ハイパーサーミア(温熱療法)と遺伝子治療・免疫療法を中心にその他の治療を併用して相乗効果を狙うと同時に副作用軽減を治療目的としたQOLの高いがん治療を行っている高度先進医療機関である。また、併設の細胞培養センターでは、大学病院規模のクリーンルーム及び培養設備を有し、リンパ球療法やマクロファージ活性化療法に使用する培養細胞および処理血清の調製を行っている。詳細に関しては、医療法人再生未来ホームページ(<http://www.saisei-mirai.or.jp/>)を参照下さい。

## 上市までの道のり

我々は、約20年前からGcグロブリンおよびGcMAFについて種々の基礎研究や動物実験を行ってきたが、GcMAFは糖タンパク質であるため医薬品としての開発が困難であった。2008-2009年にGcMAFの発見者である山本信人博士(米国 Socrates Institute for Therapeutic Immunology)らは、ヒト血清由来GcMAFを用いて4例の医師指導型臨床研究(乳がん・大腸がん・前立腺がん・HIV)を報告したが、他に医薬品開発や臨床研究に名乗りを上げる研究者や企業は皆無であった。そんな中、2011年1月14日午後、医療法人再生未来の乾利夫理事長から当講座の堀のもとに1本の熱意溢れる電話があり、そこからGcMAFの臨床研究に向けて本格的な開発研究がスタートしたことを覚えている。乾理事長は標準治療が適用外となったいわゆる「がん難民」を救いたいという一心から、さまざまな免疫療法を試みており、その過程で、患者さんや知人、学術論文から、我々がGcMAFに関する研究を進めていることを探り当てたそうです。ヒト血清を用いてがん患者に投与可能なGcMAF製剤を製造することは困難を極めたが、平成23年7月2日に新治療「マクロファージ活性化療法」をスタートさせる運びとなったことは万感の思いである。同年11月の時点で100名を越えるがん患者がこの治療を受けており、また、同年12月上旬には、先端未来クリニック(免疫内科)がエイズ(AIDS)・難治性B型肝炎・難治性C型肝炎・肝硬変・非定型性抗酸菌のウィルス・病原菌除去/疾患の根治を目的として神戸市にオープンした。我々は、これからも糖鎖修飾したヒト血清糖タンパク質を用いた免疫療法の新たな可能性を追求するつもりである。