

「急性骨髄性白血病治療とビタミンC点滴」

国際オーソモレキュラー医学会 会長

点滴療法研究会 会長 柳澤厚生（スピッククリニック）

■ビタミンCは骨髄がん細胞をアポトーシスに誘導

本誌2017年10月号で、ニューヨーク大学医学部の研究チームが「ビタミンCは血液がんの幹細胞のTET2酵素（Tet methylcytosine dioxygenase-2）に働きかけて、急性骨髄性白血病の治療の1つとなるかもしれない」と発表したとこのコラムで取り上げました。

TET2と骨髄性白血病との関わりについては既に以前から知られていました。TET2にはDNA塩基のうちシトシンと結合したメチル基を酸化除去する「脱メチル化」を可能にする働きがあります。この脱メチル化により、骨髄幹細胞を血液細胞へと成熟させ、正常な細胞死へと向かわせる遺伝子のスイッチが入ります。一方、TET2が機能不全となったがん細胞は脱メチル化が働かなくなり、アポトーシスが誘導できずに異常増殖を続けることになるのです。

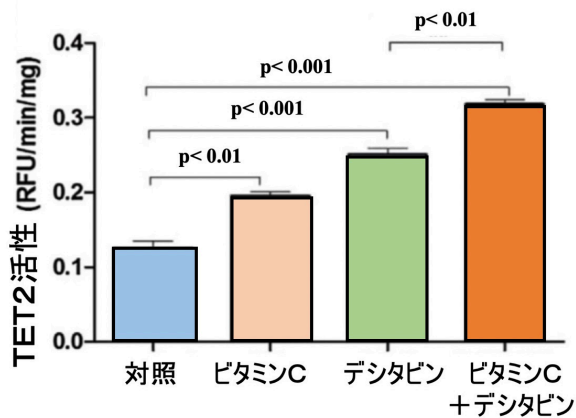
研究チームは、遺伝子操作でTET2機能をオン/オフができるマウスを作成しました。すると、TET2機能がオフになると未熟骨髄細胞の増殖が亢進し、オンになると正常になることがわかりました。

次にTET2機能が低下した状態でビタミンCを加えると、TET2機能が復活しました。すなわち、白血病にビタミンCを投与することでTET2機能が回復、血液がん幹細胞の脱メチル化が働くことでアポトーシスを誘導され、白血病の進行を抑える可能性があるわけです。

■ビタミンCは白血病細胞のTET2活性を上げる

ニューヨーク大学の発表の1年後、中国からビタミンCは急性白血病患者に臨床的に有用であるという論文がでました。

中国南京市にある東南大学第二病院腫瘍内科の研究グループは、基礎実験としてDNAメチル化阻害薬であるデシタビンとビタミンCが培養白血病細胞のTET2活性を増加させるか否かを検討しました。ビタミンCもデシタビンも有意にTET2活性を増加させました（図1）。さらにビタミンCとデシタビンを同時に添加すると、TET2活性はさらに増加しました。すなわち、培養実験で見ると、ビタミンCは骨髄性白血病細胞のTET2活性を高めて脱メチル化を促進し、アポトーシスを誘導する可能性が高いことが示され、白血病専門誌「Leukemia Research」に発表しました。



<図1> ビタミンC単独、デシタビン単独、両者併用によるTET2活性の増加
(Leukemia Research 2018:66, 1-7)

■ 高齢者骨髄性白血病患者への効果

さらに東南大学の研究者は、高齢者急性骨髄性白血病患者にデシタビンとビタミンC点滴を併用することで寛解率と生存期間が延長するかについて検討しました。

60歳以上の新規に登録された満60歳以上の急性骨髄性白血病患者73人が対象となりました。従来の急性骨髄性白血病治療レジメンであるCAG療法はシタラビン、アクリルビシン、G-CSF(顆粒球コロニー形成刺激因子)の組み合わせです。研究グループは、これにデシタビンを加えたDCAG療法(デシタビン群)34人、もしくはデシタビンとビタミンC点滴を加えたADCAG療法(デシタビンVC群)39人に分けました。

この研究で併用したビタミンC点滴は体重1kgあたり50-80mg、すなわち体重60kgの成人で3~5gに相当します。いわゆる高濃度ビタミンC点滴療法で用いる50~75gよりもずっと少ない量でした。

結果は驚くものでした。初回の治療における寛解率はビタミンCとデシタビンの併用群が79.9%とデシタビン単独の44.1%よりも有意に高かったのです(表)。さらに、ビタミンCを併用することで3年生存率は高く(28.6% vs. 12.5%)、生存期間中央値(15.3ヶ月 vs. 9.3ヶ月)も有意に延長しました。

	ビタミンC+ デシタビン	デシタビン	
1クール後完全寛解率	79.9%	44.1%	p= 0.004
2クール後完全寛解率	84.6%	70.6%	p= 0.148
3年生存率	28.6%	12.5%	p= 0.001
生存期間中央値	15.3ヶ月	9.3ヶ月	p= 0.039

<表> 高齢者骨髄性白血病におけるデシタビン単独とビタミンC併用における治療成績
(Leukemia Research 2018:66, 1-7)

以上から、ビタミンCがTET2活性を高めて脱メチル化を誘導、白血病細胞にアポトーシスを誘導、結果としてDNA脱メチル化阻害剤であるデシタビンと相乗効果を呈し、骨髄性白血病の治療成績を高めることが示唆されました。

■急性骨髄性白血病再発例に対する高濃度ビタミンC点滴

東南大学の論文の半年後、2018年7月にニュージーランドのインテグレイティブ・ヘルスオプションズ診療所より興味深い症例が発表されました（写真）。



<写真> インテグレイティブ・ヘルスオプションズ診療所（ニュージーランド）

患者は52歳女性。2009年に急性骨髄性白血病を発症し、化学療法を受けて寛解しました。ところが2014年5月に再発しました。主治医は骨髄移植を勧めましたが、患者はそれを拒否して化学療法のみを受けて退院しました。

2014年10月にインテグレイティブ・ヘルスオプションズ診療所を受診しました。受診時は血小板 $2.7 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、白血球 $290/\mu\text{l}$ まで低下していました。診療所で70gの高濃度ビタミンC点滴療法を血漿中ビタミンC濃度 $350\text{-}400\text{mg/dl}$ を目標に週2回実施、4週間には血小板 $19.6 \times 10^3/\mu\text{l}$ 、白血球 $4,000/\mu\text{l}$ まで回復しました。

患者は70gの高濃度ビタミンC点滴を週2回×10ヶ月間、その後は60gを週1回、3年後（2017年9月）は治療回数を月1回に減らし、現在に至ります。このように一度再発した急性骨髄性白血病で、このように再寛解し、かつ長期に再発をせずに寛解するようなケースは非常に希です。2018年6月現在でも患者の健康状態はきわめて良好です。

このケースを報告したフォスター医師らは、高濃度ビタミンC点滴療法が急性骨髄性白血病再発例でも、再寛解導入と寛解維持の補助療法として有用であると述べています。

■おわりに

急性骨髄性白血病の長期予後は極めて良くありません。ここで高濃度ビタミンC点滴療法はTET2活性の増加を介して、骨髄の白血病細胞のアポトーシスを誘導するに一役を担っていると考えられます。私自身は急性骨髄性白血病に対するビタミンC点滴療法の経験はありません。しかし、今後は高濃度あるいは低用量ビタミンC点滴療法が急性骨髄性白血病の補助療法として、確立されていくことを期待しています。

参考文献

Cimmino L et al: Restoration of TET2 Function Blocks Aberrant Self-Renewal and Leukemia Progression. Cell. 2017 Aug 16. : S0092-8674(17)30868-1

Agathocleous E et al: Ascorbate regulates haematopoietic stem cell function and leukaemogenesis. *Nature* (2017) doi:10.1038/nature23876.

Foster MN et al: Intravenous Vitamin C administration improved blood cell counts and health-related quality of life of patient with history of relapsed acute myeloid leukemia. *Antioxidants* (Basel). 2018 Jul 16;7(7): E92