

第8回LMF研究会 2015年8月1日

進行癌患者に対する、
低分子フコイダン(LMF)による
抗炎症作用とQOLに関する探索的検討
～最終報告～

高橋秀徳

医療法人社団 医創会 セレンクリニック福岡

がんと慢性炎症

INSIGHT REVIEW

NATURE | Vol 454 | 24 July 2008 | doi:10.1038/nature07205

慢性炎症が存在すると

→発がん・がん細胞の増殖促進・抗腫瘍免疫を抑制

Cancer-related inflammation

Alberto Mantovani^{1,2}, Paola Allavena¹, Antonio Sica³ & Frances Balkwill⁴

The mediators and cellular effectors of inflammation are important constituents of the local environment of tumours. In some types of cancer, inflammatory conditions are present before a malignant change occurs. Conversely, in other types of cancer, an oncogenic change induces an inflammatory microenvironment that promotes the development of tumours. Regardless of its origin, 'smouldering' inflammation in the tumour microenvironment has many tumour-promoting effects. It aids in the proliferation and survival of malignant cells, promotes angiogenesis and metastasis, subverts adaptive immune responses, and alters responses to hormones and chemotherapeutic agents. The molecular pathways of this cancer-related inflammation are now being unravelled, resulting in the identification of new target molecules that could lead to improved diagnosis and treatment.

炎症性サイトカイン (IL-1 β , IL-6, TNF- α) が CRPを産生させる

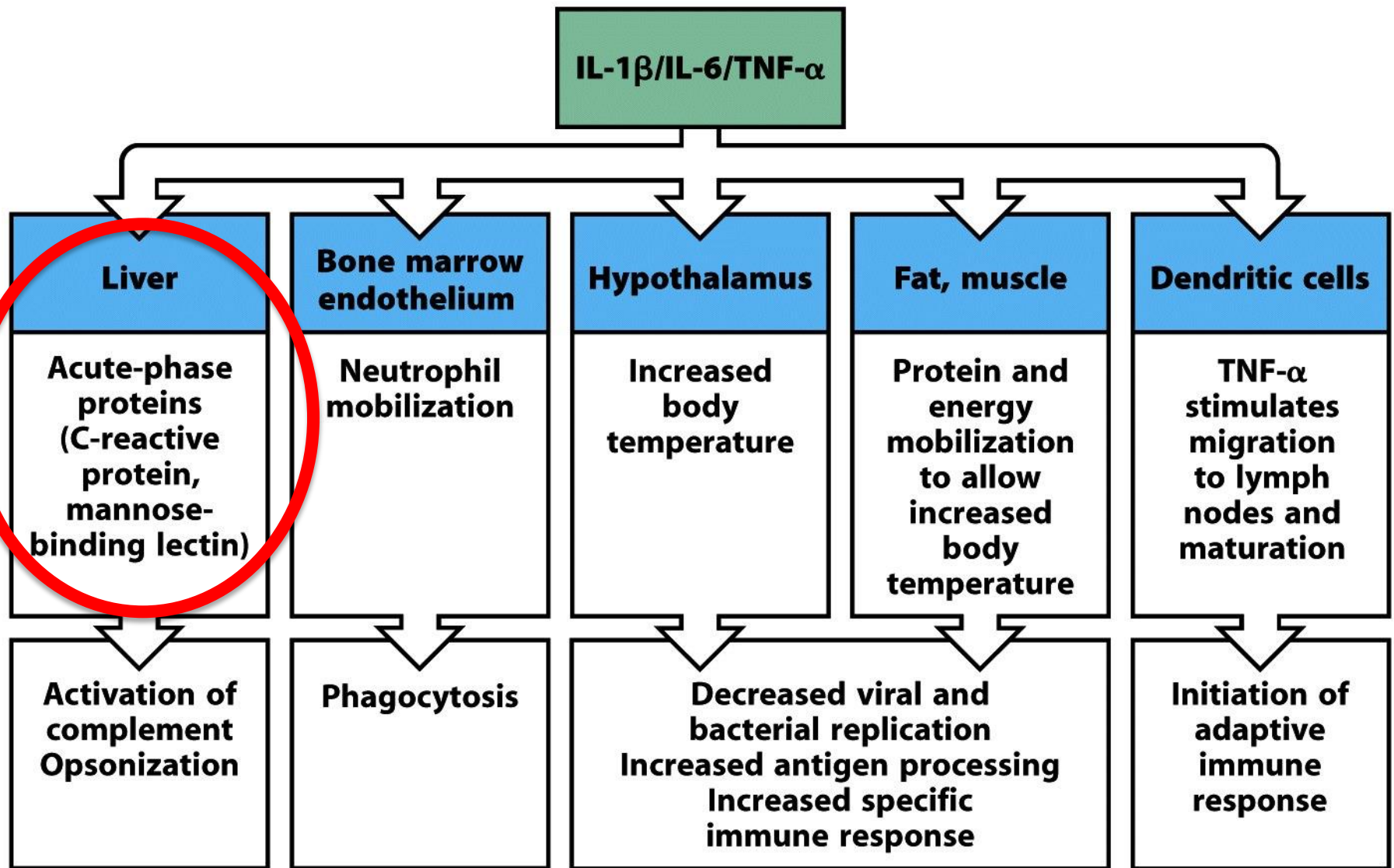
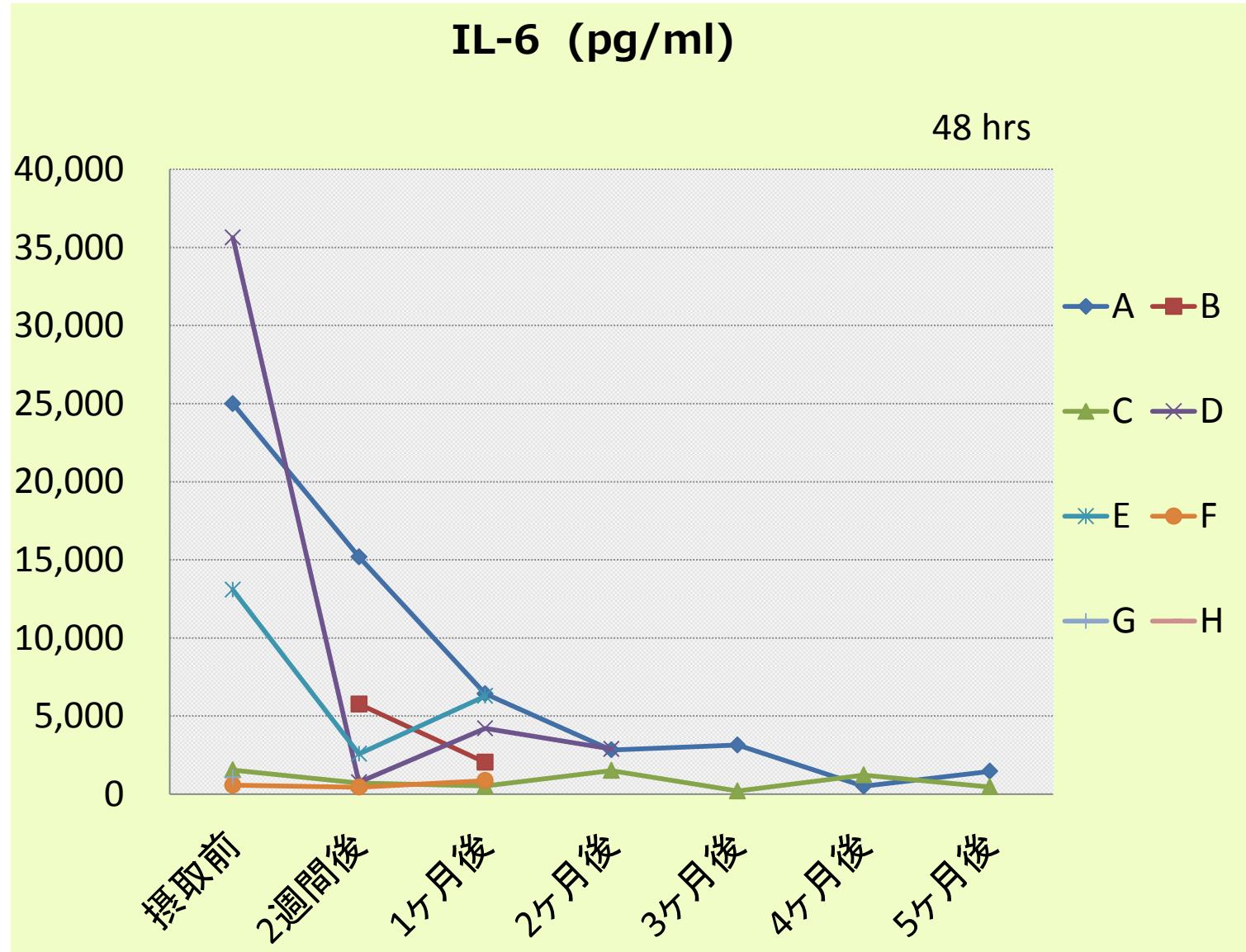


Figure 2-51 Immunobiology, 7ed. (© Garland Science 2008)

以前のパイロット研究で、注目されていた変化



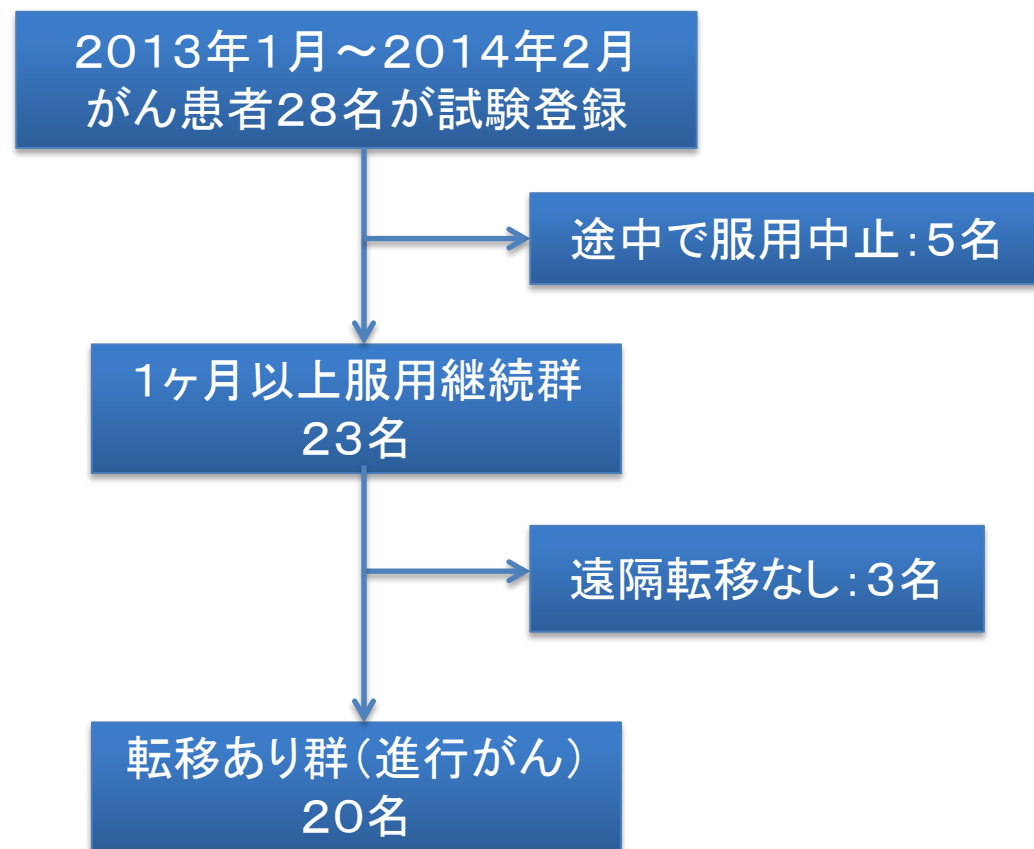
仮説

低分子フコイダン(LMF)は、
がん患者において抗炎症作用を発揮するか

本研究プロトコルの概要

- 自らの意思で本研究に参加希望するがん患者に対して
- 低分子フコイダン(パワーフコイダン®)を400mL/日、1ヶ月間服用
- 0w、2w、4w目で血液検査
(主に、炎症に関連するマーカーとして「CRP・サイトカイン」
の推移を評価)
- 併行して、QOL評価・抗腫瘍効果を可能な範囲で行う。
- 多施設共同・前向きオープンラベル研究
(参加施設は、川口メディカルクリニック, 喜多村クリニック,
堂島リーガクリニック, セレンクリニック福岡の4医療機関)
- 患者エントリー期間は、2013年1月～2014年2月
- なお、本研究は倫理委員会の承認を経て行われた。

本研究の対象患者フローチャート



「進行癌」患者で、LMFを「1ヶ月以上」服用継続可能群において
免疫学的解析・抗腫瘍効果評価を行った。

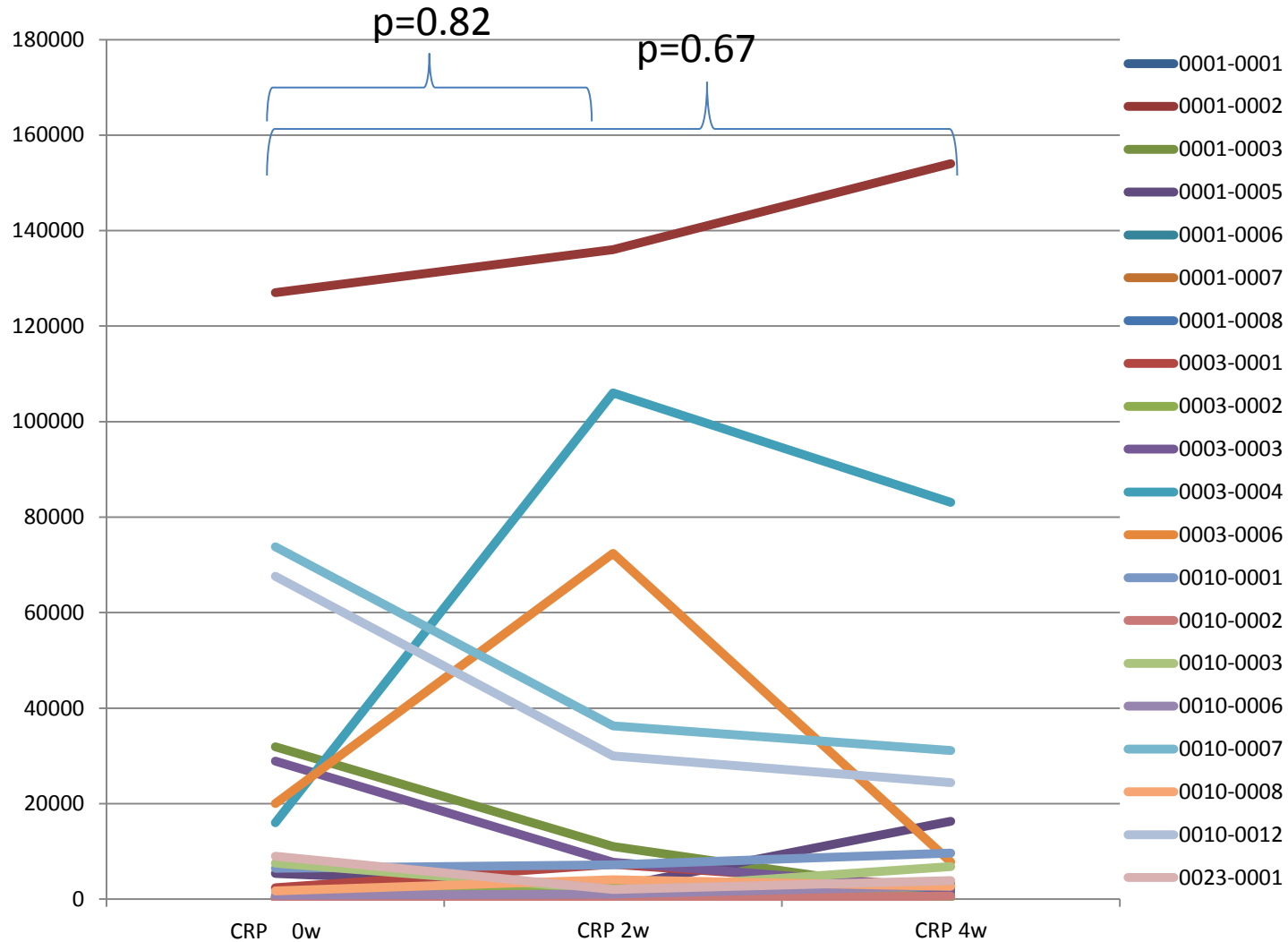
患者背景

N=20		N (=20)	% (=100%)
Age (range)		58.9 (18–76)	
Sex	male	12	60.0%
	female	8	40.0%
Primary Diagnosis	lung	4	20.0%
	colon	4	20.0%
	liver	2	10.0%
	stomach	2	10.0%
	pancreas	2	10.0%
	sarcoma	2	10.0%
	uterus	1	5.0%
	breast	1	5.0%
	prostate	1	5.0%
	Head&neck	1	5.0%
Histology	adenocarcinoma	13	65.0%
	squamous cell carcinoma	3	15.0%
	others	4	20.0%
Anticancer therapy before the trial	surgery	10	50.0%
	chemotherapy	18	90.0%
	radiotherapy	4	20.0%
Baseline laboratory data	WBC	6135 ($\pm$ 3519)	
	Hb	11.2 ($\pm$ 1.9)	
	Plt	23.1 ($\pm$ 13.3)	
	Neu%	58.2 ($\pm$ 14.2)	
	Lym%	29.5 ($\pm$ 14.1)	
	高感度CRP	20019 ($\pm$ 33133)	
	Alb	3.9 ($\pm$ 0.5)	

結果①: 血算、リンパ球分画の変化

N=20		0w	2w	4w	p値 (0w-2w)	p値 (0w-4w)
Baseline laboratory data						
	WBC	6135 (±3519)	-	6195 (±3148)	-	0.9365
	Hb	11.2 (±1.9)	-	11.4 (±1.9)	-	0.6442
	Plt	23.1 (±13.3)	-	24.9 (±17.2)	-	0.4996
	Neu%	58.2 (±14.2)	-	56.1 (±14.4)	-	0.6384
	Lym%	29.5 (±14.1)	-	31.0 (±10.9)	-	0.7178
	N/L	2.7 (±1.8)	-	2.3 (±1.6)	-	0.4221
	高感度CRP	20019 (±33133)	21494 (±38580)	17738 (±37284)	0.8152	0.6738
リンパ球分画	T cell (CD3+) (%)	68.8 (±13.0)	-	64.7 (±14.2)	-	0.0606
	B cell (CD20+) (%)	11.3 (±9.6)	-	10.9 (±11.5)	-	0.8095
	NK cell (%)	21.2 (±13.4)	-	25.1 (±13.2)	-	0.1096
	CD4+ T (%)	41.4 (±10.7)	-	37.6 (±11.0)	-	0.0929
	CD8+ T (%)	23.2 (±4.4)	-	24.5 (±7.6)	-	0.3314
	CD4 Naïve T (%)	32.5 (±13.6)	-	31.5 (±14.3)	-	0.3547
	CD4 Memory T (%)	67.5 (±13.6)	-	68.5 (±14.3)	-	0.3547
	Treg (CD4+CD25+) (%)	5.6 (±3.3)	-	7.1 (±4.7)	-	0.1706
	CD8+CD28+ T (%)	58.5 (±19.7)	-	51.5 (±17.1)	-	0.0463
	NK(CD56+CD16+) Perforin+ GranzymeB+ (%)	89.8 (±15.3)	-	89.8 (±11.7)	-	0.991

高感度CRP推移(例:1000ng/ml=0.1mg/dl):全20名



開始後2週間での「CRP」改善率: 50% (10/20人)
※統計学的有意差はなし。

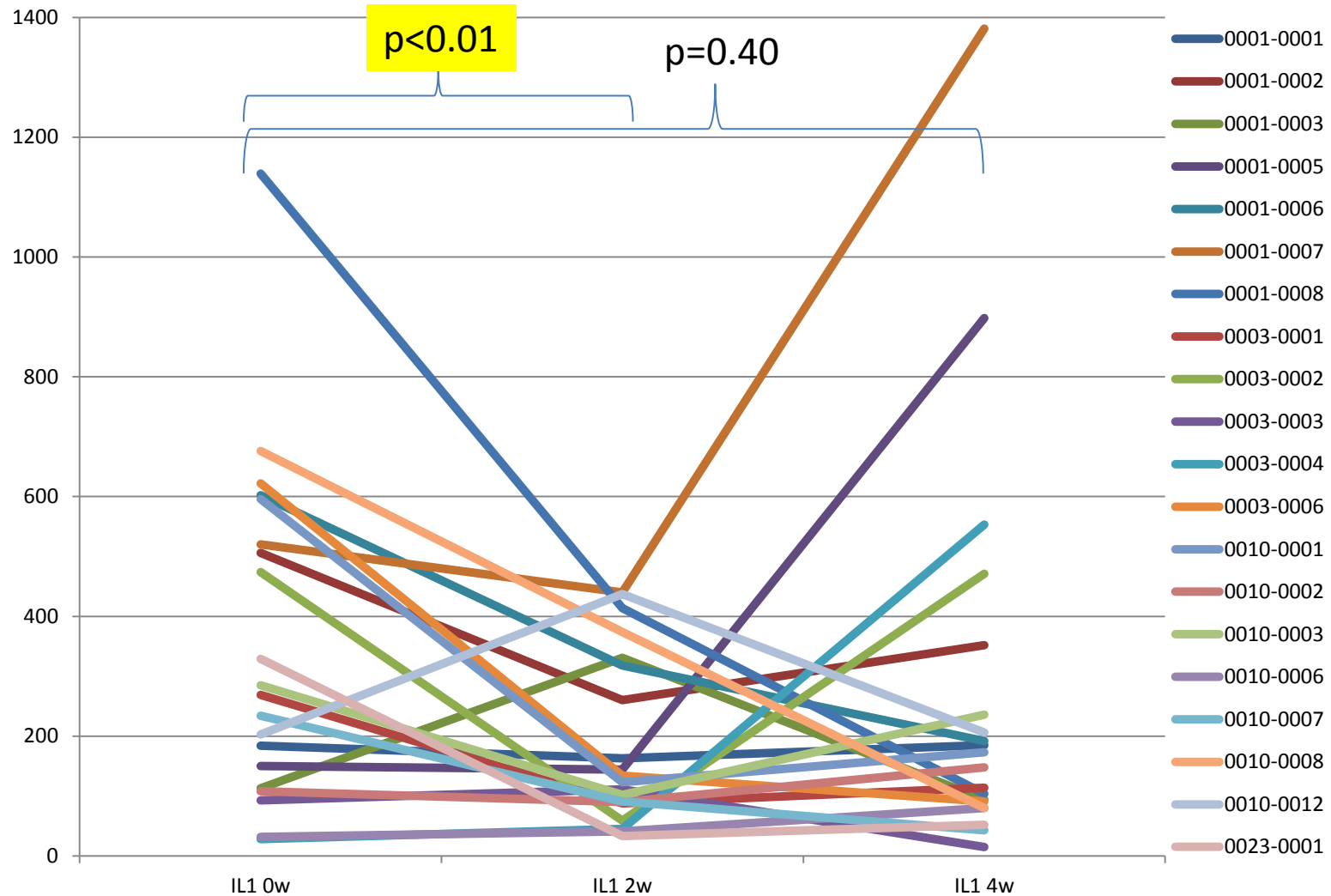
結果②: サイトカインの変化

N=20		0w	2w	4w	p値 (0w-2w)	p値 (0w-4w)
サイトカイン	IL-1 β (pg/ml)	358.2 ($\pm$ 280.4)	189.9 ($\pm$ 143.0)	273.4 ($\pm$ 336.4)	0.0057*	0.3987
	IL-6 (pg/ml)	2198.6 ($\pm$ 2523.6)	1522.8 ($\pm$ 1641.4)	1624.1 ($\pm$ 1347.6)	0.0311*	0.2429
	TNF-alpha (pg/ml)	4819.4 ($\pm$ 3452.6)	3257.2 ($\pm$ 2900.5)	3985.1 ($\pm$ 2453.4)	0.0338*	0.1524
	IFN-gamma (pg/ml)	2060.4 ($\pm$ 1274.7)	1762.8 ($\pm$ 1186.4)	2048.3 ($\pm$ 1212.8)	0.1799	0.9651
	IL-2 (pg/ml)	396.5 ($\pm$ 553.6)	292.3 ($\pm$ 397.4)	421.4 ($\pm$ 610.2)	0.0632**	0.8099
	IL-17 (pg/ml)	81.0 ($\pm$ 74.8)	92.7 ($\pm$ 95.1)	101 ($\pm$ 88.8)	0.4949	0.3768
	IL12/IL-23p40 (pg/ml)	138.4 ($\pm$ 87.4)	97.8 ($\pm$ 70.2)	100.9 ($\pm$ 80.3)	0.0587**	0.0565

*p<0.05

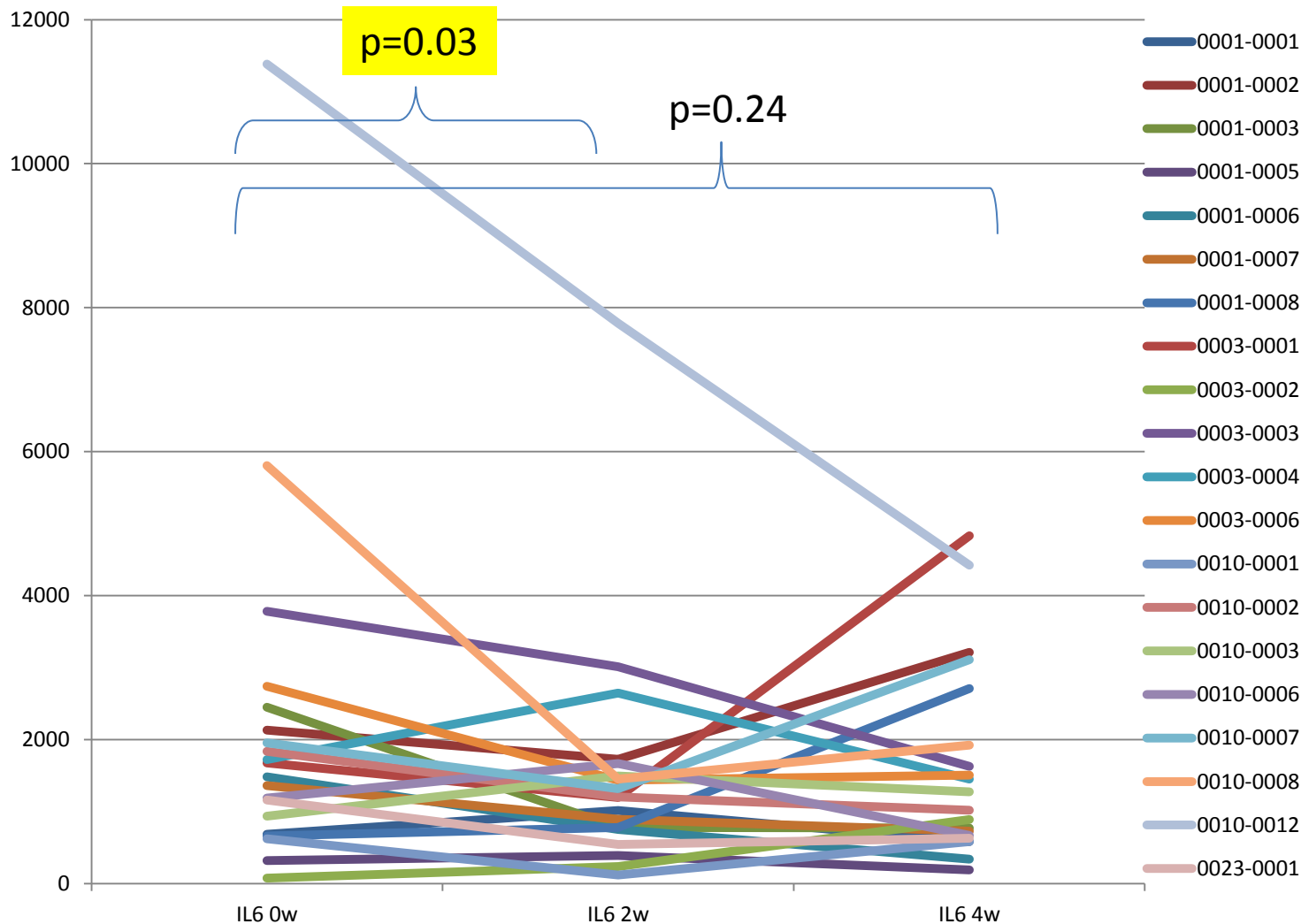
**p<0.1

<IL-1 β 推移:全20名>



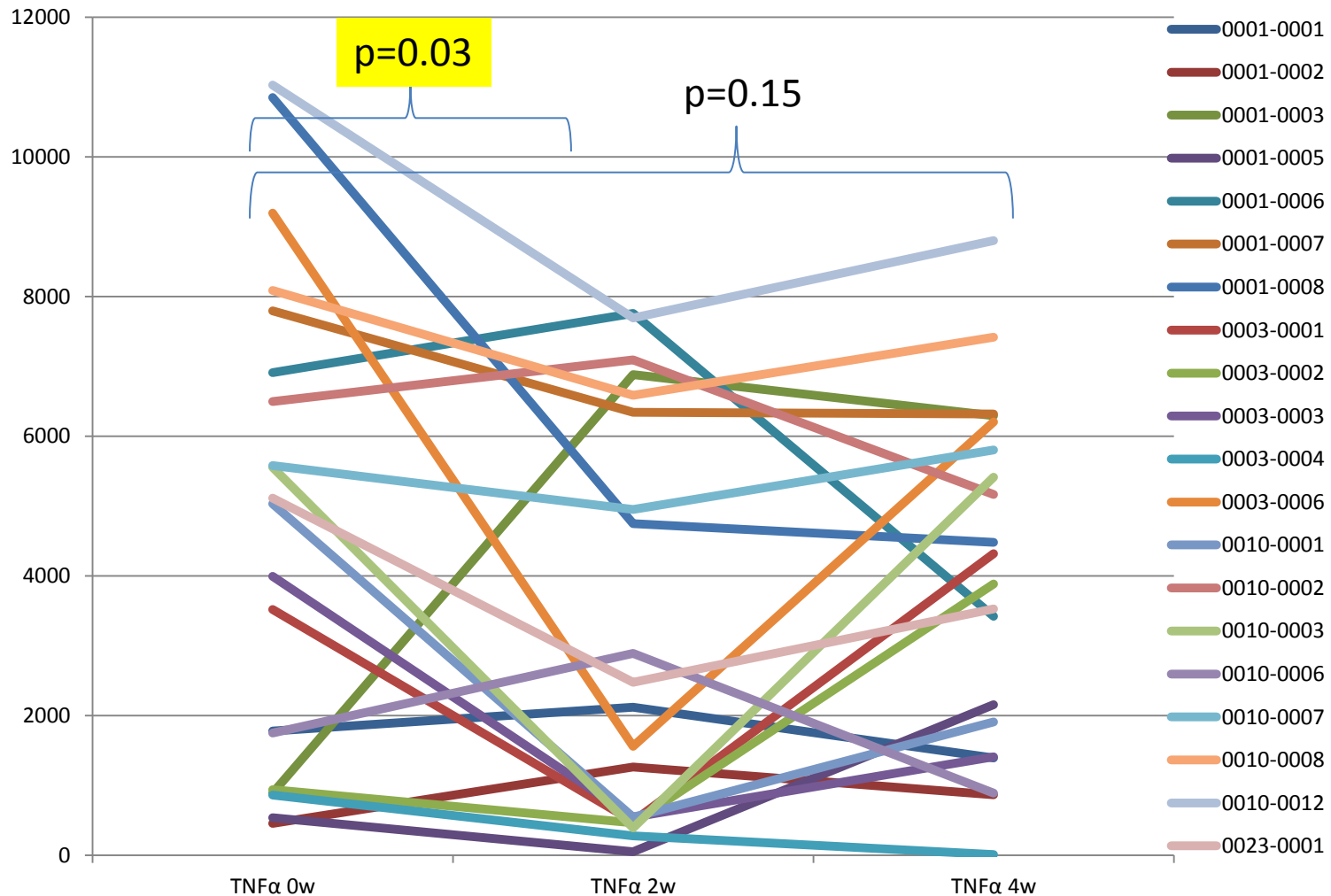
開始後2週間での「IL-1 β 」改善率: 75% (15/20人)
※統計学的有意差あり!

<IL-6推移：全20名>



開始後2週間での「IL-6」改善率： 65%（13／20人）
※統計学的有意差あり！

<TNF α 推移：全20名>



開始後2週間での「TNF α 」改善率： 70%（14／20人）
※統計学的有意差あり！

結果③: QOLの推移

N=20		0w	2w	4w	p値(0w-2w)	p値(0w-4w)
QOL (higher is better)	Global health status / QoL	58.3 (23.9)	53.5 (29.4)	58.3 (21.6)	0.1805	0.7682
Functional Scales (higher is better)	Physical functioning	79.7 (19.4)	76.8 (23.7)	77.7 (22.5)	0.339	0.4298
	Role functioning	76.7 (28.3)	76.5 (26.4)	72.5 (29.3)	0.775	0.6094
	Emotional functioning	82.9 (13.5)	78.5 (19.7)	80.8 (22.1)	0.4527	0.7459
	Cognitive functioning	83.3 (20.2)	75.4 (25.7)	80 (23.3)	0.9052	0.645
	Social functioning	86.7 (19.2)	76.3 (30.1)	81.7 (24.7)	0.1649	0.3308
Symptom Scales (higher is worse)	Fatigue	35.0 (21.1)	38.6 (27.3)	38.6 (24.1)	0.5357	0.3598
	Nausea and vomiting	6.7 (11.3)	4.4 (12.2)	8.3 (23.9)	0.3796	0.7495
	Pain	24.2 (27.3)	20.4 (25.9)	21.7 (27.6)	0.2053	0.5209
	Dyspnoea	20.0 (27.4)	19.3 (27.9)	18.3 (27.5)	0.5414	1
	Insomnia	22.8 (33.4)	19.3 (25.6)	21.7 (29.1)	0.9992	0.9992
	Appetite loss	25.0 (28.4)	29.8 (29.2)	23.3 (26.7)	0.4818	0.7155
	Constipation	13.3 (25.1)	12.3 (25.4)	10.0 (24.4)	0.5778	0.3306
	Diarrhoea	23.3 (32.6)	26.3 (32.5)	21.7 (22.4)	0.6305	0.7894
	Financial difficulties	35.0 (31.5)	31.6 (36.0)	20.0 (25.1)	0.5461	0.0015*

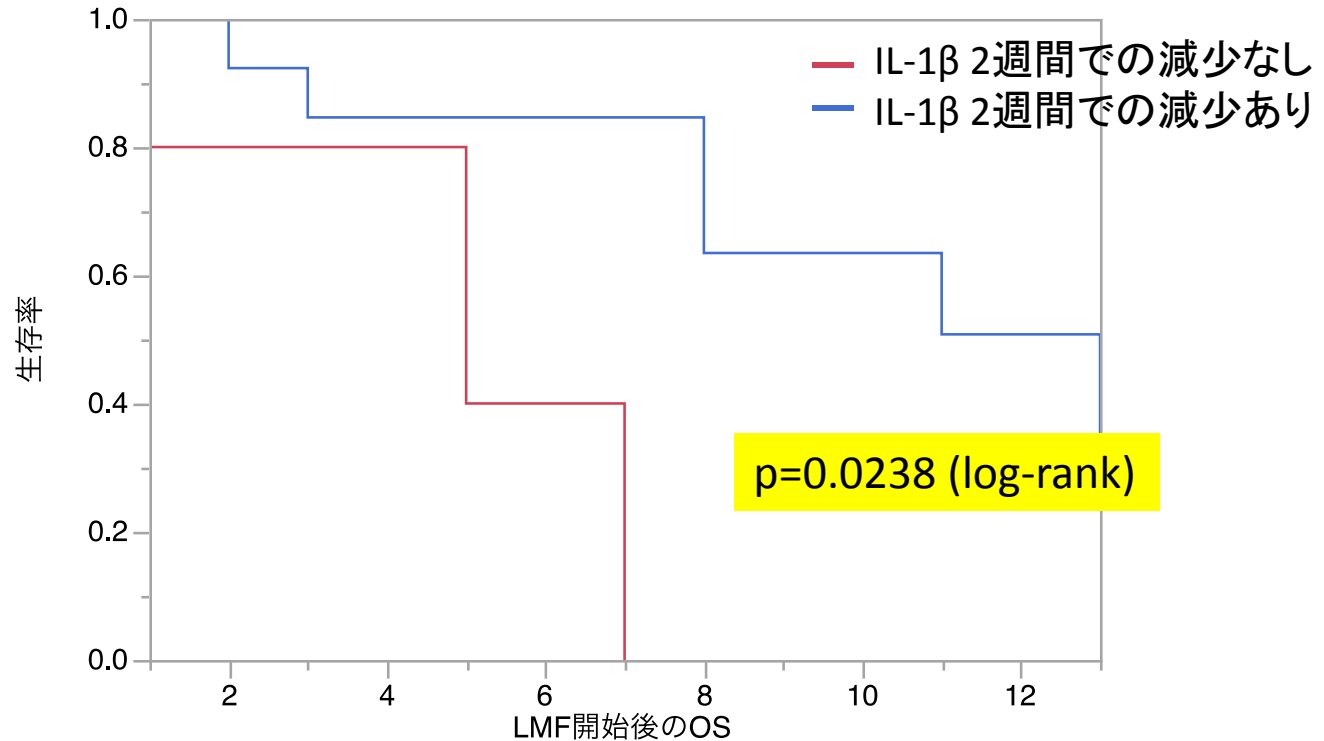
*p<0.05

結果④：臨床的効果

N=20	Total		IL-1 β responder		IL-1 β non-responder		p値
	N (=20)	% (=100%)	N (=15)	% (=75%)	N (=5)	% (=25%)	
3ヶ月経過時のRESICT評価							
縮小	1	5.0%	1	6.67%	0	0.0%	0.8581
著変なし	7	35.0%	5	33.33%	2	40.0%	
増大	9	45.0%	7	46.67%	2	40.0%	
不明	3	15.0%	2	13.33%	1	20.0%	
腫瘍マーカー推移							
減少傾向	3	15.0%	3	20.00%	0	0.0%	0.3342
著変なし	2	10.0%	2	13.33%	0	0.0%	
増大傾向	12	60.0%	8	53.33%	4	80.0%	
不明	3	15.0%	2	13.33%	1	20.0%	
OS(生存期間)							
診断からのOS(月)	30		30		28		0.7318
LMF開始時からのOS(月)	11		13		5		0.0238*

*p<0.05

IL-1 β 減少群では「予後が良い」？ ＝LMF responderの可能性



<IL-1 β responder/non-responderの背景比較>

N=20		IL-1 β responder		IL-1 β non-responder		p値
		N (=15)	% (=75%)	N (=5)	% (=25%)	
Age (range)		59.7 (18-76)		56.6 (52-63)		0.6673
BMI ($\pm$ SD)		21.0 ($\pm$ 3.7)		21.1 ($\pm$ 4.9)		0.9369
Sex	male	7	46.7%	5	100.0%	0.0128
	female	8	53.3%	0	0.0%	
Primary Diagnosis	lung	3	20.0%	1	20.0%	0.1958
	colon	3	20.0%	1	20.0%	
	liver	2	13.3%	0	0.0%	
	pancreas	0	0.0%	2	40.0%	
	stomach	2	13.3%	0	0.0%	
	sarcoma	2	13.3%	0	0.0%	
	uterus	1	6.7%	0	0.0%	
	breast	1	6.7%	0	0.0%	
	prostate	1	6.7%	0	0.0%	
	Head&neck	0	0.0%	1	20.0%	
	adenocarcinoma	9	60.0%	4	80.0%	
Histology	squamous cell carcinoma	2	13.3%	1	20.0%	0.269
	others	4	26.7%	0	0.0%	
Anticancer therapy before the trial	surgery	8	53.3%	2	40.0%	0.6046
	chemotherapy	14	93.3%	4	80.0%	0.4196
	radiotherapy	3	20.0%	1	20.0%	1
Baseline laboratory data	WBC	6320 (930)		5580 (1610)		0.6953
	Hb	11.1 (0.5)		11.2 (0.9)		0.9469
	Plt	23.1 (35.4)		23.1 (61.3)		0.9963
	Neu%	57.4 (3.7)		60.4 (6.5)		0.6953
	Lym%	30.3 (3.7)		27.1 (6.4)		0.6645
	高感度CRP	17009 (8674)		29048 (15024)		0.4965
	Alb	4.1 (0.1)		3.3 (0.3)		0.0326

IL-1 β responder群/non-responder群での その他のサイトカイン推移

N=20	IL-1 β responder (N=15)					IL-1 β non-responder (N=5)				
	0w	2w	4w	p値(0w-2w)	p値(0w-4w)	0w	2w	4w	p値(0w-2w)	p値(0w-4w)
IL-1 β (pg/ml)	446.3 ($\pm$ 268.2)	188.9 ($\pm$ 135.8)	301.3 ($\pm$ 370.2)	0.0002*	0.2604	93.8 ($\pm$ 71.5)	193 ($\pm$ 180.5)	189.6 ($\pm$ 214.5)	0.1283	0.4299
IL-6 (pg/ml)	1563.3 ($\pm$ 1383.3)	971.2 ($\pm$ 492.3)	1568.9 ($\pm$ 1335.2)	0.0655**	0.9894	4104.6 ($\pm$ 4183.0)	3177.6 ($\pm$ 2717.5)	1789.6 ($\pm$ 1530.1)	0.3165	0.1289
TNF α (pg/ml)	5190.6 ($\pm$ 3214.8)	3123.2 ($\pm$ 2808.1)	4152.9 ($\pm$ 1953.5)	0.01*	0.1033	3705.6 ($\pm$ 4287.3)	3659 ($\pm$ 3477.6)	3481.8 ($\pm$ 3848.6)	0.9799	0.8848
IFN- γ (pg/ml)	2004.5 ($\pm$ 1138.7)	1682.3 ($\pm$ 986.3)	2057.5 ($\pm$ 1129.8)	0.1545	0.8758	2228 ($\pm$ 1769.8)	2004.2 ($\pm$ 1784.5)	2020.8 ($\pm$ 1586.7)	0.7366	0.6964
IL-2 (pg/ml)	321.3 ($\pm$ 313.5)	198.5 ($\pm$ 149.3)	430.7 ($\pm$ 634.2)	0.0293*	0.3573	622.2 ($\pm$ 1013.3)	554.8 ($\pm$ 722.0)	393.4 ($\pm$ 599.7)	0.7345	0.304
IL-17 (pg/ml)	71.2 ($\pm$ 72.4)	62.5 ($\pm$ 55.4)	90.5 ($\pm$ 79.4)	0.6379	0.4765	110.2 ($\pm$ 82.3)	183 ($\pm$ 136.3)	132.6 ($\pm$ 117.2)	0.0532**	0.646
IL12/IL-23p40 (pg/ml)	130.5 ($\pm$ 90.0)	86.1 ($\pm$ 55.8)	73.5 ($\pm$ 40.6)	0.0691**	0.0196*	162 ($\pm$ 84.0)	133 ($\pm$ 102.2)	183 ($\pm$ 116.7)	0.5812	0.3638

*p<0.05

**p<0.1

結果まとめ

- CRPは有意な変化ないが、約半数にて減少傾向を認めた。
- IL-1 β ・IL-6・TNF α は、2週間で有意に減少あり。ただし、1ヶ月後の時点でその作用が確認できず。
- 生存解析として、IL-1 β 減少群において、有意に予後が良かった。
- QOL指標に有意な変化なかった。

T細胞の「疲弊 (exhaustion)」

REVIEW

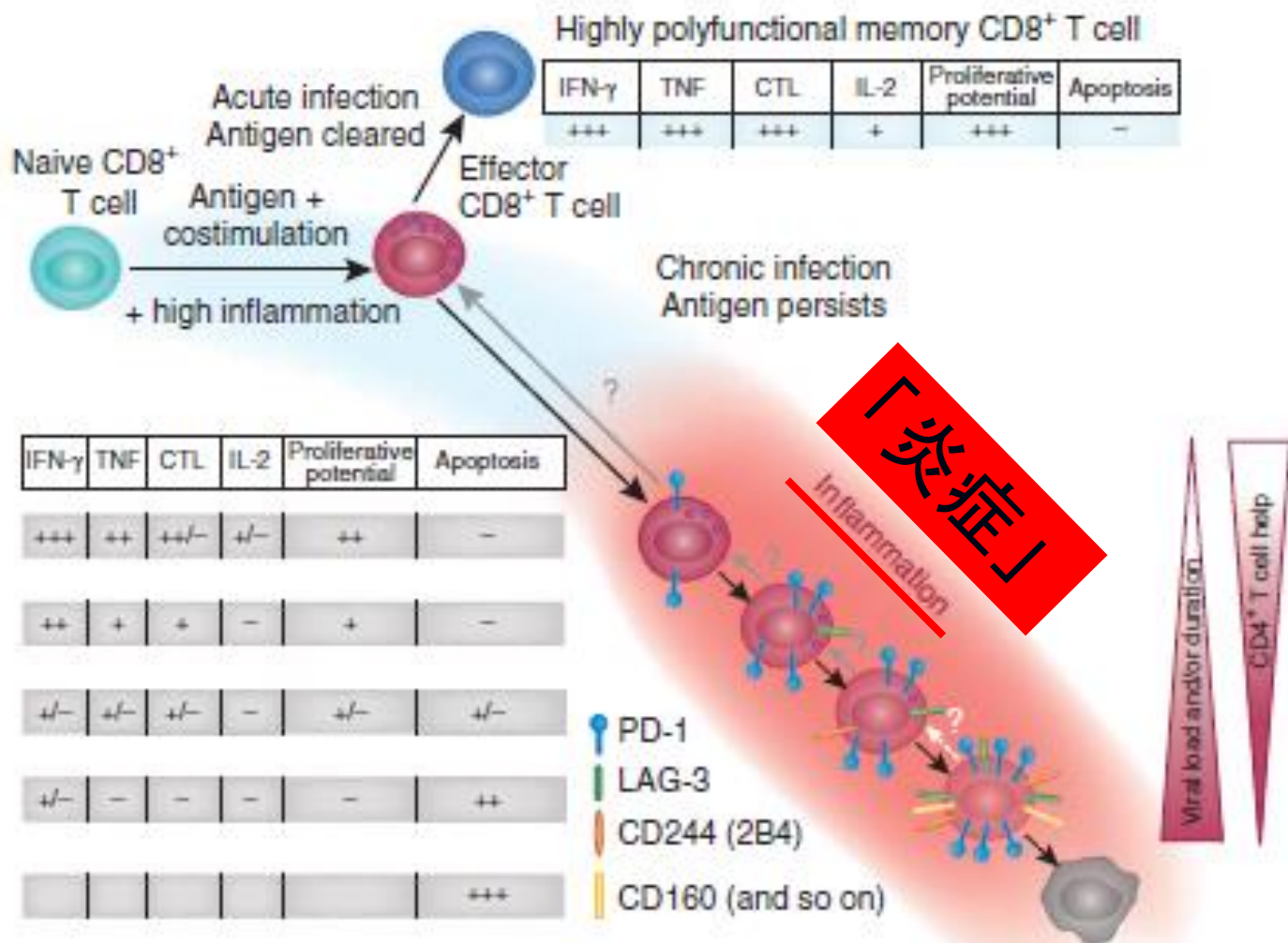
IMMUNOLOGICAL MEMORY

nature
immunology

T cell exhaustion

E John Wherry

T cell exhaustion is a state of T cell dysfunction that arises during many chronic infections and cancer. It is defined by poor effector function, sustained expression of inhibitory receptors and a transcriptional state distinct from that of functional effector or memory T cells. Exhaustion prevents optimal control of infection and tumors. Recently, a clearer picture of the functional and phenotypic profile of exhausted T cells has emerged and T cell exhaustion has been defined in many experimental and clinical settings. Although the pathways involved remain to be fully defined, advances in the molecular delineation of T cell exhaustion are clarifying the underlying causes of this state of differentiation and also suggest promising therapeutic opportunities.



慢性炎症の結果、リンパ球は不活性化し、最終的にはアポトーシス（細胞自殺）してしまう

<抗PD-1抗体医薬品の登場>

悪性黒色腫を対象に

抗PD-1抗体製剤「ニボルマブ」が承認
抗PD-1抗体では、日本が世界初の承認国！ □



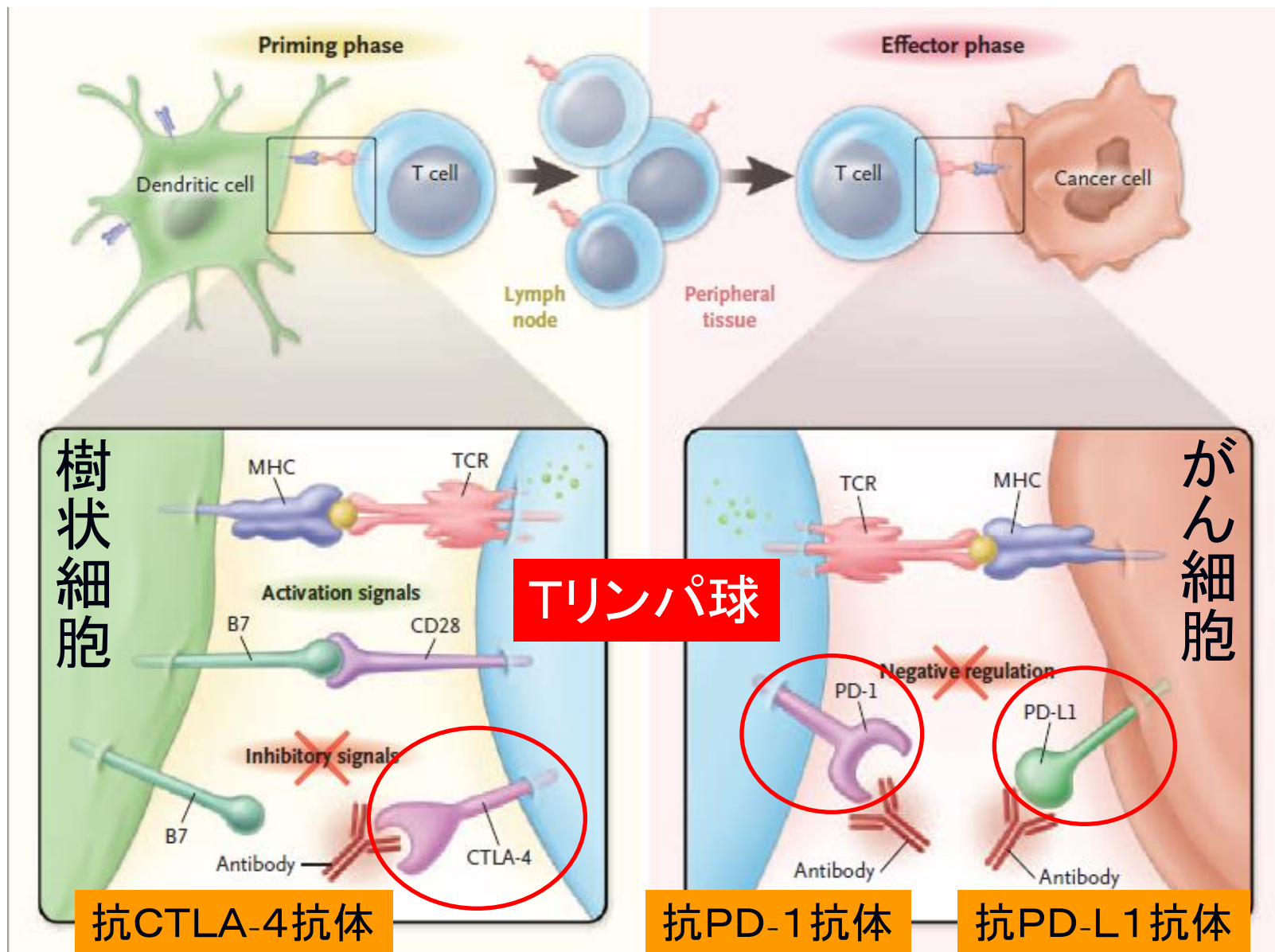
承認された用法・用量は、通常、成人
にはニボルマブとして1回2mg/kgを3週
間間隔で点滴静注する。薬価は100mg
が72万9849円、20mgが15万200円とな
った。 □

(2014年9月2日) □



我が国の「チェックポイント阻害療法」時代の幕開け
(免疫のブレーキ解除を目的としたアプローチ) □

免疫チェックポイント阻害剤の作用メカニズム



抗がん剤(GEM/5FU)は、抗腫瘍効果を発揮しつつ、
同時に「IL-1 β 発現を誘導」してしまうため、
腫瘍増殖を促進してしまう！

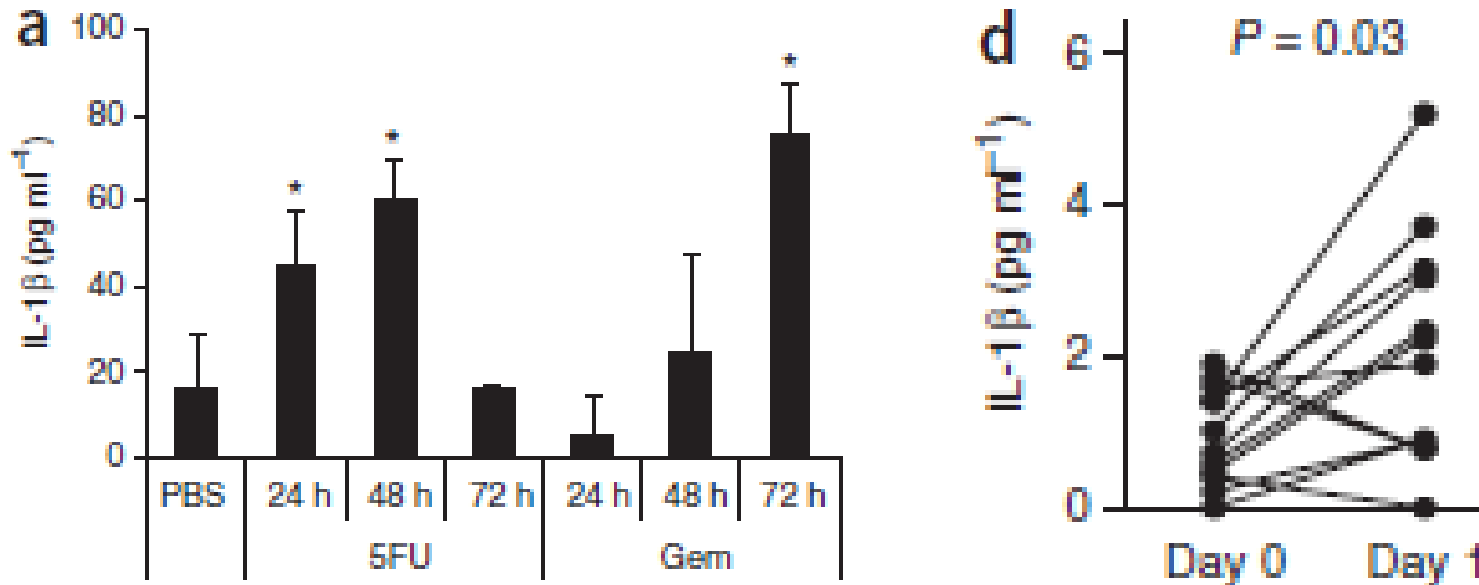
nature
medicine

Chemotherapy-triggered cathepsin B release in myeloid-derived suppressor cells activates the Nlrp3 inflammasome and promotes tumor growth

Mélanie Bruchard^{1,2,8}, Grégoire Mignot^{1,2,8}, Valentin Derangère^{1,2}, Fanny Chalmin^{1,2}, Angélique Chevriaux¹⁻³, Frédérique Végran^{1,2}, Wilfrid Boireau⁴, Benoit Simon⁴, Bernhard Ryffel⁵, Jean Louis Connat⁶, Jean Kanellopoulos⁷, François Martin^{1,2}, Cédric Rébé¹⁻³, Lionel Apetoh^{1-3,8} & François Ghiringhelli^{1-3,8}

Chemotherapeutic agents are widely used for cancer treatment. In addition to their direct cytotoxic effects, these agents harness the host's immune system, which contributes to their antitumor activity. Here we show that two clinically used chemotherapeutic agents, gemcitabine (Gem) and 5-fluorouracil (5FU), activate the NOD-like receptor family, pyrin domain containing-3 protein (Nlrp3)-dependent caspase-1 activation complex (termed the inflammasome) in myeloid-derived suppressor cells (MDSCs), leading to production of interleukin-1 β (IL-1 β), which curtails anticancer immunity. Chemotherapy-triggered IL-1 β secretion relied on lysosomal permeabilization and the release of cathepsin B, which bound to Nlrp3 and drove caspase-1 activation. MDSC-derived IL-1 β induced secretion of IL-17 by CD4⁺ T cells, which blunted the anticancer efficacy of the chemotherapy. Accordingly, Gem and 5FU exerted higher antitumor effects when tumors were established in *Nlrp3*^{-/-} or *Casp1*^{-/-} mice or wild-type mice treated with interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra). Altogether, these results identify how activation of the Nlrp3 inflammasome in MDSCs by 5FU and Gem limits the antitumor efficacy of these chemotherapeutic agents.

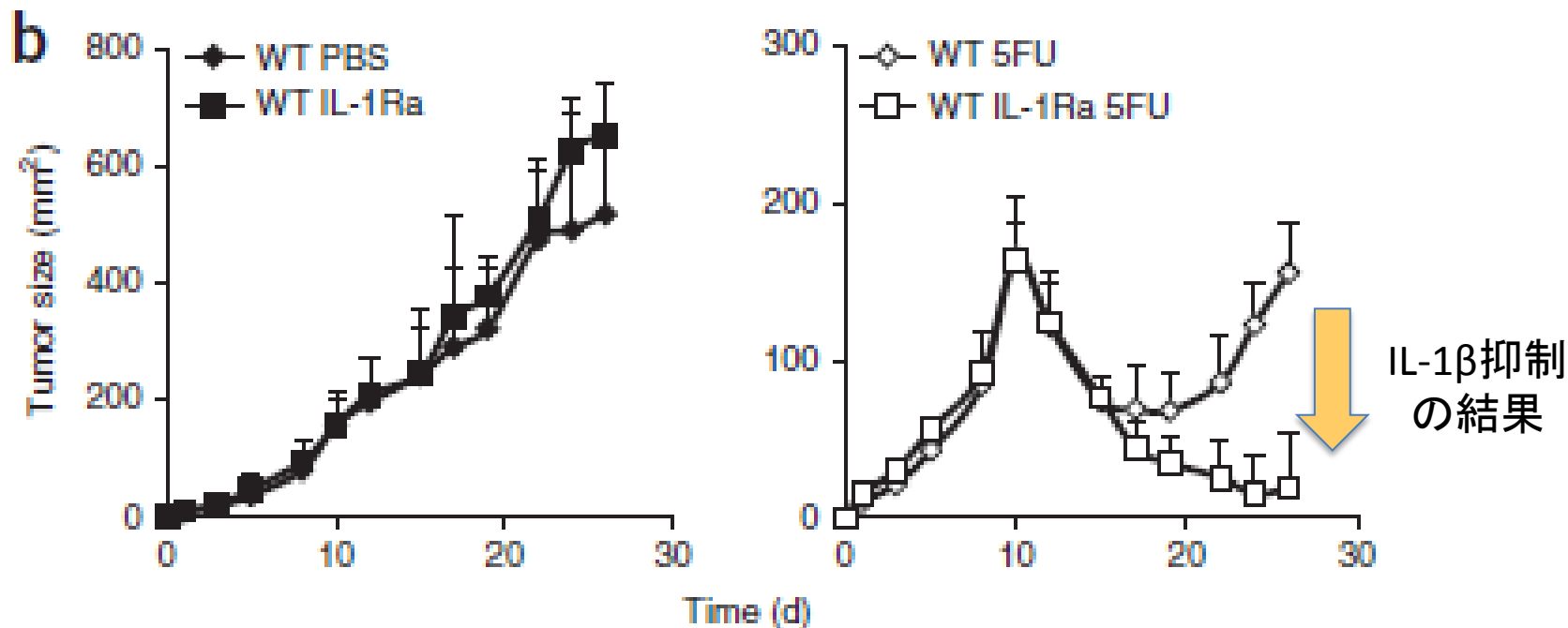
5FU and Gem promote the secretion of IL-1 β



(a) MDSCs from wild-type tumor-bearing mice treated with Gem or 5FU secreted IL-1 β .

(d) In the cohort of patients with metastatic colorectal cancer who were treated with 5FU-based chemotherapy, IL-1 β serum concentrations were increased in 9 out of 12 patients 24 h after 5FU administration ($P = 0.03$)

IL-1 β production restrains 5FU antitumor effect



Administration of anti IL-1 (IL-1Ra: Anakinra®) enhanced the antitumor efficacy of 5FU in the tumor-bearing model and the combination induced cure in 45% of the mice (Fig. b).

※IL-1Ra: Anakinra®: IL-1 レセプターアンタゴニスト(IL-1Ra)で、IL-1 が細胞表面の受容体と結合するのを阻害するIL-1 の特異的抑制物質。モル比で IL-1 の 50 ~ 100 倍以上の IL-1Ra が存在するとIL-1 の活性がブロックされる。
米国ですでに RA の保険適応を受けており(Anakinra〈アナキンラ〉、商品名キネレット、Amgen 社)、100mg の連日皮下投与で用いられている。

症例提示

(今回の臨床研究には不参加)

- 50代男性 進行膵臓癌、多発肝転移

PS2: 肝転移による癌性疼痛に対してモルヒネ使用中

<血液データ>

2013/4/2 WBC8870 Hb19.8 Plt16.2万 CRP1.86

⇒2013/5/2～抗がん剤(GEM+TS1)開始

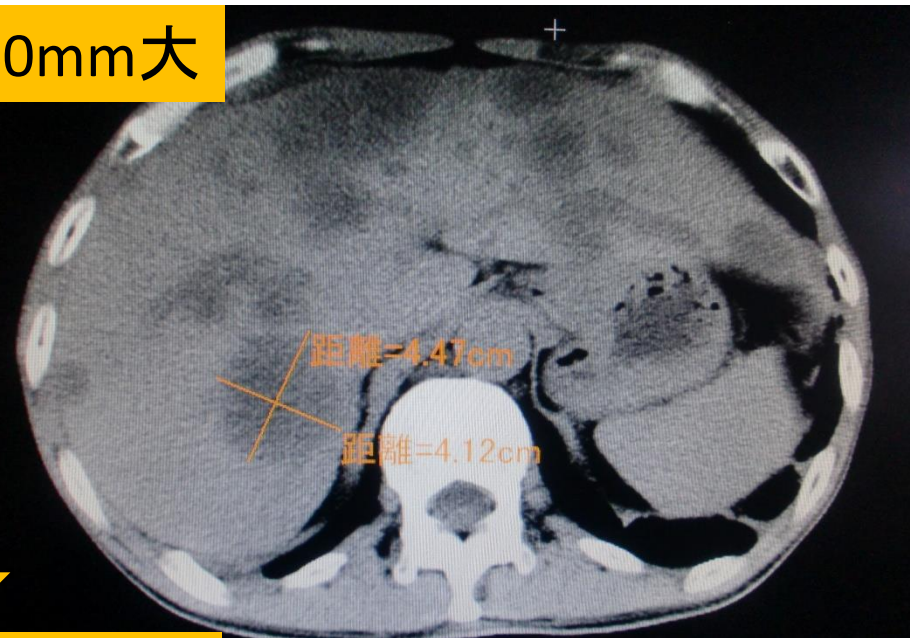
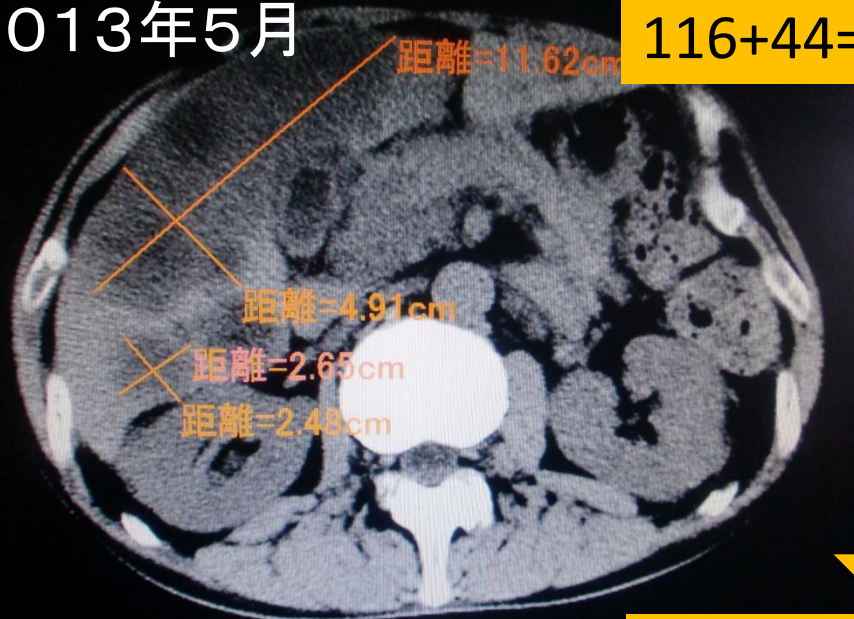
5/23～樹状細胞ワクチン開始

＋パワーフコイダン飲用開始

CT画像の変化

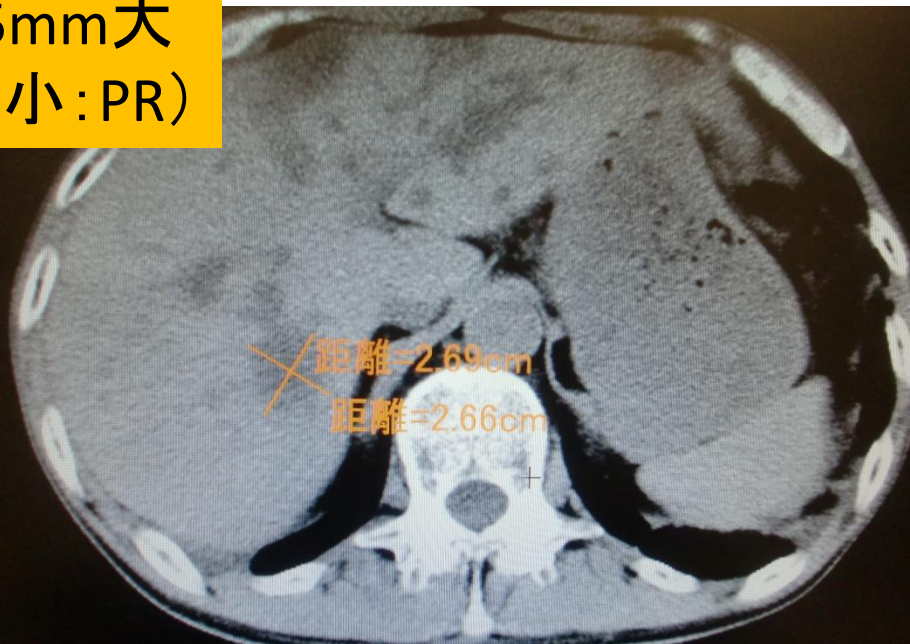
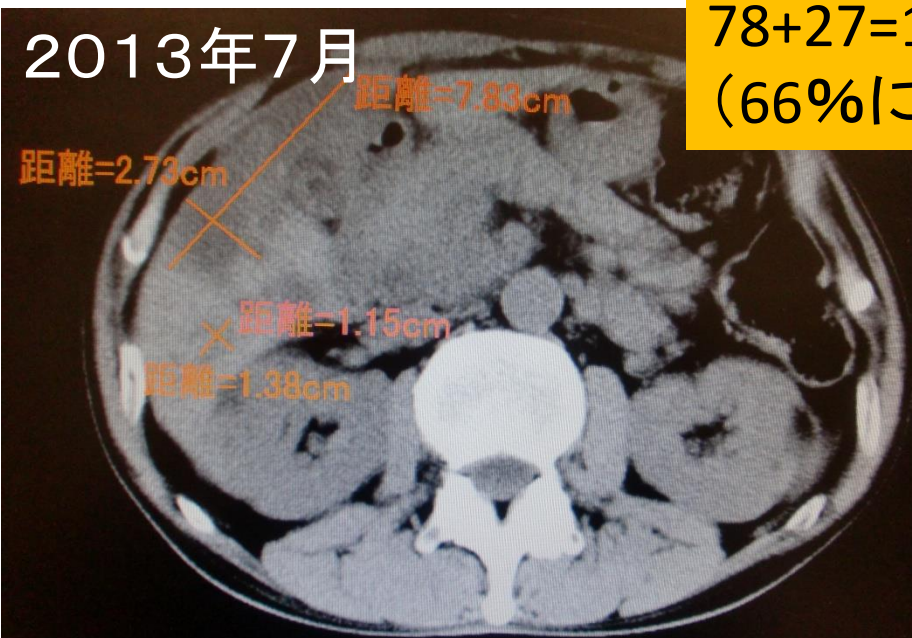
2013年5月

116+44=160mm大



2013年7月

78+27=105mm大
(66%に縮小: PR)



血液データの推移

- 2013年4月

WBC 8870 Hb 19.8 Plt 16.2万 CRP 1.86
(リンパ球割合3.5%)

- 2013年7月

WBC 5390 Hb 12.4 Plt 19.5万 CRP 0.55
(リンパ球割合26.5%)

抗がん剤(GEM/TS1)＋フコイダンにより、
白血球増加状態、慢性的なCRP高値が改善
すなわち、慢性炎症状態が改善されてきたのではないか？

この論文の考察最後には・・・

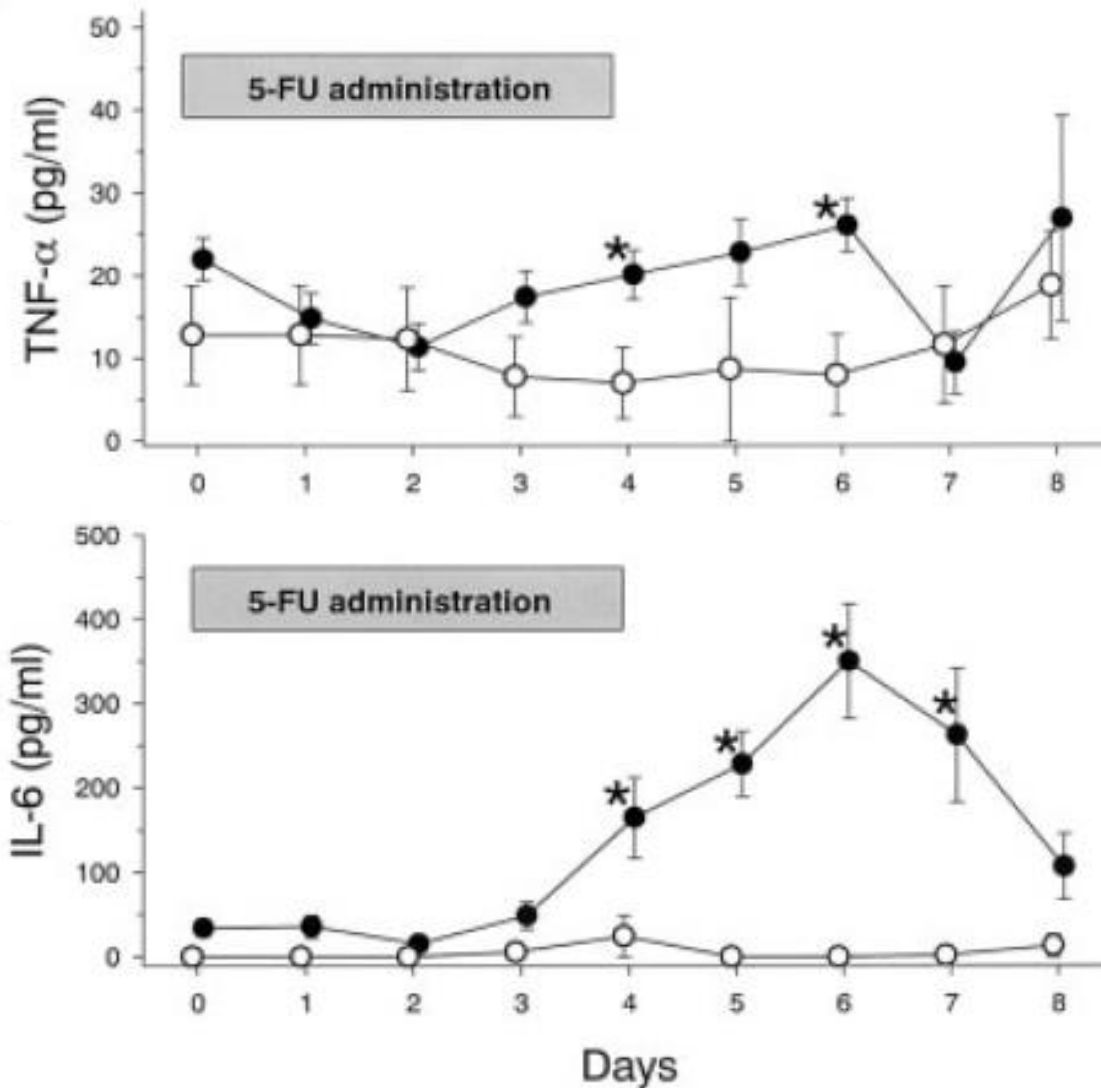
This report unravels a new mechanism of resistance to chemotherapy by highlighting the downside of two widely used anticancer cytotoxic agents, 5FU and Gem. Although these drugs induce MDSC killing and thus impede tumor-induced immunosuppression, they also mediate cathepsin B-dependent activation of the NLRP3 inflammasome. Consecutive IL-1 β release promotes a state of inflammation that enhances IL-17 production and accelerates tumor growth. As caspase-1 activation in MDSCs and IL-1 β production can also be detected in patients treated with 5FU for metastatic colon cancer, our work supports the use of inhibitors of IL-1 β or the NLRP3 inflammasome in combination with 5FU or Gem to enhance their efficacy.

すなわち、

抗がん剤(ここでは5FUとGEM)＋フコイダン(IL-1 β を減少させる目的)の併用の意義が免疫学的観点から、今後ますます期待されるようになるのではないか！

IL-6、TNF α も、Cx(5-FU)投与後、上昇する

b.



Filled circle, rats in the 5-FU group ($n=27$);

Unfilled circle, rats in the control group ($n=5$).

Int. J. Cancer: **107**, 303–308 (2003)

Fucoidan reduces the toxicities of chemotherapy for patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer

MASAHIDE IKEGUCHI¹, MANABU YAMAMOTO¹, YOSUKE ARAI¹, YOSHIHIKO MAETA¹,
KEIGO ASHIDA¹, KUNYUKI KATANO¹, YASUNARI MIKI² and TAKAYUKI KIMURA²

¹Department of Surgery, Division of Surgical Oncology, Faculty of Medicine, Tottori University,
Yonago 683-8504; ²Marine Products Kimuraya, Co., Ltd., Sakaiminato 684-0072, Japan

Received September 27, 2010; Accepted January 4, 2011

DOI: 10.3892/ol.2011.254

Abstract. Combination chemotherapy with oxaliplatin plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFOX) or irinotecan plus 5-fluorouracil/leucovorin (FOLFIRI) has become a standard regimen for advanced or recurrent colorectal cancer. Numerous studies have reported that long-term use of FOLFOX or FOLFIRI leads to better survival for these patients. Thus, control of the toxicity of these drugs may be crucial to prolonging survival. Fucoidan is one of the major sulfated polysaccharides of brown seaweeds and exhibits a wide range of biological activities. In the present study, we analyzed the effect of fucoidan on suppressing the toxicity of anti-cancer drugs. A total of 20 patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer scheduled to undergo treatment with FOLFOX or FOLFIRI were randomly allocated into a fucoidan treatment group (n=10) and a control group without fucoidan treatment (n=10). Results showed that fucoidan regulated the occurrence

(LV) (FOLFOX) or irinotecan plus 5-FU/LV (FOLFIRI) has become the standard regimen for advanced or recurrent colorectal cancer, and a high response rate has been reported (1-3). However, FOLFOX and FOLFIRI are associated with severe toxicity, such as nausea, vomiting, stomatitis, diarrhea, fatigue, neutropenia, anemia, thrombocytopenia and liver dysfunction. A number of patients discontinue these effective chemotherapies due to toxicity. Thus, the prognosis of patients with unresectable advanced or recurrent colorectal cancer remains low despite advances in chemotherapeutic drugs.

To reduce the toxicity of chemotherapeutic drugs, various types of drugs or dietary supplements have been introduced (4-6). Among these supplements, fucoidan has been reported to exhibit anti-inflammatory, antiviral and anti-tumor activities (7-9). Fucoidan is a sulfated polysaccharide found mainly in various species of brown seaweeds such as kombu, wakame,

進行大腸癌患者に対する、 Cx＋フコイダンでの臨床比較試験

- Cxの副作用のうち倦怠感が、フコイダン群で有意に改善 ($p=0.019$)
- 生存期間で、フコイダン群の方が優れている傾向 ($p=0.314$)

Table II. Major adverse events.^a

	+ Fucoidan	- Fucoidan	P-value
No. of patients	10	10	
Leukocytopenia	1	0	0.305
Neutropenia	3	4	0.639
Anemia	2	1	0.531
Thrombocytopenia	0	2	0.136
Nausea	1	1	1.000
Diarrhea	1	2	0.531
Stomatitis	3	1	0.264
Fatigue	1	6	0.019
Peripheral neuropathy	3	5	0.361
Liver dysfunction	0	2	0.136

^aAdverse events ≥ 2 .

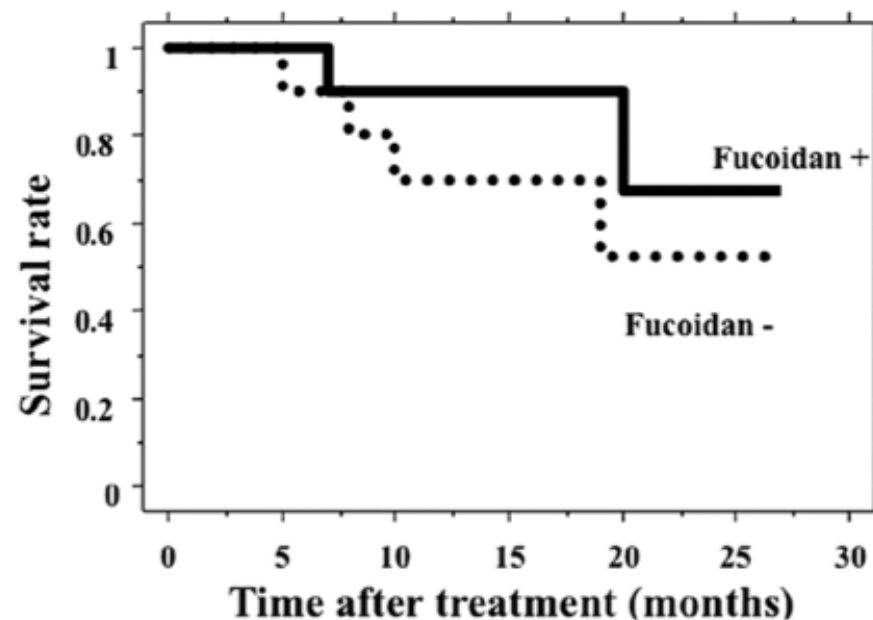


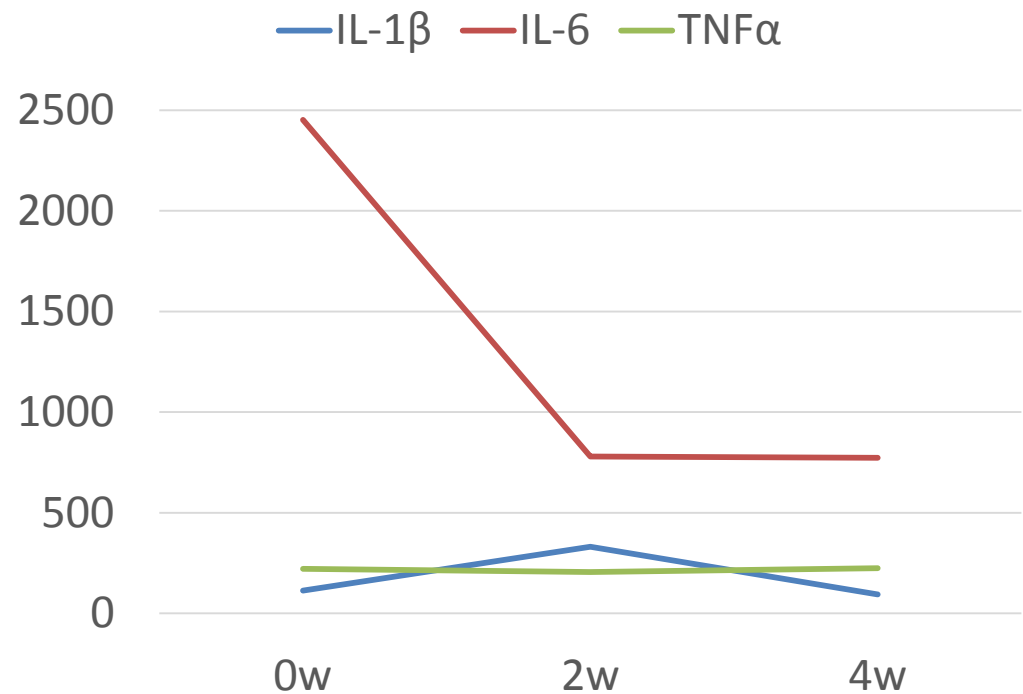
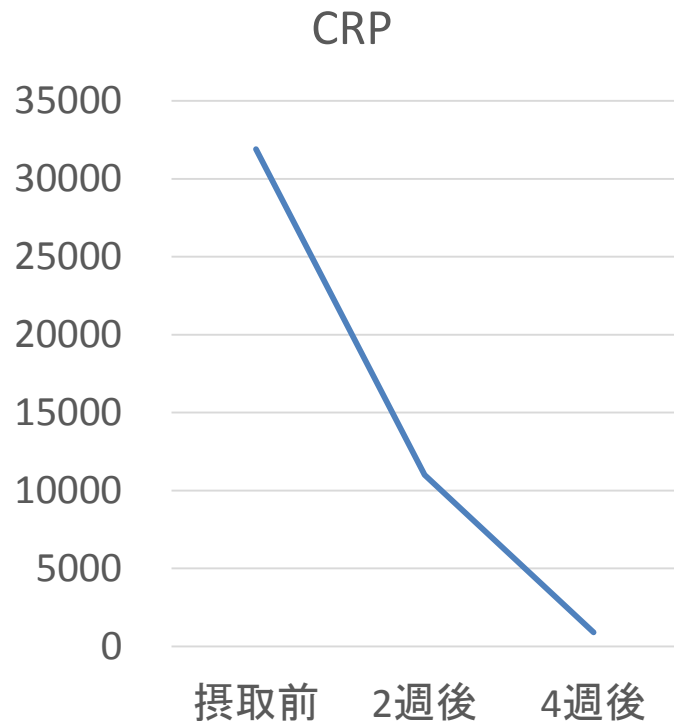
Figure 1. Survival curves of advanced or recurrent colorectal cancer patients. Solid line, survival curve of 10 patients who received fucoidan treatment. Dotted line, survival curve of 10 patients who did not receive fucoidan treatment. The difference was not significant ($P=0.314$).

まとめ

- 今回の研究からLMFは、炎症反応に関わるサイトカイン(IL-1 β 、IL-6、TNF- α)を短期間に減少させる可能性が示唆された。
- 今回対象となった患者群において、劇的な腫瘍縮小はみられなかったが、上記メカニズムをもつアプローチを抗がん剤治療と併用することにより、炎症性サイトカインが関与する副作用の改善や、抗腫瘍効果を高める可能性がある。

CRP低下著効症例①: 0001-0003

0001-003	53才	M	直腸癌(ステージⅢb)
S36.6.22生			
骨転移、リンパ節転移、抗がん剤治療中			
H26.2.24	フコイダン開始 (CRP:31900)	CEA	1210
H26.3.31	次第に食欲回復	CEA	182.8 ↓



CRP低下著効症例②: 0003-0003

52才男性 膵臓癌、術後再発、腹膜播種

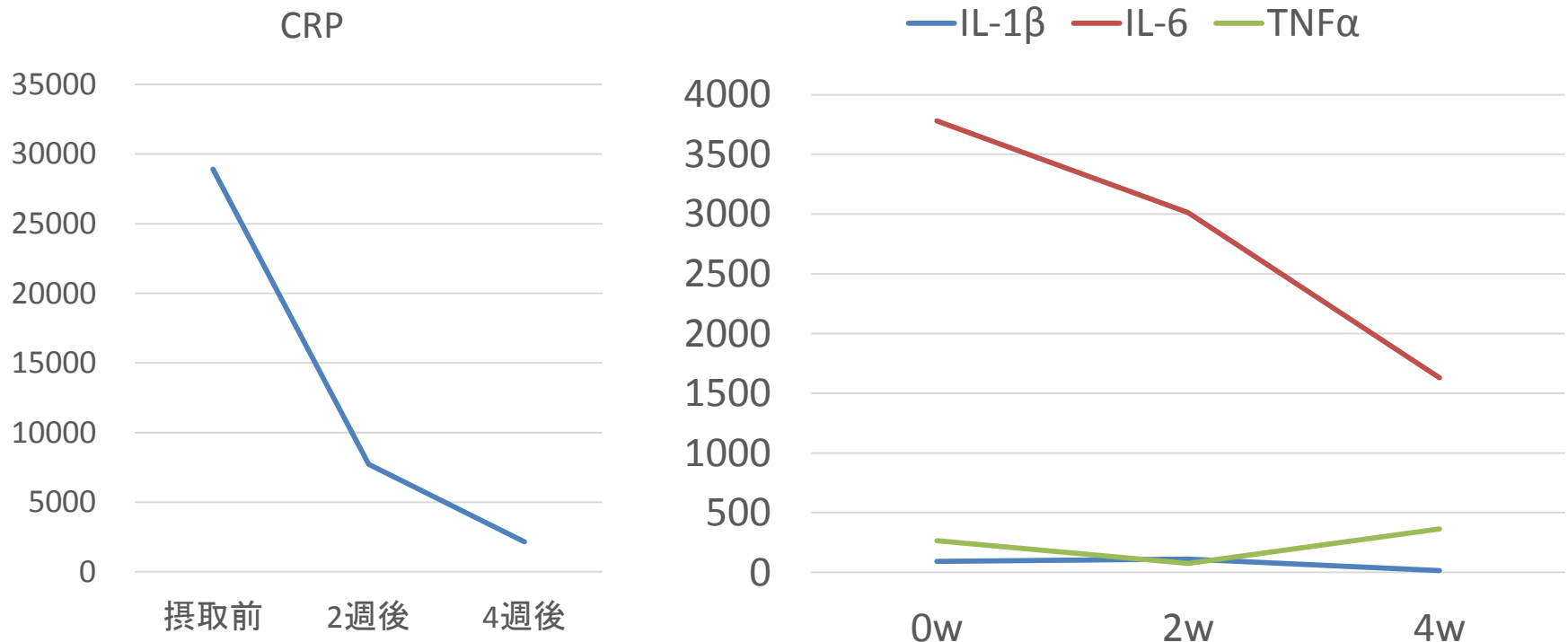
2012年3月 ope＋術後補助化学療法(GEM)

2013年2月 CA19-9増加傾向にてCx変更(GEM→TS-1)

2014年2月 CTにて腹膜播種指摘され、TS-1にGEM併用開始

5月～フコイダン開始(CRP:28900):

その後、腫瘍マーカーは増加傾向



CRP低下著効症例③: 0010-0007

18才男性 小円形細胞肉腫 術後再発(肺転移)

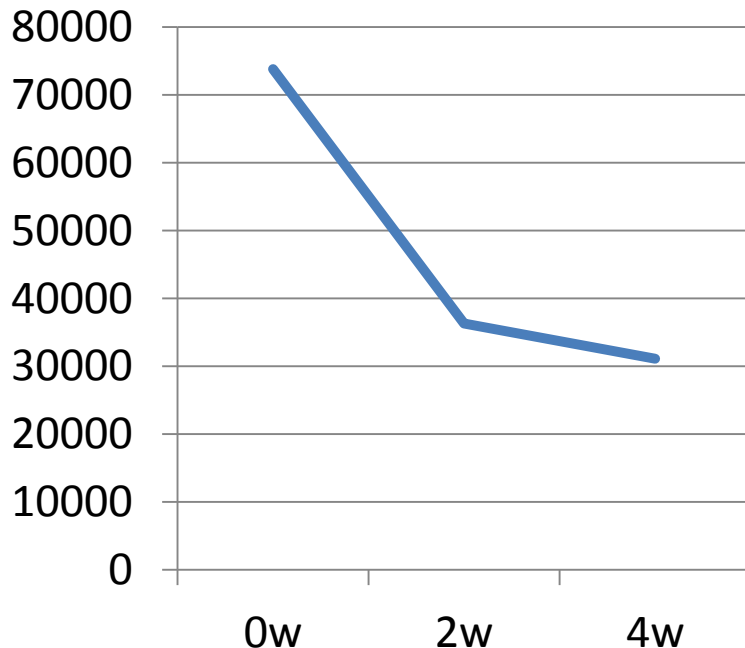
術後、肺転移再発

→2014.01 ヴォトリエント開始もPD傾向

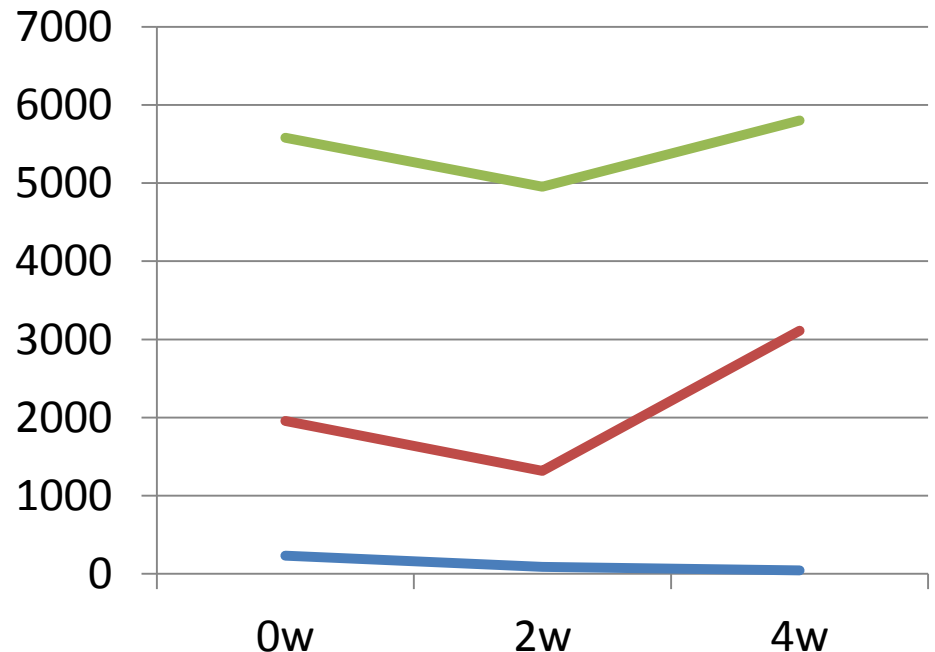
2014.07 樹状細胞ワクチン開始

2014.10 フコイダン臨床試験開始(高感度CRP:73800)

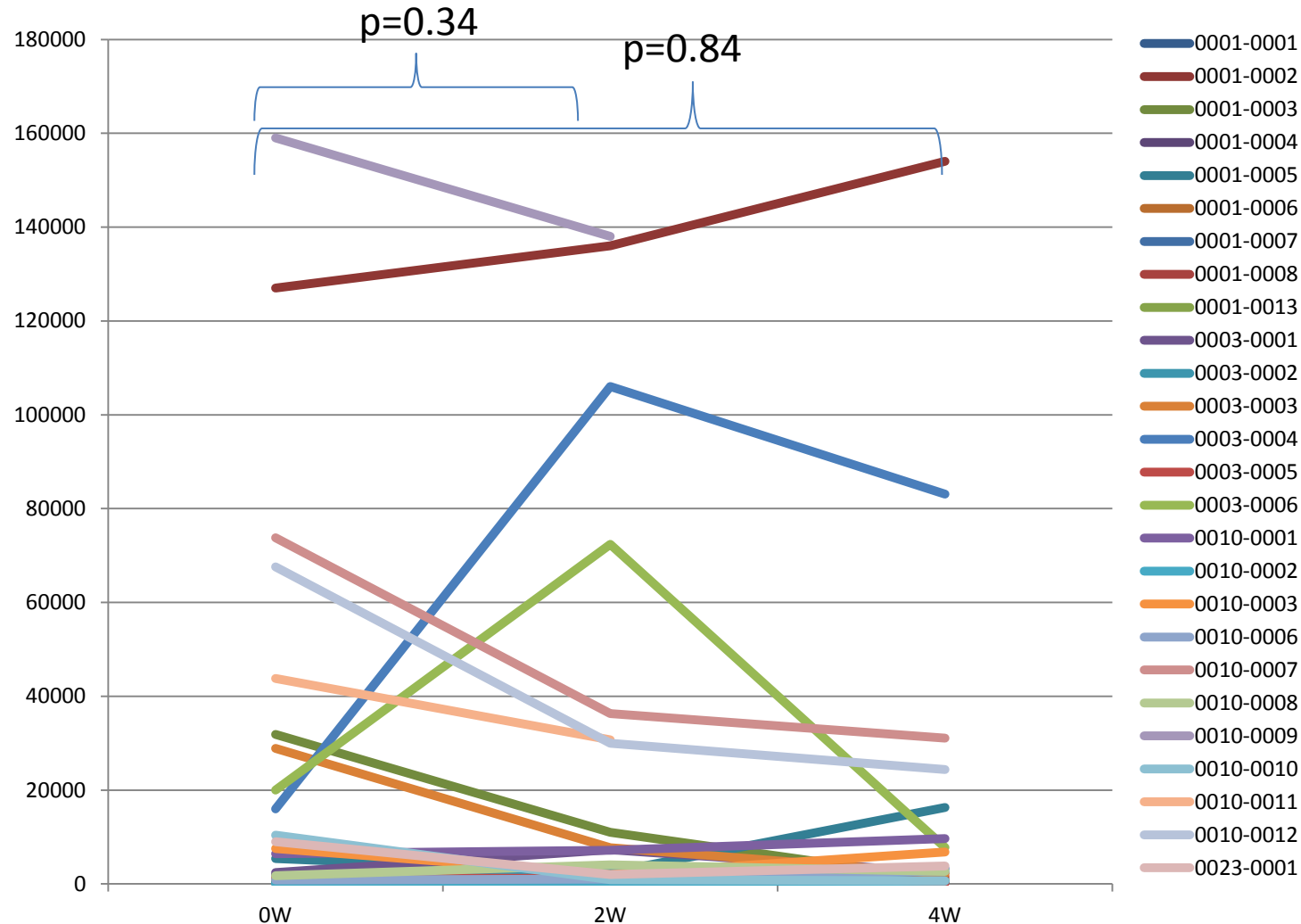
CRP



IL-1beta IL-6 TNF-alpha

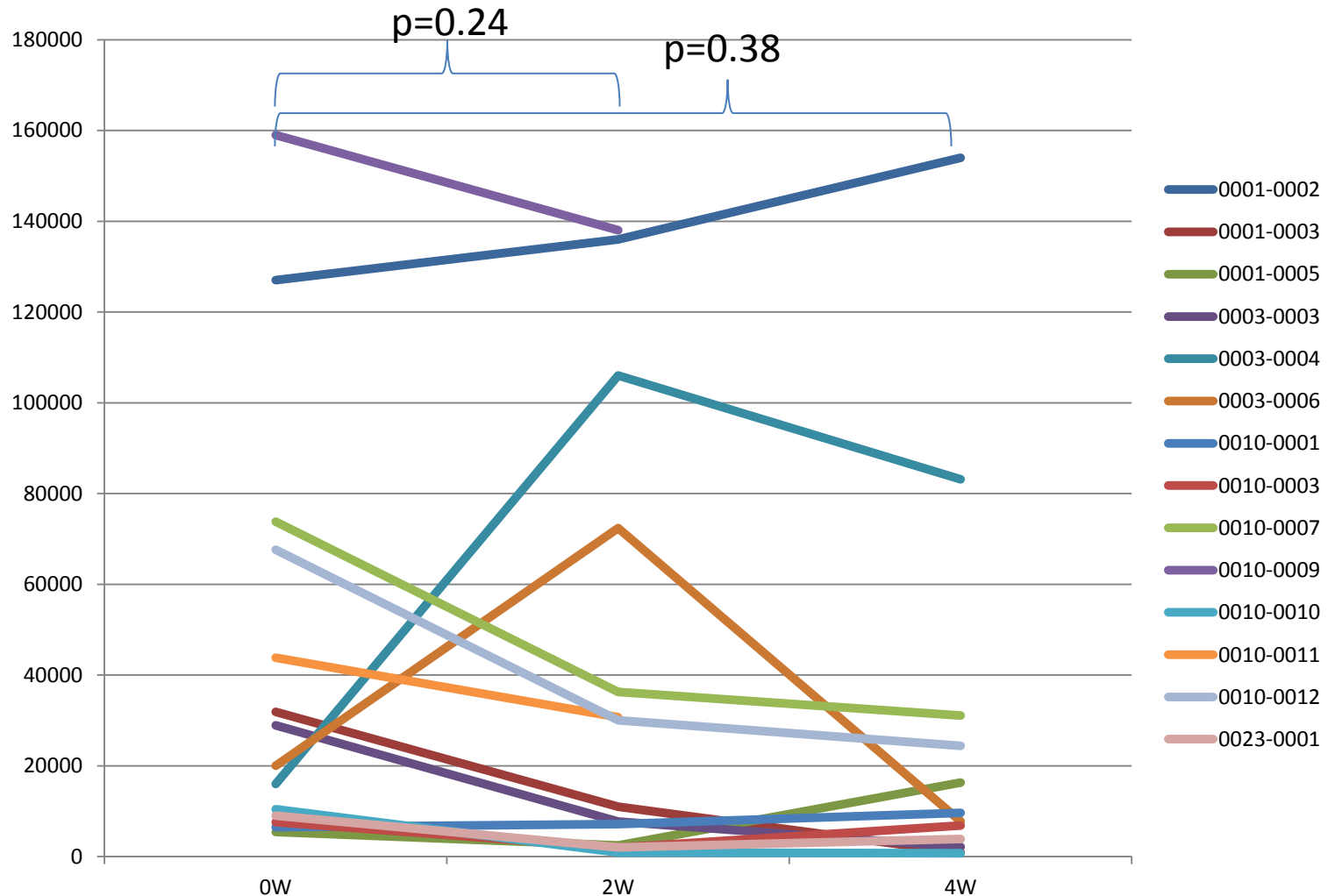


高感度CRP推移(例:1000ng/ml=0.1mg/dl):全26名



開始後2週間での「CRP」改善率: 57.7% (15/26人)
※ただし、統計学的有意差はなし。

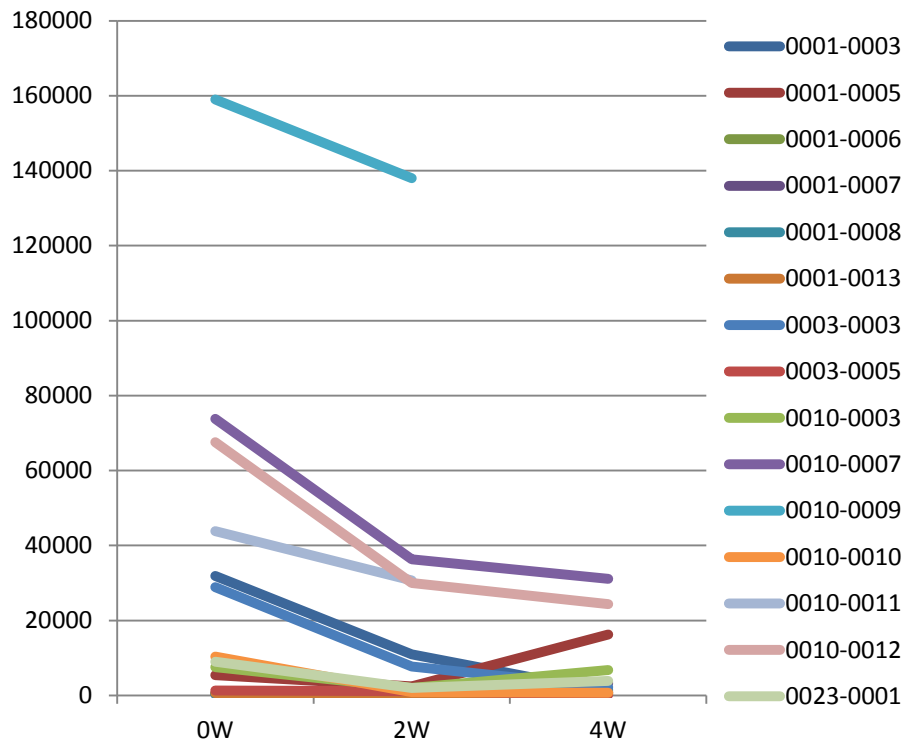
CRP高値群(>5000ng/ml): 14症例



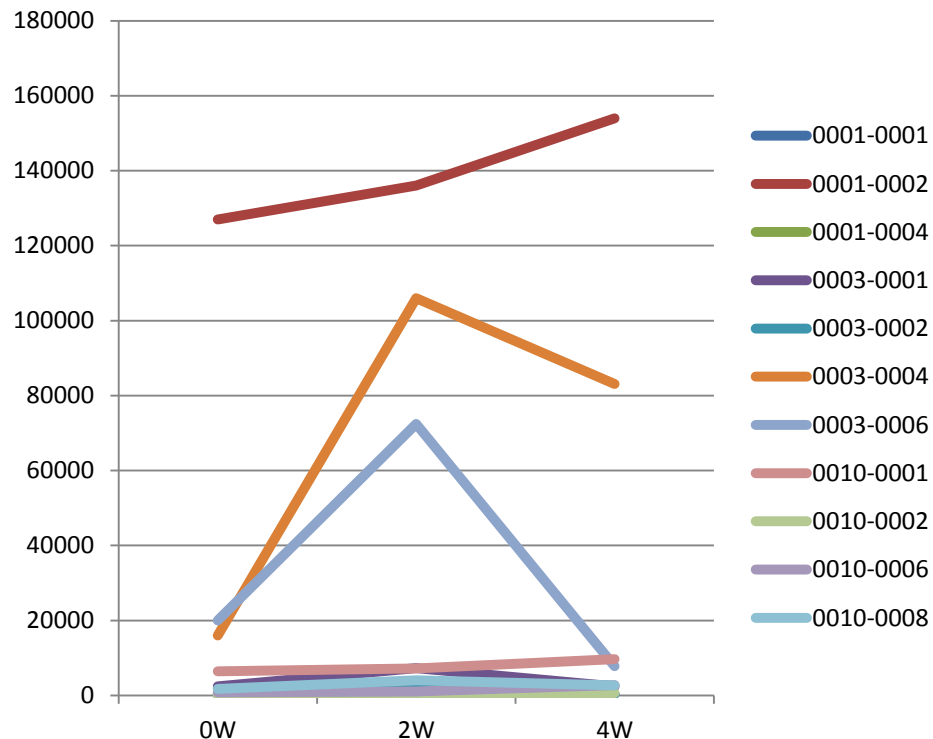
開始後2週間での「CRP」改善率: 71.4% (10/14人)
→CRPが高い群でCRP改善率はやや高い傾向だが、有意差なし

「CRP」の当初2週間の反応性での比較

「CRP」が2週間で減少した15症例
(いわゆる"Responder"群)



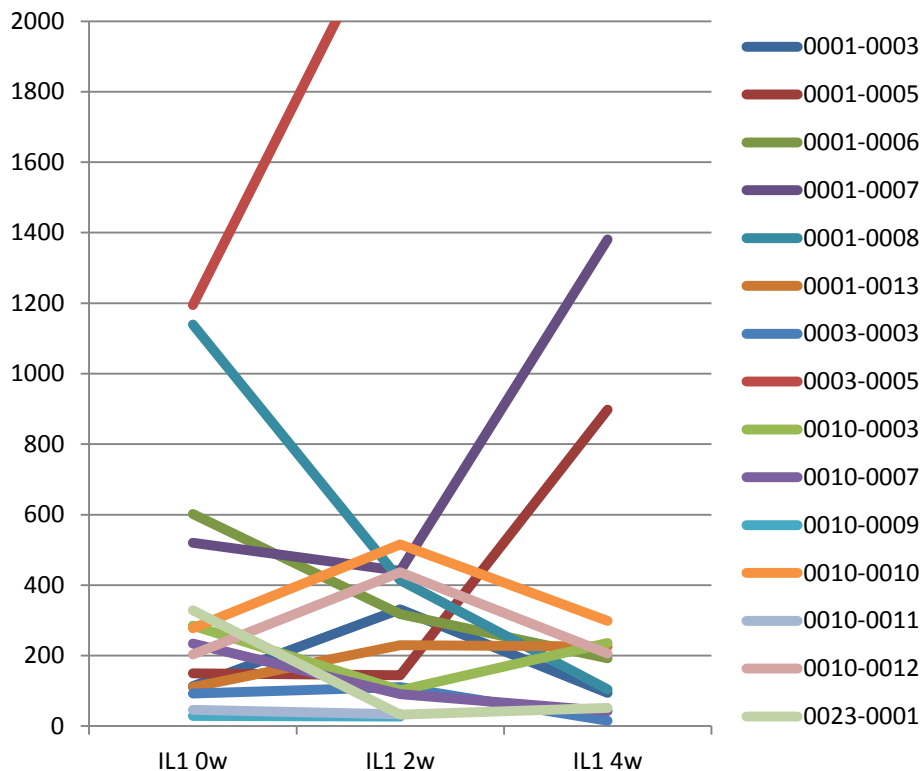
「CRP」が2週間で減少しなかった11症例
(いわゆる"non-Responder"群)



「治療前CRP値」で
フコイダン開始後の反応性予測は困難そう

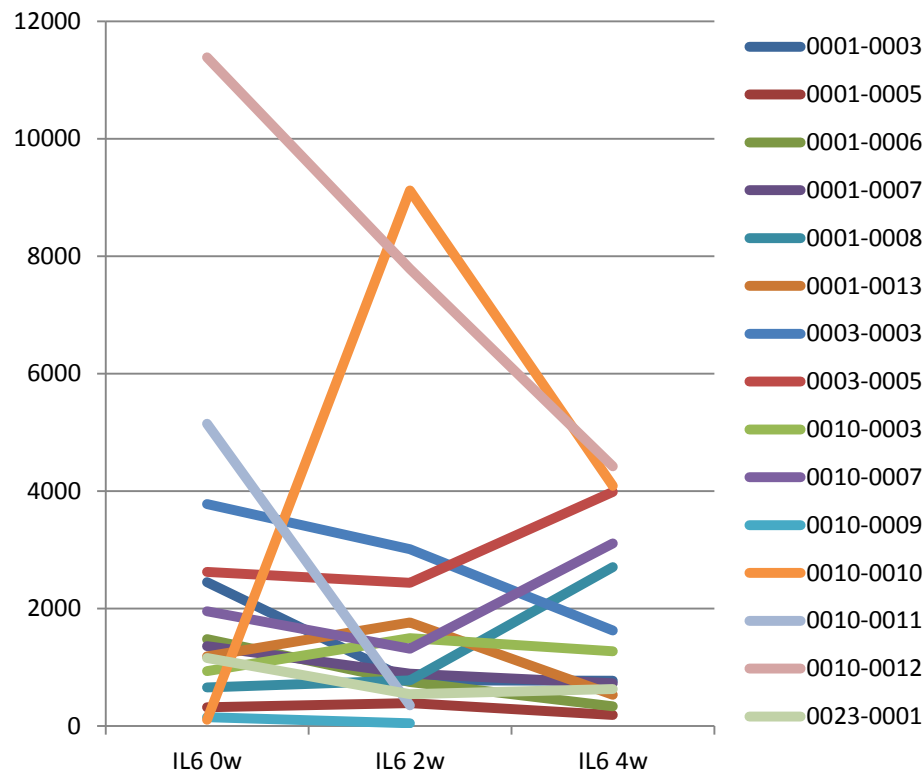
「CRP低下群 (Responder)」におけるサイトカイン推移

<IL-1 β >



IL-1 β 低下率60% (9名/15名中)

<IL-6>

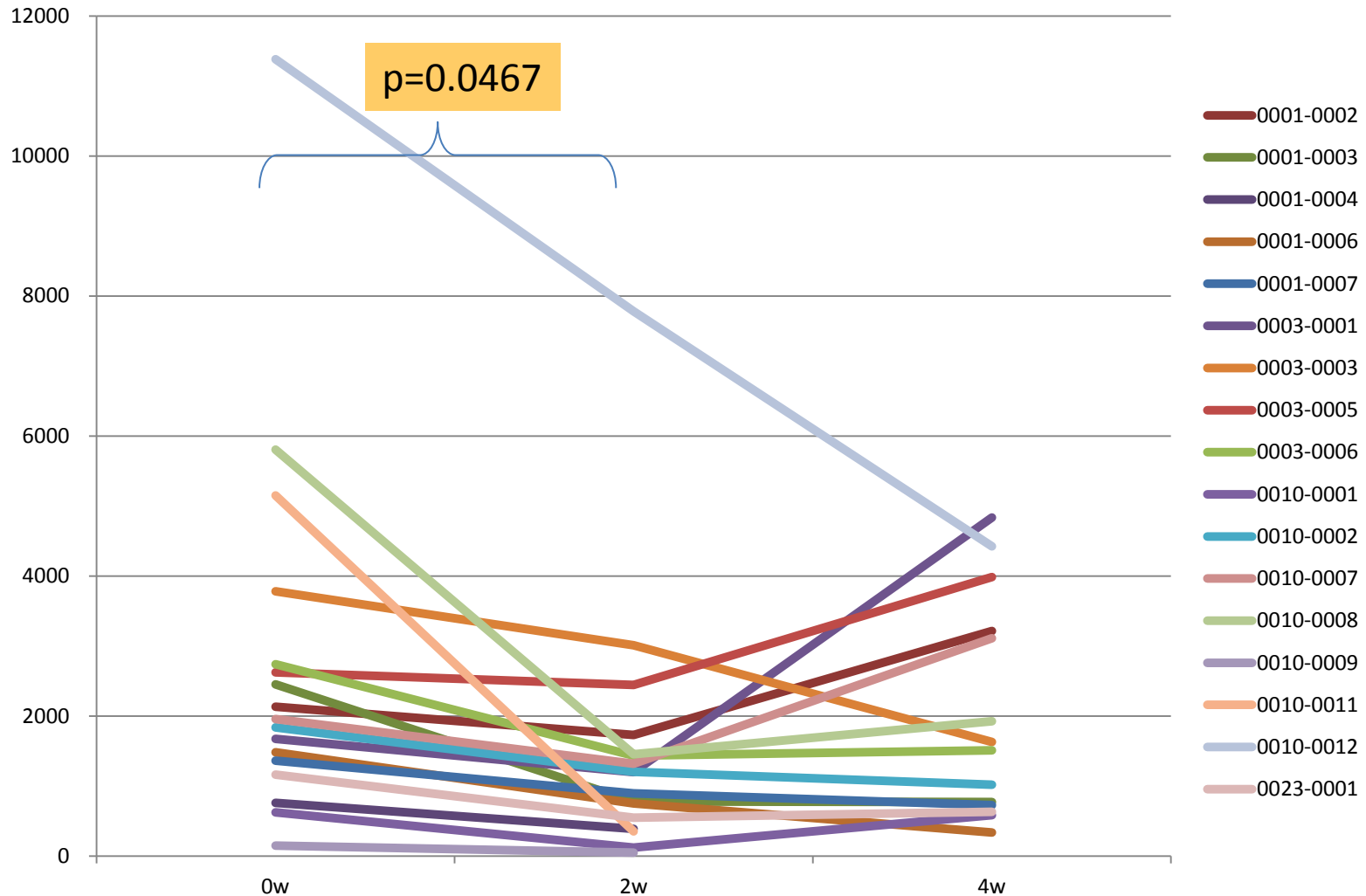


IL-6低下率67% (10名/15名中)

IL-1 β もしくはIL-6どちらか一方でも低下した率: 87% (13名/15名中)

IL-1 β かつIL-6ともに低下した率: 40% (6名/15名中)

<全症例における、IL-6推移>

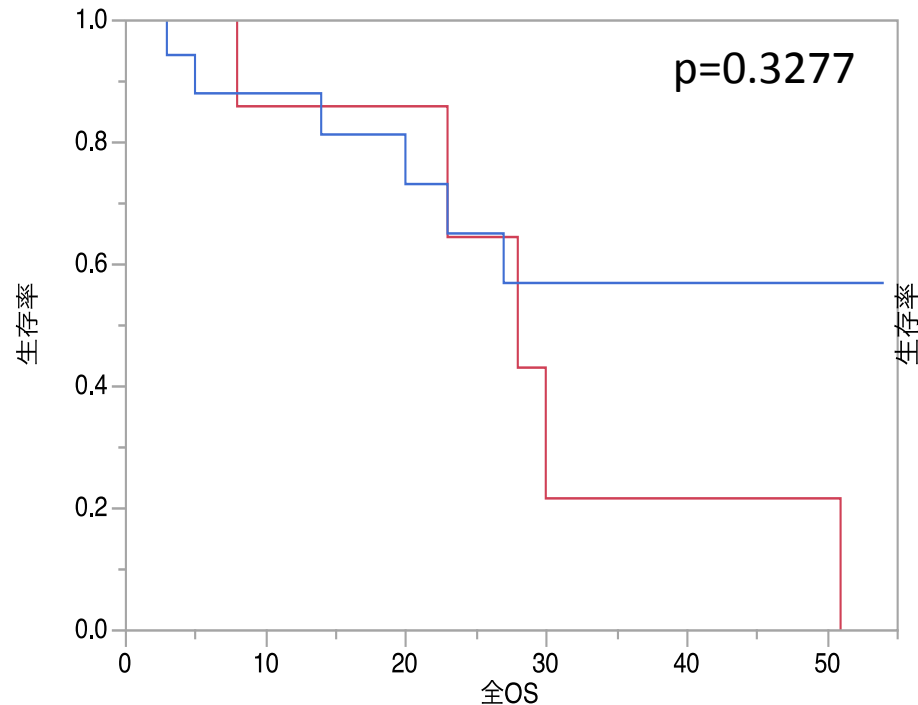


開始後2週間での「IL-6」改善率: 65.4% (17/26人)
※統計学的有意差あり! ($p < 0.05$)

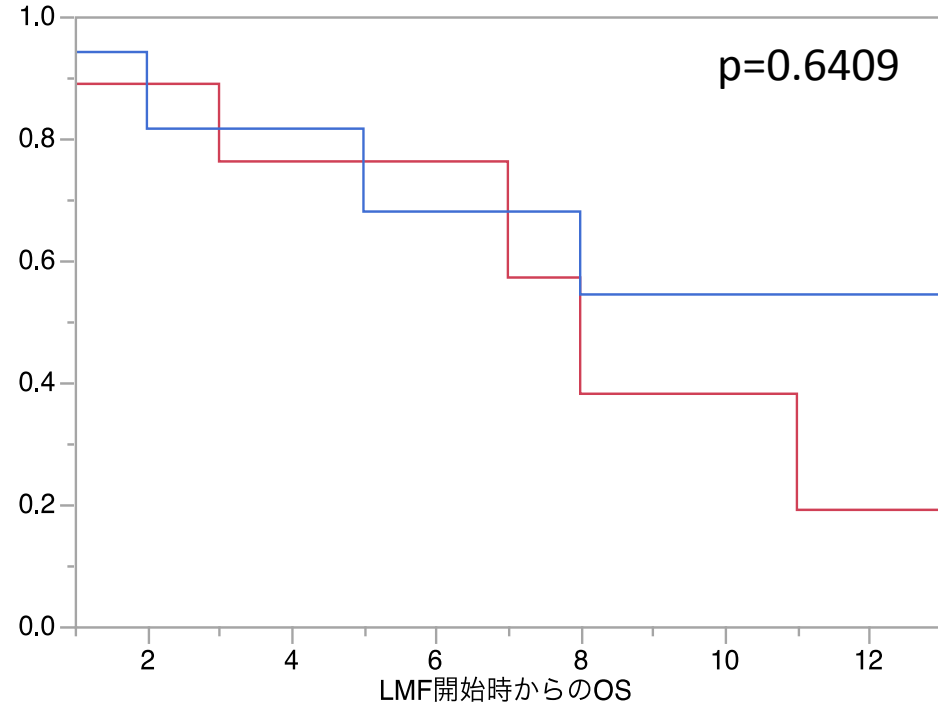
IL-6反応性とOS

— IL-6 non-responder
— IL-6 responder

全OS



LMF開始時からのOS

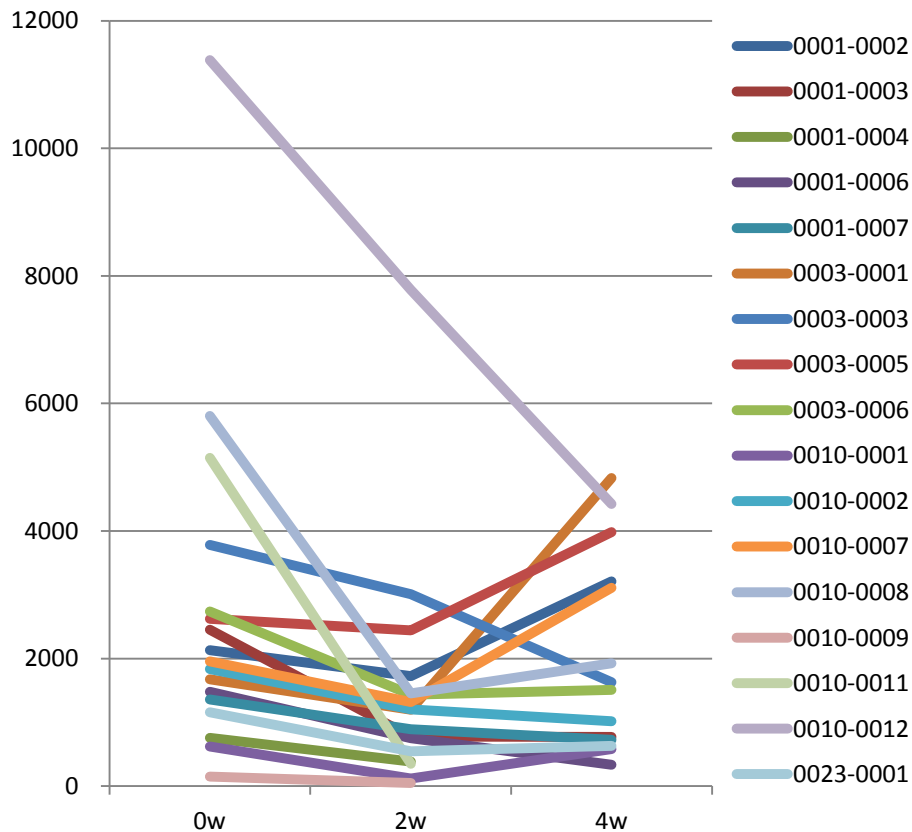


LMFによるIL-6低下を認めた患者群の方が、経過は良い傾向？

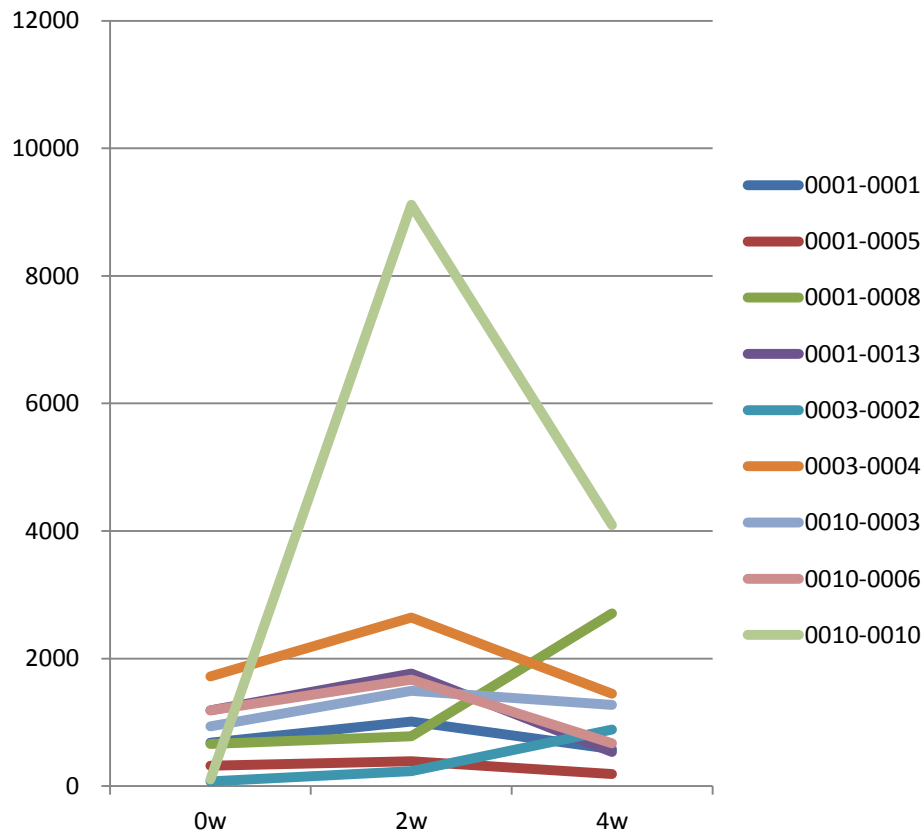
ただし、現時点で平均観察期間は、未だ5ヶ月程度に過ぎないため、引き続き要観察

「IL-6」の当初2週間の反応性での比較

「IL-6」が2週間で減少した17症例
(いわゆる"Responder"群)



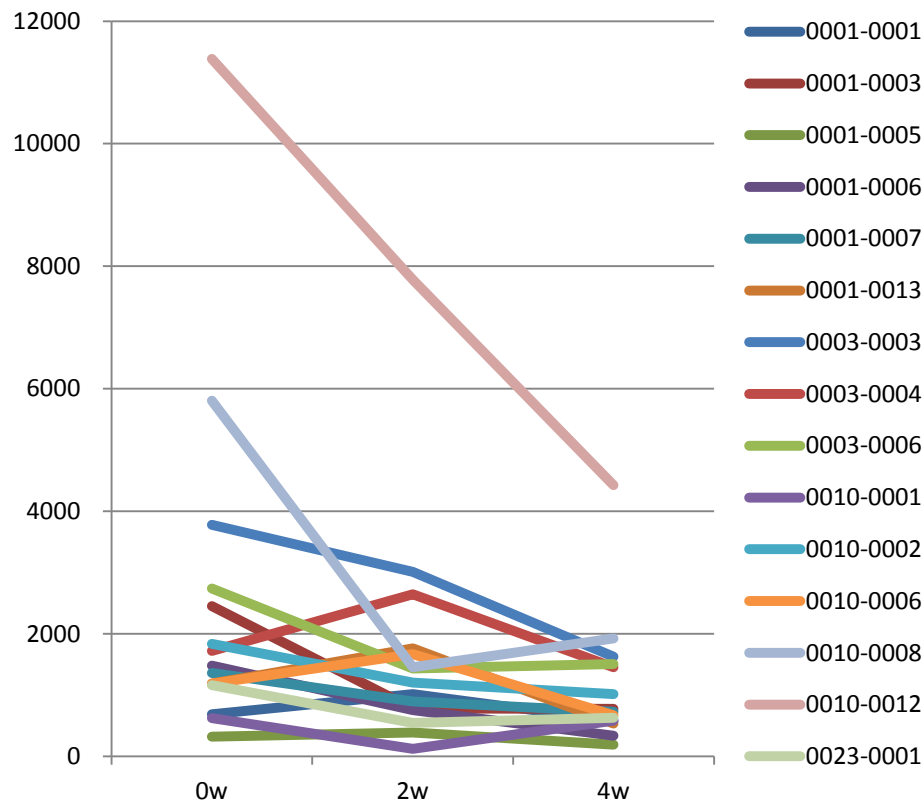
「IL-6」が2週間で減少しなかった9症例
(いわゆる"non-Responder"群)



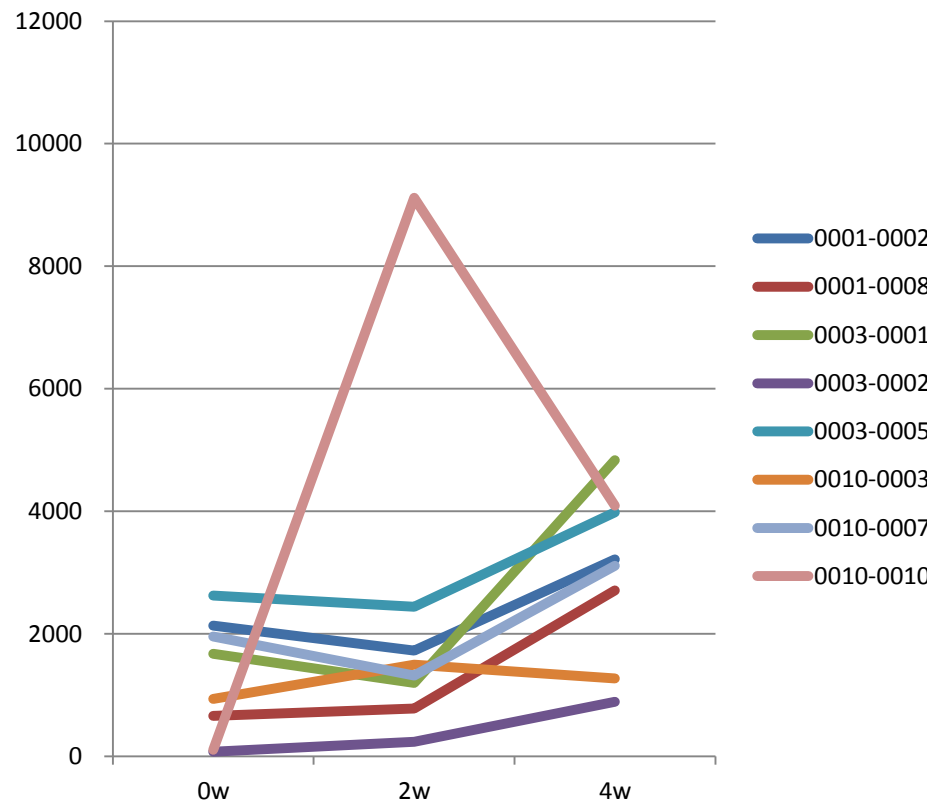
「治療前IL-6値」でフコイダン開始後の反応性予測はできるか？

「IL-6」の当初4週間の反応性での比較

「IL-6」が4週間で減少した15症例
(いわゆる"Responder"群)

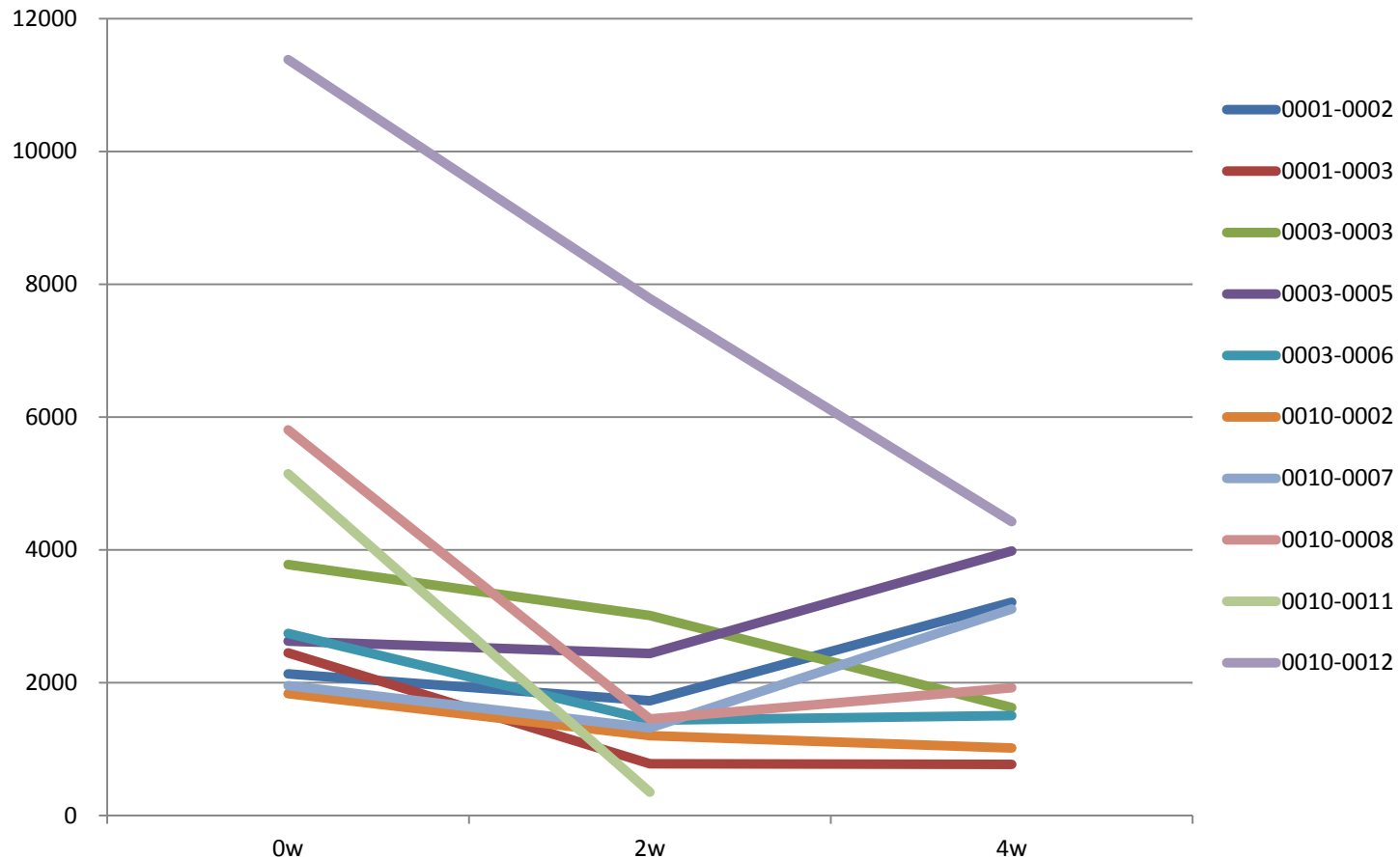


「IL-6」が4週間で減少しなかった8症例
(いわゆる"non-Responder"群)



「治療前IL-6値」でフコイダン開始後の反応性予測はできるか？

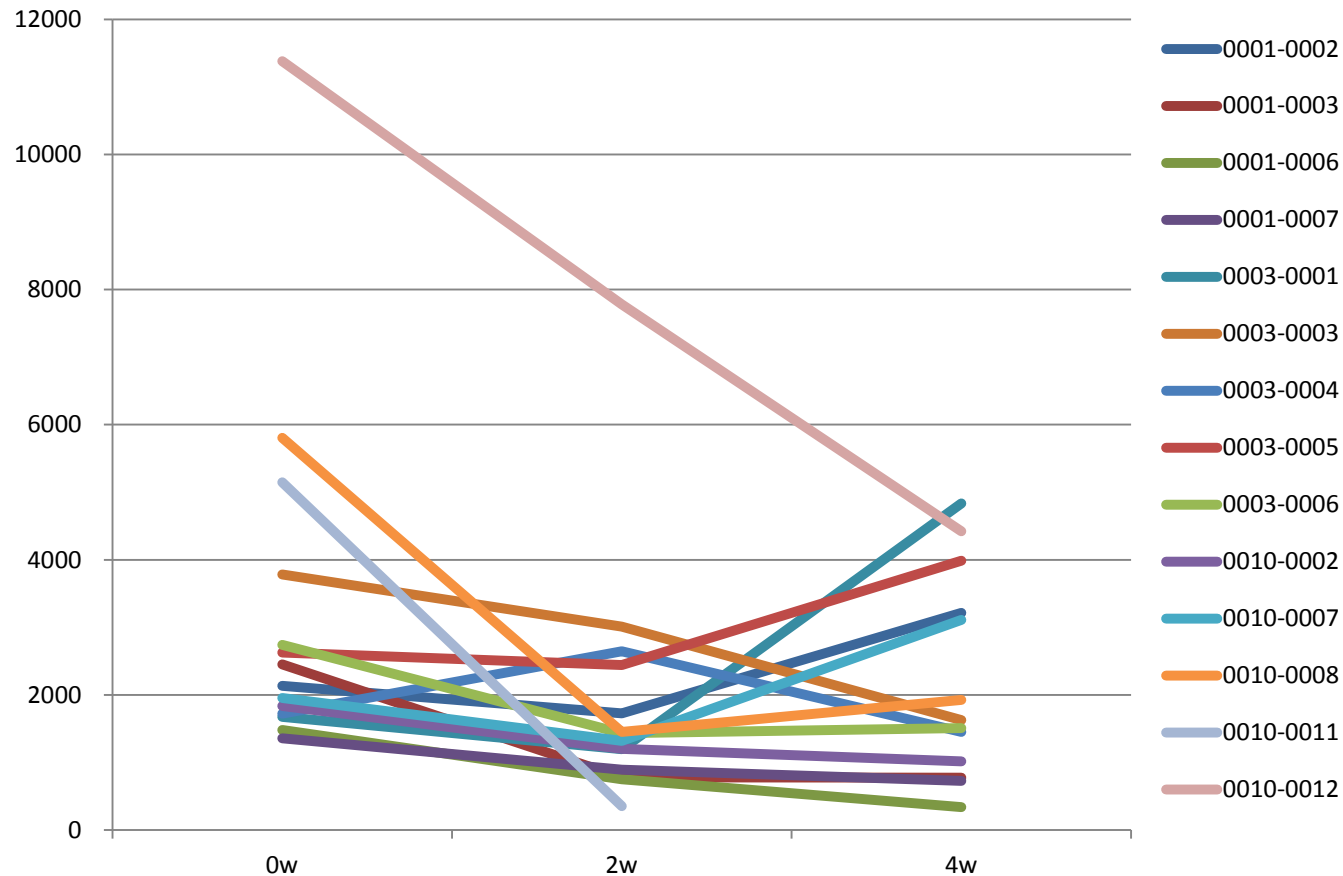
「治療前“IL-6”値＞1800」の症例だけでみると・・・



開始後2週間での「IL-6」改善率： 100%（10／10人）

➤ カットオフ値「治療前IL-6＞1800」だと、ROC曲線で感度59%

「治療前“IL-6”値＞ 1 300」の症例だけでみると・・・

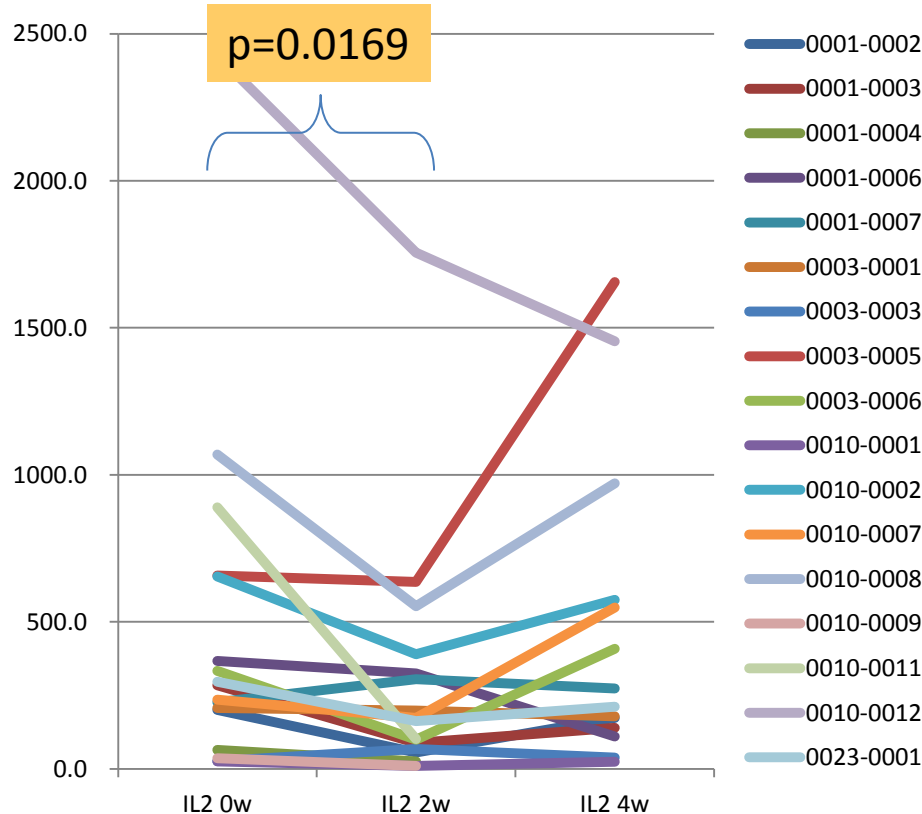


開始後2週間での「IL-6」改善率： 92. 8% （13／14人）

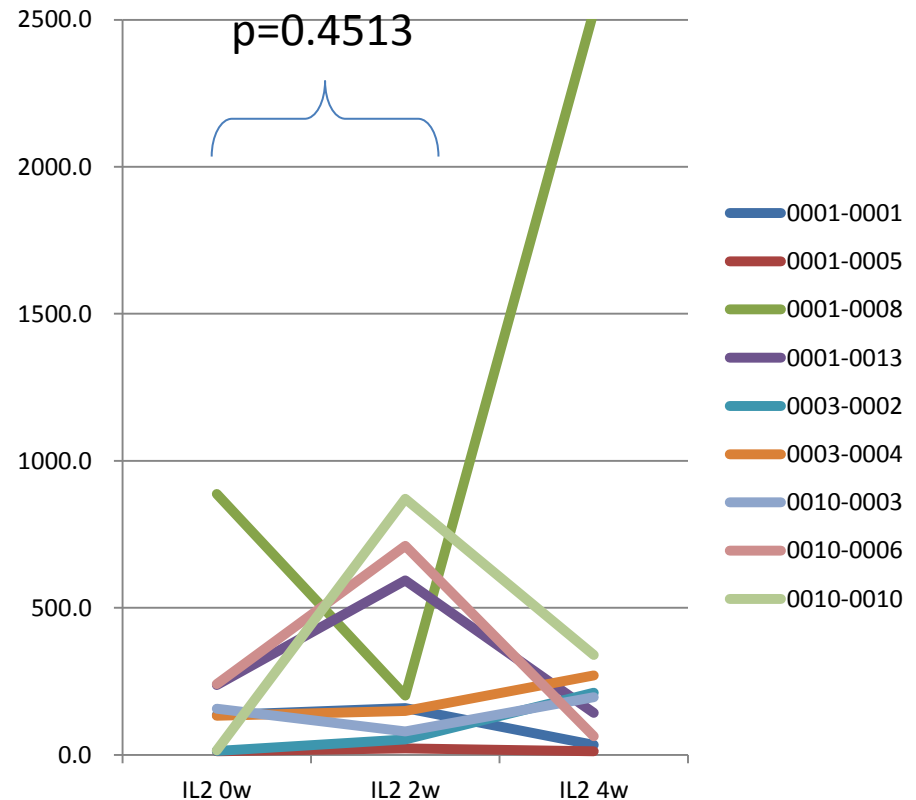
➤ カットオフ値「治療前IL-6＞1300」だと、ROC曲線で感度76%

「IL-6 responder/non-responder」での 「IL-2」推移比較

「IL-6」が2週間で減少した17症例
(いわゆる「Responder」群)

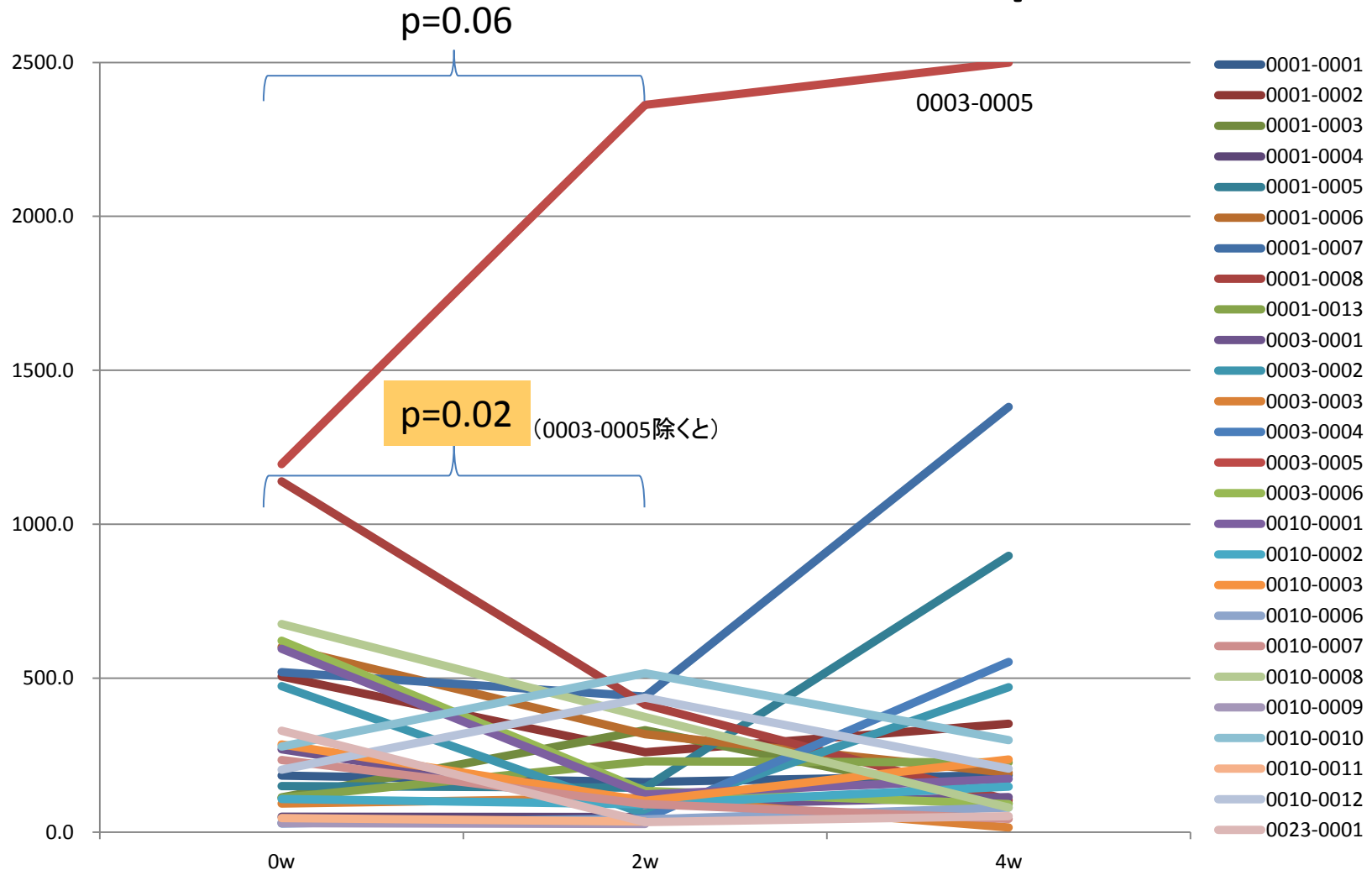


「IL-6」が2週間で減少しなかった9症例
(いわゆる「non-Responder」群)



「IL-6 responder群」では、IL-2も同様に減少
(統計学的有意差あり)

<全症例における、IL-1 β 推移>

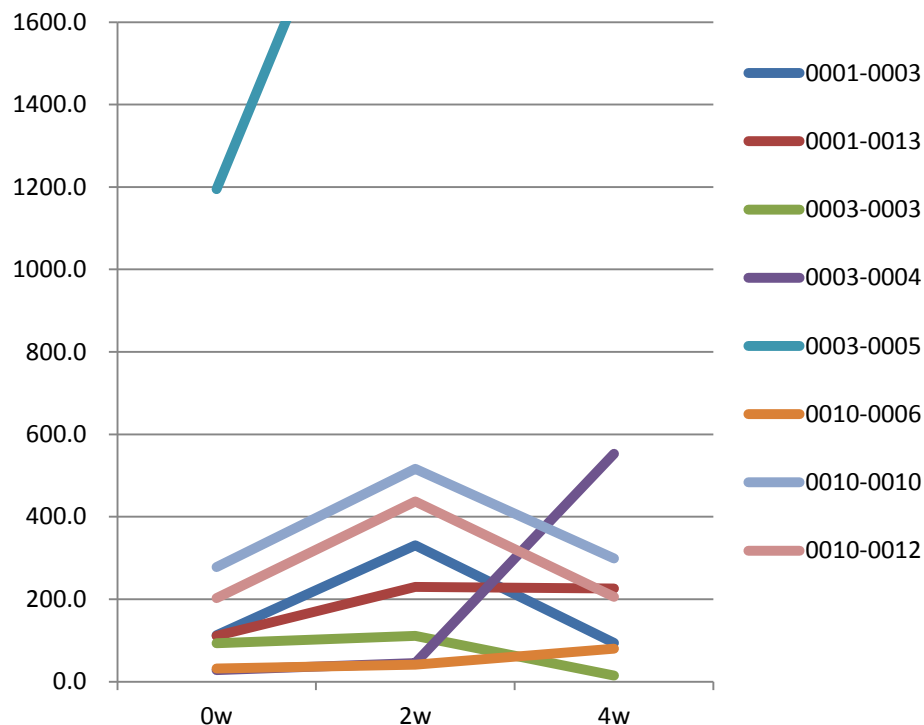
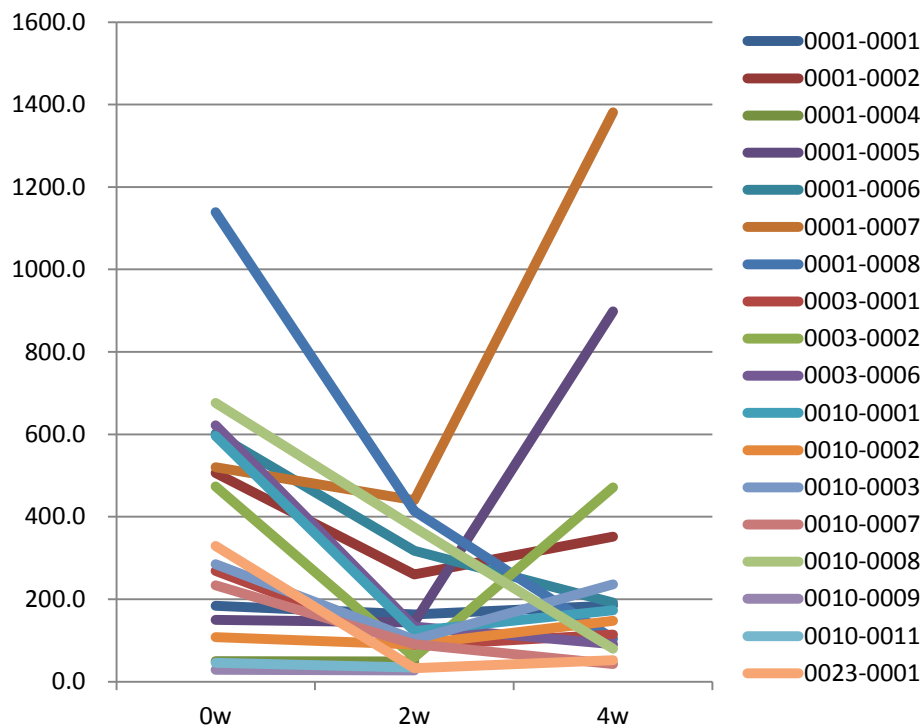


開始後2週間での「IL-1 β 」改善率: 69. 2% (18 / 26人)
※統計学的有意差なし(ただし、1例除くと有意差あり!)

「IL-1 β 」の当初2週間の反応性での比較

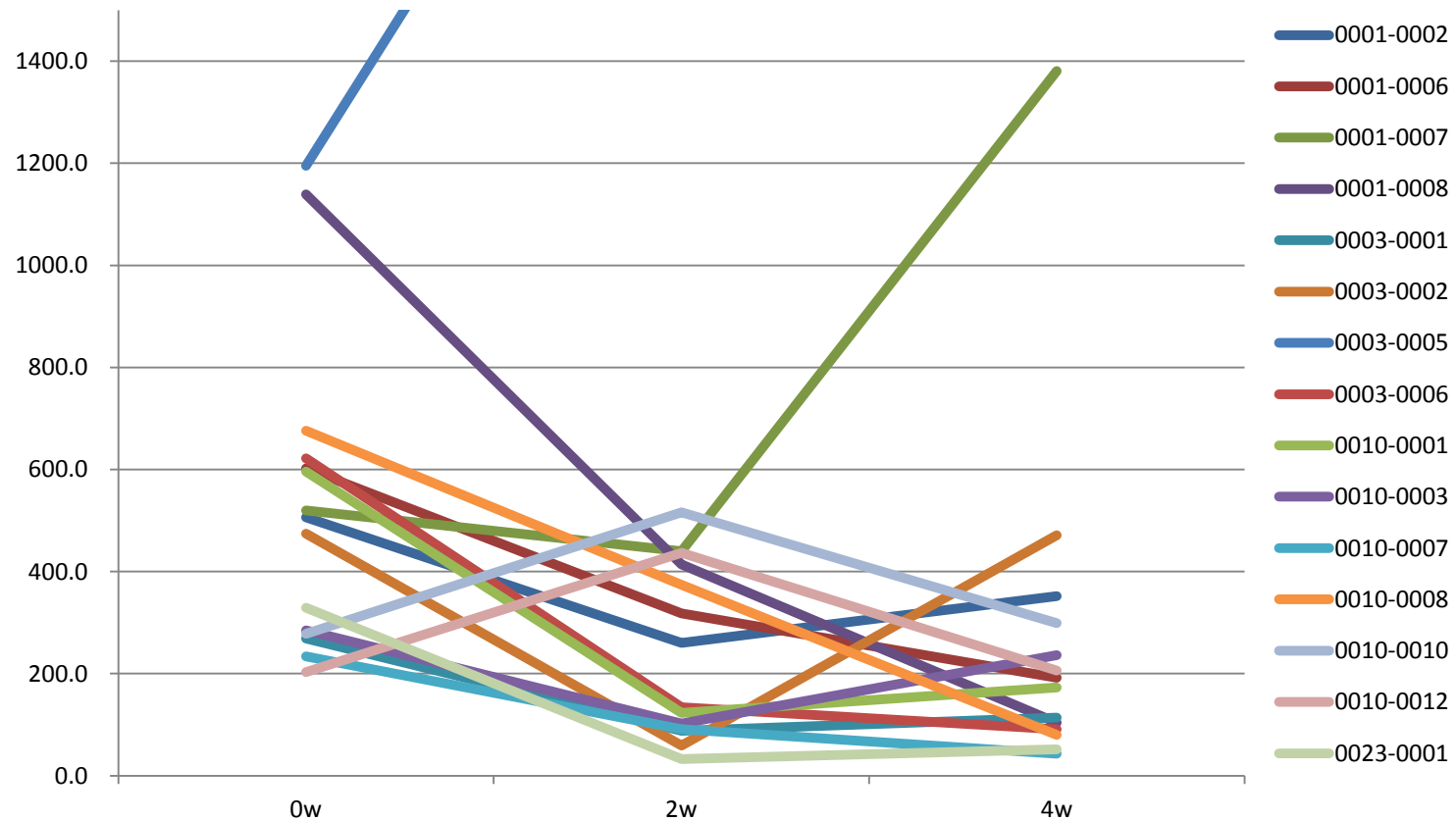
「IL-1 β 」が2週間で減少した18症例
(いわゆる“Responder”群)

「IL-1 β 」が2週間で減少しなかった8症例
(いわゆる“non-Responder”群)



「治療前IL-1 β 値」でフコイダン開始後の反応性予測はできるか？

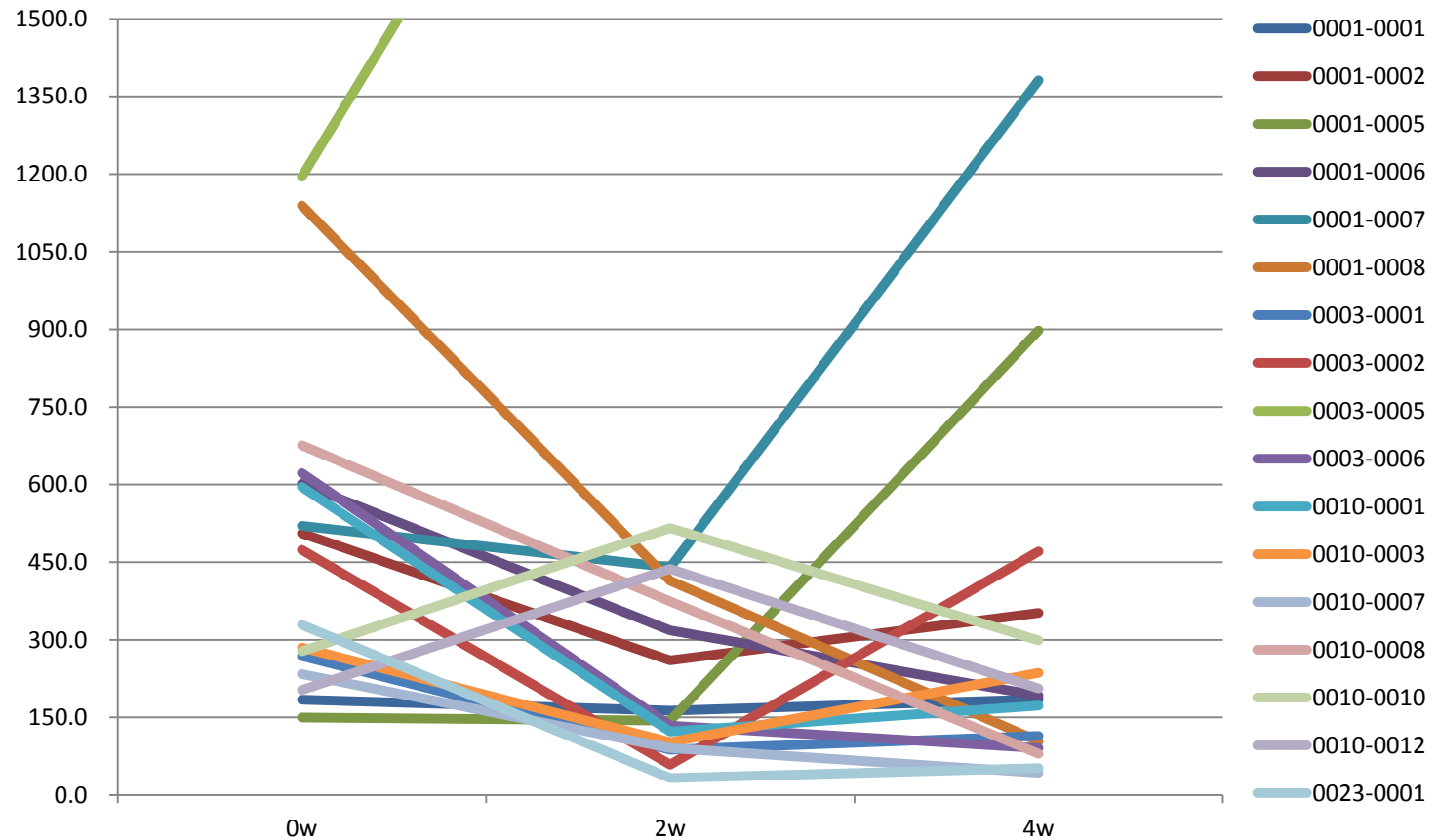
「治療前“IL-1 β ”値>200」の症例だけでみると・・・



開始後2週間での「IL-1 β 」改善率： 80%（12／15人）

➤ カットオフ値「治療前IL-1 β >200」だと、ROC曲線で感度67%

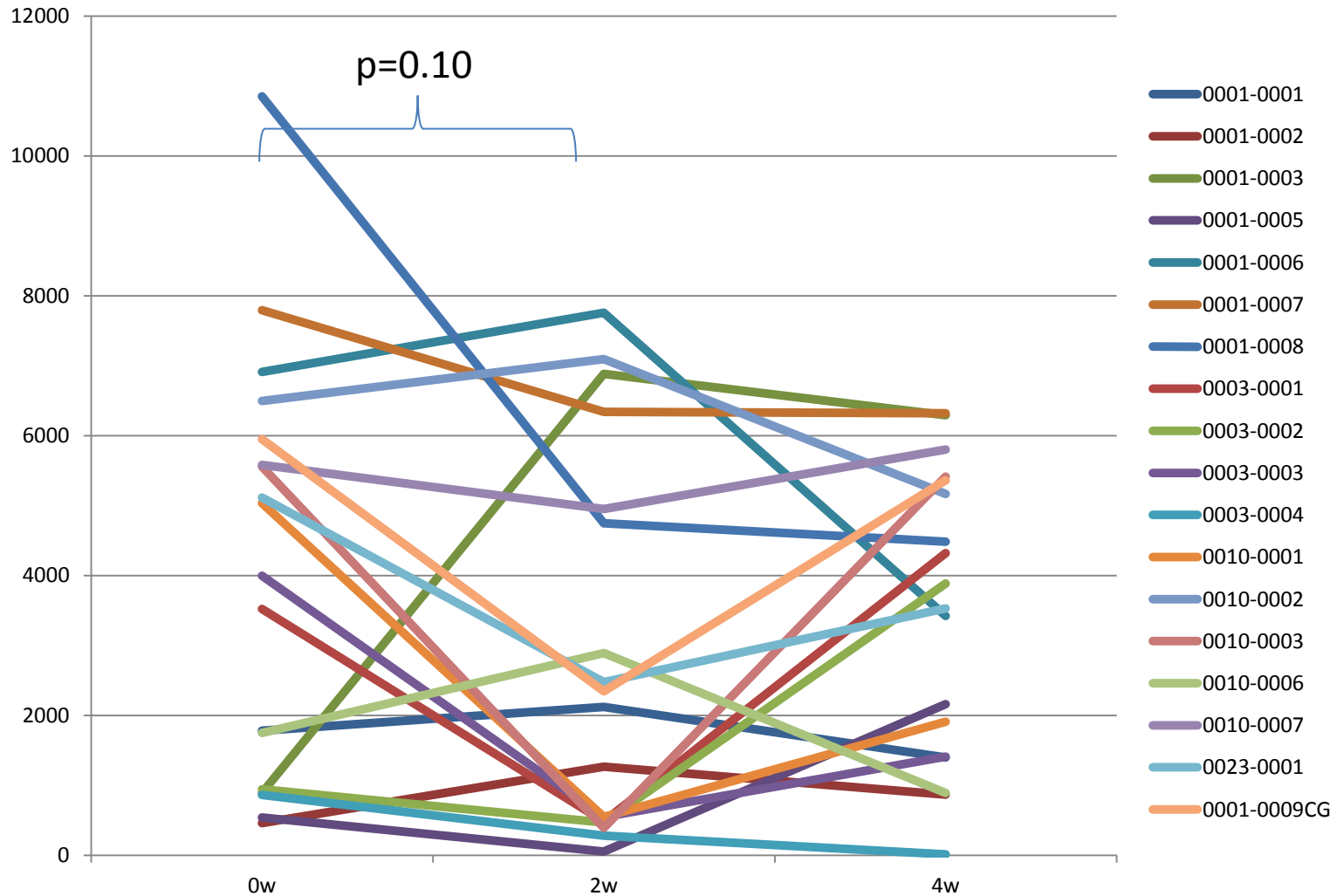
「治療前“IL-1 β ”値>150」の症例だけでみると・・・



開始後2週間での「IL-1 β 」改善率： 82%（14／17人）

➤ カットオフ値「治療前IL-1 β >200」だと、ROC曲線で感度78%

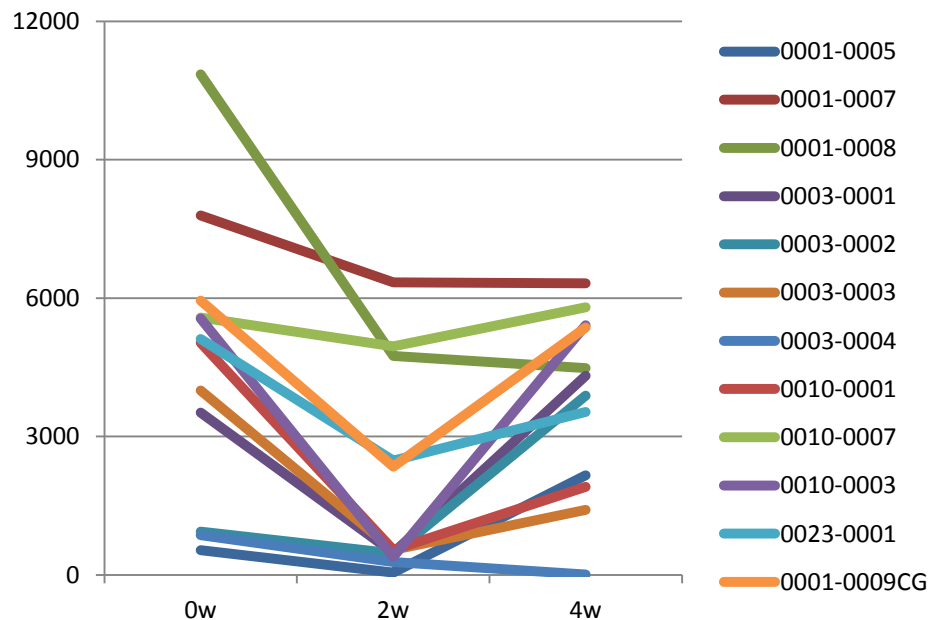
＜全症例における、TNF α 推移＞



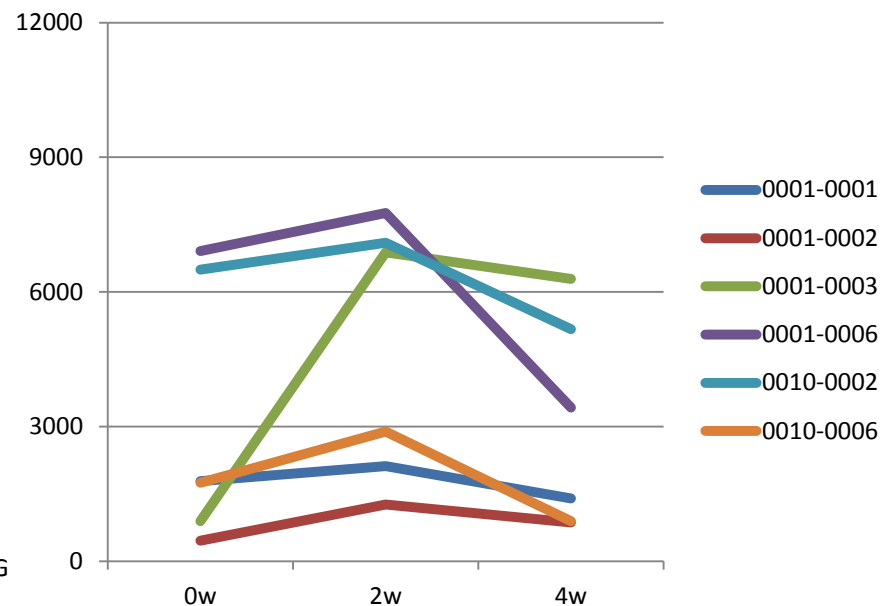
開始後2週間での「TNF α 」改善率： 55.6%（10／18人）
※ただし、統計学的有意差はなし。

「TNF- α 」の当初2週間の反応性での比較

「TNF α 」が2週間で減少した12症例
(いわゆる"Responder"群)



「TNF α 」が2週間で減少しなかった6症例
(いわゆる"non-Responder"群)



「IL-6」と比較すると、

「治療前TNF α 値」でフコイダン開始後の反応性予測はできそう

※「治療前TNF α 値 > 3000」だと、有効率は81.8% (9 / 11)

以下、未修正分20150730

＜サイトカイン・CRP解析結果＞

- 臨床試験に参加した進行がん患者に対するパワーフコイダン400ml/日による免疫機能の中間解析結果(18名分)を報告した。
- フコイダン開始1ヶ月間に、炎症性サイトカイン「IL-1 β ・IL-6・TNF α 」および「CRP」の低下傾向は、約半数の症例で観察された。特に、「IL-1 β 」は最初の2週間で統計学的有意差をもって低下した。
- 効果予測において、開始前サイトカイン値(特にIL-1 β)が有用かもしれない。
- 一方、いったん低下した炎症性サイトカインが、フコイダン開始から2週後以降に再上昇する症例も観察された。

1) QOL調査票

EORTC QLQ-C30日本語版 ①

—尺度(scale)と項目(item)—

Functioning scales

Physical	1-5
Role	6, 7
Cognitive	20, 25
Emotional	21-24
Social	26, 27
Global QOL	29, 30

Symptom scales

Fatigue	10, 12, 18
Pain	9, 19
Nausea/vomiting	14, 15
Dyspnea	8
Sleep disturbance	11
Appetite loss	13
Constipation	16
Diarrhea	17
Financial impact	28

1) QOL調査票

EORTC QLQ-C30日本語版 ②

－ Global QOL functioning －

次の二つの質問では、1から7の数字のうち、もっともよく当てはまる数字に○を囲んで下さい。

QOL

1

この1週間のあなたの健康状態は全体としてどの程度だったでしょうか。

1

2

3

4

5

6

7

とても悪い

とてもよい

QOL

2

この1週間、あなたの全体的な生活内容は質的にどの程度だったでしょうか。

1

2

3

4

5

6

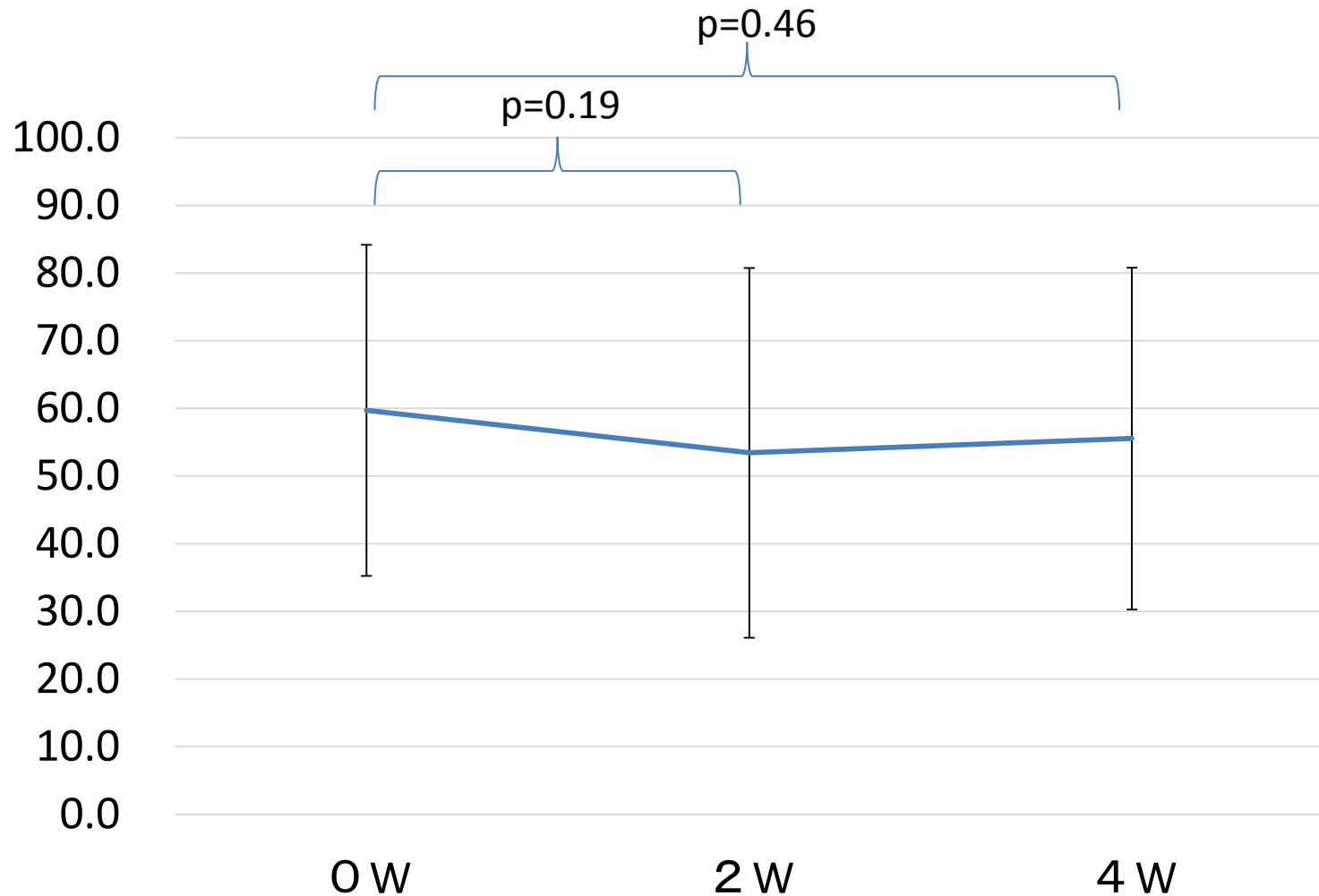
7

とても悪い

とてもよい

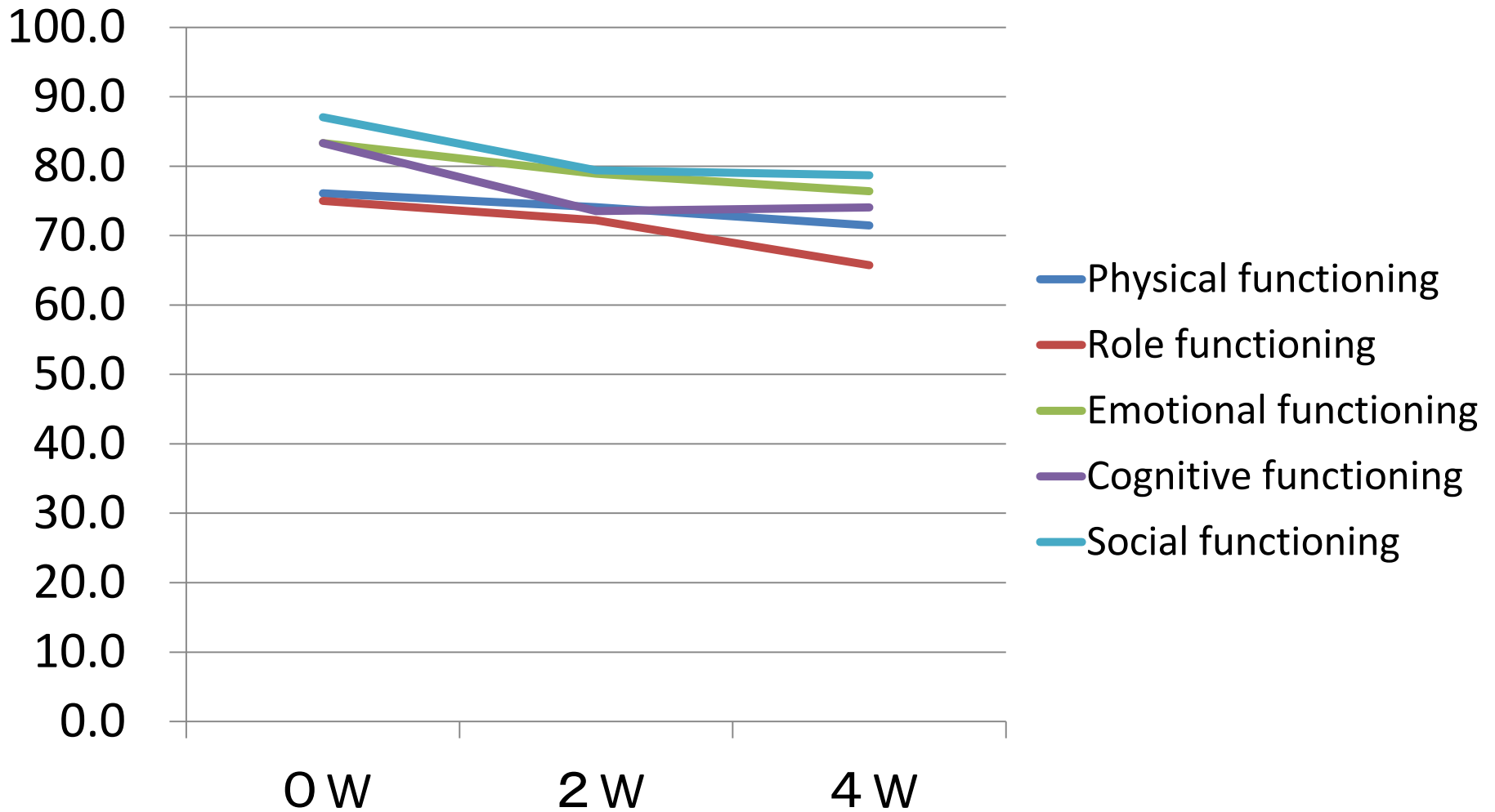
EORTC QLQ-C30

<Global health status / QoL>

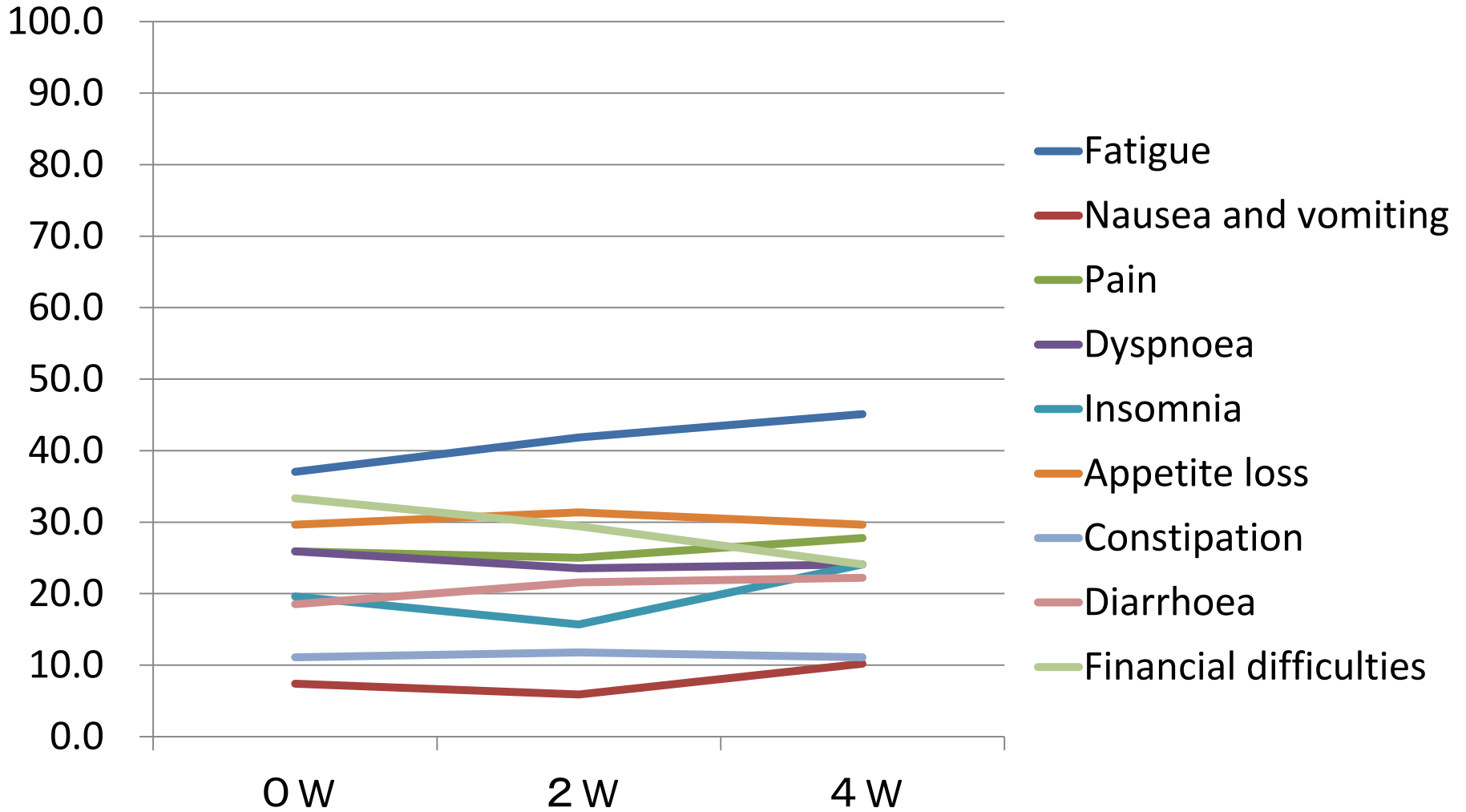


「全般的QOL」指標では、フコイダン開始後も著変なし

Functional scales:全症例 (higher is better)



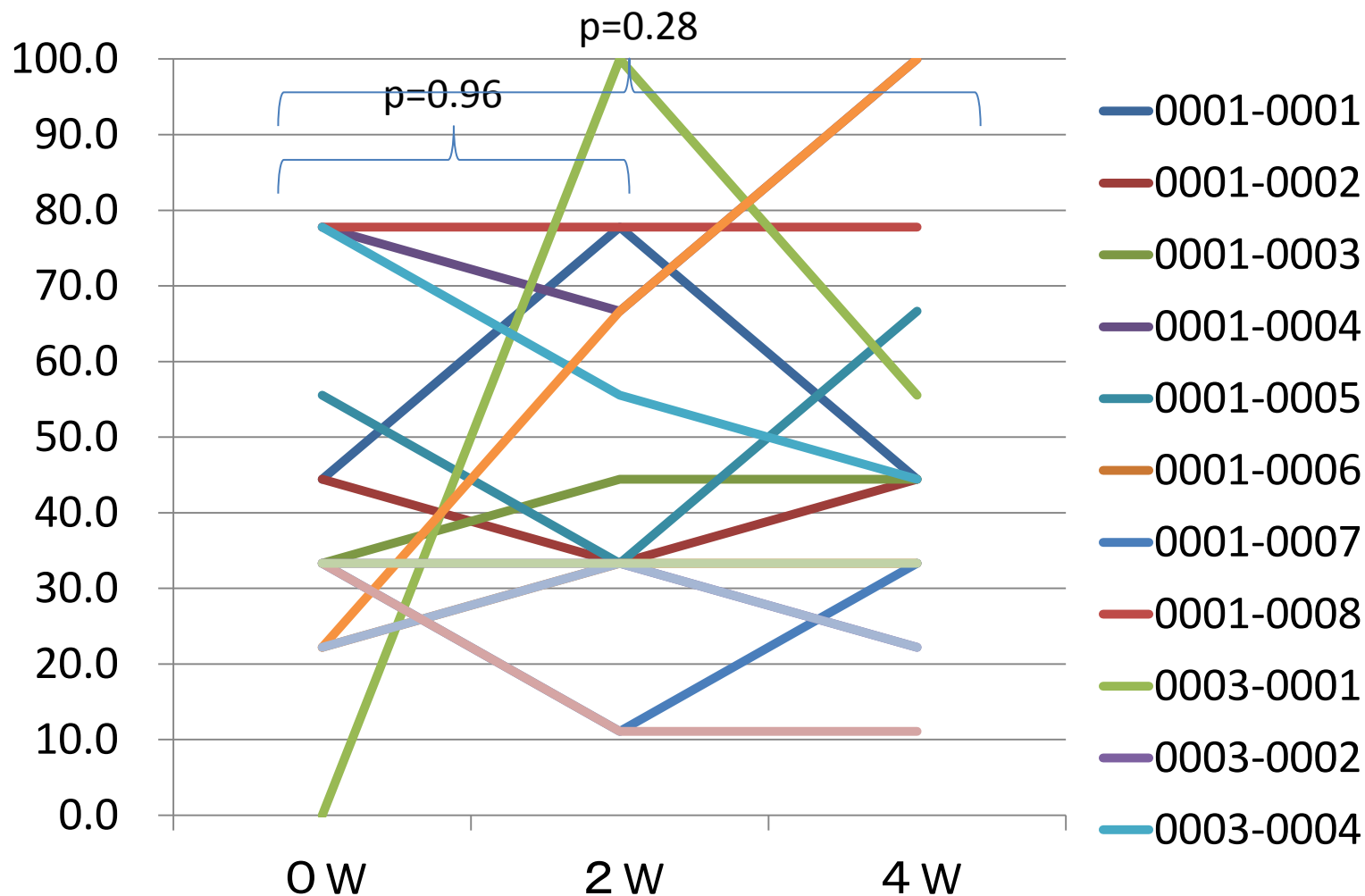
Symptom scales: 全症例 (higher is worse)



現時点(2015/02)での結論

- 炎症性サイトカインが、フコイダン開始後2週間で、約半数の症例で減少した。
- 特に、「IL-1 β 」が、最初の2週間で統計学的有意差をもって減少した。
⇒以上より、少なくともフコイダンによって炎症反応が改善する群が「存在する(=Responder)」ことが、強く示唆された。
- EORTC QOL-C30を用いたQOLスコアでは明らかな変化はみられなかった。
⇒QOLのような漠然とした指標の場合、診断病名や病期など、より細かい対象症例の絞り込みが必要かもしれない。

今回のEORTC-QOL score推移 「Fatigue」



- 本研究では、患者背景のばらつきが大きいことが問題かもしれない。
→ 抗がん剤の副作用の「倦怠感」にターゲットした解析ができるか？

Why not treat human cancer with interleukin-1 blockade?

Charles A. Dinarello

Published online: 28 April 2010

© The Author(s) 2010. This article is published with open access at Springerlink.com

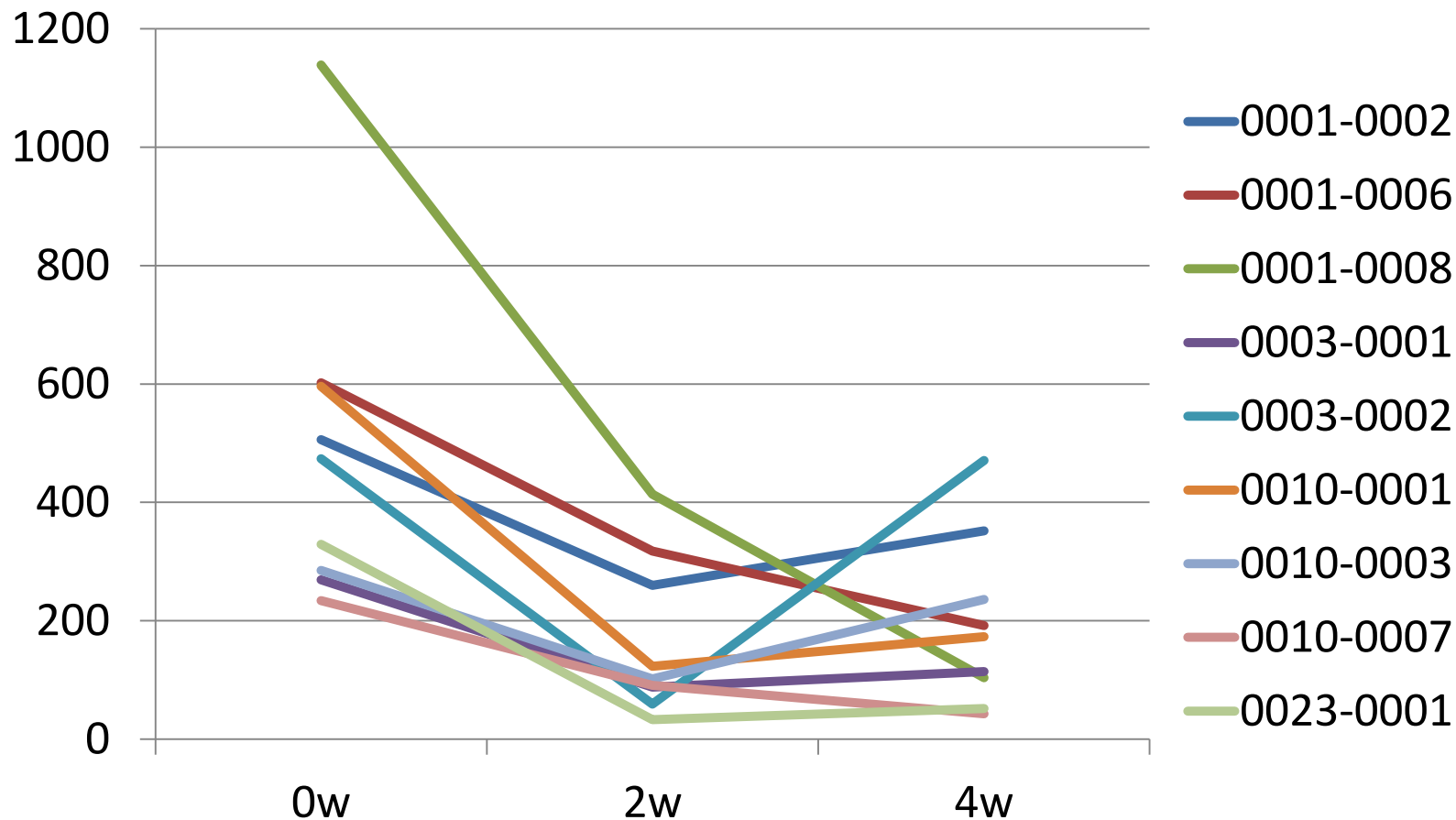
Abstract The clinical successes of targeting angiogenesis provide a basis for trials of interleukin-1 (IL-1) blockade and particularly anti-IL-1 β as an add-on therapy in human metastatic disease. In animal studies for over 20 years, IL-1 has been demonstrated to increase adherence of tumor cells to the endothelium *in vitro*, and administration of IL-1 to mice increases the number of metastatic colonies and tumor growth. Importantly, reducing endogenous IL-1 activity, particularly IL-1 β , with the naturally occurring IL-1 receptor antagonist (IL-1Ra) reduces both metastasis as well as tumor burden. Inhibition of IL-1 activity prevents *in vivo* blood vessel formation induced by products released from leukemic macrophages, or vascular endothelial cell

activity, the safety of blocking IL-1, and the clear benefit of blocking IL-1 activity in animal models of metastasis and angiogenesis, clinical trials of IL-1 blockade should be initiated, particularly as an add-on therapy of patients receiving antiangiogenesis-based therapies.

Keywords Cytokines · Inflammation · Angiogenesis · Inflammasome · Necrosis · Endothelium · Innate immune response

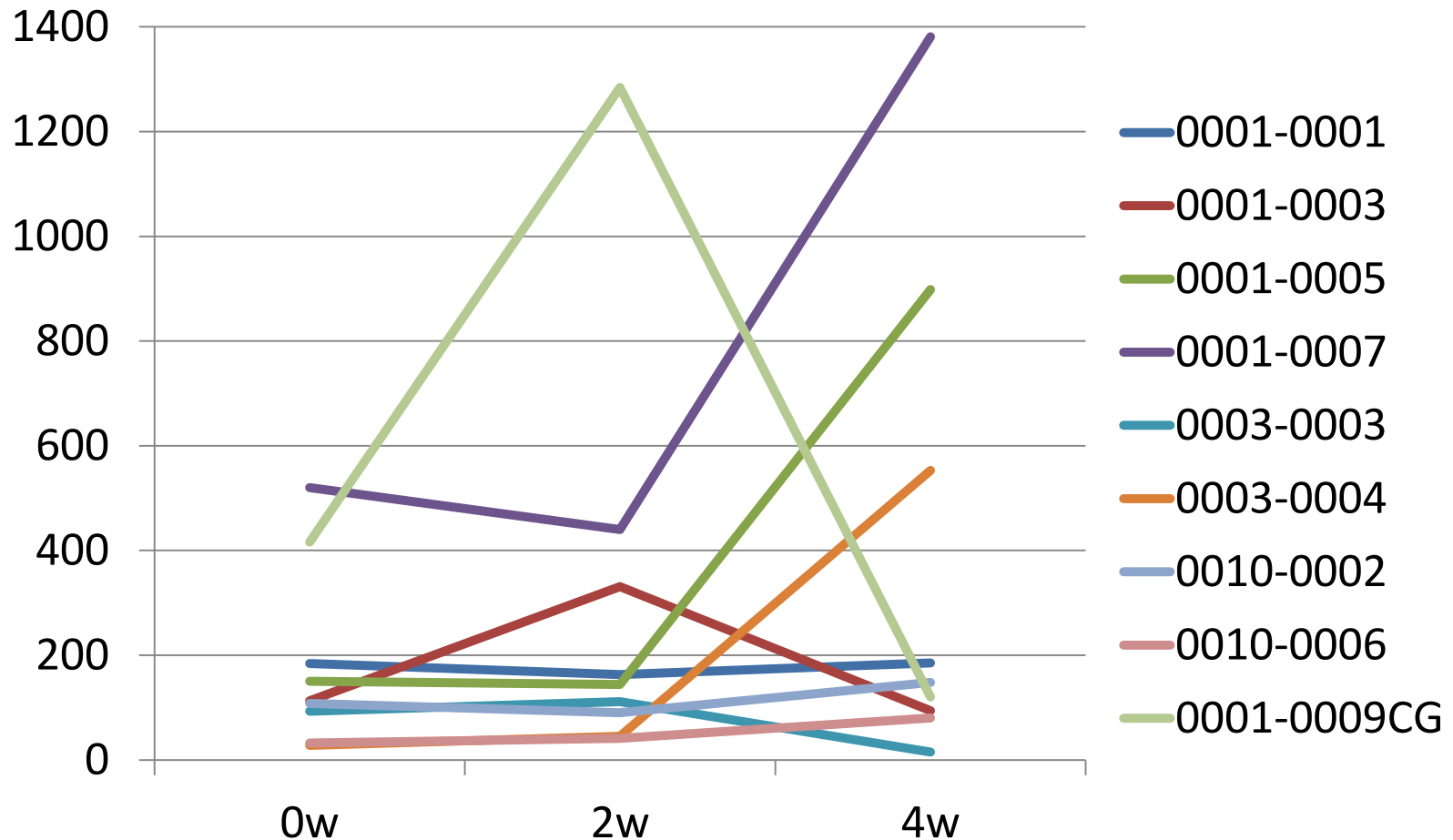
1 Chronic inflammation and IL-1-mediated
cancer growth

「IL-1 β 」が2週間で減少した9症例 (いわゆる“Responder”群)



- この群では2週間以降、再上昇する傾向はあまり目立たない
- この群の特徴として「IL-1 β > 200」と、治療前がやや高めか？

「IL-1 β 」が2週間で減少しなかった9症例 (いわゆる“non-Responder”群)



- 2週間で降、中には急上昇する症例がある
- この群の特徴として、「治療前IL-1 β 値<200」とやや低め？

Inflammasomes in carcinogenesis and anticancer immune responses

Laurence Zitvogel^{1,4}, Oliver Kepp^{1,4,5}, Lorenzo Galluzzi^{1,4,5} & Guido Kroemer^{1,5-9}

In the complex interplay between malignant cells and their microenvironment, caspase-1 activation complexes (inflammasomes) have contrasting roles. Inflammasomes may operate at the cell-autonomous level to eliminate malignant precursors through programmed cell death or, conversely, may stimulate the production of trophic factors for cancer cells and their stroma. In inflammatory cells, caspase-1 activation can fuel a cycle that leads to sterile inflammation and carcinogenesis, whereas in antigen-presenting cells, inflammasomes can stimulate anticancer immune responses. The inhibition of inflammasomes or neutralization of their products, mainly interleukin 1 β (IL-1 β) and IL-18, has profound effects on carcinogenesis and tumor progression. Thus, inflammasomes are promising therapeutic targets in cancer-related clinical conditions. Here we discuss present and future indications for the clinical use of inflammasome inhibitors.

Inflammasomes are multiprotein complexes that operate as platforms for the activation of caspase-1 (refs. 1,2) and can be categorized according to their main constituent as NLRP1, NLRP3, NLRC4, NLRP6 and AIM2 inflammasomes. Multiple factors interact with and hence favor the activation of inflammasomes, including the viral RNA receptor RIG-I and the Nod-like receptor (NLR) NLRC5 (refs. 3,4). Active caspase-1 catalyzes the proteolytic maturation of a set of pro-inflammatory cytokines; in exceptional circumstances, this process can be accompanied by a lethal cascade known as 'pyroptosis'⁵. More frequently, however, a first signal stimulates the expression of the precursor to interleukin 1 β (pro-IL-1 β) or pro-IL-18, and a second signal, which leads to inflammasome activation, allows the release of mature IL-1 β or IL-18 in the absence of cell death⁶. The activation of the best-studied inflammasome, the NLRP3 inflammasome, can follow various perturbations in cellular physiology, including mitochondrial or lysosomal permeabilization, enhanced production of reactive oxygen species and efflux of potassium ions, in accordance with the pleiotropic functions of inflammation as a general response

engage in stimulatory or inhibitory interactions with stromal components. Cancer can arise as a consequence of chronic inflammation, if malignant cells escape from or suppress immunosurveillance mechanisms¹⁰. Thus, carcinogenesis and tumor progression are either stimulated or restrained by inflammatory and immune processes, respectively. As their names imply, inflammasomes have a critical role in autoinflammatory syndromes, conditions featuring recurrent episodes of systemic inflammation without (known) pathogens, autoantibodies or antigen-specific T cells¹¹⁻¹³. Inflammasomes can also influence the formation, progression and therapeutic response of cancer through their contribution to tissue homeostasis, inflammation and immune responses (Box 1).

Here we discuss the broad effect of inflammasomes on carcinogenesis and tumor progression and explore the possible therapeutic applications of pharmacological agents designed to activate or antagonize inflammasomes or their products in clinical oncology.

Oncosuppressive potential of inflammasome-induced death

IL-1 抑制アプローチの臨床応用への期待

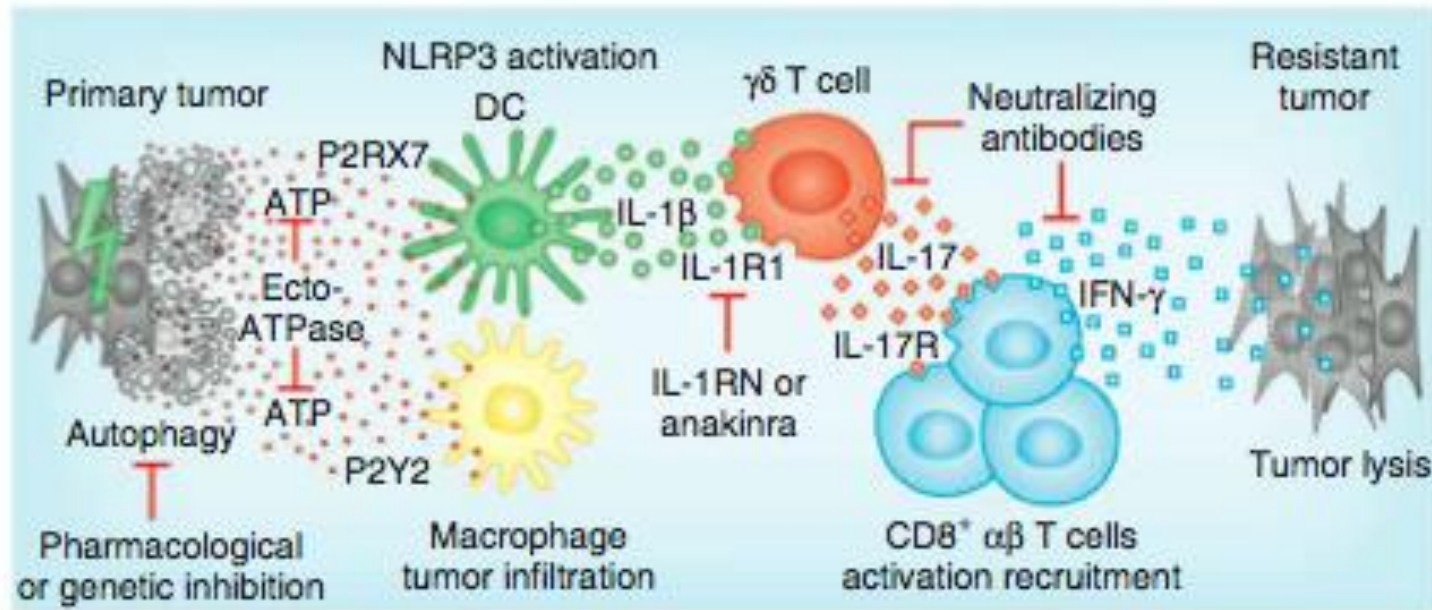
Table 1 Possible therapeutic indications for IL-1 blockade in cancer

Category	Pathology or indication	Observation or mechanism	Refs.
Prevention	Breast cancer Fibrosarcoma	In some mouse models of genetically induced cancer, blockade of IL-1 via anakinra or defective IL-1 β or IL-1R1 system prevents cancer development. Chemical carcinogens may have less efficacy after inactivation of IL-1 β or IL-1R1.	40,41
Therapy	Melanoma	Anakinra or genetic inactivation of the IL-1 β –IL-1R1 system can lead to less melanoma growth in mice.	36
	Smoldering myeloma	A phase 2 clinical study indicates that anakinra combined with high-dose dexamethasone retards malignant progression.	37
	Castleman's disease	Two case reports suggest the clinical utility of anakinra for the treatment of this disease.	95,96
Decrease in therapeutic side effects	Anthracyclin-induced cardiomyopathy	Doxorubicin induces the activation of the NLRP3 inflammasome <i>in vitro</i> . Pretreatment of mice with anakinra protects them from doxorubicin-induced mortality, heart damage, cardiomyocyte apoptosis and cardiac dysfunction.	97,98
	Bleomycin-induced pulmonary fibrosis	Bleomycin-induced lung injury involves urate- and ATP-P2RX7-induced activation of NLRP3 inflammasomes. The disease is recapitulated by IL-1 β administration and can be attenuated by anakinra.	100
	5-fluorouracil-induced intestinal mucositis	5-fluorouracil induces IL-1 β expression, apoptosis of colonocytes, intestinal crypt proliferation and mucositis, effects that are blocked by administration of anakinra.	99
	Cognitive dysfunction after surgery	General anesthesia and surgery cause hippocampal IL-1 β expression, reactive microgliosis and memory impairment. Anakinra pretreatment mitigates neuroinflammatory and cognitive dysfunctions after surgery.	101
Palliative care	Bone cancer pain	In a mouse model of bone cancer pain (tibial osteosarcoma) with local IL-1 β production, systemic anakinra limits thermal and mechanical hyperalgesia. In rats with tibial prostate cancer, IL-1 blockade limits mechanical hyperalgesia as it inhibits the phosphorylation of the NMDA receptor NR-1 in the spinal cord.	102,103
	Neuropathic pain	IL-1 blockade limits subjective pain, enhances autonomy and limits pain-associated spontaneous neuronal activity.	126

今後の方向性

- パワーフコイダンは開始から2週間前後の比較で、急性期の炎症性サイトカインを減少させる可能性が示唆されている。
(この効果の持続性については要検討: 投与量、使用方法?)
→これまでの臨床経験からも、抗癌剤や放射線治療の副作用軽減効果が強く示唆されており、抗癌剤の副作用発症メカニズムに急性期炎症性サイトカインが関与しているならば、reasonable!
(特に、ベースラインでの炎症反応が強い場合は有用か?)
- 臨床的な抗腫瘍効果については、今後、要検討。
(ただ、これをみようとする、癌腫ごとの症例集積が必要で、今回の臨床研究では難しいか)

DCワクチンとIL-1 β blockadeの併用について



Antagonists of the IL-1R1 receptor (anakinra) can inhibit this signaling cascade, leading to immune system-mediated eradication of cancer cells.



すなわち、抗IL-1 β アプローチはDCワクチンから始まる抗腫瘍免疫反応を抑制してしまう可能性がある、ということ！

以上より、使用すべきタイミングを検討する必要がある