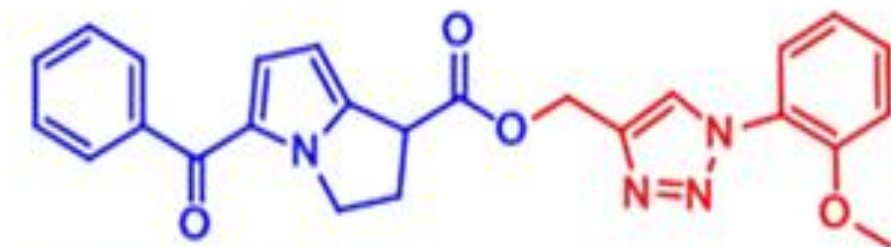


「健康長寿」をもたらす「PAK」遮断剤: “老化”の分子生物学(“難病”を克服しうる”秘伝”)



(左上) CC産物「15K」、(右上) 蜜蜂の巣、(中央) PAK阻害剤を開発する利根川さん、(左下) ツルコケモモ、(右下) ブルーベリー

丸田 浩 著

(元国際癌研 メルボルン支部 制癌剤開発部長)

概略

様々な癌、“新型コロナウイルス”(COVID)などの感染症、様々な炎症、糖尿病、認知症などの難病が我々の健康を妨げ、寿命を縮めることは周知の事実である。従って、これらの難病の共通な原因になっている遺伝子や酵素を突き止め、それを選択的に遮断することができれば、我々は「健康かつ長寿」を全うしうる可能性が十分ある。今世紀に入って飛躍的な進歩を遂げた難病や老化に関する分子生物学のおかげで、癌を含めて広範な難病の主な原因(要)になっている酵素が一つ突き止められた。その酵素は「PAK」と呼ばれる一種の蛋白質 燐酸化酵素(キナーゼ)である。種々の原因で、この「PAK」が異常に活性化されると、癌や糖尿病など一連の難病が発生する。さらに、この「万能」酵素の働きを抑えると、これらの病気が治るばかりではなく、(10年ほど前の我々の研究から)実験小動物として知られる線虫の寿命が6割ほど延長することが明らかにされた。驚くなかれ、線虫由来の忍耐ホルモン(ダウモンと呼ばれるPAKを遮断する糖脂質)がマウスの寿命を6割ほど延長するという研究報告も数年前に出ている。

「PAK」に関する研究は、我々が45年以上前に米国NIHで、ある土壌アメーバ中に初めて「PAK」を発見以来始まったが、その後(30年ほど前に)哺乳類にも発見されて以来、特に癌研究分野で、その研究が急速に発展した。発癌に「PAK」が必須であることが先ず判明したからだ。その後、癌ばかりではなく、エイズ、マラリア、流感などの感染症、リュウマチや喘息など種々の炎症、アルツハイマー病などの認知症、パーキンソン氏病、糖尿病(タイプ2)、癲癇(てんかん)、うつ病、統合失調症、自閉症など様々な神経疾患の病因でもあることが次第に明らかにされた。

そこで、10年ほど前からファイザーなど欧米の大手製薬会社が、PAKを標的とする新薬(PAK阻害/遮断剤)の開発研究にしのぎを削り始めた。その先頭を切ったのが、(サンディエゴにある)ファイザー癌支部と利根川進教授(MIT/理研、1987年ノーベル生理/医学賞受賞)が設立したベンチャー会社「アフラキス」である。私の高校の先輩である利根川さんは分子レベルの脳生理学研究の過程で、自閉症の原因がPAKにあることを突き止め、脳障害の治療薬の開発をめざして、この会社を15年ほど前に設立した。つい最近、ようやく一連の合成新薬「FRAXs」に関する動物実験データが医学雑誌で公開され、スイスの製薬会社「ロシュ」傘下にある米国の「ジェネンテック」へ特許のライセンスが数年前に下ろされた。残念ながら、これらの新薬は水に不溶で、そのままでは臨床には使えない。ファイザーも10年余り前に、抗癌剤として別のPAK阻害剤「PF3758309」を開発し、動物実験結果を公開した直後、臨床試験を開始した。願わくば10年後には、これらの新薬の中から、2、3の特効薬が生まれ、市販される日が訪れることを、世界中の難病患者やその家族が心待ちにしている。。。さて、これらの新薬が欧米の市場に登場する10年先まで、これらの難病患者はいかにして生き延びるべきだろう？

(市販の抗癌剤がどれも効かない)膵臓癌患者など余命いくばくもない患者からの切実な要望に応えるため、20年ほど前から、我々やいくつかの研究グループによって、既に市販されている植物由来の「PAK」遮断物質(漢方薬や生薬)や我々の身近にある食材の中から「PAK」を遮断する機能を持つものを発掘し始めた。その結果、センシレン、黄連、紅景天、雷公藤などの漢方薬ばかりではなく、プロポリス(ミツバチが調剤する生薬)、ビタミンD3、納豆の主要有効成分(ビタミンK2)、ブルーベリー、ウコン(インドカレーの黄色い粉末)、(酪酸などを含む)カルピスなどの酸乳製品、モズク等の海藻類由来のフコイダン(硫酸化多糖類)や、健康長寿を支える沖縄の特産物(苦瓜や月桃)など、

日常身近かに入手できる多くの食材が「PAK」を遮断することが次第にわかってきた。「PAK」は正常な細胞の増殖には必須ではないので、これら天然の「PAK」遮断産物には、副作用がほとんどない。しかも、健康な小動物（例えば、線虫、ショウジョウバエ、マウスなど）の寿命をさらに延ばす機能をもっているという驚くべき実験結果も出つつある。さらに、適度な運動と節食（ダイエット）をすると、抗癌キナーゼ「LKB1」を介して、間接的に「PAK」が抑制され、余分な脂肪が取り除かれ、難病の治癒および健康長寿に寄与する道もあることが示されている。そこで、これら40年以上にわたる「PAK」研究をまとめ上げた史上初の英文学術書を2013年、筆者の手により編纂出版した。更に2019年の秋には、ニューヨーク市内で最初の「国際PAKシンポジウム」を開催した。
<https://www.somatopublications.com/pathogenic-roles-of-pak1-including-oncogenesis-and-ageing.pdf>

さて、この会合の直後、中国の湖北省武漢市内を中心に（**コロナウイルス感染**による）「新型肺炎」が蔓延し始め、2カ月以内に中国ばかりでは、瞬く間に世界中にもその感染が広がり、（3年後の）今や、**感染者の数は7億人、死亡者も700万人を越えている**という。ウイルス感染は伝統的には、19世紀後半に（狂犬病ウイルスに対するワクチンを開発した）フランスのルイ＝パスツールにならってワクチンで治療するのが常套手段だが、（新型コロナウイルスに対する）ワクチンの調製には、少なくとも12-18カ月かかる。しかも、ウイルス自体は絶えず「変異」を繰り返すので、ワクチンの効き目は急速に低下するという「イタチごっこ」を繰り返す羽目に陥っているのが現状である。

従って、ワクチン治療のみに頼っていれば、今後も多くの感染者や死亡者が続出する。そこで、世界中の科学者たちが知恵を絞って、ワクチンに頼らない治療法を、にわかに考え始めた。その結果、つい最近判明したことは、コロナウイルスによる**感染/肺炎も他の多くのウイルス（例えば、流感やエイズなど）と同様、「宿主細胞内」の病原酵素「PAK」が必須である**、という単純な結論だった！ 従って、市販されているいくつかのPAK遮断剤（例えば、イベルメクチン やグリーベックなど）が、新型肺炎の予防や治療にも直ぐ役立つわけである！

20年ほど前に筆者は基礎的な単行本「**癌との闘い**」を出版して、癌の「シグナル（遮断）療法」という新しい原理/概念を世に紹介したことがある。その直後「グリーベック」というチロシン・キナーゼ阻害剤の一種が、CML（慢性骨髄性白血病）と呼ばれる稀少難病のシグナル療法剤として、スイスの製薬会社「ノバルティス」から初めて市販され、世界中で大成功を収めた。しかし、残念ながら、この特効薬が、他の大部分の癌には（未だに）適用されていない。PAK遮断剤は、それに代わるべき殆んど全ての固形腫瘍や様々な他の難病にも有効なシグナル療法剤である。従って、安全である（副作用がない）ばかりではなく、（「グリーベック」と違って）患者の家計を脅かさぬ「安価な薬」である必要がある。PAKを遮断する市販の種々な天然物は、その条件を十分に満たしている。そこで、本の後半〔4章〕に、天然物由来のPAK遮断剤の例をいくつか挙げた。

その上、数年前に、琉球大学構内に（臨時に）設立した我々の「PAK 研究センター」を拠点として、「水溶性で、しかも細胞透過性の高い」合成PAK遮断剤「15K」を、PAK遮断作用のある（市販の）鎮痛剤「ケトロラック」のエステル化によって開発した。実は「ケトロラック」にはカルボン酸が存在するので、細胞透過性が悪い。そこで、MITのバリー＝シャープレス教授（2001/2022年ノーベル化学賞）が発明したエレガントな「クリック化学」（CC）を利用して、簡単にエステル化し、その細胞透過性を500倍以上に高めることに成功した！ 最後に、（目下、創薬界で大流行りの）「PAKを標的とする PROTAC

(Sniper=狙撃銃)」いう卑近な例を、2、3 紹介したい。新しい（最先端の）創薬をめざす
院生や若い研究者たちの啓蒙に役立つ、と期待している。

目次：

一章：「PAK」という発癌/老化酵素（キナーゼ）

1. PAKとは
2. PAKの上流（制御因子）
3. PAKの下流（基質／標的）
4. PAKとAMPKとの関係

二章：PAK依存性の難病（疾患）や老化現象

1. 癌（悪性腫瘍）
2. 感染症
3. NF腫瘍
4. TSC腫瘍
5. 炎症
6. 脳の病気（認知症、パーキンソン病、癲癇、鬱病、統合失調症、自閉症など）
7. 糖尿病（type 2）
8. 肥満
9. 高血圧
10. ALS（筋萎縮性側索硬化症）

三章 健康長寿と美白（美肌）

1. 老化シグナル伝達経路「PI3K-PAK-IKK/TOR」
2. PAK遮断剤の迅速かつ簡便なスクリーニング法
3. メラニン合成誘導経路「PAK-MITF-チロシナーゼ」

四章：PAKを遮断する主な天然物

1. プロポリス (CAPE, Artepillin C and Nymphaeols)
2. FK228 (Istodax): HDAC 阻害剤
3. カプサイシンとその誘導
4. ビタミン D3 とその誘導体 (MART-10)
5. 納豆由来の「ビタミン K2」
6. 重楼 (パリス・ポリフィラ) 根茎
7. クルクミンとその誘導体
8. 安価な漢方「センシレン」（穿心蓮）葉エキス
9. 「海の幸」（海鼠 と海藻）
10. 苦木とクソ人参（青蒿）
11. 沖縄特産物（苦瓜や月桃）と岩弁慶
12. 「黄連」の苦味成分「ベルベリン」とその誘導体
13. 雷公藤エキス（トリプトライドとその誘導体）
14. ブドウ（レスベラトロール）

- 15 ブルーベリー と大黃
- 16. カロチノイド類
- 17. 線虫由来の忍耐ホルモン (ダウモン)
- 18. ローズマリー葉 由来の「ウルソール酸」
- 19. 紫根由来のナフトキノン「シコニン」
- 20. 「森林浴」のご利益 (薬理作用) : **PAK** 遮断剤!
- 21. 乳酸菌 由来の「酪酸」 など
- 22 山椒や花椒エキス由来 の「**GX-50**」
- 23 松果体ホルモン「メラトニン」

五章： 合成 「PAK 遮断剤」

- 1. 駆虫剤: 「イベルメクチン」と「ペンタミジン」
- 2. 胃潰瘍の薬「セルベックス」
- 3. グリーベック (**CML** の特効薬)
- 4. 「15K」 (**Ketorolac** のエステル誘導体)
- 5. ポマリドマイド (**MS**の特効薬)
- 6. フィンゴリモド (**MS**の特効薬)
- 7 「アゼリラゴン」 (**RAGE** 阻害剤)

術語の解説

おわりに

謝辞

主な参考文献

表1、図や写真の説明

奥付け

はじめに

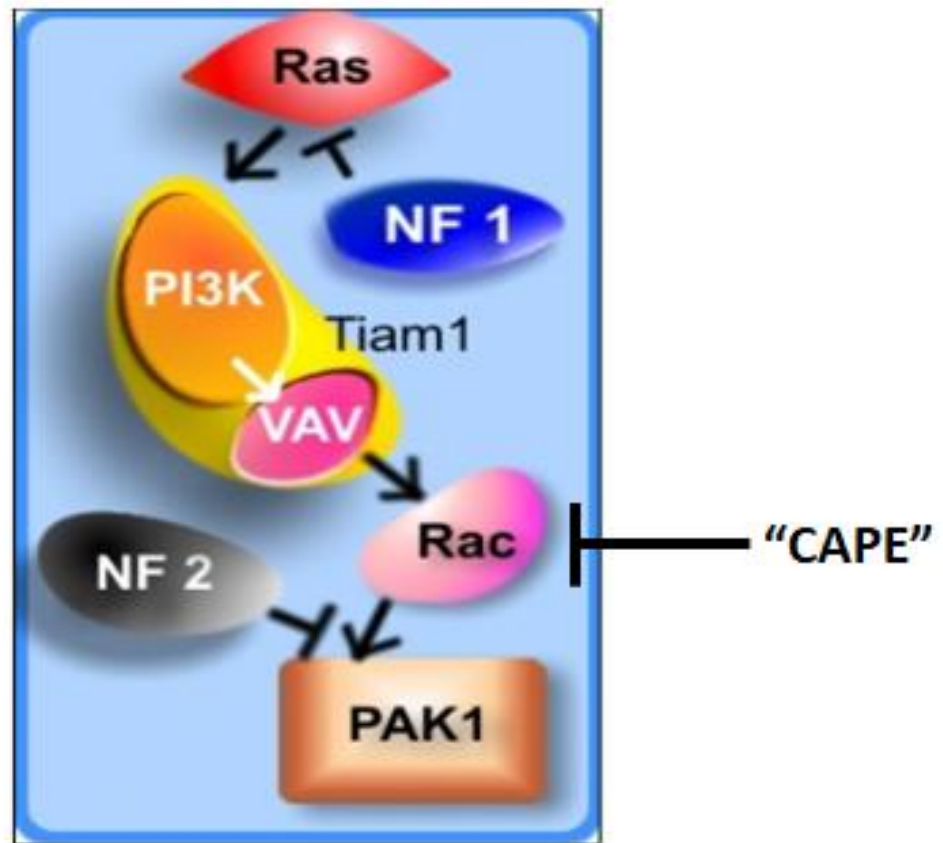
発癌性「RAS-PI3K-PAK」シグナル伝達経路

キナーゼ（主に蛋白質リン酸化酵素）とは一般に、生体のエネルギー源である「ATP」（アデノシン3リン酸）の一番外側にあるリン酸を他の蛋白質中の水酸基を持ったアミノ酸（セリン、スレオニン、あるいはチロシン）に転移させる機能を持つ。その結果、その蛋白質（基質）に負の電荷が付加され、その蛋白質の機能が活性化されたり不活性化されたりする。この反応は生体内で非常に一般的に見られる現象であり、リン酸化によって、蛋白質の様々な機能が制御されている。この本の主役「PAK」もある特定の蛋白質上のセリンあるいはスレオニンをリン酸化するキナーゼの一種で、その存在が医学の分野でにわかに注目され始めたのは、今から20年ほど前からである。その最大の理由は、このキナーゼが発癌性G蛋白（GTPase）である「RAS」の下流で、癌化に重要な働きをしていることが判明したからである。「RAS」遺伝子にある種の変異が起これば、正常細胞が癌化する。「RAS」の変異を病因とする癌（「RAS」癌）は、ヒトの癌の3割以上を占めている。その代表的な例は膵臓癌である。ヒトの膵臓癌の9割以上が「RAS」癌である。更に、大腸癌の5割、肺癌の3割も「RAS」癌に属する。従って、この「RAS」癌に効き、かつ（従来の化学療法剤とちがって）副作用のない治療薬を開発するために、世界中の製薬会社がしのぎを削り始めた。しかしながら、「RAS」を直接の標的にする薬剤はかなり副作用が強いため、治療薬には使用できないことがやがて判明した。そこで、「RAS」の下流で、癌化に必須なシグナル伝達蛋白を探索するという「正攻法」が21世紀に入って進められ始めた。

「RAS」のすぐ下流にあるキナーゼの中に「PI3キナーゼ」（PI3K）と呼ばれるユニークな酵素がある（図1）。PI3Kはリン脂質（PIP2）を更にリン酸化して、発癌性のPIP3に変換する。この酵素を阻害する薬剤もやはり副作用が強く、治療薬としては、不適切であることが判明した。PI3Kが正常細胞の増殖あるいは生存にも必須であるからだ。PI3Kは、主に2種類の発癌キナーゼを活性化する。「AKT」と「PAK」である。ところが、「AKT」阻害剤の方は、正常細胞の増殖（あるいは生存）にも有害であることが判明した。「PAK」阻害剤は正常細胞に全く影響を与えない。従って、後者は「RAS」癌を退治する副作用のない治療薬として、最近有望視されつつある。それだけではない！「RAS」癌以外の腫瘍、例えば乳癌や胃癌や脳腫瘍など大部分の固形腫瘍、更に白血病などにも、有効であることが動物実験で実証された。更に、腫瘍を伴わない各種の難病（例えば、認知症、糖尿病、感染症、炎症など）にも「PAK」が必須であることが、最近10年間に確立してきた。しかも、本書の末尾に列挙する各種の天然物で「PAK」を遮断すると、健康長寿を楽しめるという動物実験結果も最近出ている。

シグナル伝達経路は川の流れのようなものである。（重力に沿って）上流（RAS）から下流（PAK）へと水かさを増しながら流れ続け、海や湖に注ぎ込まれるが、実は循環しているバス路線（あるいは電気回路）のようなものである。海や湖の水は太陽熱によって、蒸発し天空の雲になり、雨や雪となって、再び地上に降り注ぎ、川の上流に戻って、下流へ循環を繰り返す。従って、厳密に言えば、どのシグナル伝達分子が上流にあるのか下流あるのか言い難い。ニワトリが先か卵が先か、わからないのと同じである。生命現象は言わば「繰り返しの連続」である。一つだけ確かなことは、この循環経路/回路のどこかを（ダムの役目をする）「薬」で遮断すると、シグナル伝達（流れ）が少なくとも一時的に停止することである。

1. 発癌シグナル伝達経路: RAS-PI3K-RAC-PAK



PAK遮断剤=AMPK活性化剤

PAKを遮断する天然物（例えば、ミツバチ巣に含まれるプロポリス由来のCAPEやARCやアピゲニン、ウコン由来のクルクミンなど）は、ほとんど例外なく「AMPK」と呼ばれる抗癌キナーゼを同時に活性化する機能を持つ。「AMPK」とは、絶食や激しい運動などの結果、細胞内のグルコース濃度、それから合成されるATPの濃度が低くなると、抗癌キナーゼ「LKB1」によって直接リン酸化されて、活性化されるAMP依存性のキナーゼである。すなわち、キナーゼAMPKが、キナーゼLKB1により活性化される。詳しくは2章の終りで説明するが、最近になって、「LKB1」がPAKを直接リン酸化して、その活性を抑制することが発見された。言い換えれば、絶食や激しい運動などにより細胞内のATPレベルが下がると、PAKが遮断されると同時に「AMPK」が活性化されるのだ。こうして、**PAK遮断剤=AMPK活性化剤**という方程式が確立した。従って、定量法のより簡単なAMPKの動向を調べることによって、PAK遮断剤を間接的に同定/発掘することが最近可能になった。

観点を変えれば、LKB1は（洪水を止める）ダムのようなものである。ダムのおかげで、PAKの流れはずっと小さくなるが、AMPKという貯水（ダム）湖の水量が増大する。ダムの貯水を水道水や水力発電のために有効に利用するのが、我々人類の英知である。（LKB1に代わるべき）PAK遮断剤というダムを利用することによって、我々は貯水湖AMPKを活性化し、癌などの難病の治療ばかりではなく、健康長寿をも全うしうる。

一章:「PAK」という発癌/老化酵素 (キナーゼ)

この章では、PAKの活性が我々の体内でいかに制御されているか、そしてPAKあるいはその上流にあるシグナル伝達分子を特異的に阻害するいくつかの試薬を紹介する。これらの試薬は臨床にはまだ使用されていないが、PAK依存性の難病を同定するのに、極めて有益である。更に、PAKによってコントロールされている下流の主なシグナル伝達分子をいくつか紹介することによって、その発癌メカニズムを簡略に説明したい。

1. 1. PAKとは

PAKとは、元来「p21-activated kinase」という長たらしい名前のキナーゼ (蛋白質磷酸化酵素) の略称である。ところで、p21とは一体何ぞや? このキナーゼが初めて哺乳類で発見された当時 (1994年頃)、RAS、RHO、RAC、CDC42など一連の小さなG蛋白/GTPase (分子量が21,000前後) を、古典的な (より大きな) G蛋白と区別するために、「p21」と総称する習慣があった。ところで、PAKを活性化できるG蛋白はRACとCDC42のみである。従って、正確には「RAC/CDC42-activated kinase」と呼ぶべきだろう。更に、G蛋白以外に「p21」と呼ばれる別の蛋白がその前年に発見されていた。CDK (サイクリン依存性キナーゼ) を阻害する蛋白質である。この蛋白質はPAKの活性に全く影響を及ぼさない。実は、p21 遺伝子の発現は、PAKによって抑制されている! 従って、今日では、誤解や混乱を避けるために、簡略に「PAK」と呼ぶのが最も適切であろう。

さて、哺乳類「PAK」を初めて見つけたのは、シンガポール国立大学の英国出身研究者エドワード・マンサーのグループ (写真 1) である。RACやCDC42に結合する蛋白質を探索している内に偶々みつかったキナーゼの一つである。前年 (1993年) に彼らはCDC42のみにより活性化されるチロシン・キナーゼ「ACK」を哺乳類細胞からクローンしていた。ACKも癌細胞の増殖に必須であることを、我々はおちに証明したが、私自身は「PAK」によりずっと大きな関心を抱いた。その個人的な理由を少し説明しよう。

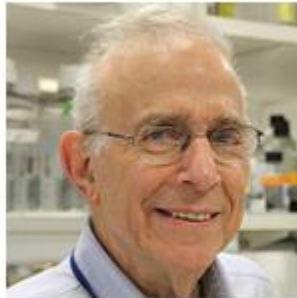
哺乳類「PAK」が発見されるまでに、我々はある土壌アメーバで見つけたキナーゼの研究を、米国や西独で長らく続けてきた。このキナーゼはアメーバ類ミオシン I (単頭ATPase) の重鎖、あるいは平滑筋ミオシン II (双頭ATPase) の軽鎖を磷酸化する酵素である。このミオシン・キナーゼを、米国の首都ワシントン市近郊にある連邦政府最大の医学研究所であるNIHで、我々が初めて発見したのは1977年だった。驚くべきことには、実は後に、このキナーゼがPAKファミリーの一員であることが判明したのだ!

写真.1. マンサー博士の研究グループ



骨格筋ミオシンATPaseはアクティン線維に接触すると活性化されることは、1940年代に、筋肉収縮の生化学研究の草分けでハンガリー人のアルバート・セントジョルジ(1893-1986)らによって、明らかにされていた。ミオシンは「分子機関車」の一種で、その頭部(ATPase)がアクティン線維に接触すると、ATPを分解し、その「化学」エネルギーを「運動」エネルギーに変換しながら、(アクティン線維という)「レール」の上を突っ走ることが知られている。これが英国ケンブリッジ大学のヒュー・ハックスレー卿(1924-2013)が1950年代に提唱した筋肉収縮における「スライディング(滑走)」仮説の実体である。骨格筋の場合はカルシウム・イオンがミオシン・エンジンの火付け役を演じる。東大医学部薬理学教室の江橋節郎教授(1922-2006)が1960年頃にそれを発見した。

写真 2. MLCKを発見した "NIH" チーム



Dr. Bob Adelstein

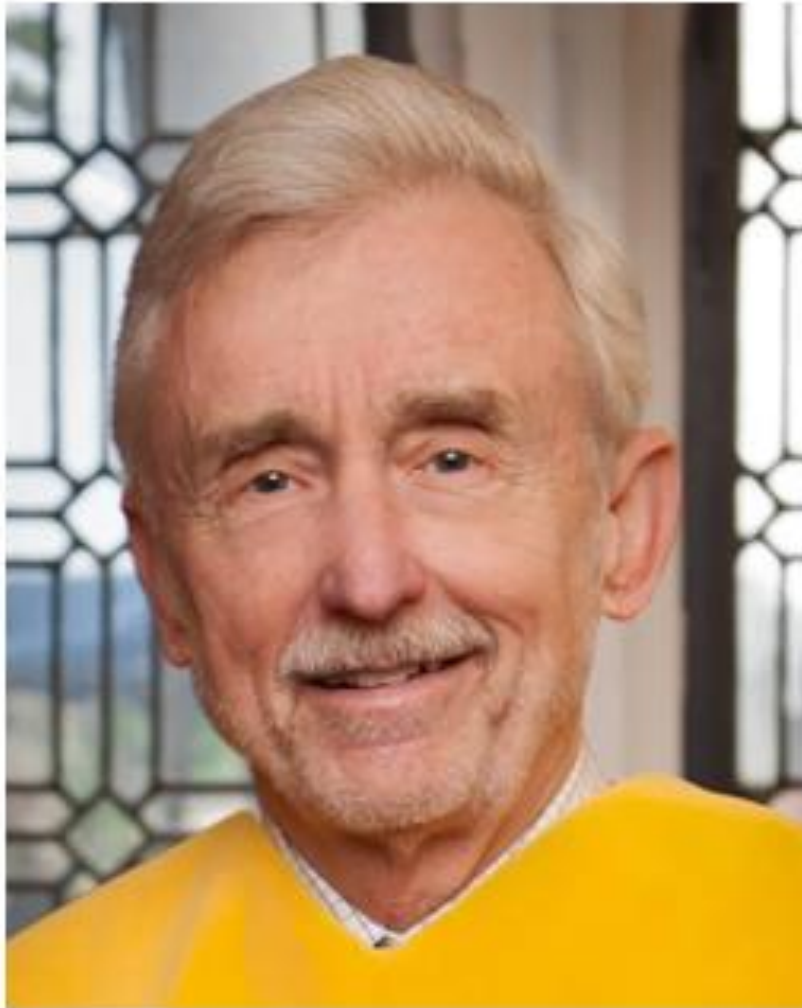
Dr. Marian Conti



ところが不思議ことに、アメーバ類の単頭ミオシンや平滑筋/血小板の双頭ミオシンの場合は、たとえカルシウムが存在しても、アクティン線維のみでは、その **ATPase** の活性化が全く起こらない。その理由を調べている内に、**NIH**の**ボップ・アーデルスタイン**とその助手**マリアン・コンティ**（写真 2）は、1975年になって、ヒト血小板ミオシン **II** の軽鎖を特異的にリン酸化するキナーゼ（**MLCK**）を発見した。このキナーゼで軽鎖がリン酸化されて初めて、血小板ミオシンの **ATPase** が活性化される！ しかしながら、このキナーゼは、アメーバの単頭ミオシンの重鎖も軽鎖もリン酸化しない。

そこで当時、同じ**NIH**キャンパス内にある**エドワード・コーン**の研究室に留学していた私は、アメーバ単頭ミオシンを活性化する得体の知れない「相棒」蛋白の生化学的同定を開始した。実は、私の兄弟子にあたるハーバード大学医学部出身の**トム・ポラード**（写真 3）が1973年頃、私がコーン博士の研究室にやって来る少し直前に、この不可思議な「相棒」活性を見つけたまま、ハーバード大学に戻ってしまっていた。バトンタッチを受けた私は、この「相棒」蛋白の正体を暴くべく、2、3 年悪戦苦闘した末、まず「相棒」蛋白質は **ATPase** ではないが、**ATP** に親和性を持つことを突き止め、（アガロース）ビーズに **ATP** あるいは **ADP** を固定したカラムを利用して、「相棒」蛋白の精製に成功した。次に、アメーバの単頭ミオシンがこの「相棒」蛋白によって、リン酸化を受けるかどうか調べたが、軽鎖はリン酸化されなかった。それまで、重鎖がリン酸化されるミオシンの例は皆無だった。しかしながら、最後の手段として、その「皆無」にも挑戦してみた。すると、驚いたことには、重鎖の部分が定量的にリン酸化されていることが判明した！ こうして、アメーバ由来のユニークなミオシン重鎖キナーゼ（**MIHCK**）が誕生した！ この新しいキナーゼは、平滑筋の双頭ミオシンの軽鎖もリン酸化することが後にわかった。

写真 3. Tom Pollard 教授 at Yale



さて、哺乳類由来のPAKファミリーは今日、少なくとも 6 種類の異なる遺伝子から産生されることがわかっている。PAK 1-3 はグループ 1、PAK 4-6 はグループ 2 に分類される。グループ 1 はRACおよびCDC 4 2により活性化されるが、グループ 2 はCDC 4 2のみにより活性化される。更に、グループ 1 のキナーゼはSH 3蛋白であるPIXにより活性化されるが、グループ 2 のキナーゼはPIXと反応しない。1990年代の後半になって、我々が1970年代に発見していたアメーバ由来のミオシンキナーゼは、グループ 1 とグループ 2 のちょうど中間あたり（言わば「グループ1. 5」）に属するPAKであることが、全体のアミノ酸配列や G 蛋白結合ドメインの存在から判明した。RACおよびCDC 4 2により活性化されるが、PIXとは反応しない。PAKは植物細胞を

除く、全ての有核細胞に広く存在し、アメーバ運動、血小板の凝集、(胃腸や血管の) 平滑筋の収縮などに関与している。

この単行本で主に扱うのは、PAKファミリーの中で、我々の健康を脅かしつつ (病因であるいわゆる「悪玉」キナーゼ「PAK1」である。従って、特にことわらない限り、本書ではPAKと言えは「PAK1」を指すと理解して欲しい。試験管内では、PAKの活性化には、G蛋白であるRACあるいはCDC42で十分であるが、実際の細胞内では、それ以外に (以下に述べる) いくつかの異なる蛋白質との反応が必須である。

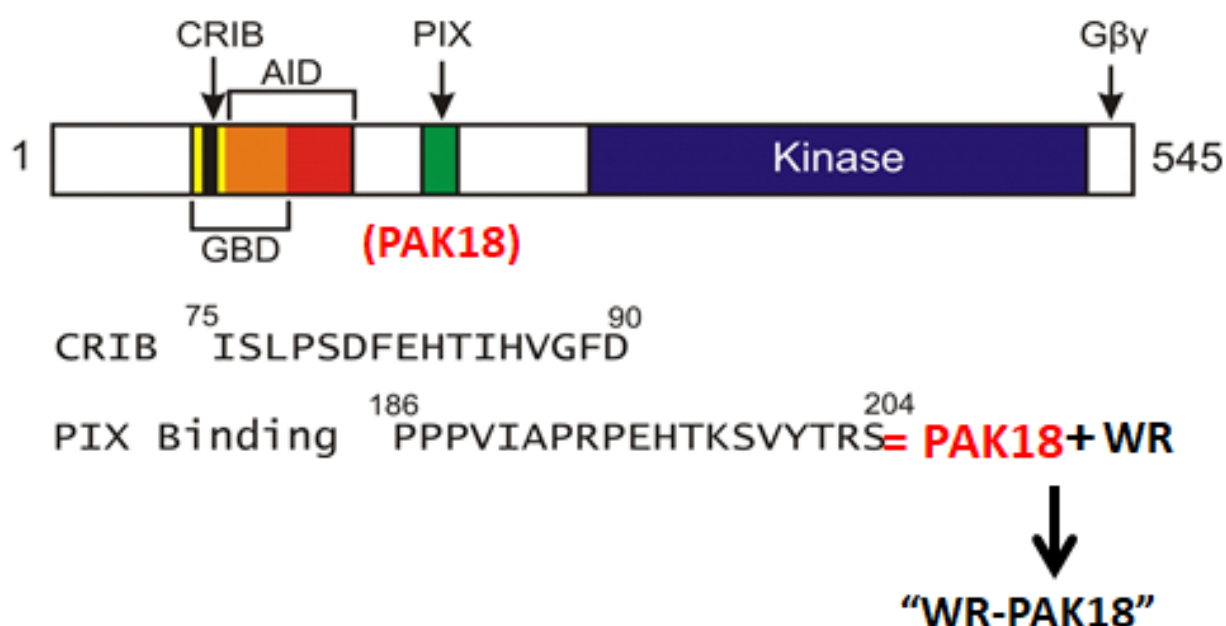
日本でPAKに関する研究が殆んど進んでいない理由の一つは、(他のキナーゼ、例えば、AKTに比べて) 定量法が簡便でないばかりではなく、細胞内での活性化メカニズムが極めて複雑であるからでもある。しかしながら、逆に言えば、PAKを遮断する道がたった一通りではなく、いくらでもあるという利点を (創薬研究者は) 決して忘れてはならない。。。利点の一例を挙げよう。PAKを活性化するキナーゼ「A」に対する阻害剤をまず開発したとする。これで癌の増殖を抑えることに一時成功したが、(日常茶飯事の現象であるが) やがてその薬剤 (A阻害剤) に耐性な癌が再発してきたと仮定する。すると、PAKの活性化に必須な別のキナーゼ「B」に対する阻害剤で、この耐性癌を退治することができる。理想的に言えば、初めっから、これの2つの異なる阻害剤を用意して治療に併用すれば、両方の薬剤に耐性な癌が出現する確率というのは、(数学的に) ゼロに等しい！

1. 2. PAKの上流（制御因子）

PIX

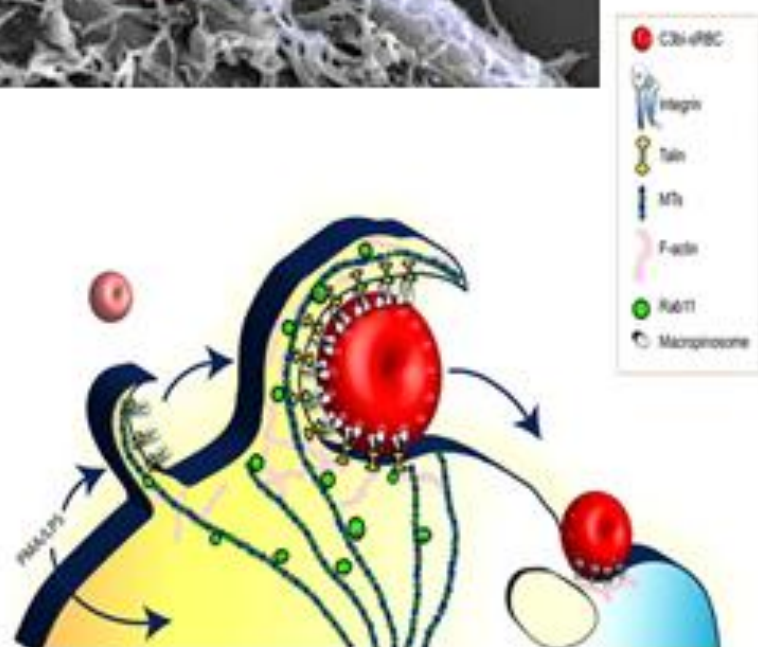
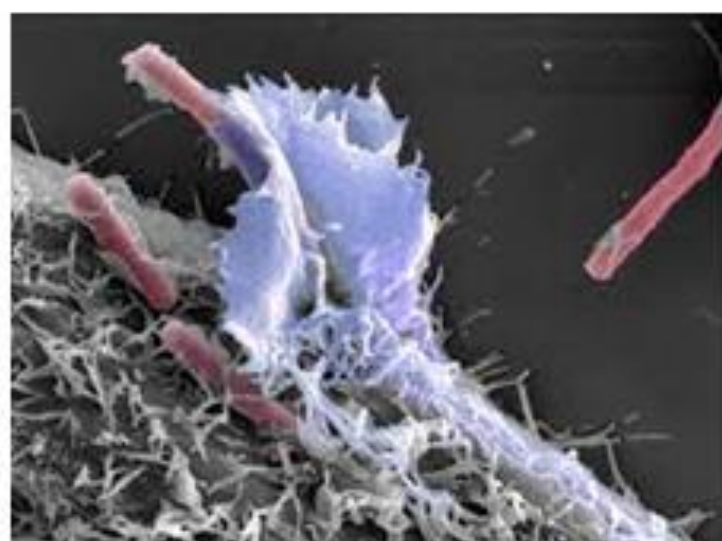
1998年に、エドワード・マンサーのグループが「PIX」というSH3 蛋白をまず見つけた。この蛋白質は（そのSH3 部位を介して）PAKのN端（詳しくは、G 蛋白結合ドメイン=GBDより内側）にある18個のプロリン(P) が豊富な部位と結合する (図 2)。面白いことには、この18個のアミノ酸からなるペプチド（「PAK18」と呼ぶ）を細胞内に注入すると、PAK と「PIX」の結合が阻害され、PAK 依存性の細胞運動、特に「細胞膜ラフリング」（アクチン線維とミオシン線維の相互作用）がピタリと停止することがわかった。この膜ラフリング (写真 4) は、正常細胞の癌化と非常に密接な関係があることが以前から知られていた。つまり「膜ラフリングを抑える薬剤（例えば、SCH51344 や MKT-077など）で癌細胞を処理すると、正常細胞に戻る」という報告がいくつかあった。従って、「PAK-PIX」結合が癌化に必須である可能性が非常に高くなった。それを直接証明するために、我々 (写真 5) は「PAK18」に16個からなる細胞透過性のペプチドベクター (WR) を連結し、細胞内に容易に入りうるペプチド (WR-PAK18, 図 2) を合成し、それを細胞培養の培地に入れて、癌細胞に対する影響を調べてみた。

Fig. 2. PAKの分子構造：PIXとの相互作用



まずPAKの活性化が速やかに停止した。更に膜ラフリングも停止し、正常な細胞増殖を始めた (つまり、癌化が停止した！)。ちょうど同じ頃に、米国ペンシルバニア大学のジェフ・フィールドのグループ (写真 6) がPAK遺伝子のDN (=dominant negative) ミュータントでキナーゼ活性の欠けた物を癌細胞に注入すると、癌化が止まることを報告した。従って、両者のデータを総合すると、癌化には、PAK とPIX の両方が必須であることが明らかにされたわけである。こうして、PAKが癌研究者たち、特に癌の特効薬 (シグナル療法) 開発をめざす人々の間で、にわかに注目され始めた。蛇足ながら、ギリシャ語やロシア語では、「PAK」と書いて「ラック」と発音するが、古代ギリシャ時代から「癌」を意味していることを、読者はご存知だろうか？ 世にも不思議な (偶然の) 一致である！

写真 4. 膜ラフリング



Our “P A K 1” Team at LICR in Melbourne (2000)

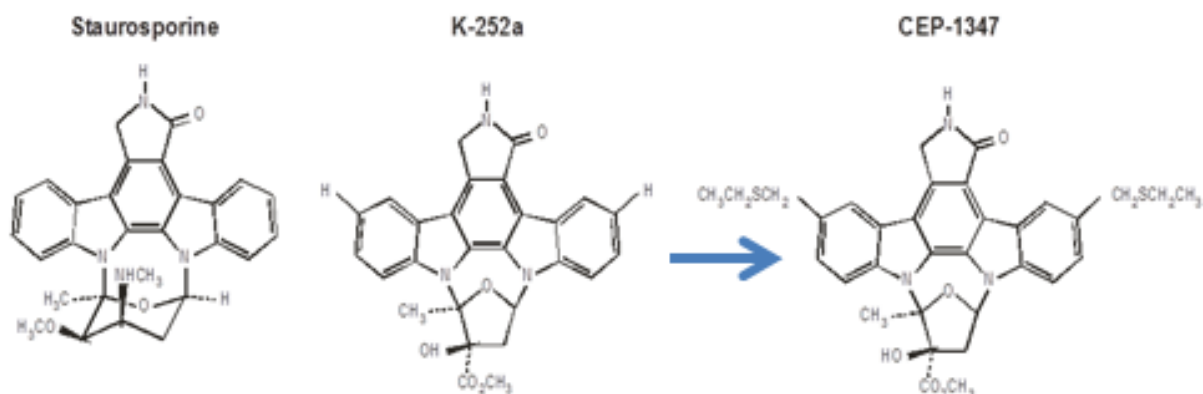


写真 5: 我々のPAK研究チーム。(左から) 前列: 賀 紅、タオ・ニュー、広川弓子、
後列: 筆者、アンジャリ・ティクー

CEP-1347: PAK阻害剤

しかしながら、遺伝子やペプチドを使う療法には各種の技術的障壁が前途にあり、癌の治療法としては、余り有望 (実用的) なアプローチとは言いがたい。そこで、(臨床でも有効なはずの、しかも「血管脳関門」(BBB) を通過して、脳内の腫瘍や病巣を攻撃できる) PAKを直接阻害する低分子量 (500 以下) の化合物の発掘/開発を、次に試みた。そこで、我々がまず注目したのが「CEP-1347」と呼ばれる半合成化合物であった (図 3)。この化合物は、抗生物質「K252a」の誘導体で、協和発酵と米国のセファロンとの共同研究によって開発された薬物である。元々は、パーキンソン病 (PD) の治療薬として開発された。その理由は次の通りである。

Fig. 3。 「CEP-1347」



PDの主原因は、ドーパミン（DA）生産/分泌する神経細胞の損傷あるいは死滅である。この損傷（アポトーシスという現象）には「JNK」と呼ばれるキナーゼが必須である。この薬剤は「JNK」を何らかのメカニズムで遮断する作用がある。しかしながら、我々の研究によれば、「JNK」はこの薬物の直接の標的ではないことがわかった。意外にも、この薬物の標的は「JNK」の上流にあるPAK自身であることが判明した。この薬物で処理すると、癌細胞が正常細胞に戻る。勿論、正常細胞の増殖には全く影響を与えない。しかし、大変残念なことには、この薬物のパーキンソン病患者を対象とする欧米での臨床テスト（フェーズ2）が2005年に突然中止された。従って、CEP-1347はいまだに市販されていないどころか、単なる基礎研究のために入手することも極めて困難な状態にある。

「PAK」の活性化に必須な「チロシン・キナーゼ」群

さて、次に我々の頭に浮かんだ疑問は、チロシン・キナーゼの阻害剤の中に、「PAK」の活性化を遮断するものは一体あるだろうか？ というものだった。。。

1970年代の後半、米国における癌研究、特に発癌遺伝子に関する研究が飛躍的な発展を遂げた。その突破口は、「vSRC」と呼ばれるウイルス遺伝子の発見である。1976年にカリフォルニア大学（サンフランシスコ）のマイケル・ビショップとハロルド・ヴァーマスのコンビが、ニワトリに感染する癌ウイルスの一種である「ラウス肉腫ウイルス」のゲノムの中に、肉腫を発生させる遺伝子を同定した。それを「vSRC」と名付けた。さらに面白いことには、このウイルス遺伝子は、正常な細胞中にある「cSRC」と呼ばれる遺伝子の変異体に過ぎないことを発見した。つまり、「正常細胞にある遺伝子の変異すると癌化する」という画期的な発見がなされた！ この業績により、両者は1989年

にノーベル賞がもらった。SRC は本書の主題ではないが、少し 詳しく述べると、vSRC には cSRC の C 末近くにある“チロシン 527”がフェニルアラニンに置換されているため、「CSK」と呼ばれる抗癌キナーゼによりリン酸化を受けないため、発癌性を獲得した！ この CSK を 1989 年に発見したのは、阪大蛋白研の 岡田雅人 (助手、現在、阪大微研の教授) 正人だった。

さて、それでは「SRC」遺伝子から一体どんな機能をもつ蛋白質が作られるのだろうか？ 1978 年に当時米国中西部にあるコロラド大学医学部 (デンバー) の教授をしていたレイモンド・エリクソンは、「SRC」蛋白がキナーゼ (蛋白リン酸化酵素) の一種であることをまず突き止めた。1980 年に米国サンディエゴにあるソーグ研究所のトニー・ハンターが、キナーゼ「SRC」が非常に珍しいチロシンキナーゼの一種であり、「ヴィンキュリン」という蛋白質のチロシン残基を特異的にリン酸化することを発見した。それまで、正常な哺乳類細胞では、チロシンキナーゼは見つかっていなかった。従って、チロシンキナーゼは癌細胞に特異的なキナーゼ (いわゆる「発癌キナーゼ」) として、癌学界でにわかに注目され始め、その後多くの癌研究者によって、各種の異なるチロシンキナーゼが癌細胞から発見されるようになった。皮肉にも、「SRC」遺伝子の変異がヒトの癌に関与するケースは極めて稀れである。しかも、マウスなど哺乳類の場合、「SRC」遺伝子が欠損すると、骨格の発達が遅れたり、メスの場合はエストロジェン受容体の機能が損なわれるために、乳腺や子宮や卵巣などエストロジェン依存性の器官が未発達になることが判明した。従って、「SRC」阻害剤は、いくつか開発されたが、結局、臨床には使用されぬまま、その大部分が大学や製薬会社の研究室の冷蔵庫の奥に眠ってしまった。。

今世紀初頭、むしろ例外的に、チロシンキナーゼの一種である「ABL」や「C-K i t」を標的とするシグナル阻害剤「グリーベック」がスイスの製薬会社「ノバルティス」から CML (慢性骨髄性白血病) や G I S T と呼ばれる稀少癌の特効薬として市販され、大成功を修め、「奇跡の新薬」としてもてはやされ始めた。史上初のシグナル療法剤「グリーベック」開発にまつわる歴史の詳細については、ロバート・シュック著 (小林 力訳) 「新薬誕生」(ダイヤモンド社、2008年) を参照されたし。「グリーベック」開発研究の原動力となった米国オレゴン大学癌センターの **ブライアン・ドルーカー教授 (写真 7)** は、2009 年に「ラスカー医学賞」をもらった。しかし、残念ながら、これらの稀少癌はヒトがかかる癌全体の 0.1% にも及ばない。しかも、グリーベックは残る大部分 (99.9% 以上) の癌 (例えば、RAS 癌や乳癌) にも「理論的」には効くはずであるが、何故か臨床的には、(未だに) 他の腫瘍の治療には適用されていない！

7. ブライアン・ドルーカー教授



(Prof. Brian Druker)

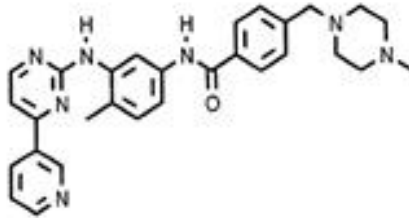


Fig. 2. Gleevec (STI-571)

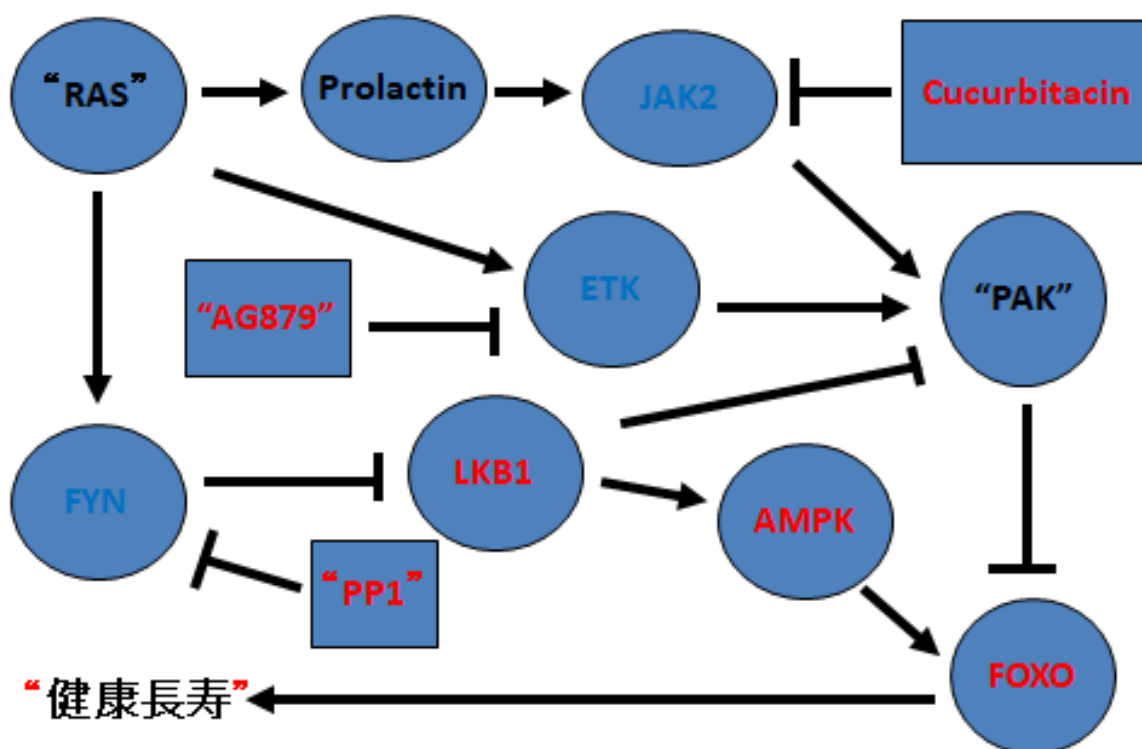
(Gleevec)



「ETK」 / 「FYN」 阻害剤

そこで、1990年代中ごろから、「グリーベック」以外のいくつかの異なるチロシンキナーゼ阻害剤が開発されつつあった。その分野の草分けは、イスラエルのヘブライ大学のアレックス・レヴィツキー教授の研究室だった。今世紀に入って我々は、彼の研究室で既開発された数種の特異的な阻害剤がRAS癌の増殖に与える影響を調べてみた。すると、大変面白い発見に至った。細胞内の「PAK」の活性化には、RAC/CDC42や「PIX」以外に、少なくとも2種類の異なるチロシン・キナーゼが必須であることが判明した！「ETK」と「FYN」だった(図4)。両者とも、その遺伝子の発現がRASによって著しく増加した。「ETK」阻害剤(AG879)でRAS癌を処理すると、「PAK」の活性化が50%だけ抑制された。そして、細胞の増殖も50%だけ抑制された。

Fig. 4. RASによるPAK活性化に必須な3つのチロシンキナーゼ



「FYN」阻害剤（PP1）でも、全く同様な結果が出た。ところが両者を併用すると、「PAK」の活性化も癌細胞の増殖も100%抑制された。つまり、「PAK」の活性化には、「ETK」と「FYN」というキナーゼが独立に関与していることが明らかになったわけだ。AG879のIC₅₀（50%阻害に必要な濃度）は5 nM、PP1のIC₅₀は10 nMだった。両者とも動物実験に使い得る強力な阻害剤であることが判明した。そこで、RAS癌をマウスに移植した後、AG879とPP1で処理すると、癌の増殖が完全に停止した。さて、AG879は水に不溶性なので、臨床には使いにくい。そこで、2007年に地元メルボルンにあるWEHI (Walter & Eliza Hall 研) の有機化学者と共同で、水溶性の誘導体「GL-2003」を開発し、これとPP1との併用によって、マウスに移植されたヒト由来のすい臓癌や乳癌の増殖が完全に抑えられることを確認した。最近、PP1の水溶性誘導体（「PP12」と仮称）も我々の手で合成され、これと「GL-2003」との併用療法を「RAS癌」患者を対象として臨床でテストする準備を進めている。

ブルーベリーがもたらす「一石三鳥」のご利益

2007年に発癌キナーゼ「PAK」の活性化に関与する第3のチロシンキナーゼが見つかった。「JAK2」というキナーゼである。このキナーゼは「プロラクチン」(PRL)という乳腺刺激（ペプチド）ホルモンによって活性化される（図4）。面白いことには、PRLは、男性が射精オーガズム後、急速に性欲を失う原因ともなっている。つまり、「JAK2-PAK」シグナル経路が刺激されると、(発癌が促進されるばかりではなく) 男性の性欲が低下することが分かる。

写真8. マリア・ディアコノバ博士



写真6. ジェフ・フィールド



さて、米国オハイオ州にあるトレド大学の（ロシア出身の）マリア・ディアコノバ博士（写真 8）の研究室によって、「JAK2」が「PAK」上の特定の3つのチロシン残基を直接 燐酸化することによって、「PAK」の活性化を誘導することが明らかにされた。後述するが、ブルーベリーの中には、「JAK2」を直接阻害するプテロスチルベン（PTE）が存在するという極めて興味津津な事実が、最近発見された。つまり、ブルーベリーには（朝鮮人参などと同様）発癌を抑えるばかりではなく、男性の性欲を高める働きもある！ 更に、ブルーベリーの果実には、PTEやプロアントシアニンなどのPAK遮断物質が豊富に含まれ、抗癌作用、（男性の）性欲増強作用、さらに健康長寿を促進する働きもあることが期待される。つまり、少なくとも「一石三鳥」のご利益があるはずである。論より証拠、ブルーベリーをタププリ食べて、期待される効果があるかどうか、自分で実際に試してみることをお勧めしたい。因みに、ブルーベリー狩りシーズンは（梅雨明けの）真夏だが、ブルーベリーは夏バテ予防にも有効である！ 後述するが、夏バテ（熱中症）もPAK依存性の疾患なのである。。。

「メルリン」：「PAK」阻害蛋白質

1990年代の前半、我々は「NF2」と呼ばれる抗癌遺伝子をRAS癌細胞に発現させると、この細胞の増殖が止まることを見つけた。しかしながら、当時はそのメカニズムがさっぱりわからなかった。この遺伝子産物は「メルリン」という蛋白質である。メルリンの機能が損なわれると、脳内や脊髄などに腫瘍が発生する「NF2」（神経線維腫症 タイプ 2）という遺伝性の稀少難病になる。「NF2」腫瘍には2種類ある。メニンジオーマとシュワノーマである。両腫瘍とも大部分良性腫瘍だが、最悪の場合には全身麻痺になり、

死に至る。一般に、「NF2 患者の平均寿命は、健常者の平均寿命の6割に過ぎない」と言われており、実際にマウスの「NF2 モデル」では、それが最近実証されている。。。

さて、2002年の8月初めに、私は突然、当時シドニーに住む女性からメールを受け取った。「NF2」腫瘍（メニンジオーマ）のために、視力を失いつつある8歳の息子ルイスの母親だった。ローズマリーという名の主婦（写真 9）だが、独学で「NF2」に効く治療薬をインターネットで探し回っていた。当時も 20 年余り後の今でもそうだが、「NF2」の治療に使われている唯一の方法は、脳の外科手術か「ガンマーナイフ」と呼ばれる放射線照射（コバルト／ガンマー線ビーム）だけだった。腫瘍が神経に密接していなければ、これらの物理的方法で腫瘍を除くことができるが、現実問題としては、この息子を含め多くの「NF2」患者の場合、腫瘍が肥大して、視神経や聴神経を圧迫し始めた結果、視力や聴力が低下するから、医者に初めて診てもらい、「NF2」と診断されて本人も家族もがく然とする（途方にくれる）のが常だから、（隣接した神経に損傷なしに）物理的方法で腫瘍を除くことは極めて困難な状態にある。そこで、この母親も何とか薬で治す方法を摸索してきたのだろうが、現実には米国のFDAや厚生省などによって、正式に使用許可されているような薬剤の中には、「NF2」に効くとわかっている物など全くなかった！ そこで、（言わば「素人」の）私に（藁をも掴む思いで）すがりついてきたというわけである。ところが、私自身にも、残念ながら「名案」などまだ持ち合わせていなかった。だいたい、私は薬学者で、医者ではない！ しかし、そう言って、むげに彼女の訴えを退けるのには、忍びなかった。。。 （10年ほど昔）ノーベル賞をもらった京大医学部の 山中伸弥教授の有名なせりふではないが、「全てを患者のために」捧げて、海外でずっと研究を続けてきた私としては（本心を明かせば「研究が飯より好きだった」だけだが）、何とか彼女の助けになりたいのが人情だった。。。少なくとも、研究所内の他の同僚よりは、（私は）「患者の目線で」日夜研究をやってきたからだ。

そこで、じっくり考え直してみると、ほのかな可能性を秘めた薬剤が一つだけ見つかった。上述の「CEP-1347」だった。もちろん、FDAから使用許可などまだ下りていないが、当時この薬剤はパーキンソン病（PD）の治療薬として開発されつつあり、欧米ではフェーズ2の治験が進行中であつた。さて、ローズマリーが私に初めてメールを送ってくる前に、我々は「メルリン」が何らかのメカニズムでキナーゼ「JNK」を遮断しているというデータを得ていた。しかしながら、「メルリン」は（この薬剤と同様）「JNK」を直接には阻害しなかった。従って、ひょっとすると「メルリン」は（この薬剤と同様）「PAK」を直接阻害している可能性があつた（この独特な推量過程は、私の得意な「水平思考」だった！）。もし、メルリンが予想通り「PAK」阻害蛋白ならば、この蛋白質の欠損が病因である「NF2」腫瘍の増殖を、この薬剤で抑えることは理論的に可能である、とローズマリーに説明してやった。もちろん、これは単なる仮説に過ぎなかったが、ローズマリーは、一筋の希望に胸を膨らまして、メルリンが「PAK」を阻害するかどうかをできるだけ早く実験で確かめてほしい、と私に懇願した。

写真9. ローズマリー・リー



左端が母親 (ローズマリー) と家族: 右から2人目が NF2 の次男 (既に故人)

そこで、私の助手 (獣医の 広川弓子女史) とジョンという優秀な学部学生 (実はベトナム出身!) と一緒に、「世紀のメルリン実験」に取りかかった。12月初めには早々と結果が出た。このNF2遺伝子産物は案の定、試験管内で「PAK」を強く阻害した (図1)！さらに、メルリンを発現している癌細胞と発現していない癌細胞の「PAK」のキナーゼ活性を比較してみると、メルリンを欠損している細胞では、「PAK」活性が異常に高いことがわかった。最後に、とどめを刺す実験をやってみた。例の「CEP-1347」で、メルリンを欠損した腫瘍細胞の増殖が抑制されるかどうかを調べた。案の定、NF2腫瘍の増殖はピタリと止まったが、正常な細胞の増殖には影響が全くなかった！もちろん、この結果を先ず、ローズマリーにメールで急報したのは、言うまでもない。彼女の笑顔が目につかんだ。。。しかし、大変残念なことに、この薬物のPD患者を対象とする臨床テストは2005年に中止されたため、癌やNF2患者の治療に使用するチャンスがなくなった。

さて、2009年頃になって、メルリンに関して、新しい情報が得られた。ハーバード大学病院 (Mass General) の Gusella 教授の研究チームが、NF2 欠損腫瘍には、(「PAK」ばかりではなく) 抗癌キナーゼであるTORも異常活性化され、TOR阻害剤であるラパマイシンによって増殖が抑えられることを発見した。この発見は、次の二通りの可能性を秘め (示唆し) ている： 1) メルリンは (PAK と共に) TOR をも直接阻害している。 2) TOR は PAK の下流にある抗癌キナーゼで、メルリンの機能不全により、異常活性化する。実は、この2つの可能性のどちらが正しいかをはっきり区別するのは (細胞系のみの実験では) 極めて難しい！ 何故かと言えば、PAK とTORとは、同じシグナル経路を共有しているからである。しかしながら、in vitro (試験管内) で、メルリンが直接 (PAK無しに) TOR が阻害されるかどうかテストすれば、はっきりした解答が得られるはずである。。。残念ながら、このような in vitro の直接実験は未だに実行されていない。

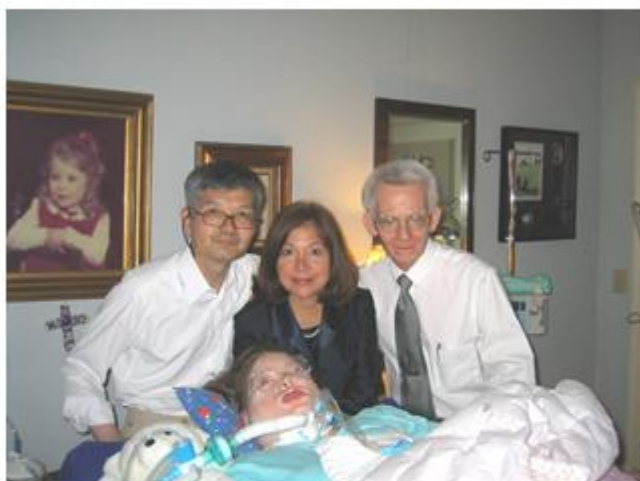
しかしながら、間接的な証拠によれば、メルリンは宮本武蔵のごとく「二刀流」で、PAK とTOR を同時にバツサリ切っている可能性もある。その理由は以下のごとく： NF2 遺伝子欠損 (メルリンが機能不全) のマウスは野生マウスに比べて、寿命が4割 短い (2年半から1年半に短縮)。ところが、この欠損マウスに、更にPAK遺伝子を欠損させると、寿命が2年半 (6割ほど延びて "正常"に戻る)！ しかしながら、正常な線虫からPAK遺伝子を欠損させると、寿命が6割ほど延びるが、ラパマイシン処理 (TORを阻害する) のみでは、"4割" しか延びない。。。さて、PAK欠損株をラパマイシンで処理すると、(野生株に比べて) 寿命が10 (= 6 + 4) 割 (2倍に) 延びるだろうか？ もし、そう (相加的) ならば、PAK と TOR は「独立」に寿命を制御していることになる。。。この「ダブル処理」実験を (将来機会があれば) やってみる価値があると私は思う！ PAK 遮断剤とTOR遮断剤の併用で、(もし) 我々の寿命が「2倍」になったら、実に素晴らしいからだ！

2004年に、米国のセントルイスにある(過去に何人かのノーベル医学受賞者を出している) 名門ワシントン大学のNF 専門家、David Gutmann の研究室によれば、メルリンが「PIKE」(PI 3-Kinase Enhancer) と呼ばれる脳特異的な「G 蛋白」に結合することによって、PI3Kを阻害し、その下流にあるPAK やTOR などの発癌キナーゼを遮断する！ なお、メルリンがTOR を「直接」阻害するという、図も見かけるが、その根拠は (我々の知る限り) 極めて希薄！

HDAC阻害剤「FK228」

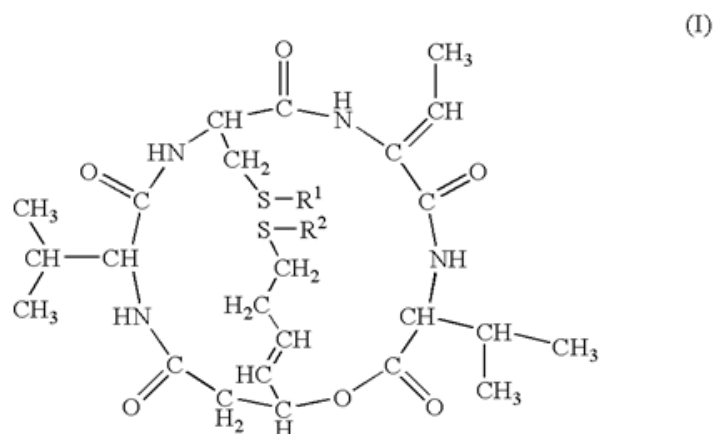
そこで、我々は「CEP-1347」に代わるべき「PAK」遮断剤を、ローズマリーの息子のために摸索し始めた。さらに、ローズマリーの話聞き付けて、別のNF2患者の家族が我々にメールを送ってきた。米国西部のテキサス州ダラス郊外に住む皮膚科の医者の娘、デニス・テリル嬢 (写真 10) が重病のNF2で、既に10年近く全身麻痺状態にあった。。。全身麻痺はNF2そのものが原因ではなく、脳腫瘍を除くための度重なる外科手術がもたらした後遺症だった。もはや手術は不可能の状態だった。さらに治療するとすれば、「PAK」遮断剤しかなかった。。。。

写真10. デニス・テリル嬢 etc



前列： デニス・テリル (NF 2 患者)、右から：父親 (医師ボブ・テリル)、
母親ミネルヴァ、筆者

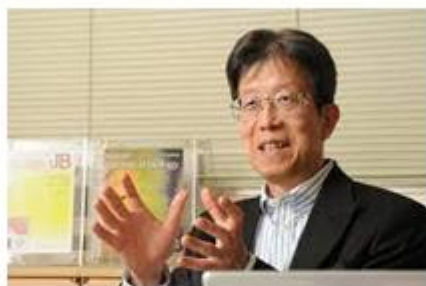
Fig. 5. HDAC阻害剤「FK228」



RAS 癌も NF 2 腫瘍も最終的には「PAK」依存性なので、膵臓癌などのRAS 癌に有効といわれている薬剤から、「PAK」遮断剤を探し始めた。まず我々の目にとまったのは、「FK228」という抗生物質だった (環状ペプチド, 図 5)。この薬剤は1993 年ごろに、藤沢薬品によって、動物実験でRAS 癌に効く抗生物質として開発され始めた

ものである。当初はその抗癌メカニズムが不明だったが、1998年になって、当時東大農学部農芸化学の研究室にいた吉田 稔博士（写真 11、現在は理化学研究所の理事）との共同研究で、この薬剤の直接の標的が見つかった。「FK228」はHDAC（ヒストン脱アセチル化酵素）阻害剤だった。従って、この薬剤で癌細胞を処理すると、染色体上のヒストンのアセチル化が起こり、ある特定の遺伝子群が活性化される。CDK（サイクリン依存性キナーゼ）の阻害蛋白「p21」を発現する遺伝子もその一つであることが判明した。

写真11. 吉田 稔教授



面白いことには、この「p21」遺伝子は、RASによって「PAK」を介して、その発現が抑制される。さらに、CDKを活性化するサイクリンD1の発現も、RASによって「PAK」を介して、増幅されることがわかっている。従って、「FK228」は、「p21」を介して、RAS/PAK依存性のCDK活性化を抑制していることになる。言い換えれば、この薬剤は少なくとも「PAK」の下流を遮断しているわけである。さらに、もっと面白いことがわかった。「FK228」は「PAK」の上流も強く遮断するのだ。我々は、2004年頃、RAS癌細胞、乳癌細胞、NF1欠損の癌細胞（MPNST）などを、この薬剤で処理後、その増殖と「PAK」活性の変化を調べてみた。すると、なんと1 nM以下で、細胞増殖を抑えるばかりではなく、「PAK」の活性化を遮断することを発見した！

そこで、これらヒト由来の癌細胞を（異種の細胞を拒否しない）ヌードマウスに移植して、ある程度増殖させた後、マウスを「FK228」で一ヶ月ほど処理したところ、（増殖の遅い）MPNSTはみるみるうちに萎縮して、姿を消してしまった。（増殖の速い）膵臓癌や乳癌の場合は、癌の萎縮は見られなかったが、増殖がほとんど完全に抑えられた。さて、ここで一つ強調しておきたいことは、タモキシフェン（Tam）耐性になった乳癌でもこの

「FK228」で、増殖がぴったり止まるということである。乳癌の4分の3が「エストロゲン」というステロイド（女性ホルモン）に依存している。このホルモンが分泌しないと増殖しない。このホルモンは核内にある「ER」（エストロゲン受容体）に結合して、この受容体の（細胞増殖促進）機能を活性化する。従って、エストロゲンの拮抗剤である「タモキシフェン」という薬剤が、乳癌の治療に従来広く使用されてきた。ところが、一旦萎縮した乳癌がしばしば「Tam」耐性になった癌変異体の増殖によって、乳癌の再発という現象が起こる。このTam 耐性の予防と耐性になった再発癌の治療に、「FK228」が有効であることがわかったわけである。それではなぜ、「PAK」遮断剤が（いわゆる「RAS癌」でない）乳癌の治療に有効なのだろうか？ これには、大別して、2つの理由がある。その一つは、「ER」と「PAK」がお互いに活性化しあうからである。従って、「PAK」を遮断すれば、エストロゲンの細胞増殖促進効果がなくなる。もう一つの理由は、増殖にエストロゲンを必要としない（残り4分の1の）乳癌には、上流のシグナル伝達因子の異常により「PAK」が異常に活性化されている場合が多い。従って、これも「PAK」を遮断すれば、増殖が止まるわけである。

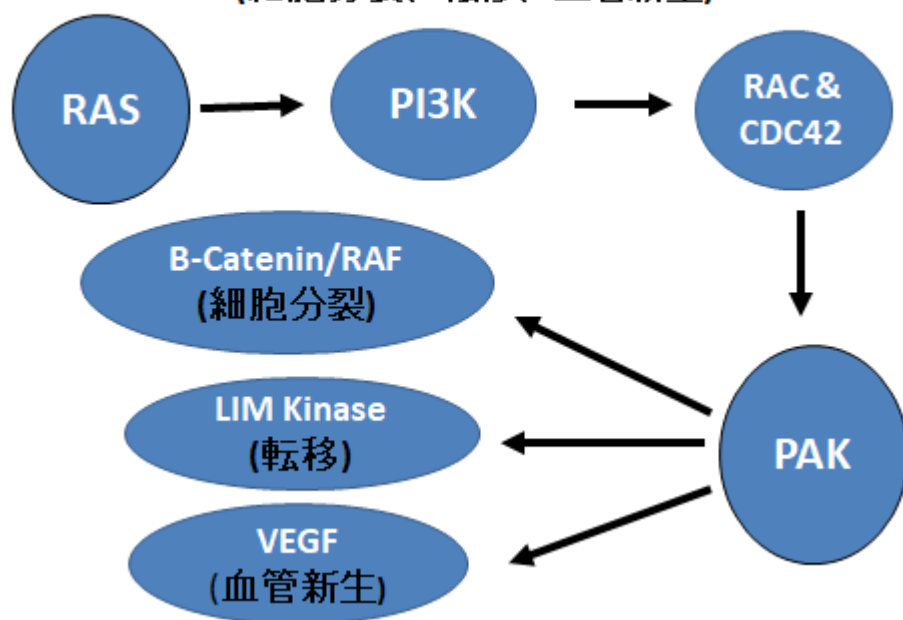
さて、「FK228」が初めて「MPNST」というNF1欠損の癌の治療に有効であることが、少なくとも動物実験で証明されて、我々は大変喜んだのであるが、ローズマリーの息子やテリル家の娘を含むNF2の患者には、余り良報ではなかった。というのは、この薬剤は珍しい環状のペプチドで、分子量が比較的小さい（約540）が、何故か血管脳関門を通過しないと、「FK228」を扱っている臨床医から「忠告」を受けたからである。従って、脳腫瘍も持つ大部分のNF2患者には、どうやら「FK228」は役に立ちそうもないことが判明した。ローズマリーが2度にわたって失望したのは言うまでもない。。。この薬剤はその後、「CTCL」（皮膚性T細胞リンパ腫）と呼ばれる稀少な癌を対象に治験が行なわれ、2011年ごろに、FDAから使用許可を得て、米国の製薬会社「セルジーン」によって「イストダックス」という商標名で、ようやく欧米で市販されるようになった。将来は、この新薬が少なくともRAS癌や（「MPNST」を含めた）NF1腫瘍の特効薬として、使用されることが期待される。

さて、脳腫瘍を抱えているNF2患者をどうやって救ったらよいだろうか？ 色々思案したあげく、我々はいわゆる「3度目の正直」に挑戦する決心をした。安価に市販されている天然物の中から、「PAK」遮断剤を探し出すという、前代未聞の研究に乗り出した。NF2を含めてNFは遺伝病だから、その治療は一生続けなければならない。従って、新薬「イストダックス」のように高価な薬は、患者の家計に大きな負担がかかるので、余り実用性がない。さらに一生飲み続けなければならない薬は、（副作用が強い）従来の抗癌剤（ケモ）と違って、副作用のない、あるいは極めて少ないものが望ましい。利潤を追求する製薬会社の大部分は、そういう安価で安全な薬の開発には、儲けがちょっぴりしか見込めないで、ほとんど興味を示さない。従って、そんな「人道的な」新薬開発研究は、我々（患者の目線で研究を続ける学者）にしかできそうもない。まず、ずっと昔から食物として日常食べている物の中から探索することにした。果たせるかな、様々な食物の中に続々「PAK」遮断剤が見つかった（詳しくは、4章を参照）！

1. 3. PAKの下流 (基質/標的蛋白質)

PAKによる発癌メカニズムを十分理解するためには、その下流にある標的 (基質になるシグナル伝達蛋白) の機能を知る必要がある。PAKにより直接磷酸化される蛋白質の大部分は「RAF」、「LIM キナーゼ」(LIMK)、「インテグリン依存キナーゼ」(ILK) などの発癌キナーゼやベータカテニンやエストロゲン受容体 (ER) などの発癌転写蛋白である (図 6) が、中にはミオシンATPaseや抗癌蛋白「メルリン」などもある。

**Fig. 6. 癌化に果たすPAKの役割
(細胞分裂、転移、血管新生)**



キナーゼ「RAF」

この発癌キナーゼの活性化には、少なくとも3種類の発癌蛋白が必須であることがわかっている。まず「RAS」が「RAF」のN端近くにある81個のアミノ酸からなる部位 (RAF 81、残基51から131) に結合し、細胞質から細胞膜へ移行することが必須である。更に、細胞膜上にある「SRC」によって、チロシン残基340と341が磷酸化されなければならない。最後に、PAKによって、セリン残基338が磷酸化されることが必須である。こうして、活性化された「RAF」は、そのすぐ下流にあるキナーゼ「MEK」を磷酸化することによって、活性化を誘導し、更に下流にあるキナーゼである「ERK」を活性化する。この「RAF-MEK-ERK」キナーゼ経路 (カスケード) は、主に細胞分裂 (DNA合成/複製) と、血管新生に必要なVEGF遺伝子の活性化に関与している。

「LIM キナーゼ」 (LIMK)

このキナーゼの主な機能は、アクティン線維を切断する蛋白である「コフィリン」のセリン残基3を磷酸化することによって、アクティン線維の重合を促進することである。この

機能は癌細胞の転移や浸潤に必須なばかりではなく、アルツハイマー病の進行（特に神経細胞死）にも必須であることが10年前になって、明らかにされた。PAKは「LIMK」のスレオニン残基508をリン酸化することによって、このキナーゼを活性化する。

「インテグリン依存キナーゼ」（ILK）

2007年にテキサス州ヒューストンにあるMDアンダーソン癌センターのラケッシュ・クマールの研究グループは、ILKがPAKによって、2ヶ所（スレオニン残基173とセリン残基246）でリン酸化され、活性化されることを発見した。ILKを阻害すると、癌の増殖を選択的に抑えるが、正常な細胞の増殖には全く影響を与えない。この薬理（抗癌）作用はPAK遮断剤と非常に良く似ている。更に、3章で詳しく説明するが、線虫のミュータントの中で、ILK欠損株はPAK欠損株と同様、野生株よりずっと長生きする。従って、PAK-ILK経路は（PI3Kの下流で）発癌ばかりではなく、老化現象にも深く関与している。

ベータカテニン

この転写蛋白は核内においてのみ活性である。正常細胞内では、ベータカテニンは、「APC」と呼ばれる抗癌蛋白と複合体を形成し、そのために細胞質内で速やかに分解される。ところが、APCの機能不全とRASの異常活性化（発癌性変異）が細胞内に同時に発生すると、癌化が速やかに起こる。その理由は、RASによって活性化されたPAKがベータカテニンのセリン残基675をリン酸化することによって、ベータカテニンの核内移行を誘導するからである。この転写蛋白は、RAS/PAK依存性のサイクリンD3やVEGF遺伝子の活性化に関与している。従って、ベータカテニンは「RAF」同様、発癌過程、特に細胞分裂と血管新生に必須である。

エストロゲン受容体（ER）

乳癌の75%以上がその増殖にエストロゲンという女性ホルモンを必要とする。このステロイドホルモンの受容体（ER）は核内で働く転写蛋白である。従って、これらの乳癌の治療薬として、エストロゲン拮抗剤である「タモキシフェン」（Tam）などの薬剤が従来広く使用されてきた。面白いことには、ERをリン酸化する主要なキナーゼとして、PAKが15年ほど前に発見された。ERは一旦リン酸化されると、Tamに結合しなくなり、その乳癌はTam耐性になる。更に、リン酸化されたERは、SRCファミリー・キナーゼ（恐らくFYN）によって、逆にPAKを活性化するということがわかってきた。従って、PAKとERとが互いに活性化し合う悪循環が乳癌細胞内で発生することになる。我々は十数年前に、2、3のPAK遮断剤（例えば、FK228やPP1/GL-2003併用など）によって、Tam耐性（あるいはエストロゲン非依存性）の乳癌の増殖をも、ほとんど完全に抑えることに成功した。

ミオシンATPase

前述したように、我々が1977年に（哺乳類に先駆けて）土壌アメーバ中で見つけた最初のPAKは、アメーバの単頭ミオシン（ミオシンI）の重鎖をリン酸化するキナーゼだった。このPAKは、哺乳類の平滑筋の双頭ミオシン（ミオシンII）の軽鎖をもリン酸化す

る。両ミオシンとも磷酸化によって、そのATPase がアクティン線維によって活性化されるようになる。従って、アメーバの場合は細胞運動 (細胞膜ラフリングや貪食機能)、平滑筋の場合には、筋収縮が誘導され、胃壁や血管の収縮 (血圧の上昇) が起こるようになる。さて、平滑筋には、PAK以外に、ミオシンの軽鎖を磷酸化する別のキナーゼ (ミオシン軽鎖キナーゼ、MLCK) が存在する。更に、ミオシン軽鎖を脱磷酸化するフォスファターゼ (MLCP) も存在する。面白いことには、MLCPはPAKによって磷酸化されると、その活性を失う。従って、PAKが異常に活性化されると、少なくとも2通りの方法で、平滑筋の双頭ミオシンATPaseが活性化され、血圧の異常上昇をもたらされる。

抗癌蛋白「メルリン」

前述したが、メルリンはPAKを直接阻害する抗癌蛋白の一つである。しかしながら、面白いことには、PAKの標的でもある。PAKによりセリン残基518が磷酸化されると、(何らかのメカニズムによって) その抗癌機能が失われることが 2002年に、米国フィラデルフィアにある フォックス・チェース 癌センター (FCCC) のジョセフ・テストのグループ(写真 12) によって、明らかにされた。実は、この発見が切っ掛け (ヒント) の一つになって、逆に「メルリン」がPAK阻害蛋白であることを、我々は間もなく突き止めることができた。従って、抗癌蛋白「メルリン」と発癌キナーゼ「PAK」とは、お互いに、いわゆる「犬猿の仲」にあったのである。

さて、テスト教授のグループの専門は、悪性中皮腫、つまりアスベストなどが原因で発生する肺癌の研究であったが、彼らの研究によると、悪性中皮腫の4割以上には、メルリン遺伝子上に変異が発見され、メルリンの機能が失われていることが判明した。更に、残りの悪性中皮腫には、メルリン遺伝子自身には、変異が見られなかったが、メルリンを脱磷酸化する (つまり、メルリンを活性化する) フォスファターゼ (PP1 など) を阻害する「CPI-17」と呼ばれる発癌蛋白が異常に活性化されているそうである。従って、「CPI-17」は「PAKの助っ人」的な役割を果していることになる。。。

1. 4. PAKとAMPKとの関係

PAKを遮断するハーブ由来の薬剤 (例えば、プロポリス由来のCAPEやARCやアピゲニン、ウコン由来のクルクミンなど) は、ほとんど例外なく「AMPK」と呼ばれる抗癌キナーゼを同時に活性化する機能を持つ。この現象は単なる偶然ではないという直接的な証拠が、ようやく最近になって見つかった。「AMPK」とは、絶食や激しい運動などの結果、細胞内のグルコース濃度、それから合成されるATPの濃度が低くなると、抗癌キナーゼ「LKB1」によって直接磷酸化されて、活性化されるAMP依存性のキナーゼである (図 7)。ところが2010年になって、京大医学部の武藤 誠教授(写真 13) の研究室により、「LKB1」がPAKを直接磷酸化して、その活性を抑制することが発見された。言い換えれば、絶食や激しい運動などにより細胞内のATPレベルが下がると、PAKが遮断されると同時に「AMPK」が活性化されるのだ。更に、PAKは細胞表面に存在するチロシン・キナーゼ「ErbB2」を介して、何らかのメカニズムで「LKB1」を抑制していることも知られていた。従って、PAKを遮断すると「LKB1」を介して、「AMPK」が活性化されるわけだ。こうして、PAK遮断剤=AMPK活性化剤という方程式が確立した。これを「健康長寿への方程式」と呼ぶことにする。というのは、

PAKを遮断するか、AMPKを活性化すると、癌を始めPAK依存性の種々の難病が予防され、最終的に「健康長寿」に導かれるからである。

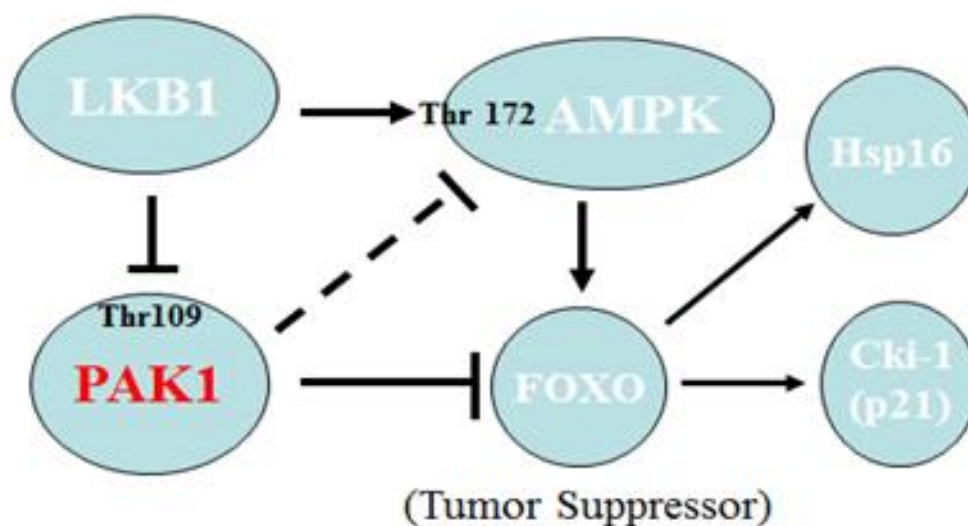


Fig. 7。PAKとAMPKとの関係



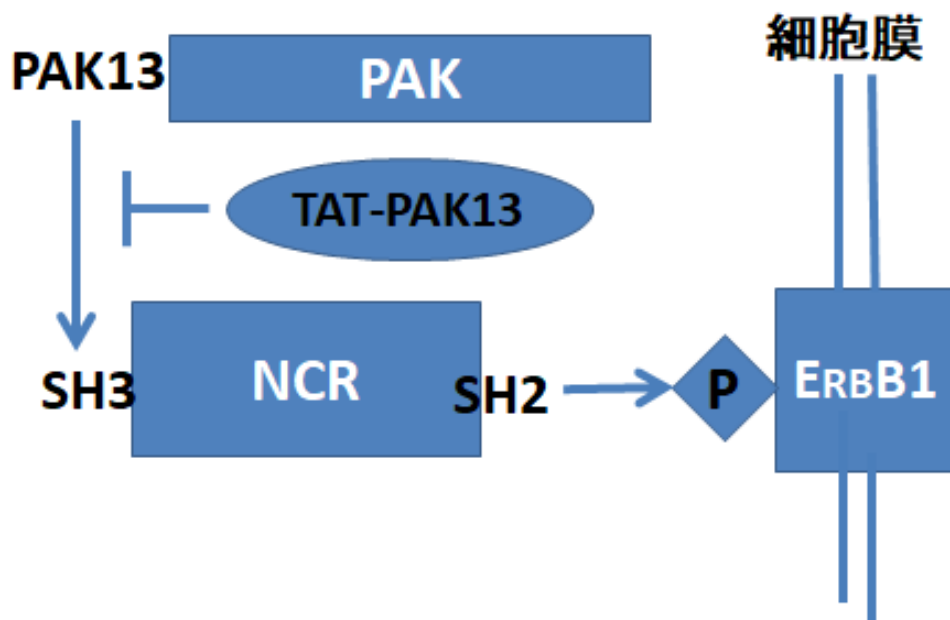
写真 13：武藤 誠教授

二章：P A K依存性の難病（疾患）や老化現象

2. 1. 癌（悪性腫瘍）

R A S 癌（R A S 遺伝子の変異による発生する癌）、例えば膵臓癌（9割以上）や大腸癌（5割）や肺癌（3割）の増殖にP A Kが必須であることを前述したが、それ以外の固形癌の大部分もその増殖にP A Kを必要とすることが次第に判明した。その主な理由は、(悪性でも良性でも) 固形腫瘍の増殖には、腫瘍の周囲に血管が新生され、酸素や栄養を供給することが必要であるが、この血管新生という現象にP A Kが必須であることが、2001年に、米国カリフォルニア州サンディエゴにあるスクリップ研究所のマーティン・シュワルツ（写真 14）のグループによって証明された。P A Kの活性化に「P I X」というS H 3蛋白が必須であることを前述したが、それ以外に「N C R」というS H 3蛋白も必須であることを、彼らはまず発見した。「N C R」は、S H 3部位を介して、P A KのN端近くにあるプロリン豊富な部位（P A K 1 3）に結合すると共に、S H 2部位を介して、細胞膜上にあるチロシンキナーゼ「E r b B 1」（E G Fレセプター）にも結合し、P A Kを細胞膜上に輸送する役割を果たしている（図 8）。ところが、細胞膜を通過するT A Tと呼ばれるペプチドベクターをP A K 1 3に結合した「T A TーP A K 1 3」で癌細胞を処理すると、P A KとN C Rの結合が阻害され、P A Kの活性化が阻害されるばかりではなく、血管新生も阻害されることが発見された。

8. N C RによるP A Kの細胞膜への輸送メカニズム



14. マーティン・シュワルツ教授



血管新生には「VEGF」と呼ばれる増殖ホルモンが必須であるが、PAKはVEGF遺伝子の活性化（発現）に関与しているからである。PAKは「ベーターカテニン」と呼ばれる転写蛋白を直接リン酸化することによって、この蛋白質を核内に移行させ、VEGF遺伝子の活性化を誘導する。従って、**全ての固形腫瘍の増殖にはPAKが絶対に欠かせられないわけだ**。さて、白血病は固形癌ではないが、どうやらその増殖にもPAKが必須であるようである。というのは、PAKを直接阻害する「クルクミン」というハーブ薬剤が白血病の病因である骨髓系癌細胞の増殖を抑えることがわかっているからだ。

悪性腫瘍である「癌」による死因の大部分は、最終的には癌の転移にある。従って、転移を未然に防ぐことができれば、癌死をずいぶん減らすことができる。面白いことには、癌細胞の転移には「LIMK」と呼ばれる「PAK」の標的（基質）が必須であることがわかっている。このキナーゼが「PAK」によりリン酸化を受けると、活性化され「コフィリン」というアクティン切断蛋白をリン酸化し不活化する。リン酸化されたコフィリンはもはやアクティン線維に結合できなくなるからだ。いいかえれば、癌の転移にも「PAK」が必須であることが明白である（図6）。なお、癌化の分子的なメカニズムの詳細に関しては、拙書「癌との闘い：シグナル療法と遺伝子療法」（共立出版、2001年）を参照されたい。

（3人に一人の確率で発生する）悪性腫瘍（癌）は一般に「老化現象」のジャンルに属するが、次に述べる（3千人に一人、あるいはそれ以下の確率で発生する）良性腫瘍を伴う稀少難病（NF やTSCなど）とハッキリ区別される。その理由は、癌はたった一つの遺伝子の変異で発生するのではなく、（歳月を経て）いくつかの遺伝子の変異が積み重なって初めて起こるからである。例えば、「RAS癌」の典型である膵臓癌や大腸癌の発生にし

ても、RAS 遺伝子の変異ばかりではなく、それに前後して発生する抗癌遺伝子である APC や p53 などの機能不全を伴う変異が必須である。従って、癌は一般に年老いてから頻繁に発生し易く、それが次代へ遺伝することは極めて稀である。ところが、良性腫瘍である NF や TSC は、生後半年くらいから発生し始める。その理由は、抗癌遺伝子 NF や TSC の機能不全をもたらす対の染色体上の変異が母胎内で発生するため、生後まもなく腫瘍が発症し、適切な治療がなされなければ、歳と共に症状が重くなる。しかも、これらの良性腫瘍は、(メンデルの法則に従って) 50% の確率で次代へ遺伝する。

癌化の「チェックポイント」(PD-1 と PD-L1)

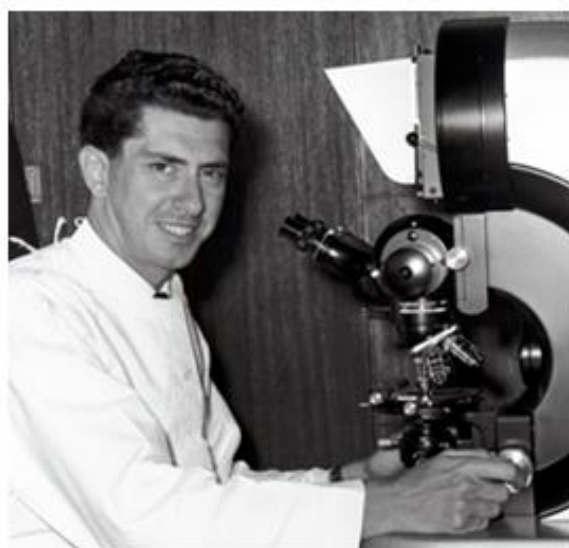
1960 年にノーベル医学賞をもらった豪州メルボルンの天才的な免疫学者、マックファレン=バーネット (1899-1985, 写真 15) は、いわゆる免疫細胞による「クローン選択」説や「自他の認知」メカニズムの確立者であるが、その後、「癌の自然免疫」という学説を立てた。つまり、我々の身体には、癌が発生した場合に、それを「他」と認知して、除外する免疫メカニズムが存在する、という説である。具体的に、一体どんな免疫細胞がどう関与しているのか、については、不明だったが。。。

その直後 (1961年) に、メルボルン大学病院に隣接する「WEHI」(南半球最大の医学研究所) で働く、バーネットの弟子の一人でフランス系の学者、ジャック=ミラー (写真 16) が、免疫細胞には、少なくとも 2 種類あり、胸腺由来の「T-細胞」と骨髄由来の「B-細胞」とに分類されることを発見した！我々に馴染み深いリンパ球や貪食細胞 (マクロファージ) は後者に属する。ミラー博士は、その功績を讃えられて、ようやく 2019 年になって「ラスカー賞」をもらったが、ノーベル賞は未だである。。。

15. マックファーレン=バーネ ット



16. ジャック=ミラー:

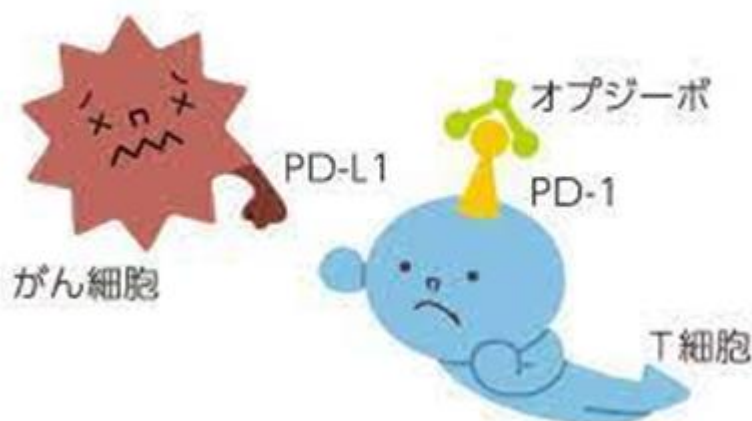


さて、1990年代になって、京大医学部の本庶 佑教授 (写真 17) らが、T-細胞の表面には、癌を認識しうる受容体 (PD-1) が存在し、癌の増殖を抑える作用があるが、癌細胞には、それに結合して、免疫細胞を殺してしまうリガンド (PD-L1) が存在することを発見した。いわゆる (癌) 免疫「チェックポイント」システムである！ そこで、彼らは、PD-L1 や PD-1 に対するモノクローナル抗体 (オポシーボ etc) などを、小野薬品 や中外製薬などと共同開発して、2014年頃から、このリガンドを産生する癌の治療に応用し始めた (図47)。そして、その功績が認められて、2018年末に本庶 さんらが、ノーベル医学賞をもらった！

17. 本庶 佑教授:



47. PD-1 対 PD-L1



実は、2016年頃、メルボルン大学病院の賀 紅 (女史、博士) で、元々、(癌研LICR) の我が研究室の助手を長らくやっていた「PAK研究」の 専門家が、マウスのPAK欠損株では、免疫能 (T および B 細胞で) が高まる、という現象を発見した！ つまり、**PAK** は元来、我々の免疫能を抑制している、わけである。そこで、我々はPAK と、いわゆる「チェックポイント」システム (PD-L1 やPD-1 遺伝子の発現) との関係に注目してみた。

面白いことには、様々なPAK遮断剤 (例えば、CAPE、Curcumin、AG-490、Triptolide etc) は、少なくともPD-L1遺伝子の発現を抑えている、という文献がいくつか見つかった。そこで (2018年末に)、私は 賀 紅 にメールを送り、マウスのPAK欠損株では、PD-L1 遺伝子が発現しているかどうか、を調べてみるように指示した。しばらくして、「**PD-L1 遺伝子の発現はPAK依存性である！**」という実験結果が出て、2020年に論文が発表された！ どうやら、PD-1 遺伝子の発現も、どうやらPAK依存性のようである。。。従って、(高価な) モノクローナル抗体の代わりに、(安価な) 天然PAK遮断剤 を使用すれば、”副作用無し” に、これらの癌を治療しうる、という結論が出た！

2. 2. NF (多発性神経線維腫症)

歴史

通称「レック」(正式には、「レックリングハウゼン氏病」あるいは「NF 1」) の最初の発見者は、ドイツの病理学者、フリードリッヒ・フォン・レックリングハウゼン教授 (1833ー1910) である (写真 18)。彼は有名な病理／生理学者ルドルフ・ヴィルショウ (1821ー1902) の弟子の一人であるが、ストラスブルグ大学の学長をやっていた1882年に、この難病を初めて発見し、「皮膚の多発性線維腫と多発性神経腫との関係について」という題名の歴史的な論文を発表した。



写真 18:
レックリングハウゼン教授

従って、今日、この難病の発見から140年以上にもなる。そろそろ、この難病の治療(特効)薬が開発され、市販されても、不思議ではない、と素人、特にこの難病に始終悩まされている患者たちやその家族が期待するのは無理からぬことである。しかしながら、その現実はかなり厳しい。

まずその病因が解明されるまで、遅々として1世紀以上かかったからである。まず類似したように見える2種類のNF、つまりNF1とNF2との遺伝学的な区別がはっきり確立したのが1987年だった。当時、ボストンのハーバード大学付属病院、マサチューセッツ総合病院(MGH)勤務のバーント・サイジンガー博士らが、NF1病因遺伝子は、17番目の染色体にあり、NF2病因遺伝子は、22番目の染色体にあることを、初めてつきとめた。

1990年になって、そのNF1「病因遺伝子」が単離された。つまり、NF1という抗癌遺伝子に変異によって、その機能を失うと、この難病に伴う種々の神経線維腫(NF)が発症しやすくなるということが判明した。更に、NF2の病因遺伝子である別の抗癌遺伝子(NF2)が、1993年になって単離された。従って、この難病「NF」の分子レベルの研究は、癌の研究に比べて、ずっと日が浅い。その上、NF患者の総数が、癌患者全体の数に比べて、極めて少数(1%以下)であることから、NFを研究しようという学者の数が極端に少ないばかりか、その研究を支援しようとする政府や民間の資金源が極めて乏しい。

だから、1998年になって、NF1腫瘍の増殖には、PAKが必須であると分かっても、誰もPAK遮断剤をすぐ開発しようとは、しなかった。豪州の我々癌研究グループが「PAK遮断剤」を本格的に開発し始めたのは、20年前(今世紀に入って)、過半数の癌の増殖にも、同じキナーゼが必須であることを突き止めてからのことである。そして、十数年前になって、NF2腫瘍の増殖にも、PAKが必須であることが判明した。しかしながら、これらの合成「PAK遮断剤」が市販されるまでには、延々10年近くかかる「治験」を経る必要がある。従って、現在NFに苦しんでいる大多数の患者をできるだけ早く救うた

めには、市販されている(安全が保証されている)「健康食品サプリメント」製品の中から、有効な「PAK遮断剤」(食材)を緊急に開発することが、切望されている。

そこで我々は、2006年の春以来、かような研究を欧州の「NF研究のメッカ」であるUKE(ハンブルグ大学病院)で開始したわけである。幸い、初夏に、ニュージーランド産の水溶性プロポリス・エキス、「Bio30」がNFに有効であることが動物実験で証明され、NF患者を対象とする治験が、2007年以来、欧米や日本を中心に、我々の手で始められるようになった。

NF ジャーナル: http://daikon-tom.la.coocan.jp/nfj/nfj_index.html

NF患者を対象とする「Bio30」治験例

NF1患者の場合(5例)

「ブク」(「オデキ」あるいは「コブ」状の皮膚性腫瘍)の萎縮

MPNST(癌)の場合は、前述のごとく動物実験でプロポリスが有効であることが実証できたが、良性腫瘍「ブク」の場合は有効な動物モデルがない(ヒト由来の良性腫瘍は、ヌード・マウスに移植しても増殖しない!)ので、これらの良性腫瘍を持つ「NF1」患者が、実際にプロポリスを服用してみない限り、その効果を実証しえない。さて、2010年になって初めて、欧米あるいは日本国内に住む少なくとも4名の「NF1」患者のブクが、プロポリスを服用し始めてから、2、3日以内に萎縮し始め、次第に平たくなり、1カ月後には、すっかり腫瘍が消えてしまうという顕著な例が報告された! もちろん、この「ブク」の急速な萎縮は、比較的軽症の「NF1」ケースが大部分であるが、明らかにプロポリスの治療効果が実証された臨床例として、特記すべきものであろう。

NF1に伴う視神経膠腫などの萎縮

米国に住む20歳前後の男性(NF1患者)が2008年末ほど前まで、脳幹腫瘍(長径40mm X 短径32mm)のため単独で歩行が困難であったばかりではなく、長径20mm X 短径19mmの視神経膠腫を患っていたが、Bio30の経口により、まず一年後には(脳幹腫瘍が40%ほど萎縮したため第四脳室への圧迫が解け)一人歩きが可能になったばかりではなく、2年後(2010末)には視神経膠腫が直径3mmにも(脳腫瘍の体積が99%以上!)萎縮した。最近は週に5日、近所の職場で働くことができるようになった。

NF2患者の萎縮(3例)

米国カリフォルニア州に住むシェーンというNF2患者(40歳代、体重約70キロ)の場合も、両方の腫瘍(メニンジオーマとシュワノーマ)が脳内に発生した。このNF2患者は、あの懐かしい主題歌と共に、世界中の子供たちの人気を一身に集めたアラン・ラッド主演の西部劇映画映画「シェーン」(1953年)が初上映されてから10年以上ものちに生まれたことになる。さて、2008年3月、UCLA(ロスアンゼルスにあるカリフォルニア大学病院)でMRIスキャンの結果、メニンジオーマは長径4.6cm、短径3.5cmの大きな腫瘍だった。シュワノーマは長径3.5cm、短径2.9cmのより小さな腫

瘍 (体積としては約半分) だった。彼はその日から「B i o 3 0」を朝晩 4 ml ずつ (毎日 8 ml) 飲み始めた。その後、半年ごとに、MRI スキャンで、その腫瘍の動向を観察 (診察) し続けた。両腫瘍とも次第に小さくなり始めた。さて、約 2 年後の 2 0 1 0 年 4 月の検査の結果、両腫瘍ともはっきりと萎縮していることが証明された。メニンジオーマは長径 4. 0 cm、短径 2. 4 cm で腫瘍の大きさ (体積) としては半減、シュワノーマは長径 3. 0 cm、短径 2. 1 cm で腫瘍の大きさとしては、ほぼ 3 分の 1 に縮小していた。同様なケースが中国やニュージーランドに住む NF 2 患者の間でも見つかった。

日本を含めてアジア・アフリカ諸国では、欧米と違って、NF 患者たちは病気そのものの以外にもう 1 つの苦しみを今なお味わされている。それは NF 患者やその家族に対する (社会にはびこる) 陰湿な偏見や差別待遇である。その昔、(感染症である) 結核、梅毒、ハンセン氏病などに苦しむ患者たちが社会から差別待遇を長らく受けていた。現在は医学の進歩のおかげで、これらの感染症は根治が可能になり、差別も影を潜めた。しかしながら、NF 特効薬はまだ市販されておらず、さらに NF 腫瘍の一種である皮膚にできる多発性腫瘍を「感染性」のおデキなどと勘違いしている無知な人々がインテリの中にも多く、NF 患者あるいはその家族が就職や結婚の際、NF を理由にしばしば不正に、職場から追い出されたり、婚約が破棄されるケースが多い。

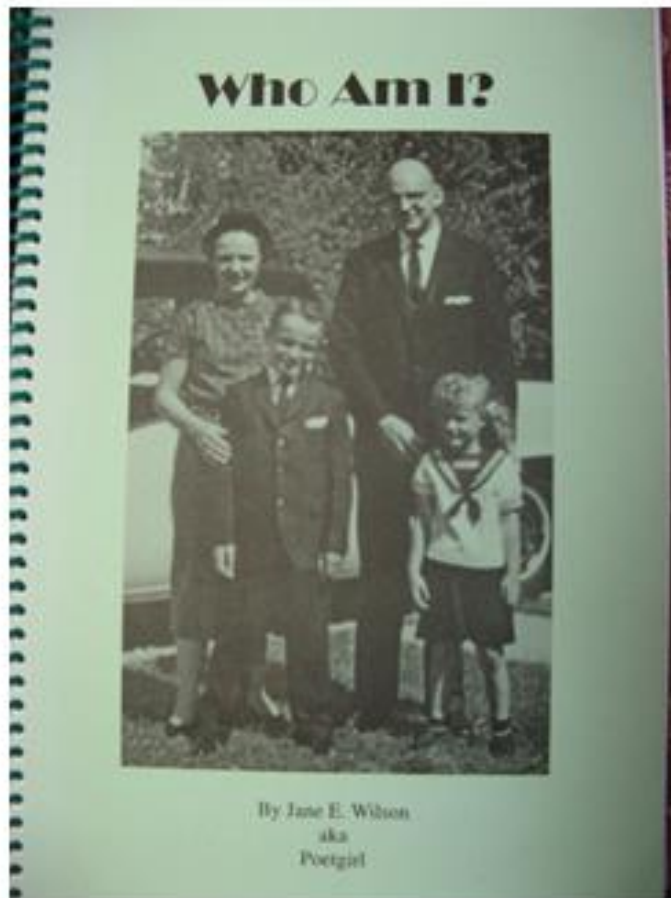
かような「無知と偏見からくる差別」を、日本の社会からできるだけ早く一掃するための運動の一環として、2 0 0 5 年の秋、我々有志が NF 患者を支援する奉仕団体「NF Cure Japan」(理事長: 西尾伸太郎)

をスタートさせた。NF 腫瘍は癌と同様、単に遺伝子の変異によって起こる病気である。もし仮に、家族に癌患者がいるからという理由で、就職や結婚を制限したら、日本社会で職や伴侶を得られる者は、ほとんどいなくなるだろう (平均 3 人に一人は、一生に一度は癌にかかるからだ)。一億失職、一億独身で、日本民族はたちまち亡びるだろう。全く同じ理由で、NF 患者やその家族から、職場や結婚のチャンスを取り上げる権利は、誰にもないのである。むしろ、我々健康人に代わって (3 千人に一人の割合で)、「貧乏クジ」を引いてくれた NF 患者たちに、感謝と労りの気持を抱いて接すべきであろう。

なお、NF 2 患者の詳しい (闘病) 体験については、米国のオハイオ州に住むジェーン・ウイルソン (1952-2016) の手記 (英文原書の邦訳)「難病は私を強くした」(写真 19) を参照されたし: <https://www.prughfuneral.com/obituary/Jane-Wilson>

なお、写真 19 で、作者の「ジェーン」は前列右、左は兄、後列は両親。

19. ジェーン・ウイルソンの手記



前列、右の少女が“ジェイン”（後列は両親）。

NF1 と NF2 との違い

NF 2 は、シュワノーマ (神経鞘腫) とメニンジオーマに代表される神経あるいは脳腫瘍を伴う難病で、その病因は、NF 2 と呼ばれる一対の遺伝子の両方が不活性化され、その遺伝子産物である「メルリン」と呼ばれる PAK 阻害蛋白が正常な機能を発揮できなくなることによる。NF 2 患者の約半数は、親からの遺伝（つまり、片方の親の NF 2 遺伝子に変異があると、50% の確率で、その変異が子にも遺伝する）。他の半数は、「孤発」といって、親の遺伝子状態とは無関係に、受精の初期に起こった NF 2 遺伝子上の変異によって、発症する。NF 2 の発症頻度は、人口約 3 万人に 1 人といわれている。だから、稀少難病の 1 つと数えられている。

NF 2の診断に今日最もよく使われている標準的な症状は、両側性前庭神経鞘腫(シュワノーマ)である。最初の典型的な前駆症状は、耳鳴り、難聴、平均感覚の消失、視力の低下あるいは2重映像などである。最終的な判断には、NF 2遺伝子診断や脳あるいは背骨のMRI診断などの精密検査が必要になる場合がある。例えば、頻繁に視神経に障害をもたらす脳腫瘍「メニンジオーマ」の場合、半数以上はNF 2であるが、残りの半数近くは、全く別の病因であることがわかっている。また、NF 2患者の場合、健康人に比べて、アスベストによる悪性中皮腫(肺癌)の発生率が2倍以上になることが、最近報告されている。

NF 2は、類似の稀少難病であるNF 1(神経線維腫症1型)とどう違うのだろうか? まずNF 1は、カフェオレ班(腫瘍ではない!)、あるいはニューロフィブローマ(神経線維腫)やMPNST(悪性末梢神経鞘腫)に代表される表皮、内皮あるいは神経に発症する腫瘍を伴う難病である。さらに、NF 1の病因は、NF 1と呼ばれる一対の遺伝子の両方が不活性化され、その遺伝子産物である「GAP」と呼ばれる抗癌蛋白が正常な機能を発揮できなくなることによる。GAPの本来の機能は、発癌蛋白である「RAS」の機能を抑制することにある。従って、GAPの機能不全の結果、「RAS」が異常に活性化され、その下流にある「PAK」が異常化する。NF 1の発症頻度は、人口約3千人に1人といわれている。だから、NF 2の発症頻度の10倍ほど高い。NF 1の大半(9割)は、良性腫瘍で命に別状はないが、MPNSTを含む残りの1割は、死に至る悪性腫瘍(癌)である。MPNSTの5年生存率は、20%前後といわれている。

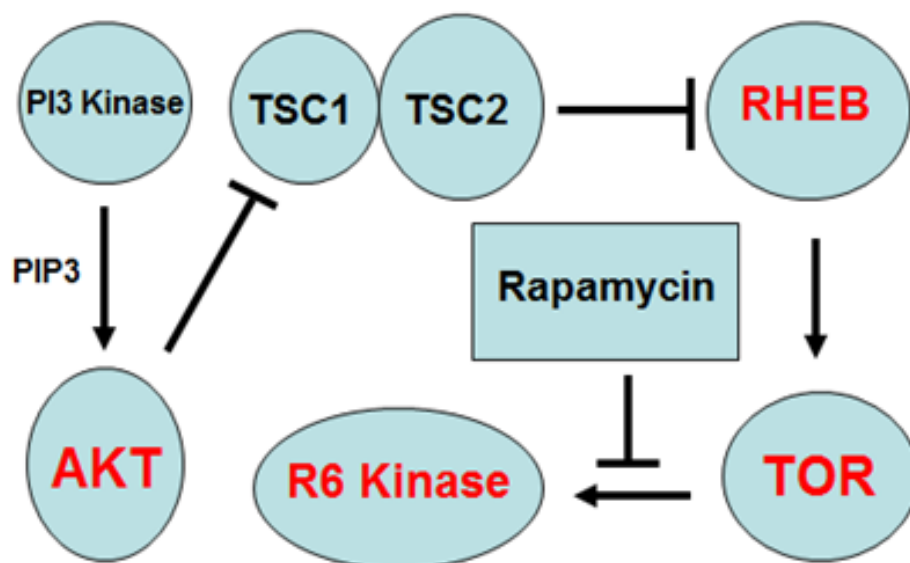
NF1 と NF2 は前述のごとく、その原因遺伝子ははっきり違うが、最終的に分子レベルでは、同じ「PAK」というキナーゼの異常活性化が病因なので、内科的治療では、プロボリスなどの「PAK」遮断剤を使用することによって、同様な方法で予防や治療が可能である。

2. 3. TSC (結節性硬化症)

NFと並び(良性)腫瘍を伴う遺伝性の稀少難病にTSCが知られている。脳内ばかりではなく、腎臓や心臓内にもしばしば腫瘍を発生させる病気である。6千人に一人の確率でTSCが発生する。従って、日本国内には2万人のTSC患者が存在する計算になる。NFと同様、生後まもなく発症する場合が多く、脳内に腫瘍が発生すれば、癲癇を伴う場合が多い。従って、癲癇薬がしばしば対症療法として、使用されているが、TSC自身を治療できるものでは決してなく、TSC治療用の正式な特効薬はまだ開発されていないのが現状である。なお、TSC患者の詳しい(闘病)体験については、林 香織 著「幸せのかぎ: 難病結節性硬化症と共に生きる」(日本文学館、2006年)を参照されたし:

さて、TSCの原因遺伝子が発見されたのは、今から20年ほど前のことである。TSCの発生する原因は、TSC1とTSC2と言う2種類の抗癌蛋白が、各々の遺伝子の変異あるいは欠損により、複合体を形成しなくなることにある。それでは、この複合体は通常一体何をしているのだろうか? この複合体のすぐ下流に「Rheb」と呼ばれるG蛋白がある。RhebはRASと同様、発癌性をもっている。そして、その下流にある「TOR」と呼ばれる発癌性キナーゼを活性化する機能を有する(図 9)。TSC複合体は、Rhebの活性を抑え、「TOR」による発癌を抑えるのが本来の機能である。それが欠損すると、当然腫瘍が発生するわけである。

Fig. 9。TORを遮断するTSCとラパマイシン

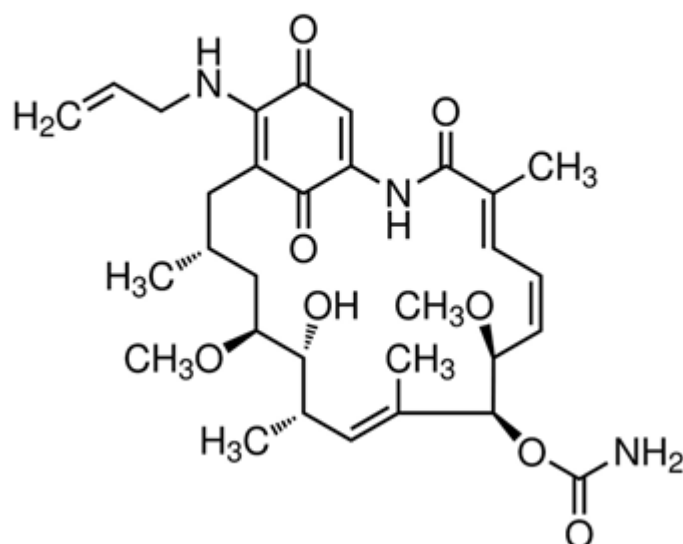


さて、TORとは **Target of Rapamycin** (ラパマイシンの標的) の略称であり、ラパマイシンという抗生物質 (免疫抑制剤) によって直接阻害を受ける。従って、理論的には、TSC複合体の機能不全により発生するTSC腫瘍中の異常活性化した「TOR」の機能をラパマイシンで抑えれば、TSC腫瘍の増殖は抑制できるわけであるが、残念ながら、この薬剤が患者の免疫機能も同時に抑えてしまうという (不可避な) 副作用をもたらすため、TSC治療薬としては、余り勧めがたい。臨床では、主に臓器移植の際、臓器拒絶反応を抑えるために、ラパマイシンが使用されているが、それ以外の目的、例えば腫瘍の治療などの目的には、使用許可がまだ出ていない。

それでは、TSCは不治の病なのだろうか？ いや、実はそれほど悲観的になる必要は毛頭ない！ ここで「水平思考法」を縦横無尽に駆使しなければならない。数年前に、米国セントルイスにあるワシントン大学のデビッド・ガットマン教授のNF研究グループが、ラパマイシンに関して、面白い発見をした。意外にも、NF腫瘍の増殖がラパマイシンによって抑えられるという現象であった。言い換えれば、NF腫瘍の増殖にはPAKばかりではなくTORも同時に必須であるということになる。なぜだろうか？

文献を調べてみると、2、3箇所、PAKシグナル経路とTORシグナル経路が交叉することによって、互いに機能を強め合っている (持ちつ持たれつのいわゆる「相棒」関係にある) ことがわかった。まず、TORによって活性化される「S6キナーゼ」(S6K) がPAKを活性化することが判明した。つまり、PAKの活性化にTORが必須である。次にTORの活性化には「Raptor」という蛋白質が必須であるが、この蛋白質の発現をFOXOという転写蛋白が抑制している。このFOXOの機能を阻害しているのがPAKであることも判明した (図 10)。つまり、(逆に) TORの活性化にもPAKが必須である。結論的には、TSC腫瘍もNF腫瘍同様、PAK遮断剤で、治療しうるはずである。

Fig.11。ゲルダナマイシン誘導体「17-DMA G」



腫瘍を伴う難病

ヒトの癌の大半、NFやTSCなどの腫瘍を伴う稀少難病にPAKが必須であることは前述したが、それ以外にも腫瘍を伴わない難病のいくつかも同様、PAKが必須であることが最近徐々にわかってきた。その代表例をいくつかここで紹介したい。

2. 4. 種々のウイルス／バクテリア感染症

エイズ感染

まず「エイズ」がその1つであることが判明した。エイズという我々の免疫能を損う感染症は、HIVというレトロ (RNA) ウイルスによる感染によって、骨髄の造血細胞が死滅することによって起こる病気である。日本や欧米などのいわゆる先進国では、エイズのケースは比較的少ないが、開発途上国の多いアフリカ大陸や東南アジアの諸国では、エイズが極めて深刻な社会問題を引き起こしている。特に、女性 (母親) からエイズを受け継いだ幼い子供たちが、この恐ろしいエイズの犠牲になっている。

さて、エイズの発症経路は極めて複雑多岐だが、その1つにHIVウイルス由来の「NEF」という蛋白質がウイルスの複製メカニズムに関与している。カリフォルニア大学 (UCD) のポール・ルシュウのグループにより、この「NEF」が宿主の細胞中のPAKと結合し、このキナーゼを活性化するという現象が、初めて発見されたのは、1996年のことである。しかしながら、その当時は、それがエイズの発症に一体どんな関係、意味をもつのが、余りはっきりしなかった。それから10年後の2006年になって、米国カリフォルニア州サンディエゴにあるノバルチス研究所のグループによって、PAKがHIV感染に必須であることが確認された。従って、人工あるいは天然のPAK遮断剤が将来、エイズの治療にも役立つ可能性が出てきたわけである。

もう一つ、エイズ感染にはPAKが必須であることを示唆する意外な証拠がある。1993年に、米国ロックフェラー大学の免疫学者ジラ・カプランのグループによって、サリドマイドがエイズの感染を抑えることが発見された。その辺の詳しい経過については、トレント・ステフェン/ロック・ブリンナー共著「神と悪魔の薬: サリドマイド」(日経BP、2001年)を参照されたし。著者の一人、ロック・ブリンナーはサリドマイドの御蔭で命拾いしたエイズ患者の一人である。この本の出版当時は、そのメカニズムがまだ不明だったが、2008年になって、この薬剤がPAKを遮断することが判明した。

さて、サリドマイドを妊婦が服用すると、いわゆる「サリドマイド児」(奇形児)がしばしば産まれてくるが、その主要な理由は、この薬剤が「血管新生」を抑えるからだ、といわれて来た。しかしながら、最近、サリドマイドの誘導体で、奇形を起こさない「ポマリドマイド」(POM)が「Celgene」により開発され、主にMS(多発性硬化症)の特効薬として市販されているが、実は、POMはJAKの分解を誘導することによって、直ぐ下流のPAKを遮断し、血管新生を抑える。従って、サリドマイドが奇形をもたらすのは、「血管新生」やPAKを遮断することとは、無関係であることが判明した！更に、PAK遺伝子を欠損したマウスの変異株は、正常に産まれてくるばかりではなく、野生株より、6割も長生きすることが、つい最近実証された！

流行性感冒（インフルエンザ感染）

古代エジプト時代（紀元前2千年以上昔）から、ミツバチが調剤する抗生物質「プロポリス」が流感（流行性感冒）の予防や治療に有効であることが知られていた。流感は「インフルエンザ」と呼ばれるRNAウイルスにより発生する感染症であるが、あいにく通常の抗生物質はウイルス感染に無効であるので、流感が猛威を奮う冬季には、プロポリスがすこぶる活躍する。しかしながら、その薬理作用がごく最近まで全く不明だった。さて、地中海沿岸など温帯地方で取れるプロポリスには、コーヒー酸(CA)やその誘導体(CAPE)などの抗癌物質が豊富に含まれていることが、今から30年ほど前によく明らかにされた（詳しくは4章で解説する）。さらに2005年に、コーヒー酸がPAKの活性化に必須なG蛋白「RAC」の機能を抑えることが日本で発見された。最近になって、韓国の研究者によって、インフルエンザウイルスの感染には、何と宿主細胞中のPAKが必須であることが解明された。つまり、流感はエイズ同様、PAK依存の感染症であることが確立した。

パピローマ・ウイルス感染

1990年代にドイツ南西部フライバーグ大学のツール・ハウゼン教授(写真20)らによって、子宮癌や卵巣癌など女性性器に発生する癌の大部分は、「パピローマ」と呼ばれるウイルスによる感染が主な原因であることが確立された。従って、これらの癌は、パピローマ・ウイルスに対するワクチンで予防や治療が可能となった。彼はこれらの業績により、2009年にノーベル医学賞をもらった。しかしながら、厄介なことには、このウイルスには何十種類もの変異体が存在し、治療には各々の変異体に特異的なワクチンをそのつど製造せねばならないことが次第に判明した。従って、どの変異体にも有効な新しい薬剤の緊急な開発が望まれている。面白いことには、パピローマ・ウイルス感染にも、流感やエイズ感染同様、PAKが必須であることが最近になって明らかにされた。実際、プロポリス中のCAPE(コーヒー酸フェネチルエステル)がパピローマ・ウイルスで癌化し

た細胞の増殖を抑えることが、1995年に米国コロンビア大学の研究者によって、既に証明されている。従って、プロポリスなどのPAK遮断性ハーブ類で、これらの感染性癌の予防および治療が可能であることは明白である。

写真 20: ツール・ハウゼン教授



新型肺炎 (コロナウイルス)

2003年に「サーズ」と呼ばれるコロナウイルスによる感染が、中国を中心に世界中に蔓延し、千人近い死者を出した。今回の新型肺炎はサーズに似たコロナウイルス (COVID-19) が病原であるが、明らかに極めて悪性で、2カ月以内に中国ばかりでは、瞬く間に世界中にもその感染が広がり、(3年後の) 今や、感染者の数は7億人、死亡者も700万人を越えているという。

さて、(RNA) ワクチン以外に、この感染を効果的に予防、治療し得る手立ては一体あるのだろうか？ そういう問いに対して、世界の最先端を行く科学者たちが最近出した答えは、プロポリスなどの「PAK」遮断剤で処理が可能である！

その科学的根拠をごく手短かに説明しよう。大きく分けて、2つの根拠がある。その一つは、2017年に豪州メルボルン大学病院の賀紅博士のグループによる発見に基づく。我々の(ウイルスなどの病原体に対する抗体などを産生する) 免疫機能が「PAK」によって抑制されているという事実が証明された！ 従って、「PAK」を遮断すると、ウイルスに対する抗体が増加する。もう一つの根拠は、コロナウイルスの増殖には、宿主 (肺) 細胞の「PAK」が必須であるという事実である。つい最近、米国コロラド大学の研究グループによって、「PAK」を遮断する機能をもった「PTEN」と呼ばれる抗癌フォスファターゼが、コロナウイルスによる肺炎を抑制する現象が発見された。従って、PTEN の代わりに、PAK 遮断剤を経口すれば、ウイルス抗体の生産を促すばかりではなく、ウイルスのよる肺炎も抑制することができるわけである。明らかに、旧式なワクチンよりも効果的である！ しかも、ウイルスが変異を繰り返しても、肺炎を起こす根本的なメカニズム、つまり「PAK 依存性」には、全く変化がないので、どんな “変異体” にも対応しうる！

実は、サーズの蔓延から3年後に、米国アトランタ大学の研究者が、マラリアの特効薬「クロロキン」で、サーズなどのコロナウイルスによる感染を細胞培養系で抑制に成功してい

る。マラリア感染も宿主の「PAK」を必須としており、「クロロキン」にはPAKを遮断する機能が実際にある。

マラリア感染

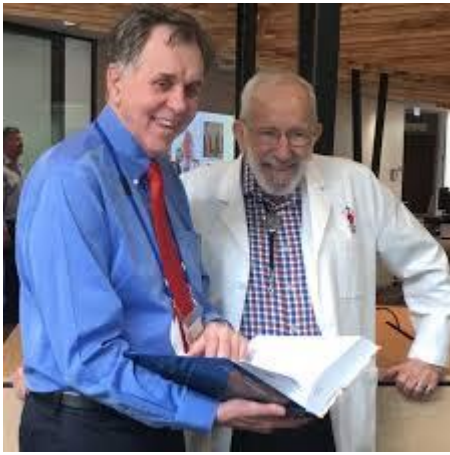
マラリアという感染症は、ハマダラ蚊が媒介する伝染病であるが、今日、日本や欧米などの先進諸国では、余り危険な病気ではなくなった。しかしながら、熱帯、亜熱帯地域にある開発途上のアフリカ諸国や東南アジア諸国では、今だにマラリアによる感染で死亡する者が尽きない。特に最近では、従来使用されていたキニーネやクロロキンなどの治療薬に対して耐性になったマラリア原虫が殖えてきたので、これら耐性の原虫に効く新しい治療薬の開発が迫られている。そこで、薬理作用が全く違う抗マラリア薬の開発の一環として、PAK遮断剤が候補の一つとして、最近挙げられている。その理由は次の通りである。

PAK遮断剤として知られる薬剤で、初めてマラリアに効くことが少なくとも動物実験で確認されたのは、クルクミンである。2005年に米国のミシガン大学医学部のプンディ・ランガラジャン研究室が、マラリアに感染したマウスを使って、クルクミンが血中のマラリアの繁殖をほとんど完全に抑えることに成功した。さらに、ちょうど同じころ、より強い抗マラリア剤として、クルクミンと同様、HDACを阻害することによって、PAKを強力に遮断するFK228の効果を、豪州メルボルンのWEHI内にあるマラリア専門家のアラン・カウマンのグループと共同で我々は調べてみた。予想通り、FK228は、培養系で、クルクミンより10倍以上強い抗マラリア作用があることがわかった。2008年には、韓国のある研究グループが、レスベラトロールの誘導体がマラリアに効くという報告をしている。さらに、培養系で動物実験ではないが、2003年に、豪州ブリズベンにある陸軍マラリア研究所のグループの実験によれば、（今では、我々の手でPAK遮断剤として証明されている）駆虫剤「イベルメクチン」がマラリア原虫の増殖を抑えることを観察している。ようやく、2011年になって、スイスのローザンヌにいたクリス・ドーリックのグループによって、マラリア感染に宿主のPAKが必須であることが実証された。けだし、マラリア原虫には（バクテリア同様）、PAKが存在しない。

ピロリ菌感染

特に東洋人の間に多発する胃炎、胃潰瘍、胃癌の主な原因は、腸内細菌の一種であるピロリ菌の変異株で表面に「CagA」と呼ばれる病原性の強い蛋白質を含むものによって、引き起こされるといわれている。詳しくは、浅香正博著「胃の病気とピロリ菌」（中公新書、2010年）を参照されたし。実は、胃潰瘍/胃炎の主因がピロリ菌であることを自ら“人体実験”で証明したのは、豪州南西、パースにある大学のバリー＝マーシャル教授らである。その功績により、ノーベル医学賞を2005年に受賞した！

Drs. Marshall (left) and Warren (right) :
2005 Nobel laureates in Medicine



ピロリ菌が胃炎・胃潰瘍の原因であることを実証（1983年）！

最近、韓国の研究者によって、この「C a g A」が、ピロリ菌の感染の際、宿主細胞である胃の細胞内のP A Kを異常に活性化させることが発見された。この現象には、P A Kの活性化に必須なP I Xが関与しており、P A KとP I Xの結合を特異的に抑えるT A TーP A K 1 8などで細胞を処理すると、ピロリ菌による感染が強く阻害されることが判明した。従って、ピロリ菌によるこれら一連の胃病は、プロポリスなどのP A K遮断性ハーブ類で予防および治療が可能である理屈である。実際、十数年前にブラジルの研究者によって、胃潰瘍を起こしたラットをブラジル産プロポリスで処理すると、胃酸の分泌が治まると共に、胃潰瘍が軽減されることが観察されている。

ハンセン氏病 (癩病)

この難病は (結核菌と同様、ミコバクテリアに属する) 癩菌の感染によって生じる慢性疾患 (潰瘍性皮膚炎) である。1 9 6 5 年になって初めて、癩病患者にとって、とうとう福音が訪れた。イスラエルの医者ヤコブ・シェスキンの**癩病の特効薬を発見**したからだ。その特効薬の名前は、なんと「サリドマイド」だった。医学関係者にとっては、「二度ビックリ」だった。というのは、サリドマイドを妊婦が服用すると、産まれてくる赤ん坊が奇形児になるケースが多発したため、1 9 6 2 年以降、F D Aの勧告に従い、世界中で市販禁止になっていたからだ。

ところで、1 9 6 0 年代当時には、この薬が一体なぜ、奇形児をもたらすのかも、癩病を治すことができるのかも、全くわかっていなかった。しかしながら、最近になって、そのメカニズムが分子レベルで解明されつつある。最も驚くべき発見は、この薬が**P A Kを遮断**することである。そして、**癩病が潰瘍性炎症を起こすためには、P A Kが必須**であるということである。ピロリ菌による胃潰瘍と、分子レベルでメカニズムが非常に良く似ていることが読者にも理解できよう。いいかえれば、サリドマイドばかりではなく、プロポリスなど他の (より安全な) P A K遮断剤も、癩病の治療に有効であることが容易に理解できよう。

2. 5. 炎症（リウマチや喘息）

プロポリスやクルクミンなどが一般にリウマチや喘息などに対して、消炎効果を発揮することは、かなり昔から知られていたが、そのメカニズムが分子レベルでわかり始めたのは、ごく最近である。まず、2004年に、岡山大学医学部のグループによって、HDA C阻害剤である「FK228」が、動物実験で、リウマチを抑えることが見つけられた。

（前述したように）この薬剤が間接的にPAKを遮断することから、これらの炎症現象にPAKの関与が示唆された。しかし、その確証が得られたのは、2009年になってからである。米国インディアナ大学医学部小児科のデビッド・クラップのグループが、PAK欠損マウスを使って、炎症を誘導するマスト（肥満）細胞からのカルシウム放出にPAKが必須であることを証明した。ついでながら、この「PAK欠損」マウスは、「PAK欠損」線虫と同様、極めて健康であるが、実は、普通のマウスと比較して、寿命がずっと長くなる可能性が極めて高い。もっとも、線虫の平均寿命がたった2週間前後なのに対して、マウスの平均寿命は3年近くあるので、「PAK欠損」マウスの寿命が判明するまでには、あと数年ほどかかるかもしれない。寿命をめぐる今世紀のイソップ童話「線虫とマウスの駆けくらべ（マラソン競走）」の結末については、3章を参照されたい。

2. 6. 脳の病気（認知症、パーキンソン病、統合失調症、自閉症など）

ハンチントン病（HD）

ハンチントン（舞踊）病とは、1872年に米国の医師ジョージ・ハンチントン（写真 21、1850ー1916）によって発見された神経性の難病。大脳中心部にある線状体尾状核の神経細胞が変性・脱落することにより進行性の不規則運動（舞踏様運動）、認識力低下、情動障害等の症状が現れる常染色体優性遺伝病。日本では特定疾患に認定された稀少難病である。

原因遺伝子に変異をもつ場合には、高い確率で40歳前後に発症し、10～20年かけて進行する。世代を経るごとにその発症年齢が早くなる。人種により異なるが、欧米の白人での発生率は、5千人に1ー2人、幸い我々アジア・アフリカ民族では、そのわずか数十分の1。

この遺伝病が特に頻繁に発生するベネズエラのある寒村の住民たちの間に見られる染色体異常の研究から、1983年に、この原因遺伝子が第4染色体上にあることを初めて突き止めたのは、ナンシー・ウェクスラーという米国コロンビア大学の女医を中心とするグループである。彼女自分の母親レオノアがこの病気で悲劇的な死を遂げたのが元来、この研究を始めた直接のきっかけだった。当時30歳代だった自分や姉の歴史学者アリスに、この原因遺伝子が既に受け継がれている可能性があるのも、それを子孫に残さぬよう、遺伝病の専門医である父親ミルトンとも相談の上、姉妹は子供を産まない決心をした。詳しくは、アリス・ウェクスラー著「ウェクスラー家の選択：遺伝子診断と向き合った家族」（新潮社、2003年）を参照されたい。

10年後に、第4染色体短腕上の原因遺伝子「ハンチンチン遺伝子」が、最終的にクローンされた（The Huntington's Disease Collaborative Research Group, 1993）。この遺伝子の第1エクソンには（アミノ酸「グルタミン」をコードする）CAGの繰り返し配列が存在す

る。これは非病原性の場合では11～34コピーの反復であるが、病原性遺伝子では37～876コピーにもなる。繰り返し配列は系代する際に伸長する。

ハンチントン病の原因遺伝子は、3145個のアミノ酸からなる巨大蛋白「ハンチンチン」をコードする。変異によりCAGの繰り返しが増加した遺伝子からはアミノ末端のグルタミンの連続が長くなった蛋白質が作られ、この変異蛋白はより凝集を起こしやすくなっている。また長いポリグルタミン（略称、ポリQ）は他の蛋白質との相互作用に影響すること、ハンチンチン自身の切断を促進することなどが報告された。切断されたハンチンチンは核に多く存在し、このことが細胞に対する毒性を発揮する際に必要と考えられている。神経変性を引き起こす詳細な機構はまだはっきりしないが、患者の脳でのミトコンドリアの呼吸鎖の異常やミトコンドリアDNAの欠失率の上昇、アポトーシス機構などが指摘されている。

21. 医師ジョージ・ハンチントン (1850-1916)



HD治療薬の開発

ハンチントン病（HD）の根治あるいは進行を防止するための治療法は、現在のところまだ確立されていない。しかしながら、近年2、3の有望な治療薬が開発されつつある。まず「コンゴーレッド」と呼ばれる色素が、（ベータ・アミロイドの凝集ばかりではなく）ハンチンチン変異蛋白（ポリQ）の凝集をも遅らせることが細胞培養レベルで、2000年にベルリンのマックス・プランク研究所（分子遺伝学）のエリック・ワンカーのグループによって明らかにされている。ただし、この色素は動物実験では治療効果が余りなさそうだ。

そこで、ワンカーのグループはマックス・デルブルック研究センター（ベルリン郊外）に移って以来、別の化合物を開発しつつある。その1つは、シャペロン「Hsp90」（熱ショック蛋白の一種）の阻害剤であるゲルダナマイシンの誘導体「17-DMAg」である（図11）。この化合物は目下、制癌剤として治験中（フェーズ1）の薬剤で、体内ですっと安定であるとともに毒性（副作用）も比較的低い。2007年に彼らは、少なくとも細胞培養レベルで、この薬剤がかなり低濃度（ IC_{50} : 10 nM前後）で、ポリQの凝集を強く抑えることを報告している。この薬剤はPAKのすぐ下流にあるキナーゼ「RAF」やLIMKを阻害することがわかっている。

更に最近になって、ポリQの凝集に必要なシグナル経路が明らかになりつつある。2007年の暮れに、英国のケンブリッジ医科研のデビッド・ルービンシュタインのグループにより、なんとPAKがポリQの凝集に必要であることが発見された。更に面白いことには、ハーバード大学医学部付属のマサチューセッツ総合病院内にあるアン・ハートのグループは、2006年から2007年にかけて、線虫を使って、HDACがポリQの凝集に必要であることを証明した。ちなみに、HDAC阻害剤の一つで市販の「SAHA」が経口投与で、（線虫やショウジョウバエばかりではなく）マウスに発症させた（ポリQ依存の）HDの進行をも有意に遅らせることが、2003年にロンドン大学付属病院のギリアン・ベイツのグループによって報告されている。更に2005年には、新潟大学脳研の辻正二研究室（現在、東京大学医学部）によって、（最も強力なHDAC阻害剤で、商標「Istodax」で最近市販された）FK228も細胞培養系で、ポリQ凝集由来の神経細胞死を抑えることを観ている。

それでは、HDACとPAKは、哺乳類で一体どんな相互関係をもっているのだろうか？ FK228などのHDAC阻害剤がPAKの上流および下流にある発癌性シグナルそのものを遮断することを前述した。それ以外に、HDACがPAK遺伝子の発現を、Notchというレセプターを介して、促進していることが最近になって、明らかになった。言い換えれば、HDAC阻害剤はPAKの機能そのものばかりではなく、PAK遺伝子の発現をも遮断するわけだ。SAHAやFK228などのHDAC阻害剤が、HDの治療薬として有効である可能性を示唆する由縁は、こんなところにある。こうして同様な原理で、市販されている（PAKを遮断するCAPEやARCを主成分とする）プロポリス・エキス類も、HDの治療薬として有効である可能性が出てきた。

2008年になって、英国ケンブリッジ大学薬理学のジェニファー・モートンのグループがあるHDモデル動物（R6/2マウス）とHD患者を対象にして、大変面白い共通現象を発見した。HDが進行すると、のどがひどく渇くようになるという現象である。丸で猛暑の日に「熱中症」にかかったかのような症状を起こす。線虫の場合、PAK活性が高いと「熱中症」にかかりやすいことがわかっている（詳しくは後述）。従って、マウスやヒトの場合も、プロポリスなどでPAKを遮断することによって、HDに伴う「熱中症」（喉の渇き、脱水現象）あるいはHD自体を、別の側面から治療しうる可能性が考えられる。

さらに同年に、米国のカリフォルニア大学（アーヴィン校）のレスリー・トンプソンのグループは、PAKを直接遮断する「CEP-1347」が同じHDモデル動物（R6/2マウス）のHD症状を軽減することを実証した。従って、市販の廉価なプロポリス（例えば、「Bio-30」）で、HD患者の治療が世界中で始められるのは、既に時間の問題になりつつある。これらの薬剤が将来HD治療に利用できるようになると、（たとえ「根治」そのものは難しくとも）神経障害の度合いが低くなったり、また病状の進行を遅らせることが出来ると考えられる。

蛇足になるかもしれないが、大福餅や生八ツ橋などの食品の中に、ポリQ に直接結合して、その凝集を抑える食品添加物が2004年に理研の貫名信行のグループによって発見された。「トレハロース」という二糖類で、澱粉から酵素の働きにより安価に大量生産される方法が、1994年に林原研究所の若き研究員（当時24歳！）、丸田和彦によって開発されて以来、種々の食品の加工に広く利用されるようになった。この糖は、HDモデル動物（R6／2マウス）のHD症状の進行を軽減する上、毒性が全くなく、水溶性で経口投与に適している。従って、PAK遮断剤と併用して、この特殊な二糖類がHDの予防または治療にも、将来使われる可能性がある。しかしながら、トレハロースの効力には限界がある。新しい凝集体の形成は抑えるが、既に起こった病変を回復させることはできないからである。つまり、HD予防には役立つが、どうやら病気自体の完治には余り有効ではないようだ。

この二糖類に関して、2010年に更に面白い発見が老人病センターの本多陽子らの研究グループから報告された。線虫「エレガンス」を使った実験によれば、トレハロースに、なんと寿命を延ばす働きがあるのだ。沖縄産の「ゴーヤ」やプロポリスと同様、夏バテ予防にも有効のようだ。トレハロースを食べると、熱耐性になるからだ。そのメカニズムの詳細についてはまだ良くわからないが、例の長寿蛋白「FOXO」がどうやら関与しているようだ。

22. アロイス・アルツハイマー教授



アルツハイマー病 (AD)

ADとは、しばしば加齢と共に、認知機能の低下あるいは消失を伴う難病の一種で、1906年にドイツの精神学者アロイス・アルツハイマー（写真 22、1864ー1915）によって、初めて世界に紹介された。有吉佐和子の小説「恍惚の人」（1972年）に代表されるこの老人性健忘症（その昔、俗に「痴呆症」とも呼ばれていた）は、記憶 中枢の障害（特に、短期の記憶が低下）によって発症する。記憶喪失、いわゆる「被害妄想」、徘徊などが主な症状である。重症になれば「寝たきり」になる。現在、世界的には約2千万人のアルツハイマー病 (AD) 患者がいると推定されている。

アルツハイマー病 (AD) は神経細胞の顕著な脱落を伴う進行性の神経変性疾患の代表である。一部は遺伝子変異のある家族性 (FAD) であるが、大多数は遺伝しない孤発性 (SAD) である。いずれも脳内に沈着する「ベータ・アミロイド蛋白」(BA42) からなる老人斑と蛋白質「タウ」の異常なリン酸化によっておこる神経原線維変化を特徴的な病理所見とする。近年の分子遺伝学の進歩により、FADの原因遺伝子が3種同定された。まず1991年にアミロイド前駆体蛋白 (APP) の変異が見い出され、その後、セニリン前駆体1 (PS1) およびセニリン前駆体2 (PS2) が同定された。この内、PS1が原因となるケースが最も多い。

さて、セニリンはAPPを分解（切断）するプロテアーゼの一種（セクレターゼ）であり、42個のアミノ酸からなる有毒なペプチド「BA42」を分泌する（切り出す）機能をもつ。APPやセニリン前駆体に変異が起これば、BA42が過剰に分泌される結果、それが凝集して神経細胞内に沈着して、細胞死を起こす。これがAD発症の主因の1つと考えられている。従って、BA42の異常分泌を抑える作用をもつ特異的なセクレターゼ阻害剤がAD治療薬として開発されつつある（目下、フェーズ1の臨床試験が進行中）。

「熱ショック蛋白」誘導によるシグナル療法

BA42が細胞毒を発揮するには、それが凝集しなければならない。従って、この凝集を抑えることができれば、ADの治療に役立つはずである。コンゴーレッドという色素が凝集を抑えることがわかっている。しかしながら、この色素は体内で不安定で、治療薬としては、余り有効でない。さて、最近になって、（ギンコライドを主成分とする）銀杏葉エキスがADの治療薬として有望視され始めた。米国ボルチモアにあるUMB薬学部の 羅遠（ルオ・ユアン）のグループの論文（2006年）によれば、このエキ스는BA42の凝集を抑え、線虫では、BA42の過剰発現による運動麻痺を遅らせる作用があるという。彼女らは、この線虫のシステムを使って、さらに新しいADの特効薬をスクリーニングしている。その過程で、ある面白い現象をごく最近になって見つけた。この線虫に予め「熱ショック」（35度で2時間）を与えておくと、BA42の凝集が抑えられ、その結果、運動麻痺が遅延されるのだ。いいかえれば、熱ショックにより誘導されるHsp16を含む一連の熱ショック蛋白がBA42の凝集を抑えるというわけである。

「H s p 9 0」阻害剤

それがきっかけで、私は2通りの新しいAD治療法を思いついた。その1つは前述の制癌剤で、特殊な熱ショック蛋白「H s p 9 0」を阻害する薬剤「1 7ーDMAG」(図 1 1)による治療である。H s p 9 0は元々、主に2通りの機能をもっている。1つはPAKの下流にあるキナーゼ「RAF」やLIMKを活性化させる。この機能は細胞の癌化に寄与している。このタンパク質の阻害剤である「1 7ーDMAG」が制癌剤として開発されつつある由縁はここにある。H s p 9 0のもう1つの機能は、他の熱ショック蛋白 (例えば、H s p 1 6 など) の誘導に必須な転写蛋白「HSF」を失活させる作用である。従って、「1 7ーDMAG」は少なくとも、BA42の凝集を抑える機能をもつこれらの熱ショック蛋白を誘導することが期待される。それだけではない。2006年になって、アルゼンチンの研究グループによって、BA42による (哺乳類の) 神経細胞死にLIMKが必須であることが明らかにされた。従って、「1 7ーDMAG」はBA42の凝集を抑えるばかりではなく、BA42による細胞破壊も阻止することができるはずである。

PAK遮断剤

2005年に、デンマークのレントベック製薬の研究グループから、PAK遮断剤「CEP-1347」により、LPS処理などに伴う脳組織内の炎症が強く抑制されることが報告された (PAKが炎症現象に関与していることを初めて直接証明するものだった)。その際 (ADの病因である) ベータ・アミロイドペプチドによる神経細胞毒が、この薬剤によって抑制されることも、併せて観察している。2008年に、ロサンゼルスのカリフォルニア大学 (UCLA) の医学部のグレッグ・コールのグループは、アルツハイマー症 (AD) のマウスモデルを使って、AD症状の進行に伴って、PAKの活性化が観察されるとともに、PAKを遮断するクルクミンがAD症状の進行を抑えることから、アルツハイマー病にはPAKが必須であろう、と結論している。これを裏付けるように、少なくとも2種類の異なる (PAKを遮断する) 天然物、クルクミンとレスベラトロールがBA42の凝集を抑えることが、10年ほど前から、報告されている。

後述するが、あらゆる有核細胞 (ヒトから酵母まで) では、RASがH s p 1 6などの熱ショック蛋白の発現を抑えていることがかなり昔から知られていた。2007年の夏、羅遠の研究室 (at Baltimore) に客員教授として滞在中、私は線虫をCAPEなどのPAK遮断剤で処理することによって、実は (RASの下流にある) PAKも熱ショック蛋白発現の抑制に必須であることを発見した。言い換えれば、PAK遮断剤で処理すれば、熱ショック蛋白が誘導され、BA42の凝集が抑えられ、線虫の運動麻痺が遅延されるはずである。実際、そうだった。さらに、PAKが遮断されれば、すぐ下流のLIMKも遮断されるはずである (図 1 2)。更に面白いことには、LIMKと拮抗する酵素であるSSH (コフィリン脱リン酸化酵素) を選択的に活性化させる薬剤が最近、スウェーデンのウプサラ大学の研究グループによって開発された。「化合物21」(C21)と呼ばれるこの薬剤 (図 1 3) は毎日微量 (1 mg/kg) で、マウスのADモデルの学習/記憶能力を有意に高めた。目下、臨床テストにかけられている。

従って、ヒトの場合でも、(CAPEやARCを主成分とする) 市販のプロポリスエキスを含めて各種のPAK遮断剤やC21も、「1 7ーDMAG」と共に、ADの療法剤として利用される日が将来訪れるかもしれない。

GSK3阻害剤

神経細胞内のキナーゼ「GSK3」(グリコーゲン合成キナーゼの一種) が異常に活性化されると、蛋白質「タウ」がリン酸化され、その結果として、蛋白質「タウ」自体ばかりではなく、BA42の沈着も起こり、細胞破壊を来す。従って、このキナーゼを特異的に阻害、あるいは遮断する薬剤に、AD症状の進行を遅延する効果が期待されている。そこで、最近、幾つかのグループにより、新しいGSK3阻害剤が開発されつつある。例えば、2004年に筑波にある製薬会社「GSK」(グラクソスミスクライン) のグループが新規なGSK3阻害剤が開発した。更に2006年には、米国シカゴにあるイリノイ大学の有機化学者アラン・コジコフスキーのグループもより強力な阻害剤 (IC_{50} : 2–3 nM) を開発した。2008年になって、韓国ソウルにあるハンヤン大学の金ヒュングループは、GSK3阻害剤が実際にBA誘導性の神経細胞死を抑えることを確認した。

Fig. 11. ゲルダナマイシン誘導体「17-DMA G」

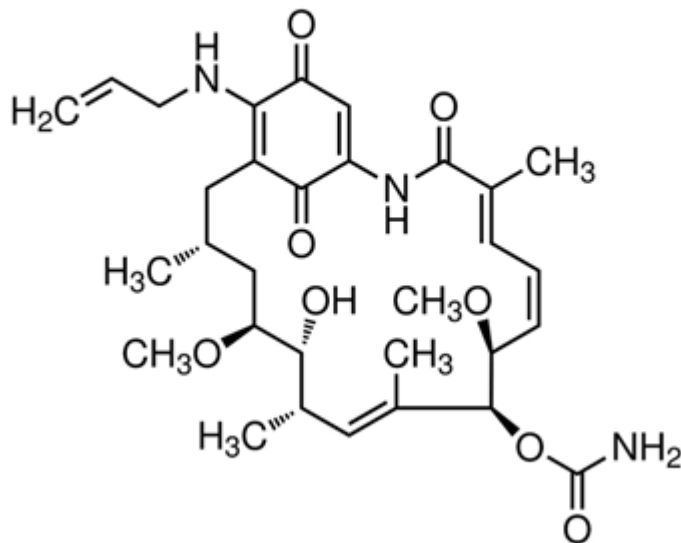
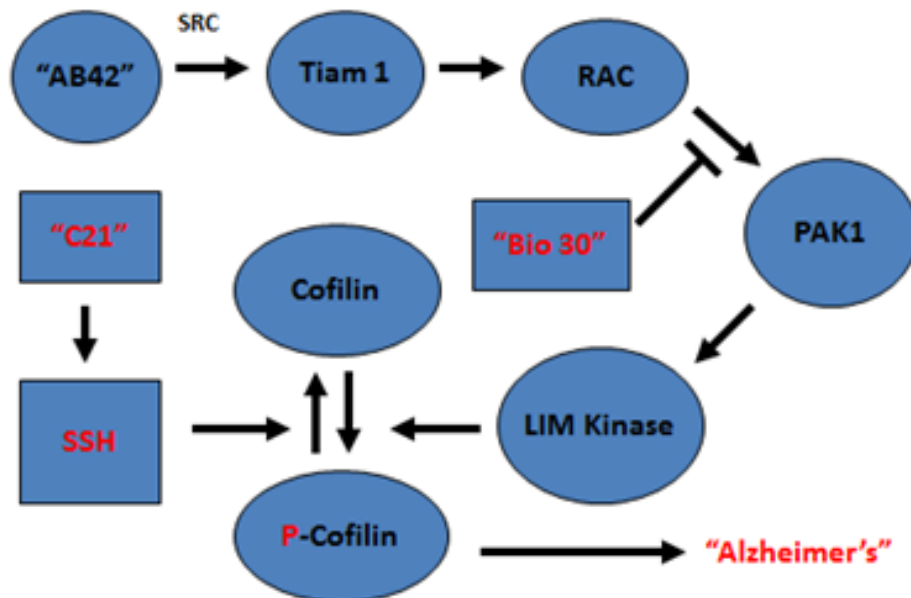


Fig. 12. 認知症をもたらすシグナル伝達経路



市販の非ステロイド系消炎剤

慢性関節リウマチ患者や非ステロイド消炎剤を服用している人では、AD発症頻度が有意に低いこと、老人斑では様々な炎症反応が起こっていることなどから、消炎剤が有効ではないかと考えられる。そこで最近、非ステロイド系消炎剤の一つイブプロフェンが注目されている。この薬剤は英国のブーツ・グループにより開発され、1969年以来、市販されている消炎剤である。2001年に発表されたUCSD (カルフォルニア大学サンディエゴ) のエドワード・クーのグループによる研究結果によれば、イブプロフェンやサリンドックはBA42の産生を特異的に下げるといふ。BAには2種類あり、凝集しにくい(老人斑に沈着しにくい)BA40と、凝集しやすい(老人斑に沈着しやすく)毒性の高いBA42がある。これらの消炎剤は、このBA42産生を選択的に抑え、しかもNotchの切断には影響しないことも2年後に判明した。セクレターゼ阻害剤が抱えていた問題が一つ解決されたことになる。イブプロフェンは、40年近く広範に使用されている比較的安全な薬であり、ADの治療薬として注目されている。

セクレターゼ阻害剤の開発

2004年ごろから、米国のエラン製薬(サンフランシスコ)やファイザー社などいくつかの製薬会社は、セクレターゼ阻害剤の開発に着手しているが、本当によいものがとれているかは確かでない。セクレターゼ遺伝子を欠くマウスを作っても何も起こらないところから、その阻害剤は他に大きな影響を与えない(副作用は余りない)ものと推定されている。

ただし、一つ問題がある。それは、セクレターゼがAPPのみでなく、Notch など他の蛋白質の切断にも関与しており、セクレターゼ阻害剤は一般的には、必ずしもAPP特異的ではない。Notch の切断を阻害すると免疫異常が起こることが分かっている。ADは治っても免疫不全で死んでしまっただけでは何の意味もない。現在、Notch の切断は阻害せず、APPの切断のみを阻害するより特異的な物質のスクリーニングが行われており、フランスのグループは、最近それを見つけたと発表した。

パーキンソン病

この病気は、脳内のドーパミン不足とアセチルコリンの相対的増加とを病態とし、錐体外路系徴候（錐体外路症状）を示す進行性の疾患である。神経変性疾患の一つであり、その中でもAD（認知症）について頻度の高い疾患と考えられている。主な症状は安静時の振戦（手足のふるえ）、筋強剛（手足の曲げ伸ばしが固くなる）、無動・動作緩慢などの運動症状だが、様々な全身症状・精神症状も合併する。これらの症状はドーパミン産生細胞の約70パーセントが破壊/損傷されると顕著になる。

ドーパミン（DA）産生細胞の損傷や破壊の原因はまだ不明だが、この神経細胞の死（アポトーシス）に「JNK」と呼ばれるキナーゼが必須であることが次第にわかってきた。そこで、20年余り前に協和発酵と米国のセファロンという製薬会社が共同で、「JNK」を遮断する薬をいくつか開発し始めた。その中で、「CEP-1347」と呼ばれる半合成化合物が「JNK」を何らかのメカニズムで遮断することを発見した。前述のごとく、2002年に我々は「CEP-1347」がPAK阻害剤であることを突き止めた。言い換えれば、パーキンソン病（PD）の進行にはPAKが必須であることがわかったわけである。セファロンを中心にこの薬剤のPD患者を対象とする臨床テストが進められたが、残念ながら、2005年頃にフェーズ2で中止になった。同年、ドイツのボン大学の研究グループにより、プロポリス由来のCAPEやアピゲニン等（PAK遮断剤）がDA産生細胞のアポトーシスを防ぐことが明らかになった。以来、プロポリスなどのPAK遮断ハーブ製剤がPDの治療に使用され始めた。

パーキンソン病の原因は、複雑怪奇であり、未だ全容が解明されていないが、一つの要因は、DA産生細胞のミトコンドリアが損傷/老化した場合に起こるべき「ミトファージ」（ミトコンドリアの破壊）が正常に行われないことにある。さて、正常には、ミトファージのために、3種類のシグナル蛋白、言わば「三銃士」が必須である。まず、抗癌フォスファターゼ（PTEN）、それによって活性化されるキナーゼ（PINK1）、更に、それによって活性化されるE3-Ligaseの一種（PARKIN）。この三者の活躍/協力によって、「古ぼけた」ミトコンドリアが、最終的にプロテオゾームによって分解処理される。さて（前述したが）PAKはPTENといわゆる「犬猿の仲」にある。従って、発癌性のPAKを抑えると、この「ミトファージ」が円滑に進み、PDが解消される。（後述するが）アピゲニンはPARKINに直接結合する、いわゆる「スナッパー」役も務める。

癲癇 (てんかん)

癲癇の長期療法に使用されている薬剤の中に、バルプロイン酸 (VPA) がある。面白いことには、今世紀の初頭に、この癲癇薬に抗癌作用があることが判明した。そして、その制癌メカニズムの1つとして、FK228ほど作用は強くないが、VPAにHDACを阻害する作用が見つかった。前述したように、HDAC阻害剤は皆、最終的にはPAKを遮断する。従って、PAKを遮断すると、癲癇が治る ”可能性” が示唆された。そこで、TSC患者で、普通の癲癇剤が余り効かなく、また強い副作用に苦しむある患者に、PAKを遮断するプロポリス・エキスである「Bio 30」を癲癇薬として勧めたところ、癲癇が顕著に軽減した。

後述するが、赤ブドウ由来のトランスR3 (レスベラトロール) が PTENレベルを上げることによって、PAKを遮断することが知られているが、面白いことには、2002年に、インドのニューデリーにある全インド医科学研究所のグプタ夫妻の研究室は、ラットの癲癇モデルを使って、トランスR3が癲癇を抑えることを初めて発見した。さらに、2008年になって、インドのデリー大学医学部薬理のクリシュナ・シャーマ研究室により、マウス実験で、クルクミンが癲癇を強く抑えるという結果を得た。後述するが、クルクミンはHDACを阻害するばかりではなく、PAKを直接阻害する。従って、VPA、「Bio 30」、レスベラトロール、クルクミンなど一連のPAK遮断剤が癲癇を抑えるのが、単なる偶然とは思えない。。。2012年になって、中国の研究グループによって、スフィンゴ脂質の誘導体 (FTY720、毎日 1 mg/kg の腹腔投与で) がラットを実験動物として使用して、癲癇の頻度と重症度を共に軽減することを実証した。後述するが、韓国ソウルの研究グループの研究論文 (2011年) によれば、FTY720は市販のMS (多発性硬化症) 特効薬であるが、PAK遮断薬でもある。(プロポリス由来の) CAPEと同様、PAK依存性のメラニン合成を抑え、美白効果を発揮するからだ。従って、癲癇もPAK依存性難病の一つであることは間違いない！

鬱(うつ)病

人類 (猿やオランウータンでも同様だが) 誰しも様々な理由で、短期的に憂鬱になる場合がある。しかしながら、憂鬱状態が2週間以上も続くと病気 (鬱病) である。鬱病を患う人々は、人口20人に一人の割合だといわれている。鬱病の病因には幾つかあるようだが、典型的な病因は、俗に快樂ホルモンといわれている「ドーパミン」 (DA) の不足、あるいはその受容体であるドーパミン・レセプター(DR) の感受性が鈍くなることである。典型的な例は、アルコール中毒患者である。アルコール (飲酒) で一時的にDAの生産あるいは分泌を誘導しないと、憂鬱感にさいなまれ続ける。しかしながら、過度の飲酒は、最終的には、人格を破壊してしまうことは、誰でも良く知るところである。従って、アルコールは殺那的な対症療法かもしれないが、鬱病の抜本的な治療薬とはならない！ 日本で特に多いケースだが、鬱病がひどくこじれると自殺に走るという最悪の事態をしばしば招く。。。

さて、つい最近、大変耳よりなニュースを、ある知人 (養蜂を営む科学者) から聞いた。ミツバチが調剤するプロポリスという抗生物質の主要抗癌成分であるCAPEに、鬱病を軽減する機能があることが最近、岐阜薬科大学の研究グループによって、少なくともマウス実験で証明されたという話である。そこで、古い文献をあたってみると、10年前に東北薬科大学の研究グループにより、プロポリス中の抗癌成分であるアピゲニンにも抗鬱病

作用があることが(動物実験で) 証明されていることがわかった。それ以外に、いくつかの天然物 (薬草ハーブ) 成分にも、抗鬱病作用があることが知られている。ベルベリン、クルクミン、CA (コヒー酸)、ロスマリニン酸 (RA)、サリドロサイドなどである。面白いことには、これら全ての天然抗鬱病物質に共通な生理的機能は、PAKを遮断するという働きである。従って、鬱病にはPAKが必須である可能性が極めて大である。

統合失調症 (精神分裂症)*

鬱病と同様、統合失調症は認知機能に障害を伴わない精神病である。その証拠に、有名な天才がその生涯のある時期に統合失調症にかかっていたというケースがいくつもある。最も卑近な例は、1994年にノーベル経済学賞をもらった数学の天才、ジョン・ナッシュ教授 (1928-2015) であろう。1998年出版のシルヴィア・ナサール著「A Beautiful Mind」(2001年には映画化) によれば、彼は30才以後、数十年この精神病にかかっていたが、前妻などによる看病の末、幸い受賞式に出席できるほどに快復した。リンゴの実が木から落下するのを観て、「万有引力の法則」を発見したといわれる、英国の数学／物理学の天才、アイザック・ニュートン(1642ー1727)も50才前後に、この病気にしばらくかかっていたといわれている。日本で良く知られている例は、「羅生門」、「河童」、「蜘蛛の糸」などを執筆した天才小説家である芥川龍之介(1892-1927)であろう。結局、睡眠薬を大量飲んで服毒自殺した。ヒマワリの絵で有名なオランダの天才画家ヴィンセント・ファン・ゴッホ (1853-1890) も、幻覚や妄想、強迫観念などを伴う精神病にたびたび悩まされ、自分の左耳たぶを切り落としてしまったというエピソードが良く知られている。彼の代表的な作品の多くは1886年以降のフランス居住時代、特にアルル時代(1888 - 1889年)とサン＝レミの精神病院での療養時代(1889年 - 1890年)に制作された。俗に「天才とXX は紙一重」としばしば言われる由縁はここにある。人口約100人に1人の割合で、この精神病に苦しんでいるといわれている。



ジョン・ナッシュ教授 (1928-2015)

さて、十数年前に、統合失調症の原因遺伝子の一つが同定された。「DISC1」と呼ばれる遺伝子が欠損あるいは機能不全になると統合失調症を発症させることがわかった。面白いことには、「DISC1」蛋白が機能不全になると、PAKの活性化に必須なRACというG蛋白が活性化され、最終的にはPAKが異常に活性化されることが、線虫を使った実験で最近明らかになった。従って、鬱病同様、PAKを遮断すれば、統合失調症も治療可能であると思われる。実際、PAK遮断剤の一つであるベルベリンが統合失調症を治療しうることが2010年に動物実験で証明された。

更に、十年ほど前に、米国のボルチモアにあるジョンス・ホプキンス大学医学部の 澤 明 (あきら) 教授 (東大医学部卒) のグループが「DISC1」を欠損した (統合失調症) マウスを実験モデルにして、PAK阻害剤 (例えば、FRAX486など) が、統合失調症によって発生する神経伝達末端 (シナプス) の損傷を遅延あるいは修復することを証明した。ただし、この薬剤はそのままでは細胞膜透過性がかなり低いので、(将来) 臨床へ応用するためには、今後その改良が望まれる。ともあれ、近い将来、統合失調症は、プロポリスや (海藻由来の) フコイダンなど様々なPAKを遮断しうるハーブ類や市販合成医薬品 (例えば、「Gleevec」や催眠ホルモン「メラトニン」など) によって (副作用無しに) 治療しうる可能性が出てきた！

さて、1950年代初期以来、ドーパミン遮断剤「クロルプロマジン」(CPZ) が統合失調症の治療薬として、長らく使用されてきた。しかしながら、CPZにはパーキンソン氏病症状 (手足の痙攣) や横隔膜の痙攣など、いくつかの副作用が生じることが知られている。その副作用を避ける為に、代わりに「クロザピン」が2002年以来、特効薬として使用されるようになったそうである。ところが、この特効薬には、皮肉にも、「患者の命を縮める」副作用があることが、判明した！

米国の研究グループによれば、主に線虫を使用した実験 (2011年) から、「クロザピン」が抗癌キナーゼ (AMPK) を遮断し、しかも、発癌/老化キナーゼ (PAK) を活性化によって、健康長寿に必須である転写蛋白 (FOXO) の核への移行を妨げることが判明した！ 従って、統合失調症は (逆に) 「PAK遮断剤」で治療すべき！

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21732403/>

*(注): スイスの精神科医オイゲン・ブロイラー (1857-1939) は、1911年の著書で初めて「精神機能の特徴的な分裂」症状を **Schizo (分裂) Phrenia (精神病)** と定義した。この幻覚症状を伴う精神病「Schizophrenia」に対して、日本では1937年以来ずっと「精神分裂症」という病名が使用されていた。ところが、2002年に「精神分裂症」は差別用語だから、使用べからず、代わりに「統合失調症」という病名を使用すべきという妙な勧告が厚生省から出たそうである。残念ながら、この新しい病名には、何が一体失調しているのか、という明確な説明が全く欠けている。統合とは一体なんぞや？ 私にいわせれば、この新しい「非差別用語」は全く無意味に聞こえる。分裂という言葉が差別用語なら、「精神失調症」ではどうだろうか？ あるいはもっとズバリ、「シゾフレ」病ではどうだろうか？ 幻覚で頭が多少「フレている」感じが出ていると思う。英語の病名「シゾフレニア」の最初の4字を取ったものである。テレビジョンの略称「テレビ」に相当する。シゾフレ (分裂) 気質とメラニコ (躁鬱) 気質という言葉は既に、日本語として定着しつつあるからだ。

脆弱X症候群

PAKと記憶／学習、あるいは神経情報伝達との関係が分かり始めたのは、21世紀初頭である。まず、2002年に北里大学薬学部の佐々木泰治教授の研究室により、神経伝達末端（シナプス）を構成する蛋白質「シナプシン」がPAKによってリン酸化されることが明らかにされた。更に、2005年になって、（神経情報伝達の研究で2000年頃にノーベル賞をもらった）コロンビア大学のエリック・カンデル教授のグループにより、G蛋白質「CDC42」とその標的であるPAKやN-WASPが、海洋軟体動物（アメフラシ/ウミウシ）の記憶に深く関与することが突き止められた。詳しくは、カンデル／スクワイア共著「記憶のしくみ」（講談社ブルーバックス、2013年）を参照されたし。

さて、**Fragile X syndrome**（脆弱X症候群）は遺伝的に自閉症や精神発達遅滞をおこす疾患のうちで最多の疾患であり、その頻度は男性（性染色体構成がXY）では1,250分の1，女性（性染色体構成がXX）では、その半分（2,500分の1）である。この疾患の発生頻度が男性の間に2倍多い理由は、この疾患が性染色体X上の単一遺伝子「FMR1」の異常（機能欠陥）によって生じるからである。1991年に、オランダのエラスムス大学の研究者たちにより、FMR1という脆弱X症候群の病因遺伝子が発見された。脆弱X症候群を発病している患者では、この遺伝子の欠損によりFMR1蛋白が働かなくなっている。今のところ、この疾患に有効な薬剤はまだ見つかっていない。

23. 利根川進教授



ところが、2007年になって、MIT/理研脳研の利根川進教授（写真 23、ノーベル受賞者）の研究室により、FMR1 蛋白がPAKに直接結合することが発見されたばかりではなく、FMR1 遺伝子が欠損したために脆弱X症候群を示すマウスのPAK活性を抑制すると、脆弱X症状が消滅する（治癒される）ことが見つけられた。従って、理論的には、PAK遮断剤が脆弱X症候群に属する精神障害や自閉症の治療に有効であることが大いに示唆される。

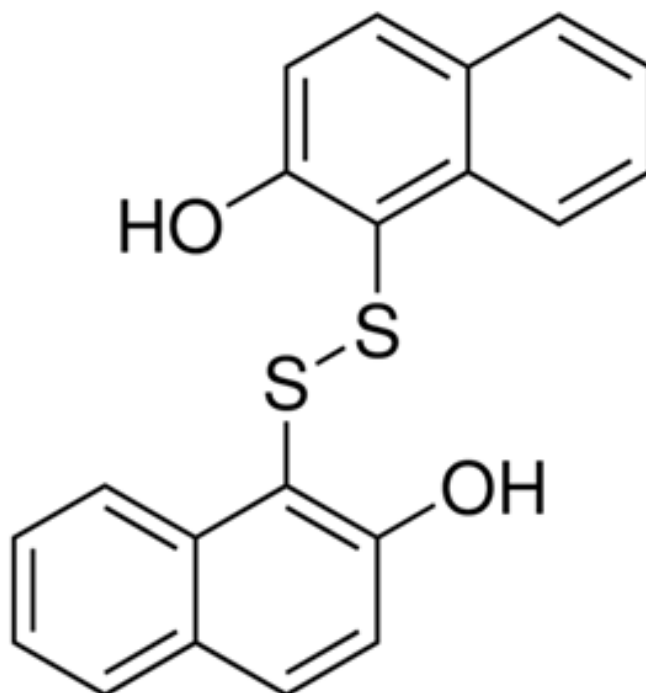
「FRAX486」や「FRAX597」は利根川進教授が創立したというベンチャー会社「A f r a x i s」により最近開発されたPAK1阻害剤である（「グループ1」のPAKを選択的に阻害し、「グループ2」のPAKを阻害しない）が、スイスの製薬会社ロッシュ傘下にある米国の「ジェネンテック」へ特許のライセンスが最近下ろされ、まもなく臨床試験が開始される可能性のある合成新薬である。さて、2013年初めに、利根川教授のMITグループは、動物実験で「FRAX486」が自閉症の症状を軽減することを実証した。更に2013年8月末になって、NF2腫瘍を対象とする「FRAX597」に関する動物実験結果が米国フロリダ州にあるスクリップス研究グループによって発表されたので、それを以下に要約したい。

NF2腫瘍は、NF2 遺伝子産物（メルリン=PAK1 阻害蛋白）の機能不全によって主に脳内に発生する良性腫瘍（シュワノーマとメニンジオーマの2種）であり、その増殖にPAK1が必須であることは、前述した。そこで、シュワノーマ腫瘍細胞（SC4株）の増殖に対する「FRAX597」の効果をまず調べた。細胞培養系でIC₅₀（細胞増殖を50% 抑えるのに必要な薬剤濃度）は1 micro M だった。試験管内で、直接PAK1を50% 阻害するのに必要な濃度（IC₅₀）がわずかに10 nM（100 分の1）であることから、この薬剤の細胞膜透過能が極めて悪いことが判明した。更に、このNF2腫瘍をマウスに移植したのち、この薬剤が腫瘍増殖を強く抑える濃度を調べたところ、毎日100 mg/kgの経口投与が必要であることが判明した。

我々が十数年前に、NZ（ニュージーランド）産プロポリス「Bio30」で、週2回100 mg/kgの投与で、完全にNF2腫瘍を萎縮させたデータと比較すると、この新薬は残念ながら、プロポリス以上に効果があるとは言いがたい。新薬「FRAX597」の致命的な欠点は水に溶けにくく、腸管からの吸収が悪いことである。従って、そのままでは臨床には適しない。CD包接で水溶化するか、水溶性の誘導体を開発する必要がある。

むしろ、私が将来に向けて推奨したい新薬は「IPA-3」と呼ばれる合成PAK阻害剤である（図 14）。この阻害剤も「グループ1」のPAKを選択的に阻害し、「グループ2」のPAKを阻害しない。矢張りまだ開発途上にある新薬であるが、香港大学の研究グループによる最近の動物実験結果では、週3回4 mg/kgの投与で、肝臓癌（ヘパトーマ）の増殖を強く抑えることが判明した。つまり「FRAX597」に比べて、50倍近い効果がある！ この実験結果は、実は「意外」だった。その理由は、培養系では、余り薬効が優れなかったからだ（IC₅₀=30 micro M!）。恐らく、この薬剤は動物体内で何らかの代謝（例えば、配糖化）を受けて、強力な新しい（未知の）阻害剤に変化したに違いない。

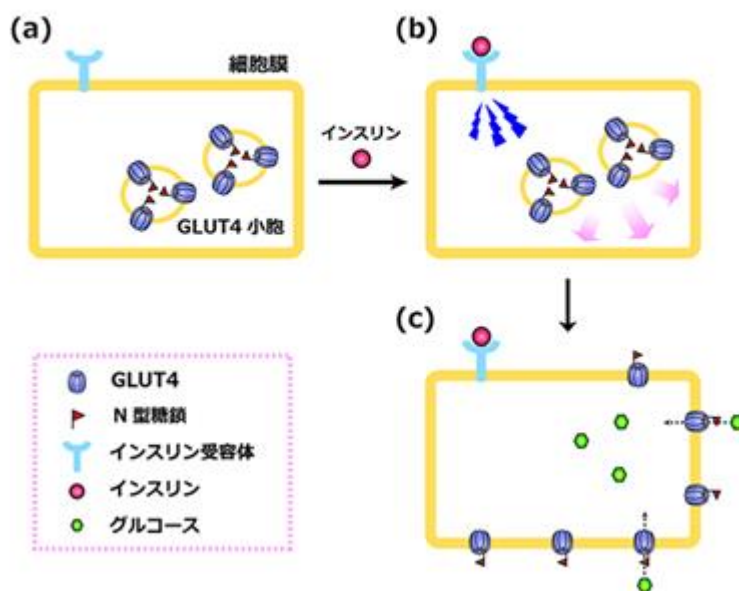
Fig. 14. 合成P A K阻害剤「I P A－3」



2. 7. 糖尿病 (タイプ 2)

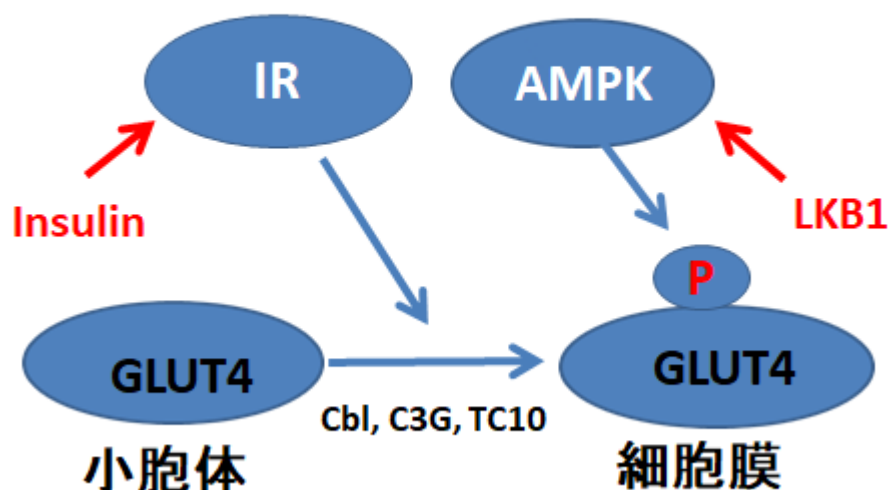
血流中のグルコースを細胞内へ輸送するためには、先ず「GLUT-4」という蛋白質を細胞質中の小胞体から細胞膜に移行させねばならない。インスリンは細胞膜上の受容体であるインスリン・レセプター (IR, チロシンキナーゼの一種) を活性化し、(一連の反応後) GLUT-4 を細胞膜上に移行させる機能を果たす。次に、細胞内のグルコースあるいは ATP レベルが低下すると活性化される「AMPK」と呼ばれる抗癌キナーゼが GLUT-4 を直接 (リン酸化) 活性化すると、血流中のグルコースが速やかに細胞内へ取り込まれる仕組みに通常、なっている (詳しくは、[図 15-16](#) を参照)。ところが、何らかの原因で、インスリンが膵臓から合成されなくなったり、分泌されなくなったりすると、「GLUT-4」が機能しないために、グルコースが細胞内に取り込れないため、血糖値が上がり、糖尿病 (タイプ 1) になる。あるいは別の原因で、AMPK が阻害されていると、「GLUT-4」が機能しないために、グルコースが細胞内に取り込れないため、血糖値が上がり、糖尿病 (タイプ 2) になる。前者の場合はインスリンを注射すれば、糖尿病は治るが、後者の場合は、インスリンには反応しないため、別の手段、つまり AMPK を活性化する薬剤を投与しなければならない。

Fig. 15. インスリンによる血糖値の制御メカニズム



面白いことには、PAKも糖尿病（タイプ 2）と密接な関係をもっている。発癌性チロシンキナーゼ「ErbB2」はAMPKを遮断する機能をもっているが、実は PAKは「ErbB2」を介して、AMPKを遮断している。従って、PAKが異常に活性化されると、糖尿病（タイプ 2）になるわけである。いいかえれば、PAK遮断剤は糖尿病（タイプ 2）の治療薬ともなりうるのだ。実際、2012年に中国杭州の研究グループによって、糖尿病（タイプ 2）のラットモデルを使って、プロポリス（100 mg/kg、経口）がインスリン感受性を顕著に高めることが確認されている。

Fig. 16. **GLUT4**を活性化するキナーゼ:
インスリン受容体（IR）とAMPK



2. 8. 「肥満」(「癌化」と紙一重！)

我々人類の身体は、産声を上げて誕生してから、成人になるまで、特に幼年期に、血管組織を始め色々の細胞が分裂、増殖を続け、身長が伸び体重が増え続ける。しかしながら、一旦成人に達すると、通常は、身長も体重も一定になる。例えば、私の場合、大学に入学したころから、今日に至るまで約 60 年以上、身長は 168 センチ、体重は 58 キロとほぼ一定している。実際には、皮膚や胃腸の細胞や骨髄細胞などは、なお緩慢に増殖を続けているが、他方で、老化した細胞の一部が次第に死滅していくために、見かけ上、収支計算が合って、恒常状態（動的平衡＝ホメオスタシス）を保持しているに過ぎない。ところが、成人人口のかなりの部分（特に栄養供給の良い先進国に属する欧米諸国では、その人口の 3-4 割）が、もちろん身長は一定であるが、体重が緩慢あるいは急速に増え続け、いわゆる「メタボリック症候群」（略称「メタボ」）あるいは「肥満症」にかかっているといわれている。この現象は、細胞の増殖の制御が効かなくなったという意味では、（良性あるいは悪性の）腫瘍と極めて良く似ている。違いは、前者の場合には、制御が効かなくなるのが脂肪細胞／組織に限られているのに対して、後者の場合は、脂肪組織（脂肪肉腫）に限らず、（成人になったら、増殖を停止するはずの）脳や神経を含めあらゆる組織に異常な増殖を続ける腫瘍細胞が発生する、ことにある。いいかえれば、メタボは良性の、肥満は悪性の脂肪肉腫の「温床」となっている可能性が強い。さらに、余計な脂肪は、他の組織に発生した腫瘍の増殖に必須な栄養やエネルギーを供給し続けるから、制癌剤による治療効率をひどく低下させる。

肥満を長らく放置したままにしておくと、悪性の脂肪肉腫が全身に転移して、癌の診断が下された時点には既に手遅れとなり、あっという間に死亡してしまう。そこで、「**肥満が癌と紙一重**である」ことを、はっきりと肝に命じるべきだろう。肥満になる前に、メタボの段階で、積極的に**カロリー制限（腹 7 分目）と毎日の運動**を励行することが非常に大事であろう。もちろん、メタボは前述した種々の PAK 遮断物質で（AMPK の活性化を間接的に促すことによって）も予防あるいは治すことは可能だが、車椅子生活や寝たきり状態でない限り、運動（毎日、30－60 分間の散歩）と節食で、AMPK の活性化を直接促すことによって、メタボや肥満を予防することを、（自身の長い人生経験から）私は強く勧めたい。それは**癌や肥満の予防のみならず、「健康長寿」への最大の秘訣**なのだから。

新聞（日経）報道（10 年前）によれば、東大医学部の糖尿病研究の専門家、門脇 孝教授（病院長）の研究室により、**（短命な）肥満マウスの寿命を延ばす「アディポロン」**という化合物が発見された。この化合物は、「アディポネクチン」と呼ばれる善玉ホルモン（ペプチド）の受容体を活性化する作用をもち、最終的には AMPK を活性化して、（糖尿病患者の）血糖値を下げたり、（脂肪の燃焼を促進することによって）肥満を予防することが可能であるといわれている。（「水平思考」による）私の予想では、この化合物も（他の AMPK 活性化剤と同様）、PAK を遮断する作用をもつ可能性が極めて高い！ 因みに、肥満マウスや糖尿病（タイプ 2）マウスでは、アディポネクチンの合成/分泌が低下している。それを補うのが、この新化合物「アディポロン」の役目（薬効）である。

http://www.nikkei.com/article/DGXNASDG3003T_Q3A031C1CR8000/

面白いことには、「アディポネクチン」受容体は、脂肪組織や筋肉組織ばかりではなく、脳組織にも存在している。従って、この化合物「アディポロン」が血管脳関門を通過できれば、（PAK 依存性の）脳の病気、例えば、グリオーマや NF などの脳腫瘍や認知症、癲癇（てんかん）、鬱病（うつ）や自閉症などにも有効である可能性がある。かように、

水平思考は可能性の輪を無限に広げることができる物の考え方である。従って、特に (頭がまだ柔軟な) 若い人々に「水平思考の達人」を努めてめざすことを強くお勧めしたい。。。

2. 9. 高血圧

日本高血圧学会では、収縮期血圧が持続的に140 mmHg以上 (または拡張期血圧が90 mmHg以上) に保たれた状態を「高血圧」と定義している。重症の「高血圧」とは、収縮期血圧が180 mmHg以上 (または拡張期血圧が110 mmHg以上) に保たれた状態を指す。さて、血圧は血管壁を形成する平滑筋の収縮と拡張の繰り返しによって調節されている。この平滑筋の (収縮) 原動力はミオシンATPaseであり、アクチン線維との相互作用によって生ずるATPの分解によって誘導される。前述したが、平滑筋のミオシンATPaseは、少なくとも2種類の異なるキナーゼ (PAKとMLCK) による (軽鎖) 磷酸化によって制御されている。従って、PAKを適度に抑制することによって、異常に高くなった血圧を適度に下げることができる。血圧が高くなるもう一つの要因は、血管壁に過剰なコレステロールが蓄積して、血管の内側を狭くすることにある。PAKにはコレステロールなどの脂肪類の生合成や分泌を促進する働きもあるので、プロポリスなどのPAK遮断剤で脂肪の燃焼を促進することによって、血圧を下げることもできる。

2. 10. ALS (筋萎縮性側索硬化症)

米国の有名な球団「NYヤンキース」の往年のホームラン王、ルー・ゲーリッグ (1903ー1941) も晩年 (1938年頃) に、この重病にかかった故に球界を引退、間もなく病死したため、この病気 (ALS) は、別名「ルー・ゲーリッグ」病とも呼ばれている。重篤な筋肉の萎縮と筋力低下をきたす神経変性疾患で、運動ニューロン病の一種。極めて進行が速く、半数ほどが発症後3年から5年で呼吸筋麻痺により死亡する。現在のところ、有効な治療法は確立されていない。病因はいまだに余り良くわかっていないが、ADやHDと同様、ある種の蛋白質の異常凝集が一因ともいわれている。

2014年に、中国のハルビン大学病院のグループにより、高血圧の特効薬「グアナベンズ」がALSにかかったマウスモデルの寿命を伸ばす作用があることが、発見された。更に、哺乳類動物 モデル(SOD1 遺伝子変異) 実験で、この薬剤がALS (筋萎縮性側索硬化症) にも有効であることが実証された。さて、そのメカニズムを詳しく調べてみると、この薬剤はG蛋白「RAC」を抑制することによって、PAKを遮断することがわかった。PAKが血管の平滑筋を収縮して、血圧を高めることは昔から知られている。更に、PAKが線虫の寿命を縮めていることも、我々の手で10年前に証明されている。従って、この薬剤がPAKを遮断することによって、血圧を低下したり、線虫の寿命を伸ばす作用があることが確立したわけである。従って、ALS (少なくともSOD1 遺伝子変異の場合) もADやHDと同様、PAK依存性の難病の一つである可能性が非常に強い。

この高血圧薬は1966年にドイツの ベーリンガーによって開発された。現在は、ジェネリックな薬 「ウイテンス」が「アルフレッサ・ファーマ」から発売されているので、極めて安価である。一日の経口量は、2 mg 錠 を2回とされている (毎日4 mgの薬価は、わずか34円!)。

24. 後藤佐多良著「健康に老いる」



三章：健康長寿と美白（美肌）

2012年末に出版された後藤佐多良著「健康に老いる」(写真 24, 東京堂出版) では、健康長寿の秘訣として、特に「**節食と適度の運動**」を科学的データに基づいて強調している。もちろん、その“登山家”(大学の研究室で2年先輩、同じ「山仲間」)らしい**自然かつ巨視的なアプローチ**に異論を挟む積りは全くないが、ここでは、私自身の専門領域 (“**外界が及ぼす**” 生体内のシグナル伝達の変化/対応に関する研究) から、更にもう一つの重要な要素 (いわゆる「**食餌療法**」的なアプローチ) を付け加えたいと思う。私の頭にあるのはもちろん、いわゆる悪玉キナーゼ「PAK」に外ならない。その科学的根拠は、“**遺伝学的なアプローチと薬理的なアプローチ**” の組み合わせにある。しかしながら、人類の寿命に及ぼす「PAK」遺伝子および「PAK」遮断剤の影響を追跡するのは、(他の哺乳類あるいはより下等な動物、例えばショウジョウバエや線虫 などに比べて) “**人類の寿命がすこぶる長過ぎる**” ので、研究が殆んど不可能である。従って、実際には、その研究対象は主に、**哺乳類で最小のマウス (寿命が約3年)、あるいは線虫 (寿命が約2週間)**に限られる。「健康長寿には、節食と運動が必須(重要)である」という科学的データに関しても、それは主にマウスやラットなどの小動物を使用した実験結果からで、いわゆる「人体実験」からでは決してない。しかしながら、いわゆる「**水平思考**」の原理に従えば、これらの**小動物の健康長寿に益するものは、我々人類にも(同じく)益すると類推しても大きな間違いはなかろう**。はっきり言えば、(個々人の寿命は一般に、「研究寿命」よりもずっと長いから) 人類ではそれを実証するすべがない！ 聖書にある言葉ではないが、「**(科学を) 信じる者は救われる**」だけであろう。。。

ごく最近、PAKが健康長寿を脅かすばかりではなく、意外にもメラニン色素の生合成にも深く関与していることが判明したので、PAKを遮断するハーブの美白効果についても、少し触れてみたい。

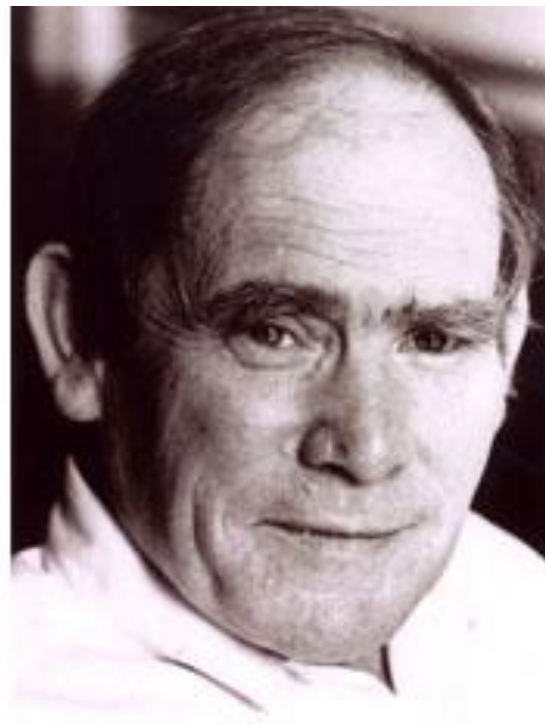
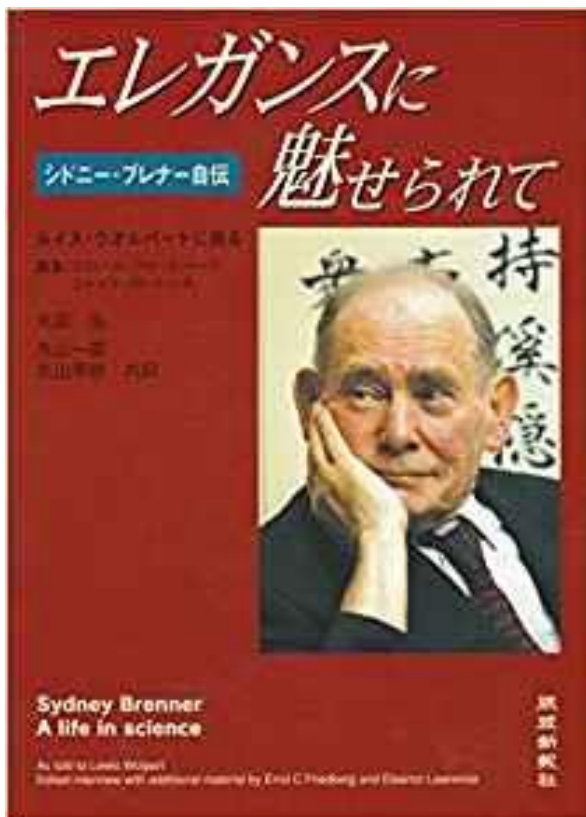
3. 1. 老化シグナル伝達経路「PI3K-PAK-ILK/TOR」

さて、それでは、一体どんな根拠に基づいて、我々は「PAKが寿命を縮めている」と予想(類推)したのだろうか？ その昔「人生は50年」と言われてきた。しかし今日では、50歳の人生はマラソンに譬えれば、ほんの「折り返し地点」に過ぎない。2012年にノーベル医学生理学賞をもらった京大の山中伸弥教授(50才)は、いみじくも(受賞者にはごく珍しい)マラソン・ランナーだが、受賞直後こう語ったそうである。「研究をマラソンに譬えれば、この受賞は我々のiPS研究のゴールではなく、中間地点に過ぎません。基礎研究から臨床へのジャンプ台にしたい」。人類全体の寿命が50年から100年に向かって伸びつつある最大の理由は、**医学の進歩による難病の予防と治療**にあると言えるだろう。特に、**致死的な感染症や癌や糖尿病などの治療法の確立**により、死亡率が急速に低下し、平均寿命が過去100年の間に、飛躍的に伸びた。既に詳しく解説したが、これらの**難病がほとんど全て「PAK」依存性**なのである。従って、「PAK」遮断剤などで、「PAK」の機能を抑えれば、これらの難病が克服され、必然的に人類の寿命は伸びざるを得ないのである。いいかえれば、「PAK」は我々の寿命を縮めている可能性が極めて高い！



写真 22: 「線虫」 (C. elegans)
寿命の研究で活躍する

Chris Links at Boulder: CL2070:
GFP-HSP16 遺伝子を発現する株を開発



Courtesy of the Molecular Sciences Institute.
Noncommercial, educational use only.

写真 23: シドニーブレナー (1927-2019): 「線虫」(エレガンス) 研究の元祖

健康長寿な線虫株

そこで、我々は哺乳類に属するマウスなどの小動物を使う（数年がかりの）実験の前に、まず無脊椎動物に属する微小な（体長1ミリの）線虫（*C. elegans*）を使って、「PAK」の機能を短時間に調べてみた。私はどちらかというと気が短い方なので、時間（歳月）のかかる実験はなるべく避けることにしている。しかも、遺伝的に単一な（クローンした）マウスを使う実験は研究費（購入費と維持費）がかかり過ぎる（購入費だけでも一匹当たり、最低5千円ほどする）からだ。この微小かつ透明な線虫（写真 22左）は、1970年代の前半に当時英国ケンブリッジ大学のMRC分子生物学研究所の所長だったシドニー・ブレナー教授（写真 23）によって、実験動物として初めて世に紹介された。その詳しい経過に関しては、彼の自伝「エレガンスに魅せられて」（琉球新報出版）を参照されたし。彼自身の最終目標は、この透明な線虫の神経経路マップを作成することにあったようだが、それがいまだ実現されぬ間に、この線虫がにわかに分子生物学研究の寵児となり、干渉RNAなどの発見を産んだために、2002年にシドニーと2人の弟子が研究半ば（？）でノーベル医学生理学賞をもらってしまった。更に1990年代後半に干渉RNAの存在を初めて線虫で発見したスタンフォード大学のアンドリュー・ファイヤー教授とボストン大学のクレグ・メロ教授が2006年にノーベル賞を受賞した。更に1990年前半に蛍光蛋白「GFP」を線虫に発現したコロンビア大学のマーティン・チャルフィー教授が下村 脩教授らと共に、ノーベル化学賞（2008年）をもらった。従って、線虫による研究は今世紀になって、言わば「ノーベル賞への近道」的な存在になりつつある。とは言っても、（気が短い）私自身の興味は、短時間に、しかも研究費をかけずに解答を与えてくれそうな線虫に、（リタイアを眼前に）最後の期待をかけたに過ぎない。（10年前に）70歳を間近に控えた私には、この線虫実験は、マラソンに譬えれば、“ゴール直前の最後の一周”（400メートル・ダッシュ）だった。残された最後のエネルギーを全力絞り出して、ゴールに向かって突進する以外の何物でもなかった！

PI3K欠損株

線虫を使った寿命に関する遺伝学研究は、1988年に始まった。コロラド大学（ボルダー）のトム・ジョンソン教授（写真 27）のグループが、線虫の変異体（AGE-1）が、正常な野生株（N2）に比べて、2倍も長く生きることが初めて発見した。その後、この欠損遺伝子（AGE-1）が発癌キナーゼ「PI3K」を発現する遺伝子であることが判明した。従って、この脂質リン酸化酵素は、線虫の寿命を縮めていることがわかる。面白いことには、この長寿株（AGE-1）には、その他2種類の特記すべき表現型が観察された。その一つは産卵数が著しく低下することである。つまり、ヒトに譬えれば、いわゆる「少子化現象」だった。もう一つは、熱耐性が高まることだった。いいかえれば、地球温暖化に強い、あるいは夏バテし難い株だった。後者（熱耐性）の理由は、熱ショック蛋白（シャペロン）である「HSP16」を発現する遺伝子が活性化され、高熱による細胞内蛋白質のダメージ（損傷）が保護されるからである。従って、「PI3K」は、寿命を短縮しているばかりではなく、「HSP16」遺伝子の発現を抑制し、多産にも寄与していることがわかる。

27. トム・ジョンソン教授:
「長寿」線虫株の草分け



(Prof. Tom Johnson)

Dr. Sumino Yanase



インスリン受容体欠損株

1993年に、もう一つの長寿変異株 (DAF-2) がカリフォルニア大学 (サンフランシスコ) のシンシア・ケニオン女史 (写真 28) らによって発見された。この線虫では、インスリン受容体であるチロシンキナーゼを発現する遺伝子 (DAF-2) が欠損していた。その結果は、AGE-1 株と同様、寿命が2倍になり、熱耐性になり、いわゆる「少子化」(産卵数の減少) が観察された。これは別に驚くべきことではない。というのは、このチロシンキナーゼは、「PI3K」のすぐ上流にあり、このキナーゼの活性化に関与しているからである (図 17)。さて、「PI3K」の下流にあるキナーゼ (AKT あるいは PAK) の欠損は、寿命に一体どんな影響を与えているだろうか？

28. シンシア・ケニオン教授



AKT欠損株

2006年になって、AKTがこの線虫の病原体による感染に必須であることが判明した。従って、このキナーゼが機能不全になると、寿命が50%ほど伸びることが観察された。マウスでもAKT遺伝子のハプロイド (半数体) 欠損により、寿命が有意に延びるという実験結果が2013年に千葉大学の研究グループなどによって報告された。

線虫とマウスなどの「哺乳類」との間の特筆すべき違いは、前者には心臓を含め「循環器系」が存在しないことである。さて、心臓の正常な発生には、**PI3K 遺伝子あるいはその下流のAKT 遺伝子が必須**である。従って、これらの遺伝子が (完全に) 欠損すると、発生の過程で、哺乳類は死亡する！ しかしながら、線虫の場合は、**PI3K 遺伝子あるいはその下流のAKT 遺伝子が欠損しても、正常に発育して、長生きする**。言い換えれば、**薬理学的には、PI3K阻害剤やAKT 阻害剤は、副作用が強く、抗癌剤や長寿薬としては、お勧めできない！**

さて、「PI3K」が機能不全になると、線虫の寿命が2倍になる (つまり100%伸びる) と前述した。とすると、残りの50%は、(ごく単純に考えて) PAKの機能不全によるものだろうか？

PAK欠損株

そこで、翌 (2007) 年から私は米国東岸ボルチモアのあるメリーランド大学薬学部の羅 遠教授の研究室に夏休みを利用して3カ月だけ滞在し、PAK遺伝子を欠損した株 (RB689) やPAK遮断剤で処理した線虫の表現型を研究し始めた。まず、プロボリス中に含まれる2種類のPAK遮断剤、CAPEとARCで野生株を処理し、線虫の産卵数に対する影響を調べてみた。すると驚くなかれ、産卵数が著しく低下した。といっても一旦産卵された卵は全てふ化したが。この表現型は、RB689株やAGE-1株と全く同じだった。つまり、少子化はPAKの機能不全でも起こることが、まず実証されたわけである。それでは、熱耐性はどうかだろうか？ 案の状、PAK欠損株もPAK遮断剤で処理された野生株も、(無処理の野生株に比べて) 著しく熱耐性になった。

さて、少なくとも線虫では、トム・ジョンソン教授の研究室によれば、「PI3K」の機能不全は、「FOXO」と呼ばれる(抗癌性)転写蛋白の活性化を引き起こし、その結果、「HSP16」遺伝子を活性化し、熱耐性をもたらすばかりではなく、究極的には寿命をも伸ばすことがわかっていた。そこで、我々はまず、PAK遮断剤が「HSP16」遺伝子を活性化するかどうかを検討してみた。

哺乳類細胞では、2003年ごろに、米国テキサス州ヒューストンにあるMDアンダーソン癌センターのラケッシュ・クマール教授のグループが、「FOXO」はPAKにより磷酸化され機能を失う、という研究結果を出した。従って、線虫でも同様な現象が起っているとすれば、CAPEなどのPAK遮断剤は、線虫「FOXO」の活性化を介して、「HSP16」遺伝子の活性化をもたらすはずである。実際、CAPEにより、線虫の「HSP16」遺伝子の活性化がはっきりと確認された！

後述するが、2009年にオランダのユトレヒト大学のフレッド・ウィーガント教授のグループにより、アダプトゲン(ストレスに適応できる能力を与える物質)の一種である「岩弁慶」(黄金根)のエキスに、線虫の「HSP16」遺伝子を活性化して、寿命を延長する機能あり、という報告がなされた。このエキスの主成分は「サリドロサイド」と呼ばれる糖で、CAPEやクルクミンと同様、抗癌キナーゼ「AMPK」を活性化する機能ばかりではなく、PAKを遮断する機能を持っている。従って、寿命の延長が「AMPK」活性化によるものか、PAKの遮断によるものか、あるいはその両方であるのか、定かでなかった。

そこで、2011年になって、私は線虫を使う寿命研究の専門家の一人である大東文化大学スポーツ・健康科学部の梁瀬澄乃准教授(実は、ジョンソン教授のお弟子さん、写真 27)にお願いして、PAK欠損株である「RB689」の寿命を実際に測定してもらった。すると、野生株の50%が17日生き残る条件で、PAK欠損株の50%が27日まで生き残った。つまり、後者は前者より10日ほど(約6割ほど)長生きすることが判明した！いいかえれば、PAKは線虫の寿命をはっきりと縮めていることになる。そのビッグ・ニュースを、線虫の寿命研究の別の専門家である都立老人病研究所の本多夫妻にメールしたところ、PAKを欠損したマウスの寿命を、米国のボルチモアにあるNIA(国立老化研究所)がようやく本格的に測定し始めたという予想外なニュースが返ってきた。かの有名な「イソップの寓話」に出てくる「ウサギとカメの駆けくらべ」という話の「二の舞」を危うくかわしたことを知って、私は一瞬冷や汗をかいた！

実はPAKを欠損したマウスが2009年ごろに、米国中部にあるインディアナ大学医学部のウェード・クラップ教授のグループによって、クローンされ、極めて健康であるばかりではなく、（正常なマウスに比べて）アレルギー性炎症（例えば、喘息やリウマチや胃潰瘍など）になりにくいことが明らかにされていた。いいかえれば、**癌ばかりではなく炎症にも、PAKが必須であることが実証されたのである**。そこで、私は（早速）彼にメールを送って、線虫に関する最新の研究結果、特にPAK遮断剤による「HSP16」遺伝子の活性化について伝え、マウスでもPAKが寿命を縮めている可能性が極めて高いから、実際にこの**PAK欠損クローンの寿命**を測定してみたらどうか、と勧めたことがある。その後、両者の間に交信が立ち消えになったので、このマウスの寿命実験がどう進んでいるのか、全く不明だった。しかし（どうやら）、彼はそれを決して忘れてはいなかったようである。

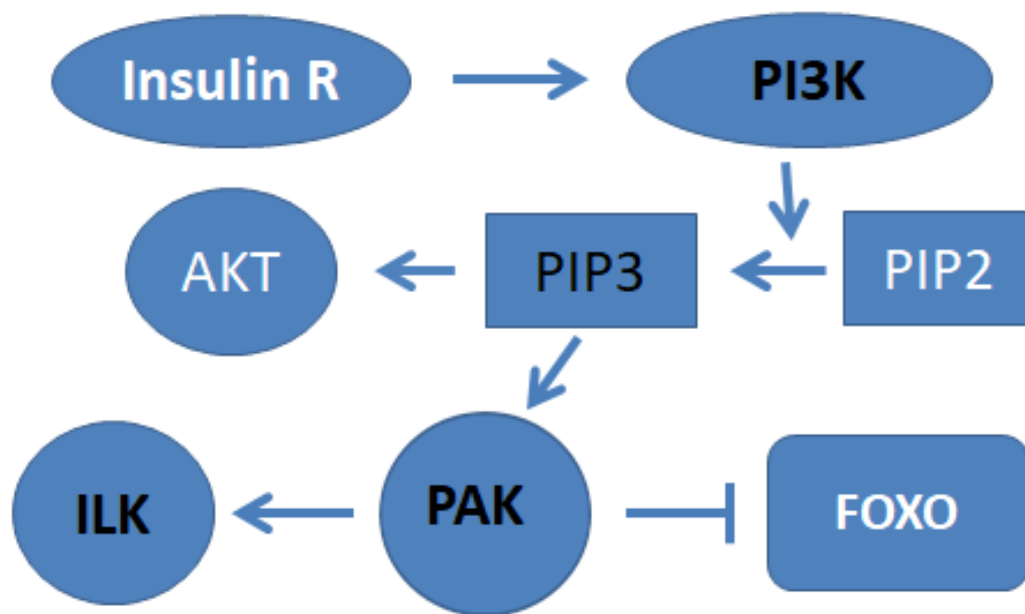
驚くなかれ、**2022年**になって、とうとう彼の研究室から、PAK 欠損株の寿命に関する報告が発表された！ その報告によると、**欠損株マウスは野生株より、6割ほど長寿である**という。我々の線虫に関する（9年昔の）実験結果と全く同じである！ しかしながら、彼らは、このマウス実験で、（「実験時間」を短縮するために）ちょっとした「トリック」（策略）を使った！ 前述したが、マウスでも（人類でも）同様だが、**NF2（メルリン）遺伝子が欠損すると、脳腫瘍などにより、寿命が4割ほど（2年半から1年半に）短縮される**。そこで、彼らは、このNF2欠損マウスとPAK欠損マウスとを交配させて、**ダブル（NF2 及びPAK）欠損マウス**と、NF2だけ欠損したマウスの寿命を比べた！ その結果、**ダブル欠損株の寿命は 2年半、つまり6割延長した**、という結果を発表した。言い換えれば、NF2 が欠損しても、PAK を欠損（あるいは遮断）すれば、「NF2 腫瘍無し」に正常（健常）に生きることが出来る、という報告である。とにかく、（我々の）「線虫」対（彼らの）「マウス」との「世紀」の（マラソン）レースでは、見事に「線虫」が はっきり（9年の“大差”で）勝利したので、我が輩は（自己）満足している。

前述したが、（我々人類やマウス等を含む）哺乳類と線虫との基本的な違いは、線虫には、「循環系」（心臓や血管）が存在しない、ということである。従って、（PAK欠損）マウスの実験からはっきり言えることは、「**PAK の欠損/遮断**」は、（少なくとも）我々の循環系に何ら悪影響（副作用）を及ぼさないことである！

ILK欠損株

さて、PAKの標的であるいくつかの発癌キナーゼの中、どのキナーゼが老化現象に必須であるかは、最近まで不明（謎の一つ）だった。PAKの標的で「**インテグリン依存キナーゼ**」（ILK）と呼ばれる発癌酵素がある（ **17**）。2013年末になって、その謎を解く論文が米国南カリフォルニア（サンディエゴ）にあるサンフォード・バーンハム医学研究所のマレーン・ハンセン博士（デンマーク出身）の研究室から発表された。線虫を研究材料に使って、ILK遺伝子の発現を抑えると、この虫の耐熱性が増すと共に、寿命が伸びることを発見した。そのメカニズムは、**熱ショック蛋白の産生に必須な転写蛋白「HSF」（熱ショック因子）の産生を増すこと**によることが判明した。つまり、ILKは「発癌酵素」のみならず、「老化酵素」でもあり、通常「HSF」遺伝子の発現を抑えることによって、耐熱性を低下させ、寿命を縮めていることになる。

**Fig.17. 寿命を縮めるシグナル伝達経路：
(インスリン受容体ーP I 3 KーP A Kー I L K)**



寿命の長さと産卵数との間に「トレード・オフ」（逆比例）関係！

さて、1999年にUCSFのシンシア・ケニヨン教授のグループがもう一つ面白い発見をした。線虫の卵巣を放射線ビームで破壊すると、去勢された線虫は野生株より6割くらい余計に長生きするという。この現象（トレードオフ）は、ショウジョウバエや鮭ばかりではなく我々人類の場合にも、適応されるというかなり信頼できる記録が残っている。いいかえれば「セックスは命取り！」というわけである。若い時分にセックスでいい目を見たものは、長生きしない。もちろん、どちらを選ぶかは個人個人の好みに任される。。。従って、理論的にいえば、線虫の産卵数を激減するような物質を捜し当てれば、それは即、「健康長寿の薬」の発見となるはずである。けだし、線虫の寿命（延命）テストは少なくとも丸一ヶ月かかるが、産卵数を測定するだけなら、たった2ー3日で終わる、従って、産卵数の測定で寿命の長短が予測できれば、短気な私のみならず（誰にも）極めて好都合である。。。時は金なり！

実際、線虫の寿命の測定は時間ばかりではなく、かなり手が込んでいて、なかなか私のような素人がかつ短気な人間には殆んど不可能に近い。例えば、寿命を測定する30日前後の間、絶えず成虫と卵を選り分け、卵を毎日除かねばならない。というのは、線虫は自己生殖かつ極めて多産であり、産卵から2ー3日後には、成熟して次代の卵を産み始め、一生の間に一匹当たり600個程の卵を産卵し、2ー3日後にはそれが全て成虫になってしまふ。従って、最初に存在していた一代目の成虫のみ（例えば、100匹）を保存し、その後には育ってくるべき無数（数万匹近い）の成虫を卵の時期に全部除かないと、寿命を正確に測定することは絶対に不可能だからだ（もっとも最近では、卵のふ化や成長を停止させるために、FUdRというDNA合成阻害剤を培地に加えながら、成虫の寿命を測定するという「ハイテック」を使うので、卵を一々除く必要はなくなったそうである。成虫では細胞分裂が停止しているので、その老化現象はこの薬剤に全く影響されない！）。という

わけで、「線虫の寿命」専門家で、この手の細かい辛抱強い実験ケアができる人材を探し出すのに大変手間取った。結局、2007の夏から約4年ほどの歳月がかかって、最終的に「得がたい人材」を捜し出すことに成功した！ 幸い（3－5年間ぐらいかかる）マウスの寿命実験はまだ開始されていなかったのも、遅ればせながら「先手」を打つことができたわけである。。。思えば、古代中国（紀元前1000年ごろ、周代の斉の国）の始祖になったと言われている有名な軍師「太公望」が70歳になるまで毎日、湖畔（あるいは海辺）でゆったりと釣糸を垂れて、時機（周の文王の）到来をじっと待ち受けていた心境とは、正にこんなものだったのかもしれない。。。一説によれば、お蔭で彼はまんまと天下を取ったが、とうとう（短気な）妻からは離縁されてしまったそうである。世の中、ままならぬものである。。

私自身が生まれて初めて線虫に御目にかかったのは、1973年のことだった。（登山、特に「ロッククライミング」の得意な私は）米国中西部ロッキー山脈の麓、ボルダーにあるコロラド大学のレスター・ゴールドシュタイン教授の研究室にポスドクとして、一年間だけ研究留学していた頃である。隣の研究室にたまたま、線虫研究の草分けの一人であるデヴィッド・ヒルシュ教授がいた。彼の研究室を訪れた際、寒天シャーレの上を忙しく走り回る微小な線虫を見せてもらった。といっても、体長が1ミリしかないのも、解剖用の顕微鏡下でしか、詳しい観察はできないが。当時の私の最大関心事は、巨大アメーバの核移植の技術（極意）をレスターから会得して（アイソトープで脂質を特異的にラベルした核を別のアメーバに移植後）細胞分裂の前後に起こる核膜の消長のメカニズムを解明する（一旦消えた核膜の行方を探る）研究にあった。従って、まさか自分自身が将来（30年以上も経ってから）、線虫を使う実験を始め、しかもわずか二編の論文（PAK欠損株とPAK遮断剤）で、（少なくとも）線虫に関する長寿研究の「世界的権威」（自称!）になる、とは予想だにできなかった。幸い、“核膜”の仕事は一年以内に完了し、母細胞のラベルされた核膜脂質は、細胞分裂後に現れる2個の核膜に均等に分布することを確認した。つまり、核膜は一旦バラバラになってから、娘細胞の核膜に等しく再構成されることが判明した。更に、待望のロッキー山脈最高峰（ロングスピーク、海拔 4,345m）の登頂にも成功し、翌年、ワシントン市郊外ベセスダにあるNIHに移り、エドワード・コーン博士の研究室で土壌アメーバから「PAK」を史上初めて単離するという幸運を得た。あたかも「見えぬ糸」が、アメーバの“PAK”と線虫のそれとを、（“30年間”という月日を隔てて）結びつけていたようである。。。

長寿シグナル伝達経路「AMPK－FOXO－HSP16」

さて、マウスの寿命に関して、生化学的に何が一体わかっているかといえ、まず抗癌キナーゼ「AMPK」の活性化が重要であることが知られている。このキナーゼは実は「AMP依存性キナーゼ」で、細胞中のATPが加水分解されてAMPの濃度が高まると初めて活性化される。さて、細胞内のATP源はグルコースなので、絶食や運動により細胞内のグルコース濃度が低くなると、ATPの濃度が下がり、AMPの濃度が相対的に上がるため、「AMPK」が活性化される。従って、このキナーゼは言わば「細胞内グルコース濃度のセンサー（探知器）」とも呼ばれている。哺乳類でも線虫でも同様だが、「AMPK」が活性化されると、寿命をつかさどる転写蛋白「FOXO」が磷酸化され、その結果、「FOXO」が活性化され、「HSP16」を介して寿命が伸びることが知られている（ 18）。これが後藤佐多良教授らが力説する「節食や適度の運動は健康長寿に寄与する」という学説の実験的な根拠である。

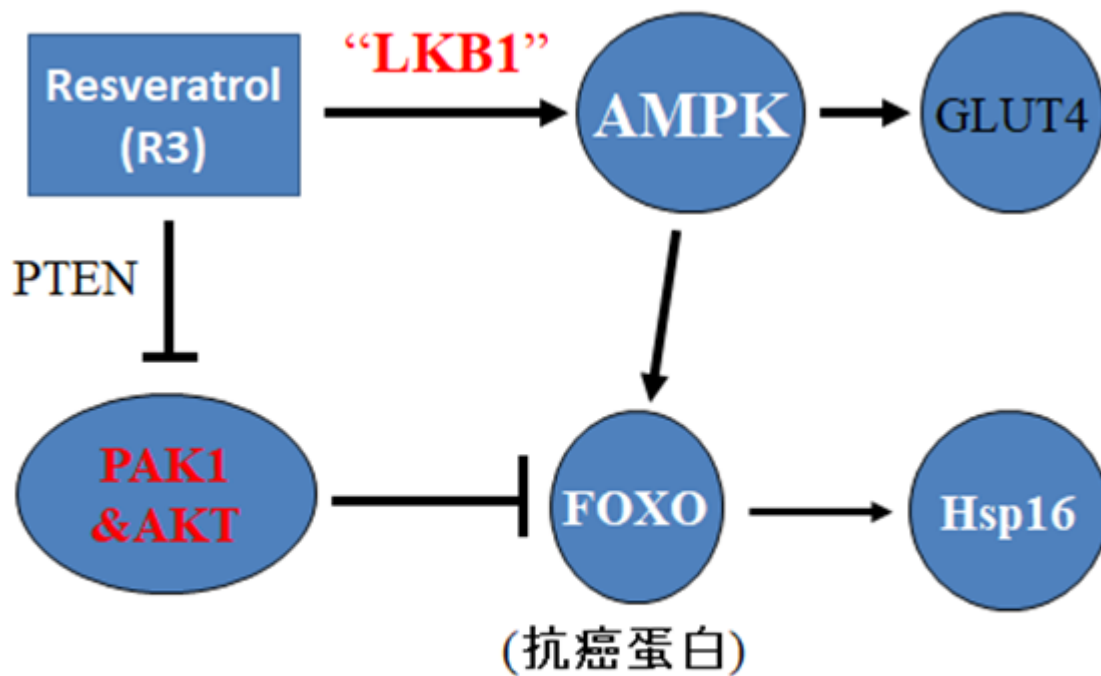


Fig. 18 長寿蛋白「FOXO」を制御するキナーゼ(PAKとAMPK)

1-2 章で詳しく例を挙げて説明したが、天然物の場合、殆んど例外なく「PAK」遮断剤＝「AMPK」活性化剤という等式が成り立つ。従って、少なくともマウスや線虫では (更にショウジョウバエも含めて)、殆んど全ての天然「PAK」遮断剤は、CAPEやクルクミンを含めて、寿命を伸ばす働きがあると言い切って間違いなかろう。これが我々人類にまでそのまま通用するかどうかは、実証のしようがないが、「水平思考」の信奉者である私自身には、それを疑う余地はない。ダーウインの「進化論」によれば、人類、猿、マウスなどの哺乳類は大昔、同じ祖先から進化してきたからだ。少なくとも、節食 (腹八分目)、適度の運動 (登山や散歩) の外、2、3の天然「PAK」遮断剤 (例えば、プロポリス、ビタミンD3や納豆など) を私は常用/常食している。そのお蔭かどうかは定かではないが、過去半世紀の間、一度も病氣らしい病氣にかかったことがない。今後、何歳まで生き延びるかどうかは、誰にも知るよしはないが、当分 (願わくば「米寿」まで)、ずっと健康であり続けることは間違いない。

長生きバエ (マトセラ)

歴史的にみると、無脊椎動物で「長生き」(変異) 株が最初に見つかったのは、ショウジョウバエだった。線虫に比べると、ショウジョウバエは進化的にずっと高等な動物である。目もあり、足もあり、羽もあるからだ。1980年に英国サセックス大学のブライアン・チャールズワースの研究室に配属されていた博士コースの院生、マイケル・ローズが「マトセラ」と呼ぶ長生きのショウジョウバエ株を見つけた。面白いことには、この「マトセラ」の表現型が、線虫の長生き株「AGE-1」やPAK欠損株 (RB689) に良く似ていた。長寿である以外に、(野生株に比べて) 少子化、ストレス (熱、乾燥、絶食) 耐性になった。従って、このマトセラには、「PAK」ないし「PI3K」、あるいはさらに上流のシグナル伝達蛋白が欠損している可能性が大だった。「マトセラ」の詳細について

は、マイケル・ローズ教授（写真 29）の自伝的随筆「老化の進化論：小さなメトセラが寿命観を変える」（みすず書房、2012年出版）を参照されたし。この英文原書の出版は2005年なので、その後数年に起こった主なハイライトをここで簡略に紹介しよう。更に、彼自身はいわゆる「古典的な生物学者」で、分子生物学的な洞察を欠いているので、それも補足したい。

29. マイケル・ローズ教授



やがて、「メトセラ」には、GPCR系の細胞膜を貫通するセクレチン受容体の一種（MTH）が機能不全であることが判明した。2006年には、南カリフォルニア大学のリチャード・ロバーツ教授のグループとカルテック（カリフォルニア工科大学）のセイモア・ベンツァー教授（1921ー2007）のグループが共同で、このMTHの機能を強く阻害するペプチドを開発した。このペプチドを野生株に発現すると寿命が伸びた。しかしながら、このペプチドはRNAを介して発現するもので、残念ながら、家畜や人類の健康長寿にはほとんど役立たない。さて、2012年になって、メトセラ研究に大きな飛躍があった。英国ケンブリッジにあるバブラハム研究所のレン・ステフェンスのグループによれば、MTHが活性化されると、下流にあるRASーPAK 経路が活性化される。いいかえれば、メトセラでは、PAKの機能が不全あるいは低下しているために、寿命が伸びる可能性が高い。実際、PAK阻害剤であるクルクミンでショウジョウバエや線虫を処理すると、寿命が伸びることが、韓国や台湾のグループによって最近実証されている。更に、2011年に米国コールドスプリングハーバー研究所のグループによれば、PAKのすぐ上流にあるG 蛋白「RAC」を遮断すると、ショウジョウバエの平均寿命（通常22日）が40日まで延長する。従って、線虫とショウジョウバエ（更に、マウス）に関する限り、PAKは明らかに寿命を縮めている「悪玉」キナーゼである。

長寿 (小人) マウス

脳下垂体の成長ホルモン (GH) の生産分泌を司る転写蛋白「P I T」が欠損しているマウス (スネルマウス) は、成長が遅いため、小人であるばかりではなく、少子化 (生殖能低下) する代わりに、寿命が長くなることが知られている。このマウスに十分成長ホルモンを補ってやると、成長が促進され、体重が増え、少子化現象も止まるが、寿命は短くならない。ということは、この長寿マウスには成長ホルモン以外に何か欠けているために、寿命が長くなっていることになる。一体何が欠けているのだろうか？ 私の考えでは、恐らく「P A K」自身か、その上流にあるシグナル伝達因子(GHRH) が欠けている可能性が高い。従って、(プロポリスやブルーベリー同様)、**MIA-602 (GHRH 拮抗剤, ハンガリー出身の Eva Pozsgai 女史が2010年頃に開発した抗癌剤, IC₅₀=1 micro M)** を経口すればPAKが遮断され、我々の寿命は自ずから延びるはずである。

その理由は次の通りである。この長寿マウスは酸化的ストレスにも耐性である。例えば、酸化剤である3-N P A (3-ニトロプロピオン酸) で処理すると、野生マウスでは、P A Kの標的キナーゼであるMEK / E R K やJ N Kが活性化されるが、長寿マウスでは、全く何も起こらない。従って、長寿マウスでは、何らかのメカニズムでP A Kあるいはその上流が遮断されていることが、殆んど確実である。

ごく最近、この仮説を裏付ける科学的な証拠が遂に発見された！ コロラド大学薬学部 (デンバー) の研究グループによれば、**転写蛋白「P I T」がR A Sによるプロラクチン (P R L) 遺伝子の活性化に必須であることが判明した**。前述したが、P A Kは一部、R A SーP R LーJ A K 2という経路で活性化される。ブルーベリー中のP T Eは、この経路を遮断する。従って、この長寿マウスは P I T遺伝子の欠損のため、ブルーベリーを食べた場合と同様、R A SによるP A Kの活性化が少なくとも一部遮断され、長寿になっていると考えられる！ 言い換えれば、**P A K 1 欠損マウスは、線虫株「R B 6 8 9」と同様、健康長寿であると予測しても間違いではなかろう！**

実は、マウスを含めて哺乳類に関する寿命研究の進みがひどく遅いのは、その平均寿命が長過ぎるからである。最短のマウスでも平均3年間に渡る。そこで、寿命の短い脊椎動物を探索している内に、メダカの仲間属する小魚の中に、平均寿命がたった4カ月のアフリカ原産の「ターコイズ」(*African Turquoise killifish*) がみつかった。そこで、今から10年ほど昔、(ガリレオが歴史的な「重力の実験」に使用した)「ピサの斜塔」で有名になったイタリアのピサ大学の研究グループによって、赤ワイン中の**PAK 遮断作用を持つ主成分「レスベラトロール」を含む餌で育った「ターコイズ」は、普通の餌で育つ小魚より50%も長生きすることが証明された**。更に、「ゼブラ=フィッシュ」と呼ばれる小魚のPAKを異常に高めると、高血圧のために脳溢血になり易くなることが判明した。従って、少なくとも魚類に関して言えば、**PAK を遮断すれば長生きすることは、明白である**。

TOR 欠損 (長寿) 動物

発癌キナーゼ「PAK」と「TOR」との間には、相互依存関係があるということを前述した。面白いことには、この関係は発癌のプロセスばかりではなく、老化現象でも同様であることが最近判明した。線虫でTORを欠損した株は、PAKを欠損した「RB689」株と同様、(野生株より) ずっと (40%) 長生きし、産卵数が減少し、耐熱性が増大する。更に、ラパマイシンはTORを抑制するが、この薬剤で処理したショウジョウバエやマウスは、同様に (無処理の場合より) ずっと (40%) 健康長寿である。従って、「PAKを欠損した (あるいはPAK遮断剤で処理された) マウスや他の哺乳類動物もきっと健康長寿を楽しむであろう」という我々の希望的な予測に、疑いを挟む余地はもう殆んどなくなった。。。

3. 2. PAK遮断剤の迅速かつ簡便なスクリーニング法

ごく最近、私はオワンクラゲ由来のGFP (緑色蛍光蛋白) を駆使して、PAK遮断/阻害剤を迅速かつ安価にスクリーニングする方法を2つほど考え出した。GFPとは、名古屋大学理学部でウミボタルの発光物質「ルシフェリン」の化学構造を初めて決定した下村 脩博士 (写真 30) が、1960年に渡米し研究留学先のプリンストン大学で偶然に発見した蛋白質で、1990年代になって、その遺伝子 (cDNA) がようやくクローンされ、大腸菌や線虫を含めてあらゆる生物中で発現可能になった。ブルーの光を当てると緑色の蛍光を発する。カイコが作る繭からできる絹糸の主成分は フィブロインという蛋白質だが、フィブロイン遺伝子とGFP遺伝子を融合すると、緑色の蛍光を放つ絹のドレスが製造できる。同様に、我々はGFP遺伝子を他の色々な遺伝子 (あるいはプロモーター) と自由自在に融合し、GFPを蛍光「標識」として利用して、それぞれの蛋白の細胞内分布や特定の遺伝子の発現量を測定することができる。

下村 脩 博士 (1928-2018) : ノーベル賞に輝く
蛍光蛋白「GFP」を披露!





(プリンストン大学留学時代)

左から、下村 脩博士、明美夫人。
後方の壁に貼付けてある化学構造は、
ウミボタルの発光物質「ルシフェリン」。

GFP-HSP16 法 (線虫を使用する動物実験)

蛍光蛋白「GFP」を発現する遺伝子 (cDNA) にHSP16遺伝子のプロモーター部分を融合し、このプロモーターが活性化すると、蛍光蛋白が産生され、透明な線虫全体がグリーンの蛍光に輝くように仕立てた特別の線虫株「CL-2070」を10年以上昔、コロラド大学のクリス・リンクス (写真22 右)が調製／開発した。この株を一晩、CAPEやARCなどのPAK遮断剤=AMPK活性化剤で処理した後、35度で2時間だけ熱処理すると、4時間以内にプロモーターが活性化し、線虫がグリーンの蛍光を発する。しかも、その蛍光度は、PAKを遮断する機能の強さにほぼ比例する。従って、強い遮断剤ほど、高い蛍光を発するはずである。この方法によって、毒性のない(副作用のない)、しかも強いPAK遮断剤を敏速かつ簡便／安価にスクリーニングすることができる。。。必要ならば(大量の検体を短時間にさばかねばならぬ場合には)、蛍光測定器と連動して「オートメ化」も(将来)可能である。

なお、上記の方法でスクリーニングされてくる無毒物質は、PAKを直接阻害する物ばかりではなく、PAKの上流にあるRAC/CDC42やPI3Kなどを阻害する物質も含まれる。そこで、下記の方法で、さらにPAKを直接阻害する物だけを選別しうる。

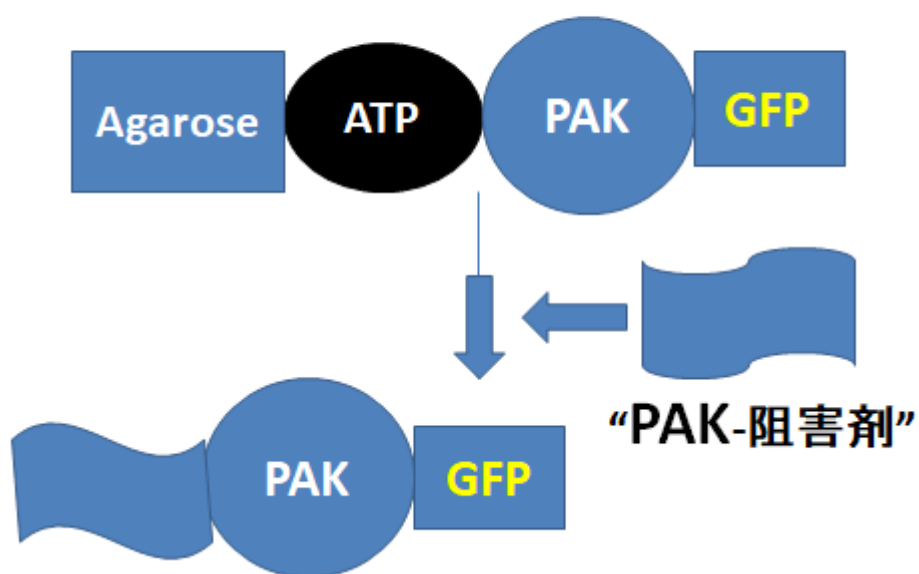
ATP/ADP-Agarose 法 (試験管内反応)

同様に哺乳類のPAK遺伝子 (cDNA) にGFP遺伝子 (cDNA) を融合し、大腸菌内でこの融合遺伝子を発現すると、蛍光を発するPAKを大量生産できる。さて、PAKはキナーゼなので、基質であるATPや分解産物であるADPに強い親和性を持ち、

ATP/ADP を固定したアガロースビーズに強く結合する。従って、このビーズ を使って、大腸菌で製造されたGFP-PAK融合蛋白を容易に (ワン・ステップで) 精製できる。さて、イベルメクチンやCEP-1347など各種のPAK阻害剤は一般に、ATPの誘導体であり、PAK分子の「ATP」結合ポケットに結合する。従って、このビーズに結合した蛍光PAKをPAK阻害剤で処理すると、その親和性の強さに比例して、蛍光PAKが溶出されてくるはずである (図 19)。この方法を利用すれば、従来のごとく溶出してくる(非標識の)PAKを定量するためにウエスタン・ブロットなどの (手間と時間のかかる) 方法を使わずに、**蛍光PAKを直接定量**できるので、一連の阻害物質を敏速かつ安価にスクリーニングできる。このアイディアは (実は) 10年ほど昔に思い付いたが、その後、多忙で実行する暇がなかった。漸く暇になり、(念願の)「**GFP-PAK1 融合蛋白**」を 発現するGM 大腸菌を、自ら作成するために、コロラド大学 (Boulder) の Chris Links 教授の研究室に、今夏 (6月中旬-8月中旬) 滞在する計画を目下、立てつつある。。。この方法は、**PAK1**に限らず、全てのキナーゼ、ATPase、シャペロン (HSP) など“ATPを基質とする” 凡ゆる蛋白に応用可能な、いわゆる「万能」的なアプローチであるから、「実用度」が極めて高い！

このささやかな「革命」の前哨戦として、数年前に、我々は沖縄の琉球大学で、ホテルの 蛍光 (ルシフェラーゼ) を利用した「キナーゼ」定量法 (愛称「マカロニ 蛍光法」) を開発した (1)。この方法では、手間のかかる「Western-Blot」はもはや必要 なくなったが、なお「キナーゼに対する抗体」が必要だった。。。 来たるべき「革命」は、「抗体を駆逐する」発明である！ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26370527/>

Fig. 19. PAK阻害剤の敏速なスクリーニング



3. 3. メラニン合成誘導経路「PAKーMITFーチロシナーゼ」

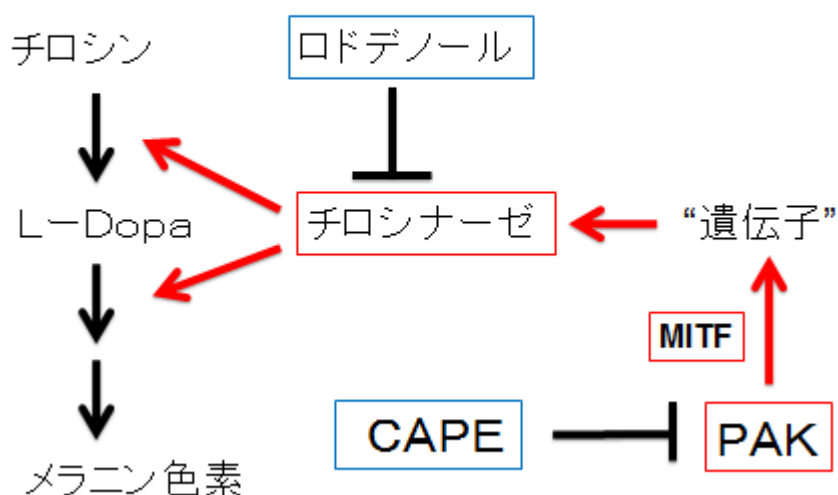
PAKはメラニン色素の産生に必須！

老化現象の一つに、お肌に皺がよるばかりではなく、黒っぽいソバカスやシミが貯まってくるという現象がある。これは主に紫外線の影響で皮膚のメラノサイト (色素細胞) にメラニンという色素が合成され沈着する結果である。メラニン生合成経路は、アミノ酸である「チロシン」がチロシナーゼと呼ばれる酵素によって酸化され、まずL-Dopaという物質に変換され、さらにいくつかのステップを経て、最終的に重合されて、メラニン色素になる (図20)。この経路を紫外線などが何らかのメカニズムで誘導する。

これらソバカスやシミを隠す目的に、ご婦人たちは白粉 (おしろい) を塗っていた時代が長らくあったが、最近では大手化粧品会社により、メラニン色素の合成を抑える「美白 (美肌) クリーム」なる便利な製品が色々開発されている。これら美白クリームの大部分はチロシナーゼを直接阻害する薬剤を配合している。

2013年末、世界 (特に極東) の“化粧品業界”に革命をもたらしそうな現象が (実は、我々によって) 見つかった。発癌/老化酵素「PAK」がメラニン合成にも必須であることが判明した。言い換えれば、ミツバチが調製する「プロポリス」などのPAK遮断剤には、「美白」効果もあるのだ！

20. メラニン生合成経路の遮断(美白)法



プロポリスに含まれるCAPEはPAK遮断剤だが、これがしばしば女性用の化粧クリームの中に添加されている。前述したが、CAPEなどのPAK遮断剤が老化現象を抑えることは既知の事実である。従って、CAPEによって、お肌を若返えらすばかりではなく、美白効果 (しみ抜き、メラニン色素産生を抑える作用) も期待して良いのかもしれない。。。というわけで、早速「メラニン色素とPAKとの関係」を検討した文献があるかどうかを調査してみた。少なくとも数例ほどあった！

クワ由来のオキシレスベラトロール（R 4）にPAK遮断作用があることを前述したが、2011年に発表されたソウルの韓国大学の研究グループからの論文によれば、R 4には美白作用があり、他のPAK遮断剤、例えば「CAPE」やクルクミンなどと同様、メラニン色素の産生（転写蛋白「MITF」を介するチロシナーゼ遺伝子の発現）を抑制することが既に証明されていた（図20）。従って、少なくとも肌のしみやそばかすなど（あるいはNF1患者のカフェオレ斑）を、これらのハーブを配合した「美白クリーム」（あるいはプロポリス）で消すことは期待できよう。

メラニン合成を誘導するシグナル伝達経路

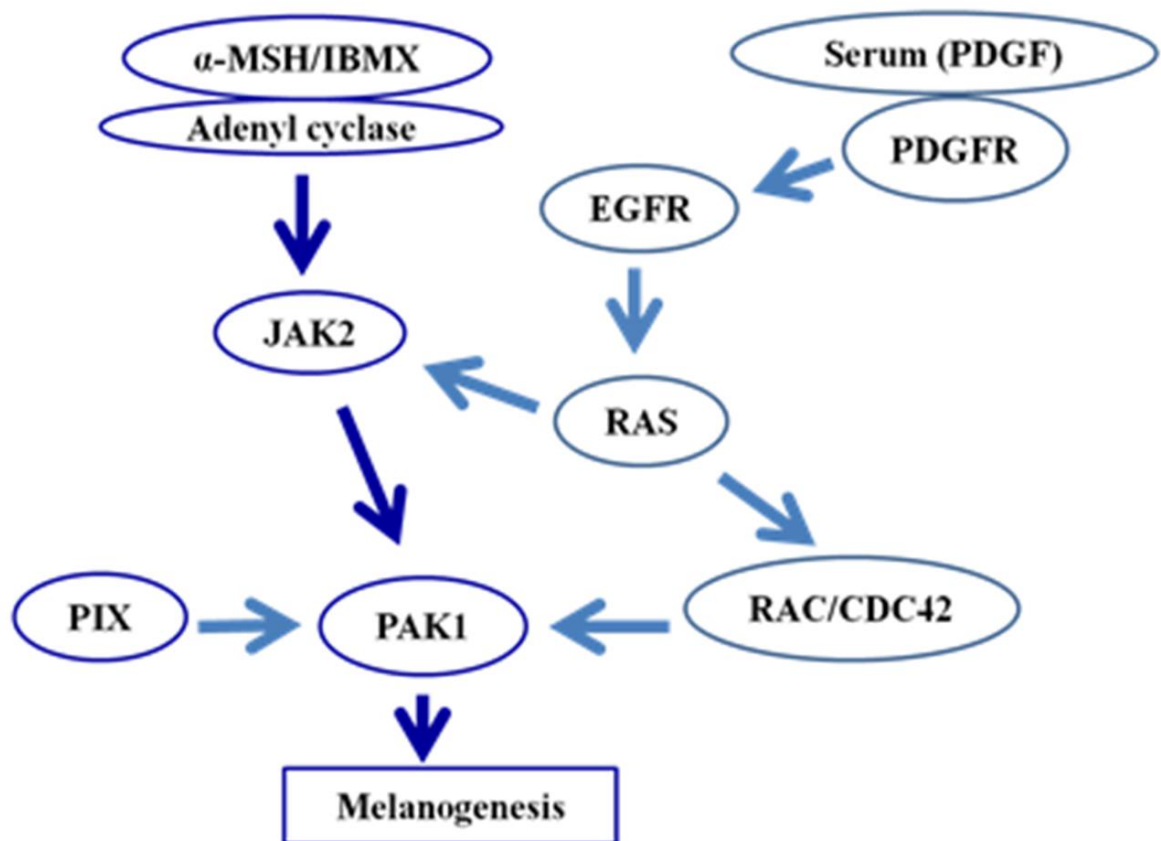
そこで、我々は沖縄の琉球大学構内に最近〔2015年春に〕新設したPAK研究センターを拠点に、韓国の清州市にある忠北大学校医学部の金 Eung-Gook 教授と共同で、2種類のPAK（PAK1 および PAK4）が皮膚細胞のメラニン色素合成に、それぞれ約50%ずつ寄与している（必須である）ことを干渉RNAを使用して、定量的に直接証明した。この（世紀の）実験では、ベトナムから沖縄に留学していた博士課程の女性院生（Be Tu さん）が大活躍し、この研究が彼女の博士論文の一部になった！ 後述するが、アマゾンの密林に生息する苦木由来のトリテルペン“グローカルビノン”は、PAK1 およびPAK4 を特異的に遮断する強力な天然の抗癌・抗マラリア物質である。従って、この抗癌トリテルペンの美白作用も将来、大いに期待される。

メラニン合成における血清の役割

更に面白いことを我々は発見した。メラノーマなどのメラニン産生細胞を培養するために、10%の血清を含む培地を使用するのが常道になっている。しかしながら、血清は細胞の増殖には全く必要ないことが先ず判明した。更に詳しく調べてみると、血清なしでは、メラニン合成が誘導されないことがわかった。さて、ここでメラニン合成には、大別して2種類あることを指摘したい。その一つはPAK4依存性のメラニン合成で、これには血清もMSHや IBMXなどのメラニン刺激ホルモンを必要としない。もう一つは血清およびメラニン刺激ホルモン依存性のメラニン合成である。後者の場合、PAK1 が必須である。20年前に我々は、血清中のPDGF（血小板由来増殖因子）がPAK1の活性化に必須であることを明らかにした。そして、その複雑なメカニズムも解明した。PDGFは細胞表面にある受容体（PDGFR）と呼ばれるチロシンキナーゼを先ず活性化する。すると、PDGFRは隣接するEGFRとよばれるチロシンキナーゼとヘテロダイマーを形成して、ドミノ式に後者を活性化する。その結果、その下流にあるRASが活性化され、RAC やCDC42などを介して、PAK1が活性化される。しかしながら、PAK1の活性化には、それ以外に幾つかの細胞因子が必須である。その一つは「PIX」である。「PIX」がPAK1分子中の「PAK18」と呼ばれる部位に結合しないと、PAK1は活性化されない。更に、この結合には「JAK2」と呼ばれるチロシンキナーゼが必須である。JAK2 がPAK1 のチロシン285をリン酸化して初めて、PIXとPAK1とが結合しうるようになる。さて、RAS はJAK2をプロラクチンを介して、活性化されることがわかっている。つまり、血清によってRASが活性化すると、PAK1の活性化に必須な少なくとも2つの経路、RAC /CDC42経路およびJAK2/PIX経路が活性化される。

面白いことには、後者の経路が「限界速度」経路になっているようである。そこで、メラニン刺激ホルモンが JAK2 を活性化すると、メラニン合成が更に増強される。しかしながら、血清なしでは、RAC /CDC42 経路が作動していないので、メラニン合成の誘導が起こらない。

“Melanogenic” Signaling Pathway (PDGF-PAK1)



PDGF-PAK1を介する“メラニン生合成”経路

それでは、PAKは一体いかなるメカニズムによって、メラニン生合成を誘導するのだろうか？ もちろん、PAKの寄与が発見されてから日が極めて浅いので、詳細な全貌はまだ不明だが、一つ確実に言えることは、PAKの主要な基質である発癌性転写蛋白「ベータカテニン」が、チロシナーゼ遺伝子を活性化するのに必須な「マスター」転写蛋白「MITF」と直接結合することによって、その転写機能を高めているという事実である。つまり、PAKー「ベータカテニン」ーMITFーチロシナーゼ遺伝子という経路がメラニン生合成の要を担っている。

ツボクサ由来の美肌成分「マデカッソンド」

最近問題視されている化粧品会社（カネボウ）の美白成分「ロドデノール」（白樺の樹皮由来）はチロシン誘導体の一種であり、チロシナーゼに直接結合して、そのメラニン合成機能を阻害する（図20）。その副作用として皮膚に“白斑”が生じる原因は、チロシナーゼによって生じるその代謝産物がメラノサイトを死滅させるからである。他方、プロポリス由来のCAPEなどのPAK遮断剤は、(PAK依存性の転写蛋白「MITF」を介する)チロシナーゼ遺伝子の発現を抑えることによって、肌は美白に、髪は（メラニン色素の量に応じて）好みの色に変化しうる。

PAKの生理的役割に関する我々の視野がにわかに広がったついでに、美白効果のあるハーブ類から、PAK遮断剤を新しく発掘する試みを今一度やってみた。こういう作業（頭の体操）はリタイアした高齢者にとって、脳の老化を予防する（遅らせる）のに有効であるからだ。予想通りいくつか見つかったが、その中で前述していない物質を一つ、ここで紹介しよう。

「マデカッソシド」（MA）や「アジアチコシド」（AA）と呼ばれるトリテルペンの配糖体である。「ツボクサ」（漢方では「雪公根」と呼ぶ）というマダカスカル原産のセリ科の薬草の葉（タイでは食用野菜、ミツバに似た味）に多く含れており、古来、抗癌、抗炎症、傷口の修復、記憶力の増進などの薬効があることが知られていた。これら一連の薬理作用は、既知のPAK遮断剤の典型的な「指紋」に相当するもので、この配糖体が、PAKを遮断することを強く示唆している。

さて、2014年末に韓国ソウルの研究グループより、この配糖体(AA)が、紫外線照射によって起こる炎症に伴うメラニン合成（いわゆる「日焼け」）を抑えることがモルモットを使った実験で明らかにされた。次にMAやAAが分子レベルで一体何をしているかを文献上で調べてみた。2012年に南京の中国薬科大学の研究グループによって、MAが発癌性のPI3K-PAK-LIMKシグナル伝達経路を抑えていることが実証された。つまり、MAも結局「PAK遮断剤」なのである。驚くなかれ、中国産の「美肌クリーム」には、MAを配合したものが少なくない。ひょっとすると中国美人の秘密の一つはMAかも知れない！

その他（数種）のPAK遮断ハーブ類の美白作用

韓国（最南端）済州島特産の生薬「タンナウコギ」（蝦夷ウコギに似た朝鮮人参）の根皮に含れるジテルペン「Acanthoic Acid」（AA）は抗癌、抗炎症、抗鬱病などの薬理作用を持つことが昔から知られているPAK遮断剤であるが、2013年に、地元の済州島大学のグループにより、AAもメラニン生合成（PAK-MITF-チロシナーゼ経路）を抑えることが発見された。

前出の海洋性カロチノイド「アスタキサンチン」（AX）が、健康長寿ばかりではなく、肌の美白にも役立つという科学的根拠も、最近発表された！2012年に東京工科大学（八王子）の芋川玄爾教授らがAXの美白効果、つまり、メラニン色素の生合成を抑える作用を発見した。前述したが、この美白効果はメラニン合成に必須なPAK-MITF-チロシナーゼ経路を遮断することによって、発揮されるものと考えられる。さて、美白作用が既にはっきり実証されているハーブの中でPAK遮断剤には、その他クルクミン、サリドロサイド、レスベラトロール（R3）などがある。従って、PAKが（「日焼け」や老化現象に伴う）メラニン合成誘導に必須であることに疑いの余地は全くと結論してよかる

う。けだし、PAK遮断ハーブ類の美白作用に関する最先端の研究が極東、特に韓国や中国、で盛んなのは大変面白い現象である。。。

「グリーベック」にも美白効果!

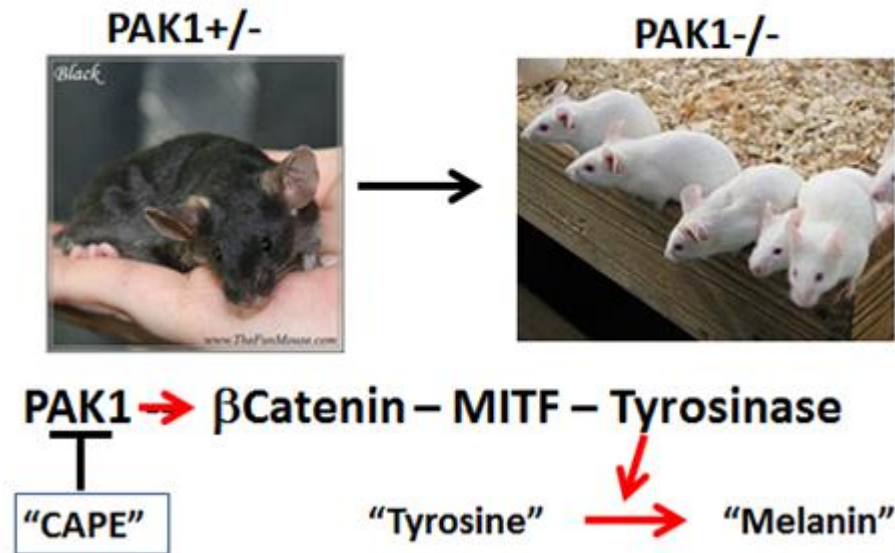
前述したが、グリーベックは発癌性チロシンキナーゼである「ABL」や「KIT」などの阻害剤として知られており、稀少癌である「CML」や「GIST」の特効薬として、20年以上前から市販されているが、この薬剤を長期に使用している（特に東洋人系）患者の間に、肌や頭髮が白くなる副作用が、十数年前から観察され始めた。2006年になって、そのメカニズムが中国の研究グループによって解明された。この薬剤の標的「KIT」はRASを介してPAKを活性化することが知られているが、(この薬剤が) その更に下流にある転写蛋白「MITF」とチロシナーゼの発現を抑えることによってメラニン合成を抑制することが確認された。言い換えれば、色素細胞、万能細胞、NF腫瘍など「KIT」依存性の細胞に関しては、グリーベックも市販のPAK遮断剤の仲間になりうるのだ！ 従って、グリーベックあるいはその誘導体 (ニロチニブ) がPAK依存性のNF腫瘍 (MPNST やシュワンマ) 細胞の増殖を抑えるという最近の報告は、驚くにはあたらない。

合成新薬「p-デシルアミノフェノール」

レチノイン酸 (RA) にも美白 (メラニン合成を抑える) 作用があることは知られているが、残念ながら、しばしば皮膚に炎症を起こす副作用があり、美白用クリームに利用するには問題がある。そこで、星薬科大学の研究グループ (高橋典子教授ら) は、副作用のないRA誘導体を開発しているうちに、より美白作用の強い、しかも炎症を起こさない化合物を、10年ほど前に発見した。その化学名は「p-デシルアミノフェノール」(pDAP)。メラニン阻害剤の標準物質として良く知られているコージ酸より強い美白 (メラニン合成を抑える) 作用を示した。しかも、その作用メカニズムがコージ酸とは全く異なることもわかった!

コージ酸はメラニン色素合成に必須な酵素「チロシナーゼ」を直接阻害するが、pDAPはチロシナーゼを直接阻害しない。チロシナーゼ遺伝子の発現に必須な転写蛋白「MITF」の活性化を抑えることが判明した。しかも、発癌キナーゼ「AKT」を抑制せずに、PAKの下流にあるキナーゼ群 MEK-E RKシグナル経路を選択的に抑制していることもわかった。従って、この化合物「pDAP」が(メラニン色素合成に必須な) PAKシグナル経路を何らかのメカニズムで 遮断している可能性が強い。もし、(予想通り) pDAPがPAKを遮断することが確認できれば、PAKによるMITF活性化には少なくとも2通りの経路が関与していることになる。一つは (前述した) 転写蛋白「ベータカテニン」を介する経路、もう一つはキナーゼ「RAF-MEK-E RK」を介する経路である。いいかえれば、この新薬はいわゆる「美白クリーム」などの化粧品ばかりではなく、癌、炎症、様々な感染症、認知症などの治療にも将来役立つ可能性がある。

PAK1 : Essential for Melanogenesis



3. 4. 「オートファジー」(細胞の自食)

2016年に、東工大の大隅良典教授がノーベル医学/生理学賞をもらって以来、耳馴れない術語「オートファジー」が世界中で有名になった。「オートファジー」とは、邦訳すれば「細胞の自食」を意味する。今から30年前、大隅さんが東大教養学部で、まだ助教授をしていた頃、酵母を栄養のない培地に移すと、細胞内の蛋白質が分解し始める現象を見つけた。その現象を「オートファジー」と名付けた。ところが、ある特定の蛋白質分解酵素が欠けているミュータントでは、この現象が起こらない。正常な酵母は、栄養のない培地でも生き残れるが、ミュータントは細胞死する。

以来、哺乳動物細胞でも、特に癌細胞の増殖が抑制される条件下に「オートファジー」が頻繁に発生することが判明した。例えば、発癌/老化キナーゼである「TOR」を阻害する薬剤「ラパマイシン」で、癌細胞を処理すると、「オートファジー」が発生する。そのメカニズムは極めて複雑であり、40種類以上からなる「ATG 蛋白」と呼ばれる一連のシグナル伝達蛋白によって、制御されている。その内で、「オートファジー」のごく初期に活躍する蛋白が、「ATG1」というキナーゼの一種と、「ATG13」と呼ばれる蛋白との会合である。「TOR」が「ATG13」を直接磷酸化すると、会合が阻害され、「オートファジー」が抑制される。ラパマイシンは、この磷酸化を阻止することによって、「オートファジー」を誘導するといわれている。



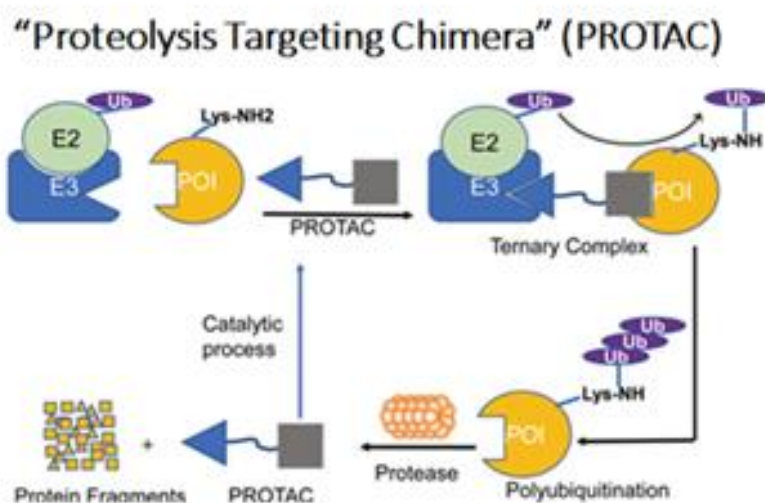
大隅良典教授 (東工大) ; 2016年ノーベル医学/生理学賞を受賞！

オートファジーとPAKの接点

面白いことには、**PAK遮断剤**である「イベルメクチン」で乳癌細胞の増殖を抑制しても、「オートファジー」が発生することが、最近 (2016年に)、中国のグループによって報告された。実は、2009年に、我々は殺虫剤である「イベルメクチン」が**PAK遮断剤**であることを発見していた。

イベルメクチンは、いわゆる「**PROTAC**」の一種であることが判明した！「**PROTAC**」とは、聞き慣れない熟語であるが、20ほど前に提唱/導入された言葉で、平たく言えば、**蛋白分解酵素と標的を連結 (ドッキング) させる一種のリンカー (鎖)** である (図22)。例えば、イベルメクチンは**PAK** に直接結合するばかりではなく、**E3-Ligase** にも結合して、**PAK** をユビキチン化することによって、(**PAK** を) 蛋白分解酵素の標的にする役目を果たす。日本では、より素人分かりする「スナイパー」(狙撃銃) と熟語で呼ばれている。イベルメクチンは2価、つまり片手で**PAK**を掴み、別の手でリガーゼを掴むことによって、最終的には、**PAK** を分解させる。 もう一つ市販されている「スナイパー」に属する**PAK遮断剤**は、「ボマリドマイド」(略称**POM**) である。

Fig. 22. PROTAC /Sniper



さて、イベルメクチンは分子量が比較的大きいので、残念ながら血管脳関門 (BBB) を通過し難いために、脳腫瘍や脳内の難病には効かない！ 逆に、POM は、BBB を通過するが、余り薬効が強くない。そこで、我々は、強力でしかもBBBを通過しうる新しい「スナイパー」を開発しつつある。例えばの話であるが、**PAK遮断剤であるビタミンD3 にPOMを結合させて、POM-D3 なる誘導体**を開発すると、理論的には、BBB を通過する強力なスナイパーとなり得るはずである。

実は、ビタミンD3 は体内で、水酸化されて、効力を失いやすい。ところが、この**水酸化酵素 (CYP24) の発現 はPAK依存性**である。他方、**D3 のPAK に対する親和性はPOM の1000 倍近い**。従って、両者を連結させれば、親和性が高く、かつ安定なPAK 「スナイパー」となりうる可能性がある。。。従って、両者を連結 (あるいは併用) させ、「相乗作用」を期待するわけである！

それでは、この特定のATG蛋白とPAKとの間には、一体どんな関係があるのだろうか？

PAKは細胞が飢餓状態になると抑制される。従って、もし、PAKが通常、「オートファジー」を抑制しているとすれば、飢餓状態になると、ATG蛋白群が活性化され、「オートファジー」が始まる。同様に、プロポリスなどのPAK遮断剤は、PAKを抑制することによって、細胞内の「オートファジー」を誘導するだろう。

細胞が飢餓状態になると、抗癌キナーゼである「LKB1」を介して、抗癌キナーゼ「AMPK」が活性化され、キナーゼ「ATG1」を直接磷酸化して、「ATG13」との会合を促進して、「オートファジー」を誘導する。同時に、「LKB1」を介して、発癌キナーゼ「PAK」が抑制され、「オートファジー」が誘導される。そこで、我々の予想としては、

「TOR」と同様、「PAK」が「ATG13」を直接リン酸化して、キナーゼ「ATG1」との会合を阻止することによって、「オートファジー」を抑制している可能性が高い。今後将来、できれば、この予想を試験内で実証したい。

さて、「オートファジー」現象は、断食や絶食すると何故痩せるかを、細胞レベルや分子レベルで説明しようとしたままで、実は、それほど目新しい概念ではない。食べ過ぎて、メタボや肥満になると、癌にもなりやすくなり、高血圧や糖尿病などで、寿命を短くするぞ、と警告しているに過ぎない。

四章： PAKを遮断する主な天然物

PAKは動物界とカビ類に存在するが、植物界や細菌類には全く存在しない。一般に植物界に属する生物は、動物界に属する生物よりも、ずっと長生きする。例えば、動物界で最も長寿なのは、ガラパゴス生まれのゾウガメで、1835年に（進化論で有名な）チャールズ・ダーウィンによって英国に持ち帰られ、更に豪州ブリスベン動物園で、長らく飼われていた「ハリエッタ」(1830-2005) は、(人類の記録をはるか上回る) 寿命175年というギネス・レコードを残しているが、植物（特に巨大な樹木）では、(日本国内でも) 樹齢3千年を超える杉類がざらにある。2004年にスウェーデンで発見された「トウヒ」は、なんと 樹齢9559年！ 植物が長寿である理由の一つは、寿命を縮めるPAKが存在しないからかもしれない。その上、樹木にはPAKを遮断しうる種々の物質が生産されている。有害な紫外線など種々のストレスやカビ類、更に害虫（特に蟻）などから身を守るためである。従って、それ（ハーブ）をちゃっかり拝借し(煎じ)、我々自身の持つ有害なPAKを適度に抑え、健康長寿を全うしようという試みは、極めてスマート (合理的) な生き方と言えよう。

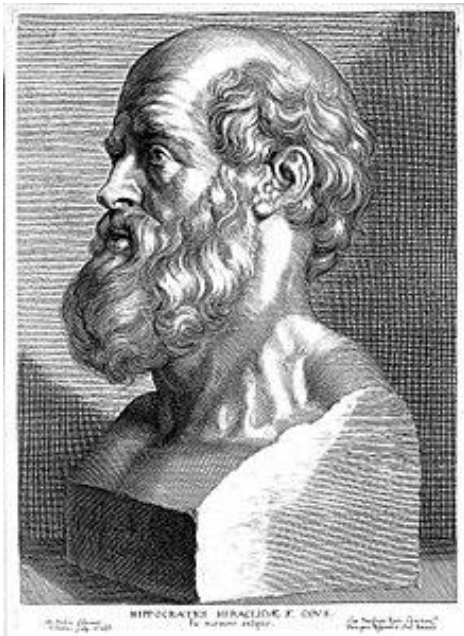
さて、北欧と違って、豪州では「トウヒ」を殆んど見かけない。だから、トウヒの葉から抽出されるジテルペン類を含む精油に抗癌作用があるとか、いわゆる「森林療法」の有効成分であるとかいう報告がチラホラあっても、それがPAKを遮断するかどうかを、豪州で調べることは容易ではない。だから、トウヒの研究は地元「北欧」の学者に任すべきであろう。私は身近な食材/やハーブ類の中で、辛いもの、苦いものにまず焦点を合わせてみた。昔から「良薬、口に苦し」という諺が伝わっているからだ。しかも赤や黄や紫など色のついた物に、めざす神秘的な良薬が隠されているような予感がした。

実は、その昔、大学へ進学して薬学者になる決心をする直前まで、私は「画家志望」の若者だった。従って、私の科学的発想法には極めて独特な物がある。20世紀の初頭、世界中に梅毒という感染症が蔓延していた。1909年に、この特効薬「サルバルサン」（別名：606）を初めて開発したのは、「化学療法の父」と呼ばれているドイツの微生物学者パウル・エーリッヒ（1854ー1915、写真 31）だった。免疫学でノーベル賞をもらった直ぐ翌年のことだった。彼は元来、組織染色が専門だった。ある特定の病原菌（例えば、結核菌とか梅毒菌「スピロヘータ」）に選択的な親和性を持つアニリン系色素を見つけ出し、それに（有毒な）ヒ素を化学結合させることによって、その病原菌を特異的に殺す「魔法の弾丸」あるいは「スナイパー」(狙撃銃) を創り出す名人だった。彼の伝記をたまたま読んで、一夜にして私は画家志望から薬学志望へ豹変した！

31. 「化学療法の父」: パウル・エーリッヒ



絵画とは一口に言えば、明暗と色と形をうまく組み合わせる芸術なのだ。科学の世界で芸術のセンスを存分に生かす(駆使する)のが、私の誇るべきユニークなアプローチだった。とにかく「未知の世界」に踏み込むのだから、自分独特の「第6感」(=水平思考)を駆使しなければならなかった。一般人の常識(教科書の知識)など全く役に立つわけではない。。。もし常識が役立つならば、もうとっくの昔に誰かが、それを見つけてしまっているはずだからだ。こうして、私はまる一世紀遅れで「(PAKを遮断する)ハーブ療法の父」になるべき道を歩み始めた。。。。



(医学の祖)：ヒポクラテス

4. 1. 蜜蜂が調剤する「プロポリス」

実は「プロポリス」には長い長い歴史がある。4千年以上昔の古代エジプト時代から使用されてきた伝承薬（蜜蜂が調剤した抗生物質／生薬）である。蜜蜂の作る六角形の巣の壁（写真 32）は脂肪（蜜蝋）とプロポリスから成り、このアルコールエキスが治療薬として使われてきた。元来は蜜蜂の幼虫を外敵／病原体から守るために、蜜蜂が一億年昔から、ポプラや柳の若芽などから集めたCAPE（コーヒ酸フェネチルエステル）などの有効成分を自分の唾液と混ぜて作り上げたものである。古代ギリシャの有名な医師(医学の祖)、ヒポクラテス（紀元前470年ー380年，写真 33）が初めて、この生薬を「プロポリス」と命名した。ギリシャ語で「プロ」とは玄関あるいは門番、ポリスとは（アテネなどの）都市を意味する。つまり「アテネや巣箱の守り」と言えよう。当時からプロポリスの強い殺菌作用が知られており、怪我した時に傷口に塗ったり、胃潰瘍などの炎症を癒すために、経口摂取したりしていた。また、他界した王家の遺体を何千年も腐食なしに、ピラミッドの内部に保存するため、ミイラを調製する時に使われた。従って、その殺菌力の持続性の高さが自ずからうかがわれるだろう。

もう一つ、ここで強調したい点は、一般的に抗生物質は、殺菌作用を持つが、抗ウイルスを持たない。しかしながら、プロポリスには（例外なく）、殺菌作用ばかりではなく、抗ウイルス作用もある。従って、流感やCOVID に対しても有効である！ その最大の理由は、「PAK 遮断剤」であるからである！

「CAPE」

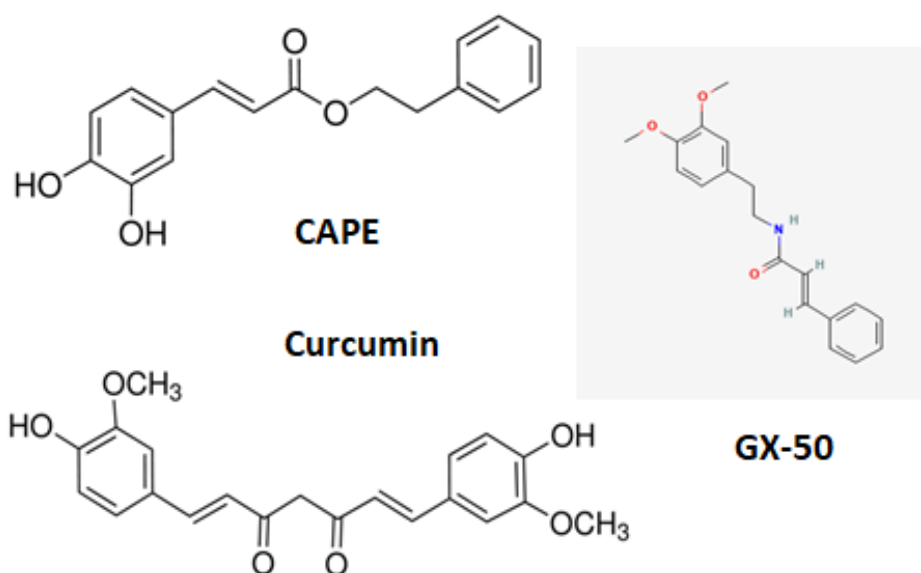
しかしながら、プロポリスの抗癌作用について注目され始めたのは比較的最近である。といっても今から30年ほど前のことであるが。中部ヨーロッパでは伝統的に養蜂が盛んである。「ぶんぶんぶん、蜂が飛ぶ」という歌詞で始まる、あの昔懐かしい小学唱歌は、実は元々ボヘミア地方（現在のチェコ地方）に伝わる歌曲で、それが戦前ドイツを介して、日本に初めて紹介され、村野四郎が日本語の歌詞を付けたものである。ドイツ語の作詞者

は、旧ドイツ国歌を作詞したホフマン・フォン・ファラースレーベン（1798～1874）。さて、ドイツには2万人以上の養蜂家がいるといわれている。ドイツの古い諺に「養蜂家は絶対に癌にかからない」というのがある。そこで、実際に統計調査してみると、7人だけ癌にかかったことがある養蜂家が見つかった。つまり、3000人に一人の割合で癌になる可能性があるということが判明した。我々（養蜂に携わっていない者）は、3人に一人が生涯に一度は癌にかかるという最近の統計がある。いいかえれば、養蜂家は我々一般人に比べて、千倍近く癌に耐性であるということになる。これは極めて驚くべき発見である！ それでは一体なぜ、養蜂家は癌にかかりにくいのだろうか？ 養蜂家たちが扱う産物には、主に3種類ある。蜂蜜、ロイヤルゼリー、プロポリスである。そのうち、最初の2つには、ほとんど抗癌作用はない。そこで、残りのプロポリスに抗癌作用があるのではないかと、1988年になって、コロンビア大学のドライザー・グルンバーガー教授（チェコ生まれのユダヤ系アメリカ人）は考え始め、プロポリスを、友人であるイスラエルの養蜂家から取り寄せて、実際にその抗癌作用を確かめ、さらに同大学の有名な有機化学者、その昔カイコの変態ホルモン「エクダイソン」を発見した中西香爾教授（写真 34）と共同で、その主な抗癌物質が、コーヒー酸の誘導体「CAPE」（図 23）であることを発見した。以来、プロポリスは世界中で、従来の抗癌剤（ケモ）である副作用の強い（DNA／RNA／微小管）毒に代わる副作用のほとんどない安価な薬として、癌患者の間で使われるようになった。



中西香爾教授 (1925-2019)

Fig. 23. CAPEとクルクミンの化学構造的な類似



しかしながら、その詳しい抗癌メカニズムが長らくわからないままだった。ところが、2005年になって、武庫川女子大学薬学部の池田克巳教授の「メタボ」研究室によって、**コーヒー酸が「PAK」のすぐ上流にあるG蛋白「RAC」を阻害**することを発見した。従って、その誘導体である「CAPE」も同様なメカニズムで結局「PAK」を遮断する可能性が強くなった (図 1)。そこで、我々はニュージーランド (NZ) の「マヌカヘルス」という会社の「Bio 30」というプロポリス製品を取り寄せて、RAS癌細胞 (特に、膵臓癌細胞) の増殖に対する影響を調べた。1章で詳しく解説したが、全てのRAS癌の増殖には「PAK」が必須だったからである。案の定、「Bio 30」は細胞培養系でも、マウスを使った動物実験でも、ヒト由来の膵臓癌の増殖を強く抑制した。従って、CAPEを含む「Bio 30」が「PAK」を遮断していることは明らかだった。「Bio 30」はNZ産のプロポリスのアルコールエキスからアルコールを除いて、水溶性の溶媒PG (プロピレングリコール) に置換した液体飲料である。エキ스가25%で、PGが75%である。

この「Bio 30」を先ず試しに、2人の膵臓癌患者に飲んでもらった。その一人は初期の膵臓癌患者 (東京に住む日本人男性) で、腫瘍は良性と悪性のボーダーラインで漂まっていた。このプロポリスを飲んで腫瘍の増殖が止まらなければ、外科手術をする予定になっていた。ところが、腫瘍がどんどん萎縮していったので結局、手術は取り止めになった。そして、一年後には、腫瘍がすっかり姿を消した。。。もう一人は末期の膵臓癌患者 (ソウルに住む韓国人女性) で、ケモ (従来の化学療法剤) は全く効かず、副作用が患者を苦しめるだけだった。そして、癌が肝臓やリンパ節に転移してしまった。そこで、「Bio 30」にきっぱり切り換えてもらった。すると半年以内に転移した癌は跡形なく消え、一年後には元の膵臓癌も消えてしまって、患者はすっかり元通りの健康を取り戻し、好きな山登りを始めた！ 膵臓癌患者の「余命」 (つまり、「癌宣告」を受けてから死亡するまでの期間) は通常3-4カ月が常識になっている。「自然治癒」する例などほとんど皆無である。従って、「Bio 30」は初期でも末期でも「膵臓癌の治療に有効である」と結論してよかろう。なお、毎日の経口量は前者 (軽症) の場合は、体重10kg当たり1

ml, 後者 (重症) の場合は体重10 kg当たり8 ml (両者とも朝晩2回、あるいは毎食3回に分けて経口摂取すると、治療効果がずっと増す)。いずれの場合も副作用は全くなかった。

さて、この時点で、私は (18年間、日夜研究を続けてきた) 国際癌研究所(LICR: メルボルン支部) からリタイアする決心をした。理由はすこぶる簡単明瞭だった。この「象牙の塔」では、「癌患者の目線」で研究をこれ以上続けることが困難になってきたからだ。

「安価に市販されている天然物の抗癌作用を研究しても、特許はおろか科研費も稼ぐことができないし、利潤を追求する製薬会社の関心も引かない」、と支部長が言って、我が実験結果の研究論文の発表を妨害したからだ。それに、NF (神経線維腫) の9割は良性腫瘍で、1割だけが癌 (悪性腫瘍) だからでもある。(3章で詳しく事情を説明したが) シドニーに住む友人ローズマリーの次男ルイス (NF 2腫瘍の一種「メニンジオーマ」のため視力を失いつつある!) や他の大勢のNF患者を助けるためには、(癌研究所ではなく) NFの臨床、治療法を専門に研究している大病院に転勤する必要があった。

35. ハンブルグ大学病院(UKE):



そこで、2006年の春から、ドイツのDFG (日本の学術会議に相当する科学研究費供給源) から客員教授に支給される特別研究費をもらって、北ドイツのハンブルグ大学病院 (UKE) に滞在して、プロポリスの研究を続けることになった。UKEはヨーロッパ最大の病院で、NF臨床研究の「メッカ」でもあった (写真 35)。

実は、「花椒エキス」や後述の抗癌性環状ペプチド「FK228」の研究に関して、UKEのグループと共同研究をしたことがある関係上、お互いに気心が通じていた。彼らは特

許や科研費には余り関心がなかった。彼らの最大関心事は、NFに効く最初の特効薬を捜し当てて、病院に溢れるNF患者を治療することにあった。私自身とほぼ同じ目線で研究に取り組んでいた。さらに、私はその昔、数年間だけ南ドイツの首都ミュンヘンにあるマックス・プランク（生化学）研究所で（アルプス登山の合間に?）研究をしていた経験があり、ドイツ語がまだかなり喋れた。実は抗生物質「FK228」の抗癌作用研究で、動物実験に使った「MPNST」癌細胞株は、ハンブルグ大学病院のグループがNF1患者から分離確立したものだだった。「Bio 30」も「MPNST」癌細胞株の（PAK依存性）増殖を培養系で強く抑制した。従って、マウスを使った動物実験で、それを再現、実証することが我々の第一目標になった。全く偶然にも、私がハンブルグに転勤した時期に、ドイツの各地でサッカーのワールドカップ選手権が開催されていた。だから、試合を楽しみながら実験ができるという、正に「おあつらえ向き」の研究コンディションにあった。。。それをひどくうらやましがっていたサッカー好きの友人が何人かいた。。。幸い、その年（2006年）のクリスマス休暇間近にようやく研究結果が出た。「Bio 30」処理で「MPNST」癌の増殖がピタリと止まった！ さらに、「Bio 30」のCAPE含量を5倍に増やすと、癌の転移も強く抑えるようになった。従って、CAPE含量が高いプロポリス製品ほど、癌の治療により有効であるという結論が出た。もちろん、ローズマリーにその結果を急報した。

当然、待ちに待ったNF2腫瘍に関する動物実験を始める番がやってきた。実は、それまで、この種の動物実験がNF2腫瘍では、なかなかできなかった。というのはヒト由来のNF2腫瘍で、マウスに移植して増殖できる細胞株が全く見つからなかったからだ。ところが、タイミング良く2006年ごろ、米国ボストンにあるハーバード大学付属病院のNF2研究グループがヒト由来の「シュワノーマ」というNF2腫瘍のヌードマウスへの移植に成功したというニュースを偶然に入手した。その実験を担当していたポスドクが、ウッズホールにある有名な海洋研究所に転勤し、このNF2腫瘍株を使って、特効薬のスクリーニングを動物実験で始めようとしていた。シャンタ・メサリというインド人系のアメリカ人女性だった（写真 36）。旦那がこの海洋研究所で職を見つけたので、夫婦そろって、ウッズホールに移ったようである。この海洋研究所には、2008年にオワンクラゲ「GFP」の研究で、ノーベル化学賞をもらった下村 脩名誉教授（1928-2018）もいた。

そこで、翌（2007）年初めから、このシュワノーマに対する「Bio 30」の薬効を動物実験で調べてもらうことにした。もっとも、実験には人件費やヌードマウスを購入飼育する費用が必要なので、私がドイツの学術会議「DFG」からもらった研究費の一部を海洋研究所に寄付して、研究をスムーズに進めてもらった。まず、このNF2腫瘍細胞は、MPNST癌細胞よりずっと、「Bio 30」に対して感受性が高かった。そして、動物実験を開始すると、無処理の腫瘍はどんどん増殖したが、マウスを「Bio 30」で処理すると、増殖がピタリと止まるばかりではなく、急速に萎縮し始め、一ヶ月後には、腫瘍は全く検出されなくなった！ ローズマリーはその報を聞いて、飛び上がらんばかりに喜んでくれた。実は、彼女の家族は、色々の理由から、既に豪州のシドニーからボストン郊外へ引っ越していた。だから、その報を聞くなり、彼女は息子ルイスを同伴して、同じマサチューセッツ州内の南端にある港町ウッズホールの海洋研究所をまもなく訪れ、実験の担当者であるシャンタに直接面会したそうである。その面会の感動的なシーンが、読者の目にもきっと浮かぶだろう。。。。

36. シャンタ・メサリ博士



早速、我々はこの「B i o 3 0」に関する動物実験の結果を論文にして、英国にある（ハーブなどの天然物が専門の）医学雑誌に投稿したところ、快く受理された。もっとも、論文が雑誌に発表されたのは、それから2年後の2009年になってからだったが。そこで同時に、2007年初夏に米国のユタ州ソートレークシチーで開催されたNFに関する年会にも、論文の要旨を発表した。**NF患者を対象にした「B i o 3 0」の治験**を、世界規模で早急に開始するためであった。

さて、「B i o 3 0」はほとんど副作用を起こさないとしたが、実は人口の1%にあたる人々に発疹風の皮膚アレルギーを起こす場合がある。不幸にして、私自身もその少数派（1%）に属することがわかった。このアレルギーはプロポリス中のCAPEに対するアレルギーであることが知られている。そこで、このようなアレルギー体質の患者のために、CAPEを全く含まないプロポリスで、なおかつ癌やNFなどの難病を治療しうる「PAK」遮断剤を探さなければならなくなった。

ARC（アルテピリンC）

亜熱帯地方のブラジルでは、CAPE（コーヒー酸フェネチルエステル）を全く含まない2種類のプロポリスが採れる。グリーン・プロポリスとレッド・プロポリスである。前者にはCAPEの代わりにARC（アルテピリンC）が抗癌成分として含まれている。後者には、ジテルペンが抗癌成分として、含まれているようだ。これらのプロポリスはアレルギーを起こさないが、産出量がずっと少ないため、比較的高価である。しかしながら、抗癌作用のメカニズムがつい最近まで不明のままだった。そこで、我々はグリーンプロポリスエキス（GPE）を製造通販している山田養蜂場の「みつばち健康科学研究所」（所長：橋本健博士）から、GPEを取り寄せ、さらに化学合成したARCを徳島大学の堀均教授から頂き、静岡大学の太田俊郎博士と共同で、「PAK」を遮断するかどうかを調べた。

案の定、G P EもA R Cも、「P A K」を選択的に遮断することが判明した。もう一つの発癌キナーゼ「A K T」には何ら影響を与えなかった。さらに、ウッズホール海洋研究所のシャンタとの動物実験で、N F 2欠損の腫瘍「シュワノーマ」の増殖がG P EあるいはA R Cによって、ピタリと止まることを確認した。従って、C A P Eに対してアレルギー性の患者は、「B i o 3 0」の代わりに市販のG P Eを経口摂取することによって、癌やN Fなどの難病を十分治療しうるということができたことがわかった。実際、カリフォルニアに住むあるメラノーマ患者は、「B i o 3 0」にアレルギーだったので、G P Eを毎日経口して、既に肝臓などに転移していた癌の治療に首尾良く成功した。以来、私自身も言わば(万病の) 予防のために、G P Eを(毎日ではないが) 定期的に経口している。

さて、ブラジル産のレッド・プロポリス・エキス (R P E) については、製品が未だ余り市場に出回っていないので、研究データは少ないが、富山医科薬科大学の漢方研究所からの最近の報告によれば、細胞培養系で「P A K」依存性のすいぞう癌細胞の増殖がR P Eによって、強く阻害されるそうである。従って、この「R P E」も「B i o 3 0」や「G P E」と同様、「P A K」を遮断していると考えて間違いなからう。

「B i o 3 0」などの温帯地方で採れるプロポリスは、ほとんど全てC A P Eを含んでいるが、それ以外にも数種の異なる抗癌性ポリフェノールを含んでいる。例えば、コーヒー酸、アピゲニン、クライシン、ガラングイン、ピノセンブリンなどである (表 1 を参照)。これらはほとんど全て「P A K」を遮断する。面白いことには、「B i o 3 0」の場合、C A P Eの抗癌作用 (癌細胞の増殖を抑制する作用) は、これらのポリフェノールにより相乗的 (約600倍) に増幅されることを我々は見つけた。これに反して、「G P E」の場合には、A R Cのみが抗癌作用を示し、他の成分はA R Cの抗癌作用に全く影響を与えない。従って、一般的には「B i o 3 0」などの温帯プロポリスのほうが (「G P E」よりも) 抗癌作用がずっと強いと考えてよいだろう。 実際、十数年前の我々による研究では、「B i o 3 0」の抗癌作用は「G P E」の10倍以上であることが判明した。

表 1. 温帯地方で取れるプロポリスの抗癌性ポリフェノール含量 (mg/g)

Polyphenols	N Z 産Bio 30	中国産RPE **
CAPE	12	17
CA (caffeic acid)	12	13
Pinocembrin	110	84
Galangin	60	37
Chrysin 30	50	
Apigenin	12	ND*

* Not Determined, ** Red Propolis Extract

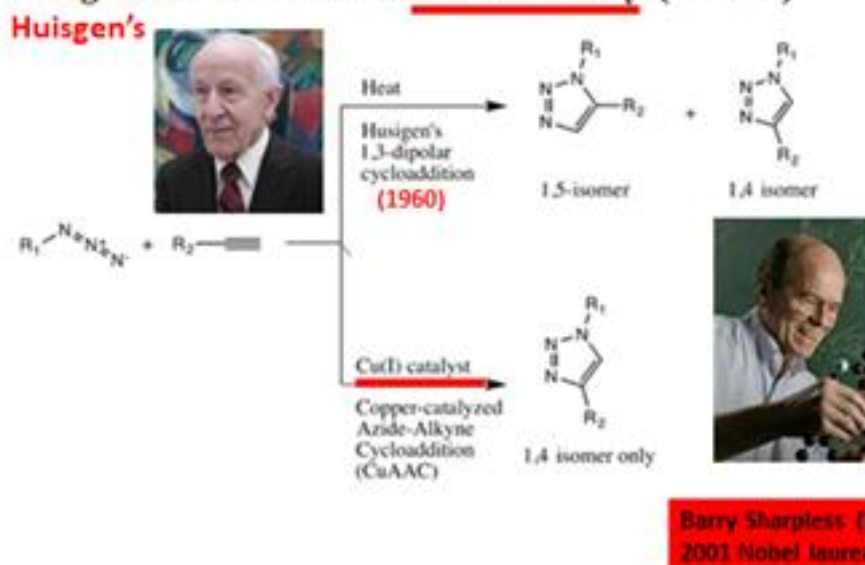
引用文献: Maruta H. 2011. Effective neurofibromatosis therapeutics blocking the oncogenic kinase PAK1. Drug Discov. Ther. 5, 266-78.

「Click Chemistry」

薬物の (受動的な) 細胞透過性は、ごく「大ざっぱ」に言えば、薬物の疎水性やプラス電荷に比例し、ネガチブ (負の) 電荷に反比例する。その理由は、細胞膜が”負の電荷”を持つ「磷脂質」(と中性の糖蛋白) から成り立っているからである。従って、カルボン酸を持つ薬物は、細胞内に輸送され難い。この「カルボン酸」を単純にアルコールで (中和し) エステル化すると、(当然ながら) 「細胞透過性」は増すが、逆に水溶性が減るため、いわゆる「腸管吸収」が悪くなる。例えば、コーヒー酸 (CA) をフェネチルアルコールでエステル化すると、その産物 (CAPE) の細胞透過性は10倍増すが、腸管吸収が低下する (結局、「痛しかゆし」に終わる！)。

24. クリック化学 (CC)

~~Huisgen's~~ Reaction versus Click Chemistry (CuAAC)



プロポリス中のARCやCA分子中にはカルボン酸が含まれ、細胞膜の透過性を妨げている。そこで、数年前に、これら一連の酸性化合物の細胞透過性を大幅に高める工夫を始めた。まず、考え付いたのは、このカルボン酸に水溶性のTriazole環を付加することである。21世紀初頭に、米国 MIT のBarry Sharpless 教授 (2001/2022年にノーベル化学賞受賞) が「クリック化学」という化学反応を考案し、銅を触媒とする反応で、Triazole 環を収率よくカルボン酸などにカップリングする方法である (図24)。その方法により、(水溶性を保ちながら) 酸性を中和することができる。「クリック化学」を初めて創薬に応用したのは2013年、インドの研究グループだった。ローズマリーの葉由来の酸性ステロイドである「ウルソール酸」のカルボン酸をTriazole 環で中和することによって、抗癌作用を200倍に高めることに成功した (詳細は後述) ! この論文を読むや、徳島大学の宇都教授にメールを送って、ARCやCAなどのPAK遮断剤のトリアゾリル化に着手した。2015年6月

末に ARC誘導体（「15A」）が合成された。幸い、15Aの抗癌作用がARCの100倍近くあることが判明した。そこで、CA のトリアゾリル化にも取り組んだ。CA の誘導体 (15C) の抗癌作用はCAの400倍以上だった。更に、スイスの製薬会社「ロッシュ」販売の抗炎症剤（鎮痛剤）である「ケトロラック」もPAK遮断剤であることが、（タイミング良く）2015年に判明した。この薬剤にもカルボン酸が付加している。そこで、ロッシュに一連のTriazole 環誘導体の特許を売り込む作戦の一環として、「ケトロラック」の「クリック化学」にも取り組み、誘導体 “15K” の合成にも成功した。15Kの抗癌作用はケトロラックの500倍以上だった (IC₅₀=6-24 nM)。血管脳関門を通過しうるPAK遮断剤としては、今のところ、最強の薬剤である。なお、「15K」については、5章で詳しく後述！

37. 「シクロケム」の寺尾啓二博士と 「マヌカヘルス社」のケリー・ポール

 ゲスト マヌカヘルス ニュージーランド(株) CEO ケリー・ポールさん	1961年ニュージーランド・テアラムウ生まれ。ニュージーランド国立ワイタラ大学卒業。ニュージーランドの酪農、食肉、そしてバイオテクノロジー業界の大手企業において上級管理職として活躍した後、08年マヌカヘルスニュージーランド(株)設立、CEOに就任。業種はフカンジュ。なお、マヌカヘルスニュージーランド(株)の商標は会社の価値観を明確に提示し、“人の形”の木の幹は健康で生き生きとした人間を表し、木の中の“ハートの形”は健康のシンボルを示し、“緑の葉”の基部はニュージーランドのグリーンで環境に優しいイメージを表現している。
1965年京都大学大学院工学研究科博士課程修了。京都大学工学博士号取得。専門は有機合成化学。ドイツ・ワッカーケミー社ミュンヘン本社、ワッカーケミカルスイス・アジア(株)勤務を経て、02年(株)シクロケム設立。代表取締役就任。東京農工大学客員教授、日本シクロケム・リサーチ会理事、日本シクロケム・リサーチ会副会長などを兼任。業種はシクロケム。	聞き手 (株)シクロケム代表取締役 工学博士 寺尾啓二

NZプロポリスの「CD包接」

「Bio 30」はNZ産プロポリスのアルコール・エキスを水溶性の「PG；プロピレングリコール」で「水溶化」（溶媒のアルコールをPGで置換）したものであるが、水に希釈すると矢張り一部が懸濁する傾向があり、経口摂取しても、胃腸からの吸収が十分でない憂いがある。そこで、「シクロケム」の寺尾啓二博士（京都大学理学部化学科出身，**写真 37**）が中心になって、「Bio 30」の完全な水溶化に最近挑戦し始めた。彼の専門は、天然の環状オリゴ糖の一種「CD」（シクロデキストリン）を利用して、水に難溶性の医薬や食品を可溶化することである。このオリゴ糖は、分子の内部は脂溶性で、外側は水溶性というユニークな特性をもっている。この特性を利用して、多くの水に難溶性の製品が可溶化されてきた。

http://www.cyclochem.com/cd/gamma_001.html

同様に、プロポリス中に含まれる水に難溶な主要抗癌物質CAPEなどをCD（シクロデキストリン）で包接することによって、水溶性のコンプレックス（複合体）として、経口摂取できれば、胃腸からの吸収が速やかに行なわれるはずである。更に、プロポリス特有の苦味や一種独特の臭いも包接によって、除去できる。

家庭で作れる「包接プロポリス」

「Bio 30」（リキッド）から、胃腸管膜からの吸収度がずっと高く、かつ無味の「包接プロポリス」を家庭の台所でも簡単につくることができる。

予め準備すべき物：

- | | |
|-------------------------|-------------|
| 1. Bio 30（リキッド） | 1 瓶 (25 ml) |
| 2. CD（ガンマ・シクロデキストリン）粉末* | 20 g |
| 3. 温湯 | 100 ml |
| 4. ミキサー | |

レシピ（料理法）:

まず、温湯 100 cc をミキサーに入れ、次にCD粉末を20 g加えて、水溶液を作る。次にミキサーをゆっくり回転させながら、Bio 30（リキッド）を スポイトで少しづつ加える。全部加え終わったら、（ミキサーに）蓋をして、5-10 分間位、トップスピードで回転する。

最終的に出来上がった物は、黄色味がかった乳濁液。これを別のコップに移し、味わってみる。ほとんど「無味」 なら（プロポリス特有の「苦み」がなくなっていたら）、大成功！

冷蔵庫に保存すれば、一週間は有効のはず。。（飲む直前に、良く掻き混ぜること）

詳しくは、2010年出版の単行本「包接プロポリス」（**写真 38**）を参照されたい：

<http://bunko.info/book/ISBN978-4-89295-810-6.html>

*なお、日本国内の主なCD製造元は、神戸の「シクロケム」であるが、その小売り（通販）を大阪の「斎藤貿易」が扱っている。単価は kg当たり 7ー8 千円である。

錠剤「B i o 1 0 0」

さて、最近ニュージーランドのマヌカヘルス社からプロポリスの新製品（錠剤）「B i o 1 0 0」の試作品が通販されるようになった。その臨床例としては、次のような結果が得られている。数年前に乳癌を摘出した後、一年半前に乳癌が再発し、脳や骨髄など体中に癌が転移した 83 才の女性は、毎日 4 錠ずつ「B i o 1 0 0」を経口摂取し始めて、癌による痛みがなくなり、（一年後のCTスキャンで）癌の増殖もピタリと停止したことが実証された。因みに「B i o 1 0 0」のCAPE含量は「B i o 3 0」の3倍であるが、その価格も3倍である。単価とCAPE含量から算出すると、「B i o 1 0 0」4 錠は、従来の「B i o 3 0」4 ml にほぼ匹敵する。

「B i o 3 0」の通販:

「B i o 3 0」（リキッド）の英文による注文先: sarahm@manukahealth.co.nz
なお、英文の注文書の見本は、大根さん管理の「NF ジャーナル」の「B i o 3 0 の注文」を参照されたし: http://daikon-tom.la.coocan.jp/nfi/nfi_index.html

24 瓶以上を一度に注文すると、輸入税が徴収される。一瓶 25 ml で、24 瓶が送料込みで約 25,000 円（一瓶が約千円強=NF 治験特価！）。なお、日本の代理店（ニュージーランド・ナチュラル）からは、日本語で注文できるが、価格は 3 倍近い（一瓶が 2700 円）:

アピゲニン

温帯地方で収獲されるプロポリス中には、CAPE や CA（コーヒー酸）以外に比較的少量であるが、第 3 の「PAK」遮断剤が含まれている（表 1）。それは、「アピゲニン」という抗癌性ポリフェノールである。アピゲニンが PI3K を遮断することによって、その下流にある「PAK」と「AKT」という 2 種類の発癌性キナーゼを遮断することが明らかされたのは、2004 年頃である。国立台湾大学医学部の林 ジェンクン教授の研究室によって発見された。細胞表面にチロシンキナーゼ「ErbB2」を大量発現する乳癌細胞をアピゲニンで処理すると、細胞死（アポトーシス）が起こるが、その原因を調べているうちに、アピゲニンがこのキナーゼの分解を促進することによって、その下流にある PI3K や「PAK」を遮断することを見つけた。

さて、2022 年になって、その分子メカニズムがようやく判明した。中国の研究グループによれば、ポリフェノール類に属するアピゲニンとエモディンが “E3-ligase” の仲間である「Parkin」に結合して、標的であるチロシン=キナーゼ（ErbB2 や AXL など）を分解することが実証された。つまり、これらのポリフェノールは、PROTAC（スナイパー）であった！さらに、2006 年になって、米国ボストン大学医学部のリチャード・コーエンのグループにより、アピゲニンが抗癌キナーゼ「AMPK」を活性化することによって、糖尿病になったマウスの脂肪の燃焼を促進することが発見された。従って、アピゲニンは前述のCAPE や後述のカプサイシンと同様、「PAK」の遮断と同時に、「AMPK」（AMP 依存キナーゼ）を活性化するという「二刀流」の抗癌物質仲間に入る。言い換えれば、「B

i o 30」などのプロポリスはCAPEやアピゲニンなどによって、癌治療ばかりではなく、糖尿病患者の肥満を治療しうる事が示唆される。さらに、2010年には、韓国ソウルにあるコンクク大学のシム教授の研究室により、アピゲニンが抗癌性転写蛋白「FOXO」の活性化を介して、線虫（幼虫）の成長／老化を遅らせることも確認されている。従って、CAPE同様、アピゲニンも「健康長寿」を促進することはほぼ確実である。

さて、アピゲニンがPAKを遮断する経路を探している内に、大変面白いことが判明した。2014年に韓国の研究グループが、アピゲニンが抗癌蛋白p21の発現を促進することを発見していた。前述したが、この発現促進は「PAK遮断の証拠」である。従って、「直接の標的」は チロシン=キナーゼ (Axl/EGF receptor など) ながら、PAKを遮断するがAKTを遮断しないことは確実になった！。

参考文献:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24926787/>

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24347489/>

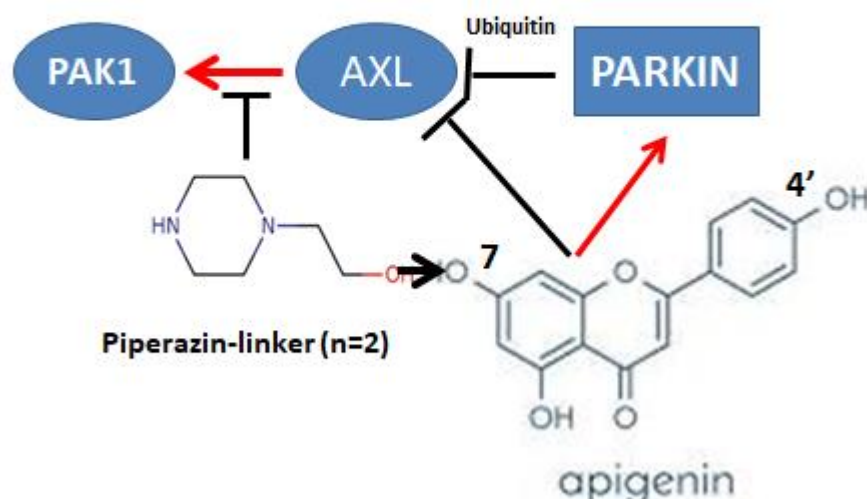
アピゲニンは分子量が小さい (270) から、BBB (血管脳関門) を容易に通過しうるから、脳腫瘍などの治療にも、理論的には有効であるはずである。しかしながら、細胞透過性が悪いので、そのままでは、 $IC_{50}=5 \text{ micro M}$ 程度である。従って、「鎮静剤」としては有効だが、「抗癌剤」としては、余り期待できない。

そこで、2013年に、中国の北西部 (西安: 黄河の上流にある "古都" =唐時代の首都「長安」、シルクロードの起点) にある大学の研究チームが、その水酸基 (7位) に、様々な側鎖を付加することによって、その抗癌作用 (細胞透過性) を向上させる工夫をした結果、抗癌作用を100倍以上飛躍させる ($IC_{50}=40 \text{ nM}$) ことに成功した！ その誘導体 (4J, N-Apigenin) は、7位に "窒素 (N) を2つ含んだ複素六員環" (1, 4-ピペラジン) を側鎖に持つ。なお、ピペラジン自身は水溶性の殺虫剤。興味深くも、有名な (副作用のない) 抗癌剤「Gleevec」は側鎖に1, 4 ピペラジンを含んでいる。従って、このアピゲニン誘導体が副作用を示す可能性は極めて低い！ 多くのピペラジン誘導体には「美白 (PAK 遮断) 作用」があることも特記したい。

私が知る限り、このPAK遮断 "PROTAC/Sniper" は、BBB を通過しうる (脳疾患を治療しうる) 「最強兵器」(我々の開発した「15K」に匹敵する) である。従って、敢えて「Silk Road Sniper」と呼ぶことにしよう (孫悟空が活躍するアニメ映画「西遊記」の現代「アクション」版の題名にも相応しい！)。

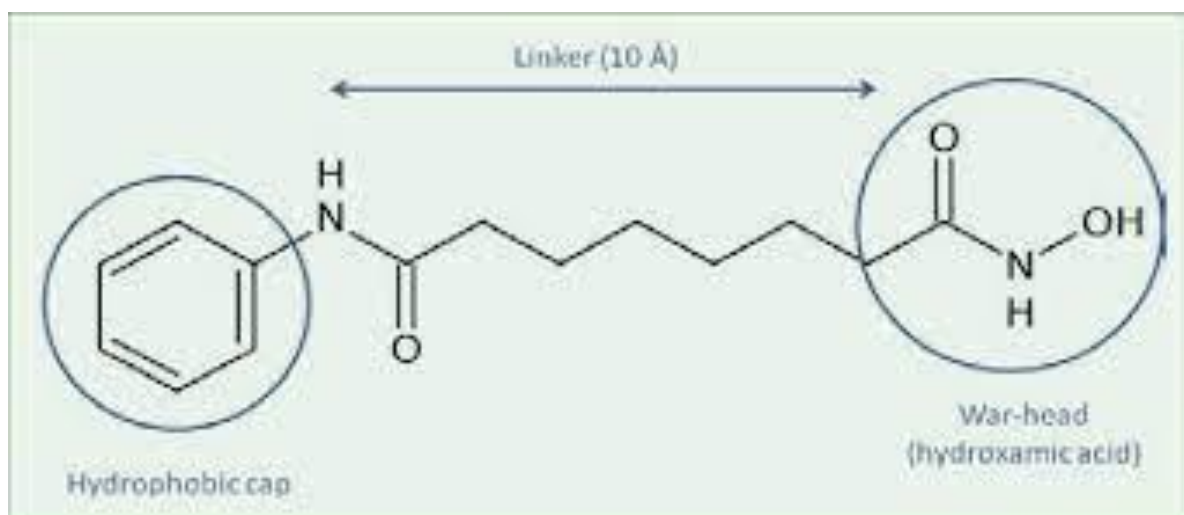
参考文献: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6269912/>

“Apigenin-Piperazin” Link (Silk-Road Sniper)



北西 (農林科学) 大学 (西安) の王博士にメールを送ったが、残念ながら、「梨のつぶて」だった。そこで、帝京大学薬学部のある有機化学者に共同研究を提案した。アピゲニン自体にも、弱い**HDAC** 阻害作用がある。その作用を更に高めるために、例えば、"クリック化学" (CC) で「カルピスなどの酸乳製品由来の酪酸」 (**HDAC** 阻害剤) のカルボン酸と「**N-Apigenin**」の水酸基 (4'位) を脱水縮合して、**N-Apigenin Butyl Ester** なるエステルを合成する、という “**Calpis-Sniper**” プロジェクトである。このエステルは、**HDAC** と **PARKIN** とに結合して、(**AXL** のみならず) 「**HDAC**」の分解を触媒 (誘導) する。各々の標的に対して「親和性」が高く、かつ「細胞透過性」も高く、しかも「水溶性」のはずである。

前述したが、**HDAC** (ヒストン脱アセチラーゼ) は “**PAK**” の上流にあるので、**FK228** (**Istodax**) と同様、全ての**HDAC** 阻害剤は、最終的には**PAK**を遮断する。しかし、残念ながら **FK228** は「**BBB**」を通過しない (し難い) ので、脳腫瘍やその他の脳内疾患には効果が期待できない。ところが、最近 (日本で2011年に承認) 市販にこぎ着いた**HDAC** 阻害剤「**SAHA**」(市販名: **Vorinostat**) は、分子量が 260 前後なので、「**BBB**」を通過しうるはず。ただし、目下のところは、(何故か) 臨床の適用範囲は (**FK228** 同様) 「**CTCL**」(皮膚T細胞性リンパ腫) のみに限られているので、未だ **NF** 等の脳腫瘍には利用できない！**SAHA** は元々、(ニューヨーク市内にある) コロンビア大学とSloan Kettering 癌研によって、共同開発されたもので、最終的には **US** メルクが市販に成功した。**FK228** (**IC₅₀**=1 nM) に比べて、作用はかなり弱い (**IC₅₀**=20 nM) が、**BBB**を通過するのが (将来的には) 「強み」！



Structure of SAHA (HDAC 阻害剤): “War-head” = HDAC 結合部位=Ligand

酪酸の IC_{50} は (残念ながら) 極めて高い (60 micro M) ! その理由には (少なくとも) 2つ考えられる。1) カルボン酸があるので、「細胞透過性」が悪い。2) 側鎖が短か過ぎるから「HDAC への親和性」が弱い。そこで、市販されている "SAHA" ($IC_{50}=20$ nM) のいわゆる「War-Head」部分 (HDAC 結合部) とリンカー部分 (合計で、分子量= 約 150 !) を、N-アピゲニンの 4' 位の水酸基に、何とかドッキングさせるというアイデアが湧きつつある。。。言い換えれば、SAHA のアニリンを、N-アピゲニンに置換 (エステル化) する。

もう一つの工夫は、この誘導体に、塩基性のアミノ酸、例えばアルギニンのカルボン酸と、(4'位の水酸基と) エステル結合させ、より水溶性にすることである。更に、残る水酸基の一つを (ニッケル触媒下に) 燐酸化して、水溶性の「プロドラッグ」 (前駆体) として、経口して、腸管から吸収後、「フォスファターゼ」によって脱燐酸化を経て、標的の細胞に輸送される、という作戦である。この作戦は、(水に不溶の) トリプロライド というステロイド系「PAK遮断剤」を燐酸化して、“3千倍” にも水溶性の「ミネライド」と言う形で成功を修めた前例がある (詳しくは、後述) 。。。。

<https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.joc.6b00289>

カモミール (ハーブとして知られるキク科植物) の白い花卉に囲まれた真ん中の黄色い (雄しべと雌しべのある) 部分 (写真 39) に、ミツバチが好んでとまっているのをしばしば見かけるだろう。実はこの黄色い花心にアピゲニンが豊富に含まれている。従って、プロポリス中のアピゲニンは、恐らく主にカモミール由来だと考えられる。因みに、CAPEやCAは主にヤナギ科に属するポプラ (西洋箱柳) や 垂れ柳 の木の若芽由来と言われている。従って、ポプラや柳が沢山繁っている中国の華北地方、北海道、ヨーロッパ (地中海および中欧諸国)、北米、ニュージーランドなどから取れるプロポリスには、CAPE/CA 含量が比較的高い。

余談ながら、サルビア・ウリギノーサ (ボッグ) は、沼地に生える「紫色」の花を咲かせる雑草であるが、その花の色は、なんとアピゲニンの7位と4'位がグルコースに結合した配糖体 (アピイン) とマグネシウムとアントシアンからなる(複雑な) 錯体らしい。(前述したが) アピゲニン自体は黄色の色素で、カモミールの花心の黄色成分である。従って、「黄

色」のアピイン溶液に、無色のマグネシウムとアントシン溶液を混ぜると、たちまち「紫色」に変色するというマジック（魔法）が演じられる！

なお、プロポリスに関する臨床例（特に癌治療）については、石塚忠生著「名医74人がすすめる一ガンに効くプロポリス全書」（2001年、講談社）を参照されたし。

39. アピゲニンの源: カモミールの花心



沖縄産プロポリスの抗癌成分は「プレニルフラボノイド」！

極東の亜熱帯地方（沖縄、台湾、ハワイなど）産のグリーン・プロポリスには、抗癌作用を持つ主に3種類のプレニル化したフラボノイド (**Nymphaeols A- C**) が含まれている。このプロポリスの起源植物が大葉木（学名：Macaranga tanarius）であることが、静岡大学の熊沢茂則教授の研究室によって、10年前に解明された。さて、2012年になって、台湾の台北医科大学とベンチャー会社「NBM」の共同研究によって、プロポリンG (=Nymphaeol C) の (OMe) 誘導体「NBM-HD-1」が半合成され、その作用メカニズムが解明された。一口に言えば、この誘導体もCAPE（温帯プロポリス、例えば「Bio 30」の有効成分）やARC（ブラジル産グリーンプロポリスの有効成分）と同様、最終的にはPAKを遮断することがわかった。ただし、そのメカニズムはより複雑である。何んと「FK228」と同様、プロポリンGの直接の標的は、ヒストン脱アセチラーゼ（HDAC）であり、p21やゲルソリンなど一連の抗癌蛋白の産生を高めるばかりではなく、抗癌フォスファターゼ「PTEN」の活性化（C端の脱リン酸化）を介して、PAKを遮断し、乳癌などの増殖を抑制する（動物実験）。オオバキ（大葉木）は、沖縄で愛飲されている「琉球茶」に含れる8種の野草の一つである。従って、後述するが、沖縄特産のPAK遮断ハーブであるゴーヤやゲットウと同様、「琉球茶」は明らかに「健康長寿の源」であ

る。プロポリンGはFK228と違って、血管脳関門を通過するので、NFや認知症などの脳内疾患にも有効であるはずである。

2013年に熊沢グループにより、Nymphaeol A及びB に血管新生を抑制する作用があることが、受精卵で実証された。血管新生にはPAK依存性なので、これらのNymphaeol 類がPAK遮断剤であることは、間違いない。さて、2015年春に沖縄の琉球大学構内に設立した我々の「PAK研究センター」によって、**沖縄産プロポリス (OP)** がPAKを直接阻害することが明らかにされた上、線虫の寿命を延ばすことも実証された。更に、**OP由来のNymphaeols (A-C)** が各々、PAKを直接阻害することも確認した。

健康長寿を全うした養蜂家

PAKを遮断すると、癌などの難病にかかりにくくなるばかりではなく、健康長寿を楽しむことができると前述した。それでは、（プロポリスを扱う）養蜂家は実際に健康長寿を全うしているだろうか？ 2、3の実例を挙げよう。まず世界的に最も有名な養蜂家は、ニュージーランド出身の登山家エドムント・ヒラリー卿（1919ー2008）であろう。1953年に史上初めて、世界最高峰「エベレスト」をネパール出身のシェルパ、テンジン・ノーゲイと共に征服した彼は、父親や兄と共に養蜂をやっていた。もちろん、癌などの難病にかかったことはなく、米寿を全うし他界した。ミツバチのダンスなどについて生涯、研究を続け、1973年にノーベル医学／生理学をもらったウイーン大学出身の昆虫生態学者カール・フォン・フリッシュ（1886ー1982）は、受賞時の年齢が既に87才で、受賞者仲間では（素粒子学者の南部陽一郎や癌ウイルス学者ペイトン・ラウスと共に）「受賞を辛抱強く待つ我慢強さ」の最年長記録を保持している。ミツバチの生態についての詳細は、フリッシュ著「ミツバチの不思議」（法政大学出版、2005年）を参照されたし。さて、日本の養蜂家の一例も挙げよう。山田養蜂場の創始者、山田政雄氏（現会長）は1927年（戦前）生まれであるが、敗戦後まもなく四国の徳島でまず養蜂を始め、1960年頃に生まれた病弱な（先天性の心臓疾患を持った）娘の健康をできるだけ改善せんがために、まずロイヤルゼリーの大量自家生産に取り組んだという。激務がたたったためか、35年ほど前に（61才で）脳溢血で倒れて以来、車椅子生活をおくり始め、数年後、社長の実務は息子（英生）さんにバトンタッチしたが、今でも健在である。詳しくは、下記のインターネット欄を参照されたし<http://beekeeper.3838.com/profile/rinen/>

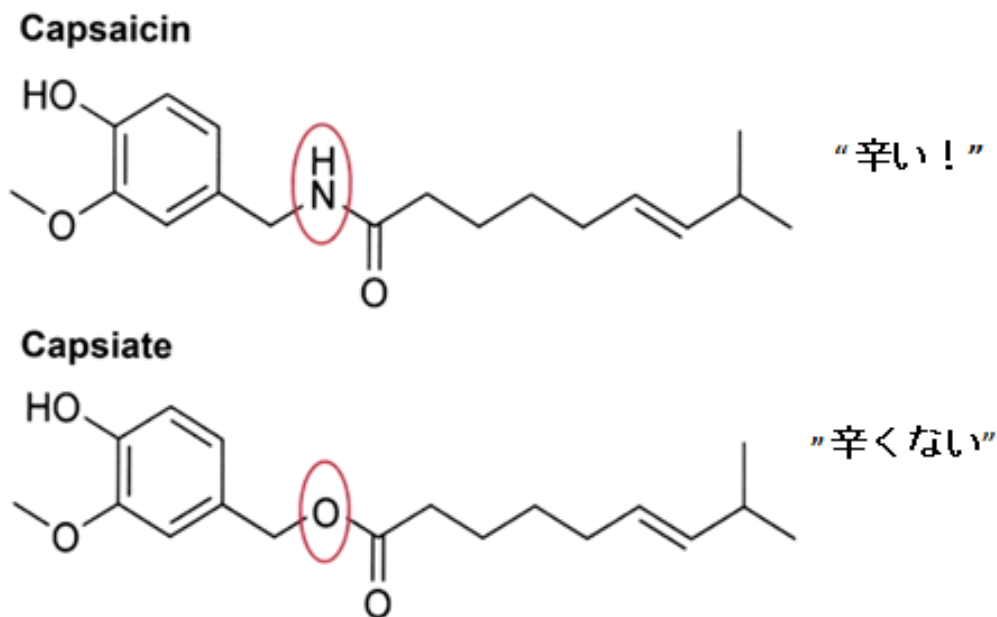
驚くなかれ、旧ソ連領内の南部（黒海に面したコーカサス、ウクライナ、ブルガリヤなど）では、100歳以上の長寿者の大半が養蜂家であることが知られている。私が西ドイツのミュンヘン郊外にあるマックス・プランク研究所に勤務していた頃（40年ほど昔）、我が研究室に博士コースの院生が一人いた。ユリアーナ・ヘッセという女性でフライブルグ大学を卒業して、ミュンヘンにやってきたが、その両親はフライブルグの「黒い森」（シュワルツ・ワルト）で養蜂を長らく営んでいた。実は、ヘッセ家は元々東ドイツ領のライプツヒで養蜂を営んでいたが、1960年に悪名高き「ベルリン封鎖」が始まる直前に、西ドイツに命からがら亡命してきたそうである。この両親は百才を越えても健在だった。

4. 2. FK228 (Istodax) = “HDAC” 阻害剤

環状ペプチド「FK228」(図 5) が 藤沢製薬によって開発されたのは、1994年 のことである。放線菌の産物であるが、RAS 癌の増殖を選択的に抑え、正常な細胞には影響がなかった。その後 (1998年頃)、東大農学部農芸化学科の吉田稔 博士との共同研究により、その直接の標的 が HDAC (ヒストン脱アセチラーゼ) であることが判明した。更に、2005 年に、我々自身の研究によって、FK228がHDAC の下流にあるPAKを強く遮断することが判明した。 $IC_{50}=1\text{ nM}$ で、市販されている抗癌剤としては、最も強力である。

ただし、従来、「BBB (血管脳関門) を通過し難い」と言われていたが、最近の動物 (マウス) 実験では、自閉症の治療に有効なので、BBB をかなり通過するようである。。。2007年にCelgene から CTCL (慢性 T-細胞リンパ腫) 治療薬として、「Istodax」という商標で市販され始めた。

Fig. 25. カプサイシンと“辛くない” 誘導体



4. 3. カプサイシンとその誘導体

カプサイシン

400年ほどの伝統を持つ、朝鮮料理 (食卓) に欠かせない「キムチ」という辛い漬け物の一種に使われている香辛料「赤トウガラシ」(元をたどればチリ原産なので、「チリ」と欧米では呼ばれている) の中に、抗癌作用のある物質が豊富に含まれている。その名は「カプサイシン」。1816年に単離され、1846年に結晶化され、1923年にその化学構造が決定されている (図 25)。バニリン (バニラの匂い物質) が脂肪酸とアミド結合した、バニリン誘導体の一種である。

この天然化合物は、バニリン類レセプター「VR1」に結合して、あの強烈な辛味の感覚をかもし出す。さて、カプサイシンの制癌作用が初めて見つかったのは、1989年のことだ。韓国のソウルにある国立癌センター病院のタイクー・ユンのグループは、化学発癌剤により、マウスに肺癌を発生させる実験で、マウスを予めカプサイシンで処理しておく、癌の発生、あるいは増殖が抑えられることを発見した。「キムチを食べていると、癌にならない、あるいはなりにくい！」というキャッチ・フレーズで、韓国や日本のスーパーで、キムチの売れ行きがにわかに上がったという噂がある。

さらに2003年になって、その抗癌作用のメカニズムがわかり始めた。韓国のソウルにあるデクスング女子大学のアリー・ムーンのグループは、この「カプサイシン」がRASによる癌化を抑えるが、正常細胞の増殖には影響を与えないことを発見した。さらに、この抗癌作用には、(レオウイルスと同様) 癌細胞のRASの下流にあるPAK-p38キナーゼ シグナル経路が必須であることを見つけた。カプサイシンは、なぜ抗癌作用を発揮するのに、RASの下流が必要なのだろうか？

その答えはどうやら以下の通りらしい。同じ年に、英国のロンドンにあるノヴァーチス医学研究所のジャネット・ウインターのグループとケンブリッジ大学のピーター・マックノートンのグループが、それぞれ独立に、次のような内容の研究結果を発表した。RASを活性化する機能を持つサイトカインの一種「NGF」(神経増殖因子)は、神経細胞「DRG」のVR1発現を誘導するために、RASの下流にあるPI3KやPAKなどのキナーゼを必要とする。つまり、カプサイシンに対するレセプターを多く発現している(RASで癌化した)細胞ほど、その抗癌作用に敏感であるといえよう。

さらに2006年になって、フィリップ・コフラーのグループ(カルフォルニア大学、UCLA)は、ヒトの前立腺癌由来でPTENが欠損している(PAKが異常に活性化されている)癌細胞をマウスに植え付けたのち、カプサイシン(5 mg/kg)を週3回経口投与すると、癌の増殖が強く抑えられることを報告した。

2008年に韓国のグループによって、カプサイシンが「PAK」を直接に遮断する科学的な証拠が最終的に示された。この物質が「PAK」を直接活性化するG蛋白「RAC」を阻害することによって、「PAK」依存性の固形癌であるメラノーマの転移を抑制することがわかった。

「カプシエイト」(“辛くない”誘導体)

「癌に効く、予防に良い！」と言われても、「甘党」の私には、あんなに辛いキムチを毎食ムシャムシャ食べるわけにはいかない。さて、1985年頃、矢澤 進(写真 40)のグループ(現在、京都大学農学部教授)が赤トウガラシの研究中、タイ産の辛くないトウガラシを見つけ、「CH-19甘」と命名した。その後、京都大学農学部教授の伏木 亨研究室や渡辺達夫(現在、静岡県立大学)との共同研究により、この変わったトウガラシには、カプサイシンの代わりに、その誘導体であるカプシエイトが含まれていることが判明した。その構造上の違いは、カプサイシン中にあるアミド結合が、カプシエイト中では、エステル結合になっている(図 25)。いいかえれば、アミド結合のアミノ基が酸素に置換してエステル結合になっているに過ぎない。両方とも同じレセプターに結合するが、カプシエイトは辛味の感覚を全くもたらさない。しかしながら、カプサイシンと同様、交感神経を刺激して、脂肪燃焼や体温上昇を促進する作用があることがわかった。

40. 「CH-19甘」の発見者: 矢澤 進教授



2006年には、これらのグループの共同研究によって、カプシエイトの経口投与(10 mg/kg)を受けたマウスは、無処理のマウスに較べて、ずっと長時間遊泳することができると判明した。このスタミナ効果は、カプシエイトが脂肪燃焼を促進することによって、グリコーゲンの消費を遅らせるためだというデータが出ている。さて、カプサイシンやカプシエイトには、「PAK」遮断作用ばかりではなく、抗癌キナーゼ「AMPK」を活性化作用もあることが2005年に判明していた。「AMPK」活性剤は一般に、(グリコーゲンや糖の燃焼の代わりに) 脂肪の燃焼を促す作用がある。従って、カプシエイトの「スタミナ」(持久力) 増強作用は、主に「AMPK」活性化によるのかもしれない。

仮に、オリンピックのマラソン競走、あるいは1500メートル競泳の決勝前に、「キムチ」やカプシエイト(あるいは「CH-19甘」)をどっさり食べた場合、「ドーピング法」違反になるだろうか? 往年の「フジヤマのトビウオ」古橋広之進氏(80歳)が10年ほど昔、ローマで急逝されたというニュースが豪州にも届いたが、戦後まもなく古橋や橋爪四郎が1500メートル競泳で活躍していた頃、豪州に大強敵が現れた。肉食主義者のマレー・ローズ(写真 41)だ。ローズ(1939-2012)は1956年のメルボルン五輪および1960年のローマ五輪の1500メートル競泳で連勝して、圧倒的なスタミナを示した。その成功の秘密(兵器)は一体何だったろうか? ひょっとすると「キムチ」だったかもしれない。。。その後、彼は米国のカルフォルニアに移住し、70歳を越えても「マスター」部門の競泳で、あい変わらず活躍していたが、2012年になって白血病で亡くなった。彼のあだ名は「稲妻の海藻」だったそうだ。ワカメや昆布がスタミナ源だったのかもしれない。。。

41. “マレー・ローズ”: 豪州の長距離水泳チャンピオン



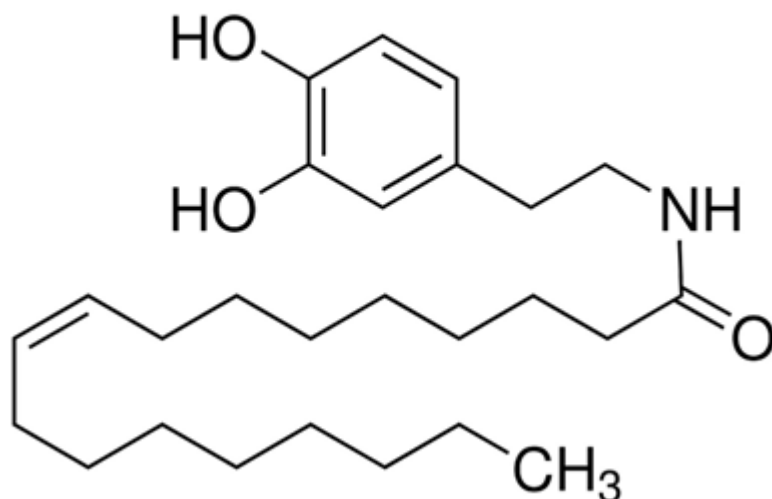
さて、2003年にイタリアのジョバンニ・アペンディノらは、カプシエイトやその誘導体が抗癌作用を示すことを、少なくとも細胞培養系で確認している。従って、将来いつか、この辛い「CH-19甘」をたっぷり食べて、癌やNFの食餌療法が臨床に利用される日がくるかもしれない。日本では20年ほど前から、食品会社「森永製菓」と「味の素」が共同で、「CH-19甘」製品を主に「体重減量」促進剤（肥満対策の一環）および「冷え」解消剤として市販している。

http://www.ajinomoto.com/jp/presscenter/press/detail/2004_07_30_2.html

脳内にある「快樂ホルモン」（カプサイシン類似物質）

面白いことには、なんと我々の脳内にも「カプサイシン類似物質」が2、3分泌されていることがわかった。2003年にナポリの国立研究所のビンセンゾ・ディ・マルゾのグループと米国のプロヴィデンスにあるブラウン大学のマイク・ウオーカーのグループが共同で、哺乳類の脳組織から「NADA」と呼ばれるカプサイシン様物質を発見した (図26)。

Fig. 26 「NADA」 (N-oleoyldopamine):
脳内カプサイシン様物質



この物質は、ドーパミンとアラキドン酸が縮合してできたもので、カプサイシンと同様、バニリン類レセプターVR1を刺激する (EC_{50} は約50 nM)。ドーパミンは脳内にあるいわゆる「快樂ホルモン」の一種で、アラキドニルCoAを介して、NADAになる。従って、この「快樂ホルモン」を十分に合成、蓄積できるような(幸せ一杯な)精神状態を自分で創り出すことができれば、NADAを介して、癌や脳内腫瘍(例えば、NF)を自然治癒しうる可能性がある。例えば、大好きなクラシック音楽に聴きほれるとかディスコダンスに出かけるとか、あるいは(運動の好きな人なら)水泳、テニス、ジョギング、散策(ハイキングや登山)、ゴルフなどを楽しむとか、あるいは然るべき相手とセックスを満喫するとか、(詳しくは後述するが)ジャスミン香水によるいわゆる「アロマセラピー」で恍惚となるとか、「カラオケ」で歌謡曲や詩吟に喉を鳴らす、あるいは好きなデッサンや油絵を画くなどして、いわゆる「恍惚状態」を醸し出すことによって、「NADA」療法ができるだろう。たとえ、癌の根治までいかなくても、いわゆる「QOL」(生活の質)は確実に高まるに違いない。最近テレビで観た番組によれば、欧米では「ピアノ」療法や「オペラ」療法で、癌を根治した例がいくつもあるそうだ。そういえば、音楽家や芸術家(ただし、禁煙家)には癌患者が少ないような気がする(もっとも、詳しく統計をとったわけではないが)。

例えば、名曲「第九」、「運命」、「田園」などの作曲で有名なドイツの楽聖ベートーベン(1770ー1827)の死因は、彼が残した数本の遺髪微量元素分析から、実は「鉛中毒」であったことが、死後170年以上経った2000年になって判明して、世界中の話題になったのはまだ我々の記憶に新しい。なぜか彼の頭髪には普通の人100倍近い鉛が検出された。彼の短気な性格や聴覚を失った原因もどうやら鉛中毒の後遺症らしい。ごく最近(2022年)の(ベートーベンの頭髪の「ゲノム分析」による)結論: ベートーベンの死因は、慢性の肝臓疾患、肝炎ウイルス感染、そしてアルコールの飲み過ぎ! 水銀中毒死は、(明らかに)「誤診」! 驚くなかれ、20年前に分析の対象となった頭髪は「女性」の由来だった(Y染色が欠損!)。ベートーベンのいわゆる(片想いの)恋人「エリーゼ」の頭髪だった可能性あり。。。

「菩提樹」に代表される歌曲集「冬の旅」、「野バラ」「アヴェ・マリア」など数々の名曲を作曲したウイーン生まれのシューベルト（1797ー1828）は、腸チフスに感染して若い生涯を閉じた。日本の作曲家の草分けで、「荒城の月」で有名な滝廉太郎（1879ー1903）は「肺結核」のため若くしてその生涯を閉じた。「白鳥の湖」で有名なロシアの名作曲家、チャイコフスキー（1840ー1893）の死因は、従来長らく「コレラ」だと信じられていたが、実は同姓愛が発覚して、それを苦にして「ヒ素」を飲んで自殺したという、意外な真相が1978年になって明かるみに出た。また、ルネッサン時代にイタリアで活躍した画家で彫刻家ミケランジェロ（1475ー1564）は、健康で長生きして数々の傑作を世に残していったが、死因は単に老衰だった。もっとも、若い頃から「高機能自閉症」であったという説がある。芸術作品に取り組む彼の異常とも言える情熱と絶大なる集中力がその片鱗を如実にうかがわせる。女性との交際にほとんど興味を示さなかった。女性どころか「癌」さえも彼に付け入る余地が全くなかったようである。。

（科学者でありながら芸術家肌の）私も、ミケランジェロほどではないにしても、多少「高機能自閉症」気味な集中力が強く、（女性に興味がないわけではないが）女性の方が余り寄り付こうとしないので、癌にもかからず、長生きすることを秘かに期待している。

さて、脳内の抗癌ホルモンは、NADAのみではない。「OGF」(阿片様増殖因子の略称)と呼ばれる抗癌ペプチド（「エンケファリン」＝ Tyr-Gly-Gly-Phe-Met）が、1985年に米国のヒューストン大学のムルゴのグループによって発見され、マウスに移植したヒト由来の皮膚癌メラノーマの増殖や転移を強く抑えることがわかった。1997年には、ペンシルバニア州立大学のイアン・ザゴンのグループにより、OGFはそのレセプターを介して、RAS-PAK シグナル経路を遮断し、マウスに移植したヒト由来の膵臓癌の増殖および癌誘導の血管新生を強く抑制することが確認されている。2008年のザゴン教室からの報告によると、「OGF」は、ビタミンK2やプロポリス由来のARCと同様、p21遺伝子を活性化するが、p27遺伝子を活性化しない。従って、PAKを遮断するが、AKTは遮断しないことになる。

さらに、2006年にOGFによる膵臓癌の治験が開始され、24名の（抗がん剤耐性）末期癌患者の中、5割以上がOGF（250 micro g/kg を週一回、静脈注射）による治療効果を体験し、無治療患者に比べて、余命が3倍に延びたという報告が2010年にザゴン教室から出ている。副作用は全くなかった。ところで、エンケファリン前駆体を作る遺伝子は、京大医学部の沼正作教授（1929ー1992）の研究室によって、1982年にクローンされた。

以上の例からも、我々の脳内には、癌や腫瘍を治癒しうる抗癌ホルモンがいくつか分泌されていることがわかる。これらのホルモンは、患者本人に「回復意欲」があれば、外から投与される制癌剤と相乗効果を発揮して、癌や腫瘍の根治に寄与していると思われる。癌でも他の多くの、いわゆる「気の病」（病気）の場合と同様、薬の果している役割は、患者本人の「内なる」回復意欲（闘魂）を傍から補助するに過ぎず、本人にさっぱりその気がなければ、どんな良薬でも薬効は余り期待できない。

ニューヨークの "芸術家の村" (Greenwich Village) を舞台にした、オー・ヘンリー (本名: William Porter, 1862-1910) の有名な短編小説「最後の一葉」を想起させる。年老いた画家が、(重い肺炎にかかった) 若い女性の命を救うために、(病室の窓辺から見える) 塀に残る鳶の「最後の一葉」が強風に吹き飛ばされた直後、(風雨の真夜中) その一葉を壁に描いて、彼女を絶望的な病気から救うことができたが、(代わりに) 老人自身が重い肺炎にかかって、間もなく亡くなった！



肺炎は炎症の一種であり、PAK依存性である。従って、老人画家の描いた「最後の一葉」が、病める女性の脳内に (PAK を遮断する) 「OGF」の分泌を促し、肺炎を治した！ と解釈できる。。。

超耐久自転車レースのメッカ「ツール・ド・フランス」(ピレネーの山々を越え、全長3000kmを走破)で、前人未到の7連覇(1999年ー2005年)を果たした、テキサス州ダラス近郊(プラノ)出身のランス・アームストロングは、このレースに挑戦する数年前に、睾丸(精巣)に急性の末期癌が巣食っているのに気づいた。医者の診断によれば、助かるチャンスはわずか2、3%に過ぎなかった。しかし、彼は根治に挑戦する決意をして、5FUやシスプラチンなどのDNA毒で癌の治療を受ける前に、まず自分の精子を凍結(バンク)保存した上、長い苦痛な闘病生活に耐えた。幸い、彼は奇跡的に助かった。恐らく、彼の脳に蓄積した「NADA」や「OGF」のお蔭だろう。そして、プロの自転車レーサー生活にカムバックした。まもなく、愛妻との間に娘が誕生した。そして、後は歴史の知る通りである。彼は癌闘病者たちのために、自転車レースを通して募金運動に専念した。そして、念願の「ツール・ド・フランス」へ超人的な挑戦を始めた。。。

詳しくは、彼の自伝「ただマイヨ・ジョーヌのためでなく」(講談社)を参照されたし(「マイヨ・ジョーヌ」とは、自転車レースで1位の選手だけが着られる栄光の「黄色ジャージ」のことである)。残念ながら、彼が「ツール・ド・フランス」で成し遂げた驚異的な7連覇は、長年の巧妙かつ計画的な「ドーピング」が発覚して、結局2012年に「無効」と判定された！

4-4. ビタミン D3 とその誘導体 (MART-10)

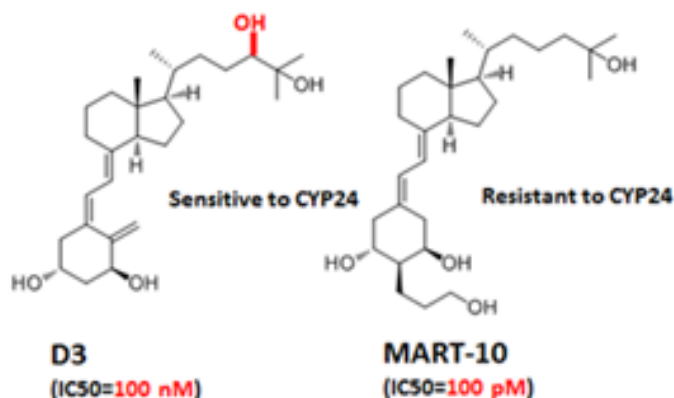
もし、筆者の理解/記憶が正しければ、ビタミンD3 もビタミン K2 も、歴史的には、先ず「カルシウムの骨格への吸収」に必須であるビタミンとして、発見された。しかしながら、その後、様々な分野の研究が進むにつれて、それ以外の様々な機能が発見された。その一つが抗癌作用である。ビタミンD3 (図27左) の抗癌作用が初めて、報告されたのは、筆者が豪州メルボルンの(メルボルン大学病院内にある)国際癌研(LICR)に勤務し始めた頃と記憶している。同じメルボルン大学病院の研究グループが、ビタミンD3 によって、ある癌細胞の増殖が選択的に抑えられることを発見した！ ところが、興味深いことには、その機能がカルシウム依存性だった。

その後、ビタミン D3 による抗癌作用のメカニズムが解明され始めたが、問題は、このビタミンが体内で速やかに代謝され、効果が持続しないことが判明した。その最大の原因は、このステロイド環の24位が水酸化されて、失活することである。その水酸化酵素は

「CYP24」と呼ばれ、その酵素を阻害する薬剤が幾つか開発され、治療には、D3 とその CYP24 阻害剤が併用されるようになった。

27. ビタミン D3 と「誘導体」(MART-10)

Vitamin D3 and its derivative (MART-10)

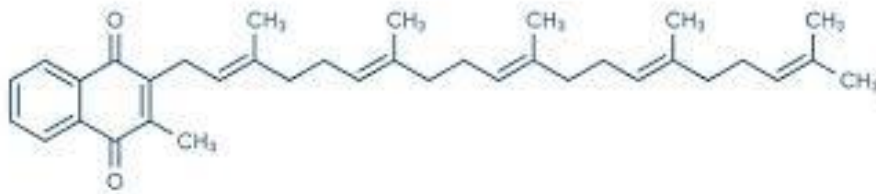


さて、2007年頃に、(我が東大薬学の後輩で) 帝京大学薬学部の有機化学者、橘高敦史教授の研究室で、ビタミン D3 の誘導体で、CYP24によって水酸化され難い「MART-10」が開発された (図27右)！ この誘導体は、何んと (体内で) D3 の抗癌作用の千倍ほど強いことが判明した！ その後 (2016年頃)、D3 の標的が遂に判明した！ ドイツのチュウビンゲン大学の (Lang) 研究室 によって、D3 がG 蛋白「RAC」によるPAKの活性化を阻害することが、解明された！ つまり、D3 は (ビタミン K2 と同様) 「PAK遮断剤」の一種であることがわかったわけである。

さて、驚くなかれ、CYP24 遺伝子の発現が“PAK依存性”であることも判明した！ 従って、D3 と (CYP24 によって水酸化されない) 他の PAK遮断剤、例えば ビタミン K2 とを併用すると、CYP24 遺伝子の発現が抑えられるため、“相乗効果”が期待されることが判明した！ つまり、「鬼に金棒」というわけである！

4. 5. 納豆由来の「ビタミン K₂」

20年ほど昔 (2003年) 私の東大薬学時代の級友で、医科研で博士号を取得後、昭和大学薬学部で長らく助手を勤めていた柴山敏子女史が、納豆の主成分で、"PAK遮断剤" である「メナキノン-7」(ビタミン K₂) が、スイズウ癌などの増殖を抑えるという、貴重な発見をして数年後に、(研究生活を) 定年退職。(この発見が一種の「切っ掛け」になったのか) ごく最近、中国のグループにより、ビタミン K₂ (濃度 10 nM!) により、線虫の寿命が 3-4 割も延長することが実証された！



Vitamin K₂

shutterstock.com - 1600281469

スイズウ癌の9割以上が、いわゆる**RAS 癌 (RAS 遺伝子に発癌性変異を有する癌)** であり、その増殖がPAK依存性である故に、その増殖を特異的に抑える薬剤/物質 (例えば、ビタミン K₂ や ビタミン D₃ など) は、殆んど全て、「PAK遮断剤」であると結論するのは、極めて妥当であろうが、それ以前に、ビタミン K₂ あるいはビタミン D₃ がPAK遮断剤である可能性を示唆、あるいは裏付けた研究論文が、幸いにも、少なくとも一報見つかった！2001年に、久留米医科大学の研究グループにより、LPS によるマクロファージの活性化をビタミン D₃ 及び ビタミン K₂ が抑制するが、その際、両ビタミンが、抗癌蛋白である「p21」(キナーゼ「CDK2」の阻害蛋白) 遺伝子 の発現を誘導することが報告されている。実は、丁度同じ頃に、我々は、p21 遺伝子の発現が「PAK遮断」によって誘導されることを見つけていた。従って、両ビタミンが「PAK遮断剤」であることは、ほぼ確実である！

2015年になって、中国 (武漢工科大学) の研究グループによって、ショウジョウバエの抗癌遺伝子 (Heix) を欠損させると、メラニン合成 (PAK依存) が異常に高まると共に、JAK と ERK 活性 (PAKの上流と下流) も異常に高まることが発見された。面白いことには、転写蛋白「Heix」は、ビタミン K₂ の合成にも必須であることが以前から知られていた。従って、ビタミン K₂ が PAK 遮断剤であることが "9分9厘" 確実である。

前述したが、ビタミン K₂ の含量が最も高い納豆は、「ほね元気」と呼ばれる「ミツカン」製品で、ビタミンK₂ を通常の2倍以上生産する「納豆菌種」を使用している。勿論、「骨へのカルシウム吸収」を促進するばかりではなく、癌など様々な難病を予防し、健康長寿に寄与する。なお、「ビタミンK₂」は、AMPK/SIRT1 シグナル (いわゆる「健康長寿」経路) をも促進し、間接的にも、PAKを阻害/遮断している。

驚くなかれ、2019年に、中国 (天津や北京) の研究グループが 内モンゴルの "赤峰" 製薬会社と産学共同により、画期的な納豆菌株 (ビタミンK₂=MK-7 生合成に必須な 3 種類の遺伝子を組み込んだ GM 枯草菌株) を開発した。因みに、赤峰市 (日本全体の面積の 4

分の1!)とは、内モンゴル自治区 (中国内) の南東部、北京市から約400 km 北方、高速列車で約4時間。 この納豆GM菌株 (MK3-MEP123-Gly2-Delta dhhB) は、元の枯草菌株 (BS168) の20倍以上の MK-7 を 生産する! (納豆) 独特の "味や感触" は保証できないが、これを量産し、錠剤にして「健康長寿」を唄いながら、販売すれば、大成功に違いない!

参考文献: S Yang, Y Cao , L Sun, et al (2019). Modular Pathway Engineering of Bacillus subtilis To Promote De Novo Biosynthesis of Menaquinone-7. ACS Synth Biol; 8: 70-81.

後述するが、沖縄産のモズクの如き褐色の海藻には、「フコイダン」と呼ばれる(硫酸化) 多糖類が豊富であるが、実はこの糖類も「PAK遮断剤」の一種である。 さて、ごく最近、沖縄の “OIST” の研究室で、その生合成に必須な数 (3-4) 種の酵素の遺伝子が全てクローンされた。従って、その遺伝子を全て、(例えば) 枯草菌に組み込んで、いわゆるGM 枯草菌を構築すれば、(喩え) 海の無い ”内モンゴル” でも、海産物「フコイダン」を大量生産できる可能性がある。 従って、内モンゴルの ”赤峰” 製薬と”OIST” との産学共同プロジェクトを将来、大いに期待したい!

納豆「発酵」から 納豆「発電」へ

ごく最近 (2023年3月)、メルボルンのモナッシュ大学 (生物学部) の **Chris Greening 教授 (写真 42)** のチームが発表した英文雑誌「Nature」の最新版によれば: 空気中の水素から、電流を生産する細菌由来の 酵素 「HUC」 を発見! 21世紀の「エジソン」の誕生!

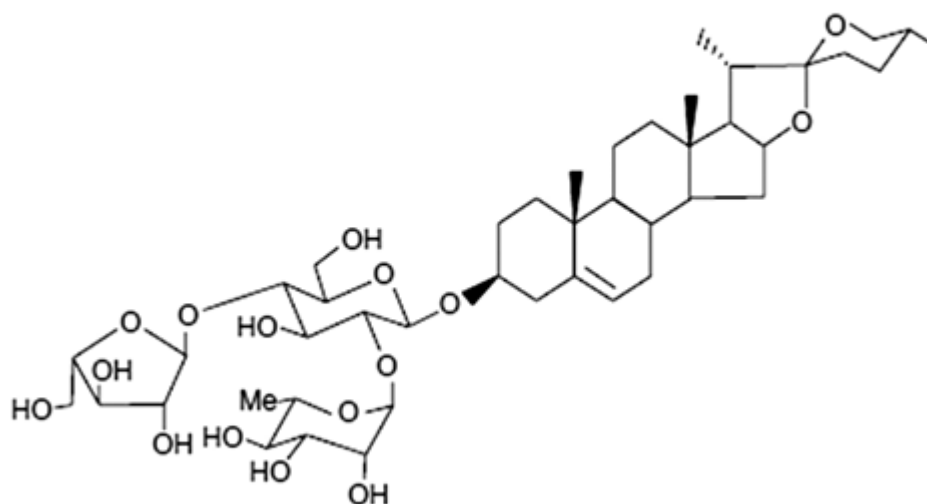
<https://www.nature.com/articles/s41586-023-05781-7>

「Green」 (Clean) エネルギー技術の最先端を行く。。。 水素は、この酵素によって (燃焼) 、酸化されて、水になる! 極めて、興味深いことには、この酵素 (HUC) は、納豆 (枯草菌) 由来の "メナキノン" (ビタミンK2 の仲間) を補酵素にして、Fe/Ni を触媒にして、水素を酸化する。 従って、「HUC」遺伝子を組み込んだ GM 納豆菌を発酵させて、「発電」できる可能性は、必ずしも否定できない! もし、遠い将来 (30-50年先に) 、"納豆発電所" で、電気と「PAK」遮断剤 (ビタミンK2) が量産できたら、「一石二鳥」である。。。

4 2. Chris Greening 教授: HUC による 「発酵」で 水素「発電」技術を開発!



Fig. 28. 「ポリフィリンD」 (PPD)



4. 6. 重楼 (パリス・ポリフィラ) 根茎

古代から中国で癌治療用の漢方として使用されているものの中に、ヒマラヤ、チベット、四川省など中国の西部辺境で主に産出される「重楼」というユリ科植物の根茎エキスがある(写真 43)。その抗癌性主成分がサポニンの一種である「ポリフィリンD」(PPD、図 28)であることが判明して以来、その化学合成法が香港中文大学の学長クオック・プイ・ファン(馮國培)のグループにより、2001年までに開発改良されてきた。さて、

2005年に、その研究グループにより、PPD（2－3 mg/kg体重；静脈注射）がマウスに移植されたヒトの乳癌の増殖をほとんど完全に抑制することが報告された。さらに2009年になって、その抗癌作用のメカニズムの一部が、中国と米国にある中国系の研究者グループによって解明された。PPDが血管新生に必須なVEGFと無酸素状態に誘導される転写因子HIFの発現を抑制する。言い換えれば、VEGFとHIFの発現に必須なPAKがPPDにより遮断されている可能性が極めて大である。さらに、2009年に、アイオワ州立大学のジョアン・パウエル＝コフマンの研究室によって、HIFの機能が失われると、転写因子「FOXO」を介して、線虫の寿命が延びることが示された。言い換えれば、PPDは「HIF」の発現を抑えることによって、癌の増殖を抑えるばかりではなく、健康体の寿命そのものも延長しうる「養命（令延）薬」の1つでもあることになる。従って、重楼（パリス・ポリフィラ）根茎エキスをNFや膀胱癌などの治療に役立つ漢方薬として、使用しうる可能性が出てきた。ただし、ヒマラヤ地方の「重楼」は最近、乱獲のため、絶滅の危機を迎えつつあり、化学合成品であるPPDによって代用されるべき時期が来つつあることも、ここで指摘したい。なお、PPDは他のPAK遮断剤と同様、正常細胞の増殖を抑えない。PPDは水に難溶性のサポニンなので、臨床的にはガンマーCD（シクロデキストリン）で可溶化する必要がある。

43. 重楼（パリス・ポリフィラ）根茎



4. 7. クルクミンとその誘導体「D i F i D」

インドカレーに使う黄色のウコン末には、「クルクミン」と呼ばれる抗癌物質が主成分として含れている。クルクミンの抗癌メカニズムには今まで諸説があったが、ごく最近になって、「PAK」を直接阻害するという報告が出ている。これは驚くにはあたらない。というのは、CAPE（プロポリスに含まれる抗癌物質）と「クルクミン」が構造的に良く似ているからだ（図 2 2）。しかしながら、CAPE も「クルクミン」も、そのままでは臨床には使えない。理由は簡単である。水に不溶性で腸管からの吸収がひどく悪いからだ。

そこで、その解決法の一つとして、2005年ごろから、米国テキサス州ヒューストンにあるMDアンダーソン癌センターのラゼラ・クルツロック博士は、クルクミンを「リポソーム」中に包接することによって（もはや沈澱しない）ミセル状にして、マウスなどの動物に経口投与し、移植したヒト由来の膵臓癌や結腸癌の増殖を効率良く抑えることを報告している。もう一つの解決法は、クルクミンの水溶性誘導体を合成することである。最近になって、水溶性クルクミン誘導体「D i F i D」がオクラホマ大学の有機化学者によって合成され、その抗癌作用をヌードマウスに移植したヒト由来の膵臓癌を対象にして、カンサス大学の癌研究グループが調べている。驚くなかれ、毎日 0.2 mg/kg という低濃度で、癌の増殖を50%以上抑制することがわかった。これは一種の驚異である！文献上、こんなに効率の高い抗癌剤に、私は今までお目にかかったことがない。最強の抗癌剤といわれている「FK228」でも、毎日 1.0 mg/kg 前後の濃度が必要だ。クルクミンはリポソーム包接でも最低 20 mg/kg 必要だ。この論文によれば、「D i F i D」のIC₅₀（50%阻害濃度）は1マイクロモル（μM）前後という。つまり、IC₅₀に関しては、1章で紹介した「PAK」阻害剤「CEP-1347」と同じくらいである。クルクミンが「PAK」阻害剤であるから、「D i F i D」も「PAK」を直接阻害する可能性はかなり高い。。。

前述したが、2009年に、中国や米国の研究グループによって、クルクミンが直接PAKを遮断するとともに、（「TOR」の活性化に必須である）「RapTOR」をも失活させるということが発見された。いいかえれば、クルクミンでPAKを遮断すれば、「RAS癌」やNF腫瘍と同様、TSC（結節性硬化症）腫瘍の増殖も抑えることができるわけだ！これに密接に関連するが、2008年に、米国ロードアイランド州プロビデンス大学の研究グループにより、クルクミンがAMPKを活性化し、卵巣癌細胞の増殖を抑えることが報告されている。AMPKが活性化されると最終的には、その下流にあるキナーゼ「TOR」が活性を失う。

4. 8. 安価な漢方「センシンレン」（穿心蓮）葉エキス

「センシンレン」という東南アジア産の植物の葉から得られるエキスは非常に苦い。「良薬は口に苦し」の諺にもれず、英語で **King of Bitters**「苦味の王様」と呼ばれているほどである。もっとも市販されている安価なエキスは、幸い、カプセルに封入されているから「苦味は全くない」！

しかしながら、このエキスをPAK遮断作用があるという結論に達するまでには、いくつかの回り道をする必要があった。まず、ごく最近の論文で、オーストリアのウィーン医科大学のグループが、アスピリンの誘導体であるメサラミン（5-ASA）がPAK遮断剤

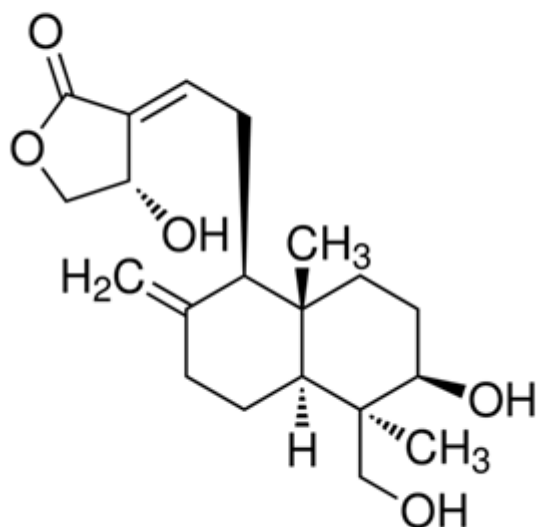
であることを発見したという記事を読んだ。この薬は胃腸の潰瘍を治療するために、35年ほど昔に開発された。面白いことには、潰瘍の進行にはPAKが必須であることが既に知られている（2章を参照されたい）。

そこで、潰瘍に有効な治療薬をいくつか探索しているうちに、漢方「センシンレン」の葉エキ스가、メサラミンよりも有効であるという論文をみつけた。この論文は10年近く前、中国の上海にある製薬会社（HMP L）と米国のカルフォルニア大学の共同研究（臨床試験I-III）として、発表されていた。その（90%アルコール）エキ스는、商標「HMPL-004」と呼ばれている。毎日の有効経口量は、体重kg当たり20ー30 mg だった。つまり、体重60 kgの大人なら、1200-1800 mg である。

さて、欧米のインターネット上の数社から「センシンレンのエキス」が安価に得られる。例えば、「Now Foods」(nowfoods.com) では、400 mg のカプセル90粒が10ドル（約1000円）で通販されている。従って、平均的な成人なら毎日3ー4粒、つまり一日の薬価が50円以下という計算になる。（もし、効き目が同じなら）プロポリスよりもずっと安上がりである！！（この経口量では）副作用もほとんどないようである。センシンレンは中国や東南アジアでは、最も安価な漢方薬の一つとして知られている。ところが日本国内では、それを“センシンレン・プラチナ”などの商品名で、通常市価の20倍以上の高値で通販し、暴利を貪っている悪質業者が数社ある。要注意！

けだし、センシンレンのエキスの主要な苦味成分は、「アンドログラフォリド」(図 29) と呼ばれる“ジテルペン系ラクトン”であるといわれ、これが JAK 阻害によりPAKを遮断する。なお、この物質は血管脳関門を通過するので、脳内に発生した腫瘍の治療にも有効であるはずである。

Fig. 29. 穿心蓮の有効成分「アンドログラフォリド」

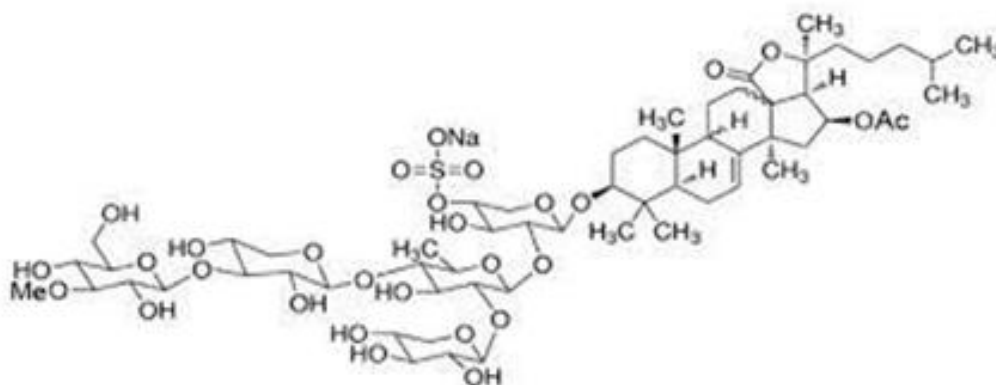


4.9 「海の幸」 (海鼠 と海藻)

海鼠 (ナマコ) 由来のサポニン「フロンドシド A」

海鼠は中国料理の珍味として、昔から良く知られており、日本本土で取れる黒い海鼠は大部分、中国大陸へ輸出されている。巷では、美肌や健康長寿に良いともいわれている。さて、15年ほど昔、米国シカゴ市内北西にある癌センターのトム=アドリアン教授らが、北大西洋岸で取れる赤い海鼠 (*Cucumaria frondosa*) エキスから「フロンドシド A」(FRA) と呼ばれるサポニンの一種が、強い抗癌作用を持つことを発見した。サポニンはテルペンの配糖体であるが、このサポニンの糖鎖には硫酸基が一つ付いている (図 30)。従って、明らかに酸性であるが、細胞透過性はかなり良いようで、 IC_{50} は1 micro M 前後である。面白いことには、このサポニンには、(プロポリス同様) 抗癌作用ばかりではなく、抗炎症作用や免疫能増強作用もあることがやがてわかってきた。

30. Frondoside A (FRA)



そこで、我々は得意の水平思考を発揮して、FRA が何らかのメカニズムで、PAKを遮断していると推定した。2016年になって、沖縄プロポリスやその主要成分がPAKを直接阻害することを発見したので、ついでに、FRA にも同様な活性があるかどうかを調べてみた。驚くなかれ、FRA はプロポリス以上に強いPAK阻害作用を示した。しかしながら、他のキナーゼ (例えば、AKTなど) に対しては、弱い活性しか示さなかった。従って、FRA はPAK特異的な阻害剤であることが判明した。

更に、面白い事実が2017年にわかった。漢方「センシレン」には、**Andrographolide** (略して「アンドロ」) と呼ばれる**PAK遮断剤**が含まれているが(前述)、そのアンドロが相乗効果で、**FRAの抗癌作用を100倍近く増強**させることが、トム＝アドリアン教授の研究室 (UAE大学) によって、明らかにされ、さっそく特許の申請を済ませたそうである。ただし、その相乗効果のメカニズムはまだ不明のままようである。

海藻由来のフコイダン (硫酸化多糖類)

褐色の海藻類 (昆布、わかめ、もずくなど) のネバネバ成分は、「フコイダン」と呼ばれる**硫酸化した多糖類**である。これは寒天やこんにやくと違って、胃腸から吸収されて、然るべき薬効 (例えば、抗癌や抗炎症など) を発揮する。古い話だが、豪州のメルボルン五輪 (1956) やイタリアのローマ五輪 (1960) の水泳長距離 (自由形) で連勝したマレー＝ローズは菜食主義者で、主に海藻から、その絶大なるスタミナを得ていたと言われている。

さて、「フコイダン」には一体どんな薬理作用があるのだろうか？ この多糖は、100年以上昔 (1913年)、ウプサラ大学のスウェーデン人科学者 H・Z・キリン (Kylin) によって発見され、1996年の日本癌学会で制癌作用が報告されて以来、健康食品として、プロポリスについて、一躍注目を浴びるようになった。

分子量8,000 程度の低分子フコイダンは、哺乳類に関する実験結果によれば、**癌細胞に対する効果のほか、炎症反応、免疫反応、感染症 (マラリア、流感、エイズなど)、認知症、脂質代謝、VEGF/PAK依存の血管新生などに対する効果が明らかにされている**。更に、市販されている沖縄産のモズク等の海藻由来の「フコイダン」(硫酸多糖類) に、**NF1 患者の皮膚腫瘍 (いわゆる「ブク」) の発生/増殖を (プロポリス以上に) 強く抑制する作用がある**、という最近の報告から、フコイダンがプロポリス同様、天然の**PAK遮断剤**であることが、強く示唆されていた。

これら一連の薬理作用は、**PAK遮断剤**であるプロポリスなどの薬理作用と極めて良く一致するので、「フコイダンも**PAK遮断剤**の一種である」ことは、ほぼ確実である。案の定、フコイダンが**VEGF** に直接結合して、**VEGF** による**PAK 活性化** と (その逆、悪循環) を抑えることが 2, 3 年前に判明していた。2年ほど前に、韓国の済州 (島) 大学のチームによって、フコイダンに**美白 (メラニン色素合成を抑える) 作用がある**ことが報告されている。前述したが、我々は、2015年に、メラニン色素合成には**PAK**が必須であることを明らかにした。従って、フコイダンが「**PAK遮断剤**」であることはもはや疑いの余地はない！

「フコイダン」は、水溶性食物繊維の一種で、化学的には、硫酸化フコースを主とする高分子多糖類で、フコース以外に、ガラクトース、マンノース、キシロース、ウロン酸なども結合している。「フコイダン」という名称は同一構造の物質につけられたのではなく、主成分がフコースである高分子多糖類の総称として使用されている。

前述したが、新型コロナウイルス (COVID) 感染による肺炎は「**PAK依存性**」だから、勿論、フコイダンは、この "肺炎" の治療剤としても、有効である！ なお、フコイダンは比較的 "高分子" であるが、「**BBBを通過する**」ので、**脳腫瘍や認知症などの治療にも効き目あり！** 病原/加齢酵素「**PAK**」を遮断して、「健康長寿」を楽しもう！

フコイダンはヘパリン同様、硫酸多糖類であり、血小板の凝集を抑えるばかりではなく、COVID 肺炎、NF、癌などを含めて、様々なPAK依存性疾患の予防、治療に役立つ (植物性) PAK遮断剤、つまり「植物性ダイヤモンドの王者」の一つである。

海藻類は、陸上の植物同様、太陽エネルギーを利用して、主に炭酸ガスと水から、いわゆる「光合成」というプロセスを介して、フコイダンを含めて様々な多糖類を合成する。従って、フコイダンを最も効率良く生合成できるモズクのGM 品種改良への研究は、地球温暖化の主因になっている炭酸ガスを、速やかに「海のダイヤモンド」に変換するという未来プロジェクトに大いに貢献する。つい最近 (2019年)、沖縄科学技術大学院 (OIST) の研究チームが、沖縄モズク中のフコイダンの生合成に関与する酵素群の遺伝子 (ゲノム) のクローン解読に成功、と聞いている。。。

詳しくは: <https://www.oist.jp/ja/news-center/news/2019/3/20/33740>

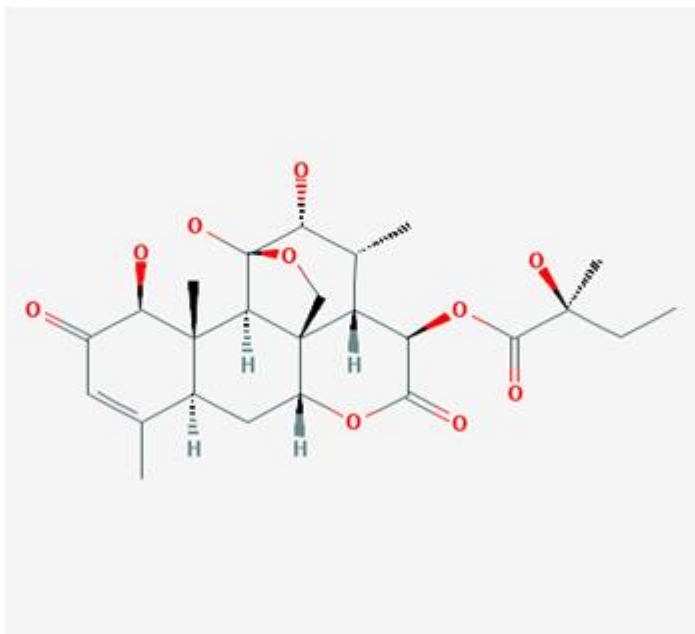
なお、沖縄モズク 1 kg 当たり、フコイダンの含量はわずか 10 g といわれている。モズクの 9 割は水分なので、モズク乾燥重量の10% がフコイダンに相当する。従って、"GM"モズクの品種改良とは、「モズクの収量を 10% から、一体どこまで引き上げられるか」にある。

4. 10. 苦木とクソ人参 (青蒿)

苦木由来の「グローカルビノン」

ひどく苦いPAK遮断剤の典型的なもう1つの例として、苦木の幹エキスをここで挙げよう。苦木の粉末は漢方薬としても知られているが、アマゾンのジャングルに住む原住民の間では、昔から苦木の幹エキスをマラリアの治療や予防に使用してきた。前述のごとく、マラリア感染、流感 (インフルエンザ感染)、エイズ感染なども、PAK依存性の感染症である。従って、マラリアに効く「苦木エキス」がPAK遮断剤の一つではあるまいかという疑問が、誰かの頭に湧いてもちっとも不思議ではない。実際、マラリア治療薬として知られているクロロキン、クイニジン、アルテミシニン、クルクミン、レスベラトロール、ベルベリン、FK228、プロポリスなどにはPAK遮断作用がある。

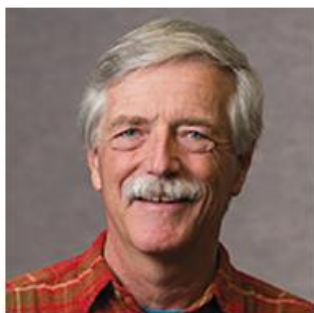
Fig. 31. 苦木の有効成分「グローカルビノン」



さて、苦木エキスの抗マラリア作用が動物実験で初めて実証されたのは、戦後まもない1947年のことである。マラリアに感染したニワトリに、このエキスをたった1 mg/kg という低濃度で、マラリア治療に成功した。1981年になって、エキに含まれる抗マラリア/抗癌作用を発揮する主成分が、「グローカルビノン」(図 31) というトリテルペン系の化合物であることが判明した。一般にトリテルペン化合物は苦い！ 1993年に米国のインディアナ大学の有機化学者ポール・グリーコ博士のグループが、この薬剤の化学的全合成に成功し、更に1998年には、マウスに移植したヒト由来の乳癌の増殖が、この薬剤によって強く抑制されることが、同じグループによって示され、抗癌剤としても注目され始めた。しかしながら、この抗癌メカニズムがさっぱりわからなかった。2009年になって、ようやく、その糸口らしいものが見つめ始めた。米国のNCIに勤める天然物学者ジョン・ボイトラー(写真 44) らによって、化合物「グローカルビノン」がIC₅₀ (50%阻害濃度) = 20 nM という低濃度で、発癌性の転写蛋白「AP-1」を抑えることが判明した。この転写因子は発癌キナーゼである「PAK」あるいは「AKT」によって活性化されることがわかっていたから、「グローカルビノン」の標的は「PAK」あるいは「AKT」、もしくは更に上流の発癌キナーゼ「PI3K」であろう、と考えられる。翌年には、スイスのチューリッヒ大学病院の研究グループにより、この化合物の誘導体「NBT272」が1 mg/kg という低濃度で、「PAK」および「AKT」を遮断して、グリオーマなどの脳腫瘍の増殖を抑えることを報告した。2011年には、ドイツのイェナ大学の研究グループにより、「グローカルビノン」が線虫の寿命を延ばすことを発見した。「PI3K」およびその下流にある「PAK」および「AKT」は、線虫やショウジョウバエの寿命を縮めていることがわかっている。従って、この化合物が「PAK」遮断剤である可能性は極めて濃厚になってきた。そこで、我々は2012年になって、メルボルン大学病院にある賀紅博士(昔の研究相棒) のグループなどと共同で、「PAK」依存性の腫瘍「シュワノーマ」、大腸癌、膵臓癌などを使って、この薬剤が「PAK」を遮断することによって、これらの腫瘍細胞の増殖を抑えることを確認した。従って、この薬剤を含む苦木エキスが「PAK」遮断剤であることは間違いない。更に、賀紅博士らによる最近の動物実験によれば、この薬剤は「PAK」を遮断するが、「AKT」は

遮断せず、マウスに移植したヒト由来の膵臓癌や大腸癌の増殖を強く抑えることが判明した。今のところ、この薬剤（投与量=1ー2 mg/kg、週2回）が植物由来のPAK遮断剤中、（動物実験で）最も強い抗癌作用を示す。従って、近い将来、この薬剤の臨床試験を米国のNCIや製薬会社と共同で開始することを我々は計画している。

44. ジョン・ボイトラー博士：
NCIの天然物学者



クソ人参由来の「アルテミシニン」

アルテミシニンは、中国で古くからマラリアの治療に用いられてきた青蒿素（チンハオス）という生薬に含まれている有効成分（セスキテルペンラクトンの一種）である。青蒿（セイコウ）はキク科ヨモギ属の雑草／薬草で、和名では「クソ人参」と呼ばれている。人参に似た葉をもむと強烈な臭いがするので、この「不幸な」和名が付けられた。もっとも英名は「**Sweet Annie**」（甘い香りのアニー）。従って、欧米で育てば、恐らく「可愛いがられる」野草なのだろう。アルテミシニン（AM）とその誘導体アルテスネイト（AS）やアルテメーターはマラリアの治療薬として世界中で使われている。

1972年にAMをチンハオス（葉）から発見／開発した中国の女性研究者（ツウ ユーユー博士）がその功績を認められて、2011年にラスカー医学賞を、更に2015年にはアジア最初の女性ノーベル賞受賞者となった。前述したが、マラリア感染にはPAKが必須である。しかも抗マラリア薬の多くがPAK遮断剤であることも知られている。従って、アルテミシニンやとその誘導体もPAK遮断剤である可能性がある。

さて、これらハーブ由来の抗マラリア薬には、抗炎症作用や抗癌作用、さらに抗ピロリ菌作用などもあることが知られている。これらの薬効はPAK遮断剤が示す典型的な薬理作用である。面白いことには、2007年頃に、上海にある中国科学アカデミーの王グループによって、アルテミシニンがT細胞で、RASやRAFを抑制することが報告された。PAKがRASにより活性化され、更にRAFを活性化することから、アルテミシニンもPAKを遮断

することは明白である。その上、AMの還元型（ジヒドロ）誘導体が例の p 2 1（CDK 阻害蛋白）遺伝子を活性化することによって、膵臓癌の増殖を抑えることも最近報告されている。従って、アルテミシニンがPAKを遮断することに疑いの余地はない。

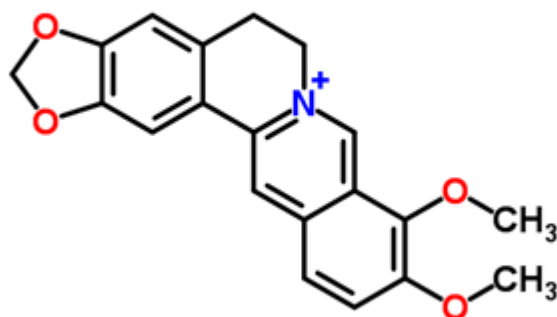
皮肉なことであるが、この「アルテミシニン」開発プロジェクトは、ベトナム戦争の副産物（落し子）だった。中国国内では、1967年当時、もはやマラリアはそれほど蔓延していなかったが、（ベトコンを助けるために）ベトナム戦争に従軍した八路軍（中国軍）には、密林でマラリアに感染して病死する兵士が絶えなかった。そこで、毛沢東の命令により、マラリア撲滅プロジェクト（523）が、「文化大革命」末期の1967年5月23日に開始された。その指揮を取ったのが、当時37歳のツウ ユーユー博士だった。従って、もし「ベトナム戦争」がなかったら、恐らく「アルテミシニン」は、中国では誕生しなかっただろう。

つい最近、ドイツの研究グループによって、「アルテミシニン」の誘導体で、より強い抗癌作用（IC₅₀ =10 nM）を示す化合物が開発された。

4. 11. 「黄連」の苦味成分「ベルベリン」とその誘導体

古来伝来の漢方薬「黄連」には、抗癌作用や抗炎症作用のある黄色の苦いアルカロイド「ベルベリン」(図 32) が含まれている。止瀉薬／下痢止め、消炎剤、中枢抑制や血圧降下などにも使用されている。2006年にフランスにあるGSK製薬の研究所で、ベルベリンが抗癌キナーゼ「AMPK」を活性化しつつ、コレステロールなどの脂肪の合成及び蓄積を抑えることを発見している。従って、ベルベリン剤（例えば、苦味がない「タンニン酸ベルベリン」など）が糖尿病や肥満症の治療ばかりではなく、癌やNFの治療にも役立つかもしれない。実際、2009年になって、ベルベリンの抗癌作用メカニズムの一部が解明された。PAKの活性化に必須なG蛋白であるRACとCDC42を失活させることが、香港大学の研究グループによって、明らかにされた。つまり、CAPEやクルクミンと同様、ベルベリンもPAKを遮断すると同時にAMPKを活性化するのである。従って、（詳しくは前述したが）PAK遮断=AMPK活性化という方程式が、どうやらここでも成立しそうである。「肥満と癌化が紙一重」という論拠の1つは、正にここにある！

Fig. 32. 「黄連」の苦味成分「ベルベリン」



さて、ベルベリン自身はそれほど強い薬剤ではなく、薬効を発揮させるには、毎日100 mg/kg 前後の経口摂取が必要だが、10年ほど前に、オハイオ州立大学のダグラス・キングホーン教授のグループが安価な原料（例えば、ベルベリン・ヘミサルフェート）から、薬効が100倍ほど強いベルベリン誘導体を開発した。この新しい誘導体は元々マラリアなどの感染症の治療薬として開発されたのだが、勿論、癌を含めて多くのPAK依存性の疾患の治療にも広く使用されることが将来期待される。

4. 12. “沖縄” 特産物 (苦瓜や月桃) と岩弁慶

苦瓜

2008年、中国産の苦瓜から糖尿病（2型）の薬になる物質（トリテルペン）が初めて抽出、同定された というニュースが豪州のテレビで報道された。上海にある中国科学アカデミーの漢方薬学者、葉陽（エー・ヤン）教授のチームとシドニーにあるガーバン医学研究所のデビッド・ジェームスのグループが共同で発見した。テレビに写った画像によれば、オキナワ特産の「ゴーヤ」（写真 45左）と全く同じではないが、良く似ているので、インターネットで「ゴーヤ」の薬効について調べてみたところ、鈴鹿医療科学大学の三浦俊宏助教授が、既に2003年に単行本として出版していることが判明した。赤ブドウ中に含まれるレスベラトロール（R3）のごとくAMPKを活性化するので、糖尿病ばかりではなく、メタボ（肥満）解消、癌やNF/TSC の治療、（健康で）長生きに寄与することが期待できる。そこで、「ゴーヤ」の抗癌作用に関する研究論文を探したところ、驚くなかれなんと30年以上前に、カンサス州立大学のドロレス・タケモト研究室によって、「ゴーヤ」の水溶性エキスがマウスの化学発癌を強く抑えることが既に報告されていた。前述したが、一般にAMPK活性化剤には（殆んど例外なく）PAK遮断作用がある。従って、AMPK活性化剤を探索することは、PAK遮断剤の発掘に繋がる可能性が極めて高い。

45. 沖縄特産の「ゴーヤ」(苦瓜、左)
と「ゲットウ」(月桃、右)



さて、ククルビタシン (**cucurbitacin**) はウリ科植物に特有のステロイドの一種であり、トリテルペンに属する。特にゴーヤやヘチマに多く含まれ、モモルデシチンとともに**強烈な苦味**の元になっている。2010年にカリフォルニア大学 (UCLA) の研究グループにより、ククルビタシン (**1 mg/kg**) が (PAKの活性化に必須な) チロシンキナーゼ「**JAK2**」を抑えることによって、膵臓癌の増殖を強く抑制することを動物実験で実証した。

つい最近、もう一つの抗癌メカニズムが米国のペンシルバニア大学の研究グループによって、解明された。PAKの活性化に必須なRACというG蛋白の活性化を阻害するというメカニズムである。この(2番目の)メカニズムはプロポリス中の「CAPE」と全く同じメカニズムである。ククルビタシンの抗癌作用は、(RACとJAK2を同時に抑える)「**二刀流**」なので、「CAPE」の(一刀流)抗癌作用よりもずっと強い。従って、この天然PAK遮断剤「ククルビタシン」(CB)は、将来有望な医薬となる可能性がある。

食材のゴーヤ由来だから、副作用も極めて少ないと考えられる。最大の課題は、いかにCBを大量生産するかである。まだ化学合成には成功していない。従って、ゴーヤやヘチマから直接抽出するか、カビやキノコなどを利用して、タンク培養/発酵するかである。

2014年に、中国 (北京) の黄 三文教授のグループにより「ククルビタシン」の生合成に必須な遺伝子 (B i や B t など) がクローンされ、業界の話題になっている (人民網の邦訳): <http://j.people.com.cn/n/2014/1201/c95952-8816423.html>

さて、この化合物が医薬として市販されるには、あと10年くらいはかかるだろう。それまでは、取り敢えず、健康長寿をめざして、既に市販されている「ゴーヤ茶」を試してみることをお勧めする。抗癌作用ばかりではなく、血糖値や血圧を下げ、認知症に伴う記憶喪失を緩和したり、肌の美白にも役立つはずである。

Fig. 33. 「岩弁慶」の有効成分「サリドロサイド」



岩弁慶

2008年に、AMPKを活性化する天然物質がもう1つ、中国のグループによって発見された。「岩弁慶」(図 33)は、チベットや日本アルプス(北岳や八ヶ岳など)の高山(標高3千メートル前後)やシベリアのタイガ地帯など比較的寒い地形に生育する丈の短い黄色の(雌花は結実すると赤くなる)草花であるが、そのゴボウ状根茎(俗称「黄金根」)のエキスは、いわゆる「アダプトゲン」(ストレスに対する体の適応能力を高める作用を持つ生薬)で、中国では古くから「紅景天」と呼ばれる漢方薬として珍重されている。そのエキス中に「サリドロサイド」という糖が存在する(図 33)。この糖がAMPKを活性化することが最近になって判明した。前述したが、この黄金根エキスに、抗腫瘍蛋白「FOXO」を活性化して線虫の寿命を延ばす薬理作用があることも、オランダのユトレヒト大学のウィーガント研究室によって明らかにされた。さて、AMPKが「FOXO」を活性化することが既に知られているので、黄金根エキスが持つ延命(抗癌)効果は恐らく、その主成分である「サリドロサイド」による可能性が高い。しかしながら、「サリドロサイド」には(固形癌によって誘導される)血管新生を抑える作用もあることが、ポーランドのワルシャワ医科大学のエヴァ・スコピンスカ研究室によって、2008年に報告されている。従って、疑いもなく、この糖が血管新生に必須なPAKを遮断していることを強く裏付けるものである。

「ゲットウ」 (月桃)

沖縄や台湾など亜熱帯地方に生息するショウガ科のゲットウ (月桃、沖縄ではサンニンとも呼ばれる、**写真 45右**) の葉のエキス(精油) 中に、**センチュウの寿命を延ばす成分**が含まれていることが2013年に、沖縄の琉球大学農学部にある多和田真吉教授 の研究室などによって、明らかにされた。この成分はゴーヤの苦味成分(ククルビタシンなど) と同様、**センチュウの熱ショック蛋白を作る「HSP16」遺伝子の発現を誘導し、熱耐性をもたらす**。更に、このエキスに美白効果もあることが判明した。3章で詳しく述べたが、PAKは寿命を縮めているばかりではなく、メラニン色素の生合成にも必須である。多和田真吉教授らにより、月桃の葉由来の「ヒスピディン」と呼ばれる代謝産物 (レスベラトロールと同様3個の水酸基を持つ ポリフェノール誘導体) がPAKを直接阻害することが最近実証された。更に、その水酸基を全部メチル化するとPAK阻害活性が5倍ほど増強され、IC₅₀が 約1 micro M になることも判明した。

<http://ryukyushimpo.jp/news/storyid-214002-storytopic-4.html>

沖縄では、この葉にムーチーを包んで蒸す。沖縄ではこの用途のために需要が一定存在するが、栽培されることはあまり無く、ムーチーの季節である冬至前になると野生のゲットウが大量に収穫される。沖縄ではこのほかに香り付けを兼ねて饅頭の包装に使用されたり、肉や魚を包んで蒸し焼きにするなど幅広く利用されている。ブルーシールアイスクリームのフレーバーの一つにもなっている。

ハイビスカス

「沖縄の花」といえば、まず頭に浮かぶのが、色とりどりのハイビスカスの花であろう。実は豪州メルボルンの我が家の庭にも、3種類ほどのハイビスカスが春秋に美しい花を咲かせる。このハイビスカスの花にはアントシアニンが豊富に含まれていることが昔から知られている。面白いことには、**豪州ブリスベーンの動物園に長らく飼われていた世界最長寿(175才) 記録を誇るゾウガメ「ハリエッタ」の好物はハイビスカスの花だった**。そこで、ハイビスカスのアントシアニンと健康長寿との関係を探るため、ハイビスカスの薬理作用について調べてみた。

最初に見つけたのは、その美白作用だった。つまり、メラニン色素の生合成を抑える働きである。前述したが、メラニン合成に必要な酵素「チロシナーゼ」遺伝子の発現には、**発癌/老化酵素「PAK」が必須である**。2013年に台湾の研究グループは、ハイビスカスのアントシアニンが、「チロシナーゼ」遺伝子の発現を抑えることを発見した。従って、ハイビスカスはPAKを遮断している可能性が高い、実際、その通りだった。ハイビスカスには、その他抗癌作用、抗炎症作用、糖尿病や高血圧などを癒す作用もある。これらの薬理作用は全て、PAK遮断剤の典型的な特徴である。

PAK遮断剤 (ハーブ) には、寿命を延ばす働きもある。そこで、ゾウガメ「ハリエッタ」が長生きした理由の一つが、好物のハイビスカスだったと類推するのは、妥当だろう。従って、沖縄住民の長寿には、前述したゴーヤ、ゲットウばかりではなくハイビスカスもいくらか寄与している可能性がある。さて、長生きのゾウ亀「ハリエッタ」の話に興味をもったのか、2020年になって、ドイツのある研究グループがハイビスカスの花のエキスが、**線虫の寿命を25% ほど延長**することを報告した。その寿命延長成分については、未だ同定

されていないようだが、恐らく「アントシアニン」であろう。この論文を読んで以来、私は市販されている (赤い) ハイビスカス茶を、時々飲んで、ハリエッタの胸中を楽しんでいる。メルボルンでは、100 グラム入りが千円くらいで、小匙一杯 (2 グラム=50円相当!) の2番煎じが楽しめる。クエン酸が含まれているので、砂糖と牛乳で、味付けをすると良い。。。

琉球 (オオ) バライチゴ

琉球バライチゴの真っ赤な実にもメラニン色素の合成を抑える (美白作用がある) アントシアニンが豊富に存在することが、つい最近、静岡大学の熊沢茂則教授の研究室によって明らかにされた。恐らく、木苺「ブルーベリー」と同様、この小さな木苺 (直径わずか 1 センチ) にも PAK 遮断作用があるのであろう。。。というのは、琉球バライチゴには、抗癌、抗炎症、抗肥満などの薬理作用があり、抗癌キナーゼ (LKB1-AMPK) を活性化する作用が、既に知られているからである。前述したが、LKB1 は AMPK を活性化すると同時に、PAK を直接阻害する。従って、琉球バライチゴの美白作用は PAK を遮断することによって、発揮されると推察される。。。

ギンネム 由来の「ミモシン」

ギンネムはギンゴウカン (銀合歡、*Leucaena leucocephala*) と呼ばれ、中南米原産であるが、沖縄や小笠原諸島に生息する (人為移入された) マメ科ネムノキ亜科の落葉低木で、ネムノキに似て、白い花を咲かす。

先ず、琉球大学農学部の多和田教室によれば、ギンネム (種子/葉) 由来のチロシン誘導体「ミモシン」は、流感の予防/治療に役立つという。インフルエンザ・ウイルスの感染には、PAK が必須であることが知られている。更に、ミモシンはマラリア感染、すいぞう癌、炎症、などの治療にも有効であることが (少なくとも動物実験で) 知られている。これらの病気も PAK 依存性である。最後にとどめを刺せば、十数年前に、台湾のグループによって、ミモシンが p21 (CDK 阻害蛋白) 遺伝子を活性化することを確認されている。これらの諸性質は、PAK 遮断剤の典型的な薬理作用である。従って、ミモシンが何らかのメカニズムで PAK を遮断している可能性が強い。

10年ほど昔、多和田真吉教授によれば、ミモシンが PAK を直接阻害することが判明した。惜しむらくは、ミモシンに「発毛抑制=脱毛促進」という副作用があることである。太平洋戦争末期、小笠原諸島に取り残された日本兵が飢えをしのぐため、ギンネムの種子を食べ、全員残らず丸ハゲになったという逸話がある！ ミモシンをさらに化学修飾することによって、この副作用を何とか除く方法 (術) はなかろうか？ 10年ほど昔、多和田教授らがミモシンから開発した強力な PAK 遮断剤、ミモシン誘導体 (tetrapeptide) の脱毛作用の有無を確かめる価値はあるだろう。。。

アカシア由来の「アラビア ゴム」 (多糖類)

豪州原産の常緑樹で、ギンネムに良く似た大木がある。フサアカシア (ミモザ、Thorn Mimosa) と呼ばれ、高さ10-15 メートルにも達する。我が家の庭にも一本そびえている。花は通常「黄色」である。私の第6感では、この木の葉にもミモシン(Mimosine) が豊富に含まれている気がする。ただし、この木の「羽状復葉」は夜になっても「眠らない」し、手で触れても「お辞儀しない」変り物である！

「フサアカシア」の幹に傷をつけると、黄褐色の樹液がにじみ出て、樹脂状に固まる。水に溶かすと、ゼラチン様の粘性の溶液となる。主成分は多糖類であり、毒性は全くない。これを通常、「アラビア ゴム」と称して、日本では、その昔（我が幼年時代）、郵便切手や封筒の糊付けに、よく使用されていた。驚くなかれ、アラビアゴムは、今日、様々な飲料（例えば、赤ワイン、コーラなど）に安定/抗酸化剤や乳化剤として、使用されている！！

さて、今から十年近く昔、ドイツのチュービンゲン大学のフローリアン=ラング教授らが、アラビア ゴムにマラリア治療薬の作用があることを発見した。アフリカ大陸では、昔から、アラビア ゴムの水溶液を、(典型的な“PAK依存性”感染症である) マラリアの予防に使用する習慣があったことから、この動物実験が始まったようである。前述したが、酪酸には、PAK遮断作用があり、マラリアにも効くが、 $IC_{50}=3\text{ mM}$ で、高濃度が必要であるが、アラビア ゴムはその“3千倍” 強い効果を発揮することを突き止めた ($IC_{50}=1\text{ micro M}$)！ 従って、アラビア ゴムは、「海のダイヤモンド」(フコイダン=硫酸多糖類)と同様、PAK遮断剤である可能性が高い(アカシア由来の「ダイヤモンド」！)。

前述したが、この研究グループは、その後(2017年頃)、ビタミン D3 にも、PAK遮断作用があることを突き止めている。。。ひょっとすると、(ビタミン D3 や「アラビア ゴム」が) COVID 予防に効果的かもしれない。。。実際、我々の手で、少なくとも細胞培養系で ビタミン D3 の「抗COVID」作用が、既に観察されている。。。

驚くなかれ、2020年頃から、アフリカ大陸東海岸のスーダン(アラビア ゴムの主産地)を中心にして、COVID の入院患者を対象にして、「アラビア ゴム」による臨床テストが実施されているそうである。

詳しくは: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7474312/>

十数年昔、オランダに実施された”臨床テスト”(4週間)の結果によると、アラビア ゴムを、毎日 10 g ずつ 経口すると、腸内の「善玉菌」(乳酸菌やビフィズス菌など)が有意に増加するということが判明した！ しかも、アラビアゴム(飴)は「イヌリン」(飴)より効果的！ 従って、アラビアゴムは”健康長寿”に結び付きそう。。。更に、2021年になって、森永乳業と鹿児島大との共同研究で、アラビアゴムによるビフィズス菌の誘導メカニズムが解明された: 詳しくは: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18466655/>

注:(アフリカ大陸、特に“スーダン”からの移民/難民が多い) 豪州では、抗炎症剤として、「アラビアゴム」粉末(1 kg)を 5千円 程度(安価)で通販しているが、日本では、天然物はもう市販されていないかもしれない(全て、合成糊=ポリビニールアルコール)。スーダンでは、「アラビア ゴム」の採集が、女性向けの家内産業として、発達してきた。。。この樹脂の”語源”は、昔から「アラビア商人」がその売買を殆んど独占していたから。。。

しかし、最近では、スーダンのインテリ女性起業家らがアラビア商人に入れ替わりつつあり、「スーダン ゴム」と改称せねばならない日が訪れるかもしれない。。。

「クスノハガシワ」果皮由来の染料「ロットレリン」

「R o t t l e r i n」と呼ばれる赤いポリフェノールが亜熱帯地方 (例えば、沖縄、フィリピン、豪州北部沿岸など) に生息する植物「クスノハガシワ」の果皮を被う赤い粉末 (染料=カマラ) に含まれている。発見当初 (1994年ごろ)、この薬剤はドイツのハイデルベルグにある癌研の研究者によって「PKC阻害剤」として紹介されたが、その後の研究により、PKC阻害作用は混在する不純物によるもので、純粋な薬剤自身にはPKC阻害作用はないことが判明した！

この薬剤には抗癌作用、抗炎症作用、血圧低下作用、避妊効果、美白作用などがあることが知られているが、これらの薬理作用はもちろん、PKC阻害とは全く無関係である。そこで、その詳しいメカニズムを (文献上で) 調べていくうちに、面白いことがわかった。

(水酸基を5個有する) このポリフェノールはプロポリス中のCAPEと同様、抗癌キナーゼ「LKB1」や「AMPK」を活性化すると共に、発癌/老化キナーゼ「PAK」を遮断する。

しかも、その作用はCAPEより強いことが最近判明した。CAPEを含め多くの天然「PAK」遮断剤が小動物 (例えば、センチュウやショウジョウバエなど) の寿命を延ばすことが実証されている。従って、「ロットレリン」も我々の健康長寿に寄与すると期待してよかろう。

4. 13. 雷公藤エキス

ツル科の薬草「雷公藤」の葉や茎のエキスは、古代中国で、主にリュウマチや炎症の治療薬として使用されていた。さらに (精子の増殖を抑える働きがあることから) 男性用の避妊薬としても、利用されていた。しかし、1972年にその抗白血病作用を持つ有効成分がジテルペン類である「トリプトライド」(図 34 左) であることが、ブライアンらによって明らかにされて以来、膵臓癌や認知症などの難病の治療にも有効であることが、次第に知られるようになった。しかしながら、トリプトライドの抗癌作用のメカニズムが分子レベルで解明されたのは、ごく最近である。2009年に中国の研究グループによって、トリプトライドがRACの活性化を抑えることによって、その下流の「PAK」を遮断することが明らかにされた。トリプトライドは膵臓癌や大腸癌細胞の増殖を強く抑え (IC_{50} (50%阻害濃度) = 30 nM)、マウスなどの動物実験では、0.3 mg/kg という低濃度で、ヒト由来の膵臓癌や大腸癌の増殖を抑えることが証明された。2017年には、韓国のグループによって、トリプトライドが線虫の寿命を有意に延ばすことが報告された。従って、副作用は殆んどないに違いない。しかしながら、トリプトライドが水に溶けにくく、そのままでは臨床には不適だった。そこで、2012年になって、西独 Marburg 大学出身のGunda Georg 女史 (メネソタ大学の薬学教授、有機化学者) のグループによって、水溶性の (リン酸化) 誘導体「ミネライド」(図 34 右) が化学合成され、主に膵臓癌患者を対象とする臨床試験 (phase II) が最近、無事終了したと聞いている。市販へ後もう一步だ！ だから、我々の本命「15K」よりも2、3年早く、「ミネライド」が市販されるに違いない。癌患者にとっては、大変待ちどろしい限りだ。。。

Fig. 34. 「トリプトライド」の 磷酸化!



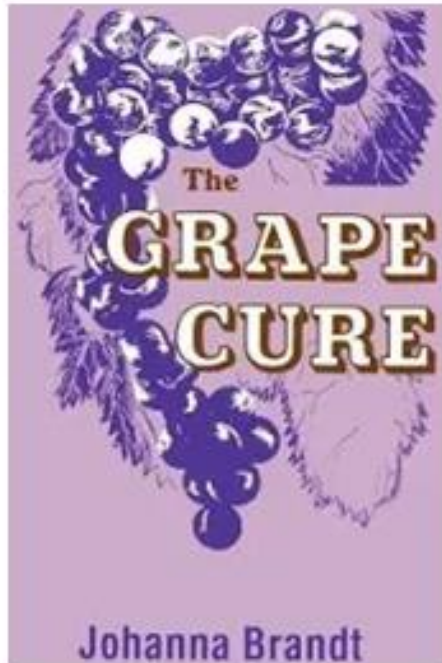
Patil S, Lis LG, Schumacher RJ, et al (2015). Phosphonooxymethyl Prodrug of Triptolide (Minnelide): Synthesis, Physicochemical Characterization, and Efficacy in Human Colon Adenocarcinoma and Ovarian Cancer Xenografts. *J Med Chem.*; 58:9334-44.

さて、このトリプトライド関係の古い文献を調べている内に、あっと驚く論文が見付かった。何んと、2008年にテキサス大学の研究グループによって、(インターフェロンで誘導される) PD-L1の発現をトリプトライドが抑えることが証明されていた！ 恐らく、PAK遮断剤の中、この薬剤が初の「PD-L1抑制剤」であろう。

4. 14. ブドウ療法

1916年に、当時40歳だった南ア出身の(自然療法)女医ジョアナ・ブラント (1876-1964) は、母親が癌で死亡してからまもなく、自分も胃癌にかかっていることを知った。まずアプトン・シンクレア著「断食療法」(1911年)を試みたが、彼女の癌には効果がなかった。そこで、断食と食餌療法を適当に組み合わせることによって、何とか癌を根治しようと色々試みた。その結果、肉食は癌の増殖を促すが、菜食は癌の増殖を抑えることにまず気づいた。さらに、特にどんな野菜や果物が癌の抑制に寄与するかを検討した結果、赤ブドウ療法が一番良いという結論を9年間にわたる研究によって得た。彼女は1928年に(南アから米国に移民して、ニューヨーク郊外に「ハーモニー・センター」という食餌療法センターを設立後まもなく)、「天然(化学肥料を使わないで)栽培した赤や紫色のブドウの絞り汁を毎日飲んで、自分の胃癌を根治した」という体験を「(癌の)ブドウ療法」(The Grape Cure)というタイトルで、100ページ弱の本(写真 46)にして出版した。その後、彼女は40年以上、健康な生活(米寿)を全うしたそうである。

46. ジョアナ・ブランド 著“ブドウ療法”



ここでは、そのごくエッセンス（さわり）だけを手短かに紹介するにとどめる。

準備（断食）： この食餌療法の直前に、2、3日間の断食を勧める。その期間、冷たい水や新鮮なレモンの絞り汁を十分に飲んでもらいたい。この断食は、胃袋を空っぽにすることによって、ブドウへの食欲を増進することに役立つ。

断食後： 朝一番にグラスに1、2杯の冷たい水を飲む。

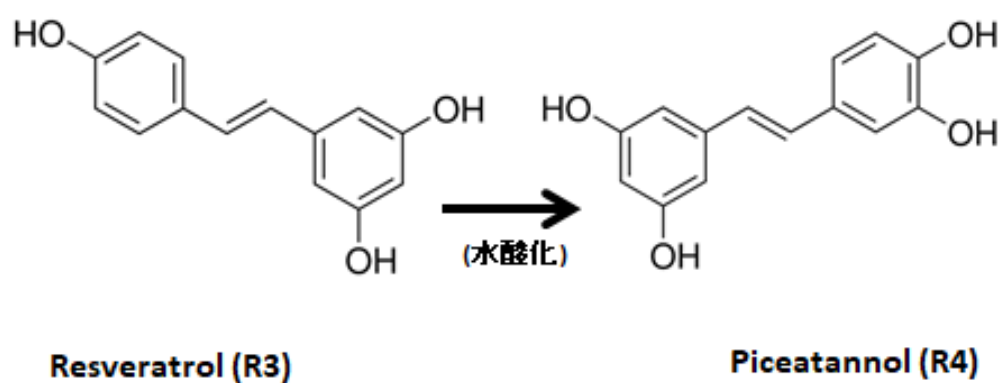
本番（ブドウ療法）： できれば午前8時から午後8時まで、2ー3時間毎に、赤ブドウだけを丸ごと、あるいはジュースにして、皮も含めてよく噛んで飲み込む。この食餌療法を1、2週間続ける。

分量： 少量から一日毎に2倍ずつ量を増やしていき、最終的には、日毎に0.5キロから2キロまで、試してみるとよい。ただし、食欲がないのに、無理矢理にブドウ（汁）を摂取するのは避けたい。食欲とよく相談しながら量と回数（日に5ー7食）を決めよう。

「ブドウ療法」の有効成分（R3 とR4）

さて、この赤ブドウ汁の中にある抗癌作用を持つ物質は一体何だろうか？ 以後70年以上の月日をかけて、多くの学者によって、「ブドウ療法」の科学的根拠を探る研究がなされた。ようやく1997年になって、米国シカゴにあるイリノイ大学のジョン・ペズットのグループによって、その抗癌物質が「レスベラトロール」というポリフェノールの一種（**図 35**、**R 3** = 水酸基を3つ持つスチルベン）であることがつき止められた。「R 3」は、赤ブドウの主に果皮の部分に含まれている。従って、この果皮を使って作られる赤ワインには**R 3**が豊富だが、(赤い果皮を使わない) 白ワインには**R 3**がほとんど含まれていない。従って、赤ワインを適度に飲めば、癌の予防や治療に役立つと考えられる。

Fig. 35. 「レスベラトロール」と「ピシアタノル」



さて、2002年に英国のライセスターにあるデュモンフォート大学のジェリー・ポッターのグループにより、**R 3**は癌細胞内に豊富にある酵素の働きによって、さらに水酸化されて、より制癌作用の強い「ピシアタノル」(**R 4**)という誘導体(**図 35**)に変化することがわかった。正常細胞にはこの酵素が少ないので、**R 3**は癌細胞の増殖を選択的に抑制することができる。それでは、**R 4**はいかなるメカニズムで、癌細胞の増殖を抑えるのだろうか？

1994年に米国ニューメキシコ大学のジャネット・オリバーのグループによって、**R 4**がチロシンキナーゼの一種である「SYK」を特異的に阻害することが明らかにされていた。さらに1997年になって、米国ロチェスターにあるメイヨー病院のポール・リスボンのグループによって、この「SYK」がPI3Kの活性化に必要であることが発見された。従って、**R 4**は最終的にはPI3Kの下流にあるキナーゼ、PAKやAKTなどの活性化を遮断することが、2002年に米国のフロリダ州にあるリー・モフィット癌センターのジュリー・デュジュのグループによって、実際に証明された。さらに翌年、米国ラットガー大学のチー・タングとミネソタ大学のジガング・ドングの共同研究によって、**R 4**の誘導体中「MR 5」が最も強い抗癌作用をRAS癌に対して発揮することを見つけ

た (IC_{50} が約0.5 マイクロモル (μM))。この合成誘導体は、スチルベン骨格の5つの水酸基が全部メチル化されたものである。

さらに面白いことには、R3/R4により抗癌フォスファターゼ「PTEN」の発現も促進されるらしいことが、2005年に米国オハイオ州立大学のチャリス・エングの研究室によって明らかにされた。言い換えれば、R3はどうやら「二刀流」で(SYK阻害とPTEN発現を介して)下流にあるPAKとAKTを共に遮断しているようである。従って、理論的には「Bio 30」と同様、「MR5」(あるいは天然の赤ブドウ汁)が膵臓癌やNF腫瘍などの難病の治療に役立つ日が将来、到来することを期待してよかろう。

ついでながら、R3は癌に効くばかりではなく、アルツハイマー病(AD)、ハンチントン病(HD)、ルー・ゲーリッグ病(ALS)などの神経変性疾患にも治療効果があるらしい。例えば、2005年に米国のロングアイランド(ユダヤ)医科研のピーター・デービスのグループは、R3やその誘導体「TMS」(スチルベン骨格の4つの水酸基が全てメチル化した、いわゆるMR4)がADの病因であるベータ・アミロイド(BA)ペプチドの分解を促進することを報告している。

抗癌剤や認知症などの神経疾患の治療薬としてばかりではなく、「長寿の薬」としても、最近R3が注目され、NHKなどのメディアによって、数年前からもてはやされ始めている。それには一体どんな科学的な裏付け(根拠)があるのだろうか? 前述したが、PI3Kやその下流にあるPAKやAKTは発癌キナーゼであるばかりではなく、(長寿に必須な蛋白質「FOXO」をリン酸化、その転写機能を遮断することによって)寿命を縮める機能をもっている。従って、これらのキナーゼを抑制するR3は当然のことながら、健康長寿に寄与する。実は、それ以外に少なくとも2種類の経路を介して、R3は長寿に貢献するといわれている。その1つは、逆にFOXOを活性化するキナーゼ経路「LKB1-A-MPK」をR3が活性化するためである。もう一つの経路は、別の哺乳類長寿遺伝子産物「サーチュイン」を活性化するというルートである。

豪州出身、ハーバード大学医学部病理学のデビッド・シンクレアの研究室により、2003年になって、なんとR3が酵母に存在する長寿遺伝子産物である「サーチュイン」という酵素を活性化することが明らかにされた。この酵素はNAD依存性のHDAC(ヒストン脱アセチラーゼ)の一種であり、抗癌蛋白であるp53などの脱アセチル化に関与する。p53のアセチル化は、その抗癌作用、例えば細胞増殖抑制作用(や細胞死促進作用)を抑えるので、サーチュインあるいはそれを活性化するR3は、p53の活性化を介して、細胞増殖を抑え、酵母やショウジョウバエや線虫の寿命を延ばす働きをもつ。さて、ヒトを含めて哺乳類にも、サーチュインに相当する長寿遺伝子(サーチュイン)が存在することがわかっている。サーチュインもR3やカロリー制限(CR)によって活性化され、マウスなどの哺乳類の寿命を有意に延長する機能をもつことが証明されている。

しかしながら、オランダの研究グループからの2004年の報告によれば、哺乳類では、サーチュインの主な標的は(アセチル化された)転写蛋白FOXO4で、線虫中で長寿に関与しているFOXOに相当し、R3によって脱アセチル化されると、その転写機能が促進される。ただし、最近になって、「サーチュインはR3の直接標的ではない」と異論を唱える研究グループがいくつか出てきた。更に、我々自身の研究によれば、**R3はPAK自身を直接に阻害**することが判明した。

なお、商業的には（赤ブドウよりずっと安価な）日本原産の雑草「虎杖」（いたどり、コジョウ、スカンボ）のエキスが最近、R 3の主な原料になっているそうである。赤ブドウのうちで、R 3含量が最も高いのは、米国南東部原産の「マスカディン」と呼ばれる赤黒い品種（写真 47）で、このブドウからできる「マスカディン」ワインには、リットル当たり、R 3が14ー40 mg も含まれている。

47. 米国南東部原産「マスカディン」



パッションフルーツの種子

パッションフルーツ（果物時計草）の実には種が沢山入っているが、あの種には美白作用があるそうだ。数年前の森永製菓（横浜）による研究報告によれば、美白作用を示す主成分は「ピシアタノル」と呼ばれる。ピシアタノルは（前述したが）「レスベラトロール」が胃腸や肝臓で酸化されて生じる天然PAK遮断剤の一種である。

実は最近、大阪に住む友人（理系の才女）からメールをもらい、最近購入した「石垣島」産の香りの良い化粧クリームの中に、（前述した）ゲットウ（月桃）やローズマリーの葉エキスばかりではなく、パッションフルーツの種子由来のエキスも含まれているから、美白効果が期待できるという、いわゆる「効能書き」が入っていたが本当か？ という問い合わせがあった。それに答えて、実際に文献調査した末、それが事実であることが判明した。

桑の葉由来のR 4（オキシレスベラトロール）

絹糸（フィブロイン）の原料である繭をせっせと作る蚕の餌（主食）である白桑（Morus alba）の葉には、抗炎症作用があることが古来知られており、例えば喘息を治療する漢方薬としても使用されているそうだ。さて、ごく最近になって、台北にある台湾科学アカデミーの研究グループが桑の葉に含れる抗炎症成分の同定に成功した。驚くなかれ、

それはレスベラトロール (R 3) の誘導体だった。オキシレスベラトロール (R 4) と呼ばれ、ピシアタノルと同様、4 個の水酸基を持ち、抗炎症作用も R 3 より強い (両誘導体 R 4 の違いは、4 番目の水酸基の位置にある)。もちろん、PAK を遮断し、AMPK を活性化することもわかった。

実は、私が突然、桑や蚕に興味をもち始めた切っ掛けは、私の大学時代の後輩で、東大薬学部の関水久教授が蚕の研究をしている内に最近、面白い発見をしたという話を聞いたからだ。彼はマウスの代わりに (経費の余りかからない) 蚕の幼虫を実験材料に使って、新しい治療薬のスクリーニング (発掘) をしている。実は2年ほど前、上海にある中国科学アカデミーの研究グループが、蚕の幼虫のフィブロイン分泌腺に発癌性のRAS遺伝子を過剰発現すると、蚕の食欲が20%ほど増し、フィブロインの合成が60%も増加し、大きな繭を作るようになるという、地元の養蚕業者たちを喜ばせる発見をした。関水教授はその発見にヒントを得て、蚕の体全体に発癌性のRAS遺伝子を過剰発現させると、幼虫が死亡することを発見した。ところが、この「RAS蚕」をRASとPAKの共通標的であるキナーゼ「RAF」を直接阻害する (バイエル市販の) 薬剤「ソラフェニブ」で処理すると、蚕が死ななくなる！ つまり、桑の葉やプロポリスなどのPAK/RAF遮断ハーブ類は「RAS」蚕の寿命を延ばすことができる。後述するが、RAS-PI3K-PAKシグナル伝達経路は少なくとも線虫では、寿命を短縮している。従って、蚕でも同様の短命効果を示すが、その要因の一つがPAKのすぐ下流にあるRAFであることが判明したわけである。言い換えれば、「RAS」蚕を実験材料に使って、(線虫と同様) 安価かつ敏速にPAK/RAF遮断剤をスクリーニングすることができる。

蚕の場合は、桑の葉を食べ続ければ、PAKを遮断するR4のお蔭で、健康長寿を楽しむことができるが、(4回目の脱皮を終える頃) 蚕は食欲を失 (断食) し、繭作りに専念し始め、蛹になって休眠した後、羽化して成虫 (蛾) になり、交尾して (メスは) 産卵を始める。成虫の生存期間は、メスの場合は3日前後 (オスの場合は8日前後) である。さて、卵が孵化するのは、産卵後11日目である。従って、蚕の両親は子供たちの顔を見ずに死亡する運命にある。。。口吻が退化しているため、オスもメスも何も食べずに一生を おえる。その (断食) 寿命はおおよそ1週間! 卵から寿命がつきるまで、カイコの一生は約 2ヶ月 (線虫の約4倍!)。

「ブドウ療法」と共に「断食療法」の併用を唱えるブランド女史のこのユニークな原書「The Grape Cure」が欧米で出版されて以来、既に85年以上になるが、不思議にも日本読者向けの邦訳がまだ出版されていない。一体なぜだろうか？ もし邦訳に「**なぜ赤ブドウや節食 (カロリー制限) が癌に効くか、長生きに寄与するか**」という科学的な根拠を詳しく解説すれば、この「一見素朴に見える」古典に信憑性が備わって、読者の関心を引き起こす (引き寄せる) ことができるかもしれない。。。

48. ブルーベリー

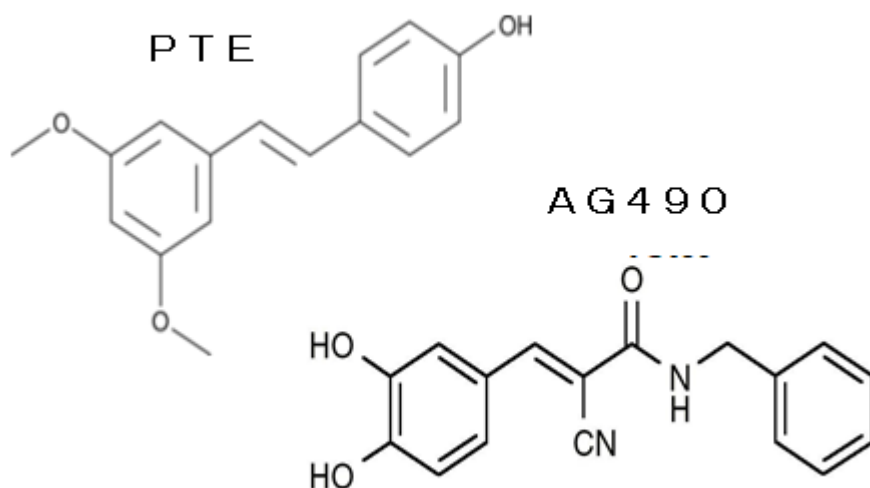


4. 15. ブルーベリーと大黃

ブルーベリー（写真 48）は、ツツジ科スノキ属に分類される北米原産の落葉低木果樹である。春に白色の釣鐘状の花を咲かせ、開花後（真夏）に直径 1 cm 前後の青紫色の果実が実る。ジャムにして、ヨーグルトと混ぜて、健康食品として食するのが一般化している。さて、ブルーベリーの果実エキス中に含まれる健康促進作用のあるポリフェノール主成分はアントシアニンとプテロスチルベン（PTE）といわれている。

2006年に米国ボルチモアにあるNIA（国立老化研究所）のキャスリン・ウォルコウ博士のグループが、ブルーベリー・エキスで、線虫の寿命を延ばすことに成功した。さて、その翌年に、米国オハイオ州のトレド大学の（ロシア出身の）マリア・ディアコノバ博士の研究室により、PAKがJAK2と呼ばれるチロシンキナーゼによって、直接活性化されることが明らかにされた。JAK2の直接阻害剤として、1996年頃にイスラエルのヘブライ大学で開発されたAG490という合成化合物（図 36）が知られている。

Fig. 36. プテロスチルベン (PTE)



プテロスチルベン (PTE)

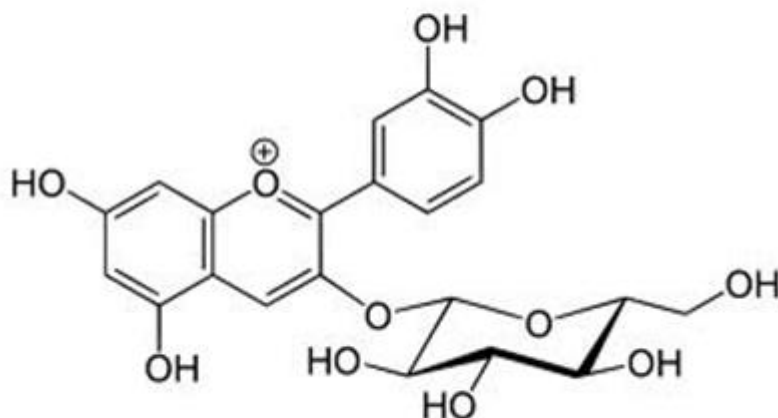
さらに、2013年の正月明けに、中国の研究グループによって、ブルーベリー・エキスのプテロスチルベン (PTE) がチロシンキナーゼ (JAK2) を直接阻害することによって、PAKを遮断すると共に、大腸癌や骨髄肉腫細胞の増殖を抑えることが発見された。PTEは、前述したレスベラトロール (R3) の誘導体で、3位と5位の水酸基がメチル化されている (図 36) ため、R3より腸内からの吸収が速やかであることが知られている。面白いことには、天然物プテロスチルベン (PTE) の化学構造が (JAK2を直接阻害する) 合成薬品 “AG490” のそれと良く類似している。前述したが、我々の研究結果によれば、PAK遮断剤は線虫の寿命を延ばす働きがある。いいかえれば、ブルーベリーの延命効果は、PAK遮断剤であるPTEとアントシアニンによる相乗効果である可能性が高い。さらに、2012年に、米国オハイオ州にあるケース・ウェスタン・リザーブ大学のゲンマ・カサデサス博士のグループによって、動物実験で、PTEがアルツハイマー病(認知症)などの進行を抑えることが示めされた。従って、ブルーベリー・エキスが抗癌作用を発揮するばかりではなく、加齢 (老化) 現象をも遅らすことは明らかである。

シアニジン-3 グルコシド (C3G)

青や紫色の穀物、野菜や果物類 (例えば、黒豆、黒米、ブルーベリー、紫トウモロコシ、紫サツマイモなど) に多く含んでいるアントシアニン系の色素、例えばシアニジン-3 グルコシド (C3G, 図 37) は、直接「FYN」と呼ばれるチロシンキナーゼを阻害することによって、その下流にあるPAKを遮断することが最近明らかになった。事実、最近の中国の研究グループの報告によれば、PAK依存性の卵巣癌 (マウスに移植) の増殖を、C3G (5 mg/kg、週3回投与) により、抑制しうることが実証されている。更に、C3Gには抗癌キナーゼである「AMPK」を活性化することによって、グルコースの輸

送に必要なGLUT-4を活性化する機能もある。従って、種々の固形癌の増殖を抑えるばかりではなく、糖尿病（タイプ2）や肥満症の治療にも役立つはずである。

Fig. 37. シアニジン-3 グルコシド (C3G)



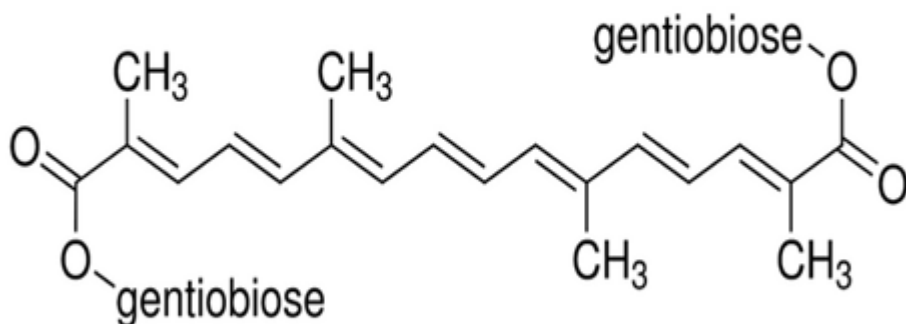
ルバーブ(大黄)

ルバーブはタデ科の植物であり、原産はシベリアだそうだが、今日では、世界中の温帯・寒帯地方で、野菜及び薬草(大黄)として広く栽培されている。その赤っぽい根茎には、スチルベン的一种で、(桑の実由来のオキシレスベラトロールと同様) 4個の水酸基を持つ“ラポンチゲニン”が多く含まれ、生薬源として様々な用途に使用されている。抗癌作用、抗炎症作用、抗血液凝集作用、美白作用などがあることが知られており、PAKを何らかの形で遮断していることが予想されていた。ごく最近になって、韓国ソウルにあるキューンヒ大学グループによって、ラポンチゲニンが PI3K を阻害することによって、PAKを遮断し、乳癌の転移を抑えることが明らかにされた。

4. 16. カロチノイド類

カロチノイド類で「クロセチン」と呼ばれる赤い色素が、衣服（東南アジア仏教徒の僧衣）の染料あるいは食品（例えば、インドのサフラン米）の着色に古来から広く使用されている。明らかに人畜無害の物質である。クロセチンは通常、「ゲンチオビオース」と呼ばれる2糖類とエステル結合して、**水溶性の配糖体（クロシン, 図 38）**として、サフランの花の赤い柱頭（めしべ）やクチナシの果実（写真 47）の中に豊富に存在する。クチナシの乾燥果実1kg から 約 5g のクロセチンが抽出されるそうである。さて、クチナシの実（生薬名：サンシシ）やサフランのめしべエキ스는古来から、着色料ばかりではなく、漢方薬として、抗炎症や血圧低下などの目的にも使用されている。前述したが、胃潰瘍などの炎症にはPAKが必須である。従って、ひよっとすると「クロセチン」がPAKを遮断している可能性がある。

Fig. 38. クロセティン配糖体(クロシン)



そこで、まず PAKが100%必須である膵臓癌の増殖に対する「クロセチン」の作用について、誰かテストしているかどうかを文献調査してみた。あった！ 驚くなかれ、2009年に米国中西部にあるカンザス大学医学部の研究グループが、「クロセチン」（毎日 4 mg/kg）をマウスに経口投与することによって、ヒト由来の移植膵臓癌の増殖をピタリと抑えるばかりではなく、一か月以内に癌を萎縮させ、サイズを当初の50%以下にすることを実証していた。従って、殆んど100% 近い確率で、このカロチノイドは PAK遮断剤であると結論しうる。

しかし、駄目押しに、それを証明する実験が既にやられているかどうかを、更に文献調査してみた。果たせるかな、あった！ 偶然にも全く同じ年に、米国ボストンにあるハーバード大学の付属病院 (MGH) のグループによって、このカロチノイドがPAKを遮断することを確かめられてあった。最近、心臓肥大症にもPAKが必須であることが明らかになった。このMGHグループは、このカロチノイド処理により、マウスの心臓肥大症が抑制されることを実証している。従って、「クロセチン」自身、あるいはそれを豊富に含むサフランの花やクチナシの実は、「抗腫瘍」や「抗炎症」などという目的ばかりではなく、「健康長寿」にも役立つことは極めて自明であろう。

さて、赤い色の海洋生物、例えば北極エビ、微小のプランクトン(紅藻)、筋子、紅鮭などに含まれている真っ赤な色素 (アスタキサンチン) もカロチノイド類に属する。面白いことには、2011年に大東文化大学の梁瀬澄乃博士は、このアスタキサンチン (AX) が線虫の寿命を延ばすことを発見した。そのメカニズムは (PAK遮断剤と同様) 転写蛋白「FOXO」を介していることも明らかになった。従って、食品の着色に使用されているこの海洋カロチノイドもクロセチンと同様、PAK遮断色素である可能性が非常に高い (2013年になって、それを実証する論文が発表された!)。実は、AXの延命効果に関する論文を読んで、彼女にPAK欠損株の寿命を測定する共同研究を申し出たわけである。因みに、箱根大学駅伝やマラソンのコーチで有名な順天堂大学の沢木啓佑博士によれば、AXを毎日6mg づつ摂取すると、運動による疲労も軽減する (つまり「スタミナ」

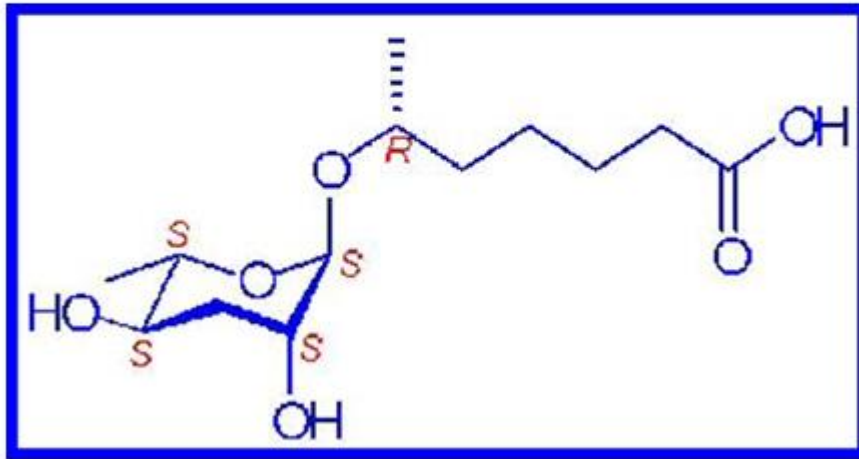
がつく) そうである。amazon.co.jp によれば、例えば、大塚製薬のAXは30錠入りが約1500円で入手できる。一錠当たり 6mg のAXを含み、毎食一錠ずつ飲んでも、毎日150円しかかからない。往年の長距離水泳チャンピオン、「稲妻の海藻」という異名をもっていたマレー・ローズのスタミナの秘密は、ひょっとすると、AXを最も多く含む(「ヘマトコッカス」と呼ばれる)紅藻だったのではなかろうか。。。この藻は平時は緑色であるが、紫外線や地球温暖化などのストレスを受けると、AXを体内に大量生産して赤色に変わる。つまり、AXは動物界でストレス防止機能を果たす「熱ショックタンパク質」のような働きをしている。だから、AXを摂取すると健康長寿になるのであろう。

さて、サフランの高級品(大分県竹田市産)は25g 当たり15,000 円もするそう。生薬としてはやや高価である! サフランのクロシン含量が世界最高(乾燥重量の15%)であるからだ。(体重60 kgの)成人が毎日 4 mg/kg のクロセチンを経口するためには、クロシン(分子量がクロセチンの3倍)を700 mg, つまり「高級サフラン」を少なくとも4.5 g 経口摂取する必要がある。従って、毎日の薬代が最低 3千円近くかかる計算になる。結局、(日本国内では)プロポリス「Bio 30」の方がずっと安上がりだ! もっとも、メルボルンではレバノン産サフラン2 g が200円以下で入手できるから、一日のサフラン茶代が400円前後で済むが。。。さて、安いクチナシの実(生薬名: サンシシ)なら、(日本国内で)100g 当たり 300円。そこに通常500mg のクロセチンが含まれるから、クチナシの実なら、(癌などの難病治療のための)毎日の薬代/茶代が150円程度で済む。「Bio 30」と良い勝負だ!

4. 17. 線虫由来の忍耐ホルモン(ダウモン)

線虫は発生の過程で、食物の欠乏や乾燥、高熱など周囲の環境条件が悪化すると、一種の忍耐ホルモンが体中に分泌され、ストレス耐性の幼虫に変態する。この変態現象は、細胞性粘菌の植物化に類似している。2005年に、韓国ソウルのヨンセイ大学の有機化学者、マンキル・ジュング教授のグループがこの忍耐ホルモン(ダウモンと呼ばれる比較的に水溶性の糖脂質、 39)の化学構造を決定し、その化学合成にも成功した。2009年には、同じグループにより、ダウモン誘導体が合成され、強い抗癌性($IC_{50}=20\text{ nM}$)があることが示された。さらに、最近になって、同じグループにより、このホルモン(体重1 kg 当たり 2 mg)を毎日経口させると、(PAK遺伝子の欠損と同様)マウスの寿命が50%ほど伸びるばかりではなく、炎症を抑えることをも実証した。従って、このホルモンがPAKを遮断する可能性が極めて高く、我々はヒト由来の膵臓癌や肺癌細胞などを使って、それを近く実証する実験を計画している。さて、最近気づいたのであるが、ダウモンには $COOH$ 基があるので、そのままでは、細胞透過性が極めて悪い可能性がある。従って、クリック化学で、トリアゾル環エステルにすると、より効果的な薬剤になりうる。

39. 線虫由来の糖脂質“ダウモン”



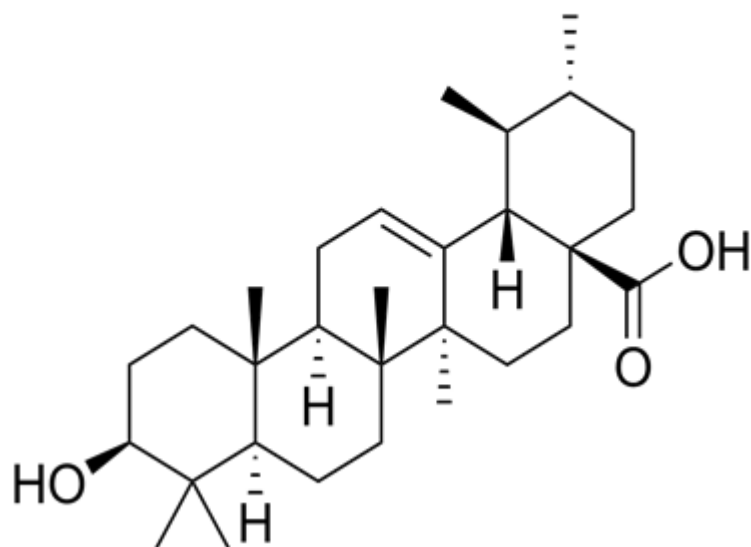
4. 18. ローズマリー葉 由来の「ウルソール酸」

カルボン酸基をもった(酸性の)トリテルペン「ウルソール酸」(図 40) はローズマリーやびわの葉からアルコール抽出され、水を加えると結晶化してくる (水に不溶性の) 化粧品添加剤であるが、十数年前から「ウルソール酸」がPAK遮断剤であることを示唆する研究結果が出つつある。例えば、スイゾウ癌や大腸癌の増殖を抑える作用があるし、認知症にも効くという報告がある。ごく最近、「PAK遮断剤」説を直接に立証するデータが出た。その一つは「ウルソール酸」が (PAKの活性化に必須な)「JAK2」というチロシンキナーゼを抑えるというデータである。もう一つは、この薬剤が抗癌キナーゼ「AMPK」活性化するというデータである。何回か前述したが、AMPK 活性化剤は例外なく「PAK遮断剤」である。更に、「ウルソール酸」はHSP (熱ショック蛋白) を誘導することも、数年前に確認されている。さて、HSP誘導剤=PAK遮断剤という等式についても前述した。従って、「ウルソール酸」も「PAK遮断剤」の一つであることが確立したわけである。

さて、この薬剤はクルクミンやCAPEと同様、水に不溶なので、そのままでは臨床に使用できない。しかしながら、最近、この薬剤をガンマーCD (シクロデキストリン) で包接することによって、(経口に便利な) 水溶化にも成功しているし、また湯浴 (60度以上) で加温液化した白色ワセリン (例えば、100 g) を使ってローズマリーの葉 (例えば、20 g) からこの薬剤を直接 (30分間) 抽出し、軟膏として使用方法も案出されている (化粧品に造詣の深い主婦のアイディア!)。

上記の自家製「ローズマリー」ワセリン軟膏はNF1患者のいわゆる「ブク」(皮膚にできる良性腫瘍)の治療に有効であると信じている。

40.ローズマリー由来のウルソール酸



実は、ウルソール酸に関して、特記すべき事件 (開発研究) が、今から丁度 10 年ほど前 (2013 年) に発生した。インドの国立研究所の有機化学者 (**Bilal Ahmad Bhat etc**) が、極めて画期的な挑戦を試みた。この天然薬剤には、カルボン酸があるので、細胞透過性が悪い。そこで、彼らは、これをエステル化して、しかも水溶性を保つ試みを、クリック化学 (CC) を利用して行なった。この **CC (図 24)** は、2001 年に (最初の) ノーベル化学賞 (光学異性体に関する研究) をもらった MIT 教授、**バリー=シャープレス**の発想に基づく。彼は、この発明で、2022 年に 2 つ目のノーベル化学賞をもらった！

さて、インドの有機化学者は、CC を介して、最終的に、**抗癌作用を 200 倍に飛躍**させるのに成功した！ 反応は極めて簡単で、先ずカルボン酸をアルカイン化した後 2-Azido-anisole を銅触媒下に脱水縮合すると、高い収率で、「**7p**」(**ursolic-1,2,3-triazido ester**) が生成される！ 彼ら自身は、一体何故、この反応によって、抗癌作用が 200 倍に (**IC₅₀= 100 nM**) も飛躍したのか、検討していない。しかし、(薬学者の) 我が輩の目には、殆んど一目了然だった。「**細胞透過性の大幅な飛躍**」である！ 彼らは、その発明に、何故か「特許」の申請すらしていない！ 恐らく、ウルソール酸はステロイド系天然物のため、有機合成が難しいからかもしれない。。。

しかしながら、我が輩は、この論文に魅せられて、他の (有機合成が容易な) カルボン酸を持つ **PAK 遮断剤** (例えば、コーヒー酸や鎮痛剤「**ケトロラック**」等) の細胞透過性の「更なる飛躍」に挑戦し、(2016 年頃に) 400 倍、500 倍 (ギネス記録！) に、各々飛躍させるのに、見事に成功し、勿論、米国特許を確保した (詳しくは、5 章を参照)！ 従って、発明者 (我が友人 **バリー**) ばかりではなく、このインドの研究グループにも大いに感謝している。。。

4.19. 紫根由来のナフトキノン「シコニン」

漢方薬に「紫根」と呼ばれる赤い根茎がある。抗癌作用や抗炎症作用があることが古くから知られている。その主要有効成分はナフトキノン誘導体である「シコニン」と呼ばれる天然色素である。私の記憶が正しければ、1977年に東大薬学部生薬学教室の三川 潮教授らによって、紫根からシコニンが初めて単離され、これに抗癌作用があることがつきとめられた。その後、この成分が HIV（エイズ）感染の治療や肌の美白（メラニン色素の合成抑制）にも有効であることが明らかにされた。

さて、富山大学（医学/薬学）の近藤 隆 教授のグループによれば、この色素（100 nM）に例のHSP（熱ショック蛋白）誘導作用もあることが、10年前にわかった。得意の「水平思考」に照らしてみると、「シコニン」もPAK遮断剤である可能性がかなり濃厚になった。そこで、この色素の薬理作用を分子レベルで更に詳しく文献調査してみた。驚くなかれ、シコニンは（ブルーベリー由来のPTEと同様）PAKの活性化に必須なチロシンキナーゼ「JAK2」を抑制することによって、PAK-p65（NFκB）-VEGF シグナル経路を遮断し、血管新生や炎症を抑えていることが判明した。最近ではバイオテクノロジーにより大量生産されて「口紅」などにも用いられている。理論的には、紫根エキスを含む軟膏（紫雲膏）は、NF1のいわゆる「ブク」にも効くはずである。

紫雲膏を開発したのは江戸時代の名医「華岡青洲」であるといわれている。江戸時代末期に（世界で初めて）全身麻酔による外科手術に成功した医師である。漢方と西洋医学を併用した先見の明の高い外科医（和歌山県が輩出した医聖）だった。その生涯の片鱗については、有吉佐和子著「華岡青洲の妻」（新潮社）で知ることができよう。

Fig. 41. Alpha-Pinene



4.20. 「森林浴」のご利益 (薬理作用) : PAK 遮断剤!

針葉樹 (松杉など) 由来の”揮発性”アルカロイド (アルファ-ピネン)

いわゆる「森林浴」で主に活躍する「揮発性のアルカロイド」(ピネン、[図 41](#)) のご利益 (薬理作用) を科学的に探ってみると、先ず抗炎症作用、抗凝血作用、鎮静作用などが出てきた。さて、極めて興味深いのは、(筑波大学の研究グループによれば)、線虫にこれを吸引させると、夏バテ (35 度で 4 時間、処理されて「麻痺」) した虫が、再び動き出すことである！ つまり、「熱ショック蛋白」遺伝子の発現が誘導されていることを示唆する。長寿 (転写) 蛋白「FOXO」が核内に移行していることも観察されている。これは、ピネンが PAK を遮断していることを強く示唆している。

最後に「駄目押しの証拠」が見つかった！ 2020 年に、台湾の研究グループが、ピネンに MITF 遺伝子発現を抑え「美白」(メラニン色素合成を抑制する) 作用があることが証明された。つまり、ピネンは (揮発性の) PAK 遮断剤なのである！ 従って、癌や NF、認知症などの脳内疾患にも、有効であるはず！ ただし、ピネンは揮発性なので、“効き目は速いが、持続性に欠ける”。従って、癌や認知症などの治療には、「揮発しない」誘導体が望ましい！

我が輩の自宅の庭には、松や杉などはないが、“Peppercorn Tree” (原産は南米ペルー、[写真 49](#)) が一本生えている。実は、メルボルン市内の電車の駅前や学校内の至る所に生えている豪州独特の樹木で、葉っぱは針葉であるが、赤い小さな実 (Pink Peppercorn と呼ばれているが、実は「ベリー」の仲間) が鈴なりになる。小枝を切ると、白い樹液と共に、松脂に似た揮発性の「ピネン」の香りが鼻を刺激する。これが我々の「森林浴」である。ピネンは確実に「COVID 避け」になる！



4.21. 乳酸菌 由来の「酪酸」 など

ごく最近 (2021 年に) 発表された、台湾 (国立中央大学) の研究グループによる論文によれば、乳酸菌は乳酸以外に、ブチル酸 (酪酸) を産生し、**HDAC (ヒストン脱アセチラーゼ)** を抑制することによって、その下流にある **"PAK"** を遮断し、**COVID** の肺炎症状を静める！ 従って、この乳酸菌で発酵した乳製品 (例えば、「ウイグル」チーズ や「カルピス」など) は、市販の HDAC 阻害剤 「FK228」 (商標: Istodax) と同様、癌、様々な炎症、その他多くの PAK 依存性の難病の治療に役立つばかりではなく、最終的には、健康長寿に役立つ！ 驚くなかれ、2005 年に中国の研究グループによって、**HDAC 遮断剤であるブチル酸や TSA (Trichostatin A) 処理によって、少なくともショウジョウバエが 3 割近く長生きすることが証明されていた！**

蛇足になるが、FK228 は血管脳関門 (BBB) を通過しないので、NF などの脳腫瘍には効かないが、酪酸は **BBB** を通過し得るので、脳内の疾患にも有効なはず。。。酪酸は、主に "バター" (ラテン語で「酪」の意) 中の脂肪酸の分解過程で合成される。

2016 年に、中国 (浙江大学) の研究グループによれば、「Xinjiang」 (新疆ウイグル) の伝統的な (4 千年の歴史を誇る) チーズ作りに使用する数種の乳酸菌を線虫に餌として与えると、大腸菌を与えた場合に比べて、最大 4 割も平均寿命を延ばすことが判明した！ 我々は、2007 年ごろに、線虫の PAK 遺伝子を欠損させると、平均寿命が 6 割も延びることを発見した。従って、これらの乳酸菌種/株が何らかの方法で、線虫の PAK を遮断している可能性が高い。。。詳しくは、<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27487805/>

言い換えれば、我々の腸内大腸菌を (何らかの方法で) 乳酸菌に置換すれば、相当「長生き」出来る可能性大！

更に、台湾 (中国医薬大学) の研究グループの研究論文 (2021 年) によれば、「チバイ」と呼ばれる漢方を乳酸菌 (*Lactobacillus rhamnosus*) で発酵したエキスにも、美白 (=PAK 遮断) 作用があることが判明した！ この乳酸菌は、「新疆ウイグル」チーズ作りに使用される菌株で、線虫の寿命を 4 割延長することが既知！
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33314651/>

なお、韓国に古くから伝わる「Doenjang」(テンジャン) と呼ばれる固形の味噌 (Fermented Soy Bean Cake) には、プロポリス同様、美白作用のあるフラボノイドが含まれている。テンジャンが多く生産される淳昌郡 (韓国の西南部) は「長寿の郷」としても知られており、長寿と美白作用との密接な関係が示唆されている。。。

「カルピス」革命: 創業百年後 に 「PAK 遮断作用」 を実証！

「カルピス」と「PAK」の接点は一体何か？
実は、2、3 年前に、「カルピス」に関する大変興味深い論文を見つけた。牛乳中の蛋白の 80% を占める「ガゼイン」 (CS) が乳酸菌によって分解され、19 個のアミノ酸からなるペプチド (CS19, NIPPLTQTPVVPPFLQPE) が蓄積するが、そのペプチドには、記憶や学習能力を上げる効果があることが、臨床テストで証明されたという内容である。カルピス (朝日ビール傘下) と京大農学部との産学共同研究結果だ。

その論文を読んで「ハタ」と閃いたことがある。このペプチドには「プロリン」というア

ミノ酸が豊富であったからだ。実は、もう 20 年以上も昔、病原キナーゼ「PAK」に結合する蛋白「PIX」が発見された。この蛋白が、PAK 分子上の 18 個のアミノ酸からなる(プロリン豊富な)「PAK18」と呼ばれる部分と結合すると、PAK を活性化し、細胞の癌化を引き起こす。さて、PAK18 自身は、細胞膜を通過し得ないが、これに細胞透過ペプチド「WR」を結合させると、癌細胞に入り、PAK と PIX との結合を選択的に阻害することによって、癌化 (癌の増殖) を阻害することを我々は突き止めた。この現象は、癌細胞に特異的で、正常な細胞の増殖には、全く影響を与えなかった。こうして、PAK と PIX の結合が癌化に必須であることが初めて実証されたわけだ。

さて、PAK は癌化ばかりではなく、種々の神経疾患、例えば認知症などに伴う記憶や学習能力の喪失にも関与している。カルピスのペプチド (CS19) と PAK18 とは、両方ともプロリン豊富であり、然も長さ (ペプチド鎖) もほぼ同じ位である。ひょっとして、カルピス中の「CS19」は、PAK18 同様、PAK と PIX の結合を阻害する PAK 遮断剤ではなかろうか？ 病弱がちだった三島海雲 (1878-1974、写真 50) は、酸乳という「モンゴル遊牧民族の知恵」を借りて、自ら開発した "カルピス" を飲み始めてから、健康になり、95 歳以上の健康長寿を全うしたそうである。。。更に動物実験でも、CS19 に寿命延長効果や血圧降下作用などがあることが実証されており、これらの薬効は、プロポリスなどの PAK 遮断剤 と極めて良く類似している。

50 三島海雲 (1878-1974)



決定打 (ホームラン) は、「カルピス」の美白作用、つまりメラニン色素の合成を抑制する作用の発見である。前述したが、2017 年に、我々は沖縄の琉球大学のチームと共同で、「PAK がメラニン色素合成に必須である」ことを発見した。逆に言えば、「美白作用を指標に、PAK 遮断剤を手軽にスクリーニングし得る!」。こうして、2020 年に、星葉

科大学と カルピス (「朝日」ビール傘下) との共同研究により、「カルピス」に美白作用があることが突き止められた！ 美白作用は、主に 2 種類のメカニズムによる。その一つは、メラニン色素を合成する酵素 (Tyrosinase) を直接阻害すること。資生堂などの大手化粧品会社の製造/販売している美白剤は、主に前者に属する。 もう一つは、この酵素の遺伝子発現を抑制すること。 PAK 遮断剤は後者に属する。「カルピス」はこの酵素を直接阻害せずに、遺伝子発現を抑えることから、明らかに「PAK 遮断剤」に属する！

実は、カルピスやスイスチーズなどの製造に使用される乳酸菌 (*Lactobacillus helveticus*) 発酵 による酸乳に、美白 (=PAK 遮断) 作用があることは、中国の研究グループによって、既に 2017 年に報告されていた！
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28598022/>

なお、NF 患者、癌患者、COVID 肺炎患者などには、「カルピス」water を毎日、少なくとも 250 ml (約 100 円!) 飲むことをお勧めしたい。詳しくは、星薬科大学とアサヒビール (Calpis) の "歴史的な" 研究論文の要旨を参照されたし。
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32674403/>

なお、ヤクルトの酸乳「シロタ株」には、流感や癌 など (共に、PAK 依存) を抑える作用があり、PAK 遮断飲料の可能性もあるが、未だ「決定打」(美白作用の実証) に欠けている。。。

4.22. 山椒や花椒エキスの由来 の「GX-50」

実は、前述した (プロポリスを初め) 様々な天然 PAK 遮断物質を同定する以前 (2005 年頃) に、我々は意外な植物 (=香辛料) から、PAK 遮断作用を持つエキスの抽出に成功していた！ 残念ながら、ごく最近になるまで、その有効成分の同定が出来ずにいた。。。 その香辛料は、「鰻の蒲焼き」にかける山椒や四川特産の「麻婆豆腐」の調理に使用する花椒だった！ 両方共、ミカン科のトゲのある植物である。我々は NF2 患者に欠損している NF2 遺伝子産物 (メルリン) が PAK 阻害蛋白であることを発見して間もなく、(脳内に発生する NF2 腫瘍の治療のため) 天然物から、PAK 遮断作用を持つ 物質の同定を開始した。 先ず、我々が見つけたものは、放線菌由来の強力な抗癌剤「FK228」(HDAC を阻害することによって、下流の PAK を遮断する) だったが、極めて残念ながら、「BBB を通過しない」と言われた！ 従って、身近にある別の素材を物色し始めた。。。

私の研究室の相棒 (助手) の一人に、北京大学医学部出身の才女 (女医)、賀 紅がいた。その友人で、矢張り北京から移住してきた女性 (ジー 紅) が隣の研究室にいた。ある日、食堂で雑談をしている内に、麻婆豆腐のことが話題に挙がった。そこで、試しに、彼女から四川特産の花椒 (フア ジャオ) を少しもらって、先ず、(研究室で消毒薬用に使用している) 70% エタノールで、花椒の赤い実を抽出して、抗癌作用と PAK 遮断作用を測定してみた。驚くなかれ、NF2 腫瘍細胞の増殖がピタリと止まった！ それだけではない。正常細胞には全く影響がなかった！ しかも、細胞の PAK 活性を強く阻害した！ ハレルーヤ！ アルコールの代わりに、45 度の温湯でも、同様に抽出可能であることが、間もなく判明した。動物 (マウス) 実験でも、移植したヒト由来の腫瘍細胞の増殖が 50% 以上抑制された。山椒エキスでも試してみたが、花椒に比べると、強さが 5 分の 1 だったが、やはり PAK 遮断作用が検出された。そこで、その情報を NF 患者向けの「NF ジャーナル」に載せると共に、研究論文として、米国の英文医学雑誌「Cancer Biology & Therapy」に投稿した。

ところが、私が所属する癌研のメルボルン支部長から不意に「待った」がかかった！ 所長曰く、たった一回だけの動物実験で、結論を出すのは、“時期早尚”である！ NF 患者を惑わす危険がある！ そこで、論文を一時「ペンディング」にして、2 度目の実験を再開した。しかしながら、(初めから)「注意深く実験」をすれば、実験は一回で十分である、というのが、私の長い研究生活を通して得た確信だった。しかも (特に) 動物実験は (東京農工大出身の) ベテラン獣医によって綿密に実行されたもので、(素人の) 院生による実験ではない！ (素人の)「ずさんな実験」は何回やっても、当てにならない！ そこで、私はこの (18 年間、勤務した) 癌研を辞職する決心をした！ “患者の目線で” 深思に研究をしようとし、いわゆる「象牙の塔」から「離別」することにした。案の状、2 回目の動物実験でも、全く同じ結果が出て、論文は即、編集長の “即断” により、受理された (2005 年末)！ しかしながら、花椒エキスの (“花水”) の研究は、その後、我々自身の手では遂行できなくなった。従って、“花水”の有効 (PAK 遮断) 成分が一体何か、十年近く「謎」のままだった！ それだけではなかった。「研究の推進力」を失った (メルボルン) 支部は、数年後、とうとう閉鎖された！ (前述したが) 間もなく、我々は (2004 年頃から) 通販され始めた NZ 産のプロポリス “Bio 30” に 花水より強い PAK 遮断作用を発見したので、花水プロジェクトをとうとう断念した。

さて、2013 年になって、中国 (上海) の 研究グループによって、“花水”中のポリフェノール「GX-50」 (1 mg/k g 、腹腔注射) が認知症マウスの記憶を回復しうることが確認された。前述したが、認知症の進行にも PAK が必須である。従って、「GX-50」も (抗癌/抗認知症作用を発揮する) PAK 遮断剤である可能性が高い。実際、「GX-50」の化学構造 (N-[2-(3,4-dimethoxyphenyl)ethyl]-3-phenyl-acrylamide) は PAK 遮断剤である CAPE (コーヒー酸 フェネチルエステル) やクルクミンと良く似ている (詳しくは、 23) : プロポリス由来の CAPE の “エステル” 結合が、花水の GX-50 では “アミド” 結合に置換されている。従って、CAPE 同様、GX-50 の化学的な合成も極めて容易であり、かつ安上がりには違いない (2015 年には、GX-50 が “PAK 遮断剤” であることが確認された!)。しかも、CAPE と違って、GX-50 は比較的「水溶性」であるから「腸管からの吸収性」がより高い！ 従って、花椒エキスのプロポリスや乳酸菌 (食品) 同様、脳の難病 (NF/癌、てんかん、認知症など) の予防に役立ち、最終的には「健康長寿」にも貢献するに違いない！

<https://content.iospress.com/articles/journal-of-alzheimers-disease/jad121831>

最後に特筆すべき点は、花水 (GX-50、アミド結合!) はアレルギー症を起こさない！ (前述したが) プロポリスの主成分 CAPE (エステル結合!) には、人口のわずか 1% に過ぎないが、筆者自身を含めて、皮膚アレルギーを起こす。従って、「CAPE アレルギー症」の人々には、花水をぜひお勧めしたい。なお、CAPE がほんの一部の人々にアレルギー症状を起こす原因は、恐らく、そのエステル結合が体内で分解して、コーヒー酸と (「アレルゲン」として知られている) 「フェネチルアルコール」 (揮発性、バラの香り) を生じるからである可能性が高い。



Prof. Aaron Lerner (1920-2007) at Yale:
"Melatonin" と "alpha-MSH" の発見者

4. 23. 松果体ホルモン「メラトニン」

我々の脳内「松果体」由来のホルモン「メラトニン」は今日、「ジェット=ラグ」(時差ボケ)を解消する睡眠薬として、最も良く知られているが、実は、それ以外に様々な薬理作用がある。驚くなかれ、COVIDによる肺炎の治療にも役立つ。その薬理作用のメカニズムを詳しく知らべてみると、最終的には、PAK遮断作用の結果であることが分かる。米国の「メラトニン研究の草分け」であるラッセル=ライター教授が出版した「メラトニン：奇跡のホルモン」(講談社、1995年)によれば、このホルモンは、トリプトファンというアミノ酸からセロトニンを介して、生成されるホルモンで、1953年頃、エール大学医学部皮膚科の医師、アーロン=ラーナー博士によって、「オタマジャクシのメラニン合成を抑える」物質として発見され、「メラ」ニン色素合成を抑えるセロ「トニン」誘導体として、「メラトニン」と命名された。その後の様々な研究から、メラトニンは催眠作用のある物質で、いわゆる「体内時計」(サーカーディアン=クロック)の作用により、日没直後に、メラトニンが脳内に分泌され始め、我々に「睡眠を促す」働きがあることが判明した。しかしながら、美白作用や催眠作用ばかりではなく、免疫能の強化や抗癌作用、抗炎症作用、血圧降下作用など、様々な機能が続々と発見されつつある。メラトニンが「奇跡のホルモン」と呼ばれるようになった由縁は、そこにある。しかし、実は、「奇跡」などではなく、これらの作用は全て、最終的には、「PAKを遮断する」機能に帰結する。

しかしながら、PAKというキナーゼが(我々によって)初めて発見されたのは1977年であり、更に、メラニン色素合成がPAK必須であることが(我々によって)初めて発見されたのは、2015年なので、それまで60年以上、「メラトニンがPAK遮断剤」であることは、不明のままだった！ごく最近(数年前)、メラトニンがいわゆる「免疫チェックポイント」に関与する「PD-L1」遺伝子の発現を抑えることが判明した！PD-L1の発現はPAKの

直ぐ上流にあるチロシン-キナーゼ (JAK) 依存性なので、結果として、PAK も遮断される。

驚くなかれ、1985 年に、イタリア生まれ (登山家でもある) ジョージ=マエストロニ博士は、生後 19 か月 (そろそろ老境で、メラトニン分泌が殆んど止まっている!) マウスに、毎晩、微量のメラトニンを与えると、930 日生き延びたが、メラトニン無しでは、750 日しか生き延びなかった。つまり、メラトニン補充で、20% 以上「長生き」になったことになる! つまり、寝る子は育つ (長生きする) というわけである。逆に言えば、アンフェタミン (ヒロポン) 等の覚醒剤は命を縮める!

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24756377/>



Prof. George Maestroni in Switzerland

大変皮肉な話であるが、日本国内では今日、(「薬事法」によって)「メラトニンの販売も輸入も禁止」されている。武田薬品がメラトニン類似物質 (ロゼレム) を市販し始めた (2010 年) 以来のことである。従って、安価な合成「メラトニン」を入手するためには、わざわざ海外に出かける必要がある。全く理不尽な世の中になった!

ごく最近 (2020 年)、メラトニンに関して、大変興味深いことが中国の研究チームによって発見された。(PD=パーキンソン病の項で) 前述したが、PARKIN とは E3-Ligase の一種で、いわゆる「ミトファージ」(古ぼけたミトコンドリアの分解) に必須なユビキチン化酵素であるが、メラトニンは、PARKIN 遺伝子の発現を高めることによって、PD の発生あるいは進行を抑制することが判明した。つまり、PD や AD (認知症) の特効薬にもなりうる! <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35504358/>

五章：合成 「PAK 遮断剤」

5. 1. 駆虫剤：「イベルメクチン」と「ペンタミジン」

「イベルメクチン」

1979年に発見された放線菌由来のマクロライド系抗生物質「イベルメクチン」(図 42) は、1980年代に、米国の製薬会社「メルク」(ウィリアム=キャンベル 博士を中心とするグループ)と北里研究所 (大村 智所長のグループ)との共同研究によって、腸内に寄生する糞線虫に対する強力な駆除剤として開発された。大村博士とキャンベル博士は、2015年にイベルメクチン開発の功績を評価されて、ノーベル医学賞をもらった。

さて、2007年ごろ豪州メルボルン郊外にあるラ・トローブ大学遺伝学部のグラント夫妻の研究室を訪れた際、夫妻のオフィスの前に、彼らがニュージーランドの農薬関係の企業でやっていた研究のポスターがたまたま貼ってあるのに気づいた。「イベルメクチン」の薬理作用を微小な線虫で調べたものだった。面白いことには、この薬は、線虫の産卵の頻度を著しく低下させる作用があるばかりではなく、消化管のぜん動運動をも低下(平滑筋を弛緩)させるようだ。これらの薬理作用は、なんと(私自身が米国のUMBで見つけたばかりの)PAK遮断剤の薬理作用と全く同じだった。いいかえれば、イベルメクチンはPAK遮断剤である可能性が高い。前述したPAK遮断剤である山椒や花椒エキ스가江戸時代以来、民間駆虫剤として広範に使用されていたのは、単なる偶然ではないかもしれない。。。駄洒落ではないが、ひょっとすると「虫の知らせ」ではないだろうか。



大村 智 所長 (北里研究所)



トルコの首都にあるアンカラ大学獣医学部内科教室が、乳牛を実験動物に選んで、皮膚乳頭腫ができた9頭の乳牛に、「イベルメクチン」を一度だけ皮下注射したところ、3か月

後に8頭の乳牛から皮膚乳頭腫が消滅してしまった、という結果を得た。薬の投与量は体重1 kg 当たりわずか 0.2 mg だった。この量は、腸内の寄生虫(回虫など)を駆除(虫下し)するために、我々人間が通常経口する量(体重50 kg の場合、3錠=9 mg)と同じである。凄いのは、一回の投与だけで、イボがほとんど大部分(9割)消えてしまうということである。日本では「マルホ」から一錠当たり約750円で市販されている(商標: ストロメクトール錠)。従って、一回分2-3千円で、ほとんど根治できることになる。ちなみに、現在の日本では回虫患者は皆無だが、この薬が専ら「かいせん」(ダニが引き起こす皮膚病)の治療薬として、最近使われ始めているようだ。

実は、2019年末以来、中国の武漢を発祥地にした(新型) コロナウイルス (COVID) があっという間に世界中に蔓延して、3年後には、7億人が感染、内1%に当たる患者(700万人)が死亡した。発祥から1-2年後にいわゆる「RNA ワクチン」が市販されるようになったが、ウイルスが絶えず変異を繰り返すので、ワクチンの効果は、次第に低下していった! そこで、ワクチンに代わるべき「新兵器」の開発/発掘が急がれ始めた。

その一環として、一連のPAK遮断剤が注目され始めた。少なくとも、COVIDによる「肺炎がPAK依存性」であるからである。まず、最初に注目されたのは、駆虫剤のイベルメクチンだった。その主な理由は、2020年に入って、豪州メルボルンにあるモナッシュ大学の研究グループにより、イベルメクチンが細胞培養系で、ウイルスの感染を抑えることが報告された! これをきっかけに、我々や北里研究所の大村 智教授らが中心になって、PAK遮断剤である「イベルメクチン」による肺炎対策を、前面に出したキャンペーンを世界的に展開した。

しかし、残念ながら、そのキャンペーンに水をかけたのが、この駆虫剤の販売元である米国メルク社である。メルクはワクチンの代わりに、RNA 依存 RNA polymerase (RNP) 阻害剤を独自に開発して、それを販売せんがために、イベルメクチンの(臨床向け)販売を、急にストップしてしまった! RNP 阻害剤はRNAウイルスの増殖自体を抑えるもので、一般に「ATPの誘導体」であり、種々の副作用(つまり、ATPを基質にする種々のキナーゼやATPase等を阻害する可能性)が予想されるので、余り患者には歓迎されない。。。残念ながら、「悪貨が良貨を駆逐する」という古い諺が、21世紀に入っても再現されつつある。。。

「ペンタミジン」

Cytoskeleton (アクチンやチューブリン) の “post-translational modification” 制御に一連のカルシウム結合蛋白 (CAL 蛋白) が重要な役割を演じている。例えば、我々は1980年代半ばに、細胞粘菌では、ミオシン重鎖の磷酸化がカルシウムとCAM (Calmodulin) によって阻害されることを発見した。Physarum では、アクチンの磷酸化がカルシウムと “Fragmin” (F-actin capping 蛋白) によって阻害された! 更に、「クラミドモナス」と呼ばれる緑藻アメーバの鞭毛は、実はチューブリン (alpha と beta) から形成されているが、染色体の紡錘体と違って、alpha チューブリンが(鞭毛形成中に) アセチル化されることが知られていた。チューブリンのアセチル化もカルシウムによって完全に阻害されることも発見した。その後間もなく、チューブリンに結合するカルシウム結合蛋白 (Calponin) が発見された。恐らく、この蛋白がアセチル化を阻害しているらしい。

興味深いことには、幾つかの CAL 蛋白は発癌蛋白でもある。その一つ「S100B」は抗癌蛋白「p53」に結合して、その機能を抑えることが知られている。そこで、「S100B」の阻害剤から、抗癌剤を捜し出す努力が 10 年ほど前から始まった。その中で、最近注目され始めているのが、85 年ほど昔、駆虫剤として開発され（市販されている）「Pentamidine」と呼ばれる薬剤である。2021 年に、中国の研究グループによって、この薬剤が PAK を抑制する抗癌フォスファターゼ「PTEN」遺伝子の発現を高めることによって、抗癌作用や消炎作用を発揮することが明らかにされた。化学的構造としては、温帯プロポリスの主成分「CAPE」($IC_{50}=10\text{ micro M}$) に似ているが、両端の芳香環の水酸基が Amidine に置換されている。従って、より水溶性かつ細胞透過性も高いと考えられる ($IC_{50} = 1\text{ micro M}$)。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34234416/>

「Pentamidine」は、「イベルメクチン」に比べると、薬効はそれほど強くないが、BBB を通過するので、脳腫瘍やその他の脳疾患（認知症 など）の治療にも役立つはず。

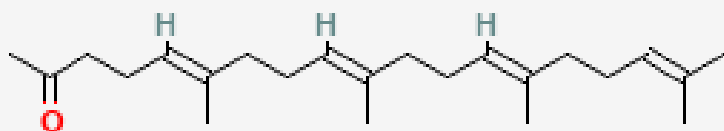


図 43:

「セルベックス」(geranylgeranylacetone, GGG)

5. 2. 胃潰瘍の薬「セルベックス」

ハーブではないが極めて安全かつ安価に市販されている合成 PAK 遮断剤を紹介しよう。30 年以上昔、製薬会社「エーザイ」によって開発された胃潰瘍の特効薬「セルベックス」(化学名: geranylgeranylacetone, 図 43) である。実は、この薬剤が PAK を遮断しているという可能性を閃かせてくれたのは、私の大学時代の後輩である水島 徹君 (慶応大学薬学部教授) が最近出版した「HSP と分子シャペロン」(講談社ブルーバックス) という大変ユニークな単行本である。彼は HSP (熱ショック蛋白) を誘導する一連の薬剤を開発/発掘しつつある。この本の第 4-5 章に、HSP を誘導する薬剤の一例として、セルベックスを挙げている。1996 年に、徳島大学医学部の六反一仁教授の研究室により、この薬剤 (GGA) が HSP を誘導することが初めて発見されたそうである。水島グループは、2011 年になって、この薬剤が認知症の予防/治療に役立つことを動物実験で確かめた。面白いことには、前述したが、認知症も胃潰瘍も PAK が必須である一連の難病であると共に、健康長寿に必須な HSP 遺伝子の発現を PAK が抑制していることが既に我々の手で明らかにされている。従って、私の脳裏にすぐピンと来たのは、この薬剤は、もしかして PAK 遮断剤ではないかというアイデアだった。GGA はイソプレノイドの一種で、PAK の活性化に関与する RAS や RAC/CDC42 の活性化 (C 端のイソプレニル化) を阻害する可能性があった。

事実そうであることが、数年前に東大や阪大の医学部の研究グループによって、確認されており、PAK 依存性の大腸癌や卵巣癌の増殖や転移を、この薬剤が抑制することが実証されていた。更に、ごく最近になって、韓国のグループによって、この薬剤が (PAK 依存性の) メラニン色素合成を抑えることが発見された。更に 2012 年に、広島大学医学部のグループによって、この薬剤が抗癌キナーゼ "AMPK" を活性化することが確認された。前述の PAK 遮断=AMPK 活性化という等式に従って、この薬剤が PAK 遮断剤であることがはっきり証明されたわけである。この合成薬剤の最も特筆すべき魅力は、安全である (副作用がほとんどない) ばかりではなく、極めて安価であることである。胃潰瘍の治療の場合、一日 50 mg カプセルを 3 回、つまり一日の薬価がわずか 30 円前後で済むことである。NZ 産プロポリス「Bio 30」よりもずっと安い！

5-3. グリーベック (CML の特効薬)

この治療薬の開発の背景には、かなり長い歴史がある。まず、1960 年に、米国フィラデルフィアの癌研究者 (ピーター=ノウエル とデビッド=ハンガーフォード) が CML (慢性骨髄性白血病) 患者の白血球の (22 番目の) 染色体が、正常な白血球の染色体に比べて、明らかに短い (つまり、一部欠損している) ことを発見した時点に始まる。そして、この奇妙な染色体を「フィラデルフィア染色体」と名付けた。その後 (1973 年に)、シカゴ大学のジェーン=ローリーが、CML 患者が余分な DNA を 9 番目の染色体にもっていることを発見した。更に詳しく調べてみると、22 番目から欠損した遺伝子が 9 番目の染色体に転移/転座していることが判明した。

その後、この転座により、BCR-ABL という融合発癌遺伝子が形成していることが判明した。この融合遺伝子は、正常な ABL 遺伝子より、異常に活性化され、発癌の原因になっている。その後 (1986 年頃)、ABL 遺伝子産物がチロシン=キナーゼ の一種であることが、デビッド=ボルチモア (MIT 癌研 のノーベル医学受賞者) らによって、発見された。

そこで、この発癌性 "ABL" キナーゼを阻害する薬剤を開発するというプロジェクトが、スイスのバーゼルにある「Novartis」の前身であるチバガイギーの研究所で始まった。このプロジェクトを主導したのが、(1983年にチバガイギーに就職した) **アレックス=マター** 医師 (博士) だった。まず、彼はニック=ライドンという若い生化学者を自分のチームに誘い込んだ。

もう一人、Gleevec の開発に重要な貢献をした医師が米国にいた。ボストンのダナ=ファーマー癌研の **ブライアン=ドルーガー** 医師 (**写真 5**) だった。1988年に、ニックはブライアンに面会して、如何にして、チロシン=キナーゼ (ABL) を阻害する薬剤を開発すべきか、じっくり相談した。丁度その頃、イスラエルの (我が友人である) **アレックス=レヴィツキー** のチームが、EGFR などのチロシン=キナーゼに対する一連の阻害剤を開発し始めた。1990年に、(ETHで博士号を取得した) 新鋭の有機化学者、ユエルグ=ジンマーマンがマターのチームに加わった。そして、ユエルグが合成した化合物を片っ端から、ニックらが ABL キナーゼを (選択的に) 阻害するかどうか、検索し、それに合格した物を、ブライアンが動物実験や臨床実験で薬効を確かめる、という作戦を遂行した。

1992年に、どうやら目的の阻害剤が見つかりつつあった。問題は、水溶性に乏しいことだった。1993年の春、「STI=571」(後に「Gleevec」と改名) という化合物 (**写真 5**、**右図**) が、社内の「医薬品候補」となった！ 丁度その頃、ブライアンは、ボストンからオレゴン大学 (健康科学) の癌センターに転勤し、Gleevec の薬効を動物実験で確かめ始めた。さて、1996年に、**サンドとチバガイギーが合併し、「ノバルチス」製薬** となった。同じ頃、ブライアンは、Gleevec の臨床試験"準備"を開始しつつ、Gleevec に関する研究論文を初めて、ネイチャー (医学) 誌に発表した。

1998年夏に、臨床 (フェーズ I) 試験が開始された。結局、149名の CML 患者が登録された。全員が「インターフェロン療法」に耐性！ 一年後の試験結果は、副作用なし！ 勿論、多くの CML 患者の白血球から、例の「フィラデルフィア染色体」が消えていった ("治療効果がある" という証拠！)。会社は薬剤の増産を開始し、フェーズ II を 1999年5月に始めた。米国の CML 患者数は当時、約 15,000 人。全人口 (3億人の僅か 2万分の 1！ NF2 患者数より多少多い程度)。インターフェロン療法では、半年後に 殆んど全員が死亡したが、Gleevec 療法では、生存率 90% だった！ この結果から、会社は、臨床テスト開始 2 年半後 (2001年2月末) に、FDA へ「新薬申請書」を提出した。何んと 3 カ月後に、「Break-through」 として承認された！

その後、Gleevec には、ABL ばかりではなく、KIT や PDGFR 等のチロシン=キナーゼをも阻害することが判明した。実は、これらの発癌キナーゼの下流には、**発癌キナーゼ「PAK」** が関与する。従って、Gleevec は、間接的に "PAK をも遮断" するので、NF 腫瘍など (全ての固形腫瘍) の治療にも有効であることが判明した。2009年に、ブライアン=ドルーガーは Gleevec の開発 (市販化) に貢献したことを讃えられ、「ラスカー医学賞」をもらい、2013年には、アレックス=マターが「セント=ジョルジー賞」をもらった。

2014年には、中国の研究グループによって、Gleevec に**美白 (メラニン色素合成を阻害する) 作用**があることが報告された。実は、これは驚くべきことではない。というのは、丁度同じ時分に、我々は「メラニン色素合成には PAK が必須」であることを突き止めたからだ。Gleevec は、"PAK 遮断作用" によって、美白作用を発揮する。つまり、(長らく) 常用していると、「フコイダン」同様、「美白」にもなる！

実は、アレックス=マター (82 歳) は、Gleevec の市販に成功後、2004 年頃から、シンガポールの研究所を拠点にして、伝染病の治療薬を開発するプロジェクトを主導しているようである。そこで、来たる 2023 年に、シンガポールを久し振りに訪れ、アレックスから、我々の PAK 遮断剤「15K」の市販化への作戦 (極意!) を (何とか) 伝授してもらおうと計画している。。。

5-4. 「15K」(Ketorolac のエステル誘導体)

「Ketorolac」という鎮痛剤が 1976 年頃にスイスの製薬会社「ロッシェ」により開発され、1989 年から市販され始めた。カルボン酸を持つ分子なので、常識的には、(アスピリン同様) 細胞透過性が悪いことが予想される。さて、この分子は、2 種類の光学異性体 (R 及び S) の 1:1 の混合体である。そして、その鎮痛メカニズムは、その内の「S 体」だけがアスピリンのごとく、痛みの元になる「プロスタグランディン」を生成する「COX-1 及び COX-2」という酵素を直接阻害することが知られていた。さて、ごく最近になって、いわゆる RAS 癌 (例えば、肺癌) 細胞の増殖に、PAK 及びその下流にある COX-2 が必須であることが明らかになった。従って、Ketorolac を抗癌剤として、利用する可能性が出てきた。しかしながら、(前述のごとく) 細胞透過性 ($IC_{50}=13 \text{ micro M}$) を、何とか大幅に飛躍させないと、(常識的には) 抗癌剤としては、余り有効性が期待できない！

2015 年になって、米国のニューメキシコ大学の研究グループが、なんと「R 体」に抗癌作用があることを見つけた。しかも、その標的は「PAK」の直ぐ上流にある「RAC」という G 蛋白ということが判明した。従って、この鎮痛剤は、PAK とその下流の COX を同時に抑えることになる！ さて、問題は、そのカルボン酸である。これをエステル化して、細胞透過性を増進するのは良いが、水溶性を保つ必要するがある。一体如何にしたら、この「一石二鳥」を実現できるだろうか？

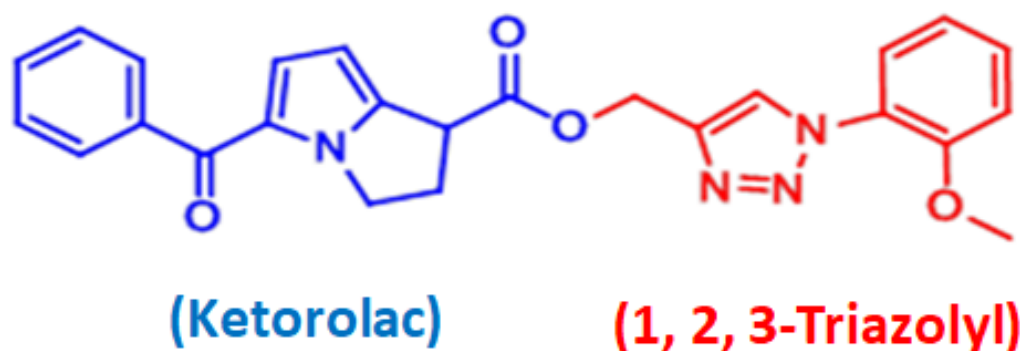
ここで、さっそうと舞台に登場したのが、「CC」(クリック化学) と呼ばれる有機合成法である。この方法は (前述したが)、2001 年にノーベル化学賞をもらった MIT 教授、バリー=シャープレスらの発明した (銅触媒を利用した) 有機反応である (図 24)。彼は、この発明 (2001 年) で、2022 年に 2 度目のノーベル化学賞をもらった！ さて、(前述した如く) 2013 年にインドの有機化学者が、CC を利用して、ウルソール酸という天然 PAK 遮断剤をエステル化により、その抗癌作用を (IC_{50} を 20 micro M から 0.1 micro M に)、つまり「200 倍」増大させることに成功した！ その論文を読んだ瞬間、我が輩は、これこそが「一石二鳥」への道だ、と確信した！

そこで先ず、その昔、共同研究をしたことがある徳島大学の宇都義浩教授 (有機化学者) にメールを送って、この「世紀の挑戦」を開始した。先ず、彼が昔、合成したブラジル産プロポリスの主成分である Artepillin C (ARC) のカルボン酸をアルカイン化した後、2-azido-anisole を銅触媒存在下に、脱水縮合すると、ARC の 1、2、3-Triazolyl ester (15A) が効率良く合成される。実際に合成を担当したのは、宇都研究室の修士の優秀な院生 (高橋君) だった。

さて、琉球大学キャンパス内に臨時に設立した「PAK 研究センター」の (ベトナム出身の) 院生/ポスドク (ビンさん) に、その抗癌作用及び PAK 遮断作用を、比較してもらった。両活性とも、エステル (15A) が ARC の約 100 倍だった！ 実は、この CC 反応によって、合成されるエステルの活性上昇は、カルボン酸を持つ“相棒”に依存する。(例えば) 相棒

がアスピリンの場合は、高々5倍しか上昇しない！ つまり、(正に) 結婚相手のごとく、その“飛躍度”は、全く「相手次第」なのである！ 次に、相手をコーヒ酸に変えてみた。そのエステル体 (15C) の抗癌性は、何んと 400 倍 (しかも CAPE=Cafeic acid phenethyl ester の 40 倍) に急上昇した！ 最後に、Ketorolac のエステル化に挑戦した。そのエステル産物 (15K, 図 44) の抗癌作用 ($IC_{50}=6-24\text{ nM}$) は、元の鎮痛剤の 500 倍を越えた！ 癌細胞によっては、2000 倍にも達した (正に、“ギネス記録”！)。

44. Ketorolac 誘導体「15K」

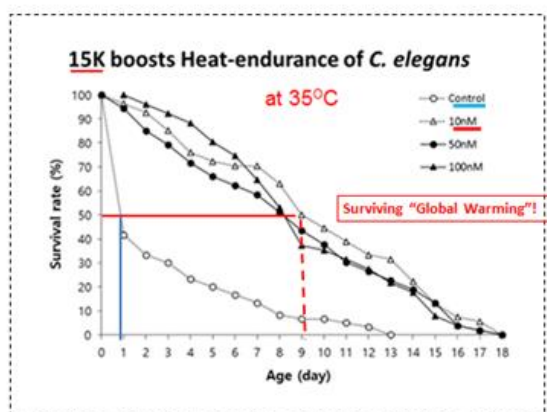


Via “Click Chemistry” (CC)

さて、この「15K」を治療薬として市販するには、先ず「副作用が無い」ことを確認せねばならない。そこで、韓国の線虫の専門家に依頼して、このエステルが寿命を3割ほど延ばすことを確認してもらった。次に、熱耐性をどれだけ高めるかを調べてもらった。この線虫は通常、20度で飼育するが、その場合は、平均寿命が2週間(14日前後)である。しかしながら、35度で飼育すると、1日(24時間以内)に殆んど死亡してしまう！ところが、このエステルを経口した線虫は、少なくとも9日間、生き続けた(図 45)。つまり、9倍も「熱耐性」が増大したことになる。従って、「15K」は、「地球温暖化」に生き残るための「最新兵器」でもある。

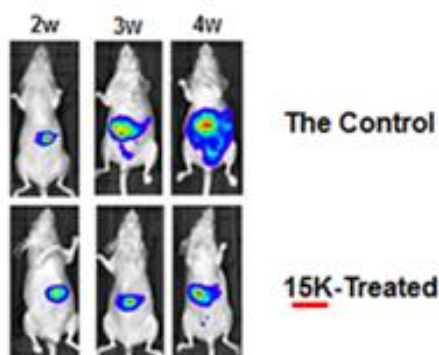
最後に臨床試験(本番)の前に、UAE大学のスイゾウ癌研究の専門家(トム=アドリアン博士、英国人)に依頼して、マウスにスイゾウ癌患者由来の癌細胞を移植後、“15K”(0.1 mg/kg)で処理すると、癌の増殖も転移も、殆んど完全に抑えられた(図 46)。勿論、動物には何の副作用も観察されなかった！という訳で、臨床をいよいよ開始せんとした矢先に、世界中にCOVIDが蔓延したため、3年近く、臨床テストの開始が遅れている。。。

45. 「15K」: 線虫の熱耐性を“9倍”増加!



46. 「15K」: スイゾウ癌の増殖及び転移を抑制

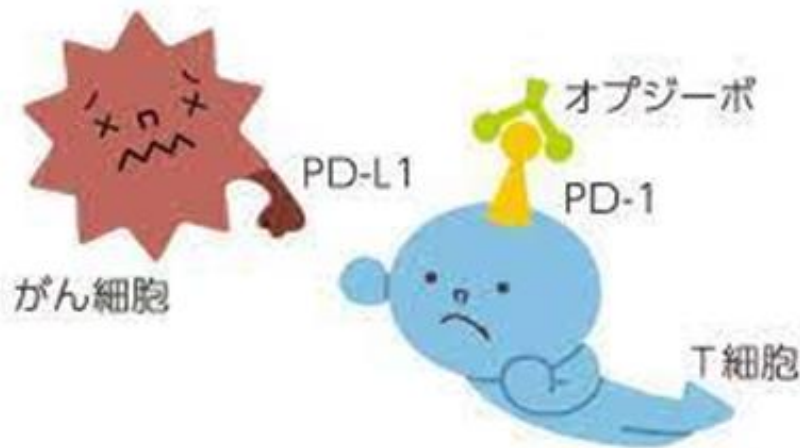
15K (0.1 mg/kg) suppresses both growth and metastasis of (luciferase-expressing) pancreatic cancer xenograft .



Ref: R. Hennig, A. Albawardi, S. Almarzooqi, et al. 1,2,3-Triazolyl Ester of Ketorolac (15K), a Potent PAK1-Blocker, Inhibits Both Growth and Metastasis of Human Pancreatic Cancer Orthotopic Xenografts in Mice. Drug Discov. Ther.; 13: 248-255 (2019).

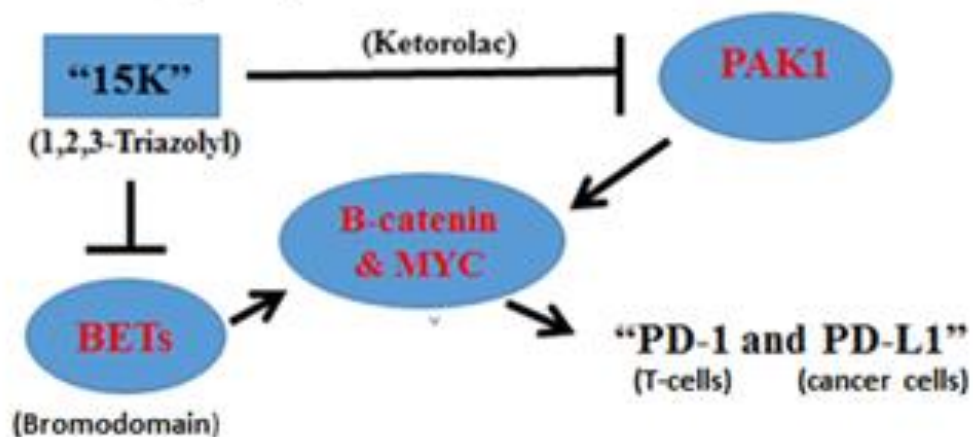
さて、前述のごとく、PAK 遮断剤は一般に、我々の一般的な免疫能を高めるばかりではなく、いわゆる 免疫「チェックポイント」リガンド (PD-L1) 遺伝子の発現を抑えることによって、T-細胞による抗癌免疫機能を高める。極めて、興味深いことには、(PD-L1) 遺伝子は、BET (Bromodomain and extra-terminal domain) と呼ばれる転写蛋白に依存することが解っているが、この BET の機能を抑える化合物の化学構造が、数年前に メルボルンのある製薬会社 (Andrew Wilks ら) によって、明らかにされた。それは、1、2、3-triazol 環を有する化合物である。さて、我々の PAK 遮断剤「15K」は、1、2、3-triazol 環が付加されたために、細胞透過性が 500 倍以上高まったばかりではなく、BET をも阻害することによって、PD-L1 遺伝子の発現を「二重に」阻害する可能性 (図 48) も出てきた!

47. PD-1 対 PD-L1



48. 「15K」による「PD-L1」遺伝子発現を抑える“2つ”の経路

15K: an immune (check-point) therapeutic of cancers suppressing both **PD-1** and **PD-L1** via PAK1 and BETs signalings



5-5. ポマリドマイド (MS の特効薬)

サリドマイド禍の元凶

1950 年後半、西独のアーヘン近郊に (戦後間もなく設立した) ケミー=グリュンター社 (大きな化粧品会社傘下の子会社) が、軍人上がりのハインリッヒ=ムクター博士 (軍医) を中心にして、新しいペプチドを製造する過程で、化学名「フタルイミドグルタルイミド」と称する新化合物を製造し、「サリドマイド」という商標で、市販する計画を立てた。しかし、一体何 (どんな病気) に効果があるか全く未知だったので、動物実験 (マウスから犬まで) を開始したが、全く毒性が無い、という以外には、薬効が直ぐ見つからなかった。にも拘らず、言わば「当てずっぽ」で、先ず「鎮静作用」を調べる目的で、人を対象にした「臨床実験」を開始した。これが“悲劇の始まり”となった！ 最大の汚点は、**妊娠中の女性に対する「副作用」を調べなかったこと**である。しかしながら、臨床試験で、催眠作用が明らかになった！ そこで、1957 年から、いわゆる「睡眠剤」として、ドラッグストアで、大々的に販売されるようになった！ 恐らく、この薬剤には、「メラトニン」の如く、PAK を遮断することによって、睡眠を誘導した可能性が高い。妊娠中の女性たちは、いわゆる「morning sickness」(つわり) の予防あるいは軽減のために、主に経口した。それが、“**奇形誕生**”の主因になった！ こうして、発売から 4 年後の 1961 年に、サリドマイドは「**販売禁止**」になった！

サリドマイドの御利益

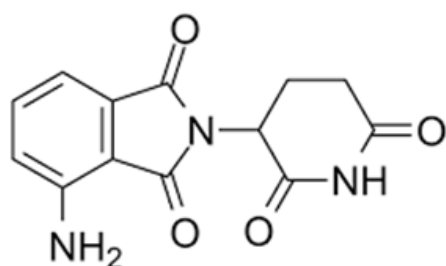
さて、サリドマイドは市場から、瞬く間に姿を消したが、色々な研究者が、研究試薬として、様々な角度から、この薬剤の薬理/生理作用を研究し始めた。イスラエルのヘブライ大学で、教鞭をとっていたユダヤ系のヤコブ=シェスキン医師は、癩病 (ハンセン氏病) の専門家だった。1964 年に、マルセイユ大学病院から、重症の癩病性結節性紅斑点 (重度の炎症/水腫) 患者が搬送されてきた。病人は、痛みのために、何週間も睡眠がとれず、錯乱状態になっていた。普通の鎮静剤は効かなかった。そこで、最後の手段として、市場からは消えたが、未だ病院の倉庫に残っていたサリドマイドを 2 錠飲ませてみた。するとどうだろう、患者は 20 時間こんこんと眠り続けたのち、目覚めると、介護なしに独りで、ベッドから起き上がった！ 更に 2 錠服用させると、痛みは完全になくなり、ただれも治癒し始めていた！ つまり、サリドマイドには、どうやら、強い「**抗炎症作用**」があるらしい！ この奇跡的な結果を踏まえて、WHO が癩病患者を対象にした世界的なサリドマイドの臨床テストが展開し、殆んど大部分の患者が快方に向かった！ こうして、「**悪魔の薬**」が、**癩病患者にとっては「奇跡の薬**」となった。

米国ニューヨーク市内にあるロックフェラー大学の免疫学の専門家、ジラ=カプラン博士は、「マクロファージ」という貪食細胞に注目して、研究を進めていたが、サリドマイドがどうやら、この免疫細胞による炎症を抑えることを確認したばかりではなく、1993 年には、この薬がエイズウイルスの感染をも抑えることを発見した！ ごく最近、この薬が COVID による肺炎の治療にも効果的である、という研究報告が出ている！

奇形を起こさぬ アミノ誘導体 (POM)

1994年にサリドマイドが血管新生を抑えることがハーバード大学病院の研究グループ（フリン=フォークマン教授ら）によって発見されて以来、この薬剤の抗癌作用が調べる臨床試験が開始し、最終的には、自己免疫病であるMS（多発性硬化症）の治療薬として、FDAの許可が下りた。その後（2002年頃に）、Celgeneにより、奇形を起こさぬアミノ誘導体（POM）「ポマリドマイド」（図 49）が開発され、2013年に、MSの特効薬として、FDAの許可が下りた。さて、サリドマイドやその誘導体（POM）の作用メカニズムを調べている内に、その標的が発癌チロシン=キナーゼ（JAK）であることが判明した（2006-2011年頃）。（更に）1-2章で前述したが、発癌キナーゼ「PAK」は、JAKによりリン酸化を受けて、活性化することが、発見されていた。従って、POMは、いわゆる「PAK 遮断剤」の仲間に加えられた。

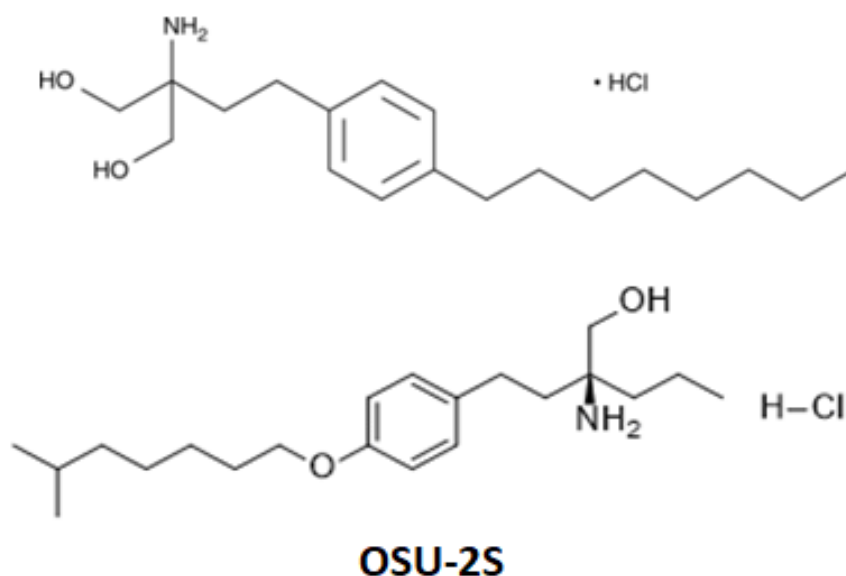
Fig. 49. 「ポマリドマイド」 (POM)



サリドマイド誘導体は PROTAC (スナイパー) !

イベルメクチンが PAK を分解する PROTAC であると、前述したが、2018 年になって、ドイツのボン大学の研究グループ等により、サリドマイドおよびその誘導体（例えば、POM）も、PROTAC の一種であり、JAK に直接結合するばかりではなく、ユビキチン化をする酵素（E3-Ligase）にも結合し、JAK のユビキチン化により、「プロテオゾーム」による分解を誘導することがわかった（図 22）！ こうして、少なくとも、2 種類の PAK/JAK スナイパー（イベルメクチンと POM）が “市販” の治療薬として、登場した！

Fig. 50. 「フィンゴリモド」 (FTY720)
と(免疫を抑制しない)「誘導体」(OSU-2S)



5-6. フィンゴリモド (MSの特効薬)

スイスの製薬会社「ノバルティス」から2010年に「MS」(多発性硬化症) 治療薬として市販された経口薬「フィンゴリモド」(化学名: FTY720、図50) は比較的水溶性のスフィンゴ脂質の誘導体 であるが、PAK遮断剤である。なぜかと言えば、(プロポリス由来のCAPEなどと同様)、チロシナーゼ遺伝子の発現を抑制することによって、メラニン色素の合成を抑え、美白効果を発揮することが、2011年に韓国ソウルの研究グループによって発見されているからである。

しかしながら、フィンゴリモドは美白用には余りお勧めできない。というのは、副(?)作用として、この薬には、**免疫機能を抑える作用**が知られているからだ。通常、PAKを遮断すると、我々の免疫機能が高まるが、この薬剤は 逆に「免疫機能を抑える」ことによって、自己免疫病の一つである「MS」を治療しているからである。

この新薬は元々、1996年に京大の藤多哲朗教授を中心とする産学共同研究グループによって、臓器 移植用に関与(抗生物質“ミリオシン”から半合成)された免疫抑制剤である。藤多教授と台糖、吉富製薬(FTYの名称は三者にちなむ)の共同研究で *Isaria sinclairii* (冬虫夏草菌の一種)に含まれる成分ミリオシン(Myriocin、ISP-1)に免疫抑制効果が見出されたことから、この化合物の構造に基づいて新たに合成され、その後三菱ウェルファーマ(現・田辺三菱製薬)等で開発が行われた。多発性硬化症(MS) 治療薬として、米国では2010年、日本では2011年に発売。商品名はイムセラ®(田辺三菱製薬)、ジレニア®(ノバルティスファーマ)。一日一回、カプセル一錠を経口投与する。2011年11月末の薬価収載では、0.5mgカプセル一錠当たり“8172円”

ついでながら、PAK遮断剤=AMPK活性化剤という方程式は、FTY720に関しても当てはまる。2012年に韓国のグループによって、この薬剤 (週2回、0.04 mg/kg, 腹腔投与) がAMPKを活性化し、マウスの肥満症を抑えることを実証している。

従って、この新薬は将来、自己免疫病の一種であるMSばかりではなく、癌やその他多くのPAK依存性難病 (例えば、NF、癲癇、認知症など) の治療薬として活躍する可能性がある。ただし、FTY720には免疫抑制作用があるので、抗癌剤として使用する場合は、患者の免疫機能を低下させるという副作用を伴う欠点がある。

そこで、オハイオ州立大学の癌研究グループが、2011年に 免疫抑制作用のないFTY720誘導体を開発した。この誘導体「OSU-2S」(図50) はFTY720よりも強い抗癌活性を、いわゆる「RAS癌」(膵臓癌や大腸癌など) に対して示した。驚くなかれ！この研究は 中国系の院生による (博士論文)！ 遠い将来にはFTY720の代わりに、この誘導体が抗 (癌/NF) 剤や美白剤として活躍するかもしれない。

さて、日本酒の好きな女性で美肌を探究している方に耳寄りの話を一つ見つけた。10年前に発表された韓国の化粧品研究グループの論文によれば、酒粕エキ스가メラノサイト (色素細胞) の培養系で、チロシナーゼの産生を抑えることによって、メラニン生合成を抑制するそうである、しかも、実際にこのエキスを人の肌に一週間塗り続けると肌が見違えるほど白くなるそうである。

さて、その美白有効成分であるが、下記のインターネット欄によれば、スフィンゴ脂質の一種であるそうである。前述したが、スフィンゴ脂質類はその化学構造のいかんにより、(FTY720のごとく) PAK阻害剤にもなるし、(白髪を黒髪に変化させる胎盤エキス中のスフィンゴ脂質のごとく) PAK活性化剤にもなる。例えば、1990年代末、米国ボストンにあるハーバード大学附属病院 (MGH) のジョン・バッドウイーの研究グループは、スフィンゴ脂質の一種がPAKを阻害することを報告している。ということは、酒粕の美白スフィンゴ脂質もどうやら、PAK阻害剤であるようだ。従って、(安上がりな)「酒粕風呂」で美白と健康長寿を両方堪能しうることになる。。

<https://sky-f.jp/blog/2019021314160785.html>

5.7. 「アゼリラゴン」 (RAGE 阻害剤)

RAGEとは、炎症に関与する細胞表面受容体 (免疫グロブリンの仲間) であるが、認知症に伴う炎症を抑える目的で、2005年頃、ファイザー社によって、認知症の治療薬として、開発され始めた RAGE 阻害剤「アゼリラゴン」がごく最近 (2023年)、中国の南京漢方薬大学の研究グループによって、実は「PAK 阻害剤」であることが明らかにされた。勿論、炎症はPAK依存性の疾患なので、この発見は決して驚くべきことではない。IC₅₀=5 micro M であるが、2021年に中国の広西大学の研究グループにより開発された 改良型「KC-10」は、IC₅₀=0.2 micro M、25倍 も強力！ (導入された)「Triazole 環」及び側鎖 (クロロベンゼン環) の結合角度を直線化したことが“細胞透過性”を高めている模様 (図51)。

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34763082/>

51. アゼリラゴンの改良型 "KC-10"



更に、付け加えれば、アピゲニンの項で触れたが、1、4-ピペラジン側鎖を（例えば、「KC-10」のクロロベンゼン環に）追加延長すると、更に、その細胞透過性及び水溶性が飛躍する可能性がある。。。

これらの誘導体はBBB を通過しうるので、NF 腫瘍や認知症など、様々な脳内疾患の治療に役立つはず（「アゼリラゴン」の臨床テストはフェーズ III まで進行）！

術語（シグナル伝達因子など）の解説

シグナル（伝達）療法剤:

正常な細胞の機能は、細胞外の多種多様な刺激（情報＝シグナル）を細胞内で敏速に伝達する一連の「シグナル伝達蛋白」からなる経路／回路によって、制御されている。例えば、血糖値（血液中のグルコース濃度）は、インスリンというペプチドホルモンの刺激により活性化される細胞表面のインスリン受容体（チロシンキナーゼの一種）により、その下流にあるグルコース輸送蛋白（GLUT 4）などを介して、制御されている。さて、これらのシグナル伝達蛋白の機能、特に「万能」キナーゼであるPAKの機能が、その上流にある他のシグナル伝達蛋白、例えば「RAS」の突然変異などによって、異常（必要以上に）活性化されると、癌を始め多種多様な難病や疾患をもたらし、最終的には我々の命を縮める結果になる。そこで、病気の予防と治療を目的とする様々なシグナル療法剤が今世紀に入って開発されつつある。薬剤「グリーベック」はその「はしり」（草分け）である。これらの薬剤は、ある特定の（異常に活性化された）シグナル伝達蛋白（特にキナーゼ）、例えばABLやPAKなどの機能を選択的に抑制することによって、その機能を正常化する（正常レベルにもどす）役目を果たす。従って、（従来の化学療法剤と違って）正常な細胞の機能には、何ら悪影響を及ぼさないという大きな利点がある。詳しくは、拙書「癌との闘い: シグナル療法と遺伝子療法」（共立出版、2001年）を参照されたし。

G 蛋白:

GTPase (GTP分解酵素) と呼ばれる。GTPを加水分解して、GDPに変換する機能をもつからである。シグナル伝達蛋白の一種で、GTPと結合すると活性化され、下流にある標的を更に活性化する機能を持つ。例えば、「RAC」と呼ばれるG 蛋白は、GTPと結合すると、PAKに結合して、このキナーゼを活性化する。

キナーゼ:

蛋白質あるいは脂質を磷酸化する酵素の総称。蛋白質が基質の場合は、水酸基を持つ3種類のアミノ酸、セリン、スレオニンおよびチロシンのみを磷酸化する。基質 (磷酸基の供給源) はATPであり、その末端の磷酸基を蛋白質や脂質の水酸基に転移させる。磷酸化された蛋白質(あるいは脂質) は負の電荷を得て、その機能が活性化されたり、その機能が阻害されたりする。

転写蛋白:

転写とは、RNAポリメラーゼによって遺伝子DNA を mRNA (メッセンジャーRNA) にコピーすること。このmRNAが鋳型になって、蛋白質が合成される。転写蛋白とは核内にあり、遺伝子の発現を制御するために、DNAのプロモーター部位に特異的に結合し、転写を促進 (場合によっては抑制) する機能を持つ。例えば、MITFはチロシナーゼ遺伝子のプロモーター部分に結合して、チロシナーゼ mRNAを転写する反応を誘導する。

キナーゼ「TOR」:

Target of Rapamycin の略称。免疫抑制剤「ラパマイシン」によって直接阻害される発癌性キナーゼ。R6キナーゼ (R6K) を磷酸化して、リボゾームの蛋白合成能を高める働きを持つ。

「Raptor」:

キナーゼ「TOR」と直接結合し、その活性化に必須であることが、2002年に神戸大学の米澤一仁教授の研究室によって、明らかにされた。さらに「Raptor」遺伝子の発現が、(PAKで遮断される) 抗癌蛋白「FOXO」によって抑制されることが、線虫やマウスの実験で明らかにされた。言い換えれば、「Raptor」を介するTORの活性化にはPAKが必須である。

CDK阻害蛋白 (p21とp27):

細胞分裂 (DNA複製) に必要なキナーゼ「CDK」(サイクリン依存性キナーゼ) を直接阻害する蛋白質が主に2種類ある。抗癌蛋白 p21とp27である。p21遺伝子の発現はキナーゼ「PAK」に抑制され、p27遺伝子の発現はキナーゼ「AKT」に抑制される。従って、p21の産生をPAK遮断の間接的なマーカーとして使用しうる。

PTEN :

抗癌性脱リン酸化酵素 (phosphatase) の一種。発癌性磷脂質 P I P 3 を脱リン酸化して、P I P 2 に変換する機能を持つ。従って、発癌キナーゼ「P I 3 K」の逆反応を果たし、最終的には、PAK を遮断する役目を担っている。更に、PTEN が直接、PAK の「自己リン酸化」を阻害するというデータも最近、出ている。

IC₅₀: 50%阻害に必要な (薬剤の) 濃度

PROTAC (or Sniper) :

同一分子上に、2つの異なるリガンドを有し、一つは「標的蛋白」(例えば、PAK) に結合し、もう一つは「ユビキチン化する酵素」(例えば E3-ligase) に結合することによって、“標的のユビキチン化”を計り、最終的には、標的がプロテオゾームにより、分解されることを誘導する分子/化合物 (例えば、イベルメクチンや POM、図 47)。

RAGE:

Receptor for advanced glycation end products: 炎症に関与する細胞表面受容体 (免疫グロブリンの仲間)

おわりに

「自然に帰れ！」と主張し始めたのは、ジャン・ジャック・ルソーだとか、国木田独歩だとか、色々な説がいまだに巷に流れている。その真相はともかく、癌の特効薬を求めて、40年近い歳月をかけて進めてきた膨大な研究の末に、ようやく到達できた（長い道のりの）ゴールが「ハーブ療法」とは、我ながら、いかにも皮肉と言わざるをえない。とうとう「自然に帰ってしまった」からだ。近代西洋医学／薬学の粋を集めて、新規な「魔法の弾丸」を創造／開発しようと試みたが、最終的には、自然にある産物（特に「山の幸」）、例えばプロポリスとかブルーベリーなどのハーブ類が、最も安全かつ効き目のある癌の特効薬であるばかりではなく、健康長寿への薬でもあるという我々の結論は、正に「自然主義」そのものである。長生きしたければ、自然に帰れ！ 人工的ないわゆる「コンクリートジャングル」や「薬漬け」から抜け出すことが、健康長寿へのコツだった。

もちろん、私はハーブ療法が理想の解決法であるとは思っていない。ハーブ療法は飽くまでも（安全かつ有効なPAK遮断剤がいくつか最終的に市販されるまでの）「次善」の策に過ぎない。しかしながら、新薬の市販について米国のFDAや日本の厚生省から許可を得るための臨床テスト(治験)が、今日余りにも長過ぎ(十数年!)、そして、その期間中に余りにも莫大な費用がかかり過ぎると、我々研究者は感じている。その結果、市販を許可された新薬は(シグナル療法剤「グリーベック」を含めて)どれもひどく高価(毎日の薬代が万円代!)になる。従って、患者やその家族に経済的負担がかかり過ぎる!

戦後まもなく、結核の特効薬「PAS」(パラ-アミノサリチル酸)がスウェーデンの臨床医かつ有機化学者ヨルゲン・レーマン(1898-1989)によって開発された。実は私自身ばかりではなく妹2人も、1951年の春に、(当時「死病」と呼ばれていた)小児肺結核にかかり、半年間ほど休学し自宅療養をしたが、アメリカ駐留軍からの「PAS」のお蔭で命拾いをした。苦い粉薬をオブラートに包んで毎日飲まれた記憶がまだハッキリ残っている。PASは1944年末に開発され始め、欧米では1948年に市販され始めた(日本では1950年から市販され、翌年から保険適用)。もし、治験に(今日のごとく)10年以上もかかっていたら、私も妹たちも、もう60年以上も前に、この世からおさらばしていたに違いない!

治験期間がひどく長くなったのは、1960年前後のいわゆる「サリドマイド児」の誕生以後のことである。妊娠婦用の「つわり」特効薬として広く使用された「サリドマイド」という合成新薬が、四肢の発達に異常を持つ奇形児の誕生を世界中にもたらしたからである。皮肉にも「サリドマイド」もPAK遮断剤の一つであることが、数年前にドイツの研究グループによって明らかにされた! 固形癌の増殖に必須な血管新生を抑制することも判明した。しかしながら、奇形の原因は血管新生の抑制ではないことがまもなく判明した。というのは、サリドマイドの誘導体で、PAKを遮断し血管新生を抑制するが、奇形は起こさぬ(より安全な)新薬(POM etc)がいくつか、抗(MS/癌)剤として米国の製薬会社「セルジーン」によって開発されたからである。

奇形の主な原因はどうやら、サリドマイドによって、別の発癌キナーゼ「AKT」が抑制されるためらしい。言い換えれば、「AKT」を遮断する作用を持つハーブ類は、妊娠中にはできるだけ服用を避けるべきである。妊娠中は喫煙ばかりではなく、アルコール飲料をできるだけ避けるべきであると良く言われているが、その理由の一つは、アルコールが「AKT」を遮断することによって、四肢の奇形や胎児に脳障害を起こす危険があるからである。

更に面白いこともわかってきた。結核の特効薬「PAS」の誘導体（アミノ基の位置が違う異性体）で、5-アミノサリチル酸（5-ASA、メサラミン）が胃／大腸潰瘍の治療薬として長らく（過去35年以上）使用されてきたが、実は胃腸潰瘍の大部分は「ピロリ菌」感染によって生じる炎症の一種であり、PAKが必須であることを前述した。しかも、メサラミンがPAK遮断剤であることも既に実証されている。従って、メサラミンを難病治療や健康長寿のために服用することも可能だが、センシレンやプロポリスに比べて、毎日の薬代が10倍以上する。従って、急性の胃潰瘍や末期癌などの難病の治療には勧められるが、（息の長い）慢性疾患あるいは遺伝病などの難病の（生涯に渡る）治療には、経済的な観点から、余りお勧めできない。ともあれ、PASもPAKを遮断することは殆んど確実である。従って、「PAS」で結核から命拾いして以来、「病氣知らず」になった理由がわかるような気がする。。。

謝辞

我々が米国で、土壌アメーバ中に最初のPAKを発見して以来、哺乳類のPAKが癌や老化現象、その他多くの疾患の主因になっていること、更にPAKを遮断する各種の合成（あるいは天然の）物質の開発や同定を成功させるために、45年以上の長い月日が費やされた。その間、無数の研究者がこれらのPAK研究に色々な形で貢献してきた。その全員をここで網羅することは不可能なので、ここでは特に本書に取り上げた「健康長寿をもたらすハーブ」に関する研究で、特筆すべき貴重な貢献をして下さった次のような方々に対して、改めて深く感謝の意を表したい： 梁瀬澄乃、広川弓子、多和田真吉、橋本 健、宇都義浩、堀 均、太田俊郎、須藤 保、寺尾啓二、羅 遠、賀 紅、蘭 クルーバ、(敬称は略す)。更に、出版前に本書のやや難解だった原稿を一般読者向けにより平易に書き直す作業を快く引き受けてくださった、私の高校時代の同級生で、神戸大学理学部名誉教授である土屋禎三氏に心から感謝する。

本書の末尾で特に読者諸君に喚起したいことが一つある。それは、医科学研究に携わる大部分の基礎研究者には、患者やその家族と直接接触する機会が殆んどないこと、及び患者に日夜接触している内科医の大部分には通常、研究をする時間／余裕がないという事実である。従って、新薬を求める（難病の）患者の切実な訴えが研究者に直に伝わってこないケースが極めて多い。私自身の経験からも言えるが、患者が直に研究者に接触しない限り、その分野の研究（特に新薬の開発／発掘）に飛躍的進歩は望めない。昔から、「必要は発明の母」であるからだ！ いいかえれば、例えば、NF2患者の家族が我々に直接コンタクトをしたことによって、新薬の開発がいかに緊急かつ切実な課題であるかを初めて我々は痛感させられた。そして、意外な進展が我々の研究にもたらされた。従って、これら難病の患者やその家族の貢献が極めて大であったことを改めて力説したい。

主な参考文献

一章:

- 1.1.丸田 浩 (2001) : 「癌との闘い : シグナル療法と遺伝子療法」 (共立出版).
- 1.2.Maruta, H. (2013) : *In "PAKs, RAC/CDC42 (p21) -activated Kinases : Towards the Cure of Cancer and Other PAK-dependent Diseases"* (Maruta. H. ed.), Elsevier, Oxford, UK, . P A Kに関する史上初の学術書
- 1.3.Maruta, H. and Korn, E.D. (1977). *Acanthamoeba* cofactor protein is a heavy chain kinase required for actin activation of the Mg^{2+} -ATPase activity of *Acanthamoeba* myosin I. *J Biol Chem.* , 252, 8329-32. アメーバ由来の「P A K」(ミオシン・キナーゼ) の発見.
- 1.4. Manser, E., Leung, T., Salihuddin, H., et al. (1994). A brain Ser/ Thr protein kinase activated by Cdc42 and Rac1. *Nature.* , 367, 40-6. 哺乳類「P A K」の発見.
- 1.5. Manser E, Loo TH, Koh CG, Zhao ZS, et al. (1998). PAK kinases are directly coupled to the PIX family of nucleotide exchange factors. *Mol Cell.* **1**: 183-92. 「P A K」の活性化に「P I K」が必須.
- 1.6. Tang, Y., Chen, Z., Ambrose, D., Liu, J. et al.(1997). Kinase-deficient Pak1 mutants inhibit Ras transformation of Rat-1 fibroblasts. *Mol Cell Biol.*, 17, 4454-64. 「P A K」が癌の増殖に必須.
- 1.7. He, H., Hirokawa, Y., Manser, E., Lim, L., Levitaki, A., Maruta, H. (2001). Signal therapy for RAS induced cancers in combination of AG 879 and PP1, specific inhibitors for ErbB2 and Src family kinases, that block PAK activation. *Cancer J.* , 7, 191-202. 「P A K」を遮断するチロシンキナーゼ阻害剤の発見.
- 1.8. Nheu, T., He, H., Hirokawa, Y., Tamaki, K. et al. (2002). The K252a derivatives, inhibitors for the PAK/MLK kinase family selectively block the growth of RAS transformants. *Cancer J.* , 8, 328-36. 「P A K」阻害剤の発見
- 1.9. Hirokawa Y, Levitzki A, Lessene G, Baell J, et al, (2007). Signal therapy of human pancreatic cancer and NF1-deficient breast cancer xenograft in mice by a combination of PP1 and GL-2003, anti-PAK1 drugs (Tyr-kinase inhibitors). *Cancer Lett.* **245**: 242-51. E T K阻害剤とF Y N阻害剤との併用による膵臓癌や乳癌の治療 (動物実験).
- 1.10. Rider L, Shatrova A, Feener EP, Webb L, et al. (2007). JAK2 tyrosine kinase phosphorylates PAK1 and regulates PAK1 activity and functions. *J Biol Chem.* **282**: 30985-96. J A K 2 も「P A K」の活性化に必須
- 1.11. Liu Y, Wang L, Wu Y, Lv C, et al. (2013). Pterostilbene exerts antitumor activity against human osteosarcoma cells by inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Toxicology.* **304**: 120-31. P T E が J A K 2 を阻害。

1.12. Hirokawa, Y., Tikoo, A., Huynh, J., Utermark, T. et al. (2004). A clue to the therapy of neurofibromatosis type 2: NF2/merlin is a PAK1 inhibitor. *Cancer J.*, 10, 20-26. メルリンが「PAK」阻害蛋白.

1.13. Rong, X., Tang, D.H., Gutmann, K., Ye, K. (2004). Neurofibromatosis 2 (NF2) tumor suppressor merlin inhibits phosphatidylinositol 3-kinase through binding to PIKE-L. *Proc Natl Acad Sci U S A*;101: 18200-5. メルリンが「PIKE」阻害蛋白.

1.14. James MF, Han S, Polizzano C, et al (2009). NF2/merlin is a novel negative regulator of mTOR complex 1, and activation of mTORC1 is associated with meningioma and schwannoma growth. *Mol Cell Biol.*;29: 4250-61. メルリンが「TOR」阻害蛋白でもあるらしい. .

1.15. Nakajima, H., Kim, Y. B., Terano, H., Yoshida, M. & Horinouchi, S. (1998). FK228, a potent anti-tumor antibiotic, is a novel histone deacetylase inhibitor. *Exp Cell Res.*, 241, 126-33. FK228の標的「ヒストン脱アセチラーゼ」を同定.

1.16. Hirokawa, Y., Arnold, M., Nakajima, H., Zalcborg, J., Maruta, H. (2005). Signal therapy of breast cancer xenograft in mice by the HDAC inhibitor FK228 that blocks the activation of PAK1 and abrogates the tamoxifen-resistance. *Cancer Biol. Ther.*, 4, 956-960. FK228のPAK遮断作用.

1.17. Deguchi A, Miyoshi H, Kojima Y, Okawa K, et al. (2010). LKB1 suppresses PAK1 by phosphorylation of Thr109 in the p21-binding domain. *J Biol Chem.* **285**, 18283-90. LKB1が「PAK」を直接阻害する.

二章:

2.1. Kiosses, W., Hood, J., Yang, S., Gerritsen, M., et al. (2002). A dominant-negative p65 PAK peptide inhibits angiogenesis. *Circ Res.*, 90, 697-702. PAKが血管新生に必須.

2.2. 丸田 浩、広川弓子 (2004). 神経線維腫症 (NF) のシグナル療法、ゲノム医学、4、185-192.

2.3. He H, Maruta H. (2013). Oncogenicity of PAKs and their substrates. In *PAKs, RAC/CDC42 (p21)-activated kinases: towards the cure of cancers and other PAK-dependent diseases*, (Ed., Maruta, H), Elsevier, Oxford, pp23-51. 「PAK」と癌との関係を詳しく解説

2.4. Maruta H. (2011). Effective neurofibromatosis therapeutics blocking the oncogenic kinase PAK1. *Drug Discov. Ther.* **5**, 266-78. 天然のPAK遮断剤＝AMPK活性化剤であることを初めて指摘したNFの特効薬に関する総説.

2.5. Wang K, Zhan Y, Huynh N, et al (2020). Inhibition of PAK1 suppresses pancreatic cancer by stimulation of anti-tumour immunity through down-regulation of PD-L1. *Cancer Lett.*; 472: 8-18. PD-L1 遺伝子発現が“PAK” 依存 (証明)!

2.6. Hiroshi Maruta (2019). Breakthrough: PAK1-dependent expression of PD-L1 (programmed death ligand). PAK-依存 PD-L1 遺伝子発現 (仮説)
<https://www.oatext.com/breakthrough-pak1-dependent-expression-of-pd-l1-programmed-death-ligand.php>

2.7. Demestre, M. Messerli, S., Celli, N., Shahhossini, M. et al. (2009). CAPE (Caffeic Acid Phenethyl Ester)-based Propolis Extract (Bio 30) Suppresses the Growth of Human Neurofibromatosis (NF) Tumor Xenografts in Mice. *Phytother. Res.*, 23, 226-230. プロポリスが NF 腫瘍に効くことを実証した最初の論文。

2.8. 百瀬修二、小林敏之、樋野興夫 (2004)。*TSC (ヒト結節性硬化症)*。ゲノム医学、4、179-184。

2.9. Banerjee S, Gianino SM, Gao F, Christians U, Gutmann DH. (2011). Interpreting mammalian target of rapamycin and cell growth inhibition in a genetically engineered mouse model of Nf1-deficient astrocytes. *Mol Cancer Ther.*, 10 :279-91. TOR と PAK との相互依存性を示唆し、TSC 腫瘍の治療にも PAK 遮断剤が有効である。

2.10. Nguyen DG, Wolff KC, Yin H, Caldwell JS, et al. (2006). "UnPAKing" human immune-deficiency virus (HIV) replication: using small interfering RNA screening to identify novel cofactors and elucidate the role of group I PAKs in HIV infection. *J Virol.* **80**: 130-7. HIV 感染に PAK が必須。

2.11. Pascua PN, Lee JH, Song MS, Park SJ, et al. (2011). Role of the p21-activated kinases (PAKs) in influenza A virus replication. *Biochem Biophys Res Commun.* **414**: 569-74. 流感に PAK が必須。

2.12. Baek HY, Lim JW, Kim H. (2007). Interaction between the Helicobacter pylori CagA and alpha-Pix in gastric epithelial AGS cells. *Ann N Y Acad Sci.* **1096**:18-23. ピロリ菌感染に PAK が必須。

2.13. Sicard A, Semblat JP, Doerig C, Hamelin R, et al, (2011). Activation of a PAK-MEK signalling pathway in malaria parasite-infected erythrocytes. *Cell Microbiol.* **13**: 836-45. マラリア感染に PAK が必須。

2.14. Allen JD, Jaffer ZM, Park SJ, Burgin S. et al. (2009). p21-activated kinase regulates mast cell degranulation via effects on calcium mobilization and cytoskeletal dynamics. *Blood.*, 113, 2695-705. 炎症に PAK が必須。

2.15. Apostol, B., Simmons, D., Zuccato, C., Illes, K. et al. (2008). CEP-1347 reduces mutant huntingtin-associated neurotoxicity and restores BDNF levels in R6/2 mice. *Mol Cell Neurosci.*, 39, 8-20. HD の進行に PAK が必須!

2.16. Ma QL, Yang F, Calon F, Ubeda OJ, et al. (2008). PAK-aberrant activation and translocation in Alzheimer disease pathogenesis. *J Biol Chem.*, 283, 14132-43. 認知症の進行に PAK が必須!

2.17. Noelker C, Bacher M, Gocke P, Wei X, et al. (2005). The flavanoid caffeic acid phenethyl ester blocks 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity. *Neurosci Lett.* **383**: 39-43. プロポリスなどの PAK 遮断剤が PD の治療に有効。

- 2.18. Shalini Agarwal, Miratul M K Muqit (2022). PTEN-induced kinase 1 (PINK1) and Parkin: Unlocking a mitochondrial quality control pathway linked to Parkinson's disease (PD). *Curr Opin Neurobiol*; 72:111-119. “PTEN-PINK1-PARKIN” シグナル経路が正常に機能しないと、PD になりやすい！
- 2.19. Bharal N, Sahaya K, Jain S, Mediratta PK, Sharma KK. (2008). Curcumin has anticonvulsant activity on increasing current electroshock seizures in mice. *Phytother Res.*, 22, 1660-4. 癲癇の治療に P A K 遮断剤 (クルクミン) が有効。
- 2.20. Hayashi-Takagi A, Takaki M, Graziane N, Seshadri S, et al. (2010). Disrupted-in-Schizophrenia 1 (DISC1) regulates spines of the glutamate synapse via Rac1. *Nat Neurosci.* 13: 327-32. D I S C 1 が R A C 阻害蛋白。
- 2.21. Chen SY, Huang PH, Cheng HJ.(2011). Disrupted-in-Schizophrenia 1-mediated axon guidance involves TRIO-RAC-PAK small GTPase pathway signaling. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 108:5861-6. 統合失調症 (精神分裂症) に P A K が必須。
- 2.22. Hayashi-Takagi A, Araki Y, Nakamura M, Vollrath B, et al. (2014). PAKs inhibitors ameliorate schizophrenia-associated dendritic spine deterioration in vitro and in vivo during late adolescence. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 111: 6461-6. 統合失調症が P A K 遮断剤で治療しうる(動物実験)！
- 2.23. Shin SY, Kim CG, Kim SH, Kim YS, et al. (2010). Chlorpromazine (CPZ) activates p21Waf1/Cip1 gene transcription via early growth response-1 (Egr-1) in C6 glioma cells. *Exp Mol Med.*; 42: 395-405. C P Z が p 2 1 (=C D K 阻害蛋白) 遺伝子を活性化。
- 2.24. Hayashi ML, Rao BS, Seo JS, Choi HS, et al. (2007). Inhibition of PAK rescues symptoms of fragile X syndrome in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.*, 104, 11489-94. 自閉症に P A K が必須。
- 2.25. Dolan B.M., Duron S.G., Campbell D.A., et al (2013). "Rescue of fragile X syndrome phenotypes in Fmr1 KO mice by the small-molecule PAK inhibitor FRAX486", *PNAS*, 110, 5671-6. PAK 阻害剤「FRAX486」が自閉症の症状を軽減する (動物実験)。
- 2.26. Licciulli S, Maksimoska J, Zhou C, Troutman S, et al. (2013). FRAX597, a small molecule inhibitor of the PAKs, inhibits tumorigenesis of NF2-associated schwannomas. *J Biol Chem.* 288: 29105-14. 合成 P A K 阻害剤による N F 2 腫瘍の増殖抑制 (動物実験)
- 2.27. Wong LL, Lam IP, Wong TY, Lai WL, et al. (2013). IPA-3 Inhibits the Growth of Liver Cancer Cells By Suppressing PAK1 and NF-κB Activation. *PLoS One.* 8: e68843. 合成 P A K 阻害剤「I P A-3」による癌の増殖抑制 (動物実験)。
- 2.28. Jiang HQ, Ren M, Jiang HZ, Wang J, et al. (2014). Guanabenz Delays the Onset of Disease Symptoms, Extends Lifespan, Improves Motor Performance and Attenuates Motor Neuron Loss in the SOD1 G93A Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS). *Neuroscience.* , 277: 132-8. 「グアナベンズ」が A L S にかかったセンチュウの寿命を伸ばし、かつ 哺乳類モデル実験で、A L S の治療にも有効であることを実証。

2.29. Hamamura K, Minami K, Tanjung N, Wan Q. et al. (2014). ,Attenuation of malignant phenotypes of breast cancer cells through eIF2 α -mediated down-regulation of Rac1 signaling. *Int J Oncol.* 44: 1980-8. 「グアナベンズ」はG蛋白「RAC」を抑制することによって、PAKを遮断することを発見。

三章:

3.1. Friedman, D., Johnson, T. (1988). A Mutation in the Age-1 Gene in *C. elegans* Lengthens Life and Reduces Hermaphrodite Fertility. *Genetics.* **118**, 75–86. PI3Kが老化にも必須であることを発見。

3.2.Dorman, J., Albinder, B., Shroyer, T., Kenyon, C.(1995). The AGE-1 and DAF-2 genes function in a common pathway to control the lifespan of *C. elegans*. *Genet.* **141**, 1399-406. インスリン受容体 (IR)ーPI3K経路が老化に必須であることを発見。

3.3. Nojima A, Yamashita M, Yoshida Y, Shimizu I, et al. (2013). Haploinsufficiency of akt1 prolongs the lifespan of mice. *PLoS One.*; 8: e69178. マウスでもAKTが老化酵素であることを実証。

3.4. Mazumdar A, Kumar R. (2003). Estrogen regulation of Pak1 and FKHR pathways in breast cancer cells. *FEBS Lett.* **535**: 6-10. PAKがFOXOの機能を抑制することを実証。

3.5. Wiegant FA, Surinova S, Ytsma E, Langelaar-Makkinje M, et al.(2009). Plant adaptogens increase lifespan and stress resistance in *C. elegans*. *Biogerontology.* **10**: 27-42. サリドロサイドが線虫の寿命を延ばすことを実証。

3.6. Hsin H, Kenyon C. (1999). Signals from the reproductive system regulate the lifespan of *C. elegans*. *Nature.* ; 399: 362-6. 寿命と産卵数との間に「トレード・オフ」(逆比例) 関係があることを実証。

3.7. Zhang Y, Shao Z, Zhai Z, Shen C, Powell-Coffman JA. (2009). The HIF-1 hypoxia-inducible factor modulates lifespan in *C. elegans*. *PLoS One.*, 4, e6348. 酸素不足によって(PAK依存的に) 誘導される蛋白質 (HIF) を遮断すると、線虫の寿命を延ばしうることを実証。

3.8. Yanase S, Luo Y, Maruta H. (2013). PAK1-deficiency/down-regulation Reduces Brood Size, Activates HSP16.2 Gene and Extends Lifespan in *C. elegans*. *Drug Dev Ther.* **7**: 29-35. 「PAK」が老化酵素であることを実証。

3.9. Acconcia F, Barnes CJ, Singh RR, Talukder AH, et al. (2007). Phosphorylation-dependent regulation of nuclear localization and functions of integrin-linked kinase. *Proc Natl Acad Sci U S A.* **104** :6782-7. ILKがPAKの標的であることを発見。

3.10. Kumsta C, Ching TT, Nishimura M, Davis AE, et al. (2013). Integrin-linked kinase modulates longevity and thermotolerance in *C. elegans* through neuronal control of HSF-1. *Aging Cell.* . 「ILK」が老化酵素であることを実証。

- 3.11. Yazaki K, Yoshikoshi C, Oshiro S, Yanase S. (2011). Supplemental cellular protection by a carotenoid extends lifespan via Ins/IGF-1 signaling in *C. elegans*. *Oxid Med Cell Longev.* ; 2011:596240. 海洋性カロチノイド「A X」が線虫の寿命を延ばすことを実証。
- 3.12. Wilson MA, Shukitt-Hale B, Kalt W, Ingram DK, et al. (2006). Blueberry polyphenols increase lifespan and thermotolerance in *C. elegans*. *Aging Cell.* 5: 59-68. ブルーベリーが線虫の寿命を延ばすことを実証。
- 3.13. Kawasaki I, Jeong MH, Oh BK, Shim YH. (2010). Apigenin inhibits larval growth of *C. elegans* through DAF-16 activation. *FEBS Lett.* , 584, 3587-91. アピゲニンが線虫の寿命を延ばすことを実証。
- 3.14. Dues M, Surco-Laos F, Gonzez-Manzano S, Gonzez-Param AM, et al. (2013). Deglycosylation is a key step in biotransformation and lifespan effects of quercetin- 3-O-glucoside in *C. elegans*. *Pharmacol Res.* ケルセチンが線虫の寿命を延ばすことを実証した。
- 3.15. Honda Y, Tanaka M, Honda S. (2010). Trehalose extends longevity in the nematode *C. elegans*. *Aging Cell.* , 9:558-69. トレハロースが線虫の寿命を延ばすことを実証。
- 3.16. Yun CY, You ST, Kim JH, Chung JH, et al. (2015). p21-Activated Kinase 4 (PAK4) Critically Regulates Melanogenesis via Activation of the CREB/MITF and β -Catenin/MITF Pathways. *J Invest Dermatol.*; 135: 1385-94. **PAK4**がメラニン色素の産生に必須。
- 3.17. Be Tu PT, Nguyen BCQ, Tawata S, Yun CY, Kim EG, Maruta H. (2016), The serum/PDGF-dependent “melanogenic” role of the minute level of the oncogenic kinase PAK1 in melanoma cells proven by the highly sensitive kinase assay. *Drug Discov. Ther.* 10: 314-322.
- PAK1 もメラニン色素の産生に必須!**
- 3.18. Lee JY, Choi HJ, Chung TW, Kim CH, et al. (2013). Caffeic acid phenethyl ester (CAPE) inhibits alpha-melanocyte stimulating hormone-induced melanin synthesis through suppressing transactivation activity of microphthalmia-associated transcription factor. *J Nat Prod.* ; 76:1399-405. PAK遮断剤「CAPE」がメラニン色素の産生 (チロシナーゼの発現) を抑制。
- 3.19. Jung E, Lee JA, Shin S, Roh KB, et al. (2013). Madecassoside inhibits melanin synthesis by blocking ultraviolet-induced inflammation. *Molecules.*; 18: 15724-36. 「マデカッソシド」(MA) が日焼けに伴うメラニン合成を抑える。
- 3.20. Song J, Xu H, Lu Q, Xu Z, et al. (2012). Madecassoside (MA) suppresses migration of fibroblasts from keloids: involvement of p38 kinase and PI3K signaling pathways. *Burns.* ; 38:677-84. MAが発癌性のPI3K-PAK-LIMKシグナル伝達経路を抑える。
- 3.21. Yoon WJ, Ham YM, Yoon HS, Lee WJ, et al. Acanthoic acid (AA) inhibits melanogenesis through tyrosinase downregulation and melanogenic gene expression in B16 melanoma cells. *Nat Prod Commun.* 2013; 8, 1359-62. AAがメラニン色素の産生 (チロシナーゼの発現) を抑制。

- 3.22. Chiba K, Hoshino Y, Suzuki C, Masubuchi Y, et al. (1996). FTY720, a novel immunosuppressant possessing unique mechanisms. I. Prolongation of skin allograft survival and synergistic effect in combination with cyclosporine in rats. *Transplant Proc.*, 28: 1056-9. FTY720を移植拒絶反応の抑制剤として開発。
- 3.23. Lee JE, Kim SY, Jeong YM, Yun HY, et al. (2011). The regulatory mechanism of melanogenesis by FTY720, a sphingolipid analogue. *Exp Dermatol.*; 20, 237-41. FTY720によるメラニン生合成の抑制。
- 3.24. Vachtenheim J, Borovanský J. (2010). "Transcription physiology" of pigment formation in melanocytes: central role of MITF. *Exp Dermatol.*, 19: 617-27. メラニン生合成に必須な転写蛋白「MITF」に関する総説。
- 3.25. Hwang JA, Goh MJ, Kim EJ, Lee MR, et al. (2013). Identification of sake extract as a new anti-melanogenic ingredient by in vitro and clinical trials. *Nat Prod Commun.* 8: 1605-8. 酒粕エキ스가メラニン生合成を抑制。
- 3.26. Wang Y, Zhao Y, Liu L, Zhang L, et al. (2014). Inhibitory effects of imatinib mesylate (gleevec) on human epidermal melanocytes. *Clin Exp Dermatol.*, 39, 202-8. グリーベックがチロシンキナーゼ「PDGFR」の阻害を介して、メラニン合成を抑制。
- 3.27. Sabha N, Au K, Agnihotri S, Singh S, et al. (2012). Investigation of the in vitro therapeutic efficacy of nilotinib in immortalized human NF2-null vestibular schwannoma cells. *PLoS One.*; 7: e39412. グリーベックの誘導体（ニロチニブ）がNF2腫瘍（シュワノーマ）細胞の増殖を抑える。
- 3.28. Takahashi N, Imai M, Komori Y. (2014). **Inhibitory effects of p-alkylaminophenol on melanogenesis.** *Bioorg Med Chem.* ; 22: 4677-83.
アミノフェノールアルキル誘導体によるメラニン合成の阻害。

四章:

- 4.1. Grunberger, D., Banerjee, R., Eisinger, K., Oltz, E. et al. (1988). Preferential cytotoxicity on tumor cells by caffeic acid phenethyl ester isolated from propolis. *Experientia.*, 44, 230-232.
プロポリス由来のCAPEが癌の増殖を抑える。
- 4.2. Kimoto T, Arai S, Kohguchi M, Aga M, et al. (1998). Apoptosis and suppression of tumor growth by artemisinin C extracted from Brazilian propolis. *Cancer Detect Prev.*; 22, 506-15.
ブラジル産グリーンプロポリスも癌の増殖を抑える。
- 4.3. Xu JW, Ikeda K, Kobayakawa A, Ikami T, et al. (2005). Downregulation of Rac1 activation by caffeic acid in aortic smooth muscle cells. *Life Sci.* 76: 2861-72.
プロポリス成分がPAKを遮断する。
- 4.4. Messerli SM, Ahn MR, Kunimasa K, Yanagihara M, et al, 2009. Artemisinin C (ARC) in Brazilian green propolis selectively blocks oncogenic PAK1 signaling and suppresses the growth of NF tumors in mice. *Phytother Res.* 23: 423-7. グリーンプロポリス由来のARCもPAKを遮断する。

4.5. 寺尾啓二、丸田 浩。「包摂プロポリス」、ハート出版、2010。

4.6. Maruta H. (2014). Herbal Therapeutics that Block the Oncogenic Kinase PAK1: A Practical Approach towards PAK1-dependent Diseases and Longevity. *Phytother Res.*, 28, 656-72. PAKを遮断するハーブ類に関する総説

4.7. Huang WJ, Liang YC, Chuang SE, Chi LL, et al.(2012). NBM-HD-1: A Novel Histone Deacetylase (HDAC) Inhibitor with Anticancer Activity. *Evid Based Complement Alternat Med.*; 2012:781417. プロポリンG (Nymphaeol) の直接の標的は、HDAC 及び PAK。

4.8. 丸田 浩、Binh Cao Quan Nguyen、平良望、多和田真吉.(総説) プロポリスの科学：そのPAK遮断作用、抗がん作用、老化予防作用、美白作用および育毛作用について。「食品と科学」 (2016)

4.9. Way TD, Kao MC, Lin JK. Apigenin induces apoptosis through proteasomal degradation of HER2/neu in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *J Biol Chem.* 2004, 279:4479-89.
アピゲニンがPAKを遮断する。

4.10. Zang M, Xu S, Maitland-Toolan KA, et al. Polyphenols stimulate AMPK, lower lipids, and inhibit accelerated atherosclerosis in diabetic LDL receptor-deficient mice. *Diabetes.* 2006, 55: 2180-91. アピゲニンがAMPKを活性化する。

4. 11. M Yoshida , R Furumai, M Nishiyama, et al (2001). Histone deacetylase as a new target for cancer chemotherapy . *Cancer Chemother Pharmacol*;48 Suppl 1:S20-6. FK228 が「HDAC」を直接阻害！

4.12. Hirokawa Y, Arnold M, Nakajima H, Zalcborg J, Maruta H. (2005). Signal therapy of breast cancers by the HDAC inhibitor FK228 that blocks the activation of PAK1 and abrogates the tamoxifen-resistance. *Cancer Biol Ther.*;4: 956-60. FK228 が「PAK」を遮断！

4.13. Luye Qin , Kaijie Ma , Zi-Jun Wang et al (2018). Social deficits in Shank3-deficient mouse models of autism are rescued by histone deacetylase (HDAC) inhibitor, FK228. *Nat Neurosci*; 21: 564-575. FK228 が「BBB」を通過し得るらしい！

4.14. Kobata, K., Todo, T., Yazawa. S., Iwai, K., et al. (1998). Novel capsaicinoid-like substances, capsiate and dihydrocapsiate, from the fruits of a non-pungent cultivar, CH-19 Sweet, of pepper (*Capsicum annuum* L.). *J. Agric. Food Chem.* 46, 1695-1697.
カプサイシンの辛くない誘導体「カプシエート」の発見。

4.15. Shin DH, Kim OH, Jun HS, Kang MK. (2008). Inhibitory effect of capsaicin on B16-F10 melanoma cell migration via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/Rac1 signal pathway. *Exp Mol Med.* , 40, 486-94. カプサイシンもPAKを遮断。

4.16. Haramizu, S., Mizunoya, W., Masuda, Y., Ohnuki, K. et al. (2006). Capsiate, a nonpungent capsaicin analog, increases endurance swimming capacity of mice by stimulation of vanilloid receptors. *Biosci Biotechnol Biochem.*, 70, 774-81.

「カプシエート」はカプサイシン受容体を介して同様な機能を発揮。

4.17. Cheng F, McLaughlin PJ, Verderame MF, Zagon IS. (2008). The OGF-OGFr axis utilizes the p21 pathway to restrict progression of human pancreatic cancer. *Mol Cancer*. ;7 :5.
脳内ペプチド「OGF」がPAKを遮断し、膵臓癌の増殖を抑える。

4.18. J D Wark , V Gurtler (1988). Vitamin D-induction of secretory responses in rat pituitary tumour (GH4C1) cells. *J Endocrinol.*; 117(2):293-8. ビタミン D3の抗癌作用!

4. 19 Atsushi Kittaka, Nozomi Saito, Shinobu Honzawa, et al (2007). Creative synthesis of novel vitamin D analogs for health and disease. *J Steroid Biochem Mol Biol.* ;103: 269-76. 代謝され難い “ビタミン D3 誘導体” (MART-10) を合成。

4.20. Zeng N, Salker MS, Zhang S, Singh Y, Shi B, Stournaras C, Lang F. (2016). $1\alpha,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ Induces Actin Depolymerization in Endometrial Carcinoma Cells by Targeting RAC1 and PAK1. *Cell Physiol Biochem.* ;40: 1455-1464. ビタミン D3 がPAK を遮断。

4.21. Z Qu, L Zhang, W Huang, S Zheng (2022). Vitamin K2 Enhances Fat Degradation to Improve the Survival of *C. elegans*. *Front Nutr.* 9: 858481. ビタミン K2 が線虫の寿命を延ばす!

4.22. M Zenmyo , S Komiya, T Hamada, et al (2001). Transcriptional activation of p21 by vitamin D(3) or vitamin K(2) leads to differentiation of p53-deficient MG-63 osteosarcoma cells. *Hum Pathol.*; 32(4):410-6. ビタミン D3 及びK2 が p21 (抗癌蛋白) 遺伝子の発現を高める (=PAKを遮断する) !

4.23. Li L, Braithe FS, Kurzrock R. 2005. Liposome-encapsulated curcumin: in vitro and in vivo effects on proliferation, apoptosis, signaling, and angiogenesis. *Cancer*. **104**: 1322-31. リポソーム包接によるクルクミンの抗癌作用の増強 (動物実験)。

4.24. Subramaniam D, May R, Sureban SM, Lee KB, et al. (2008). Diphenyl difluoroketone: a curcumin derivative with potent in vivo anticancer activity. *Cancer Res.*; 68, 1962-9. 合成クルクミン誘導体「D i F i D」の強い抗癌作用 (動物実験)。

4.25. Cai XZ, Wang J, Li XD, Wang GL, et al. (2009). Curcumin suppresses proliferation and invasion in human gastric cancer cells by downregulation of PAK1 activity and cyclin D1 expression. *Cancer Biol Ther.*, 8, 1360-8. クルクミンがPAKを直接阻害。

4.26. Tang T, Targan SR, Li ZS, Xu C, et al. (2011). Randomised clinical trial: herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis - a double-blind comparison with sustained release mesalazine. *Aliment Pharmacol Ther.* **33**: 194-202. センシンレン・エキスが (PAK依存性) 胃潰瘍の治療に有効 (臨床実験)。

4.27. Lee YC, Lin HH, Hsu CH, Wang CJ. et al. (2010). Inhibitory effects of andrographolide on migration and invasion in human non-small cell lung cancer A549 cells via down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway. *Eur J Pharmacol.* , **632**: 23-32. センシンレン・エキスの主要な苦味成分「アンドログラフォリド」がPAK遮断剤で、癌治療にも有効。

4.28. Li X, Roginsky AB, Ding XZ, et al. (2008). Review of the apoptosis pathways in pancreatic cancer and the anti-apoptotic effects of the novel sea cucumber compound, Frondoside A. *Ann N Y Acad Sci.* ;1138:181-98. 海鼠由来のサポニン (FRA) に抗癌作用。

- 4.29. Nguyen BCQ, Yoshimura K, Kumazawa S, Tawata S, Maruta H. (2017). Frondoside A from sea cucumber and nymphaeols from Okinawa propolis: Natural anti-cancer agents that selectively inhibit PAK1 in vitro. *Drug Discov Ther.*;11:110-114. 海鼠由来のサポニン (FRA) に阻害 PAK 作用。
- 4.30. L Wang, J Young Oh, YS Kim , et al. (2020). Anti-Photoaging and Anti-Melanogenesis Effects of Fucoidan Isolated from Hizikia fusiforme and Its Underlying Mechanisms. *Mar Drugs.*;18: 427. 海藻由来のフコイダンに美白作用。
- 4.31. S Song, H Peng, Q Wang et al (2020). Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2. *Food Funct.* ;11: 7415-7420. フコイダンに抗 COVID 作用。
- 4.32. M Subaraja, DA Krishnan, VE Hillary et al (2020)。Fucoidan serves a neuroprotective effect in an Alzheimer's disease model. *Front Biosci (Elite Ed).* ; 12: 1-34. フコイダンに抗認知症作用。
- 4.33 Trager W, Polonsky J. (1981). Antimalarial activity of quassinoids against chloroquine-resistant *Plasmodium falciparum* in vitro. *Am J Trop Med Hyg.* , **30**: 531-7.
苦木の抗マラリア成分がグローカルビノンであることを同定。
- 4.34. Yeo D, Huynh N, Beutler JA, Christophi C, et al (2014). Glaucarubinone and Gemcitabine Synergistically Reduce Pancreatic Cancer Growth via Down-Regulation of PAKs. *Cancer Lett.*346: 264-72 . グローカルビノンが P A K を遮断し、かつ膵臓癌の増殖を抑える (動物実験)。
- 4.35. Wang, JX., Tang, W., Shi, LP., Wan, J. et al. (2007). Investigation of the immunosuppressive activity of artemether on T-cell activation and proliferation. *Brit. J. Pharmacol.*, 150, 652-61. アルテミシニンに P A K 遮断作用。
- 4.36. Chen H, Sun B, Pan S, Jiang H, et al. (2009). Dihydroartemisinin inhibits growth of pancreatic cancer cells in vitro and in vivo. *Anticancer Drugs.* , 20: 131-40. アルテミシニンのジヒドロ誘導体も P A K を遮断し、かつ膵臓癌の増殖を抑える (動物実験)。
- 4.37 Tsang CM, Lau EP, Di K, Cheung PY, et al. (2009). Berberine inhibits Rho GTPases and cell migration at low doses but induces G2 arrest and apoptosis at high doses in human cancer cells. *Int J Mol Med.* **24**: 131-8. ベルベリンが R A C の阻害を介して、P A K を遮断する。
- 4.38. 三浦俊宏 (2003) : “糖尿病の食事療法にニガウリ (ゴーヤ) のパワー” (ハート出版ふるさと文庫)、
- 4.39. Tan, MJ., Ye, JM., Turner, N., Hohnen-Behrens, C. et al. (2008). Anti-diabetic activities of triterpenoids isolated from bitter melon associated with activation of the AMPK pathway. *Chem Biol.*, 15, 263-73. ニガウリ中のトリテルペンがAMPKを活性化。
- 4.40. Iwanski GB, Lee DH, En-Gal S, Doan NB, et al. (2010). Cucurbitacin B, a novel in vivo potentiator of gemcitabine with low toxicity in the treatment of pancreatic cancer. *Br J Pharmacol.*, 160: 998-1007. ゴーヤの苦味成分 「ククルビタシン」 が膵臓癌の増殖を抑制する (動物実験)。

- 4.41. Lopez-Haber C, Kazanietz MG. (2013). Cucurbitacin I inhibits Rac1 activation in breast cancer cells by a reactive oxygen species-mediated mechanism and independently of Janus tyrosine kinase 2 and P-Rex1. *Mol Pharmacol.*; 83: 1141-54. 「ククルビタシン」がP A Kの活性化に必須なG 蛋白 "R A C" の活性化を阻害。
- 4.42. Upadhyay A, Chompoo J, Taira N, Fukuta M, Tawata S. (2013). Significant longevity-extending effects of *Alpinia zerumbet* leaf extract on the life span of *C. elegans*. *Biosci Biotechnol Biochem.*; 77: 217-23. ゲットウ (月桃) のエキス中に、センチュウの寿命を延ばす成分が含まれている。
- 4.43. Hwang JM, Kuo HC, Lin CT, Kao ES. (2013). Inhibitory effect of liposome-encapsulated anthocyanin on melanogenesis in human melanocytes. *Pharm Biol.* 51: 941-7.
ハイビスカスのアントシアニンに美白作用。
- 4.44. Kubota, K., Hosoya, T., Fukumoto, S., Miyagi, T., Kumazawa, S. (2014). Anti-melanogenic compounds in *Rubus croceacanthus*. *J. Berry Res.*, 4, 127–135. 沖縄産の野いちごに美白作用。
- 4.45. Chang HC, Lee TH, Chuang LY, et al (1999).. Inhibitory effect of mimosine on proliferation of human lung cancer cells is mediated by multiple mechanisms. *Cancer Lett.* 145: 1-8.
ミモシンが p 2 1 (C D K阻害蛋白) の遺伝子を活性化。
- 4.46. Wang Z, Jin H, Xu R, Mei Q, et al.(2009). Triptolide downregulates Rac1 and the JAK/STAT3 pathway and inhibits colitis-related colon cancer progression. *Exp Mol Med.* **41**: 717-27. トリプトライドがR A Cの活性化を抑えることによって、その下流の「P A K」を遮断する。
- 4.47. Chugh R, Sangwan V, Patil SP, Dudeja V. et al. (2012). A Preclinical Evaluation of Minnelide as a Therapeutic Agent against Pancreatic Cancer. *Sci. Transl. Med.* , **4**, 156ra139. 膵臓癌患者を対象とする臨床試験用に、水溶性のトリプトライド誘導体「ミネライド」を合成。
- 4.48. Brandt J. (1928). In: The Grape Cure. (Jushua Tree, CA: Tree of Life Publication).
癌のぶどう療法を紹介。
- 4.49. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, et al. (1997). Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science.* **275**: 218-20.
ブドウ中の抗癌成分「R 3」を同定。
- 4.50. Potter GA, Patterson LH, Wanogho E, Perry PJ, et al. 2002. The cancer preventative agent resveratrol is converted to the anticancer agent piceatannol by the cytochrome P450 enzyme CYP1B1. *Br J Cancer.* **86**: 774-8. R 3 が体内で水酸化され、R 4 になる。
- 4.51. Waite KA, Sinden MR, Eng C. (2005). Phytoestrogen exposure elevates PTEN levels. *Hum Mol Genet.* **14**: 1457-63. R 3 が P T E N遺伝子の活性化を介して、P A Kを遮断する。
- 4.52. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, et al. (2003). Small molecule activators of sirtuins extend *S. cerevisiae* lifespan. *Nature.*, **425**: 191-6. R 3 がサーチュインを介して、酵母の寿命を延ばす。

- 4.53. Matsui Y, Sugiyama K, Kamei M, Takahashi T, et al. (2010). Extract of passion fruit (*Passiflora edulis*) seed containing high amounts of piceatannol inhibits melanogenesis and promotes collagen synthesis. *J Agric Food Chem.* ; 58: 11112-8. パッションフルーツの種子には美白作用のある「ピシアタノル」が豊富。
- 4.54. Lim TG, Kwon JY, Kim J, Song NR, et al. (2011). Cyanidin-3-glucoside suppresses B[a]PDE-induced cyclooxygenase-2 expression by directly inhibiting Fyn kinase activity. *Biochem Pharmacol.* ;82:167-74. ブルーベリー中の C 3 G が F Y N を直接阻害することによって、P A K を遮断。
- 4.55. Dhar A, Mehta S, Dhar G, Dhar K, et al. (2009). Crocetin inhibits pancreatic cancer cell proliferation and tumor progression in a xenograft mouse model. *Mol Cancer Ther.*、8: 315-23. クロセティンが膵臓癌の増殖を抑える (動物実験)。
- 4.56. Cai J, Yi FF, Bian ZY, Shen DF, et al.(2009). Crocetin protects against cardiac hypertrophy by blocking MEK-ERK1/2 signalling pathway. *J Cell Mol Med.* 13: 909-25. クロセティンが P A K を遮断。
- 4.57. Jeong PY, Jung M, Yim YH, Kim H, et al. (2005). Chemical structure and biological activity of the *C. elegans* dauer-inducing pheromone. *Nature.*, 433: 541-5. 線虫由来の忍耐ホルモン(ダウモン)が抗癌性を持つ。
- 4.58. Park JH, Chung HY, Kim M, Lee JH, et al. (2015). Daumone fed late in life improves survival and reduces hepatic inflammation and fibrosis in mice. *Korean J Physiol Pharmacol.*;19: 269-74. ダウモンがマウスの寿命を延ばす。
- 4.59. Yoshikawa N, Tsuno NH, Okaji Y, et al. (2010). Isoprenoid geranylgeranylacetone (GGA) inhibits human colon cancer cells through induction of apoptosis and cell cycle arrest. *Anticancer Drugs.* ; 21: 850-60. GGA が PAK の活性化に必須な G 蛋白(RAS や RAC など) を阻害することによって、癌の増殖を抑える。
- 4.60. Tian Z, Lin G, Zheng RX, Huang F et al. (2006). Anti-hepatoma activity and mechanism of ursolic acid and its derivatives isolated from *Aralia decaisneana*. *World J Gastroenterol.* ; 12 :874-9. ウルソール酸が HSP 誘導剤である。
- 4.61. S Rashid, BA Dar, R Majeed,et al (2013). Synthesis and biological evaluation of ursolic acid-triazolyl derivatives as potential anti-cancer agents. *Eur J Med Chem*; 66:238-45. ウルソール酸の抗癌活性を「CC」 エステル化で 200 倍に高める!
- 4.62. Yang Y, Zhao Z, Liu Y, Kang X, Zhang H, et al. (2015). Ursolic acid via LKB1-AMPK signaling suppresses oxidative stress and improves liver functions in mice. *J Gastroenterol Hepatol.* ;30: 609-18. ウルソール酸が AMPK 活性化剤。
- 4.63. Xu Y, Xu X, Gao X, et al. (2014). Shikonin suppresses IL-17-induced VEGF expression via blockage of JAK2/STAT3 pathway. *Int Immunopharmacol.* ;19: 327-33. シコニンがチロシンキナーゼ「J A K 2」を抑制することによって、下流の P A K 経路を遮断。

- 4.64. DS Kim , HJ Lee, YD Jeon et al (2015). Alpha-Pinene Exhibits Anti-Inflammatory Activity Through the Suppression of MAPKs and the NF-kB Pathway in Mouse Peritoneal Macrophages. *Am J Chin Med.*; 43(4):731-42. Alpha-Pinene に、PAK 遮断作用!
- 4.65. Ensaka N, Sakamoto K. (2020). a-Pinene odor exposure enhances heat stress tolerance through Daf-16 in *Caenorhabditis elegans*. *Biochem Biophys Res Commun.* ; 528: 726-731. Alpha-Pinene、線虫の熱耐性を増強!
- 4.66. KJS Kumar, MG Vani, PC Wu, et al (2020). Essential Oils of *Alpinia nantoensis* Retard Forskolin-Induced Melanogenesis via ERK1/2-Mediated Proteasomal Degradation of MITF. *Plants (Basel)*; 9: 1672. *Alpinia* に、美白 (=PAK 遮断) 作用!
4. 67. Y Zhao, H Sun, J Lu, et al (2005). Lifespan extension and elevated hsp gene expression in *Drosophila* caused by histone deacetylase inhibitors. *J Exp Biol*; 208:697-705. HDAC 阻害剤 (酪酸 など) がショウジョウバエの寿命を延長!
4. 68. R Azat, Y Liu, W Li et al. (2016), Probiotic properties of lactic acid bacteria isolated from traditionally fermented Xinjiang cheese. *J Zhejiang Univ Sci B.*;17: 597-609. 「新疆ウイグル」チーズ由来の乳酸菌、線虫の寿命を 4 割も延長!
4. 69. J Rong, C Shan, S Liu, et al (2017). Skin resistance to UVB-induced oxidative stress and hyperpigmentation by the topical use of *Lactobacillus helveticus* NS8-fermented milk supernatant. *J Appl Microbiol.*;123:511-523. 乳酸菌発酵による酸乳に、美白 (=PAK 遮断) 作用!
4. 70. N Ikarashi, N Fukuda, M Ochiai, et al (2020). *Lactobacillus helveticus*-Fermented Milk Whey Suppresses Melanin Production by Inhibiting Tyrosinase through Decreasing MITF Expression. *Nutrients.* ;12: 2082. 酸乳 (Calpis) に、美白 (=PAK 遮断) 作用!
4. 71. MT Pham, AJ Yang, MS Kao, et al. (2021). Gut probiotic *Lactobacillus rhamnosus* attenuates PDE4B-mediated interleukin-6 induced by SARS-CoV-2 membrane glycoprotein. *J Nutr Biochem.*; 98:108821. 乳酸菌に、抗 COVID 作用!
4. 72. CC Ho, SC Ng, HL Chuang, et al. (2021). Seven traditional Chinese herbal extracts (Chibai) fermented by *Lactobacillus rhamnosus* provide anti-pigmentation effects by regulating the CREB/MITF/tyrosinase pathway. *Environ Toxicol.*; 36: 654-664. 乳酸菌に、美白作用!
4. 73. H Maruta, MR Ahn (2022). Probiotic microbes: Their anti-melanogenicity and longevity promoting activities are closely linked through the major “pathogenic” kinase PAK1. *Drug Discov. Ther.* 16: 43-46. 乳酸菌 由来の「酪酸」などの ”P A K遮断作用” に関する総説
4. 74. Y Hirokawa, T Nheu, K Grimm, et al (2006). Sichuan pepper extracts block the PAK1/cyclin D1 pathway and the growth of NF1-deficient cancer xenograft in mice. *Cancer Biol Ther.*; 5 : 305-309. 花椒エキス に PAK 遮断作用あり!
4. 75. Tang M, Wang Z, Zhou Y, Xu W, et al. (2013). A novel drug candidate for Alzheimer's disease treatment: gx-50 derived from *Zanthoxylum bungeanum*. *J Alzheimers Dis.* 34: 203-13.
- 花椒エキス 由来の PAK 遮断剤は GX-50 !

五章:

- 5-1. Omura, S., Crump, A. The life and times of ivermectin: a success story. *Nature Rev. Microbiol.* 2004, 2, 894-9. 駆虫薬「イベルメクチン」に関する総説。
- 5-2. Drinyaev, V., Mosin, V., Kluglyak, E., Novik, T. et al. Antitumor effect of avermectin. *Eur J Pharmacol.* 2004, 501, 19-23. イベルメクチンの抗癌作用 (動物実験)。
- 5-3. Hashimoto, H., Messerli, S., Sudo, T., Maruta, H. (2009). Ivermectin inactivates the kinase PAK1 and block the PAK1-dependent growth of human ovarian cancer and NF2 tumor cell lines. *Drug Discov. Ther.*; 3: 243-6. イベルメクチンが PAK を遮断し、卵巣癌の増殖を抑える。
- 5-4. Dou Q, Chen HN, Wang K, et al (2016) .Ivermectin Induces Cytostatic Autophagy by Blocking the PAK1/Akt Axis in Breast Cancer. *Cancer Res.* ; 76: 4457-69. イベルメクチンは PAK を分解する "PROTAC"!
- 5-5. 水島 徹 (2012): 「HSP と分子シャペロン」 (講談社ブルーバックス)
- 5-6. 塚崎朝子(2013): 「新薬に挑んだ日本人科学者たち」 (講談社ブルーバックス)
- 5-7. ロバート=シュック (2008): 「新薬誕生」 (小林 力 訳、ダイヤモンド社) 第 6 章: グリーベック.
- 5-8. Guo Y, Kenney SR, Muller CY, et al (2015). R-Ketorolac Targets Cdc42 and Rac1 and Alters Ovarian Cancer Cell Behaviors Critical for Invasion and Metastasis. *Mol Cancer Ther.*;14: 2215-27. R-Ketorolac の PAK 遮断作用 !
- 5-9. BCQ Nguyen, H Takahashi, Y Uto et al (2017). 1,2,3-Triazolyl ester of Ketorolac: A "Click Chemistry"-based highly potent PAK1-blocking cancer-killer. *Eur J Med Chem*;126:270-276. . R-Ketorolac の抗癌活性を「CC」 エステル化で >500 倍に高める!
- 5-10. PP Sharp, Jean-Marc Garnier, T Hatfaludi et al (2017). Design, Synthesis, and Biological Activity of 1,2,3-Triazolobenzodiazepine BET Bromodomain Inhibitors. *ACS Med Chem Lett.*; 8:1298-1303. (PD-L1 発現を抑える) “BET 阻害剤” の開発
- 5-11. トレント=ステフェン他: (2001) 「神と悪魔の薬: サリドマイド」 (本間徳子訳、日経 BP).
- 5-12. Tefferi A, Vainchenker W. (2011). Myeloproliferative neoplasms: molecular pathophysiology, essential clinical understanding, and treatment strategies. *J Clin Oncol.*;29: 573-82. POM の標的は キナーゼ 「JAK」 !
- 5-13. Ito T, Handa H.(2020).Molecular mechanisms of thalidomide and its derivatives. *Proc Jpn Acad Ser B Phys Biol Sci.*; 96:189-203. サリドマイド誘導体の作用メカニズム
- 5-14. C Steinebach, S Lindner , N D Udeshi , et al (2018). Homo-PROTACs for the Chemical Knockdown of Cereblon. *ACS Chem Biol.*;13 (9): 2771-2782. POM が 「JAK」 を分解する PROTAC !

5-15. L Sundaresan, S Giri , H Singh, et al (2021). Repurposing of thalidomide and its derivatives for the treatment of SARS-coV-2 infections: Hints on molecular action. Br J Clin Pharmacol.; 87: 3835-3850. サリドマイド誘導体を COVID 治療薬として利用する可能性！

5-16. Lian JP, Huang R, Robinson D, Badwey JA. (1998). Products of sphingolipid catabolism block activation of the p21-activated protein kinases in neutrophils. J Immunol.;161(8):4375-81. PAK を阻害するスフィンゴ脂質

写真

1. エドワード・マンサー博士の研究グループ (1994年)

左から: エドワード・マンサー、トマス・リュング、ルイス・リム。

2. MLCKを発見したNIHチーム

ボブ・アーデルスタイン(左上)、マリアン・コンティ(右下)

3. トム・ポラード教授 (エール大学)

4. 膜ラフリング

癌化した線維芽細胞のEMスキャン: 細胞周縁にフワフワ波立っている偽足がいわゆる「細胞膜ラフリング」。アクティン線維とミオシン線維からなるPAK依存性のダイナミックな動き。

5. 我々のPAK研究チーム (メルボルン, 2000年)

(左から) 前列: 賀 紅、タオ・ニュー、広川弓子、

後列: 筆者、アンジャリ・ティクー

6. ジェフ・フィールド教授

7. ブライアン・ドルーカー教授

右図は、ドルーカー教授を中心に開発/市販された「グリーベック」。

8. マリア・ディアコノバ博士 (オハイオ州トレド大学)

女史の後ろを流れる川は、故郷ロシアの聖ペテルスブルグの町を流れるネヴァ川。

9. ローズマリー・リーとその家族 (ボストン、2000年代)

左から: ローズマリー、娘、次男 (ルイス)、長男

10. デニス・テリル嬢とその両親 (ダラス、2000年代初頭)

前列: デニス・テリル (NF 2患者)、右から: 父親 (医師ボブ・テリル)、母親ミネルヴァ、筆者

11. HDAC阻害剤の専門家: 吉田 稔教授 (理研)

12. 中皮腫の専門家: ジョセフ・テスト教授

13. 武藤 誠名誉教授 (京大医学部)

14. マーティン・シュワルツ教授 (エール大学)

15. マックファーレン=バーネ ット (1899-1985)

16. ジャック=ミラー: 胸腺の発見者

17. 本庶 佑教授: PD-L1 やPD-1 の発見者

18. フリードリッヒ・フォン・レックリングハウゼン教授

19. NF 2患者ジェーン・ウイルソンの手記

右から: ジェーン、父親、兄、母親

20. ツール・ハウゼン教授 (2009年ノーベル受賞者)

21. HDを発見した医師ジョージ・ハンチントン (1908年頃)
22. アロイス・アルツハイマー教授: 認知症の発見者
23. 利根川 進教授 (1987年ノーベル受賞者)
自閉症などの治療薬として、P A K阻害剤「FRAX597」を最近開発。
24. 後藤佐多良著「健康に老いる」
25. 微小かつ透明な線虫 (*C. elegans*)
26. シドニー・ブレナー教授: 線虫研究の生みの親
27. トム・ジョンソン教授: 「長寿」線虫株の草分け (左上)
梁瀬澄乃准教授 (右下)
28. シンシア・ケニオン教授 (UCSF)
29. マイケル・ローズ教授: 長寿バエ (マトセラ) の発見者
30. 下村 脩夫妻 (プリンストン大学留学時代)
左から、下村 脩博士、明美夫人。後方の壁に貼付けてある化学構造は、ウミボタルの発光物質「ルシフェリン」。
31. パウル・エーリッヒ: 「化学療法之父」
32. 蜜蜂の巣
33. 医学の祖: ヒポクラテス
34. 中西香爾教授 (コロンビア大学)
35. ハンブルグ大学病院 (UKE): NF臨床研究の「メッカ」
36. シャンタ・メサリ博士 (ウッズホール海洋研)
37. 寺尾啓二博士 (「シクロケム」) とケリー・ポール (「マヌカヘルス社」)
38. 単行本「包接プロポリス」(2010年)
39. カモミールの花心: アピゲニンの源:
40. 矢澤 進教授: 「CH-19甘」の発見者
41. "マレー・ローズ": 豪州の長距離水泳チャンピオン
42. Chris Greening 教授: HUC による「発酵」で 水素「発電」技術を開発!
43. 重楼 (パリス・ポリフィラ) 根茎
44. ジョン・ボイトラー博士 (NCIの天然物学者)
45. 沖縄特産の「ゴーヤ」(苦瓜、左) と「ゲットウ」(月桃、右)
46. ジョアナ・ブラント著 “ブドウ療法”
47. 米国南東部原産「マスカディン」
48. ブルーベリー
49. Pink Peppercorn Tree (豪州)
50. 三島海雲 (1878-1974)



1. 発癌シグナル伝達経路（PAKの活性化）：

RAS-PI3K-RAC-PAK という順序で活性化が行われる。この伝達経路によってヒトの癌の3割以上が発生する。通常は、この経路を2種類の抗癌蛋白が遮断している：NF1遺伝子産物(=RAS GAPの一種)とNF2遺伝子産物(=メルリン)。プロポリスに含まれるCAPE(第2図)などは、経路途中のRACを阻害することでPAKを遮断する。なお、→は活性化を、T印は阻害/抑制を、それぞれ意味する。細胞の種類によっては、PI3Kが「VAV」という別の蛋白質を介してRACを活性化したり、あるいはRASがPI3Kを介せず、別の蛋白質「Tiam1」を介してRACを活性化する場合もある。

2. PAKの分子構造：GTPaseやPIXとの相互作用

PAK分子のC端(右)半分にはキナーゼ(ATP結合)部位、N端(左)半分には、少なくとも2種類の異なる活性化分子(G蛋白「RAC/CDC42」とPIX)に各々特異的に結合する部位(GBDとPAK18)がある。GBD部位はG蛋白と、PAK18はPIXのSH3部位と結合して、それぞれPAKの活性化に寄与する。

3. 「CEP-1347」

4. RASによるPAK活性化に必須な3つのチロシンキナーゼ

RASによるPAK活性化には少なくとも3種類のチロシンキナーゼ(青字)が必須である。JAK2はプロラクチンを介して活性化され、PAKを直接活性化する。ETKもPAKに直接結合する。FYNは抗癌キナーゼ「LKB1」を阻害することによって、後者による阻害からPAKを解放(活性化)する。これらのチロシンキナーゼをそれぞれ特異的に阻害する物質(赤字)が開発されており、将来PAK依存性の癌やその他の難病の治療、および健康長寿に役立つ可能性がある。というのは、RAS-チロシンキナーゼ-PAK経路は、発癌/発病ばかりではなく、健康長寿に必須な転写因子「FOXO」を阻害することによって、寿命も縮めるからである。

5. HDAC阻害剤「FK228」

6. 癌化に果たすPAKの役割(細胞分裂、血管新生、転移)

7. PAKとAMPKとの関係

抗癌キナーゼ「LKB1」は発癌キナーゼ「PAK」を阻害すると同時に、抗癌キナーゼ「AMPK」を活性化することによって、健康長寿に寄与する。その理由は、長寿/抗癌因子「FOXO」はPAKにより阻害されるが、AMPKにより活性化され、HSP16などの遺伝子の転写を促すからである。これが、「PAK」遮断ハーブ=「AMPK」活性化剤が健康長寿をもたらす由縁である。

8. NCR によるPAKの細胞膜への輸送メカニズム

「PAK-NCR」複合体は細胞が休止状態の場合、細胞質に留まっているが、細胞膜上のチロシンキナーゼ「Erbb1」がリガンドにより一旦活性化されると、そのチロシンが自己リン酸化され、NCRの「SH2」部位に結合する結果、この複合体が細胞膜上に移動して、PAKが活性状態になる。

9. TORを遮断するTSCとラパマイシン

抗癌複合体「TSC1-TSC2」はRhebを阻害することによって、TORを遮断する。抗生物質「ラパマイシン」はTORを直接阻害する。

10. PAKとTORの関係 (相互依存性)

PAKは「raptor」を介してTORを活性化し、逆にTORはキナーゼ「R6K」を介してPAKを活性化している。

11. ゲルダナマイシン誘導体「17-DMAG」

12. 認知症をもたらすシグナル伝達経路

認知症の元凶であるBA42によって活性化されたPAKはLIMKを介して、コフィリンを不活性化し、最終的に認知症を発生させる。(化合物「C21」により活性化される) コフィリン脱リン酸化酵素「SSH」には、この「認知症経路」を抑える機能がある。

13. 「化合物21」: SSH活性化剤

14. 合成PAK阻害剤「IPA-3」

15. インスリンによる血糖値の制御メカニズム

- (a) グルコース輸送蛋白質 GLUT4 は通常、細胞内の特殊な小胞体に蓄積している。
- (b) インスリンが細胞膜上のインスリン受容体に結合すると、CBLがリン酸化される。
- (c) その結果、C3GやTC10などのシグナル蛋白を介して、GLUT4 が細胞膜へ移動し、血中からグルコースの細胞内への取り込みを促す。

16. GLUT4 を活性化するキナーゼ: インスリン受容体 (IR) とAMPK

17. 寿命を縮めるシグナル伝達経路 (インスリン受容体-P13K-PAK-ILK)

少なくともセンチュウでは、インスリン受容体 (IR) がP13Kを介して、PAKを活性化し、そのすぐ下流にあるILKが (最終的にHSP16遺伝子の発現を抑えることにより) 寿命を縮めている。

18. 長寿蛋白「FOXO」を制御するキナーゼ（PAKとAMPK）

健康長寿に必須な転写蛋白「FOXO」は、抗癌キナーゼ「AMPK」により活性化され、発癌キナーゼ「PAK/AKT」によって阻害される。二刀流の「R3」は、PTENを介してPAKを遮断するばかりではなく、LKB1を介してAMPKを活性化して、最終的に(健康長寿に必須な) HSP16遺伝子を活性化する。

19. "ATP/ADP-Agarose 法" によるPAK阻害剤の敏速なスクリーニング

ATP寒天ビーズに結合したPAK-GFPをPAK阻害剤で処理すると、その阻害能(親和性)の強さに比例して、PAK-GFPを遊離する。従って、遊離した蛍光量で、その阻害度を瞬時に測定/比較しうる。

20. メラニン生合成経路の遮断(美白)法

メラニン生合成は、まず「チロシン」がチロシナーゼによって酸化され、L-Dopaに変換され、さらにいくつかのステップを経てメラニン色素になる。美白物質として、従来はチロシナーゼを直接阻害する物質(例えば、ロドデノールなど)が主に使用されていたが、今後はチロシナーゼ遺伝子の発現を誘導する転写蛋白「MITF」の上流にあるPAKを遮断するCAPEなどを含むハーブ類も利用されうる。

21. PAKがメラニン合成に必須

体毛が黒いマウスが持つ一対のPAK遺伝子の両方を欠損させると、体毛が真っ白のマウスが誕生する。つまり、「PAK」がメラニン合成にも必須であることが判明。

22. PROTAC (or Sniper) :

23. CAPE と クルクミンの 化学構造的な類似

24. クリック化学 (CC)

25. カプサイシンと”辛くない”誘導體

26. 「NADA」(N-oleoyldopamine): 脳内カプサイシン様物質

27. ビタミン D3 と「誘導體」(MART-10)

28 「ポリフィリンD」(PPD)

29. 穿心蓮の有効成分「アンドログラフォリド」

30. 「フロンドシド A」(FRA)

31. 「グローカルビノン」(苦木の有効成分)

32. 「黄連」の苦味成分「ベルベリン」

33. 「岩弁慶」の有効成分「サリドロサイド」

34. 「トリプトライド」の 燐酸化: 水溶性が 3000 倍に飛躍 (50 mg/ml) !

写真: Gunda Georg 教授

35. 「レスベラトロール」と「ピシアタノル」

レスベラトロール (Resveratrol=R3) をヒドロキシル化 (水酸基を添加) してピシアタノル (Piceatannol=R4) に変えることによりその抗癌作用が強化される。

36. 天然物「PTE」と合成化合物「AG490」の化学構造の類似性.

両者とも (PAKの活性化に必須な) チロシンキナーゼ「JAK2」を阻害する。

37. シアニジン-3 グルコシド (C3G)

38. クロセティン配糖体 (クロシン)

クロセティン(中央) は通常、「ゲンチオビオース」と呼ばれる 2 糖類 (両端) とエステル結合して、配糖体 (クロシン) として、サフランの赤い柱頭やクチナシの果実の中に存在する。

39. 線虫由来のダウモン

40.. ローズマリー由来のウルソール酸

41. Alpha-Pinene

42. 駆虫剤「イベルメクチン」:

写真 (右上) は、大村 智教授 (イベルメクチンの開発者)

43. 胃潰瘍の特効薬「セルベックス」 (geranylgeranyl acetone, GGA)

44. Ketorolac 誘導体 「15K」

45. 「15K」: 線虫の熱耐性を 9 倍増加

46. 「15K」: スイゾウ癌の増殖及び転移を抑制

47 PD-1 対 PD-L1

48. 「15K」による「PD-L1」遺伝子発現を抑える 2 つの経路:

49. 「ボマリドマイド」

50. 「OSU-2S」 & 冬虫夏草から生まれた「フィンゴリモド」 (FTY720)

51. アゼリラゴンの改良型 "KC-10" : 改良型「KC-10」(右端) は、25 倍も 強力 !

表紙のデザイン

(左上) CC 産物「15K」、(右上) 蜜蜂の巣、(中央) PAK阻害剤を開発する利根川さん、(左下) ツルコケモモ、(右下) ブルーベリー

著者 : 丸田 浩, 薬学博士
(元ルードビッヒ国際癌研 メルボルン支部 制癌剤開発部長)

略歴 :

1972年、東京大学大学院薬学研究科 で博士号を取得。翌年渡米して以来、ずっと 海外で癌研究に従事。米国のNIH (国立予防衛生研究所)、エール大学、カルフォルニア大学 (UCSD) および西独のマックス・プランク研究所などに勤務後、1988年に豪州にあるルードビッヒ国際癌研究所の中心 (メルボルン支部) に制癌剤開発部長として転勤。 2006年3月末に同支部を退職し、ドイツのハンブルグ大学付属病院 (UKE) などで客員教授として勤務。 現在、豪州メルボルンで「PAK Research Center」代表に従事。

主な著書 : 「癌との闘い : シグナル療法と遺伝子療法」 (共立出版, 2001 年)、「包接プロポリス」 (寺尾啓二と共著, ハート出版, 2010 年), 「Tumor Suppressor Viruses, Genes and Drugs」 (Academic Press, 2001)、「PAKs, RAC/CDC42 (p21) -activated Kinases : Towards the Cure of Cancer and Other PAK-dependent Diseases」 (Elsevier, 2013) の編集など。

訳書 : 『免疫学者バーネット』 (学会出版センター 1995 年)、『パール・バック伝』 上下巻 (舞字社 2001 年)、『テンジン、エベレスト登頂とシェルパ英雄伝』 (晶文社 2003 年)、『エレガンスに魅せられて』 (琉球新報社 2005 年)、「神の火を制御せよー原爆をつくった人々」 (径書房 2007 年) など。