

第2部 点滴濃度（薬理的濃度）におけるビタミンCの働き

第6章 「がん治療」としてのビタミンC

生存期間中央値が4倍に延長

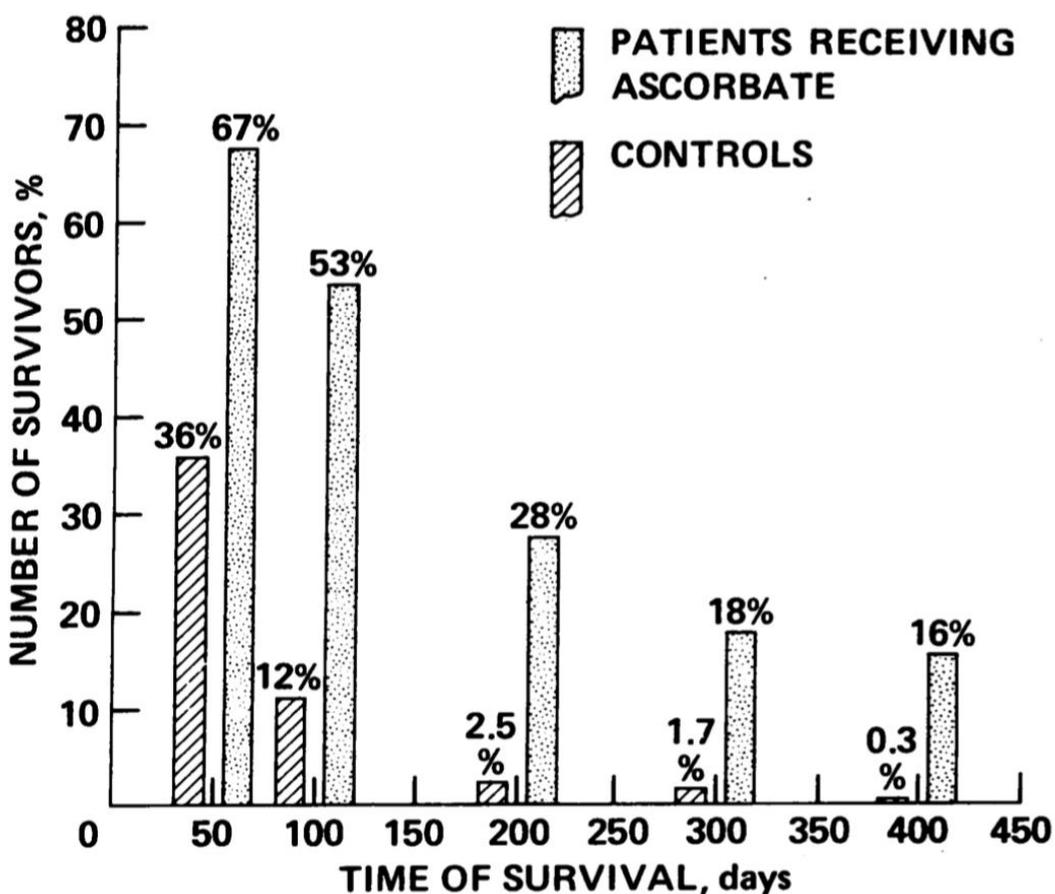
ビタミンCはヒトが生きていくために必須の栄養素ですが、ヒトはビタミンCを自力で体内合成することができないため、通常は食事などから経口する必要があります。

ところが、1970年代に入ってから「ビタミンCはがん治療にも効果がある」との報告が出てきました。とりわけヒトにおいては、ビタミンCを点滴で大量に投与した場合、がんの進行を遅らせたり、患者のQOL（Quality of life＝生活の質）を改善したりすることが、報告されたのです。

ビタミンCによるがん治療例がほうこくされた論文としては、後にノーベル賞を受賞する Linus Pauling（ライナス・ポーリング）と Cameron（キャメロン）らが1976年に発表した論文が最初のものとなります（参考文献8）。

この論文では、以下に示すグラフにもあるように、末期がんと判定された100人の患者（食道がん、胃がん、大腸がん、膵臓がん、乳がん、卵巣がん、前立腺がんなどの患者のうち、医師から他の治療による効果がなくなって治療の選択肢が残されていないと判定された100人の末期がん患者）に対して、毎日10gのビタミンCを

投与（最初の10日間は点滴投与、その後は経口投与）したところ、
 ビタミンCを投与していない末期がん患者のグループに比較して、
 生存期間中央値（ある治療を行った際、患者の半数が生存している
 期間）が4倍に延長したこと（ビタミンC投与グループ210日以上、
 ビタミンC非投与グループ50日）が報告されました。



参考文献8より。ビタミンCの投与を受けた患者は、受けていない患者に比較して、生存率が高いことがわかる

抗がん剤+ビタミンCで生存期間が大幅に改善

さらに、最近では、抗がん剤と組み合わせてビタミンCの点滴投

与を行う臨床実験が多くなされ、その結果が報告されています。

例えば、2013年のWelsh（読み不明／森省歩注・ウエルシュ）らの報告によれば、進行膵臓がん患者に抗がん剤のジェムザールに加えてビタミンCの点滴投与を週2回（1回あたり50～125g）行ったところ、無増悪生存期間（病勢が進行せず安定した状態にある期間）の中央値は26週間、全生存期間（治療法の割り付け開始日もしくは治療開始日からの患者の生存期間）の中央値は13か月となりました（参考文献9）。

同様に、Polireddy（読み不明／森省歩注・ポリレディ）らが2017年に行った第Ⅰ相臨床試験と第Ⅱ相臨床試験、すなわち進行膵臓がん患者に抗がん剤のジェムザールに加えてビタミンCの点滴投与を週3回（1回あたり25～100g）行った臨床試験でも、全生存期間の中央値は15か月だったと報告されています（参考文献10）。

ちなみに、ビタミンCの点滴投与を行わず、抗がん剤のジェムザールのみを投与した場合の治療成績は、無増悪生存期間が3～4か月、全生存期間が6～7か月と報告されています（参考文献11、12）。

このように、抗がん剤治療とビタミンC点滴投与を組み合わせることで、生存期間が大幅に改善されることが明らかになっています。

実は、現在の膵臓がん治療においては、ジェムザールにアブラキ

サンと呼ばれるもう 1 種類の抗がん剤を加えた、2 種類の抗がん剤によるいわゆる「2 剤併用療法」で行われるのが一般的です。

ただし、この場合は、ジェムザールによる単独療法に比べて、全生存期間が 8.5~13.5 か月に延びる一方、抗がん剤による副作用がかなり増えることが報告されています（参考文献 11、13）。

また、膵臓がん治療で同じく一般的となっている F O L F I R I N O X 療法（抗がん剤による多剤併用療法）でも、全生存期間は 10~11 か月に延びるものの、副作用は 2 剤併用療法以上に増えるとされているのです（参考文献 12、14）。

昔からある 1 種類の抗がん剤治療（ジェムザール）にビタミン C の点滴投与を組み合わせた場合、現在広く行われている複数の抗がん剤による治療（2 剤併用療法や F O L F I R I N O X 療法）と同程度の治療成績が得られるという事実、しかも副作用が大幅に軽減されるという事実は、まさに驚くべき事実と言っていいでしょう。

ビタミン C による抗がん剤副作用の軽減効果

このように、ほとんどの場合、抗がん剤治療には副作用が伴います。

実は、ビタミン C の点滴投与が抗がん剤治療による副作用を軽減するという事実については、上記以外にも注目すべき報告が数多く存在します。

例えば、Hoffer (読み不明／森省歩注・ホッファー) らによれば、さまざまな進行がん (肺がん、大腸がん、卵巣がん、乳がんなど) では、抗がん剤治療にビタミンCの点滴投与を併用することで、抗がん剤による副作用が3割程度軽減されたことが報告されています (参考文献 15)。

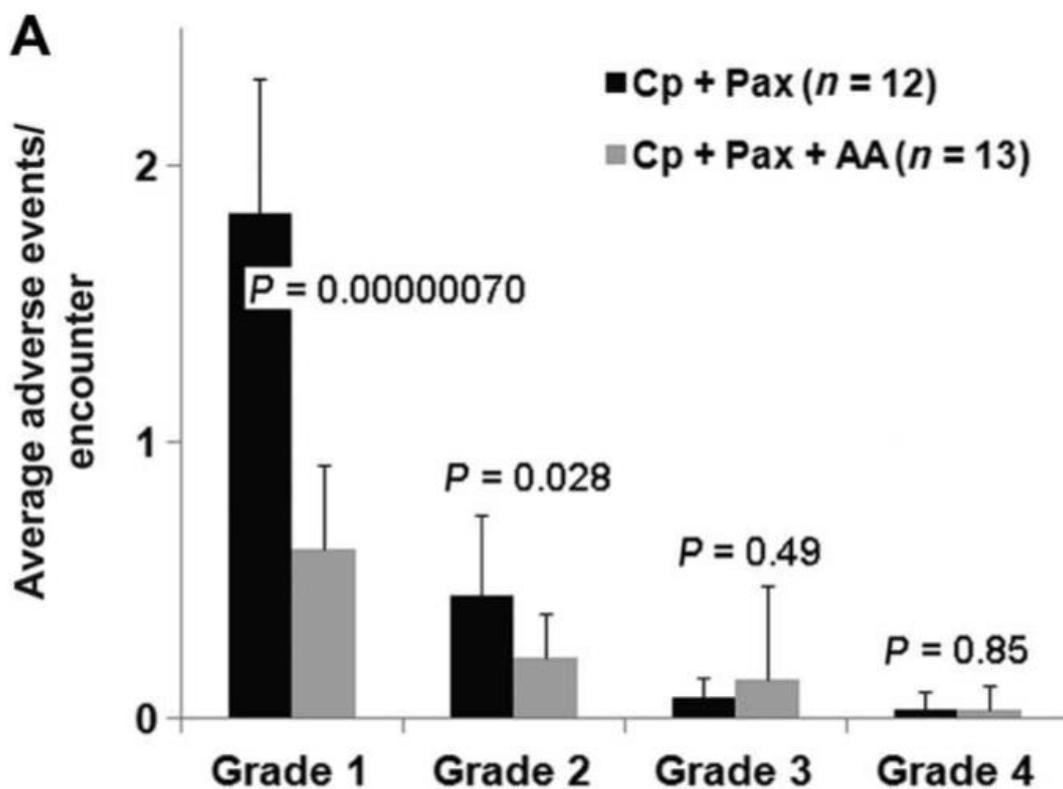
また、乳がんにおいても、術後に標準的な化学療法 (抗がん剤治療) と放射線療法を行った際、ビタミンCを併用した患者の群 (グループ) はビタミンCを併用しなかった群に比べて、吐き気、倦怠感、睡眠障害など、化学療法による副作用が軽減されたことが報告されています (参考文献 16)。

さらに、ステージⅢとステージⅣの卵巣がん患者 27 人を対象に、カルボプラチンとパクリタキセルによる抗がん剤治療にビタミンCを併用する群と併用しない群とに分け、抗がん剤による副作用の発現や予後などを比較する試験も行われました (参考文献 17)。

アメリカにあるカンザス大学メディカルセンターが 2002 年から 2007 年にかけて実施した「前向き無作為第Ⅰ相／第Ⅱa相パイロット試験」でしたが、抗がん剤にビタミンCを併用した群では、併用しなかった群に比較して、生存期間の改善が見られたほか、治療後の再発までの期間でも改善が見られました。

残念ながらこれらの結果には統計的有意差 (統計的に意味のある

差)は認められませんでした。以下に示したグラフにもあるように、抗がん剤による副作用(神経毒性、骨髄抑制、感染、肝障害、腎障害、肺疾患、消化器疾患、皮膚疾患など)については、有意に軽減されたことが報告されています。



参考文献 17 より。卵巣がん患者に対して抗がん剤にビタミンCを併用した場合の副作用軽減効果。ビタミンC併用群で副作用の出現回数の低下が見られる

また、この研究では、ビタミンCの抗腫瘍効果についても検討されました。

具体的には、腫瘍周囲環境のミリモル濃度のビタミンCは酸化促

進剤として作用するため、がん細胞のDNA損傷を誘発すること、アデノシン三リン酸（ATP）を枯渇させること、ATM蛋白／アデノシン一リン酸活性化プロテインキナーゼ（AMPK）経路を活性化すること、これらの結果として細胞内のシグナル伝達に参与する哺乳類ラパマイシン標的蛋白（mammalian target of rapamycin =mTOR）の阻害によって抗腫瘍効果がもたらされているのではないかと、されています。

さらに、Alexander（アレクサンダー）らは、局所進行膵臓がんに対する放射線治療において、ビタミンCを併用した群が併用しなかった群に比べて全生存期間が長くなったことから（21.7か月に對して12.7か月）、ビタミンCが放射線治療による治療効果を増強するのではないかと推察しています（参考文献18）。

この解釈については、ビタミンCががん周囲微細環境の酸性化を緩和する、つまりがん周囲微細環境をアルカリ化に向かわせると、抗がん剤治療においても放射線治療においても治療効果が上がるとの報告からも、当然の結論であると考えられます。

ビタミンCの抗腫瘍効果に関する研究報告

このように、ビタミンCの抗腫瘍効果については、少なからぬ研究報告がなされています。しかし、そのメカニズムについては、いまだ明確になっていません。

そこで、以下では、ビタミンCの電子供与体としての働き（還元力＝抗酸化力）や、がん細胞内における正反対の働き（酸化力）など、これまでの研究報告などで縷々推測されてきた、さまざまなメカニズムを紹介しておきます。

①抗炎症作用

一般に炎症は傷口などが赤く腫れて痛みや熱さなどを感じる症状とされていますが、医学的には「感染や組織障害などに対して生体の恒常性を維持するために機能する組織修復反応」とされています。

しかし、この炎症が低レベルで長期間にわたって続くと、つまり急性炎症ではなく慢性炎症の状態に陥ると、本来の恒常性維持のための適応反応としての働きは破綻します。

具体的には、慢性炎症に陥った組織に免疫細胞や線維芽細胞などが集積し、繊維化や血管新生など正常ではない組織再構築が行われ、最終的には臓器の機能障害などをもたらすのです。

がんの発症においても、このくすぶった炎症（慢性炎症）が関係していると考えられています。また、RASやMYCなどの、いわゆる「がん遺伝子」は、がんの増殖に有利となるよう周囲に炎症を起こしていくことがわかっています。

事実、炎症のマーカーとされる血中CRP値の上昇と「がんの増

殖」とが正比例の関係にあることもよく知られています（参考文献 19、20）。

がんが増殖すると炎症は強くなり、その結果、がんの増殖はさらに進んでいく——。このようにがんと炎症は切っても切り離せない悪循環の関係にありますが、その根本にある炎症を鎮める働きを有していると考えられているのがビタミンCなのです。

例えば、Mikirova（読み不明／森省歩注・ミキロヴァ）らが多種のがん患者（肺がん、乳がん、前立腺がん、膵臓がんなど）を対象に実施した臨床試験では、ビタミンCの点滴投与によってCRPや各種サイトカイン（IL-1 α 、IL-2、IL-8、TNF- α ）の値が減少したと報告されています。また、各種のがんに特異的な腫瘍マーカー（CEA、PSA、CA15-3）の値が減少したことも報告されており、ビタミンCの点滴投与が炎症抑制を通じてがんの増殖抑制を促し得ることが示唆されたのです（参考文献 21）。

また、同じくMikirova（読み不明／森省歩注・ミキロヴァ）らによって行われた別の試験では、がん患者は非がん患者に比べて、ビタミンCの点滴投与を受ける前から血中のビタミンC濃度が低いことも報告されており（参考文献 22）、非常に興味深い研究報告と言っていいでしょう。

このような慢性炎症が起こる大きな原因の1つは、がん細胞が解

糖（酸素を用いずにエネルギーを産み出す方法）によって分裂、増殖していることにあります。その結果、がん細胞内に多量の乳酸（強い酸性を示す）が産生され、それを細胞外に放出するからだと考えられているのです。

もう少し詳しく説明すると、細胞外に放出された乳酸は水素イオン（プロトン）を電離します。すると、これを感知して多くの炎症細胞が集まってくる結果、血中のCRP濃度が上昇するのです。

ちなみに、水素イオンは水素原子から電子を1つ取られた状態であるため、電子が与えられれば再び水素原子に戻り、最終的には酸素と反応して水となります。

そして、この電子を与える役割を果たしているのが、電子供与体としてのビタミンC（アスコルビン酸）なのです。

②低酸素誘導性因子（HIF）としての働き

ヒトをはじめとして、多くの生物は酸素を用いてエネルギーを産生しています。

このように酸素は生命の維持に必須の物質ですが、何らかの理由で酸素の供給が滞った場合、細胞は酸素欠乏となった環境に適応するため、低酸素誘導性因子（hypoxia-inducible factor=HIF）と呼ばれるタンパク質の活性化を介して、さまざまな遺伝子の発現を誘導します。

具体的には、少ない酸素でもエネルギーを産み出せるようエネルギーの代謝過程を変化させ、エネルギー源となる糖分を取り込みやすくすることで（GLUT 発現誘導）、少ない酸素をより多くの組織に届けるための血管新生が誘導されます。

そして、固形がん（塊を形成するがん）において、がんの組織内に十分な酸素が供給されないにもかかわらず、がんが増殖できる仕組みには、このH I Fの活性化が関わっていると考えられているのです。

実際に Gao・ギャオらは、このH I Fがマウスから採取したがん細胞中に大量に存在していること、さらにはビタミンC治療が行われたマウスのがん細胞ではH I Fが消失していたことを発見しました（参考文献 23）。

やや専門的な話になりますが、重要なポイントとなりますので、以下、ビタミンCとH I Fとの関係について、その概略を説明することにします。

H I Fのサブユニット（HIF-1、2、3 α ）には、oxygen-dependent degradation ドメインと呼ばれる領域があり、タンパク質の安定性を制御する役割を担っています。

また、このドメイン領域に含まれる2つのプロリン残基がビタミンCを補因子として要求する prolyl hydroxylases によって水酸化

され、その水酸化されたプロリン残基が von Hippel-Lindau タンパク質を含む E3 ユビキチンリガーゼによってユビキチン化されることにより、HIF- α タンパク質が速やかに分解されます。

つまり、H I F が水酸化され分解される過程において必須となるのがビタミンCであり、このようにH I F の分解（消去）にはビタミンCが不可欠となるのです（参考文献 24）。

H I F についてはいまだ不明な点も少なくありませんが、少なくともH I F の安定化や活性化が血管新生を促進してがんの増殖を助け、さらにはがんの転移や再発、治療の抵抗性などにも関わっていることはわかっています。

要するに、H I F はがん治療のターゲットとして注目され、このH I F の消去にビタミンCが関わっている、と考えられているのです（参考文献 25）。

③酸化促進剤としてのビタミンC

すでに何度も指摘したように、電子供与体としてのビタミンCは強い還元力を有する抗酸化剤です。

ところが、最近、そのビタミンCががん細胞でのみ抗酸化剤とは正反対の酸化促進剤として働き、活性酸素を発生させることでがん細胞を死滅させているという報告も増えてきています。

抗酸化（還元）と酸化促進は正反対の反応のように見えますが、

実際には電子を与えるか受け取るかという表裏一体の反応であり、電子の受け渡しが連鎖して成立するプロセスにおいて、正反対の働きを示すこともあり得るのです。

もっとも、ビタミンCが抗酸化剤ではなく酸化促進剤として働き、がん細胞を殺傷していくメカニズムについては、いまだ明確には解明されていません。

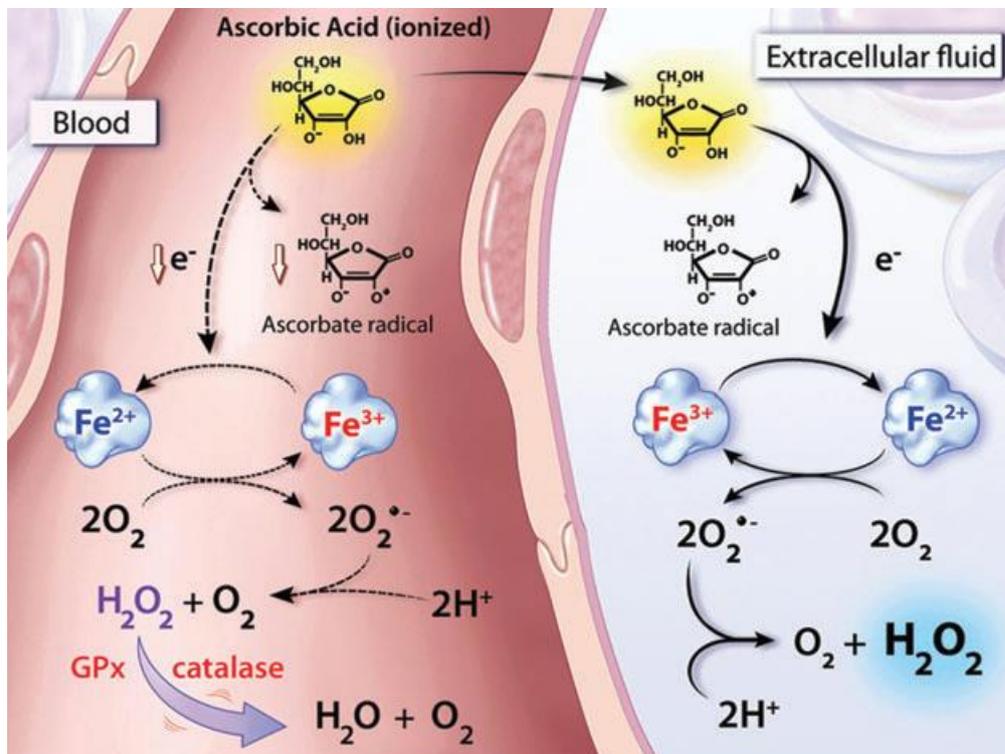
しかし、いくつかの仮説は存在します。例えば、Che・**チェン**と Parrow・**パロウ**らは次のように提唱しています。

すなわち、以下に示した図にもあるように、まずビタミンCが酸化されてデヒドロアスコルビン酸 (DHA) に変わる際、3価の鉄イオン (Fe^{3+}) が電子をもらい、2価の鉄イオン (Fe^{2+}) となります。次に、この2価の鉄イオンが酸素と反応することで、過酸化水素 (H_2O_2) が生まれるとされています。

そして、この H_2O_2 がさらなる反応によって、より反応性の高い活性酸素種 (ROS) を発生させ、がん細胞を死滅させていくとされているのです。

ちなみに、なぜ正常細胞では H_2O_2 が発生しにくく、がん細胞のみで発生するのかと言えば、正常細胞にはがん細胞では欠乏しているカタラーゼという酵素が多く存在し、このカタラーゼがすぐに反応して H_2O_2 を中和して、水と酸素に分解してしまうからだと考えられ

ています (参考文献 26、27)。



参考文献 27 より。ビタミンCは細胞外液に H_2O_2 を発生させ、活性酸素種 (ROS) の産生を引き起こす。体内に投与されたビタミンCは血液および細胞外液に均等に分布し、3価の鉄イオン (Fe^{3+}) に電子を与えて2価の鉄イオン (Fe^{2+}) に還元すると同時に、自身は酸化されてデヒドロアスコルビン酸 (DHA) となる。そして、この時に生じた2価鉄イオン (Fe^{2+}) が酸素と反応することで H_2O_2 が生じる。その後、 H_2O_2 はフェントン反応と呼ばれる、鉄を触媒とした反応によって、反応性の非常に高い ROS を生成する。以上の反応は主に細胞外液で起こり、血液中ではカタラーゼなどの酵素の働きによって、

H₂O₂ は速やかに分解される。ただし、これらの機序（メカニズム）については、いまだ明確な答えは出ていない

実際、血中のビタミンC濃度が 1000～5000mol/L になると、試験管内での実験系ではビタミンCが正常細胞を殺傷せず、がん細胞のみを選択的に殺傷するという事実が確認されています（参考文献 20）。

ちなみに、食事などからのビタミンC摂取では腸管吸収に限界があり、最大許容量とされる 1 日 18 g の量（通常、ビタミンCのサプリメントなどを内服する場合、1 日あたりの摂取適正量は 1～2 g 程度とされており、過剰内服は推奨されていない）を服用した場合でも、ビタミンCの血中濃度は最高でも 220mol/L にしかならないことが報告されています（参考文献 20）。

したがって、点滴による大量のビタミンC投与と、経口によるビタミンC投与とは、全くの別物と考える必要があります。

また、Yu・ユンらは、KRAS 遺伝子や BRAF 遺伝子に変異を持つ大腸がんにおいて、今述べたビタミンCによる細胞障害がより起きやすいことも報告しています。

KRAS や BRAF は大腸がんや膵臓がんでは変異が多く見られる遺伝子ですが、この変異は GLUT（グルコース輸送体）の過剰発現を起こすことがわかっています。

つまり、KRAS、BRAF 陽性のがん細胞は正常細胞に比べてグルコース（糖分）を取り入れやすくし、より素早くグルコースからエネルギーを産生できるようにしているのです。

さらに、前述したように、ビタミンCが酸化されたデヒドロアスコルビン酸（DHA）は GLUT で輸送されることがわかっています。

つまり、その酸化型アスコルビン酸が細胞内でアスコルビン酸に戻る際、すなわち還元される時に活性酸素種が発生し、この活性酸素種ががん細胞を死に追いやるのではないかと、Yun らは推測しているのです（参考文献 28）。（第 6 章了）