

引用元 URL : <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33380580/>

学術雑誌/掲載年 : Medical Gas Research /2020

研究施設/国 : 済南大学福田癌病院、北京大学がん専門病院(北京がん研究所)/中国

Two weeks of hydrogen inhalation can significantly reverse adaptive and innate immune system senescence patients with advanced non-small cell lung cancer : a self-controlled study

水素吸入は進行性肺がん患者の免疫老化を著しく逆転させる
:自己対照研究

(10秒で読めるまとめ)

20人の非小細胞肺がん患者に、2週間毎日4時間の水素吸入を実施し、治療前後で免疫細胞の状態を比較した結果、水素吸入により免疫老化が逆転し、疲弊していたリンパ球(がん細胞への攻撃力)が回復し、がん細胞攻撃システムが活性化することが確認された。

(1分で読めるまとめ)

◆結論

水素吸入は、非小細胞肺がん患者の免疫細胞の老化を逆転させ、がん攻撃免疫を活性化する。

◆ポイント

- 加齢で自然に免疫系が劣化していくことを「免疫老化」と呼び、そこにがんによる腫瘍負荷状態が続くと、がん細胞を攻撃する免疫細胞の疲弊・老化が進み、がんの再発・転移の制御が難しくなる。
- 非小細胞肺がん患者20人に、2週間の水素吸入治療(水素66.7%+酸素33.3%ガス、流量3L/分、毎日4時間)を実施し、治療前後で免疫細胞の状態を比較した。
- 水素治療後、疲弊・老化したT細胞(がんを攻撃する細胞)が減少し、キラーVδ1細胞(自力でがんを認識し直接攻撃する細胞)が増加した。
- 治療前、6種の健康なリンパ球が異常に低下していたが、水素治療後はすべてが増加し、特に活性化NK細胞は著しく増加した。
- 水素治療終了時には、中等度の咳や軽度の呼吸困難を有する患者が減少した。
- 治療による不快感や副作用はなかった。

(原文と翻訳)

Abstract

Following standard treatments, the traditional model for enhancing anti-tumor immunity involves performing immune reconstitution (e.g., adoptive immune cell therapies or immunoenhancing drugs) to prevent recurrence. For patients with advanced non-small cell lung cancer, we report here on two objectives, the immunosenescence for advanced non-small cell lung cancer and hydrogen gas inhalation for immune reconstitution.

【背景・目的】標準治療後、抗腫瘍免疫を増強するための伝統的なモデルでは、再発を予防するために免疫再構成（例えば、養子免疫細胞療法や免疫増強薬）を行う。今回、進行非小細胞肺癌患者を対象に、免疫再構築を目的とした「進行非小細胞肺癌に対する免疫増強療法」と「水素ガス吸入療法」の2つの目的について報告する。

From July 1st to September 25th, 2019, 20 non-small cell lung cancer patients were enrolled to evaluate the immunosenescence of peripheral blood lymphocyte subsets, including T cell, natural killer/natural killer T cell and gamma delta T cell. Two weeks of hydrogen inhalation was performed during the waiting period for treatment-related examination. All patients inhaled a mixture of hydrogen (66.7%) and oxygen (33.3%) with a gas flow rate of 3 L/min for 4 hours each day. None of the patients received any standard treatment during the hydrogen inhalation period.

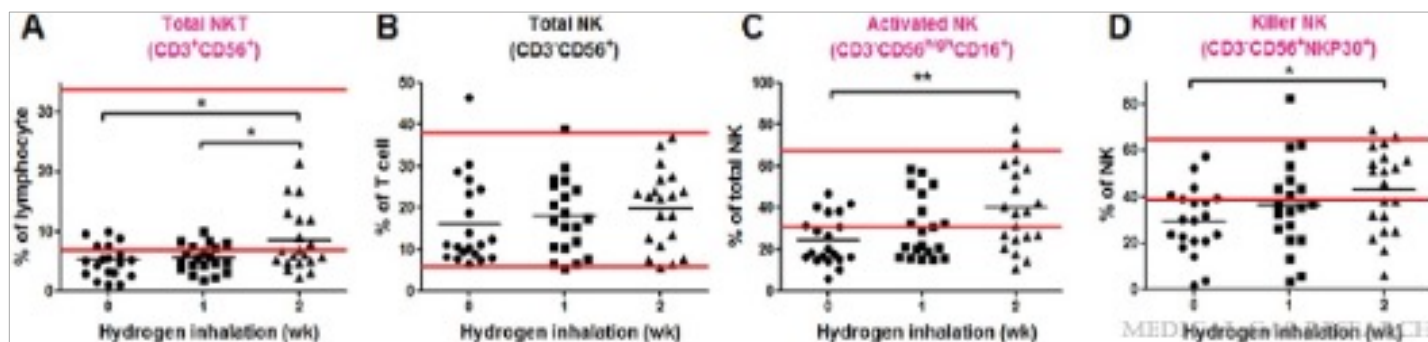
【方法】2019年7月1日から9月25日まで、20人の非小細胞肺癌患者を登録し、T細胞、NK/NKT細胞、ガンマデルタT細胞などの末梢血リンパ球サブセットの免疫老化を評価した。治療関連検査の待機期間中に2週間の水素吸入が行われた。全ての患者は、水素（66.7%）と酸素（33.3%）の混合ガスを3L/分の流量で毎日4時間吸入した。水素吸入期間中、どの患者も標準治療は受けなかった。

After pretreatment testing, major indexes of immunosenescence were observed. The abnormally higher indexes included exhausted cytotoxic T cells, senescent cytotoxic T cells, and killer $V\delta 1$ cells. After 2 weeks of hydrogen therapy, the number of exhausted and senescent cytotoxic T cells decreased to within the normal range, and there was an increase in killer $V\delta 1$ cells. The abnormally lower indexes included functional helper and cytotoxic T cells, Th1, total natural killer T cells, natural killer, and $V\delta 2$ cells. After 2 weeks of hydrogen therapy, all six cell subsets increased to within the normal range. The current data indicate that the immunosenescence of advanced non-small cell lung cancer involves nearly all lymphocyte subsets, and 2 weeks of hydrogen treatment can significantly improve most of these indexes. The study was approved by the Ethics Committee of Fuda Cancer Hospital, Jinan University in China (approval No. Fuda20181207) on December 7th, 2018, and was registered on ClinicalTrials.gov (ID: NCT03818347) on January 24th, 2019.

【結果】治療前検査の結果、免疫老化の主な指標が観察された。疲弊/老化した細胞傷害性T細胞、キラー $V\delta 1$ 細胞などが異常に高い指標であった。水素療法2週間後、疲弊/老化した細胞傷害性T細胞は正常範囲内に減少し、キラー $V\delta 1$ 細胞は増加した。機能的ヘルパーT細胞と細胞傷害性T細胞、Th1、総NKT細胞、NK細胞、 $V\delta 2$ 細胞の指標は異常に低下していたが、水素療法2週間後には6つの細胞サブセットすべてが正常範囲内まで増加した。今回のデータから、進行した非小細胞肺癌の免疫老化は、ほぼすべてのリンパ球サブセットに関与しており、2週間の水素治療は、これらの指標ほとんどを有意に改善できることが示された。本研究は、2018年12月7日に中国済南大学福田癌病院倫理委員会（承認番号：Fuda20181207）により承認され、2019年1月24日にClinicalTrials.gov（ID：NCT03818347）に登録された。

Keywords: T cell T細胞; adaptive and innate immune system 獲得免疫系/自然免疫系; gamma delta T cell $\gamma\delta$ T細胞; hydrogen inhalation 水素吸入; immunosenescence 免疫老化; natural killer T cell NKT細胞; natural killer cell NK細胞; non-small cell lung cancer 非小細胞肺癌.

Conflict of interest statement: None 【利益相反】なし



水素吸入前後のNKT細胞とNK細胞の免疫アッセイ

(A) NKT細胞数の変化 (B-D) NKサブセットの検査結果。赤い平行線：正常範囲、黒い短線：各時間点での平均値、ピンク色のセル名：水素治療前の異常指標を示す。

英語	日本語	説明
self-controlled study	自己対照研究	疾患を発症したケースのみを解析対象とし、研究対象となった個々人に関して2つ以上の時点を個人の中で比較する方法。(別の同土を比較するのではない)
non-small cell lung cancer	非小細胞肺癌	最も一般的な肺がんの種類。徐々に進行し、初期段階では症状が現れにくく早期発見が難しい。病期(ステージ)別5年生存率は、ステージI:84.1%、ステージII:54.4%、ステージIIIが29.9%、ステージIV:8.1%。
immunosenescence	免疫老化	加齢による免疫システムの変化、弱体化の総称。大きく分けて3つの兆候「獲得免疫応答能の低下」「炎症反応の亢進」「自己免疫リスクの増大」が特徴。一般的に免疫老化は、ヒトでは65歳以上でがん、感染症等のリスクが急上昇する。
immune reconstitution	免疫再構築	免疫不全状態から回復すること。
adoptive immune cell therapies	免疫療法	免疫の力を利用してがんを攻撃する治療法。効果が証明された免疫療法のほとんどが、T細胞ががん細胞を攻撃する力を保つ(ブレーキがかかるのを防ぐ)、または、攻撃する力を強める(アクセルをかける)ことでがん細胞を攻撃する方法。
immunoenhancing drugs	免疫増強薬	免疫機能を増強するために使用される薬剤のこと。
lymphocyte subsets	リンパ球サブセット	“リンパ球(白血球の一種で免疫に関わる細胞)”は異なる機能をもついくつかの種類に分かれ、機能面から分類した細胞集団を“サブセット”と呼ぶ。疾患や薬剤投与により増減する。
T cell	T細胞	免疫系で最も重要な細胞の一つ。血中リンパ球の60~80%を占める細胞。獲得免疫において中心的な役割を果たす。「キラーT細胞」「ヘルパーT細胞」「制御性T細胞」の3つに大きく分けられる。
cytotoxic T cell	細胞傷害性T細胞(CTL)	細胞表面にCD8という分子を持つT細胞。ヘルパーT細胞からの指示を受け宿主にとって異物になる細胞(移植細胞、ウイルス感染細胞、癌細胞など)を認識して破壊する。
killer T cell	キラーT細胞	T細胞の一種。その名の通り体内の異常細胞(ウイルス感染細胞やがん細胞)を直接攻撃して殺す。
helper T cell	ヘルパーT細胞	T細胞の一種。キラーT細胞のように直接攻撃はせず、他の免疫細胞の活動を調整する。抗原の種類によって、Th1細胞(細菌・ウイルスなどの細胞内病原体担当)またはTh2細胞(アレルギーなど細胞外病原体担当)に変わり、B細胞、キラーT細胞、NK細胞、マクロファージなどに指示を送り、免疫応答を調整する。
Th1	Th1	ヘルパーT細胞には、タイプ1型(Th1)とタイプ2型(Th2)があり、細菌・ウイルスの破壊(細胞性免疫)の指揮をするのがTh1。NK細胞やCTLを活性化し、マクロファージの抗原分解を助け、キラーT細胞が殺傷能力を獲得するのを補助する。
gamma delta T cell	$\gamma\delta$ T細胞	T細胞の中でも、表面に γ 鎖と δ 鎖という“糖たんぱく”からなる受容体(細胞の目印のようなもの)をもっているもの。がん細胞や感染した細胞を認識して攻撃する能力を持つ。
killer $V\delta 1$ cells	キラー $V\delta 1$ 細胞	$\gamma\delta$ T細胞の一種。細胞傷害性の役割もつ特殊な細胞で、指示役の抗原提示細胞に依存せずに直接標的細胞(がん細胞やウイルス感染細胞)を認識して攻撃することができる。
$V\delta 2$ cells	$V\delta 2$ 細胞	$\gamma\delta$ T細胞の一種。異常な細胞代謝によって産生されるIPPにより活性化し、がん細胞やウイルス感染細胞などを認識して攻撃する。
natural killer cell	NK細胞	生まれつき身体に備わっている自然免疫のしくみ。T細胞は指令を受けた抗原(がんの目印)をもつ特定のがん細胞だけを認識し攻撃するが、NK細胞は指令を受けずに自由に体内を巡回し、様々ながん細胞を見つけて攻撃できる。自然免疫で処理しきれなかった異物は、他の免疫細胞が駆けつけ対応する(獲得免疫)。
natural killer T cell	NKT細胞	NK細胞とT細胞の両方の特徴をもった細胞。NK細胞や $\gamma\delta$ T細胞と同様に自然免疫に属する自然リンパ球の1つ。がん細胞やウイルス感染細胞などを攻撃する。