

令和元年6月17日現在

機関番号：32660

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21401

研究課題名(和文) 抗がん剤誘発体重減少に対するエイコサペンタエン酸の影響

研究課題名(英文) Effects of eicosapentaenoic acid on anticancer drug-induced weight loss

研究代表者

吉澤 一巳 (Yoshizawa, Kazumi)

東京理科大学・薬学部薬学科・准教授

研究者番号：00711532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、シスプラチン(CDDP)誘発食欲不振モデルマウスを作製し、本モデルマウスが呈する食欲不振と体重減少、さらには骨格筋減少に着目し、それに対するオメガ3系脂肪酸の影響を検討した。その結果、CDDP誘発食欲不振モデルマウスにアマニ油およびエイコサペンタエン酸(EPA)を投与してもCDDPの投与による体重減少を改善することはできなかったが、EPA投与群にのみ骨格筋減少と筋力低下の改善が認められた。また、この筋萎縮の改善には、EPAが有する抗炎症作用やPPARの活性化を介したユビキチンプロテアソーム経路の抑制作用が関与するものと推察された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シスプラチン(CDDP)による骨格筋減少を予防する栄養素の探索は、がん治療の継続に影響する効果不良因子への新たな予防・治療法の開発につながるものと考えられる。本研究の成果により、CDDPによる食欲不振は、骨格筋量と筋力の低下を引き起こし、エイコサペンタエン酸(EPA)の投与は、食欲増進や体重増加をもたらすことなく骨格筋量と筋力のみを改善した。EPAは魚に多く含まれる成分であり、日本人には身近な存在である。また最近では、サプリメントとしても流通している。したがって、がん治療中の積極的なEPAの摂取は抗がん剤による副作用骨格筋減少を予防してがん治療の継続に貢献できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Cisplatin (CDDP) induces loss of muscle mass by activating the nuclear factor (NF)-kappaB signaling pathway. In this study, we investigated the effects of n-3 polyunsaturated fatty acid such as eicosapentaenoic acid (EPA) on CDDP-induced loss of muscle mass in mice.

linseed oil and EPA all failed to prevent decrease in food intake and loss of body weight. However, only EPA prevented loss of muscle mass and strength. Although the mechanisms remain unclear, long-chain EPA may induce peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPARgamma) mRNA expression in skeletal muscle cells, whereas linseed oil (alpha-linolenic acids) do not affect PPARgamma mRNA expression. Therefore, EPA may activate PPARgamma, in turn inhibiting I kappaB-alpha/NF-kappaB/MuRF1 signaling. Indeed, in this study EPA prevented loss of muscle mass, whereas neither olive oil nor linseed oil did. In conclusion, EPA prevents CDDP-related loss of muscle mass and muscle but not CDDP-related loss of body weight.

研究分野：栄養生理学

キーワード：エイコサペンタエン酸 体重減少 栄養療法 シスプラチン

## 1．研究開始当初の背景

がんは、疾病対策上の最重要疾患として対策が進められている。がん治療には大きく、化学療法、手術療法、放射線療法があり、がん化学療法を受ける患者の割合は全体の約 30 %を占めている。近年、社会生活を送しながら治療に臨む患者・家族の QOL の視点も重視されているが、がん化学療法の代表的な副作用である食欲不振と骨格筋量の低下は多くの患者が経験するにもかかわらず、その機序や関連性については不明な点も多く、対処困難な症状の一つである。がん治療による骨格筋減少のメカニズムを明らかにし、がん治療継続に影響する効果不良因子への新たな予防・治療法を開発することは、がん治療の発展に寄与するところが大きいものと考えられる。

## 2．研究の目的

骨格筋減少（サルコペニア）は、がんの予後不良因子であり、がん治療による二次性サルコペニアは、がん治療の継続に影響するため治療効果を減少させる効果予測因子でもある。これまでの研究により、シスプラチン（CDDP）が他の抗腫瘍薬と比較して体重および骨格筋量を減少させやすいこと、CDDP による骨格筋減少をエイコサペンタエン酸（EPA）が予防することを見出しているが、そのメカニズム解明は不十分である。そこで本研究では、CDDP による骨格筋減少および EPA による予防効果のメカニズムを明らかにする。

## 3．研究の方法

本研究では、C57BL/6 系統雄性マウスを用いて、CDDP（10 mg/kg）を腹腔内投与することで食欲不振モデルマウスを作製した。このモデルマウスに対して、体重減少率、筋力、自発運動量といった行動薬理的検討と脳および骨格筋の組織標本を用いた筋たんぱく質分解因子、摂食関連因子に関する分子生物学的検討を行った。

## 4．研究成果

### (1) CDDP 誘発食欲不振モデルマウスに対する EPA 強化栄養剤の影響

CDDP 誘発食欲不振モデルマウスでは、有意な摂餌量の低下とそれに伴う体重減少、骨格筋および筋力の低下が認められた。これに対して、EPA 強化栄養剤投与群および EPA 未配合栄養剤投与群では体重減少を軽減したが、EPA 投与群では体重減少の改善は認められなかった。一方、骨格筋量の変化については、EPA 強化栄養剤投与群および EPA 投与群において骨格筋量が保持されていた。以上の結果から、EPA を投与することで、CDDP による体重減少は阻止できないものの、骨格筋量の減少を抑制できる可能性が示唆された。骨格筋量の減少ががん患者の予後不良因子で有ることを踏まえ考察すると、EPA を用いた栄養療法はがん治療において有用な手段になりうるものと考えられた。

### (2) CDDP 誘発食欲不振モデルマウスに対する n-3 系脂肪酸の影響

ここまでの検討により、CDDP 誘発食欲不振モデルマウスに EPA を投与することで、CDDP による体重減少は阻止できないものの、骨格筋量の減少を抑制できることがわかった。そこで次に、n-9 系脂肪酸であるオレイン酸を含有するオリブ油、n-3 系脂肪酸である  $\alpha$ -リノレン酸を含有するアマニ油、ならびに EPA（625, 2500 mg/kg）投与群を設定し、それらの影響を検討した。その結果、いずれの脂肪酸を投与しても CDDP による体重減少は改善しなかったが、骨格筋量（前脛骨筋および腓腹筋）と筋力の低下は、EPA の投与により改善が認められた。また、筋肉組織

標本を用いたマイクロアレイ解析により、CDDP による筋萎縮には FOXO1 などのユビキチンプロテアソーム経路の活性化や IL-6 などの炎症性サイトカインが関与することが明らかとなった。それに対して、EPA が有する抗炎症作用や PPAR の活性化を介したユビキチンプロテアソーム経路の抑制作用が CDDP 誘発骨格筋減少の軽減に繋がったものと推察された。以上の結果から、EPA は抗がん剤治療中の栄養療法において骨格筋減少を抑制する重要な栄養素であることが示唆された。

### (3) CDDP 誘発食欲不振モデルマウスを用いた疲労の評価と栄養剤の影響

最後に、CDDP 誘発食欲不振モデルマウスが呈する運動量の低下に着目して検討を行った。トレッドミルを用いた走行実験により、コントロール群と比較して、CDDP 投与群では著しい走行距離および走行時間の低下、すなわち易疲労性が観測された。そこで次に、CDDP により誘発される易疲労性に対する栄養剤の影響を検討したところ、脂質を主体（カロリー分率 55%）とする栄養剤を投与した群と比較して、糖質を主体（カロリー分率 61%）とする栄養剤を投与した群では CDDP 誘発食欲不振と体重減少の早期回復が認められた。また、CDDP により誘発される易疲労性は、糖質を主体とする栄養剤ならびにグルコース（5000 mg/kg）を投与した群でのみ予防効果が認められた。以上の結果から、CDDP による低栄養は、肝グリコーゲンを消費して恒常性を保ち、その代償として持久力の低下、すなわち疲労を呈するものと考えられ、肝グリコーゲン合成への寄与が高い糖質を摂取することが、疲労の改善に繋がったものと考えられた。

以上の研究成果をまとめると（図. 1）CDDP の投与により食欲不振とそれに伴う体重減少が認められ、さらには、骨格筋および筋力の低下（サルコペニア）が認められた。また、シスプラチンによる易疲労性をはじめて評価することに成功した。これに対して、EPA は体重減少を改善することなく、骨格筋および筋力の低下を予防することができた。CDDP による筋萎縮には、ユビキチンプロテアソーム経路の活性化が深く関与し、EPA にはこの経路の抑制作用があることから、EPA は抗がん剤治療中の栄養療法において骨格筋減少を抑制する重要な栄養素であることが示唆された。

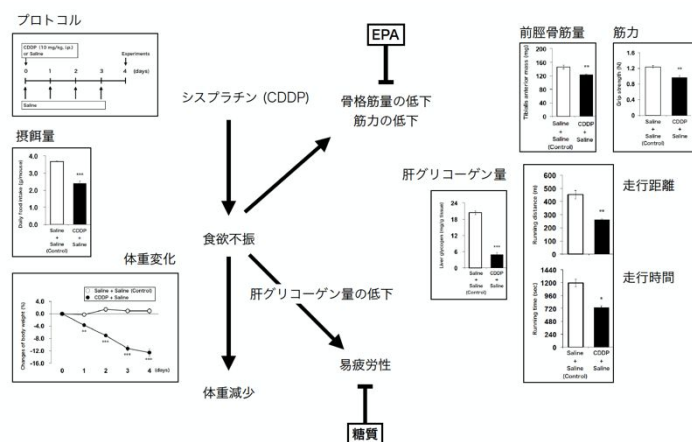


図. 1 CDDP の副作用に対する栄養療法

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

Yoshizawa K, Tashiro M, Tezuka S, Uchiyama M, Uchida E, and Yamada T : Eicosapentaenoic acid improves cisplatin-induced muscle atrophy without accompanying body weight gain. *Nutr Cancer* 71: 439-443 (2019)

Yoshizawa K, Yaname A, Nasu H and Suzuki H: Glucose prevents cisplatin-induced fatigue-like behavior in mice. PharmaNutrition. 6: 107-112 (2018)

〔学会発表〕(計8件)

吉澤一巳, 山根碧衣, 那須遥, 石井和樹, 黒野瑠佳, 鈴木秀隆: シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスを用いた疲労の評価. 第4回日本医薬品安全性学会学術大会(2018. 8. 18-19.) 岡山

那須遥, 山根碧衣, 石井和樹, 黒野瑠佳, 鈴木秀隆, 吉澤一巳: シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスを用いた疲労の評価と糖質による影響. 第10回日本静脈経腸栄養学会首都圏支部会学術集会(2018. 6. 2.) 東京

星野結衣, 手塚菜, 山根碧衣, 根岸健一, 吉澤一巳: Low-dose granisetron for prophylaxis of anorexic response and body weight loss induced by cisplatin in mice. 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム(2017. 10. 21-22.) 京都

手塚菜, 山根碧衣, 星野結衣, 内山美月, 那須遥, 山田岳史, 酒井寛泰, 吉澤一巳: The omega-3 polyunsaturated fatty acid EPA prevents cisplatin-induced muscle wasting in mice. 第11回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム(2017. 10. 21-22.) 京都

山根碧衣, 手塚菜, 星野結衣, 内山美月, 那須遥, 山田岳史, 高橋吾郎, 内田英二, 酒井寛泰, 吉澤一巳: シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスを用いた疲労の評価と栄養剤の効果. 第11回日本緩和医療薬学会(2017. 6. 2-4.) 北海道

手塚菜, 田代真弓, 山根碧衣, 星野結衣, 山田岳史, 高橋吾郎, 内田英二, 吉澤一巳: シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスに対する必須脂肪酸の有用性に関する検討. 第32回日本静脈経腸栄養学会学術集会(2017. 2. 23-24.) 岡山

吉澤一巳, 手塚菜, 山根碧衣, 田代真弓, 高橋吾郎, 山田岳史, 内田英二: シスプラチン誘発食欲不振モデルマウスに対する3系脂肪酸の影響. 第2回日本医薬品安全性学会学術大会.(2016. 7. 23-24.) 広島

山田岳史, 吉澤一巳, 田代真弓, 手塚菜, 小泉岐博, 進士誠一, 横山康行, 高橋吾郎, 岩井拓磨, 武田幸樹, 菅野仁士, 柿沼大輔, 金沢義一, 藤田逸郎, 太田恵一郎, 内田英二: EPA と BCAA の抗がん剤誘発食欲低下および骨格筋量減少の予防効果. 日本外科代謝栄養学会第53回学術集会.(2016. 7. 8.) 東京

## 6. 研究組織

### (1)研究協力者

研究協力者氏名: 山田 岳史

ローマ字氏名: YAMADA Takeshi

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。