

令和 6 年 9 月 13 日現在

機関番号：16201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K06614

研究課題名（和文）漢方薬による腸内細菌叢を介した抗癌薬関連毒性予防効果の機序解明と支持療法への応用

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanism of gut microbiota-mediated prevention of chemotherapy-related toxicity by Kampo medicines and its application to supportive care in cancer

研究代表者

西内 崇将（Takamasa, Nishiuchi）

香川大学・医学部・協力研究員

研究者番号：80723113

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：近年の開発著しいがん薬物療法で治療成績を向上には、副作用に対する支持療法の進歩も不可欠な課題である。十分な支持/緩和療法が治療初期から実施されることで、全体の予後改善が示されている[N Engl J Med 2010;363:733-742]。本研究の目的は、古来傷病平癒等に用いられてきた漢方薬を、がん支持療法として応用することで、がん治療の継続や成績向上に寄与できることを検証することである。漢方薬の腸内細菌叢を介した臨床効果に着目し、漢方薬が腸内細菌叢とどのように関与するのかを解明することにより新たながん支持療法の創出を目指している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

2017年の「がん対策加速化プラン」では、がん支持療法の開発と普及が重要視され、産官学代表者の「国民の健康と医療を担う漢方将来ビジョン研究会」から、“漢方薬を用いた支持療法”が提言された。漢方薬による副作用低減データの蓄積、漢方薬の効果予測因子の研究、漢方医学と現代医学との整合性研究などが、課題として挙げられた。しかし、現時点で抗がん薬と漢方薬を併用し検討した研究は未だ乏しい。本研究の成果により、抗がん薬と漢方薬の薬理効果に対する腸内細菌叢の役割と機序の解明に関する検討は、先行研究が乏しい中で国際的な観点からも先駆的な研究に位置づけられ、我が国の対がん政策にも応える研究課題と考えられる。

研究成果の概要（英文）：Advances in supportive care for side effects are also essential to improving outcomes in the rapidly developing field of cancer pharmacotherapy. Adequate supportive/palliative therapy from the early stages of treatment has been shown to improve overall prognosis [N Engl J Med 2010;363:733-742]. The purpose of this study was to verify that the application of Chinese herbal medicine, which has been used since ancient times for healing wounds and diseases, as a cancer supportive therapy can contribute to the continuation and improvement of cancer treatment outcomes. Focusing on the clinical effects of Chinese herbal medicines on the intestinal microbiota, we aim to create a new cancer supportive therapy by elucidating how Chinese herbal medicines are involved with the intestinal microbiota.

研究分野：がんサポーターケア

キーワード：がん支持療法 がん薬物療法 漢方 集学的がん治療

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

漢方薬の中でも補剤は消化管や免疫系の改善を通して全身状態を改善する処方群として、古来より病中病後の回復に際して、個々の体質と症状に応じて広く処方がなされてきた。そして、実際の処方方は東洋医学的理論に基づく診察/診断により行われていた。しかし、それら理論や所見の多くが現代科学的に評価困難であり、薬理的有効成分 = 臨床的薬効にならないことも多く経験され、現代医学的応用やエビデンスの創出を困難にしている。そこで、漢方薬の薬効に個人差/個体内差(体質)が現れる要因の一つとして、個人間での差が大きい腸内細菌叢に着目した。事実、抗がん薬やがん免疫療法において腸内細菌叢が治療効果や治療毒性に関連することが新たな宿主要因として報告されている[Marie Vétizou et al. Science 2015;350:1079-84 など]。

2017年の「がん対策加速化プラン」では、がんの5年相対生存率は上昇傾向にある一方、治療に伴う副作用・合併症・後遺症に苦悩している患者の増加が問題となっており、有害症状を予防・軽減する支持療法の確立が喫緊の課題である。「がん対策加速化プラン」には漢方薬を用いた支持療法に関する研究が含まれており、「国民の健康と医療を担う漢方将来ビジョン研究会」では、がん支持療法における漢方薬を用いた副作用対策のデータ蓄積や漢方薬レスポンダーマーカーの開発、個別化医療における漢方医学的治療と現代医学との整合性研究などが解決して取り組むべき課題として挙げられている。本学附属病院及び関連病院である高松赤十字病院においても様々な漢方薬を、がん治療患者の支持療法として使用しており、臨床効果を得ている。しかし、それらの薬効は、個人差を含む背景要因に対する科学的解明がなされていない。

2. 研究の目的

これまで漢方薬の作用機序や生体反応/薬理作用は、成分分析による有効性評価を中心に行われてきた。しかし、がん治療に関連した諸症状を評価項目としたランダム化比較試験において漢方薬の優位性を示すエビデンスはごく限られる。背景として、漢方薬の伝統医学的使用・適応などが考慮されず、漢方医学的選択バイアスが排除できていないことが原因と考えられる[日本東洋医学会ホームページ：EKAT2015]。伝統医学的層別化が困難な理由は、漢方医学的特性の数値化が困難である点が大い。一方、腸内細菌叢は遺伝子型とともに薬理作用や消化吸收機能の個体差を生み出す大きな要因である。現在までに腸内細菌叢が漢方薬によるがん支持療法の効果にどのような影響を与え、患者の予後に関連するのかを検討した例はない。本研究の学術的独自性と創造性は、抗がん薬治療に際し漢方薬(主に補剤と呼ばれる製剤)による支持療法を受けている患者の腸内細菌叢を解析し、治療効果の向上や毒性軽減に関連する腸内細菌プロファイルを見出す点にある。また、本研究の二次的成果から漢方薬によるがん支持療法の効果を最大限に引き出すためのプロバイオティクス開発や栄養デザインなど、がん治療に関連する検討も腸内細菌叢の解析を通して行う。

3. 研究の方法

本研究では、使用頻度の高い抗がん薬であるシスプラチン(CDDP)と5-FUの代表的副作用である食欲低下や悪心・嘔吐、下痢などの消化器症状に対する効能が期待できる補剤の一つである六君子湯と人参養栄湯に焦点を当てて解析を進める。まず、予備的検討として、マウスによる4群の比較検討を行う。4群検討： 対照(薬剤非投与) 抗がん薬のみ 漢方薬のみ 抗がん薬と漢方薬両方投与をそれぞれ比較する。

(1)薬剤投与により起こる腸内細菌叢の変化：薬剤投与前後で糞便を経時的に採取し、16Sメタゲノム解析による菌組成解析を行う。(2)栄養状態・体重/活動性/摂食量：体重増減率、食事摂取量、活動性を経時的に測定する。運動量計測装置(nano taq、キッセイコムテック社製)を皮下に植え込み、1日運動量や体温モニターにより基礎代謝量の測定を行う。血清アルブミンや総コレステロール値など栄養状態を評価するための血液生化学データを収集する。(3)血液毒性・腸管粘膜の変化：血液検査データ、NK/T細胞の活性化について群間比較を行う。

上記検討により、漢方薬のがん支持療法の効果に影響する腸内細菌叢プロファイルが同定できた場合、無菌マウスへの便移植または培養菌のカクテル投与による検討を行う。支持療法に良好な応答を示した患者と不応答な患者をそれぞれ3名ずつ選択する。それら患者の凍結保存糞便(具体的な腸内細菌が同定できている場合はその培養液のカクテル)を用いて無菌マウスへ便移植を行う。4週間の定着期間の後にマウスを以下の通りに群分けし、漢方薬と抗がん薬(CDDP+5-FU)投与後の生存率、腸管粘膜障害や栄養学的パラメーターを測定し、群間比較を行う。

4. 研究成果

現段階の研究成果としては、シスプラチン投与マウスモデルにおける漢方薬の作用機序研究を分子微生物学講座と協力のもと上記研究方法に基づいて、これまでに薬理的検証実験研究を2度実施している。各種腸内細菌叢の変化や体重・摂餌量などの変動が認められている。現在、採取した検体の腸内細菌叢及びメタボロームの解析を実施途中である。マウスモデルによる薬理的予備検討は終了しており、現在は、共同研究者とともに腸内細菌叢の菌叢解析、メタボローム解析、サイトカイン解析を行った段階である。具体的な成果は、現在解析中のため検討済み次第論文発表を行う予定である。その他の研究成果については、別記載する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Nishiuchi Takamasa, Nomura Kotone, Suezawa Yu	4. 巻 2023
2. 論文標題 Roles of Kampo medicine in chemotherapy related adverse events	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/tkm2.1367	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 西内崇将	4. 巻 9
2. 論文標題 漢方薬を応用したがん支持療法における腸内細菌叢の機能解明	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 アグリバイオ	6. 最初と最後の頁 61-64
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Motoo Yoshiharu, Nishiuchi Takamasa, Uezono Yasuhito, Cameron Silke	4. 巻 9
2. 論文標題 Significance of Kampo medicine in cancer supportive care “1st International Symposium on Kampo Medicine”	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 113 ~ 114
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/tkm2.1319	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計6件（うち招待講演 6件/うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Takamasa Nishiuchi
2. 発表標題 がんサポーターケアにおける漢方医学の意義
3. 学会等名 第1回漢方医学国際シンポジウム（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 西内崇将
2. 発表標題 がんサポーターティブケアにおける補剤の使い方
3. 学会等名 第7回日本がんサポーターティブ学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年～2023年

1. 発表者名 西内崇将
2. 発表標題 がんサポーターティブケアへの漢方の応用：そのサイエンスとアート 便秘・更年期障害様症状
3. 学会等名 第38回和漢薬学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西内崇将
2. 発表標題 がんサポーターティブケアのための漢方活用ガイド その意義と活用法 漢方薬によるサポーターティブケアの継続のために
3. 学会等名 第6回日本がんサポーターティブケア学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 西内崇将
2. 発表標題 がん支持療法における 漢方薬の役割
3. 学会等名 第25回第26回日本病態栄養学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Takamasa Nishiuchi
2. 発表標題 The Perspective of Traditional Japanese Medicine in Cancer
3. 学会等名 Multinational Association of Supportive Care in Cancer Annual Meeting 2023 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 日本がんサポーターブケア学会	4. 発行年 2022年
2. 出版社 金原出版	5. 総ページ数 304
3. 書名 がん支持医療テキストブック	

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	桑原 知巳 (Tomomi Kuwahara) (60263810)	香川大学・医学部・教授 (16201)	
研究分担者	今大路 治之(中山治之) (Hiroyuki Imaizumi) (80294669)	香川大学・医学部・講師 (16201)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------