

令和 6 年 6 月 27 日現在

機関番号：32107

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K17450

研究課題名（和文）肺腺癌の悪液質に対するレジスタンストレーニングの効果と抗炎症性機序の解明

研究課題名（英文）Effect of resistance training and anti-inflammatory mechanism on cachexia of lung adenocarcinoma

研究代表者

巻 直樹（Maki, Naoki）

アール医療専門職大学・リハビリテーション学部 ・准教授

研究者番号：90813642

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：運動肺腺癌悪液質群は非運動肺腺癌悪液質群と比較して有意に骨格筋重量が高値を示し、血清TNF- α は低値を示した。運動介入を実施することで、癌性悪液質に伴う骨格筋萎縮を抑制し、運動介入が骨格筋における量的変化の改善に貢献した可能性および骨格筋における抗炎症作用と、量的変化の改善に寄与した可能性が示唆された。肺腺癌悪液質に対し、運動介入することで骨格筋萎縮の抑制から、今後臨床研究を経て、患者に対しADL・QOLが向上する可能性を検討する必要性があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

国内のがん死亡で最も頻度の高い肺がんの中で、最多の肺腺癌の抗炎症性機序については不明な点が多く、基礎研究の見解は得られていない中で、本研究は運動介入を実施することで、癌性悪液質に伴う骨格筋萎縮を抑制し、運動介入が骨格筋における抗炎症作用と、量的変化の改善に寄与した可能性が示唆された。肺腺癌悪液質に対し、運動介入をすることで骨格筋萎縮の抑制から、今後の臨床研究の展開において患者のADL・QOLが向上する可能性が示唆された。前臨床研究から臨床研究への移行が課題となる。

研究成果の概要（英文）：The exercise lung adenocarcinoma cachexia group showed significantly higher skeletal muscle weight and lower serum TNF- α and IL-6 than the non-exercise lung adenocarcinoma cachexia group. The whole-body endurance exercise intervention reduced skeletal muscle atrophy associated with cancer cachexia, suggesting that aerobic exercise may have contributed to the improvement of quantitative changes in skeletal muscle. Aerobic exercise with whole-body endurance exercise intervention may have contributed to anti-inflammatory effects and improvement of quantitative changes in skeletal muscle. We believe that exercise intervention for patients with lung adenocarcinoma cachexia should be investigated for its potential to improve ADL and quality of life through clinical studies, based on the suppression of skeletal muscle atrophy.

研究分野：呼吸リハビリテーション

キーワード：肺腺癌 悪液質 運動介入 呼吸リハビリテーション

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌をはじめとする慢性消耗性疾患として悪液質という体重、骨格筋、筋量の減少を総称した病態は、腫瘍から分泌される炎症性サイトカインの影響で進行性の筋タンパク異化亢進、筋肉量減少を特徴とした代謝異常の状態である。体重や骨格筋量は著明な低下を呈し、がん患者の日常生活活動や QOL、生命予後不良を誘発する。骨格筋量減少の原因には、炎症性サイトカイン産生増加、原因病巣からの放出因子の影響等が考えられているものの、詳細な原因は不明である。癌性悪液質に対する治療は、慢性炎症に対しての薬物療法、栄養療法、運動療法を主とした包括的治療が望まれる。癌性悪液質に対する運動療法や有酸素運動で骨格筋量および体重減少の抑制や抗炎症作用が報告されているが、動物実験においては、有酸素運動が癌性悪液質による筋萎縮の抑制に有効とする報告はあるものの、その機序・詳細は不明である。

また、肺癌は再発率が高い疾患であり、再発率は肺癌全体で 50%以上とされている。肺腺癌は非小細胞肺癌に分類され、肺癌の中で最も多い。非小細胞肺癌治療の中心は病期によって異なるが、手術が適応される。しかし手術の胸郭侵襲における影響は大きく、手術後には、痰や気道分泌物の増加、ベッド臥床期間、麻酔の影響からも全身持久力および下肢筋力低下を引き起こすことが良く知られており課題となっている。

2. 研究の目的

Camila ら (2017) によると、悪液質による担癌ラットにおいて、レジスタンストレーニングの効果は、全身性炎症マーカーおよび筋酸化ストレス低下から、体重減少および筋萎縮を抑え、腫瘍と関係する筋力低下を予防したと報告している。しかし、肺癌の中で最も多い肺腺癌の報告は非常に乏しい。そのため、本研究では、肺腺癌の悪液質による骨格筋萎縮の特徴を捉えることを目的とし、肺腺癌モデル動物の悪液質による骨格筋萎縮を形態学的および組織化学的手法を用いて解析することで、肺腺癌悪液質による骨格筋萎縮に対する運動介入効果を検証し、レジスタンストレーニングが抗炎症機構に与える影響を明らかにしたいと考えた。

3. 研究の方法

1) 実験動物

本実験は BALB/cAJcl-nu/nu 系マウス (雄性、9 週齢・図 1・2) を対象とし、①対象群、②肺腺癌悪液質群 (運動なし) ③肺腺癌悪液質群 (運動あり) の 3 群に分けた。

2) 肺腺癌モデル動物の作成方法

肺腺癌モデルラットの作成としてマウス肺腺ガン由来細胞株 (Calu-6) の皮下移植を行い作成した。

3) 運動介入方法

運動形式については、トレッドミル等を用いた筋損傷の過度な増悪なく、骨格筋機能の改善が見込まれる自発走運動を採用する。(回転式運動量測定器 SN450、シナノ製作所) 歩行速度を 20m / 分と設定。運動時間は 30 分 × 2 セット、介入頻度は週 5 回、計 8 週間実施した。

4) 解析方法

①血液学的分析：血清中サイトカイン濃度測定

血液学的解析を ELIZA キット (R&D 社製, RTA00) を用いて腫瘍壊死因子 (Tumor Necrosis Factor- α : 以下, TNF α) の含有量を計測した。

②骨格筋の相対重量比

ヒラメ筋および腓腹筋を摘出し、その後、精密電子秤を用いて筋湿重量を計測し、相対重量比を算出した。



BALB/cAJcl-nu/nu 系マウス (ヌードマウス、雄性、15 週齢)
左：コントロールマウス (図 1) 右：肺腺癌悪液質マウス (図 2)

4. 研究成果

マウス肺腺ガン由来細胞株 (Calu-6) 移植に伴う、非運動肺腺癌悪液質群の体重および骨格筋重量はコントロール群と比較して有意に低下した ($p = .04$, $p = .05$)。一方で運動肺腺癌悪液質群は非運動肺腺癌悪液質群と比較して有意にヒラメ筋骨格筋重量が高値を示し ($p = .04$)、血清 TNF- α は低値を示した ($p = .03$) (図 3・4・5)

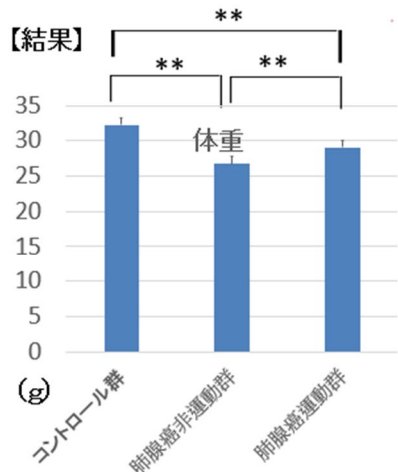


図3 各群における体重比較

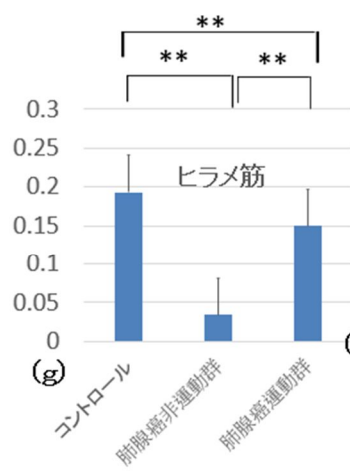


図4 各群におけるヒラメ筋量比較

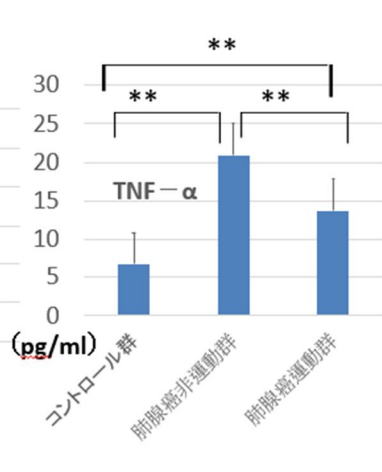


図5 各群におけるTNF-α量比較

肺腺癌モデルマウスに運動介入を実施することで、癌性悪液質に伴う骨格筋萎縮を抑制し、運動介入が骨格筋における量的変化の改善に貢献した可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 巻 直樹
2. 発表標題 肺腺癌悪液質モデルマウスへの全身持久力運動介入における抗炎症性評価
3. 学会等名 第40回 日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------