

令和 6 年 5 月 22 日現在

機関番号：14501

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2021～2023

課題番号：21K21254

研究課題名（和文）がん悪液質の骨格筋代謝障害に対する軽度高気圧酸素の環境を用いた治療戦略

研究課題名（英文）Effect of Mild Hyperbaric Oxygen Exposure on Skeletal Muscle Metabolic Dysfunction in Cancer Cachexia

研究代表者

平林 卓己（Hirabayashi, Takumi）

神戸大学・医学部附属病院・理学療法士

研究者番号：20911150

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,400,000円

研究成果の概要（和文）：がん悪液質による骨格筋の代謝障害に焦点を当てた本研究は、軽度高気圧酸素環境が骨格筋への酸素供給を増やし、代謝を改善する可能性があることを示唆している。しかし、がん悪液質モデル動物での試験では、骨格筋内の酸化ストレスの増加と毛細血管退行が観察された。これらの結果は、軽度高気圧酸素環境の潜在的な治療効果とリスクの両面を示しており、安全性と有効性に関するさらなる評価が必要である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は、がん悪液質に伴う骨格筋の代謝障害への新たな治療アプローチとして軽度高気圧酸素環境の可能性を探るものである。この研究成果は、軽度高気圧酸素環境が骨格筋代謝を改善し、患者のQOLを向上させる可能性を示唆している。また、がん悪液質状態に関しては、骨格筋の酸化ストレスの増加という新たな問題点を浮かび上がらせ、これに対する解決策の開発に向けた基盤を築いた。

研究成果の概要（英文）：Focusing on the metabolic disturbances in skeletal muscle caused by cancer cachexia, this study suggests that a mild hyperbaric oxygen environment may increase oxygen delivery to skeletal muscle and improve its metabolism. However, increased oxidative stress and capillary regression within skeletal muscle have been observed in animal models of cancer cachexia. These findings highlight both the potential therapeutic benefits and risks of a mild hyperbaric oxygen environment, and further evaluation of safety and efficacy is warranted.

研究分野：リハビリテーション科学

キーワード：がん悪液質 骨格筋 軽度高気圧酸素

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では、死因の第1位が悪性新生物(がん)である(厚生労働省, 2016)。なかでも、がんの進行に伴って生じる「がん悪液質」は骨格筋の代謝障害を招くことで身体機能が著しく低下させ、日常生活能力や QOL の低下を引き起こす。また、がん悪液質はがん患者の 50~80% にみられ、がん患者における死因の 20% を占める。がん悪液質に伴う骨格筋の代謝障害は、生命予後にも影響を及ぼす重大な事象であるにも関わらず、これに対する治療法は確立されていない。

がん悪液質に伴う骨格筋の代謝障害は、骨格筋内が低酸素状態に陥ることが原因である。骨格筋の酸素状態は、体内の酸素濃度(筋への酸素供給量)と筋毛細血管数(筋内の酸素供給路)で決まる。これまでに研究代表者らは、有酸素運動によってがん悪液質に伴う筋毛細血管数の減少を防ぐことに成功した(Tanaka, Hirabayashi et al., FASEB J 2020)。一方、筋毛細血管数に対する有酸素運動の効果だけでは、骨格筋の低酸素状態を改善するには不十分であり、がん悪液質に対しては体内の酸素濃度も高める必要があることが分かった。低酸素状態の骨格筋に対して酸素供給量を高めることができれば骨格筋の代謝障害が改善すると考えられるが、このような方法は確立できていない。このように、本研究分野の問題点は、既存の方法ではがん悪液質に伴う骨格筋の低酸素状態を改善できないということである。

### 2. 研究の目的

研究代表者は、骨格筋への酸素供給量を増やす方法として高気圧高酸素ルームを用いた「軽度高気圧酸素環境」への滞在が有効であると考えた。軽度高気圧酸素の環境は血液中に溶解する酸素(溶存酸素)を増やすことで多くの酸素を骨格筋へ供給することができる。がん悪液質では、酸素を運搬する役割を担う赤血球やヘモグロビンが減少するため、溶存酸素を増やすことができれば、酸素運搬能の影響を受けずに骨格筋への酸素供給を高めることができる。過去の研究では、軽度高気圧酸素は糖尿病に伴う骨格筋の代謝障害を改善する効果が報告されている。がん悪液質に対するこれらの効果は知られていないが、骨格筋が低酸素状態に陥るがん悪液質では非常に大きな効果が期待できる。また、軽度高気圧酸素下で有酸素運動を行えば、溶存酸素と筋毛細血管数の増加が得られ、骨格筋の酸素状態を高める相乗効果が期待できる。本研究の目的は、がん悪液質の骨格筋代謝障害に対する軽度高気圧酸素の効果を検証することである。

### 3. 研究の方法

本研究では初めに軽度高気圧酸素環境への曝露がヒト(健常者)の末梢組織の微小循環に与える影響を検証した。次に B16F10 細胞の移植によってがん悪液質を誘発したがん悪液質モデル動物を用いて、骨格筋内のミトコンドリア代謝および微小循環に及ぼす影響を評価し、軽度高気圧酸素の効果を検証した。

### 4. 研究成果

#### (1)

健常成人女性を対象として、通常気圧(1.0 ATA 酸素濃度 20.9%)と軽度高気圧酸素環境(1.4ATA, 酸素濃度 35.0-39.5)の2条件でそれぞれ70分間曝露させた。その結果、軽度高気圧酸素への曝露は動脈血酸素飽和度、皮膚毛細血管の血流速度と血流量、副交感神経活動を増加させた。これらの結果から、軽度高気圧酸素環境への曝露が溶存酸素量を増加させることで末梢組織への酸素供給量を増加させることを確認した。また、副交感神経活動を調節することにより末梢組織における毛細血管の血流を増加させる可能性が示唆された(Nisa, J Sports Med Phys Fitness, 2022)。

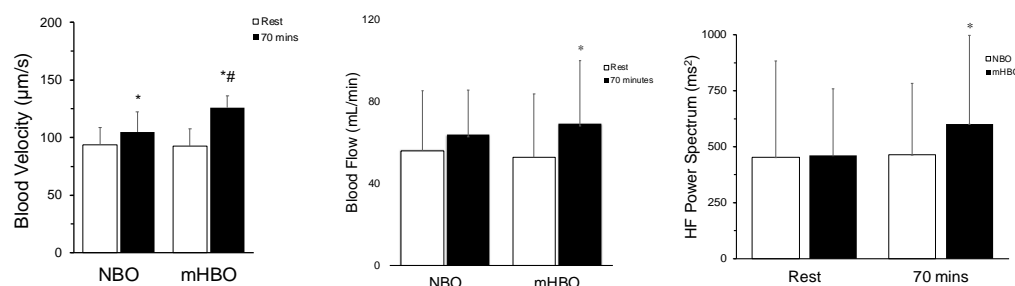


図1. 皮膚血流速度、血流量および副交感神経活動

(2)

6週齢の雄性 C57BL/6JcJcI マウス 22 匹を対象とし, Control 群 (n = 6), 軽度高気圧酸素曝露する HBO 群 (n = 6), がん細胞を移植した Cancer 群 (n = 5), がん細胞移植後に軽度高気圧酸素曝露させた Cancer + HBO 群 (n = 5) の計 4 群に区分した. Cancer 群と Cancer + HBO 群では, B16F10 細胞を尾静脈移植することで担がんマウスを作製した. HBO 群と Cancer + HBO 群は, 8 時間/日の軽度高気圧酸素曝露を 2 週間実施した. Cancer + HBO 群は, B16F10 細胞移植後 4 日目から軽度高気圧酸素曝露の介入を開始した. すべての群は 14 日間の実験終了後に肺, 腓腹筋を摘出して解析を行った.

#### がん悪液質による筋萎縮および筋力低下

Cancer 群と Cancer + HBO 群では, 肺結節数増加, 骨格筋量減少, 筋力低下を認めた. この両群間には有意差はなく, 軽度高気圧酸素環境でがんの進行が増悪することは観察されなかった. これらの結果から軽度高気圧酸素環境への曝露は, 骨格筋量や筋力には影響を及ぼさなかったが, がんを進行させずに骨格筋内の代謝や微小血管への治療に導入できる可能性が示唆された.

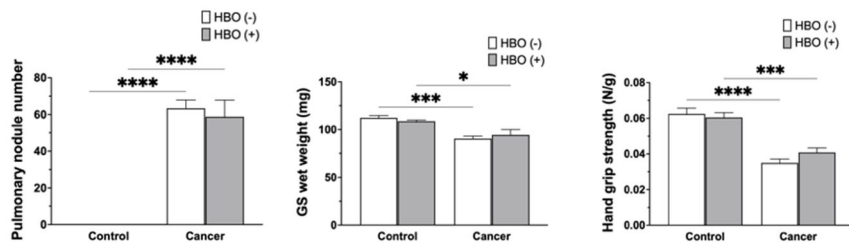


図 2. 肺結節数, 骨格筋量, 筋力

#### 軽度高気圧酸素環境がミトコンドリア機能に及ぼす影響

軽度高気圧酸素環境が筋質へ及ぼす影響を検証する目的で, がん悪液質の骨格筋代謝の解析を行った. Cancer 群と Cancer + HBO 群では, 骨格筋内のコハク酸デヒドロゲナーゼ活性とクエン酸合成酵素活性の低下を示した. 一方で, 両群間には有意差はなく, がん悪液質に対する軽度高気圧酸素はミトコンドリア酵素活性の低下を抑制することが出来なかった.

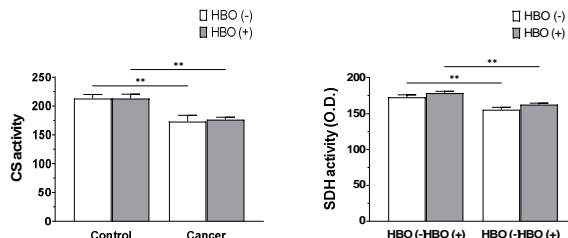


図 3. ミトコンドリア酵素活性

#### 軽度高気圧酸素環境が骨格筋内の微小血管に及ぼす影響

がん悪液質の骨格筋内微小循環に対する影響を検証した. がん悪液質モデルでは, 筋線維あたりの毛細血管数が減少し, さらに血管新生を抑制する因子である Thrombospondin-1 のタンパク質発現が増加しており, 骨格筋内の毛細血管退行を認めた. 一方, 軽度高気圧酸素環境はがん悪液質に対する毛細血管退行を抑制することが予測されていたが, 予測とは反対に骨格筋内の毛細血管退行を進行させていた.

#### 酸化ストレスの影響

で観察された現象の原因を確認するためにがん悪液質における酸化ストレスレベルを検証した. がん悪液質モデルでは, 血中のスーパーオキシドおよび骨格筋の過酸化脂質が増加しており, 全身および骨格筋内での酸化ストレスの増加を確認した. 一方, 軽度高気圧酸素環境は骨格筋内の酸化ストレスを通常気圧環境よりもさらに増加させていた. したがって, 軽度高気圧酸素環境で骨格筋内の毛細血管退行が生じた原因は酸化ストレス増加が関与していた可能性が示唆された.

( 3 )

本研究の開始当初,がん悪液質に対して軽度高気圧酸素暴露を行うことで,骨格筋内のミトコンドリア機能や微小血管の退行を予防できると仮説を立てていた.しかし,軽度高気圧酸素を暴露することで,がん悪液質における酸化ストレスが増加し,骨格筋のミトコンドリア機能や微小血管退行を予防できないことが明らかになった.過去の実験において,健常状態では軽度高気圧酸素が骨格筋内の酸化ストレスを増加させないことを確認していたが,がん悪液質では酸化ストレスが増加した.つまり,これが仮説と結果の不一致の要因であると考えられた.今後,がん悪液質に対する最適な運動環境を確立するため,様々な条件下での影響を検証する.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Badur Un Nisa, Ryosuke Nakanishi, Minoru Tanaka, Hao Lin, Takumi Hirabayashi, Noriaki Maeshige, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino	4. 巻 13(2)
2. 論文標題 Mild Hyperbaric Oxygen Exposure Enhances Peripheral Circulatory Natural Killer Cells in Healthy Young Women	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Life	6. 最初と最後の頁 408
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/life13020408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Badur un Nisa, Takumi Hirabayashi, Noriaki Maeshige, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino	4. 巻 -
2. 論文標題 Beneficial effects of mild hyperbaric oxygen exposure on microcirculation in peripheral tissues in healthy subjects: Pilot Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 The Journal of Sports Medicine and Physical Fitness	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.23736/S0022-4707.22.13363-3	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 Minoru Tanaka, Takuya Ikeji, Ryosuke Nakanishi, Takumi Hirabayashi, Kohei Ono, Yusuke Hirayama, Airo Tategaki, Hiroyo Kondo, Akihiko Ishihara, Hidemi Fujino	4. 巻 106(9)
2. 論文標題 Protective effects of Enterococcus faecium strain R30 supplementation on decreased muscle endurance under disuse in rats	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Experimental physiology	6. 最初と最後の頁 1961-1970
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1113/EP089677	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 Jihao Xing, Hao Lin, Ryosuke Nakanishi, Takumi Hirabayashi, Emi Nakayama, Xiaoqi Ma, Noriaki Maeshige, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino	4. 巻 42(6)
2. 論文標題 Protective effects of chlorogenic acid on capillary regression caused by disuse muscle atrophy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomedical Research (Tokyo)	6. 最初と最後の頁 257-264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2220/biomedres.42.257	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 -

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 2件）

1. 発表者名 平林卓己, Jihao Xing, 前重伯壮, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 低栄養状態の骨格筋に対する中鎖脂肪酸トリグリセリド摂取の効果
3. 学会等名 日本脂質栄養学会第31回大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Badur Un Nisa, Hideki Amano, Akiko Fujisawa, Takumi Hirabayashi, Hiroyo Kondo, Hidemi Fujino
2. 発表標題 健康な若年女性における軽度高気圧酸素の末梢血単核細胞に対する効果
3. 学会等名 第77回日本体力医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Jihao Xing, Han Pan, Ryosuke Nakanishi, Takumi Hirabayashi, Xiaoqi Ma, Noriaki Maeshige, Hiroyo Kondo, and Hidemi Fujino
2. 発表標題 Protective effects of chlorogenic acid on capillary regression caused by disuse muscle atrophy
3. 学会等名 39th IUPS 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hao Ji XING, Han PAN, Hao LIN, Ryosuke NAKANISHI, Takumi HIRABAYASHI, Qi Xiao MA, Kazuya IWAI, Noriaki MAESHIGE, Hiroyo KONDO, Hidemi FUJINO
2. 発表標題 Green coffee bean extract protects muscle capillary regression via decreased oxidative stress under disuse condition
3. 学会等名 22nd IUNS-ICN 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Badur Un Nisa, 天野英紀, 藤澤秋子, 中山慧美, 平林卓己, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 Effects of mild hyperbaric oxygen exposure on peripheral blood mononuclear cells in healthy young women
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 林浩, 潘晗, Jihao Xing, 平林卓己, 前重伯壮, 近藤浩代, 藤野英己
2. 発表標題 ナイアシンは非荷重ラット骨格筋の毛細血管退行及び酸化的リン酸化酵素の低下を減衰させる
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 潘晗, Jihao Xing, 林浩, 平林卓己, 中西亮介, 前重伯壮, 藤野英己
2. 発表標題 廃用性萎縮筋における毛細血管退行に対する五味子抽出物の摂取効果
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Jihao Xing, 林浩, 潘晗, 平林卓己, 中西亮介, 中山慧美, 前重伯壮, 藤野英己
2. 発表標題 廃用性筋萎縮による毛細血管退行に対するクロロゲン酸の効果
3. 学会等名 第76回日本体力医学会大会
4. 発表年 2021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
---------	---------