

平成 21 年 5 月 28 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591546
 研究課題名（和文）食道癌術前後栄養による免疫能の変化と抗腫瘍効果と術後病態への影響
 研究課題名（英文）Effect of nutrition on immune system and postoperative course of the patients with esophageal cancer and anticancer effect of supplements.
 研究代表者
 丹黒 章 (TANGOKU AKIRA)
 徳島大学・大学院ヘルパバイサイエンス研究部・教授
 研究者番号：10197593

研究成果の概要：

食道癌術後、急性期（術後1週間）の栄養管理について臨床例について経静脈的栄養と経腸栄養を比較、検討したところ、術後合併症発症ならびに Th1/Th2 バランスに代表される免疫能には差を認めなかった。術前栄養投与に関する検証が必要であることが示唆された。

果実や樹皮に多く含まれる triterpenoid (以後;TT) の抗腫瘍効果と抗癌剤との併用効果を食道癌 cell line (yes-2) を用いた in vitro ならびに in vivo で検討を行った。TT のうち betulinic acid (BA)、ursolic acid (UA)、oleanolic acid (OA) について調べたところ、単剤の IC50 は BA で 13.9 μ M、UA で 33.3 μ M、OA で 121.3 μ M で、BA が最も低く、OA が最も高かった。

さらに、抗癌剤 (CDDP, 5-FU, CPT-11) との併用効果についても検討したところ、BA と 5-FU では相乗効果、BA と CPT-11、UA と 5FU で相加効果を認め、supplement の併用投与は一部の組み合わせで、相乗、相加効果があり、抗癌剤減量の可能性が示唆された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：食道乳腺甲状腺外科

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：食道癌、食道亜全摘術、術後栄養、経腸栄養、中心静脈栄養、Th1/Th2 バランス、サプリメント、抗癌剤

1. 研究開始当初の背景

食道癌に対する手術は侵襲が大きく術後約半数に何らかの合併症が発症する (Surg Oncol Clin North Am 8: 279-94, 1999)。近年の化学放射線療法の発達は顕著であり、比較的抗癌剤感受性の高い食道癌では手術に匹敵する治療として多くの施設で採用され

は始めている。しかし、治療効果が不十分あるいは通過障害が遷延することにより外科治療へ移行する症例も多く、その場合、術後合併症発症は必発であり、合併症による手術死亡も少なくない (J Surg Oncol 93: 422-8, 2006)。手術や術前化学放射線治療など過大な侵襲による免疫能の低下は感染症、合併症

の発生やその増悪に関与する最重要因子の一つであるといわれている。合併症を有する高齢者が多く罹患する食道癌では患者は低栄養状態にあり、癌罹患による免疫能も低下していることが予測される。食道癌の進行癌で発見されることが多いため、術前の化学放射線療法を行うことになるが、全身状態をさらに低下させる結果となる (J Surg Oncol 93: 422-8, 2006)。

食道癌治療に際しては術前や急性期の栄養管理によって、栄養状態はもとよりそれに付随する免疫能を正常に保つことが重要であると思われる。しかし、術前後の免疫能を評価に関してはあまり知見がないのが現状である。経腸栄養管理と中心静脈栄養管理ではTh1/Th2バランスにどのような影響を与えるかは明らかではない。

2. 研究の目的

術後急性期の栄養指標と免疫指標を測定することによって術後合併症、栄養状態、晚期合併症、予後との関係を解析したいと思う。経腸栄養と静脈栄養の相違を科学的に究明し、合理的な術前術後管理を提唱したい。免疫指標としては生体の免疫状態を一番反映していると思われるTh1/Th2バランスの変化を調べる。

食道癌細胞株を用いた *in vitro* 実験や食道癌移植ラットモデルによる基礎実験を行うことにより、サプリメント投与の直接抗癌作用や抗癌剤感受性に及ぼす影響を検証し、そのメカニズムに関して遺伝子的な解明を行う。

3. 研究の方法

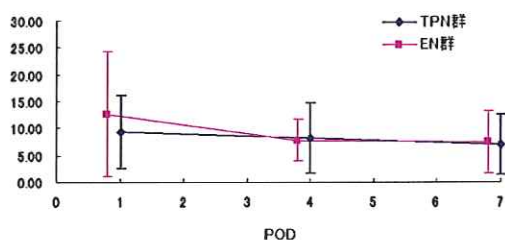
食道癌術後栄養法の違いによる急性期の栄養状態や免疫状態に与える影響について検討するため、食道癌全摘術を行った31例(男性29例、女性2例)に説明と同意を得て無作為に経腸栄養群(EN群)と中心静脈栄養群(TPN群)の2群に分け、術第1病日よりTPN、ENを開始した。栄養の指標としてアルブミンを免疫能の指標としてTh1/Th2バランスを炎症の指標としてCRPを各々術第1、3、7病日に測定した。Phytochemical Supplementの中で isoflavone, catechin による抗腫瘍効果の報告は多く、果実や樹皮に多く含まれる triterpenoid(以後;TT)でも抗腫瘍効果が報告されている。食道癌 cell line (yes-2)を用いて、分子量が同じTTである betulinic acid (BA)、ursolic acid(UA)、oleanolic acid(OA)の抗腫瘍活性を調べ、さらに、抗癌剤(CDDP, 5-FU, CPT-11)との併用効果について、*in vitro* と *in vivo* で検証を行った。

4. 研究成果

縫合不全はTPN群に5例、EN群に4例認められたが、いずれも保存的に軽快した。アルブミン値、Th1/Th2バランス、CRP値の変動において両群間に差は認めなかった。

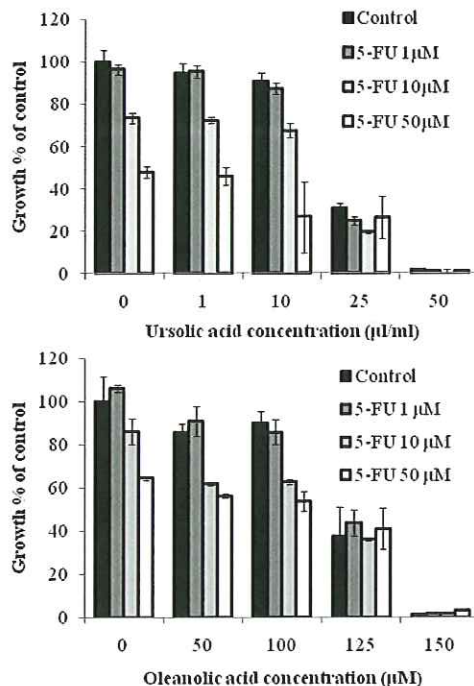
また、術前治療の有無、合併症の有無でTh1/Th2バランスに差を認めなかった。術後1週間という急性期においてはEN群、TPN群間に免疫能、栄養、炎症反応に差は認められず、いずれの栄養法も安全に周術期管理が可能であることが示唆された。(Fig. 1)

Fig.1 Th1/Th2バランスの比較



サプリメントに関する検討ではTT単剤のIC50はBAで13.9 μ M、UAで33.3 μ M、OAで121.3 μ Mであり、BAが最も低く、OAが最も高かった。抗癌剤との併用効果はBAと5-FUでは相乗効果、BAとCPT-11、UAと5FUで相加効果を認め、supplementの併用投与は一部の組み合わせで、相乗、相加効果があり、抗癌剤減量の可能性が示唆された。(Fig. 2, Table1, Fig. 3)

Fig. 2a



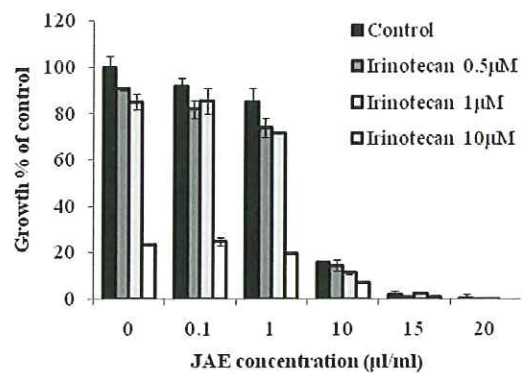
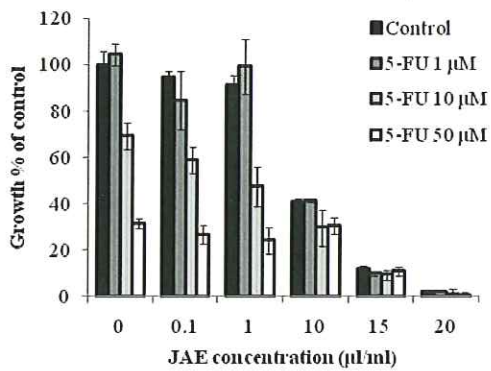
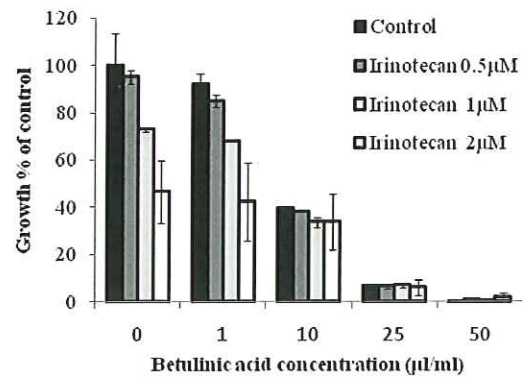
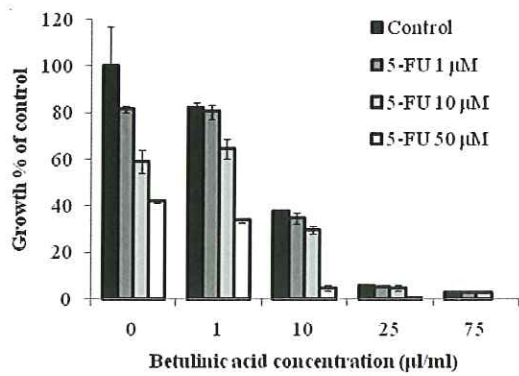


Fig. 2b

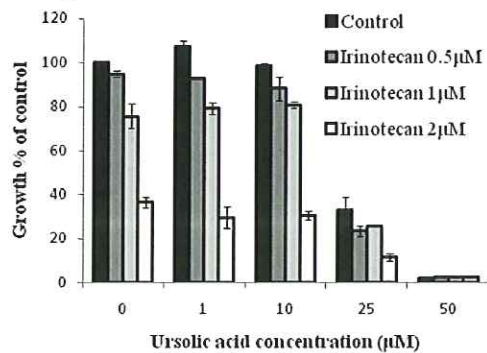
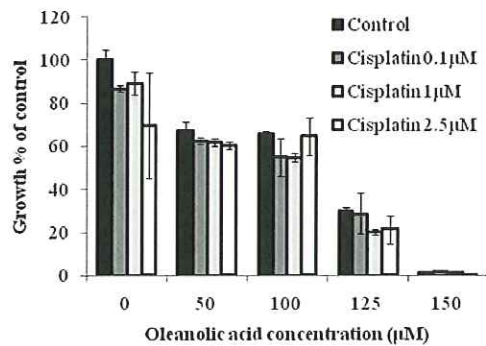
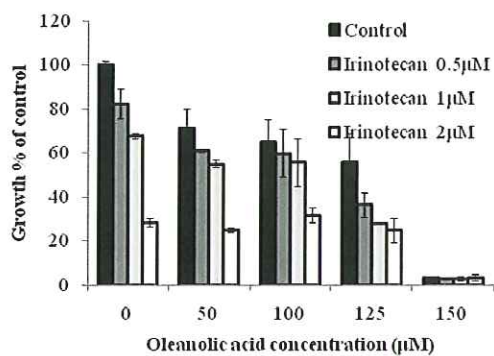
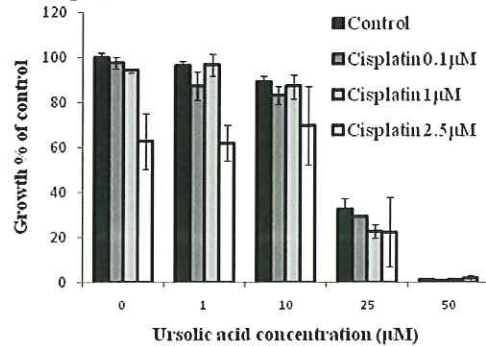


Fig. 2c



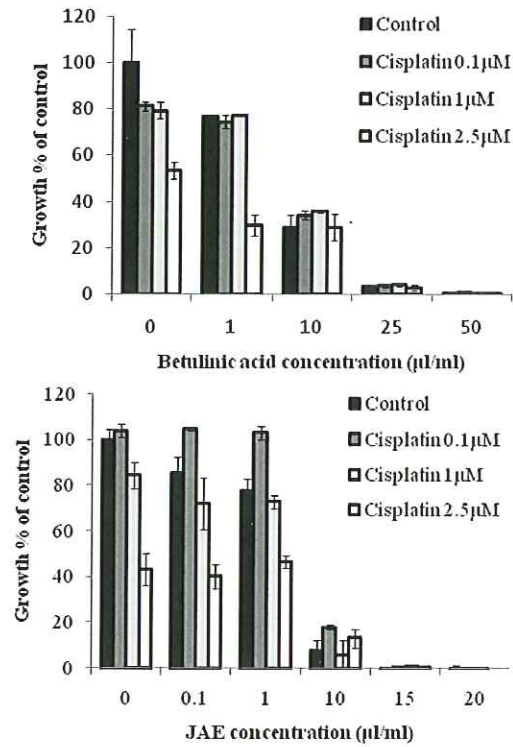


Table 1

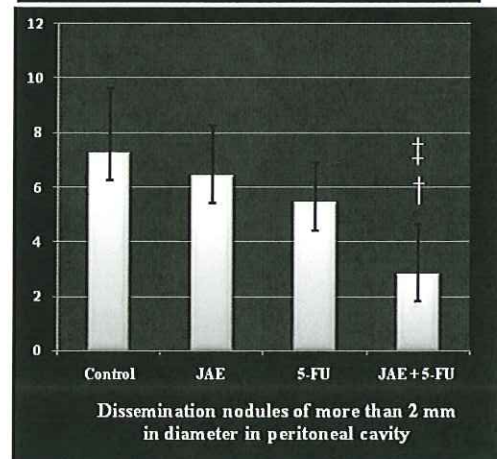
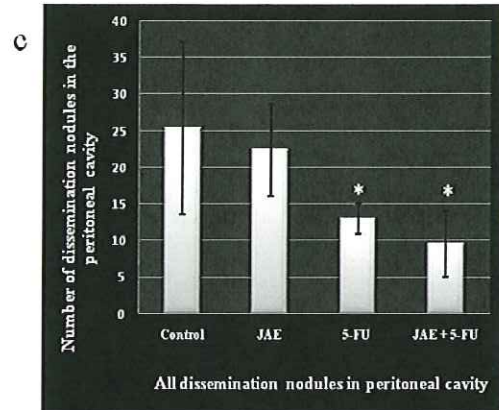
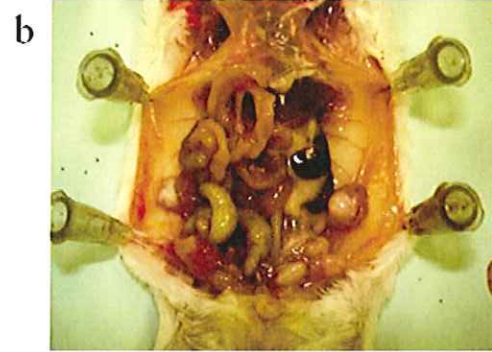
Table 1 Interaction index of the combination effects of anticancer drugs (5-FU, irinotecan, cisplatin) and/or triterpenes (ursolic acid, oleanolic acid, betulinic acid, JAE) on the growth of YES-2 cells

Interaction index = $\frac{TTc}{TTc + ACDc} / \frac{TTe}{TTe + ACDc}$

Anticancer drugs	Ursolic acid	Betulinic acid	Oleanolic acid	JAE
5-Fluorouracil	0.95	0.92	0.98	0.47
Irinotecan	1.19	1.07	1.23	0.93
Cisplatin	1.20	1.16	1.44	1.31

TTc and ACDc are concentrations of triterpenes and anticancer drugs, respectively, that inhibit cell proliferation to 50% of the control level when used alone, and TTe and ACDe are concentrations of triterpenes and anticancer drugs, respectively, that produce the same effect when used in combination. Synergistic interaction between anticancer drugs and triterpenes was determined by using isobologram analysis. An interaction index of less than 0.9 indicates synergistic interaction between two drugs. An interaction index of more than 1.1 indicates antagonism, and an index between 0.9 and 1.1 indicates newly additive interaction.

Fig. 3



5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計1件)

① Hiromichi Yamai, Naruhiko Sawada, Takahiro Yoshida, Junichi Seike, Hiromitsu Takizawa, Koichiro Kenzaki, Takanori Miyoshi, Kazuya Kondo, Yoshimi Bando, Yoshinari Ohnishi, and Akira Tangoku. Triterpenes augment the inhibitory effects of anticancer drugs on growth of human esophageal carcinoma cells *in vitro* and suppress experimental metastasis *in vivo*. International Journal of Cancer. In press, 2009, 査読有

[学会発表] (計3件)

①山井礼道、食道扁平上皮癌に対する triterpenoid (Supplement) を併用した化学療法の基礎、第108回日本外科学会、2008. 5. 16、長崎

②Hiromichi Yamai, Triterpenoids augmented the inhibitory effects of anti-cancer drugs on growth of esophageal carcinoma cells. 第99回米国癌学会、2008. 4. 13 サンディエゴ, USA

③清家純一、食道癌術後急性期における栄養管理(経腸栄養法と中心静脈栄養法)の免疫動態におよぼす影響、第69回日本臨床外科学会、2007. 11. 30、横浜

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

○取得状況 (計0件)

[その他]

6. 研究組織

(1) 研究代表者

丹黒 章 (TANGOKU AKIRA)

徳島大学・大学院ヘルスバイオサイエンス研究部・教授

研究者番号：10197593

(2) 研究分担者

保坂 利男 (HOSAKA TOSHIO)

徳島大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：60403698

清家 純一 (SEIKE JUNICHI)

徳島大学・医学部・歯学部附属病院・助教

研究者番号：30403744

山井 礼道 (YAMAI HIROMICHI)

徳島大学・医学部・歯学部附属病院・医員

研究者番号：50403746

(3) 連携研究者