

令和元年6月12日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K00926

研究課題名(和文) 経口栄養食品素材のがん悪液質症状に及ぼす影響

研究課題名(英文) The influence of oral nutritional supplements on cancer cachexia symptoms

研究代表者

千原 猛 (CHIHARA, Takeshi)

藤田医科大学・保健学研究科・准教授

研究者番号：00217241

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：申請者は、悪液質モデルマウスであるMinマウスを用い、エネルギー摂取として有効と思われる2種類の栄養素を、単独および混合で基礎飼料に混餌して悪液質症状の発症前より投与を開始し、その症状に対する影響を検討した。

その結果、1種の栄養素が体重減少の抑制、後肢の筋肉減少抑制などのがん悪液質症状緩和に有用と思われる結果を示した。また、がん細胞の特徴的な嫌気性糖代謝の指標である血漿乳酸値の上昇抑制、解糖系の律速酵素のmRNA発現量の上昇抑制も示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

悪液質は筋肉の損失を特徴とする複合的な代謝異常症候群である。がん死亡症例の50%以上が罹患し、その中の約30%の死因が悪液質によると報告されている。しかし、その進行を阻止する有効な治療法は未だない。

今回の検討において、動物モデルにおいてではあるが1種の栄養素が悪液質症状緩和に有用かと思われる結果を示した。また、今回の栄養素の投与開始時期は発症前であり、臨床で前悪液質病態からの栄養サポートが重要であると指摘されていることより、投与開始時期がやはり重要であると思われる。

研究成果の概要(英文)：The applicant investigated the influence of cancer cachexia symptoms in Min mice which are cachexia model mice by administration of basal diet with alone or simultaneously with two types of oral nutritional supplements considered to be effective for energy intake before the onset of the cachexia symptoms.

As a result, the one type of oral nutritional supplement showed the effectiveness in decreasing symptoms of cancer cachexia such as suppression tendency of weight loss and loss of hind limb muscle mass. In addition, it was shown preventing increasing plasma lactate concentration which is the indication of anaerobic glucose metabolism of characteristics of cancer cells and increasing mRNA expression level of rate-controlling enzyme in glycolysis system.

研究分野：生理学、生化学

キーワード：がん悪液質 経口栄養食品

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がんは、日本では1981年より死因の第1位であり、生涯のうちに約2人に1人が罹患すると推計されており、国民の生命と健康にとって重要な問題である。このような背景のなか、がん患者のQOL(Quality of Life)の維持向上のための様々な研究が行われているが、その中で最も対策が遅れているのが、終末期がん患者に多く見られる「悪液質(cachexia)」である。

悪液質は、基礎疾患に関連して脂肪量の減少を伴う、あるいは伴わない筋肉の損失を特徴とする複合的な代謝異常症候群である。がんの他、動脈硬化症、肝不全、心不全などの慢性的な消耗性疾患の悪化に伴って悪液質が出現するが、がん死亡症例の50%以上が罹患し、そのうち約30%の死因が悪液質であると報告されている(Tisdale, 2002)。終末期がん患者の多くにみられる悪液質では、がん起因の栄養摂取不足により脂肪組織が優先的に減少する飢餓状態とは異なる体重減少がみられ、それには生命の維持に不可欠な骨格筋量が減少する(sarcopenia)代謝異常を伴っており治療抵抗性を示す。この複合的な代謝異常症候群に一旦罹患すると栄養治療の効果は期待できないとされている。このように、悪液質は死亡率に影響を与えたとのデータが存在するにもかかわらず、その進行を阻止する有効な治療法は未だ見出されていない。

2. 研究の目的

2011年にEuropean Palliative Care Research Collaborative(EPCRC)のガイドラインで、がん患者の臨床症状より悪液質を「前悪液質(pre-cachexia)悪液質(cachexia)不可逆的悪液質(refractory cachexia)」の連続する3段階の病期に分類した概念が提唱された。このように病期分類することが、栄養療法や薬物治療の時期を見極める上で重要であるとされている。中でも前悪液質は代謝異常が軽度な段階であり、この段階での栄養サポートにより栄養不良の進展を遅延させることは、抗がん治療への耐用性が向上すると考えられる。

申請者は、家族性大腸腺腫症モデルであるmultiple intestinal neoplasia(Min)マウスを繁殖維持している。MinマウスはApc遺伝子欠損マウスで生後4週齢頃より腸管、特に小腸にポリープ形成が見られはじめ、週齢とともにポリープ数が増加していく。このMinマウスが悪液質モデルになることが報告され(Bergerら、2010)、さらに14週齢が悪液質病期の前悪液質期であることが報告されている(Velázquez、2014)。そこで、まず効率の良いエネルギー源である栄養素(2種類)摂取がMinマウスの悪液質モデルに及ぼす影響を検討した。なお今回、Minマウスへの脂質投与開始時期は、脂質のエネルギー源としての有用性があるか否かをより明確にするために、前悪液質病期よりも早い10週齢から投与することにした。

3. 研究の方法

雄性10週齢のC57BL/6Jマウス(1群、対照群)とMinマウス(2~5群、各群n=5~8)に分け、1群と2群には基礎飼料(AIN-93G)、3と4群にはそれぞれ異なる栄養素、5群にはその混合栄養素を8週間与えた。投与期間中は体重および飼料摂取量を毎日測定した。8週間後に全てのマウスを麻酔下にて心臓採血にて安楽死させた後に、主要臓器、大腿四頭筋、腓腹筋、ヒラメ筋を採取し重量測定を行った。また、がん細胞の特徴的な嫌気性糖代謝の指標として乳酸値を測定した。コリサイクルによる糖新生とともに解糖系の亢進も考えられるため、解糖系の律速酵素であるホスホフルクトキナーゼ(PFK)の肝臓でのmRNA発現レベルも測定した。

4. 研究成果

体重変化

実験期間中の体重変化率を図1に示す。対照群の1群は順調な体重増加が認められたが、Minマウスの2~5群は体重増加はほとんど見られなかった。2~5群の中で、最終的に実験開始時より体重が減少したのは2群と5群であった。50日目では4群のみが1群に対して有意差が見られなかった。

飼料摂取量

飼料摂取量は1群に対して2~5群はいずれも有意に減少したが、有意差は2、3、5群が $p<0.01$ であるのに対し、4群のみ $p<0.05$ であった。なお、Minマウスの2~5群内においては有意差はみられなかった。

主要臓器(肝臓、腎臓、脾臓)重量

主要臓器重量を相対重量で比較を行った。肝臓は1群に対して2~5群とも有意な増加が認められた。腎臓(右腎臓)は、1群に対していずれの群も増加しているが、3群と4群には有意差はみられなかった。脾臓も腎臓と同様な傾向を示し、1群に対していずれの群も増加していたが、3群と4群には有意差はみられなかった。

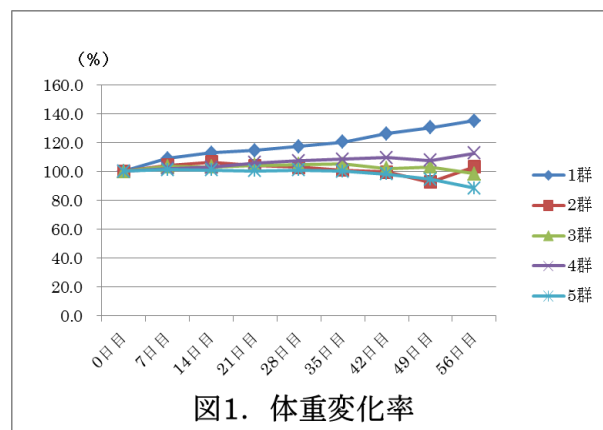


図1. 体重変化率

右大腿四頭筋重量

右大腿四頭筋の湿重量を図 2 に示す。対照群に対していずれの群も有意な低値を示した。1 群に対して、2 群は 37%、5 群は 40%の減少に対し、3 群は 26%、4 群は 24%の減少であった。また、右腓腹筋も大腿四頭筋と同様な傾向を示し、1 群に対して、2 群は 34%、5 群は 35%の減少に対し、3 群は 20%、4 群は 15%の減少で、4 群のみ 1 群に対して有意な変化は見られなかった。なお、右ヒラメ筋には変化は見られなかった。

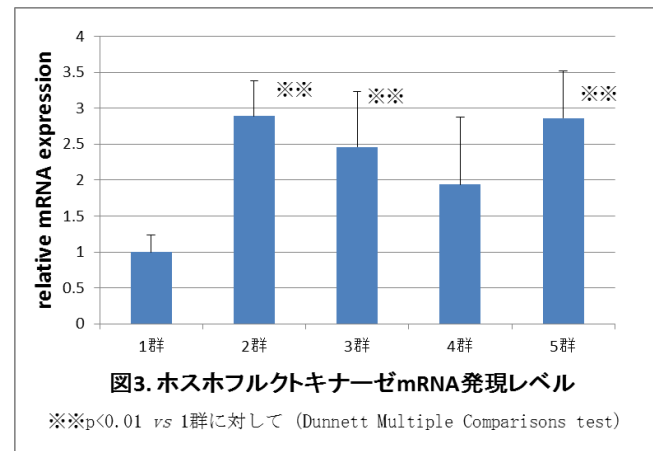
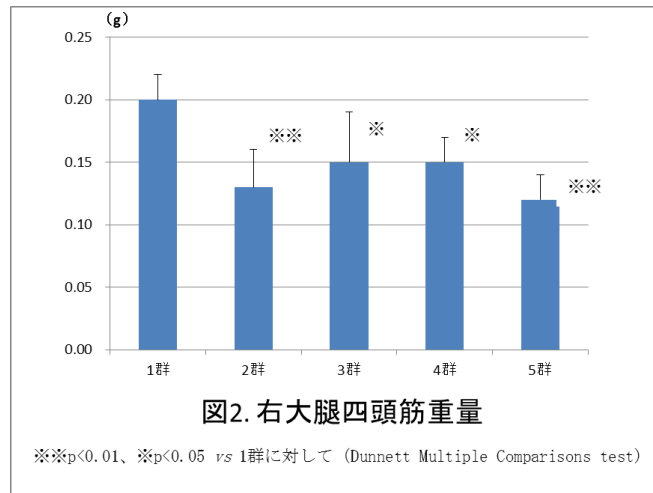
血漿乳酸値測定結果

血漿乳酸値は 1 群に対し、2 群は 2.3 倍、3 群は 1.9 倍、4 群は 1.7 倍、5 群は 2.0 倍増加していた。なお、1 群に対し 2 群、3 群、5 群は有意な増加であったが、4 群では有意差は認められなかった。

肝臓内の解糖系律速酵素のホスホフルクトキナーゼ(PFK)mRNA 発現レベル

肝臓の PFKmRNA 発現レベルは、1 群に対し 2 群は 2.9 倍、3 群は 2.5 倍、4 群は 1.9 倍、5 群は 2.9 倍増加した。乳酸値と同様に、1 群に対し 1 群に対し 2 群、3 群、5 群は有意な増加であったが、4 群では有意差は認められなかった。

以上の結果より、体重の減少抑制、それに伴い大腿四頭筋、腓腹筋の減少が一番少ないことより、4 群に添加した栄養素が本モデルにおける悪液質症状を緩和する可能性が示唆された。また、その栄養素は糖代謝に関連する乳酸値および肝臓のホスホフルクトキナーゼの mRNA 発現量にも影響を及ぼしている可能性も考えられる。今回の投与が前悪液質期の前の 10 週齢時からの投与であったことよりこのような結果が得られたかどうかは確認してみたい。



< 引用文献 >

Tisdale MJ, Cachexia in cancer patients, *Nat Rev Cancer*, 2 (11), 2002, 862-871
Baltgalvis KA, Berger FG, Peña MM, Davis JM, White JP, Carson JA, Activity level, apoptosis, and development of cachexia in *APC^{Min/+}* mice, *J Appl Physiol*, 109, 2010, 1151-1161
Velázquez KT, Enos RT, Narsale AA, Puppa MJ, Davis JM, Murphy EA, Carson JA, Quercetin supplementation attenuates the progression of cancer cachexia in *Apc Min/+* Mice, *J Nutr*, 144 (6), 2014, 868 - 875

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

千原 猛、東口高志、別府秀彦、新保 寛、二村昭彦、齋藤邦明、がん悪液質モデルとしての Min マウスの実験測定項目の検討、生物試料分析学会年次学術総会、2018

千原 猛、東口高志、別府秀彦、新保 寛、二村昭彦、齋藤邦明、Min (multiple intestinal neoplasia) マウスのがん悪液質モデルとしての有用性、第 52 回日本実験動物技術者協会総会、2018

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：
ローマ字氏名：
所属研究機関名：
部局名：
職名：
研究者番号（8桁）：

(2) 研究協力者

研究協力者氏名：東口高志
ローマ字氏名：HIGASHIGUCHI, Takashi
研究協力者氏名：伊藤彰博
ローマ字氏名：ITO, Akihiro
研究協力者氏名：二村昭彦
ローマ字氏名：FUTAMURA, Akihiko

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。