

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 2 年 5 月 19 日現在

機関番号：24601
 研究種目：奨励研究
 研究期間：2019
 課題番号：19H00480
 研究課題名：がん性心筋萎縮に対する栄養補助の検討—糖・中鎖脂肪酸の併用

研究代表者
 宮川良博 (MIYAGAWA Yoshihiro)
 奈良県立医科大学・医学部・社会人学生

交付決定額（研究期間全体）（直接経費）：540,000 円

研究成果の概要：がん性心筋障害に対する中鎖脂肪酸の抑制効果を、食事介入実験の前段階として *in vitro* の実験系で検討した。ラット心筋細胞株をマウス悪液質モデルの腹水で処理したところ、エネルギー代謝障害と酸化ストレスの亢進が見られ、がん性心筋障害と同様の状態が誘導された。これに中鎖脂肪酸を同時処理すると上記の変化が消失した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん患者における心機能障害はがん患者の死因では癌死ついで第 2 位とされる。その原因としてこれまで化学療法などの心毒性が重視されていたが、がんそのものが心筋障害を惹起することに注目が集まっている。本研究により、がん性心筋萎縮が中鎖脂肪酸による栄養介入により改善されることが示された。中鎖脂肪酸は、がん悪液質に伴うサルコペニアの改善にも有効であることが示されており、がん患者に中鎖脂肪酸を用いた栄養介入を行うことは、心筋障害、骨格筋萎縮の両面で有効であると考えられる。このことは、がん患者における、QOL や治療忍容性の改善をもたらし、がん患者の予後改善に寄与すると期待される。

研究分野：がんリハビリテーション学

キーワード：がん悪液質、がん性心筋萎縮、食事介入、中鎖脂肪酸

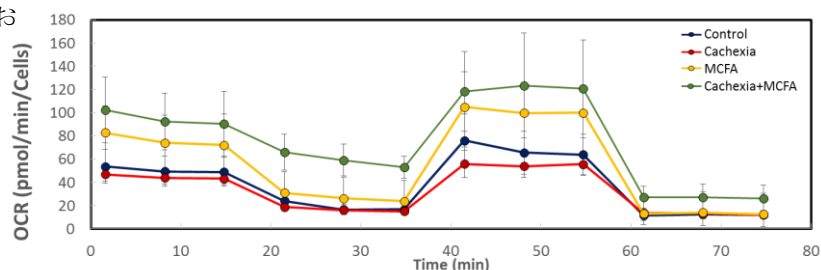
1. 研究の目的

がん患者における心機能障害は、その死因として重視されている。がん性心筋障害ががんそのもので惹起されていることが明らかになりつつあり、本研究の先行研究でわれわれは担癌動物において酸化ストレスの増大を介して心筋萎縮が生じることを明らかにしている [1]。一方、がん性悪液質における骨格筋萎縮（がん性サルコペニア）に対する食事介入について、われわれは中鎖脂肪酸または中鎖脂肪酸と糖との併用によりサルコペニアが抑制されることを見出している [2]。本研究では、中鎖脂肪酸ががん性心筋障害に対して抑制効果が認められるかについて、心筋培養細胞を用いて検討した。

2. 研究成果

がん悪液質における心筋障害では、酸化ストレスの蓄積による心筋萎縮などの関与が注目されている。心筋は定常状態では ATP の 90% を酸化リン酸化により産生し、その 2/3 に長鎖脂肪酸が利用される。中鎖脂肪酸 (MCFA) は、カルチニン・シャトルを経由せずミトコンドリアで代謝され悪液質における栄養介入で重視されるが、心筋障害での検討は見当たらない。そこで、われわれはがん悪液質にお

ける心筋障害に対する MCFA の影響を検討した。H9c2 ラット心筋細胞株をマウス悪液質モデルから採取



した腹水で処理し、がん悪液質心筋障害モデルを作成した。これに対し、対象群、MCFA群、悪液質群および悪液質MCFA群の4群にフラックス解析および活性酸素種(ROS)測定を行った(図)。悪液質群では呼吸商の抑制とATP産生減少、ROS増加が見られ、がん性心筋障害が確認された。MCFA単独では対象群と比較して呼吸商は促進され、ATP産生は増加した。一方、悪液質MCFA群では、悪液質群に比較し呼吸商の減少とROSの産生は抑制されていた。以上のように、MCFAが心筋ミトコンドリアを保護しがん悪液質おける心筋障害を改善する可能性が示唆された。

<引用文献>

①Miyagawa Y, Ohmori H, Mori T, Nukaga S, Kawahara I, Goto K, Mori S, Kishi S, Kuniyasu H. Cancer cachexia induces myocardial atrophy by mitochondrial dysfunction producing oxidative stress. Proceeding of 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Kyoto, 2019.

②Mori T, Ohmori H, Luo Y, Mori S, Miyagawa Y, Nukaga S, Goto K, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Sasaki T, Fujii K, Kawahara I, Kuniyasu H. Giving combined medium-chain fatty acids and glucose protects against cancer-associated skeletal muscle atrophy. Cancer Sci. 2019 Oct;110(10):3391-3399.

3. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 3 件)

①Kawahara I, Goto K, Kodama K, Luo Y, Fujiwara-Tani R, Mori T, Miyagawa Y, Tanaka H, Kodama H, Hosoito N, Taniguchi Y, Kuniyasu H. Magnetic Hyperthermia Using Self-Controlled Heating Elements Consisting of Fe-Al Milling Alloy Induces Cancer Cell Apoptosis while Preserving Skeletal Muscle. Pathobiology. 2019;86(5-6):254-262.
DOI: 10.1159/000501524.

②Mori T, Ohmori H, Luo Y, Mori S, Miyagawa Y, Nukaga S, Goto K, Fujiwara-Tani R, Kishi S, Sasaki T, Fujii K, Kawahara I, Kuniyasu H. Giving combined medium-chain fatty acids and glucose protects against cancer-associated skeletal muscle atrophy. Cancer Sci. 2019 Oct;110(10):3391-3399.
DOI: 10.1111/cas.14170.

③Fujiwara-Tani R, Sasaki T, Ohmori H, Luo Y, Goto K, Nishiguchi Y, Mori S, Nakashima C, Mori T, Miyagawa Y, Kawahara I, Fujii K, Kishi S, Tatsumoto N, Kuniyasu H. Concurrent Expression of CD47 and CD44 in Colorectal Cancer Promotes Malignancy. Pathobiology. 2019;86(4):182-189.
DOI: 10.1159/000496027.

[学会発表] (計 2 件)

①宮川良博, 森 拓也, 後藤 桂, 川原 勲, 藤井 澄、大森 齊、國安弘基. がん悪液質は心筋細胞内の酸化ストレスの蓄積、オートファジーを亢進し、細胞の萎縮を誘導する. 第108回日本病理学会総会、東京都、2019.5.9-11

②Miyagawa Y, Ohmori H, Mori T, Nukaga S, Kawahara I, Goto K, Mori S, Kishi S, Kuniyasu H. Cancer cachexia induces myocardial atrophy by mitochondrial dysfunction producing oxidative stress. 78th Annual Meeting of Japanese Association for Cancer, Kyoto, 2019.9.26-28

[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

4. 研究組織

研究協力者

研究協力者氏名：國安 弘基

※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。