

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32660

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2023

課題番号：19K11800

研究課題名(和文) がん関連疲労に対する糖類の有用性とがん増殖能への影響

研究課題名(英文) Effects of carbohydrates on cancer-related fatigue and tumor growth

研究代表者

吉澤 一巳 (Yoshizawa, Kazumi)

東京理科大学・薬学部薬学科・教授

研究者番号：00711532

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、シスプラチン(CDDP)誘発疲労モデルマウスを作製し、本モデルマウスが呈する疲労様行動に対する糖類の有用性について検討を行った。その結果、グルコースによる肝グリコーゲンの合成が抗疲労作用に寄与することを見出した。しかし、グルコースは、宿主だけでなくがん細胞にとっても重要な栄養源であるため理想的な抗疲労物質とは言い難い。そこで、同じ糖類でも難消化性オリゴ糖であるラフィノースを用いて検討したところ、ラフィノースは腫瘍成長に影響を及ぼすことなく CDDP 誘発疲労様行動の改善が認められたため、難消化性オリゴ糖はグルコースよりも優れた疲労改善物質となりうる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

シスプラチン(CDDP)を用いたがん化学療法は、肺癌、上部消化器癌、生殖器腫瘍など広範な腫瘍に適応があり、多くのがん患者が CDDP の副作用を経験している。その CDDP の副作用を予防・治療する栄養素の探索は、がん治療の継続に影響する効果不良因子への新たな予防・治療法の開発につながるものと考えられる。本研究の成果により、CDDP により生じる易疲労性には、グルコースをはじめとする糖類の摂取が有用であった。特に、腫瘍成長に影響を及ぼさない難消化性オリゴ糖のラフィノースは抗がん剤による副作用として生じる易疲労性を予防・治療してがん治療の継続に貢献できる可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：The aim of the present study was to determine whether saccharides, such as sucrose, fructose, glucose, or raffinose, could prevent CDDP-induced fatigue-like behavior in mice. Mice were administered a single dose of cisplatin (CDDP; 10 mg/kg, i.p.) or saline and then treated with saccharides (sucrose, fructose, glucose, or raffinose) daily for 4 days. CDDP-induced fatigue-like behavior was investigated by assessment of running activity on a treadmill. Administration of sucrose and glucose improved CDDP-induced fatigue-like behavior in mice, whereas administration of fructose showed only slight antifatigue effects. Although glucose-fed mice showed increased tumor growth, this was balanced out by the powerful cytotoxicity of CDDP. In contrast, raffinose improved CDDP-induced fatigue-like behavior without affecting tumor growth. Raffinose may improve patient quality of life during treatment with anticancer agents by preventing fatigue without affecting with the tumor growth.

研究分野：緩和医療薬学

キーワード：肝グリコーゲン がん関連疲労 糖類 シスプラチン

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん関連疲労はがん患者において発生頻度の高い症状であり、その頻度は評価の方法や調査対象によってばらつきがあるものの、化学療法や放射線療法に伴って生じるほか、長期生存者においても 30% 以上、進行がん患者では 50% 以上が有しているとされる。疲労は多くのがん患者が経験するにもかかわらず、その機序や関連性については不明な点も多く対処困難な症状の一つである。がん治療による疲労倦怠感のメカニズムを明らかにし、未だ改善策が見出されていない抗がん剤治療に伴うがん関連疲労の予防・治療方法を開発することは、がんとの共生のあり方を考える上で必要不可欠である。

2. 研究の目的

がん関連疲労は、がんの予後不良因子である。また、がんサバイバーの就労継続を妨げる要因ともなっている。これまでの研究により、シスプラチン (CDDP) が体重および骨格筋量を減少させるだけでなく、疲労様行動を示すことを見出しているが、そのメカニズム解明は不十分である。一方、エネルギー源の一つである糖質には、ショ糖 (スクロース) やその構成要素であるブドウ糖 (グルコース)、果糖 (フルクトース) などの様々な糖類があるが、どの糖類が最も疲労改善に有用なのかについては不明な点も多い。そこで本研究では、がんの増殖能に影響を及ぼすことなくシスプラチン誘発疲労の予防・改善が可能な栄養成分を糖類の中から探索し、そのメカニズムを明らかにする。

3. 研究の方法

C57BL/6N 雄性マウスを用い、CDDP (10 mg/kg) を腹腔内投与し、疲労モデルマウスを作製した。このモデルマウスに対して、各種糖類 (スクロース、グルコース、フルクトース、ラフィノース) あるいはカフェインを 4 日間投与し、CDDP による疲労様行動への影響をトレッドミルにて評価した。また、マウスの腹側部にルイス肺がん細胞株 (LLC) を 1.0×10^6 cells 皮下投与することで担がんモデルマウスを作製し、腫瘍成長に対する糖類の影響を検討した。

4. 研究成果

(1) CDDP 誘発疲労モデルマウスに対するスクロースの影響

CDDP 投与による疲労様行動はスクロース (500, 5000 mg/kg, p.o.) の投与により改善したが、-グルコシダーゼ阻害薬であるアカルボース (800 mg/kg, p.o.) を併用するとその改善効果は若干抑制された。このことから、スクロースは単糖に分解されることで疲労改善効果を示すことが確認できた。そこでスクロースの構成糖である、グルコース (500, 5000 mg/kg, p.o.) とフルクトース (500, 5000 mg/kg, p.o.) の投与による影響を検証したところ、グルコースの投与では有意に疲労様行動が改善したが、フルクトースの投与では疲労改善作用は認められなかった。グルコース投与群では肝グリコーゲン量の増加が認められ、フルクトース投与群では肝グリコーゲン量の増加は見られなかった。以上のことから、肝グリコーゲン合成への寄与が高いグルコースの摂取は疲労改善に有用であると考えられた。

(2) CDDP 誘発疲労モデルマウスに対するグルコースの改善作用とがん増殖に及ぼす影響

これまでの研究により、CDDP 誘発疲労モデルマウスにグルコース (500, 5000 mg/kg) を4日間経口投与することで疲労が改善されることがわかっている。マウス由来肺癌細胞株 (LLC) をマウスの皮下に投与 (1.0×10^6 cells) して作製した LLC 担がんモデルマウスを用いて、自由摂食条件下で水を飲水させるコントロール群と、30% グルコース溶液を飲水させるグルコース飲水群を設定し、腫瘍体積を経時的に測定したところ、コントロール群と比較してグルコース飲水群で腫瘍体積が有意に増大した。しかしながら、CDDP 投与下ではグルコース飲水による影響は見られず、CDDP の抗腫瘍作用を妨げることはなかった。以上のことから、CDDP 投与中のグルコース摂取はがん増殖に影響を及ぼすことなく疲労を改善させることができるものと考えられた。

(3) CDDP 誘発疲労モデルマウスに対するカフェインの影響

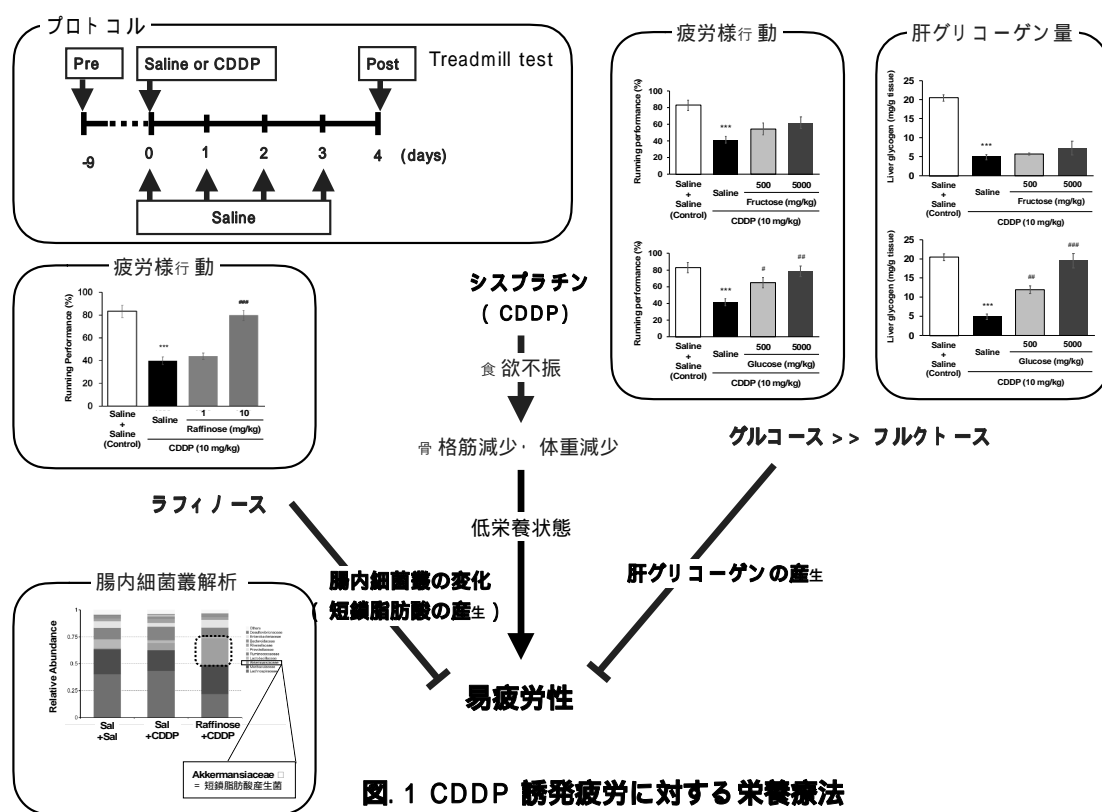
これまでの研究により、CDDP 投与中のグルコース摂取はがん増殖に影響を及ぼすことなく疲労を改善させることが明らかとなったが、がん細胞の増殖能を高めることなく疲労を改善させる栄養成分の方が理想的といえる。CDDP の抗腫瘍作用を増強させることが知られているカフェインを用いて、CDDP 誘発疲労モデルマウスに対するカフェインの影響を検討したところ、CDDP 誘発疲労様行動は、カフェイン (1, 10 mg/kg, p.o.) の投与により改善した。しかしながら、CDDP の投与により認められた肝グリコーゲン量の低下は、カフェインの投与により改善しなかった。一方、カフェインによる運動促進作用は、ドパミン D_2 受容体拮抗薬ハロペリドールにより抑制された。以上のことから、カフェインの疲労改善作用は、アデノシン受容体拮抗作用を介した脳内のドパミン遊離促進作用によるものであり、肝グリコーゲン量の低下が改善できないため、反跳性疲労に有意が必要であると考えられた。

(4) CDDP 誘発疲労モデルマウスに対するラフィノースの影響

CDDP 誘発疲労様行動は、難消化性オリゴ糖の一つであるラフィノース (1, 10 mg/kg, p.o.) の投与により改善した。このラフィノースによる抗疲労作用は、4 種抗菌薬カクテル (アンピシリン + ネオマイシン + バンコマイシン + メトロニダゾール) の併用により抑制された。このことから、ラフィノースによる疲労改善作用は、腸内細菌叢の変化によるものと考えられるため、マウスの糞便を用いて腸内細菌叢解析を行った結果、ラフィノースの投与により *Akkermansia* の増加、Firmicutes/Bacteroidetes 比 (F/B 比) の低下が認められた。*Akkermansia* は短鎖脂肪酸の産生だけでなく、抗炎症作用をも併せ持つことが報告されている。また、F/B 比は炎症反応を反映していることから、ラフィノースの投与が間接的に抗炎症作用を示したと考えられる。以上のことから、ラフィノースの抗疲労作用には、腸内細菌叢の変化を介した短鎖脂肪酸産生と抗炎症作用が一部関与していると考えられた。

(5) 担がんモデルマウスを用いたラフィノースの抗腫瘍作用に関する検討

これまでの研究により、ラフィノースは腸内細菌叢の変化を介して CDDP 誘発疲労を改善することが明らかとなったため、ラフィノースががん細胞の増殖能にどのような影響を及ぼすのかを検証した。実験には BALB/c 雄性マウスを用い、マウスの右腹側部にマウス由来大腸癌細胞株 (C26) を皮下投与 (2.0×10^6 cells) することで、担がんモデルマウスを作製した。WST アッセイでは、ラフィノース (0.01-1 mM) の添加による C26 細胞への直接的な抗腫瘍作用は認められなかったが、ラフィノース 5% 含有飼料を担がんモデルマウスに摂取させたところ、腫瘍の成長は経時的に抑制され、この抗腫瘍作用はラフィノースの構成糖であるグルコース、フルクトース、ガラクトースの摂取では認められなかった。これらのことから、ラフィノース自体に抗腫瘍効果はなく、オリゴ糖としての生理作用 (プレバイオティクス) が腫瘍成長の抑制につながったのではないかと考えられた。



以上の研究成果をまとめると (図. 1)、CDDP の投与による疲労様行動は肝グリコーゲンの合成に寄与するグルコースとグルコースを構成糖に持つスクロースの摂取により改善した。一方、難消化性オリゴ糖の一つであるラフィノースは、体内でグルコースに分解されず、腸内細菌叢の変化を伴った抗疲労作用を示すことがわかった。また、ラフィノースは、グルコースとは異なり腫瘍成長に影響を及ぼすことなく CDDP 誘発疲労様行動の改善を示したため、難消化性オリゴ糖はグルコースよりも優れた疲労改善物質となりうる可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件／うち国際共著 2件／うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Nurfarhana Ferdaos, Aoi Harada, Emi Masuda, Satoka Kasai, Takuma Horaguchi, Kazumi Yoshizawa	4. 巻 75
2. 論文標題 Caffeine-supplemented diet prevents fatigue-like behavior in tumor-bearing mice	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nutrition and Cancer	6. 最初と最後の頁 1005-1013
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1080/01635581.2022.2163669	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 該当する

1. 著者名 Kazumi Yoshizawa, Ruka Kurono, Haruka Sato, Erika Ishijima, Haruka Nasu, Nurfarhana Ferdaos, Hidetaka Suzuki, Kenichi Negishi.	4. 巻 1
2. 論文標題 Effect of Sucrose on Cisplatin-induced Fatigue-like Behavior in Mice: Comparison With Fructose and Glucose	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 CANCER DIAGNOSIS & PROGNOSIS	6. 最初と最後の頁 95-102
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.21873/cdp.10014.	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 該当する

〔学会発表〕 計12件（うち招待講演 2件／うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kazumi Yoshizawa
2. 発表標題 Effect of Nutrition Therapy on Cancer-related Fatigue
3. 学会等名 9th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS) 2022（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杜曉櫻, 石嶋恵理佳, 川上真緒, 原田葵, Nurfarhana Ferdaos, 河野洋平, 吉澤一巳
2. 発表標題 がん関連疲労モデルマウスに対するラフィノースの影響
3. 学会等名 第15回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Nurfarhana Ferdaos, Erika Ishijima, Kazumi Yoshizawa
2. 発表標題 10-Hydroxydecanoic acid ameliorates cancer-related fatigue in tumor-bearing mice
3. 学会等名 IRNI & IPoPs 2021 (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤一巳, 原田葵, 黒野瑠佳, 増田えみ, 佐藤 遥, 鈴木秀隆
2. 発表標題 がん転移モデルマウスを用いたがん関連疲労の評価
3. 学会等名 第14回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤一巳, 高橋翔牙, 河野洋平, 那須遥, 鈴木秀隆, 根岸健一
2. 発表標題 シスプラチン誘発疲労モデルマウスに対するカフェインの影響
3. 学会等名 第7回日本医薬品安全性学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤一巳, 黒野瑠佳, 佐藤遥, 石嶋恵理佳, 山根碧衣, Nurfarhana Ferdaos, 鈴木秀隆
2. 発表標題 抗がん剤誘発疲労に対する栄養療法の有用性に関する基礎的検討
3. 学会等名 第48回日本毒性学会学術年会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 原田葵, 増田えみ, 石嶋恵理佳, 鈴木秀隆, 吉澤一巳
2. 発表標題 担がんモデルマウスに対するカフェインの抗腫瘍・抗疲労作用の検証
3. 学会等名 第65回日本薬学会関東支部大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 石嶋恵理佳, 高橋翔牙, 吉澤拓海, 石井和樹, 鈴木秀隆, 吉澤一巳
2. 発表標題 シスプラチン誘発疲労モデルマウスにおける腸内細菌叢の変化とラフィノースの影響
3. 学会等名 第8回日本臨床栄養代謝学会関東支部学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉澤一巳, 田淵瑞帆, 佐藤遥, 鶴飼サキ, 河野洋平, 鈴木秀隆, 高澤涼子
2. 発表標題 担がんモデルマウスに対するストレスの影響と piceatannol の有用性に関する検討
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 那須遥, 石井和樹, 黒野瑠佳, 山根碧衣, 鈴木秀隆, 吉澤一巳
2. 発表標題 シスプラチン誘発疲労モデルマウスに対するグルコースならびにカフェインの影響
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤遥, 田淵瑞帆, 那須遥, 黒野瑠佳, 山根碧衣, 鈴木秀隆, 吉澤一巳
2. 発表標題 シスプラチン誘発疲労に対するグルコースの有用性とがん増殖に及ぼす影響
3. 学会等名 第5回日本医薬品安全性学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kazumi Yoshizawa, Haruka Nasu, Haruka Sato, Ruka Kurono, Kazuki Ishii, and Hidetaka Suzuki
2. 発表標題 Carbohydrate-enriched diet prevents cisplatin-induced fatigue-like behavior in mice
3. 学会等名 7th International Postgraduate Conference on Pharmaceutical Sciences (iPoPS2020) (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 がん関連疲労に対する抗疲労剤	発明者 吉澤一巳、熊王俊男	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、2023-188817	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究協力者	熊王 俊男 (Kumaoh Toshio)		
研究協力者	山田 岳史 (Yamada Takeshi)		

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