

令和 4 年 6 月 14 日現在

機関番号：82611

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K20171

研究課題名（和文）がん再発不安に対するオメガ3系脂肪酸・プロバイオティクスの有効性の検討

研究課題名（英文）Perilla Oil and Bifidobacterium for Alleviating Fear of Cancer Recurrence (POB study)

研究代表者

大久保 亮 (Okubo, Ryo)

国立研究開発法人国立精神・神経医療研究センター・病院 臨床研究・教育研修部門・室長

研究者番号：00803470

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：がん再発不安は、がん罹患後の生活の中で最大のアンメットニーズであるが、安全かつ普及可能な対策が確立されていない。本研究では、化学療法終了後のがん再発不安を有する女性の乳がんサバイバーを対象に、えごま油とビフィズス菌含有食品の摂取が、がん再発不安などの精神的苦痛に及ぼす影響を無作為割り付け対照比較試験にて検討した。48名が参加し、3群（えごま油+ビフィズス菌群、ビフィズス菌単独群、通常治療群）に無作為に割り付けた。投与前の腸内細菌のプロファイルや、投与による腸内細菌叢の変化を併せて検討し、個々のがん患者の状態に応じた、がん再発不安の克服を目的とした個別的营养学的介入法の開発に繋げる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん再発不安については、薬物療法や精神療法が研究されているが、副作用と治療者の確保が社会実装の際に大きな課題となる。一方、オメガ3系脂肪酸、プロバイオティクスともに誰もが豊富な食経験を有する安全な栄養成分であり、サプリメントによる社会実装が容易であり、本研究の成果は社会に広く影響を与える可能性が高い。

研究成果の概要（英文）：Fear of cancer recurrence is the greatest unmet need in life after having cancer, but no safe and widely available treatment options have been established. In this study, we investigated the effects of consumption of perilla oil and Bifidobacterium-containing foods on psychological distress, including fear of cancer recurrence, among female breast cancer survivors after completion of chemotherapy in a randomized controlled trial. 48 participants were randomized into 3 groups (Perilla oil + Bifidobacterium group, Bifidobacterium group, and treatment as usual group). The baseline profile of gut microbiota and the changes in the gut microbiota after treatment were also examined, leading to the development of individualized nutritional interventions to overcome the fear of cancer recurrence according to the condition of each cancer patient.

研究分野：臨床精神医学

キーワード：プロバイオティクス オメガ3系脂肪酸 がん再発不安 臨床試験 乳がん

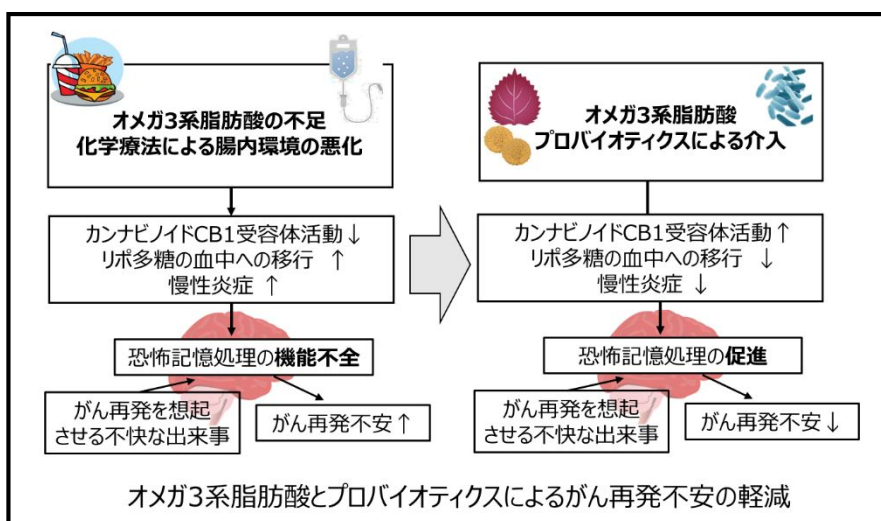
### 1. 研究開始当初の背景

がん治療の発展により長期生存が可能になり、がん罹患後の生活支援が重要な研究課題となっている。がん罹患後の生活支援のアンメットニーズについての調査において、英国・日本の両者で一番の課題として挙げられたのが、がん再発不安に対するケアであった。がん再発不安は「がんが以前と同じ部位または異なる部位に再発、進行することに対する不安」と定義される。がん再発不安は初期治療終了後数年が経過しても持続し、半分以上のがん患者は中等度以上の、7%は重度のがん再発不安を有するとされる。中等度以上のがん再発不安は、うつ病発症の危険性を高めるなど生活の質を低下させ、病院への時間外受診が頻回となり、就労などの社会復帰を遅らせるとの報告もあり、適切な対策が不可欠である。現在のところがん再発不安に対しては抗不安薬や抗うつ薬などの薬物療法、認知行動療法などの精神療法が適応となるが、薬物療法には筋弛緩作用による転倒や鎮静、薬剤性の認知機能低下、精神療法には実施できる治療者がいないという問題がある。そのため、がん再発不安に対する安全かつ普及が容易な治療法が求められている。

近年、不安症状を食・栄養を用いて軽減する研究が盛んに行われている。中でも、魚介類や特定の植物に多く含まれ、体内で合成されず食事から摂取する必要のあるオメガ3系脂肪酸に関して、2018年9月応募者らは不安症状に対する19の臨床試験のメタ解析を行い、オメガ3系脂肪酸サプリメントの摂取が不安症状の改善と関連することを報告した(JAMA Network Open, 2018)。動物実験において、オメガ6系に比してオメガ3系脂肪酸の摂取を増やすことは恐怖記憶を弱めることが明らかになっている。オメガ3系脂肪酸摂取は、カンナビノイドCB1受容体活性を増強し、扁桃体の過剰活動を抑制し恐怖記憶を軽減するなど、恐怖記憶制御機構における重要な役割が明らかになっている。恐怖記憶制御不全は、がん再発不安の病態仮説の一つとして提唱されており、オメガ3系脂肪酸の欠乏による恐怖記憶制御不全が、がん再発不安の病態に関与している可能性がある。

近年腸内環境と脳機能の関連(脳腸相関)が注目され、動物実験において腸内環境の悪化が不安様行動の増加を引き起こすことが明らかになっている。腸内環境の悪化により、内毒素となるリポ多糖の腸管から血中への透過性が亢進し、それにより全身性の慢性炎症が引き起こされ、不安様行動が生じる。がん再発不安は、化学療法の既往が危険因子である。化学療法は腸管バリア機能を低下させ、腸内細菌の多様性を低下させるなど、腸内環境を増悪させることが知られており、化学療法による腸内環境の増悪ががん再発不安の病態に関与している可能性がある。

オメガ3系脂肪酸摂取は恐怖記憶制御に関わる扁桃体の過剰活動の正常化を介して恐怖記憶処理を促進し、プロバイオティクスは腸管バリア機能と腸内環境の改善を介して不安症状を軽減させる可能性がある。右図のように、本研究では、オメガ3系脂肪酸とプロバイオティクスのサプリメント



オメガ3系脂肪酸とプロバイオティクスによるがん再発不安の軽減

の摂取ががん再発不安を軽減させるかどうかを明らかにする。

## 2 . 研究の目的

化学療法終了後のがん再発不安を有する女性の乳がんサバイバーを対象に、えごま油とビフィズス菌含有食品の摂取が、がん再発不安などの精神的苦痛に及ぼす影響を無作為割り付け対照比較試験にて検討する。

## 3 . 研究の方法

新奇性のある試験デザインであり、研究プロトコルについて、Methods and protocol 誌に発表した。<sup>1</sup>

**対象**下記を全て満たす患者を対象とした。1) 同意取得時において年齢が 20 歳以上の者、2) 国立精神神経医療研究センターもしくは国立病院機構東京医療センターに通院中の患者、3) 組織診または細胞診で浸潤性乳がんであることが確認されている、4) 化学療法終了後 6 か月以上で再発を来していない、5) Concerns about Recurrence Scale (CARS) overall のうち、「乳がんの再発をどれくらい恐れていますか？」の質問に対して 3 点以上(1 全く恐れていない-6 非常に恐れているの 6 段階)と回答、6) がんの告知がされている。

**治療**えごま油の摂取量は 3g / 日 (アルファリノレン酸 1.8g) とする。使用する商品は、食用えごま油をサシエットに封入したものである。3g 入りサシエットを 1 日 1 包、朝食時に摂取していただく。消費者庁の定める栄養機能食品 (オメガ 3 系脂肪酸) の基準値が 1 日あたりの摂取目安量を 0.6-2.0g としており、製品元の推奨量でもある、アルファリノレン酸 1.8g とした。えごま油の摂取は、スープに混ぜること、サラダにかけること、ヨーグルトにかけることなどの方法を許容した。ビフィズス菌を凍結乾燥した生菌粉末をカプセルに封入したもので、摂取菌数は 200 億 / 日で 1 カプセルに入っているものを 1 日 2 カプセル (100 億 / カプセル) 朝食時に摂取していただく。

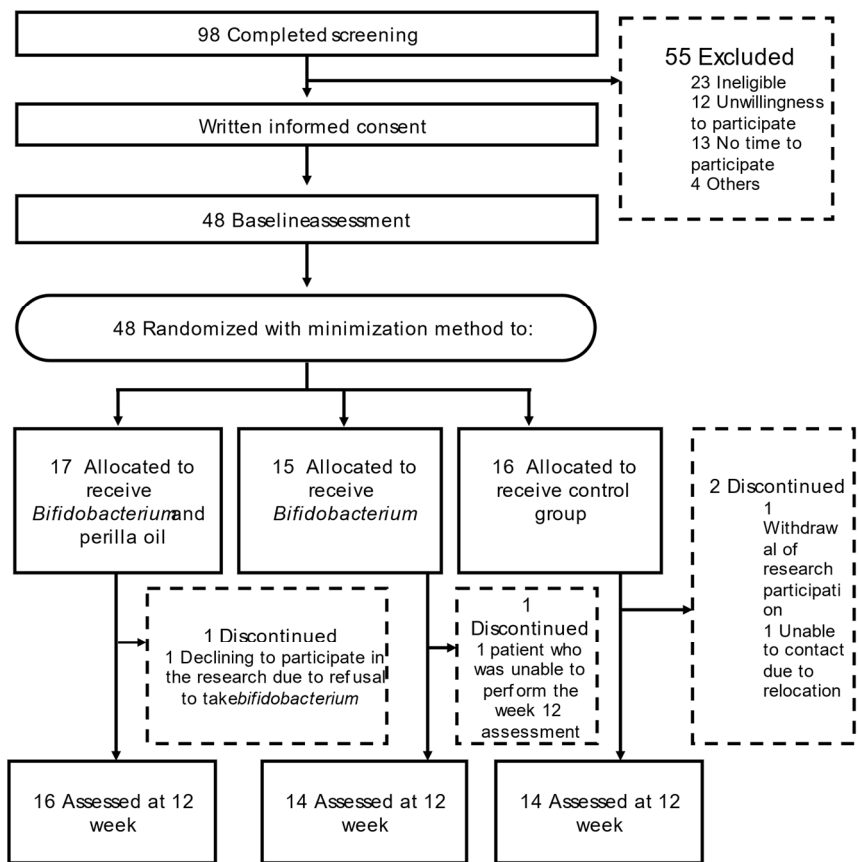
**エンドポイント** primary endpoint : day85(第 12 週)の Concerns about Recurrence Scale (CARS) 得点の群間差 (通常治療群 vs ビフィズス菌摂取群、通常治療群 vs ビフィズス菌 + えごま油摂取群) secondary endpoints : day85(第 12 週)の Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9) 得点の群間差、day85(第 12 週)の Irritable bowel syndrome Severity Index (IBS-SI) 得点の群間差

## 4 . 研究成果

2021 年 11 月 29 日までに、48 名のリクルートを完了した。参加者は 48 名 (全員女性) で、年齢平均値は 51.1 歳 (28-79 歳) であった。通常治療群 (TAU) は 16 名、ビフィズス菌摂取群 (B) は 15 名、えごま油とビフィズス菌摂取群 (B&P) は 17 名であった。

	B (n=15)	B&P (n=17)	TAU (n=16)
Age, mean (SD)	50.1 (8.8)	54.8 (10.1)	47.9 (12.2)
Height, mean (SD)	159.4 (7.0)	159.6 (7.4)	157.3 (4.7)
Body weight, mean (SD)	53.8 (8.5)	55.6 (7.8)	57.3 (5.9)
Duration of illness, mean (SD)	5.6 (3.9)	4.8 (2.8)	4.5 (2.8)

プロトコルで規定した介入を完了した患者は48名中46名であった。中断した2名はいずれも介入開始前の参加撤回であった。登録ペースは、新型コロナウイルス感染症の感染拡大を受けて、感染予防のためにリクルートを一時停止した期間が生じ、当初予測したペースと比べて遅くなった。施設ごとの登録数は、東京医療センターが48名全員を占めた。国立精神・神経医療研究センターでは患者登録がなかった。食品摂取のコンプライアンスは良好であった。えごま油とビフィズス菌摂取群において、1名の胃腸炎、1名の蕁麻疹、1名の下痢が発生した。



CONSORT diagram of participant study flow

本試験では、有効性のprimary endpointとして、12週目（day85）のCARS得点について、通常治療群とビフィズス菌摂取群、通常治療群とビフィズス菌+えごま油摂取群で、それぞれについて、独立した2群のstudentのt検定にて群間の平均値差の検定を行った。結果として、12週目のCARS得点は、通常治療群とビフィズス菌摂取群（ $t = 1.492, p = 0.926.$ ）通常治療群とビフィズス菌+えごま油摂取群（ $t = 1.048, p = 0.848.$ ）どちらにおいても有意な差は認められなかった。また、感度分析として、CARSおよびPHQ-9得点についてMMRMによる分析を行った。混合効果モデルの固定効果は割り付け群（TAU/B/B&P）と時点（baseline/day85）およびその交互作用とし、変量効果は年齢・罹病期間・ホルモン療法の有無とした。ホルモン療法の有無が欠測となっているID = 3, 8, 19, 41, 44 および ID = 14 の例は解析対象から除外し、CARSおよびPHQ-9の欠測についてはMMRMの枠組みで取り扱った。混合効果モデルの共分散構造にはCS（Compound Symmetry）を採用した。また、群間比較におけるp値の多重性の調整は行っていない。感度分析でも同様に通常治療群とビフィズス菌摂取群、通常治療群とビフィズス菌+えごま油摂取群、どちらにおいても有意な差は認められなかった。

	統計量	P value
B vs TAU	1.492	0.926
P&B vs TAU	1.048	0.848

現在、上記結果について論文作成を進めている。本研究実施と併行して、以前行った臨床試験のデータを LEfSe 解析を用いた追加解析を行い、研究参加者の試験開始前の腸内細菌のプロファイル(脂質・エネルギー代謝に関わるもの)が、ビフィズス菌投与の効果に影響していることを Journal of Personalized Medicine 誌に報告した<sup>2</sup>。本研究でも同様に、投与前の腸内細菌のプロファイルや、投与による腸内細菌叢の変化が、有効性に影響しているか、検討していきたい。

#### 要約

がん再発不安は、がん罹患後の生活の中で最大のアンメットニーズであるが、安全かつ普及可能な対策が確立されていない。先行研究からオメガ3系脂肪酸欠乏による恐怖記憶制御不全と、化学療法による腸内環境の増悪が、がん再発不安の病態に関与している可能性が示唆されている。本研究では、化学療法終了後のがん再発不安を有する女性の乳がんサバイバーを対象に、えごま油とビフィズス菌含有食品の摂取が、がん再発不安などの精神的苦痛に及ぼす影響を無作為割り付け対照比較試験にて検討した。48名が参加し、3群(えごま油+ビフィズス菌群、ビフィズス菌単独群、通常治療群)に無作為に割り付けた。化学療法終了後の女性乳がんサバイバーに対して、えごま油とビフィズス菌含有食品の摂取は、ビフィズス菌単独、両方いずれも通常治療群と比較して主要評価項目であるがん再発不安(CARS)、副次評価項目である抑うつ症状(PHQ-9)を有意に軽減しないことが明らかになった。投与前の腸内細菌のプロファイルや、投与による腸内細菌叢の変化を併せて検討し、個々のがん患者の状態に応じた、がん再発不安の克服を目的とした個別的な栄養学的介入法の開発に繋げる。

#### <引用文献>

1. Sasaki Y, Honyashiki M, Kinoshita T, Matsui A, Nakashoji A, Inagawa T, et al. Perilla Oil and Bifidobacterium for Alleviating Fear of Cancer Recurrence in Breast Cancer Survivors: Study Protocol for a Three-Arm Phase II Randomized Controlled Study (POB Study). *Methods Protoc.* 2021;4.
2. Yamamura R, Okubo R, Katsumata N, Odamaki T, Hashimoto N, Kusumi I, et al. Lipid and Energy Metabolism of the Gut Microbiota Is Associated with the Response to Probiotic Bifidobacterium breve Strain for Anxiety and Depressive Symptoms in Schizophrenia. *J Pers Med.* 2021;11.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計12件（うち査読付論文 12件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 5件）

1. 著者名 Okubo Ryo, Tabuchi Takahiro	4. 巻 279
2. 論文標題 Smoking and drinking among patients with mental disorders: Evidence from a nationally representative Japanese survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 443 ~ 450
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2020.10.037	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 Narisawa Tomomi, Nishi Daisuke, Okubo Ryo, Noguchi Hiroko, Hamazaki Kei, Yamashita Akihiro, Matsuoka Yutaka J.	4. 巻 12
2. 論文標題 Impact of peritraumatic distress on posttraumatic stress disorder symptoms at 6 months after acute coronary syndrome: a prospective cohort study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 European Journal of Psychotraumatology	6. 最初と最後の頁 1854511 ~ 1854511
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1080/20008198.2020.1854511	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 Okubo Ryo, Yoshioka Takashi, Nakaya Tomoki, Hanibuchi Tomoya, Okano Hiroki, Ikezawa Satoru, Tsuno Kanami, Murayama Hiroshi, Tabuchi Takahiro	4. 巻 287
2. 論文標題 Urbanization level and neighborhood deprivation, not COVID-19 case numbers by residence area, are associated with severe psychological distress and new-onset suicidal ideation during the COVID-19 pandemic	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Affective Disorders	6. 最初と最後の頁 89 ~ 95
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jad.2021.03.028	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 Okubo Ryo, Kinoshita Takayuki, Katsumata Noriko, Uezono Yasuhito, Xiao Jinzhong, Matsuoka Yutaka J.	4. 巻 85
2. 論文標題 Impact of chemotherapy on the association between fear of cancer recurrence and the gut microbiota in breast cancer survivors	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Brain, Behavior, and Immunity	6. 最初と最後の頁 186 ~ 191
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bbi.2019.02.025	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 Horigome A., Okubo R., Hamazaki K., Kinoshita T., Katsumata N., Uezono Y., Xiao J.Z., Matsuoka Y.J.	4. 巻 10
2. 論文標題 Association between blood omega-3 polyunsaturated fatty acids and the gut microbiota among breast cancer survivors	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Beneficial Microbes	6. 最初と最後の頁 751 ~ 758
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3920/BM2019.0034	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 Okubo Ryo, Wada Saho, Shimizu Yoichi, Tsuji Katsunori, Hanai Akiko, Imai Kenjiro, Uchitomi Yosuke, Fujiwara Yasuhiro, Tsugane Shoichiro, Matsuoka Yutaka J	4. 巻 49
2. 論文標題 Expectations of and recommendations for a cancer survivorship guideline in Japan: a literature review of guidelines for cancer survivorship	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 812 ~ 822
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1093/jjco/hyz070	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 Tsuji Katsunori, Ochi Eisuke, Okubo Ryo, Shimizu Yoichi, Kuchiba Aya, Ueno Taro, Shimazu Taichi, Kinoshita Takayuki, Sakurai Naomi, Matsuoka Yutaka	4. 巻 9
2. 論文標題 Effect of home-based high-intensity interval training and behavioural modification using information and communication technology on cardiorespiratory fitness and exercise habits among sedentary breast cancer survivors: habit-B study protocol for a randomised controlled trial	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e030911 ~ e030911
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-030911	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 Matsuoka Yutaka J. Okubo Ryo, Shimizu Yoichi, Tsuji Katsunori, Narisawa Tomomi, Sasaki Jiichiro, Sasai Hiroyuki, Akashi-Tanaka Sadako, Hamaguchi Tetsuya, et.al.	4. 巻 14
2. 論文標題 Developing the structure of Japan's cancer survivorship guidelines using an expert panel and modified Delphi method	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Cancer Survivorship	6. 最初と最後の頁 273 ~ 283
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11764-019-00840-3	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 Shimizu Yoichi, Tsuji Katsunori, Ochi Eisuke, Arai Hirokazu, Okubo Ryo, Kuchiba Aya, Shimazu Taichi, Sakurai Naomi, Narisawa Tomomi, Ueno Taro, Iwata Hiroji, Matsuoka Yutaka	4. 巻 10
2. 論文標題 Study protocol for a nationwide questionnaire survey of physical activity among breast cancer survivors in Japan	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMJ Open	6. 最初と最後の頁 e032871 ~ e032871
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1136/bmjopen-2019-032871	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 Yamamura Ryodai, Okubo Ryo, Katsumata Noriko, Odamaki Toshitaka, Hashimoto Naoki, Kusumi Ichiro, Xiao Jinzhong, Matsuoka Yutaka J.	4. 巻 11
2. 論文標題 Lipid and Energy Metabolism of the Gut Microbiota Is Associated with the Response to Probiotic Bifidobacterium breve Strain for Anxiety and Depressive Symptoms in Schizophrenia	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Personalized Medicine	6. 最初と最後の頁 987 ~ 987
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/jpm11100987	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 Sasaki Yohei, Honyashiki Mina, Kinoshita Takayuki, Matsui Akira, Nakashoji Ayako, Inagawa Takuma, Ikezawa Satoru, Yoshimura Naoki, Yamamura Ryodai, Amano Mizuki, Tomo Yui, Tachimori Hisateru, Matsuoka Yutaka J., Okubo Ryo	4. 巻 4
2. 論文標題 Perilla Oil and Bifidobacterium for Alleviating Fear of Cancer Recurrence in Breast Cancer Survivors: Study Protocol for a Three-Arm Phase II Randomized Controlled Study (POB Study)	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Methods and Protocols	6. 最初と最後の頁 46 ~ 46
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/mps4030046	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 Shimizu Yoichi, Tsuji Katsunori, Ochi Eisuke, Okubo Ryo, Kuchiba Aya, Shimazu Taichi, Tatematsu Noriatsu, Sakurai Naomi, Iwata Hiroji, Matsuoka Yutaka J.	4. 巻 30
2. 論文標題 Oncology care providers' awareness and practice related to physical activity promotion for breast cancer survivors and barriers and facilitators to such promotion: a nationwide cross-sectional web-based survey	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Supportive Care in Cancer	6. 最初と最後の頁 3105 ~ 3118
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s00520-021-06706-8	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 -



〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 大久保亮
2. 発表標題 がんサバイバーのメンタルヘルスと食・栄養
3. 学会等名 第26回 日本行動医学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Ryo Okubo
2. 発表標題 Clinical research of gut-microbiota-brain axis
3. 学会等名 6th Congress of Asian College of Neuropsychopharmacology（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大久保亮
2. 発表標題 健康行動に資する認知行動療法
3. 学会等名 第19回 日本認知療法・認知行動療法学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 Ryo Okubo , Jinzhong Xiao , Yutaka J. Matsuoka	4. 発行年 2021年
2. 出版社 Academic Press	5. 総ページ数 1166
3. 書名 Potential beneficial effects of Bifidobacterium breve A1 on cognitive impairment and psychiatric disorders: The Neuroscience of Depression	

1. 著者名 Dr. Nafisa M. Jadavji (分担執筆) 大久保亮	4. 発行年 2020年
2. 出版社 Brain & Life Publishing	5. 総ページ数 172
3. 書名 The Role of Nutrition During Aging: A Handbook for Nutritional Neuroscience	

〔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
---------	---------