

論文の内容の要旨

論文題目 がん治療における免疫栄養療法に関する研究

氏 名 中村 健太郎

がんは、1981年から日本人の死亡原因の第1位であり、2019年のがん死亡者数は、約37万6千人に上る。一方で、長年に渡るがん研究の成果および医療技術の進歩と普及によって、がん患者の5年生存率は大きく改善した。現在は、がんの治療を続けながら、日常生活を送る期間が長くなっているため、がんの治療効果だけでなく、がん患者の生活の質（QOL）も重要視されている。

がんの治療は、手術療法・化学療法・放射線療法の三大療法を中心に進められているが、三大療法を組み合わせるだけでなく、QOLを下げないための支持療法も組み合わせた集学的治療が進められている。これまでに、がん患者のQOL低下には、患者の体重減少や栄養不良といった要因が大きいことが明らかになっている。そのため、がん患者の治療に際しては、栄養不良を防ぐために適切な栄養管理が重要になる。ただし、がん患者では通常とは異なる代謝や生体反応が生じている。特に、がんの存在やがん治療に伴う生体へのストレスによって、異常な免疫反応が引き起こされ、栄養不良の原因となっている。免疫反応は外来侵入から生体を保護する上で不可欠な過程であるが、一方で異常な免疫反応は生体に悪影響を及ぼす。そのため、がん患者に対しては、これらを考慮した栄養管理が必要になる。

そこで本研究では、種々のがん治療の際の適切な栄養管理方法を見出すことを目的とし、そのための基盤研究として、「手術（外科治療）」および「薬物療法（抗がん剤治療）」で問題となる生体異常反応を制御する栄養管理方法とその作用機構を検討した。本検討に際しては、より実践的な領域の研究として、医療現場で栄養管理を行う際に使用される流動食を用いて研究を行った。具体的には、流動食の基本的役割である一次機能を満たすだけでなく、三次機能を付与するために栄養組成を工夫した免疫調整流動食（IMD）を用いて、がん治療時の栄養管理に対する評価とその作用機構を検討した。

本研究ではまず、がんの手術時における適切な栄養管理について検討を行った。

第 2 章では、IMD を利用した栄養管理を行うことで、周術期の侵襲ストレスによって生じる異常な生体反応を予防、軽減できるかどうかを明らかにするために、腸管虚血再灌流 (I/R) による全身性炎症反応モデルおよび食事誘発性急性膵炎による遠隔臓器障害モデルを用いて IMD の効果を検討した。食道がん等の生体への侵襲が大きい高度外科手術を行った際には、生体への侵襲ストレスによって過剰な炎症反応が惹起され、それにより多臓器不全が生じ、術後の生存が悪化することが問題となる。これらの生体反応の機序として I/R が考えられており、その動物モデルを用いて IMD の効果を検討した。通常の栄養管理で使われる一般的な組成の流動食 (汎用流動食) または IMD をマウスに 2 週間投与した後に I/R 手術を実施した。手術後の生存を確認したところ、IMD 投与により術後早期の生存率が改善した。また、手術後の血中 IL-6 濃度および血糖値の上昇が、IMD 投与によって抑制された。本研究により IMD を術前に投与することでがん手術後の生存が改善される可能性が示唆された。また、過剰な炎症反応が生じた後に IMD による栄養管理を行う有用性を明らかにするために、マウスを用いて遠隔臓器障害モデルの構築を行い、炎症発症後からの IMD 投与の効果を評価した。コリン欠乏エチオニン添加食誘発性急性膵炎による遠隔臓器障害モデルを用いて、炎症発症後から IMD を投与したところ、汎用流動食と比較して脾臓や肝臓の腫大、および血中の肝酵素指標の上昇が有意に改善された。また、血中 MCP-1 濃度の上昇が IMD 投与によって有意に抑制された。これらの結果から、炎症が発症した後でも IMD による栄養管理を行うことで、遠隔臓器障害が軽減されることが示唆された。

IMD には、免疫能を増強、調整する作用が報告されている、 ω -3 多価不飽和脂肪酸や抗酸化ビタミン、ミネラルといった栄養素が配合されている。さらに、抗炎症作用を有するホエイペプチドや、腸内環境を改善する効果が期待される乳酸菌発酵物が配合されている。今回、これらの成分の組み合わせにより IMD の抗炎症作用が発揮されたと考えられた。以上の結果から、IMD による栄養管理は、がん手術後の過剰な炎症反応を抑え、がん患者の予後を改善する可能性が考えられた。

がん患者では代謝異常を伴うため、通常の栄養管理では体重や筋肉の維持・改善が困難な「がん悪液質」に陥りやすい。そのため、がんの治療中には、がんの代謝異常や悪液質を考慮した栄養管理が必要になる。第 3 章では、がん悪液質に対する化学療法と IMD を用いた栄養管理の効果を検討した。マウス結腸がん細胞株

Colon26 細胞を皮下移植したマウスに、抗がん剤 5-フルオロウラシル (5-FU) を投与しながら、汎用流動食または IMD を 3 週間摂取させた。その結果、5-FU と IMD の併用によって、体重および筋肉量が維持された。また、IMD と 5-FU を併用したマウスでは、汎用流動食を摂取させた場合と比べて、血漿中の PGE₂ 濃度が有意に低下しており、血漿中 IL-6 濃度および VEGF 濃度も同様に低下が認められた。腫瘍重量は汎用流動食と IMD で差はなく、IMD が 5-FU の抗腫瘍効果を減弱させることはなかった。以上より、抗がん剤と IMD の併用は、がんの進展に伴う体重や除腫瘍体重、筋肉の減少を抑制することが明らかになり、その機序としてがんによる全身性炎症反応の抑制が示唆された。IMD による栄養管理を化学療法中に行うことで、抗がん剤の効果を維持しつつ、がん悪液質を予防できる可能性が考えられた。

外科手術後には絨毛萎縮等の腸管機能低下や腸内環境悪化をきたし、下痢や消化吸収不良が起きる。下痢の発生は栄養の吸収不良につながり、また必要量の流動食の投与が難しくなるため、外科手術時に腸管の維持は重要である。さらに、腸管バリア機能や腸内環境の維持は、術後の生存や遠隔臓器障害の改善に寄与する要因の一つと考えられている。第 4 章では、IMD が腸管および腸内環境に与える影響を明らかにすることを目的として、正常マウスおよび正常ラットへの IMD 投与の影響を検討した。マウスに IMD を 2 週間投与することで、汎用流動食に比べて小腸組織重量、および盲腸内短鎖脂肪酸量、血漿中 GLP-2 濃度、血漿中グレリン濃度が有意に増加した。また、IMD を 2 週間摂取したラットの腸管組織では汎用流動食に比べ、絨毛が有意に長く、陰窩が深く、陰窩中の分裂細胞数が増加した。これら腸管組織の変化に加え、IMD を摂取したラット盲腸中では、*Bifidobacterium* 属と *Lactobacillus* 属の細菌数の増加が認められた。また、これらの効果は、IMD に配合した乳酸菌発酵物やイソマルツロース、ホエイペプチド、中鎖脂肪酸油脂が寄与したと考えられた。以上の結果より、IMD は腸内細菌叢を改善し、腸管内の短鎖脂肪酸の増加や、GLP-2、グレリンといった消化管ホルモンの産生亢進を誘導することが明らかになった。さらに、これらの作用が腸管の絨毛伸長を促し、また、IMD 摂取による全身性炎症反応の抑制やがん悪液質の発症予防の機序の一つとして考えられた。

がんの化学療法中には、抗がん剤の副作用によって、抗がん剤の使用量制限や、

患者の栄養不良、QOL 低下につながる。そのため、化学療法中には、がん悪液質を考慮した栄養管理に加えて、抗がん剤の副作用も考慮した栄養介入が必要になる。第 5 章では、IMD が抗がん剤 5-FU により誘発される副作用を予防できるかどうかを検討した。汎用流動食または IMD をラットに 2 週間摂取させた後に 5-FU を投与し、その後の副作用発現を観察した。その結果、IMD は 5-FU 投与後に誘発される体重や摂餌量、白血球数の減少を抑制した。また、IMD の摂取は 5-FU 投与後の腸管絨毛の萎縮を予防し、下痢の発生を遅延させた。第 3 章と第 5 章で得られた知見を統合すると、化学療法の際に IMD による栄養管理を行うことで、がん悪液質への進展を予防しつつ、抗がん剤の副作用を低減できる可能性が考えられた。

以上のように、本研究では様々ながん治療における適切な栄養管理方法を見出すことを目的とし、そのための基盤研究として、動物モデルを用いて IMD の投与が周術期や化学療法時に与える影響を検討した。併せて、IMD 投与が腸管および腸内環境に与える影響とその作用機構の解明を試みた。結果として、がん治療における手術や化学療法の際に IMD を用いた栄養管理の有用性を提案することができ、また、その機序を明らかにすることができた。本研究では、これら食品の生体調節機能の作用機構についての情報を取得したことから、それぞれの作用機構の違いを踏まえた上で、これらの食品成分を組み合わせるなど、今後、がん患者向け食品への活用が期待される。