
総説

がん性サルコペニアに対する栄養介入

奈良県立医科大学分子病理学講座

森 拓也, 川原 勲, 額賀 翔太, 宮川 良博
後藤 桂, 大森 斉, 國安 弘基

Nutritional intervention against cancer-derived sarcopenia

TAKUYA MORI, ISAO KAWAHARA, SHOTA NUKAGA, YOSHIHIRO MIYAGAWA,
KEI GOTO, HITOSHI OHMORI and HIROKI KUNIYASU

Department of Molecular Pathology, Nara Medical University School of Medicine.

Received April 21, 2020

Abstract:

Most patients with advanced cancer develop skeletal muscle atrophy called sarcopenia, which reduces treatment tolerance and social activity and worsens the prognosis. Glucose suppresses skeletal muscle atrophy in cancer-bearing mice, while promoting cancer growth. In contrast, medium-chain fatty acids reduce skeletal muscle atrophy and suppress cancer growth. Simultaneous administration of glucose and medium-chain fatty acids suppresses skeletal muscle atrophy and eliminates the tumor growth seen with glucose. Based on these findings, dietary intervention using a combination of glucose and medium-chain fatty acids is expected to be effective in suppressing sarcopenia in cancer patients.

Key words: 悪液質、骨格筋萎縮、栄養介入

はじめに

悪液質は、進行期がん患者の80%に発症し、その30%では直接的死因になる¹⁾。2008年の悪液質コンセンサス会議での定義「悪液質は、基礎疾患に関連する複雑なメタボリックシンドロームであり、体脂肪の減少を伴うまたは伴わない筋肉の損失を特徴とする」²⁾のように、骨格筋の萎縮は癌悪液質の主要な病態と見做される³⁾。また、がん患者における骨格筋量の低下は患者の生活の質の低下のみならず、生存予後とも密接に関連する²⁾。一方、骨格筋萎縮を抑制することにより腫瘍量とは無関係に生命予後が有意に延長する⁴⁾。

これらの知見から、がん悪液質において骨格筋萎縮の改善は重要な課題である。近年、悪液質を伴うがん患者において、栄養不良の改善、抗がん治療、活動性向上のための運動が推奨されている⁵⁾。本総説では栄養介入に着目し、癌悪液質動物モデルを用いて骨格筋萎縮予防を目的にした栄養介入の可能性を示す。

癌悪液質と栄養介入

がん患者は、癌悪液質により食欲不振と体重減少惹起され、やがては不可逆性の栄養不良状態になる⁶⁾。それに伴い骨格筋は萎縮し、抗癌剤などの治療忍容性

が低下する。癌悪液質の治療では、食物摂取量の減少を管理し、炎症の結果としての異化に対処するための対策が必要である⁷⁾。そこで近年、栄養障害を有するがん患者の治療として栄養介入が提案されている^{8,9)}。しかし、炭水化物^{10,11)}、ヤリノール酸¹²⁾などの栄養素は、腫瘍成長を促進する可能性が危惧される。したがって、がん性サルコペニアにおける栄養介入においては、骨格筋のみならず腫瘍に対する影響を慎重に検討する必要がある。しかし、がん性サルコペニアにおける栄養介入の影響に関する報告は多く見られるが、骨格筋と腫瘍の双方に着目した栄養介入の報告は、ほとんど見当たらない。

糖質が腫瘍と骨格筋に及ぼす影響

グルコースは、骨格筋細胞の必要不可欠な栄養素であり、筋収縮、恒常性維持、および、筋細胞成長をもたらす¹³⁾。骨格筋細胞における糖質取り込みは GLUT4 を介してインスリン依存性に取り込まれる¹⁴⁾。一方、グルコースは腫瘍細胞においても増殖促進作用が知られており、Warburg 効果として腫瘍細胞が選択的に解糖系代謝によるエネルギー産生を行うことが知られる¹⁵⁾。また腫瘍細胞による糖取り込みはより糖親和性の高い GLUT1 によりインスリン非依存的に行われ、血中糖質が腫瘍成長を容易に促進すると考えられる¹⁶⁾。逆に、糖質制限の腫瘍抑制効果は多く報告されている¹⁷⁾。しかし、糖質制限は骨格筋に対しても萎縮をもたらす可能性が報告されており¹⁸⁾。このため、腫瘍に対する糖質制限が、骨格筋のエネルギー産生を阻害し骨格筋萎縮を増悪することも考えられる。しかし、担がん体における糖質負荷の腫瘍と骨格筋への影響を同時に検証した報告は乏しい。このため、われわれは糖質負荷時の腫瘍と骨格筋への影響をマウス担癌モデルにおいて検討した¹⁹⁾。BALB/c 雄性マウスに対し、同系の大腸癌細胞株である CT26 細胞を皮下に接種しマウス皮下腫瘍モデルを作成し、糖水 (0% 10% 50% グルコース) を 2 週間自由飲水摂取させ、腫瘍と骨格筋を解析した。その結果、皮下腫瘍径は糖濃度依存的に増大した。また、腫瘍径と血糖値の間に有意な負の相関関係が確認された。一方、筋湿重量は腫瘍群で有意に低値であったが、骨格筋の機能的成熟度を示す SDS 可溶性 myosin light chain 1 (SDS-MLC1) は糖濃度依存的に

有意に高い値を示し、50%糖濃度では対照群 (非担癌マウス) と同等のレベルまで改善が認められた¹⁹⁾。以上のことから、担がん体における糖質負荷は、腫瘍に対してはその増大を促進する一方で、骨格筋の機能的成熟度を増加させ骨格筋萎縮を改善する事が明らかとなった。以上の結果から、糖質は悪液質の骨格筋萎縮予防には有効な栄養素であるが、腫瘍増大を引き起こすため、担癌体への糖質投与は慎重に検討する必要がある。

中鎖脂肪酸が腫瘍と骨格筋に及ぼす影響

中鎖脂肪酸摂取は、メタボリックシンドロームの改善などをもたし²⁰⁾、さらに、癌細胞へのアポトーシスの誘導なども報告されている²¹⁾。われわれも、中鎖脂肪酸やケトン体の抗腫瘍効果を報告している²²⁾。脂肪酸は、ミトコンドリアにおいてβ酸化を受けたのち、生成されたアセチル CoA が TCA 回路で代謝され、酸化リン酸化により ATP が産生される。長鎖脂肪酸はエネルギー産生に利用するために、CD36 や脂肪酸結合タンパク質などのトランスポーターによる細胞内取込と²³⁾、カルニチンシャトルによるミトコンドリア内移行が必要である²⁴⁾。これに対し、中鎖脂肪酸はカルニチンシャトル非依存的にミトコンドリアに取り込まれるため、中鎖脂肪酸は血中濃度変化に平衡して速やかにミトコンドリアで利用される²⁵⁾。したがって、中鎖脂肪酸の摂取は細胞におけるミトコンドリア代謝を強制的に促進すると期待される。腫瘍細胞においてミトコンドリアは、機能障害と品質管理の低下が報告され、強制代謝による過剰な酸化ストレス産生とアポトーシスの誘導をわれわれは見出している²²⁾。一方で、骨格筋において中鎖脂肪酸は GPR84 を介し骨格筋におけるミトコンドリアエネルギー代謝の改善をもたらすことが報告されている²⁶⁾。さらに正常なミトコンドリアでは、解糖系よりはるかに効率的に ATP 産生が可能であるため、骨格筋成長促進に働く可能性がある。

これらの知見を踏まえ、われわれはマウスモデルにおいて、中鎖脂肪酸の経口摂取が骨格筋肥大に及ぼす影響を検討した¹⁹⁾。ラウリン酸 (LAA, C12:0, 0%, 2%, 5% 重量比) を標準餌に添加した LAA 食を 2 週間経口摂取させた。その結果、骨格筋湿重量は、2%LAA 食で有意に増加したが、5%LAA 食では有意で低下を示した¹⁹⁾。これらの結果から、適正濃度において、中

鎖脂肪酸は骨格筋成長に対し促進性に働くことが確認された。一方で、高濃度においては、過剰なミトコンドリア活性化は骨格筋においても、酸化ストレス発生させ、筋萎縮を誘導することが示された。

われわれは、この結果からマウス悪液質モデルに対して適正濃度と考えられる2%LAA食を用い2週間の経口摂取を行った¹⁹⁾。悪液質モデルは、BALB/c雄性マウスに同系のCT26大腸癌細胞を腹腔内接種するもので、約10日で腹水貯留、体重減少、骨格筋萎縮など悪液質形質が誘導される¹⁹⁾。悪液質群に対し2%LAA食を経口摂取させたところ、骨格筋質量量の増加、骨格筋SDS-MLC1の増加が確認された。一方、腫瘍においては、2%LAA食により腫瘍重量の減少、腹水貯留量の減少が確認された¹⁹⁾。このように、中鎖脂肪酸経口摂取は、癌悪液質モデルにおいて、骨格筋萎縮を改善するとともに、腫瘍を抑制する可能性が示唆され、がん性サルコペニアへの栄養介入において中鎖脂肪酸が重要な栄養素であると考えられた。

中鎖脂肪酸と糖質の併用摂取が腫瘍と骨格筋に及ぼす影響

上記のように、グルコースと中鎖脂肪酸は同じエネルギー源でありながら、細胞内代謝において異なる経路で代謝される。このため、両者の同時摂取が腫瘍成長を促進することなく骨格筋萎縮を改善する可能性が考えられる。そこで、CT26マウス大腸癌細胞、HT29ヒト大腸癌細胞の二種のマウス悪液質モデルにおいて、10%のグルコース飲水2%ラウリン酸食の単独、または、併用による影響を2週間の経口摂取後、腫瘍と骨格筋を摘出して検討した¹⁹⁾。その結果、骨格筋質量は悪液質群で低下するものの、併用摂取にて有意に増加し、非担癌マウスと同等レベルに改善した。また、併用群では標準餌投与群と腫瘍重量に有意差は認めなかった。

グルコースは骨格筋萎縮の予防にとって重要な栄養素であるが、単独投与では腫瘍の成長を促進した。これに対し、グルコースにラウリン酸を同時に摂取することで、腫瘍における糖質の腫瘍増大作用をラウリン酸の抗腫瘍効果により相殺され、骨格筋に対しては糖質とラウリン酸の相乗効果によりがん性サルコペニアが抑制された。これらのことから癌患者における栄養

介入において、糖質と中鎖脂肪酸の併用摂取は、腫瘍増大を惹起することなく骨格筋萎縮を抑制することが認められ、がん性サルコペニアの改善や予防に有用であると考えられた。

結 語

がん性サルコペニアにおける栄養介入では、腫瘍成長と骨格筋萎縮への影響を同時に検討していく必要がある。中鎖脂肪酸とグルコースの同時投与は腫瘍を増大させることなく、がん性サルコペニアを抑制した。このことからがん性サルコペニア予防にはグルコースと中鎖脂肪酸の併用摂取が有効と考えられる。今後の臨床応用が強く待たれる。

利益相反

論文内容に関連し、開示すべきCOI関係にある企業などはない。

文 献

- 1) Fearon, K. C.: Cancer cachexia: developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *European journal of cancer* (Oxford, England: 1990) 44: 1124-1132, 2008.
- 2) Evans, W. J., Morley, J. E., Argiles, J., Bales, C., Baracos, V., Guttridge, D., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lochs, H., Mantovani, G., Marks, D., Mitch, W. E., Muscaritoli, M., Najand, A., Ponikowski, P., Rossi Fanelli, F., Schambelan, M., Schols, A., Schuster, M., Thomas, D., Wolfe, R. and Anker, S. D.: Cachexia: a new definition. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland) 27: 793-799, 2008.
- 3) Acharyya, S., Butchbach, M. E., Sahenk, Z., Wang, H., Saji, M., Carathers, M., Ringel, M. D., Skipworth, R. J., Fearon, K. C., Hollingsworth, M. A., Muscarella, P., Burghes, A. H., Rafael-Fortney, J. A. and Guttridge, D. C.: Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: a regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer cell* 8: 421-432, 2005.

- 4) Zhou, X., Wang, J. L., Lu, J., Song, Y., Kwak, K. S., Jiao, Q., Rosenfeld, R., Chen, Q., Boone, T., Simonet, W. S., Lacey, D. L., Goldberg, A. L. and Han, H. Q. : Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. *Cell* **142** : 531-543, 2010.
- 5) Fearon, K., Arends, J. and Baracos, V. : Understanding the mechanisms and treatment options in cancer cachexia. *Nature reviews. Clinical oncology* **10** : 90-99, 2013.
- 6) Ezeoke, C. C. and Morley, J. E. : Pathophysiology of anorexia in the cancer cachexia syndrome. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle* **6** : 287-302, 2015.
- 7) Argiles, J. M., Lopez-Soriano, F. J., Stemmler, B. and Busquets, S. : Novel targeted therapies for cancer cachexia. *The Biochemical journal* **474** : 2663-2678, 2017.
- 8) Laviano, A., Di Lazzaro Giralardi, G. and Koverech, A. : Does nutrition support have a role in managing cancer cachexia? *Current opinion in supportive and palliative care* **10** : 288-292, 2016.
- 9) Mantovani, G. and Madeddu, C. : Cancer cachexia : medical management. *Supportive care in cancer : official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer* **18** : 1-9, 2010.
- 10) Shimomoto, T., Luo, Y., Ohmori, H., Chihara, Y., Fujii, K., Sasahira, T., Denda, A. and Kuniyasu, H. : Advanced glycation end products (AGE) induce the receptor for AGE in the colonic mucosa of azoxymethane-injected Fischer 344 rats fed with a high-linoleic acid and high-glucose diet. *Journal of gastroenterology* **47** : 1073-1083, 2012.
- 11) Shimomoto, T., Ohmori, H., Luo, Y., Chihara, Y., Denda, A., Sasahira, T., Tatsumoto, N., Fujii, K. and Kuniyasu, H. : Diabetes-associated angiotensin activation enhances liver metastasis of colon cancer. *Clinical & experimental metastasis* **29** : 915-925, 2012.
- 12) Ohmori, H., Luo, Y., Fujii, K., Sasahira, T., Shimomoto, T., Denda, A. and Kuniyasu, H. : Dietary linoleic acid and glucose enhances azoxymethane-induced colon cancer and metastases via the expression of high-mobility group box 1. *Pathobiology : journal of immunopathology, molecular and cellular biology* **77** : 210-217, 2010.
- 13) Li, W., Hu, Z. F., Chen, B. and Ni, G. X. : Response of C2C12 myoblasts to hypoxia : the relative roles of glucose and oxygen in adaptive cellular metabolism. *BioMed research international* **2013** : 326346, 2013.
- 14) Grabiec, K., Gajewska, M., Milewska, M., Blaszczyk, M. and Grzelkowska-Kowalczyk, K. : The influence of high glucose and high insulin on mechanisms controlling cell cycle progression and arrest in mouse C2C12 myoblasts : the comparison with IGF-I effect. *Journal of endocrinological investigation* **37** : 233-245, 2014.
- 15) Warburg, O., Wind, F. and Negelein, E. : THE METABOLISM OF TUMORS IN THE BODY. *The Journal of general physiology* **8** : 519-530, 1927.
- 16) Gatenby, R. A. and Gillies, R. J. : Why do cancers have high aerobic glycolysis? *Nature reviews. Cancer* **4** : 891-899, 2004.
- 17) Boison, D. : New insights into the mechanisms of the ketogenic diet. *Curr Opin Neurol* **30** : 187-192, 2017.
- 18) Dugdale, H. F., Hughes, D. C., Allan, R., Deane, C. S., Coxon, C. R., Morton, J. P., Stewart, C. E. and Sharples, A. P. : The role of resveratrol on skeletal muscle cell differentiation and myotube hypertrophy during glucose restriction. *Molecular and cellular biochemistry* **444** : 109-123, 2018.
- 19) Mori, T., Ohmori, H., Luo, Y., Mori, S., Miyagawa, Y., Nukaga, S., Goto, K., Fujiwara-Tani, R., Kishi, S., Sasaki, T., Fujii, K., Kawahara, I. and Kuniyasu, H. : Giving combined medium-chain fatty acids and glucose protects against cancer-associated skeletal muscle atrophy. *Cancer Sci* **110** : 3391-3399, 2019.
- 20) McCarty, M. F. and DiNicolantonio, J. J. :

Lauric acid-rich medium-chain triglycerides can substitute for other oils in cooking applications and may have limited pathogenicity. *Open Heart* 3 : e000467, 2016.

- 21) Fauser, J. K., Matthews, G. M., Cummins, A. G. and Howarth, G. S. : Induction of apoptosis by the medium-chain length fatty acid lauric acid in colon cancer cells due to induction of oxidative stress. *Chemotherapy* 59 : 214-224, 2013.
- 22) Kadochi, Y., Mori, S., Fujiwara-Tani, R., Luo, Y., Nishiguchi, Y., Kishi, S., Fujii, K., Ohmori, H. and Kuniyasu, H. : Remodeling of energy metabolism by a ketone body and medium-chain fatty acid suppressed the proliferation of CT26 mouse colon cancer cells. *Oncology letters* 14 : 673-680, 2017.
- 23) Glatz, J. F. C. and Luiken J, J. F. P. : Dynamic role of the transmembrane glycoprotein CD36 (SR-B2) in cellular fatty acid uptake and utilization. *Journal of lipid research* 59 : 1084-1093, 2018.
- 24) Knottnerus, S. J. G., Bleeker, J. C., Wüst, R. C. I., Ferdinandusse, S., IJlst, L., Wijburg, F. A., Wanders, R. J. A., Visser, G. and Houtkooper, R. H. : Disorders of mitochondrial long-chain fatty acid oxidation and the carnitine shuttle. *Reviews in endocrine & metabolic disorders* 29 : 93-106, 2018.
- 25) Manzo, E., O'Conner, A. G., Barrows, J. M., D., S. D., Birchak, G. J. and Zarnescu, D. C. : Medium-Chain Fatty Acids, Beta-Hydroxybutyric Acid and Genetic Modulation of the Carnitine Shuttle Are Protective in a Drosophila Model of ALS Based on TDP-43. *Front Mol Neurosci* 11 : 182, 2018.
- 26) Montgomery, M. K., Osborne, B., Brandon, A. E., O'Reilly, L., Fiveash, C. E., Brown, S. H. J., Wilkins, B. P., Samsudeen, A., Yu, J., Devanapalli, B., Hertzog, A., Tolun, A. A., Kavanagh, T., Cooper, A. A., Mitchell, T. W., Biden, T. J., Smith, N. J., Cooney, G. J. and Turner, N. : Regulation of mitochondrial metabolism in murine skeletal muscle by the medium-chain fatty acid receptor Gpr84. *FASEB J* 33 : 12264-12276, 2019.