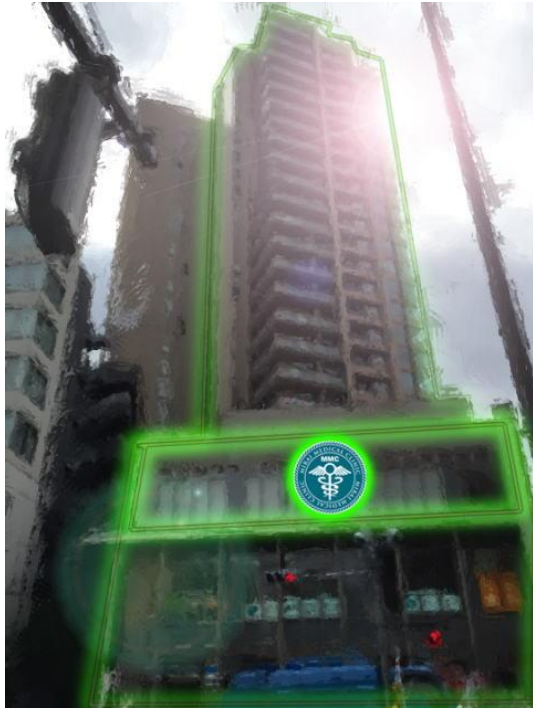


# がんと食事の関係

## ～がんをおとなしくするメカニズム～



2016年5月21日  
みらいメディカルクリニック  
京都からすま和田クリニック  
東京大学大学院医学系研究科  
浜口 玲央



**みらいメディカルクリニック茗荷谷**  
がんの炎症・代謝を介したアプローチによる  
がん診療

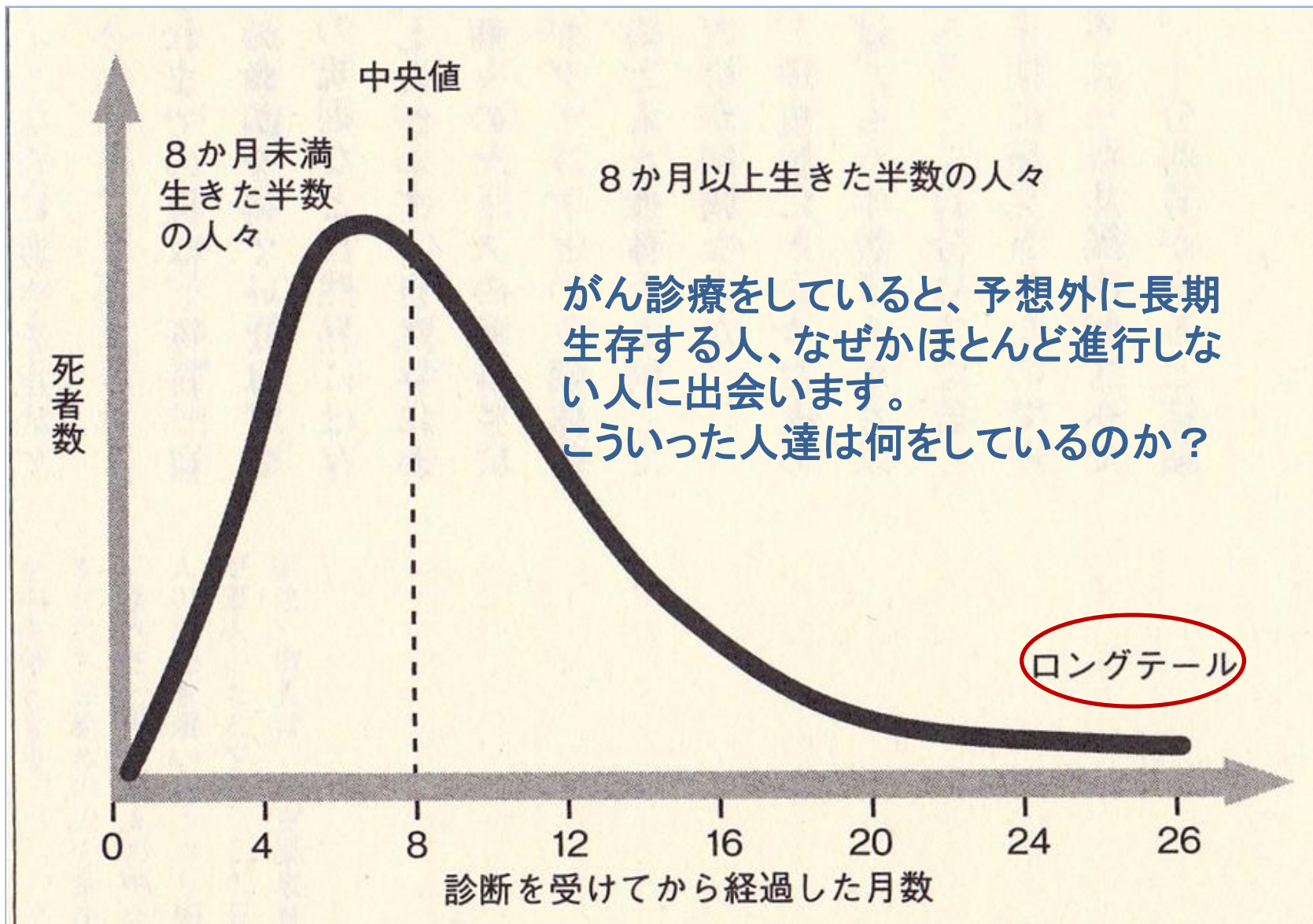
**京都からすま和田クリニック**  
がんが住みにくいからだつくり



**東京大学大学院医学系研究科**  
副作用の少ない抗腫瘍薬の臨床研究

**株式会社ジーンサイエンス指導監督医**  
がんの遺伝子検査

# 胸膜中皮腫の平均余命



# がんと食事の関係



## • 食事とがんの発生率との関係

信頼できる大規模疫学研究で明らかになったこと。

## • 食事とがんの代謝・炎症との関係

分子生物学の発展により明らかになった、がん特有の代謝・炎症。食事が関係する理由。

## • 食事とがんの治療効果との関係

がんサバイバー研究(がん生存学)からわかること。よくなった人達に共通していることは、食事をしっかり変えたということ。



# 食事, 栄養, 運動とがん予防

Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective

世界がん研究基金(WCRF)/  
米国がん研究協会(AICR)による  
メタ解析レポート

信頼性の高い研究を複合的に  
解析した、がん予防に関する  
大規模研究！



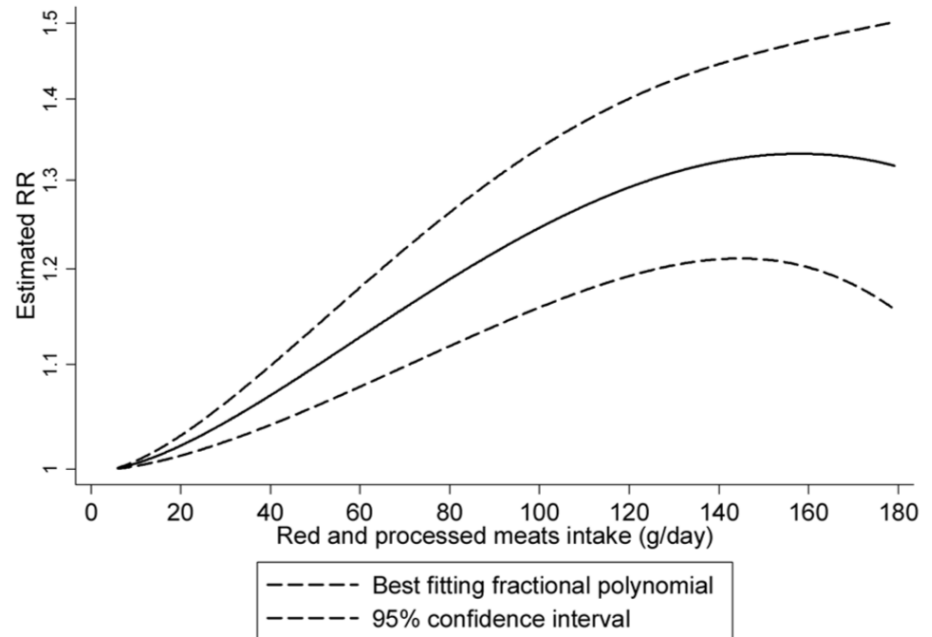
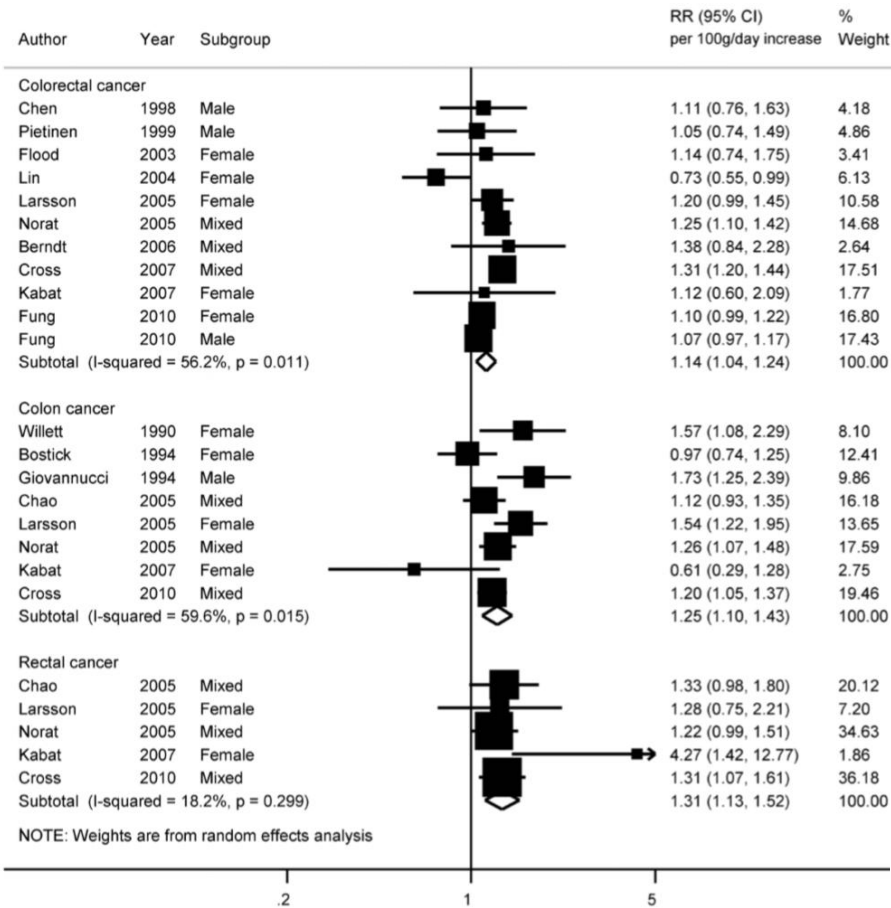
World  
Cancer  
Research Fund



American  
Institute for  
Cancer Research

**Food, Nutrition,  
Physical Activity,  
and the Prevention  
of Cancer:**  
a Global Perspective

# 肉とがんの関係 メタアナリシス



レドミート・加工肉が増えるほど大腸がんの危険が増える



# 食事とがんの代謝・炎症との関係

## がんの特徴(がん特有の代謝と炎症)

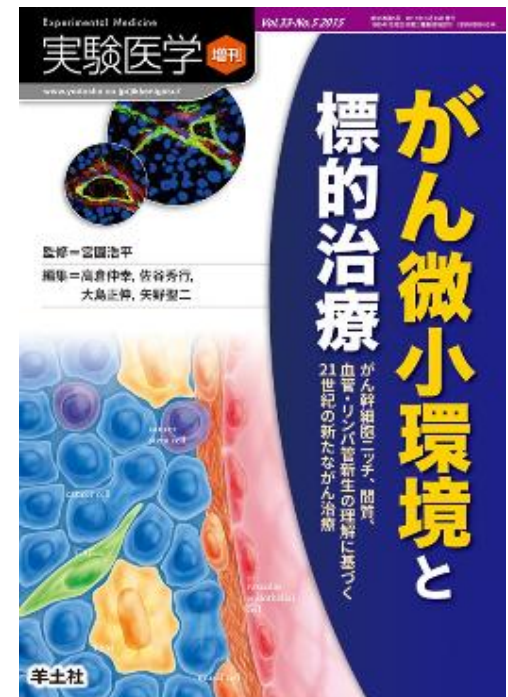
- がん微小環境とは？
- ワールブルグ効果
- IgF axis
- Na/H<sup>+</sup> exchanger
- 炎症
- EMT



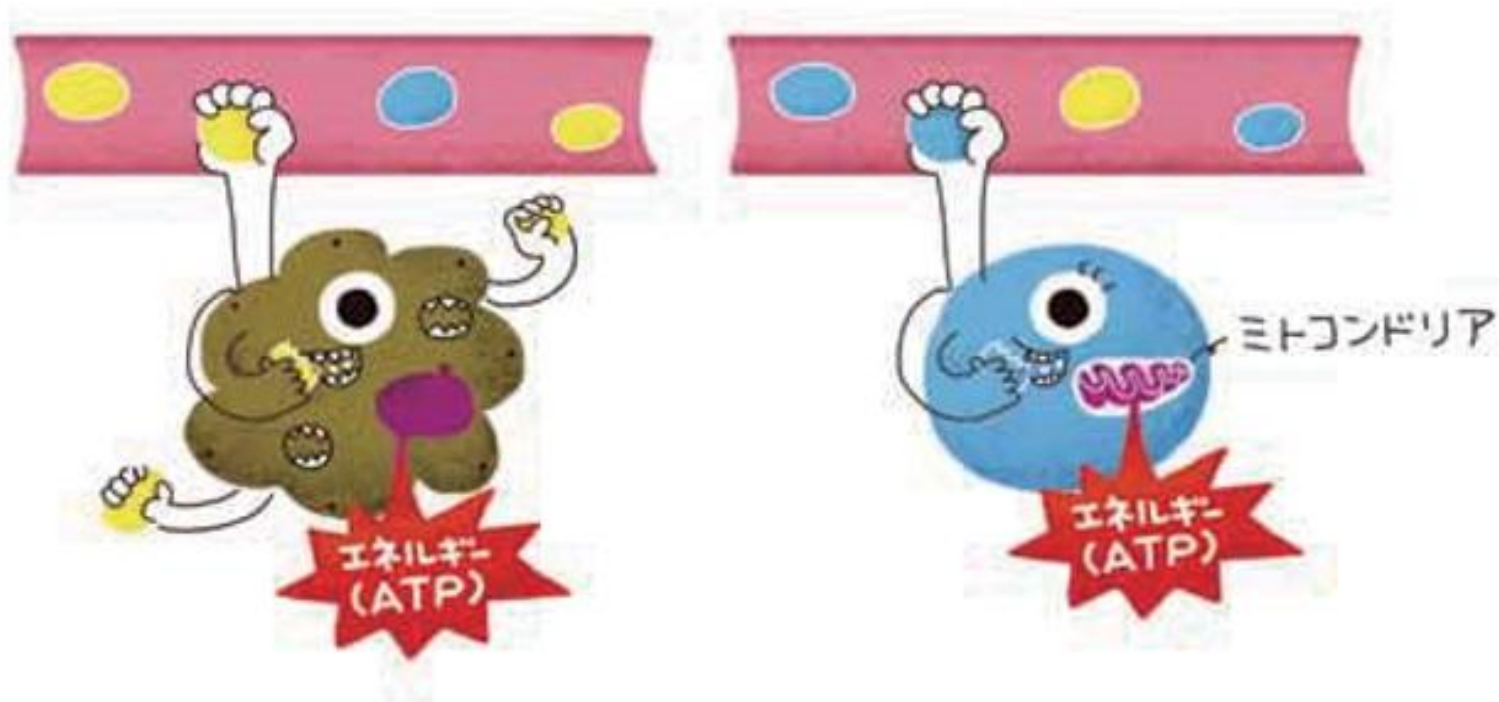
# Tumor microenvironment がん微小環境

- ・線維芽細胞をはじめ、炎症細胞、免疫担当細胞、血管、リンパ管に加えて結合組織が存在して特徴的な微小環境を構築している。
- ・がんの増殖・浸潤・転移に関係
- ・特徴は低酸素、乳酸増加、pH低下など

がん微小環境を制御すれば、  
がん治療の効果は上がる！

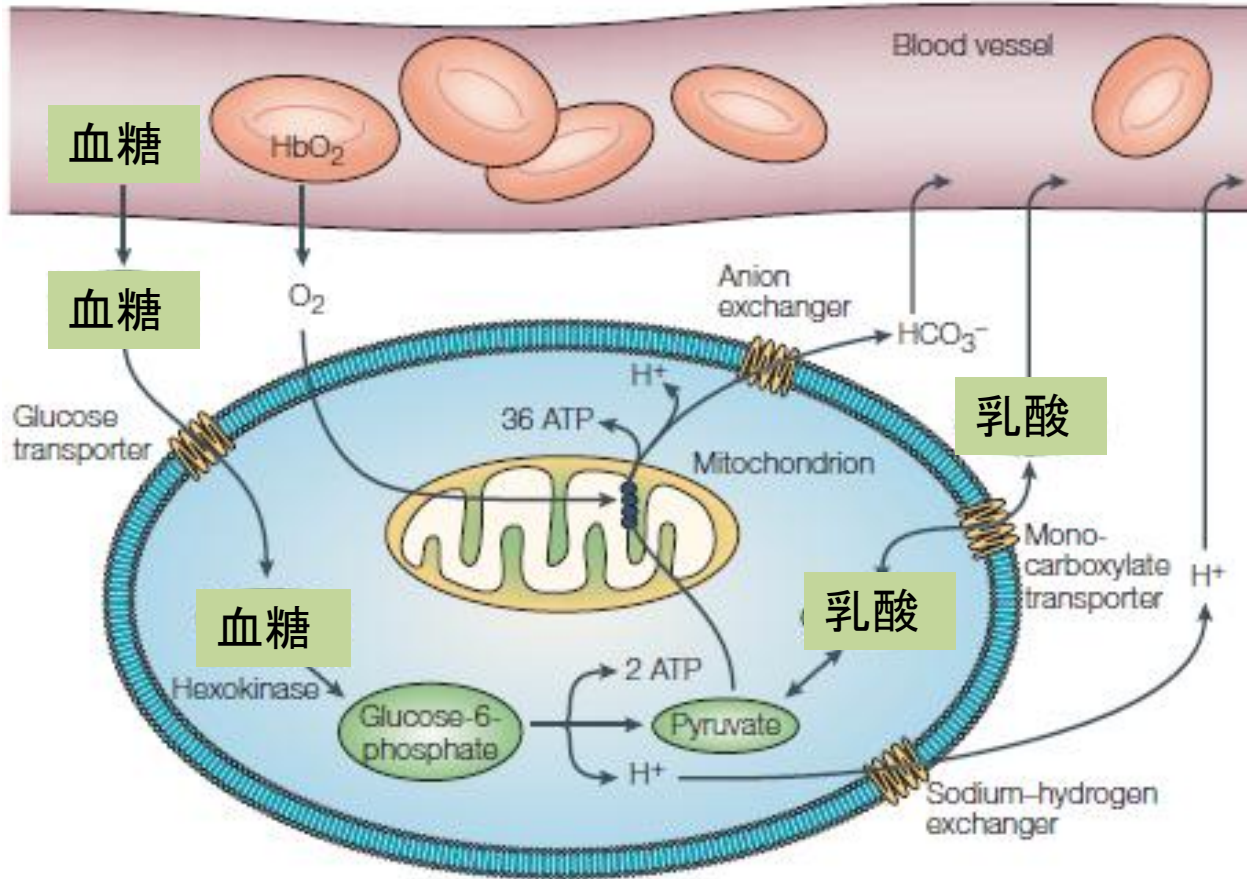


# \*なぜ、糖分がいけないのか？



がんは糖分で生きている。  
ワールブルグ効果という現象がある！

# なぜ、がんでは活発に糖分が使われるのか？



## ワールブルグ効果

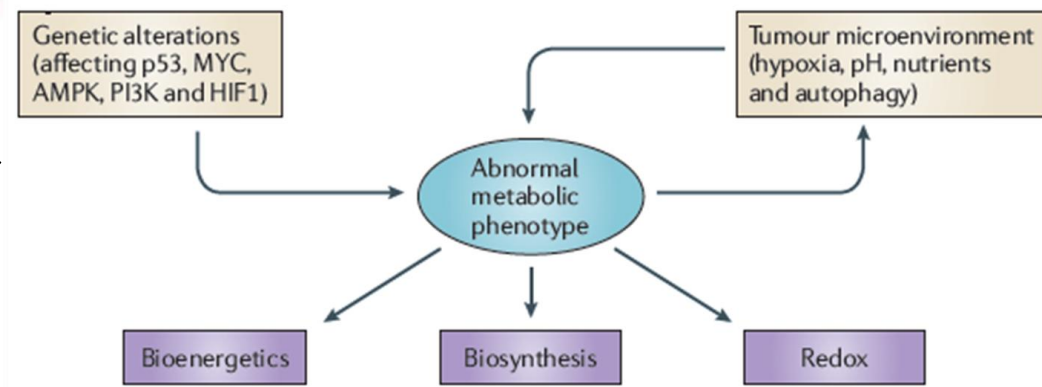
癌は好気性下でも解糖を行いエネルギーを得る。その際、大量のプロトンを産生する。

正常細胞は、酸素を介した酸化的リン酸化からエネルギーを得る

# なぜ、癌は好気性解糖を行うか？



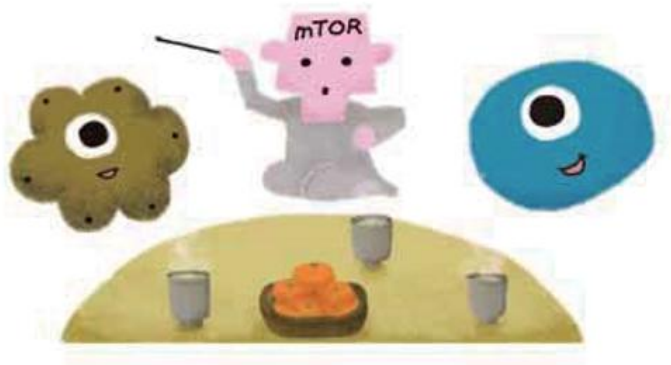
がんは、エネルギー状態を維持するために**急速なATP産生**、成長のために**マクロモレキュール合成**、適切な**細胞レドックス制御**が必要。



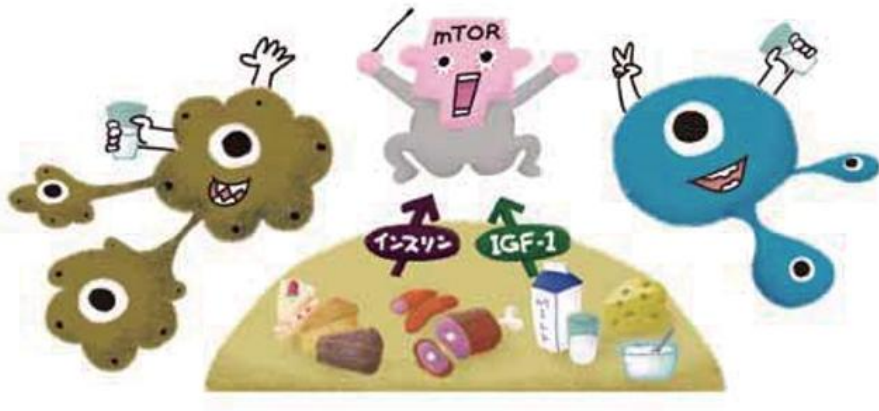


# \*なぜ、乳製品がいけないのか？

正常の状態



mTOR活性化



乳製品に含まれるIgF-1  
という成長ホルモンががん  
を育てる。

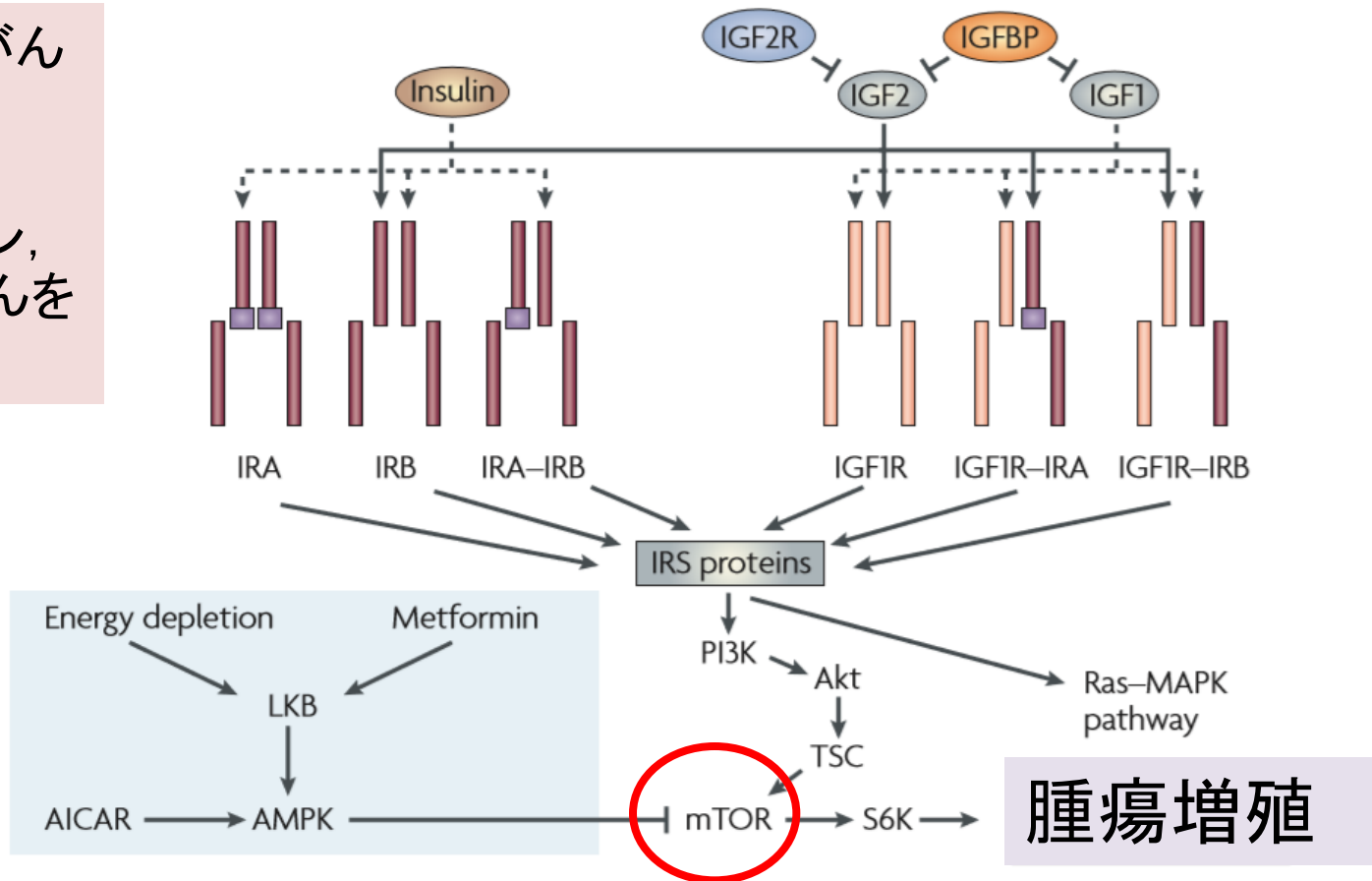
IgF axisの活性化が、  
mTORという細胞増殖の  
スイッチをいれる！



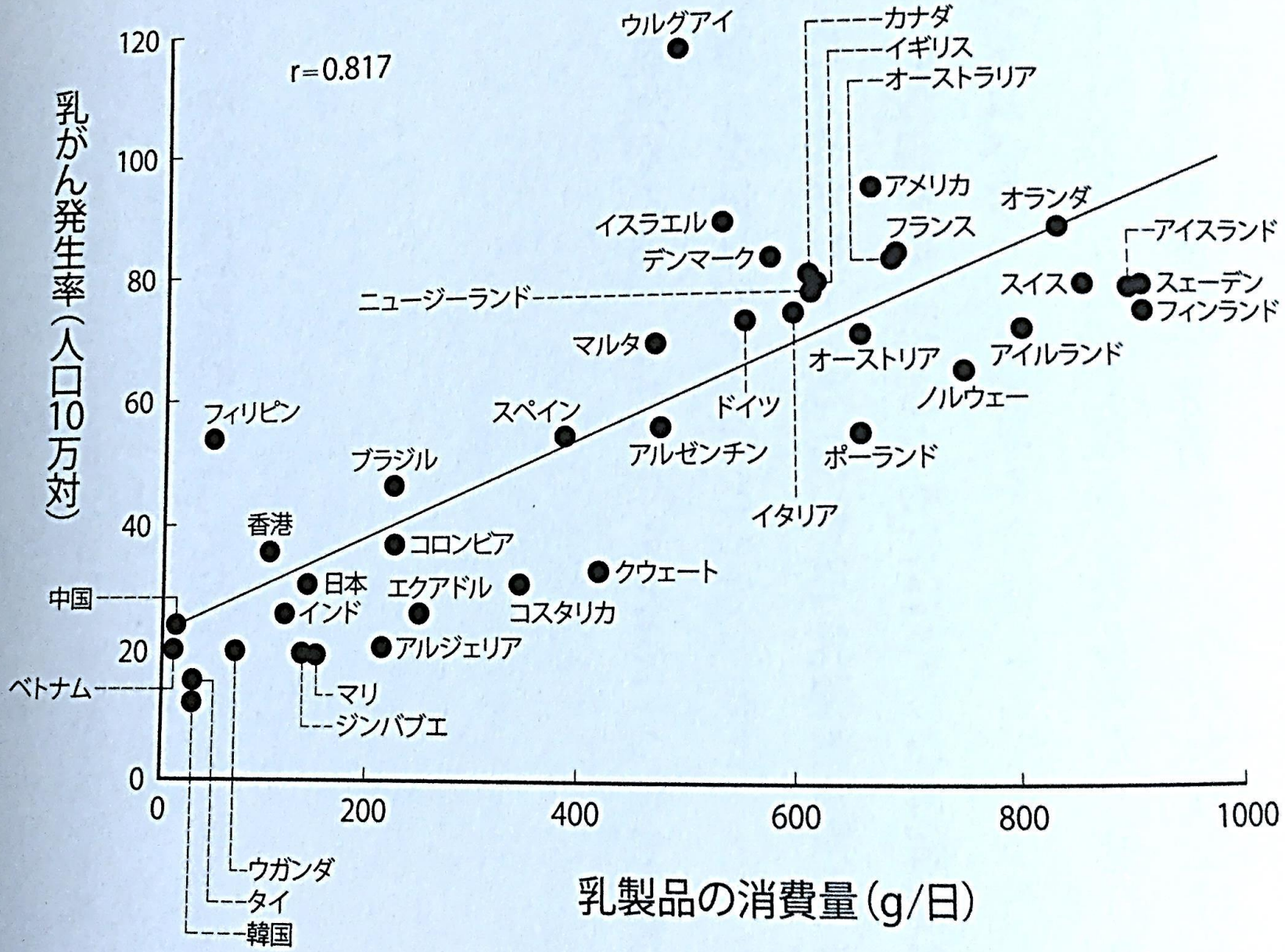
# 腫瘍を増殖させるインスリン、IGFホルモン

血糖ががんを育てる

インスリン、IGFががんを育てる

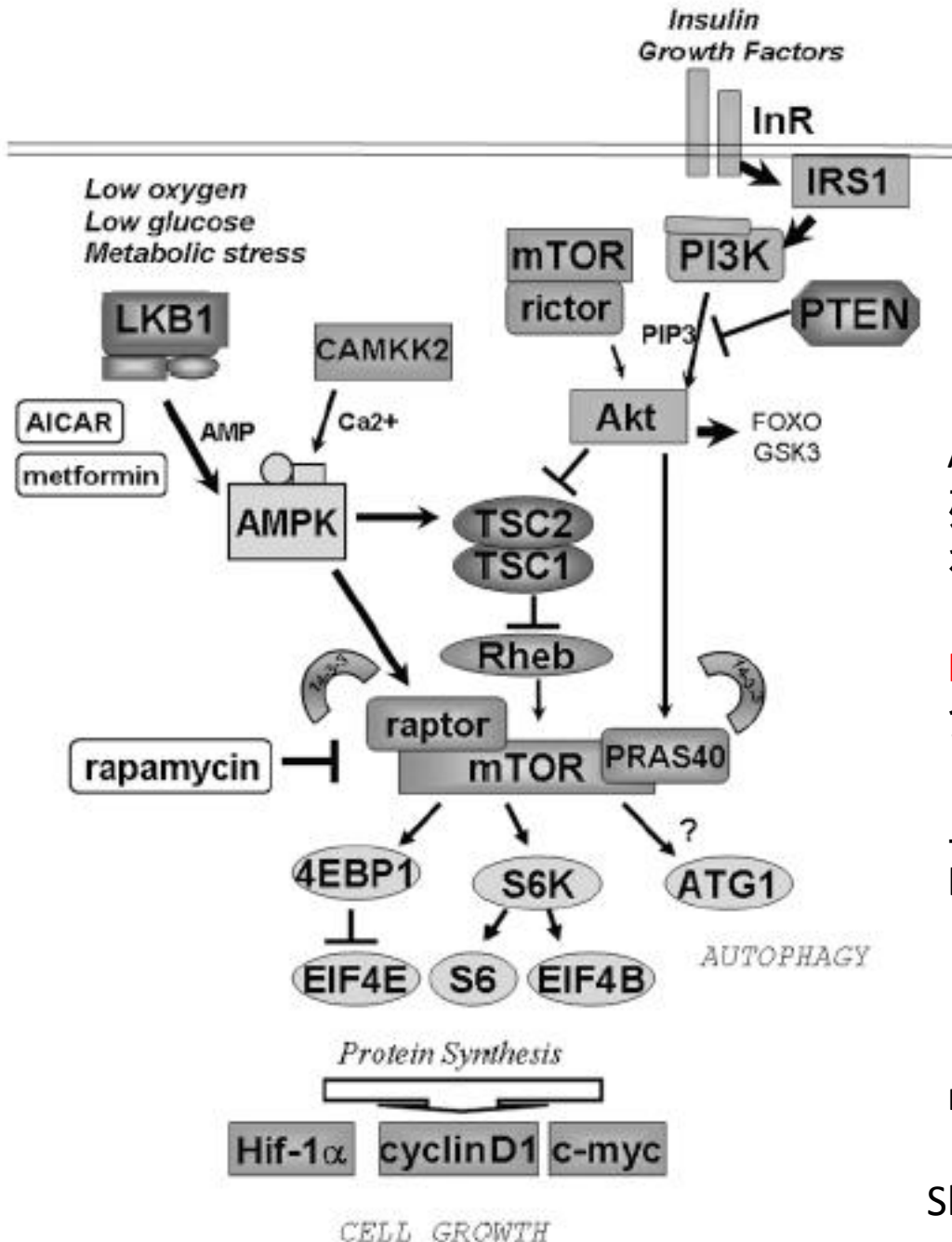


Insulin, IGF1, IGF2がレセプターに結合し、AktとMAPKシグナルを活性化する。metforminは、AMPKに作用しmTORを抑制することにより、上記のシグナル経路を制限する。



乳製品の消費量と乳がんの発生率

# IGF axisの亢進が がんを増殖させる



AMPKによるmTORの制御が、細胞増殖や代謝コントロールに決定的に関わっている。

IGF axisの亢進が癌を増殖させる  
食事との関係は大いにある！

血糖を上げ過ぎない食事が重要  
IGFを含まない食事が重要  
\* 乳製品にIGF-1が含まれる  
\* スイーツがダメな理由！

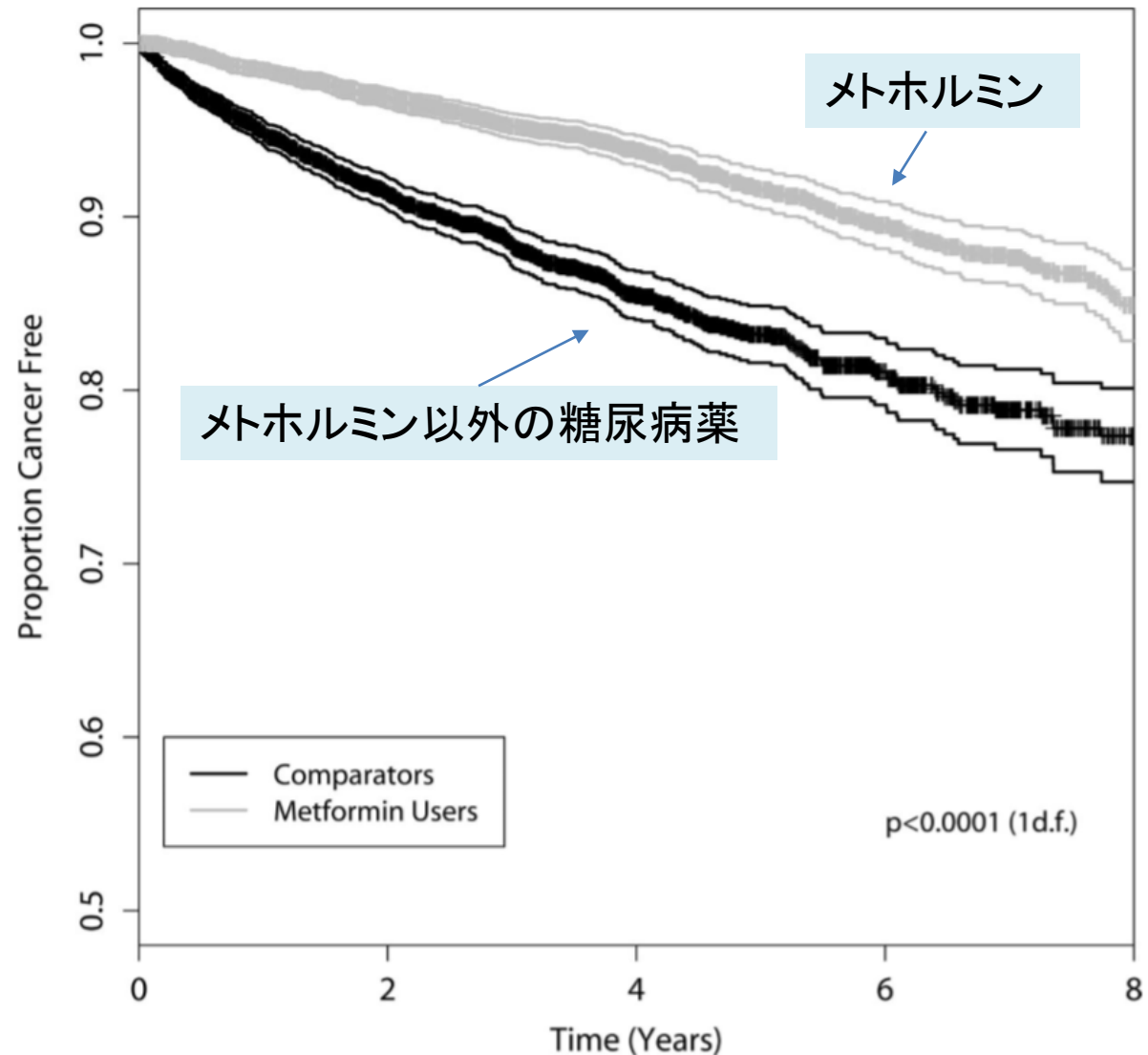
metforminはIGF axisを抑える

# メトホルミンは、がんの発生を減らす

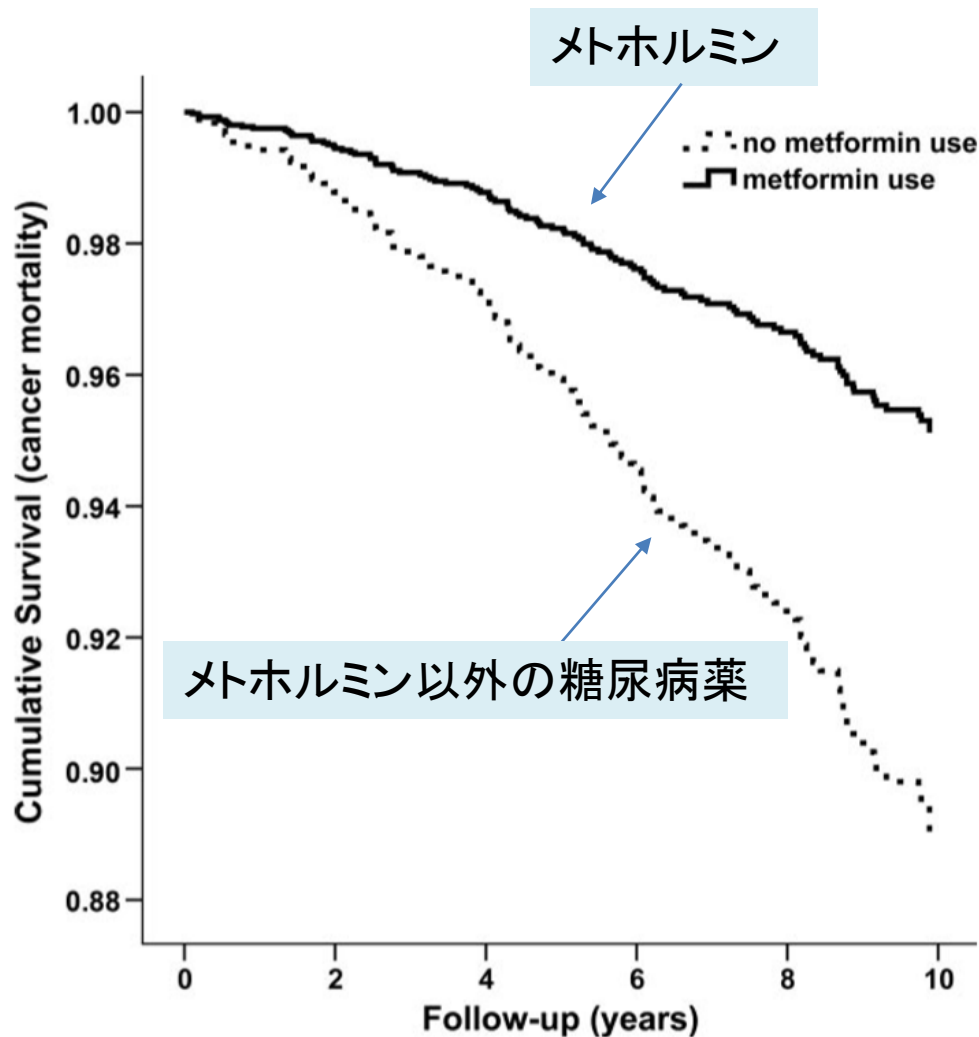
糖尿病患者さんは

- ・がんを作りやすい
- ・治療成績も悪い

メトホルミンは、がんの発生を減らす



# メトホルミンは、がんの死亡率を減らす

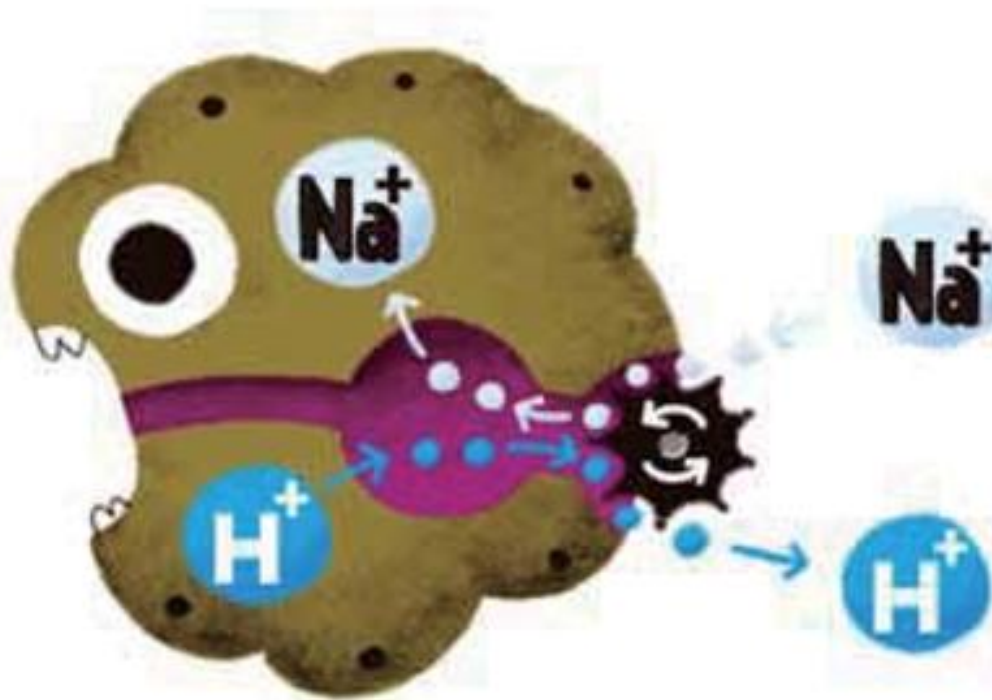


メトホルミンは  
IGF axisを抑え、  
がんの死亡率を  
減らす

The HR of metformin as a continuous variable for cancer mortality was 0.58. The hazard for cancer mortality decreased by 42% for every 1g increase in the metformin dose.



# \*なぜ、塩分がいけないのか？



塩分は、がんの代謝に必要。

がんは、不要な酸を放出するのに、塩分が必要！

# がんと塩分の関係

腫瘍内pH調節の干渉は治療戦略の一つである！

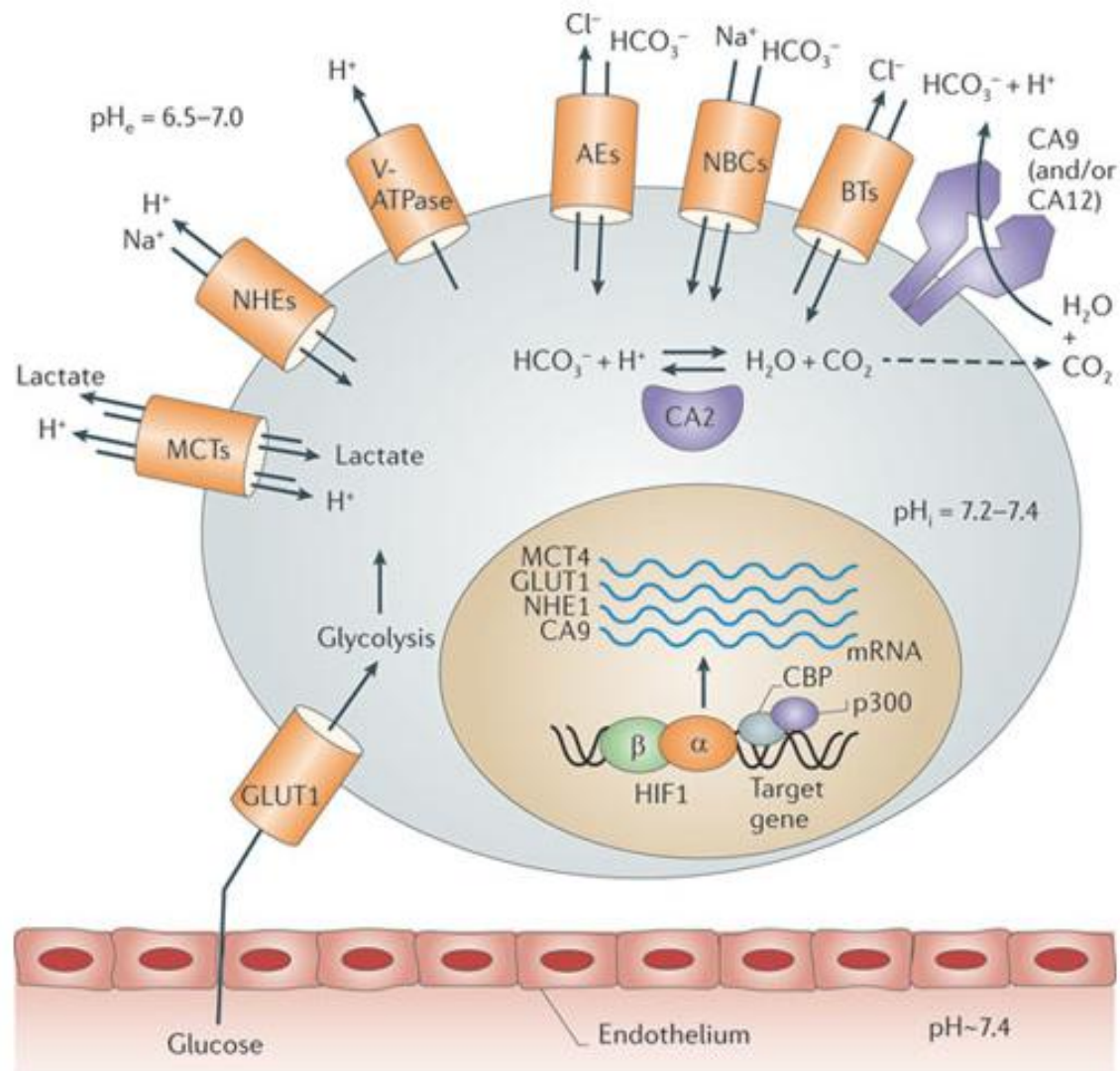
がん細胞内はpH 7.2-7.4の弱アルカリ性。

一方、がん細胞外の微細環境はpH 6.5-7.0の弱酸性

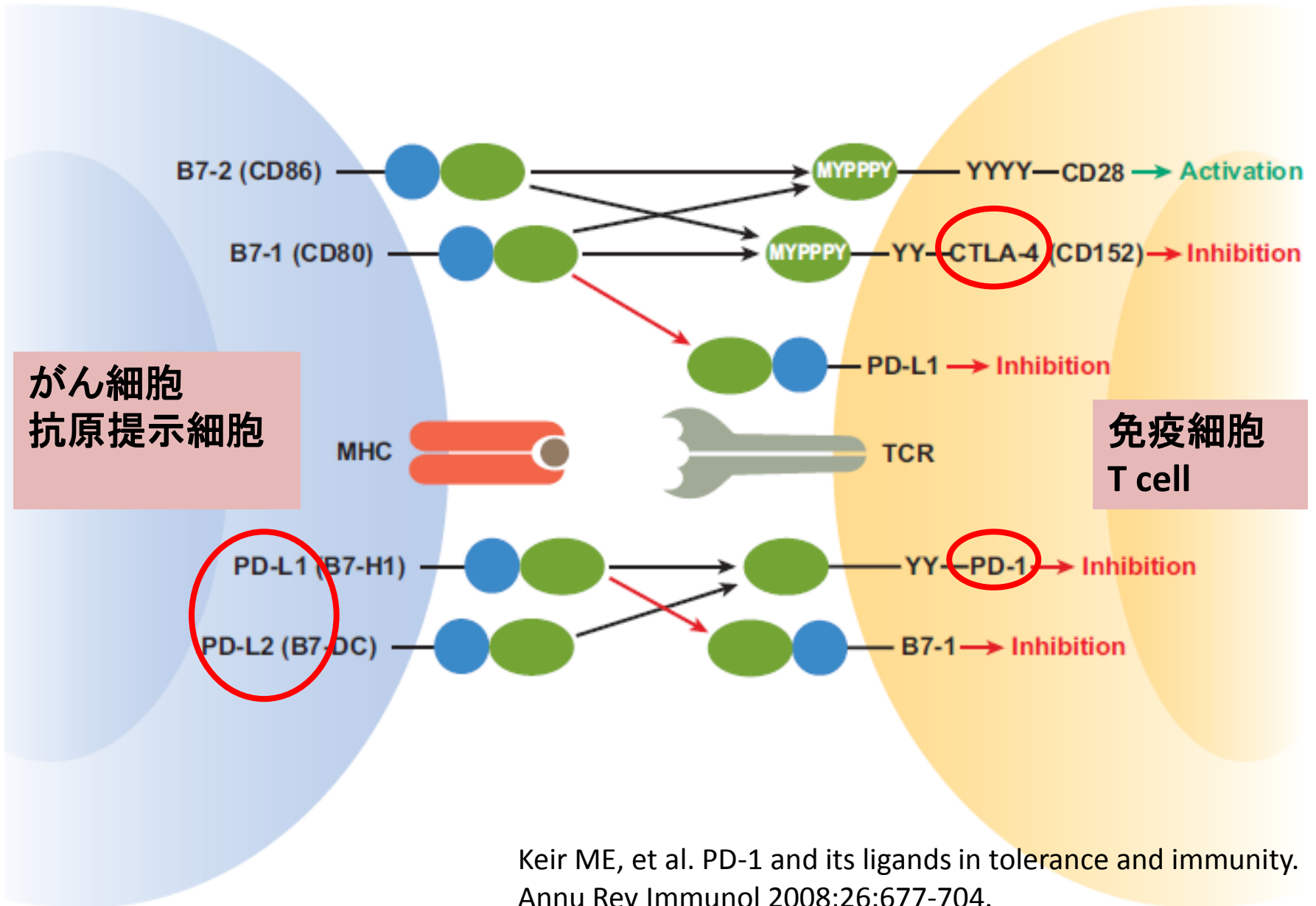
GLUTの発現亢進

好気性解糖による乳酸の増加  
膜表面pH調節機構の存在

減塩は、NHE (Na/H<sup>+</sup> exchanger) を止める可能性がある！

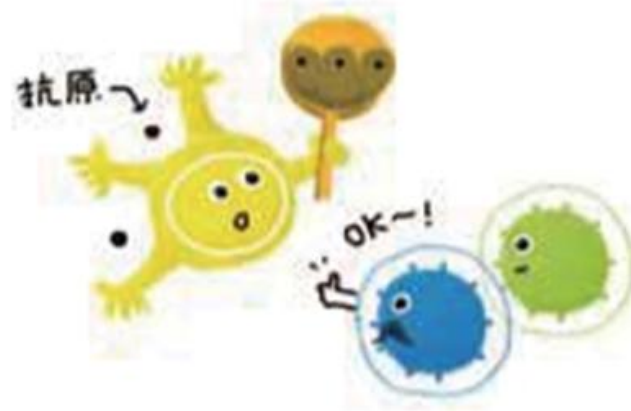


# 免疫チェックポイント

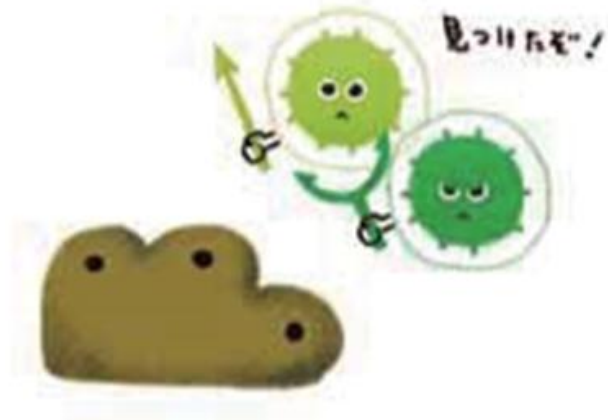


Keir ME, et al. PD-1 and its ligands in tolerance and immunity. Annu Rev Immunol 2008;26:677-704.

① 異常細胞の目印（抗原）を伝える



② 目印を頼りに異常細胞を排除



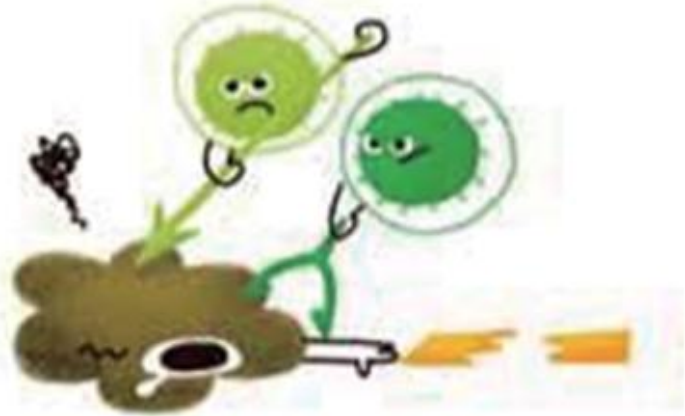
③ PD-1 とPD-L1 が結合し免疫細胞が不活性化



④ 炎症によってPD-L1は増える



⑤ 免疫細胞が働けるように  
PD-1とPD-L1を  
弱めることが大事



オブジーボはPD-1を弱める薬。ただし、非常に高額(約300万円/月)。

食事でがん微小環境を変えることができれば、免疫細胞も働きやすくなる可能性がある！



# \*なぜ、油がいけないのか？

加熱料理にオメガ9系



椿油



オリーブ油

サラダなどにオメガ3系



えごま油



亜麻仁油

不飽和脂肪酸の油



油には、炎症を起こすものがある！

炎症はがんを育て、強くする原因である。

# がんを強くするEMT(上皮間葉転移)



EMTとは、がんの性質が  
変わり、強くなること。  
炎症を予防することが  
重要！

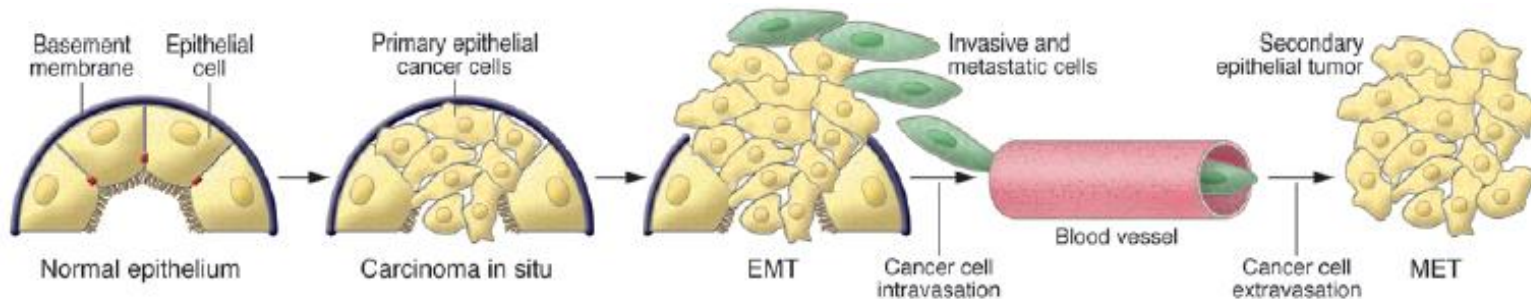


Figure 5

Contribution of EMT to cancer progression. Progression from normal epithelium to invasive carcinoma goes through several stages. The invasive carcinoma stage involves epithelial cells losing their polarity and detaching from the basement membrane. The composition of the basement membrane also changes, altering cell-ECM interactions and signaling networks. The next step involves EMT and an angiogenic switch, facilitating the malignant phase of tumor growth. Progression from this stage to metastatic cancer also involves EMTs, enabling cancer cells to enter the circulation and exit the blood stream at a remote site, where they may form micro- and macro-metastases, which may involve METs and thus a reversion to an epithelial phenotype.

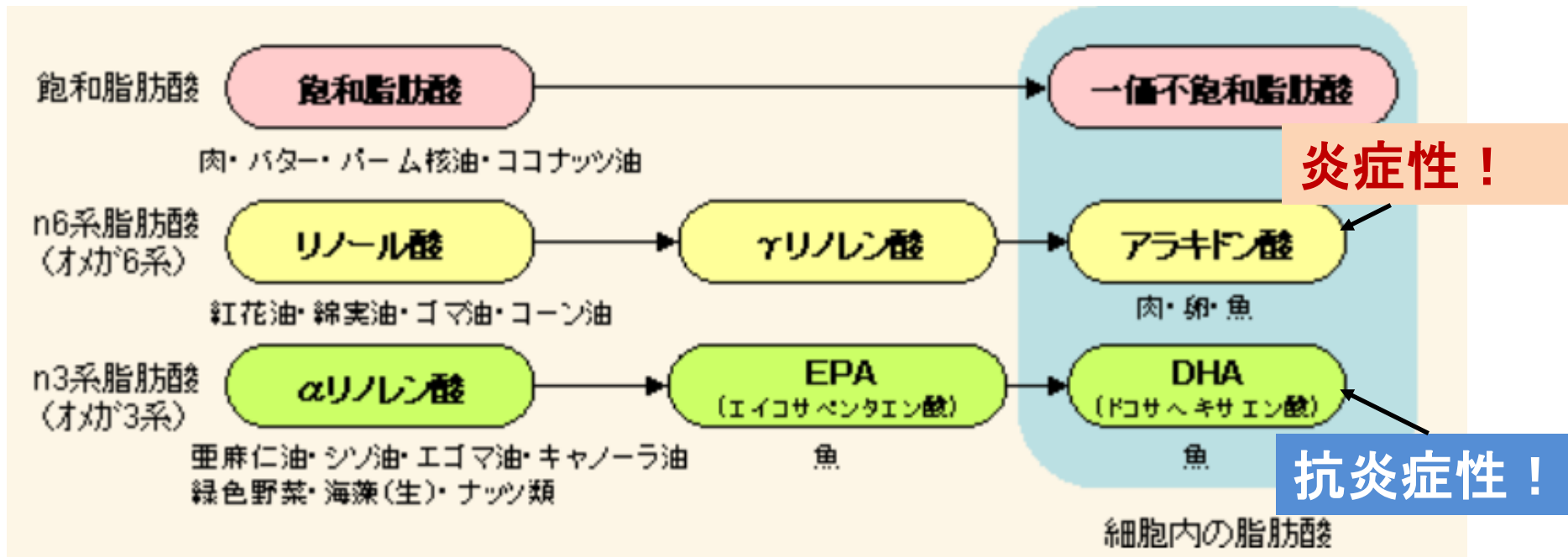
# 炎症とがん



炎症は、  
転移を起こす  
EMTを起こす  
免疫抑制を起こす

炎症とは？  
肥満や動脈硬化、生活習慣病は慢性炎症の元。

# 炎症を起こす油 ω3とω6のバランス

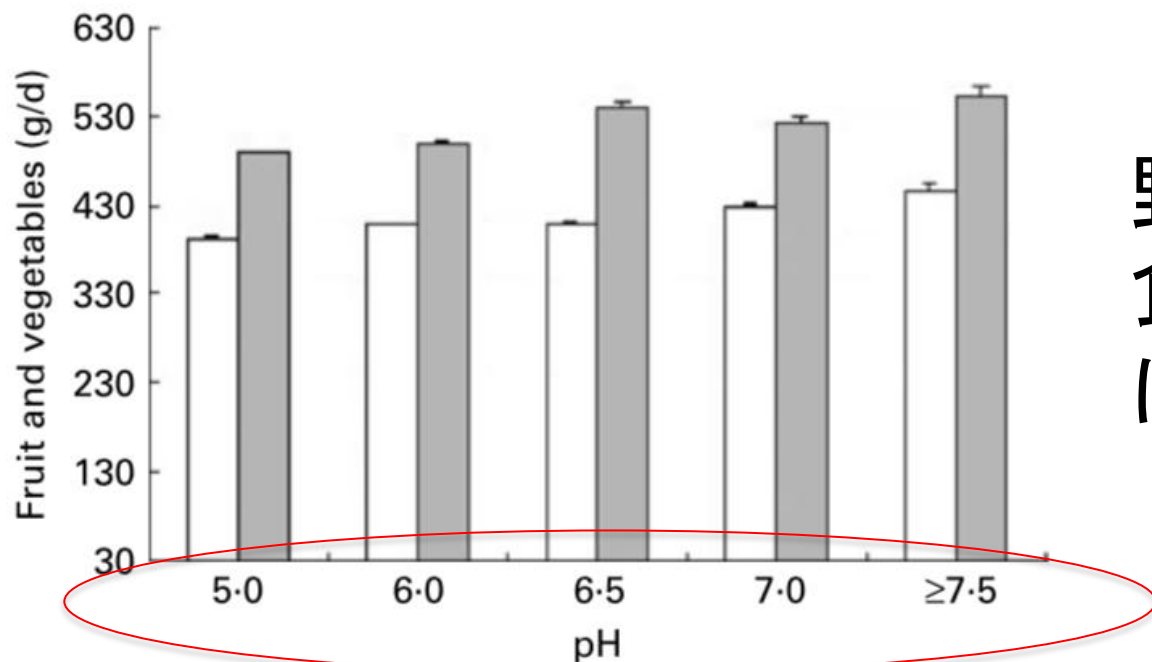


n3系脂肪酸とn6系脂肪酸のバランスが重要！  
日本の現状は1：10～1：50と言われている。

ω-3系とω-6系のバランスを1：1にすべき



## Urine pH is an indicator of dietary acid–base load, fruit and vegetables and meat intakes: results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC)-Norfolk population study



野菜・果物を多く  
食べるほど、尿pH  
はアルカリ化する

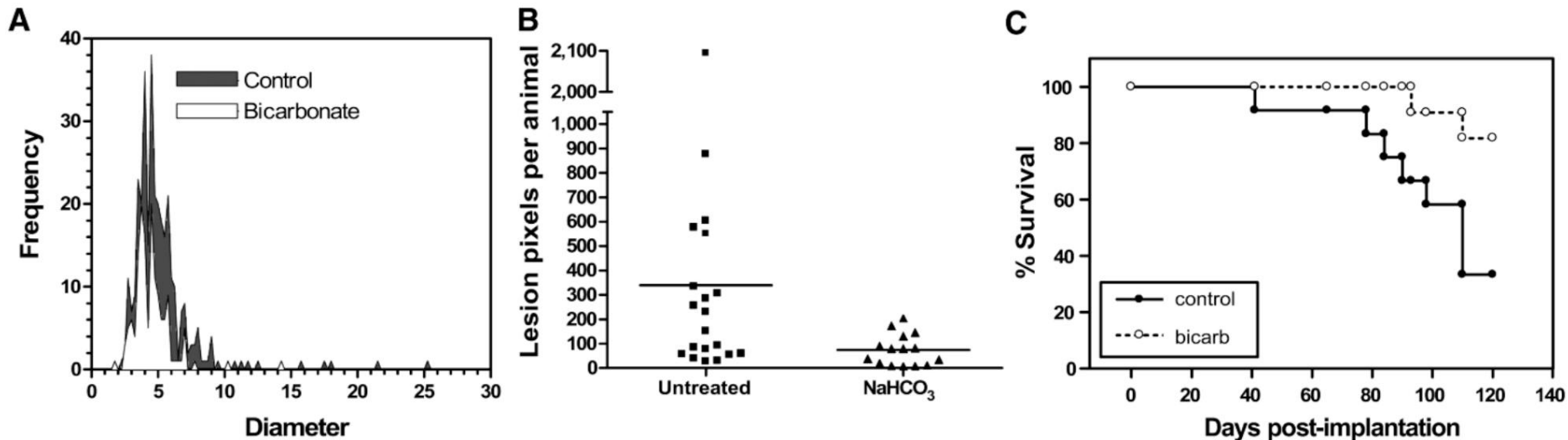
**Fig. 1.** Intake of fruit and vegetables according to pH category in men (□) and women (■) after adjusting for age, BMI, physical activity and smoking status, consumption of meats, cereal foods and dairy products ( $n$  22 038). Values are means, with their standard errors represented by vertical bars.  $P$  for trend is significant in both men and women ( $P < 0.001$ ).



Published in final edited form as:

*Cancer Res.* 2009 March 15; 69(6): 2260–2268. doi:10.1158/0008-5472.CAN-07-5575.

## Bicarbonate Increases Tumor pH and Inhibits Spontaneous Metastases



マウスに移植した乳癌細胞株

重曹により腫瘍pHは上昇し、転移が抑制された。

# 検査データの目標

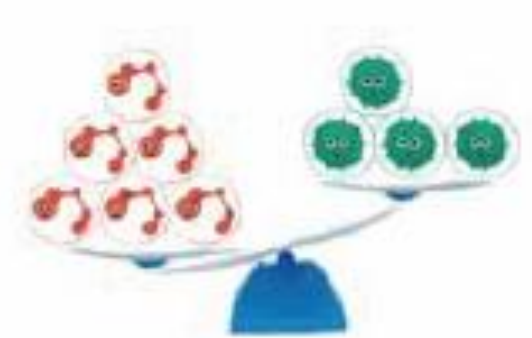
	理想的な値
白血球数	5000～6000 / $\mu$ L以上
好中球・リンパ球比(N/L比)	1.5以下
CRP	0.05 mg/dL以下
尿pH	7-9

\* N : neutrophil 好中球 L : lymphocyte リンパ球

ガンが進むと好中球が増え、リンパ球が減る



良好な状態



ガンが進んだ状態

# がんサバイバー研究(がん生存学)

New York Times Bestseller

Kelly A. Turner, Ph.D.

## RADICAL REMISSION

The Nine Key Factors That Can Make a Real Difference

SURVIVING CANCER  
AGAINST ALL ODDS

がんサバイバー、とくに、治癒不可能と言われたのに治癒した例や予想外の長期生存例についての研究

こういった人達は、例外なく食生活を変えている！

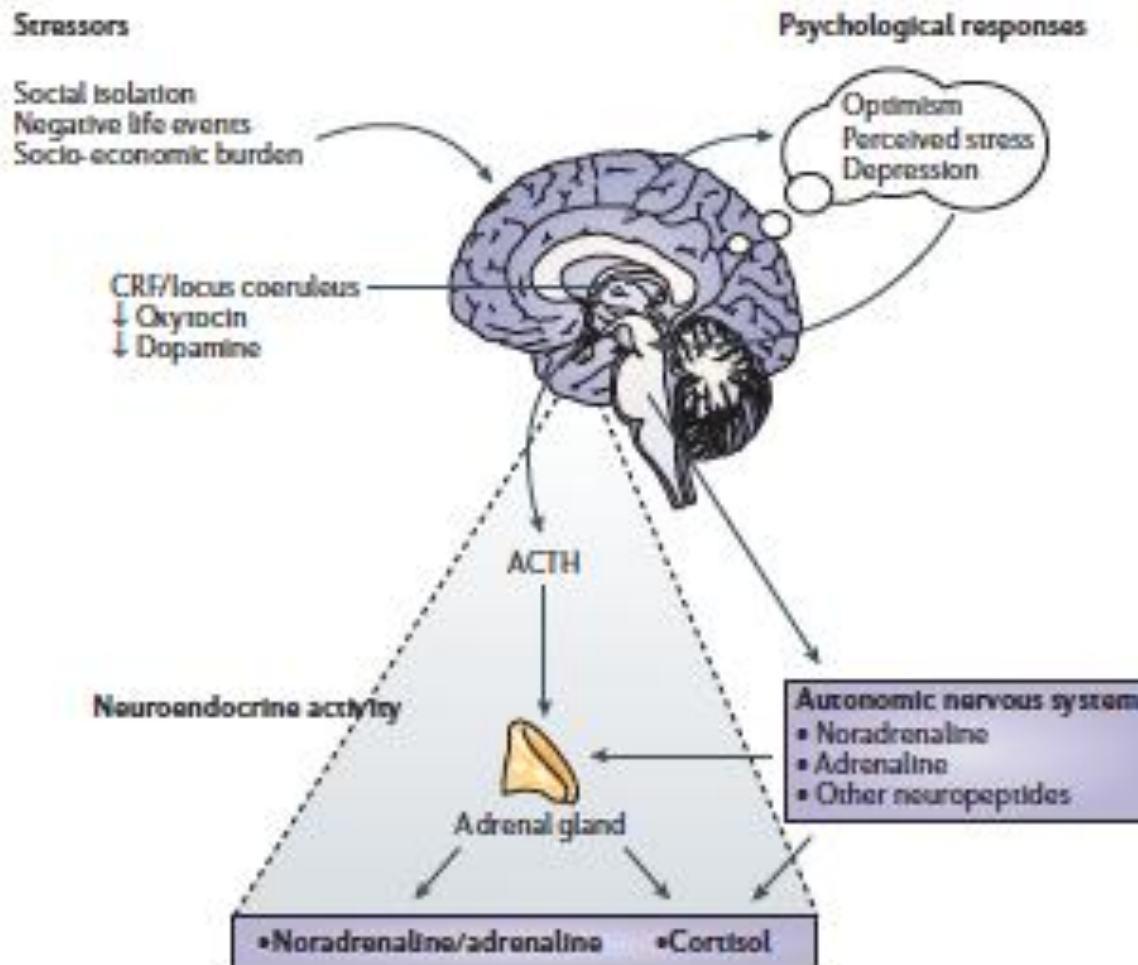
どのように変えたか？

多くの場合、プラントベースのホールフードを中心とした食事へ変えている。  
(がんの代謝・炎症を抑える食事)

# ストレスと腫瘍の関係

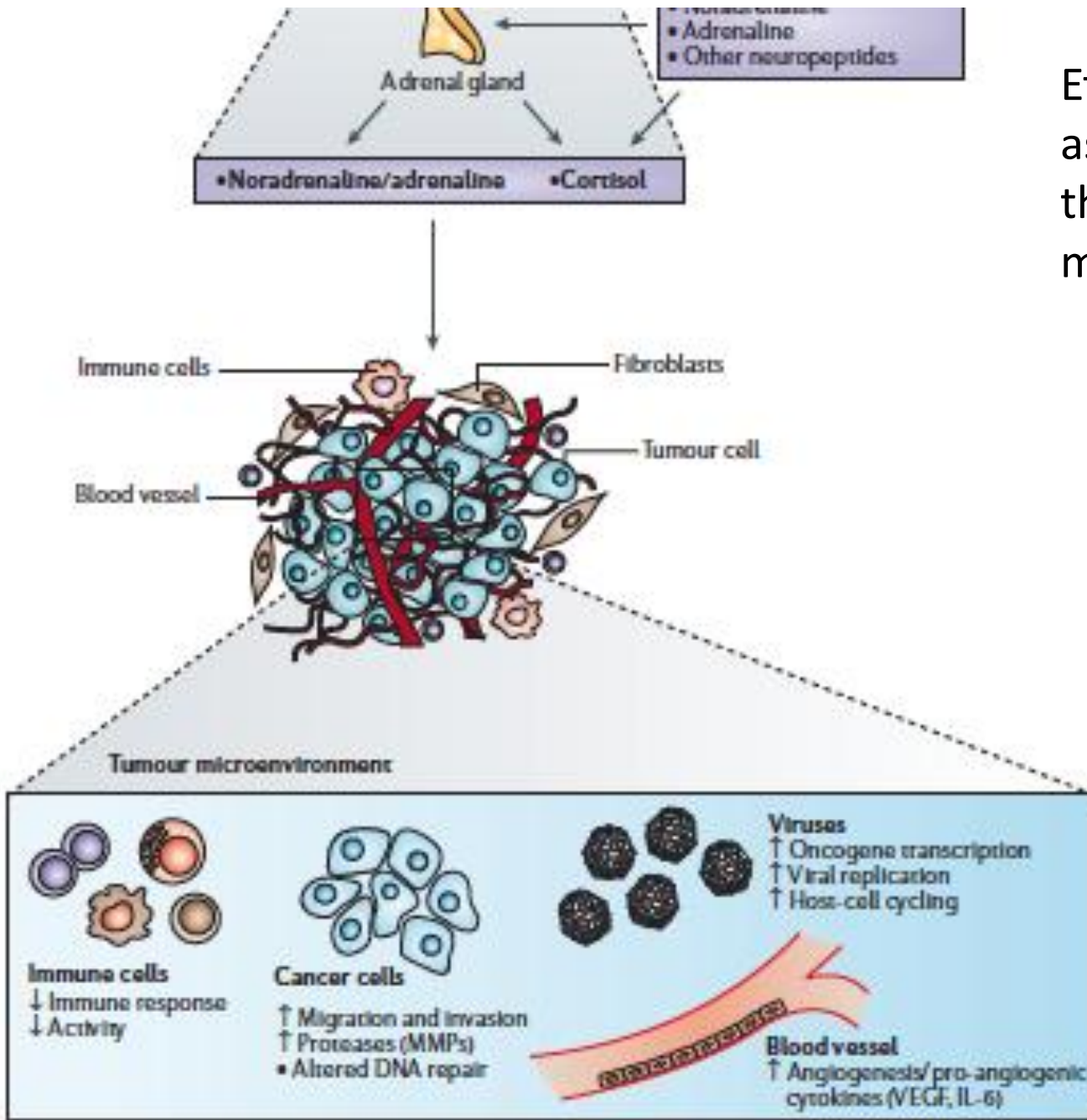
The influence of bio-behavioural factors on tumour biology: pathways and mechanisms

Antoni MH, et al. Nat Rev Cancer 2006 Mar;6(3):240-8.



自律神経系 (ANS:  
autonomic nervous system)  
カテコラミンの分泌

視床下部-下垂体-副腎軸  
(HPA: hypothalamic-  
pituitary-adrenal axis)  
コルチゾールの分泌



Effects of the stress-associated factors on the tumour microenvironment

カテコラミンやコルチゾール, その他のストレスホルモンにより,  
 腫瘍細胞の増大, 転移・浸潤の促進  
 血管新生の促進  
 免疫反応の低下  
 腫瘍関連ウイルスの活性化

Figure 2 | Effects of stress-associated factors on the tumour microenvironment.



# がんをおとなしくするためのポイント ～がんの代謝・炎症を抑える～

## ★プラントベースのホールフード

植物性食品, 未加工の食品を中心にとる.  
乳製品は少なめに. 低糖質, 減塩.

## ★適度な運動

## ★禁煙, 減酒(禁酒)

## ★心の影響 リラックス ストレスを減らす



がんの炎症・代謝を抑える、免疫向上

# まとめ

- がんの進行には、食事が大きく関わっている。
- 糖分、乳製品、塩分、油の摂りすぎはがんをすすめてしまう。
- 悪い食事によってがんがすすんでしまうのには、ちゃんとメカニズムがある。
- 食事によりからだを変えることで、データが変わりがんはおとなしくなる。