

増加した。従って、確かに絶食によって視床下部グレリン mRNA が減少することが確認された。

次に、視床下部グレリンのペプチドレベルでの変化を調べた。これまでの研究で、絶食によって胃でのグレリン・ペプチド量は減少する。これはグレリンの分泌量が多くなるためと考えられてきた。視床下部においても、グレリン・ペプチド量は絶食によって減少した。

以上、絶食によって視床下部グレリンは mRNA、ペプチド・レベルでも減少することがわかった。

### ③2-DG による摂食刺激時の視床下部グレリンの変化

2-DG はグルコース消費を抑制して、摂食を刺激する。この 2-DG を投与して、ラットが過食状態になっているときに、視床下部グレリンがどう変化しているか調べた。2-DG 投与によって摂食量は増加した。2-DG 投与によって視床下部グレリンの mRNA は減少した。一方、胃のグレリン mRNA は、2-DG 投与によっても変化がなかった。視床下部の NPY、AgRP、MCH などの摂食亢進性のペプチドは 2-DG 投与によって mRNA が増加した。

次に、2-DG 投与によってグレリンがペプチドレベルでどのように変化するかを調べた。視床下部グレリンのペプチド量は、2-DG 投与によって減少した。また、胃でも有意差はないがグレリンのペプチド量の減少傾向が見られた。

このように視床下部において、グレリンと他の摂食亢進性ペプチドとの動きは異なっていることがわかった。

### D. 考察

残念ながらグレリン欠損マウス関係の論文は米国のグループに先を越されているが、いずれのグループも目立った表現型を見つけていない。われわれの検討でも、欠損マウスの体重、摂食量、行動に目立った変化はない。現在さらに詳細に表現型を解析している。

グレリンは骨芽細胞に直接作用して、その分化・誘導を促進して骨形成を行う。グレリンの投与によって、骨分化が誘導され骨密度も上昇する。このようなグレリンの骨への作用は広く治療へと応用できると考える。

視床下部には確かにグレリンがペプチドとして存在し、視床下部の活性型グレリンは胃と同じくオクタン酸で修飾されたものだった。このことから脳の視床下部においてもグレリンが合成され、分泌されることがわかった。

視床下部のグレリンは、胃のグレリンとは異なった合成・分泌の調節機構をもっているらしい。絶食によって胃のグレリン mRNA は増加するが、視床下部グレリン mRNA は逆に減少した。これは他の視床下部性の摂食亢進ペプチドとは逆の変化である。このメカニズムは残念ながらまだ不明である。

また、視床下部グレリンのペプチドレベルは絶食や 2-DG 投与によって減少する。このことは絶食や 2-DG 投与によるグルコース欠乏状態では、視床下部グレリンの分泌が盛んになって、グレリン含量が減少するのではないかと考えている。

### E. 結論

グレリン欠損マウスを作製した。今後、その表現型を詳細に解析する予定である。また、グレリンは骨芽細胞に直接作用して、その分化を誘導し、骨形成を促進する。グレリンは視床下部においてもオクタン酸で修飾されたものが主要な分子フォームで、これは胃でのグレリン分子フォームと同じである。一方で視床下部において、グレリンと他の摂食亢進性ペプチドとの動きは異なっていることがわかった。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

- ①Davenport AP, Bonner TI, Foord SM, Harmar AJ, Neubig RR, Pin JP, Spedding M, Kojima M, Kangawa K. International Union of Pharmacology. LVI. Ghrelin receptor nomenclature, distribution, and function. *Pharmacol Rev*, 57: 541-546, 2005.
- ②Fukushima N, Hanada R, Teranishi H, Fukue Y, Tachibana T, Ishikawa H, Takeda S, Takeuchi Y, Fukumoto S, Kangawa K, Nagata K, Kojima M. Ghrelin directly regulates bone formation. *J Bone Miner Res*, 20: 790-798, 2005.
- ③Hashizume T, Horiuchi M, Nonaka S, Kasuya E, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Effects of

- ghrelin on growth hormone secretion in vivo in ruminants. *Regul Pept*, 126: 61-65, 2005.
- ④ Itoh F, Komatsu T, Yonai M, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Terashima Y, Hodate K. GH secretory responses to ghrelin and GHRH in growing and lactating dairy cattle. *Domest Anim Endocrinol*, 28: 34-45, 2005.
- ⑤ Iwakura H, Hosoda K, Son C, Fujikura J, Tomita T, Noguchi M, Ariyasu H, Takaya K, Masuzaki H, Ogawa Y, Hayashi T, Inoue G, Akamizu T, Hosoda H, Kojima M, Itoh H, Toyokuni S, Kangawa K, Nakao K. Analysis of rat insulin II promoter- ghrelin transgenic mice and rat glucagon promoter- ghrelin transgenic mice. *J Biol Chem*, 280: 15247-15256, 2005.
- ⑥ Kaiya H, Small BC, Bilodeau AL, Shepherd BS, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K. Purification, cDNA cloning, and characterization of ghrelin in channel catfish, *Ictalurus punctatus*. *Gen Comp Endocrinol*, 143: 201-210, 2005.
- ⑦ Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: structure and function. *Physiol Rev*, 85: 495-522, 2005.
- ⑧ Kurose Y, Iqbal J, Rao A, Murata Y, Hasegawa Y, Terashima Y, Kojima M, Kangawa K, Clarke JJ. Changes in expression of the genes for the leptin receptor and the growth hormone-releasing peptide/ghrelin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus with long-term manipulation of adiposity by dietary means. *J Neuroendocrinol*, 17: 331-340, 2005.
- ⑨ Moriyama M, Sato T, Inoue H, Fukuyama S, Teranishi H, Kangawa K, Kano T, Yoshimura A, Kojima M. The neuropeptide neuromedin U promotes inflammation by direct activation of mast cells. *J Exp Med*, 202: 217-224, 2005.
- ⑩ Nishi Y, Hiejima H, Hosoda H, Kaiya H, Mori K, Fukue Y, Yanase T, Nawata H, Kangawa K, Kojima M. Ingested medium-chain fatty acids are directly utilized for the acyl modification of ghrelin. *Endocrinology*, 146: 2255-2264, 2005.
- ⑪ Nishi Y, Hiejima H, Mifune H, Sato T, Kangawa K, Kojima M. Developmental changes in the pattern of ghrelin's acyl modification and the levels of acyl-modified ghrelins in murine stomach. *Endocrinology*, 146: 2709-2715, 2005.
- ⑫ Sato T, Fukue Y, Teranishi H, Yoshida Y, Kojima M. Molecular forms of hypothalamic ghrelin and its regulation by fasting and 2-deoxy-d-glucose administration. *Endocrinology*, 146: 2510-2516, 2005.
- ⑬ Shousha S, Nakahara K, Kojima M, Miyazato M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Different effects of peripheral and central ghrelin on regulation of food intake in the Japanese quail. *Gen Comp Endocrinol*, 141: 178-183, 2005.
- ⑭ Yokoyama M, Nakahara K, Kojima M, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Influencing the between-feeding and endocrine responses of plasma ghrelin in healthy dogs. *Eur J Endocrinol*, 152: 155-160, 2005.
- ⑮ Nakahara K, Nakagawa M, Baba Y, Sato M, Toshinai K, Date Y, Nakazato M, Kojima M, Miyazato M, Kaiya H, Hosoda H, Kangawa K, Murakami N. Maternal ghrelin plays an important role in rat fetal development during pregnancy. *Endocrinology*, 147: 1333-1342, 2006.
- ⑯ Moriyama M, Fukuyama S, Inoue H, Matsumoto T, Sato T, Tanaka K, Kinjyo I, Kano T, Yoshimura A, Kojima M. The neuropeptide neuromedin U activates eosinophils and is involved in allergen-induced eosinophilia. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, in press, 2006.

## 2. 学会発表

- ① 児島将康： 摂食促進ホルモン“グレリン”の生理作用と分泌調節。日本睡眠学会第30回定期学術総会、宇都宮、2005。
- ② 佐藤貴弘： ラット視床下部におけるグレリンの同定と合成・分泌動態の検討。第78回日本内分泌学会学術総会、東京、2005。
- ③ 西芳寛： 哺乳・離乳移行期に認められるグレリンの脂肪酸修飾の変動に関する検討。第78回日本内分泌学会学術総会、東京、2005。

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

特許出願

グレリンを使った骨粗鬆症、骨折の治療応用

出願年月日：平成17年3月4日

出願国：日本

出願番号：特願 2005-60837

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

## 消化器疾患の病態に対するグレリン臨床研究

分担研究者 大津留 晶 長崎大学医学部・歯学部附属病院  
永井隆記念国際ヒバクシャ医療センター 助教授

消化器疾患の病態におけるグレリンの役割とその治療的意義を明らかにする目的で、以下の4つのプロジェクトを行っている。(1) 胃全摘、垂全摘症例を対象とし、グレリン補充療法臨床研究を行った。まだ症例数は少ないが、胃切除術後の患者 QOL を低下させている食欲低下や体重減少、その他の内分泌異常が、グレリン欠乏による特異的な胃内分泌機能低下症にもとづく可能性が考えられ、グレリンの補充臨床研究は有効な治療法となりうる可能性が示唆された。(2) ヘリコバクター・ピロリによる萎縮性胃炎でも、その程度に比例して、グレリンの産生低下が認められ、高齢者のソマトポーズに胃切除術だけでなく、萎縮性胃炎に伴うグレリン欠乏状態が関与する可能性が伺われた。(3) 摂食以外の要因によるグレリン日内リズム存在を明らかにする目的で、絶食試験を行った。グレリンは、日常的な食生活によりその日内リズムが規定されており、必ずしも食事を摂らなくとも日内変動リズムが形成され、そのリズムにより食欲や成長ホルモンのサージが形成されることが推測された。(4) グレリンと慢性肝疾患の関係について、慢性肝疾患患者の臨床データを解析した。脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎では、血中グレリンの低値が危険因子の一つと考えられた。さらにインターフェロン治療後の食思不振の一部にグレリンの低値が関与している可能性が示唆された。

### A. 研究目的

1) 胃癌の診断や手術の進歩に伴い、胃切除術を受けた多くの患者で、長期間生存が得られるようになった。しかし一方で、胃切除に伴う様々な機能障害が患者の QOL にとって重要な問題となってきた。そこで、胃切除後の機能障害にグレリンの欠乏が関与するかどうかを検討することを本分担研究の第一の目的とした。そこで、胃切除術後にグレリンが非生理的に欠乏した患者において、グレリン補充療法の治療的意義があるかどうかを見極める目的で、現在胃切除患者におけるグレリン補充療法臨床研究を行っている。

2) 消化性潰瘍の治療に当たって H. pylori の除菌療法が保険適応となり、胃癌の予防になる可能性が示唆され、一般臨床の現場でも盛んに施行されるようになってきた。しかしながら、除菌に纏わ

る幾つかの問題点も指摘されている。除菌後の肥満（体重増加）もその1つであり、生活習慣病の観点から非常に重要である。このことは、除菌治療は潰瘍の再発や胃癌の発生の抑制という点ではメリットがあるが、肥満の抑制という点ではデメリットとなる可能性も考えられ、その病態解明は重要な課題である。そこで、ヘリコバクター感染に伴う慢性胃炎などが、グレリンの産生に影響を及ぼすかどうか検討することを第2の目的とした。

3) これまで証明されているグレリンの食欲亢進作用は、主としての動物実験におけるデータを基にしている。しかし人間の食欲や空腹感はより複雑な調節を受けていると想像される。そこでまずヒトにおけるグレリンの日内リズムが、摂食による血糖値上昇やインスリン上昇などの代謝調節に

より生じているのか、それともまったく別の調節機構があるのかを明らかにし、食欲と空腹感との関連を見る目的で、絶食試験と摂食試験を行い、解析を試みた。

4) ウイルス性C型慢性肝炎の治療の現在切り札になっているインターフェロン治療は、インターフェロンの様々な副作用で、治療継続困難であったり、治療中のQOLが著しく障害されることが問題である。その副作用の一つにインターフェロンによる食欲不振がある。この食欲不振にグレリンの発現調節が関与しているかの臨床研究を行う。また、慢性肝疾患の別の病態である脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎では、肥満がその発症の上流にあるといわれているが、グレリン発現調節の変化の有無や、もし何らかの異常があれば、病態に与えるグレリンの影響を検討する。

## B. 研究方法

1) グレリン補充療法臨床研究の症例のエントリー基準を、以下に示す。

- ①年齢 50歳～75歳
- ②手術は **curative operation** で、イレウス、縫合不全、創部感染症などの術後合併症を認めない症例。
- ③他の進行性悪性腫瘍の合併がないこと。
- ④重篤な肝疾患 (Child B 以上)、心疾患 (NYHA III 度以上)、腎疾患 (Cr クリアランス 20 以下) を有しないこと。
- ⑤自らの意思でこの臨床研究に参加を申し出て、書面による同意があること。
- ⑥細菌や真菌などによる活動性感染症を持たないこと。
- ⑦Performance Status II 度以上の活動性があること。
- ⑧除外基準としては、妊婦・授乳婦、担当医師が不適と認めた症例。

またヒト投与用の精製グレリンは、ペプチド研究所で化学合成された原末を、長崎大学病院薬剤部の無菌製剤用のクリーンベンチの中で、**d-mannitol (final: 3.75%)** を含む注射用蒸留水で溶解し、 $0.22\mu\text{m}$  の filter を通した後、グレリン  $200\text{mg/ml}$  の濃度で、 $1\text{ml}$  ずつ分注し、 $-30^{\circ}\text{C}$  で使用時まで保存する。同ペプチド製剤を用いて、国立

循環器病センターと京都大学探索医療センターと神戸大学医学部附属病院ですでに第 I 相及び第 II 相臨床試験が施行され、単回投与及び 2 週間連続投与の安全性と認容性が出されており、院内製剤ではあるが極めて安全性は高いことが示されている。今回長崎大学病院においても院内製剤として、投与する。院内調剤については薬剤部においてその審査と調剤マニュアルを作成した。

グレリン注射薬の投与方法は、グレリン  $2\text{mg/kg}$  を生理的食塩水  $50\text{ml}$  にし、15 分間で点滴静注する。プラセボはグレリン溶液と等量の  $3.75\%$  **d-mannitol** 液を  $50\text{ml}$  生理的食塩水に混入し同様に点滴静注する。術直後症例は術後 14 日目より 10 日間、朝食前に投与する (実薬 12 例、プラセボ 12 例)。一方、術後 1 年以上の症例は、10 日間投与行うが、**double blind** でなくグレリンのみを、朝食前に点滴投与行う。

(倫理面への配慮)

患者本人がグレリンの臨床研究について十分な説明を受けた後に、患者個人の自由意志により決定されなければならない。

本薬剤による治療は患者本人の意志によりいつでも中止することができる。

本薬剤による治療経験を学術論文などで公表する際は、患者個人の人権、プライバシーは厳重に保証されなければならない。

なお、本研究計画は、長崎大学医学部倫理審査委員会にて承認された (承認番号 16091054)。

2) 慢性萎縮性胃炎の対象は、長崎大学医学部附属病院光学診療部で胃内視鏡検査を受けた患者 112 名を対象に、血漿、血清を採取し、グレリン

(N-terminal & C-terminal)、IGF-1、GH、レプチンの測定を行った。また身長・体重より BMI を求めた。

3) 健康成人 8 名に対し、絶食試験と摂食試験を行い、血中グレリン濃度の日内変動と、その他の食欲に影響があると考えられている液性因子や代謝マーカー (レプチン、成長ホルモン、インスリン、ガストリン、血糖、ケトン体、遊離脂肪酸など) の日内変動および空腹感や食欲スコアとの関連を検討した。

4) 長崎大学病院に通院中の慢性肝疾患患者 56 名 (C 型慢性肝炎、B 型慢性肝炎、脂肪肝、非ア

アルコール性脂肪性肝炎、肝硬変)を対象として、グレリンの濃度を早朝空腹時に測定した。また、21名のC型慢性肝炎ではインターフェロン治療前後での比較を行った。

### C. 研究結果

活性型のグレリン N-端のアッセイで見た場合、術前のグレリンレベルを100%とすると、グレリンの血中レベルは幽門側胃切除では78%であるのに対し、胃全摘術では32%に低下していた。また、摂食量も術後4週時点で幽門側胃切除術が術前の80%であるのに比べ、胃全摘術は50%程度に低下し、それはグレリンの低下と比例していた。さらに術後6ヶ月以上経過した安定期で、術前BMIと比較すると、グレリンの血中レベルと%BMI減少率に負の相関が見られた ( $r=0.734$ ,  $p<0.001$ )。幽門側胃切除と胃全摘術では、残存する胃の体積が当然異なるので、術後のグレリンレベルはそれを反映しているとも考えられるが、今回検討した幽門側切除術はBillroth I法で再建しているのに対し、全摘術はRoux-en-Y再建を行っているため、再建方法による影響の可能性も否定できない。そこで部分胃切除だがRoux-en-Y再建により近いBillroth II法による再建術をおこなっている膵頭十二指腸切除術との比較を行った。この手術では、体重の減少率は胃全摘術とほぼ同じだが、血中グレリンのレベルの低下は認められなかった。よって我々の検討では、グレリンレベルは再建術式よりは、グレリン産生細胞の切除範囲に規定されており、それが術後の食欲低下や体重減少にも影響があると考えられた。レプチンのレベルはBMIと相関が認められたが、グレリンとの関連は認めなかった。また、術後のグレリンの変動にもレプチンやGHとの連動性はなかったが、IGF-Iはグレリンと同様な経時的変動が見られた。

これらの結果を基に、胃切除患者においても、グレリン投与により食欲の増進が見られるかの臨床研究を行った。結果の判明した1例では、グレリン投与によりGH、ACTHは著明に反応していることが判った。また、食欲は増加するが、空腹感はあまり変化しなかった。体重は、グレリン投与前までは術前より次第に減少してきていたが、グレリン投与後体重の低下はストップした。

上記のことより、グレリンのヒトにおける食欲調節機構を考えた場合、胃切除後では健康人に比べグレリン誘発の空腹感が少ないかと思われる。そこで空腹時のグレリンの日内変動を調査した。健康人では摂食とは非依存的にグレリンの日内変動が認められ、それにより空腹感と食欲が誘発されているように見える。またそのグレリンの日内変動と一致してGHのサージが認められた。

次にH. pylori感染・非感染患者に分けて、胃で産生される消化管ホルモン(グレリン、レプチン、ガストリン)の測定を行った。血漿グレリン値はペプシノーゲン1/2比でみた胃粘膜萎縮度と有意な負の相関性がみられた。また、H.pylori陽性者では、加齢との関連性も認められた。レプチンとH.pylori感染に関しては、血漿レベルではBMIで補正した場合有意差はなかったが胃粘膜局所では陽性患者で高値を呈した。血漿ガストリン値は、H.pylori陽性者で上昇傾向にありレプチンとの相関性がみられた。

C型慢性肝炎インターフェロン治療前後の血中グレリンの濃度は、低下するものもあれば上昇するものもあった。しかし、グレリンの濃度が低下している症例は、極めて食思不振が強く、またウイルスの排除も悪い傾向にあった。

一方、脂肪肝や非アルコール性脂肪性肝炎の症例では、血中グレリンレベルは、肝の脂肪化と逆相関する傾向にあり、ウイルス性慢性肝炎でも同様の傾向にあった。

### D. 考察

胃全摘術後に認められる体重減少、食欲不振、ダンピング症候群、貧血、骨粗鬆症、消化管運動障害などの様々な機能障害の一部もしくはかなりの病態メカニズムにグレリン欠乏が関与している可能性が示唆された。今後、胃切除術を受けた患者に対して、グレリン治療による胃切除術後の病態改善が可能かどうか、症例を追加してさらに検討を行う予定である。

特に胃切除後にグレリンの日内リズムが完全に消失する群では、GHの日内サージも消失することが推測され、そのことが術後の病態に影響を与えることが示唆され、現在検討中である。

また、長期的なH.pylori感染が各種消化管ホル

モンに影響を及ぼしている可能性が示唆された。除菌前後の変化も現在検討中だが、除菌後数ヶ月で血中グレリンレベルが回復してくる例が多く認められた。このことは、H.pylori 持続感染によるグレリン産生内分泌細胞の turn-over に対する局所炎症性サイトカインなどによる影響が考えられた。幽門側胃切除でも血中グレリンのレベルに幅があるのは、残存胃の H.pylori 感染の状態が影響を与えている可能性が示唆された。

慢性肝炎インターフェロン治療において、グレリンが低下する症例は、デスアシルグレリンの低下よりも N 端で測定したアシル化グレリンの低下が明らかであった。このことより、インターフェロンの副作用が生じるかどうかは、インターフェロンがグレリン発現に直接影響するというより、アシル化のメカニズムに影響を与えていることによる可能性が考えられた。

また、非アルコール性脂肪性肝炎は、GH 欠損症の人で高頻度に見られることより、肝の脂肪化とグレリンの関係をさらに検討していきたい。

## E. 結論

本研究により、グレリン欠乏は胃切除後患者における体重減少をはじめとする様々なソマトポーズの一因になっている可能性があり、グレリン補充療法によるそれらの患者の治療研究が必要であると考えられた。また、肝の脂肪化抑制やインターフェロン治療の副作用発現低減にもグレリンが関与する可能性が示唆された。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- ① Isomoto H, Ueno H, Saenko VA, Mondal MS, Nishi Y, Kawano N, Ohnita K, Mizuta Y, Ohtsuru A, Yamashita S, Nakazato M, Kohno S. Impact of helicobacter pylori infection on gastric and plasma ghrelin dynamics in humans. Am J Gastroenterol, 100: 1711-1720, 2005.
- ② Iwanaga K, Takamura N, Abe Y, Zhaojia Y, Shinzato K, Hosoda H, Kangawa K, Ohtsuru A, Kohno S, Yamashita S, Aoyagi K. Plasma Concentrations of Adrenomedullin and Ghrelin in Hemodialysis Patients with Sustained and Episodic

Hypotension. Endocr J, 52: 23-28, 2005.

## G. 知的所有権の取得状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

研究協力者

山下 俊一 (長崎大学医学部・歯学部附属病院)

熊谷 敦史 (長崎大学医学部・歯学部附属病院)

高村 昇長 (長崎大学医学部)

永田 康浩 (長崎大学医学部)

円城寺昭人 (長崎大学医学部)

磯本 一 (長崎大学医学部)

柴田 英貴 (長崎大学医学部)

市川 辰樹 (長崎大学医学部)

江口 勝美 (長崎大学医学部)

兼松 隆之 (長崎大学医学部)

寒川 賢治 (国立循環器病センター)

細田 洋司 (国立循環器病センター)

中里 雅光 (宮崎大学医学部)

赤水 尚史 (京都大学医学部附属病院)

## グレリン投与による慢性閉塞性肺疾患治療

分担研究者 永谷 憲歳 国立循環器病センター研究所再生医療部 部長

慢性閉塞性肺疾患（COPD）では呼吸機能の悪化のみならず、低栄養状態（cachexia）が進行する。cachexiaはCOPDの独立した予後規定因子であり、重症のCOPDの治療には呼吸機能の改善に加えcachexiaの是正が必要である。cachexiaを伴ったCOPD患者では、代償的に内因性のグレリンの産生が増加しているが、外因性のグレリンを補充することにより、成長ホルモン（GH）を介して、またグレリン独自の作用でCOPD患者の呼吸筋力や下肢筋力の改善およびエネルギー代謝の是正に働く可能性がある。我々は、グレリンによるCOPD治療のパイロット臨床試験として、7人のCOPD患者に3週間のグレリン投与を行い、血清GH濃度の上昇、交感神経活性の抑制、摂食の促進、呼吸筋力の改善、運動耐容能の改善、エネルギー代謝の是正が確認された。また、これらの結果を踏まえ、cachexiaを伴うCOPD患者を対象に多施設二重盲検試験を開始し、グレリン投与の安全性および有効性の検討を開始した。

### A. 研究目的

グレリンは(1)下垂体からの成長ホルモン(GH)分泌の促進、(2)交感神経抑制、(3)血管拡張・心拍出量増加、(4)摂食促進、(5)エネルギー代謝の調節などの生理活性を有することが明らかとなっている。一方、慢性閉塞性肺疾患(COPD)患者においては、栄養障害を伴う体重減少を認めることが多く、低栄養状態(cachexia)は独立した予後因子となることが知られている。グレリンの生理活性を考えると、COPDに伴うcachexiaの是正にグレリンが有効である可能性がある。実際に慢性心不全患者10例に対しグレリンを投与したところ、エネルギー代謝改善効果が認められた。これらのことをふまえ、我々はcachexiaを伴ったCOPD患者を対象にパイロット臨床試験を行い、グレリンの安全性および有効性について検討した。さらにグレリンのcachexiaに対する治療効果の検討および安全性の検証を目的として、多施設無作為化二重盲検比較試験を開始した。

### B. 研究方法

#### 1) パイロット臨床試験

cachexiaを伴ったCOPD患者7人(平均年齢78歳、BMI=18.6±0.7)を対象にグレリン(2μg/kg)を3週間投与し、投与前後で摂食量、筋力、運動耐容能、呼吸機能、交感神経活性等を比較することにより、COPDに対するグレリン投与の安全性、有効性を検証した。

#### 2) 多施設無作為化二重盲検比較試験

##### [1] 対象者の選択基準

- ① COPD患者(FEV1% < 70%、%FEV1 < 50%)
- ② 体重減少がある患者(BMI < 21 kg/m<sup>2</sup>)
- ③ 20歳以上85歳以下の患者
- ④ その他

##### [2] 臨床試験薬

実薬：合成ヒトグレリン(2μg/kg)+生理食塩水(10mL)

偽薬：生理食塩水(10mL)

##### [3] 臨床試験の方法

対象患者にグレリン(実薬)もしくは生理食塩水(偽薬)を1回あたり30分かけて1日に2回(朝食前と夕食前)、3週間の点滴投与を行う。薬剤の



投与は入院後に行うこととし、また、全例に呼吸リハビリテーションを合わせて行う。グレリンの有効性を評価するために、投与の前後で①問診による自覚症状の調査、②静脈採血 20 mL、③尿検査、④動脈採血、⑤呼吸機能検査、⑥摂食量の調査、⑦6分間歩行試験、⑧骨格筋量、骨量、脂肪量の測定、⑨24時間心電図、⑩運動負荷心肺機能試験、⑪握力測定、⑫呼吸筋力測定を行う。全ての評価は盲検下で行う。

#### 【4】評価項目

有効性の評価

主要項目：SGRQ（QOL score）

6分間歩行試験

副次項目：SF-36

MRC dyspnea scale

peak VO<sub>2</sub>（心肺運動負荷試験）

食事摂取量

VC

FEV1%

Maximal inspiratory pressure

Maximal expiratory pressure

血漿ノルアドレナリン濃度

#### 【5】目標例数

実薬群、偽薬群をそれぞれ 30 例、合計 60 例  
各施設への予定症例割り振り数：

国立病院機構刀根山病院	20 例
奈良県立医科大学医学部	16 例
宮崎大学医学部	12 例
大阪市立大学医学部	8 例
国立循環器病センター	4 例

#### 【6】臨床試験予定期間

2005 年 8 月から 2008 年 6 月まで

（倫理面への配慮）

本臨床試験はヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、臨床試験計画書を遵守し、各施設の倫理委員会による審査・承認のもと実施される。

### C. 研究結果

#### 1) パイロット臨床試験

安全性：3 例の患者に軽度のほてり感と眠気が出現し、1 例の患者が軽度の口渇感を訴えたが、重篤な副作用は認めず、全例が本臨床試験を完了した。

効果：グレリン投与により、血清 GH 濃度の上昇、血漿ノルアドレナリン濃度の低下、摂食の促進および体重増加、呼吸筋力の改善、運動耐容能の改善、エネルギー代謝の改善を認めた。

#### 2) 多施設無作為化二重盲検比較試験

現在のところ、国立病院機構刀根山病院 6 例、奈良県立医科大学 1 例、宮崎大学医学部 4 例の計 11 例の臨床試験が完了した。これまでに重篤な副作用や有害事象を認めていない。

### D. 考察

cachexia は COPD の独立した予後規定因子であり、重症の COPD の治療には呼吸機能の改善のみならず cachexia の是正が必要である。グレリンは交感神経抑制、摂食促進、エネルギー代謝改善作用などの生理作用により、COPD 患者の呼吸筋力や下肢筋力の改善およびエネルギー代謝の是正に働く可能性があり、重症 COPD 患者の cachexia に対する新たな治療法として期待できる。

パイロット臨床試験により、COPD に対するグレリン治療の安全性は確認できたが、有効性の確認については無作為化二重盲検比較試験を開始し、症例数を重ねて検討中である。現在までに計 11 例の臨床試験が完了したが、重篤な副作用や有害事象は認めなかった。来年度中に目標 60 例を達成し、データ解析を行い有効性につき検討する予定である。

### E. 結論

我々は、cachexia を伴う COPD 患者に対するグレリン投与の安全性、有効性を検討するため、パイロット臨床試験を行い、また多施設無作為化二重盲検比較試験を開始した。今後症例を重ね、安全性および有効性についてさらに検討する。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

① Nagaya N, Itoh T, Murakami S, Oya H, Iwase T, Uematsu M, Yokota S, Maekura R, Yamagishi M, Miyatake K, Kangawa K. Treatment of cachexia with ghrelin in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest*, 128: 1187-93, 2005.

## 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

研究協力者

寒川 賢治 (国立循環器病センター)

中西 宣文 (国立循環器病センター)

田中 光一 (国立循環器病センター)

前倉 亮治 (国立病院機構刀根山病院)

平賀 通 (国立病院機構刀根山病院)

三木 啓資 (国立病院機構刀根山病院)

木村 弘 (奈良県立医科大学医学部)

吉川 雅則 (奈良県立医科大学医学部)

福岡 篤彦 (奈良県立医科大学医学部)

村上 伸介 (奈良県立医科大学医学部)

中里 雅光 (宮崎大学医学部)

芦谷 淳一 (宮崎大学医学部)