

201019051A

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

「癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究」

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中里 雅光

平成23(2011)年 3月

目 次

I. 総括研究報告

癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究----- 1

中里 雅光 宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野

II. 分担研究報告

1. 癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究----- 11

中里 雅光 宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野

2. 癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究----- 15

寒川 賢治 国立循環器病研究センター研究所

3. 癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究----- 21

土岐 祐一郎 大阪大学大学院医学系研究科 外科学講座消化器外科学

4. 癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究----- 23

児島 将康 久留米大学 分子生命科学研究所 遺伝情報研究部門

5. 癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究----- 26

仲地 耕平 国立がん研究センター東病院 肝胆膵腫瘍科

6. 癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究----- 29

嘉田 晃子 国立循環器病研究センター研究所 研究開発基盤センター 臨床研究部

7. 癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究----- 33

松元 信弘 宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 35

IV. 研究成果の刊行物・別刷 ----- 別添

[I] 総括研究報告

癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究

研究代表者 中里 雅光

（宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授）

癌の治療技術は確実に進歩しているが、術後の栄養障害や体重減少ならびに抗癌剤による食欲喪失や全身倦怠など、患者の苦痛は甚大である。抗癌剤化学療法が治療の中心となる進行期肺癌、膵臓癌および術前化学療法を施行する食道癌患者を対象にグレリンを投与し、抗癌剤によるQOL低下に対する治療有効性を実証することを目的に臨床研究を計画し、一部を開始した。また、グレリンの効果的な適応病態を明らかにするためグレリンの作用を分子レベルで解析し、進行癌の動物実験モデルを確立した。

【研究組織】

- 中里 雅光（宮崎大学医学部 内科学講座
神経呼吸内分泌代謝学分野
教授）
- 寒川 賢治（国立循環器病研究センター研究所
所長）
- 土岐 祐一郎（大阪大学大学院医学系研究科
外科学講座消化器外科学 教授）
- 児島 将康（久留米大学 分子生命科学研究所
遺伝情報研究部門 教授）
- 仲地 耕平（国立がん研究センター東病院
肝胆膵腫瘍科 医員）
- 嘉田 晃子（国立循環器病研究センター研究所
研究開発基盤センター 臨床検査部
室員）
- 松元 信弘（宮崎大学医学部 内科学講座
神経呼吸内分泌代謝学分野 助教）

A. 研究目的

癌の治療技術は確実に進歩しているが、術後の栄養障害や体重減少ならびに抗癌剤による食欲喪失や全身倦怠など、癌医療に伴う患者および家族の苦痛は甚大である。癌患者の治療継続とQOLの改善を図る治療法の開発は、患者数の増加からも喫緊の課題である。

グレリンは本研究分担者の寒川、児島が胃から発見したペプチドである。研究代表者は、その発見当初から寒川らと多彩な生理活性を解明してきた。グレリンはその多彩な生理活性により、カヘキシアを伴う難治性疾患患者で食欲や栄養状態、運動耐容能の改善、筋力増強、抗炎症

によるQOLの向上が報告されている。グレリンの抗カヘキシア効果は、癌自体あるいは癌治療による食欲低下、栄養障害、全身倦怠、消化管機能障害などに対し有効であると期待される。

本研究は、抗癌剤化学療法が治療の中心となる進行期肺癌、膵臓癌および術前化学療法を施行する食道癌患者を対象にグレリンを用い、抗癌剤によるQOL低下に対する治療有効性を実証して、癌医療を強力に底上げすることを目的とする。また、グレリンの効果的な適応病態を明らかにするうえで、その作用を分子レベルで解明する意義は非常に大きい。癌性カヘキシアの実験モデル動物を用い、グレリンの作用を分子レ

ベルで解明する。

B. 研究方法

1. 進行肺癌患者のQOL改善に対するグレリンの臨床効果

進行肺癌患者でグレリン介入の臨床試験をデザインするに先立って、化学療法を施行した患者で血漿中グレリン濃度を測定し、臨床データと合わせて検討した。

宮崎大学医学部附属病院に入院し、化学療法を施行する進行肺癌患者26症例でAIA法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定した。肺癌に対するコントロールとして、健康人ボランティアのうち、年齢、性別、BMIをマッチさせた49例のデータを用いた。

2. 食道癌術前化学療法に対するグレリンの効果

1) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象に主評価項目として経時的なグレリンの測定を施行した。また、副次的評価項目として、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH, leptin)、QOLスコア (EORTC) を評価した。

2) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象にグレリンのランダム化比較第Ⅱ相試験を計画した。実薬 (合成グレリン $3\mu\text{g}/\text{kg}$) と偽薬 (生食) の2群に無作為化割付けし、化学療法施行中の朝夕2回7日間経静脈的に投与し、食事摂取量を主要評価項目として安全性と有効性を評価した。副次的評価項目として、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH, leptin)、QOLスコア (EORTC) を評価した。また、2群間において副作用の発生頻度を詳細に検討した。

3. 進行膵癌患者のQOL改善に対するグレリンの効果

切除不能進行膵癌患者110例を対象に初回化学療法開始前のデスアシルグレリン濃度を測定した。デスアシルグレリンと臨床検査値などの患

者背景因子との相関関係を評価した。

4. 癌性カヘキシアに対するグレリン治療のメカニズム解明

グレリン欠損マウスを通常のノックアウトマウス作成方法によって作出した。グレリン遺伝子の4つのエキソンを全て欠失させたホモマウスを、C57BL/6Jマウスと10代以上バッククロスすることで遺伝的背景を整えた。このマウスと野生型マウスとを比較した。

マウスを通常の食事状態と絶食 (36時間) において、脳 (視床下部以外)、視床下部、肝臓、胃、白色脂肪組織からmRNAを抽出した。このmRNAを鋳型にして蛍光プローブを合成、DNAマイクロアレイにて遺伝子発現の変化を比較した。

解析対象としては、アノテーション情報が付けられている遺伝子スポットのみを選択した。Net intensity が2,000以上で、2倍以上アップあるいはダウンしたデータのみを選んだ。

5. 進行肺癌におけるグレリンの抗カヘキシア作用の解明

進行肺癌モデルの作成を目指し、以下の方法で研究を展開した。

1) 細気管支肺胞上皮特異的に癌抑制遺伝子Ptenを欠損したマウス (10週齢) に化学発癌剤 (Urethane, $1\text{mg}/\text{g}$ body weight) を腹腔内投与した。

2) Urethane投与5ヶ月後にマウスを麻酔し、肺を摘出し、組織学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施し、各分担研究施設の倫理委員会で研究計画書の内容および実施の適否について、科学的小および倫理的な側面が審議・承認された上で行った。

動物を用いた研究を実施するに当たっては、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準に準じ、各分担研

究施設の動物実験委員会の承認を得た上で行った。

C. 研究結果及びD. 考察

1. 進行肺癌患者のQOL改善に対するグレリンの臨床効果

肺癌患者における血漿アシルグレリンの平均値は 15.3 ± 6.2 fmol/ml、血漿デスアシルグレリンの平均値は 75.4 ± 23.1 fmol/ml、血漿総グレリンの平均値は 90.7 ± 28.8 fmol/mlであった。一方、年齢、性別、BMIをマッチさせた健常人では、血漿アシルグレリンの平均値は 8.7 ± 1.4 fmol/ml、血漿デスアシルグレリンの平均値は 32.1 ± 3.4 fmol/ml、血漿総グレリンの平均値は 40.8 ± 4.6 fmol/mlであった。血漿デスアシルグレリン、総グレリン値は健常者に比して肺癌患者で有意に高値であった。また、肺癌の有無、性別、年齢、BMIを調整すると、肺癌を有することは血漿総グレリン、アシルグレリン値が高値であることの独立した因子であった。これら化学療法を施行した患者では1コースの治療終了時に化学療法前と比較して、平均で1.7kgの体重減少を来しており、82%の患者では化学療法のday2からの7日間に60%以上の摂食量低下を認めた。体重が減少した患者のみを検討すると血漿アシルグレリン濃度の平均値が 3.6 fmol/mlから 8.5 fmol/mlへ上昇していた ($p = 0.06$)。

化学療法に伴って内因性グレリン産生が増えていたことから、抗癌剤投与後に薬理的量のグレリン投与が有効であると考えられた。

2. 食道癌術前化学療法に対するグレリンの効果

平成22年度は、シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者に対するグレリンの臨床効果の探索的研究としてランダム化比較第Ⅱ相試験のプロトコールを作成し、倫理委員会の審査、CRFの作製、薬剤の準備を行い、臨床試験に着手した。臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例集積を開始した。

3. 進行肺癌患者のQOL改善に対するグレリンの効果

血漿デスアシルグレリンの平均値は

65.5 ± 54.4 fmol/ml、中央値 53.8 fmol/ml (95%信頼区間 $54.8-76.3$ fmol/ml)、範囲 $8.12-345.8$ fmol/mlであった。臨床データと合わせた検討では、血漿デスアシルグレリンは、CRPと正の相関関係、ヘモグロビンと負の相関関係を認めた。また、PS0の患者では 57.9 ± 5.7 fmol/ml、PS1または2の患者では 76.5 ± 9.7 fmol/mlであり、PS低下例では血漿デスアシルグレリン濃度は高値であった。

癌の状態が進行し予後の悪い患者群において血漿デスアシルグレリンは高値を呈しており、グレリンを補充することにより食欲増進、病状の改善が期待できると考えられた。

4. 癌性カヘキシアに対するグレリン治療のメカニズム解明

グレリン欠損マウスと野生型マウスを用いて、脳(視床下部以外)、視床下部、肝臓、胃、白色脂肪組織における遺伝子変化をDNAマイクロアレイにて調べた。

視床下部以外の脳と視床下部では癌に関連した遺伝子発現変化は認められなかった。

肝臓では血管増殖因子である angiogenin が通常状態のグレリン欠損マウスにて増加、細胞分化増殖の関連因子である gastrokine 2が36時間絶食によって発現が上昇した。また36時間絶食で Junガン遺伝子の発現が低下した。

胃では幹細胞の分化に関与する prominin 1が通常状態のグレリン欠損マウスで上昇、白色脂肪組織においてはmetastasis associated lung adenocarcinoma transcript 1遺伝子が36時間絶食のグレリン欠損マウスで発現が上昇した。

グレリン欠損マウスでいくつかの細胞増殖・分化に関連した遺伝子発現が変化した。その意義付けにはさらに検討が必要と考える。将来的に担癌モデル動物において、グレリン投与による遺伝子発現の変化や、グレリン欠損マウスにガンを移植したときの遺伝子変化などを検討していきたい。

5. 進行肺癌におけるグレリンの抗カヘキシア作用の解明

Urethane投与5ヶ月後のマウス肺を解析した結

果、高確率（18匹中17匹（94%））に両肺に多発する肺腫瘍形成を認めた。組織学的に肺腫瘍は腺癌であることを確認した。高確率に多数肺癌を形成することから、本マウスは、進行肺癌モデルとして有用と考えられる。

E. 結論

進行肺癌と進行膵臓癌患者では癌の進展に伴うカヘキシアや抗癌剤化学療法の施行によって内因性グレリン産生が増加していると考えられた。これらの患者ではグレリン投与により、全身状態や抗癌剤副作用の軽減が期待される。

術前化学療法を行う食道癌患者ではグレリン投与のランダム化プラセボコントロール比較第Ⅱ相試験を計画し、症例集積を開始した。二重盲検試験であるため、キーオープンまで結果の検討はできないが、グレリン投与に関連した重篤な有害事象は生じておらず、順調に進捗している。

実験動物を用いた基礎研究では、グレリン欠損により細胞の分化増殖に関与するいくつかの遺伝子変化が認められたが、その意義については今後の検討がさらに必要である。また、進行肺癌として有用な動物モデルを確立した。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M: Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, in press
2. Nakazato M, Kawagoe T, Shimbara T, Toshinai K, Date Y, Mondal MS, Kangawa K, Matsuo H, and Matsukura S: Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance. *Endocr J*, in press
3. Ueno H, Shiiya T, Nakazato M: Translational

research of ghrelin. *Ann NY Acad Sci*, 1200: 120-127, 2010.

4. Komori T, Doi A, Furuta H, Wakao H, Nakao N, Nakazato M, Nanjo K, Senba E, Morikawa Y: Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons. *J Biol Chem*, 285: 37884-37894, 2010.
5. 盛永裕太, 上野浩晶, 中里雅光: 脳/消化管ペプチドと食欲・肥満. *糖尿病診療マスター*, 9: 27-31, 2011.
6. 山口秀樹, 中里雅光: 生理活性ペプチドと疾患・臨床応用 *Clinical application of biologically active peptides*, *実験医学*, 29: 752-758, 2011.
7. 松元信弘, 中里雅光: グレリンのトランスレショナルリサーチ, *実験医学*, 29: 803-807, 2011.
8. 米川忠人, 越中敬一, 中里雅光: グレリンによるサルコペニアへの介入. *老年医学*, 49: 331-334, 2011.
9. 中里雅光: 肥満症の薬物治療—脳・腸ペプチドの応用. *Drug strategies for the treatment of obesity-clinical application of gut-brain peptides*. *日本内科学会雑誌*, 100: 928-933, 2011.
10. 上野浩晶, 中里雅光: グレリンは消化管疾患に関与しているのか. *分子消化器病*, 7: 120-125, 2010.
11. 中里雅光: 摂食調節物質とトランスレショナルリサーチ. *糖尿病学の進歩*, 44: 129-131, 2010.
12. 中里雅光: 摂食調節の分子機構 up date. *Diabetes Journal*, 38: 1-7, 2010.
13. 椎屋智美, 上野浩晶, 中里雅光: グレリンの多彩な生理的役割と臨床応用. *Adiposience*, 6: 261-266, 2010.
14. 上野浩晶, 中里雅光: グレリン受容体. *医学のあゆみ*, 233: 725-729, 2010.
15. 中里雅光: グレリン分泌増強を介した食欲のコントロールメカニズムを探る. *Science of Kampo Medicine 漢方医学*, 34: 249-255, 2010.
16. 中里雅光: カヘキシア. *呼吸と循環*, 58: 1085, 2010.

17. 中里雅光：摂食とエネルギー消費～ヒトはなぜ食べるのか？～. 実験治療, 700: 3-8, 2010.
18. 中里雅光：脳・腸ホルモンによるエネルギー代謝調節理解の新時代. International Review of Diabetes, 2: 252-253, 2010.
19. Shimizu S, Akiyama T, Kawada T, Sonobe T, Kamiya A, Shishido T, Tokudome T, Hosoda H, Shirai M, Kangawa K, Sugimachi M: Centrally administered ghrelin activates cardiac vagal nerve in anesthetized rabbits. Auton Neurosci, in press
20. Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Oxytocin and Dopamine Stimulate Ghrelin Secretion by the Ghrelin-Producing Cell Line, MGN3-1 in Vitro. Endocrinology. in press
21. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M: Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. Endocr J, in press
22. Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y: Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. Ann Thorac Surg, 91: 1032-1037, 2011.
23. Morozumi N, Hanada T, Habara H, Yamaki A, Furuya M, Nakatsuka T, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, Kangawa K: The role of C-terminal part of ghrelin in pharmacokinetic profile and biological activity in rats. Peptides, 32: 1001-1007, 2011.
24. Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemoto K, Kangawa K, Kojima M, Tanaka E, Kusukawa J: Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. Regul Pept. 167: 140-148, 2011.
25. Akamizu T, Kangawa K: Ghrelin for cachexia. J Cachex Sarcopenia Muscle, 1: 169-176, 2010.
26. Yamada G, Ariyasu H, Iwakura H, Hosoda H, Akamizu T, Nakao K, Kangawa K: Generation of transgenic mice overexpressing a ghrelin analog. Endocrinology, 151: 5935-5940, 2010.
27. Akamizu T, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K: Ghrelin and functional dyspepsia. Int J Pept, 2010: pii: 548457, 2010.
28. Koizumi M, Dezaki K, Hosoda H, Damdindorj B, Sone H, Ming L, Hosoya Y, Sata N, Kobayashi E, Kangawa K, Nagai H, Yasuda Y, Yada T: Reconstruction-dependent recovery from anorexia and time-related recovery of regulatory ghrelin system in gastrectomized rats. Int J Pept, 2010: pii: 365416, 2010.
29. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. Ann N Y Acad Sci, 1200: 140-148, Review, 2010.
30. Nakahara K, Okame R, Katayama T, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. J Endocrinol, 207: 95-103, 2010.
31. Kaiya H, Miura T, Matsuda K, Miyazato M, Kangawa K: Two functional growth hormone secretagogue receptor (ghrelin receptor) type 1a and 2a in goldfish, Carassius auratus. Mol Cell Endocrinol, 327: 25-39, 2010.
32. Sugino T, Kawakita Y, Fukumori R, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K: Effects of glucose and amino acids on ghrelin secretion in sheep. Anim Sci J, 81: 199-204, 2010.
33. Ida T, Miyazato M, Lin XZ, Kaiya H, Sato T, Nakahara K, Murakami N, Kangawa K, Kojima M: Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. J Mol Neurosci, 42: 99-105, 2010.
34. Schwenke DO, Pearson JT, Kangawa K, Cragg PA, Shirai M: Exogenous ghrelin accentuates the acute hypoxic ventilatory response after two weeks of chronic hypoxia in conscious rats. Acta Physiol (Oxf), 200: 279-287, 2010.
35. Iwakura H, Li Y, Ariyasu H, Hosoda H, Kanamoto N, Bando M, Yamada G, Hosoda K, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: Establishment

- of a novel ghrelin-producing cell line. *Endocrinology*, 151: 2940-2945, 2010.
36. Nonoshita A, Nishi Y, Takushima S, Oshima M, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Mifune H, Tanaka E, Hori D, Kamura T: Dynamics of placental ghrelin production and its receptor expression in a Dahl salt-sensitive rat model of intrauterine growth restriction. *Placenta*, 31: 358-364, 2010.
 37. Takahashi H, Kurose Y, Suzuki Y, Kojima M, Yamaguchi T, Yoshida Y, Azuma Y, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Kobayashi S: Changes in blood pancreatic polypeptide and ghrelin concentrations in response to feeding in sheep. *J Anim Sci*, 88: 2103-2107, 2010.
 38. Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Kanamoto N, Bando M, Kohno K, Sato T, Kojima M, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: A postweaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone in male mice but does not affect somatic growth. *Endocrinology*, 151: 1743-1750, 2010.
 39. Inoue Y, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N: Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*, 393: 455-460, 2010.
 40. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Adachi S, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y: Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*, 148: 31-38, 2010.
 41. Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Fujiwara Y, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y: Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology*, 138: 1312-1320, 2010.
 42. Goto S, Nagao K, Bannai M, Takahashi M, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N: Anorexia in rats caused by a valine-deficient diet is not ameliorated by systemic ghrelin treatment. *Neuroscience*, 166: 333-340, 2010.
 43. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: from gene to physiological function. *Results Probl Cell Differ*, 50: 185-205, Review, 2010.
 44. 赤水尚史, 寒川賢治: 摂食増進ペプチド グレリンの発見と高齢者診療への展望. *Geriatric Medicine*, 48: 1697-1700, 2010.
 45. 岸本一郎, 徳留 健, 寒川賢治: 【心臓血管の発生、疾患に関与する新しい注目すべき分子】 グレリンの心臓血管作用とその機序. *循環器内科*, 67: 171-177, 2010.
 46. 細田洋司, 寒川賢治: 【肥満症(第2版) 基礎・臨床研究の進歩 肥満基礎研究の進歩 エネルギー代謝とその調節機序】 肥満調節因子 摂食亢進を起こす因子系 消化管由来グレリン. *日本臨牀*, 68 増刊2: 150-155, 2010.
 47. 細田洋司, 寒川賢治: 【広範囲 血液・尿化学検査免疫学的検査(第7版) その数値をどう読むか】 内分泌学的検査 膵・消化管関係 グレリン. *日本臨牀*, 68 増刊7: 524-528, 2010.
 48. Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Fujiwara Y, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y: Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study. *Gastroenterology* 138: 1312-1320, 2010.
 49. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Adachi S, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y: Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery* 148: 31-38, 2010.
 50. Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemoto K, Kangawa K, Kojima M, Tanaka E, Kusukawa J: Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics.

- Regul Pept, 167: 140-148, 2011.
51. Nanjo Y, Adachi H, Hirai Y, Enomoto M, Fukami A, Otsuka M, Yoshikawa K, Yokoi K, Ogata K, Tsukagawa E, Kasahara A, Murayama K, Yasukawa H, Kojima M, Imaizumi T: Factors Associated with Plasma Ghrelin Level in Japanese General Population. Clin Endocrinol (Oxf), 74: 453-458, 2011.
 52. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. Ann NY Acad Sci, 1200: 140-148, 2010.
 53. Sato T, Nakashima Y, Nakamura Y, Ida T, Kojima M: Continuous antagonism of the ghrelin receptor results in early induction of salt-sensitive hypertension. J Mol Neurosci, 43: 193-199, 2010.
 54. Ida T, Miyazato M, Lin XZ, Kaiya H, Sato T, Nakahara K, Murakami N, Kangawa K, Kojima M: Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. J Mol Neurosci. 42: 99-105, 2010.
 55. Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Ikeda M, Mitsunaga S, Shimizu S: A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 66: 527-534, 2010.
 56. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, Tanaka T, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Hagihara A, Hiraoka N: Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas. Jpn J Clin Oncol, 40: 313-318, 2010.
 57. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, Mizuno N, Ohkawa S, Funakoshi A, Nagino M, Kondo S, Nagaoka S, Funai J, Koshiji M, Nambu Y, Furuse J, Miyazaki M, Nimura Y: Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br J Cancer. 103: 469-474, 2010.
 58. 仲地耕平: 特集 がん薬物療法のガイドライン 胆道がん. 腫瘍内科, 5: 40-43, 2010.
 59. 仲地耕平, 池田公史, 光永修一, 上野秀樹, 森実千種, 近藤俊輔, 奥坂拓志: 膵癌に対する分子標的治療の現状. 肝胆膵, 61: 99-102, 2010.
 60. Yasuda S, Sawano H, Hazui H, Ukai I, Yokoyama H, Ohashi J, Sase K, Kada A, Nonogi H; J-PULSE Investigators. Report from J-PULSE multicenter registry of patients with shock-resistant out-of-hospital cardiac arrest treated with nifekalant hydrochloride. Circ J. 74: 2308-2313, 2010.
 61. Koh M, Uemura H, Kada A, Kagisaki K, Hagino I, Yagihara T. Chronologic changes in P-wave characteristics after the Fontan procedure: the effect of surgical modification. J Thorac Cardiovasc Surg. 140: 137-143, 2010.
 62. 松元信弘, 中里雅光: グレリンのトランスレーションリサーチ. 実験医学, 29: 803-807, 2011.
2. 学会発表
 1. 椎屋智美、上野浩晶、盛永裕太、長嶺和弘、土持若葉、京樂 格、野間健之、水田雅也、塩見一剛、中里雅光: グレリン単回投与では糖尿病患者と健常者の糖代謝や食欲に悪影響を及ぼさない. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月28日、2010.
 2. 長嶺和弘、椎屋智美、盛永裕太、土持若葉、野間健之、上野浩晶、水田雅也、中里雅光: 糖尿病性神経障害におけるグレリンの臨床応用. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月29日、2010.
 3. 上野浩晶、京樂 格、椎屋智美、水田雅也、塩見一剛、中里雅光: グレリンは糖尿病性末梢神経障害を改善する. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口演、岡山、5月29日、2010.
 4. Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Matsumoto N, Ashitani J, Nakazato M: Clinical significance of

- ghrelin in advanced lung cancer. American Thoracic Society International conference, Poster, New Orleans, May 17, 2010.
5. 中里雅光: 機能性ペプチドの臨床応用の実際. 第122回日本薬理学会関東部会、特別講演、静岡、6月4日、2010.
 6. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. ENDO2010, Oral, San Diego, Jun. 20, 2010.
 7. Nakazato M: Translational research of ghrelin and GLP-1. ENDO2010, Poster, San Diego, Jun. 20, 2010.
 8. 有村保次、中里雅光: 高齢者活動性肺結核患者の血漿グレリン濃度の検討. 第52回日本老年医学会学術集会・総会、口演、神戸、6月24日、2010.
 9. 中里雅光: 加齢におけるアナボリックペプチドグレリンの意義とトランスレーショナルリサーチ. 第32回日本臨床栄養学会総会、シンポジウム、名古屋、8月29日、2010.
 10. 盛永裕太、椎屋智美、長嶺和弘、土持若葉、野間健之、京樂 格、上野浩晶、山口秀樹、塩見一剛、中里雅光: グレリン点滴静注で糖尿病性神経障害の改善をみた2型糖尿病の一例. 第10回日本内分泌学会九州地方会、口演、鹿児島、8月28日、2010.
 11. 上野浩晶、十枝内厚次、中里雅光: 健常人での中程度運動時には血中グレリン濃度は低下する. 第31回日本肥満学会、口演、前橋、10月1日、2010.
 12. Nakazato M: Clinical application of ghrelin and GLP-1 for the treatment of type 2 diabetes mellitus. 36th Autumn Congress of Korean Diabetes Association, Symposia, Busan, Oct.16, 2010.
 13. 椎屋智美、上野浩晶、盛永裕太、長嶺和弘、土持若葉、京樂 格、塩見一剛、中里雅光: 糖尿病性神経障害におけるグレリンの有効性と安全性の検討. 第25回日本糖尿病合併症学会、ワークショップ、大津、10月22日、2010.
 14. Nakazato M: Translational research of ghrelin. 5th International Peptide Symposium, Oral, Kyoto, Dec. 7, 2010.
 15. 中里雅光: 摂食調節機構の解明. 第45回糖尿病学の進歩、レクチャー、福岡、2月18日、2011.
 16. Nakazato M: Translational research of ghrelin. International Symposium on IGF-1, GH and Ghrelin/GHS, Hot Topic, Orlando, Mar. 4, 2011.
 17. 寒川賢治: 未知の生体内ペプチドへの挑戦: 探索・発見から臨床応用へ. 第34回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム、特別講演、福岡、9月11日、2010.
 18. 寒川賢治: 未知のペプチドの探索・発見から臨床応用へ. 第62回日本生物工学会大会、シンポジウム、宮崎、10月27日、2010.
 19. Kangawa K: Discovery of ghrelin and its clinical application. 第5回国際神経ペプチド学会日本支部シンポジウム、特別講演、京都、12月7日、2010.
 20. 寒川賢治: 新規ホルモン“グレリン”: 発見から臨床応用へ. 第7回日本消化管学会総会学術集会、特別講演、京都、2月18日、2011.
 21. 山本和義、瀧口修司、宮田博志、日浦祐一郎、山崎誠、中島清一、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎: 食道切除胃管再建術後患者に対するグレリン投与のランダム化第Ⅱ相臨床試験. 第69回日本癌学会学術総会、一般ポスター、大阪、9月22日、2010.
 22. 足立真一、瀧口修司、山崎誠、宮田博志、中島清一、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎: 胃切除術後長期経過した体重減少患者に対するグレリン投与の臨床効果に関する臨床試験. 第110回日本外科学会定期学術集会、一般口演、名古屋、4月8日、2010.
 23. 瀧口修司、山本和義、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、藤原義之、森正樹、土岐祐一郎: 上部消化管術後患者におけるグレリン投与における臨床効果の検討. 第42回胃病態機能研究会、シンポジウム、札幌、8月6日、2010.
 24. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y: The serial change of plasma ghrelin concentration after esophagectomy in early perioperative period and the duration of

- systemic inflammatory response syndrome. 12th World Congress of the International Society for Diseases of the Esophagus. 一般ポスター, 鹿児島, 9月2日, 2010.
25. 児島将康: 成長ホルモン分泌と食欲を刺激するホルモン“グレリン”の多彩な生理作用. 第52回日本小児神経学会総会, 特別講演, 福岡, 5月20日, 2010.
 26. Kojima M: Ten years after the discovery of ghrelin: novel functions and processing 18th International Symposium on Regulatory Peptides, Belfast, Sep.8, 2010.
 27. 児島将康: グレリンと体温調節・肥満第31回日本肥満学会, シンポジウム, 前橋, 10月1日, 2010.
 28. 児島将康: グレリンと体温調節. 第63回日本薬理学会西南部会, 新薬理学セミナー, 鹿児島, 11月25日, 2010.
 29. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Suzuki E, Furuse J, Inagaki M, Uchitomi Y, Higashi S, Terao K, Ochiai A: Role of IL-6 in cachexia progression in advanced pancreatic cancer. 2010 ASCO Annual Meeting, General Poster Session, Chicago, Jun. 4-8, 2010.
 30. Mitsunaga S, Masafumi I, Nakachi K, Kojima Y, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H: Low Level of Circulating IL-6 is Associated with Neutropenia of Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, 口演, 福岡, 7月12日, 2010.
 31. 光永修一, 池田公史, 仲地耕平, 井元章, 鈴木雅美, 落合淳志: Astrocytic activation by neural invasion modulates pain in pancreatic cancer. (膵がん患者の疼痛には神経浸潤に由来する脊髄アストロサイトの活性化が関与する) 第69回日本癌学会学術総会, 口演, 大阪, 9月23日, 2010.
 32. 大野泉, 光永修一, 仲地耕平, 清水怜, 高橋秀明, 奥山浩之, 小島康志, 落合淳志, 上野秀樹, 森実千種, 近藤俊輔, 奥坂拓志, 池田公史: 進行膵がん症例における血清 ALP 値の意義. 第48回日本癌治療学会学術集会, 口演, 京都, 10月30日, 2010.
 33. 奥山浩之, 光永修一, 仲地耕平, 大野泉, 清水怜, 小島康志, 高橋秀明, 上野秀樹, 森実千種, 近藤俊輔, 落合淳志, 奥坂拓志, 池田公史: 進行膵がんにおける塩酸ゲムシタピン (GEM) 療法による血液毒性の予測因子. 第48回日本癌治療学会学術集会, 口演, 京都, 10月30日, 2010.
 34. Okuyama H, Mitsunaga S, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okusaka T, Ueno H, Ochiai A, Ikeda M: Association of interleukin-6 levels and neutropenia during gemcitabine monotherapy for advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 35. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Inagaki M, Furuse J, Ochiai A, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.: Clinical significance of elevation of the serum IL-6 level in patients with advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 36. Ohno I, Mitsunaga S, Nakachi K, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Kojima Y, Ochiai A, Okusaka T, Ikeda M: Clinical significance of serum alkaline phosphatase level in advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 37. Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S, Yamaguchi T: Construction and validation of a practical prognostic index for patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 38. 今津善史, 芦谷淳一, 坪内拡伸, 坂元昭裕, 今井光一, 三好かほり, 有村保次, 柳重久, 京樂由佳, 松元信弘, 中里雅光: プレオマイシン急性肺傷害モデルマウスを用い

たグレリンの抗炎症作用に関する検討. 第
50回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、
京都、4月25日、2010.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

[Ⅱ] 分担研究報告

癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究

研究代表者 中里 雅光

（宮崎大学医学部 内科学講座 神経呼吸内分泌代謝学分野 教授）

摂食亢進やアナボリック効果を有するグレリンは抗癌剤治療を施行する進行肺癌患者においてQOL向上や食欲増進効果が期待される。平成22年度は進行肺癌における標準的化学療法の副作用を解析し、患者の血漿グレリン濃度を測定した。抗癌剤化学療法を施行した患者で最も摂食低下が著しい期間は、抗癌剤投与後2日目からの7日間であった。健常人では血漿グレリン濃度が平均 41 fmol/mlに対し、肺癌患者では平均 91 fmol/mlと上昇していた。また治療後に体重が減少した患者では、血漿グレリン濃度が上昇していた。体重が減少した患者では内因性グレリン産生が増えていたことから、抗癌剤投与後に薬理的量のグレリン投与が有効であると考えられた。これらの結果を踏まえ、平成23年度から進行肺癌の抗癌剤治療による副作用の軽減を目的として、グレリンの無作為化二重盲検プラセボコントロール試験を開始する。

A. 研究目的

癌治療において抗癌効果や副作用軽減治療は確実に進歩しているにもかかわらず、術後の栄養障害や抗癌剤による食欲喪失など、治療に伴う患者の苦痛は甚大である。摂食亢進やアナボリック効果を有するグレリンは抗癌剤治療を施行する進行肺癌患者においてQOL向上や食欲増進効果が期待される。本研究では、抗癌剤副作用を軽減し、新たな支持療法を確立することを目的に、進行肺癌患者を対象として、摂食亢進やアナボリック効果を有するペプチド グレリンを投与する。平成22年度は進行肺癌における標準的化学療法の副作用を解析し、患者の血漿グレリン濃度を測定した。

B. 研究方法

宮崎大学医学部附属病院に入院し、化学療法を施行する進行肺癌患者26症例でAIA法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定した。肺癌に対するコントロールとして健常人ボランティアのうち、年齢、性別、BMIをマッチ

させた49例のデータを用いた。

（倫理面への配慮）

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては、宮崎大学医学部附属病院で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果

1) 血漿中アシルグレリン濃度

肺癌患者における血漿アシルグレリンの平均値は 15.3 ± 6.2 fmol/ml、中央値7.7 fmol/ml（95%信頼区間 2.5-28.1 fmol/ml）、範囲 0.64-159.4 fmol/mlであった。健常人における血漿アシルグレリンの平均値は 8.7 ± 1.4 fmol/ml、中央値4.9 fmol/ml（95%信頼区間 5.8-11.5 fmol/ml）、範囲 0.6-48.5 fmol/mlであった。肺癌患者と健常人では群間に有意差を認めなかった。

2) 血漿中デスアシルグレリン濃度

肺癌患者における血漿デスアシルグレリンの平均値は 75.4 ± 23.1 fmol/ml、中央値39.3 fmol/ml

(95%信頼区間 27.8-123.0 fmol/ml)、範囲 11.4-607.2 fmol/mlであった。健常者における血漿デスアシルグレリンの平均値は 32.1 ± 3.4 fmol/ml、中央値25.0 fmol/ml (95%信頼区間 25.3-38.9 fmol/ml)、範囲 8.0-125.5 fmol/mlであった。肺癌患者の血漿デスアシルグレリンは健常人に比べて有意に高値であった ($p = 0.01$)。

3) 血漿中総グレリン濃度

肺癌患者における血漿総グレリンの平均値は 90.7 ± 28.8 fmol/ml、中央値45.9 fmol/ml (95%信頼区間 31.5-150.0 fmol/ml)、範囲 13.8-766.6 fmol/mlであった。健常者における血漿アシルグレリンの平均値は 40.8 ± 4.6 fmol/ml、中央値31.4 fmol/ml (95%信頼区間 31.5-50.1 fmol/ml)、範囲 9.5-161.2 fmol/mlであった。肺癌患者の血漿中総グレリン濃度は健常人に比べて有意に高値であった ($p = 0.02$)。

また、肺癌の有無、性別、年齢、BMIを調整すると、肺癌を有することは血漿総グレリン、アシルグレリン値が高値であることの独立した因子であった。

これら化学療法を施行した患者では1コースの治療終了時に化学療法前と比較して、平均で1.7kgの体重減少を来しており、82%の患者では化学療法のday2からの7日間に60%以上の摂食量低下を認めた。体重が減少した患者のみを検討すると血漿アシルグレリン濃度の平均値が3.6 fmol/mlから8.5 fmol/mlへ上昇していた ($p = 0.06$)。

D. 考察

進行肺癌患者では血漿中グレリン濃度が上昇しており、化学療法で体重が減少した患者では化学療法前に比べて治療後に血漿アシルグレリン濃度が上昇していた。化学療法に伴って内因性グレリン産生が増えていたことから、抗癌剤投与後に薬理的量のグレリン投与が有効であると考えられた。平成23年度は摂食量を主要評価項目として、抗癌剤開始後から1日1回、3 μ g/kgのグレリンを7日間投与するRCTを開始する。

E. 結論

化学療法を施行する進行肺癌患者では、化学療法の比較的早期にグレリンを投与することで摂食量減少、体重減少の抑制が期待できる。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M: Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, in press
2. Nakazato M, Kawagoe T, Shimbara T, Toshinai K, Date Y, Mondal MS, Kangawa K, Matsuo H, and Matsukura S: Ghrelin: a novel peptide hormone involved in the regulation of growth hormone secretion and energy balance. *Endocr J*, in press
3. Ueno H, Shiiya T, Nakazato M: Translational research of ghrelin. *Ann NY Acad Sci*, 1200: 120-127, 2010.
4. Komori T, Doi A, Furuta H, Wakao H, Nakao N, Nakazato M, Nanjo K, Senba E, Morikawa Y: Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons. *J Biol Chem*, 285: 37884-37894, 2010.
5. 盛永裕太、上野浩晶、中里雅光: 脳/消化管ペプチドと食欲・肥満. *糖尿病診療マスター*、9: 27-31, 2011.
6. 山口秀樹、中里雅光: 生理活性ペプチドと疾患・臨床応用 *Clinical application of biologically active peptides*, *実験医学*、29: 752-758, 2011.
7. 松元信弘、中里雅光: グレリンのトランスレショナルリサーチ、*実験医学*、29: 803-807, 2011.
8. 米川忠人、越中敬一、中里雅光: グレリンによるサルコペニアへの介入. *老年医学*、49: 331-334, 2011.
9. 中里雅光: 肥満症の薬物治療—脳・腸ペプチドの応用. *Drug strategies for the treatment of*

- obesity-clinical application of gut-brain peptides. 日本内科学会雑誌、100: 928-933, 2011.
10. 上野浩晶、中里雅光：グレリンは消化管疾患に
関与しているのか. 分子消化器病、7: 120-
125, 2010.
 11. 中里雅光：摂食調節物質とトランスレーショ
ナルリサーチ. 糖尿病学の進歩、44: 129-131,
2010.
 12. 中里雅光：摂食調節の分子機構 up date.
Diabetes Journal、38: 1-7, 2010.
 13. 椎屋智美、上野浩晶、中里雅光：グレリンの
多彩な生理的役割と臨床応用. Adiposcience、
6: 261-266, 2010.
 14. 上野浩晶、中里雅光：グレリン受容体. 医学
のあゆみ、233: 725-729, 2010.
 15. 中里雅光：グレリン分泌増強を介した食欲の
コントロールメカニズムを探る. Science of
Kampo Medicine 漢方医学、34: 249-255, 2010.
 16. 中里雅光：カヘキシア. 呼吸と循環、58:
1085, 2010.
 17. 中里雅光：摂食とエネルギー消費～ヒトはな
ぜ食べるのか?～. 実験治療、700: 3-8, 2010.
 18. 中里雅光：脳・腸ホルモンによるエネルギー
代謝調節理解の新時代. International Review of
Diabetes、2: 252-253, 2010.
2. 学会発表
1. 椎屋智美、上野浩晶、盛永裕太、長嶺和弘、
土持若葉、京樂 格、野間健之、水田雅也、
塩見一剛、中里雅光：グレリン単回投与で
は糖尿病患者と健常者の糖代謝や食欲に悪
影響を及ぼさない. 第 53 回日本糖尿病学会
年次学術集会、口演、岡山、5 月 28 日、
2010.
 2. 長嶺和弘、椎屋智美、盛永裕太、土持若葉、
野間健之、上野浩晶、水田雅也、中里雅光：
糖尿病性神経障害におけるグレリンの臨床応
用. 第53回日本糖尿病学会年次学術集会、口
演、岡山、5月29日、2010.
 3. 上野浩晶、京樂 格、椎屋智美、水田雅也、
塩見一剛、中里雅光：グレリンは糖尿病性末
梢神経障害を改善する. 第53回日本糖尿病学
会年次学術集会、口演、岡山、5月29日、
2010.
 4. Sakamoto A, Arimura Y, Yanagi S, Matsumoto N,
Ashitani J, Nakazato M: Clinical significance of
ghrelin in advanced lung cancer. American
Thoracic Society International conference, Poster,
New Orleans, May 17, 2010.
 5. 中里雅光：機能性ペプチドの臨床応用の実際.
第122回日本薬理学会関東部会、特別講演、
静岡、6月4日、2010.
 6. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic
neuropathy by treatment with ghrelin.
ENDO2010, Oral, San Diego, Jun. 20, 2010.
 7. Nakazato M: Translational research of ghrelin
and GLP-1. ENDO2010, Poster, San Diego, Jun.
20, 2010.
 8. 有村保次、中里雅光：高齢者活動性肺結核患
者の血漿グレリン濃度の検討. 第52回日本老
年医学会学術集会・総会、口演、神戸、6月
24日、2010.
 9. 中里雅光：加齢におけるアナボリックペプチ
ドグレリンの意義とトランスレーショナルリ
サーチ. 第32回日本臨床栄養学会総会、シン
ポジウム、名古屋、8月29日、2010.
 10. 盛永裕太、椎屋智美、長嶺和弘、土持若葉、
野間健之、京樂 格、上野浩晶、山口秀樹、
塩見一剛、中里雅光：グレリン点滴静注で糖
尿病性神経障害の改善をみた2型糖尿病の一
例. 第10回日本内分泌学会九州地方会、口演、
鹿児島、8月28日、2010.
 11. 上野浩晶、十枝内厚次、中里雅光：健常人で
の中程度運動時には血中グレリン濃度は低下
する. 第31回日本肥満学会、口演、前橋、10
月1日、2010.
 12. Nakazato M: Clinical application of ghrelin and
GLP-1 for the treatment of type 2 diabetes
mellitus. 36th Autumn Congress of Korean
Diabetes Association, Symposia, Busan, Oct.16,
2010.
 13. 椎屋智美、上野浩晶、盛永裕太、長嶺和弘、
土持若葉、京樂 格、塩見一剛、中里雅光：
糖尿病性神経障害におけるグレリンの有効性
と安全性の検討. 第25回日本糖尿病合併症学
会、ワークショップ、大津、10月22日、2010.

14. Nakazato M: Translational research of ghrelin. 5th International Peptide Symposium, Oral, Kyoto, Dec. 7, 2010.
15. 中里雅光: 摂食調節機構の解明. 第45回糖尿病学の進歩、レクチャー、福岡、2月18日、2011.
16. Nakazato M: Translational research of ghrelin. International Symposium on IGF-1, GH and Ghrelin/GHS, Hot Topic, Orlando, Mar. 4, 2011.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

癌医療におけるグレリンの包括的QOL改善療法の開発研究

研究分担者 寒川 賢治

（国立循環器病研究センター研究所 所長）

癌治療において抗癌効果や副作用軽減治療は確実に進歩しているにもかかわらず、術後の栄養障害や抗癌剤による食欲喪失など、治療に伴う患者の苦痛は甚大である。本研究では、癌医療を強力に底上げすることを目的に、化学療法を施行する進行肺癌と進行膵臓癌ならびに術前化学療法を施行する食道癌を対象として、摂食亢進やアナボリック効果、骨髄細胞増加作用などを持つペプチド グレリンを投与し、抗癌剤による生活の質（QOL）低下の改善効果を実証する。また、グレリンの効果的な適応病態を明らかにするためグレリンの作用を分子レベルで解析する。

平成22年度は進行肺癌ならびに進行膵臓癌患者で臨床データと内因性グレリンとの関連を検討し、グレリン介入研究のための基礎データを収集した。食道癌術前化学療法を施行する患者ではグレリン投与のRCTを開始し、症例集積は順調である。基礎研究ではグレリン欠損動物で細胞増殖と分化にかかわる遺伝子発現を認め、進行肺癌モデル動物を確立した。

A. 研究目的

グレリンの多彩な生理作用により抗癌剤副作用を軽減し、新たな支持療法を確立すること、ならびにグレリンの作用を分子レベルで分析し、効果的な適応病態を明らかにすることが本研究の目的である。

本研究チームはヒトの胃からグレリンを発見し、強力な摂食亢進、骨格筋量増大、エネルギー蓄積、抗炎症、心肺機能改善などを証明した。さらにトランスレーショナルリサーチによりグレリンの臨床への応用を推進し、慢性心不全や難治性呼吸器疾患患者の運動耐容能改善、骨格筋増強、心機能改善という画期的な効果を報告してきた。また、胃癌患者で胃切除後の食事開始と同時にグレリンを投与すると、プラセボと比較して有意な摂食量の増加や術後体重減少の抑制などの効果を示している。

抗癌剤治療の副作用は、患者にとって常に大

きな問題である。特に食思不振と摂食低下に伴う栄養障害、全身倦怠感は直接患者の苦痛となる。生体内で産生される食欲亢進物質により快適な経口摂取を回復することが、癌患者にとってどれだけ福音を齎すかは言い尽せない。カヘキシアや胃切除に対する申請者らの臨床研究成績は、グレリンが抗癌剤治療や胃切後のQOLを著しく向上させることを示している。また、グレリンの効果的な適応病態を明らかにするうえで、その作用を分子レベルで解明する意義は非常に大きい。癌性カヘキシアの実験モデル動物を用いた基礎研究はグレリン臨床応用の基盤研究として重要である。

B. 研究方法

1. 進行肺癌患者のQOL改善に対するグレリンの臨床効果

進行肺癌患者でグレリン介入の臨床試験をデ

ザインするに先立って、化学療法を施行した患者で血漿中グレリン濃度を測定し、臨床データと合わせて検討した。

宮崎大学医学部附属病院に入院し、化学療法を施行する進行肺癌患者26症例でAIA法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定した。肺癌に対するコントロールとして、健常人ボランティアのうち、年齢、性別、BMIをマッチさせた49例のデータを用いた。

2. 食道癌術前化学療法に対するグレリンの効果

1) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象に主評価項目として経時的なグレリンの測定を施行した。また、副次的評価項目として、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH, leptin)、QOLスコア (EORTC) を評価した。

2) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象にグレリンのランダム化比較第II相試験を計画した。実薬 (合成グレリン $3\mu\text{g}/\text{kg}$) と偽薬 (生食) の2群に無作為化割付けし、化学療法施行中の朝夕2回7日間経静脈的に投与し、食事摂取量を主要評価項目として安全性と有効性を評価した。副次的評価項目として、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH, leptin)、QOLスコア (EORTC) を評価した。また、2群間において副作用の発生頻度を詳細に検討した。

3. 進行膵癌患者のQOL改善に対するグレリンの効果

切除不能進行膵癌患者110例を対象に初回化学療法開始前のデスアシルグレリン濃度を測定した。デスアシルグレリンと臨床検査値などの患者背景因子との相関関係を評価した。

4. 癌性カヘキシアに対するグレリン治療のメカニズム解明

グレリン欠損マウスを通常のノックアウトマウス作成方法によって作出した。グレリン遺伝

子の4つのエクソンを全て欠失させたホモマウスを、C57BL/6Jマウスと10代以上バッククロスすることで遺伝的背景を整えた。このマウスと野生型マウスとを比較した。

マウスを通常の食事状態と絶食 (36時間) において、脳 (視床下部以外)、視床下部、肝臓、胃、白色脂肪組織からmRNAを抽出した。このmRNAを鋳型にして蛍光プローブを合成、DNAマイクロアレイにて遺伝子発現の変化を比較した。

解析対象としては、アノテーション情報が付けられている遺伝子スポットのみを選択した。Net intensity が2,000以上で、2倍以上アップあるいはダウンしたデータのみを選んだ。

5. 進行肺癌におけるグレリンの抗カヘキシア作用の解明

進行肺癌モデルの作成を目指し、以下の方法で研究を展開した。

1) 細気管支肺胞上皮特異的に癌抑制遺伝子Ptenを欠損したマウス (10週齢) に化学発癌剤 (Urethane, $1\text{mg}/\text{g}$ body weight) を腹腔内投与した。

2) Urethane投与5ヶ月後にマウスを麻酔し、肺を摘出し、組織学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究においてヒトを対象とした研究を行うに際しては「臨床研究に関する倫理指針」に則って実施し、各分担研究施設の倫理委員会で研究計画書の内容および実施の適否について、科学および倫理的な側面が審議・承認された上で行った。

動物を用いた研究を実施するに当たっては、遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律、動物の愛護及び管理に関する法律、実験動物の飼養及び保管並びに苦痛の軽減に関する基準に準じ、各分担研究施設の動物実験委員会の承認を得た上で行った。