

20118049A

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中里 雅光

平成24(2012)年 5月

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23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中里 雅光
平成24(2012)年 5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
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	
II. 分担研究報告	
1. 化学療法を施行した進行肺癌患者における血中グレリンとQOLの関連-----	10
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-----	13
寒川 賢治 国立循環器病研究センター研究所	
3. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法-----	19
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. 高発がん環境におけるグレリンの作用と微小転移巣に対するグレリンの影響---	22
片岡 寛章 宮崎大学医学部 内科学講座 病理学講座 腫瘍・再生 病態学分野	
5. 化学療法を行う進行膵癌患者の消化器毒性におけるグレリンの意義の検討-----	24
光永 修一 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-----	28
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. 肺癌モデルマウスを用いたグレリンの癌性カヘキシアに対する作用の検討-----	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	----- 別冊

[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

研究要旨

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。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が本研究の目的である。平成23年度は、進行肺癌、進行膵臓癌と胃、食道癌を対象にした臨床研究と癌カヘキシアにおけるグレリンの作用を解明する基礎研究を並行して行った。化学療法を施行する進行食道癌を対象としたグレリン投与のRCTでは40症例を完遂し、プラセボ群に比較して摂食量の有意な改善を認めた。食道癌化学療法患者におけるグレリンの血中動態の検討では20症例を完遂し、摂食量とグレリン血中濃度との間には相関を認めた。進行肺癌と進行膵臓癌患者を対象とした化学療法の副作用と血中グレリン濃度との関連の検討では、治療前の血中グレリン値が化学療法に伴うQOL低下と関連している可能性が示唆された。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するため、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）
- 片岡 寛章（宮崎大学医学部 病理学講座 腫瘍・再生 病態学分野 教授）
- 光永 修一（国立がん研究センター東病院 肝胆膵腫瘍科）
- 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）
- 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

進行癌患者の約半数は体重減少をきたすほどの食思不振があり、カヘキシアや食思不振は患者QOLを著しく低下させる。抗癌剤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が、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QOL改善の点から強力に底上げすることを目的に、進行肺癌と進行膵臓癌、食道癌、ならびに胃癌を対象として、摂食亢進、アナボリック作用や抗炎症作用を持つペプチドグレリンを投与する。研究代表者らは、グレリン

発見者である寒川らと多彩な生理活性を解明し、グレリンの臨床応用を押し進めてきた。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。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. 化学療法を施行した進行肺癌患者における血中グレリンとQOLの関連

抗癌剤化学療法を施行する進行肺癌患者にグレリンを投与し、その臨床効果を検証する前に、それらの患者における内因性グレリンの動態を検討した。

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11症例を対象とした。化学療法のday -1、4、8、11、14に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。また、アンケート（VASスケール）を用いて食欲、倦怠感、気力、嘔気等自覚症状の程度を評価した。化学療法前と14日後のQOLスコアをEuropean Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC), QOL-C30で評価した。これらの自覚症状やQOLスコアとグレリン値との関連を検討した。

2. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

本年度は、胃・食道切除患者のQOL改善に対するグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方法で研究を展開した。

1) 胃切除後1年以上経過し、術前体重の15%以上の体重減少を認める、あるいはBMIが19以下の

患者を対象に、グレリン $3\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日2回朝・夕食前に7日間点滴静注した。主評価項目として、食事摂取量を測定した。

2) 食道切除後1年以上経過し、術前体重の15%以上の体重減少を認める、あるいはBMIが19以下の患者を対象に、グレリン $3\mu\text{g}/\text{kg}$ を1日2回朝・夕食前に10日間点滴静注した。主評価項目として、食事摂取量測定を施行した。

3. 高発がん環境におけるグレリンの作用と微小転移巣に対するグレリンの影響

発がんモデルマウスとグレリンKOマウスを用いて、腸管高発がん環境（化学発がん及びAPC変異）におけるグレリンの影響を検証した。

1) グレリンKOマウスと野生型C57BL6マウスマウス（コントロール）を用いて、腸化学発がんモデル（Azoxymethane [$10\text{mg}/\text{kg}$ i.p.] + dextran sodium sulfate [2% in drinking water 隔週] : 12週後に安楽死させ解剖）を作成し、グレリン欠損が大腸化学発がんに及ぼす影響を観察した。

2) APC変異マウスに対してグレリンを投与し、（生後11週から投与 [グレリン $3\text{nanomoles}/\text{day}$ i.p.] を開始し、15週後に安楽死、解剖）大腸発癌モデルにおけるグレリン投与の効果を検討した。

3) APC変異マウスとグレリンKOマウスの交配を行い、APC変異グレリン欠損マウスを作成し、腫瘍形成数の変化、およびグレリン投与の影響を検討する。

4) 膵癌転移モデルを用いて、初期微小転移巣の検討を行う。

4. 化学療法を行う進行膵癌患者の消化器毒性におけるグレリンの意義の検討

2008年6月から2009年11月の間に、病理学的に診断された進行膵癌患者のうち文書にて研究に同意した症例を対象として、初回化学療法（化療）

前および1ヶ月後のデスアシルグレリン(D-G)濃度を測定し、化療前のD-G濃度および1ヶ月間のD-G濃度の変動について、臨床検査値、自覚症状(MDアンダーソン症状評価票：自記式の症状評価票であり、自覚症状を0(症状なし) -10(最も悪い)のスケールで評価する)、治療成績との関係を検討した。

化療中の有害事象は、Common Toxicity Criteria ver3.0を用いて評価した。

全生存期間(OS)および無増悪生存期間(PFS)は化療開始日を起算日として計算した。2群間の生存曲線の比較はログランク検定を用いた。

5. 肺癌モデルマウスを用いたグレリンの癌性カヘキシアに対する作用の検討

癌性カヘキシアに対するグレリン治療のメカニズムを分子生物学的レベルで解析するため、肺癌モデル動物を用い、グレリンを反復投与し、摂食量、体重変化、栄養状態、ストレスマーカー、サイトカインの動態を評価する。本年度は、進行肺癌モデルの作製と再現性確認のため、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, 1mg/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、腫瘍数、腫瘍径の測定ならびに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、科学的および倫理的な側面が審議・承認された上で行う。

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う。

C. 研究結果及びD. 考察

1. 化学療法を施行した進行肺癌患者における血中グレリンとQOLの関連

症例の背景は、男性6例、女性5例、平均年齢は66歳、肺癌の内訳は非小細胞肺癌Ⅲ期1例、Ⅳ期5例、小細胞肺癌限局型4例、進展型1例であった。

抗癌剤投与から14日間に全症例で体重が減少し、平均で-2.2kgの減少を来した。VASスケールで評価したQOLスコアは、気力、倦怠感、食欲、嘔気ともに抗癌剤治療のday 4~8で最低となり、その後改善傾向となった。血漿中アシルグレリン濃度の動態は化学療法前値の平均が 8.4 ± 2.4 fmol/ml(中央値5.1 fmol/ml)に対してday 4で最低値の平均 7.0 ± 2.6 fmol/ml(中央値3.98 fmol/ml)となり、その後はほぼ前値に戻った。EORTC QOL C-30で評価したQOLスコアでは、その下部尺度であるGlobal、Function、Symptomともに一定の傾向は認められなかった。しかし、Functionスコアに関しては、抗癌剤化学療法によって14日間のうちに増悪した群と増悪しなかった群に分けると、増悪しなかった群で血漿アシルグレリンの前値が有意に低く(増悪群 17.0 ± 7.9 fmol/ml vs 非増悪群 6.3 ± 2.2 fmol/ml, $p = 0.016$)、14日間の経過を通して血漿アシルグレリン値が低い傾向にあった。

2. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

平成23年度は、食道切除後体重減少患者に対するグレリン補充療法の臨床効果の探索的研究として単一投与アームのプロトコルを作成し、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。いずれの試験も、臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例集積を開始した。胃

切除後10例が登録され、食道切除後が4例登録となった。

平成22年度に施行した、食道癌化学療法患者に対するグレリン投与のランダム化第Ⅱ相臨床試験では40症例を完遂した。食道癌患者に化学療法とともに7日間にわたってグレリンを投与し、プラセボ群に比して摂食量はが体重あたり6kcal/day改善した。結果は欧米の医学誌に掲載された(Hiura et al, Cancer 2012)。また、食道癌化学療法患者におけるグレリンの血中動態の検討では20症例を完遂した。血中グレリン濃度は化学療法day 3,8で低下し(baseline: 140 ± 54 fmol/ml; day 3: 107 ± 46 fmol/ml, $p = 0.023$; day 8: 82 ± 32 fmol/ml, $p = 0.034$)、day 28では回復していた。摂食量とグレリン血中濃度との間には正の相関を認め($R^2 = 0.347$, $p = 0.0063$)、化学療法中に血中グレリンが低下した患者では摂食量が低下していた。この結果も欧米の医学誌に掲載された(Hiura et al, Int J Clin Oncol 2012)。

3. 高発がん環境におけるグレリンの作用と微小転移巣に対するグレリンの影響

1) 腸化学発がんモデルにおけるグレリンの影響

これまでにそれぞれn = 3の結果が得られており、大腸腫瘍数(コントロール群平均7、グレリンK0群平均8)および12週後における体重増加率(コントロール群22%、グレリンK0群19%)に有意差は認められていない。

2) APC変異マウスに対するグレリン投与実験

これまでのところ(n = 5)、体重変化においてコントロールと明らかな違いは認めない。

3) 平成23年度はAPC変異グレリン欠損マウスを作出した。今後、このマウスにおける腫瘍形成数の変化、およびグレリン投与の影響を検討する。

4) 膵癌転移モデルを用いた、初期微小転移巣の定量法を確立した。

4. 化学療法を行う進行膵癌患者の消化器毒性におけるグレリンの意義の検討

1) 症例

初発進行膵癌87例(女性/男性: 40/47, 年齢中央値: 65, Karnofsky performance status (KPS) score 100-90/80-70/60: 61/25/1, 肝転移なし/あり: 44/43)が解析対象症例である。全例に化療が行われた(ゲムシタピン塩酸塩(GEM)/GEM含有レジメン/S-1: 47/24/16)。

2) デスアシルグレリン(D-G)濃度

化療前のD-G濃度(平均±標準偏差)は58.1 ± 5.4 fmol/ml、化療1ヶ月後のD-G濃度: 68.0 ± 6.0 fmol/mlであり、化療1ヶ月のD-G濃度が有意に高値であった($p < 0.001$)。

3) D-G値と予後

D-G高値群(n = 43)は化療前D-G濃度が平均値を超えた症例、D-G増加群(n = 58)は化療前D-G濃度より化療1ヶ月後のグレリン濃度が高値である症例群と定義した。

OS中央値: 289日(95%信頼区間: 228 - 314)

D-G高値群(296日) vs. 低値群(246日)

$p = 0.32$

D-G増加群(276日) vs. 減少群(299日)

$p = 0.86$

PFS中央値: 125日(95%信頼区間: 92 -158)

D-G高値群(134日) vs. 低値群(99日)

$p = 0.13$

D-G増加群(104日) vs. 減少群(133日)

$p = 0.98$

OS、PFSともにD-G濃度との関連を認めなかった。

4) D-G濃度と化療中の有害事象

Grade2以上の下痢がD-G低値群で高頻度に認められた: 高値群 2.4% vs. 低値群 18.2% ($p = 0.030$)。

5) D-G濃度と自覚症状の変動

食欲不振はD-G高値群で増悪する傾向を認めた($p = 0.054$)。嘔吐はD-G高値群と増加群で増悪した($p = 0.001$, $p = 0.005$)。吐き気は化

療前高値群と増加群で増悪した ($p = 0.002$, $p = 0.0015$)。

5. 肺癌モデルマウスを用いたグレリンの癌性カヘキシアに対する作用の検討

Pten欠損マウスはウレタン投与5ヶ月後に高率に肺腺癌もしくは肺腺腫を発症した。一方、野生型は肺腺種のみ発症し、発症数も少なかった。腫瘍数、腫瘍サイズともにPten欠損マウスにおいて増加・増大していた。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。今回の結果から、再現性を確認することができた。現在既にウレタンもしくは生理食塩水を腹腔内投与した10週齢Pten欠損マウスを複数群作成している。

E. 結論

化学療法を施行した進行肺癌患者では、治療前のアシルグレリン値が低い患者でQOLが有意に良好であった。進行膵臓癌患者では、治療前のデアシルグレリン値が低い患者で食思不振、嘔気・嘔吐が有意に著しく、治療前の血中グレリン値が化学療法に伴うQOL低下を予測する可能性が示唆された。また、化学療法に合わせてグレリンを投与した進行食道癌患者では、プラセボに比較して有意に摂食量が改善し、グレリンの有用性が実証された。化学療法を施行する進行肺癌や進行膵臓癌患者においても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。

実験動物を用いた基礎研究では、腸化学発癌、大腸癌、肺腺癌モデル動物を作出し、グレリン投与により、発癌におけるグレリンの影響の検討を開始した。また、発癌モデル動物とグレリンKO動物との交配による検討も開始した。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K.: Ghrelin Treatment of Cachectic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS ONE, in press.
2. Matsumoto N, Nakazato M.: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. Methods Enzymol, in press.
3. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. Eur J Pharmacol, 672: 153-158, 2011.
4. Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, Nakazato M.: Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice. Biochem Biophys Res Commun, 412: 296-301, 2011.
5. Noguchi H, Masaki T, Kakuma T, Nakazato M, Yoshimatsu H.: Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats. Endocr J, 58: 625-632, 2011.
6. 坂元昭裕, 松元信弘, 中里雅光: グレリンによる摂食調節機. 内分泌・糖尿病・代謝内科, 34: 34-38, 2012.
7. 中里雅光: 消化管と脳の連関から考える 摂食調節機構の新たな理解. Science of Kampo Medicine 漢方医学, 36: 78, 2012.

8. 米川忠人、越中敬一、中里雅光: グレリン/成長ホルモン/IGF-I にかかわるサルコペニアへの予防・治療. *Modern Physician*, 31: 1374-1376, 2011.
9. 中里雅光: 肺線維症を伴う悪液質を六君子湯が改善する. *Nikkei Medical*, 8: 23-24, 2011.
10. 中里雅光: 消化管とホルモン. 最新 内分泌代謝学, 診断と治療社, in press.
11. 柳重久、三好かほり、坪内拓伸、中里雅光: 肺癌とHIFs. *Annual Review 呼吸器* 2012, 中外医学社, 46-56, 2012.
12. 中里雅光: 中枢性摂食調節. 最新医学 6 月増刊号 メタボリックシンドロームII (後篇) –メタボリックシンドロームの基礎–, 門脇孝 監修, 最新医学社: 1266-1275, 2011.
13. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: A prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer*, in press.
14. Morozumi N, Sato S, Yoshida S, Yamaki A, Furuya M, Inomata N, Ohnuma N, Minamitake Y, Ohsuye K, Kangawa K. A new strategy for metabolic stabilization of motilin using the C-terminal part of ghrelin. *Peptides*, 33: 279-284, 2012.
15. Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, Miyazato M, Kangawa K. Ghrelin and cardiovascular diseases. *J Cardiol*, 59: 8-13, 2012.
16. Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, Kangawa K, Hibi T. Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 302: G359-364, 2012.
17. Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Transgenic overexpression of intraslet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E403-408, 2012.
18. Fukumori R, Sugino T, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Kushibiki S, Taniguchi K. Effects of calcium salts of long-chain fatty acids and rumen-protected methionine on plasma concentrations of ghrelin, glucagon-like peptide-1 (7 to 36) amide and pancreatic hormones in lactating cows. *Domest Anim Endocrinol*, 42: 74-82, 2012.
19. Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol*, 166: 235-240, 2012.
20. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*, 151: 119-128, 2012.
21. Kojima M, Kangawa K. The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion. Preface. *Peptides*, 32: 2153-2154, 2011.
22. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *Eur J Pharmacol*, 672: 153-158, 2011.
23. Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, Hosoda H, Suzuki K. Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis.

- Hepatogastroenterology, 58: 889-902, 2011.
24. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties. *Int J Dev Neurosci*, 29: 899-902, 2011.
 25. Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, Kangawa K, Umetani K, Shirai M. Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography. *Pflugers Arch*, 462: 397-406, 2011.
 26. Fukumori R, Yokotani A, Sugino T, Itoh F, Kushibiki S, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K. Effects of amino acids infused into the vein on ghrelin-induced GH, insulin and glucagon secretion in lactating cows. *Anim Sci J*, 82: 267-273, 2011.
 27. Fukumori R, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K. Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers. *Domest Anim Endocrinol*, 41: 50-55, 2011.
 28. Akamizu T, Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*, 32: 2295-2300, 2011.
 29. Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K. Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin. *Peptides*, 32: 2155-2174, 2011.
 30. 細田洋司, 寒川賢治. 最新のグレリン基礎研究. *実験医学*, 29: 665-670, 2011.
 31. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients. *Int J Clin Oncol*, in press.
 32. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Effects of ghrelin administration during chemotherapy with advanced esophageal cancer patients: A prospective, randomized, placebo-controlled phase 2 study. *Cancer*, in press.
 33. 宮田博志, 日浦祐一郎, 瀧口修司, 高橋 剛, 黒川幸典, 山崎 誠, 中島清一, 森 正樹, 土岐祐一郎: 消化器がん治療におけるグレリンの機能解明とその臨床応用(解説/特集). *静脈経腸栄養*, 26, 1227-1232, 2011.
 34. 足立真一, 瀧口修司, 宮崎安弘, 日浦祐一郎, 山本和義, 土岐祐一郎: [今後の新たな展開] 栄養療法におけるグレリンの役割(解説/特集). *臨床外科*, 66, 798-804, 2011.
 35. Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S. Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*, 40: 415-21, 2011.
 36. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18: 567-74, 2011.
 37. 光永修一, 池田公史, 仲地耕平, 落合淳志. 膵がん患者の「るいそう」と IL-6. *腫瘍内科*, 7 : 146-152, 2011.
 38. 高橋進一郎, 小西大, 木下敬弘, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 小林達伺, 池田公史, 仲地耕平, 光永修一, 大野泉, 木下平. 予後、

- 再発部位、術後補助化学療法の効果 – Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較 – 胆と膵, 32 : 641-645, 2011.
39. Fukushima T, Kawaguchi M, Yamasaki M, Tanaka H, Yorita K, Kataoka H: Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 suppresses metastatic pulmonary colonization of pancreatic carcinoma cells. *Cancer Sci*, 102:407-413, 2011.
 40. Kawano H, Yamamoto H, Miyata S, Izumi M, Hirano T, Toratani N, Kakutani I, Sheppard JA, Warkentin TE, Kada A, Sato S, Okamoto S, Nagatsuka K, Naritomi H, Toyoda K, Uchino M, Minematsu K. Prospective multicentre cohort study of heparin-induced thrombocytopenia in acute ischaemic stroke patients. *Br J Haematol*, 154: 378-386, 2011.
 41. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi Y, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *Eur J Pharmacol* 672: 153-158, 2011.
2. 学会発表
1. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yangi S, Sano A, Tokojima M, Nakazato M.: Clinical significance of ghrelin in patients who are undergoing chemotherapy for lung cancer. CHEST 2011, Honolulu, Oct.22-26, 2011.
 2. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. 36th KDA Annual Meeting, symposium, Busan, Oct. 16, 2011.
 3. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. 47th EASD Annual Meeting, poster, Lisbon, Sep. 15, 2011.
 4. 坂元昭裕, 有村保次, 柳 重久, 佐野ありさ, 床島眞紀, 松元信弘, 中里雅光: 高齢者肺癌化療法での血漿グレリンの動態と QOL との関連. 第 22 回日本老年医学会九州地方会, 口演, 佐賀, 3 月 3 日, 2012.
 5. 中里雅光, 寒川賢治: グレリンのトランスレショナルリサーチ. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, クリニカルアワー, 神戸, 4 月 22 日, 2011.
 6. Waise TM Z, 山口秀樹, 中里雅光: Interaction between ghrelin and GLP-1 in feeding regulation. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 神戸, 4 月 21-23 日, 2011.
 7. 土岐祐一郎, 瀧口修司, 山本和義, 日浦祐一郎, 宮崎安弘, 宮田博志, 山崎 誠, 藤原義之, 黒川幸典, 中島清一, 森 正樹: グレリンによる新しい上部消化管術後管理の展開 / New peri-operative nutritional management using Ghrelin in upper gastrointestinal surgery. 第 111 回日本外科学会定期学術集会, 紙上開催, 2011 年.
 8. 宮崎安弘, 瀧口修司, 高橋 剛, 黒川幸典, 山崎 誠, 宮田博志, 中島清一, 森 正樹, 土岐祐一郎: 胃切除後体重減少患者に対するグレリン投与臨床試験. 第 73 回臨床外科学会, ポスター, 東京, 11 月 17-19 日, 2011.
 9. 日浦祐一郎, 瀧口修司, 高橋剛, 黒川幸典, 山崎 誠, 中島清一, 宮田博志, 森 正樹, 土岐祐一郎: 食道癌化学療法施行患者におけるグレリンの新規薬剤の可能性. 第 49 回日本癌治療学会学術集会, ポスター, 名古屋, 10 月 27-29 日, 2011.
 10. 土岐修一, 池田公史, 仲地耕平, 鈴木雅美, 加藤博之, 寺尾公男. 膵がんにおける抗IL-6療法の意義. 第84回日本内分泌学会学術集会. ミニシンポジウム, 神戸, 4月23日, 2011.
 11. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Inagaki M,

- Furuse J, Ochiai A. Use of elevated IL-1 to predict prognosis in patients with advanced pancreatic cancer with high IL-6 and wasting condition. 2011 ASCO Annual Meeting, Chicago, June 5-8, 2011.
12. Mitsunaga S, Ikeda M, Ohno I, Shimizu S, Ueno H, Morizane C, Kondo S, Okusaka T. The degree of circulating CRP level predicts the results of GEM-monotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. 第9回日本臨床腫瘍学会学術集会. ワークショップ, 横浜, 7月21-23日, 2011.
13. 光永修一, 池田公史, 仲地耕平, 大野泉, 清水怜, 高橋秀明, 奥山浩之, 稲垣正俊, 古瀬純司, 落合淳志. 進行膵がんにおいて、病状悪化を認めるIL-6高値群のうちIL-1高値群は予後不良である. 第42回日本膵臓学会大会. 口演, 青森, 7月29-30日, 2011.
14. 光永修一, 落合淳志, 鈴木雅美. 膵がん神経浸潤による神経因性疼痛は脊髄のアスロサイトにより調整される. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月3-5日, 2011.
15. 吉川清, 光永修一, 木下平, 小西大, 高橋進一郎, 後藤田直人, 加藤祐一郎, 會澤雅樹, 落合淳志. 膵臓頭部がんにおける腫瘍関連マクロファージの臨床的意義に関する検討. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月3-5日, 2011.
16. Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Neural invasion induces cachexia and pain in pancreatic cancer. 6th Cachexia Conference. Milan, Dec. 8-10, 2011.
17. Kuwahara A, Mitsunaga S, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Okusaka T, Ueno H, Morizane C, Kondo S, Ikeda M. Symptom changes that predict disease control by systemic chemotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. 2012 Gastrointestinal Cancers Symposium. Poster, San Francisco, Jan. 19-21, 2012.
- 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

化学療法を施行した進行肺癌患者における血中グレリンとQOLの関連

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）

研究要旨

グレリンは、成長ホルモン分泌促進、摂食亢進、心機能改善、抗炎症など多岐にわたる生理作用が知られており、癌や呼吸不全でのカヘキシアにおいて代償性の血漿濃度上昇が報告されている。高齢者の進行肺癌に対して化学療法を行う機会が増加しており、食思不振などによりQuality of Life (QOL) を損ない治療継続が困難な例も多い。高齢者肺癌患者において、化学療法中の血漿グレリンの動態、副作用やQOLとの関連を検討した。

手術不能進行肺癌患者において、化学療法開始後14日間の血漿グレリンの動態を測定した。アンケートにより食欲、倦怠感、気力、嘔気の程度を評価しグレリン値の動態と比較した。また、化学療法前と14日後のQOLをEuropean Organization Research and Treatment of Cancer, QOL-C30で評価し、グレリン値との相関を検討した。化学療法中の血漿グレリンは、QOL障害と平行した動態を示した。化学療法によってEORTC functionスコアが増悪しなかった症例では、化学療法前の血漿グレリン値が低く、経過中に血漿グレリン濃度が上昇した症例ではEORTC functionスコアが増悪する傾向にあった。これらの結果は、グレリンの抗カヘキシア作用と考えられた。

平成24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

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患者を対象に、成長ホルモン分泌促進、摂食亢進、心機能改善、抗炎症など多岐にわたる生理作用をもつペプチド グレリンを用い、抗癌剤による生活の質 (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。

著しい毒性によって多くの副作用をもたらす抗癌剤治療では、副作用軽減治療が確実に進歩しているにもかかわらず、食欲喪失や栄養状態の悪

化など患者の苦痛は甚大である。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呼吸器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23年度は抗癌剤治療を施行した進行肺癌患者における血漿グレリン濃度を測定し、副作用やQOLとの関連を検討した。

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11症例を対象とした。化学療法のday -1、4、8、11、14に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。また、アンケート (VASスケール)を用いて食欲、倦怠感、気力、嘔気等自覚症状の程度を評価した。化学療法前と14日後のQOLスコアをEuropean Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC), QOL-C30で評価した。これらの自覚症状やQOLスコアとグレリン値との関連を検討した。

(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

症例の背景は、男性6例、女性5例、平均年齢は66歳、肺癌の内訳は非小細胞肺癌Ⅲ期1例、Ⅳ期5例、小細胞肺癌限局型4例、進展型1例であった。

抗癌剤投与から14日間に全症例で体重が減少し、平均で-2.2kgの減少を来した。VASスケールで評価したQOLスコアは、気力、倦怠感、食欲、嘔気ともに抗癌剤治療のday 4~8で最低となり、その後改善傾向となった。血漿中アシルグレリン濃度の動態は化学療法前値の平均が 8.4 ± 2.4 fmol/ml (中央値5.1 fmol/ml)に対してday 4で最低値の平均 7.0 ± 2.6 fmol/ml (中央値3.98 fmol/ml)となり、その後はほぼ前値に戻った。EORTC QOL C-30で評価したQOLスコアでは、その下部尺度であるGlobal、Function、Symptomともに一定の傾向は認められなかった。しかし、Functionスコアに関しては、抗癌剤化学療法によって14日間のうちにスコアが増悪した群と増悪しなかった群に分けると、血漿アシルグレリンが増悪しなかった群で有意に低く(増悪群 17.0 ± 7.9 fmol/ml vs 非増悪群 6.3 ± 2.2 fmol/ml, p

$= 0.016$)、14日間の経過を通して血漿アシルグレリン値が低い傾向にあった。

D. 考察

進行肺癌患者における抗癌剤治療では、多くの患者で体重減少を来し、QOL低下を認めた。化学療法の経過中にQOL増悪を認めなかった群ではQOLが増悪した群に比較して、血漿アシルグレリンの前値が有意に低く、14日間の経過を通して低い傾向にあった。QOL増悪群ではグレリンを補充することにより、その改善を得られる可能性がある。

E. 結論

平成24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。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K.: Ghrelin Treatment of Cachectic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. PLoS ONE, in press.
2. Matsumoto N, Nakazato M.: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. Methods Enzymol, in press.
3. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin ameliorates

- bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *Eur J Pharmacol*, 672: 153-158, 2011.
4. Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, Nakazato M: Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 412: 296-301, 2011.
 5. Noguchi H, Masaki T, Kakuma T, Nakazato M, Yoshimatsu H: Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats. *Endocr J*, 58: 625-632, 2011.
 6. 坂元昭裕、松元信弘、中里雅光: グレリンによる摂食調節機. *内分泌・糖尿病・代謝内科*, 34: 34-38, 2012.
 7. 中里雅光: 消化管と脳の連関から考える 摂食調節機構の新たな理解. *Science of Kampo Medicine 漢方医学*, 36: 78, 2012.
 8. 米川忠人、越中敬一、中里雅光: グレリン/成長ホルモン/IGF-I にかかわるサルコペニアへの予防・治療. *Modern Physician*, 31: 1374-1376, 2011.
 9. 中里雅光: 肺線維症を伴う悪液質を六君子湯が改善する. *Nikkei Medical*, 8: 23-24, 2011.
 10. 中里雅光: 消化管とホルモン. 最新 内分泌代謝学, 診断と治療社, in press.
 11. 柳重久、三好かほり、坪内拡張、中里雅光: 肺癌とHIFs. *Annual Review 呼吸器* 2012, 中外医学社, 46-56, 2012.
 12. 中里雅光: 中枢性摂食調節. 最新医学 6 月増刊号 メタボリックシンドローム II (後篇) —メタボリックシンドロームの基礎—, 門脇孝 監修, 最新医学社: 1266-1275, 2011.
2. 学会発表
 1. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yangi S, Sano A, Tokojima M, Nakazato M: Clinical significance of ghrelin in patients who are undergoing chemotherapy for lung cancer. CHEST 2011, Honolulu, Oct.22-26, 2011.
 2. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. 36th KDA Annual Meeting, symposium, Busan, Oct. 16, 2011.
 3. Nakazato M: Prevention and reversal of diabetic neuropathy by treatment with ghrelin. 47th EASD Annual Meeting, poster, Lisbon, Sep. 15, 2011.
 4. 坂元昭裕、有村保次、柳 重久、佐野ありさ、床島眞紀、松元信弘、中里雅光: 高齢者肺癌化療法での血漿グレリンの動態と QOL との関連. 第 22 回日本老年医学会九州地方会, 口演, 佐賀, 3 月 3 日, 2012.
 5. 中里雅光、寒川賢治: グレリンのトランスレーショナルリサーチ. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, クリニカルアワー, 神戸, 4 月 22 日, 2011.
 6. Waise TM Z, 山口秀樹、中里雅光: Interaction between ghrelin and GLP-1 in feeding regulation. 第 84 回日本内分泌学会学術総会, 神戸, 4 月 21-23 日, 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)

研究要旨

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が本研究の目的である。

臨床研究では、化学療法を施行する進行食道癌を対象としたグレリン投与のRCTでは40症例を完遂し、プラセボ群に比較して摂食量の有意な改善を認めた。また、食道癌化学療法患者におけるグレリンの血中動態の検討では20症例を完遂し、摂食量とグレリン血中濃度との間には相関を認めた。進行肺癌と進行膵臓癌患者を対象とした化学療法の副作用と血中グレリン濃度との関連の検討では、治療前の血中グレリン値が化学療法に伴うQOL低下と関連している可能性が示唆された。

基礎研究では、グレリンの作用を分子レベルで解析するため、進行癌の動物実験モデルを確立した。グレリンの効果的な適応病態解明に寄与すると期待される。

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. 化学療法を施行した進行肺癌患者における血中グレリンとQOLの関連

抗癌剤化学療法を施行する進行肺癌患者にグレリンを投与し、その臨床効果を検証する前に、

それらの患者における内因性グレリンの動態を
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11症例を対象とした。化学
療法のday -1、4、8、11、14に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。
また、アンケート (VASスケール)を用いて食欲、
倦怠感、気力、嘔気等自覚症状の程度を評価した。
化学療法前と14日後のQOLスコアをEuropean
Organization Research and Treatment of Cancer
(EORTC), QOL-C30で評価した。これらの自覚症状
やQOLスコアとグレリン値との関連を検討した。

2. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

本年度は、胃・食道切除患者のQOL改善に対す
るグレリンの臨床応用を目指し、以下のような方
法で研究を展開した。

- 1) 胃切除後1年以上経過し、術前体重の15%以上
の体重減少を認める、あるいはBMIが19以下の
患者を対象に、グレリン3 μ g/kgを1日2回朝・
夕食前に7日間点滴静注した。主評価項目とし
て、食事摂取量を測定した。
- 2) 食道切除後1年以上経過し、術前体重の15%以上
の体重減少を認める、あるいはBMIが19以下
の患者を対象に、グレリン3 μ g/kgを1日2回
朝・夕食前に10日間点滴静注した。主評価項目
として、食事摂取量測定を施行した。

3. 高発がん環境におけるグレリンの作用と微小 転移巣に対するグレリンの影響

発がんモデルマウスとグレリンKOマウスを用
いて、腸管高発がん環境 (化学発がん及びAPC変
異) におけるグレリンの影響を検証した。

- 1) グレリンKOマウスと野生型C57BL6マウスマウス
(コントロール)を用いて、腸化学発がんモ
デル (Azoxymethane [10mg/kg i. p.] + dextran
sodium sulfate [2% in drinking water 隔
週]: 12週後に安楽死させ解剖) を作成し、グ

レリン欠損が大腸化学発がんに及ぼす影響を
観察した。

- 2) APC変異マウスに対してグレリンを投与し、(生
後11週から投与 [グレリン3 nanomoles/day
i. p.] を開始し、15週後に安楽死、解剖) 大腸
発がんモデルにおけるグレリン投与の効果を検
討した。
- 3) APC変異マウスとグレリンKOマウスの交配を行
い、APC変異グレリン欠損マウスを作成し、腫
瘍形成数の変化、およびグレリン投与の影響を
検討する。
- 4) 膵癌転移モデルを用いて、初期微小転移巣の
検討を行う。

4. 化学療法を行う進行膵癌患者の消化器毒性に おけるグレリンの意義の検討

2008年6月から2009年11月の間に、病理学的に
診断された進行膵癌患者のうち文書にて研究に
同意した症例を対象として、初回化学療法 (化療)
前および1ヶ月後のデスアシルグレリン (D-G) 濃
度を測定し、化療前のD-G濃度および1ヶ月間の
D-G濃度の変動について、臨床検査値、自覚症状
(MDアンダーソン症状評価票: 自記式の症状評価
票であり、自覚症状を0 (症状なし) -10 (最も悪
い) のスケールで評価する)、治療成績との関係
を検討した。

化療中の有害事象は、Common Toxicity Criteria
ver3.0を用いて評価した。

全生存期間 (OS) および無増悪生存期間 (PFS)
は化療開始日を起算日として計算した。2群間の
生存曲線の比較はログランク検定を用いた。

5. 肺癌モデルマウスを用いたグレリンの癌性カ ヘキシアに対する作用の検討

癌性カヘキシアに対するグレリン治療のメカ
ニズムを分子生物学的レベルで解析するため、肺
癌モデル動物を用い、グレリンを反復投与し、摂
食量、体重変化、栄養状態、ストレスマーカー、

サイトカインの動態を評価する。本年度は、進行肺癌モデルの作製と再現性確認のため、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, 1mg/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、腫瘍数、腫瘍径の測定ならびに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・承認された上で行う。

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う。

C. 研究結果及びD. 考察

1. 化学療法を施行した進行肺癌患者における血中グレリンとQOLの関連

症例の背景は、男性6例、女性5例、平均年齢は66歳、肺癌の内訳は非小細胞肺癌Ⅲ期1例、Ⅳ期5例、小細胞肺癌限局型4例、進展型1例であった。

抗癌剤投与から14日間に全症例で体重が減少し、平均で-2.2kgの減少を来した。VASスケールで評価したQOLスコアは、気力、倦怠感、食欲、嘔気ともに抗癌剤治療のday 4~8で最低となり、その後改善傾向となった。血漿中アシルグレリン濃度の動態は化学療法前値の平均が 8.4 ± 2.4 fmol/ml (中央値5.1 fmol/ml)に対してday 4で最低値の平均 7.0 ± 2.6 fmol/ml (中央値3.98

fmol/ml)となり、その後はほぼ前値に戻った。

EORTC QOL C-30で評価したQOLスコアでは、その下部尺度であるGlobal、Function、Symptomともに一定の傾向は認められなかった。しかし、Functionスコアに関しては、抗癌剤化学療法によって14日間のうちに増悪した群と増悪しなかった群に分けると、増悪しなかった群で血漿アシルグレリンの前値が有意に低く(増悪群 17.0 ± 7.9 fmol/ml vs 非増悪群 6.3 ± 2.2 fmol/ml, $p = 0.016$)、14日間の経過を通して血漿アシルグレリン値が低い傾向にあった。

2. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

平成23年度は、食道切除後体重減少患者に対するグレリン補充療法の臨床効果の探索的研究として単一投与アームのプロトコルを作成し、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。いずれの試験も、臨床試験の内容はUMINへ登録し、症例集積を開始した。胃切除後10例が登録され、食道切除後が4例登録となった。

平成22年度に施行した、食道癌化学療法患者に対するグレリン投与のランダム化第Ⅱ相臨床試験では40症例を完遂した。食道癌患者に化学療法とともに7日間にわたってグレリンを投与し、プラセボ群に比して摂食量はが体重あたり6kcal/day改善した。結果は欧米の医学誌に掲載された(Hiura et al, Cancer 2012)。また、食道癌化学療法患者におけるグレリンの血中動態の検討では20症例を完遂した。血中グレリン濃度は化学療法day 3, 8で低下し(baseline: 140 ± 54 fmol/ml; day 3: 107 ± 46 fmol/ml, $p = 0.023$; day 8: 82 ± 32 fmol/ml, $p = 0.034$)、day 28では回復していた。摂食量とグレリン血中濃度との間には正の相関を認め($R^2 = 0.347$, $p = 0.0063$)、化学療法中に血中グレリンが低下した患者では摂食量が低下していた。この結果も欧米の医学誌に掲載された(Hiura et al, Int J Clin Oncol