

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KO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KO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 (ゲムシタビン塩酸塩 (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

食思不振の強いプラチナ製剤を用いる化学療法を施行する進行食道癌患者において、グレリン

の投与はプラセボに比較して有意に摂食量を改善させた。これにより、著しい副作用を有する抗癌剤化学療法の支持療法として、グレリンが有効であることが実証された。化学療法を施行した進行肺癌と進行膵臓癌患者におけるグレリン血中濃度の検討からもグレリン投与が有用である可能性が示唆されており、癌種を問わず化学療法を施行する患者においてグレリンが有効であると期待される。

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

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. 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.
2. 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.
3. Kishimoto I, Tokudome T, Hosoda H, Miyazato M, Kangawa K. Ghrelin and cardiovascular diseases. *J Cardiol*, 59: 8-13, 2012.
4. 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.
5. Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Transgenic overexpression of intralyslet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E403-408, 2012.
6. 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.
7. 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.
8. Sato T, Nakamura Y, Shiimura Y, Ohgusu H, Kangawa K, Kojima M. Structure, regulation and function of ghrelin. *J Biochem*, 151: 119-128, 2012.
9. Kojima M, Kangawa K. The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion. Preface. *Peptides*, 32: 2153-2154, 2011.
10. 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.
11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 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.
 16. Akamizu T, Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*, 32: 2295-2300, 2011.
 17. Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K. Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin. *Peptides*, 32: 2155-2174, 2011.
 18. 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.
- 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

上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

研究分担者 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)

研究要旨

胃切除後、食道切除後1年以上経過した患者の摂食量低下及び体重減少に対するグレリンの臨床応用を目的として、今回、以下のような研究を計画した。胃切除後および食道切除後1年以上経過した体重減少あるいは、るい瘦が著明な患者に対するグレリン投与の第Ⅱ相臨床試験プロトコルを作成し、デザインや必要症例数、評価項目を決定した。のち、施設の実施態勢を整備し、実施可能な症例数を十分に検討して、倫理委員会による審査を終了した。いずれも単アームの試験である。これまでに有害事象の報告はない。

A. 研究目的

胃切除あるいは食道切除術後の摂食障害は、これまで多くの患者に認められ、体重減少や栄養障害を引き起こす原因のひとつとされてきた。この摂食障害のため、必要な食事摂取ができず体重減少が生じ、術後1年以上の長期にわたっても体重や栄養状態の回復を認めない症例が見受けられる。これらの患者に対して、食事摂取量を増加させることによって、患者のQOL向上につながることを期待される。しかし、摂食障害については、現在のところ薬物的な対応を行っていないのが現状である。

グレリンは、胃から分泌される内因性ホルモンで、食欲促進や正のエネルギーバランスをもたらす生物作用を有することが報告されている。今回、胃あるいは食道切除後1年以上経過した患者に対して合成グレリン投与を行い、食欲、食事摂取量や体重などを評価し、QOLに対して有効な臨床効果を示すかどうかを検討することとした。これまでにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されており、本研究の事業期間に、胃・食道

切除後体重減少患者に対するグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。

B. 研究方法

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主評価項目として食事摂取量測定を施行した。また、副次的評価項目として、体重変化、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) 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主評価項目として食事摂取量測定を施行した。また、副次的評価項目として、体重変化、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。

いずれの研究においても、グレリン3 μ g/kgを混入させた生理食塩水：50ml、1日2回朝・夕食前に、約10～30分かけて点滴投与を行った。1)の群では7日間、2)の群では10日間の投与期間である。(倫理面への配慮)

本研究ではヒトを対象とした研究であり、大阪大学医学部付属病院倫理委員会および施設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

前年度より胃切除後体重減少患者に対する以下のような準備を開始し、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。

D. 考察

本年度は、胃癌・食道癌術後体重減少患者に対するグレリンの臨床応用に向けて、プロトコルを作成し、臨床試験を開始した。質の高いエビデンス確立には、試験デザインの計画、生物統計学に裏付けされた症例数設計、妥当性のある主要評価項目や必要症例数の設定、確実な実行性、割付けの適性と外部評価、が求められる。本臨床試験のデザインは過去の探索研究(当院における胃全摘術後患者に術後早期のグレリン投与研究)の結果に基づいて作成した。

E. 結論

試験終了まで結果をすべて解析することはできないが、これまでに被験者の安全性に問題はなく、臨床試験の継続が可能である。今後症例を集積して、実用化へ向けたエビデンスの確立を目指したい。

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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.

2. 学会発表

1. 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.

2. 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.
3. 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.

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

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

研究分担者 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）

研究要旨

グレリンのがん患者への臨床応用にあたり、生体内におけるグレリンのがん細胞・組織への影響に関して基礎的知見を得るために、発がんモデルマウスとグレリンK0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。三種類のマウスモデルを用いた検証が進行中であり、これまで得られた結果では、グレリンが腸発癌に有意な影響は認められていない。

A. 研究目的

グレリンのがん患者への臨床応用にあたり、生体内におけるグレリンのがん細胞・組織への影響に関して基礎的知見を得る。

B. 研究方法

発がんモデルマウスとグレリンK0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。

（倫理面への配慮）

すべての動物実験は動物愛護と生命倫理の精神に基づき、学内委員会の認可を受けたうえで行った。

C. 研究結果

(1) グレリンK0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。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（生後11週から投与 [3 nanomoles/day i.p.] を開始し、15週後に安楽死、解剖）を行っており、経過観察中である（n = 5）。これまでのところ、体重変化においてコントロールと明らかな違いはみられていない。

(3) APC変異マウスとグレリンK0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。

D. 考察

これまでの結果からは、高発がん環境（腸管）において、グレリンの有無や投与が発がんに影響する可能性は認められていない。今後は、上記モデルの検体数を増やして、最終的な結論を出す必要がある。さらに、膵癌転移モデルを用いて、微

小転移巣の成立と増大に対するグレリン投与の意義を検証することを計画している。これらの研究の成果は、担がん患者や発がんリスクを有した患者に対してグレリンを投与する際の基礎的知見となると考えられる。

E. 結論

腸管高発癌環境におけるグレリンの発癌における意義について、3種類のマウスモデルでの検証が進行中であり、これまで得られた結果では、グレリンの有意な影響は認められていない。

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. 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.

2. 学会発表

なし

3. その他

なし

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

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

研究分担者 光永 修一

（国立がん研究センター東病院 肝胆膵腫瘍科）

研究要旨

進行膵がん患者に対してグレリン補充療法の臨床的有用性を推測するために、進行膵がんにおける血漿中デアシルグレリン濃度を経時的に測定し、その意義を検討した。デアシルグレリン血中濃度高値もしくは血中濃度が増加した症例群では吐き気や嘔吐の増悪を認め、血中濃度低値では高頻度の下痢を認めた。これらの結果から、グレリンの生理作用は進行膵がん患者の上部・下部消化器症状と関連することが示唆された。

A. 研究目的

進行膵がん患者に対してグレリン補充療法の臨床的有用性を推測するために、進行膵がんにおける血漿中グレリン濃度を経時的に測定し、その意義を明らかにする。

B. 研究方法

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がん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。
（倫理面への配慮）

国立がん研究センターの臨床研究倫理規定に従う。

C. 研究結果

1. 症例

初発進行膵がん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）：58.1 ± 5.4 fmol/ml

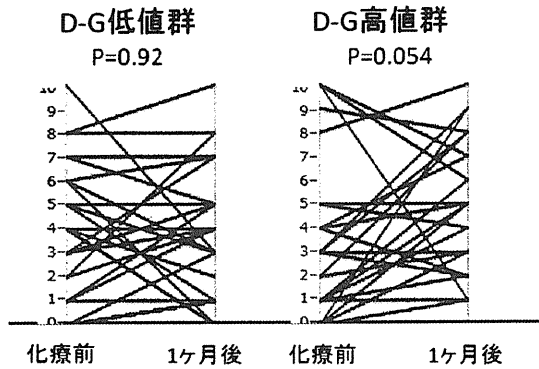
化療1ヶ月後のD-G濃度：68.0 ± 6.0 fmol/ml

化療1ヶ月のD-G濃度が有意に高値であった（ $p < 0.001$ ）。

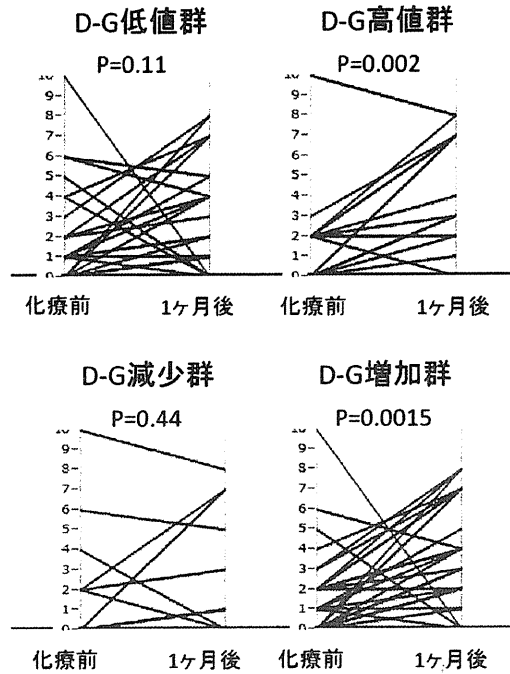
3. D-G高値および増加の定義

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。

食欲不振の変動

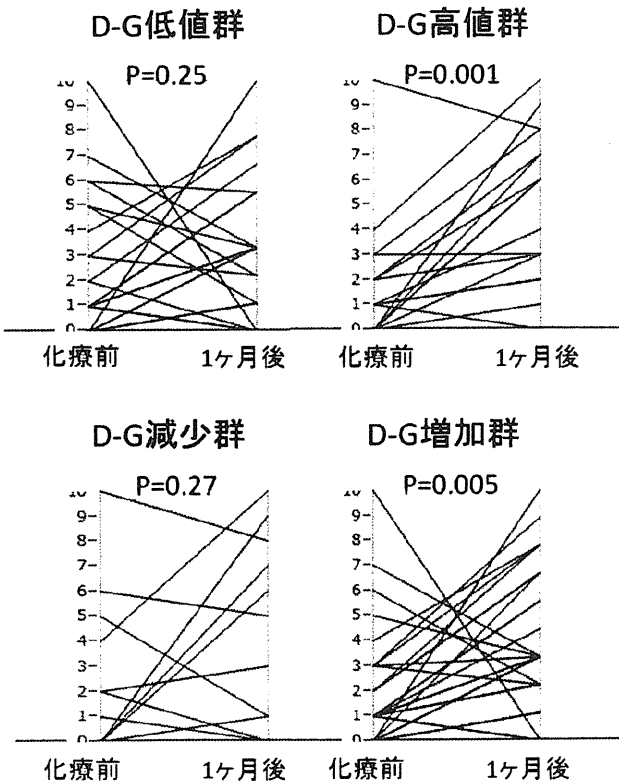


吐き気の変動



4. D-G値と予後

嘔吐の変動



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。

5. 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% ($p = 0.030$)。

6. 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 ($p = 0.002$, $p = 0.0015$)。

D. 考察

デスアシルグレリン(D-G)濃度が高値および増加は上部消化器症状と関わるが、D-G濃度低値群は下部消化器症状である下痢との関連を認めた。上部消化管症状に伴い上昇するD-G濃度は反応性にグレリン分泌が増加した結果であり、D-G濃度低

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) $p = 0.86$

値群の下痢はグレリン生理作用の低下による消化管粘膜障害である可能性がある。このような、上部および下部消化管の症状とデスアシルグレリン血中濃度の関連の特徴は、グレリン補充療法による臨床症状への影響について推測するための重要な情報になると考えられた。現在はアシルグレリン濃度の測定を進めており、さらにグレリンと進行膵がん患者の病態との関連について検討を進める予定である。

E. 結論

進行膵がんにおいて、デスアシルグレリン血中濃度と消化器症状は関連する。

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. 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.
2. 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.
3. 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.
4. 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.
2. 学会発表
 1. 光永修一, 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.
 2. 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.
 3. 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.
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Neural invasion

induces cachexia and pain in pancreatic cancer.
6th Cachexia Conference. Milan, Dec. 8-10, 2011.

3. その他
なし

8. 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

【国内】

1. 名称：膵がん治療剤 出願番号：特願
2010-122838
2. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
2010-515932

【国外】

1. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
12/717,848
2. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
09758415.5
3. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
10-2010-7029213
4. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
2000980131148.6
5. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
98118678
6. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
JP2009/060314
7. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
201008952-2
8. 名称：神経浸潤抑制剤 出願番号：移行出願
8616/DELNP/2010

2. 実用新案登録

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 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)

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、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。

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。

また、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。

A. 研究目的

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、根治術や化学療法を施行する消化管癌を対象として、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。我々は、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。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。

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。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。

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K0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K0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K0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. 高発癌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KO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KO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

食思不振の強いプラチナ製剤を用いる化学療法を施行する進行食道癌患者において、グレリンの投与はプラセボに比較して有意に摂食量を改善させた。これにより、著しい副作用を有する抗癌剤化学療法の支持療法として、グレリンが有効であることが実証された。化学療法を施行した進行肺癌と進行膵臓癌患者におけるグレリン血中

濃度の検討からもグレリンとQOLとの関連が示唆されており、癌種を問わず化学療法を施行する患者においてグレリンが有効であると期待される。

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

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. 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.

2. 学会発表

なし

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

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

研究分担者 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）

研究要旨

癌性カヘキシアに対するグレリン治療のメカニズムを解析するにあたり、当初予定されていた計画を遂行し、次のような結果を得た。既に作成済みである細気管支肺胞上皮特異的Pten欠損マウス（肺腺癌を1年半で自然発症する動物モデル）に化学発癌剤urethaneを腹腔内投与することで、Urethane投与5ヶ月後に肺腺癌を発症する肺癌動物モデルを確立した。現在、細気管支肺胞上皮特異的Pten欠損マウスに順次にurethaneを投与することで、解析に必要な肺腺癌モデルマウスを作成中である。

A. 研究目的

本研究では、進行肺癌における癌性カヘキシアに対するグレリン治療のメカニズムを解明する。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。本研究を実施することにより、進行肺癌に対するグレリンの抗カヘキシア作用の機序を生体内で解析し、投与による癌性カヘキシアに対する治療効果とその作用機構を解明する。本研究は、癌性カヘキシアに対するグレリンの作用機序を分子レベルで解明し、グレリン治療開発に新たな切り口から貢献することを目標とする。

現在わが国では、肺癌死亡数は約6万6千人にもこのぼり、男女ともに肺癌が癌死亡数の一位を占める。進行期肺癌では抗癌剤化学療法が主体となるが、抗癌剤投与に伴う食欲喪失や全身倦怠感など、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GH分泌促進に作用するペプチドで、エネルギー蓄積、交感神経抑制、抗炎症、心血管保護など、多彩な生理機能を有する。本研究の担当者らは、グレリンの摂食亢進作用（Nakazato, et al. Nature 2001）やその情報伝達経路（Date and Nakazato, et al. Cell Metab 2006）を解明した。さらに、カヘキシアを伴う難治性呼吸器疾患患者にグレリンを投与し、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の向上を報告している。これまでにグレリンの創薬に関する研究基盤は十分構築されている。一方、疾患モデル、特に進行肺癌モデルを用いたグレリンの抗カヘキシア作用に対する解析の報告はない。本研究を実施することによりグレリンの治療応用に必要なエビデンスを得ることが可能である。

B. 研究方法

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)

本研究においてマウスを対象とした研究を行うに際しては、本施設の遺伝子組換え実験委員会ならびに動物実験安全委員会の承認を得て、規定に従って実施した。

C. 研究結果、およびD. 考察

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、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

現在、癌細胞移植モデルは存在するものの、肺癌モデル動物はほとんど無い。H24年度に、今回私たちが確立した肺癌モデルマウスを用い、癌性カヘキシアに対するグレリンの治療効果の評価と病態解析を行う。(1)投与5ヶ月後より摂食量と体重を測定し、ウレタン投与群での摂食量低下と体重減少の時期を同定する。(1)で同定された時期よりグレリンまたは生理食塩水を連日腹腔内投与する。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。治療効果を摂食量と体重変化で評価する。自律神経機能は、血液中カテコラミ

ン濃度を指標とする。ストレスマーカーとして血中の乳酸値とステロイドホルモン、ストレス関連ペプチドやサイトカインを用いる。

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. 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.

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. 坂元昭裕、有村保次、柳 重久、佐野ありさ、床島真紀、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.

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

[Ⅲ] 研究成果の刊行に関する一覧表