

目的に、化学療法を実施する進行癌、根治術を実施する早期癌患者を対象として、グレリン投与の臨床試験を実施する。また、基礎研究として、癌モデル動物におけるグレリンの効果を分子レベルで解析する。

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

これまでの検討で、シスプラチンを中心とした抗癌剤化学療法1コース後に、82%の患者でday 2からの7日間に著しい摂食低下を来し、97%の患者で平均1.7kgの体重減少を来していた。

これらの結果を受けて、本年度はグレリン投与の臨床試験を開始する体制を整備し、臨床試験を開始した。研究デザインは二重盲検プラセボコントロール試験とした。抗癌剤治療開始後14日間の摂食量低下抑制を主要評価項目として、抗癌剤治療day 2から1日2回、3 µg/kgのグレリンを6日間静注投与する。プラセボには同量の生理的食塩水を投与する。

2. 食道癌根治手術におけるグレリンによる抗炎症効果の治療応用

本年度は、食道癌根治術施行患者の侵襲軽減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) 食道癌根治術施行患者を対象に臨床第I相試験を施行した。また、主要評価項目として、術後合併症発生率、副次的評価項目としてSIRS期間、血液検査所見 (CRP, IL-6) 栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定を施行した。
- 2) 食道切除胃管再建術後早期におけるグレリン投与の臨床効果に関するランダム化第II相試験を計画した。実薬 (合成グレリン0.5 µg/kg/h)

と偽薬 (生食) の2群に無作為化割付けし、手術開始時から持続的に5日間経静脈的に投与し、合併症発生率、SIRS期間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、手術施行前後の炎症所見 (WBC, IL-6, CRP) 栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH)、体組成変化 (DEXA) を評価した。

3. 進行膵がん患者を対象としたグレリン補充療法の開発に資する研究

1) 消化器毒性が用量強度の低下と予後不良に関わる抗がん剤の選定

臨床病理学的に膵がんと診断され、ゲムシタピン耐性進行膵がんの2次治療としてS-1療法を実施した症例のうち、S-1療法の用量 (80 / 100 / 120 mg/day : 体表面積に応じて選択) と用法 (4週投与2週休薬) が添付文書に従っており、S-1服薬量の経過が追跡可能で臓器機能が保たれている57例を対象とした。

S-1治療期間中の相対的用量強度 (relative dose intensity: RDI) を計算して記録し、化療中の有害事象は、有害事象共通用語規準 (Common Toxicity Criteria : CTCAE) 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、RDIと消化器毒性や治療成績との関連について検討を行った。

2) グレリン血中濃度が低値であれば全身化学療法中の消化器毒性が高頻度に認められる現象の確認

2011年から現在まで、病理学的に診断された肝転移を有する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) 前にアシルグレリン (A-G) およびデス

アシルグレリン (D-G) 血中濃度を測定し、化療前グレリン濃度と消化器毒性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。

3) 膵がん組織におけるグレリン関連分子の発現解析

2011 年から現在まで、病理学的に診断された肝転移を有する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、診断目的の肝生検時に核酸抽出用組織を別に採取して遺伝子を抽出し、グレリン関連分子の mRNA 発現を検討した。

4. 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

発がんモデルマウスとグレリン KO マウスを用いて、腸管化学発がんにおけるグレリン遺伝子発現の意義を検証した。

生後 8 週のグレリン KO マウス (n=11) 及び野生型マウス (n=11) に発癌イニシエーターとしてアゾキシメタン (AOM) を腹腔内単回投与し、その 1 週間後から発癌プロモーターとして 2% デキストラン硫酸 (DSS) 1 週間飲水を 3 回反復投与することにより、大腸発癌モデルを作製した。AOM 投与 3 か月経過後、マウスを屠殺・解剖し、発生した腫瘍の数、サイズ及び組織学的検討を行った。また、摘出した腫瘍組織から RNA を抽出し、グレリン及びグレリン受容体の発現を確認した。

5. 進行肺癌に対するグレリンの臨床応用と抗カヘキシア作用の解明

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。

6. 肝胆道膵手術におけるグレリンの臨床効果

ラットモデルにおける担癌、膵液漏モデルにおいてグレリンを投与し、膵液漏を評価する。ヒト肝胆膵癌手術患者での血中グレリンの術後変化を測定する。またグレリン投与による摂食・栄養状態改善を検討する臨床試験を実施する。

(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

平成 24 年度は、肺癌患者の QOL に対するグレリンの臨床効果の評価についてランダム化二重盲検比較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、院内製剤化の体制を整え、臨床試験を開始した。臨床試験の内容は UMIN へ登録し (UMIN000010230)、症例集積を開始した。現在 1 症例への投与が終了している。

本研究は二重盲検プラセボコントロール試験であるため、試験終了後のキーオープンまで結果の解析はできないが、グレリン投与に伴うと考えられる重篤な有害事象は生じていない。平成 25 年度は本研究に協力する分担研究施設を 2 施設追加し、症例エントリーを加速させ臨床試験を完遂する。

2. 食道癌根治手術におけるグレリンによる抗炎症効果の治療応用

平成 24 年度は、食道切除胃管再建術後早期におけるグレリン投与の臨床効果に関するランダム化第Ⅱ相試験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。臨床試験の内容は UMIN へ登録し、症例集積を開始した。(UMIN7077)

ランダム化比較第Ⅱ相試験のため、試験終了まで結果の評価はできないが、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。

- 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. 進行膵がん患者を対象としたグレリン補充療法の開発に資する研究

- 1) 消化器毒性が用量強度の低下と予後不良に関

わる抗がん剤の選定

解析対象となった症例は、57 例であった。年齢中央値 (範囲) : 62.0 才 (37 - 78)、性別 : 男性 33 例 (57.9%)、PS 0 / 1 : 33 例 (57.9%) / 24 例 (42.1%)。

S-1 の相対的用量強度 (RDI) の中央値は 90 % (範囲 : 10.7 - 115) であった。

CTCAE Grade 2 以上の食欲不振や悪心を認めた症例群の平均 RDI は 65% と 61% であり、食欲不振や悪心 Gr < 2 の RDI (85%, 83%) と比較して低値であった (P = 0.002, P = 0.005)。

進行膵がん 2 次化学療法での S-1 療法は、悪心や食欲不振が強い集団は用量強度と治療成績が共に低下していた。この集団にグレリン補充療法を追加することにより消化器毒性が軽減して用量強度が維持されて治療成績が改善することが期待される。

2) グレリン血中濃度が低値であれば全身化学療法中の消化器毒性が高頻度に認められる現象の確認

病理診断にて膵がん肝転移と確定診断され、初発治療として全身化学療法が行われた症例のうち、肝転移の腫瘍生検組織より核酸抽出が行われ、かつ治療前のアシルグレリンおよびデスアシルグレリン濃度が測定できた 27 例を解析した。

年齢中央値 (範囲) : 69.1 才 (44.9 - 81.8)、性別 : 男性 15 例 (55.6%)、PS 0 / 1 / 2 : 13 例 (48.1%) / 13 例 (48.1%) / 1 例 (3.8%)

アシルグレリン濃度中央値 (範囲) : 39.5 pg/mL (0.0 - 300.5)

デスアシルグレリン濃度中央値 (範囲) : 118.7 pg/mL (0.0 - 498.2)

化学療法開始から 3 か月経過し、Common Toxicity Criteria ver3.0 によって有害事象評価が可能であった 25 症例について消化器毒性とグレリン濃度の関連を評価した。

アシルグレリン濃度 (範囲)

悪心 Grade 2 以上 : 24.1 pg/mL (0.0 - 75.6)

悪心 Grade 0 / 1 : 42.2 pg/mL (0.0 - 300.5)

P = 0.180

デスアシルグレリン濃度 (範囲)

悪心 Grade 2 以上 : 59.4 pg/mL (20.5 - 149.1)

悪心 Grade 0 / 1 : 148.5 pg/mL (0.0 - 498.2)

P = 0.048

化学療法中に悪心が高度であった症例群は、治療前グレリン濃度が低値であった。

グレリン血中濃度低値な症例群は、悪心が増悪するため、グレリン補充療法により悪心を改善させるよい適応と考えられた。

3) 膵がん組織におけるグレリン関連分子の発現解析

肝生検検体より採取した mRNA を用いてリアルタイム RT-PCR を行ったところ、ハウスキーピング遺伝子である GAPDH の Cp 値の中央値は 19.7 サイクル (範囲 : 16.9 - 21.5) と十分な発現を認めたのに比べて、グレリン受容体である成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の Cp 値の中央値は 38.4 サイクル (範囲 : 36.1 - 40.0) とほとんど発現が認められなかった。

膵がん肝転移の腫瘍組織では、グレリン受容体の遺伝子発現をほとんど認められないため、グレリンによる腫瘍組織への作用は考慮しなくてもよいレベルであると考えられた。

4. 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

大腸に形成された腫瘍数は野生型マウス群が 5.1 ± 2.9 個 (平均 \pm 標準偏差)、グレリン KO マウス群が 4.7 ± 3.8 個であり、両群に差はみられなかった。しかし、腫瘍サイズは KO マウスの方が大きい傾向にあった。グレリン受容体 mRNA は野生型マウス、KO マウスどちらの腫瘍組織でも

GHSR1b が発現していた。また、コントロールマウスの腫瘍組織にはグレリン mRNA の発現を認めた。

グレリン遺伝子発現の有無は大腸化学発癌モデルにおいて発癌頻度には影響しないと考えられ、担癌患者において、グレリン投与が新たな発がんを促進する可能性に対しては否定的な結果であった。今後は野生型マウスの大腸化学発がんに対してグレリン投与が与える影響と血管新生の比較や浸潤炎症細胞の違いなどについて検討を進めたい。

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

Pten 欠損マウスはウレタン投与 5 ヶ月後に高率に肺腺癌を発症した。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。

ウレタン投与後 38 週まで観察したところ、Pten 欠損マウスは野生型 Pten マウスに比べて有意に体重が少なく ($p < 0.05$)、生存率も有意に低かった ($p < 0.05$)。

この Pten 欠損肺腺癌カヘキシアマウスに対して、ウレタン投与後 30 週目より、グレリン 20 nmol/日 (グレリン投与群) もしくは PBS (対象群) を連日 4 週間腹腔内投与したところ、グレリン治療群は対象群と比べて、体重 ($p < 0.05$)、摂餌量 ($p < 0.05$)、内臓脂肪量 ($p < 0.05$)、腓腹筋重量 ($p < 0.01$) が有意に増加していた。

さらに、自由摂餌したグレリン投与群と PBS 対照群と同量の摂餌に制限したグレリン投与群では、自由摂餌グレリン群が有意に内臓脂肪量と腓腹筋重量が多く、摂餌制限グレリン群は内臓脂肪量、腓腹筋重量において PBS 対照群と同等であった。

肺腺癌カヘキシアモデル動物においてグレリン投与によりカヘキシアが抑制される可能性が示唆された。

6. 肝胆道瘻手術におけるグレリンの臨床効果

ラット瘻液漏モデルにおいてグレリンは瘻液漏の悪化を惹起しなかった。多彩な消化管分泌刺激をもたらす、消化管蠕動を促進するグレリンであるが、瘻液漏モデルで瘻液漏を助長することはなかった。

グレリン投与に関する環境整備を確立し、1例介入試験を実施した。グレリンの人への瘻切除後長期経過患者への投与は安全性の面で問題はなかった。グレリンは人へ安全に投与できる可能性がある。

E. 結論

本研究においては今年度までに2つの介入臨床研究と2つの観察研究を論文化し、グレリンの臨床展開へのエビデンスを蓄積している。

大侵襲手術に伴う全身性炎症反応症候群は術後経過に悪影響を及ぼす。グレリンの抗炎症作用は手術成績の向上や予後改善につながり、大侵襲手術の支持療法として期待できる。進行癌の全身化学療法では、グレリン治療により副作用軽減と栄養改善による抗癌剤治療コンプライアンス改善が期待される。最終年度となる平成25年度はすべての臨床試験を完遂し、癌治療におけるグレリンの効果を実証する。

また、発癌モデルを用いた基礎研究は、腫瘍増大や癌カヘキシアに対するグレリンの作用を *in vivo* で検証することができ、治療適応や新たな臨床展開の足掛かりになることが期待される。

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. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Miyazaki Y, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Reduced plasma ghrelin levels on day 1 after esophagectomy: a new predictor of prolonged systemic inflammatory response syndrome. *Surg Today*, 43: 48-54, 2013.
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*, 118: 4785-4794, 2012.
3. Takiguchi S, Adachi S, Yamamoto K, Morii E, Miyata H, Nakajima K, Yamasaki M, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Mapping analysis of ghrelin producing cells in the human stomach associated with chronic gastritis and early cancers. *Dig Dis Sci*, 57: 1238-1246, 2012.
4. Iwasaki E, Suzuki H, Masaoka T, Nishizawa T, Hosoda H, Kangawa K, Hibi T. Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction. *Dig Dis Sci*, 57: 858-864, 2012.
5. Tsuchimochi W, Kyoraku I, Yamaguchi H, Toshinai K, Shiomi K, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin prevents the development of experimental diabetic neuropathy in rodents. *Eur J Pharmacol*, 702: 187-193, 2013.
6. Kaiya H, Kangawa K, Miyazato M. What is the general action of ghrelin for vertebrates? - comparisons of ghrelin's effects across vertebrates.

- Gen Comp Endocrinol, 181: 187-191, 2013.
7. Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, Kangawa K. Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa. *Methods Enzymol*, 514: 381-398, 2012.
 8. 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*. 7: e35708, 2012.
 9. Sugiyama M, Yamaki A, Furuya M, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, Kangawa K. Ghrelin improves body weight loss and skeletal muscle catabolism associated with angiotensin II-induced cachexia in mice. *Regul Pept*, 178: 21-28, 2012.
 10. Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med*. 23: 197-202, 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

食道癌根治手術におけるグレリンによる抗炎症効果の治療応用

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

食道癌根治術は消化器外科領域において侵襲が大きく、術後の過剰なサイトカインの産生から術後合併症の頻度も他の術式に比して大きい。今回、食道癌根治術の過大侵襲に対してグレリンの臨床応用を目的として、ランダム化比較Ⅱ相試験を計画した。食道癌根治術施行患者に対するグレリン投与の臨床試験プロトコールを作成し、デザインや必要症例数、評価項目を決定し、倫理委員会による審査を終了した。ランダム化比較Ⅱ相試験であり、試験終了まで有効性の検討はできないが、現在の所重篤な有害事象は認めていない。

A. 研究目的

手術手技、術後管理手技の向上により、食道癌術後の手術関連死亡率や術後合併症発生率は減少し、食道癌の治療成績も向上している。しかし現在においても、開胸と開腹を同時に行ない、かつ手術時間が長時間に及ぶ食道癌一期的根治術は消化器外科領域において、最も侵襲の大きい手術術式の一つであり、手術合併症発生率が高い。過大な侵襲は炎症性サイトカインの過剰な産生に繋がりを、全身性炎症症候群（SIRS）や急性肺障害、循環不全を引き起こす。

グレリンは、胃から分泌される内因性ホルモンで、炎症性サイトカインの産生抑制作用を有することが報告されている。

今回、食道癌根治術を施行する食道癌患者に対して合成グレリン投与を行い、生体反応の軽減および術後の SIRS 期間短縮を目的としたグレリン投与の有効性につき検討する。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おり、本研究の事業期間に、過大侵襲手術術後や集中治療管理を要する全身性炎症症候群、多臓器不全、高サイトカイン血症に陥った症例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、食道癌根治術施行患者の侵襲軽減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) 食道癌根治術施行患者を対象に臨床第Ⅰ相試験を施行した。また、主要評価項目として、術後合併症発生率、副次的評価項目として SIRS 期間、血液検査所見（CRP, IL-6）栄養指標（Rapid turnover protein）、ホルモン測定を施行した。
- 2) 食道切除胃管再建術後早期におけるグレリン投与の臨床効果に関するランダム化Ⅱ相試験

を計画した。実薬（合成グレリン 0.5 μ g/kg/h）と偽薬（生食）の2群に無作為化割付けし、手術開始時から持続的に5日間経静脈的に投与し、合併症発生率、SIRS 期間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、手術施行前後の炎症所見（WBC, IL-6, CRP）栄養指標（Rapid turnover protein）、ホルモン測定（GH）、体組成変化（DEXA）を評価した。

また、平成 23 年に以下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、臨床試験を継続している。

3) 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。

4) 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。

（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、施設で定められた臨床研究の規定に従って実施した。

C. 研究結果及び D. 考察

平成 24 年度は、食道切除胃管再建術後早期におけるグレリン投与の臨床効果に関するランダム化第 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。（UMIN7077）

また、平成 23 年から継続している臨床研究については以下のとおりである。

3) 幽門側胃切除群：6例、胃全摘術群：4例に対

してグレリン投与を行い、本研究を完了した。結果、グレリン投与中は、投与前と比較し、経口摂取量 kcal/kg/day (35.2 \pm 2.4 vs. 31.5 \pm 8.9, p = 0.042)、食欲VASスケールの有意な改善（MANOVA test, p<0.05）を認めた。また、平均1kg未満程度ではあるが、グレリン投与に伴い、体重増加を確認できた。有害事象として、ほてり感、眠気を認めたが、いずれもGrade1であった。

4) 投与試験を継続中であり、現在までに6例に対して施行している。今後、さらなる症例集積を進め、10例の投与を終了した段階でデータ解析を行う予定である。

胃癌および食道癌手術によって、術後患者の QOL が低下するだけでなく、再建に伴う解剖学的変化により十分な経口摂取ができず、様々な消化器症状を呈することが多い。術後 1 年以上経過したあとも摂食障害が持続し著明なるい瘦状態を呈する患者は少なくないが、そのような患者に対するグレリン補充療法が有効な治療のひとつである可能性が示唆された。

E. 結論

本年度は、食道切除胃管再建術後早期におけるグレリン投与の臨床効果に関するランダム化第 II 相試験に向けて、プロトコール作成と試験実施体制の確立を終了し、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グレリン臨床試験の結果に基づいて作成した。

ランダム化比較第 II 相試験のため、試験終了まで結果の評価はできないが、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。

さらに、術後1年以上経過した胃癌術後体重減少患者に対して、グレリン投与による体重や食欲、栄養学的指標の改善が確認できた。

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. Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, Hosoda H, Kangawa K, Doki Y. Effect of rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy. *Gastric Cancer*, in press.
2. Takiguchi S, Adachi S, Yamamoto K, Morii E, Miyata H, Nakajima K, Yamasaki M, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Mapping analysis of ghrelin producing cells in the human stomach associated with chronic gastritis and early cancers. *Dig Dis Sci*, 57: 1238-1246, 2012.
3. 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*, 118: 4785-4794, 2012.
4. Takiguchi S, Hiura Y, Miyazaki Y, Takata A, Murakami K, Doki Y. Clinical trial of ghrelin synthesis administration for upper GI surgery. *Methods Enzymol*, 2012; 514: 409-31.
5. 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*, 17: 316-323, 2012.

6. 瀧口修司, 宮崎安弘, 高田晃宏, 村上剛平, 日浦祐一郎, 森 正樹, 土岐祐一郎: 体重変化に対する戦略ーグレリンの効果. *臨床栄養*, 120: 890-894, 2012.

2. 学会発表

1. 高田晃宏, 瀧口修司, 宮田博志, 高橋 剛, 黒川幸典, 山崎 誠, 中島清一, 森 正樹, 土岐祐一郎: 食道癌術後におけるグレリン投与の安全性と臨床効果の検討. 第66回日本食道学会総会, ポスター, 軽井沢, 6月21-22日, 2012.
2. 宮崎安弘, 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: 腹腔鏡下袖状切除術とグレリン. 第30回日本肥満症治療学会学術集会総会, 口演, 東京, 6月29-30日, 2012.
3. 高田晃宏, 瀧口修司, 宮田博志, 高橋 剛, 黒川幸典, 山崎 誠, 中島清一, 森 正樹, 土岐祐一郎: グレリン持続投与による食道癌周術期の炎症制御の可能性についてー臨床第1相試験ー. 第49回日本外科代謝栄養学会, ポスター, 千葉, 7月5-6日, 2012.
4. 瀧口修司, 高田晃宏, 山本和義, 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: 侵襲下での生体反応と代謝動態ーグレリン補充療法による食道癌周術期管理における新たな戦略ー過剰炎症反応制御と異化亢進抑制ー. 第49回日本外科代謝栄養学会, シンポジウム, 千葉, 7月5-6日, 2012.
5. 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：腹腔鏡下胃切除後患者への六君子湯投与の臨床効果とグレリン変化．第84回日本胃癌学会，大阪，2月8-10日，2012.
6. 瀧口修司，日浦祐一郎，黒川幸典，高橋 剛，
山崎 誠，宮田博志，中島清一，森 正樹，
土岐祐一郎：胃切除術後患者におけるグレリン日内変動の変化と迷走神経腹腔枝温存効果の検討．第112回日本外科学会，千葉，4月12-14日，2012.
7. 高田晃宏，瀧口修司，宮田博志，高橋 剛，
黒川幸典，山崎 誠，中島清一，森 正樹，
土岐祐一郎：食道癌術後早期におけるグレリン投与の安全性と臨床効果の検討．第112回日本外科学会，ポスター，千葉，4月12-14日，2012.
8. 高田晃宏，瀧口修司，宮田博志，高橋 剛，
黒川幸典，山崎 誠，中島清一，森 正樹，
土岐祐一郎：食道癌術後期におけるグレリンの侵襲抑制効果に関する臨床試験．第20回日本消化器関連学会週間，神戸，10月10-13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

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

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 KO マウスを用いて、腸管化学発がんにおいてグレリン遺伝子発現の有無が与える影響を検証した。その結果、グレリン遺伝子欠損はマウスの大腸化学発がんモデルにおいてその発がん頻度と腫瘍組織型には明らかな影響を与えないことが示された。一方で、形成された腫瘍の大きさについては、グレリン欠損マウスにおいてより大きい傾向を認めた。

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 KO マウスを用いて、腸管化学発がんにおけるグレリン遺伝子発現の意義を検証した。

（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

生後8週のグレリン KO マウス (n=11) 及び野生型マウス (n=11) に発癌イニシエーターとしてアゾキシメタン (AOM) を腹腔内単回投与し、そ

の1週間後から発癌プロモーターとして2%デキストラン硫酸 (DSS) 1週間飲水を3回反復投与することにより、大腸発癌モデルを作製した。AOM投与3か月経過後、マウスを屠殺・解剖し、発生した腫瘍の数、サイズ及び組織学的検討を行った。また、摘出した腫瘍組織からRNAを抽出し、グレリン及びグレリン受容体の発現を確認した。

その結果、大腸に形成された腫瘍数は野生型マウス群が 5.1 ± 2.9 個（平均 ± 標準偏差）、グレリン KO マウス群が 4.7 ± 3.8 個であり、両群に差はみられなかった。しかし、腫瘍サイズはKOマウスの方が大きい傾向にあった。グレリン受容体 mRNA は野生型マウス、KOマウスどちらの腫瘍組織でも GHSR1b が発現していた。また、コントロールマウスの腫瘍組織にはグレリン mRNA の発現を認めた。

D. 考察

グレリン遺伝子発現の有無は大腸化学発癌モデルにおいて発癌頻度には影響しないと考えられる。一方で、グレリン非存在下において形成された腫瘍の大きさがコントロールと比較して大きい傾向がみられた。これらの結果は、担癌患者において、グレリン投与が新たな発がんを促進する可能性に対しては否定的な結果であると言える。この結果を更に確認するために、野生型マウスの大腸化学発がんに対してグレリン投与が与える影響についても検討したい。また、グレリン KO マウスに形成された腫瘍がコントロールマウスの腫瘍に比し、サイズが大きい傾向にあったことに関しても、今後、血管新生の比較や浸潤炎症細胞の違いなどについて検討を進める必要がある。

E. 結論

グレリン遺伝子発現の有無は大腸化学発癌モデルにおいて発癌頻度には影響しない。

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

なし

2. 学会発表

1. 川口真紀子、金丸 愛、福島 剛、中里雅光、
片岡寛章：腸管発癌におけるグレリンの影響。
第35回日本分子生物学会年会，福岡，12月11日，2012.

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

肝胆膵手術におけるグレリン研究予定の概要と現在の進捗状況

研究分担者 七島 篤志

（長崎大学医歯薬学総合研究科 腫瘍外科 准教授）

研究要旨

肝胆膵外科手術は高度な外科的侵襲により、食欲不振など消化器症状の出現率が高く、栄養状態が高度に低下する。これらの病態のグレリンの動態解明および投与による病態改善が本研究の目的と考える。またグレリン投与を前提とした担癌状態に与えるグレリンの影響、膵切除後の膵液漏への影響を調べることに研究テーマを定めた。

A. 研究目的

肝胆膵癌患者の外科手術におけるグレリン動態解明と投与による消化器症状や低栄養の改善、担癌状態や膵液漏への影響の解明。

多彩な消化管分泌刺激をもたらすグレリンであるが、膵液漏モデルで膵液漏を助長することはなかった。グレリンの人への膵切除後長期経過患者への投与は安全性の面で異常はなかった。

B. 研究方法

ラットモデルにおける担癌、膵液漏モデルでのグレリン投与。ヒト肝胆膵癌手術患者での血中グレリンの術後変化測定、グレリン投与による摂食・栄養状態改善に関する臨床介入試験。

E. 結論

グレリンは人へ安全に投与できる可能性がある。また動物レベルでの膵液漏助長作用はなく、今後、人での術後早期の投与も安全に投与できる可能性がある。

（倫理面への配慮）

グレリン測定や介入試験における IRB 承認取得や患者同意取得。

F. 健康危険情報

総括研究報告書にまとめて記入。

C. 研究結果

ラット膵液漏モデルにおいてグレリンは膵液漏の悪化を惹起せず。グレリン投与に関する環境整備を確立し、1例介入試験を実施した。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

3. その他

なし

D. 考察

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

進行膵がん患者を対象としたグレリン補充療法の開発に資する研究

研究分担者 光永 修一

（国立がん研究センター東病院 肝胆膵内科）

研究要旨

【背景・目的】進行膵がんでは、消化器毒性により抗がん剤の用量強度が維持できないレジメンに対する治療開発に期待が集まっており、グレリン投与による消化器毒性の軽減は新規治療として有望である。本年度は、1) 消化器毒性が用量強度の低下と予後不良に関わる抗がん剤の選定、2) グレリン血中濃度が低値であれば全身化学療法中の消化器毒性が高頻度に認められる現象の確認、3) 膵がん組織におけるグレリン関連分子の発現解析を行った。

【方法・結果】1) ゲムシタピン不応となった進行膵がん症例のうち、S-1 推奨投与方法[4週投与2週休薬]を2次治療として行った57例を解析したところ、S-1の用量強度が低い症例群は強い消化器毒性を高頻度に認め、生存期間が短縮していた。2) グレリンの血中濃度を測定して消化器毒性との関連を前向きに検討した進行膵がん25例において、有害事象共通用語規準(Common Toxicity Criteria:CTCAE) Grade 2以上の悪心を認めた症例のデスアシルグレリン濃度は、悪心が軽度であった症例群と比較して低値であった(中央値 59.4 vs. 148.5 pg/mL, P = 0.048)。3) グレリン受容体[成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a]の mRNA 発現を35例の膵がん肝転移組織で検討したところ、Cp 値の中央値は38.4 サイクル[範囲: 36.1 – 40.0]であり、有意な発現を認めなかった。

【まとめ】進行膵がんにおいて、グレリン補充療法は、S-1 を key drug とした2次化学療法の消化器毒性を軽減させて予後を延長する可能性がある。

進行膵がんでは、消化器毒性により抗がん剤の用量強度が維持できないレジメンに対する治療開発に期待が集まっており、グレリン投与による消化器毒性の軽減は新規治療として有望である。グレリン補充療法の臨床的有用性を推測するために、本年度は、1) 消化器毒性が用量強度の低下と予後不良に関わる抗がん剤の選定、2) グレ

リン血中濃度が低値であれば全身化学療法中の消化器毒性が高頻度に認められる現象の確認、3) 膵がん組織におけるグレリン関連分子の発現解析を行った。

1) 消化器毒性が用量強度の低下と予後不良に関わる抗がん剤の選定

A-1. 研究目的

5-FU 系経口抗がん剤である S-1 は、進行膣がん患者に対する 2 次化学療法として本邦で頻用され、高率に認められる消化器毒性が特徴である。S-1 による消化器毒性の原因の一つは消化管粘膜の萎縮であり、グレリン作用は消化管粘膜保護作用を示すため、グレリン補充により S-1 の消化器毒性の軽減が期待される。S-1 による消化器毒性を認めた症例群が、S-1 用量強度と治療成績が共に低下していれば、グレリン補充により消化器毒性が軽減して S-1 用量強度が維持された結果、治療成績が向上することが期待される。よって、進行膣がんに対する 2 次化学療法としての S-1 療法の消化器毒性、S-1 用量強度、治療成績との関連を明らかにすることを目的として解析を行った。

B-1. 研究方法

臨床病理学的に膣がんと診断され、ゲムシタピン耐性進行膣がんの 2 次治療として S-1 療法を実施した症例のうち、S-1 療法の用量 (80 / 100 / 120 mg/day : 体表面積に応じて選択) と用法 (4 週投与 2 週休薬) が添付文書に従っており、S-1 服薬量の経過が追跡可能で臓器機能が保たれている 57 例を対象とした。

S-1 治療期間中の相対的用量強度 (relative dose intensity: RDI) を計算して記録し、化療中の有害事象は、有害事象共通用語規準 (Common Toxicity Criteria : CTCAE) 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、RDI と消化器毒性や治療成績との関連について検討を行った。

(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

従った研究である。

C-1. 研究結果

1. 症例

解析対象となった症例は、57 例であった。年齢中央値 (範囲) : 62.0 才 (37 - 78)、性別 : 男性 33 例 (57.9%)、PS 0 / 1 : 33 例 (57.9%) / 24 例 (42.1%)

2. S-1 の相対的用量強度 (RDI)

RDI 中央値 (範囲) : 90% (範囲 : 10.7 - 115)。

3. 消化器毒性と RDI

CTCAE Grade 2 以上の食欲不振や悪心を認めた症例群の平均 RDI は 65% と 61% であり、食欲不振や悪心 Gr < 2 の RDI (85%, 83%) と比較して低値であった (P = 0.002, P = 0.005) (表 1)。

表 1. 有害事象別の S-1 相対的用量強度 (RDI)

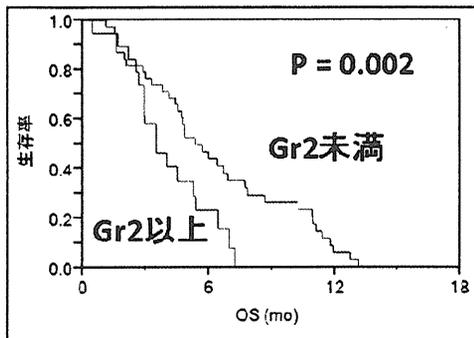
有害事象	Grade	数	Mean RDI (95%CI)	P
食欲不振	<2	35	0.85 (0.76-0.94)	0.002
	≥2	22	0.61 (0.48-0.75)	
悪心	<2	38	0.83 (0.75-0.92)	0.005
	≥2	19	0.61 (0.45-0.77)	

4. 消化器毒性と治療成績

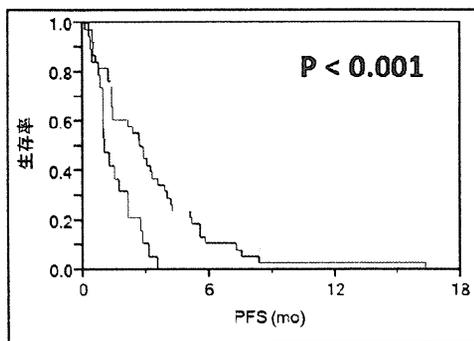
OS 中央値 : 289 日 (95% 信頼区間 : 228 - 314)
食欲不振 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) P = 0.32
悪心 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) P = 0.32
PFS 中央値 : 125 日 (95% 信頼区間 : 92 - 158)
食欲不振 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) P = 0.32
悪心 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) P = 0.32
食欲不振 (図 1) や悪心が Gr 2 以上であった症例群は、OS および PFS が不良であった。

図2. 悪心と治療成績

OS



PFS



D-1. 考察

進行膵がん2次化学療法でのS-1療法は、悪心や食欲不振が強い集団は用量強度と治療成績が共に低下していた。この集団にグレリン補充療法を追加することにより消化器毒性が軽減して用量強度が維持されて治療成績が改善することが期待される。

(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った研究である。

2) グレリン血中濃度が低値であれば全身化学療法中の消化器毒性が高頻度に認められる現象の確認

A-2. 研究目的

グレリン補充療法が必要な集団は悪心や食欲不振が高度な症例であることが 1) の研究から示唆された。さらに、抗がん剤投与による消化器毒

性が強くみられる集団はグレリン血中濃度が低ければ、グレリン補充療法を行う意義は高まると考えられる。よって、進行膵がんにおいて消化器毒性とグレリン濃度の関連について検討した。

B-2. 研究方法

2011年から現在まで、病理学的に診断された肝転移を有する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）前にアシルグレリン（A-G）およびデスアシルグレリン（D-G）血中濃度を測定し、化療前グレリン濃度と消化器毒性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。

C-3. 研究結果

1. 症例

病理診断にて膵がん肝転移と確定診断され、初発治療として全身化学療法が行われた症例のうち、肝転移の腫瘍生検組織より核酸抽出が行われ、かつ化療前のアシルグレリンおよびデスアシルグレリン濃度が測定できた27例を解析した。

年齢中央値（範囲）：69.1才（44.9・81.8）、性別：男性 15例（55.6%）、PS 0 / 1 / 2：13例（48.1%） / 13例（48.1%） / 1例（3.8%）

2. グレリン血中濃度

アシルグレリン濃度中央値（範囲）：39.5 pg/mL（0.0・300.5）

デスアシルグレリン濃度中央値（範囲）：118.7 pg/mL（0.0・498.2）

3. 消化器毒性

化療開始から3ヶ月以内の有害事象をCommon Toxicity Criteria ver3.0 に基づいて評価した。解析時期までに化療開始から3ヶ月経過した25例を

解析した。

悪心 Grade 0 / 1 / 2 / 3 : 11例 (44.0%) / 6例 (24.0%) / 7例 (28.0%) / 1例 (4.0%)

4. 消化器毒性とグレリン濃度の関連

化学療法中に悪心が高度であった症例群は、化学療法前グレリン濃度が低値であった (図2)。

アシルグレリン濃度 (範囲)

悪心 Grade 2以上 : 24.1 pg/mL (0.0 - 75.6)

悪心 Grade 0 / 1 : 42.2 pg/mL (0.0 - 300.5)

P = 0.180

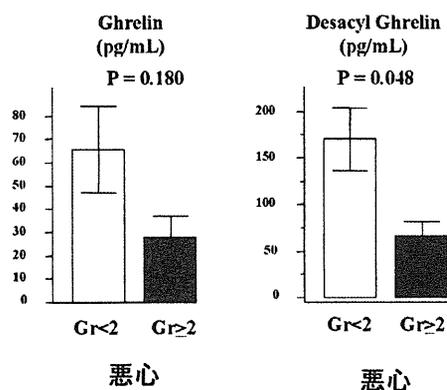
デスアシルグレリン濃度 (範囲)

悪心 Grade 2 以上 : 59.4 pg/mL (20.5 - 149.1)

悪心 Grade 0 / 1 : 148.5 pg/mL (0.0 - 498.2)

P = 0.048

図2. グレリン血中濃度と消化器毒性



D-2. 考察

グレリン血中濃度低値な症例群は、悪心が増悪するため、グレリン補充療法により悪心を改善させるよい適応と考えられた。

(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った研究である。

3) 膵がん組織におけるグレリン関連分子の発現解析

A-3. 研究目的

グレリン補充療法を行った場合、グレリン作用による膵がんの増悪が懸念される。腫瘍組織に対するグレリン作用を推測するには、グレリン受容体などグレリン関連分子の遺伝子発現を確認する必要があるため検討した。

B-3. 研究方法

2011年から現在まで、病理学的に診断された肝転移を有する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、診断目的の肝生検時に核酸抽出用組織を別に採取して遺伝子を抽出し、グレリン関連分子のmRNA発現を検討した。

C-3. 研究結果

肝生検検体より採取したmRNAを用いてリアルタイムRT-PCRを行ったところ、ハウスキーピング遺伝子であるGAPDHのCp値の中央値は19.7サイクル (範囲 : 16.9 - 21.5) と十分な発現を認めたのに比べて、グレリン受容体である成長ホルモン分泌促進因子受容体1aのCp値の中央値は38.4サイクル (範囲 : 36.1 - 40.0) とほとんど発現が認められなかった。

D-3. 考察

膵がん肝転移の腫瘍組織では、グレリン受容体の遺伝子発現をほとんど認められないため、グレリンによる腫瘍組織への作用は考慮しなくてもよいレベルであると考えられた。

(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った研究である。

E. 結論

膵がん2次化学療法としてのS-1療法では、グレリン補充により消化器毒性が軽減してS-1用量強度が維持された結果、治療成績が向上することが期待できる。

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. Yoshikawa K, Mitsunaga S, Kinoshita T, Konishi M, Takahashi S, Gotohda N, Kato Y, Aizawa M, Ochiai A. Impact of tumor-associated macrophages on invasive ductal carcinoma of the pancreas head. *Cancer Sci.* 103(11): 2012-2020, 2012.
2. Imoto A, Mitsunaga S, Inagaki M, Aoyagi K, Sasaki H, Ikeda M, Nakachi K, Higuchi K, Ochiai A. Neural invasion induces cachexia via astrocytic activation of neural route in pancreatic cancer. *Int J Cancer.* 131(12): 2795-2807, 2012.
3. Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Furuse J, Shinichi O, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Suzuki E, Ueno M, Yamaguchi T. Phase I/II study of gemcitabine as a fixed dose rate infusion and S-1 combination therapy (FGS) in gemcitabine-refractory pancreatic cancer patients. *Cancer Chemother Pharmacol.* 69(4): 957-964, 2012.

2. 学会発表

7. 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, January 19-21, 2012.

8. 光永修一、池田公史、大野 泉、清水 怜、高橋秀明、奥山浩之、桑原明子、奥坂拓志、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、落合淳志. 進行膵がんにおける腹腔動脈および上腸間膜動脈周囲浸潤の臨床的意義. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7 月 28 日, 2012.
9. 桑原明子、光永修一、池田公史、大野 泉、清水 怜、高橋秀明、奥山浩之、奥坂拓志、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔. 膵癌化学療法において腫瘍制御予測因子となりうる症状変動の検討. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7 月 28 日, 2012.
10. 田中弘人、光永修一、小林美沙樹、船崎秀樹、市田泰彦、高橋秀明、大野 泉、清水 怜、池田公史、和泉啓司郎. 進行膵がん患者に対する 2 次化学療法としての S-1 療法の早期中止に関わる因子解析. 第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会. ポスター, 大阪, 7 月 27 日, 2012.
11. Mitsunaga S, Ikeda M, Ueno H, Nakachi K, Morizane C, Kondo S, Shimizu S, Kojima Y, Suzuki T, Tamai T, O'Brien JP., Okusaka T. Phase I/II study of lenvatinib (E7080), a multitargeted tyrosine kinase inhibitor, in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC): Phase I results. ASCO-GI 2013 Gastrointestinal Cancers Symposium, poster, San Francisco, January 24-26, 2013.

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：神経浸潤抑制剤
出願番号：特願 2010-515932
2. 名称：膵がん治療剤
出願番号：特願 2012-517325

【国外】

1. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：US12/996162
2. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：TW098118678
3. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：IN8616/DELNP/2010
4. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CA2728243
5. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：SI201008952-2
6. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CN200980131148.6
7. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：EP09758415.5
8. 名称：膵がん治療剤
出願番号：US13/700594
9. 名称：膵がん治療剤
出願番号：EP11786743

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし