

## 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

グレリンは強力な成長ホルモン分泌促進活性をもつペプチドであり、さらに成長ホルモン非依存性に摂食亢進、エネルギー蓄積、抗炎症、交感神経抑制、心血管保護など多彩な生体調節機能を有していることが明らかとなった。

本研究では、グレリンの抗カヘキシア効果によって癌医療を強力に底上げすることを目的に、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に、グレリン投与の臨床試験を実施する。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。

### [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）

七島 篤志（長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍外科学 准教授）

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

グレリンは 1999 年にラットおよびヒトの胃内分泌細胞から発見された強力な成長ホルモン分泌促進活性をもつ 28 個のアミノ酸からなるペプチドである。グレリンの生理作用は、下垂体からの成長ホルモン分泌促進だけでなく、成長ホルモン非依存性に摂食亢進、エネルギー蓄積、抗炎症、交感神経抑制、心血管保護など多彩な生体調節機能を有していることが明らかとなった。

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。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が、術後の栄養障害や抗癌剤による摂食低下など、治療に伴う患者の苦痛は甚大である。グレリンは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。

本研究班では今年度までに、抗癌剤を投与した進行癌患者における血中グレリン濃度動態の検討を行い、食欲低下とともにグレリン濃度が低下することを報告し (Int J Clin Oncol, 2011)、大侵襲手術周術期では血中グレリン濃度減少と全身性炎症反応症候群期間に負の相関を認めた (Surg today, 2012)。また、食道癌周術期患者 10 例へのグレリン投与は、術後の炎症を抑制することを確認し (論文準備中)、化学療法を実施した食道癌患者ではグレリン投与で有意に摂食量が増多することを報告した (Cancer, 2012)。

本研究では、癌医療を強力に底上げすることを目的に、化学療法を実施する進行癌、根治術を実施する早期癌患者を対象に、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も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 1.7 kg 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$ ) 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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。
- 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  $\mu\text{g}/\text{kg}$  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

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

#### 1) 2) について

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 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)

ランダム化比較第 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。

#### 3) 4) について

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±2.4 vs. 31.5±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 Grade 1 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。

### 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%)

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、化療前グレリン濃度が低値であった。

グレリン血中濃度が低値の症例群は、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  $5.1 \pm 2.9$  個 (平均  $\pm$  標準偏差)、グレリン KO マウス群が  $4.7 \pm 3.8$  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し、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

本研究チームはグレリンの発見に引き続いて、摂食亢進、エネルギー蓄積、抗炎症、心機能改善、骨格筋増大などの作用を報告し、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てきた。本研究においても今年度までに 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 QOL 改善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。癌患者にとって、摂食意欲の低下は重大な問題である。グレリン治療は癌患者が喪失した「食を楽しむ喜び」を回復し、癌医療の満足度を向上する創薬研究である。

また、発癌モデルを用いた基礎研究は、腫瘍増大や癌力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

特記事項なし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.
2. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Tokojima M, Yamashita S, Nakazato M: Hepatic portal venous gas in a patient undergoing chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Int Canc Conf J*, 2: 14-16, 2013.
3. 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.
4. Matsumoto N, Nakazato M: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. *Methods Enzymol*, 514: 399-407, 2012.
5. 土持若葉、上野浩晶、中里雅光: グレリンによる神経求心作用. *血管医学*, 14: 17-21, 2013.
6. 米川忠人、中里雅光: 癌悪液質とグレリン. *コンセンサス癌治療*, 12: 46-47, 2013.
7. 郡山晴喜、京樂 格、山下秀一、塩見一剛 松元信弘、中里雅光: 肺小細胞癌に合併し、癌化学療法で改善した傍腫瘍性小脳変性症と Lambert-Eaton 筋無力症候群の同時発症例. *臨床神経学*, 53: 104-108, 2013.
8. 坂元昭裕、松元信弘、中里雅光: グレリンのトランスレーショナルリサーチ. *カレントセラピー*, 30: 21-25, 2012.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
  14. 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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med*. 23: 197-202, 2012.
  19. 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.
  20. 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.
  21. 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.
  22. Takiguchi S, Hiura Y, Miyazaki Y, Takata A, Murakami K, Doki Y. Clinical trial of ghrelin synthesis administration for upper GI surgery. *Methods Enzymol*, 514: 409-431, 2012.
  23. 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.
  24. 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 グレリンの効果. *臨床栄養*, 120: 890-894, 2012.
  25. 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.
26. 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.
  27. 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.
  28. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Tokojima M, Yamashita S, Nakazato M.: Hepatic portal venous gas in a patient undergoing chemotherapy for non-small cell lung cancer. *Int Canc Conf J*, 2: 14-16, 2013.
  29. Matsumoto N, Nakazato M.: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. *Methods Enzymol*, 514: 399-407, 2012.
  30. 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.
  31. 郡山晴喜、京樂 格、山下秀一、塩見一剛 松元信弘、中里雅光: 肺小細胞癌に合併し、癌化学療法で改善した傍腫瘍性小脳変性症と Lambert-Eaton 筋無力症候群の同時発症例. *臨床神経学*, 53: 104-108, 2013.
  32. 坂元昭裕、松元信弘、中里雅光: グレリンのトランスレーショナルリサーチ. *カレントセラピー*, 30: 21-25, 2012.
2. 学会発表
    1. Yanagi S, Imazu Y, Miyoshi K, Tsubouchi H, Matsumoto N, Nakazato M: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *European Respiratory Society VIENNA 2012*, poster, Vienna, Sep. 4, 2012.
    2. Tsubouchi H, Yanagi S, Toshinai K, Mogami S, Yamada C, Iizuka S, Nakazato M: A ghrelin enhancer, rikkunshito, ameliorates anorexia and cachectic symptoms in cachexia model of pulmonary fibrosis. *Digestive Disease Week*, 2012. 5, poster, San Diego, May. 19-22, 2012.
    3. 今津善史, 柳重久, 三好かほり, 坪内拡張, 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に対するグレリンの肺保護作用. 第 52 回日本呼吸器学会学術講演会, ポスター, 神戸, 4 月 21 日, 2012.
    4. 坂元昭裕, 松元信弘, 郡山晴喜, 坪内拡張, 三好かほり, 有村保次, 柳 重久, 佐野ありさ, 床島真紀, 中里雅光: 肺癌化学療法中の血清グレリン値の臨床的意義. 第 109 回日本内科学会総会, ポスター, 京都, 4 月 13 日, 2012.
    5. 十枝内厚次, 矢野裕一郎, 中里雅光: グレリンを用いた高齢者高血圧患者の動脈硬化度予測に関する研究. 第 67 回日本体力医学会大会, 口頭, 岐阜, 9 月 15 日, 2012.
    6. ナズニン ファーナ, 十枝内厚次, 中里

- 雅光：高脂肪食負荷マウスにおけるグレリンの摂食調節作用. 第39回日本神経内分泌学会総会，ポスター，北九州，9月28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.
  8. 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.
  9. 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 - 臨床第1相試験 -. 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.
  10. 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 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 - 過剰炎症反応制御と異化亢進抑制 -. 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.
  11. 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.
  12. 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.
  13. 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.
  14. 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：食道癌周術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.
  15. 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.
  16. 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.
  17. 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.
  18. 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.

19. 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.
20. 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.
21. Yanagi S, Imazu Y, Miyoshi K, Tsubouchi H, Matsumoto N, Nakazato M: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. European Respiratory Society VIENNA 2012, Vienna, Austria, Sep.4, 2012. 9.4, Austria.
22. 坂元昭裕，松元信弘，郡山晴喜，坪内拡張，三好かほり，有村保次，柳 重久，佐野ありさ，床島真紀，中里雅光：肺癌化学療法中の血清グレリン値の臨床的意義．第 109 回日本内科学会総会，ポスター，京都，4 月 13 日，2012.
23. 今津善史，柳 重久，三好かほり，坪内拡張，松元信弘，中里雅光：プレオマイシン急性肺

傷害モデルマウスに対するグレリンの肺保護作用．第 52 回日本呼吸器学会学術講演会，ポスター，神戸，4 月 21 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

