

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、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。前年度までの化学療法を実施する進行肺癌患者の検討でも、QOL 低下が著しい患者で血漿グレリン値が上昇しており、グレリン補充により QOL 低下を抑制することが期待された。

本年度は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、グレリン投与の無作為化二重盲検プラセボコントロール試験を開始した。二重盲検試験であるため、臨床試験が終了し、キーオープンまで結果の評価はできないが、現在のところ試験薬によると思われる有害事象は認められない。平成 25 年度は新たに分担研究施設を 2 施設追加し、臨床試験を完遂する。

A. 研究目的

癌治療は総じて大侵襲で癌患者の全身状態や QOL を損ないやすい。特に抗癌剤治療による食思不振と摂食低下に伴う栄養障害は、直接患者の苦痛や治療継続の大きな障壁となり、予後不良の要因としても知られる。

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おり、グレリンは摂食亢進だけでなく抗炎症など多彩な作用により、化学療法や大侵襲手術に伴う合併症や副作用を軽減することが期待できる。

本研究は、抗癌剤化学療法が治療の中心となる進行期肺癌患者を対象に、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。

B. 研究方法

平成 23 年度までに実施した、進行肺癌患者における化学療法中の血漿グレリンの動態、副作用や QOL との関連の検討結果を受けて、平成 24 年度は、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、グレリン投与の無作為化二重盲検プラセボコントロール試験を開始した。

対象は、化学療法を施行する 80 歳以下の進行非小細胞肺癌患者とした。抗癌剤投与 2 日目から

合成ヒトグレリン 3 μ g/kg(実薬群)または生理食塩水(偽薬群)を1日2回経静脈的に連日6日間投与する。主要評価項目は抗癌剤投与開始から14日間の摂食量とEORTCによるQOLスコアである。副次評価項目として、食欲スコア(VASスケール)、栄養状態、体重を評価する。

(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、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

前年度よりプロトコールを作成し、倫理委員会の審査、CRF作成、院内製剤化体制を整え、UMIN登録を行って臨床試験に着手した。症例集積を開始し、現在1症例への投与が終了している。特に問題となる有害事象は報告されていない。

D. 考察

平成23年度までの検討では、抗癌剤治療を実施する97%の進行肺癌患者で体重減少を来し、QOL低下を認めた。特に血漿アシルグレリン値が抗癌剤投与によって上昇した患者では14日間のQOLが有意に低下しており、代償性の血漿濃度上昇と考えられた。このような患者では、グレリン補充によるQOL低下抑制効果が期待できる。

本臨床試験は二重盲検試験であるため、臨床試験が終了し、キーオープンまで結果の評価はできないが、現在のところ試験薬によると思われる有害事象は認められない。

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した。

臨床試験終了まで結果を解析することはできないが、試験薬によると思われる有害事象は認めず、安全に実施されている。平成25年度は新たに協力施設を2施設追加し、臨床試験を完遂する。

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. 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.
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 ファーハナ、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.
- 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

