

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、進行膵がん患者に対する 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、進行膵がんに対する 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) は治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

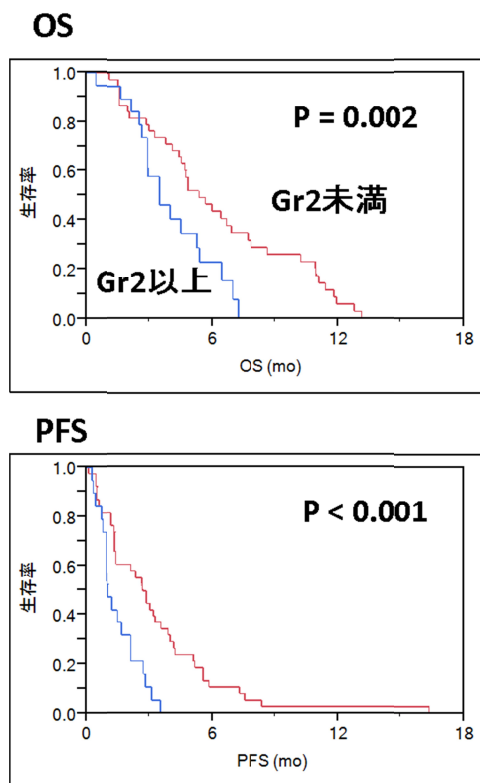
PFS 中央値 : 125 日 (95% 信頼区間 : 92 - 158)

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



#### 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、治療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

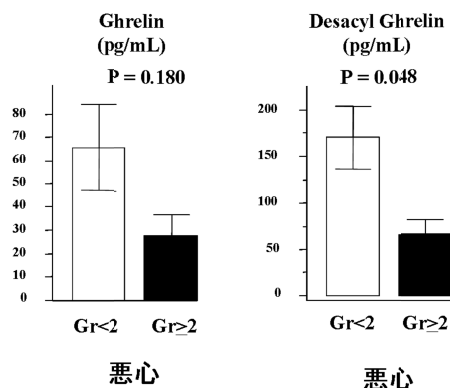
デスアシルグレリン濃度 (範囲)

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、グレル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

1. 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.

2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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