

えられる有害事象は認めなかった。グレリン投与により食事摂取カロリーは有意に増加し、食欲の改善と体重増加を認めた。グレリンは胃切除術後の長期経過症例においても、食欲を改善し、食事摂取量を増加させ、体重上昇をもたらすことが示唆された。

②-1) 20例の食道癌化学療法患者全例で食事摂取量、食欲、QOLスコアが化学療法施行前に比べ低下した。また、化学療法3日目、8日目においてグレリン値が有意に低下した。化学療法の副作用である食欲・食事摂取量はグレリン値に相関した。食道癌化学療法施行患者において、食事摂取量低下はグレリン値が重要な役割を果たしており、食事摂取量低下はQOL低下につながることを示唆された。(Int J Clin Oncol 2012)

②-2) グレリン群とプラセボ群で患者背景因子に明らかな差を認めず、全例においてグレリンを投与することが可能であった。投与に起因する有害事象は認めなかった。グレリン群で食事摂取量、食欲が改善した。化学療法による有害事象のうち食欲不振と嘔気が、グレリン群で有意に改善を認めた。また、化学療法後のQOLスコアはプラセボ群に比べグレリン群で良好であった。食道癌化学療法施行患者において、グレリン投与は嘔気や食欲不振を改善させ、食事摂取量を増やしQOLの改善につながることを示唆された。食道癌化学療法施行患者において、グレリン投与は副作用軽減に有用であることが示唆された。(Cancer 2012)

③-1) 20例の食道癌全摘胃管再建術患者にグレリン投与を行った。投与に起因すると考えられる合併症は認めなかった。当科におけるこれまでの食道癌術後患者と比べると、グレリンを投与することで、術後のCRP上昇が抑制され、術後のSIRS期間が短縮した。食道癌全摘胃管再建術患者において、グレリンは術後安全に投与可能であり、また、術後の炎症抑制に関与する可能性が示唆され

た。

③-2) グレリン群とプラセボ群で、術前術中の患者背景因子に明らかな差を認めなかった。全例においてグレリンを投与することが可能で、投与に起因すると考えられる合併症は認めなかった。在院死症例は認めず、再手術施行症例も認めなかった。術後経過としては、介入が必要な合併症ではグレリン群で術後肺炎が有意に少なく、術後のSIRS期間は 3.0 ± 2.9 日 vs. 6.7 ± 6.1 日 ($p=0.0062$)であった。また、術後のCRP推移やIL-6の上昇はグレリン群で有意に抑制されていた。また、グレリン群において、術後のトランスサイレチン、トランスフェリン、レチノール結合蛋白の低下が有意に抑制されていた。食道癌術後早期患者にグレリンは安全に投与でき、術後の炎症抑制効果、異化抑制効果を認めることが示唆された。

E. 結論

グレリンは術後長期経過後患者、食道癌化学療法患者、食道切除術患者のいずれにおいても安全に投与可能であった。また、グレリンは食欲増進作用のみならず、化学療法の副作用軽減作用や術後の抗炎症作用、異化抑制作用を有することを認めた。グレリンは消化器癌治療における治療ターゲットとして有効なホルモンであり、グレリンによる消化器癌支持療法は、癌治療における患者の苦痛を軽減し、QOLを向上させ、治療の認容性を向上させるものである。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takiguchi S, Takata A, Murakami K, Miyazaki Y, Yanagimoto Y, Kurokawa Y, Takahashi T, Mori

- M, Doki Y. Clinical application of ghrelin administration for gastric cancer patients undergoing gastrectomy. *Gastric Cancer*, 17: 200-205, 2014.
2. Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, Doki Y. Preservation of the celiac branch of the vagus nerve during laparoscopy-assisted distal gastrectomy: impact on postprandial changes in ghrelin secretion. *World J Surg*, 37: 2172-2179, 2013.
 3. Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, Doki Y. Effect of rikkunshito, a Japanese herbal medicine on gastrointestinal symptoms and ghrelin levels in gastric cancer patients after gastrectomy. *Gastric Cancer*, 16: 167-174, 2013.
 4. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Miyazaki Y, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, 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.
 5. Miyazaki Y, Takiguchi S, Seki Y, Kasama K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Mori M, Doki Y. Clinical significance of ghrelin expression in the gastric mucosa of morbidly obese patients. *World J Surg*, 37: 2883-2890, 2013.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Fujiwara Y, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled

- phase II study. *Gastroenterology*, 138: 1312-1320, 2010.
14. Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Adachi S, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, Kangawa K, Doki Y. Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction. *Surgery*, 148: 31-38, 2010.
2. 学会発表
1. 土岐祐一郎: 消化管癌化学療法における新しい試みー栄養学的サポートとグレリンについてー. 第51回日本癌治療学会学術集会, セミナー, 京都, 10月24日, 2013年
 2. Takiguchi S, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Impact of synthesis ghrelin administration for patients with sever body weight reduction more than one year after gastrectomy: Phase II clinical trial. 10th International gastric cancer congress, poster, Verona, Italy, June 19, 2013.
 3. 宮崎安弘、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、宮田博志、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎: スキルス胃癌患者におけるグレリン濃度の検討. 第85回日本胃癌学会総会, ポスター, 大阪, 2月27日, 2013.
 4. 宮崎安弘、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、宮田博志、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎: 腹腔鏡下袖状切除術における臨床効果とグレリンホルモンの関係. 第113回日本外科学会定期学術集会, ポスター, 福岡, 4月14日, 2013.
 5. 宮崎安弘、瀧口修司、関洋介、笠間和典、黒川幸典、山崎誠、宮田博志、中島清一、森正樹、土岐祐一郎: グレリン投与を行った食道癌術前化学療法症例における長期予後の検討. 第68回日本消化器外科学会総会, ミニオーラル, 宮崎, 7月17日, 2013.
 6. 村上剛平、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: 病的肥満症患者における胃内グレリン発現状況の臨床的意義. 第31回日本肥満治療学会学術集会, 口演, 東京, 6月28日, 2013.
 7. 柳本喜智、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: 食道切除術後体重減少患者に対するグレリン投与の臨床試験. 第50回日本外科代謝栄養学会, 口演, 東京, 7月4日, 2013.
 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.
 9. 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.
 10. 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.
 11. 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.
12. 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.
 13. 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.
 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 山本和義, 瀧口修司, 宮田博志, 日浦祐一郎, 山崎 誠, 中島清一, 藤原義之, 森 正樹, 土岐祐一郎: 食道切除胃管再建術後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. 第69回日本癌学会学術総会, 一般ポスター, 大阪, 9月22日, 2010.
 20. 足立真一, 瀧口修司, 山崎誠, 宮田博志, 中島清一, 藤原義之, 森正樹, 土岐祐一郎: 胃切除術後長期経過した体重減少患者に対するグレリン投与の臨床効果に関する臨床試験. 第110回日本外科学会定期学術集会, 一般口演, 名古屋, 4月8日, 2010.
 21. 瀧口修司, 山本和義, 黒川幸典, 山崎 誠, 宮田博志, 中島清一, 藤原義之, 森 正樹, 土岐祐一郎: 上部消化管術後患者におけるグレリン投与における臨床効果の検討. 第42回胃病態機能研究会, シンポジウム, 札幌, 8月6日, 2010.
 22. Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, Doki Y. The serial change of plasma ghrelin concentration after esophagectomy in early perioperative period and the duration of systemic inflammatory response syndrome. 12th World

Congress of the International Society for
Diseases of the Esophagus. ポスター, 鹿児島、9月2日、2010.

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、腸管発がんモデル（大腸炎発がんモデルおよび Apc 遺伝子変異発がんモデル）マウスを用いて、グレリン遺伝子欠損の影響と、グレリン投与の影響を検証した。グレリン遺伝子欠損はマウスの大腸炎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腫瘍が形成される傾向を認めた。これに対し、グレリンを投与した場合は形成腫瘍数が顕著に減少し、これはグレリンによる抗炎症効果によるものである可能性が示唆された。一方、Apc 遺伝子変異発がんモデルでは、グレリン遺伝子欠損とグレリン投与いずれも、腫瘍形成に対して有意な影響を示さなかった。なお、これらのモデルでは転移巣形成は認められず、グレリンの転移への影響は検証できなかった。

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

大腸炎発がんマウスモデルおよび Apc 変異マウス腸管発がんモデルマウスを用い、グレリン遺伝子欠損およびグレリン投与の影響を検証した。

大腸炎発がんモデルにおいては、生後 8 週のマウス（オス）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、大腸炎を誘発し、大腸発癌モデルとした。

グレリン遺伝子欠損 (KO) の影響は、グレリン KO マウス及び野生型マウスを用いて比較した。グレリン投与の影響は、共に野生型マウスを用いて、生理食塩水群とグレリン投与群に分け、グレリン投与群は生理食塩水に溶解したグレリンを、DSS 投与時に腹腔内投与 (3 nmoles/day) した。AOM 投与後 12 週間の時点でマウスを安楽死させ、解剖後、腸管に形成された腫瘍の数を計測し、組織サンプルを採取して解析を行った。

Apc 変異モデルは、ApcMin/+を用いた。15 週齢で安楽死させることとし、グレリン投与群は 11 週齢より生理食塩水に溶解したグレリンを腹腔内投与 (3 nmoles/day) した。コントロール群は生

理食塩水を腹腔内投与した。また、グレリン遺伝子欠損の影響は、グレリン KO マウスと ApcMin/+ マウスを交配することでグレリン KO/ApcMin/+ マウスを作成し、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(承認番号 2010-544-4)。また、遺伝子組み換え実験においても学内委員会の認可を受けたうえで行った(承認番号 253)。

C. 研究結果

グレリン KO マウス (n=11) 及び野生型マウス (n=10) に大腸炎発がんモデルを作成し比較したところ、大腸に形成された腫瘍数は野生型マウス群が平均 5.1 個、グレリン KO マウス群が平均 4.7 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り、野生型マウスは KO マウスと比較して、計 2mm 以下の小さな腫瘍が有意に多かった。なお、両群ともに転移巣の形成は見られなかった。グレリン受容体 mRNA については、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。

次に、野生型マウスを用いて、大腸炎発がんモデルにおけるグレリン投与の意義について検討した。投与群 (n=11) と非投与群 (n=9) の比較では、投与群と非投与群において形成された大腸腫瘍(組織学的には腺癌)の数はそれぞれ 3.1 個と 0.2 個であり、グレリン投与群では腫瘍形成が顕著に抑制されていることが明らかとなった。両群においてグレリン受容体 mRNA の発現には差は見られなかったが、DSS 投与後にみられる炎症性サイトカイン (TNF α 、IL-1 β) の発現は、特に近位大腸において、グレリン投与群で低い傾向が認め

られた。なお、両群ともに転移巣の形成は見られなかった。

Apc 変異マウスを用いた実験では、グレリン投与あるいはグレリン遺伝子欠損によって腫瘍形成数の有意な相違は観察されなかった。

D. 考察

大腸炎発がんマウスモデルにおいて、グレリン投与は有意に発癌を抑制した。一方で、Apc 変異モデルにおいてはグレリン投与が腫瘍形成に対して影響を示さなかったことから、マウス大腸大腸炎発がんモデルにみられたグレリン投与による発がん抑制は、グレリンが有する抗炎症作用に起因していると考えられた。

一方で、グレリン遺伝子の欠損は、大腸炎発がんモデルおよび Apc 変異モデルいずれにおいても、腫瘍形成に対して有意な影響を及ぼさなかった。これらのことは、先天的なグレリン欠損に対して、生体が何らかの代償的反應ないしは適応を行っている可能性を示唆しているかもしれない。

E. 結論

マウス大腸炎発がんモデル (AOM/DSS 2-step carcinogenesis model)において、グレリン投与は発癌頻度を顕著に抑制する。また、マウス Apc 変異モデルにおいては、グレリン投与やグレリン遺伝子の有無は腫瘍形成に対して影響を示さなかった。以上の結果は、生体内に高発がん環境を有する患者に対するグレリン投与が、新たな発がんを誘導する可能性は低いことを示している。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

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

1. Kataoka H, Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T, Matsumoto N, Nakazato M. Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal carcinogenesis in mice. The 105th Annual Meeting of the American Association of Cancer Research, poster, San Diego, April 5-9, 2014
2. 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.

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

肺癌患者の QOL に対するグレリンの臨床効果の評価

研究分担者 清水 英治

鳥取大学医学部 統合内科医学講座分子制御内科学分野 教授

研究要旨

肺癌患者の QOL に対するグレリンの臨床効果の評価に向けて、本臨床試験に 11 例の進行非小細胞肺癌患者をエントリーした。計 7 名にグレリンが投与されたが、被験者の安全性に問題はなく、今後臨床応用が期待される。

A. 研究目的

肺癌は、わが国の癌死亡の第一位であり、年間8万人以上の新規患者が存在する。癌の予防医学や治療技術は確実に進歩しているが、抗癌剤による食欲喪失や全身倦怠、末梢神経障害、術後の栄養障害や体重減少など、癌医療に伴う患者の苦痛は甚大で、治療からの脱落も稀ではない。癌患者の治療継続とQOLと改善を図る治療法の開発は、対がん10ヶ年総合戦略の重点項目のひとつでもあり、肺癌患者が増加していることから喫緊の課題である。グレリンは1999年、児島、寒川らにより発見された強力な成長ホルモン分泌促進ペプチドである。グレリンは胃組織から単離されたが、その後の研究で血漿中にも存在すること、特異的受容体が、視床下部、下垂体のみでなく、末梢組織にも存在することが分かってきた。グレリンの生理活性として(1)下垂体からの成長ホルモン分泌の促進、(2)交感神経抑制、(3)血管拡張・心拍出量増加、(4)摂食促進、(5)エネルギー代謝の調節、(6)抗炎症などが知られており、本ペプチドは幅広くエネルギー代謝系に関与することが明らかとなっている。

主任研究者らはこれまでに、カヘキシアのある慢性呼吸器疾患患者へのグレリンの静脈投与によ

り、食欲や栄養状態、運動耐容能が改善し QOL が向上することを実証してきた。また、癌モデル動物へのグレリン投与の成績から、グレリンが癌自体あるいは癌治療による食欲低下やカヘキシア、全身倦怠、薬剤性末梢神経障害を改善することが示唆されている。これまでの臨床研究の結果から、癌治療を受ける肺癌患者へのグレリン投与が QOL の改善に有効であることが予測されるが、いまだ臨床試験による評価がない。本研究においては、抗癌剤治療を受ける進行肺癌患者を対象に、グレリンの有効性を無作為化二重盲検比較試験で検証し、またグレリンの安全性の再確認も同時に行い、グレリン投与による新規治療法開発を目的とした。

B. 研究方法

本研究は宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野を主任研究者とした多施設共同研究である。

肺癌患者の QOL に対するグレリンの臨床効果の評価を目的とし、以下のような方法で無作為化二重盲検比較試験を展開した。

1) 初回抗癌剤治療を受ける 80 歳以下の進行肺癌

患者を対象とした。対象患者をランダムに2群に分け、それぞれ各群に合成ヒトグレリン 3 μ g/kg と生理食塩水（プラセボ）の投与を行った。薬剤は1日2回（朝夕食前）、生食で溶解して総量20mLとし、シリンジポンプを用いて経静脈的に30分間で投与した。これを抗癌剤投与翌日より6日間継続して行ったあとに効果を検討した。抗癌剤治療が中止になった場合は、その時点で薬剤投与も中止した。

2) 主要アウトカムを、QOLスコア（EORTC）および食事摂取量とし、副次アウトカムを①食欲スコア（VAS scale）②体重（早朝空腹時）③栄養状態（血清蛋白、アルブミン、コレステロール、糖、炎症性サイトカイン、交感神経活性マーカー）④背景因子の測定（抗癌剤の副作用発現や治療効果）とした。

（倫理面への配慮）

本研究は当院の倫理審査委員会の審査と承認を得て実施した。（承認番号：2174）

C. 研究結果、D. 考察、E. 結論

当院からは11例の患者をエントリーした。男性：7例、女性：4例、年齢中央値：64歳(50-76)、PS0:8例、PS1:3例、腺癌：8例、神経内分泌大細胞癌2例、扁平上皮癌：1例であった。併用した化学療法レジメンの内訳は、シスプラチン併用レジメン：4例（シスプラチン+ペメトレキセド：3例、シスプラチン+イリノテカン：1例）、カルボプラチン併用レジメン：7例（カルボプラチン+ペメトレキセド+ベバシズマブ：2例、カルボプラチン+ペメトレキセド：2例、カルボプラチン+パクリタキセル：2例、カルボプラチン+エトポシド：1例）であった。

グレリンは計7名に投与され、プラセボは計4

名に投与された。グレリン投与群の平均年齢は65歳、プラセボ群の平均年齢は64.5歳であり差は認めなかった。また登録時のBMIについても両群に差は認めなかった。

本研究は3施設による多施設研究であるが、主要アウトカムである食事摂取量を当院での登録患者に限定して解析を行った。投与前の摂取カロリーはグレリン群で平均1646kcal、プラセボ群で平均1698kcalであり有意差は認めなかった。また投与後14日間の平均摂取カロリーはそれぞれ1443kcal、1642kcalでありこれも有意差は認めなかった。グレリン投与期間のday2からday7の6日間に限定して摂取カロリーを比較しても、有意差は認められなかった。副次アウトカムである体重、握力、栄養状態の指標となるアルブミン等についても両群の投与前後で比較したが有意差を認めたものは無かった。しかしながら、グレリン群において短期間で体重増加を認め、食欲が亢進した症例も認められ、グレリンの治療効果が推察された。重篤な有害事象は1例も認めず、高い安全性が再確認された。

今後はグレリンの最適な投与方法を検証する更なる臨床研究実施が期待される。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
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

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）
分担研究報告書

肺癌患者のQOLに対するグレリンの臨床効果の評価

研究分担者 迎 寛
産業医科大学医学部 呼吸器内科学 教授

研究要旨

肺癌は、わが国の癌死亡の第一位であり、年間8万人以上の新規患者が存在する。抗癌化学療法は確実に進歩しているものの、抗癌剤による食欲喪失や全身倦怠などのQOL低下も大きな課題である。グレリンの食欲や栄養状態改善効果が肺癌患者における治療継続やQOL改善に寄与するのではないかと考え、今回、進行肺癌患者に対する抗癌化学療法の支持療法としてのグレリンの有効性を検証することとした。研究は多施設共同プラセボコントロール二重盲検比較試験としてデザインし倫理審査の承認を得て実施した。本学では9名の研究対象者に文書による同意を得て試験薬を投与し、治療経過中の摂食量などを評価した。有効性の検討は現時点ではキーオープンを控え未実施である。なお、1名に試験薬との因果関係が否定できない皮疹の出現があったがその他に重篤な有害事象を認めることもなかった。

A. 研究目的

グレリンは1999年、児島、寒川らにより発見された強力な成長ホルモン分泌促進ペプチドである。これまでに、われわれは主任研究者らとともにカヘキシアのある慢性呼吸器疾患患者へのグレリンの静脈投与により、食欲や栄養状態、運動耐容能が改善しQOLが向上することを実証してきた。これまでの臨床研究の結果から、癌治療を受ける肺癌患者へのグレリン投与がQOLの改善に有効であることが予測されるが、いまだ臨床試験による評価がない。本研究では、グレリン投与が有効であるか否かを科学的に検討し、その結果をもとに新たな検証的デザインを作成し、質の高い

エビデンスを構築したいと考えている。抗癌剤治療を受ける進行肺癌患者を対象に、グレリンの有効性を無作為化二重盲検比較試験で検証することを目的とした。またグレリンの安全性の再確認を行い、グレリン投与による新しい治療法の開発を計る。

B. 研究方法

本研究は宮崎大学医学部内科学講座神経呼吸内分泌代謝学分野を研究代表者とした多施設共同研究である。

対象は80歳以下で初めて抗癌剤治療を受ける進行肺癌患者である。無作為化二重盲検プラセボ

コントロール試験として実施する。対象をランダムに2群に分け、抗癌剤投与2日目からヒト合成グレリン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。試験薬は1日2回（朝夕食前）、生理食塩水で溶解して総量20mLとし、シリンジポンプを用いて経静脈的に30分間で投与する。これを6日間継続して行ったあとに効果を検討する。

評価項目（エンドポイント）は以下の通りである。

- ①主要評価項目：摂食量、QOLスコア、
- ②副次的評価項目：1、食欲スコア（VAS scale）、2、体重（早朝空腹時）、3、栄養状態（血清蛋白、アルブミン、コレステロール、糖、炎症性サイトカイン、交感神経活性マーカー）。以上を投与4日前から、最終投与の8日後まで、合計18日間にわたって評価する。

（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、各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、および D. 考察

本学においては、平成24年度から本試験実施にむけて主任研究者とともに研究計画を作成し、本学の倫理審査などの承認を受け、平成25年8月から患者登録を開始した。当施設では、合計で9名の文書で同意を得た研究対象者に本試験を実施した。うちプラセボ薬を投与された1名において皮疹を認め、抗癌剤治療に伴うものと考えられた。皮疹はステロイド内服を要したが速やかに軽快し、重篤なものではなかった。他の研究対象者において

は特に問題となるような事象もなく、グレリンの認容性は高いものと考えられた。

E. 結論

進行肺癌患者に対するグレリンの臨床効果の検討を行うために無作為二重盲検プラセボコントロール試験を計画立案し倫理委員会の承認のもと実施した。本学では合計9例の研究対象者の協力を得て試験薬の投与と治療経過の評価を行った。臨床試験は安全に実施することができた。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

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

肝胆膵手術におけるグレリン研究

研究分担者 七島 篤志

長崎大学大学院 医歯薬学総合研究科 腫瘍外科 准教授

研究要旨

平成 24 年度から本研究班に参加し肝胆膵領域でのグレリン研究を開始し、本研究における 4 つのテーマ 1) 肝胆膵手術（肝・膵切除）における術後グレリン濃度変化の解析。2) 肝胆膵手術後のグレリン投与による摂食、栄養状態の変化、および同手術後に長期間栄養状態の低下した症例でのグレリン投与による病態改善の解析。3) 動物実験における膵切除後の膵液漏モデルにおけるグレリン投与の影響の解析。4) 物実験における胆膵癌担癌状態でのグレリンの腫瘍増殖に関する解析を継続した。

A. 研究目的

平成 24 年度から本研究班に参加し肝胆膵領域でのグレリン研究を開始した。肝胆膵外科手術は高度な外科的侵襲により栄養状態が高度に低下し患者 QOL は著しく悪化する場合がある。肝胆膵術前後の血中グレリン濃度とその他の臨床データとの相関を解析することと、グレリン投与による周術期の病態および QOL 改善を本研究の目的とした。また基礎動物実験ではグレリンの有害効果としての膵切除後の膵液漏ならびに担癌状態に与える影響を検討対象とした。

B. 研究方法

本研究における 4 つのテーマ 1) 肝胆膵手術（肝・膵切除）における術後グレリン濃度変化の解析。2) 肝胆膵手術後のグレリン投与による摂食、栄養状態の変化、および同手術後に長期間栄養状態の低下した症例でのグレリン投与による病態改善の解析。3) 動物実験における膵切除後の膵液漏モデルにおけるグレリン投与の影響の

解析。4) 動物実験における胆膵癌担癌状態でのグレリンの腫瘍増殖に関する解析。

（倫理面への配慮）

長崎大学病院倫理委員会承認の下患者説明同意を取得し、動物実験は長崎大学医学部動物センターの倫理委員会の承認の下研究を行った。

C. 研究結果

1) 肝胆膵手術後のグレリン濃度測定を 32 症例（肝切除 11 例、膵切除 21 例）に施行。活性型アシルグレリン（以下 AG）は 8.8 ± 9.7 fmol/ml、不活性型デスアシルグレリン（以下 DG）は 32 ± 19.1 fmol/ml、AG と DG 比は 0.01 ± 0.024 であった。男女差や年齢との相関はなかった。肝切除症例では術前に AG が有意に高値であった ($p < 0.01$)。疾患別には肝癌で AG が高い傾向にあった。基礎代謝では呼吸商（栄養素燃焼率）と関する傾向があった ($p = 0.08$)。年齢、BMI、熱量解析や体組成指数、食欲・

QOL スコアとは相関がなかった。血液検査ではヘモグロビンやアルブミン値と AG や DG は有意な負の相関があった ($p < 0.05$)。術後 1 日目に AG、DG、AG/DG は有意に低下し ($p < 0.05$)、3 日目には回復していた。術後の変化に性別、切除の違いは関連しなかった。

- 2) 投与グレリン粉末は院内で点滴静注用に液状バイアル化し、術後 9 例にグレリン投与を行った (肝切除 2、膵切除 7)。対照は非投与 6 例 (肝切除 2、膵切除 4)。グレリン投与群では術後 10 日目以降の安静時エネルギー消費量が減少した ($p < 0.05$)。グレリン投与で血中グレリン濃度、レプチン濃度変化に差はなかった。有意差はないがグレリン投与はやや摂取カロリー量が高い傾向があった。術後の炎症所見、肝・膵・腎・代謝機能に差はなかった。腸管蠕動亢進を 3 例に認めたが重篤な副作用はなかった。術式別に上記結果に差はなかった。膵切除後長期栄養状態不良例 1 例では一時的に症状や筋力改善を認めたが、1 年経過した現在変化はなかった。
- 3) ラット膵尾側切除による膵液漏モデルでは 3ug/kg および 30ug/kg の投与濃度いずれも術後 1、3 日目で体重、腹水量、腹水中アミラーゼ濃度に差はなく有害効果はなかったが、1 日目の腹水中リパーゼ分泌がグレリン投与群で抑制される傾向にあった。
- 4) 膵癌細胞 MIA-PaCa2 皮下移植マウスで、グレリン投与による体重、腫瘍重量を投与後 8 日目に測定し、担癌状態に与える影響を検討した。グレリン投与の有無に関わらず体重変化に差はなかった。グレリン非投与に比べ、投与群で腫瘍重量の増加が抑制される傾向にあった。

D. 考察

グレリンは胃のみならず消化管分泌に影響を

及ぼす可能性があることから膵切除後の膵液漏を助長させる懸念があったが、動物実験ではそのような効果はなく逆に膵酵素リパーゼを減少させる傾向があった。担癌状態で癌増殖に影響する懸念されるが、動物実験では予想と異なり癌増殖を抑制する効果が得られた。すでに他の消化管領域でのグレリン投与による栄養状態改善が報告されており、肝膵切除での接触改善を期待したが、摂取カロリー量の増加する傾向は示されたが顕著な結果は得られなかった。

E. 結論

研究期間全体を通じた成果としては、侵襲の大きな担癌患者における肝膵切除ではグレリン投与による切除臓器機能や合併症に影響はなかった。胆膵癌への増殖効果も認められず、周術期 QOL や栄養状態改善に有用な可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
 1. 七島篤志: 肝胆膵術後における血中グレリン動態と合成グレリン投与による QOL 改善. 第 38 回日本外科系連合学会学術集会, シンポジウム, 東京, 6 月 6 日, 2013.

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

膵癌患者におけるグレリンによる QOL 改善療法の開発研究

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

食欲不振などの消化器症状を伴う悪液質を高頻度に認める進行膵癌患者では、高い抗腫瘍効果と強い消化器毒性が特徴であるフルオロウラシル・オキサリプラチン・イリノテカン併用レジメンが標準的全身化学療法となりつつある。摂食ホルモンであり消化管粘膜保護作用を有するグレリンの補充療法は、進行膵癌患者の消化器症状や全身化学療法による消化器毒性を軽減し、患者の QOL および治療成績を向上させる可能性がある。グレリン補充療法の開発には、「消化器毒性と治療成績」が関連し、「消化器症状や消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカー」によるグレリン補充療法が有効な患者集団を選別しうる可能性を示す必要がある。また、グレリン作用による腫瘍組織への影響を推測するため「膵癌組織のグレリン受容体発現」解析が必要と考えられる。進行膵癌患者を対象とした後ろ向き調査により、フルオロウラシル系経口抗癌剤では、高度な消化器毒性は抗癌剤の用量強度低下と予後不良に関連していた。生体内でのグレリン作用の指標の一つであり、癌性悪液質や消化器症状と関連するとされる活性グレリン比[AG 比]（アシルグレリン血中濃度[AG] / AG + デスアシルグレリン血中濃度[DG]）の臨床的意義について進行膵癌患者を対象として前向きに調査すると、体内でのグレリン作用低下を示す AG 比低値は、消化器症状および全身化学療法中の消化器毒性と関連していた。また、膵癌肝転移組織ではグレリン受容体 mRNA の発現は極めて低く、腫瘍組織に対するグレリン作用の影響は限定的である可能性が高い。以上より、AG 比低値で、フルオロウラシル系抗癌剤を含むレジメンを施行する進行膵癌患者では、グレリン補充療法は有効である可能性があると考えられた。

A. 研究目的

進行膵癌に対する全身化学療法は、最近になりフルオロウラシル・オキサリプラチン・イリノテカンの 3 剤併用レジメンである FOLFIRINOX が

標準的治療として加わった。従来のレジメンと比べ、FOLFIRINOX は高い抗腫瘍効果が期待できるが、食欲不振や悪心などの消化器毒性が重篤化する。進行膵癌患者では、食欲不振などの消化器症

状を伴う悪液質を高頻度に認めるため、抗癌剤による強い消化器毒性の上乗せは、患者の QOL 低下や、抗癌剤の休薬・減量による用量強度低下に繋がる可能性が高い。このような状況に陥った患者の治療成績は低下すると予想されるため、消化器症状や抗癌剤による消化器毒性に対する治療開発は必要と考えられる。

グレリンは胃から分泌される摂食ホルモンであり、摂食の必要性が高まると血中濃度は上昇する。胃切除後患者の食欲不振はグレリン血中濃度の低下が原因の一つとされ、グレリン補充療法により食欲不振が改善する。また、グレリンには消化管粘膜保護作用があり、抗癌剤による粘膜障害の軽減に有用であることが実験的に報告されている。よって、グレリン補充療法は、進行膵癌患者における消化器症状や、抗癌剤による消化器毒性を軽減する可能性がある。

進行膵癌を対象としたグレリン補充療法を効率よく開発するためには、グレリン作用により有用な臨床効果が見込める患者集団の特定が重要と考えられる。具体的には、生体内のグレリン作用が低下して消化器症状が高度な患者集団の選定に有用なグレリン関連バイオマーカーが必要である。そのようなバイオマーカーの候補は、生体内のグレリン作用の指標である、活性化グレリン血中濃度[アシルグレリン: AG]、不活性化グレリン血中濃度[デスアシルグレリン: DG]、癌性悪液質や消化器症状と関連するとされる活性グレリン比 [AG 比] ($AG / AG + DG$) が挙げられる。これらのグレリン関連バイオマーカーにより、グレリン作用による臨床的有用性が期待できる患者集団の特定が可能であれば、グレリン補充療法への展望が開くと考えられる。しかし、現時点で進行膵癌患者を対象としたグレリン関連バイオマーカーの臨床的意義について詳細な報告はなく、検討が必要である。

グレリン作用による腫瘍増大への懸念は、癌患者を対象としたグレリン補充療法を計画する際に重大な問題となる。膵癌細胞株の中には、グレリン作用により細胞増殖が促進する細胞株の存在が報告されている。グレリンは、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 と結合して細胞内へシグナルを伝える。腫瘍組織において成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a がほとんど発現していなければ、腫瘍組織へのグレリン作用を懸念する必要性が低下する。膵癌組織における成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の発現解析は、グレリン補充療法を開発する上で重要な情報を提供すると考えられる。

本研究は、上述の背景を踏まえ、以下の研究目標に到達することを目的として計画された：

- ① 消化器毒性が用量強度の低下と予後不良に関わる抗癌剤が存在することを示す：「消化器毒性と治療成績」の研究
- ② 消化器症状や抗癌剤による消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカーの選定：「消化器症状や消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカー」の研究
- ③ 膵癌組織における成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の発現解析：「膵癌組織のグレリン受容体発現」の研究

B. 研究方法

① 「消化器毒性と治療成績」

臨床病理学的に膵癌と診断され、ゲムシタピン耐性進行膵がんの 2 次治療として、フルオロウラシル系経口抗癌剤である S-1 単剤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 服薬量の経過が後ろ向きに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) 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 「消化器症状や消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカー」

国立がん研究センター東病院において、膵癌肝転移と診断され全身化学療法が予定された患者のうち、文書にて研究に同意した被験者を対象とした。

全身化学療法前、1ヶ月後に、AG、DG、AG比、体組成、自記式質問票による症状スコアを測定した。治療有効性に関わる臨床データは3ヶ月毎に前向きに調査して記録した。全身化学療法中の有害事象は、CTCAE で評価した。

食欲不振は、症状無し：0～最も強い：10までの11段階でスコア化され、食欲不振スコアが全体中央値よりも小さい患者は「食欲不振なし」とし、「食欲不振なし」群と「食欲不振」群との間でAG、DG、AG比を比較検討して食欲不振と関連するグレリン関連バイオマーカーを特定した。そして、全身化学療法前と1ヶ月後の間でのグレリン関連バイオマーカーの変動と消化器毒性などの有害事象との関連を検討した。

③ 「膵癌組織のグレリン受容体発現」

国立がん研究センター東病院において、膵癌肝転移と確定診断され全身化学療法が予定された患者のうち、文書にて研究に同意した被験者を対象とした。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、グレリン受容体である成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の mRNA 発現を検討した。

(倫理面への配慮)

研究①、②、③は、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. 研究結果

① 「消化器毒性と治療成績」

①-1 患者背景

解析対象患者は、57名であった。

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%)

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)。

①-3 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) | |

①-4 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)

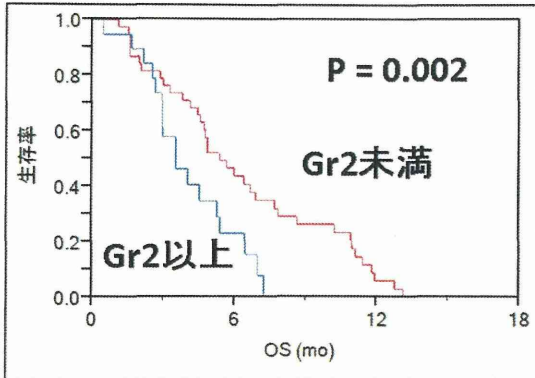
食欲不振 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) $p=0.32$

悪心 Gr ≥ 2 (296 日) vs. Gr < 2 群 (246 日) $p=0.32$

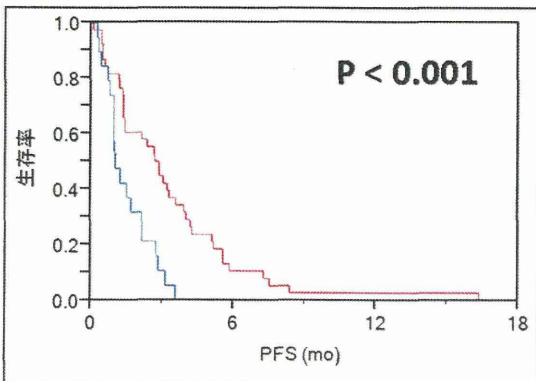
食欲不振 (図 2) や悪心が Gr2 以上であった症例群は、OS および PFS が不良であった。

図2. 悪心と治療成績

OS



PFS



②「消化器症状や消化器毒性と関連するグレリン関連バイオマーカー」

②-1 患者背景

平成25年12月までに登録した84名の被験者の中から、膵癌肝転移と病理学的に確定診断されグレリン血中濃度が測定できた72名を評価した。治療法別の割合は、ゲムシタビン単剤療法 (GEM) 26.8%、GEM+タルセバ併用療法39.4%、他の抗癌剤レジメン 18.3%、best supportive care 15.5%であった。

②-2 グレリン血中濃度と消化器症状

治療前グレリン血中濃度は、AG 中央値 : 31.5 pg/ml、DG 中央値 : 148.8 pg/ml、AG 比 : 0.17 であった。食欲不振スコアの治療前中央値は3であり、「食欲不振」群に特徴的に治療前グレリン指

標はAG比低値 ($P < 0.01$) およびAG低値 ($P = 0.04$) であった (表1)。

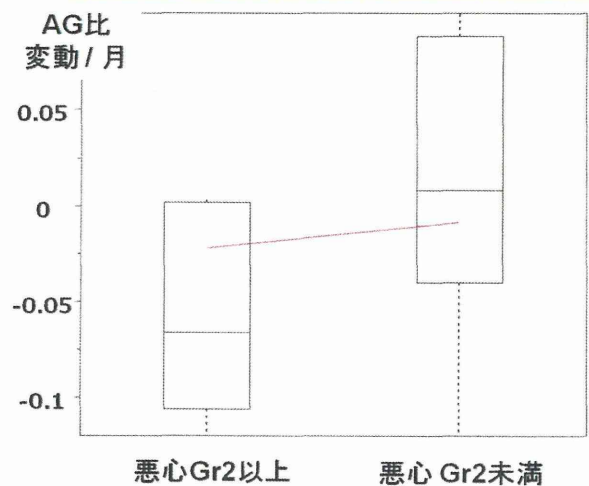
表1. 食欲不振スコア別にみたグレリン指標

| Factor | 食欲不振スコア | | P (wilcoxon) | |
|-------------|-------------------------|-----------------------|-----------------------|--------|
| | 3未満 | 3以上 | | |
| AG (pg/mL) | Median (25%/75%tile) | 42.7 (17.6/83.5) | 23.9 (0.0/44.0) | 0.04 |
| DAG (pg/mL) | Median (25%/75%tile) | 152.9 (60.4/262.6) | 135.5 (62.1/389.7) | 0.95 |
| AG比 | Median (25%/75%tile) | 0.24 (0.15/0.32) | 0.11 (0.00/0.20) | < 0.01 |

②-3 グレリン血中濃度の変動と消化器毒性

全身化学療法を行った61名の消化器毒性とグレリン指標との関連では、悪心 Grade 2以上の患者集団では Grade 2未満と比較して、治療開始から1ヶ月間のAG比が減少する傾向であった ($P = 0.08$) (図1)。

図1. 消化器毒性(悪心)とAG比の変動



③「膵癌組織のグレリン受容体発現」

③-1 患者背景

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、成長ホルモン分泌促進因子受容体 1a の発現解析が可能であった27例を解析した。

③-2 リアルタイムRT-PCRによるmRNA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。

D. 考察

進行膵がん 2 次化学療法での S-1 療法では、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。S-1 を含むフルオロウラシル系レジメンを施行する進行膵癌患者では、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。

AG 比は、化療前および化療中の食欲不振や消化器毒性のよい指標であり、AG 比が低下している患者集団はグレリン補充療法のよい適応であると考えられた。今後、進行膵癌に対する全身化学療法は、平成 25 年 12 月に保険承認された、消化器毒性の強い 3 剤併用レジメンである FOLFIRINOX に移行する。グレリンの臨床的意義を前向きに確認する本コホートは平成 26 年 8 月まで登録を継続する。従って、AG 比は FOLFIRINOX の消化器毒性を予測するバイオマーカーとなる可能性について検討することが可能である。班研究は終了するが、本研究は継続する予定である。

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。

E. 結論

進行膵癌ではフルオロウラシル系抗癌剤投与

中の消化器毒性は、用量強度の低下および治療成績不良と関連する。

AG 比は、化療前および化療中の食欲不振や消化器症状のよい指標である。

グレリン受容体 mRNA は膵癌組織でほとんど発現しておらず、グレリン作用による腫瘍組織への影響は限定的と考えられる。

F. 健康危険情報

総合研究報告書にまとめて報告。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Furuse J, Inagaki M, Higashi S, Kato H, Terao K, Ochiai A. Serum levels of IL-6 and IL-1 β can predict the efficacy of gemcitabine in patients with advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer*. 108: 2063-2069, 2013.
2. Inagaki M, Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Kinoshita H, Shima Y, Terao K, Mitsunaga S, Ochiai A, Uchitomi Y. Associations of interleukin-6 with vegetative but not affective depressive symptoms in terminally ill cancer patients. *Support Care Cancer*. 21: 2097-2106, 2013.
3. 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: 2012-2020, 2012.
4. 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: 2795-2807, 2012.