

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

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

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 中里 雅光

平成26(2014)年 5月

目 次

I . 総括研究報告

- 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----- 1
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

II . 分担研究報告

- 1 . 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----- 11
寒川 賢治 国立循環器病研究センター研究所
- 2 . 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法----- 18
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
- 3 . 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---- 21
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
- 4 . 肺癌患者のQOLに対するグレリンの臨床効果の評価----- 23
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
- 5 . 肺癌患者のQOLに対するグレリンの臨床効果の評価----- 25
迎 寛 産業医科大学医学部 呼吸器内科学
- 6 . 肝胆道膵手術におけるグレリン研究----- 27
七島 篤志 長崎大学医歯薬学総合研究科 腫瘍外科
- 7 . 進行膵癌におけるグレリンの臨床的位置づけに関する研究----- 30
光永 修一 国立がん研究センター東病院 肝胆膵腫瘍科
- 8 . 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----- 34
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

III . 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 37

IV . 研究成果の刊行物・別刷

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）

総括研究報告書

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した。手術開始とともにグレリン持続投与を行うと、食道癌周術期における全身性炎症反応症候群期間を有意に短縮した。プラチナ製剤を用いる肺癌化学療法においては、グレリン投与で摂食低下を抑制する傾向が示唆された。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した。大腸発癌モデルでは、グレリン投与により大腸発癌が有意に抑制されていた。このモデルでは、グレリンの抗炎症作用が発がん抑制に寄与している可能性が示唆された。肺癌カヘキシアモデルではグレリン投与により、筋萎縮が有意に抑制されており、抗炎症作用と IGF-1 経路を介した、筋蛋白分解抑制と筋蛋白合成促進が示唆された。

[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）

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）

迎 寛（産業医科大学医学部 呼吸器内科学 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）

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。食欲不振などの消化器症状は進行癌で高頻度に認められ、患者の QOL や抗癌剤投与の判断に関わる重要な症状の一つである。また、手術手技、術後管理技術の向上により、癌切除後の手術関連死亡率や術後合併症発生率は減少し、多くの分野で治療成績は向上している。しかしながら、過大な侵襲のある手術では、炎症性サイトカインの過剰な産生により全身性炎症症候群や急性肺障害、循環不全を引き起こす。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、術後の合併症、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。グレリンの多彩な作用は、癌自体あるいは癌治療による過剰な炎症、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. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

昨年度は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。

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。

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 相試験を施行した。当科において平成 24 年 4 月～平成 25 年 9 月に胸部食道癌一期的根治術を施行した 40 例を対象とし、20 例を実薬 (合成グレリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) 投与、20 例を偽薬 (生食) 投与の 2 群に無作為化割付けした (グレリン群 vs プラセボコントロール群)。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. 進行膵癌におけるグレリンの臨床的位置づけに関する研究

対象：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。

測定：全身化学療法前と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、有害事象共通用語規準 (Common Toxicity Criteria : CTCAE) で評価した。

解析：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」群との群間でAG、DG、AG比を比較検討して食欲不振と関連するグレリン指標を特定した。次に、食欲不振関連グレリン指標と全身化学療法の有効性と安全性との関連について解析した。

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

大腸炎発がんマウスモデルを用い、グレリン投与の発がんへの影響を検証した。

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。グレリン投与の影響は、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、生理食塩水のみを投与した群と比較することで検証した。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。炎症性サイトカインの発現は腸管組織から抽出した核酸を用いてRT-PCR法で検討した。

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

平成25年度は、前年度までに作成した進行肺癌カヘキシアモデルを用いて、以下の方法で研究を展開した。

肺腺癌カヘキシアモデルにおいて、38週齢から42週齢までグレリン 10 nmol/body を1日2回、腹腔内投与し、グレリンの効果を体重変化、摂餌量、内臓脂肪量、血液中炎症性サイトカイン濃度、腓腹筋横断面積、腓腹筋重量で評価した。さらに、筋組織中の筋特異的コピキチンリガーゼ mRNA 発現を検討した。

6. 肝胆道膵手術におけるグレリン研究

グレリン投与によるマウス膵切除モデルでの膵液漏への影響と担癌状態癌増殖や栄養状態の検討を行った。侵襲の大きな肝・膵切除におけるグレリンの血行動態と投与による安全性と短期効果を検討した。

1. 平成25年4月～25年12月までの時点で、肝胆膵手術前後のグレリン濃度測定を27症例 (肝切除10例、膵切除17例) 追加した。平成24年度までの結果と合わせて、手術前後の活性型アシルグレリン (以下AG) と不活性型デスアシルグレリン (以下DG) およびその比 (AG/DG) を解析した。

- 平成 24 年 3 月に肝切除 2 例、膵切除 1 例に術後短期のグレリン投与を施行した。次いで平成 25 年肝膵切除後 6 例にグレリン投与を行った（対照は非投与 6 例）。肝切除 2 例（投与 0 例、非投与 2 例）、膵切除 9 例（投与 7 例、非投与 4 例）。肝膵切除をまとめて、術前後の基礎代謝、体組成、食事摂取量、カロリー量の変化、投与前から終わりまでのグレリン・レプチン濃度、血液生化学データ、IL-6、代謝指標の変動を測定した。またグレリン投与による有害事象の有無を検討した。膵切除後長期栄養状態不良でのグレリン投与 1 例では 1 年経過を観察した。
- 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、腹水中リパーゼ濃度を測定し、膵液漏へのグレリン投与の影響を解析した。
- 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。

（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。宮崎大学で実施した「進行肺癌患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床効果」の研究では、平成 26 年 1 月 22 日に実施された、厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針に係る適合性調査において、研究期間記載の間違いを指摘された。このため、宮崎大学医学部附属病院医の倫理委員会にて詳細な調査の上、審査が行われた。平成 26

年 3 月 11 日の医の倫理委員会による最終判断としては、研究期間の記載間違いは重大な倫理違反とはならないとされた。しかしながら、宮崎大学で登録された 4 症例の研究データについては、解析の対象とはしないこととした。

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

本研究は宮崎大学、産業医科大学、鳥取大学の 3 施設による、多施設研究である。平成 25 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 へ登録した (UMIN000010230)。

本臨床試験では、最終的に 3 施設から 20 症例が臨床データ評価の対象となった。グレリン投与に伴う重篤な有害事象は認められなかった。10 症例がグレリン投与、10 症例がプラセボ投与に振り分けられた。抗癌剤の白金製剤としては、シスプラチンが 5 症例、カルボプラチンが 15 症例であった。主要エンドポイントである 14 日間の摂食量については、グレリン群が 1496 ± 288 kcal/day (27.6 ± 5.5 kcal/kg/day)、プラセボ群が 1456 ± 381 kcal/day (27.4 ± 5.8 kcal/kg/day) であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった。摂食低下が著しい抗癌剤治療の day 1 から day 7 までの 7 日間の摂食量でも、グレリン群が

1458 ± 332 kcal/day (27.0 ± 6.7 kcal/kg/day)、プラセボ群が 1363 ± 425 kcal/day (25.9 ± 7.0 kcal/kg/day) とグレリン群で摂食量が多い傾向ではあったが、統計学的な有意差は認められなかった。副次的エンドポイントとして、EORTC-QLQ30 による QOL スコアと VAS スケールにて評価した自覚症状を検討した。抗癌剤投与の day 15 における EORTC-QLQ30 では、Global health status の各項目、Symptoms scales の各項目で、グレリン群とプラセボ群間に有意差は認められなかった。また、抗癌剤投与から 14 日間の気力、倦怠感、食欲、吐き気、痛み、しびれに関する VAS スケールでも、両群間に有意差は認められなかった。

今回の臨床研究では、多くの患者にプラチナ製剤として消化器症状がシスプラチンより少ないカルボプラチンが使用されており、この事が摂食量や QOL スコアに影響した可能性がある。

2. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

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、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グレリン群で有意に減少していた。

3. 進行膵癌におけるグレリンの臨床的位置づけに関する研究

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。治療別の割合は、ゲムシタピン単剤療法 (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。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。

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 ($p = 0.08$)。

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。本研究は終了するが、本研究は継続する予定である。

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

グレリン投与群 ($n = 11$) と非投与群 ($n = 9$) の比較では、両群間において形成大腸腫瘍 (組織学的には腺癌) の数が異なり、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、両群共に転移巣の形成は見られなかった。

グレリン投与はマウス大腸炎発がんモデルにおいて有意に発癌を抑制した。DSS 投与後大腸組織における炎症性サイトカイン発現がグレリン投与によって低下したこと、また、既にこれまでの研究で明らかにしたように、Apc 変異マウスモデルにおいて、グレリン投与は腫瘍形成数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。

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

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、摂餌量、内臓脂肪量、腓腹筋重量と横断面積が有意に増加していた。

また、グレリン群は対照群に比較して、血液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカイン産生が有意に抑制されていた。

さらにグレリン群では、筋組織中 MuRF-1、Atrogin-1 など筋特異的ユビキチンリガーゼの mRNA 発現が有意に抑制される一方、筋組織中 IGF-1 mRNA 発現は有意に上昇していた。

IL-1 や TNF- α 受容体刺激の下流にあり、筋特異的ユビキチンリガーゼ発現に影響する P38 のリン酸化は抑制されていた。IGF-1 受容体刺激の

下流にある AKT リン酸化は促進、さらに筋特異的ユビキチンリガーゼ発現に影響を与え、AKT により核内移行が阻害される FOXO1 の核内移行は抑制されていた。

グレリンのカヘキシアにおける筋委縮抑制効果は、抗炎症作用と IGF-1 経路を介した、筋蛋白分解抑制と筋蛋白合成促進による可能性が示唆された。

6. 肝胆膵手術におけるグレリン研究

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。

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。

侵襲の過大な食道癌手術は、全身性炎症反応症候群を来しやすく、遷延すると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、消化器症状が患者QOLを障害しやすく、抗癌剤用量を制限する因子でもある。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。

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伴う筋萎縮に対するグレリンの作用を*in vivo*で検証することができた。これらの知見は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. Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Iizuka S, Mogami S, Yamada C, Hattori T, Nakazato M.: Rikkunshito ameliorates bleomycin-induced acute lung injury in a ghrelin-independent manner. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 306: L233-245, 2014.
2. Yano Y, Nakazato M., Toshinai K, Inokuchi T, Matsuda S, Hidaka T, Hayakawa M, Kangawa K, Shimada K, Kario K.: Circulating des-acyl ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients. *Am J Hypertens*, 27: 727-733, 2014.
3. 山口秀樹、上野浩晶、中里雅光：グレリンとオベスタチン。内分泌・糖尿病・代謝内科, 36 (Suppl.4) : 287-292, 2013.
4. 松元信弘、中里雅光：グレリンによる摂食調節機構。 *Anti-Aging Medicine*, 10: 36-39, 2014.
5. 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
6. 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
7. 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
 8. 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
 9. 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
 10. 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.
 11. 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.
 12. Arimura Y, Yamazaki S, Yanagi S, Matsumoto N, Takegami M, Hayashino Y, Fukuhara S, Nakazato M. Clinical usefulness of the two-question assessment tool for depressive symptoms in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung*, 191: 101-107, 2013.
2. 学会発表
 1. Tsubouchi H, Yanagi S, Matsumoto N, Nakazato M: Ghrelin ameliorates cachectic status in the mouse model of lung cancer model. European Respiratory Society Annual Congress 2013. Poster, Barcelona, 9月9日, 2013年.
 2. 坂元昭裕, 松元信弘, 郡山晴喜, 坪内拓伸, 柳重久, 飯干宏俊, 床島真紀, 中里雅光: ALI/ARDSにおけるグレリンの病態生理学的意義の検討. 第110回日本内科学会総会, 東京. 4月12日, 2013年.
 3. 土岐祐一郎: 消化管癌化学療法における新しい試み 栄養学的サポートとグレリンについて. 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
 4. 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.
 5. 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.
 6. 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.
7. 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.
 8. 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.
 9. 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.
 10. 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
 11. 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.
 12. 三浦智史、光永修一、清水 怜、大野 泉、高橋秀明、奥山浩之、桑原明子、池田公史。Characterization of patient with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会，口演，仙台，8月29日，2013 .
 13. 奥山浩之、光永修一、桑原明子、高橋秀明、大野 泉、清水 怜、池田公史。進行膵がんにおける塩酸ゲムシタピン療法の有害事象と炎症性サイトカイン・タンパクの関連。第11回日本臨床腫瘍学会学術集会，仙台，8月29日，2013 .
 14. 田中弘人、光永修一、小林美沙樹、船崎秀樹、高橋秀明、大野 泉、清水 怜、和泉啓司郎、池田公史。ゲムシタピン耐性進行膵癌に対するS-1療法の3週レジメンの有効性と安全性6週レジメンとの比較。第11回日本臨床腫瘍学会学術集会，仙台，8月29日，2013 .
 15. 光永修一。IL-6/STAT3経路は、膵癌の腫瘍浸潤と疼痛に關与する。第72回日本癌学会学術総会，口演，横浜，10月5日，2013 .
 16. 光永修一。膵がん神経浸潤モデルによる悪液質解明。第7回In vivo実験医学シンポジウム，シンポジウム，東京，11月7日，2013 .
 17. Mitsunaga S, Suzuki M, Suzuki H, Miura T, Narita M, Ikeda M, Ochiai A. Nervous system reaction to neural invasion leads to cachexia in pancreatic cancer. 7th cachexia conference (国際悪液質会議) ，神戸，12月10日，2013 .
 18. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Low active ghrelin ratio correlated with appetite loss in patients with advanced pancreatic cancer. 7th cachexia conference (国際悪液質会議) ，神戸，12月10日，2013 .
 19. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ochiai A. The time trends of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma in 1,047 patients. ASCO-GI

2014 Gastrointestinal Cancers Symposium,
Poster, San Francisco, January 16-18 2014.

20. Miura T, Mitsunaga S, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ikeda M. Characterization of patients with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium, Poster, San Francisco, January 16-18 2014.

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

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

研究分担者 寒川 賢治
（国立循環器病研究センター研究所 所長）

研究要旨

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した。侵襲が過大で周術期に全身性炎症反応症候群 (SIRS) を来しやすい食道癌手術では、手術開始とともにグレリンを持続静注することで SIRS 期間を短縮することができた。プラチナ剤を用いる癌化学療法においては、グレリン投与で食欲低下を抑制する傾向が示された。膵癌化学療法では、治療前の血漿アシル/デスアシルグレリン比が化学療法に伴う消化器症状を予測していた。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した。大腸発癌モデルではグレリンの抗炎症作用が発癌を抑制する可能性が示唆され、肺癌カヘキシアモデルでは抗炎症と IGF-1 を介した経路が筋萎縮を抑制する可能性が示唆された。

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。

癌治療において抗癌剤治療や副作用軽減治療は確実に進歩しているにもかかわらず、術後の栄養障害や抗癌剤による食欲喪失など、治療に伴う患者の苦痛は甚大である。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。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 1.7 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. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

昨年度は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。

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。

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 相試験を施行した。当科において平成 24 年 4 月～平成 25 年 9 月に胸部食道癌一期的根治術を施行した 40 例を対象とし、20 例を実薬 (合成グレリン 0.5 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) 投与、20 例を偽薬 (生食) 投与の 2 群に無作為化割付けした (グレリン群 vs プラセボコントロール群)。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. 進行膵癌におけるグレリンの臨床的位置づけに関する研究

対象：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。

測定：全身化学療法前と 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、有害事象共通用語規準 (Common Toxicity Criteria : CTCAE) で評価した。

解析：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」群との群間で AG、DG、AG 比を比較検討して食欲不振と関連するグレリン指標を特定した。次に、食欲不振関連グレリン指標と全身化学療法の有効性と安全性との関連について解析した。

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

大腸炎発がんマウスモデルを用い、グレリン投与の発がんへの影響を検証した。

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。グレリン投与の影響は、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、生理食塩水のみを投与した群と比較することで検証した。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。炎症性サイトカインの

発現は腸管組織から抽出した核酸を用いて RT-PCR 法で検討した。

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

平成 25 年度は、前年度までに作成した進行肺癌カヘキシアモデルを用いて、以下の方法で研究を展開した。

肺腺癌カヘキシアモデルにおいて、38 週齢から 42 週齢までグレリン 10 nmol/body を 1 日 2 回、腹腔内投与し、グレリンの効果を体重変化、摂餌量、内臓脂肪量、血液中炎症性サイトカイン濃度、腓腹筋横断面積、腓腹筋重量で評価した。さらに、筋組織中の筋特異的コピキチンリガーゼ mRNA 発現を検討した。

6. 肝胆道膵手術におけるグレリン研究

グレリン投与によるマウス膵切除モデルでの膵液漏への影響と担癌状態癌増殖や栄養状態の検討を行った。侵襲の大きな肝・膵切除におけるグレリンの血行動態と投与による安全性と短期効果を検討した。

平成 25 年 4 月～25 年 12 月までの時点で、肝胆膵手術前後のグレリン濃度測定を 27 症例（肝切除 10 例、膵切除 17 例）追加した。平成 24 年度までの結果と合わせて、手術前後の活性型アシルグレリン（以下 AG）と不活性型デアシルグレリン（以下 DG）およびその比（AG/DG）を解析した。

平成 24 年 3 月に肝切除 2 例、膵切除 1 例に術後短期のグレリン投与を施行した。次いで平成 25 年肝膵切除後 6 例にグレリン投与を行った（対照は非投与 6 例）、肝切除 2 例（投与 0 例、非投与 2 例）、膵切除 9 例（投与 7 例、非投与 4 例）。肝膵切除をまとめて、術前後の基礎代謝、体組成、食事摂取量、カロリー量の変化、投与前から終わり

までのグレリン・レプチン濃度、血液生化学データ、IL-6、代謝指標の変動を測定した。またグレリン投与による有害事象の有無を検討した。膵切除後長期栄養状態不良でのグレリン投与 1 例では 1 年経過を観察した。

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、腹水中リパーゼ濃度を測定し、膵液漏へのグレリン投与の影響を解析した。

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。

（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。宮崎大学で実施した「進行肺癌患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床効果」の研究では、平成 26 年 1 月 22 日に実施された、厚生労働省による臨床研究に関する倫理指針に係る適合性調査において、研究期間記載の間違いを指摘された。このため、宮崎大学医学部附属病院医の倫理委員会にて詳細な調査の上、審査が行われた。平成 26 年 3 月 11 日の医の倫理委員会による最終判断としては、研究期間の記載間違いは重大な倫理違反とはならないとされた。しかしながら、宮崎大学で登録された 4 症例の研究データについては、解析の対象とはしないこととした。

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

本研究は宮崎大学、産業医科大学、鳥取大学の 3 施設による、多施設研究である。平成 25 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 へ登録した (UMIN000010230)。

本臨床試験では、最終的に 3 施設から 20 症例が臨床データ評価の対象となった。グレリン投与に伴う重篤な有害事象は認められなかった。10 症例がグレリン投与、10 症例がプラセボ投与に振り分けられた。抗癌剤の白金製剤としては、シスプラチンが 5 症例、カルボプラチンが 15 症例であった。主要エンドポイントである 14 日間の摂食量については、グレリン群が 1496 ± 288 kcal/day (27.6 ± 5.5 kcal/kg/day)、プラセボ群が 1456 ± 381 kcal/day (27.4 ± 5.8 kcal/kg/day) であり、両群間に統計学的有意差は認められなかった。摂食低下が著しい抗癌剤治療の day 1 から day 7 までの 7 日間の摂食量でも、グレリン群が 1458 ± 332 kcal/day (27.0 ± 6.7 kcal/kg/day)、プラセボ群が 1363 ± 425 kcal/day (25.9 ± 7.0 kcal/kg/day) とグレリン群で摂食量が多い傾向ではあったが、統計学的な有意差は認められなかった。副次的エンドポイントとして、EORTC-QLQ30 による QOL スコアと VAS スケールにて評価した自覚症状を検討した。抗癌剤投与の day 15 における EORTC-QLQ30 では、Global health status の各項目、Symptoms

scales の各項目で、グレリン群とプラセボ群間に有意差は認められなかった。また、抗癌剤投与から 14 日間の気力、倦怠感、食欲、吐き気、痛み、しびれに関する VAS スケールでも、両群間に有意差は認められなかった。

今回の臨床研究では、多くの患者にプラチナ製剤として消化器症状がシスプラチンより少ないカルボプラチンが使用されており、この事が摂食量や QOL スコアに影響した可能性がある。

2. 上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

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、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グレリン群で有意に減少していた。

3. 進行膵癌におけるグレリンの臨床的位置づけに関する研究

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、ゲムシタピン単剤療法 (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。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。

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 ($p = 0.08$)。

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。本研究は終了するが、本研究は継続する予定である。

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

グレリン投与群 ($n = 11$) と非投与群 ($n = 9$) の比較では、両群間において形成大腸腫瘍 (組織学的には腺癌) の数が異なり、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 ($\text{TNF}\alpha$, $\text{IL-1}\beta$) 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、両群共に転移巣の形成は見られなかった。グレリン投与はマウス大腸炎発がんモデルにおいて有意に発癌を抑制した。DSS 投与後大腸組織

における炎症性サイトカイン発現がグレリン投与によって低下したこと、また、既にこれまでの研究で明らかにしたように、Apc 変異マウスモデルにおいて、グレリン投与は腫瘍形成数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。

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

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、摂餌量、内臓脂肪量、腓腹筋重量と横断面積が有意に増加していた。また、グレリン群は対照群と比較して、血液中 $\text{TNF}\alpha$ 、 $\text{IL-1}\beta$ 、 IL-6 などの炎症性サイトカイン産生が有意に抑制されていた。

さらにグレリン群では、筋組織中 MuRF-1、Atrogin-1 など筋特異的ユビキチンリガーゼの mRNA 発現が有意に抑制される一方、筋組織中 IGF-1 mRNA 発現は有意に上昇していた。

IL-1 や $\text{TNF}\alpha$ 受容体刺激の下流にあり、筋特異的ユビキチンリガーゼ発現に影響する P38 のリン酸化は抑制されていた。IGF-1 受容体刺激の下流にある AKT リン酸化は促進、さらに筋特異的ユビキチンリガーゼ発現に影響を与え、AKT により核内移行が阻害される FOXO1 の核内移行は抑制されていた。

グレリンのカヘキシアにおける筋萎縮抑制効果は、抗炎症作用と IGF-1 経路を介した、筋蛋白分解抑制と筋蛋白合成促進による可能性が示唆された。

6. 肝胆膵手術におけるグレリン研究

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 $3\mu\text{g}/\text{kg}$ および $30\mu\text{g}/\text{kg}$ 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。

E. 結論

本研究は、医療シーズの発見から機能解析まで直接携わった研究者らが、臨床の現場でトランスレーショナルリサーチを実践し、市場化を推進する橋渡し研究である。

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。手術や抗癌剤など癌治療に伴う食欲低下、栄養障害は全ての癌に共通した課題である。グレリンにより癌患者の QOL を改善することができれば、患者や家族の苦痛を軽減し、その医療成果は社会への貢献としても極めて大きい。

大侵襲手術に伴う過剰な炎症性サイトカイン誘導は全身性炎症反応症候群を来し、入院期間遷延や予後不良の大きな要因である。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。グレリンは外科術後早期回復 (enhanced recovery after surgery) に寄与する事が期待できる。

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. Yano Y, Nakazato M, Toshinai K, Inokuchi T, Matsuda S, Hidaka T, Hayakawa M, Kangawa K, Shimada K, Kario K.: Circulating des-acyl ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients. Am J Hypertens, 27: 727-733, 2014.
2. 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

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

上部消化管手術後におけるグレリン補充療法

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、食道癌根治術施行患者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 相試験を施行した。当科において平成 24 年 4 月～平成 25 年 9 月に胸部食道癌一期的根治術を施行した 40 例を対象とし、20 例をグレリン投与、20 例をプラセボコントロールとした。予定症例集積が終了し、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。グレリン群にて SIRS 期間が有意に短縮し、また IL-6 や CRP の上昇が抑制された。現在、詳細なデータについて解析中である。

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、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。

昨年度、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。

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相試験を施行した。当科において平成 24 年 4 月～平成 25 年 9 月に胸部食道癌一期的根治術を施行した 40 例を対象とし、20 例を実薬 (合成グレリン 0.5 μ g/kg/h) 投与、20 例を偽薬 (生食) 投与の 2 群に無作為化割付けした (グレリン群 vs プラセボコントロール群)。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。

(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

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、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グレリン群で有

意に減少していた。

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相試験を実施し症例集積が終了した。食道癌術後早期患者にグレリンを安全に投与でき、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、グレリンは食道癌治療における治療ターゲットとして有効なホルモンとなると考えられた。

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, 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
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 栄養学的サポートとグレリンについて . 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.
- 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、アゾキシメタン投与後にデキストラン硫酸誘導大腸炎を惹起し、その結果生じる大腸発がんに対するグレリン投与の発がんへの影響を検証した。その結果、グレリン投与によって形成腫瘍数が有意に減少することが示された。大腸組織における炎症性サイトカインの発現はグレリン投与で低下しており、グレリンの有する抗炎症作用が発がん抑制効果をもたらしていると考えられた。なお、転移巣形成はいずれの群にも認められず、グレリン投与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。

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。炎症性サイトカインの発現は腸管組織から抽出した核酸を用いて RT-PCR 法で検討した。

B. 研究方法

大腸炎発がんマウスモデルを用い、グレリン投与の発がんへの影響を検証した。

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。グレリン投与の影響は、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、生理食塩水のみを投与した群と比較することで検証した。AOM投与後12週間の時点でマウスを安楽死させ、解剖後、腸

（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

グレリン投与群(n = 11)と非投与群(n = 9)の比較では、両群間において形成大腸腫瘍(組織学的には腺癌)の数が異なり、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、両群共に転移巣の形成は見られなかった。

D. 考察

グレリン投与はマウス大腸炎発がんモデルにおいて有意に発癌を抑制した。DSS 投与後大腸組織における炎症性サイトカイン発現がグレリン投与によって低下したこと、また、既にこれまでの研究で明らかにしたように、Apc 変異マウスモデルにおいてはグレリン投与は腫瘍形成数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。

E. 結論

マウス大腸炎発がんモデルにおいて、グレリン投与は発癌頻度を顕著に抑制する。

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

なし

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

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。これまでに被験者の安全性に問題はなく、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。

研究代表者らはこれまでに、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、産業医科大学、鳥取大学の 3 施設による、多施設研究である。本年度は、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 食欲スコア（VAS scale） 体重（早朝空腹時） 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） 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。グレリンまたはプラセボ投与に伴う重篤な有害事象は1例も認め

ておらず、安全に臨床試験を実施することができた。

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

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

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。

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、われわれは研究代表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。

主要評価項目：摂食量、QOLスコア、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）

本研究は、「ヘルシンキ宣言」及び「臨床研究に関する倫理指針」に遵守して実施する。

C. 研究結果、およびD. 考察

本学においては、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。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。プラセボ群で1例皮疹を認め、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減し、また、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本試験薬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。臨床試験は安全に遂行することができた。

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
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)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を継続した。

A. 研究目的

肝胆膵外科手術は腹部消化器外科の中でも高度な摂食障害、栄養状態およびQOLの低下が認められる。それらの改善目的にグレリン投与の効果と安全性、手術合併症への影響を検討した。

B. 研究方法

グレリン投与によるマウス膵切除モデルでの膵液漏への影響と担癌状態癌増殖や栄養状態の検討を行った。侵襲の大きな肝・膵切除におけるグレリンの血行動態と投与による安全性と短期効果を検討した。

グレリン投与によるマウス膵切除モデルでの膵液漏への影響と担癌状態癌増殖や栄養状態の検討を行った。侵襲の大きな肝・膵切除におけるグレリンの血行動態と投与による安全性と短期効果を検討した。

1. 肝胆膵手術前後のグレリン濃度測定を27症例

(肝切除10例、膵切除17例)追加した。平成24年度までの結果と合わせて、手術前後の活性型アシルグレリン(以下AG)と不活性型デスアシルグレリン(以下DG)およびその比(AG/DG)を解析した。

- 平成24年3月に肝切除2例、膵切除1例に術後短期のグレリン投与を施行した。次いで平成25年肝胆膵切除後6例にグレリン投与を行った(対照は非投与6例)。肝切除2例(投与0例、非投与2例)、膵切除9例(投与7例、非投与4例)。肝胆膵切除をまとめて、術前後の基礎代謝、体組成、食事摂取量、カロリー量の変化、投与前から終わりまでのグレリン・レプチン濃度、血液生化学データ、IL-6、代謝指標の変動を測定した。またグレリン投与による有害事象の有無を検討した。膵切除後長期栄養状態不良でのグレリン投与1例では1年経過を観察した。

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、腹水中リパーゼ濃度を測定し、膵液漏へのグレリン投与の影響を解析した。担癌モデルとして胆道または膵癌細胞皮下移植マウスで、摂食量、体重、腫瘍径、グレリン・レプチン濃度、炎症・腫瘍マーカーを測定し、グレリン投与による担癌状態に与える影響を検討した。

(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 $8.8 \pm 9.7 \text{ fmol/ml}$ 、不活性型デスアシルグレリン (以下 DG) は $32 \pm 19.1 \text{ fmol/ml}$ 、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、肝臓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

平成 25 年度の研究では、肝臓切除でのグレリン測定ならびにグレリン投与症例の登録を促進した。動物実験による膵切除後膵液漏への影響に関する研究では、グレリンは膵液漏を悪化させなかった。担癌動物においても、グレリンの癌増殖に与える影響は否定的であった。

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

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

進行膵癌におけるグレリンの臨床的位置づけに関する研究

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

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]）は、進行膵癌患者に対するグレリン補充療法に適した患者集団を特定するバイオマーカーとなる可能性がある。膵癌肝転移に対して初回治療として全身化学療法を予定している患者を対象として、治療前 AG 比の臨床的意義を検討したところ、体内でのグレリン作用低下を示す AG 比低値群は、AG 比高値群と比べて治療前の食欲不振が高度であった。全身化学療法前と開始から 1 ヶ月後の AG 比の変化量を検討すると、消化器毒性が強い患者集団は、消化器毒性が軽度な患者集団と比べて、AG 比が経過中に低下していた。よって、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。

A. 研究目的

食欲不振などの消化器症状は進行膵癌で高頻度に認められ、患者のQOLや抗癌剤投与の判断に関わる重要な症状の一つである。グレリンは胃から分泌される摂食ホルモンであり、グレリン産生能が低下した胃切除後患者ではグレリン補充療法により食欲不振が改善する。進行膵癌患者において、グレリン作用が乏しく消化器症状が強い患者集団が存在するのであれば、グレリン補充療法により消化器症状を軽減することが可能となり、抗癌剤の用量強度の維持に寄与する可能性がある。そのような患者集団の同定には、生体内でのグレリン作用の程度を類推する指標が有用である。グレリン関連バイオマーカーとしては、活性型グレリン

であるアシルグレリン血中濃度[AG]、不活性型グレリンであるデスアシルグレリン血中濃度[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]（ $AG / (AG + DG)$ ）がよく用いられている。中でもAG比は、悪液質様症状や消化器症状との関連が報告されており有望である。我々は、グレリン作用が乏しく消化器症状が強い進行膵癌患者を同定するため、平成23年度よりグレリン血中濃度の臨床的意義について前向きな観察研究を行っている、本報告書では、AG比の臨床的意義について報告する。

B. 研究方法

対 象：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。

測定: 全身化学療法前と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、有害事象共通用語規準 (Common Toxicity Criteria : CTCAE) で評価した。

解析: 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」群との群間でAG、DG、AG比を比較検討して食欲不振と関連するグレリン指標を特定した。次に、食欲不振関連グレリン指標と全身化学療法の有効性と安全性との関連について解析した。

(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. 研究結果

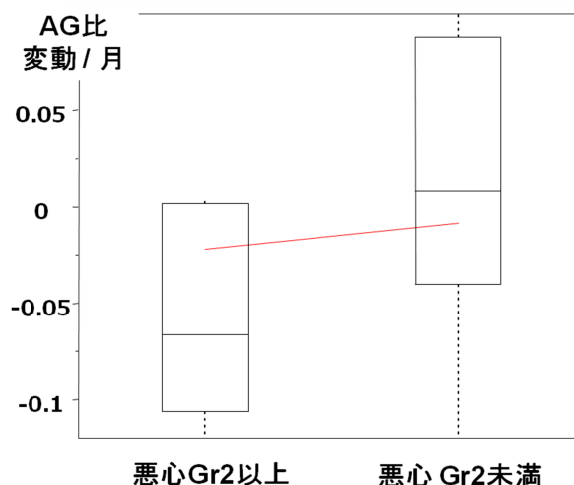
平成25年12月までに登録した84名の被験者の中から、膵癌肝転移と病理学的に確定診断されグレリン血中濃度が測定できた72名を評価した。治療法別の割合は、ゲムシタピン単剤療法 (GEM) 26.8%、GEM+タルセバ併用療法39.4%、他の抗癌剤レジメン 18.3%、best supportive care 15.5%であった。治療前グレリン血中濃度は AG中央値: 31.5 pg/ml DG中央値: 148.8 pg/ml AG比: 0.17であった。食欲不振スコアの治療前中央値は3であり、「食欲不振」群に特徴的に治療前グレリン指標はAG比低値 ($p < 0.01$) およびAG低値 ($p = 0.04$) 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

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



D. 考察

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。本研究は終了するが、本研究は継続する予定である。

E. 結論

AG比は、化療前および化療中の消化器症状や消化器毒性のよい指標である。

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. 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.

2. 学会発表

1. 三浦智史、光永修一、清水 怜、大野 泉、高橋秀明、奥山浩之、桑原明子、池田公史. Characterization of patient with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 口演, 仙台, 8月29日, 2013 .
2. 奥山浩之、光永修一、桑原明子、高橋秀明、大野泉、清水怜、池田公史. 進行膵がんにおける塩酸ゲムシタピン療法の有害事象と炎

症性サイトカイン・タンパクの関連 . 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 8月29日, 2013 .

3. 田中弘人、光永修一、小林美沙樹、船崎秀樹、高橋秀明、大野泉、清水怜、和泉啓司郎、池田公史. ゲムシタピン耐性進行膵癌に対するS-1療法の3週レジメンの有効性と安全性 6週レジメンとの比較 . 第11回日本臨床腫瘍学会学術集会, 仙台, 8月29日, 2013 .
4. 光永修一. IL-6/STAT3経路は、膵癌の腫瘍浸潤と疼痛に關与する . 第72回日本癌学会学術総会, 口演, 横浜, 10月5日, 2013 .
5. 光永修一. 膵がん神経浸潤モデルによる悪液質解明 . 第7回In vivo実験医学シンポジウム, シンポジウム, 東京, 11月7日, 2013 .
6. Mitsunaga S, Suzuki M, Suzuki H, Miura T, Narita M, Ikeda M, Ochiai A. Nervous system reaction to neural invasion leads to cachexia in pancreatic cancer. 7th cachexia conference (国際悪液質会議), 神戸, 12月10日, 2013 .
7. Miura T, Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Low active ghrelin ratio correlated with appetite loss in patients with advanced pancreatic cancer. 7th cachexia conference (国際悪液質会議), 神戸, 12月10日, 2013 .
8. Mitsunaga S, Ikeda M, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ochiai A. The time trends of gallbladder cancer and cholangiocarcinoma in 1,047 patients. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium, Poster, San Francisco, January 16-18 2014.
9. Miura T, Mitsunaga S, Shimizu S, Ohno I, Takahashi H, Okuyama H, Kuwahara A, Ikeda M. Characterization of patients with high serum level of IL-6 in advanced pancreatic cancer. ASCO-GI 2014 Gastrointestinal Cancers

Symposium, Poster, San Francisco, January
16-18 2014.

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

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

進行肺癌に対するグレリンの臨床応用と抗力ヘキシア作用の解明

研究分担者 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）

研究要旨

本研究では、細気管支肺胞上皮特異的にがん抑制遺伝子である Pten を欠損したマウスの肺腺癌力ヘキシアモデルを用いて、癌性力ヘキシアに対するグレリン治療のメカニズムを解析する。生後8週齢の細気管支肺胞上皮特異的 Pten 欠損マウスに化学発癌剤ウレタンを腹腔内投与することで、高確率に肺腺癌を発症する肺癌力ヘキシア動物モデルを確立した。このモデルにおいて、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、体重減少や筋委縮が抑制され、血液中 TNF- α 、IL-1 β 、IL-6 などの炎症性サイトカイン産生が有意に抑制されていた。さらにグレリン投与群では、筋組織中 MuRF-1、Atrogin-1 など筋特異的ユビキチンリガーゼの mRNA 発現が有意に抑制される一方、筋組織中 IGF-1 mRNA 発現は有意に上昇していた。このモデルにおけるグレリンの抗力ヘキシア効果は、摂食促進、抗炎症、IGF-1 濃度上昇による可能性が示唆された。

A. 研究目的

癌悪液質は「改善が困難な進行性の筋委縮により種々の機能障害が生じる病態」と定義され、癌患者の予後と QOL を直接左右する。また、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。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、力ヘキシアを来した癌患者の QOL を改善するとともに、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。グレリンの癌患者への臨床応用にあたり、グレリンの生体内がん細胞・組織に対する影響を検証する基礎的研究は重要である。

これまで、グレリンの癌との関連研究は *in vitro* が主体であり、生体内癌組織におけるグレリンの役割は未だ不明である。癌力ヘキシアモデルや癌

転移モデルを用いた基礎研究は、発癌や転移巣の成立と増大に対するグレリンの作用を *in vivo* で検証することができ、より良い治療適応や新たな臨床展開への足掛かりとなる。

本研究は、癌性力ヘキシアに対するグレリンの作用機序を分子レベルで解明し、グレリン治療開発に新たな切り口から貢献することを目標とする。本研究では、細気管支肺胞上皮特異的にがん抑制遺伝子である Pten を欠損したマウスの肺腺癌力ヘキシアモデルを用いて、癌性力ヘキシア、特に筋委縮に対するグレリン作用のメカニズムを解析する。

B. 研究方法

平成25年度は、前年度までに作成した進行肺癌

カヘキシアモデルを用いて、以下の方法を研究を展開した。

肺腺癌カヘキシアモデルにおいて、38週齢から42週齢までグレリン 10 nmol/bodyを1日2回、腹腔内投与し、グレリンの効果と体重変化、摂餌量、内臓脂肪量、血液中炎症性サイトカイン濃度、腓腹筋横断面積、腓腹筋重量で評価した。さらに、筋組織中の筋特異的ユビキチンリガーゼmRNA発現を検討した。

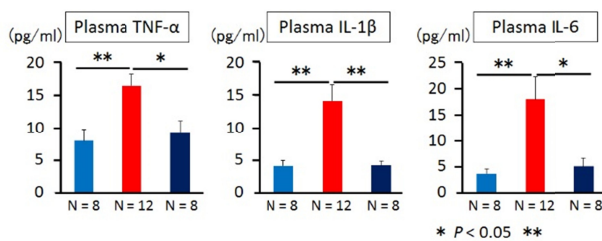
(倫理面への配慮)

本研究においてマウスを対象とした研究を行うに際しては、本施設の遺伝子組換え実験委員会ならびに動物実験安全委員会の承認を得て、規定に従って実施した。

C. 研究結果、およびD. 考察

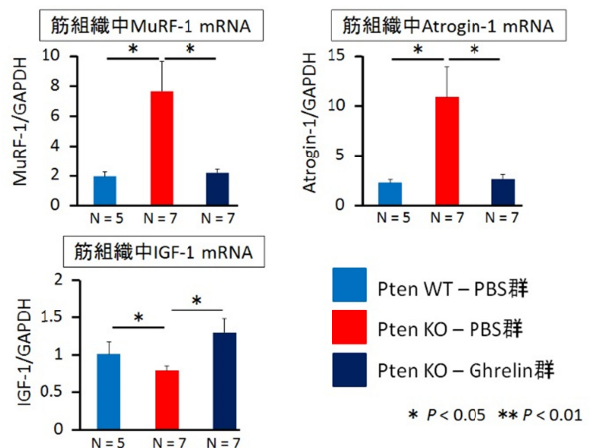
Pten欠損肺腺癌カヘキシアマウスに対して、ウレタン投与後30週目より、グレリン20 nmol/日(グレリン投与群)もしくはPBS(対象群)を連日4週間腹腔内投与したところ、グレリン治療群は対象群と比べて、体重($p < 0.05$)、摂餌量($p < 0.05$)、内臓脂肪量($p < 0.05$)、腓腹筋重量($p < 0.01$)と横断面積($p < 0.05$)が有意に増加していた。

また、グレリン群は対照群と比較して、血液中TNF- α ($p < 0.05$)、IL-1 β ($p < 0.01$)、IL-6 ($p < 0.05$)などの炎症性サイトカイン産生が有意に抑制されていた。



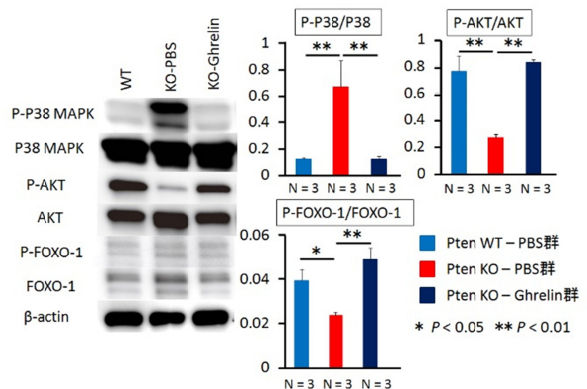
さらにグレリン群では、筋組織中MuRF-1 ($p < 0.05$)、Atrogin-1 ($p < 0.05$)など筋特異的ユビキ

チンリガーゼのmRNA発現が有意に抑制される一方、筋組織中IGF-1 mRNA発現($p < 0.05$)は有意に上昇していた。



IL-1やTNF- α 受容体刺激の下流にあり、筋特異的ユビキチンリガーゼ発現に影響するP38のリン酸化は抑制されていた。IGF-1受容体刺激の下流にあるAKTリン酸化は促進、さらに筋特異的ユビキチンリガーゼ発現に影響を与え、AKTにより核内移行が阻害されるFOXO1の核内移行は抑制されていた。

グレリン腹腔内投与は悪液質における筋萎縮を抑制する



グレリンのカヘキシアにおける筋萎縮抑制効果は、抗炎症作用とIGF-1経路を介した、筋蛋白分解抑制と筋蛋白合成促進による可能性が示唆された。

E. 結論

Pten欠損マウスに化学発癌剤urethaneを腹腔内投与することで、肺腺癌カヘキシア動物モデル

を確立した。このモデルでは摂食低下により体重減少を生じ、悪液質を来していると考えられた。このモデルにグレリンを投与することで、摂餌量、体重、筋重量、筋横断面積の減少を抑制し、IL-6などの血中炎症性サイトカイン濃度やAtrogin-1などの筋特異的ユビキチンリガーゼの発現上昇を抑制した。これらの効果は、グレリンの持つ抗炎症作用や、筋組織中のIGF1濃度を上昇させることが関与している可能性が考えられた。

東京 . 4 月 12 日 , 2013 年 .

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

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. Arimura Y, Yamazaki S, Yanagi S, Matsumoto N, Takegami M, Hayashino Y, Fukuhara S, Nakazato M. Clinical usefulness of the two-question assessment tool for depressive symptoms in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease. Lung, 191: 101-107, 2013.
2. 松元信弘、中里雅光 : グレリンによる摂食調節機構. Anti-Aging Medicine, 10: 36-39, 2014.

2. 学会発表

1. Tsubouchi H, Yanagi S, Matsumoto N, Nakazato M: Ghrelin ameliorates cachectic status in the mouse model of lung cancer model. European Respiratory Society Annual Congress 2013. Poster, Barcelona, 9 月 9 日 , 2013 年 .
2. 坂元昭裕 , 松元信弘 , 郡山晴喜 , 坪内拡張 , 柳 重久 , 飯干宏俊 , 床島真紀 , 中里雅光 : ALI/ARDS におけるグレリンの病態生理学的意義の検討 . 第 110 回日本内科学会総会 ,

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Tsubouchi H, Yanagi S, Miura A, Iizuka S, Mogami S, Yamada C, Hattori T, <u>Nakazato M.</u>	Rikkunshito ameliorates bleomycin-induced acute lung injury in a ghrelin-independent manner.	J Physiol Lung Cell Mol Physiol	306	L233-245	2014
2	Yano Y, <u>Nakazato M.</u> , Toshinai K, Inokuchi T, Matsuda S, Hidaka T, Hayakawa M, <u>Kangawa K.</u> , Shimada K, Kario K.	Circulating des-acyl ghrelin improves cardiovascular risk prediction in older hypertensive patients.	Am J Hypertens	27	727-733	2014
3	山口秀樹、上野浩晶、 <u>中里雅光</u>	グレリンとオベスタチン.	内分泌・糖尿病・代謝内科	36	287-292	2013
4	<u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンによる摂食調節機構.	Anti-Aging Medicine	10	36-39	2014
5	Takiguchi S, Takata A, Murakami K, Miyazaki Y, Yanagimoto Y, Kurokawa Y, Takahashi T, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Clinical application of ghrelin administration for gastric cancer patients undergoing gastrectomy.	Gastric Cancer	17	200-205	2014
6	Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, <u>Doki Y.</u>	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
7	Takiguchi S, Hiura Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Mori M, <u>Doki Y.</u>	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

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
8	Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Miyazaki Y, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, <u>Kangawa K</u> , <u>Doki Y</u> .	Reduced plasma ghrelin levels on day 1 after esophagectomy: a new predictor of prolonged systemic inflammatory response syndrome.	Surg Today	43	48-54	2013
9	Miyazaki Y, Takiguchi S, Seki Y, Kasama K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Mori M, <u>Doki Y</u> .	Clinical significance of ghrelin expression in the gastric mucosa of morbidly obese patients.	World J Surg,	37	2883-2890	2013
10	<u>Mitsunaga S</u> , 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
11	Inagaki M, Akechi T, Okuyama T, Sugawara Y, Kinoshita H, Shima Y, Terao K, <u>Mitsunaga S</u> , 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
12	Arimura Y, Yamazaki S, Yanagi S, <u>Matsumoto N</u> , Takegami M, Hayashino Y, Fukuhara S, <u>Nakazato M</u> .	Clinical usefulness of the two-question assessment tool for depressive symptoms in Japanese patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Lung	191	101-107	2013