

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22年度～25年度 総合研究報告書

研究代表者 中里 雅光
平成26(2014)年 5月

目 次

I . 総合研究報告

- 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----- 20
寒川 賢治 国立循環器病研究センター研究所
- 2 . 消化器癌集学的治療におけるグレリンによる包括的支持療法の検討----- 34
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-- 41
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----- 44
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----- 47
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----- 49
七島 篤志 長崎大学医歯薬学総合研究科 腫瘍外科
- 7 . 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----- 51
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----- 60
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 ----- 65

- IV . 研究成果の刊行物・別刷 ----- 別冊

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）
総合研究報告書

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ている。

本研究では、グレリンの多彩な作用によって癌医療を強力に底上げすることを目的に、7つの観察研究、5つのグレリン投与の介入研究、6つの基礎研究を完遂した。抗癌剤投与に伴い血中グレリン濃度は減少し、グレリン濃度と消化器症状との間には関連が示唆された。さらに抗癌剤治療を受けた患者へのグレリン投与は消化器毒性を軽減し、摂食を増やす可能性が示唆された。大侵襲手術においてグレリンの抗炎症作用は全身性炎症反応症候群を軽減し、手術成績の向上や予後改善につながることを期待された。基礎研究では、グレリンの抗炎症作用や IGF-1 を介した作用がカヘキシアに対して有効で、抗腫瘍効果に寄与する可能性も示された。

[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

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、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。グレリン治療によって癌患者 QOL の改善を図るとともに、癌治療を強力に底上げすることが本研究の目的である。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、予後不良の要因である。生体内で産生される食欲亢進物質により快適な経口摂取を回復し、栄養状態を改善する事は患者 QOL 改善だけでなく、癌治療に対するコンプライアンスの向上にも有用である。癌医療に応用可能な食欲亢進物質のシーズは今までに存在せず、本研究は学術的に独創性が高く、社会的にもニーズの高いテーマである。

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。本研究においては、7つの観察研究、5つのグレリン投与の介入研究を実施し、グレリンの臨床展開へのエビデンスを蓄積している。さらに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。これまでのグレリンの基礎研究はin vitroでの検証が主体であり、生体内癌組織におけるグレリンの役割に関する知見は十分ではない。本研究で確立させた肺腺癌発症マウスモデルとグレリンKOマウス、肺転移巣の効果的定量方法を用いて、グレリンの発癌や浸潤、転移に対する影響を検証するため6つの基礎研究を進めている。

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

1) 抗癌剤化学療法を施行する進行肺癌患者にグレリンを投与し、その臨床効果を検証する前に、それらの患者における内因性グレリンの動態を検討した。

宮崎大学医学部附属病院に入院し、化学療法を施行する進行肺癌患者 11 症例を対象とした。化学療法の day -1, 4, 8, 11, 14 に AIA 法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定した。また、アンケート (VAS スケール) を用いて食欲、倦怠感、気力、嘔気等自覚症状の程度を評価した。化学療法前と 14 日後の QOL スコアを European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC), QOL-C30 で評価した。これらの自覚症状や QOL スコアとグレリン値との関連を検討した。

2) グレリン投与の臨床試験を開始する体制を整備し、臨床試験を実施した。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. 消化器癌集学的治療におけるグレリンによる包括的支持療法の検討

1) 胃切除患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床応用を目指し研究を展開した。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 $\mu\text{g}/\text{kg}$ を混入させた生理食塩水:50ml、1 日 2 回朝・夕食前に、約 10 ~ 30 分かけて点滴投与を行った。主評価項

目として食事摂取量測定を施行した。また、副次的評価項目として、体重変化、食欲スケール(VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。

2) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者の副作用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。

2-1) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象に主評価項目として経時的なグレリンの測定を施行した。また、副次的評価項目として、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール(VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。

2-2) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象にグレリンのランダム化比較第 Ⅰ相試験を計画した。実薬(合成グレリン 3 μ g/kg)と偽薬(生食)の 2 群に無作為化割付けし、化学療法施行中の朝夕 2 回 7 日間経静脈的に投与し、食事摂取量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、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール(VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定(GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。また、2 群間において副作用の発生頻度を詳細に検討した。

3) 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。

3-1) 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。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 (systemic inflammatory response syndrome) 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。

3-2) 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。

3. 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

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。

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およびApc変異マウス腸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。

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

1) 進行肺癌カヘキシア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。

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。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。

2) 進行肺癌カヘキシアモデルを用いて、以下の方法でグレリンの抗カヘキシア作用を検討した。

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、グレリンの効果を経体重変化、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. 肝胆膵手術におけるグレリン研究

本研究においては以下の4つのテーマについて研究を行った。

- 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。
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）

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、および 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

- 1) 症例の背景は、男性 6 例、女性 5 例、平均年齢は 66 歳、肺癌の内訳は非小細胞肺癌 期 1 例、期 5 例、小細胞肺癌限局型 4 例、進展型 1 例であった。

抗癌剤投与から 14 日間に全症例で体重が減少し、平均で -2.2kg の減少を来した。VAS スケールで評価した QOL スコアは、気力、倦怠感、食欲、嘔気ともに抗癌剤治療の day 4 ~ 8 で最低となり、その後改善傾向となった。血漿中アシルグレリン濃度の動態は化学療法前値の平均が 8.4 ± 2.4 fmol/ml (中央値 5.1 fmol/ml) に対して day 4 で最低値の平均 7.0 ± 2.6 fmol/ml (中央値 3.98 fmol/ml) となり、その後はほぼ前値に戻った。EORTC QOL C-30 で評価した QOL スコアでは、その下部尺度である Global、Function、Symptom ともに一定の傾向は認められなかった。しかし、Function スコアに関しては、抗癌剤化学療法によって 14 日間のうちに増悪した群と増悪しなかった群に分けると、増悪しな

った群で血漿アシルグレリンの前値が有意に低く(増悪群 17.0 ± 7.9 fmol/ml vs 非増悪群 6.3 ± 2.2 fmol/ml, $p = 0.016$)、14日間の経過を通して血漿アシルグレリン値が低い傾向にあった。

- 2) 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. 消化器癌集学的治療におけるグレリンによる包括的支持療法の検討

- 1) 20例の胃切除患者全例においてグレリンを投与することが可能であり、投与に起因すると考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例の食道亜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。食道亜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、術後の炎症抑制に關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。

3. 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

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)

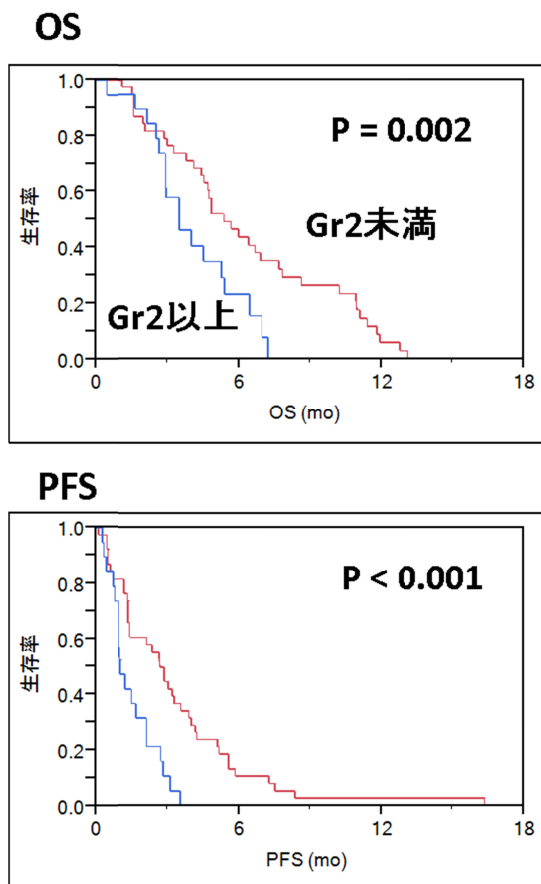
食欲不振 Gr>2(296日) vs. Gr<2群(246日) $p =$

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



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。

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)。

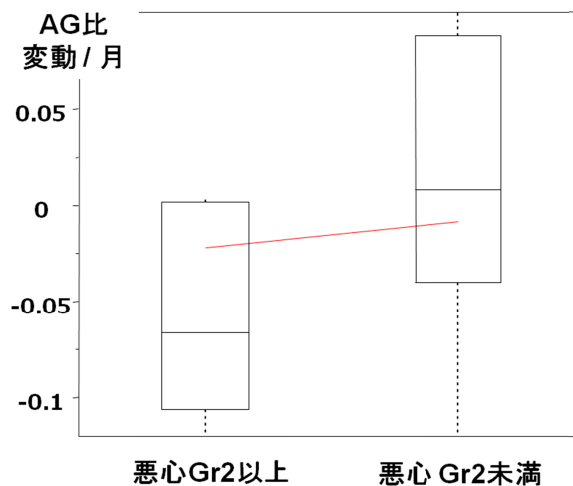
表1. 食欲不振スコア別にみたグレリン指標

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。

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。本研究は終了するが、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。

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。

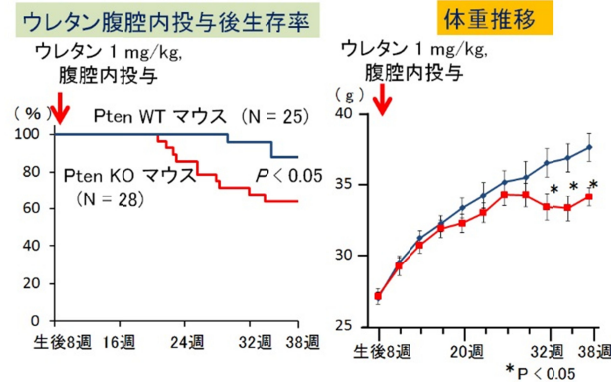
次に、野生型マウスを用いて、大腸炎発がんモデルにおけるグレリン投与の意義について検討した。投与群 (n = 11) と非投与群 (n = 9) の比較では、投与群と非投与群において形成された大腸腫瘍(組織学的には腺癌)の数はそれぞれ3.1個と0.2個であり、グレリン投与群では腫瘍形成が顕著に抑制されていることが明らかとなった。両群においてグレリン受容体mRNAの発現には差は見られなかったが、DSS投与後にみられる炎症性サイトカイン(TNF α 、IL-1 β)の発現は、特に近位大腸において、グレリン投与群で低い傾向が認められた。なお、両群ともに転移巣の形成は見られなかった。

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。

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

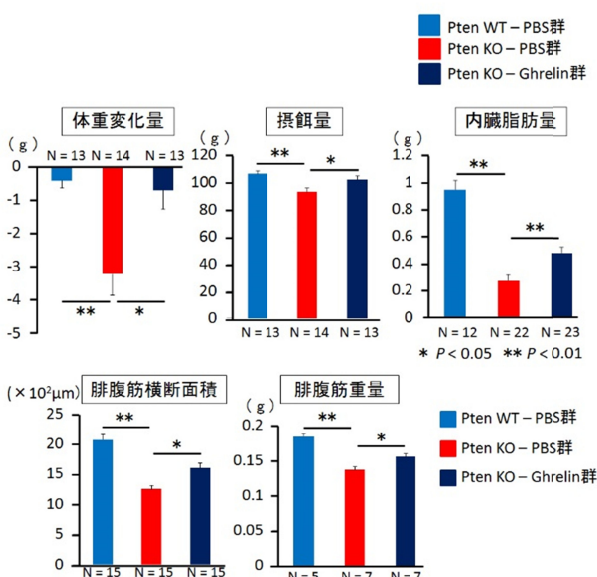
- 1) Pten欠損マウスはウレタン投与5ヶ月後に高率に肺腺癌を発症した。一方、野生型は肺腺種のみ発症し、発症数も少なかった。腫瘍数、腫瘍サイズともにPten欠損マウスにおいて増加・増大していた。ウレタン投与後38週まで観察した

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 ($p < 0.05$)。



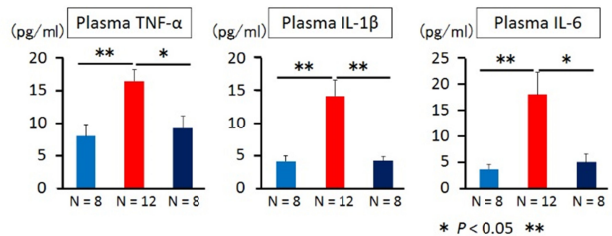
2) Pten欠損肺腺癌カヘキシアマウスに対して、ウレタン投与後30週目より、グレリン20 nmol/日(グレリン投与群)もしくはPBS(対象群)を連日4週間腹腔内投与したところ、グレリン治療群は対象群と比べて、体重、摂餌量、内臓脂肪量、腓腹筋重量と横断面積が有意に増加していた。このPten欠損肺腺癌カヘキシアマウスに対して、ウレタン投与後30週目より、グレリン20 nmol/日(グレリン投与群)もしくはPBS(対象群)を連日4週間腹腔内投与したところ、グレリン治療群は対象群と比べて、体重、摂餌量、内臓脂肪量、腓腹筋重量と横断面積が有意に増加していた。

グレリン腹腔内投与は悪液質を改善する

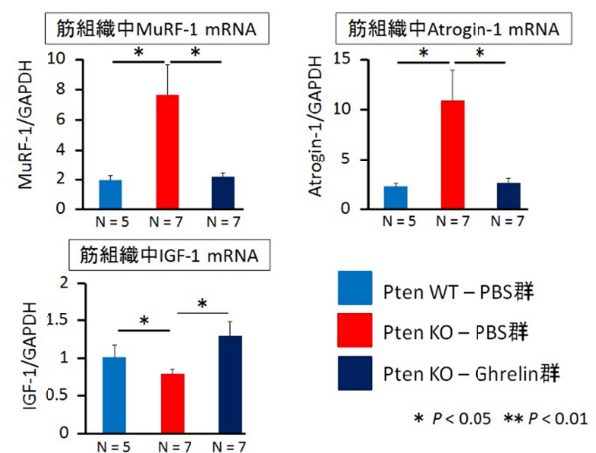


自由摂餌したグレリン投与群とPBS対照群と同量の摂餌に制限したグレリン投与群では、自由摂餌グレリン群が有意に内臓脂肪量と腓腹筋重量が多く、摂餌制限グレリン群は内臓脂肪量、腓腹筋重量においてPBS対照群と同等であった。このモデルにおける体重減少抑制効果の一部は少なくともグレリンによる摂餌量増加と関連していると考えられた。

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。

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 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。

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

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 7 つの観察研究、5 つのグレリン投与の介入研究、6 つの基礎研究を完遂した。抗癌剤投与に伴い血中グレリン濃度は減少し、グレリン濃度と消化器症状との間には関連が示唆された。さらに抗癌剤治療を受けた患者へのグレリン投与は消化器毒性を軽減し、摂食を増やす可能性が示唆された。抗癌剤治療に伴う消化器毒性の軽減は抗癌剤の用量強度を増やすことが期待できる。また、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ことが示唆された。

また、発癌モデルを用いた基礎研究では、グレリンの抗炎症作用や IGF-1 を介した作用がカヘキシアに対して有効で、抗腫瘍効果に寄与する可能性が示された。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。

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。

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.
 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. 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.
 15. 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.
 16. 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.
 17. 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.
 18. 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.
 19. 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.
 20. 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.
 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, 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.

23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med*, 23: 197-202, 2012.
27. 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.
28. 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.
29. 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.
30. 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.
31. 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: 957-964, 2012.
32. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *Eur J Pharmacol*, 672: 153-158, 2011.
33. Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, Nakazato M. Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice. *Biochem Biophys Res Commun*, 412: 296-301, 2011.
34. Noguchi H, Masaki T, Kakuma T, Nakazato M, Yoshimatsu H. Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats. *Endocr J*, 58: 625-632, 2011.
35. 坂元昭裕, 松元信弘, 中里雅光: グレリンによる摂食調節機構. *内分泌・糖尿病・代*

- 謝内科, 34: 34-38, 2012.
36. 中里雅光: 消化管と脳の連関から考える摂食調節機構の新たな理解. *Science of Kampo Medicine 漢方医学*, 36: 78, 2012.
 37. 米川忠人、越中敬一、中里雅光: グレリン/成長ホルモン/ IGF-I にかかわるサルコペニアへの予防・治療. *Modern Physician*, 31: 1374-1376, 2011.
 38. 中里雅光: 肺線維症を伴う悪液質を六君子湯が改善する. *Nikkei Medical*, 8: 23-24, 2011.
 39. Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, Kangawa K, Hibi T. Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 302: G359-364, 2012.
 40. Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Transgenic overexpression of intraslet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism *in vivo*. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E403-408, 2012.
 41. Fukumori R, Sugino T, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Kushibiki S, Taniguchi K. Effects of calcium salts of long-chain fatty acids and rumen-protected methionine on plasma concentrations of ghrelin, glucagon-like peptide-1 (7 to 36) amide and pancreatic hormones in lactating cows. *Domest Anim Endocrinol*, 42: 74-82, 2012.
 42. Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol*, 166: 235-240, 2012.
 43. Kojima M, Kangawa K. The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion. Preface. *Peptides*, 32: 2153-2154, 2011.
 44. Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, Hosoda H, Suzuki K. Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis. *Hepatogastroenterology*, 58: 1622-1627, 2011.
 45. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties. *Int J Dev Neurosci*, 29: 899-902, 2011.
 46. Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, Kangawa K, Umetani K, Shirai M. Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography. *Pflugers Arch*, 462: 397-406, 2011.
 47. Fukumori R, Yokotani A, Sugino T, Itoh F, Kushibiki S, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K. Effects of amino acids infused into the vein on ghrelin-induced GH, insulin and glucagon secretion in lactating cows. *Anim Sci J*, 82: 267-273, 2011.
 48. Fukumori R, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K. Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers. *Domest*

- Anim Endocrinol, 41: 50-55, 2011.
49. Akamizu T, Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*, 32: 2295-2300, 2011.
 50. Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K. Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin. *Peptides*, 32: 2155-2174, 2011.
 51. 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.
 52. 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.
 53. Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S. Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*, 40: 415-421, 2011.
 54. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18: 567-574, 2011.
 55. 光永修一、池田公史、仲地耕平、落合淳志: 膵がん患者の「るいそう」とIL-6. *腫瘍内科*, 7: 146-152, 2011.
 56. 高橋進一郎、小西 大、木下敬弘、後藤田直人、加藤祐一郎、小林達伺、池田公史、仲地耕平、光永修一、大野 泉、木下 平: 予後、再発部位、術後補助化学療法の効果 - Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較 - . *胆と膵*, 32: 641-645, 2011.
 57. 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.
 58. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M. Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, 58: 335-342, 2011.
 59. Komori T, Doi A, Furuta H, Wakao H, Nakao N, Nakazato M, Nanjo K, Senba E, Morikawa Y. Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons. *J Biol Chem*, 285: 37884-37894, 2010.
 60. 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. *実験医学*, 29: 803-807, 2011.
 61. 上野浩晶、中里雅光: グレリンは消化管疾患に関与しているのか. *分子消化器病*, 7: 120-125, 2010.
 62. 椎屋智美、上野浩晶、中里雅光: グレリンの多彩な生理的役割と臨床応用. *Adiposcience*, 6: 261-266, 2010.
 63. 上野浩晶、中里雅光: グレリン受容体. *医学のあゆみ*, 233: 725-729, 2010.
 64. 中里雅光: グレリン分泌増強を介した食欲のコントロールメカニズムを探る. *Science of Kampo Medicine 漢方医学*, 34: 249-255, 2010.

65. 中里雅光: カヘキシア. 呼吸と循環, 58: 1085, 2010.
66. Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y. Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *Ann Thorac Surg*, 91: 1032-1037, 2011.
67. Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemoto K, Kangawa K, Kojima M, Tanaka E, Kusakawa J. Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regul Pept*, 167: 140-148, 2011.
68. Akamizu T, Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *Cachex Sarcopenia Muscle*, 1: 169-176, 2010.
69. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann N Y Acad Sci*, 1200: 140-148, 2010.
70. Nakahara K, Okame R, Katayama T, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N. Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J Mol Neurosci*, 207: 95-103, 2010.
71. Ida T, Miyazato M, Lin XZ, Kaiya H, Sato T, Nakahara K, Murakami N, Kangawa K, Kojima M. Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. *J Mol Neurosci*, 42: 99-105, 2010.
72. Schwenke DO, Pearson JT, Kangawa K, Cragg PA, Shirai M. Exogenous ghrelin accentuates the acute hypoxic ventilatory response after two weeks of chronic hypoxia in conscious rats. *Acta Physiol (Oxf)*, 200: 279-287, 2010.
73. Takahashi H, Kurose Y, Suzuki Y, Kojima M, Yamaguchi T, Yoshida Y, Azuma Y, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Kobayashi S. Changes in blood pancreatic polypeptide and ghrelin concentrations in response to feeding in sheep. *J Anim Sci*, 88: 2103-2107, 2010.
74. Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Kanamoto N, Bando M, Kohno K, Sato T, Kojima M, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. A postweaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone in male mice but does not affect somatic growth. *Endocrinology*. 151: 1743-1750, 2010.
75. Inoue Y, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N. Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*, 393: 455-460, 2010.
76. Kojima M, Kangawa K. Ghrelin: from gene to physiological function. *Results Probl Cell Differ*, 50: 185-205, 2010.
77. 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.
78. 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.

79. Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Ikeda M, Mitsunaga S, Shimizu S. A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*, 66: 527-534, 2010.
80. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, Tanaka T, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Hagihara A, Hiraoka N. Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas. *Jpn J Clin Oncol*, 40: 313-318, 2010.

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, 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, Takigushi 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関与する .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. 特許出願
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

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

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ている。

本研究では、グレリンの多彩な作用によって癌医療を強力に底上げすることを目的に、7つの観察研究、5つのグレリン投与の介入研究、6つの基礎研究を完遂した。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た。大侵襲手術においてグレリンの抗炎症作用は全身性炎症反応症候群を軽減するとともに、摂食亢進作用は栄養状態の悪化を抑制することで手術成績の向上や予後改善につながることを期待された。基礎研究では、グレリンの抗炎症作用や IGF-1 を介した作用がカヘキシアに対して有効で、抗腫瘍効果に寄与する可能性も示された。

A. 研究目的

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。

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。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、予後不良の要因である。生体内で産生される食欲亢進物質により快適な経口摂取を回復し、栄養状態を改善する事は患者 QOL 改善だけでなく、癌治療に対するコンプライアンスの向上にも有用である。癌医療に応用可能な食欲亢進物質のシーズは今までに存在せず、

本研究は学術的に独創性が高く、社会的にもニーズの高いテーマである。グレリン治療によって癌患者 QOL の改善を図るとともに、癌治療を強力に底上げすることが本研究の目的である。さらに、これまでのグレリンの基礎研究は *in vitro* での検証が主体であり、生体内癌組織におけるグレリンの役割に関する知見は十分ではない。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。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

1) 抗癌剤化学療法を施行する進行肺癌患者に

グレリンを投与し、その臨床効果を検証する前に、それらの患者における内因性グレリンの動態を検討した。

宮崎大学医学部附属病院に入院し、化学療法を施行する進行肺癌患者 11 症例を対象とした。化学療法の day -1、4、8、11、14 に AIA 法により血漿アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定した。また、アンケート (VAS スケール) を用いて食欲、倦怠感、気力、嘔気等自覚症状の程度を評価した。化学療法前と 14 日後の QOL スコアを European Organization Research and Treatment of Cancer (EORTC), QOL-C30 で評価した。これらの自覚症状や QOL スコアとグレリン値との関連を検討した。

2) グレリン投与の臨床試験を開始する体制を整備し、臨床試験を実施した。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 日間の摂取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 μ g/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. 消化器癌集学的治療におけるグレリンによる包括的支持療法の検討

1) 胃切除患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床応用を目指し研究を展開した。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 μ g/kg を混入させた生理食塩水: 50ml、1 日 2 回朝・夕食前に、約 10~30 分かけて点滴投与を行った。主評価項目として食事摂取量測定を施行した。また、副次的評価項目として、体重変化、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。

2) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者の副作用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。

2-1) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象に主評価項目として経時的なグ

レリンの測定を施行した。また、副次的評価項目として、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。

2-2) シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象にグレリンのランダム化比較第相試験を計画した。実薬 (合成グレリン 3 μ g/kg) と偽薬 (生食) の 2 群に無作為化割付けし、化学療法施行中の朝夕 2 回 7 日間経静脈的に投与し、食事摂取量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、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定 (GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。また、2 群間において副作用の発生頻度を詳細に検討した。

3) 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。

3-1) 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。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 (systemic inflammatory response syndrome) 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。

3-2) 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。

3. 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

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。

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および Apc 変異マウス腸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。

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

1) 進行肺癌カヘキシア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。

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。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。

2) 進行肺癌カヘキシアモデルを用いて、以下の方法でグレリンの抗カヘキシア作用を検討した。

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ユビキチンリガーゼ mRNA 発現を検討した。

6. 肝胆膵手術におけるグレリン研究

本研究においては以下の 4 つのテーマについて研究を行った。

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。

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)

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、および 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

1) 症例の背景は、男性 6 例、女性 5 例、平均年齢は 66 歳、肺癌の内訳は非小細胞肺癌 期 1 例、期 5 例、小細胞肺癌限局型 4 例、進展型 1 例であった。

抗癌剤投与から 14 日間に全症例で体重が減少し、平均で -2.2kg の減少を来した。VAS スケールで評価した QOL スコアは、気力、倦怠感、食欲、嘔気ともに抗癌剤治療の day 4 ~ 8 で最低となり、その後改善傾向となった。血漿中アシ

ルグレリン濃度の動態は化学療法前値の平均が 8.4 ± 2.4 fmol/ml (中央値5.1 fmol/ml) に対してday 4で最低値の平均 7.0 ± 2.6 fmol/ml (中央値3.98 fmol/ml) となり、その後はほぼ前値に戻った。EORTC QOL C-30で評価したQOLスコアでは、その下部尺度であるGlobal、Function、Symptomともに一定の傾向は認められなかった。しかし、Functionスコアに関しては、抗癌剤化学療法によって14日間のうちに増悪した群と増悪しなかった群に分けると、増悪しなかった群で血漿アシルグレリンの前値が有意に低く(増悪群 17.0 ± 7.9 fmol/ml vs 非増悪群 6.3 ± 2.2 fmol/ml, $p = 0.016$)、14日間の経過を通して血漿アシルグレリン値が低い傾向にあった。

- 2) 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. 消化器癌集学的治療におけるグレリンによる包括的支持療法の検討

- 1) 20例の胃切除患者全例においてグレリンを投与することが可能であり、投与に起因すると考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例の食道亜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。食道亜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。

3. 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

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)。

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

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) $p = 0.32$

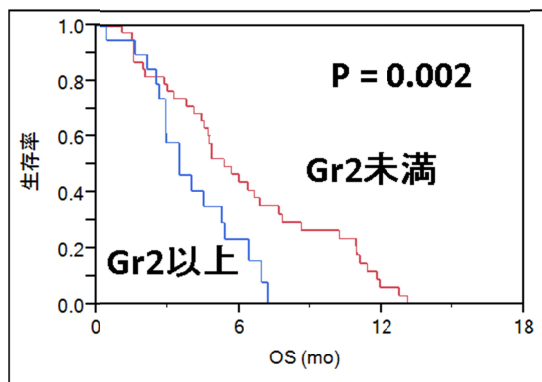
$p = 0.32$

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

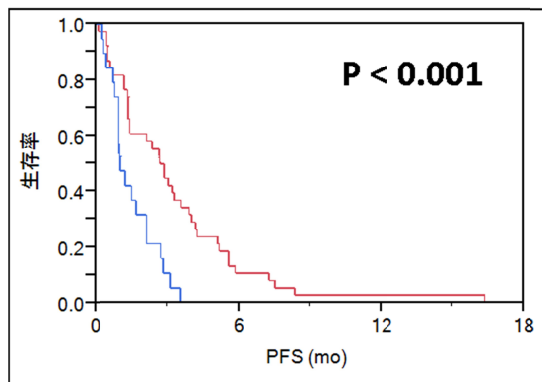
食欲不振 (図2) や悪心がGr2以上であった症例群は、OSおよびPFSが不良であった。

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。

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)。

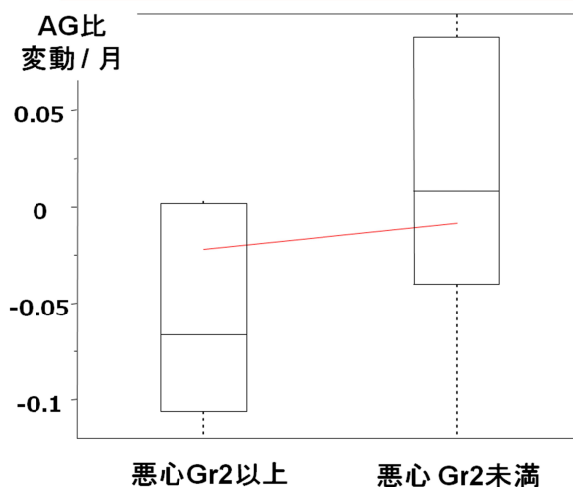
表1. 有害事象別のS-1相対的用量強度 (RDI)

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)	

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

認めたとの比べて、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。

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。本研究は終了するが、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。

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。

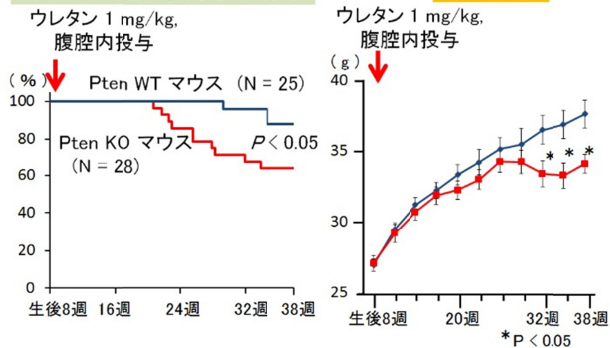
次に、野生型マウスを用いて、大腸炎発がんモデルにおけるグレリン投与の意義について検討した。投与群 (n = 11) と非投与群 (n = 9) の比較では、投与群と非投与群において形成された大腸腫瘍(組織学的には腺癌)の数はそれぞれ3.1個と0.2個であり、グレリン投与群では腫瘍形成が顕著に抑制されていることが明らかとなった。両群においてグレリン受容体mRNAの発現には差は見られなかったが、DSS投与後にみられる炎症性サイトカイン(TNF、IL-1)の発現は、特に近位大腸において、グレリン投与群で低い傾向が認められた。なお、両群ともに転移巣の形成は見られなかった。

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。

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

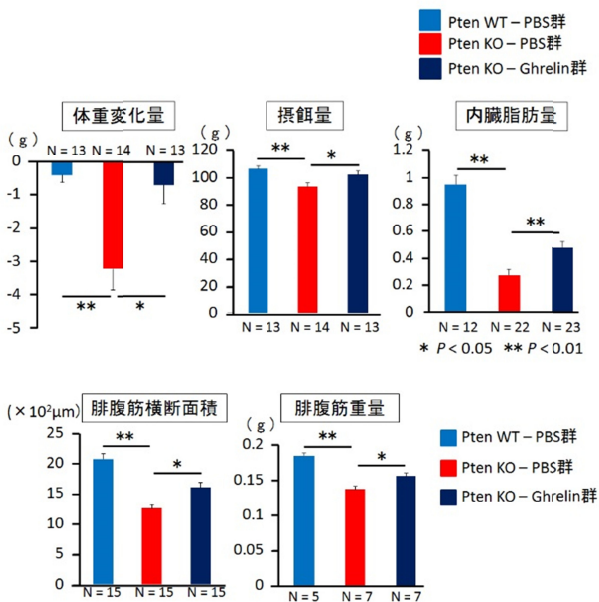
1) Pten欠損マウスはウレタン投与5ヶ月後に高率に肺腺癌を発症した。一方、野生型は肺腺種のみ発症し、発症数も少なかった。腫瘍数、腫瘍サイズともにPten欠損マウスにおいて増加・増大していた。ウレタン投与後38週まで観察したところ、Pten欠損マウスは野生型Ptenマウスに比べて有意に体重が少なく ($p < 0.05$)、生存率も有意に低かった ($p < 0.05$)。

ウレタン腹腔内投与後生存率



2) 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。

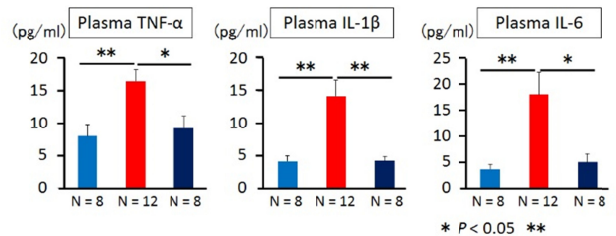
グレリン腹腔内投与は悪液質を改善する



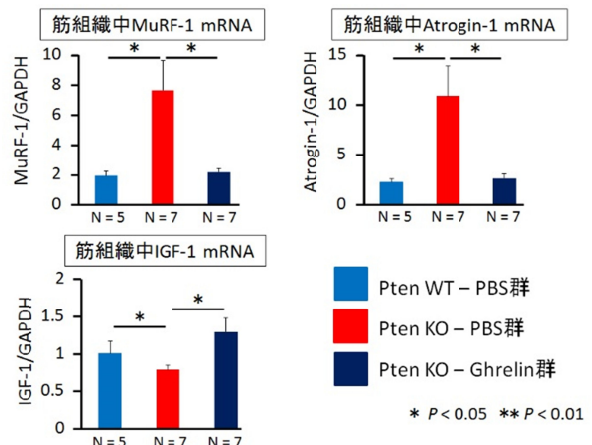
このPten欠損肺腺癌カヘキシアマウスに対して、ウレタン投与後30週目より、グレリン20 nmol/日 (グレリン投与群) もしくはPBS (対象群) を連日4週間腹腔内投与したところ、グレリン治療群は対象群と比べて、体重、摂餌量、内臓脂肪量、腓腹筋重量と横断面積が有意に増加していた。

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。このモデルにおける体重減少抑制効果の一部は少なくともグレリンによる摂餌量増加と関連していると考えられた。

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。



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 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。

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

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。カヘキシア制御のため国際悪液質学会が組織されるなど、海外でも関心が高まっている。グレリンによる癌患者の QOL 改善は、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、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。手術侵襲に伴う摂食不良、栄養状態増悪は入院が遷延する要因である。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。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。

これまでのグレリンの基礎研究は *in vitro* での検証が主体である。既に確立済みである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

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. 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, 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Akamizu T, Kangawa K. The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin. *Eur J Intern Med*. 23: 197-202, 2012.
 12. Morozumi N, Sato S, Yoshida S, Yamaki A, Furuya M, Inomata N, Ohnuma N, Minamitake Y, Ohsuye K, Kangawa K. A new strategy for metabolic stabilization of motilin using the C-terminal part of ghrelin. *Peptides*, 33: 279-284, 2012.
 13. Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, Kangawa K, Hibi T. Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 302: G359-364, 2012.
 14. Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T. Transgenic overexpression of intraislet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 302: E403-408, 2012.
 15. Fukumori R, Sugino T, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Kushibiki S, Taniguchi K. Effects of calcium salts of long-chain fatty acids and rumen-protected methionine on plasma concentrations of ghrelin, glucagon-like peptide-1 (7 to 36) amide and pancreatic hormones in lactating cows. *Domest Anim Endocrinol*, 42: 74-82, 2012.
 16. Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, Kangawa K. Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II. *Eur J Endocrinol*, 166: 235-240, 2012.
 17. Kojima M, Kangawa K. The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion. Preface. *Peptides*, 32: 2153-2154, 2011.
 18. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M. Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. *Eur J Pharmacol*, 672: 153-158, 2011.
 19. Ikeda K, Chiba T, Sugai T, Kangawa K, Hosoda H, Suzuki K. Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis. *Hepatogastroenterology*, 58: 889-902, 2011.
 20. Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, Hosoda H, Kangawa K, Kojima M, Matsuishi T. Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties. *Int J Dev Neurosci*, 29: 899-902, 2011.
 21. Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, Kangawa K, Umetani K, Shirai M. Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography. *Pflugers Arch*, 462: 397-406, 2011.
 22. Fukumori R, Yokotani A, Sugino T, Itoh F, Kushibiki S, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K. Effects of amino acids infused into the vein on ghrelin-induced GH, insulin and glucagon secretion in lactating cows. *Anim Sci J*, 82: 267-273, 2011.

23. Fukumori R, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, Kangawa K, Obitsu T, Taniguchi K. Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers. *Domest Anim Endocrinol*, 41: 50-55, 2011.
24. Akamizu T, Kangawa K. Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect. *Peptides*, 32: 2295-2300, 2011.
25. Kaiya H, Miyazato M, Kangawa K. Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin. *Peptides*, 32: 2155-2174, 2011.
26. Shiiya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, Kangawa K, Tanaka H, Nakazato M: Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men. *Endocr J*, 58: 335-342, 2011.
27. Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, Kangawa K, Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y: Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels. *Ann Thorac Surg*, 91: 1032-1037, 2011.
28. Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemoto K, Kangawa K, Kojima M, Tanaka E, Kusukawa J: Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics. *Regul Pept*. 167: 140-148, 2011.
29. Akamizu T, Kangawa K: Ghrelin for cachexia. *J Cachex Sarcopenia Muscle*, 1: 169-176, 2010.
30. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue. *Ann N Y Acad Sci*, 1200: 140-148, Review, 2010.
31. Nakahara K, Okame R, Katayama T, Miyazato M, Kangawa K, Murakami N: Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats. *J Endocrinol*, 207: 95-103, 2010.
32. Ida T, Miyazato M, Lin XZ, Kaiya H, Sato T, Nakahara K, Murakami N, Kangawa K, Kojima M: Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release. *J Mol Neurosci*, 42: 99-105, 2010.
33. Schwenke DO, Pearson JT, Kangawa K, Cragg PA, Shirai M: Exogenous ghrelin accentuates the acute hypoxic ventilatory response after two weeks of chronic hypoxia in conscious rats. *Acta Physiol (Oxf)*, 200: 279-287, 2010.
34. Takahashi H, Kurose Y, Suzuki Y, Kojima M, Yamaguchi T, Yoshida Y, Azuma Y, Sugino T, Kojima M, Kangawa K, Hasegawa Y, Kobayashi S: Changes in blood pancreatic polypeptide and ghrelin concentrations in response to feeding in sheep. *J Anim Sci*, 88: 2103-2107, 2010.
35. Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Kanamoto N, Bando M, Kohno K, Sato T, Kojima M, Nakao K, Kangawa K, Akamizu T: A postweaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone in male mice but does not affect somatic growth. *Endocrinology*, 151: 1743-1750, 2010.
36. Inoue Y, Nakahara K, Kangawa K, Murakami N: Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy. *Biochem Biophys Res Commun*, 393: 455-460, 2010.
37. 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.

3. その他 なし。

38. 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.
39. Kojima M, Kangawa K: Ghrelin: from gene to physiological function. Results Probl Cell Differ, 50: 185-205, Review, 2010.

2. 学会発表

1. 寒川賢治: 新規ホルモン“グレリン”:発見から臨床応用へ。第7回日本消化管学会総会学術集会、特別講演、京都、2月18日、2011.
2. 寒川賢治: 未知の生体内ペプチドへの挑戦: 探索・発見から臨床応用へ。第34回蛋白質と酵素の構造と機能に関する九州シンポジウム、特別講演、福岡、9月11日、2010.
3. 寒川賢治: 未知のペプチドの探索・発見から臨床応用へ。第62回日本生物工学会大会、シンポジウム、宮崎、10月27日、2010.
4. Kangawa K: Discovery of ghrelin and its clinical application. 第5回国際神経ペプチド学会日本支部シンポジウム、特別講演、京都、12月7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。

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

消化器癌集学的治療におけるグレリンによる包括的支持療法の検討

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

本研究ではグレリンの多彩な生理活性に着目し、グレリン投与による、上部消化器癌術後の長期経過後の摂食量低下及び体重減少に対する有用性の検討、化学療法の副作用軽減作用の検討、手術における炎症反応の抑制の検討という3つのモデルを提唱し、消化器癌支持療法として、その有用性を検証することとした。については、胃切除後1年以上経過した体重減少の著明な患者に対するグレリン投与の単群第Ⅲ相臨床試験を施行し、症例集積を終了した。有害事象の報告はなく、食欲、摂取カロリーの改善を認めた。については、食道癌の抗癌剤投与患者に対するグレリン投与のランダム化比較第Ⅲ相試験を施行した。グレリン投与群で食欲と食事摂取量が改善し、嘔気や食欲不振などの副作用の軽減を認めた。結果については論文報告を行った(Cancer 2012)。については、食道癌根治術施行患者に対するグレリン投与のランダム化比較Ⅲ相試験を施行し、症例集積が終了した。全例グレリン投与可能で、投与に起因すると考えられる合併症は認めなかった。グレリン投与群で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。

A. 研究目的

グレリンは胃より分泌される消化管ホルモンとして食欲増進、成長ホルモン分泌促進作用など多彩な生理活性を有する。また近年、CDDPが血中グレリンを低下させ、グレリン投与により摂食量が回復するという報告や、グレリンがNF- κ BやIL-6産生を抑制し、抗炎症作用を有するという新たな生理活性についての報告がある。本研究ではグレリンのこれらの多彩な生理活性に着目し、グレリン投与による、上部消化器癌術後の長期経過後の摂食量低下及び体

重減少に対する有用性の検討、化学療法の副作用軽減作用の検討、手術における炎症反応の抑制の検討という、3つのモデルを提唱し、消化器癌支持療法として、その有用性を検証することを目的とした。これらの研究を総合したグレリンによる消化器癌支持療法(術後体重減少の改善、化学療法副作用軽減、手術炎症反応抑制)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。支持療法は直接の癌細胞に対する治

療と同様に包括的な癌治療に必須の領域であると考えられる。

B. 研究方法

胃切除患者の QOL 改善に対するグレリンの臨床応用を目指し研究を展開した。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 μ g/kg を混入させた生理食塩水：50ml、1 日 2 回朝・夕食前に、約 10~30 分かけて点滴投与を行った。主評価項目として食事摂取量測定を施行した。また、副次的評価項目として、体重変化、食欲スケール(VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定(GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。

シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者の副作用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)シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象に主評価項目として経時的なグレリンの測定を施行した。また、副次的評価項目として、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール(VAS)、栄養指標 (Rapid turnover protein)、ホルモン測定(GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。

-2)シスプラチンを用いた化学療法を施行する食道癌患者を対象にグレリンのランダム化比較第 Ⅰ 相試験を計画した。実薬(合成グレリン 3 μ g/kg)と偽薬(生食)の 2 群に無作為化割付けし、化学療法施行中の朝夕 2 回 7 日間経静脈的に投与し、食事摂取量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、化学療法施行前後と施行中に食事摂取量、食欲スケール (VAS)、栄養指標 (Rapid

turnover protein)、ホルモン測定(GH、leptin)、QOL スコア (EORTC) を評価した。また、2 群間において副作用の発生頻度を詳細に検討した。

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。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(systemic inflammatory response syndrome)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 Ⅰ 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(すべて)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、および D. 考察

20 例の胃切除患者全例においてグレリンを投与することが可能であり、投与に起因すると考

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。

-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)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)

-1)20例の食道亜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。食道亜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。

-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 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 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.
 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 - 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.
 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 - 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.

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
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

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

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応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

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 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 µg/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。

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 $8.8 \pm 9.7 \text{fmol/ml}$ 、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

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

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：

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

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

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

「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。

「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。

「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、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

「消化器毒性と治療成績」

- 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%)

- 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)

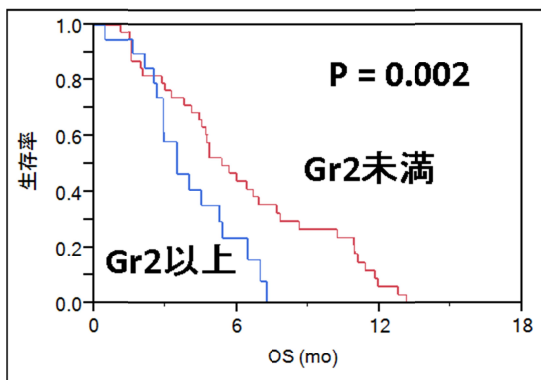
食欲不振 Gr≥2(296日) vs. Gr<2群(246日) $p=0.32$

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

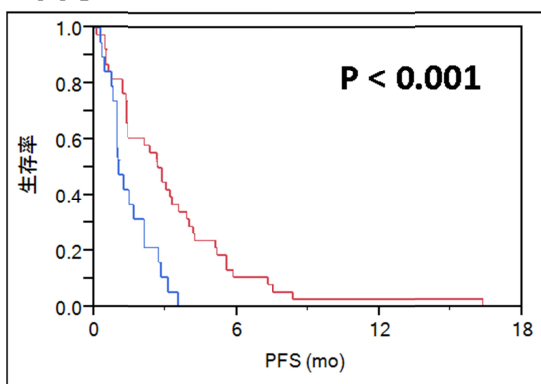
食欲不振(図2)や悪心がGr2以上であった症例群は、OSおよびPFSが不良であった。

図2. 悪心と治療成績

OS



PFS



「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」

- 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。

- 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

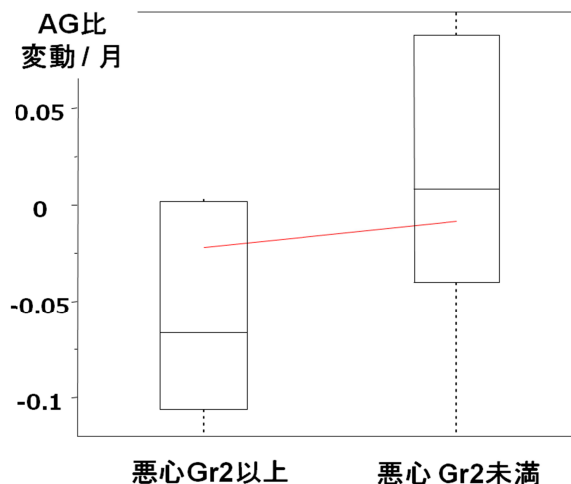
標はAG比低値 ($P < 0.01$) およびAG低値 ($P = 0.04$) であった (表1)。

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

- 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



「膵癌組織のグレリン受容体発現」

- 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。

- 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。本研究は終了するが、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.

5. 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: 957-964, 2012.
 6. Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, Mitsunaga S. Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma. *Pancreas*, 40: 415-421, 2011.
 7. Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, Mitsunaga S, Nakachi K, Ikeda M. Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 18: 567-574, 2011.
 8. 光永修一、池田公史、仲地耕平、落合淳志. 膵がん患者の「るいそう」と IL-6. *腫瘍内科*, 7 : 146-152, 2011.
 9. 高橋進一郎、小西大、木下敬弘、後藤田直人、加藤祐一郎、小林達伺、池田公史、仲地耕平、光永修一、大野泉、木下平. 予後、再発部位、術後補助化学療法の効果 - Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較 - . *胆と膵*, 32 : 641-645, 2011.
 10. Nakachi K, Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Ikeda M, Mitsunaga S, Shimizu S: A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer. *Cancer Chemother Pharmacol*. 66: 527-534, 2010.
 11. Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, Tanaka T, Nakachi K, Mitsunaga S, Kojima Y, Hagihara A, Hiraoka N: Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas. *Jpn J Clin Oncol*, 40: 313-318, 2010.
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関与する . 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.
 10. 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.
 11. 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.
 12. 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.
 13. 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.
 14. 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.
 15. 光永修一, 池田公史, 仲地耕平, 鈴木雅美, 加藤博之, 寺尾公男. 膵がんにおける抗IL-6療法の意義. 第84回日本内分泌学会学術集会. ミニシンポジウム, 神戸, 4月23日, 2011.
 16. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Inagaki M, Furuse J, Ochiai A. Use of elevated IL-1 to predict prognosis in patients with advanced pancreatic cancer with high IL-6 and wasting condition. 2011 ASCO Annual Meeting, Chicago, June 5-8, 2011.
 17. Mitsunaga S, Ikeda M, Ohno I, Shimizu S, Ueno H, Morizane C, Kondo S, Okusaka T. The degree of circulating CRP level predicts the results of GEM-monotherapy in patients with advanced pancreatic cancer. 第9回日本臨床腫瘍学会学

- 術集会. ワークショップ, 横浜, 7月21 - 23日, 2011.
18. 光永修一、池田公史、仲地耕平、大野 泉、清水 怜、高橋秀明、奥山浩之、稲垣正俊、古瀬純司、落合淳志. 進行膵がんにおいて、病状悪化を認めるIL-6高値群のうちIL-1高値群は予後不良である. 第42回日本膵臓学会大会. 口演, 青森, 7月29 - 30日, 2011.
 19. 光永修一、落合淳志、鈴木雅美. 膵がん神経浸潤による神経因性疼痛は脊髄のアストロサイトにより調整される. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月3 - 5日, 2011.
 20. 吉川 清、光永修一、木下 平、小西 大、高橋進一郎、後藤田直人、加藤祐一郎、會澤雅樹、落合淳志. 膵臓頭部がんにおける腫瘍関連マクロファージの臨床的意義に関する検討. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋, 10月3 - 5日, 2011.
 21. Mitsunaga S, Ikeda M, Ochiai A. Neural invasion induces cachexia and pain in pancreatic cancer. 6th Cachexia Conference. Milan, Dec. 8-10, 2011.
 22. Ohno I, Mitsunaga S, Nakachi K, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Kojima Y, Ochiai A, Okusaka T, Ikeda M: Clinical significance of serum alkaline phosphatase level in advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 23. Mitsunaga S, Ikeda M, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okuyama H, Inagaki M, Furuse J, Ochiai A, Chugai Pharmaceutical Co., Ltd.: Clinical significance of elevation of the serum IL-6 level in patients with advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 24. Okuyama H, Mitsunaga S, Nakachi K, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H, Okusaka T, Ueno H, Ochiai A, Ikeda M: Association of interleukin-6 levels and neutropenia during gemcitabine monotherapy for advanced pancreatic cancer. 2011 Gastrointestinal Cancers Symposium, General Poster Session, San Francisco, Jan. 20-22, 2011.
 25. Mitsunaga S, Masafumi I, Nakachi K, Kojima Y, Ohno I, Shimizu S, Takahashi H : Low Level of Circulating IL-6 is Associated with Neutropenia of Gemcitabine in Advanced Pancreatic Cancer. Joint Meeting of the International Association of Pancreatology and the Japan Pancreas Society 2010, 口演、福岡、7月12日、2010.
 26. 光永修一、池田公史、仲地耕平、井元 章、鈴木雅美、落合淳志 : Astrocytic activation by neural invasion modulates pain in pancreatic cancer. (膵がん患者の疼痛には神経浸潤に由来する脊髄アストロサイトの活性化が関与する) 第 69 回日本癌学会学術総会、口演、大阪、9月23日、2010.
 27. 大野 泉、光永修一、仲地耕平、清水 怜、高橋秀明、奥山浩之、小島康志、落合淳志、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、奥坂拓志、池田公史 : 進行膵がん症例における血清 ALP 値の意義. 第 48 回日本癌治療学会学術集会、口演、京都、10月30日、2010.
 28. 奥山浩之、光永修一、仲地耕平、大野 泉、清水 怜、小島康志、高橋秀明、上野秀樹、森実千種、近藤俊輔、落合淳志、奥坂拓志、池田公史 : 進行膵がんにおける塩酸ゲムシタピン (GEM) 療法による血液毒性の予測因子. 第 48 回日本癌治療学会学術集会、口演、京都、10月30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

【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

10. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：US12/996162
11. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：TW098118678
12. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：IN8616/DELNP/2010
13. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CA2728243
14. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：SI201008952-2
15. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：CN200980131148.6
16. 名称：神経浸潤抑制剤
出願番号：EP09758415.5
17. 名称：膵がん治療剤
出願番号：US13/700594

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

研究代表者 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

癌悪液質は「改善が困難な進行性の筋萎縮により種々の機能障害が生じる病態」と定義される。癌患者の約8割が悪液質となり、癌悪液質は癌関連死亡の約3割を占める。癌悪液質における筋萎縮は、IGF1/AKT/S6Kを介する筋タンパク合成系、IL-6などの悪液質関連サイトカインを介する筋タンパク分解系のバランスが異常となることで、分解に傾くことが原因とされる。グレリンは成長ホルモン分泌促進作用、食欲増進作用、抗炎症作用を有するペプチドである。これまでに癌悪液質患者に対して、グレリン投与は食欲改善作用を有することが報告されたが、筋萎縮に対する研究は十分に行われていない。

今回我々は、pAkt/PI3K経路を負に制御するホスファターゼであるPtenを肺上皮特異的に欠損させたマウス（Pten-K0マウス）を用いて肺腺癌悪液質モデルを作成し、癌悪液質におけるグレリン投与の効果を検討した。グレリン投与は、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。

A. 研究目的

癌悪液質は「改善が困難な進行性の筋萎縮により種々の機能障害が生じる病態」と定義される。癌患者の約8割が悪液質となり、癌悪液質は癌関連死亡の約3割を占め、癌医療において、患者のQOLに大きく影響を与える重要な病態である。グレリンは成長ホルモン分泌促進作用、食欲増進作用、抗炎症作用を有するペプチドである。これまでに癌悪液質患者に対して、グレリン投与は食欲改善作用を有することが報告されているが、筋萎縮に対する研究は十分に行われていない。

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。癌カ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、癌性カ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カヘ

キシアモデルを用いて、癌性カヘキシア、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

- 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 (8週齢) に化学発癌剤 (Urethane, 1mg/g body weight) を腹腔内投与した。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。
- 2) 上記の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、グレリンの効果を生体変化、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。

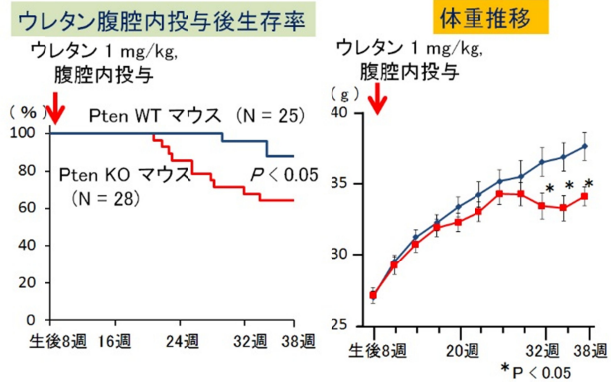
(倫理面への配慮)

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

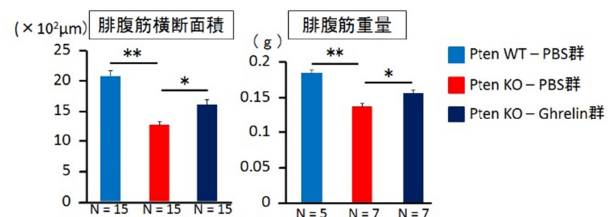
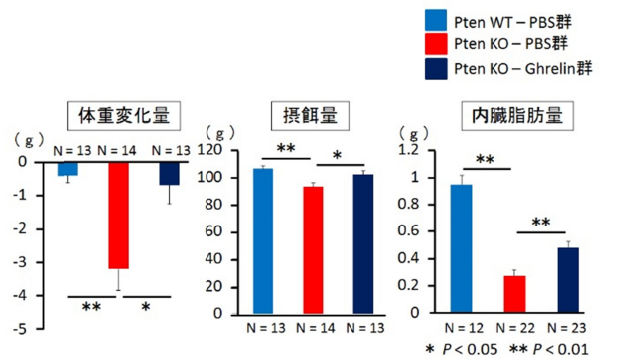
Pten欠損マウスはウレタン投与5ヶ月後に高率に肺腺癌を発症した。一方、野生型は肺腺種のみ発症し、発症数も少なかった。腫瘍数、腫瘍サイズともにPten欠損マウスにおいて有意に増加・増大していた。

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 ($p < 0.01$) と横断面積 ($p < 0.05$) が有意に増加していた。

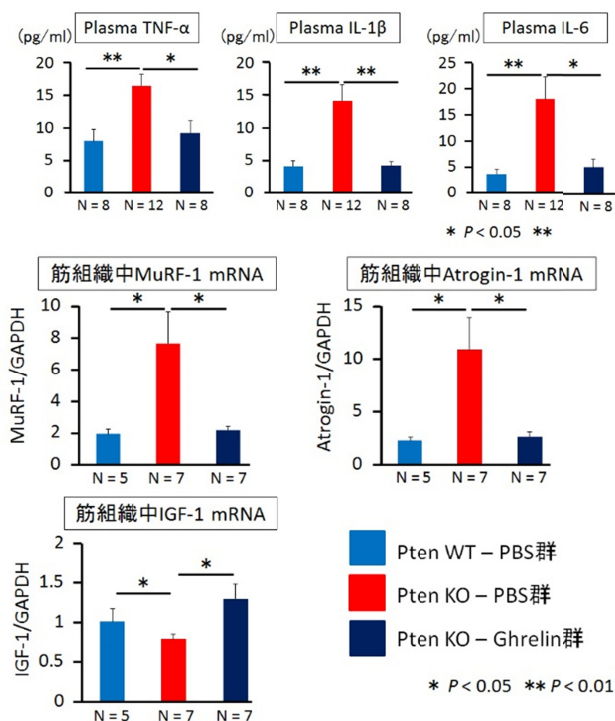
グレリン腹腔内投与は悪液質を改善する



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。このモデルにおける体重減少抑制効果の一部は少なくともグレリンによる摂餌量増加と関連して

いると考えられた。

また、グレリン群は対照群に比較して、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。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。

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. 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. 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.
3. 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.
4. 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.
5. Matsumoto N, Nakazato M.: Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases. *Methods Enzymol*, 514: 399-407, 2012.
6. 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.

7. 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.
8. Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, Matsumoto N, Ashitani J, Kangawa K, Nakazato M.: Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation. Eur J Pharmacol, 672: 153-158, 2011.
9. 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．実験医学, 29: 803-807, 2011.

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, Sep. 9, 2013.
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，東京．4月12日，2013年．
3. 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.

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. 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.
6. Sakamoto A, Matsumoto N, Arimura Y, Yangi S, Sano A, Tokojima M, Nakazato M.: Clinical significance of ghrelin in patients who are undergoing chemotherapy for lung cancer. CHEST 2011, Honolulu, Oct.22-26, 2011.
7. 坂元昭裕、有村保次、柳 重久、佐野ありさ、床島真紀、松元信弘、中里雅光：高齢者肺癌化療法での血漿グレリンの動態とQOLとの関連．第 22 回日本老年医学会九州地方会，口演，佐賀，3月3日，2012.
8. 今津善史、芦谷淳一、坪内拡張、坂元昭裕、今井光一、三好かほり、有村保次、柳 重久、京樂由佳、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を用いたグレリンの抗炎症作用に関する検討．第 50 回日本呼吸器学会学術講演会、ポスター、京都、4月25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

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

	著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	<u>Matsumoto N,</u> <u>Nakazato M</u>	Clinical application of ghrelin for chronic respiratory diseases.	Kojima M, Kangawa K.	Methods Enzymol	Academic Press	San Diego, USA	2012	399-407
2	Hotta M, Ohwada R, Akamizu T, Shibasaki T, <u>Kangawa K.</u>	Therapeutic potential of ghrelin in restricting-type anorexia nervosa.	Kojima M, Kangawa K.	Methods Enzymol	Academic Press	San Diego, USA	2012	381-398
3	Takiguchi S, Hiura Y, Miyazaki Y, Takata A, Murakami K, <u>Doki Y.</u>	Clinical trial of ghrelin synthesis administration for upper GI surgery.	Kojima M, Kangawa K.	Methods Enzymol	Academic Press	San Diego, USA	2012	409-431
4	<u>中里雅光</u>	消化管とホルモン	中尾一和	最新 内分泌代謝学	診断と治療社	東京	2012	638-642
5	柳重久、 三好かほり、 坪内拡張、 <u>中里雅光</u>	肺癌と HIFs	永井厚志 巽 浩一郎 桑野和善 高橋和久	Annual Review 呼吸器 2012	中外医学社	東京	2012	46-56
6	<u>中里雅光</u>	中枢性摂食調節	門脇 孝	最新医学 6月増刊号	最新医学社	大阪	2011	1266-1275
7	松元信弘、 <u>中里雅光</u>	グレリンのトランスレーショナルリサーチ	児島将康、 斎藤祐見子 <u>中里雅光</u>	実験医学	羊土社	東京	2011	803-807
8	松元信弘、 寒川賢治、 <u>中里雅光</u>	グレリンと呼吸器疾患	永井厚志、 巽 浩一郎、 桑野和義、 高橋和久	Annual Review 呼吸器	中外医学社	東京	2011	50-56
9	<u>中里雅光</u> 、 寒川賢治	グレリンの展開医療研究	寺内康夫、 伊藤 裕、 石橋 俊	Annual Review 糖尿病・ 代謝・内 分泌	中外医学社	東京	2011	232-237

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
13	Tsuchimochi W, Kyoraku I, Yamaguchi H, Toshinai K, Shiomi K, <u>Kangawa K</u> , <u>Nakazato M</u> .	Ghrelin prevents the development of experimental diabetic neuropathy in rodents.	Eur J Pharmacol	702	187-193	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
14	Sakamoto A, <u>Matsumoto N</u> , Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Tokojima M, Yamashita S, <u>Nakazato M</u>	Hepatic portal venous gas in a patient undergoing chemotherapy for non-small cell lung cancer.	Int Canc Conf J	2	14-16	2013
15	Miki K, Maekura R, Nagaya N, <u>Nakazato M</u> , Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, <u>Matsumoto N</u> , Yoshikawa M, Yamahara K, <u>Kangawa K</u> .	Ghrelin Treatment of Cachectic Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial.	PLoS ONE	7	e35708	2012
16	土持若葉、上野浩晶、 <u>中里雅光</u>	グレリンによる神経求心 作用.	血管医学	14	17-21	2013
17	米川忠人、 <u>中里雅光</u>	癌悪液質とグレリン.	コンセンサ ス癌治療	12	46-47	2013
18	郡山晴喜、京樂 格、 山下秀一、塩見一剛 <u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	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
19	坂元昭裕、 <u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンのトランスレー ショナルリサーチ.	カレントテ ラピー	30	21-25	2012
20	Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Miyazaki Y, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, <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

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
21	Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, <u>Kangawa K</u> , <u>Doki Y</u> .	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, Adachi S, Yamamoto K, Morii E, Miyata H, Nakajima K, Yamasaki M, <u>Kangawa K</u> , Mori M, <u>Doki Y</u> .	Mapping analysis of ghrelin producing cells in the human stomach associated with chronic gastritis and early cancers.	Dig Dis Sci	57	1238-1246	2012
23	Iwasaki E, Suzuki H, Masaoka T, Nishizawa T, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Hibi T.	Enhanced gastric ghrelin production and secretion in rats with gastric outlet obstruction.	Dig Dis Sci	57	858-864	2012
24	Kaiya H, <u>Kangawa K</u> , 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
25	Sugiyama M, Yamaki A, Furuya M, Inomata N, Minamitake Y, Ohsuye K, <u>Kangawa K</u> .	Ghrelin improves body weight loss and skeletal muscle catabolism associated with angiotensin II-induced cachexia in mice.	Regul Pept	178	21-28	2012
26	Akamizu T, <u>Kangawa K</u>	The physiological significance and potential clinical applications of ghrelin.	Eur J Intern Med.	23	197-202	2012

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
27	Hiura Y, Takiguchi S, Yamamoto K, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Fujiwara Y, Mori M, <u>Doki Y.</u>	Fall in plasma ghrelin concentrations after cisplatin-based chemotherapy in esophageal cancer patients.	Int J Clin Oncol	17	316-323	2012
28	瀧口修司, 宮崎安弘, 高田晃宏, 村上剛平, 日浦祐一郎, 森 正樹, <u>土岐祐一郎</u>	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
29	Yoshikawa K, <u>Mitsunaga S</u> , 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
30	Imoto A, <u>Mitsunaga S</u> , 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
31	Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Furuse J, Shinichi O, Nakachi K, <u>Mitsunaga S</u> , 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	957-964	2012
32	Imazu Y, Yanagi S, Miyoshi K, Tsubouchi H, Yamashita S, <u>Matsumoto N</u> , Ashitani J, Kangawa K, <u>Nakazato M.</u>	Ghrelin ameliorates bleomycin-induced acute lung injury by protecting alveolar epithelial cells and suppressing lung inflammation.	Eur J Pharmacol	672	153-158	2011
33	Koshinaka K, Toshinai K, Mohammad A, Noma K, Oshikawa M, Ueno H, Yamaguchi H, <u>Nakazato M.</u>	Therapeutic potential of ghrelin treatment for unloading-induced muscle atrophy in mice.	Biochem Biophys Res Commun	412	296-301	2011

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
34	Noguchi H, Masaki T, Kakuma T, <u>Nakazato M</u> , Yoshimatsu H.	Ghrelin in small intestine, its contribution to regulation of food intake and body weight in cross-intestinal parabiotic rats.	Endocr J	58	625-632	2011
35	坂元昭裕、 <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.	内分泌・糖尿病・代謝内科	34	34-38	2012
36	<u>中里雅光</u>	消化管と脳の連関から考える 摂食調節機構の新たな理解	Science of Kampo Medicine 漢方医学	36	78	2012
37	米川忠人、越中敬一、 <u>中里雅光</u>	グレリン/成長ホルモン/IGF-I にかかわるサルコペニアへの予防・治療	Modern Physician	31	1374-1376	2011
38	<u>中里雅光</u>	肺線維症を伴う悪液質を六君子湯が改善する	Nikkei Medical	8	23-24	2011
39	Mogami S, Suzuki H, Fukuhara S, Matsuzaki J, <u>Kangawa K</u> , Hibi T.	Reduced ghrelin production induced anorexia after rat gastric ischemia and reperfusion.	Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol	302	G359- 364	2012
40	Bando M, Iwakura H, Ariyasu H, Hosoda H, Yamada G, Hosoda K, Adachi S, Nakao K, <u>Kangawa K</u> , Akamizu T.	Transgenic overexpression of intraislet ghrelin does not affect insulin secretion or glucose metabolism <i>in vivo</i> .	Am J Physiol Endocrinol Metab	302	E403-408	2012
41	Fukumori R, Sugino T, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Obitsu T, Kushibiki S, Taniguchi K.	Effects of calcium salts of long-chain fatty acids and rumen-protected methionine on plasma concentrations of ghrelin, glucagon-like peptide-1 (7 to 36) amide and pancreatic hormones in lactating cows.	Domest Anim Endocrinol	42	74-82	2012

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
42	Akamizu T, Sakura N, Shigematsu Y, Tajima G, Ohtake A, Hosoda H, Iwakura H, Ariyasu H, <u>Kangawa K.</u>	Analysis of plasma ghrelin in patients with medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency and glutaric aciduria type II.	Eur J Endocrinol	166	235-240	2012
43	Kojima M, <u>Kangawa K.</u>	The discovery of ghrelin: with a little luck and great passion. Preface.	Peptides	32	2153-2154	2011
44	Ikeda K, Chiba T, Sugai T, <u>Kangawa K.</u> , Hosoda H, Suzuki K.	Correlation between plasma or mucosal ghrelin levels and chronic gastritis.	Hepatogastr oenterology.	58	1622-1627	2011
45	Hara M, Nishi Y, Yamashita Y, Yoh J, Takahashi S, Nagamitsu S, Kakuma T, Hosoda H, <u>Kangawa K.</u> , Kojima M, Matsuishi T.	Ghrelin levels are reduced in Rett syndrome patients with eating difficulties.	Int J Dev Neurosci	29	899-902	2011
46	Schwenke DO, Gray EA, Pearson JT, Sonobe T, Ishibashi-Ueda H, Campillo I, <u>Kangawa K.</u> , Umetani K, Shirai M.	Exogenous ghrelin improves blood flow distribution in pulmonary hypertension-assessed using synchrotron radiation microangiography.	Pflugers Arch	462	397-406	2011
47	Fukumori R, Yokotani A, Sugino T, Itoh F, Kushibiki S, Shingu H, Moriya N, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K.</u> , Obitsu T, Taniguchi K.	Effects of amino acids infused into the vein on ghrelin-induced GH, insulin and glucagon secretion in lactating cows.	Anim Sci J	82	267-273	2011
48	Fukumori R, Sugino T, Hasegawa Y, Kojima M, <u>Kangawa K.</u> , Obitsu T, Taniguchi K.	Plasma ghrelin concentration is decreased by short chain fatty acids in wethers.	Domest Anim Endocrinol	41	50-55	2011

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
49	Akamizu T, <u>Kangawa K.</u>	Therapeutic applications of ghrelin to cachexia utilizing its appetite-stimulating effect.	Peptides	32	2295-2300	2011
50	Kaiya H, Miyazato M, <u>Kangawa K.</u>	Recent advances in the phylogenetic study of ghrelin.	Peptides	32	2155-2174	2011
51	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、 <u>土岐祐一郎</u>	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
52	足立真一、瀧口修司、宮崎安弘、日浦祐一郎、山本和義、 <u>土岐祐一郎</u>	[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
53	Morizane C, Okusaka T, Morita S, Tanaka K, Ueno H, Kondo S, Ikeda M, Nakachi K, <u>Mitsunaga S.</u>	Construction and Validation of a Prognostic Index for Patients With Metastatic Pancreatic Adenocarcinoma.	Pancreas	40	415-421	2011
54	Takahashi S, Kinoshita T, Konishi M, Gotohda N, Kato Y, Kinoshita T, Kobayashi T, <u>Mitsunaga S.</u> , Nakachi K, Ikeda M.	Borderline resectable pancreatic cancer: rationale for multidisciplinary treatment.	J Hepatobiliary Pancreat Sci	18	567-574	2011
55	<u>光永修一</u> 、池田公史、仲地耕平、落合淳志	膵がん患者の「るいそう」とIL-6.	腫瘍内科	7	146-152	2011
56	高橋進一郎、小西 大、木下敬弘、後藤田直人、加藤祐一郎、小林達伺、池田公史、仲地耕平、 <u>光永修一</u> 、大野 泉、木下 平	予後、再発部位、術後補助化学療法の効果 - Borderline Resectable 膵癌と切除可能膵癌の比較 - .	胆と膵	32	641-645	2011

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
57	Fukushima T, Kawaguchi M, Yamasaki M, Tanaka H, Yorita K, <u>Kataoka H.</u>	Hepatocyte growth factor activator inhibitor type 1 suppresses metastatic pulmonary colonization of pancreatic carcinoma cells.	Cancer Sci	102	407-413	2011
58	Shiyya T, Ueno H, Toshinai K, Kawagoe T, Naito S, Tobina T, Nishida Y, Shindo M, <u>Kangawa K.</u> , Tanaka H, <u>Nakazato M.</u>	Significant lowering of plasma ghrelin but not des-acyl ghrelin in response to acute exercise in men.	Endocr J	58	335-342	2011
59	Komori T, Doi A, Furuta H, Wakao H, Nakao N, <u>Nakazato M.</u> , Nanjo K, Senba E, Morikawa Y.	Regulation of ghrelin signaling by a leptin-induced gene, negative regulatory element-binding protein, in the hypothalamic neurons.	J Biol Chem	285	37884-37894	2010
60	<u>松元信弘</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンのトランスレシヨナルリサーチ	実験医学	29	803-807	2011
61	<u>上野浩晶</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンは消化管疾患に 関与しているのか	分子消化器 病	7	120-125	2010
62	<u>椎屋智美</u> 、 <u>上野浩晶</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリンの多彩な生理的 役割と臨床応用	Adiposcience	6	261-266	2010
63	<u>上野浩晶</u> 、 <u>中里雅光</u>	グレリン受容体	医学のあゆ み	233	725-729	2010
64	<u>中里雅光</u>	グレリン分泌増強を介した食欲のコントロールメカニズムを探る	Science of Kampo Medicine 漢方医学	34	249-255	2010
65	<u>中里雅光</u>	カヘキシア	呼吸と循環	58	1085	2010

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
66	Koizumi M, Hosoya Y, Dezaki K, Yada T, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Nagai H, Lefor AT, Sata N, Yasuda Y.	Postoperative weight loss does not resolve after esophagectomy despite normal serum ghrelin levels.	Ann Thorac Surg	91	1032-1037	2011
67	Yoh J, Nishi Y, Hosoda H, Tajiri Y, Yamada K, Yanase T, Doi R, Yonemoto K, <u>Kangawa K</u> , Kojima M, Tanaka E, Kusakawa J.	Plasma levels of n-decanoyl ghrelin, another acyl- and active-form of ghrelin, in human subjects and the effect of glucose- or meal-ingestion on its dynamics.	Regul Pept	167	140-148	2011
68	Akamizu T, <u>Kangawa K</u> .	Ghrelin for cachexia.	Cachex Sarcopenia Muscle	1	169-176	2010
69	Kojima M, <u>Kangawa K</u> .	Ghrelin: more than endogenous growth hormone secretagogue.	Ann N Y Acad Sci	1200	140-148	2010
70	Nakahara K, Okame R, Katayama T, Miyazato M, <u>Kangawa K</u> , Murakami N.	Nutritional and environmental factors affecting plasma ghrelin and leptin levels in rats.	J Endocrinol	207	95-103	2010
71	Ida T, Miyazato M, Lin XZ, Kaiya H, Sato T, Nakahara K, Murakami N, <u>Kangawa K</u> , Kojima M.	Purification and characterization of caprine ghrelin and its effect on growth hormone release.	J Mol Neurosci	42	99-105	2010
72	Schwenke DO, Pearson JT, <u>Kangawa K</u> , Cragg PA, Shirai M.	Exogenous ghrelin accentuates the acute hypoxic ventilatory response after two weeks of chronic hypoxia in conscious rats.	Acta Physiol (Oxf)	200	279-287	2010

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
73	Takahashi H, Kurose Y, Suzuki Y, Kojima M, Yamaguchi T, Yoshida Y, Azuma Y, Sugino T, Kojima M, <u>Kangawa K</u> , Hasegawa Y, Kobayashi S.	Changes in blood pancreatic polypeptide and ghrelin concentrations in response to feeding in sheep.	J Anim Sci	88	2103-2107	2010
74	Ariyasu H, Iwakura H, Yamada G, Kanamoto N, Bando M, Kohno K, Sato T, Kojima M, Nakao K, <u>Kangawa K</u> , Akamizu T.	A postweaning reduction in circulating ghrelin temporarily alters growth hormone (GH) responsiveness to GH-releasing hormone in male mice but does not affect somatic growth.	Endocrinology	151	1743-1750	2010
75	Inoue Y, Nakahara K, <u>Kangawa K</u> , Murakami N.	Transitional change in rat fetal cell proliferation in response to ghrelin and des-acyl ghrelin during the last stage of pregnancy.	Biochem Biophys Res Commun	393	455-460	2010
76	Kojima M, <u>Kangawa K</u> .	Ghrelin: from gene to physiological function.	Results Probl Cell Differ	50	185-205	2010
77	Adachi S, Takiguchi S, Okada K, Yamamoto K, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Fujiwara Y, Hosoda H, <u>Kangawa K</u> , Mori M, <u>Doki Y</u> .	Effects of ghrelin administration after total gastrectomy: a prospective, randomized, placebo-controlled phase II study.	Gastroenterology	138	1312-1320	2010
78	Yamamoto K, Takiguchi S, Miyata H, Adachi S, Hiura Y, Yamasaki M, Nakajima K, Fujiwara Y, Mori M, <u>Kangawa K</u> , <u>Doki Y</u> .	Randomized phase II study of clinical effects of ghrelin after esophagectomy with gastric tube reconstruction.	Surgery	148	31-38	2010

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
79	<u>Nakachi K</u> , Furuse J, Kinoshita T, Kawashima M, Ishii H, Ikeda M, <u>Mitsunaga S</u> , Shimizu S.	A phase II study of induction chemotherapy with gemcitabine plus S-1 followed by chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	66	527-534	2010
80	Iwasa S, Morizane C, Okusaka T, Ueno H, Ikeda M, Kondo S, Tanaka T, <u>Nakachi K</u> , <u>Mitsunaga S</u> , Kojima Y, Hagihara A, Hiraoka N.	Cisplatin and Etoposide as First-line Chemotherapy for Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma of the Hepatobiliary Tract and Pancreas.	Jpn J Clin Oncol	40	313-318	2010