

令和元年6月8日現在

機関番号：24601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10607

研究課題名(和文) Myosteatorsisの病態解明による膵癌新規集学的治療戦略の開発

研究課題名(英文) Development of the new treatment strategy of the pancreatic cancer by clarifying the pathophysiology of the myosteatorsis.

研究代表者

赤堀 宇広 (Akahori, Takahiro)

奈良県立医科大学・医学部・学内講師

研究者番号：10423922

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌患者が有する代謝・栄養状態が治療経過および予後に与える影響を骨格筋に生じる異所性脂肪化を介して、包括的に解明する事を試みた。膵癌治療中の患者様の検体、および作成した実験モデルにおいて、異所性脂肪化の治療中における成因、および治療介入の可能性の検討を進めている状況である。また、現在膵癌術前治療患者における術前治療中のリハビリテーション介入の臨床試験を策定したところであり、リクルートを考慮中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

集学的治療が必要とされるようになった近年の癌治療に当たっては、患者側への高度な侵襲を無視することができず、さまざまな支持療法が検討されてきたが、十分な臨床効果を認めた試験は存在していない。今回の担癌患者における骨格筋異所性脂肪化の機序を含めた詳細な検討により、既存の集学的治療をより多くの患者で安全かつ確実に完遂することが可能となり、膵癌患者全体の予後向上につながるものと考えられる。また、膵癌患者に限らず、他癌腫においても同様の脆弱性を持つ症例の存在が予想され、その点からも本研究の意義は計り知れない。

研究成果の概要(英文)：We attempted to elucidate the effects of the metabolic and nutritional status of patients with pancreatic cancer on their treatment progress and prognosis through ectopic lipidosis that occurs in skeletal muscle. We are examining the cause of ectopic steatorsis during treatment and the possibility of therapeutic intervention in specimens during pancreatic cancer treatment and experimental mouse model. In addition, a clinical trial of rehabilitation intervention during preoperative treatment in patients with pancreatic cancer has been formulated, and recruitment is being considered.

研究分野：膵癌

キーワード：膵癌 異所性脂肪化

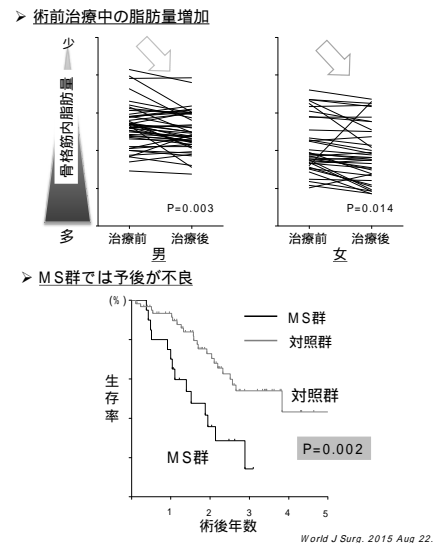
様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膵癌は最難治癌の一つであり、根治には、切除、化学療法、放射線療法等を含めた集学的治療が必須である。しかしながら、治療の高度化は、時に高侵襲となり、企図した予定治療を完遂することがしばしば困難となる。従って、膵癌症例全体の予後向上には、治療侵襲に対する予防および対処法を確立し、期待する治療効果を最大限に引き出す必要がある。

当科では、2008年より切除企図膵癌に対し術前化学放射線療法(NACRT)を導入し、高い局所制御効果(リンパ節転移率 23%、断端陰性率 92%)を報告してきた。一方で、NACRT中に骨格筋異所性脂肪化(Myosteosis:MS)が亢進し、術前治療後のMSが強い群は、対照群に比し、術後補助療法完遂率が著明に低下(50%)し、予後(MST: 18.5ヶ月)が有意に不良となることを報告し(図1)、術前のMSが膵癌集学的治療に対する患者の脆弱性を表す可能性があることを示した。しかしながら、膵癌患者におけるMSの成因、臨床病理学的意義は不明である。集学的治療の効果を最大限に引き出し、膵癌予後向上へとつなげるためには、膵癌患者におけるMS発症の機序、臨床経過に与える影響を多角的に解明し、予後向上を目指した新規治療戦略を確立することが必要と考えられる。

図1. 術前治療後に脂肪化は亢進し、亢進群の予後は不良



2. 研究の目的

膵癌患者が有する代謝・栄養状態が治療経過および予後に与える影響を包括的に解明する。特に、骨格筋異所性脂肪化(Myosteosis)に着目して、その成因と膵癌の増殖・進展に与える影響を基礎的・臨床的研究により明らかにし、膵癌患者における代謝栄養状態の維持・改善、さらには予後向上を目指した新規治療戦略の開発を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 膵癌患者におけるMSの成因に関する検討

外分泌能に関連する検討：我々はこれまでに膵切除後患者でしばしば経験するNAFLD(肝の異所性脂肪化)が、高力価の膵酵素剤投与で改善することを報告し、膵外分泌能との関連を報告してきた。一方で、外分泌能とMSとの関連に関する報告はなく、NAFLD同様に膵外分泌機能低下がMSに関連する可能性がある。本研究では、膵癌術前症例及び切除不能症例に¹³C呼気膵外分泌機能試験による外分泌機能の評価を行い、MSの程度との相関を検証する。また、外分泌能低下に関連する各種臨床因子(NAFLD、プレアルブミン、prognostic nutritional index(PNI)、体重減少、下痢など)との関連を検討し、MSとの関連を検証する。

インスリン抵抗性に関連する検討：異所性脂肪は運動不足、栄養過多等が原因で生じる非脂肪組織中の脂肪増加とされ、メタボリックシンドロームを含む代謝栄養障害と関連するため、以前より注目されてきた。一方、メタボリックシンドロームの本体はインスリン抵抗性とされている。インスリン刺激による糖取り込みの約75%が骨格筋で行われることから、我々の検討では膵癌患者に併存する2型糖尿病とMSの直接の関連性はなかったものの、潜在的なインスリン抵抗性がMSと相関する可能性がある。そのため、インスリン抵抗性の指標としてHOMA-IRを計測し、MSとの関連性を検討し、術前からのインスリン抵抗性改善への取り組み(インスリン抵抗性改善薬、有酸素運動療法)の意義を検討する。

運動量との相関の検討：異所性脂肪の要因の一つは、一般に運動不足による相対的栄養過多によるものであるため、実際の膵癌患者における身体活動量とMSとの相関を患者アンケート(International Physical Activity Questionnaire(IPAQ))及び、携帯できる活動量計による実生活での活動量を測定し、普段の活動量と初診時MS、さらには、術前治療中の活動量とMSの変化との関連を検討する。さらに、³¹P(代謝に重要なATPなどのリン酸化合物に含まれる)を用いたMRスペクトロスコピーを用いて、局所の筋代謝量を測定し、MSとの関連を検討するとともに、活動量との相関を検証する。同調査の結果により、膵癌術前、及び術前治療中の運動介入試験の是非、対象患者の設定および運動強度の設定等重要な情報を得ることができると考えられる。

(2) 動物モデルを用いたMSに発症に関連する因子の検討

マウス膵癌細胞株PAN02を用いたマウス皮下腫瘍モデル(足背部)を作成による検討：同

モデルに対して、抗がん剤(ゲムシタピン),放射線治療および化学放射線療法を付加し,マウスの体重変化など各種栄養指標や肝臓内脂質量などとともに,実際の筋肉内脂質量を測定し,各種治療が骨格筋脂肪化に与える影響を検討する。また,糖尿病モデルマウス(インスリン受容体基質(IRS)欠損マウス)や高脂肪食負荷マウス,自発性輪廻し運動マウスで同様の検討を行い,インシュリン抵抗性,栄養過剰,活動量低下がMSへ及ぼす影響を検討し,さらには,皮下腫瘍に対する治療効果とMSとの関連を検討する。

アディポサイトカインの計測: 脂肪細胞から分泌される生理活性物質である各種アディポサイトカイン(レプチン・アディポネクチン・TNF- α ・PAI-1等)レベルを血清中,脂肪組織中,筋肉組織中で測定し,MSの相関について検討する。アディポサイトカインは,脂質代謝やインスリン抵抗性を規定するとされており,MS発症に関連している可能性がある。さらに,膵癌,肝癌などの悪性腫瘍の発症にも影響すると報告がされており,本検討により,MSの発症メカニズムのみならず,MSが発症,亢進する患者因子が膵癌の発症,進行に及ぼす影響について新たな知見を得られる可能性がある。これらの結果をもとに,膵癌患者におけるアディポサイトカインの測定とMSとの関連性を検討する。

宿主免疫への影響: 肥満患者脂肪組織には,炎症性マクロファージ(M ϕ)などの免疫担当細胞が関わる持続的な炎症が生じているとされる。これらの慢性炎症が悪性腫瘍の経過に及ぼす影響は十分に解明されていない。前項までに確立されたMS発症マウスモデルを用いて,脂肪組織(内臓,皮下,腫瘍周囲)内の免疫担当細胞の分布及び腫瘍微小環境内に浸潤する細胞(Foxp3+制御性T細胞,制御性B細胞,炎症性M ϕ (M1),抗炎症性M ϕ (M2))を検討し,MSの程度による,脂肪細胞浸潤性細胞および腫瘍細胞浸潤性細胞の比率,分布に対する影響の検討を行う。上記結果をもとに,膵癌切除症例における皮下,大網,膵周囲脂肪組織,腫瘍組織検体を用いて,同様の検討を行う。

(3) 膵癌治療患者を対象とし有酸素運動(walking)による介入試験

術前治療患者: 膵癌術前治療患者を対象とし有酸素運動(walking)による介入試験を行う。型糖尿病患者に対する同様の介入がMSを改善させたという報告はあるが,悪性腫瘍加療中におけるMSの予防を試みた研究は存在しない。代謝性疾患で証明された介入の効果が,膵癌術前患者においても再現できるかを検討する。

切除不能膵癌患者: 上記と同様の検討を切除不能膵癌患者においても行う。

4. 研究成果

(1) 膵癌術前症例及び切除不能症例に ^{13}C 呼気膵外分泌機能試験による外分泌機能の評価を行うも,骨格筋脂肪化との相関は傾向はあるものの有意な関係を認めていない。現在当初の計画より検体数を増やし,再検討しているところである。また,NAFLDの形成など,短期長期にわたる検討を行なっている。同様に,血清中アディポサイトカインを計測するも,脂質代謝やインスリン抵抗性と相関するものの,MS発症に関連は現在までのところ有意な所見を認めていない。

(2) マウス膵癌細胞株PAN02を用いたマウス皮下腫瘍モデル(足背部)を作成し,現在実験を進行させている。高脂肪食負荷マウス,自発性輪廻し運動マウスを用いた検討も同時に行なっているが,特に,筋肉内の脂質の評価に難渋しており,実験系の見直しを行なっているところである。

(3) 膵癌治療患者を対象とし有酸素運動(walking)による介入試験介入を伴う臨床試験であり,現在プロトコルを作成中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0件)

〔学会発表〕(計 2件)

“Impact of the preoperative muscle attenuation in patients with pancreatic cancer for the completion of the multimodal therapy”
(第30回 日本肝胆膵外科学会学術集会)

“膵癌集学的治療非完遂予測におけるMuscle Attenuationの有用性”
(第49回 日本膵臓学会大会)

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：庄 雅之

ローマ字氏名：Sho Masayuki

所属研究機関名：奈良県立医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：50364063

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。