

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月18日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K21242

研究課題名(和文) がん化学療法に伴う悪心・嘔吐治療の個別化を目指した新規バイオマーカーの開発

研究課題名(英文) Development of novel biomarker to individual therapy of nausea and vomiting by chemotherapy

研究代表者

佐藤 雄己 (Sato, Yuhki)

大分大学・医学部・副薬剤部長

研究者番号：00570087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は食道がん患者への化学療法実施後の悪心・嘔吐(CINV)の発現と消化管ペプチドおよびcarboxyesterase活性との関連性を明らかにすることを目的として実施した。がん化学療法実施後の食道がん患者の血液を20症例分採取し、ghrelin、leptin、motilin、neuropeptide Y、substance P、nesfatin1-1の血漿中濃度を酵素免疫測定法にて測定を行った。その結果、血漿中motilin濃度およびghrelin/desacylghrelin濃度比がCINVの発現と相関を示すことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん化学療法におけるCINVの発現はがん患者のQOLを著しく低下させることが知られており、新たな作用機序を有する予防および治療薬が汎用されているが、CINVの発症機序は未解明の点が多いため、それらの臨床効果は十分でない。本研究の結果はCINVの発現と関連する消化管ペプチドを明らかにしたことで、本ペプチドをターゲットとした治療薬の開発の一助になると考えられる。また、これら消化管ペプチドバイオマーカーとしたCINV予防・治療の指針作りにも寄与できる可能性があり、がん化学療法の発展に寄与できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：This study was conducted for the purpose of clarifying the relationship between the expression of nausea and vomiting (CINV) and gastrointestinal peptides and carboxyesterase activity after chemotherapy for esophageal cancer patients. The blood of the esophageal cancer patients after chemotherapy was collected 20 cases, and plasma concentrations of ghrelin, leptin, motilin, neuropeptide Y, substance P, and nesfatin1-1 were measured by enzymatic immunoassay. As a result, plasma motilin concentration and ghrelin/Desacylghrelin concentration ratio was found to exhibit correlation with the expression of CINV.

研究分野：臨床薬理学

キーワード：がん化学療法 消化管ペプチド 消化器症状 バイオマーカー

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対するがん化学療法時に高い頻度で発現する消化器症状、特に悪心・嘔吐 (**chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV**) は治療を受ける患者にとって、大きな苦痛を感じる副作用のひとつである。CINV の発現に影響するリスク因子は、50 歳未満であること、女性、普段アルコール摂取がない、乗り物酔い、妊娠時の悪阻の経験、CINV の既往があること、副作用への不安があること、などが知られている。

近年、日本癌治療学会より「制吐薬適正使用ガイドライン」が刊行され、臨床においてがん化学療法時の制吐療法が標準化されつつある。CINV の分類としては、治療開始から 24 時間以内に起こる急性の CINV、治療開始から 24 時間以降に起こり 1-7 日間継続する遅発性の CINV、そして以前の化学療法でコントロール不良であった患者で抗がん剤投与前から起こる予期性の CINV がある。急性 CINV は 5-hydroxytryptamine (5-HT) の関与が大きく、遅発性 CINV は消化管運動に関連する substance P の関与が大きいといわれている。近年、CINV に対する新たな治療薬として、5-HT₃ 受容体拮抗薬であるパロノセトロンや neurokinin 1 (NK1) 受容体拮抗薬である (ホス) アプレピタントなどが本邦で使用されており、嘔吐に対して高い治療効果を示している。しかしながら、嘔吐よりも発現頻度も高く、また食欲不振や栄養低下を引き起こす悪心に対しては十分な治療効果が得られているとはいえず、他の制吐剤の追加やがん化学療法の延期を余儀なくされるケースも少なくない。また CINV を客観的に評価するツールとしては、NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)、functional living index-emesis (FILE)、MASCC Antiemesis Tool (MAT) などのアンケート形式の問診票などが使用される。興味深いことに、医師が考える患者の CINV の重症度と患者が実際に経験する重症度の大きさに差異があると報告されている。CINV を適切に評価するためには、肺炎マーカーであるプロカルシトニンや心不全の重症度を示す脳ナトリウム利尿ペプチドと同様に CINV の病態を定量的に評価できるバイオマーカーの開発が急務と考えられる。

消化管運動などの生理機能は、神経-内分泌-免疫系の協調のもとにコントロールされているが、その神経伝達物質として消化管ペプチドが重要な役割を担っている。なかでも motilin, neuropeptide Y (NPY), leptin, substance P, ghrelin および nesfatin-1 などのペプチドは嘔吐反応および腸管蠕動運動反射に深く関与している。さらに CINV においては循環血中の消化管ペプチド濃度に変化が起こることはよく知られている。例えば嘔吐を発現した患者では、血中 substance P や serotonin 濃度が上昇することが報告されており、最近では、糖尿病性消化器症状に対して、ghrelin の投与が奏効すると報告されている。報告者らはこれまで血漿中の各種の消化管ペプチドに着目し、薬効評価および病態診断への応用について検討してきた。

2. 研究の目的

種々の消化管ペプチドが消化管機能を調節しているため、体液中の消化管ペプチドの挙動を指標として薬効解析を行う場合には、関連する消化管ペプチド類の体液中挙動についても同時評価が必要である。現在まで、CINV と消化管ペプチド挙動との関連性について系統的に検討した報告はないことから、がん化学療法が施行された担癌患者を対象として、がん化学療法に伴う CINV 発現と血漿中消化管ペプチド濃度との関連性について検討した。

3. 研究の方法

対象患者を食道がんと診断され、白金製剤を含む化学療法が施行された入院中の患者 20 名とした。全患者で cisplatin+5-Fu による治療が実施された。本研究は、大分大学医学部倫理委員会に承認された後、開始した。化学療法実施前、実施後 1 日目、3 日目、7 日目の朝食 1 時間前に上腕静脈より真空採血管にて 7 mL 採血後、EDTA-2Na およびアプロチニンを添加 (acylated ghrelin および desacylated ghrelin 測定用の血液には血液量の 1/10 量の 1N HCl も添加) し、4 下で 3,000 rpm、20 分間遠心分離し、得られた血漿を使用するまで -20 にて保存した。motilin, neuropeptide Y (NPY), leptin, substance P, acylated ghrelin, desacylated ghrelin および nesfatin-1 の測定は ELISA kit を使用し行った。また、carboxyesterase (CES) 活性の指標として、血漿中 active ghrelin/desacyl ghrelin (A/T) 比を測定した。さらに、同様に食事量および CINV の発現状況も調査し、CINV の有無で患者を層別化し各種パラメーターを比較した。

4. 研究成果

全対象患者に、予防的に高度催吐性リスクに対する制吐療法 (day 1: ホスアプレピタント注 150 mg + パロノセトロン注 0.75 mg + デキサメタゾン注 9.9 mg) が実施されていた。対象患者 20 名においては、全例で嘔吐の発現は認められなかったが、grade 1 以上の悪心が 5 名で認められた。悪心 (+) 群 (5 名)、悪心 (-) (15 名) 群それぞれについて、抗がん剤投与後の消化管ペプチドの血漿中濃度について比較した。その結果、がん化学療法後の血漿中 active ghrelin, A/T 比および motilin 濃度については、いずれも化学療法開始 3 日目に悪心 (+) 群が悪心 (-) 群に比較し低下していた。さらに抗がん剤投与前の血漿中 motilin 濃度は悪心 (+) 群が有意に低かったが、CINV 発生との関連性については明らかにすることはできなかった。一方、血漿中 NPY 濃度は化学療法実施後低下していたが、CINV 発現との関連性は認められなかった。5-HT を介した消化器症状などの多くの有害事象を発現させる。特に

5-HTは中枢神経系で増加し、受容体を介しCINVの発生要因となることが報告されている。一方、5-HTとCDDPがラットにおいて用量依存的に血漿中ghrelin濃度を低下させ、その反応は5-HT₃もしくは5-HT₄受容体を介することが報告されている。本研究においては全例で5-HT₃受容体拮抗薬が投与されており、急性(24時間以内)のCINVの発現は全例で認められなかった(表)。

表 化学療法後の悪心の有無による各種消化管ペプチド濃度の比較(一部)

評価項目		食道がん患者(n=20)			
		悪心の有無	Day 1	Day 3	Day 7
消化管ペプチド	acylated ghrelin (fmol/ml)	有(n=5)	53.8±12.1	19.2±2.8*	46.4±20.2
		無(n=15)	42.8±9.1	32.2±18.5	50.1±23.6
	desacylated ghrelin (fmol/ml)	有(n=5)	166.2±135.4	151.4±52.3	122.1±82.3
		無(n=15)	187.5±121.3	163.9±27.3	178.1±90.7
	A/T ratio (%) [#]	有(n=5)	27.0±10.1	19.2±4.6*	28.7±14.1
		無(n=15)	18.6±7.0	19.3±4.4	22.0±4.2
	Substance P (pg/ml)	有(n=5)	40.5±5.7	34.7±12.0	40.1±10.8
		無(n=15)	50.1±4.7	43.1±8.9	33.8±6.7
Motilin (pg/ml)	有(n=5)	32.1±11.4**	23.5±4.8*	33.2±10.9	
	無(n=15)	54.2±10.6	45.8±9.8	50.1±8.8	

*P < 0.05 by one-way analysis of variance and Dunett's test (化学療法実施前との比較)

**P < 0.05 by one-way analysis of variance and Dunett's test (悪心(-)群との比較)

[#]acylated ghrelin/total ghrelin(A/T ratio) = acylated ghrelin/(acylated ghrelin + desacylated ghrelin)

ところで、ghrelinは多彩な作用を有していることが報告されており、さまざまな領域で注目を集めている。Ghrelinは空腹時に胃より分泌され、摂食を促進し、エネルギー消費を抑制してエネルギーバランスを保つように末梢より液性、神経性に脳内へシグナルが伝達される。Ghrelinは視床下部の摂食促進系のペプチドを刺激して、摂食を促進する。消化器系にも影響を及ぼし、特に胃酸分泌促進作用と胃排出促進作用を有している。血漿中のghrelin濃度は概日リズムを呈し、食前に上昇し、食事開始時にピークに達し、食後一時間以内に基礎値まで低下する。これまで血漿中ghrelin濃度と食欲との関連性について多数の報告がなされている。しかしながら、血漿中ghrelin濃度は採血の方法や測定間で大きく異なることも報告されており、血漿中濃度の評価に関しては、現在まで一定の見解は得られていない。本研究においても血漿中acylated ghrelin濃度が患者間で大きく異なっていた。ghrelinはアシル化の有無でacylated ghrelinとdesacylated ghrelinの二型に分けられるが、受容体に対して活性を持つのはアシル化修飾されたacylated ghrelinのみである。末梢血中ではacylated ghrelinはCESの作用により、多くは非活性型のdesacylated ghrelinとして存在している。Acylated ghrelin/desacylated ghrelin比はCES活性の指標になると考えられている。Motilinは胃から小腸上部にわたり存在し、腸管収縮による胃運動を亢進する。特に空腹時に発生する胃から始まり回腸末端に伝播する収縮運動に関与することが推定されている。空腹期伝搬性運動群(MMC)および胃内排出(gastric emptying)に関する消化管ペプチドである。さらに空腹期運動における胃および小腸での収縮パターンと血中motilin濃度は相関していることが基礎実験により明らかになっている。血漿中のmotilin濃度は、細菌性下痢症、イレウス、慢性便秘症などの病態において異常値を示すことが知られている。現在、gastric emptyingの遅延と抗がん剤による悪心との関連性についての報告は少ないのが現状である。動物実験ではあるが、motilin様作用を示す抗生物質エリスロマイシンが悪心を改善するとの報告もあり、悪心の発生機序にgastric emptying遅延も関係している可能性が報告されている。本研究の結果のようにghrelinやmotilinのような消化管ペプチドに依存した胃腸管の運動性が低下し、その結果、悪心が引き起こされるものと考えられる。

消化管ペプチドは消化管運動を担う生理活性物質であり、慢性疾患におけるそれらの動態は、疾患と密接に関連していることが予想され、症状の評価または適切な治療薬剤の選択を容易にする可能性があると考えられる。本研究では消化管ペプチドの解析サンプルとして、臨床において容易に採取可能な血液を利用する点、基礎的な分析化学・薬物動態学的手法を利用し、神経内分泌ペプチドと **CINV** との関連の本質に迫ろうという点、神経内分泌ペプチドの血中動態に関連している分解酵素の活性に着目した点から、新たな知見と臨床的に意義のある結果をもたらすことが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

佐藤雄己, がん化学療法に伴う悪心・嘔吐における新規バイオマーカーの探索、**Bio Clinica vol.32 No.2 Page 74-78 (2017)** (査読無)

〔学会発表〕(計 1 件)

プレピタント投与下における抗がん剤投与による消化器機能異常と消化管ペプチドとの関連性の検討 龍田涼佑, 佐藤雄己, 伊東弘樹 日本臨床腫瘍薬学会学術大会 **2019**(北海道) (**2019**)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名:

ローマ字氏名:

所属研究機関名:

部局名:

職名:

研究者番号 (8 桁):

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 伊東 弘樹

ローマ字氏名: **Itoh Hiroki**

研究協力者氏名: 龍田 涼佑

ローマ字氏名: **Tatsuta Ryosuke**

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。