

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：35409

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K06752

研究課題名（和文）適正使用を志向したがん化学療法に伴う副作用に対する漢方方剤の個別化治療への展開

研究課題名（英文）Development to individualization treatment of Kampo medicine for the side effect with the chemotherapy that intended proper use

研究代表者

佐藤 雄己 (Yuuki, Sato)

福山大学・薬学部・教授

研究者番号：00570087

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：漢方方剤の薬効発現を予測するバイオマーカーは現在まで明らかにされていない。その候補物質として、消化管運動や食欲などの生理機能に役割を担う神経内分泌ペプチドが挙げられることから、その血中挙動とがん化学療法施行による有害事象との関連性を検討したところ、一部の神経内分泌ペプチドが化学療法による有害事象発現を反映する候補となることが明らかとなり、さらにそれらの変動が漢方方剤の薬効と関連することが明らかとなった。本結果により神経内分泌ペプチドの体内挙動解析が、がん化学療法による有害事象に対する漢方方剤の薬効を反映するバイオマーカーとなる可能性が示唆され、漢方方剤の適正使用に貢献できるものと考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

漢方方剤の効果と構成生薬に含まれる成分の体内動態との関連性が示された報告は存在しない。さらに漢方方剤は多成分系より構成されるため、いくつかの成分について体内動態を検討しても不十分である。これらの特徴により、がん医療の領域において漢方方剤の使用を限定的にしていたが、漢方方剤の効果を神経内分泌ペプチドの体内挙動で評価する本手法は有用であると考えられる。この方法を応用して、がん化学療法による有害事象（特に消化器機能異常）に対して、漢方方剤の選択や使用方法の提案ができ、治療指針作成の新たな方向付けが可能となると確信する。

研究成果の概要（英文）：The biomarkers to predict the expression of clinical efficacy of herbal medicines have not been clarified. Since neuroendocrine peptides that play a role in physiological functions such as gastrointestinal motility and appetite are listed as candidate substances, the relationship between blood behavior and adverse events due to cancer chemotherapy administration was examined, and it became clear that some neuroendocrine peptides are candidates to reflect the occurrence of adverse events due to chemotherapy. Furthermore, it has become clear that these fluctuations are related to the medicinal efficacy of herbal medicines. This result shows that the analysis of the internal behavior of neuroendocrine peptides might become a biomarker reflecting the clinical efficacy of herbal medicines against adverse events caused by cancer chemotherapy, and it is thought that it can contribute to the proper use of herbal medicines.

研究分野：医療薬学、薬物動態学、生物薬剤学

キーワード：がん化学療法 神経内分泌ペプチド 漢方方剤 バイオマーカー

様式 C - 19 , F - 19 - 1 , Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、唾液分泌や消化管運動などの生理機能が acyl-ghrelin, nesfatin-1, motilin および substance P などの神経内分泌ペプチドを介して制御されていることが知られてきており、その挙動解明が医薬品の新規治療戦略にもなっている。申請者はこれらの神経内分泌ペプチドに注目し、高感度酵素免疫測定法を用いて消化管障害改善薬、とくに漢方方剤を投与した時の神経内分泌ペプチドのヒト体液中濃度推移を解析した。この解析を一部患者も含めた事例に適用し、従来個体丸ごとでの効果や基礎的分野を中心に論じられてきた漢方方剤の薬理作用とその評価において、神経内分泌ペプチド類の変動が指標となりうるかを、臨床での適用を視野に入れて検討してきた[(1) Sato Y et al., Biol. Pharm. Bull. 27, 1875-1877 (2004), (2) Sato Y et al., Biol. Pharm. Bull. 27, 2032-2034 (2004), (3) Sato Y et al., J. Health Sci., 53, 615-621 (2007), (4) Sato Y et al., J. Health Sci., 53, 220-225 (2007), (5) Sato Y et al., Clinical Research Trial, 1(2), 34-37 (2015)]。

漢方医学における漢方方剤は、病名に対応して画一的に投薬される新薬とは異なり、個々の患者の病態に合わせ使用される。漢方方剤は、症状・病態の流動的变化に応じて逐次修正を行い、最終的に良好な効果を得ることができることから、抗がん剤などの副作用に対して新薬では十分な治療効果を得られない場合、高い臨床効果と安全性が認められ、現代医療において汎用されている。漢方方剤の有効性を最大限に発揮させるには、科学的研究に基づく根拠を取り入れて適応患者を選定し、適正使用することが重要である。しかしながら、現在の漢方医療では漢方方剤の適応症や薬効については長年の治療経験の集積に基づいている。すなわち、西洋薬における薬物血中濃度のように定量的な薬効の指標が存在しないのが現状である。また、漢方方剤は数種の天然生薬から構成されるが、いずれも未知成分を含む多成分系である。そしてこれらの多成分が互いに相加、相乗的に作用し合い、漢方方剤特有の効果をもたらしているといわれているため、その中から一つの成分を取り出して血中濃度を測定しても、漢方方剤の効果を科学的に説明したことはない。

近年、抗がん剤による副作用のうち、患者の生活の質(QOL)を低下させる副作用について、嘔気・嘔吐、便秘症に対する半夏瀉心湯や大建中湯、末梢神経障害に対する牛車腎気丸、食欲不振に対する六君子湯などについては、その有効性を検証した多施設共同研究の結果が誌上報告されている。さらにこれらの方剤については、動物を用いた基礎研究により作用機序が一部明らかになっている。しかしながら、これら臨床研究や基礎研究においては、漢方方剤の有効性を予測する因子や適応患者については解明されておらず、また本来検討すべき神経内分泌ペプチドと漢方方剤の薬効との関連性を検証した報告はない。

2. 研究の目的

神経内分泌ペプチドは生体の生理機能を司る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、薬効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。これまで、漢方方剤の薬効と神経内分泌ペプチドとの変動が相関する可能性が明らかになっていることから、漢方方剤の使用指針作りの応用には、神経内分泌ペプチドの体内挙動と治療との相関が明らかになることが必要不可欠である。本研究では、体液中の既知神経内分泌ペプチド濃度を用い、漢方方剤の選定・薬効評価に至る一連の診療への応用、神経内分泌ペプチドの薬効指標としての可能性を検討した。

3. 研究の方法

本研究では以下の3つについて検討した。

(1) 頭頸部疾患患者における術後血漿中神経内分泌ペプチド濃度と消化管運動との関連性 対象患者

術後に大分大学医学部附属病院集中治療部に入室した頭頸部疾患患者

血漿中神経内分泌ペプチド濃度の測定

集中治療部入室後1, 3, 5日目の7:00に動脈ポートより7 mL採血後、EDTA-2Naおよびアブロチニンを添加(acyl-ghrelinおよびdesacyl-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。血漿中acyl-ghrelin, desacyl-ghrelin, motilin, substance P, nesfatin-1はELISA kitを使用して測定した。またacyl-ghrelin/desacyl-ghrelin濃度比(A/T比)をエステラーゼ活性の指標として算出した。

3) 消化管運動の評価

腹部X線画像、腸動、排便により評価し、消化管運動(+)群および(-)群に層別した。

(2) 抗がん剤による副作用症状発現と神経内分泌ペプチド血漿中濃度との関連

対象患者

大分大学医学部附属病院にてプラチナ系薬(シスプラチン, ネダプラチン), フッ化ピリミジン系薬(5-Fu)を含む化学療法を実施した患者(小児がん, 造血器腫瘍を除く)を対象とした。

血漿中神経内分泌ペプチド濃度の測定

抗がん剤投与前、投与後3, 5, 8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、(1)- と同様に、血漿中神経内分泌ペプチド濃度を測定した。

抗がん剤の血中薬物濃度

上記(1) で得られた血液を用いて、血中白金濃度を ICP-MS 法にて測定した。

副作用症状の評価

副作用症状(血液毒性および非血液毒性)の評価は、有害事象評価基準(CTCAE ver.4)にて行った。

(3) 漢方方剤投与後の神経内分泌ペプチドの血漿中濃度と副作用症状の変化との関連

対象患者

上記(2)の対象患者について、副作用(嘔気・嘔吐、下痢・便秘、末梢神経障害、口内炎、白血球・好中球減少、全身倦怠感、食欲不振の10項目のいずれか)を発現した患者

漢方方剤の効果と血漿中神経内分泌ペプチド濃度との関連性

対象患者について、化学療法時の漢方方剤投与群と非投与群に層別化し、化学療法開始後3, 5, 8日目の朝食1時間前に上腕静脈より7 mL 採血後、(1)- と同様に、血漿中神経内分泌ペプチド濃度を測定し、副作用発現との関連について検討した。

上記研究(1)~(3)については、大分大学医学部倫理委員会の承認を得て実施した。

4. 研究成果

(1) 頭頸部疾患患者における血漿中神経内分泌ペプチド濃度と消化管運動との関連性

対象患者は30名であった。そのうち頭頸部疾患患者に対して手術を行い、神経内分泌ペプチド濃度が測定できた11名について、消化管運動(+)群(5名)と(-)群(6名)であった。両群で血漿中神経内分泌ペプチド濃度を比較したところ、消化管運動(+)群では、(-)群に比較して、有意に血漿中 motilin 濃度が上昇しており、消化管運動改善との関連性が示唆された。血漿中 motilin 濃度は消化管運動を反映する指標となり得る可能性が考えられた。

(2) 抗がん剤による副作用発現と神経内分泌ペプチド血漿中濃度との関連

対象患者は22名であった。Grade 1以上の副作用は10名で見られた。Grade 1以上の悪心が10名で認められた。悪心(+)群(10名)、悪心(-)(12名)群それぞれについて、抗がん剤投与後の神経内分泌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 acyl-ghrelin, A/T比, 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、消化器症状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。Grade 1以上の食欲低下は4名で認められたが、神経内分泌ペプチド濃度との関連は認められなかった。さらに他の副作用(血液毒性、非血液毒性)、抗がん剤の血中濃度については神経内分泌ペプチド濃度との関連は認められなかった。

(3) 漢方方剤投与後の神経内分泌ペプチドの血漿中濃度と副作用症状との関連

対象患者22名のうち、副作用症状が発現した10名を対象として、漢方方剤投与群(5名)と漢方方剤非投与群(5名)で神経内分泌ペプチド濃度推移を比較した(表)。消化器症状に対して六君子湯(1日7.5g)および大建中湯(1日15.0g)が投与された5名については、血漿中 acyl-ghrelin および motilin 濃度が有意に上昇していた。漢方方剤投与群では5名中4名で悪心・食欲低下の副作用がGrade 0となり、非投与群では5名中1名でGrade 0へ改善が見られた。六君子湯および大建中湯はがん化学療法による副作用予防に対して一定の効果を有し、その効果指標として acyl-ghrelin および motilin の血中濃度モニタリングが有用である可能性が考えられた。

(表) 漢方方剤投与群および非投与群における神経内分泌ペプチド血漿中濃度推移

神経内分泌ペプチド	n=10			
	漢方方剤	Day 3	Day 5	Day 8
Acyl-ghrelin (fmol/mL)	投与群(n=5)	53.8±12.1	65.2±3.8*	46.4±20.2
	非投与群(n=5)	42.8±9.1	32.2±18.5	50.1±23.6
Desacyl-ghrelin (fmol/mL)	投与群(n=5)	166.2±135.4	151.4±52.3	122.1±82.3
	非投与群(n=5)	187.5±121.3	163.9±27.3	178.1±90.7
Nesfatin-1(ng/mL)	投与群(n=5)	4.1±0.6	3.5±1.2	4.0±1.1
	非投与群(n=5)	5.1±0.5	4.3±0.9	3.9±0.7
Motilin (pg/mL)	投与群(n=5)	32.1±11.4	67.9±8.8*	33.2±10.9
	非投与群(n=5)	54.2±10.6	45.8±9.8	50.1±8.8

漢方方剤として六君子湯(7.5g/day) + 大建中湯(15.0g/day)投与

* P < 0.05 by one-way analysis of variance and Dunnett's test

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ryuichi Takenaka, Koji Goto, Norihisa Yasuda, Yumi Miyake, Ayana Michihara, Yuka Handa (Nagatsuka), Yuhki Sato	4. 巻 22
2. 論文標題 Changes of plasma gastrointestinal peptides after otolaryngological surgery: A prospective observation study in patients with head and neck disorders	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Current Topics in Peptide & Protein Research	6. 最初と最後の頁 59-65
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 三宅優美, 道原あやな, 白川真, 後藤孝治, 佐藤雄己
2. 発表標題 集中治療部入室重症患者における消化管機能と血中生理活性ペプチドの体内挙動
3. 学会等名 第30回日本医療薬学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 佐藤雄己
2. 発表標題 酵素免疫測定法による新規血漿中生理活性ペプチド濃度測定系の開発と食道がん患者への適用性
3. 学会等名 KMSメディカル・アーク2021 with MTO
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	伊東 弘樹 (Itoh Hiroki) (50420641)	大分大学・医学部・教授 (17501)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------