

令和 3 年 6 月 8 日現在

機関番号：14202

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15276

研究課題名（和文）泌尿器癌に対する抗癌治療における疲労・倦怠感バイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Search for fatigue biomarkers in anticancer treatment for urological cancer

研究代表者

沖中 勇輝（Yuki, Okinaka）

滋賀医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：90780718

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）：抗癌薬物治療中の泌尿器癌患者を対象に投与前後での疲労感を評価したところ投与後に有意に疲労感は増大していることが明らかとなった。一般的に日常診療で用いている、血液一般・生化学検査及びサイトカイン測定では明らかな疲労感を客観的に評価する指標は認めなかったが、網羅的代謝物測定により関連を示唆する代謝物を見出した。これらの代謝物の一部は非癌性疲労とも関連がある尿素回路に含まれるものであり、抗癌薬物治療に関連する疲労感も、非癌性疲労とも共通する系が存在している可能性が考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌薬物治療中の疲労感に関して一般的に診療で用いる血液一般・生化学検査及びサイトカイン測定では明らかな疲労感を客観的に評価できる指標は認めなかった。しかし網羅的代謝物測定を行うことで、非癌性疲労の際に変動する代謝物と共通する代謝物を抗癌薬物治療中の患者においても認めた。こうした知見により今後抗癌薬物治療に関連する疲労感に関しても非癌性疲労での知見を応用することで客観的に評価可能な指標および新たな治療戦略へ繋がる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：It became clear that fatigue in advanced urologic cancer patients treated with chemotherapy increased significantly after chemotherapy. In general blood / biochemical tests and cytokine measurement, which were generally used, no index was found to objectively evaluate fatigue, however, comprehensive metabolite measurements found metabolites suggestive of being associated with fatigue. Some of these metabolites were contained in the urea cycle, which was also associated with non-cancerous fatigue, and it was possible that the fatigue associated with chemotherapy was also common to non-cancerous fatigue.

研究分野：泌尿器癌

キーワード：癌関連疲労 メタボローム 泌尿器癌

1. 研究開始当初の背景

近年、抗癌治療として多彩な新薬が登場しているが、依然として治療と関連する疲労倦怠感の有害事象は多く、患者の QOL や治療継続の成否。ひいては予後にも大きく関わる。米国 NCCN でもガイドラインが作成されるほど重要な臨床的課題である。こうした癌関連疲労進行期の患者だけではなく治療中の患者においても大多数で CRF を認める。進行泌尿器癌に対する抗癌薬物治療に関しても、尿路上皮癌に対する cisplatin 治療では、疲労倦怠感は CTCAE グレード 3 以上が 7% (Hussain, *Cancer*, 2014), b) 去勢抵抗性前立腺癌 (CRPC) に対する docetaxel 治療ではグレード 3 以上が 70% (Sinibaldi, *Cancer*, 2002) c) 腎臓明細胞癌に対する sunitinib 治療では国内患者においてグレード 3 以上が 12% (Uemura, *Jpn J Clin Oncol*, 2010) に認める。いずれも標準治療にも関わらず疲労・倦怠感により治療中断せざるを得ない症例が多数存在している現状である。このように治療関連する CRF は治療継続の意思決定に強く関わり、治療成否やひいては予後にも大きく関わる。しかしながら、疲労倦怠感の評価は自覚症状に頼らざるを得ず、客観的なバイオマーカーは未だ確立していない。

「疲労」に関しては非癌性疲労の研究により疲労の認知は脳の働きによるという点では異論が少ないが、中枢神経系へのシグナルとなる原因物質特定には至っていない。近年、CRF においても疲労原因物質の探索は盛んに行われている。腫瘍由来または局所炎症由来のサイトカインに関する研究が比較的多く、IL-1, TNF (Bower, *J Clin Oncol*, 2011), TNF-R1, IL-6 (Wan, *Brain Behav Immun*, 2012) などの報告が散見されるが原因分子は未だ同定されていない。またこのような炎症が癌の進行や治療効果と関連すること (Connie, *Lancet Oncol*, 2012) が報告されており、癌治療に関連し抗癌薬物治療を契機に同様の炎症物質, catheptin B が放出され Nlrp3 を活性化し腫瘍増殖につながる (Bruchard, *Nat Med*, 2013) が報告されており、CRF に関連する中枢性の炎症に焦点を当て、治療関連 CRF の原因分子を同定し治療介入を行うことが抗癌治療の支持療法のみならず、抗癌治療としても非常に有用である可能性がある。

また CRF の評価は自覚症状のみでしか評価できないのが現状である。質問紙票の評価による定量化の試み、予後の検討が行われてはいるが (Eyob, *Curr Opin, Support Palliat Care*, 2014) 十分とは言えない。自覚症状での評価に依存しているため、医療者、患者間には隔りがあり、医療者側では過小評価を行う傾向にあるとも報告されている (Son, *J Urol*, 2012)。今後支持療法を行っていく上でも客観的に定量評価出来るバイオマーカーの開発は必要である。

2. 研究の目的

近年 CRF の分野ではサイトカインに対する研究は行われるようになってきているものの代謝物に着目した研究は非常に少ない。非癌性疲労負荷ラットの血漿を対象にメタボローム解析を行ったところ、複数の代謝産物において有意な変動を認めること (Kume, *PLOS ONE*, 2015) 非癌性疲労を強く認める慢性疲労症候群患者を対象にメタボローム解析を行った研究では尿素回路や TCA 回路にコントロールと比較して有意な変動を認め、その代謝物の比を用いることでバイオマーカーとなることが報告されており、(Yamano et al, *Sci Rep*. 2016) 国外でも慢性疲労患者に対し同様の検討を行い、同様に複数の代謝物に変動を認める (Roerink, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2017) ことが報告されている。今回我々は担癌マウスに抗癌剤投与を行い、体重減少や自発活動の低下など実験動物疲労モデルで用いられる指標と血漿代謝物の網羅解析を行い、さらに進行泌尿器癌患者を対象に網羅的代謝物測定、血中サイトカイン等の生化学測定とともに症状スコ

アによる自覚評価と突合して検証を行うことで抗癌剤治療による CRF に関連する新規バイオマーカーを確立することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 担癌マウス治療モデルを用いた治療関連 CRF バイオマーカーの探索

まず治療モデル及び進行癌モデルとしての体重減少やその他疲労感を惹起する一因となっている炎症性サイトカイン等の変動が報告されている大腸ガン細胞株(Colon-26)を Balb/c マウスに担癌することで、担癌モデルを作成した。シスプラチン等の進行泌尿器癌で用いられる抗がん剤を含む薬剤投与を行うことで抗癌治療モデルの作成を行った。薬剤投与後も数日おきに定期的に体重測定等の評価及び運動機能の指標となる骨格筋を屠殺時には採取し、筋断面積の評価を行った。

(2) ヒトを対象とした治療関連 CRF バイオマーカーの探索

進行泌尿器癌に対して抗癌薬物治療を行う患者 10 名を対象とした。薬物治療前及び 1 週間経過した時点で血液検体を採取した。採取した血液検体を基に血液一般、生化学検査及び血中サイトカイン測定(IL-6, IL-8, IL-10, TNF、IL-1)及び LC-MS を用いた網羅的代謝物測定を施行した。また血液採取と同じタイミングで疲労に関連する問診票である FACIT-F(Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue)への回答を取得し、それらの結果と合わせ解析を行った。

4. 研究成果

(1) 担癌マウス治療モデルを用いた治療関連 CRF バイオマーカーの探索

抗癌薬物治療モデルマウスにおいて泌尿器癌で用いるシスプラチンを用いて体重の変化、骨格筋(腓腹筋)において筋繊維の萎縮を認めることを確認することが可能であった。しかしながら同細胞株を用いた担癌モデルにおいて、報告されている癌の増大に伴う、体重減少を伴う変化及び骨格筋の萎縮を確認することができなかった。(Pin et al, J Cachexia Sarcopenia Muscle, 2019) 細胞数、担癌部位、マウスの終齢に伴う影響などの評価も行ったが、やはり再現性を取ることができなかった。治療モデルの対象となる無治療、進行癌モデルに関して一定の再現性が取れないことより、動物モデルによる評価は今後の課題であると考えられた。

(2) ヒトを対象とした治療関連 CRF バイオマーカーの探索

上述の患者を対象とし、FACIT-F を用いて投与前後での疲労感の評価を行ったところ有意差を持って疲労感が投与後に増大していることを確認した。(p<0.05) 投与前後の患者において疲労感の増悪が重度であった患者 5 名、疲労感の増悪が軽度であった 5 名に関して検討を進めた。血液検体を用いた生化学検査、サイトカイン測定において CRP や IL-6、IL-8 は変動を認めるも、明らかな有意差は認められなかった。その他測定を行った IL-1、TNF などに関しては投与前後での変化は認められなかった。メタボローム に関して、化学療法による疲労感の増悪が軽度である患者では投与前後で有意な変動のある代謝物は認められなかったのに対し、疲労感の増悪が顕著であった患者では Citrulline、Lactate、Citrate、Trimethylamine N-Oxide、Urea などの代謝物において有意な変動を認めた(p<0.05)。また化学療法による疲労感の増悪が軽度であった患者においては Cystathionine、Cysteine、Choline などの代謝物が比較して高く(p<0.05)、これらの結果よりこうしたメタボローム が、治療関連 CRF を表すバイオマーカー

ーとなっている可能性、また治療関連 CRF の程度を予想するバイオマーカーとなっている可能性が考えられた。今回の研究において Citrulline や Urea といった非癌性疲労研究においても示唆されている尿素回路に関連する代謝物の変動を認めていることより、非癌性疲労とも類似した病態が治療関連 CRF と関連している可能性が考えられる。現在治療関連のみならず対象を進行癌患者に広げることで広義での CRF に関連する解析も進めており、また今回バイオマーカー候補と考えられた代謝物についても複数の代謝経路が関わっているものと考えられ、動物実験において酵素、トランスポーターの遺伝子発現解析などを含めて現在調査中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------