

令和 4 年 5 月 24 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03730

研究課題名(和文) 上部消化管癌患者の予後向上を目指したグレリンによる周術期栄養療法の開発

研究課題名(英文) Perioperative Nutritional Therapy with Ghrelin to Improve Prognosis in Patients with Upper Gastrointestinal Tract Cancer

研究代表者

土岐 祐一郎 (Doki, Yuichiro)

大阪大学・医学系研究科・教授

研究者番号：20291445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,500,000円

研究成果の概要(和文)：これまで我々が実施した胃癌食道癌患者に関する6つのランダム化比較試験の侵襲栄養予後因子、および長期予後の解析を実施し、画像解析によるサルコペニアの追跡を実施した。食道癌周術期絶食期間中のグレリン投与により骨格筋減少が中期的に抑制されることを見出し英文論文報告した。長期予後についてはフォローアップ中である。

動物実験による基礎的検討については、各種炎症モデルにおけるグレリンの抗炎症効果と標的臓器の検討、当該炎症モデルにおける癌細胞の増殖、転移促進効果の有無とグレリンによる抑制効果の検討、グレリンの間欠投与(1日2回から週2回へのスイッチ)の効果の検証等を計画しており、引き続き実施する。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、癌の進行度や悪性度のみならず、術後合併症、低体重、サルコペニアなど癌と直接関連しない侵襲栄養因子が予後を増悪させることが明らかにされつつある。生体ホルモンであるグレリンのもつ異化抑制効果を立証し、体重骨格筋減少抑制が大きな課題となっている上部消化器癌周術期のがん患者へ届けることは大きな学術的意義・社会的意義を持つと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We analyzed nutritional prognostic factors and long-term prognosis in six randomized controlled trials we have conducted on esophageal cancer patients with gastric cancer, and evaluated sarcopenia by imaging analysis. We found that ghrelin administration during the perioperative fasting period for esophageal cancer patients reduced skeletal muscle loss. Long-term prognosis is under follow-up.

As for basic studies using animal experiments, we plan to examine the anti-inflammatory effects of ghrelin in various inflammation models and target organs, to examine whether ghrelin promotes cancer cell proliferation and metastasis in such inflammation models and whether ghrelin suppresses such effects, and to verify the effects of intermittent ghrelin administration (switch from twice daily to twice weekly).

研究分野：上部消化管

キーワード：グレリン ONS

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

近年、様々な癌腫において好中球リンパ球比 (NLR)、血小板リンパ球比 (PLR)、Glasgow Prognostic Score (GPS) (CRP, albumin)、Prognostic Nutritional Index (PNI) (リンパ球, albumin) など、炎症、栄養に関する指標が、癌特異的生存、全生存の双方に影響することが報告されている。これら全身の侵襲栄養因子は、TNM ステージングや TCGA (The Cancer Genome Atlas) などの癌の解剖学的、分子生物学的分類と異なる第 3 の予後因子として大きな注目を浴びるようになった。

しかしながら多くの癌で侵襲栄養因子が予後に関係することが報告される一方で、治療標的とする具体策は未だ確立されていない。高度の炎症反応を惹起する手術合併症が予後を増悪することから合併症の少ない手術・低侵襲手術が推奨されるが、これらは従来から外科学として当然のこととして行われており、新たな治療介入とは言い難い。薬物療法として手術時の過剰な炎症反応を抑制するために好中球エラスターゼ阻害剤や副腎皮質ホルモンなどが用いられるが、あくまで周術期の短期間の介入であり癌治療として長期の成績を向上することが可能か否かは全く未知数である。

グレリンは 1999 年に我が国で発見された胃から分泌される消化管ホルモンで成長ホルモン分泌促進、食欲増進ほか様々な生理活性を有する。我々は当初より発見者の寒川賢治先生と共同研究を行い、グレリン減少が胃癌・食道癌術後の体重減少の主たる要因であることを見出した。その後、合成グレリン投与の臨床研究を開始しランダム化比較試験にて、胃全摘術後、食道癌術後の食事摂取量の増加、体重減少・サルコペニアの抑制に効果のあることを証明した。更に、化学療法の副作用抑制、食道癌術後の炎症反応抑制など様々な臨床効果を報告してきた。そして食道癌術後の炎症反応抑制・肺合併症減少効果に着目し、AMED の支援を得て創薬をめざした医師主導治験を行っており、75 例 (対照群 25 例、グレリン群 50 例：2 段階用量) の登録を 2018 年 8 月に終了し現在解析を行っている。

消化器外科領域、特に胃外科では古くより食事摂取量低下、体重減少を最大の術後障害ととらえ、小腸パOUCH作成ほか様々な試みが行われてきたが、未だ有効な方法は見つかっていない。しかしながら、近年経口栄養剤投与 Oral Nutritional Supplementation (ONS) が体重減少抑制に有効であると報告が散見されるようになった。栄養剤の投与は、発想自体は斬新なものではないが、栄養師、看護師、薬剤師などとの栄養サポートチーム (NST) が患者指導に積極的に当たることによって外来通院での栄養剤の服用率が向上し、その有効性が再認識されるようになったのである。NST の施設間格差のために ONS の多施設共同の臨床試験は有意な結果が出にくいとされていたが、大阪大学消化器外科共同研究会では共通プロトコールと頻回の研究者ミーティングを行うことにより胃癌術後の体重減少において 1000 例/40 施設という大規模なランダム化比較試験を行った。その結果、術後 12 週間の 400kcal/day の処方で体重減少が介入群-7.1%、対象群-8.8% ( $p < 0.0001$ ) と統計学的に有意な差を得た (未発表データ)。これ自体は素晴らしい結果であるが、しかし、体重としての差は僅少でありこの差が果たして予後、もしくは侵襲栄養予後因子を改善するか疑問が残る。

この研究ではグレリンと ONS の併用という新しい包括的な栄養療法を考案している。しかし根本的な課題として栄養療法には常に「医療としての意義は？」つまり、例えば体重が 2 kg (3~4%) 増えることに貴重な国民医療費を使う価値があるのか？健康食品とどこが違うのか？という疑問が回る。同じようにサルコペニア (筋肉量減少 + 筋力の低下) についてもまだ医療における位置づけは確立されていない。本研究では、侵襲栄養予後因子という新しい予後マーカーをサロゲートとして、最終的には癌治療成績の向上を目指すものと考えている。栄養療法が医療及び学術において確固たる地位を築くものと期待する。

### 2. 研究の目的

本研究では「グレリンと ONS の併用療法」という新しい抗侵襲・栄養療法が癌治療の成績を向上することを臨床試験にて検証することを目的とする。

### 3. 研究の方法

既に実施した臨床試験の解析：

胃癌食道癌患者に関して過去に 5 つのランダム化比較試験 (合計グレリン投与 80 例、対照 80 例) と医師主導治験 75 例を行っている。これらの症例の侵襲栄養予後因子、および長期予後の解析は今も続いている。特に治験に関しては、経時的な血液サンプルを採取保存しており、既存の侵襲予後因子に含まれない炎症性メディエーター (IL-6, IL-8, HMGB1) や rapid turnover

protein (prealbumin, transferrin, retinol-binding protein) の解析が可能である。画像解析による長期的なサルコペニアの追跡も検討したい。

動物実験による基礎的検討：

グレリンの作用は食欲中枢、脳下垂体、自律神経を介したもので in vitro でのメカニズムの解析は困難で動物実験が必要になる。特に抗炎症作用および侵襲抑制を介した癌の抑制作用は是非とも検証しなければならない。

a) 各種炎症モデルにおけるグレリンの抗炎症効果と標的臓器の検討。LPS 投与はこれまでに一定の効果を得ている。ほかに CLP、熱傷、など各種 DAMP、PAMP でのグレリンの効果を検討する。またグレリンがどの臓器の炎症性サイトカイン産生を抑制するか、特に肺、脾臓などを中心に検討したい。

b) 上記炎症モデルにおける癌細胞の増殖、転移促進効果の有無とグレリンによる抑制効果の検討。我々は最近、LPS を用いて炎症反応による癌転移促進及びステロイドによるその抑制の動物モデルを確立した（投稿中）。グレリンもステロイドと同様に炎症抑制を介した転移抑制効果があると考えており、これをマウスにて検証する。

c) グレリンの間欠投与（1日2回から週2回へのスイッチ）の効果の検証。食欲増進作用にはグレリンの日内リズムの形成が強く関与する。1日2回を数日行うと日内リズムが誘導されるので、これを定期的に刺激することにより、週2回程度でも食欲増進作用は維持できるのではないかと期待している。これを動物モデルで検証したい。

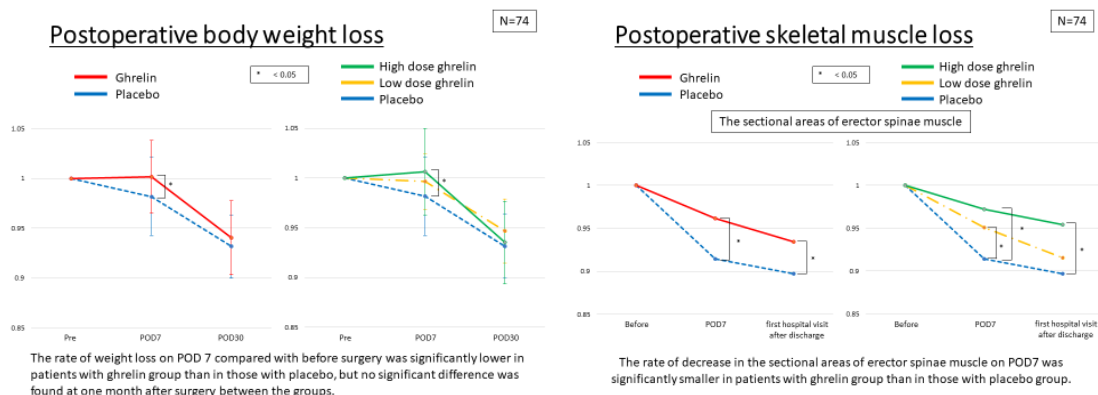
グレリン + ONS 療法によるランダム化比較試験の計画・実施：

新規の臨床試験は先進医療もしくは医師主導治験になるが、我々は医師主導治験「食道癌全摘術を行う胸部食道癌患者における急性肺合併症に対する OSK-0028 の有効性及び安全性の検討」を実施しており、現在登録・観察ともに終了し、データ集積中である。薬剤、データ管理、参加施設などの実施体制は既に確立している。

#### 4. 研究成果

これまで我々が実施した胃癌食道癌患者に関する 6 つのランダム化比較試験の侵襲栄養予後因子、および長期予後の解析を実施し、画像解析によるサルコペニアの追跡を実施した。食道癌周術期絶食期間中のグレリン投与により骨格筋減少が中期的に抑制されることを見出し英文論文報告した。具体的には、対象食道癌患者 74 名をプラセボ投与群 (P, n=25)、低用量グレリン投与群 (LD, 0.25 μg/kg/h; n=23) 高用量グレリン投与群 (HD, 0.5 μg/kg/h; n=25) に割り付け、手術開始時から 7 日間持続静脈内投与した結果、POD7 の体重は術前に比較して P 群 98.2% / LD 群 99.7% / HD 群 100.6% であり、P/HD 群間に有意差を認めた (P=0.030)。POD7 の CT では術前 CT に比較して脊柱起立筋断面積が P 群 91.5% / LD 群 95.1% / HD 群 97.2% であり、LD 群 (P=0.028) / HD 群 (P<0.001) とともに P 群に比較して有意に減少が抑制された。また退院後初回 CT における脊柱起立筋断面積は P 群 89.7% / LD 群 91.6% / HD 群 95.4% であり、P/HD 群間に有意差を認めた (P=0.031)。年齢、性別、術前 BMI、腫瘍進行度等の背景因子に 3 群間の差を認めなかった。長期予後についてはフォローアップ中である。

動物実験による基礎的検討については、各種炎症モデルにおけるグレリンの抗炎症効果と標的臓器の検討、当該炎症モデルにおける癌細胞の増殖、転移促進効果の有無とグレリンによる抑制効果の検討、グレリンの間欠投与（1日2回から週2回へのスイッチ）の効果の検証等を計画しており、引き続き実施する。



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 0件）

1. 著者名 Nose Yohei, Yamashita Kotaro, Takeoka Tomohira, Momose Kota, Saito Takuro, Tanaka Koji, Yamamoto Kazuyoshi, Makino Tomoki, Takahashi Tsuyoshi, Kurokawa Yukinori, Yamasaki Makoto, Shiraishi Osamu, Miyata Hiroshi, Yasuda Takushi, Yano Masahiko, Eguchi Hidetoshi, Doki Yuichiro	4. 巻 29
2. 論文標題 Perioperative Ghrelin Administration Attenuates Postoperative Skeletal Muscle Loss in Patients Undergoing Esophagectomy for Esophageal Cancer: Secondary Analysis of a Randomized Controlled Trial	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Surgical Oncology	6. 最初と最後の頁 3604 ~ 3612
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1245/s10434-022-11436-0	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔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
研究分担者	黒川 幸典 (Kurokawa Yukinori) (10470197)	大阪大学・医学系研究科・講師  (14401)	
研究分担者	山下 公太郎 (Yamashita Kotaro) (20747159)	大阪大学・医学系研究科・特任助教（常勤）  (14401)	
研究分担者	高橋 剛 (Takahashi Tsuyoshi) (50452389)	大阪大学・医学系研究科・講師  (14401)	
研究分担者	田中 晃司 (Tanaka Koji) (70621019)	大阪大学・医学部附属病院・助教  (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	牧野 知紀  (Makino Tomoki)  (80528620)	大阪大学・医学系研究科・助教    (14401)	
研究分担者	山崎 誠  (Yamasaki Makoto)  (50444518)	大阪大学・医学系研究科・准教授    (14401)	
研究分担者	宮崎 安弘  (Miyazaki Yasuhiro)  (00571390)	大阪大学・医学系研究科・助教    (14401)	

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