

令和 3 年 5 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2020

課題番号：19K18122

研究課題名(和文)サルコペニアとApelin-APJ系の関係に注目した新規肝臓がん治療戦略の確立

研究課題名(英文) novel therapeutic strategy for liver cancer in reference to the correlation of sarcopenia with Apelin-APJ system

研究代表者

本村 貴志 (MOTOMURA, Takashi)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：50719507

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)：60例の肝内胆管癌摘出標本を用いて血管新生やApelinを染色し、臨床データから得られたサルコペニアとの関連を検討した。Apelin高発現群(n=29)で微小血管面積も大きいことが証明された(p=0.03)。Apelin高発現群と低発現群では、高発現群で年齢が若い傾向にあり(62歳vs67歳、p=0.06)、腫瘍マーカー(CEA)が有意に低かった(3.19vs7.11、p=0.04)。サルコペニア群(n=12)で有意に腫瘍内Apelinの発現が低かった(p=0.008)。サルコペニアの有無では5年前生存率が72%vs17%と有意にサルコペニア群で低かった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者においてApelin発現が低いことはNat Med 2018の既報に合致することで、さらにサルコペニア群でApelin発現が低いことも確認できた。一方でApelinは微小血管新生を促進させることもわかった。しかしながらサルコペニアは有意な予後不良因子であることが確認できた一方、Apelinの発現自体では長期生存率に差はないことから、Apelinは癌の予後を増悪させることなくサルコペニアの治療ターゲットとなり得るかもしれない。細胞や動物を用いた研究での確認が待たれるが、高齢化が進む本邦においてサルコペニアと癌の新規治療戦略につながる発見は社会的意義が大きいと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Among consecutive 60 cases of resected intrahepatic cholangiocellular carcinoma, the expression of Apelin and microvascular surface were checked by immunohistochemistry staining. The microvascular surface was significantly higher in high Apelin expression group (p=0.03). High Apelin expression group tended to be younger (62 year-old vs 67, p=0.06). CEA, a tumor marker, was significantly lower in high Apelin group (3.19 ng/ml vs 7.11 ng/ml, p=0.04). Patients were divided into two: sarcopenia(n=12) and non-sarcopenia group (n=48) by gait speed, grip strength and muscle area in CT scan images. Intratumor Apelin expression was significantly higher in sarcopenia group (p=0.008). The long term survival was similar between high and low Apelin groups. But the 5-year overall survival was significantly worse in sarcopenia group (17% vs 72%).

研究分野：肝臓

キーワード：サルコペニア Apelin 微小血管

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

本邦では未曾有の高齢化社会を迎え、医療費の増大など様々な問題を抱えています。若年者に比し高齢者ではあらゆる疾患に対する罹患率が増加するのはもちろんのこと、自立性の低下も問題で、その要因の一つに骨格筋減少 (=サルコペニア)があります。サルコペニアは本邦のみならず世界で問題視されており、2016年に世界保健機関 WHO も一つの疾患として提唱しました。サルコペニアによる運動量低下は心不全や骨粗しょう症の危険因子であるのはもちろん、近年あらゆる悪性腫瘍において、加齢によらず、サルコペニアは独立予後不良因子であることが知られています。

例えば、私たちは肝細胞癌における肝臓切除術後の予後とサルコペニアの関係を発表してきましたが (Br J Surg 2013;100:1523-30)、その他食道癌、胃癌、大腸癌、膵癌、胆道癌といった消化器癌に加え、膀胱癌や肺癌、卵巣癌など報告は多数あり、全ての悪性腫瘍の予後不良因子と言っても過言ではありません。しかしその分子生物学的機序については、一切解明されていませんでした。

2018年に、筋収縮により筋肉より分泌される Apelin の減少が加齢に伴うサルコペニアの原因であり、外因性に Apelin を導入することでサルコペニアが改善することが報告されました (Nat Med 2018;24:1360-71)。

一方で私たちはこの Apelin が血管新生因子でもあり、マウス肝癌皮下腫瘍モデルにおいて、Apelin 受容体阻害薬、F13A 投与群(treated)は非投与群(control)に比し腫瘍の増大が有意に小さく、CD34 で染色された腫瘍内血管密度(microvessel density;MVD)が低値であることを既に報告していました(Anticancer Res 2014;34:5313-20)。

加齢に伴う Apelin の減少がサルコペニアの原因である一方、肝癌においては Apelin は腫瘍増殖因子であり、担癌患者におけるサルコペニアと加齢に伴うサルコペニアとは機序が異なり、安易な Apelin 治療は担癌患者の予後を損なう可能性もあると考えられました。

### 2. 研究の目的

担癌サルコペニアにおいても Apelin 減少がみられ、Apelin 投与で改善するか、また治療が肝癌増殖を促さないか明らかにし、その際肝特異的に Apelin を抑制することでサルコペニアを改善しつつ肝癌再発を抑え、新たな肝癌治療ターゲットとなり得るか明らかにすることとしました。

悪性腫瘍とサルコペニアの関係は多数報告されながら、その機序は一切が不明で、治療法としては栄養療法や理学療法にとどまっているのが現状です。サルコペニアはあらゆる癌腫の予後不良因子であり、本研究の成果が肝癌治療のみならず、普遍的な新規癌治療につながる可能性もありました。

### 3. 研究の方法

肝癌手術切除例の摘出標本から得られたパラフィン包埋切片を用いて、血管新生マーカーや Apelin を免疫組織化学染色して、発現の多寡とサルコペニアの関連を評価しました。またその他年齢や BMI、血液検査所見、腫瘍マーカー値、腫瘍因子(腫瘍の大きさや個数など)、術後の生存率とも比較しました。

#### 4. 研究成果

まず肝癌のうち、60例の肝内胆管癌切除例(2000年3月-2017年10月、九州大学消化器総合外科)で評価しました。Apelinの発現は、免疫組織化学染色にて図1のように29例で陽性、31例で陰性でした。

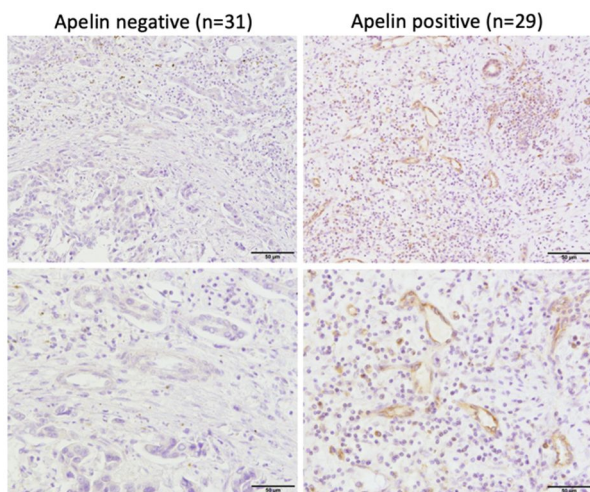


図1 血管内皮でのApelin発現

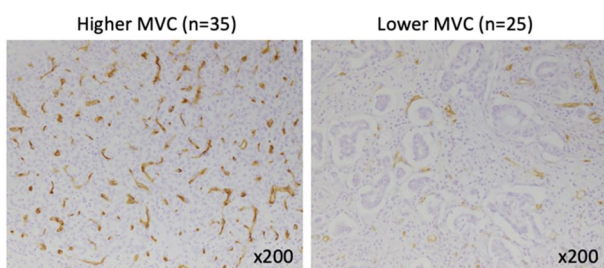


図2 腫瘍内微小血管面積(CD34)

陽性細胞数を単位面積あたりで算出し、ROC曲線からカットオフ値を42/mm<sup>2</sup>として高発現35例と低発現群25例に分けました。

そしてApelin発現と微小血管面積との関係を検討したところApelin陽性群では有意に微小血管面積が大きいことがわかりました(図3)。これにより、Apelinが血管新生を促進している可能性が示唆されました。

Apelin発現によって肝癌切除後の予後に相関あるか検討しましたが、全生存率(58% vs 51%, p=0.62)、無再発生存率(49% vs 38%, p=0.19)ともに差はありませんでした。

しかし歩行速度や握力、CTでの骨格筋面積からサルコペニアの有無を検討し、腫瘍内Apelinとの発現の相関を検討したところ、サルコペニア群(n=12)で有意に腫瘍内Apelinの発現が低いことがわかりました(p=0.008)。

そしてサルコペニア群では5年前生存率が17%と非サルコペニア群(72%)に比し有意に予後不良でした。

た。

Apelin発現と各臨床因子を比べてみると、まずApelin陽性群の平均年齢は62.3歳、陰性群は67.4歳で年齢と逆相関することがわかりました(p=0.06)。性別やBMI、肝機能マーカーのうちビリルビン値や血小板値とは相関はありませんでしたが、栄養の指標でもあるアルブミン値は陽性群で4.2g/dl、陰性群で4.0g/dlであり、有意に陽性群で高値であることがわかりました(p=0.03)。

腫瘍マーカーであるCEA値は陽性群で3.19ng/ml、陰性群で7.11ng/mlと高く(p=0.04)、その他CA19-9値や腫瘍径、分化度、脈管侵襲と言った腫瘍因子に差はありませんでした。

次に腫瘍内の微小血管面積(MVC)を、血管内皮マーカーであるCD34抗体を用いて免

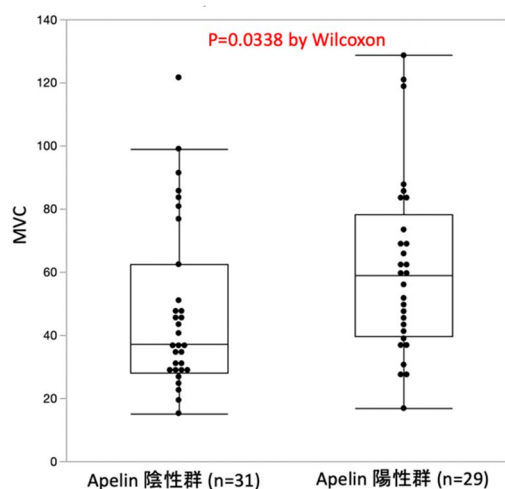


図3 Apelin発現と腫瘍内微小血管面積の相関

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