

令和 5 年 5 月 14 日現在

機関番号：17601

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2022

課題番号：19K18125

研究課題名（和文）消化器癌における褐色脂肪組織発現とCachexiaの関連検討

研究課題名（英文）Relationship between brown adipose tissue expression and cachexia in human digestive cancers

研究代表者

西田 卓弘（Takahiro, Nishida）

宮崎大学・医学部・研究員

研究者番号：30761837

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000 円

研究成果の概要（和文）：本研究は、褐色脂肪化と癌関連悪液質（CAC）、グレリンの相関が認められれば、二次的にグレリン増加を促す薬剤やグレリン様作用薬によるCAC経過中のQOL改善に応用できる可能性があり、ヒト進行癌症例における、脂肪細胞の褐色化の確認、褐色化と予後との関連、褐色脂肪と癌関連悪液質（CAC）、グレリンの関連について検討すべく計画した。令和四年度までに計53例を集積した。結果として、コロナ禍で症例蓄積に難渋し、脂肪組織のRNA抽出の不安定性をはじめUCP1発現定量化の困難性、免疫染色でのUCP1低陽性率により、UCP1発現と病期・予後・血漿グレリンとの関連について検討することはできなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在臨床では進行がんに伴う悪液質（癌関連悪液質（CAC）に対する薬剤（グレリン関連薬剤）が開発されてきているが、その適応については画一的な悪液質評価方法がなく、治療介入時期を含めて薬剤の使用は限定的である。本研究ではCACに関連すると考えられている褐色脂肪を対象とし、外科的治療の段階で採取可能な脂肪組織を活用して褐色脂肪化と癌関連悪液質（CAC）、血漿グレリンの相関、がん臨床病期や予後との関連が確認できれば、二次的にグレリン関連薬剤によるCAC経過中のQOL改善に応用できることを期待したが、十分な検討には至らなかった。一方でCACと褐色脂肪という着眼点が否定されたものではないと考える。

研究成果の概要（英文）：If a correlation between brown adiposity, cancer-associated cachexia (CAC), and ghrelin is found, it may be applicable to the improvement of quality of life during the course of CAC with drugs that promote secondary ghrelin increase or ghrelin-like agents. This study was designed to confirm browning of adipocytes in advanced human cancer patients, to examine the relationship between browning and prognosis, and between brown fat, cancer-associated cachexia (CAC), and ghrelin. A total of 53 cases were accumulated by 2022. Due to the difficulty in accumulating cases with the Corona disaster, the instability of RNA extraction from adipose tissue, the difficulty in quantifying UCP1 expression, and the low positive rate of UCP1 in immunostaining, we were unable to investigate the relationship between UCP1 expression and stage, prognosis, and ghrelin in plasma.

研究分野：消化器がん

キーワード：進行がん 褐色脂肪 悪液質 グレリン 予後予測

1．研究開始当初の背景

悪液質はがんに限らず、種々の慢性消耗性疾患における栄養不良の終末像であり、治療抵抗性で患者の予後や QOL を悪化させる。近年、癌関連悪液質（Cancer-associated cachexia; CAC）の機序の 1 つに白色脂肪細胞の褐色化の関連が指摘されている。褐色脂肪は脂肪を分解し熱を産生する組織であり、特異的に発現する脱共役蛋白質 UCP1 が熱産生能を担っている。CAC では白色脂肪細胞の褐色化を経て、過剰なエネルギーが消費され、CAC を助長するとされている。

2．研究の目的

本研究は、「がんサバイバーシップ」に「QOL と悪液質（cachexia）」の観点から関わる研究である。ヒト消化器癌症例において、褐色脂肪組織を免疫組織化学染色や RNA レベルでの定量化により可視化することで、臨床的に cachexia の始まりを特定し、褐色化と CAC との関連、褐色脂肪と予後との関連、さらには強力な抗炎症作用をもち CAC に対する薬剤として応用されているグレリンとの関連を検討することを目的とした。

3．研究の方法

後ろ向き研究として、進行消化器癌を対象とし、予後良好群・不良群（術後 1 年以内の死亡の有無）の 2 群間で褐色脂肪組織の発現率（褐色脂肪組織に特異的に発現している UCP1 ならびに SDH の免疫染色）を評価する。染色の結果次第では、褐色化のスコア化も目指す。

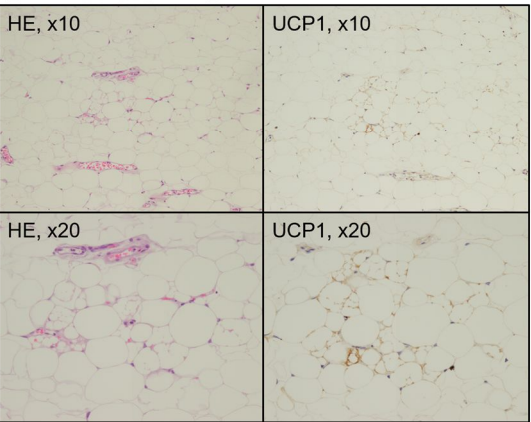
前向き研究として、消化器癌（食道癌、胃癌、肝臓癌、胆管癌、膵臓癌等）手術症例を対象とし、手術で採取された脂肪組織における褐色脂肪組織発現の有無と cachexia の有無、予後との関連を検討する。褐色脂肪組織発現評価は、UCP1 ならびに SDH の免疫染色と、脂肪組織からの RNA 抽出を行い、RT-PCR、定量的 Real time PCR で UCP1 発現評価を行う。また、強力な抗炎症作用を有するペプチドホルモンであるグレリンとの関連を検証する。cachexia の評価には、体組成計 InBody を用いて骨格筋量を測定する。

4．研究成果

令和四年度までに前向き 13 例（膵臓癌 6 例、胆管癌 4 例、十二指腸乳頭部癌 3 例）、後ろ向き 40 例（fStage III/IV 症例、胃癌 23 例、膵臓癌 17 例）、合計 53 例を集積した。免疫組織学的染色を用いて褐色脂肪組織に特異的な UCP1 発現を評価（SDHB は染色強度が弱く不適当と判断）し、前向き症例 13 例では 1 例のみ（7.7%）、後ろ向き 50 症例では 3 例（6.0%）の陽性を確認した。前向き症例で回収した脂肪組織から RNA を抽出し UCP1 発現の確認を行ったが、RNA 抽出精度が低く PCR での発現評価が安定せず、UCP1 発現の定量化は困難であった。結果として、コロナ禍で症例蓄積に難渋し、脂肪組織の RNA 抽出の不安定性をはじめ UCP1 発現定量化の困難性、免疫染色での UCP1 低陽性率により、UCP1 発現と病期・予後・血漿グレリンとの関連について検討することはできなかった。

癌関連悪液質と褐色脂肪細胞の発現  
70 y.o., Female, Bile duct carcinoma, Stage IIB

【肝十二指腸間膜 脂肪】



✓これまでの症例数: 13症例

✓褐色脂肪細胞の発現は、  
13症例中、1症例(7.7%)

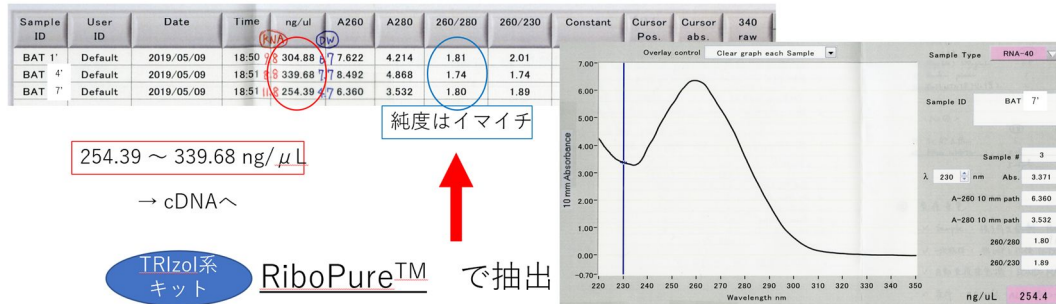
✓BH: 156 cm, BW: 51.0 kg, BMI: 21.0 (標準)

✓骨格筋量: 17.9 kg (不足)

✓体脂肪量: 16.3 kg (標準)

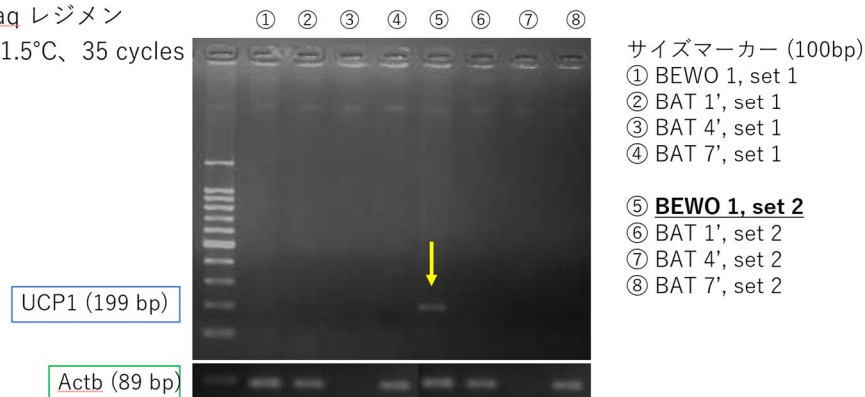
## ヒト脂肪組織からのmRNA抽出

- 前向き症例 13例から回収した脂肪組織 (RNAlater®で保存)
- 13例中3例の脂肪組織 20mg から抽出
- **TRIzol®** プロトコール



## Primer 検証

- 絨毛癌細胞株 BEWO 1 / 脂肪組織 cDNA BAT 1', 4', 7' を使用
- 2% アガロースゲル
- Primer set 1 (198 bp) / set 2 (199 bp)
- Ampli taq レジメン
- 設定 : 61.5°C、35 cycles



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<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号) | 所属研究機関・部局・職<br>(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 |
|---------|---------|
|---------|---------|