

平成 22 年 5 月 31 日現在

研究種目：若手研究 B
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790952
 研究課題名（和文） 食道亜全摘手術後の食思関連ホルモンの動向：グレリン高値のパラドックスの解析
 研究課題名（英文） Hormonal effects on the appetite of patients after esophageal operation
 研究代表者
 森 由希子（MORI YUKIKO）
 京都大学・医学研究科・医員
 研究者番号：80456863

研究成果の概要(和文): 食道を切除する手術を受けた患者が食事を食べにくいという問題がある。今までは、構造的な影響によるとしか考えられてこなかった。本研究では、手術後の患者の食欲に影響を与えるホルモン群のバランスが大きく変化していることを明らかにした。特に、食欲を増進すると考えるグレリンがむしろ高値であることを示した。このパラドックスの解明の重要性を示唆した。

研究成果の概要(英文): Patients who had gastroenterological resection often suffer from the appetite loss. Up to date, it has been thought that the appetite loss may be caused by the physical disorders. In this study, we show the imbalance of hormones related to appetite in the patients. Especially, it is important to find that ghrelin is in high level in the patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研ひの分科・細目：外科系臨床医学・消化器外科学

キーワード：食道外科学、食指関連ホルモン

1. 研究開始当初の背景

食道癌に対して食道亜全摘手術を受けた患者が、術後長期にわたり摂食不良に悩まされるケースは非常に多く、臨床現場で要請の高い研究課題となっている。しかしながら、そのメカニズムを解明しようとする研究は皆無であった。一方で、摂食を制限するための手術が、欧米で頻繁に行われるようになり、

摂食と医学に関して、より詳細な研究が求められるようになってきたという歴史的背景があった。

食道癌の背景

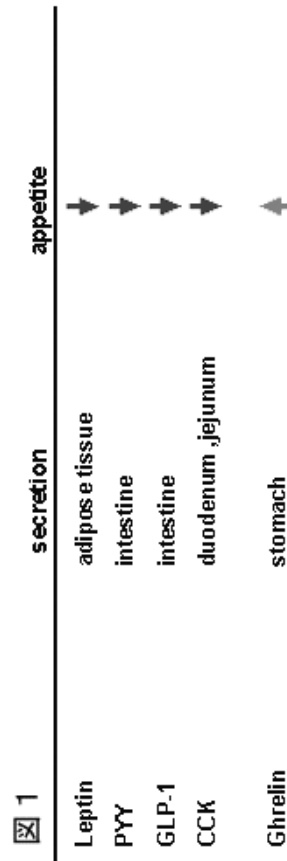
食道癌に対する治療としては手術を行わない放射線療法、化学療法が一定の進歩を遂げているものの、stage 以上の症例では手術

治療を含む集学的治療が必要となる。一方、食道癌に対して行われる食道全摘術後患者においてしばしば術後長期間に及ぶ摂食不良が認められ問題となっている。この原因を解明し、治療法を開発することは食道癌患者の術後 QOL を改善する点において重要である。食道癌に対する食道全摘手術後の摂食不良の原因として、手術侵襲の大きさ、一回食事量の減少等が想像されるが、それでは十分に病態が理解できない上に、治療法の開発に結びつけることが難しい。近年、Ghrelin、leptin、GLP-1、PYY、CCK などの食思関連ホルモンが発見され、健常者の摂食コントロールに重要な役割を果たしていることが知られるようになった。胃から分泌される Ghrelin には食欲増強効果があり、胃切除後患者における Ghrelin の血中濃度低下、およびそれに伴う体重減少が報告されている (J Surg Res. 130:1-7, 2006)。また、leptin の BMI との相関、また各種食思関連ホルモンの interaction (GLP-1 と CCK) も報告されている (Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 288:R1477-85, 2005)。近年、手術後の摂食不良の原因として、食思関連ホルモンに注目するのは世界的な動向である。しかし、我々が今回課題とする食道全摘手術後の特異な摂食不良に対する食思関連ホルモンの動態の詳細はまだ明らかにされていない。

(図 1 参照)

2. 研究の目的

本研究の目的は、そのメカニズムを解明し、治療法を開発することである。近年、多くの食思関連ホルモンが報告されており (図 1 参照) 周術期において食思関連ホルモンがどのように働いているかを検討することは重要である。患者血清を採取して調べるとともに、動物実験モデルを作成したい。



3. 研究の方法

本研究課題は大きく、1) 臨床データの集積 (血液サンプル、アンケート)、2) 標本に対する基礎研究 (ELISA、免疫染色、細胞培養など)、3) ミニブタ動物実験の基礎的実験 (ミニブタからのサンプル採取、ELISA、細胞培養など) の3点に分ける。

詳細は、以下。

・臨床データの集積

1) 食道癌手術患者における食思関連ホルモンの血中濃度測定

食道癌に対して手術を施行された患者に対して術前および術後 1 ヶ月、3 ヶ月、6 ヶ月、12 ヶ月における食思関連ホルモンの血中濃度を ELISA 法、EIA 法を用いて測定する。各々空腹時、食後 2 時間の測定を行い、空腹時血中濃度の変化および、食事刺激に対する反応性の変化を検討する。測定対象は血糖値、インスリン、Ghrelin、leptin、GLP-1、PYY、CCK である。

胃癌に対して胃切除手術を施行された患者に対して 1) と同様の検討を行う。

2) 食道癌手術患者における術後全身状態及

び摂食状態の調査

採血と同時に SF-36 等を用いて対面式アンケートを実施し、全身状態および摂食状態の調査を行う。また、clinical record を用いた全身状態の評価も行い、術後食思関連ホルモンの動態との相関を検討する。

． 標本に対する基礎研究

1) 食道癌術後切除組織における食思関連ホルモンの発現に関する免疫組織学的検討

免疫組織染色で食道亜全摘術後切除標本における Ghrelin、leptin、GLP-1、PYY、CCK の発現を検討する。これにより術後食思関連ホルモンの血中濃度変化が癌部切除によるものか、合併切除された正常部位によるものかを同定する。さらに、臨床病理学因子との相関を検討する。

2) ヒト食道癌細胞株における食思関連ホルモンの発現

食思関連ホルモンの中には発癌と関与するとされるものも存在する。ヒト食道癌細胞株における食思関連ホルモンの発現を RT-PCR、western blot、免疫染色で検討する。また、発現の有無による細胞形質の相違点を検討する。ヒト食道癌細胞株は本研究室で集積されている KYSE シリーズを使用する。

術後食思不振に対するホルモン治療を考慮するにあたり、食思関連ホルモンによるヒト食道癌細胞株およびヒト正常食道細胞株の増殖、移動能、浸潤能への影響を検討する。ヒト食道癌細胞株およびヒト正常食道細胞株に各種食思関連ホルモンを接触させた後、proliferation assay、migration assay、invasion assay を行う。

4 . 研究成果

食道癌に対して食道亜全摘手術を受けた患者が、術後長期にわたり摂食不良に悩まされるケースは非常に多く、臨床現場で要請の高い研究課題となっている。本研究の目的は、そのメカニズムを解明し、治療法を開発することであった。近年、多くの食思関連ホルモンが報告されており、周術期において食思関連ホルモンがどのように働いているかを検討することは重要である。今回我々は、患者血清を採取してそれら食思関連ホルモンの血液濃度を調べた。胃から分泌されて食欲を増進させる作用のある Ghrelin の血中濃度が、食道亜全摘手術後患者では食後に上昇するという逆転現象が認められた。今回このパラドックスが確認されたことは、大きな進捗であるが、このパラドックスのメカニズム解明には至らな

かった。食思関連ホルモンに関して、One point のデータとしては、術後の Ghrelin 血中濃度の低下など予想どおりの結果が報告されているが、我々は動態として本来とは逆の結果を得ている。実際、胃噴門部が切除されており、Ghrelin のソースとしてはその他の部位を想定しなければならない。以上の結果は、研究に新しい独創的な視点を導入することになる。その他の食思関連ホルモンを網羅的に解析することで説明がつかないことも preliminary な調査からも予測され、本研究の結果が当該分野に付与する意義は大きいと期待される。また、ミニブタを用いた動物モデルへの展開は他になく、治療への展開も期待できる。今回、ミニブタの供給が停止されたため、本実験に至らなかったが、今後の実験に予定していきたい。

また、in vitro の結果においても、特許申請の関連でここで詳述できないことを報告しておく。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計4件)

すべて査読有

1. Takahashi R, Nagayama S, Mori Y, Isoda H, Yoshizawa A, Manabe T, Sakai Y. large cystic gastrointestinal stromal tumor of the rectum in the retrorectal space. *Int J Clin Oncol*. 2010 May 11. [Epub ahead of print]
2. Okuchi Y, Nagayama S, Mori Y, Kawamura J, Matsumoto S, Nishimura T, Yoshizawa A, Sakai Y. VEGF hypersecretion as a plausible mechanism for pseudo-meigs' syndrome in advanced colorectal cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2010 May;40(5):476-81.
3. Okoshi K, Nagayama S, Furu M, Mori Y, Yoshizawa A, Toguchida J, Sakai Y. A case report of pathologically complete response of a huge rectal cancer after systemic chemotherapy with mFOLFOX6. *Jpn J Clin Oncol*. 2009 Aug;39(8):528-33.
4. Matsumoto S, Nishimura T, Kanai M, Mori Y, Nagayama S, Kawamura J, Nomura A, Miyamoto S, Kitano T, Ishiguro H, Yanagihara K, Teramukai S, Sakai Y, Chiba T, Fukushima M. Safety and efficacy of modified FOLFOX6 for treatment of metastatic or locally advanced colorectal cancer. A single-institution outcome study. *Chemotherapy*. 2008;54(5):395-403.

6 . 研究組織

(1)研究代表者

森 由希子 (MORI YUKIKO)

京都大学・医学研究科・医員

研究者番号：8 0 4 5 6 8 6 3