

令和 5 年 7 月 31 日現在

機関番号：14202

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09524

研究課題名（和文）サルコペニアと疲労の関連に着目した高齢癌患者の治療指針となるバイオマーカーの探索

研究課題名（英文）Exploring biomarkers to treat of elderly cancer patients with a focus on the association between sarcopenia and fatigue.

研究代表者

河内 明宏（Kawauchi, Akihiro）

滋賀医科大学・医学部・客員教授

研究者番号：90240952

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：進行泌尿器癌患者を対象に疲労問診票による評価を行ったところ、癌性のサルコペニアの状態である癌悪液質の患者において、強い疲労感を感じていることがわかった。また疲労感を有する非悪液質患者と比べてもより強い疲労感を感じていた。また悪液質の患者においては特定の代謝物濃度の上昇が認められた。この変化は、疲労感を有する非悪液質患者と比べても異なる変化を来しており、悪液質に伴う疲労感に特有の変化の可能性があり、今後客観的に評価を行う上での指標の一つとなるものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において、癌性のサルコペニアに至っている癌悪液質の患者において疲労感是非常に強いことが明らかとなった。またこうした患者において、網羅的代謝物測定により特有の代謝経路内の代謝物濃度に違いがあることが明らかとなった。このことは客観的に進行癌患者を評価する指標の一つとなるものと考えられた。今後こうした変化を来す分子メカニズムを明らかとすることで、通常の抗がん治療と異なった。他のアプローチによるがん患者への治療が可能となる可能性があるものと考えられた。

研究成果の概要（英文）：We assessed advanced urological cancer patients with a fatigue questionnaire and found that patients with cancer cachexia, a state of cancer sarcopenia, felt a stronger sense of fatigue than non-cachexic patients. They also felt more fatigue than non-cachexic patients with fatigue. We compared the plasma metabolite concentrations between the cachexia group and the non-cachexia group to clarify the impact of cachexia on metabolites. The cachexia group showed a unique metabolomic profile. Those metabolites can be biomarkers for objective assessment in the future.

研究分野：Oncology

キーワード：サルコペニア 疲労 悪液質

1. 研究開始当初の背景

近年、高齢の癌患者が急速に増加しているが、治療の可否や治療方法を決定するのに苦慮することが多い。高齢者の癌治療は現在米国 NCCN ガイドラインに一項目として挙げられるほど大きなテーマである。同ガイドラインにおいて侵襲の高い治療は代替治療も考慮する、臓器毒性の高い薬剤は避けると明記されているものの、その適応決定に関しての具体的な指標はなく、個々の医師にゆだねられているのが現状である。一方で、老年医学の分野において European Working Group on Sarcopenia in Older People (EWGSOP)によるサルコペニアの定義や日本老年医学会のフレイルを評価する質問票などにより状態を評価し、それに応じた手術治療、抗癌薬物治療などの適応決定を行う試みがなされるも確立した見解は得ていない。これらは筋肉量などの形態学的な評価や質問票による自覚的な評価によるもので、客観的な指標は存在しない。

また癌関連疲労(cancer-related fatigue, CRF)は米国 NCCN によりガイドライン(2018 ver2)が作成されるほど重要な問題であり高齢進行癌患者においてはその 50-70%以上が経験すると報告されている(Rao A, J Natl Cancer Ints Monogr, 2004)。

しかし、CRF の重要性が認識されているにも関わらず、その評価は自覚症状に頼らざるを得ない現状がある。質問票によるスコアが担癌患者の予後に相関する(Eyob, Curr Opin, Support Palliat Care, 2014)といった定量化の試みもされているが、様々な質問票間の標準化や互換性の構築は不可能に近い。また、自覚症状での評価に依存しているため、医療者、患者間には隔たりがあり、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)。一方で CRF においても疲労原因物質の探索も近年行われているようになってきているが、腫瘍由来または局所炎症由来のサイトカインに関する報告が散見されるが原因分子は未だ同定されていない。

非癌性疲労の分野においては、疲労負荷ラットの血漿を対象に網羅的代謝物解析(メタボローム解析)を実施したところ、分岐鎖アミノ酸、プロリン代謝が特徴的に変動し、肝臓や筋肉における ATP レベルも有意に減少しており、組織レベルでエネルギー産生の低下が引き起こされていることが明らかとなっている。性疲労症候群患者の血漿でもメタボローム解析を実施し、尿素回路およびエネルギー産生に直接関わる TCA 回路の代謝物に特有の変化が起こることが明らかとなっている。

2. 研究の目的

実臨床の場合において、現段階では一律に高齢癌患者の治療方針を決定することは困難である。近年、高齢者に関してサルコペニア、フレイルといった概念により治療方針決定の一慮とはなるものの客観的な指標ではなく医療者毎の主観的評価により決定されてしまっている。その中で進行高齢癌患者において大多数に癌関連疲労を認める点、また癌関連疲労自体の確固たる原因分子は同定できていない点、さらにサルコペニア・疲労感を惹起する同一の物質の関与が示唆されている点からも癌関連疲労の観点から客観的な指標を明らかにすることは適切な評価を行う上で重要である。

本研究は癌性のサルコペニアを認める癌悪液質と癌関連疲労(CRF)の関連に着目し、CRF に関連する分子・代謝物に着目することで、客観的なバイオマーカーの確立を目指すことを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 筋萎縮を来す悪液質動物の作成

免疫不全マウスにヒト線維肉腫細胞株 (HT-1080) を担癌し作成した。定期的な体重測定及び屠殺後に骨格筋重量の測定、骨格筋の HE 染色を行い評価した。

(2) 進行泌尿器癌患者を対象とした、疲労の評価

2017 年から 2020 年に滋賀医科大学泌尿器科に入院した進行泌尿器がん患者を対象とした。このうち 急激な体重減少 期待余命 3 ヶ月未満 各種の癌治療が無効である を満たす患者を悪液質と定義した(Fearon et al. Lancet Oncol. 2011)。

上記患者より疲労問診票である日本語版 FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) へ回答いただき疲労の評価をおこなった。

(3) 進行泌尿器患者を対象とした、癌関連疲労関連分子の同定

上記の疲労問診票の回答をいただいた同日に患者より血漿を採取し、血中サイトカイン測定および網羅的代謝物測定（メタボローム解析）施行した。

4 . 研究成果

(1) 筋萎縮を来す悪液質動物の作成

免疫不全マウスにヒト線維肉腫細胞株（HT-1080）を担癌し作成した。腫瘍増大に伴いコントロール群と比して体重及び骨格筋重量とも低下していた ($p < 0.001$)。 (図 1、 2) また摘出した骨格筋を HE 染色にて確認したところ組織学的にも筋萎縮及び筋区画断面積の低下を確認した。 (図 3)

(本研究期間内には泌尿器癌悪液質モデルの作成及び動物モデルによる血中サイトカイン測定・メタボローム解析までには至らなかった。)

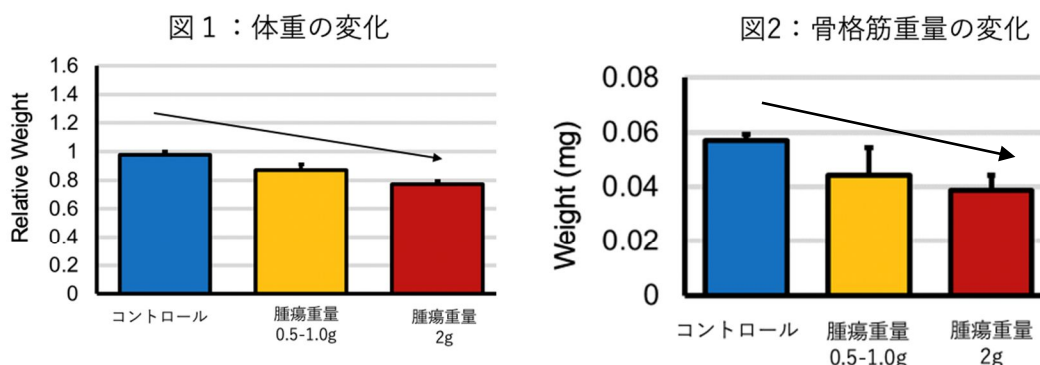
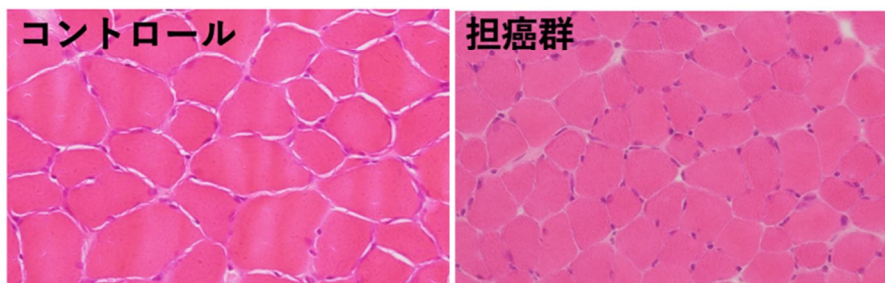


図3：骨格筋 (H.E.)



(2) 進行泌尿器癌患者を対象とした、疲労の評価

2017 年から 2020 年に滋賀医科大学泌尿器科に入院された進行泌尿器癌患者を対象に疲労問診票である日本語版 FACIT-F (Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue) へ回答いただき疲労の評価をおこなった。患者背景を表 1 に示す。

表 1：患者背景

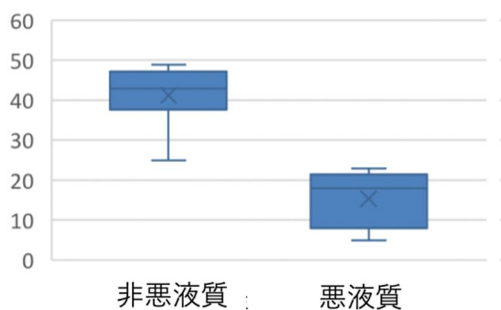
	非悪液質 (n=10)	悪液質群 (n=5)
Median age (range)	66 (57-82)	67 (50-70)
Sex (Male / Female)	9 / 1	5 / 0
Urothelial cancer	10	3
Prostate cancer	0	2
Metastasis (yes / no)	9 / 1	5 / 0

FACIT-F fatigue subscale score 43 点未満を疲労ありと定義した。(Davis et al, Am J Clin Nutr, 2000) 悪液質群は全例疲労ありという結果であり、非悪液質群においては半数が疲労ありという結果であった。(図 4) また非悪液質における疲労群あり群より、悪液質群の方が有意にスコアが低下 (疲労感が強い) しており、悪液質群においては特徴的な疲労を有しているものと考えられた。 また疲労感のみならず、身体症状に関する質問項目の結果からは悪液質群の方

がより身体症状を有しているという結果であった。(図5)同様に活動状況による質問項目の結果により、悪液質群では活動性が低下していた。(図6)

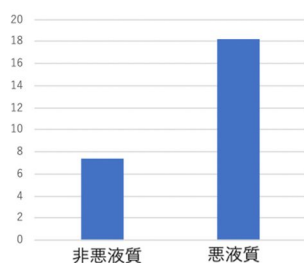
(滋賀医科大学倫理審査委員会承認 R2017-110)

図4： FACIT-F fatigue subscale score



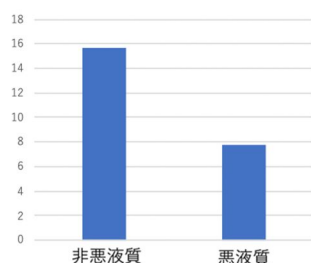
点数が低いほど疲労感が強い

図5：身体症状に関する質問項目



点数が高いほど身体症状を有している

図6：活動状況に関する質問項目

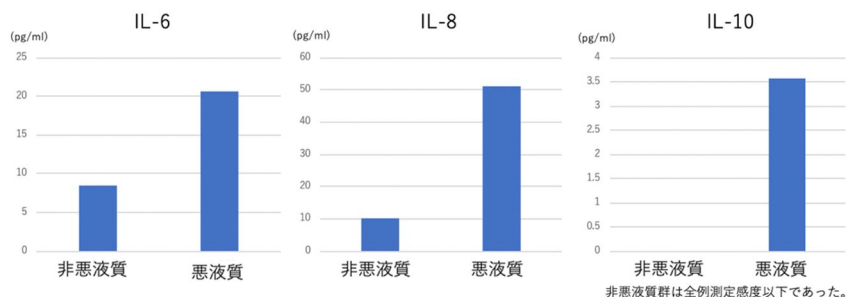


点数が低いほど活動性が低い

(3) 進行泌尿器患者を対象とした、癌関連疲労関連分子の同定

上記疲労問診票取得の同日朝に血漿の採取を行い血中サイトカイン測定及びメタボローム解析を実施した。血中サイトカイン測定では悪液質群で IL-6, IL-8, IL-10 の上昇を認めた。特に IL-10 の変化は特徴的であり、非悪液質群では全例が測定感度以下であったのに対して、悪液質群では上昇していた。(図7)

図7：血中サイトカイン濃度

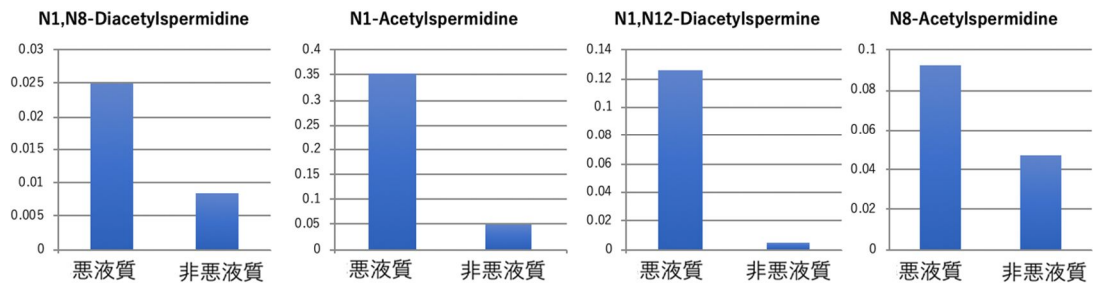


非悪液質群は全例測定感度以下であった。

またメタボローム解析を実施したところ、複数の代謝物に変動を認めたが、特に悪液質群において顕著にスベルミン代謝に関わる代謝物に変化を認めた。(図8)非悪液質患者においては疲労の有無で検討を行うも、大きな違いを認めず、また非悪液質患者・疲労ありの患者と比しても癌悪液質群では有意に上昇しており、癌悪液質疲労を特徴づける代謝経路の一つであると考えられた。

(滋賀医科大学倫理審査委員会承認 R2017-110)

図8：スペルミン代謝内の代謝物濃度



今後、泌尿器癌以外の患者での検討や、こうした変化を来す分子細胞学的メカニズムに関して解析を進めていく予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 0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 Wada Akinori, Narita Mitsuhiro, Nagasawa Masayuki, Kusaba Takuto, Kubota Shigehisa, Yoshida Tetsuya, Johnin Kazuyoshi, Kawauchi Akihiro, Kageyama Susumu	4. 巻 24
2. 論文標題 Androgen receptor axis-targeted agents are not superior to conventional hormonal therapy for treatment of metastatic prostate cancer	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Oncology Letters	6. 最初と最後の頁 333 339
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/ol.2022.13453	査読の有無 無
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1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 沖中勇輝、片岡洋祐、草場拓人、窪田成寿、永澤誠之、和田晃典、小林憲市、吉田哲也、影山進、河内明宏
2. 発表標題 メタボローム解析を用いた泌尿器癌関連疲労バイオマーカーの探索
3. 学会等名 第32回泌尿器科分子・細胞研究会
4. 発表年 2023年

〔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	片岡 洋祐 (Kataoka Yosky) (40291033)	国立研究開発法人理化学研究所・生命機能科学研究センター・チームリーダー (82401)	
研究分担者	影山 進 (Kageyama Susumu) (50378452)	滋賀医科大学・医学部・講師 (14202)	
研究分担者	沖中 勇輝 (Okinaka Yuki) (90780718)	滋賀医科大学・医学部・非常勤講師 (14202)	

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