

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 16 日現在

機関番号：17501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24790161

研究課題名(和文) がん化学療法による悪心・嘔吐における神経ペプチドのバイオマーカーとしての有用性

研究課題名(英文) Useful as the biomarker of neuropeptides on chemotherapy-induced nausea and vomiting

研究代表者

佐藤 雄己 (Sato, Yuhki)

大分大学・医学部・副薬剤部長

研究者番号：00570087

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,300,000円、(間接経費) 390,000円

研究成果の概要(和文)：がん化学療法に伴う悪心・嘔吐、食欲不振は、患者の訴えで最も頻度が高い副作用である。これらの発現には消化管機能を司るghrelinなどの神経内分泌ペプチドが関連していることが報告されているが、副作用を評価する定量的な指標は存在しないため、食道癌患者6名におけるがん化学療法実施後の血中神経内分泌ペプチド濃度(計5回採血)と消化器症状発現との関連性について検討した。その結果、がん化学療法実施後の血中ghrelinおよびsubstance P、motilin濃度が悪心・嘔吐および食欲不振の症状を反映するバイオマーカーとなることが明らかとなり、消化器症状対策の個別化に応用可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Chemotherapy is widely recognized to cause severe gastrointestinal disorders like nausea, vomiting, and appetite loss. The aim of this study was to assess the plasma neuropeptide levels and its association with these during chemotherapy in patients with esophageal cancer. Six patients with esophageal cancer who underwent chemotherapy were enrolled in this study. Plasma neuropeptides levels were measured before and after chemotherapy(total 5 times). There was significantly correlation between plasma ghrelin and substance P, and gastrointestinal disorders. The plasma ghrelin, substance P, and motilin levels in plasma might be good indicators of the expression of the gastrointestinal disorders by chemotherapy in esophageal cancer patients.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：薬学・医療系薬学

キーワード：神経ペプチド バイオマーカー 悪心・嘔吐 食欲不振

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対するがん化学療法時に高い頻度で発現する消化器症状、特に悪心・嘔吐 (chemotherapy-induced nausea and vomiting: CINV) は治療を受ける患者にとって、大きな苦痛を感じる副作用のひとつである。近年、CINV に対する新たな治療薬として、5-HT₃ 受容体拮抗薬である paronosetoron や Neurokinin 1 受容体拮抗薬である aprepitant などが本邦で使用可能となり、嘔吐に対して高い治療効果を示している。しかしながら、嘔吐よりも発現頻度も高く、また食欲不振や栄養低下を引き起こす悪心に対しては十分な治療効果が得られているとはいえず、他の制吐剤の追加やがん化学療法の延期を余儀なくされるケースも少なくない。消化管運動などの生理機能は、神経 - 内分泌 - 免疫系の協調のもとにコントロールされているが、その神経伝達物質として神経内分泌ペプチドが重要な役割を担っている。なかでも motilin, somatostatin, vasoactive intestinal polypeptide (VIP), calcitonin gene-related peptide (CGRP), substance P, cholecystikinin (CCK), ghrelin そして serotonin などは嘔吐反応や嚥下反射に深く関与している。CINV においては循環血中の神経内分泌ペプチド濃度に変化が起こることはよく知られている。

神経内分泌ペプチドは、ヒト体液中の濃度が極めて微量であるため、これを定量するには高感度な定量法の確立が重要である。そのためには、特異性の高い抗体の選択と測定条件が重要となる。申請者は簡便な操作と検出感度を同時に満たすために、(1) 標識抗原の遅延添加法、(2) 結合型 / 遊離型分離用の固相として第二抗体固相化マイクロプレート、(3) 標識酵素として *D*-galactosidase、基質として 4-methylumbelliferyl *D*-galactopyranoside を用いる蛍光法を採用し、体液中のごく微量の神経内分泌ペプチドを測定するために、臨床現場での使用に適した安全性、優れた操作性および感度を同時に満たす酵素免疫測定法 (EIA 法) を開発した。この手法を血漿中神経内分泌ペプチド濃度測定に適用することで、種々の神経内分泌ペプチドを簡便にそして同時に測定することが可能となった。

2. 研究の目的

CINV においては、substance P や ghrelin など一部の神経内分泌ペプチドの関与は明らかにされているものの、CINV の成因に複雑な神経ネットワークを介していることを考慮すると、多種の神経内分泌ペプチドの挙動を総合的に検討する必要がある。本研究では、上記 EIA 法を用いて CINV を発現した患者における種々の神経内分泌ペプチド濃度を同時に測定し、神経内分泌ペプチドの CINV におけるバイオマーカーとしての有用性を検討する。

3. 研究の方法

白金製剤によるがん化学療法を実施した食道癌患者 6 名について、抗がん剤投与前、投与後 1, 3, 8 および 28 日目の起床時に採血し、血中神経内分泌ペプチド濃度 (acylated ghrelin, desacyl-ghrelin, leptin, motilin, CGRP, substance P, somatostatin および VIP) および白金濃度を測定した。なお、acylated ghrelin, desacyl-ghrelin, leptin 濃度の測定は ELISA kit (三菱化学ヤトロン, 和光純薬) を使用し、その他の神経内分泌ペプチド濃度測定は二抗体固相法および遅延添加法による EIA 法にて行った。血中白金濃度の測定は ICP-MS にて行った。また、CINV 発現については、visual analog scale (VAS) スコアにより評価した。有害事象の評価は有害事象評価基準 (CTCAE ver. 4) を使用した。

4. 研究成果

(1) 対象は食道癌患者 6 名 (Stage 6 名) の患者背景は表 1 のとおりであった。

表 1 患者背景

n	6
Age (years; mean ± SD)	66.3 ± 5.1
Gender (male/female)	6/0
Performance status (0/1/2-4)	6/0/0
BSA (m ² ; mean ± SD)	1.45 ± 0.10
Stage (I / II / III / IV)	0/0/0/6
Chemotherapy regimen (5-FU+CDDP/5-Fu+NDP)	6/0

血中 acylated ghrelin 濃度はがん化学療法開始後、経時的に低下し、8 日目に有意に低下していたが、投与後 28 日目には、投与前と同程度まで増加していた (図 1)。

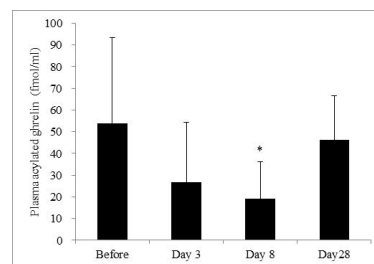


図 1 血中 acylated ghrelin 濃度の経時的変化 (n=6)

血中 leptin 濃度はがん化学療法開始後、増加傾向にあり、8 日目に有意に増加していた (図 2)。

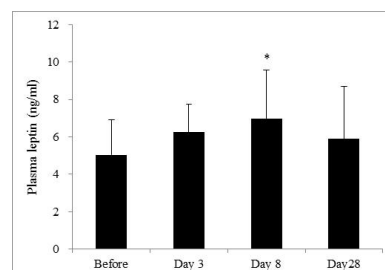


図 2 血中 leptin 濃度の経時的変化 (n=6)

血中 substance P 濃度はがん化学療法開始後、経時的に低下し、8 日目に有意に低下していたが、投与後 28 日目には、投与前と同程度まで増加していた (図 3)。

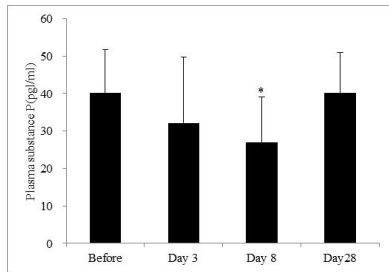


図 3 血中 substance P 濃度の経時変化 (n=6)

血中 motilin 濃度はがん化学療法開始後、経時的に低下し、投与前に比較して、投与後 3 および 8 日目に有意に低下していた (図 4)。

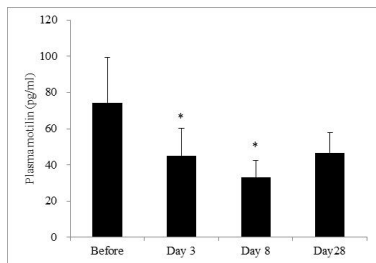


図 4 血中 motilin 濃度の経時変化 (n=6)

血中 somatostatin, VIP, CGRP については、有意な変化は認められなかった (data not shown)

(2) 化学療法開始の血中白金 (Pt) 濃度の経時推移を図 1 に示す。血中 Pt 濃度は全患者で投与後 3 日目が最も高く、その後、低下していた。5-Fu+Nedaplatin の化学療法が実施された Subject 6 については、他の患者と比較し低値で推移していた。血中 Pt 濃度と CINV の発現には相関性がない可能性が考えられた。

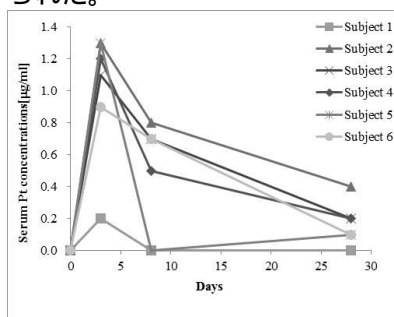


図 5 化学療法後の血中白金濃度の経時的推移

(3) 血中 acylated ghrelin/総 ghrelin 濃度比 (A/T 比), 血中 substance P 濃度変動率 (投与前に対する割合) および血中 motilin 濃度変動率は、VAS スコアに有意な相関性が認められた ($P < 0.05$)

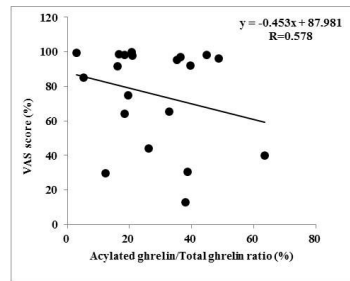


図 6 Acylated ghrelin/Total ghrelin 比と VAS score 比 (%) との相関

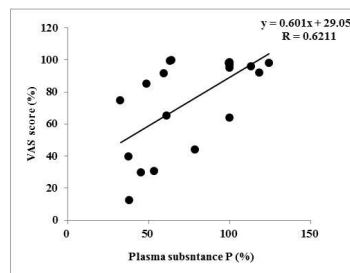


図 7 血中 substance P 濃度変動率と VAS score 比 (%) との相関

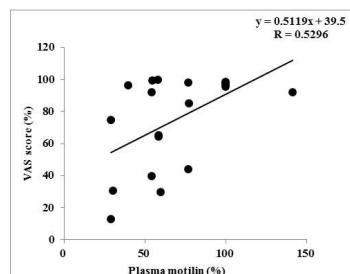


図 8 血中 motilin 濃度変動率と VAS score 比 (%) との相関

がん化学療法実施により、いくつかの神経内分泌ペプチドにおいて血中濃度が変動していた。なかでも血中 A/T 比, 血中 substance P 濃度および motilin 濃度変動率については、CINV 発現を反映する VAS score と有意な相関性が認められた。以上の結果からこれらは CINV 発現を反映するバイオマーカーの候補となることが考えられた。本研究では、神経内分泌ペプチドの解析サンプルとして、臨床において容易に採取可能な血液を利用する点からも臨床的に意義のある結果であると考えられる。また、消化器症状対策の個別化に応用可能であることが示唆された。

5. 主な発表論文等 〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

Ono Yuko, Yuhki Sato, Changes in plasma gastrointestinal peptide levels after platinum-based chemotherapy in esophageal cancer patients, 第 12 回日本臨床腫瘍学会学術集会, 2014 年 7 月 17 日, 福岡 (予定)

佐藤雄己，がん化学療法による悪心・嘔吐に対する制吐療法標準化の有用性の検討，日本医療薬学会第 22 回年会，2012 年 10 月 27 日，新潟

Yuhki Sato，Significant of the institutional antiemetic guidelines for chemotherapy induced nausea and vomiting: Evaluation of efficacy and costs，第 10 回日本臨床腫瘍学会学術集会，2012 年 7 月 26 日，大阪

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕
出願状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

佐藤 雄己 (SATO, Yuhki)
大分大学医学部附属病院薬剤部
副薬剤部長
研究者番号：00570087