

令和元年5月23日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K08906

研究課題名(和文) がん悪液質におけるサルコペニア発症機序の解明

研究課題名(英文) Elucidation of sarcopenia mechanism in the cancer cachexia

研究代表者

下方 智也 (Shimokata, Tomoya)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：70612745

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：悪液質にいたる過程において、サルコペニアに加え脂肪組織も重要な役割を果たしているという仮説を検証するため、がん薬物療法を受ける患者を被験者として筋肉量、脂肪組織量の評価を行った。6ヶ月以上mTOR阻害薬の単剤治療を受けた患者における体組成変化の推移を後ろ向きに解析し、筋肉量は有意に減少したが脂肪組織量は有意な変化を認めなかった。また進行がん患者を被験者として体組成変化や代謝量を前向きに評価するコホート研究を行った。28例を集積し、現在最終解析を行っている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

がん悪液質はがん患者における死因の一つとして重要な症候群であるが、発症メカニズムの詳細はいまだ不明である。悪液質の特徴の中でもサルコペニアは特に重要な病態であるが、発症に脂肪組織が重要な役割を果たしている可能性が最近指摘されている。がん悪液質におけるサルコペニアと脂肪組織の関係を臨床的に評価した本研究の結果により、今後更にがん悪液質の予防や治療に展開するための研究基盤を確立する重要な情報となりうる。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the body composition, muscle mass and adipose tissue, in patients who received cancer pharmacotherapy to test a hypothesis that the adipose tissue plays an important role in the process to cancer cachexia. We analyzed the change of the body composition in patients who received monotherapy of the mTOR inhibitor more than six months retrospectively. The muscle mass significantly decreased, but there were no significant changes in the adipose tissue quantity. Also, we performed a cohort study to evaluate a body composition change and a metabolic rate as subjects in the patients prospectively. We accumulate 28 cases and final analysis is in progress.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：がん悪液質 サルコペニア 脂肪組織

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

がん悪液質は全身性炎症、体重減少、脂肪組織や骨格筋の萎縮を特徴とする腫瘍随伴性の症候群である。2011年にがん悪液質に関するコンセンサス声明が発表され、国際的な定義が定まりつつある(図1)(Fearon

K, Lancet Oncol 12: 489-495, 2011)。

がん患者の50~80%が悪液質と診断されるが、効果的な治療法はなく、ADLを著しく低下させ、少なくとも20%の患者の死因に

悪液質が直接的または間接的に関与している。悪液質の予防および治療のため、発症メカニズムの解明や治療標的の探索は急務である。現在、悪液質の原因は複合的な代謝異常が原因と考えられているが、その詳細はいまだ十分解明されていない(Argiles JM, Nat Rev Cancer 14: 754-62, 2014)。

悪液質の特徴の中でも、過剰なエネルギー消費およびそれに導かれる骨格筋の消耗・萎縮(サルコペニア)がキーとなる病態である。サルコペニアは患者のADLを低下させるだけでなく、予後を規定する重要な独立した因子である。サルコペニアを生じる前段階でこの病態の進行を抑制すること、またそのためのバイオマーカーの確立は臨床的に重要な課題であるが、サルコペニアが導かれる要因として脂肪組織が重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。

第一に、脂肪分解の亢進が筋肉に影響を与える可能性がある(Das SK, Science 333: 233-238, 2011)。がん悪液質患者において脂肪分解が促進されることで遊離脂肪酸が増加し、筋肉で遊離脂肪酸が酸化をすることで筋肉量が減少する。

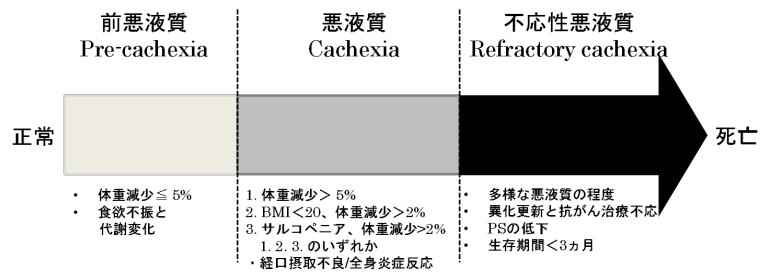
第二に、白色脂肪組織の褐色化によるエネルギー消費が悪液質に関わる可能性がある(Petruzzelli M, Cell Metabol 20: 1-15, 2014. Kir S, Nature 513: 100-104, 2014)。がん悪液質の動物モデルでは、筋肉量が減少する前から白色脂肪組織から褐色脂肪組織への変化(褐色化)が始まっている。褐色脂肪組織ではミトコンドリア脱共役タンパク質(UCP1)が発現しミトコンドリア内でエネルギー消費がすすみ、熱産生を過剰に行うことでエネルギーが浪費される。UCP1の発現はがん悪液質を生じた患者の白色脂肪組織でも認められており、悪液質の病態において脂肪の褐色化が重要な役割を果たしている可能性がある。褐色化を導く因子としては、腫瘍から分泌されるparathyroid hormone-related protein(PTHrP)やIL-6が報告されている。

これらのデータは主に動物モデルにて示されたものであり、実際のがん悪液質患者における早期の代謝異常・体組成変化(部位別の筋肉量・脂肪量)を含む詳細な臨床経過やバイオマーカーの解析は報告されていない。

2. 研究の目的

本研究はがん悪液質の病態においてサルコペニアがどのように生じるのかに着目した臨床的研究を行う。がん患者の経時的な体組成変化の詳細を明らかにするとともに、動物モデルにおいて示された、脂肪分解や脂肪組織の褐色化によりサルコペニアが促進されるというメカニズムを進行がん患者において検証し、特に前悪液質の段階における新しい診断方法や治療標的の開発に展開するための基盤となる研究を行う。サルコペニアを発症してから治療介入を行って

図1. がん悪液質の段階



も回復は困難であり、サルコペニアが生じる前段階での代謝変化・体組成変化を明らかにすることは、がんの臨床において非常に意義がある。本研究において、動物モデルにおいて示されているサルコペニアと脂肪組織との関係を実際のがん患者の臨床経過、特にサルコペニアを呈する前の前悪液質の段階において示すことができれば、がん悪液質に対する治療標的の解明および治療法の開発につながり、悪液質の予防や治療に関するシーズの発見や知財の開発につながる。

3. 研究の方法

本研究は2つのパートから構成されている。横断研究では進行がん患者における臨床的な特徴、特に経時的な体組成変化を後ろ向きに解析する。コホート研究では、進行期がん患者を被験者として、経時的な体組成変化（部位別の脂肪量、筋肉量）による悪液質の評価を前向きに行う。体組成の計測は生体インピーダンス分析法（BIA法）およびCTを用いる。褐色脂肪活性化は、PET-CTにより評価を行う。バイオマーカーの測定は炎症マーカーに加え、脂肪分解に伴う遊離脂肪酸、褐色脂肪細胞の活性化や白色脂肪の褐色化との関連が報告されている甲状腺ホルモン、PTHrPを含む。また脂肪分解や脂肪の褐色化に関わる遺伝子多型との関連も検討する。

(1) 横断研究

進行期がん患者を被験者として、悪液質の解析を後ろ向きに行う。経時的な体組成変化を明らかにするため、CTやPET-CTを経時的に撮影している症例を選択する。特に筋肉合成に影響することが予測されたmTOR阻害薬を長期に使用した患者における体組成の変化も測定した。CTによる体組成解析は、市販ソフト（sliceomatic ver5.0）を用いて第3腰椎（L3）レベルで行った。

(2) コホート研究

進行期がん患者で定期的ながん薬物療法を受ける患者を被験者として、悪液質を生じていない登録時から3ヵ月毎に体組成、基礎代謝量、バイオマーカーを測定した。また遺伝子多型と悪液質の臨床経過の関連も検討する予定とした。

4. 研究成果

(1) 横断研究

筋肉合成に影響するmTOR阻害薬を長期に使用した症例において、サルコペニアの評価を行った。mTOR阻害薬を6ヶ月以上投与された計20例を集積し、臨床経過中に評価されたCT画像において体組成解析を行った。mTOR阻害薬の長期使用により骨格筋量（ $p=0.011$ ）、除脂肪体重（ $p=0.007$ ）は有意に減少したが、脂肪組織量（ $p=0.163$ ）、体重（ $p=0.262$ ）は有意な変化を認めなかった。また多変量解析の結果、治療開始時の筋肉量が少ないほど筋肉の減少量は少なかった。これらの結果よりmTOR阻害薬によるサルコペニアの促進が示唆された。しかし本解析では脂肪組織量は有意な変化を認めず、褐色化などによる脂肪組織の質的变化やバイオマーカーの変化について更に検討が必要である。

(2) コホート研究

進行がん患者を被験者として、前向きコホート研究を実施した。登録時、3ヵ月後、6ヵ月後にインピーダンス法およびCTにより筋肉量、脂肪組織量を評価し、また握力測定により筋力を評価することで、サルコペニアの評価を行った。また登録時と6ヵ月後にはバイオマーカー測定のための採血を行った。28例の被験者が参加し、年齢中央値：66歳（42～82歳）、男性：20

例、女性：8例、がん種は腎細胞がん：15例、甲状腺がん：6例などであった。現在体組成・握力の継時的な変化、バイオマーカーとの関連について最終解析を行っている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

Gyawali B, Shimokata T, Honda K, Kondoh C, Hayashi N, Yoshino Y, Sassa N, Nakano Y, Gotoh M, Ando Y. Loss of muscle mass associated with the long term use of mTOR inhibitors.

第14回日本臨床腫瘍学会学術集会 2016年7月28日-30日

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

6. 研究組織

(1)研究分担者

安藤 雄一 (ANDO, Yuichi)

名古屋大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：10360083

満間 綾子 (MITSUMA, Ayako)

名古屋大学・医学部附属病院・病院講師

研究者番号：10467326

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。