

令和 3 年 6 月 11 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07279

研究課題名(和文)鉄代謝経路の解析によるがん性悪液質新規治療法確立のための研究

研究課題名(英文)Study of the cancer cachexia for the establishment of new treatment modality using the analysis of the iron metabolic pathway

研究代表者

山根 弘路(Yamane, Hiromichi)

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50624897

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：2016年12月-2019年12月までに川崎医科大学総合医療センター緩和ケア病棟で加療した進行期がん患者157名を対象として血清CRP値・血清フェリチン値・赤血球沈降速度は患者カルテより抽出し、ヘプシジン濃度は保存血清を用いて測定した。これらのデータと患者予後との相関を確認したところ、CRPとフェリチンについては患者予後と有為な負の相関関係を示し、既報通り進行期がん患者の炎症とがん悪液質の関係性が示唆された。限られた症例数ではあったが、血清ヘプシジン濃度と患者予後についても負の相関関係が認められ、鉄代謝経路を介して慢性炎症は進行期がん患者予後に影響を及ぼす可能性が確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

患者意向を十分に汲み取った終末期医療を行うために、鉄代謝機構の解析から、緩和ケア領域における患者予後予測に役立つサロゲートマーカーをスクリーニングし、血清フェリチン値の推移が予後との強い相関を示すことが明らかとなったことから、終末期肺がん患者に対する新たな終末期がん患者予測指標を作成し、その有効性を検証することができた。これらの成果は終末期がん患者のQOL/ADLの改善に役立つことが期待される。

研究成果の概要(英文)：We extracted the value of serum CRP levels, serum ferritin levels and erythrocyte sedimentation rate from the 157 of medical records for the patients with of advanced cancers. We also measured the serum hepcidin levels using preserved serum. To confirm the correlation of the inflammation and patient's survival, we analyzed these three parameters and the patient's survival. We discovered that serum CRP and ferritin levels had the negative correlation to patient's survival. These results indicated that there was a strong correlation between systemic inflammation at the metastatic tissue and the cancer cachexia as reported previously. We also discovered a significant negative correlation between serum hepcidin level and patient's survival among the limited patients, these results indicated that chronic systemic inflammation caused by progression of cancer might affect the clinical outcome of the patients with advanced cancer through the iron metabolic pathway.

研究分野：臨床腫瘍学 緩和医療学

キーワード：血清フェリチン値 フェロポルチン 予後予測モデル 鉄代謝機構 終末期患者予後

1. 研究開始当初の背景

がん終末期に引き起こされるがん性悪液質は、腫瘍の進行に伴い持続・増悪する全身性の慢性炎症が、脳神経系・内分泌系・代謝系・免疫系などの異常を誘発し、「患者の衰弱・消耗」と「腫瘍の増大・転移」を引き起こす「がんの本質的な病態像」と解釈されている。不可逆性悪液質状態の患者予後と炎症性サイトカインやヘプシジン・フェロポルチンによる鉄代謝系との間に強い相関関係が存在することが示唆されることから、進行期がん患者のがん性悪液質について、鉄代謝機構と慢性炎症との関係性を明らかにすれば、新たな癌性悪液質の治療法の創造と患者予後を反映する客観的なサロゲートマーカーの確立の2つの重要な問題が解決する可能性が示唆される。

2. 研究の目的

- ・進行期がん患者の重篤な合併症である治療不応性癌性悪液質における炎症性サイトカインを介したヘプシジン - フェロポルチン系を中心とした鉄代謝機構を解析し、がん性悪液質の新規治療法を開発する。
- ・患者意向を十分に汲み取った終末期医療を行うために、上述の鉄代謝機構の解析から、緩和ケア領域における患者予後予測に役立つサロゲートマーカーをスクリーニングし、新たな終末期がん患者予測指標を作成しその有効性を検証する。

3. 研究の方法

進行期悪性腫瘍の症状緩和のため、川崎医科大学総合医療センター緩和ケア病棟で治療する患者に対して、本研究内容を文書で説明し、同意が得られた患者から血液検体を取得しヘプシジン25を測定した。また患者の病名・予後のデータや身体状態に関するデータについては患者個人情報と連結不可能な形で取得し、一般採血の項目は実診療の採血データを利用・収集し、解析した。

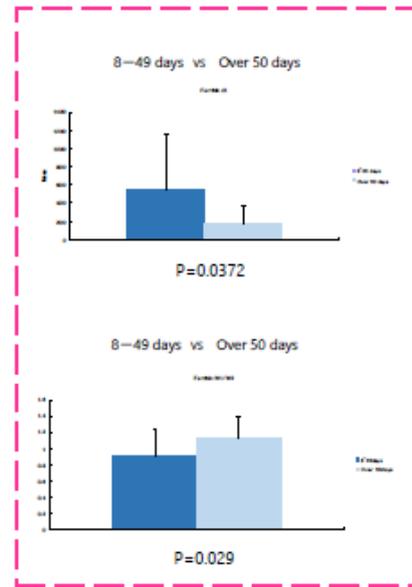
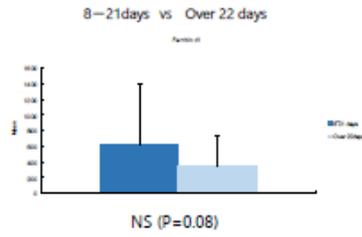
4. 研究成果

2016年12月-2019年12月までに川崎医科大学総合医療センター緩和ケア病棟で加療した進行期がん患者157名を対象として血清CRP値・血清フェリチン値・赤血球沈降速度は患者カルテより抽出し、ヘプシジン濃度は保存血清を用いて測定した。これらのデータと患者予後との相関を確認したところ、CRPとフェリチンについては患者予後と有為な負の相関関係を示し、既報通り進行期がん患者の炎症とがん悪液質の関係性が示唆された。限られた症例数ではあったが、血清ヘプシジン濃度と患者予後についても負の相関関係が認められ、鉄代謝経路を介して慢性炎症は進行期がん患者予後に影響を及ぼす可能性が確認された。

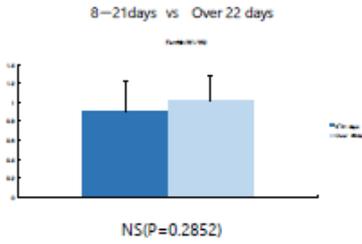
Ferritin

(Validation Arm n=56)

1) PCU入棟時 Ferritin値 生存期間別平均値比較

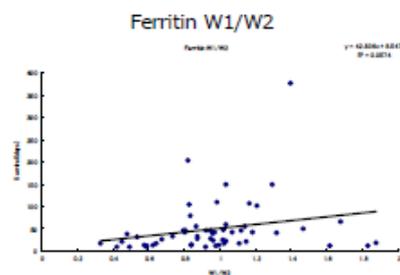
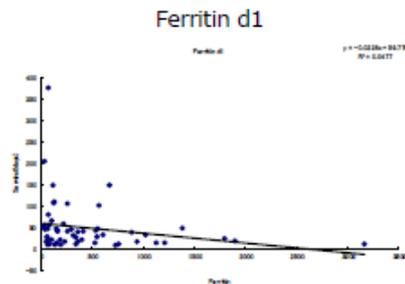


2) Ferritin値 変化量 (W1/W2) 生存期間別平均値比較

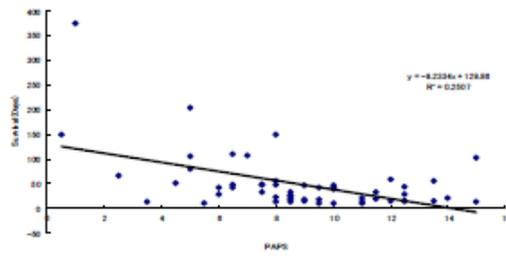


Ferritin

(Validation Arm n=56)



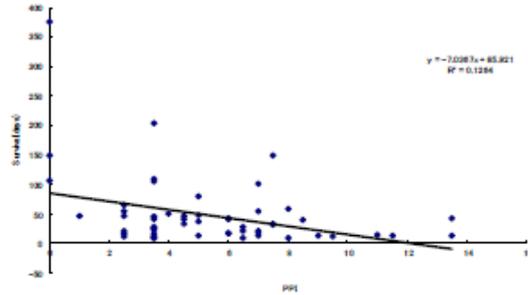
Paps



$$y = -9.2334x + 129.86$$

$$R^2 = 0.2507$$

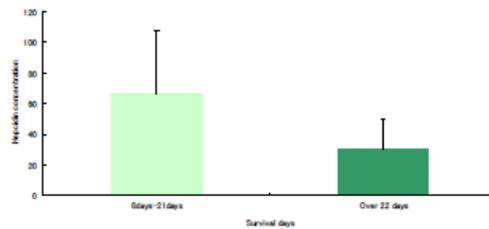
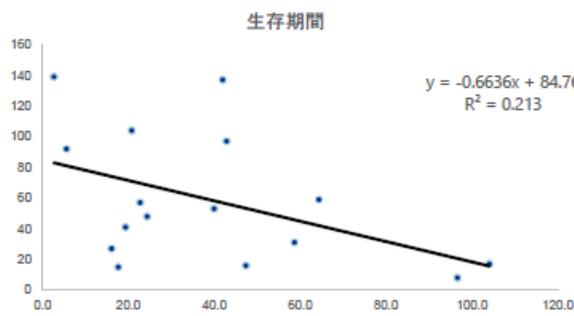
PPI



$$y = -7.0367x + 85.921$$

$$R^2 = 0.1264$$

Hepcidin 25



P=0.027 (T-TEST)

血清中ヘプシジン25濃度と患者予後には明らかな逆相関が認められた。

	Ferritin		CRP		ESR	
	D1	W1/W2	D1	W1/W2	D1	W1/W2
3W< Survival	NS (P=0.08)	NS(P=0.2852)	P=0.0061	NS (P=0.846)	NS (P=0.2287)	NS (P=0.1072)
7W<Survival	p=0.0372	p=0.029	NS (P=0.478)	NS(P=0.072)	NS(P=0.2538)	NS(P=0.2538)
近似曲線	y = -0.0226x + 59.7	y = 42.8x + 8.54	y = -2.32x + 57.3	y = 2.97x + 44.5	y = 0.0943x + 43.3	y = -9.59x + 62.3
R2 value	0.0477	0.0574	0.025	0.0126	0.005	0.0137

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 山根弘路 越智宜昭 中西秀和 小原弘之 六原純子 瀧川奈義夫
2. 発表標題 進行期がん患者における血清炎症性マーカーおよび血清ヘプシジン25濃度と患者予後との関係性について
3. 学会等名 第25回 日本緩和医療学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山根弘路 越智宜昭 中川望 長崎康有 河原辰由樹 市山成彦 田岡征高 三村彩香 小原弘之 瀧川奈義夫
2. 発表標題 終末期肺がん患者予後に影響する血清炎症性マーカーの検討と新たな予後予測指標の提案
3. 学会等名 第61回 日本肺癌学会 学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山根弘路
2. 発表標題 肺がん患者におけるACPを考える
3. 学会等名 第61回 日本肺癌学会 学術集会 ワークショップ5
4. 発表年 2020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	瀧川 奈義夫 (Takigawa Nagio) (60325107)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	

6. 研究組織（つづき）

	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	越智 宣昭 (Ochi Nobuaki) (80611615)	川崎医科大学・医学部・講師 (35303)	
研究分担者	中西 秀和 (Nakanishi Hidekazu) (50309548)	川崎医科大学・医学部・准教授 (35303)	

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