

令和 3 年 5 月 17 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K08715

研究課題名(和文) 運動療法ストレスの抗腫瘍効果を併用した新規膵癌治療の開発

研究課題名(英文) Development of new pancreatic cancer therapy combined with anti-tumor effect of exercise stress

研究代表者

岡田 健一 (Okada, Ken-ichi)

和歌山県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：50407988

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)：膵癌術後患者9例において運動療法を適用し、最大酸素摂取量、心拍、血圧、酸素飽和度などの生体反応値と血液採取によるエピネフリン値、IL-6値、NK細胞活性測定を行い、経時的解析により担癌患者においても再現性を確認した。次に、運動療法前後の経時的変化測定のために、血液検査によって、IL-6の経時的上昇、サージを確認した。同時に運動療法中と前後のエピネフリン濃度、NK細胞活性増加の推移を記録し、エピネフリン、ノルエピネフリンのサージ直後にNK細胞活性のサージを確認した。運動療法を併用した膵癌術後補助治療の有用性に関する第 Ⅰ相試験(UMIN000030124)に移行し、データ解析中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究結果から、運動療法そのものがもつ抗腫瘍効果によって、術後局所や転移・再発を高率に認める膵癌に対し、外科的治療と補助化学療法効果を最大限に引き出す新規集学的治療が確立する可能性が示唆された。近年の難治癌の膵癌に対する集学的治療は、受動的な抗腫瘍治療を増強することに重点が置かれているが、能動的に担癌患者の生体反応を変えて利用することで、難治癌の膵癌治療成績を革命的に変えるBreakthroughとなりえると考えられる。将来、臨床的にこの新規療法が確立されれば、他臓器癌治療にも応用可能な治療となり得る。抗腫瘍効果のみならず、医療経済的観点からも、人類の健康に大きな恩恵をもたらす得る。

研究成果の概要(英文)：Exercise therapy was applied to 9 postoperative patients with pancreatic cancer, and biological reaction values; such as maximal oxygen uptake, heart rate, blood pressure, and oxygen saturation, and epinephrine level, IL-6 value, and NK cell activity were measured by blood sampling. Reproducibility was confirmed even in cancer-bearing patients by physical analysis. Next, in order to measure changes over time before and after exercise therapy, a blood test confirmed an increase in IL-6 over time and a surge. At the same time, changes in epinephrine concentration and increase in NK cell activity during and before and after exercise therapy were recorded, and a surge in NK cell activity was confirmed immediately after the surge in epinephrine and norepinephrine. We have moved to a phase II study (UMIN000030124) on the usefulness of postoperative adjuvant treatment for pancreatic cancer combined with exercise therapy, and are analyzing the data.

研究分野：紹介外科学

キーワード：運動ストレス

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

難治癌の膵癌では、現在の強力な集学的治療によっても再発・転移の発症率は依然高率である。患者の健康を損ねない形で、補助化学療法をさらに強力化する追加併用療法による治療成績の向上が火急の課題となっている。申請者グループでは、健常人と頸部・胸部の脊髄障害者を対象にした研究において、運動療法そのものが、運動直後から IL-6 やエピネフリン血中濃度を増加させ、NK 細胞の動員・再分配を誘導することを報告してきた(Tajima et al. Eur J Appl Physiol.112:597-604,2012; Spinal Cord.46:26-32,2008).

一方国際的には、全身の運動療法

そのものが抗腫瘍効果をもつことが、マウスによる動物実験において証明された(Cell Metabolism 23, 554-562,2016).

2. 研究の目的

本研究では、マウスの動物実験において証明された、全身の運動療法が抗腫瘍効果をもつことをヒトの担癌患者において再現できるかが、本研究の学術的「問い」となる。すなわち、運動療法を行った担癌患者においても、より多くの NK 細胞が腫瘍に浸透すること、そのメカニズムは NK 細胞がエピネフリンにより動員され、アドレナリン作動性のシグナル伝達遮断が運動依存性の腫瘍細胞増殖抑制を鈍らせることを証明することを目的とした。

3. 研究の方法

【運動療法によるエピネフリン依存性 IL-6 感受性 NK 細胞の動員の確認】

膵癌術後患者に運動療法を適用し、最大酸素摂取量、心拍、血圧、酸素飽和度、分時換気量、乳酸値などの生体反応値と血液採取によるエピネフリン値、IL-6 値、NK 細胞数測定を行い、膵癌術後患者 10 例において運動療法、エピネフリン、IL-6 がリンクして NK 細胞を動員、再分配する現象の再現性を証明する。

運動療法の有無と運動療法前後の経時的変化測定のために、血液検査によって、IL-6 の経時的上昇、サージを確認する。また運動療法前後のエピネフリン濃度、ノルエピネフリン濃度(pg/ml)を測定する。

4. 研究成果

運動療法によるエピネフリン依存性 IL-6 感受性 NK 細胞の動員の確認：

同意取得できた膵癌術後患者 9 例において運動療法を適用し、最大酸素摂取量、心拍、血圧、酸素飽和度、分時換気量、乳酸値などの生体反応値と血液採取によるエピネフリン値、IL-6 値、NK 細胞活性測定を行った。これらのデータを経時的に解析することで担癌患者においても運動ストレスによって、運動療法直後にエピネフリン、IL-6 がリンクして NK 細胞を動員、再分配する現象の再現性を確認した。

運動療法前後の経時的変化測定のために、血液検査によって、IL-6 の経時的上昇、サージを確認した。同時に運動療法中と前後のエピネフリン濃度、ノルエピネフリン濃度(pg/ml)、NK 細胞活性増加の推移を記録し、エピネフリン、ノルエピネフリンのサージ直後に NK 細胞活性のサージを確認した。

運動療法の設定と安全性・ストレス強度の管理：

運動療法は術前から介入し、80%仕事率レジメンを担癌患者 9 名に施行した。運動療法メニュー：<術後>翌日から廊下歩行、徐々にスクワット、段昇降、術創部の状態に合わせてエアロバイクやハンドエルゴ再開、退院時には入院時の 70%以上の体力を目指す。<退院後> 自宅で 4/週；ウォーキング約 1 時間、筋トレ約 1 時間(スクワット 300 回、段昇降 100 回ほか) <通院> 3/週(6 カ月)；スクワット、ヒールレイズ、中殿筋トレーニングなどの抗重力筋トレーニング約 1 時間、エアロバイク、ハンドエルゴ、階段昇降、自主トレ

*対象患者が決定次第、術前入院時と、手術前、退院時に CPX(Cardiopulmonary Exercise Training, 心肺運動負荷試験)と 6 分間歩行テスト、体成分分析装置(InBody770)による骨格筋量、内臓脂肪断面積の評価を行い、通院の有酸素運動負荷は、退院時の CPX から負荷強度を決定できた。退院後の運動療法強度のコントロールは、リハビリテーション専門医と理学療法士の観察のもと、強度の維持、減量が行った。

以上の結果に基づき、臨床試験に移行した。運動療法を併用した膵癌術後補助治療の有用性に関する第 1 相試験(UMIN000030124)では、管理された運動強度・運動量の安全性と実行可能性を確認でき、登録患者中補助化学療法期間前後でプロトコルを完遂したグループでは、体重、筋肉量の統計学的減少を認めず、抗癌剤治療開始時との変化率の計測で V02 peak(ml/kg/min)、筋力(下肢筋力・握力)の有意な上昇を認めた。また、教室における過去の膵癌補助化学療法と比較して、運動療法併用補助化学療法において、dose intensity 下げることなく完遂率を上昇させることが判明した。現在、完遂率の上昇が全生存期間に及ぼす影響を経過観察中である。また、

EORTC QLQ-C30 を使用し、登録患者 9 名を対象に化学療法開始時・12 週・24 週で QOL を評価した。測定ポイントは AC 直前、3 ヶ月後、6 ヶ月後(抗癌剤終了時)とした。結果は、補助化学療法直前と比較し、3 ヶ月後では global health and QOL ($P=0.014$)、Pain ($P<0.001$)、appetite loss ($P=0.033$)、6 ヶ月後では role ($P=0.037$)、Fatigue ($P=0.017$) で有意に改善を認めた。これらの結果から、補助化学療法中の膀胱癌患者において、6 ヶ月間の運動療法と抗癌剤治療のプロトコルは、癌特有の QOL 低下や症状の尺度を改善させた。現在では、乳癌、前立腺癌、血液腫瘍などの診療ガイドラインで既に推奨されているように、膀胱癌患者においても運動療法が QOL 向上に有効である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 夏目有貴、川西 誠、幸田 剣、箕島佑太、岡田健一、山上裕機、田島文博
2. 発表標題 運動療法を併用した膵癌術後補助化学療法がもたらすQOLへの効果
3. 学会等名 第3回日本リハビリテーション医学会秋季学術集会
4. 発表年 2019年～2020年

1. 発表者名 岡田健一
2. 発表標題 運動療法介入による膵癌術後補助化学療法の完遂率を向上の試み
3. 学会等名 日本臨床外科学会総会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 岡田健一
2. 発表標題 運動療法は膵癌術後補助化学療法の完遂率を向上させるか
3. 学会等名 日本消化器外科学会
4. 発表年 2018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	山上 裕機 (Yamaue Hiroki) (20191190)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	

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	田島 文博 (Tajima Fumio) (00227076)	和歌山県立医科大学・医学部・教授 (24701)	
研究分担者	川井 学 (Kawai Manabu) (40398459)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	
研究分担者	廣野 誠子 (Hirono Seiko) (60468288)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究分担者	幸田 剣 (Kouda Ken) (20433352)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究分担者	宮澤 基樹 (Miyazawa Motoki) (90549734)	和歌山県立医科大学・医学部・講師 (24701)	
研究分担者	北畑 裕司 (Kitahata Yuji) (00535338)	和歌山県立医科大学・医学部・学内助教 (24701)	

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