

平成30年6月19日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09178

研究課題名(和文) 肺癌におけるグレリンの分子生物学的意義と緩和期肺癌患者へのグレリン投与の検討

研究課題名(英文) Essential roles of ghrelin in cancer biology

研究代表者

飯干 宏俊 (IIBOSHI, HIROTOSHI)

宮崎大学・医学部・助教

研究者番号：80631473

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)：本研究は、新規摂食亢進ホルモンであるグレリンの肺癌患者に対する臨床応用と病態生理学的役割の解明を目的としている。プラチナ製剤を中心とした抗癌剤化学療法を実施した進行非小細胞肺癌患者8症例において、血中グレリン/デスアシルグレリン濃度を検討したところ、抗癌剤投与に伴って活性型のアシルグレリン産生が減少し、同時に摂食量や食欲が低下した。その後1週間で血中活性型グレリン濃度は回復し、摂食も回復していた。治療前と治療後の血漿アシルグレリン低下量や低下率と体重変化量や変化率との間には有意な相関は認められなかった。

研究成果の概要(英文)：In advanced lung cancer patients, who received anti-cancer chemotherapy including platinum-based regimen, the serum levels of ghrelin were measured. The serum levels of acyl-ghrelin decreased with administration of the drugs and recovered within a week. The appetite and food intake was correlated with the serum levels of acyl-ghrelin.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：肺癌 グレリン

1. 研究開始当初の背景

グレリンは 1999 年に胃で発見された、成長ホルモン分泌促進ペプチドである。アミノ酸 28 個からなり、3 番目のセリン残基が脂肪酸 (n-オクタン酸) でアシル化修飾された特徴的な構造を有する。本研究の連携研究者はグレリンが強力な摂食促進作用を有することについても報告しているが (Nature 2001;409:194-8)、国内外の研究者らによって、グレリンの心血管保護、エネルギー同化、交感神経抑制など様々な生理作用が明らかにされてきた。また、グレリン投与によりカヘキシアを来たした心不全患者の全身状態が改善することや体重減少を来たした慢性閉塞性肺疾患患者の運動耐容能が改善することが報告されるなど確実に臨床応用も進捗している。申請者はこれまでに基礎研究の分野では炎症のメカニズムにおける CD44 の役割を解析して新たな知見を報告し (J Clin Invest 2003;111:1563-70)、臨床研究の分野ではグレリンの投与による慢性下気道感染症の炎症抑制をヒトで証明する (Pulm Pharmacol Ther 2008;21:774-9) など呼吸器疾患に関して多岐にわたった研究を進めてきた。

進行肺癌の化学療法において約 3 分の 1 の症例が副作用のために治療を完遂できなかったという報告がある。悪心、嘔吐、食思不振などの消化器症状は約 25% の症例で、四肢の痺れなどの末梢神経障害は約 77% の症例で出現すると報告されており、これらは治療完遂を左右する重大な副作用である。動物実験においてグレリンが抗癌剤による消化器症状を改善することが証明されている。グレリン投与は食欲亢進や消化管運動促進、神経細胞の増殖や修復などの生理作用から、抗癌剤による重篤な消化器症状や末梢神経障害の軽減に有効であることが期待できる。進行癌のカヘキシアに

対する海外の臨床試験で、グレリン投与による癌患者の食欲改善や生活の質 (QOL) の向上が既に示されている。わが国の肺癌患者を対象としたグレリン投与の臨床的有用性を検討することで人種特異性の発見や日本発の医療エビデンスを確立することが可能である。

カヘキシアを来たした進行癌患者では、過度の全身性炎症や消耗のため、著しい免疫機能の低下が予想される。また、体重減少に伴った代償性のエネルギー蓄積のために血中グレリン値は上昇するが、グレリン投与によるさらなる血中濃度上昇が食欲亢進に有効であることは多くの臨床試験から明らかである。しかし、肺癌患者におけるグレリン投与の臨床的有効性やグレリンの生体防御因子としての役割については解明されていない。グレリンが免疫機能、特に腫瘍免疫において重要とされる樹状細胞、T 細胞、NK 細胞活性へ与える影響を明らかにすることは学術的にも重要である。癌抑制遺伝子の一つで最近注目されているのが PTEN (phosphatase and tensin homologue deleted on chromosome 10) で、PTEN は多くの悪性腫瘍においてその DNA 変異が認められている。申請者らは細気管支肺胞上皮特異的に PTEN を欠損させたマウスを作出し、このマウスが全例肺腺癌を発症すること、細気管支肺胞上皮幹細胞 (BASC) が異常に増加しており、この肺腺癌では高頻度に K-ras 変異が認められることを報告し、PTEN 欠損により遺伝子変異を受けやすい BASC が増加することが肺腺癌発症の一因である可能性を示した (J Clin Invest 2007;117:2929-40)。

2. 研究の目的

本研究は、新規摂食亢進ホルモンであるグレリンの肺癌に対する臨床応用と病態生理学的役割の解明を目標としている。肺癌は高齢化に伴い近年増加しており、検診の

普及にもかかわらず、大半は初診時すでに根治手術が不可能である。グレリンは摂食亢進やエネルギー蓄積、同化作用などにより悪液質を改善する臨床効果や免疫調整機能が報告されている。本研究では抗癌剤治療を実施する肺癌患者において血中グレリン産生の動態を測定し、肺癌発症の分子生物学的機構を明らかにしたい。

3. 研究の方法

プラチナ製剤を中心とした抗癌剤化学療法を実施する進行非小細胞肺癌患者症例において、血中グレリン/デスアシルグレリン濃度を測定し、様々な臨床指標との関連を検討する。

4. 研究成果

本研究は、新規摂食亢進ホルモンであるグレリンの肺癌患者に対する臨床応用と病態生理学的役割の解明を目的としている。グレリンが患者の栄養状態、免疫活性、癌の進展、予後に与える影響を検討し、進行肺癌患者におけるグレリンの病態生理学的意義を明らかにする。プラチナ製剤を中心とした抗癌剤化学療法を実施した進行非小細胞肺癌患者8症例において、血中グレリン/デスアシルグレリン濃度を検討したところ、抗癌剤投与に伴って活性型のアシルグレリン産生が減少し、同時に摂食量や食欲が低下した。その後1週間で血中活性型グレリン濃度は回復し、摂食も回復していた。血漿アシルグレリン値は化学療法前に39.7 fmol/mlで非癌対象者では39.3 fmol/mlであり、両群間に有意差は認められなかった。化学療法後の血漿アシルグレリン値はday 4で17.8 fmol/mlと有意な低下を認めた。治療前と治療後の血漿アシルグレリン低下量や低下率と体重変化量や変化率との間には有意な相関は認められなかった。抗癌剤治療によって著しい食思不振と摂食量の低下をきたし、点滴治療を要し

た症例と、食思不振や摂食量低下は認めるものの点滴治療を要さなかった症例間でも、アシルグレリンの低下量や低下率に有意な差は認められなかった。プラチナ製剤は主にシスプラチン、カルボプラチンが肺癌患者の治療には用いられるが、プラチナ製剤の種類の違いは血漿活性型グレリンの血中動態には影響していなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 6件)

以下全て査読有

Malignant mesothelioma with squamous differentiation.

Tanaka H, Akiyama Y, Kitamura A, Matsumoto N, Tomita M, Kataoka H.

Histopathology. 2018 Jun;72(7):1216-1220.

Clinical application of ghrelin for chronic respiratory failure.

Matsumoto N, Tsubouchi H, Imazu Y, Arimura Y, Yanagi S, Iiboshi H, Nakazato M.

Endocr J. 2017;64(Suppl.):S1-S3.

Desquamative interstitial pneumonia complicated by diffuse alveolar haemorrhage.

Matsuo A, Matsumoto N, Kitamura A, Tsubouchi H, Yanagi S, Nakazato M.

Respirol Case Rep. 2017 Dec 22;6(2):e00291.

Possible Role of IL-25 in Eosinophilic Lung Inflammation in Patients with Chronic Eosinophilic Pneumonia.

Katoh S, Ikeda M, Matsumoto N, Shimizu H, Abe M, Ohue Y, Mouri K, Kobashi Y, Nakazato M, Oka M.

Lung. 2017 Dec;195(6):707-712. doi: 10.1007/s00408-017-0048-8. Epub 2017 Sep 5.

Ghrelin does not influence cancer progression in a lung adenocarcinoma cell line.

Tsubouchi H, Onomura H, Saito Y, Yanagi S, Miura A, Matsuo A, Matsumoto N, Nakazato M.

Endocr J. 2017;64(Suppl.):S41-S46. doi: 10.1507/endocrj.64.S41.

Ghrelin administration suppresses inflammation-associated colorectal

carcinogenesis in mice.
Kawaguchi M, Kanemaru A, Fukushima T,
Yamamoto K, Tanaka H, Haruyama Y, Itoh H,
Matsumoto N, Kangawa K, Nakazato M,
Kataoka H.
Cancer Sci. 2015 Sep;106(9):1130-6. doi:
10.1111/cas.12725. Epub 2015 Jul 14.

〔学会発表〕(計 2件)

Matsumoto N, Tsubouchi H, Imazu Y,
Arimura Y, Yanagi S, Liboshi H, Nakazato
M: Clinical application of ghrelin for
chronic respiratory failure.
International symposium on ghrelin and
energy metabolism homeostasis、2017.4、
Kyoto.

Tsubouchi H, Onomura H, Saito Y, Yanagi
S, Miura A, Matsuo A, Matsumoto N, Nakazato
M: Protective effect of ghrelin against
pulmonary cachexia associated with lung
adenocarcinoma in mice. International
symposium on Ghrelin and energy metabolism
homeostasis、2017.4、Kyoto.

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況(計 0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
特になし。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

飯干 宏俊 (IIBOSHI HIROTOSHI)
宮崎大学 医学部 助教
研究者番号：80631473

(2) 研究分担者

松元 信弘 (MATSUMOTO NOBUHIRO)

宮崎大学 医学部 助教
研究者番号：70418838

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()