

令和 2 年 6 月 19 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K08989

研究課題名(和文) 抗癌剤起因性末梢神経障害に対するグレリンを用いた新規治療法の開発

研究課題名(英文) Development of a novel treatment using ghrelin for patients with chemotherapy-induced peripheral neuropathy

研究代表者

小谷 昌広 (KODANI, Masahiro)

鳥取大学・医学部・講師

研究者番号：30529392

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：グレリンによる神経保護作用について検証した。CTCAE グレード2以上の抗癌剤起因性末梢神経障害(CIPN)患者群と軽症CIPN患者群において、化学療法前後のCRP等の炎症マーカー、レプチン、IGF-1等の内分泌マーカーをそれぞれ測定し、血中グレリン濃度との関連について検討を行った。CIPN重症度が高い患者において炎症マーカー、アシルグレリンで有意に高値の結果が得られ、内分泌マーカーにおいては有意な差を認めなかった。グレリンによる抗炎症作用が不足している場合CIPNが増悪する可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

抗癌剤起因性末梢神経障害(CIPN)患者において血漿グレリンレベルと重症度が関連していることが示唆された。神経毒性の強い殺細胞性抗癌剤投与時に血漿グレリンレベルを上昇させることが出来れば、その抗炎症作用によりCIPNの軽減が図れる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The neuroprotective efficacy of ghrelin was evaluated. CTCAE Grade 2 or higher chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN) patients and mild CIPN patients were measured for inflammatory markers such as CRP and endocrine markers such as leptin and IGF-1 before and after chemotherapy, and plasma ghrelin level was evaluated concurrently. Higher inflammatory markers and higher acyl ghrelin were obtained in patients with higher CIPN severity. It was suggested that CIPN may be aggravated when the anti-inflammatory effect of ghrelin is insufficient.

研究分野：臨床腫瘍学

キーワード：抗癌剤起因性末梢神経障害 グレリン

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

グレリンは1999年、児島、寒川らにより発見された強力な成長ホルモン分泌促進ペプチドである。グレリンは胃組織から単離されたが、その後の研究で血漿中にも存在すること、特異的受容体が、視床下部、下垂体のみでなく、末梢組織にも存在することが分かっている。グレリンの生理活性として【1】下垂体からの成長ホルモン分泌の促進、【2】交感神経抑制、【3】血管拡張・心拍出量増加、【4】摂食促進、【5】エネルギー代謝の調節、【6】抗炎症などが知られており、本ペプチドは幅広くエネルギー代謝系に関与することが明らかとなっている。癌の予防医学や治療技術は確実に進歩しているが、抗癌剤による食欲喪失や全身倦怠、末梢神経障害、術後の栄養障害や体重減少など、癌医療に伴う患者の苦痛は甚大で、治療からの脱落も稀ではない。癌患者の治療継続とQOLと改善を図る治療法の開発は重要な課題である。殺細胞性抗癌剤のうち、特に乳癌、卵巣癌、肺癌など固形腫瘍で多くの適応疾患があるパクリタキセルは、有害事象として抗癌剤起因性末梢神経障害(CIPN)の発現頻度が高く、重度のCIPNにより著しいQOL低下を来すことも稀ではない。またパクリタキセル以外でも大腸癌に対するオキサリプラチンや、造血器腫瘍に対するビンクリスチンなど、CIPNを来す薬剤は多数存在している。しかしながら、CIPNに対する画期的治療薬や予防法は未だに存在せず、鎮痛剤、抗うつ薬、漢方薬など対処療法を行っているのが現状である。近年グレリンの新しい生理活性として神経保護作用が推測されており、すでにマウス糖尿病性末梢神経障害モデルにおいて、神経伝導速度や感覚障害の改善効果が報告されている。一方、抗癌剤起因性末梢神経障害に対するグレリンの効果については、ほとんど詳細な検討が行われておらず、新規治療法としての可能性を探索する余地が十分にある。

### 2. 研究の目的

本研究は神経毒性を有する殺細胞性抗癌剤投与に際して血漿グレリンレベルがCIPNの重症度に関連しているかどうか検証し、グレリン補充による新規治療法を目指した臨床試験実施へ向けた基礎的臨床データ収集を目的とした。

### 3. 研究の方法

#### (1) 殺細胞性抗癌剤投与前後における血漿グレリンレベル変化量の検討

鳥取大学医学部附属病院に入院し、殺細胞性抗癌剤投与を受けた進行非小細胞癌患者16症例において、体重、血漿アシルグレリン濃度、血漿デスアシルグレリン濃度を測定し、治療前後のグレリンレベルの変化量を検証した。

#### (2) 中等症以上のCIPN患者群と軽症CIPNまたは無症状患者群における血漿グレリン濃度、炎症マーカー等の比較

鳥取大学医学部附属病院に入院し、神経毒性を有する殺細胞性抗癌剤投与を受けた進行非小細胞癌患者25症例のうち、CTCAE grade2以上のCIPNを生じた8例とgrade1のCIPNあるいは無症状の17例を比較検討した。day0(1サイクル投与前日)、day22またはday29(2サイクルday1投与前)、day43またはday57(3サイクルday1投与前)に体重測定、CTCAEおよびNRSによるCIPN評価、空腹時採血(CRP、TNF- $\alpha$ 、GH、レプチン、IGF-1、アシルグレリン、デスアシルグレリンを測定)を実施し、炎症マーカー、内分泌マーカー、血漿グレリン濃度の各パラメータとCIPNの重症度との関連について検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 殺細胞性抗癌剤投与前後における血漿グレリンレベル変化量の検討

鳥取大学医学部附属病院に入院し、殺細胞性抗癌剤投与を受けた進行非小細胞癌患者16症例において、day0(1サイクル投与前日)、day8、day22またはday29(2サイクルday1投与前)、day43またはday57(3サイクルday1投与前)に体重、血漿デスアシルグレリン濃度、血漿アシルグレリン濃度を測定し、治療前後のグレリンレベルの変化量を検証した。

ほぼ全例で1サイクル後の体重減少を認めた。1サイクル後の体重減少の平均値は-2.2kg(-3.7%)であったが、2サイクル後および3サイクル後は-1.2kg(-2.0%)、-0.9kg(-1.5%)と変化量の減少を認めた。臨床的に悪液質と判定された5%以上の体重減少を認めた症例は1例のみであった。血漿デスアシルグレリン濃度平均値はday0、day8、day22またはday29、day43またはday57においてそれぞれ、71.4/78.0/85.1/86.3 fmol/mlであり、各サイクルday1の変化量平均値は+13.7 fmol/ml(+19.2%)/+1.2 fmol/ml(+1.4%)となり、1サイクル後の変化量が顕著であった。血漿アシルグレリン濃度平均値はday0、day8、day22またはday29、day43またはday57においてそれぞれ、10.3/8.4/9.2/9.9 fmol/mlであり、1サイクルday8に-1.9 fmol/ml(-18.4%)の減少を認めたものの、2サイクル開始時にはベースラインまで回復していた。各サイクルday1の変化量平均値は-1.1 fmol/ml(-10.7%)/+0.7 fmol/ml(+7.6%)となり、血漿アシルグレリン濃度は1サイクル後早期に低下するものの次サイクル開始時にはほぼベースラインまで回復することが確認された。

#### (2) 中等症以上のCIPN患者群と軽症CIPNまたは無症状患者群における血漿グレリン濃度、炎症マーカー等の比較

鳥取大学医学部附属病院に入院し、神経毒性を有する殺細胞性抗癌剤投与を受けた進行非小

細胞癌患者 25 症例（プラチナ+パクリタキセル±ベバシズマブ：19 症例、プラチナ+ナブパクリタキセル±ベバシズマブ：6 症例）のうち、4 サイクル投与前までに CTCAE grade2 以上の CIPN を生じた 8 例（CIPN 群）と grade1 の CIPN あるいは無症状の 17 例（non-CIPN 群）を比較検討した。2 群間の患者背景、ベースラインの BMI、体重に差は認めなかった。day0（1 サイクル投与前日）、day22 または day29（2 サイクル day1 投与前直前）、day43 または day57（3 サイクル day1 投与前直前）に体重測定、CTCAE および NRS による CIPN 評価、空腹時採血（CRP、TNF- $\alpha$ 、GH、レプチン、IGF-1、デスアシルグレリン、アシルグレリンを測定）を実施し、炎症マーカー、内分泌マーカー、血漿グレリン濃度の各パラメータと CIPN の重症度との関連について検討した。

CIPN 群において各サイクル前のデータは、CRP 平均値：1.98/2.01/2.78 mg/dl、TNF- $\alpha$  平均値：4.07/4.32/4.48 pg/ml、GH 平均値：2.15/1.88/1.90 ng/ml、レプチン平均値：8.9/7.6/8.0 ng/ml、IGF-1：122/102/117 ng/ml、デスアシルグレリン平均値：69.9/73.1/80.3 fmol/ml、アシルグレリン平均値：13.8 /11.8/13.6 fmol/ml であった。

一方 non-CIPN 群において各サイクル前のデータは、CRP 平均値：0.38/0.21/0.78 mg/dl、TNF- $\alpha$  平均値：3.21/2.82/3.14 pg/ml、GH 平均値：1.89/1.68/1.80 ng/ml、レプチン平均値：9.2/9.6/9.1 ng/ml、IGF-1：112/105/119 ng/ml、デスアシルグレリン平均値：56.8/63.4/71.0 fmol/ml、アシルグレリン平均値：8.8 /7.3/10.2 fmol/ml であった。2 群間の検討にて内分泌マーカー（GH、レプチン、IGF-1）に有意な差を認めなかったが、炎症マーカー（CRP、TNF- $\alpha$ ）とアシルグレリンが CIPN 群において有意に高値の結果を認めた。（図 1）

活性化したアシルグレリンは進行癌において特に悪液質の場合に高値となることが知られているが、その場合は内分泌マーカー（レプチン、IGF-1、GH）も変動することが知られている。しかしながら本検討においては 2 群間における BMI、体重減少に差を認めず、また内分泌マーカーの変化量も 2 群間に差を認めず、炎症マーカー（CRP、TNF- $\alpha$ ）と血漿アシルグレリン濃度においてのみ 2 群間で有意差を認めた。この結果により悪液質の有無に関係なくグレリンによる抗炎症作用が不足している場合に CIPN が増悪する可能性が示唆された。グレリンの補充あるいは血漿グレリンレベルを上昇させ得る薬剤を探索的に投与することで CIPN の重症度を軽減することが出来るかどうか今後検証予定である。

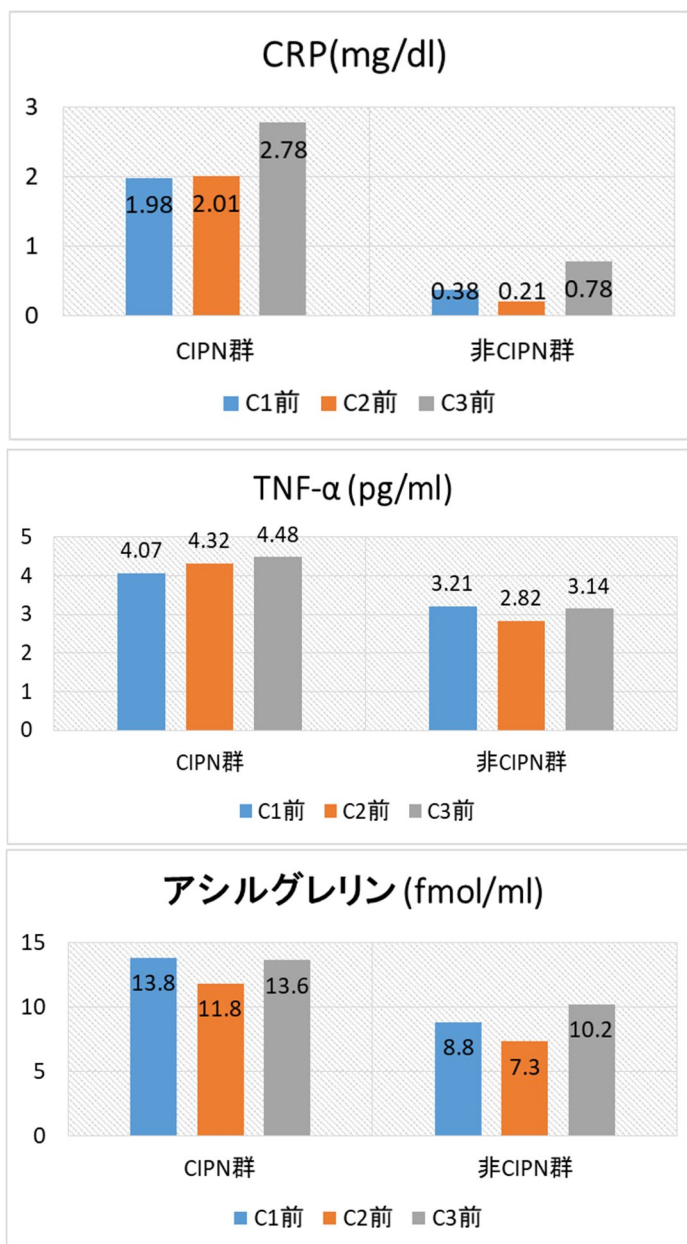


図1. CIPN群および非CIPN群における各サイクル前のCRP, TNF- $\alpha$ , アシルグレリンの推移

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Hiroki Izumi, Akira Yamasaki, Kenichi Takeda, Masahiro Kodani, Hirokazu Touge, Natsumi Tanaka, Masaaki Yanai, Yasuto Ueda, Tomohiro Sakamoto, Shizuka Nishii-Ito, Haruhiko Makino, Kosuke Yamaguchi, Tadashi Igishi, Eiji Shimizu	4. 巻 122
2. 論文標題 Acute-phase Reaction Induced by Zoledronate and Its Effect on Prognosis of Patients With Advanced Non-Small Cell Lung Cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Lung Cancer	6. 最初と最後の頁 200-205
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.lungcan.2018.06.022	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Hiroki Izumi, Masahiro Kodani, Jun Kurai, Kenichi Takeda, Ryota Okazaki, Kohei Yamane, Yasuhiko Teruya, Akihiro Yamamoto, Yuriko Sueda, Masaaki Yanai, Natsumi Tanaka, Tomohiro Sakamoto, Kosuke Yamaguchi, Haruhiko Makino, Tadashi Igishi, Akira Yamasaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Nivolumab-induced Cholangitis in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer: Case Series and a Review of Literature	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 439-446
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3892/mco.2019.1923	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Natsumi Tanaka, Kenichi Takeda, Yuji Kawasaki, Kohei Yamane, Yasuhiko Teruya, Masahiro Kodani, Tadashi Igishi, Akira Yamasaki	4. 巻 61
2. 論文標題 Early Intensive Nutrition Intervention With Dietary Counseling and Oral Nutrition Supplement Prevents Weight Loss in Patients With Advanced Lung Cancer Receiving Chemotherapy: A Clinical Prospective Study	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Yonago Acta Medica	6. 最初と最後の頁 204-212
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.33160/yam.2018.12.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kenichi Takeda, Akira Yamasaki, Tadashi Igishi, Yuji Kawasaki, Shizuka Ito-Nishii, Hiroki Izumi, Tomohiro Sakamoto, Hirokazu Touge, Masahiro Kodani, Haruhiko Makino, Masaaki Yanai, Natsumi Tanaka, Shingo Matsumoto, Kunio Araki, Hiroshige Nakamura, Eiji Shimizu	4. 巻 37
2. 論文標題 Frequency of Epidermal Growth Factor Receptor Mutation in Smokers With Lung Cancer Without Pulmonary Emphysema	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Anticancer Research	6. 最初と最後の頁 765-771
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.21873/anticancer.11375	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Masaaki Yanai, Haruhiko Makino, Bingqiong Ping, Kenichi Takeda, Natsumi Tanaka, Tomohiro Sakamoto, Kosuke Yamaguchi, Masahiro Kodani, Akira Yamasaki, Tadashi Igishi, Eiji Shimizu	4. 巻 60
2. 論文標題 DNA-PK Inhibition by NU7441 Enhances Chemosensitivity to Topoisomerase Inhibitor in Non-Small Cell Lung Carcinoma Cells by Blocking DNA Damage Repair	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Yonago Acta Medica	6. 最初と最後の頁 9-15
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Hiroki Izumi, Tadashi Igishi, Akira Yamasaki, Kennichi Takeda, Masaaki Yanai, Natsumi Tanaka, Tomohiro Sakamoto, Shizuka Nishii-Ito, Hirokazu Touge, Masahiro Kodani, Shingo Matsumoto, Yuji Kawasaki, Eiji Shimizu	4. 巻 7
2. 論文標題 Development of Fever Following First Administration of Zoledronate as a Prognostic Factor in Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients With Bone Metastases	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Molecular and Clinical Oncology	6. 最初と最後の頁 1000-1004
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2017.1447	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件)

1. 発表者名 Masahiro Kodani, Kiyotaka Yoh, Shingo Matsumoto, Kei Kunimasa, Koichi Nishi, Taku Nakagawa, Shunichi Sugawara, Tomohiro Kato, Jun Sakakibara-Konishi, Koji Tsuta, Yuichiro Hayashi, Noriko Motoi, Genichiro Ishii, Koichi Goto
2. 発表標題 Immuno-oncology biomarker study in non-small cell lung cancer harboring oncogenic driver alterations: LC-SCRUM-IBIS
3. 学会等名 Japanese Society of Clinical Oncology 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Kiyotaka Yoh, Shingo Matsumoto, Kei Kunimasa, Masahiro Kodani, Koichi Nishi, Taku Nakagawa, Shunichi Sugawara, Tomohiro Kato, Jun Sakakibara-Konishi, Koji Tsuta, Yuichiro Hayashi, Noriko Motoi, Genichiro Ishii, Koichi Goto
2. 発表標題 The efficacy of immune checkpoint inhibitors and PD-L1 status in patients with advanced non-small cell lung cancer harboring oncogenic driver alterations: Immuno-oncology biomarker study in LC-SCRUM-Japan
3. 学会等名 American Society of Clinical Oncology 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tomohiro Sakamoto, Masahiro Kodani, Shingo Matsumoto, Yuki Hirayama, Kohei Yamane, Yasuhiko Teruya, Natsumi Tanaka, Naoki Kinoshita, Kosuke Yamaguchi, Haruhiko Makino, Tadashi Igishi, Koichi Goto, Akira Yamasaki
2. 発表標題 Comparison of sample types with success rates of next-generation sequencing
3. 学会等名 Japanese Society of Clinical Oncology 2019 Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019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