

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 元年 5月 21日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10457

研究課題名(和文) グレリン依存度に応じた選択的グレリン支持療法の開発

研究課題名(英文) Development of the selective ghrelin replacement therapy according to the ghrelin dependency in each patient

研究代表者

宮崎 安弘 (Miyazaki, Yasuhiro)

大阪大学・医学系研究科・助教

研究者番号：00571390

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では胃癌幽門側胃切除患者における術前・術後1年後の穹窿部の胃粘膜におけるグレリン発現量ならびに胃縮小手術患者における術前・術後1年後の退場小彎粘膜におけるグレリン発現量を検討した。その結果、後者研究において術前発現量の少ないとされる小彎粘膜において術後グレリン高発現となる症例が存在し、このような症例は体重が減りにくくグレリン依存性が高いと考えられた。グレリン補充療法臨床研究においても、その効果について検証したところ、その効果に個体間のばらつきが見られた。以上から、グレリン依存性の存在が示唆され、グレリン作動薬効果の予測因子として胃内グレリン発現量が応用でき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

胃癌に対する胃切除や化学療法(抗癌剤)は、胃が産生するグレリンホルモンの低下をきたすため多くの症状が出ますが、患者ごとにその症状が異なるのは、グレリンホルモンへの依存性による可能性が本研究で示唆されました。今後、この依存性が高い患者には、グレリンホルモン薬を投与するなどQOL改善に直結する治療開発につながる可能性があり、社会的意義が大きいと思われます。

研究成果の概要(英文)：To validate the evidence of ghrelin dependency, we planned to examine the mRNA level of ghrelin at fornix gastric mucosa in patients before and 1 year after distal or sleeve gastrectomy. Our study revealed the re-enhanced ghrelin expression at the lesser curvature of remnant stomach for several cases who underwent sleeve gastrectomy. Such re-enhanced cases showed the lesser body weight reduction, who were thought to have higher ghrelin dependency rather than non-enhanced cases. In addition to these results, there were the wide variability of effect by ghrelin replacement therapy in our clinical trial. Our conclusion and implication is that ghrelin dependency existed in human. Ghrelin dependency level may be useful as the predictor to estimate the effectiveness of the ghrelin activator drugs.

研究分野：胃外科学，外科代謝栄養学

キーワード：グレリン グレリン依存性 幽門側胃切除 胃全摘 スリーブ状胃切除 外科代謝栄養学

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

1. 研究開始当初の背景

(1) グレリンは、成長ホルモン (GH) 分泌促進因子受容体の内因性リガンドとして同定されたペプチドホルモンである。ヒト癌治療におけるグレリン低下を来す状態として、産生臓器切除あるいは迷走神経切離に伴うもの = 胃切除後、食道切除後、高度侵襲によるもの (食道癌根治術)、抗癌剤 (シスプラチンによるもの) などがあげられる。我々は上記のような上部消化管外科領域における急性低グレリン血症 (Acute hypoghrelinemia = AHG) に対し、グレリン補充療法を行うことにより、その有効性を報告してきた (胃切除後、食道切除後 (Gastroenterology 2010, Surgery 2010), シスプラチン化学療法中 (Cancer 2012), 食道癌術後周術期 (Ann Surg, 2014)。グレリン投与により AHG 是正が可能であるが、これらのデータにおいてグレリン投与による反応が乏しい患者はわずかながら存在し、加えて、プラセボ群 (AHG 状態患者) においても、AHG による食欲低下や体重減少、炎症程度が比較的軽症である患者が存在している。

(2) 病的肥満症に対する腹腔鏡下スリーブ状胃切除術 (laparoscopic sleeve gastrectomy: LSG) は胃大彎および穹窿部 (グレリン産生領域) を切除する術式であり、ほぼ胃全摘に匹敵する AHG を呈するため非常に良好な体重減少効果を呈することがわかっている。我々の先行研究によると胃内グレリン発現量が高い患者ほど、LSG の体重減少効果が大きいことがわかっており (Miyazaki et al. World J Surg, 2014), AHG に伴う手術効果に差がみられる。

(3) 以上の事実から、ヒト個体ごとにグレリン依存性 ghrelin-dependency は異なることが推測される。また、動物モデルとして、グレリン過剰分泌マウスや分泌低下、KO (ノックアウトマウス) (Am J Physiol Endocrinol Metab, 2009; Endocrinology, 2010; Mol Cell Biol, 2003) に関する報告をみると、いずれのマウスも表現型 (体重や食欲、GH 分泌量など) は野生型と変わらない。摂食という生命維持に重要な行動は先天的にグレリンを欠損させた場合でも代償機構が働いている可能性が考えられる。同様に、AHG 状態でも症状が軽い患者はもともとグレリン依存性が低く、なんらかの代償機構を有しており、逆にグレリン依存性が高い患者には治療後グレリン補充療法が必須とする仮説が立てられる。

2. 研究の目的

個体ごとのグレリン投与に対する反応性に注目し、“グレリン依存性”を検証する。また、内因性グレリンの胃内発現量を、胃切除前後で測定し、体重減少程度をメルクマールとしたグレリン依存性を検証する。また、グレリン低下を誘発する治療法 (手術、化学療法) に対して、グレリン依存性がこれら有害事象の予測因子として有用であるかどうかを検証する。

3. 研究の方法

(1) グレリン投与患者データベース作成およびグレリン関連因子の検討

胃全摘後グレリン投与患者 10 名、食道切除後グレリン投与患者 10 名、シスプラチンを含む化学療法レジメン施行中グレリン投与患者 20 名、食道亜全摘後周術期グレリン持続投与患者 20 名 - 計 60 名の患者データベースを作成する。これらのデータから、グレリン依存性関連因子 (グレリン投与効果に影響する因子) を抽出する。

(2) 治療前患者における胃内グレリン mRNA 発現量定量前向き試験

(i) 胃全摘術, (ii) 食道切除術, (iii) 胃癌・食道癌に対し、シスプラチンを含む化学療法レジメン施行予定患者を対象に、前向きに胃穹窿部粘膜生検サンプルを採取・集積する。これらの対象患者は、治療前に全例が当院で上部消化管内視鏡検査を施行されるため、その際にサンプルを採取するとともに、同時にピロリ菌感染の有無、萎縮性胃炎の有無についても記録する。

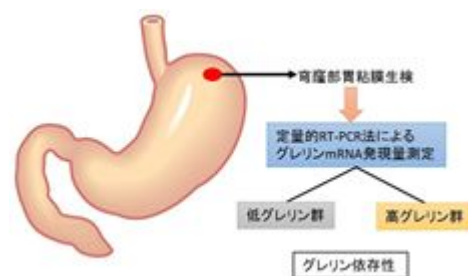
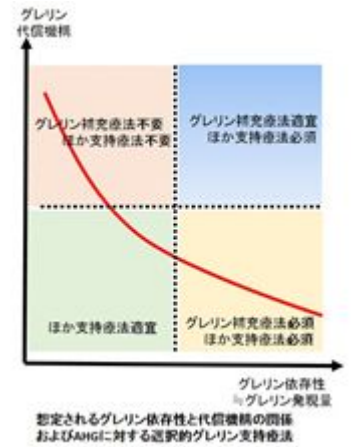
(3) グレリンノックアウトマウスを用いたグレリン依存性の検証

グレリンノックアウトマウスおよび後天的分泌低下マウスの作成を行い、これらのマウスに対するスリーブ状胃切除術後の表現型を検証する。

4. 研究成果

これまで当科で施行されたグレリン投与試験患者データについて、グレリン投与患者データベースの作成が終了した。一部、追跡不能症例も存在したものの予後の追跡が可能で、グレリン投与による癌予後への影響は認めなかった。

一方で、治療前患者における胃内グレリン mRNA 発現量定量前向き試験については、プロトコルは IRB 認可を受け、症例集積を 4 例行った。同時に、腹腔鏡下スリーブ状胃切除術患者における同様の研究プロトコルについても IRB 認可を受け、前向きに穹窿部生検サンプルを 13 例について採取が済んだところである。これらの症例について解析を進めており、いずれも残胃におけるグレリン発現量変化の解析が可能となった。肥満外科手術患者では術前において穹窿部のグレリン mRNA 発現量は、小彎部の発現量の 10 倍であったが、術後 1 年目において小彎部グレ



リン mRNA 発現量が増加し、穹窿部と同程度となっている症例が存在した。これらの症例はいずれもリバウンドを認めた症例であり、幽門側胃切除後の患者においても同様の変化が見られるか検討している。つまり、グレリン依存性が強い患者群は、胃切除後においても残胃におけるグレリン発現量を増加させる可能性が考えられ、おそらくこのような症例は残胃が小さくとも残すことで体重や食欲に関する Positive effect が得られると考えられる。逆にこれらの患者に対する胃全摘術は著明な体重減少を引き起こす可能性が示唆される。これらの結果から、穹窿部や小彎部の胃内グレリン発現量から、胃切除術後体重減少予測が可能となることが示唆された。

動物実験については、2016-2017 年度においてスリーブ胃切除マウスモデルの作成を行ったが、死亡例が多くさらに再現性の高いモデル作成のためのプロトコル作成を施行中である。その後、可能であれば、グレリンノックアウトマウスに対してスリーブ状胃切除術を行う予定である。生存した一部のマウスでは、残胃小彎におけるグレリン発現量が増加しており、通常マウスではグレリン代償機構が存在することが示唆された。今後、グレリンノックアウトマウスで同様の体重経過が得られるかを検証する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 4 件)

Sasaki K, Asaoka T, Eguchi H, Fukuda Y, Iwagami Y, Yamada D, Miyazaki Y, Noda T, Takahashi T, Gotoh K, Kawamoto K, Kurokawa Y, Kobayashi S, Takiguchi S, Mori M, Doki Y. Plasma ghrelin suppression as an early predictor for postoperative complications after pancreatoduodenectomy. , Pancreatology, 18 巻, 査読有 2018, 73-78

宮崎安弘、瀧口修司、高橋剛、黒川幸典、田中晃司、牧野知紀、山崎誠、中島清一、森正樹、土岐祐一郎、消化器がん特に上部消化管がん治療におけるグレリンの役割、日本静脈経腸栄養学会雑誌, 32巻, 査読無 2017, 811-816

Yanagimoto Y, Takiguchi S, Miyazaki Y, Makino T, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Miyata H, Nakajima K, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Improvement of cisplatin-related renal dysfunction by synthetic ghrelin: a prospective randomized phase II trial. Br J Cancer. 114 巻, 査読有 2016, 1318-1325

Takiguchi S, Miyazaki Y, Takahashi T, Kurokawa Y, Yamasaki M, Nakajima K, Miyata H, Hosoda H, Kangawa K, Mori M, Doki Y. Impact of synthetic ghrelin administration for patients with severe body weight reduction more than 1 year after gastrectomy: a phase II clinical trial. Surg Today. 46 巻, 査読有 2016, 379-385

〔学会発表〕(計 4 件)

宮崎 安弘, 益池 靖典, 田中 晃司, 牧野 知紀, 山崎 誠, 高橋 剛, 黒川 幸典, 中島 清一, 森 正樹, 土岐 祐一郎. 胸部食道癌手術におけるグレリン投与による抗炎症効果が予後へ与える影響. 第 55 回日本癌治療学会学術集会 2018 年

宮崎安弘, 新野直樹, 額原敦, 黒川幸典, 高橋剛, 山崎誠, 牧野知紀, 瀧口修司, 中島清一, 森正樹, 土岐祐一郎. 穹窿部およびスリーブ状胃切除後残胃におけるグレリン発現状況と体重減少および術後リバウンドの関連. 日本外科代謝栄養学会第 54 回学術集会 2017 年

宮崎安弘, 新野直樹, 額原敦, 黒川幸典, 高橋剛, 山崎誠, 牧野知紀, 瀧口修司, 中島清一, 森正樹, 土岐祐一郎. 癌治療における六君子湯の役割～グレリンに対する作用から臨床への応用～消化器外科の立場から - 胃切除後消化器関連合併症に対する六君子湯投与の影響 -. 第 54 回日本癌治療学会学術集会イブニングセミナー 2017 年

宮崎安弘, 新野直樹, 額原敦, 黒川幸典, 高橋剛, 山崎誠, 牧野知紀, 瀧口修司, 中島清一, 森正樹, 土岐祐一郎. 腹腔鏡下スリーブ状胃切除術施行患者における胃内グレリン発現状況の臨床的意義. 日本外科代謝栄養学会第 53 回学術集会 2016 年

〔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

研究分担者氏名: 瀧口 修司

ローマ字氏名: Takiguchi Shuji

所属研究機関名: 名古屋市立大学

部局名：大学院医学研究科
職名：教授
研究者番号（8桁）：00301268

研究分担者氏名：黒川 幸典
ローマ字氏名：Kurokawa Yukinori
所属研究機関名：大阪大学
部局名：医学系研究科
職名：助教
研究者番号（8桁）：10470197

研究分担者氏名：山崎 誠
ローマ字氏名：Yamasaki Makoto
所属研究機関名：大阪大学
部局名：医学系研究科
職名：准教授
研究者番号（8桁）：50444518

研究分担者氏名：高橋 剛
ローマ字氏名：Takahashi Tsuyoshi
所属研究機関名：大阪大学
部局名：医学系研究科
職名：助教
研究者番号（8桁）：50452389

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。