

令和 6 年 5 月 26 日現在

機関番号：24701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08717

研究課題名(和文) 運動療法ストレスと薬物輸送体発現振動制御による新規シンクロナイズド化学療法の開発

研究課題名(英文) Development of new synchronized chemotherapy by controlling exercise therapy stress and drug transporter expression vibration

研究代表者

岡田 健一 (Ken-ichi, Okada)

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) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：膵癌細胞株の概日周期、概日リズムに同期する遺伝子を同定できなかった。しかしながら、本研究において運動ストレス負荷直後にNK cell活性の上昇を確認することはできたので、1日2回投与する化学療法のうちの1回は化学療法直前に運動ストレスを負荷する運動療法併用化学療法のプロトコルを作成した。膵癌患者を対象として術後補助化学療法の完遂率の向上をエンドポイントとして下記臨床研究を施行した。主要評価項目であるS-1療法の完遂率は93%で、教室の既報に基づく本試験の完遂率の閾値である53%を上回った。完遂前に治療を中止した患者は3人のみで、いずれの場合も原疾患の早期再発が中止の理由であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

近年新規抗癌剤治療の導入・応用が進む中、既存治療もその効果を最大限に引き出すことが求められている。本研究は、能動的に担癌患者生体・腫瘍環境を変化させ、運動療法ストレスの抗腫瘍効果と化学療法を同期化させるという新しい発想に基づく。この方法により、術後高率に転移・再発を認める膵癌に対し、既存治療の効果を飛躍的に引き出すとする斬新性があり、新規集学的治療が確立しうる。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。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、さきがけ治療となり得る。

研究成果の概要(英文)：This study is a prospective single-center phase II trial which aimed to examine whether a supervised exercise therapy for pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) improved the completion rate of S-1 adjuvant chemotherapy. Forty-three patients were included in the study. The completion rate of S-1 therapy, the primary endpoint, was 93%, which exceeded the threshold completion rate of 53% ($P < 0.001$). Regarding frailty status, there was significant decrease in the Kihon checklist score ($P = 0.002$) and significant increase in G8 questionnaire score ($P < 0.001$), indicating that exercise therapy reduced frailty. The differences between before/after therapy of mean muscle mass, mean body fat mass, and mean body fat percentage were 1.52 ($P < 0.001$), -1.18 ($P = 0.007$), and -2.47 ($P < 0.001$), respectively. Adjuvant chemotherapy combined with supervised exercise therapy for PDAC was confirmed to improve the completion rate of S-1 adjuvant chemotherapy.

研究分野：膵癌集学的治療

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、補助化学療法の抗腫瘍効果を最大限引き出すことによる治療成績の向上が火急の課題となっている。近年、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,2016)。ヒトへの運動療法・抗癌剤併用療法が注目されているが、分子生物学的根拠に基づく併用タイミングに関するエビデンスは皆無である。一方で運動ストレスが時計遺伝子発現のピークを制御すること(J Appl Physiol,2020)、時計遺伝子が薬物輸送体(膜輸送蛋白;トランスポーター)の発現を制御すること(Drug Delivery System,2014)が明らかにされており、併用療法における至適同期方法を分子生物学的に解明する好機がある。

2. 研究の目的

膵癌に対する外科的切除と補助化学療法の効果を最大限に引き出すために、運動療法そのものもつ直接的抗腫瘍効果と癌細胞における薬物輸送体群の発現を制御・同期化させる新規治療のメカニズムを分子生物学的に解明・構築すること、そしてもしこの基礎解析で運動ストレスによる抗腫瘍効果が最大限期待されるタイミングが判明すれば、これを導入して臨床研究として膵癌術後補助化学療法の安全性と有効性を証明することが本研究の目的である。

3. 研究の方法

まず膵癌細胞の概日周期関連遺伝子の中から、薬物輸送体の概日周期と同期する遺伝子の同定を試みた。次に運動が薬物輸送体を制御する時計遺伝子の発現ピーク時間帯を同期化し、運動によるNK細胞の抗腫瘍効果の変化させられるかを解析するために、膵癌細胞におけるサーカディアンリズム(概日周期)発現振動のメカニズムと概日周期関連遺伝子解明を試みた。次に、抗癌剤の組織移行性を決める薬物輸送体の概日周期を解析し、明らかになった時計遺伝子の中から同期する遺伝子の同定を予定した。運動ストレスが薬物輸送体を制御する時計遺伝子発現の同期化を可能にし、運動そのものの抗腫瘍効果を増強できるかを検討した。

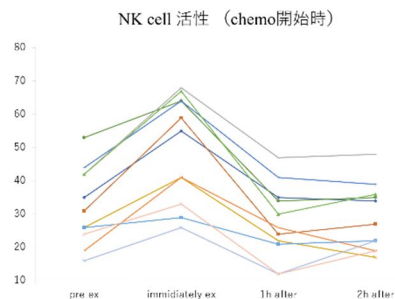
4. 研究成果

まず in vitro での実験を行った。膵癌細胞がサーカディアンリズム関連遺伝子に制御されていること、それらの遺伝子群のうち薬物輸送体のサーカディアンリズムと同期する遺伝子の同定に努めることとした。

膵癌細胞株において概日周期が形成されるかどうかを検討した。膵癌細胞株は教室で保有する AsPC-1(Human), Capan-1(Human), Panc-1(Human)を使用した。大腸癌で既に報告のあるサーカディアンリズム関連遺伝子である Per1, Per2, Per3, Clock, Cry1, Cry2, Bmal1, CKI, Mop4 の発現を定量 PCR 法(qPCR; quantitative PCR)により定量測定を行い、高濃度血清処理された膵癌細胞株においては概日周期の存在を確認することはできなかった。

次に 5-FU, Gemcitabine 感受性・耐性因子となる薬物輸送体の ABC(ATP binding cassette) トランスポーター, SLC(solute carrier) トランスポーター遺伝子群の mRNA の発現を real-time PCR 法で、蛋白の発現を液体クロマトグラフィー質量分析法にて定量化を行うも、膵癌細胞株の概日リズムに同期する遺伝子を同定することはできなかった。

しかしながら、本研究において運動ストレス負荷直後に NK cell 活性の上昇を確認することはできたので、1日2回投与する化学療法のうちの1回は化学療法直前に運動ストレスを負荷する運動療法併用化学療法のプロトコルを作成した。膵癌患者を対象として術後補助化学療法の完遂率の向上をエンドポイントとして下記臨床研究を施行した。



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 相試験 (UMIN000030124):

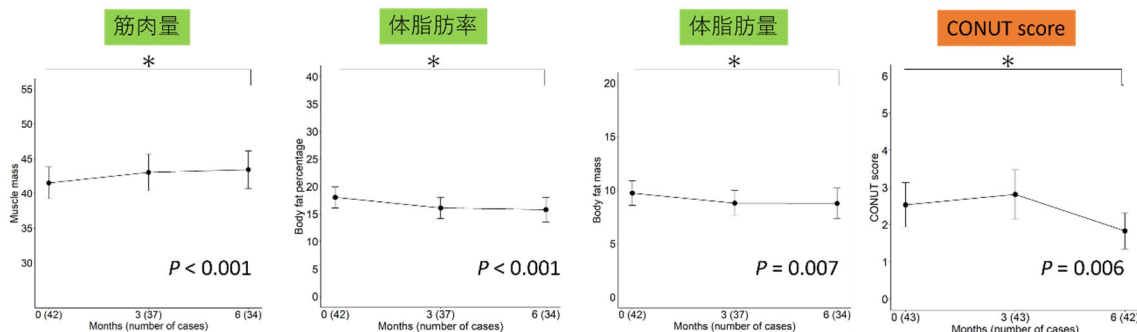
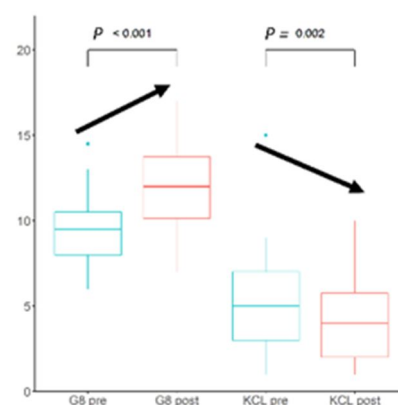
膵腺癌においては、全欧州の大規模試験 ESPAC-3 において、術後補助化学療法の非完遂は、肉眼的に根治切除術を受けた患者の予後規定因子であり、完遂率の向上が予後改善の鍵とされている。そこで我々は、膵腺癌に対する監督下の有酸素運動療法が S-1 補助化学療法の完遂率を改善することができるか、また補助療法を受けている患者が許容可能で効果的な運動計画を開発することができるかどうかを調べることを目的とした単一施設の前向き第 相試験を施行した。膵癌手術の周術期に強化リハビリを施行し退院した後、患者は内服抗癌剤(S-1)の4週間内服、2週間休薬を1コースとした4コースの補助化学療法を行いながら、リハビリ医師と理学療法士による直接監督下の有酸素運動療法を、週に3日院内のリハビリセンターで外来患者として行った。43人の膵癌術後患者がこの研究に登録された。米国麻酔科学会(American Society of Anesthesiologists: ASA)による術前身体状態(Physical

Status : PS) の分類による Grade 3 の割合は 23% であった。膵癌切除術において合併切除は、門脈が 19%、動脈が 11%、その他臓器が 9% に施行された。術後補助化学療法中の有害事象で Grade 3 および 4 の発生率は 28% であった。これらの有害事象の大部分は、予想された好中球減少症であり、Grade3 の発熱性好中球減少症の 1 例を除いて、重篤な有害事象の発生は認めなかった。主要評価項目である S-1 療法の完遂率は 93% で、教室の既報に基づく本試験の完遂率の閾値である 53% を上回った。完遂前に治療を中止した患者は 3 人のみで、いずれの場合も原疾患の早期再発が中止の理由であった。

Treatment toxicity	Any grade	Grade 3	Grade 4
Leukopenia	18 (42)	2 (5)	0
Anemia	41 (95)	1 (2)	0
Thrombocytopenia	26 (60)	0	0
Neutropenia	17 (40)	6 (14)	1 (2)
Liver dysfunction	23 (53)	1 (2)	0
Bilirubin	11 (26)	2 (5)	0
Creatinine	9 (21)	0	0
Appetite loss	8 (19)	0	0
Nausea	5 (12)	0	0
Vomiting	0	0	0
Urticaria	3 (7)	0	0
Diarrhea	14 (33)	1 (2)	0
Fatigue	11 (26)	0	0
Oral inflammation	4 (9)	2 (5)	0
Hand foot syndrome	0	0	0
Hair loss	0	0	0
Febrile neutropenia	1 (2)	1 (2)	0
Cholangitis	6 (14)	1 (2)	0
Interstitial pneumonia	0	0	0
Peripheral sensory Neuropathy	1 (2)	0	0

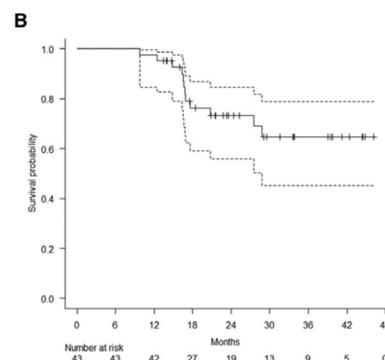
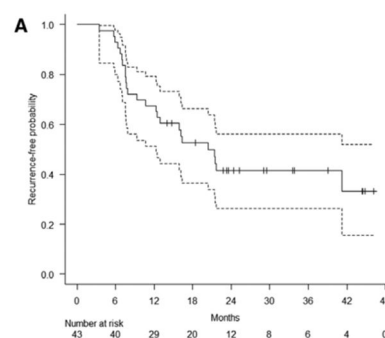
術後補助療法前後の患者状態評価と予後：

治療期間中の登録患者のフレイルの評価は、基本チェックリストにおいて有意な減少を、G8 アンケートにおいて有意な増加を示し、どちらも有酸素運動療法が患者の虚弱状態を軽減したことを示した。体成分分析装置と血液検査では、筋肉量、体脂肪量、体脂肪率、栄養状態 (controlling nutritional status (CONUT) 値) のデータにおいて、治療前後で有意に良好な変化が観察された。試験終了時、無再発生存期間の中央値は 20 か月で、全生存期間の中央値には達しておらず、プロトコル治療の安全性が確認された。消化器癌手術を受けた患者が補助化学療法を完遂するための重要な要因には、経口摂取量と消化管機能の維持、抗がん剤の消化管毒性の制御、疲労および精神的抑うつなどが含まれる。有酸素運動療法はこれらの要因を改善することが最近複数の研究で報告されており、本研究においても有酸素運動療法は患者が補助化学療法を完遂できる方向に変化できるようにこれらの要因に作用した可能性が



ある。さらに、その抗腫瘍効果は、残存腫瘍の成長を遅らせ、手術後の無再発時間を延長した可能性もあり、今後これらの現象を人体において証明するため、今後も運動ストレスを併用した化学療法における基礎研究や臨床研究を継続予定である。

本研究において、術後無再発生存期間・全生存期間の延長は主要評価項目ではなかったが、運動療法を併用したことにより補助化学療法完遂率が向上したため、術後無再発生存期間 (A) 全生存期間中央値 (B) も良好な成績を報告することができた。



本研究の報告論文 : Okada KI, Kouda K, Kawai M, Hirono S, Miyazawa M, Kitahata Y, Kawanishi M, Natsume Y, Wan K, Yamaue H. Supervised Exercise Therapy and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer: A Prospective, Single-Arm, Phase II Open-Label, Nonrandomized, Historically Controlled Study. J Am Coll Surg. 2022 Dec 1;235(6):848-858. doi: 10.1097/XCS.0000000000000408. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36102519.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Okada KI, Kouda K, Kawai M, Hirono, S, Miyazawa M, Kitahata Y, Kawanishi M, Natsume Y, Wan K, Yamaue, H.	4. 巻 235
2. 論文標題 Supervised Exercise Therapy and Adjuvant Chemotherapy for Pancreatic Cancer: A Prospective, Single-Arm, Phase II Open-Label, Nonrandomized, Historically Controlled Study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of the American College of Surgeons	6. 最初と最後の頁 848-858
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1097/XCS.0000000000000408	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 岡田 健一, 幸田 剣, 川井 学, 廣野 誠子, 宮澤 基樹, 北畑 裕司, 上野 昌樹, 速水 晋也, 川西 誠, 夏目 有貴, 万 可, 下川 敏雄, 田島 文博, 山上 裕機
2. 発表標題 Impact of supervised exercise therapy on adjuvant therapy for pancreatic cancer.
3. 学会等名 The Joint Congress of the 26th International Association of Pancreatology (IAP) and the 53rd Annual Meeting of Japan Pancreatic Society (JPS). (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田健一, 川井 学, 宮澤基樹, 北畑裕司, 幸田剣, 上野昌樹, 速水晋也, 川西誠, 夏目有貴, 下川敏雄, 田島文博, 山上裕機
2. 発表標題 運動療法の膵癌術後補助療法における意義と効果.
3. 学会等名 第60回日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田 健一, 川井 学, 廣野 誠子, 幸田 剣, 宮澤 基樹, 北畑 裕司, 上野 昌樹, 速水 晋也, 宮本 篤, 佐藤 公俊, 吉村 知紘, 川西 誠, 万 可, 下川 敏雄, 田島 文博, 山上 裕機
2. 発表標題 Evaluation of efficacy of supervised exercise therapy on adjuvant chemotherapy for patients with pancreatic cancer.
3. 学会等名 第34回日本肝胆膵外科学会・学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田健一、川井 学、廣野誠子、宮澤基樹、北畑裕司、上野昌樹、速水晋也、山上裕機
2. 発表標題 膵癌に対する手術手技の安全性の向上と、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 Ⅲ 相試験.
3. 学会等名 第77回日本消化器外科学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 岡田健一、宮澤基樹、北畑裕司、上野昌樹、速水晋也、宮本 篤、本林秀規、佐藤公俊、吉村知紘、早田啓治、合田太郎、北谷純也、川井学
2. 発表標題 進行膵癌に対するアルゴリズム治療の導入と外科治療の意義
3. 学会等名 第123回 日本外科学会定期学術集会
4. 発表年 2023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・学長特命教員(特別顧問) (24701)	
研究分担者	幸田 剣 (Kouda Ken) (20433352)	和歌山県立医科大学・医学部・准教授 (24701)	
研究分担者	川井 学 (Kawai Manabu) (40398459)	和歌山県立医科大学・医学部・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	廣野 誠子 (Hirono Seiko) (60468288)	兵庫医科大学・医学部・教授 (34519)	

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