演題名　　がん悪液質モデルにおける多剤併用療法の効果検証と治療戦略の提案

演者氏名　谷口富美
所属先　　和歌山県立医科大学　大学院　医学薬学総合研究科　病院薬学研究室

・筆頭著者・共著者の氏名
　谷口富美、松本みさき、抱将史、土井光則、中川貴之

・全著者の所属施設を記載
　和歌山県立医科大学　大学院　医学薬学総合研究科　病院薬学研究室

【背景】がん悪液質は、進行がん患者に高頻度で認められ、体重減少、筋萎縮、食欲低下、炎症亢進、代謝異常を特徴とする病態であり、がん治療成績や予後に大きく影響する。がん悪液質治療薬として日本で唯一承認されているグレリン様作用薬アナモレリン（エドルミズ®）は、臨床試験において体重増加作用と食欲不振改善作用を示したが、筋力や運動機能の改善には至らなかった。そこで本研究では、アナモレリンを中心治療薬として位置づけ、その作用を補完し得る候補薬剤を探索することを目的とした。

【方法】C57BL/6 マウスに Lewis lung carcinoma（LLC）細胞を皮下移植してがん悪液質モデルマウスを作製し、対照群には PBS を投与した。治療群には候補薬剤を経口投与または腹腔内投与し、対照群には等量の溶媒を投与した。LLC 細胞移植後、体重変化、腫瘍体積、食餌摂取量、筋力（握力）を経時的に測定した。３週間後に組織回収を行い、腫瘍重量、脾臓重量、前脛骨筋および腓腹筋重量を測定し評価した。筋萎縮の進行を分子レベルで評価するため、筋萎縮マーカーである Atrogin-1 および MuRF1 の発現量をリアルタイム PCR で解析した。

【結果】LLC 細胞移植群では、腫瘍重量を差し引いた実体重の減少、食餌摂取量の低下、脾臓重量の増加、骨格筋重量の減少、筋力低下傾向が認められ、がん悪液質の主要病態が再現された。また、前脛骨筋および腓腹筋では、Atrogin-1 と MuRF1 の発現が上昇し、筋タンパク質分解経路の亢進が示唆された。代謝改善作用、炎症抑制作用、交感神経過活動抑制作用などを有する７種類の候補薬剤を用いた単剤スクリーニングでは、ピオグリタゾンが最も良好な治療効果を示した。さらに、ピオグリタゾンとアナモレリンを併用したところ、体重減少の抑制、食餌摂取量の改善、筋力低下の改善が認められ、併用により単剤を上回る治療効果が得られた。

【結論】多面的な病態を示すがん悪液質に対して、アナモレリンと異なる薬理作用を有する薬剤の併用は有効である可能性が示された。今後はさらに３剤併用について検証し、がん悪液質に対する多剤併用療法の提案を目指したい。