

がん悪液質（カヘキシア）について

愛知県がんセンター研究所
がん病態学分野

悪液質とは？

◆悪液質（カヘキシア） *Cachexia* = *kakos* + *hexis*: bad condition

- がんや呼吸不全、心不全などの慢性消耗性疾患においてみられる、栄養不良の衰弱した状態を意味する医学の専門用語です。
- 紀元前1世紀のローマの医師による記述が残っています。
- がんを原因とする悪液質を「がん悪液質」といいます。

がん悪液質

- がん悪液質は、「通常の栄養サポートでは完全に回復することができず、進行性の機能障害に至る、骨格筋量の持続的な減少（脂肪量減少の有無を問わない）を特徴とする多因子性の症候群」と定義されています。
- がん悪液質は、進行がん患者の多くに認められ、食欲低下と体重減少を引き起こします。

がん悪液質は生活の質（QOL）と心理面に悪影響を及ぼします



- がん悪液質に伴う筋肉の減少は、筋力の低下から日常生活動作に支障を来し、さらにボディイメージの変化や食欲不振から社交性が低下するなど、Quality of Life (QOL：生活の質) を著しく低下させます。
- がん悪液質は化学療法の効果の減弱、副作用や治療中断の増加、さらには生存率にまで影響を及ぼします。
- がん患者における体重減少はその程度に応じて予後を悪化させます。

がん悪液質の治療法

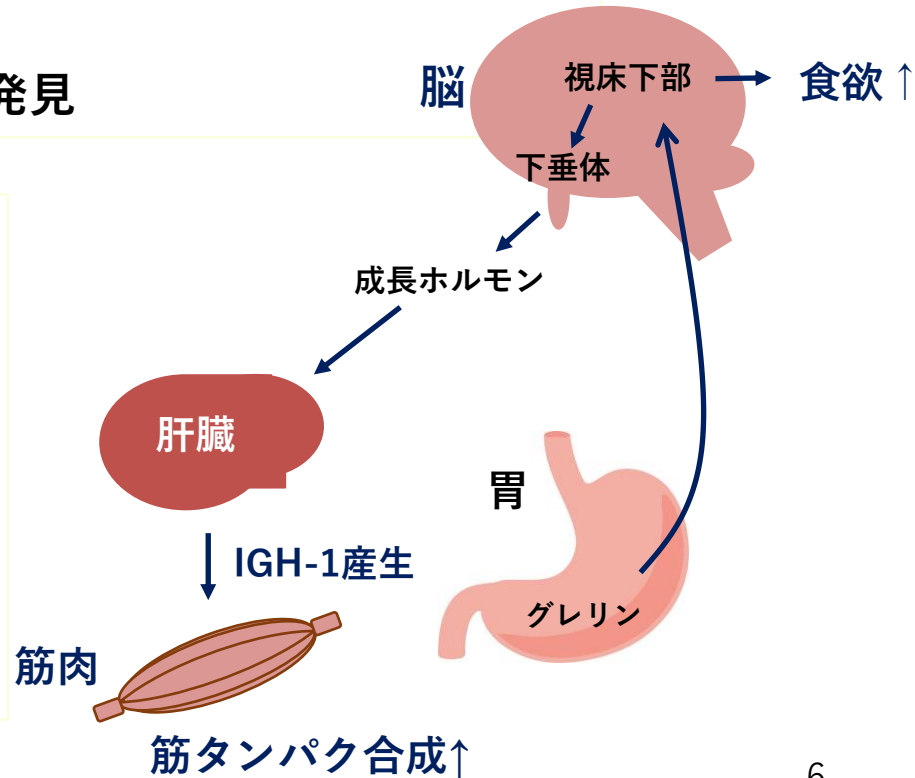
- これまでのがん悪液質の治療は対症療法が中心で、有効性の立証された治療薬は存在しませんでした。
- がんの末期症状の1つなのでしかたがないと考える医師も多い状況でした。
- がん悪液質のステージが定義され、前悪液質の段階から食事・運動療法を開始することの重要性が指摘されています。
- 2021年、がん悪液質の治療薬としてアナモレリンが登場しました。

がん悪液質治療薬アナモレリンの誕生 (1)

グレリン：胃から分泌される食欲亢進(こうしん)ペプチド (空腹ホルモン)

1999年に日本の児島博士・寒川博士らが発見

- 胃で分泌されると、神経を介して脳の視床下部に働き、食欲を亢進させる。
- さらに下垂体に働いて成長ホルモンを分泌させる。
- 成長ホルモンは肝臓に作用してIGF-1の分泌が亢進する。
- IGF-1は筋肉に作用して筋タンパクの合成を促進させる。



がん悪液質治療薬アナモレリンの誕生 (2)

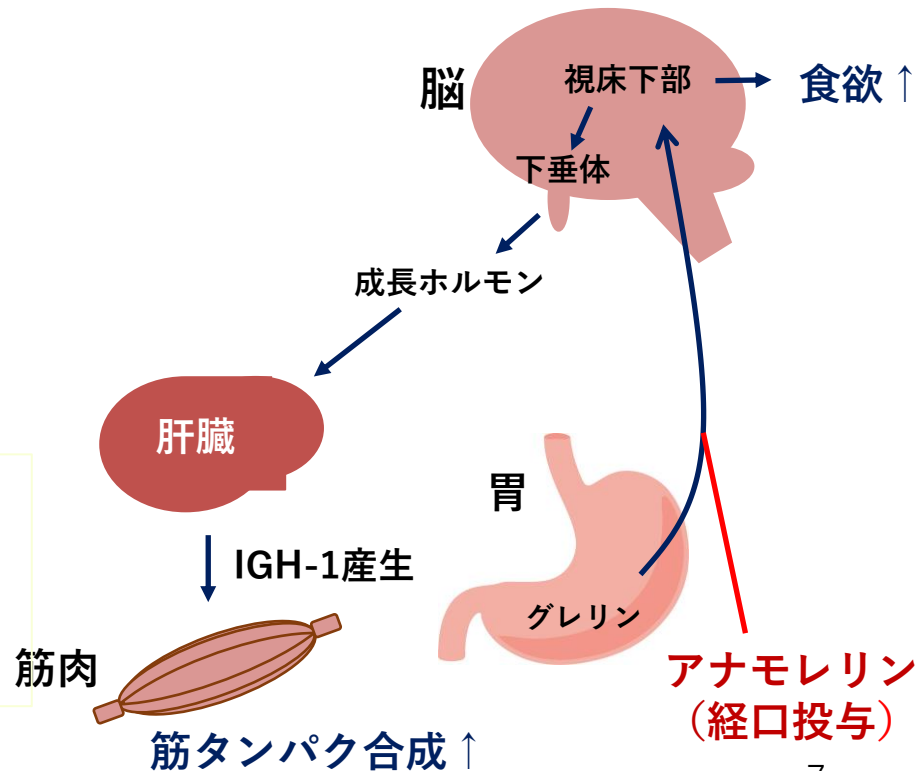
グレリン：血液中ですぐに分解される。



グレリンと同じ作用を持つ薬としてアナモレリンが開発された。



非小細胞肺癌、胃癌、膵がん、大腸がんにおけるがん悪液質の治療薬として、アナモレリン（商品名エドルミズ）が日本で承認され、2021年4月より発売。



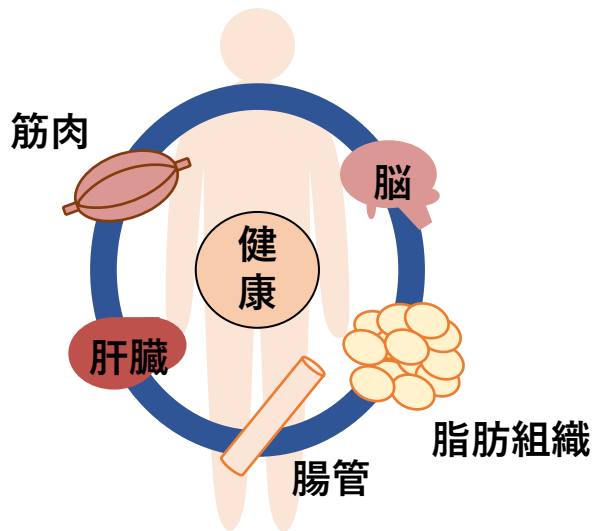
- 日本では「がん悪液質」の治療にアナモレリン（エドルミズ）の使用が承認されました。
- 隣のボードでは、愛知県がんセンターにおいて「がん悪液質」の理解と克服を目指して取り組んでいる研究についてご説明します。

がん悪液質の克服を目指した研究

愛知県がんセンター研究所
がん病態学分野

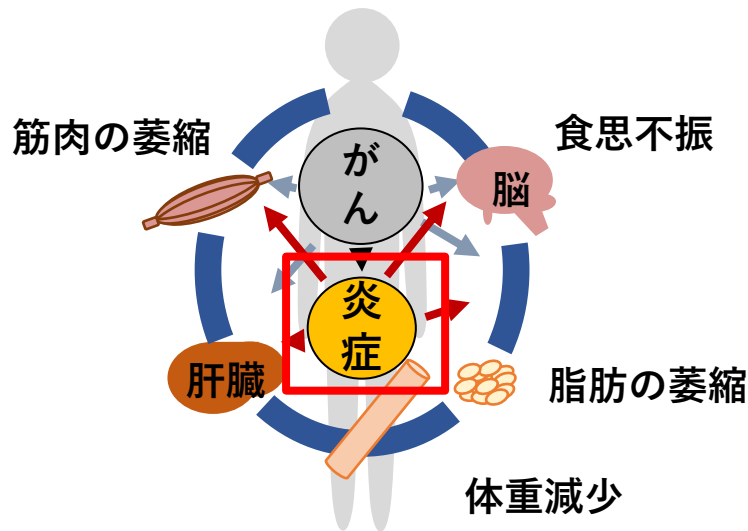
がん悪液質：がんと炎症に伴う全身的な代謝変動

健康な状態



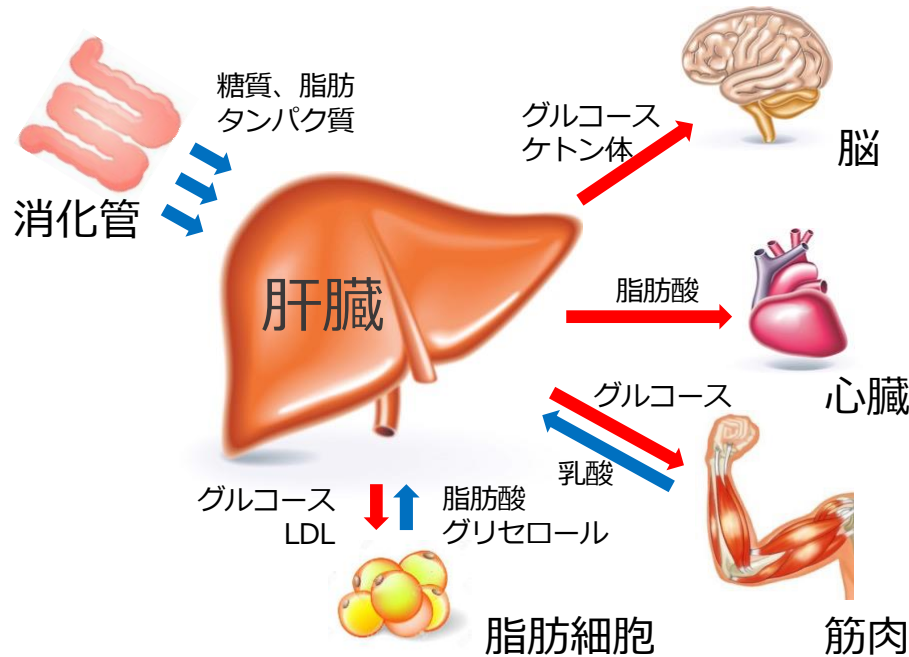
全身の代謝は臓器間の適切な連携により保たれています

がん悪液質の状態



がん組織から放出される異常な生理活性物質（炎症性サイトカインなど）により代謝の連携が攪乱されます

肝臓は代謝調節の中心的な臓器



がん悪液質は複合的な代謝障害症候群と考えられていますが、代謝障害の本態は未解明で、特に全身の代謝調節で中心的な役割を果たす肝臓でどのような代謝変動が生じているのかほぼ不明でした。

がん悪液質に特徴的な代謝変化を見つける (1)

がん患者さんの肝臓・筋肉などの組織を用いた悪液質の解析は
ほぼ不可能

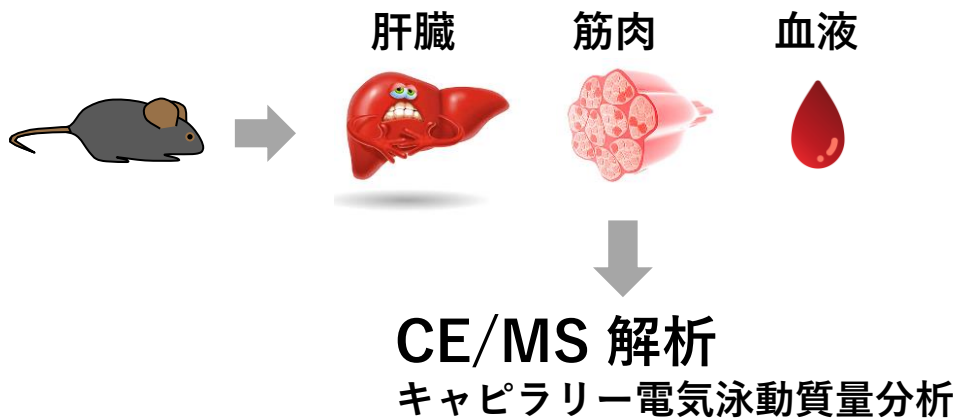


がん悪液質を発症するマウスモデルの解析

がん悪液質に特徴的な代謝変化を見つける (2)

メタボローム解析：

生体内の代謝産物の種類や濃度を網羅的に分析する手法



CE/MS装置

開発者である慶應義塾大学先端生命科学研究所 曾我朋義教授との共同研究

150～200種類の代謝産物を測定

がん悪液質に特徴的な代謝変化を見つける (3)

プロテオーム解析：

生体内のタンパクの種類や濃度を網羅的に分析する手法



プロテオーム解析

数千個のタンパクの濃度を測定



LC/MS装置

がん悪液質発症に伴って肝臓の重要な代謝経路が変動 (1)

まずメタボローム解析から、がん悪液質の重症度と相関して、肝臓のナイアシン（ビタミンB3）とビタミンB6の濃度が低下することを発見しました。

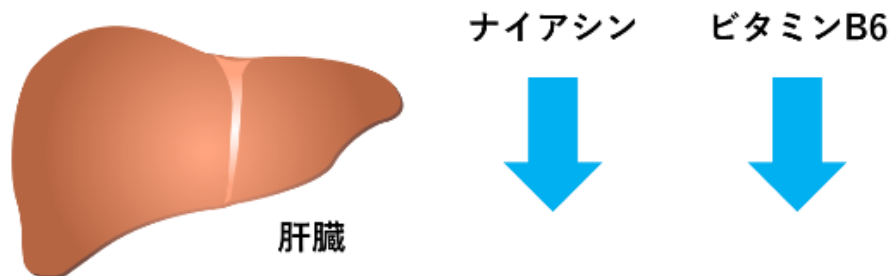


図1 悪液質の肝臓ではナイアシン濃度とビタミンB6濃度が低下
肝臓のイラストは© 2016 DBCLS TogoTV, CC-BY-4.0

がん悪液質発症に伴って肝臓の重要な代謝経路が変動 (2)

そこで、ナイアシンおよびビタミンB6を大量補充しましたが、マウスの悪液質症状は改善しませんでした。

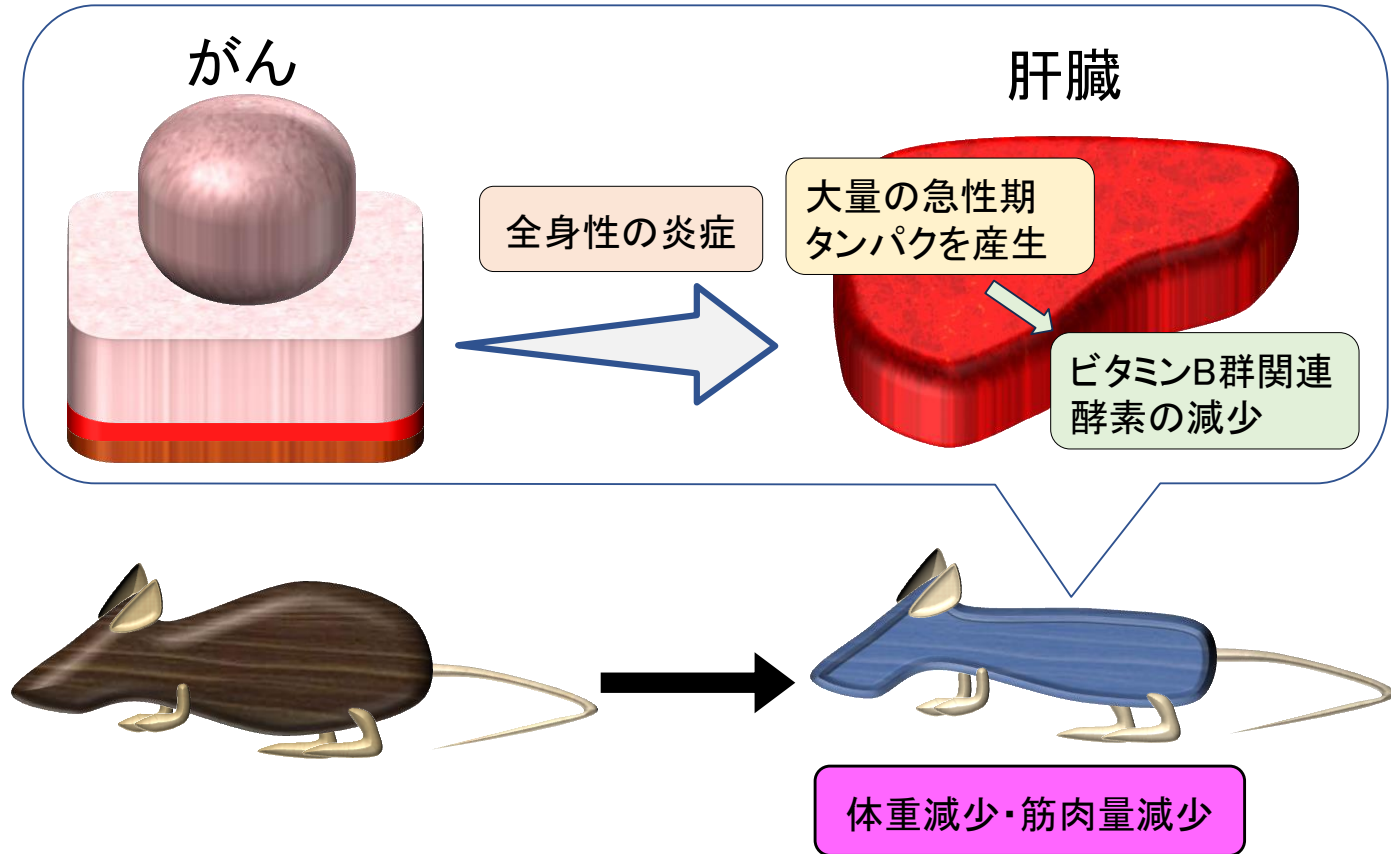


タンパク質のデータを見返すと、肝臓のナイアシン、ビタミンB6を利用する酵素タンパクの濃度の濃度もナイアシン、ビタミンB6と連動して低下することが分かりました（次頁の図参照）。



現在、肝臓でこのような代謝変化が起こる原因を追究しています。

がん悪液質発症に伴って肝臓の重要な代謝経路が変動 (3)



まとめ

- **がん悪液質は食欲低下と体重減少を引き起こし、全身状態や生活の質が低下します。進行がん患者の多くに悪液質が認められます。**
- **初のがん悪液質治療薬として、日本においてアナモレリンが誕生しました。**
- **愛知県がんセンターでは、がん悪液質の代謝変化の本態を解明して新しい治療薬の開発につなげるための研究を行っています。**