



愛知県がんセンター  
Aichi Cancer Center

## がん患者に多く見られる合併症の解明に前進

カヘキシア（悪液質）に特徴的な代謝異常を同定

### ハイライト

---

- 食欲不振や体重減少…がんの深刻な合併症「カヘキシア」の発症機序解明へ前進
  - がんカヘキシアでは肝臓のビタミンBを利用する酵素タンパク質が減少
  - がんカヘキシアの予防・治療法開発につながる発見
- 

### 概要

■ カヘキシア（悪液質）は、がんや慢性心不全などの慢性疾患で生じる、食欲不振、体重や骨格筋量の減少を主な症状とする症候群です。多くの進行がん患者がカヘキシアを発症して「生活の質（QOL）」が大幅に下がり、約2割のがん患者では直接の死因になります。

■ カヘキシアは全身的な代謝異常と考えられていますが、発症の仕組みは未だに解明されておらず、有効な予防・治療法も見つかっていません。

■ 愛知県がんセンターがん病態生理学分野の青木正博分野長と小島康主任研究員、薬物療法部の室圭部長、慶應義塾大学先端生命科学研究所の曾我朋義教授らを中心とする共同研究グループは、がんカヘキシアの代謝異常について重要な発見をしました。

■ 共同研究グループは、がんカヘキシアの肝臓では、重症度に比例してビタミンBの濃度が低下し、これを利用する酵素タンパク質の濃度も低下していることを見出しました。

■ これらの成果は、がんカヘキシアに対する新たな治療法や予防策を開発する土台となり、がん患者のQOLと生存率の向上につながることを期待されます。

■ 本研究成果は、2023年10月6日、英国科学雑誌 Nature Communications に公開されました。

## 研究の背景

■ がんが進行して食欲がなくなり、急激に体重や筋肉量が減る「がんカヘキシア（悪液質）」は、患者本人はもちろん、家族、介護者にとっても大きな心理的衝撃となります。体力や筋力が低下しベッドから起き上がること、トイレまで歩くこと、服を着替えること、食べ物を噛み、飲み込むことも困難になり、患者の生活の質（QOL）が著しく低下し、必要な治療が受けられなくなることもあります。カヘキシアにより体が衰弱し死に至るケースはがん患者全体の 2 割に及び、がんの深刻な合併症の 1 つとなっています<sup>1)</sup>。

■ 食欲不振と体重減少については 2021 年、我が国において、食欲増進、体重増加の効果が確認されたアナモレリン（商品名エドルミズ）が、がんカヘキシア治療薬として承認されるなど少しずつ成果が上がりつつあります

■ 一方、がんカヘキシアの本質であるとされる代謝異常の解明は遅れています。筋肉、そして全身代謝の恒常性を保つ上で中心的な臓器である肝臓が果たす役割などカヘキシア発症のメカニズムを解明し、予防、治療法を確立することが期待されています。

### 1) 参考文献

一般社団法人日本がんサポーターブケア学会、がん悪液質：機序と治療の進歩 初版日本語版

### 2) 参考文献

Argiles JM., et al., Nature Review Cancer, 2014 (PMID: 25291291)

### 3) 参考文献

一般社団法人日本がんサポーターブケア学会、がん悪液質ハンドブック

### 4) 参考サイト

独立行政法人医薬品医療機器総合機構 (<https://www.pmda.go.jp/drugs/2021/P20210113006/navi.html>)

### 5) 参考文献

Petruzzelli M. and Wagner EF., Genes & Development, 2016 (PMID; 26944676)

## 研究内容と成果

■ 本研究では、がんカヘキシアにおける代謝変化の特徴を明らかにすることを目標にしました。様々な重症度のがんカヘキシアを発症する複数のマウスモデルの骨格筋と肝臓の代謝物を、慶応義塾大学先端生命科学研究所の曾我朋義教授らが開発したキャピラリー電気泳動質量分析法<sup>6)</sup>により

解析したところ、肝臓においてビタミン B<sup>7)</sup>であるナイアシン(ビタミン B3)<sup>8)</sup>とビタミン B6<sup>9)</sup>の濃度が、カヘキシアの重症度と相関して低下していることを見出しました (図 1)。

■ ナイアシンは NAD (nicotinamide adenine dinucleotide)に変換され、NAD は生体内の多くの酸化還元反応の補酵素として、さらに ADP リボシル化反応や脱アセチル化反応などの酵素反応の基質として重要な役割を担っています。肝臓で作られる NAD は、ニコチンアミド (nicotinamide) として末梢に送られ、全身の NAD 代謝の恒常性を保つのに役立っています。

■ 次に、質量分析装置を用いたプロテオーム解析<sup>10)</sup>により、がんカヘキシアのマウスモデルの骨格筋と肝臓のタンパク質全体を解析したところ、カヘキシアを発症したマウスの肝臓でタンパク質濃度が大きく変動していることが分かりました。中でも、ビタミン B を利用する酵素タンパク質が、カヘキシアの重症度に応じて肝臓で幅広く減少していることを見出しました。さらにメタボロームとプロテオームの統合解析により、肝臓のナイアシン濃度とビタミン B6 濃度は、それぞれを利用する酵素タンパク質濃度と連動して減少することが分かりました。

■ 肝臓には、メチル基(CH<sub>3</sub>)のやり取りなど、1 炭素単位<sup>11)</sup>の合成や転移に関与する酵素が集中

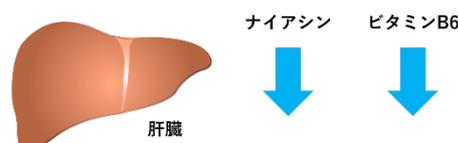


図 1 悪液質の肝臓ではナイアシン濃度とビタミンB6濃度が低下  
肝臓のイラストは© 2016 DBCLS TogoTV, CC-BY-4.0

して多く存在しています。肝臓での 1 炭素単位の代謝に関与する化学反応系には、アミノ酸の一つであるグリシン<sup>12)</sup>を中心とした反応系と SAM (S-アデノシルメチオニン)<sup>13)</sup>を中心とした反応系が組み込まれています。グリシンを中心した反応系は、主にビタミン B を利用する酵素タンパク質群により構成されていますが、SAM を中心した反応系ではビタミン B を利用する酵素タンパク質群は少ないという特徴があることが分かりました。そしてがんカヘキシアの肝臓では、カヘキシアの重症度に呼応してグリシン濃度が低下する一方、SAM 濃度は維持されていることを見出しました。

■ そして、がんカヘキシアマウスモデルの血液試料と愛知県がんセンター病院を受診された胃癌患者<sup>14)</sup>の血液試料を解析しました。その結果、グリシンに関連する複数の肝臓由来代謝産物の血中濃度が両方で減少する傾向を認め、マウスモデルから得られた知見が、がん患者のカヘキシアにも当てはまることが分かりました。

■ 最後に、本研究は、愛知県がんセンターがん病態生理学分野（青木正博分野長、小島康主任研究員ら）、がん予防研究分野（松尾恵太郎分野長、尾瀬功主任研究員）、薬物療法部（室圭部長ら）、慶應義塾大学先端生命科学研究所（曾我朋義教授ら）、京都大学医学部附属病院・iACT・大腸がん新個別化治療プロジェクト（武藤誠プロジェクトリーダー）による共同研究として行われました。

## 今後の展望

がんカヘキシアに伴う代謝異常の背後には、肝臓のビタミン B を利用する酵素タンパク質群が減少するという大きな特徴があることを見出しました。今後は、ビタミン B を利用する酵素タンパク質がどうして減少するのか、その減少がカヘキシアの発症にどのように関与するのか、そしてこれらを増やすことがカヘキシアの予防や治療にどう寄与するかなどを調べていきたいと考えています。

### 6)用語解説：キャピラリー電気泳動質量分析法

キャピラリー電気泳動により分離した代謝産物を質量分析装置に順次導入して分子量および分子構造の情報を取得する。キャピラリー電気泳動は極性を持つイオン性物質の分離に優れている。細胞内の主要な代謝産物の多くはイオン性物質であり、キャピラリー電気泳動質量分析法は効果的である。

### 7)用語解説：ビタミン B

水溶性ビタミンで、ビタミン B1、ビタミン B2、ナイアシン（ビタミン B3）、ビタミン B6、パントテン酸（ビタミン B5）、葉酸、ピオチン（ビタミン B7）の 8 種類。ビタミン B は、大部分がタンパク質と結合して化学反応に関与する。

### 8)用語解説：ナイアシン（ビタミン B3）

生体で NAD (nicotinamide adenine dinucleotide)に変換される複数の物質の総称。NAD およびその誘導体である NADP はプロトンのやり取りに関与する。

### 9)用語解説：ビタミン B6

ビタミン B6 は、アミノ酸を代謝する酵素の補酵素として用いられることが多い。

### 10)用語解説：プロテオーム解析

タンパク質を大規模に網羅的に解析すること。現在は質量分析装置を用いた方法がよく用いられている。

### 11)用語解説：1 炭素単位 (one carbon unit; C1 unit)

メチル基、メチレン基などの炭素 1 個を含む残基の総称。DNA、タンパク質のメチル化など、1 炭素単位の転移反応は生体の恒常性に極めて重要。

### 12)用語解説：グリシン

グリシンは、最も単純な構造のアミノ酸。神経系の情報伝達物質としても働く。

### 13)用語解説：SAM

S-アデノシルメチオニン (S-adenosyl methionine) の略称。メチル基を提供する代謝産物のひとつ。

### 14)用語解説：胃癌

胃癌や膵がんなどの消化器系腫瘍患者はカヘキシアを高頻度で発症する。

## 研究支援

本研究は日本学術振興会(21K07140、JP26860430、JP17K15841、JP20K10463)、国立研究開発法人日本医療研究開発機構(JP21zf0127001)、国立研究開発法人科学技術振興機構(JPMJCR2123)、公益財団法人鈴木謙三記念医科学応用研究財団、公益財団法人那古野医学振興会、公益財団法人大和証券財団、公益財団法人がん研究振興財団、公益財団法人堀科学芸術振興財団、公益財団法人日本対がん協会リレー・フォー・ライフ、公益財団法人武田科学振興財団の支援により実施されました。

## 掲載論文

雑誌	Nature Communications
題名	Decreased liver B vitamin-related enzymes as a metabolic hallmark of cancer cachexia
著者	Yasushi Kojima*, Emi Mishiro-Sato, Teruaki Fujishita, Kiyotoshi Satoh, Rie Kajino-Sakamoto, Isao Oze, Kazuki Nozawa, Yukiya Narita, Takatsugu Ogata, Keitaro Matsuo, Kei Muro, Makoto Mark Taketo, Tomoyoshi Soga, Masahiro Aoki* (*共同責任著者)
DOI	10.1038/s41467-023-41952-w
URL	<a href="https://www.nature.com/articles/s41467-023-41952-w">https://www.nature.com/articles/s41467-023-41952-w</a>

## 問い合わせ先

研究に関すること

愛知県がんセンター 研究所 がん病態生理学分野 分野長 青木正博  
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
電話: 052-762-6111(内線 7050) E-mail: msaoki@aichi-cc.jp

広報に関すること

愛知県がんセンター 運用部経営戦略課 村上 海太郎  
〒464-8681 名古屋市千種区鹿子殿 1-1  
電話: 052-762-6111(内線 2521) E-mail: k.murakami@aichi.cc.jp