

がん悪液質の病態とその是正

岩垣博巳 斎藤信也* 友田 純

IRYO Vol. 63 No. 8 (475-480) 2009

要 約 最近, がん悪液質の病態をたとえば手術に対する生体の反応と同じカテゴリーと捉える考え方が注目されている. ホメオスターシスの維持に重要な自律神経-内分泌-免疫系の乱れを, 全身性炎症反応: Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) と抗炎症反応: Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome (CARS) のバランスにより説明する方法から, がん悪液質に対する新たなアプローチがみえてくる可能性がある. そこでわれわれは, がん悪液質モデル動物を用い, 脳内ならびに腸管のモノアミン, 自律神経, 免疫系について検討を行った結果, 悪液質マウスの 1) 脳内ではセロトニンの代謝回転は亢進し, ドーパミンの代謝回転は低下していた. 2) 新生ヒスタミンにより T 細胞のアポトーシスが誘導され, 細胞性免疫能が低下していた. 3) 腸管のセロトニンは増加し, 腸管の運動は亢進していた. 4) 血中 IL-6 ならびに顆粒球単球コロニー刺激因子: Granulocyte Macrophage Colony-stimulating Factor (GM-CSF) は高値であった. これらの結果から, がん悪液質患者の神経-内分泌-免疫相関に着目した病態の是正が望ましいアプローチと考えられた.

キーワード がん悪液質, モノアミン, サイトカイン

はじめに

「侵襲」とは, 生体の内部環境の恒常性 (ホメオスターシス) を乱す可能性のある刺激と定義できる. この侵襲に対して, 生体では内部環境を一定に維持するための生体反応が生じるが, 侵襲に対するこうした反応のすべてが生体にとって好ましいとはいえない. 劇症肝炎では, 肝炎ウイルスそのものが生体を死に至らしめるのではなく, 肝炎ウイルスに対する生体反応が死を招く.

1996年, Bone は「生体において作用が働くとき, 同時に必ず反作用が働き, 両者がバランスをとることで生体の恒常性 (homeostasis) が保たれる」と指摘し, Newton 物理学の作用・反作用の法則を侵襲学に応用し, 「SIRS/CARS」の概念を提唱した. 以来, 侵襲学は SIRS/CARS¹⁾のバランスで語られるようになった.

近年, がん悪液質は生体の恒常性維持の制御能力を超えた過剰な慢性炎症の状態にあるとされ, がん悪液質と敗血症は病態生理学的には同一であると認

国立病院機構 福山医療センター, *岡山大学大学院保健学研究科
別刷請求先: 岩垣博巳 国立病院機構 福山医療センター 〒720-8520 広島県福山市沖野上町 4 丁目14番17号
(平成21年 8 月 4 日受付, 平成21年 7 月10日受理)

Cancer Cachexia and Its Circumvention

Hiromi Iwagaki, Shinya Saito*, Jun Tomoda, NHO Fukuyama Medical Center, *Graduate School of Health Sciences, Okayama University

Key Words: cancer cachexia, monoamine, cytokine

識されている²⁾。がん悪液質と神経・内分泌・免疫連関の関係については古くから指摘されてきたことであるが³⁾、これまでの研究上その視点が十分であったとは言い難い。われわれはがん悪液質モデルマウスを用いてがん悪液質の病態の基礎的解析を行ってきたが、今回その成果の一部を紹介するとともに、それに基づくがん悪液質治療の戦略を考えることとする。

悪液質モデルの確立

BALB/c 雄性マウスに大腸がん株化細胞 Colon-26の悪液質誘導株 (clone20) を移植したところ、有意に体重と運動量の低下を示し、がん悪液質モデルマウスとなりうる事が確認できた⁴⁾。本モデルを用いて以下の検討を行った。

悪液質マウスにおける 脳内モノアミンの基礎的解析

がん悪液質マウスの全脳におけるノルアドレナリンの代謝回転速度はコントロールに比し差はなかったが、ドーパミンの代謝回転速度は低下し、セロトニンとヒスタミンの代謝回転速度は有意に増加していた (表1)⁴⁾。脳内におけるドーパミンの代謝回転速度の低下はマウスの運動量の低下と関連するものと推定され、ヒトがん患者に認められる運動性の低下にも脳内ドーパミン代謝回転の低下がその基礎にあるものと考えられた。また、セロトニンならびにヒスタミンの代謝回転速度の有意の増加から、セロトニンの消費増大が示唆された。がん悪液質の病態における抑うつ状態との関連に興味をもたれた。

表1

脳内モノアミン	マウス	代謝回転速度 (ng/g/h)
ノルアドレナリン	健常	31.3
	担がん	35.6
ドーパミン	健常	152.2
	担がん	93.9
セロトニン	健常	285.8 ± 45.6
	担がん	526.3 ± 52.8
ヒスタミン	健常	36.4 ± 9.5
	担がん	108.2 ± 17.3

]} p<0.01
]} p<0.01

悪液質マウスにおける 細胞性免疫能抑制の機序

ヒスタミンには、古くから知られているのはアレルギー反応を引き起こす分作用があるが、これは、肥満細胞あるいは好塩基球から開口分泌されるヒスタミン (貯蔵型ヒスタミン) による。貯蔵型ヒスタミンの他に、マクロファージやT細胞などの免疫担当細胞において、ヒスチジン脱炭酸酵素: Histidine decarboxylase (HDC) により生合成されるヒスタミンである、誘導型ヒスタミンが近年注目を集めている⁵⁾⁶⁾。

悪液質マウスにおける脾臓のHDC活性は経日的に増加し、体重減少が顕著となる腫瘍移植2週目にはコントロールマウスに比し有意に高値であった (図1)。一方、ヒスタミンそのものの含量には担がんマウス、コントロールマウスに差は認められなかったが、ヒスタミンの代謝産物である tele-methyl histamine (t-MH) は担がんマウスにおいて有意に高値を示した。免疫組織学的解析では、脾臓における肥満細胞数、好塩基球細胞数には両群に差はなかった。この結果から、がん悪液質マウスの脾臓のマクロファージやT細胞など免疫担当細胞において誘導されたHDCによる新生ヒスタミンは組織にある肥満細胞等に貯蔵されずに即座に放出され代謝されるものと考えられた⁷⁾⁸⁾。

ヒスタミンはH₂受容体刺激を介して、細胞障害性Tリンパ球: Cytotoxic T Lymphocyte (CTL) 活性、ならびにNK: Natural Killer 活性を低下させることが報告されている⁹⁾。また、ヒト末梢血単核球を用いた in vitro の実験では、ヒスタミンはTh1系サイトカイン (細胞性免疫賦活) であるIL-12産生を強く抑制し、Th2系サイトカインであるIL-10産生を高めることも報告されている¹⁰⁾。さらに、近年、H₂受容体拮抗薬であるシメチジンの術後投与が患者の予後を延長させ、QOLを改善させるとの報告もある¹¹⁾。これらを踏まえると、免疫担当細胞 (非肥満細胞) におけるヒスタミン代謝回転の促進はがん悪液質状態における細胞性免疫抑制の機序に関与していると考えられる。

また、がん悪液質マウスでは胸腺重量と胸腺細胞数が劇的に減少しており、胸腺細胞のなかでも、double positive T cellを中心とする未分化な細胞がとくに顕著に減少していた。また、CD4 + CD8 - single positive T cellへのシフトが認められた。健

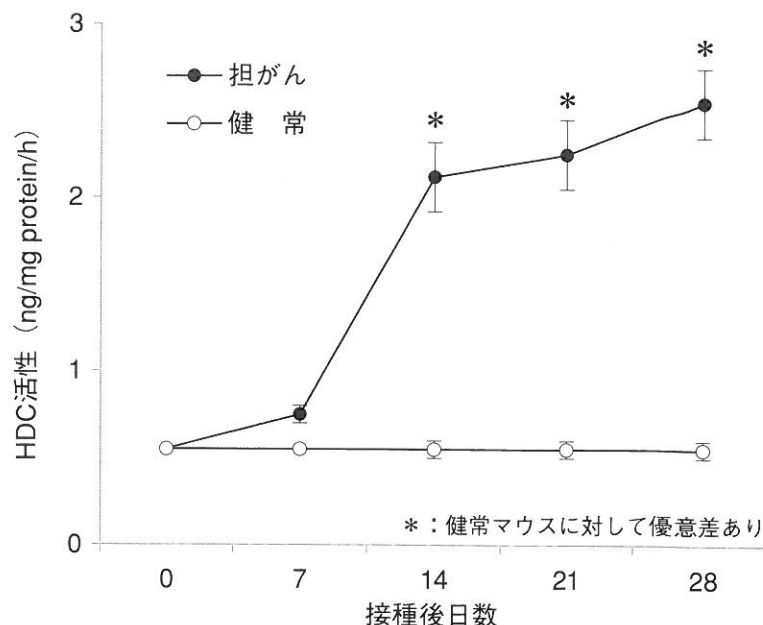


図1 胆がんマウス脾臓の HDC 活性の経日的変化

常状態の胸腺においては、未熟な double positive T cell から single positive T cell への分化は、アポトーシスによる negative selection による。がん悪液質マウスにおいて胸腺細胞数が double positive T cell を主体として劇的に減少していることは、がん悪液質状態ではアポトーシスによる胸腺細胞死が異常に加速されていることが示唆される¹²⁾。また、CD 4 + CD 8 - single positive T cell へのシフトもみられることから、がん悪液質の病態においては、胸腺細胞数の減少のみならず T cell の分化不全状態も引き起こされていることが示唆された。以上のことから、がん悪液質の細胞性免疫抑制には、免疫中枢である胸腺における細胞死の亢進と分化不全、ならびに、末梢におけるヒスタミンの代謝亢進がともに関与しているものと推定された。

悪液質マウスにおける腸管セロトニン代謝

腸管のセロトニン代謝についても解析したところ、悪液質マウスの小腸におけるセロトニン含量、セロトニン合成酵素活性はいずれも有意に高く、セロトニン産生細胞である好クロム親和性細胞数も小腸で有意に増加していた。一方、小腸において認められた変化は、胃および大腸では両群間に差は認められなかった¹³⁾。

化学療法剤シスプラチンをごん悪液質モデルマウス

ス、コントロールマウスにそれぞれ投与し、2時間後に小腸を摘出し、培養後、培養液中のセロトニンを測定したところ、セロトニン値は、悪液質マウスで有意に高いことが明らかとなった¹³⁾。悪液質モデルマウスの小腸では、セロトニン含量そのものが増加しているとともに、セロトニン遊離を指標とするシスプラチンの感受性も亢進していることが判明した¹³⁾。

担がん末期・がん悪液質状態では、消化器系の不快感、悪心、嘔気、嘔吐などの症状が出現するが、この機序は腸管における恒常的なセロトニン代謝の亢進による持続的なセロトニン作動神経の活性化であることが明らかにされた。化学療法剤を使用していない場合でも、こうした悪心嘔吐に対しては、積極的にセロトニン受容体拮抗剤の使用は試みる価値があると考えられた。

悪液質マウスと腸管運動

腸管の好クロム親和性細胞から産生されるセロトニンは、求心性腹部迷走神経末端を刺激し悪心・嘔吐を引き起こす一方、腸管神経叢の神経節上にあるセロトニン受容体 (5-HT₃ receptor) にも作用し、神経終末アセチルコリンを遊離させることにより腸管の蠕動を亢進させることが明らかにされている。マウスを用いたセロトニン誘発下痢モデルにおいて、セロトニン受容体拮抗薬が下痢を抑制することもす

で報告されている¹⁴⁾。

われわれの研究でも悪液質モデルマウスの腸管運動は亢進していることが判明しており、これは、腸管におけるセロトニン産生の増加による副交感神経系の亢進が関与しているものと考えられる。さらに、悪液質マウスにシスプラチンを投与して腸管運動を検討したところ、セロトニン受容体拮抗薬投与によって腸管運動は有意に抑制された。したがって、がん悪液質患者における不快な消化器症状の一つである下痢に対しても、悪心・嘔吐に対すると同様にセロトニン受容体拮抗剤は有効であると考えられた¹⁴⁾。

悪液質マウスの血中炎症性 サイトカイン値

がん悪液質の病態において、血中コルチゾールをはじめ、炎症性サイトカインである TNF- α (tumor necrosis factor- α), IL-1 β (interleukin 1- β), LIF (leukemic inhibitory factor) 等が高値であることはすでに基礎的・臨床的に報告が多々ある。われわれのがん悪液質モデルマウスにおいても、血中 IL-6 ならびに GM-CSF は有意に高値であった¹⁵⁾。いずれも担がん状態という侵襲に対する生体反応として炎症反応が引き起こされ、その過程で誘導され産生されたと解釈できる¹⁶⁾²¹⁾。

悪液質マウスを用いた解析では、脳内モノアミン代謝、末梢組織におけるヒスタミン代謝、胸腺細胞の動態、ならびに消化管におけるセロトニン代謝に変化が引き起こされているが、これら変化は炎症性サイトカインに起因すると思われる。炎症性サイトカインの代表である IL-6 投与によって脳内モノアミン活動が活性化する²²⁾。また、TNF- α /IL-1 β によってヒスタミン合成 HDC が非肥満細胞である T cell やマクロファージに誘導される⁵⁾⁶⁾。コルチゾールが T cell にアポトーシスによる死を誘導することは知られていたが、GM-CSF も T cell にアポトーシスを誘導する²³⁾ことも最近になって明らかにされ、がん悪液質モデルマウスに認められた胸腺細胞の劇的な死にはコルチゾールと GM-CSF が関与していると推定された。

がん悪液質における 炎症反応と神経系の連関

腸管の好クロム親和性細胞から産生されるセロト

ニンが求心性迷走神経終末を刺激することは古典的生理学的知識であるが、最近、炎症性サイトカインが求心性迷走神経終末を刺激することが明らかとされ、炎症反応と神経系の密接な連関が示唆された²⁴⁾。カテコラミンは免疫担当細胞のアドレナリン受容体： β_2 -adrenoreceptor を介して単球の活性化を抑制する（細胞性免疫の抑制）という機序の存在も明らかにされた²⁵⁾²⁷⁾。

NSAIDs と β -blocker 併用による がん悪液質是正に関する臨床研究

最後に、こうしたアプローチの臨床におけるフェイジビリティを確認する目的で、進行癌患者に対して、NSAIDs（抗炎症）と β -blocker（抗交感神経過緊張）の併用投与を行い、若干の知見を得た²⁸⁾ので簡単に報告する。対象患者の平均年齢は 73.6 ± 12.9 (50-91) 歳、男10人、女6人であった。プロプラノロール30mg/日を3週間投与後、これにエトドラク200mg/日を3週間併用し、その前後で各種マーカーを比較した。臨床症状では、 β -blocker 投与前後で、食欲の改善、浮腫の改善がみられた。症例数が少ないため、統計学的に有意差は認めなかったが、とくに浮腫の改善は顕著であった。また経過を通じて、薬剤の投与を中止しなければならないような副作用は経験しなかった。がん末期患者の悪液質症候群の症状改善に、 β -blocker の投与が効果を示す可能性が示唆された。

結 語

担がん悪液質モデルマウスを用いて、脳内モノアミン神経活動の変化、末梢組織におけるヒスタミン代謝異常、胸腺細胞におけるアポトーシス、消化管におけるセロトニン代謝、炎症性サイトカイン産生など、がん悪液質の病態を基礎的に解析した。その結果、がん悪液質における代謝異常には、担がん侵襲に対する慢性的な炎症反応と交感神経系の過緊張状態が関与していることが示唆された。したがって、がん悪液質の病態を是正し QOL を改善するためには、慢性炎症と交感神経系の過剰な活性化を制御する戦略が有効であることが示唆された。

謝辞

本稿で示した研究成果は、岡山大学医学部消化器・腫瘍外科学講座の大学院生・研究生をはじめ、同大学薬理学講座、病理学講座、ならびに米国3D-Matrix社の多くの研究者との共同研究の成果であり、これらの方々から感謝申し上げます。

[文献]

- 1) Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996 ; 24 : 1125-8.
- 2) 岩垣博巳. 外科的侵襲の分子生物学的解析. *岡山医学会誌* 2001 ; 113 ; 125-32.
- 3) Iwagaki H, Hizuta A, Uomoto M et al. Cancer cachexia and depressive states: A neuro-endocrine-immunological disease? *Acta Med Okayama* 1997 ; 51 : 233-6.
- 4) Uomoto M, Nishibori M, Iwagaki H et al. Changes in monoamine turnover in the brain of cachectic mice bearing colon-26tumor cells. *J Neurochem* 1998 ; 70 : 260-7.
- 5) Endo Y. Induction of histidine decarboxylase in mouse tissue by mitogens in vivo. *Biochem Pharmacol* 1983 ; 32 : 3835-8.
- 6) Endo Y. Induction of histidine and ornithine decarboxylase activities in mouse tissues by recombinant interleukin-1 and tumor necrosis factor. *Biochem Pharmacol* 1989 ; 38 : 1287-92.
- 7) Takeuchi Y, Nishibori M, Iwagaki H et al. Increase in histidine decarboxylase activity in tissues of mice bearing colon-26tumor cells. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1990 ; 360 : 92-8.
- 8) 奥村康, 平野俊夫, 佐藤昇志編. 4. ヒスタミンのIL-18誘導作用-Th1/Th2細胞間のクロストーク因子としてのヒスタミン In: *Annual Review 免疫* 2002. 東京: 中外医学社; 2001 : p114-24.
- 9) Khan MM, Keaney KM, Melmon KL et al. Histamine regulates the generation of human cytolytic T lymphocytes. *Cell Immunol* 1989 ; 121 : 60-73.
- 10) Carlsson R, Dohlsten M, Sjogren HO. Histamine modulates the production of interferon-gamma and interleukin-2 by mitogen-activated human mononuclear cells. *Cell Immunol* 1985 ; 96 : 104-12.
- 11) Matsumoto S. Cimetidine and colorectal cancer: old drug, new use? *Nat Med* 1995 ; 1 : 1243
- 12) Otsuka S, Iwagaki H, Yoshino T et al. Extensive cell death in thymocytes in colon-26-induced cachectic mice. *J Int Med Res* 2000 ; 28 : 36-43.
- 13) Nittta Y, Nishibori M, Iwagaki H et al. Changes in serotonin dynamics in the gastrointestinal tract of colon-26tumor-bearing mice: effects of cisplatin treatment. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2001 ; 364 : 329-34.
- 14) Iwagaki H, Hizuta A, Tanaka N et al. Plasma neopterin/C-reactive protein ratio as an adjunct to the assessment of infection and cancer cachexia. *Immunol Invest* 1995 ; 24 : 467-78.
- 15) Iwagaki H, Hizuta A, Tanaka N et al. Decreased serum tryptophan in patients with cancer cachexia correlates with increased serum neopterin. *Immunol Invest* 1995 ; 24 : 467-78.
- 16) 岩垣博巳, 田中紀章. がん悪液質とサイトカイン. *緩和医療* 1996 ; 5(2) : 7-15.
- 17) Iwagaki H, Hizuta A, Tanaka N. Interleukin-1 receptor antagonists and other markers in colorectal cancer patients. *Scand J Gastroenterol* 1997 ; 32 : 577-81.
- 18) Iwagaki H, Hizuta A, Nitta Y et al. Altered tryptophan and neopterin metabolism in cancer patients. *Pteridines* 1998 ; 9 : 29-32.
- 19) Nakatani S, Iwagaki H, Okabayashi T et al. Is increased IL-1 beta mRNA expression in spleen of tumor-bearing mice relevant to cancer cachexia? *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 1998 ; 102 : 241-9.
- 20) Iwagaki H, Hizuta A, Kohka H et al. Circulating levels of soluble CD 30 and other markers in colorectal cancer patients. *J Med* 1999 ; 30 : 111-21.
- 21) Kohka H, Iwagaki H, Yoshino T et al. Hydrocortisone sodium succinates suppressed production of interleukin-10 by human peripheral blood mononuclear cells: clinical significance. *Acta Med Okayama* 1999 ; 53 : 55-9.
- 22) Zalcman S, Green-Johnson JM, Murray L et al. Cytokine-specific central monoamine alterations

- induced by interleukin - 1 , - 2 and - 6 . Brain Res 1994 ; 643 : 40- 9 .
- 23) Iverssen PO, Hercus TR, Zacharakis B et al. The apoptosis-inducing granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) analog E21 R functions through specific regions of the heterodimeric GM-CSF receptor and requires interleukin- α beta-converting enzyme-like proteases. J Biol Chem 1997 ; 272 : 9877-83.
- 24) Wang H, Yu M, Ochani M et al. Nicotinic acetylcholine receptor alpha 7 subunit is an essential regulator of inflammation. Nature 2003 ; 421 : 384- 8 .
- 25) Tamura R, Takahashi HK, Iwagaki H et al. Effect of Beta 2 -adrenergic receptor agonists on intercellular adhesion molecule (ICAM) - 1 , B 7 and CD40 expression in mixed lymphocyte reaction. Transplantation 2004 ; 77 : 293-301.
- 26) Kuroki K, Takahashi HK, Iwagaki H et al. Beta 2 -adrenergic receptor stimulation-induced immunosuppressive effects - possibly through down-regulation of co-stimulatory molecules, ICAM- 1 , CD 40 and CD 14 on monocytes. J Int Med Res 2004 ; 32 : 465-83.
- 27) Mizuno K, Takahashi HK, Iwagaki H et al. Beta 2 -adrenergic receptor stimulation inhibits LPS-induced IL-18 and IL-12 production in monocytes. Immunol Lett 2005 ; 101 : 168-72.
- 28) 斎藤信也, 岩垣博巳, 加藤恒夫ほか. β ブロツカーと NSAIDs によるがん悪液質改善効果. 緩和医療 2009 ; 16 : 19-24.

Cancer Cachexia and Its Circumvention

Hiromi Iwagaki, Shinya Saito* and Jun Tomoda

Abstract Recently, the idea is attracting the attention, that cancer cachexia is similar to the body response to the surgical insult, and broadly characterized as SIRS (Systemic Inflammatory Response Syndrome). We might find out a new approach to control the cancer cachexic syndrome from the viewpoint of the imbalance between SIRS and CARS (Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome) that helps explain the disorder of the homeostasis maintained by the neuro-endocrine-immune system. We have investigated the changes in monoaminergic activities, autonomous nerves, and immune response in the brain and the gut of the cachectic mice and obtained following results ; 1) the dopamine turnover rate was decreased, in contrast, the serotonin and histamine turnover rate were significantly increased. 2) The increase in histamine synthesizing HDC activity in the spleen occurred, and this histamine metabolism might decrease the cell-mediated immune activity through T cell apoptosis. 3) The serotonin content of the small intestine increased, resulting in hyperactivity of the gut. 4) Serum levels of IL- 6 and GM-CSF were significantly elevated. Taken together, the symptoms in cancer cachexia are attributable to the changes in neuro-endocrine-immune axis due to inflammatory response against cancer-burden state. Therefore, the strategies in point of neuro-endocrine-immune axis should be warranted to circumvent the cancer-cachexia syndrome.