

# Parathyroid hormone-related proteinと 癌性悪液質の病態

*Parathyroid hormone-related protein and pathophysiology of cancer cachexia*

浅川 明弘<sup>\*1</sup>・藤宮 峯子<sup>\*2</sup>・新島 旭<sup>\*3</sup>・藤野 和典<sup>\*2</sup>  
(Akihiro Asakawa) (Mineko Fujimiya) (Akira Niijima) (kazunori Fujino)

児玉 典子<sup>\*4</sup>・加藤 郁夫<sup>\*5</sup>・難波 宏彰<sup>\*4</sup>・乾 明夫<sup>\*1</sup>  
(Noriko Kodama) (Ikuo Kato) (Hiroaki Nanba) (Akio Inui)

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科社会行動医学講座<sup>\*1</sup>  
滋賀医科大学医学部解剖学第1講座<sup>\*2</sup>  
新潟大学医学部生理学第1教室<sup>\*3</sup>  
神戸薬科大学薬学部微生物化学研究室<sup>\*4</sup>  
株式会社矢内原研究所<sup>\*5</sup>



## 目的

癌性悪液質は癌における主要な死亡原因の1つであるが、その病因はいまだ明確ではなく、有効な治療法も確立されていない<sup>1)</sup>。これまでに癌性悪液質においては副甲状腺ホルモン関連蛋白(parathyroid hormone-related protein; PTHrP)の血中レベルが上昇していることが知られている<sup>2)3)4)</sup>。われわれはPTHrPの消化管運動、エネルギー代謝に与える影響に関して薬理的な検討を行った。



## 方法

マウス(雄性ddy)の腹腔内にPTHrP(3~300pmol/mouse)を投与し、摂食、胃排出への影響を評価するとともに、視床下部における神経ペプチド(neuropeptide Y, agouti-related protein, orexin A, melanin-concentrating hormone, cocaine and amphetamine-regulated transcript, proopiomelanocortin, corticotropin-releasing factor, urocortin I, II, III), 胃におけるグレ

リン, レプチン, 白色脂肪におけるアディポネクチン, レプチン, レジスチンの発現を検討した。また, ラット(雄性Wistar)にPTHrPを静脈内投与し, 胃・十二指腸の空腹期腸管運動, 迷走神経求心路の電気活動を測定した。さらに, マウスの腹腔内へ7日間のPTHrPの持続投与を行った。



## 結果

PTHrPは末梢投与により摂食抑制作用を示し, 胃排出を遅延させた。PTHrPの摂食抑制作用は味覚嫌悪には影響しなかった。PTHrP投与により視床下部のurocortin IIおよびurocortin III, 室傍核のc-fosは増加し, 白色脂肪におけるアディポネクチンの発現は減少傾向を示した。Urocortin IIおよびurocortin IIIの抗血清の脳室内投与は, PTHrPの摂食抑制作用に拮抗した。PTHrPの静脈内投与は, 迷走神経胃枝, 肝臓枝の求心性の電気活動を上昇させ, 迷走神経切断はPTHrPの摂食への作用を消失させた。PTHrPの末梢持続投与は, マウスの摂食量, 体重を減少, 脂肪, 筋肉量を低下させた。



## 結 論

以上より、末梢におけるPTHrPは、生体内における消化管運動、エネルギー代謝の調節に重要な役割を果たしており、PTHrPおよびその受容体由来の創薬が、癌性悪液質などの疾患における消化管機能異常や食欲低下などに対して臨床応用される可能性が示唆された。

## 文 献

- 1) Inui A : Cancer anorexia-cachexia syndrome ; current issues in research and management. CA Cancer J Clin **52** : 72-91, 2002
- 2) Burtis WJ, Brady TG, Orloff JJ, et al : Immunochemical characterization of circulating parathyroid hormone-related protein in patients with humoral hypercalcemia of cancer. N Engl J Med **322** : 1106-1112, 1990
- 3) Gaich G, Burtis WJ : Measurement of circulating parathyroid hormone-related protein in rats with humoral hypercalcemia of malignancy using a two-site immunoradiometric assay. Endocrinology **127** : 1444-1449, 1990
- 4) Pardo FS, Lien WW, Fox HS, et al : Parathyroid hormone-related protein expression is correlated with clinical course in patients with glial tumors. Cancer **101** : 2622-2628, 2004