

[総 説]

がん悪液質発症の分子機構とその治療への応用

大澤 匡弘^{*1} 森 直治^{*2} 川村 和美^{*3} 島田 雅彦^{*4}
 二村 昭彦^{*2,*5} 山本 昇平^{*1} 東口 高志^{*2} 小野 秀樹^{*1}

^{*1} 名古屋市立大学大学院薬学研究中枢神経機能薬理学分野

^{*2} 藤田保健衛生大学医学部外科・緩和医療学講座

^{*3} 聖隷浜松病院薬剤部

^{*4} 星薬科大学実務実習教育センター

^{*5} 藤田保健衛生大学七栗サナトリウム医療技術部薬剤科

(2012年6月25日受理)

【要旨】 がん悪液質は、多くの進行がん患者にみられる治療抵抗性の低栄養状態で、生活の質の低下や生存期間の短縮などをもたらす。悪液質は、筋肉量の減少を主徴とした複合的な代謝異常の症候群であり、進行性の機能障害を生じるなど、多数の因子が複雑に絡み合って出現するが、そのメカニズムは未だ不明である。最近の研究から、がん悪液質では、腫瘍細胞から放出される因子や炎症性サイトカイン類によって、代謝異常や神経内分泌系の変化をもたらしているのではないかと考えられている。これらの研究から、栄養補給や薬物投与によるがん悪液質の改善が脚光を浴びはじめている。また、遺伝子改変動物を用いた解析から、悪液質に関わる新規分子も同定されつつある。今後、悪液質の病態生理学的な理解が進み、その進行に関わる新規分子を標的とした薬物の開発や、効果的な栄養サポート法の発見等が期待される。

キーワード：悪液質、骨格筋組織、脂肪組織、薬物治療

はじめに

悪液質とは、筋肉の減少を特徴とした体重減少を生ずる栄養不良の状態であり、がんや腎不全、心不全、慢性閉塞性肺疾患 (COPD)、感染症などの慢性的な消耗性疾患の悪化に伴って出現する。悪液質は、適切な栄養補給を行っても回復が困難な点で、飢餓とは異なる。末期がん患者では、大多数にがん悪液質がみられ、生活の質の低下や生存期間の短縮、がん治療に対する反応性の低下など、多くの悪影響を与える。たとえば、がん悪液質はがんの死因の約30%を占めているといわれている¹⁻³⁾。生命の維持に不可欠な骨格筋が可及的に温存され脂肪組織が優先的に減少する、飢餓による低栄養状態とは対照的に、悪液質では、早期から骨格筋量が減少する⁴⁾。

悪液質は疾患治療の困難性を高め、死亡率に影響を与えるというデータが多く存在するにもかかわらず、悪液質の進行を阻止する効果的な治療法は、未だ見いだされていない。悪液質の発症メカニズムは、最近になるまで解明が進まず、代謝栄養学的見地から、食欲不振による栄養摂取量の低下とエネルギー消費の増大が、要因と考えられるにす

ぎなかった。しかし、がん悪液質患者に、高カロリー輸液などの十分な栄養投与を行っても、改善がみられないことから、近年、腫瘍の発育・進展に伴って、腫瘍やその存在に対する反応として患者組織から分泌・遊離される種々の因子が、栄養障害の発現に関わっていると考えられるようになった⁵⁾ (図1)。つまり、がん悪液質は、飢餓による低栄養とは異なり、免疫や代謝、神経内分泌系の異常が複雑に絡み合って誘発される病態といえる。そのため、がん悪液質に関わる炎症性サイトカイン類や腫瘍由来因子に加え、脂肪、筋肉などで、その機能を維持する分子レベルでの検討が精力的に行われている。このようながん悪液質の病態に関する分子レベルの理解は、新しい治療標的の発見と、治療法の開発に結びつくと期待できる。本稿では、がん悪液質の病態に関する最近の研究成果を概説し、がん悪液質の治療の現状と、現在臨床応用が期待できる標的分子について紹介する。

悪液質の定義

悪液質は、栄養不良により衰弱した状態を指す言葉として、古くから用いられてきた。これまで明確な定義がなく、あいまいな概念であったが、2006年に米国ワシントンで行われたコンセンサス会議で、「悪液質は基礎疾患に関連して生ずる複合的な代謝異常の症候群で、脂肪量の減少の有無に関わらず筋肉量の減少を特徴とする。臨床症状として成人では体重減少、小児では成長障害がみられる」、

問合先：大澤匡弘 〒467-8603 愛知県名古屋瑞穂区田辺通3-1 名古屋市立大学大学院薬学研究中枢神経機能薬理学分野
 Tel : 052-836-3410
 Fax : 052-836-3410
 E-mail : ohsawa@phar.nagoya-cu.ac.jp

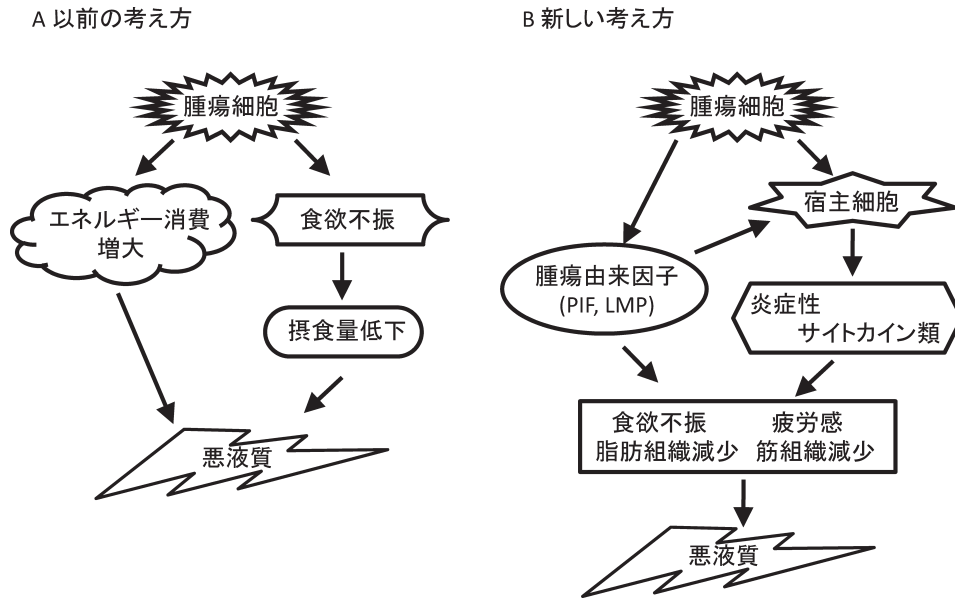


図1 がん悪液質の発症機構と病態. A: 古い概念. B: 最近の概念. がんによる悪液質は、腫瘍細胞の増殖に伴う食欲不振やエネルギー消費の増大によるものと考えられていた. しかし、最近では、腫瘍細胞から放出される因子や腫瘍細胞に抵抗するために宿主組織から産生される炎症性サイトカイン類により、がん悪液質が生じると考えられている.

と定義された. 2011年初頭には、がんの特性を考慮し、「がん悪液質とは、従来の栄養サポートにより改善することが困難であり、さらに進行性の機能障害を引き起こす(脂肪組織の減少の有無にかかわらず)著しい筋組織の減少を特徴とする複合的な疾患群を指す. 病態生理学的には、経口摂取の減少と代謝異常による蛋白質とエネルギー平衡の破綻を特徴とする」と、「がん悪液質」についての定義が提唱されている⁶⁾. これは、European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC)、European Association for Palliative Care (EPAC)、European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)などの、欧州における緩和、栄養関連の主要学会、北米のエキスパートによって支持されており、現在のところ、がん悪液質の標準的な定義とされているが、今後の研究によっては、変更を余儀なくされることもあるものと思われる.

がん悪液質は、がんの進行とともに、次第に死をもたらす不可逆性の栄養不良へと進展するが、がん悪液質を生じにくいがん種もあり、その進行速度もさまざまである. がん悪液質をもたらす栄養不良には食欲不振が大きく影響するものの、根本的には、全身の慢性炎症反応による代謝異常であるため、骨格筋組織の分解の亢進や、インスリン抵抗性、脂質分解の亢進等の異化亢進がみられる. この代謝障害が高度になると、栄養補給を行っても、蛋白合成や脂質合成などの同化反応が有効に行われなため、栄養不良は不可逆的となる. がん悪液質が軽度な状態では“pre-cachexia”と呼ばれ、この段階で、栄養状態の悪化を可及

的に遅らせることが重要である^{2,7)}. また、高度代謝障害により栄養状態の改善の余地がない最終末期の状態は、“late cachexia”、“severe cachexia”などの呼称が用いられてきたが、EPCRCのガイドラインでは“refractory cachexia”とされた⁶⁾. このガイドラインの中でcachexiaの前後にあるpre-cachexiaとrefractory cachexiaのステージ概念は、がん患者の栄養管理を行ううえで大きな意味をもつだけでなく、薬物治療が介入すべきポイントを見さ定めるうえでも重要である^{6,8)} (図2).

がん悪液質の原因

がん悪液質の進行には、腫瘍細胞から放出されるproteolysis-inducing factor (PIF)、lipid mobilizing factor (LMF)などの因子や、宿主である患者側組織の炎症性サイトカインの活性化が深く関与し、1) 食欲不振、2) エネルギー代謝異常、3) インスリン抵抗性増大、4) 神経内分泌系の変化、などをもたらしている.

1. 食欲不振

40%ほどのがん患者にみられる食欲低下は、進行末期がん患者では80%に及ぶ⁹⁾. その原因としては、吐気・悪心、がん性疼痛や不安・うつ状態などが挙げられる. また、最近では、炎症反応の亢進自体が食欲不振の原因であると示唆されている. つまり、がん悪液質の状態では、マクロファージや単核球、リンパ球からTNF- α , interleukin-1 β , interleukin-6などの炎症性サイトカイン類が大量に放出される¹⁰⁾. これらのサイトカイン類は、視床下部に存

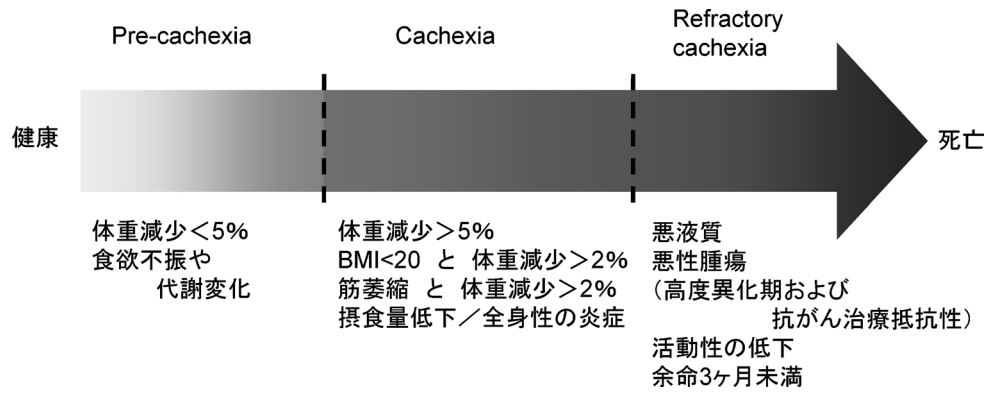


図2 がん悪液質のステージ. がん悪液質は状態に従い, 3つに分類される. Pre-cachexia (前悪液質状態) では, 本質的な症状変化はみられず, 代謝的な変化が出現する. Cachexia (悪液質) では, 体重の減少や筋肉量の低下などが認められる. Refractory cachexia (終末期の悪液質) では, 悪性腫瘍の進行に伴い, がん悪液質が悪化している状態で, 患者の臨床症状や状況などから判断される.

在して摂食を促進するペプチドである, ニューロペプチド Y (NPY) の作用や, 摂食抑制ホルモンである corticotrophin-releasing hormone (CRH) の分泌を抑制する¹¹⁾. また, 進行がんでは, 神経の圧迫や骨転移などにより生じる慢性的な疼痛が食欲不振の原因となる. 特に, 消化器がんにより神経節などが圧迫されて腹痛を自覚すると, 強い食欲低下を引き起こすことが知られている.

2. エネルギー代謝異常

エネルギー消費量の亢進は, がん悪液質をもたらす主要因のひとつである. がん患者の安静時のエネルギー消費量は, 健康人と比較して約 48% 上昇していることが明らかにされている¹²⁾. このがん患者における安静時エネルギー消費量亢進のメカニズムとして, uncoupling protein の発現増加や TNF- α などのサイトカイン類, lipid-mobilizing factor (LMF) の増加など, いくつかの機構が挙げられている^{13, 14)}. また, 細胞内エネルギー産生の変化も考えられており, 乳酸のリサイクリングに参与する Cori サイクルの活性化などが知られている. 特に, 腫瘍細胞は, 酸素が豊富に存在する状態でも, 酸素を使わずにエネルギーを産生する嫌気性呼吸を行っていることが知られている (ワーバーク効果)¹⁵⁾. 嫌気性呼吸では, 通常の好気性呼吸と比べてエネルギー産生の効率が悪い. つまり, がん細胞は, 生存のために通常よりも大量のブドウ糖を消費しており, エネルギー産生と消費の均衡がくずれる. これが, がん患者にみられるエネルギー消費量の亢進に関与していると考えられている.

3. インスリン抵抗性の亢進

がん患者では, 糖質代謝や脂質代謝, 蛋白質代謝のすべてにおいて異常がみられる. 糖代謝が亢進し, 肝臓では糖新生が亢進している^{16, 17)}. 骨格筋においてはインスリンに対する感受性の低下 (インスリン抵抗性) がみられ, この

耐糖能異常は, 筋肉量の低下が明らかとなる前の段階から認められる¹⁸⁾.

脂質代謝においては, 末梢組織における脂質動員が亢進して, 体内に蓄積されている脂肪が減少する. 脂肪組織から放出される脂肪酸が, インスリン受容体の感受性を低下させ, インスリン抵抗性を発現させる. 脂肪酸放出の亢進機序については, 脂肪組織から脂肪酸が放出される際に参与する酵素である lipoprotein lipase (LPL) 活性の亢進¹⁹⁾ が考えられているが, まだ不明な点も多い.

蛋白質の代謝異常は, 筋肉量の低下に直接関わる変化である. がん悪液質患者では, 筋肉における蛋白質分解が亢進し, 一般に合成が抑制されている. つまり, 異化反応の亢進と同化反応の低下が認められ, 筋肉の萎縮を引き起こす. 一方, 肝臓においては, 骨格筋の蛋白質分解促進を補うために, 蛋白質の合成は高まっている²⁰⁾.

4. 神経内分泌系の変化

がん悪液質の際には, アナボリックホルモン (同化促進ホルモン) である IGF-1 (insulin-like growth factor-1) の血中レベルが低下し, 筋萎縮が引き起こされる可能性がある. また, 食欲を調節するホルモンであるレプチンの血中濃度は低下し, グレリンの血中濃度は上昇していることが報告されている²¹⁾. レプチンは主として脂肪組織で産生されるため, その低下は, がん悪液質による脂肪量低下を反映しているといえる. 一方, がん悪液質では, 蛋白質の同化が減少しているために, その代償として, 血中グレリン濃度は上昇しているものと考えられる. 主に胃で産生されるホルモンであるグレリンには, 蛋白質同化作用のみならず, 成長因子分泌促進と食欲亢進作用もあることから, その作動薬の臨床応用が待たれている²²⁾.

がん悪液質の治療法

がん悪液質の治療は、経口摂取が可能であれば栄養補助食品などにより、経口摂取が不可能な場合には経腸栄養や静脈栄養を行うなどして、栄養補給を積極的に行う。しかし、高度な代謝異常がみられる終末期の状態（refractory cachexia）では、著しい異化反応の亢進に伴い、補給した栄養が有効に利用されず、過度な輸液が浮腫や腹水などの増悪を招く。

一方、悪液質の機序が徐々に明らかにされるにつれ、特定の栄養素や薬物を用いて、悪液質の低栄養状態を改善する取り組みが開始されている。がん悪液質に対して、有用性が報告されている薬物について概説する。

1. サリドマイド

1950年代に鎮静催眠薬・不眠治療薬として開発されたサリドマイドは、日本やドイツなど多くの国で市販されたが、催奇形性が問題となり、世界中で使用が禁止された薬物である。1991年、Kaplanらは、サリドマイドがマクロファージにおけるTNF- α の産生を抑制することを報告した²³。その後、TNF- α 産生に関与する細胞内情報伝達分子であるNF- κ Bの活性化が特異的に抑制されることが明らかになった²⁴。他方、がん悪液質の原因となるシクロオキシゲナーゼの発現や、血管新生の抑制作用なども明らかにされている^{23, 25}。臨床研究において、サリドマイドがヒト免疫不全ウイルス感染による悪液質を改善することが報告されてから²⁶、がん悪液質改善作用に対するサリドマイドの効果の検証が行われた²⁷。手術不能のすい臓がん患者へサリドマイドを投与すると、プラセボ群でみられる体重減少および腕の筋肉の減少が、投与開始4週間および8週間において認められなかった。プラセボ投与群と比較して、サリドマイド投与群では、生存日数の有意な延長も認められた一方、体重減少の抑制と生活の質の向上の間には相関性はみられなかった。これは、身体的機能の改善を感じる要素として、体重の増加は重要ではない可能性を示している。サリドマイドによる悪液質改善作用の機序は明らかではないが、炎症性サイトカインをはじめとする炎症性メディエーターの抑制が関与しているものと考えられている。

2. n-3 脂肪酸

ω -3 n-3 脂肪酸やエイコサペンタエン酸などの不飽和脂肪酸は、炎症性サイトカイン類の産生を抑制することから、動物やヒトの実験において、がん悪液質の改善効果が報告されている²⁸。すい臓がんの患者を対象とした検討では、 ω -3 n-3 脂肪酸により、体重や体幹部分の筋肉が増加した²⁹。一方、がん種を限定せずに検討を行ったメタアナリシスでは、 ω -3 n-3 脂肪酸により、体重や生存率、生活の質の改善などの項目において顕著な改善作用がみられな

かったことから、そのがん悪液質改善に対する単独での効果に否定的な意見が多く³⁰、他の抗炎症薬との併用や集学的治療に用いる薬剤としての効果が期待されている。

3. Lカルニチン

Lカルニチンは、細胞のエネルギー産生において必須の分子であり、ミトコンドリアの β 酸化によるアセチルCoAの産生に関与している。Lカルニチン量が、がん患者において減少していることから注目され、最近の報告によると、Lカルニチンの投与により進行がん患者の食欲の改善や筋肉量の増加、疲労感の改善作用が認められている³¹。

4. プロゲステロン

合成プロゲステロンであるメドロキシプロゲステロンや酢酸メゲストロールは、欧米においてがん悪液質の治療に認可されている薬物である。合成プロゲステロン製剤は、グルココルチコイド活性の上昇や炎症性サイトカイン類の産生抑制³⁷、ニューロペプチドYの遊離による食欲の上昇に関与していると考えられている³²。しかしながら、合成プロゲステロンによる体重増加は、水分量や脂肪量の増加によるものであり³³、筋肉量や、活動性の改善効果は認められていない³⁴。コクランレビューでは、合成プロゲステロンが、がん悪液質の患者において食欲の改善や体重を増加するものの、生活の質の改善に関してはほとんど効果がないとしている³⁵。

5. インスリン

がん悪液質の患者では、古くから耐糖能異常が認められることが知られている³⁶。耐糖能異常は、がんの初期からみられ、腫瘍組織が存在しない臓器でも発現することから、肝臓や脂肪組織、筋肉などに腫瘍組織から放出される因子が影響を与えていると考えられている。この耐糖能異常は、インスリン分泌の低下やインスリン代謝の促進により起こる³⁷。一方、がん患者では、インスリン受容体の機能が低下していることも報告されている^{16, 17}。このインスリン抵抗性を改善すると、筋肉量や体重の上昇が認められ、栄養状態の改善につながることを報告されている³⁸。さらに、インスリンの投与によっても、筋肉量の増加や脂肪組織の増加、安静時のエネルギー消費量の低下などが認められる³⁷。インスリンはがん細胞の増殖に関わる因子であるが、がん悪液質の状態にインスリンを使用しても、がんの進行は認められないと報告されている⁴¹。これらのことから、がん悪液質に対して、インスリン受容体の感受性改善薬やインスリンの投与が治療効果をもつものと期待されている。

6. グレリン

グレリンは、主に胃から遊離されるホルモンであり、蛋白質同化作用を有する。摂食に対して、グレリンは促進的に働く。また、炎症性サイトカイン類やIGF-1の分泌増

加作用を有することから、がん悪液質の治療薬のターゲットとして期待がもたれている³⁹⁾。現在、グレリン受容体の作動薬は、第二相の臨床試験が行われている。

がん悪液質発症の分子機構

がん悪液質の発現機序は次第に明らかにされつつあるが、筋肉量減少のメカニズムについては、未だ議論が多い。前述のように、筋肉量の減少は蛋白質の合成と分解の不均衡の結果生ずるが、エネルギー依存性の蛋白質分解経路であるユビキチン-プロテアソーム系や、全身性の炎症に関連する受容体、細胞内情報伝達系等に関して現在、検討が行われている。また、脂肪組織の減少については、神経内分泌系の変化や、炎症性サイトカイン類や糖化蛋白質をはじめとする脂肪分解因子の活性化が、その原因と考えられている³⁾。

近年、がん悪液質は、種々のサイトカインを介する全身の炎症状態としてとらえられるようになってきている。同様に、病態に慢性の炎症が深く関与していることが明らかになった糖尿病や肥満でみられる脂肪分解の亢進、インスリン抵抗性や運動量の低下⁴⁰⁾などが、がん悪液質においても認められる。筋組織と脂肪組織の相互作用が、がん悪液質の形成に重要な役割をもつと考えられるようになり、注目を集めている。脂肪組織から脂肪を分解する際に必要である脂肪細胞のトリグリセリドリパーゼを遺伝的に欠損させた動物では、脂肪組織からの脂肪分解が抑制されていただけで、炎症性サイトカイン類の上昇には影響がみられなかったにもかかわらず、筋肉量に変化はみられず、筋細胞の細胞死や蛋白質分解の活性化も認められなかったことが報告されている⁴¹⁾。一方、ホルモン感受性トリグリセリドリパーゼの欠損動物では、このような変化が認められなかった。この結果は、がん悪液質には炎症性サイトカイン類の上昇よりも、骨格筋-脂肪組織間のクロストークが重要であることを示している(図3)。

悪液質では、蛋白質分解を促進する細胞内情報伝達系が活性化している。筋肉の成長を抑制する因子の活性化が考えられ、その分子として、マイオスタチン⁴²⁾やインヒビン⁴³⁾、アクチビン⁴⁴⁾が報告されている。これらの分子に対する受容体(ActRIIB)を変形させて、デコイ蛋白質(おとりの蛋白質)として投与すると、がん細胞の移植によるがん悪液質が抑制される⁴⁵⁾。また、骨格筋だけではなく心筋の萎縮も抑制するため、がん細胞を移植されたマウスの寿命がデコイ蛋白質により延長する。一方、ActRIIBを処置したマウスでは、がん細胞の増殖や脂肪組織の萎縮、炎症性サイトカイン類の量には影響を与えず、骨格筋の蛋白質分解抑制により骨格筋組織の萎縮を抑制することで、がん悪液質が改善すると考えられる。骨格筋の蛋白質分解を抑制する分子は、がん悪液質治療のターゲットとし

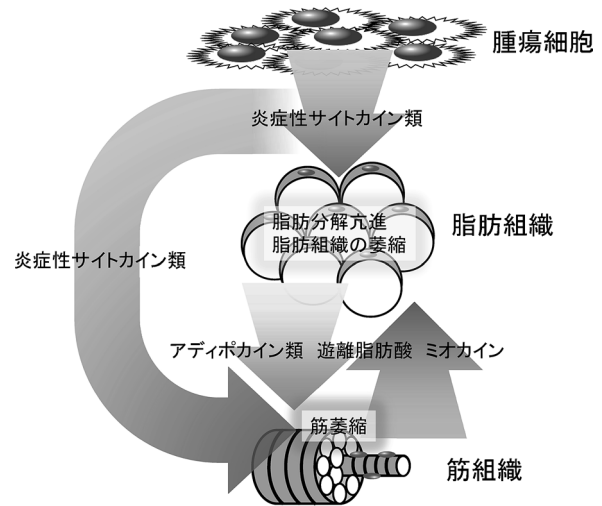


図3 がん悪液質における脂肪組織と筋組織の萎縮の想定されるメカニズム。腫瘍細胞の増殖により、循環血液中の炎症性サイトカイン類の量が上昇する。この炎症性サイトカイン類は脂肪組織の分解や筋肉の萎縮を引き起こす。また、脂肪組織からは遊離脂肪酸の放出増大が生じ、筋組織の萎縮を引き起こす。さらに、脂肪組織から放出されるアディポカイン類や筋組織から放出されるミオカイン類によっても、脂肪組織と筋組織のクロストークが調節され、それぞれの量を調節していると考えられている。

て有望である。

おわりに

がん悪液質における分子機構の解明は、まだ始まったばかりである。最近の遺伝子改変技術の進歩に伴い、多数の分子が悪液質の発症に関わっていることが明らかにされてきた。悪液質進行の分子機構の解明が進めば、栄養投与による悪液質状態の改善方法や、悪液質を改善する栄養素や薬剤の開発が期待される。栄養状態を良好に保つことは、がん患者の予後やQOLを向上させるうえで不可欠であり、今後の緩和医療において、がん悪液質のコントロールは重要な課題である。

文 献

- 1) Acharyya S, Butchbach M, Sahenk Z, et al. Dystrophin glycoprotein complex dysfunction: A regulatory link between muscular dystrophy and cancer cachexia. *Cancer Cell* 2005; 8: 421-432.
- 2) Fearon KC. Cancer cachexia: Developing multimodal therapy for a multidimensional problem. *Eur. J. Cancer* 2008; 44: 1124-1132.
- 3) Tisdale MJ. Mechanisms of cancer cachexia. *Physiol. Rev.* 2009; 89: 381-410.
- 4) Brennan MF. Uncomplicated starvation versus cancer cachexia. *Cancer Res.* 1977; 37: 2359-2364.
- 5) Fearon KC. Cancer cachexia and fat-muscle physiology. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 565-567.
- 6) Radbruch L, Elsner F, Trottenberg P, et al. Clinical practice guidelines on cancer cachexia in advanced cancer

- patients with a focus on refractory cachexia. European Palliative Care Research Collaborative. Available from: www.eperc.org; in January 2011.
- 7) Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al: Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: Joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) “cachexia-anorexia in chronic wasting diseases” and “nutrition in geriatrics”. *Clin. Nutr.* 29 : 154-159, 2010.
 - 8) Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* 2011; 12: 489-495.
 - 9) Dewys WD, Begg C, Lavin PT, et al. Prognostic effect of weight loss prior to chemotherapy in cancer patients. Eastern Cooperative Oncology Group. *Am. J. Med.* 1980; 69: 491-497.
 - 10) Bonetto A, Aydogdu T, Kunzevitzky N, et al. STAT3 activation in skeletal muscle links muscle wasting and the acute phase response in cancer cachexia. *PLoS One* 2011; 6: e22538.
 - 11) Esper DH and Harb WA. The cancer cachexia syndrome: A review of metabolic and clinical manifestations. *Nutr. Clin. Pract.* 2005; 20: 369-376.
 - 12) Bosaeus I, Daneryd P, and Lundholm K. Dietary intake, resting energy expenditure, weight loss and survival in cancer patients. *J. Nutr.* 2002; 132: 3465S-3466S.
 - 13) Bianchi A, Bruce J, Cooper AL, et al. Increased brown adipose tissue activity in children with malignant disease. *Horm. Metab. Res.* 1989; 21: 640-641.
 - 14) Collins P, Bing C, McCulloch P, et al. Muscle UCP-3 mRNA levels are elevated in weight loss associated with gastrointestinal adenocarcinoma in humans. *Br. J. Cancer* 2002; 86: 372-375.
 - 15) Warburg O and Negelein E. Über den Stoffwechsel der Tumoren. *Biochem. Z.* 1924; 152: 319-344.
 - 16) Cersosimo E, Pisters PW, Pesola G, et al. The effect of graded doses of insulin on peripheral glucose uptake and lactate release in cancer cachexia. *Surgery* 1991; 109: 459-467.
 - 17) Dodesini AR, Benedini S, Terruzzi I, et al. Protein, glucose and lipid metabolism in the cancer cachexia: A preliminary report. *Acta Oncol.* 2007; 46: 118-120.
 - 18) Rofe AM, Bourgeois CS, Coyle P, et al. Altered insulin response to glucose in weight-losing cancer patients. *Anticancer Res.* 1994; 14: 647-650.
 - 19) Vlassara H, Spiegel RJ, Doval DS, et al. Reduced plasma lipoprotein lipase activity in patients with malignancy associated weight loss. *Horm. Metab. Res.* 1986; 18: 698-703.
 - 20) Pisters PW and Pearlstone DB. Protein and amino acid metabolism in cancer cachexia: Investigative techniques and therapeutic interventions. *Crit. Rev. Clin. Lab. Sci.* 1993; 30: 223-272.
 - 21) Garcia JM, Garcia-Touza M, Hijazi RA, et al. Active ghrelin levels and active to total ghrelin ratio in cancer-induced cachexia. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2005; 90: 2920-2926.
 - 22) Akamizu T and Kangawa K. Emerging results of anticatabolic therapy with ghrelin. *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care* 2007; 10: 278-283.
 - 23) Sampaio EP, Sarno EN, Galilly R, et al. Thalidomide selectively inhibits tumor necrosis factor alpha production by stimulated human monocytes. *J. Exp. Med.* 1991; 173: 699-703.
 - 24) Majumdar S, Lamothe B, and Aggarwal BB. Thalidomide suppresses NF-kappa B activation induced by TNF and H₂O₂, but not that activated by ceramide, lipopolysaccharides, or phorbol ester. *J. Immunol.* 2002; 168: 2644-2651.
 - 25) Gordon JN and Goggin PM. Thalidomide and its derivatives: Emerging from the wilderness. *Postgrad. Med. J.* 2003; 79: 127-132.
 - 26) Kaplan G, Thomas S, Fierer DS, et al. Thalidomide for the treatment of AIDS-associated wasting. *AIDS Res. Hum. Retroviruses* 2000; 16: 1345-1355.
 - 27) Gordon JN, Trebble TM, Ellis RD, et al. Thalidomide in the treatment of cancer cachexia: A randomised placebo controlled trial. *Gut* 2005; 54: 540-545.
 - 28) Barber MD, Ross JA, Voss AC, et al. The effect of an oral nutritional supplement enriched with fish oil on weight-loss in patients with pancreatic cancer. *Br. J. Cancer* 1999; 81: 80-86.
 - 29) Fearon KC, Von Meyenfeldt MF, Moses AG, et al. Effect of a protein and energy dense N-3 fatty acid enriched oral supplement on loss of weight and lean tissue in cancer cachexia: A randomised double blind trial. *Gut* 2003; 52: 1479-1486.
 - 30) Dewey A, Baughan C, Dean T, et al. Eicosapentaenoic acid (EPA, an omegaomega-3 fatty acid from fish oils) for the treatment of cancer cachexia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2007; 1: CD004597.
 - 31) Gramignano G, Lusso MR, Madeddu C, et al. Efficacy of l-carnitine administration on fatigue, nutritional status, oxidative stress, and related quality of life in 12 advanced cancer patients undergoing anticancer therapy. *Nutrition* 2006; 22: 136-145.
 - 32) Mantovani G, Macciò A, Esu S, et al. Medroxyprogesterone acetate reduces the *in vitro* production of cytokines and serotonin involved in anorexia/cachexia and emesis by peripheral blood mononuclear cells of cancer patients. *Eur. J. Cancer* 1997; 33: 602-607.
 - 33) Simons JP, Schols AM, Hoefnagels JM, et al. Effects of medroxyprogesterone acetate on food intake, body composition, and resting energy expenditure in patients with advanced, nonhormone-sensitive cancer: A randomized, placebo-controlled trial. *Cancer* 1998; 82: 553-560.
 - 34) Inui A. Cancer anorexia-cachexia syndrome: Current issues in research and management. *CA Cancer J. Clin.* 2002; 52: 72-91.
 - 35) Berenstein EG and Ortiz Z. Megestrol acetate for the treatment of anorexiacachexia syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2005; 2: CD004310.
 - 36) Rohdenburg GL, Bernhard A, and Krehbiel O. Sugar tolerance in cancer. *J. Am. Med. Assoc.* 1919; 72: 528-530.
 - 37) Lundholm K, Korner U, Gunnebo L, et al. Insulin treatment in cancer cachexia: Effects on survival, metabolism, and physical functioning. *Clin. Cancer Res.* 2007; 13: 2699-2706.
 - 38) Asp ML, Tian M, Wendel AA, et al. Evidence for the contribution of insulin resistance to the development of cachexia in tumor-bearing mice. *Int. J. Cancer* 2010; 126: 756-763.
 - 39) Akamizu T and Kangawa K. Ghrelin for cachexia. *J. Cachexia Sarcopenia Muscle* 2010; 1: 169-176.
 - 40) Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-867.
 - 41) Das SK, Eder S, Schauer S, et al. Adipose triglyceride lipase contributes to cancer-associated cachexia. *Science* 2011 June 16 (Epub ahead of print).
 - 42) Tomkinson KN, McPherron AC, Wolfman NM, et al. Induction of cachexia in mice by systemically administered myostatin. *Science* 2002; 296: 1486-1488.
 - 43) Matzuk MM, Finegold MJ, Mather JP, et al. Development of cancer cachexia-like syndrome and adrenal tumors in

- inhibin-deficient mice. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1994; 91: 8817-8821.
- 44) Coerver KA, Woodruff TK, Finegold MJ, et al. Activin signaling through activin receptor type II causes the cachexia-like symptoms in inhibin-deficient mice. Mol. Endocrinol. 1996; 10: 534-543.
- 45) Zhou X, Wang JL, Lu J, et al. Reversal of cancer cachexia and muscle wasting by ActRIIB antagonism leads to prolonged survival. Cell 2010; 142: 531-543.

Recent Molecular Understanding in Pathophysiology of Cachexia and Its Application for Pharmacotherapy

Masahiro OHSAWA^{*1}, Nobuharu MORI^{*2}, Kazumi KAWAMURA^{*3},
Masahiko SHIMADA^{*4}, Akihiko FUTAMURA^{*2, *5},
Shohei YAMAMOTO^{*1}, Takashi HIGASHIGUCHI^{*2}, and Hideki ONO^{*1}

^{*1}Laboratory of CNS Pharmacology, Graduate School of Pharmaceutical Sciences,
Nagoya City University,
Nagoya 467-8603, Japan

^{*2}Department of Surgery and Palliative Medicine, Fujita Health University School of Medicine,
Aichi 470-1192, Japan

^{*3}Department of Pharmacy, Seirei Hamamatsu General Hospital,
Hamamatsu 430-8558, Japan

^{*4}Division of Applied of Pharmaceutical Education and Research, School of Pharmacy and
Pharmaceutical Sciences, Hoshi University,
Tokyo 142-8501, Japan

^{*5}Department of Medical Technology Pharmacy Section, Fujita Health University Nanakuri Sanatorium,
424-1, Otori-cho, Tsu 514-1295, Japan

Abstract: Cachexia affects the majority of patients with advanced cancer and is associated with a reduction in treatment tolerability, response to therapy, quality of life, and duration of survival. It is a multifactorial syndrome caused by a variable combination of multiple factors. Cachexia is defined by an ongoing loss of skeletal-muscle mass and leads to progressive functional impairment. Recent studies suggest that cachexia is caused by the tumor products and pro-inflammatory cytokines. Moreover, metabolic abnormality and neuro-endocrinic dysfunction can also occur in the cachexia. Recent detailed studies raise the possible curatives of cachexia in cancer patients by drugs and nutrition support. Gene-manipulated mice studies also reveal the multiple molecules involving the progression of cachexia. The growing understanding of the mechanisms underpinning cachexia has prompted an increasing number of strategies that use highly specific, potent therapies targeting newly identified molecules. This review summarizes recent advances in cachexia research and the possibility of their application in pharmacotherapy.

Key words: cachexia, skeletal muscle, adipose tissue, pharmacotherapy