

文献紹介

GDF-15 経路の阻害がプラチナ製剤による嘔吐，食思不振，体重減少を緩和させる

プラチナ製剤は抗癌剤として広く用いられているが，しばしば嘔吐，食思不振，体重減少などの副作用が出現し，化学療法の継続を難しくする．本研究では，これらの副作用にサイトカインの growth differentiation factor 15 (GDF-15) が関与していることに注目した．GDF-15 はストレス応答性のサイトカインで，受容体 GFRAL に結合することで細胞内シグナルが伝達され食欲中枢に働く．大腸癌，肺癌，卵巣癌患者でプラチナ製剤による治療を受けている人は，その他の抗癌剤投与中の患者と比較し血中 GDF-15 が高く，さらに体重減少が大きいほど血中 GDF-15 が高い傾向にあった．

そこで，マウスにプラチナ製剤のシスプラチンを投与する実験を行った．野生型マウスでは投与後 8 時間で血中 GDF-15 は倍に上昇し，2 回目の投与後は初回と比較し更に上昇する傾向を示した．一方，GDF-15 ノックアウトマウスではシスプラチン投与後の GDF-15 上昇はみられなかった．野生型マウスではシスプラチン投与後に食事摂取量・体重の減少傾向を示したが，GDF-15 ノックアウトマウスでは変化しなかった．すなわち，シスプラチン投与による血中 GDF-15 の上昇が，食思不振や体重減少をきたすと考えられた．オキサリプラチンやカルボプラチンなど，他のプラチナ製剤でも同様の結果が確認された．

次に，プラチナ製剤の副作用に対する，抗ヒト GDF-15 モノクローナル抗体の有効性を評価した．野生型マウスにヒト GDF-15 遺伝子を導入すると体重が減少したが，抗ヒト GDF-15 抗体の投与により体重は回復した．また，抗ヒト GDF-15 抗体を投与されたサルでは，コントロール群と比較し，シスプラチン投与後の嘔吐回数が少なく，食事摂取量が多い傾向にあった．ヒト癌細胞株を異種移植したマウスモデルでは，シスプラチンと抗ヒト GDF-15 抗体の併用により，体重減少などの健康障害が軽減され，生存率の改善が示された．

抗ヒト GDF-15 抗体の投与が，プラチナ製剤などの抗癌剤による嘔吐，食思不振，体重減少の軽減に有効である可能性が示唆された．今後臨床研究が進み，早期に実用化されることが期待される．

Breen DM, et al: GDF-15 Neutralization Alleviates Platinum-Based Chemotherapy-Induced Emesis, Anorexia, and Weight Loss in Mice and Nonhuman Primates. *Cell Metab* **32**:938-950, 2020

(慶應義塾大学 川島 裕平)