

## 2017年度日本臨床薬理学会海外研修員報告： 研修完了報告書

鈴木 豪

研修先：Department of Kardiologie und Pneumologie, Universtätmedizin Göttingen (UMG, Germany)

指導者：Professor Stephan von Haehling, Dr. Jochen Springer

研修内容：cardiac cachexia と body composition

研修期間：2017年9月1日～2019年6月30日

現所属：東京女子医科大学循環器内科学

### 1. はじめに

私は2017年9月からドイツ Göttingen (ゲッチンゲン)にあるゲッチンゲン大学の Kardiologie und Pneumologie, Professor Stephan von Haehling のラボで研修を開始し、予定の約2年の研修期間を終了し無事帰国しました。本稿は今までの研修報告書と重複する部分もありますが、研修期間で最終的に得られた業績などのアップデートを含めて報告とさせていただきますと思います。

### 2. 研究内容

研修生活開始後から、主に自分の仕事はデータ解析や臨床研究のプロトコル作成でした。直属の supervisor である Jochen Springer 先生は biologist であり、主に cancer cachexia および cardiac cachexia の研究を行っておられました。そこで基礎実験に関するデータ解析を行うこととなり、当チームが2016年に publish している AH-130 cancer cachexia ラットモデルにおける megestrol acetate の心機能の効果の研究に続くデータ解析を行うことになりました。

Megesterol acetate は骨格筋および心筋で autophagy を抑制することで筋萎縮を減少させる可能性が示唆されていました<sup>1)</sup>。我々の動物モデルのデータからは progesterone 0.5 mg, 5 mg, 50 mg の投与群のうち 5 mg 群で Placebo に比べ予後改善が認められました。しかし progesterone は先に我々のチームから報告された estrogen と異なり心機能改善や筋量減少改善、食欲改善の効果に関しては有意な改善を認めませんでした。

Progesterone は androgen receptor (AR) の full agonist であり、estrogen と異なり抗アンドロゲン作用を有さないことから、男性ホルモン優位と考えられる hepatoma モデルで

は有効性に乏しかった可能性があると考えられました。

Estrogen は hepatoma の carcinogenesis に対して MyD88 依存 IL-6 産生抑制を介してその進展を抑えることが報告されていますが、progesterone の効果は不明な点が多く、過去の報告では AR は hepatoma の初期においては carcinogenesis を促進するが、advanced stage では p38 抑制を介して hepatoma cell のアポトーシスを促進するという報告があることから、急激な cancer cachexia を示す AH-130 モデルでは、がん細胞のアポトーシスが促進された可能性も考えられました。しかし 5 mg 群のみで予後改善が見られたことには疑問もありました。これについては高用量の progesterone は androgen 効果が乏しいとの報告があり 50 mg 群では androgen 効果が乏しく、0.5 mg 群では用量不足であったと考察しました<sup>2)</sup>。その他、2週間に1度の頻度でチームミーティングがあったため、甲状腺と骨格筋のテーマで議論を行い、review article が co-author として publish されました<sup>3)</sup>。これらのメインワーク以外の時間では心不全と骨格筋萎縮、muscle wasting の review および近年示唆されている mRNA と骨格筋萎縮の関連についての review article を作成し publish されました<sup>4,5)</sup>。

### 3. ドイツ ゲッチンゲンの生活を振り返って

厳しい冬の寒さ、緑溢れる春そして待ち遠しかったサマータイムなどを一通り経験しました。所属した UMG はゲッチンゲン大学の医学部附属病院です。日本と異なり臨床とは完全に切り離された場所で research fellow として過ごしました。データ解析や論文作成に十分時間をかけられたことは非常に貴重な経験だったと思います。食事にも単身者なりに慣れた気がします。ドイツの冬は長く、暗く、

著者連絡先：鈴木豪 東京女子医科大学循環器内科学 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1

TEL：03-3353-8111 E-mail：suzuki.tsuyoshi@twmu.ac.jp

投稿受付 2019年10月27日、掲載決定 2019年11月14日

ISSN 0388-1601 Copyright：©2020 the Japanese Society of Clinical Pharmacology and Therapeutics (JSCPT)

曇り、雨が延々と続きます。単身のため気分も落ち込みがちになりましたが、毎日 skype などでも日本の家族と連絡をとることが大変助けになりました。

ドイツ語の習得も最後は楽しみながらすることができました。日常レベルのドイツ語習得ができたことも今後役に立つ機会があるものと信じております。

#### 4. 終わりに

研修期間中は first author で review 含め 3 本, co-author の論文 1 本を publish することができました。

最後になりますが、改めてこのような機会を与えていただきました日本臨床薬理学会海外研修員制度委員会の皆様に感謝申し上げます。

#### 文 献

- 1) Musolino V, Palus S, Tschirner A, Drescher C, Gliozzi M, Carresi C, et al. Megestrol acetate improves cardiac function in a model of cancer cachexia-induced cardiomyopathy by autophagic modulation. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2016; **7**(5): 555-66.
- 2) Suzuki T, Ebner N, Palus S, von Haehling S, Springer J. Progesterone improves survival in hepatoma cachexia rat model. *J Cachexia Sarcopenia Muscle. Rapid Communication*. 2019; **2**(2): 1-9.
- 3) Bielecka-Dabrowa A, Godoy B, Suzuki T, Banach M, von Haehling S. Subclinical hypothyroidism and the development of heart failure: an overview of risk and effects on cardiac function. *Clin Res Cardiol*. 2019; **108**(3): 225-33. doi: 10.1007/s00392-018-1340-1.
- 4) Suzuki T, Palus S, Springer J. Skeletal muscle wasting in chronic heart failure. *ESC Heart Fail*. 2018; **5**(6): 1099-107. doi: 10.1002/ehf2.12387.
- 5) Suzuki T, Springer J. MicroRNAs in muscle wasting. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2018; **9**(7): 1209-12. doi: 10.1002/jcsm.12384.