

厚生労働科学研究費補助金

第3次対がん総合戦略研究事業

がん治療の副作用軽減ならびにがん患者の QOL 向上のための  
漢方薬の臨床応用とその作用機構の解明

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者	上園 保仁	(国立がん研究センター研究所)
研究分担者	乾 明夫	(鹿児島大学大学院医歯学総合研究科)
	浅香 正博	(北海道大学大学院医学研究科)
	木下 優子	(日本大学医学部)
	上田 陽一	(産業医科大学)
	塚田 俊彦	(国立がん研究センター研究所)
	藤宮 峯子	(札幌医科大学)

平成23(2011)年3月

## 目 次

I. 総括研究報告	
がん治療の副作用軽減ならびにがん患者の QOL 向上のための漢方薬の臨床応用とその作用機構の解明 .....	1
上園 保仁	
II. 分担研究報告	
1. 六君子湯、大建中湯が抗がん剤の副作用、がん悪液質の改善にいたるメカニズムの解明と、臨床研究結果の解析 .....	17
上園 保仁	
(資料) 平成 22 年度第 3 次対がん総合戦略研究事業「がん診療連携拠点病院ならびに緩和ケア施設を有する病院の緩和ケア担当医師に対する全国調査」のアンケート調査用紙	
2. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質に対する効果のランダムイズドコントロールスタディ及びそのとりまとめに関する研究 .....	37
乾 明夫	
3. 六君子湯の食欲不振改善のメカニズムに関する研究 .....	41
浅香 正博	
4. 漢方薬の緩和ケア領域における臨床応用に関する研究 .....	45
木下 優子	
5. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質に及ぼす効果の中核への関与の解析 .....	49
上田 陽一	
6. がん悪液質モデル動物の構築、並びに悪液質発生機序の解明と治療法の開発 .....	53
塚田 俊彦	
7. がん治療の副作用軽減ならびにがん患者の QOL 向上のための漢方薬とその副作用の解明 .....	57
藤宮 峯子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	61
IV. 研究成果の刊行物・別刷 .....	65

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合研究事業）  
総括研究報告書

がん治療の副作用軽減ならびにがん患者のQOL向上のための  
漢方薬の臨床応用とその作用機構の解明

研究代表者 上園 保仁 独立行政法人国立がん研究センター研究所  
がん患者病態生理研究分野 分野長

研究要旨 ヒト胃がん細胞株MKN45clone85およびその腹膜播種性転移株85As2細胞を腹膜接種することにより、ヒト悪液質の診断基準に対応する新たながん悪液質動物モデルラットの作製に成功した。同モデルを用いた実験において六君子湯は有意な摂食改善を示した。また、肝がん細胞接種がん悪液質モデルラットにおいて、六君子湯は摂食ペプチドグレリン分泌を刺激し、グレリン抵抗性を改善することで食思を増進させることを見出した。さらに、高齢者の食欲不振に六君子湯が奏効することを高齢マウスを用いた実験により示した。六君子湯の水抽出物がcAMP応答プロモーターからの遺伝子発現を促進すること、及びこの作用はTNF $\alpha$ の存在下でも発揮されることが明らかとなった。六君子湯は、慢性心理ストレス負荷ラットで起こる胃の空腹期運動の異常を改善することが明らかとなった。

がん診療連携拠点病院ならびに緩和ケア施設を有する病院の緩和ケア担当医師にアンケート調査を行った。緩和ケア領域で治療に苦慮する症状の症状緩和に漢方薬が有効であると考えている医師が多いこと、また、緩和ケア医師の6割以上が症状緩和に漢方薬を使用しているという結果が得られた。さらに、漢方薬処方にあたり重要であると考えている点は、漢方薬が「症状改善効果（副作用の軽減作用）」「がん終末期に起こるQOL低下を改善すること」「それ自身の副作用が少ないこと」を示せること、と答えた医師が多く、漢方薬による症状緩和効果のエビデンスの確立ががん患者のQOL向上のために重要であることが浮き彫りとなった。

研究分担者

乾 明夫 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科 教授  
浅香 正博 北海道大学大学院医学研究科 教授  
木下 優子 日本大学医学部 室長  
上田 陽一 産業医科大学 教授  
塚田 俊彦 国立がん研究センター研究所 分野長  
藤宮 峯子 札幌医科大学 教授

A. 研究目的

平成19年よりがん対策基本法が施行、次いでがん対策基本計画が策定され、がん患者の生活の質（Quality of Life, QOL）の維持向上のための緩和医療ならびにその進展のための研究が行われている。その中で対応が遅れているのが、抗がん剤による悪心嘔吐等の副作用対策、ならびに終末期がん患者に多く見られる「がん悪液質」の症状改善対策である。これらは、がん患者の

生命予後やQOL向上のために重要であるにも関わらず、治療法や研究法が十分に確立されていない。

近年漢方薬である六君子湯が、抗がん剤による食欲不振改善効果を有すること、また食思改善ペプチドであるグレリンの分泌を促進することが報告され、六君子湯のがん領域における消化器症状改善効果が注目されている。加えて抗がん剤の悪心嘔吐、便秘に大建中湯が有効であることがエビデンスを持って示されてきた。

本研究では、①がん患者の抗がん剤療法による副作用の改善、並びにがん悪液質の症状改善に、六君子湯・大建中湯が有効であるかどうかを、細胞ならびに動物モデルを用いて作用メカニズムを明らかにする。加えて②ランダムマイズドコントロールスタディ(RCT)を中心とした六君子湯、大建中湯の臨床研究を行い、同薬の臨床における効果を科学的に立証することとした。

さらに上記に加え、「緩和ケア領域における漢方療法の実態把握、ならびに漢方療法に対する意識調査」を行うために、全国のがん診療連携拠点病院（以下、拠点病院と略す）、ならびに緩和ケア施設を有する病院（以下、Palliative Care Unit: PCUと略す）において、緩和ケア担当医師を対象にアンケート調査を行った。

### 1. 新規がん悪液質モデルラットの確立ならびに同モデルを用いての六君子湯の悪液質に対する効果の検討

臨床において高率に悪液質を発症する胃がんには、適当ながん悪液質モデルが存在しない。そこで、六君子湯の薬効評価のための新規がん悪液質モデル作製を目的とし、ヒト胃がん細胞株を接種しがん悪液質モデルラットを作製することとした。

### 2. 六君子湯のがん悪液質に対する基礎研究ならびに臨床研究

本年度は六君子湯を中心に、一部動物実験も施行し、臨床研究の評価項目設定のための基礎研究を行った。動物実験による六

君子湯の研究は、悪液質におけるグレリン抵抗性メカニズムと六君子湯の作用機構の解明を目的とした。また臨床研究では、膵がん患者を対象とした後ろ向き調査研究を施行し、六君子湯の効果の確認と同時に、前向き調査研究のプロトコール作製に資するデータを集積することを目的とした。

### 3. 六君子湯の食思増進に及ぼす効果の検討、ならびに抗がん剤およびがん悪液質による食思不振に対する効果検証についての臨床研究デザイン

我々はこれまでに、動物モデルを用いて六君子湯の食思増進作用およびそのメカニズムを明らかにしてきた (Takeda et al, Gastroenterology 2008)。本年度は、①加齢による食思低下モデル動物に対する六君子湯の効果およびその作用機序の解明、および②「六君子湯のがん悪液質および抗がん剤による食欲不振に対する効果」の臨床試験のプロトコール作成を行った。

### 4. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質に及ぼす効果の中核への関与の解析

がん悪液質に特徴的な食思不振、体重減少および嘔気・嘔吐を惹起する神経回路の解析ならびに脳内摂食関連ペプチド動態等の分子基盤を解明すること、さらにこれらの神経回路のシグナル、摂食ペプチド動態に六君子湯、大建中湯が影響を与えるか否かについて解析を行った。

### 5. がん悪液質モデルシステムを用いた悪液質発生機序の解明と治療法の開発

がん悪液質治療の候補薬物探索への利用を目的として、脂肪細胞の分化に及ぼす薬物の影響を検出できる培養細胞を用いた測定系の開発を行った。さらに、がん悪液質に及ぼす六君子湯の効果、サイトカインとの相互作用に注目して細胞レベルでの解析を行うこととした。また、動物の食行動に影響を及ぼす薬剤の食欲中枢へ

の作用を検出するために、食欲調節脳内ペプチドmRNAの測定系の確立を目指した。

## 6. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質、特に消化器症状に対する効果の基礎実験

六君子湯が上部消化管運動異常を改善するかどうかを無麻酔ラット実験系を用いて解析した。上部消化管運動異常を引き起こす病態として、ストレスで起こるFunctional Dyspepsia (FD) がよく知られている。ヒトのFDに類似したモデルとして、コミュニケーションボックスを用いた心理ストレスをラットに負荷し、急性心理ストレスと慢性心理ストレスにおける上部消化管運動の変化を調べることを目的とした。

## 7. 緩和ケアを行っている医師の、緩和ケア領域における漢方療法の実態把握並びに漢方療法に対する意識調査

近年、医療用漢方薬が「抗がん剤による副作用の改善」や「がん患者のQOLの維持向上」に有用であるとの症例報告、ならびに臨床における漢方薬応用の関心が高まっている一方、緩和ケアに携わっている医師の、医療用漢方薬の利用実態や、漢方薬使用についての意識調査を行った研究はない。今回、全国のがん拠点病院ならびに緩和ケア病棟を有する病院で緩和ケア担当医師を対象としアンケート調査を行った。

## B. 研究方法

### 1. 新規がん悪液質モデルラットの確立ならびに同モデルを用いての六君子湯の悪液質に対する効果の検討

低分化型ヒト胃がんクローン細胞株(MKN45clone85)ならびに、その腹膜播種性転移株の85As2細胞をヌードラットに皮下移植後、体重、摂食量、体組成(脂肪量、除脂肪量、体水分量)、脂肪・筋肉組織重量、血中パラメーターを測定した。さ

らに、悪液質(摂食量低下)発症後から六君子湯を経口投与し、改善効果を検討した。

### 2. 六君子湯のがん悪液質に対する臨床研究ならびに基礎研究

吉田肝がん細胞を接種したがん悪液質ラットモデルを用いて六君子湯の悪液質改善効果を検討した。六君子湯の迷走神経、交感神経系の神経活動を定量し、グレリンによる効果と比較検討した。さらに六君子湯の臨床効果を検討する目的で、後向き調査を施行した。手術不能で化学療法施行中の進行性膵がん症例の中で、1カ月以上の六君子湯投与例とそれ以外の例を対象に生命予後に及ぼす影響を検討した。

### 3. 六君子湯の食思増進に及ぼす効果の検討、ならびに抗がん剤およびがん悪液質による食思不振に対する効果についての臨床研究

若齢マウス(6週齢)および高齢マウス(75週齢)のグレリンおよびレプチン血中濃度、食餌摂取量を測定した。またこれらのマウスに対して、グレリン投与による食餌摂取量の変化を測定した。さらに、六君子湯投与によって食餌摂取量が増加するかどうかを調べた。また、レプチン受容体の下流に存在するphosphodiesterase (PDE)に着目し、六君子湯のどの成分が阻害活性を有するのか解析した。さらに胃がん手術後抗がん剤投与予定の患者、ならびに膵がんIV期の患者を対象に六君子湯の食思不振改善効果を検証するプロトコール作成を進めた。

### 4. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質に及ぼす効果の中核への関与の解析

がん悪液質モデルとして担がんラットを、慢性炎症モデルとしてアジュバント関節炎モデルラットを作製し、それぞれの脳内の視床下部摂食関連ペプチド遺伝子発現の変化を比較検討する。さらに、食思不振モデル動物(ラット腹腔内にコレシストキニンを投与)に六君子湯ならびに、大建



中湯を経口投与し、脳内の反応を神経活動の指標である*c-fos*遺伝子の発現を定量することにより効果を検討した。

## 5. がん悪液質モデルシステムを用いた悪液質発生機序の解明と治療法の開発

脂肪細胞へ分化すると発現が増加する遺伝子群のプロモーターに種々のレポーター遺伝子を結合させた。これを脂肪前駆細胞3T3-L1に安定導入し、脂肪細胞への分化の程度を簡便に定量できる細胞の作製を試みた。また、ラット褐色細胞腫細胞PC12由来で、cAMP応答領域を有する遺伝子プロモーターの活性を簡便に検出できる細胞(PCVG細胞)を用い、六君子湯に含まれる生理活性物質の活性スクリーニングを行った。さらにマウスの視床下部中のニューロペプチドY mRNAを簡便に定量できる方法を考案した。

## 6. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質、特に消化器症状に対する効果の基礎実験

コミュニケーションボックス実験系を用いて、1日1回1時間の心理ストレスをラットに負荷した。1回限りの負荷を与えた動物を急性心理ストレス群、5日間連続負荷を与えた動物を慢性心理ストレス群とし、胃十二指腸運動を測定した。慢性心理ストレス群において、ストレス負荷120分前に六君子湯(1g/kg in saline)を胃内投与し、六君子湯の効果を調べた。さらに、この反応に関係する視床下部ペプチドの検索をRT-PCR法により行った。

## 7. 緩和ケア領域における漢方療法の実態把握並びに漢方療法に対する意識調査

平成23年1月から3月にかけて、全国都道府県および地域の拠点病院388施設ならびにPCUを有する病院161施設の合計549施設を対象に、無記名の自記式質問紙郵送調査を行った。

調査項目および回答選択肢は、漢方専門医および計量心理学の専門家を含む作成委員会によって選定された。調査内容は、1) がん治療全般と漢方薬の使用状況、2) がん悪液質と漢方薬の利用、3) 抗がん剤の副作用と漢方薬の利用、4) 背景因子(年齢、性別、経験年数、診療科など)とした。本報告書では、各項目に関する回答を記述することに重点を置いて集計を行った。

### (倫理面への配慮)

本研究は漢方薬である六君子湯、大建中湯の、細胞レベルでの作用機序解明および動物モデルを用いた実験、ならびにがん患者を対象とした臨床研究より構成される。

基礎研究において、細胞、動物を用いる研究においては、各施設の実験動物倫理審査委員会ならびに遺伝子組み換え実験管理委員会の承認を得ている。

臨床試験においては、臨床研究計画について、研究支援組織の運営委員会と臨床試験審査会、および効果安全性評価委員会での承認後、参加各施設の倫理審査委員会の承認を受けることとなっている。また実施に関しては患者に対するインフォームドコンセントを適切に行う。基礎実験ならびに臨床試験のいずれも、安全対策への注意を払い行うものとする。

アンケート調査は対象者に説明文書を送付し、倫理的配慮については、調査主旨に関する説明書と調査票をあわせて送付し、1) 調査への回答は自由であること、2) 回答内容は個人が特定されない形で処理すること、3) 回答結果は研究事務局で厳重に管理することを明記した。

## C. 研究結果

### 1. 新規がん悪液質モデルラットの確立ならびに同モデルを用いての六君子湯の悪液質に対する効果の検討

MKN45clone85細胞移植ラットでは、有意な体重減少、摂食量低下、脂肪・除脂肪・筋肉量の減少が認められ、がん悪液質の特

徴的な症状を示した。血液解析では、急性期蛋白の上昇および血中アルブミン値の低下が認められた。また、悪液質誘導因子として知られている炎症性サイトカイン leukemia inhibitory factor (LIF) の血中での上昇が認められ、血中LIF上昇はがん細胞由来であることが明らかとなった。一方、85As2細胞を移植したラットでは、MKN45clone85細胞移植群と比較して、より顕著な症状および血中パラメーター変化を示した。これらのルシフェラーゼ導入細胞によるin vivoイメージングでは、85As2細胞がより速い増殖を示した。六君子湯は、85As2細胞移植による悪液質発症後のラットの摂食量を有意に改善した。

## 2. 六君子湯のがん悪液質に対する臨床研究ならびに基礎研究

六君子湯、グレリンは共に、迷走神経胃枝求心線維活動を抑制し、胃枝の遠心性神経活動を亢進させた。また、副腎等を支配する交感神経活動を低下させ、エネルギー消費抑制などの代謝作用を発現した。六君子湯の作用は胃内では発現されず、血中に吸収された成分（フラボノイド等）が、迷走神経末梢および中枢への直接作用として、その効果を発現した。六君子湯によるグレリン放出促進作用は、電気生理学的検討により、がん悪液質において活性化しているセロトニン（5-HT）の5-HT<sub>2c</sub>受容体拮抗作用、ならびに交感神経系 $\alpha$ メカニズムの減弱よりグレリン抑制の改善をもたらすという、脳腸相関における作用を示したと考えられた。

膵がんにおける臨床研究では、特に腹水例等において生命予後の有意な改善が認められ、古くより認められてきた六君子湯の利尿作用を支持する所見でもあった。

## 3. 六君子湯の食思増進に及ぼす効果の検討、ならびに抗がん剤およびがん悪液質による食思不振に対する効果についての臨床研究

若齢マウスでは空腹時にグレリンの空

腹時血中濃度が上昇するが、高齢マウスではその変化が認められなかった。また、若齢マウスではグレリンの投与により摂餌量が有意に増加したが、高齢マウスでは増加しなかった。一方、食欲抑制に働くホルモンであるレプチンの血中濃度は、高齢マウスでは若齢マウスに比べ著明に高値であり、絶食にしても低下しないことが明らかとなった。さらに、視床下部のレプチン受容体の下流に存在する phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) や PDE3の阻害剤を投与すると、高齢マウスの摂餌量が有意に増加した。六君子湯の各成分のPI3KおよびPDE3に対する阻害活性を検討したところ、flavonoidおよび coumarinに分類されるいくつかの成分がPDE3の阻害活性を有することが明らかとなった。そこで、六君子湯を高齢マウスに対して投与したところ、摂餌量が有意に増加した。胃がん術後抗がん剤処方患者、ならびに膵がんIV期患者を対象とした六君子湯の効果についての臨床研究プロトコルを作成し、現在データセンター内でチェック中である。

## 4. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質に及ぼす効果の中枢への関与の解析

①がん悪液質モデルラットおよびアジュバント関節炎モデルラットのどちらの視床下部においても摂食促進ペプチド (NPY, AgRP) 遺伝子発現の増加および摂食抑制ペプチド (POMC, CART, CRH) 遺伝子発現の減少が見られた。

②コレシストキニンをラット腹腔内に投与すると悪心・嘔気が惹起され、視床下部-下垂体-副腎軸が賦活化する。視床下部室傍核 CRH ニューロンの活性化を *c-fos*mRNA の発現変化により評価した。コレシストキニン投与により室傍核における *c-fos* mRNA が著増する。生理食塩水、六君子湯、大建中湯を経口投与後にコレシストキニンを投与したところ全ての投与群において同程度の *c-fos* mRNA の増加が観察された。この系において大建中湯、六君

子湯の効果は認められなかった。

## 5. がん悪液質モデルシステムを用いた悪液質発生機序の解明と治療法の開発

PPAR $\gamma$ 遺伝子またはLPL遺伝子のプロモーターから転写されるレポーター遺伝子を導入した3T3-L1細胞を作製・分離した。しかし、これらの細胞におけるレポーター遺伝子の発現は内因性の遺伝子発現を反映せず、脂肪細胞への分化を定量できる細胞としては有用でなかった。一方、cAMP応答プロモーター検出系を有するPC12細胞を用いた実験において、六君子湯の水抽出物がcAMP応答プロモーターからの遺伝子発現を促進すること、及びこの作用はサイトカインTNF $\alpha$ の存在下でも発揮されることが明らかになった。腫瘍を移植して体重減少を来したマウス及び正常体重マウスのそれぞれの視床下部中のニューロペプチドYのmRNAをリアルタイムPCRにより測定した結果、体重減少マウスにおけるニューロペプチドY mRNAの上昇を定量的に検出できた。

## 6. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質、特に消化器症状に対する効果の基礎実験

急性期の心理ストレスでは、胃十二指腸運動に変化は認めなかった。しかし、慢性心理ストレスモデルにおいて、胃の空腹期運動の抑制が起こった。しかし十二指腸運動は影響を受けなかった。慢性心理ストレスモデルで六君子湯を投与すると、ストレスで惹起される胃の空腹期運動の異常が改善された。

慢性心理ストレス負荷でおこる消化管運動異常に関係する視床下部ペプチドを検索したところ、vasopressin、oxytocin、urocortin3のmRNA発現が増加した。これらのペプチドのうち、上部消化管運動に関連するurocortin3に注目し、urocortin3抗体の脳室内投与で中和実験を行った。Urocortin3抗体の投与により慢性心理スト

レスで惹起される胃の空腹期運動の異常が改善された。

## 7. 緩和ケア領域における漢方療法の実態把握並びに漢方療法に対する意識調査

### 1) 回収状況および回答者背景

配布数549通のうち、有効回収数は311通（有効回収率56.7%）であった。そのうち、がん診療連携拠点病院の医師からの有効回収数は226通（58.2%）、拠点病院以外の病院（PCU）の医師からは79通（49.1%）であった。

### 2) がん治療全般と漢方薬の使用状況

全般的な質問項目として、拠点病院とPCUの医師が「がん患者のどんな症状で治療や対応に苦慮しているか」の調査を行ったところ、主として「しびれ・感覚鈍麻」「だるさ・倦怠感」「せん妄」に苦慮していることが示された。

次に、がん患者に対し「今後新たに漢方薬を処方したい」かどうかの調査を行ったところ、「しびれ・感覚鈍麻」「だるさ・倦怠感」「食欲不振・体重減少」に漢方薬を処方したいと考えていることがわかった。さらに、現時点で症状緩和に漢方薬を用いているかどうかの調査を行ったところ、64.3%の医師が漢方薬をすでに使用していると答えた。具体的には「しびれ・感覚鈍麻」「オピオイドが原因でない便秘」「食欲不振・体重減少」について高頻度で漢方薬を処方していることがわかった。

さらに漢方薬を処方するに至った動機の調査を行ったところ、半数以上が「薬物療法の選択肢が広がる」「他の治療法では効果がない」「他に適切な治療法がない」「副作用症状を改善させる」がその動機であることがわかった。

加えて、漢方薬を処方する際に重要なことは何かの設問に対し、「症状改善効果（副作用軽減作用）」「がん終末期に起こるQOL低下を改善する」「それ自身副作用が少ない」ことを漢方薬処方上の重要な点としてあげていることがわかった。



## D. 考察

### 1. 新規がん悪液質モデルラットの確立ならびに同モデルを用いての六君子湯の悪液質に対する効果の検討

ヒト胃がん細胞株MKN45clone85およびその腹膜播種性転移株85As2により作製したモデルラットは、悪液質に特徴的な体重減少、摂食量低下、除脂肪量の減少、血中炎症性マーカーの上昇および血中アルブミン値の低下を示し、これらの結果は臨床におけるがん悪液質研究の診断基準を反映しており、がん悪液質研究に適した実験モデルであると考えられた。85As2細胞は、生着後の増殖が速く、より早期に重度な悪液質を誘導した。六君子湯は、悪性度の高い85As2細胞接種によるがん悪液質モデルにおいて食思改善効果を示した。このことは六君子湯の臨床での応用を示唆するものであり、がん患者のQOL向上への貢献が期待できる。

### 2. 六君子湯のがん悪液質に対する臨床研究ならびに基礎研究

現在、動物実験において、グレリン抵抗性に及ぼす六君子湯の作用解析を進めている。がん悪液質においては、グレリンの相対的分泌不全に加え、グレリン作用の減弱が特徴的である。六君子湯はこのグレリン抵抗性を改善する可能性を見出し、その作用機序と六君子湯の構成成分との関係をほぼ明らかにした。六君子湯は内因性のグレリンを刺激すると同時に、グレリン抵抗性を改善しうる可能性を有し、その主たる作用機構はがん悪液質で亢進しているセロトニン(5-HT)-5-HT<sub>2c</sub>受容体拮抗作用であると考えられる。進行膵がん症例の後ろ向き調査研究から、六君子湯は食欲不振や体重増加という悪液質改善効果のみならず、生命予後の改善効果を有することも示唆され、臨床使用における意義は高いと考えられた。

### 3. 六君子湯の食思増進に及ぼす効果の検討、ならびに抗がん剤およびがん悪液質による食思不振に対する効果についての臨床研究

高齢マウスではレプチンが極めて高濃度であることからグレリン反応性低下を来し、その結果食欲不振に陥っている。そのためグレリンを投与しても、視床下部において高濃度レプチンがグレリンシグナルを抑制してしまうために食欲が回復しないこと、また六君子湯は視床下部のPDE3を阻害し、高齢マウスの食思を回復させることが明らかとなった。私たちはこれまでに、抗がん剤の一つであるシスプラチン(CDDP)による食欲不振モデルラットを用いて、六君子湯がセロトニン受容体に拮抗して、CDDPにより低下した食欲増進ホルモンであるグレリンの血中濃度を回復させ、食欲不振を改善することを明らかにしてきたが、今回の研究で、六君子湯はこれとは別の機序で食欲不振を改善させることが明らかとなった。

### 4. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質に及ぼす効果の中樞への関与の解析

がん悪液質モデル動物である担がんラットと慢性炎症モデル動物であるアジュバント関節炎モデルラットの両者で、摂食抑制・体重減少が観察され、視床下部摂食促進ペプチド遺伝子発現の増加と摂食抑制ペプチド遺伝子発現の減少が見られた。したがって、これらのモデル動物において食欲不振のメカニズムに共通の脳内神経回路が存在する可能性が考えられる。食欲不振であることから視床下部における摂食促進ペプチドの抑制と摂食抑制ペプチドの促進が予想されたが、結果は逆であった。今後、この点についてさらに検討する必要がある。

コレシストキニンの腹腔内投与による摂食抑制作用は嘔吐しない動物であるラットにおいては悪心・嘔気によるものであると考えられている。この反応は、ラットに視床下部-下垂体-副腎軸の賦活化とい

うストレス反応を引き起こすことも知られている。したがって、コレシストキニンの末梢投与によって惹起された悪心・嘔気は室傍核のCRHニューロンを活性化し、その結果、室傍核の*c-fos* mRNAが著明に増加したと考えられる。今回、六君子湯、大建中湯の経口投与ではこの反応を抑制しなかった。今後、投与量や投与のタイミングなどを検討する必要がある。

## 5. がん悪液質モデルシステムを用いた悪液質発生機序の解明と治療法の開発

脂肪細胞の分化に影響する因子の検出に役立つレポーター遺伝子発現細胞の作製を試みたが、導入遺伝子の発現が内因性の遺伝子発現と必ずしも一致しなかった。今後、作製した細胞株における導入遺伝子の発現をさらに解析するとともに、脂肪染色やLPL酵素活性などの古典的な分化マーカーを指標にした測定系を用いて分化誘導因子などの解析を行う必要がある。六君子湯の水抽出物には神経内分泌細胞におけるcAMP応答遺伝子プロモーターからの転写を促進する作用があることが示唆された。また、この抽出物はTNF $\alpha$ による転写活性抑制に拮抗した。本研究で考案したリアルタイムPCR法によりマウスのNPYのmRNAを定量した結果は、体重減少を来した動物でNPYが上昇するという現象と一致しており、本測定系が視床下部におけるNPY発現量の定量に役立つ可能性が示唆された。

## 6. 六君子湯、大建中湯のがん悪液質、特に消化器症状に対する効果の基礎実験

本研究によって、六君子湯が上部消化管運動を改善するのに、脳の視床下部ペプチドが密接に関連することがわかった。無麻酔ラットを用いたリアルタイム消化管運動の測定系と薬物の脳室内投与、さらには視床下部の種々のペプチドのmRNAの測定を組み合わせることで、六君子湯の効果

が脳と末梢のどの神経やホルモンを介して起こるのかを明らかにすることができ

## 7. 緩和ケア領域における漢方療法の実態把握並びに漢方療法に対する意識調査

拠点病院ならびにPCUを有する病院の緩和ケア担当医師にアンケート調査を行った。両者とも治療に苦慮しているものは「しびれ・感覚鈍麻」「だるさ・倦怠感」「せん妄」であり、今後漢方薬を処方したい症状は、上述の診療に苦慮している症状であることがわかった。また64.3%というかなり高率で何らかの漢方薬をがん患者の症状緩和のために使用しているということがわかった。

さらに漢方薬を処方するに至った動機は半数以上が「薬物療法の選択肢が広がる」「他の治療法では効果がない」「他に適当な治療法がない」「副作用症状を改善させる」というように、西洋医薬の補完の形で用いている傾向が認められた。さらに、漢方薬を処方する際に重要なことは、「副作用を軽減させること」「がん終末期に起こるQOL低下を改善すること」「それ自身副作用が少ないこと」と答えた医師が多く、ここでも漢方薬に対し西洋医薬の補完的考え方をとる医師が多くみられることがわかった。

## E. 結論

ヒト胃がん細胞株MKN45clone85およびその腹膜播種性転移株85As2細胞により、新たながん悪液質動物モデルを作製した。両モデルは、臨床での悪液質の診断基準を満たしており、がん悪液質の病態生理研究および治療薬の評価に応用可能であると考えられた。六君子湯は、より悪性度の高い85As2細胞による悪液質モデルに対して、食思改善効果を示したことから、臨床での治療効果およびがん患者のQOL向上への貢献が期待される。

六君子湯は、がん悪液質で低下しているグレリン分泌を刺激し、さらにグレリン抵抗性を改善しうる薬剤である。その作用メカニズムは、抗がん剤やがん悪液質で亢進すると考えられているセロトニン (5-HT) シグナル系の中核および末梢における拮抗作用であると考えられた。進行膵がん症例の後ろ向き調査研究から、六君子湯は生命予後への改善効果を有することが示唆された。これらの結果は、今後六君子湯の抗がん剤による副作用軽減やがん悪液質の改善、生命予後への影響を検討するための前向き臨床調査研究に重要な知見を与えるものである。

高齢者はグレリン反応性の低下により食欲不振に陥ることがわかった。また六君子湯は、抗がん剤による食欲不振に対する改善作用（これにグレリンの増加およびセロトニン拮抗作用により惹起される）とは異なった機序、すなわちPDE阻害作用によりこれを改善させることが一連の実験で明らかとなった。さらに、六君子湯に含まれるflavonoidおよびcoumarin成分がPDE阻害作用を有することも見いだした。この作用により、六君子湯が高齢者の食思改善を促すことが考えられた。

がん悪液質モデル動物である担がんラットおよび慢性炎症モデル動物であるアジュバント関節炎モデルラットにおいて視床下部摂食関連ペプチド遺伝子発現の増減は類似の反応を示した。また、悪心・嘔吐のモデル動物における視床下部室傍核CRHニューロンのストレス反応は六君子湯、大建中湯の経口投与による抑制は見られなかった。今後条件設定を変えるなどとして、さらなる検討を要すると考えられた。

がん悪液質改善薬のスクリーニングとして、脂肪前駆細胞から脂肪細胞への分化を簡便に検出できる培養細胞系の確立を試みたが、期待した結果は得られなかった。一方で神経内分泌系の培養細胞系では、六君子湯の水抽出物がcAMP応答プロモーターからの遺伝子発現を促進すること、及び

この作用はTNF $\alpha$ の存在下でも発揮されることが明らかになった。マウスの食欲調節脳内ペプチドmRNAの簡便な測定系を確立した。

六君子湯が慢性心理ストレス負荷ラットで起こる胃の空腹期運動の異常を改善することが明らかになった。このメカニズムの一つとして、視床下部のurocortin3ニューロンの関与が示唆された。

拠点病院ならびにPCUを有する病院の緩和ケア医師にアンケート調査を行った。両者とも治療に苦慮しているもの「しびれ・感覚鈍麻」「だるさ・倦怠感」「せん妄」であった。今後漢方薬を処方したい症状は、上記の「診療に苦慮している症状」であることがわかり、治療に苦慮している症状緩和に漢方薬が有効であると考えている医師が多いことがわかった。緩和ケア医師の中では、すでに6割を超える医師が症状緩和のために漢方薬を使用しているという結果が得られ、漢方薬の認知は相当進んでいることが見て取れた。また漢方薬を処方するに至った動機は、その半数以上が「薬物療法の選択肢が広がる」「他の(西洋)治療法では効果がない」「他に治療法がない」「副作用症状を改善させることができる」というように、西洋医薬の限界を補完する形で用いられている傾向が認められた。このことは西洋薬と漢方薬の両立が可能であることを示唆する。また、漢方薬処方にあたり重要であると考えていることは、「症状緩和効果(副作用軽減作用)」「がん終末期に起こるQOL低下を改善すること」「それ自身副作用が少ないこと」と答えた医師が多く、漢方薬の症状緩和効果のエビデンスを確立することは、がん患者のQOL向上のためにも大変重要な課題であることが一連のアンケート調査で浮き彫りになった。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Minami K, Sudo Y, Shiraishi S, Seo M, Uezono Y. Analysis of the effects of anesthetics and ethanol on  $\mu$ -opioid receptor. *J Pharmacol Sci*, 112 (4): 424-431 (2010).
2. Miyano K, Morioka N, Sugimoto T, Shiraishi S, Uezono Y, Nakata Y. Activation of the neurokinin-1 receptor in rat spinal astrocytes induces  $Ca^{2+}$  release from  $IP_3$ -sensitive  $Ca^{2+}$  stores and extracellular  $Ca^{2+}$  influx through TRPC3. *Neurochem Int*, 57 (8): 923-934 (2010).
3. Sudo Y, Matsuo K, Tetsuo T, Tsutsumi S, Okura M, Nakai J, Uezono Y. Derived (mutated)-types of TRPV6 channels elicit greater  $Ca^{2+}$  influx into the cells than ancestral-types of TRPV6: Evidence from *Xenopus* oocytes and mammalian cell expression system. *J Pharmacol Sci*, 114 (3): 281-291 (2010).
4. 鈴木雅美, 上園保仁. 鎮痛薬による臓器障害. *ペインクリニック*, 31 (9): 1177-1183 (2010).
5. 今井哲司, 成田年, 富安志郎, 的場元弘, 木下浩之, 上園保仁, 葛巻直子, 鈴木勉. オピオイドの薬理学. *Mebio*, 27 (8): 70-78 (2010).
6. 上園保仁. がん疼痛基礎医学研究—経験を科学に—. *がん患者と対症療法*, 21 (1): 78-79 (2010).
7. 上園保仁. がん対策推進基本計画に基づく緩和ケア推進・研究の今後. *がん患者と対症療法*, 21 (2): 164-169 (2010).
8. Ando Y, Hojo M, Kanaide M, Takada M, Sudo Y, Shiraishi S, Sumikawa K, Uezono Y.  $S(+)$ -ketamine suppresses desensitization of  $\gamma$ -aminobutyric acid type B receptor-mediated signaling by inhibition of the interaction of  $\gamma$ -aminobutyric acid type B receptors with G protein-coupled receptor kinase 4 or 5. *Anesthesiology*, 114 (2): 401-411 (2011).
9. Minami K, Yokoyama T, Ogata J, Uezono Y. The tramadol metabolite *O*-Desmethyl tramadol inhibits substance P receptor functions expressed in *Xenopus* Oocytes. *J Pharmacol Sci*, 115 (3): 421-424 (2011)
10. Imai S, Sudo Y, Nakamura A, Ozeki A, Asato M, Hojo M, Devi LA, Kuzumaki N, Suzuki T, Uezono Y, Narita M. Possible involvement of  $\beta$ -endorphin in a loss of the coordinated balance of  $\mu$ -opioid receptors trafficking processes by fentanyl. *Synapse*, epub ahead of print (2011).
11. Narita M, Imai S, Nakamura A, Ozeki A, Asato M, Sudo Y, Hojo M, Uezono Y, Devi LA, Kuzumaki N, Suzuki T. Possible involvement of prolonging spinal  $\mu$ -opioid receptor internalization in the development of anti-hyperalgesic tolerance to  $\mu$ -opioids under a neuropathic pain-like state. *Addict Biol*, in press (2011).
12. Yokoyama T, Minami K, Sudo Y, Horishita T, Ogata J, Seo M, Uezono Y. Effects of sevoflurane on voltage-gated sodium channel Nav1.8, Nav1.7 and Nav1.4 expressed in *Xenopus* oocytes. *J Anesthesia*, in press (2011).
13. 上園保仁. がん患者の症状緩和のために—がん悪液質の予防、症状改善をめざす基礎医学研究—. *がん患者と対症療法*, 22 (1): 58-63 (2011).
14. Asakawa A, Fujimiya M, Nijjima A, Fujino K, Kodama N, Sato Y, Kato I, Nanba H, Laviano A, Meguid MM, Inui A. Parathyroid hormone-related protein has an anorexigenic activity via activation of hypothalamic urocortins 2 and 3. *Psychoneuroendocrinology*, 35 (8): 1178-1186 (2010).
15. Koyama KI, Yasuhara D, Nakahara T, Harada T, Uehara M, Ushikai M, Asakawa A, Inui A. Changes in acyl ghrelin, des-acyl ghrelin, and ratio of acyl ghrelin to total ghrelin with short-term refeeding in female inpatients with restricting-type anorexia nervosa. *Horm Metab Res*, 42 (8): 595-598 (2010).
16. Fetissov SO, Laviano A, Kalra S, Inui A. Update on ghrelin. *Int J Pept*, pii: 963501. Epub Jun 27 (2010).
17. Cheng KC, Li YX, Asakawa A, Inui A. The role of ghrelin in energy homeostasis



- and its potential clinical relevance (Review). *Int J Mol Med*, 26 (6): 771-778 (2010).
18. Perboni S, Inui A. Appetite and gastrointestinal motility: role of ghrelin-family peptides. *Clin Nutr*, 29 (2): 227-234 (2010).
  19. 小木曾和磨, 浅川明弘, 乾明夫. NPY受容体. 摂食調節ペプチドと摂食障害. *医学のあゆみ*, 233 (9): 730-735 (2010).
  20. 小木曾和磨, 鮫島真理恵, 網谷東方, 濱田聡史, 浅川明弘, 乾明夫. 摂食障害, 特に神経性食欲不振症の基礎と臨床について. *自律神経*, 47 (2): 66-79 (2010).
  21. Takeda H, Muto S, Hattori T, Sadakane C, Tsuchiya K, Katsurada T, Ohkawara T, Oridate N, Asaka M. Rikkunshito ameliorates the aging-associated decrease in ghrelin receptor reactivity via phosphodiesterase III inhibition. *Endocrinology*, 151 (1): 244-252 (2010).
  22. Hayakawa S, Shiratori S, Yamato H, Kameyama T, Kitatsuji C, Kashigi F, Goto S, Kameoka S, Fujikura D, Yamada T, Mizutani T, Kazumata M, Sato M, Tanaka J, Asaka M, Ohba Y, Miyazaki T, Imamura M, Takaoka A. ZAPS is a potent stimulator of signaling mediated by the RNA helicase RIG-I during antiviral responses. *Nat Immunol*, Epub ahead of print (2010).
  23. Kato M, Kamada G, Yamamoto K, Nishida U, Imai A, Yoshida T, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Asaka M. Lafutidine prevents low-dose aspirin and loxoprofen induced gastric injury: a randomized, double-blinded, placebo controlled study. *J Gastroenterol Hepatol*, 25 (10): 1631-1635 (2010).
  24. Mizutani T, Kondo T, Darmanin S, Tsuda M, Tanaka S, Tobiume M, Asaka M, Ohba Y. A novel FRET-based biosensor for the measurement of BCR-ABL activity and its response to drugs in living cells. *Clin Drug Investig*, 16 (15): 3964-3975 (2010).
  25. Yuuki S, Komatsu Y, Fuse N, Kato T, Miyagishima T, Kudo M, Watanabe M, Tateyama M, Kunieda Y, Wakahama O, Sakata Y, Asaka M. Modified-irinotecan/fluorouracil/levoleucovorin therapy as ambulatory treatment for metastatic colorectal cancer: results of phase I and II studies. *Clin Drug Investig*, 30 (4): 243-249 (2010).
  26. 武田宏司, 武藤修一, 大西俊介, 浅香正博. 機能性ディスペプシアおよび食欲不振に対する漢方治療. *日本消化器病学会雑誌*, 107 (10): 1586-1591 (2010).
  27. 木下優子. 緩和ケアにおける漢方治療. 産婦人科漢方研究のあゆみNo27別刷. 産婦人科漢方研究会編, 診断と治療社, 東京 p1-4 (2010).
  28. Suzuki H, Hashimoto H, Kawasaki M, Watanabe M, Otsubo H, Ishikura T, Fujihara H, Ohnishi H, Onuma E, Yamada-Okabe H, Takuwa Y, Ogata E, Nakamura T, Ueta Y. Similar changes of hypothalamic feeding- regulating peptides mRNAs and plasma leptin levels in PTHrP-, LIF-secreting tumors-induced cachectic rats and adjuvant arthritic rats. *Int J Cancer*, 128 (9): 2215-2223 (2011).
  29. Yokoyama T, Ohbuchi T, Saito T, Fujihara H, Minami K, Nagatomo T, Uezono Y, Ueta Y. Allyl isothiocyanates and cinnamaldehyde potentiate miniature excitatory postsynaptic inputs in the supraoptic nucleus in rats. *Eur J Pharmacol*, 655 (1-3): 31-37 (2011).
  30. Yu D, Nagamura Y, Shimazu S, Naito J, Kaji H, Wada S, Honda M, Xu L, Tsukada T. Caspase 8 and menin expressions are not correlated in human parathyroid tumors. *Endocr J*, 57 (9): 825-832 (2010).
  31. Fujimiya M, Asakawa A, Ataka K, Chen CY, Kato I, Inui A. Ghrelin, des-acyl ghrelin, and obestatin: regulatory roles on the gastrointestinal motility. *Int J Pept*, in press(2010).
  32. Chen CY, Fujimiya M, Laviano A, Chang FY, Lin HC, Lee SD. Modulation of ingestive behavior and gastrointestinal motility by ghrelin in diabetic animals and humans. *J Chin Med Assoc*, 73 (5): 225-229 (2010).
  33. Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tanaka R, Kato I, Fujimiya M, Inui

- A. Centrally administered neuromedin s inhibits feeding behavior and gastroduodenal motility in mice. *Horm Metab Res*, 42 (8): 535-538 (2010).
34. Brevet M, Kojima H, Asakawa A, Atsuchi K, Ushikai M, Ataka K, Inui A, Kimura H, Sevestre H, Fujimiya M. Chronic foot-shock stress potentiates the influx of bone marrow-derived microglia into hippocampus. *J Neurosci Res*, 88 (9): 1890-1897 (2010).
2. 学会発表
1. Hojo M, Sudo Y, Ando Y, Takada Y, Uezono Y, Sumikawa K. Cellular signaling and internalization profiles of heterodimerized cannabinoid CB1 and opioid M receptors: Implication of cannabinoid and opioid interaction at the receptor levels. International Anesthesia Research Society 2010 Annual Meeting, Honolulu, USA (2010年3月).
  2. Ando Y, Murata H, Kurata S, Hojo M, Sumikawa K, Uezono Y. Internalization and recycling profiles of  $\mu$ - and dimerized  $\mu$ - $\delta$  opioid receptors induced by remifentanyl: implication of acute tolerance of remifentanyl. International Anesthesia Research Society 2010 Annual Meeting, Honolulu, USA (2010年3月).
  3. Takada M, Hojo M, Ando Y, Murata H, Uezono Y, Sumikawa K. Plasma oxycodone and oxymorphone levels during hemodiafiltration in a patient treated with oxycodone. International Anesthesia Research Society 2010 Annual Meeting, Honolulu, USA (2010年3月).
  4. 鈴木雅美, 寺脇潔, 白石成二, 佐々木博己, 的場元弘, 上園保仁. がん性悪液質の病因、臨床的意義とその治療戦略. 第83回日本薬理学会年会, 大阪 (2010年3月).
  5. 鈴木勉, 今井哲司, 鈴木雅美, 的場元弘, 上園保仁, 葛巻直子, 成田年. マウスモデルにおけるがん疼痛の発症機構を基軸としたがん疼痛の薬物治療アルゴリズム: オピオイドの有用性. 第83回日本薬理学会年会, 大阪 (2010年3月).
  6. 須藤結香, 北條美能留, 安藤優子, 白石成二, 寺脇潔, 鈴木雅美, 上園保仁.  $\mu$ -CB<sub>1</sub>ヘテロニ量体と、それぞれのホモ受容体とのインターナリゼーション様式の違い. 第83回日本薬理学会年会, 大阪 (2010年3月).
  7. 鈴木雅美, 葛巻直子, 上園保仁, 佐々木博己, 鈴木勉, 成田年. 悪性新生物 (がん) に対する内因性オピオイドの関与. 第32回日本疼痛学会, 京都 (2010年7月).
  8. 白石成二, 南浩一郎, 上園保仁. アセトアミノフェンとプロポフォール鎮痛効果の相互作用. 日本ペインクリニック学会第44回大会, 京都 (2010年7月).
  9. Suzuki M, Matoba M, Sasaki H, Terawaki K, Shiraishi S, Uezono Y. Development of a rat model for cancerous peritonitis pain. 13th World Congress on Pain, Montreal, Canada (2010年8月).
  10. 上園保仁. 患者さんのQOL向上を目指して: 基礎研究を臨床に生かすための試み. 第4回日本緩和医療薬学会年会, 鹿児島 (2010年9月).
  11. 須藤結香, 白石成二, 寺脇潔, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 上園保仁.  $\mu$ -CB<sub>1</sub>ヘテロニ量体化受容体はそれぞれの受容体と異なるインターナリゼーション様式を呈する. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪 (2010年9月).
  12. 宮野加奈子, 仲田義啓, 白石成二, 上園保仁. Paclitaxelはconventional PKC活性化によるTRPチャネルの開口を介して脊髄後根神経節細胞からsubstance Pを遊離させる. 第69回日本癌学会学術総会, 大阪 (2010年9月).
  13. Suzuki M, Matoba M, Sasaki H, Uezono Y. The effect of systemic lidocaine on the abdominal pain due to peritonitis of cancer in rats. 第4回次世代を担う若手医療薬科学シンポジウム, 東京 (2010年11月).

14. 乾明夫, 浅川明弘. 摂食コントロール—食欲調節ペプチドを中心に. 第28回日本医学会総会, 新潟市 (2010年4月).
15. 乾明夫. グレリンを介する六君子湯の食欲・消化管運動促進作用. 第47回日本小児外科学会学術集会, 名古屋市 (2010年6月).
16. 乾明夫, 浅川明弘. ペプチドはどこまでわれわれの行動を規定しているか: 脳・消化管ペプチドと摂食行動を中心に. 第51回日本心身医学会総会ならびに学術講演会, 仙台市 (2010年6月).
17. 浅川明弘, 乾明夫. 新規Brain-Gutホルモンの摂食調節基盤 PP. 第31回日本肥満学会, 前橋市 (2010年10月).
18. 浅川明弘, 小山憲一郎, 安原, 大輔, 中原敏博, 原田俊郎, 上原美穂, 牛飼美晴, 網谷真理恵, 濱田聡史, 網谷東方, 小木曾和磨, 蔡明倫, 春田いづみ, 雑敷孝博, 乾明夫. 神経性食欲不振症 (制限型) における入院後の血中グレリンの変化. 第24回日本臨床内科医学会, 金沢市 (2010年10月).
19. Asakawa A, Amitani H, Sameshima M, Hayashi M, Fujitsuka N, Inui A. Acyl ghrelin improves selective serotonin reuptake inhibitor-induced gastrointestinal motility. 1st international congress of translational research in human nutrition, Clermont-Ferrand, France (2010年3月).
20. Asakawa A, Amitani H, Sameshima M, Hayashi M, Fujitsuka N, Inui A. The role of the 5-HT<sub>2c</sub> receptor in tumor-induced anorexia and gastrointestinal motility. 1st international congress of translational research in human nutrition, Clermont-Ferrand, France (2010年3月).
21. Asakawa A, Niiijima A, Fujitsuka N, Hattori T, Sameshima M, Amitani H, Inui A. Gastric ghrelin signaling and autonomic nervous system activity in rats. Digestive Disease Week. New Orleans, USA (2010年5月).
22. Inui A. Gut hormonal basis of motility regulation. 20th Australian & New Zealand Obesity Society Annual Scientific Meeting, Sydney, Australia (2010年10月).
23. Inui A, Asakawa A, Fujimiya M, Niiijima A. Ghrelin - a gut hormonal basis of motility regulation and FD. The 1st Asian pacific topic conference, Tokyo, Japan (2010年11月).
24. Asakawa A, Ataka K, Fujimiya M, Inui A. Ghrelin family of peptides and gut motility. The 1st Asian pacific topic conference, Tokyo, Japan (2010年11月).
25. 小松嘉人, 結城敏志, 久須美貴哉, 細川正夫, 高木智史, 畑中一映, 成瀬宏仁, 中積宏之, 竹内啓, 加藤寛士, 横山仁, 細川歩, 目黒高志, 堀田彰一, 浅香正博. 切除不能大腸癌に対するBevacizumab使用に関する調査(HGCSG0801) 年齢別の解析. 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
26. 中村路夫, 結城敏志, 小林良充, 久須美貴哉, 細川正夫, 渡辺豊, 畑中一映, 上畠寧子, 武藤修一, 宮城島拓人, 西研, 細川歩, 加藤貴司, 浅香正博, 小松嘉人. 切除不能大腸癌に対するBevacizumab使用に関する調査(HGCSG0801) 全症例のアップデート. 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
27. 曾我部進, 結城敏志, 久須美貴哉, 細川正夫, 渡辺豊, 畑中一映, 中村路夫, 工藤峰生, 山内純, 宮城島拓人, 月岡雄治, 上林実, 福島拓, 浅香正博, 小松嘉人. 切除不能大腸癌に対するBevacizumab使用に関する調査(HGCSG0801) 継続使用例の解析. 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
28. 藤川幸司, 結城敏志, 小林良充, 辻靖, 畑中一映, 棟方正樹, 高橋康雄, 月岡雄治, 久能健一, 高野眞寿, 上林実, 太田智之, 浅香正博, 小松嘉人. セツキシマブ使用例のレトロスペクティブ調査 (HGCSG0901) Cetuximab単剤使用例の解析. 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
29. 川本泰之, 土原一哉, 吉野孝之, 小笠原直美, 小嶋基弘, 落合淳志, 坂東英明,



- 原浩樹, 布施望, 田原信, 土井俊彦, 大津敦, 浅香正博, 江角浩安. 大腸癌術後補助FOLFOX療法施行症例における化学療法前後のKRAS遺伝子変異一致率の検討. 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
30. 石黒敦, 結城敏志, 曾我部進, 古川孝広, 畑中一映, 宮城島拓人, 武藤修一, 渡邊豊, 腰山達美, 加藤寛士, 奥田博介, 池田慎一郎, 棟方正樹, 浅香正博, 小松嘉人. セツキシマブ使用例のレトロスペクティブ調査(HGCSG0901) CPT-11+Cetuximab例の解析. 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
31. 畑中一映, 結城敏志, 中積宏之, 辻靖, 成瀬宏仁, 棟方正樹, 小川浩平, 新谷直昭, 佐藤康史, 加藤貴司, 中村路夫, 伊東重豪, 竹内啓, 浅香正博, 小松嘉人. 切除不能結腸直腸癌に対するセツキシマブ使用例のレトロスペクティブ調査(HGCSG0901). 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
32. 中積宏之, 結城敏志, 曾我部進, 園田範和, 武藤修一, 高野眞寿, 工藤峰生, 加藤寛士, 小田寿, 宮城島拓人, 上林実, 目黒高志, 浅香正博, 小松嘉人. mFOLFOX6療法時の悪心・嘔吐に対する塩酸インジセトロン錠の至適投与方法(HGCSG 0703). 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市(2010年10月).
33. 結城敏志, 小松嘉人, 福島拓, 辻靖, 畑中一映, 棟方正樹, 細川歩, 高橋康雄, 久須美貴哉, 斎藤聡, 舘山美樹, 横山仁, 浅香正博. 分子標的治療におけるバイオマーカーの役割セツキシマブ使用症例のレトロスペクティブ調査(HGCSG0901) KRAS status別の解析. 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
34. 桂田武彦, 石忠明, 平山剛, 小林和夏, 浅香正博, 武田宏司. 消化態流動食(新ペプチーノ)における官能評価に関する調査. 第14回日本病態栄養学会年次集会, 横浜市 (2011年1月).
35. 佐藤康史, 結城敏志, 中積宏之, 古川孝広, 成瀬宏仁, 棟方正樹, 梶浦新也, 高橋康雄, 久須美貴哉, 斎藤聡, 舘山美樹, 中村路夫, 伊東重豪, 加藤淳二, 浅香正博, 小松嘉人. 切除不能進行結腸直腸癌に対するセツキシマブ使用症例のレトロスペクティブ調査(HGCSG0901) KRAS status別の解析. 第96回日本消化器病学会, 新潟市 (2010年4月).
36. 宮城島拓人, 結城志, 小林良充, 久須美貴哉, 畑中一映, 渡邊豊, 加藤貴司, 小川浩平, 中村路夫, 武藤修一, 内田多久實, 山内純, 腰山達美, 加藤寛士, 浅香正博, 小松嘉人. 切除不能結腸直腸癌に対するBevacizumabの安全性および有用性を検討するレトロスペクティブ調査 レジメン別解析のアップデート報告(HGCSG0801). 第96回日本消化器病学会, 新潟市 (2010年4月).
37. 武藤修一, 武田宏司, 浅香正博. 栄養素の違いと血漿グレリン濃度の変動について. 第96回日本消化器病学会, 新潟市 (2010年4月).
38. 小野尚子, 加藤元嗣, 浅香正博. H.pyloriと胃癌の基礎と臨床 H.pylori陰性胃癌の臨床病理学的検討. 第96回日本消化器病学会, 新潟市 (2010年4月).
39. 木下優子. シンポジウム2 緩和医療を多角的に考える緩和ケアにおける漢方治療の現状と今後. 第4回日本緩和医療薬学会年会, 鹿児島市 (2010年9月).
40. 木下優子, 上田ゆき子, 矢久保修嗣. 漢方医学からみた慢性疼痛. 第40回慢性疼痛学会, 東京都 (2011年2月).
41. 上田陽一. 食思不振-悪液質動物モデルにおける視床下部神経ペプチドの反応. 第87回日本生理学会大会シンポジウム, 盛岡 (2010年5月).
42. 藤原広明, 川崎展, 石倉透, 上田陽一. 急性および慢性炎症時のラット下垂体後葉におけるgalanin-like peptide遺伝子の発現誘導: 炎症性サイトカインの関与. 第75回日本インターフェロン・サイ



トカイン学会学術集会, 北九州 (2010年6月).

43. 鈴木仁士, 石倉透, 藤原広明, 上田陽一.  
関節炎モデルラットおよび担癌ラット  
における視床下部摂食関連ペプチド遺  
伝子発現についての検討. 第75回日本  
インターフェロン・サイトカイン学会  
学術集会, 北九州 (2010年6月).
44. 藤宮峯子, 他. 消化管運動と脳腸相関.  
第16回日本行動医学会, 指宿 (2010年2  
月).
45. Fujimiya M, Tanaka R, Ataka K, Atsuchi  
K, Asakawa A, Inui A. New method of  
manometric measurement of  
gastroduodenal motility in conscious mice.  
Digestive Disease Week(DDW) 2010,  
New Orleans (2010年5月).
46. 藤宮峯子. 視床下部ペプチドと脳腸相  
関. 第14回GI Cell Biology研究会, 千葉  
(2010年6月).
47. 藤宮峯子. 上部消化管運動と脳腸相関.  
第42回胃病態機能研究会, 札幌 (2010  
年8月).

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

##### 1. 特許取得

1. 発明の名称: 悪液質改善剤 (10P016)  
発明者: 乾明夫、浅川明弘、藤塚直樹  
出願番号: 特願2010-274339

##### 2. 実用新案登録

##### 3. その他

厚生労働科学研究費補助金（第3次対がん総合研究事業）  
分担研究報告書

がん治療の副作用軽減ならびにがん患者のQOL向上のための  
漢方薬の臨床応用とその作用機構の解明

研究代表者 上園 保仁 独立行政法人国立がん研究センター研究所  
がん患者病態生理研究分野 分野長

研究要旨 がん悪液質の症状改善に及ぼす漢方薬の効果を解析するため、がん悪液質の定義を満たすモデル動物の作製を試みた。ヒト胃がん細胞株MKN45clone85およびその腹膜播種性転移株85As2細胞を腹膜接種することにより、ヒト悪液質の診断基準に対応する新たながん悪液質動物モデルの作製に成功した。同モデルを用いた実験において六君子湯は有意な摂食改善を示した。

「緩和ケア領域における漢方療法の実態把握」ならびに「漢方療法に対する医師の意識調査」を行うために、全国のがん診療連携拠点病院ならびに緩和ケア施設を有する病院の緩和ケア担当医師を対象にアンケート調査を行った。その結果、緩和ケア領域で治療に苦慮している症状の症状緩和に漢方薬を用いたいと考えている医師が7割にのぼることがわかった。また緩和ケア医師の6割がすでに症状緩和のために何らかの漢方薬を使用しているという結果が得られた。さらに、漢方薬処方にあたり重要であるのは、同薬が「症状緩和効果（副作用軽減作用）を有すること」「がん終末期に起こるQOL低下を改善すること」「それ自身副作用が少ないこと」を示せることと答えた医師が多く、漢方薬の症状緩和効果におけるエビデンスの確立ががん患者のQOL向上のために重要な課題であることが浮き彫りとなった。

#### A. 研究目的

平成19年よりがん対策基本法が施行、引き続きがん対策基本計画が策定され、がん患者の生活の質（Quality of Life, QOL）の維持向上のための緩和医療ならびにその進展のための研究が行われている。その中で対応が遅れているのが、抗がん剤による悪心嘔吐等の副作

用対策、ならびに終末期がん患者に多く見られる「がん悪液質」の症状改善対策である。これらは、がん患者の生命予後やQOL向上のために重要であるにも関わらず、治療法や研究法が十分に確立されていない。

近年、漢方薬である六君子湯が抗がん剤による食欲不振改善効果を有すること、また食思改善ペプチドであるグ

レリンの分泌を促進することが報告され、六君子湯のがん領域における消化器症状改善効果が注目されている。また抗がん剤の悪心嘔吐、便秘に大建中湯が有効であることがエビデンスを持って示されてきた。

本年度は、がん患者の抗がん剤による副作用の改善、ならびにがん悪液質の症状改善に、六君子湯・大建中湯が有効であるかどうかを、細胞ならびに動物モデルを用いて作用メカニズムを明らかにするため、がん悪液質の定義を満たすモデル動物を作製し、六君子湯の食思改善効果についての解析を行うこととした。

さらに「緩和ケア領域における漢方療法の実態把握、ならびに漢方療法に対する意識調査」を行うために全国のがん診療連携拠点病院（以下、拠点病院と略す）ならびに緩和ケア施設を有する病院（以下、Palliative Care Unit: PCUと略す）の緩和ケア担当医師を対象にアンケート調査を行った。

## B. 研究方法

### 1. 新規がん悪液質モデルラットの確立ならびに同モデルを用いての六君子湯の悪液質に対する効果の検討

低分化型ヒト胃癌細胞株（MKN45）由来の強い体重減少誘導能を有するクローン細胞株（MKN45clone85）、または、その腹膜播種性転移株として樹立された85As2細胞をヌードラットに皮下移植後、体重、摂食量、体組成（脂肪量、除脂肪量、体水分量）、脂肪・筋肉組織重量、血中パラメーターを測定した。悪液質発症後、すなわちラッ

トの摂食量が低下した時点より六君子湯を経口投与し、食思改善効果を検討した。

### 2. 緩和ケア領域における漢方療法の実態把握ならびに漢方療法に対する意識調査

平成23年1月から3月にかけて、全国都道府県および地域の拠点病院388施設とPCU 161施設の合計549施設を対象に、無記名の自記式質問紙郵送調査を行った。調査項目および回答選択肢は、漢方専門医および計量心理学の専門家を含む作成委員会によって選定された。調査内容は、1) がん治療全般と漢方薬の使用状況、2) がん悪液質と漢方薬の利用、3) 抗がん剤の副作用と漢方薬の利用、4) 背景因子（年齢、性別、経験年数、診療科など）とした。解析方法は各項目について記述統計を行った。

（倫理面への配慮）

六君子湯・大建中湯の、細胞レベルでの作用機序解明および動物モデルを用いた実験においては、当施設の実験動物倫理審査委員会ならびに遺伝子組み換え実験管理委員会の承認を得ている。

アンケート調査は、対象者に説明文書をアンケート票にあわせて送付した。倫理的配慮については、調査主旨に関する説明書の中に、1)調査への回答は自由であること、2)回答内容は個人が特定されない形で処理すること、3)回答結果は当研究事務局で厳重に管理することを明記した。

## C. 研究結果

### 1. 新規がん悪液質モデルラットの確立ならびに同モデルを用いた六君子湯の悪液質に対する効果の検討

MKN45clone85細胞移植ラットでは、有意な体重減少、摂食量低下、脂肪・除脂肪・筋肉量の減少が認められ、悪液質の特徴的な症状を示した。血液サンプル解析では、急性期蛋白の上昇および血中アルブミン値の低下が認められた。また、悪液質誘導因子として知られている炎症性サイトカイン leukemia inhibitory factor (LIF) の上昇が認められ、血中LIF上昇はがん細胞由来であることが明らかとなった。一方、85As2細胞移植ラットでは、MKN45clone85細胞移植群と比較して、より顕著な悪液質症状および血中パラメーターの変化を示した。これら両方の細胞にルシフェラーゼを導入し可視化した細胞によるin vivoイメージングでは、85As2細胞がより速い増殖を示した。

六君子湯は、85As2細胞移植による悪液質発症後のラットの摂食量を有意に改善した。

### 2. 緩和ケア領域における漢方療法の実態把握ならびに漢方療法に対する意識調査

#### 1) 回収状況および回答者背景

拠点病院およびPCUの緩和ケアを担当する医師に送付したアンケート票549通のうち、有効回収数は311通（有効回収率56.7%）であった。そのうち、拠点病院の有効回収数は226通（58.2%）

であり、PCUは79通（49.1%）であった。つぎに対象者の背景を表1に示す。

表1. 対象者の背景

	平均値±標準偏差	最小値	最大値
年齢	49±8	28	75
経験年数	23±8	4	50

	人数	%
年齢層		
20代	1	0.3
30代	39	12.8
40代	119	39.1
50代	118	38.8
60代以上	27	8.9
性別		
男性	273	90.1
女性	30	9.9
専門医**		
あり(以下、専門医内訳※)	139	44.7
1. 日本東洋医学会	9	
2. 日本臨床腫瘍学会	13	
3. 日本緩和医療学会	128	
なし	172	55.3
六君子湯臨床研究参加の意志		
あり	96	30.9
なし	215	69.1

※ 専門医内訳は複数回答有り

\*\*専門医は、がん緩和に関するものを対象としており、基礎系は含まない

対象者となる緩和ケア担当の医師は40代と50代が多く、男性が9割を占めていた。また、緩和ケアに関する専門医（暫定指導医を含む）が回答者中4割を占めていた。

当研究班において漢方薬六君子湯の臨床試験を実施する際に、臨床研究の施設として参加可能かとの設問に対し、3割の施設が研究参加の意思を持っていることが示された。

#### 2) がん治療全般と漢方薬の使用状況

全般的な質問項目として、拠点病院とPCUの医師が「がん患者の症状で治療や対応に苦慮しているか」の調査を行った（表2）。