

摂食抑制ペプチドであるCRHの有意な減少、摂食促進ペプチドであるMCH, orexinの有意な増加については、シスプラチン投与によって生じた摂食抑制の結果生じたものと考えられる。

さらに六君子湯による摂食抑制の改善効果は、六君子湯が血中active ghrelin濃度を増加させ、active ghrelinが視床下部に作用してPOMC、NPYをコントロールレベルに回復させた可能性が考えられる。

E. 結論

シスプラチンによる摂食抑制作用および六君子湯による摂食改善作用は、血中active ghrelinを介して視床下部摂食関連ペプチドの動態を修飾したことによって生じた可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Hashimoto H, Uezono, Y, Ueta Y. Pathophysiological function of oxytocin secreted by neuropeptides: A mini review. Pathophysiology, 19 (4): 283-298, 2012.
2. Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J, Ohno M, Maruyama T, Ishikura T, Hashimoto H, Kakuma T, Yoshimatsu H, Terawaki K, Uezono Y, Ueta Y. The gene expression of the hypothalamic feeding-regulating peptides in cisplatin-induced anorexic rats. Peptides, in press, 2013.

2. 学会発表

1. 上田陽一. 悪液質モデル動物における視床下部摂食関連ペプチドの動

態. 第53回日本心身医学会総会ならびに学術講演会シンポジウム. 鹿児島市 (2012年5月).

2. 上田陽一, 吉村充弘, 橋本弘史, 石倉透, 横山徹, 上園保仁. シスプラチン投与におけるラット摂食抑制反応に対する六君子湯の胃内投与効果. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市 (2012年9月).
3. Ueta Y. Drinking and feeding behavior based on peptides and TRP channels. The 3rd International Symposium of KoSCI & the 2nd AISCRIB. Korea (2012年11月).

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
特記事項なし。

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）
分担研究報告書

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

研究分担者 塚田 俊彦 国立がん研究センター研究所
家族性腫瘍研究分野 分野長

研究要旨 下垂体内分泌細胞に対する六君子湯の影響について検討した。副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）産生培養細胞及び成長ホルモン（GH）産生培養細胞において、細胞内 cAMP 量及びホルモン遺伝子発現に対する六君子湯の影響を調べた。その結果、六君子湯は両細胞内の cAMP 量を増加させたが、ホルモン遺伝子発現には明らかな影響を与えなかった。また、ACTH 分泌に対しても明らかな影響を与えなかった。一方、アデニル酸シクラーゼ活性化薬は細胞内 cAMP 量の増加とともに ACTH 産生細胞からの ACTH 分泌を促進した。以上の結果より、六君子湯は下垂体細胞に対して cAMP 増加作用を示すが、下垂体におけるホルモンの産生・分泌に対しては強い作用のないことが示唆された。

A. 研究目的

六君子湯は種々の原因による食思不振の治療に用いられており、がん悪液質の軽減にも有効性が期待される。我々は以前、六君子湯が副腎髄質細胞内の cAMP 量を増加させ、カテコラミンの生合成と分泌を促進することを示した。cAMP は種々のホルモンの生合成と分泌を調節するセカンドメッセンジャーとして知られているため、六君子湯は様々な内分泌細胞の機能に影響する可能性がある。本研究では、下垂体細胞に対する六君子湯の影響を検討した。

B. 研究方法

ACTH 産生マウス下垂体培養細胞 AtT-20 及び GH 産生ラット下垂体培養細胞 GH3 を六君子湯及びアデニル酸シクラーゼの活性化薬 forskolin で刺激し、細胞内 cAMP を免疫学的測定法により定量した。さらに、ACTH mRNA 及び GH mRNA を定量的 PCR 法により測定するとともに、培養細胞中に放出される ACTH を免疫学的測定法により定量した。

六君子湯は株式会社ツムラより供与された粉末を 10%(w/v)の水懸濁液として 2 分間煮沸した後、1/9 容積の 10 倍濃度リン酸緩衝生理食塩水を加えたものを 100%六君子湯液とした。

(倫理面への配慮)

本年度の研究では、ヒト由来の試料等を用いる研究は行わなかった。動物由来の組織は培養細胞のみを用いた。

C. 研究結果

AtT-20細胞及びGH3細胞を六君子湯、forskolin、又はその両者で刺激し、細胞内cAMP量を測定した。その結果、六君子湯は用量依存的に両細胞内のcAMP濃度を有意に上昇させるとともに、アデニル酸シクラーゼの活性化薬であるforskolinの作用を増強することが明らかになった(図1a, b)。

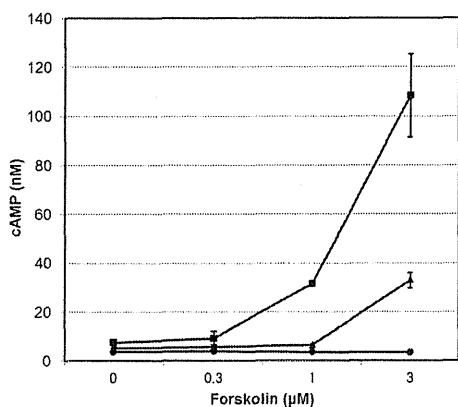


図1a. 六君子湯及びforskolinで30間分刺激した後のAtT-20細胞内cAMP濃度。
n=3, Mean±SE.

●コントロール、▲六君子湯1%、■六君子湯3%

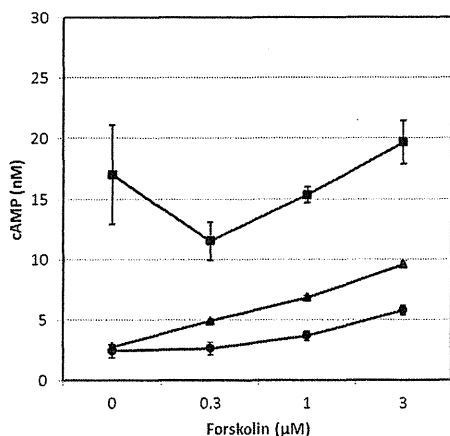


図1b. 六君子湯及びforskolinで30間分刺激した後のGH3細胞内cAMP濃度。
n=3, Mean±SE.

●コントロール、▲六君子湯1%、■六君子湯3%

六君子湯によって惹起される細胞内cAMPの増加が、cAMP応答遺伝子の発現を増強するか否かを調べる目的で、ACTH前駆体 proopiomelanocortin (POMC) 遺伝子及びGH遺伝子のmRNAをそれぞれ定量した。AtT-20細胞では既報の通り、forskolinによる用量依存的なPOMC mRNAの発現増加傾向が認められた。六君子湯はforskolin刺激のない場合にはmRNAの軽度の誘導を認めたが、3 mM forskolinによるmRNAの発現誘導をむしろ抑制する傾向が見られた(図2a)。一方、GH3細胞では、forskolinによるGH mRNAの発現誘導は認められず、また、六君子湯は3 mM forskolin刺激時のmRNA量を抑制する傾向があった(図2b)。

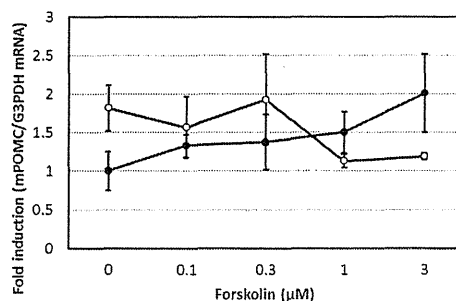


図2a. 六君子湯及びforskolinで6時間刺激した後のAtT-20細胞内POMC mRNA量。

n=3, Mean±SE.

●コントロール、○六君子湯3%

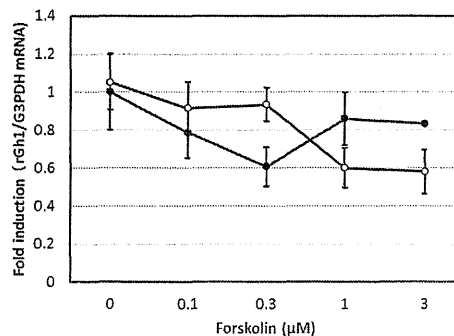


図2b. 六君子湯及びforskolinで6時間刺激した後のGH3細胞内GH mRNA量。

n=3, Mean±SE.

●コントロール、○六君子湯3%

六君子湯による細胞内 cAMP 濃度の上昇が下垂体細胞からのホルモン分泌を促進するか否かを、AtT-20 細胞培養液中の ACTH 濃度を測定することにより検討した。その結果、forskolin は AtT-20 細胞からの ACTH 分泌を促進したが、六君子湯は明らかな影響を及ぼさなかった (図 3)。

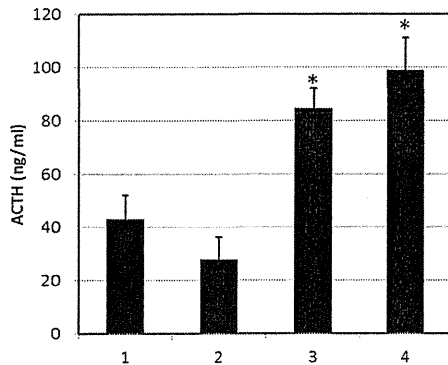


図 3. AtT-20細胞を8時間刺激後の培養液中の ACTH濃度。n=4, Mean±SE.
1. コントロール、2. 六君子湯3%、3. 1 μM forskolin、4. 六君子湯3%+1 μM forskolin
*, P<0.05 vs control

D. 考察

六君子湯は食欲改善の治療薬として、種々の病態で用いられるが、その効果の発現機序は必ずしも明らかではない。これまでの研究により、六君子湯が細胞内 cAMP を増加させる成分を含むことが知られており、また、種々のホルモンの産生・分泌が cAMP 依存的であることから、六君子湯は種々の内分泌細胞の機能に影響を及ぼす可能性がある。

下垂体の ACTH 産生細胞や GH 産生細胞では、細胞内 cAMP の上昇により遺伝子発現が誘導され、かつ細胞外へのホルモン放出が促進されることが知られている。本研究でも、AtT-20 細胞の forskolin による刺激実験では、既報の通り、cAMP の上昇とともに POMC

遺伝子発現の促進と ACTH 分泌促進が認められた。一方、六君子湯による刺激では cAMP 濃度上昇を認めたものの、遺伝子発現促進と ACTH 分泌には明瞭な一定方向の作用を認めなかった。以上のことより、六君子湯は cAMP を増加させるとともに、その他の機序によっても ACTH 産生下垂体細胞の機能に影響する可能性が考えられた。GH3 細胞については、forskolin による cAMP 上昇によっても、GH 遺伝子発現が増加せず、正常下垂体の forskolin に対する反応を再現できなかった。その理由は不明であるが、GH3 細胞が下垂体腫瘍細胞であり、正常の GH 産生下垂体細胞とは異なる遺伝子発現調節を受けていることも一因と考えられる。

E. 結論

六君子湯は ACTH 産生下垂体細胞及び GH 産生下垂体細胞の細胞内 cAMP を増加させる。しかし、ホルモンの産生・分泌に対しては強い作用がないことが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Sano K, Tsukada T, Sakurai A. A novel splice site mutation of the *MEN1* gene identified in a patient with primary hyperparathyroidism. *Endocr J*, 59 (6): 523-530, 2012.
2. Nagamura Y, Yamazaki M, Shimazu S, Tsukada T, Sakurai A. Application of an intracellular stability test of a novel missense menin mutant to the diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 1. *Endocr J*, 59 (12): 1093-1098, 2012.

3. Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, Tsukada T. An analysis of genotype-phenotype correlations and survival outcomes in patients with primary hyperparathyroidism caused by multiple endocrine neoplasia type 1: the experience at a single institution. Surg Today, epub ahead of print, 2013.

2. 学会発表

1. Tsukada T, Nagamura Y, Terawaki K, Uezono S. Enhancement of catecholamine biosynthesis and secretion in PC12 cells by a traditional Japanese medicine rikkunshito. 第71回日本癌学会総会. 札幌市 (2012年9月).

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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）
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に関する研究

研究分担者 藤宮 峯子 札幌医科大学医学部解剖学第2講座 教授

研究要旨 抗がん剤（cisplatin）は、悪心・嘔吐を惹起し、上部および下部消化管運動の異常を来す。このメカニズムとして、cisplatin は消化管粘膜の EC 細胞からのセロトニン放出を刺激することが知られている。今回の研究で、六君子湯が、シスプラチンで刺激される EC 細胞からのセロトニン放出を抑制することがわかった。これまで抗がん剤の副作用に対する治療薬として、5-HT₃ 受容体拮抗剤などが知られていたが、十分な効果が得られていなかった。六君子湯がセロトニン分泌そのものを抑えるという本研究結果は、抗がん剤の副作用の軽減につながる重要な示唆を与える。

A. 研究目的

シスプラチンは腸管の EC 細胞からのセロトニン放出を増加させることで、悪心・嘔吐を引き起こすことが知られている。我々は平成 23 年度の研究で、六君子湯がシスプラチンで起こる上部消化管運動の異常を改善することを報告した。上部消化管運動に関連するセロトニン受容体は 5-HT₃ や 5-HT₄ 受容体が知られているが、六君子湯はそれらの受容体には親和性がない（Takeda H et al. Gastroenterology 134: 2004-2013, 2008）。そこで平成 24 年度の研究で、六君子湯が EC 細胞からのセロトニン分泌を直接抑制するかどうかを調べた。

B. 研究方法

ラットにシスプラチン（5 mg/kg）および vehicle を腹腔内投与し、30 分後に採血。血清セロトニン濃度を測定した。さらに、シスプラチン投与 2 時間前に六君子湯（1 g/kg）を経口投与。正常対照群、六君子湯投与群、シスプラチン投与群、シスプラチン+六君子湯投与群でそれぞれ血中セロトニン濃度を比較検討した。

（倫理面への配慮）

動物実験は、札幌医大実験動物倫理委員会で承認されている。

C. 研究結果

正常対照群の血中セロトニン濃度は、 598.7 ± 106.7 ng/ml (n=5)、六君子湯単独投与群は、 841.0 ± 115.6 ng/ml (n=5) で正

常対象群と有意差はなかった。シスプラチン単独投与群は、 1492.5 ± 231.2 ng/ml (n=5)で、正常対照群 (P<0.01) や六君子湯単独投与群 (P<0.05) より有意に増加した。シスプラチンと六君子湯併用投与群は、 717.5 ± 85.7 ng/ml (n=5)で、シスプラチン投与群より有意に減少 (P<0.05) し、正常レベルに戻った。

D. 考察

抗がん剤でおこる悪心・嘔吐は患者のQOLを著しく障害する。本来悪心・嘔吐は5-HT₃受容体拮抗剤の投与で消失することが知られているが便秘などの副作用が避けられない。六君子湯が抗がん剤によるemesisに効果があり、しかも副作用がないとすれば、きわめて有用な治療法と言える。平成24年度の研究で、六君子湯がシスプラチンで増加した血中セロトニン濃度を正常化させることが判明した。これまで、六君子湯とセロトニン分泌の研究はほとんどなされていなかったが、本研究成果は重要な示唆を与えるものである。

E. 結論

ラットにおいてシスプラチン投与の2時間前に六君子湯を経口投与した群とvehicle群の血中セロトニン濃度を測定した。シスプラチン投与で血中のセロトニン濃度は有意に増加し、六君子湯投与でこの効果はブロックされた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Fujimiya M, Inui A. Ghrelin and gastrointestinal movement. *Methods Enzymol*, 514: 289-301, 2012.
2. Ataka K, Nagaishi K, Asakawa A, Inui A, Fujimiya M. Alteration of antral and proximal colonic motility induced by chronic psychological stress involves central urocortin 3 and vasopressin in rats. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 303 (4): G519-G28, 2012.
3. Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides. *Digestion*, 85 (2): 90-94, 2012.

2. 学会発表

なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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）
分担研究報告書

がん悪液質モデル動物末梢組織の解析と六君子湯投与による影響に関する研究

研究分担者 樋上 賀一 薬学部生命創薬科学科
分子病理・代謝学研究室 教授

研究要旨 がん悪液質（CC）ラットの白色脂肪組織（WAT）を、短期の適度（30%CR；摂食量はCCとほぼ一致）および高度なカロリー制限（70%CR）ラットの（WAT）と比較し、さらに六君子湯がCCに及ぼす影響を検討した。その結果、脂質分解系タンパク質発現はCC、30%CR、70%CRともに亢進したが、脂肪酸合成系タンパク質発現はCCでは抑制され、30%CRでは亢進、70%CRでは変化がなかった。またCCおよび70%CRではミトコンドリア数の減少にともない単位ミトコンドリア当たりの活性が過度に亢進しているようであった。一方、CCへの六君子湯投与は脂肪酸合成系の低下を改善したが、ミトコンドリアへの影響は見られなかった。以上の結果から、白色脂肪組織における *de novo* 脂肪酸合成系の低下と単位ミトコンドリアあたりの過度な機能亢進がCC病態に関連する可能性および六君子湯によるCC病態改善効果の一部が前者を改善することにある可能性が示唆された。

A. 研究目的

がん悪液質によるやせと健康長寿を示す適度なカロリー制限によるやせ、過度なカロリー制限によるやせの特に脂肪組織における相違点、六君子湯ががん悪液質の脂肪組織に及ぼす影響を分子細胞レベルで明らかにする。そして、がん悪液質での脂肪組織の萎縮抑制に対する六君子湯の作用点を明らかにする。

B. 研究方法

悪液質モデルである胃がん細胞による担がん（CC）ラットとCCラットへの六君子湯投与群、コントロールラットの白色脂肪組織（WAT）において、形態学的解析、脂質分解系および脂肪酸合成系タンパク質発現、ミトコンドリア量、ミトコンドリア関連酵素活性を解析した。また、自由摂食群の70%を2週間給餌したCRラット（30%CR；摂食量はCCとほぼ一致）、30%を給餌したCRラット（70%CR）と自由摂食群のWATにおいて、同様の解析を行った。そして、CCと30%CR、70%CRの相違、さらに六君子湯によるCC病態

改善効果を検討した。

(倫理面への配慮)

本実験計画は、東京理科大学動物実験委員会にて承認されている(承認番号 Y12029)。

C. 研究結果

脂肪細胞のサイズは CC で減少したが、六君子湯による影響は見られなかった。また 30%CR では脂肪細胞のサイズに変化は見られなかったが、70%CR では有意に減少した。

脂質分解関連タンパク質の発現は CC により有意に増加したが、六君子湯による影響は見られなかった。また、30%CR、70%CR ともに有意に増加した。一方、脂質合成関連タンパク質の発現は CC で減少したが、六君子湯によりその減少は改善傾向を示した。また、30%CR では有意に増加したが、70%CR では有意に減少した。

ミトコンドリア DNA 量で表されるミトコンドリア量は CC で有意に減少したが、六君子湯による影響は見られなかった。また 30%CR では変化が見られなかったが、70%CR では有意に減少した。一方、ミトコンドリア関連酵素活性は CC により変化なく、六君子湯による影響も見られなかった。また CR の程度に比例して、その活性は有意に増加した。

D. 考察

CC の WAT は 70%CR の WAT と類似していたが、30%CR の WAT とは特に脂肪酸合成関連タンパク質の発現に関して対照的であった。また、CC と 70%CR ではミトコンドリア量が顕著に

減少した結果、単位ミトコンドリアあたりの酵素活性が過度に増強している可能性が示唆されたが、30%CR ではそのような変化は見られなかった。

六君子湯によるミトコンドリアへの効果は観察できなかったが、CC により減少した脂肪酸合成系タンパク質発現を増加させた。以上より、六君子湯による CC 病態の改善効果の一部は de novo 脂肪酸合成の増加にある可能性が示唆された。

E. 結論

六君子湯投与による白色脂肪組織における de novo 脂肪酸合成系の維持ががん悪液質病態の抑制に重要である可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 樋上賀一. 脂質代謝の変化からみたカロリー制限による抗老化・寿命延長作用のメカニズム. 心身医学, 52 (3): 194-200, 2012.
2. Nagai W, Okita N, Matsumoto H, Okado H, Oku M, Higami Y. Reversible induction of PARP1 degradation by p53-inducible cis-imidazoline compounds. Biochem Biophys Res Commun, 421 (1): 15-19, 2012.
3. Okita N, Hayashida Y, Kojima Y, Fukushima M, Yuguchi K, Mikami K, Yamauchi A, Watanabe K, Noguchi M, Nakamura M, Toda T, Higami Y. Differential responses of white adipose tissue and brown adipose tissue to caloric restriction in rats. Mech Ageing Dev, 133 (5): 255-266, 2012.

4. Chujo Y, Fujii N, Okita N, Konishi T, Narita T, Yamada A, Haruyama Y, Tashiro K, Chiba T, Shimokawa I, Higami Y. Caloric restriction-associated remodeling of rat white adipose tissue: effects on the growth hormone/insulin-like growth factor-1 axis, sterol regulatory element binding protein-1, and macrophage infiltration. *Age (Dordr)*, epub ahead of print, 2012.
 5. 藤井波木, 沖田直之, 樋上賀一. カロリー制限による白色脂肪組織を中心とした脂質代謝の活性化. *基礎老化研究*, 36 (2): 31-38, 2012.
 6. Mikami K, Okita N, Tokunaga Y, Ichikawa T, Okazaki T, Takemoto K, Nagai W, Matsushima S, Higami Y. Autophagosomes accumulate in differentiated and hypertrophic adipocytes in a p53-independent manner. *Biochem Biophys Res Commun*, 427 (4): 758-763, 2012.
2. 学会発表
1. 樋上賀一. 脂肪酸合成関連転写因子 sterol regulatory element-binding protein (SREBP)-1c は絶食耐性遺伝子である. 第 101 回日本病理学会総会. 東京 (2012 年 4 月).
 2. 湯口景子, 土屋拓郎, 福島麻友美, 沖田直之, 戸田年総, 樋上賀一. カロリー制限によるミトコンドリアバリオジェネシスの経時的変化. 第 35 回日本基礎老化学会大会. 習志野 (2012 年 7 月).
 3. 福永大地, 森秀一, 久保幸恵, 中山亮, 村瀬尚哉, 宮崎剛, 樋上賀一, 重本和宏. 老齡マウスの筋線維タイプ特異的な筋委縮の病態解明. 第 35 回日本基礎老化学会大会. 習志野 (2012 年 7 月).
 4. 徳永雄紀, 三上健太郎, 沖田直之, 樋上賀一. 肥満における組織特異的オートファジーの解析. 第 35 回日本基礎老化学会大会. 習志野 (2012 年 7 月).
 5. 大塚佑樹, 沖田直之, 寺脇潔, 上園保仁, 樋上賀一, カロリー制限とがん悪液質の白色脂肪細胞組織における応答性の違い. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 東京 (2012 年 10 月).
 6. 武本佳那子, 三上健太郎, 沖田直之, 樋上賀一. 脂肪酸が肝臓細胞のオートファジーに及ぼす影響. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 東京 (2012 年 10 月).
 7. 石川菜摘, 奥美紗子, 永井恒, 鈴木裕規, 沖田直之, 樋上賀一. 脂肪細胞および筋細胞におけるがん抑制遺伝子 p53 を介したミトコンドリア制御. 第 56 回日本薬学会関東支部大会. 東京 (2012 年 10 月).
 8. 福永大地, 久保幸穂, 森秀一, 宮崎剛, 樋上賀一, 重本和宏. 老齡マウスを用いた加齢性筋委縮の筋線維タイプ特異的な筋病態の解析. 第 35 回日本分子生物学会年会. 福岡 (2012 年 12 月).
 9. 藤井波木, 沖田直之, 仲條良和, 小西智一, 成田匠, 樋上賀一. カロリー制限による成長ホルモン非依存的なラット白色脂肪組織のリモデリング. 第 35 回日本分子生物学会年会. 福岡 (2012 年 12 月).
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)
1. 特許取得
なし

2. 実用新案登録
なし

3. その他
なし

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）
分担研究報告書

大建中湯のがんに伴う炎症、疼痛抑制効果に関する研究

研究分担者 河野 透 旭川医科大学外科学講座
消化器病態外科学分野 客員准教授

研究要旨 大建中湯は、3つの有効生薬（山椒、乾姜、薬用人参）の抽出成分からなる日本独自の複合植物薬である。その薬理機序に関して申請者らが成分レベルで解明を進めた結果、これまで行ってきた大建中湯の抗炎症性作用の機序解明の中で乾姜の主要成分ショウガオール、ジンゲオールがプロスタグランジンE2産生を抑制し、その機序としてアラキドン酸代謝に関わる重要酵素（細胞質型ホスホリパーゼ、COX2、プロスタグランジンE合成酵素）の抑制機序が含まれていた。大建中湯の構成生薬成分が多標的にプロスタグランジンE2抑制効果を有する可能性があり、がんに伴う炎症、疼痛に関して治療への応用が期待される。

A. 研究目的

大建中湯の薬効機序を分子レベルで解析した結果、吸収された大建中湯の有効成分、山椒の sanshools、乾姜の shogaols/gingerols がカルシトニン関連ペプチドを介して炎症性サイトカインの産生を抑制し、抗炎症性作用を発揮している機序が明らかにし、さらにはこれら有効成分が体内に吸収されることも明らかとなりつつあり、進行がんによる炎症や痛みに対する大建中湯の臨床応用を示唆する機序解明を本研究の目的とする。

B. 研究方法

炎症および痛みの主原因の一つであ

るプロスタグランジンE2に対して大建中湯の薬物動態臨床試験結果で得た有効成分の血中レベルに相当する濃度で抑制できるかどうか培養細胞実験で検討を行う。ヒト培養上皮細胞に炎症性サイトカインやリポポリサッカライドで刺激し、プロスタグランジンE2産生を促し、山椒の sanshools、乾姜の shogaols/gingerols を添加による産生抑制効果を検証、またアラキドン酸代謝に関与する各種酵素群の発現を定量的PCRで比較検討する。

（倫理面への配慮）

倫理面への配慮を特に必要としない培養細胞を用いた研究方法であるが、旭川医大研究管理等に準拠し研究を進める。

C. 研究結果

大建中湯には3種類（山椒、乾姜、人参）の抽出生薬成分が含まれているが、特に、乾姜の shogaols が $0.1\mu\text{mol/L}$ という低濃度でプロスタグランジン E2 を 80% 近く減少させることを明らかにした。その機序として生体膜のリン脂質をアラキドン酸に変換する細胞質型ホスホリパーゼ A2、アラキドン酸からプロスタグランジン G2 に変換する COX2、最終的にプロスタグランジン E2 に変換するプロスタグランジン H 合成酵素を抑制することを明らかにした。生体防御に重要な COX1 に関して抑制効果は認められなかった。

D. 考察

体内に吸収された大建中湯の主要成分である山椒の sanshools、乾姜の shogaol が、トランジェントレセプターポテンシャルチャンネルというカルシウムチャンネルを介して抗炎症性サイトカイン、抗炎症作用があることを明らかにしてきた [Surgery 2009, J Crohn's Colitis 2010, J Gastroenterology 2011, American J Physiol Gastrointest Liver Physiol 2013, Drug Metab Dispos 2011, Drug Metab Dispos 2013]。これら成分が痛みや炎症の原因であるプロスタグランジン E2 産生を多標的に抑制する可能性があり、大建中湯ががん性疼痛や炎症を軽減できる可能性を探索することが本研究目的であり、漢方薬が合剤である意義を明らかにすることができる。その点から本研究は極めて独創的である。現在、がん領域における新規西洋薬の開発コストは天文学的数字である。抗がん剤の副作用やがん

悪液質などに対する新規西洋薬の開発は困難な状況である。本研究結果はがん領域で新たな臨床応用をコストをかけずに検証できる可能性が高く、西洋薬と漢方薬を併用できる日本の医師と患者しかできない研究である。漢方薬が新たな適応疾患に単独使用されたり併用使用で既存の西洋薬の使用量を減らしたり上乗せ効果を確認することができれば医療経済上のメリットは大きい。がん患者において最も気がかりな点は痛みである。この痛みを軽減する方法はこれまでオピオイドや消炎鎮痛剤 NSAID を利用してきたが、それぞれ副作用も多く発現するため一定の制限がかけられてきたが、大建中湯によるがん性疼痛に関して動物実験や臨床試験で有益であることが証明されれば、副作用の発現が極めて低頻度の安全な鎮痛薬として使用できる可能性がある。

E. 結論

大建中湯の成分が血中レベルに匹敵する濃度で培養細胞において多標的にアラキドン酸代謝酵素を抑制しプロスタグランジン E2 を特異的に抑制することを明らかにし、がんに伴う炎症や痛みを抑制できる可能性が示唆できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 河野透, 上園保仁. 腸管血流からみた大建中湯の役割 アメリカ臨床治療薬 TU-100 になった理由. 医学のあゆみ, 241 (2), 163-169, 2012.
2. 河野透. 今日のがん治療を支える漢方薬のエビデンス. In: がん漢方. 南山堂, pp16-25, 2012.

3. 掛地吉弘, 河野透. In: EBMによるがん領域の漢方の使い方. ライフサイエンス, pp1-49, 2012.
4. Kono T, Kaneko A, Omiya Y, Ohbuchi K, Ohno N, Yamamoto M. Epithelial transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)-dependent adrenomedullin upregulates blood flow in rat small intestine. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 304 (4): G428-G436, 2013.
5. 河野透. 消化器疾患に対する漢方薬料の実際 イレウス. 臨床消化器内科, 28 (2): 189-196, 2013.

2. 学会発表

1. Kono T, Kaneko A, Matsumoto C, Hibino T, Shigenobu T, Fukutake M, Uezono Y. Amelioration of 5-fluorouracil-induced oral mucositis in hamsters by TJ-14 (Hangeshashinto), inhibitor of inducible prostaglandin E2 and proinflammatory cytokine. Digestive Disease Week 2012, San Diego, USA (2012年5月).
2. Kono T, Omiya Y, Kaneko A, Yamamoto M. Intraluminal TRPA1 agonists: an effective means to increase intestinal blood flow. Digestive Disease Week 2012, San Diego, USA (2012年5月).

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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）
分担研究報告書

六君子湯を用いたがん患者のQOL向上のための臨床研究

研究分担者 大西 俊介 北海道大学大学院医学研究科
消化器内科学分野 助教

研究要旨 がん患者のQOL向上のための六君子湯のエビデンスを確立するため、臨床研究を立案し、「ゲムシタビン投与隣がん患者における軽度悪液質または前悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」および「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」の二つのプロトコールの作成を行った。前者については平成24年8月より登録開始となった。

A. 研究目的

我々はこれまでに、動物モデルを用いて六君子湯の食欲増進作用およびそのメカニズムを明らかにし、がん患者のQOL向上のためのエビデンスを確立するため、臨床試験のプロトコールを作成してきた。本年度は、実際に臨床試験を開始した。

B. 研究方法

上園班で組織されるデータセンターならびに統計専門家らとともに、「ゲムシタビン投与隣がん患者における軽度悪液質または前悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」のフルプロトコールを作成した。また、「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん

患者の食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」のフルプロトコールの作成を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究であるため、倫理面には特に配慮し、完成したフルプロトコールはプロトコール審査委員会に諮り承認を得たのち、各参加施設の倫理審査委員会での承認を得ることとした。また、被験者には十分な説明を行い、説明同意文書に署名をいただいてから開始し、補償のための保険にも加入した。

C. 研究結果

「ゲムシタビン投与隣がん患者における軽度悪液質または前悪液質状態に対する六君子湯の悪液質進行抑制効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」について

は、フルプロトコールが完成し、プロトコール審査委員会の承認を得て、平成24年4月に参加各施設とともにキックオフミーティングを行った。同年5月に実質的な研究責任機関である北海道大学病院の自主臨床研究事務局の審査委員会の承認を得た。同年8月より登録開始可能となった。平成25年4月現在、5例の登録となっている。一方、「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」については、フルプロトコールが完成し、平成25年3月にプロトコール審査委員会の承認を得た。現在、北海道大学病院の自主臨床研究事務局の審査委員会に提出し、審査中である。

D. 考察

六君子湯はがん患者の悪液質の進行を抑制、あるいは抗がん剤による食欲不振を改善し、QOLや予後を改善する可能性があるため、本臨床研究において探索的な試験を行い、有用な評価項目が認められれば第Ⅲ相の臨床試験を計画して検証していく。

E. 結論

がん患者のQOL向上のための六君子湯のエビデンスを確立するため、二つの臨床研究のプロトコールを作成した。一つは実際に登録開始となり、もう一つも近々登録開始となる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, Ohnishi S, Hiraga T, Miki M, Kitada S, Yoshimura K, Tateishi Y, Arimura Y, Matsumoto N, Yoshikawa M, Yamahara K, Kangawa K. Ghrelin treatment of cachectic patients with chronic obstructive pulmonary disease: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *PLoS One*, 7 (5): e35708, 2012.
2. Nahata M, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Impaired ghrelin signaling is associated with gastrointestinal dysmotility in rats with gastroesophageal reflux disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 303 (1): G42-G53, 2012.
3. Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Asaka M. Rikkunshito and ghrelin secretion. *Curr Pharm Des*, 18 (31): 4827-4838, 2012.
4. Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Rikkunshito as a ghrelin enhancer. *Methods Enzymol*, 514: 333-351, 2012.
5. Nahata M, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Iizuka S, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice. *Psychoneuroendocrinology*, in press, 2013.

2. 学会発表

1. Ohnishi S, Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Sadakane C, Nahata M, Saegusa Y, Hattori T, Asaka M. A study on gender differences in feeding behavior and plasma acyl ghrelin levels in aged mice following exposure to a

novel environmental stress. Digestive Disease Week 2012. San Diego, USA (2012年5月). (Gastroenterology, 142(5): S559, 2012)

2. 大西俊介, 武藤修一, 武田宏司. 性差が末梢グレリン分泌に与える影響 - 老化マウスにおける検討 - . 第98回日本消化器病学会総会 ワークショップ. 東京 (2012年4月). (日本消化器病学会雑誌, 109: 臨増総 A323)
3. 武田宏司, 武藤修一, 大西俊介. グレリンシグナルの定価がGERDにおける胃排出定価に関与する. 第54回日本消化器病学会大会, 神戸市 (2012年10月). (日本消化器病学会雑誌, 109: 臨増大会 A822)

G. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

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）
分担研究報告書

六君子湯を用いたがん患者のQOL向上のための臨床研究

研究分担者 櫻木 範明 北海道大学大学院医学研究科
生殖内分泌腫瘍学 教授

研究要旨 がん患者のQOL向上のための六君子湯のエビデンスを確立するため、臨床研究を立案し、「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」のプロトコールの作成を行った。現在、北海道大学病院自主臨床研究事務局の審査委員会にて審議中である。

A. 研究目的

これまでに行われてきた動物モデルを用いて明らかとなった六君子湯の食欲増進作用とそのメカニズムに基づき、がん患者のQOL向上のためのエビデンスを確立するため、臨床試験のプロトコールの作成を行う。

B. 研究方法

上園班で組織されるデータセンターならびに統計専門家らとともに、シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」のフルプロトコールの作成を行った。

（倫理面への配慮）

臨床研究であるため、倫理面には特に配慮し、完成したフルプロトコール

はプロトコール審査委員会に諮り承認を得たのち、各参加施設の倫理審査委員会での承認を得ることとしている。また、被験者には十分な説明を行い、説明同意文書に署名をいただいてから開始し、補償のための保険にも加入する。

C. 研究結果

「シスプラチンを含む化学療法を施行される子宮がん患者の食欲不振に対する六君子湯の効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」について、フルプロトコールが完成し、平成25年3月にプロトコール審査委員会の承認を得た。現在、北海道大学病院の自主臨床研究事務局の審査委員会に提出し、審査中である。

D. 考察

六君子湯はがん患者の悪液質の進行

を抑制、あるいは抗がん剤による食欲不振を改善し、QOL や予後を改善する可能性があるため、本臨床研究において探索的な試験を行い、有用な評価項目が認められれば第Ⅲ相の臨床試験を計画して検証していく。

E. 結論

がん患者の QOL 向上のための六君子湯のエビデンスを確立するため、臨床研究のプロトコルを作成し、近々登録開始となる予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Hosaka M, Watari H, Kato T, Odagiri T, Konno Y, Mitamura T, Kikawa S, Suzuki Y, Sakuragi N. Clinical efficacy of paclitaxel/cisplatin as an adjuvant chemotherapy for patients who underwent radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Surg Oncol*, 105 (6): 612-616, 2012.
2. Watari H, Hosaka M, Wakui Y, Nomura E, Hareyama H, Tanuma F, Hattori R, Azuma M, Kato H, Takeda N, Ariga S, Sakuragi N. A prospective study on the efficacy of octreotide in the management of malignant bowel obstruction in gynecologic cancer. *Int J Gynecol Cancer*, 22 (4): 692-696, 2012.
3. Dong P, Karaayvazb M, Jiach N, Kaneuchi M, Hamada J, Watari H, Sudo S, Ju J, Sakuragi N. Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the miR-130b-ZEB1 axis. *Oncogene*, epub ahead of print,

2012.

4. Kato T, Watari H, Endo D, Mitamura T, Odagiri T, Konno Y, Hosaka M, Kobayashi N, Todo Y, Sudo S, Takeda M, Dong P, Kaneuchi M, Kudo M, Sakuragi N. New revised FIGO 2008 staging for endometrial cancer produces better discrimination in survival compared with the 1988 staging system. *J Surg Oncol*, 106 (8): 938-941, 2012.
5. Hosaka M, Fujita H, Hanley SJB, Sasaki T, Shirakawa Y, Abiko M, Kudo M, Kaneuchi M, Watari H, Kikuchi K, Sakuragi N. Incidence risk of cervical intraepithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papillomavirus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women. *Int J Cancer*, 132 (2): 327-334, 2013.

2. 学会発表

1. 櫻木範明. 子宮頸がん征圧をめざした予防対策と QOL 重視の手術治療. 第 19 回日本がん予防学会. 岐阜市 (2012 年 6 月).

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし。
2. 実用新案登録
なし。
3. その他
なし。

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
河野透.	今日のがん治療を支える漢方薬のエビデンス	今津嘉宏	がん漢方	南山堂	東京	2012	16-25
掛地吉弘, 河野透.	EBMによるがん領域の漢方の使い方	掛地吉弘 河野透	EBMによるがん領域の漢方の使い方	ライフサイエンス	東京	2012	1-49

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki M, Narita M, Ashikawa M, Furuta S, Matoba M, Sasaki H, Yanagihara K, Terawaki K, Suzuki T, Uezono Y.	Changes in the melancortin receptors in the hypothalamus of a rat model of cancer cachexia.	Synapse	66 (8)	747-751	2012
Sudo Y, Hojo M, Ando Y, Takada M, Murata H, Kurata S, Kanaide M, Nishida N, Uezono Y.	GABA _B receptors do not internalize after baclofen treatment possibly due to lack of the β -arrestin association;a real-time visualization study.	Synapse	66 (9)	759-769	2012
上園保仁.	変わる「第二次がん対策推進基本計画」-第一次がん対策推進基本計画実践後の反省をもとに、がん体験者の視点を取り入れて-	がん患者と対症療法	23 (1)	106-113	2012
Horishita T, Ueno S, Yanagihara N, Sudo Y, Uezono Y, Okura D, Sata T.	Inhibition by pregnenolone sulphate, a metabolite of the neurosteroid pregnenolone, of voltage-gated sodium channels expressed in <i>Xenopus</i> Oocytes.	J Pharmacol Sci	120 (1)	54-58	2012
Suzuki M, Narita M, Hasegawa M, Furuta S, Kawamata T, Ashikawa M, Miyano K, Yanagihara K, Chiwaki F, Ochiya T, Suzuki T, Matoba M, Sasaki H, Uezono Y.	The sensation of abdominal pain induced by peritoneal carcinomatosis is accompanied expression of substance P and by changes in the μ -opioid receptors in the spinal cord of mice.	Anesthesiology	117 (4)	847-856	2012
上園保仁.	ここまでわかってきた漢方薬の「なぜ効くの？」と「本当に効くの？」-科学的エビデンスに基づいた、がん患者のQOLを高める漢方薬の効果-	がん患者と対症療法	23 (2)	186-192	2012
Uezono Y, Miyano K, Sudo Y, Suzuki M, Shiraishi S, Terawaki K.	A review of traditional Japanese medicines and their potential mechanism of action.	Curr Pharm Des	18 (31)	4839-4853	2012
Iwase S, Yamaguchi T, Miyaji T, Terawaki K, Inui A, Uezono Y.	The clinical use of Kampo medicines (traditional Japanese herbal treatments) for controlling cancer patients' symptoms in Japan: a national cross-sectional survey.	BMC Complement Altern Med	12	222	2012