

201313024A

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

H22-3 次がん一般-035

平成25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)

平成26(2014)年5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、がん悪液質改善にいたる
基礎及び臨床研究と研究成果の国民への公開 25
上園 保仁
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 41
乾 明夫
3. 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 45
上田 陽一
4. 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 49
塚田 俊彦
5. 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 53
藤宮 峯子
6. 『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 57
樋上 賀一
7. 大建中湯のがんに伴う炎症、疼痛抑制効果に関する研究 61
河野 透
8. 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
果のランダムイズドコントロールスタディ 67
大西 俊介
9. 六君子湯による抗がん剤の副作用軽減効果の第 2 相臨床研究の実施
櫻木 範明 71

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 75

IV. 研究成果の刊行物・別刷 81

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）
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 本研究は、六君子湯・大建中湯等の漢方薬の作用メカニズムを基礎研究で明らかにすること、ならびに同漢方薬の有効性を臨床研究を用いて明らかにするものである。

基礎研究においては、ヒト胃がん細胞株由来85As2細胞移植新規がん悪液質動物モデルを用い、悪液質の発症にTLR5シグナル経路の活性化、続いておこるLIF産生亢進が関与することを見出した。また、六君子湯は、LIF抑制ではなく、グレリン抵抗性の改善を介してがん悪液質を改善することを明らかにし、がん悪液質の病態では脳腸ペプチドが重要な役割を果たしていることを示した。さらに、シスプラチンによる摂食抑制作用を六君子湯が改善するメカニズムのひとつにシスプラチンによるEC細胞からのセロトニン分泌を六君子湯が抑制することを明らかにした。加えて、シスプラチン投与によって生じる体重減少・摂食の六君子湯による改善作用には、セロトニン系を介した視床下部摂食関連ペプチド遺伝子発現の変化が関与することを見出した。また、六君子湯がグレリンシグナルを介し、白色脂肪組織でのde novo脂肪酸合成系の活性化およびインシュリン抵抗性の改善を示すことを明らかにし、さらに六君子湯が副腎髄質機能、下垂体機能を調節している可能性も明らかにした。一方、大建中湯の山椒成分が、標的細胞に発現するKCNKチャネルをブロックすることで薬物感受性を高めること、その結果大建中湯成分の乾姜が低濃度でも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を特異的に抑制し抗炎症作用を示すことを明らかにした。

臨床研究では、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、膣がん患者を対象として臨床試験を開始した。本年度はさらに登録を進めるべくプロトコルの改正を行い、臨床研究を継続中である。加えて、シスプラチン投与に伴う嘔吐、食欲不振の六君子湯による抑制効果を検証するための第II相臨床試験を開始した。これら2つの臨床試験は、班内に設置した「プロトコ

ール審査委員会」および「効果・安全性評価委員会」の支援のもと、行っている。

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
上田 陽一 産業医科大学医学部
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 札幌医科大学医学部
教授
樋上 賀一 東京理科大学薬学部
教授
河野 透 医療法人徳洲会札幌東徳
洲会病院 先端外科セン
ター長
大西 俊介 北海道大学大学院医学研
究科 助教
櫻木 範明 北海道大学大学院医学研
究科 教授

A. 研究目的

平成19年よりがん対策基本法が施行、次いで第一期がん対策推進基本計画が策定、さらに平成24年5月には第二期がん対策推進基本計画が閣議決定され、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推進されているところである。しかしなお、その対応が遅れているのが、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、ならびに抗がん剤による悪心嘔吐等の副作用対策である。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、機能的ディスペプシアや抗がん剤による食欲不振を改善させること、また食思改善ペプチドであるグレリンの分泌を促進しグレリンシグナルを促進させることが明らかとなり、六君子湯の消化器症状改善効果が注目されている。さらに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、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、動物モデルならびに培養細胞を用いて作用メカニズムを明らかにする。加えて②六君子湯、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。

1. 六君子湯のがん悪液質の改善効果のメカニズムの解明

漢方薬、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。

六君子湯の摂食改善作用機序を明らかにすることを目的とし、本研究で確立された新規がん悪液質モデル動物において、摂食量低下に関連するグレリン抵抗性に着目し、六君子湯がグレリン抵抗性を改善するか否かを検証した。

さらに、悪液質誘発因子である leukemia inhibitory factor (LIF) の産生および悪液質発症との関連を明らかにするため、悪液質誘発細胞におけるLIF産生亢進メカニズムの解析を行った。

2. 六君子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

昨年度に引き続き、本年度も六君子湯を中心に、動物実験を施行し、臨床研究の評価項目設定のための基礎研究を継続した。

抗がん剤の副作用を含めたがん悪液質による症状を軽減するため、六君子湯の有効性や奏功機序を立証することで、がん患者のQOL向上や生命予後を改善する可能性がある。がん悪液質の病態では脳腸ペプチドが重要な役割を果たしており、平成25年度は六君子湯投与によってがん悪液質が改善した動物実験の報告 (Translational Psychiatry, 2011) を踏まえ、ヒトに対する六君子湯の中樞作用の解明を目的とした。

3. 六君子湯のがん悪液質に及ぼす効果の中樞への関与の解析

ラットに抗がん剤 (シスプラチン) を投与すると摂食抑制・体重減少が生じる。このシスプラチンによって誘発される摂食抑制・体重減少は六君子湯の投与によって改善する。今年度は、この効果にセロトニン系が関与しているか否かについてセロトニン枯渇モデルラットを作製して検討した。

4. がん悪液質モデル動物の構築、ならびに悪液質発生機序の解明と

治療法の開発

六君子湯は副腎髄質細胞内の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から、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。

昨年度までの研究により、六君子湯が下垂体培養細胞AtT-20およびGH3において、細胞内cAMPを増加させること、しかしホルモン遺伝子の発現には明確な変動をもたらさないことを見出した。今年度は、これらの細胞からの下垂体ホルモン分泌に対する六君子湯の影響を明らかにすることを目的とした。

5. 六君子湯のがん悪液質 (特に消化器症状) に対する効果の基礎実験

シスプラチンなどの抗がん剤でおこる嘔吐は患者のQOLを著しく障害する。嘔吐改善には5-HT₃受容体拮抗剤が用いられるが、便秘などの副作用が避けられない。シスプラチンは腸管粘膜のenterochromaffin cell (EC) 細胞からのセロトニン分泌を刺激し、放出されたセロトニンは延髄の嘔吐中枢に作用し、悪心・嘔吐を引き起こす。本年度は、EC細胞がもっとも高密度に分布するラットの十二指腸を用いて灌流実験を行い、シスプラチンによるEC細胞からのセロトニン分泌に六君子湯がどのような影響を与えるかを調べた。

6. 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

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、六君子湯やグレリン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し、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ことを目的とした。

7. 大建中湯の抗炎症作用のメカニズム解明

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証明されてきた。

大建中湯の薬効動態を解明したところ、山椒成分のsanshoolsが急速かつ大量に血中に移行し、遅れて乾姜成分のshogaols/gingerolsがゆっくりと血中に移行することが判明した。しかしながらその量は低濃度であり、これまで薬効機序を分子レベルで解析に用いた有効濃度をかなり下回っていた。そこで、sanshoolsが細胞の感受性を高めることで低濃度のshogaols/gingerolsが作用を発現できるのではないかという仮説を証明することを本研究の目的とした。

8. 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

私たちはこれまでに、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、平成24年8月より「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」を開始した。しかし

ながら、適格規準を満たす症例に乏しかったため、プロトコルを改正して試験を継続することとした。

また、種々の病態モデルにおいて、六君子湯がグレリン分泌促進あるいは分解抑制、セロトニン受容体拮抗作用などにより食欲低下を改善あるいは食欲を増進させることが明らかとなってきた。本研究では、六君子湯が実際にがん患者のQOL向上のために有用であるというエビデンスを確立するため、臨床試験のプロトコルを作成して試験を実施することを目的とした。

B. 研究方法

1. 六君子湯のがん悪液質の改善効果のメカニズムの解明

本研究で確立された85As2細胞移植がん悪液質モデルでは、グレリン投与による摂食亢進作用が減弱されており、本グレリン反応性低下に対する六君子湯経口投与の作用を検討した。さらに、MKN45clone85および85As2細胞間の遺伝子網羅的解析を行い、発現上昇遺伝子に対するパスウェイ解析を行い、toll-like receptor (TLR) 4および5リガンド添加後の培養上清中LIF濃度を測定した。

2. 六君子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

20歳以上の健常人20名を六君子湯投与群および対照群の2群に無作為に割り付け、六君子湯投与前にfMRIを実施する。六君子湯を経口投与し、90分の安静時間に心理検査（POMS、BDI、GSRs、VAS、Edinburgh Handedness

Inventory) を行い、fMRIを実施する。撮像中に運動、語想起、嗅覚、味覚などの刺激を与え、脳局所におけるオキシヘモグロビン濃度を測定することにより、作用部位の特定を行った。

3. 六君子湯のがん悪液質に及ぼす効果の中樞への関与の解析

成熟雄性ウイスターラットにパラクロロフェニルアラニン (PCPA) を腹腔内投与してセロトニン枯渇モデル動物を作製した。自由給餌群と48時間摂食制限群に分けて24時間毎に体重、摂食量を測定し、視床下部摂食関連ペプチド遺伝子発現量をin situハイブリダイゼーション法により測定した。また、PCPA投与群にシスプラチンを投与して、さらに六君子湯投与の有無で24時間毎に体重および摂食量を測定した。

4. がん悪液質モデル動物の構築、ならびに悪液質発生機序の解明と治療法の開発

副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) 産生下垂体培養細胞AtT-20および成長ホルモン (GH) 産生下垂体培養細胞GH3を六君子湯およびforskolinで刺激し、培養細胞中に放出されるACTHおよびGHを免疫学的測定法により定量した。また、六君子湯の構成成分のうち、細胞内cAMP増加作用が顕著なニンジンとチンピについても、それぞれホルモン分泌作用について検討した。

5. 六君子湯のがん悪液質 (特に消化器症状) に対する効果の基礎実験

ラットを麻酔下にex vivo duodenal

perfusionを施し、0.1 M PBS (1ml/min) で十二指腸を灌流、灌流液中のセロトニン濃度を経時的に液体クロマトグラフィーで測定した。灌流開始1時間後にシスプラチン (1.7mg/kg) およびvehicleを尾静脈投与し、シスプラチン投与2時間前に六君子湯 (1 g/kg) を経口投与した群を作製。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灌流液中のセロトニン濃度を比較検討した。

6. 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

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) と自由摂食群の脂肪組織 (WAT) において、脂質分解系および脂肪酸合成系タンパク質発現を解析した。また、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、グレリン投与群、対照群のWATにおいて、同様の解析を行った。

7. 大建中湯の抗炎症作用のメカニズム解明

摘出したラットの近位大腸内腔に圧トランスデューサを装着し、全体をクレブス緩衝液に水没させ固定、腸管運動 (migrating motor complex, MMC) をビデオカメラと圧トランスデューサによって観察記録した。細胞の興奮性を決定するresting potentialを制御するカリウムチャネル (KCNKs) の各種ブロッカー、オープナーを用いて検討した。

またKCNKs発現の免疫組織学的検討も併せて行った。

8. 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

当研究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」の改正作業を行った。

当研究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。六君子湯投与群20例、非投与群20例の合計40例の登録を目標とした。

(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。

いずれの研究も、当該施設の動物実験倫理委員会、臨床研究倫理委員会の承認を受けた研究であり、倫理に最大限の配慮がなされている。

基礎研究においては、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した。

特に倫理面に配慮し、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

1. 六君子湯のがん悪液質の改善効果のメカニズムの解明

遺伝子網羅的解析の結果、85As2細胞は、MKN45clone85細胞と比較して、TLRシグナル経路活性化を示し、TLR5リガンド添加により顕著なLIF産生を示した。本LIF産生は、85As2細胞において亢進していた。

85As2移植がん悪液質ラットでは、血中グレリン濃度が上昇し、グレリン投与による摂食亢進作用発現が非担がんラットと比較して減弱していた。六君子湯は、悪液質ラットの摂食量低下を改善するとともに、悪液質ラットの本グレリン反応性低下を軽減した。一方で、六君子湯は、悪液質ラットにおける血中グレリン濃度上昇およびLIF濃度上昇に対しては、影響をおよぼさなかった。

2. 六君子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

本研究の予備検討では、六君子湯の単回投与により、認知刺激下での脳血流に変化をもたらすことが示唆された。本実験の終了後、現在、心理検査および画像検査の解析を行っているところである。

3. 六君子湯のがん悪液質に及ぼす効果の中樞への関与の解析

摂食制限によって視床下部室傍核CRH・TRHの低下、弓状核POMC・CARTの低下、弓状核NPYおよび視床下部外側野MCHが増加した。PCPA投与後に摂食制限を行った場合、弓状核POMC・CARTは低下せず、NPYは有意に増加するものの十分な増加を示さなかった。視床下部および血中セロトニン濃度は著明に減少していた。PCPA投与ラットでは、シスプラチン投与による摂食量の減少および体重の減少が見られた。これらのラットで六君子湯を胃内投与した場合、シスプラチン投与による摂食量の減少および体重の減少の抑制傾向は見られたが有意な変化ではなかった。

4. がん悪液質モデル動物の構築、ならびに悪液質発生機序の解明と治療法の開発

アデニル酸シクラーゼの直接活性化により細胞内cAMPを増加させるforskolinは、AtT-20細胞およびGH3細胞からそれぞれACTHおよびGHの分泌を有意に促進した。一方、六君子湯はGH3細胞からのGH分泌を有意に抑制した。AtT-20細胞からのACTH分泌に対しても、抑制する傾向が認められた。forskolin 1 μ Mで刺激した時のホルモン

分泌に対しては、両細胞で六君子湯の有意な作用を認めなかった。六君子湯を構成する8種類の成分のうち、これまでの研究で強力なcAMP増加作用を有することが判明したチンピとニンジンの抽出液は、両者ともAtT-20細胞からのACTH分泌に対して有意に分泌促進作用を認めたが、GH3細胞からのGH分泌に対しては明らかな作用を認めなかった。

5. 六君子湯のがん悪液質（特に消化器症状）に対する効果の基礎実験

正常対照群の十二指腸灌流液中のセロトニン濃度は、31.5 \pm 2.7 ng/ml (n=5)、六君子湯単独投与群は、39.0 \pm 2.6 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、62.5 \pm 3.2 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、30.5 \pm 1.7 ng/ml (n=5)で、シスプラチン投与群より有意に減少 (P<0.01) し、正常レベルに戻った。

6. 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

WATにおける脂質分解関連タンパク質の発現は、30%CRおよび70%CRにおいても有意に増加した。また、CCにより有意に増加した。一方、脂肪酸合成関連タンパク質の発現は、30%CRでは有意に増加したが、70%CRでは有意に減少した。また、CCで減少した。

加えて、六君子湯やグレリンは、CCによる脂質分解関連タンパク質発現の増加に影響を与えなかった。一方、CC

による脂肪酸合成関連タンパク質発現の減少やリン酸化Aktの減少は、六君子湯により改善傾向を示した。またグレリンはCCによる脂肪酸合成関連タンパク質発現の減少を一部改善した。しかし、グレリンによる作用はCCに対してよりもコントロール群に対する方が強かった。

7. 大建中湯の抗炎症作用のメカニズム解明

消化管平滑筋細胞および神経叢にKCNKsが発現していることを確認した。KCNKs ブロッカーはMMCを惹起し、そのMMCはKCNKs オープナーで減弱した。sanshoolsは強く律動的なMMCが観察され、KCNKs オープナーによって用量依存的に減弱し、高用量で完全消失した。単独投与ではMMCを起こさない低用量の sanshools と shogaols/gingerols を同時投与するとMMCが起ることを観察した。

8. 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

臨床試験名を「ゲムシタビン投与膻がん患者における悪液質発症および進行に対する六君子湯の抑制効果-無作為化第Ⅱ相比較試験」に変更し、適格基準のうち「食欲不振症状」および「CRP」の項目を削除した。また、研究参加施設を2施設追加した。この改正プロトコールが平成25年10月に独立データモニタリング委員会に承認され、各施設で倫理委員会の承認を得て、再度登録開始となった。平成26年3月まで

に11例の登録が得られた。

「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」について、平成24年度より担当することとなり、本研究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、フルプロトコールを作成し、平成25年7月に倫理委員会での承認を得た。その後3回のメモランダム発行を経て、平成25年12月より症例登録開始の運びとなった。

D. 考察

1. 六君子湯のがん悪液質の改善効果のメカニズムの解明

85As2細胞移植悪液質ラットモデルでは、血中LIFが上昇しており、LIFの上昇が悪液質を誘発する可能性をこれまでに研究結果で報告している。遺伝子網羅的解析の結果から、85As2細胞においてMKN45clone85細胞と比較し、TLR5シグナル経路が活性化していることが示され、TLR5リガンド刺激によるLIF産生が亢進していた。これらの結果より、85As2細胞による悪液質の発症および重篤化には、TLR5シグナル活性化によるLIF産生亢進が寄与する可能性が示唆された。

本モデルラットでは、血中LIF濃度が高く、血中グレリン濃度も上昇しており、グレリン抵抗性が惹起されている。六君子湯は、血中グレリンおよびLIF濃度に影響を及ぼすことなく、グレリン抵抗性を軽減させた。本結果から、六君子湯の悪液質改善効果にはグレリン抵抗性の改善が関与する可能性が示唆された。六君子湯のグレリン抵抗性

改善作用のさらに詳細なメカニズムを検証すべく、グレリン受容体数の検討を行ったところ、本モデルラットの視床下部において、六君子湯投与により、グレリン受容体mRNAに変化は認められなかった。従って六君子湯の改善作用メカニズムに視床下部グレリン受容体数の変化は関与しない可能性が考えられた。一方六君子湯のグレリン受容体反応性への検討を細胞レベルで行った結果、細胞内カルシウム濃度可視化アッセイおよびCellKey™アッセイどちらのアッセイ系においても、六君子湯はグレリン受容体シグナルを増強することを報告した。

以上より、六君子湯は、グレリン抵抗性が起こっている85As2細胞移植による同がん悪液質モデルラットにおいて、グレリン受容体シグナルの増強によるグレリン抵抗性の軽減を介して悪液質を改善する可能性が示唆された。一方、六君子湯の作用メカニズムは、悪液質誘発因子のLIFに対する抑制作用ではないため、悪液質誘発因子の種類に特異的でない可能性も考えられる。本研究結果は、六君子湯の幅広い臨床での治療効果を期待させるものであり、がん患者のQOL向上への貢献が期待で

2. 六君子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

予備検討の結果によれば、六君子湯は動物実験と同様にヒトにおいても、中枢への作用を有する可能性が示唆された。終了した本試験の解析を詳細に行うことで、ヒトに対する六君子湯の中枢作用を明らかにしていく予定である。

3. 六君子湯のがん悪液質に及ぼす効果の中枢への関与の解析

今回、六君子湯によるシスプラチンで起こる摂食抑制作用の改善にセロトニン系が関与している可能性について検討した。その結果、シスプラチン投与による摂食抑制および体重減少に対する六君子湯の抑制効果にセロトニン系が一部関与している可能性が見出された。

加えて、今回作製したセロトニン枯渇モデルラットにおいて、視床下部および血中のセロトニン濃度が著明に減少していることを見出した。従って、このセロトニン枯渇モデルラットは、視床下部のみならず全身のセロトニン系が枯渇した状態であり、六君子湯が作用するセロトニン系の局在部位を同定することができなかった。しかし、視床下部におけるセロトニン系の関与は極めて大きいことから、今後、六君子湯の作用点をより詳細に検討する。

4. がん悪液質モデル動物の構築、ならびに悪液質発生機序の解明と治療法の開発

これまでの研究により、六君子湯は種々の細胞でcAMP増加作用を有することが明らかになった。しかし、特定の細胞への影響は、それぞれの細胞に固有の複雑なシグナル伝達経路への、六君子湯が含む様々な物質の影響の結果として現れるため、必ずしもcAMP増加のみによって説明できるとは限らない。

以前、私たちは副腎髄質由来の培養細胞において、六君子湯が細胞内cAMPを増加させ、副腎髄質ホルモンの合成

に関わる律速酵素の遺伝子発現を促進すること、さらにカテコラミン分泌を促進することを見出した。今回、2種類の下垂体細胞を対象として、六君子湯の作用を検討した結果、細胞内cAMP増加作用は認めたものの、ホルモン分泌促進作用は認めず、GH分泌に対してはむしろ抑制作用が認められた。同条件下の実験で、アデニル酸シクラーゼを直接活性化して細胞内cAMPを増加させる試薬forskolinは、両細胞からのホルモン分泌を促進することが確認されたため、六君子湯によるホルモン分泌抑制はcAMPを介するものではないと考えられる。実際、六君子湯の構成成分のうち、cAMPの増加作用が特に強いニンジンとチンピは、AtT-20細胞からのACTH分泌を促進した。このことは、cAMP増加作用以外の作用を有する物質が六君子湯に含まれており、それらがホルモン分泌に抑制的に働く可能性を示唆する。

本研究で用いたAtT-20細胞およびGH3細胞は下垂体腫瘍由来の培養細胞であり、正常に分化した下垂体細胞の機能を一定程度保持しているが、細胞外刺激に対する反応性は正常と異なる可能性は否定できない。したがって今回の研究結果は、動物から分離した正常下垂体の初代培養細胞などを用いて確認する必要がある。

5. 六君子湯のがん悪液質（特に消化器症状）に対する効果の基礎実験

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

抗がん剤による嘔吐作用に効果があり、しかも副作用がないとすれば、極めて有用な治療法と言える。

シスプラチンは消化管のEC細胞からのセロトニン分泌を刺激し、悪心・嘔吐を惹起することが知られている。本研究の結果、六君子湯はシスプラチンで刺激されるEC細胞からのセロトニン分泌を直接ブロックすることがわかり、過剰なセロトニン分泌で起こるシスプラチンの副作用に効果があることが判明した。

6. 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

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。

六君子湯による脂質分解系への効果は観察できなかったが、六君子湯がCCにより減少した脂肪酸合成系タンパク質発現やリン酸化Aktを増加させたことから、六君子湯によるCC病態の改善効果の一部は、de novo脂肪酸合成の亢進およびインシュリン抵抗性改善にある可能性が示唆された。

また、グレリンにより、脂肪酸合成系タンパク質発現亢進作用はCCに対してよりもコントロール群に対する方が強かったことから、六君子湯によるCC病態の改善効果の一部は、グレリンを介するものの、CCによるグレリン抵抗性がグレリン作用を減弱させている可能性が考えられた。

7. 大建中湯の抗炎症作用のメカニズム解明

体内に吸収された大建中湯の主要成分である乾姜のshogaols/gingerolsが濃度依存性に腸管上皮細胞に存在するTRPA1チャンネルを刺激し、アドレノメデュリンを分泌させることが判明した。しかし、薬物動態試験結果では6-shogaolの血中濃度は低く、われわれのvitroの実験に用いた有効濃度とはかなりかけ離れていた。そこで、一過性ではあるが、血中に高濃度に吸収される山椒成分に着目した。山椒成分のhydroxy- α -sanshool と hydroxy- β -sanshoolは、乾姜成分同様にTRPチャンネルTRPA1、TRPV1のアゴニスト作用があるだけでなく、電位開口型カリウムチャンネルKCNKのブロッカーであることが知られている。KCNKチャンネルはほとんどの細胞の細胞膜に存在し、カリウムを細胞内から細胞外に選択的に排出し、細胞機能を維持している。その細胞機能のひとつに細胞活動の感受性を低くし、外来刺激閾値を高めることで細胞自体の安定性を高めている。神経細胞では電位依存性のNaチャンネルの開放を制御している。私たちはこれまで、hydroxy- α -sanshoolやhydroxy- β -sanshoolが腸管平滑筋細胞や腸管神経細胞のKCNK3やKCNK9のブロッカーとなることで腸管運動を亢進していることを明らかにしてきた。これらの結果を踏まえ、大建中湯が投与されると、まず最初に山椒成分が腸管上皮細胞や腸管平滑筋、腸管神経細胞のKCNKチャンネルをブロックし、各細胞の感受性を高く、つまり閾値を低くすることで、後から到達する乾姜成分の刺激量（血中濃度）が低くても効果が発現できる状態に変化させるといふ仮説を提唱した。今回、腸管運動を単独では全く影響を与えない程度の山椒成分と乾姜成

分の両者を投与すると強い蠕動亢進が起こることが観察された。

体内に吸収された大建中湯の主要成分である乾姜のshogaols/gingerols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, Drug Metabolism and Disposition 2011]。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産生を相互的かつ多標的に抑制する可能性が指摘でき、漢方薬が合剤である意義を一部、明らかにすることができたと考える。

8. 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

臍がんにおいて、軽度悪液質または前悪液質状態にある患者は非常に少ないことが明らかになり、症例登録が進まない一因となった。今年度の改正により、症例登録数の増加を見込んでいる。

六君子湯はがん患者の悪液質の進行を抑制し、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。

六君子湯はシスプラチンを含む化学療法を受けるがん患者において観察される嘔吐や食欲不振を抑制することで患者のQOLを改善し、治療のコンプライアンスを高め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

本研究は、漢方薬六君子湯、大建中湯の作用メカニズムを明らかにすること、ならびに同漢方薬の有効性を臨床研究を用いて確立するものである。

基礎研究においては、ヒト胃癌細胞株由来85As2細胞移植新規がん悪液質動物モデルにおいて、発症メカニズムとしてTLR5シグナル経路活性化によるLIF産生亢進が関与している可能性を示した。六君子湯は、グレリン分泌亢進やLIF抑制ではなく、グレリン抵抗性の改善を介して本がん悪液質を改善することが示唆された。本研究結果から、六君子湯の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できる。

さらに、がん悪液質の病態では脳腸ペプチドが重要な役割を果たしていることを私たちの動物実験の結果で示し、健常人に対して六君子湯を投与し、fMRIを用いて中枢作用の検討を行った。予備検討から六君子湯はヒトにおいても中枢作用を有する可能性が示唆された。

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の一つとして、シスプラチンでおこる十二指腸のEC細胞からのセロトニン分泌を抑制し、抗がん剤の副作用としての悪心・嘔吐を抑制する効果があることが示された。

また、ACTH産生下垂体細胞およびGH産生下垂体細胞を用いた六君子湯の研究より、細胞内cAMP増加作用を有

するが、その細胞内cAMP増加作用だけでは説明できない、ホルモン分泌抑制的な作用を有することを明らかにした。

セロトニン枯渇モデルラットを用いて、シスプラチン投与によって生じる体重減少・摂食抑制が六君子湯の胃内投与によって改善するメカニズムに一部はセロトニン系を介した視床下部摂食関連ペプチド遺伝子発現の変化が関与している可能性を見出した。

また、六君子湯投与による一部グレリンシグナルを介した白色脂肪組織におけるde novo脂肪酸合成系の活性化およびインシュリン抵抗性の改善が、がん悪液質病態の改善に重要である可能性が示唆された。

大建中湯の成分を用いた研究において、大建中湯の山椒成分が標的細胞のKCNKチャンネルをブロックすることで薬物感受性を高めることで、低用量の乾姜成分でも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を特異的に抑制出来る可能性が示唆された。

臨床研究においては、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、膝がん患者を対象として臨床試験を開始した。本年度はプロトコールの改正を行った。改訂プロトコールに基づいて臨床研究を継続中である。

加えて、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、シスプラチン投与に伴う嘔吐、食欲不振の抑制効果を検証するための第Ⅱ相臨床試験を開始し、現在も試験を継続している。

抗がん剤による悪心嘔吐等の消化器

症状改善、体重減少、倦怠感などのがん悪液質の症状改善は、がん患者のQOL向上や生命予後に重要であるにも関わらず、治療法が確立されていない。当班では、六君子湯が抗がん剤による食思不振改善効果を有すること、また食欲改善ペプチドであるグレリンシグナルを増強することを見出した。

ほとんど副作用を有しない漢方薬が、抗がん剤副作用改善、ならびにがん悪液質症状改善に有効であることが科学的に立証されれば、両漢方薬は薬価収載されており、直ちに臨床現場での広範な応用が可能である。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Minami K, Uezono Y. The recent progress in research on the effects of anesthetics and analgesics on G protein-coupled receptors. *J Anesthesia*, 27 (2): 284-292, 2013.
2. Yanagihara K, Takigahira M, Mihara K, Kubo T, Morimoto C, Morita Y, Terawaki K, Uezono Y. Inhibitory effects of isoflavones on tumor growth and cachexia in newly established cachectic mouse models carrying human stomach cancers. *Nutr Cancer*, 65 (4): 578-589, 2013.
3. Narita M, Imai S, Nakamura A, Ozeki A, Asato M, Rahmadi M, Sudo Y, Hojo M, Uezono Y, Devi LA, Kuzumaki N, Suzuki T. Possible involvement of prolonging spinal μ -opioid receptor desensitization in the development of antihyperalgesic tolerance to μ -opioids under a neuropathic pain-like state. *Addict Biol*, 18 (4): 614-622, 2013.
4. 上園保仁. 日本の「統合医療」のゆくえ-『厚生労働省「統合医療」のあり方に関する検討会』による今後の指針は?- がん患者と対症療法, 24 (1): 74-82, 2013.
5. 上園保仁. モデル動物からみた cachexia (悪液質). 栄養-評価と治療, 30 (4): 272-274, 2013.
6. Motoyama N, Morita K, Kitayama T, Shiraishi S, Uezono Y, Nishimura F, Kanamatsu T, Dohi T. Pain-releasing action of platelet-activating factor (PAF) antagonists in neuropathic pain animal models and the mechanisms of action. *Eur J Pain*, 17 (8): 1156-1167, 2013.
7. 上園保仁. がん患者の生活の質の向上をめざすがん疼痛およびがん悪液質症状改善のための研究-がん患者へ届ける基礎から臨床へのトランスレーショナルリサーチ-. がん患者と対症療法, 24 (2): 158-164, 2013.
8. Terawaki K, Sawada Y, Kashiwase Y, Hashimoto H, Yoshimura M, Suzuki M, Miyano K, Sudo Y, Shiraishi S, Higami Y, Yanagihara K, Kase Y, Ueta Y, Uezono Y. Novel cancer cachexia model by peritoneal dissemination-derived cell line established from human stomach cancer cell. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 306 (4): E373-E387, 2014.
9. Okura D, Horishita T, Ueno S, Yanagihara N, Sudo Y, Uezono Y, Sata T. The endocannabinoid anandamide inhibits voltage-gated sodium channels Nav1.2, Nav1.6, Nav1.7 and Nav1.8 in *Xenopus* Oocytes. *Anesth Analg*, 118 (3):

- 554-562, 2014.
10. Morita K, Shiraiishi S, Motoyama N, Kitayama T, Kanematsu T, Uezono Y, Dohi T. Palliation of bone cancer pain by antagonists of platelet-activating factor receptors. *PLOS ONE*, 9 (3): e91746, 2014.
 11. Fujii H, Hayashida K, Saitoh A, Yokoyama A, Hirayama S, Iwa T, Nakata E, Sudo Y, Uezono Y, Yamada M, Nagase H. Novel delta opioid receptor agonists with oxazatricyclodecane structure. *ACS Med Chem Lett*, 5: 368-372, 2014.
 12. Horishita T, Yanagihara N, Ueno S, Sudo Y, Uezono Y, Okura D, Minami T, Kawasaki T, Sata T. Neurosteroids allopregnanolone sulfate and pregnanolone sulfate have diverse effect on the α subunit of the neuronal voltage-gated sodium channels $NaV1.2$, $NaV1.6$, $NaV1.7$ and $NaV1.8$ in *Xenopus* Oocytes. *Anesthesiology*, epub ahead of print, 2014.
 13. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Fujitsuka N, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine. *Jpn J Clin Oncol*, 43 (7): 695-705, 2013.
 14. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. *J Gastroenterol*, 48 (5): 574-594, 2013
 15. Amitani M, Asakawa A, Amitani H, Inui A. Control of food intake and muscle wasting in cachexia. *Int J Biochem Cell Biol*, 45 (10): 2179-2185, 2013.
 16. 鈴木甫, 浅川明弘, 網谷東方, 乾明夫. Cachexiaの診断、病態と治療. *栄養-評価と治療*, 30 (4): 268-271, 2013.
 17. 網谷真理恵, 網谷東方, 浅川明弘, 乾明夫. Cachexiaの新しい治療. *栄養-評価と治療*, 30 (4): 293-297, 2013.
 18. 米田孝一, 浅川明弘, 乾明夫. 緩和ケアチームからみたcachexiaへのアプローチ. *栄養-評価と治療*, 30 (4): 298-300, 2013.
 19. 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* 46: 13-19, 2013.
 20. Yoshimura M, Ohkubo J, Katoh A, Ohno M, Ishikura T, Kakuma T, Yoshimatsu H, Murphy D, Ueta Y. A c-fos-monomeric red fluorescent protein 1 fusion transgene is differentially expressed in rat forebrain and brainstem after chronic dehydration and rehydration. *J Neuroendocrinol*, 25 (5): 478-487, 2013.
 21. Yoshimura M, Hagimoto M, Matsuura T, Ohkubo J, Ohno M, Maruyama T, Ishikura T, Hashimoto H, Kakuma T, Yoshimatsu H, Terawaki K, Uezono Y, Toyohira Y, Yanagihara N, Ueta Y. Effects of food deprivation on the hypothalamic feeding-regulating peptides gene expression in serotonin depleted rats. *J Physiol Sci*, 64 (2): 97-104, 2014.
 22. Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J, Maruyama T, Ishikura T, Hashimoto H, Kakuma T, Mori M, Ueta Y. A role of nesfatin-1/NucB2 in dehydration- induced anorexia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, epub ahead of print, 2014.
 23. 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*, 43 (8): 894-899, 2013.
24. Ataka K, Asakawa A, Nagaishi K, Kaimoto K, Sawada A, Hayakawa Y, Tatezawa R, Inui A, Fujimiya M. Bone marrow-derived microglia infiltrate into the paraventricular nucleus of chronic psychological stress-loaded mice. *PLoS One*, 8 (11): e81744, 2013.
 25. Chiba H, Ataka K, Iba K, Nagaishi K, Yamashita T, Fujimiya M. Diabetes impairs the interactions between long-term hematopoietic stem cells and osteopontin-positive cells in the endosteal niche of mouse bone marrow. *Am J Physiol Cell Physiol*, 305 (7): C693-C703, 2013.
 26. Nagaishi K, Ataka K, Echizen E, Arimura Y, Fujimiya M. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic hepatocyte damage in mice by inhibiting infiltration of bone marrow-derived cells. *Hepatology*, 59 (5): 1816-1829, 2014.
 27. Matsuo T, Miyata Y, Sagara Y, Higami Y, Tobu S, Matsuo M, Noguchi M, Shimokawa I, Kanetake H, Sakai H. Renoprotective effects of telmisartan after unilateral renal ablation in rats. *Int J Nephrol Renovasc Dis*, 6: 207-214, 2013.
 28. Okita N, Yoshimura M, Watanabe K, Minato S, Kudo Y, Higami Y, Tanuma S. CHK1 cleavage in programmed cell death is intricately regulated by both caspase and non-caspase family proteases. *Biochim Biophys Acta*, 1830 (1): 2204-2213, 2013.
 29. 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)*, 35 (4): 1143-1156, 2013.
 30. 土屋拓郎, 沖田直之, 須藤結香, 樋上賀一. カロリー制限が白色脂肪組織における脂肪酸合成に及ぼす影響の経時的解析. *基礎老化研究*, 37 (3): 29-31, 2013.
 31. 須藤結香, 沖田直之, 樋上賀一. カロリー制限による抗老化・寿命延伸効果のメカニズム ~脂肪組織のリモデリングと脂質代謝の活性化~. *自律神経*, 50 (3): 192-195, 2013.
 32. Okita N, Ishikawa N, Mizunoe Y, Oku M, Nagai W, Suzuki Y, Matsushima S, Mikami K, Okado H, Sasaki T, Higami Y. Inhibitory effect of p53 on mitochondrial content and function during adipogenesis. *Biochem Biophys Res Commun*, 446 (1): 91-97, 2014.
 33. Kono T, Kaneko A, Omiya Y, Ohbuchi K, Ohno N, Yamamoto M. Epithelial transient receptor potential ankyrin 1 (TRPA1)-dependent adrenomedullin up-regulates blood flow in rat small intestine. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 304 (4): 428-436, 2013.
 34. Kono T, Hata T, Morita S, Munemoto Y, Matsui T, Kojima H, Takemoto H, Fukunaga M, Nagata N, Shimada M, Sakamoto J, Mishima H. Goshajinkigan Oxaliplatin Neurotoxicity Evaluation (GONE): a

- phase 2, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of goshajinkigan to prevent oxaliplatin-induced neuropathy. *Cancer Chemo Pharm*, 72 (6): 1283-1290, 2013.
35. Munekage M, Ichikawa K, Kitagawa H, Uehara H, Watanabe J, Kono T, Hanazaki K. Population pharmacokinetic analysis of daikenchuto, a traditional Japanese medicine (kampo) in Japanese and US health volunteers. *Drug Metab Dispos*, 41 (6): 1256-1263, 2013.
 36. Kaneko A, Kono T, Miura N, Tsuchiya N, Yamamoto M. Preventive effect of TU-100 on a type-2 model of colitis in mice: Possible involvement of enhancing adrenomedullin in intestinal epithelial cells. *Gastroenterol Res Pract*, doi:10.1155/2013/384057, 2013.
 37. Sakatani A., Fujiya M, Ito T, Inaba Y, Ueno N, Kashima S, Tominaga M, Moriichi K, Okamoto K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, Kono T, Furukawa H, Ashida T, Kohgo Y. Infliximab extends the duration until the first surgery in patients with Crohn's disease. *BioMed Res Int*, 2013: doi: 10.1155/2013/879491, 2013.
 38. 河野透, 武田宏司, 上園保仁, 島田光生. 消化器外科と漢方. *消化器外科*, 36 (9), 1299-1305, 2013.
 39. 河野透, 武田宏司, 上園保仁. 外科医のためのKampo EBM UP-TO DATE 抗癌剤の副作用と漢方薬. *日本外科学会雑誌*, 114 (5), 251-255, 2013.
 40. Kono T, Takeda H, Shimada M, Kase Y, Uezono Y. Novel therapeutics for adverse effects of antitumor therapy: the promise of multicomponent, traditional Japanese herbal remedies. *J Carcinog Mutagen*, epub ahead of print, 2014.
 41. Kono T, Kaneko A, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, Mizuhara Y, Miyano K, Uezono Y. Multitargeted effects of hangeshashinto for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis on inducible prostaglandin E2 production in human oral keratinocytes. *Integr Cancer Ther*, epub ahead of print, 2014.
 42. Shimada M, Morine Y, Nagano H, Hatano E, Kaiho T, Miyazaki M, Kono T, Kamiyama T, Morita S, Sakamoto J, Kusano M, Saji S, Kanematsu T, Kitajima M. Effect of TU-100, a traditional Japanese medicine, administered after hepatic resection in patients with liver cancer: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled phase II trial (JFMC40-1001). *Int J Clin Oncol*, epub ahead of print, 2014.
 43. Ueno N, Hasebe T, Kaneko A, Yamamoto M, Fujiya M, Kohgo Y, Kono T, Wang CZ, Yuan CS, Bissonnette M, Chang EB, Musch MW. TU-100 (daikenchuto) and ginger ameliorate anti-CD3 antibody induced T cell-mediated murine enteritis: microbe-independent effects involving Akt and NF- κ B suppression. *PloS ONE*, epub ahead of print, 2014.
 44. Mizuno K, Kono T, Suzuki Y, Miyagi C, Omiya Y, Miyano K, Kase Y, Uezono Y. Goshajinkigan, a traditional Japanese medicine, prevents oxaliplatin-induced acute peripheral neuropathy by suppressing functional alteration of TRP channels in rat. *J Pharmacol Sci*, 125: 91-98, 2014.
 45. Aoyama T, Nishikawa K, Takiguchi N, Tanabe K, Imano M, Fukushima R,

- Sakamoto J, Oba MS, Morita S, Kono T, Tsuburaya A. Double-blind, placebo-controlled, randomized phase II study of TJ-14 (hangeshashinto) for gastric cancer chemotherapy-induced oral mucositis. *Cancer Chemother Pharmacol*, 73 (5): 1047-1054, 2014.
46. Watanabe K, Karasaki H, Mizukami Y, Kawamoto T, Kono T, Imai K, Einama T, Taniguchi M, Kohgo Y, Furukawa H. Cyst infection of intraductal papillary mucinous neoplasms of the pancreas: management of a rare complication: report of 2 cases. *Pancreas*, 43 (3): 478-481, 2014.
47. 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*, 38 (10): 2051-2064, 2013.
48. Yamada C, Saegusa Y, Nakagawa K, Ohnishi S, Muto S, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Sakamoto N, Takeda H. Rikkunshito, a Japanese Kampo medicine, ameliorates decreased feeding behavior via ghrelin and serotonin 2B receptor signaling in a novelty stress murine model. *BioMed Res Int*, 2013: 792940, 2013.
49. Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, Nishimura M, Muto S, Ohnishi S, Sakamoto N, Hosono H, Asaka M. Pathophysiologic basis of anorexia: focus on the interaction between ghrelin dynamics and the serotonergic system. *Biol Pharm Bull*, 36 (9): 1401-1405, 2013.
50. 武田宏司, 武藤修一, 大西俊介, 河野透. 抗癌剤に伴う cachexia とその治療. 栄養-評価と治療, 30 (4): 283-286, 2013.
51. Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, Sudo S, Kaneuchi M, Kudo M, Sakuragi N. Multivariate prognostic analysis on the patients with adenocarcinoma of the uterine cervix treated with radical hysterectomy and systematic lymphadenectomy. *J Gynecol Oncol*, 24 (3): 222-228, 2013.
52. Dong P, Kaneuchi M, Konno Y, Watari H, Sudo S, Sakuragi N. Emerging therapeutic biomarkers in endometrial cancer. *Biomed Res Int*, 2013: 130362, 2013.
53. Mitamura T, Watari H, Wang L, Kanno H, Hassan MK, Miyazaki M, Katoh Y, Kimura T, Tanino M, Nishihara H, Tanaka S, Sakuragi N. Downregulation of miRNA-31 induces taxane resistance in ovarian cancer cells through increase of receptor tyrosine kinase MET. *Oncogenesis*, 25 (2): e40, 2013.
54. Todo Y, Watari H, Okamoto K, Hareyama H, Minobe S, Kato H, Sakuragi N. Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer. *Gynecol Oncol*, 129 (3): 472-477, 2013.
55. Sakuragi N. Recent advances in research on epigenetic alterations and clinical significance of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer: an introduction. *Int J Clin Oncol*, 18 (2): 183-185, 2013.
56. Watari H, Todo Y, Kang S, Odagiri T, Sakuragi N. Proposal of a concept and design of a randomized phase III trial investigating the survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*, 40 (2): 312-316, 2014.
57. Todo Y, Watari H, Kang S, Sakuragi N.

- N. Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*, 40 (2): 317-321, 2014.
58. Dong P, Kaneuchi M, Watari H, Sudo S, Sakuragi N. MicroRNA-106b modulates epithelial-mesenchymal transition by targeting TWIST1 in invasive endometrial cancer cell lines. *Mol Carcinog*, 53 (5): 349-359, 2014.
2. 学会発表
1. Uezono Y, Terawaki K, Kashiwase Y, Sudo Y, Sawada Y, Miyano K, Suzuki M, Shiraishi S, Higami Y. A novel rat cachexia model with possible ghrelin resistance made by inoculation of a gastric 85As2 cancer cell line: a traditional Japanese medicine rikkunshito ameliorates cachexia symptoms by potentiation of ghrelin receptor-mediated signaling. Digestive Disease Week 2013, Orland, USA (2013年5月).
 2. Terawaki K, Yanagihara K, Sawada Y, Kashiwase Y, Suzuki M, Miyano K, Sudo Y, Shiraishi S, Higami Y, Kase Y, Uezono Y. Establishment of a severely cachexic rat model with possible ghrelin resistance by using a novel 85As2 cell line developed by repeated peritoneal dissemination after orthotopic implantation of the human gastric cancer cell line MKN-45. Digestive Disease Week 2013, Orland, USA (2013年5月).
 3. 上園保仁. 薬物依存の分子生物学的メカニズム：基礎医学の立場から。日本麻酔科学会第60回学術集会。札幌 (2013年5月)。
 4. 白石成二, 上園保仁. 脊椎骨癌転移モデルラットの疼痛評価。日本麻酔科学会第60回学術集会。札幌 (2013年5月)。
 5. 南浩一郎, 須藤結香, 上園保仁. トラマドールはオピオイド受容体を直接作用するアゴニストである。日本麻酔科学会第60回学術集会。札幌 (2013年5月)。
 6. 上園保仁, 寺脇潔, 柏瀬陽平, 澤田祐美, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 須藤結香, 横山明信, 小柳尚史, 西村瞳, 白石成二, 樋上賀一. がん悪液質の予防、症状緩和に向けた薬物療法の開発。第18回日本緩和医療学会学術大会。横浜 (2013年6月)。
 7. 鈴木雅美, 千脇史子, 澤田祐美, 成田年, 鈴木勉, 長瀬博, 上園保仁, 佐々木博己。オピオイド増殖因子シグナル阻害によるドセタキセルの抗腫瘍作用の増強。第33回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム。神戸 (2013年9月)。
 8. 横山明信, 須藤結香, 平山重人, 樋上賀一, 藤井秀明, 上園保仁. オピオイドリガンドの新規スクリーニング法確立およびδ受容体サブタイプとオピオイド受容体ヘテロダイマーと相関解析。第33回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム。神戸 (2013年9月)。
 9. 寺脇潔, 柏瀬陽平, 澤田祐美, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 須藤結香, 白石成二, 加瀬義夫, 上園保仁. Attenuated ghrelin responses in new rat cancer cachexia model generated by implantation of a peritoneal dissemination-derived human gastric cancer cell line - ameliorating effects of rikkunshito by enhancement of ghrelin signaling. 第36回内藤カンファレンス。札幌 (2013年9月)。
 10. 上園保仁, 寺脇潔, 柏瀬陽平, 澤田