

201313024B

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22年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 上園 保仁

平成26（2014）年5月

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22年度～平成25年度 総合研究報告書

研究代表者 上園 保仁

平成26（2014）年5月

目 次

I. 総合研究報告	
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. 研究成果の刊行に関する一覧表	----- 49
III. 研究成果の刊行物・別刷	----- 61

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）
総合研究報告書

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、漢方薬である六君子湯・大建中湯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、ヒトがん悪液質診断基準を満たす複数のがん悪液質モデル動物を作製し、悪液質改善に対する六君子湯の効果を解析した。六君子湯は末梢および中枢に働き、特に食思改善ペプチド、グレリンシグナルを高めることによりがん悪液質モデル動物の摂食量を改善し、体重低下を抑制することを明らかにした。グレリンシグナルの亢進作用は、六君子湯の陳皮成分ヘスペリジンがグレリン分泌を促すこと、ならびに蒼朮成分のアトラクチロジンがグレリン受容体の感受性を高めることによることを、動物モデルならびに細胞実験により証明した。さらに、抗がん剤シスプラチンで起こる消化器の異常運動ならびに食思不振症状は、六君子湯より改善されることを動物実験により明らかにした。加えて、六君子湯はがん悪液質による脂肪酸合成抑制を解除し、体重減少の抑制に関与する可能性も明らかにし、さらに六君子湯の副腎髄質機能、下垂体機能を調節している可能性も明らかにした。一方、大建中湯の成分は、臨床で用いられる血中レベルと同等の濃度で、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、さらに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、低用量の乾姜成分であって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を特異的に抑制する可能性が示唆され、がんに伴う炎症や痛みを大建中湯によって抑制できる可能性を示した。

臨床研究においては、がん悪液質による食思不振などの症状改善、ならびに抗がん剤で起こる消化器症状の改善に六君子湯が有効であるかを明らかにするため、手術不能腫瘍がん患者を対象とした六君子湯の食思不振、体重減少の改善効果を調べる臨床試験プロトコルを作成し、患者登録を開始し現在も継続中である。さらに子宮が

ん患者のシスプラチンによる嘔気嘔吐の改善に及ぼす六君子湯の効果についての臨床研究も登録を開始し、現在継続中である。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。

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アンケート調査では、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、緩和ケア医師の6割以上がすでに漢方薬を使用しているという結果が得られた。また漢方薬処方にあたり重要な点は、「症状改善効果のあること」「がん終末期のQOLを改善すること」を示せることが重要であることがわかり、漢方薬による症状緩和効果のエビデンスの確立が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
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
浅香 正博 北海道大学大学院医学研
究科 特任教授
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
木下 優子 日本大学医学部 室長
黒田 佑次郎 東京大学医学部附属病院
特任研究員
岩瀬 哲 東京大学医学部附属病院
副部長

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、大建中湯の効果についての臨床研究を行い、同薬の臨床における効果を科学的に立証することを目的とした。

1. 六君子湯ががん悪液質の改善にいたるメカニズムの解明

近年漢方薬である六君子湯が抗がん剤による食欲不振に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てきた。がん悪液質の食思不振改善に対しても六君子湯の効果が期待される。本研究では、六君子湯のがん患者に対する臨床応用への有益なデータを蓄積するため、六君子湯の悪液質改善効果ならびに作用機序を明らかにすることを目的とし、基礎的研究を行った。

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

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を行うについての基礎データ構築のため、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行った。

基礎研究は、悪液質におけるグレリン抵抗性メカニズムの解明、担がんモ

デル動物の寿命延長効果に対する六君子湯の作用機構の解明を目的とした。臨床研究では、膵がん例を対象とした後ろ向き調査研究を施行し、前向き調査研究のプロトコール作成に資することを目的とした。また基礎研究から得られた六君子湯の中枢作用について、健常人に六君子湯を投与しfMRIを用いて検討した。

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

私たちの摂食行動は、種々の神経性・液性情報の統合によって調節されている。本研究課題では、視床下部摂食関連ペプチドおよび末梢性摂食促進ペプチドとして知られるグレリンの動態に焦点を当て、がん悪液質および抗がん剤による食思不振、体重減少のメカニズムへの関与、ならびに漢方薬（六君子湯）の作用メカニズムを明らかにすることを目的とした。

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

六君子湯は食思不振の改善薬としてその使用が期待されている漢方薬であり、がん悪液質の軽減にも効果が期待される。しかし、六君子湯の薬効のメカニズムについては不明な点が多く、その解明は同漢方薬のより効果的な利用につながると考えられる。本研究では、体内に吸収された六君子湯の成分が内分泌機能に与える効果を解析する目的で、内分泌細胞を用い、同薬のホルモンの合成・分泌を修飾する可能性を探ることを目的とした。また、セカ

ンドメッセンジャーであるcAMPが六君子湯の薬効に関与する可能性を検討した。

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

シスプラチンなどの抗がん剤でおこる嘔吐は患者のQOLを著しく低下させる。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。六君子湯等の漢方薬は副作用が抗がん剤による嘔吐作用に効果があるとすれば、きわめて有用な治療法と言える。私たちは無麻酔ラットを用いた消化管運動測定装置を用いて、シスプラチン投与で上部消化管運動がどのように傷害されるかを調べた。また、シスプラチンでおこる上部消化管運動の異常が、六君子湯で改善するかどうか調べた。シスプラチンは血中セロトニン濃度を上昇させ、グレリン濃度を下げる事が知られている。セロトニン分泌に対する六君子湯の効果は知られていないため、本研究ではセロトニン分泌に対する六君子湯の作用を詳細に調べた。

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（摂食量はがん悪液質モデルとほぼ同じ）、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する。そして、がん悪液質での脂肪組織の萎縮改善に対する六君子湯

の作用点を明らかにする。

7. 大建中湯の抗炎症作用のメカニズム解明

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る日本固有の植物薬である。大建中湯の薬効機序を分子レベルで解析した結果、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、さらに薬物動態試験によってこれら有効成分が体内に吸収されることも明らかとなってきた。本研究では、進行がんによる抗炎症や鎮痛など患者のQOLを向上させるための大建中湯の臨床応用についてその機序解明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、種々の病態モデルを用いて、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を報告してきた。本研究では、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、質の高い臨床試験を実施すること、漢方薬の臨床エビデンスの構築を行うことを目的とした。

9. 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なら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. 六君子湯ががん悪液質の改善にいたるメカニズムの解明

低分化型ヒト胃がん細胞株(MKN-45)由来クローン細胞株(MKN45clone85)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することにより、がん悪液質モデルを開発した。本がん悪液質モデルの血中パラメーター、体組成、呼吸代謝、脳内摂食関連ペプチド、グレリン反応性の測定、遺伝子解析を行い、病態生理および発症機序を検討した。また、六君子湯の本がん悪液質モデルへの予防的および治療的投与を行い、改善効果を検討するとともに、グレリン受容体発現細胞を用いて作用機序を検討した。

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

基礎研究は、吉田肝がん細胞の担がん悪液質モデルラットで、体重減少、摂食量減少、筋肉量減少、消化管運動、自律神経活動、生存延長効果などに焦点を当てて解析し、さらにグレリン受容体発現細胞と視床下部ニューロン(NPYおよびCRF)を用いて六君子湯およびグレリンの悪液質改善効果の作用機序を検討した。

臨床研究は、手術適応がなく化学療法を施行した膵がん症例で、1カ月以上の六君子湯投与例とそれ以外の例を対象に後向き調査を施行した。また健康人に六君子湯を投与し、fMRIにて中枢作用を解析した。

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

嘔気・嘔吐モデルとして催吐剤(アポモルフィン)の末梢投与、抗がん剤として代表的なシスプラチンの投与、セロトニン枯渇モデルとしてパラクロロフェニルアラニン(PCPA)の投与を成熟雄性ウイスターラットに処置した。その後、視床下部摂食関連ペプチド、血中グレリン、体重・摂食量を指標に、漢方薬(六君子湯)の胃内投与の効果を検討した。

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

ラット褐色細胞腫培養細胞PC12、マウスACTH産生下垂体培養細胞AtT-20およびラット成長ホルモン(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

学的測定法で定量した。また、リアルタイムPCR法により、PC12細胞ではカテコラミン合成律速酵素であるチロシン水酸化酵素および血管作動性腸管ペプチドのmRNA、AtT-20細胞ではACTH mRNA、GH3細胞ではGH mRNAを定量した。さらに、培養液中に放出されるカテコラミンをHPLC法により定量し、ACTHおよびGHを免疫学的測定法で定量した。

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

無麻酔ラットを用いた消化管運動測定装置を用いて、シスプラチン腹腔内投与で胃・十二指腸運動の変化を調べた。また、シスプラチン投与の150分前に六君子湯（1g/kg）を経口投与し、シスプラチンでおこる消化管運動の異常がどのように改善されるかを調べた。ラットを麻酔下にex vivo 十二指腸灌流を行い、灌流開始1時間後にシスプラチンを静脈投与、シスプラチン投与2時間前に六君子湯を経口投与した。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液中および十二指腸灌流液中のセロトニン濃度を液体クロマトグラフィーで測定した。

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

ラット白色脂肪組織（WAT）において、30%カロリー制限（CR）により発現量が異なるタンパク質をプロテオーム解析により同定した。次に、自由摂食群の70%を2週間給餌したCRラット（30%CR；摂食量はがん悪液質とほぼ

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、プロテオーム解析により同定されたタンパク質群（脂肪酸合成系およびミトコンドリア関連タンパク質）に加え、脂質分解系タンパク質の発現量や酵素活性を解析した。さらに、悪液質モデルであるがん悪液質ラットへの六君子湯やグレリン投与に対する影響を解析した。

7. 大建中湯の抗炎症作用のメカニズム解明

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を基準濃度として炎症および痛みの主要原因の一つであるプロスタグランジンE2に対する抑制効果を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。摘出腸管による薬効評価系を用いて成分の組み合わせによる薬効発現機序を検討した。

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

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、「ゲムシタビン投与群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」のプロトコール作成、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」のプロトコール作成を行った。両試験とも六君子湯投与群20例、非投与群20例の合計40例の登録を目標とした。

さらに、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。

9. 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。

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でから開始し、補償のための保険にも加入した。

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. 六君子湯ががん悪液質の改善にいたるメカニズムの解明

85As2細胞を移植したラットは、MKN45clone85移植群より早期かつ重篤な悪液質症状（体重減少、摂食量・除脂肪量・筋肉量の低下など）を示し、呼吸代謝亢進、脳内摂食関連ペプチド変化、血中LIF濃度上昇を示した。さらに、本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が減弱していた。遺伝子解析の結果、85As2細胞は、TLR5シグナル経路活性化を示し、TLR5リガンドにより顕著なLIF産生を示した。85As2誘発がん悪液質ラットに対し、六君子湯はがん細胞移植前の予防的投与および悪液質発症後の治療的投与いずれにおいても有意な摂食改善作用を示した。六君子湯は、血中LIFおよびグレリン濃度への影響なしに、悪液質動物のグレリン反応性低下を軽減した。グレリン受容体安定発現細胞へのグレリン添加により、細胞内カルシウムイオン濃度の上昇およびGq蛋白特異的シグナルが示された。六君子湯前処置により、これらのグレリン受容体シグナルの増強効果が認められた。

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

担がんモデルラットにおける悪液質（体重減少、摂食量減少、筋肉量減少、消化管運動低下、CRP増加）は、六君子湯投与により改善した。担がんモデルラットの生存期間はグレリン受容体

拮抗薬により短縮、六君子湯や蒼朮に含まれるアトラクチロジン投与により延長した。担がんモデル動物ではグレリンの相対的分泌低下を認めるが、六君子湯は中枢のセロトニン（5-HT）_{2c}受容体拮抗作用を有し、グレリン放出促進、摂食促進作用を認めた。細胞を用いた実験では、六君子湯およびアトラクチロジンでグレリンシグナルが増強することが示され、生存延長効果の一部はグレリンシグナルの増強によるものと考えられた。

臨床研究では、腹水を伴った膵がんにおいて予後の有意な改善が認められ、六君子湯の利尿作用を支持する所見であった。健常人に対して六君子湯を投与すると、認知刺激下での脳血流に変化を認め、ヒトにおいても中枢作用を有する可能性が示唆された。

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

アポモルフィン投与後の視床下部室傍核の反応をc-fos遺伝子発現を指標に検討したところ、六君子湯および大建中湯の胃内投与がこの反応を増強した。シスプラチン投与による摂食抑制および体重減少は、六君子湯の胃内投与により有意に減弱した。シスプラチン＋六君子湯投与群では、視床下部摂食関連ペプチドの変動が正常化しており、血中グレリン濃度は上昇していた。PCPA投与によりセロトニンが選択的に枯渇した動物モデルを作製することができた。このセロトニン枯渇モデルラットでは、シスプラチンによる摂食抑制・体重減少の六君子湯投与で改善する効果が見られなかった。

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

六君子湯は用量依存的にPC12細胞、AtT-20細胞、GH3細胞の細胞内cAMP濃度を上昇させるとともに、アデニル酸シクラーゼ活性化薬である forskolin のcAMP増加作用を増強した。また、六君子湯は forskolin と同様にPC12細胞のチロシン水酸化酵素および血管作動性腸管ペプチドの遺伝子発現を促進した。この遺伝子発現増強は、遺伝子プロモーターからの転写促進によることが示唆された。さらに、六君子湯はPC12細胞からドパミンおよびノルエピネフリンの分泌を用量依存的に促進した。一方、 forskolin はAtT-20細胞におけるACTH遺伝子およびGH3細胞におけるGH遺伝子の発現を増強したが、六君子湯はこれらの遺伝子発現に対して明らかな影響を及ぼさなかった。また、 forskolin はAtT-20細胞およびGH3細胞から、それぞれACTHおよびGHの分泌を促進したが、六君子湯はGH3細胞からのGH分泌を有意に抑制し、AtT-20細胞からのACTH分泌に対しても、有意ではないが抑制する傾向が見られた。

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

シスプラチン投与で胃の空腹期運動が消失し、異常な胃運動の亢進を認めた。シスプラチンで誘発される空腹期運動の消失は六君子湯の投与で回復した。また、シスプラチン投与後30分間に見られる異常な胃運動の亢進も六君子湯の投与で回復した。以上の結果より、六君子湯は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が判明した。

ラット血中セロトニン濃度は、六君子湯単独投与群と正常対象群の間に有意差はなかった。シスプラチン単独投与群は、正常対照群や六君子湯単独投与群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、シスプラチン投与群より有意に減少し、正常レベルに戻った。

ラット十二指腸灌流液中のセロトニン濃度は、六君子湯単独投与群と正常対象群との間に有意差はなかった。シスプラチン単独投与群は、正常対照群や六君子湯単独投与群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、シスプラチン投与群より有意に減少し、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

- 1) WATのプロテオーム解析により、30%CRにより脂肪酸合成関連タンパク質、ミトコンドリア関連タンパク質の発現が増加していた。
- 2) 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およびCCで有意に減少した。
- 3) ミトコンドリアDNA量は30%CRでは変化がなかったが、70%CRおよびCCで有意に減少した。また、ミトコンドリア関連酵素活性は、CRの程度に比例して有意に増加したが、CCでは変化がなかった。
- 4) 脂質分解関連タンパク質の発現は、30%CR、70%CR、さらにCCにおいても有意に増加した。
- 5) 六君子湯は、CCによるミトコンド

リアDNA量や関連酵素活性、脂質分解関連タンパク質の発現の増加に影響を与えなかった。しかし、CCによる脂肪酸合成関連タンパク質の発現の減少を一部改善した。また、インシュリン感受性を改善する可能性が示唆された。

6) グレリンは脂肪酸合成関連タンパク質発現を増加したが、CCに対してよりも対照群に対する作用の方が強かった。

7. 大建中湯の抗炎症作用のメカニズム解明

大建中湯には3種類（山椒、乾姜、人參）の抽出生薬成分が含まれているが、特に、乾姜のshogaolsが0.1 μ 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E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COX 1に関して抑制効果は認められなかった。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

「ゲムシタビン投与膺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」は平成24年8月より登録を開始した。しかしながら、適格規準をみ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。適格基準のうち「食欲不振症状」および「CRP」の項目を削除し、臨床試験名を「ゲムシタビン投与膺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」に変更した。この改正プロトコルが平成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。

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」について、平成24年度より担当することとなり、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、フルプロトコルを作成し、平成25年7月に倫理委員会での承認を得た。さらに3回のメモランダム発行によるプロトコル微改訂を加え、最終的には平成25年12月より症例登録を開始した。

9. 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ならびに漢方療法に対する

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

一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」「他に適当な治療法がない」「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. 六君子湯ががん悪液質の改善にいたるメカニズムの解明

低分化型ヒト胃がん細胞株(MKN-45)由来クローン細胞株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・筋肉量の減少、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、これらは臨床での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モデルであると考えられた。すべての項目において、85As2細胞移植ラットでは、より早期かつ重篤な悪液質を示し、新規がん悪液質ラットモデルとして確立した。

85As2細胞移植悪液質ラットモデルの血中では、悪液質誘発因子であるLIFが上昇しており、腫瘍摘出により悪液質症状の消失とともに、血中LIF値も検出限界以下を示した。細胞のDNAマイクロアレイの結果から、85As2細胞においてTLR5シグナル経路が活性化していることが示唆され、TLR5リガンド刺激によるLIF産生が亢進していた。これらの結果から、85As2細胞による悪液質誘導能には、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。

本モデルでは、体重当たりのカロリー消費が高くなっており、筋肉分解因子の亢進も確認され、摂食量低下に加え、亢進したエネルギー消費が悪液質

の発症の一因となる可能性を示唆している。さらに、本モデルでは、摂食量が低下しているにも関わらず、摂食亢進ペプチドであるグレリンは、血中で高値を示していた。本結果は、多数の臨床データと一致する。本モデルの脳内では、摂食亢進ペプチドが増加、摂食抑制ペプチドが減少しているにも関わらず、摂食量が低下しており、さらには、グレリン投与による摂食行動が抑制されていたことから、本モデルではグレリン抵抗性が惹起されている可能性が考えられた。

六君子湯はがん細胞移植前からの予防的な投与においても、がん悪液質発症後からの治療的投与においても、摂食量低下を有意に改善した。また、悪液質の進行による体重低下を抑制した。六君子湯の悪液質改善作用として、グレリン分泌亢進、悪液質誘発因子の抑制が考えられるが、六君子湯は血中グレリン濃度および血中LIF濃度に影響をおよぼさなかったため、これらの可能性は低いと考えられた。

本モデルではグレリン抵抗性が惹起されているが、六君子湯は本モデルラットの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、グレリン受容体数および受容体反応性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ため、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。

次に、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™アッセイシステム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した。六君子湯を構成する8種類の生薬のうちの一つである蒼朮に含まれるアトラクチロジンは、グレリン受容体への結合活性を示し、さらに、六君子湯同様、グレリン受容体シグナルを増強したことから、六君子湯の活性成分の一つである可能性が示唆された。

以上のことから、六君子湯は、より悪性度の高く、カロリー消費亢進およびグレリン抵抗性が起こっている85As2細胞移植による新規がん悪液質モデルにおいて予防的投与においても治療的投与においても改善効果を示した。今回の結果から、六君子湯の作用メカニズムのひとつとして、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改善が関与してい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きる。

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

がん性悪液質においては、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。研究分担者らは動物実験において、六君子湯が内

因性のグレリンを刺激すると同時に、グレリンシグナルを増強し、その作用機序はがん性悪液質で亢進しているセロトニン (5-HT) -5-HT_{2c}受容体拮抗作用が中心であることを見出したが、担がんモデルラットでグレリンシグナルの減弱が生存期間短縮に関わること、および六君子湯がこのグレリン抵抗性を改善して生存期間を延長することを複数の動物モデルで確認した。生存期間延長効果の一部が六君子湯に含まれるアトラクチロジンのグレリンシグナル増強作用によることを示した。

臨床研究では進行膵がん症例の後ろ向き研究を行い、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、予後の改善効果を有することも示唆され、その臨床的意義は高いと考えられた。また六君子湯の中樞作用については、健常人でも認知刺激下での脳血流に変化を認め、中樞作用を有する可能性が示唆された。今後、がん悪液質患者の精神症状への影響も含め検討する必要がある。

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

すべてラットを用いた動物実験であるが、催吐剤 (アポモルフィン) に対する視床下部室傍核の反応性が漢方薬 (六君子湯) の胃内投与によって増強したのは意外であった。このメカニズムについては興味あるところではあったが、本研究課題と少々ずれる可能性があったため今後の検討課題とした。

代表的な抗がん剤の一つであるシスプラチンは嘔気・嘔吐の副作用が知られている。私たちは、シスプラチン投与による摂食抑制・体重減少モデルを

作製し、視床下部摂食関連ペプチドおよび血中グレリン濃度を解析した。さらに、六君子湯の胃内投与によりシスプラチン投与に寄る摂食抑制・体重減少が有意に減弱すること、視床下部関連ペプチド遺伝子発現が正常化すること、および血中グレリン濃度が有意に増加することを明らかにした。したがって、六君子湯の胃内投与がグレリン分泌を引き起こして血中グレリン濃度を増加させて、さらには視床下部摂食関連ペプチド遺伝子発現の変化を引き起こしたと考えられる。

私たちは、これらの反応にセロトニン系が関与している可能性を考え、セロトニン枯渇モデルラットを用いた。その結果、シスプラチン投与によって生じる摂食抑制・体重減少が六君子湯の胃内投与によって改善するメカニズムの一部はセロトニン系を介している可能性を見出した。なお、このセロトニン枯渇モデルは中樞も末梢もセロトニンが枯渇した状態であるため、どの部位のセロトニン系が関与しているのは不明であるため、今後の更なる検討が必要である。

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

本研究により、六君子湯は種々の細胞においてcAMP増加作用を有することが明らかになった。しかし、特定の細胞の六君子湯に対する反応は、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作用の結果として現れるため、必ずしもcAMP増加によって説明できるとは限らない。

副腎髄質細胞においては、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し、さらにカテコラミン分泌を促進すると考えられる。しかし、下垂体細胞においては細胞内cAMP増加作用がられるものの、ホルモン分泌促進作用はなく、GH分泌に対してはむしろ抑制的に作用した。同じ条件下の実験で、forskolinは両細胞からのホルモン分泌を促進することが確認できたため、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。

本研究で用いた細胞はすべて内分泌腫瘍由来の培養細胞であり、正常に分化した内分泌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。したがって正常内分泌細胞への影響を知るためには、動物から分離した正常組織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

シスプラチンはEC細胞からのセロトニン分泌を刺激し、血中セロトニン濃度を上昇させる事が知られている。一方、胃の運動に関連するセロトニン受容体は5-HT₃,4受容体である。従って、六君子湯がシスプラチンでおこる胃運動の異常を改善するメカニズムとして5-HT₃,4受容体の関与が示唆される。しかし、Takeda Hら（Gastroenterology 2008）は、六君子湯の各成分は5-HT₃や5-HT₄受容体には作用しないと報告しているため、六君子湯はEC細胞からのセロトニン分泌そのものを抑制する

可能性がある。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

脂質・エネルギー代謝において、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。以上より、白色脂肪組織におけるde novo脂肪酸合成系の抑制および減少したミトコンドリアの過活性化ががん悪液質病態に関連する可能性が示唆された。がん細胞はその栄養源を主として糖質に依存している（ワーバーク効果）。宿主に比較的選択性の高い栄養源である脂質を脂肪組織において、ミトコンドリアに負荷をかけること無く、効率的に合成することが、悪液質に対する耐性に重要である可能性が示唆された。また、六君子湯によるCC病態の改善効果の一部は、グレリンシグナルを介したCCによる低下したde novo脂肪酸合成の改善にある可能性が示唆された。しかしながら、CCによるグレリン抵抗性のため、CCでは対照群に比べてグレリンによるde novo脂肪酸合成への影響が乏しい可能性が考えられた。また、六君子湯は、CCによるインシュリン抵抗性を

改善する作用を有する可能性が示唆された。六君子湯の作用点に関しては、脂肪組織への直接的な作用か中枢を介した間接的な作用かを含め、CC病態を模倣したin vitro実験系等も用いた詳細な検討が必要である。

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、漢方薬が合剤として多数の有効成分が複数の標的に作用する可能性を明らかにすることができると考えた。さらに、薬物動態試験結果から吸収された各種成分が標的とする細胞に到達する時間が異なることが明かとなり相乗的な薬理作用の可能性が類推された。体内に吸収された大建中湯の主要成分である乾姜の薬物動態試験結果では6-shogaolの血中濃度は低く、私たちのin 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 hydroxy- α -sanshool と hydroxy- β -sanshool に注目した。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。最近の研究で、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。そこで薬物動態試験とこれらの研究結果から次なる仮説を持つに至った。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。つまり、培養細胞や動物実験で単独に用いた成分濃度よりかなり低用量でも効果が発現できることを示唆している。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。しかしながら、この事象を完全に説明することは困難だが、われわれの仮説は極めて魅力的かつ有力な候補となることは確かであるが、その詳細は今後の研究で明らかにされていくものと考える。

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。一方、新規西洋薬の開発コストは天文学的数字であり、開発は困難な状況である。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。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。

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

膵がんにおいては、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大きな要因となった。発症時にすでに悪液質が発症・進行していたか、あるいは当初より悪液質を発症しないものと推察された。平成25年度のプロトコル改正により、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。

9. 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なら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よう」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

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、ヒト胃がん細胞株由来85As2細胞により、新規がん悪液質動物モデルを開発した。本モデルは、臨床での悪液質の診断基準を反映し、さらに、グレリン抵抗性が起こっていることが示唆された。

また、六君子湯はがん性悪液質で低下しているグレリン分泌を促進し、グレリン抵抗性を改善する薬剤であり、動物実験でがん性悪液質の病態の改善および生存期間延長効果を認めた。その作用機構は、抗がん剤やがん性悪液質で亢進するセロトニン（5-HT）作用の拮抗と、蒼朮に含まれるアトラクチロジンによるグレリンシグナル増強作用が考えられた。進行膵がん症例の後ろ向き研究から、六君子湯は予後への改善効果を有することも示唆された。

六君子湯は、本がん悪液質モデルに対して、予防的および治療的いずれの投与においても改善効果を示し、その作用メカニズムとして悪液質誘発因子LIFの特異的な抑制ではなく、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改善が示唆された。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。

また、本研究の結果、シスプラチンでおこる上部消化管運動の異常が、六君子湯で改善することがわかった。また、六君子湯は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直接ブロックすることで、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わかった。

本研究によって、抗がん剤でおこる消化器症状を六君子湯で改善できる事

がわかり、かつそのメカニズムが明らかになった。さらに本研究は、漢方薬の作用機序を明確にしたという点で、疾患の治療戦略に一石を投じることになると考えられる。

加えて、六君子湯は副腎髄質細胞や下垂体細胞に直接作用して、細胞内cAMPを増加させることが明らかになった。さらに副腎髄質細胞では、カテコラミン生合成律速酵素遺伝子などのcAMP依存性遺伝子の発現を誘導するとともに、カテコラミン分泌を促進することが明らかになった。一方、六君子湯は下垂体ACTH産生細胞およびGH産生細胞に対して、その細胞内cAMP増加作用では説明できない、ホルモン分泌抑制的な作用を有することが明らかになった。

視床下部摂食関連ペプチドおよび血中グレリンを指標に、シスプラチンの摂食抑制・体重減少のメカニズムの一端を明らかにした。さらに、六君子湯の胃内投与によるシスプラチンの摂食抑制・体重減少に対する改善効果は、視床下部摂食関連ペプチドの動態の是正および血中グレリンの増加、さらにはセロトニン系の関与が考えられた。

六君子湯投与による白色脂肪組織におけるde novo脂肪酸合成系の活性化およびインシュリン抵抗性の抑制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。

大建中湯に関しては、同薬の成分が血中レベルに相当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、さらに大建中湯の山椒成分が標的細胞の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ができ、低