

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

. 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		
. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	49
. 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、体重減少の抑制に關与する可能性も明らかにし、さらに六君子湯の副腎髓質機能、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ールを作成し、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、機能性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、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樞作用について、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樞への関与の解析

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、人參）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生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、「ゲムシタピ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 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 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 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、六君子湯の利水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 $0.1\mu\text{mol/L}$ 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COX₁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が起こることを観察した。

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

「ゲムシタピ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 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、適格規準をみたま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「ゲムシタピン投与隣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 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 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意識調査

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-HT_{3,4}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-HT_{3,4}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（ワーバーグ効果）。宿主に比較的高い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ら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られる。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Ⅱ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Ⅱ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うる」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

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しうる薬剤であり、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。進行隣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

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を特異的に抑制出来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が示唆できた。

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、隣がんの悪液質を標的とした第 相臨床試験を開始した。その後、症例登録が順調とは言えず、登録促進に至る適切なプロトコール改正を加え、現在の登録数は順調に伸びている。

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 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。

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 μ -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 γ -aminobutyric acid type B receptor-mediated signaling by inhibition of the interaction of γ -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. Yokoyama T, Minami K, Sudo Y, Horishita T, Ogata J, Yanagita T, Uezono Y. Effects of sevoflurane on voltage-gated sodium channel $Nav1.8$, $Nav1.7$, and $Nav1.4$ expressed in *Xenopus* oocytes. *J Anesth*, 25 (4): 609-613, 2011.
11. Minami K, Sudo Y, Yokoyama T, Ogata J, Takeuchi M, Uezono Y. Sevoflurane inhibits the μ -opioid receptor function expressed in *Xenopus* oocytes. *Pharmacology*, 88 (3-4): 127-132, 2011.
12. 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 β -endorphin in a loss of the coordinated balance of μ -opioid receptors trafficking processes by fentanyl. *Synapse*, 65 (9): 962-966, 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. 上園 保仁. がん患者の症状緩和に役立つ漢方薬-漢方薬の有効性を示す、臨床につながる基礎研究. *がん患者と対症療法*, 22 (2): 140-146, 2011.
15. 鈴木 雅美, 上園 保仁. 非ステロイド性鎮痛薬およびアセトアミノフェンによる重篤な副作用. *Anesthesia 21 Century*, 13 (2): 57-61, 2011.
16. 上園 保仁, 須藤 結香. 腸管神経叢に発現している消化管運動制御受容体と、それらをターゲットにした消化管機能改善薬. *医学のあゆみ*, 238 (10): 904-908, 2011.
17. 宮野 加奈子, 上園 保仁, 仲田 義啓. パクリタキセル誘発性末梢神経障害のメカニズム. *ペインクリニック*, 32 (10): 1491-1498, 2011.
18. 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 (9): 759-769, 2012.
19. 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 a lack of β -arrestin association: Study with a real-time visualizing assay. *Synapse*, 66 (9): 759-769, 2012.
20. 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.
21. 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 *Xenopus* Oocytes. *J Pharmacol Sci*, 120 (1): 54-58, 2012.
22. 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.
23. 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.
24. 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
 28. 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.
 29. 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.
 30. 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.
 31. 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.
 32. 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.
 33. 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.
 34. Okura D, Horishita T, Ueno S, Yanagihara N, Sudo Y, Uezono Y, Sata T. The endocannabinoid anandamide inhibits voltage-gated sodium channels $Na_v1.2$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$ and $Na_v1.8$ in *Xenopus* Oocytes. *Anesth Analg*, 118 (3): 554-562, 2014.
 35. Morita K, Shiraishi 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.
 36. 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.
 37. 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 $Na_v1.2$, $Na_v1.6$, $Na_v1.7$ and $Na_v1.8$ in *Xenopus* Oocytes. *Anesthesiology*, epub ahead of print, 2014.

38. Asakawa A, Fujimiya M, Niijima 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.
39. 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.
40. Fetissov SO, Laviano A, Kalra S, Inui A. Update on ghrelin. *Int J Pept*, 2010: 963501, 2010.
41. 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.
42. Perboni S, Inui A. Appetite and gastrointestinal motility: role of ghrelin-family peptides. *Clin Nutr*, 29 (2): 227-234, 2010.
43. 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.
44. 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.
45. Asakawa A, Ataka K, Fujino K, Chen CY, Kato I, Fujimiya M, Inui A. Ghrelin family of peptides and gut motility. *J Gastroenterol Hepatol*, 26 (Suppl 3): 73-74, 2011.
46. Terashi M, Asakawa A, Harada T, Ushikai M, Coquerel Q, Sinno MH, Déchelotte P, Inui A, Fetissov SO. Ghrelin reactive autoantibodies in restrictive anorexia nervosa. *Nutrition*, 27 (4): 407-413, 2011.
47. Fujitsuka N, Asakawa A, Uezono Y, Minami K, Yamaguchi T, Niijima A, Yada T, Maejima Y, Sedbazar U, Sakai T, Hattori T, Kase Y, Inui A. Potentiation of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival. *Transl Psychiatry*, 1: e23, 2011.
48. Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Hattori T, Inui A. Efficacy of ghrelin in cancer cachexia: clinical trials and a novel treatment by rikkunshito. *Crit Rev Oncog*, 17 (3): 277-284, 2012.
49. Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Fujimiya M, Inui A. Ghrelin and gastrointestinal movement. *Methods Enzymol*, 514: 289-301, 2012.
50. Inui A. Editorial: a new horizon of herbal medicines in anorexia-cachexia syndrome. *Curr Pharm Des*, 18 (31): 4747-4748, 2012.
51. 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.
52. Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, Inui A. Cancer cachexia--pathophysiology and management. *J Gastroenterol*, 48 (5): 574-594, 2013.
53. 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.

54. 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.
55. 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.
56. 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.
57. 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.
58. 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.
59. Hashimoto H, Ueta Y. Central effects of ghrelin, a unique peptide, on appetite and fluid/water drinking behavior. *Curr Protein Pept Sci*, 12 (4): 280-287, 2011.
60. Hashimoto H, Uezono Y, Ueta Y. Pathophysiological function of oxytocin secreted by neuropeptides: A mini review. *Pathophysiology*, 19 (4): 283-298, 2012.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. Shimazu S, Nagamura Y, Yaguchi H, Ohkura N, Tsukada T. Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple

- endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms. *Cancer Sci*, 102 (11), 2097-2102, 2011.
67. Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S, Inoshita N, Nagamura Y, Usui T, Tsukada T. *Eur J Endocrinol*, 166 (3), 383-390, 2012.
 68. 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.
 69. 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.
 70. 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.
 71. 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*, 2010: 305192, 2010.
 72. 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.
 73. 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.
 74. 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.
 75. Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Ataka K, Fujimiya M, Okumura T. *Neurosci Lett*, 498 (2): 143-146, 2011.
 76. Fujimiya M, Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, Inui A. Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility. *Peptides*, 32 (11): 2348-2351, 2011.
 77. Furness JB, Hunne B, Matsuda N, Yin L, Russo D, Kato I, Fujimiya M, Patterson M, McLeod J, Andrews ZB, Bron R. Investigation of the presence of ghrelin in the central nervous system of the rat and mouse. *Neuroscience*, 193: 1-9, 2011.
 78. 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, 2011.
 79. 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-G528, 2012.
 80. 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.
81. 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.
 82. 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.
 83. 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.
 84. Matsushima S, Okita N, Oku M, Nagai W, Kobayashi M, Higami Y. An Mdm2 antagonist, Nutlin-3a, induces p53-dependent and proteasome-mediated poly(ADP-ribose) polymerase 1 degradation in mouse fibroblasts. *Biochem Biophys Res Commun*, 407 (3): 557-561, 2011.
 85. Uchiumi F, Watanabe T, Hasegawa S, Hoshi T, Higami Y, Tanuma S. The effect of resveratrol on the Werner syndrome RecQ helicase gene and telomerase activity. *Curr Aging Sci*, 4 (1): 1-7, 2011.
 86. 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.
 87. 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.
 88. 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.
 89. 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.
 90. 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.
 91. 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.
 92. 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.
93. 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.
 94. 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.
 95. 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.
 96. 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.
 97. 河野透, 上園保仁. 腸管血流からみた大建中湯の役割. *アメリカ臨床治験薬TU-100になった理由*. *医学のあゆみ*, 241 (2), 163-169, 2012.
 98. 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.
 99. 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.
 100. 河野透. 消化器疾患に対する漢方医料の実際. *イレウス*. *臨床消化器内科*, 28 (2): 189-196, 2013.
 101. 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.
 102. 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.
 103. 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.
 104. 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*, 2013: 384057, 2013.
 105. 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: 879491, 2013.
106. 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.
107. 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.
108. 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.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. 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.
113. 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.
114. 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.
115. 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.
116. 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*, 12 (1): 37-44, 2010.
 117. 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.
 118. 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.
 119. 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.
 120. 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.
 121. Sadakane C, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M, Takeda H. 10-gingerol, a component of Rikkunshito, improves cisplatin-induced anorexia by inhibiting acylated ghrelin degradation. *Biochem Biophys Res Commun*, 412 (3): 506-511, 2011.
 122. Saegusa Y, Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Decreased plasma ghrelin contributes to anorexia following novelty stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 301 (4): E685-E696, 2011.
 123. 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.
 124. 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.
 125. Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Asaka M. Rikkunshito and ghrelin secretion. *Curr Pharm*

- Des, 18 (31): 4827-4838, 2012.
126. 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.
 127. 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.
 128. 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.
 129. 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.
 130. 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.
 131. 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.
 132. 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.
 133. 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.
 134. 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*, 32 (27): 3286-3295, 2012.
 135. 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.
 136. 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.
137. 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.
 138. Dong P, Kaneuchi M, Konno Y, Watari H, Sudo S, Sakuragi N. Emerging therapeutic biomarkers in endometrial cancer. *Biomed Res Int*, 2013: 130362, 2013.
 139. 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.
 140. 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.
 141. 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.
 142. 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.
 143. Todo Y, Watari H, Kang S, Sakuragi N. Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer. *J Obstet Gynaecol Res*, 40 (2): 317-321, 2014.
 144. 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.
 145. 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.
 146. Iwase S, Yamamoto D, Kuroda Y, Kawaguchi T, Kitamura K, Odagiri H, Teramoto S, Akazawa K, Nagumo Y. Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial. *Anticancer Res*, 31 (4): 1483-1487, 2011.
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 μ - and dimerized μ - δ opioid receptors induced by remifentanil: implication of acute tolerance of remifentanil. 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. μ -CB₁ヘテロ二量体と、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の鎮静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, Shiraiishi S, Uezono Y. Development of a rat model for cancerous peritonitis pain.
 10. 13th World Congress on Pain, Montreal, Canada (2010年8月).
 11. 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).
 12. 須藤結香, 白石成二, 寺脇潔, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 上園保仁. μ -CB₁ヘテロ二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).
 13. 宮野加奈子, 仲田義啓, 白石成二, 上園保仁. Paclitaxell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).
 14. 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).
 15. Ohtake N, Ikemura R, Ohbuchi K,

- Sudo Y, Uezono Y, Yamamoto M. The synergistic effects of herbal pungents 6-gingerol (6GC) 6-shogaol (6SG) and hydroxy α -sanshool (HAS) on *in vitro* peristaltic motility of isolated rat colon: Lessons from the unique prokinetic activity of Japanese traditional medicine daikenchuto. Digestive Disease Week 2011, Chicago, USA (2011年5月).
16. 寺脇潔, 柳原五吉, 澤田祐美, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 須藤結香, 白石成二, 上園保仁. 新規がん悪液質モデルラットの作製及び同モデルに対する漢方薬六君子湯の改善効果. 第16回日本緩和医療学会. 札幌市 (2011年7月).
 17. 鈴木雅美, 芝田晋介, 上園保仁. がんによる神経障害に起因する難治性疼痛発現メカニズムの解析. 第5回日本緩和医療薬学会年会. 幕張市 (2011年9月).
 18. 白石成二, 宮野加奈子, 須藤結香, 鈴木雅美, 上園保仁. 脊椎転移によるがん性疼痛モデルラットの検討. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋市 (2011年10月).
 19. 寺脇潔, 柳原五吉, 澤田祐美, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 須藤結香, 白石成二, 上園保仁. ヒト胃がん細胞による新規がん悪液質モデルおよび漢方薬六君子湯の効果. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋市 (2011年10月).
 20. 宮野加奈子, 白石成二, 須藤結香, 鈴木雅美, 寺脇潔, 上園保仁. vinblastineとcarboplatinはPKAを介してhuman TRPA 1を活性化する. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋市 (2011年10月).
 21. Uezono Y. Pain and cachexia. 6th Cachexia Conference, Milan, Italy (2011年12月).
 22. Terawaki K, Yanagihara K, Sawada Y, Kashiwase Y, Suzuki M, Miyano M, Sudo Y, Shiraiishi S, Uezono Y. Establishment of novel animal models of cancer cachexia by transplantation of human gastric cancer cell lines and effects of rikkunshito, a traditional Japanese medicine, on the cancer cachexia models. 6th Cachexia Conference, Milan, Italy (2011年12月).
 23. Suzuki M, Ashikawa M, Narita M, Suzuki T, Matoba M, Yanagihara K, Terawaki K, Uezono Y. Changes in the expression of melanocortin receptors and pro-opiomelanocortin in the hypothalamus in a rat model of cancer cachexia. 6th Cachexia Conference, Milan, Italy (2011年12月).
 24. 須藤結香, 北條美能留, 宮野加奈子, 鈴木雅美, 寺脇潔, 白石成二, 西田教行, 上園保仁. シグナルペプチド付加HaloTag-GPCRの細胞膜移行と機能的アッセイ. 第85回日本薬理学会年会. 京都市 (2012年3月).
 25. 宮野加奈子, 白石成二, 大淵勝也, 須藤結香, 鈴木雅美, 寺脇潔, 山本雅浩, 的場元弘, 上園保仁. carboplatinによるtransient receptor potential ankyrin 1活性増強作用機序の解明. 第85回日本薬理学会年会. 京都市 (2012年3月).
 26. 芦川真帆, 鈴木雅美, 成田年, 長谷川実奈美, 鈴木勉, 的場元弘, 佐々木博己, 上園保仁. 癌性腹膜炎疼痛モデルマウスの脊髄後根神経節における μ -opioid受容体お

- よびサブスタンスPの発現変化. 第85回日本薬理学会年会. 京都市 (2012年3月).
27. 村松俊, 白石成二, 戸田亜希子, 茂木正行, 原真由美, 川崎良彦, 谷口幹雄, 上園保仁. アセトアミノフェン20 mg/kg経口投与後のラット脳内AM404濃度. 第85回日本薬理学会年会. 京都市 (2012年3月).
 28. Kubota K, Ohbuchi K, Ohtake N, Yamamoto M, Sudo Y, Uezono Y. Hydroxy α -sanshool, a major ingredient of TU-100 (Daikenchuto), augments migrating motor complex of proximal colon triggered by other prokinetic stimuli. Digestive Disease Week 2012. San Diego, USA (2012年5月).
 29. 上園保仁. がん患者の生活の質向上のために-がんの痛み、がんのつらさを和らげるための基礎から臨床へのトランスレーショナルリサーチ. 第53回日本心身医学会総会ならびに学術講演会. 鹿児島市 (2012年5月).
 30. Kokubun H, Uezono Y, Matoba M. Novel method for determination of Δ 9-tetrahydrocannabinol (THC) in cancer patient serum by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. 7th World Research Congress of the European Association for Palliative Care. Trondheim, Norway (2012年6月).
 31. 横山徹, 南浩一郎, 寺脇潔, 竹内護, 上園保仁. がん悪液質では中枢での浸透圧感受性が変化している:モデルラットを用いた検討. 日本麻酔科学会第59回学術集会. 神戸市 (2012年6月).
 32. 上園保仁. アセトアミノフェンに関する最近の知見. 第17回日本緩和医療学会学術大会. 神戸市 (2012年6月).
 33. 岩瀬哲, 山口拓洋, 宮路天平, 上園保仁. がん患者の症状コントロールを目的とした医療用漢方薬の使用実態についての全国アンケート調査. 第17回日本緩和医療学会学術大会. 神戸市 (2012年6月).
 34. 鈴木雅美, 成田年, 芦川真帆, 川股知之, 宮野加奈子, 鈴木勉, 的場元弘, 上園保仁. がんの腹膜播種病態下におけるモルヒネ抵抗性メカニズムの解析. 第32回鎮痛薬・オピオイドペプチドシンポジウム. 東京 (2012年9月).
 35. 寺脇潔, 柳原五吉, 澤田祐美, 柏瀬陽平, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 須藤結香, 白石成二, 樋上賀一, 上園保仁. ヒト胃がん細胞による新規がん悪液質モデルの確立および病態生理. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市 (2012年9月).
 36. 柏瀬陽平, 寺脇潔, 澤田祐美, 須藤結香, 柳原五吉, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 白石成二, 樋上賀一, 上園保仁. 新規がん悪液質モデルに対する漢方薬六君子湯の改善効果およびグレリンシグナルを介したメカニズム. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市 (2012年9月).
 37. 宮野加奈子, 白石成二, 鈴木雅美, 須藤結香, 澤田祐美, 寺脇潔, 上園保仁. 抗がん剤carboplatin投与による末梢神経障害にTRPA1チャネルが関与する. 第71回日本癌学会学術総会. 札幌市 (2012年9月).

- 月).
38. 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, 白石成二. がん性悪液質の予防・治療薬の開発-漢方薬を中心とした基礎から臨床にいたる橋渡し研究-. 第6回日本緩和医療薬学会年会. 神戸市 (2012年10月).
 39. 鈴木雅美, 芝田晋介, 光永修一, 的場元弘, 上園保仁, 成田年. がん性疼痛モデル作製とその臨床応用: オールジャパンで展開されるべき緩和医療トランスレーショナルリサーチ. 第6回日本緩和医療薬学会年会. 神戸市 (2012年10月).
 40. 上園保仁, 寺脇潔. 漢方薬「六君子湯」の食思改善ペプチド「グレリン」を介した消化管機能調整作用. 第49回日本臨床生理学会総会. 長崎市 (2012年10月).
 41. 上園保仁. がん治療に求められる漢方薬の役割: 放射線治療への貢献とその期待. 日本放射線腫瘍学会第25回学術大会. 東京 (2012年11月).
 42. 鈴木雅美, 成田年, 芝田晋介, 井上未紀, 田崎慶彦, 的場元弘, 上園保仁. 膵がん腹膜播種疼痛モデルを用いたがんによる神経障害性疼痛の病態生理の解析. 第86回日本薬理学会年会. 福岡市 (2013年3月).
 43. 宮野加奈子, 南浩一郎, 横山徹, 大淵勝也, 山本雅浩, 白石成二, 的場元弘, 上園保仁. がん疼痛治療剤トラマドールはTRPA1活性を選択的に阻害する. 第86回日本薬理学会年会. 福岡市 (2013年3月).
 44. 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, 樋上賀一, 加瀬義夫, 柳原五吉, 上園保仁. 新規がん悪液質モデルにおけるグレリン抵抗性および漢方薬六君子湯によるグレリンシグナルを介した改善効果. 第86回日本薬理学会年会. 福岡市 (2013年3月).
 45. 田崎慶彦, 鈴木雅美, 芝田晋介, 池上大悟, 成田年, 上園保仁. 膵がん腹膜播種モデルマウスの脳内アストロサイトの変化. 第86回日本薬理学会年会. 福岡市 (2013年3月).
 46. 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).
 47. 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).
 48. 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).
49. 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).
 50. 南浩一郎, 須藤結香, 上園保仁. ترام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).
 51. 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).
 52. 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).
 53. 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).
 54. 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).
 55. 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. がん性悪液質モデル動物を用いた研究 -悪液質の症状緩和に役立つ漢方薬とそのメカニズム解明-. 第7回日本緩和医療学会年会. 幕張 (2013年9月).
 56. 鈴木雅美, 千脇史子, 澤田祐美, 柳原五吉, 中釜斉, 上園保仁, 佐々木博己. オピオイド増殖因子シグナルの阻害は、細胞周期のRecyclingによって胃癌細胞へのドセタキセルの抗腫瘍効果を増強する. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜 (2013年10月).
 57. 森田克也, 本山直世, 白石成二, 上園保仁, 土肥敏博. 血小板活性化因子 (PAF) 阻害薬によるがん性疼痛緩和作用. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜 (2013年10月).
 58. 千脇史子, 鈴木雅美, 澤田祐美, 濱口哲弥, 山田康秀, 島田安博, 柳原五吉, 坂本裕美, 松崎圭祐, 上園保仁, 吉田輝彦, 佐々木博己. マウス腹膜中皮細胞とヒト未分化型胃癌細胞の異種間細胞相互作用系の評価. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜 (2013年10月).
 59. 人見涼露, 小野堅太郎, 宮野加奈子, 上園保仁, 的場元弘, 稲永清敏. 口内炎ラットにおける口腔内疼痛発症機構解明. 第64回西日本

- 生理学会. 北九州 (2013年10月).
60. 上園保仁. がん患者のQOLの維持・向上に貢献する漢方薬 -基礎・臨床研究を通して明らかになってきたエビデンス-. 第51回日本癌治療学会学術集会. 京都 (2013年10月).
61. 宮野加奈子, 白石成二, 鈴木雅美, 的場元弘, 上園保仁. 抗がん剤カルボプラチンによる末梢神経障害にTRPA1の感受性亢進が関与する. 第43回日本神経精神薬理学会年会. 沖縄 (2013年10月).
62. 山本雅浩, 久保田訓世, 河野透, 上園保仁. KCNKs阻害による消化管運動亢進作用: 局所麻酔薬および大建中湯による大腸運動促進の新規メカニズム. 第15回日本神経消化器病学会. 島根 (2013年11月).
63. 柏瀬陽平, 寺脇潔, 鈴木雅美, 宮野加奈子, 須藤結香, 白石成二, 樋上賀一, 加瀬義夫, 柳原五吉, 上園保仁. 新規がん悪液質モデルラットでのグレリン抵抗性の発現および漢方薬六君子湯によるグレリンシグナルを介した症状改善効果. 第66回日本薬理学会西南部会. 福岡 (2013年11月).
64. 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と同法を用いた 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の相関解析. 第66回日本薬理学会西南部会. 福岡 (2013年11月).
65. Uezono Y. Traditional Japanese herbal medicines (Kampo Medicine) synergistically and cooperatively improve cachexic symptoms caused by cancer cells. Scientific evidence from basic medical researches. 7th Cachexia Conference. Kobe (2013年12月).
66. Kashiwase Y, Terawaki K, Yanagihara K, Suzuki M, Miyano K, Shiraishi S, Higami Y, Kase Y, Uezono Y. Establishment of novel animal models of cancer cachexia by implantation of human gastric cancer cell lines. 7th Cachexia Conference. Kobe (2013年12月).
67. Terawaki K, Kashiwase Y, Suzuki M, Miyano K, Yanagihara K, Shiraishi S, Higami Y, Kase Y, Uezono Y. A novel cachexia cachexia rat model with possible ghrelin resistance generated by implantation of a human gastric cancer-derived 85As2 cell line: a traditional Japanese medicine rikkunshito ameliorates cachexia symptoms by potentiation of ghrelin receptor-mediated signaling. 7th Cachexia Conference. Kobe (2013年12月).
68. 上園保仁. がん悪液質による消化器症状を改善する六君子湯 -そのメカニズムの解明と臨床応用-. 第7回国際カヘキシアカンファレンス種子島シンポジウム. 種子島 (2013年12月).
69. 宮野加奈子, 人見涼露, 金子篤, 小野堅太郎, 河野透, 寺脇潔, 白石成二, 大宮雄司, 稲永清敏, 上園保仁. 新規口内炎モデルを用いた新たな対処法に関する研究. 第87回日本薬理学会年会. 仙台 (2014年3月).
70. 上園保仁, 鈴木雅美, 白石成二, 宮野加奈子. オピオイドの効きにくいがん性腹膜炎の痛みのメカ

- ニズム解明ならびに作用機序に基づく奏効薬の選択. 日本麻酔科学会第61回学術集会. 横浜 (2014年5月).
71. 上園保仁. がん患者のQOLを向上させる漢方薬 –基礎研究および臨床研究を通して明らかになってきたエビデンス–. 第19回日本緩和医療学会学術大会. 神戸 (2014年6月).
 72. 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).
 73. 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).
 74. 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).
 75. 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).
 76. 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).
 77. 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).
 78. Asakawa A, Amitani H, Sameshima M, Hayashi M, Fujitsuka N, Inui A. The role of the 5-Ht2c receptor in tumor-induced anorexia and gastrointestinal motility. 1st international congress of translational research in human nutrition, Clermont-Ferrand, France (2010年3月).
 79. Asakawa A, Nijjima 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).
 80. Inui A. Gut hormonal basis of motility regulation. 20th Australian & New Zealand Obesity Society Annual Scientific Meeting, Sydney, Australia (2010年10月).
 81. Inui A, Asakawa A, Fujimiya M, Nijjima A. Ghrelin - a gut hormonal basis of motility regulation and FD. The 1st Asian pacific topic conference, Tokyo, Japan (2010年11月).
 82. 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).
 83. 乾明夫. 癌性悪液質 最近の進歩を中心に、また統合医療の立場から . 第12回国際統合医学会特別講演. 宜野湾市 (2011年4月).
 84. 乾明夫. 摂食障害の病態と治療の進歩. 第28回医学会総会シンポジ

- ウム. 東京都 (2011年4月).
85. 浅川明弘, 乾明夫. 悪液質の研究
と臨床の展開 Parathyroid
hormone-related proteinの摂食抑
制作用. 第84回日本内分泌学会.
神戸市 (2011年4月).
 86. 乾明夫. 消化管ペプチドによる食
欲・体重調節. 第23回糖尿病と血
管合併症 up to date. 西宮市
(2011年6月).
 87. 浅川明弘, 乾明夫. 摂食障害研究
の新たな展開 末梢における摂
食調節ペプチドからのアプロー
チ . 第52回日本心身医学会総会.
横浜市 (2011年6月).
 88. 乾明夫. 悪液質治療における漢方
の意義 六君子湯を中心に .
第15回日本摂食障害学会. 鹿児島
市 (2011年9月).
 89. 乾明夫. 漢方の先端研究、特に悪
液質における六君子湯の作用を
中心に. 第12回八ヶ岳シンポジウ
ム. 東京都 (2011年9月).
 90. 乾明夫. 脳腸相関と摂食行動
肥満と鏡像関係をなす悪液質病
態を中心に . 第32回日本肥満学
会総会. 神戸市 (2011年9月).
 91. 乾明夫. 漢方の先端研究 空腹
ホルモングレリンに対する六君
子湯のデュアルアクションと悪
液質への応用を中心に . 第27回
耳鼻咽喉科漢方研究会. 東京都
(2011年10月).
 92. Inui A. Ghrelin and energy
homeostasis focused on cancer
anorexia-cachexia syndrome. The
9th International Symposium on
Growth and Nutrition in Children
with Chronic Kidney Diseases. San
Diego, USA (2012年4月).
 93. 蔡明倫, 浅川明弘, 網谷真理恵,
春田いづみ, 網谷東方, 上園保仁,
山口武人, 新島旭, 矢田俊彦, 乾
明夫. 六君子湯によるグレリンシ
グナル増強と膵癌患者の生存期
間延長効果. 第109回日本内科学
会総会・講演会. 京都市 (2012年4
月).
 94. 浅川明弘, 上園保仁, 藤宮峯子,
矢田俊彦, 新島旭, 乾明夫. シン
ポジウム2 悪液質の進歩 癌性悪
液質におけるグレリンシグナル
の臨床応用の可能性. 第53回日本
心身医学会. 鹿児島市 (2012年5
月).
 95. 乾明夫. 『経験』から『科学』へ
明らかになってきた漢方の作用
メカニズム . 第2回市民公開セ
ミナー「がんと漢方薬」のこと 漢
方薬の現状とこれから. 東京
(2012年6月).
 96. 乾明夫. 悪液質の最近の進歩
空腹ホルモングレリン 漢方薬
六君子湯を中心に . 独立行政法
人産業技術総合研究所 第2回健
康工学科学部門研究会. 淡路市
(2012年9月).
 97. 乾明夫. 悪液質の最近の進歩 (特
別講演). 第3回新潟がん栄養療法
研究会. 新潟市 (2012年10月).
 98. 浅川明弘, 山口武人, 乾明夫. グ
レリンシグナルの増強は癌性悪
液質を改善する. 第54回日本消化
器病学会. 神戸市 (2012年10月).
 99. 乾明夫. がん悪液質の最近の進歩.
第36回日本死の臨床研究会. 京都
市 (2012年11月).
 100. 乾明夫. 癌の緩和医療と漢方. 第
19回岐阜東洋医学研究会. 岐阜
(2013年1月).
 101. 乾明夫. 死の生理学に関するエビ

- デンス - 食の立場から - 第18回日本緩和医療学会学術大会ランチョンセミナー. 横浜 (2013年6月).
102. 乾明夫. 緩和医療と漢方薬 - エビデンスを中心に -. 第22回ひむか東洋医学会学術講演会. 宮崎 (2013年11月).
103. 乾明夫. 悪液質のトピックス - 癌を中心に -. 第18回日本心療内科学会総会. 名古屋 (2013年12月).
104. 乾明夫. がん悪液質と食欲調節ホルモン. 第51回日本癌治療学会シンポジウム. 京都 (2013年10月).
105. 乾明夫. がん悪液質の病態と治療 Cross Cancer Research Symposium 2013. 東京 (2013年11月).
106. Asakawa A, Fujitsuka N, Uezono Y, Minami K, Yamaguchi T, Nijima A, Yada T, Maejima Y, Sedbazar U, Sakai T, Hattori T, Kase Y, Inui A. The herbal medicine rikkunshito in cancer anorexia-cachexia: impact on survival and relationship to ghrelin signaling. 7th Cachexia Conference. Kobe (2013年12月).
107. 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).
108. 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).
109. 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).
110. 横山徹, 寺脇潔, 南浩一郎, 柳原五吉, 上田陽一, 上園保仁. がん悪液質モデルラットでは視索上核大細胞性ニューロンでの浸透圧感受性が変化している. 第70回日本癌学会学術総会. 名古屋市 (2011年10月).
111. 橋本弘史, 吉村充弘, 石倉透, 藤原広明, 上園保仁, 上田陽一. コレシストキニンおよびアポモルフィン末梢投与によるラット室傍核における *c-fos* mRNA 発現の検討. 第89回日本生理学会大会. 松本市 (2012年3月).
112. 横山徹, 寺脇潔, 南浩一郎, 柳原五吉, 上園保仁, 上田陽一. がん悪液質モデルラットでは視索上核大細胞性神経分泌細胞での浸透圧感受性が変化している. 第89回日本生理学会大会. 松本市 (2012年3月).
113. 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).
114. 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).
115. 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).
116. 上田陽一, 吉村充弘, 橋本弘史. 抗がん剤シスプラチン投与によるラット摂食抑制作用～視床下部関連ペプチドによる検討～. 第23回日本病態生理学会大会. 東京 (2013年8月).
 117. 上田陽一, 吉村充弘, 森昌朋. 脱水誘発性摂食抑制反応に関する分子機構: 第18回アディポサイエンス・シンポジウム. 大阪 (2013年8月).
 118. 上田陽一, 橋本弘史, 横山徹, 上園保仁. シスプラチン誘発拒食ラットの摂食およびグレリン分泌に対する六君子湯の作用. 第72回日本癌学会学術総会. 横浜 (2013年10月).
 119. 萩本真理奈, 吉村充弘, 松浦孝紀, 大久保淳一, 大野素子, 丸山崇, 石倉透, 橋本弘史, 加隈哲也, 吉松博信, 寺脇潔, 上園保仁, 豊平由美子, 柳原延章, 上田陽一. 視床下部セロトニン枯渇モデルラットにおける摂食関連ペプチド遺伝子発現の変化. 第64回西日本生理学会. 北九州 (2013年10月).
 120. 吉村充弘, 松浦孝紀, 大久保淳一, 丸山崇, 橋本弘史, 加隈哲也, 吉松博信, 森昌朋, 上田陽一. 脱水誘発性摂食抑制反応に対する Nesfatin-1/NucB2の役割. 第40回日本神経内分泌学会学術集会・第38回日本比較内分泌学会大会合同大会. 宮崎 (2013年10月).
 121. Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J, Ohno M, Maruyama T, Ishikura T, Kakuma T, Yoshimatsu H, Mori M, Ueta Y. Nesfatin-1/NucB2 is a crucial peptide in dehydration-induced anorexia in rats. 10th World Congress on Neurohypophysial Hormones. Bristol, England (2013年7月).
 122. Yoshimura M, Matsuura T, Ohkubo J, Ohno M, Ishikura T, Kakuma T, Yoshimatsu H, Mori M, Ueta Y. Nesfatin-1/NucB2 is a crucial peptide in dehydration-induced anorexia in rats. The 36th Naito Conference on Molecular Aspects of Energy Balance and Feeding Behavior. Sapporo (2013年9月).
 123. Ueta Y, Yoshimura M, Uezono Y. Effects of oral administration of Rikkunshito on cisplatin-induced anorexia in rats. 7th Cachexia Conference. Kobe (2013年12月).
 124. 上田陽一, 吉村充弘, 橋本弘史, 將口加奈子, 横山徹, 上園保仁. セロトニン枯渇モデルラットにおけるシスプラチン誘発性拒食および六君子湯の胃内. 第73回日本癌学会学術総会. 横浜 (2014年9月).
 125. 塚田俊彦, 島津智子, 永村優央子, 寺脇潔, 上園保仁. 六君子湯はPC12細胞におけるcAMP依存性遺伝子発現を増強する. 第70回日本癌学会学術総会. 京都市 (2011年10月).
 126. 塚田俊彦, 永村優央子, 寺脇潔, 上園保仁. 六君子湯はPC12細胞におけるカテコラミン合成と分泌を促進する. 第71回日本癌学会総会. 札幌市 (2012年9月).
 127. Tsukada T, Nagamura Y, Terawaki K, Uezono Y. Cyclic AMP production is enhanced in pituitary cells by a traditional Japanese medicine rikkunshito. 第72回日本

- 癌学会総会.横浜 (2013年10月)
128. 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).
 129. 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).
 130. 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).
 131. 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).
 132. 藤宮峯子. グレリン、デスアシル
グレリン、オベスタチンによる上
部消化管運動の制御と脳腸相関.
第7回日本消化管学会. 京都市
(2011年2月).
 133. 藤宮峯子. 視床下部ペプチドと消
化管運動の機能相関. 第116回日
本解剖学会. 横浜市 (2011年3月
誌上開催).
 134. 藤宮峯子. 視床下部ペプチドと消
化管運動. 第15回日本摂食障害学
会. 鹿児島市 (2011年9月).
 135. 藤宮峯子. 骨髄由来ミクログリア
と脳腸相関. 第13回日本神経消化
器病学会. 宇都宮市 (2011年11月).
 136. 樋上賀一, 千葉卓哉, 下川功. 長
期カロリー制限 (CR) による抗
老化・寿命延長作用にはSREBP1c
が必要である. 第100回日本病理学
会総会. 横浜市 (2011年4月).
 137. 福島麻友美, 小島由美子, 林田雄
介, 湯口景子, 沖田直之, 中村愛,
戸田年総, 樋上賀一. カロリー制
限ラットにおけるミトコンドリ
アバイオジェネシスの経時的変
化. 第34回日本基礎老化学会. 東
京都 (2011年6月).
 138. 樋上賀一. カロリー制限ラットに
おけるミトコンドリアバイオジ
ェネシスの経時的変化. 第33回日
本基礎老化学会シンポジウム. 野
田市 (2011年10月).
 139. 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).
 140. 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
リアバイ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).
 141. 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).
 142. 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).
 143. 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).
 144. 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).
145. 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).
 146. 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齡性筋萎縮の筋線維タイプ特異な筋病態の解析. 第35回日本分子生物学会年会. 福岡 (2012年12月).
 147. 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).
 148. 水之江雄平, 三上健太郎, 沖田直之, 須藤結香, 樋上賀一. 脂肪細胞におけるオートファジーの役割. 第36回日本基礎老化学会大会. 大阪 (2013年6月).
 149. 土屋拓郎, 沖田直之, 須藤結香, 樋上賀一. カロリー制限がミトコンドリアおよび脂質代謝に及ぼす影響の経時的解析. 第36回日本基礎老化学会大会. 大阪 (2013年6月).
 150. 成田匠, 藤井波木, 沖田直之, 須藤結香, 樋上賀一. Srebp-1cはカロリー制限 (CR) による抗老化・寿命延伸効果に重要である. 第36回日本基礎老化学会大会. 大阪 (2013年6月).
 151. 樋上賀一. 脂肪細胞におけるオートファジー. 第102回日本病理学会総会. 札幌 (2013年6月).
 152. Mizunoe Y, Mikami K, Okita N, Narahara T, Negishi A, Yoshida M, Sudo Y, Higami Y. Autophagic flux is suppressed via ROS in differentiated and hypertrophic adipocytes. APDO Symposium 2013. Tokyo (2013年10月).
 153. Fujii N, Okita N, Chujo Y, Narita T, Sakai M, Sudo Y, Higami Y. Srebp-1c is required for life-long caloric restriction-induced mitochondrial biogenesis in white adipose tissue of mice. APDO Symposium 2013. Tokyo (2013年10月).
 154. 鈴木裕規, 永井亘, 沖田直之, 岡戸仁志, 田川亮真, 須藤結香, 樋上賀一. 新規肥満応答性E3ユビキチンリガーゼWWP1の脂肪細胞における機能解析. 第18回アディポサイエンスシンポジウム. 大阪 (2013年8月).
 155. 樋上賀一, 藤井波木, 成田匠, 酒井将弘, 須藤結香, 沖田直之. カロリー制限によるSrebp-1cを介した代謝のリモデリング. 第18回アディポサイエンスシンポジウム. 大阪 (2013年8月).
 156. 須藤結香, 水之江雄平, 三上健太郎, 奈良原誠大, 根岸亜梨沙, 吉田実樹, 沖田直之, 樋上賀一. オートファジーは脂肪細胞におけるアディポカイン分泌バランスを改善する. 第18回アディポサイエンスシンポジウム. 大阪 (2013年8月).
 157. 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).
158. 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).
 159. Kono T, Kaneko A, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, Mizuhara Y, Miyano K, Uezono Y. Multi-target prevention of chemotherapy-induced oral mucositis by hangeshashinto: PGE2 and cell migration in human oral keratinocytes. Digestive Disease Week 2013. Orland, USA (2013年5月).
 160. Kono T, Nishiyama M, Kaneko A, Yamamoto M, Ueno N, Kohgo Y, Uezono Y. Small intestinal microbiota of colonic IBD patients may have the altered gut microenvironment enabling selective enrichment of certain bacterial populations : Implications of microbiome analysis on ileal effluent samples collected from ileostomy patients. Digestive Disease Week 2013. Orlando, USA. (2013年5月).
 161. Kubota K, Ohbuchi K, Sudo Y, Miyano K, Yamamoto M, Kono T, Uezono Y. Prokinetic effect via blocking of two-pore domain potassium channels (KCNKs): a novel mechanism of enhanced colonic motility by local anesthetics and a traditional Japanese medicine daikenchuto (TU-100). Digestive Disease Week 2013. Orlando, USA (2013年5月).
 162. Ueno N, Musch MW, Kono T, Wang Y, Kaneko A, Omiya Y, Yamamoto M, Fujiya M, Uezono Y, Kohgo Y, Chang EB. Multitargeted treatment of Crohn's disease by traditional Japanese herbal medicine TU-100: an endogenous adrenomedullin enhancer. 37th World Congress of the International Union of Physiological Sciences 2013. Birmingham, UK (2013年7月).
 163. Kono T, Kaneko A, Nozaki R, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, Omiya Y, Mizuhara Y, Miyano K, Uezono Y. Multitargeted therapy of chemotherapy-induced oral mucositis by hangeshashinto (TJ-14), a multicomponent traditional Japanese herbal medicine: effect on prostanoid synthesis and cell migration. 37th World Congress of the International Union of Physiological Sciences 2013. Birmingham, UK (2013年7月).
 164. 河野透, 久保田訓世, 山本雅浩, 上園保仁. Two-pore domainカリウムチャンネル(KCNKs)の腸管運動メカニズムへの関与 大建中湯の大腸運動亢進メカニズム. 第55回日本平滑筋学会総会. 旭川 (2013年8月).
 165. 河野透. 漢方はオーケストラ 医療用漢方製剤の海外進出. 日本生薬学会第60回年会. 札幌 (2013年9月).
 166. 河野透. がん化学療法に伴う末梢神経障害の発現機序とその対処法: 臨床研究と基礎研究の融合点. 第7回日本緩和医療薬学会年会. 千葉 (2013年9月).
 167. Kono T, Kaneko A, Yamamoto M, Nozaki R, Kitagawa S, Takeda H. Administration of daikenchuto (TU-100), a traditional Japanese medicine, through a long tube

- ameliorates postoperative ileus via inhibition of prostaglandin E2. European Society of Coloproctology 2013. Belgrade, Serbia (2013年9月).
168. Kono T, Kaneko A, Omiya Y, Miyano K, Uezono Y. Traditional Japanese oral mucositis medicine hangeshashinto upregulates antimicrobial peptides in human salivary gland cells. 2014 Gastrointestinal Cancers Symposium. San Francisco, USA. (2014年1月).
169. Kono T, Kubota K, Ohbuchi K, Mase A, Sudo Y, Miyano K, Yamamoto M, Uezono Y. Hydroxy- α -sanshool evokes unique colonic migrating motor complex in rat proximal colon via blocking of a two-pore domain potassium channel, KCNK9, in myenteric neurons. Digestive Disease Week 2014, Chicago, USA (2014年5月).
170. 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, 館山美樹, 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).
171. 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).
172. 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).
173. 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).
174. 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).
175. 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).
176. 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).
177. 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).
178. 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).
179. 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, 加藤寛土, 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).
180. 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 (HGCSG0901). 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市 (2010年10月).
181. 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, 加藤寛土, 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法 (HGCSG 0703). 第48回日本癌治療学会学術集会, 京都市(2010年10月).
182. 結城敏志, 小松嘉人, 福島拓, 辻靖, 畑中一映, 棟方正樹, 細川步, 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).
183. 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).
184. Ohnishi S, Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Influence of gender on peripheral ghrelin secretion. –Examination in the aging mice. Digestive Disease Week 2011. Chicago (2011年5月).
185. Ohnishi S, Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Potential new treatment to alleviate chemotherapy anorexia. Digestive

- Disease Week 2011. Chicago (2011年5月).
186. Muto S, Takeda H, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Ghrelin resistance in stressed female advanced-age mice. Digestive Disease Week 2011. Chicago (2011年5月).
187. Takeda H, Muto S, Oridate N, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Impaired gastric emptying in gastroesophageal reflux disease rat model is caused by a reduced response to ghrelin. Digestive Disease Week 2011. Chicago (2011年5月).
188. Muto S, Takeda H, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. Novelty stress-induced anorexia is due to the decrease in the plasma ghrelin level via 5-HT1B/2C-melanocortin-4 system activation. Digestive Disease Week 2011. Chicago (2011年5月).
189. 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).
190. 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).
191. 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關与する. 第54回日本消化器病学会大会, 神戸市 (2012年10月).
192. 大西俊介, 武藤修一, 坂本直哉, 武田宏司. 新奇環境ストレスによる老齡動物の摂食低下における5-HT2C受容体の關与と六君子湯の效果. 第15回日本神経消化器病学会. 出雲 (2013年11月).
193. 大西俊介, 武藤修一, 武田宏司. ストレスによる老齡動物の摂食低下には5-HT2C受容体の機能亢進が關与する. 第21回日本消化器關連学会週間. 東京 (2013年10月).
194. 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).
195. 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).
196. 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).
- 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. 発明の名称: Method of treating ischemia/reperfusion.

発明者：Higami Y, Okita N,
Matsushima S.

PCT/JP2012/052565

出願日：2012/01/27.

3. 発明の名称：アドレノメデュリン産
生増強剤

発明者：河野透¹⁾、金子篤²⁾、大宮
雄司²⁾

出願人：¹⁾独立行政法人旭川医科大
学、²⁾株式会社ツムラ

特許登録番号：特許第5451403号

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

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
木下 優子	緩和ケアにおける漢方治療	産婦人科漢方研究会	産婦人科漢方研究のあゆみ No27 別刷	診断と治療社	東京	2010	1~4
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
Minami K, Sudo Y, Shiraishi S, Seo M, Uezono Y.	Analysis of the effects of anesthetics and ethanol on μ -opioid receptor.	J Pharmacol Sci	112 (4)	424-431	2010
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
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 <i>Xenopus</i> oocytes and mammalian cell expression system.	J Pharmacol Sci	114 (3)	281-291	2010
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
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
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
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
Ando Y, Hojo M, Kanaide M, Takada M, Sudo Y, Shiraishi S, Sumikawa K, Uezono Y.	S(+)-ketamine suppresses desensitization of γ -aminobutyric acid type B receptor-mediated signaling by inhibition of the interaction of γ -aminobutyric acid type B receptors with G protein-coupled receptor kinase 4 or 5.	Anesthesiology	114 (2)	401-411	2011
Minami K, Yokoyama T, Ogata J, Uezono Y.	The tramadol metabolite O-Desmethyl tramadol inhibits substance P-receptor functions expressed in <i>Xenopus</i> Oocytes.	J Pharmacol Sci	115 (3)	421-424	2011
Yokoyama T, Minami K, Sudo Y, Horishita T, Ogata J, Yanagita T, Uezono Y.	Effects of sevoflurane on voltage-gated sodium channel $Na_v1.8$, $Na_v1.7$, and $Na_v1.4$ expressed in <i>Xenopus</i> oocytes.	J Anesth	25 (4)	609-613	2011
Minami K, Sudo Y, Yokoyama T, Ogata J, Takeuchi M, Uezono Y.	Sevoflurane inhibits the μ -opioid receptor function expressed in <i>Xenopus</i> oocytes.	Pharmacology	88 (3-4)	127-132	2011

Imai S, Sudo Y, Nakamura A, Ozeki A, Asato M, Hojo M, Devi LA, Kuzumaki N, Suzuki T, <u>Uezono Y</u> , Narita M.	Possible involvement of β -endorphin in a loss of the coordinated balance of μ -opioid receptors trafficking processes by fentanyl.	Synapse	65 (9)	962-966	2011
Narita M, Imai S, Nakamura A, Ozeki A, Asato M, Rahmadi M, Sudo Y, Hojo M, <u>Uezono Y</u> , 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		Epub ahead of print	2011
<u>上園保仁</u> .	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
<u>上園保仁</u> .	がん患者の症状緩和に役立つ漢方薬-漢方薬の有効性を示す、臨床につながる基礎研究-.	がん患者と対症療法	22 (2)	140-146	2011
鈴木雅美, <u>上園保仁</u> .	非ステロイド性鎮痛薬およびアセトアミノフェンによる重篤な副作用.	Anesthesia 21 Century	13 (2)	57-61	2011
<u>上園保仁</u> , 須藤結香.	腸管神経叢に発現している消化管運動制御受容体と、それらをターゲットにした消化管機能改善薬.	医学のあゆみ	238 (10)	904-908	2011
宮野加奈子, <u>上園保仁</u> , 仲田義啓.	バクリタキセル誘発性末梢神経障害のメカニズム.	ペインクリニック	32 (10)	1491-1498	2011
Suzuki M, Narita M, Ashikawa M, Furuta S, Matoba M, Sasaki H, Yanagihara K, Terawaki K, Suzuki T, <u>Uezono Y</u> .	Changes in the melanocortin 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, <u>Uezono Y</u> .	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
<u>上園保仁</u> .	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, <u>Uezono Y</u> , 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, <u>Uezono Y</u> .	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
<u>上園保仁</u> .	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
<u>Uezono Y</u> , 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
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
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
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
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
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
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
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
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
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 <i>Xenopus</i> Oocytes.	Anesth Analg	118 (3)	554-562	2014
Morita K, Shiraishi 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
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
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 <i>Xenopus</i> Oocytes.	Anesthesiology	epub ahead of print		2014

Asakawa A, <u>Fujimiya M</u> , Nijima A, Fujino K, Kodama N, Sato Y, Kato I, Nanba H, Laviano A, Meguid MM, <u>Inui A</u> .	Parathyroid hormone-related protein has an anorexigenic activity via activation of hypothalamic urocortins 2 and 3.	Psychoneuroendocrinology	35 (8)	1178-1186	2010
Koyama KI, Yasuhara D, Nakahara T, Harada T, Uehara M, Ushikai M, Asakawa A, <u>Inui A</u> .	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
Fetissov SO, Laviano A, Kalra S, <u>Inui A</u> .	Update on ghrelin.	Int J Pept	2010	963501	2010
Cheng KC, Li YX, Asakawa A, <u>Inui A</u> .	The role of ghrelin in energy homeostasis and its potential clinical relevance (Review).	Int J Mol Med	26 (6)	771-778	2010
Perboni S, <u>Inui A</u> .	Appetite and gastrointestinal motility: role of ghrelin-family peptides.	Clin Nutr	29 (2)	227-234	2010
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
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
Terashi M, Asakawa A, Harada T, Ushikai M, Coquerel Q, Sinno MH, Déchelotte P, <u>Inui A</u> , Fetissov SO.	Ghrelin reactive autoantibodies in restrictive anorexia nervosa.	Nutrition	27 (4)	407-413	2011
Asakawa A, Ataka K, Fujino K, Chen CY, Kato I, <u>Fujimiya M</u> , <u>Inui A</u> .	Ghrelin family of peptides and gut motility.	J Gastroenterol Hepatol.	26 Suppl 3	73-74	2011
Fujitsuka N, Asakawa A, Uezono Y, Minami K, Yamaguchi T, Nijima A, Yada T, Maejima Y, Sedbazar U, Sakai T, Hattori T, Kase Y and <u>Inui A</u> .	Potential of ghrelin signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival.	Transl Psychiatry	1	e23	2011
Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, Hattori T, <u>Inui A</u> .	Efficacy of ghrelin in cancer cachexia: clinical trials and a novel treatment by rikkunshito.	Crit Rev Oncog	17 (3)	277-284	2012
Fujitsuka N, Asakawa A, Amitani H, <u>Fujimiya M</u> , <u>Inui A</u> .	Ghrelin and gastrointestinal movement.	Methods Enzymol	514	289-301	2012
<u>Inui A</u> .	Editorial: a new horizon of herbal medicines in anorexia-cachexia syndrome.	Curr Pharm Des	18 (31)	4747-4748	2012
Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Fujitsuka N, Nakamura N, <u>Inui A</u> .	Cancer cachexia pathophysiology and translational aspect of herbal medicine.	Jpn J Clin Oncol	43 (7)	695-705	2013
Suzuki H, Asakawa A, Amitani H, Nakamura N, <u>Inui A</u> .	Cancer cachexia--pathophysiology and management.	J Gastroenterol	48 (5)	574-594	2013
Amitani M, Asakawa A, Amitani H, <u>Inui A</u> .	Control of food intake and muscle wasting in cachexia.	Int J Biochem Cell Biol	45 (10)	2179-2185	2013
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
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
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

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
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
Hashimoto H, Ueta Y.	Central effects of ghrelin, a unique peptide, on appetite and fluid/water drinking behavior.	Curr Protein Pept Sci	12 (4)	280-287	2011
Hashimoto H, Uezono Y, Ueta Y.	Pathophysiological function of oxytocin secreted by neuropeptides: A mini review.	Pathophysiology	19 (4)	293-298	2012
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
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
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
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
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
Shimazu S, Nagamura Y, Yaguchi H, Ohkura N, Tsukada T.	Correlation of mutant menin stability with clinical expression of multiple endocrine neoplasia type 1 and its incomplete forms.	Cancer Sci	102 (11)	2097-2102	2011
Shimazu S, Shimatsu A, Yamada S, Inoshita N, Nagamura Y, Usui T, Tsukada T.	Resistance to dopamine agonists in prolactinoma is correlated with reduction of dopamine D2 receptor long isoform mRNA levels.	Eur J Endocrinol	166 (3)	383-390	2012
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
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

Horiuchi K, Okamoto T, Iihara M, <u>Tsukada T.</u>	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
<u>Fujimiya M.</u> , Asakawa A, Ataka K, Chen CY, Kato I, <u>Inui A.</u>	Ghrelin, des-acyl ghrelin, and obestatin: regulatory roles on the gastrointestinal motility.	Int J Pept	2010	305192	2010
Chen CY, <u>Fujimiya M.</u> , 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
Atsuchi K, Asakawa A, Ushikai M, Ataka K, Tanaka R, Kato I, <u>Fujimiya M.</u> , Inui A.	Centrally administered neuromedin s inhibits feeding behavior and gastroduodenal motility in mice.	Horm Metab Res	42 (8)	535-538	2010
Brevet M, Kojima H, Asakawa A, Atsuchi K, Ushikai M, Ataka K, Inui A, Kimura H, Sevestre H, <u>Fujimiya M.</u>	Chronic foot-shock stress potentiates the influx of bone marrow-derived microglia into hippocampus.	J Neurosci Res	88 (9)	1890-1897	2010
Nozu T, Kumei S, Takakusaki K, Ataka K, <u>Fujimiya M.</u> , Okumura T.	Central orexin-A increases colonic motility in conscious rats.	Neurosci Lett	498 (2)	143-146	2011
<u>Fujimiya M.</u> , Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, <u>Inui A.</u>	Ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin on the gastrointestinal motility.	Peptides	32 (11)	2348-2351	2011
Furness JB, Hunne B, Matsuda N, Yin L, Russo D, Kato I, <u>Fujimiya M.</u> , Patterson M, McLeod J, Andrews ZB, Bron R.	Investigation of the presence of ghrelin in the central nervous system of the rat and mouse.	Neuroscience	193	1-9	2011
<u>Fujimiya M.</u> , Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, <u>Inui A.</u>	Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides.	Digestion	85 (2)	90-94	2011
Ataka K, Nagaishi K, Asakawa A, <u>Inui A.</u> , <u>Fujimiya M.</u>	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)	519-528	2012
<u>Fujimiya M.</u> , Ataka K, Asakawa A, Chen CY, Kato I, <u>Inui A.</u>	Regulation of gastroduodenal motility: acyl ghrelin, des-acyl ghrelin and obestatin and hypothalamic peptides.	Digestion	85 (2)	90-94	2012
Ataka K, Asakawa A, Nagaishi K, Kaimoto K, Sawada A, Hayakawa Y, Tatzawa R, <u>Inui A.</u> , <u>Fujimiya M.</u>	Bone marrow-derived microglia infiltrate into the paraventricular nucleus of chronic psychological stress-loaded mice.	PLoS One	8 (11)	e81744	2013
Chiba H, Ataka K, Iba K, Nagaishi K, Yamashita T, <u>Fujimiya M.</u>	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
Nagaishi K, Ataka K, Echizen E, Arimura Y, <u>Fujimiya M.</u>	Mesenchymal stem cell therapy ameliorates diabetic hepatocyte damage in mice by inhibiting infiltration of bone marrow-derived cells.	Hepatology	59 (5)	1816-1829	2014
Matsushima S, Okita N, Oku M, Nagai W, Kobayashi M, <u>Higami Y.</u>	An Mdm2 antagonist, Nutlin-3a, induces p53-dependent and proteasome-mediated poly(ADP-ribose) polymerase1 degradation in mouse fibroblasts.	Biochem Biophys Res Commun	407 (3)	557-561	2011

Uchiumi F, Watanabe T, Hasegawa S, Hoshi T, Higami Y, Tanuma S.	The effect of resveratrol on the Werner syndrome RecQ helicase gene and telomerase activity.	Curr Aging Sci	4 (1)	1-7	2011
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
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
河野透, 上園保仁.	腸管血流からみた大建中湯の役割 アメリカ臨床治験薬TU-100になった理由.	医学のあゆみ	241 (2)	163-169	2012
河野透.	消化器疾患に対する漢方医療の実際 イレウス.	臨床消化器内科	28 (2)	189-196	2013
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

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
Munekage M, Ichikawa K, Kitagawa H, Uehara H, Watanabe J, <u>Kono T</u> , 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
Sakatani A., Fujiya M, Ito T, Inaba Y, Ueno N, Kashima S, Tominaga M, Moriichi K, Okamoto K, Tanabe H, Ikuta K, Ohtake T, <u>Kono T</u> , Furukawa H, Ashida T, Kohgo Y.	Infliximab extends the duration until the first surgery in patients with Crohn's disease.	BioMed Res Int	2013	879491	2013
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
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
前田耕太郎, 勝野秀稔, 河野透	外科医のためのKampo EBM UP-TO DATE 周術期における大建中湯の有用性と作用メカニズム	日本外科学会雑誌	114 (5)	232-235	2013
河野透, 上園保仁, 武田宏司, 笠井章次, 佐藤宏彦, 島田光生	オキサリプラチンによるしびれ-牛車腎気丸	臨床外科	68 (12)	1319-1323	2013
Kaneko A, <u>Kono T</u> , 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	2013	384057	2013
<u>Kono T</u> , Takeda H, Shimada M, Kase Y, <u>Uezono Y</u> .	Novel therapeutics for adverse effects of antitumor therapy: the promise of multicomponent, traditional Japanese herbal remedies.	J Carcinog Mutagen	epub ahead of print		2014
<u>Kono T</u> , Kaneko A, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, Mizuhara Y, Miyano K, <u>Uezono Y</u> .	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
Shimada M, Morine Y, Nagano H, Hatano E, Kaiho T, Miyazaki M, <u>Kono T</u> , 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
Ueno N, Hasebe T, Kaneko A, Yamamoto M, Fujiya M, Kohgo Y, <u>Kono T</u> , 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-κB suppression.	PloS ONE	epub ahead of print		2014
Mizuno K, <u>Kono T</u> , Suzuki Y, Miyagi C, Omiya Y, Miyano K, Kase Y, <u>Uezono Y</u> .	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

Aoyama T, Nishikawa K, Takiguchi N, Tanabe K, Imano M, Fukushima R, Sakamoto J, Oba MS, Morita S, <u>Kono T</u> , 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
Watanabe K, Karasaki H, Mizukami Y, Kawamoto T, <u>Kono T</u> , 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
Takeda H, Muto S, Hattori T, Sadakane C, Tsuchiya K, Katsurada T, Ohkawara T, Oridate N, <u>Asaka M</u> .	Rikkunshito ameliorates the aging-associated decrease in ghrelin receptor reactivity via phosphodiesterase III inhibition.	Endocrinology	151 (1)	244-252	2010
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, <u>Asaka M</u> , 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	12 (1)	37-44	2010
Kato M, Kamada G, Yamamoto K, Nishida U, Imai A, Yoshida T, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, <u>Asaka M</u> .	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
Mizutani T, Kondo T, Darmanin S, Tsuda M, Tanaka S, Tobiume M, <u>Asaka M</u> , Ohba Y.	A novel FRET-based biosensor for the measurement of BCR-ABL activity and its response to drugs in living cells.	Clin Cancer Res	16 (15)	3964-3975	2010
Yuuki S, Komatsu Y, Fuse N, Kato T, Miyagishima T, Kudo M, Watanabe M, Tateyama M, Kunieda Y, Wakahama O, Sakata Y, <u>Asaka M</u> .	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
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
Sadakane C, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, <u>Asaka M</u> , Takeda H.	10-gingerol, a component of Rikkunshito, improves cisplatin-induced anorexia by inhibiting acylated ghrelin degradation.	Biochem Biophys Res Commun	412 (3)	506-511	2011
Saegusa Y, Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Nahata M, Hattori T, <u>Asaka M</u> .	Decreased plasma ghrelin contributes to anorexia following novelty stress.	Am J Physiol Endocrinol Metab	301 (4)	E685-E696	2011

Miki K, Maekura R, Nagaya N, Nakazato M, Kimura H, Murakami S, <u>Ohnishi S</u> , 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
Nahata M, Muto S, Oridate N, <u>Ohnishi S</u> , Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Hattori T, <u>Asaka M</u> , 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
Takeda H, Muto S, Nakagawa K, <u>Ohnishi S</u> , <u>Asaka M</u> .	Rikkunshito and ghrelin secretion.	Curr Pharm Des	18 (31)	4827-4838	2012
Takeda H, Muto S, Nakagawa K, <u>Ohnishi S</u> , Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, <u>Asaka M</u> .	Rikkunshito as a ghrelin enhancer.	Methods Enzymol	514	333-351	2012
Nahata M, Muto S, Nakagawa K, <u>Ohnishi S</u> , Sadakane C, Saegusa Y, Iizuka S, Hattori T, Asaka M, Takeda H.	Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice.	Psychoneuro-endocrinology	38 (10)	2051-2064	2013
Yamada C, Saegusa Y, Nakagawa K, <u>Ohnishi S</u> , 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
Takeda H, Nakagawa K, Okubo N, Nishimura M, Muto S, <u>Ohnishi S</u> , 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
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
Hosaka M, Watari H, Kato T, Odagiri T, Konno Y, Mitamura T, Kikawa S, Suzuki Y, <u>Sakuragi N</u> .	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
Watari H, Hosaka M, Wakui Y, Nomura E, Hareyama H, Tanuma F, Hattori R, Azuma M, Kato H, Takeda N, Ariga S, <u>Sakuragi N</u> .	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
Dong P, Karaayvazb M, Jiac N, Kaneuchi M, Hamada J, Watari H, Sudo S, Ju J, <u>Sakuragi N</u> .	Mutant p53 gain-of-function induces epithelial-mesenchymal transition through modulation of the miR-130b-ZEB1 axis.	Oncogene	32 (27)	3286-3295	2012

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, <u>Sakuragi N.</u>	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
Hosaka M, Fujita H, Hanley SJB, Sasaki T, Shirakawa Y, Abiko M, Kudo M, Kaneuchi M, Watari H, Kikuchi K, <u>Sakuragi N.</u>	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
Kobayashi N, Abedini M, <u>Sakuragi N.</u> Tsang BK.	PRIMA-1 increases cisplatin sensitivity in chemoresistant ovarian cancer cells with p53 mutation: a requirement for Akt down-regulation.	J Ovarian Res	6 (1)	7	2013
Kato T, Watari H, Takeda M, Hosaka M, Mitamura T, Kobayashi N, Sudo S, Kaneuchi M, Kudo M, <u>Sakuragi N.</u>	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
Dong P, Kaneuchi M, Konno Y, Watari H, Sudo S, <u>Sakuragi N.</u>	Emerging therapeutic biomarkers in endometrial cancer.	Biomed Res Int	2013	130362	2013
Mitamura T, Watari H, Wang L, Kanno H, Hassan MK, Miyazaki M, Katoh Y, Kimura T, Tanino M, Nishihara H, Tanaka S, <u>Sakuragi N.</u>	Downregulation of miRNA-31 induces taxane resistance in ovarian cancer cells through increase of receptor tyrosine kinase MET.	Oncogenesis	25 (2)	e40	2013
Todo Y, Watari H, Okamoto K, Hareyama H, Minobe S, Kato H, <u>Sakuragi N.</u>	Tumor volume successively reflects the state of disease progression in endometrial cancer.	Gynecol Oncol	129 (3)	472-477	2013
<u>Sakuragi N.</u>	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
Watari H, Todo Y, Kang S, Odagiri T, <u>Sakuragi N.</u>	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
Todo Y, Watari H, Kang S, <u>Sakuragi N.</u>	Tailoring lymphadenectomy according to the risk of lymph node metastasis in endometrial cancer.	J Obstet Gynaecol Res	40 (2)	317-321	2014
Dong P, Kaneuchi M, Watari H, Sudo S, <u>Sakuragi N.</u>	MicroRNA-106b modulates epithelial-mesenchymal transition by targeting TWIST1 in invasive endometrial cancer cell lines.	Mol Carcinog	53 (5)	349-359	2014
Iwase S, Yamamoto D, Kuroda Y, Kawaguchi T, Kitamura K, Odagiri H, Teramoto S, Akazawa K, Nagumo Y.	Phase II trial of preoperative chemotherapy for breast cancer: Japan Breast Cancer Research Network (JBCRN)-02 trial.	Anticancer Res	31 (4)	1483-1487	2011