

平成 28 年度 委託研究開発成果報告書

I. 基本情報

- 事業名： (日本語)
「統合医療」に係る医療の質向上・科学的根拠収集研究事業
(英語)
Research Project for Improving Quality in Healthcare and Collecting Scientific Evidence on Integrative Medicine
- 研究開発課題名： (日本語)
漢方薬および生薬有効成分、ならびに食物含有有効成分の安全性・有効性を科学的、客観的に評価する手法の開発
(英語)
Establishment of assessment for the evidence and safety of kampo, herbal plants and functional foods based on scientific points of view
- 研究開発担当者 (日本語)
所属 役職 氏名： 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 分野長 上園 保仁
(英語)
Yasuhito Uezono
Chief, Division of Cancer Pathophysiology, National Cancer Center Research Institute
- 実施期間： 平成 28 年 4 月 1 日 ～ 平成 29 年 3 月 31 日
- 分担研究 (日本語)
開発課題名： 漢方薬・生薬・食物有効成分の安全性・有効性を評価するシステムの構築と研究成果の国民への公開
(英語)
Establishment of assessment for evidence and safety of kampo, herbal plants and functional foods, and press release of the results to the public.

分担研究 (日本語)
開発課題名: 漢方有効成分、食物有効成分の健康寿命延伸ホルモン、グレリンシグナルに及ぼす効果の解明-CellKey および IonFlux を用いて
(英 語)
Investigation of the effects of kampo extracts and functional food extracts on the ghrelin signal that prolongs healthy life span - use of the CellKey and IonFlux systems

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名: 国立研究開発法人国立がん研究センター研究所 研究員 宮野 加奈子
(英 語)
Kanakano Miyano
Staff Scientist, Division of Cancer Pathophysiology, National Cancer Center Research Institute

分担研究 (日本語)
開発課題名: 漢方薬および食物の有効成分が中枢へ及ぼす効果の解析
(英 語)
Analysis of the effects of kampo and food extracts on the functions of the central nervous system

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名: 産業医科大学医学部第1生理学 教授 上田 陽一
(英 語)
Yoichi Ueta
Professor, Department of Physiology, School of Medicine, University of Occupational and Environmental Health

分担研究 (日本語)
開発課題名: 漢方薬成分、食物（野菜）成分が抗生活習慣病ペプチド、アディポネクチン産生およびシグナルに及ぼす効果の解明
(英 語)
Analysis of the effects of kampo and food extracts on the adiponectin receptor-mediated signal and synthesis of adiponectin contents in adipocytes

研究開発分担者 (日本語)
所属 役職 氏名: 東京理科大学薬学部生命創薬科学科分子病理・代謝学研究室 教授 樋上 賀一
(英 語)

Yoshikazu Higami

Professor, Laboratory of Molecular Pathology and Metabolic Disease, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Tokyo University of Science

II. 成果の概要（総括研究報告）

・ 研究開発代表者による報告の場合

当研究では、これまでに漢方薬、生薬有効成分および食物成分中に健康寿命延伸作用を有するといわれる 2 つの受容体シグナル、アディポネクチン受容体およびグレリン受容体を介するシグナルを増強もしくは活性化する成分を同定する試みを行ってきた。平成 27 年度までの研究により、アディポネクチン受容体シグナルを活性化する漢方薬 X、ならびに食品 Y および食品 K を同定した。また、グレリン受容体シグナルを増強させる漢方薬として六君子湯を、また食品 Z にもグレリン受容体活性化能があることを突き止めた。そこで平成 28 年度は、*in vitro* 実験系を用い、グレリン受容体シグナルを増強させる六君子湯、および食品 Z に含まれるグレリン受容体活性化有効成分についてその同定をめざした。その結果、六君子湯を構成する 8 つの生薬の一つ、陳皮の成分であるシネフリンにグレリンシグナル増強活性があることを見出した。さらに食品 Z を酢酸エチルで抽出した成分、ならびに同成分をシリカゲルで分画した成分にグレリンシグナルを高める有効成分が存在することを見出すことができた。さらに単一成分における同定までをめざす予定である。加えて、六君子湯については、新たな機能として、グレリンシグナルを高める効果のみならず、脂肪細胞におけるアディポネクチンの産生を増やすことを明らかにした。

ラットを用いた *in vivo* 実験系においては、アディポネクチン受容体を活性化させる食品 Y を水抽出したものを抗がん剤投与ラットに食べさせたところ、抗がん剤によって起こる摂食量・体重減少を食品 Y が改善することを見出した。

さらに、アディポネクチンおよびグレリンシグナルを高める可能性があることが *in vitro* 実験で認められた食品 K に関しては、臨床研究を行うこととした。そこで、食品 K を健康成人に与えた際の一般血液生化学成分ならびに血中グレリンの変化への影響をみる臨床試験プロトコルを作成し、平成 28 年 10 月 29 日に東海大学医学部の倫理審査委員会において承認を得た（臨床試験登録番号：16R-130）。従って次年度は臨床試験を行っていく予定である。

In this project, we have been studying to identify substances that activate adiponectin receptor-mediated signal and/or ghrelin receptor-mediated signal. During the experiments in the past 2015, we found a kampo named "X" and foods named "Y" and "K", activated adiponectin receptor-mediated signals. In addition, we found both the kampo rikkunshito and a food "Z" augmented the ghrelin receptor-mediated signaling. According to the results, we focused on the food Z and tried to identify active substances that enhance ghrelin receptor-mediated signaling in the food Z. As a result, we found that the food Z contained substances to enhance ghrelin signaling. Further, we also tried to investigate the effects of synephrine in *Aurantii nobilis pericarpium*, a constituent herbal plant in rikkunshito, on the enhancement activity of ghrelin signaling, and found that synephrine enhanced ghrelin receptor-mediated signaling. We also found that rikkunshito had ability to increase adiponectin levels in adipocytes in addition to its enhancement activity of ghrelin signaling.

In *in vivo* experiments with rat models, we confirmed that extracts from food Y, which activate adiponectin receptor signaling, actually improved appetite and weight loss induced by anticancer application.

In an exploratory clinical study, with food K that was supposed to activate both ghrelin- and adiponectin-mediated signaling, we designed a protocol for exploratory clinical trial of food K. After completion of the protocol, it was admired from Institutional Review Board in the Tokai University Medical College on October 29, 2016 (Clinical trial number: 16R-130). We will perform this exploratory clinical study in the next year.

III. 成果の外部への発表

(1) 学会誌・雑誌等における論文一覧 (国内誌 0 件、国際誌 8 件)

1. Miyano K, Ueno T, Yatsuoka W, Uezono Y. Treatment for cancer patients with oral mucositis: assessment based on the Mucositis study group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer in International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) in 2013 and proposal of possible novel treatment with a Japanese herbal medicine. *Curr Pharm Des*. 2016, 22 (15): 2270-8.
2. Tagami K, Kashiwase Y, Yokoyama A, Nishimura H, Miyano K, Suzuki M, Shiraishi S, Matoba M, Ohe Y, Uezono Y. The atypical antipsychotic, olanzapine, potentiates ghrelin-induced receptor signaling: an in vitro study with cells expressing cloned human growth hormone secretagogue receptor. *Neuropeptides*. 2016, 58: 93-101.
3. Ohbuchi K, Miyagi C, Suzuki Y, Mizuhara Y, Mizuno K, Omiya Y, Yamamoto M, Warabi E, Sudo Y, Yokoyama A, Miyano K, Hirokawa T, Uezono Y. Ignavine: orthosteric enhancer of the μ opioid receptor. *Sci Rep*. 2016, 6: 31748.
4. Fujitsuka N, Asakawa A, Morinaga A, Amitani MS, Amitani H, Katsuura G, Sawada Y, Sudo Y, Uezono Y, Mochiki E, Sakata I, Sakai T, Hanazaki K, Yada T, Yakabi K, Sakuma E, Ueki T, Nijima A, Nakagawa K, Okubo N, Takeda H, Asaka M, Inui A. Increased ghrelin signaling prolongs survival in mouse models of human aging through activation of sirtuin1. *Mol Psychiatry*. 2016, 21 (11): 1613-23.
5. Tsuchiya K, Kubota K, Ohbuchi K, Kaneko A, Ohno N, Mase A, Matsushima H, Yamamoto M, Miyano K, Uezono Y, Kono T. Transient receptor potential ankyrin 1 agonists improve intestinal transit in a murine model of postoperative ileus. *Neurogastroenterol Motil*. 2016, 28 (12): 1792-805.
6. Uezono Y, Miyano K. Pain and herbal medicine. -Effectiveness of Japanese kampo medicines on pains associated with cancer patients- In: *Methods in Pharmacology and Toxicology, Herbal Medicines* (Inui, A., ed), Springer Science, New York, pp. 19-36, 2016.
7. Terawaki K, Kashiwase Y, Sawada Y, Hashimoto H, Yoshimura M, Ohbuchi K, Sudo Y, Suzuki M, Miyano K, Shiraishi S, Higami Y, Yanagihara K, Hattori T, Kase Y, Ueta Y, Uezono Y. Development of ghrelin resistance in a cancer cachexia rat model using human gastric cancer-derived 85As2 cells and the palliative effects of the kampo medicine rikkunshito on the model. *PLoS One*. 2017, 12 (3): e0173113.
8. Ohnishi S, Watari H, Kanno M, Ohba Y, Takeuchi S, Miyaji T, Oyamada S, Nomura E, Kato H, Sugiyama T, Asaka M, Sakuragi N, Yamaguchi T, Iwase S, Uezono Y. Additive effect of rikkunshito, an herbal medicine, on chemotherapy-induced nausea, vomiting, and anorexia in uterine cervical or corpus cancer patients treated with cisplatin and paclitaxel: results of a randomized phase II study (JORTC KMP-02). *J Gynecol Oncol*. 2017, 28 (4): e44.

(2) 学会・シンポジウム等における口頭・ポスター発表

1. がん患者の生活の質（QOL）を向上させる漢方薬 一経験に裏付けされた処方強化する科学エビデンス-, 口頭, 上園保仁, 宮野加奈子, 第 67 回日本東洋医学会学術総会, 2016/6/3-5, 国内.
2. 漢方薬半夏瀉心湯は口内炎治癒促進作用を有する～ヒト口腔上皮細胞を用いた損傷治癒アッセイによる評価～, ポスター, 江藤萌子, 宮野加奈子, 平野絢音, 大宮雄司, 野中美希, 白石成二, 藤井秀明, 樋上賀一, 上園保仁, 第 134 回日本薬理学会関東部会, 2016/7/9, 国内.
3. 口腔粘膜炎を改善する漢方薬 半夏瀉心湯の薬理作用の解析, ポスター, 宮野加奈子, 河野透, 金子篤, 江藤萌子, 樋上賀一, 大宮雄司, 松岡豊, 内富庸介, 上園保仁, 第 1 回日本がんサポーターケア学会学術集会, 2016.8.29-30, 国内.
4. 大建中湯による各種イオンチャネルを介した消化管運動、腸管血流改善後効果, 口頭, 河野透, 山本雅浩, 加藤義夫, 武田宏司, 上園保仁, 第 18 回日本神経消化器病学会, 2016/9/9-10, 国内.
5. シスプラチンのラット腹腔内投与後における中枢内ネスファチン-1 ニューロンの活性化, ポスター, 上田陽一, 吉村充弘, 園田里美, 丸山崇, 橋本弘史, 上園保仁, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6-8, 国内.
6. 漢方薬半夏瀉心湯はヒト口腔上皮細胞の損傷治癒を促進する, ポスター, 江藤萌子, 宮野加奈子, 野中美希, 上園保仁, 第 75 回日本癌学会学術総会, 2016/10/6-8, 国内.
7. Efficacy of rikkunshito, a Japanese herbal medicine, on chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with uterine cervical or corpus cancer treated with cisplatin and paclitaxel –A randomized phase II study. Ohnishi S, Watari H, Kanno M, Ohba Y, Takeuchi S, Miyaji T, Oyamada S, Nomura E, Kato H, Sugiyama T, Asaka M, Sakuragi N, Yamaguchi T, Uezono Y, Iwase S. 口頭, European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016 Congress, 2016/11/12-16, 国外.
8. Prevention of oxaliplatin-induced neurotoxicity involving decrease in peripheral blood flow by oral administration of goshajinkigan, ポスター, Kono T, Omiya Y, Sekine H, Yamamoto M, Miyano K, Kase Y, Uezono Y. Neuroscience 2016, 2016/11/12-16, 国外.
9. がん患者の口内炎治療に有効とされる漢方薬の損傷治癒作用ならびにがん細胞増殖に及ぼす影響の解析, ポスター, 平野絢音, 江藤萌子, 宮野加奈子, 大宮雄司, 西村瞳, 野中美希, 藤井秀明, 樋上賀一, 上園保仁, 第 69 回日本薬理学会西南部会, 2016/11/26, 国内.
10. がん患者の QOL 向上に役立つ六君子湯-基礎・臨床研究で得られた科学的エビデンスを通して-, 口頭, 上園保仁, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15-17, 国内.
11. がん患者の QOL を向上させる鎮痛薬および漢方薬の薬理作用に基づく処方選択 -看護師の視点(気づき)が緩和ケアを変える-, 口頭, 上園保仁, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15-17, 国内.
12. 口内炎治療に有効とされる漢方薬の口腔ケラチノサイトへの損傷治癒機能およびがん細胞増殖に及ぼす影響の解析, ポスター, 江藤萌子, 平野絢音, 宮野加奈子, 寺脇潔, 大宮雄司, 野中美希, 藤井秀明, 樋上賀一, 上園保仁, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15-17, 国内.
13. 黒糖焼酎及びその蒸留過程で生じる油脂成分のグレリン受容体活性化作用の解析, ポスター, 今井康太, 三嶋航平, 谷口抄子, 宮野加奈子, 江藤萌子, 蜂谷理佳, 野中美希, 吉澤一巳, 樋上賀一, 和田浩志, 乾明夫, 上園保仁, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15-17, 国内.

14. ブシ末含有成分であるイグナピンは、オピオイドレセプターに対するアロステリック制御を介して鎮痛効果を発揮する, 口頭, 下堀知香, 大淵勝也, 水原康晴, 鈴木康之, 大宮雄司, 山本雅浩, 宮野加奈子, 上園保仁, 広川貴次, 第 90 回日本薬理学会年会, 2017/3/15-17, 国内.
15. Hydroxy- α -sanshool induced nNOS-mediated long distance contraction for enhancing colonic transit in rat, 口頭, Kono T, Kubota K, Matsushima H, Mase A, Miyano K, Yamamoto M, Uezono Y, Digestive Disease Week 2017, 2017/5/6-9, 国外.

(3) 「国民との科学・技術対話社会」に対する取り組み

1. がんと漢方医療～エビデンスのあるがん副作用対策～, 上園保仁, KSHS 第 6 回全国大会 (一般社団法人 KSHS キッチンと手術・ホンネで再建の会主催), 2016.7.31, 国内.
2. がん患者の QOL 向上に貢献する漢方薬, 上園保仁, 国民の健康と医療を担う漢方の将来ビジョン研究会, 2016.8.3, 国内.
3. がんと漢方薬 “がん患者の体調管理に役立つ漢方薬”, 上園保仁, Japan Cancer Forum 2016 (NPO 法人キャンサーネットジャパン主催), 2016.8.6, 国内.
4. がんを予防する食生活およびがん治療における生薬・漢方薬の有用性について, 上園保仁, 第 6 回食と健康に関するシンポジウム (公益社団法人鹿児島県工業倶楽部、国立大学法人鹿児島大学主催), 2016.11.15, 国内.
5. がん患者の生活の質 (QOL) を向上させるための基礎から臨床への橋渡し研究～漢方薬の作用機序の解明から新薬開発まで～, 上園保仁, 延岡市福祉先進都市づくりシンポジウム (九州保健福祉大学 QOL 研究機構薬学研究所主催), 2016.12.10, 国内.
6. がん患者さんの生活の質を向上させる漢方研究ならびに新薬開発～今日のそして明日の患者さんに届けるために～, 上園保仁, がん疼痛治療特別セミナー in KUMAMOTO (がんの痛みと症状緩和に関する多施設共同臨床研究会(SCORE-G)主催), 2017.2.3, 国内.
7. カロリー制限による新規寿命制御メカニズム～寿命制御の鍵は脂肪組織の質!～, 樋上賀一, プレスリリース (東京理科大学), 2017.3.16, 国内.

(4) 特許出願

なし