

令和 2 年 5 月 20 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K11357

研究課題名(和文) 小児悪性腫瘍の化学療法に伴う消化管粘膜障害における漢方薬の有効性に関する検討

研究課題名(英文) Kampo medicines rikkunshito and hangeshashinto prevent cisplatin-induced intestinal mucosal injury in rats

研究代表者

佐々木 隆士 (SASAKI, Takashi)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：20388573

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：代表的な消化管漢方剤である六君子湯(RKT)と半夏瀉心湯(HST)に着目し、ラットを用いてシスプラチンによる腸管粘膜傷害に対する予防効果を検討した。幼若ラットをシャム群、シスプラチン群(7mg/kg腹腔内投与、漢方非投与)、RKT(1000 mg/kg)群、RKT(2000 mg/kg)群、HST(500 mg/kg)群、HST(1000 mg/kg)群(漢方群はいずれもシスプラチン投与)の6群に分類して検討した結果、これら漢方がシスプラチンによる腸粘膜傷害を保護し、腸粘膜上皮の増殖能の向上が寄与している可能性が示唆された。またHSTでは陰窩細胞のアポトーシスを抑制していた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本検討により、RKTやHSTを化学療法中あるいは開始前から投与することにより小腸粘膜傷害の予防効果が期待され、小児がん患児のQOL向上に寄与する可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We examined the effects and mechanisms of rikkunshito (RKT) and hangeshashinto (HST) on cisplatin-induced mucosal injuries in the rat small bowel. Juvenile rats were divided into 6 groups: sham control, cisplatin injection without kampo medicines, and cisplatin injection with oral administration of low and high doses of RKT (1000 mg/kg and 2000 mg/kg) and HST (500 mg/kg and 1000 mg/kg). RKT and HST prevented cisplatin-induced intestinal mucosal injury with increasing proliferation of intestinal epithelial cells. HST also attenuated cisplatin-induced crypt cell apoptosis.

研究分野：小児外科、漢方、小児肝胆膵外科

キーワード：漢方 六君子湯 半夏瀉心湯 化学療法 シスプラチン 腸粘膜保護

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

小児がん患児は化学療法による腸管粘膜傷害から、栄養障害やバクテリアルトランスロケーションによる敗血症などの重篤な合併症をしばしば発症する^{文献1)}。これらの合併症は化学療法の減量もしくは中断が必要となるため、化学療法による腸粘膜傷害に対する治療は非常に重要な位置づけとなる。

六君子湯や半夏瀉心湯は様々な病態で胃腸機能改善の報告があり^{文献2-4)}、今回我々はシスプラチン誘発腸管粘膜傷害モデルを用いて六君子湯と半夏瀉心湯の小腸粘膜保護効果とそのメカニズムを検討した。

参考文献

1. Blijlevens NM, Donnelly JP, De Pauw BE. (2000) Mucosal barrier injury: biology, pathology, clinical counterparts and consequences of intensive treatment for haematological malignancy: an overview. *Bone Marrow Transplant* 25:1269–1278
2. Kono T, Kaneko A, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, Mizuhara Y, Miyano K, Uezono Y. (2014) Multitargeted effects of hangeshashinto for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis on inducible prostaglandin E2 production in human oral keratinocytes. *Integr Cancer Ther.* 13:435–445
3. Kurose I, Miura S, Fukumura D, Suzuki H, Tsuchiya M, Ishii H. (1995) Inhibitions of platelet-activating factor production and granulocyte oxidative activation by Rikkunshi-To in the process of gastric mucosal injury. *Pathophysiology* 3:153–159
4. Kono T, Satomi M, Chisato N, Ebisawa Y, Suno M, Asama T, Karasaki H, Matsubara K, Furukawa H. (2010) Topical application of hangeshashinto (TJ-14) in the treatment of chemotherapy-induced oral mucositis. *World J Oncol* 1:232–5

2. 研究の目的

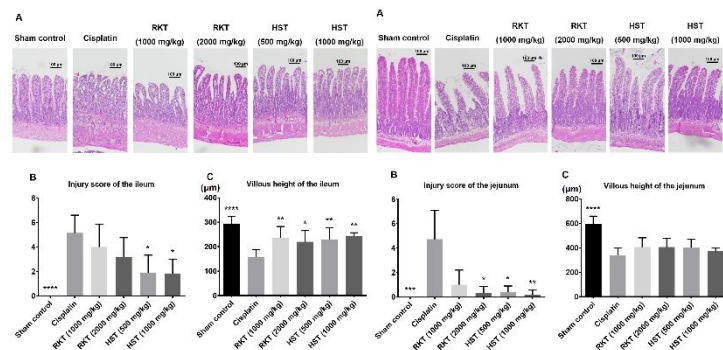
本研究では代表的な胃腸機能改善作用を持つ六君子湯と半夏瀉心湯が、シスプラチンによる小腸粘膜傷害に対して保護効果を有するかを検討する。

3. 研究の方法

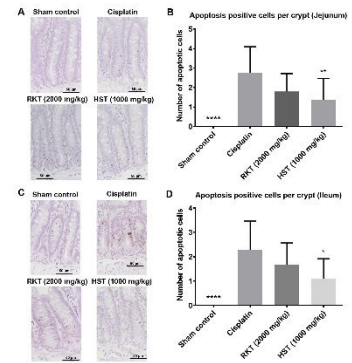
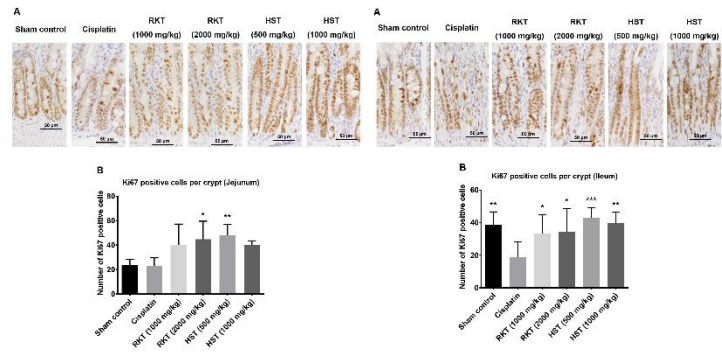
42匹の幼仔ラットをシャム対照群、シスプラチン群(7mg/kg、腹腔内投与、漢方非投与)、シスプラチン投与の3日前より低容量と高容量の六君子湯(1000 mg/kg, 2000 mg/kg)、半夏瀉心湯(500 mg/kg, 1000 mg/kg)の経口連日投与を行う6群に分類した。生食もしくはシスプラチン投与の3日後に便性を評価し、小腸組織を採取して組織学的検討を行った。また陰窩細胞の増殖能はKi67の免疫組織化学染色にて評価した。さらにアポトーシスはシスプラチン投与の10時間後にanti-single stranded DNAを用いて評価した。

4. 研究成果

シスプラチン群で認められた水様便は、六君子湯と半夏瀉心湯の低容量、高容量群のすべての個体で固形便となっており、有意に改善を認めた。回腸微絨毛の高さはシスプラチン群でシャム群より有意に低値となり、全ての漢方群でシスプラチン群より有意に高値を示した。空腸の粘膜傷害グレー



ドはシスプラチン群でシャム群より高値となり、半夏瀉心湯の低容量、高容量群で有意に改善を認めた。空腸の粘膜傷害グレードもシスプラチン群でシャム群より高値となり、六君子湯の高容量群のみ有意に改善を認めた。空腸陰窩細胞の Ki67 陽性細胞はシスプラチン群より六君子湯の高用量群と半夏瀉心湯の低容量群で有意に高値を示した。また回腸陰窩細胞の Ki67 陽性細胞はシスプラチン群より全漢方群で有意に高値を示した。空腸と回腸陰窩細胞のアポトーシス細胞数はシスプラチン群と比較して半夏瀉心湯の高用量群で有意に少なかった。以上より六君子湯と半夏瀉心湯はシスプラチンによる小腸粘膜傷害に対して保護効果を有し、陰窩細胞増殖能の上昇が関与している可能性が示唆された。また半夏瀉心湯は陰窩細胞のアポトーシスを抑制していた。六君子湯や半夏瀉心湯を化学療法中あるいは開始前から投与することにより小腸粘膜傷害の予防効果が期待され、小児がん患児の QOL 向上に寄与する可能性が示唆された。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

| |
|--|
| 1. 発表者名 佐々木隆士, 銭谷昌弘, 大植孝治. |
| 2. 発表標題 シスプラチン誘発腸管粘膜傷害ラットモデルを用いた半夏瀉心湯の小腸粘膜保護効果の検討 |
| 3. 学会等名 第24回日本小児外科漢方研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Zenitani M, Sasaki T, Oue T. |
| 2. 発表標題 Kampo medicines rikkunshito and hangeshashinto prevent intestinal mucosal injury induced by cisplatin in rats |
| 3. 学会等名 32st International Symposium on Pediatric Surgical Research (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 銭谷昌弘, 佐々木隆士, 大植孝治. |
| 2. 発表標題 Kampo medicines rikkunshito and hangeshashinto prevent intestinal mucosal injury induced by cisplatin in rats |
| 3. 学会等名 第61回日本小児血液がん学会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

近畿大学 外科学教室 小児外科部門 ホームページ
https://www.med.kindai.ac.jp/laboratory/pediatric_surgery/about_us/member/

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|----------------------------------|------|
| 研究分担者 | 大植 孝治 (OUE Takaharu) (50314315) | 兵庫医科大学・医学部・教授 (34519) | |
| 研究分担者 | 田中 夏美 (TANAKA Natsumi) (20456958) | 兵庫医科大学・医学部・助教 (34519) | 途中削除 |
| 研究分担者 | 銭谷 昌弘 (ZENITANI Masahiro) (40643531) | 兵庫医科大学・医学部・助教 (34519) | |