

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 8 日現在

機関番号：32651

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K16497

研究課題名（和文）がん悪液質で発症する心機能障害のメカニズム解明および新規治療戦略の確立

研究課題名（英文）Elucidation of the mechanisms of cardiac dysfunction caused by cancer cachexia and establishment of novel therapeutic strategies

研究代表者

野中 美希（Nonaka, Miki）

東京慈恵会医科大学・医学部・特任講師

研究者番号：60758077

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究室ではがん悪液質モデルを確立しており、同モデルの心機能評価およびAng変換酵素阻害薬（ACEI）ならびにAng受容体拮抗薬（ARB）投与による心機能改善効果について検討した。がん悪液質モデルの心筋では悪液質の進行とともにE3ユビキチンリガーゼに属する酵素遺伝子Xの発現が上昇していることが明らかとなった。一方ACEI、ARBによる悪液質改善効果は認められなかった。遺伝子Xは骨格筋での発現上昇は認められず、加えて筋萎縮との関連性は報告されていないため、おそらくがん悪液質時による心機能障害に特異的に上昇する遺伝子であると考えられる。今後遺伝子Xを介する経路についてさらに詳細な解析を行う。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ヒトに奏効する抗がん剤やがん悪液質改善薬の開発の困難さは、非臨床試験での薬効評価にあたり、単一のがん細胞に由来するがん細胞株およびがん株細胞移植動物を用いてきたことにある。これらのモデルは臨床予測が極めて低いことが指摘されており、臨床で認められるような副作用の評価は困難であり、腫瘍循環器学分野の問題解決の糸口もモデルの開発が大きく関与していると考えられる。本研究課題ではヒトと類似したがん悪液質モデルを使用し、心機能低下に遺伝子Xが関与していることを明らかにした。今後は遺伝子Xの経路をより詳細に検討し、遺伝子Xをターゲットとした治療薬の開発を目指し、がん悪液質患者のQOL向上を目指したい。

研究成果の概要（英文）：We have established a novel murine model of cancer cachexia, which represents impaired myocardial function in addition to anorexia and loss of weight and fat-free mass, which are similar to those observed in cancer cachexia patients. By using this model, we evaluated the effects of cachexia on cardiac function and investigated the therapeutic effects of angiotensin converting enzyme inhibitor (ACEI) and angiotensin II receptor blocker (ARB). Microarray analysis revealed that the expression of gene "X", which is an enzyme belonging to E3 ubiquitin ligase family, which has not been reported to be related to skeletal muscular atrophy, increased in the myocardium of cachexia mice. Our study demonstrated that ACEI and ARB didn't improve cachexia. The gene "X" may be one of key factors, which are associated with myocardial atrophy and cardiac dysfunction on cancer cachexia. The pathway mediated by the gene "X" is currently being further analyzed.

研究分野：腫瘍循環器学

キーワード：がん悪液質 腫瘍循環器学 Onco-Cardiology

## 1. 研究開始当初の背景

近年、心機能とがんの予後との相関を含めた心機能とがんとの関係が注目されている。こうした背景から、がんサバイバーの循環器系動態を把握し、がん治療の有効性を高めるためにも、腫瘍循環器学という学際領域が確立し、臨床現場でもその取り組みが開始されている。がん治療における心機能の低下は以前から知られていたものの、がん治療で得られるベネフィットが心機能低下よりも上回ると考えられていたため、これまで特に考慮されてこなかった。しかしながら、近年登場した免疫チェックポイント阻害薬においてもごく少数例ではあるが致死性の劇症心筋炎が報告されている (N Engl J Med. 375: 1749-1755, 2016)。加えて、進行がん患者の約 80% に出現し、がん死因の約 20% を占めるとされる悪液質では心不全を発症することが近年報告されていることから (Eur J Cancer. 42: 31-41, 2006.; J Cachexia Sarcopenia Muscle. 5: 95-104, 2014)、心機能とがんの予後との相関など心臓とがんとの関係が注目されている (J Am Coll Cardiol. 62: 881-886, 2013.; Heart. 101: 1874-1880, 2015)。がん悪液質病態下では心機能低下が起こるとされているが、ヒトと同様のがん悪液質を発症する適切なモデルが少ないため、がん悪液質と心機能の関係については未だ不明な点が多く、解析はほとんど行われていない。がん患者の心機能低下は QOL 低下の大きな要因の一つであることから、がん悪液質の新規治療薬開発にはモデルの確立が重要な課題となっている。

## 2. 研究の目的

申請者が所属する研究室ではこれまで、ヒト胃がん細胞株 85As2 をラットまたはマウスの皮下に移植することにより、摂食量低下、体重減少、筋肉量減少を伴う除脂肪量低下などのヒトと類似したがん悪液質症状を呈する動物モデルを確立した (Am J Physiol Endocrinol Metab. 306: E373-387, 2014)。臨床上、がん悪液質の病態下では筋肉量の低下をきたし、心筋が萎縮するため、心機能障害を起こすことが知られている。別のがんモデル動物でも心筋障害が惹起されることは報告されている (Int J Oncol. 39: 1321-1326, 2011.; Life Sci. 88: 406-410, 2011) が、当研究室の有する 85As2 誘発がん悪液質モデルでも、心機能低下が予想される。しかし、同モデルを用いた心機能評価はこれまで行われていなかったため、申請者はこれまでに、85As2 誘発がん悪液質モデルを用い、がん悪液質と心機能との相関関係を、心臓機能ならびに形態学的解析により評価し、悪液質の進行とともに顕著な心機能の低下が起こることを見出した。さらに心電図解析では伝導遅延の発生も認められている。以上より、85As2 誘発がん悪液質モデルでは、悪液質の進行とともに心機能低下が認められることから、腫瘍循環器学的観点から心機能障害を伴う悪液質研究モデルとして有用であると考えられる。しかしながらがん悪液質の進行に伴う心機能障害発症のメカニズムについては、依然不明な点が多い。そこで本研究では、がん悪液質マウスの心筋組織を用いてマイクロアレイ解析を行い、心機能障害と関連する遺伝子を同定し、がん悪液質時の心機能障害発症の分子機構について検討を行った。

次いで、がん悪液質による心機能障害を改善する新規治療法を確立するために、既存の心不全治療薬を用いて心機能改善効果の検討を行った。がん悪液質と心不全の病態の共通点の一つは、自律神経のアンバランスである。心不全病態下では、交感神経が優位になることから、交感神経系の抑制が症状改善につながるということが以前から知られている。がん悪液質においても自律神経の興奮を抑えることで悪液質症状が改善することが報告されている (Cell Metab. 20: 433-447, 2015)。生体内で強力な血管収縮作用および昇圧作用を持つアンジオテンシン (Ang) は心不全時に上昇することが知られているが、興味深いことにがん悪液質患者でも血中 Ang の上昇が報告されている (Br J Cancer. 114: 680-687, 2016)。そこで 85As2 誘発がん悪液質モデルに Ang 変換酵素阻害薬 (ACEI) ならびに Ang 受容体拮抗薬 (ARB) を投与し、心機能改善効果ならびに悪液質症状について評価を行い、がん悪液質に対する既存薬を用いた新規治療法として ACEI と ARB の可能性を検討した。

## 3. 研究の方法

### (1) がん悪液質モデルマウスの作製

イソフルラン吸入麻酔下にて BALB/cAJcl-nu/nu nude マウスの両腹皮下にヒト胃がん細胞株 85As2 ( $1 \times 10^6$  cells/site) を移植しがん悪液質モデルマウスを作製した (Am J Physiol Endocrinol Metab. 306: E373-387, 2014)。

### (2) がん悪液質モデルマウスの悪液質評価

悪液質は近年、“前悪液質 (pre-cachexia)”、“悪液質 (cachexia)”、“不応性悪液質 (refractory cachexia)” の 3 段階のステージ分類が提唱されている。本分類に従い、作製するがん悪液質モデルの摂食量および体重を経時的に測定し、悪液質症状の判定を行い、pre-cachexia (移植後 2 週) と cachexia (移植後 8 週) の 2 つのステージに分類し、心機能の評価を行った。悪液質症状の判定には、屠殺後の筋肉量・脂肪量 (腓腹筋、精巣上体周りの脂肪など) を測定するとともに、血液採取を行った。

### (3) 異なる悪液質ステージにおける心筋のマイクロアレイ解析

移植前のマウス心筋をコントロールとし、pre-cachexia、cachexia の心筋を用いマイクロアレイ解析を行った。解析には iAnalyze 製 Array 解析ソフト Simple Array Analyzer を用いて行い、移植後週齢が進むにつれ徐々に発現量に変動があった遺伝子群を抽出した。

### (4) がん悪液質性心機能障害に対する ACEI、ARB による治療効果の検討

事前に検討したマウスの1日の飲水量の平均は約5 mLであったため、飲水量の平均値と、移植を行う週齢のマウス平均体重より1日当たりの薬物摂取量を計算し、85As2の移植を行った日より3 mg/kg/dayの用量になるようにACEI、ARBを調製し飲水投与を行った。本実験では3群設定し、85As2移植マウスにvehicle投与、ACEI投与、ARB投与を行った。移植日より移植後4週目まで投与を行い、2週間に一度の間隔でエコー測定を行い心機能評価を行った。投与期間中は体重、摂餌量、飲水量の測定を行い悪液質症状の判定を行った。

## 4. 研究成果

### (1) 85As2 誘発がん悪液質モデルマウスの心筋マイクロアレイ解析

以前の検討で、85As2移植マウスでは、悪液質の進展とともに心重量低下ならびに心機能障害が起こることを明らかにした。加えて心臓の病理組織では、85As2誘発がん悪液質マウスにおいて、細胞が融解しているような心筋変性所見が観察された。そこで移植前、pre-cachexia、cachexiaのマウス心筋を用いてマイクロアレイ解析による発現変動遺伝子群を検討した。その結果、悪液質の進行によって発現量が増加した遺伝子群は224遺伝子、発現量が減少した遺伝子群は305遺伝子であり、合計529遺伝子において発現量に変化が生じていた。これら発現量が増加、または減少した遺伝子群について各々KEGG pathwayに含まれる遺伝子リストを用いて、悪液質の進展とともに変動があった遺伝子群に対してエンリッチメント解析を行ったところ、最上位 pathwayとして発現増加遺伝子群からは Neuroactive ligand-receptor interaction が、発現減少遺伝子群からは EMC-receptor interaction が抽出された。発現量が増加した遺伝子群の中で、今回 E3 コピキチンリガーゼファミリーに属するある遺伝子 X について着目した。E3 コピキチンリガーゼファミリーには筋萎縮との関連が知られているものも数多く存在するが、本研究で抽出された遺伝子 X は筋萎縮との関連がこれまでに報告されていない。そこでこの遺伝子 X の発現量について qRT-PCR による定量的解析を行った。遺伝子 X は移植後2週目より上昇傾向を示し、移植後8週目では同齢のコントロールと比べ有意に遺伝子発現が上昇していた。さらに、遺伝子 X の骨格筋での発現上昇は認められないことから、骨格筋ならびに心筋の萎縮は異なる経路で惹起されている可能性が示唆された。以上よりがん悪液質における心機能障害の進展にはこの遺伝子 X が関与している可能性が非常に高いと考えられる。

### (2) がん悪液質ならびに心機能に対する ACEI、ARB の効果

ACEI、ARBを85As2移植時から飲水投与し、移植後4週までの期間でその効果を検討した。悪液質症状の指標となる体重、摂餌量、飲水量の測定を移植日より開始し、経時的に測定を行った。体重、摂餌量、飲水量は経時的に減少し、ACEI、ARB投与群においても同様に経時的に減少していた(図1A~C)。一方、腫瘍容積の増大は移植後3週目までACEI、ARB投与により抑制されていたが、観察期間終了時の移植後4週目では抑制効果が消失していた(図1D)。

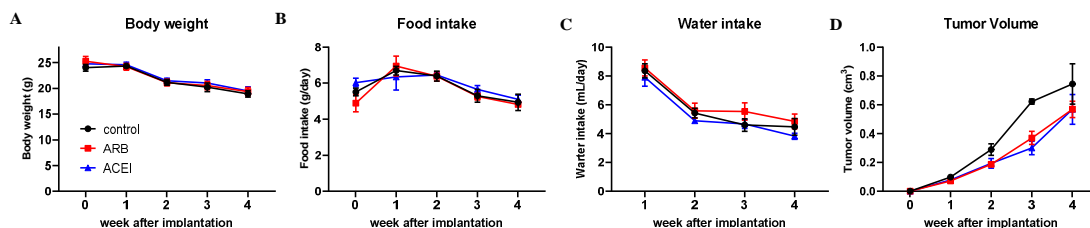


図1 体重(A)、摂餌量(B)、飲水量(C)、腫瘍容積(D)の経時変化

心機能に対する ACEI、ARB 投与による影響について、まず解剖時の心重量測定による結果を示す。ACEI、ARB 投与マウスの心重量は、

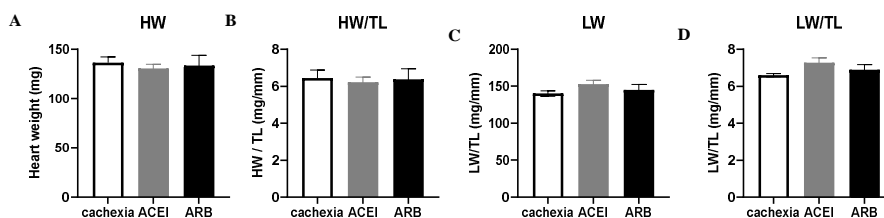


図2 心重量絶対値(A)、補正值(B)、肺重量絶対値(C)、補正值(D)

同齢の悪液質マウスと比較し有意な変化が認められなかった。同齢の非移植マウスの心重量の絶対重量の平均は  $156.3 \pm 2.8$  mg であり、脛骨長(TL)で補正した値は  $7.2 \pm 0.21$  mg/mm であるため、ACEI、ARB投与はがん悪液質時の心筋重量の低下を抑制することができなかった。また肺重量に関しても ACEI、ARB投与による改善効果は認められなかった(図2)。

心エコーを用いた心機能評価では、悪液質マウスの移植前の左室駆出率 (LVEF) は、 $63 \pm 1\%$  であったのに対し、移植後 2 週目では  $53 \pm 1\%$ 、移植後 4 週目では  $53 \pm 2\%$  と低下していた。一方、ACEI 投与マウスでは移植前ベースライン時の LVEF が  $62 \pm 2\%$ 、移植後 2 週目では  $53 \pm 2\%$  と悪液質マウスと同じように減少していたが、移植後 4 週目では  $59 \pm 1\%$  と回復傾向を示していた。ARB 投与群では移植前ベースライン時の LVEF が  $63 \pm 2\%$ 、移植後 2 週目では  $59 \pm 2\%$  とほかの 2 群に比べ移植 2 週目までの心機能低下が最も抑制されており、移植後 4 週目では  $57 \pm 1\%$  とベースライン時よりは低下しているものの心機能が維持される傾向を示した。悪液質症状に対する ACEI、ARB 投与による改善効果は認められなかったものの、心機能に関しては ACEI、ARB ががん悪液質で起こる心機能低下を抑制または改善する可能性が示唆された (図 3)。遺伝子 X の発現上昇と ACEI および ARB の関連については今後検討を行い、ACEI、ARB 投与によるがん悪液質性心機能障害に対する影響についてさらに解析を進めていく。

以上よりヒト胃がん細胞株 85As2 を移植したがん悪液質モデルマウスでは、がん悪液質の進展に伴い心機能障害が惹起され、その心機能障害に関与すると考えられる E3 ユビキチンリガーゼファミリーである遺伝子 X を本研究により同定することができた。またがん悪液質による心機能障害に対して ACEI、ARB 投与は悪液質症状の改善は認められないものの、がん悪液質で起こる心機能障害に対して抑制作用を持つ可能性が示唆された。

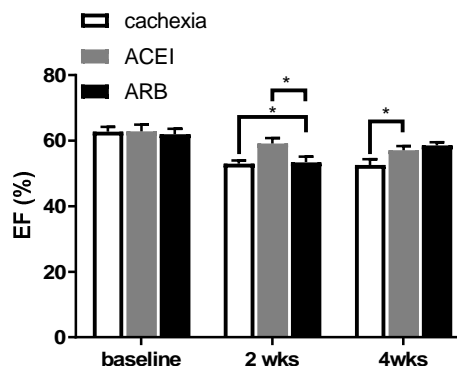


図 3 LVEF に対する ACEI、ARB の効果  
\* $p < 0.05$  vs. cachexia (one-way ANOVA followed by the post hoc Dunnett's comparison)

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計17件（うち査読付論文 16件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 4件）

1. 著者名 Mizobuchi Y, Miyano K, Manabe S, Uezono E, Komatsu A, Kuroda Y, Nonaka M, Matsuoka Y, Sato T, Uezono Y, Morimatsu, H.	4. 巻 12
2. 論文標題 Ketamine improves desensitization of $\mu$ -opioid receptor induced by repeated treatment with fentanyl but not morphine.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Biomolecules	6. 最初と最後の頁 426
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/biom12030426	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Komatsu A, Miyano K, Nakayama D, Mizobuchi Y, Uezono E, Ohshima K, Karasawa Y, Kuroda Y, Nonaka M, Yamaguchi K, Iseki M, Uezono Y, Hayashida M.	4. 巻 134
2. 論文標題 Novel opioid analgesics for the development of transdermal opioid patches that possess morphine-like pharmacological profiles rather than fentanyl: possible opioid switching alternatives among patch formula.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Anesth Analg	6. 最初と最後の頁 1082-1093
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1213/ANE.0000000000005954	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyano K, Ikehata M, Ohshima K, Yoshida Y, Nose Y, Yoshihara S, Oki K, Shiraishi S, Uzu M, Nonaka M, Higami Y, Narita M, Uezono Y.	4. 巻 17
2. 論文標題 Intravenous administration of human mesenchymal stem cells derived from adipose tissue and umbilical cord improves neuropathic pain via suppression of neuronal damage and antiinflammatory action	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0262892
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0262892	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyano K, Hasegawa S, Asai N, Uzu M, Yatsuoka W, Ueno T, Nonaka M, Fujii H, Uezono Y.	4. 巻 12
2. 論文標題 The Japanese herbal medicine Hangeshashinto induces oral keratinocyte migration by mediating the expression of CXCL12 through the activation of extracellular signal-regulated kinase.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Front Pharmacol	6. 最初と最後の頁 695039
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2021.695039	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Inazumi H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Numaga-Tomita T, Kashihara T, Nakada T, Kurebayashi N, Oya M, Nonaka M, Sugihara M, Kinoshita H, Moriuchi K, Yanagisawa H, Nishikimi T, Motoki H, Yamada M, Morimoto S, Otsu K, Mortensen R. M, Nakao K, Kimura T.	4. 巻 130
2. 論文標題 Inazumi H, Kuwahara K, Nakagawa Y, Kuwabara Y, Numaga-Tomita T, Kashihara T, Nakada T, Kurebayashi N, Oya M, Nonaka M, Sugihara M, Kinoshita H, Moriuchi K, Yanagisawa H, Nishikimi T, Motoki H, Yamada M, Morimoto S, Otsu K, Mortensen R. M, Nakao K, Kimura T.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circ Res	6. 最初と最後の頁 234-248
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.121.318898	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Karasawa Y, Miyano K, Fujii H, Mizuguchi T, Koroda Y, Nonaka M, Komatsu A, Ohshima K, Yamaguchi M, Yamaguchi K, Iseki M, Uezono Y, Hayashida, M.	4. 巻 26
2. 論文標題 In vitro analyses of spinach-derived opioid peptides, rubiscolins: receptor selectivity and intracellular activities through G protein- and -arrestin-mediated pathways.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Molecules	6. 最初と最後の頁 6079
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/molecules26196079	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyano K, Yoshida Y, Hirayama S, Takahashi H, Ono H, Meguro Y, Manabe S, Komatsu A, Nonaka M, Mizuguchi T, Fujii H, Higami Y, Narita M, Uezono Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 Oxytocin is a positive allosteric modulator of -opioid receptors but not -opioid receptors in the G-protein signaling pathway.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cells	6. 最初と最後の頁 2651
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cells10102651	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Kuroda Y, Nonaka M, Kamikubo Y, Ogawa H, Murayama T, Kurebayashi N, Sakairi H, Miyano K, Komatsu A, Dodo T, Nakano-Ito K, Yamaguchi K, Sakurai T, Iseki M, Hayashida M, Uezono Y.	4. 巻 141
2. 論文標題 Inhibition of endothelin A receptor by a novel, selective receptor antagonist enhances morphine-induced analgesia: possible functional interaction of dimerized endothelin A and $\mu$ -opioid receptors.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biomed Pharmacother	6. 最初と最後の頁 111800
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.biopha.2021.111800	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nonaka Miki, Hosoda Hiroshi, Uezono Yasuhito	4. 巻 190
2. 論文標題 Cancer treatment-related cardiovascular disease: current status and future research priorities.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Pharmacol	6. 最初と最後の頁 114599
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.bcp.2021.114599	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyano Kanako, Ohbuchi Katsuya, Sudo Yuka, Minami Kouichiro, Yokoyama Toru, Yamamoto Masahiro, Uzu Miaki, Nonaka Miki, Shiraishi Seiji, Murata Hiroaki, Higami Yoshikazu, Uezono Yasuhito	4. 巻 143
2. 論文標題 A novel method for evaluating activity of transient receptor potential channels using a cellular dielectric spectroscopy	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Pharmacological Sciences	6. 最初と最後の頁 320 ~ 324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2020.05.001	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Miyano Kanako, Manabe Sei, Komatsu Akane, Fujii Yuriko, Mizobuchi Yusuke, Uezono Eiko, Ohshima Kaori, Nonaka Miki, Kuroda Yui, Narita Minoru, Uezono Yasuhito	4. 巻 20
2. 論文標題 The G Protein Signal-Biased Compound TRV130; Structures, Its Site of Action and Clinical Studies	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Current Topics in Medicinal Chemistry	6. 最初と最後の頁 2822 ~ 2829
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2174/1568026620999201027224229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nonaka Miki, Ueno Susumu, Uezono Yasuhito	4. 巻 155
2. 論文標題 Cardio-oncology - elucidation of the mechanism of cardiac dysfunction caused by cancer therapy and cancer cachexia	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Folia Pharmacologica Japonica	6. 最初と最後の頁 165 ~ 170
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1254/fpj.19123	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 野中美希, 上園保仁	4. 巻 273
2. 論文標題 がんサバイバーのQOL向上に資するOnco-Cardiology研究	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 医学のあゆみ	6. 最初と最後の頁 493 ~ 497
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 98.Manabe, S., Miyano, K., Fujii, Y., Ohshima, K., Yoshida, Y., Nonaka, M., Uzu, M., Matsuoka, Y., Sato, T., Uezono, Y., Morimatsu, H.	4. 巻 140
2. 論文標題 Possible biased analgesic of hydromorphone through the G protein- over -arrestin-mediated pathway: cAMP, CellKeyTM, and receptor internalization analyses.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 J Pharmacol Sci.	6. 最初と最後の頁 171-177
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jphs.2019.06.005. Epub 2019 Jul 2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 99.Miyano, K., Shiraishi, S., Minami, K., Sudo, Y., Suzuki, M., Yokoyama, T., Terawaki, K., Nonaka, M., Murata, H., Higami, Y., Uezono, Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 arboptatin enhances the activity of human transient receptor potential ankyrin 1 through the cyclic AMP-protein kinase A-A-kinase anchoring protein (AKAP) pathways.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Intl J Mol Sci.	6. 最初と最後の頁 3271
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/ijms20133271.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 103.Miyano, K., Eto, M., Hitomi, S., Matsumoto, T., Hasegawa, S., Hirano, A., Nagabuchi, K., Asai, N., Uzu, M., Nonaka, M., Omiya, Y., Kaneko, A., Ono, K., Fujii, H., Higami, Y., Kono, T., Uezono, Y.	4. 巻 10
2. 論文標題 The Japanese herbal medicine Hangeshashinto enhances oral keratinocyte migration to facilitate healing of chemotherapy-induced oral ulcerative mucositis.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 625
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-57192-2.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -



1. 著者名 105.Miyano, K., Ohshima, K., Suzuki, N., Furuya, S., Yoshida, Y., Nonaka, M., Higami, Y., Yoshizawa, K., Fujii, H., Uezono, Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Japanese herbal medicine ninjinyoeito mediates its orexigenic properties partially by activating orexin 1 receptors.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Front Nutr.	6. 最初と最後の頁 5
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fnut.2020.00005. eCollection 2020.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計29件(うち招待講演 0件/うち国際学会 1件)

1. 発表者名 西建也、野中美希、宮野加奈子、上園保仁。
2. 発表標題 85As2胃がん細胞播種がん悪液質モデルにおける白血球阻止因子(LIF)による骨格筋委縮作用:C2C12骨格筋細胞を用いた解析。
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 野中美希、上野晋、柿木亮、岸田昭世、呉林なごみ、村山尚、宮野加奈子、寺脇潔、櫻井隆、上園保仁。
2. 発表標題 がん悪液質性心機能障害に対する自発運動による治療効果の検討: Cardio-oncologyの観点からのアプローチ。
3. 学会等名 第95回日本薬理学会年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本雅裕、野中美希、上園保仁。
2. 発表標題 加味帰脾湯はTREK-1 K+チャネル阻害を通してオキシトシンニューロンを活性化する: TREK-1チャネル発現細胞を用いて。
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野中美希、上園保仁.
2. 発表標題 回し車を用いた運動によるがん悪液質の治療効果の検討：Cardio-oncologyの観点からのアプローチ.
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 上園保仁、野中美希.
2. 発表標題 多成分がマルチターゲットに作用することで総合作用を発揮する漢方薬：経験知で創製された漢方薬を作用機序解明に基づき新たな処方へと導くために.
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野中美希、上野晋、柿木亮、岸田昭世、呉林なごみ、村山尚、櫻井隆、上園保仁.
2. 発表標題 回し車を用いた自発運動負荷によるがん悪液質性心機能障害に対する治療効果の検討.
3. 学会等名 第4回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野中美希、上野晋、上園保仁.
2. 発表標題 がん患者における心機能低下のメカニズム　がん悪液質モデルマウスを用いた基礎的検討　.
3. 学会等名 第4回日本腫瘍循環器学会学術集会（シンポジウム：Onco-cardiology研究）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 野中美希、上野晋、柿木亮、呉林なごみ、村山尚、櫻井隆、上園保仁
2. 発表標題 がん悪液質モデルマウスの心機能障害は回し車を用いた自発運動負荷により改善する
3. 学会等名 第3回日本腫瘍循環器学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Miki Nonaka, Kaori Ohshima, Yasuhito Uezono
2. 発表標題 Voluntary wheel running improves cardiac dysfunction associated with cancer cachexia using a novel cachexic mice model
3. 学会等名 第79回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田 唯、野中 美希、宮野 加奈子、小松 茜、稲田 英一、上園 保仁
2. 発表標題 新規エンドセリン A受容体拮抗薬によるオピオイドの鎮痛増強作用のメカニズムの解析
3. 学会等名 第67回日本麻酔科学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田 唯、野中 美希、宮野 加奈子、上園 瑛子、藤井 百合子、溝淵 有助、上園 保仁
2. 発表標題 新規エンドセリンA受容体拮抗薬は疼痛下で起こるモルヒネの減弱作用を改善する
3. 学会等名 第54回日本ペインクリニック学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 黒田唯、野中美希、小松茜、上園瑛子、溝淵有助、上園保仁、山口敬介、井関雅子
2. 発表標題 エンドセリンA受容体を介した疼痛メカニズムの解明とその拮抗薬の新規鎮痛薬としての開発の可能性の検討
3. 学会等名 第42回日本疼痛学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 川島 都司樹, 野中 美希, 木原 稔, 片山 秀和, 大島 佳織, 宮野 加奈子, 吉澤 一巳, 上園 保仁
2. 発表標題 サケ・マグロ胃抽出グレリンおよびデスアシルグレリンを利用した抗がん剤による心毒性緩和薬の開発を目指して
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 野中 美希、上野 晋、柿木 亮、呉林 なごみ、村山 尚、宮野 加奈子、寺脇 潔、櫻井 隆、上園 保仁
2. 発表標題 がん悪液質によって起こる心機能障害は自発運動により改善する
3. 学会等名 第94回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Nonaka, M., Ueno, S., Kakigi, R., Kurebayashi, N., Murayama, T., Terawaki, K., Sakurai, T., Uezono, Y.
2. 発表標題 Possibility of exercise therapy as a new treatment for cancer patients with cardiac dysfunction by cachexia.
3. 学会等名 The 50th NIPS International Symposium (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野中美希、上野晋、上園保仁.
2. 発表標題 がん患者に起こる心機能障害発現メカニズムの解明：腫瘍循環器学の観点から
3. 学会等名 第46回日本毒性学会学術集会 シンポジウム心毒性研究の最前線
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 長谷川誠哉、宮野加奈子、野中美希、宇津美秋、吉田有輝、大宮雄司、樋上賀一、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 漢方薬半夏瀉心湯のヒト口腔ケラチノサイト損傷治癒作用のメカニズム解明 - がん患者の口内炎克服を目指して
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 鈴木希、大島佳織、宮野加奈子、川島都司樹、野中美希、宇津美秋、吉澤一巳、藤井秀明、上園保仁.
2. 発表標題 漢方薬人參養栄湯による食欲中枢シグナルを形成するグレリン受容体、ニューロペプチドY受容体およびオレキシン受容体への効果解析
3. 学会等名 第13回日本緩和医療薬学会年会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野中美希、上野晋、柿木亮、呉林なごみ、村山尚、櫻井隆、上園保仁.
2. 発表標題 がん悪液質による心機能障害は自発運動により改善される
3. 学会等名 第2回日本腫瘍循環器学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 野中美希、大島佳織、寺脇潔、宮野加奈子、上園保仁.
2. 発表標題 がん悪液質性心機能障害に対する自発運動による治療効果の検討.
3. 学会等名 第78回日本癌学会学術総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島佳織、鈴木希、宮野加奈子、野中美希、吉澤一巳、上園保仁.
2. 発表標題 漢方薬人参養栄湯の食思促進作用に関する脳内受容体の関与についての薬理的解析
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田有輝、高橋英希、小野晴香、目黒由行、宮野加奈子、野中美希、水口貴章、平山重人、小林正樹、藤井秀明、樋上賀一、上園保仁.
2. 発表標題 オキシトシンは $\mu$ および オピオイド受容体に対しpositive allosteric modulator (PAM)として作用する
3. 学会等名 第141回日本薬理学会関東部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 上野晋、野中美希、後藤元秀、上園保仁.
2. 発表標題 がん患者の機能障害に対する職場での運動療法の確立を目指したがん悪液質モデルマウスに対する運動負荷の効果
3. 学会等名 第37回産業医科大学学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 小松茜、真鍋星、宮野加奈子、中山大輔、大島佳織、吉田有輝、野中美希、黒田唯、溝渕有助、上園瑛子、上園保仁。
2. 発表標題 経皮吸収性を有する新規オピオイド製剤開発に向けた、各オピオイド受容体発現細胞を用いた基礎実験
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 黒田唯、野中美希、村山尚、呉林なごみ、小川治夫、小松茜、宮野加奈子、櫻井隆、上園保仁。
2. 発表標題 新規エンドセリン A受容体拮抗薬による $\mu$ オピオイド受容体を介したモルヒネの鎮痛増強作用メカニズムの解析
3. 学会等名 第72回日本薬理学会西南部会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 吉田有輝、高橋英希、小野晴香、目黒由行、宮野加奈子、野中美希、水口貴章、平山重人、小林正樹、藤井秀明、樋上賀一、上園保仁。
2. 発表標題 オキシトシンは オピオイド受容体に対しpositive allosteric modulator (PAM) として作用する
3. 学会等名 日本生理学会第249回生理学東京懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 大島佳織、鈴木希、宮野加奈子、野中美希、藤井秀明、吉澤一巳、上園保仁。
2. 発表標題 漢方薬人参養栄湯の食欲促進作用の薬理的解析：食欲促進受容体への作用解析を中心に
3. 学会等名 日本生理学会第249回生理学東京懇話会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Nonaka M, Ueno S, Kakigi R, Kurebayashi N, Murayama T, Miyano K, Terawaki K, Sakurai T, Uezono Y.
2. 発表標題 Voluntary wheel running improves cardiac dysfunction associated with cancer cachexia induced by human stomach cancer cell line 85As2
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kawashima T, Nonaka M, Ohshima K, Yoshida Y, Miyano K, Higami Y, Yoshizawa K, Uezono Y.
2. 発表標題 Analysis of therapeutic effects of the Japanese herbal medicine ninjinyoeito on oxidative stress-induced cardiotoxicity with in vitro experimental system
3. 学会等名 第93回日本薬理学会年会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------