

## 長寿医療研究開発費 平成26年度 総括研究報告

### 高齢者の低栄養状態における発症要因および消化機能異常の関与と その原因の解明に関する研究（25-3）

主任研究者 松浦 俊博 国立長寿医療研究センター 消化機能診療部（部長）

#### 研究の概要

高齢者の栄養状態を良好に維持することは、今後の急速に進行する超高齢化社会において元気な活力ある社会を構築する上で非常に重要なテーマである。明らかな悪性疾患や消化器疾患がないにもかかわらず、食欲不振、その後に体重減少、低栄養状態となり ADL が低下していく高齢者を日常臨床でしばしば認める。高齢者の低栄養状態に陥る原因としては、加齢による消化管の運動機能や排泄機能の低下、消化管における血流障害や吸収能の低下、食欲をつかさどる消化管ホルモンおよび免疫環境の変化などが考えられ、これらの様々な要因が重なり合って病態が形成されていると考えられる。すなわち広義の消化管機能異常が高齢者の低栄養状態の形成に深く関与していることが示唆されている。

本研究では、検討が進まず、ほとんど解明されていない加齢による消化管機能異常が栄養状態にあたる影響に焦点をあてて、その疫学および免疫応答の変化、消化管粘膜の組織学的検討、血流障害をふくめた消化吸收面、摂食機能に重要な消化管ホルモンに関してそれぞれの分野との関連性を含めて、国立長寿医療研究センター、北海道大学、藤田保健衛生大学、札幌東徳洲会病院、名古屋大学の5グループの多施設共同研究をすすめ、高齢者の低栄養状態における消化機能異常の関与とその要因を検証する。

#### 研究者名および所属

##### 主任研究者

松浦 俊博 国立長寿医療研究センター 消化機能診療部（部長）

##### 分担研究者

河野 透 札幌東徳洲会病院 外科 先端外科センター（センター長・研究部門長）

武田 宏司 北海道大学大学院 薬学研究院 臨床病態解析学（教授）

石川 哲也 名古屋大学大学院 医学系研究科 医療技術学専攻（教授）

大宮 直木 藤田保健衛生大学 医学部 消化管内科学（臨床准教授）

中村 正直 名古屋大学医学部附属病院 消化器内科（助教）

##### 研究協力者

武藤修一（苫小牧市立病院消化器内科医長）

後藤秀美（名古屋大学大学院医学系研究科消化器内科学教授）

## A. 研究目的

高齢者の栄養状態を良好に維持することは、今後の急速に進行する超高齢化社会において元気な活力ある社会を構築する上で非常に重要なテーマである。明らかな悪性疾患や消化器疾患がないにもかかわらず、食欲不振、その後に体重減少、低栄養状態となり ADL が低下していく高齢者を日常臨床でしばしば認める。また、肺炎や胃潰瘍などの良性疾患をきっかけとして栄養状態が悪化して、その病気の治癒後も低栄養が持続する場合も少なくない。高齢者では、一度低栄養状態となるとなかなか改善せず、低免疫状態となり容易に肺炎などの感染症を併発して、さらに栄養状態の悪化をきたすと言う悪循環に陥りやすくその原因、病態を解明することが急務である。

高齢者の低栄養の病態には、消化器機能の異常が深く関与していると考えられるが、高齢者における消化管の機能異常に関する研究は少なく、栄養状態と消化管機能低下の検討は殆どなされていない。本研究では、検討が進まず、解明されていない加齢による消化管機能異常が栄養状態にあたえる影響に焦点をあてて研究を遂行する。

## B. 研究方法

高齢者の低栄養状態に陥る原因としては、加齢による消化管の運動機能や排泄機能の低下、消化管における血流障害や吸収能の低下、食欲をつかさどる消化管ホルモンおよび免疫環境の変化などが考えられ、これらの様々な要因が重なり合って病態が形成されていると考えられる。

本研究では、検討が進まず、解明されていない加齢による消化管機能異常が栄養状態にあたえる影響に焦点をあてて、その疫学を含め、組織学的検討、血流障害をふくめた消化吸収面、摂食機能に重要な消化管ホルモン、免疫系に関してそれぞれの分野との関連性を含めて研究をすすめる(5グループの多施設共同研究)。

### (2) 年度別計画

- 1) 高齢者における低栄養状態の発症要因
- 2) 加齢による消化管吸収力低下(血流障害を含む)に関与する内因性ペプチドの変化
- 3) 加齢による消化管ホルモンのバランスの変化
- 4) 加齢による消化管の運動機能異常と消化管(小腸)粘膜の組織学的の変化
- 5) 加齢による免疫環境の変化

に関して、健常高齢者、若年者を含めての消化管機能を比較検討することにより、高齢者の低栄養状態における消化機能異常の関与とその要因を検証した。

### (倫理面への配慮)

臨床研究の実施に当たって、各研究機関の倫理委員会等の承認を得たのち、調査研究への説明を十分に行い、書面による同意を得た。人権、プライバシーの保護を行い、研究成果の公表の際には、個人の特特定ができる情報は含まないように配慮した。

### C. 研究の結果

腹部症状が乏しく、食欲不振、5Kg あるいは 10%以上の体重減少を訴える患者群 25 例と対照として健常高齢者 18 例で、患者の身体状態、心理状態、栄養状態に関して調査した。CT による膵萎縮、胃カメラによる胃粘膜萎縮度と胃粘膜萎縮に関連するピロリ菌感染に関してその抗体価、栄養状態に関して MNA と血清アルブミン値にて比較した。胃粘膜萎縮度、CT による膵萎縮、HP 抗体価に両群で明らかな差異は認められなかった。また、MNA スコアは低栄養群で有意に低値であったが、アルブミン値では差は認められなかった。脱水による影響が考えられ、高齢者に関してはアルブミン値のみでは栄養評価の指標として有用性が低いと思われた。また、HADS スコアを利用した心理面からの検討では、食欲不振群での介入での改善された症例において心配度スコアの改善がみられた。高齢者の食欲不振が主訴の患者の中には、機能的ディスペプシアが含まれている可能性があると考えられ、丁寧な問診と検査での異常ないことを確認することによる安心感を得ることと、栄養・食事指導による介入で症状が改善する可能性が示唆された。

摂食をつかさどる重要なホルモン(グレリンは食欲増進、レプチン食欲低下に作用)に関しては、老齢動物の摂食低下には、グレリン分泌異常とグレリン感受性の低下が関与することは以前報告した。高齢マウスにおけるホルモンの分泌異常は、環境変化によるストレスの関与も考えられることから、79-80 週齢の老齢 C57BL/6J マウスに対して、グループ飼育から個別飼育に変更する新奇環境ストレスを施し、摂食量に及ぼす下垂体・副腎 (HPA) 系の評価と 5-HT<sub>2C</sub> 受容体拮抗薬 (SB242084) の影響を検討した。この結果、新奇環境ストレス負荷後、高齢雄マウスでは長時間持続する HPA 系の亢進と血漿グレリンおよび摂食量の低下が認められた。一方、老齢雌マウスでは軽度の血漿コルチコステロン上昇と一過性の摂食量の低下を認めたが、血漿グレリンの低下は観察されなかった。SB242084 は、高齢雄マウスおよび高齢雌マウスのいずれにおいても、新奇環境ストレスによる血漿コルチコステロン上昇をほぼ完全に抑制した。しかしながら、SB242084 はストレス負荷高齢雄マウスの血漿グレリンおよび摂食量低下を改善させたものの、高齢雌マウスにおいては逆に摂食を抑制する傾向を示した。高齢雄マウスでは、新奇環境ストレスにより 5-HT<sub>2C</sub> 受容体の活性化が生じ、その結果末梢血グレリン濃度の低下と摂食量の減少が引き起こされが、高齢雌マウスでは 5-HT<sub>2C</sub> 受容体の活性化が生じにくくなっているため、新奇環境ストレスによる末梢血グレリン濃度の低下および摂食量の減少が認められないと考えられた。これらのことから、新奇環境ストレスによる高齢動物の摂食低下には、脳相における HPA 系の異常が関与すると考えられ、高齢者の食欲不振に対して、5-HT<sub>2C</sub> 受容体拮抗作用をもつ薬剤の投与が有効である可能性が示唆されるとともに、臨床面で認められた患者の心理状態と食事摂取量との関連性のある程度裏付ける結果となった。

さらに、この動物による基礎データをもとに、先ほどの疫学調査を行った患者より採取した血液 (国立長寿医療研究センター倫理委員会で承認) の免疫環境および消化管ホルモンの変化を検討したところ、TNF- $\alpha$ 、MCP-1 などの炎症性サイトカイン・ケモカインが、食

食欲不振で有意 ( $p < 0.05$ ) に高値となった。高齢者における食欲不振は、炎症性サイトカインとの関連があると考え、食欲関連ホルモンであるグレリン、レプチンと炎症応答の関連についてマウス四塩化炭素 ( $CCl_4$ ) 誘発性肝障害モデルを用いて検討した。この実験では、絶食状態下でのグレリン投与は、 $CCl_4$  肝障害をさらに強力に抑制する結果を得た。炎症応答制御作用はレプチンよりもグレリンの方が強く、 $CCl_4$  肝障害においても内因性の上昇及び外因性投与により高値となったグレリンが主に肝障害軽減に作用したと考えられた。食欲不振を訴える高齢者における血清中グレリンは比較的高値となったが、これは食欲不振の基盤病態として存在する炎症応答を抑制するための代償的上昇であると考えられ、高齢者における食欲不振は、炎症応答と食欲関連ホルモンであるグレリンなどとのバランスの上で惹起される病態であることが示唆された。

一方、消化吸収に関連する研究項目として、消化管運動に関しては、カプセル内視鏡を用いて、消化管の運動機能変化と年齢との関係を検討した。年齢と胃・小腸通過時間に有意な相関は認めなかったが、性別で検討してみると、男性では加齢により有意に小腸通過時間は延長していたが ( $R = 0.188$ ,  $P = 0.020$ )、女性では年齢と小腸通過時間に相関を認めなかった。歩数計を用いた活動量と消化管通過時間との関係を調べたが有意な相関はなく、小腸通過時間の延長する原因としては加齢に伴う蠕動運動低下や性差、全小腸長の違い等が考えられた。

小腸の運動機能低下、消化吸収能の低下の要因としては、加齢に伴う動脈硬化進行での小腸血流の低下、消化管より分泌される内因子の関与が考えられる。このため、実際に臨床診療で小腸もしくは大腸内視鏡を行う患者にインフォームドコンセントを得たうえで、小腸と大腸における粘膜生検を行い、各種生物学的マーカー(糖関連: SGLT-1、SGLT-5、GIP、GLP-2、アミノ酸関連: LAT1、LAT2、脂質関連: Niemann-Pick C1-Like 1) の粘膜内 RNA 発現量につき TaqMan PCR 法を用いて調べ検討した。腸管各部位ごとに発現量を検討したが加齢による顕著な変化は認めなかった。各マーカーでは、SGLT-1、GIP、Niemann-Pick C1-Like 1 は空腸側で、GLP-2 は回腸側で発現量が多い傾向を認めた。LAT1、LAT2 は全部位で同等の発現を認めた。この結果からは、加齢に関係なく腸粘膜においては栄養吸収構造が保持され得る可能性が示唆された。

加齢に伴う動脈硬化進行での小腸血流の低下に関しては、アドレノメデュリン (ADM) を代表とするカルシトニン関連因子に注目して検討した。ADM は、全身の組織で広範に産生される血管作動性物質で、血管新生作用、抗炎症作用、抗酸化作用などを有し、臓器障害や動脈硬化に抵抗性を示すが、腸管血流量を調節して消化管の運動、粘膜再生(絨毛発育を含む)をつかさどり、結果として消化吸収能に深く関与していると考えられる。まず、その分泌機序に ADM の受容体の成熟化プロセス、RAMP 膜蛋白の誘導が必須であること、TRP (トランジェントレセプターポテンシャル) チャネル、特に TRPA1 チャネルが重要な因子であることを培養細胞刺激実験によって明らかとし、TJ-100 が ADM/CGRP システムを介して腸管血流増加作用の関与していることを検証した。さらに、細胞老化関連マーカー分子の

発現を確認した継代培養細胞で、ビボでは老齢ラットを用いて、RAMP、TRP チャネルの発現、カルシトニン関連内因性ペプチドへの影響、腸内細菌叢の変動を観察して定性・定量比較することにより、消化管機能低下の要因を包括的に明らかにできるものと考えられた。

#### D. 考察と結論

2年間の研究から、高齢者における食欲不振に関しては、消化管ホルモンのバランスの崩れや食欲不振を惹起することが示されている炎症性ホルモンが互いに影響を及ぼしながら関与していることが明らかとなった。また、これらは環境因子に大きく影響を受けている可能性があることもわかってきた。さらに、疫学的、内視鏡的検討からは食欲不振と心理状態の変化および消化管の運動機能低下との深い関連性が考えられ、これらは動物実験でも同様で脳相による消化管への影響が大きいことがわかった。一方、消化管の運動機能、吸収能力は食物通過時間、バイオマーカー測定より加齢によってもある程度保持されていた。しかし、動脈硬化による腸管血流の低下が機能部分の低下を引き起こすことが想定された。消化管より分泌されるインクレチンやカルシトニン関連内因性ペプチドに代表される内因性因子が腸管血流保持していて、まず、ADMが実際に腸管血流維持に貢献していることも検証した。すなわち、加齢によっても運動機能および腸粘膜における栄養吸収構造が保持され得る可能性が示唆されたことから、加齢に伴う動脈硬化進行での小腸血流の低下がより、消化管機能低下その後の低栄養状態の要因に寄与している可能性が高いと考えられた。

本研究の結果を総合すると、高齢者の食欲不振、低栄養状態に関しては、心理状態、ホルモン系、免疫系、内因子、腸への血流などの要素がお互いに複雑に絡み合っている病態が形成されていると考えられた。

#### E. 健康危険情報 該当なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 松浦俊博: 高齢者手術における漢方の有用性について: 漢方と最新医療 22 141-147, 2013.
- 2) 松浦俊博: 高齢者胃潰瘍について: 2013.
- 3) 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. *Carcinog & Mutagen* 2014. doi:org/10.4172/2157-2518.S8-007.
- 4) 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.* 2014. doi:10.1177/1534735413520035.
- 5) Kono T, Fichera A Kono-S anastomosis for Crohn' s disease. *Colorectal Disease* 2014. doi:10.1111/codi.12722.
  - 6) Katsuno H, Maeda K, Hanai T, Masumori K, Koide Y, Kono T. Novel antimesenteric functional end-to-end handsewn (kono-S) anastomoses for Crohn' s disease: A report of surgical procedure and short-term outcomes. *Dig Surg* 2014. doi:10.1159/000371857.
  - 7) Suzuki T, Kono T, Bochimoto H, Hira Y, Watanabe T, Furukawa H. An injured tissue affects the opposite intact peritoneum during postoperative adhesion formation. *Scientific Reports* 2015. doi:10.1038/srep07668.
  - 8) 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.*2014. doi: 10.1007/s10147-014-0678-2.
  - 9) 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- $\kappa$ B suppression *PloS ONE* 2014 . doi:10.1371/journal.pone.0097456.
  - 10) 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.*2014. (in press)
  - 11) 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.* 2014 23;9(5):e97456. doi: 10.1371/journal.pone.0097456.
  - 12) 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):478-81, 2014.
  - 13) 河野 透、前田耕太郎、坂井義治、大毛宏喜、島田光生、アレサンドロ フィケラ、

- ファブリッチオ ミケラッシー：Crohn病に対する外科治療 切除吻合法（手縫い吻合 vs 器械吻合） Kono-S 吻合：外科 76(3), 267-273, 2014.
- 14) 河野 透：消化器疾患と漢方薬 炎症性腸疾患：医学と薬学 71(5), 823-829, 2014.
- 15) 河野 透：日本における伝統薬によるがん治療の現状—外科的見地から：日中医学 28(4), 14-20, 2014.
- 16) Hayakawa M, Ono Y, Wada T, Yanagida Y, Sawamura A, Takeda H, Gando S. (2014) Effects of Rikkunshito (traditional Japanese medicine) on enteral feeding and the plasma ghrelin level in critically ill patients: a pilot study. *J Intensive Care*. 2:53. doi: 10.1186/s40560-014-0053-4.
- 17) Sakata Y, Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Takeuchi T, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami K, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Fujimoto K, Kusano M, Arakawa T; G-PRIDE study group. (2014) Clinical characteristics of elderly patients with proton pump inhibitor-refractory non-erosive reflux disease from the G-PRIDE study who responded to rikkunshito. *BMC Gastroenterol*. 14:116. doi: 10.1186/1471-230X-14-116.
- 18) Nahata M, Saegusa Y, Sadakane C, Yamada C, Nakagawa K, Okubo N, Ohnishi S, Hattori T, Sakamoto N, Takeda H. (2014) Administration of exogenous acylated ghrelin or rikkunshito, an endogenous ghrelin enhancer, improves the decrease in postprandial gastric motility in an acute restraint stress mouse model. *Neurogastroenterol Motil* 26: 821-831.
- 19) Nakagawa Y, Akao Y, Taniguchi K, Kamatani A, Tahara T, Kamano T, Nakano N, Komura N, Ikuno H, Ohmori T, Jodai Y, Miyata M, Nagasaka M, Shibata T, Ohmiya N, Hirata I. Relationship between expression of onco-related miRNAs and the endoscopic appearance of colorectal tumors. *Int J Mol Sci*. 2015 Jan 9;16(1):1526-43.
- 20) Tahara T, Shibata T, Okubo M, Ishizuka T, Kawamura T, Yamashita H, Nakamura M, Nakagawa Y, Nagasaka M, Arisawa T, Ohmiya N, Hirata I. Association between interleukin-1 $\beta$  and tumor necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms and symptoms of dyspepsia. *Mol Med Rep*. 2015 May;11(5):3888-93.
- 21) Ohmiya N, Nakagawa Y, Nagasaka M, Tahara T, Shibata T, Nakamura M, Hirooka Y, Goto H, Hirata I. Obscure gastrointestinal bleeding: Diagnosis and treatment. *Dig Endosc* 2015; 27: 285-294 .
- 22) Tahara T, Shibata T, Okubo M, Ishizuka T, Nakamura M, Nagasaka M, Nakagawa Y, Ohmiya N, Arisawa T, Hirata I. DNA methylation status of epithelial-mesenchymal transition (EMT)--related genes is associated with severe clinical phenotypes in ulcerative colitis (UC). *PLoS One*. 2014 Oct 10;9(10):e107947.

- 23) Ohmiya M, Nakamura M, Yamamura T, Yamada K, Nagura A, Yoshimura T, Hirooka Y, Hirata I, Goto H. Classification of intestinal lymphangiectasia with protein-losing enteropathy; white villi type and non-white villi type. *Digestion*. 2014;90(3):155-66.
- 24) Ishihara M, Ohmiya M, Nakamura M, Funasaka K, Miyahara R, Ohno E, Kawashima H, Itoh A, Hirooka Y, Watanabe O, Ando T, Goto H. Risk factors of symptomatic NSAID-induced small intestinal injury and diaphragm disease. *Aliment Pharmacol Ther*. 2014 Sep;40(5):538-47.
- 25) Nakamura M, Hirooka Y, Yamamura T, Miyahara R, Watanabe O, Ando T, Ohmiya N, Goto H. Clinical usefulness of novel tag-less Agile patency capsule prior to capsule endoscopy for patients with suspected small bowel stenosis. *Dig Endosc*. 2014 May 26.
- 26) Tahara T, Shibata T, Okubo M, Yoshioka D, Ishizuka T, Sumi K, Kawamura T, Nagasaka M, Nakagawa Y, Nakamura M, Arisawa T, Ohmiya N, Hirata I. A case of plummer-vinson syndrome showing rapid improvement of Dysphagia and esophageal web after two weeks of iron therapy. *Case Rep Gastroenterol*. 2014 Jun 7;8(2):211-5.
- 27) Tahara T, Shibata T, Okubo M, Ishizuka T, Kawamura T, Yamashita H, Nakamura M, Nakagawa Y, Nagasaka M, Arisawa T, Ohmiya N, Hirata I. Effect of RANTES gene promoter genotypes in patients with ulcerative colitis. *Biomed Rep*. 2014 Jul;2(4):602-606.
- 28) Tahara T, Shibata T, Okubo M, Ishizuka T, Kawamura T, Yamashita H, Nakamura M, Nakagawa Y, Nagasaka M, Arisawa T, Ohmiya N, Hirata I. Heat-shock protein 70-2 BB genotype is associated with reduced risks of the steroid-dependent and refractory phenotypes of ulcerative colitis. *Biomed Rep*. 2014 Jul;2(4):555-558.
- 29) Sumi H, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Itoh Y, Nakamura Y, Hiramatsu T, Sugimoto H, Hayashi D, Kuwahara T, Morishima T, Kawai M, Furukawa K, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Katano Y, Ishigami M, Ohmiya N, Goto H, Hirooka Y. Preliminary study on evaluation of the pancreatic tail observable limit of transabdominal ultrasonography using a position sensor and CT-fusion image. *Eur J Radiol*. 2014 Aug;83(8):1324-31.
- 30) Okubo M, Tahara T, Shibata T, Yonemura J, Yoshioka D, Kamiya Y, Nakamura M, Arisawa T, Ohmiya N, Hirata I. Light blue crest and ridge/villous patterns in the uninvolved gastric antrum by magnifying NBI endoscopy correlate with serum pepsinogen and gastric cancer occurrence.



Hepatogastroenterology. 2014 Mar-Apr;61(130):525-8.

- 31) Ohmiya N, Nakamura M, Tahara T, Nagasaka M, Nakagawa Y, Shibata T, Hirooka Y, Goto H, Hirata I. Review Article: Management of small-bowel polyps at double-balloon enteroscopy. *Ann Transl Med* 2014;2(3):30.

## 2. 学会発表

- 1) 松浦俊博：高齢胃がん患者における治療法の選択判断基準に関する検討2014：第56回日本老年医学会学術集会, 2014 福岡.
- 2) 伊藤豊美、松浦俊博：高齢胃がん患者における全身倦怠感の改善が期待できる介入方法の検討：第19回日本緩和医療学会学術大会, 2014.6 神戸.
- 3) 中川伸吾、松浦俊博、石川哲也：マウス急性肝障害モデルにおけるグレリンの炎症軽減効果について：第61回日本臨床検査医学会学術集会, 2014.11 福岡.
- 4) 石川哲也、林由美、松浦俊博：高齢者食欲不振の病態成立機序に関する検討 - 食欲関連ホルモンと炎症・免疫応答の関わりについて：第101回 消化器病学会総会, 2014.4 仙台.
- 5) Kono T, Kaneko A, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, Mizuhara Y, Miyano K, Uezono Y Multitargeted effect of hangeshashinto for treatment of chemotherapy-induced oral mucositis on inducible PGE2 production in human oral keratinocytes. *米国消化器病週間 (米国消化器病学会)* 2014.5 シカゴ.
- 6) Kono T, Kubota K, Ohbuchi K, Mase A, Sudo Y, Miyano K, Yamamoto M, Uezono Y Hydroxy- $\alpha$ -sanshool evokes unique colonic migrating motor complex in rat proximal colon via blocking of a two-pore domain potassium channel, KCNK9, in myenteric neurons. *米国消化器病週間 (米国消化器病学会)* 2014.5 シカゴ.
- 7) 武田 宏司：脳腸関連からみた六君子湯の食欲改善作用 (WS 「脳腸関連の新展開」)：第50回日本東洋心身医学研究会 2014.3.1 品川インターシティーホール (東京).
- 8) 武藤 修一、大西 俊介、武田 宏司：ストレスによる胃機能異常にはグレリンシグナルの異常が関与する (ワークショップ)：第100回日本消化器病学会総会 2014.4.24 東京国際フォーラム (東京).
- 9) Takeda, Ohnishi S, Muto S, Nakagawa K, Yamada C, Saegusa Y, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Sakamoto, N. The Possibility of Rikkunshito As a Treatment for Anorexia: a Proposal From a Basic Research Perspective. *Digestive Disease Week 2014*, 2014.5.6 シカゴ (米国イリノイ州).
- 10) Takeda, Ohnishi S, Muto S, Nakagawa K, Yamada C, Saegusa Y, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Sakamoto, N. Yayoi Saegusa, Miwa Nahata, Chihiro Yamada, Tomohisa Hattori, Naoya Sakamoto. Association of abnormal ghrelin dynamics with delayed gastric emptying in acute restraint-stressed mice. *Digestive Disease Week 2014*,

2014. 5. 5 シカゴ (米国イリノイ州).
- 11) Muto S, Ohnishi S, Nakagawa K, Yamada C, Saegusa Y, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Sakamoto, N, Takeda H. Rikkunshito, a Traditional Japanese Kampo Medicine, Ameliorates the Decrease in Feeding Behavior in Aged Mice Exposed to Stress via Enhancement of Endogenous Ghrelin Production. Digestive Disease Week 2014, 2014. 5. 6 シカゴ (米国イリノイ州).
  - 12) Ohnishi S, Muto S, Nakagawa K, Yamada C, Saegusa Y, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Sakamoto, N Takeda H Gender Difference Influences Food Intake Under an Emotional Stress via 5-HT<sub>2</sub>CR Activation in Aged Mice. Digestive Disease Week 2014, 2014. 5. 4 シカゴ (米国イリノイ州).
  - 13) 武田宏司、武藤 修一、大西 俊介：栄養応答シグナルの解明と疾患治療への応用 グレリンシグナルおよびセロトニン 2C 受容体の意義：第 14 回日本抗高齢医学会総会 2014. 6. 6 大阪国際会議場 (大阪).
  - 14) 武田 宏司：グレリンシグナルからみた六君子湯の作用メカニズム (漢方セミナー)：第 56 回日本平滑筋学会総会 2014. 8. 8 新横浜プリンスホテル (横浜).
  - 15) 中川伸吾、吉住寧真、中切健太、大原倫美、松浦俊博、石川哲也：「マウス急性肝障害モデルにおけるグレリンの炎症軽減効果について」：第 61 回日本臨床検査医学会学術集会 2014. 11. 25.
  - 16) 大宮直木、堀口徳之、大森崇史、城代康貴、生野浩和、小村成臣、宮田雅弘、中野尚子、鎌野俊彰、田原智満、長坂光夫、中川義仁、柴田知行、平田一郎：内視鏡 「小腸病変の診断・治療の現状と未来」～診断の確立に向けて～ CS 4-10 共焦点レーザー内視鏡を用いた小腸粘膜の超微形態観察の有用性：第 11 回日本消化管学会総会学術集会 GI-Week. (コアシンポジウム 4)
  - 17) 大宮直木、小村成臣、平田一郎：小腸疾患診療における内視鏡-カプセル内視鏡、バルーン内視鏡の役割と位置づけ W23-1 カプセル内視鏡 (VCE)、ダブルバルーン内視鏡 (DBE) 等の画像診断を用いた小腸出血の診断：JDDW2014 第 88 回日本消化器内視鏡学会総会. (ワークショップ 23)
  - 18) 大宮直木、生野浩和、平田一郎：希少消化管疾患の臨床像と問題点 W9-13 蛋白漏出性腸症を呈する腸リンパ管拡張症とステロイド抵抗性クローンカイト・カナダ症候群の診断・治療：JDDW2014 第 88 回日本消化器内視鏡学会総会. (ワークショップ 9)
  - 19) 大宮直木、中川義仁、平田一郎：バルーン内視鏡による消化器疾患診断と治療の到達点 ダブルバルーン内視鏡 (DBE) を用いた小腸疾患の診断と治療の有効性：第 100 回日本消化器病学会総会. (ワークショップ 7)
  - 20) Naoki Ohmiya\*1, Masanao Nakamura2, Takeshi Yamamura2, Koji Yamada2, Asuka Nagura3, Toru Yoshimura2, Yoshiki Hirooka3, Tomomitsu Tahara1, Mitsuo Nagasaka1, Yoshihito Nakagawa1, Tomoyuki Shibata1, Hidemi Goto2, 3, Ichiro Hirata.

Mo1566 Novel Comorbidity Index Associated With Vascular Disease and  
Rebleeding in Mid-Gastrointestinal Bleeding. DDW 2014 Chicago (ASGE).

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得       なし
2. 実用新案登録   なし
3. その他         なし