

長寿医療研究開発費 平成25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収面、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 先端外科センター（センター長）
	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	藤田保健衛生大学消化管内科（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)。

(1) 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、研究結果の公表の際には、個人の特が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 22 例と対照として健常高齢者 14 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。心理状態の指標として HADS スコアを用いたところ、受診時に食欲不振群は対照群より有意に高い傾向にあったが、有意差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ことが示唆された。

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 週齢の老齢および 6 週齢の若年 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 5-HT_{2C} 受容体拮抗薬 (SB242084) および 5-HT_{2C} 受容体作動薬 (mCPP) の影響を検討した。老齢マウスでは若年マウスに比べより長時間持続する HPA 系の亢進と摂食量の低下が認められた。また、老齢マウスの視床下部、特に室傍核の 5-HT_{2C} 受容体 mRNA は、新奇環境ストレス負荷により有意に増加した。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、5-HT_{2C} 受容体の増加および感受性の亢進を介した室傍核 CRF ニューロンの活性化が関与すると考えられた。高齢者の食欲不振に対して、5-HT_{2C} 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であった。

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・利益相反委員会で承認)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- α 、MCP-1 などの炎症性サイトカイン・ケモカインが、食欲不振群で有意($p < 0.05$)に高値となった。一方、食欲に関連するホルモンであるグレリン、レプチンでは、食欲不振群でグレリンがやや高く、レプチンが低い傾向にあ

り若年マウスと似た傾向を示した。一方、マウス Con A 肝障害モデルからの実験では、食欲関連ホルモンであるグレリン及びレプチンが炎症制御作用を持つホルモンであることが確かめられた。これらの結果は、食欲不振の高齢者群において観察されたグレリン高値の傾向が、食欲不振の基盤病態と考えられる慢性炎症に対しての代償性の上昇である可能性を示唆するものであった。高齢者食欲不振の原因究明には、基盤と想定される慢性炎症の原因解明とともに、グレリン、レプチンの産生調節機序、特に相互の産生調節機序の有無、炎症制御作用などのさらに詳細な検討が必要と考えられた。

消化吸収に関連する消化管運動に関しては、まずカプセル内視鏡を施行した症例について検討した。小腸通過時間は加齢に伴って延長し、65 歳以上の特に男性高齢患者では小腸通過時間 313 ± 83 時間 (65 歳以下男性 264 ± 84 時間) は有意 ($P < 0.01$) に長く、小腸通過時間は加齢に伴い延長すると考えられた。一方胃通過時間に加齢変化は認めなかった。加齢に伴う蠕動運動低下や性差、全小腸長の違い等がその原因として考えられた。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中である。また、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。今後、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、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、加齢の消化吸収能に与える影響を検討する予定である。

D. 考察と結論

今年度の研究から、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の異常の関与が明らかとなりつつある。一方で、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。また、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の傾向があることがわかった。消化管の運動機能低下には、腸管血流が深く関与していると考えられるため、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深く関与しているものと推察され、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。

本研究の結果として、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、内因子がお互いに複雑に絡み合ってその病態が形成されていることが徐々に解明されつつあり、研究成果が上がってきている。今後、これらの因子の相互関係も含めさらに 5 グループの多施設共同研究として研究を掘り下げていき、長期的には治療法や予防法を確立していく予定である。

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 世論時報社出版部、2013
- 2) 松浦俊博 高齢者胃潰瘍について；すぐに使える高齢者総合診療ノート 285-290 日本医事新報社、2013
- 3) 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
- 4) 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)
- 5) 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 Mar 21. [Epub ahead of print]
- 6) 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: 428-36, 2013
 - 7) 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 Chemotherapy and Pharmacology* 72(6), 1283-1290, 2013
 - 8) 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 PGE2 production in human oral keratinocytes. 2013 *Integrative Cancer Therapies* doi:10.1177/1534735413520035
 - 9) 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: 1256-1263, 2013
 - 10) 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. *Gastroenterology Research and Practice* 2013 doi:10.1155/2013/384057.
 - 11) Nahata M, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Iizuka S, Hattori T, Asaka M, Takeda H. (2013) Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice. *Psychoneuroendocrinology.* 38: 2051-2064
 - 12) Takeda H, Muto S, Nakagawa K, Ohnishi S, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Asaka M. (2013) Pathophysiological basis of anorexia. *Biol. Pharm. Bull.* 36:1401-1405.
 - 13) Nahata M, Saegusa Y, Harada Y, Tsuchiya N, Hattori T, Takeda H. (2013) Changes in ghrelin-related factors in gastroesophageal reflux disease in rats. *Gastroenterol Res Pract.* 2013:504816. doi: 10.1155/2013/504816. Epub 2013 Apr

4.

- 14) Tominaga K, Kato M, Takeda H, Shimoyama Y, Umegaki E, Iwakiri R, Furuta K, Sakurai K, Odaka T, Kusunoki H, Nagahara A, Iwakiri K, Furuta T, Murakami M, Miwa H, Kinoshita Y, Haruma K, Takahashi S, Watanabe S, Higuchi K, Kusano M, Fujimoto K, Arakawa T, and the G-PRIDE study group. (2013) A randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial of rikkunshito for patients with non-erosive reflux disease refractory to proton-pump inhibitor: the G-PRIDE study. *J Gastroenterol.* in press.
- 15) Yamada C, Saegusa Y, Nakagawa K, Ohnishi S, Muto, S, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Sakamoto N, Takeda H. (2013) Rikkunshito, a Japanese Kampo Medicine, Ameliorates Decreased Feeding Behavior via Ghrelin and Serotonin 2B Receptor Signaling in a Novelty Stress Murine Model. *BioMed Research International.* in press.
- 16) Hata T, Kato M, Kudo T, Nishida M, Nishida U, Imai A, Yoshida T, Hirota J, Kamada G, Ono S, Nakagawa M, Nakagawa S, Shimizu Y, Takeda H, Asaka M. (2013) Comparison of Gastric Relaxation and Sensory Functions between Functional Dyspepsia and Healthy Subjects Using Novel Drinking-Ultrasonography Test. *Digestion.* 87:34-39.
- 17) Hattori T, Yakabi K, Takeda H. (2013) Cisplatin-induced anorexia and ghrelin. *Vitam Horm,* 92: 301-317.
- 18) Naoki Ohmiya, Masanao Nakamura, Tomomitsu Tahara, Mitsuo Nagasaka, Yoshihito Nakagawa, Tomoyuki Shibata, Yoshiki Hirooka, Hidemi Goto, Ichiro Hirata ; Management of small-bowel polyps at double-balloon enteroscopy. ; *Ann Transl Med* 2014;2(3):30
- 19) Ujihara M, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hirayama Y, Maeda K, Morise K, Matsushita M, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Goto H. ; Hepatic portal venous gas following colonoscopy in a patient with Crohn's disease. ; *Nagoya J Med Sci.* 2013 Aug;75(3-4):273-8.
- 20) Maeda O, Ando T, Ohmiya N, Ishiguro K, Watanabe O, Miyahara R, Hibi Y, Nagai T, Yamada K, Goto H. ; Alteration of gene expression and DNA methylation in drug-resistant gastric cancer.
- 21) Esaki M, Matsumoto T, Watanabe K, Arakawa T, Naito Y, Matsuura M, Nakase H, Hibi T, Matsumoto T, Nouda S, Higuchi K, Ohmiya N, Goto H, Kurokawa S, Motoya S, Watanabe M. ; Use of capsule endoscopy in patients with Crohn's disease in Japan: a

- multicenter survey. ; J Gastroenterol Hepatol. 2014 Jan;29(1):96-101.
- 22) Yamamura T, Ohsaki Y, Suzuki M, Shinohara Y, Tatematsu T, Cheng J, Okada M, Ohmiya N, Hirooka Y, Goto H, Fujimoto T. ; Inhibition of Niemann-Pick-type C1-1ike1 by ezetimibe activates autophagy in human hepatocytes and reduces mutant α 1-antitrypsin Z deposition. ; Hepatology. 2014 Apr;59(4):1591-9.
- 23) Ohmiya N, Nakamura M, Yamamura T, Yamada K, Nagura A, Yoshimura T, Hirooka Y, Matsumoto T, Hirata I, Goto H. ; Steroid-resistant Cronkhite-Canada syndrome successfully treated by cyclosporine and azathioprine. ; J Clin Gastroenterol. 2014 May-Jun;48(5):463-4.
- 24) Nakamura M, Hirooka Y, Yamamura T, Yamada K, Nagura A, Yoshimura T, Ohmiya N, Uehara K, Yoshioka Y, Nagino M, Goto H. ; Cowden syndrome complicated by a gastrointestinal stromal tumor. ; Dig Endosc. 2013(in press)
- 25) Nakamura M, Ohmiya N, Hirooka Y, Kawashima H, Yamamura T, Ishihara M, Yamada K, Nagura A, Yoshimura T, Miyahara R, Funasaka K, Itoh A, Ohno E, Ando T, Watanabe O, Uehara K, Yoshioka Y, Nagino M, Goto H. ; Extraluminal GI stromal tumor of the jejunum diagnosed by EUS at double-balloon endoscopy. ; Gastrointest Endosc. 2014 Feb;79(2):335-6.
- 26) Itoh Y, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Nakamura Y, Hiramatsu T, Sugimoto H, Sumi H, Hayashi D, Kuwahara T, Morishima T, Funasaka K, Nakamura M, Miyahara R, Ohmiya N, Katano Y, Ishigami M, Goto H, Hirooka Y. ; Quantitative analysis of diagnosing pancreatic fibrosis using EUS-elastography (comparison with surgical specimens). ; J Gastroenterol. 2013 Sep 12
- 27) Uehara K, Hiramatsu K, Maeda A, Sakamoto E, Inoue M, Kobayashi S, Tojima Y, Yoshioka Y, Nakayama G, Yatsuya H, Ohmiya N, Goto H, Nagino M. ; Neoadjuvant Oxaliplatin and Capecitabine and Bevacizumab without Radiotherapy for Poor-risk Rectal Cancer: N-SOG 03 Phase II Trial. ; Jpn J Clin Oncol. 2013 Oct;43(10):964-971.
- 28) Shimono M, Teranishi M, Yoshida T, Kato M, Sano R, Otake H, Kato K, Sone M, Ohmiya N, Naganawa S, Nakashima T. ; Endolymphatic hydrops revealed by magnetic resonance imaging in patients with acute low-tone sensorineural hearing loss. ; Otol Neurotol. 2013 Sep;34(7):1241-6.
- 29) Nakamura M, Ohmiya N, Hirooka Y, Miyahara R, Ando T, Watanabe O, Itoh A, Kawashima H, Ohno E, Kinoshita T, Goto H. ; Endoscopic diagnosis of follicular lymphoma with

small-bowel involvement using video capsule endoscopy and double-balloon endoscopy: a case series. ; Endoscopy. 2013 Jan;45(1):67-70.

- 30) Tatematsu H, Miyahara R, Shimoyama Y, Funasaka K, Ohno E, Nakamura M, Kawashima H, Itoh A, Ohmiya N, Hirooka Y, Watanabe O, Maeda O, Ando T, Goto H. ; Correlation between Magnifying Narrow-band Imaging Endoscopy Results and Organoid Differentiation Indicated by Cancer Cell Differentiation and its Distribution in Depressed- Type Early Gastric Carcinoma. ; Asian Pac J Cancer Prev. 2013;14(5):2765-9.
- 31) Ujihara M, Ando T, Ishiguro K, Maeda O, Watanabe O, Hirayama Y, Morise K, Maeda K, Matsushita M, Miyahara R, Ohmiya N, Nishio Y, Yamaguchi T, Haruta J, Ina K, Goto H. ; Importance of appropriate pharmaceutical management in pregnant women with ulcerative colitis. ; BMC Res Notes. 2013 May 25;6:210.
- 32) T. Tahara, T. Arisawa, T. Shibata, N. Ohmiya, I. Hirata ; Aberrant DNA methylation as sensitive marker and promising biomarkers in diagnosing of cancers ; Transl Gastrointest Cancer 2013; 2(S1): 80-82

2. 学会発表

- 1) 松浦俊博：高齢胃癌患者における治療法の選択に関する検討, 第 99 回日本消化器病学会総会, 2013. 3. 鹿児島
- 2) 伊藤豊美、松浦俊博：高齢胃癌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 18 回日本緩和医療学会学術大会, 2013. 6 横浜
- 3) 加納綾乃、吉住寧真、中川伸吾、加納由貴、山田達也、松浦俊博、石川哲也：高齢者の食欲不振と免疫・ホルモン環境の変化との関連について, 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会, 2013. 10 神戸
- 4) 加納由貴、中川伸吾、吉住寧真、加納綾乃、山田達也、松浦俊博、石川哲也：グレリン、レプチンによる炎症応答制御について, 第 60 回日本臨床検査医学会学術集会, 2013. 10 神戸
- 5) Kono T, Kaneko, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, Mizuhara Y, Miyano K, Uezono Y. Multi-targeted prevention of chemotherapy-induced oral mucositis by hangeshashinto: PGE2 and cell migration in human oral keratinocytes 米国消化器病週間 2013 (DDW2013) オーランド、2013 年 5 月
- 6) 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.

第8回欧州大腸肛門病学会(ESCP) ベオグラード、2013年9月

- 7) Kono T, Kaneko, Nozaki R, Matsumoto C, Miyagi C, Ohbuchi K, 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.

第37回国際生理学会議(IUPS2013) バーミンガム、2013年7月

- 8) Takeda H, Muto S, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Yamada C, Hattori T, Asaka M. Activation of Corticotropin-Releasing Factor 2 and Melanocortin-4 Receptors Mediates the Persistent Loss of Appetite Induced by Stress Loading in Advanced Age Mice. Digestive Disease Week 2013, 2013年5月20日、オーランド(米国フロリダ州)

- 9) Muto S, Ohnishi S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Yamada C, Hattori T, Asaka M, Takeda H. Serotonin 2C Receptor Antagonism Improves Stress-Induced Anorexia in Aged Mice. 2013年5月20日、オーランド(米国フロリダ州)

- 10) Ohnishi S, Muto S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Yamada C, Hattori T, Asaka M, Sakamoto, N Takeda H Involvement of Ghrelin Signaling Dysfunction in Acute Restraint Stress-Induced Delayed Gastric Emptying. 2013年5月19日、オーランド(米国フロリダ州)

- 11) 武田宏司 急性拘束ストレスによる胃排出遅延にはグレリンシグナル伝達障害が関与する第55回日本平滑筋学会総会 2013年8月7日 旭川市大雪クリスタルホール(北海道旭川市)

- 12) 大西俊介、武藤修一、武田宏司 ストレスによる老齢動物の摂食低下には5-HT_{2C}受容体の機能亢進が関与する JDDW2013 (シンポジウム) 2013年10月10日 グランドプリンスホテル新高輪他(東京都)

- 13) Yamada C, Ohnishi S, Muto S, Nakagawa K, Sadakane C, Saegusa Y, Nahata M, Hattori T, Sakamoto N, Takeda H. Gender differences in the mechanisms of action of rikkunshito on the improvement in food intake after exposure to a novel environmental stress in aged mice. 7th Cachexia Conference. 2013年12月10日 ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

- 14) Takeda H, Nakagawa K, Ohnishi S, Muto S, Yamada C, Saegusa Y, Nahata M, Sadakane C, Hattori T, Sakamoto N. Rikkunshito improves cisplatin-induced anorexia. 7th Cachexia Conference, 2013年12月10日 ポートピアホテル(兵庫県神戸市)

- 15) 大宮直木；症例検討5．小腸；第85回日本消化器内視鏡学会、2013.5 京都
- 16) 大宮直木；小腸疾患診断法のストラテジー；第37回日本消化器内視鏡学会セミナー、2013.5 京都
- 17) N. Ohmiya, M. Nakamura, T Yamamura, T. Mizutani, M. Ishihara, K. Yamada, A. Nagura, T. Yoshimura, K. Funasaka, R. Miyahara, E Ohno, H. Kawashima, A. Itoh, Y. Hirooka, O. Maeda, T. Ando, H. Goto；Clinical usefulness of new classification of intestinal lymphangiectasia inducing protein-losing enteropathy (superficial white villi type and deep non-white villi type).；ASGE Posters Upper GI - Small Bowel Imaging、Digestive Disease Week 2013 Orlando
- 18) 大宮直木；小腸疾患の診断法 Update；第13回日本消化器内視鏡学会東海支部ガイドライン研修会、2013.7、岐阜
- 19) 大宮直木、中村正直、後藤秀実；高齢化社会におけるNSAIDs 消化管障害 NSAIDs 起因性小腸傷害および膜様狭窄の発症リスクと予防・治療、予後、2013年度日本消化器関連学会週間（シンポジウム9）、2013.10、東京
- 20) 大宮直木；適用拡大された PillCam パテンシーカプセルの最適使用をめざして PillCam パテンシーカプセルによる消化管開通性評価方法；013年度日本消化器関連学会週間（サテライトシンポジウム91）2013.10、東京
- 21) 大宮直木、吉田 大、高川友花、宮田雅弘、生野浩和、小村成臣、中野尚子、鎌野俊彰、田原智満、長坂光夫、中川義、柴田知行、吉村 透、名倉明日香、山田弘志、山村健史、中村正直、廣岡芳樹、安藤貴文、後藤秀実、平田一郎；希少または原因不明の小腸病変 蛋白漏出性腸症を来す腸リンパ管拡張症の新分類（白色絨毛型、非白色絨毛型）の提案〇、第51回小腸研究会（シンポジウム1）、2013.11、名古屋

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