

氏 名 服部 智久 (Tomohisa Hattori)

所 属 薬学部薬学科

職 種 教授

生年月日 1963年12月30日

[履 歴]

[学 歴]

1986年3月 名城大学薬学部薬学科卒業

1991年3月 名城大学大学院薬学研究科博士課程後期修了

[学 位]

1991年9月 博士(薬学) 名城大学

[職 歴]

1991年4月～(株)ツムラ薬理研究所研究員

2005年4月 (株)ツムラ中央研究所 育薬2グループ長就任

2014年4月 株ツムラ 製品戦略本部 生体機能研究部部長

2014年4月 北海道大学薬学部臨床教授(現在に至る)

2017年4月 (株)ツムラ国際開発部部長就任(現在に至る)

2023年4月 青森大学薬学部教授就任(現在に至る)

[受 賞]

1999年4月 (株)ツムラ研究開発本部内表彰(銀賞) 表題: 5/6腎摘モデルを用いた
TJ-8117の生薬配合量に関する検討

1999年4月 (株)ツムラ研究開発本部内表彰(銅賞) 表題: DNAチップを用いた
TJN-598の作用メカニズムの解析

2006年4月 (株)ツムラ全社表彰(優良賞) 表題: 六君子湯のグレリン分泌促進
作用(責任者)

2007年4月 (株)ツムラ研究開発本部内表彰(奨励賞) 表題: アメリカ消化器病学会への8演題エントリー(責任者)

2013年4月 ツムラ120周年記念ツムラ大賞受賞: 漢方薬の育薬研究推進(責任者)

2015年4月 ツムラ全社表彰 社長賞 「六君子湯の研究 Molecular Psychiatry
掲載」(責任者)

2015年5月 米国紹介病週間(シカゴ マコーミックプレイス開催) Poster of
distinction 受賞(演者) 同賞はその他同賞3回受賞

2016年3月 第19回日本消化管学会(大阪開催) Excellent poster award 受賞
(演者)

2023年4月 ツムラ全社表彰 TU-100 米国臨床試験の推進～グローバル医薬品開発

体制（主に安全性情報収集の側面）の強化～

[所属学会]

日本消化管学会

[教育活動]

[担当科目]

北海道大学薬学部：東洋医学Ⅰ、薬理学Ⅰ

[修士・博士研究指導]

1995年度 1名

2001年度 1名

2004年度 1名

2006年度 2名

2011年度 2名

2013年度 1名

2014年度 2名

2015年度 1名

2016年度 1名

[ゼミ指導]

北海道大学薬学部臨床病態解析学教室で学部生ならびに院生に研究を指導

[教育指導に関する特記事項]

1. 腎疾患と漢方方剤の最新情報を盛り込んだ学生への講義。
2. 臨床専攻科学生における腎炎治療薬の力価を評価する実習の実践。
3. 卒業研究の研究指導

[研究活動]

[研究テーマ]

- (1) 消化管ホルモンと食欲不振に関する研究
- (2) 糸球体腎炎の発症メカニズムと治療薬に関する研究
- (3) 漢方薬ならびに植物成分の薬理作用に関する研究

[著書、論文、総説]

詳細添付別紙参照

[学会発表]

詳細添付別紙参照

[その他の活動]

[公開講座、講演、セミナー]

- ① 第39回日本腎臓学会総会 演題：5/6腎摘慢性腎不全モデルにおける糸球体細胞増殖因子とアポトーシス細胞の変化《ワークショップ講演》1996年5月30日
- ② 第12回腎とフリーラジカル研究会 題：抗酸化剤は腎疾患治療薬になりうるか《シンポジウム講演》2000年6月30日

- ③ 獣医漢方研究会 演題：柴苓湯の薬理作用、特に腎に対する作用《シンポジウム講師》2001年6月3日
- ④ 社内講師
演題：腎炎のモデルとその評価法、治療薬開発戦略について
第一回：腎炎の種類と成り立ち
第二回：腎炎モデルの発症メカニズムと治療戦略
第三回：糖尿病腎症の発症メカニズムと治療戦略 2002年4月～2002年8月
- ⑤ 社内研究員研修
演題：薬理研究におけるデータの信頼性保障について 2004年3月15日
- ⑥ 社内 R&D 新社員研修会 2006年12月18日
- ⑦ 演題：非臨床開発研究と新薬探索研究 2003年5月～2005年3月
- ⑧ 第12回島根中医学会 漢方薬の臨床薬理セミナー講師 2007年5月13日
- ⑨ 熊本漢方セミナー講師 2007年10月12日
- ⑩ ツムラ EBM 漢方学術講演 2008年2月15日
- ⑪ 長崎小児科漢方研究会講師 2008年4月23日
- ⑬ 第二回定例漢方勉強会講師 2008年9月11日
- ⑭ やさしく学べる漢方セミナー講師 2009年1月23日
- ⑮ 消化管と六君子湯 FORUM 講師 2009年2月26日
- ⑯ 臨床に役立つ KAMPO セミナー講師 2009年2月27日
- ⑰ FUKUI 漢方 EBM 研究会講師 2009年3月13日
- ⑱ 敦賀医師会学術講演会講師 2009年4月17日
- ⑲ 第14回中医学会講師 2009年5月10日
- ⑳ 回東海耳鼻咽喉科漢方研究会講師 2010年2月21日
- ㉑ Prokinetics Kampo Seminar 六君子湯のさらなる可能性 講師 2010年11月12日
- ㉒ 2011年神奈川県・ツムラ漢方調剤フォーラム講師 2011年2月19日
- ㉓ 長崎 体と心の漢方研究会講師 2012年1月12日
- ㉔ 第37回茨城県東洋医学研究会学術講演会講師 2012年6月16日
- ㉕ 浜松 Kampo 消化管セミナー7 講師 2012年9月22日
- ㉖ いわき明星大学薬学部第11回生涯学習研修会講師 2012年9月26日
- ㉗ 筑波実験動物研究会講師 2013年6月7日
- ㉘ 日本大学薬学部生涯教育講座講師 2013年6月11日
- ㉙ 北野病院 薬カンファレンス講師 2014年1月8日
- ⑳ 漢方新春勉強会講師 2014年1月9日
- ㉑ 沖縄科学技術大学講師 2015年11月11日

[学内各種委員]

該当なし

(氏名 服部

智久)

研究活動状況に関する事項				
著書, 学術論文等の名称	単著, 共著の別	発行又は発表の年月	発行所, 発表雑誌等又は発表学会等の名称	概要

<p>(著書)</p> <p>1. 最新の漢方薬理 漢方薬の科学的な検証と展望</p>	<p>共著</p>	<p>1988年12月</p>	<p>Excerpta Medica社</p>	<p>漢方医学の薬理学的研究を、中枢神経系、内分泌系、循環器系、アレルギー、免疫系、肝炎および腎炎の分野に分け、各領域の最新の科学的な検証と今後の展望について編纂された。</p> <p>監修 細谷英吉、山村雄一 編者 大塚恭男、熊谷 朗、高木博司 (B5判 全433頁)</p> <p>担当部分 「生薬、柴胡を中心として処方された漢方方剤を柴胡剤と言うが、京都の細野診療所において秘薬として扱われていた『小柴胡湯去生姜加黄連茯苓』がヒトの急速進行性糸球体腎炎の実験モデルであるラット半月体タイプ抗GBM腎炎の組織学的病理変化を著明に抑制することをはじめて見出した。」 (立案、実験評価、分析考察、文献調査、文章執筆を担当) (P417～P425) 分担執筆 服部智久、永松 正、鈴木良雄</p>
<p>2. 腎と透析 別冊 腎・尿路疾患と和漢薬</p>	<p>共著</p>	<p>1989年5月</p>	<p>東京医学社</p>	<p>和漢薬は傷寒論などの古典からも、臨床的に長い歴史を持つが、十分なエビデンスなしに保険適用され、広く使用されている。西洋薬と性質を異にする和漢薬に関して、科学的な観点から評価された腎臓研究の一端をまとめた。</p> <p>担当部分 『和漢薬治療の基礎』実験腎炎に対する和漢薬の効果 (立案、実験評価、分析考察、文献調査、文章執筆を担当) (P55～P59) 分担執筆 服部智久、鈴木良雄</p>
<p>3. 漢方医学</p>	<p>共著</p>	<p>1989年9月</p>	<p>株式会社協和企画</p>	<p>漢方医学の普及と情報提供を目的とした小雑誌であり、座談会『疼痛と漢方』、漢方を科学する『柴苓湯の血小板凝集抑制作用』、臨床データ『带状疱疹後神経痛に対する当帰四逆加呉茱萸生姜湯の効果』の3編より構成されている。</p> <p>編者 漢方医学社 (B5判 全24頁) 担当部分『柴苓湯の血小板凝集抑制作用』(立案、実験評価、分析考察、文献調査、文章執筆を担当) (P17～P20) 分担執筆 服部智久、鈴木良雄</p>
<p>4. 代謝 29 臨時増刊号 漢方薬 その医薬学的研究の最先端</p>	<p>共著</p>	<p>1992年5月</p>	<p>中山書店</p>	<p>漢方薬の特性と作用原理、さらには有効成分代謝まで幅広く、現時点での最新技術を用いた知見を集め、編集された。前半の総論的内容のほか、心筋、血管、胃ならびに脾臓、内分泌、肝と腎、アレルギー、開発領域に分けて基礎、臨床両面からまとめられた。</p> <p>編者 奥田拓道、木村正康、宮本昭正、和田博 (B5判 全470頁) 担当部分『腎炎』「生薬、柴胡を中心として処方された『小柴胡湯去生姜加黄連茯苓』と既存医療用漢</p>

5. 腎と透析 特集 腎・泌尿器領域の漢方療法の動向	共著	1999年9月	東京医学社	<p>方薬、柴苓湯における薬効の差異について解説」(立案、実験評価、分析考察、文献調査、文章執筆を担当)(P 340～P 349) 分担執筆 <u>服部智久</u>、鈴木良雄</p> <p>腎と透析、特別増刊号による『腎・尿路疾患と和漢薬』から10年が経過し、その後の漢方医療と腎疾患の科学的研究は如何に進んだのか。という観点からまとめられた。 担当部分 『漢方薬の基礎研究はどこまで進んだか』(立案、実験評価、分析考察、文献調査、文章執筆を担当)(P 301～P 306) 分担執筆 進藤省一郎、<u>服部智久</u>、藤塚直樹</p>
6. 腎とフリーラジカル	単著	2002年9月	東京医学社	<p>最近2年間の「腎とフリーラジカル」領域に関する進展と将来の展望についてまとめた。 担当部分 『活性酸素消去作用を有する漢方方剤と生薬成分の抗腎炎効果に関する基礎検討』 ラット抗GBM腎炎では腎臓における super oxide dismutase(SOD), catalase, glutation peroxidase (GPX)活性が抗GBM血清静注後、数時間をピークとして一過性に亢進するが、その後、活性が低下していく。活性が低下する時期と同じくして尿中のタンパク排泄は増加し、少し遅れて血清過酸化脂質も明らかに増加する。この活性酸素消去酵素の活性低下は発症過程が異なる腎疾患モデルにおいても同様に生じていた。 (立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当)(P 59～P 66) 執筆 <u>服部智久</u></p>
7. A new strategy using rikkunshito (Liu-Jun-Tang) a Japanese traditional medicine, to treat gastrointestinal disease. Basics of evidence-based herbal medicine	共著	2010年3月	ISBN:978-81-308-0408-8 (Editors: Hiroyasu Satoh)	<p>平成22年までに発表された六君子湯の基礎研究結果をレビューとしてまとめた。シスプラチンや抗うつ剤の投与はグレリンの分泌不全を引き起こすが、六君子湯はセロトニンの作用を拮抗することで低下したグレリン濃度を上昇させる。 (研究指揮、実施、執筆を担当)(P 149～P 160) 執筆分担 <u>Hattori T</u>, Fujitsuka N, Asakawa A, Inui A.</p>
8. Rikkunshito, an endogenous signal enhancer of ghrelin, improves gastrointestinal dysfunction.	共著	2012年4月	Nova Science Publisher	<p>胃から十二指腸における消化管機能に及ぼす六君子湯の効果とその作用機序としてグレリンの関与を記載。研究指揮、実施、執筆を担当した。 (Editors: Yamada H, Takahashi K) 執筆分担 <u>Hattori T</u>, Fujitsuka N, Amitani H, Asakawa A, Inui A.</p>
9. Changes in appetite-associated hormone and feeding behavior	共著	2013年5月	Nova Science Publisher	<p>胃から十二指腸における消化管機能に及ぼす六君子湯の効果とその作用機序としてグレリンの関与を記載。研究指揮、実施、執筆を担当した。 (Editors: Yamada H, Takahashi K) 執筆分担 <u>Hattori T</u>, Fujitsuka N, Amitani H, Asakawa A, Inui A.</p>

in advanced age: suggestions from basic research.]		
10. Cisplatin-induced anorexia and ghrelin.	共著	2013年7月	Vitam Horm. 92 Anorexia ”	<p>加齢に伴い食欲低下や味覚変化が発症し、エネルギーバランスの異常が発症する。このメカニズムはこれまで不明確であったが、今回のレビューでは食欲増進に関与するグレリン分泌の異常や反応性の低下が関与することが判明した。これまでのエビデンスを中心にまとめた。研究実務と執筆を担当した。</p> <p>(Editors: Davis Simonsen) 執筆分担 <u>Hattori T</u> and Takeda H.</p>
11. 抑肝散の活性成分18β-グリチルレチン酸とガイソシジンメチルエーテルのラット脳内分布.	共著	2015年3月	脳21, 18(4)	<p>脳内のグレリンシステムと食欲の関係は明確ではなかった。これまでの北大と埼玉医科大学の共同研究で、食欲の低下を引き起こす化学療法によって末梢だけでなく視床下部におけるグレリン濃度の低下が観察された。この研究結果を中心に脳内グレリンと食欲との関連性を述べた。Anorexiaのメカニズムについて分担し、研究実務と執筆を担当</p> <p>(Editors: Gerald Litwack) 執筆分担 <u>Hattori T</u>, Yakabi K. and Takeda H.</p> <p>漢方薬である抑肝散の有効成分グリチルリチンとガイソチジンメチルエーテルが服用後脳に移行し、記憶を司る海馬を中心に分布することを見出した論文とそれらの薬理作用とを併せて成果をまとめた。論文執筆の抑肝散の作用メカニズム部分を分担した。</p> <p>(P9～P11)</p> <p>執筆分担：溝口和臣、五十嵐 康、<u>服部智久</u>、加瀬義夫.</p>
12. Ghrelin enhancer, the latest evidence of Rikkunshito	共著	2021年12月	Frontiers in nutrition 8, 2021	<p>漢方薬である六君子湯のグレリン分泌促進作用に関し、過去から2021までの研究成果をレビューとしてまとめた。</p> <p>(電子掲載) 執筆分担：山田ちひろ、<u>服部智久</u>、大西俊介、武田宏司</p>

<p>(学術論文)</p> <p>1. Effect of Sairei-to on anti-GBM antibody nephritis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>1988年3月</p>	<p>J.Med.Pharm. Soc. WAKAN-YAKU Vol.5, 27-33, 1988</p>	<p>急速進行性糸球体腎炎の実験モデルであるラット抗GBM腎炎に対して柴苓湯は、尿中タンパク排泄における改善効果は弱いものの、1500mg/kg/dayの経口投与により、糸球体の半月体形成、癒着、フィブリノイド壊死など組織学的病理変化を改善に導いた。基礎研究において柴胡剤の腎炎治療効果を積極的に扱ったはじめての知見である。</p> <p>担当部分 実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Tadashi Nagamatsu, Yoshio Suzuki (B5判 P27~P33)</p>
<p>2. Studies on antinephritic effects of Japanese Kampo medicine (2) Effect of Syo-saiko-to on crescentic-type anti-GBM antibody nephritis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>1988年3月</p>	<p>J.Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU Vol.5, 34-40, 1988</p>	<p>急速進行性糸球体腎炎の実験モデルであるラット半月体タイプ抗GBM腎炎に対して小柴胡湯は4500mg/kg/dayの経口投与により、尿中タンパク排泄に対して有意な抑制作用を示し、治療的に投与した場合でも有効性が確認された。さらに1800mg/kg/day投与群から、糸球体の半月体形成、癒着、フィブリノイド壊死など組織学的病理変化を改善に導いた。作用メカニズムのひとつとして、小柴胡湯の血小板凝集抑制作用が見出された。</p> <p>担当部分 実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Tadashi Nagamatsu, Yoshio Suzuki (B5判 P34~P40)</p>
<p>3. Studies on antinephritic effect of TJ-8014, a new Japanese herbal medicine, and its mechanisms (1):Effects on original-type anti-GBM nephritis in rats and platelet aggregation.</p>	<p>共著</p>	<p>1989年5月</p>	<p>Japan. J. Pharmacol. 50, 477-485, 1989</p>	<p>Original-type抗GBM腎炎に対して、京都聖光園、細野診療所の秘薬として扱われていた漢方方剤である小柴胡湯去生姜加黄連茯苓 (TJ-8014) は2g/kgから3g/kgまでの用量で有意に尿中タンパク排泄を抑制し、腎機能低下も改善した。また、病理学的所見である糸球体細胞増殖を抑制した。これらの作用は、処方されているサイコ、カンゾウ、ニンジン、タイソウ、ブクリョウに依存することが判明した。また、TJ-8014は2000mg/kgの投与によりほぼ完全に血小板凝集を抑制した。</p> <p>担当部分 実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Tadashi Nagamatsu, Yoshio Suzuki (B5判 P477~P485)</p>
<p>4. Studies on antinephritic effect of TJ-8014,</p>	<p>共著</p>	<p>1989年5月</p>	<p>Japan. J. Pharmacol. 51,</p>	<p>糸球体腎炎モデルにおいては、副腎からの内因性ステロイドホルモン合成が低下し、血漿中濃度が著しく低下した。また、内因性ステロイドホルモンの合成阻害剤、メチラポンの投与が、腎炎をさらに悪化させることを見出した。一方で、小柴胡湯去生姜</p>

<p>a new Japanese herbal medicine, and its mechanisms (2): Effects on the release of corticosterone from adrenal glands.</p>			<p>117-124, 1989</p>	<p>加黄連茯苓(TJ-8014)は、2000mg/kg/dayの投与により、副腎からのステロイドホルモンの合成を促進させ、血漿中のステロイドホルモンの濃度を増加させた。また、その作用は構成生薬のうちサイコならびにカンゾウによることが明確となった。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Tadashi Nagamatsu, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B5判 P117~P124)</p>
<p>5. Studies on antinephritic effects of Japanese Kampo medicine (3) Effect of Sairei-to on accelerated passive Heymann nephritis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>1989年10月</p>	<p>J.Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU Vol.6, 108-114, 1989</p>	<p>膜性腎症の実験モデルである加速型 passive Heymann腎炎に対して、柴苓湯は380mg/kg/dayの投与により、尿中タンパク排泄を有意に低下させた。また、柴苓湯は膜性腎症の典型的な組織像である糸球体基底膜のスパイク形成と肥厚を改善した。柴苓湯を投与した血清コルチコステロンは有意に高値を示した。このことから、柴苓湯は内因性ステロイドホルモンの分泌促進を介して膜性腎症に有効性が期待できると判断できた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Suzuki (B5判 P108~P114)</p>
<p>6. Studies on antinephritic effects of Japanese Kampo medicine(4) Effect of Sairei-to and the production of reactive oxygen species scavengers in puromycin aminonucleoside nephrosis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>1990年4月</p>	<p>J.Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU Vol.7, 12-17 1990</p>	<p>微笑変化型ネフローゼ症候群の実験モデルである puromycin aminonucleosideネフローゼを用いて柴苓湯の効果を検証した。柴苓湯は3750mg/kg/dayの投与により、尿中タンパク排泄ならびに血漿コレステロールの増加を有意に抑制した。ネフローゼ群においては、活性酸素を消去するスーパーオキシドディスムターゼ、カタラーゼならびにグルタチオンペルオキシダーゼ活性がそれぞれ有意に低下していた。一方、柴苓湯3750mg/kg投与群では酵素活性の低下が抑制された。これらの結果から、柴苓湯はこれらの酵素活性を亢進させることで活性酸素を消去し、ネフローゼの進展を抑制したと考えられた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B5判 P12~P17)</p>
<p>7. Studies on antinephritic effect of TJ-8014,</p>	<p>共著</p>	<p>1990年1月</p>		<p>ラット半月体タイプ抗GBM腎炎に対して、小柴胡湯去生姜加黄連茯苓(TJ-8014) 2g/kg/dayの経口投与により、尿中タンパク排泄に対して有意な抑制作用が認められた。しかも発症後治療的に投与した場合でも有効性が確認された。さらに0.1g/kg/day投与群から、糸球体の半月体形成や糸球体障害指数などの組織学的病理変化に対する改善効果を認めた。作用</p>

<p>a new Japanese herbal medicine, and its mechanisms (3): Effects on crescentic-type anti-GBM nephritis in rats.</p>			<p>Japan. J. Pharmacol. 1. 52, 131-140, 1990</p>	<p>メカニズムのひとつとして、腎炎で亢進した血小板凝集を抑制する作用が見出された。 担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Mikio Ito, Tadashi Nagamatsu, Yoshio Suzuki (B5判 P131~P140)</p>
<p>8. Studies on antinephritic effect of TJ-8014, a new Japanese herbal medicine, and its mechanisms (4): Effects on accelerated passive Heymann nephritis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>1990年 7月</p>	<p>Japan. J. Pharmacol. 1. 54, 265-275, 1990</p>	<p>膜性腎症の実験モデルである加速型 passive Heymann腎炎に対して、小柴胡湯去生姜加黄連茯苓(TJ-8014) 4g/kg/dayの経口投与により、尿中タンパク排泄は、有意に低下した。また、膜性腎症の典型的な組織像である糸球体基底膜のスパイク形成と肥厚を改善した。TJ-8014を投与したラットの血清コルチコステロンは有意に高値を示し、糸球体に沈着したラットIgGならびにC3を有意に減少させた。また、TJ-8014の投与により、腎血流量が著明に増加した。このことから、TJ-8014は血流増加による糸球体免疫沈着物の蓄積を洗い流す作用を有すると考えられた。 担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B5判 P265~P275)</p>
<p>9. Studies on antinephritic effects of Japanese Kampo medicine(5): Effect of TJ-8014 on daunomycin-induced nephropathy in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>1990年 7月</p>	<p>J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU Vol.7, 81-87 1990</p>	<p>糸球体硬化症のモデルであるダウノマイシン腎症モデルにおいて小柴胡湯去生姜加黄連茯苓(TJ-8014) 100mg/kg/dayの経口投与は、尿中タンパク排泄ならびに血清コレステロール上昇を有意に抑制した。さらに尿細管障害の指標であるN-acetyl-β-D-Glucosaminidase活性も同様に抑制された。糸球体の癒着、核数の低下、空砲化ならびに線維化指数は、TJ-8014投与により有意に低下した。TJ-8014は糸球体硬化に対しても有効であったが、糸球体腎炎とは異なる用量で有用性が確認され、作用メカニズムが明らかに異なると考えられた。 担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B5判 P81~P87)</p>
<p>10. 植物成分の抗腎炎効果に関する研究(1) オリジナルタイプ抗GBM腎炎</p>	<p>共著</p>	<p>1991年9月</p>		<p>Original-type 抗 GBM 腎炎 に対して、Crude saikosaponin, saikosaponin a,c,dを投与し、尿中タンパク排泄量を測定し、病理所見を観察した結果、saikosaponin a, dが5.0mg/kg, i.p.投与で有効性を示した。Saikosaponin aならびにdはともに内因性ステロイドホルモンであるコルチコステロンを増加させた。また、saikosaponin dは血小板凝集を有意に抑制した。さらにsaikosaponin a は低下した活性酸素消去酵素活性を回復させた。これらの結果は柴胡劑</p>

<p>に対するサイコサポニン類の効果とその機序</p> <p>11. 植物成分の抗腎炎効果に関する研究(2) オリジナルタイプ抗GBM腎炎に対するジンセノシド類の効果とその機序</p>	<p>共著</p>	<p>1991年11月</p>	<p>日薬理誌 97, 13-21, 1991</p>	<p>でみられた有効性の一部はsaikosaponin aならびにdによって発揮されている可能性を示唆するものであった。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>服部智久</u>, 伊藤幹夫, 鈴木良雄 (B5判 P13~P21)</p> <p>Original-type抗GBM腎炎を用いてニンジンサポニン類であるginsenoside Rg1ならびにginsenoside Rb1の有効性を検証した。腎炎惹起後初期の尿中タンパク排泄はginsenoside Rg1の1.0mg/kg, i.p.投与によって有意に抑制されたが、ginsenoside Rb1は作用しなかった。また、糸球体の病理学的な所見においてもginsenoside Rg1は、Rb1よりも、強い改善効果を示した。一方で、腎炎ラットへの<i>ex vivo</i>による血小板凝集抑制作用はginsenoside Rg1において特に強力であり、ジピリダモール以上の効力を発揮した。さらに腎血流量の低下に対してもginsenoside Rg1投与で改善する作用を示した。柴胡剤の抗腎炎効果にはニンジンのginsenosideRg1による血小板凝集抑制作用と腎血流量の増加が関与することが示唆された。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>服部智久</u>, 伊藤幹夫, 鈴木良雄 (B5判 P127~P136)</p>
<p>12. ラットの糸球体腎炎とネフローゼにおける腎皮質内の活性酸素スカベンジャー酵素活性の変動</p>	<p>共著</p>	<p>1991年1月</p>	<p>日薬理誌 97, 127-134, 1991</p> <p>日本腎臓学会誌 33, 87-95,19 91</p>	<p>腎炎の発症の過程で活性酸素の消去酵素の役割を明確にする目的で、腎炎モデルラットにおいて腎皮質活性③ススカベンジャー酵素活性に関する変動を検討した。抗GBM血清静脈注射後、6時間以降に著明な尿中タンパクが検出され、それにともなって過酸化脂質が増加した。SOD,CATならびにGSHPX活性は抗GBM血清処置後、6時間までは増加あるいはその傾向を示したが、その後、持続的に有意に低下した。また、オスモティックミニポンプでこれらの消去酵素を添加した結果、尿中タンパク排泄量は改善した。これらの結果から、活性酸素消去酵素は腎炎の発症に防御的に働いていることが判明した。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>服部智久</u>, 伊藤幹夫, 鈴木良雄 (B5判 P87~P95)</p> <p>Lipo-PGE1はプロスタノイドのひとつであるプロスタグランジンE1をリポ製剤化することで、半減期をより向上させた医薬品候補である。ラットの抗GBM腎炎に対してLipo PGE1は尿中タンパク排泄</p>

<p>13. Lipo-PGE1の抗腎炎効果に関する研究《1》ラットの半月体タイプ抗GBM腎炎に対する効果</p>	<p>単著</p>	<p>1991年2月</p>	<p>日本腎臓学会誌 33, 247-256, 1991</p>	<p>量の著明な低下を引き起こすとともに病理学的な増殖性変化に対しても明らかな改善効果を示した。特にLipo PGE1は、糸球体におけるラットIgG沈着阻害を顕著に低下させた。プロスタグランディンを腎炎治療に応用した初めての知見でもある。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、一部論文執筆を担当 共著者 長尾利幸、服部智久、伊藤幹夫、鈴木良雄 (B5判 P247~P256)</p>
<p>14. 和漢薬方剤ならびにその含有成分の抗腎炎効果に関する研究《博士学位論文》</p>	<p>単著</p>	<p>1991年2月</p>	<p>日本腎臓学会誌 33, 247-256, 1991</p>	<p>小柴胡湯去生姜加黄連茯苓 (TJ-8014) ならびに柴苓湯糸球体腎炎に対する基礎的な薬効評価を実施した。両和漢薬方剤はともに免疫系に影響を与えることなく、抗血小板作用、内因性ステロイド分泌促進作用、活性酸素消去酵素活性亢進作用を持つことが明確となったが、さらに詳細にこれら和漢薬の作用を比較検証すると、すべてに関してTJ-8014が柴苓湯に勝っていた。TJ-8014には柴苓湯には処方されていないオウレンが配合されているが、オウレン成分のberberineとcoptisineには強力な血小板凝集抑制作用が認められ、その作用は<i>in vitro</i>試験で抗血小板薬であるジピリダモールに匹敵することが判明した。この作用が加わることで、より糸球体腎炎の治療に特化した処方となっていることが明らかとなった。</p>
<p>15. Studies on antinephritic effect of TJ-8014, Syo-saiko-to-Kyo-Shyo-kyo-Ka-Ouren-Bukuryou(5): Effects on puromycin aminonucleoside nephrosis and its mechanisms.</p>	<p>共著</p>	<p>1991年5月</p>	<p>名城大学大学院</p>	<p>微笑変化型ネフローゼ症候群の実験モデルであるpuromycin aminonucleosideネフローゼを用いて小柴胡湯去生姜加黄連茯苓(TJ-8014)の効果を検証した。TJ-8014は4g/kg/dayの投与により、ジピリダモールに匹敵する程度に尿中タンパク排泄量ならびに血漿コレステロールの増加を有意に抑制した。また、腎ならびに血清過酸化脂質の増加に対して、ジピリダモールが効果を示さなかったのに対して、TJ-8014は著明抑制作用を有した。さらにTJ-8014投与群においては糸球体におけるSOD活性の亢進が観察された。これらの結果からTJ-8014は新しいタイプのネフローゼ治療薬として臨床効果が期待できた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B5判 P505~P503)</p>
<p>16. Studies on antinephritic effect of TJ-8014, a new Japanese herbal medicine (6) Effects on</p>	<p>共著</p>	<p>1991年10月</p>	<p>Pharmacol .13, 505-513, 1991</p>	<p>小柴胡湯去生姜加黄連茯苓(TJ-8014)は主な活性酸素消去酵素であるSOD、CATならびにGSHPX活性を亢進させた。この作用メカニズムは、TJ-8014が分泌するコルチコステロンそのものの直接投与や抗血小板薬であるジピリダモールの投与でも認められなかった。サイクロヘキシミドならびにアクチノマイシンDの前投与ではTJ-8014の酵素活性亢進作用が消失したことから、TJ-8014による活性酸素消去酵素活性亢進は、酵素のタンパク合成に関与す</p>

activities of reactive oxygen species-scavenging enzymes in originl-type anti-GBM nephritis in rats.				ると考えられ、TJ-8014の抗血小板作用やステロイド分泌作用には関係しないと考えられた。
17. Studies on antinephritic effect of TJ-8014, a new Japanese herbal medicine, and its mechanisms.	共著	1991年12月	J.Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU Vol.8, 125-134 1991	<p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B5判 P125~P134)</p> <p>これまで論文化した小柴胡湯去生姜加黄連茯苓(TJ-8014)に関する知見のレビューである。TJ-8014はoriginal-typeならびに半月体タイプ抗GBM腎炎の尿中タンパク排泄量を低減し、病理学的パラメータである増殖像を改善した。その作用メカニズムの検証から亢進した血小板凝集の抑制、低下した内因性ステロイドホルモンの亢進、活性酸素消去酵素の活性亢進作用が認められた。これらの作用機序が総合的に発揮され、腎炎モデルに対する有効性へと結びついたと考えられた。</p> <p>担当部分 文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B5判 P505~P513)</p>
18. Suppression of cyclosporin A of anti-GBM nephritis in rats.	共著	1992年10月	Meth.Fin d.Exp.Clin.	<p>ラットのoriginal-type抗GBM腎炎は自己抗体の産生がほとんど認められないにも拘らず、腎炎が進展することから、従来の免疫抑制剤での有効性は見出せていなかった。サイクロスポリンA (CyA) は10から20mg/kg/dayの投与により、このモデルに対して尿中タンパク排泄量、N-acetyl-β-D-glucosaminidase 活性ならびに血清コレステロールレベルを有意に改善した。また、副作用として認められる腎毒性は観察されなかった。糸球体の白血球サブセット浸潤を評価し、CyA投与によりED-1陽性細胞、CD8陽性細胞ならびにCD4陽性細胞数が顕著に低下した。従来の自己抗体産生による急速進行型モデルである半月体タイプ抗GBM腎炎に関してCyA投与群ではさらに強力な改善作用を示した。</p> <p>担当部分 糸球体における白血球サブセットの定量、文献調査、実務部分の論文執筆を担当</p> <p>共著者 Tadashi Nagamatsu, Noriyuki Kojima, Nobuyuki Kondo, <u>Tomohisa Hattori</u>, Ryoji Kojima, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B5判 P27~P36)</p>
19. Studies on antinephritic effect of plant components(3):	共著	1992年2月	Japan. J. Pharmacol 58, 27-36, 1992	<p>ブクリョウの成分、[-β-D-Glucopyranose-(1→3)-]nの構造を有する多糖体pacymanは20mg/kg/day, i.p.投与によってoriginal-type抗GBM腎炎ラットに対して尿中タンパク排泄量を低下させ、糸球体の病理組織変化を改善した。同時に血清中の捕体活性CH50値(赤血球50%溶血濃度の低下を抑制した。さらに、免疫染色にて糸球体捕体C3、ウサギIgGの沈着を評価したところ、pachymanの20mg/kg/day,</p>

<p>Pachyman, a main component of Poria Cocos Wolf on original-type anti-GBM nephritis in rats and tis mechanisms.</p>				<p>i.p.投与において有意な低下が確認された。つまり、pacymanは血液中の捕体の活性化を抑制することで、糸球体への沈着を抑制し、腎における組織損傷を最小限に食い止めていることが判明した。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Kazumi Hayashi, Toshiyuki Nagao, Kazuya Furuta, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B 5判 P 8 9~P 9 6)</p>
<p>20. Studies on antinephritic effect of plant components (4): Reduction of proten excretion by berberine and coptisine in rats with original-type anti-GBM nephritis.</p>	<p>共著</p>	<p>1992年2月</p>	<p>Japan. J. Pharmaco l. 59, 89-96, 1992</p>	<p>小柴胡湯去生姜加黄連茯苓(TJ-8014)は柴苓湯と比較して明らかに抗腎炎活性が強い。この疑問を解明するためにTJ-8014 へのみ含有されている生薬、オウレンについて抗腎炎作用メカニズムの解明を進めた。オウレン成分berberineはcoptisineに比べて明らかに尿中タンパク排泄量の低下作用、ならびに腎炎の進展に伴って亢進する血小板凝集ならびに腎血流量の低下に対してもともにberberineの作用が強く、腎炎治療効果とパラレルであった。Berberineは<i>in vitro</i>において糸球体からのTxA2の産生を明らかに抑制し、一方でPGF1α産生に対しては有意に増加した。相反する生理活性を有するプロスタノイド産生に影響を与えることで、抗血小板作用と腎血流量増加を引き起こすものと考えられた。TJ-8014のみに含まれるberberineがプロスタノイドを制御することが、柴苓湯よりも薬効で勝る要因となると考えられた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Kazuya Furutai, Toshiyuki Nagao, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B 5判 P 1 5 9~P 1 6 9)</p>
<p>21. 植物成分の抗腎炎効果に関する研究(5) 黄柏成分フェロデンドリンの抗GBM腎炎に対する効果とその作用機序</p>	<p>共著</p>	<p>1992年2月</p>	<p>Japan. J. Pharmaco l. 59, 159-169, 1992</p>	<p>ミカン科キハダの樹皮である黄柏等に含まれている成分、フェロデンドリンはIV型アレルギー反応を抑制することが知られているが、同じIV型アレルギーに分類されるoriginal-type 抗GBM腎炎に対する有用性を検証した。フェロデンドリンの腹腔内投与は、腎炎惹起後5日目と10日目の尿中タンパク排泄を有意に抑制し、血清クレアチニン値ならびに血清コレステロールの上昇に対しても改善作用を有した。一方、より糸球体における組織学的な増殖像が強い半月体タイプ抗GBM腎炎でも尿中タンパク排泄を抑制し、しかも、半月体形成や癒着などの糸球体障害も改善した。フェロデンドリンは糸球体への白血球サブセットの浸潤、特にCD8陽性細胞数ならびにED-1陽性細胞数の増加を著明に抑制したことから細胞性免疫の活性化過程のどこかに強力な抑制効果を持つと考えられた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p>

<p>22. Studies on antinephritic effects of plant components (6):Antinephritic effects and mechanisms of Phellodendorine(OB-5) on crescentic-type anti-GBM nephritis in rats(2)</p>	<p>共著</p>	<p>1992年11月</p>	<p>日薬理誌 99, 391-399, 1992</p>	<p>共著者 服部智久、山田論子、古田和也、永松 正、伊藤幹雄、鈴木良雄 (B5判 P391~P399)</p> <p>半月体タイプ抗GBM腎炎ラットを用いて、フェロデンドリンの糸球体への白血球サブセット浸潤に対する効果を詳細に検討した。フェロデンドリン(OB-5)は100mg/kg/dayの用量で投与し、免疫抑制剤であるアザチオプリン (Aza.)ならびにシクロスポリンA(CyA)の作用と比較検討した。OB-5はトータル白血球数ならびにIL-2受容体陽性白血球の糸球体浸潤を著明に抑制した。その作用はCyAと類似しており、すべての白血球サブセットの浸潤を抑制したAzaとは作用メカニズムが異なると考えられた。OB-5はIL-2の産生細胞の活性化、あるいはIL-2そのものの産生を抑制することで、腎炎をはじめとする細胞性免疫反応性アレルギー反応を改善する可能性が示唆された。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Kazuya Furuta, Kazumi Hayashi, Tadashi Nagamatsu, Mikio Ito, Yoshio Suzuki. (B5判 P187~P195)</p>
<p>23. Acteoside, a component of Stachys Sieboldii MIQ, may be a promising antinephritic agent: Effects of acteoside on crescentic-type anti-GBM nephritis in rats</p>	<p>共著</p>	<p>1994年3月</p>	<p>Japan. J. Pharmacol. 60, 187-195, 1992</p>	<p>フジテンニンソウ等の成分であるアクテオサイドは、半月体タイプ抗GBM腎炎に対して、腎炎惹起と同時に腎炎惹起後20日間放置後から投与した両実験において、アクテオサイドは尿中タンパク排泄を抑制し、糸球体補体C3ならびにラットIgGの沈着を著明に改善した。一つの仮説としてアクテオサイドは腎炎ラットの糸球体における炎症反応の過程で、免疫反応後の補体の活性化を抑制する作用を有する可能性を示唆するデータが得られた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、論文作成指導を担当</p> <p>共著者 Kazumi Hayashi, Tadashi Nagamatsu, Mikio Ito, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Suzuki. (B5判 P143~P151)</p>
<p>24. Acteoside, a component of Stachys Sieboldii MIQ, may be a promising antinephritic agent (2): Effects of</p>	<p>共著</p>	<p>1994年6月</p>	<p>Japan. J. Pharmacol. 65, 143-151,</p>	<p>アクテオサイドの抗腎炎効果として糸球体における白血球サブセット集積への影響を検討した。白血球の糸球体蓄積がピークとなる腎炎惹起後5日と15日目で組織切片を作製し、免疫染色を施した。アクテオサイド投与群ではサイクロスポリンAと同様に糸球体内のCD4陽性細胞(ヘルパーT細胞)数ならびにCD8陽性細胞(細胞傷害性T細胞)数の著明な低下を示した、Ia陽性細胞はさらに顕著に低下した。一方、CyA投与群ではラット自己抗体産生が顕著に抑制されたが、アクテオサイドは、自己抗体産生に影響しなかった。このことから、アクテオサイドは白血球そのものの糸球体の浸潤、集積を抑制する可能性が示唆された。</p>

<p>acteoside on leukocyte accumulation in glomeruli of nephritic rats.</p>			<p>1994</p>	<p>担当部分 計画立案、実験評価を担当 共著者 Kazumi Hayashi, Tadashi Nagamatsu, Mikio Ito, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Suzuki. (B 5判 P 4 7~P 5 2)</p> <p>ラットの抗GBM腎炎にはoriginal-typeと半月体タイプの2種が存在する。後者は、γグロブリンの免疫により自己抗体の産生を刺激することで、長期間持続した尿タンパクと糸球体の増殖性変化を特徴とする。今回の実験では糸球体の白血球浸潤を定量化し、種々サブセットの変化を検証することで、増殖性変化に関与する細胞の同定を試みた。Original-typeでは腎炎惹起後5日目をピークとするCD4陽性細胞の増加が中心であったが、半月体タイプではCD4陽性細胞と同程度にCD8陽性細胞ならびにIL-2受容体陽性細胞数の増加が15日目をピークとして認められた。同時にマクロファージならびにIa陽性細胞数も増加した。この結果から、半月体タイプ抗GBM腎炎では糸球内で免疫応答が活発に行われている可能性が推察された。</p>
<p>25. Contribution of ED-1-and CD8-positive cells to the development of crescentic-type anti-GBM nephritis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>1994年7月</p>	<p>Japan. J. Pharmacol. 66, 47-52, 1994</p>	<p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Tadashi Nagamatsu, Mikio Ito, Yoshio Suzuki (B 5判 P 2 0~P 3 6)</p>
<p>26. 抗体で惹起された糸球体メサンギウム障害に対するTJ-8117の効果</p>	<p>共著</p>	<p>1995年10月</p>	<p>Japan. J. Nephrol. 36, 20-36, 1994</p>	<p>温脾湯(TJ-8117)は慢性腎不全患者に使用され、有効性が確認されている漢方方剤である。しかしながらその作用メカニズムは十分に解明されていない。慢性腎不全の進展過程に糸球体メサンギウム増殖、硬化が重要な役割を演じているため、TJ-8117の作用部位としてメサンギウムに焦点を絞り、細胞増殖ならびに細胞外マトリックス蓄積に対するTJ-8117の評価を実施した。病理組織学的評価においてTJ-8117は抗Thy1血清で惹起されたメサンギウム細胞の増殖を著明に抑制し、メサンギウム拡大指数にも有効性が確認された。また、TJ-8117投与群では抗Thy1血清処置直後に生じるメサンギウム細胞の融解傷害も同時に抑制されており、マクロファージの糸球体浸潤は著明に低下していた。TJ-8117はメサンギウム細胞に対して、増殖抑制活性を有し、その作用にはマクロファージによる細胞傷害を抑制する可能性が示唆された。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>服部智久</u>、進藤省一郎、久田孝光、藤塚直樹、日比野智子、寺園芳樹、丸野政雄 (B 5判 P 6 3~P 7 5)</p> <p>急速進行性糸球体腎炎は、急激に慢性腎不全に進</p>

<p>27. ラット抗G BM腎炎に対する温脾湯の効果</p>	<p>共著</p>	<p>1995年2月</p>	<p>日薬理誌 105,63-75, 1995</p>	<p>展する極めて重篤な腎炎のひとつである。今回、慢性腎不全に対して有効性が認められている温脾湯(TJ-8117)のラット半月体タイプ抗G BM腎炎に対する効果について検討した。TJ-8117は尿細管傷害によって引き起こされた尿量の増加、尿中タンパク排泄、腎機能の低下を改善したが、尿中タンパクに対する効果は、腎炎惹起直後の有効性のみであり、それ以降は統計学的な有効性は観察されなかった。TJ-8117は急速進行性糸球体腎炎に対する臨床的有用性は低い、腎不全以降の腎機能障害には有効と考えられた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 服部智久、進藤省一郎、藤塚直樹、日比野智子、寺園芳樹、佐藤俊次 (B5判 P71~P76)</p>
<p>28. 半月体タイプ抗G BM腎炎の糸球体接着分子発現に対するアクテオサイド(TJC160)の効果</p>	<p>共著</p>	<p>1995年3月</p>	<p>和漢医薬学雑誌 12、71-76, 1995</p>	<p>植物成分であるアクテオサイドは、先に腎炎ラットにおける糸球体白血球浸潤の抑制作用を有することが明確となっていた。一方で、炎症部位において白血球の浸潤、集積には内皮細胞上に発現するintercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1)等の接着分子と白血球側のlymphocyte-function associated antigen-1との接合が重要な役割を担っている。今回の実験において、アクテオサイドは免疫染色法を用いて評価した結果、腎糸球体ICAM-1発現とLFA-1陽性細胞数の増加を有意に抑制した。これらの結果は従来のアクテオサイドによる白血球浸潤抑制作用の詳細なメカニズムのひとつと考えられた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 服部智久、福田弓子、武元則人、進藤省一郎、川村秀樹、西村浩昭、丸野政雄 (B5判 P467~P474)</p>
<p>29. 抗G BM腎炎ラットの糸球体における接着分子発現に対する柴苓湯の効果</p>	<p>共著</p>	<p>1995年7月</p>	<p>炎症15, 467-474 1995</p>	<p>ラット抗GBM腎炎に対して柴苓湯は尿中タンパク排泄を減少させ、糸球体の半月体形成を改善した。半月体の形成過程には主にマクロファージの糸球体への浸潤、集積が引き金となる。柴苓湯の著明な糸球体増殖性変化に対する有用性は白血球の浸潤抑制が関与すると推察された。従って柴苓湯の糸球体白血球サブセットの評価を免疫染色を用いて評価した。柴苓湯はED-1陽性細胞(マクロファージ)、CD8陽性細胞(細胞障害性T細胞)ならびに顆粒球の浸潤を用量依存的に抑制し、接着分子であるICAM-1, VCAM-1ならびにELAM-1の糸球体発現を抑制し、糸球体LFA-1ならびにVLA-4陽性細胞数も減少させた。柴苓湯は小柴胡湯と五苓散の合方である。ICAM-1, VCAM-1ならびにLFA-1陽性細胞数に関しては小柴胡湯が、ELAM-1ならびにVLA-4陽性細胞数の作用は、主に五苓散が関与することが明確となった。</p>

<p>30. ラット抗GBM腎炎におけるマトリックスメタロプロテイナーゼ活性の変動</p>	<p>共著</p>	<p>1995年11月</p>	<p>日本腎臓学雑誌 37、 373-383、 1995</p>	<p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 服部智久、進藤省一郎 (B5判 P373~P383)</p> <p>糸球体を取り巻く細胞増殖には、細胞そのものの増加に加え、細胞外マトリックスの増加も伴うのが知られている。マトリックスメタロプロテイナーゼ(MMP)はこの細胞外マトリックスを溶解する酵素であり、腎においてはMMP-1, 2, 9活性が代表的なMMPである。ラット抗GBM腎炎においては腎炎惹起直後に一過性の活性亢進が見られたが、増殖性変化の顕著な20日目以降は変化しなかった。一方、MMPに結合し、その活性を阻害するtissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) は、腎炎糸球体において実験期間中著明に発現が亢進した。これらの結果から増殖性腎炎における糸球体の細胞外マトリックス蓄積に関しては、溶解系の低下が生じている可能性が推察された。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 服部智久、進藤省一郎、藤塚直樹、日比野智子、寺園芳樹、黒木亮子、古泉素明、佐藤俊次、丸野政雄 (B5判 P467~P474)</p>
<p>31. ラット抗GBM腎炎のTissue inhibitor of metalloproteinase発現に対するTJC-160の効果</p>	<p>共著</p>	<p>1995年11月</p>	<p>炎症15、 467-474 1995</p>	<p>ラットの抗GBM腎炎においては、MMP活性の低下と、TIMP発現が亢進しており、細胞外マトリックスは増加することが判明した。アクテオサイド(TJC-160)は腎炎ラットに投与することにより、糸球体TIMP発現を有意に低下させ、MMP-1ならびにMMP-2,9活性を回復させた。さらに<i>in vitro</i>においてTJC-160は糸球体MMP-1, 2, 9活性を亢進させたことから、腎炎治療効果の結果ではなく、TJC-160そのものにMMP活性賦活作用があることが判明した。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 服部智久、進藤省一郎、藤塚直樹、日比野智子、寺園芳樹、黒木亮子、古泉素明、佐藤俊次、丸野政雄 (B5判 P475~P481)</p> <p>ネフローゼ症候群にともなう高脂血症と単核細胞の糸球体における集積との関連を明らかにする目的で、puromycin aminonucleosideネフローゼを惹起し、糸球体白血球サブセット数と血清脂質の関与を評価した。同モデルにおいて尿中タンパク排泄と糸球体細胞浸潤はほぼ同時期にピークを迎え、主として総Tリンパ球、ED-1陽性細胞数ならびにIa陽性細胞数であった。1%コレステロール食で飼育した</p>

<p>32. The possible roles of hyperlipidemia and mononuclear cells in glomeruli in puromycin aminonucleoside nephrosis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>1996年10月</p>	<p>炎症 15, 475-481, 1995</p>	<p>高脂肪付加食ネフローゼモデルは、普通食付加ラットのネフローゼと比較して、有意に尿中タンパク排泄と糸球体白血球数を亢進した。逆に高脂血症治療薬、コレステラミンならびにシンフィブレードの投与により高脂血症のみを改善することで、尿中タンパクは低下した。さらにサイクロスポリンAならびにアザチオプリンなどの免疫抑制剤で糸球体総Tリンパ球、マクロファージならびにIa陽性細胞を低下することにより、同様に尿中タンパク排泄は低下した。ネフローゼ症候群における脂質の増加は、腎障害を悪化させ、尿中タンパク排泄を引き起こすことが判明した。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Tadashi Nagamatsu, Mikio Ito, Yoshio Suzuki. (B 5 判 P 2 5 ~ P 3 3)</p>
<p>33. Effects of acteoside on mesangial proliferation in rat anti-Thy1 nephritis</p>	<p>共著</p>	<p>1996年1月</p>	<p>Japan. J. Pharmacol. 70, 25-33 1996</p>	<p>糸球体腎炎において特徴的であるメサンギウム領域の増殖は、腎炎のその後の進展、予後に大きく影響する。今回の実験では植物成分アクテオサイドの抗腎炎作用の詳細なメカニズムを解明するため <i>in vivo</i>においてメサンギウム増殖性変化に対する効果を検証した。抗Thy1血清を静脈注射後にアクテオサイド30mg/kgを経口投与した場合、メサンギウムのPCNA陽性細胞数ならびに拡大指数が低下した。また、アクテオサイドは接着分子であるICAM-1発現ならびにED-1陽性細胞（マクロファージ）数の増加を抑制し、単離糸球体のメタロプロテイナーゼ1,2,9活性を亢進させた。アクテオサイドの抗腎炎効果ならびに作用機序が十分に解明でき、臨床応用が期待できるものと考えられた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当</p> <p>共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Naoki Fujitsuka, Shoichirou Shindo (B 5 判 P 2 0 2 ~ P 2 1 3)</p>
<p>34. 5/6腎摘モデルにおけるTGF-β1産生に対する温脾湯の効果</p>	<p>共著</p>	<p>1996年8月</p>	<p>Japanese Journal of Nephrology</p>	<p>慢性腎不全の実験モデルである5/6腎摘モデルにおいて、腎糸球体における細胞外マトリックスの蓄積は顕著に認められる組織像であり、腎機能停止の重要なファクターでもある。この細胞外マトリックスを産生するタンパクであるTGF-β1は、同モデルにおいて腎ホモジェネート上清で、著明に増加した。その変化は尿中タンパク排泄量ならびに腎機能の指標である血清クレアチニン値の増加と平行であった。温脾湯(TJ-8117)はこのTGF-β1のうち、mature TGF-β1の産生を抑制し、糸球体におけるTGF-β1発現も低下させた。構成生薬のうちダイオウならびにニンジン単離糸球体を用いた <i>in vitro</i>試験においてTGF-β1の産生を抑制した。TJ-8117はTGF-β1の産生抑制を介して、細胞外マト</p>

<p>35. マウス抗GBM腎炎に対するサイトカイン抗体処置による影響</p>	<p>共著</p>	<p>1996年10月</p>	<p>gy38, 202-212, 1996</p>	<p>リックスの産生を阻害し腎機能を維持することが明らかとなった。 担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>服部智久</u>、藤塚直樹、黒木亮子、進藤省一郎 (B5判 P475~P483)</p> <p>マウス抗GBM腎炎の尿中タンパク排泄は腎炎惹起10日目まで経時的に増加し、インターロイキン(IL)-1βならびにIL-6もまた同様に増加した。逆にTNF-αならびにTGF-β1は腎炎惹起後にピークとなり時間の経過とともに低下した。腎炎マウスへのTNF-αならびにIL-1βの中和抗体の処置は、尿中タンパク排泄を顕著に低下させた。IL-6ならびにTGF-β1の中和抗体は尿中タンパク排泄には影響を与えなかったが、IL-6中和抗体処置では腎機能の低下、TGF-β1中和抗体処置ではメサンギウム細胞の細胞外マトリックス蓄積改善が認められた。各サイトカインは腎炎の進展にそれぞれ異なった役割を果たしていることが判明した。</p>
<p>36. 柴苓湯は腎炎糸球体におけるエンドセリン-1産生を阻害する</p>	<p>共著</p>	<p>1997年1月</p>	<p>日本腎臓学雑誌 38, 475-483, 1996</p>	<p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>服部智久</u>、藤塚直樹、黒木亮子、進藤省一郎 (B5判 P563~P570)</p> <p>柴苓湯の作用メカニズム解明の目的で、腎炎において糸球体内圧上昇ならびに細胞増殖に関わるエンドセリン-1の産生に対する効果を検討した。糸球体からのエンドセリン-1ならびにbigエンドセリンの産生は腎炎の増殖像が顕著になる惹起後20日目から増加した。また、糸球体におけるエンドセリン発現も同様に20日目以降に観察された。柴苓湯は1500mg/kg/dayの投与で糸球体からのエンドセリン-1産生ならびに発現を抑制した。柴苓湯は腎炎の進展にともない亢進する全身血圧を低下させ、細胞増殖の指標である糸球体PCNA陽性細胞数を低下させた。柴苓湯の構成生薬のうちタクシャにエンドセリン-1産生阻害活性が確認された。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>服部智久</u>、藤塚直樹、黒木亮子、進藤省一郎 (B5判 P121~P128)</p> <p>5/6腎摘出ラットにおいて糸球体細胞増殖は顕著であるが、その指標としてPCNA陽性細胞数が用いられる。腎不全モデルの発症初期をターゲットとしてTJ-8117ならびにその有効成分の細胞増殖に対する作用をカプトプリルと比較検討した。カプトプリルが1週目のみPCNA細胞数の増加を改善したが、TJ-8117投与群ではさらに継続的に改善作用が持続</p>

<p>37. 5/6腎摘ラットのアポトーシス発現に対する温脾湯(TJ-8117)の効果</p>	<p>共著</p>	<p>1997年2月</p>	<p>日本腎臓学雑誌 39、 121-128、 1997</p>	<p>した。TJ-8117は糸球体のfibronectin発現を有意に低下し、腎不全による糸球体径の増加(糸球体肥大)を改善した。また、その作用は(-)Epicatechin-3-O-gallate (EPO) の飲水付加でも再現された。EPOは単独投与で尿中タンパク排泄量に対し、明らかに低減させる作用を有した。TJ-8117の成分EPOは新規慢性腎不全に対するシード化合物になりうる。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察 共著者 藤塚直樹、服部智久、黒木亮子、進藤省一郎 (B5判 P693~P700)</p> <p>慢性腎不全のエンドステージは、腎機能の破綻と細胞死が、特徴付けられている。ラットの5/6腎摘モデルにおける腎不全末期への進展においては、明らかに細胞数死の低下が確認され、しかもDNA fragmentationが顕著に現れることから、形態学的にアポトーシスによって減少することが判明した。温脾湯 (TJ-8117) は、このfragmentation増加とアポトーシス細胞数を明らかに抑制した。一方、アポトーシス惹起タンパクBaxの糸球体発現は腎不全ラットで顕著に亢進したが、TJ-8117はこの発現を有意に抑制した。この作用がアポトーシスによる細胞数低下を阻害する重要な因子と考えられた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 服部智久、藤塚直樹、黒木亮子、進藤省一郎 (B5判 P377~P386)</p>
<p>38. 5/6腎摘出ラットの糸球体増殖性変化に対する温脾湯(TJ-8117) と(-)Epicatechin-3-O-gallateの作用</p>	<p>共著</p>	<p>1997年8月</p>	<p>日本腎臓学雑誌 39、 377-386、 1997</p>	<p>すでに柴苓湯が腎炎糸球体におけるエンドセリン-1産生を抑制し、構成生薬タクシャが、エンドセリン産生に関与していることを見出した。今回はタクシャの有効成分探索を行った。タクシャのMeOH分画に<i>in vitro</i>にてエンドセリン-1産生抑制作用が移行したことから、その成分を化学的手法にて検索したところ、<i>alisol</i> A, B, Cならびに<i>alismol</i>を見出した。この4種の成分のうち、<i>alisol</i> Bは単独でも尿中タンパク排泄量、全心血圧ならびに腎の病理変化に対して明らかな改善作用を有した。これらの結果から柴苓湯のエンドセリン-1産生抑制作用はタクシャ成分の<i>alisol</i> Bが演じていると考えられた。<i>Alisol</i> Bは新しいタイプの腎炎治療薬のシード化合物になりうると思われた。</p> <p>担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 服部智久、西村浩昭、牧野文昌、藤塚直樹、進藤省一郎、川村秀樹 (B5判 P33~P41)</p>
<p>39. 柴苓湯は腎炎糸球体におけるエンドセリン-1産生を阻害する(2)-タクシャ成分の<i>alisol</i>によるエンドセリン-1産生阻害</p>	<p>共著</p>	<p>1998年1月</p>	<p>日本腎臓学雑誌 39、 693-700、</p>	<p>慢性腎不全モデルにおいて、惹起後8週以降に生</p>

<p>40. Apoptosis and expression of Bax protein and Fas antigen in glomeruli of a remnant-kidney model.</p>	<p>共著</p>	<p>1998年1月</p>	<p>1997 日本腎臓学雑誌 40、 33-41、 1998</p>	<p>じる腎機能のpoint of no returnは不可逆的な細胞死を意味し、糸球体PCNA陽性細胞のは増殖から、減少へと、一気に転じ、DNA fragmentationを伴うアポトーシス細胞が増加した。さらにアポトーシスを惹起するタンパクBaxならびにFas細胞数はDNA fragmentationと平行して増加した。血清クレアチニンレベルと糸球体BaxならびにDNA fragmentation細胞数はきわめて高い相関を示した(P<0.001)。腎不全の末期には細胞はプログラムされた『自殺』を図り、自ら機能を低下させると考えられた。 担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Shoichirou Shindou, Hideki Kawamura (B5判 P186~P191)</p> <p>ラットの抗GBM腎炎においても多量の尿中タンパク排泄と、腹水を認め、Naイオンの生態貯留が顕著に見られたが、柴苓湯の15000mg/kg投与により、これらの病変は有意に改善した。このモデルにおいては実験期間を通じて尿中ならびに血液中的アルドステロンレベルが高値を示した。大量のアルドステロン処置により惹起した腹腔内への過剰の生理食塩水付加マウスによる、尿量の低下に対して、柴苓湯1500mg/kgならびにスピロラクソンは、有意に改善し、尿量の増加を示した。アルドステロンの受容体binding assayにおいて柴胡の成分であるsaikosaponin Hは受容体とアルドステロンの結合を阻害した。Saikosaponin Hはアルドステロン付加マウスの尿量増加に対して0.8mg/kgから10mg/kg投与で有意に尿量を増加させた。このことから、柴苓湯の浮腫に対する改善作用は主にアルドステロンの受容体拮抗作用に起因すると考えられた。 担当部分 計画立案、実験評価、分析考察、文献調査、論文執筆を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Hirofumi Maruyama, Hiroaki Nishimura, Yoichiro Nakai, Iwao Sakakibara, Yoshio Kase, Shuichi Takeda (B5判 P13~P18)</p>
<p>41. Effects of Sairei-to, a Japanese herbal medicine, on edema via antagonistic actions against aldosterone in anti-GBM nephritic rats.</p>	<p>共著</p>	<p>2006年12月</p>	<p>Nephron 79: 186-191, 1998</p>	<p>7-[3-(cyclohexylmethyl)ureido]-3-{1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl}quinoxalin-2(1H)-oneはPDGF-βで惹起した細胞増殖試験(IC50値: 0.05μmol/L)ならびに自己リン酸化試験(IC50値: 0.03μmol/L)において高い阻害活性を示した。さらに合成誘導された7d-9は細胞増殖試験(IC50値: 0.014μmol/L)ならびに自己リン酸化試験(IC50値: 0.007μmol/L)において、さらに強力な阻害活性を示した。また、c-Met、VEGF受容体KDR、IGF受容体のリン酸化には明らかに弱いものであった。新規の合成されたPDGF tyrosine kinase inhibitorは、抗がん剤、腎炎をはじめ多くの増殖性疾患に対して、臨床応用が期待される。</p>
	<p>共著</p>	<p>2007年12月</p>		

<p>42. Potent platelet-derived growth factor-β(PDGF-βR) inhibitors: Synthesis and structure-activity relationships of 7-[3-(cyclohexyl methyl)ureido]-3-{1-methyl-1H-pyrrolo[2,3-b]pyridine-3-yl}quinoxaline-2(1H)-one derivatives.</p>	<p>共著</p>	<p>2007年12月</p>	<p>Clin Exp Nephrol 10: 13-18, 2006</p>	<p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、分析考察を担当 共著者 Kastuyuki Aoki, Tatsuhiro Obata, Yosuke Ymamazaki, Yoshikazu Mori, Hiroko Hirokawa, Jun-ichi Koseki, <u>Tomohisa Hattori</u>, Kazuaki Niitsu, Shuichi Takeda, Masaki Aburada, Ken-ichi Miyamoto (B 5 判 P 2 2 5 ~ P 2 6 7)</p> <p>漢方薬である柴苓湯は実験的IgA腎症マウスのメサンギウム細胞増殖を抑制した。そのメカニズムとして、柴苓湯の成分であるサイコサポニンがPDGF-BBのチロシンキナーゼ活性を抑制することを解明した。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、分析考察を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Chiharu Sadakane, Juuichi Koseki, Yoshio Kase Shuichi Takeda (B 5 判 P 2 7 5 ~ P 2 8 2)</p>
<p>43. Saireito probably preventes mesangial cell proliferation in HIGA mice via PDGF-BB tyrosine kinase inhibition.</p>	<p>共著</p>	<p>2008年1月</p>	<p>Chem. Pharm. Bull 55(2) 255-267, 2007</p>	<p>柴苓湯は抗GBM腎炎を惹起したWKYラットの尿中タンパク排泄量を有意に抑制し、組織学的な改善が見いだされた。加えてサイコサポニンDによる抗炎症作用が柴苓湯の有効性の一部に関与することが判明した。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、分析考察を担当 共著者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Hiroaki Nishimura, Koseki, Yoshio Kase Shuichi Takeda (B 5 判 P 1 9 ~ P 2 7)</p>
<p>44. Saireito and saikosaponin D prevent urinary protein excretion via glucocorticoid receptor in adrenalectomized WKY rats with heterologous-phase anti-GBM nephritis.</p>	<p>共著</p>	<p>2008年2月</p>	<p>Chem. Pharm. Bull 55(2) 255-267, 2007</p>	<p>抗がん剤であるシスプラチン投与ラットの摂食量と毛血中グレリン濃度は低下し、食欲低下の原因の一つであることを解明した。また、六君子湯はグレリンの低下を抑制し、シスプラチンの食欲低下を改善した。その作用機序としてセロトニン2c, 2B受容体の拮抗作用が関与することを証明した。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Hitroshi Takeda, Chiharu Sadakane, <u>Tomohisa Hattori</u>, Takehiko Katsurada, Tatsuya Ohkawara, Kouichi Nagai, Masahiro Asaka. (B 5 判 P 2 0 0 4 ~ P 2 0 1 3)</p>
<p>45. Rikkunshito, an herbal medicine, suppresses cisplatin-induced anorexia in rats via 5-HT2 receptor antagonism.</p>	<p>共著</p>	<p>2008年2月</p>	<p>Clin Exp Nephrol 11,</p>	<p>新規IgA腎症モデルを新たに作成し、TGF-β1産生阻害作用を有する化合物であるTJ-598 を経口投与したところ、尿中タンパク排泄量とメサンギウム領域の拡大を有意に抑制した。糸球体におけるTGF-β免疫染色陽性領域はTJN-259 によって有意に低下された。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Chiharu Sadakane C, <u>Tomohisa Hattori</u>, Junichi</p>

<p>46. TJN-259 improves mesangial lesions in experimental immunoglobulin A nephropathy in ddy mice.</p>	<p>共著</p>	<p>2009年12月</p>	<p>275-282, 2007.</p>	<p>Koseki, Yayoi Inagaki, Yoshihiro Hasegawa, Shoichiro Shindo, Shuichi Takeda, Hiroshi Takeda. (B 5 判 P 1 7 2 8 - 1 7 3 3)</p> <p>高齢マウスを用いて異常な摂食行動の原因を解明。高齢マウスではグレリン動態の異常をきたしており、一日中血中グレリン濃度のフラット化が生じ、摂食行動も若齢と比べ明らかに低下する。六君子湯は高齢マウスの食欲不振を改善し、異常なグレリン動態を改善するが、その作用に phosphodiesterase IIIの抑制が介在することを見出した。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者</p>
<p>47. Rikkunshito ameliorates the aging-associated decrease in ghrelin receptor reactivity via phosphodiesterase III inhibition.</p>	<p>共著</p>	<p>2010年7月</p>	<p>Nephron Physiol 109 19-27, 2008.</p>	<p>Hitroshi Takeda, Shuichi Muto, <u>Tomohisa Hattori</u>, Chiharu Sadakane, Yazuaki Tsuchiya, Takehiko Katsurada, Tatsuya Ohkawara, Nobuhiko Oridate, Masahiro Asaka. (B 5 判 P 2 4 4 ~ P 2 5 2)</p> <p>マウスDDS惹起大腸炎モデルに対してIL-12産生阻害剤であるTJN-419は血便や下痢指数を有意に改善し、IL-12の増加も抑制した。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者</p>
<p>48. TJN-419 improves dextran sulfate sodium-induced colitis via inhibition of IL-12 release.</p>	<p>共著</p>	<p>2010年7月</p>	<p>Gastroenterology 134(7):2004-13, 2008</p>	<p>Chiharu Sadakane C, Junichi Koseki, Yayoi Inagaki, Yoshihiro Hasegawa, Shoichiro Shindo, Hirobumi Maruyama, Shuichi Takeda, Hiroshi Takeda, <u>Tomohisa Hattori</u>. (B 5 判 P 8 4 ~ P 9 0)</p> <p>逆流性食道炎の痛み伝達のメカニズムとして食道におけるタイトジャンクションタンパクの産生低下によるジッパー構造の破たんにより胃酸が食道組織内部に侵入することがきっかけで始まり、自発運動を含めた行動学的評価で明らかとした。また、六君子湯はこの痛みに対し有効に作用し、タイトジャンクションタンパクの構造破たんを有意に改善した。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者</p>
<p>49. Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, may relieve abdominal symptoms in rats with experimental esophagitis by improving the barrier function</p>	<p>共著</p>	<p>2010年7月</p>	<p>Biol. Pharm. Bull. 32 (10), 2009</p>	<p>Hirohito Miwa, Junichi Koseki, Tadayuki Oshima, Takashi Kondo, Toshihiko Tomita, Jiro Watari, Takayuki Matsumoto, <u>Tomohisa Hattori</u>, Kunitsugu Kubota, Seiichi Iizuka. (B 5 判 P 8 4 ~ P 9 0)</p> <p>六君子湯はシスプラチン誘発食欲不振に対し、摂食量の増加を示した。そのメカニズムの一つとして視床下部におけるグレリン受容体の遺伝子発現増加に起因することを見出した。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者</p>
<p>49. Rikkunshito, a traditional Japanese medicine, may relieve abdominal symptoms in rats with experimental esophagitis by improving the barrier function</p>	<p>共著</p>	<p>2010年7月</p>	<p>Endocrinology. 151(1):244-252. 2010</p>	<p>Koji Yakabi, Susumu Kurosawa, Mitsuo Tamai,</p>

of epithelial cells in esophageal mucosa.	共著	2010年8月		Mitsutoshi Yozurihara, Miwa Nahata, Shino Ohno, Shoki Ro, Shingo Kato, Toru Aoyama, Tomoya Sakurada, Hidehiko Takabayashi, <u>Tomohisa Hattori</u> . (B 5判 P 97 ~P 105)
50. Rikkunshito and 5-HT2c receptor antagonist improve cisplatin-induced anorexia via hypothalamic ghrelin interaction.	共著	2010年8月	Biol Pharma Bull.33 (10):84-90, 2010	2010年までに得られた六君子湯とその作用機序であるグレリン分泌促進やグレリン受容体の産生促進作用に関するレビューをまとめ執筆した。 担当部分 論文執筆 <u>Tomohisa Hattori</u> . (B 5判 P 3-5)
51. Rikkunshito & Ghrelin (Review)	単著	2010年9月	J Gastroenterol. 45(5):478-87, 2010	これまでグレリン分泌は主に胃に存在するX/Alike cellであると考えられてきたが、本研究で視床下部においてグレリンが産生、分泌されており、シスプラチンなどの抗がん剤でその分泌が低下することを見出した。加えて、六君子湯は視床下部からの低下したグレリン分泌を抑制して、シスプラチンの摂食量の低下を改善することを見出した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Koji Yakabi, Chiharu Sadakane, Masamichi Noguchi, Shino Ohno, Shoki Ro, Katsuya Chnien, Toru Aoyama, Tomoya Sakurada, Hidehiko Takabayashi, <u>Tomohisa Hattori</u> . (B 5判 P 3773 ~P 3782)
52. Reduced ghrelin secretion in the hypothalamus of rats due to cisplatin-induced anorexia	共著	2010年10月	Regul Peptides 161, 97-105, 2010	TGF-β1産生阻害作用を有する新規化合物 TJN-331のラット抗GBM腎炎に対する効果を検討した。TJN-331経口投与では尿中タンパク排泄量を有意に低下させ、半月体形成や癒着などの発現率を有意に低下させた。また腎におけるTGF-β1産生を有意に抑制した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Yayoi Inagaki, Chiharu Sadakane C, Junichi Koseki, Yoshihiro Hasegawa, Shoichiro Shindo, Hirobumi Maruyama, Shuichi Takeda, Hiroshi Takeda, <u>Tomohisa Hattori</u> . (B 5判 P 1349 ~P 1354)
53. TJN-331 improves anti-glomerular basement membrane nephritis by inhibiting the production of intraglomerular transforming growth factor-β	共著	2010年11月	Int.J Pep ID 283549,	TGF-β1産生阻害作用を有するTJN-331のラット抗Thy1腎炎に対する効果を検討した。TJN-331経口投与ではメサンギウム領域拡大を有意に低下させた。また腎におけるTGF-β1産生を有意に抑制した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Yayoi Inagaki, Chiharu Sadakane C, Junichi Koseki, Yoshihiro Hasegawa, Shoichiro Shindo, Hirobumi Maruyama, Shuichi Takeda, Hiroshi Takeda, <u>Tomohisa Hattori</u> . (B 5判 P 1710 ~P 1715)

<p>54. TJN-331 improves anti-Thy1 nephritis in rats via inhibition of intraglomerular transforming growth factor-β1 production.</p>	<p>共著</p>	<p>2010年11月</p>	<p>p3-52010, 2010 Endocrinology 151(8) 3773-3782, 2010</p>	<p>マウス実験的IgA腎症モデルを用いてTJN-331の効果を検討した。TJN-331経口投与ではメサンギウム領域拡大を有意に低下させた。また腎におけるTGF-β1のメサンギウムでの発現を有意に抑制した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Yayoi Inagaki, Chiharu Sadakane C, Junichi Koseki, Yoshihiro Hasegawa, Shoichiro Shindo, Hirobumi Maruyama, Shuichi Takeda, Hiroshi Takeda, <u>Tomohisa Hattori</u>. (B 5 判 P 5 2 8 ~ P 5 3 5)</p>
<p>55.(E)-N-[3,4-dimethoxyphenethyl]-N-methyl-3-(3-pyridyl)-2-propenamide (TJN-331) inhibits mesangial expansion in experimental IgA nephropathy in ddY mice.</p>	<p>共著</p>	<p>2010年11月</p>	<p>Biol Pharma Bull. 33(10):1349-1354, 2010</p>	<p>フォスホジエステラーゼIV阻害作用を持つTJN-598の抗Thy1腎炎ラットへの投与は、メサンギウム増殖やマトリックス蓄積を有意に抑制した。この結果はTJN-598がヒトのIgA腎症に有効性が期待された。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Yayoi Inagaki, Hiroshi Takeda, Shuichi Muto, Nobuhiko Oridate, koji Nakagawa, Chiharu Sadakane, Miwa Nahata, Yumi Harada, Seiichi Iizuka, <u>Tomohisa Hattori</u>, <u>Masahiro Asaka</u>. (B 5 判 P 1 4 ~ P 2 4)</p>
<p>56. Effects of TJN-598, a new selective phosphodiesterase type IV inhibitor on anti-Thy1 nephritis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>2010年12</p>	<p>Biol Pharma Bull. 33(10):1710-1715, 2010</p>	<p>ラットのGERDモデルを作成し、マグヌス装置を用いて摘出食道stripsのセロトニンとアセチルコリンの反応性を検討した。GERDラットの食道stripsはこれら2つの神経伝達物質添加による反応性が、正常ラットの反応性と比較明らかに低下した。GERDにおける食道の運動機能が低下し、上昇した胃酸が胃に戻りにくい状態である可能性が示唆された。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Yayoi Inagaki, Hiroshi Takeda, Shuichi Muto, Nobuhiko Oridate, koji Nakagawa, Chiharu Sadakane, Miwa Nahata, Yumi Harada, Seiichi Iizuka, <u>Tomohisa Hattori</u>, <u>Masahiro Asaka</u>. (B 5 判 P 7 0 4 ~ P 7 1 1)</p>
<p>57. Decreased motility of the lower esophageal sphincter in a rat model of gastroesophageal reflux disease may be mediated by reductions of serotonin and acetylcholine signaling.</p>	<p>共著</p>	<p>2011年2月</p>	<p>Clin Exp Nephrol 14 528-535, 2010</p>	<p>脳内伝達物質のウロコルチンの脳室内投与はストレス様反応を惹起させ、血漿のコルチコステロンや摂食量の低下を引き起こした。末梢血中のグレリンは有意に低下し、CRF2受容体のアンタゴニスト投与はストレス症状や摂食量低下を有意に抑制した。またグレリンエンハンサーの六君子湯も同様の効果を発揮した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Koji Yakabi, Masamichi Noguchi, Shino Ohno, Shoki Ro, Tsuneko Onouchi T, Mitsuko Ochiai, Hidehiko Takabayashi, Kiyoshige Takayama, Yumi</p>

58. Urocortin 1 reduces food intake and ghrelin secretion via CRF(2) receptors.	共著	2011年3月	Clin Exp Nephrol 15: 14-24, 2010	<p>Harad, Chiharu Sadakane, <u>Tomohisa Hattori</u>.</p> <p>グループ飼育から単独飼育に変更することで新奇環境変化ストレスを負荷したマウスでは一過性の摂食低下と軽度なストレスホルモン増加、グレリン分泌低下を来す。これに対してCRF1受容体拮抗剤の脳室内投与、グレリン投与、六君子湯投与はストレスによる摂食量低下を有意に改善した。新奇環境ストレスの摂食行動の低下には脳内のCRF1受容体の活性化によるグレリンの低下が関与する。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Yayoi Inagaki, Hiroshi Takeda, Shuichi Muto, Nobuhiko Oridate, Koji Nakagawa, Shunsuke Ohnishi, Chiharu Sadakane, Miwa Nahata, Yumi Harada, Seiichi Iizuka, <u>Tomohisa Hattori</u>, Masahiro Asaka. (B 5判 P 6 8 5 ~ P 6 9 6)</p>
59. Decreased plasma ghrelin contributes to anorexia following novelty stress.	共著	2011年3月	Biol Pharma Bull. 34(5): 704-711. 2011	<p>シスプラチン投与は末梢のアシルグレリンとデスアシルグレリンの比を低下させ、アシルグレリンからデスアシルグレリンへの代謝が亢進した。六君子湯にはブチリルコリンエステラーゼ、カルボキシメチルエステラーゼの阻害作用を有し、アシルグレリンの代謝を阻害し、アシルグレリン濃度を高めて摂食量低下を抑制することを見出した。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Chiharu Sadakane, Shuichi Muto, Koji Nakagawa, Shunsuke Ohnishi, Miwa Nahata, Yayoi Saegusa, Seiichi Iizuka, <u>Tomohisa Hattori</u>, Masahiro Asaka, Hiroshi Takeda. (B 5判 P 5 0 6 ~ P 5 1 1)</p>
60. Rikkunshito improves cisplatin-induced anorexia by inhibiting acetylated ghrelin degradation.	共著	2011年3月	Am J Physiol Endocrinol Metab 301: E72-E82, 2011	<p>ヒトの肝臓がんを播種されたラットは肝臓がんを引き起こし、顕著な摂食量の低下と腹水を伴う悪液質となる。これに対して六君子湯はin vitroでグレリン受容体とグレリンとの結合を増やし、Caイオンの流入を持続させ、グレリン反応性を高めることを見出した。この肝臓がんラットに対して六君子湯投与はグレリンのシグナル増強作用を亢進させ、悪液質の改善と摂食量の増加を引き起こした。加えて、六君子湯投与で肝がんラットの延命効果が観察された。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Naoki Fujitsuka, Akihiro Asakawa, Yoshihito Uezono, Minami K, Yamaguchi T, Akira Nijima, Toshihiko Yada Yuko Maejima, Udaival Sedbazar, Takafumi Sakai, <u>Tomohisa Hattori T</u>, Yoshio Kase Y, Akio Inui. (B 5判 e23)</p>
61. Potentiation of ghrelin	共著	2011年8月	Am J Physiol Endocrin	<p>GERDラットにおける食欲低下にはグレリンシグナルの機能低下が関与しており、シャムオペマウ</p>

<p>signaling attenuates cancer anorexia-cachexia and prolongs survival.</p>			<p>ol Metab 301 E685-96, 2011</p>	<p>スと比較して外因性グレリン負荷によって増加する食欲、消化管運動、GHレベルの低下が観察された。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Miwa Nahata M, Shuichi Muto, Nobuhiko Oridate, Shunichi Ohnishi, Koji Nakagawa K, Chiharu Sadakane, Yayoi Saegusa, <u>Tomohisa Hattori</u>, Masahiro Asaka, Hiroshi Takeda. (B 5 判 G 4 2 - 5 3)</p>
<p>61. Impaired Ghrelin Signaling is Associated with Gastrointestinal Dysmotility in Rats with Gastroesophageal Reflux Disease.</p>	<p>共著</p>	<p>2012年3月</p>	<p>Biochemical and Biophysical Research Communications (BBRC) 412(3): 506-511, 2011</p>	<p>モルモットを用いて胃内に挿入したバルーン拡大による痛みの測定を指標にして、胃のTRPVA1受容体の発現と痛み感受性の関連を明確にした。胃の適応性弛緩反応は胃におけるTRPVA1受容体刺激によって低下し、受容体拮抗剤の投与は胃適応性試験の更新を引き起こした。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Junichi Koseki, Tadayuki Oshima, Takashi Kondo, Toshihiko Tomita, Hirokazu Fukui, Jiro Watari, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase, Hiroto Miwa. (B 5 判 2 0 5 - 2 1 2)</p>
<p>62. Role of transient receptor potential ankyrin 1 in gastric accommodation in conscious guinea pigs.</p>	<p>共著</p>	<p>2012年5月</p>	<p>Transl Psychiatry 1: e23, 2011</p>	<p>これまでに発表された抗がん剤や老化の摂食低下に対する六君子湯のグレリン分泌作用に関する基礎研究のエビデンスをレビューとしてまとめて紹介した。 担当部分 計画立案、一部論文執筆 共著者 Hiroshi Takeda, Shuichi Muto, Shusuke Ohnishi, Koji Nakagawa K, Chiharu Sadakane, Yayoi Saegusa, Miwa Nahata, <u>Tomohisa Hattori</u>, Masahiro Asaka. (B 5 判 3 3 3 - 3 5 1)</p>
<p>63. Rikkunshito as a ghrelin enhancer.</p>	<p>共著</p>	<p>2012年7月</p>	<p>Am J Physiol. 303, G42-G53, 2012</p>	<p>これまでに発表されたSSRI惹起性摂食障害や担癌ラットの摂食低下に対する六君子湯のグレリン分泌にフォーカスした基礎研究エビデンスをレビューとして紹介した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Naoki Fujitsuka, Akihiro Asakawa, Haruka Amitani, <u>Tomihisa Hattori</u>, Akio Inui. (B 5 判 2 7 7 - 2 8 4)</p> <p>ビーグル犬の胃にストレイナージフォーストランスデューサーを装着し、六君子湯の適応性弛緩反応の検討を実施した。ビーグル犬は摂食後、六君子湯の投与により、適応性弛緩反応が観察され、胃のリラクゼーションが観察された。この結果より、六君子湯は胃を弛緩させて胃への食物の取り込みを容易にすると考えられた。 担当部分</p>

64. Efficacy of ghrelin in cancer cachexia: clinical trials and a novel treatment by rikkunshito.	共著	2012年8月		<p>計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Naohiro Furukawa, Noriaki Manabe, Yoshio Kase, Tomohisa Hattori, Hiroshi Imamura, Hiroaki Kusunoki, Ken Haruma. (B 5 判 1 4 - 2 2)</p>
64. Intragastric infusion of rikkunshito (kampo) induces proximal stomach relaxation in conscious dogs.	共著	2013年8月	JPET 341 205-212, 2012	<p>高齢マウスに新奇環境ストレスを負荷し、若齢マウスとのストレスの程度を検討した。高齢マウスでは若齢に比べてストレスに対する脆弱性が観察され、持続的な摂食低下が観察された。加えてHPA軸の高い活性化、持続かが認められた。そのメカニズムにはセロトニン2CRの過剰活性が関与していることが判明した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Miwa Nahata M, Shuichi Muto, Nakagawa K, Shusuke Ohnishi, Koji Chiharu Sadakane, Yayoi Saegusa, Tomohisa Hattori, Masahiro Asaka, Hiroshi Takeda. (B 5 判 2 0 5 1 - 2 0 6 4)</p>
65. Serotonin 2C receptor antagonism ameliorates novelty-induced hypophagia in aged mice.	共著	2013年9月	Methods Enzymol. 514:333-51. 2012	<p>GERDモデルを用いて、外因性グレリンの消化管運動における反応性についてフォーストランスジェネレーターを用いて評価した。GERDモデルでは胃や十二指腸の消化管の空腹期収縮が有意に低下し、上部消化管の運動機能が低下した。また、グレリンによって引き起こされる成長ホルモンや摂食行動も同様に低下が観察された。GERDラットではグレリンの反応性そのものが低下していることを見出した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Miwa Nahata M, Yayoi Saegusa, Yumi Harada, Kazuaki Tsutiya, Tomohisa Hattori, Masahiro Asaka, Hiroshi Takeda. (B 5 判 5 0 4 8 1 6 電子)</p>
66. Changes in ghrelin-related factors in gastroesophageal reflux disease in rats.	共著	2013年9月	Autonomic neuroscience : basic & clinical, 179(1-2), 14-22, 2013	<p>マウスに新奇環境ストレスを負荷し、摂食量の変化を観察、一過性の摂食低下が確認された。セロトニン2B受容体拮抗剤のIP投与はこの摂食量の低下をリバースさせた。六君子湯はセロトニン2B受容体の拮抗作用を有する成分を含有しており、同様に摂食量の低下を抑制した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Chihiro Yamada, Yayoi Saegusa, Koji Nakagawa, Shuichi Muto, , Shusuke Ohnishi, Miwa Nahata M, Chiharu Sadakane, Tomohisa Hattori, Hiroshi Takeda. (B 5 判 5 0 4 8 1 6 電子)</p> <p>ウロコルチンの脳室内投与はストレス類似の摂食低下を引き起こし、セロトニン2C受容体拮抗剤</p>

67. Rikkunshito, a Japanese Kampo medicine, ameliorates decreased feeding behavior via ghrelin and serotonin 2B receptor signaling in a novelty stress murine model.	共著	2013年10月	Psychoneuroendocrinology. 38 2051-2064, 2013	<p>の末梢投与は明らかに摂食低下を阻止した。そのメカニズムのひとつとして脳内のセロトニン2C受容体の活性化が関与することを明確にした。</p> <p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆</p> <p>共著者 Yumi Harada, Kiyoshige Takayama, Shoki Ro, Tsuneko Onouchi T, Mitsuko Ochiai, Msamichi Noguchi, Seiichi Iizuka <u>Tomohisa Hattori</u>, Koji Yakabi. (B 5 判 1 3 9 - 1 4 4)</p> <p>ブレオマイシンによって惹起した肺線維症モデルにおいて、六君子湯は末梢のグレリン増加を介さずに体重低下や食欲低下を改善した。また、六君子湯は肺の炎症を有意に改善した。この結果は六君子湯がブレオマイシン処置によるグレリンの抵抗性を改善した可能性を暗示した。</p>
68. Urocortin-induced anorexia is regulated by activation of the serotonin 2C receptor in the brain.	共著	2014年1月	Gastroenterology research and practice. 504816. 2013	<p>担当部分 計画立案、論文執筆</p> <p>共著者 Hironobu Tsubouchi, Shigehisa Yanagi, Ayako Miura, Seiichi Iizuka, Sachiko Mogami, Chihiro Yamada, <u>Tomohisa Hattori</u>, Masamitsu Nakazato. (B 5 判 1 3 9 - 1 4 4)</p> <p>ブレオマイシンによって惹起した肺線維症モデルにおいて、六君子湯は悪液質を改善した。この作用はグレリン受容体KOマウスやグレリン産生KOマウスでは効果が消失した。この結果から、六君子湯の悪液質改善効果はグレリンのシグナルを介した作用機序であることが判明した。</p>
69. Rikkunshito ameliorates bleomycin-induced acute lung injury in a ghrelin-independent manner.	共著	2014年2月	BioMed Research International: 792940	<p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆</p> <p>共著者 Hironobu Tsubouchi, Shigehisa Yanagi, Ayako Miura, Seiichi Iizuka, Sachiko Mogami, Chihiro Yamada, <u>Tomohisa Hattori</u>, Masamitsu Nakazato. (B 5 判 8 7 6 - 8 8 5)</p> <p>マウスに拘束ストレスを負荷し、グレリンと六君子湯を経口投与後の胃運動をフォーストランスデューサーにて評価した。拘束ストレス負荷は明らかに空腹期収縮から食後期収縮に胃運動を変化させた。一方グレリンならびに六君子湯はこれらの胃運動委譲を改善した。六君子湯による末梢グレリンの増加は観察されず、グレリンの反応性を改善した可能性が暗示された。</p>
70. Rikkunshito ameliorates cachexia associated with bleomycin-induced lung fibrosis in mice by stimulating ghrelin secretion.	共著	2014年10月	2013	<p>担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆</p> <p>共著者 Miwa Nahata, Yayoi Saegusa, hiharu Sadakane, Chihiro Yamada, Koji Nakagawa, Nobuhiko Ohkubo, Shusuke Ohnishi, <u>Tomohisa Hattori</u>, Hiroshi Takeda. (B 5 判 P 8 2 1 - 8 3 1)</p> <p>L-dopaを投与したラットにおける胃排泄低下に</p>

<p>71. Administration of exogenous acylated ghrelin or rikkunshito, an endogenous ghrelin enhancer, improves the decrease in postprandial gastric motility in an acute restrained stress mouse model.</p>	<p>共著</p>	<p>2014年11月</p>	<p>Peptide 51, 139-144, 2014</p>	<p>対して六君子湯はグレリンの分泌亢進を介して、胃運動を亢進させ、胃排泄量を促進させた。この結果から六君子湯はL-DOAPによる消化管機能低下を改善することが示唆された。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Lixin Wang, Sachiko Mogami, Hiroshi Karasawa, Chihiro Yamada, Seiichi Yakabi, Koji Yakabi, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yvette Tache (B 5 判 P 1 3 6 - 1 4 4)</p>
<p>72. Preventive effect of rikkunshito on gastric motor function inhibited by L-dopa in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>2015年11月</p>	<p>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 306(3):L233-245, 2014.</p>	<p>これまで積み上げられた六君子湯に関する臨床を中心としたエビデンスレビュー。これまでの研究で六君子湯は上部消化管機能低下やPPI抵抗性GERDに対し、有効性を示すことが示唆された。 担当部分 論文執筆 共著者 Sachiko Mogami, <u>Tomohisa Hattori</u>, (B 5 判519035電子)</p>
<p>73. Beneficial effects of rikkunshito, a Japanese Kampo medicine, on gastrointestinal dysfunction and anorexia in combination with Western drug: a systematic review.</p>	<p>共著</p>	<p>2014年12月</p>	<p>Nutr Res. Oct;34(10):876-85, 2014</p>	<p>GERDモデルにおいてDRGのサブスタンスPとCGRPの発現が亢進し、痛みの感受性が高まっている可能性が観察された。六君子湯は自発運動量の増加とこれら痛み因子の発現を有意に低下させた。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Takashi Kondo, Tadayuki Oshima, Junichi Koseki, Takashi Kondo, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase, Toshihiko Tomita, Hirokazu Fukui, Jiro Watari, Hiroto Miwa. (B 5 判 P 9 1 3 - 9 2 1)</p>
<p>74. Effects of rikkunshito on the expression of substance P and CGRP in dorsal root ganglion neurons and voluntary movement in rats with experimental reflux esophagitis.</p>	<p>共著</p>	<p>2014年12月</p>	<p>Neurogastroenterology and Motility, 26(6), 821-831, 2014</p>	<p>ウロコルチン誘発ストレスモデルにおいて、惹起後初期の摂食低下は主にアドレナージックα_2、β_1受容体の活性化がグレリンの分泌低下を引き起こし、摂食量の低下を惹起することが判明した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆 共著者 Koji Yakabi, Yumi Harada, Kiyoshige Takayama, Shoki Ro, Mitsuko Ochiai, Seiichi Iizuka, <u>Tomohisa Hattori</u>, Lixin Wang, Yvette Tache (B 5 判 3 0 0 - 3 1 0)</p> <p>雌雄高齢マウスの拘束ストレスを負荷し、ストレス反応、摂食低下と六君子湯の効果を比較検討した。高齢雄マウスでは雌マウスに比べて明らかにストレス反応の亢進と持続的な摂食低下が観察され</p>

75. Peripheral α 2- β 1 adrenergic interactions mediate the ghrelin response to brain urocortin 1 in rats.	共著	2014年12月	Peptides.; 55:136-44, 2014	た。セロトニン2C受容体刺激剤による摂食量の低下は雄マウスで顕著であり、受容体拮抗剤あるいは六君子湯の投与では低下した摂食量とストレス反応が改善した。高齢雄マウスにおける視床下部と扁桃体におけるセロトニン2C受容体の神経活動は明らかに高齢雄マウスで高まっていた。この結果から加齢は雄マウスのストレス反応や摂食行動に影響を与え、その作用にはセロトニン2C受容体の過剰活性が関与することを見出した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆
76. Serotonin 2C receptor contributes to gender differences in stress-induced hypophagia in aged mice.	共著	2015年3月	Evid Based Complement Alternat Med.;519035. 2014	共著者 Chihiro Yamada, Chiharu Sadakane, Miwa Nahata, Yayoi Saegusa, Koji Nakagawa, Nobuhiko Ohkubo, Shusuke Ohnishi, <u>Tomohisa Hattori</u> , Hiroshi Takeda. (B 5判 P 81-93) 潤腸湯はcystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)-特異的な阻害作用を有し、リン酸コデイン誘発の便秘に対し、有意な改善効果を有した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆
77. ラット便秘モデルに対する潤腸湯の効果と作用機序の解明	共著	2015年5月	Neurogastro & Motil. Neurogastroenterol Motil. Jul;26(7): 913-21, 2014	共著者 前村和也、原田由美、飯塚生一、三枝弥生、藤塚直樹、 <u>服部智久</u> 、加瀬義夫。 (B 5判 p 915-921) 生薬のボクソクは5- α レダクターゼの阻害を介してアンドロゲン関連アクネ菌由来の病態（ニキビ）を改善し、テストステロンの転換等のインバランスを改善した。 担当部分 計画立案、薬理活性評価、論文執筆
78. Inhibition of Rat 5 α -Reductase Activity and Testosterone-Induced Sebum Synthesis in Hamster Sebocytes by an Extract of Quercus acutissima Cortex.	共著	2015年6月	Psychoneuroendocrinology, 50, 300-310, 2014	共著者 <u>Junichi Koseki</u> , Takashi Matsumoto, Yosuke Matsubara, Kazuaki Tsuchiya, Yasuharu Mizuhara, Kyoji Sekiguchi, Hiroaki Nishimura, Junko Watanabe, Atsushi Kaneko, <u>Tomohisa Hattori</u> , Kazuya Maemura, Yoshio Kase. (B 5判 電子版) 六君子湯の作用機序であるグレリンの分泌促進作用やシグナル伝達促進作用を中心として基礎研究のこれまでの成果をまとめて報告した。 担当部分 論文執筆
			Psychone	防己黄耆湯がIL-1 β の産生を抑制することで変形性関節炎モデルの膝の炎症と水のtransforを改善した。

79. A new strategy using rikkunshito to treat anorexia and gastrointestinal dysfunction.	共著	2015年7月	uroendocrinology, 55, 81-93, 2015	<p>担当部分 論文執筆 共著者 Naoki Fujitsuka, Mitsuo Tamai, Kazuaki Tsuchiya, Seiichi Iizuka, Naoko Tsuchiya, Bunshou Makino, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase, Yoichiro Isoham. (B 5判 電子版)</p>
80. Boiogito, a Kampo medicine, improves hydrarthrosis in a rat model of knee osteoarthritis.	共著	2015年8月		<p>ウロコルチン誘発ストレス様モデルでは空腹時の胃や十二指腸の空腹期収縮が食後期収縮へと変化することが判明した。同モデルへの六君子湯の投与では食後期収縮から空腹起用収縮へ回復させる効果を示した。この結果から六君子湯は食欲の回復だけでなくストレスによる胃運動低下も改善することを見出した。 担当部分 論文執筆 共著者 Yumi Harada, Shoki Ro, Mitsuko Ochiai, K Hayashi, Eriko Hosomi, Naoki Fujitsuka, <u>Tomohisa Hattori</u>, Koji Yakabi. (B 5判 p 1 0 8 9 - 1 0 9 7)</p>
82. Ghrelin enhancer, rikkunshito, improves postprandial gastric motor dysfunction in an experimental stress model.	共著	2015年9月	Jpn Pharmacol Ther (薬理と治療), 42 (12), 915-921, 2015	<p>十味排毒湯を構成する成分の動態研究を実施した。1,2,3,4,6-penta-O-galloyl glucose, 7-O-glucuronide ならびにliquiritigenin 7-O-glucuronideが血中に見いだされた。 担当部分 研究指導、論文執筆 共著者 Takashi Matsumoto, Yosuke Matsubara, Yasuharu Mizuhara, Kyoji Sekiguchi, Junichi Koseki, Kazuaki Tsuchiya, Junko Watanabe, Hiroaki Nishimura, Atsushi Kaneko, Kazuya Maemura, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase. (B 5判 p 8 0 3 1 - 8 0 4 6)</p>
82. Plasma Pharmacokinetics of Polyphenols in a Traditional Japanese Medicine, Jumihaidokuto, Which Suppresses Propionibacterium acnes-Induced Dermatitis in Rats.	共著	2015年9月	Evid Based Complement Alternat Med. 2015;853-846, 2015	<p>健康人ボランティアにおける六君子湯服用後の生薬成分の血中動態を明らかにした。有効成分であるatractylodin, atractylodin carboxylic acid, pachymic acid, 3,3',4',5,6,7,8-heptamethoxyflavone, naringenin, nobiletin, liquiritigenin, isoliquiritigenin, ならびに18β-glycyrrhetic acidが血中に見いだされ、これまで基礎研究で得られた作用メカニズムを支える構成生薬成分がヒトの血中でも確認された。 担当部分 研究指導、論文執筆 共著者 Hiroyuki Kitagawa, Masaya Munekage, Takashi Matsumoto, Chiharu Sadakane, Miwako Fukutake, Katsuyuki Aoki, Junko Watanabe, Kazuya Maemura, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase, Yasuhito Uemura, Akio Inui, Kazuhiro Hanazaki (B 5判 電子版)</p>
83. Pharmacokinetic profiles of	共著	2015年10月	Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine,	

<p>active ingredients and its metabolites derived from rikkunshito, a ghrelin enhancer, in healthy Japanese volunteers: A cross-over, randomized study</p>	<p>共著</p>	<p>2015年11月</p>	<p>Article ID 364260, 10 p2015 BMC Complementary and Alternative Medicine, 15, 45, 2015</p>	<p>腹部手術によって誘発された脳核における摂食行動に関する微細構造と c-Fos 発現の変化、およびマウスにおける六君子湯による制御を評価した。六君子湯は、発作、食事時間、および累積 12 時間の食物摂取量を 11% 大幅に増加させ、対照マウスの SON および EW で c-Fos-免疫反応性ニューロンのわずかな増加を誘発し、手術を受けたマウスでは、外側 PAG が増加し、NTS が減少した。これらの所見は、腹部手術が満腹感（食事時間）と満腹感（食事間隔）の両方を増加させることによって食物摂取を阻害し、食事パターンの変化と食物摂取阻害の根底にある可能性のある痛み、摂食行動およびストレスに関与する脳回路を活性化することを示しています。</p>
<p>84. Patterns of brain activation and meal reduction induced by abdominal surgery in mice and modulation by rikkunshito.</p>	<p>共著</p>	<p>2015年11月</p>	<p>Neurogastroenterology & Motility, 27(8), 1089-1097, 2015</p>	<p>担当部分 研究指導、論文執筆 共著者 Lixin Wang, Sachiko Mogami, Seiichi Yakabi, Hiroshi Karasawa, Chihiro Yamada, Koji Yakabi, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yvette Tache (B 5 判 電子版)</p> <p>十味敗毒湯の皮膚炎に対する有効性を証明するためにマウスに急性皮膚炎を惹起し、十味敗毒湯を強制経口投与した結果、皮膚炎の炎症パラメータに有意な改善が観察された。</p>
<p>85. 急性皮膚炎動物モデルにおける十味敗毒湯の皮膚炎形成阻害作用</p>	<p>共著</p>	<p>2015年11月</p>	<p>Molecules, 30(1):18031-46, 2015</p>	<p>担当部分 研究指導 共著者 松原陽佑、関口協二、小瀬木順一、土屋和明、金子 篤、<u>服部智久</u>、加瀬義夫 (B 5 判 p 7 9 1 - 7 9 8)</p> <p>スunksを用いて六君子湯の胃における適応性弛緩反応のメカニズムを検討した。ストレインゲージフォーストランスデューサーを装着したスunksの胃の内圧を指標に解析した結果、六君子湯はβアドレナージック経路を介して胃のリラクゼーションを惹起することが判明し、臨床効果の裏付けがなされた。</p>
<p>86. The rikkunshito-induced gastric relaxation through β-adrenergic pathway in Suncus murinus</p>	<p>共著</p>	<p>2015年11月</p>	<p>PLOS ONE, 10(7), e0133159, 2015</p>	<p>担当部分 研究指導 共著者 A nupon Mondal, A Takehara, Sayaka Aizawa, Toru Tanaka, Naoki Fujitsuka, <u>Tomohisa Hattori</u>, Takafumi Sakai, Ichiro Sakata, (B 5 判 p 8 7 5 - 8 8 4)</p> <p>抑肝散は、5-HT1Aタンパク質とmRNAのレベルを変化させなかったが、受容体密度を大幅に増加させ、親和性を低下させました。抑肝散はまた、8-OH-DPATによる飼育行動の低下を促進した。こ</p>

<p>87. Yokukansan increases 5-HT1A receptors in the prefrontal cortex and enhances 5-HT1A receptor agonist-induced behavioral responses in socially isolated mice</p>	<p>共著</p>	<p>2015年12月</p>	<p>PLOS ONE, <u>10</u>(9), e0139325, 2015</p>	<p>これらの結果は、抑肝散が社会的に隔離されたマウスのPFCの5-HT1A受容体を増加させ、その機能を増強することを示唆しており、これが抗不安作用の根底にある可能性がある。</p> <p>担当部分 研究指導 共著者 Toshiyuki Ueki, Kazushige Mizoguchi, Takuji Yamaguchi, Akinori Nishi, Yasushi Ikarashi, <u>Tomohisa Hattori T.</u>, Kase Y., (B 5 判 電子版)</p> <p>グループで飼育された対照群と比較して、隔離グループの若いマウスでは食物摂取量が有意に増加した。若齢マウスと比較し老齢のオスマウスは2週間で有意な体重減少を示し、同様の傾向が老齢のメスのマウスで観察された。若い雄マウスは、グループ飼育対照と比較して、1週間の隔離後に血漿アシル化グレリンレベルを有意に増加させた。有意であるがより低い増加(1.3倍)も老齢の雄マウスで観察された。視床下部プレログレリン遺伝子発現は、若いオスのマウスでは単離により有意に減少したが、メスのマウスでは有意に増加した。視床下部におけるNPYおよびAGRPの発現レベルは、末梢グレリンシグナルの上昇によって伝達され、隔離された若いオスのマウスで有意に増加したが、AGRPの発現レベルは若いメスのマウスで有意に減少した。我々は、体重を維持するために必要な性別固有の恒常性調節メカニズムが、若いマウスでは亜慢性的の心理的ストレスの間に機能するが、老齢のマウスでは機能しないと結論付ける。</p>
<p>88. Influence of aging and gender differences on feeding behavior and ghrelin-related factors during social isolation in mice.</p>	<p>共著</p>	<p>2015年12月</p>	<p>薬理と治療 (Jpn Pharmacol Ther), <u>43</u>(6), 791-798, 2015</p>	<p>担当部分 研究実務、研究指導、計画、論文執筆 共著者 Chihiro Yamada, Yayoi Saegusa, Miwa Nahata, Chiharu Sadakane, <u>Tomohisa Hattori</u>, Hiroshi Takeda H. (B 5 判 電子版)</p>
<p>89. Rikkunshito ameliorates cancer cachexia partly through elevation</p>	<p>共著</p>	<p>2015年12月</p>	<p>Neurogastroenterology & Motility, <u>27</u>(6), 875-84, 2015</p>	<p>癌悪液質における六君子湯の作用の他のメカニズムを調査するために、AH-130肝細胞癌を有するラットモデルで血漿のメタボローム分析を行った合計110の代謝物が血漿で検出され、六君子湯治療により、悪液質モデルラットの23の代謝物のレベルが大幅に変化した。なかでも、抗発がん作用があることが知られているグルカレートは、六君子湯投与後の血漿中で増加しました。さらに、グルカレートは、担癌ラットの血漿インターフェロン-γ (IFN-γ) のレベルを低下させ、<i>in vitro</i>で脾細胞のLPS誘導性IFN-γ発現を抑制することも見出された。これらの結果は、グルカレートが免疫宿主細胞への直接的な影響を介して抗炎症活性を有することを示唆し、RKTが血漿中のグルカレートの上昇を部分的に介して炎症を改善する可能性があることを示唆している。</p> <p>担当部分 研究実務、研究指導、計画、論文執筆 共著者</p>

<p>of glucarate in plasma.</p>			<p>Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine, Article ID 726471, 9 pages, 2015</p>	<p>Katsuya Ohbuchi, Shin Nishiumi, Naoki Fujitsuka, <u>Tomohisa Hattori</u>, Masahiro Yamamoto, Akio Inui, Takeshi Azuma, and Masaru Yoshida. (B 5 判 電子版)</p> <p>十味敗毒湯(JHT)は、<i>Propionibacterium acnes</i>の皮内注射によって誘発されたラットの耳の厚さの増加を抑制した。LC-MS/MSによる定量では1,2,3,4,6-ペンタ-O-ガロイルグルコースなどの加水分解性タンニンも豊富に含まれていることが示された。薬物動態および抗酸化分析は、ゲニステイン7-O-グルクロニドおよびリキリチゲニン7-O-グルクロニドなどのいくつかのフラボノイド抱合体がラット血漿に現れ、過酸化水素依存性酸化を阻害する活性を有することを示した。さらに、没食子酸の代謝物である4-O-メチル没食子酸がラット血漿に出現し、一酸化窒素反応を阻害した。JHTには多数のポリフェノールがある。それはおそらくその代謝物の抗酸化作用を介して皮膚炎を抑制した。この研究は、経口投与されたポリフェノール薬の生体内作用を理解するのに有益である。</p> <p>担当部分 研究指導、論文執筆 共著者 Takashi Matsumoto, Yshuke Matsubara, Yasuharu Mizuhara, Kyoji Sekiguchi, Junichi Koseki, Kazuaki Tsuchiya, Hiroaki Nishimura, Junko Watanabe, Atsushi Kaneko, Kazuya Maemura, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase (B 5 判 p 1 8 0 3 1 - 1 8 0 4 6)</p>
<p>90. Plasma pharmacokinetics of polyphenols in a traditional Japanese medicine, jumihaidokuto, which suppresses propionibacterium acnes-induced dermatitis in rats.</p>	<p>共著</p>	<p>2015年12月</p>	<p>PLOS ONE, <u>10</u>(10), e0140094, 2015</p>	<p>潰瘍性口腔粘膜への半夏瀉薬の局所塗布は、機械的疼痛過敏症を抑制しました。同じ薬物投与はまた、口腔潰瘍によって誘発された自発痛を抑制した。インドメタシンの投与は、自発痛を大部分は阻止したが、機械的疼痛過敏症を阻止できなかった。結論：半夏瀉下は、特に潰瘍領域において、上皮バリアを破壊することにより、長期にわたる鎮痛効果をもたらした。</p> <p>担当部分 研究指導、論文執筆 共著者 Suzuro Hitomi, Kentaro Ono, Kichiro Yamaguchi, Kiyoshi Terawaki, Kunitsugu Kubota, Yuji Omiya, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase, Kiyotoshi Inenaga (B 5 判 p 3 0 - 3 7)</p>
<p>91. The traditional Japanese medicine hangeshashinto alleviates oral ulcer-induced pain in a rat model.</p>	<p>共著</p>	<p>2016年1月</p>	<p>Evidence-Based Complementary and Alternative</p>	<p>チアミン欠乏食を摂取させPSDモデル惹起させ、抑肝散ならびに抑肝散加陳皮半夏を投与し神経障害の指数を評価した。両漢方薬の投与はほぼ同程度にPSDラット特有の神経症状を有意に改善がみられたが、抑肝散加陳皮半夏服用群では消化管機能の一部に対して有意な改善効果が観察された。</p> <p>担当部分 研究指導、論文執筆</p>

<p>92. PSD モデル (チアミン欠乏) ラットにおける精神神経症状および消化器症状に対する抑肝散と抑肝散加陳皮半夏の効果.</p>	<p>共著</p>	<p>2016年 1月</p>	<p>Medicine, Article ID 871832, P11 2015</p>	<p>共著者 水野景太、田淵雅宏、今村幸子、名畑美和、三枝弥生、原田由美、藤塚直樹、溝口和臣、五十嵐 康、<u>服部智久</u>、加瀬義夫 (B 5 判 p 1 9 5 - 2 0 6)</p> <p>マウスに無線移植を継続的に与え、排便の低下を惹起した。一方、漢方薬の麻子仁丸は無繊維食ラットの異常な便形状や排便数低下を有意に改善した。 担当部分 研究指導、論文執筆</p>
<p>93. 麻子仁丸は無繊維食によるラットの排便機能低下を改善する</p>	<p>共著</p>	<p>2016年 1月</p>	<p>Molecules, 20, 18031-18046, 2015</p>	<p>六君子湯または5-HT_{2c}受容体、CRF1受容体 (CRFR1)、およびメラノコルチン4受容体それぞれの拮抗薬の投与は、新奇環境ストレス曝露後の初期段階で老齢の雄C57BL/6マウスで観察された食物摂取量の減少を有意に改善させた。六君子湯の7つの成分は、CRFR1に対して拮抗作用を示した。特に、CRFR1と5-HT_{2c}の両方に対して拮抗作用を示したヘスペレチンとイソリクイリチゲニン、六君子湯の単回経口投与後、雄ラットの血漿と脳に分布していた。このモデルにおける六君子湯の改善効果は、少なくとも部分的には、5-HT_{2c}およびCRFR1拮抗作用を有する脳に分布した活性成分によるものと考えられた。 担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆</p>
<p>94. CRF receptor 1 antagonism and brain distribution of active components contribute to the ameliorative effect of rikkunshito on stress-induced anorexia.</p>	<p>共著</p>	<p>2016年2月</p>	<p>Arch Oral Biol.66, 30-37, 2016</p>	<p>共著者 Sachiko Mogami, Chiharu Sadakane, Miwa Nahata, Yasuharu Mizuhara, Chihiro Yamada, <u>Tomohisa Hattori</u>, Hiroshi Takeda. (B 5 判 電子版)</p> <p>正常な動物では、液体ミール誘発性胃適応性弛緩 (GA) はセロトニン2B受容体刺激剤、BW723C86によって阻害された。BW723C86によるGAの阻害は、4-DAMPの同時投与によって回復した。正常な動物と比較して、ストレスを受けた動物のGAは有意に抑制された。セロトニン2B受容体拮抗剤SB215505と六君子湯は、ストレスによるGAの障害を有意に抑制した。これらの薬剤投与後、胃底組織のサイクリックグアノシンーリン酸のレベルは、正常な動物では約2倍に増加しましたが、ストレスを受けた動物では変化しませんでした。NO産生阻害剤、L-NNAによるGAの阻害は、SB215505または六君子湯によって抑制された。正常な動物のGAに影響を与えなかった用量で、BW723C86はストレスを受けた動物のGAの障害を悪化させた。 担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆</p>
<p>95. Impairment of gastric</p>	<p>共著</p>	<p>2016年5月</p>	<p>Arch Oral Biol.66, 30-37, 2016</p>	<p>共著者 Hirohito Miwa, Junichi Koseki, Tadayuki Oshima, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase, Takashi</p>

<p>accommodation induced by water-avoidance stress is mediated by 5-HT2B receptors.</p>				<p>Kondo, Hirokazu Fukui, Toshihiko Tomita, Yoshio Ohda, Jiro Watari. (B 5 判 p 7 6 5 - 7 7 8)</p> <p>六君子湯投与は、絶食条件下でグレリン誘発性の第III相様収縮を増強した。この効果は、試験食を与えられた動物では弱められた。アトラクチロジンは、ラットに六君子湯を投与した後、血漿および脳で薬物動態的に検出され、自由給餌ラットは、血漿アトラクチロジンの最大濃度の低下および最大濃度に達するまでの遅延時間を示した。</p> <p>担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆 共著者 Miwa Nahata, Yasuharu Mizuhara, Chiharu Sadakane, Junko Watanabe, Naoki Fujitsuka, <u>Tomohisa Hattori</u>. (B 5 判 電子版)</p>
<p>96. Influence of food on the gastric motor effect of the Kampo medicine rikkunshito in rat.</p>	<p>共著</p>	<p>2017年3月</p>	<p>薬理と治療 (Jpn Pharmacol Ther), 44(2), 195-206, 2016</p>	<p>麻子仁丸 (100または300 mg / kg) は、ラットの正常またはリン酸コデイン (CPH) 誘発性便秘に経口投与され、その効果は糞便数、特性、および体重に基づいて評価されました。小腸液分泌は、麻子仁丸単独での治療後、または嚢胞性線維症膜コンダクタンスレギュレーター (CFTR) 特異的阻害剤 (CFTRinh-172) との同時投与後に測定されました。CFTRおよびタイプ2クロライドチャンネルに対する麻子仁丸の影響は、それぞれパッチクランプまたは短絡電流実験を使用して決定されました。麻子仁丸はこれらの影響を防ぎ、軟便の割合を増加させた。</p> <p>担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆 共著者 Yumi Harada, Seiichi Iizuka, Yayoi Saegusa, Sachiko Mogami, Naoki Fujitsuka. <u>Tomohisa Hattori</u>. (B 5 判 p 7 8 - 8 4)</p>
<p>97. Mashiningan Improves Opioid-Induced Constipation in Rats by Activating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Chloride Channel.</p>	<p>共著</p>	<p>2017年3月</p>	<p>Sci Rep. 8;6:27516, 2016</p>	<p>ヒト胃癌由来の85As2細胞によって誘導される新しいCCラットモデルを以前に確立した。CCの患者では、グレリンの上昇にもかかわらず食欲不振がしばしば観察され、これらの患者でグレリン耐性が発生する可能性があることを示唆した。本研究では、食欲不振を伴うCCラットにおけるグレリン耐性の発生を明らかにすることを目的とし、六君子湯がグレリン耐性の緩和を通じてCC関連食欲不振を改善するかどうかを調べた。六君子湯はグレリン誘発性GHS-R活性化を直接増強した。また、CCラットの血漿グレリンレベルの上昇に影響を与えることなく、グレリンに対する反応不良を部分的に軽減し、食欲不振を改善しました。85As2細胞誘発CCラットモデルはグレリン耐性を発症し、食欲不振と体重減少に寄与する可能性がある。六君子湯がCラットモデルにおいて食欲不振を改善するメカニズムは、グレリンシグナル伝達の増強によるグレリン耐性の軽減を含み得る。</p> <p>担当部分</p>
			<p>Neurogastroenterol</p>	

<p>98. 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.</p>	<p>共著</p>	<p>2017年3月</p>	<p>Motil. 28(5):765 -78. 2016</p>	<p>実験実務、研究指導、論文執筆 共著者 Kiyoshi Terawaki, Yohei Kashiwase, Yumi Sawada, Hirofumi Hashimoto, Mitsuhiro Yoshimura, Katsuya Ohbuchi, Yuka Sudo, Masami Suzuki, Kanako Miyano, Seiji Shiraishi, Yoshikazu Higami, Kazuyoshi Yanagihara, Tomohisa Hattori, Yoshio Kase, Yoichi Ueta, Yasuhito Uezono (B 5判 電子版)</p> <p>抑肝散 (YKS) と抑肝散陳皮半夏 (YKSCH) のラットの攻撃性の発達におけるマイネルト基底核 (NBM) のコリン作動性変性の関与を明らかにすることを目的とした。L-グルタミン酸 (Glu) をラットの右NBMに注射して、コリン作動性ニューロンの劣化を誘発した。YKSとYKSCHは攻撃的な行動を大幅に改善しました。これらの抑制効果は、WAY-100635の同時投与後に完全に廃止されました。最後に、右NBMのChAT陽性細胞の数は、Glu注射後15日目に有意に減少し、YKSまたはYKSCHによる治療はこれらの減少した細胞数を改善しませんでした。YKSおよびYKSCH治療は、Glu誘発性の攻撃的行動を改善し、これらの効果は、コリン作動性変性の改善ではなく、5-HT1A受容体刺激によって媒介されることが示唆された。</p> <p>担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆 共著者 Masahiro Tabuchi, Keita Mizuno, Kazushige Mizoguchi, Tomohisa Hattori, Yoshio Kase (B 5判 電子版)</p>
<p>99. Yokukansan and Yokukansankachi mpihange Ameliorate Aggressive Behaviors in Rats with Cholinergic Degeneration in the Nucleus Basalis of Meynert.</p>	<p>共著</p>	<p>2017年4月</p>	<p>Neurogastroenterology & Motility 4, 2017</p>	<p>漢方薬半夏瀉薬 (HST) は、癌患者の口腔潰瘍性粘膜炎 (OUM) の治療に有益な効果がある。ただし、成分ベースのメカニズムは不明である。チャネル発現細胞で自動パッチクランプ記録を使用した21の主要成分のスクリーニングでは、処理済みショウガ抽出物の2つの成分である[6]-ジゲロールと[6]-ショウガオールが電圧活性化Na⁺電流を大幅に抑制したことが示された。これらの2つの成分は、覚醒剤によるサブスタンスPの放出と、培養ラット感覚ニューロンにおける活動電位の生成を抑制した。[6]-ジゲロールと[6]-ショウガオールの混合物の粘膜下注射は、正常なラットの機械的離脱閾値を増加させた。ラットOUMモデルでは、OUM領域に抗菌作用と抗炎症作用がないにもかかわらず、HSTを綿棒で塗布してから30分後にOUMによって誘発される機械的痛みが軽減された。[6]-ジゲロールと[6]-ショウガオールの混合物の綿棒塗布は、豊富なサポニンを含む人参抽出物と同時塗布した場合、OUM誘発性の機械的または自発的疼痛の十分な鎮痛を誘発した。人参抽出物は、鎮痛効果なしに口腔潰瘍組織への物質透過性の加速を示しました。</p> <p>担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆 共著者</p>
<p>100. [6]-gingerol and [6]-shogaol, active ingredients</p>	<p>共著</p>	<p>2017年12月</p>	<p>J Pharmacol Exp Ther. 362(1):78-84. 2017</p>	<p>漢方薬半夏瀉薬 (HST) は、癌患者の口腔潰瘍性粘膜炎 (OUM) の治療に有益な効果がある。ただし、成分ベースのメカニズムは不明である。チャネル発現細胞で自動パッチクランプ記録を使用した21の主要成分のスクリーニングでは、処理済みショウガ抽出物の2つの成分である[6]-ジゲロールと[6]-ショウガオールが電圧活性化Na⁺電流を大幅に抑制したことが示された。これらの2つの成分は、覚醒剤によるサブスタンスPの放出と、培養ラット感覚ニューロンにおける活動電位の生成を抑制した。[6]-ジゲロールと[6]-ショウガオールの混合物の粘膜下注射は、正常なラットの機械的離脱閾値を増加させた。ラットOUMモデルでは、OUM領域に抗菌作用と抗炎症作用がないにもかかわらず、HSTを綿棒で塗布してから30分後にOUMによって誘発される機械的痛みが軽減された。[6]-ジゲロールと[6]-ショウガオールの混合物の綿棒塗布は、豊富なサポニンを含む人参抽出物と同時塗布した場合、OUM誘発性の機械的または自発的疼痛の十分な鎮痛を誘発した。人参抽出物は、鎮痛効果なしに口腔潰瘍組織への物質透過性の加速を示しました。</p> <p>担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆 共著者</p>

<p>of the traditional Japanese medicine hangeshashinto, relief oral ulcerative mucositis-induced pain via action on Na⁺ channels.</p>			<p>PLoS One. 2017 1;12(3):e0173113, 2017</p>	<p>Suzuro Hitomi, Kentaro Ono, Kiyoshi Terawaki, Chinami Matsumoto, Keita Mizuno, Kiichiro Yamaguchi, Ryota Imai, Yuji Omiya, <u>Tomohisa Hattori</u>, Yoshio Kase, Kiyotoshi Inenaga (B 5判 p 2 8 8-3 0 2)</p> <p>基礎的な24時間の食事は年齢によって異ならなかったが、総食事時間と最小摂食活動（発作）の頻度は有意に増加し、平均発作サイズと発作あたりの時間は老齢マウスで有意に減少した。PYYのダイナミクスは異常であり、外因性PYYによる食物摂取の一時的な減少は、若いマウスよりも老齢のマウスでより顕著でした。若いマウスへのPYY投与は老化したような食事パターンを誘発し、老齢マウスへのY2Rアンタゴニスト投与は若いような食事パターンを誘発した。</p> <p>担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆 共著者 Sachiko Mogami, Chihiro Yamada, Naoki Fujitsuka, <u>Tomohisa Hattori</u> (B 5判 p 6 2-6 8)</p>
<p>101. Peptide YY induces characteristic meal patterns of aged mice</p>	<p>共著</p>	<p>2017年9月</p>	<p>Front Pharmacol . 26;8:235. 2017</p>	<p>アパシーは、いくつかの神経学および精神医学的状態にわたって観察される。ただし、その病因は不明である。目標指向行動の混乱における脳腸シグナル伝達の関与を明らかにした。オスのC57BL / 6Jマウスは、水浸 (WI) ストレスに3日間さらされた。動機づけの指標として、摂食量と営巣行動を測定した。WIを繰り返すと、食物摂取量と営巣行動が減少した。ペプチドYY (PYY)、IL-6の血漿レベル、および線条体のドーパミン代謝物の比率は、WI後に有意に上昇した。PYYとIL-6の投与により、営巣行動が大幅に減少した。摂食行動と営巣行動の低下は、PYY受容体 (Y2R) 拮抗薬またはドーパミン作動薬によって阻止された。Y2R拮抗薬の改善効果は、ドーパミンD2受容体 (D2R) 拮抗薬によって減少した。目標指向行動の減少は、末梢PYYの増加を介したD2Rシグナル伝達の機能不全に関連しており、PYY拮抗作用がいくつかのうつ病における動機付けの低下の新しい候補であることを示唆している。</p> <p>担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆 共著者 Chhiro Yamada, Sachiko Mogami, Miho Kanno, <u>Tomohisa Hattori</u> (B 5判 p 7 5 5 5 - 7 5 6 6)</p>
<p>102. Peptide YY Causes Apathy-Like Behavior via the Dopamine D2 Receptor in Repeated Water-Immersed Mice.</p>	<p>共著</p>	<p>2018年9月</p>	<p>Pharmacol Res.</p>	<p>ナイーブな雌マウスへのグレリン投与は、雄マウスよりも食物摂取、成長ホルモン分泌、弓状核におけるAgrp mRNA発現、および孤束核 (NTS) におけるc-Fos発現のより高い増加を引き起こした。対照的に、心理的ストレスは、男性よりも女性の食物摂取量のより持続的な減少を引き起こしました。外因性グレリンに対するナイーブな女性の高い感受</p>

<p>103. Vulnerability to psychological stress-induced anorexia in female mice depends on blockade of ghrelin signal in nucleus tractus solitarius</p>	<p>共著</p>	<p>2020年9月</p>	<p>117:288-302. 2016</p> <p>Horm Behav Actions. ; 96:62-68. 2017</p> <p>Mol Neurobiol. Sep;55(9): 7555-7566 . 2018</p>	<p>性は、ストレス曝露によって弱められました。 ストレスによる食物摂取量の減少は、卵巣摘出によって廃止されませんでした。 エストロゲン受容体-αではなく-β拮抗作用により、ストレス下での食物摂取量の減少が防止されました。 NTSのエストロゲン受容体-α/ c-Fos-二重陽性細胞は、女性のみのもストレスによって有意に増加しました。</p> <p>担当部分 実験実務、研究指導、論文執筆</p> <p>共著者 Chhiro Yamada, Seiichi Iiduka, Miwa Nahata, <u>Tomohisa Hattori</u>, Hiroshi Takeda (B 5 判 p 4 6 6 6 - 4 4 8 2)</p>
---	-----------	----------------	--	---

			<p>Br J Pharmacol Oct;177(2 0):4666-4 682. 2020</p>	
--	--	--	---	--

(その他)				
1. その他の著作物 〔治験薬概要書〕				
1. TJN-598 (地黄成分) 国内第 I 相臨床試験治験薬概要書	共著	2002年1月	治験計画届出書添付資料	<p>省令GCP第8条の規定により、被験薬の品質・有効性・安全性に関する情報に基づき、1) 被験薬の化学名または識別記号、2) 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項、3) 臨床試験が実施されている場合は、その臨床成績に関する事項を記載した治験薬概要書を作成した。</p> <p>概要: 生薬地黄成分であるアクトオサイドから合成誘導されたピリジルアクリル酸アミド骨格を有する化合物に抗腎炎作用を認め、新規化合物としてTJN-598を見出した。加速型マウスIgA腎炎モデルにおいてTJN-598は2mg/kgから尿中蛋白排泄を抑制した。この抑制作用はTGF-β1ならびにTNF-α産生抑制作用によって担われている事が確認された。安全性薬理試験の結果、中枢神経系に対する無影響量は100mg/kg、心血管系及び呼吸器系に対する無影響量は1000mg/kgであった。一般毒性試験では、サルでの4週間反復投与における無毒性量は100mg/kg/日と判断された。また、ラット及びイヌにおける生物学的利用率(BA)は、36~88%であった。</p> <p>担当部分 理論構築、薬理担当部分の概要書作成 共著者 丸山博文、服部智久、磯野正直 (A4判 全60頁)</p>
2. TJN-419 (地黄成分) 国内第I相臨床試験治験薬概要書	共著	2005年7月	治験計画届出書添付資料	<p>省令GCP第8条の規定により、被験薬の品質・有効性・安全性に関する情報に基づき、1) 被験薬の化学名または識別記号、2) 品質、毒性、薬理作用その他の被験薬に関する事項、3) 臨床試験が実施されている場合は、その臨床成績に関する事項を記載した治験薬概要書を作成した。</p> <p>我々は、マウス大腸炎モデルの大腸局所においてTh2サイトカインであるIL-10が低下し、Th1サイトカインであるIL-12が増加していることを見出した。このデータを基に、<i>in vitro</i>試験でIL-12産生抑制作用が見出されたTJN-419について、デキストラン硫酸誘発ラット潰瘍性大腸炎に対する評価を検討した。TJN-419は同モデルのエンドポイントである大腸びらん面積の増加に対して有意な改善作用を示し、その作用は既存薬であるサラゾスルファピリジンと同程度であった。安全性薬理試験及び一般毒性試験におけるTJN-419の無作用量は各試験項目において2000mg/kg以上であり、遺伝毒性試験においても陰性であった。ラット及びイヌにおける生物学的利用率(BA)は、それぞれ5~9および13~32%であり、また、TJN-419投与後の生体試料中には、殆どが未変化体として存在しており、消化管吸収率</p>

<p>2. 学会発表</p> <p>1. TJC-160 ならびに各種薬剤の糸球体 MMP-1,2,9 活性と TIMP 発現に対する作用</p>	<p>共同</p>	<p>1994年5月</p>	<p>第37回日本腎臓学会学術総会（幕張メッセ・千葉）</p>	<p>は約10%と考えられ、生体に残存することなく、その大部分が糞中に排泄されると推察された。</p> <p>担当部分 理論構築、原案立案、薬理担当部分概要書作成 共著者 丸山博文、<u>服部智久</u> (A4判 全58頁)</p> <p>ラット抗GBM腎炎において地黄ならびにフジテンニンソウの成分であるアクテオサイドが尿中タンパク排泄を抑制し、糸球体病理組織変化を改善することを見出した。その作用メカニズムとして、<i>in vitro</i>試験においてアクテオサイドは糸球体の MMP-1,2,9の活性を亢進し、糸球体TIMP発現を抑制することが明確となった。アクテオサイドは細胞外マトリックスを分解することが明らかとなり、新しいタイプの抗腎炎治療薬になりうると期待された。</p> <p>担当部分 理論構築、実験実務、発表要旨執筆、発表者 共同発表者 <u>服部智久</u> 藤塚直樹 黒木亮子 進藤省一郎</p>
<p>2. 実験的糸球体腎炎における糸球体 MMP-1,2,9 活性と TIMP 発現の変動</p>	<p>共同</p>	<p>1994年5月</p>	<p>第37回日本腎臓学会学術総会（幕張メッセ・千葉）</p>	<p>ラット抗GBM腎炎において糸球体のMMP-1,2,9活性は一過性に亢進するものの、腎炎の進展に伴い、これらの活性は低下した。一方、MMPの活性を低下させるタンパク、糸球体TIMP発現は実験期間を通じて高値を示した。腎炎においては明らかに細胞外マトリックスの分解系と産生系のバランスが崩れ、分解系の低下により積極的に蓄積する方向に働いていることが判明した。</p> <p>担当部分 理論構築、実験の部、発表要旨執筆、発表者 共同発表者 <u>服部智久</u> 藤塚直樹 黒木亮子 進藤省一郎</p>
<p>3. 5/6腎摘慢性腎不全モデルにおける TGF-β1 の局在と TJ-8117 の効果</p>	<p>共同</p>	<p>1995年5月</p>	<p>第38回日本腎臓学会学術総会（於品川プリンスホテル・東京）</p>	<p>慢性腎不全に対して有効性が報告されている温脾湯(TJ-8117)の作用メカニズム解析に関する報告。慢性腎不全においては糸球体の硬化が生じるが、細胞外マトリックスの産生を促進するサイトカイン TGF-β1は、腎不全ラットの糸球体メサンギウム領域において著明に亢進した。これに対して TJ-8117 は4週間の連続投与により、対照腎不全ラットと比較し TGF-β1の産生を有意に抑制し、糸球体メサンギウム領域における発現も明らかに低下させた。この作用は TJ-8117の腎不全治療メカニズムのひとつと考えられた。</p> <p>担当部分 理論構築、実験実務、発表要旨執筆、発表者 共同発表者 <u>服部智久</u> 藤塚直樹 黒木亮子 進藤省一郎</p> <p>日本腎臓学会からワークショップの演者に任命され、『5/6腎摘慢性腎不全モデルにおける糸球体細胞増殖因子とアポトーシス細胞の変化』という演題</p>

<p>4. 5/6腎摘慢性腎不全モデルにおける糸球体細胞増殖因子とアポトーシス細胞の変化</p>	<p>共同</p>	<p>1996年5月</p>	<p>第39回日本腎臓学会学術総会（於岡山市市民会館他・倉敷市）ワークショップ</p>	<p>で講演した。慢性腎不全において腎機能のpoint of no returnへと進み、糸球体PCNA陽性細胞は増殖から減少へと、一気に転じ、DNA fragmentationを伴うアポトーシス細胞が増加した。さらにアポトーシスを惹起するタンパクBaxならびにFas細胞数はDNA fragmentationと平行して増加した。血清クレアチニンレベルと糸球体BaxならびにDNA fragmentation細胞数は極めて高い相関を示した(P<0.001)。腎不全の末期には細胞はプログラムされた『自殺』を図り、自ら機能を低下させると考えられた。</p> <p>担当部分 理論構築、実験実務、発表要旨執筆、発表者 共同発表者 <u>服部智久</u> 藤塚直樹 黒木亮子 進藤省一郎</p>
<p>5. 5/6腎摘ラットの糸球体構成細胞におけるアポトーシスとBcl-2発現の変化</p>	<p>共同</p>	<p>1996年5月</p>	<p>第40回日本腎臓学会 総会（於新潟大学・新潟県新潟市</p>	<p>腎不全において生じるprogram deathは、アポトーシス惹起性Baxタンパクとアポトーシス抵抗性Bcl-2タンパクとの拮抗バランスによってコントロールされている。慢性腎不全モデルを用いて、糸球体のBaxならびにBcl-2発現細胞を経時的に評価した。腎機能が一気に低下する8週目後半では、Bcl-2の発現が低下し、DNA fragmentationが増加した。逆にBaxはこの時期顕著に増加しており、このバランスの変化が腎不全の細胞死に寄与すると考えられた。</p> <p>担当部分 理論構築、実験の部、発表要旨執筆、発表者 共同発表者 <u>服部智久</u> 藤塚直樹 黒木亮子 進藤省一郎</p>
<p>6. EFFECTS OF SAIREI-TO(TJ-114) AND GOREI-SAN(TJ-17), JAPANESE HERBAL MEDICINES, ON ENDOTHELIN-1 PRODUCTION IN GLOMERULI OF ANTI-GBM NEPHRITIC RATS</p>	<p>共同</p>	<p>1996年5月</p>	<p>第14回国際腎臓学会（於オーストラリア・シドニー）</p>	<p>柴苓湯の作用メカニズム解明の目的で、腎炎において糸球体内圧上昇ならびに細胞増殖に関わるエンドセリン-1の産生に対する効果を検討した。単離糸球体からのエンドセリン-1ならびにbigエンドセリンの産生は腎炎の糸球体増殖像が顕著になる惹起後20日目から増加した。また、糸球体におけるエンドセリン発現も同様に20日目以降に観察された。柴苓湯は糸球体からのエンドセリン-1産生ならびに発現を抑制した。さらに柴苓湯は全身血圧を低下させ、糸球体PCNA陽性細胞数を低下させた。柴苓湯は、小柴胡湯と五苓散の合方であるが、エンドセリン-1産生に対する作用は主に五苓散の生薬が担っていることが明確となった。五苓散の構成生薬のうちタクシャにエンドセリン産生抑制活性が確認され、alisol Bが<i>in vitro</i>でエンドセリン-1産生を著明に抑制した。Alisol Bはさらにそのもの単独で抗腎炎作用をも有した。</p> <p>担当部分 理論構築、実験の部、発表要旨執筆、発表者 共同発表者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Naoki Fujitsuka, Shouichirou Shindou, Toshitugu Sato, Tuyosi Endo</p> <p>生薬タクシャ由来のalisol Bは<i>in vitro</i>において糸</p>

<p>4. エンドセリン-1産生阻害作用を有する生薬成分の抗腎炎効果の検討</p>	<p>共同</p>	<p>1997年5月</p>	<p>第41回日本腎臓学会学術総会（於品川プリンスホテル・東京）</p>	<p>球体からのエンドセリン-1の産生を抑制することを見出した。この alisol B のラット抗GBM腎炎に対する効果を検討した。 Alisol B は尿中タンパク排泄を有意に抑制し、糸球体の増殖性病変である半月体形成、癒着等を改善を發揮した。さらに全身血圧の上昇に対して、 alisol B は抑制作用を示した。このことから、 alisol B はエンドセリン-1産生阻害剤という新しいコンセプトによる腎炎治療薬のシードとなりうる可能性を示した。</p> <p>担当部分 理論構築、実験の部、発表要旨執筆、発表者 共同発表者 <u>服部智久</u>、藤塚直樹、黒木亮子、進藤省一郎、川村秀樹</p>
<p>5. チロシンキナーゼ阻害剤の抗腎炎効果</p>	<p>共同</p>	<p>1997年5月</p>	<p>第41回日本腎臓学会学術総会（於品川プリンスホテル・東京）</p>	<p>生薬成分である genistein はEGFチロシンキナーゼ阻害作用を有する。半月体タイプ抗GBM腎炎に対して genistein は尿中タンパク排泄を抑制する傾向であったが、糸球体の半月体形成をほぼ完璧に阻害した。半月体の形成にはマクロファージの蓄積とボウマン氏嚢上皮の増殖がきわめて重要である。 Genistein はEGF チロシンキナーゼ活性を阻害して上皮の増殖を阻害したために糸球体の増殖性変化を改善し得たものと考えられた。尿中タンパク排泄に密接にかかわるのは内皮細胞であり、上皮細胞の関与が低いと考えられた。</p> <p>担当部分 理論構築、実験の部、発表要旨執筆、発表者 共同発表者 <u>服部智久</u>、藤塚直樹、黒木亮子、進藤省一郎、川村秀樹</p>
<p>6. 抗酸化剤は腎疾患治療薬になりうるか</p>	<p>共同</p>	<p>2000年6月</p>	<p>腎とフリーラジカル研究会（於富山大学・富山）シンポジウム</p>	<p>ラット抗GBM腎炎では腎臓における super oxide dismutase(SOD), catalase, glutation peroxidase (GPX) 活性が抗GBM血清静注後、数時間をピークとして一過性に亢進するが、その後、活性が低下していく。活性が低下する時期と同じくして尿中のタンパク排泄は増加し、少し遅れて血清過酸化脂質も明らかに増加する。これに対して糸球体における細胞数は抗血清投与直後より増加し、その数における増加は持続した。この活性酸素消去酵素の活性低下は発症過程が異なる腎疾患モデルにおいても同様に生じていた。加えて、活性酸素の消去酵素を皮下投与した結果、腎臓の組織障害は軽減し、蛋白尿の排泄は抑制される。つまり、腎臓は浸潤細胞の活性酸素からの襲撃に対して無防備な環境下となり、組織障害がスバイラル的に悪化すると容易に推察できる。</p> <p>担当部分 理論構築、実験の部、発表要旨執筆、発表者 発表者（シンポジスト） <u>服部智久</u></p> <p>柴苓湯は腎炎の進展に関与する糸球体の過剰な</p>

7. 柴苓湯の薬理作用、特に腎に対する作用	共同	2000年6月	獣医漢方研究会 (於日本獣医畜産大学 東京) シンポジウム	<p>血小板凝集を抑制するとともに、血清中内因性ステロイドホルモンの低下を改善するが、その作用は主としてサイコ、ニンジンならびにカンゾウが担っていること、また、サイコならびにブクリョウは活性酸素を消去する酵素活性を回復することで、炎症過程で生じる活性酸素から腎臓を保護していると考えられた。柴苓湯の成分のうち、saikosaponin a,d ならびにginsenoside Rg1が抗腎炎作用の主役を演じていることを解説した。</p> <p>担当部分 理論構築、実験の部、発表要旨執筆、発表者 服部智久(シンポジスト)、鈴木良雄</p>
8. TJN-598の抗Thy1腎炎に対する効果	共同	2001年5月	第45回日本腎臓学会学術総会 (於大阪グランキューブ 大阪)	<p>TJN-598はフジテンニンソウ等の植物に含まれるアクテオサイドから、合成誘導されたピリジルアクリル酸アミド骨格を有する新薬候補化合物である。このTJN-598はTGF-β1の活性化段階を抑制する全く新しい糸球体腎炎の治療薬として(株)ツムラで開発中の化合物であり、現在、phase IIの治験を実施中である。メサンギウム細胞の増殖は糸球体腎炎の大きな特徴であるが、ラットの抗Thy1腎炎はこの病理学的特徴を有する数少ない腎炎モデルである。TJN-598は抗Thy1血清処置後に生じるメサンギウム細胞の増殖ならびに細胞外マトリックス蓄積を著しく低下させ、尿中タンパク排泄量を低減させた。この結果からTJN-598の腎炎治療薬として臨床効果が期待できることを報告した。</p> <p>担当部分 理論構築、実験担当、発表要旨執筆、発表者 服部智久、廣川弘子、竹田秀一</p>
9. ラットPAN腎症モデルにおけるTJN-598の糸球体基底膜陰性荷電と微細構造の変化に対する効果	共同	2001年5月	第45回日本腎臓学会学術総会 (於大阪グランキューブ 大阪)	<p>(株)ツムラで開発中の新薬候補化合物、TJN-598によるネフローゼ症候群の実験モデルであるpuromycin aminonucleoside(PAN) ネフローゼに対する評価とその作用機序に関して検討を加えた。TJN-598はPANネフローゼにおける尿中タンパク排泄量を有意に減少させ、その作用はジピリダモールに匹敵するものであった。尿中タンパクの発現には、糸球体基底膜における陰性荷電の減少と肥厚が重要な役割を演じているが、TJN-598は電子顕微鏡所見において糸球体の基底膜陰性荷電の低下と肥厚を有意に抑制した。この作用は、従来の糸球体腎炎治療薬にはない新規のメカニズムであり、臨床的な評価が期待された。</p> <p>担当部分 理論構築、実験担当(病理以外) 発表者 木谷敏之、廣川弘子、蟹谷昌尚、服部智久、柳澤利彦、竹田秀一</p> <p>熊本大学薬学部、宮田教授との共同研究による成果の発表。防己黄耆湯は<i>in vitro</i>においてアクアポリ</p>

<p>10. Effect of Boiogito on the cell membrane water permeability</p>	<p>共同</p>	<p>2006年3月</p>	<p>第79回日本薬理学会 年会 (於 パシフィコ横浜・神奈川県)</p>	<p>ンの機能を亢進させ、細胞膜における水の透過性を亢進させた。防已黄耆湯に処方されている構成生薬のうち、防已がその活性に関与することが見出された。そのアセトン画分に活性移行したことから、おそらく作用にはトリグリセリドなどの成分が関与していると考えられた。</p> <p>担当部分 理論構築、薬理計画、指揮指導担当</p> <p>発表者 藤塚直樹、牧野文章、森郁江、服部智久、榊原巖、加瀬義夫、竹田秀一、磯濱洋一郎、宮田健</p>
<p>11. 柴苓湯のPDGF情報伝達系阻害による抗腎炎効果の検討</p>	<p>共同</p>	<p>2006年3月</p>	<p>日本薬学会 第126年会 (於 仙台市内・宮崎)</p>	<p>先に柴苓湯の強力な血小板凝集抑制作用を報告しているが、血小板からは多くの増殖性物質が産出され、腎炎の進展に極めて重大な影響を与えることが知られている。柴苓湯の成分のなかに、PDGF-βチロシンキナーゼ自己リン酸化阻害作用を有する成分isoliquiritigeninとoroxylin Aをはじめで見出した。また、atractylodinolはPDGF-BB受容体とPDGF-βとの結合を阻害することを始めて報告した。</p> <p>担当部分 理論構築、薬理計画、実験担当、発表要旨作製</p> <p>発表者 定金千春、小瀬木順一、服部智久、加瀬義夫、竹田秀一</p>
<p>12. Improvement of anorexia by rikkunshito via increased ghrelin secretion</p>	<p>共同</p>	<p>2006年5月</p>	<p>アメリカ消化器病学会 DDW 2006(於ロスアンゼルスコンベンションセンター USA)</p>	<p>シスプラチン(CDDP)は投与後、明らかな消化管傷害を引き起こし、嘔吐ならびに食欲不振が顕著に現れる。一方、和漢薬である六君子湯には胃排出能の亢進などが報告されており、シスプラチンとの併用により副作用の軽減が期待されている。CDDPのラットへの投与により食欲増進ホルモンであるグレリンの血漿濃度低下と摂餌量ならびに体重増加抑制が認められた。一方、六君子湯はCDDPとの併用投与にて低下した血漿グレリンを改善するとともに、摂餌量ならびに体重の減少を抑制した。六君子湯は血漿グレリンの亢進を介してCDDP投与で低下した食欲を増強する可能性が示唆された。</p> <p>本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 Hiroshi Takdeda, Kanji, Kato, Takehiko Katsurada, , Tastuya Ohkawara, Tomohisa Hattori, Masahiro Asaka</p> <p>第21回日本整形外科学会基礎学術集</p> <p>防已黄耆湯は古来より利尿作用を有することで知られている。今回の実験では外科的にラットに対して変形性関節症を惹起し、関節痛ならびに水腫を作製し、防已黄耆湯の連投効果を検証した。防已黄耆湯はモデルの進展に伴う関節痛に対し改善した。対照薬であるインドメタシンの投与では関節痛に対しては著明に改善したものの、水腫に対する作用</p>

<p>13. ラット変形性関節症モデル 関節水腫に対する防己黄耆湯の効果</p>	<p>共同</p>	<p>2006年10月</p>	<p>会 (於 横 浜 ・ 神 奈 川)</p>	<p>は不明確であった。これらの結果から防己黄耆湯はNASAIDとは性質を異にする変形性関節症治療薬として期待できる。</p> <p>担当部分 理論構築、実験の指導と実務、発表要旨作製指導</p> <p>共同発表者 藤塚直樹, 玉井光男, <u>服部智久</u>, 飯塚生一, 加瀬義夫, 竹田秀一</p>
<p>14. Serotonin 2C and 2B receptor stimulation controls ghrelin secretion from the stomach.</p>	<p>共同</p>	<p>2007年5月</p>	<p>アメリカ消化器病学会 DDW 2007(於 ワシントン D . C . コンベンションセンター)</p>	<p>食欲増進ホルモンとして知られているグレリンはシスプラチン (CDDP) 投与ラットにおいて、血漿濃度が低下することをすでに昨年報告したが、そのメカニズムに関して追求した内容である。CDDP投与後、エンテロクロマフィン細胞から大量のセロトニンが放出される。このセロトニンが各種受容体 subtype に結合することで、嘔吐をはじめとする消化管傷害が発現する。セロトニンの2B受容体は末梢、特に胃底部に、2B受容体は中枢に存在する。それぞれの受容体刺激剤の腹腔内投与は血漿グレリンの著しい低下と、胃におけるグレリンの増加を来たした。一方でCDDP投与ラットによって惹起された摂餌量の低下と血漿グレリンの低下はそれぞれ、セロトニン2Bならびに2C受容体拮抗剤の投与で有意に改善した。これらの結果からシスプラチンによる副作用としての食欲不振にはセロトニンの2Bならびに2C受容体が関与するという知見を得た。</p> <p>本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 Hiroshi Takdeda, Takehiko Katsurada, Kouichi Nagai, Tastuya Ohkawara, <u>Tomohisa Hattori</u>, Masahiro Asaka</p>
<p>15. A central serotonin 2C receptor pathway regulates gastrointestinal motor activity via ghrelin-neuropeptide Y signaling, but does not require downstream activation of</p>	<p>共同</p>	<p>2007年5月</p>	<p>アメリカ消化器病学会 DDW 2007シンポジウム (於 シカゴ、マコーミックセンター) 14th Internatio</p>	<p>中枢におけるセロトニン2c受容体の活性化がグレリンとNeuropeptide Yシグナルにより消化管運動に対して抑制的に働いていることを見出した。一方でメラノコルチン3/4受容体経路には影響しないことも同時に発見した。</p> <p>本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Akihito Asakawa, Naoki Fujitsuka, Akio Inui.</p> <p>漢方薬である六君子湯のグレリン分泌促進作用、代謝阻害作用、シグナル亢進を中心として、有効成分の探索結果や臨床応用に関する情報をレビューした。</p>

<p>melanocortin 3/4 receptors in rats.</p> <p>16. Beneficial effects of Japanese Kampo medicine, rikkunshito, on experimental gastrointestinal disorders</p>	<p>共同</p>	<p>2013年8月</p>	<p>nal Conference, "Functional Foods and Bioactive Compounds in the Management of Chronic Inflammation (ロサンゼルス, UCLA)</p> <p>第18回日本神経消化器病学会(札幌)</p>	<p>本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Yevtte Taché</p>
<p>17. 加齢マウスの心理的ストレスによる摂食低下はセロトニン2c受容体の活性化によって引き起こされる</p>	<p>共同</p>	<p>2014年9月</p>	<p>第五回アジア神経消化器病学会(大阪)</p>	<p>高齢マウスへの心理的ストレス負荷は若齢とは異なり脳内の5-HT_{2c}受容体の過剰発現を介して食欲低下の過剰反応が引き起こされることが判明した。 本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>服部智久</u>、山田ちひろ、名畑美和、三枝弥生、武田宏司</p> <p>高齢マウスに対するストレスを負荷は、雄マウスと比較して雌マウスにストレス抵抗性があり、摂食量の胃低下が起きにくいことが見いだされた。 本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>Tomohisa Hattori</u>, Chihiro Yamada, Miwa Nahata, Hiroshi Takeda</p>
<p>18. Psychological stress in aged female mice causes acute hypophagia independent of central 5-HT_{2c}R activation</p>	<p>共同</p>	<p>2015年3月</p>	<p>第90回日本薬理学会年会、2017年3月</p>	<p>水浸マウスモデルにおいてアパシー様症状を見出し、摂食や巣作りなどのモチベーションの低下が観察された。また、その作用メカニズムとしてドーパミンD₂受容体の伝達不足が関与することを見出した。</p>
<p>19. 末梢PYYの増加は水浸マウスにおいてドーパミンD₂受容体を介してアパシー様症状を誘発する。</p>	<p>共同</p>	<p>2015年3月</p>	<p>(長崎)</p> <p>第17回日本神経消化器病学</p>	<p>本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>服部智久</u>、山田ちひろ、菅野仁美、下堀知香、最上幸子、西明紀</p> <p>ウロコルチン誘発ストレスモデルの食欲不振はα2アドレナリン受容体の活性化を介してグレリンの分泌低下を引き起こすことが関与することを発表。 本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆</p>

20. ストレスホルモン誘発摂食低下は末梢のα2-アドレナリン受容体を介するグレリン分泌抑制が関与する	共同	2015年11月	会 (沖縄)	共同発表者 原田由美、 <u>服部智久</u> 、屋嘉比康治
21. Psychological stress in aged female mice causes acute hypophagia independent of central 5-HT2cR activation	共同	2016年3月	第19回日本消化管学会(大阪)	高齢メスマウスへの心理的ストレス(新奇環境ストレス)負荷は、同雄マウスと比較してストレス反応性(HPA軸活性化)やグレリンの分泌低下に対してプロテクティブであることが示された。 本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 山田ちひろ、 <u>服部智久</u> 、武田宏司
22. 性差、高齢化社会を背景とした漢方薬の消化器疾患に関する基礎研究～六君子湯、人參養榮湯、麻子仁丸の可能性	共同	2017年11月	第45回日本潰瘍学会シンポジウム(京都)	漢方薬である六君子湯、人參養榮湯、麻子仁丸の基礎研究を中心として有効成分の探索結果や臨床応用に関する情報をレビューした。 本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>服部智久</u> 、武田宏司
23. アシルグレリンの反応性に関する性差の検討	共同	2021年2月	第45回日本潰瘍学会(東京)	アシルグレリンの摂食行動に関わる反応性は雌マウスで高く、それはグレリンシグナルの伝達性に依存することを見出した。一方ストレスは雌マウスの摂食行動を強く抑制し、グレリンシグナルをNTS以降の中枢レベルで抑制することが判明した。さらにその作用にはエストロジェンα受容体の活性化が仲介する 本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>服部智久</u> 、山田ちひろ、武田宏司
24. 各種ストレス負荷による摂食異常とグレリン動態～加齢と性差の関わり	共同	2022年10月	日本消化器病学会シンポジウム	各種ストレス負荷と食欲、並びにグレリンの異常と関連を明確にした。また、加齢や性差による影響についても言及した。 本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>服部智久</u> 、山田ちひろ、武田宏司
25. 六君子湯のグレリンに対する	共同	2023年3月	日本消化管学会ワークショップ	六君子湯がグレリンを介して食欲を増進させることを見出してから15年のレビューとアップデートを発表した。 本人担当部分 理論構築、実験の指示と実務、発表要旨執筆 共同発表者 <u>服部智久</u> 、武田宏司

作用~15年間の
レビューとアッ
プデート

--	--	--	--	--

(その2)

(氏名 服

部 智久)

研究活動状況に関する事項			
外部資金の獲得状況			
研究内容	受入先	金額	年 月
該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
共同研究の実績			
研究内容	機関名	年 月	
(1) 高尿酸血症治療薬の開発	杏林大学医学部	2004年9月 ～平成18年03月	
(2) 漢方薬によるアクアポリン調節機構の解明	熊本大学大学院	2004年4月 ～2006年3月	
(3) 消化器疾患と消化管ホルモンに関する基礎研究	北海道大学医学部	2005年4月 ～現在に至る	
(4) 六君子湯の胃機能に対する薬理作用の解明	大阪市立医科大学	2005年11月 ～2008年03月	
(5) 六君子湯のGERDおよびNERDに対する薬理作用の検討	兵庫医科大学	2006年12月 ～2014年10月	
(6) 大建中湯の消化管運動に関する研究	慈恵会医科大学	2006年12月 ～2009年10月	
(7) 六君子湯の脳内食欲増進ホルモングレリン関連遺伝子発現に及ぼす影響	埼玉医科大学	2006年12月 ～現在に至る	
(8) 大建中湯の肛門周囲オペ患者に対する便失禁に関するレトロスペクティブ解析	旭川國本病院	2017年10月 ～2019年04月	
(9) 高齢者における便失禁に対する大建中湯服用の効果	広島大学	2017年03月 ～2019年10月	
(10) 大建中湯の肛門括約筋に対する作用	藤田医科大学	2018年06月 ～現在に至る	
(11) 地黄成分の薬理学的研究	北京中薬研究所(中国)	1987年4月 ～1996年3月	
(12) 植物エキスにおける腎領域治療薬の探索	四川省中薬研究所(中国)	2000年～ 2015年3月	

(13) 植物エキスにおける腎領域 治療薬の探索	昆明植物研究所 (中国)	2000年4月～ 2015年 3月
<p>その他 (研究活動実績に係って特別に記述したい事項, 研究活動について学部等が必要に応じて設定する項目)</p> <p>特段なし</p>		