

中薬を用いた癌治療： 臨床症例と関連報告の紹介 Cancer treatment with herbal medicines

平崎能郎

Yoshiro Hirasaki M.D., Ph.D.

千葉大学大学院医学研究院和漢診療学

〒260-8670 千葉県千葉市中央区亥鼻 1-8-1

Department of Japanese-Oriental Medicine, Graduate School of Medicine,

Chiba University, 1-8-1 Inohana, Chuo-ku, Chiba 260-8670, Japan.

要旨

中国において中薬による癌治療は中西結合医学の代表的分野の一つであり、政府の支援を得て研究が行なわれてきている。実験研究により効果が認められた抗癌生薬を、古典の知識を踏まえつつ用いることで、基礎研究が臨床にフィードバックされ治療効果をあげている。筆者は日本においても抗癌生薬を含む中薬治療を実践しているが、経過のよい癌症例を経験したため報告する。症例1は63歳女性、膵臓癌術後、cStage IVa。肺転移により再発した。化学療法に中薬治療を併用して、一旦CA19-9が減少して、肺転移巣が縮小、4年11ヵ月生存した。症例2は73歳男性、GC療法が無効で膀胱全摘となり、術後に肝転移が出現した。同じ化学療法に中薬治療を併用することで、肝転移が消失し、化学療法終了後は中薬単独治療で寛解導入6年4ヵ月後も再発なく経過している。また、基礎研究では和漢薬由来の成分によって癌が抑制されるという論文が多数認められる。筆者も蟾酥成分 Cinobufagin による白血病細胞株に対する抑制機構を遺伝子発現およびエピゲノム変化に関して解析した。今後、中薬およびその成分による癌治療への展望が期待される。

キーワード：癌治療、抗癌生薬、シノブファギン、エピゲノム

Abstract

In China, cancer treatment with traditional Chinese medicine is one of the representative fields of Chinese and Western Integrative Medicine and research has been conducted with the support of the Chinese government. By taking classical knowledge of traditional Chinese medicine into account and by use of the anticancer herbal medicines that have been found to be effective by laboratory experiments, fundamental pharmacology research is fed back to clinical practice. Such therapies

are achieving an effect and gaining a reputation from Chinese patients. The author has also practiced Chinese herbal medicine therapy for cancer patients in Japan and has experienced clinical cases successfully treated by herbal medicine including anticancer crude drugs. Case 1 is a 63-year-old female, clinical Stage IVa after surgery for pancreatic cancer. She relapsed with lung metastases. Chemotherapy combined with Chinese herbal medicine reduced CA19-9 and lung metastasis for a finite period of time and survived for 4 years and 11 months. Case 2 was a 73-year-old male who underwent total cystectomy because gemcitabine plus cisplatin therapy was ineffective for bladder cancer and liver metastasis appeared after surgery. However, metastasis disappeared when the same chemotherapy was combined with Chinese herbal medicine. After the completion of chemotherapy, the patient was treated with Chinese herbal medicine alone and has been free of recurrence 6 years and 4 months after the induction of remission.

In fundamental pharmacology, there are many papers reporting that cancer is suppressed by components derived from crude drugs used by Japanese Kampo and/or Traditional Chinese medicines. The author also analyzed the suppressive mechanism of leukemic cell lines by Cinobufagin, a component of Senso (Chansu), by analyses of transcriptome and epigenome. In the future, it is hoped that traditional Chinese medicines and their ingredients will provide promising prospects for the treatment of cancer.

Keyword : anticancer herbal medicine, Cinobufagin, cancer therapy, epigenome

はじめに

筆者は日本漢方を学んだ後、中国北京广安門病院腫瘍科に留学し、同科の老中医の外来に陪席し中薬治療により良好な経過をとっている癌症例を経験した。帰国後は保険診療や中薬の入手などの制約を受けつつも、方証相對に弁病・弁証論治を取り入れ癌治療を行っている。中薬による癌治療は中西結合医学の代表的分野の一つであり、中国政府の支援を得て研究が行なわれてきている。複合成分を用いた癌に関する基礎研究も活発になされ、実験研究により効果が認められた抗癌生薬を、古典の知識を踏まえつつ、弁病的に用いることで、基礎研究がうまく臨床にフィードバックされている。膨大な伝統医学の知識を背景に現代医学の治療を導入した治療は効果がみられ、民衆の支持を得ている。日本ではまだ認知されていない現況であるが、有効症例を積み重ね、世界で発表されている天然化合物のエビデンスを発表し周知してゆくことで、精度の高い西洋医学の標準治療に中薬治療の利点を活かした日本独自の治療体系が可能であると筆者は確信する。本稿では中薬治療により良好な経過を認めた2症例を挙げて、中薬を用いた癌治療の症例を紹介し、主に生薬成分化合物に関連した抗癌作用の基礎研究報告を紹介する。

症例提示

■ 症例 1

63 歳女性，膵臓癌術後，cStage IVa。肺転移による再発例。

主訴：倦怠感

現病歴：X - 2 年，某総合病院にて膵体部癌に対して尾側膵脾切除，D2 リンパ節郭清を行った。cStage IVa（膵癌取扱い規約第 6 版）。病理診断は Tubular adenocarcinoma, well differentiated。Gemcitabine Hydrochloride を半年間投与し，一旦寛解となったが，X 年 1 月の定期検査で多発肺転移を指摘された。Gemcitabine Hydrochloride 1400mg + Paclitaxel 180mg（3 週投与，1 週間休薬）を開始。1 コース後に脱毛，倦怠感，皮疹などの副作用が出現し，副作用軽減目的に，X 年 4 月当科初診。八味丸合人参湯加減を煎じ薬で処方。同年 5 月，希望により抗癌生薬治療にて加療の方針となった。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：父：パーキンソン病，母：子宮癌

生活歴：飲酒，喫煙ともに嗜好なし。

身体所見：(X 年 5 月) BP 115/61 mmHg, HR 77/min, BH 156.8 cm, BW 45 kg (BMI 18.3), CA19-9 34.1ng/ml

症状：倦怠感，易疲労，手足の冷え，腹部膨満感

脈証：沈，やや細，やや滑，やや弱

舌証：舌質淡白，歯痕，湿った微黄白苔が付着

腹証：軟弱，腹直筋攣急

診断：和漢診断：太陰病期，水滯。弁証：湿濁鬱結，脾失健運，寒熱錯雜。

治法：化湿解鬱，補脾健脾

処方：①附子粳米湯合三仁湯加減（粳米 7 g，半夏 15 g，大棗 6 g，炮附子 3 g，甘草 6 g，薏苡仁 20 g，杏仁 10 g，滑石 5 g，木通 10 g，厚朴 10 g，竹筴 10 g，烏薬 10 g，土茯苓 4 g，山薬 20 g，牛蒡子 20 g，菱実 15 g，山豆根 15 g，山慈菇 15 g，白英 15 g，龍葵 15 g，白花蛇舌草 20 g，半枝蓮 15 g，腫節風 15 g）分 2 - 3

②六神丸 S（虔修：1 粒の成分は牛黄 0.5mg，蟾酥 1.0mg，沈香 1.0mg，莢朮 0.9mg，熊胆 0.1mg，鹿茸末 0.5mg，人参 1.1mg，甘草末 0.4mg，黄连エキス 0.15mg）8 粒，分 2 朝夕食後

経過：(図 1)

副作用の倦怠感の訴えが強いため (JCOG 基準 Grade 2)，標準量を消化できず，化学療法は 2 週投与 2 週休薬，隔週，さらに月 1 回と投与回数が減量された。体力は徐々に回復して倦怠感は改善。CA19-9 も低下し，CT にて肺の病巣の縮小をみとめた。その後 Paclitaxel の投与量も減量されたが，CA19-9 が低下した状態を維持できていたため，配偶者と海外旅行（スペイン）に行くことができた。再発後，1 年 2 カ月頃より，徐々に CA19-9 が再上昇しはじめ，感冒の罹患回数が増加し，麻黄附子細辛湯エキスを頓用とした。CT では明らかな増悪がなかったため，再度，配偶者と旅行した（バルト三国）。

その後は CA19-9 が上昇しつづけ，疲労感を目標に四君子湯加減に転方，セカ

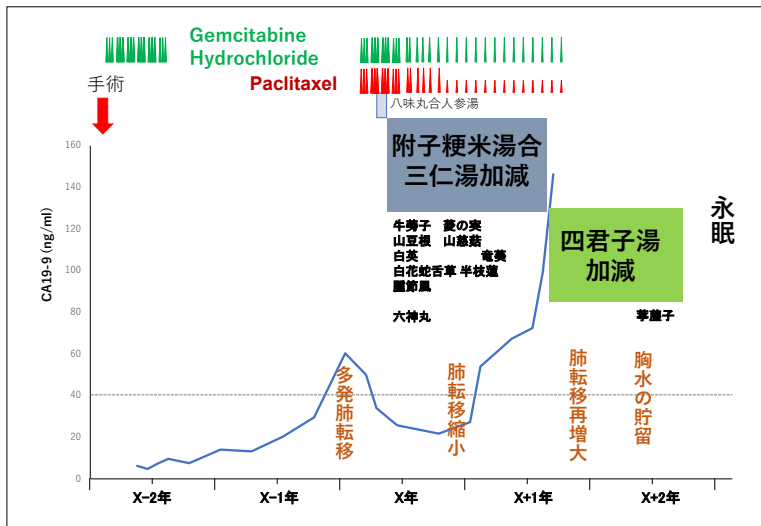


図1 症例1, 膵臓癌術後, cStage IVa, 臨床経過

ンドオピニオンでアブラキサンは無効といわれ、化学療法は一旦終了。CEAも上昇し、CTでは病巣が増大し、胸水も出現したため藜蘆子を加味した。徐々に食欲低下、体重減少が進行し36.3kg（初診時から9kg減）。呼吸苦も出現し、これに対しGemcitabine Hydrochlorideを再開されたが、嘔吐が強く別の化学療法となったとのことであるが、継続できたかどうかは不明であった。X+2年9月、再診時、漢方薬は継続服用を希望し、治療に意欲的であった。

配偶者の話によると、徐々に漢方も受け付けなくなり、X+2年12月に永眠。診断から4年11カ月が経過していた。

■ 症例2

73歳、男性。膀胱癌術後、肝転移。

主訴：易疲労、下腿浮腫

現病歴：尿路結石にて近医泌尿器科に通院。X-1年11月、定期受診の際に、癌性病変の可能性を指摘され、同年12月、某総合病院にて経尿道的切除術を施行。その後は某大学病院泌尿器科を紹介され、残存病変に対して低用量GC療法（Gemcitabine Hydrochloride + Cisplatin）および放射線治療を行い、膀胱温存を目標とし加療された。残念ながら腫瘍が残存していたため、部分切除は断念して、X年6月、膀胱全摘術+尿路再建術（人工膀胱造設）を行った。X年10月（術後4カ月後）定期検査で、CT検査にて最大2cm大の転移性肝腫瘍を2カ所指摘された。X年12月、中薬治療の希望により初診となった。

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：父：脳出血

生活歴：飲酒せず。喫煙歴：16-72歳、60本/日、Brinkman index 3,360

初診時身体所見：HT 168cm, BW 75kg, BMI 26.6, BP115/61mmHg, HR 77/min

頭頸部：異常なし、胸部：異常なし、腹部：ストーマ、四肢：左下腿浮腫

脈証：浮、滑、実

舌証：舌質暗赤、微白苔、舌裏静脈怒張

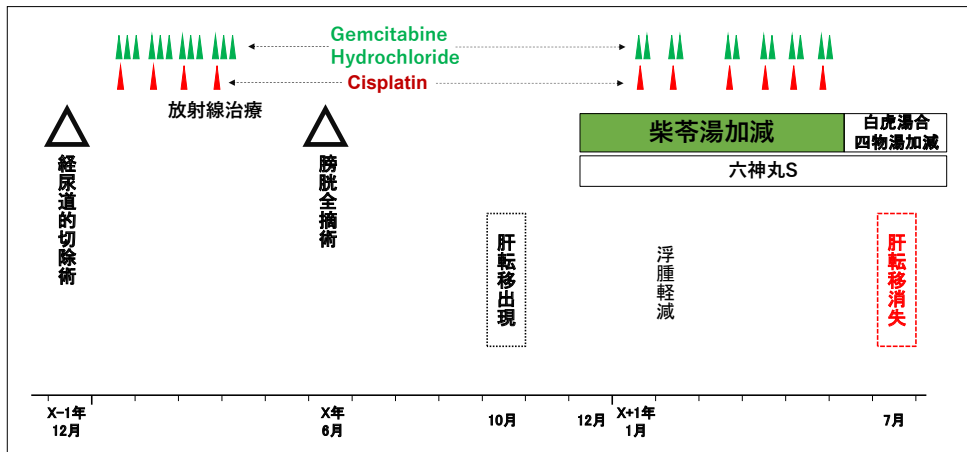


図2 症例2，膀胱癌術後，再発（肝転移），臨床経過

腹証：胸脇苦満

診断：和漢診断：少陽病期，水滯，瘀血。弁証：湿熱内蘊，三焦不利，瘀毒内阻。

治法：通利三焦，疎肝理氣，健脾化湿

処方：①柴苓湯加減（柴胡9g，黄芩5g，半夏10g，人参10g，甘草4g，大棗10g，生姜2g，沢瀉10g，猪苓15g，茯苓15g，白朮15g，桂皮6g，黄耆25g，土茯苓20g，薏苡仁20g，蒼朮15g，半枝蓮20g，白花蛇舌草20g）分2-3

②六神丸S（虔修）8粒，分2 朝夕食後

経過：(図2)

中薬治療開始2カ月後には浮腫に改善を認めた。X+1年1月，某大学病院主導の免疫チェックポイント治療の治験に参加。被験薬群に入ることを期待していたが，対象群に組み入れられ，GC療法を再び6コース施行された。大きな副作用はなく経過し，化学療法終了後X+1年7月に定期評価目的で造影CTを撮影したところ，転移巣の消失を確認した。

その後は随証的に白虎湯合四物湯加減，二陳湯合四物湯加減，二陳湯合生脈散，柴胡桂枝湯加減などを主体とした中薬単独治療で経過観察としたが，X+7年11月現在，初診約7年後（寛解導入6年4カ月後）も腫瘍の再発は認められず，継続通院中である。

提示症例に対する考察

1. 膵臓癌に対する中薬治療

化学療法と中薬治療で一時期ではあるが，腫瘍マーカー値（CA19-9）が改善し，肺転移巣の縮小を認めた。全国がんセンター協議会（<https://www.zengankyo.ncc.go.jp/etc/>）によればStage IVの膵臓癌の5年相対生存率は1.9%，手術可能例の5年生存率は11.4%である。症例1は診断から4年11カ月，ほぼ5年間生存しており，中薬治療を加えた集学的な治療が有効であったと思われた。またQOLレベルを保つことができ，2回の海外旅行で家族との貴重な時間を過ごすことができた。

膵臓癌は古典では「胃脘痛」「痞気」「積聚」「伏梁」「結胸」「膈痛」「黄疸」などの記載に属する病態と考えられる。『朴炳奎治療悪性腫瘍経験擷萃』には、病因は飲食、感情の乱れ、環境性の発癌物質であり、病機は、正虚、気血瘀滞、湿毒であるとしている。治法に関しては、①脾虚湿熱証には健脾助運、化湿寛中、代表方剤は香砂六君子湯加減、②湿熱毒盛証には清熱利湿、解毒軟堅で、代表方剤は茵陳蒿湯加減、③気滯血瘀証には活血化瘀、軟堅散結で代表方剤は血府逐瘀湯加減、④気虚陰虧証には養陰生津、清熱解毒で、代表方剤は一貫煎加減などが挙げられている¹⁾。また、抗癌生薬として山豆根、山慈菇、白英、竜葵、白花蛇舌草、半枝蓮などを用いた²⁾。清水は手術に白花蛇舌草などの抗癌生薬を含む八味丸合六君子湯加減を処方して、14年間再発していない膵臓癌の症例を報告している³⁾。生薬成分の研究では、江角浩安らによる Arctigenin (牛蒡子由来)の膵臓癌に対する有用性の報告がなされている⁴⁻⁶⁾。今回、筆者が北京広安門病院腫瘍科で経験した生薬や容量を基準として用いた。現在、日本の漢方医学で用いられている薬用量は中国の1/5～1/10である。この日中間の差異に関しては、生薬の品質の違い、煎じる際に用いる水の違いによる抽出効率の差、方証相対と弁証論治といった診断方法の違いが原因であるという意見があり、また日本では江戸時代に高価な輸入品であった生薬を節約して使う治療法が開発されたなどとも考えられている。筆者が実際に中国留学を通じて感じたことは、前述の理由以外に患者側のコンプライアンスの違い、薬物に対する患者の反応性の違いが存在すると思われる。レビストロースの唱えた構造主義哲学によれば、個人の行動は本人が自覚しないうちに社会構造の影響を受けているとしている⁷⁾。多民族国家で、人口の流動性が高い中国大陸と、人口流動性の低いいわゆる「村社会」と呼ばれる背景を持つ島国日本では、社会構造が大きく異なる。患者の薬物への対応や反応が異なっていて当然であると考えられる。いずれ臨床治験を重ねていけば、日本においては少ない薬物量で癌患者にも効果をあげることが可能になるであろうと筆者は推測している。

■ 2. 膀胱癌に対する中薬治療

術前に効果不十分であったGC療法が、中薬治療を併用することで奏功し、膀胱癌肝転移が消失した。今回の処方の構成生薬の成分にはシスプラチンと相乗効果を示すものが多数報告されている(図3)。また、シスプラチンの薬剤耐性を改善する報告がある成分も含まれる(図4)。これらの成分がシスプラチンの効果を高めたと考えられた。また、寛解後は中薬のみの単独治療で5年以上再発がみられていない。膀胱癌の予後は、5年生存率は10%以下⁸⁾であり、一般に、転移を有する膀胱癌の生存期間中央値は17カ月で、根治治療は難しいとされている⁹⁾。これらのことから、本症例では中薬治療が再発予防に貢献した可能性が考えられた。

膀胱癌は古典では「尿血」「癰閉」「淋病」などと記載されてきたと考えられる。病因病機は、『朴炳奎治療悪性腫瘍経験擷萃』には、脾腎虧虚があり六淫を感受し、あるいは労倦、飲食、感情の乱れにより湿熱瘀毒が膀胱に集積することでおきるとしている。治法は①腎気虧虚証には益気滋腎、収斂摂血、②湿熱下注証には清熱利湿、解毒通淋、③瘀毒蘊結証には解毒祛瘀、清熱通淋などが挙げられている¹⁰⁾。今回は、方証相対により、浮腫や胸脇苦満などを目標に柴苓湯加減とし、また症例1と同様に抗癌生薬の加味を行った。

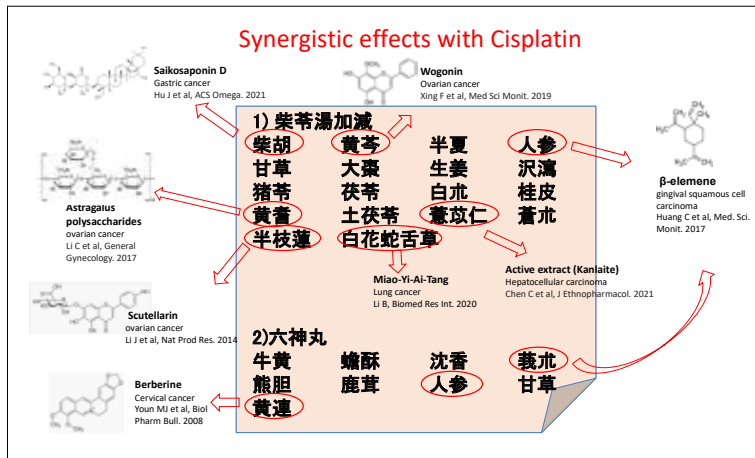


図3

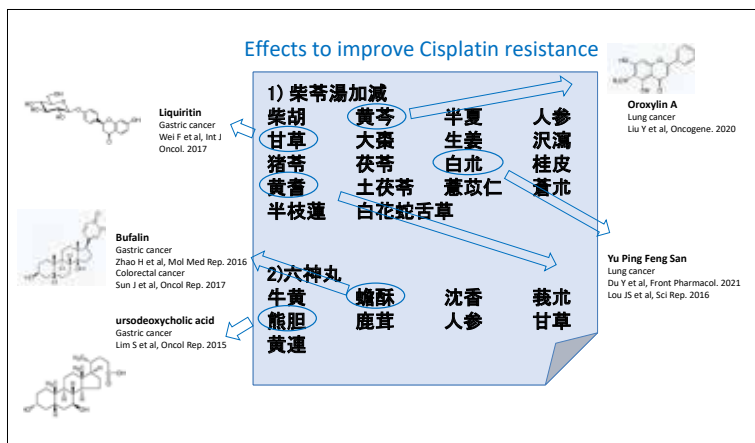


図4

■ 中薬成分および含有化合物による抗癌作用の基礎研究

近年、ドラッグリポジショニングという創薬戦略に注目がおかれている。ヒトでの安全性・体内動態がわかっている既存薬または開発中止薬物を、別の疾患の治療薬として開発することである。癌領域では抗真菌薬のイトラコナゾール、糖尿病治療薬のメトフォルミン、脂質異常症治療薬のスタチンなどの抗腫瘍作用の研究が進んでいる¹¹⁾。中薬は歴史的に用いられてきた安全な治療薬であり、多面的な薬理作用を持つ。この点で有望なドラッグリポジショニングのライブラリーと考えられる。

また、中薬から創薬につながった物質も多数みとめられる。t (15;17) 転座型の急性前骨髄性白血病に用いられる三酸化二ヒ素(雄黄)¹²⁾、免疫抑制薬のFingolimod(冬虫夏草)¹³⁾、抗マラリア薬のArtemisinin(黄花蒿)などがその例である¹⁴⁾。中薬のなかには癌治療薬に発展する物質が多数隠されている可能性がある。

漢方薬の成分でもあるフィトケミカルには抗癌作用の報告が多数みられ、表1に成分と報告数を挙げる。たとえば、Pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>)で

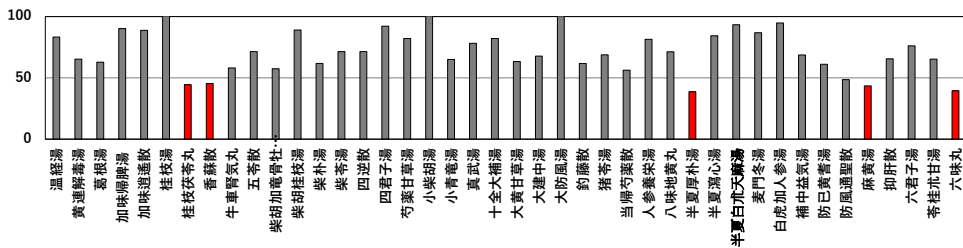
表 1

	含有する生薬、植物	化合物の分類	抗癌作用に関する報告数 (2023年11月現在)
Curcumin	鬱金	ポリフェノール	7,820
Luteolin	金銀花, 菊花, 荊芥	フラボノイド	1,191
Resveratrol	虎杖	ポリフェノール	4,714
Catechin (EGCG)	茶葉	フラボノイド	3,378
Carotene	ニンジン モロヘイヤ などの野菜	テルペン	21,331
Selenium	黄耆, 菊花など	微量元素	6,567
Vitamin C	柑橘類	ビタミン	7,170
Chlorophyll	植物の葉	テトラピロール	1,391
β -Glucan	靈芝, キノコ類 パン酵母	多糖類	1,845

“cancer” と合わせて検索した場合、鬱金の成分である Curcumin の報告数は約 8,000、虎杖に含まれる Resveratrol は約 5,000、そのほか、食品成分の Carotene には約 21,000 件の報告が認められる。「癌に漢方が効くわけがない」から「漢方薬に抗癌成分が含まれているかもしれない」へと、治療者も発想を転換すべきである。

筆者も漢方薬由来の天然薬物から抗癌剤を探すべく、富山大学和漢医薬学総合研究、探索研究プロジェクトによるサンプルを用いて千葉大学分子腫瘍学との共同研究により、白血病細胞株 HL60 に対する細胞増殖抑制作用を検討した (図 5)。まず方剤エキス 42 種類を用いスクリーニングしたところ桂枝茯苓丸、香蘇散、

Cell proliferation of HL60 (漢方製剤)



Cell proliferation of HL60 (生薬)

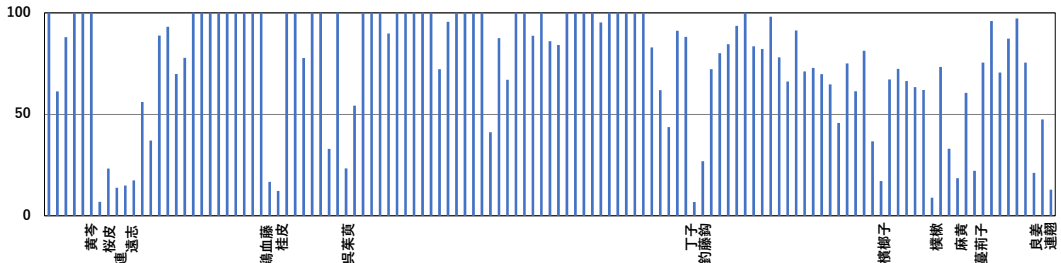


図 5

半夏厚朴湯、麻黄湯、六味丸において抑制効果が認められた。次に生薬エキス119種類に対して検討したところ、黄芩、黄耆、黄连、遠志、鶏血藤や麻黄などの生薬に抑制効果を認めた¹⁵⁾。このように漢方薬には抗癌作用をもつ成分がみとめられる。

次に筆者らが行った基礎研究、蟾酥成分 Cinobufagin による白血病細胞抑制効果について紹介する¹⁶⁾。94種類の生薬由来天然化合物を用いてHL60に対する増殖抑制効果の点からスクリーニングしたところ、4種類のプファノライド、2種類のナフトキノンとチモサポニンに抑制効果をもとめた。このなかで反応性の高いエポキシド基を持つ Cinobufagin に着眼し、急性骨髄性白血病（FAB分類M2）の細胞株2種類、HL60と Kasumi-1 を用いて解析を進めた。Cinobufagin は細胞膜のナトリウムカリウム ATPアーゼ α サブユニットに作用し、従来は心不全への効果や麻酔効果が知られていた。近年、その抗癌作用が注目されており、大腸、咽喉、皮膚、前立腺、肝、肺、乳癌などの報告がみられる。RNA-seq, ChIP-seq を用いた統合解析により、シノブファギンは c-Myc を抑制して、TNF α , TGF β と apoptosis の関連遺伝子が H3K27Ac 修飾を伴い上昇することでアポトーシスを誘導することを報告した（図6）。

筆者は和漢薬成分の作用機序としてエピゲノムに着眼している。ヒトゲノム計画は2004年に完成した¹⁷⁾。DNA配列がわかれば生命現象が根源的に説明できると思われていたが、全ゲノム配列が判明した現在、期待通りの進歩がみられていない現状がある。その理由として、遺伝子配列→転写→翻訳→蛋白合成→機能発現の各段階で様々な因子による制御を受けることにより、はじめて遺伝情報は細胞内で機能が発現するのであり、DNA配列だけでは決まらない生命現象も

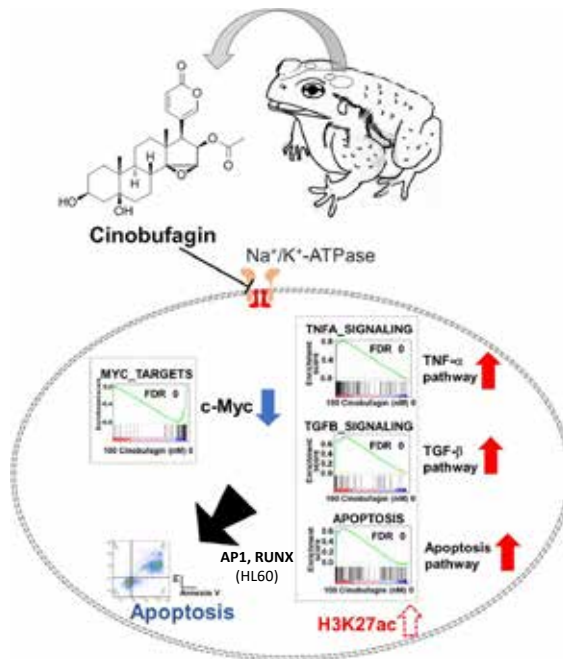
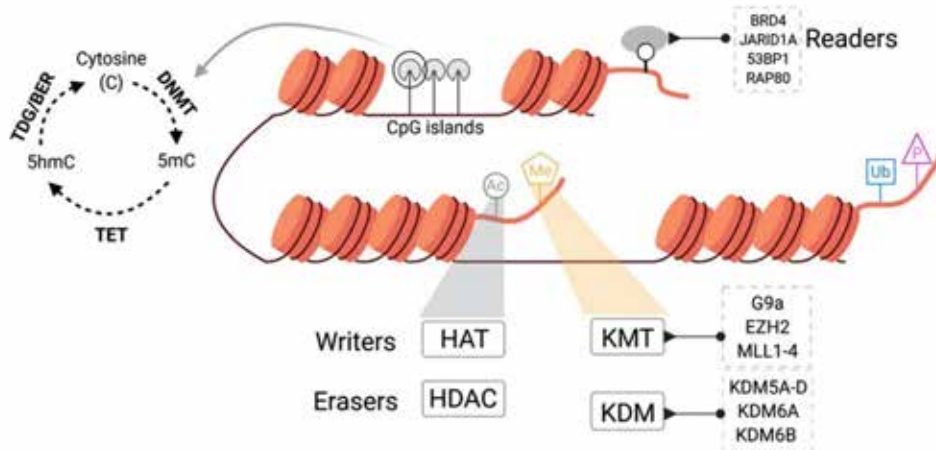


図6 Cinobufaginの白血病細胞株に対する抑制機序



Khyati M et al, Bladder cancer 2022

図8 癌のエピゲノム標的

多いからである。DNAの塩基配列以外の、遺伝子のはたらきを決めるしくみをEpigeneticsと呼ぶが、発病などの原因はDNAの塩基配列Geneticな異常だけでは説明できず、しばしばEpigeneticな制御が重要となることが知られている。癌においても同様であり、発症に関してはゲノム変異の蓄積に加えてエピゲノムの変化も示唆されている。癌のエピゲノム標的の一部を図8に示す。天然薬物由来の成分ではエピゲノム調整作用と抗癌作用を持つものとして、resveratrol（虎杖の成分）^{18）19）}、luteolin（訶子）^{20）}、curcumin（鬱金）^{19）}などが挙げられる。今後、和漢薬の抗癌機序としてさらに多くの分子の関与が証明されることを期待している。

まとめ

膵臓癌および膀胱癌で標準治療に中薬治療を併用し良好な経過が得られた症例、および白血球細胞株に中薬成分が抑制する基礎研究報告を紹介した。日本での癌に対する漢方治療はQOLの改善や標準治療の副作用軽減に対しての効果があるという程度の認識にとどまっている。今後エビデンスを蓄積していくことで、治療の期待ができる効果、生存期間の延長、再発予防に対する有効性へと、癌の漢方治療に対する認識が変化することを期待する。

（付記）本文の内容に関しては第12回日本中医薬学会学術総会、臨床症例に関しては71、72回日本東洋医学会学術総会、基礎研究に関しては78、79、80回日本癌学会学術総会において発表した。

参考文献

- 1) 花宝金, 侯焯ほか: 朴炳奎治療悪性腫瘍経験擷萃, 中国中医薬出版社, 北京, 2014, 280-284
- 2) 花宝金, 侯焯, 平崎能郎ほか: 中医オンコロジー, 東洋学術出版社, 千葉, 2016, 235-276
- 3) 清水雅行: 高齢がん患者に対する中西結合治療, 日本中医薬学会雑誌 12 (1) : 1-9, 2022
- 4) Fujioka R et al : Change in plasma lactate concentration during arctigenin administration in a phase I clinical trial in patients with gemcitabine-refractory pancreatic cancer, PLoS One 13 (6) : e0198219, 2018
- 5) Ikeda M et al : Phase I trial of GBS-01 for advanced pancreatic cancer refractory to gemcitabine, Cancer Sci 107 (12) : 1818-24, 2016
- 6) Awale S et al : Identification of arctigenin as an antitumor agent having the ability to eliminate the tolerance of cancer cells to nutrient starvation, Cancer Res 66 (3) : 1751-7, 2006
- 7) クロード・レヴィ = ストローズ (著), 大橋 保夫 (翻訳) : 野生の思考, みすず書房, 東京, 1976
- 8) Wang P et al : The role of surgery on the primary tumor site in bladder cancer with distant metastasis: significance of histology type and metastatic pattern, Cancer Med 9 (24) : 9293-9302, 2020
- 9) Abe T et al : Impact of multimodal treatment on survival in patients with metastatic urothelial cancer, Eur Urol 52 (4) : 1106-13, 2007
- 10) 花宝金, 侯焯: 朴炳奎治療悪性腫瘍経験擷萃, 中国中医薬出版社, 北京, 2014, 314-322
- 11) 鏑本浩志: ドラッグリポジショニングを利用したがん治療シーズ探索, 兵庫医科大学医学会雑誌 46 (2) : 11-15, 2022
- 12) Soignet SL et al : Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide, N Engl J Med 339 (19) : 1341-8, 1998
- 13) Matloubian M et al : Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1, Nature 427 (6972) : 355-60, 2004
- 14) Nan Ma et al : The birth of artemisinin, Pharmacol Ther 216 : 107658, 2020
- 15) 平崎能郎, 篠原憲一, 金田篤志: 和漢医薬学総合研究所年報 44 巻 : 142-143, 2018
- 16) Yoshiro Hirasaki, Atsushi Kaneda et al : Cinobufagin inhibits proliferation of acute myeloid leukaemia cells by repressing c-Myc pathway-associated genes, Chem Biol Interact. 360 : 109936, 2022
- 17) Sandra K et al : Finishing the euchromatic sequence of the human genome, Nature 431 (7011) : 931-45, 2004
- 18) Yu W, Wang Z et al : The activation of SIRT1 by resveratrol reduces breast cancer metastasis to lung through inhibiting neutrophil extracellular traps, J Drug Target. 2023 PMID : 37772906
- 19) Geng Z, Chen M et al : Histone Modification of Colorectal Cancer by Natural Products, Pharmaceuticals. 16 (8) 1095, 2023
- 20) Li Y, Hu Y et al : Luteolin directly binds to KDM4C and attenuates ovarian cancer stemness via epigenetic suppression of PPP2CA/YAP axis, Biomed Pharmacother. 160 : 114350, 2023

(2023 年 11 月 9 日受理)