

補中益気湯の「方剤薬理シリーズ」^{1, 2)}は、1996年3、4月に発表されているので、本項ではそれ以降に発表された補中益気湯の基礎薬理論文についてまとめる。

正常動物

Terawakiら³⁾は、生薬から調製した補中益気湯(蒼朮か白朮かの記載なし)エキスを75%エタノールで懸濁させ、得られた沈殿(粗多糖画分)を、ヒト常用量の10倍量となるようにマウスに1日1回7日間連続経口投与し、その後、腹腔内マクロファージを採取、リポ多糖(LPS)を含む培地で培養し、培地中の一酸化窒素(NO)の代謝物を測定した。対照群と比較して補中益気湯投与群で有意なNO産生量の増加が認められた。

Yamaokaら⁴⁾は、マウスに医療用補中益気湯エキス原末(以下、HETとする)(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を7日間連続経口投与した。その翌日、リステリア菌の生菌を経口投与し、さらにその12、18、24または72時間後に屠殺した。肝臓中の菌数は72時間後において、パイエル板中の菌数は18時間後において、腸間膜リンパ節中の菌数は18、24、72時間後において、それぞれHET投与群で有意な低値を示した。この作用は、インターフェロン(IFN)- γ 欠損マウスでは認められなかった。マウスにHETを7日間投与後、肝臓およびパイエル板に含まれるマクロファージを採取し、リステリア生菌とともに培養した時、HET投与群において有意な殺菌活性の亢進が認められた。小腸上皮リンパ球を調製し、フローサイトメトリーで解析したところ、HET投与群においてCD8 $\alpha\alpha$ 陽性細胞数の有意な低下と、CD8 $\alpha\alpha$ のIFN- γ 産生細胞数、CD8 $\alpha\beta$ 陽性細胞数、CD8 $\alpha\beta$ のIFN- γ 産生細胞数、CD4陰性CD8陽性のIFN- γ 産生細胞数の有意な増加が認められた。

Choら⁵⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、原末か製剤かの記載なし、原末ならヒト常用量の10倍量、製剤なら7倍量)を32週間連続して、または31週目までは水を投与して32週目の1週間のみ、1日1回強制経口投与しながら飼育した。屠殺後、脾臓細胞を調製した。32週間連続投与した群では、対照群と比較してフローサイトメトリー解析によるNK1.1陽性細胞数の割合、CD8細胞に対するCD4陽性細胞数の割合が有意に高かったが、がん細胞に対するNK活性には差がなかった。1週間だけ投与した群では、フローサイトメトリーでの評価では差が認められなかったが、NK活性は有意に高かった。

以上のことから、補中益気湯は正常状態でも免疫系を賦活させる可能性が示唆された。

今井ら⁶⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の0.6、1.5、3倍量)を飲水として投与しながら14日間飼育した。

その間、60分間の自発運動量(竄回し行動)を測定した。その結果、HET低用量投与群において、5日目における自発運動量が有意に増加したが用量依存性は認められず、それ以外の計測日ではHETの有意な影響は認められなかった。このことから、補中益気湯は正常状態での自発運動量には影響をあたえない可能性が示唆された。

Tohdaら⁷⁾は、生薬から調製した補中益気湯エキス(白朮配合、ヒト常用量の約1および12倍量)を1日1回4日間ラットに経口投与した結果、対照群と比較して高用量投与群において脳内5-HT₂CR mRNA量が有意に増加した。補中益気湯は5-HT₂CRを賦活化することにより抗うつ薬様効果をもたらす可能性が示唆された。

谷垣ら⁸⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量の20倍量、製剤ならヒト常用量の約14倍量)を15週間、混餌により経口投与しながら飼育した。その後、精巣を摘出したところ、対照群と比較してHET投与群では有意な重量の増加が認められ、精囊組織においても過形成が認められた。精子形成に関与するチロシンキナーゼc-kitの精巣におけるmRNA発現量も有意に増加した。このことから、補中益気湯に造精機能がある可能性が示唆された。

Takashimaら⁹⁾は、補中益気湯の腸内細菌への影響を検討した。マウスにHET(蒼朮配合、原末か製剤かの記載なし、原末ならヒト常用量の10倍量、製剤なら7倍量)を1日1回経口投与しながら14日間飼育した。14日後の糞便を採取してRNAを抽出し、*Bifidobacterium*、*Lactobacillus*、*Clostridium*、*Escherichia coli*、*Bacteroides fragilis*の5属についてreal-time PCR法により解析したところ、*E.coli*の有意な増加を認めた。補中益気湯は、腸内細菌叢に何らかの影響をあたえることが示唆された。

幼齢モデル

Yamaokaら¹⁰⁾は、マウス(3または7週齢)にHET(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を7日間連続経口投与した。その翌日、リステリア菌の生菌を静脈内投与し、その3または5日目に屠殺した。7週齢マウスと比較して3週齢マウスの対照群では、5日目の脾臓および肝臓におけるリステリア菌数の有意な増加が認められたが、HET投与群ではそれぞれ有意な抑制が認められた。また5日目の脾臓細胞をリステリア死菌とともに3日間培養した時の培養液中のIFN- γ 濃度は、7週齢マウスと比較して3週齢マウス群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な回復を示した。次に、3週齢または7週齢マウスにHETを7日間投与後、脾臓細胞からナイロンウールカラムとCD4ビーズによりCD4陽性

T細胞を濃縮し、抗CD3抗体でコートした培養プレートで3日間培養してフローサイトメトリーで解析したところ、細胞内IFN- γ 陽性細胞数は、3週齢マウスでの対照群と比較してHET投与群で有意な高値を示した。また、培地中のIFN- γ 濃度は、7週齢マウスと比較して3週齢マウス群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な高値を示した。次にHETを7日間連続経口投与した3または7週齢のマウスにリステリア菌の死菌を腹腔内投与し、3日後の腹腔内浸出細胞を回収した。この腹腔内細胞に含まれるマクロファージ数およびMHCクラスII発現細胞数は、7週齢マウスと比較して3週齢マウス群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な高値を示した。この腹腔内マクロファージと、別に7週齢マウスにリステリア菌を接種して6日後の脾臓から調製したT細胞とをリステリア菌の死菌とともに培養し、培養上清中のIFN- γ 濃度を測定したところ、7週齢マウスと比較して3週齢マウス群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な高値を示した。

Kanekoら¹¹⁾は、マウス(3または7週齢)にHET(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を7日間連続経口投与し、8日目にOVA(卵白アルブミン)を経口投与してさらに7、21、35日後にOVAを水酸化アルミニウムゲル(アラム)とともに腹腔内投与した。その1週間後の血清中のOVA特異的IgE、IgG濃度は、3週齢マウスではHET投与群で有意な低値を示したが、7週齢マウスでは差は認められなかった。パリエル板細胞を採取し、OVAとともに48時間培養したときの細胞数は、3週齢マウスではHET投与群で有意に低値だった。新たにマウスにHETを7日間投与した後のパリエル板細胞をフローサイトメトリーで解析したところ、3週齢マウスではCD4陽性細胞数、CD11cとIA^d/IE^d、CD86それぞれの共陽性細胞数、CD19とIA^d/IE^d、CD40、CD80、CD86それぞれの共陽性細胞数の割合の有意な高値が認められたが、7週齢マウスではそれらの作用は認められなかった。3週齢マウスからのパリエル板細胞を3日間培養した時、HET投与群において培地中のインターロイキン(IL)-12p70濃度の有意な高値が認められ、その作用は抗CD40抗体とともに培養しても同様であった。以上のことから、補中益気湯は幼齢時の免疫状態を消化管免疫寛容の誘導により賦活する可能性が示唆された。

老齢モデル

Utsuyamaら¹²⁾は、老齢がんマウスでの補中益気湯の作用を検討した。マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の5、20倍量)を1日1回14日間連続経口投与し、8.5日目にヒツジ赤血球(SRBC)を腹腔内投与した。最終投与の翌日に屠殺し脾臓を得た。対照群と比較してHET投与群では、脾臓細胞中のCD3陽性細胞数、NK1.1陽性細胞数の増加が認められ、高用量投与群において有意差が認められた。脾臓細胞からの抗SRBC抗体産生能は、HET投与群において用量依存的に有意な増加が認められた。以上の作用は、若齢マウスにHETを投与した時にはみられなかった。以上のことから、補中益気湯は老齢に伴う免疫不全状態を改善させる可能性が示唆された。

アジュバント活性

Taguchiら¹³⁾は、ヒトパピローマウイルス(HPV)のE7タンパク質を表面発現させた死菌化乳酸菌を利用するワクチン(LacE7)をマウスに1日1回、週に5回、1、2、4、6週目に経口投与した。補中益気湯(処方内容不明、正確な値は言えないが、ヒト常用量の10倍量程度と推測される)は、その1、2、4、6週目に毎日、大腸菌易熱性エンテロトキシンBサブユニット(LTB)をLacE7の3回目の投与時に、それぞれ経口投与した。7週目に屠殺し、小腸、脾臓からリンパ球を調製した。脾臓細胞をE7タンパク質のペプチド断片とともに培養した時のIFN- γ 産生細胞数は、LacE7単独投与群と比較して、補中益気湯併用群で有意な高値を示した。また、LacE7とLTBを併用した群と比較して、LacE7、LTB、補中益気湯を併用した群では、脾臓および小腸粘膜のリンパ球をE7タンパク質ペプチド断片とともにそれぞれ培養した時のIFN- γ 産生細胞数で有意な高値を示した。小腸洗浄液中のIFN- γ 濃度、IL-2濃度は、LacE7とLTBを併用した群と比較して、LacE7、LTB、補中益気湯を併用した群で、それぞれ有意な高値を示した。以上のことから、補中益気湯は、経口ワクチンに対してアジュバント作用を示し、免疫誘導能を増強する可能性が示唆された。

免疫抑制剤による免疫不全モデル

Abeら¹⁴⁾は、マウスにプレドニゾロンを実験開始日と2日目に皮内投与し、4日目にカンジダ菌を尾静脈内に接種した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の10、20倍量)は開始日4日後から連続経口投与した。その後の生存曲線は、対照群と比較してHET投与群で用量依存的に有意な延長が認められた。

Kanekoら¹⁵⁾は、マウスにシクロフォスファミド(CY)を皮内投与し、その直後からHET(白朮配合、ヒト常用量の約4および8倍量)の連続経口投与を開始した。その後、数日毎に採血して血球を観察したところ、白血球数はHET低用量投与群では7、10、14日目で、高用量投与群では2、4、7、10、14日目で有意な回復がみられた。4日目、9日目の採血で白血球の種類まで検討したところ、HET高用量投与群において単球と好中球の有意な回復が認められたが、リンパ球は4日目の採血時でのみ有意な回復が認められた。6日目と9日目に屠殺したマウスから骨髓細胞を調製し、別のガンマ線を照射したマウスに静脈内投与して、造血幹細胞数を脾コロニー法により検討したところ、CYにより減少したコロニー数がHET投与群において有意に回復した。1日目、4日目に屠殺したマウスから、脾臓細胞、骨髓細胞、肝臓内単核球、小腸上皮細胞をそれぞれ調製し、サイトカイン産生細胞数をELISPOT法により評価したところ、IL-3および顆粒球単球コロニー刺激因子(GM-CSF)産生細胞数はそれぞれCYにより増加し、IFN- γ 産生細胞数はCYによる変化はみられなかったが、HET投与群ではそれぞれ有意に増加していた。CYを投与してから4日目に緑膿菌を腹腔内に投与し、その7日後の生存率を評価したところ、CYにより低下した生存率が、HET高用量投与により回復する傾向が認められた。

Kidoら¹⁶⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の5、20倍量)を1日1回強制経口投与しながら10日間飼育し、マイトマイシンCを3日目と6日目に腹腔内投与した。その後屠殺し、脾臓と骨髓を採取した。脾臓の重量、脾臓細胞におけるNK活性、骨髓細胞を7日間培養した時の顆粒球とマクロファージのコロニー数は、正常群と比較してマイトマイシンC投与群で低下していたが、HET投与群では用量依存的に有意な回復が認められた。HET、マイトマイシンCを同様に処置したマウスにI型単純ヘルペスウイルスを腹腔内投与し、その後もHETを1日1回投与しながら飼育したところ、対照群と比較してHET高用量投与群において有意な生存率の延長が認められた。

以上のことから、補中益気湯は薬剤による免疫不全状態を回復させる可能性が示唆された。

拘束ストレスモデル

Liら¹⁷⁾は、マウスに1日おきに、夕方6時から翌朝9時まで50mL遠沈管に入れる拘束ストレスを6回負荷した。3回目の負荷の4時間後、メラノーマ細胞を右脇腹に皮内投与し、その12日後屠殺、血清、脾臓とリンパ節を採取した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)は、その間、自由飲水により連続投与した。血清中のコルチコステロン濃度は、正常群と比較してストレスを負荷した対照群で有意な高値を示したが、HET投与群で有意に回復していた。血清中のIL-12濃度、得られた脾臓細胞数、リンパ節細胞数は、正常群と比較して対照群で有意に減少していたが、HET投与群では有意に回復していた。脾臓細胞、リンパ節細胞を、それぞれマイトマイシンCで処理したメラノーマ細胞と併せて48時間培養したところ、培地中IFN- γ 濃度、IL-2濃度は、正常群と比較してストレス負荷した対照群で有意に減少していたが、HET投与群では有意に回復していた。また、培養を続けてその24時間後の細胞増殖を測定したところ、正常群と対照群間に差は認められなかったが、HET投与群で有意に増加していた。同モデルでメラノーマ細胞皮内投与14日後の脾臓細胞のメラノーマ細胞に対する致死活性をクロム放出法により測定したところ、正常群と比較してストレス負荷した対照群で減少していたが、HET投与群では有意に回復していた。脾臓細胞中のCD80とCD86の発現量は、正常群と比較して対照群で低下していたが、HET投与群では回復していた。同モデルでメラノーマ細胞皮内投与14日後に、メラノーマ細胞をさらに右脇腹に皮内投与し、HET投与を続けながら腫瘍のサイズを計測していったところ、HET投与群で有意な腫瘍サイズの縮小が認められた。

Yamaokaら¹⁸⁾は、マウスにHET(白朮配合、ヒト常用量の約8倍量)を7日間連続経口投与した。その翌日リスティア菌の生菌を静脈内投与し、その当日から50mL遠沈管に朝10時から20時まで10時間入れる絶食絶水拘束ストレスを毎日負荷しながら3または5日間飼育し、屠殺した。拘束ストレス負荷の1日目に一部採血した。対照として、絶食絶水のみを行った群(非ストレス負荷群)も設定した。非ストレス負荷群と比較して対照群では、1日目の血中コルチコステロン濃度の有意な増加が認められ、それはHET投与

群では有意な低値を示した。非ストレス負荷群と比較して対照群では、3日目および5日目の脾臓および肝臓におけるリスティア菌数の有意な増加が認められたが、HET投与群ではそれぞれ有意な抑制が認められた。5日目の脾臓細胞をリスティア死菌とともに2日間培養した時の培養液中のIFN- γ 濃度は、非ストレス負荷群と比較して対照群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な回復を示した。次に、HETを7日間連続経口投与したマウスにリスティア菌の死菌を腹腔内投与し、同様に拘束ストレスを3日間負荷後屠殺して、腹腔内浸出細胞を回収した。全浸出細胞数とそのうちのマクロファージ数は、非ストレス負荷群と比較して対照群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な回復を示した。また、そのマクロファージをリスティア生菌とともに30分間培養し、貪食したリスティア菌を寒天培地で培養することでリスティア菌致死活性を評価したところ、非ストレス負荷群と比較して対照群では有意な低値を示したが、HET投与群では有意な回復を示した。

以上のことから、補中益気湯はストレスによる免疫不全状態を回復させる可能性が示唆された。

肝障害モデル

Yamamotoら¹⁹⁾は、ラットをチオアセトアミドおよびHET製剤(蒼朮配合、ヒト常用量の約7倍量)を含む餌で10週間飼育し、その後屠殺し、血清の生化学的検査と肝臓の病理組織を評価した。チオアセトアミドによる血清 γ -グロブリン値の上昇はHET投与により有意に抑制され、肝組織における偽小葉形成を伴う肝硬変像もHET投与により改善する傾向が認められた。

Ochi²⁰⁾らは、ラットにブタ血清を1週間に2回腹腔内投与し、HET(白朮配合、ヒト常用量の0.7、2倍量)を1週間に5回経口投与しながら58日間飼育した。最終投与の翌日に屠殺したところ、対照群と比較して用量依存性は認められなかったが、HET投与両群で有意な肝臓中のヒドロキシプロリン含量の低下と、低用量投与群でのみ有意な肝臓中のIL-13濃度の低下、高用量投与群でのみ有意な血清中TGF- β_1 濃度の低下が認められた。

以上のことから、補中益気湯には肝硬変、肝線維化に対する保護作用があることが示唆された。

肺障害モデル

Tajimaら^{21, 22)}は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の10倍量)を混餌により8週間連続経口投与した。その後、麻酔下でLPSを経鼻投与し、1、3、4、5日後にそれぞれ屠殺し、肺胞洗浄液を採取した。対照群と比較してHET投与群では、3日後の肺胞洗浄液中の好中球数と、5日後の肺胞洗浄液中のマクロファージ数、1日後の血清中のケラチノサイト走化性因子の濃度で、それぞれ有意な低値を示した。肺の病理組織学的観察でも、HET投与群において肺胞への白血球の浸潤の抑制が観察された。

また、マウスにHET製剤(蒼朮配合、ヒト常用量の7倍量)を8週間、混餌投与しながら飼育し、ブレオマイシンを気

道内に吸入投与し、HET投与を継続しながら35日間飼育した。マウスの生存率は、HET投与群で有意な延長が認められた。35日目に屠殺し、肺の病理組織学的評価を行い、HET投与群で有意な改善が認められた。肺組織中の浸出液量、線維化の指標となるヒドロキシプロリン量、Th1/Th2バランスの指標となるIL-5/IFN- γ mRNA発現量比は、正常

群と比較してプレオマイシンを投与した対照群で、浸出液量では増加傾向、他は有意な高値を示したが、HET投与群でそれぞれ有意に回復していた。

以上のことから、補中益気湯には肺障害に対する予防作用がある可能性が示唆された。

表 各種モデルに対する試験結果(まとめ)

	著者	使用動物	投与量 (有意差のあった用量のみ記載)	結果 (一部抜粋)
正常動物	Terawaki ³⁾	ICRマウス(♂) (6週齢, $n = 4 \sim 5$)	エタノール不溶画分 経口投与(7日間)	NO産生量(↑)
	Yamaoka ⁴⁾	BALB/cマウス(♀) (8週齢, $n = 7$)	1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	肝臓とバリエル板のマクロファージ殺菌活性(↑) 小腸上皮リンパ球のIFN- γ 産生細胞(↑)
	Cho ⁵⁾	C57BL/6Nマウス(♂) (8週齢, $n = 5$)	原末or製剤 1.0g/kg/日 経口投与(1, 32週間)	32週: NK1.1 ⁺ とCD4 ⁺ /CD8 ⁺ 細胞数(↑) 1週: NK活性(↑)
	今井 ⁶⁾	ddyマウス(♂) (35~45g, $n = 5 \sim 7$)	0.06g/kg/日 経口投与(14日間)	自発運動量(↑) 用量依存性なし
	Tohda ⁷⁾	Wistarラット(♂) (8週齢, $n = 4$)	5.7g/kg/日 経口投与(4日間)	脳内5-HT2CR mRNA量(↑)
	谷垣 ⁸⁾	ICRマウス(♂) (7週齢, $n = 10$)	原末or製剤 2.0g/kg/日 混餌投与(15週間)	精巣重量(↑) c-kit mRNA(↑)
	Takashima ⁹⁾	IQI/Jicマウス(♂) (7~9週齢, $n = 6$)	原末or製剤 1.0g/kg/日 経口投与(14週間)	腸内細菌 <i>E.coli</i> (↑)
幼齢モデル	Yamaoka ¹⁰⁾	BALB/cマウス(♀) (3, 7週齢, $n = 5$)	1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	幼齢マウスの肝臓・脾臓の細菌数(↓) CD4 ⁺ TcellのIFN- γ 産生能(↑) MHCクラスII発現(↑)
	Kaneko ¹¹⁾	BALB/cマウス(♀) (3, 7週齢, n 不明)	1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	幼齢マウスで血清中OVA特異的IgE, IgG ₁ (↓) バリエル板細胞中CD4 ⁺ T細胞等の数、IL-12p70(↑)
老齢モデル	Utsuyama ¹²⁾	C57BL/6マウス(不明) (18~24カ月齢, $n = 6$)	2.0g/kg/日 経口投与(14週間)	脾臓細胞中CD3 ⁺ , NK1.1 ⁺ 細胞数(↑) 抗SRBC抗体産生能(↑)
アジュバント活性	Taguchi ¹³⁾	C57BL/6マウス(♀) (8週齢, $n = 5$)	処方内容不明 経口投与(1, 2, 4, 6週目)	脾臓・小腸粘膜リンパ球中E7特異的IFN- γ 産生細胞数(↑) 小腸洗浄液中IFN- γ , IL-12(↑)
免疫不全モデル	Abe ¹⁴⁾	ICRマウス(♀) (5週齢, $n = 6$)	1.0, 2.0g/kg/日 経口投与(4日間)	生存曲線用量依存的に延長
	Kaneko ¹⁵⁾	BDF1, CDF1, ICRマウス(♀) (8週齢, $n = 4 \sim 10$)	0.5, 1.0g/kg/日 経口投与(2, 4, 7, 10, 14日間)	白血球数(↑) IL-3, GM-CSF, IFN- γ 産生細胞数(↑) 生存率(↑)
	Kido ¹⁶⁾	BDF1マウス(♂) (9週齢, $n = 6$)	0.5, 2.0g/kg/日 経口投与(10日間)	脾臓細胞のNK活性、顆粒球とマクロファージのコロニー数(↑) 生存率(↑)
拘束ストレスモデル	Li ¹⁷⁾	C57BL/6マウス(♀) (8~10週齢, $n = 6$)	1.0g/kg/日 飲水投与(12日間)	血清中コルチコステロン(↓) 血清中IL-12(↑) 脾臓、リンパ節細胞数(↑) 腫瘍細胞致死性(↑) 腫瘍サイズ(↓)
	Yamaoka ¹⁸⁾	BALB/cマウス(♀) (7~8週齢, $n = 5$)	1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	腹腔内浸出細胞数、マクロファージ数(↑) 菌致死活性(↑)
肝障害モデル	Yamamoto ¹⁹⁾	Wistarラット(♂) (3週齢, $n = 5$)	製剤 1.0g/kg/日 混餌投与(10週間)	血清 γ -グロブリン(↓) 肝硬変像改善
	Ochi ²⁰⁾	Wistarラット(♀) (8週齢, $n = 7 \sim 8$)	0.1, 0.3g/kg/日 経口投与(58日間)	肝臓中ヒドロキシプロリン(↓) 血清中TGF- β 1(↓)
肺障害モデル	Tajima ^{21,22)}	BALB/cマウス(♀) (3週齢, $n = 5 \sim 10$)	1.0g/kg/日 混餌投与(8週間)	肺胞への白血球浸潤(↓) 生存率延長 肺組織中の浸出液量、 ヒドロキシプロリン量、IL-5/IFN- γ mRNA発現量比(↓)

[参考文献]

- 1) 丁宗鑑: 方劑薬理シリーズ(15) 補中益気湯(1). 漢方医学 20: 92-97, 1996
- 2) 丁宗鑑: 方劑薬理シリーズ(15) 補中益気湯(2). 漢方医学 20: 127-131, 1996
- 3) Terawaki K, et al.: The effects of crude polysaccharide fractions of 4 kind of kampo-hozai administered orally on nitric oxide production by murine peritoneal macrophages. Biol Pharm Bull 20: 809-811, 1997
- 4) Yamaoka Y, et al.: Effect of a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang on the protection against an oral infection with *Listeria monocytogenes*. Immunopharmacol 39: 215-223, 1998
- 5) Cho S, et al.: Evaluation of immunological effects of Hochu-ekki-to (TJ-41) prophylactic administration in mice. Am J Chin Med 32: 235-243, 2004
- 6) 今井崇雄ほか: マウスの自発運動に及ぼす補中益気湯の効果. 日歯心身 13: 75-79, 1998
- 7) Tohda M, et al.: Effects of Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang), a Kampo medicine, on serotonin 2C subtype receptor-evoked current response and the receptor mRNA expression. J Trad Med 17: 34-40, 2000
- 8) 谷垣礼子ほか: 造精機能障害モデルマウスにおける分化因子の動向と漢方薬の劇的効果. 産婦人科漢方研究のあゆみ 20: 83-88, 2003
- 9) Takashima K, et al.: Kampo medicines induce formula-dependent changes in the intestinal flora of mice. J Trad Med 29: 179-185, 2012
- 10) Yamaoka Y, et al.: Protective effect of a traditional Japanese medicine Hochu-ekki-to (Chinese name: Bu-zhong-yi-qi-tang), on the susceptibility against *Listeria monocytogenes* in infant mice. Int Immunopharmacol 1: 1669-1677, 2001
- 11) Kaneko M, et al.: Development of the susceptibility to oral tolerance induction in infant mice administered a herbal drug, Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). Int Immunopharmacol 1: 219-227, 2001
- 12) Utsuyama M, et al.: Immunological restoration and anti-tumor effect by Japanese herbal medicine in aged mice. Mech Ageing Dev 122: 341-352, 2001
- 13) Taguchi A, et al.: Adjuvant effect of Japanese herbal medicines on the mucosal type 1 immune responses to human papillomavirus (HPV) E7 in mice immunized orally with *Lactobacillus*-based therapeutic HPV vaccine in a synergistic manner. Vaccine 30: 5368-5372, 2012
- 14) Abe S, et al.: Protection of immunosuppressed mice from lethal *Candida* infection by oral administration of a kampo medicine, Hochu-ekki-to. Immunopharmacol Immunotoxicol 21: 331-342, 1999
- 15) Kaneko M, et al.: Accelerated recovery from cyclophosphamide-induced leukopenia in mice administered a Japanese ethical herbal drug, Hochu-ekki-to. Immunopharmacol 44: 223-231, 1999
- 16) Kido T, et al.: The protective effect of Hochu-ekki-to (TJ-41), a Japanese herbal medicine, against HSV-1 infection in mitomycin C-treated mice. Anticancer Res 20: 4109-4113, 2000
- 17) Li T, et al.: The restoration of the antitumor T cell response from stress-induced suppression using a traditional Chinese herbal medicine Hochu-ekki-to (TJ-41: Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang). Immunopharmacol 43: 11-21, 1999
- 18) Yamaoka Y, et al.: Protective effect of a traditional Japanese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to), on the restraint stress-induced susceptibility against *Listeria monocytogenes*. Immunopharmacol 48: 35-42, 2000
- 19) Yamamoto M, et al.: The inhibitory effects of single and combined administration of Sho-saiko-to, Red Ginseng, Keishi-bukuryo-gan and Hochu-ekki-to on thioacetamide-induced liver cirrhosis in rats. J Trad Med 14: 121-128, 1997
- 20) Ochi T, et al.: Effects of Hochu-ekki-to and Ninjin-yoei-to, traditional Japanese medicines, on porcine serum-induced liver fibrosis in rats. Immunopharmacol Immunotoxicol 26: 285-298, 2004
- 21) Tajima S, et al.: Preventive effect of Hochu-ekki-to on lipopolysaccharide-induced acute lung injury in BALB/c mice. Lung 184: 318-323, 2006
- 22) Tajima S, et al.: Preventive effect of hochu-ekki-to, a Japanese herbal medicine, on bleomycin-induced lung injury in mice. Respirol 12: 814-822, 2007