

アレルギーモデル

Kanekoら^{1, 2)}は、ジニトロフェニルキーホールリンペットヘモシアニン (DNP-KLH) を抗原としてアジュバントである水酸化アルミニウム (アラム) とともにマウスに腹腔内投与し、その後、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) の投与をはじめ、毎週採血しながら4週間飼育した。血清中の抗原特異的IgE抗体価は、抗原投与の7~28日後までの間、HET投与群で有意に低値を示した。14日目に屠殺したマウスから脾臓細胞を調製して抗原とともに培養し、7日目の培養液中の抗原特異的IgE濃度、IgG₁濃度は、HET投与群から調製した脾臓細胞で有意な低値を示した。また、2日後の培養液中のインターロイキン (IL) -2濃度、4日後の培養液中のIL-4濃度でも、HET投与群の脾臓細胞で有意な低値を示した。脾臓細胞からキットを用いてCD4陽性T細胞およびB細胞を精製し、両者を併せて7日間培養したところ、対照群から調製したT細胞とB細胞を併せたときの抗原特異的IgE産生量に対して、HET投与群から調製したT細胞と対照群から調製したB細胞を併せたとき、その逆で対照群から調製したT細胞とHET投与群から調製したB細胞を併せたとき、さらにHET投与群から調製したT細胞とB細胞を併せたとき、すべての組み合わせにおいて有意な低値を示した。

次にマウスにDNP-KLHをアラムとともにマウスに腹腔内投与し、さらに14日後に抗原を追加投与するモデルで、HETを1回目の免疫時から連続投与したときの作用を検討した。2回目の免疫から7日、14日後の血清中の抗原特異的IgE抗体価は、HET投与群で有意に低値を示した。2回目の免疫時の3、6、12および24時間後にマウスの腹腔内細胞を回収した。全細胞数は3および24時間後、好酸球数は3、6、24時間後、CD4陽性T細胞数は6、12、24時間後において、HET投与群でそれぞれ有意な低値を示した。腹腔内細胞中のサイトカイン産生細胞数をELISPOT法により検討したところ、12時間後に採取した細胞からのIL-5産生と、24時間後の細胞からのIL-4およびIL-5産生細胞数が、HET投与群で有意な低値を示した。マウスにDNP-KLHをアラムとともにマウスに腹腔内投与し、14日後に抗原を足蹠に皮内投与し、その24時間後にみられる浮腫により遅延型過敏反応を評価したところ、HET投与群で有意な抑制が認められた。

Suzukiら³⁾は、マウスに卵白アルブミン (OVA) をアラムと

ともに腹腔内投与し、その14日後に再度投与した。生薬から調製した補中益気湯エキス (白朮配合) はヒト常用量の約1倍、10倍量を、2回目の腹腔内投与の前日に単回経口投与した。2回目の腹腔内投与の14日後にマウスを屠殺し、血清、脾臓を採取した。血清中のOVA特異的IgE濃度は、HET投与群において用量依存的に減少し、低用量投与群でも有意差が認められた。脾臓細胞をOVAまたはコンカナバリンAとともに2日間培養したところ、HET投与群において細胞数が有意に減少していた。また4日間培養し、培養液中のIL-4の濃度を測定したところ、HET高用量投与群において有意な低値を示した。また、血液中の好塩基球を濃縮し、OVAで45分間刺激した後のヒスタミン濃度を測定したところ、HET投与群において有意な低値を示した。

Ishimitsuら⁴⁾は、マウスにOVAをフロイドの不完全アジュバントとともに腹腔内投与し、その7日後に追加で腹腔内投与した。最初の感作から14、16、18、20日後にOVA水溶液を吸入させた。21日後に屠殺し、血清、脾臓と肺胞洗浄液を採取した。HET (白朮配合、ヒト常用量の約8倍量) を、最初の感作の翌日から8日後まで連続経口投与したとき、対照群と比較して、肺胞洗浄液中の好酸球数、IL-4、IL-5濃度、血清中のIgE、IgG₁濃度は、HET投与群で有意な低値を、血清中IgG_{2a}は有意な高値を示した。脾臓細胞からナイロンウールカラムによりT細胞を濃縮し、OVAとともに48時間培養したときの細胞増殖数、培養液中のIL-4濃度は、対照群と比較してHET投与群で有意に低値を、培養液中のインターフェロン (IFN) - γ 濃度は有意に高値を示した。一方、同モデルでHETを最初の感作の13日後から20日後まで連続経口投与したときは、肺胞洗浄液中の好酸球数、IL-5濃度、血清中のIgE、IgG₁濃度、脾臓T細胞培養上清中のIL-4濃度は、HET投与群で有意に高値を、血清中のIgG_{2a}は有意な低値を示した。

Maedaら⁵⁾はTh2過剰の状態となっている無菌マウスに抗原を感作させるモデルを用いて、補中益気湯の作用を検討した。無菌マウスにOVAを4日間連続で経口投与し、その最終投与の3日後から、OVAをアラムとともに2週毎に3回腹腔内投与し、その最終投与の7日後に屠殺し、血清と脾臓を採取した。最初の腹腔内投与の2週間前から前日まで、HET (白朮配合、ヒト常用量の約8倍量) を連続経口投与した。その結果、HET投与群において血清中のOVA特異的IgG₁濃度が有意に低値を示した。脾臓細胞をOVAとともに3日間培養

し、細胞内のIFN- γ とIL-4をフローサイトメトリーで測定したところ、IFN- γ 陽性細胞数および両者の比率(Th1/Th2バランス比に相当する)がHET投与群から調製した脾臓細胞において有意に増加していた。

Nakadaら⁶⁾は、補中益気湯の接触性皮膚炎に対する作用を検討した。マウスの右耳にトリニトロクロロベンゼン(TNCB)を塗布し、その7日後に血清を一部採取し、その後TNCBを2日ごとに10回、連続塗布した。生葉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20倍量)は、飲水として最初の塗布から連続経口投与した。最終塗布の48時間後にマウスを屠殺し、血清と耳を採取した。対照群では耳介浮腫が生じたが、HET投与群では有意な抑制が認められた。実験終了後の血清中のIL-4、全IgEおよびIgG1の各濃度、抗原特異的IgE、IgG1、IgG2b各濃度、耳組織中のIL-4濃度は、HET投与群で有意な低値を示した。7日後に採取した血清では、HET投与群でIL-5濃度で有意な低値、抗原特異的IgG2aおよびIgG2b各濃度で有意な高値を示した。

Yamashitaら⁷⁾は、補中益気湯のアトピー性皮膚炎に対する作用を検討した。アトピー素因をもつNCマウスの耳にTNCBを塗布し、その6日後から2日ごとに6回、TNCBを塗布しながら飼育した。生葉から調製した補中益気湯エキス(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)は、その12日間、1日1回経口投与した。その後、ひっかき行動を評価したところ、HET投与群において有意な改善が認められた。耳組織標本を作製し、肥満細胞からの脱顆粒を評価したところ、HET投与群において有意な改善が認められた。

以上のことから、補中益気湯を抗原感作時に投与すると、Th1/Th2バランスをTh1側へシフトさせ、T細胞、B細胞両方に影響してIgEの産生を抑制することにより抗アレルギー作用を示すが、アレルギー惹起時に投与するとかえって症状を悪化させる可能性が示唆された。

陳ら⁸⁾は、補中益気湯の食物アレルギーモデルでの肝障害に対する作用を検討した。アトピー素因を持つNCマウスにOVAを経口投与すると同時に、1週毎に5回OVAをアラムとともに腹腔内投与した。最終日にOVAを経口投与し、食物アレルギーを惹起、その3時間後にマウスを屠殺して、血清、肝臓を採取した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約2倍、7倍量)は、4回目のOVA腹腔内処置から14日間、1日2回に分けて経口投与した。血清中のALTの値は対照群と比較してHET低用量投与群で有意な低値を示したが、用量依存性は認められなかった。肝臓組織を抗サイトカイン抗体で免疫染色して、サイトカイン陽性細胞数を観察したところ、IL-4、IL-6陽性細胞数はHET低用量、高用量とも、腫瘍壊死因子(TNF)- α 陽性細胞数はHET低用量群のみで、有意な低値を示したが、いずれも用量依存性は認められなかった。

小笠原ら⁹⁾は、補中益気湯の食物アレルギーに対する作

用を検討した。アトピー素因を持つNCマウスにOVAを経口投与すると同時に、OVAをアラムとともに腹腔内に投与する処置を、1週毎に5回行った。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約2倍、7倍量)を4回目の処置から14日間、1日2回に分けて経口投与した。その後、屠殺し、血清、肝臓、小腸を得た。血清ALT値は、正常群と比較して対照群で有意な増加が認められ、HET低用量群で有意な低値を認めたが、用量依存性は認められなかった。肝組織中の多核肝細胞数および肝細胞の核のサイズは、正常群と比較して対照群でそれぞれ有意な増加および低下が認められ、HET投与によりそれぞれ用量依存的に有意な回復がみられた。肝組織の免疫組織学的評価では、IL-4、IL-6、TNF- α 、CD4陽性細胞数が正常群と比較して対照群で有意に増加していたのに対して、HET投与群では低用量群において有意な抑制が認められたが、用量依存性は認められなかった。また、小腸組織における浮腫の程度を画像解析により評価したところ、正常群と比較して対照群で有意な増加が認められ、HET低用量群で有意な低値を認めたが、用量依存性は認められなかった。

以上のことから、補中益気湯は食物アレルギーによって生じる小腸および肝臓の障害を改善する可能性が示唆された。

担がん動物

Haradaら¹⁰⁾は、マウスの右脇腹にマウス線維肉腫細胞を皮内接種し、HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約5倍量)を連続投与しながら飼育した。その6日目の腫瘍サイズは、HET投与群で有意に低値を示した。HET(ヒト常用量の約2.5および5倍量)を10日間投与したマウスに、同様に右脇腹に線維肉腫細胞を皮内接種し、6日間HETを投与しながら飼育した。7日目に左脇腹に再び同じ線維肉腫細胞を皮内接種し、HET投与を中止して飼育したところ、11日目、14日目の腫瘍サイズの有意な低値が認められたが、7日目に異なる系統のマウス線維肉腫細胞を接種したときには腫瘍サイズは対照群とHET投与群との間で差は認められなかった。マウスの右脇腹に線維肉腫細胞を接種し、HETを投与しながら8日間飼育し、翌日にリンパ節を採取して浸潤していた細胞数をカウントしたところ、HET高用量投与群で有意な低値を示し、特にB細胞の割合が有意に低下していた。このリンパ節細胞を、新しいマウスの右脇腹に線維肉腫細胞とともに皮内接種し、そのまま飼育したところ、5~12日目の腫瘍サイズはHET投与群において用量依存的に有意な低値であった。マウスの右脇腹に線維肉腫細胞を皮内接種し、HET高用量を投与しながら7日間飼育し、脾臓を摘出してNK活性を測定したところ、正常マウスにHETを投与した群では有意な高値を示したのに対して、担がんマウスでは対照群とHET投与群との間に差が認め

られなかった。以上のことから、補中益気湯は腫瘍発生初期に随伴性免疫を亢進させることにより、がんの抑制作用を示すことが推測された。

奥山ら¹¹⁾は、補中益気湯の発がんプロモーション抑制作用を検討した。マウスの背部に発がんイニシエーターとして7,12-ジメチルベンズ[a]アントラセンを塗布し、その1週間後から発がんプロモーターとしてホルボールエステルを週2回、18週間連続塗布しながら飼育した。生薬から調製した補中益気湯(白朮配合)エキスは、ヒト常用量の約4倍量をプロモーター塗布と同時に飲水として投与した。その結果、対照群と比較して皮膚の平均腫瘍数は、補中益気湯エキス投与群において有意な低値を示した。次に、マウス背部にイニシエーターとして4-ニトロキノリン-1-オキシドを皮下注射し、その4週間後にプロモーターとしてグリセリンを飲水として摂取させながら25週間飼育した。補中益気湯エキスは、ヒト常用量の約4倍量をプロモーターと同時に飲水として投与した。その後、肺を摘出し、肺に発生した腫瘍数を計測したところ、補中益気湯エキス投与群において有意な低値が認められた。以上のことから、補中益気湯には発がんプロモーション抑制作用があることが示唆された。

Onishiら¹²⁾は、マウスを麻酔下で開腹し、門脈内に大腸がん細胞を注入した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)は、がん細胞接種の7日前から連続経口投与しながら飼育した。がん細胞接種の14日後にマウスを屠殺し、肝臓での大腸がん細胞のコロニー数を測定したところ、対照群と比較してHET投与群で有意な低値を示した。このことから、補中益気湯にはがん転移抑制作用がある可能性が示唆された。

Onogiら¹³⁾は、子宮内膜がんに対する作用を検討した。マウスの卵巣を摘出し、その2週間後からHET(蒼朮配合、ヒト常用量の約1倍量)とエストラジオール(E₂)を混餌投与しながらさらに2週間飼育し、その後子宮を摘出した。E₂単独摂取群と比較して、HET併用群では子宮におけるc-jun、TNF- α 、エストロゲン受容体(ER) α および β のmRNA発現がそれぞれ低値を示した。次に、マウスを開腹してN-メチルN-ニトロソウレアを左子宮管に注入し、その1週間後からHETとE₂を混餌投与しながら30週間飼育した。その後屠殺し、子宮内膜がんの病理組織学的診断を行ったところ、HET投与群において症状の軽減が認められた。

Tsuneokaら¹⁴⁾は、胆管がんに対する作用を検討した。ハムスターに胆管空腸吻合術を施し、その4週間後からN-ニトロソビス(2-オキソプロピル)アミンを1週間毎に皮内投与、HET(蒼朮配合、エキス原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量の約10倍量、製剤なら約7倍量)を飲水により経口投与しながら18週間飼育し、その後、屠殺した。対照群と比較して、HET投与群では、血清中のALP、AST、胆管がんを発症していた動物個体数、胆管上皮細胞での細胞増殖抗原発現数は、それぞれ有意な低値を示した。

刘ら¹⁵⁾は、肺がんに対する作用を検討した。マウスにヒト肺がん細胞を皮下注射し、生薬から調製した補中益気湯エキス(中国での処方、白朮使用、当帰、柴胡の基原が異なる、日本のヒト常用量の約3倍、6倍量)を経口、シスプラチンを腹腔内にそれぞれ1日1回投与しながら14日間飼育した。その翌日にマウスを屠殺し腫瘍サイズを比較したところ、シスプラチン単独群と比較して、補中益気湯エキス併用群で用量依存的に有意に減少していた。胃、脾臓、肺の病理組織標本を調製し、細胞増殖に関わるPI3KとAKTを免疫染色により評価、あるいは組織からmRNAを抽出してその発現量で評価したところ、いずれもシスプラチン単独群と比較して補中益気湯エキス併用群で用量依存的に有意に減少していた。

以上のことから、補中益気湯は各種がんに有効であり、シスプラチンの作用を増強し、その機序としてPI3K/AKTシグナルが関与することが示唆された。

慢性疲労症候群(CFS)モデル

守屋¹⁶⁾は、マウスに*Brucella abortus*抗原を2週毎に6回、尾静脈内に反復投与した。その後、HET(蒼朮配合、原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量の約5倍量、製剤なら約3倍量)を30日間、経口投与しながら飼育した。その後、屠殺し、脾臓を摘出した。CFSモデルではHETを投与中の30日間にわたって自発運動量の減少が認められたが、HET投与群では7および15日後において有意な回復を示した。脾臓のIFN- γ mRNA発現量は、正常群とCFSモデルとの間で差は認められなかったが、CFSモデルとHET投与群において有意な高値を認めた。

Chenら^{17, 18)}は、*Brucella abortus*死菌によるマウス慢性疲労に対する作用を検討した。マウスに*Brucella abortus*死菌を2週毎に6回尾静脈投与し、その後HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約5倍量)を連続経口投与しながら4週間飼育した。*Brucella abortus*死菌投与群でのマウスの自発運動量は正常群と比較して有意に減少していたが、それはHET投与群で有意に回復していた。その後屠殺したところ、HET投与群で有意な胸腺重量の増加と脾臓重量の低下が認められた。

以上のことから、CFSの病態には何らかの免疫系の変調が存在し、補中益気湯にその緩和作用がある可能性が示唆された。

リウマチモデル

Haiら¹⁹⁾、Kogureら²⁰⁾は、2型コラーゲンをフロイドの完全アジュバントで懸濁させ、マウスの尾の底部に皮内投与して感作し、3週間後に同様に感作して増幅した。補中益気湯を10種の生薬から調製し(処方内容不明)、エキスとして0.1、0.5、2.5g/kg/日の用量(処方が不明なため正確な値は言え

ないが、ヒト常用量の1~25倍程度と推測される)を最初の感作時から連続経口投与した。2回目の感作の6日目から20日目までの関節炎スコアは、補中益気湯投与群において用量依存的な改善が認められ、低用量群でも有意差が認められた。2回目の感作の21日後にマウスを屠殺し、血清中の抗2型コラーゲン抗体濃度は、補中益気湯中用量投与群で有意に低下していた。血液、腋窩および鼠径リンパ節から調製したリンパ球では、モデル群におけるCD3、CD4両陽性細胞、CD3、CD8両陽性細胞の割合の減少とCD3陰性B220陽性

細胞の割合の増加、B細胞数の増加が、それぞれHET中用量投与群で有意に改善していた。リンパ節におけるCD8陽性T細胞数は、正常群とモデル群では差がなかったが、補中益気湯投与群で有意に増加していた。補中益気湯の投与を最初の感作2週間前から当日まで投与したときでは、その関節炎スコア改善作用は失われ、2回目の感作後から連続投与したときには有意な改善が認められた。

以上のことから、補中益気湯は関節炎の発症を予防するのではなく、発症後の増悪を抑制することが示唆された。

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)
アレルギーモデル	Kaneko ^{1, 2)}	BALB/cマウス(♀) (8~10週齢, n = 5)	1.0g/kg/日 経口投与(4週間)	脾臓細胞中CD4 ⁺ 細胞の関与により血清中IgE濃度(↓) 腹腔内細胞中IL-4、IL-5産生細胞数(↓) 遅延型過敏反応(↓)
	Suzuki ³⁾	BDF1マウス(♀) (8週齢, n = 8)	自製エキス1.7、17mg/回 単回経口投与	血清中IgE、脾臓細胞数、IL-4、好塩基球遊離ヒスタミン(↓)
	Ishimitsu ⁴⁾	BALB/cマウス(♀) (7~9週齢, n = 3~4)	1.0g/kg/日 経口投与 (①感作直後 ②感作13日後以降8日間)	①: 肺泡洗浄液中好酸球数、IL-5、血清中IgE(↓) 血清中IgG _{2a} 抗体価(↑) 脾臓T細胞増殖数、IL-4(↓) INF-γ(↑) ②: INF-γ以外①の逆反応
	Maeda ⁵⁾	BALB/cマウス(♂) (5~6週齢, n = 7)	1.0g/kg/日 経口投与(2週間)	血清中IgG ₁ (↓) INF-γ陽性細胞数、Th1/Th2比(↑)
	Nakada ⁶⁾	BALB/cマウス(♂) (6~7週齢, n = 5)	自製エキス 1.0g/kg/日 飲水投与(25日間)	塗布7日後: 血清中IL-5(↓) 抗原特異的IgG _{2a} 、IgG _{2b} (↑) 最終日: 血清中IL-4、抗原特異的IgE、IgG ₁ 、IgG _{2b} 、耳組織中IL-4(↓)
	Yamashita ⁷⁾	NC/Jicマウス(♀) (6~9週齢, n = 5~6)	自製エキス 1.8g/kg/日 経口投与(12日間)	ひっかき行動、肥満細胞の脱顆粒(↓)
	陳 ⁸⁾	NC/Jicマウス(♂) (6週齢, n = 6~7)	0.3、1.0g/kg/日 経口投与(14日間)	血清中ALT、肝臓中IL-4、IL-6、TNF-α陽性細胞数(↓)
	小笠原 ⁹⁾	NC/Jicマウス(♂) (6週齢, n = 5~15)	0.3、1.0g/kg/日 経口投与(14日間)	多核肝細胞数、肝細胞核のサイズ、IL-4、IL-6、TNF-α、CD4陽性細胞数(↓) 小腸組織の浮腫(↓)
	Harada ¹⁰⁾	BALB/cマウス(♀) (8週齢, n = 6)	0.25、0.5g/kg/日 経口投与(6~16日間)	初期投与により腫瘍サイズ、リンパ節細胞数(↓) 脾臓NK活性正常群のみ(↑)
担がん動物	奥山 ¹¹⁾	CD-1(♀)、ddy(♂) マウス(6週齢, n = 15)	自製エキス 88mg/100mL/日 飲水投与(18、25週間)	腫瘍数(↓)
	Onishi ¹²⁾	BALB/cマウス(♀) (6~8週齢, n = 不明)	40mg/日 経口投与(7日間)	肝臓での大腸がん細胞コロニー数(↓)
	Onogi ¹³⁾	ICRマウス(♀) (12、10週齢, n = 6、25)	0.2%混餌投与 (2、30週間)	子宮c-jun、TNF-α、ER-α・βmRNA発現(↓) 病理組織学的症状軽減
	Tsuneoka ¹⁴⁾	ゴールデンハムスター(♀) (7週齢, n = 17)	原末or製剤 1.0g/kg 飲水投与(18週間)	血清中ALP、AST(↓) 胆管がん発症個体数、胆管上皮細胞増殖抗原発現数(↓)
	刘 ¹⁵⁾	BALB/cマウス(♂♀) (6週齢, n = 10)	中国の処方 49.3、98.5g/kg/日 経口投与(14日間)	腫瘍サイズ(↓) 胃、脾臓、肺 PI3K、AKT mRNA発現量(↓)
	守屋 ¹⁶⁾	BALB/cマウス(♀) (10週齢, n = 4)	原末or製剤 0.5g/kg/日 経口投与(30日間)	自発運動量(↑) 脾臓INF-γ mRNA発現量(↑)
CFSモデル	Chen ^{17, 18)}	BALB/cマウス(♀) (8週齢, n = 6)	0.5g/kg/日 経口投与(4週間)	胸腺重量(↑) 脾臓重量(↓)
リウマチモデル	Hai ¹⁹⁾	DBA/1Jマウス(♂) (8週齢, n = 10、15)	自製エキス 処方内容不明 0.1、0.5、2.5g/kg/日 経口投与(6、2週間)	関節炎スコア、血清中抗2型コラーゲン抗体(↓) 血液、リンパ節中CD3 ⁺ CD4 ⁺ 、CD3 ⁺ CD8 ⁺ 、CD8 ⁺ T細胞数(↑) CD3-B220 ⁺ 、B細胞数(↓) 初回感作前投与は関節炎改善無し
	Kogure ²⁰⁾			

[参考文献]

- Kaneko M, et al.: Suppression of IgE production in mice treated with a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to). Immunopharmacol 36: 79-85, 1997
- Kaneko M, et al.: Inhibition of eosinophil infiltration into the mouse peritoneal cavity by a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to). Immunopharmacol Immunotoxicol 21: 125-140, 1999
- Suzuki T, et al.: Suppressive effects of Hochu-ekki-to, a traditional Chinese medicine, on IgE production and histamine release in mice immunized with ovalbumin. Biol Pharm Bull 22: 1180-1184, 1999
- Ishimitsu R, et al.: Dichotomous effect of a traditional Japanese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang on allergic asthma in mice. Int Immunopharmacol 1: 857-865, 2001
- Maeda Y, et al.: Therapeutic effect of a traditional Chinese medicine, Bu-zhong-yi-qi-tang (Japanese name: Hochu-ekki-to) through controlling Th1/Th2 balance. J Trad Med 18: 20-26, 2001
- Nakada T, et al.: Effect of orally administered Hochu-ekki-to, a Japanese herbal medicine, on contact hypersensitivity caused by repeated application of antigen. Int Immunopharmacol 2: 901-911, 2002
- Yamashita H, et al.: Assessment of relief from pruritus due to Kampo medicines by using murine models of atopic dermatitis. J Trad Med 30: 114-123, 2013
- 陳 虹 ほか: 補中益気湯による食物アレルギーモデルマウスの肝臓障害への治療効果について. 昭和医会誌 61: 645-650, 2001
- 小笠原素緒子 ほか: 食物アレルギーモデルマウスの肝臓及び小腸障害への補中益気湯の治療効果の検討. 昭和医会誌 64: 78-88, 2004
- Harada M, et al.: Concomitant immunity against tumor development is enhanced by the oral administration of a kampo medicine, Hochu-ekki-to (TJ-41). Bu-zhong-yi-qi-tang. Immunopharmacol Immunotoxicol 17: 687-703, 1995
- 奥山 徹 ほか: 伝統薬物による化学発がん予防に関する研究. XIV 漢方方剤の発がんプロモーション抑制作用. 和漢医薬学雑誌 13: 274-279, 1997
- Onishi Y, et al.: Expression of the anti-metastatic effect induced by Juzen-taiho-to is based on the content of Shimotsu-to constituents. Biol Pharm Bull 21: 761-765, 1998
- Onogi K, et al.: Inhibitory effects of Hochu-ekki-to on endometrial carcinogenesis induced by N-methyl-N-nitrosourea and 17β-estradiol in mice. Oncol Rep 16: 1343-1348, 2006
- Tsuneoka N, et al.: Chemopreventative effect of Hochu-ekki-to (TJ-41) on chemically induced biliary carcinogenesis in hamsters. J Surg Res 151: 22-27, 2009
- 刘亚莉 ほか: 补中益气汤对肺腺癌顺铂耐药细胞株移植瘤裸鼠脾、胃和肺中PI3K和AKT表达的影响. 中国中药杂志 39: 1869-1873, 2014
- 守屋純二: 慢性疲労症候群(Chronic Fatigue Syndrome)のマウスモデル作製と漢方治療有効性の検討. 金医大誌 31: 263-268, 2006
- Chen R, et al.: Brain atrophy in a murine model of chronic fatigue syndrome and beneficial effect of Hochu-ekki-to (TJ-41). Neurochem Res 33: 1759-1767, 2008
- Chen R, et al.: Hochu-ekki-to combined with interferon-gamma moderately enhances daily activity of chronic fatigue syndrome mice by increasing NK cell activity, but not neuroprotection. Immunopharmacol Immunotoxicol 31: 283-245, 2009
- Hai le X, et al.: Suppressive effect of Hochu-ekki-to on collagen induced arthritis in DBA/1J mice. J Rheumatol 29: 1601-1608, 2002
- Kogure T, et al.: The population of CD40L-expressing cells was slightly but not significant decreased in lymphoid tissues of collagen induced arthritic mice treated with Hochu-ekki-to. Yakugaku Zasshi 127: 547-550, 2007