

各種感染モデル

清水ら¹⁾は、マウスリンパ腫EL-4細胞をマウスの腰背部に皮下移植した。医療用補中益気湯エキス原末(以下、HETとする)(蒼朮配合、ヒト常用量の約4倍量)は、移植の14、7、4日前に強制経口投与した。移植10日後にサルモネラ菌強毒株生菌を腹腔内に接種し、その後の生存日数を観察した。その結果、対照群と比較してHET投与群では生存日数の延長が確認された。EL-4細胞を腰背部に皮下移植したマウスに、移植3日後から隔日で5回、HETを経口投与し、最終投与翌日にサルモネラ菌弱毒株生菌を腹腔内に接種、その5日後に脾臓を摘出してT細胞を分離し、5日間培養した後の培養液中のインターフェロン(IFN)- γ 濃度は、対照群と比較してHET投与群で有意に高い値を示した。

Yanら²⁾は、マウスに、抗生物質に感受性のあるヘリコバクターピロリ菌または耐性を持つ菌をそれぞれ強制経口投与した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)は、その7日前から3週間、または当日から2週間、連続経口投与した。屠殺後、胃粘膜を摘出し、ピロリ菌数を測定したところ、薬剤感受性菌ではHETを感染7日前から投与した群および感染後から投与した群それぞれで菌数の有意な低下が、薬剤耐性菌ではHETを7日前から投与した群のみ菌数の有意な低下が認められた。この作用は、IFN- γ 欠損マウスでは認められなかった。また、薬剤感受性菌では、抗生物質を感染後から7日間併用することにより、HETの作用がさらに有意に増強した。

Moriら³⁾は、マウスにインフルエンザ(H2N2)ウイルスを経鼻接種した。HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約0.1、1、10倍量)をウイルス接種の7~2日前と、接種後0~4日目に1日1回経口投与しながら飼育したところ、HET投与群においていずれの用量でも有意な生存日数の延長が認められた。接種後4日目の肺におけるウイルス力価、気管支肺胞洗浄液(BALF)中のインターロイキン(IL)-1 α 、IL-6、GM-CSF濃度は、HET投与群において有意に低下していた。BALF中のIFN活性は、接種後2日目では対照群と比較してHET高用量投与群で有意に増加し、4、7日目では有意に低下していた。同モデルで、抗IFN- α/β 抗体をウイ

ルス接種の前日、当日、翌日の3回投与しても生存日数には変化がなかったが、HET高用量投与群に抗IFN- α/β 抗体を投与したときには、HETでみられる生存日数の延長が打ち消された。

Danら⁴⁾は、マウス(9週齢)に、インフルエンザ(H1N1)ウイルスを経鼻感染させた。HET(蒼朮配合、原末かエキス製剤かの記載なし、原末ならヒト常用量の約10倍量、製剤なら約7倍量)は、7週齢時から1日1回強制経口投与しながら飼育した。感染14日後の生存率は対照群では54%であったのに対して、HET投与群で90%だった。BALF中のウイルス量は、感染2日後にHET投与群で有意に低下、BALF中のIFN- α の濃度は、感染直前に採取したもので有意に増加していた。摘出した肺のホモジネート中のmRNA発現量では、IFN- β が感染2日後で増加、 β ディフェンシン1、2、3がそれぞれ感染直前と感染1日後で、 α ディフェンシン4と5が感染1日後でそれぞれ増加していた。ホモジネート中のタンパク質量では、GM-CSFの量が感染2、3日後で増加していた。

Ohgitaniら⁵⁾は、HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍)を自由飲水にて2週間連続経口投与した老化促進マウス(SAM)P1に、インフルエンザウイルス懸濁液を経鼻投与した。HET投与群ではそのまま飲水投与を継続し、オセルタミビル投与群および併用群ではその4時間後にオセルタミビルを投与し、その後1日2回4日間投与した。インフルエンザウイルス感染の2、4、8日に屠殺して肺を採取し、BALFからマクロファージを得た。ウイルス感染後の生存曲線では、対照群と比較してHET単独投与群に差は認められず、オセルタミビル群では感染16日後まで死亡は認められなかった。肺組織中のウイルス量は、対照群と比較してHET単独投与群に差は認められなかったが、8日後においてオセルタミビル単独群と比較して併用群で有意な低値が認められた。対照群と比較して、HET投与群では2日後の肺組織ホモジネート中のIL-1 β 、IL-12およびTNF- α 濃度が増加していたが、オセルタミビル単独群と併用群間では差はなかった。肺胞マクロファージの貪食能は、HET単独群で有意な高値を示し、インフルエンザウイルスを感染させなかったときでもHET単独投与により

有意な高値を示した。

Hossainら⁶⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の約16倍)を1日おきに投与しながら飼育し、7日目にマウスサイトメガロウイルス(MCMV)を腹腔内に接種した。3日目の脾臓と肝臓を摘出し、細胞集団をフローサイトメトリーで解析したところ、HET投与群において白血球数とNK細胞数、NK活性の有意な高値が認められ、脾臓中のウイルスの力価はHET投与群において有意な低値を示した。血清中のIFN- α / β 濃度は、ウイルス接種の翌日と2日目に有意な高値を示した。同モデルで、ウイルス接種の前日と翌日に抗アシアロGM1(NK細胞の細胞膜表面に発現する糖脂質)抗体を腹腔内投与したときは、3日目にみられたHETの脾臓中のウイルスの力価低下作用は消失した。また、その作用はB、T両リンパ球欠損のSCIDマウスでも確認された。ウイルスを接種する直前のマウスから腹腔および脾臓マクロファージを採取し、MCMVに対する貪食能を評価したところ、有意な亢進が認められた。マウスにMCMVを接種し、その直後と2日目に2回、HETを経口投与し、3日目に脾臓を摘出したところ、脾臓中のウイルスの力価はHET投与群で有意に低値を示した。

Ishihara⁷⁾は、マウスにマラリア原虫を腹腔内注射し、寄生虫血症症状を呈した後で採血し、マラリア原虫寄生赤血球を得た。これを別のマウスに腹腔内投与した。HET(蒼朮配合、原末かエキス製剤かの記載なし、原末ならヒト常用量の約20倍量、製剤なら約13倍量)は、感染の2日前から12日後まで1日1回強制経口投与しながら飼育した。12日後の生存率は、対照群はオスで20%、メスで80%だったのに対して、HET投与群ではオスで80%、メスで70%であった。この生存率は40日後でも変化は見られなかった。メスでは感染7日後に採取した血清中のIL-12濃度がHET投与群で有意に低下し、オスでは感染4日後に採取した血清中のIFN- γ の濃度がHET投与群で有意に増加していた。

以上のことから、補中益気湯には各種感染症に対する予防、治療効果があることが示唆された。

自己免疫性脳脊髄炎モデル

Gaoら⁸⁾は、ミエリン基本タンパク質(MBP)をフロイトの完全アジュバントに懸濁させて、ラットの両後足蹠に皮内投与し、13日目と22日目に眼底採血とMBPの両耳皮内投与を行い、その24時間後の耳介浮腫を計測した。MBP投与日から、HET(蒼朮配合、ヒト常用量の約1倍または3倍量)を12日間、連続経口投与し、脳脊髄炎の症状を観察によりスコア化して評価しながら飼育した。その結果、HET低用量投与群では9日目に、高用量投与群では8~13

日目に、脳脊髄炎スコアが用量依存的に有意に低下していた。耳介浮腫は、13日目では高用量群において、22日目では低用量群において有意に低値を示した。血清中の抗MBP抗体価は、13日目と22日目それぞれ低用量群において有意な低値を示した。補中益気湯は脳脊髄炎に対して有用性を示す可能性が示唆された。

腸管粘膜炎症モデル

Sekiyaら^{9, 10)}は、マウスにメトトレキサート(MTX)を腹腔内投与し、その直後からHET(蒼朮配合、ヒト常用量の約7倍量)を1日1回、強制経口投与しながら1、2、3、7または10日間飼育した。屠殺後、空腸とパイエル板を摘出した。正常群と比較して、MTX処置群で7日目に採取した空腸におけるケモカインリガンドCCL25とケラチノサイト成長因子(KGF)のmRNA発現量は有意に低下していたが、HET投与群では有意に回復していた。10日目の空腸では、正常群と比較してMTX処置群におけるTNF- α mRNA発現量は有意に増加し、CCL25とKGF mRNA発現量に変化は認められなかったが、HET投与群ではTNF- α mRNA発現量は有意に回復し、CCL25とKGF mRNA発現量は有意に増加していた。2日目、3日目に採取した空腸では、正常群と比較してMTX処置群においてそれぞれIL-1 β mRNA発現量の増加傾向が認められたが、それはHET処置群で有意に低下していた。1日目に採取した空腸では、正常群と比較してMTX処置群におけるsingle immunoglobulin and toll-IL-1 receptor domain (SIGIRR) mRNA発現量が有意に減少し、IL-1受容体関連キナーゼ3 (IRAK-M)、シリンドロマトシス(Cyld)、TNF- α 誘導蛋白3 (A20) mRNA発現量には変化は認められなかったが、それらはそれぞれHET処置群で有意に増加していた。10日目に採取したパイエル板におけるCCL20発現量は、正常群と比較してMTX処置群では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。3日目の空腸の組織標本を作製し、組織損傷をスコア化して評価したところ、MTX処置群で有意にみられた損傷が、HET投与群で有意に改善していた。以上のことから、補中益気湯はMyD88関連炎症シグナルカスケードにおける調節性アダプター分子の特異的な発現を誘導することにより、腸管粘膜炎に対して抗炎症作用を示すことが示唆された。

糖尿病モデル

Nakayamaら¹¹⁾は、HET(蒼朮配合、エキス製剤か原末かの記載なし)を0.04%含む餌(ヒト常用量の約0.5倍量)

で、マウスを4週間飼育した。HET投与開始2週目に、ストレプトゾトシンを腹腔内投与し、その2週後に屠殺、BALFを採取し、肺胞マクロファージをToll様受容体リガンドであるペプチドグリカン、フラジェリンをそれぞれ含む培地で18時間培養した。HET投与により血糖値には影響はなかったが、肺胞マクロファージから放出されるTNF- α の濃度は、ストレプトゾトシン投与により有意に減少し、HET投与により有意に回復していた。このことから、補中益気湯は糖尿病時における炎症反応を抑制する可能性が示唆された。

高血圧モデル

横瀬ら¹²⁾は、自然発症高血圧ラット (SHR) をHET (蒼朮配合、ヒト常用量の約2倍量) を含む餌で6週間飼育し、屠殺した。HETには循環動態や自律神経系に対する影響は認められなかったが、最終採血時の血液中のCD4陽性T細胞、CD8陽性T細胞の割合と、血漿中ジヒドロエピアンドロステロン硫酸 (DHEA-S) の濃度が有意に増加していた。このことから、補中益気湯は、循環器系、自律神経系には影響せず、免疫系を調節する作用がある可能性が示唆された。

紫外線による皮膚障害モデル

Yanagiharaら¹³⁾は、ヘアレスマウスにHET (白朮配合、ヒト常用量の約23倍量) を混餌投与しながら1週間飼育した。その後、マウスの背面から紫外線を照射し、4日後に経表皮水分蒸散量、角質層中の水分量、カタラーゼ活性、カルボニル化タンパク量、いずれもHET投与群において有意な改善が認められた。このことから、補中益気湯は紫外線による皮膚障害を改善させる可能性が示唆された。

移植による拒絶反応モデル

Jinら¹⁴⁾は、主要組織適合複合体が完全に不一致となるCBAマウス (レシピエント) とC57BL/6マウス (ドナー) を用い、C57BL/6マウスの心臓の上行大動脈と肺動脈を、CBAマウスの腹部大動脈、下大動脈に吻合し、心臓移植手術を行った。HET (蒼朮配合、ヒト常用量の約25倍量) を、手術当日からレシピエントの胃内に8日間連続強制経口投与した。薬物非投与群では、ドナーの心臓を生存期間中央値 (MST) 7日で拒絶したが、HET投与群ではMSTを9.5日まで有意に延長した。このことから、補中益気湯は移植拒絶反応を緩和する可能性が示唆された。

骨粗鬆症モデル

左雨ら¹⁵⁾は、補中益気湯の骨粗鬆症に対する作用を検討した。ラットの卵巣を摘出し、その26週後からHET (蒼朮配合、ヒト常用量の約5倍量) を経口投与しながら8週間飼育し、その後、屠殺した。その結果、後肢脛骨全体および骨幹端での骨量、血中プロゲステロン量、エストラジオール量、ALP量が、HET投与群において有意に増加していた。

Sassaら^{16, 17)}は、ラットの卵巣を摘出し、その24週後からHET (蒼朮配合、ヒト常用量の約5倍量) を1日1回経口投与しながら8週間飼育し、その後、屠殺した。正常群と比較して卵巣摘出した対照群では、血清中エストラジオール濃度と全脛骨における骨塩濃度と骨密度、頸骨幹端における骨密度は有意に低下していたが、それはHET投与群において有意に回復していた。血清中のALP濃度は、正常群と比較して対照群で差が認められなかったが、HET投与群で有意な高値を示した。

Sakamotoら¹⁸⁾は、ラット (40週齢) に長時間作用型ゴナドトロピン放出ホルモン誘導体であるプセレリンを皮内投与し、以後、4週毎に皮内投与しながら飼育した。48週齢時からHET (蒼朮配合、ヒト常用量の約8倍) を混餌により連続経口投与した。56週齢時にラットを屠殺し、血清と大腿骨を摘出した。正常群と比較して、プセレリン単独投与 (対照) 群では血清エストラジオール濃度と大腿骨骨密度の有意な低値を示していたが、HET投与群では有意な回復が認められた。

鈴木ら¹⁹⁾は、胃全摘による骨障害に対する補中益気湯の作用を検討した。ラットに麻酔下で胃全摘術を施し、その後HET (蒼朮配合、原末かエキス製剤か不明、原末ならヒト常用量の約1、2.5、5倍、製剤なら約0.7、2、3倍) を2ヵ月間、連続経口投与した。絶食後、麻酔下で開腹し、両側大腿骨を採取した。血清Ca値、大腿骨骨密度は、偽手術群と比較して対照群で有意に低下していたが、HET投与群では用量依存的な増加が認められ、いずれも高用量投与群で有意な高値であった。血清オステオカルシン (N-BGP) 値は偽手術群と比較して対照群で有意に増加していたが、HET投与群では中用量投与群で有意な低下が認められた。しかし用量依存性はなかった。

以上のことから、補中益気湯には女性ホルモン様作用、骨吸収抑制作用により、骨粗鬆症、骨障害を予防する作用がある可能性が示唆された。

胃潰瘍モデル

Leeら²⁰⁾は、ラットに生薬から調製した補中益気湯(韓国における処方、蒼朮使用、当帰が日本と基原が異なる)エキスをヒト常用量の約2、4倍量を経口投与し、2時間後にエタノールを経口投与、さらにその2時間後に屠殺した。胃粘膜標本における潰瘍面積と胃ホモジネート中のマロンジアルデヒド量は、正常群と比較して対照群で有意に増加、ホモジネート中のグルタチオンペルオキシダーゼ量と還元型グルタチオン量は有意に減少していたが、それぞれ補中益気湯エキスにより用量依存的な改善が認められ、低用量投与群でも有意差が認められた。胃ホモジネート中のカタラーゼ、スーパーオキシドジスムターゼ、プロスタグランジンE₂量は、対照群で有意に減少していたが、補中益気湯エキス高用量投与群において有意に回復していた。以上のことから、補中益気湯は抗酸化作用により胃潰瘍を改善させる作用があることが示唆された。

疼痛モデル

神作ら²¹⁾、Koshikawaら²²⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の約0.6、1.5、3倍量)を自由飲水により14日間経口投与後、酢酸溶液を腹腔内投与した後のライジング反応を5分ごとに60分間測定した。その結果、HET投与群で用量依存的なライジング発現数の抑制が認められ、中用量、高用量投与群において有意差が認められた。このことから、補中益気湯には抗侵害受容作用があることが示唆された。

絶望状態モデル

神作ら²³⁾は、マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の約0.6、1.5、3倍量)を自由飲水により14日間経口投与した。その間に5回、回転カゴが設置されて軸の位置まで水を満たした水層にマウスを入れ、15分間観察し、回転カゴに前足をかけて回転させた数を記録する行動試験を行った。本モデルに抗うつ薬のイミプラミンを3日間投与することにより、有意に回転数が増加したことから、抗うつ作用を評価することが出来ると考えられる。対照群と比較してHET投与群では、中用量および高用量投与群において有意な回転数の増加が認められた。このことから補中益気湯には抗うつ作用があることが示唆された。

三叉神経刺激およびてんかんモデル

津田ら²⁴⁾は、三叉神経刺激によるReilly現象を用いて補中益気湯の抗ストレス作用を検討した。補中益気湯エキス(生薬より調製、ヒト常用量の約10、20倍量)をラットに4週間、連続経口投与し、その後、エーテルで麻酔して覚醒直前に片方の前歯を抜き微量のクロトン油を抜歯窩に注入した。その翌日に屠殺し、各臓器での出血の有無を観察したところ、対照群では肺において顕著な出血性病変が認められ、補中益気湯エキス投与群では両投与群とも用量依存的に有意な抑制が認められた。次に、ラットに補中益気湯エキスを30日間、連続経口投与し、麻酔下で開頭し、大脳皮質感覚運動領野にコバルト粉末を塗布した。補中益気湯エキスの投与をさらに20日間続け、その後、脳を摘出し、海馬CA1領域の正常神経細胞数を観察した。偽手術群と比較して対照群では有意な神経細胞の脱落が認められたが、補中益気湯エキス両投与群とも有意な抑制が認められた。しかし用量依存性は認められなかった。以上のことから、補中益気湯には抗ストレス作用、神経細胞保護作用がある可能性が示唆された。

無重力負荷モデル

Songら^{25, 26)}はマウスを無重力負荷したときの水分代謝、骨代謝に対する作用を検討した。マウスにHET(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)を飲水として2日間投与後、7mLの生理食塩水を腹腔内投与し、10秒間の無重力環境にさらした。その後、絶水、絶食下で体重を測定しながら飼育し、24時間後にマウスを屠殺して、血漿と脾臓を採取した。対照群での体重減少曲線に対して、HET投与群では、無重力環境負荷3~5時間後の体重減少の有意な抑制と尿量の有意な減少が認められた。24時間後の血漿中抗利尿ホルモン濃度、脾臓重量の有意な低値が認められた。以上の変化は、無重力環境を負荷しなかったマウスでは認められなかった。次に、マウスにHETを飲水として3日間投与後、10秒間の無重力環境にさらし、その24時間後に採血した。血中リン濃度とエストラジオール濃度は、正常群と比べて無重力負荷した対照群で低下傾向が認められ、HET投与群では有意に回復していた。以上のことから、補中益気湯は無重力環境での水分代謝、骨代謝異常に対する保護作用を持つ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)
各種感染モデル	清水ら ¹⁾	C57BL/6マウス(♀) (7週齢, $n = 10, 3$)	10mg/日 経口投与 (EL-4移植前3回、後5回)	サルモネラ菌感染後の生存日数延長 脾臓中T細胞のIFN- γ 産生(↑)
	Yanら ²⁾	C57BL/6マウス(♂) (6週齢, $n = 7$)	1.0g/kg/日 経口投与(3週、2週間)	感染前投与で群で菌数(↓) IFN- γ 欠損マウスでは効果なし 抗生物質併用で作用増強
	Moriら ³⁾	BALB/cByJ Jclマウス(♂) (8週齢, $n = 10$)	10、100、1000mg/kg/日 経口投与 (ウイルス接種前6日+後5日間)	生存日数延長、但し抗IFN- α/β 抗体投与時に消失 BALF中IL-1 α 、IL-6、GM-CSF(↓)
	Danら ⁴⁾	C57BL/6マウス(♂) (9週齢, $n = 6$)	原末or製剤 1.0g/kg/日 経口投与(2週間)	生存率(↑) BALF中ウイルス量(↓) 肺組織中IFN- β 、GM-CSF(↑)
	Ohgitaniら ⁵⁾	SAMP1マウス(♀) (10~12週齢, $n = 10$)	6mg/mL 飲水投与(2週間)	オセルタミビル併用で肺ウイルス量(↓) 肺組織中IL-1 β 、IL-12、TNF- α (↑) 肺泡マクロファージ貪食能(↑)
	Hossainら ⁶⁾	BALB/cマウス(不明) (8~10週齢, $n = 3 \sim 8$)	1.6g/kg/日 経口投与(隔日7日間)	脾臓・肝臓の白血球数、NK細胞数、NK活性(↑) 血清IFN- α/β (↑) 腹腔・脾臓マクロファージ貪食能(↑) 脾臓のウイルス力価(↓)
	Ishihら ⁷⁾	ICR(♂)、A/J(♂♀)マウス (8週齢, $n = 5 \times 2$)	原末or製剤 2.0g/kg/日 経口投与(15日間)	生存率(↑) 血清IL-12(↓)、IFN- γ (↑)
自己免疫性 脳脊髄炎モデル	Gaoら ⁸⁾	DAラット(不明) (不明, $n = 6$)	100、300mg/kg/日 経口投与(12日間)	脳脊髄炎スコア(↓) 耳介浮腫(↓) 血清中抗MBP抗体価(↓)
腸管粘膜炎症 モデル	Sekiyaら ^{9, 10)}	BALB/cマウス(♀) (6~8週齢, $n = 6 \sim 10$)	製剤 1.0g/kg/日 経口投与(1~10日間)	空腸のTNF- α 、CCL25、KGF、IL-1 β 、SIGIRR、 IRAK-M、Cylid、A20とバリエル板のCCL20各mRNA量の回復、 空腸組織損傷改善
糖尿病モデル	Nakayamaら ¹¹⁾	BALB/cマウス(♂) (6~8週齢, $n = 8$)	原末or製剤 0.04%混餌投与(4週間)	血糖値に影響なし 肺泡マクロファージ遊離TNF- α (↑)
高血圧モデル	横瀬ら ¹²⁾	SHR(♂) (12週齢, $n = 5$)	200mg/kg/日 混餌投与(6週間)	血中CD4 ⁺ T細胞、CD8 ⁺ T細胞、DHEA-S(↑)
紫外線皮膚障害 モデル	Yanagiharaら ¹³⁾	HR-1ヘアレスマウス(♂) (7週齢, $n = 5$)	88.5mg/kg/日 混餌投与(1週間)	経表皮水分蒸散量、角質層中の水分量、カタラーゼ活性、 カルボニル化タンパク量 各々改善
移植拒絶反応 モデル	Jinら ¹⁴⁾	レシビエント: CBAマウス(♂) ドナー: C57BL/6マウス(♂) (8~12週齢, $n = 10$)	2.0g/kg/日 経口投与(8日間)	MST延長
骨粗鬆症モデル	左雨ら ¹⁵⁾	SDラット(♀) (9週齢, $n = 8$)	500mg/kg/日 経口投与(8週間)	骨量、血中プロゲステロン、エストラジオール、ALP(↑)
	Sassaら ^{16, 17)}	SDラット(♀) (9週齢, $n = 8$)	500mg/kg/日 経口投与(8週間)	血清エストラジオール、ALP、骨塩濃度、骨密度(↑)
	Sakamotoら ¹⁸⁾	SDラット(♀) (40週齢, $n = 8$)	1.25%混餌投与 (8週間)	血清エストラジオール、骨密度(↑)
	鈴木ら ¹⁹⁾	Wistarラット(♀) (12週齢, $n = 7 \sim 10$)	原末or製剤 250、500mg/kg/日 経口投与(2ヵ月間)	血清Ca、骨密度(↑) N-BGP(↓)
胃潰瘍モデル	Leeら ²⁰⁾	SDラット(♂) (6週齢, $n = 7$)	韓国処方エキス 200、400mg/kg 単回経口投与	胃粘膜の潰瘍面積(↓) ホモジネート中のMDA(↓)、GPx、還元型グルタチオン、カタラーゼ、 SOD、PGE $_2$ (↑)
疼痛モデル	神作ら ²¹⁾ Koshikawaら ²²⁾	ddyマウス(♂) (7週齢, $n = 7 \sim 9$)	150、300mg/kg/日 飲水投与(14日間)	ライジング発現数(↓)
絶望状態モデル	神作ら ²³⁾	ddyマウス(♂) (7週齢, $n = 7 \sim 8$)	150、300mg/kg/日 飲水投与(14日間)	カゴ回転数/抗うつ作用(↑)
三叉神経刺激 および てんかんモデル	津田ら ²⁴⁾	Wistarラット(♂) (不明, $n = 4, 8$)	生薬から調製したエキス 1.0、2.0g/kg/日 経口投与(4週間、50日間)	肺の出血性病変、神経細胞の脱落(↓)
無重力負荷モデル	Songら ^{25, 26)}	ICRマウス(♂) (6週齢, $n = 6$)	1.0g/kg/日 飲水投与(2日、3日間)	体重(↑)尿量(↓) 血漿中抗利尿ホルモン、脾臓重量(↓) 血中リン、エストラジオール(↑)

【参考文献】

- 1) 清水昌寿 ほか: サルモネラ菌感染モデルマウス作成と補中益気湯による免疫調節治療の試み. 日東医誌 48: 369-376, 1997
- 2) Yan X, et al.: Antibacterial effect of kampo herbal formulation Hochu-ekki-to (Bu-zhong-yi-qi-tang) on *Helicobacter pylori* infection in mice. Microbiol Immunol 46: 475-482, 2002
- 3) Mori K, et al.: Effect of Hochu-ekki-to (TJ-41), a Japanese herbal medicine, on the survival of mice infected with influenza virus. Antiviral Res 44: 103-111, 1999
- 4) Dan K, et al.: A kampo (traditional Japanese herbal) medicine, Hochuekkito, pretreatment in mice prevented influenza virus replication accompanied with GM-CSF expression and increase in several defensin mRNA levels. Pharmacology 91: 314-321, 2013
- 5) Ohgitani E, et al.: Combined administration of oseltamivir and hochu-ekki-to (TJ-41) dramatically decreases the viral load in lungs of senescence-accelerated mice during influenza virus infection. Arch Virol 159: 267-275, 2014
- 6) Hossain MS, et al.: Protective effects of Hochu-ekki-to, a Chinese traditional herbal medicine against murine cytomegalovirus infection. Immunopharmacol 41: 169-181, 1999
- 7) Ishih A, et al.: Protective effects of a kampo medicine, Hochu-ekki-to (TJ-41) on lethal malarial infection with *Plasmodium chabaudi* AS in A/J mice. J Nat Med 61: 280-287, 2007
- 8) Gao X, et al.: Immunopharmacological studies on the effects of Juzentaihoto and Hochuekkito on experimental autoimmune encephalomyelitis in rats. J Trad Med 23: 196-202, 2006
- 9) Sekiya M, et al.: Modulation of chemokine expression on intestinal epithelial cells by kampo (traditional Japanese herbal) medicine, Hochuekkito, and its active ingredients. J Nat Med 67: 626-635, 2013
- 10) Sekiya M, et al.: Anti-inflammatory effect of hospital-grade Hochuekkito extract, a traditional Japanese herbal medicine, on methotrexate-induced intestinal mucositis in mice. Tradit Kampo Med 2: 81-88, 2015
- 11) Nakayama M, et al.: Effect of Hochuekkito on alveolar macrophage inflammatory responses in hyperglycemic mice. Inflammation 35: 1294-1301, 2012
- 12) 横瀬友好 ほか: 補中益気湯および牛車腎気丸の高血圧自然発症ラットにおける自律神経-内分泌-免疫系に対する作用. 漢方と最新治療 12: 252-258, 2003
- 13) Yanagihara S, et al.: Protective effect of *hochuekkito*, a kampo prescription, against ultraviolet B irradiation-induced skin damage in hairless mice. J Dermatol 40: 201-206, 2013
- 14) Jin X, et al.: Effect of 34 kinds of traditional Japanese herbal medicines on prolongation of cardiac allograft survival. Transplant Proc 46: 1175-1179, 2014
- 15) 左雨秀治 ほか: 成熟去勢雄ラットに対する漢方薬補中益気湯の骨ならびにステロイドホルモンへの影響. 和漢医薬学雑誌 16: 129-134, 1999
- 16) Sassa S, et al.: Effects of Chinese herbal medicines on bone loss in ovariectomized rats. Med Postgrad 39: 320-324, 2001
- 17) Sassa S, et al.: Preventive effects of a Chinese herbal medicine, Hochu-ekki-to, on bone loss in ovariectomized rats. In vivo (Athens, Greece) 15: 25-28, 2001
- 18) Sakamoto S, et al.: Preventive effects of a herbal medicine on bone loss in rats treated with a GnRH agonist. Eur J Endocrinol 143: 139-142, 2000
- 19) 鈴木 裕 ほか: 胃全摘後骨障害モデルに対するTJ-41の実験的検討. Prog Med 16: 1514-1516, 1996
- 20) Lee MY, et al.: Protective effect of Bojungikki-tang, a traditional herbal formula, against alcohol-induced gastric injury in rats. J Ethnopharmacol 142: 346-353, 2012
- 21) 神作 愛 ほか: マウスにおける補中益気湯、抑肝散および柴胡加竜骨牡蛎湯の抗侵害受容作用. 日歯心身 12: 37-41, 1997
- 22) Koshikawa N, et al.: Effects of Hochu-ekki-to, Yoku-kan-san and Saiko-ka-ryukotsu-borei-to on behavioral despair and acetic acid-induced writhing in mice. Meth Find Exp Clin Pharmacol 20: 47-51, 1998
- 23) 神作 愛 ほか: マウスの絶望状態モデルに及ぼす補中益気湯、抑肝散及び柴胡加竜骨牡蛎湯の効果. 日歯心身 12: 29-35, 1997
- 24) 津田 整 ほか: 補中益気湯の抗ストレス作用および神経細胞保護作用. 薬理と治療 29: 571-577, 2001
- 25) Song QH, et al.: Effect of kampo herbal medicines on murine water metabolism in a microgravity environment. Am J Chin Med 30: 617-627, 2002
- 26) Song QH, et al.: Effects of traditional Chinese medicines on murine bone metabolism in a microgravity environment. Am J Chin Med 31: 739-749, 2003