

十全大補湯 1

名古屋市立大学大学院 薬学研究科 教授 牧野 利明

十全大補湯は、体力・気力とも衰弱した気血両虚の状態に使用される処方である。十全大補湯の方剤薬理シリーズは、1996年に報告されている^{1,2)}ので、本稿ではそれ以降に報告された十全大補湯に関する薬理試験についてまとめる。

なお、実験材料として使用された十全大補湯の構成生薬はいくつかのバリエーションがあったため、日本薬局方十全大補湯エキスでの構成生薬を基本として、朮については白朮と蒼朮のどちらが配合されたものかを明記し、桂皮、地黄、人參、川芎、当歸の代わりに、それぞれ桂枝、熟地黄、党參、唐川芎、唐當歸または韓當歸を使用したときにはそれぞれを特記した。また、韓国で使用されている生姜と大棗が追加された12味からなる「十全大補湯」や、十全大補湯の加減方を実験材料として用いた論文は、本稿では採用しなかった。また、中国や韓国では日本と比較して生薬の臨床使用量が多いため、本稿で投与量を記述するときには、日本での使用量を基準として体重換算した。

正常動物

Matsumotoら^{3,4)}は、マウスに医療用十全大補湯エキス原末(以下、JTTとする)(蒼朮使用、ヒト常用量の約10倍量)を投与しながら2週間飼育し、屠殺後、脾臓、腸間膜リンパ節、パイエル板の細胞をそれぞれ採取し、T細胞を刺激するコンカナバリンAとともに3日間培養した。対照群と比較してJTT投与群から採取した脾臓細胞の培地中に産生されたインターフェロン(IFN)- γ 、インターロイキン(IL)-2、IL-4の有意な高値と、IL-5の有意な低値を認めた。腸間膜リンパ節細胞での培地では、IFN- γ とIL-5の有意な高値と、IL-2の有意な低値を認めた。パイエル板細胞での培地では、IFN- γ 、IL-4、IL-5の有意な高値と、IL-2の有意な低値を認めた。また別に、マウスに生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回経口投与しながら2週間飼育した。屠殺後、肝臓を摘出、そこに含まれるリンパ球を単離して、コンカナバリンAまたは抗CD3抗体とともに2日間培養したところ、対照群と比較して十全大補湯投与群から採取した肝臓リンパ球において、培地中に産生されたIFN- γ 、IL-4、

5、6の有意な高値と、IL-2の有意な低値を認めた。

Chinoら⁵⁾は、マウスにJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を1日1回7日間投与し、その後チオグリコレート培地を腹腔内投与した。JTTの経口投与を4日間継続したのち、腹腔内浸潤細胞を採取しマクロファージを分離した。このマクロファージをリポ多糖(LPS)を含む培地で24時間培養したとき、培地中のIL-12濃度は、対照群と比較してJTT投与群において有意な高値を示した。このLPSの作用は、NF- κ B阻害剤、p38阻害剤との併用で阻害されたが、JNK阻害剤、MEK阻害剤との併用でさらに誘導された。

Jinら⁶⁾は、8週齢または25週齢マウスに生薬から調製した十全大補湯エキス(白朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を飲水として4週間投与しながら飼育した。また、新生仔マウスに、胎児期18~20日齢から出産後授乳期の3週間は母マウスに対して、離乳後1週間は新生仔マウスに対して、十全大補湯エキスを飲水投与しながら飼育した。その後屠殺し、脾臓を摘出、抗CD3抗体とともに42時間培養したときに産生されるIL-4の量は、8週齢、新生仔マウスにおいて、それぞれの対照群と比較して十全大補湯投与群で有意な低値を示したが、25週齢マウスではこの作用は認められなかった。

以上のことから、十全大補湯は正常動物においても、状況に応じて消化管、全身における免疫系を賦活させる可能性が示唆された。

Anjikiら⁷⁾は、マウスにJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回14日間経口投与した。その後肝臓と小腸を摘出し、メタロチオネイン(MT)-IとMT-IIのmRNAの発現量を測定したところ、対照群と比較してJTT投与群において、肝臓でのMT-I、肝臓と小腸でのMT-II mRNA発現量の有意な高値を認めた。十全大補湯は、正常状態においてそれらを介して発がんを抑制する可能性が示唆された。

Katoら⁸⁾は、無菌、特定微生物フリー(SPF)環境および通常環境で、マウスにJTT(蒼朮使用、原末か製剤か不明、原末ならヒト常用量約2.5、5、10倍量、製剤なら約2、3、7倍量)を1日1回経口投与しながら14日間飼育した。その後屠殺し、肝臓、小腸、大腸を摘出、熱刺激タンパク(HSP)105およびHSP70のmRNA発現量を評価した。HSP105の発現量は、SPF環境と通常環境ではJTT全用量

投与群において対照群と比較して有意な低値を認めましたが、無菌環境では差が認められなかった。また、HSP70発現量は、通常環境ではJTT全用量投与群において対照群と比較して有意な低値を、無菌環境では肝臓においてJTT高用量投与群でのみ対照群と比較して有意な低値を示したが、SPF環境および無菌環境の小腸と大腸においては差は認められなかった。十全大補湯は、腸内細菌の状態に依存して、生体内で生じるさまざまなストレスに対する緩和作用を発現することが示唆された。

老齢動物

Iijimaら⁹⁾は、老齢マウスにJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約2倍量)を混餌投与しながら飼育した。投与開始7日目と28日目に卵白アルブミン(OVA)をフロイドの不完全アジュバント(IFA)とともに皮下(膝窩)投与したとき、それぞれ28日目、42日目の血清では、対照群と比較してJTT投与群で、抗OVA-IgG₁濃度の有意な低値と、それに対する抗OVA-IgG_{2a}+IgG_{2b}濃度比の有意な高値を認めた。28日目、42日目に膝窩リンパ節を採取、OVAとともに4日間培養したとき、培地中に放出されたIFN- γ は、いずれも対照群と比較してJTT投与群において有意な高値を示した。42日目のリンパ節細胞では、CD4⁺T細胞とB220⁺B細胞の割合が、対照群と比較してJTT投与群において有意な高値を示した。十全大補湯は、老齢に伴う抗体産生能の低下を改善させる作用があることが示唆された。

感染モデル

Akagawaら¹⁰⁾は、マクロファージの機能不全のあるC3H/HeJマウスとその対照となるC3H/HeNマウスに対して、*Candida albicans*生菌を尾静脈より接種し、同時にJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を1日1回5日間連続投与した。その後の生存曲線は、C3H/HeJマウスでは、JTT非投与群が11日目ですべてのマウスが死亡したのに対して、JTT投与群の生存率は60%で、有意な延命が認められた。C3H/HeNマウスではJTT非投与群、JTT投与群ともに14日目までにすべてのマウスが死亡し、有意差は認められなかった。

安部ら^{11, 12)}は、マウスにシクロホスファミドを腹腔内投与し、同時にJTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約10倍量)の経口投与を1日1回4日間行った。その後*Candida albicans*生菌を尾静脈より接種し、その後の生存曲線を評価した。菌接種14日後の対照群での生存率は17%であったのに対して、JTT投与群では67%と有意な延命が認められた。また、マウスにプレドニゾロンを菌接種の4日お

よび2日前に腹腔内投与し、JTTの作用を検討したところ、JTTの経口投与を菌接種の4日前から4日間行ったときは有意な延命は認められなかったが、菌接種と同時に4日間行ったときには有意な延命が認められた。いずれの作用も、JTTヒト常用量の約20倍量では差は認められなかった。

佐藤ら^{13, 14)}は、麻酔下のラットの子宮を露出し、子宮頸部を結紮、子宮留膿症臨床分離株の大腸菌とバクテロイデス属細菌を接種したのち閉腹した。手術16時間後から8時間毎にJTT(蒼朮配合、ヒト常用量とほぼ同じ)を強制経口投与しながら7日間飼育した。その後ラットを屠殺し、子宮体部を摘出して生菌数を評価したところ、対照群と比較してJTT投与群で有意な減少が認められた。また、麻酔下のラットの子宮を露出し、右子宮体部に小切開を加え滅菌した異物を挿入後、修復、子宮内膜炎由来臨床分離株の大腸菌を右卵管角より接種した。手術16時間後から8時間毎にJTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約1.5倍量)および十全大補湯を構成する十種の生薬から一種を除いた一抜き処方エキスを強制経口投与しながら7日間飼育した。その後ラットを屠殺し、子宮体部を摘出、生菌数を評価したところ、対照群と比較してJTT投与群では有意に低値を示したが、それに対して人参抜き、黄耆抜きの十全大補湯エキス投与群においては、有意に高い生菌数が観察された。

Taguchiら¹⁵⁾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。十全大補湯(処方内容不明、正確な値は不明だが、ヒト常用量の16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、小腸粘膜、脾臓からリンパ球を採取した。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ときのIFN- γ 産生細胞数は、LacE7単独投与群と比較して、十全大補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、十全大補湯を併用した群では、小腸粘膜リンパ球をE7タンパク質ペプチド断片とともにそれぞれ培養したときの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、十全大補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、十全大補湯には感染症に対しても有効性を示す可能性が示唆された。

発がんモデル

Suzukiら¹⁶⁾は、ラットに1,2-ジメチルヒドラジン

(DMH)を週に1回、20週間にわたり皮内投与し、JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約6倍量)を飲水として6週間投与しながら飼育、その後屠殺した。その時の体重は正常群と比較して、DMHを投与した対照群では有意な低値を示したが、それと比べてJTT投与群では有意な高値を認めた。大腸がん結節の数には対照群とJTT投与群間で差は認められなかったが、大腸ホモジネート中のDNA合成に関与する酵素であるチミジル酸シンターゼとチミジンキナーゼの活性は、正常群と比較してDMHを投与した対照群では有意な高値を示したが、それと比べてJTT投与群では有意な低値を認めた。

橋本ら¹⁷⁾、丹羽ら^{18, 19)}、Lianら²⁰⁾、Tagamiら²¹⁾は、マウス子宮内膜発がんに対する十全大補湯の作用を検討した。マウスにN-メチル-N-ニトロソウレア(MNU)を子宮内に投与し、その1週間後からエストロゲンとJTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約4倍量)を混餌投与しながら30週間飼育した。その後屠殺し、子宮を摘出、病理組織学的に評価したところ、エストロゲンだけ投与した対照群と比較して、JTT投与群において単純型子宮内膜増殖症、複雑型子宮内膜増殖症、異型内膜増殖症の発生率の有意な低値が認められた。また、マウスの卵巣を摘出し、その2週間後からエストロゲンとJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約4倍量)を混餌により投与しながらさらに2週間飼育した。その後子宮を摘出し、mRNAを抽出、リアルタイムPCRで発現量を評価したところ、エストロゲン単独投与の対照群と比較して、JTT投与群においてc-fos、IL-1 α 、腫瘍壊死因子(TNF)- α およびCOX-2の発現量の有意な低値を認めた。子宮の病理組織学的評価では、腺細胞および間質細胞でのCOX-2発現量で、対照群と比較してJTT投与群で有意な低値を認めた。

Tsuchiyaら²²⁾は、マウス(C57BL/6NとC3H/HeN)にジエチルニトロソアミン(DEN)を含む飲水で10週間、その後は水道水で12週間飼育した。JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約21倍量)はその22週の間、混餌投与しながら飼育した。DENのみを投与した対照群では、C57BL/6Nマウスでは22%の個体で、C3H/HeNマウスでは63%の個体で肝臓にがんが出現したが、それらに対するJTT投与群では、C57BL/6Nマウスでは0%、C3H/HeNマウスでは41%と、それぞれ有意にがんの発生率が抑制されていた。C57BL/6Nマウス肝組織でのTNF- α 、IL-1 β のmRNA発現量は、正常群と比較してDENのみを投与した対照群で有意に高値を示し、それに対してJTT投与群では有意な低値であった。C3H/HeNマウスでは、TNF- α には正常群と対照群の間に差がみられなかったが、IL-1 β ではC57BL/6Nマウスと同様の結果がみられた。肝組織の病

理組織学的評価で、酸化ストレスマーカーである8-ヒドロキシデオキシグアノシン(8-OHdG)陽性細胞数は、C57BL/6Nマウスでは正常群と比較して対照群で有意な高値がみられ、対照群と比較してJTT投与群で有意な低値がみられたが、C3H/HeNマウスではいずれの群でも差がなかった。次に、DEN投与開始から5週目にマウスを屠殺して評価したところ、肝臓がんはいずれのマウスでもみられなかったが、病理組織学的評価では8-OHdG陽性細胞数は、両マウスでは正常群と比較して対照群では有意な高値がみられ、対照群と比較してJTT投与群では有意な低値がみられた。その時のC57BL/6Nマウス肝臓のKupffer細胞を採取し24時間培養したのち、培地中に放出されたTNF- α 、IL-1 β 、IL-6の量は、正常群と比較してDENのみを投与した対照群から調製したKupffer細胞では有意に高値を示し、それに対してJTT投与群から調製した細胞では有意な低値であった。また、この時のKupffer細胞をDEN入りの培地で24時間培養したときに培地に放出された過酸化物の濃度は、対照群から調製したKupffer細胞に対してJTT投与群からの細胞では有意な低値であった。

Daiら²³⁾は、がん遺伝子RETを組み込んだトランスジェニックマウスを4週齢からJTT(蒼朮使用、ヒト常用量とほぼ同じ)を含む飲水で終生にわたって飼育した。対照群では19ヵ月齢で全匹死亡したが、JTT投与群では27ヵ月齢で全匹が死亡し、生存率が有意に延長した。皮膚および目に生じたがんのサイズを18ヵ月齢まで測定したとき、対照群と比較してJTT投与群では8ヵ月齢から18ヵ月齢まで有意な低値を示した。同マウス(6週齢から8週齢)の腹腔内浸潤細胞を採取、本マウスから樹立したメラノーマ細胞株と同時に3日間培養し、細胞増殖速度とメラノーマ細胞への致死活性、カスパーゼ活性を測定したところ、対照群から採取した細胞と比較して、JTT投与群から採取した細胞では有意に低い細胞増殖速度と、高いメラノーマ細胞致死活性、カスパーゼ活性を示した。腹腔内浸潤細胞を接着細胞(マクロファージ)と浮遊細胞とに、T細胞濃縮処理をして分画したところ、JTT投与群からの腹腔内浸潤細胞で高い有意な細胞致死活性がみられたのは、マクロファージではなくT細胞のほうであった。この腹腔内浸潤細胞は、本マウスから樹立したメラノーマ細胞株だけでなく、マウスメラノーマ株化細胞であるB16細胞に対しても有意な細胞致死活性を示したが、マウスリンパ腫EL-4細胞とL1210細胞、ヒト表皮がんA431細胞には致死活性を示さなかった。

以上のことから、十全大補湯は自然発症あるいは化学物質により誘導した発がんを抑制する作用を持つことが示唆された。

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)
正常動物	Matsumoto ³⁾	C3H/HeJマウス(♂) (6~8週齢, n = 4)	JTT(蒼朮) 1.0g/kg/日 経口投与(2週間)	脾臓: IFN- γ 、IL-4(↑) IL-5(↓) 腸間膜リンパ節・パイエル板: IFN- γ 、IL-5(↑) IL-2(↓)
	Matsumoto ⁴⁾	C57BL/6マウス(♀) (6~8週齢, n = 4)	生薬から調整したエキス(白朮) 1.0g/kg/日 飲水投与(2週間)	IFN- γ 、IL-4、5、6(↑) IL-2(↓)
	Chino ⁵⁾	BALB/cマウス(♀) (6週齢, n = 3)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 経口投与(11日間)	LPS誘発IL-12(↑)
	Jin ⁶⁾	BALB/cマウス(♀) (新生仔・8週齢, n = 7~11)	生薬から調整したエキス(白朮) ヒト常用量の20倍量 飲水投与(4週間)	IL-4(↓)
	Anjiki ⁷⁾	IQIマウス(♂) (7~9週齢, n = 5)	生薬から調整したエキス(蒼朮) 1.0g/kg/日 経口投与(14日間)	肝臓: MT-I(↑) 小腸: MT-I、II(↑)
	Kato ⁸⁾	SPFまたは無菌環境のIQIマウス、 通常環境のICRマウス(♂) (7~9週齢, n = 4~5)	JTT(蒼朮)原末か製剤か不明 0.25、0.5、1.0g/kg/日 経口投与(14日間)	通常環境: 肝臓、腸のHSP105、70(↓) SPF環境: 肝臓、腸のHSP105(↓) 無菌環境: 肝臓HSP70(↓)
老齢動物	Iijimai ⁹⁾	BALB/cマウス(♀) (10ヵ月齢以上, n = 8~10)	JTT(蒼朮)0.2g/kg/日 経口投与(2週間)	抗OVA-IgG ₁ (↓) 抗OVA(IgG _{2a} +IgG _{2b})/抗OVA-IgG ₁ 比(↑) IFN- γ (↑) CD4 ⁺ Tcell、B220 ⁺ Bcell(↑)
感染モデル	Akagawa ¹⁰⁾	C3H/HeN、Jマウス(♀) (5週齢, n数不明)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 経口投与(5日間)	C3H/HeJマウスで生存率(↑) 正常マウスでは有意差なし
	安部 ^{11、12)}	ICRマウス(♀) (4週齢, n = 6~18)	JTT(蒼朮) 1.0g/kg/日 経口投与(4日間)	シクロホスファミド: カンジダ症感染前後投与とも 延命 ブレドニゾロン: 感染後投与のみ延命
	佐藤 ^{13、14)}	SDラット(♀) (8~9週齢, n = 5~6)	JTT(蒼朮)と一抜き処方エキス 125・150mg/kg/日 経口投与(7日間)	JTT: 生菌数(↓) 人参、黄耆抜き処方: 生菌数(↑)
	Taguchi ¹⁵⁾	C57BL/6マウス(♀) (6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IFN- γ 産生細胞数(↑)、 小腸洗浄液中IFN- γ 、IL-12(↑)
発がんモデル	Suzuki ¹⁶⁾	Donryuラット(♂) (28週齢, n = 10)	JTT(蒼朮)0.6g/kg/日 経口投与(6週間)	体重(↑)、DNA合成に関与する酵素(↓)
	橋本 ¹⁷⁾ 丹羽 ^{18、19)}	ICRマウス(♀) (10週齢, n = 15)	JTT(蒼朮)0.2%混餌投与 (30週間)	各種子宮内膜症の発生率(↓)
	Lian ²⁰⁾ Tagami ²¹⁾	ICRマウス(♀) (12週齢, n = 5)	JTT(蒼朮)0.2%混餌投与 (2週間)	c-fos、IL-1 α 、TNF- α 、COX-2(↓) 腺細胞、間質細胞のCOX-2(↓)
	Tsuchiya ²²⁾	C57BL/6N、C3H/HeN(♂) (8週齢, n = 5)	JTT(蒼朮) 1.6%混餌投与 (22週間)	肝がん発生率、炎症性サイトカイン、8-OHdG陽 性細胞数(↓)
	Dai ²³⁾	RET-Tgマウス(雌雄不明) (4週齢, n = 35)	JTT(蒼朮)3-5mg/日 飲水投与(生涯or2週間)	生存率(↑) がんサイズ(↓) 細胞増殖速度(↓) T細胞依存性メラノーマ細胞致死活性(↑) カスパーゼ活性(↑)

【参考文献】

- 1) 丁 宗鑑: 方劑薬理シリーズ、十全大補湯(1). 漢方医学 20: 24-29, 1996
- 2) 丁 宗鑑: 方劑薬理シリーズ、十全大補湯(2). 漢方医学 20: 57-63, 1996
- 3) Matsumoto T, et al.: Orally administered Kampo (Japanese herbal) medicine, "Juzen-Taiho-To" modulates cytokine secretion in gut associated lymphoreticular tissues in mice. *Phytomed* 6: 425-430, 2000
- 4) Matsumoto T, et al.: Orally administered decoction of Kampo (Japanese herbal) medicine, "Juzen-Taiho-To" modulates cytokine secretion and induces NKT cells in mouse liver. *Immunopharmacol* 46: 149-161, 2000
- 5) Chino A, et al.: Juzentaihoto, a Kampo medicine, enhances IL-12 production by modulating Toll-like receptor 4 signaling pathways in murine peritoneal exudate macrophages. *Int Immunopharmacol* 5: 871-882, 2005
- 6) Jin G, et al.: The effects of Saiko-keishi-to and Juzen-taiho-to on Th1-Th2 balance in different age mice. *J Trad Med* 19: 7-14, 2002
- 7) Anjiki N, et al.: A Kampo formula Juzen-taiho-to induces expression of metallothioneins in mice. *Phytother Res* 19: 915-917, 2005
- 8) Kato M, et al.: Effect of herbal medicine Juzentaihoto on hepatic and intestinal heat shock gene expression requires intestinal microflora in mouse. *World J Gastroenterol* 13: 2289-2297, 2007
- 9) Iijima K, et al.: Juzen-taiho-to, a Japanese herbal medicine, modulates type 1 and type 2 T cell responses in old BALB/c mice. *Am J Chin Med* 27: 191-203, 1999
- 10) Akagawa G, et al.: Protection of C3H/HE J mice from development of *Candida albicans* infection by oral administration of Juzen-taiho-to and its component, *Ginseng radix*: possible roles of macrophages in the host defense mechanisms. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 18: 73-89, 1996
- 11) Abe S, et al.: Protective effect of oral administration of a traditional medicine, Juzen-Taiho-To, and its components on lethal *Candida albicans* infection in immunosuppressed mice. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 20: 421-431, 1998
- 12) 安部 茂 ほか: 各種漢方補剤の経口投与による *Candida* 感染マウスの延命効果. *真蘭誌* 41: 115-119, 2000
- 13) 佐藤泰昌 ほか: 漢方薬の感染症治療への有用性に関する基礎的・臨床的検討. *岐阜大医紀* 48: 87-96, 2000
- 14) 佐藤泰昌 ほか: 十全大補湯を構成する生薬から1生薬を除いた処方による効果に関する検討. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 18: 87-88, 2001
- 15) 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
- 16) Suzuki S, et al.: Chinese herbal medicines and colorectal tumors in rats. *Medical Postgraduates* 41: 303-307, 2003
- 17) 橋本 緑 ほか: マウス子宮内膜発癌に対する十全大補湯の抑制効果とFos/Jun発現との関連. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 15: 82-85, 1998
- 18) Niwa K, et al.: Preventive effects of Juzen-taiho-to on N-methyl-N-nitrosourea and estradiol-17 β -induced endometrial carcinogenesis in mice. *Carcinogenesis* 22: 587-591, 2001
- 19) 丹羽 藤司 ほか: マウス子宮内膜発癌におけるcyclooxygenase(COX)-2発現と十全大補湯による抑制効果. *産婦人科漢方研究のあゆみ* 19: 123-127, 2002
- 20) Lian Z, et al.: Shimotsu-to is the agent in Juzen-taiho-to responsible for the prevention of endometrial carcinogenesis in mice. *Cancer Lett* 182: 19-26, 2002
- 21) Tagami K, et al.: Preventive effect of Juzen-taiho-to on endometrial carcinogenesis in mice is based on Shimotsu-to constituent. *Biol Pharm Bull* 27: 156-161, 2004
- 22) Tsuchiya M, et al.: Protective effect of Juzen-taiho-to on hepatocarcinogenesis is mediated through the inhibition of Kupffer cell-induced oxidative stress. *Int J Cancer* 123: 2503-2511, 2008
- 23) Dai Y, et al.: T-cell-immunity-based inhibitory effects of orally administered herbal medicine juzen-taiho-to on the growth of primarily developed melanocytic tumors in RET-transgenic mice. *J Invest Dermatol* 117: 694-701, 2001