

肝障害モデル

渡部ら¹⁾は、ラットに一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回10日間投与し、8日目の投与の1時間後に α ナフチルイソチオシアネートを経口投与した。10日目の投与1時間後にラットを屠殺した。血清中のトランスアミナーゼ(AST、ALT)、アルカリフォスファターゼ(ALP)活性は、正常群と比較して α ナフチルイソチオシアネート投与群(対照群)で高値を示したが、対照群と比較して十全大補湯投与群では有意な低値を示した。

Takahashiら^{2, 3)}は、レプチン受容体欠損db/dbマウスに、医療用十全大補湯エキス原末(以下、JTTとする)(原末か製剤か不明、エキス原末ならヒト常用量の約30倍量、製剤なら約20倍)を含む高脂肪食で6週間飼育し、血清と肝臓を採取した。対照群と比較してJTT投与群では、血清中ALT活性、トリグリセリド、インスリン、レプチンの各濃度、肝臓の病理組織学的評価での小葉の炎症と肝障害スコア、抗平滑筋アクチン抗体陽性面積で、有意な低値がみられた。また、db/dbマウスをメチオニン・コリン欠乏食で4週間飼育して脂肪肝を誘導、同時にJTTも混餌投与し、その後、血清と肝臓を採取した。対照群と比較してJTT投与群では、血清中のALT、肝臓の病理組織学的評価での脂肪変性、細胞の肥大、肝障害、線維化の各スコア、シリウスレッド染色での陽性面積、抗平滑筋アクチン抗体を用いた免疫染色での陽性面積で、有意な低値が認められた。また、肝臓におけるトランスフォーミング増殖因子(TGF)- β 1 mRNA発現量が、対照群と比較してJTT投与群で有意な低値がみられた。

以上のことから、十全大補湯には肝保護作用があることが示唆された。

肝臓部分切除モデル

Imazuら⁴⁾は、マウスの肝臓を麻酔下で3分の2切除し、

JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約10倍量)を手術の7日前から3日後まで1日1回連続投与した。手術3日後の血清アンモニア値は、対照群では手術前とその3日後の値で顕著に上昇したが、JTT投与群ではその増加が有意に抑制されていた。糞便中の腸内細菌叢では、正常群と比較して対照群ではバクテロイデス属菌の有意な高値が認められたが、対照群と比較してJTT投与群では有意な低値を示した。十全大補湯は肝臓部分切除後に認められる腸内細菌叢の変動を抑え、安定化させることによって血清アンモニア値の上昇を抑制しているものと考えられた。

骨粗鬆症モデル

金ら⁵⁾は、骨粗鬆症モデルマウスに対する十全大補湯の作用を検討した。マウスの足蹠に、メタロチオネインをフロイントの完全アジュバント(FCA)で乳化したものを皮下注射し、その1週間後から2週間に1回、連続4回免疫した。その後、JTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約20倍)の飲水投与を開始した。1週間後、塩化水銀を1週間に3回、連続3週間皮下注射した。メタロチオネイン、塩化水銀の代わりに、アジュバント、生理食塩水のみを投与した正常群と比較して、それらを投与した対照群では大腿骨および脊椎の骨密度、血清中のALPとオステオカルシン濃度が有意に減少していたが、JTT投与群ではそれらが有意に改善していた。

Chenら⁶⁾は、老化促進マウスであるSAMP6にJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約1倍量)を自由飲水により投与させながら3ヵ月間飼育し、その後屠殺した。正常群として利用したSAMR1マウスと比較して対照群では、全身骨密度(BMD)、大腿骨乾燥重量、大腿骨乾燥重量あたりのCa量とP量、大腿骨皮質骨の厚さ、大腿骨海綿骨骨梁相対面積、大腿骨骨幹部骨内膜面における骨の形成面の相対面積、脛骨骨幹部骨梁に含まれる骨芽細胞数においてそれぞれ有意な低値を、また血清Ca濃度、血清副甲状腺ホルモン(PTH)濃度の有意な高値を示したが、JTT投与群では

それぞれ有意な回復がみられた。また、血清P濃度は正常群と対照群で差がなかったが、JTT投与群では有意な低値を示した。

以上のことから、十全大補湯は骨粗鬆症に対して有効であることが示唆された。

てんかんモデル

津田ら⁷⁾は、ラット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2.5、5、10倍量)を30日間連続経口投与後、左前部の頭蓋骨を外して硬膜上にコバルト末を乗せ、再び閉じるコバルトフォーカステんかんモデルを作成した。エキスは手術後も継続して20日間投与した。その後脳を摘出し、海馬CA1領域を病理組織学的に評価したところ、コバルト末の代わりにガラス末を乗せた偽手術群と比較して、対照群では正常神経細胞の密度が有意に低値を示していたが、対照群と比較して十全大補湯投与群では、用量依存性は認められなかったものの有意な高値が認められた。十全大補湯がてんかんに対しても有用性を示すことが示唆された。

アルツハイマー病モデル

Haraら⁸⁾は、ヒト変異アミロイド前駆タンパク遺伝子過剰発現アルツハイマー病モデルTg2576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の約0.2倍量、製剤なら約0.1倍量)を1ヵ月間飲水投与しながら飼育した。その後屠殺して脾臓から単球を単離し、増殖因子とともに4日間培養してマクロファージへ分化させ、アミロイド β ₁₋₄₂(A β ₁₋₄₂)とともに3時間培養し、その貪食能を評価した。その結果、対照群からのマクロファージと比較して、JTT投与群からのマクロファージで有意に高い貪食が認められた。また、脳の病理組織学的評価でも、対照群と比較してJTT投与群において有意なA β の沈着の低値、ミクログリアでのCD11b陽性細胞数、CD4陽性細胞数、IL-6発現量の高値が認められた。

Liuら⁹⁾は、マウスにX線照射し、その翌日に別のマウス(ドナー)から調製した骨髓細胞を静脈内投与してキメラマウスを作成した。骨髓移植4週後、JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約20倍量)を含む飲水で37日間飼育し、その後屠殺した。血液中のドナー由来CD11b陽性細胞数は、対照群と比較してJTT投与群で有意な高値を示した。また、

脳海馬の病理組織学的評価で、対照群と比較してJTT投与群においてIba1(ミクログリアのマーカー)陽性細胞数の有意な高値を示した。骨髓移植4週後、JTTを含む飲水で4週間飼育し、その後A β ₁₋₄₂を海馬内に投与し、さらにJTTを投与しながら9日間飼育、その後屠殺して脳海馬を病理組織学的評価したところ、海馬内投与した領域以外での骨髓由来細胞数が、対照群と比較してJTT投与群で有意な高値を示した。

孫ら¹⁰⁾は、 α MHC(α -myosin heavy chain)プロモーター制御下に蛍光タンパク質EGFPを発現するトランスジェニックマウスの骨髓細胞を、正常マウスに静脈内投与し、キメラマウスを作成した。骨髓移植4週後、JTT(蒼朮配合、ヒト常用量の約20倍量)を飲水投与しながらさらに4週間飼育し、その後、海馬内にA β ₁₋₄₂を投与した。さらに9日間JTTを投与しながら飼育後、屠殺した。血液中GFP陽性CD11b陽性細胞数(単核球)は、対照群と比較してJTT投与群で有意な高値を示した。海馬内へのA β ₁₋₄₂投与により、その領域での骨髓由来細胞数が増加するが、対照群とJTT投与群との間に差は認められなかった。一方その領域以外の海馬における骨髓由来細胞数はJTT投与群において有意な高値を示した。

以上のことから、十全大補湯は免疫賦活によりアミロイドの脳への沈着を抑制、結果的にアルツハイマー病に対して有用である可能性が示唆された。

疲労モデル

津田ら⁷⁾は、マウスに4gの鉛製の荷重を負荷して水深15cmの水槽で強制遊泳させ、おぼれかけるまでの時間を測定した。その直後、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2.5、5倍量)を経口投与し、30分後に再び荷重を負荷して強制遊泳させ、おぼれかけるまでの時間を測定した。対照群では1回目の遊泳時間と比較して2回目の遊泳時間は49%まで短縮したが、十全大補湯投与群では用量依存的に有意な高値が認められた。十全大補湯には抗疲労作用があることが示唆された。

冷え症モデル

渡部ら¹⁾は、ラットに一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回9日間投与した。その後15℃の水に水浸拘束用ストレスケージを用

いて、首より下部を15分間浸した。終了後、直ちに体表部の水を拭き取り、直腸及び足蹠温を測定したところ、直腸温では水浸ストレス負荷終了20～80分後で、足蹠温では30～60分後で、対照群と比較して十全大補湯投与群で有意な高値を示した。十全大補湯には冷えを予防する作用があることが示唆された。

貧血モデル

渡部ら¹¹⁾は、ラットに一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄使用、ヒト常用量の約10倍量)を1日1回10日間投与した。その後、マイトマイシンを腹腔内投与し、体重の約2%分の血液を瀉血して貧血を誘発した。十全大補湯はその後も7日間投与を継続した。瀉血の2日後および7日後の血中ヘモグロビン濃度、2日目のヘマトクリット値、7日後の赤血球数において、対照群と比較して十全大補湯投与群で有意な高値を示した。十全大補湯に貧血を抑制する作用があることが示唆された。

歯周病モデル

Takedaら¹¹⁾は、ラットにスルファメトキサゾールとトリメトプリムを飲水として4日間投与して口腔内細菌叢を減少させ、4日間休薬後、1日12時間の拘束ストレスを22日間負荷した。また、ストレス負荷開始から2、4、6日目に、歯周病菌を2日ごとに3回、経口投与した。JTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約1倍量)は、拘束ストレス開始から飲水として22日間連続投与した。セメントエナメル境から歯槽骨頂までの距離は、正常群と比較して歯周病菌感染群で有意に高値を、歯周病菌感染群と比較して歯周病菌感染+拘束ストレス負荷群でさらに有意に高値を示したが、それぞれの群と比較してJTT投与群では有意な低値が認められた。十全大補湯には歯周病の進行を抑制する作用があることが示唆された。

絶食モデル

鈴木ら¹²⁾は、マウスに生薬から調製した十全大補湯エキス(蒼朮か白朮かは不明、ヒト常用量の約0.2、1、5倍量)を1日1回4日間経口投与し、投与開始2日後から絶食とした。その後屠殺し、肝臓、腎臓、心臓、脳をそれぞれ

摘出、ホモジネートを調製した。正常群と比較して対照群では、肝臓、腎臓、脳において、それぞれマロンジアルデヒド量が有意な高値を示したが、心臓では差はなかった。それら各臓器中のマロンジアルデヒド量は、対照群と比較して十全大補湯各用量投与群においてそれぞれ有意に低値を示した。正常群と比較して対照群では、肝臓、腎臓、心臓中のNO代謝物含量の高値を示したが、それらは十全大補湯投与群において、肝臓では高用量群のみ、腎臓と心臓では各用量群において、有意な低値を示した。脳でのNO代謝物含量は、正常群と対照群の間で差は認められなかったが、対照群と比較して十全大補湯各用量投与群において有意な低値を示した。十全大補湯は絶食時に生じる酸化ストレスに対して抗酸化作用を示すことが示唆された。

抗がん薬投与モデル

Furuyaら¹³⁾は、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0.2、1、5倍量)を1日1回4日間経口投与後、ドキソルビシンを腹腔内投与した。その4日後、各臓器を摘出しところ、正常群と比較してドキソルビシンを投与した対照群では、肝臓、腎臓、心臓、脳の過酸化脂質濃度で有意な高値がみられたが、そのうち十全大補湯高用量投与群の心臓、低用量と高用量投与群の脳において対照群と比較して有意な低値がみられた。正常群と比較して対照群では、腎臓、心臓、脳のスーパーオキシドジスムターゼ活性で有意な高値がみられたが、そのうち十全大補湯全用量投与群の腎臓、低用量と中用量投与群の脳において対照群と比較して有意な低値がみられた。

Ogawaら¹⁴⁾は、マウスにJTT(蒼朮使用、ヒト常用量の約10倍量)または抗悪性腫瘍剤のTS-1をそれぞれ単独あるいは併用して1日1回経口投与しながら3、5、7日間飼育し、その後屠殺した。血液中の白血球数は、5、7日目におけるTS-1単独投与群において対照群と比較して有意な低値となったが、7日目においてTS-1単独投与群と比較して、JTTとの併用群では有意な高値を示した。骨髓細胞中の造血幹細胞の割合は、3、5、7日目におけるTS-1単独投与群において対照群と比較して有意な低値となったが、TS-1単独投与群と比較してJTTとの併用群で5、7日目において有意な高値を示した。

以上のことから、十全大補湯は抗がん薬との併用により、その副作用を軽減する作用を示すことが示唆された。

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)
肝障害モデル	渡部ら ¹⁾	Wistarラット(♂) (6週齢, $n = 8$)	一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄) 1.3 g/kg/日 経口投与(10日間)	血清AST、ALT、ALP活性(↓)
	Takahashiら ^{2,3)}	db/dbマウス(♂) (8週齢, $n = 6$)	JTT(蒼朮)原末か製剤か不明 1.5%混餌投与 (高脂肪食/6週間 or メチオニン・コリン欠乏食/4週間)	血清ALT、トリグリセリド、インスリン、 レプチン(↓) 小葉の炎症と肝障害スコア、肝臓の脂肪変性、 細胞の肥大、線維化の各スコア、抗平滑筋ア クチン抗体陽性面積、シリウスレッド染色で の陽性面積、TGF- β 1 mRNA発現量(↓)
肝臓部分切除 モデル	Imazuら ⁴⁾	BALB/cマウス(♂) (7~9週齢, $n = 6$)	JTT(蒼朮)1.0g/kg/日 経口投与(10日間)	血清アンモニア、糞便中バクテロイデス属菌 (↓)
骨粗鬆症モデル	金ら ⁵⁾	BALB/cマウス(♂) (8週齢, $n =$ 不明)	JTT(蒼朮)1.0g/kg/日 飲水投与(7日間)	大腿骨、脊椎の骨密度、血清ALP、オステオ カルシン(↑)
	Chenら ⁶⁾	SAMP6マウス(♀) (2ヵ月齢, $n = 15$)	JTT(蒼朮) 0.05%飲水投与(3ヵ月間)	BMD、大腿骨の乾燥重量、Ca、P量、厚さ、大 腿骨海綿骨骨梁相対面積、大腿骨骨幹部骨内 膜面における骨の形成面の相対面積、脛骨骨 幹部骨梁に含まれる骨芽細胞数(↑) 血清Ca、P、PTH(↓)
てんかんモデル	津田ら ⁷⁾	Wistarラット(♂) (7週齢, $n = 6 \sim 7$)	生薬から調製したエキス(白朮) 0.05、0.1、0.2日分/kg/日 経口投与(50日間)	海馬CA1領域の正常神経細胞の密度(↑)
アルツハイマー病 モデル	Haraら ⁸⁾	Tg2576マウス (雌雄不明) (12ヵ月齢, $n = 4$)	JTT(蒼朮)原末か製剤か不明 0.1mg/mL飲水投与(1ヵ月間)	マクロファージの貪食能(↑) A β 沈着(↓) ミクログリアでのCD11b陽性細胞数、CD4 陽性細胞数、IL-6発現量(↑)
	Liuら ⁹⁾	C57BL/6マウス(♀) (12ヵ月齢, $n = 4$) (ドナー♂♀3~5ヵ月齢)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 飲水投与(37日間)	血中CD11b陽性細胞数(↑) 海馬のIba1陽性細胞数(↑) 海馬の投与領域以外の骨髄由来細胞数(↑)
	孫ら ¹⁰⁾	C57BL/6マウス(♀) (12ヵ月齢, $n = 4$) (ドナー♂♀3~5ヵ月齢)	JTT(蒼朮)2.0g/kg/日 飲水投与(37日間)	血中CD11b陽性細胞数(↑) 海馬の投与領域以外の骨髄由来細胞数(↑)
疲労モデル	津田ら ⁷⁾	ddYマウス(♂) (5週齢, $n = 12$)	生薬から調製したエキス(白朮) 0.05、0.1日分/kg 経口投与(単回)	遊泳時間(↑)
冷え症モデル	渡部ら ¹⁾	Wistarラット(♂) (9週齢, $n = 10$)	一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄) 1.3g/kg/日 経口投与(9日間)	直腸及び足蹠温(↑)
貧血モデル	渡部ら ¹⁾	Wistarラット(♂) (7週齢, $n = 10$)	一般用十全大補湯エキス(白朮、熟地黄) 1.3g/kg/日 経口投与(17日間)	血中ヘモグロビン、ヘマトクリット値、赤血 球数(↑)
歯周病モデル	Takedaら ¹¹⁾	SDラット(♂) (4週齢, $n = 6$)	JTT(蒼朮)10mg/mL 飲水投与(22日間)	セメントエナメル境から歯槽骨頂までの距離 (↓)
絶食モデル	鈴木ら ¹²⁾	CDF ₁ マウス(♂) (6週齢, $n =$ 不明)	生薬から調製したエキス (蒼朮か白朮か不明) 20、100、500mg/kg/日 経口投与(4日間)	肝臓、腎臓、脳、心臓の過酸化脂質及びNO代 謝物含量(↓)
抗がん薬投与 モデル	Furuyaら ¹³⁾	CDF ₁ マウス(♂) (6週齢, $n = 6 \sim 7$)	生薬から調整したエキス(白朮) 20、100、500mg/kg/日 経口投与(4日間)	心臓、脳の過酸化脂質(↓) 腎臓、脳のSOD(↓)
	Ogawaら ¹⁴⁾	Balb/cマウス(♀) (6週齢, $n =$ 不明)	JTT(蒼朮)1.0g/kg/日 経口投与(7日間)	血中白血球数、骨髄細胞中の造血幹細胞(↑)

【参考文献】

- 1) 渡部博之 ほか: 十全大補湯エキス内服液 (KJ) の薬理作用. 薬理と治療 27: 1737-1747, 1999
- 2) Takahashi Y, et al.: Japanese herbal medicines shosai-koto, inchinkoto, and juzentaihoto inhibit high-fat diet-induced nonalcoholic steatohepatitis in db/db mice. *Pathol Int* 64: 490-498, 2014
- 3) Takahashi Y, et al.: Inhibitory effects of Japanese herbal medicines sho-sai-ko-to and juzen-tai-ho-to on nonalcoholic steatohepatitis in mice. *PLoS One* 9: e87279, 2014
- 4) Imazu Y, et al.: Juzentaihoto reduces post-partial hepatectomy hyperammonemia by stabilizing intestinal microbiota. *J Trad Med* 23: 208-215, 2006
- 5) 金光弼 ほか: 骨粗鬆症モデルマウスと十全大補湯. *The Bone* 16: 539-541, 2002
- 6) Chen H, et al.: Effects of traditional Chinese medicine on bone loss in SAMP6: a murine model for senile osteoporosis. *Biol Pharm Bull* 28: 865-869, 2005
- 7) 津田 整 ほか: 十全大補湯の抗疲労、抗ストレス及び神経細胞保護作用. 薬理と治療 26: 1529-1538, 1998
- 8) Hara H, et al.: The therapeutic effects of the herbal medicine, Juzen-tai-ho-to, on amyloid- β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 20: 427-439, 2010
- 9) Liu H, et al.: Juzen-Taiho-to, an herbal medicine, promotes the differentiation of transplanted bone marrow cells into microglia in the mouse brain injected with fibrillar amyloid β . *Tohoku J Exp Med* 233: 113-122, 2014
- 10) 刘华岩 ほか: 十全大补汤对阿尔茨海默病小鼠骨髓源性细胞向脑内迁移及分化的影响. 解剖科学进展: 259-264, 2012
- 11) Takeda O, et al.: Ameliorating effects of Juzentaihoto on restraint stress and P. gingivalis-induced alveolar bone loss. *Arch Oral Biol* 59: 1130-1138, 2014
- 12) 鈴木邦彦 ほか: 絶食ストレスによる脂質過酸化物質と一酸化窒素の変化に対する漢方薬の影響. 昭和医会誌 63: 323-332, 2003
- 13) Furuya M, et al.: Effect of Kampo medicine on doxorubicin-induced lipid peroxidation in mice. *J Trad Med* 14: 169-179, 1997
- 14) Ogawa K, et al.: Protective effect of the Japanese traditional medicine juzentaihoto on myelosuppression induced by the anticancer drug TS-1 and identification of a potential biomarker of this effect. *BMC Complement Altern Med* 12: 118, 2012

おしらせ 本連載は今号をもって終了とさせていただきます。ご愛読をいただきありがとうございました。