

令和 5 年 5 月 22 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07859

研究課題名(和文) 漢方方剤による宿主介在性抗インフルエンザウイルス活性の発現機序と活性成分の解析

研究課題名(英文) Mechanism of host-mediated anti-influenza virus activity of a Kampo medicine and its active ingredients

研究代表者

永井 隆之(NAGAI, Takayuki)

北里大学・大学院感染制御科学府・准教授

研究者番号：00172487

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：黄耆・白朮配合補中益気湯の中薬処方と漢方処方(HET)はウイルス性肺炎モデルマウスにおいて肺への好中球集積抑制による抗炎症作用を示し、活性成分としてシミゲノシドとアトラクチレノリドIIIが推定された。また、白朮配合HETは肺でウイルス抵抗性因子の発現を増加させ、先天性感染防御免疫系を賦活化することが示唆され、ノビレチンと6-ギンゲロールが活性成分として推定された。一方、インフルエンザウイルス飛沫感染マウスでは黄耆・蒼朮配合HETの予防的及び柴葛解肌湯の治療的経口投与により、肺でのウイルス増殖の抑制が認められ、その作用には肺の先天性感染防御免疫誘導経路の活性化が関与していることが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

呼吸器ウイルス感染症に対する漢方薬の有効性及び作用機序に関する基礎医学的な検討はこれまで十分でなかったことから、本研究により「補中益気湯」のウイルス性肺炎に対する抗炎症作用及び活性成分、並びに先天性感染防御免疫系を介した機序が明らかになったことで、学術的及びEBMに関する社会的意義があると考えられる。また、「柴葛解肌湯」のインフルエンザウイルス感染に対する治療効果及びその機序の一部として肺の先天性感染防御免疫誘導経路の活性化が関与していることが示唆されたことから、呼吸器ウイルス感染症の治療に柴葛解肌湯を用いるためのEBMの一端として社会的意義があると思われる。

研究成果の概要(英文)：A traditional Chinese medicine "Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang" and a Japanese herbal medicine "hochuekkito (HET)" containing Astragalus Radix & Atractylodes Rhizoma as component herbs showed anti-inflammatory effects by suppressing neutrophil accumulation in the lung of viral pneumonia mouse model, and cimigenoside and atractylenolide III were presumed as active ingredients. In addition, the HET increased the expression of viral resistance factors in the lungs and may activate the congenital infection defense immune system to protect against the viral infection, and nobiletin and 6-gingerol were presumed to be the active components. Prophylactic oral administration of HET containing Atractylodes Lanceae Rhizoma and therapeutic oral administration of saikatsugekito suppressed the proliferation of the virus in the lung of influenza virus droplet infection mouse model, suggesting that the activation of the congenital infection defense immune induction pathway in the lung is involved in this effect.

研究分野：漢方免疫薬理学

キーワード：漢方薬 インフルエンザ ウイルス性肺炎 補中益気湯 柴葛解肌湯 自然免疫 宿主介在性 抗ウイルス活性

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

研究代表者らはこれまでに、漢方方剤のうち、麻黄剤である「小青竜湯」および「麻黄湯」がマウスを用いた *in vivo* の系で抗インフルエンザウイルス(IFV)活性を示すことを明らかにしている<sup>1-4)</sup>。しかし、これらの処方では体力の充実した患者のインフルエンザの治療に用いられるが、体力の低下した患者のインフルエンザの治療には用いられない。「補中益気湯」は、体力の低下した患者の呼吸器感染症の治療に臨床で用いられる漢方方剤であり、マウスを用いた *in vivo* の系で抗インフルエンザウイルス活性を示すことが報告されているが<sup>5)</sup>、その作用機序や活性成分は明らかにされていなかった。一方、「柴葛解肌湯」はインフルエンザなどの治療に使用される漢方方剤であるが、薬効の基礎医学的検証はほとんど行われていなかった。

### 2. 研究の目的

漢方処方多くは古代中薬処方に由来するが、中医学および漢方医学の独自の発展に従い、処方名は同じであるが、構成生薬の種類や分量などに違いが認められる処方が存在する。しかし、同名処方の作用の異同についてはほとんど明らかにされておらず、その明確化が両医学の発展に重要であると考えられる。補中益気湯は、中薬処方および漢方処方ともに10種の植物性生薬から構成される処方であるが、数種の生薬で原植物や修治法が異なるなど違いが認められる。さらに、補中益気湯は、「蒼」という生薬が蒼朮と黄耆の2種に、「朮」という生薬が白朮と蒼朮の2種に置き換えることが出来、蒼と朮の組み合わせによって補中益気湯と表記できる漢方処方は合計4種類ある。本研究では、白朮と黄耆を構成生薬とする補中益気湯の中薬処方(BZYQT)と漢方処方(HET)について作用の異同の解析を行うことを目的に、poly(I:C)の肺接種で誘導される肺炎モデルマウスを用いて検討を行うとともに、作用成分の解析も試みた。また、蒼朮・黄耆配合 HET の呼吸器ウイルス感染症に対する有効性と作用機序について、IFV 飛沫感染モデルマウスを用いて検討を行った。

一方、柴葛解肌湯(SKGT)はインフルエンザなどの急性疾患によく使用される漢方処方であり、風邪のひき始めは、悪寒、発熱、頭痛などが主な症状であるが、それがさらに体の奥へ進行し、全身に波及し激しさを増した時に用いられる。北里大学「COVID-19 対策北里プロジェクト」の漢方プロジェクトでは COVID-19 の感冒様症状および軽症肺炎患者への肺炎の阻止や重症化の阻止を目的とした SKGT の応用が提案されている。しかし、SKGT の薬効の基礎医学的検証はほとんど行われていない。そこで本研究では、SKGT 煎剤の呼吸器ウイルス感染症に対する有効性と作用機序について、SARS-CoV-2 と同様に1本鎖 RNA ウイルスである IFV の飛沫感染モデルマウスを用いた検討を行った。さらに、SKGT 煎剤の作用について poly(I:C)の肺接種で誘導される肺炎モデルマウスを用いて検討を行った。

### 3. 研究の方法

#### (1) 補中益気湯および SKGT の poly(I:C)誘発肺炎モデルマウスの肺における作用の検討

ソムノペンチル<sup>®</sup>または3種混合麻酔薬での麻酔下、BALB/c マウス(雌性、8週齢)の右側鼻腔に poly(I:C) (25 µg/25 µL)を3日間連日経鼻的に肺接種することで肺炎を惹起させた。Poly(I:C)接種7日前から2日後まではBZYQT、白朮配合 HET (1.5 g/kg/day)またはSKGT 煎剤(1 g/kg/day)を経口投与し、poly(I:C)最終接種から24時間後に肺組織を採取し、免疫関連因子遺伝子の発現量を定量 PCR 法により測定した。また、気管支肺胞洗浄液(BALF)の沈渣の塗抹標本についてメイ・ギムザ染色を行い、光学顕微鏡でリンパ球、好中球および単球を鑑別計数した。さらに、好中球活性化マーカーとして BALF 中のミエロペーパーオキシダーゼ(MPO)活性を測定した。

#### (2) HET および SKGT の IFV 飛沫感染モデルマウスの肺における作用の検討

IFV 液(2×10<sup>7</sup> PFU)を霧化し充満させた密閉容器内に、BALB/c マウス(雄性、7週齢)を密集・密接させた状態で1時間滞在させることによって IFV に感染させた。蒼朮配合 HET 煎剤(1.5 g/kg/day)は感染7日前から5日後まで、SKGT 煎剤(1 g/kg/day)は感染後の当日から5日後まで経口投与し、感染6日後に肺を採取した。肺ウイルス量は肺ホモジネート上清を用いてウイルスブランク法で測定した。また、肺における遺伝子発現量は定量 PCR 法を用いて測定した。

### 4. 研究成果

#### (1) 補中益気湯の中薬処方と漢方処方の poly(I:C)誘発肺炎モデルマウスに対する作用の比較と作用成分の解析

BALB/c マウスに poly(I:C)を3日間連日経鼻的に肺接種することで肺炎を惹起させ、BZYQT または白朮配合 HET 煎剤を poly(I:C)接種7日前から3日後まで経口投与したところ、最終投与24時間後の BALF 中の MPO 活性は両処方では低下傾向を示し、BZYQT で poly(I:C)接種による好中球数の増加は有意に減少した。また、肺組織の E/P-セレクチン遺伝子発現量の増加は BZYQT のみで観察された。一方、BZYQT のラットへの経口投与で血漿および尿中に検出された含有成分および体内代謝産物14成分<sup>6)</sup>のうち5成分が poly(I:C)処置ヒト気道上皮株化細胞 (BEAS-2B 細

胞)からの炎症性ケモカイン(CXCL10)産生を抑制した。そのうち、血漿中で検出され、強い活性を示したシミゲノシド(升麻成分)とアトラクチレノリド III(白朮成分)(10 mg/kg)は poly(I:C)誘発肺炎症モデルマウスへの経口投与により、増加した BALF 中の好中球数を有意に減少させた。

以上の結果より、補中益気湯の中薬および漢方処方共通して肺への好中球集積抑制による抗炎症作用を有することが示唆された。さらに、中薬処方では、血管内皮細胞の E/P-セレクチンの発現増強などを介して肺組織への B 細胞のリクルートを促進することが推定された。一方、両処方の共通成分であるシミゲノシドとアトラクチレノリド III は好中球の肺組織へのリクルートを抑制し、両処方の抗炎症作用発現に寄与することが示唆された。

#### (2) 白朮配合 HET の poly(I:C)誘発肺炎症モデルマウスに対する作用と作用成分の解析

HET は 10 種の植物性生薬から構成される漢方処方であるが、構成生薬のうち白朮と蒼朮が入れ替え可能で、その薬効の異同については不明な点が多い。そこで白朮配合 HET について、poly(I:C)誘発肺炎症モデルマウスを用いて肺粘膜免疫系に対する作用の解析を行うとともに、作用成分の解明を試みた。

Poly(I:C)誘発肺炎症モデルマウスでは肺において I 型インターフェロン(IFN)によって誘導される ISGs (IFN 誘導性遺伝子群)などのウイルス複製を阻害する抵抗性因子群の一部の発現増強が観察される。白朮配合 HET のこれらの抵抗性因子の発現に対する影響を検討した結果、ISG15、OAS3 および RNase L 遺伝子の発現量の有意な増加が観察された。BZYQT のラットへの経口投与で血漿および尿中に検出される 14 成分<sup>6)</sup>のうち、ヒト気道上皮株化細胞 (BEAS-2B 細胞)で、poly(I:C)処置による CXCL10 産生を抑制する 5 成分 (10 mg/kg)を、poly(I:C)誘発肺炎症モデルマウスに経口投与し、肺における ISGs 発現量の評価を行った結果、poly(I:C)接種により増加した ISG15 遺伝子の発現量が 6-ギンゲロール(生姜成分)投与でさらに有意に増加した。また、poly(I:C)接種により減少傾向を示した RNase L 遺伝子発現量はノビレチン(陳皮成分)および 6-ギンゲロール投与で有意に回復した。

以上の結果より、白朮配合 HET は一部のウイルス抵抗性因子の発現を増加させ、RNA ウイルス感染に対する先天性感染防御免疫系を賦活化する可能性が考えられた。一方、含有成分のノビレチンおよび 6-ギンゲロールがウイルス抵抗性因子の発現増強作用に関与する可能性が示唆された。

#### (3) 蒼朮配合 HET の IFV 飛沫感染モデルマウスに対する作用の解析

IFV 飛沫感染(control)群で肺におけるウイルスの増殖を認め、蒼朮配合 HET の予防的経口投与でウイルスの増殖は有意に抑制された(Fig. 1)。生体内には先天性感染防御免疫系として RNA ウイルス抵抗性因子群が存在することが知られている。そこで、肺における抵抗性因子群の遺伝子発現に対する作用を検討した結果、*Isg15* および *Mx1* は蒼朮配合 HET の投与で control 群に比べ有意に増加した。また、*Ddx58* (RIG-I)は蒼朮配合 HET の投与で増加傾向が認められた。

#### (4) SKGT の IFV 飛沫感染モデルマウスおよび poly(I:C)誘発肺炎症モデルマウスに対する作用の解析

IFV 飛沫感染モデルマウスでは SKGT 煎剤の治療的経口投与により、肺における感染性ウイルス価が有意に低下し、ウイルス増殖の抑制が認められた(Fig. 1)。そこで、SKGT の作用機序を明らかにするため、I 型 IFN によって誘導される ISGs の産生に関する因子の遺伝子発現量を測定したところ、肺においてウイルス RNA センサー(Tlr3, Ddx58, Ifih1)、I 型 IFN 転写因子(Irf7)、I 型 IFN (Ifnb1, Ifna4)、I 型 IFN 受容体(Ifnar1, Ifnar2)および ISGs 転写因子(Irf9)の遺伝子発現を有意に増加させた。また、SKGT は肺において ISGs (*Mx1*, *Isg15*, *Oas1*, *Rsd2*, *Bst2*, *Mx2*, *Ddx60*, *Isg20*, *Ifitm1*, *Samhd1*, *Eif2ak2*, *Ppia*, *Pkp2*, *Trim32*)の遺伝子発現量、並びに COVID-19 の重症化を抑制する Dock2<sup>7)</sup>の遺伝子発現量を有意に増加させた。一方、poly(I:C)誘発肺炎症モデルマウスでは SKGT の経口投与により肺における Tlr3, Ifih1, Irf3, Irf7, Ifnb1, Ifnar2, Irf9, Mx1, Oas1, Dock2 の遺伝子発現量が有意に増加した。

これらの結果より、SKGT は抗 IFV 活性を有し、その作用には肺の先天性感染防御免疫誘導経路の活性化が関与していることが示唆された。

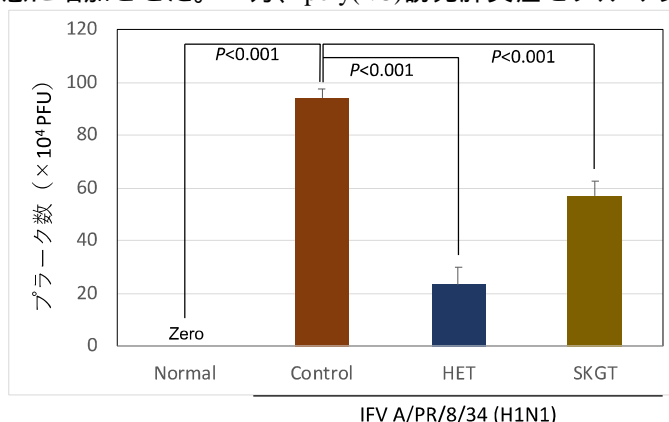


Fig. 1 肺ウイルス量に対する蒼朮配合HET (予防投与)とSKGT (治療投与)の作用平均±S.E. (n = 6), 有意差検定: Dunnett法

<参考文献>

- 1) Nagai T., Yamada H.: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine "Sho-seiryu-to" and its mode of action. *Int. J. Immunopharmacol.* **16**, 605-613 (1994).
- 2) Nagai T., Urata M., Yamada H.: *In vivo* anti-influenza virus activity of Kampo (Japanese herbal) medicine "Sho-seiryu-to" -Effects on aged mice, against subtypes of a viruses and B virus, and therapeutic effect. *Immunopharmacol. Immunotoxicol.* **18**, 193-208 (1996).
- 3) Yamada H., Nagai T.: *In vivo* antiinfluenza virus activity of Kampo medicine Sho-seiryu-to through mucosal immune system. *Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol.* **20**, 185-192 (1998).
- 4) Nagai T., Kataoka E., Aoki Y., Hokari R., Kiyohara H., Yamada H.: Alleviative effects of a Kampo (a Japanese herbal) medicine "maoto (Ma-Huang-Tang)" on the early phase of influenza virus infection and its possible mode of action. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.* **2014**, 187036 (2014).
- 5) Mori K., Kido T., Daikuhara H., Sakakibara I., Sakata T., Shimizu K., Amagaya S., Sasaki H., Komatsu Y.: 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).
- 6) Hu L., Yao Z., Qin Z., Liu L., Song X., Dai Y., Kiyohara H., Yamada H., Yao X.: *In vivo* metabolic profiles of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang, a famous traditional Chinese medicine prescription, in rats by ultra-high-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry. *J. Pharm. Biomed. Anal.* **171**, 81-98 (2019).
- 7) Namkoong H., Edahiro R., Takano T., Nishihara H., Shirai Y., Sonehara K., Tanaka H., Azekawa S., Mikami Y., Lee H., Hasegawa T., Okudela K., Okuzaki D, Motooka D, Kanai M, Naito T, Yamamoto K, Wang QS, Saiki R, Ishihara R, Matsubara Y, Hamamoto J., Hayashi H., Yoshimura Y., Tachikawa N., Yanagita E., Hyugaji T., Shimizu E., Katayama K., Kato Y., Morita T., Takahashi K., Harada N., Naito T., Hiki M., Matsushita Y., Takagi H., Aoki R., Nakamura A., Harada S., Sasano H., Kabata H., Masaki K., Kamata H., Ikemura S., Chubachi S., Okamori S., Terai H., Morita A., Asakura T., Sasaki J., Morisaki H., Uwamino Y., Nanki K., Uchida S., Uno S., Nishimura T., Ishiguro T., Isono T., Shibata S., Matsui Y., Hosoda C., Takano K., Nishida T., Kobayashi Y., Takaku Y., Takayanagi N., Ueda S., Tada A., Miyawaki M., Yamamoto M., Yoshida E., Hayashi R., Nagasaka T., Arai S., Kaneko Y., Sasaki K., Tagaya E., Kawana M., Arimura K., Takahashi K., Anzai T., Ito S., Endo A., Uchimura Y., Miyazaki Y., Honda T., Tateishi T., Tohda S., Ichimura N., Sonobe K., Sassa C.T., Nakajima J., Nakano Y., Nakajima Y., Anan R., Arai R., Kurihara Y., Harada Y., Nishio K., Ueda T., Azuma M., Saito R., Sado T., Miyazaki Y., Sato R., Haruta Y., Nagasaki T., Yasui Y., Hasegawa Y., Mutoh Y., Kimura T., Sato T., Takei R., Hagimoto S., Noguchi Y., Yamano Y., Sasano H., Ota S., Nakamori Y., Yoshiya K., Saito F., Yoshihara T., Wada D., Iwamura H., Kanayama S., Maruyama S., Yoshiyama T., Ohta K., Kokoto H., Ogata H., Tanaka Y., Arakawa K., Shimoda M., Osawa T., Tateno H., Hase I., Yoshida S., Suzuki S., Kawada M., Horinouchi H., Saito F., Mitamura K., Hagihara M., Ochi J., Uchida T., Baba R., Arai D., Ogura T., Takahashi H., Hagiwara S., Nagao G., Konishi S., Nakachi I., Murakami K., Yamada M., Sugiura H., Sano H., Matsumoto S., Kimura N., Ono Y., Baba H., Suzuki Y., Nakayama S., Masuzawa K., Namba S., Suzuki K., Naito Y., Liu Y.-C., Takuwa A., Sugihara F., Wing J.B., Sakakibara S., Hizawa N., Shiroyama T., Miyawaki S., Kawamura Y., Nakayama A., Matsuo H., Maeda Y., Nii T., Noda Y., Niitsu T., Adachi Y., Enomoto T., Amiya S., Hara R., Yamaguchi Y., Murakami T., Kuge T., Matsumoto K., Yamamoto Y., Yamamoto M., Yoneda M., Kishikawa T., Yamada S., Kawabata S., Kijima N., Takagaki M., Sasa N., Ueno Y., Suzuki M., Takemoto N., Eguchi H., Fukusumi T., Imai T., Fukushima M., Kishima H., Inohara H., Tomono K., Kato K., Takahashi M., Matsuda F., Hirata H., Takeda Y., Koh H., Manabe T., Funatsu Y., Ito F., Fukui T., Shinozuka K., Kohashi S., Miyazaki M., Shoko T., Kojima M., Adachi T., Ishikawa M., Takahashi K., Inoue T., Hirano T., Kobayashi K., Takaoka H., Watanabe K., Miyazawa N., Kimura Y., Sado R., Sugimoto H., Kamiya A., Kuwahara N., Fujiwara A., Matsunaga T., Sato Y., Okada T., Hirai Y., Kawashima H., Narita A., Niwa K., Sekikawa Y., Nishi K., Nishitsuji M., Tani M., Suzuki J., Nakatsumi H., Ogura T., Kitamura H., Hagiwara E., Murohashi K., Okabayashi H., Mochimaru T., Nukaga S., Satomi R., Oyamada Y., Mori N., Baba T., Fukui Y., Odate M., Mashimo S., Makino Y., Yagi K., Hashiguchi M., Kagyo J., Shiomi T., Fuke S., Saito H., Tsuchida T., Fujitani S., Takita M., Morikawa D., Yoshida T., Izumo T., Inomata M., Kuse N., Awano N., Tone M., Ito A., Nakamura Y., Hoshino K., Maruyama J., Ishikura H., Takata T., Odani T., Amishima M., Hattori T., Shichinohe Y., Kagaya T., Kita T., Ohta K., Sakagami S., Koshida K., Hayashi K., Shimizu T., Kozu Y., Hiranuma H., Gon Y., Izumi N., Nagata K., Ueda K., Taki R., Hanada S., Kawamura K., Ichikado K., Nishiyama K., Muranaka H., Nakamura K., Hashimoto N., Wakahara K., Sakamoto K., Omote N., Ando A., Kodama N., Kaneyama Y., Maeda S., Kuraki T., Matsumoto T., Yokote K., Nakada T., Abe R., Oshima T., Shimada T., Harada M., Takahashi T., Ono H., Sakurai T., Shibusawa T., Kimizuka Y., Kawana A., Sano T., Watanabe C., Suematsu R., Sageshima H., Yoshifuji A., Ito K., Takahashi S., Ishioka K., Nakamura M., Masuda M., Wakabayashi A., Watanabe H., Ueda S., Nishikawa M., Chihara Y., Takeuchi M., Onoi K., Shinozuka J., Sueyoshi A., Nagasaki Y., Okamoto M., Ishihara S., Shimo M., Tokunaga Y., Kusaka Y., Ohba T., Isogai S., Ogawa A., Inoue T., Fukuyama S., Eriguchi Y., Yonekawa A., Kan-o K., Matsumoto K., Kanaoka K., Ihara S., Komuta K., Inoue Y., Chiba S., Yamagata K., Hiramatsu Y., Kai H., Asano K., Oguma T., Ito Y., Hashimoto S., Yamasaki M., Kasamatsu Y., Komase Y., Hida N., Tsuburai T., Oyama B., Takada M., Kanda H., Kitagawa Y., Fukuta T., Miyake T., Yoshida S., Ogura S., Abe S., Kono Y., Togashi Y., Takoi H., Kikuchi R., Ogawa S.,

Ogata T., Ishihara S., Kanehiro A., Ozaki S., Fuchimoto Y., Wada S., Fujimoto N., Nishiyama K., Terashima M., Beppu S., Yoshida K., Narumoto O., Nagai H., Ooshima N., Motegi M., Umeda A., Miyagawa K., Shimada H., Endo M., Ohira Y., Watanabe M., Inoue S., Igarashi A., Sato M., Hironori Sagara H., Tanaka A., Ohta S., Kimura T., Shibata Y., Tanino Y., Nikaido T., Minemura H., Sato Y., Yamada Y., Hashino T., Shinoki M., Iwagoe H., Takahashi H., Fujii K., Kishi H., Kanai M., Imamura T., Yamashita T., Yatomi M., Maeno T., Hayashi S., Takahashi M., Kuramochi M., Kamimaki I., Tominaga Y., Ishii T., Utsugi M., Ono A., Tanaka T., Kashiwada T., Fujita K., Saito Y., Seike M., Watanabe H., Matsuse H., Kodaka N., Nakano C., Oshio T., Hirouchi T., Makino S., Egi M.; Biobank Japan Project; Omae Y., Nannya Y., Ueno T., Katayama K., Ai M., Fukui Y., Kumanogoh A., Sato T., Hasegawa N., Tokunaga K., Ishii M., Koike R., Kitagawa Y., Kimura A., Imoto S., Miyano S., Ogawa S., Kanai T., Fukunaga K., Okada Y.: DOCK2 is involved in the host genetics and biology of severe COVID-19. *Nature* **609**, 754-760 (2022).

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 11件 / うち国際共著 2件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hu Liufang, Chen Jiali, Duan Huifang, Zou Zhenyu, Qiu Yuan, Du Jing, Chen Jiayu, Yao Xincheng, Kiyohara Hiroaki, Nagai Takayuki, Yao Zhihong	4. 巻 314
2. 論文標題 A screening strategy for bioactive components of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang regulating spleen-qi deficiency based on "endobiotics-targets-xenobiotics" association network	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Journal of Ethnopharmacology	6. 最初と最後の頁 116605
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jep.2023.116605	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Maeda Takuya, Hosaka Haruna, Nakamura Yuki, Mawaribuchi Shuuji, Nagai Takayuki, Endo Mari, Ito Naoki, Kiyohara Hiroaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Fibroblastic reticular cells and type 3 innate lymphoid cells in Peyer's patches: Target cell candidates for inulooligosaccharides in hochuekkito formula containing Atractylodis rhizoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 32 ~ 40
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1307	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Endo Mari, Utagawa Shiori, Nagai Takayuki, Hanawa Toshihiko, Odaguchi Hiroshi, Kiyohara Hiroaki	4. 巻 9
2. 論文標題 Elucidation of improving effects of a traditional Japanese herbal formula, hochuekkito, comprising Atractylodis rhizoma, on T cell mediated intestinal mucositis in mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 98 ~ 108
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1332	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -
1. 著者名 Hu Liufang, Yamamoto Marina, Chen Jiali, Duan Huifang, Du Jing, He Liangliang, Shi Danfeng, Yao Xincheng, Nagai Takayuki, Kiyohara Hiroaki, Yao Zhihong	4. 巻 13
2. 論文標題 Integrating network pharmacology and experimental verification to decipher the immunomodulatory effect of Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang against poly (I:C)-induced pulmonary inflammation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Frontiers in Pharmacology	6. 最初と最後の頁 1015486
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fphar.2022.1015486	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

1. 著者名 Sasaki Hiroaki, Nagai Takayuki, Nakamura Takayuki, Umezawa Yusuke, Miki Kazuhiko, Yamada Haruki, Koyama Kiyotaka, Takahashi Kunio, Kinoshita Kaoru	4. 巻 106
2. 論文標題 Sialidase inhibitory activity of synthesized biflavonoid glycoconjugates	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Heterocycles	6. 最初と最後の頁 319 ~ 335
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3987/COM-22-14759	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tatsuya Shirahata, Rintaro Miyaishi, Tatsuki Kitazoe, Masaya Saito, Yuki Taneoka, Shuhei Hidaka, Masaki Yokoyama, Takayori Tojima, Tatsuya Katsumi, Nozomu Hirata, Takashi Nishino, Eisuke Kaji, Haruki Yamada, Takayuki Nagai, Hiroaki Kiyohara, Shunsuke Nakamori, Naruki Konishi, Yoshinori Kobayashi	4. 巻 86 (23)
2. 論文標題 Preparation of tenuifolin from Polygala senega L. root using a hydrolytic continuous flow system under high-temperature, high-pressure conditions	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Organic Chemistry	6. 最初と最後の頁 16268-16277
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1021/acs.joc.1c01125	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Ito, Akiko Maruko, Kenshiro Oshima, Masaaki Yoshida, Kengo Honma, Chika Sugiyama, Takayuki Nagai, Yoshinori Kobayashi, Hiroshi Odaguchi, Norihiro Okada	4. 巻 14 (1)
2. 論文標題 Kampo formulas alleviate aging related emotional disturbances and neuroinflammation in male senescence accelerated mouse prone 8 mice	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Aging (Albany NY)	6. 最初と最後の頁 109-142
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/aging.203811	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Mayu Idehara, Yosuke Tanaka, Haruna Hosaka, Kayako Saso, Satoshi Ideno, Yuki Nakamura, Michiko Sekiya, Takayuki Nagai, Hiroaki Kiyohara	4. 巻 7 (2)
2. 論文標題 Inulooligosaccharides in Atractylodis lanceae rhizoma and Atractylodis rhizoma of hochuekkito formula are essential for regulation of the pulmonary immune system of immuno-compromised mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 96-107
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1250	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Satoshi Ideno, Yosuke Tanaka, Kayako Sasou, Haruna Hosaka, Hidenori Matsui, Hiroko Maruyama, Miki Tonooka, Mari Endo, Takayuki Nagai, Hiroyuki Seki, Toshihiko Hanawa, Go Ito, Hiroshi Odaguchi, Hiroshi Morisaki, Hiroaki Kiyohara	4. 巻 7 (3)
2. 論文標題 Hochuekkito comprising <i>Atractylodis lanceae</i> rhizoma prevents pulmonary infection of <i>Streptococcus pneumoniae</i> in cyclophosphamide-treated mice through acceleration of anti-bacterial protein production	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Traditional & Kampo Medicine	6. 最初と最後の頁 166-179
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/tkm2.1259	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Naoki Ito, Hiroaki Takemoto, Ayana Hasegawa, Chika Sugiyama, Kengo Honma, Takayuki Nagai, Yoshinori Kobayashi, Hiroshi Odaguchi	4. 巻 142
2. 論文標題 Neuroinflammaging underlies emotional disturbances and circadian rhythm disruption in young male senescence-accelerated mouse prone 8 mice	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Experimental Gerontology	6. 最初と最後の頁 111109
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.exger.2020.111109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Liufang Hu, Xiaojun Song, Takayuki Nagai, Marina Yamamoto, Yi Dai, Liangliang He, Hiroaki Kiyohara, Xincheng Yao, Zhihong Yao	4. 巻 267
2. 論文標題 Chemical profile of <i>Cimicifuga heracleifolia</i> Kom. and immunomodulatory effect of its representative bioavailable component, cimigenoside on Poly(I:C)-induced airway inflammation	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Ethnopharmacology	6. 最初と最後の頁 113615
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.jep.2020.113615	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計23件 (うち招待講演 4件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 中曽根美咲、赤木淳二、永井隆之、清原寛章、小田口 浩
2. 発表標題 漢方薬のウイルス性呼吸器感染症に対する感染防御能の検討 - 補中益気湯及び柴葛解肌湯を用いたin vivo評価 -
3. 学会等名 第72回日本東洋医学会学術総会
4. 発表年 2022年



1. 発表者名 遠藤真理、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 白朮配合補中益氣湯の消化管免疫系調節作用
3. 学会等名 第39回和漢医薬学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 川津正幸、遠藤真理、伊藤直樹、永井隆之、星野卓之、小田口浩、清原寛章
2. 発表標題 Poly(I:C)反復投与によるCOVID-19後遺症様病態モデルマウスと玉屏風散の予防効果の解析
3. 学会等名 第39回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 石井友貴、遠藤真理、小田口 浩、花輪壽彦、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 擬似免疫チェックポイント阻害剤による副作用様症状発現マウスに対する白朮配合補中益氣湯の有効性の解析
3. 学会等名 第39回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 奥田紗生、小林紗織、向井颯太、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 柴葛解肌湯煎剤のpoly(I:C)誘発ウイルス性肺炎症に対する作用の解析
3. 学会等名 第39回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 定光祐佳、伊藤直樹、川津正幸、永井隆之、星野卓之、小田口 浩、清原寛章
2. 発表標題 Poly(I:C)反復投与モデルマウスでの行動異常と玉屏風散の有効性の解析
3. 学会等名 第39回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hiroaki Kiyohara
2. 発表標題 Kampo medicines -their active components and mechanisms of action for infection control
3. 学会等名 2021 CSPS/PSJ/CC-CRS SYMPOSIUM "Pharmaceutical Sciences in a Pandemic World" (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中曽根美咲、橋本統星、大森公貴、赤木淳二、梶田恵介、小田口 浩、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 「補中益気湯」のウイルス性呼吸器感染症に対する感染防御能の検討 - 飛沫感染モデル動物を用いた「清肺排毒湯」との比較評価 -
3. 学会等名 第1回日本耳鼻咽喉科免疫アレルギー感染症学会総会・学術講演会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 永井隆之、小田口 浩、清原寛章
2. 発表標題 漢方処方呼吸器ウイルス感染症に対する効果 補中益気湯、柴葛解肌湯、葛根湯と小柴胡湯加桔梗石膏合剤の基礎研究
3. 学会等名 第38回和漢医薬学会学術大会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中曽根美咲、橋本統星、赤木淳二、梶田恵介、小田口 浩、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 「補中益気湯」のウイルス性呼吸器感染症に対する感染予防作用とその作用メカニズムの検討
3. 学会等名 第38回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 保坂春那、前田拓也、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 中鎖長イヌオリゴ糖のパイエル板ストローマ細胞に対する調節作用の解析
3. 学会等名 第38回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 奥田紗生、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 Poly(I:C)誘発肺炎症に対する葛根湯と小柴胡湯加桔梗石膏の医療用エキス合剤の作用の解析
3. 学会等名 第38回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 中曽根美咲、橋本統星、赤木淳二、梶田恵介、永井隆之、清原寛章、小田口 浩
2. 発表標題 漢方薬のウイルス性呼吸器感染症に対する感染防御能とその作用メカニズムの検討 -補中益気湯及び柴葛解肌湯を用いた評価-
3. 学会等名 日本薬学会第142年会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 清原寛章、永井隆之
2. 発表標題 共通粘膜免疫機構への作用からの漢方薬の薬効解析のススメ
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 遠藤真理、歌川詩織、清原寛章、小田口 浩、花輪壽彦
2. 発表標題 抗CD3抗体投与モデルマウスの免疫応答に対する白朮配合補中益気湯の晋耆・黄耆配合剤の作用の比較検討
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田拓也、保坂春那、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 白朮配合補中益気湯のイヌロオリゴ糖類のAire発現を介したパイエル板免疫調節作用の解析
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山元麻里奈、胡 柳芳、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 補中益気湯の中薬処方及び漢方処方のウイルス性気道炎症モデルマウスを用いた作用の比較解析
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 保坂春那、前田拓也、中村友紀、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 イヌロオリゴ糖類のバイエル板を介する末梢免疫調節作用の解析
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 殿岡実樹、山口和輝、遠藤真理、小田口 浩、花輪壽彦、清原寛章
2. 発表標題 術後腸管麻痺モデルマウスでの筋層部炎症に対する半夏厚朴湯煎剤の作用の解析
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 山口和輝、殿岡実樹、遠藤真理、小田口 浩、花輪壽彦、清原寛章
2. 発表標題 術後腸管麻痺モデルマウスに対する半夏厚朴湯煎剤の好中球浸潤抑制作用の機序の解析
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 田中遥友、笹生香耶子、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 LPS誘発肺炎症への晋耆-白朮および黄耆-蒼朮配合の補中益気湯の作用の比較
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 歌川詩織、遠藤真理、小田口 浩、花輪壽彦、清原寛章
2. 発表標題 補中益気湯晋者-白朮配合剤の小腸粘膜炎症に対する改善作用の機序の解明
3. 学会等名 第37回和漢医薬学会学術大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 赤木淳二、橋本統星、大森公貴、中曽根美咲、梶田恵介、小田口 浩、永井隆之、清原寛章
2. 発表標題 漢方薬のウイルス性呼吸器感染症に対する感染防御能の検討 –中国において新型コロナウイルス感染症治療薬として推奨される中薬処方「清肺排毒湯」とのin vivo比較評価–
3. 学会等名 日本薬学会第141年会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計1件

〔産業財産権〕

〔その他〕

北里大学 大村智記念研究所 研究室紹介 和漢薬物学研究室 研究の概要 <a href="https://www.kitasato-u.ac.jp/lisci/life/chart/LSI-lab25.html">https://www.kitasato-u.ac.jp/lisci/life/chart/LSI-lab25.html</a>
---

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	清原 寛章  (KIYOHARA Hiroaki)  (70161601)	北里大学・大学院感染制御科学府・教授   (32607)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	小田口 浩  (ODAGUCHI Hiroshi)  (40214150)	北里大学・東洋医学総合研究所・所長    (32607)	
研究協力者	山元 麻里奈  (YAMAMOTO Marina)		
研究協力者	胡 柳芳  (HU Liufang)		
研究協力者	奥田 紗生  (OKUDA Saki)		
研究協力者	小林 紗織  (KOBAYASHI Saori)		

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
中国	暨南大学 中薬及天然薬物研究所		