

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 2 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010～2012

課題番号：22590669

研究課題名（和文） オキサリプラチンの末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果とその分子機構

研究課題名（英文） Clinical efficacy and its molecular mechanisms of ninjinyoeito on oxaliplatin-induced peripheral neuropathy

研究代表者

元雄 良治 (MOTOO YOSHIHARU)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：80210095

研究成果の概要（和文）：臨床的には 22 例の大腸癌患者のオキサリプラチン（L-OHP）を含む化学療法レジメン（FOLFOX or XELOX）に人参養栄湯（NYT）を併用したところ、全経過を通して grade 2 までの末梢神経障害に留まった。動物実験では、マウスに L-OHP を腹腔内投与して誘導した冷痛覚過敏と機械的アロディニアに対して NYT の経口投与により有意な改善作用が認められた。細胞実験では、PC12 細胞の L-OHP 処理により短縮した神経突起を NYT が回復させた。

研究成果の概要（英文）：In a pilot clinical trial, ninjinyoeito (NYT) was administered to 22 patients with advanced or recurrent colorectal cancer from the beginning of FOLFOX or XELOX, which contained oxaliplatin (L-OHP). Maximal peripheral neuropathy was grade 2 in all patients during the observation period. In a mouse model, L-OHP (i.p.) induced cold hypersensitivity and mechanical allodynia, but NYT significantly attenuated these findings. In PC12 cells, L-OHP shortened nerve growth factor-induced neurite outgrowth, which NYT (300 µg/ml) recovered.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2011 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般（含む心身医学）

キーワード：大腸癌、オキサリプラチン、末梢神経障害、人参養栄湯、漢方

1. 研究開始当初の背景

本邦において、大腸癌は増加傾向が著しい悪性腫瘍の一つであり、毎年 9 万人以上が罹患し、女性では臓器別がん死亡者数の第 1 位を占めている。早期の大腸癌は、内視鏡的切除や外科手術により完治も可能であるが、進行大腸癌の多くは予後不良であり、その死因は転移巣の進展によるものである。肺・肝・リンパ節転移や腹膜播種などを有する状態

では全身化学療法が第一選択となる。オキサリプラチン（L-OHP）は本邦で開発された新規白金化合物であり、FOLFOX（L-OHP+5-FU/LV）療法あるいは XELOX（L-OHP+XeIoda）として進行再発大腸癌の標準的治療となっている。L-OHP に起因する末梢神経障害は L-OHP の用量制限毒性とされ、海外や本邦での臨床試験の際も高頻度に出現している。

L-OHP の神経障害は四肢末梢の感覚不全あ

るいは知覚異常を特徴とする知覚性末梢神経障害であり、寒冷により誘発される。急性と慢性（蓄積性）を合わせると、末梢神経障害はFOLFOX治療例の85～95%に発現する。機能障害(grade 3)はL-OHPの減量または投与中止の指標となり、累積投与量 800 mg/m²における機能障害の発現率は約15%である。急性の知覚神経障害は、投与後数時間以内に発現し、一過性の錯感覚・知覚不全あるいは急性咽喉頭知覚不全症候群として発現する。これらの急性症状は、無治療であっても改善する。一方、慢性・蓄積性の末梢神経障害は機能障害のため生活に支障をきたすことが多く、一旦発現すると難治性で、数ヶ月以上持続し、その対処法が急務となっている。

L-OHP に特異的な神経障害を軽減するために、これまでに海外で様々な検討がなされ、de Gramont らの「Stop and Go 法」は、重篤な神経障害が発現すると予測される時期に、FOLFOX レジメンのうち L-OHP のみを休業し、その後再開する方法である。また、薬剤ではカルシウム・マグネシウム (Ca/Mg)、carbamazepine、gabapentin 等が検討されてきたが、いずれも有効性に関するエビデンスレベルは低いので、現時点では確立された対処法は無いのが現状である。

一方、わが国では合計 148 種類の漢方製剤が保険収載され、実際に抗がん剤パクリタキセルの末梢神経障害に対する牛車腎気丸（ごしゃじんきがん）の有効例が報告されている。L-OHP の末梢神経障害に対しても検討されているが、いまだエビデンスの高い報告はない。漢方医学での 3 大補剤（十全大補湯[じゅうぜんたいほとう]・補中益気湯[ほちゅうえつきとう]・人参養栄湯）はがん治療にしばしば用いられ、QOL や全身状態を改善する点において、「攻め」が中心の西洋医学にはない、「守り」の面を持つ漢方医学の特徴を表している。このうち人参養栄湯の末梢神経障害改善作用が示唆されているが、これまで臨床的に L-OHP の末梢神経障害では検討されていない。

2. 研究の目的

私共はこれまでがん医療の種々の場面に漢方を導入し、その有用性を検討してきたが、本研究により、L-OHP の末梢神経障害に対する人参養栄湯の臨床効果を初めて明らかにし、その作用機序・分子基盤を解明し、L-OHP 関連化学療法の完遂率を高めることを目的とする。

本研究は、大腸癌の標準的治療薬である L-OHP の重要な副作用である末梢神経障害に対して、人参養栄湯の有効性を基礎的・臨床的に解析し、標準的治療完遂のための支持療法としての漢方の意義を明らかにすることを目的とする。

3. 研究の方法

(1) 大腸癌患者の FOLFOX（または XELOX）療法に伴う末梢神経障害に対する人参養栄湯の効果と安全性に関する第 II 相臨床試験の実施。院内倫理審査委員会での承認のもと、私共の診療部門であるが集学的がん治療センターで実施する外来化学療法において、FOLFOX（または XELOX）療法を受ける患者にインフォームドコンセントを得たのち、ツムラ人参養栄湯医療用エキス顆粒 9.0 g/日を mFOLFOX6 開始と同時に経口投与した。末梢神経障害の程度を Neurotoxicity Criteria of DEBIOPHARM (DEB-NTC) にて評価した。単アーム試験として、L-OHP の累積投与量として 500 mg/m² を初めて超えた時点の神経障害の発現頻度を算出して、これまでの国内外の報告を historical control として比較解析し、人参養栄湯が末梢神経障害を軽減するかを検証した。副次目的としては、各コース終了時点で grade 別神経障害の発現頻度、mFOLFOX6 施行回数、SF-36 を用いた QOL を評価した。

(2) マウスにおける L-OHP の末梢神経障害とそれに対する人参養栄湯の軽減効果

使用薬物

オキサリプラチン (oxaliplatin, L-OHP) は、エルプラット® (点滴静注液 50 mg、ヤクルト本社、東京) を使用した。人参養栄湯は、大見生薬 (名古屋) より購入した刻み生薬 27.0 g から標準湯液を調製し、凍結乾燥した乾燥エキス粉末 (収率 40.4%、以下、このエキスを NYT と略す) を得た。Ginsenoside F₂ は、四川省克寄生物科技有限公司 (成都、中国) より購入した。

使用動物

雄性 ddY マウス 4 週齢 (日本 SLC、浜松) を購入した。実験開始前は、25° C、12 時間毎の明暗サイクル (AM7:00~PM7:00 明、PM7:00~AM7:00 暗) の動物飼育施設において、数日間の予備飼育を行った。粉末飼料および水は、自由に摂取させた。

動物実験

5 週齢のマウスに L-OHP を 10 mg/kg の投与量で腹腔内投与した。対照群には 5% グルコースを注射した。NYT は、ヒト常用量と体重換算で等量となるように希釈して、飲水としてマウスに投与した (218 mg/kg/day)。その後、下記方法により、冷痛覚過敏と機械的アロディニアを評価した。

冷痛覚過敏の測定法 (アセトンテスト)

アセトン約 50 μ l をマウスの後肢足底につ

け、20 秒間または 40 秒間観察した。スコアは 4-ポイントスケール [0: 反応なし、1: 肢を挙げる/肢を軽く振る/肢を軽くなめる、2: 肢を長い時間なめる/肢をバタつかせる (遅い・少ない)、3: 肢を激しく噛むようになめる/肢をバタつかせる (速い・多い)] で、両肢 3 回ずつ計 6 回評価し、その平均を冷痛覚スコアとした。

機械的アロディニアの測定法 (von Frey test)

刺激強度の異なる 8 本のフィラメントを使用し、マウス後肢足底にフィラメントを軽く曲がるまで垂直に押し当て、マウスが逃避行動を示すまでの 50% 閾値 (g) を以下に述べる up-down 法によって計算した。測定は左右の後肢足底に対して 1 回ずつ行い、平均値をそのマウスの 50% 閾値とした。〈up-down 法〉中間強度のフィラメント (0.16 g) から刺激を開始した。その刺激に対してマウスが逃避行動を示した場合は一つ下の強さのフィラメントで、逃避行動を示さなかった場合はひとつ上の強さのフィラメントで同様の刺激を行った。反応変化が認められた前後の 2 反応をはじめの 2 反応とし、その後 4 回連続して同様に up-down 刺激を行い、そこから得られた結果から 50% 閾値を次式で計算した。

50% 閾値 (g) = $(10[Xf+k\delta])/10000$

Xf = 最後の刺激で用いた von Frey フィラメントの値 (log)

k = 反応によって得られた定数

δ = 刺激間の差の平均 (= 0.2586)

最大刺激強度のフィラメント (1.4 g) まで刺激を続けて逃避行動を示さなかった場合は 50% 閾値を 1.4 g、最小刺激強度のフィラメント (0.02 g) まで刺激を続けて逃避行動を示す場合は 50% 閾値を 0.01 g とした。

PC12 細胞の神経様突起進展評価法

PC12 細胞は ATCC (Manassas, VA) 由来のものを使用し、37°C、5%CO₂ 下で、10%ウマ血清 (HS, Life Technologies, Carlsbad, CA)、5%ウシ胎児血清 (FBS, Thermo Scientific, Waltham, MA)、penicillin-streptomycin mixed solution (ナカライテスク、京都) を含む RPMI1640 medium (Life Technologies) で培養した。

PC12 細胞を poly-L-lysine でコーティングした 96 well プレートに 5.0×10^3 cells/well となるように播種し、NGF 2.5S (Grade II, Alomone Labs, Jerusalem, Israel) 50 ng/ml で 2 日間培養した。神経突起の伸長を確認し、NGF 50 ng/ml を含む培地に薬物を溶解したもので、24 時間さらに培養した。その後、神経突起の長さを画像解析ソフトにより測定した。

MTT 法による生存細胞数の評価

PC12 細胞を poly-L-lysine でコーティングした 96 well プレートに 1.0×10^4 cells/well となるように播種し、10% HS、5% FBS、抗生物質を含む培地で一晚培養した。その後、薬物を含む培地に換えて 24 時間培養した。細胞表面を PBS で洗い、0.5 mg/ml の MTT (Sigma) を含む培地 100 μ l を加えて 4 時間培養後、10% SDS 100 μ l を加えてさらに一晚培養した。その後、各 well の OD₅₇₀ を測定した。薬物を含まない normal 群の吸光度を 100% としたときの割合を生存率として算出した。

統計処理

データは平均 \pm 標準誤差 ($n = 7$) で示した。統計処理は、分散分析 (ANOVA) を行った後、Bonferroni 補正した多重 t -test を用い、0.05% 以下の危険率の時に統計学的に有意とした。

4. 研究成果

登録された 22 例のうち、L-OHP の累積投与量が 500 mg/m² 未満が 11 例、500 mg/m² 以上が 11 例であった。とくに 500 mg/m² 以上の時点で持続的なしびれ感について評価可能であった 9 例のうち、grade 2 が 2 例、grade 1 が 5 例、grade 0 が 2 例であった。全例の全経過を通して grade 2 までの末梢神経障害に留まった。すなわち機能障害を示す症例は認められなかった。

QOL 評価では、PF = 身体機能、RP = 日常役割機能 (身体)、BP = 体の痛み、GH = 全体的健康感、VT = 活力、SF = 社会性機能、RE = 日常役割機能 (精神)、MH = 心の健康の各項目について、pre = 投与前、1 mon = 1 カ月後、3 mon = 3 カ月後、6 mon = 6 カ月後の各時点。

マウスに L-OHP を腹腔内投与して 3~5 日目に有意な冷痛覚過敏と機械的アロディニアを認めたが、体重換算でヒト常用量と同用量の NYT の経口投与により有意な改善作用が認められた。

PC12 細胞に 0.3 μ M の L-OHP で処理することにより、NGF によって伸展した突起の短縮が認められた。それに対して NYT エキスは 300 μ g/ml の濃度で有意な神経様突起短縮を回復させた。また、L-OHP の細胞毒性に関しては、NYT は影響しなかった。

人参養榮湯の各構成生薬 12 種の熱水抽出エキスを調製し、同様の作用を評価したところ、ニンジン、チンピ、トウキ、オウギ、バクジュツ、カンゾウの熱水抽出エキスに、L-OHP に対する神経突起進展抑制作用に対する保護作用があり、ニンジンに最も強い活性が認められた。

ニンジン熱水抽出エキスを、ヘキサン、水飽和ブタノール、水画分に分配し、それぞれの活性を評価したところ、水飽和ブタノール画分に活性が認められた。この画分は主にサポニン類を含むことから、人参サポニンとして既知の化合物を評価したところ、ginsenoside F₂に最も強い活性を認めた。Ginsenoside F₂はL-OHP処理をしていないPC12細胞からの神経突起進展に対しては影響を与えなかったが、L-OHPによる神経突起進展の抑制を濃度依存的に有意に抑制した。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 98 件)

- ① Motoo Y. Traditional Japanese medicine in the multidisciplinary approach to cancer. J Trad Med, 査読有, 29(2): 104-107, 2012.
<http://aimc.edu/2012/02/traditional-japanese-medicine-in-the-multi-disciplinary-approach-to-cancer/>
- ② Awale S, Ueda J, Athikomkulchai S, Abdelhamed S, Yokoyama S, Saiki I, Miyatake R. Anti-austerity agents from *Uvaria dac* and their preferential cytotoxic activity against human pancreatic cancer cell lines in nutrient deprived condition. J Nat Prod, 査読有, 75: 1177-1183, 2012. Doi: 10.1021/np300295h.
- ③ Waiwut P, Shin M-S, Yokoyama S, Saiki I, Sakurai H. Gomisins A enhances TNF- α -induced G1 cell cycle arrest via STAT1-mediated phosphorylation of retinoblastoma protein. Biol Pharm Bull, 査読有, 35: 1997-2003, 2012.
- ④ Motoo Y, Seki T, Tsutani K. Traditional Japanese medicine, Kampo: its history and current status. Chin J Integr Med, 査読有, 17(2): 85-87, 2011. Doi: 10.1007/s11655-011-0653-y.
- ⑤ Motoo Y, Shimasaki T, Ishigaki Y, Nakajima H, Kawakami K, Minamoto T. Metabolic Disorder, Inflammation, and Deregulated Molecular Pathways Converging in Pancreatic Cancer Development: Implications for New Therapeutic Strategies. Cancers, 査読有, 3(1): 446-460, 2011. Doi:10.3390/cancers3010446
- ⑥ Waiwut P, Shin M S, Inujima A, Zhou Y, Koizumi K, Saiki I, Sakurai H. Gomisins N enhances TNF- α -induced

apoptosis via inhibition of NF- κ B and EGFR survival pathways. Mol Cell Biochem, 査読有, 350: 169-175, 2011. Doi: 10.1007/s11010-010-0695-z.

- ⑦ Nakamura S, Tsuneyama K, Zhou Y, Jo M, Sakurai H, Shibahara N, Saiki I, Shimada Y. Effect of hachimiogiogan against renal dysfunction and involvement of hypoxia inducible factor-1 α in the remnant kidney model. Evid Based Complement Alternat Med, 査読有, 2011: Article ID 348686, 1-9, 2011. Doi: 10.1155/2011/348686.
- ⑧ Yamakawa J, Moriya J, Takahashi T, Ishige A, Motoo Y, Yoshizaki F, Kanda T. A Kampo Medicine, Boiogito, Inhibits Obesity in Ovariectomized Rats. Evidence-based complementary and alternative medicine (eCAM), 査読有, 7(1): 87-95, 2010. Doi:10.1093/ecam/nem1153.

[学会発表] (計 162 件)

- ① Saiki I. Keynote Lecture: Proteomic identification of biomarkers for diagnosis and treatment of traditional Japanese (Kampo) medicine. The 4th Conference on Traditional Medicine in ASEAN countries 2Towards Harmonisation of Traditional Medicine Practices”, (Kuala Lumpur, Malaysia, 2012. 11. 26).
- ② Saiki I. Curucumin and cancer metastasis, Joint seminar on “Recent Advances in Natural Products and Biotechnology”, (Cairo, Egypt, 2012. 10. 31).
- ③ Saiki I. Curucumin and cancer metastasis, International Symposium: Medicinal Plant and Natural Product Research Traditional and Modern Aspects, (Ulaanbaatar, Mongolia, 2012. 09. 19).
- ④ Inoue H, Sakurai H, Nogami N, Fujimoto M, Hikiami H, Shibahara N, Saiki-I, Shimada Y. Gomisins N Enhances Tumor Necrosis Factor-Related Apoptosis-Inducing Ligand (TRAIL)- Induced Apoptosis. 16th International Congress of Oriental Medicine (ICOM), (Seoul, Korea, 2012. 09. 15).
- ⑤ Motoo Y, Arai I, Hakamatsuka T. Japanese viewpoint on ICTM Interventions. Informal Consultation on Interventions Modeling, (Geneva, Switzerland, 2011. 12. 12).

- ⑥ Ogawa K, Ogawa M, Motoo Y. Kampo Therapy for Cancer Care: Significance as Supportive Measure. The First International Symposium for Japanese Kampo Medicine, (Munich, Germany, 2011.11.25).
- ⑦ Motoo Y., Arai I, Tsutani K. Evidence Reports on Kampo Treatment (EKAT). The First International Symposium for Japanese Kampo Medicine, (Munich, Germany, 2011.11.25).
- ⑧ Motoo Y. Evaluation of Japanese clinical practice guidelines based on Kampo descriptions. Guidelines International Network Conference 2011, (Seoul, Korea, 2011.08.29).
- ⑨ Motoo Y. Prevention of chemotherapy-induced transformation of cancer cells. 2011 CPMDRC International Symposium Cancer Prevention and Phytochemicals, (Seoul, Korea, 2011.08.26).
- ⑩ Motoo Y. Japanese viewpoint of ISO/TC249. The Second Plenary Meeting of ISO/TC249, (The Hague, the Netherlands, 2011.05.02).
- ⑪ Motoo Y. Chemotherapy for pancreatic cancer: Molecular analysis and clinical application. "Asian Oncology Summit 2011" GI Symposium 3, (Hong Kong SAR, China, 2011.04.09).
- ⑫ Motoo Y. Proposal of comparative analysis of herbal medicines among CJK and alignment of the ICTM Herbal Interventions with other international initiatives. WHO ICTM TAG Classification of Interventions, (Hong Kong SAR, China, 2011.04.02).
- ⑬ Saiki I., Ohashi Y, Tsuchiya Y, Koizumi K, Sakurai H. Curcumin and Cancer Metastasis. The 9th Joint Seminar "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Future Collaboration", NRCT-JSPS Core University Program on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences, (Bankok, 2010.12.08).
- ⑭ Waiwut P, Shin M-S, Inujima A, Koizumi K, Saiki I., Sakurai H. Gomisin N enhances TNF- α -induced apoptosis via inhibition of the NF- κ B and EGFR survival pathways. The 9th Joint Seminar "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Future Collaboration", NRCT-JSPS Core University Program on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences, 2010, (Bankok, 2010.12.08).
- ⑮ Prangsaengtong O, Koizumi K, Senda K, Urano T, Nagata A, Sakurai H, Tohda C, Saiki I. The Controlling of Lymphangiogenesis. The 9th Joint Seminar "Natural Medicine Research for the Next Decade: New Challenges and Future Collaboration", NRCT-JSPS Core University Program on Natural Medicine in Pharmaceutical Sciences, (Bankok, Thailand, 2010.12.08).
- ⑯ Shin M-S, Saiki I., Sakurai H. Molecular mechanisms of cross-talk between TNF- α and EGFR signaling pathways. Konkuk University Chungju 30th Anniversary. 2010 International Symposium on Biomedical and Health Science & 4th Annual Symposium of Collage Biomedical and Health Science, (Chungju, Korea, 2010.10.27).
- ⑰ Saiki I. Curcumin and cancer metastasis. Konkuk University Chungju 30th Anniversary. 2010 International Symposium on Biomedical and Health Science & 4th Annual Symposium of Collage Biomedical and Health Science, (Chungju, Korea, 2010.10.27).
- ⑱ Saiki I., Choo M-K, Kim D-H, Sakurai H. A ginseng saponin metabolites suppresses TNF- α -promoted metastasis by suppressing NF- κ B signaling. The 10th International Symposium on Ginseng. - Ginseng, the Root of Human Well-being - 2010, (Seoul, Korea, 2010.09.14).
- ⑲ Motoo Y. Current status of cancer treatment in Japan. Academic lecture series on cancer: basic and clinical aspects. (Shanghai, China, 2010.09.05).
- ⑳ Waiwut P, Shin M-S, Inujima A, Koizumi K, Saiki I., Sakurai H. Gomisin N enhances TNF- α -induced apoptosis via inhibition of NF- κ B and EGFR survival pathways. 第27回和漢医薬学会学術総会, (京都, 2010.08.29).
- ㉑ Saiki I. Juzentaihoto-induced inhibition of cancer metastasis - Establishment of molecular basis for Kampo medicine -. Sympojium 8: Strategies and problem of Asian traditional medicine in cancer treatment, 9th International Conference of the Asian Clinical Oncology Society "Talk to the world wide from Asia" -Multidisciplinary treatment for Asian cancer patients-, (Gifu, 2010.08.26).

- ② Moriya J, Yamakawa J, Motoo Y. Resveratrol improves hippocampal atrophy in mice with chronic fatigue by enhancing neurogenesis and inhibiting apoptosis of granular cells. The 9th Meeting of Consortium for Globalization of Chinese Medicine (CGCM), (Hong Kong SAR, China, 2010. 08. 23).
- ③ Prangsaengtong O, Koizumi K, Sakurai H, Saiki I. The role of eNOS-Hsp90 interaction and Calpain 1 involvement in lymphangiogenesis in vitro. The 6th International Conference on the Biology, Chemistry, and Therapeutic Applications of Nitric Oxide, (Kyoto 2010. 06. 05).

〔図書〕(計 9 件)

- ① Ogawa-Ochiai K, Ogawa M, Motoo Y. Nova Science Publishers, Traditional Medicine: New Research, 2013, 1-14,
- ② Waiwut P, Inoue H, Saiki I, Sakurai H. Nova Science Publishers, Traditional Medicine: New Research, 2013, 147-157,
- ③ 元雄 良治. じほう, 治療薬ハンドブック 薬剤選択と処方のポイント 2013, 2013, 1390-1435.
- ④ Motoo Y, Xia QS, Nakaya N, Shimasaki T, Nakajima H, Ishigaki Y. Springer, The Primo Vascular System: Its Role in Cancer and Regeneration, 2012, 213-217.
- ⑤ Minamoto T, Kotake M, Nakada M, Shimasaki T, Motoo Y, Kawakami K. InTech, In: Colorectal cancer biology - from genes to tumor, 2012, 107-134.
- ⑥ 元雄 良治. じほう, 治療薬ハンドブック 薬剤選択と処方のポイント 2012, 2012, 1369-1372.
- ⑦ 済木 育夫. 南山堂, がん漢方, 2012, 110-122.
- ⑧ 中島 日出夫, 元雄 良治. 中外医学社, 消化器がん化学療法ハンドブック, 2011, 25-36.
- ⑨ 櫻井 宏明, 小泉 桂一, 済木 育夫. 秀潤社, がん転移 -臨床と研究の羅針盤 - 細胞工学別冊, 2010, 139-143.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

元雄 良治 (MOTOO YOSHIHARU)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：80210095

(2) 研究分担者

済木 育夫 (SAIKI IKUO)
富山大学・和漢医薬学総合研究所・教授
研究者番号：80133776
高野 文英 (TAKANO FUMIHIDE)
日本薬科大学・薬学部・准教授
研究者番号：20236251
牧野 利明 (MAKINO TOSHIAKI)
名古屋市立大学・大学院薬学研究科・准教授
研究者番号：80326561

(3) 連携研究者

石垣 靖人 (ISHIGAKI YASUHITO)
金沢医科大学・総合医学研究所・准教授
研究者番号：20232275
島崎 猛夫 (SHIMASAKI TAKEO)
金沢医科大学・総合医学研究所・講師
研究者番号：50377420