

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 17 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24590900

研究課題名(和文) マウスの心臓移植モデルによる拒絶反応抑制に関わる漢方薬の作用機序の解析

研究課題名(英文) The effect of Japanese herbal medicines on the rejection of murine heart transplant model

研究代表者

新見 正則 (Masanori, Niimi)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号：80198415

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：臓器移植における最大の課題である拒絶反応を抑制、制御する薬剤の探究のため、保険適応となっている全148種類の漢方薬とその構成生薬をマウス心臓移植モデルに投与し、生着延長期間を調査した。当研究において、マウス心臓移植モデルに対して制御性T細胞を誘導し、長期生着延長効果を示した漢方薬は、柴苓湯、当归芍薬散と茵陈五苓散、小半夏加茯苓湯、四逆散の4種であった。投与方法や投与量により今後さらに効果を示す漢方薬が判明する可能性もあり、今後の研究の継続が必要と思われた。

研究成果の概要(英文)：We investigated all 148 Japanese herbal medicines with insurance adaptation in murine heart transplant model in order to explore new immunosuppressive drugs which could control acute and chronic rejection in organ transplantation. The effects of Japanese herbal medicines were analyzed by median survival time (MST) of transplanted cardiac graft. In this study, we found four Japanese herbal medicines, Sairei-to, Tokishakuyaku-san, Inchingorei-san, Shohangekabukuryo-to and Shigyaku-san, which induced the effect of prolonged MST. Subsequent researches on whether administration of Japanese herbal medicines is useful in suppressing the rejection in organ transplantation, as well as on the dose and method of administration of Japanese herbal medicines that are most effective, must be continued.

研究分野：移植免疫

キーワード：漢方薬 マウス 心臓移植 制御性T細胞 拒絶反応

1. 研究開始当初の背景

拒絶反応を抑えるための従来型免疫抑制薬の長期処方、副作用の増加と医療費の向上、そして移植成績の低下を引き起こしている。一方で、健康保険適応の漢方薬もその役割や有用性が社会的にまだ認められていない。そこで、漢方薬のさらなる可能性を引き出すために、移植免疫領域に応用した。

2. 研究の目的

- (1) 急性拒絶反応に関してはシクロスポリン等の免疫抑制薬やステロイドの使用により、一定の制御が可能になった。しかし、慢性拒絶反応に関しては、上記の薬剤では制御が困難であり、慢性拒絶反応を制御可能にすることが最新の移植医療の命題である。
- (2) 拒絶反応抑制効果を持つ可能性のある漢方薬をマウス移植モデルに投与し、移植心生着延長期間の測定と制御性 T 細胞の誘導の有無の確認において評価し、網羅的に調査する。

3. 研究の方法

- (1) 異所性マウス心臓移植モデル作成  
無治療群の作成
- (2) 漢方薬・生薬の投与による移植心生着延長期間の測定  
各漢方薬の投与量・投与回数による生着延長効果の確認  
単独構成生薬投与、生薬組み合わせ投与による生着延長効果の確認
- (3) 生着延長効果の評価と証明  
免疫制御細胞(制御性 T 細胞)の誘導の確認(Adoptive transfer)  
混合リンパ球培養、サイトカイン定量による免疫抑制効果の評価  
移植心や脾臓の組織染色、免疫染色による心筋保護効果の評価

4. 研究成果

- (1) 柴苓湯の内服による移植心生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導
- (2) 当帰芍薬散の内服による移植心生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導
- (3) 当帰芍薬散の匂い刺激による移植心生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導
- (4) 茵陳五苓散による移植心生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導
- (5) 茵陳蒿による移植心生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導
- (6) 小半夏加茯苓湯による移植心生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導
- (7) 四逆散による移植心生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導

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 15 件)

1. Food Restriction Prolongs Murine Cardiac Grafts. Uchiyama M, Yin E, Jin X, Niimi M. *Transplant Proc.* 2015 Oct;47(8):2528-32. 査読有
2. Treadmill Exercise Induces Murine Cardiac Allograft Survival and Generates Regulatory T cell. Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Enzhi Yin, Tomoki Shimokawa and Masanori Niimi. *Transplant International.* 2015 Mar;28(3):352-62. 査読有
3. Fox smell abrogates the effect of herbal odor to prolong mouse cardiac allograft survival. Xiangyuan Jin, Masateru Uchiyama, Qi Zhang and Masanori Niimi. *Journal of Cardiothoracic Surgery* 2014, **9**:82. 査読有
4. Effect of 34 Kinds of Traditional Japanese Herbal Medicines on Prolongation of Cardiac Allograft Survival. Xiangyuan Jin, Masateru Uchiyama, Tadanori Harada, Ken Otsuka, Qi Zhang, Tomoki Shimokawa and Masanori Niimi. *Transplantation Proceedings* 2014, **46**, 1175-1179. 査読有
5. Combination of Paeoniae Radix and Cnidii rhizome Prolonged Survival of Fully Mismatched Cardiac Allografts and Generated Regulatory Cells in Mice Xiangyuan Jin, Lei Yu, Masateru Uchiyama, Enzhi Yin, Tadanori Harada, Ken Otsuka, Shigefumi Matsuyama, Tomohiro Imazuru, Tomoki Shimokawa and Masanori Niimi. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* 2014;2014:841408. 査読有
6. An Agonistic Anti-BTLA mAb (3C10) Induced Generation of IL-10 Dependent

- Regulatory CD4<sup>+</sup> T Cells and Prolongation of Murine Cardiac Allograft. Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Hironori Matsuda, Hisashi Bashuda, Tomohiro Imazuru, Tomoki Shimokawa, Hideo Yagita, and Masanori Niimi. Transplantation 2014 Feb 15; 97(3): 301-9. 査読有
7. Effects of Japanese herbal medicine Sairei-to on murine experimental autoimmune uveitis. Toshikatsu Kaburaki, Qi Zhang, Xiangyuan Jin, Masateru Uchiyama, Yujiro Fujino, Hisae Nakahara, Mitsuko Takamoto, Kazuyoshi Otomo and Masanori Niimi. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol. 2013 Dec;251(12):2733-9. 査読有
8. Inchingorei-san (TJ-117) and Artemisiae Capillaris Herba Induced Prolonged Survival of Fully Mismatched Cardiac Allografts and Generated Regulatory Cells in Mice. Xiangyuan Jin, Masateru Uchiyama, Qi Zhang, Toshihito Hirai, and Masanori Niimi. Evid Based Complement Alternat Med. 2012;2012:689810. 査読有
9. Artemisiae capillaris herba Induces Prolonged Survival of Fully Cardiac Allografts and Generates Regulatory Cells in Mice. Xiangyuan Jin, Masateru Uchiyama, Qi Zhang, Toshiaki Watanabe and Masanori Niimi. Transplantation Proceedings 2012, 44, 1073-5. 査読有
10. The Smell of Tokishakuyaku-san (TJ-23) Induces Generation of Regulatory T Cells and Prolongation of Survival of Fully Allogeneic Cardiac Grafts in Mice. Xiangyuan Jin, Masateru Uchiyama, Qi Zhang, Toshiaki Watanabe and Masanori Niimi. Transplantation Proceedings 2012, 44, 1070-2. 査読有
11. Auditory stimulation of opera music induced prolongation of murine cardiac allograft survival and maintained generation of regulatory CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> cells. Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Qi Zhang, Toshihito Hirai, Atsushi Amano, Hisashi Bashuda and Masanori Niimi. Journal of Cardiothoracic Surgery 2012, 7:26. 査読有
- 〔学会発表〕(計 37 件)
1. アメリカ移植学会[ATC]・ボストン(アメリカ)・2016年6月11日~15日  
Anti-BTLA Antibody (6B2) Induced Prolongation of Fully MHC-Mismatched Murine Cardiac Allograft and Generation of Foxp3<sup>+</sup> Regulatory T Cells. Masateru Uchiyama, Enzhi Yin, Takako Yanagisawa, Xiangyuan Jin, Satoko Mizuno, Masanori Hara, Shigefumi Matsuyama, Tomohiro Imazuru, Hideo Yagita and Masanori Niimi
2. アメリカ移植学会[ATC]・ボストン(アメリカ)・2016年6月11日~15日  
Indefinite Survival of Fully MHC-Mismatched Murine Cardiac Allografts by Combination of Anti-BTLA mAb (6B2) and Anti-PD-1 mAb (PIM-2). Enzhi Yin, Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Tomoki Shimokawa, Hideo Yagita and Masanori Niimi
3. 第 67 回日本東洋医学会学術総会・サンポール高松(香川県)・2016年6月3日~5日  
槐耳(カイジ)投与によるマウス心臓移植片生着延長効果の検討. 殷恩智、内山雅照、柳澤貴子、水野諭児、星野恵津夫、新見正則

4. 第 56 回日本脈管学会総会・虎の門ヒルズフォーラム(東京)・2015 年 10 月 29 日～31 日  
小半夏加茯苓湯(TJ-21)投与によるマウス心臓移植片の生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導. 殷恩智、内山雅照、金相元、**新見正則**
  5. 第 56 回日本脈管学会総会・虎の門ヒルズフォーラム(東京)・2015 年 10 月 29 日～31 日・カロリー制限が免疫に及ぼす影響. 内山雅照、殷恩智、金相元、**新見正則**
  6. アメリカ移植学会(ATC)・フィラデルフィア(アメリカ)・2015 年 5 月 2 日～6 日・Anti-BTLA Antibody (6B2) Induced Prolongation of Fully MHC-Mismatched Murine Cardiac Allograft and Generation of Foxp3+ Regulatory T Cells. Masateru Uchiyama, Enzhi Yin, Xiangyuan Jin, Tomoki Shimokawa, Hideo Yagita and **Masanori Niimi**
  7. アメリカ移植学会(ATC)・フィラデルフィア(アメリカ)・2015 年 5 月 2 日～6 日・Indefinite Survival of Fully MHC-Mismatched Murine Cardiac Allografts by Combination of Anti-BTLA mAb (6B2) and Anti-PD-1 mAb (PIM-2). Enzhi Yin, Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Tomoki Shimokawa, Hideo Yagita and **Masanori Niimi**
  8. 世界移植学会議(WTC)・サンフランシスコ(アメリカ)・2014 年 5 月 21 日～23 日・Combination of Anti-BTLA Antibody (6B2) and Anti-PD-1 Antibody (PIM-2) Induced Indefinite Survival of Fully MHC-Mismatched Murine Cardiac Allograft. Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Enzhi Yin, Tomoki Shimokawa, Hideo Yagita and **Masanori Niimi**
  9. 第 54 回日本脈管学会総会・ステーションカンファレンス東京(東京)・2013 年 10 月 10 日～12 日・当帰芍薬散(TJ-23)の嗅覚刺激によるマウス心臓移植片の生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導. 内山雅照、金相元、下川智樹、**新見正則**
  10. 第 54 回日本脈管学会総会・ステーションカンファレンス東京(東京)・2013 年 10 月 10 日～12 日・当帰芍薬散(TJ-23)の構成生薬である芍薬と川芎の混合投与によるマウス心臓移植片の生着延長効果と制御性 T 細胞の誘導. 内山雅照、金相元、下川智樹、**新見正則**
  11. 第 15 回国際免疫学会[ICI]・ミラン(イタリア)・2013 年 8 月 22 日～27 日・Olfactory exposure to Tokishakuyaku-san (TJ-23) prolonged cardiac allograft survival and generated regulatory cells. Xiangyuan Jin, Masateru Uchiyama, Qi Zhang, Lei Yu and **Masanori Niimi**
  12. アメリカ移植学会(ATC)・ボストン(アメリカ)・2012 年 6 月 2 日～6 日・Anti-BTLA antibody (3C10) Induced Prolongation of Fully MHC-Mismatched Murine Cardiac Allograft and Generation Regulatory Cells. Masateru Uchiyama, Xiangyuan Jin, Qi Zhang, Hisashi Bashuda, Hideo Yagita, Atsushi Amano and **Masanori Niimi**.
- 〔図書〕(計 18 件)
1. 著者：**新見正則**、樫尾明彦  
タイトル：モダン・カンポウ上達チェックリスト(上達シリーズ1)  
発行日：2016 年 4 月 12 日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：212 頁
  2. 著者：**新見正則**、いとうみつる  
タイトル：自分にぴったりの薬が見つかる！漢方薬キャラクター図鑑

- 発行日：2016年3月18日  
出版社：日本図書センター  
ページ数：79頁
3. 著者：**新見正則**  
タイトル：実践3秒ルール 128漢方処方分析（3秒で分かる漢方ルール）  
発行日：2016年3月1日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：320頁
4. 著者：**新見正則**  
タイトル：患者さんのためのフローチャート漢方薬  
発行日：2015年6月24日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：196頁
5. 著者：新見正則  
タイトル：実践 ちょいたし漢方 増強版  
発行日：2015年2月6日  
出版社：日本医事新報社  
ページ数：160頁
6. 著者：**新見正則**  
タイトル：死ぬならボケずにガンがいい  
発行日：2014年10月17日  
出版社：新潮社  
ページ数：220頁
7. 著者：**新見正則**  
タイトル：誰でもぴんぴん生きられる健康のカギを握る「レジリエンス」とは何か？  
発行日：2014年10月2日  
出版社：サンマーク出版  
ページ数：238頁
8. 著者：樫尾明彦、**新見正則**  
タイトル：スーパー ジェネラリストに必要なモダン・カンポウ クリニカル・パール集&総合医の実体験  
発行日：2014年9月12日
9. 著者：**新見正則**  
タイトル：3秒でわかる漢方ルール
- 発行日：2014年7月5日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：168頁
10. 著者：**新見正則**  
タイトル：フローチャート漢方薬治療 2 典型例で生薬からカンポウを理解する  
発行日：2014年7月5日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：240頁
11. 著者：**新見正則**  
タイトル：患者必読 医者への僕がやっとわかったこと  
発行日：2014年5月20日  
出版社：朝日新聞出版  
ページ数：304頁
12. 著者：**新見正則**  
タイトル：じゃあ、そろそろ運動しませんか？2 金槌親父がたった2年でトライアスロン 236Km  
発行日：2014年4月25日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：76頁
13. 著者：**新見正則**、しりあがり寿  
タイトル：仕事に効く！モダン・カンポウ  
発行日：2013年12月28日  
出版社：イースト・プレス  
ページ数：192頁
14. 著者：**新見正則**  
タイトル：長生きしたけりゃデブがいい 世界的研究が証明する医学の真実  
発行日：2013年11月19日  
出版社：SBクリエイティブ  
ページ数：192頁
15. 著者：**新見正則**  
タイトル：飛躍モダン・カンポウ（本日に今日からわかる漢方薬シリーズ3）  
発行日：2013年4月30日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：192頁

16. 著者：**新見正則**  
タイトル：症例モダン・カンボウ（本当に今日からわかる漢方薬シリーズ2）  
発行日：2012年10月16日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：222頁
17. 著者：松田邦夫、**新見正則**  
タイトル：西洋医を志す君たちに贈る漢方講義 魅力的な授業をするために  
発行日：2012年9月30日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：185頁
18. 著者：**新見正則**  
タイトル：鉄則モダン・カンボウ（本当に今日からわかる漢方薬シリーズ1）  
発行日：2012年5月5日  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：183頁  
出版社：新興医学出版社  
ページ数：136頁

〔産業財産権〕

出願状況（計 0 件）

取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

新見 正則 (Niimi Masanori)

帝京大学・医学部・准教授

研究者番号：80198415

##### (2)研究分担者

( )

研究者番号：

##### (3)連携研究者

( )

研究者番号：