

ID Card

LI調査表

患者記載用

年 目

記載日 年 月 日

氏 名

自覚症状

	0. 正常	1. 軽度	2. 軽度	3. 中等度	4. 重度
頭 暈	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
頭 痛	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
めまい	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
肩こり	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
動 悸	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
胸のつかえ	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
のぼせ感	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
耳なり	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
四肢のしびれ	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
四肢の冷え	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
全身倦怠感	全くない	ほんの少しある	少しある	かなりある	非常に強い
食 欲	正 常	ほんの少しない	少しない	かなりない	全くない

やる気スコア

	全くない	少し	かなり	大いに
1) 新しいことを学びたいと思いませんか？	3	2	1	0
2) 何か興味を持っていることがありますか？	3	2	1	0
3) 健康状態に関心がありますか？	3	2	1	0
4) 物事に打ち込めますか？	3	2	1	0
5) いつも何かしたいと思っていますか？	3	2	1	0
6) 将来のことについての計画や目標を持っていますか？	3	2	1	0
7) 何かをやろうとする意欲はありますか？	3	2	1	0
8) 毎日張り切って過ごしていますか？	3	2	1	0

	全く違う	少し	かなり	まさに
9) 毎日何をしたらいいか難かに言ってもらわなければなりませんか？	0	1	2	3
10) 何事にも無関心ですか？	0	1	2	3
11) 関心を惹かれるものなど何もありませんか？	0	1	2	3
12) 誰かに言われないと何にもしませんか？	0	1	2	3
13) 楽しくもなく、悲しくもなくその中間位の気持ちですか？	0	1	2	3
14) 自分自身にやる気がないと思いませんか？	0	1	2	3

合計 _____

回答法
 1-8: 全くない=3、少し=2、かなり=1、大いにある=0
 9-14: 全く違う=0、少し=1、かなり=2、まさにそのとうり=3

心理状態調査票

あてはまると思われるものに○印をつけて下さい。

	ほとんどそう思わない	それはいさか思わない	時々はそう思う	いつもそう思う
1. 気分は憂うつで、打ちのめされたような思いがする。	1	2	3	4
2. 一日のうちで、割が一瞬、気分がよい。	4	3	2	1
3. 泣きたいほど、悲しくなることがある。	1	2	3	4
4. 夜、なかなか、眠つけない。	1	2	3	4
5. いままで通り、よく食べるし、おいしい。	4	3	2	1
6. 同性に対する関心もなくなっていないし、また夫婦生活もうまくいっている。	4	3	2	1
7. 愚劣、怯弱が襲ってきたように思う。	1	2	3	4
8. 便秘がちで、困る。	1	2	3	4
9. 胸の膨脹が気になる。	1	2	3	4
10. これといった原因もないのに、よく涙れる。	1	2	3	4
11. 気分は、すっきりとさわやかで、いつもの調子と変わらない。	4	3	2	1
12. 一日のうちに、やらねばならぬことは、いつものようにさっさとできる。	4	3	2	1
13. 何となく、落ちつかず、じっとしておれない。	1	2	3	4
14. これから先、どうするかわからない不安の希望は色々と湧いてくる。	4	3	2	1
15. この頃、特にイライラしやすい。	1	2	3	4
16. 物事を決断するのに、それほど迷わずにできる。	4	3	2	1
17. 自分は家族にとってなくてはならない人間だし、社会にも立っていると思う。	4	3	2	1
18. 現在の生活には満足しており、まず申し分ない。	4	3	2	1
19. 私は、まわりの人に迷惑をかけている。だから、私さしななければ、物が壊れると思う。	1	2	3	4
20. 仕事も、趣味も、友人でも楽しくやれている。	4	3	2	1

無症候性脳梗塞患者の眼球結膜微小循環と血液レオロジー因子に 及ぼす当帰芍薬散の効果

分担研究者 嶋田 豊 富山大学医学部和漢診療学講座教授

研究要旨

当帰芍薬散は陰虚証に用いられる代表的な駆瘀血剤である。今回、無症候性脳梗塞患者に当帰芍薬散を投与し血液レオロジー因子等に及ぼす影響を検討した。対象は富山大学附属病院和漢診療科外来通院中で頭部 MRI 上、無症候性脳梗塞と診断した患者 11 名（男性 5 名、女性 6 名、平均年齢 59.5 ± 8.2 才）である。方法は、当帰芍薬散投与前と 4 週後に、ビデオ顕微鏡システムを用い、眼球結膜微小血管を観察し、血管内径、血流速度、血流量を測定した。また、採血により血液粘度、赤血球変形能、過酸化脂質、一酸化窒素代謝物、フィブリノーゲン、赤血球数、Hb、Ht 値等を測定した。結果は、当帰芍薬散の 4 週間の投与により、血圧には変化を認めなかったが、眼球結膜微小血管の血流量が増加し、血液レオロジー因子の全血粘度と赤血球変形能の改善を認めた。また、Hb、Ht 値の上昇と過酸化脂質値の低下を認めた。

A. 研究目的

当帰芍薬散は、古来から婦人科疾患に頻用されてきた漢方薬である。現代医学的には、不妊、妊娠時の貧血、無月経症候群などの疾患で使用されている。近年はアルツハイマー型痴呆や脳血管性痴呆に対する効果が報告されており臨床の場でもしばしば使用されている。その作用機序として、Ach レセプターの合成促進作用やカテコールアミンの増加作用などの神経分泌作用が報告されている。しかし、臨床的に当帰芍薬散が脳血流や血液レオロジー因子に及ぼす効果に関する報告はほとんどない。一方、無症候性脳梗塞は脳血管性痴呆や脳卒中発症に進展すると報告され、加齢や高血圧による血管内皮機能の低下による脳血流の減少が成因の一つであると報告されている。

そこで、今回、我々は無症候性脳梗塞患者の眼球結膜微小循環と血液レオロジー因子に及ぼす当帰芍薬散の効果を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象患者は、11 人の神経症状のない患者で、男性 5 人、女性 6 人、年齢は 50 から 72 才である。無症候性脳梗塞は、頭部 MRI の T2 画像で高信号病変、T1 画像で低信号域の 3mm 以上の病変を有するものと診断した。合併症として高血圧が 5 例、糖尿病が 3 例、高脂血症が 2 例であった。西洋薬を併用している患者もいたが、これらの薬物が血液レオロジーに影響を与える可能性があるため、試験開始の 3ヶ月前から当帰芍薬散投与終了まで薬物の変更を行わなかった。

対象薬である当帰芍薬散は煎じ薬で投与した。当帰芍薬散 1 日量は沢瀉 6.0g、芍薬 5.0g、白朮 4.0g、茯苓 4.0g、川芎 3.0g、当帰 3.0g を 600ml の水で 40 分煎じ 300ml にしたものである。患者は一日あたり 1 回 100ml を 3 回、4 週間内服した。

研究方法として当帰芍薬散の内服前と内服 4 週間後の血圧とビデオ顕微鏡システムによる

眼球結膜の微小循環を空腹時の状態で朝9時に測定した。同時に EDTA-2Na 入りの採血管で肘窩静脈より採血を行い全血粘度、血漿粘度、赤血球変形能、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、過酸化脂質値、NO 代謝物、フィブリノーゲン値をそれぞれ測定した。

微小循環血流の測定は次の方法で実施した。ビデオ顕微鏡システムを用い、眼球結膜の静脈を観察し、血管内径 (ID) はほぼ直線状の約 $18 \mu m$ の血管を測定した。血流速度 (Fve ; $\mu m/sec$) は 0.5 秒間に移動する赤血球の移動距離から算出し、3 個の平均値を血球速度とした。血流量 (Fvo ; $\mu m^3/sec$) は $Fvo = (1/2 ID)^2 \times \pi \times Fve \times Hr$ から算出した。

血液粘度の測定として、全血粘度は coneplate rotational viscometer (Bio-rheolizer, Tokyo Keiki Co., Ltd., Tokyo, Japan) を用い、5 回測定し平均値を測定した。血漿粘度も同様に測定した。すべての測定は $37^\circ C$ で行われた。

赤血球変形能の測定として、赤血球を等張リン酸緩衝液で 3 回洗浄し、最終的に 15% の赤血球洗浄液を作成し、 $-10cm H_2O$ pressure における $5 \mu m$ pore filter の赤血球 $400 \mu l$ of 15% の通過時間を測定した。6 回の測定結果の平均値を測定値とした。赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、過酸化脂質値、フィブリノーゲン値の測定には、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値は自動測定装置を用い測定した。過酸化脂質は八木法で血漿フィブリノーゲンはトロンビン時間法で測定した。

NO 代謝物の測定には、No は速やかに酸化され NO_2^-/NO_3^- に変化するため、血漿 NO_2^-/NO_3^- を NO の指標として Griess 法により測定した。統計解析は、測定値を平均値 \pm 標準誤差により表した。解析には Wilcoxon' s t-test を用い、 $p < 0.05$ をもって有意差有り と判定した。

(倫理面への配慮)

本研究で用いる当帰芍薬散はすでに医薬品として使用され、重篤な副作用の報告はない。

また、経験的に脳血管障害に頻用されており、研究対象者に利益はあっても不利益が生ずる可能性は少ない。仮に投与中に副作用が生じた際には、直ちに投与を中止し適切な処理を行う。この点に関して対象患者にはインフォームドコンセントを行い承諾を得た。なお、この臨床研究は富山大学倫理委員会から承認済みである。

C. 研究結果

血圧は当帰芍薬散の 4 週間の投与前後で有意な変化を認めなかった。微小循環血流において、当帰芍薬散投与前後で血管内径と血流速度に変化を認めなかったが、血流量は $0.9 \pm 0.09 \times 10^5 \mu m^3/sec$ から $1.14 \pm 0.09 \times 10^5 \mu m^3/sec$ に有意に増加した (Table 1)。

ヘマトクリット値を 45 % に補正した全血粘度において、低ズリ速度は当帰芍薬散投与前後で差を認めなかったが、高ズリ速度は $4.14 \pm 0.06 cp$ から $4.01 \pm 0.09 cp$ に有意に変化した。血漿粘度は、低ズリ速度、高ズリ速度とも差を認めなかった。赤血球変形能は当帰芍薬散投与前後で $13.53 \pm 0.35 msec$ から $12.91 \pm 0.42 msec$ に有意に減少した (Table 2)。赤血球数は $459.8 \pm 9.3 \times 10^4/\mu l$ から $473.2 \pm 9.3 \times 10^4/\mu l$ 、Hb 値は $13.3 \pm 0.3 g/dl$ から $14.1 \pm 0.4 g/dl$ 、Ht 値は $43.4 \pm 1.0 \%$ から $44.9 \pm 1.0 \%$ へ有意に増加した。過酸化脂質値は $2.69 \pm 0.32 nmol/ml$ から $2.18 \pm 0.16 nmol/ml$ へ有意に低下したが、 NO_2^-/NO_3^- 値とフィブリノーゲン値は変化を認めなかった (Table 3)。

D. 考察

無症候性脳梗塞は脳血管性痴呆や脳梗塞に高率に進展する点において重要な疾患である。成因の一つに加齢や高血圧をもととした血管内皮機能低下による脳血流の減少が示唆されている。治療として抗凝固療法や抗血小板療法は脳出血を誘発する可能性があり一般的でなく、この点から降圧療法のみが有用な治療法である。一方、東洋医学には血流障害を意味する

Table 1 Changes in blood pressure and microcirculatory flow

		Pre-administration	Post-administration
Blood pressure			
Systolic pressure	(mmHg)	132±6	136±5
Diastolic pressure	(mmHg)	81±4	82±4
Microcirculatory flow			
Internal diameter of vessels	(μm)	18.1±0.7	19.2±0.7
Blood flow velocity	($\mu\text{m}/\text{sec}$)	353.3±31.6	389.5±16.2
Blood flow volume	($\times 10^5 \mu\text{m}^3/\text{sec}$)	0.9±0.09	1.14±0.09*

The results were expressed as mean \pm S.E., n=11. Asterisks indicate significant differences from pre-administration (*: p<0.05).

Table 2 Changes in hemorheological factors

		Pre-administration	Post-administration
Corrected whole blood viscosity			
Low shear stress	(cp)	7.02±0.15	6.91±0.28
High shear stress	(cp)	4.14±0.06	4.01±0.09*
Plasma viscosity			
Low shear stress	(cp)	7.52±0.64	7.49±0.83
High shear stress	(cp)	1.52±0.05	1.41±0.03
Erythrocyte deformability	(msec)	13.53±0.35	12.91±0.42*

The results were expressed as mean \pm S.E., n=11. Asterisks indicate significant differences from pre-administration (*: p<0.05).

「瘀血」という概念があり、このような状態を改善する駆瘀血薬という処方群がある。当帰芍薬散はその一つで、冷え性、婦人科疾患、貧血などにもしばしば用いられる漢方薬である。

今回の検討では、当帰芍薬散は血圧には影響を与えなかったが、眼球結膜の微小循環における血流量を有意に増加した。その作用機序の一つとして高ズリ速度における全血粘度の低下

Table 3 Changes in RBC count, plasma lipid peroxides, fibrinogen and $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$

		Pre-administration	Post-administration
Red blood cell	($\times 10^4 / \mu\text{l}$)	459.8 \pm 9.3	473.2 \pm 9.3 *
Hemoglobin	(g/dl)	13.3 \pm 0.3	14.1 \pm 0.4 *
Hematocrit	(%)	43.4 \pm 1.0	44.9 \pm 1.0 *
Lipid peroxides	(nmol/l)	2.69 \pm 0.32	2.08 \pm 0.16 *
$\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$	(10^{-5}M)	25.0 \pm 6.4	25.5 \pm 4.8
Fibrinogen	(mg/ml)	184.6 \pm 9.5	196.6 \pm 11.9

The results were expressed as mean \pm S.E., n=11. Asterisks indicate significant differences from pre-administration (*: p<0.05).

や赤血球変形能の改善が示唆された。さらに、NO の関与による血管拡張作用を悪化させる可能性のあるラジカル産生の指標として過酸化脂質を測定した。その結果、当帰芍薬散の内服前後で過酸化脂質は有意に低下し、この点からも当帰芍薬散は血流改善に好影響を及ぼしたと考えられた。赤血球数は軽度増加した。これまでも当帰芍薬散に造血作用や貧血改善に関する報告がある。しかし、多血症は脳梗塞の危険因子であることから、当帰芍薬散は貧血傾向のある患者に対して、より有用性が高いと考えられた。

無症候性脳梗塞に対して、これまでに桂枝茯苓丸や釣藤散などの漢方薬の効果が検討されている。今回の結果をこれらの方剤と比較すると、当帰芍薬散、桂枝茯苓丸、釣藤散の各方剤はいずれも微小循環改善作用を有している。当帰芍薬散、桂枝茯苓丸は全血粘度を改善し、当帰芍薬散、釣藤散は赤血球変形能を改善した。さらに、桂枝茯苓丸はヘマトクリット値と血中フィブリノーゲン値を低下し、当帰芍薬散は赤血球数を増加し、釣藤散は血中コレステロール値を低下させた。このように各々の方剤で特有

の作用を有し同時に微小循環を改善していると考えられた。

一般に、漢方薬は東洋医学的な概念に基づき適応病態が決められている。しかし、今回の検討から、東洋医学的な観点のみならず現代医学的な検査所見を考慮することで、より最適な漢方薬の選択が可能になると考えられた。

E. 結論

無症候性脳梗塞患者に漢方方剤・当帰芍薬散の4週間の投与し、眼球結膜微小血管の血流量が増加し、血液レオロジー因子の全血粘度と赤血球変形能の改善を認めた。また、Hb、Ht 値の上昇と過酸化脂質値の低下を認めた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Sekiya N., Kainuma M., Hikiami H., Nakagawa T., Kouta K., Shibahara N., Shimada Y., Terasawa K.: Oren-gedoku-to

- and Keishi-bukuryo-gan-ryo inhibit the progression of atherosclerosis in diet-induced hypercholesterolemic rabbits. *Biol. Pharm. Bull.* 28: 294-298, 2005.
- 2) Sekiya N., Hikiami H., Yokoyama K., Kouta K., Sakakibara I., Shimada Y., Terasawa K.: Inhibitory effects of *Stephania tetrandra* S. MOORE on free radical-induced lysis of rat red blood cells. *Biol. Pharm. Bull.* 28: 667-670, 2005.
 - 3) Sekiya N., Hikiami H., Nakai Y., Sakakibara I., Nozaki K., Kouta K., Shimada Y., Terasawa K.: Inhibitory effects of Triterpenes isolated from *Chuling* (*Polyporus umbellatus* FRIES) on free radical-induced lysis of red blood cells. *Biol. Pharm. Bull.* 28: 817-821, 2005.
 - 4) Goto H., Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y., Ogawa K., Shibahara N., Shimada Y., Saiki I.: Effects of two formulations for overcoming oketsu on vascular function and expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats. *J. Trad. Med.* 22: 237-243, 2005.
 - 5) Takagi S., Goto H., Shimada Y., Nakagomi K., Sadakane Y., Hatanaka Y., Terasawa K.: Vasodilative effect of perillaldehyde on isolated rat aorta. *Phytomedicine*, 12: 333-337, 2005.
 - 6) Satoh N., Sakai S., Kogure T., Tahara E., Origasa H., Shimada Y., Kohoda K., Okubo T., Terasawa K.: A randomized double blind placebo-controlled clinical trial of Hochuekkito, a traditional herbal medicine, in the treatment of elderly patients with weakness N of one and responder restricted design. *Phytomedicine*, 12: 549-554, 2005.
 - 7) Goto H., Sasaki Y., Fushimi H., Shibahara N., Shimada Y., Komatsu K.: Effect of Curcuma herbs on vasomotion and hemorheology in spontaneously hypertensive rat. *Am. J. Chin. Med.*, 33: 449-457, 2005.
 - 8) Sekiya N., Shimada Y., Shintani T., Tahara E., Kouta K., Shibahara N., Terasawa K.: Reduction of perception of chronic fatigue in an observational study of patients receiving 12 weeks of kampo therapy. *J. Altern. Complement. Med.* 11: 895-901, 2005.
 - 9) Nakagawa T., Yokozawa T., Yamabe N., Rhyn D.Y., Goto H., Shimada Y., Shibahara N.: Long-term treatment with Hachimi-jio-gan attenuates kidney damage in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. *J. Pharm. Pharmacol.* 57: 1205-12, 2005.
- ## 2. 学会発表
- 1) Shimada Y.: Evidence-based "Kampo" Medicine: the present situation in Japan, The 1st International Conference on the Eastern Medicine-Korea, China, Japan-2005, 4, Daegu.
 - 2) Shimada Y., Yokoyama K., Hori E., Nakagawa T., Goto H., Nishijo H.: Effects of Chotosan and hooks and stems of *Uncaria sinensis* on antioxidant enzyme activities in the gerbil brain after transient forebrain ischemia. The 13th International Congress of Oriental Medicine, 2005, 10, Daegu.
 - 3) Goto H., Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y., Ogawa K., Shibahara N., Shimada Y., Saiki I.: Effects of two formulations for overcoming oketsu on vascular function

- and expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats. The 13th International Congress of Oriental Medicine, 2005, 10, Daegu.
- 4) Hikiami H., Sekiya N., Yang Q., Kouta K., Goto H., Shimada Y.: Comparative effects of Keishibukuryogan and Tokisyakuyakusan on membrane viscoelasticity and free radical-induced lysis of red blood cells. The 13th International Congress of Oriental Medicine, 2005, 10, Daegu.
- 5) Nakagawa T., Goto H., Shimada Y., Yokozawa T., Shibahara N.: Protective effects of keishibukuryogan against kidney damage in spontaneously diabetic WBN/Kob rats. The 13th International Congress of Oriental Medicine, 2005, 10, Daegu.
- 6) Shibahara N., Yano K., Goto H., Sakai S., Kouta K., Shimada Y.: The trial of quantification on the pathological concepts of Ki, Blood and Body fluids by Mahalanobis-Taguchi system. The 13th International Congress of Oriental Medicine, 2005, 10, Daegu.
- 7) Shimada Y.: Evidence-based “Kampo” medicine: the present situation in Japan. The 10th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama. 2005, 7, Toyama
- 8) Moon S. K., Cho K. H., Goto H., Shimada Y.: Effect of red Ginseng on CO2 reactivity in middle cerebral artery in healthy human subjects. 第56回日本東洋医学会学術総会, 2005, 5, 富山.
- 9) 嶋田 豊: 特別講演. 釣藤散と釣藤鈎の臨床と薬理. 第9回日本東洋医学会山形県部会, 2005, 3, 山形.
- 10) 中川孝子, 後藤博三, 引網宏彰, 酒井伸也, 嶋田 豊, 柴原直利: 2型糖尿病モデル動物のインスリン抵抗性に対する和漢薬の効果. 第22回和漢医薬学会大会, 2005, 8, 東京.
- 11) 後藤博三, 木我千鶴, 中川孝子, 小泉桂一, 櫻井宏明, 柴垣ゆかり, 小川和生, 柴原直利, 嶋田 豊, 済木育夫: 「証」のプロテオミクス解析に関する予備的検討—WBN/Kob ラットにおける駆瘀血薬の血管機能とタンパク発現に及ぼす影響—. 第22回和漢医薬学会大会, 2005, 8, 東京.
- 12) 嶋田 豊: ランチョンセミナー. 産婦人科領域の漢方治療. 第53回日本産科婦人科学会北日本連合地方部会総会・学術講演会, 2005, 9, 福井.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

高齢者の認知機能障害の進展予防を目的とした漢方薬医療の確立

分担研究者 小林祥泰 島根大学医学部附属病院長

研究要旨

高齢者の認知機能障害の進展予防に対する漢方医療の効果を客観的に検討するために、記憶課題を作成し課題施行時の脳賦活の部位とそれに対する加齢の影響を機能的MRIにより明らかにした。顔と名前の連合記憶課題時の脳賦活を20歳代と60歳代を比較したところ、舌状回、下頭頂葉、海馬、前部帯状回の脳活動が認められ、そのうち前部帯状回の賦活化が加齢により低下した。この帯状回の加齢性賦活変化が記憶障害に対する漢方薬の効果を検討する上で有用である可能性が示された。

A. 研究目的

健康壮老年者において、「最近、人の名前が覚えられない」という言葉は日常生活でよく耳にする。これは連合記憶と呼ばれる記憶の一つで、加齢により低下することが知られている。様々な記憶検査の中でも、連合記憶は加齢による低下率が最も大きいものの一つである。したがって高齢者での認知機能障害に対する対策を考える上で、連合記憶検査はその指標の一つとして有用である。本研究の目的は、機能的MRIを用いて顔と名前の連合記憶課題施行時の記憶に関連した脳賦活のパターンを明らかにし、漢方薬による認知症医療の検討に結びつけることである。特に本年度は、顔と名前の連合記憶に関連する脳活動の加齢性変化が機能的MRIで感度よく捉えられるかについて検討を行った。

B. 研究方法

対象は20歳代の大学生10名（男5名、女5名、平均年齢 23.6 ± 2.3 歳）、60歳代11名（男4名、女7名、平均年齢 64.4 ± 2.5 歳）である。高齢者に関しては全て頭部MRIに異常なく、岡部式簡

易知的尺度40点以上（60点満点）で、過去に脳神経疾患の既往のない健康者である。利き手調査票の結果、全員右利きであった。課題として、まずパネルをみて顔と名前を記憶させる（1対記憶するのに制限時間4秒間）。そして想起時には2択形式で顔の下に2つの名前を提示し、正しい名前をボタン押しにより解答させた（1人想起につき制限時間4秒間）。1回につき5人の顔と名前のペアを記憶し、次に被験者の注意を記憶課題からそらせるため別の課題を20秒間行った後、想起課題を行わせた。5人の記憶想起を1セットとし、1人の被験者で6セット、つまり30人の顔と名前を想起させた。課題に使用した名前は全て3文字ひらがなで表記した。また名前だけの記憶では正解できないように各セット毎で5人の名前のみを使用し、その中からの2択の問題を作成した。機能的MRIによる測定では、シーメンス社製1.5テスラ、Symphonyを用いた。撮像条件はTR/TE=3000/40、FOV 200×200mm、Matrix 64×64、Thickness7 - 8mm、Gap 0mmでEvent-related法で撮像した。解析はSPM2を用いて、正しく想起した時の脳活動部位につき検討した。

(倫理面への配慮)

検査に際しては全員から文書による同意を得た。

C. 研究結果

① 課題の成績

20歳代の正解率は87%であり、60歳代の正解率は61%であった ($P < 0.0001$)。また1人の名前を想起した時の反応時間は20歳代で1693 ± 696ms、60歳代で2636 ± 859msであり ($P < 0.0001$)、20歳代に比較し60歳代で有意に成績は低下し、反応時間は長かった。

② 活性化部位

20歳代と60歳代の共通の活性化部位としては舌状回、左下頭頂葉、前部帯状回であった。

③ 各脳内部位の反応

左舌状回、左下頭頂葉、左海馬では、両世代間に賦活反応に違いを認めなかった。また、左中前頭回では60歳代で、前部帯状回は20歳代で反応が高い傾向にあった。

④ 各脳内部位の反応と成績

60歳代では課題成績と左下頭頂葉におけるMRI信号強度は正の相関傾向を示した。一方、左舌状回や海馬は20歳代では成績と反応は正の相関傾向にあったが、60歳代では負の相関傾向にあった。前部帯状回は20歳代では成績と負の相関傾向にあったが、60歳代では成績との相関傾向を認めなかった。

D. 考察

20歳代、60歳代共に、顔と名前の連合記憶課題で賦活した部位は、舌状回、左下頭頂葉、前部帯状回であった。これまでの報告から考察すると、舌状回は顔の想起に、左下頭頂葉は顔と名前のマッチングに関与していると考えられた。また今回我々の検討では、前部帯状回もあわせて賦活化された。前部帯状回は辺縁系の一部を構成し、感情、記憶、動機づけ、注意に関連していることが以前から知られている。SPECTによる検討では、前部帯状回は加齢によって安静時脳血流が低下する部位でもある。今

回の想起課題遂行時も、前部帯状回は60歳代の方が20歳代より反応が低い傾向にあった。したがって前部帯状回は機能的にも加齢の影響を特に受けやすい場所であることが推察される。この前部帯状回の賦活は20歳代では成績と負の相関を示していた。この理由として、想起課題が困難と感じた人では通常の記憶想起系で処理しきれなくなった想起を前部帯状回が補助する役割を担っているのではないかと考えられた。一方60歳代では左中前頭回の活動反応が20歳代より高い傾向にあったことより、20歳代での前部帯状回の役割を60歳代では左中前頭回と前部帯状回の両者で担っていると考えられた。また海馬や舌状回の反応は20歳代と60歳代で差を認めなかったが、課題成績と海馬、舌状回の反応の関係では、20歳代でこれらの部位の反応と成績は正の相関傾向を示し、60歳代では負の相関傾向を示した。この理由として20歳代は血流反応の上昇がそのまま海馬、舌状回の機能上昇に結びつき、成績と血流は正の相関傾向をしめしたと考えられる。一方60歳代では、「想起課題の成績が悪い」＝「課題が困難」と考えると、60歳代では困難な課題において海馬と舌状回の血流は増大するが、その機能が追いつかないので、成績と負の相関傾向になってしまうのではないかと考えられた。

E. 結語

顔と名前の連合記憶には舌状回、下頭頂葉、海馬、前部帯状回等の脳活動が関与していた。加齢による連合記憶能力の低下に最も関与する脳内機序として、前部帯状回の賦活化が加齢により低下することが考えられた。したがってこの前部帯状回の賦活変化は、認知症における記憶障害に対する漢方薬の効果を検討する上で有用である可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Takahashi K, Yamaguchi S, Kobayashi S, Yamamoto Y. Effects of aging on

regional cerebral blood flow assessed with three-dimensional stereotactic surface projection using technetium-99m HMPAO SPECT among healthy middle-aged and older subjects. *American Journal of Neuroradiology*, 26(8): 2005-2009, 2005

2) Bokura H, Yamaguchi S, Kobayashi S. Dissociated process for implicit and explicit recognition of novel events. *Unveiling the Mystery of the Brain, Neurophysiological Investigation of the Brain Function*, (eds, Tsuji S, Tobimatsu S, Kakigi R, Uozumi T, Akamatsu N.), Elsevier, Amsterdam, 377-380, 2005

3) Yamaguchi S, Bokura H, Toyoda G, Yamagata S, Matsubara M, Takahashi K, Oguro H, Oka T, Kobayashi S. Prefrontal contribution to novelty detection and its implication in behavioral disorders. *Proceedings of the First International Conference on Complex Medical Engineering*, 724-729, 2005

4) 山口修平、坂根理絵子、小黒宏明、高橋一夫、飯島猷一、長井 篤、ト蔵浩和、小林祥泰：前頭葉実行機能に対する情動障害（うつ、アパシー）の影響-Frontal Assessment Batteryを用いた検討- *認知神経科学* 7(3): 256-260, 2005

5) Yamaguchi S. Novelty-related brain response and its clinical applications. *Functional Neuroscience: Evoked Potentials and Related Techniques*, Chapter 10, (Supplements to *Clinical Neurophysiology*, Vol. 59), (eds, Barber C, Tsuji S, Tobimatsu S, Uozumi T, Akamatsu N, Eisen A), Elsevier, Amsterdam, 65-72, 2006

6) Takahashi K, Yamaguchi S, Kobayashi S, Oka T. Aging and brain

activation during the retrieval of paired association memory. *Clinical Neurophysiology*, in press

7) 高橋一夫、山口修平、小林祥泰、岡 達郎：顔と名前の記憶想起に関する機能的MRI -加齢の影響について- *老年期痴呆研究会誌* 印刷中

2. 学会発表

1) Yamaguchi S, Bokura H, Toyoda G, Yamagata S, Matsubara M, Takahashi K, Oguro H, Oka T, Kobayashi S: Prefrontal contribution to novelty detection and its implication in behavioral disorders. *The First International Conference on Complex Medical Engineering*, Takamatsu, 2005/5/17

2) 高橋一夫、山口修平、小林祥泰、岡 達郎：Association課題における記憶時の脳賦活と加齢の影響について、第10回認知神経科学会学術集会、京都、2005/7/10

3) 山口修平：認知機能と事象関連電位、第10回認知神経科学会学術集会、京都、2005/7/10

4) 山口修平：注意・記憶機能における前頭葉の役割、第19回老年期痴呆研究会、東京、2005/7/23

5) 高橋一夫、山口修平、岡 達郎、小林祥泰：連合記憶時の脳賦活と加齢の影響について -fMRI study-、第8回ニューロイメージング実道、松江、2005/10/15

6) 高橋一夫、山口修平、岡 達郎、小林祥泰：連合記憶課題における想起時の脳賦活と加齢の影響について、第35回日本臨床神経生理学会学術大会、福岡、2005/12/1

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許出願

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他
なし

脳卒中易発症高血圧ラットの発症関連蛋白の検索と黄連解毒湯の 効果に関する予備的検討

分担研究者 済木 育夫 富山大学和漢医薬学総合研究所病態生化学部門教授

研究要旨

脳卒中易発症高血圧ラット（SHRSP）における脳卒中発症前後の血漿プロテオーム解析と漢方剤黄連解毒湯投与による血圧、死亡率、蛋白成分に及ぼす影響を検討した。方法は、7 週齢雄の Wistar rat、SHR、SHRSP を用い血漿蛋白の経時的変化の比較し、同時に SHRSP に 0.3 % 黄連解毒湯エキスを経口投与し 16 週間飼育した。結果は Wistar rat、SHR、SHRSP の 3 群で分子量 3000–30000 Da の間に SHRSP の脳卒中の発症前後で大きく変動するピークを 5 つ認めた。さらに、黄連解毒湯投与群では、収縮期血圧の低下を認め（ $n=10$ 、 $p<0.05$ ）、生存率の改善傾向（ $p<0.1$ ）も認めた。また、SHRSP 対照群では加齢により増加した m/z 8834 Da のピークは、黄連解毒湯投与群では増加が抑制される傾向にあった。以上のことから、脳卒中発症前後で SHRSP 特有の血漿蛋白の変動が認められ、黄連解毒湯がそのピークに影響を及ぼす可能性が示唆された。このような血漿プロテオーム解析から SHRSP における脳卒中発症の機序と黄連解毒湯の作用機序と適応病態を明らかにできる可能性が示唆された。

A. 研究目的

脳卒中易発症自然発症高血圧ラット（SHRSP）は自然発症高血圧ラット（SHR）より確立されたモデル動物で SHR より著しい高血圧を認め、病理学的にヒトと極めて類似した脳卒中を発症する。脳卒中の発症要因として、高血圧を生じる遺伝子とは独立したいくつかの脳卒中素因遺伝子の存在する染色体領域が報告されている。しかし、いずれも遺伝子自体は同定されておらず、脳卒中の成因果も明らかでない。

今回、我々は SHRSP における脳卒中発症前後の血漿成分のプロテオーム解析を行い、脳卒中発症により変動する蛋白成分を検索した。さらに、SHRSP に漢方剤黄連解毒湯を投与し、血圧と死亡率に及ぼす効果と脳卒中発症により変動する蛋白成分に及ぼす影響を検討したので報告する。

B. 研究方法

7 週齢雄の Wistar rat、SHR 各々 4 匹と同週齢の SHRSP 20 匹を用い、下記の検討を行った。

1. Wistar rat、SHR、SHRSP における血漿蛋白の経時的変化の比較

脳卒中発症前後の SHRSP の血液検体とそれと同週齢の Wistar rat、SHR の 12 週と 16 週の血液検体を用い、3 群の蛋白発現を比較検討した。測定には Cationic CM10 Chip Array (CIPHERGEN Biosystems Fremont, CA) を用い、Buffer は多くのタンパク質が CM10 に吸着しやすい pH4 に設定し SELDI-TOF/MS で測定した。解析は主に分子量 3000–30000 Da の蛋白質において実施した。

2. SHRSP の高血圧ならびに脳卒中に及ぼす黄連解毒湯の効果と血漿蛋白発現に及ぼす影響

7 週齢雄の SHRSP 20 匹を 2 群に分け 1 週間の

試験飼育の後、対照群は蒸留水を自由飲水とし、黄連解毒湯群には 0.3 %黄連解毒湯エキス混合水を自由飲水で投与した。投与開始後 2 週間ごとに体重と血圧（非観血的尾動脈測定法）を測定し、死亡率を検討した。また、両群の 4-6 匹において 2 週毎に尾静脈から採血しプロテオーム解析に使用した。

（倫理面への配慮）

本研究に関しては、national animal welfare committee のガイドラインを遵守して行った。

C. 研究結果

1. Wistar, SHR, SHRSP ラットにおける血漿蛋白の経時的変化の比較

脳卒中発症前後の SHRSP の血液検体と同週齢の Wistar rat, SHR の 12 週と 16 週の血液検体を用い、3 群の蛋白発現を比較検討したところ、3 群とも分子量 3000-30000 Da の間に約 90 個のピークを認めた。その中で、SHRSP の脳卒中の

発症前後で Wistar rat, SHR とピーク強度および、発症後/発症前のピーク強度比率で比較すると、大きく変動するピークを m/z 7035 Da、7938 Da、8800 Da、13618 Da、15862 Da に認めた。図 1 にそれらのピークを代表検体にて示す。また、これらのピーク強度および、発症前後のピーク強度比率を表 1 に示す。 m/z 6814 Da と 13618 Da、7615 Da と 15219 Da、7938 Da と 15862 Da の各 2 ピークは 2 価イオンの可能性があると考えられた。

2. SHRSP の高血圧ならびに脳卒中に及ぼす黄連解毒湯の効果と血漿蛋白発現に及ぼす影響

図 2 に SHRSP 対照群と黄連解毒湯群の血圧の経過を示す。死亡例のでいていない 12 週齢の段階で収縮期血圧は SHRSP 対照群で 223.6 ± 6.1 mmHg、黄連解毒湯投与群で 206.3 ± 4.7 mmHg と黄連解毒湯群で有意な収縮期血圧の低下を認めた ($n=10$, $p<0.05$)。

図 3 に SHRSP 対照群と黄連解毒湯群の生存率の経過を示す。16 週齢経過した段階で生存率は

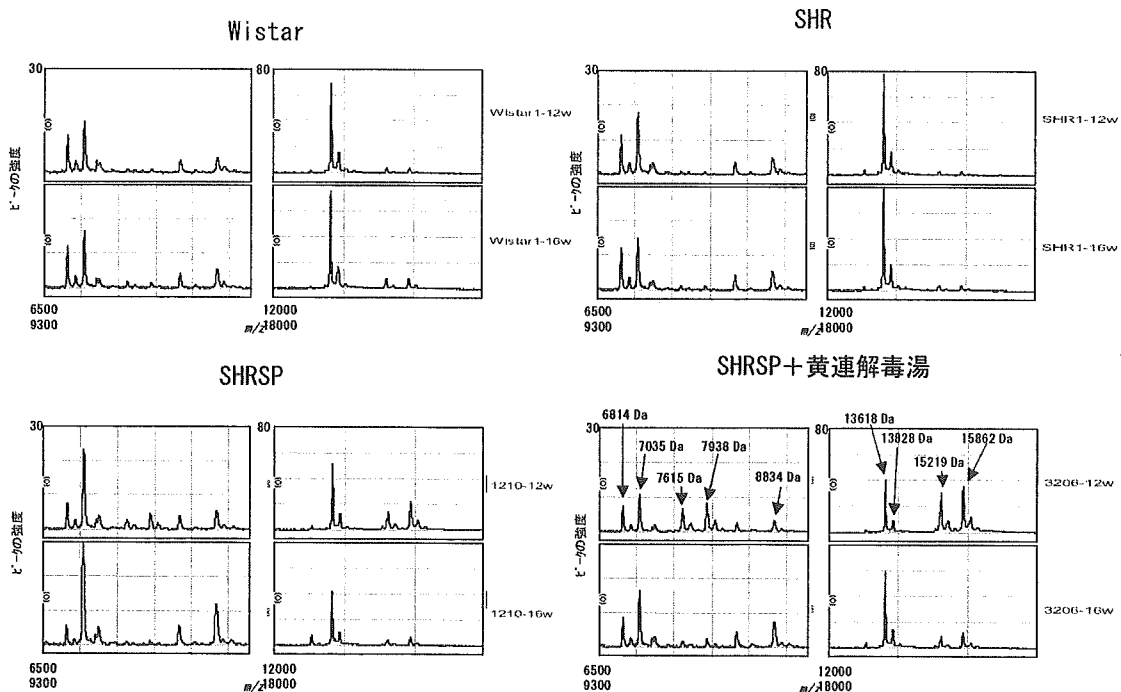


図1 SHRSP、Wistar rat、SHRの血漿蛋白発現の経過で認められた脳卒中発症前（12週）と後（16週）のピーク変動。横軸は分子量／電荷数、縦軸はピークの強度を示す。

表1 SHRSP、Wistar rat、SHRの血漿蛋白発現の経過で認められた典型的なピークの強度と比率

m/z	週齢	Wistar群		SHR群		SHRSP群		SHRSP 黄連解毒湯群	
		ピーク強度	16週 /12週	ピーク強度	16週 /12週	ピーク強度	16週 /12週	ピーク強度	16週 /12週
6814	12	10.863	1.14	11.547	1.01	10.929	0.81	9.056	1.05
	16	12.397	-	11.644	-	8.838	-	9.527	-
7035	12	16.416	0.84	19.515	0.80	24.096	1.14	13.196	1.42
	16	13.778	↓	15.573	↓	27.371	-	18.686	↑
7615	12	1.311	1.45	0.746	2.61	2.435	0.42	5.045	0.44
	16	1.904	↑	1.948	↑	1.021	↓	2.215	↓
7938	12	1.257	1.56	0.654	2.90	3.455	0.37	6.437	0.41
	16	1.958	↑	1.898	↑↑	1.274	↓↓	2.654	↓↓
8834	12	4.171	1.16	5.368	0.97	4.563	2.31	3.279	1.96
	16	4.818	-	5.192	-	10.532	↑↑	6.436	↑↑
13618	12	76.618	0.98	82.334	0.96	66.785	1.02	50.727	1.23
	16	75.267	-	79.255	-	67.813	-	62.423	↑
13828	12	17.283	0.99	19.146	0.96	15.899	0.10	11.559	1.25
	16	17.102	-	17.862	-	15.885	-	14.494	↑
15219	12	6.459	1.30	3.398	2.60	12.221	0.47	22.416	0.48
	16	8.373	↑	8.851	↑↑	5.710	↓↓	10.663	↓↓
15862	12	6.019	1.38	3.332	2.54	16.952	0.45	27.560	0.48
	16	8.305	↑	8.478	↑↑	7.573	↓↓	13.279	↓↓

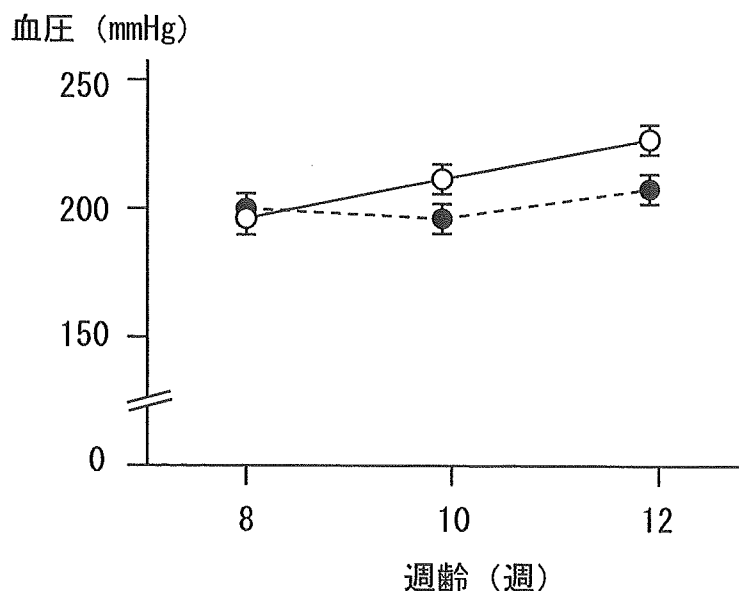


図2 対照群 (●) と黄連解毒湯投与群 (○) の収縮期血圧の比較。黄連解毒湯投与群は対照群に比べ有意に収縮期血圧の低下を認めた。

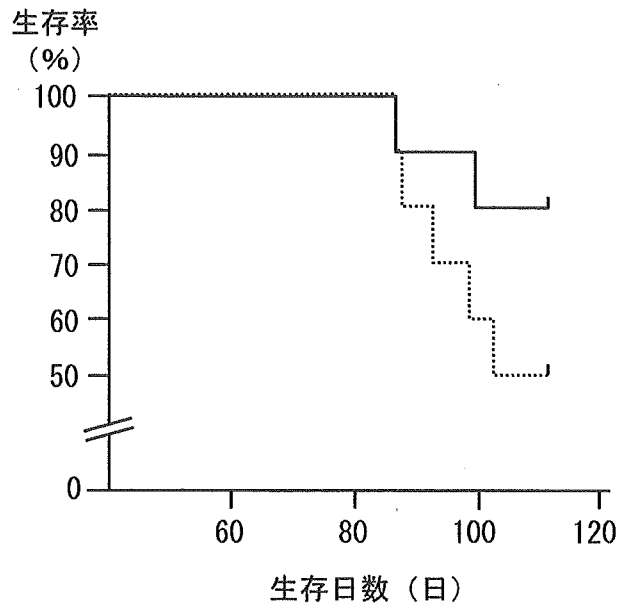


図3 対照群（破線）と黄連解毒湯投与群（実線）の生存率の比較。
黄連解毒湯投与群は対照群に比べ生存率の改善傾向を認めた。

SHRSP 対照群 50% (5/10)、黄連解毒湯投与群 80% (8/10) と黄連解毒湯群で生存率の改善傾向 ($p < 0.1$) を認めた。さらに、黄連解毒湯投与群の血漿蛋白の変動を検討したところ、SHRSP 対照群では加齢により増加した m/z 8834 Da のピークは、黄連解毒湯投与群では増加が抑制される傾向にあった (表 1)。

D. 考察

SHRSP は自然発症高血圧ラット (SHR) より確立されたモデル動物で SHR より著しい高血圧を認め、病理学的にヒトと極めて類似した脳卒中を発症する。脳卒中の発症要因として、高血圧を生じる遺伝子とは独立したいくつかの脳卒中素因遺伝子の存在する染色体領域が報告されている。これまでの報告では、脳血管障害を起こしやすくする遺伝子が第 1 染色体に、逆に脳血管障害を起こしにくくする遺伝子が第 4 および第 5 染色体にあること、第 5 染色体に脳卒中と関連した遺伝子の存在すること、また脳虚血に対する脳組織の脆弱性と関連する遺伝子

が第 5 染色体にあるとされている。しかし、いずれも遺伝子自体は同定されておらず、脳卒中の成因も明らかでない。そこで、今回脳卒中発症前後の血漿中の蛋白発現の変化から発症要因に関与する蛋白を検索することを試みた。その結果、Wistar rat、SHR と比較し異なる変動を示すピークが SHRSP の脳卒中発症前後で 5 個認められた。今後の検索を要するが、これらのピークはこれまで報告されている脳卒中素因遺伝子との関連が推測される。

一方、黄連解毒湯は、黄連、黄芩、黄柏、山梔子の 4 つの生薬から構成される漢方方剤で、古来から吐血、のぼせ、めまい、蕁麻疹など多彩な疾患に用いられてきた。近年では高血圧症に伴う頭重感や肩こりなどに対する有用性が報告されており、脳血管障害後遺症に対する有効性も多数報告されている。そこで、今回 SHRSP に黄連解毒湯を経口投与し脳卒中発症に及ぼす影響について検討したところ、これまでの報告同様に対照群に比べて血圧上昇の抑制と生存率の改善を認めた。黄連解毒湯の循環器系に

及ぼす効果として、海馬での局所脳血流量増加作用、脳卒中易発症ラットの心血管炎・心筋線維化・腎の増殖性血管炎の組織学的な改善作用などが報告されている。作用機序として構成生薬の平滑筋弛緩作用、血小板凝集抑制作用による血流改善作用、脂質過酸化抑制作用が報告されている。しかし、漢方薬は複数の生薬から構成される多成分系の薬物であることから、作用点は複数個予測される上、さらに成分間の相互作用の関与も示唆される。このような複雑系の薬物の解析方法として、プロテオミクス解析のような包括的な解析方法が有用である。今回の検討においてはSHRSPの脳卒中発症前後で変化を認めたピークの一部に黄連解毒湯投与により影響を受けたピークが認められた。当然、このような作用機序と蛋白の発現が単純に相関するものかどうかは今後の検討を要するが、SHRSPの脳卒中発症に黄連解毒湯が何らかの影響を及ぼし蛋白発現に変動を生じた可能性がある。

以上のことから、SHRSPの発症前後に特異的に変動する蛋白が存在する可能性が示唆された。これらの蛋白の同定はSHRSPの成因を明らかにする上で重要であると考えられる。また、黄連解毒湯はそれら蛋白の発現に影響を与えており、黄連解毒湯の作用機序や適応病態を解明する上でも、これらの蛋白の検索を要すると考えられた。

E. 結論

脳卒中発症前後のSHRSPとWistar rat、SHRとの蛋白解析の比較により、SHRSP特有の血漿蛋白の変動が認められた。また、漢方方剤黄連解毒湯がSHRSPに特異的な蛋白の発現に影響を及ぼしている可能性が示唆された。これらの検討から、SHRSPにおける脳卒中発症の機序が解明されるのみならず、黄連解毒湯の作用機序と適応病態も明らかにすることができると考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Singhirunnusorn P., Suzuki S., Kawasaki N., Saiki I., and Sakurai H.: Critical roles of threonine-187 phosphorylation in cellular stress-induced rapid and transient activation of TAK1 in a signaling complex containing TAB1 and TAB2. *J. Biol. Chem.* **280**: 7359-7368, 2005.
- 2) Chino A, Sakurai H., Matsuo M., Choo M-K., Koizumi K., Shimada Y., Terasawa K. and Saiki I. : Juzentaihoto, a Kampo medicine, enhances IL-12 production by modulating Toll-like receptor 4 signalling pathways in murine peritoneal exudates macrophages. *Int. Immunopharmacol.*, **5**: 871-882, 2005.
- 3) Yoshioka I., Tsuchiya Y., Aozuka Y., Ohnishi Y., Sakurai H., Koizumi K., Tsukada K. and Saiki I. : Urinary trypsin inhibitor suppresses surgical stress-facilitated lung metastasis of murine colon cell carcinoma, colon 26-L5 cells. *Anticancer Res.*, **25**: 815-820, 2005.
- 4) Lirdprapamongkol K, Sakurai H., Kawasaki N., Choo M-K., Saitoh Y., Aozuka Y., Singhirunnusorn P., Ruchirawat S., Svasti J. and Saiki I. : Vanillin suppresses tumor invasion and metastasis of breast cancer cells. *Eur. J. Pharm. Sci.*, **25**: 57-65, 2005.
- 5) Nagakawa O., Junicho A., Akashi T., Koizumi K., Matsuda T., Fuse H. and Saiki I. : Vasoactive intestinal peptide and pituitary adenylate cyclase activating polypeptide

- stimulate interleukin-6 production in prostate cancer and prostatic epithelial cells. *Oncology Rep.*, **23**: 1217-1221, 2005.
- 6) Ueno Y., Sakurai H., Matsuo M., Choo M-K., Koizumi K. and Saiki I. : Selective inhibition of TNF- α -induced activation of mitogen-activated protein kinases and metastatic activities by gefitinib. *Br. J. Cancer.*, **92**: 1690-1695, 2005.
- 7) Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y., Ogawa K., Goto H. and Saiki I. : Expression pattern of plasma proteins in spontaneously diabetic rats after oral administration of a Kampo medicine, Hachimi-jio-gan, using SELDI ProteinChip platform. *Biol. Pharm. Bu.* **28**: 1031-1037, 2005.
- 8) Goto H., Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y. Ogawa K., Shibahara N., Shimada Y., and Saiki I. : Effects of two formulations for overcoming oketsu on vascular function and expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats. *J. Trad. Med.*, **22**: 237-243, 2005.
- 9) Tega E., Kiga C. Chino A., Sakurai H., Koizumi K., Tani T., and Saiki I. : A newly devised formulation for self-medication enhances interferon-production and proliferation of splenic lymphocytes. *Biol. Pharm. Bull.*, **28**: 1869-1872, 2005.
- 10) Choo M-K., Sakurai H., Koizumi K., and Saiki I. : Stimulation of cultured colon 26 cells with TNF- α promotes lung metastasis through the extracellular signal-regulated kinase pathway. *Cancer Lett.*, **230**: 47-56, 2005.
- 11) Sakurai H., Singhirunnusorn P., Shimotabira E., Chino A., Suzuki S., Koizumi K. and Saiki I. : TAK1-mediated transcriptional activation of CD28-responsive element and AP-1-binding site within the IL-2 promoter in Jurkat T cells. *FEBS Lett.*, **579**: 6641- 6646, 2005.
- 12) Ueda Y., Yamagishi T., Samata K., Hirayama N., Aozuka Y., Tanaka M., Nakaike S. and Saiki I. : Anti-tumor Effect of Synthetic VEGF Binding Antagonist, VGA1155. *Anticancer Res.*, **25**: 3973-3977, 2005.
- 13) Matsuo M., Sakurai H., Ueno Y., Ohtani O. and Saiki I. : Activation of ERK and PI3K/Akt pathways by fibronectin requires integrin α -mediated ADAM activity in hepatocellular carcinoma: a novel functional target for gefitinib. *Cancer Sci.*, **97**: 155-162, 2006.
- 14) Lee S-J., Sakurai H., Koizumi K., Song G. Y., Bae Y. S., Kim H-M., Kang K-S., Surh Y-J., Saiki I. and Kim S. H. : MAPK regulation and caspase activation are required in DMNQ S-52 induced apoptosis in Lewis lung carcinoma cells. *Cancer Lett.*, **233**: 57-67, 2006
- 15) Yasumoto K., Koizumi K., Kawashima A., Saitoh Y., Arita Y., Shinohara K., Minami T., Nakayama T., Takahashi Y., Yoahie O. and Saiki I. : Role of CXCL12 in peritoneal carcinomatosis of gastric cancer. *Cancer Res.*, **66**: 2181-2187, 2006.
- 16) Fukasawa K., Fujii H., Saitoh Y., Koizumi K., Aozuka Y., Sekine K., Yamada M., Saiki I. and Nishikawa K. :

- Aminopeptidase N (APN/CD13) is selectively expressed in vascular endothelial cells and plays multiple role in angiogenesis. *Cancer Lett.*, in press, 2006.
- 17) Choo M-K., Sakurai H., Koizumi K., and Saiki I.: TAK1-mediated stress signaling pathways are essential for TNF- α -promoted pulmonary metastasis of murine colon cancer cells. *Int. J. Cancer*, 118: in press, 2006.
 - 18) Tani T., Shimada Y. and Saiki I.: *Review*, Invention of a new crude drug formation. A new formulation containing eleven crude drugs devised by the cooperative research project in Toyama. *J. Trad. Med.*, 23: in press, 2006.
 - 19) Saitoh Y., Koizumi K., Minami T., Sekine K., Sakurai H. and Saiki I.: A derivative of aminopeptidase inhibitor (BE15) has a dual inhibitory effect of invasion and motility on tumor and endothelial cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 29: in press, 2006.
 - 20) Fuke Y., Shinoda S., Nagata I., Sawaki S., Nomura T., Ryoyama K., Koizumi K. and Saiki I.: Preventive effect of oral administration of 6-(methylsulfinyl)hexyl isothiocyanate from wasabi (*Wasabia japonica* Matsum) against pulmonary metastasis of B16-BL6 mouse melanoma cells. *Cancer Detection Prevention*, in press, 2006.
2. 学会発表
- 1) Sakurai H., Choo M-K., Koizumi, K. and Saiki, I.: Stimulation of cultured colon 26 cells with TNF- α promoting lung metastasis through the ERK, JNK and p38 MAPK pathways. *Inflammation and Cancer. Keystone Symposium*. 2005, 02. 27 - 03. 03. USA
 - 2) 濟木育夫: シンポジウム「証を念頭に置いた基礎研究の可能性を探る」漢方医学における「証」のプロテオミクス解析 第 56 回日本東洋医学会総会 2005、05.20-22、富山
 - 3) Saiki I.: Proteomic analysis of pathogenic alteration (Sho, 証) diagnosed by Kampo medicine and establishment of tailor-made treatment, The 10th International Symposium on Traditional Medicine in Toyama 2005: The latest development of traditional medicine: harmonization and specificity, traditional knowledge and new technology. 2005. 07. 14-15, Toyama
 - 4) 後藤博三、木我千鶴、中川孝子、小泉桂一、櫻井宏明、柴垣ゆかり、小川和生、柴原直利、嶋田 豊、濟木育夫: 「証」のプロテオミクス解析に関する予備的検討-WBN/Kob ラットにおける駆お血薬の血管機能とタンパク発現に及ぼす影響- 第 22 回和漢医薬学会、2005. 08. 20-21, 東京
 - 5) Goto H., Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y., Ogawa K., Shibahara N., Shimada Y. and Saiki I.: Effects of two formulations for overcoming oketsu on vascular function and expression patterns of plasma proteins in spontaneously diabetic rats. The 13th International Congress of oriental Medicine, 2005. 10. 20-23, Daegu, Korea.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yang Q., Goto H., Hikiami H., Shibahara N., Shimada Y., Terasawa K., Tang F.	Effects of Toki-shakuya ku-san on Microcircula tion of Bulbar Conjunct iva and Hemorheologica l Factors in Patients w ith Asymptomatic Cerebr al Infarction.	Journal of Traditional Medicine	21	170-173	2004
Yokoyama K., Shimada Y., Hori E., Sekiya N., Goto H., Sakakibara I., Nishijo H., Terasawa K.	Protective effect of Cho to-san and hooks and st ems of Uncaria sinensis against delayed neuron al death after transien t forebrain ischemia in gerbil.	Phytomedicine	11	478-489	2004
Goto H., Kiga C., Nakagawa T., Koizumi K., Sakurai H., Shibagaki Y., Ogawa K., Shibahara N., Shimada Y., Saiki I	Effects of two formulat ions for overcoming oke tsu on vascular functio n and expression patter ns of plasma proteins i n spontaneously diabeti c rats.	Journal of Traditional Medicine	22	237-243	2005