

伝統薬物による化学発がん予防に関する研究. XIV¹⁾ 漢方方剤の発がんプロモーション抑制作用

奥山 徹,*^{a)} 岸 直樹^{a)} 馬場 正樹^{a)} 岡田 嘉仁^{a)} 西野 輔翼^{b)}

^{a)}明治薬科大学生薬学, ^{b)}京都府立医科大学生薬学

Studies on cancer chemoprevention by traditional folk medicines. XIV¹⁾ Anti-tumor promoting activities of Kampo prescriptions

Toru OKUYAMA,*^{a)} Naoki KISHI^{a)} Masaki BABA^{a)} Yoshihito OKADA^{a)} and Hoyoku NISHINO^{b)}

^{a)}Department of Pharmacognosy and Phytochemistry, Meiji College of Pharmacy,

^{b)}Department of Biochemistry, Kyoto Prefectural University of Medicine

(Received August 6, 1996. Accepted October 21, 1996.)

Abstract

Each water extract of five kinds of Chinese medical prescriptions, Ninjin-yoei-to (Ren-Shen-Yang-Rong-Tang, 人參養榮湯), Byakko-ka-ninjin-to (Bai-Hu-Jia-Ren-Shen-Tang, 白虎加人參湯), Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang, 補中益氣湯), Keishi-ninjin-to (Gui-Zhi-Ren-Shen-Tang, 桂枝人參湯) and Teito-to (Di-Dang-Tang, 抵当湯) and Ginseng Radix (Ninjin; Renshen, 人參) were examined for inhibitory effect against tumor promoting activity. On two stage skin tumor formation promoted by 12-*O*-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA) in 7,12-dimethylbenz [a] anthracene (DMBA)-initiated mice, Ninjin-yoei-to showed relatively strong activity. Additionally, all materials tested on two stage lung tumor formation promoted by 5 % glycerol in 4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO)-initiated mice had almost similar inhibitory activity.

Five Chinese medical prescriptions and Ginseng Radix as test sample for oral administration were converted a dosage of a man into a mouse had drunken with water everyday. Each material tested did not show toxicity by oral administration.

Key words anti-tumor promoting activity, TPA, DMBA, 4NQO, glycerol, two stage skin carcinogenesis, two stage lung carcinogenesis.

Abbreviations Ninjin-yoei-to (Ren-Shen-Yang-Rong-Tang), 人參養榮湯; Byakko-ka-ninjin-to (Bai-Hu-Jia-Ren-Shen-Tang), 白虎加人參湯; Hochu-ekki-to (Bu-Zhong-Yi-Qi-Tang), 補中益氣湯; Keishi-ninjin-to (Gui-Zhi-Ren-Shen-Tang), 桂枝人參湯; Teito-to (Di-Dang-Tang), 抵当湯; Ginseng Radix (Ninjin, Renshen), 人參.

緒 言

『がん予防』に対する研究がますます注目される中で、奥山らは、これまで『医食同源』の観点から日常食される数多くの植物について、発がんプロモーション抑制効

果を指標として、セリ科由来の植物・生薬、*Allium* 属植物などに *in vitro* 並びに *in vivo* の試験で活性を認め、多くの活性物質を明らかにしてきた²⁾

一方、漢方方剤の化学・薬理活性の解明の一つとして、胸痺・心痛・短気の病に用いられる薤白を構成生薬とする括呂薤白白湯、括呂薤白半夏湯、枳実薤白桂枝湯及

*〒154 東京都世田谷区野沢1-35-23
1-35-23 Nozawa, Setagaya-ku, Tokyo 154, Japan

び桂枝人参湯と人参湯がヒト血小板凝集抑制効果を示し、これら漢方方剤が血栓防止に寄与することを明らかにした。³⁾併せて、薤白の活性成分の解明も行った。⁴⁾

今回は、抗がん剤の副作用やがんの痛みの軽減、術後などの体力低下の向上などを目的とし、現在臨床に用いられている方剤、並びに駆瘀血作用を有する漢方方剤に着目した。がんによる体力低下や倦怠感の改善、免疫系の賦活などを目的として処方され、人参を構成生薬とする「人参養栄湯」、「白虎加人参湯」及び「補中益気湯」を選択した。「人参」に関しては、すでに西野らは投与量

をあげるにより肺発がんプロモーション抑制効果が認められることを確認している。また前報で、駆瘀血薬として用いられる漢方方剤に発がんプロモーション抑制効果を認めたので、⁵⁾陳腐な瘀血にも有効である「抵挡湯」並びに「桂枝人参湯」を実験に供した。

材料と方法

(1) 材料：各種生薬のうち、人参（白参）は三國（株）より、乾姜、白朮、桂枝、甘草、炙甘草、地黄、陳皮、

Table I Composition of Kampo prescription and yield of extract.

Kampo prescription	Chinese drugs of component (g)	Yield of extract (g)
Ninjin-yoei-to (人参養栄湯)	Renshen (人参)	12.0
	Baizhu (白朮)	16.0
	Ganjiang (炙甘草)	4.0
	Guizhi (桂枝)	10.0
	Huangqi (黄耆)	6.0
	Danggui (当帰)	16.0
	Chenpi (陳皮)	8.0
	Fuling (茯苓)	16.0
	Shudihuang (熟地黄)	16.0
	Shaoyao (芍薬)	8.0
	Wuweizi (五味子)	4.0
	Yuanzhi (遠志)	8.0
Byakko-ka-ninjin-to (白虎加人参湯)	Renshen (人参)	12.0
	Shenggancao (生甘草)	8.0
	Shengshigao (生石膏)	60.0
	Zhimu (知母)	20.0
	Jingmi (梗米)	32.0
Hochu-ekki-to (補中益気湯)	Renshen (人参)	16.0
	Baizhu (白朮)	16.0
	Shengjiang (生姜)	8.0
	Zhigancao (炙甘草)	6.0
	Huangqi (黄耆)	12.0
	Danggui (当帰)	12.0
	Chenpi (陳皮)	8.0
	Shengma (升麻)	4.0
	Chaihu (柴胡)	8.0
Keishi-ninjin-to (桂枝人参湯)	Dazao (大棗)	8.0
	Renshen (人参)	12.0
	Baizhu (白朮)	12.0
	Ganjiang (乾姜)	12.0
	Zhigancao (炙甘草)	12.0
Teito-to (抵挡湯)	Guizhi (桂枝)	16.0
	Mengchong (虻虫)	4.0
	Shuizhi (水蛭)	4.0
	Taoren (桃仁)	4.0
	Dahuang (大黄)	12.0

Each prescription was heated with addition of 800 ml water to prepare extract. After then, it was filtrated and lyophilized.

芍薬、五味子、遠志、石膏、知母、梗米、生姜、升麻、柴胡、虻虫及び水蛭は紀伊国屋漢方薬局（株）より、黄耆、茯苓、当帰、大棗及び大黃はウチダ和漢薬（株）より、桃仁は高砂薬業（株）よりそれぞれ購入した。漢方方剤は山田・橋本の文献（東洋医学・湯液編薬方解説；学習研究社）に従いその4倍量を用い、人参は白参50gを精製水で3時間、2回還流抽出し、濾過後、凍結乾燥してエキスとした（Table I）。

マウス皮膚二段階発がん実験はCD-1系マウス、雌、6週齢を日本チャールズリバー社より、マウス肺二段階発がん実験はddY系マウス、雄、6週齢を株式会社日本エスエルシーよりそれぞれ購入した。

(2) 方法

1) 試料の調製：各種漢方方剤のマウスに対する投与濃度の設定は、前報同様⁵⁾、4倍量で抽出し得られたエキス量をヒト（体重60kg）4日分の処方量とし、これを1日分に換算した。この量からマウス（体重40g）が1日に投与されるべき量を比例計算によって求めた。次いで、マウスはこれまでの経験上1日約6.7mlの水を摂取することから、各方剤のマウス1日投与量を飲料水6.7mlに溶解させ投与した。また、これまで行ってきた試験において生薬抽出エキスは40mg/100mlの濃度に設定しているので人参エキスについてもそれに従い設定した（Table II）。

2) 皮膚二段階発がん実験：人参養栄湯、白虎加人参湯、補中益気湯、桂枝人参湯、抵当湯、及び人参の各水エキスについて、CD-1系6週齢雌のマウスを1群15匹用い、前方法に従い⁶⁾、マウスの背部皮膚にイニシエーターとして7,12-dimethylbenz[a]anthracene (DMBA・SIGMA社) 150 µg (585 nmol) を100 µl アセトン溶液として1回塗布、その1週間後よりプロモーターとして12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate (TPA・SIGMA社) 2 µg (3.24 nmol) を週2回、18週間塗布し続けた。Table IIに示したように飲料水で調製した被験試料は、プロモーター塗布と同時に経口にて自由摂取させた。その間マウス背部に発生する腫瘍数の記録を行い、

週一回体重測定を行った。

3) 肺二段階発がん実験：皮膚試験と同じ5方剤及び人参エキスについて、前報の方法に従い⁶⁾、マウス肺二段階発がん試験を行った。方法はddY系マウス、雄、6週齢を1群15匹で行い、イニシエーターとして4-nitroquinoline-1-oxide (4NQO・SIGMA社) 0.3 mg (1.57 µmol) を cholesterol 5 mg を溶かしたオリーブオイル0.1 ml と共にマウス背部に1回皮下注射し、その4週間後よりプロモーターとして5% glycerol (ナカライテスク社) 水溶液を用いた。各試料濃度は5% glycerol 水溶液で調製し、コントロール群は5% glycerol 水溶液のみで経口にて自由摂取させ、プロモーション開始より25週間継続後、肺を摘出し、肺に発生した腫瘍の数について観察、剖検した。尚、試料投与濃度は皮膚二段階発がん試験と同量投与した。マウスの食餌としてCE-2(日本クレア社)を用いた。

結 果

今回実験に供した5種の漢方方剤ならびに人参の各エキス投与量（実験の部・試料の調製及びTable II参照）に於ける実験結果は以下のようであった。

1. 皮膚二段階発がん試験

マウス皮膚二段階発がん試験に於いて、Fig. 1-Aは皮膚の腫瘍形成のタイムコースの結果を現している。コントロール、桂枝人参湯及び、人参養栄湯の各投与群の腫瘍はプロモーション開始後5週目に発生したのに対して、白虎加人参湯、補中益気湯、抵当湯及び人参の各投与群は6週目から腫瘍の発生が見られた。腫瘍の発生率はコントロール群が100%であるのに対して、桂枝人参湯が92%、人参養栄湯が64%、白虎加人参湯と補中益気湯が共に80%、抵当湯と人参がそれぞれ87%であった。

皮膚の平均腫瘍数のタイムコースの結果(Fig. 1-B)からみると、人参養栄湯、補中益気湯及び白虎加人参湯は、コントロールに比較し、9週目ほどから腫瘍数に差が見えはじめてきた。特に人参養栄湯は週を増すごとにその抑制効果が顕著に現れてきている。18週目において、コントロールが15.00個に対して、人参養栄湯が3.00個、白虎加人参湯が6.40個、補中益気湯が5.47個、桂枝人参湯が10.07個、抵当湯が9.47個、人参が10.53個である。マウス皮膚平均腫瘍数は、positive controlの人参(29.8% 阻害)よりは何れもより強い抑制効果を示し、桂枝人参湯は32.9%、抵当湯は36.9%、そして白虎加人参湯57.3%、補中益気湯63.5%で、人参養栄湯(80.0%)は実験に供した漢方方剤の中で、最も強い抑制効果が認め

Table II Concentration of sample for oral administration.

Sample	Concentration
Ninjin-yoei-to (人参養栄湯)	99 mg/100 ml
Byakko-ka-ninjin-to (白虎加人参湯)	45 mg/100 ml
Hochu-ekki-to (補中益気湯)	88 mg/100 ml
Keishi-ninjin-to (桂枝人参湯)	40 mg/100 ml
Teito-to (抵当湯)	13 mg/100 ml
Ginseng Radix (人参)	40 mg/100 ml

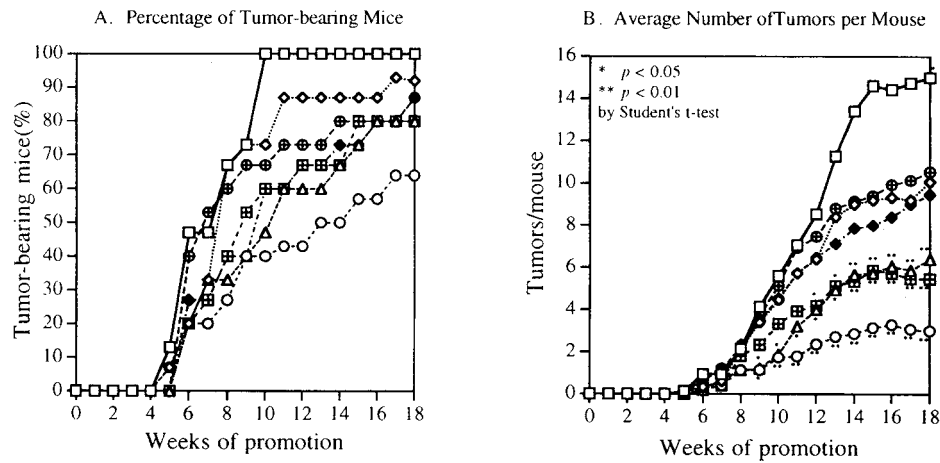


Fig. 1 Inhibitory effect of Chinese medical prescriptions and Ginseng Radix on the promotion of skin-tumor formation by TPA in DMBA-initiated mice.

—□— Control
 -●- Keishi-ninjin-to (桂枝人参湯)
 -○- Ninjin-yoei-to (人参養榮湯)
 -▲- Byakko-ka-ninjin-to (白虎加人参湯)
 -■- Hochu-ekki-to (補中益氣湯)
 -◆- Ginseng Radix (人參)
 -◇- Teito-to (抵当湯)

Table III Inhibitory effect of Chinese medical prescriptions and Ginseng Radix on the promotion of skin tumor formation by TPA in DMBA-initiated mice.

Group	Number of tumor bearing mice (%)	Mean number of tumors per mouse ^{a)}	Inhibition (%)
Control	100	15.00 ± 2.38	—
Ninjin-yoei-to (人参養榮湯)	64	3.00 ± 0.93	80.0*
Byakko-ka-ninjin-to (白虎加人参湯)	80	6.40 ± 1.61	57.3*
Hochu-ekki-to (補中益氣湯)	80	5.47 ± 1.33	63.5*
Keishi-ninjin-to (桂枝人参湯)	92	10.07 ± 1.88	32.9
Teito-to (抵当湯)	87	9.47 ± 2.73	36.9
Ginseng Radix (人參)	87	10.53 ± 2.34	29.8

Initiator : DMBA 150 μ g (585 nmol), Promoter : TPA 2 μ g (3.24 nmol)

^{a)} Mean $\pm$ S.E. * p < 0.01 by Student's t -test

られた (Table III)。

なお本試験においても、自由摂取量は1群あたり1週間に約700 ml とほぼ設定通りであり、薬物摂取量についてはどの試料も特に問題はなかった。また、試験期間中マウスの体重を測定したが減少は見られず、各サンプルによる個体への影響も確認されなかった。

2. 肺二段階発がん試験

マウス肺二段階試験では、プロモーション開始後25週目において腫瘍発生率はコントロール群が100%であるのに対して、桂枝人参湯が64%、人参養榮湯が46%、白虎加人参湯が79%、補中益氣湯が71%、抵当湯が

69%、人參が77%であった。肺の平均腫瘍数はコントロールが2.92個に対して、桂枝人参湯が1.00個、人参養榮湯が0.69個、白虎加人参湯と補中益氣湯が共に1.21個、抵当湯が1.77個、人參が1.92個であり、いずれの試料にも抑制傾向は見られたが、人参養榮湯のみが顕著であった (Table IV)。

また、今回の肺試験についても自由摂取量は1群あたり1週間に約700 ml とほぼ設定通りであり、薬物摂取量についてはどの試料も特に問題はなかった。また、試験期間中マウスの体重を測定したが減少は見られず、各サンプルによる個体への影響は見られなかった。

Table IV Inhibitory effect of Chinese medical prescriptions and Ginseng Radix on the promotion of lung tumor formation by glycerol in 4NQO-initiated mice.

Group	Number of tumor bearing mice (%)	Mean number of tumors per mouse ^{a)}	Inhibition (%)
Control	100	2.92±0.68	—
Keishi-ninjin-to (桂枝人参湯)	64	1.00±0.36	65.8
Ninjin-yoei-to (人参養栄湯)	46	0.69±0.22	76.4*
Byakko-ka-ninjin-to (白虎加人参湯)	79	1.21±0.23	58.6*
Hochu-ekki-to (補中益気湯)	71	1.21±0.27	58.6*
Teito-to (抵当湯)	69	1.77±0.38	39.4
Ginseng Radix (人参)	77	1.92±0.48	34.2

Initiator : 4NQO 300 μ g (1.57 μ mol). Promoter : 5 % glycerol^{a)}Mean±S.E. * p <0.05, ** p <0.01 by Student's t -test

考 察

今回は、がんによる体力低下や倦怠感の改善、また免疫系の賦活などを目的として臨床で処方され、人参を構成生薬とする漢方方剤として人参養栄湯、補中益気湯、白虎加人参湯を扱った。前報で述べたように⁶⁾、駆瘀血漢方方剤として知られている括呂薤白白酒湯、枳実薤白桂枝湯、桃核承気湯に、マウス皮膚並びに肺二段階発がんプロモーター抑制効果を認めた。そこで今回は、陳腐な駆瘀血に有効で、しかも昆虫生薬を構成生薬としている抵当湯並びに桂枝人参湯の発がんプロモーション抑制作用について検討を加えた。

実験に供した方剤の中で、人参養栄湯投与群は皮膚試験で腫瘍発生率が64%、抑制率が80.0%、また肺試験でも腫瘍発生率が46%、抑制率が76.4%と、両試験で共に最も強い発がんプロモーション抑制効果を示した。次いで、補中益気湯も皮膚、肺発がんプロモーターを共に強く抑制することが認められた。これら方剤は、人参単味のそれよりはいずれも腫瘍発生を顕著に抑制することが確認された。

次に、駆瘀血効果を有する桂枝人参湯に比較的強い肺発がんプロモーター抑制効果、更に陳腐な瘀血に多用される抵当湯に弱いながらも皮膚発がんと肺発がんプロモーター抑制効果が認められたことは、前報と合わせて“駆瘀血方剤の発がんプロモーター抑制効果”を論じる上で興味深いことである。また、白虎加人参湯は主に諸種の炎症や発熱の症状に対して処方するが、この方剤に腫瘍抑制効果が認められたことは、筆者らがこれまでにマウスの耳浮腫効果と抗炎症効果に相関関係が認められたとする事実が、確認されたものと考えている。

一方、十全大補湯の実験的な面では、抗がん剤の副作用軽減⁷⁾や効果増強、免疫抑制の防御作用⁸⁾、ラットの膀胱

発がんプロモーション抑制効果⁹⁾に関する研究、並びに食道がん・胃がん・大腸がんの術後の臨床的研究報告が見られる¹⁰⁾。また、人参養栄湯や十全大補湯の薬理作用として造血系・免疫系、特にNK細胞の活性について報告されていることから^{11, 12)}、その造血系・免疫系の賦活化が発がんプロモーション抑制作用と何らかの関連性を有することも推測される。腫瘍形成時、即ちプロモーション過程において免疫能がどのような状態にあるのか明白なことは判らないが、免疫系の活性化によって腫瘍形成に至るまでの過程を抑制している可能性も否定できない。

次に、今回実験に供した漢方方剤の構成生薬の役割を検討してみるに、抵当湯以外ではすべて人参が共通生薬となっている。今回の実験を通して、人参単味での効果は弱いことが判明した。なお西野らによると、人参は投与量をあげることにより肺発がんプロモーション抑制効果が認められることを確認している。最も強い効果が認められた「人参養栄湯」の構成生薬の一つである五味子の成分には発がんプロモーション抑制効果が報告されているが^{13, 14)}、今後更なる検討が必要と考えている。

以上のことから考えて、今回人参養栄湯及び補中益気湯に強い発がんプロモーション抑制効果が見られたことは、新たな漢方方剤の“がん予防”への一つの可能性が示唆されたものと考えている。

References

- 1) Part XIV of the series as “Studies on Cancer Chemoprevention by Traditional Folk Medicines.” Part XIII: Takatsuki, S., Narui, T., Abuki, H., Nijima K. and Okuyama, T.: Studies on Cytotoxic Activity of Animal and Plant Crude Drugs. *Natural Medicines* 50, 145-157, 1996.
- 2) a) Nishino, H., Nishino, A., Okuyama, T. and Shibata, S.: Antitumor-promoting activity of Pd-II [(+) anomalin, (+) praeruptorin B], a seselintype coumarin. *Kyoto Pref. Univ. Med.* 96, 391-394 (1987); b) Okuyama, T., Takata, M., Nishino, H.,

- Nishino, A., Takayasu, J. and Iwashima, A.: Studies on the Antitumor-Promoting Activity of Naturally Occurring Substances. II. Inhibition of Tumor-Promoter-Enhanced Phospholipid Metabolism by Umbelliferous Materials. *Chem. Pharm. Bull.* **38**, 1084-1086 (1990); c) Okuyama, T., Takata, M., Nishino, H., Nishino, A., Takayasu, J. and Iwashima, A.: Studies on the Antitumor-Promoting Activity of Naturally Occurring Substances. III. Structure of a New Coumarin and Anti-Tumor-Promoter Activity of Coumarins from *Angelicae Radix*. *Shoyakugaku Zasshi* **44**, 346-348 (1990); d) Nishino, H., Okuyama, T., Takata, M., Shibata, S., Tokuda, H., Takayasu, J., Hasegawa, T., Nishino, A., Ueyama, H. and Iwashima, A.: Studies on the Antitumor-Promoting Activity of Naturally Occurring Substances. IV. Pd-II [(+) anomalin, (+) praeruptorin B], a seselin-type coumarin, inhibits the promotion of skin tumor formation by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in 7,12-dimethylbenz [a] anthracene-initiated mice. *Carcinogenesis* **11**, 1557-1561 (1990); e) Nishino, H., Nishino, A., Satomi, Y., Takayasu, J., Hasegawa, T., Tokuda, H., Fukuda, T., Tanaka, H., Shibata, S., Fujita, K. and Okuyama, T.: Anti-tumor-promoter principles in *Allium* spp. *J. Kyoto Pref. Univ. Med.* **99**, 1159-1164 (1990); f) Okuyama, T., Takata, M., Takayasu, J., Hasegawa, T., Tokuda, H., Nishino, A., Nishino, H. and Iwashima, A.: Anti-tumor-promotion by principles obtained from *Angelica keiskei*. *Planta Medica* **57**, 242-246 (1991); g) Arisawa, M., Fujita, A., Morita, N., Okuyama, T. and Nishino, H.: Inhibition of tumor-promoter-enhanced ³H-choline incorporation into phospholipids by phloroglucinol derivatives from *Mallotus japonicus*. *Natural Products* **54**, 1409-1412 (1991); h) Mizuno, A., Takata, M., Okada, Y., Okuyama, T., Nishino, H., Nishino, A., Takayasu, J. and Iwashima, A.: Structures of New Coumarins and Antitumor-Promoting Activity of Coumarins from *Angelica edulis*. *Planta Medica* **60**, 333-336 (1994); i) Mizuno, A., Okada, Y., Nishino, H. and Okuyama, T.: Studies on the Antitumor-Promoting Activity of Naturally Occurring Substances. VIII. Inhibitory Effect of Coumarins Isolated from Bai-Hua Qian-Hu on Two Stage Carcinogenesis. *J. Trad. Med.* **11**, 220-224 (1994); j) Mizuno, A., Okada, Y., Okuyama, T. and Nishino, H.: Inhibitory effect of Pd-Ia isolated from Bai-Hua Qian-Hu on two stage-skin carcinogenesis. *Igakuno-Ayumi* **173**, 161-162 (1995) (in Japanese); k) Okuyama, T., Matsuda, M., Masuda, Y., Baba, M., Masubuchi, H., Adachi, M., Okada, Y., Hashimoto, T., Zou, L.-B., Nishino, H.: Studies on the Cancer Bio-Chemoprevention of Natural Resources. X. Inhibitory Effect of Spices on TPA-Enhanced ³H-Choline Incorporation in Phospholipids of C3H10T1/2 Cells and TPA-Induced Mouse Ear Edema. *Chin. Pharm. J.* **47**, 421-430 (1995); l) Studies on the Cancer Chemoprevention of Natural Resources. XI. Okuyama, T., Matsuda, M., Kishi, N., Lee, S.-N., Baba, M., Okuda, Y. and Nishino, H.: Anti-Tumor Promoting Activities of Crude Drug "Xiebai" and kampo Prescriptions Composed of "Xiebai". *Natural Medicines* **49**, 261-265 (1995) (in Japanese); m) Takatsuki, S., Narui, T., Abuki, H., Nijima, K. and Okuyama, T.: Studies on cytotoxic activity of animal and plant crude drugs. *Natural Medicines* **50**, 145-157 (1996).
- 3) Hoson, M., Kawada, T., Osada, H., Noguchi, T., Okuyama, T. and Shibata, S.: Effect of Japanese-Chinese drugs on platelet aggregation -Chinese medical prescriptions for angina of Kyohi, Shintsu, Tanki-. *Igakuno-Ayumi* **132**, 584-585, (1985). (in Japanese); Okuyama, T., Takata, M., Shibata, S., Hoson, M., Kawada, T., Masaki, H. and Noguchi, T.: Effect of Sino-Japanese Medicine on platelet aggregation (IV). Chinese medical prescriptions employed for angina pectoris like symptom. *Shoyakugaku Zasshi* **41**, 123-128 (1987). (in Japanese)
 - 4) Okuyama, T., Shibata, S., Hoson, M., Kawada, T., Osada, H. and Noguchi, T. Effect of Oriental Plant Drugs on Platelet Aggregation, III. Effect of Chinese Drug "Xiebai" on Human Platelet Aggregation. *Planta Medica* **52**, 171-176, 1986.
 - 5) see 2-l).
 - 6) see 2-d, f, l).
 - 7) Aburada, M., Ikeda, S., Ito, E., Nakamura, M., Hosoya, E.: Protective effects of Juzentaihoto, dried decoction of 10 Chinese herbs mixture upon the adverse effects of mitomycin C in mice. *J. Pharmacobiodyn.* **6**, 1000-1004, 1983.
 - 8) a) Ito, H. and Shimura, K.: Studies on the antitumor activity of traditional Chinese medicines. (I). *Gan-to-kagaku Ryoho* **12**, 2145-2148 (1985). (in Japanese); b) Ito, H. and Shimura, K.: Studies on the antitumor activity of traditional Chinese medicines. (II). The antitumor mechanism of traditional Chinese medicines *Gan-to-Kagaku Ryoho* **12**, 2149-2154 (1985) (in Japanese).
 - 9) Sugiyama, K., Azuhata, Y., Matsuura, D., Kameda, Y. and Yokota, M.: Antitumor-promoting effect of Kampo formulations on rat urinary bladder carcinogenesis in a short-term test with concanavalin A. *J. Trad. Med.* **11**, 148-155, 1994.
 - 10) Yamada, T.: Clinical study of Juzen-taiho-to administration for postoperative esophageal carcinoma, gastric carcinoma and colorectal carcinoma -Influence of surgical intervention and postoperative chemotherapy to cell mediated immunity-. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **9**, 157-164, 1992. (in Japanese)
 - 11) Kamei, T., Beppu, K., Yamamura, H., Shibata, A. and Masumura, S.: Further activating effect Ninjin-yoei-to on activating natural killer cells in normal individuals. *J. Trad. Med.* **11**, 384-385, 1994. (in Japanese)
 - 12) Yamamoto, T., Ochiai, H. and Terasawa K.: Interferon inducing activity of Hochu-ekki-to in mice. *J. Med. Pharm. Soc. WAKAN-YAKU* **8**, 173-182, 1991.
 - 13) Yasukawa, K., Ikeya, Y., Mitsuhashi, H., Iwasaki, M., Aburada, M., Nakagawa, S., Takeuchi, M. and Takido, M.: Gomisins A inhibits tumor promotion by 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate in two-stage carcinogenesis in mouse skin. *Oncology* **49**, 68-71, 1992.
 - 14) Miyamoto, K., Hiramatsu, K., Ohtaki, Y., Kanitani, M., Nomura, M. and Aburada, M.: Effects of gomisins A on the promotor action and serum bile acid concentration in hepatocarcinogenesis induced by 3'-methyl-4-dimethylamino-azobenzene. *Biol. Pharm. Bull.* **18**, 1443-1445, 1995.