

Vol.16 No.1

May 2003

CR LETTERS

—— 卷頭論文 ——

アレルギー性皮膚疾患における漢方方剤



CHARLES RIVER
JAPAN, INC.

アレルギー性皮膚疾患における漢方方剤 —— マウスIgE介在性3相性皮膚反応モデルを用いた検討 ——

富山医科薬科大学和漢薬研究所 病態生化学部門 済木 育夫

1. はじめに

アトピー性皮膚炎は、発赤、浮腫、掻痒症、潰瘍形成、皮膚の乾燥及び肥厚などを特徴とする難治性の疾患で、その発症及び増悪化に遺伝的要因に加え、環境因子、社会的因子や患者の精神的因子などが少なからず関わっていることが指摘されている。本疾患は幼児期をピークに発症し寛解と増悪を繰り返し、ここ30年間で急増している。特に結婚適齢期ともいえる思春期以後の成人例の増加が近年著しく、社会問題ともなっている。唯一強力な抗炎症作用を持つ既存の薬剤としては、ステロイド剤があげられるが、その副作用として皮膚の萎縮・色素沈着、易感染性、白内障等が知られており、また中止時のリバウンドのためにさらに多量を要するようになる悪循環に対して、漢方治療を希望する患者が急増している。

アレルギー性炎症の主な発症機序として(図1)、感作の成立した個体に再度抗原が進入してくると、肥満細胞膜上のIgEが抗原と結合し架橋することにより脱顆粒が誘導され、ヒスタミンやセロトニンなどのケミカルメディエーターが放出される。その結果、抗原再暴露後1時間目に急性炎症反応である即時相反応が起こる。肥満細胞膜の脱顆粒などの炎症反応に基づいて遊離したサイカインや遊走因子により、炎症部位へ好中球、マクロファージや好酸球などの炎症性細胞やリンパ球が遊走される。抗原暴露後24時間後以降に遅発相反応が誘導され、いわゆる2相性の反応が成立する。

本疾患の病態解析を目的として、1983年にマウスにおけるIgE介在性2相性皮膚反応を用いて、アトピー性皮膚炎の発症機序を解析しようとする試みが報告され、以来アトピー性皮膚炎の代表的実験モデルとして2相性皮膚反応は多くの研究者によって種々の報告がなされてきた(図2)。最近、我々はこの反応を注意深く観察した結果、従来の即時相、遅発相に加えて、よ

り強くかつ持続性の8日目をピークとする第3相目の皮膚反応が存在することを明らかにした。この3相性皮膚反応のメカニズムを解析するとともに、漢方方剤を含む種々の薬剤を用いた、このIgE介在性3相性皮膚反応におよぼす効果について検討したので報告する。

2. IgE介在性3相性皮膚反応¹⁾

抗DNP-IgE抗体でマウスを受動感作後、あるいはDNP-OVA + Alumで能動感作後、耳介にDNFBを塗布することで惹起されるIgE介在性皮膚反応として(図2)、塗布後1時間目の即時相(immediate phase reaction, IPR)と24時間目の遅発相(late phase reaction, LPR)に引き続き8日目をピークとする強い好酸球浸潤を伴った第3相の超遅発相(very late phase reaction, vLPR)が存在することを見いだした(図3)。各炎症相の病理組織学的解析より、DNFB塗布1時間後のIPRでは真皮の浮腫を認めた。さらに24時間後のLPRでは、すでに報告

著者プロフィール



済木 育夫 先生

連絡先／富山医科薬科大学 和漢薬研究所 病態生化学部門
〒930-0194 富山市杉谷2630

電話：076-434-7620 ファックス：076-434-5058

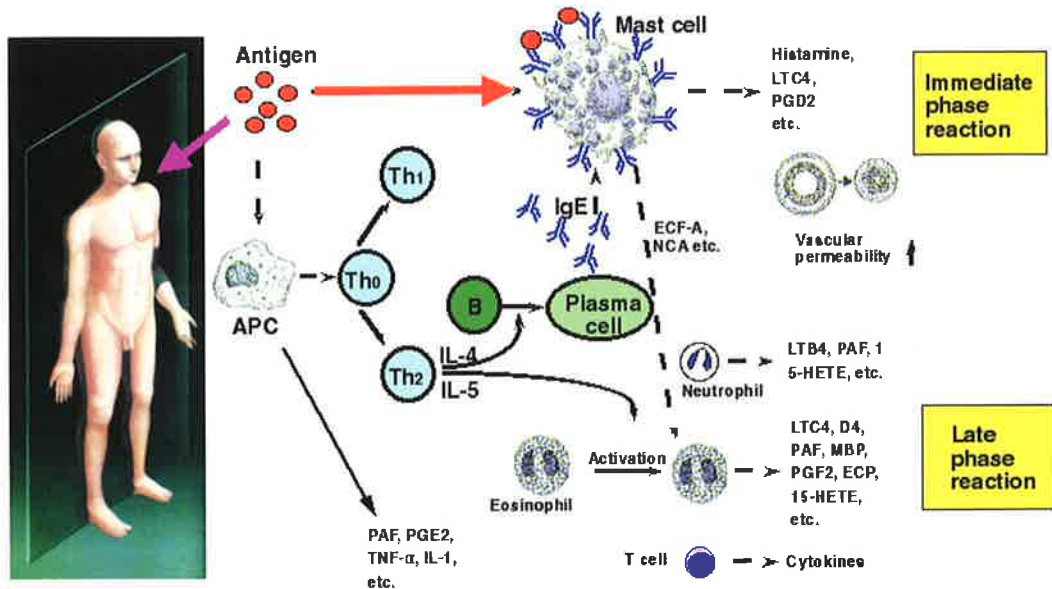
e-mail: byosei@ms.toyama-mpu.ac.jp

現在の研究テーマ

がん転移機構の解明とその制御
免疫・アレルギー疾患の病態解析
漢方方剤テラーメイド治療法の開発
シグナル伝達分子による病態制御機構の解析
趣味／草野球 スキー

されている様に真皮への軽度の炎症性細胞の浸潤（肥満細胞、好中球、マクロファージ、好酸球）を認めたが、その後4日目にはほとんど

DNFB塗布前と同じ状態を呈した。しかし、vLPRにあたる第8日目においては真皮への著名な単核球及び好酸球の浸潤と表皮の肥厚が観



Mechanism of IgE-mediated allergic reaction

図1：IgE介在性アレルギー反応の作用メカニズム

感作の成立した固体に再度抗原が侵入してくると、肥満細胞膜上のIgEが抗原と結合し架橋することにより脱顆粒が誘導され、ヒスタミンやセロトニンなどのケミカルメディエーターが放出される。

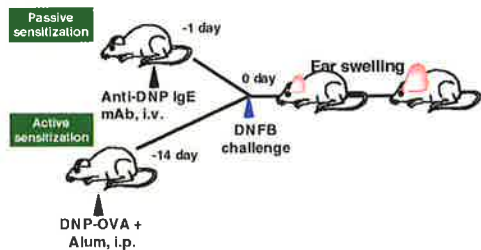


図2：受動および能動感作によるマウス耳介腫脹反応モデル

抗DNP-IgE抗体でマウスを受動感作後、あるいはDNP-OVA+Alumで能動感作後、耳介にDNFBを塗布することで惹起されるIgE介在性皮膚反応

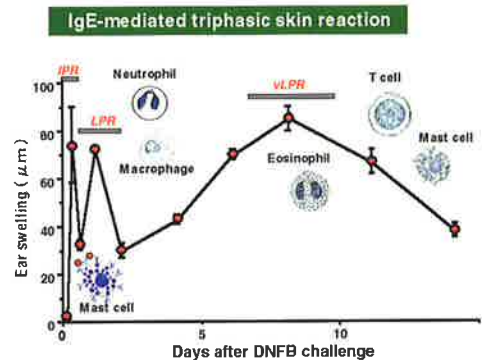


図3：IgE介在性3相性皮膚反応と各反応相に關与する細胞集団

vLPRでは主としてT細胞、部分的に肥満細胞が關与し、さらに浸潤してきた好酸球も大きく関わっている。

Summary of the effect of Kampo formulations and anti-allergic agents on triphasic skin reaction

IPR / LPR / vLPR			Kampo medicines		Anti-allergic agents
+	+	+	Tokaku-joki-to Byakko-ka-ninjin-to Sho-seiryu-to Ji-zuso-Ippo	桃核承気湯 白虎加人參湯 小青龍湯 治頭瘡一方	Prednisolone (steroid) Y-24180 (PAF receptor antagonist) Cyclosporin A, FK-506
-	+	+	Shimotsu-to Ogi-kenchu-to Toki-Inshi	因物湯 黄耆建中湯 当帰飲子	ONO-4057 (LT B4 receptor antagonist)
-	-	+	Juzen-taiho-to	十全大補湯	
+	+	-	Shofu-san Hochu-ekki-to Toki-shakuyaku-san Sho-saiko-to	消風散 補中益気湯 当帰芍薬散 小柴胡湯	Azelastine (Membrane stabilizer) ONO-1078 (LTC4, D4, E4 receptor antagonist)
-	+	-	Unsei-In	溫清飲	
+	-	-			Diphenhydramine, Terfenadine, (H1 receptor antagonist) Amlexanox (Membrane stabilizer)
-	-	-	Inchin-ko-to Kelgai-rengyo-to Rokumi-gan Oren-gedoku-to Sho-kenchu-to Yoku-kan-san	いんちんこう湯 荊芥連ぎょう湯 六味丸 黄連解毒湯 小建中湯 抑肝散	

表 1 : IgE介在性 3 相性皮膚反応に及ぼす漢方方剤及び抗アレルギー薬の効果の要約

Summary of the efficacies of variant formulations of Byakko-ka-ninjin-to and HPLC profile

	HPLC profile (peaks)											Triphasic skin reaction		
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	IPR	LPR	vLPR
Byakko-ka-ninjin-to	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Byakko-ka-ninjin-to without Kanzo	+	-	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
without Kanzo + Kanzo	(not analyzed)											-	+	+
without Sekko	+	+	+	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	-
without Sekko + Sekko	(not analyzed)											-	-	-
without Kobel	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	-
without Chimo	-	+	-	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+
without Ninjin	+	+	+	+	+	+	-	+	+	-	+	-	+	+

Peaks g, j and k (shaded) were found in HPLC profile of Byakko-ka-ninjin-to only when five composed crude drugs were present during decoction procedure.

表 2 : 白虎加人參湯の変異処方の方の 3 相性皮膚反応に及ぼす効果と HPLC パターン分析結果との関係

察され、ヒトアトピー性皮膚炎の病理組織像との類似点を多く認めた (図 4)。

また、肥満細胞欠損マウス (WBB6F1-W/W^vマウス, stem cell factor に対する受容体 c-kit の突然変異による) あるいは胸腺-T細胞欠損マウス (BALB/c-nu/nu) を用いた解析結果から、IPR の反応には主として肥満細胞が、vLPR では主として T 細胞、

部分的に肥満細胞が関与し、さらに浸潤してきた好酸球も大きく関わっていることが示唆された（図3）。

3. 漢方方剤を含む薬剤の効果と品質管理^{2-5,8)}

この病態モデルを用いて3相性皮膚反応に及ぼす30種程の漢方方剤の経口投与による抑制効果について検討した結果（表1）、特に漢方の抗ヒスタミン剤といわれている小青竜湯、清熱薬の大黃を主薬とする桃核承気湯や治頭瘡一方、同じく清熱薬の石膏を主薬とする白虎加人参湯は、ステロイド剤prednisoloneと同様にIPR, LPR, vLPRの3つの炎症反応相を抑制した。一方、当帰や黄耆を含み温補剤といわれる四物湯、当帰飲子、黄耆建中湯はLPR及びvLPRを

抑制した。なお、清熱剤の黄連解毒湯や茵陈蒿湯、あるいは神経過敏症状に用いられる理気剤の抑肝散は、このモデルのいずれの反応相に対して抑制効果を示さなかった。さらに、典型的な抗アレルギー薬であるdiphenhydramineやterfenadine（ヒスタミンH1受容体拮抗薬）などは、IPRのみを抑制したが、今回検討した漢方方剤中には、このグループに属するものが認められなかったことは、非常に興味深い。

和漢薬をはじめとする天然薬物は生体内において一定の効果発現を得るために、品質の一定した生薬の確保が必要である。これらの生薬から構成された、一定した方剤の作製とHPLCパターン（finger print）解析による確認とともに安定した方剤の効果を得るためのQuality con-

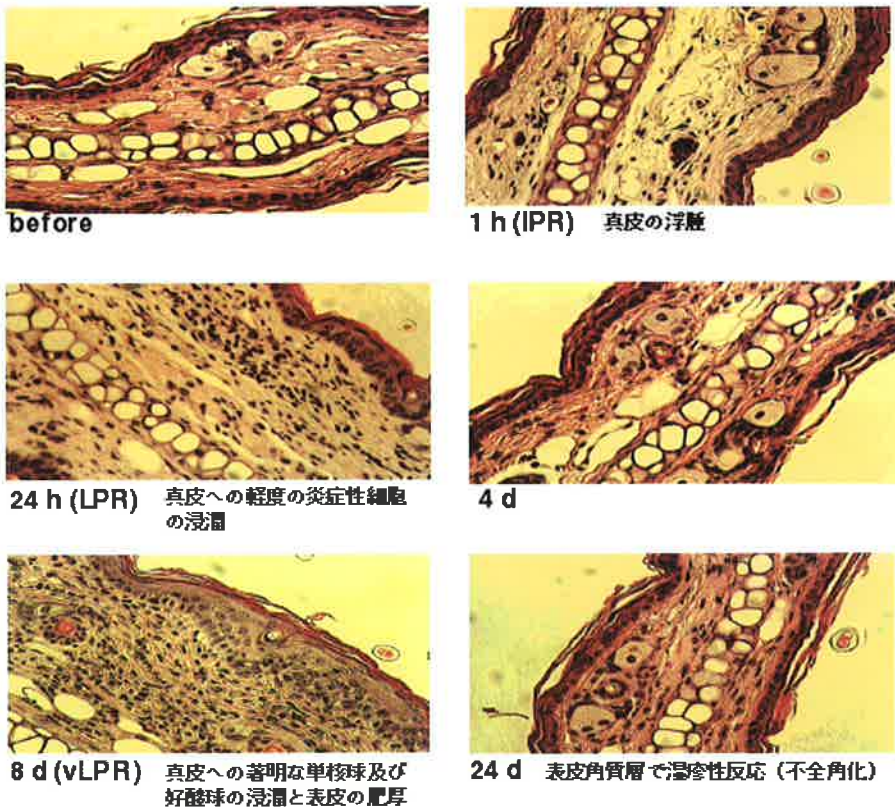


図4：各炎症相の病理組織学的所見

vLPRは真皮への著明な単核球及び好酸球の浸潤と表皮の肥厚が観察され、ヒトアトピー性皮膚炎の病理組織像との類似点を多く認めた。

Effect of *Byakko-ka-ninjin-to* and its variant formulations on IgE-mediated triphasic skin reaction in passively sensitized mice

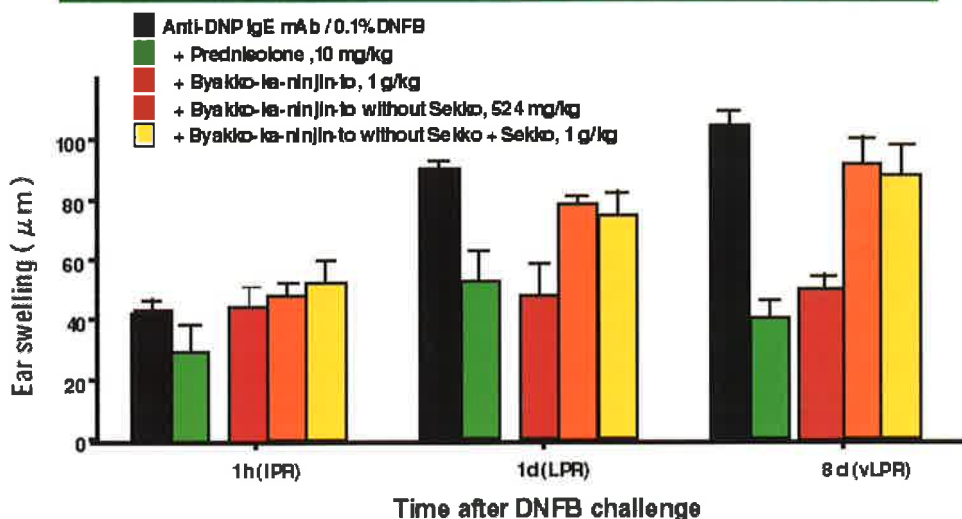


図5：白虎加人参湯およびその変異方剤のIgE介在性3相性皮膚反応に及ぼす効果

白虎加人参湯のIgE介在性3相性皮膚反応（IPR, LPR, vLPRの3相）に対する抑制効果は、それ自身抑制作用を示さない石膏を煎剤調製前に除くことにより、あるいは石膏以外の生薬を調製した後に後から添加しても消失する

HPLC profile of *Byakko-ka-ninjin-to* and UV spectra

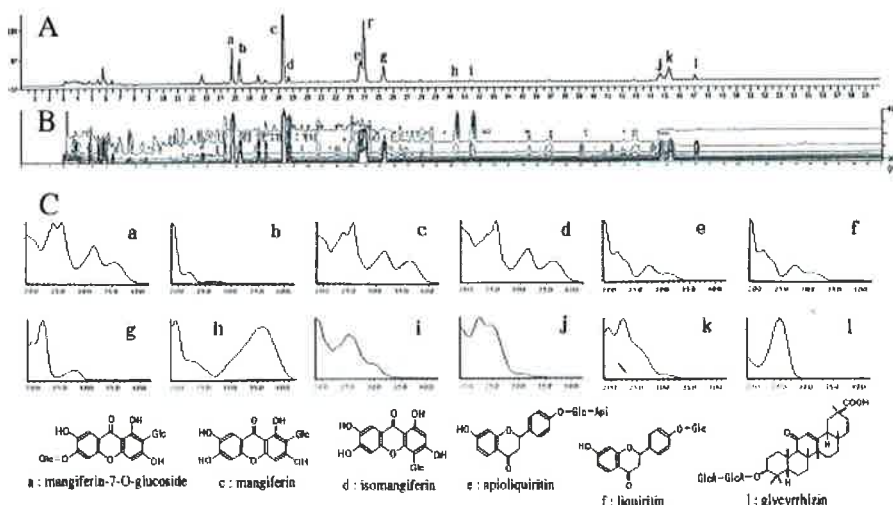
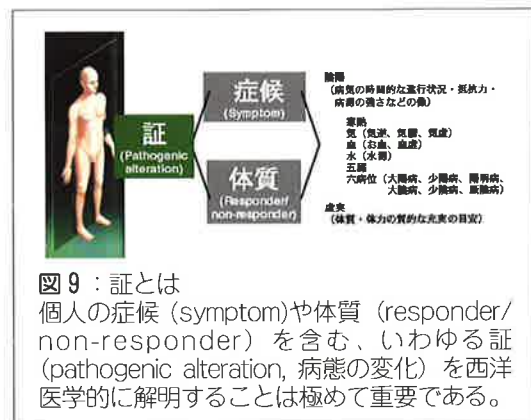
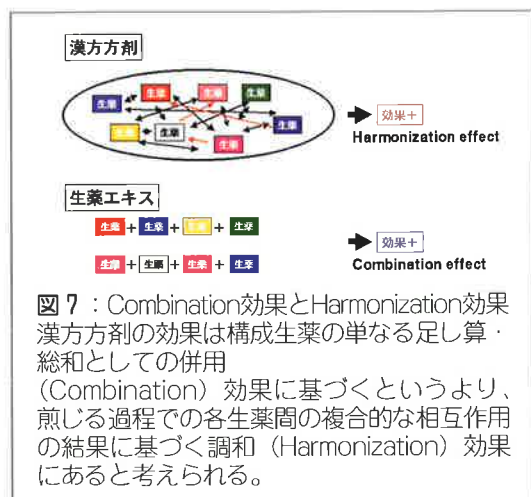


図6：白虎加人参湯のHPLC解析プロファイル及びUVスペクトラム
構成生薬をまとめて煎じる意義・重要性が示された。

tolが重要である。我々は、すでに補剤として用いられている十全大補湯の構成生薬の一つを、それと関連あるいは類似した生薬で置換して作製した変異方剤のHPLCパターンの変化（違い）と癌転移の抑制効果の減弱あるいは消失との関連性を明らかにしてきた。同様に、前述の白虎加人参湯のIgE介在性3相性皮膚反応（IPR, LPR, vLPRの3相）に対する抑制効果は、それ自身抑制作用を示さない石膏を煎剤調製前に除くことにより、あるいは石膏以外の生薬を調製した後に後から添加しても消失することを見いだした（図5）。白虎加人参湯とその構成生薬の一抜き処方を用いてHPLCパターンの変化と皮膚反応の抑制効果との関連性を検討した結果（図6及び表2）、構成生薬をまとめて煎

じる意義・重要性が示された。特に、石膏は方剤を煎じる過程において有効成分の抽出や、相互作用による化学的変化などに関与している可能性が示唆される。このように漢方方剤がなぜこのように処方構成されているのかということをも明らかにする手がかりになるとと思われる。その効果は構成生薬の単なる足し算・総和としての併用（Combination）効果に基づくというより、煎じる過程での各生薬間の複合的な相互作用の結果に基づく調和（Harmonization）効果にあると考えられる（図7）。

LPR及びvLPR及び掻痒を抑制する効果を有する四物湯の構成生薬の中で、川きゅうはIgE介在性3相性皮膚反応における耳介の腫脹に対して効果を示し、一方、当帰は痒みの指標であ



るマウス後足による一連の掻き行動を顕著に抑制した。四物湯の耳介腫脹及び掻痒に対する抑制効果は、あきらかに構成生薬により役割分担されていることも示された（図8）。さらに、川きゅうエキスを分画して抗アレルギー作用を探索した結果、経口投与により少量で有効性を示すcnidilideやneocnidilideが見出された。

4. 証（症候と体質）に影響する因子

証（pathogenic alteration, 病態の変化）とは、患者の現している症状や所見を漢方医学的な物差しで評価し、統合して得られた診断名を意味している。長い歴史をもつ漢方薬の診断、予防、治療において、個人の症候（symptom）や体質（responder/ non-responder）を含む、いわゆる証を西洋医学的に解明することは、東洋医学の「個の医療」すなわち現代医学的なテーラーメイド医療に理論的基盤を付与するとい

う意味で極めて重要である。証が決定されると治療の方向性が決まり、それに合った処方（方剤）が決められる（方証相対）（図9）。例えば、熱、乾燥型として証診断されれば白虎加人參湯、熱があっても少しじくじくしていると証診断されると黄連解毒湯、消風散が処方される。また、四物湯あるいは黄連解毒湯と一緒になった温清飲は寒、乾燥型に処方されるが、患者さんを診ながら証を診断し、それに合わせて処方が決定されるのが漢方薬なのである。

4-1 心理的ストレスによるIgE介在性3相性皮膚反応の増悪と漢方方剤による改善

漢方医学では、「心身一如」といわれるように、すなわち心（精神活動・感情）の病変や負担が身体面（内臓の機能）に影響するし、またその逆もよくあり、心と身体が互いに密接に関連しているとする考え方がある（図10）。現代

Influence of social isolation stress on IgE-mediated triphasic skin reaction

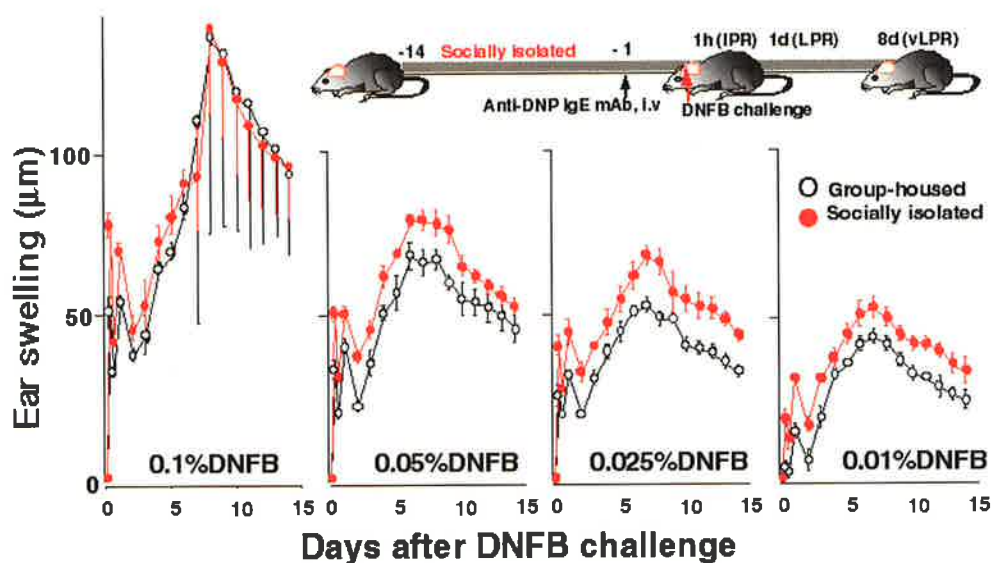


図11：隔離飼育ストレス（心理的ストレス）によるIgE介在性3相性皮膚反応の増悪化
マウスを隔離飼育してストレス負荷することにより、通常の群居飼育の場合に比較して明らかにIgE介在性3相性皮膚反応が増悪した。

社会において、親密な人間関係の損失、離婚、死別などに起因する心理的ストレスは、抑鬱、心臓血管疾患、アレルギー性疾患、癌などの多くの疾患の悪化や再発を促進させることがよく知られている。実際、心理的ストレスに基づく痒みの増大、親子関係の損失による子供のアトピー性湿疹の慢性化や悪化などの報告もなされている。このように、証は遺伝的あるいは非遺伝的な様々な因子により、影響あるいは制御される。心理的ストレスは心身一如という考えに基づく疾患の悪化に影響する主要な因子の一つであると思われる。

すでに我々は、マウスに隔離飼育ストレス（心理的ストレス）を負荷することにより、癌の再発・転移が増大すること、その分子機序としてNK細胞やマクロファージの活性を含む

種々の免疫応答の低下、TNF- α の慢性的な産生、癌細胞の浸潤能及び腫瘍血管新生の亢進などが関与していることを明らかにしてきた^{6,7,9)}。

同様に、IgE介在性3相性皮膚反応に影響を及ぼす隔離飼育ストレスの病態モデルを用いて神経過敏症状（怒りっぽい、落ち着きなく過動）に用いられている抑肝散（肝の陽気の亢進を改善する作用）の効果について検討した。異なったDNFB量を耳介に塗布することにより惹起されたIgE介在性3相性皮膚反応は、マウスを隔離飼育してストレス負荷することにより、通常の群居飼育の場合に比較して明らかに増悪した（図11）¹⁰⁾。抑肝散は、通常飼育したマウスの皮膚反応に対して、表1で示したように効果を示さなかったが、隔離飼育に基づくストレスにより増大した3相性皮膚反応のいずれの反

Effects of Yokukan-san on IgE-mediated skin reaction in socially isolated mice

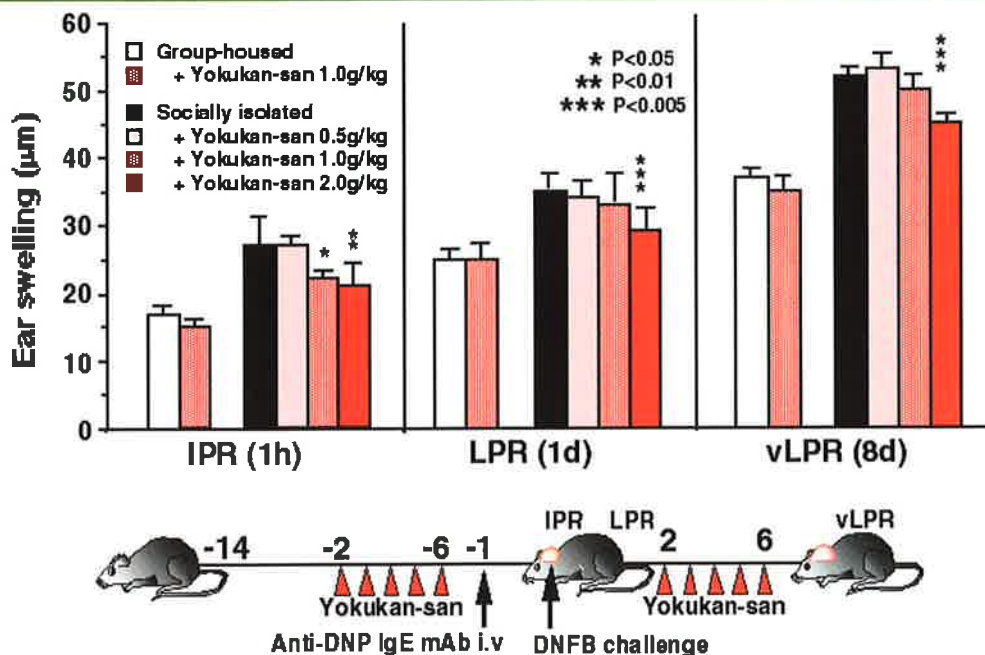
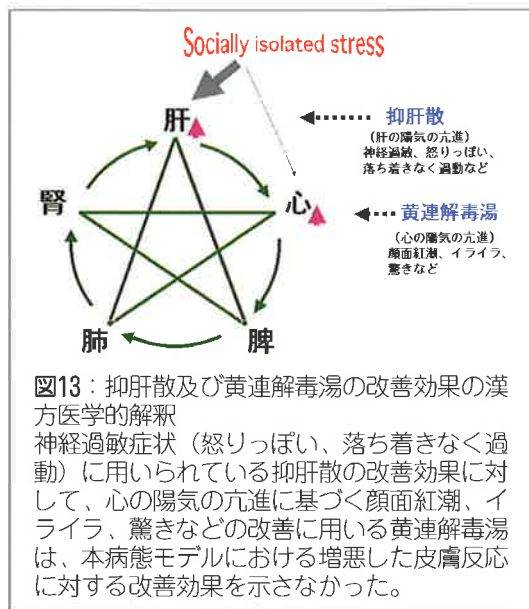


図12：心理的ストレスの負荷により増悪した3相性皮膚反応に及ぼす抑肝散の改善効果
隔離飼育に基づくストレスにより増大した3相性皮膚反応のいずれの反応相に対しても用量依存的に抑制した。

応相に対しても用量依存的に抑制した（図12）。

一方、抗不安薬であるジアゼパムの投与はストレスにより増大したIPR、LPRを抑制したが、驚くことに隔離飼育によるストレス負荷したマ



ウスのみならず、群居飼育マウスのvLPRに対してさらに増悪することが明らかとなった¹⁰⁾。

隔離飼育ストレスにより誘導されるマウスの攻撃性はジアゼパムの投与により抑制されたが、抑肝散では認められなかった。また、抑肝散及びジアゼパムはこのストレスによる自発運動量の増加を抑制した。抑肝散の改善効果は、その鎮静作用が効果発現に部分的に関与していることが示された。一方、心の陽気の亢進に基づく顔面紅潮、イライラ、驚きなどの改善に用いる黄連解毒湯は、本病態モデルにおける増悪した皮膚反応に対する改善効果を示さなかった（図13）。このことは、ストレス負荷により証（症候）が変わると、それまで無効だった漢方方剤が有効になることを示しており、漢方薬は証診断に基づく処方が重要であることが本病態モデルを用いて確認された。

同一の結腸癌細胞を同系のマウスの門脈内より移入あるいは尾静脈内より移入することにより、それぞれ肝転移および肺転移が形成される。十全大補湯は肝転移に対して有意に抑制し

Strain	IgE titer 14 d after sensitization	IPR/LPR/vLPR	Characteristics	References
BALB/c	H-2 d +	++ / ++ / ++	Th2 dominant immune response, High sensitivity against radiation	J. Immunol., 136: 2348, 1986
DBA/2	H-2 d +	++ / ++ / ++	Model of IgE production by feeding protein infectivity of malaria parasites in C5-deficient DBA/2 mice	Eur. J. Immunol., 27: 3427, 1997 Infect. Immun., 63: 3702, 1995
DBA/1	H-2 q +	++ / ++ / ++	High incidence of collagen-induced arthritis Susceptible to tuberculosis infection	Int. J. Immunopharmac., 17: 507, 1995
SJL	H-2 a ±	+ / + / +	Suppression of IgE Ab production	J. Exp. Med., 143: 833, 1976
C57BL/6N	H-2 b +	+ / + / +	Th1 dominant immune response, Low rate of spontaneous carcinogenesis Antigen-induced pulmonary eosinophilia	J. Immunol., 136: 2348, 1986 Immunology, 68: 345, 1990
C3H/HeN	H-2 k +	+ / + / +	High activity for complement	
BALB/c-nu	H-2 d ±	++ / - / -	T cell deficient athymic mice	Nature, 217: 370, 1968
CBA/J	H-2 k ±	+++ / + / +	Induction of immunological tolerance Mast cell dependence of DTH response Susceptible to <i>S. pneumoniae</i>	J. Exp. Med., 157: 1804, 1983
MRL/lpr	+	+ / + / ++	Induction of autoimmune disease (SLE-like syndromes), Alteration of T cell components with the appearance of disease	J. Exp. Med., 149: 516, 1979

表3：異なった系統のマウスにおけるIgE介在性3相性皮膚反応の要約と関連文献

たが、肺転移には抑制効果を示さなかった。これに対して、人参養栄湯は逆の効果、すなわち肝転移には効果を示さなかったが、肺転移に対して有意な抑制を示した。このように、二つの方剤が異なった転移臓器に対して、臓器選択的に抑制効果を示したことから、漢方方剤が効果を発揮するに適した場（組織・臓器）が存在することが示唆され、今後、明らかにされることが望まれる。

4-2 マウス系統差（体質の差？）によるIgE介在性3相性皮膚反応

異なった系統の純系マウスを用いて、抗DNP-IgE抗体で受動感作後、あるいはDNP-OVA + Alumで能動感作後、耳介にDNFBを塗布することで惹起されるIgE介在性皮膚反応を比較検討した。その結果、マウスの系統により3相性皮膚反応の強弱あるいは反応相の消失が

観察された（図14及び表3）。前述したBALB/cマウスに加えてDBA/2及びDBA/1マウスは、明らかに高い反応を示した。これに対して、SJL、C57BL/6N及びC3H/HeNマウスでは同一の条件下にて誘導したにもかかわらず低い反応を示した。C57BL/6Nマウスは血清中のIgE抗体価がBALB/cマウスの場合に比較してむしろ高いにも関わらず反応性が低いことから、たとえばアレルギー性反応誘導に関与するサイトカイン（Th1およびTh2細胞由来サイトカイン）などの種々の因子の関与に差異があるのかもしれない。また、CBA/Jマウスでは明らかに1相目の反応相が他の系統のマウスに比較して高いことも興味深い。

このように遺伝的変化の違いを反映したマウスの系統差により、明らかに反応性（responder/non-responder）が異なる、すなわち体質が異なる病態モデルを用いることにより、漢方

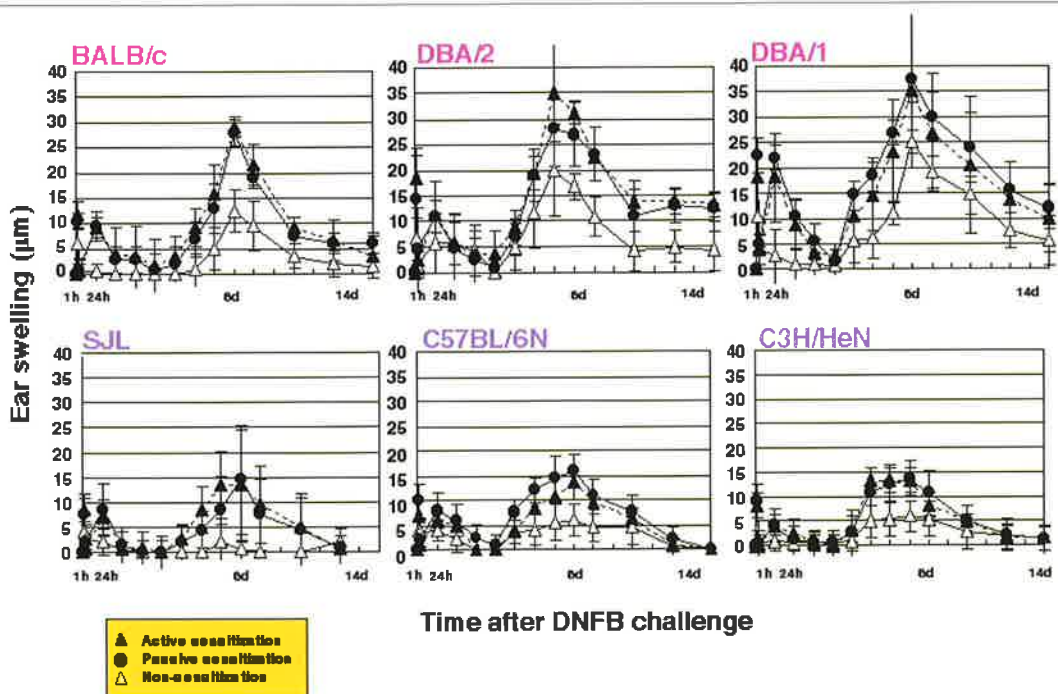


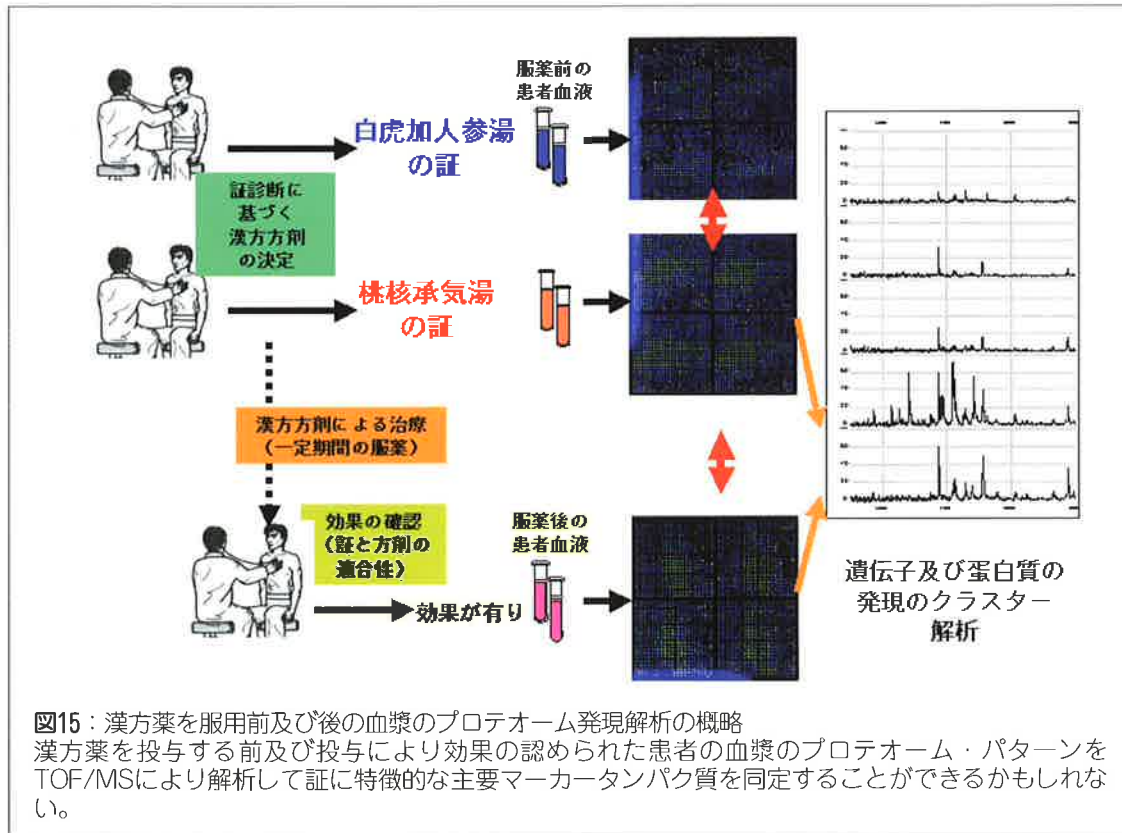
図14：異なった系統のマウスにおけるIgE介在性3相性皮膚反応
遺伝的背景の異なった（体質が異なる）系統のマウスを用いることにより、明らかに反応性（responder/non-responder）が異なることが明かとなった。

方剤の効果発現に差異がみられるか？については、さらに検討する必要がある。

4-3 証のゲノムクラスタリング及びプロテインチップによる発現解析

証には、疾患関連遺伝子などの種々の影響あるいは決定因子（critical determinants）が複数及び複雑に関与していると考えられる。したがって、ゲノム全体を対象として解析するような新しい技術（DNAチップ、プロテインチップ、マイクロアレー等）を用いることにより、漢方方剤に基づいた遺伝子およびタンパク質レベルでの発現変化を、一括して評価し解析する技術（トランスクリプトームあるいはプロテオーム発現解析）を導入して、「証—効果発現—方剤決定」の関連性などを西洋医学的に解釈し、明らかにしていくことが極めて重要であると思われる。

これらの技術導入により、病態の変化（証）に影響する生体タンパク質、投与された多成分の薬物の直接的な標的となるタンパク質の変化、さらに疾患に関連するタンパク質の発現プロファイルや機能を解析する。すなわち、漢方薬を投与する前及び投与により効果の認められた患者の血漿のプロテオーム・パターンをTOF/MSにより解析して証に特徴的な主要マーカータンパク質を同定することができるかもしれない（図15）。これらのマーカーと患者の属性情報を統合し、データベース化（血漿タンパクの発現パターンのデータの蓄積）、さらに同じ血液から調製したmRNAの発現解析パターンのDNAチップ分析を行い、両者の比較から発現遺伝子の特定を目指すことも可能となるかもしれない。



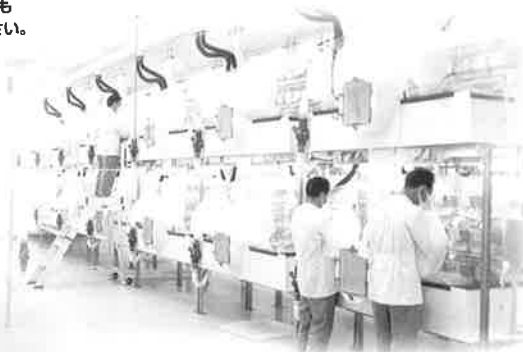
参考文献

- 1) Tahara E., Satoh T., Watanabe C., Nagai H., Shimada Y., Itoh T., Terasawa K. and Saiki I.: A third phase cutaneous response (very late phase response; vLPR) after the elicitation of DNFB in passively or actively sensitized mice. *Allergology. Int.*, 48: 265-273,1999.
- 2) Tahara E., Satoh T., Toriizuka K., Nagai H., Shimada Y., Itoh T., Terasawa K. and Saiki I.: Effect of Shimotsu-to (a Kampo medicine, Si-Wu—Tang) and its constituents on triphasic cutaneous reaction in passively sensitized mice. *J. Ethnopharmacol.*, 68: 219-228, 1999.
- 3) Satoh T., Tahara E., Yamada T., Watanabe C., Itoh T., Terasawa K., Nagai H. and Saiki I.: Differential effect of anti-allergic drugs on IgE-mediated cutaneous reaction in passively sensitized mice. *Pharmacology*, 60: 97-104, 2000.
- 4) Yamada T., Tahara E., Nagai H., Terasawa K., Tani T., Nunome S. and Saiki I.: Effect of some Kampo medicine, including Tokaku-joki-to (Tao-He-Cheng-Qi-Tang), on IgE-mediated triphasic skin reaction in passively sensitized mice. *J. Trad. Med.*, 17: 17-25, 2000.
- 5) Kurosaki I., Satoh T., Murakami K., Tatsumi T., Mitani N. and Saiki I.: Eotaxin-induced mRNA expression of membrane-type 1 matrix metalloproteinase in human eosinophils. *Allergology Int.*, 49: 111-116, 2000.
- 6) Wu W., Yamaura T., Murakami K., Murata J., Matsumoto K., Watanabe H. and Saiki I.: Social isolation stress enhanced liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells by suppressing immune responses in mice. *Life Sci*, 66: 1827-1838, 2000.
- 7) Wu W., Murata J., Murakami K., Yamaura T., Hayashi K. and Saiki I.: Social isolation stress augments angiogenesis induced by colon 26-L5 carcinoma cells in mice. *Clin. Exp. Metastasis*, 18: 1-10, 2000.
- 8) Tatsumi T., Yamada T., Nagai H., Terasawa K., Tani T., Nunome S. and Saiki I.: A Kampo medicine: Byakko-ka-ninjin-to (Bai-Hu-Jia-Ren-Sheng-Tang) inhibits IgE-mediated triphasic skin reaction in mice: the role of its constituents in the expression of the efficacy. *Biol. Pharm. Bull.*, 24: 284-290, 2001.
- 9) Wu W., Murata J., Hayashi K., Yamaura T., Mitani N. and Saiki I.: Social isolation stress impairs the resistance of mice to experimental liver metastasis of murine colon 26-L5 carcinoma cells. *Biol. Pharm. Bull.*, 24, 772-776, 2001.
- 10) Tahara E., Wu W., Satoh T., Yamada T., Kurosaki I., Nagai H., Terasawa K. and Saiki I.: Psychosocial stress enhances IgE-mediated triphasic cutaneous reaction in mice: antagonism by Yokukan-san (a Kampo medicine) and diazepam. *Allergology Int.*, 50: 211-222, 2001.

日本チャールス・リバー(株)の 実験動物関連受託サービス

受託サービスに絶対の信頼を誇るアイソレータ・システムが
大切な実験動物を感染から守ります。

微生物学的に明確ではない動物も
お預かりできます。ご相談ください。



日本チャールス・リバー(株)は、
The Jackson Laboratory of
Mice (Jax® Mice) の国内唯一
の輸入代理店です。Jax® Mice
の輸入およびクリーンアップ、
繁殖供給を承ります。

提供サービス例

使用予定マウス、ラットの受託飼育

チャールス・リバー・グループが経験と実績を誇る「アイソレータ・システム」で、微生物的にも遺伝的にもコンタミネーションを防止します。

海外作出マウス、ラットの輸入と受託飼育

チャールス・リバー・グループのWorld-wide Networkを活用して輸入し、「アイソレータ・システム」で飼育。大切な動物を安全確実にお届けできます。

使用予定マウス、ラットのクリーン化と受託飼育

クリーン化は、チャールス・リバー・グループが誇る帝王切開法のほか、体外授精法も可能です。「アイソレータ・システム」で飼育します。

使用予定マウスおよび各種マウスの凍結受精卵の作成と供給

トランスジェニック・マウスの作成などにご利用ください。

手術動物／投薬動物の作成と供給

チャールス・リバーの生産動物が対象ですが、他の動物のご使用をご希望の場合も、ご相談ください。手術の内容については、別途お問い合わせください。

スピードコンジェニックマウスの作成

当社独自のスピードコンジェニックマウス作成サポート技術 MaxBax® をご紹介します。

血清、血漿の供給

当社の飼育動物を使用し、ご注文ごとに新鮮な血清、血漿をお届けします。

お問い合わせは

第二営業部 TEL 045(474)9336 FAX 045(474)9341
東京営業所 TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341
大阪営業所 TEL 06(6543)3901 FAX 06(6543)3908
筑波営業所 TEL 029(854)9925 FAX 029(854)9935


日本チャールス・リバー株式会社

本社 〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-3-8 (東仲24新横浜ビルB-4F)

<http://www.crj.co.jp>

Charles River and The Jackson Laboratory Cooperate in International Supply of Mouse Research Models Since 2001

JAX® | MICE

Setting the Gold Standard for Genetic Purity™

C57BL/6J

国内生産のお知らせ

2003年4月より販売スタート



The
Jackson
Laboratory

600 Main Street, Bar Harbor, Maine 04609 USA
<http://www.jax.org>

Photograph: © Copyright 2002 The Jackson Laboratory. All rights reserved.
JAX® is a registered trademark of The Jackson Laboratory.

日本チャールス・リバー株式会社

〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-3-8 東伸24新横浜ビルB-4F
TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341

<http://www.crj.co.jp>

お問い合わせは

第一営業部 TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341
東京営業所 TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341
大阪営業所 TEL 06(6543)3901 FAX 06(6543)3908
筑波営業所 TEL 0298(54)9925 FAX 0298(54)9935

CRJ LETTERS Vol.16 No.1 この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：平成15年5月

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-3-8 東伸24新横浜ビルB-4階
電話045(474)9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社 制作：株式会社 オービックO.A



日本チャールス・リバー株式会社

・弊社の英文社名は Charles River Japan, Inc. です

お問合せ、ご注文は下記にて承ります。

国内飼育動物	受注センター	☎045(474)9350	FAX 045(474)9351
輸入動物	開発営業部	☎045(474)9340	FAX 045(474)9341
受託サービス他	第二営業部	☎045(474)9336	FAX 045(474)9341

<http://www.crj.co.jp>