

氏名(本籍)	むら た びん 村 田 品 (茨 城 県)
学位の種類	博 士 (医 学)
学位記番号	博 乙 第 1868 号
学位授与年月日	平成 14 年 10 月 31 日
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 2 項該当
審査研究科	人間総合科学研究科
学位論文題目	The herbal medicine Dai-kenchu-to and one of its active components [6]-shogaol increase intestinal blood flow in rats. (漢方製剤大建中湯およびその活性成分[6]-shogaolのラット腸管血流増加作用)
主 査	筑波大学教授 医学博士 関 澤 清 久
副 査	筑波大学助教授 医学博士 中 原 朗
副 査	筑波大学助教授 医学博士 轟 健
副 査	筑波大学助教授 医学博士 中 野 秀 樹

論 文 の 内 容 の 要 旨

(目的)

大建中湯は乾姜、山椒、人参および膠飴より構成されている漢方製剤であり、腹痛、腹部膨満などの治療に用いられている。近年、術後単純性癒着性イレウス（以下、癒着性イレウス）に対する大建中湯の有効性が報告されている。その作用機序は主に消化管運動亢進作用であると考えられるが、他の消化管運動亢進薬に比べて大建中湯はより高い治療効果を示す。このことから、大建中湯は消化管運動亢進作用に加えて、新たな薬理作用を併せ持つことが想定されている。古来より大建中湯が腹部の冷えに用いられてきたこと、また腸管血流低下が癒着を増悪させる一因となるとの報告を参考にして、著者は、大建中湯が腸管血流増加作用を併せ持つ可能性があると考えた。本研究は、この推論を実証することを目的として、大建中湯の腸管血流に対する作用を検討した。さらに、大建中湯中の活性成分ならびに作用機序についても検討を加えた。

(対象と方法)

大建中湯、その構成生薬である乾姜、人参、山椒および膠飴、ならびに乾姜の主成分である [6]-shogaol および [6]-gingerol を、SD 系雄性ラットの十二指腸内に腸管カニューレを通じて投与した。対照薬として、血管拡張薬である cilostazol および消化管運動亢進薬である cisapride を用いた。また、calcitonin gene-related peptide (CGRP) (8-37) (CGRP 受容体拮抗薬)、[4-Cl-DPhe6, Leu17]-vasoactive intestinal polypeptide (VIP) (VIP 受容体拮抗薬)、spantide (substance P 受容体拮抗薬)、または atropine (muscarine 受容体拮抗薬) を、薬物投与 15～30 分前に静脈内に投与した。腸管血流量は、薬物投与前から投与後 2 時間まで、レーザー組織血流計にて測定し、投与前値を 100% とした相対値で示した。

(結果)

大建中湯は腸管血流量を用量依存的に増加させ、その最大増加率は 140% であった。対照薬の cilostazol は血流量を増加させたが、cisapride は作用を示さなかった。構成生薬および成分について検討した結果、乾姜と [6]-shogaol が腸管血流量と大建中湯と同程度に増加させた。また、人参および山椒は腸管血流量をわずかに増加させたが、膠

飴および [6]-gingerol は作用を示さなかった。大建中湯および [6]-shogaol の血流増加作用は、CGRP (8-37) によって完全に消失し、[4-CI-DPhe6, Leu17]-VIP あるいは atropine によって部分的に抑制されたが、spantide によっては抑制されなかった。

(考察)

本研究より、大建中湯が腸管血流量を増加させるという新しい薬理作用が見出された。この血流増加作用に寄与する活性本体の一つは [6]-shogaol であった。作用機序について種々の受容体拮抗薬を用いて解析した結果、CGRP 受容体拮抗薬が大建中湯の血流増加作用を最も強く抑制した。CGRP は強力な血管拡張作用により局所血流量を増加させることから、大建中湯の腸管血流増加作用は CGRP 受容体刺激を介した血管拡張作用に基づくことが示唆された。また、VIP や muscarine に対する受容体拮抗薬も大建中湯の血流増加作用を部分的に抑制したことから、VIP や acetylcholine の関与も示唆された。

癒着性イレウスの発生機構は、術後腸管麻痺による腸管運動機能の低下が主たる原因であると考えられている。しかし、単なる消化管運動亢進薬（例えば、cisapride）は期待するほどの治療効果を示さないことが報告されている。腸管血流低下が癒着を増悪させること、cisapride は腸管血流量を増加させなかったことを考慮すると、癒着性イレウスの治療において、腸管血流を増加させることも重要と考えられた。大建中湯は腸管血流量を増加させたことから、この薬理作用は、癒着性イレウスの治療において、大建中湯が持つ消化管運動亢進作用と相俟って他の薬剤に比べより高い効果を発揮する根拠の一つと考えられた。以上のことから、大建中湯は癒着性イレウスの予防や治療に貢献できるとともに、腸管血流障害に起因する他の消化器疾患への応用も期待される。

(結論)

本論文では、大建中湯が腸管血流量を増加させることを実験的に証明した。その主な活性成分は [6]-shogaol であった。また、大建中湯の主たる作用機序は CGRP 受容体刺激を介した血管拡張作用に基づくことが示唆された。

審 査 の 結 果 の 要 旨

大建中湯は、腹部の冷え、腹痛、腹部膨満などの治療に用いられる漢方製剤である。本研究は、大建中湯の新たな薬理作用、すなわち腸管血流増加作用について研究したものである。その結果、大建中湯が腸管血流量を増加させること、その主な活性成分は乾姜成分 [6]-shogaol であること、また主たる作用機序は CGRP 受容体刺激を介した血管拡張作用に基づくことを明らかにした。本研究成果は、大建中湯という漢方製剤を研究する上で重要な知見を含むものであり、また、癒着性イレウスの予防や治療に貢献するものと評価した。

よって、著者は博士（医学）の学位を受けるに十分な資格を有するものと認める。