

機関番号：23903

研究種目：若手研究 (B)

研究期間：2009～2010

課題番号：21790629

研究課題名 (和文) 炎症性腸疾患における消化管運動機能障害に対する漢方薬の有効性についての検討

研究課題名 (英文) Effects of Japanese Kanpo on gastrointestinal motility disorders in inflammatory bowel disease.

研究代表者

鬼頭 佳彦 (KITO YOSHIHIKO)

名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教

研究者番号：60381787

研究成果の概要 (和文)：半夏瀉心湯と桂枝加芍薬湯は用量依存的にラット遠位結腸輪走筋における自発収縮の発生を抑制した。この抑制効果の一部は一酸化窒素の産生を介するものであった。さらに、半夏瀉心湯にはコリン作動性神経由来の収縮反応に対する非常に強い抑制効果が認められたことから、半夏瀉心湯が潰瘍性大腸炎やクローン病などにおける激しい下痢に有効である可能性が示唆された。一方、桂枝加芍薬湯のコリン作動性神経由来収縮反応に対する抑制効果は、半夏瀉心湯の抑制効果に比べると非常に弱いものであり、このような興奮性神経の機能に対する温存効果が、桂枝加芍薬湯が便秘と下痢を繰り返す過敏性腸症候群に有効である理由の一つなのかもしれない。

研究成果の概要 (英文)：Hange-shashin-to (TJ-14) and Keishi-ka-shakuyaku-to (TJ-60) inhibited the generation of spontaneous contractions of circular muscles in the rat distal colon. The production of nitric oxide was partially involved in those inhibitory effects. TJ-14 also inhibited atropine-sensitive contractions induced by transmural nerve stimulation (TNS), suggesting that TJ-14 seems to be effective in severe diarrhea in ulcerative colitis or Crohn disease. On the other hand, TJ-60 showed weak inhibitory effect on atropine-sensitive contractions induced by TNS. Thus, TJ-60 may be effective in irritable bowel syndrome, which causes recurring diarrhea and/or constipation in association with abdominal pain.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	1,900,000	570,000	2,470,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・内科学一般 (含心身医学)

キーワード：東洋医学

## 1. 研究開始当初の背景

潰瘍性大腸炎やクローン病のような炎症性腸疾患において生じる粘膜炎症が筋層へ

と波及すると、腸管平滑筋の収縮機構に影響して運動機能を低下させる。この運動機能障害は粘膜炎症を二次的に悪化させることが示唆されている。従って、炎症性腸疾患にお

ける消化管運動機能の改善は病態の再発防止や緩和、さらには治癒機転に重要である。

炎症性腸疾患の治療法は原則的には薬による薬物療法が行われるが、重症の場合や薬物療法が効かない場合には外科的治療が必要となる。現在使用されている薬物は、抗炎症剤、ステロイド剤、免疫抑制剤などであり、消化管運動機能の改善を主眼とする炎症性腸疾患の治療はほとんど行われていない。

本研究課題では、桂枝加芍薬湯と半夏瀉心湯の2種類の漢方製剤のラット結腸運動に対する効果を検討した。桂枝加芍薬湯は古くから「腹痛を伴い下痢と便秘を繰り返す」症状に用いられてきたが、最近では過敏性腸症候群に対する有効性が報告され注目されている。半夏瀉心湯もまた下痢症に効果を有するが、その機序は直接腸管運動に作用するのではなく、腸管の絨毛・粘膜の損傷の修復や創傷治癒を促進する効果が推測されている。

炎症性腸疾患の発症原因は未だに不明であるが、遺伝的な素因によって腸内細菌や食物に対する異常な免疫反応が腸管に起こっているのは間違いないと思われる。従って、本来病気に対する免疫力を高め、自然治癒力、自己治癒力を引き出して病気を治していこうとする漢方薬を免疫異常が関与している炎症性腸疾患の治療に導入するのは理に適っている。また、炎症性腸疾患が生涯にわたり医療介入を必要とすることを考えると、漢方薬の導入は化学合成剤（特にステロイド）の減量を可能にすることから患者のQOL向上のためにも重要である。漢方薬は「poly pharmacy」であり、薬効が同時に働くため単一薬剤ではみられない相乗効果が期待できる。漢方医学はもともと延命より症状の改善や生活を支えるという視点に立つ医療である。本研究課題のように、西洋医学中心領域の病態において漢方薬を導入する治療法を検討することは漢方薬の特性を最大限に生かすための重要な試みであり、西洋医学のみでは達成できないサポートティブな診療の実現につながるとと思われる。

## 2. 研究の目的

(1) ラット結腸輪走筋の自発収縮及び経壁神経刺激反応に対する桂枝加芍薬湯と半夏瀉心湯の効果を調べ、これら2種類の漢方薬が炎症性腸疾患における消化管運動機能障害に有効であるか否かを検討する。

(2) 炎症性腸疾患において生じる歩調とり機構の変化及び自律神経機能の変化を検討するため、ラットに5%デキストラン硫酸ナトリウムを投与し炎症を惹起させ、張力測定法により近位結腸縦走筋の自発収縮及び経壁神経刺激反応を調べた。

## 3. 研究の方法

(1) 筋張力測定：ラット遠位結腸輪走筋標本（長さ約1cm、幅約3mm）を作製し、等尺性張力を測定した。自発性収縮運動と経壁電気刺激による反応に及ぼす漢方薬の効果を検討した。

(2) 炎症性腸疾患モデル動物の作製：雄性Wistarラット（8週齢）へ、5%デキストラン硫酸ナトリウム（DSS）を5～7日間自由飲水させることで作製した。対照として、水道水を自由飲水させたラットを用いた。DSS投与開始5～7日目に結腸を摘出し、近位結腸縦走筋標本（長さ約1.5cm、幅約3mm）を作製し、等尺性張力を測定した。

## 4. 研究成果

(1) ラット結腸収縮反応に対する漢方薬の効果

### ①桂枝加芍薬湯

桂枝加芍薬湯は用量依存的（0.1mg/ml～5mg/ml）にラット遠位結腸輪走筋における自発収縮の発生を抑制した。高用量の桂枝加芍薬湯（5mg/ml）存在下では自発収縮は消失した。桂枝加芍薬湯（1mg/ml）による自発収縮抑制効果は一酸化窒素合成酵素阻害剤（L-NA）で一部抑制された。また、桂枝加芍薬湯（5mg/ml）は経壁神経刺激によって発生するコ

リン作動性神経由来の収縮反応を部分的に抑制した。桂枝加芍薬湯による自発収縮の抑制効果は近位結腸輪走筋でも観察されたが、遠位結腸輪走筋における抑制効果に比べて弱いものであった。

## ②半夏瀉心湯

半夏瀉心湯は用量依存的 (0.1 mg/ml～5mg/ml) にラット遠位結腸輪走筋における自発収縮の発生を抑制した。半夏瀉心湯 (1 mg/ml 及び5mg/ml) は自発収縮を消失させた。半夏瀉心湯 (1 mg/ml) による自発収縮抑制効果はL-NAで一部抑制された。また、半夏瀉心湯 (5mg/ml) は経壁神経刺激によって発生するコリン作動性神経由来の収縮反応を非常に強く抑制した。半夏瀉心湯による自発収縮の抑制効果は近位結腸輪走筋でも観察されたが、遠位結腸輪走筋における抑制効果に比べて弱いものであった。

以上の結果から、桂枝加芍薬湯と半夏瀉心湯は下痢などの消化管運動機能が異常に亢進している症状に有効である可能性が示唆された。特に半夏瀉心湯はコリン作動性神経由来の収縮反応を非常に強く抑制することから、潰瘍性大腸炎やクローン病における激しい下痢に有効であると思われる。一方、桂枝加芍薬湯のコリン作動性神経由来収縮反応に対する抑制効果は、半夏瀉心湯の抑制効果に比べると非常に弱いものであった。桂枝加芍薬湯が便秘と下痢を繰り返す過敏性腸症候群に有効であるのは、このように興奮性神経の機能のある程度温存できるからなのかもしれない。

(2) デキストラン硫酸ナトリウム (DSS) 誘導性ラット大腸炎における結腸収縮反応の変化

①DSS 投与ラットでは著明な体重減少 (185 ±11g (DSS), 203±8g (control), p<0.05) 及び、下痢・下血が観察された。

②正常ラットの近位結腸縦走筋標本は1分間あたり約1.5回の自発収縮を発生した。一方、

DSS投与ラットでは自発収縮の発生頻度は正常ラットに比べて有意に増加していた (約2.6回/分、p<0.05)。正常ラットにおける近位結腸縦走筋自発収縮は、ジクロフェナック (非選択的COX阻害剤)、NS398 (COX2選択的阻害剤) によって消失したのに対し、DSS投与ラットではジクロフェナックにより自発収縮の振幅及び発生頻度は減少したものの、消失することはなかった。

③正常ラットの近位結腸縦走筋標本では、カルバコール収縮時におけるTNSによって弛緩反応が観察された。弛緩の振幅および持続時間は刺激頻度依存的に増加した。TNS誘発弛緩はL-NAで抑制される成分 (L-NA感受性成分) と、抑制されない成分 (L-NA抵抗性成分) とに分けられた。L-NA抵抗性成分はさらにMRS2179 (P2Y受容体拮抗薬) で抑制される一過性成分とVIP受容体拮抗薬で抑制される遅延性成分に分けられた。また、TNS誘発弛緩消失後にはRP67580 (NK1受容体拮抗薬) 感受性の遅延性収縮が発生した。DSS投与ラットではL-NA感受性弛緩成分が減少し、RP67580感受性の遅延性収縮成分が増加していた。

以上の結果より、DSS投与ラットでは自発収縮の頻度の増加、抑制性神経の機能低下、及び興奮性神経の機能亢進が確認された。これらの変化が生じた結果、ICCと自律神経の協同作業のバランスが崩れ結腸における律動的な蠕動運動が損なわれているのだと思われる。

## 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2件)

①Y Kito, H Suzuki (2010). Properties of Rikkunshi-to (TJ-43)-induced relaxation of rat gastric fundus smooth muscles. American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology 298: G755-G763. (査読有)

②Y Kito, KM Sanders, SM Ward, H Suzuki (2009). Interstitial cells of Cajal generate spontaneous transient

depolarizations in the rat gastric fundus.  
American Journal of Physiology -  
Gastrointestinal and Liver Physiology  
297: G814-G824. (査読有)

〔学会発表〕(計2件)

①鬼頭佳彦、Interstitial cells of Cajal  
generate spontaneous transient  
depolarizations in the rat gastric fundus、  
第52回日本平滑筋学会総会、2010年7  
月2日、仙台

②鬼頭佳彦、Interstitial cells of Cajal  
generate spontaneous transient  
depolarizations in the rat gastric fundus、  
第6回 国際 ICC ミーティング、2010年  
2月8日、宮崎

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

鬼頭 佳彦 (KITO YOSHIHIKO)  
名古屋市立大学・大学院医学研究科・助教  
研究者番号：60381787