

氏名(本(国)籍)	石見百江(島根県)
主指導教員名	岐阜大学 教授 志水泰武
学位の種類	博士(獣医)
学位記番号	獣医博甲第324号
学位授与年月日	平成23年3月14日
学位授与の要件	学位規則第3条第1項該当
研究科及び専攻	連合獣医学研究科 獣医学専攻
研究指導を受けた大学	岐阜大学
学位論文題目	ショウガ由来辛味成分の消化管運動に対する作用に関する研究
審査委員	主査 岐阜大学 教授 海野年弘 副査 帯広畜産大学 教授 河津信一郎 副査 岩手大学 教授 橋爪一善 副査 東京農工大学 教授 田谷一善 副査 岐阜大学 教授 志水泰武

論文の内容の要旨

ショウガ (*Zingiber officinale* Roscoe : Zingiberaceae) とその辛味成分には、抗炎症作用、抗がん作用に加えて、下痢や便秘の改善といった消化管機能への薬理作用のあることが知られている。ショウガに含まれている辛味成分のひとつである Zingerone は、エンテロトキシンによる小腸での分泌過剰を抑制する作用をもつことが報告されている。分泌過剰は下痢の主な要因のひとつであることから、Zingerone はショウガの下痢改善作用に関与する成分であり、有効な抗下痢薬として活用できる可能性がある。消化管での過剰分泌と並ぶ下痢の原因に、大腸の過剰運動があげられる。そのため、Zingerone の抗下痢薬としての有用性を評価する上で、この辛味成分が大腸の運動性に与える影響を明らかにすることは意義深いことである。そこで本研究は、Zingerone が大腸運動に与える薬理効果を解明することを目的とした。さらに、辛味をもたない Zingerone 類縁物質 Zingerol についても同様の薬理的検討を行い、Zingerone の効果と比較検証した。

第1章では、Zingerone の大腸運動に対する薬理作用を、中枢神経系の関与も含めて多角的に解析するため、*in vivo* でラット大腸運動を評価する実験系を用いた。麻酔下のラット結直腸にカニ

ューレを挿入して、大腸運動によって生じる内腔圧変化および推送される液体量を測定し、これら
を大腸運動の指標とした。大腸内腔に Zingerone を投与したところ、大腸運動は抑制された。この
時、血圧および心拍数には、変化が認められなかった。次に、Zingerone の大腸運動抑制作用が中
枢神経系の無い状態でも発現するかどうかを検討するために、摘出した大腸標本を用いた実験を行
った。ラットから摘出した遠位結腸標本をマグナス管内に設置し、縦走方向の機械的反応を等尺性
トランスデューサーにより記録した。内腔に投与した Zingerone は、大腸標本に生じた自発性収縮
運動を抑制した。以上の結果から、Zingerone は心臓循環系への副次的な作用を示さずに大腸運動
を抑制することが明らかとなった。また、その大腸運動抑制効果には、中枢神経系に依存しない大
腸の平滑筋あるいは内在神経系への直接的な作用が関与していることが示唆された。

第2章では、Zingerone の大腸運動に対する抑制作用機序を、摘出大腸標本を用いて薬理学的に
検討した。Zingerone は、非選択的陽イオンチャネル Transient receptor potential cation channel,
subfamily V, member 1 (TRPV1) のアゴニストであることから、TRPV1 に関わる作用機序を調べた。
大腸内腔に適用した Zingerone による大腸運動抑制作用は、TRPV1 のアンタゴニストである
Capsazepine の影響を受けなかった。また、Capsaicin 感受性 (TRPV1 陽性) 神経が破壊された大腸
標本に対しても、Zingerone は抑制効果を示した。次に、Zingerone の大腸への抑制効果が内在神
経を介するのか、神経系の機序を介さず平滑筋に作用するのかを明らかにするために、神経遮断薬
である Tetrodotoxin を用いて検討した。Tetrodotoxin で神経活動を遮断した条件下でも、
Zingerone の大腸運動抑制作用は消失しなかった。以上の結果から、Zingerone は、TRPV1 の関与す
る機序や神経性の機序を介さずに、平滑筋に直接的に作用することで、結直腸の運動を抑制するこ
とが明らかとなった。

第3章では、辛味のない Zingerone 類縁物質 Zingerol が大腸運動に与える影響を明らかにして、
Zingerone の薬理作用をこの化合物によって再現できるかどうか検討した。In vivo 実験系におい
て、大腸内腔に投与した Zingerol は、Zingerone と同様に、心拍数や血圧に影響せずに、大腸運動
を抑制することが明らかとなった。また、摘出大腸標本の自発性収縮運動に対しても抑制効果を示
した。しかしながら、Zingerone が空腸運動を抑制するのに対して、Zingerol は抑制しないことが
判明した。これらの結果は、辛味がないという特徴を考慮すると、Zingerol は大腸のみを標的とし
た経口あるいは経腸抗下痢薬として利用可能であることを示唆している。

本研究により、ショウガ由来成分である Zingerone および Zingerol は、平滑筋に直接作用する
ことで、ラット大腸運動を効果的に抑制することが明らかとなった。この薬理効果は、大腸粘膜側

からの適用で発揮された。さらに、*in vivo*において大腸平滑筋の運動機能を低下させるのに必要な投与量では、少なくとも心血管系において副作用を生じさせないものと予想できる。これらの知見から、Zingerone および Zingerol は、大腸の過剰運動に起因する下痢の治療薬として有用であると考えられる。

審 査 結 果 の 要 旨

ショウガ辛味成分の Zingerone は、消化管における分泌過剰を抑制することが知られており、抗下痢薬として活用できる可能性がある。下痢の主な原因には、過剰分泌とともに、過剰な大腸運動があげられることを考えれば、Zingerone の抗下痢薬としての有用性を評価する上で、大腸の運動性に与える影響を明らかにすることは意義深い。これを受けて本研究は、Zingerone が大腸運動に与える効果を解明することを目的とした。主な成果は、以下の通りである。(1) 麻酔下ラットの大腸内腔に Zingerone を投与したところ、大腸運動が抑制された。この抑制効果は、中枢神経系からの影響がない摘出大腸標本を用いた場合にも、再現できることが示されている。これらの結果から、Zingerone は大腸運動を抑制する作用をもつこと、その作用は中枢神経系に依存せずに発現することが示唆されている。なお、Zingerone が心臓循環系への副次的な作用を示さないことも明らかにされている。(2) Zingerone の大腸運動に対する抑制作用機序を、摘出大腸標本を用いて検討し、Zingerone は非選択的陽イオンチャネル TRPV1 のアゴニストとしての作用があるものの、TRPV1 とは無関係の機序で作用を発揮することを示した。さらに、Tetrodotoxin で神経活動を遮断した条件下でも、Zingerone の大腸運動抑制作用が消失しないことを示し、Zingerone は TRPV1 や神経系を介さず平滑筋に直接的に作用することで、大腸運動を抑制することを明らかにした。(3) 抗下痢剤として経口投与することを念頭に置き、辛味をもたない Zingerone 類縁物質 Zingerol についても、同様の検討を行った。その結果 Zingerol は、Zingerone と同様に、*in vivo*においても摘出大腸標本に対しても大腸運動を抑制する効果があることが示された。

本研究により、ショウガ由来成分の Zingerone と Zingerol は、平滑筋に直接作用してラット大腸運動を効果的に抑制することが明らかとなった。この薬理効果は、大腸粘膜側からの適用で発揮され、大腸平滑筋の運動機能を低下させるのに必要な投与量では、心血管系に副作用を生じさせないものと予想できる。これらの知見から、Zingerone および Zingerol は、大腸の過剰運動に起因する下痢の治療薬として有用であると考えられる。

以上について、審査委員全員一致で本論文が岐阜大学大学院連合獣医学研究科の学位論文として十分価値があると認めた。

基礎となる学術論文

- 1) 題 目 : Inhibitory effects of zingerone, a pungent component of *Zingiber officinale* Roscoe, on colonic motility in rats
著 者 名 : Iwami, M., Shiina, T., Hirayama, H., Shima, T., Takewaki, T. and Shimizu, Y.
学術雑誌名 : Journal of Natural Medicines
巻・号・頁・発行年 : 65 (1) :89-94, 2011

既発表学術論文

- 1) 題 目 : Capsaicin pretreatment attenuates LPS-induced hypothermia through TRPV1-independent mechanisms in chicken
著 者 名 : Nikami, H., Mahmoud, M. E., Shimizu, Y., Shiina, T., Hirayama, H., Iwami, M., Dosoky, R. M., Ahmed, M. M. and Takewaki, T.
学術雑誌名 : Life sciences
巻・号・頁・発行年 : 82: (23-24) 1191-1195, 2008
- 2) 題 目 : Extract from *Calotropis procera* latex activates murine macrophages
著 者 名 : Seddek, A. S., Mahmoud, M. E., Shiina, T., Hirayama, H., Iwami, M., Miyazawa, S., Nikami, H., Takewaki, T. and Shimizu, Y.
学術雑誌名 : Journal of Natural Medicines
巻・号・頁・発行年 : 63 (3) :297-303, 2009
- 3) 題 目 : Contractile properties of esophageal striated muscle: comparison with cardiac and skeletal muscles in rats
著 者 名 : Shiina, T., Shima, T., Masuda, K., Hirayama, H., Iwami, M., Takewaki, T., Kuramoto, H. and Shimizu, Y.
学術雑誌名 : Journal of Biomedicine & Biotechnology
巻・号・頁・発行年 : 2010 : 459789, 2010
- 4) 題 目 : グレリンによる大腸運動促進機構
著 者 名 : 平山晴子, 椎名貴彦, 嶋剛士, 石見百江, 志水泰武
学術雑誌名 : 日本病態生理学会雑誌
巻・号・頁・発行年 : 19 (1) :28-33, 2010
- 5) 題 目 : Extract of grains of paradise and its active principle 6-paradol trigger thermogenesis of brown adipose tissue in rats
著 者 名 : Iwami, M., Mahmoud, F. A., Shiina, T., Hirayama, H., Shima, T., Sugita, J. and Shimizu, Y.
学術雑誌名 : Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical
巻・号・頁・発行年 : in press