

論文要旨

氏名

遠藤真理



論文題目

「ニコチン性アセチルコリン受容体活性化による
抗炎症作用を介した大建中湯の術後腸管麻痺改善効果」

指導教授承認印

花輪壽彦



別紙（指定用紙）に要旨を記載し、この用紙を表紙にして提出すること。

ニコチン性アセチルコリン受容体活性化による 抗炎症作用を介した大建中湯の術後腸管麻痺改善効果

氏 名 遠藤真理

【目的】

大建中湯 (DKT) は手足の冷え、冷えによる腹痛、腹部膨満感に用いられるほか、開腹手術後の癒着性腸閉塞や腸管麻痺(POI)に対する消化管運動促進薬としても頻用されている。その主な作用機序は、コリン作動性神経とセロトニン3および4受容体 (5-HT₃R、5-HT₄R) の活性化やモチリン分泌亢進などを介した消化管運動促進であると考えられている。一方で、DKTには炎症性マーカーであるC反応性タンパク (CRP) 減少作用やカルシトニン遺伝子関連ペプチド (CGRP) を介した抗炎症作用を有する可能性も示唆されているが、POIに対して抗炎症作用を示すのか否かについては明らかではない。近年、POIの原因として、手術局所の消化管の炎症応答が重要であることが分かり、特に、消化管筋層部における常在型マクロファージや血流を介して浸潤する単球や好中球の炎症応答がその中心的役割を担っていることが明らかにされた。

そこで、本研究ではDKTのPOI治療効果の作用機序として、従来の消化管運動改善に加えて抗炎症作用が関与するのではないかと考え、POIモデルマウスを用いてDKTのPOI抑制作用の機序を明らかにすることを目的とした。

【方法】

Balb/cマウスの回腸に外科的刺激(IM)を施行しマウスPOIを作製した。DKT (95mg/kg)をIMの3、2、1日前と6時間後に経口投与した。 $\alpha 7$ ニコチン性アセチルコリン受容体 (nAChR)阻害剤のメチルリカコニチンクエン酸塩 (MLA) (0.0125 mg/kg)を各DKT投与30分前に皮下投与した。

IM 24時間後に回腸平滑筋層からホルマウント標本を作製し、ミエロパーオキシダーゼ(MPO)とマクロファージの染色を行った。IM 3時間または6時間後に炎症誘発性サイトカイン・ケモカインメッセンジャーRNA (mRNA)発現変化を検討した。腸管運動能は色素法で測定した。また、 $\alpha 7$ nAChRノックアウトマウスでも検討した。

【結果】

DKT は IM による腸管運動能の遅延を有意に改善させた。IM を施行した回腸筋層部では CD68 と MPO 陽性細胞数が増加し、マクロファージと好中球の浸潤が示唆された。MPO 活性も IM 後に増加した。DKT はマクロファージと好中球浸潤を有意に抑制し、MPO 活性を減少させた。IM3 時間後において TNF- α 、MCP-1 の mRNA 発現は上昇したが、DKT により TNF- α 、MCP-1 の mRNA 発現が抑制された。MLA の投与は DKT の抗炎症作用を有意に抑制した。 $\alpha 7nAChR$ ノックアウトマウスでは DKT のマクロファージ浸潤抑制効果が有意に減弱した。

【考察】

DKT は消化管運動機能亢進作用に加えて、抗炎症作用を示すことで POI 治療効果を示すことが初めて明らかとなった。その作用機序の一部として 5-HT₃R と、または、5-HT₄R 刺激によりコリン作動性筋層間神経叢からの Ach 分泌が促進し、この Ach が炎症により活性化したマクロファージ細胞膜上の $\alpha 7nAChR$ を活性化し抗炎症作用を発揮する可能性が示唆された。

【結論】

DKT は消化管運動改善作用に加え、抗炎症作用を持った新しい POI の治療薬となる。