

## 学 位 論 文 要 旨

### 研究題目

Yokukansan suppresses gastric hypersensitivity and eosinophil-associated microinflammation in rats with functional dyspepsia

( 機能性ディスぺプシアモデルラットの胃知覚過敏及び好酸球関連微小炎症に対する抑肝散の効果 )

兵庫医科大学大学院医学研究科

医科学 専攻 器官・代謝制御 系

消化管疾患 学 (指導教授 三輪 洋人 )

氏 名 今村 信子

背景・目的：機能性ディスぺプシア (FD) は器質的疾患を伴わないにもかかわらず、早期満腹感、食後膨満感、心窩部痛、心窩部灼熱感などの消化不良症状を特徴とする機能性胃・十二指腸疾患である。最近の研究では胃の知覚過敏と運動機能異常が、FD 症状を引き起こす主な原因と考えられているが、なぜそれらの生理学的異常を引き起こすのかについての病態は不明であった。近年 FD 患者では、十二指腸に好酸球を中心とする細胞浸潤 (微細炎症) が生じていることが示され、FD 症状の根本的な病態ではないかと考えられてきている。一部の漢方薬は FD の補完療法として臨床的に有効であり、その中でも抑肝散の FD に対する効果が期待されているが、抑肝散の FD の病態生理に与える影響に関する検討はこれまで報告はない。本研究では、母子分離ストレス誘発 FD モデルラットを用いて、胃の知覚過敏と、胃運動機能、胃・十二指腸の微小炎症に対する抑肝散の効果を検討することを目的とした。

方法：新生児 SD ラットを生後 1 日目から 10 日目まで 1 日 2 時間母親から分離することで、母子分離 (MS) ストレス誘発 FD 疾患病態類似モデルラットを作成した。7~8 週齢のラットに抑肝散を 5 mL/kg (1 g/kg) の容量で 7 日間連続で経口投与した。抑肝散投与後、胃拡張刺激による肩甲上腕筋の筋電図反応及び胃内容排出率を評価した。胃、十二指腸の好酸球浸潤と痛み刺激の指標となる脊髄の活性化細胞外シグナル調節キナーゼ (p-ERK1/2) を免疫組織化学的手法を用いて解析した。

結果：抑肝散投与は、MS ストレスによる胃知覚過敏を抑制し、脊髄の p-ERK1/2 の上昇を減少させた。胃、十二指腸では、抑肝散は好酸球に関連した微小炎症を抑制した。しかし胃排出の遅延は改善されなかった。

考察：本研究の結果から、抑肝散が、MS ストレス誘発 FD モデルラットの胃・十二指腸粘膜の好酸球浸潤を制御することで、胃知覚過敏を抑制した可能性が示唆される。しかし、今回の研究成果に対して、抑肝散のどのような成分がどのように影響を及ぼしたかに関する薬理作用は不明であり、今後の研究課題である。

結論：抑肝散は、FD モデルラットの胃および十二指腸における好酸球関連微小炎症を抑制し、胃知覚過敏を改善した。抑肝散は FD 患者の心窩部痛および微小炎症に対する臨床的な治療選択肢となる可能性がある。