

平成23年2月

# 王中志 学位論文審査要旨

主 査 村 脇 義 和  
副主査 渡 邊 達 生  
同 長谷川 純 一

## 主論文

Protective effects of ginger against aspirin-induced gastric ulcers in rats

(ラットのアスピリンによる胃潰瘍に対するショウガの保護作用)

(著者：王中志、長谷川純一、王心慧、三浦典正、松田明子、徳田卓裕、渡邊達生)

平成23年 Yonago Acta medica 掲載予定

# 学 位 論 文 要 旨

## Protective effects of ginger against aspirin-induced gastric ulcers in rats

### (ラットのアスピリンによる胃潰瘍に対するショウガの保護作用)

非ステロイド性抗炎症薬アスピリンは多くの疾患に使用されているが、その際に生じる胃潰瘍が大きな問題となっている。胃潰瘍の発生には胃酸及びペプシン分泌、胃粘膜血流、プラスタグディン (PG) E<sub>2</sub>含量及び炎症性サイトカインさらには誘導型一酸化窒素合成酵素 (iNOS) などが関与すると言われている。漢方の健胃薬の成分として用いられるショウガやその主要成分である6-gingerolと6-shogaolには抗炎症、鎮痛作用、抗酸化作用、抗腫瘍作用などが知られている。しかし、ショウガの胃粘膜保護作用についてその機序は十分明らかになってない。本研究は、幽門結紮とアスピリンによる胃潰瘍モデルラットを用いショウガの胃粘膜保護作用機序の検討を行ったものである。

## 方 法

実験には8週齢雄 Wistar rat を用いて24時間の絶食後、麻酔下で開腹し、幽門直後の十二指腸を結紮した。麻酔から覚醒後、経口カニューレから胃に1) 1% carboxymethyl cellulose 液 3 ml、2) 同液+ショウガ末 200 mg/kg、3) 同液+アスピリン 200 mg/kg、4) 同液+アスピリン+ショウガ末を注入した。4時間後に再度麻酔し食道末端を結紮し胃を摘出した。切除胃を切開し、胃内容を遠沈し上清を0.01 NのNaOHで滴定して酸性度を求めた。胃粘膜を37℃の温生食で洗浄後写真撮影した後-80℃で凍結保存し、胃粘膜PGE<sub>2</sub>含量とiNOS活性を測定に供した。一部はホルマリン固定し病理標本を作製した。また胃摘出に先立って心臓から採血し、血漿中の腫瘍壊死因子 (TNF) - $\alpha$  とインターロイキン (IL) -1 $\beta$  濃度を測定した。胃の出血性潰瘍面積 (mm<sup>2</sup>) はデジタル化した写真をグレイスケール2階調イメージに変換し、NIH Image J ソフトで計算した。次にショウガ末の代わりに、高用量及び低用量の6-gingerol (2 mg/kg、1 mg/kg) と6-shogaol (1 mg/kg、0.5 mg/kg) を含んだ液とアスピリン単独、さらにアスピリンとこれらの併用について最初と同じような投与方法で検討した。

## 結 果

1% carboxymethyl cellulose液のみでは目立った出血性潰瘍等は生じず、ショウガ末でも同様であった。一方アスピリン投与では著明な出血性潰瘍が生じており、洗浄後も強固

な凝血塊が付着していた。しかし、アスピリンとショウガ末併用の場合は潰瘍発生がほとんど見られなかった。4時間当たりの胃液分泌量はアスピリンで減少し、ショウガ末併用群では有意に減少が抑制された。各群における胃粘膜PGE<sub>2</sub>含量はコントロールと比べ、アスピリン群では著明に低下し、ショウガ併用群でも同様のPGE<sub>2</sub>低下が認められた。iNOS活性はアスピリン投与で有意に増加したがショウガ末の併用ではその増加が抑制された。血漿TNF- $\alpha$ はアスピリン投与で著明な増加が認められ、ショウガ末併用によりその増加が抑制された。血漿IL-1 $\beta$ はTNF- $\alpha$ と同様の変化を示した。6-gingerolと6-shogaolを用いた実験では、6-gingerolのみならず6-shogaolでも、潰瘍面積、iNOS活性、IL-1 $\beta$ 及びTNF- $\alpha$ についてショウガ末と同様の結果が得られた。

## 考 察

今回の実験では、アスピリンにショウガ末を併用することによって胃液分泌は増加しており、酸性度も減少しなかったことから、ショウガの抗潰瘍作用は胃酸分泌への影響によるものではないことが示唆された。また、胃粘膜保護に重要なPGE<sub>2</sub>含量も増加させなかった。一方、アスピリンによる胃粘膜iNOS活性亢進やIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ などの増加を抑制することがショウガ末の抗潰瘍作用に重要な役割を果たしていることが明らかになった。さらに、これまでショウガの有効成分として6-gingerolの作用が主に検討されてきたが、熱処理や長期保存により生成される6-shogaolにも同様の作用があることが明らかになった。

## 結 論

ショウガ末はアスピリンによる胃潰瘍発生を抑制した。その機序には胃酸分泌や胃粘膜PGE<sub>2</sub>活性への作用は関与せず、胃粘膜でのiNOS活性増強抑制作用ならびにIL-1 $\beta$ 、TNF- $\alpha$ などの炎症性サイトカイン生成抑制作用が関与していることが示唆された。さらにその作用はショウガ末の主要成分であるgingerolとshogaolに起因していることが考えられた。