

## P-42

## 生姜成分ジンゲロールのバニロイド受容体を介する胃損傷抑制作用

千葉大学大学院 薬学研究院 薬効薬理学研究室

○堀江俊治、山本尚志、土屋静子、渡辺和夫、村山俊彦

【目的】生姜は漢方薬として胃腸機能を高めるために用いられ、鎮吐、健胃、発汗作用を有している。成分としてはおもに精油であるが、刺激性成分としてジンゲロール類も含まれている。我々は生姜が内臓の知覚神経を刺激し健胃作用などを発揮していると考え、生姜の活性成分のひとつである(6)-ジンゲロールの実験胃潰瘍モデルにおける作用を検討した。最近、知覚神経において痛みの伝達に重要な役割を担う受容体として、バニロイド受容体(カプサイシン受容体)が発見された。唐辛子の刺激性成分であるカプサイシンはこの受容体に結合して作用を示す。我々はこれまでに種々の胃潰瘍モデルにおいてカプサイシンがバニロイド受容体を介して胃粘膜保護作用を示すことを明らかにしてきた。今回はジンゲロールの塩酸誘起胃損傷に対する作用について、さらにその作用におけるバニロイド受容体の関与について検討を行った。また、ジンゲロールの作用機序の解明を目的として、摘出回腸標本を用いたマグヌス法にて詳細な検討を行った。【方法】(1)ラット塩酸誘起胃損傷モデル：SD系雄性ラットを24時間絶食後、0.6 N 塩酸 1 ml を経口投与して胃体部損傷を惹起した。1時間後の胃損傷面積を画像解析により測定した。(2)モルモット摘出回腸標本：Hartley系雄性モルモットより回腸を摘出し臓器槽中に懸架した。標本の収縮力はマグヌス法により等張性に測定した。【結果】(1)塩酸誘起胃損傷モデルにおいて、カプサイシンおよび(6)-ジンゲロールは胃損傷を用量依存的に抑制した。これらの胃粘膜保護作用はバニロイド受容体遮断薬ルテニウムレッドの前処置により減弱した。(2)モルモット摘出回腸標本：カプサイシンは回腸標本において迷走神経を介した平滑筋収縮作用を示した。この作用は濃度依存的(30 nM ~ 100 μM)で、繰り返し投与により脱感作された。このカプサイシンによる収縮反応は抗コリン薬アトロピン、神経遮断薬テトロドトキシン、バニロイド受容体遮断薬カプサゼピン、ルテニウムレッドにより消失した。一方、(6)-ジンゲロールは30 nM ~ 3 μM でカプサイシンの収縮作用を増大させる傾向を示した。このカプサイシン収縮増大作用もアトロピン、テトロドトキシン、バニロイド受容体遮断薬により抑制された。また、(6)-ジンゲロールは30 μM 以上の高用量において単独で回腸平滑筋を収縮させ、繰り返し投与により脱感作された。この収縮反応もアトロピン、テトロドトキシン、バニロイド受容体遮断薬により抑制された。【考察】今回の検討より、(6)-ジンゲロールはバニロイド受容体に作用し、カプサイシン感受性知覚神経を活性化することが示唆された。また、(6)-ジンゲロールは実験胃潰瘍モデルにおいて胃粘膜保護作用を示し、その作用はバニロイド受容体を介することが示唆された。