

博士論文審査結果の要旨

学位申請者 豊川優季

主論文 1編

Ginsenoside Rb1 promotes intestinal epithelial wound healing through extracellular signal-regulated kinase and Rho signaling.

Journal of Gastroenterology and Hepatology 2018 Nov 5. doi:10.1111/jgh.14532. [Epub ahead of print]

審査結果の要旨

潰瘍性大腸炎やクローン病などの腸管炎症病態を示す炎症性腸疾患の治療において、腸管粘膜の潰瘍治癒が重要な治療目標となっている。一方、大建中湯は人參、乾姜、山椒を構成生薬とする日本伝統的な漢方薬であり、腸管炎症病態において炎症抑制効果や繊維化抑制効果が報告されているものの、腸管粘膜治癒における有用性は未だ明らかではない。そこで、申請者は大建中湯の腸管粘膜における潰瘍治癒促進効果について検討を行った。

腸管潰瘍モデルとして、8週齢雄性 Wistar ラットに Trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)腸炎(30mg, 50%EtOH 注腸)を作成した。TNBS 腸炎作成 1週間後より胃ゾンデを用いて連続7日間(1日1回)大建中湯(900mg/Kg/日)を強制投与した群と蒸留水を投与したコントロール群を作成した。TNBS 腸炎作成 15日後に犠死させ、大腸の再上皮化率(再上皮化長/潰瘍長×100%)を比較した。その結果、大建中湯投与群(69.4±11.3%)においては有意にコントロール群(26.9±3.7%)よりも再上皮化率の亢進を認め、大建中湯による粘膜治癒促進効果が確認された。続いて、大建中湯による上皮損傷の治癒促進作用機序の解析のため、正常ラット腸管上皮細胞株 RIE (rat intestinal epithelial cell)細胞を用いて wound healing assay を行った。大建中湯(0, 1, 3, 10, 30µg/ml)添加6時間後にマイクロチップで円形の傷を作成し、傷作成12時間後に面積の変化率を測定した。コントロール群(37.1±2.0%)と比較して大建中湯を10µg/ml投与した大建中湯添加群(27.5±2.3%)において有意に創傷治癒の促進を認めた。大建中湯の成分である人參、乾姜、山椒に関しても同様に wound healing assay を用いて創傷治癒を検討したところ、コントロール群(65.4±3.9%)と比較して、人參添加群(42.5±1.5%)で有意に創傷治癒の促進を認めた。さらに、人參の活性主成分である Ginsenoside Rb1 (GRb1)に着目して検討を行った。その結果、GRb1 100µM 刺激した細胞において、有意に創傷治癒の促進を認めた。さらに、western blotting 解析により、GRb1 添加10分後に ERK の活性化(リン酸化)を認め、大建中湯、人參、GRb1 による創傷治癒促進効果は、ERK inhibitor や Rho inhibitor の刺激により消失した。また、rhodamine phalloidin 染色により GRb1 添加15分後にアクチン重合の亢進が認められ、この亢進作用は ERK inhibitor により抑制された。これらの結果から、大建中湯、人參、GRb1 で認められた創傷治癒促進作用には ERK 経路や Rho 活性化を介していることが明らかとなった。

以上が本論文の要旨であるが、大建中湯生薬成分である人參の活性成分 Ginsenoside Rb1 の腸管上皮治癒促進作用を明らかにした点で、医学上価値のある研究と認められる。

平成 31年 1月 17日

審査委員 教授 田中秀央 ㊟

審査委員 教授 松田修 ㊟

審査委員 教授 福井道明 ㊟