

慢性心理ストレス誘発の大腸運動異常を
木クレオソートが
抑制することをラットの研究によって確認
『米国消化器病週間 (DDW) 2009』にて発表

大幸薬品株式会社（本社：大阪府吹田市内本町三丁目 34 番 14 号、代表取締役社長：柴田 仁、以下 大幸薬品）は、現在開催されている『米国消化器病週間 (DDW) 2009』にて、札幌医科大学（医学部解剖学第二講座・藤宮 峯子教授 札幌市中央区南一条西 17 丁目）との共同研究「慢性心理ストレスが誘発したラットの大腸運動異常に対する木クレオソートの抑制効果」の研究成果について発表を行いました。

当社は、正露丸の主成分である木クレオソート（ブナやマツなどの原木から得られる天然成分）の薬理作用に関して、様々な研究を行ってきました。今回の研究も「なぜ生薬からなる正露丸に効果があるのか」という疑問に答えるための 1 つの研究テーマとして行ったものです。

この発表は、胃腸薬『正露丸』の主成分である「木（もく）クレオソート」が、ラットの慢性的な心理ストレスによる大腸運動異常を抑制することを確認した実験についてまとめたものです。この実験結果は、慢性心理ストレスが誘発した消化管異常への「木クレオソート」の抑制効果を示唆しており、慢性心理ストレスと密接に関係する消化器病である「過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome : IBS) *」に対する有効性を示唆するとともに、治療薬の開発への応用が期待されています。

実験では、コミュニケーションボックス*による慢性心理ストレスがラットの大腸運動に及ぼす作用を調べ、同時に慢性心理ストレスによる結腸異常運動に対する木クレオソートの作用を評価しました。実験の結果、慢性心理ストレスは近位結腸運動の異常を引き起こし、木クレオソートは慢性心理ストレスによって誘発された近位結腸の運動異常を抑制することが判明しました。このことから、「木クレオソート」は人間の慢性心理ストレスにより誘発された大腸運動異常の治療または予防に有益で、過敏性腸症候群の治療薬としても利用ができる可能性があります。

当社研究所では、今後も世界トップレベルの研究者と連携して、「木クレオソート」の研究を継続し、あらたな消化器疾患治療薬の開発を目指します。

【学会名】	米国消化器病週間 (DDW, Digestive Disease Week) 2009
【会期】	2009 年 5 月 30 日～6 月 4 日
【演題】	「慢性心理ストレスが誘発したラットの大腸運動異常に対する木クレオソートの抑制効果」 (Chronic psychological stress induces abnormal colonic motility and wood creosote prevents its abnormality in unrestrained conscious rats) 安宅弘司 ¹ (演者)、藤宮峯子 ² 1 大幸薬品株式会社、2 札幌医科大学 医学部

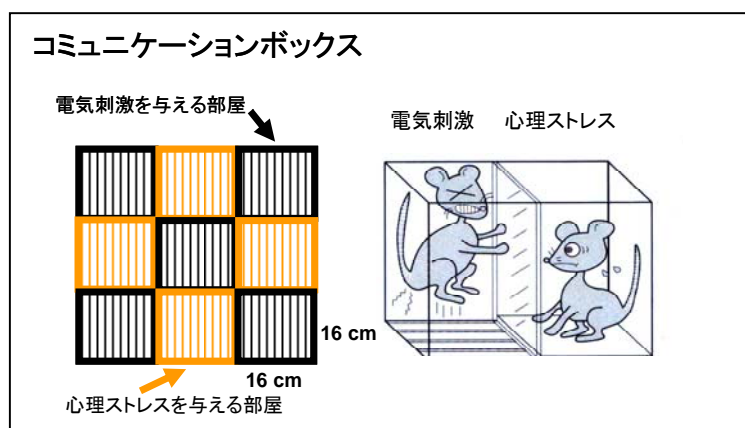
【用語解説】

過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome : IBS) * :

ストレスが引き金となって慢性的な症状を呈する消化器病で、内視鏡検査などでは消化管自体に器質的な変化は認められないにもかかわらず、下痢、便秘、腹痛（腹部不快感）などの症状を慢性的に発症する病気です。世界的にみて過敏性腸症候群の患者数は、通院していない潜在的な患者数を含めると10人に1人以上ともいわれています。現在のところ過敏性腸症候群の治療に有効な治療薬は少なく、多くの製薬会社が研究開発を行っています。

コミュニケーションボックス** :

ラットに心理的ストレスを誘発させるための装置で、ラットに電気刺激を受けた他のラットの刺激回避行動を見せる、鳴き声を聞かせる、排便などのおいをかがせることで、心理的ストレスを負荷させるものです。



要旨

無拘束意識下ラットでの慢性の心理ストレスは結腸運動異常を誘発し、木クレオソートはその異常運動を抑制する

安宅弘司¹、藤宮峯子²

¹大幸薬品株式会社研究所、大阪

²札幌医科大学解剖学講座、札幌

背景

心理ストレスは不安を引き起こし、血圧と心拍数を上昇させ、下痢および便秘を誘発し、過敏性腸症候群と密接に関係している。コミュニケーションボックスは意識下ラットで心理ストレスを誘発させるための装置である。しかしながら、結腸運動に対するその影響は検討されていない。木クレオソートは1世紀以上にわたりアジアで急性下痢の治療に使用されている経口生薬である。われわれの最近の研究で、ストレス応答時の主要な脳内情報伝達物質である副腎皮質ホルモン放出因子が結腸運動を亢進させ、その反応を木クレオソートが抑制することを明らかにしている。

目的

内圧測定法を使用して心理ストレスが結腸の運動に及ぼす作用を検討することおよびストレス誘発性の結腸異常運動に対する木クレオソートの作用を検討することである。

方法

雄ウィスター系ラットを1日あたり1時間の心理ストレスに連続5日間曝露させた。静脈内投与用のカテーテルを留置した無拘束意識下ラットで結腸運動の内圧波形を記録した。ストレス曝露中と曝露後の近位および遠位結腸の相対運動性指数(%MI)を算出した。木クレオソートもしくは生理食塩水は5日目のストレス曝露10分前に静脈内に投与した。

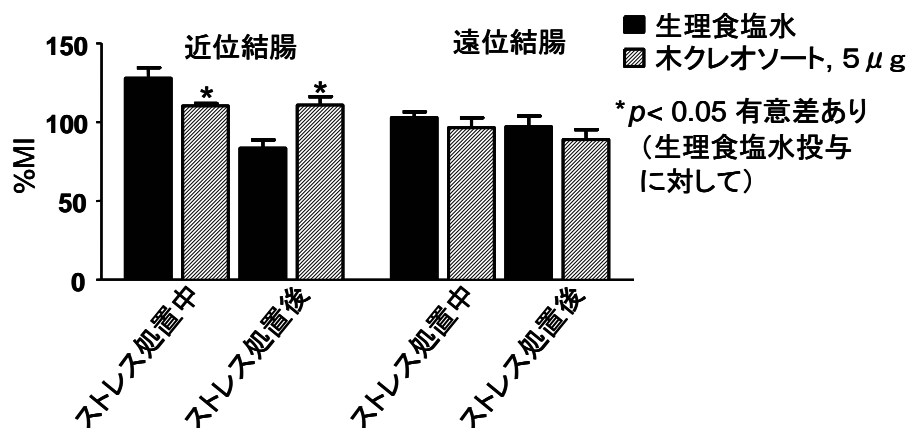
結果

近位結腸での%MIは、5日目のストレス曝露中に増加したが(ストレスラットで $119.5 \pm 8.5\%$ 、非ストレスラットで $92.7 \pm 4.3\%$ 、 $p < 0.05$ 、 $n = 7$)、ストレス曝露後では減少した(ストレスラットで $82.8 \pm 5.6\%$ 、非ストレスラットで $102.8 \pm 4.7\%$ 、 $p < 0.05$ 、 $n = 7$)。一方、遠位結腸での%MIはストレス曝露中とその後ともに変化がなかった。ストレス曝露が1回のみであったラットでの近位および遠位結腸の%MIに変化はなかった。木クレオソートの静脈内注入は、ストレス曝露中および曝露後におこる近位結腸の%MIの異常を正常値に戻した。

結論

これらの結果は、急性ではなく慢性の心理ストレスは結腸運動の異常を引き起こし、木クレオソートはストレス誘発性の結腸運動異常の治療もしくは予防に有益であることを示唆している。

グラフと解説



木クレオソートの慢性ストレス誘発大腸運動異常に対する抑制効果

4日間連続の心理ストレスを负荷したラットにおいて、5日目のストレス负荷10分前に静脈内投与した木クレオソートは、ストレス负荷中の大腸運動の増加とストレス処置後の運動の減少の両方を抑えた。

Abstract

Chronic psychological stress induces abnormal colonic motility and wood creosote prevents its abnormality in unrestrained conscious rats

KOJI ATAKA¹, AND MINEKO FUJIMIYA²

¹Research Institute, Taiko Pharmaceutical Co., Ltd., Osaka, Japan and ²Department of Anatomy, Sapporo Medical University, School of Medicine, Sapporo, Japan

Background Psychological stress induces anxiety, increases blood pressure and heart rate, induces diarrhea and constipation, and has a close relationship with irritable bowel syndrome. Communication box is a device to provoke psychological stress in conscious rats; however its influence on colonic motility has not been examined. Wood creosote is an oral herbal medicine for treatment of acute diarrhea in Asia for more than a century. Our recent study has shown that wood creosote suppresses the colonic motor activity accelerated by corticotropin-releasing factor, a key brain mediator in the stress response. **Objective** We aimed to examine the effects of psychological stress on the colonic motility measured by manometric methods, and examine the effects of wood creosote on abnormal colonic motility induced by stress. **Methods** Male Wistar rats were exposed to chronic psychological stress one hour per day, for 5 successive days. Manometric tracing of colonic motility was recorded in unrestrained conscious rats implanted with a cannula for intravenous (i.v.) injection. % motor index (%MI) of proximal and distal colon, during and after stress exposure was calculated. Wood creosote or vehicle was injected i.v. at 10 min before stress exposure on day 5. **Results** In the proximal colon, %MI was increased during stress exposure on day 5 (stress rats; $119.5 \pm 8.5\%$, non-stress rats; $92.7 \pm 4.3\%$, $p < 0.05$, $n = 7$) but decreased after stress exposure (stress rats; $82.8 \pm 5.6\%$, non-stress rats; $102.8 \pm 4.7\%$, $p < 0.05$, $n = 7$). In the distal colon, on the other hand, %MI was not changed both during and after stress procedure. %MI of proximal and distal colon in rats received only a single stress exposure remained unchanged. I.v. injection of wood creosote prevented changes in %MI of proximal colon, both during and after stress exposure. **Conclusions** The results suggest that chronic, but not acute, psychological stress may induce abnormal colonic motility and wood creosote may be beneficial for the treatment or prevention of stress-induced abnormal colonic motility.

