

齋藤将隆 論文内容の要旨

主論文

Metoclopramide causes airway smooth muscle relaxation through inhibition of muscarinic M_3 receptor in the rat trachea

齋藤将隆、柴田治、山口昌一、吉村真紀、槇田徹次、原田沖、
丹羽正美、澄川耕二

メトクロプラミドはムスカリニック M_3 受容体を介してラット気道平滑筋を弛緩させる

Anesthesia & Analgesia, volume 98,1325-1329, 2004

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻

(指導教授：澄川耕二 教授)

緒言

術後の悪心、嘔吐は患者にとって不快であるばかりでなく、日帰り手術においては退院が遅れるなどという問題を起こす。メトクロプラミドは術後の悪心、嘔吐の治療薬として広く用いられており、また抗コリンエステラーゼ作用、ドパミン拮抗作用などを有し、気道平滑筋に対して作用を及ぼす可能性があるがその効果は明らかではない。本研究ではメトクロプラミドのラット気道平滑筋におけるカルバコール誘発性収縮、イノシトールリン脂質 (PI) 反応、ムスカリニック M_3 受容体に対する結合能に対する影響を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

動物実験委員会の承諾を得た後、雄性ウイスターラット(250-350g) 22 匹をペントバルビタール 50mg/kg 腹腔内投与で麻酔した。断頭後速やかに気管を取り出した。

収縮実験

取り出した気管を幅 3mm のリングに切断し、Krebs-Henseleit 溶液で満たした 5ml の組織チャンバー内で 2 本のステンレスフックにより支持した。K-H 溶液は持続的に 95% O_2 /5% CO_2 で通気し、温度 37 度を維持した。静止時張力を 1.5g とし、60 分間静止張力を与え定常状態を維持した後、0.55 μ M のカルバコールで

気管リングを収縮させた。30分後に10-1000 μM のメトクロプラミドを段階的に投与し、これらの張力を測定した。

PI 反応

取り出した気管を縦切開後、幅1mmの切片に切断した。気管切片と $[^3\text{H}]$ myo-inositol、0.55 μM のカルバコール、30-1000 μM のメトクロプラミドの存在下でインキュベートし、PI代謝産物の $[^3\text{H}]$ イノシトール1リン酸(IP_1)をカラムクロマトグラフィーで分離し、液体シンチレーションカウンターで測定した。

ラジオリガンドバイディング

取り出した気管を冷凍し10 μm の厚さにスライスし、ムスカリニック M_3 受容体の拮抗薬 $[^3\text{H}]$ 4-DAMPと3-3000 μM のメトクロプラミドの存在下でインキュベートし、ラジオリガンドバイディングを高感度ラジオグラフィックシステムで測定した。

結果

メトクロプラミドはカルバコールによる気管収縮を濃度依存性に抑制した。 IC_{50} は52 μM であった。メトクロプラミドはカルバコール誘発性 IP_1 産生を濃度依存性に抑制した。 IP_1 産生と張力は、 $R^2=0.646$ と有意に相関した。メトクロプラミドは4-DAMPのムスカリニック M_3 受容体に対する結合能を濃度依存性に抑制した。この反応曲線のスロープファクターは-1.036であった。メトクロプラミドがムスカリニック M_3 受容体に競合的に結合することが示唆された。

考察

今回の研究ではメトクロプラミドがラット気管におけるカルバコール誘発性収縮とPI反応を抑制し、さらに濃度依存性にムスカリニック M_3 受容体拮抗薬の4-DAMPのムスカリニック M_3 受容体に対する結合を競合的に阻害することが示唆された。以上の結果からメトクロプラミドは気道平滑筋のムスカリニック M_3 受容体に競合的に結合しPI反応を抑制する結果、カルバコール誘発性ラット気道平滑筋収縮を抑制すると考えられる。