

蒔本憲明論文内容の要旨

主論文

In Vivo Assessment of Acceleration of Motor Activity Associated With Acetylcholine Release via 5-Hydroxytryptamine₄ Receptor in Dog Intestine

イヌ小腸におけるセロトニン 5-HT₄ 受容体を介したアセチルコリン遊離と連動する消化管運動の促進に関する生体での評価

Noriaki Makimoto¹, Yasuko Sakurai-Yamashita², Akira Furuichi¹, Shunsuke Kawakami¹, Akihito Enjoji¹, Takashi Kanematu¹ and Kohtaro Taniyama^{2,*}

Departments of ¹Surgery and ²Pharmacology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Science

The Japanese Journal of Pharmacology. 90, 28-35 (2002)

長崎大学大学院医学研究科外科系専攻

(指導教授：兼松隆之)

緒言

セロトニン (5-HT) 受容体には7種類のサブタイプがある。消化管運動に関係している主なセロトニン受容体は5-HT₁, 5-HT₃, 5-HT₄ である。小腸の摘出標本を用いた In vitro の実験において、生理的に作動しているとされる 5-HT₁ 受容体と 5-HT₄ 受容体は腸管運動に対して相反する作用を有することが知られている。5-HT₁ 受容体を刺激するとコリン作動性神経からのアセチルコリン遊離を阻害することにより収縮反応を抑制し、5-HT₄ 受容体を刺激するとアセチルコリン遊離を増加して収縮反応を高める。モサプリドは消化管運動賦活作用を有する 5-HT₄ 受容体作動薬とされている。我々は生体下のイヌにマイクロダイアリシス法を適用することにより、アセチルコリン遊離と連動した消化管運動の観察に成功した。今回、マイクロダイアリシス法を用いて、生体における消化管運動に対するセロトニンの作用およびモサプリドの作用を解析することを試みた。

材料と方法

- (1) 雑種成犬を麻酔導入し開腹。薬物の動脈内投与用カテーテルを小腸の動脈内に留置し、辺縁動脈を結紮し還流域を作製した。還流域内の小腸漿膜にストレーンゲージ・フォース・トランスデューサーを縫着し消化管輪状筋の等尺性収縮を記録した。マイクロダイアリシス・プローブの透析膜部分が、ストレーンゲージ・フォース・トランスデューサーを縫着した小腸の筋層間神経叢を含む輪状筋内に位置する様に小腸の接線方向に挿入した。フィゾスチグミン含リンゲル液で透析プローブを灌流し、15分毎の透析試料を HPLC-ECD で分析測定した。薬物は動脈内投与用カテーテルより 0.5ml/min で動注した。
- (2) 犬の小腸の凍結薄片片を作製し、¹²⁵I で標識した 5HT₄ 受容体の特異的リガンドである SB207710 用いて、レセプター・オートラジオグラフィーにて 5-HT₄ 受容体の局在、およびモサプリドの結合能を調べた。

結果

- (1) 試料中のアセチルコリン濃度は透析プローブ留置 60 分後からほぼ安定したので、60 分後からの 15 分間隔、4 回分の透析試料のアセチルコリン濃度の平均を基礎遊離濃度としたアセチルコリンの基礎遊離濃度は $0.733 \pm 0.380 \text{ pmol}/15 \text{ min}$ であった。
- (2) セロトニンを投与すると濃度依存性にアセチルコリン遊離量を増加し消化管運動を亢進させた。
- (3) メチオテピン (5-HT₁ 受容体遮断薬)、ケタンセリン (5-HT₂ 受容体遮断薬)、グラニセトロン (5-HT₃ 受容体遮断薬)、S B 204070 (5-HT₄ 受容体遮断薬) を、それぞれセロトニンと同時に投与したところ、メチオテピン、ケタンセリン、グラニセトロンはセロトニンの作用に影響は及ぼさなかったが、S B 204070 はセロトニンによるアセチルコリン遊離量の増加および消化管運動の亢進に拮抗した。
- (4) モサプリドは 1% 乳酸に溶解しているため、まずこの溶媒の作用を確認した。1% 乳酸はアセチルコリン遊離量、消化管運動とも促進した。モサプリドはこの溶媒の作用よりさらにアセチルコリン遊離量、消化管運動を促進しその作用は 1 時間以上継続した。このモサプリドの作用は S B 204070 の投与により抑制された。
- (5) ¹²⁵I-SB207710 を用いたレセプター・オートラジオグラフィーは、SB207710 が筋層間神経叢と粘膜下神経叢の部位に一致して密に集積し、この集積は SB204070、モサプリドの存在で阻害されることを示した。

考察

セロトニンは生理的にはアセチルコリン遊離量を増加し、消化管運動を促進させることが確認された。セロトニンの作用は、S B 204070 の投与により抑制されたことから生体 (犬) 下においても 5-HT₄ 受容体はコリン作動性神経に対し興奮性に作用することが判明した。投与したセロトニンは 5-HT₁ と 5-HT₄ の両受容体に結合するが、生体内では 5-HT₄ 受容体が優勢であることが明らかになった。

モサプリドも生体下においてアセチルコリン遊離量を増加させて消化管運動を亢進させ、この作用が S B 204070 の投与により抑制されたことから、モサプリドの作用は 5-HT₄ 受容体を介しているものと考えられた。生理実験により想定された小腸での 5-HT₄ 受容体の存在は、レセプター・オートラジオグラフィーにより確認されたとともに、筋層間神経叢と粘膜下神経叢での局も明らかになり、さらにモサプリドが 5-HT₄ 受容体に結合することも証明された。以上の結果から、生体では 5-HT₄ 受容体が優勢に働いており、5-HT₄ 受容体作動薬が腸運動賦活薬として有用であることが明らかになった。