

吉村真紀 論文内容の要旨

主論文

Selegiline, an MAO-B inhibitor, attenuates airway smooth muscle contraction in the rat trachea

(モノアミノオキシダーゼ阻害薬のセレギリンはラット気道平滑筋の収縮を抑制する)

吉村真紀、柴田 治、齋藤将隆、山口昌一、西岡健治、槇田徹次、澄川耕二

Journal of Pharmacy and Pharmacology, volume56, 935-939, 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)

緒言

セレギリンは monoamine oxidase(MAO)- 抑制薬であり、アルツハイマー病、パーキンソン病の治療薬の1つである。また、最近では脳保護作用を有する薬剤として再評価されてきている。セレギリンは細胞内 Ca^{2+} 濃度を変化させる作用を有することから、気道平滑筋への影響が示唆される。また、高齢者が麻酔を受ける機会も増加し、気道過敏を有する患者も少なくない。今回、セレギリンの気道平滑筋に対する作用について検討した。

対象と方法

雄性ウイスターラット(250-350g)24匹を対象とした。ペントバルビタール腹腔内投与後、断頭し気管を取り出した。取り出した気管を幅3mmのリングに切断し、酸素95%、二酸化炭素5%で通気した Krebs-Henseleit 液中で1.0gの静止張力を与え定常状態を得た後、0-1000 μ Mのアセチルコリンを段階的に投与し、ED₅₀を測定した(ED₅₀=3 μ M)。次にアセチルコリン3 μ Mを投与し気管を収縮させた後、セレギリン0-1000 μ Mを段階的に投与して張力を測定した。同様に、40mMのKClを投与し、収縮させ、セレギリン0-1000 μ Mを段階的に投与して張力を測定した。

プロプラノロール(β -blocker)、ヨヒンビン(α_2 -antagonist)、グリベンクラミド(K^+ channel blocker)を投与後、アセチルコリンを投与し、その後同様にセレギリン0-1000 μ Mを段階的に投与して張力を測定した。

気管を幅1mmに切断し、5mMのLiClと³H]ミオイノシトールを含む Krebs-Henseleit 液中に各種の濃度の selegiline を投与し3 μ M(ED₅₀)のアセチルコリン及び40mM(ED₅₀)のKClを投与し、液体シンチレーションカウンターにて³H]イノシトール1リン酸(IP₁)を測定した。

結果

アセチルコリンの ED₅₀ は $3.0 \pm 0.9 \mu\text{M}$ であった。アセチルコリン $3 \mu\text{M}$ 投与し気管を収縮させた後、セレギリンを投与したところ、濃度依存性に収縮を抑制し、ID₅₀(inbitory dose)は $120 \pm 30 \mu\text{M}$ であった。40mM の KCl 投与でも同様な結果が得られ、ID₅₀ は $80 \pm 20 \mu\text{M}$ であった。

プロプラノロールの存在下では、セレギリンのアセチルコリンに対する ID₅₀ は $250 \pm 60 \mu\text{M}$ 、ヨヒンビン存在下では $280 \pm 70 \mu\text{M}$ 、グリベンクラミド存在下では $230 \pm 50 \mu\text{M}$ であり、不在下と比べていずれも有意差はなかった。

アセチルコリンはイノシトールリン脂質代謝回路を刺激し、IP₁ の産生量を増加させるが、KCl の投与では IP₁ は増加しなかった。セレギリンを $1000 \mu\text{M}$ 投与したところ、アセチルコリンの投与にて増加した IP₁ の産生を抑制した。

考察

今回の結果は、セレギリンがアセチルコリンによる気道平滑筋の収縮を抑制することを示しており、臨床的意義が示唆される。作用機序に関して、KCl 投与による収縮を抑制することから、電位依存性 Ca²⁺ channel を抑制し、気道平滑筋を弛緩させたと考えられる。アセチルコリン刺激時の PI response を抑制することから、Muscarinic receptor に直接作用している可能性も考えられる。

propranolol および yohimbine による収縮反応はコントロールと有意差がないため、アドレナリン受容体を介する作用は否定的である。同様に glibenclamide にても有意差がなく K_{ATP} channel を介した作用も否定的である。

セレギリンはムスカリン受容体 及び電位依存性 Ca²⁺ チャネルを抑制することで、ラット気道平滑筋を弛緩させる。以上よりセレギリンは気道過敏性を有する患者に対して安全に使用できることが示唆される。