



Title	Antagonistic activities of N-3389, a newly synthesized diazabicyclo derivative, at 5-HT3 and 5-HT4 receptors
Author(s)	萩原, 幸一郎
Citation	大阪大学, 1995, 博士論文
Version Type	
URL	https://hdl.handle.net/11094/39580
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、大阪大学の博士論文についてをご参照ください。

The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

The University of Osaka

氏 名	萩 原 幸一郎
博士の専攻分野の名称	博 士 (医 学)
学 位 記 番 号	第 1 2 1 7 7 号
学 位 授 与 年 月 日	平 成 7 年 1 2 月 6 日
学 位 授 与 の 要 件	学位規則第4条第2項該当
学 位 論 文 名	Antagonistic activities of N - 3389, a newly synthesized diazabicyclo derivative, at 5 - HT3 and 5 - HT4 receptors (新規に合成されたジアザビシクロ誘導体N - 3389のセロトニン3ならびにセロトニン4受容体に対する拮抗活性)
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 津本 忠治 (副査) 教 授 祖父江憲治 教 授 三木 直正

論 文 内 容 の 要 旨

【目 的】

セロトニン(5-HT)受容体は、薬理学的検討ならびに分子生物学的検討によって、現在までに5-HT1から5-HT7受容体までに大別されている。これらの受容体の機能的役割についてはそれぞれの受容体に対する選択的な作動薬あるいは拮抗薬の出現により徐々に明らかにされつつある。このうち、5-HT3受容体と5-HT4受容体はそれぞれ1985年、1988年に提唱された受容体であり、中枢神経系ならびに末梢神経系に存在する受容体である。今回、5-HT3受容体に作用する化合物として設計・合成された新規なジアザビシクロ誘導体であるN-3389の5-HT3ならびに5-HT4受容体に対する親和性を明らかにする目的で、in vitroならびにin vivoの系を用いて検討した。

【方法ならびに成績】

1) 5-HT3受容体に対する作用

① 受容体結合試験

ラット大脳皮質より膜画分を調製し、 $[^3\text{H}]$ - GR65630の結合に対する阻害反応より親和性定数(pKi)を求めた。その結果、N-3389のpKiは8.77で、他の5-HT3拮抗薬とほぼ同等の活性を示した。

② ラットを用いた2-Methyl-5-HT(2-Me-5-HT)誘発徐脈に対する作用

ウレタン麻酔したラットの頸静脈より、5-HT3受容体選択性的作動薬2-Me-5-HTを急速投与すると一過性の心拍数の減少が生じた。本反応はN-3389の静脈内投与ならびに経口投与により阻害された。IC50値は、それぞれ0.73, 38 $\mu\text{g}/\text{kg}$ で、静脈内投与での活性は他の5-HT3拮抗薬とほぼ同等であった。

③ モルモット回腸縦走筋2-Me-5-HT誘発収縮に対する作用

モルモット回腸より縦走筋標本を作成し、Krebs-Henselite溶液中に懸垂し、2-Me-5-HT $3 \times 10^{-5}\text{M}$ による収縮を等尺性に記録した。N-3389は2-Me-5-HTによる収縮を阻害し、IC50値は $3.2 \times 10^{-8}\text{M}$ であった。その活性は他の5-HT3拮抗薬よりも強かった。

2) 5-HT4受容体に対する作用

① モルモット回腸5-HT収縮に対する作用

モルモット摘出回腸を、Krebs-Hemselite溶液中に懸垂し、5-HTによる収縮を等尺性に記録した。その結果、5-HTによる収縮は二相性を示した。拮抗薬を用いた実験から、低用量の5-HTによる収縮反応は5-HT4受容体を、高用量の5-HTによる収縮反応は5-HT3受容体を介していることが明らかとなった。N-3389は高用量の5-HTによる収縮のみならず低用量による収縮反応も抑制し、5-HT4受容体拮抗活性を有していることが明かとなった。

② モルモット回腸縦走筋電気刺激に対する作用

モルモット摘出回腸縦走筋をKrebs-Hemselite溶液中に懸垂し、経壁電気刺激(0.1Hz, 1msec duration)により収縮させた。5-HTは5-HT4受容体を介してこの収縮反応を増強することが報告されている。N-3389はこの5-HTによる収縮反応の増強作用を阻害し、5-HT4受容体拮抗作用を有することが明かとなった。

【総括】

今回の実験により、新規に合成されたジアザビシクロ誘導体N-3389は5-HT3受容体拮抗作用のみならず5-HT4受容体拮抗作用を有することが明かとなった。

5-HT3受容体拮抗作用において、ラットを用いた受容体結合実験ならびに心拍数を指標とした静脈内投与の実験では、用いた5-HT3拮抗薬はほぼ同等の活性を示した。しかしモルモット回腸縦走筋を用いた実験では薬物間に活性の差が認められた。この理由が動物種差によるものなのか、分布部位による受容体の差(サブタイプ)によるものかは今回の実験だけからは不明である。しかしながら、5-HT3受容体のサブタイプを示唆する報告もあり、今後の検討課題である。

5-HT3受容体の機能的役割は徐々に明かとなりつつある。例えば抗癌剤投与に伴う嘔吐は、抗癌剤により腸クロム親和性細胞から遊離した5-HTが腹部求心性迷走神経起始部に存在する5-HT3受容体に作用することにより生じる。従って、5-HT3拮抗薬はこの様な嘔吐に対して有用な薬剤となり得る。これに対し5-HT4受容体の役割は、消化管の運動に関与していることが示唆されているが、中枢神経系での役割については不明である。今後N-3389のような両受容体に作用する薬物あるいは選択的に作用する薬物の登場により、末梢神経系のみならず中枢神経系での機能的役割が明らかになるものと考えられる。

論文審査の結果の要旨

本研究は、新規に合成されたジアザビシクロ誘導体N-3389の5-HT3、5-HT4受容体に対する親和性を明らかにしようとしたものである。N-3389は、ラット大脳皮質を用いた受容体結合試験、ラットにおける2-methyl-5-HT(5-HT3受容体作動薬)誘発徐脈ならびにモルモット回腸縦走筋2-methyl-5-HT誘発収縮を指標とした試験において、用量依存的にこれらの反応を抑制し、5-HT3受容体に対して高親和性(拮抗作用)を有していることが明らかとなった。さらにモルモット回腸の5-HT誘発収縮ならびに経壁電気刺激収縮の5-HTによる収縮の増強に対して抑制作用を示したことから、5-HT4受容体に対しても親和性(拮抗作用)を有することが明らかとなった。このように5-HT3ならびに5-HT4受容体に拮抗する薬物は、両受容体の機能的役割の解明ならびにこれらの受容体が関与する疾病的治療薬となりうるものであり、本化合物の発見ならびにその性質を明らかにしたことは学位に値するものと考えられる。