



Title	大腸運動調節におけるセロトニンおよびアデノシン受容体サブタイプの役割に関する薬理学的研究
Author(s)	長倉, 泰典
Citation	大阪大学, 2002, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/44498">https://hdl.handle.net/11094/44498</a>
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、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">＜a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"&gt;https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed</a> >大阪大学の博士論文について</a>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	なが くら やす のり 長 倉 泰 典
博士の専攻分野の名称	博 士 (薬 学)
学 位 記 番 号	第 1 7 3 1 5 号
学 位 授 与 年 月 日	平成 14 年 10 月 1 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	大腸運動調節におけるセロトニンおよびアデノシン受容体サブタイプの 役割に関する薬理学的研究
論 文 審 査 委 員	(主査) 教 授 馬 場 明 道  (副査) 教 授 真 弓 忠 範    教 授 松 田 敏 夫    教 授 東 純 一

### 論 文 内 容 の 要 旨

大腸運動は、内容物を口側から肛門側に移行させる蠕動運動及び局所的に内容物の攪拌をおこなう分節運動の2つの運動がある。前者の運動は、消化器症状として頻繁にみられる下痢並びに便秘との関連が極めて深いと考えられている。この蠕動運動は、腸管内に内容物が存在した場合に、その物理的刺激を知覚神経が感知し、口側の収縮反応（上行性収縮反応）及び肛門側の弛緩反応（下行性弛緩反応）により、内容物を口側から肛門側に推進する運動である。大腸の蠕動運動が過剰に亢進すると内容物の急速な移行に伴い水分吸収が不十分となり下痢が生じる。逆に、大腸の蠕動運動が過剰に抑制されると内容物が長期間停滞し、水分吸収が過剰となり便秘が生じる。

過敏性腸症候群（IBS）は、主に、ストレスに起因し、腹痛を伴い下痢あるいは便秘を繰り返す疾患であり、その症状により、下痢型、便秘型及び交替型の3つのタイプに分類される。特に、下痢型は、それら分類の内、最も患者数が多く、腸の蠕動運動亢進に起因すると考えられている。その治療法としては、抗コリン薬あるいはオピオイド系薬剤が使用されるが、いずれも病態特異的ではないために正常状態に留まらず便秘まで移行してしまう。そのため、病態特異的に下痢を抑制し、便秘まで移行しない薬剤が望まれている。

腸の壁在神経叢にはセロトニン（5-HT）神経が介在神経として acetylcholine あるいはタキキニンの遊離を介して腸の蠕動運動を促進的に調節していることが示唆され、5-HT 神経と IBS との関係が注目されている。逆に、acetylcholine あるいはタキキニンの遊離を抑制して腸の蠕動運動を抑制的に調節している物質として adenosine が注目され、大腸の蠕動運動抑制に起因する術後の麻痺性イレウスとの関係が考えられる。

本研究では腸の壁在神経叢に存在する種々の 5-HT 受容体の内、5-HT による腸の収縮反応を介する 5-HT<sub>3</sub> 受容体に着目し、5-HT による大腸輸送調節機構における 5-HT<sub>3</sub> 受容体の役割を明らかにし、その拮抗薬の IBS 治療薬として可能性を検討した。さらに、術後の麻痺性イレウスモデルとして大腸の虚血再灌流による大腸輸送遅延モデルを作製し、本モデルに対する adenosine 拮抗薬の効果を調べ、本病態における adenosine の調節機構を検討した。

FK1052 ((+)-8,9-Dihydro-10-methyl-7-[(5-methyl-4-imidazolyl)methyl]pyrido-[1,2-a]indol-6(7H)-one hydrochloride) は、5-HT<sub>3</sub> 受容体に高親和性 (K<sub>i</sub> ; 0.21 nM) を示し、他の 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬である ondansetron あるいは granisetron と比較して、各々、27 倍及び 5 倍高親和性であった。モルモットの摘出回腸における 5-HT による収縮反応は、ondansetron 及び granisetron に非感受性の 5-HT<sub>4</sub> 受容体を介した 5-HT の低濃度 (<3.2×10<sup>-7</sup> M) による収縮反応と ondansetron 及び granisetron に感受性の 5-HT<sub>3</sub> 受容体を介した 5-HT の高濃度 (>3.2×10<sup>-7</sup> M) に

よる収縮反応から成り立っていた。FK1052 は、5-HT の低濃度及び高濃度による収縮反応をいずれも抑制し、さらに 5-MeOT による腸の収縮反応をも抑制したことから、本剤は 5-HT<sub>3</sub> 受容体のみならず、5-HT<sub>4</sub> 受容体に対しても拮抗作用を有することが示唆された。

IBS モデルであるラットの拘束ストレス負荷による糞便量増加に対して、FK1052、ondansetron 及び granisetron はいずれも抑制作用を示し、ストレスによる大腸運動亢進には 5-HT 及び 5-HT<sub>3</sub> 受容体が関与していることが強く示唆された。5-HT、2-methyl-5-HT 及び 5-MeOT はいずれも正常ラットの大腸輸送を亢進させ、5-HT による大腸輸送亢進作用には 5-HT<sub>3</sub> 及び 5-HT<sub>4</sub> 受容体が関与することが示唆された。しかし、5-HT 誘発による大腸輸送亢進は 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬である ondansetron 及び granisetron、5-HT<sub>4</sub> 拮抗薬である SB204070 によりほとんど抑制されなかった。一方、それは、FK1052 投与あるいは 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬と 5-HT<sub>4</sub> 拮抗薬の併用投与により完全に抑制された。5-HT 誘発マウス下痢発現モデルに対しても、ondansetron 及び granisetron では完全抑制されず、FK1052 投与あるいは 5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬である YM060 と 5-HT<sub>4</sub> 拮抗薬である SB204070 の併用投与により完全に抑制された。5-HT による大腸輸送亢進及び下痢発現を抑制するには 5-HT<sub>3</sub> 受容体あるいは 5-HT<sub>4</sub> 受容体の一方の受容体を遮断するだけでは不十分であり、両受容体の遮断が必要であることが示された。

Adenosine A<sub>1</sub> 拮抗薬である FK352 及び DPCPX は正常ラットの大腸輸送を亢進させたが、adenosine A<sub>1</sub>/A<sub>2</sub> 拮抗薬である 8-phenyltheophylline は亢進させなかった。麻痺性イレウスモデルとして大腸の虚血再灌流による大腸輸送遅延モデルを作製した。本モデルにおける大腸輸送遅延に対して FK352 及び DPCPX は改善作用を示したが、8-phenyltheophylline では改善作用は認められなかった。本結果から、adenosine は、正常時及び大腸の虚血再灌流の病態時に adenosine A<sub>1</sub> 受容体を介して大腸輸送運動を抑制的に調節していることが示唆された。

以上より、本研究において大腸輸送運動を促進性に調節している 5-HT と抑制的に調節している adenosine は、各々、IBS 及び術後の麻痺性イレウスの病態に関与していることが示唆された。さらに、5-HT による大腸輸送亢進作用には 5-HT<sub>3</sub> 及び 5-HT<sub>4</sub> の両受容体が関与していることを示し、その抑制には、5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬あるいは 5-HT<sub>4</sub> 拮抗薬単独では不十分であり、5-HT<sub>3</sub> 及び 5-HT<sub>4</sub> の両受容体を同時に遮断することが必要であることを初めて明らかにした。したがって、病態に 5-HT が関与しており大腸輸送亢進に起因する下痢型 IBS に対して、5-HT<sub>3/4</sub> 拮抗薬は 5-HT<sub>3</sub> あるいは 5-HT<sub>4</sub> 拮抗薬よりも高い有効性が期待できることを示唆した。

一方、正常時並びに虚血再灌流時に adenosine は adenosine A<sub>1</sub> 受容体を介して大腸輸送能を抑制的に調節していることが示唆され、adenosine A<sub>1</sub> 拮抗薬は大腸輸送の低下に起因する術後の麻痺性イレウスに対して有用であることが示唆された。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、5-HT 受容体の内、腸の壁在神経叢に存在して 5-HT による収縮反応を介する 5-HT<sub>3</sub> 受容体に着目し、大腸の蠕動運動における 5-HT<sub>3</sub> 受容体の役割を明らかにすることにより、その拮抗薬が下痢型過敏性腸症候群に対する治療薬になりうる可能性を検討した。又、術後の麻痺性イレウスモデルとして虚血再灌流による大腸輸送遅延モデルを作製し、本モデルに対する adenosine 拮抗薬の効果を調べることににより、本病態における adenosine の大腸輸送調節機構を検討したものである。

その結果 5-HT による大腸輸送亢進作用には 5-HT<sub>3</sub> 及び 5-HT<sub>4</sub> の両受容体が関与していることを示し、その抑制には、5-HT<sub>3</sub> 拮抗薬あるいは 5-HT<sub>4</sub> 拮抗薬単独では不十分であり、5-HT<sub>3</sub> 及び 5-HT<sub>4</sub> の両受容体を同時に遮断することが必要であることを初めて明らかにした。

一方、正常時並びに虚血再灌流時に adenosine は adenosine A<sub>1</sub> 受容体を介して大腸輸送能を抑制的に調節していることを見出し、adenosine A<sub>1</sub> 拮抗薬は大腸輸送能の低下に起因する術後の麻痺性イレウスに対して有用であることを示した。以上の知見は大腸疾患における創薬標的分子の評価において重要な貢献をするものであり、薬学博士の授与に値する。