

Erythromycin 誘導体 EM574の消化管運動亢進作用に 関する薬理学的研究

学位論文内容の要旨

<緒言>

協調的な消化管運動は、消化物輸送の主体をなすものであり、その機能不全は糖尿病や術後の患者に見られる胃腸麻痺等の病態として現れる。空腹期のイヌやヒトでは、胃から始まり小腸下部へと伝播する強い収縮波群（空腹期伝播性収縮）が約 100 分周期で発現し、食物残渣の排出を行うが、この運動はペプチドホルモンである motilin により調節されている。1984 年、マクロライド系抗生物質である erythromycin が motilin に類似の消化管運動を惹起することが見出され、さらに上記の病態改善に有効であることが報告された。しかしながら、長期連投時にはその抗菌活性により、腸内細菌叢の攪乱や耐性菌の誘導が引き起こされる懸念がある。

EM574 [de(N-methyl)-N-isopropyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal] は、erythromycin の化学修飾により見出された、抗菌活性がなく、消化管運動亢進作用が増強された誘導体である。本研究では EM574 の消化管運動機能改善薬としての臨床応用の可能性を探るために、家兎における摘出腸管収縮能および motilin 受容体結合能ならびにイヌにおける消化管運動亢進作用および胃排出促進作用に関する薬理学的検討を行った。

<結果および考察>

1. 摘出家兎腸管収縮能

EM574 は摘出家兎十二指腸に対し motilin と類似の収縮反応を惹起し、その EC₅₀ 値は 5.5 nM であった（ブタ motilin の EC₅₀ 値は 2.0 nM）。EM574 に対する家兎小腸の収縮反応は、感受性および最大収縮反応のいずれもが十二指腸で最も高く、空腸、回腸と肛門側に向かうに従い低下した。また、ラットおよびモルモットの摘出小腸は EM574 に対し全く収縮反応を示さなかった。これらの部位および種特異性は motilin と同じであった。EM574 に対する摘出家兎十二指腸の収縮反応は、atropine や tetrodotoxin による神経遮断では抑制されず、Ca²⁺拮抗薬 verapamil で部分的に抑制され、栄養液から Ca²⁺を除くことにより大きく低下した。これらの薬理学的性格も motilin と同じであった。

2. Motilin 受容体結合能

家兎の胃幽門前庭部平滑筋層から調製した粗膜画分に、[¹²⁵I-Tyr²³]イヌ motilin の特異的な結合が認められた。EM574 および非標識ブタ motilin は標識 motilin の特異的な結合を阻害し、それらの IC₅₀ 値は各々、6.2 nM および 0.6 nM であった。Erythromycin A およびその 4 種の誘導体ならびに 2 種の motilin の十二指腸収縮活性と標識 motilin 結合阻害活性との間には、有意な正の相関が認められた。家兎胃幽門前庭部の組織切片を用いたオートラジオグラフィーでは、輪状筋層および筋間神経叢に標識 motilin の特異的な結合が認められ、これらはいずれも高濃度の EM574 添加により有意に減少した。これらの成績から、家兎上部消化管において、EM574 は平滑筋上の motilin 受容体にアゴニストとして作用することにより、収縮反応を惹起することが強く示唆された。また、筋間神経叢にも motilin 受容体

が局在し、EM574 はそれに対しても結合能を有することが示された。

3. 無麻酔犬消化管運動亢進作用

消化管にフォーストランスデューサを装着したイヌを用いて、EM574 の消化管運動亢進作用を覚醒下にて検討した。空腹期において、EM574 は静脈内 (0.1~10 $\mu\text{g/kg}$) あるいは十二指腸内 (1~30 $\mu\text{g/kg}$) 投与により、用量に応じた上部消化管運動亢進作用を示し、その波形および下部伝播性は外因性 motilin による収縮ならびに空腹期伝播性収縮と極めて類似していた。また、その亢進作用は erythromycin A に比し、静脈内投与で 322 倍、十二指腸内投与で 186 倍強かった。EM574 投与により血中 motilin 濃度は軽度ながらも有意に上昇したが、それは増加した消化管運動量の一部を説明できるに過ぎなかった。EM574 (10 $\mu\text{g/kg}$ 十二指腸内投与) による胃運動亢進作用は、atropine (muscarine 拮抗薬)、hexamethonium (神経節遮断薬) および ondansetron (5-HT₃ 拮抗薬) により強く抑制され、 α 拮抗薬、 β 拮抗薬、histamine H₁ および H₂ 拮抗薬、serotonin 5-HT₁ および 5-HT₂ 拮抗薬、neurokinin NK₁ および NK₂ 拮抗薬あるいは opioid 拮抗薬では影響を受けなかった。3 $\mu\text{g/kg/h}$ の EM574 静脈内投与による持続性の胃運動亢進作用は、迷走神経活動を冷却遮断することにより消失したが、神経遮断下で投与量を 10 $\mu\text{g/kg/h}$ に上げると、再び強い運動が現れた。この EM574 の投与量増加による抑制の著しい減弱は、ondansetron 投与時にも観察されたが、atropine 投与時には認められなかった。これらの薬理学的性格は motilin と全く同じであった。これらの成績から、イヌにおいて EM574 は 5-HT₃ 受容体が介在する迷走神経中の choline 作動性運動神経を介して、上部消化管運動を亢進することが示唆された。また、高用量の EM574 に反応する迷走神経非依存性の、おそらくは壁在神経系を介した運動刺激経路の存在が示唆された。また、これらの作用発現における内因性 motilin 遊離の関与は小さく、motilin 受容体への直接作用が主と考えられた。

4. 無麻酔犬胃排出促進作用

絶食したイヌに、胃からは吸収されず十二指腸で速やかに吸収される acetaminophen を流動食に混和して与え、その血中濃度を流動食胃排出の指標とした。同時に胃幽門前庭部運動量を計測した。消化管運動機能改善薬として臨床で用いられている cisapride (5-HT₄ 作動薬) を対照薬とし、クロスオーバーによる比較薬効試験を正常状態ならびに実験的胃排出遅延状態にて行った。正常犬において、試験食摂取後に十二指腸内投与された EM574 (3~30 $\mu\text{g/kg}$) は用量に応じて胃運動を亢進し、胃排出を有意に促進した。食後 30 分間、静脈内投与されたブタ motilin (1~3 $\mu\text{g/kg/h}$) も同様の作用を示した。Cisapride は 1 mg/kg 十二指腸内投与で胃運動を有意に亢進し、胃排出を促進する傾向を示したものの、3 mg/kg では胃運動をさらに強く亢進するにもかかわらず、胃排出を促進しなかった。Oleic acid 十二指腸内投与あるいは dopamine 静脈内投与による 2 種の胃排出遅延モデルにおいて、EM574 (10~30 $\mu\text{g/kg}$ 十二指腸内投与) は用量に応じて低下した胃運動を回復し、遅延した胃排出を正常化した。一方、cisapride (1 mg/kg) は軽度の改善あるいはその傾向を示すのみであった。Atropine 処置下では、EM574 の胃運動亢進作用は減弱し、胃排出促進作用は全く認められなかった。これらの成績から、イヌにおいて EM574 は既存薬である cisapride よりも明らかに強い胃排出促進作用を有することが示され、より協調性の高い上部消化管運動が choline 作動性神経を介して惹起されることが示唆された。

<結語>

以上の成績より、erythromycin 誘導体 EM574 は、1) motilin とは見かけ上の構造は全く異なるにもかかわらず、その受容体にアゴニストとして作用し、2) 摘出家兎小腸に対しては平滑筋上の受容体に直接作用することにより、3) 無麻酔犬の上部消化管に対しては choline 作動性神経を介することにより、収縮反応を惹起することが強く示唆された。また、4) 無麻酔犬において、EM574 は強い胃排出促進作用を示し、既存薬である cisapride よりも協調性の高い上部消化管運動を惹起するものと考えられた。EM574 はユニークな作用機序を有する消化管運動機能改善薬として、臨床応用が期待できる。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 長 澤 滋 治
副 査 教 授 野 村 靖 幸
副 査 助 教 授 高 橋 和 彦
副 査 助 教 授 大 熊 康 修

学 位 論 文 題 名

Erythromycin 誘導体 EM574の消化管運動亢進作用に 関する薬理学的研究

協調的な消化管運動は、消化物輸送の主体をなすものであり、その機能不全は糖尿病や術後の患者に見られる胃腸麻痺等の病態として現れる。空腹期のイヌやヒトでは、胃から始まり小腸下部へと伝播する強い収縮波群（空腹期伝播性収縮）が約 100 分周期で発現し、この運動はペプチドホルモンである motilin により調節されている。マクロライド系抗生物質 erythromycin が motilin に類似の消化管運動を惹起することが見出され、さらに上記の病態改善に有効であることが報告された。EM574 [de(N-methyl)-N-isopropyl-8,9-anhydroerythromycin A 6,9-hemiacetal] は、erythromycin の化学修飾により見出された、抗菌活性がなく、消化管運動亢進作用が増強された誘導体である。

申請者は EM574 の消化管運動機能改善薬としての臨床応用の可能性を探るために、家兎における摘出腸管収縮能および motilin 受容体結合能ならびにイヌにおける消化管運動亢進作用および胃排出促進作用に関する薬理学的検討を行った。

EM574 は摘出家兎十二指腸に対し motilin と類似の収縮反応を惹起し、その EC₅₀ 値は 5.5 nM であった（ブタ motilin の EC₅₀ 値は 2.0 nM）。EM574 に対する家兎小腸の収縮反応は、感受性および最大収縮反応のいずれもが十二指腸で最も高く、空腸、回腸と肛門側に向かうに従い低下した。また、ラットおよびモルモットの摘出小腸は EM574 に対し全く収縮反応を示さなかった。これらの部位および種特異性は motilin と同じであった。

家兎の胃幽門前庭部平滑筋層から調製した粗膜画分に、[¹²⁵I-Tyr²³] イヌ motilin の特異的な結合が認められた。EM574 および非標識ブタ motilin は標識 motilin の特異的な結合を阻害し、それらの IC₅₀ 値は各々、6.2 nM およ

び 0.6 nM であった。家兎胃幽門前庭部の組織切片を用いたオートラジオグラフィでは、輪状筋層および筋間神経叢に標識 motilin の特異的結合が認められ、これらはいずれも高濃度の EM574 添加により有意に減少した。これらの成績から、家兎上部消化管において、EM574 は平滑筋上の motilin 受容体にアゴニストとして作用することにより、収縮反応を惹起することが強く示唆された。

空腹期において、EM574 は静脈内 (0.1~10 $\mu\text{g}/\text{kg}$) あるいは十二指腸内 (1~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 投与により、用量に応じた上部消化管運動亢進作用を示し、その波形および下部伝播性は外因性 motilin による収縮ならびに空腹期伝播性収縮と極めて類似していた。また、その亢進作用は erythromycin A に比し、静脈内投与で 322 倍、十二指腸内投与で 186 倍強かった。これらの薬理学的性格は motilin と全く同じであった。これらの成績から、イヌにおいて EM574 は 5-HT₃ 受容体が介在する迷走神経中の choline 作動性運動神経を介して、上部消化管運動を亢進することが示唆された。

消化管運動機能改善薬として臨床で用いられている cisapride (5-HT₄ 作動薬) を対照薬とし、クロスオーバーによる比較薬効試験を正常状態ならびに実験的胃排出遅延状態にて行った。正常犬において、試験食摂取後に十二指腸内投与された EM574 (3~30 $\mu\text{g}/\text{kg}$) は用量に応じて胃運動を亢進し、胃排出を有意に促進した。食後 30 分間、静脈内投与されたブタ motilin (1~3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{h}$) も同様の作用を示した。更に、イヌにおいて EM574 は既存薬である cisapride よりも明らかに強い胃排出促進作用を有することが示され、より協調性の高い上部消化管運動が choline 作動性神経を介して惹起されることが示唆された。

上記の研究成果は、消化管運動機能亢進の薬理学的研究領域において重要な知見であり、博士 (薬学) の学位を受けるに値する業績と評価した。