

学 位 論 文 題 名

下部消化管機能における 5-HT₃ 受容体の役割

－主として 5-HT₃ 受容体作動薬を用いた検討－

学位論文内容の要旨

5-Hydroxytryptamine (5-HT) は生体内アミンであり、神経伝達物質として重要な役割を担っている。5-HT 受容体は大きく 7 つのサブタイプに分類されている。このうち 5-HT₃ 受容体はイオンチャネル内在型受容体であり、この受容体の活性化は神経細胞において速い脱分極反応を引き起こす。大脳皮質、迷走神経、および小腸など、さまざまな部位の神経系において 5-HT₃ 受容体研究がなされた結果、5-HT₃ 受容体が末梢および中枢神経系で多くの役割を担っていることが示唆されている。

生体内に存在する 5-HT の約 90%は消化管に分布し、嘔吐、消化管運動異常、および下痢などさまざまな消化管機能異常に関与している。化学療法時に生じる嘔吐反応は求心性迷走神経、大内臓神経、および最後野に存在する 5-HT₃ 受容体が刺激されることにより生じる。また、結腸運動調節に 5-HT₃ 受容体に関与することが種々の動物種やヒトにおいて明らかとなっている。ストレスにより生じる消化管機能異常の少なくとも一部は、5-HT 含有神経や腸クロム親和細胞 (EC 細胞) から放出される 5-HT が 5-HT₃ 受容体に作用することにより引き起こされる。選択的 5-HT₃ 受容体拮抗薬はラットにおいてストレスもしくは 5-HT による排便亢進を抑制し、ラットおよびイヌにおいて 5-HT による結腸運動亢進を抑制する。また、5-HT₃ 受容体拮抗薬が健康人の結腸輸送を抑制すること、ならびに女性の過敏性腸症候群患者において排便回数を減少させることが報告されている。

消化管機能における 5-HT₃ 受容体の役割を解明する目的で、選択的 5-HT₃ 受容体拮抗薬を用いた検討は比較的進んでいるが、5-HT₃ 受容体作動薬を用いた検討はそれほど進んでいない。また 5-HT₃ 受容体作動薬の消化管機能異常治療薬としての有用性も明らかではない。これらの理由の一つとして、5-HT₃ 受容体作動薬投与時に副作用が発現する懸念が挙げられる。5-HT は求心性迷走神経、大内臓神経、および最後野に存在する 5-HT₃ 受容体を介して嘔吐を惹起することが知られているためである。

そこで本研究においては、下部消化管機能における 5-HT₃ 受容体の役割解

明を目的とし、主として 5-HT₃ 受容体作動薬を用いた検討をおこなった。また 5-HT₃ 受容体作動薬の下部消化管機能異常治療薬としての可能性を追求した。

新規 5-HT₃ 受容体作動薬として合成された YM-31636 は、受容体結合実験において 5-HT₃ 受容体に選択的かつ強力な親和性を示した。また、本化合物はモルモット遠位結腸収縮作用においてはほぼ完全作動薬としての性質を示したが、右心房陽性変時作用においては部分作動薬としての性質を示した。これらの結果から、モルモット遠位結腸と右心房とは異なる種類の 5-HT₃ 受容体が存在する可能性、ならびに本化合物が結腸運動を選択的に増加させることが示唆された。

YM-31636 はフェレットにおいて下痢や嘔吐を惹起することなく排便を亢進した。また本化合物は既存の緩下剤と比較して作用発現が早く、しかも確実な作用を示すことが明らかになった。これらの結果から、選択的 5-HT₃ 受容体作動薬の便秘治療薬としての可能性、ならびに排便に関与するフェレット結腸の神経と嘔吐に関与する迷走神経とは異なる種類の 5-HT₃ 受容体が存在することが示唆された。

5-HT₃ 受容体作動薬の便秘治療薬としての可能性をさらに追求するため、弛緩性および痙攣性便秘の病態を反映すると考えられるフェレット便秘モデルを確立し、YM-31636 の作用を検討した。本化合物は弛緩性および痙攣性便秘のいずれをも改善した。5-HT₃ 受容体作動薬が有効な便秘治療薬となりうる可能性が示された。

フェレットにおいて消化管運動調節における 5-HT₃ 受容体の役割を検討した。5-HT₃ 受容体拮抗薬である ramosetron は空腹期の胃における伝播性収縮波の発生間隔を延長した。YM-31636 は結腸において giant migrating contraction (GMC) 様収縮を惹起したが、自発性消化管運動にはほとんど影響を与えなかった。これらの結果から、5-HT₃ 受容体はフェレット結腸における排便誘発時特有の GMC の発生、ならびに空腹期の胃における伝播性収縮波の発生に重要な役割を果たしており、それ以外の自発性消化管運動調節には関与しないことが示された。

5-HT は様々な動物種において消化管における水分・電解質分泌刺激作用を示すことが知られているが、5-HT₃ 受容体作動薬である YM-31636 はフェレットにおいて便中水分含量をわずかに増加させるのみで下痢を示さなかった。そこで、5-HT₃ 受容体の結腸水分・電解質分泌機能への関与の程度を調べるため、*in vitro* における消化管分泌機能測定系として汎用される短絡電流測定系において検討をおこなった。5-HT はラット遠位結腸において 5-HT₃ 受容体および 5-HT₄ 受容体を介して短絡電流を増加させたが、5-HT₄ 受容体を介した反応の方が優位であった。モルモット遠位結腸においては 5-HT₃ 受容体を介して比較的大きな短絡電流増加反応を生じた。YM-31636

の分泌刺激作用はモルモット、ラットいずれにおいても弱かった。これらの結果から、YM-31636 は種々の動物において下痢を起こさない程度の適度な水分分泌刺激作用を有すると考えられた。

5-HT₃ 受容体作動薬は結腸運動を亢進するが、その際、腹痛強度や腹部感覚閾値への影響が懸念されることから、腹痛反射モデルにおいて検討をおこなった。ラットにおいてYM-31636は排便を亢進し、結腸運動を増加させた。しかし本化合物は結腸拡張による血圧降下を増強せず、さらに腹痛反射の閾値も低下させなかった。これらの結果から、ラットにおいて5-HT₃ 受容体作動薬は腹痛反射に影響を与えることなく排便を亢進させることが示唆された。

以上より、5-HT₃ 受容体は下部消化管において排便時特有の結腸収縮惹起および排便、ならびに結腸における水分・電解質分泌亢進に関与することが示された。また、同一種内に異なる種類の5-HT₃ 受容体が存在する可能性が示された。さらに、結腸運動を選択的に亢進するYM-31636のような選択的5-HT₃ 受容体作動薬は、嘔吐、下痢、および腹痛を惹起することなく排便亢進および便秘改善を示すことから、便秘治療薬として有効であることが示された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 伊 藤 茂 男
副 査 教 授 岩 永 敏 彦
副 査 教 授 葉 原 芳 昭
副 査 助 教 太 田 利 男

学 位 論 文 題 名

下部消化管機能における 5-HT₃ 受容体の役割

－主として 5-HT₃ 受容体作動薬を用いた検討－

生体内アミンである 5-hydroxytryptamine (5-HT) の約 90%は消化管に存在することから、5-HT は消化管機能に重要な役割を果たしていると考えられている。5-HT 受容体は 7つのサブタイプに分類され、5-HT₃ 受容体拮抗薬は抗ガン剤により誘発される嘔吐を抑制する制吐剤として用いられている。しかし、5-HT₃ 受容体の下部消化管機能における役割および 5-HT₃ 受容体作動薬の消化管機能異常に対する治療薬としての有用性は明らかではない。本研究では、下部消化管機能における 5-HT₃ 受容体の役割を調べ、5-HT₃ 受容体作動薬の治療薬としての可能性を検討し、以下の結果を得た。

新規に合成された YM-31636 は、強力かつ選択的な 5-HT₃ 受容体作動薬であり、モルモット遠位結腸の収縮においては完全作動薬として、また右心房陽性変時作用においては部分作動薬として作用した。フェレットにおいて、YM-31636 は嘔吐や下痢を惹起することなく排便を亢進し、この排便反応は既存の緩下剤と比較して作用発現が速かった。弛緩性および痙攣性便秘の病態を反映するフェレット便秘モデルにおいても、YM-31636 は排便反応を引き起こした。

YM-31636 と 5-HT₃ 受容体拮抗薬を用いて消化管運動調節における 5-HT₃ 受容体の役割を調べた結果、5-HT₃ 受容体はフェレット結腸における排便誘発時に生ずる giant migrating contraction の発生ならびに空腹期の胃における伝播性収縮波の発生に重要な役割を果たしていることを示した。5-HT はラット遠位結腸においては 5-HT₃ と 5-HT₄ 受容体を介して、またモルモット遠位結腸においては 5-HT₃ 受容体を介して水分・電解質分泌を促進した。しかし、いずれの動物においても YM-31636 の分泌刺激作用は弱く、フェレットでは下痢を引き起こさないことから、YM-31636 は排便に有用な適度の水分分泌を引き起こすことを示した。さらに、ラットにおい

て、YM-31636 は結腸拡張による血圧降下を増強せず、結腸—直腸拡張による腹痛反射の閾値も低下させないことから、YM-31636 は結腸運動を亢進させても、腹痛を引き起こさないことを示した。

本研究は、新規に合成された選択的 5-HT₃ 受容体作動薬を用いて、排便と嘔吐に関与する 5-HT₃ 受容体が異なる可能性を示し、結腸機能選択的に作用する YM-31636 のような 5-HT₃ 受容体作動薬は、便秘治療薬として有効であることを示した。よって、審査委員一同は木曾哲男氏が博士（獣医学）の学位をうけるのに十分な資格を有するものと認めた。