

消化管運動に対する 5-HT₃ 受容体遮断薬
1, 2, 3, 9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl)
methyl]-carbazole-4-one, Hydrochloride, Dihydrate
(SN-307) の作用

木村 永一 宮本 篤
八田 慎一 大鹿 英世
札幌医科大学薬理学講座 (主任 大鹿英世 教授)

Effects of SN-307, a Novel 5-HT₃ Receptor Antagonist,
on Rodential Gastrointestinal Motility

Hisakazu KIMURA, Atsushi MIYAMOTO,
Shinichi HATTA and Hideyo OHSHIKA
Department of Pharmacology, Sapporo Medical College
(Chief : Prof. H. Ohshika)

ABSTRACT The effects of SN-307, selective and potent 5-HT₃ receptor antagonist, on gastrointestinal motility were investigated using mouse, rat and guinea-pig models.

Gastrointestinal transit of charcoal meal in mice was inhibited by pretreatment with SN-307, which was given orally and intravenously. In sham-operated or appendectomized mice, on the other hand, it was facilitated by pretreatment with SN-307, given intravenously.

Gastric emptying in rats was enhanced by SN-307 at a low dose (0.01 mg/kg, i. v.) but was inhibited at a high dose (1.0 mg/kg, i. v.).

The spontaneous contractile activity of the isolated guinea-pig stomach was facilitated by SN-307 at a low dose but inhibited at a high dose. The muscle tone of the isolated stomach was increased by SN-307 at a low concentration (10^{-7} M), but decreased at a high concentration (10^{-5} M). The vagal stimulation-induced contraction of the isolated guinea-pig stomach was inhibited by 10^{-6} M SN-307.

From the above results, it seems likely that SN-307 causes dual effects in rodential gastrointestinal motility depending on the given doses of the drug.

(Received March 31, 1989 and accepted April 28, 1989)

Key words: SN-307, 5-HT₃ receptor antagonist, Gastrointestinal motility,
Vagus nerve stimulation

1 緒 言

消化管運動は、主に促進性の副交感神経と抑制性の交感神経によって調節されているが、さらに、これらの自律神経系に加えて、腸管神経系(Enteric Nervous System)¹⁾が存在し、局所神経回路網を構成して蠕動運動などの調節に関与していると考えられている。腸

管神経系の伝達物質の候補として serotonin (5-HT)^{2,3)}, dopamine(DA)⁴⁾, ATP⁵⁾ やペプチド^{6,7)} などが消化管運動の複雑な調節機構を形作っているものと推定されている。

消化管は元来 5-HT 含量の多い組織として知られており、生体内の 5-HT のほぼ 90% は消化管に存在している。大部分が上皮の基底顆粒細胞に含まれるが、一

部は筋間神経叢ならびに粘膜下神経叢のセロトニンニューロンに分布している²⁾。5-HTの消化管運動への関与は、直接平滑筋を収縮させる⁸⁾ほか、コリン作動性ニューロンよりのアセチルコリンの放出を増す^{9,10)}ことにより、運動の促進をもたらすと考えられている。しかし、モルモット回腸ではセロトニンが逆にアセチルコリンの放出を抑制することも知られており^{11,12)}、5-HTの消化管における作用は極めて複雑である。5-HT受容体は、近年種々の5-HT受容体に特異的に結合する薬物が合成されたため、現在一般的に5-HT_{1A,1B,1C,1D}、5-HT₂および5-HT₃のサブタイプに分類されている^{13,14)}。消化管では古典的な5-HT受容体分類であるMおよびDサブタイプ¹⁵⁾のうち、morphineにより遮断される神経性のM受容体が5-HT₃受容体に、また平滑筋上のD受容体が5-HT₂受容体に相当すると考えられている¹⁶⁾。更に、モルモット回腸では神経終末よりのアセチルコリンの放出を抑制し、筋弛緩を引き起こす5-HTの効果は、5-HT₁様受容体を介していると考えられている^{11,12)}。

1, 2, 3, 9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]-carbazole-4-one, hydrochloride, dihydrate (SN-307) (英国名GR38032F) (Fig. 1)は強力かつ選択性の高い競合的5-HT₃受容体遮断薬であり、迷走神経や上頸神経節標本で、5-HTで引き起こされる脱分極作用に拮抗することが知られている¹⁷⁾。消化管に対する薬理作用としては、5-HT、2-methyl-5-HTによるモルモット回腸縦走筋の収縮を抑えることや、モルモットの胃排出能を促進させること¹⁸⁾などが報告されている。SN-307は、近年ferretにおいてcisplatinによる嘔吐を抑制すること¹⁹⁾が報告され、臨床的応用の見地からもにわかに注目を浴びてきた薬物であるが、この薬物の消化管運動に対する作用については十分な検討がなされていない。

本研究は、齧歯類の消化管運動に対するSN-307の作用を検討すると同時に、消化管運動における複雑な5-HTの役割を解明する手掛りを得る目的で行った。

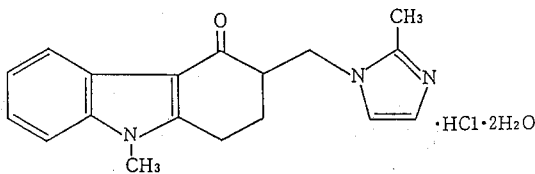


Fig. 1 Chemical structure of 1, 2, 3, 9-Tetrahydro-9-methyl-3-[(2-methylimidazol-1-yl)methyl]-carbazole-4-one, hydrochloride, dihydrate (SN-307).

2 実験方法

2・1 実験材料

実験動物には、雄性ICR系マウス(日本チャールス・リバー、24-32g)、雄性Wistar系ラット(日本クレア、250-300g)および雄性Hartley系モルモット(北海道実験動物センター、350-450g)を使用した。

SN-307は日本グラクソ社より、metoclopramide(以下MPとする)はKarinco社(イタリア)より、domperidone(以下DPとする)はChemoiberica SA社(イタリア)より提供をうけた。5-hydroxytryptamine(以下5-HTとする)、dopamine hydrochlorideはSigmaの製品を使用した。また、atropine sulfate(以下atropineとする)、tetrodotoxin(以下TTXとする)およびhaloperidolはそれぞれMerck、生化学工業および大日本製薬の製品を使用した。これらの薬物は、実験直前に生理食塩水で溶解または希釈して使用した。その他の試薬については、特級もしくはそれに準ずる純度のものを使用した。

2・2 実験方法

2・2・1 マウス腸管における炭末輸送能

マウス腸管内輸送能の測定は、前報²⁰⁾に準じて行った。すなわち、24時間絶食したマウスに薬物あるいは生理食塩水(生食)を経口または尾静脈内投与し、30分後経ロゾンデを用い5%アラビアゴム添加10%炭末懸濁液0.2mlを胃内投与した。さらに30分後にマウスを頸椎脱臼させ、直ちに開腹して胃から盲腸までを摘出し、小腸全長(A)と小腸起始部からの炭末移動距離(B)を測定して炭末輸送能(B/A)を求めた。

また、盲腸摘出マウスの腸管内輸送能に対する薬物の効果を検討した。エーテル麻酔下でマウスを開腹し、盲腸を結紮摘出したのち再び腹壁を閉じた(盲腸摘出マウス)。また対照群マウスには、開腹術のみ施した(sham-operationマウス)。手術1時間後に薬物あるいは生食を経口または尾静脈内投与し、正常マウスと同様の手順で炭末輸送距離を測定し、得られたB/A値を対照群(生食投与)のB/A値と比較した。

2・2・2 ラット胃排出能

餌を自由に摂取させたラットに、薬物あるいは生食をエーテル麻酔下で経口または大腿静脈内投与し、5分後に1% carboxymethyl cellulose 0.2ml+glycerin 0.1mlと、鋼球(直径 1.0 ± 0.0 mm)30個(全重量110mg)を経ロゾンデで胃内投与した。1および2時間後、ラットの頭部を殴打し気絶させ、直ちに頸動脈を切断し、胃と小腸を摘出した。鋼球の胃および小腸内の存

在を確認したのち、胃内残存数からその消失率を求めた。

2・2・3 モルモット摘出胃内圧と胃迷走神経刺激

モルモットを放血致死させた後、食道の一部と十二指腸を含め胃を摘出した。摘出胃標本は Van Nueten and Janssen²¹⁾の方法に準じて作製した。すなわち胃内を Tyrode 液で洗浄後、十二指腸より内圧測定用カニューレを挿入し幽門部に装着した。次に、20 ml の Tyrode 液で胃内を満たして食道を結紮し、胃標本をマグナス槽内 (70 ml Tyrode 液, 37°C) に懸垂した。胃内に一定圧 (6 cm H₂O) をかけ、トランスデューサー (日本光電, TNF) を介し胃内圧の変化を記録した。

胃迷走神経刺激は、電気刺激装置 (日本光電, SEN-7103) により 5 msec・50 mA・10 Hz で 10 秒間の刺激とし、食道部に装着したプラチナ電極を介して 5 分間隔で行った。実験中、マグナス槽内の Tyrode 液 (組成 g/l: NaCl 8.0, KCl 0.2, MgCl₂ 0.1, CaCl₂ 0.2, NaH₂PO₄ 0.05, glucose 1.0) を 37°C に保持し、100% O₂ gas を通気した。以上の実験に用いた薬物は、マグナス槽内に添加された。

2・2・4 統計学的処理

各群間の平均値の差の検定は Student の t 検定を用いて行い、危険率 5% 以下を有意水準とした。

3 成 績

3・1 マウス腸管内炭末輸送能に対する SN-307, MP および DP の作用

正常マウスに SN-307 の 0.01, 0.1, 1.0 および 10.0 mg/kg を経口投与すると、10.0 mg/kg 投与群で生食投与群に比べ炭末輸送能の有意な抑制 ($p < 0.05$) が認められた。しかし、MP および DP の 2.5, 5.0 および 10.0 mg/kg を経口投与した際、生食投与群との間に有意な差は認められなかった (Fig. 2)。SN-307 (0.01, 0.1, 1.0, 2.0 および 4.0 mg/kg) の静脈内投与では、4.0 mg/kg 投与群で生食投与群に比べ炭末輸送能の有意な抑制 ($p < 0.05$) が認められた。また、MP および DP の 1.0, 2.0 および 4.0 mg/kg を静脈内投与したが、MP 4.0 mg/kg 投与群でのみ炭末輸送能の有意な抑制 ($p < 0.05$) が認められた (Fig. 2)。

次に開腹手術時における SN-307 の腸管運動への作用を検討した。開腹手術により、マウスにおける炭末輸送能は著しく低下し、正常マウスに比して sham-operation マウス群では約 45%、また盲腸摘出マウス群では約 65% の低下が認められた。SN-307 (0.01 mg/kg ~ 10.0 mg/kg) を sham-operation マウスに経口投与し

たが、生食投与群との間で炭末輸送能に有意な差は認められなかった (Fig. 3)。しかし SN-307 の静脈内投与では、0.01 mg/kg 投与群において、生食投与群に比べ炭末輸送の有意な促進 ($p < 0.01$) が認められた (Fig. 3)。MP および DP の経口投与は、sham-operation マウスの炭末輸送能に何等影響を与えなかった。また、MP および DP の静脈内投与で、MP 4.0 mg/kg 投与群でのみ炭末輸送能の促進が認められた (Fig. 3)。

盲腸摘出マウスに SN-307, MP および DP をそれぞれ経口投与しても、生食投与群に比べ炭末輸送に有意な変化は認められなかった (Fig. 4)。しかし、これら薬物の静脈内投与では、SN-307 の 0.1 mg/kg 投与群、MP 4.0 mg/kg 投与群および DP 1.0 mg/kg 投与群で、それぞれ炭末輸送の有意な促進 ($p < 0.01$) が認められた (Fig. 4)。

3・2 ラット胃内容排出能に対する SN-307, MP および DP の作用

ラットに SN-307 の 0.01, 0.1 および 1.0 mg/kg を経口投与すると、投与 1 時間後において 1.0 mg/kg で胃排出能を促出させる傾向がみられたが、有意な変化ではなかった。また、MP と DP の 1.0 および 10.0 mg/kg の経口投与においても有意な変化は認められなかった (Fig. 5)。

SN-307 の静脈内投与では、投与 1 時間後でいずれの用量 (0.01, 0.1, 1.0 mg/kg) でも胃排出能の有意な変化は認められなかったが、2 時間後では 0.01 mg/kg 投与で胃排出能の有意な促進 ($p < 0.05$)、1.0 mg/kg 投与で有意な抑制 ($p < 0.05$) が認められた (Fig. 6)。また、MP および DP の静脈内投与では、MP の 10 mg/kg 投与後 1 時間で胃排出能の有意な促進 ($p < 0.01$)、DP の 10 mg/kg 投与後 2 時間で逆に胃排出能の有意な抑制 ($p < 0.01$) が認められた (Fig. 6)。

3・3 モルモット胃内圧に及ぼす SN-307 の効果

自動運動および胃内圧変化の比較的一定した標本を用いて、SN-307 の作用を検討した。濃度の異なる SN-307 (最終濃度: $10^{-7}M \sim 10^{-4}M$) の溶液を、累積的にマグナス槽内に添加したとき、SN-307 により胃内圧および自動運動に二相性の変化を認めた。すなわち SN-307 $10^{-7}M$ で胃内圧の僅かな上昇と自動運動の促進が認められ、 $10^{-6}M$ で明らかな胃内圧の上昇が認められた。しかし、濃度が高くなると ($10^{-5}M$) 胃自動運動は逆に抑制され、さらに高用量 ($2 \times 10^{-5}M$, $5 \times 10^{-5}M$, $10^{-4}M$) では明らかな胃内圧低下と自動運動の抑制が認められた (Fig. 7)。

5-HT は、この標本に対して、 $10^{-5}M$ で胃内圧の上

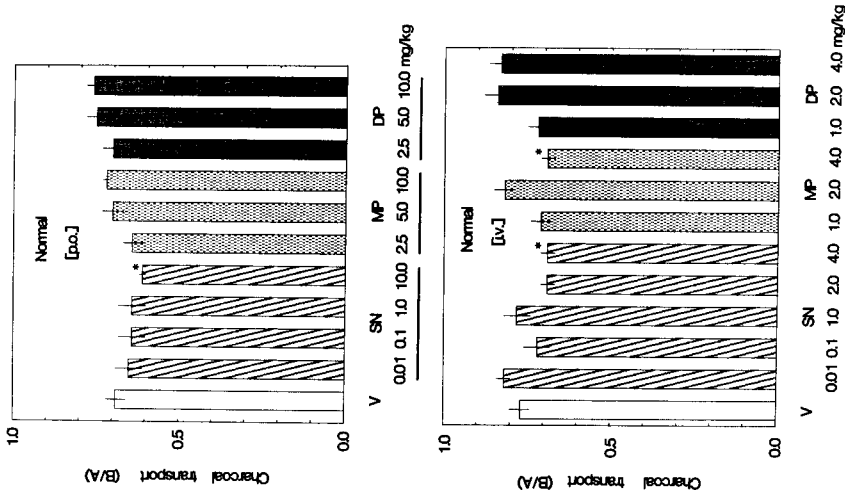


Fig. 2 Intestinal transit of charcoal in normal mice. Charcoal meal was given at 30 min after the administration of drugs or saline, both orally (p.o.) and intravenously (i.v.). The columns show the mean \pm S.E. of 8 to 11 experiments. The abbreviations used are: V, vehicle (saline); SN, SN-307; MP, metoclopramide; DP, domperidone. * $p < 0.05$, as compared to vehicle.

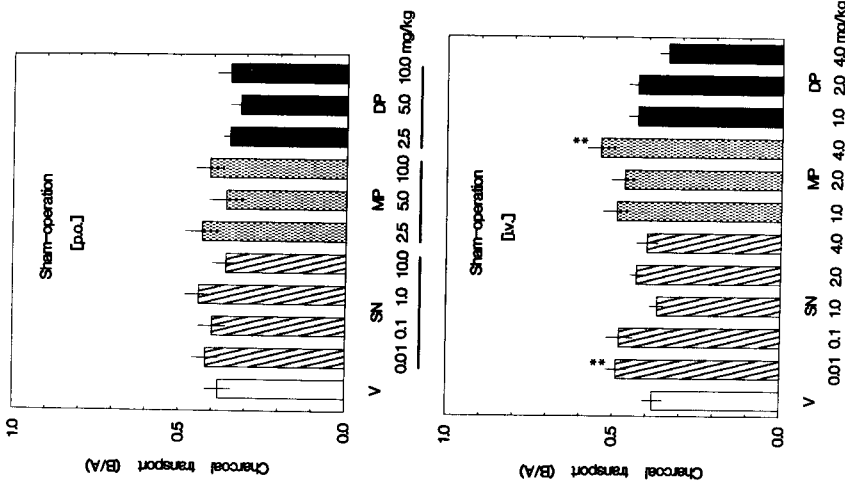


Fig. 3 Intestinal transit of charcoal in sham-operated mice. Drugs or saline were given at 30 min after the sham-operation. The columns show the mean \pm S.E. of 8 to 11 experiments. The abbreviations used are: V, vehicle (saline); SN, SN-307; MP, metoclopramide; DP, domperidone. ** $p < 0.01$, as compared to vehicle.

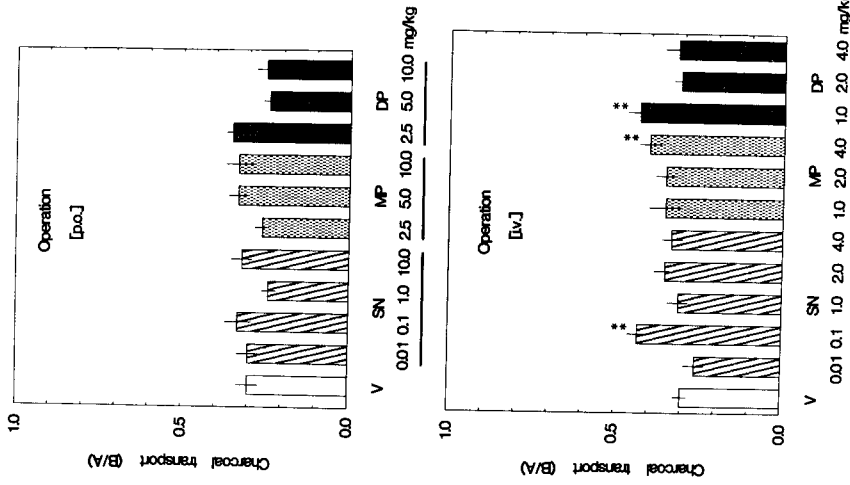


Fig. 4 Intestinal transit of charcoal in appendectomized mice. Drugs or saline were given at 30 min after the appendectomy. The columns show the mean \pm S.E. of 8 to 10 experiments. The abbreviations used are: V, vehicle (saline); MP, metoclopramide; DP, domperidone. ** $p < 0.01$, as compared to vehicle.

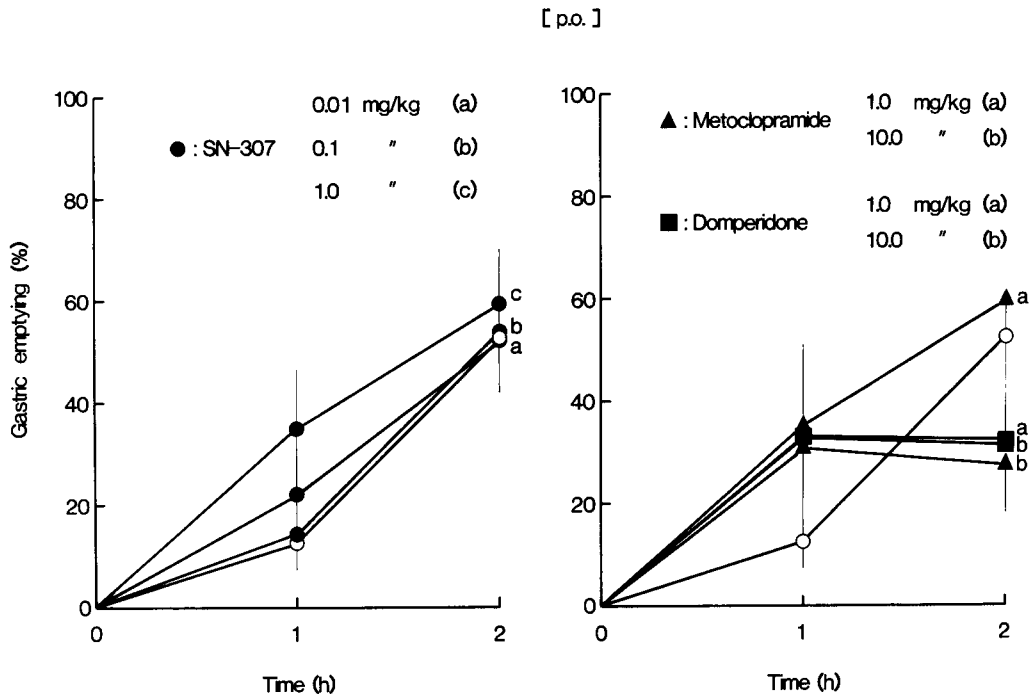


Fig. 5 Effects of oral (p.o.) administration of SN-307 (0.01-1.0mg/kg) (●), metoclopramide (1.0 and 10 mg/kg) (▲), domperidone (1.0-10mg/kg) (■) and vehicle (○) on gastric emptying in rats.

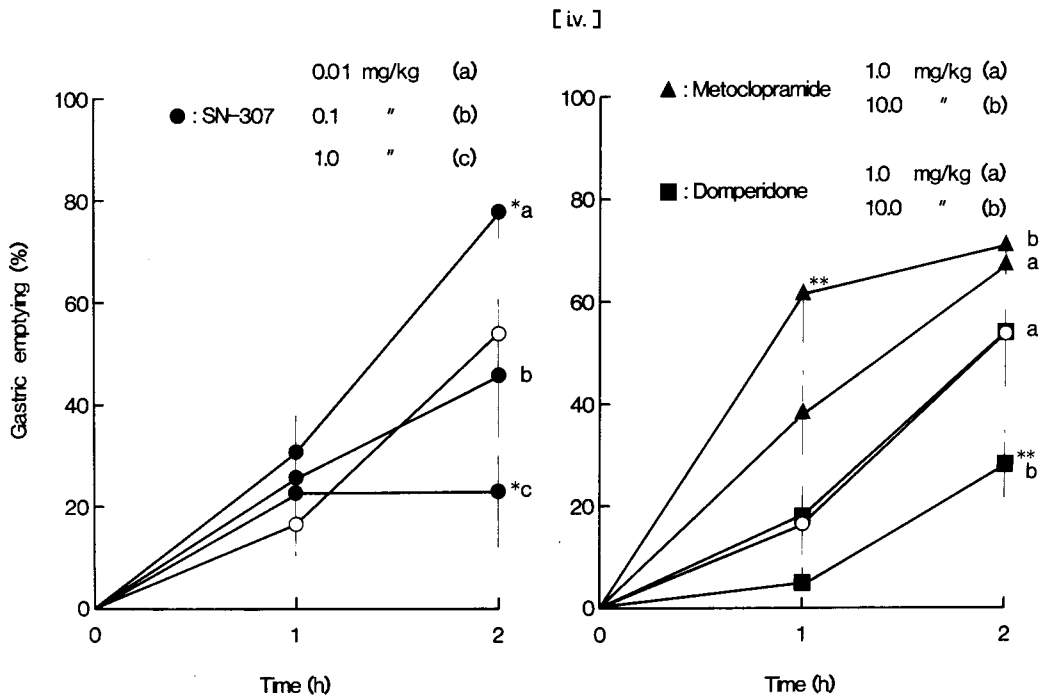


Fig. 6 Effects of intravenous (i.v.) administration of SN-307 (0.01-1.0mg/kg) (●), metoclopramide (1.0 and 10.0mg/kg) (▲) and domperidone (1.0-10.0mg/kg) (■) on gastric emptying in rats. Significant difference from vehicle administration (○) indicated as * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$.

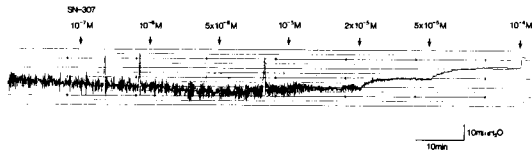


Fig. 7 Effects of SN-307 on spontaneous contraction of the isolated guinea-pig stomach.

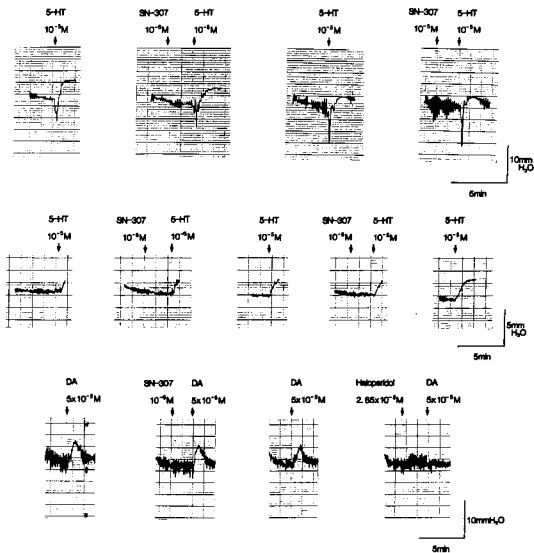


Fig. 8 Effects of SN-307 and haloperidol on gastric tone and 5-HT-or dopamine-induced gastric contraction and relaxation in guinea-pigs.

昇もしくは減少を引き起こし、その応答は一定していない。SN-307 $10^{-5}M$ はこの5-HTの両方の作用に対して抑制を示さなかった(Fig. 8)。また、dopamine $5 \times 10^{-5}M$ により胃内圧は低下するが、この低下はSN-307 $10^{-6}M$ で抑制されなかった。しかし $2.9 \times 10^{-5}M$ のhaloperidol では完全に抑制された(Fig. 8)。

3.4 迷走神経刺激による摘出胃収縮に対するSN-307の効果

モルモットの摘出胃標本の迷走神経に電気刺激を与えると、刺激頻度(1~20 Hz)に応じて収縮に伴う一過性の内圧上昇が観察された(Fig. 9)。以下の実験では、刺激頻度を10 Hzとし検討を加えた。刺激によるこの内圧上昇は、atropine $10^{-8}M$ により抑制され、 $5 \times 10^{-8}M$ で完全に阻止された。また、この内圧上昇は、TTX ($10^{-7}g/ml$) によっても完全に阻止された(Fig. 10)。

迷走神経刺激により一定の内圧上昇を示す標本にSN-307を累積的に作用させた。SN-307は、 $10^{-7}M$

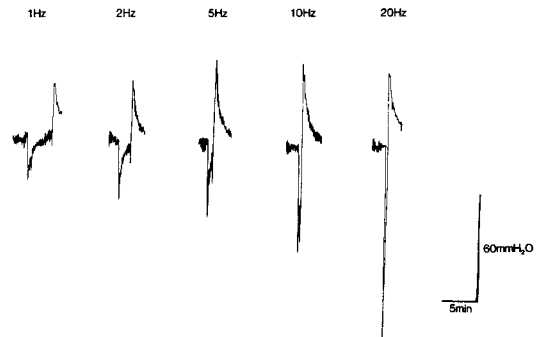


Fig. 9 Contractile response of the isolated guinea-pig stomach to electrical vagus nerve stimulation. Vagus nerves were stimulated at the indicated frequencies.

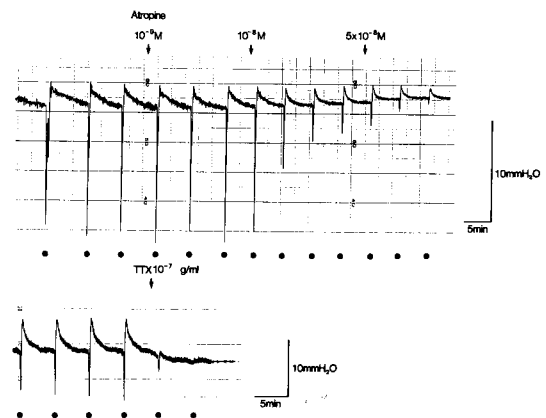


Fig. 10 Effects of atropine and tetrodotoxin (TTX) on the contraction of the isolated guinea-pig stomach induced by the electrical vagus nerve stimulation (●). Stimulation at intervals of 5 min consisted of a train of 100 square wave pulses (5 msec, 50mA, 10 Hz).

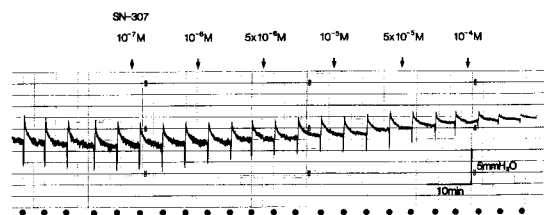


Fig. 11 Effects of SN-307 on the contraction of the isolated guinea-pig stomach induced by the electrical vagus nerve stimulation (●). Stimulation at intervals of 5 min consisted of a train of 100 square wave pulses (5 msec, 50mA, 10 Hz).

で僅かに筋緊張上昇と自動運動の促進をおこしたが、 10^{-6} M より高用量になるにしたがって筋緊張低下を伴う自動運動の抑制と神経刺激に対する収縮反応を抑制した (Fig. 11).

4 考 察

一般的に 5-HT は胃腸平滑筋を収縮させる²²⁾と考えられており、例えばモルモット回腸では、5-HT が平滑筋に直接作用するか、あるいは神経叢を刺激して ACh を遊離させることにより間接的に回腸平滑筋を収縮させると報告されている²³⁾。Gaddum and Picarelli¹⁵⁾ が、消化管における 5-HT 受容体を D および M 受容体と分類して以来、上述の 5-HT の直接作用は D 受容体、間接作用は M 受容体を介して起こると理解されてきた。近年、放射性同位元素標識化合物を用いて、特異的受容体結合実験が行われるようになって、Perouka and Snyder²⁴⁾ によりラットの大脳皮質の 5-HT 受容体が 5-HT₁ および 5-HT₂ に分類された。この分類は、末梢組織においても適用されるようになり、従来消化管で D 受容体とされていたものは 5-HT₂ 受容体と同一のものであると考えられた⁸⁾。しかし、M 受容体は 5-HT₁ および 5-HT₂ のいずれの範疇にもあてはまらず、別種の受容体 (5-HT₃ 受容体) として分類された。さらに、D および M 受容体いずれにも属しないと考えられる複数の 5-HT 受容体サブタイプが存在が推測されており、これらは、5-HT による回腸平滑筋の弛緩、コリン作動性神経からの ACh 放出の抑制、非コリン作動性神経の脱分極と関係しているとみられている。以上述べてきたように、消化管における 5-HT の作用は極めて複雑であり、ACh, noradrenaline, dopamine に比して、消化管運動についてその果たしている役割は明確にされていない。最近開発された SN-307 は、極めて選択性の高い 5-HT₃ 受容体遮断薬であり、消化管運動における 5-HT の役割を解明する上で有用な手段となると考えられる。

マウスの静脈内に投与した SN-307 は、消化管炭末輸送能を正常動物では 4.0 mg/kg で抑制したが (Fig. 2), sham-operation マウスや盲腸摘出マウスにおいて、低下している輸送能をはるかに低用量の 0.01 mg/kg および 0.1 mg/kg の静脈内投与で促進させた。この結果は、SN-307 の消化管運動促進効果が正常動物ではマスクされていて、なんらかの理由で消化管運動が低下した際に顕在化してくることを示唆している。また、SN-307 の経口投与により、正常動物で輸送能の低下がみられたにも拘わらず、手術動物で変化が起らなかった

のは、恐らく手術侵襲による消化管機能の低下が、薬物の吸収を遅らせたためと思われる。同様の成績は、消化管運動機能改善薬²⁵⁾として繁用されている MP や DP についても観察された (Fig. 3, 4)。

SN-307 が消化管運動に対して、促進および抑制の二相性の作用を持つことは、ラットを用いた胃内容排出能の検討においても認められた。SN-307 の、静脈内投与量が 0.01 mg/kg では胃内容排出を促進させ、1.0 mg/kg ではその排出を抑制した (Fig. 6)。SN-307 は、用量依存的にモルモットの胃内容排出を促進すると報告¹⁸⁾されているが、ラットでは、用量によって促進と抑制がはっきりと区別された。この結果の差は、一部には動物種差に基づいていると考えられ、本実験の MP の結果についても、同様の差異がモルモットを用いた報告との間に認められた。SN-307 の対照薬として用いた MP は、10.0 mg/kg で胃内容排出能を促進させたが、DP ではこのような作用は認められなかった (Fig. 6)。MP および DP は、共に D₂ 受容体遮断薬であり、共に胃内容排出を促進し、かつ消化管内容の移動を促進することが知られている^{25,26)}。こうした作用機序は、腸管神経系で dopamine 性神経終末より放出される dopamine による抑制性の調節を、これらの薬物が遮断するためと解釈されていた²⁷⁾。しかし Buchheit ら²⁸⁾ は、metoclopramide の促進作用が、dopamine 受容体遮断作用よりむしろ、5-HT₃ 受容体遮断作用による可能性を指摘している。我々は、dopamine による摘出ラット胃内圧の低下が、5-HT₃ 受容体遮断薬の SN-307 によって拮抗されないことをみている。また、haloperidol の投与により胃内容排出は促進されないという報告¹⁸⁾からも、MP の胃内容排出促進が、SN-307 と同様に 5-HT₃ 受容体遮断に基づく可能性が示唆される。さらに現在知られている 5-HT₃ 受容体遮断薬についても、この胃内容排出促進作用のあることが報告されている^{18,28)}。

モルモット摘出胃標本において SN-307 は、 10^{-7} M ~ 10^{-6} M で筋緊張を上昇させ自動運動を促進させたが、 10^{-5} M ~ 10^{-4} M で、自動運動を抑制するとともに筋緊張を著しく低下させた (Fig. 7)。これら SN-307 の結果は、マウス (Fig. 1~3) およびラット (Fig. 6) を用いた生体位標本での成績 (低用量で輸送能の促進; 高用量で輸送能の抑制) と一致している。現在までのところ、5-HT₃ 受容体の消化管における局在部位はまだ明らかではないが、なんらかの末梢神経機能と、その存在が結びついているものと想定されている^{22,28,29)}。このことは、我々のモルモット摘出胃における 5-HT の直

接作用に対して、SN-307が拮抗しなかった(Fig. 8)ことから裏付けられる。さらに、dopamineのような消化管運動を抑制する物質の作用点とも、5-HT₃受容体は独立していると考えられる。

モルモットの摘出胃標本の実験において、迷走神経刺激により生ずる収縮がatropine(ムスカリン受容体遮断薬)ならびにTTX(神経伝達遮断薬)により抑制された(Fig. 9)。これらの結果は、この収縮が壁内コリン作動性神経からのACh遊離を介して生じていることを裏付けている。10⁻⁷MのSN-307は、こうした壁内コリン作動性神経刺激下で、微弱ではあるが筋緊張上昇を伴う自動運動促進を示した。摘出胃標本(Fig. 7)と壁内コリン作動性神経刺激標本(Fig. 11)での成績が極めて類似していることから、胃壁内の神経叢には、セロトニン性抑制ニューロンが存在している可能性が考えられる。そして5-HT₃受容体遮断薬であるSN-307は低用量で神経終末よりのACh遊離を促進することにより胃平滑筋収縮増大に寄与しているものと考えられる。同様の機序は、開腹手術マウスにおけるSN-307の促進効果についても示唆される。しかし高用量のSN-307は、本研究においていずれの場合も消化管運動に関して抑制作用を示した(Fig. 2, 6, 7, 11)。SN-307の高用量での消化管運動の抑制が、低用量時と同様に5-HT₃受容体を介しているのか、あるいは胃腸平滑筋に対する非特異的作用なのか、現在のところその機序に関して全く不明である。組織によっては、同じ5-HT₃受容体遮断薬について、競合的拮抗薬の親和性を示すpA₂値が異なることから、5-HT₃受容体のサブタイプの存在を示唆する報告もある^{16,17)}。5-HT₃受容体遮断薬SN-307の制吐作用の機序について、腸管粘膜神経叢における5-HT₃受容体を介した求心性迷走神経線維の興奮を遮断すること²⁹⁾が示唆されている。高用量のSN-307の抑制効果は、こうした求心性の調節機構の遮断効果と関係あるのかもしれない。消化管における5-HTの生理学的、薬理学的機能の検討は、SN-307など5-HT₃受容体の特異的遮断薬が開発されて、やっと近年盛んに行われるようになってきた。今後5-HT₃受容体選択性の高いアゴニストの開発によって一層この方面の研究の促進が期待される。

5 要 約

齧歯類(マウス, ラットおよびモルモット)の消化管運動に対するSN-307の作用を検討し、次の結果を得た。

(1) 正常マウスへのSN-307投与(10.0 mg/kgの

経口投与および4.0 mg/kgの静脈内投与)により、腸管内炭末輸送能は低下した。しかし開腹手術マウス(盲腸摘出または非盲腸摘出)への低用量(0.01 mg/kg~0.1 mg/kg)のSN-307投与(静注)は、炭末輸送能を促進させた。

(2) ラットへのSN-307静脈内投与は、0.01mg/kgで胃内容排出能を促進させたが、0.1 mg/kgで逆に胃排出能を抑制した。

(3) モルモット摘出胃にみられる自動運動は、10⁻⁷M~10⁻⁶MのSN-307により亢進し、筋緊張も上昇した。しかし、10⁻⁵M以上ではSN-307は、胃自動運動を抑制し、筋緊張を低下させた。

(4) SN-307は、モルモット胃壁内コリン作動性神経刺激による収縮反応およびこの刺激に伴う自動運動を10⁻⁷Mで促進した。しかし10⁻⁶M以上では、神経刺激による収縮反応および自動運動を抑制した。

以上の結果から、消化管運動に対するSN-307の作用点として、壁内コリン作動性ニューロンが考えられ、低用量のSN-307により、このニューロンでのACh遊離が増加するものと考えられた。

謝 辞

本研究に際して、御指導いただいた本学生理学第1講座太田勲講師に謝意を表します。

文 献

- Gershon, M. D.: The enteric nervous system. **Annu. Rev. Neurosci.** 4, 227-272 (1981).
- Furness, J. B. and Costa, M.: Neurons with 5-hydroxytryptamine-like immunoreactivity in the enteric nervous system: their projections in the guinea-pig small intestine. **Neuroscience** 7, 341-349 (1982).
- Griffith, S. G. and Burnstock, G.: Serotonergic neurons in human fetal intestine: An immunohistochemical study. **Gastroenterology** 85, 929-937 (1983).
- Costall, B., Gunning, S. J., Naylor, R. J. and Simpson, K. H.: A central site of action for benzamide facilitation of gastric emptying. **Eur. J. Pharmacol.** 91, 197-205 (1983).
- Burnstock, G.: Purinergic nerves. **Pharmacol. Rev.** 24, 509-581 (1972).
- Goyal, R. K., Rattan, S. and Saide, I.: VIP as possible neurotransmitter of non-adrenergic inhibitory neurons. **Nature** 288, 378-380 (1980).

7. Pernow, B.: Substance P. **Pharmacol. Rev.** **35**, 86-141 (1980).
8. Engel, G., Hoyer, D., Kalkman, H., and Wick, M. B.: Pharmacological similarity between the 5HT₂-D-receptor on the guinea pig ileum and 5HT₂ binding site. **Br. J. Pharmacol.** **84**, 106 (1985).
9. Douglas, W. W.: Histamine and 5-hydroxytryptamine (Serotonin) and their antagonists, In: Gilman, A. G. et al.: The pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. 628-638, Macmillan Pub. Co., New York, (1985).
10. Richardson, B. P., Engel, G., Donatsch, P. and Stadler, P. A.: Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. **Nature** **316**, 126-131 (1985).
11. Kilbinger, H. and Pfeuffer-Friederich, I.: Two types of receptors for 5-hydroxytryptamine on the cholinergic nerves of the guinea-pig myenteric plexus. **Br. J. Pharmacol.** **85**, 529-539 (1985).
12. North, R. A., Henderson, G., Katayama, Y. and Johnson, S. M.: Electrophysiological evidence for presynaptic inhibition of acetylcholine release by 5-hydroxytryptamine in the enteric nervous system. **Neuroscience** **5**, 581-586 (1980).
13. Peroutka, S. J.: 5-Hydroxytryptamine receptor subtype. **Annu. Rev. Neurosci.** **11**, 45-60 (1988).
14. Brian, P. R. and Engel, G.: The pharmacology and function of 5-HT₃ receptors. **Trends Pharmacol. Sci.** **9**, 424-428 (1988).
15. Gaddum, J. H. and Picarelli, Z. P.: Two kinds of tryptamine receptor. **Br. J. Pharmacol.** **12**, 323-328 (1957)
16. Badrey, P. B., Engel, G., Feniuk, W., Forzard, J. R., Humphrey, P. P. A., Middlemiss, D. N., Mylecharane, E. J., Richardson, B. P. and Saxena, P. R.: Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. **Neuropharmacology** **25**, 563-576 (1986).
17. Butler, A., Hill, J. M., Ireland, S. J., Jordan, C. C. and Tyers, M. B.: Pharmacological properties of GR38032F, a novel antagonist at 5-HT₃ receptors. **Br. J. Pharmacol.** **94**, 397-412 (1988).
18. Costall, B., Gunning, S. J., Naylor, R. J. and Tyers, M. B.: The effect of GR38032F, novel 5-HT₃-receptor antagonist on gastric emptying in the guinea-pig. **Br. J. Pharmacol.** **91**, 263-264 (1987).
19. Costall, B., Domeney, A. M., Gunning, S. J., Naylor, R. J., Tattersall, F. D. and Tyers, M. B.: GR38032F: A potent and novel inhibitor of cisplatin-induced emesis in the ferret. **Br. J. Pharmacol.** **90**, 90p (1987).
20. 水口隆夫, 宮本 篤, 大鹿英世: 消化管運動に対するメリロートエキスの作用. **札幌医誌** **55**, 93-99 (1986).
21. Van Neuten, J. M. and Jassen, P. A. J.: Effect of domperidone on gastric relaxation caused by dopamine, secretin, 5-hydroxytryptamine, substance P, and adenosine triphosphate. In: Christensen, J.: *Gastrointestinal Motility*. 225-231, Raven Press, New York (1980).
22. Richardson, B. P. and Engel, G.: The Pharmacology and function of 5-HT₃ receptors. **Trends Neurosci.** **9**, 424-428 (1986).
23. Buchheit, K. H., Engel, G., Mutschler, E. and Richardson, B.: Study of the contractile effects of 5-hydroxytryptamine (5-HT) in the isolated longitudinal muscle strip from guinea-pig ileum. Evidence for two distinct release mechanisms. **Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.** **329**, 36-41 (1985).
24. Peroutka, S. J. and Synder, S. H.: Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H]5-hydroxytryptamine, [³H]lysergic acid diethylamide and [³H]spiperidol. **Mol. Pharmacol.** **16**, 687-699 (1979).
25. Kilbinger, H. and Wehrauch, T. R.: Drugs increasing gastrointestinal motility. **Pharmacology** **25**, 61-72 (1982).
26. Buchheit, K. H., Costall, B., Engel, G., Gunning, S. J., Naylor, R. J. and Richardson, B. P.: 5-Hydroxytryptamine receptor antagonism by metoclopramide and ICS 205-930 in the guinea-pig leads to enhancement of contractions of stomach muscle strips induced by electrical field stimulation and facilitation of gastric emptying *in-vivo*. **J. Pharm. Pharmacol.** **37**, 664-667 (1985).
27. Willems, J. L., Buylaert, W. A., Lefebvre, R. A. and Bogaert, M. G.: Neural dopamine receptors on autonomic ganglia and sympathetic nerves and dopamine receptors in the gastrointestinal system. **Pharmacol. Rev.** **37**, 165-216 (1985).
28. Akkermans, L. M. A., Vos, A., Hoekstra, A., Roelofs, J. M. M. and Horowitz, M.: The effect of ICS 205-930 (a specific 5-HT₃-receptor antagonist) on gastric emptying on a solid meal in normal subjects. **Gut** **29**, 1249-1255 (1988).
29. Hawthorn, J., Ostler, K. J. and Andrews, P. L. R.: The role of the abdominal visceral innervation and 5-hydroxytryptamine M-receptors in vomiting in-

duced by the cytotoxic drugs cyclophosphamide and cisplatin in the ferret. **Q. J. Exp. Physiol.** **73**, 7-21 (1988).

別刷請求先：

(〒060) 札幌市中央区南1条西17丁目

札幌医科大学薬理学講座 木村永一