5-HT₃受容体拮抗薬のフェレット摘出腸管からの 5-HT 遊離抑制の比較

遠藤 泰* 小川 隆志* 北村 奈央子*
根本 昌宏* 浜上 尚也* 平藤 雅彦*
南 勝*

【目的】

制癌剤の刺激によって、小腸エンテロクロマフィン(EC)細胞から遊離したセロトニン(5-hydroxytryptamine;5-HT)は、EC細胞近傍に分布する腹部求心性迷走神経末端の5-HT₃受容体を刺激する。迷走神経の脱分極は延髄に至り、嘔吐中枢を興奮させ嘔吐を惹起させる。制癌剤投与を受けている患者の尿中5-HT代謝物の排泄量が嘔吐の頻度と相関し¹⁾、同時に測定したクロモグラニンより、5-HTの起源がEC細胞と推定されている²⁾。現在制吐薬として臨床応用されている種々の5-HT₃受容体拮抗薬の5-HT遊離に及ぼす影響について比較検討された報告はほとんどない。そこで我々は各種5-HT₃受容体拮抗薬を用い、嘔吐モデル動物であるフェレット摘出腸管からの5-HT遊離に対する影響について比較検討した。

【方法】

ウレタンならびに α -クロラロースにより麻酔したフェレットから回腸部位を摘出した。腸管は約3cm(0.5~1.5g)の切片にし、あらかじめ混合ガス(95%O₂+5%CO₂)を通気したmodified-Krebs液を満たした栄養液槽中に懸垂した。栄

養液の温度を37℃に保ち、1時間の平衡後、選択的5-HT₃受容体作動薬である2-メチル-5-HTあるいはシスプラチンを溶解させた栄養液を灌流し一定時間ごとに灌流液を採取した。同時に同じ動物から得られた摘出腸管を用い、別の栄養液槽では2-メチル-5-HTあるいはシスプラチンと各種5-HT₃拮抗薬(グラニセトロン、アザセトロン、オンダンセトロンあるいはラモセトロン)を併用灌流した。採取した灌流液中の遊離5-HT量を、電気化学検出器付き高速液体クロマトグラフィー(HPLC-ECD)を用いて測定した。薬物灌流前1時間のインキュベーション中に遊離した5-HT量を100%とし、薬物灌流後の遊離した5-HT量をパーセントに換算して表した。

【結果】

1) 2-メチル-5-HTは濃度依存性にフェレット摘出腸管からの5-HT遊離量を増加させた。この5-HT遊離量の増加は、選択的5-HT₃受容体拮抗薬であるグラニセトロン(10⁻⁷及び10⁻⁶M)、アザセトロン(10⁻⁷及び10⁻⁶M)、オンダンセトロン(10⁻⁷及び10⁻⁶M)ならびにラモセトロン(10⁻⁶M)の併用灌流によって有意に抑制された。2) シスプラチンも2-メチル-5-HT同様、濃度依存性に5-HT遊離量を増加させた。このシスプラチンによる5-HT遊離の増加はグラニセトロン(10⁻⁶M)、ア

* 北海道医療大学薬学部薬理学
〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757

ザセトロン (10^{-8} 及び 10^{-6} M), オンダンセロトン (10^{-7} M) ならびにラモセトロン (10^{-8} 及び 10^{-6} M) の併用によって有意に抑制された. 3) ラット摘出腸管からの 2-メチル-5-HT による 5-HT 遊離はテトロドトキシン (TTX) の併用によっては何ら影響を受けなかった.

[考 察]

制癌剤誘起性嘔吐の発現には、5-HT の関与が明らかとなっている. 全身の 5-HT の約 90% が腸管 EC 細胞に存在し、EC 細胞は制癌剤の投与により、5-HT の脱顆粒を引き起こす. 現在、制癌剤誘起性嘔吐に対し、種々の 5-HT₃ 受容体拮抗薬が臨床応用されているが、その作用点については、中枢作用か末梢作用かについて議論がある. 我々はすでにグラニセトロンの 10^{-6} M が 2-メチル-5-HT ならびにシスプラチンによる 5-HT 遊離を有意に抑制することを報告している³⁾. 2-メチル-5-HT による 5-HT 遊離の増加をグラニセトロンならびにアザセトロンは濃度依存的に有意に抑制した. オンダンセロンは 10^{-7} M で有意に 5-HT 遊離を抑制したが、 10^{-6} M ではその抑制の程度が少なくなった. 理由は不明であるが、オンダンセロンは高濃度では 5-HT₃ 受容体刺激作用があるのかもしれない. また 5-HT₃ 受容体への親和性が他の 5-HT₃ 受容体拮抗薬と比べ最も高いといわれている⁴⁾ ラモセトロンにおいては、5-HT 遊離はグラニセトロンやアザセトロンと比較してもそれほど顕著な差は認められなかった. この 5-HT 遊離抑制の作用点が EC 細胞上に存在する 5-HT₃ 受容体なのか、あるいは介在ニューロン上に存在する 5-HT₃ 受容体なのかを検討するため TTX を用いて検討した. TTX は 2-メチル-5-HT による 5-HT 遊離には影響を示さなかったことから 2-メチル-5-HT による 5-HT 遊離は、EC 細胞上の 5-HT₃ 受容体を介したものであり、周囲の介在神経上に存在する受容体を介していないことが示唆された. ラモセトロンの制吐作用には EC 細胞に存在する 5-HT₃ 受容体への親和性より求心

性迷走神経末端に存在する 5-HT₃ 受容体あるいは嘔吐中枢の 5-HT₃ 受容体への親和性が関与している可能性がある. いずれにしても今回用いた 4 種類の選択的 5-HT₃ 受容体拮抗薬は EC 細胞からの 5-HT 遊離を程度の差はあれ、それぞれ有意に抑制することが示された.

[結 論]

グラニセトロン、アザセトロン、オンダンセロトンならびにラモセトロンはフェレット摘出腸管からの 2-メチル-5-HT ならびにシスプラチンによる 5-HT 遊離増加を抑制した. 各種 5-HT₃ 受容体拮抗薬の制吐作用には末梢での 5-HT 遊離抑制が貢献していることが示唆された.

[文 献]

- 1) Cubeddu, L.X., Hoffmann, I.S., Fuenmayor, N.T. et al.: Changes in serotonin metabolism in cancer patients: its relationships to nausea and vomiting induced by chemotherapeutic drugs. *Br. J. Cancer*, **66**: 198-203 (1992).
- 2) Cubeddu, L.X., O'Connor, D.T., Hoffmann, I.S. et al.: Plasma chromogranin A marks emesis and serotonin release associated with dacarazine and nitrogen mustard but not with cyclophosphamide-based chemotherapies. *Br. J. Cancer*, **72**: 1033-1038 (1995).
- 3) Endo, T., Ogawa, T., Hamaue, N. et al.: Granisetron, a 5-HT₃ receptor antagonist, inhibited cisplatin-induced 5-hydroxytryptamine release in the isolated ileum of ferrets. *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **100**: 243-253 (1998).
- 4) Miyata, K., Kamato, T., Yamato, M. et al.: Serotonin (5-HT)₃ receptor blocking activities of YM060, a novel 4,5,6,7-tetrahydrobenzimidazole derivative, and its enantiomer in anesthetized rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **259**: 815-819 (1991).