ハタネズミの摘出胃ならびに回腸標本の 薬物感受性について

日本獣医畜産大学 獣医薬理学教室

清水 一 政, 中 條 眞二郎

東京大学農学部 家畜薬理学教室

浦 川 紀 元

DRUG SENSITIVITY OF THE ISOLATED STOMACHIC AND ILEAL PREPARATION FROM VOLE (*Microtus montebelli*)

Kazumasa SHIMIZU and Shinjiro NAKAJYO

Department of Veterinary Pharmacology, Nippon Veterinary and
Zootechnical College, Musashino-shi, Tokyo, 180 Japan

Norimoto URAKAWA

Department of Veterinary Pharmacology, Faculty of Agriculture,
University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, 113 Japan

It was compared a drug sensitivity of the stomach and ileum isolated from vole with those of guinea pig, rat or mouse. Histamine produced only a contraction in the vole stomach without a relaxation. Since the histamine-induced contraction was inhibited by tripeleminamine, the contraction seems to be mediated by histamine H_1 -receptor. These results in the vole, being herbivorous, was different from those of bovine stomach that the drug induced a contraction through H_1 -receptor and a relaxation involved to the H_2 -receptor. The histamine-induced contraction in the guinea pig stomach or ileum was highly sensitive, but those of rat was less. On the contrary, a serotonin-induced contraction in the rat stomach or ileum was highly sensitive, however, those of guinea pig were less. Drug sensitivities of stomach and ileum from vole to histamine and serotonin were intermediate between those of guinea pig and rat.

I. 緒

言

齧歯目、ネズミ科に属する草食性のハタネズミ (*Microtus montebelli*) は非草食性の単胃獣と異なり形態および機能において反芻獣の消化管のそれと類似していることが認められている。すなわち図1に示した如く消化管の特性の1つとして胃が食道嚢、腺胃および幽門胃からなる複胃であり (Golley, 1960; 後藤, 1975), また腸管において

は小腸の長さに対する盲腸および大腸の長さの比率が他種のネズミ類に比べて大きいことがあげられている (宮尾ら, 1960)。他方, 単胃動物の胃平滑筋はヒスタミンにより収縮するが (Daniel, 1968), 草食性動物である牛の反芻胃の平滑筋はヒスタミンの収縮に対し H_1 -受容体, また弛緩に対しては H_2 -受容体との関連が示唆されている

(Ohga & Taneike, 1978). さらに各種薬物の消化管平滑筋に対する収縮作用は動物種、部位等により感受性に差があることが報告され (Paton & Vane, 1963; Pruitt *et al.* 1974), われわれも各種動物の摘出回腸標本でウワバイン, K 除去液およびプロスタグランジン E_2 の感受性に種差を認めている (Shimizu *et al.*, 1979; Kamizaki *et*

al., 1981; Shimizu *et al.*, 1982). 本研究はハタネズミの摘出胃および回腸標本に対するヒスタミン (His), セロトニン (5-HT), アセチルコリン (ACh), バリウム (Ba) および高張性の 40mM カリウム液 (40 K) の収縮を観察し, さらにモルモット, ラットおよびマウスの各標本との薬物感受性を比較検討した.

II. 実験材料および方法

本実験に供した成熟ハタネズミは日本獣医畜産大学獣医生化学教室にて一定条件下で飼育, 管理されたものを用いた.

ハタネズミ (30~40g), モルモット (300~400g), ラット (200~300g) およびマウス (20~30g) を放血致死せしめた後, 直ちに開腹して胃および回腸を摘出し各標本を作成した. ハタネズミの胃標本は食道囊および幽門胃の部分は大彎に

沿って縦軸方向に切り取った巾約 2mm, 長さ約 15mm の条片を使用し (図 1), モルモット, ラットおよびマウスでは胃体部を大彎に沿って縦軸方向に切った長さ約 20mm, 巾約 5mm の条片をそれぞれ使用した. さらに各動物の回腸標本は回盲部より上部 5~10cm を除いた約 10cm の回腸部を用いた. 附着している腸間膜を取り除き, 内容物を除去した後, 約 2cm の長さに切った腸管を回腸標本とした. 胃および回腸標本は混合ガス (O_2 95%, CO_2 5%) を通気した正常タイロード液 (組成; mM: NaCl 136.8·KCl 2.7·CaCl₂ 1.8·MgCl₂ 1.0·NaH₂PO₄ 0.4·NaHCO₃ 11.9·ブドウ糖 5.5) に筋標本を懸垂した. 浴槽の温度は $36 \pm 1^\circ C$ とし, pH は 7.2 に保たれた. 筋の収縮変化はキモグラフィオンの煤紙上に等張性に記録し, 荷重はハタネズミおよびマウスの筋条片で 0.5g, モルモットおよびラットのそれで 1.0g とした. 拡大率は胃標本では 15 倍, 回腸標本では 10 倍とした.

浴槽中に標本を約 1 時間懸吊してトーンスを安定させた後, 40mM の KCl (40 K) を高張性に加え 10 分間の最大収縮を 100% とした. 各薬物の収縮は 40 K の最大収縮に対する収縮率 (%) として示した. His および 5-HT の収縮は一回適用による収縮高より, また ACh および Ba は累積的投与を行って用量反応曲線を作成した.

使用した薬物は, 塩酸ヒスタミン (和光純薬), クレアチニン硫酸セロトニン (和光純薬), 塩化アセチルコリン (第一製薬), 塩酸トリペレナミン (CIBA) およびメチアミド (藤沢薬品) である.

図 1. ハタネズミの胃

I. 食道囊 (Esophageal sac), II. 腺胃 (Fundic gland region), III. 幽門胃 (Pyloric stomach), E. 食道 (Esophagus), D. 十二指腸 (Duodenum).

- ① 食道囊を縦軸方向に切り取った条片を実験に用いる.
- ② 幽門胃を縦軸方向に切り取った条片を実験に用いる.

III. 結 果

A. 各種動物の胃標本の反応

1. 40 K: ハタネズミの幽門胃は 40 K 適用により収縮し約 3 分で最大に達した後徐々に弛緩し、再び律動性収縮を伴ったトーンスの上昇を示した。食道嚢では投与後収縮が始まり緩徐なトーン

スの上昇を示した。モルモット、ラットおよびマウスの胃標本は 40 K 投与後、放物線状のゆるやかな収縮曲線を描き、適用後約 10 分で最大に達した。以上の収縮は図 2-A, B に示した。

2. His: ハタネズミの幽門胃の場合、His(1×10^{-5} M)

図 2-A

図 2-B

図 2. 各種動物の摘出胃標本における 40 mM KCl, ヒスタミン, セロトニン, アセチルコリンおよびバリウムの収縮反応。

A. ハタネズミ (幽門胃, 食道嚢), モルモット

B. ラット, マウス

10^{-8} M) 投与後収縮が発生し、用量の増加にともなって収縮高も大きくなった。 1×10^{-5} M の His は適用後すみやかに収縮して約 1 分で最大に達し、その後律動的な小さくかつ頻度の高い収縮をともしながらやや弛緩して一定のレベルを維持した (図 2-A)。食道囊は 1×10^{-6} M の His で収縮が始り、 1×10^{-4} M においては適用後徐々に収縮が現われて最大に達した後次第に下降して元のレベルにもどる一過性の収縮を示した (図 2-A)。これらの収縮は His の H_1 拮抗薬であるトリベレナミン (1×10^{-6} M) により抑制されたが、 H_2 拮抗薬であるメチアミド (1×10^{-5} M) では影響されなかった。

モルモットの胃標本は 1×10^{-7} M の His により収縮し始め、用量依存性に収縮を増した。 1×10^{-5} M の His 適用により収縮が起り約 3 分で最大となり、次第にゆるやかな弛緩がみられた (図 2-A)。これらに対してラットおよびマウスの例においては 1×10^{-4} M の His を適用しても収縮反

応を認めなかった (図 2-B)。単独適用により作成した His の用量反応曲線は図 3 に示す如くハタネズミの幽門胃で His に対する反応性がよく、続いてモルモット、ハタネズミ食道囊の順であり、ラットおよびマウスの胃は無反応であった。

3. 5-HT: ハタネズミの幽門胃は 5-HT (1×10^{-4} M) を投与すると収縮を起し、この収縮は持続性であるが 40 K 収縮に対する収縮率は約 10% と低かった (図 2-A)。またハタネズミの食道囊とモルモットの胃はいずれも 1×10^{-4} M の 5-HT で筋の収縮が見られず、さらに 1×10^{-3} M の 5-HT 適用によっても同様であった (図 2-A)。ラットの胃は 1×10^{-7} M の 5-HT の適用により収縮が始まり、 1×10^{-5} M の 5-HT では投与後直ちに収縮し始め、約 3 分で最大に達して一定のトーンスを維持した (図 2-B)。マウスの胃はラットのそれに比して 5-HT 収縮に対する胃の感受性が低く、 1×10^{-6} M より収縮が発生し、 3×10^{-5} M では 5-HT 適用後徐々に収縮して約 3 分で最大と

図 3. 各種動物の摘出胃標本におけるヒスタミンの用量反応曲線。
各点は 40 mM KCl 収縮を 100% とした場合の比率
各点の縦線は $\pm$ SEM を示す

図 4. 各種動物の摘出胃標本におけるセロトニンの用量反応曲線
各点は 40 mM KCl 収縮を 100% とした場合の比率
各点の縦線は $\pm$ SEM を示す

なり、やや下降しつつ持続性の収縮を保持した(図 2-B)。単独適用により作成した 5-HT の用量反応曲線から、ラットの胃は感受性が高く、マウスの胃がこれに続き、ハタネズミおよびモルモットの胃は低かった(図 4)。

4. ACh: ハタネズミの幽門胃, 食道囊はともに ACh (1×10^{-7} M) により収縮が現われ, 用量を増すに従い収縮の程度が大きくなる。幽門胃の場合, 1×10^{-5} M の ACh 適用後筋は直ちに収縮し始め 2~3 分で最大に達する。その後律動性の小さなしかし頻度の高い収縮をともなってやや弛緩し, その後持続する収縮を示した(図 2-A)。さらに 1×10^{-4} M の ACh は 40 K 収縮とほぼ同じ収縮高を示した。累積投与により作成した ACh の用量反応曲線は幽門胃および食道囊において同様な S 字状を示した(図 5)。モルモット, ラットおよびマウスの胃条片についてはハタネズミのそれと同様に 1×10^{-7} M の ACh より収縮が発生して, 用量の増加とともに収縮が大きくなり $1 \times$

$10^{-6} \sim 1 \times 10^{-5}$ M の ACh の収縮は持続性であった(図 2-A, B)。ACh の用量反応曲線はいずれの標本も S 字状を呈しほとんど差違は見られなかった(図 5)。

5. Ba: ハタネズミの幽門胃は 1×10^{-5} M の Ba により収縮を発生し, 1×10^{-4} M では投与後直ちに収縮して約 2 分で最大に達し, 律動性の小さな, かつ頻度の高い収縮をともなって一定のトーンスを維持する波形を示した(図 2-A)。 1×10^{-3} M ではさらに収縮が大きくなり 40 K 収縮のほぼ 120% の収縮が見られた。幽門胃に比べて食道囊は Ba ($1 \times 10^{-5} \sim 3 \times 10^{-4}$ M) に対し反応性が悪い。収縮はゆるやかな曲線を描きながら一定の高さを保ち, 律動性収縮は認められなかった(図 2-A)。しかし高濃度 1×10^{-3} M の Ba の適用時の収縮高は幽門胃と同じであった。モルモット, ラットおよびマウスの胃はハタネズミの食道囊と似た収縮を現わした(図 2-A, B)。累積投与により得られた Ba の用量反応曲線は図 6 に

図 5. 各種動物の摘出胃標本におけるアセチルコリンの用量反応曲線
各点は 40 mM KCl 収縮を 100% とした場合の比率
各点の縦線は $\pm$ SEM を示す

図 6. 各種動物の摘出胃標本におけるバリウムの用量反応曲線
各点は 40 mM KCl 収縮を 100% とした場合の比率
各点の縦線は $\pm$ SEM を示す

示したごとくラットの胃の場合は収縮の程度が他のそれに比してやや低かった。

B. 各種動物の回腸標本の反応

1. 40 K: ハタネズミの回腸標本の収縮は 40 K 適用後直ちに収縮し、その立上りは急峻で約 1 分

で最大に達した後、徐々に下降して再び収縮を示した (図 7-A). モルモット, ラットおよびマウスにおいても立上りの速い収縮とそれに続く持続性の収縮の 2 相性を示す収縮を現わした (図 7-A, B).

図 7-A

図 7-B

図 7. 各種動物の摘出回腸標本における 40 mM KCl, ヒスタミン, セロトニン, アセチルコリンおよびバリウム収縮反応。

A. ハタネズミ, モルモット

B. ラット, マウス

2. His: ハタネズミの回腸は $1 \times 10^{-7} \text{M}$ の His より収縮を発生し、用量の増加とともに緊張の度を増した。 $1 \times 10^{-5} \text{M}$ の His 適用後筋は徐々に収縮して小さな律動性収縮を発生しつつ最大となり、その後緩徐な弛緩が見られるが元のレベルには戻らなかった (図 7-A)。モルモットの回腸の His 収縮は $1 \times 10^{-8} \text{M}$ で 40 K 収縮の 20% 程度の収縮を生じた。 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ の His の収縮は適用後直ちに収縮して最大に達し、やや弛緩した後再び収縮して一定の緊張を維持しながら持続した (図 7-A)。ラットおよびマウスの回腸においては高用量の His ($1 \times 10^{-4} \text{M}$) を適用することにより一過性の小さな収縮が見られるが反応性が良くなかった (図 7-B)。単独投与により作成した His の用量反応曲線からモルモットの回腸の反応性が最も高く、続いてハタネズミのそれが高く、ラットおよびマウスの腸管は反応性が低かった (図 8)。

3. 5-HT: ハタネズミの回腸の場合、5-HT の

収縮は $1 \times 10^{-7} \text{M}$ より始まり、 $1 \times 10^{-6} \text{M}$ の収縮は適用直後急峻な立上りを示して最大に達し、律動的な収縮をともなって漸次下降して元のレベル近くまでもどった (図 7-A)。モルモットの回腸は 5-HT ($1 \times 10^{-5} \text{M}$) の適用により一過性の収縮を現わした後、やや弛緩が見られその後回復する収縮の形を示した (図 7-A)。またラットおよびマウスの腸管の収縮は 5-HT ($1 \times 10^{-6} \text{M}$) の適用により徐々に収縮して約 2 分で最大に達した後次第に下降しつつ一定の緊張を維持したがマウスの収縮については律動性収縮は見られなかった (図 7-B)。単独投与により作成した 5-HT の用量反応曲線よりラット、ハタネズミおよびマウスの回腸は反応性が高く、これらに比してモルモットの回腸はやや低かった (図 9)。

4. ACh: ハタネズミの回腸は ACh ($1 \times 10^{-9} \text{M}$) より収縮し始め用量を増すに従い収縮が大きくなった。 $1 \times 10^{-7} \text{M}$ の ACh は適用後直ちに収縮し始め小さな律動性収縮をともなって約 7 分後に

図 8. 各種動物の摘出回腸標本におけるヒスタミンの用量反応曲線。
各点は 40 mM KCl 収縮を 100% とした場合の比率
各点の縦線は $\pm \text{SEM}$ を示す

図 9. 各種動物の摘出回腸標本におけるセロトニンの用量反応曲線。
各点は 40 mM KCl 収縮を 100% とした場合の比率
各点の縦線は $\pm \text{SEM}$ を示す

図 10. 各種動物の摘出回腸標本におけるアセチルコリンの用量反応曲線.
各点は 40 mM KCl 収縮を 100% とした場合の比率.
各点の縦線は $\pm$ SEM を示す

図 11. 各種動物の摘出回腸標本におけるバリウムの用量反応曲線.
各点は 40 mM KCl 収縮を 100% とした場合の比率.
各点の縦線は $\pm$ SEM を示す

最大に達してそのまま持続した (図 7-A). 累積投与により作成した ACh の用量反応曲線は S 字状を示し, 1×10^{-6} M の ACh によりほぼ最大収縮が得られた (図 10). モルモット, ラットおよびマウスにおいても ACh の 1×10^{-9} M の濃度より収縮し, 用量依存性に収縮が大となり, 用量反応曲線は S 字状を示した (図 10).

5. Ba: ハタネズミの回腸標本は Ba の 1×10^{-5} M の濃度より収縮が起る. 1×10^{-4} M の Ba は適用後収縮が始り約 3 分で最大に達し, 律動性収縮をとまってやや弛緩したが収縮は持続した (図 7-A). モルモットは収縮後大きくゆるやかな律動性収縮を示し, それにさらに小さくかつ頻度の高い収縮が重なって現われた. ラットの収縮の形はハタネズミのそれと似ているが, マウスの腸管では律動性収縮が見られなかった (図 7-A,B). 累積投与により得られた Ba の用量反応曲線は図 11 に示す如く, いずれの動物も類似した曲線を描いた.

以上各動物の摘出胃ならびに回腸標本に対する

His, 5-HT, ACh および Ba の用量反応曲線より, 40 K 収縮の 50% に相当する収縮を生ずる各薬物の濃度 (EC_{50}) をまとめて表 1 に示した. ただし胃標本においては His および 5-HT の収縮反応が各動物の例において小さいため, K 収縮の 25% の収縮を生ずる濃度 (EC_{25}) をもって相互に比較し, 一方回腸標本においては ACh の反応が各動物の例において大きいため K 収縮の 75% 収縮を生ずる濃度 (EC_{75}) をもって相互に比較した. His については胃の場合, ハタネズミ幽門胃, モルモット胃およびハタネズミ食道囊はそれぞれ EC_{25} として 6.1×10^{-7} M, 5.6×10^{-6} M, 1.0×10^{-4} M の値を示した. これに対してラットおよびマウスの胃は 1×10^{-4} M の His にも反応を示さなかった. また回腸においては His の EC_{50} はモルモットの回腸で 9.8×10^{-8} M と感受性が高く, ハタネズミの回腸 (1.2×10^{-5} M) がこれに続き, ラットおよびマウスはこれらに比して感受性が低く, EC_{50} が求められなかった. すなわちラッ

表 1. 各種動物の摘出胃ならびに回腸標本における各種薬物の EC₅₀

STOMACH	VOLE		GUINEA PIG	RAT	MOUSE
	PYL. STOM.	ESOPH. SAC.			
His*	6.1×10^{-7} M	1.0×10^{-4} M	5.6×10^{-6} M	—	—
5-HT*	$>10^{-4}$ M	—	—	4.8×10^{-7} M	1.6×10^{-5} M
ACh	4.8×10^{-6} M	5.3×10^{-6} M	8.5×10^{-6} M	4.3×10^{-6} M	1.0×10^{-5} M
Ba	5.7×10^{-5} M	3.1×10^{-4} M	1.8×10^{-4} M	8.2×10^{-4} M	2.4×10^{-4} M

ILEUM					
	VOLE		GUINEA PIG	RAT	MOUSE
His	1.2×10^{-5} M		9.8×10^{-8} M	$>10^{-4}$ M	$>10^{-4}$ M
5-HT	2.2×10^{-6} M		1.0×10^{-5} M	1.1×10^{-6} M	2.5×10^{-6} M
ACh**	3.2×10^{-8} M		4.2×10^{-8} M	1.8×10^{-7} M	4.1×10^{-8} M
Ba	3.8×10^{-5} M		9.6×10^{-5} M	9.6×10^{-5} M	1.2×10^{-4} M

EC₅₀: 40 mM KCl 収縮に対し 50% の収縮を示すヒスタミン, セロトニン, アセチルコリンおよびバリウムの各濃度

*EC₂₅: 40 mM KCl 収縮に対し 25% の収縮を示す薬物濃度

**EC₇₅: 40 mM KCl の収縮に対し 75% の収縮を示す薬物濃度

トおよびマウスの胃ならびに回腸はともに His に対する反応性が低いことが示された. 他方, 5-HT についてはラットの胃が EC₂₅ として 4.8×10^{-7} M と低い値を示し, マウスの胃は 1.6×10^{-5} M の値を示すが, ハタネズミの幽門胃および食道囊あるいはモルモットの胃はともに反応性が悪く EC₂₅ として表すことができなかった. さらにラット, ハタネズミ, マウスおよびモルモットの回腸は 5-HT に対しそれぞれ 1.1×10^{-6} M, 2.2×10^{-6} M, 2.5×10^{-6} M および 1.0×10^{-5} M の値を示し, 胃におけるほどの動物種差は認められなかった. ACh についてはラットの胃, ハタネズミ幽門胃, ハタネズミ食道囊, モルモットおよびマウスの胃は EC₅₀ としてそれぞれ 4.3×10^{-6} M, 4.8×10^{-6} M, 5.3×10^{-6} M, 8.5×10^{-6} M および 1.0×10^{-5} M であり, マウスが他に比して若干高い値を示した

がほとんど差は認められない. またハタネズミ, マウス, モルモットおよびラットの回腸では ACh の EC₇₅ はそれぞれ 3.2×10^{-8} M, 4.1×10^{-8} M, 4.2×10^{-8} M および 1.8×10^{-7} M であり, ラットにおいてやや高い値を示した. Ba についてはハタネズミの幽門胃, モルモットの胃, マウスの胃, ハタネズミの食道囊およびラットの胃は Ba の EC₅₀ はそれぞれ 5.7×10^{-5} M, 1.8×10^{-4} M, 2.4×10^{-4} M, 3.1×10^{-4} M および 8.2×10^{-4} M であり, ハタネズミの幽門胃でやや低く, ラットの胃でやや高い値を示した. ハタネズミの回腸は EC₅₀ として 3.8×10^{-5} M, モルモットとラットの回腸はともに 9.6×10^{-5} M, マウスの胃は 1.2×10^{-4} M の値を示し, ハタネズミは他のそれらに比べ若干低い値を示した.

IV. 考

Ash と Schild (1966) は His に対する受容体は多様であると考えメピラミン (Mepyramine) など既知の抗 His 薬と反応する受容体を H₁-受容体と命名し, その薬理学的特性を明確にした. また Black ら (1972) は非 H₁ 型受容体によってもたらされると考えられる His 作用を特異的に遮断するブリマミド (Burimamide) の発見を報告し

察

て H₂-受容体の存在を明らかにした. この H₁-および H₂-受容体は胃をはじめ多くの臓器にその存在が知られており, 胃については H₁-受容体を刺激することにより筋の収縮を, H₂-受容体を刺激することにより胃酸分泌の亢進を促すことが知られている. 一方, 胃平滑筋に対する His の作用には動物種により収縮態度が異っており, His の適

用により単胃動物の平滑筋は収縮作用を示し (Daniel, 1968), 草食動物である牛の第一胃は収縮するもの, 弛緩に続いて収縮するもの, 弛緩するものと3つのタイプに分けられ, 収縮に対し H_1 -受容体とまた弛緩に対しては H_2 -受容体との関連性が示唆されている (Ohga and Taneike, 1978). 本実験に供したハタネズミは草食性でありかつ消化管の特性の1つとして複胃を有している点で反芻獣と類似していると言われている (Golley, 1960; 後藤, 1975). このようなハタネズミの複胃の各部位が牛の反芻胃に示されたような H_1 および H_2 受容体の存在と, 二種の機能が観察され得るか否かを実験した. しかしこのハタネズミの胃平滑筋において, His の作用に幽門胃において持続性収縮を示し, また食道囊において一過性の収縮を示すが, いずれも弛緩の様相を示さなかった. これらの収縮はいずれも H_1 拮抗薬であるトリペレナミンで抑制された. したがってハタネズミの胃の各部は H_1 受容体のみ存在し, これに関連して His は収縮を示すと思われる.

つぎに His の用量反応曲線からハタネズミの幽門胃はモルモットに比べ感受性が高く, 食道囊は低い結果を示している. しかしラットおよびマウスの胃は His に対して反応しなかったので, ハタネズミの胃の His に対する感受性はモルモットのそれに近いものと思われる. さらに回腸標本において, His の用量反応曲線よりモルモットの感受性が高く, ハタネズミがこれに続き, ラットおよびマウスはこれらに比して非常に低い成績を得た. これらの結果より, ハタネズミの胃および回腸平滑筋は His でもとに収縮するが, His に対する感受性には動物種差が認められ, ハタネズミの消化管の感受性はモルモットとラットのもののほぼ中間に位置するであろう成績を得た.

つぎに 5-HT が平滑筋を収縮させることはよく知られており, Gaddum と Picarelli (1957) が

モルモット小腸における 5-HT の収縮機序は副交感神経の刺激による間接作用と筋刺激の直接作用の両者よりなり, 5-HT の受容体として神経側に M-受容体, 筋側に D-受容体が存在することを提唱して以来, 5-HT の平滑筋収縮を起す作用点として M レセプターと D レセプターの呼称が広く用いられている. また 5-HT の平滑筋臓器の収縮作用点は動物種, 臓器の種類等によって必ずしも一様でなく様々であると言われている (Feldberg, 1953; Gaddum, 1954; Barlow, 1959; Vane, 1962; Offermeier, 1966; Sakai, 1979). なかなくラットの臓器の 5-HT 収縮に対する感受性は一般に他に比べて高いといわれ, 特に摘出胃標本の収縮作用に極めて鋭敏であると報告されている (Vane, 1957; 上田, 1971). 本実験に用いたハタネズミ, モルモット, ラットおよびマウスの胃ならびに回腸標本の収縮作用はラットが最も 5-HT に対する感受性が高く, 続いてマウスが高く, モルモットはこれらに比して低かった. ハタネズミの胃ならびに回腸標本の 5-HT 収縮に対する感受性は His の場合ほど顕著ではないが, ラットとモルモットの中間に位置する結果を得た.

また ACh は胃, 腸管等の消化管平滑筋の興奮性を高めることが知られ, 40 K および Ba は平滑筋に直接作用して収縮を起すことが認められている (Bohr, 1964). 40 K, ACh および Ba はハタネズミ, モルモット, ラットおよびマウスの胃ならびに回腸標本に対していずれも収縮を起し, 40 K の収縮はモルモットおよびハタネズミの食道囊を除いて二相性の収縮を示した. ACh および Ba の用量反応曲線により今回用いた各動物の感受性を比較したが, ハタネズミ, モルモット, ラットおよびマウスの胃ならびに回腸標本はともに感受性にはほとんど差がないか若干差を認めるにすぎなかった.

V. ま と め

草食性のハタネズミを中心としてモルモット, ラットおよびマウスの摘出胃ならびに回腸標本に対する 40 K, His, 5-HT, ACh および Ba に対する反応性について検討した. ハタネズミの胃は His により収縮反応のみを示し, 牛の胃で見られる収縮および弛緩の2様の反応は認められなかつ

た. またこの収縮は H_1 受容体を介するものと思われる. His に対してモルモットの胃および回腸は感受性が高く, ラットのそれらは低かった. これに反し 5-HT に対しラットの胃および回腸は感受性が高く, モルモットのそれらは低かった. ハタネズミの胃および回腸の His ならびに 5-HT に

対する薬物感受性はモルモットとラットのほぼ中 および Ba 収縮にはほとんど動物差が認められな
間に位置すると思われる。しかし各動物の ACh かった。

文 献

- Ash, A.S.F. & Schild, H.O. (1966). Receptors mediating some actions of histamine. *Br. J. Pharmacol.* **27**: 427-439.
- Barlow, R.B. & Khan, I. (1959). Actions of some analogues of 5-hydroxy-tryptamine on the isolated rat uterus and the rat fundus strip preparations. *Br. J. Pharmacol.* **14**: 265-272.
- Black, J.W. *et al.* (1972). Definition and antagonism of histamine H₂ receptors. *Nature*, Lond. **236**: 385-390.
- Bohr, D.F. (1964). Electrolytes and smooth muscle contraction. *Pharmacol. Rev.* **16**: 85-111.
- Daniel, E.E. (1968). Pharmacology of the gastrointestinal tract. In *Handbook of physiology*, section 6; Alimentary Canal, vol. IV. Code, C.F. (editor), p. 2267-2324, Washington, D.C.: American Physiological Society.
- Feldberg, W. & Toh, C.C. (1953). Distribution of 5-hydroxytryptamine (serotonin, enteramine) in the wall of the digestive tract. *J. Physiol.* **119**: 352-362.
- Gaddum, J.H. & Hameed, K.A. (1954). Drugs which antagonize 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Pharmacol.* **9**: 240-248.
- Gaddum, J.H. & Picarell, Z.P. (1957). Two kinds of tryptamine receptors. *Br. J. Pharmacol.* **12**: 323-328.
- Golley, F.B. (1960). Anatomy of the digestive tract of *Microtus*. *J. Mammal.* **41**: 89-99.
- 後藤信男 (1975). ハタネズミの飼育・繁殖と消化管の特性. シンポジウム. 実験動物の開発改良 (第3回). 講演集: 24-28.
- Kamizaki, J. *et al.* (1981). The prostaglandin E₂-induced contraction in the ileal longitudinal smooth muscle isolated from various animal species. *Jpn. J. Vet. Sci.* **43**: 853-861.
- 宮尾嶽雄ら (1960). ネズミ類における腸の長さの比率. 動物学雑誌 **69**: 171-176.
- Offermeier, J. & Ariëns, E.J. (1966). Serotonin. I. Receptors involved in its action. *Arch. int. Pharmacodyn.* **164**: 192-215.
- Ohga, A. & Taneike, T. (1978). H₁- and H₂-receptors in the smooth muscle of the ruminant stomach. *Br. J. Pharmacol.* **62**: 333-337.
- Paton, W.D.M. & Vane, J.R. (1963). An analysis of the responses of the isolated stomach to electrical stimulation and to drugs. *J. Physiol.* **165**: 10-46.
- Pruitt, D.B. *et al.* (1974). Intestinal effects of 5-hydroxytryptamine and morphine in guinea pigs, dogs, cats and monkeys. *Eur. J. Pharmacol.* **26**: 298-305.
- Sakai, K. *et al.* (1979). The actions of 5-hydroxytryptamine and histamine on the isolated ileum of the tree shrew (*Tupaia glis*). *Br. J. Pharmacol.* **66**: 405-408.
- Shimizu, K. *et al.* (1979). Species differences in ouabain sensitivity of the small intestine in contractile response. *Jpn. J. Vet. Sci.* **41**: 139-149.
- Shimizu, K. *et al.* (1982). Species differences in the sensitivity of small intestine to the spasmogenic effect of K-free solution. *Jpn. J. Vet. Sci.* **44**: 259-266.
- 上田茂昭 (1971). ラット胃幽門洞条片の薬物反応, 特に Serotonin および Nicotine の収縮機序, 経壁刺激の弛緩機序ならびに Tyramine の弛緩および収縮の機序について. 日薬理誌 **67**: 529-546.
- Vane, J.R. (1957). A sensitive method for the assay of 5-hydroxytryptamine. *Br. J. Pharmacol.* **12**: 344-349.
- Vane, J.R. (1962). Tryptamine and serotonin receptors. *Nature*, Lond. **194**: 486-487.

(1982年4月23日受付)