

|           |                                                        |
|-----------|--------------------------------------------------------|
| 氏 名       | 尾 崎 昭 夫                                                |
| 学位(専攻分野)  | 博 士 (薬 学)                                              |
| 学 位 記 番 号 | 論 薬 博 第 618 号                                          |
| 学位授与の日付   | 平 成 11 年 9 月 24 日                                      |
| 学位授与の要件   | 学 位 規 則 第 4 条 第 2 項 該 当                                |
| 学位論文題目    | 新規 5-HT <sub>3</sub> 受容体拮抗薬の化学療法剤誘発消化器症状への作用に関する薬理学的研究 |

|        |                      |             |             |
|--------|----------------------|-------------|-------------|
| 論文調査委員 | (主 査)<br>教 授 赤 池 昭 紀 | 教 授 佐 藤 公 道 | 教 授 佐 治 英 郎 |
|--------|----------------------|-------------|-------------|

## 論 文 内 容 の 要 旨

セロトニン<sub>3</sub> (5-HT<sub>3</sub>) 受容体拮抗薬に明確に関連付けられている薬理作用は、化学療法薬により誘発される嘔吐に対する抑制作用である。近年、5-HT<sub>3</sub> 受容体の機能的な解明が進むに従い、5-HT<sub>3</sub> 受容体が嘔吐だけでなく、様々な疾患、例えば、下痢、不安症、片頭痛、記憶障害および掻痒症などにも関与することが明らかにされ、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の新たな適応症への可能性が拡大している。著者らはベンズイミダゾール誘導体の中から5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を有する化合物 KB-R 6933 (6-amino-5-chloro-1-isopropyl-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-benzimidazoledimaleate) を見出した。KB-R 6933 は既存の5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬とは異なり不斉炭素を含まない新規な化合物である。そこで、本化合物について5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用の特性および化学療法剤による消化器症状に対する効果を検討し、その薬理学的特性について研究した。さらに、嘔吐以外の疾患への5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の有効性に関する基礎的資料を得る目的で、神経性下痢モデルにおける本化合物の作用を検討した。

第1章 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する結合特性および拮抗作用 KB-R 6933 の5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する結合特性を明らかにする目的で、5-HT<sub>3</sub> 受容体を含む各種受容体への結合実験を行なった。KB-R 6933 はラット脳膜標本への選択的5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬 [<sup>3</sup>H] GR 6563 O 結合を阻害し、Scatchard 解析の結果は本化合物の阻害様式が競合的であることを示した。一方、5-HT<sub>3</sub> 受容体以外の39種類の受容体およびイオンチャネルへの親和性は無いが、軽微であった。このように、KB-R 6933 は5-HT<sub>3</sub> 受容体に選択的な親和性を有することが確認された。そこで、KB-R 6933 の *in vitro* および *in vivo* における5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を検討した。モルモット回腸標本における5-HT 誘発収縮に対して、KB-R 6933 およびグラニセトロンなどの5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は、いずれも著明な抑制作用を示したが、KB-R 6933 は最大収縮量を減少させる点でこれら対照薬と異なっていた。回腸における KB-R 6933 の阻害作用は脳膜標本での結果とは異なり非競合的であり、ラット脳膜標本とモルモット消化管とで KB-R 6933 の5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用に相違が認められた。麻酔ラットでの5-HT 誘発徐脈に対して、KB-R 6933 は静脈内、経口、経皮の各投与経路で抑制作用を示した。また、静脈内投与での徐脈抑制作用は、グラニセトロンなどの5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の効果が数時間で消失するのに対し、KB-R 6933 の作用は8時間以上持続することから、KB-R 6933 は長持続型の5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を示すことが明らかになった。

### 第2章 シスプラチン誘発嘔吐および胃排出能低下に対する作用

化学療法薬による消化器症状への効果を検討するために、フェレットでのシスプラチン誘発嘔吐およびラット胃排出能低下に対する作用を検討した。シスプラチン誘発嘔吐に対し、KB-R 6933 およびグラニセトロン等の5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は前処置および嘔吐発現後処置のいずれによっても嘔吐を抑制した。シスプラチンは胃排出能を著明に低下させたが、KB-R 6933 および対照薬はシスプラチン投与により低下した胃排出を改善した。このことから、シスプラチンによる嘔吐および胃排出能低下の発現機序に5-HT<sub>3</sub> 受容体が関与しており、KB-R 6933 は5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する拮抗作用を介して嘔吐および低下した胃排出を改善するとの結論に至った。

### 第3章 実験的下痢に対する作用

マウスおよびラットを用い、実験的下痢モデルにおける KB-R 6933 の作用を検討した。KB-R 6933 および 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬ラモセトロンは 5-HT および拘束ストレス誘発下痢を抑制した。しかし、両薬ともヒマシ油および PGE 2 誘発下痢には影響を示さなかった。止瀉薬ロペラミドは検討したすべての下痢モデルを抑制した。次に、コレラ毒誘発腸液分泌に対する効果を検討した。いずれの薬物も腸液分泌を抑制したが、ラモセトロンの抑制作用が部分的であったのに対し、KB-R 6933 は腸液分泌を完全に消失させた点で両薬物の作用は異なっていた。このように、KB-R 6933 は神経性の下痢を抑制した。KB-R 6933 が有効であったモデルでは下痢発現機構に 5-HT<sub>3</sub> 受容体の関与が示唆されていること、KB-R 6933 とラモセトロンは有効な下痢モデルが一致していたこと、さらに、KB-R 6933 はオピオイド受容体やカルシウムチャンネルには作用しないことなどから、KB-R 6933 は 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用に基づいて下痢および亢進した腸液分泌を抑制すると推定された。また、回腸での 5-HT 収縮阻害作用と同様に、腸液分泌モデルにおいても、KB-R 6933 は対照薬とは異なる 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を示した。

以上のとおり、KB-R 6933 が選択的な 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を有するとともに、消化管では従来の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬にはない拮抗作用様式を示すことを見出した。*in vivo* においては化学療法薬によって誘発される嘔吐および胃排出低下を抑制することを確認した。さらに、KB-R 6933 が神経性下痢モデルに有効であることを見だし、この作用が 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用に基づくことを示した。本研究によって、KB-R 6933 を含む 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬が嘔吐治療だけではなく、過敏性腸症候群のような神経因性の下痢に対する治療薬としての薬理学的特性を持つことを明らかにした。

## 論文審査の結果の要旨

セロトニン (5-HT) 受容体サブタイプの一つであるセロトニン 3 (5-HT<sub>3</sub>) 受容体は、嘔吐、下痢、不安症、片頭痛、記憶障害、掻痒症など多くの疾患への関与が示唆されており、その拮抗薬は化学療法薬誘発嘔吐に対する抑制作用を含む広範な薬理作用を持つことが指摘されている。筆者らは、ベンズイミダゾール誘導体の中から 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を有する新規化合物 KB-R 6933 (6-amino-5-chloro-1-isopropyl-2-(4-methyl-1-piperazinyl)-benzimidazole dimaleate) を見出した。そこで、本研究において筆者らは KB-R 6933 の 5-HT 受容体拮抗作用の特性と消化器系に対する作用を明らかにする目的で、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用、シスプラチン誘発嘔吐・胃排出能低下に対する作用、および実験的下痢モデルに対する作用を検討した。その結果、KB-R 6933 が消化管では非競合的かつ持続性の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を示すこと、シスプラチン誘発嘔吐・胃排出能低下を強力に抑制すること、さらに 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用に基づいて神経性下痢を抑制することを明らかにした。

はじめに、KB-R 6933 の 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対する結合特性を明らかにする目的で、5-HT<sub>3</sub> 受容体を含む各種受容体への結合実験を行なった結果、ラット脳膜標本への [<sup>3</sup>H] GR 65630 結合に対して競合的阻害作用を示し、対照薬として用いた既存の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の中で最も高い親和性を示したラモセトロンと同程度の親和性を持つことを見出した。5-HT<sub>3</sub> 受容体以外の 5-HT 受容体、アドレナリン受容体、ムスカリン受容体を含む 39 種類の受容体およびイオンチャンネルに対する親和性はほとんど認められず、KB-R 6933 が 5-HT<sub>3</sub> 受容体に対して極めて高い選択性を持つことが明らかになった。そこで、消化管における KB-R 6933 の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用を *in vitro* および *in vivo* の実験を用いて検討した。KB-R 6933 およびグラニセトロンなどの 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬はモルモット回腸標本における 5-HT 誘発収縮に対して著明な抑制作用を示したが、グラニセトロンなどの対照薬が競合的な収縮抑制作用を示したのに対して、KB-R 6933 は非競合的な抑制作用を示した。*In vivo* での抗セロトニン作用を明らかにする目的で、麻酔ラット 5-HT 誘発徐脈に対する KB-R 6933 の作用を静脈内、経口、経皮の 3 種類の投与方法により検討したところ、いずれの投与方法においても KB-R 6933 は長時間持続する抑制作用を発現することを見出した。

次いで、化学療法薬の重大な副作用の一つである嘔吐と胃排出能低下消化器症状に対する KB-R 6933 の作用を明らかにする目的で、フェレットでのシスプラチン誘発嘔吐およびラット胃排出能低下に対する作用を検討した。その結果、KB-R 6933 および対照薬として用いたグラニセトロン等の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬は、シスプラチンにより誘発される嘔吐を抑制し、胃排出能低下を改善することを明らかにした。

消化器系において嘔吐以外に 5-HT<sub>3</sub> 受容体が関与する機能として消化管運動の調節と消化管腔内への水分と電解質の放出調節が報告されていることから、KB-R 6933 を含む 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の下痢治療薬としての有用性についてマウスあ

るいはラットを用いて検討した。KB-R 6933 およびラモセトロンは 5-HT および拘束ストレス誘発下痢を抑制したが、両薬物ともヒマシ油および PGE 2 誘発下痢には影響を示さなかった。一方、オピオイド系の止瀉薬のロペラミドはこれらの下痢モデルの全てで有効であった。次いで、コレラ毒誘発腸液分泌に対する作用を検討したところ、KB-R 6933 とロペラミドは腸液分泌に対して完全な抑制作用を示し、ラモセトロンも部分的な抑制作用を示した。KB-R 6933 はオピオイド受容体やカルシウムチャンネルには作用しないことから、5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗作用に基づいて下痢と腸液分泌亢進を抑制すると推定された。

以上の研究は、KB-R 6933 が選択的かつ長時間作用型の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬であること、消化管では既存の 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬と異なり非競合的拮抗作用を示すこと、化学療法薬により誘発される嘔吐および胃排出低下を抑制すること、さらに、神経性下痢に対して有効であることを明らかにしたものであり、消化器系における KB-R 6933 を含む 5-HT<sub>3</sub> 受容体拮抗薬の作用の薬理学的特性の解明に有用な知見となるとともに、嘔吐および神経因性下痢の治療において重要な基礎的資料を提供すると考えられる。

よって、本論文は博士（薬学）の論文として価値あるものと認める。

更に、平成 11 年 8 月 18 日論文内容とそれに関連した口頭試問を行った結果合格と認めた。