

称号及び氏名	博士（獣医学）	森影 幸子
学位授与の日付	平成25年8月31日	
論文名	セロトニン4受容体作用薬モサプリドの消化管機能に対する薬理学的研究	
論文審査委員	主査	竹内 正吉
	副査	中村 洋一
	副査	松尾 三郎

論文要旨

緒言

セロトニン(5-HT)は、そのほとんどが胃腸管粘膜で生合成されており、消化器機能に重要な役割を果たしている。5-HT受容体のうち、5-HT₄受容体に作用するメクロプラミドやシサプリドは、消化管運動機能の低下による腹部膨満感、胸焼け、悪心、嘔吐、便秘などの種々の消化器症状の改善に広く臨床応用されてきた。しかし、これらの薬剤はドパミン D₂受容体遮断作用による中枢性および内分泌系の副作用の発現が知られており、さらにシサプリドはQT延長作用による重篤な心室性不整脈を誘発することから販売停止となった。そこで、ドパミンD₂受容体遮断作用やQT延長作用がなく、消化管運動を強力に促進する新しいタイプの消化管運動促進薬モサプリドが開発され、「慢性胃炎に伴う消化器症状(胸焼け、悪心・嘔吐)の改善」を適応とした消化管運動促進剤ガスモチン[®]として1998年より発売されている。さらに、動物用医薬品としても、イヌ消化管運動機能改善剤プロナミド[®]として、イヌの上部消化管運動機能低下に伴う食欲不振・嘔吐の改善に臨床使用されている。モサプリドの上部消化管運動促進作用は種々の動物において確認されているが、下部消化管に対する作用など消

化管機能全般に関する詳細な薬理学的プロフィールは明らかになっていない。そこで本研究では、他の **5-HT₄** 受容体作用薬との比較において、モサプリドの薬理学的プロフィールを明らかにするとともに、上部消化管機能に加え、下部消化管機能に対する作用を検討し、新たな適応症への有用性についても検証した。

第一章 モサプリドと既存の **5-HT₄** 受容体作用薬との薬理作用の比較

本章では、イヌの消化管運動および *in vitro* での様々な **5-HT₄** 受容体を介するモサプリドの作用を既存の **5-HT₄** 受容体アゴニストと比較し、モサプリドの詳細な薬理学的プロフィールを検討した。

覚醒イヌにおいて、モサプリド (**0.3-3 mg/kg, i.v.**) は結腸の運動に影響を与えず、胃前庭部の運動を促進した。一方、シサプリド、ザコプリドおよび **BIMU 8 (0.1-1 mg/kg, i.v.)** は胃前庭部と結腸運動を共に促進した。モサプリドおよびシサプリドの胃あるいは結腸運動促進作用は選択的 **5-HT₄** 受容体拮抗薬により完全に拮抗されたことより、これらの促進作用は **5-HT₄** 受容体を介したものであることが確認された。受容体結合試験において、モサプリドはモルモット線条体の **5-HT₄** 受容体に **113 nM** の親和性を示した。また、モサプリドはラット食道のカルバコール誘発収縮を弛緩させ、モルモット回腸の電気刺激誘発収縮を増大し、それぞれの **EC₅₀** 値は **208** および **73 nM** であったが、モルモット遠位結腸収縮作用の **EC₅₀** 値は **3029 nM** であり、他の消化管に比べて結腸において親和性が低いことが示唆された。一方、他の **5-HT₄** 受容体作用薬はこれら各標本において同等の親和性を示した。以上より、モサプリドは他の **5-HT₄** 受容体作用薬とは異なり、イヌの上部消化管運動を選択的に促進し、*iv vitro* においても上部消化管に比較して下部消化管における作用活性が低いことが示された。また、この結果より、上部と下部消化管において異なるサブタイプの **5-HT₄** 受容体が存在する可能性が示唆された。

第二章 腸管洗浄剤のモルモット結腸洗浄作用に対するモサプリドの効果

第一章に記載したように、モサプリドの上部消化管における運動促進作用には多くの報告があるが、下部消化管における報告は依然少ない。近年、モルモットの結腸に **5-HT₄** 受容体が高発現していることや、モサプリドが覚醒モルモットの結腸運動を促進することが報告されたことから、本章第一節ではモルモットの結腸輸送能を指標としてモサプリドの下部消化管における作用を更に詳細に検討した。モサプリドは **10-20 mg/kg** の用量で有意なモルモット結腸輸送能亢進作用を示した。この用量は上部消

化管運動促進作用の有効用量より高く、前章で示したように下部消化管に対するモサプリドの作用活性はモルモットにおいても低いことが示唆された。以上より、モサプリドは高用量を適用することで、下部消化管に対しても運動促進作用を有することが示された。

経口腸管洗浄剤(**PEG-ELS**)は大腸内視鏡検査および大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除に広く用いられているが、バリウム注腸X線造影検査の前処置においては洗浄剤が腸管内に残留することにより、良好な造影が得られない場合がある。近年、**PEG-ELS** にモサプリドを併用すると、バリウム注腸X線造影検査において造影能が改善することが報告された。そこで本章第二節では、モルモットにおいて、**PEG-ELS** の結腸洗浄作用に対するモサプリドの併用効果を検証した。**PEG-ELS** 投与によりモルモットの結腸内容物乾燥重量は有意に減少したが、水分重量に減少は認められず、臨床と同様に本評価系においても、結腸洗浄作用とともに腸管内残水も認められた。一方、**PEG-ELS** とモサプリド(**10-20 mg/kg**)の併用処置は **PEG-ELS** 投与後の乾燥重量および水分重量を減少させたことから、モサプリドは **PEG-ELS** の洗浄作用を増強し、腸管内残水を減少させることが示唆された。また、**PEG-ELS** 投与開始時と投与終了時に分割してモサプリドを投与することが、最も効果的な投与方法であることを見出した。

第三章 SSRI 誘発嘔吐に対するモサプリドの制吐作用

モサプリドは、慢性胃炎に伴う消化器症状としての悪心・嘔吐、およびイヌの上部消化管運動機能低下に伴う食欲不振および嘔吐に対して有用であるが、その他に起因する嘔吐に対する有用性は不明である。選択的セロトニン再取り込み阻害薬(**selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs**)の副作用である嘔吐は、その誘発機序が不明であり、また有用な薬剤もほとんどない。そこで、本章では **SSRI** 誘発嘔吐の作用機序を検討するとともに、モサプリドの **SSRI** 誘発嘔吐に対する有用性を検証した。

スナクスおよびイヌにおいて **SSRI** であるパロキセチンの経口投与は嘔吐を惹起し、モサプリドはこれらの嘔吐を用量依存的に抑制した。一方、パロキセチンの皮下投与では両動物において嘔吐を惹起しなかったことより、**SSRI** は全身性の作用ではなく、胃への局所的な作用により嘔吐を惹起する可能性が示唆された。

また、**SSRI** 誘発嘔吐の機序およびモサプリドの作用機序を明らかにするために、催吐薬が迷走神経の発火を増加させることや胃排出を遅延させる報告があることから、

SSRI がこれらの作用を惹起するのか、またモサプリドがこれら作用に影響を与えるのかを検証した。パロキセチンの胃内投与は麻酔ラットの求心性胃迷走神経発火を増加させたが、モサプリドはこの増加に対して影響を与えなかった。一方、モサプリドはパロキセチン誘発のラット胃排出遅延を改善した。以上より、モサプリドは **SSRI** による胃排出遅延を改善することにより **SSRI** 誘発嘔吐を抑制することが示唆された。

総括

1. モサプリドは他の **5-HT₄** 受容体作用薬とは異なり、イヌの上部消化管運動を選択的に促進し、*iv vitro* においても上部消化管に比較して下部消化管における作用活性が低いことが示された。この結果より、上部と下部消化管において異なるサブタイプの **5-HT₄** 受容体が存在する可能性が示唆された。
2. モサプリドはモルモット結腸輸送能を用量依存的に亢進し、高用量を適用することで、下部消化管に対しても運動促進作用を有することが示された。
3. モサプリドはモルモットにおいて、**PEG-ELS** の結腸洗浄作用を増強し、腸管内残水を減少させることから、「**PEG-ELS** との併用によるバリウム注腸X線造影検査の前処置」における有用性が示唆された。
4. モサプリドは **SSRI** による胃排出遅延を改善することにより **SSRI** 誘発嘔吐を抑制することが示唆された。

本研究は、モサプリドが他の **5-HT₄** 受容体作用薬とは異なる消化管運動に対する薬理学的プロファイルを持つことを明らかにした。また、モサプリドの結腸輸送能や胃排出を促進する作用により、モサプリドが経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸X線造影検査前処置の補助剤として有効であること、さらに、**SSRI** の副作用である嘔吐に対しても有効であることを示し、新たな適応症への有用性を示した。

審査結果の要旨

セロトニン(**5-HT**)は、そのほとんどが胃腸管粘膜で生合成されており、消化器機能に重要な役割を果たしている。**5-HT** 受容体のうち、**5-HT₄** 受容体に作用するメクロプラミドやシサプリドは、消化管運動機能の低下による腹部膨満感、胸焼け、悪心、

嘔吐、便秘などの種々の消化器症状の改善に広く臨床応用されてきたが、ドパミン D_2 受容体遮断作用による中枢性および内分泌系の副作用の発現が知られており、さらにシサプリドは QT 延長作用による重篤な心室性不整脈を誘発することから販売停止となった。そこで、ドパミン D_2 受容体遮断作用や QT 延長作用がなく、消化管運動を強力に促進する新しいタイプの 5-HT₄ 受容体作用薬モサプリドが開発された。しかしながら、モサプリドの上部消化管運動促進作用は種々の動物において確認されているが、下部消化管に対する作用など消化管機能全般に関する詳細は明らかになっていない。そこで本研究では、他の 5-HT₄ 受容体作用薬との比較において、モサプリドの薬理的プロファイルを明らかにするとともに、上部消化管機能に加え、下部消化管機能に対する作用を調べ、新たな適応症への有用性についても検証した。

第 1 章では、イヌの消化管運動および *in vitro* での様々な 5-HT₄ 受容体を介するモサプリドの作用を既存の 5-HT₄ 受容体作用薬と比較し、モサプリドの詳細な薬理的プロファイルを検討し、モサプリドは 5-HT₄ 受容体に作用するが他の 5-HT₄ 受容体作用薬とは異なり、イヌの上部消化管運動を選択的に促進し、*in vitro* においても上部消化管に比較して下部消化管における作用活性が低いことを示した。また、この結果より、上部と下部消化管において異なるサブタイプの 5-HT₄ 受容体が存在する可能性を示唆した。

第 2 章の第 1 節では、モルモットの結腸輸送能を指標としてモサプリドの下部消化管における作用を更に詳細に検討し、モサプリドは高用量を適用することで、下部消化管に対しても運動促進作用を有することを示した。経口腸管洗浄剤 (PEG-ELS) は大腸内視鏡検査および大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除に広く用いられているが、バリウム注腸 X 線造影検査の前処置においては洗浄剤が腸管内に残留することにより、良好な造影が得られない場合がある。そこで第 2 節では、モルモットを用いて、PEG-ELS の結腸洗浄作用に対するモサプリドの併用効果を検証し、モサプリドが PEG-ELS の結腸洗浄作用を増強し、腸管内残水を減少させることから、「PEG-ELS との併用によるバリウム注腸 X 線造影検査の前処置」における有用性を示した。

第 3 章では、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitors; SSRIs) の副作用である嘔吐の作用機序をスunks およびイヌを用いて検討するとともに、モサプリドの SSRI 誘発嘔吐に対する有用性を検証した。その結果、SSRI は中枢性の作用ではなく、胃への局所的な作用により嘔吐を惹起すること、ならびに、モサプリドが SSRI による胃排出遅延を改善することにより SSRI 誘発嘔吐を抑制することを示した。

以上の結果から、モサプリドが他の 5-HT₄ 受容体作用薬とは異なる消化管運動に対する薬理的プロファイルを持つことを明らかにした。また、モサプリドの結腸輸送能や胃排出を促進する作用により、モサプリドが経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X

線造影検査前処置の補助剤として有効であること、さらに、**SSRI** の副作用である嘔吐に対しても有効であることを示し、新たな適応症への有用性を示した。

本研究は、**5-HT₄** 受容体作用薬であるモサプリドの薬理学的プロフィールを明らかにし、更に上部消化器症状のみならず便秘などの下部消化器疾患や様々な原因による嘔吐に対する有用性などを示しており、モサプリドの臨床分野における新たな展開を示唆している。また、モサプリドは獣医臨床分野でもイヌの上部消化管運動機能低下に伴う食欲不振および嘔吐の改善に使用され、ウマの消化器症状に対する適応を申請中であることから、この分野での更なる展開の可能性を示している。従って、この研究成果は、基礎並びに臨床獣医学のみならず医学分野に大きく貢献すると考えられ、学力確認の結果と併せて、博士(獣医学)の学位を授与することを適当と認める。