

ラット胃内バルーン拡張刺激による内臓痛行動 および腹筋収縮へのクエン酸モサプリドの抑制効果

*Inhibitory effect of mosapride citrate on gastric distention-induced visceral pain behavior
and abdominal muscle contractions in conscious rats*

金子 宏^{*1}・小長谷敏浩^{*2}・世戸 康弘^{*3}・川島 勝良^{*3}・吉田 直之^{*3}
(Hiroshi Kaneko) (Toshihiro Konagaya) (Yasuhiro Seto) (Katsuyoshi Kawashima) (Naoyuki Yoshida)

愛知医科大学看護学部病態治療学^{*1}
愛知医科大学医学部消化器内科^{*2}
大日本住友製薬薬理研究所薬理研究第2グループ^{*3}



はじめに

クエン酸モサプリドはセロトニン受容体サブタイプ4 (5-HT₄)に作用する新しい消化管運動機能改善薬である。クエン酸モサプリドは胃排出能を促進し、functional dyspepsia (FD)の症状を改善することが知られている。FDの病態生理として胃排出遅延のみならず胃の知覚過敏が関与していることが知られている。動物実験である種の5-HT₄刺激薬が腸管拡張刺激によって誘発される腹筋の収縮として観察される内臓運動反応を抑制することが報告されている¹⁾。しかし、胃の知覚過敏を検討できる動物モデルの報告はほとんどみられていない²⁾。そこで本研究では、覚醒下ラットでの胃痛覚閾値測定モデルの作成と痛み反応の指標としての腹筋収縮へのクエン酸モサプリドの作用を検討した。



方法

麻酔下Wistar系雄性ラット(280~350g)の胃内にラテックス製バルーンの付いたカテーテルを挿入し固定した。同時に傍臍部腹筋に圧トランスジューサーを取り付け、4日後に実験を行った。ラットを測定ケージに移し、胃内バルーンに空気を

持続注入(1 mL/分)し、痛み行動(writhing)がみられる容量を決定した。脱気1時間後に同容量の空気を注入し(前値)、脱気後に薬剤を胃内投与し、投与1、2時間後(後値)に筋収縮指数(強さと持続時間の積)を算出した。

使用薬剤はクエン酸モサプリド、塩酸イトプリド、塩酸グラニセトロン(5-HT₃受容体拮抗薬)、塩酸モルヒネ、SB-207266(選択的5-HT₄受容体拮抗薬)、クエン酸モサプリドの主要代謝産物で5-HT₃受容体拮抗作用を有するM1³⁾であり、それぞれの有効量あるいは溶媒を投与した。前者4剤は胃内投与し、残りの2剤は皮下投与した。



結果

空気を持続注入(8~12mL)する際に、writhingがみられる容量に先だって筋収縮の増強が観察された。塩酸モルヒネ(10mg/kg)により胃拡張刺激による筋収縮指数は投与後1時間で有意に減少し、2時間後には前値に回復した。クエン酸モサプリド(1~10mg/kg)は用量依存性に胃拡張刺激による筋収縮指数を投与後2時間にわたり有意に抑制した。SB-207266はクエン酸モサプリドの作用を有意に(60%程度)抑制した。塩酸イトプリド(30、100mg/kg:胃排出能促進用量)は筋収縮に影響しなかった。塩酸グラニセトロン

(1 mg/kg)あるいはM1(1 mg/kg)投与により胃拡張刺激による筋収縮指数は有意に抑制された。



考 察

空気を持続注入することにより、内臓痛行動として知られているwrithingがみられ、その空気量に先行して筋収縮の増強がみられたこと、この行動と変化は多くのラットで再現性がみられたこと、また、胃拡張刺激による筋収縮は塩酸モルヒネにより有意に抑制されたことから、本実験系は覚醒下ラットの胃痛覚閾値を測定可能なモデルであることが示唆された。

クエン酸モサプリドは塩酸イトプリドと異なり胃拡張刺激による筋収縮量を用量依存性に抑制した。ともに比較的新しいFDに対する第一選択となる消化管運動機能改善薬であるが、FDの痛みに対するクエン酸モサプリドの臨床効果に今回の結果で得られた胃痛覚閾値の上昇が関与する可能性が考えられた。

クエン酸モサプリドの内臓運動反応の低下作用は5-HT₄受容体拮抗薬で有意に抑制されたが、約6割程度にとどまった。一方、5-HT₃受容体拮抗薬である塩酸グラニセトロンは腸管拡張刺激時の腹筋収縮抑制⁴⁾と同様に本実験系でも内臓痛の抑制効果がみられ、クエン酸モサプリドの主要代謝産物であるM1投与時も同様の抑制がみられたことと、M1に5-HT₃受容体拮抗作用が認められること³⁾を考え合わせると、クエン酸モサプリドの内臓痛抑制効果には一部5-HT₃受容体拮抗作用が関与していることが推定された。



まとめ

FDに対するクエン酸モサプリドの国内大規模試験(Japan Mosapride Mega-Study ; JMMS)の中間報告で、この薬剤は運動不全型のみならず潰瘍症状型にも有用であることが明らかにされた。本研究からクエン酸モサプリドには胃痛覚閾値を複数のセロトニン受容体を介して低下させる可能性が示唆され、臨床試験結果を支持する結果と思われた。

文 献

- 1) Schikowski A, Thewissen M, Mathis C, et al : Serotonin type-4 receptors modulate the sensitivity of intramural mechanoreceptive afferents of the cat rectum. *Neurogastroenterol Motil* 14 : 221-227, 2002
- 2) Ozaki N, Bielefeldt K, Sengupta JN, et al : Models of gastric hyperalgesia in the rat. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283 : G666-G676, 2002
- 3) Yoshida N, Omoya H, Kato S, et al : Pharmacological effects of the new gastroprokinetic agent mosapride citrate and its metabolites in experimental animals. *Arzneimittelforschung* 43 : 1078-1083, 1993
- 4) Banner SE, Sanger GJ : Differences between 5-HT₃ receptor antagonists in modulation of visceral hypersensitivity. *Br J Pharmacol* 114 : 558-562, 1995