

## 〔特別掲載〕

(東女医大誌第29巻第11号)  
(頁921—924 昭和34年11月)腸管における5-hydroxytryptamineの  
作用方式についての研究

東京女子医大薬理学教室 (主任 小山良修教授)

久木田 幸子・丸山 きよ子  
ク キ タ サチ コ マル ヤマ

(受付 昭和34年9月14日)

## I 緒 言

5-hydroxytryptamine (serotonin) の腸管における作用についての研究は、多くの研究者によって行われている。R.e. Silva, J.R. Valle, & Z.P. Picarelli<sup>1)</sup> は serotonin の作用が大量の nicotine によつて拮抗されるが、serotonin の麻痺量によつて nicotine の刺激量の作用が拮抗されないことから、神経節に働くことを否定し、また、atropine, cocaine によつて拮抗されることから serotonin はコリン作働性の節後神経繊維に働くと説明している。J.H. Gaddum & K.A. Hameed<sup>2)</sup> は serotonin receptor に2つの型があるという説を示した。すなわち、1つの型はラットの子宮とウサギの耳の平滑筋に存し、他の型はモルモットの回腸にある神経組織に存在すると述べ、また、神経節には2つの型の receptor があつて、1つは nicotine によつて刺激され、他は serotonin によつて刺激されるということを示している。いづれにおいても、従来の研究者は serotonin の receptor が腸管においてコリン作働性の神経組織に存在すると述べている。しかし著者の一人は、ラット腸管を用いた実験において Hexamethonium 及び atropine によつて serotonin の作用が遮断されなかつた<sup>3)</sup> ことから、コリン作働性に働くことなく、barium と同じように筋肉に働くことを証明した。そこでさらに serotonin の作用機構を追究するため、cocaine,

procaine などの局所麻酔薬を用いて実験を行い、新知見を得た。

## II 実験材料及び実験方法

実験動物は教室の一定飼育管理下の Wistar 系健康雄ラットで体重は 200g~300g 及び、雄モルモット体重 500g~800g のものを使用した。

方法は Magnus 氏法を応用した。すなわち、腸管の切片を容量 20 cc の Magnus 管に入れ懸吊し、糸の一端を管底に固定し、他端をヘーベルに連絡しキモグラフに描記させた。Magnus 管の中には 30~31°C の Locke 氏液 (pH 7.82) を入れ、腸管の切片はラットにおいては、次の3部位をとつた。すなわち、小腸は回盲部より口側に 15cm のところを、結腸では、近側結腸<sup>4)</sup> として結盲括約部に続くところを、遠側結腸<sup>4)</sup> として結腸括約部より尾側に 3cm のところをえらんだ。また、モルモットは回盲部より口側に 10 cm のところをえらんだ。

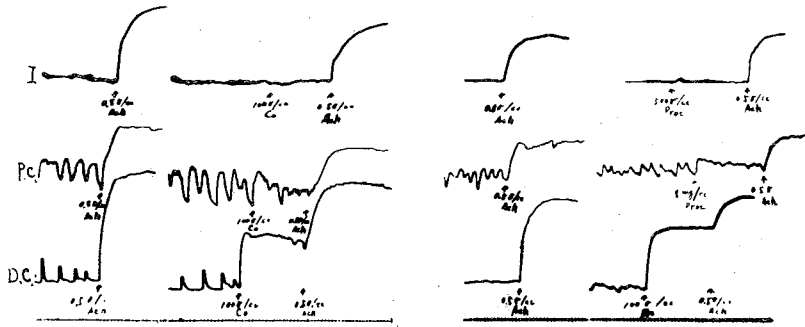
本実験に使用した薬物は、Serotonin creatinine sulfate (Research Laboratories of the Upjohn Co.), acetylcholine chloride (第一製薬), nicotine tartarate (Merck), atropine sulfate (三共製薬), cocaine hydrochloride (三共製薬), procaine hydrochloride (岩城製薬), barium chloride (小西商店)。

## III 実験成績

## A ラットの腸管において

1) acetylcholine の作用に及ぼす cocaine, p-rocaïne の影響 (第1図)  
acetylcholine 0.5 $\gamma$ /cc の作用は、cocaine 100

Sachiko KUKITA & Kiyoko MARUYAMA (Department of Pharmacology, Tokyo Women's Medical College): Pharmacological studies on the mode of action of 5-hydroxytryptamine upon the intestine.



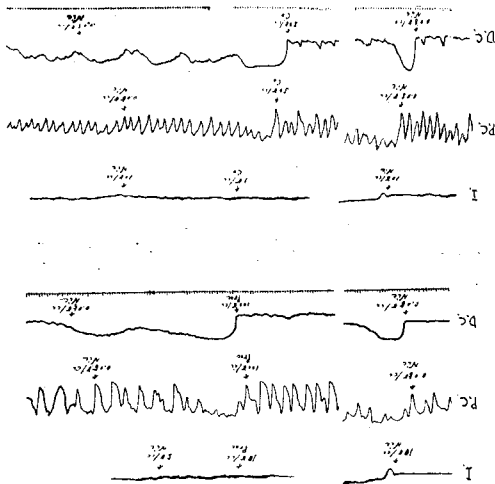
第1図 ラットの腸管における acetylcholine 作用に及ぼす cocaine, procaine の影響

I : Ileum, P.C. : Proxymal colon, D.C. : Distal colon

$\gamma/cc$  ではいずれも拮抗しなかつた。また, procaine は, 回腸では  $500 \gamma/cc$ , 近側結腸では  $1 mg/cc$ , 遠側結腸では  $100 \gamma/cc$ , いずれも acetylcholine  $0.5 \gamma/cc$  の作用と拮抗しなかつた。

2) nicotine の腸管作用に及ぼす cocaine, procaine の影響 (第2図)

a) cocaine



第2図 ラットの腸管における nicotine 作用に及ぼす cocaine, procaine の影響

I : Ileum, P.C. : Proxymal colon, D.C. : Distal colon

回腸においては, nicotine  $10 \gamma/cc$  の作用は, cocaine  $1 \gamma/cc$  の前処置によつて完全に拮抗された。近側結腸, 遠側結腸においては, nicotine  $0.05 \gamma/cc$  の作用は cocaine  $50 \gamma/cc$  の前処置によつて完全に拮抗された。

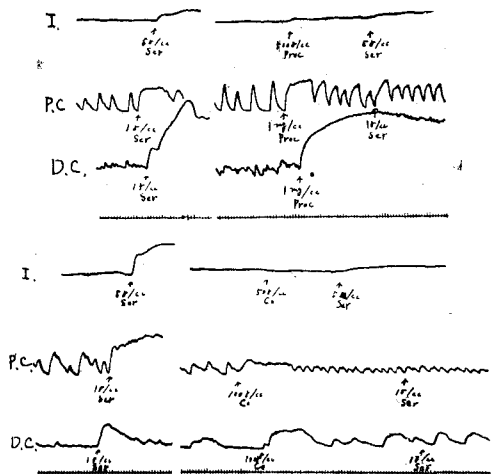
b) procaine

回腸においては, nicotine  $10 \gamma/cc$  の作用を procaine  $5 \gamma/cc$  の前処置によつて完全に拮抗し

た。近側結腸, 遠側結腸においては, nicotine  $0.05 \gamma/cc$  の作用を procaine  $100 \gamma/cc$  の前処置によつて完全に拮抗した。

3) serotonin の腸管作用に及ぼす cocaine, procaine の影響 (第3図)

a) cocaine



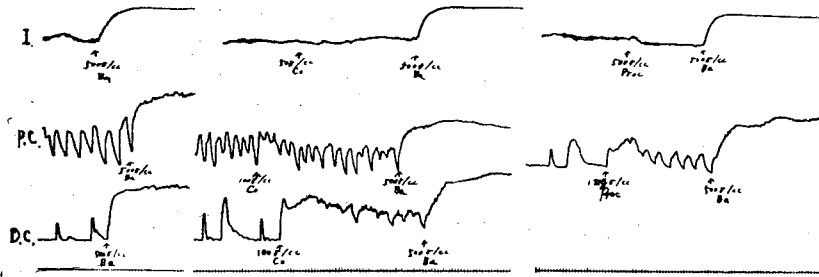
第3図 ラットの腸管における serotonin 作用に及ぼす cocaine, procaine の影響

I : Ileum, P.C. : Proxymal colon, DC. : Distal colon

回腸においては, serotonin  $5 \gamma/cc$  の作用は cocaine  $50 \gamma/cc$  の前処置によつて拮抗された。近側結腸, 遠側結腸においては, serotonin  $1 \gamma/cc$  の作用は cocaine  $100 \gamma/cc$  の前処置によつて完全に拮抗された。

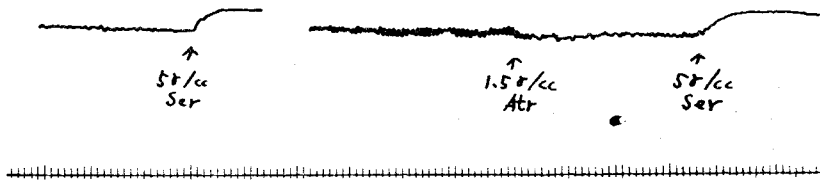
b) procaine

回腸においては, serotonin  $5 \gamma/cc$  の作用は procaine  $500 \gamma/cc$  の前処置によつて完全に拮抗された。近側結腸においては, procaine  $1 mg/cc$  の前処置は serotonin  $1 \gamma/cc$  の作用に完全に拮



第4図 ラットの腸管における barium 作用に及ぼす cocaine, procaine の影響

I : Ileum, P. C. : Proxymal colon, D.C. : Distal colon



第5図 ラットの回腸における serotonin 作用に及ぼす atropine の影響

抗した。遠側結腸においては, procaine 1mg/cc の前処置によつて緊張上昇のまま元に戻らないため拮抗試験を行わなかつた。

4) barium の腸管作用に及ぼす cocaine, p-rocaine の影響 (第4図)

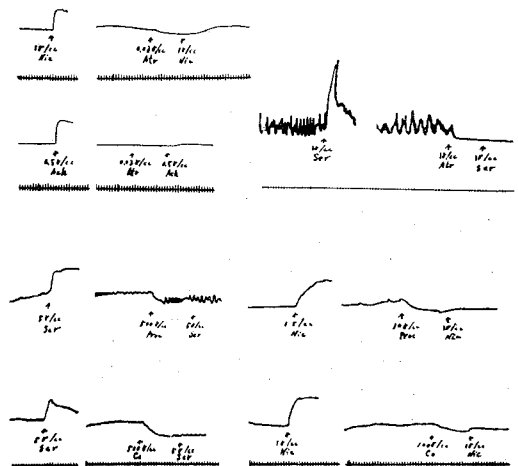
serotonin と拮抗した cocaine, procaine の量における barium 500 $\gamma$ /cc の腸管作用との拮抗について観察したが, 全然影響はみられなかつた。すなわち, 回腸においては, cocaine 50 $\gamma$ /cc 及び procaine 500 $\gamma$ /cc を, 近側結腸においては, cocaine 100 $\gamma$ /cc 及び procaine 1mg/cc を遠側結腸においては, cocaine 100 $\gamma$ /cc を前処置としたが拮抗しなかつた。

5) serotonin の腸管作用に及ぼす atropine の影響

著者の一人は前の実験において, ラットの大腸では, 小腸におけるコリン作働性薬物に拮抗する atropine の量では拮抗されず比較的大量を必要とし, 特に遠側結腸においては atropine 抵抗性を有していることを認めた<sup>3)</sup> ので, ここでは回腸についてのみ行つた。

nicotine, acetylcholine 作用は atropine 0.1 $\gamma$ /cc によつて完全に拮抗されたが, serotonin は拮抗されず atropine を 1.5 $\gamma$ /cc の比較的大量用いても遂に拮抗しなかつた (第5図)。

B モルモットの回腸において (第6図)



第6図 モルモットの回腸における nicotine, serotonin 作用に及ぼす cocaine, p-rocaine の影響並びに nicotine, acetylcholine, serotonin 作用に及ぼす atropine の影響

1) nicotine の腸管作用に及ぼす cocaine, procaine の影響

nicotine 1 $\gamma$ /cc の作用を cocaine 100 $\gamma$ /cc 及び procaine 10 $\gamma$ /cc の前処置によつて完全に拮抗した。

2) serotonin の腸管作用に及ぼす cocaine, procaine の影響

serotonin 1 $\gamma$ /cc の作用を cocaine 500 $\gamma$ /cc 及び procaine 500 $\gamma$ /cc の前処置によつて完全に拮

抗した。

3) serotonin の腸管作用に及ぼす atropine の影響

acetylcholine, nicotine は atropine 0.03 $\gamma$ /cc の前処置によつて完全に拮抗されたが, serotonin は拮抗しなかつた。atropine の量を増して 1 $\gamma$ /cc にて完全に拮抗した。

#### IV 総括並びに考察

cocaine, procaine は acetylcholine 及び barium の作用を抑制することなしに, nicotine, serotonin の腸管作用を完全に遮断した。

ラットでは, 回腸において, nicotine の作用は cocaine 1 $\gamma$ /cc 及び procaine 5 $\gamma$ /cc で拮抗され, serotonin の作用は cocaine 50 $\gamma$ /cc 及び procaine 500 $\gamma$ /cc によつて拮抗された。近側結腸, 遠側結腸では, nicotine は cocaine 50 $\gamma$ /cc, procaine 100 $\gamma$ /cc で拮抗され, serotonin は cocaine 100 $\gamma$ /cc, procaine 1 mg/cc で拮抗された。以上の結果, 回腸においては, serotonin の作用を遮断するためには nicotine の作用を遮断する量の, cocaine では50倍, procaine では100倍を必要とし, 近側及び遠側結腸では cocaine は2倍, procaine は10倍の量を必要とした。モルモットの回腸においても同様に, serotonin の作用遮断に cocaine は5倍, procaine は50倍量必要であつた。このことは, 前述したように hexamethonium 及び atropine によつて serotonin の作用が遮断されなかつたこととともに nicotine と serotonin がその作用点を異にするためと思われる。

著者の一人は前報<sup>3)</sup>において, ラットの腸管における serotonin の作用点は筋肉に存在することを明らかにしたが, Silva<sup>1)</sup>, Gaddum<sup>2)</sup> 及び Robertson<sup>5)</sup> はモルモットの回腸において, serotonin が atropine によつて遮断されることから, serotonin receptor がコリン作働性の神経組織に存在すると述べている。そこでモルモットの腸管で追試した結果, acetylcholine, nicotine の作用を遮断する atropine の量では serotonin は遮断されず, それに比して大量の atro-

pine 1 $\gamma$ /cc で始めて遮断された。

今までの研究者は, モルモットの回腸に対する serotonin の作用を遮断する atropine の量を基準として acetylcholine, nicotine の作用を検討した結果, serotonin はコリン作働性に働くといっている。著者らはこれと逆に, acetylcholine, nicotine の作用を遮断する atropine の量を基準として serotonin の作用を観察したので上記の差異が生じたものと思われる。モルモットにおいて比較的大量の atropine で serotonin が遮断できたのにラットにおいては, atropine で遮断されないのは, 動物により感受性及び機序を異にしているためと考えられる。

serotonin が barium と同様に筋肉に働く機序についてみると, serotonin は cocaine, procaine によつて完全に遮断されるが, barium は全く変化が現れなかつた。このことから serotonin の receptor は, barium と異り, cocaine, procaine によつて特異的に拮抗される性質を有することが明らかとなつた。

#### V 結 論

1) ラット並びにモルモット腸管において, serotonin と nicotine の作用点が異なることが明らかになつた。

2) serotonin の作用点は筋肉に存在するが, ラットでは barium と異なることが明らかとなつた。

3) serotonin の作用は特異的に cocaine, procaine によつて拮抗される性質をもつている。

本稿を終るに臨み終始御懇切な御指導, 御校閲を賜りました小山良修教授並びに御指導と御鞭撻を頂いた東京大学江橋節郎教授および教室の諸氏に深く感謝いたします。

#### 文 献

- 1) Silva, R.e. Valle, J.R. & Picarelli, Z.P. : Brit. J. pharm., 8 378 (1953)
- 2) Gaddum J.H. & Hameed, K.A. : Brit. J. pharm., 9 240 (1954)
- 3) 久木田幸子 : 東女医大誌 28 855 (1958)
- 4) 相羽昭 : 日新医学 22 1684 (1932)
- 5) Robertson, P.A. : J. physiol., 121 54 (1953)