

カルバコール刺激ペプシン分泌に対する M4 受容体の重要性

○山崎 浩平¹, 高橋 伸明¹, 遠藤 拓也¹, 林 周作¹, 天ヶ瀬 紀久子¹, 松井 稔², 岡部 進³, 竹内 孝治¹(¹京都薬大・薬物治療学分野, ²千葉科学大薬, ³同志社女大薬)

【目的】ムスカリン受容体は現在までに 5 種類のサブタイプ (M1-M5) が同定されており、胃ペプシン分泌については M1 および M3 受容体が重要であることが報告されている。しかし、これらの機序はムスカリン受容体拮抗薬を用いたあるいは免疫組織学的な検討から確立されたものであり、ムスカリン受容体拮抗薬の選択性が不十分であることを考慮すると、ペプシン分泌調節におけるムスカリン受容体サブタイプの関連については必ずしも明らかではない。そこで本研究では、各種ムスカリン受容体遺伝子欠損マウスを用いて、ペプシン分泌に関与するムスカリン受容体サブタイプについて検討を行った。**【方法】**動物は 12-20 週齢の M1-M5 受容体欠損(KO)マウスおよび野生型(WT)マウスを使用した。胃液はウレタン麻醉下に急性フィストラ法により回収し、胃液中のペプシン含量は Anson & Mirsky らの変法を用いて測定した。抗ソマトスタチン抗体および抗 M4 受容体抗体を用いて免疫組織学的検討を行った。**【結果】**カルバコールは WT マウスにおいて、ペプシン分泌を促進させ、この反応はアトロピンの前投与により完全に抑制された。このカルバコールに対するペプシン分泌促進反応は M1KO マウス、M2KO マウス、M5KO マウスで同様に認められたが、M3KO マウス、M4KO マウスでは有意な減少が認められた。また M4KO マウスにソマトスタチン受容体拮抗薬を前処置することによりカルバコールによるペプシン分泌促進反応が認められた。さらに WT マウスの胃において D 細胞と M4 受容体の共発現が認められた。**【結論】**カルバコール刺激ペプシン分泌は主に M3 および M4 受容体を介していることが示唆された。また M4 受容体を介したカルバコール刺激ペプシン分泌には D 細胞から分泌されるソマトスタチンが関与していることが示唆された。