

153 ラット子宮筋における Endothelin B (ET_B) 受容体の役割

東京医歯大、同医用器材研究所*

坂本秀一、尾林 聡、東 洋*、麻生武志

[目的] 我々は、ラット子宮筋において ET_A 及び ET_B 受容体が存在し、その中でも ET_A 受容体が優位であり、Endothelin-1(ET-1)誘発収縮は、非妊時(発情期)、妊娠時ともに ET_A 受容体を介して惹起されることを報告した。しかし一方で、子宮筋に存在する ET_B 受容体の役割は明らかにされていない。近年、毛様体筋において ET-1 誘発筋弛緩が ET_B 受容体を介して起こることが報告されている。そこで、本研究ではラット子宮筋における ET_B 受容体を介する ET-1 誘発筋弛緩機構の有無について検討した。[方法] S-D 系ラットより発情期に子宮を摘出、1.5×4mm の縦方向の標本作製し、自然収縮および 60mM KCl 誘発収縮に対する ET-1、ET-3、IRL1620(ET_B agonist) の影響を検討した。[成績] ラット子宮筋の自然収縮は ET-1 では $3 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-10} \text{M}$ 、ET-3 では $3 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-8} \text{M}$ 、IRL1620 では $3 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-8} \text{M}$ で抑制される標本が観察された。また ET-1 では $3 \times 10^{-8} \sim 3 \times 10^{-6} \text{M}$ ET-3 では $3 \times 10^{-8} \text{M}$ で収縮の増強が見られた。60mM KCl 誘発子宮筋収縮は、ET-1 では 3×10^{-11} 、 $3 \times 10^{-10} \text{M}$ で弛緩、 $3 \times 10^{-8} \text{M}$ で収縮に転じ、ET-3 では $3 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-9} \text{M}$ で、IRL1620 では $3 \times 10^{-11} \sim 3 \times 10^{-8} \text{M}$ で弛緩した。[結論] ラット子宮筋に存在する ET_B 受容体は、子宮筋の endothelin 誘発弛緩に関与することが示唆された。ラット子宮筋においては ET-1 の低濃度では ET_B 受容体を介し筋弛緩が、高濃度では ET_A 受容体を介し筋収縮が誘発された。

154 新規切迫流・早産治療薬 KUR-1247 のラット子宮平滑筋選択性について

キッセイ薬品工業(株)創薬研究部、
小林 護、南 敬子、諸 真人、海藤功一、
赤羽増夫、

[目的] 切迫流・早産の最も有効な治療剤として β_2 アドレナリン受容体刺激薬が汎用されているが、付随する β_1 受容体刺激作用による副作用のため、その使用が制限されるか、他剤の併用を余儀なくされる場合がある。今回我々は、これらの問題点を解決すべく、極めて高い子宮選択性を有する新世代の β_2 アドレナリン受容体刺激薬 KUR-1247 を開発したので、その薬理学的特徴を報告する。[方法] 1. In vitro 実験：マグヌス法にて、妊娠21日目のラット摘出子宮筋及び心房標本の自発性収縮に対する KUR-1247 の作用を各種 β_2 刺激薬の作用と比較検討した。2. In vivo 実験：ウレタン麻酔した妊娠21日目のラット子宮内圧および血圧・心拍数に対する KUR-1247 の作用を各種 β_2 刺激薬と比較検討した。さらに妊娠17日目のラットの薬物誘発性子宮収縮に対する薬効評価も行った。[成績] 妊娠ラット摘出子宮筋の自発性収縮抑制効果は isoproterenol \geq KUR-1247 $>$ HSR-81 $>$ terbutaline $>$ ritodrine の順であり、心臓の陽性変時作用の効果は isoproterenol \gg HSR-81 $>$ ritodrine \geq terbutaline $>$ KUR-1247 の順であった。子宮選択性比 (β_2 選択性) を求めた結果、KUR-1247 は ritodrine、HSR-81 に比べてそれぞれ約 700 倍、約 300 倍の子宮選択性を示した。さらに、KUR-1247 は生体位子宮自動運動も用量依存的に抑制し (ED₅₀ 値: 0.303 $\mu\text{g/kg/min}$)、その効果は最も強力であった。この時の母体血圧低下作用および心拍数増加作用は、KUR-1247 が明らかに弱かった。また KUR-1247 はオキシトシンならびに PG F_{2 α} 誘発子宮収縮に対しても同様の抑制作用を示した。[結論] 子宮選択性に極めて優れている β_2 アドレナリン受容体刺激薬 KUR-1247 の切迫流・早産治療剤としての高い有用性が示唆された。