

Determination of Region-Specific Roles of the M3 Muscarinic Acetylcholine Receptor in Gastrointestinal Motility

久好（五十嵐），洋子

<https://hdl.handle.net/2324/6787481>

出版情報：Kyushu University, 2022, 博士（医学），課程博士

バージョン：

権利関係：Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)

氏名： 久好（五十嵐） 洋子

論文名： Determination of Region-Specific Roles of the M_3 Muscarinic Acetylcholine Receptor in Gastrointestinal Motility

(ムスカリン性アセチルコリン受容体 M_3 の消化管部位特異的な消化管運動機能における役割)

区分： 甲

論文内容の要旨

生理的条件下の消化管運動機能におけるムスカリン性アセチルコリン受容体 M_3 の特異的な役割は、そのサブタイプ特異的な化合物がないために、明らかになっていない。我々は、 M_3 受容体に対する新規のポジティブアロステリックモデュレーター（PAM）であるPAM-369を開発した。この化合物はアゴニスト作用またはアンタゴニスト作用は有しておらず、オルソステリックリガンド刺激下において、 M_3 受容体を選択的に活性化する。ブタ食道平滑筋およびマウス大腸平滑筋におけるカルバコール誘発性収縮反応（ex vivo）および、マウス小腸・ラット大腸輸送能（in vivo）に対するPAM-369の作用を評価した。ブタ食道平滑筋およびマウス大腸平滑筋において、PAM-369は単独投与では何ら反応を引き起こさなかったが、カルバコール誘発性収縮反応を増強した。また、正常群およびロペラミド誘発便秘モデル群の両方において、PAM-369経口投与は小腸輸送能を亢進させた。一方、 M_3 受容体のmRNAは、小腸よりも大腸で有意に高く発現していたが、PAM-369投与は大腸輸送能に影響を及ぼさなかった。本研究では、生理学および病態生理学の両方の観点にて、小腸と大腸の運動機能において M_3 受容体が異なる役割を持っていることを初めて明らかにした。ムスカリン受容体の各サブタイプ選択的なPAMは各サブタイプの特異的な機能を解明するために有用であると考えられる。