

# 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)

(別紙様式2)

氏名	久好(五十嵐) 洋子
論文名	Determination of Region-Specific Roles of the M <sub>3</sub> Muscarinic Acetylcholine Receptor in Gastrointestinal Motility
論文調査委員	主査 九州大学 教授 久場 敬司 副査 九州大学 教授 田尻 達郎 副査 九州大学 教授 須藤 信行

### 論文審査の結果の要旨

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<sub>3</sub>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。申請者らは、M<sub>3</sub>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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>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<sub>3</sub>受容体が異なる役割を持っていることが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。

以上の成績はこの方面の研究の発展に重要な知見を加えた意義あるものと考えられる。本論文についての試験はまず論文の研究目的、方法、実験成績などについて説明を求め、各調査委員より専門的な観点から論文内容及びこれに関連した事項について種々質問を行ったが適切な回答を得た。なお本論文は共著者10名であるが、予備調査の結果、申請者が主導的役割を果たしていることを確認した。よって調査委員合議の結果、試験は合格と決定し、博士(医学)の学位に値すると認める。