

Title	Modulation of benzodiazepine receptor , adrenoceptor and muscarinic receptor by diazepam in rat parotid gland
Author(s)	大内, 和憲
Journal	歯科学報, 111(6): 640-641
URL	http://hdl.handle.net/10130/2671
Right	

氏名(本籍)	おお うち かず のり 大 内 和 憲 (北海道)
学位の種類	博士(歯学)
学位記番号	第1482号(乙第656号)
学位授与の日付	平成13年4月11日
学位授与の要件	学位規則第4条第2項該当
学位論文題目	Modulation of benzodiazepine receptor, adrenoceptor and muscarinic receptor by diazepam in rat parotid gland
掲載雑誌名	European Journal of Pharmacology 第657巻 1~3号 20~25頁 2011年
論文審査委員	(主査) 川口 充教授 (副査) 木崎 治俊教授 下野 正基教授 金子 譲教授 山根 源之教授

論文内容の要旨

1. 研究目的

向精神薬であるベンゾジアゼピン系薬物は様々な臨床科で用いられている。我々はベンゾジアゼピン系薬物のうち、一般的に広く用いられているジアゼパムの唾液分泌に対する抑制機序について検索してきた。これまでの実験では高用量を用いた急性投与により、唾液分泌に対する抑制効果を調べた。しかしながら、このような急性投与は、臨床的な観点では現実性に乏しく、実際に臨床で用いられる治療量(低用量)で果たして口腔乾燥を引き起こし得るのか疑問として残る。また、ジアゼパムの作用する受容体については、急性投与の実験で中枢型と末梢型のベンゾジアゼピン受容体に作用することがYamagishiらによって調べられているが、低用量を反復投与した場合、他の受容体(α 受容体, β 受容体, ムスカリン受容体)に影響する可能性が皆無とは断言できない。そこで本研究はこれらの点を明確にするため、ジアゼパムの治療量の7日間にわたる反復投与を行い、唾液分泌に対する抑制効果および、ベンゾジアゼピン受容体, α 受容体, β 受容体, ムスカリン受容体の各受容体の感受性に及ぼす影響について検索した。

2. 研究方法

動物は、飼育環境に慣れた生後7週齢の雄性ウイスター系STラットを用いた。唾液分泌実験では、低用量および高用量のジアゼパム(0.4mg/kg/day, 4.0mg/kg/day)を腹腔内に7日間にわたって反復投与した後、ペントバルビタール麻酔下で、耳下腺外導管にカニューレを挿入した後、ピロカルピン刺激により、0.5mlマイクロチューブに30分毎、1時間にわたり唾液を採取した。これらの唾液量は重量を測定し、比重を1として体積(μ l)で表した。受容体の感受性に関する実験では、ジアゼパムを7日間連日投与した時の α , β アドレナリン受容体, ムスカリン受容体, およびベンゾジアゼピン受容体の質的および量的変化を調べるために、耳下腺膜標品を調製し、 $[^3\text{H}]$ prazosin, $[^3\text{H}]$ dihydroalprenolol, $[^3\text{H}]$ QNB, $[^3\text{H}]$ diazepamを用いて受容体結合実験を行い、それぞれのKd値およびBmax値を求めた。さらに、受容体特異的結合部位に対するジアゼパムの抑制効果を調べ、IC₅₀値を求めた。

3. 研究成績および結論

1) 低用量および高用量のジアゼパムを7日間反復投与すると耳下腺唾液分泌は有意に抑制されたが、高用量の抑制率は低下した。2) 耳下腺膜標品における $[^3\text{H}]$ prazosinおよび $[^3\text{H}]$ QNBの特異的結合部位は高濃

度のジアゼパム (10^{-4} M)でも抑制されなかった。しかしながら, $[^3\text{H}]$ dihydroalprenolol の特異的結合部位は, 高濃度のジアゼパムで約30%の抑制が認められた。3) ジアゼパム低用量の反復投与 (0.4mg/kg/day)によって, $[^3\text{H}]$ prazosin および $[^3\text{H}]$ QNB の結合部位の性状に変化は認められなかったが, $[^3\text{H}]$ dihydroalprenolol 結合部位の親和性が有意に低下した。また高用量のジアゼパムの反復投与 (4.0mg/kg/day)により親和性はさらに低下した。4) $[^3\text{H}]$ diazepam 結合部位は, 高親和性と低親和性の2つの結合部位が存在していたが, 低用量のジアゼパムの反復投与によって高親和性結合部位が消失し, 低親和性結合部位のみが認められ, その部位の親和性が上昇した。

以上の結果から, ジアゼパムは, 唾液腺のベンゾジアゼピン受容体にのみ特異的に作用するが, 高濃度では β アドレナリン受容体の特異的結合を約30%阻害することが明らかになった。また, ジアゼパムの常用量連続投与では, ベンゾジアゼピン受容体の親和性の上昇が認められた。同時に, β アドレナリン受容体の親和性が低下し, ジアゼパムによる唾液分泌抑制作用は, 唾液腺におけるベンゾジアゼピン受容体に対する作用だけでなく, 一部において β アドレナリン受容体を修飾することが明らかになった。

論文審査の要旨

ジアゼパムの唾液分泌抑制機序を解明するために, ヒトに対する治療量(低用量)の反復投与による唾液分泌抑制効果の促進及びベンゾジアゼピン受容体以外の神経性受容体(α , β , ムスカリン受容体)のジアゼパムに対する感受性に及ぼす影響について解析したところつぎの結果を得た。1) 低用量のジアゼパム (0.4mg/kg/day) 7日間反復投与で耳下腺唾液分泌は有意に抑制された。2) 耳下腺膜標品における $[^3\text{H}]$ prazosin および $[^3\text{H}]$ QNB の特異的結合部位は高濃度のジアゼパム (10^{-4} M)でも抑制されなかったが, $[^3\text{H}]$ dihydroalprenolol の特異的結合部位は, 高濃度のジアゼパムで約30%の抑制が認められた。3) ジアゼパム低用量の反復投与 (0.4mg/kg/day)によって, $[^3\text{H}]$ prazosin および $[^3\text{H}]$ QNB の結合部位の性状に変化は認められなかったが, $[^3\text{H}]$ dihydroalprenolol 結合部位の親和性が有意に低下した。またジアゼパム高用量の反復投与 (4.0mg/kg/day)によってさらに親和性は低下した。4) $[^3\text{H}]$ diazepam 結合部位は, 高親和性と低親和性の2つの結合部位が存在していたが, 低用量のジアゼパム連続投与によって高親和性結合部位が消失し, 低親和性結合部位のみが認められ, その部位の親和性が上昇した。

以上の結果から, ジアゼパムは, 唾液腺のベンゾジアゼピン受容体にのみ特異的に作用するが, 高濃度では β アドレナリン受容体の特異的結合を約30%阻害することが明らかになった。また, ジアゼパムの低用量反復投与では, ベンゾジアゼピン受容体の親和性の上昇が認められたのと同時に, β アドレナリン受容体の親和性が低下したことから, ジアゼパムによる唾液分泌抑制作用は, 唾液腺におけるベンゾジアゼピン受容体に対する作用だけでなく, 一部において β アドレナリン受容体を修飾することが明らかになった。

以上の結果に対して本審査委員会では, 投与量および連日投与期間の設定についての根拠, 薬物を投与した時間帯, サーカディアンリズムと唾液採取時間帯の関係, あるいはサーカディアンリズムと膜標品の特性との関係について質問がなされたが, いずれも適切な解答が得られた。また, 本研究で得られた結果は, ベンゾジアゼピン類によって生ずる口腔乾燥の発症機構を明確にした点で, 基礎的および臨床的価値の高い唾液腺研究として評価され, 学位論文として十分な価値があることが認められた。

さらに, 本審査委員会は主題と関連問題についての学力試験の結果と, 英独2か国語の試験結果からいずれも合格と判定し, 学位授与に値することを認めた。