

マウスにおけるベタネコールおよび カルバコールの唾液分泌反応

斉藤 弘子 陳 慶 勲 村井 繁 夫
伊藤 忠 信

岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座（主任：伊藤忠信教授）

〔受付：1986年1月31日〕

抄録：副交感神経作用薬であるベタネコールとカルバコールの唾液分泌作用をマウスを用いて比較検討した。マウスの唾液分泌量の測定は、唾液量を濾紙上の Δ しみの面積として測定する著者らの方法を用いて行った。測定時間は180分間とした。ベタネコールの唾液分泌作用は0.8~3.2mg/kg (s. c.) の範囲では用量依存的で、1相性の経時的变化のパターンを示した。一方、カルバコールにおいては、0.4~1.6mg/kg (s. c.) の範囲では用量依存的であったが、経時的变化は投与後60分を境とする2相性のパターンを示した。ベタネコールの1相性およびカルバコールの2相性唾液分泌作用は、フェントラミン(10mg/kg, s. c.) およびアトロピン (5 mg/kg, s. c.) により顕著に抑制を受けた。以上の結果は、ベタネコールとカルバコールの唾液分泌反応には明らかな相違があることを示すものである。カルバコールにおける2相性反応発現には、カルバコールの持つ強いニコチン様作用が関与していると思われる。

Key words : bethanechol, carbachol, salivary response, mouse.

緒 言

唾液腺は交感神経と副交感神経の二重神経支配をうけていることから、唾液分泌反応は交感神経作用薬や副交感神経作用薬により増大することが知られている¹⁾。副交感神経作用薬であるベタネコールとカルバコールは類似した化学構造を持ち、両薬物とも著しい唾液分泌を引き起こす。しかし、この両薬物の副交感神経系に対する作用態度には相違があり、ベタネコールはムスカリン様作用のみ有し、カルバコールはムスカリン様作用と強いニコチン様作用を有することが知られている²⁾。本研究では、両薬物の薬理作用の相違が唾液分泌反応にどのように反映されるかを明らかにするため、マウスを用いて、それらの催唾作用について検討した。

実 験 方 法

実験には ddY 系雄性マウス（体重25~30 g）を1群8~10匹として用いた。マウスの唾液分泌量の測定は Richter の方法³⁾を改良した我々の方法⁴⁾を用いた。すなわち、マウスをウレタン 0.5g/kg (0.2ml/10g, i. p.) で麻酔した後、ガムテープで四肢と頭部をアクリル板製固定板上に固定した。ウレタン投与30分後に催唾剤 (0.1 ml/10 g) をマウス腰背部の皮下に投与し、直ちにマウスをアクリル板に敷いた濾紙（東洋, No. 2）上に置き、分泌される唾液を濾紙に吸着させた。その後10分経過ごとにマウスを新しい濾紙面に移動した。唾液分泌反応の測定時間はベタネコール (1.6 mg/kg)、カルバコール (1.6 mg/kg) とともに 180分間とした。また、被検薬 (0.1 ml/10 g) の前処理時

Salivary responses to bethanechol and carbachol in mice

Hiroko SAITO, Ching-Hsun CHEN, Shigeo MURAI and Tadanobu ITOH

(Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

岩手県盛岡市中央通1-3-27 (〒020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 11: 26-30, 1986

間は30分とし、対照群には0.9%生理食塩水を等量投与した。10分ごとに得られた唾液の“しみ”の面積を画像解析装置(AMO I型, Kontron 社)で計測し、180分間に得られた面積値の合計を唾液分泌量とした。実験は室温 $25 \pm 1^\circ\text{C}$ 、湿度50~60%の恒温恒湿室で行い、得られた結果の有意性はstudentのt検定により判定した。

本実験で使用した薬物は次の通りである。
 carbamyl- β -methylcholine chloride (ベタネコール, SIGMA), carbamylcholine chloride (カルバコール, SIGMA), 硫酸アトロピン (硫酸アトロピン注射液, 田辺製薬), メシル酸フェントラミン (レギチン注射液, 日本チバガイギー), ウレタン (関東化学)。

実験結果

1. ベタネコールの催唾作用

ベタネコール(0.8~6.4mg/kg, s.c.)投与後、マウスの唾液分泌量は最初の10分で最大に達し、その後徐々に減少した。Fig.1はベタネコール1.6mg/kgによる唾液分泌反応の経時の変化を示したものである。また180分間の累積値はベタネコール0.8~3.2mg/kgの範囲で用量依存的であった(Fig.2)。

2. カルバコールの催唾作用

カルバコール(0.4~3.2mg/kg, s.c.)投与

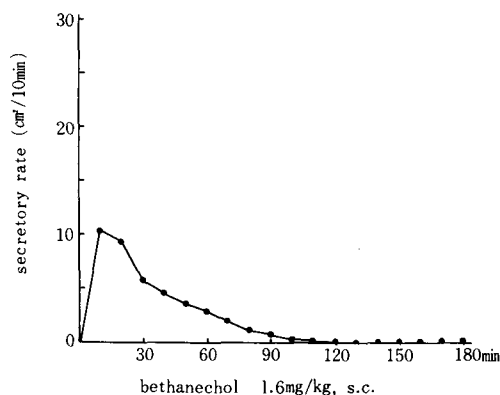


Fig. 1 Time-course change in salivary response to 1.6 mg/kg bethanechol in mice.

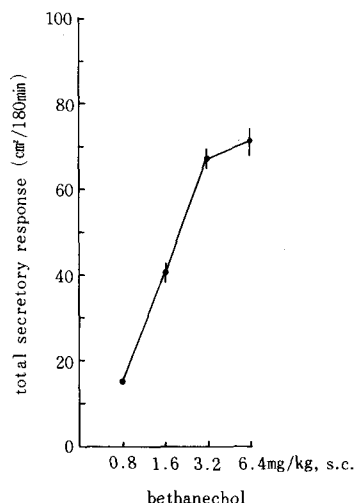


Fig. 2 Dose-response curve of salivary response to bethanechol in mice. (n = 8-10, Mean \pm S. E.)

後、マウスは直ちに唾液分泌を引きおこし、その後、唾液分泌は急速に減少したが、60分以後再び徐々に分泌が増大し、ベタネコールとは明らかに異った経時の変化を示した。Fig.3はカルバコール1.6mg/kgによる唾液分泌反応の経時の変化を示したものである。また180分間の累積値は0.4~1.6mg/kgの範囲で用量依存的であった(Fig.4)。

3. 交感神経遮断薬および副交感神経遮断薬の影響

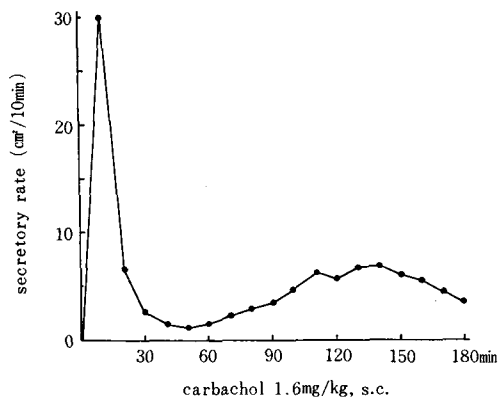
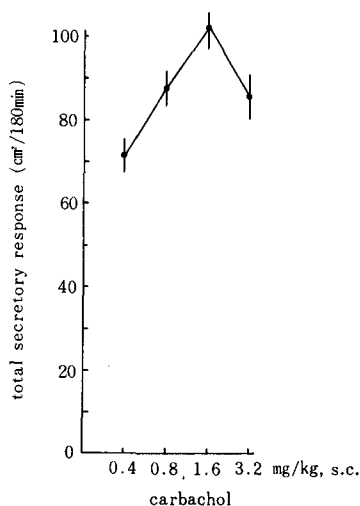


Fig. 3 Time-course change in salivary response to 1.6 mg/kg carbachol in mice.

Table. 1 Inhibitory rates in antisialogogic effects of phentolamine and atropine on salivary response to bethanechol and carbachol in mice.

| Sialogogic drugs | Antisialogogic drugs | |
|------------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | Phentolamine 10mg/kg, s. c. | Atropine 5 mg/kg, s. c. |
| Bethanechol 1.6 mg/kg, s. c. | 34.2% * | 100% * |
| Carbachol 1.6 mg/kg, s. c. | 57.8% * | 74.9% * |

* $p < 0.001$ **Fig. 4** Dose-response curve of salivary response to carbachol in mice. (n = 8-10, Mean \pm S. E.)

交感神経系の α ブロッカーであるフェントラミン10 mg/kgの投与は、ベタネコールおよびカルバコールの催唾作用を有意に抑制し、それらの抑制率は34.2%および57.8%であった。なお、カルバコールの場合、フェントラミン処置により、唾液分泌の初期にみられる1相目の反応のみならず後期の2相目の増加した分泌反応も抑制された。

副交感神経遮断薬であるアトロピン5 mg/kgの投与は、ベタネコールの催唾作用を完全に抑制した。また、カルバコールの催唾作用をも有意に抑制し、その抑制率は74.9%であった(表1)。

考 察

副交感神経刺激により漿液性の唾液が多量に分泌されることはよく知られている。本実験でもマウスにベタネコールやカルバコールを投与すると数分以内に漿液性の唾液分泌が発現し、その反応は用量依存的であった。カルバコールはベタネコールよりも唾液分泌の開始時間が早く、投与後直ちに分泌を引き起こした。両薬物の催唾作用を同じ用量で比較した場合、カルバコールはベタネコールより分泌量も多く、作用持続時間も長かった。ベタネコールによる催唾作用の経時的変化は1相性を示したが、この現象は前に報告⁴⁾したピロカルピンの経時的変化とよく似ていた。これに対し、カルバコールによる催唾作用の経時的変化は2相性を示し、ピロカルピンやベタネコールとは異った経時的変化を示した。カルバコールは副交感神経作用薬のうちでも強いニコチン様作用を有しているが、ベタネコールにはこの作用はない²⁾。したがって、カルバコールで認められた第2相目の唾液分泌反応の増加は、カルバコールの持つ強いニコチン様作用が関与している可能性が考えられる。

なお、交感神経の α ブロッカーであるフェントラミン10 mg/kgの投与により、ベタネコールおよびカルバコールの催唾作用はそれぞれ34.2%および57.8%抑制された。交感神経節にムスカリン受容体が存在することはEcclesら⁵⁾により示されている。Murayamaら⁶⁾はピロカルピンが交感神経節内のムスカリン受容体を刺激し、弱い交感神経刺激作用を示すことを

示唆している。また、Schneyer⁷⁾ はピロカルピンの催唾作用は α ブロッカーにより抑制されることを報告している。本実験では、ベタネコールやカルバコールの催唾作用が α ブロッカーの投与により抑制された。このことは、マウスの唾液腺内の交感神経節も両薬物の唾液分泌反応に関与している可能性を示唆するものである。また、カルバコールの場合、第2相目の唾液分泌反応の増加も α ブロッカーにより抑制された。この結果は、カルバコールによる第2相目の分泌増加が、カルバコールの持つ強いニコチン様作用によって引き起こされる副腎髄質からのカテコールアミンの放出による可能性を示唆している。

副交感神経遮断薬のアトロピン 5 mg/kg 投与によるベタネコールおよびカルバコールの催唾作用の抑制率はそれぞれ100%および74.9%であった。これはアトロピンの抗ムスカリン作用によるものと考えられる。先に、我々⁸⁾ はピロカルピンを催唾剤として検討したところ、アトロピンの抗唾作用は用量依存的であり、ピロカルピン 0.8 mg/kg による催唾作用は 0.008 mg/kg のごく少量のアトロピンで有意に抑制された。アトロピン 5 mg/kg 投与ではベタネコールと同様、ピロカルピンの催唾作用は完全に抑制された。このことから、アトロピン 5 mg/kg の抗ムスカリン作用はかなり強いものであると考えられるが、カルバコールの催唾作用を完全に抑制することはできなかった。要するに、アトロピンはカルバコールによる第2相目の唾液分泌反応の増加まで抑制することがで

きなかったためと考えられる。

本研究では、マウスの唾液腺における副交感神経性唾液分泌反応に関して、ベタネコールおよびカルバコールを催唾剤としてその催唾作用を検討した。ベタネコールはムスカリン様作用のみ有し、その催唾作用はピロカルピンのそれに類似していた。一方、ムスカリン様作用の他に強いニコチン様作用を有しているカルバコールは、ベタネコールとはやや異った作用態度を示した。この作用態度の相違は、それぞれの持つ薬理作用の相違が反映された可能性が考えられる。また、カルバコールの催唾作用が2相性の経時的变化を示したことは他に報告がなく、今後、この点について詳細な検討を加えるつもりである。

ま と め

副交感神経作用薬であるベタネコールとカルバコールの唾液分泌作用をマウスを用いて比較検討した。

- 1) ベタネコールの唾液分泌作用は 0.8~ 3.2 mg/kg の範囲では用量依存的で、1相性の経時的变化のパターンを示した。
- 2) カルバコールの唾液分泌作用は 0.4~ 1.6 mg/kg の範囲では用量依存的で、経時的变化のパターンは2相性を示し、ベタネコールの作用態度とは相違がみられた。
- 3) ベタネコールおよびカルバコールの唾液分泌作用は、フェントラミン 10mg/kg, アトロピン 5 mg/kg により有意に抑制された。

Abstract: The salivary responses to cholinergic drugs, bethanechol and carbachol, were examined in mice by using an improved method of Richter's. Bethanechol-induced salivation, with doses ranging from 0.8-3.2mg/kg, s.c., showed dose-dependent monophasic changes in the time-course pattern, while carbachol-induced salivation, with doses ranging from 0.4-1.6mg/kg, s.c., showed dose-dependent biphasic changes in the time-course pattern. Either phentolamine (10mg/kg, s.c.) or atropine (5mg/kg, s.c.) markedly inhibited an enhanced salivation induced by bethanechol or carbachol. These results show that an enhanced response of salivation to bethanechol and carbachol reflects the pharmacological property of these drugs. Probably, the nicotinic action may be related to the development of a biphasic pattern in carbachol-induced salivation.

文 献

- 1) 河村洋二郎: 口腔生理学, 276-337, 末永書店, 東京, 1976.
- 2) Girman, A. G., Goodman, L. S. and Girman, A.: The pharmacological Basis of Therapeutics. 6th Ed. Macmilan Publishing Co., Inc., New York, 91-96, 1980.
- 3) Richter, W.: Estimation of anticholinergic drug effects in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 24: 243-254, 1966.
- 4) 村井繁夫, 斉藤弘子, 米倉秀夫, 畠山赳夫, 伊藤忠信: マウスにおける唾液分泌反応の測定法の研究—Richter 法の改良—, 岩医大歯誌, 7: 25-33, 1982.
- 5) Eccless, R. M., and Libet, B.: Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia. *J. Physiol.* 157: 484-503, 1961.
- 6) Murayama, S. and Unna, K. R.: Stimulant action of 4-(m-chlorophenyl-carbamoyloxy)-2-butynyltrimethyl ammonium chloride (McN-A-343) on sympathetic ganglia. *J. Pharmacol. Exp. Therap.* 140: 180-192, 1963.
- 7) Schneyer, C. A.: Modification of the action of pilocarpine by adrenergic blocking agents *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120: 230-232, 1965.
- 8) 村井繁夫, 斉藤弘子, 菊池 康, 村上秀元, 伊藤忠信: マウスにおける交感および副交感神経性唾液分泌反応に及ぼす抗うつ薬イミプラミンの抗唾作用, 歯基礎誌, 26: 226-231, 1984.