

セロトニンと制癌剤誘起性嘔吐

南 勝,^{*,1)} 遠藤 泰, 浜上尚也, 平藤雅彦

Serotonin and Anticancer Drug-induced Emesis

Masaru MINAMI,^{*,1)} Toru ENDO, Naoya HAMAUE, and Masahiko HIRAFUJI

Faculty of Pharmaceutical Sciences, Health Sciences University of Hokkaido, Ishikari-Tobetsu 061-0293, Japan

(Received April 12, 2004)

Cytotoxic drug-induced nausea and vomiting are the side effects most feared by cancer patients. Emesis is an instinctive defense reaction caused by the somato-autonomic nerve reflex, which is integrated in the medulla oblongata. Emesis caused by anticancer drugs is associated with an increase in the concentration of serotonin (5-HT) (5-HT) in the intestinal mucosa and brainstem. 5-HT released from the enterochromaffin (EC) cells, which synthesize and secrete 5-HT, stimulates the 5-HT receptors on the adjacent vagal afferent nerves. The depolarization of the vagal afferent nerves stimulates the vomiting center in the brainstem and eventually induces a vomiting reflex. 5-HT released from EC cells appears to mediate the cisplatin-induced emesis sensitive to 5-HT₃ receptor antagonists. The precise role of 5-HT in the occurrence of vomiting has not been fully elucidated. The present review describes the role of 5-HT in anticancer drug-induced emesis from the viewpoint of 5-HT release and afferent vagal nerve activity. Various models and methods for predicting emesis are also evaluated.

Key words—anticancer drug-induced emesis; 5-HT release; afferent vagal nerve activity; 5-HT₃ receptor antagonists; vomiting center

1. はじめに

制癌剤は、細胞増殖の速い組織に分布する性質がある。消化管に分布した場合には、癌患者を最も苦しめる嘔気と嘔吐を惹起する。われわれは、嘔吐のモデル動物フェレット (Fig. 1)²⁾を本邦で初めて用いて制癌剤誘起性嘔吐に関わる研究を続けてきた。本総説では、特にエンテロクロマフィン (EC) 細胞からのセロトニン (5-HT) 遊離と求心性迷走神経活性について教室の研究を中心に、³⁾述べる。

動物は刺激物を臭いや味で判断する。しかし多くの有害物質は無味無臭のことが多く、体内に入るまでは毒物であるか否かの判断はつきにくい。そのため、ほとんどのものは噴門を簡単に通過してしまう。消化管において体内に取り込んだ有害物質の最初のチェックポイントは、小腸粘膜内に存在する各種化学受容器である。主に小腸に存在する EC 細胞

は、Fig. 2 に示すように、一部分腸管の管腔に面しており、化学的あるいは物理的に刺激されて 5-HT (Fig. 2 の顆粒) を遊離する。遊離された 5-HT の情報を受け取るのが求心性迷走神経である (Fig. 2 の N)。⁴⁾この EC 細胞と求心性迷走神経の両者が、末梢での毒物排除のタッグチームとして働いている。⁵⁾Borison and Wang (1953)⁶⁾が、延髄最後野 (AP) を嘔吐の化学受容器引金帯 (CTZ) とみなして以来、CTZ に働くドパミン作動薬のアポモルヒネが、1980 年代まで催吐薬の代表薬として制吐薬の開発に用いられてきた。メトクロプラミドは、ドパミン D₂ 受容体に拮抗し軽症の嘔吐を抑制するが、通常用量では制癌剤の嘔吐を抑制しない。しかし、メトクロプラミドの大量投与がシスプラチン (CDDP) の嘔吐を抑制することが分かった。その作用は当時の 5-HT の M 受容体、Bradley らの (1986) の分類⁷⁾では 5-HT₃ 受容体拮抗作用によることが示唆され、5-HT₃ 受容体拮抗薬 (5-HT₃ 拮抗薬) の開発に結びついた。現在、5-HT 受容体は、受容体遺伝子のクローニングや情報伝達系の解析により、大きく 7 つに分類されているが、そのう

北海道医療大学薬学部薬理学教室 (〒061-0293 北海道石狩郡当別町金沢 1757)

e-mail: minami-m@touei.or.jp

*本総説は、平成 15 年度退任にあたり在職中の業績を中心に記述されたものである。



Fig. 1. Ferret

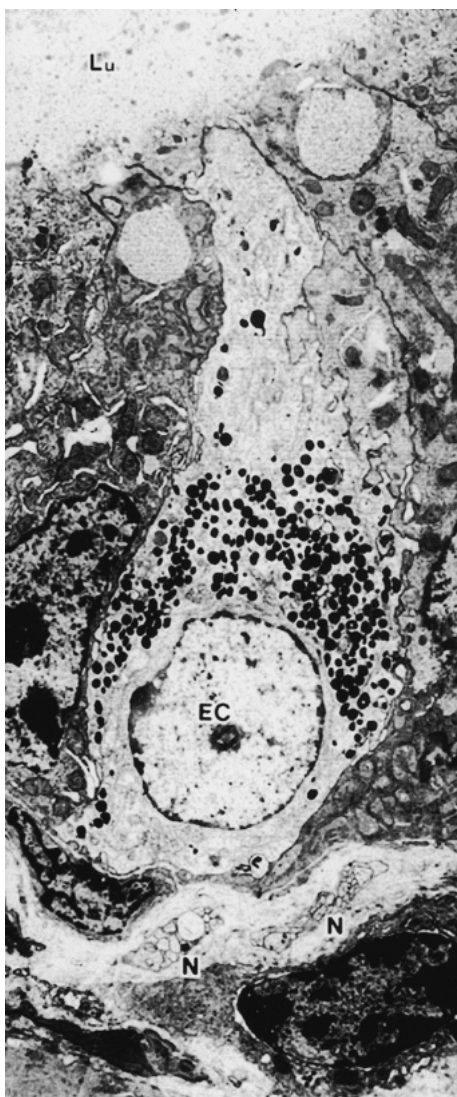


Fig. 2. Electron Microscopic View of Enterochromaffin (EC) Cells in Ferret Ileum
Lu: Lumen of ileal crypt, N: Nerve fibres.

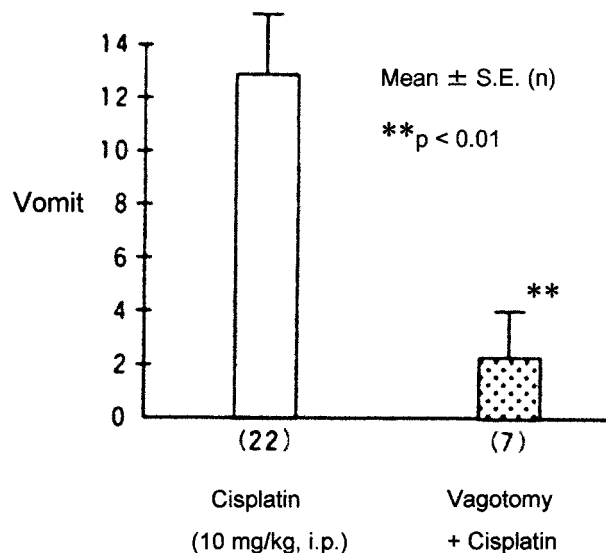


Fig. 3. Effects of Vagotomy on Cisplatin-induced Vomit in Ferrets

ち 5-HT₃ 受容体が制癌剤の悪心・嘔吐に深く関わっている。

2. 5-HT₃ 拮抗薬の経口投与の意義

CDDP のような制癌剤は分布した組織で制癌作用にも関わるラジカルを生成する。小腸ではラジカルが EC 細胞を刺激し 5-HT の遊離を促すものと考えられている。^{8,9)} 遊離した 5-HT は, Fig. 2 に見るように, EC 細胞の結合織側近傍にある迷走神経求心性線維末端の 5-HT₃ 受容体を刺激し, その興奮が延髄の嘔吐中枢に伝わり嘔吐反射を引き起こすと考えられている。¹⁰⁾

迷走神経を切離すると, フェレットの CDDP などによる嘔吐が 80% 以上抑制される (Fig. 3) ので,¹¹⁾ 嘔吐の経路図 (Fig. 4) に示す迷走神経求心性線維から嘔吐中枢に至る経路が主要なものと考えられている。CDDP を投与すると, フェレットは CDDP の用量に応じて嘔吐を起こし, 小腸や延髄嘔吐中枢部位の 5-HT 含量が増加する。迷走神経切離によって, 嘔吐中枢部位では CDDP による 5-HT 含量の上昇が, 無投薬群レベルに低下する。5-HT₃ 拮抗薬オンダンセトロンの前投与によっても, 迷走神経切離と同様に, 嘔吐頻度の低下とともに嘔吐中枢の 5-HT 含量が低下すると嘔吐頻度の低下が起こる。¹¹⁾ 一方, 小腸では 5-HT 含量は 2 倍以上に増えたままである (Fig. 5)。5-HT₃ 拮抗薬は迷走神経求心性線維を化学的に切離し嘔吐中枢で

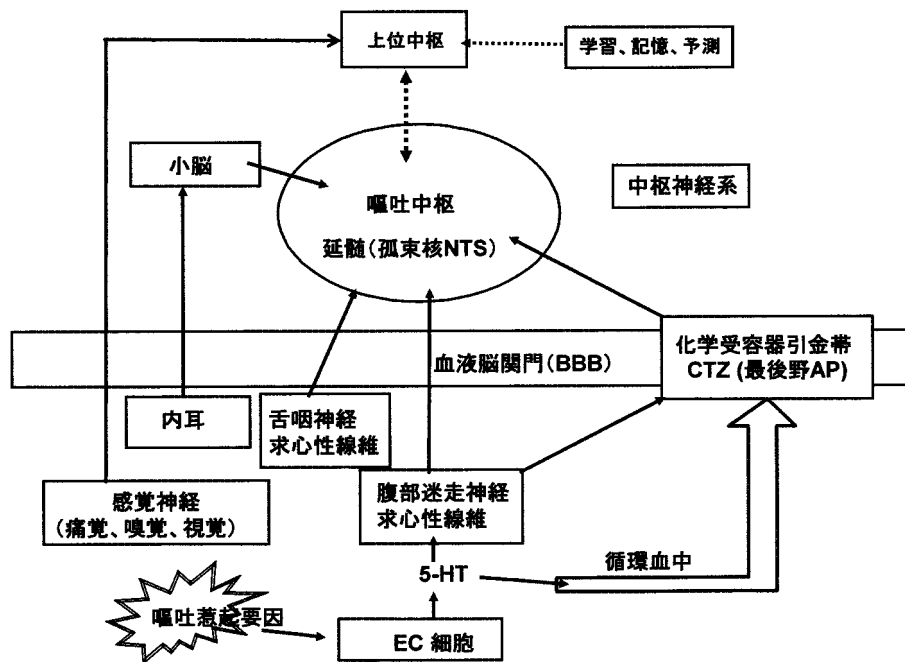


Fig. 4. A Diagram Summarizing of the Pathways Involved in the Emetic Response to Anti-emetic Drugs

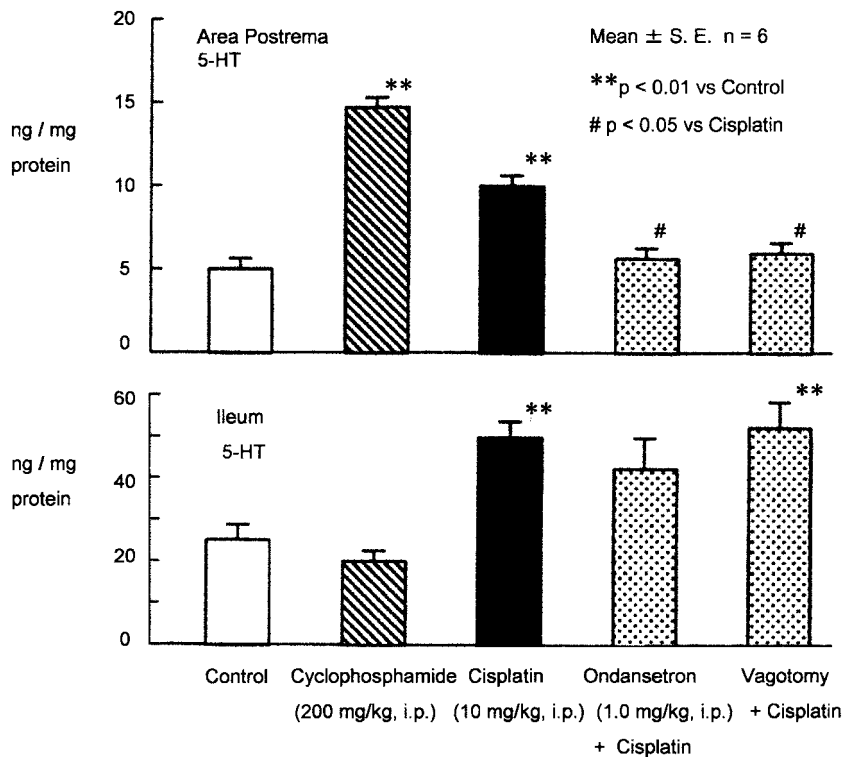


Fig. 5. Effects of Ondansetron and Vagotomy on the Increase in 5-HT Concentration Induced by Cisplatin in the Area Postrema and Ileum of Ferrets

の 5-HT 上昇と嘔吐反射を抑制したものと考えられる。

5-HT₃ 拮抗薬の同じ用量で比較すると、¹²⁾ バイオ

アベイラビリティ 60%の経口投与 (Fig. 6) が、100%近く吸収される腹腔内投与より制吐作用が強いことが分かり (Table 1), 5-HT₃ 拮抗薬の主たる

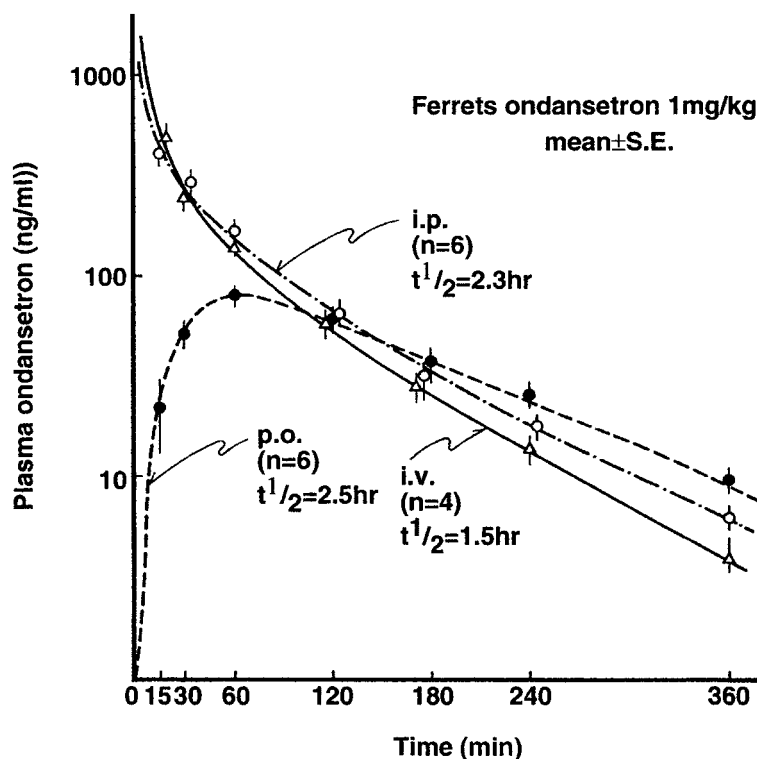


Fig. 6. Plasma Concentration after Oral Administration (p.o.), Intravenous Administration (i.v.) and Intraperitoneal Administration (i.p.) of Ondansetron (1 mg/kg) in Ferrets

Table 1. The Inhibitory Effects of Ondansetron on Cyclophosphamide-induced Emesis in the Ferret

Treatment (mg/kg)	No. of animals emesis/tested	No. of retches	No. of vomits	Latency to retching (min)	Duration of retching (min)
Cyclophosphamide (200 mg/kg)	6/6	119.2 ±20.7	17.5 ±2.9	21.2 ±3.2	167.2 ±34.5
Ondansetron (1.0 mg/kg, i.p.) +	4/6	13.3 ±7.8***	2.0 ±0.8***	274.3 ±43.7***	79.5 ±46.1
Cyclophosphamide (200 mg/kg) Ondansetron (1.0 mg/kg, p.o.) +	0/6 [‡]	0 ±0***	0 ±0***	— ***	— ***

Mean ± S.E., *** $p < 0.001$ vs Cyclophosphamide (200 mg/kg), [‡] $p < 0.05$ vs Ondansetron (1.0 mg/kg, i.p.) + Cyclophosphamide (200 mg/kg).

作用点が末梢であることが強く示唆される。Figure 2 から推察されるように、経口投与された 5-HT₃ 拮抗薬が腸管より吸収されていく際に、その大量が EC 細胞や求心性迷走神経上の 5-HT₃ 受容体に結合するものと考えられる。これらの結果より、5-HT₃ 拮抗薬の作用点は腸管レベルにあり、その主たる薬理作用は EC 細胞や求心性迷走神経末梢の 5-HT₃ 受容体での 5-HT 情報の遮断であることが示唆される。

3. 迷走神経求心性線維活動の測定

EC 細胞から遊離した 5-HT は、近傍の求心性迷走神経を刺激し、この興奮が延髄の嘔吐中枢に伝わり嘔吐が惹起される (Fig. 4)。5-HT は、求心性迷走神経に強い脱分極を引き起こす¹³⁾ので、求心性迷走神経は嘔吐情報の主たる検知装置と言える。実際、消化管に分布する迷走神経 (動物により異なるが 2—3 万本) の 8 割は求心性⁵⁾であるが、この求心性線維を電気刺激すると嘔吐が起こる。^{4,14)}

5-HT や選択的 5-HT₃ 受容体アゴニスト 2-メチル-5-HT (2-Me-5-HT) の静脈内投与によって、腹部求心性迷走神経活動は用量依存的に増大する。¹⁵⁾ CDDP によっても、投与 90 分後より神経活動が増大する。この CDDP による求心性迷走神経活動増大出現時間と CDDP による嘔吐惹起時間とは時間的に一致する (Fig. 7)。硫酸銅をフェレットに経口投与すると、嘔吐が投与後直ちに起こるが、硫酸銅による迷走神経増大も投与後直ちに起こる (Fig. 7)。¹⁵⁾ 横隔膜のレベルで迷走神経を切離すると、前述したフェレット^{16,17)} (Fig. 3) のほかに、

イヌ,¹⁸⁾ スンクス¹⁹⁾ の区別なく著明に CDDP による嘔吐が減少する。

3-1. 嘔吐に關与する迷走神経求心性線維 (*in vivo*) での受容体 CDDP による迷走神経求心性線維活動 (迷走神経活動) 増大は、5-HT₃ 拮抗薬の用量に応じて有意に抑制される。¹⁵⁾ 嘔吐に關与する迷走神経活動増大に關わる受容体は、5-HT₃ 受容体が主たるものであるが、5-HT₄ 並びにタキキニン NK₁ 受容体も關与している。

ジギタリスによる嘔吐は、CTZ、孤東核 (NTS) や腹部求心性迷走神経の D₂ 受容体への刺激を介し

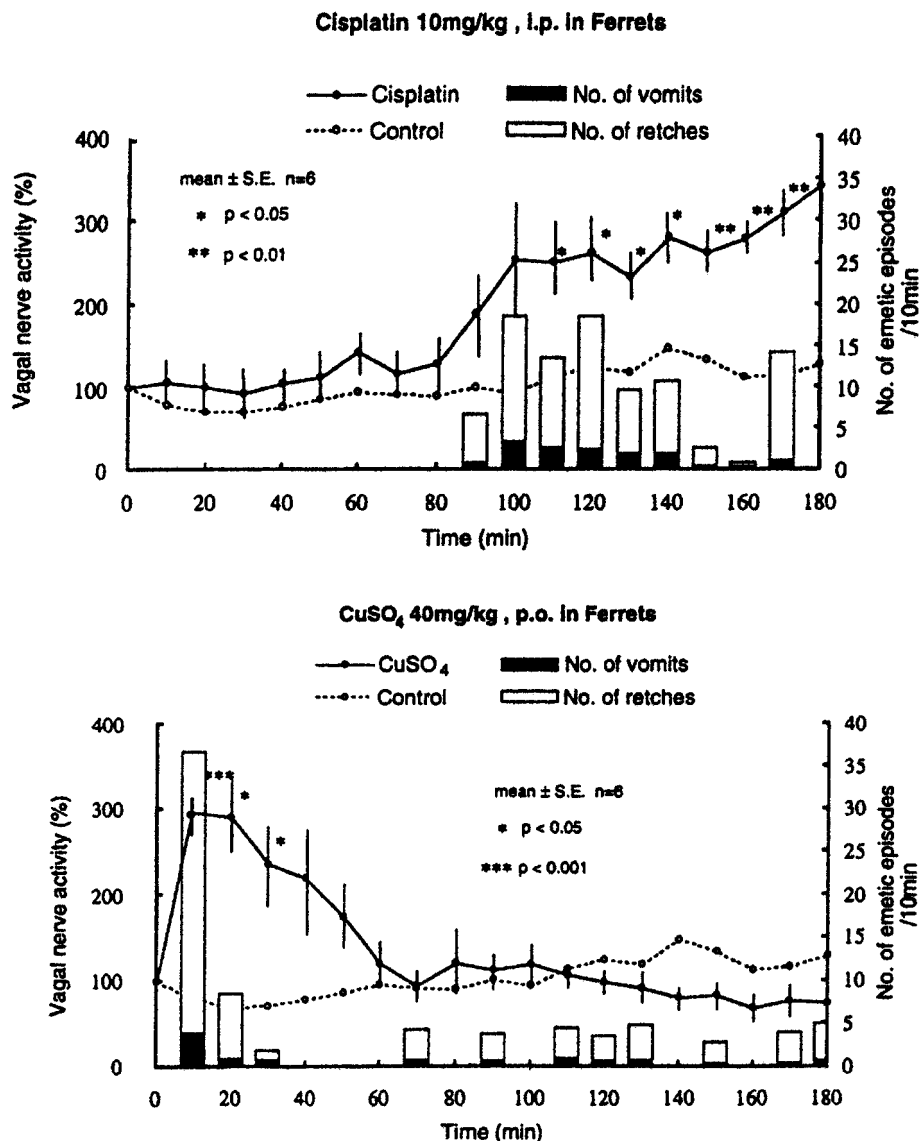


Fig. 7. Effects of Cisplatin and Copper Sulfate on the Abdominal Vagal Afferent Nerve Activity in Ferrets

The polygonal line indicate the mean data of the afferents obtained from 6 ferrets. Cisplatin (solid line) produced a significant increase in afferent abdominal vagal nerve activity. Vehicle (dotted line) did not affect the afferents. The columns show the mean data of the time course of emetic responses of 6 different ferrets. The timecourse of cisplatin-induced emesis paralleled the change in the afferents.

て起こるものと考えられている。²⁰⁾ フェレットでのウアインによる求心性迷走神経活動の増大は、5-HT₃ 拮抗薬グラニセトロンによって抑制される。²¹⁾ ウアインによるフェレット摘出腸管からの5-HT遊離増大は、グラニセトロンによって有意に抑制される²¹⁾ ことより、ジギタリスによる嘔吐はCTZのD₂受容体の興奮のほかに末梢の5-HT₃受容体の刺激によっても起こることが示された。

トロピセトロンやN-3389のように、5-HT₃と5-HT₄の両受容体の拮抗作用を有する薬物が制癌剤による嘔吐を抑制することが知られている。Fukuiら(1994)²²⁾は、5-HT₄受容体の選択的アゴニストである5-メトキシトリプタミン(5-MT)が、イヌに嘔吐を惹起することを報告している。その嘔吐が迷走神経切離やトロピセトロンによって抑制されることより、末梢の迷走神経と5-HT₄受容体の関与を指摘している。

ラットは、嘔吐しない動物であるが、制癌剤を投与すると無栄養物であるカオリンを摂取する。これを異味症(pica)と言う。²³⁾ われわれも、ラットのpicaが、5-MTの用量に依存して起こること、また、ラットの5-MTによる求心性迷走神経の活動増大がグラニセトロンでは抑制されず、5-HT₄拮抗薬のGR113808によって抑制されることを報告し

ている。²⁴⁾ しかしながら、ラットの摘出迷走神経標本を用いた実験では、5-MTによって活動が増大しないと言う報告もある。²⁵⁾

タキキニンNK₁拮抗薬であるペプチド系のセンダイドは、サブスタンスPによる迷走神経活動の増大を抑制するとともに、5-HTによる迷走神経活動増大も抑制する。²⁶⁾ 5-HT₃拮抗薬グラニセトロンは、サブスタンスPによる迷走神経活動増大を抑制し、一方、非ペプチド系NK₁拮抗薬CP99,994は5-HTによる迷走神経活動増大を抑制する(Fig. 8).²⁷⁾ これらの結果より、迷走神経求心性線維上では、5-HT₃とNK₁受容体との間には、クロストークがあるものと示唆される。CP99,994は、CDDPのほかアポモルヒネ、吐根シロップ、ロペラミド、硫酸銅による嘔吐と幅広く種々の嘔吐に制吐作用を示す。^{28,29)} 消化管に取り込まれた毒物は、かならずしも特異的に5-HT₃受容体を刺激するものばかりとは限らない。5-HT₃受容体のみで、不足する部分をNK₁受容体の興奮が助け体外に嘔吐によって毒物を排出するものと考えられる。

3-2. 摘出迷走神経による代替法の開発 教室の根本は、摘出腹部迷走神経の脱分極様活動増大を長時間に亘って観察できる装置を開発し、³⁰⁾ ロンドン大学のAndrewsらと種々の研究を進めている。

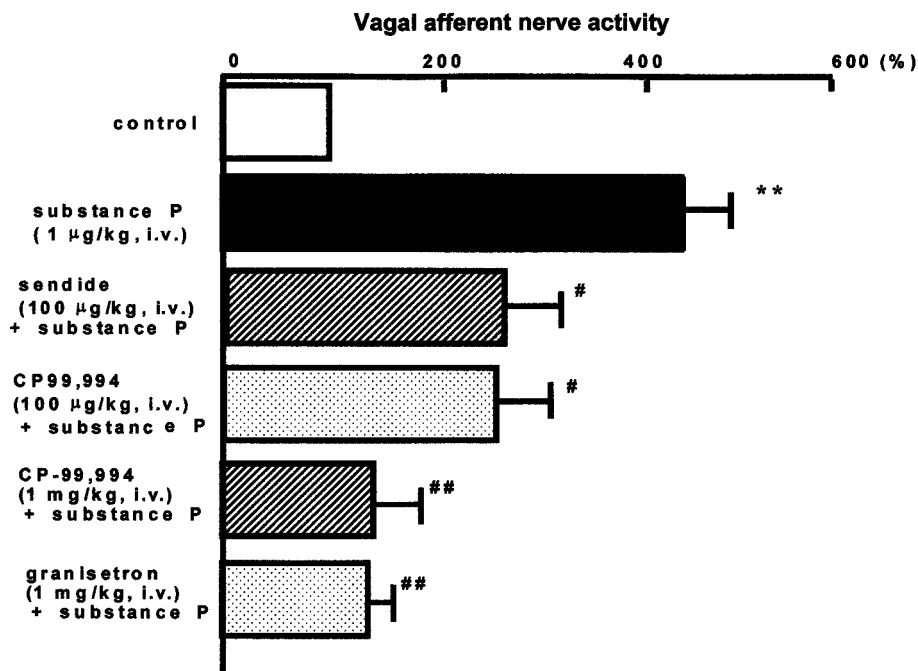


Fig. 8. Effects of Sendide, CP99,999 and Granisetron on Abdominal Nerve Activity Evoked by Substance P in Ferrets

制癌剤による嘔吐が、腹部求心性迷走神経活動増大を介したものであることが分かってきているので、新薬の副作用を前もってスクリーニングするのに格好の武器になると思われる。

従来の摘出頸部迷走神経を用いた標本では、CDDP,³¹⁾ プロスタグランジン (PG),³²⁾ アセチルコリン (ACh), ガンマアミノ酪酸 (GABA)³³⁾ など種々の機能に関わる受容体に関係するので、嘔吐機能に特化するには、特異性が高い腹部迷走神経を用いた方がよいと思われる。しかも、5-HT に対する反応を頸部神経と比較すると、腹部迷走神経の反応は 170% と感度がよい。³⁰⁾ 主に、5-HT₃ 受容体の興奮によるものであるが、5-HT₄ 受容体の関与はラットでは 13—19% と低い。³⁴⁾ ちなみに、頸部では 5-HT₄ 受容体の関与はほとんどない。³⁵⁾

4. 遅延性嘔吐

制癌剤誘起性嘔吐には、投与 24 時間以内に起こる急性嘔吐 (acute emesis) と、その後およそ 1 週間続く遅延性の嘔吐 (delayed emesis) がある。³⁶⁾ 急性嘔吐は、制癌剤投与 1—2 時間後に始まる悪心・嘔吐で、発現時間や持続時間は薬剤の種類によって異なる。この急性期の嘔吐に 5-HT₃ 拮抗薬は著明な効果を示す (5-HT₃ sensitive phase)。制癌剤投与 24 時間以降に始まる遅延性の悪心・嘔吐に対して、5-HT₃ 拮抗薬の単独では効果がないことが多い。^{37—39)} Andrews (1993)³⁶⁾ がまとめた遅延性

嘔吐の概念図 (Fig. 9) に示すように、CDDP を始めとする制癌薬は、最初、腸管障害 (disrupted gut motility) や腸管粘膜に炎症などの病理学的障害を与える。⁴⁰⁾ ついで種々の炎症に関わる化学物質や細胞崩壊産物 (cell breakdown product) が蓄積した状態になる。ここに、上昇したままの 5-HT が作用するなどの複合現象が重なって遅延性嘔吐が惹起される。したがって、遅延性嘔吐には 5-HT₃ 受容体拮抗薬に加えてステロイド性抗炎症薬 (ステロイド) の併用投与が有効となる (steroid sensitive phase)。^{39,41)} また、ステロイドのほか、種々の薬物の組合せが試行されている。⁴²⁾ われわれは、最近遅延性嘔吐モデルにおいて、プロテアーゼインヒビターが 5-HT 遊離を抑制することを報告した (後述)。

4-1. 遅延性嘔吐とステロイド デキサメタゾンは、それ自身中等度の催吐物質に対し制吐作用を有している⁴³⁾ が、5-HT₃ 拮抗薬の効きがよくない³⁷⁾ 遅延性嘔吐に有効である^{39,44,45)} との報告が多い。ステロイドが効く理由は不明であり、インドメタシンやイブプロフェンが嘔吐を減少させたとの報告があるので、アラキドン酸の遊離抑制によるのではないかとされている。実際に、アラキドン酸やプロスタグランジン E₂ (PGE₂) は、ラットの摘出腸管より濃度依存的に 5-HT の遊離を促進する。一方、シクロオキシゲナーゼ (COX)-2 インヒビ

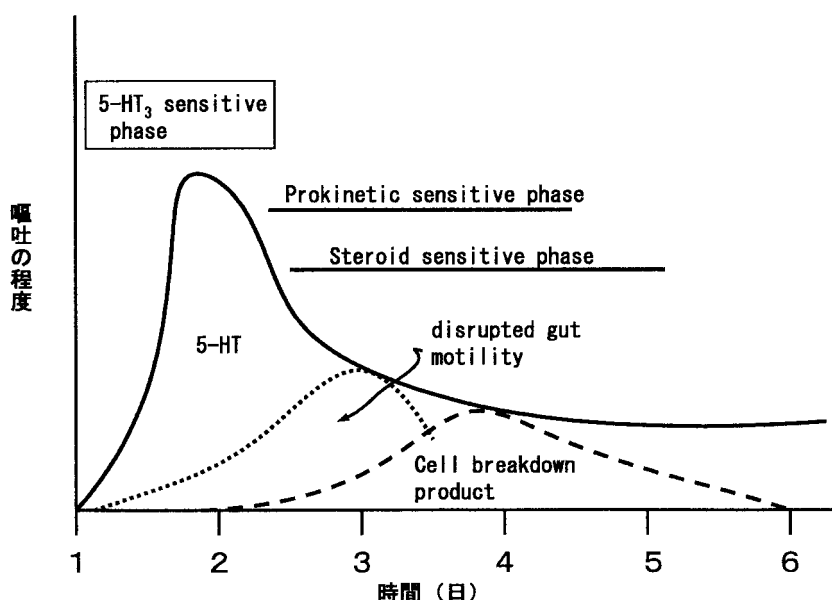


Fig. 9. Schematic Representation of Background in Delayed Emesis Induced by Anticancer Drugs³⁶⁾

ターのナブメトン、アラキドン酸による 5-HT の遊離上昇を有意に抑制する。⁴⁶⁾ CDDP 投与 72 時間後のラットの pica²³⁾ をマーカーとしてわれわれが作成した、遅延性嘔吐モデルラットへの CDDP 投与腸管よりの 5-HT 遊離促進は、ナブメトンやナブメトンの活性代謝物 BRL10720 によって有意に抑制されたが、デキサメタゾン 3 日間投与は無影響であった。⁴⁶⁾ この結果は、デキサメタゾンの遅延性嘔吐への有効性は、腸管レベルでの 5-HT 遊離抑制とは異なる機序によることを示唆している。デキサメタゾンは、酵素誘導によって 5-HT を減少したり、血液脳関門の透過性を低下させ、催吐物質の脳内への移行を減少させる。また、脳浮腫を減少し、脳圧を低下させる作用もある。抗炎症作用も含めて、これらの作用がステロイドの遅延性嘔吐への効果に結びついているのかもしれない。

4-2. 遅延性嘔吐への今後の対応 現在市販されている制吐薬の強さは 5-HT₃ 受容体拮抗薬、D₂ 受容体拮抗薬、H₁ 受容体拮抗薬の順であり、制癌剤による嘔吐を D₂ 受容体拮抗薬や H₁ 受容体拮抗薬は抑制できない。これらの制吐薬は、関わる伝達物質が原因となる嘔吐に対し、選択的にその受容体で特異的に拮抗すると言う特徴を持つ。これが臨床上の難点である。原因の異なるどの嘔吐にも幅広く効いて欲しいが、現在そのような制吐薬はない。

5-HT₃ 受容体拮抗薬は単独でも、制癌剤による嘔吐に約 80% の有効率を示し、メトクロプラミドを大量使用する必要はなくなった。従来の制吐薬は、幅広く嘔気を抑える作用を持っていたが、5-HT₃ 受容体拮抗薬は非特異的な嘔気に無効のことが多い。⁴⁷⁾ 血中濃度から見ると、ほとんどの 5-HT₃ 拮抗薬の半減期は 4—6 時間であるが、24 時間効果が持続することが多い。ヒトで血中濃度と効果が相関すると言う報告と相関しないと言う報告とがある。用量と効果が相関しないこともある。予防投薬では少量で済むが、嘔吐が始まってからでは嘔吐を抑えるのには大量を要す。過去に受けた化学療法による消化器症状のコントロールが不十分であった場合、患者の心理要因によって予測性嘔吐 (anticipatory emesis)^{47,48)} が発現する。予測性嘔吐は化学療法を受けた患者の約 4 分の 1 に見られ、若い女性に多い。したがって、初回の癌化学療法は制癌剤による嘔吐の克服にとって重要な意味を持つ。癌患者

は、一般に嘔吐の制御よりも持続する嘔気の制御を希望する。しかし、医師や看護師は嘔気のコントロールよりも制癌剤の効果を重視し、嘔吐をしていないで嘔気を訴える患者に真剣に対応していない。遅延性嘔吐の生理学的発症機序を追求するとともに、嘔気と心理的因子を同時に追求する必要がある。⁴⁷⁾

4-3. 予測性嘔吐 5-HT₃ 拮抗薬にデキサメタゾンなどのステロイドを併用しても遅延性嘔吐に 40% から 80% の有効率であり、完全に制御できない。⁴⁹⁾ 特に、婦人科患者の予測性嘔吐に無効のことが多い。1980 年後半より、重症の予測性嘔吐には、5-HT₃ 拮抗薬、ステロイドに加えて精神作用薬の併用が行われるようになった。⁵⁰⁾ われわれは、精神作用薬としてドロペリドールを 5-HT₃ 拮抗薬とステロイドに加えたカクテル治療 (仮称) を、婦人科癌患者にクロスオーバートライアルを行った。急性嘔吐には、グラニセトロン単独が有効であったが、遅延性で予測性嘔吐にはグラニセトロン単独に比べてカクテル治療が有意な有効率を示した。⁴²⁾ ベンゾジアゼピンは嘔吐に直接的な効果はないが、予測性嘔吐に有用であり、化学療法によるストレスなどに鎮静効果を示す。

4-4. 唾液中の 5-HT 濃度の意義 嘔気と患者の心理的背景を十分に分析しなければならないと考え、精神科医師、心理学者と共同研究を始め興味ある研究結果を得た。⁵¹⁾ 制癌剤とは、直接関係がないが、抑うつと自閉に摂食障害を有する患者 (bulimia nervosa) の唾液中の 5-HT 濃度が、年齢と性を一致させた健常者の数倍に増加していた。この患者群は、過食行動を示したが BMI (body mass index) は、健常対照群と差異は見られなかった。過食なのに、なぜ体重が増えていないのか。摂食後、彼らは口に指を突っ込み食べたものを吐き出していたのであった。自閉症や抑うつ患者は、体質的に 5-HT トランスポーター (5-HTT) の多型性^{52,53)} が見られたり、血小板上にある 5-HT_{2A} 受容体が病態に関与するのか、血小板の 5-HT 保持能が低下し、高 5-HT 血症を引き起こすのではないかと報告されている。Chugani ら (1999)⁵⁴⁾ は、自閉の主病変は縫線核の 5-HT ニューロンの活性低下と考えている。われわれの研究結果から考えると、5-HT が血中に増加し組織濃度に反映し、唾液中 5-

HTが増加した可能性がある。抑うつや自閉の病態とは独立して、末梢での5-HT濃度上昇が嘔気を惹起し摂食後の嘔吐を起こしているのかもしれない。

5. EC細胞と5-HT遊離

EC細胞は腸管粘膜内のパラニューロンとしての機能を持っている。5-HTに関する自己受容体 (auto receptors) と多種のヘテロ受容体 (hetero receptors) がEC細胞上に存在が示唆され、これらの受容体がEC細胞からの5-HT遊離に関わり、⁵⁵⁾ 5-HT遊離に促進的あるいは抑制的に作用している。なお、5-HT遊離に関わる受容体と細胞内情報伝達についてはTable 2にまとめた。

5-HT遊離機構としてEC細胞へのカルシウムイオン流入の関与が大きい。他の神経分泌と同様に、L型の電位依存性あるいは受容体依存性のカルシウムイオンの流入による細胞内カルシウムイオンの上昇が開口分泌 (exocytosis) を惹起する。

5-HT₃受容体^{4,56,57)}とニコチン受容体^{58,59)}は、イオンチャンネルで構成され活動電位を惹起して^{60,61)} EC細胞からの5-HT遊離を促進する。一方、

GABA_A受容体は、リガンド結合Cl⁻チャンネルを介して、⁶²⁾ 5-HT遊離を抑制する。⁶³⁾

Gタンパク結合型受容体については、一定の実験結果が出ていない。M₃⁶⁴⁾とP2Y₁受容体⁶⁵⁾は、G_{q/11}タンパクに共役し、PLCを活性化して細胞内カルシウムを動員する。M₃受容体の刺激は、EC細胞からの5-HT遊離を促進する⁶⁶⁾が、ATPはモルモットの腸管からの5-HT遊離を抑制する。⁶⁷⁾ P2Y₁受容体を刺激すると、マウスのEC細胞内カルシウム濃度の上昇が報告されている。⁶⁸⁾ ATPは、P2Y₁受容体を介すると考えられるが種族差かもしれない。 α_2 ⁶⁹⁾とH₃受容体⁷⁰⁾は、G_{i/o}タンパクに共役してアデニル酸シクラーゼを抑制すると考えられている。モルモットやブタの腸管からの5-HT遊離は、抑制されるという報告^{71,72)}があるが、マウスの腸管クリプトを用いたわれわれの結果においては α_2 受容体の刺激によりEC細胞内のカルシウムが増加し、摘出腸管からの5-HT遊離は増加する。^{73,74)} β 受容体刺激⁷¹⁾は5-HT遊離を促進するが、5-HT₄⁵⁶⁾とPACAP受容体^{63,75)}刺激は5-HT遊離

Table 2. 5-HT Release and Signal Transductions

受容体	受容体の細分類	5-HT遊離	機序：細胞内情報伝達機構
アドレナリン β_1 受容体	G _s タンパク質連関型	増加 (モルモット)	細胞内 cAMP 産生を促進
アドレナリン α_2 受容体	G _{i/o} タンパク質連関型	抑制 (モルモット)	細胞内 cAMP 産生を抑制
ムスカリン M ₃ 受容体	G _q タンパク質連関型	増加 (マウス)	細胞内 Ca 濃度の上昇を介す
ムスカリン M ₁ 受容体	G _q タンパク質連関型	増加 (モルモット)	細胞内 Ca 濃度の上昇を介す
GABA _A 受容体	アニオンチャンネル内臓型	抑制 (モルモット)	不祥
GABA _B 受容体	G _{i/o} タンパク質連関型	抑制 (モルモット)	細胞膜の過分極による
ベンゾジアゼピン受容体	アニオン (陰イオン) チャンネル内臓型	抑制 (モルモット)	細胞内 cAMP 産生を抑制
ニコチン N _n 受容体	カチオン (陽イオン) チャンネル内臓型	抑制 (モルモット)	細胞膜の過分極による
ドパミン D ₂ 受容体	G _{i/o} タンパク質連関型	増加 (モルモット)	細胞膜の脱分極による
タキキニン NK ₁ 受容体	G _q タンパク質連関型	増加 (ラット, フェレット)	不祥
アデノシン A ₂ 受容体	G _s タンパク質連関型	増加 (ラット, フェレット)	細胞内 Ca 濃度の上昇を介す
VIP 受容体	G _s タンパク質連関型	抑制 (モルモット)	不祥
ソマトスタチン受容体	G _{i/o} タンパク質連関型	抑制 (モルモット)	不祥
ヒスタミン H ₃ 受容体	G _{i/o} タンパク質連関型	抑制 (モルモット)	不祥
セロトニン 5-HT ₄ 受容体	G _s タンパク質連関型	抑制 (モルモット)	細胞内 cAMP 産生を抑制(?)
セロトニン 5-HT ₃ 受容体	カチオン (陽イオン) チャンネル内臓型	増加 (フェレット, ラット)	細胞内 cAMP 産生を促進(?)
		抑制 (モルモット)	不祥
		増加 (フェレット, ラット, モルモット)	細胞膜の脱分極による

EC細胞からの5-HT遊離に関わる受容体と細胞内情報伝達：種族差に注意。議論のあるものは2説を並べるが、不詳とした。G_s：促進的GTP結合タンパク質、G_i：抑制的GTP結合タンパク質、G_q：queen型GTP結合タンパク質、G_o：前の3者とは異なる性質を持つother、：その他のGTP結合タンパク質。

を抑制する。これらの受容体は、すべて G_s タンパクに共役し AC を介して cAMP を上昇させることが知られているのに、なぜこのような矛盾が生じるのか。5-HT は EC 細胞の basolateral 膜より門脈内に入るものと、腸管腔に出るもの、また実験の差異によって粘膜側に遊離するものがある。実際に、VIP, PACAP-38 や PACAP-27 は血管側への遊離量に影響せず腸管腔への遊離量を減少する。⁷⁵⁾ これらの実験方法の差異も 1 つの要因であろう。また、EC 細胞からの 5-HT 遊離には、コリン作動性あるいはセロトニン作動性など種々の介在ニューロンからの間接的な影響もある。したがって、5-HT 遊離に及ぼす薬物の直接影響を検討する際には、周囲からの神経支配を遮断するためにテトロドトキシン (TTX) が使用されている。ただし、5-HT₃ 受容体の活動電位発現に TTX 抵抗性の機序も存在するので、TTX を使用しても EC 細胞への神経刺激を完全に除外できない⁷⁶⁾ と考えておくべきである。われわれもマウス腸管のクリプトを分離して確認している (Fig. 10) が、およそ 40% の EC 細胞はノルエピネフリン (NE) に反応して細胞内カルシウムが増加するが、残りの 60% は反応しないので、EC 細胞にも種々のサブタイプ⁷⁷⁾ があると思われる。^{73,74)} 以上述べたように、5-HT 遊離に関する報告の不一

致の要因には、実験方法の違いや種族差などがある。

6. 5-HT 遊離に関わる自己受容体

6-1. 5-HT₃ 受容体

5-HT₃ 受容体は、ligand-gated イオンチャンネルに属し全身に分布する。5-HT₃ 受容体作動薬は、このイオンチャンネルに活動電位を発生させ 5-HT 遊離を促進する。⁶⁰⁾ EC 細胞から遊離した 5-HT は、近傍の求心性迷走神経の脱分極を惹起し、情報を嘔吐中枢に伝える。5-HT₃ 受容体拮抗薬の作用部位は、EC 細胞ばかりでなく求心性迷走神経上の 5-HT₃ 受容体にもある。5-HT₃ 受容体拮抗薬は、また介在ニューロンにも働く可能性がある。

選択的 5-HT₃ 受容体作動薬の 2-Me-5-HT は用量依存的に腸管より 5-HT を遊離し、5-HT₃ 受容体拮抗薬グラニセトロン、アザセトロンを始めオンダンセトロン、ラモセトロン、トロピセトロンも、この 2-Me-5-HT による 5-HT 遊離増大を有意に抑制する。⁷⁸⁾ TTX は、CDDP による EC 細胞への神経入力を遮断するが、EC 細胞からの 5-HT 遊離を抑制しないという報告がある。⁵⁵⁾ 2-Me-5-HT による 5-HT 遊離増大は TTX によって抑制されない⁵⁵⁾ ので、5-HT₃ 受容体は EC 細胞上にあることが予想される。一方、CDDP やシクロホスファミドによる 5-HT 遊離増大は、TTX やアトロピンによって

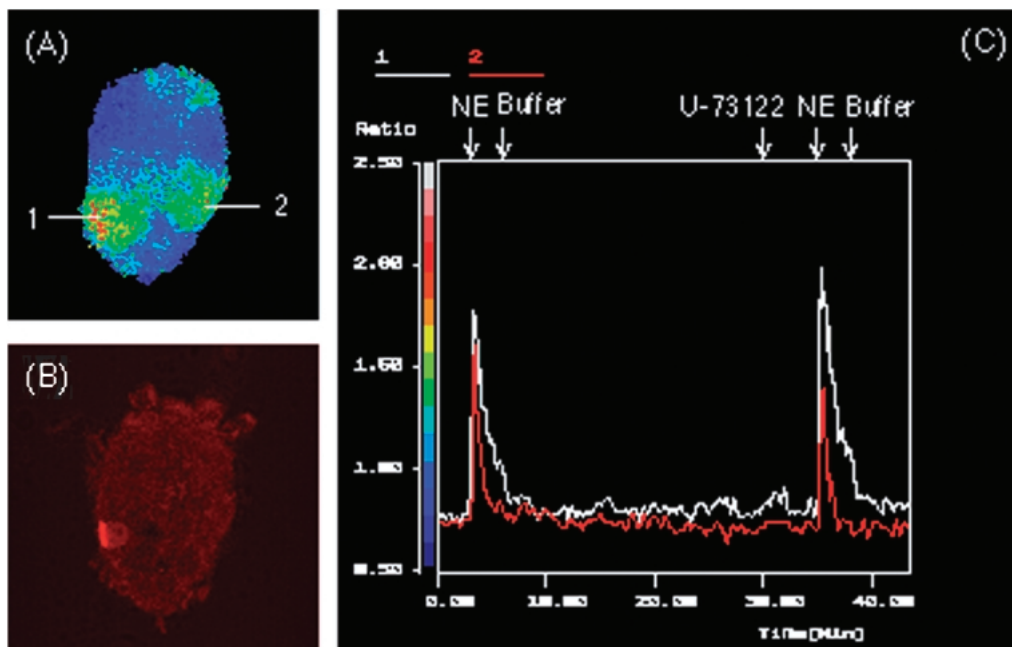


Fig. 10. Norepinephrine (NE) Increases Intracellular Calcium Concentration of EC Cells in Mouse Ileal Crypt

抑制される^{56,78)}ので、制癌剤による5-HT遊離増大には腸管でのコリン作動性介在ニューロンなどを介したEC細胞への刺激が関与している可能性がある。TTXはEC細胞からの5-HT遊離を抑制しないが、局所での神経入力の影響をすべて除外することはできない。⁵⁶⁾5-HT遊離実験では、TTX共存下で行われるが5-HT₃アゴニストによる5-HT遊離のほとんどはEC細胞の5-HT₃受容体を介したものであると言いつける。CDDPによる5-HT遊離増大は、前述の5-HT₃受容体拮抗薬によって用量依存的に抑制される。⁷⁸⁾5-HT₃受容体拮抗薬の種類によっては当初、5-HT遊離を抑制しないと思われていたが、⁷⁹⁾グラニセトロン、アザセトロン、ラモセトロン並びにオンダンセトロンともにCDDPによる5-HT遊離増大を抑制することが分かった。⁷⁸⁾5-HT₃拮抗薬のpA₂値は、それぞれラモセトロン(pA₂: 10.27—10.48)、グラニセトロン(pA₂: 9.44—9.15)、オンダンセトロン(pA₂: 8.63—8.70)である³³⁾が、この値と5-HT遊離の程度との間には平行関係がないようである。⁷⁸⁾それぞれの5-HT₃拮抗薬の主たる作用部位が末梢のEC細胞にあるのか、迷走神経求心路にあるのか、中枢作用なのか、化学構造の違いや脂溶性の差、神経との親和性の違いによって5-HT遊離抑制に強弱の差異が現れたものと推測される。いずれにしても、5-HT遊離そのものを抑制することは、催吐作用の元を断つという意義がある。

6.2. 5-HT₄受容体 5-HT₄受容体は、腸管ニューロンを含め消化管に広く分布している⁸⁰⁾ので、これらのニューロンの5-HT₄刺激は5-HTを始め多くの神経伝達物質の遊離に促進的に働くものと考えられる。5-HT₄受容体は、アデニル酸シクラーゼを活性化し共役しているcAMPレベルを上昇させることについては多くの研究者が一致し、^{80—82)}5-HT₄受容体の主な作用はPKAの活性化によるものと考えられている。⁸³⁾

5-HT₄受容体は、種々のチャネルとも関係がある。消化管の5-HT₄受容体の興奮にはL型カルシウムチャネルの活性化が関与する。^{84,85)}Gebauerら(1993)⁵⁶⁾は、5-HT₄受容体の刺激はモルモット腸管からの5-HT遊離を抑制すると報告しているが、選択的5-HT₄受容体作動薬5-MTは、イヌに投与すると用量依存的に嘔吐を起こし、²²⁾ラットで

は濃度依存的に摘出腸管からの5-HTの遊離を増大させる。⁸⁶⁾この5-MTによる5-HTの遊離増大はTTXによって抑制されるので、5-HT₄受容体は介在ニューロンの上にある可能性がある。Sanger(1996)⁸⁷⁾は、5-HT₄受容体拮抗薬SB207266が過敏性大腸炎の症状を改善し、制吐作用を示すことを報告し、迷走神経求心性線維上の5-HT₄受容体の関与を示唆している。われわれの実験では、フェレットの求心性迷走神経活動は5-HT₄アゴニストによって興奮性を示す¹⁵⁾が、一方、ラットでは5-MTの求心性迷走神経活動は増加しない²⁵⁾との報告がある。5-HT₃拮抗作用と5-HT₄アゴニスト作用を併せ持つzacoprideは、単独で使用すると催吐作用を示すことが知られている。⁸⁸⁾しかし、zacoprideによるフェレットの嘔吐は5-HT₄拮抗薬で抑制できなかった⁸⁹⁾と言う報告もある。相反する成績は、動物や実験方法の差異と言う考えもあるが、ヒトでは5-HT₄受容体はACにポジティブに共役している。⁹⁰⁾欧米で広く解毒薬として使用されている吐根シロップの有効成分エメチンやセフェリンは、5-HT₄受容体に親和性が強くその催吐作用は、5-HT₄受容体刺激によると考えられる。^{91,92)}エメチンやセフェリンは、ともに5-HT遊離を増大させ、その5-HT増大は5-HT₃拮抗薬によって抑制される。5-HT₃と5-HT₄受容体は相互補完している関係かもしれない。トロピセトロンは5-HT₃受容体拮抗が主たる作用であるが、5-HT₄受容体拮抗作用も有している。5-HT₃と5-HT₄受容体の両受容体に抑制的に働く薬剤として最近N-3389が開発された。^{93,94)}

選択的5-HT₄受容体拮抗薬SB204070は、5-MTによる5-HT遊離増大に拮抗する。しかし5-HT₄受容体拮抗薬SB204070単独投与では、5-HT遊離を惹起する。5-HT₄受容体が抑制された結果、5-HT₃受容体の機能が相対的に亢進し5-HT遊離を惹起したものである。²¹⁾以上をまとめると、腸管内ニューロンでは5-HT₃受容体が優位に働き中枢に情報を送る。5-HT₄受容体は消化管の運動や分泌に働く⁸⁷⁾ことによってお互いに補完している可能性がある。

7. 5-HT遊離に関わるヘテロ受容体

5-HT₃と5-HT₄受容体は5-HT遊離に関与するオートレセプターであるが、ヘテロ受容体として種

々のものがある。それらの情報伝達機構は Table 2 にまとめた。コリン作動性ニューロンが豊富に分布する消化管にあっては、5-HT 遊離機構ではムスカリン (M) 受容体の関与は最も重要である。モルモットやイヌで種差なく、M 受容体のうち M₃ 受容体は 5-HT 遊離に促進的に働き、⁶⁶⁾ M₁ 受容体は抑制的に働く。M₃ 受容体は、G_{q/11} タンパクに共役して PLC 活性化を介して Ca を動員し、⁶⁴⁾ 5-HT 遊離に促進的に働くものと考えられる。ニコチン受容体の刺激によっても、5-HT 遊離は増大する。⁵⁸⁾ ニコチンは、リガンドゲートのカチオンチャネルを活性化させ活動電位を惹起し⁶¹⁾ 5-HT 遊離を起こすものと思われる。

β₁ 受容体は AC-cAMP 系を介して 5-HT 遊離に促進的に働く。⁷¹⁾ α₂ 受容体はモルモットでは抑制的に働く⁷¹⁾ が、マウスでは促進的に働く。^{73,74)} マウス小腸陰窩にある EC 細胞はノルエピネフリン (NE) によって、細胞内カルシウム濃度を上昇させる (Fig. 10)。この反応が α₂ 受容体拮抗薬ヨヒンビンによって拮抗されるので、EC 細胞上の α₂ 受容体はマウスでは促進的に働いていることが分かる。^{73,74)}

EC 細胞上の H₃ 受容体は抑制的に働く。⁷²⁾ ヒスタミンによる 5-HT 遊離抑制には H_{3A} や H_{3B} 受容体は関与していない⁹⁵⁾ が、他の H₃ 受容体のサブタイプ⁹⁶⁾ の関与については不明である。GABA_A 受容体はそれ自身あるいはベンゾジアゼピン受容体を介して 5-HT の遊離を抑制する。⁶³⁾ Cl⁻ チャネルを介した 5-HT 遊離の抑制が考えられている。⁶²⁾ GABA_B 受容体に関しても同様である。アデノシンや ATP はプリン受容体 (P2Y, A₂) に働き 5-HT 遊離を抑制する。⁶⁷⁾ EC 細胞上には多数のペプチド受容体があるが、ソマトスタチン受容体はカルシウムチャネルを介して抑制的に働き、VIP は抑制的に働く。

8. 5-HT₃ と 5-HT₄ 以外の受容体と嘔吐関連物質

8-1. 5-HT_{1A} 受容体の嘔吐への関与 選択的 5-HT_{1A} 受容体アゴニストの (±)-8-hydroxy-2-(di-N-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT), buspiron, tandospirone はハト、ネコ並びに嘔吐モデルのunks の動揺による嘔吐を抑制する。⁹⁷⁻⁹⁹⁾ なお、8-OH-DPAT はヒトの小腸標本からの 5-HT 遊離を促進するので、制吐作用は中枢作用によるものと思

われる。Flesinoxan は、広範囲に動揺病やキシラジン並びに CDDP による嘔吐、さらに条件反射による嘔吐を抑えることが見出された。^{100,101)} ヒトでは、5-HT_{1A} 受容体作動薬の SM-3997 が過食による嘔吐を抑制している。¹⁰²⁾ キシラジンによる嘔吐は CTZ への刺激によるものであり、動揺病は前庭システムの異常で起こることが知られている。5-HT_{1A} 受容体作動薬の制吐機序は不詳であるが、統合された嘔吐反射を妨害することによるものと考えられている。

8-2. ドパミンと D₂ 受容体 多くの D₂ 受容体作動性の抗パーキンソン病薬は、臨床用量でも高頻度に嘔吐を惹起する。この抗パーキンソン病薬による嘔吐は、メトクロプラミドやドンペリドンのような D₂ 拮抗薬によって抑制される。^{14,20)} 延髄最後野 AP を摘出するとドパミン D₂ アゴニストによる嘔吐は抑制されるので、D₂ 拮抗薬の作用部位は AP と考えられている。D₂ 拮抗薬を大量投与すると錐体外路系の副作用を示すので使用量に限界がある。D₂ 拮抗薬ドンペリドンを大量投与しても、5-HT₃ 拮抗作用を併せ持つメトクロプラミドのように CDDP による嘔吐を抑制できない。D₂ 拮抗薬と 5-HT₃ 拮抗薬を併用すると CDDP の嘔吐に相加作用を示す。タリペキソールは D₂ 作動性の抗パーキンソン病薬であるが、5-HT₃ 拮抗作用を併せ持つので嘔吐を起こし易い患者に有用であることをわれわれは見出した。¹⁰³⁾ 抗パーキンソン病薬のプロモクリプチンも D₂ 刺激作用のあるジギタリスも摘出腸管よりの 5-HT 遊離を増大する。プロモクリプチンは、5-HT 代謝回転 (5-HIAA/5-HT) を高めるとともに、トリプトファン水酸化酵素 (TPH) 活性を亢進する¹⁰³⁾ ので、末梢 EC 細胞の関与も考えられる。プロモクリプチンによる 5-HT 遊離の増大は、SCH23390 (D₁ 拮抗薬)、スピペロン (D₂ 拮抗薬) やグラニセトロンによって有意に抑制されるので、プロモクリプチンによる嘔吐には消化管の D₁, D₂, 5-HT₃ 受容体の興奮が関わっていることが示唆される。¹⁰⁴⁾

8-3. サブスタンス P とタキキニン NK₁ 受容体 侵害性疼痛の神経伝達物質の 1 つであるサブスタンス P (SP) とその類似ペプチドのニューロキニン A (NKA) やニューロキニン B (NKB) はタキキニンとして知られている。SP は、タキキニン NK₁ 受

容体が、NKA 及び NKB はそれぞれ NK₂ や NK₃ 受容体を介して生理活性を表す。¹⁰⁵⁾ 5-HT₃ 受容体の脱分極には SP が、5-HT₄ 受容体の興奮には NKB が関与していると言われている。¹⁰⁵⁾ 迷走神経求心路の脳幹での中枢側終末の興奮では 5-HT, グルタミン酸とともに SP が遊離して嘔吐を惹起する。最近米国で承認された NK₁ 受容体拮抗薬は制吐薬として広いスペクトルを示す。²⁹⁾ SP が種々の原因による嘔吐の共通の神経伝達物質として嘔吐中枢で遊離しているのかもしれない。

NK₁ 拮抗薬を痛みのある患者に臨床治験をした 6 つの報告をまとめたものが発表された。痛みも止まり、嘔吐も止まるものと期待されていたが、歯痛 139 例、ヘルペスによる神経痛 87 例、関節痛 214 例、糖尿病の神経痛 93 例などに 4 種の NK₁ 受容体拮抗薬は、ほとんど無効であった。¹⁰⁶⁾ 動物実験で有効であったものが、ヒトの痛みにも効かないことの乖離については、今後の検討が必要である。SP による求心性迷走神経活動の上昇は NK₁ 拮抗薬によって抑制されるが、5-HT₃ 受容体拮抗薬によっても抑制される (Fig. 8)。²⁶⁾ 一方、5-HT による求心性迷走神経活動の上昇は、5-HT₃ 拮抗薬によって抑制されるが、NK₁ 拮抗薬によっても抑制される。すなわち、5-HT₃ 受容体と NK₁ 受容体は、クロストークしていることが示唆される。²⁷⁾ 毒物を摂取した際、5-HT 系のみで不十分の場合、SP を始め種々の化学物質が働いて嘔吐や下痢を惹起し、毒物を排除する動物が生きていく上で必要なバックアップ態勢の 1 つと考えられる。

8.4. プロスタグランジン (PG) と炎症 アラキドン酸 (AA) は、濃度依存的にラット摘出腸管からの 5-HT 遊離を増加させ、この 5-HT 遊離増大は、COX-2 インヒビター BRL10720 やインドメタシンによって有意に抑制された。⁴⁶⁾ PGE₂ 自身も濃度依存的に 5-HT 遊離を増加させるので、AA による 5-HT 遊離増大は PGE₂ を介したものであることが示唆された。BRL10720 とその活性代謝物であるナブメトンは、CDDP による 5-HT 遊離増大を抑制した。⁴⁶⁾ CDDP 単回少量投与による遅延性嘔吐モデルにおいても、BRL10720 とナブメトンは CDDP による 5-HT 遊離増大を抑制した。制癌剤の中には PG 合成を阻害するものと生成を増大させるものがあるが、COX-2 インヒビターは CDDP

ベースの遅延性嘔吐を改善する可能性が示唆された。

遅延性嘔吐の背景に腸管での炎症の関与が考えられている。³⁶⁾ 炎症反応に関わるプロテアーゼ活性化受容体 (protease activated receptor: PAR) に焦点を当てた最近のわれわれの研究を以下に述べる。消化器の炎症のうち最も重篤な急性壊死性膵炎の治療に用いるメシル酸ナファモスタット (ナファモスタット) を CDDP による遅延性嘔吐モデルに適用したところ、試験管内投与でも全身投与でも CDDP による 5-HT 遊離を有意に抑制した。¹⁰⁷⁾ ナファモスタットは、炎症組織中に生成されているセリンプロテアーゼを抑制し、PAR-2 の活性化を阻止することにより炎症性メディエーターなどの放出を抑制することで、制癌剤による EC 細胞からの 5-HT 遊離増大を抑制したものと考えられた。

9. 嘔吐中枢と上位中枢

EC 細胞から遊離した 5-HT は、近傍にある腹部求心性迷走神経を脱分極させる。求心性迷走神経の一部は、延髄の AP に入力し、介在ニューロンを経て延髄孤束核 (nucleus tractus solitarius: NTS) の膠様核 (subnucleus gelatinosus of NTS: SNG) に投射する。¹⁰⁾ 縫線核 (nucleus rache) よりの入力も加わり SNG で 5-HT が上昇する。腹部求心性迷走神経の一部は直接 NTS 近傍の迷走神経背側核 (dorsal vagal nucleus: DVN) に入力する。SNG の 5-HT 遊離が DVN の運動神経を刺激し、一般内臓性運動線維 (general visceral efferents) の遠心性出力を促進する。この出力は、Böttinger 複合体とともに嘔吐反射を惹起する。SNG 及び近傍の神経核群が便宜的に嘔吐中枢と呼ばれている。血行性に延髄 AP に至った催吐物質は、化学的情報を AP に伝え、介在ニューロンを介した情報が嘔吐中枢に入力する (Fig. 4)。AP は延髄の第四脳室底に位置して、血液脳関門の機能が不完全であり、CTZ と呼ばれている。AP に見出された神経伝達物質は約 8000 種が数えられると言う。代表的なものに、5-HT, ドパミン, ノルエピネフリン, ソマトスタチン, サブスタンス P, VIP, CCK, GABA, ロイシン-エンケファリン, メチオニン-エンケファリンなどがある。

嘔吐と言う体性自律神経反射が起こり、冷汗、皮下血管の収縮、頻脈、瞳孔散大、胃酸分泌低下などの交感神経緊張状態が随伴する。迷走神経求心性線

維よりの情報は交感神経緊張を伴う嘔吐で統合される。悪心は自覚症状であり、科学的に評価する方法がないなどの理由により解明が遅れているが、患者にとって苦しいのは嘔吐よりもむしろ嘔気ではないだろうか。嘔気の中樞はどこにあるのか。Picaを悪心のマーカーとしたCDDP単回少量投与による遅延性嘔吐ラットモデルの72時間後の海馬や視床下部などで5-HT上昇が見出され、延髄より上位の嘔吐・嘔気中樞の候補として考えている。¹⁰⁸⁾

謝辞 本稿をまとめるに際し、協同研究して戴いた各研究機関の代表的な協力者の方々を列挙し感謝の意を表します。北海道医療大歯学部解剖学 矢嶋俊彦教授、北海道大学大学院医学研究科神経薬理学 吉岡充弘教授、北海道大学大学院医学研究科組織解剖学 岩永敏彦教授、岩手医科大学解剖学 佐藤洋一教授、大阪大学大学院歯学研究科生理学 姜英男教授。また、終始ご鞭撻、ご助言を賜りました東京大学大学院薬学系研究科薬品作用学 松木則夫教授、日本赤十字北海道看護大学 斎藤秀哉教授、北海道医療大学 廣重 力学長を始め多くの学内外の諸先生に謹んで深くお礼申し上げます。最後に、5-HT₃拮抗薬を始め5-HT関連薬品の提供を頂いた各社に感謝いたします。門間芳夫博士ほか教室員諸氏の協力に対し、ここに深く感謝します。

REFERENCES AND NOTES

- 1) Present address: The Gerontology Unit: Oozora, Touei Hospital, Okadama 167-10, Sapporo 007-0880, Japan.
- 2) Florezyk A. P., Schurig J. E., Bradner W. T., *Cancer Treat. Rep.*, **66**(1), 187-189 (1982).
- 3) Minami M., Endo T., Hirafuji M., Hamaue N., Liu Y., Hiroshige T., Nemoto M., Saito H., Yoshioka M., *Pharmacol. Ther.*, **99**, 149-165 (2003).
- 4) Minami M., Endo T., Nemoto M., Hamaue N., Hirafuji M., Monma Y., Yajima T., Yoshioka M., Saito H., "Serotonin and the Scientific Basis of Antiemetic Therapy," eds. by Reynolds D. J. M., Andrews P. L. R., Davis C. J., Oxford Clinical Communications, Oxford, 1995, pp. 68-76.
- 5) Andrews P. L. R., *Br. J. Anaesth.*, **69**, 2s-19s (1992).
- 6) Borison H. L., Wang S. C., *Pharmacol. Rev.*, **5**, 193-230 (1953).
- 7) Bradley P. B., Engel G., Feniuk W., Fozard J. R., Humphrey P. P., *Neuropharmacology*, **25**, 563-576 (1986).
- 8) Torii Y., Mutoh M., Saito H., Matsuki N., *Eur. J. Pharmacol.*, **248**, 131-135 (1993).
- 9) Matsuki N., Nakajima S., Saito H., "Serotonin and the Scientific Basis of Antiemetic Therapy," eds. by Reynolds D. J. M., Andrews P. L. R., Davis C. J., Oxford Clinical Communications, Oxford, 1995, pp. 77-83.
- 10) Andrews P. L. R., Rapeport W. G., Sanger G. J., *Trends Pharmacol. Sci.*, **9**, 334-341 (1988).
- 11) Endo T., Minami M., Monma Y., Yoshioka M., Saito H., Parves H., *Biog. Amines*, **9**, 163-175 (1992).
- 12) Endo T., Minami M., Monma Y., Yoshioka M., Saito H., Kinami J., Toshimitsu Y., Parvez H., *Biog. Amines*, **7**, 525-533 (1990).
- 13) Round A., Wallis D. I., *Br. J. Pharmacol.*, **88**, 485-494 (1986).
- 14) Andrews P. L. R., Davidson H. I. M., *J. Physiol.*, **422**, 5 (1990).
- 15) Endo T., Nemoto M., Minami M., Yoshioka M., Saito H., Parvez S. H., *Biog. Amines*, **11**, 399-407 (1995).
- 16) Hawthorn J., Ostler K. J., Andrews P. L. R., *J. Exp. Physiol.*, **73**, 7 (1988).
- 17) Endo T., Minami M., Monma Y., Yoshioka M., Saito H., Toshimitsu Y., Parvez H., *Biog. Amines*, **8**, 79-86 (1991).
- 18) Fukui H., Yamamoto M., Sato S., *Jpn. J. Pharmacol.*, **59**, 221-226 (1992).
- 19) Mutoh M., Imanishi H., Torii Y., Tamura M., Saito H., Matsuki N., *Jpn. J. Pharmacol.*, **58**, 321-324 (1992).
- 20) Pinder R. M., Brogden R. N., Sawyer P. R., Speight T. M., Avery G. S., *Drugs*, **12**, 81-131 (1976).
- 21) Endo T., Teramoto Y., Hamaue N., Hirafuji M., Monma Y., Minami M., Blower P. R., *Biog. Amines*, **14**, 645-654 (1998b).
- 22) Fukui H., Yamamoto M., Sasaki S., Sato S., *Eur. J. Pharmacol.*, **257**, 47 (1994).
- 23) Takeda N., Hasegawa S., Morita M., Matsunaga T., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **45**(4), 817-821 (1993).

- 24) Tamakai H., Sugawara J., Ogawa T., Minami M., Yoshioka M., Saito H., *Jpn. J. Pharmacol.*, **71**(Suppl. 1), 245 (1996).
- 25) Tonini M., "Serotonin and the Scientific Basis of Antiemetic Therapy," eds. by Reynolds D. J. M., Andrews P. L. R., Davis C. J., Oxford Clinical Communications, Oxford, 1995, p. 192.
- 26) Minami M., Endo T., Kikuchi K., Ihira E., Hirafuji M., Hamaue N., Monma Y., Sakurada T., Tanno K., Kisara K., *Eur. J. Pharmacol.*, **363**, 49–55 (1998).
- 27) Minami M., Endo T., Yokota H., Ogawa T., Nemoto M., Hamaue N., Hirafuji M., Yoshioka M., Nagahisa A., Andrews P. L. R., *Eur. J. Pharmacol.*, **428**, 215–220 (2001).
- 28) Tattersall F. D., Rycroft W., Hill R. G., *Eur. J. Pharmacol.*, **33**, 259–260 (1994).
- 29) Watson J. W., Gonsalves S. F., Fossa A. A., Mclean S., Seeger T., Obach S., Andrews P. L. R., *Br. J. Pharmacol.*, **115**, 84–94 (1995).
- 30) Nemoto M., Endo T., Minami M., Yoshioka M., Ito H., Saito H., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **109**, 217–230 (2001).
- 31) Woods A. J., Andrews P. L. R., *Eur. J. Pharmacol.*, **278**, 275–278 (1995).
- 32) Smith T. W., *N. Engl. J. Med.*, **318**, 358–365 (1988).
- 33) Ito H., Akuzawa S., Tsutsumi T., Kiso T., Kamato T., Nishida A., Yamano M., Miyata K., *Neuropharmacology*, **34**, 631–637 (1995).
- 34) Rhodes K. F., Coleman J., Lattimer N., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **346**, 496 (1992).
- 35) Yoshioka M., Ikeda M., Abe H., Togashi H., Minami M., Saito H., *Br. J. Pharmacol.*, **106**, 544–549 (1992).
- 36) Andrews P. L. R., "Emesis in Anticancer Therapy. Mechanisms and Treatment," eds. by Andrews P. L. R., Sanger G. J., Chapman and Hall, London, 1993, pp. 111–161.
- 37) Rudd J. A., Jordan C. C., Naylor R. J., *Eur. J. Pharmacol.*, **262**(1–2), R1–2 (1994).
- 38) Rudd J. A., Bunce K. T., Naylor R. J., *Neuropharmacology*, **35**, 91–97 (1996).
- 39) Fukunaka N., Sagae S., Kudo R., Endo T., Hirafuji M., Minami M., *Gen. Pharmacol.*, **31**, 775–781 (1998).
- 40) Endo T., Minami M., Monma Y., Saito H., Takeuchi M., *J. Toxicol. Sci.*, **15**, 235–244 (1990).
- 41) Rudd J. A., Naylor R. J., *Br. J. Pharmacol.*, **118**, 209–214 (1996).
- 42) Sagae S., Ishioka S., Fukunaka N., Terasawa K., Kobayashi K., Sugimura M., Nishioka Y., Kudo R., Minami M., *Oncology*, **64**(1), 46–53 (2003).
- 43) Cerosimo R. J., Karp D. D., *Pharmacotherapy*, **6**, 118–127 (1986).
- 44) Rath U., Upadhyaya B. K., Arechavala E., Bockmann H., Dearnaley D., Droz J. P., Fossa S. D., Henriksson R., Aulitzky W. E., Jones W. G., Weissbach L., Paska W., Freeman A., *Oncology*, **50**, 168–172 (1993).
- 45) Roila F., *Oncology*, **50**, 163–167 (1993).
- 46) Kudo C., Minami M., Hirafuji M., Endo T., Hamaue N., Akita K., Murakami T., Kawaguchi H., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **110**, 117–132 (2001).
- 47) Morrow G. R., Roscoe J. A., Kirshner J. J., Hynes H. E., Rosenbluth R. J., *Support. Care Cancer*, **6**(3), 244–247 (1998).
- 48) Morrow G. R., *Cancer Invest.*, **6**(3), 327–328 (1988).
- 49) Carmichael J., Bessel E. M., Harris A. L., Hutcheon A. W., Dawes P. J., Daniels S., *Br. J. Cancer*, **70**, 1161–1164 (1994).
- 50) Sridhar K. S., Donnelly E., *Cancer*, **61**, 1508–1517 (1988).
- 51) Takahashi N., Hamaue N., Kuronuma N., Yoshihara T., Ando S., Hirafuji M., Endo T., Senjo M., Parvez S. H., Minami M., *Biog. Amines* (in press).
- 52) Marazziti D., Muratori F., Cesari A., Massala I., Baroni S., Giannaccini G., Dell'Osso L., *Pharmacopsychiatry*, **200**(3), 165–168 (2000).
- 53) Anderson G. M., Gutknecht L., Cohen D. J., Brailly-Tabard S., Cohen J. H., Ferrari P., Roubertoux P. L., Tordjman S., *Mol. Psychiatry*, **7**, 831–836 (2002).
- 54) Chugani D. C., Muzik O., Behen M., Rothermel R., Janisse J. J., Lee J., Chugani H. T., *Ann. Neurol.*, **45**, 287–295 (1999).
- 55) Racké K., Schwörer H., *Pharmacol. Res.*, **23**, 13–25 (1991).
- 56) Gebauer A., Merger M., Kilbinger H., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*,

- 347, 137–140 (1993).
- 57) Endo T., Ogawa T., Hamaue N., Akita K., Hirafuji M., Minami M., Blower P. R., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **100**, 243–253 (1998a).
- 58) Schwörer H., Racké K., Kilbinger H., *Arch. Pharmacol.*, **336**, 127–132 (1987).
- 59) Racké K., Schwörer H., *Clin. Invest.*, **70**, 190–200 (1992).
- 60) Albuquerque E. C., Pereir E. F., Castro N. G., Alkondon M., Reinhardt S., Schröder H., Maelicke A., *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **757**, 48–72 (1995).
- 61) Gerhardt C. C., van Heerikhuizen H., *Eur. J. Pharmacol.*, **334**, 1–23 (1997).
- 62) MacDonald R. L., Olsen R. W., *Ann. Rev. Neurosci.*, **17**, 569–602 (1994).
- 63) Schwörer H., Racké K., Kilbinger H., *Eur. J. Pharmacol.*, **165**, 29–37 (1989b).
- 64) Eglen R. M., Hegde S. S., *Pharmacol. Rev.*, **48**, 531–565 (1996).
- 65) Ralevic V., Burnstock G., *Pharmacol. Rev.*, **50**, 413–492 (1998).
- 66) Reimann A., Bock C., Racké K., *J. Physiol. (Lond.)*, **367**, 150 (1993).
- 67) Racké K., Reimann A., Schwörer H., Kilbinger H., *Behav. Brain Res.*, **73**, 83–87 (1996).
- 68) Satoh Y., Williams M. R., Habara Y., *Cell Tissue Res.*, **298**, 295–305 (1999).
- 69) Docherty J. R., *Eur. J. Pharmacol.*, **361**, 1–15 (1998).
- 70) Lovenberg T. W., Roland B. L., Wilson S. L., Jiang X., Pyati J., Huvar A., Jackson M. R., *Mol. Pharmacol.*, **55**, 1101–1107 (1999).
- 71) Racké K., Schwörer H., Kilbinger H., *Br. J. Pharmacol.*, **95**, 923–931 (1988).
- 72) Schwörer H., Katsuoulis S., Racké K., *Gastroenterology*, **102**(6), 1906–1912 (1992).
- 73) Hirafuji M., Minami M., Endo T., Ogawa T., Kato K., Yoshioka M., Parvez S. H., *Biog. Amines*, **16**, 29–52 (2000).
- 74) Hirafuji M., Ogawa T., Kato K., Hamaue N., Endo T., Parvez H., Minami M., *Eur. J. Pharmacol.*, **432**(2), 149–152 (2001).
- 75) Fujimiya M., Yamamoto H., Kuwahara A., *Am. J. Physiol.*, **275**, G731–G739 (1998).
- 76) Jackson M. B., Yakel J. L., *Ann. Rev. Physiol.*, **57**, 447–468 (1995).
- 77) Satoh Y., Habara Y., Ono K., Kanno T., *Gastroenterology*, **108**, 1345–1356 (1995).
- 78) Endo T., Minami M., Kitamura N., Teramoto Y., Ogawa T., Nemoto M., Hamaue N., Hirafuji M., Yasuda E., Blower P. R., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **104**, 145–155 (1999).
- 79) Butler A., Elswood C. J., Burridge J., Ireland S. J., Bunce K. T., Kilpatrick G. J., Tyers M. B., *Br. J. Pharmacol.*, **101**, 591–598 (1990).
- 80) Bockaert J., Ansanay H., Waeker C., Sebben M., Fagui L., Dumuis A., *CNS Drugs*, **1**, 6–15 (1994).
- 81) Albuquerque F. C., Smith E. H., Kellum J. M., *J. Surg. Res.*, **77**, 137–140 (1998).
- 82) Bach T., Syversveen T., Kvingedal A. M., Krobert K. A., Brattelid T., Kaumann A. J., Levy F. O., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **363**, 146–160 (2001).
- 83) Raymond J. R., Mukhim Y. V., Gelasco A., Turner J., Collinsworth G., Gettys T. W., Grewal J. S., Garnovskaya M. N., *Pharmacol. Ther.*, **92**, 179–212 (2001).
- 84) Kaumann A. J., *J. Neural. Transm.*, (Suppl.) **34**, 195–201 (1991).
- 85) Ouadid H., Seguin J., Dumuis A., Bockaert J., Nargeot J., *Mol. Pharmacol.*, **41**, 346–351 (1992).
- 86) Minami M., Tamakai H., Ogawa T., Endo T., Hamaue N., Hirafuji M., Yoshioka M., Blower P. R., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **89**(2), 131–142 (1995).
- 87) Sanger G. J., *Neurogastroenterol. Motil.*, **8**, 319–331 (1996).
- 88) Bhandari P., Andrews P. L., *Eur. J. Pharmacol.*, **204**, 273–280 (1991).
- 89) Twissell D. J., Bountra C., Dale T. J., Gordner C. J., Jordan C. C., Word P., “Serotonin and the Scientific Basis of Antiemetic Therapy,” ed. by Reynolds D. J. M., p. 246.
- 90) Lefebvre H., *Rev. Med. Interne.*, **21**, 661–663 (2000).
- 91) Endo T., Nemoto M., Ogawa T., Tamakai H., Hamaue N., Hirafuji M., Takeda Y., Hasegawa M., Fujii Y., Minami M., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **108**(3–4), 187–200 (2000).
- 92) Hasegawa M., Sasaki T., Sadakane K., Tabuchi M., Takeda Y., Kimura M., Fujii Y.,

- Jpn. J. Pharmacol.*, **89**, 113–119 (2002).
- 93) Hagihara K., Hayakawa T., Arai T., Eguchi H., Mino S., Kawase S., *Eur. J. Pharmacol.*, **271**, 159 (1994).
- 94) Minami M., Endo T., Tamakai H., Ogawa T., Hamaue N., Hirafuji M., Monma Y., Yoshio-ka M., Hagihara K., *Eur. J. Pharmacol.*, **321**, 333–342 (1997).
- 95) Schwörer H., Reimann A., Ramadori G., Racké K., *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **350**, 375–379 (1994).
- 96) Leurs R., Hoffmann M., Wieland K., Timmerman H., *Trends Pharmacol. Sci.*, **21**, 11–12 (2000).
- 97) Lucot J. B., Crampton G. H., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **33**, 627–631 (1989).
- 98) Wolff M. C., Leander J. D., *Pharmacol. Biochem. Behav.*, **49**, 385–391 (1994).
- 99) Okada F., Torii Y., Saito H., Matsuki N., *Jpn. J. Pharmacol.*, **64**(2), 109–114 (1994).
- 100) Lucot J. B., *Eur. J. Pharmacol.*, **253**(1–2), 53–60 (1994).
- 101) Zabara J., *Pharmacol. Toxicol.*, **63**(2), 70–74 (1988).
- 102) Tamai H., Komaki G., Kubota S., Kobayashi N., Matsubayashi S., Mori K., Nakagawa T., Takayama T., Kimura M., Kumagai L. F., *Int. J. Obes.*, **14**(3), 289–292 (1990).
- 103) Minami M., Nemoto M., Endo T., Hamaue N., Kohno Y., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **95**, 67–82 (1997b).
- 104) Minami M., Kohno Y., Endo T., Nemoto M., Ogawa T., Ihira E., Hamaue N., Hirafuji M., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.*, **104**, 3–12 (1999).
- 105) Ramirez M. J., Cenarruzabeitia E., Ri J. D., Lashera B., *Br. J. Pharmacol.*, **111**, 419–424 (1994).
- 106) Urban L. A., Fox A. J., *Trend. Pharmacol. Sci.*, **21**, 462–464 (2000).
- 107) Kikuchi K., Hamaue N., Hamada J., Hirafuji M., Minami M., Muramatsu K., Abstracts of papers, the 124th Annual Meeting of the Pharmaceutical Society of Japan, Osaka, March 2004, No. 4, P. 46.
- 108) Liu Y., Hamaue N., Endo T., Hirafuji M., Minami M., *Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol.* (in press).