

[最近のトピックス]

口腔乾燥症状改善薬「ピロカルピン」による唾液分泌亢進作用と細胞内Ca²⁺応答

根津 顕弘, 谷村 明彦

北海道医療大学歯学部口腔生物学系薬理学分野

Akihiro NEZU, Akihiko TANIMURA

Division of Pharmacology, Department of Oral Biology, School of Dentistry, Health Sciences University of Hokkaido

シェーグレン症候群や口腔がんの放射線治療患者では、唾液腺腺房細胞の傷害によって唾液の減少が起こり、口腔乾燥症が引き起こされる。その改善薬としてピロカルピン（商品名：サラジェン）やセビメリン（商品名：エボザック、サリグレン）が現在臨床で用いられている。これらはムスカリン性アセチルコリン受容体（mAChRs）アゴニストとして作用し、唾液分泌を亢進する薬物として考えられている。しかしこれらの薬物は完全アゴニストではなく、部分アゴニストであることは意外に知られていない。部分アゴニストは受容体に作用しアゴニスト活性を示すが、完全なアゴニストより作用が弱い。また、このような化合物は受容体に結合することで、生体内物質の結合を阻害するアンタゴニストとしても作用する。

唾液腺における水・電解質分泌は、主に副交感神経終末から放出されたAChによる腺房細胞のmAChRs活性化を介した細胞内Ca²⁺濃度（[Ca²⁺]_i）変化により調節される。我々は、生きたラットの顎下腺の腺房細胞にCa²⁺バイオセンサーを発現させ、顎下腺全体のCa²⁺応答を可視化するIntravitalイメージング法を確立した。さらに微小圧力センサーを用いた唾液分泌のリアルタイム測定や二次元レーザー血流計を用いた血流動態のイメージングにより、唾液分泌と唾液腺細胞のCa²⁺応答との関係を現在解析している。

これらの測定方法を用いて、ピロカルピンによる唾液分泌におけるラット顎下腺のCa²⁺応答を調べたところ、安静時の顎下腺全体の[Ca²⁺]_i（37 nM）からわずか10 nM程度の小さな[Ca²⁺]_i上昇で唾液分泌が起こることを明らかにした（図1A）。このCa²⁺応答と唾液分泌は完全アゴニストのベタネコールと比べて小さかった。またピロカルピンはベタネコールのCa²⁺応答と唾液分泌を部分的に抑制した（図1）。以上の結果から、ピロカルピ

ンは部分アゴニストとして唾液腺細胞に作用し、わずかな[Ca²⁺]_i上昇によって唾液分泌を起こすことが生きた動物で初めて確かめられた（Nezu, et al., 2015）。

ピロカルピンは、部分アゴニストとして腺房細胞のmAChRs活性化を介した[Ca²⁺]_i上昇を起こす直接的な唾液分泌亢進だけでなく、長期投与で唾液分泌が改善する臨床成績が示されている。これはピロカルピンが唾液腺細胞の遺伝子発現に影響し分泌機能を亢進する可能性を示唆する興味深い知見である。ピロカルピンの作用機序の解明により新たな口腔乾燥症状改善薬の創生へとつながることが期待される。

参考文献

Nezu A, Morita T, Tojyo Y, Nagai T, Tanimura A. *Exp Physiol.* 100(6) : 640–651, 2015.

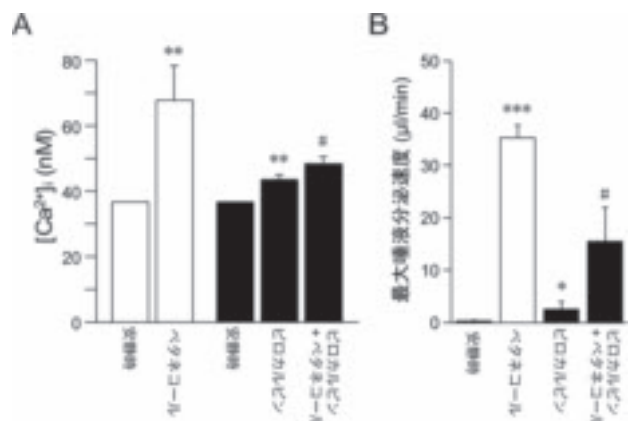


図1 ピロカルピンによる生きたラット顎下腺の細胞内Ca²⁺濃度（[Ca²⁺]_i）上昇と唾液分泌。ベタネコール（10 mg/kg、腹腔内投与）およびピロカルピン（3 mg/kg、腹腔内投与）による[Ca²⁺]_i変化（A）および最大唾液分泌速度（B）。（文献より改変）