

コカインと創薬

—麻薬からイノベーションな新薬へ—

門脇 真

和漢薬研究所 消化管生理学分野 教授

1. コカイン^{1,2,3)}

コカイン cocaine は、アンデス山脈原産のコカ *Erythroxylon coca* という喬木の葉に多量 (0.6-1.8%) に含まれているアルカロイドである。古代ペルーのインディオ達にとって、「コカの木は飢えた人を充分満足させ、疲れた人に新たな力を与え、不幸な人々に悲しみを忘れさせる神からの授かり物である。」と考えられ、何世紀もの間用いられてきた。

コカインは無色の結晶又は白色の結晶性粉末で、無臭で苦みがあり、現在では「麻薬及び向精神薬取締法」で麻薬として規制されている。コカインには覚醒剤と同様の神経興奮作用があり、ヒトでは、まず気分が高揚し多幸福感が現れ、眠気や疲労感がなくなり、体が軽く感じられ、腕力、知力がついたという錯覚が起こる。しかし、中枢興奮作用の後、まもなく抑制が認められ、乱用を続けると幻覚などの精神障害が現れたり、虫が皮膚内を動き回っているような不快な感覚に襲われて、実在しないその虫を殺そうと自らの皮膚を針で刺したりすることもある。また、コカインを大量に摂取すると、延髄中枢が抑制され呼吸困難により死亡することがある。

コカイン摂取の一番の問題は、中枢神経興奮作用によって幻覚や妄想などの精神症状 (精神毒性) を呈し攻撃行動を起こすことから、凶悪犯罪の原因になることである。この意味で、コカインは社会問題惹起薬物のトップにランクされているのである。

2. コカインの局所麻酔薬としての臨床応用^{1,2,3)}

古代ペルーのインディオ達は、コカの葉に麻酔作用のあることを知っており、開頭術などの難しい外科治療の際に用いていた。コカの有効成分であるアルカロイドは、1855年にドイツの Gadicke によって分離された。さらに1860年ドイツの A. Niemann が純粋な分離に成功してコカイン cocaine と命名し、舌の表面を痺れさせ感覚を麻痺させる作用があることを報告したが、この重要な発見は当時、あまり注

目されなかった。1880年になり、Von Anrep はコカインの希釈液を自身の腕の皮下に注射し、注射部位の皮膚が刺激に対して無感覚となることを観察し、局所麻酔薬として臨床応用を推奨した。

コカインを初めて臨床に応用したのはウィーンの外科医の Karl Koeller である。1884年に、彼は蛙とイヌの眼にコカインを一滴たらし、刺激を加えて局所麻酔作用を確認した。それからまもなく、1884年9月11日立会人なしで秘密裏にコカインを用いて、白内障の手術に行い、その成功の喜びに浸ったとされている。その後、眼の局所麻酔法としてコカイン麻酔は広く受け入れられた。

Koeller の局所麻酔法の発見の話はすぐに米国に伝えられ、Johns Hopkins 大の W. Halsted はコカインが神経幹での伝導を止めることを実証し、外科学における神経遮断麻酔の土台を作った。1885年の終わり頃、Halsted は、共同研究者が激しい歯痛に襲われたとき、コカインを彼の下歯槽神経に注射したところ、顎は局所的に約25分間無感覚になり、その間に歯を痛みもなく抜くことができた。

さらに、New York の L. Corning は、1885年、コカインをイヌの胸椎下部の棘突起間より注入して脊椎麻酔の実験を行い、後肢の麻痺を観察した。これらの発見の後、コカインに関する研究が広範囲に進められ、歯や下顎の手術、手足の手術、ヘルニアの手術などがコカイン麻酔のもとで行われた。しかし、同時にコカインの中毒症状から沢山の患者が死亡する結果を招いた。

3. 合成局所麻酔薬プロカイン及び抗不整脈薬プロカインアミドの登場^{1,2,3)}

局所麻酔薬の作用機構である電位依存性 Na^+ チャネルに対する直接的阻害作用を持つコカインの合成代用品に関する研究は、分子修飾の典型的な例として、しばしば取り上げられる。ドイツの Einhorn らにより、コカイン分子のメトキシカルボニル基をはずし、七員環構造を開裂させるという段階的な操

作によって、中枢神経系にダメージを与えずに局所麻酔活性にかかわる分子の活性部位が見いだされ、エステルアルコール部分の末端に第三級アミノ基をもつ数百の安息香酸エステルが合成され、1905年、プロカイン procaine が得られた。プロカインは、歴史上初めて使われた合成局所麻酔薬である。

1936年になり、Mautz はプロカインを塗布すると心室筋の電気刺激閾値が上昇することを示し、その後、プロカインの心臓作用は Na^+ と K^+ の膜透過性を直接変化させるクラス IA 抗不整脈薬であるキニジン quinidine の作用と類似していることが明らかとなった。そこで、プロカインの臨床上の問題点である、速やかに酵素的加水分解を受けること及び中枢神経系に強い作用があることを克服するため、プロカイン類似化合物の系統的研究が行われた。そして、1951年 Mark らにより、プロカインのエステル結合部分をアミド結合に置き換えた化合物であるプロカインアミド procainamide が見出された⁴⁾。現在、プロカインアミドは抗不整脈薬として臨床で使用されている。

4. 消化管運動亢進薬メトクロプロミドの発見^{5,6,7)}

抗不整脈薬の改良研究のため、フランス Delagrange 社の研究陣はプロカインアミドのベンゼン環に修飾を加え、2位にメトキシ基を5位にクロル基を入れることにより、1964年に偶然にも消化管運動亢進薬メトクロプロミド metoclopramide を開発した。このようにして生まれたメトクロプロミドからは局所麻酔作用や抗不整脈作用は殆んど失われ⁸⁾、それまで全く予想もしなかったことに、ドパミン dopamine 受容体アゴニストであるアポモルフィン apomorphine を含む様々な催吐刺激による嘔吐を抑制することが明らかとなった⁹⁾。

さらに、上部消化管の不定愁訴を改善することが

明らかとなり¹⁰⁾、様々な原因による嘔吐、逆流性食道炎、胃運動不全、Non-ulcer dyspepsia、術後胃運動不全、慢性胃炎などを改善する全く新しいタイプの消化管運動亢進薬として、広く臨床応用されるようになった¹¹⁾。しかも、その後メトクロプロミドに化学的修飾を加えることにより、数多くの新薬が誕生した^{5,6,7)}。メトクロプロミドは日本ではプリンペランの商品名で長く親しまれている。

5. 新規消化管運動亢進薬を求めて⁵⁾

広く臨床応用されるようになったメトクロプロミドであるが、その作用機序は不明な点が多かった。当時、ドパミンが消化管運動を抑制することは知られており、メトクロプロミドは胃及び上部小腸におけるドパミンの運動抑制作用に拮抗すること¹²⁾、アポモルフィンを含む様々な催吐刺激による嘔吐を抑制することから、ドパミン受容体を阻害することにより消化管運動亢進作用が発揮されると考えられた。しかし、消化管におけるドパミン受容体及びドパミン神経の存在が現在でも良くわかっていないことなどより、さらに薬理的な検討が行われた。そして、メトクロプロミドが直接的なアセチルコリン acetylcholine 様作用を示さないこと、運動亢進作用がアセチルコリンのムスカリン受容体アンタゴニストであるアトロピン atropine により抑制されること、運動亢進作用が迷走神経切除により影響されないこと¹³⁾などにより、メトクロプロミドが腸管神経系に作用して内在性のアセチルコリンの放出を促進することが、作用機序の本体と考えられた¹⁴⁾。作用機序の解明と平行して、消化管運動亢進作用を optimize する研究も精力的に行われた。その過程で合成されたのが celebopride であるが、celebopride はメトクロプロミドよりも強力なドパミン受容体拮抗作用を持つが、その消化管運動亢進作用はほぼ同等であった⁵⁾。

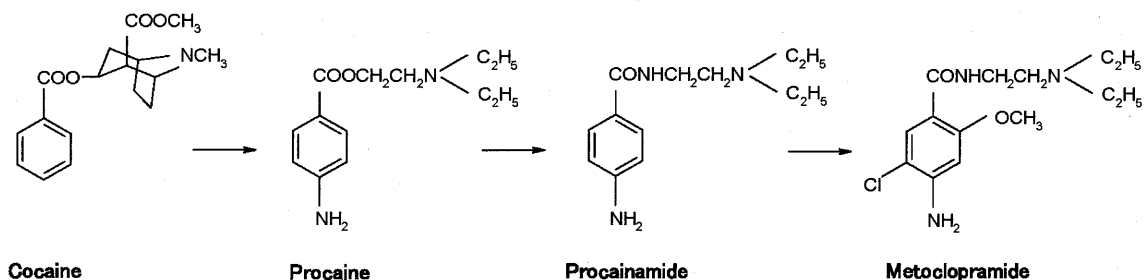


図1 コカインから誘導された医薬品

さらに研究が進められた結果、1985年、ベルギーの Janssen 社で、強力な消化管運動亢進作用を持つシサプリド *cisapride* が見出された¹⁵⁾。シサプリドは receptor binding assay で、ドパミン受容体と殆んど結合せず、しかもアポモルフィン誘発嘔吐に抑制作用を示さなかったことより、ドパミン受容体拮抗作用は殆んどないと考えられた⁵⁾。さらに、シサプリドは直接的なアセチルコリン様作用を示さないにもかかわらず、消化管運動亢進作用はメトクロプロミドよりも20-200倍も強力であり、しかもメトクロプロミドはじめとする今までの消化管運動亢進薬が作用を示さなかった下部消化管にも運動亢進作用を示すことが明らかとなった⁵⁾。しかしながら、その詳細な作用機序は不明のままであった。

その後、シサプリドは世界各国で臨床応用され（日本での商品名はアセナリン及びリサモール）、消化管運動亢進薬の *standerd drug* になり、日本でも発売以来11年間使用された。しかし、2000年に米国で QT 延長を起こす可能性のある重篤な心血管系副作用が相次いで報告され、ついに発売中止となってしまった。結局、シサプリドは、その基本骨格とした抗不整脈薬プロカインアミドに稀に認められる副作用を克服できなかったのである。しかしながら、日本で開発されたシサプリドを修飾したモサプリド *mosapride*（商品名ガスマチン）、メトクロプロミドを修飾したイトプリド *itopride*（商品名ガナトン、ドパミン受容体拮抗作用及び抗コリンエステラーゼ作用）は、消化管運動亢進薬として現在も臨床応用されている。

6. セロトニン (5-HT) 受容体とメトクロプロミド

セロトニン *serotonin* (5-hydroxytryptamine, 5-HT) はバナナ、アボガド、ナスなどの植物や動物など、広く天然に存在するインドールアルキルアミンである。動物では、約90%が消化管、特に腸クロム親和性細胞 (EC 細胞) にあり、約1-2%が肥満細胞

や神経組織に存在する。1965年、米国コロンビア大学の Michael D. Gershon 教授により、セロトニンが腸管神経系の神経伝達物質であること¹⁶⁾が証明されて以来、第三の自律神経系である腸管神経系の研究が急速に展開し、神経消化器病学というニューフロンティアが切り開かれた¹⁷⁾。Gershon らの精力的な多くの研究¹⁷⁾によって、腸管神経系での神経伝達におけるセロトニンの重要性が解明され、さらに EC 細胞及び肥満細胞でのセロトニンの生理学的、病態生理学的役割が明らかにされると、セロトニンが腸管の恒常性維持において最も重要な役割を果たしている *molecular* であることに異論を挟む研究者はいなくなった。

1970年代まで、セロトニン (5-HT) 受容体は Gaddum らにより、D 受容体 (後の 5-HT_{2A} 受容体) と M 受容体 (後の 5-HT₃ 受容体) に分類されていた。D 受容体は消化管や子宮の平滑筋に存在し、その反応は LSD および *dibenzyline* によって遮断された。また、M 受容体は副交感神経 (コリン作動性神経) に存在し、その作用は節後神経からのアセチルコリンの遊離を介して発揮されると考えられ、モルヒネ *morphine* 及びコカインによって拮抗された。

その後、放射性リガンドを用いた結合実験により、5-HT₁ 及び 5-HT₂ の2種類の受容体サブタイプに分類された¹⁸⁾が、M 受容体はこれには分類されない第3の受容体として残った。

一方、メトクロプロミドの作用機序の研究は精力的に続けられ、ついにはセロトニン受容体との関連も検討され始めたが、明快な答えは得られなかった。1970年、Bianchi らはモルモット腸管を用いて、セロトニンのコリン作動性神経に対する作用がメトクロプロミドで遮断されることを見出した¹⁹⁾が、この結果はしばらく注目されることはなかった。その後、Fozard らは、コカイン及びメトクロプロミドを含む関連物質が神経原性のセロトニン反応を抑制することを見出し^{20,21)}、メトクロプロミドがセロトニン

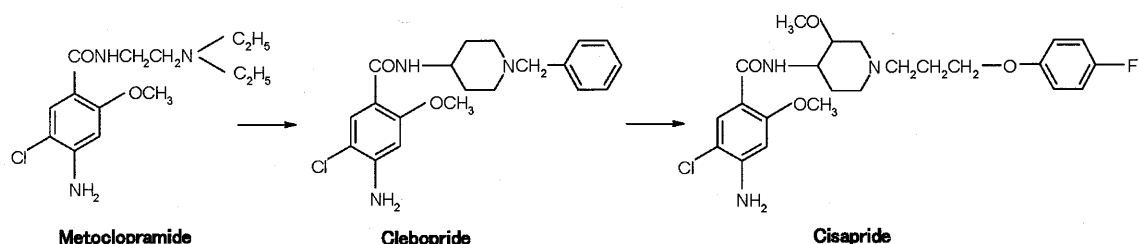


図2 メトクロプロミドから誘導された消化管運動亢進薬

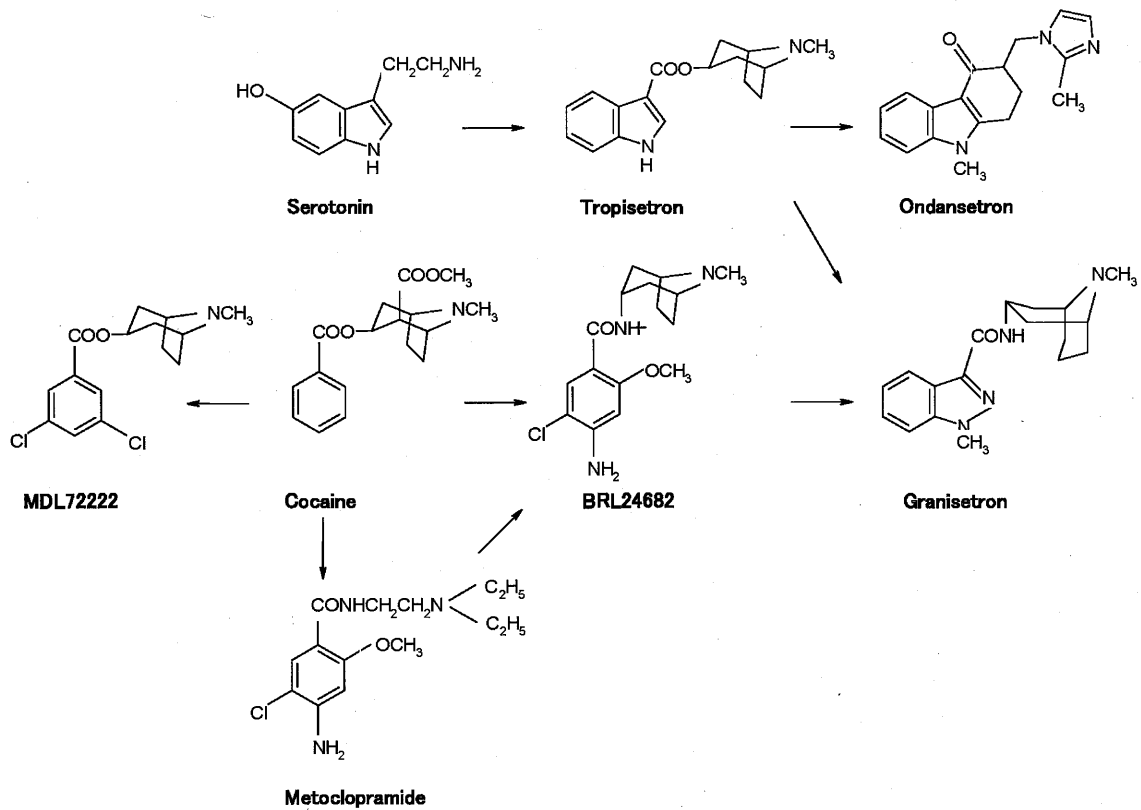


図3 コカイン, セロトニン, メトクロプロミドから誘導された 5-HT₃ 受容体拮抗薬

受容体, 特にM受容体を阻害することを示唆した。

これとは対照的に, Kilbinger らはモルモット腸管を使った実験で, メトクロプロミドがセロトニンと類似の運動亢進作用を有していること, 及びメトクロプロミドの作用がセロトニン受容体の脱感作により消失することより, メトクロプロミドはセロトニン受容体のアゴニストであると主張した^{22,23}。当時は, このようなメトクロプロミドの作用の矛盾を説明することはできなかった。

7. 5-HT₃ 受容体と 5-HT₄ 受容体

7.1. 5-HT₃ 受容体

M 受容体に関する研究は, コカインもメトクロプロミドもその選択性に大きな問題があったため, 選択的拮抗薬の研究が精力的に進められた。そして, ついにコカインを出発原料として米国の Merrell Dow 社から MDL72222²⁴ が, スイスの Sandoz 社から ICS205-930 (トロピセトロン tropisetron)²⁵ が選択的M受容体アンタゴニストとして相次いで発表され, M 受容体は 5-HT₃ 受容体と呼ばれるようになった^{5,6,7}。

この 5-HT₃ 受容体がさらに脚光を浴びるのは, それから間もなくであった。「悪心・嘔吐」は, 食中毒やアルコール類の飲過ぎ等による一過性の症状

だが, 各種薬剤による副作用としても生じる。臨床で大きな問題となっていたのは, 「癌化学療法剤投与に伴う消化器症状 (悪心, 嘔吐)」であった。癌化学療法を受ける癌患者の約85%に悪心・嘔吐が発生し, 患者にとって最も耐えがたい苦痛であったが, その抑制は極めて困難であり治療の大きな妨げとなっていた。すなわち, 癌化学療法剤シスプラチン cisplatin 誘発嘔吐は, 制吐剤であるメトクロプロミドの通常用量投与, ドンペリドン domperidone などのドパミン受容体拮抗性制吐剤の通常用量投与及び大量投与では全く抑制されなかったが, 一筋の光明としてメトクロプロミドの大量投与で始めて不十分ながらコントロールされることが臨床的に見出された²⁶。

そこで, イギリスの Beecham 社の研究陣はメトクロプロミドが高用量で M 受容体, すなわち 5-HT₃ 受容体を弱いながらも阻害すること, 及びドンペリドンには 5-HT₃ 受容体阻害作用が全くないことより, 5-HT₃ 受容体拮抗薬が癌化学療法剤誘発嘔吐に効果があるのではないかと考えた。そこで, フェレット (いたちの仲間。マウス, ラット, モルモットは吐くことができない動物であるが, いたち, イヌ, ハトは吐くことができるので嘔吐の薬理学的実験に用いられる) を用いてシスプラチン誘発嘔吐に対する薬物の効果を検討したところ,

metoclopramide (大量投与) と 5-HT₃ 受容体選択的拮抗薬 MDL72222 に、強力な制吐作用を見出した^{27,28)}。従って、この結果より癌化学療法剤誘発嘔吐は、癌化学療法剤の毒性により腸クロム親和性細胞から遊離したセロトニンが腸管粘膜にある迷走神経求心路神経終末上の 5-HT₃ 受容体に結合し、その刺激が延髄にある嘔吐中枢に達し嘔吐が発現すると推定された²⁹⁾。

この劇的な効果が公表されると各社は直ちに臨床試験を開始し、翌年には Lancet にトロピセトロン³⁰⁾ とオンダンセトロン ondansetron³¹⁾ の臨床試験結果が発表された。5-HT₃ 受容体拮抗性制吐剤が登場して以来、癌化学療法剤誘発急性嘔吐症状は 80% 以上制御可能となり、副作用発現頻度も 1~8% と劇的に少なくなった。悪心・嘔吐治療剤の市場規模 (2003 年度) は、世界全体で推定約 2100 億円で、オンダンセトロン (商品名ゾフラン、売上高 1483 億円) が約 70% のシェアを占めている。

7.2. 5-HT₄ 受容体

コカイン及びメトクロプロミドのセロトニン M 受容体拮抗作用 (benzamide 系の消化管運動亢進薬メトクロプロミド、シサプリド、BRL24924、モサプリドなどには弱いながらも 5-HT₃ 受容体拮抗作用がある) から、5-HT₃ 受容体拮抗薬オンダンセトロンやグラニセトロン granisetron が誕生し、癌化学療法剤治療に画期的な変化をもたらした。しかしながら、メトクロプロミドはセロトニン受容体アゴニストとしても作用すると考えられていた^{22,23)}。

5-HT₃ 受容体拮抗性制吐剤の華々しい成果による騒々しい狂想曲がまだ鳴り止まない 1988 年、フランスの Dumuis らにより、マウス初代神経培養細胞においてアデニル酸シクラーゼを活性化し cAMP 産生を促進する新しいタイプのセロトニン受容体が発見され、5-HT₄ 受容体と命名された³²⁾。さらに、翌 1989 年、彼らは、驚くべきことに、benzamide 系の消化管運動亢進薬メトクロプロミド、シサプリド、BRL24924 が 5-HT₄ 受容体のアゴニストであることを報告した³³⁾。これに対し、コカイン及び 5-HT₃ 受容体拮抗薬グラニセトロン、MDL7222、オンダンセトロンには 5-HT₄ 受容体に対する作用は認められなかった³³⁾。

ここに、メトクロプロミドのセロトニン・パラドックスは解け、メトクロプロミドは、5-HT₃ 受容体拮抗薬であるとともに 5-HT₄ 受容体刺激薬であり、

癌化学療法剤誘発嘔吐に対する抑制作用は 5-HT₃ 受容体拮抗作用により、消化管運動亢進作用はドパミン受容体拮抗作用及び 5-HT₄ 受容体刺激薬によることが明らかとなった。

7.3. 腸管にあるセロトニン受容体

現在、セロトニン受容体は、5-HT₁ 受容体から 5-HT₇ 受容体までの 7 つに分類されているが、サブタイプは 15 種類以上あると考えられている。このうち、腸管には 5-HT_{1A, 1p, 2A, 2B, 3, 4, 7} 受容体の 7 つのサブタイプがあるとされており、それぞれの受容体に関する生理学的及び病態生理学的研究、さらには創薬科学研究は世界中で精力的に行われている。

なかでも 5-HT₃ 及び 5-HT₄ 受容体は、腸管機能において特に重要な役割を果たしていると考えられている。5-HT₃ 受容体アゴニスト及び 5-HT₄ 受容体アゴニストは共に腸管運動を強力に亢進させ^{34,35)}、両受容体を同時に阻害することにより腸管運動は強く抑制される^{35,36,37)}。また、5-HT₃ 受容体はイオンチャンネル内臓型受容体で、アゴニストは腸管神経に活動電位を発生させ^{38,39)}、5-HT₄ 受容体は腸管神経系で速い興奮シナプス後電位 (fast EPSP) を増大させる⁴⁰⁾。

近年、消化管疾患で最も大きな問題となっている過敏性腸症候群に、セロトニン受容体関連物質が効果を示すのではないかと、1980 年代末より世界中の製薬メーカーが開発に乗り出した。米国では 2000 万人が罹患していると言われる慢性疾患である過敏性腸症候群は、米国において医師によって最も頻繁に診断されるトップ 10 の疾患の 1 つである。

熾烈な開発競争を勝ち抜いた Glaxo Smith Kline 社が開発した選択性の高い 5-HT₃ 受容体拮抗薬 alosetron の過敏性腸症候群を適応症とする新薬承認申請は、1999 年 6 月に FDA へ提出された。そして、既存の治療法に比べ治療効果の向上が見込まれる画期的薬剤として優先審査品目に指定され、2000 年 3 月には発売されて現在米国で臨床応用されている^{41,42)}。

終わりに

古代ペルーのインディオ達のひとつの伝統医薬「ココアの葉」が次々と画期的新薬を生み出し、病気に苦しむ患者たちを絶望の淵から救い出し、彼らに福音をもたらしたことは、私たち創薬研究者に勇気を与え、また創薬研究者として進むべき道を暗示し

ているように思える。すなわち、次々と生み出された画期的新薬は偶然の産物ではなく、それぞれの研究者が十分な準備を怠らなかったために、偶然から真実を見つけ出す能力―「セレンディピティ」を発揮することができたのであると考えるからである。セレンディピティは、個人レベルでは各研究者の心構え次第であり、組織レベルでは偶然を必然に変えるシステムの構築次第であると思う。本研究も広くアジア（モンゴル、中国、韓国、ミャンマー、タイ、ネパールなど）で調査研究活動を展開し、富山においては各研究室で日夜、真摯な研究活動が展開されている。私たちの日々の研究活動により、最後には「セレンディピティ」が発揮されて画期的新薬に結び付き、患者さんに笑顔をもたらすという「夢の途中」に今、私たちはいるということを感じてやまない。

References

- 1 トーマス・E・キイズ：麻酔の歴史 克誠堂出版 東京 1967
- 2 藤森 貢：局所麻酔の基礎と臨床 真興交易医学出版 東京 1984
- 3 グッドマン・ギルマン薬理書―薬物治療の基礎と臨床―第8版 廣川書店 1992
- 4 Mark LC, Kayden HJ, Steele JM, Cooper JR, Berlin I, Rovenstine EA, Brodie BB. The physiological disposition and cardiac effects of procaine amide. *J Pharmacol Exp Ther.* 1951 102 : 5-15.
- 5 Sanger GJ, King FD. From metoclopramide to selective gut motility stimulants and 5-HT₃ receptor antagonists. *Drug Des Deliv.* 1988 3 : 273-295.
- 6 King FD, Sanger GJ. 5-HT₃ receptor antagonists. *Drugs of the Future.* 1989 14 : 875-889
- 7 Richardson BP, Engel G. The pharmacology and function of 5-HT₃ receptors. *Trends in Neurosciences* 1989 9 : 424-428
- 8 Justin-Besancon L, Laville C, Thominet M. Metoclopramide and its homologues. Introduction to their biological study. *C R Hebd Seances Acad Sci.* 1964 258 : 4384-4386
- 9 Justin-Besancon L, Laville C. Antiemetic action of metoclopramide with respect to apomorphine and hydergine. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1964 158 : 723-727.
- 10 Boisson J, Albot G. On the therapeutic value of metoclopramide. Apropos of 2,300 cases. Critical review and indications for its use. *Cah Coll Med Hop Paris.* 1966 7 : 45-63
- 11 Pinder RM, Brogden RN, Sawyer PR, Speight TM, Avery GS. Metoclopramide: a review of its pharmacological properties and clinical use. *Drugs.* 1976 12 : 81-131
- 12 Valenzuela JE. Dopamine as a possible neurotransmitter in gastric relaxation. *Gastroenterology.* 1976 71 : 1019-1022
- 13 Stadaas J, Aune S. The effect of metoclopramide (Primperan) on gastric motility before and after vagotomy in man. *Scand J Gastroenterol.* 1971 6 : 17-21
- 14 Kilbinger H, Krueel R, Pfeuffer-Friederich I, Wessler I. The effects of metoclopramide on acetylcholine release and on smooth muscle response in the isolated guinea-pig ileum. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol.* 1982 319 : 231-238
- 15 Schuurkes JA, Van Nueten JM, Van Daele PG, Reyntjens AJ, Janssen PA. Motor-stimulating properties of cisapride on isolated gastrointestinal preparations of the guinea pig. *J Pharmacol Exp Ther.* 1985 234 : 775-783
- 16 Gershon MD, Drakontides AB, Ross LL. Serotonin: Synthesis and release from the myenteric plexus of the mouse intestine. *Science.* 1965 149 : 197-199
- 17 Gershon MD. *The Second Brain.* Haper Collins Publishers, Inc. New York 1998 (日本語訳 セカンドブレイン-腸にも脳がある- 小学館 東京 2000)
- 18 Peroutka SJ, Snyder SH. Multiple serotonin receptors: differential binding of [³H]5-hydroxytryptamine, [³H]lysergic acid diethylamide and [³H]spiroperidol. *Mol Pharmacol.* 1979 16 : 687-699
- 19 Bianchi C, Beani L, Crema C. Effects of metoclopramide on isolated guinea-pig colon. 2. Interference with ganglionic stimulant drugs. *Eur J Pharmacol.* 1970 12 : 332-341
- 20 Fozard JR, Mobarok ALI AT. Blockade of neuronal tryptamine receptors by metoclopramide. *Eur J Pharmacol.* 1978 49 : 109-112

- 21 Fozard JR, Mobarok Ali AT, Newgrosh G. Blockade of serotonin receptors on autonomic neurones by (-)-cocaine and some related compounds. *Eur J Pharmacol.* 1979 59 : 195-210.
- 22 Kilbinger H, Krueel R, Pfeuffer-Friederich I, Wessler I. The effects of metoclopramide on acetylcholine release and on smooth muscle response in the isolated guinea-pig ileum. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1982 319 : 231-238
- 23 Kilbinger H, Weihrauch TR. Drugs increasing gastrointestinal motility. *Pharmacology.* 1982 25 : 61-72
- 24 Fozard JR. MDL 72222: a potent and highly selective antagonist at neuronal 5-hydroxytryptamine receptors. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1984 326 : 36-44
- 25 Richardson BP, Engel G, Donatsch P, Stadler PA. Identification of serotonin M-receptor subtypes and their specific blockade by a new class of drugs. *Nature.* 1985 316 : 126-131
- 26 Gralla RJ, Itri LM, Pisko SE, Squillante AE, Kelsen DP, Braun DW Jr, Bordin LA, Braun TJ, Young CW. Antiemetic efficacy of high-dose metoclopramide: randomized trials with placebo and prochlorperazine in patients with chemotherapy-induced nausea and vomiting. *N Engl J Med.* 1981 305 : 905-909.
- 27 Miner WD, Sanger GJ. Inhibition of cisplatin-induced vomiting by selective 5-hydroxytryptamine M-receptor antagonism. *Br J Pharmacol.* 1986 88 : 497-499
- 28 Miner WD, Sanger GJ, Turner DH. Comparison of the effect of BRL24924, metoclopramide and domperidone on cisplatin-induced emesis in the ferret. *Br J Pharmacol.* 1986 88 : 374P
- 29 Saxena PR. Serotonin receptors: subtypes, functional responses and therapeutic relevance. *Pharmacol Ther.* 1995 66 : 339-368
- 30 Leibundgut U, Lancranjan I. First results with ICS 205-930 (5-HT₃ receptor antagonist) in prevention of chemotherapy-induced emesis. *Lancet.* 1987 8543 : 1198
- 31 Cunningham D, Hawthorn J, Pople A, Gazet JC, Ford HT, Challoner T, Coombes RC. Prevention of emesis in patients receiving cytotoxic drugs by GR38032F, a selective 5-HT₃ receptor antagonist. *Lancet.* 1987 8548 : 1461-1463
- 32 Dumuis A, Bouhelal R, Sebben M, Cory R, Bockaert J. A nonclassical 5-hydroxytryptamine receptor positively coupled with adenylate cyclase in the central nervous system. *Mol Pharmacol.* 1988 34 : 880-887
- 33 Dumuis A, Sebben M, Bockaert J. The gastrointestinal prokinetic benzamide derivatives are agonists at the non-classical 5-HT receptor (5-HT₄) positively coupled to adenylate cyclase in neurons. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1989 340 : 403-410.
- 34 Kadowaki M, Wang XO, Shimatani H, Yoneda S, Takaki M. 5-HT₄ receptor enhances the propulsive power of the peristaltic reflex in the rat distal colon. *Auton Neurosci.* 2002 99 : 62-65.
- 35 Kadowaki M, Nagakura Y, Tomoi M, Mori J, Kohsaka M. Effect of FK1052, a potent 5-hydroxytryptamine₃ and 5-hydroxytryptamine₄ receptor dual antagonist, on colonic function in vivo. *J Pharmacol Exp Ther.* 1993 266 : 74-80.
- 36 Nagakura Y, Kontoh A, Tokita K, Tomoi M, Shimomura K, Kadowaki M. Combined blockade of 5-HT₃- and 5-HT₄-serotonin receptors inhibits colonic functions in conscious rats and mice. *J Pharmacol Exp Ther.* 1997 281 : 284-290.
- 37 Kadowaki M, Wade PR, Gershon MD. Participation of 5-HT₃, 5-HT₄, and nicotinic receptors in the peristaltic reflex of guinea pig distal colon. *Am J Physiol.* 1996 271 : G849-857
- 38 Derkach V, Surprenant A, North RA. 5-HT₃ receptors are membrane ion channels. *Nature.* 1989 339 : 706-709
- 39 Gershon MD, Wade PR, Kirchgessner AL, Tamir H. 5-HT receptor subtypes outside the central nervous system. Roles in the physiology of the gut. *Neuropsychopharmacology.* 1990 3 : 385-395
- 40 Pan H, Galligan JJ. 5-HT_{1A} and 5-HT₄ receptors mediate inhibition and facilitation of fast synaptic transmission in enteric neurons. *Am J*

Physiol. 1994 266 : G230-238

- 41 Talley NJ. Serotonergic neuroenteric modulators. *Lancet*. 2001 358 : 2061-2068
- 42 Camilleri M, Northcutt AR, Kong S, Dukes GE, McSorley D, Mangel AW. Efficacy and safety of alosetron in women with irritable bowel syndrome: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2000 355 : 1035-1040.
- 43 McCarthy M. FDA recommends bringing controversial IBS drug back. *Lancet*. 2002 359 : 1491-1492.