

5-hydroxydopamine 投与時における正常血圧ラットの血圧および心拍数に対する紅参の影響

高橋 栄 司 宮手 義 和* 赤坂 善 昭*
工藤 賢 三* 池田 實* 伊藤 忠 信**
清水 澄*** 立川 英 一*** 樫本 威 志***

岩手医科大学歯学部内科

(主任：高橋栄司教授)

岩手医科大学薬剤部*

(主任：池田實教授)

岩手医科大学歯学部薬理学講座**

(主任：伊藤忠信教授)

岩手医科大学医学部薬理学講座***

(主任：樫本威志教授)

[受付：1989年10月16日]

抄録：正常血圧ラットにおいて5-ヒドロキシドーパミン (5-OHDA) を腹腔内投与したのち、交感神経興奮作用を有する紅参を10日間経口投与し、紅参が5-OHDA 処置ラットの血圧および心拍数に対してどのような影響を与えるか、また、この際の血漿および副腎内カテコールアミン濃度について検討を行った。

その結果、5-OHDA 投与後、血圧は紅参投与群および非投与群とも一過性の著しい上昇がみられ、その後急速に投与前値よりはるかに低い値まで下降したのち、徐々に前値に上昇回復するという二相性の変動を示した。この際の、血圧の投与前値までの回復時間は紅参投与群が有意に短縮しうる興味ある知見を得た。このことは紅参投与により交感神経系の機能回復が早まったものと推察された。

一方、心拍数は両群とも5-OHDA 投与後、著明な減少がみられたが、その後はすみやかに投与前値まで回復した。その回復時間も紅参投与群で有意に短縮した。

また、紅参投与後10日目に測定した血漿中カテコールアミンは紅参投与群が非投与群に比較して有意な増加を示した。これに対して、副腎内カテコールアミンはむしろ紅参投与群で減少する傾向が見られた。

これらのことから、紅参が5-OHDA 処置によって変化退行した交感神経系の機能を回復させる可能性があることが示唆された。

key words : red ginseng, 5-hydroxydopamine (5-OHDA), blood pressure, heart rate

Effect of red ginseng on blood pressure and heart rate in 5-hydroxydopamine treated rats.

Eiji TAKAHASHI Yoshikazu MIYATE* Yoshiaki AKASAKA* Kenzo KUDO* Makoto IKEDA*
Tadanobu ITOH** Chou SHIMIZU*** Eiichi TACHIKAWA*** Takeshi KASHIMOTO***

(Department of Medicine, School of Dentistry, Iwate Medical University)

(*Department of Hospital Pharmacy, Iwate Medical University)

(**Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University)

(***Department of Pharmacology, School of Medicine, Iwate Medical University)

緒 言

紅参はオタネニンジン [Panax ginseng C.A. Meyer (Araliaceae)] の根を蒸して修治したものであり、血管拡張作用、交感神経興奮作用、抗ストレス作用、脂質代謝改善作用、免疫増強作用など多くの薬理作用があると報告されている¹⁻³⁾。

一方、5-ヒドロキシドーパミン (5-OHDA) は、偽伝達物質として交感神経からノルアドレナリンを遊離させるという報告がある^{4,5)}。さらに、著者らは前報において、5-OHDA 投与による血圧および心拍数の変動について報告を行った。

そこで、紅参 (80mg/rat/day, 経口) の連日投与が5-OHDA (240mg/kg, 腹腔内) 投与による血圧および心拍数の変動に、どのような影響を与えるのかについて検討を行い、併せて血漿と副腎内カテコールアミンを測定し、交感神経系の活性を検討したので報告する。

実験対象および測定方法

1. 実験対象

実験動物として、体重 190~230g の Sprague Dawley 系雄性ラットを用いた。

2. 投与方法

コントロール群、すなわち紅参非投与群 (C群, n=9) には5-OHDA 240mg/kg を腹腔内1回投与のみ、紅参投与群 (R群, n=6) には5-OHDA 240mg/kg 腹腔内1回投与と同時に紅参 80mg/rat/day の経口投与を開始し、以後10日間紅参を連続投与した。

なお、投与薬剤の調製は、紅参の場合にはその粉末を5%アラビアゴム溶液に懸濁し、80mg/1.5ml として実験に供した。コントロール群には5%アラビアゴム溶液のみ投与した。また、5-OHDA の場合は0.1%アスコルビン酸を含む生理食塩液に5-OHDA hydrochloride (SIGMA, Lot. No.126 F-3651) を投与直前に溶解し、60mg/ml として実験に使用した。

3. 測定方法

血圧および心拍数は、非観血法ラット尾動脈血圧計 (Programmable Sphygmomanometer, PS-100 型, 理研開発 K.K. 製) を用いて測定した。

ラットを保温箱に入れ、37°Cで10分間保温した後、無麻酔下で収縮期血圧および心拍数を、5-OHDA 投与前、投与後1時間、4時間、10時間、24時間および2日後から10日後まで連日測定した。カテコールアミンは紅参投与11日目に採血および副腎を摘出し、Radio Enzymatic Assay 法で測定した。また副腎内チロシン水酸化酵素活性は Coupled Decarboxylase Assay 法にて行った。

実験結果

1. 血圧の変動 (Fig.1)

R群, C群にそれぞれ240mg/kg の5-OHDA を腹腔内投与した直後、両群とも著しい交感神経興奮性の効果が現れ平均血圧は上昇した。血圧上昇のピークは両群とも5-OHDA 投与1時間後にみられ、R群では初期値115mmHg から290mmHg, C群では123mmHg から296mmHg まで、それぞれ175mmHg, 173mmHg の著明な上昇を示した。その後、急速に血圧が下降し、4時間後ではR群が88mmHg, C群が83mmHg まで下降した。その後は両群ともゆっくり血圧が上昇したが、初期値までの回復時間はR群で24時間以内、C群では2日間以上とR群で有意な回復時間の短縮がみられた。

2. 心拍数の変動 (Fig.2)

心拍数下降のピークは両群とも5-OHDA 投与1時間後にみられた。すなわち、R群では初期値356beats/min から167beats/min まで、C群では388beats/min から175beats/min までと心拍数減少の割合は両群間で大きな差は認められなかった。その後、両群とも心拍数は急速に増加したが、初期値までの回復時間はR群で24時間以内なのに対し、C群では2日間以上を要した。さらに、R群では2日目以降にも有意な心拍数の増加が認められた。

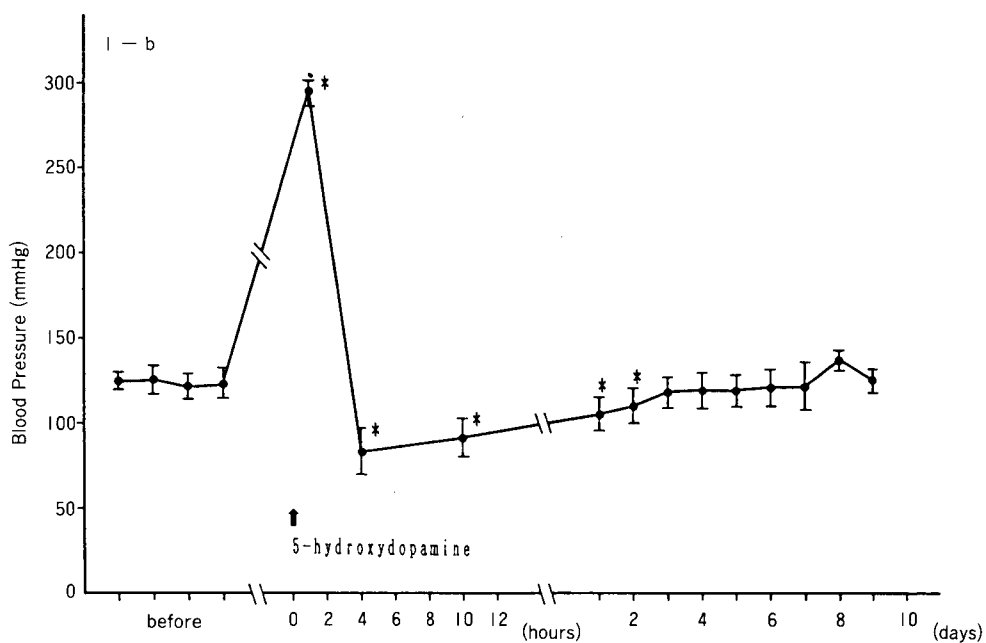
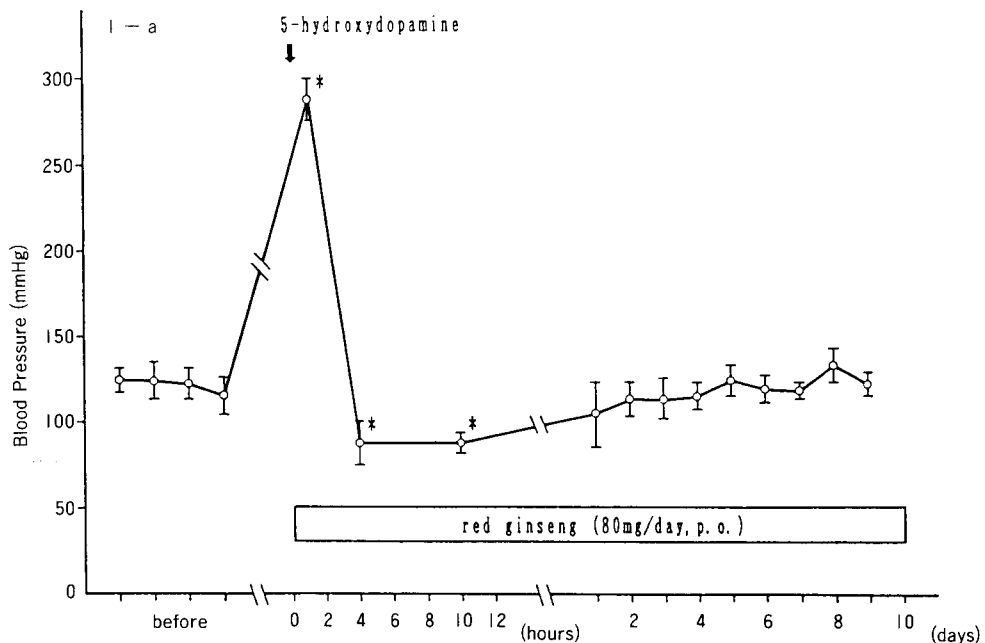


Fig.1-a The effect of 5-hydroxydopamine (240mg /kg, i.p.) on blood pressure in red ginseng-treated rats.

5-hydroxydopamine was injected concomitantly with red ginseng repeated administration.

Each point is the mean \pm S.D. of six rats (* $p < 0.01$).

Fig.1-b The effect of 5-hydroxydopamine (240mg/kg, i.p.) on blood pressure

Each point is the mean \pm S.D. of nine rats (* $p < 0.01$).

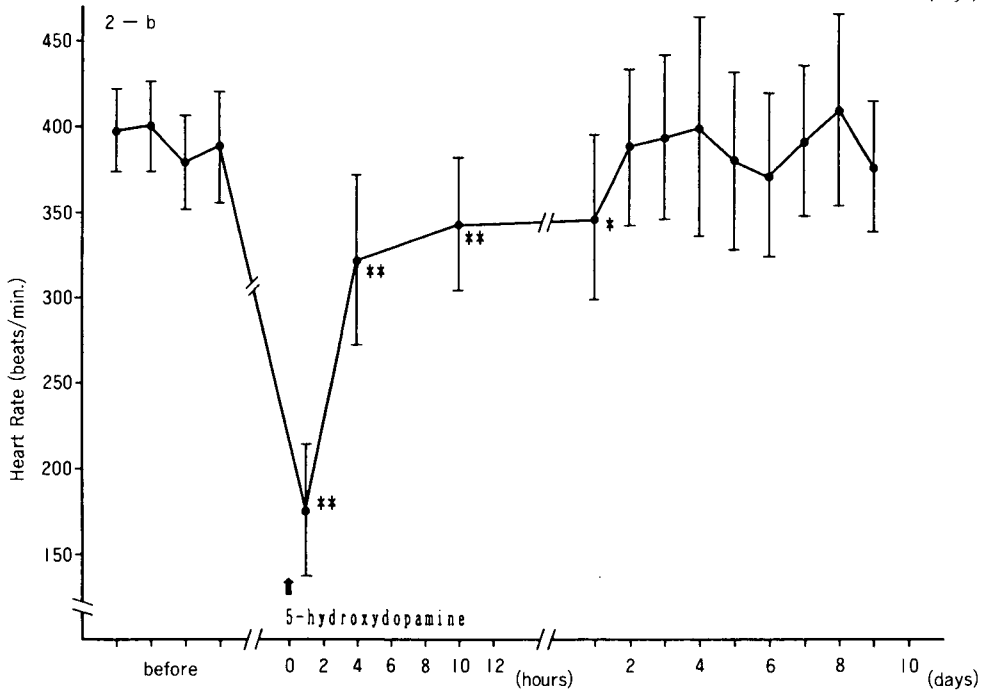
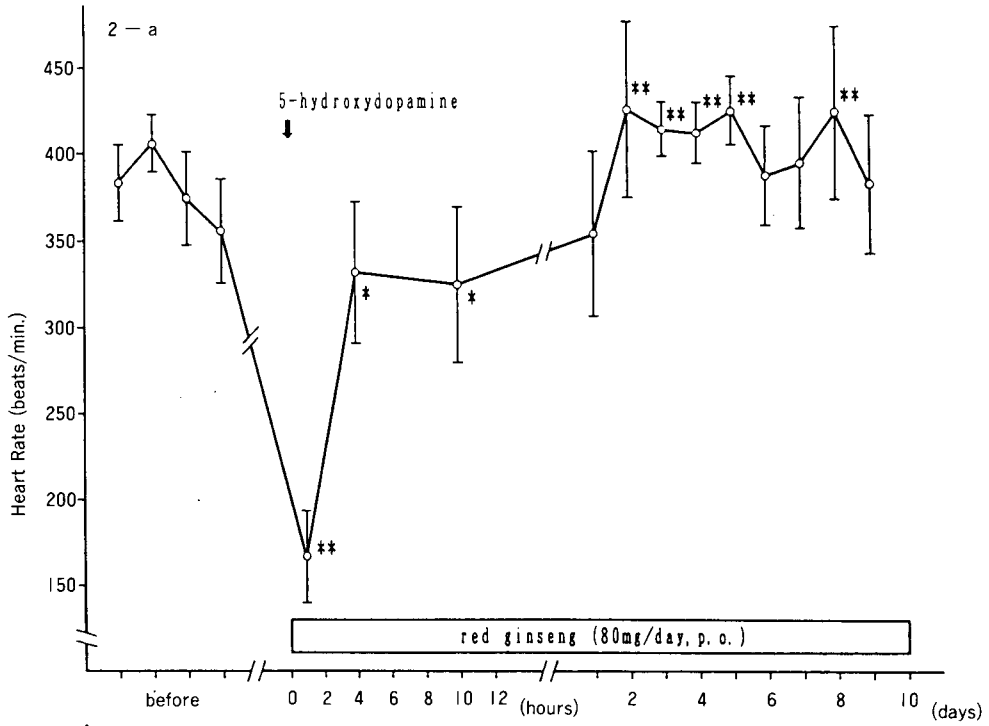


Fig.2-a The effect of 5-hydroxydopamine (240mg/kg,i.p.) on heart rate in red ginseng-treated rats.

5-hydroxydopamine was injected concomitantly with red ginseng repeated administration.

Each point is the mean \pm S.D. of six rats (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

Fig.2-b The effect of 5-hydroxydopamine (240mg/kg, i.p.) on heart rate.

Each point is the mean \pm S.D. of nine rats (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

3. 心筋負荷指数の変化 (Fig.3)

心筋負荷指数 (Pressure Rate Product, PRP) は、収縮期血圧に心拍数を乗じた値 (SpmHg × HR) で示され、心臓の酸素消費量と相関性があるといわれている⁶⁾。

R群とC群ではPRPの回復に差が見られるのか否かを検討した結果、5-OHDA投与1時間後では、両群ともわずかに増加したが、その後、R群では10時間後に最も減少し、初期値との差が12690、C群では4時間後が最低値を示し、差は21320であった。さらに、初期値までの回復はR群がC群より有意に早かった。

4. カテコールアミンの動態 (Fig.4)

交感神経末端のアミン貯蔵顆粒内での内因性ノルアドレナリンと置換・放出に関与し、さらに偽伝達物質でもある5-OHDA投与によるカテコールアミンの変動に対して、紅参の連日投与がどのような影響を与えるかについて紅参投与11日目に血漿、副腎で測定した。

血漿中カテコールアミンはノルアドレナリン、アドレナリン、ドーパミンともR群がC群に比べ有意な増加が認められた。一方、5-OHDAの影響を受けにくい内因性の副腎カテコールアミンはR群とC群に大きな差はみられず、むしろR群でアドレナリンの減少が認められた。また、カテコールアミンの生合成を調節する律速酵素であるチロシン水酸化酵素の活性は副腎髄質内で両群間に変化がみられなかった。

考 察

従来、紅参には昇圧作用があるという報告⁷⁾、また、むしろ降圧作用の認められたという報告がなされてきた^{8~11)}。しかし、現在では紅参は血圧に対して何ら影響を及ぼさないことが明らかになってきている^{6,12)}。これは紅参には血管拡張作用とともに著しい交感神経興奮作用をあわせもっていることによると考えられている¹²⁾。

今回、著者らは、正常血圧ラットにこの紅参と化学的交感神経遮断作用を有する物質を投与して血圧および心拍数の変動を検索し、交感神

経遮断物質による昇降圧に対して紅参がどのような影響をおよぼすかを検討した。

5-OHDAを正常血圧ラットに腹腔内投与した際、血圧は両群とも一過性に上昇し、その後急速に下降したのち、徐々に回復するという二相性を示したが、R群で有意に回復が早まった。一方、心拍数は両群とも5-OHDA投与後著明な減少がみられ、その後急速に増加に転じたが、回復時間はR群がC群より有意に短縮した。さらに、血漿中カテコールアミンはR群で有意な増加が認められた。

交感神経遮断物質未処置ラットにおいては紅参投与群では非投与群に比しカテコールアミンが有意に増加し、しかもカテコールアミン含量に紅参による明らかな用量反応が認められたとの報告がある¹²⁾。また、アドレナリンの生合成を律速する酵素であるチロシン水酸化酵素の活性が副腎髄質内で紅参投与群では非投与群に比較して有意に増加したとの報告がある¹²⁾。さらに、破壊された神経の回復に関与する神経細胞成長因子 (NGF) についても、紅参投与群ではNGFの作用が増強されるといわれている^{2,13)}。

以上のことから、紅参は5-OHDAによる交感神経破壊に対しても交感神経終末におけるカテコールアミンの生合成と遊離を増強させて、その機能を賦活させる結果、5-OHDAによる血圧下降を早期に回復させるものと考えられる。

結 論

正常血圧ラットに5-OHDA単独投与 (C群) あるいは5-OHDAと紅参の併用投与 (R群) を行い、血圧および心拍数を継続的に測定し、また、11日目のカテコールアミン値、チロシン水酸化酵素活性を測定した結果、次の結論を得た。

1. 5-OHDA投与直後の著しい血圧上昇はC群、R群とも同程度であった。しかし、それに引き続く急激な血圧下降の回復時間は、C群で2日以上を要したのに対し、R群では24時間以内と有意な回復時間の短縮が認められた。

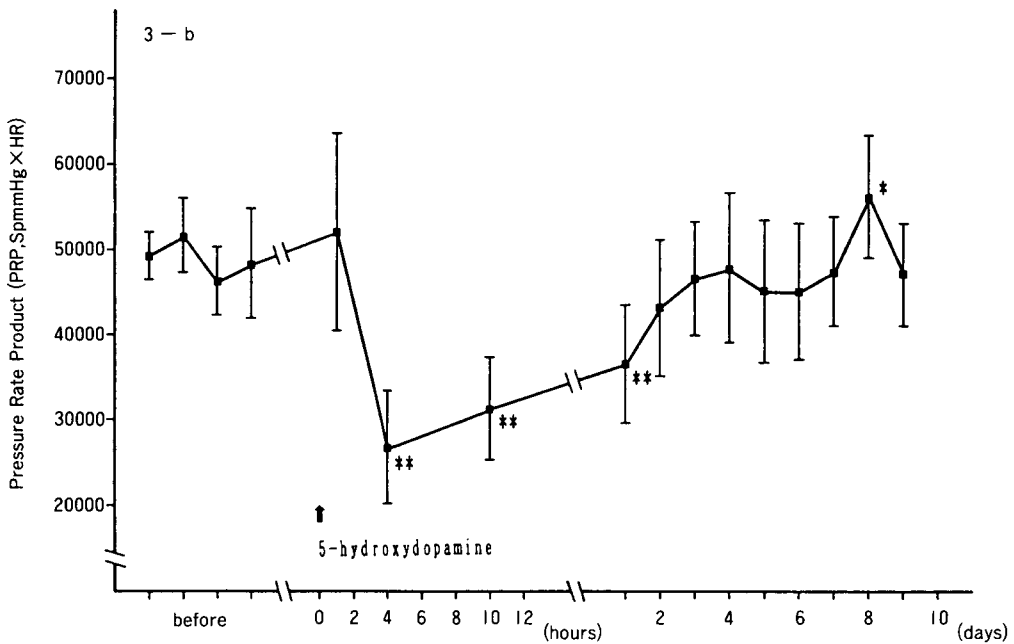
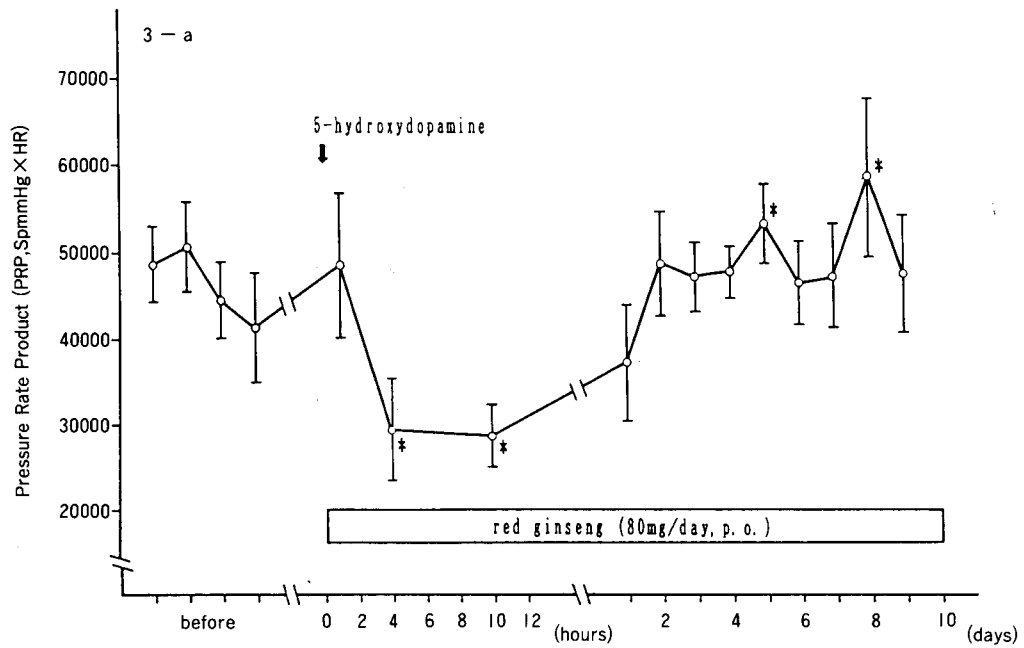


Fig.3-a The changes of pressure rate product after 5-hydroxydopamine injection (240mg/kg, i.p.) in red ginseng-treated rats. 5-hydroxydopamine was injected concomitantly with red ginseng repeated administration. Each point is the mean \pm S.D. of six rats (* p<0.01).

Fig.3-b The changes of pressure rate product after administration of 5-hydroxydopamine (240mg/kg, i.p.). Each point is the mean \pm S.D. of nine rats (* p<0.05, ** p<0.01).

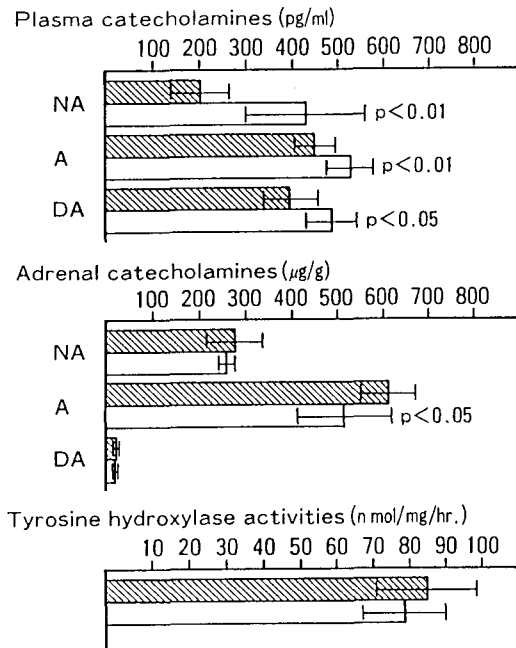


Fig.4 Effect of red ginseng (80mg, 10days) on catecholamines, tyrosine hydroxylase activities after the administration of 5-hydroxydopamine (240mg /kg, i.p.)

▨ Control : n = 9 □ Sample : n = 6

Abstract : Previously, we reported the contribution of the sympathetic nerve system in the maintenance of blood pressure. We studied changes in blood pressure and pulse rate, after the intraperitoneal (i.p.) administration of 5-hydroxydopamine (5-OHDA) at a dose 240mg/kg body weight, in normotensive rats.

In the present study, after i.p. administration of 5-OHDA to normotensive rats, 80mg of red ginseng having vasodilation and sympathetic nerve exciting effects was given daily for 10 days. During the course of this study, the effects on blood pressure and pulse rate of rats treated with 5-OHDA, as well as concentration of catecholamine in plasma and adrenal glands, were studied. After administration of 5-OHDA, in both red ginseng treated and non-treated groups, biphasic change in blood pressure was observed. That is, transient sharp elevation of blood pressure was followed by rapid lowering to far lower values than the pressure before administration. Subsequently, the pressure rose gradually to the initial level. In this process we found that the recovery time to the initial blood pressure was significantly shorter in the red ginseng-treated group. Administration of red ginseng may accelerate functional recovery of the sympathetic nerve system. On the other hand, pulse rate decreased remarkably after 5-OHDA administration in both groups, but thereafter recovered quickly to the level before administration. Recovery time was also significantly shorter in the red ginseng-treated group than the untreated group. The concentration of plasma catecholamine, measured 11 days after the start of red ginseng administration, was significantly higher than in the untreated group. In contrast, catecholamine in adrenal glands was rather decreased in the red ginseng treated group. These observations suggest the possibility that red ginseng recovers the function of the sympathetic nerve system deranged by 5-OHDA administration.

2. 心拍数は、両群とも 5-OHDA 投与直後に急激な減少がみられ、その後は速やかに回復した。しかし、初期値までの回復時間は C 群が 2 日以上を要したのに対し、R 群では 24 時間以内と有意に短縮し、さらに 2 日目以降も有意な増加が認められた。

3. PRP は両群とも 5-OHDA 投与直後わずかに増加したが、その後急速に減少したのち徐々に回復した。しかし、回復時間は R 群が C 群より短縮していた。

4. 血漿中カテコールアミンは C 群に比較し R 群で有意な増加がみられた。一方、副腎髄質カテコールアミンは両群間に大きな差はみられず、むしろ R 群でアドレナリンの減少が認められた。

この所見は、紅参が 5-OHDA 投与時においても交感神経系を賦活し、血中カテコールアミンを増加させ、生体の恒常性を維持している可能性を示唆するものである。

文 献

- 1) 日本公定書協会編：第十一改正日本薬局方 解説書，廣川書店，東京，D302-303ページ，1986。
- 2) 山田光胤，丁 宗鉄：生薬ハンドブック，株津村順天堂，東京，117-119ページ，1983。
- 3) 長沢元夫，野呂征男，荻原幸夫，木村孟淳：新訂生薬学，南江堂，東京，81-82ページ，1984。
- 4) Tranzer, J.P. and Thoenen, H. : Ultra-morphologische Veränderungen der sympathischen Nervendigungen der Katze nach Vorbehandlung mit 5- und 6-Hydroxy-Dopamin. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* 257 : 343-344, 1967.
- 5) Thoenen, H., Haefely, W., Gey, k.F. and Harlimann, A. : Diminished effect of sympathetic nerve stimulation cats pretreated with 5-hydroxydopa ; formation and liberation of false adrenergic transmitters. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* 259 : 17-33, 1967.
- 6) 高橋栄司：高齢者の心機能に対する紅参の作用，大浦彦吉，奥田拓道，森澤成司，山本昌弘編集，山村雄一，熊谷朗監修：薬用人参'89—その基礎・臨床研究の進歩一，共立出版，東京，238-247ページ，1989。
- 7) Siegel, R.K. : Ginseng Abuse Syndrome -Problems With the Panacea-. *J. Amer. Med. Ass.* 241 : 1614-1615, 1979.
- 8) 金子 仁：循環器系に及ぼす人参の作用と臨床，大浦彦吉，熊谷 朗，柴田承二，高木敬次郎編集：薬用人参—その研究と進歩一，共立出版，東京，248-258ページ，1983。
- 9) 曾我部博文，岸浩一郎：高血圧に対する紅参末の作用，熊谷 朗，大浦彦吉，奥田拓道編集：薬用人参'85—その基礎・臨床医学研究一，共立出版，東京，160-172ページ，1985。
- 10) 金子 仁：循環器薬としての紅参，熊谷 朗，大浦彦吉，奥田拓道編集：薬用人参'85—その基礎・臨床医学研究一，共立出版，東京，194-213ページ，1985。
- 11) 桑島恵一，今村陽一：紅参の本態性高血圧症に対する臨床効果，大浦彦吉，奥田拓道，森澤成司，山本昌弘編集，山村雄一，熊谷 朗監修：薬用人参'89—その基礎・臨床研究の進歩一，共立出版，東京，148-158ページ，1989。
- 12) 高橋栄司：紅参の交感神経機能に対する作用，大浦彦吉，奥田拓道，森澤成司，山本昌弘編集，山村雄一，熊谷 朗監修：薬用人参'89—その基礎・臨床研究の進歩一，共立出版，東京，58-70ページ，1989。
- 13) 齊藤 洋：治療薬に分類されない薬効をもつ生薬，とくに薬用人参の薬理学的研究，第56回日本薬理学会講演要旨集，92，大阪，1983。