

正常血圧ラットの血圧および心拍数に対する 5-hydroxydopamine 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**

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)

[受付: 1989年6月20日]

抄録: 血圧維持に関する交感神経系とカテコールアミンとの関連性を究明する目的で, 正常血圧ラットに化学的交感神経遮断作用を有する物質5-ヒドロキシドーパミン(5-OHDA)を投与し, 尾動脈から血圧および心拍数を継続的に測定した。血圧は5-OHDA投与後, 一過性の著明な上昇に続いて急速な下降を示したのち, 徐々に回復するという二相性の変動を示した。心拍数は5-OHDA投与後, 著明な減少を示したが, その後すみやかに初期値まで回復した。また, 血圧および心拍数は5-OHDAの投与に対し用量依存性の反応を示した。

この事から, 5-OHDAが交感神経末端のアミン貯蔵顆粒内で内因性ノルアドレナリンと置換・放出した後, 代謝産物である5-ヒドロキシノルアドレナリンが偽伝達物質として作用した可能性が示唆された。

Key Words : 5-hydroxydopamine (5-OHDA), catecholamine, blood pressure, heart rate.

緒 言

6-ヒドロキシドーパミン(6-OHDA)が, 交感神経末端の変性を引き起こすことは広く知られているが¹⁻⁴⁾, 変性の前に交感神経末端のアミン貯蔵顆粒からノルアドレナリン(NA)を放出させることも認められている^{5,6)}。

一方, 6-OHDAの立体異性体である5-ヒドロキシドーパミン(5-OHDA)も, 偽伝達物質として交感神経からNAを遊離させるという報

告がある^{1,7)}。しかし, この5-OHDAの血圧に関する研究は, ここ8年間の内外の文献検索では見あたらない。

そこで著者らは, 正常血圧ラットに5-OHDA(100mg/kgおよび240mg/kg)を腹腔内投与し, 血圧維持に関する交感神経系関与の研究を行い, その知見を得たので報告する。

実験動物および測定方法

1. 実験動物

Effect of 5-hydroxydopamine on blood pressure and heart rate in normotensive rats.

Eiji TAKAHASHI, Yoshikazu MIYATE*, Yoshiaki AKASAKA*, Kenzo KUDO*, Makoto IKEDA* and Tadanobu ITOH**

(Department of Medicine, School of Dentistry, *Hospital Pharmacy and **Department of Pharmacology, school of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka 020)

Dent. J. Iwate Med. Univ. 14 : 124-129, 1989

実験には、体重210~300gのSD系雄性ラットを用いた。

2. 薬物と投与方法

実験に用いた薬物は5-hydroxydopamine

hydrochloride (5-OHDA : SIGMA, Lot. No. 126F-3651) である。

5-OHDA はI群(n=6)に100mg/kg, II群(n=9)に240mg/kgをそれぞれ腹腔内に投与

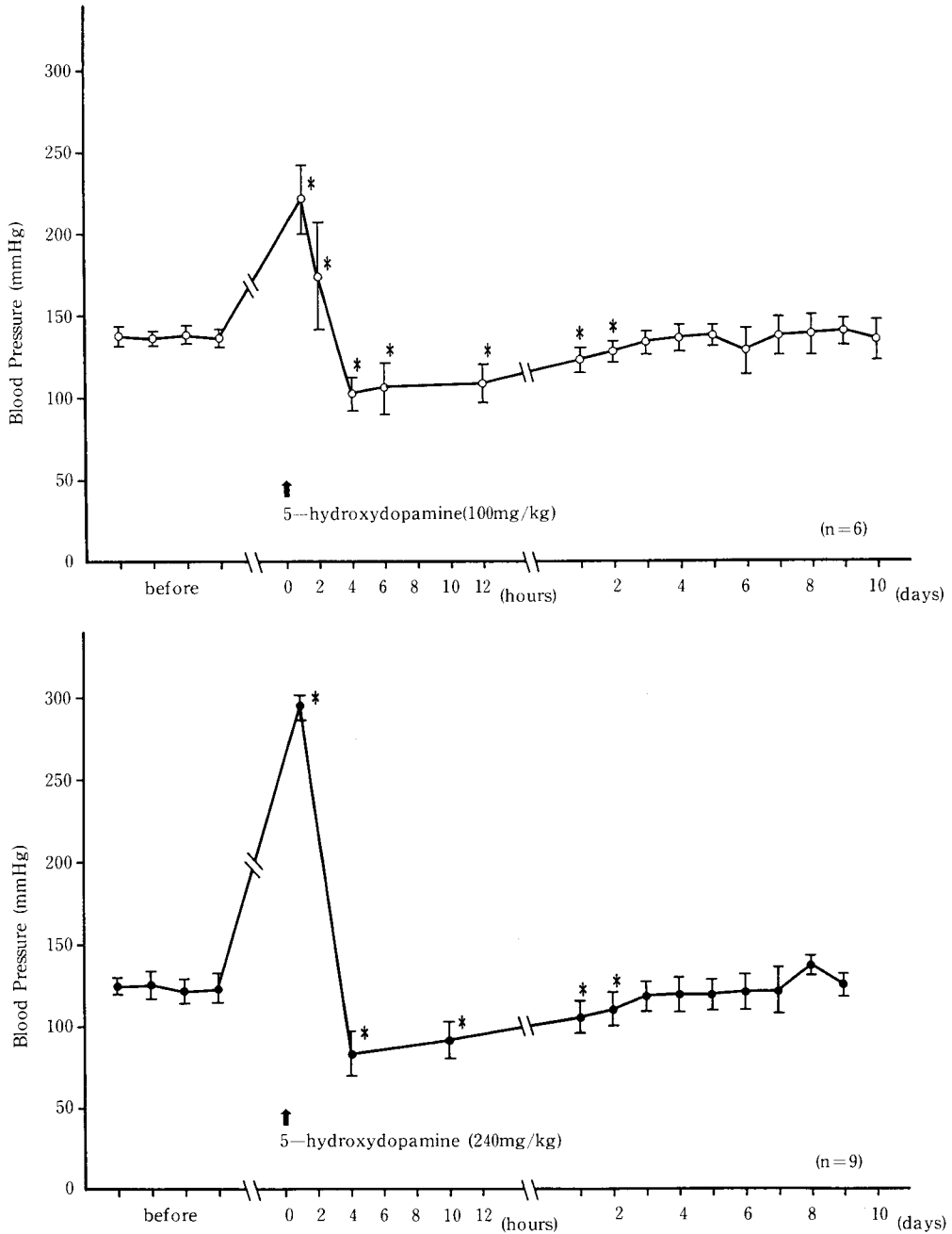


Fig.1 The effect of 5-hydroxydopamine on blood pressure. Each point is the mean±S.D. (* p<0.01).

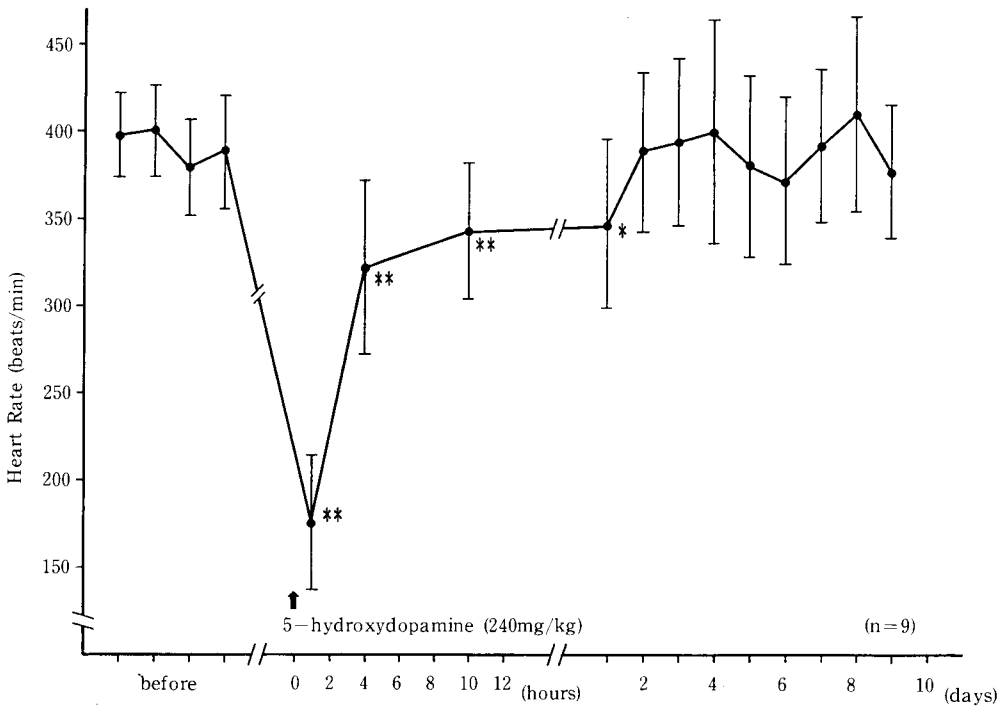
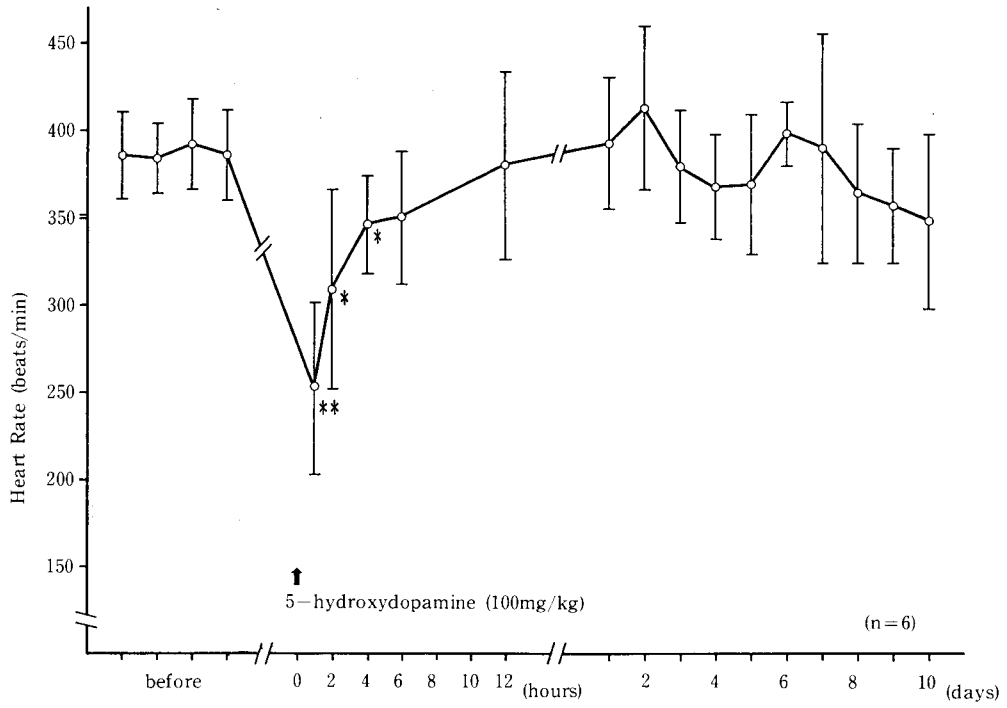


Fig.2 The effect of 5-hydroxydopamine on heart rate. Each point is the mean \pm S.D. (* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$).

した。なお、5-OHDA は投与直前に0.1%アスコルビン酸を含む生理食塩液に溶解し、50mg/ml および60mg/ml として実験に供した。

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, PS100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

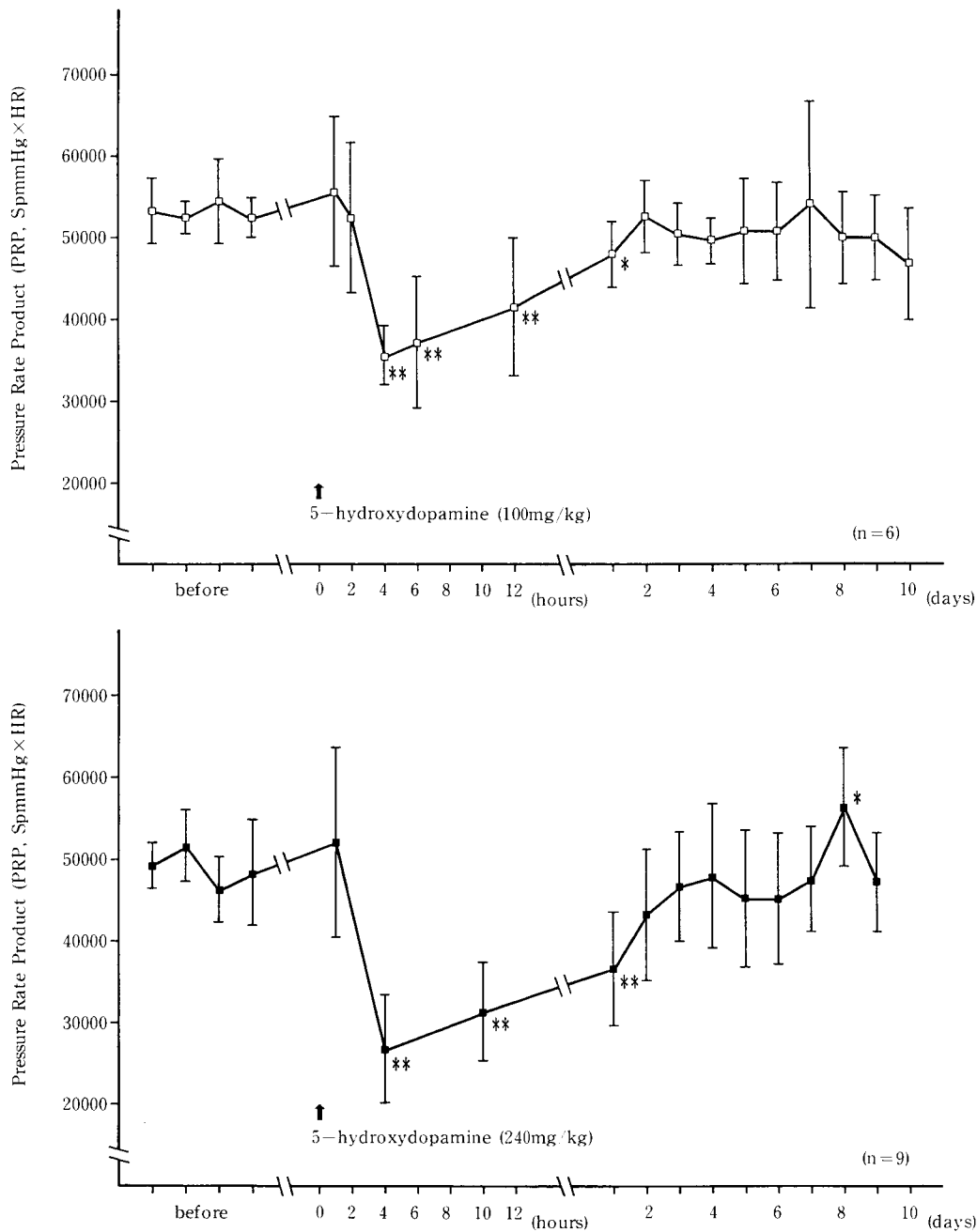


Fig.3 The changes of pressure rate product after administration of 5-hydroxydopamine. Each point is the mean ± S.D. (*p < 0.05, **p < 0.01).

た後、無麻酔下で収縮期血圧および心拍数を5-OHDA投与1, 2, 4, 6, 10, 12時間後、さらに1日後から10日後まで連日測定した。

実験結果

1. 5-OHDA投与による血圧の変動(Fig. 1)

I群, II群にそれぞれ100mg/kg, 240mg/kgの5-OHDAを腹腔内投与した後、両群とも著しい交感神経興奮性の効果が現われ、平均血圧は上昇した。血圧上昇のピークは、両群とも投与1時間後にみられた。すなわち、I群では血圧が初期値136mmHgから221mmHg, II群では124mmHgから296mmHgと、それぞれ75mmHg, 172mmHgと著明に上昇した。その後、急速に血圧が下降し、4時間後ではI群が103mmHg, II群が83mmHgまで下降した。その後はゆっくりと血圧が上昇し、両群とも3日後で初期値まで回復した。

すなわち、5-OHDA投与後の血圧は用量に依存した血圧の上昇および下降の二相性の変動を示した。

2. 5-OHDA投与による心拍数の変動(Fig. 2)

5-OHDAを100mg/kg投与したI群では、心拍数下降のピークは投与1時間後にみられた。すなわち、初期値386beats/minから253beats/minまで減少し、その後急速に増加し、6時間後ではほぼ初期値まで回復した。

これに対し、5-OHDAを240mg/kg投与したII群では、I群よりも著しい心拍数の減少がみられ、投与1時間後で176beats/minと初期値から213beats/minも減少した。なお、回復までの時間も48時間を要した。

要するに、5-OHDA投与後の心拍数は用量依存性の一相性の減少傾向を示した。

3. 5-OHDA投与による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(SpmmHg × HR)で示され、心臓の酸素消費量と相関性があると考えられている。5-OHDA投与時のこのPRPの変化について検討した。

5-OHDA投与1時間後では、両群ともわずかに増加したが、4時間後では逆に著明に減少した。すなわち、初期値に比べI群では16880, II群では21320の減少がみられた。その後、両群とも徐々に増加し、3日後で初期値まで回復した。

考 察

カテコールアミン(CA)には、血管を収縮させ、心拍数を増大し、血圧を上昇させる作用があり、とくにNAは交感神経伝達物質として末梢血管抵抗を増大させ、血圧を上昇させる作用がある。

今回、著者らは化学的交感神経遮断作用を有する物質を用い、正常血圧ラットにおける血圧および心拍数の変動を検索し、昇降圧に関する交感神経系とCAとの関連性を究明しようとした。

5-OHDAを正常血圧ラットへ腹腔内投与した際、著しい交感神経興奮性の作用が現われ、血圧は一過性に上昇した。その後、血圧は急速に下降したのち、徐々に初期値まで回復するという二相性の変動を示した。一方、心拍数は5-OHDA投与後著明な減少がみられ、その後すみやかに初期値まで回復した。

これらの結果は6-OHDAの所見^{1),7)}と類似しているが、その作用機序としては5-OHDAが選択的に交感神経末端のアミン貯蔵顆粒へ急速に取り込まれ、内因性NAと置換し、その結果内因性NAが放出され血管系に作用し、一過性の著しい血圧上昇が現われたものと考えられる。一方、アミン貯蔵顆粒内に取り込まれた5-OHDAは5-ヒドロキシノルアドレナリンに代謝され、この代謝産物が偽伝達物質として作用した可能性がある。

その後、交感神経末端でのCA取り込み能の減少とNAの涸渇がおこり、血圧が急速に下降したが、時間の経過とともに血圧が徐々に回復することは、5-OHDAによる交感神経遮断後、徐々に内因性NAの産生と貯蔵が回復するためと推測される。また、5-OHDA投与後のPRP

の減少は、5-OHDA による心拍数の減少が著明なことによるもので、これは一種の生体反応としての negative feedback によるものと推察される。

結 論

正常血圧ラットに、化学的交感神経遮断作用を有する物質 5-OHDA を投与し、血圧および心拍数を継続的に測定した結果、次の結論を得た。

1. 血圧は 5-OHDA 投与直後、一過性の著明

な上昇に続いて急速に降圧したのち、徐々に回復するという二相性の変動を示した。

2. 心拍数の変動は 5-OHDA 投与後著明に減少したが、その後すみやかに回復した。
3. 血圧および心拍数は 5-OHDA の投与に対し用量に依存した反応を示した。

この所見は、5-OHDA が交感神経末端のアミン貯蔵顆粒内で内因性 NA と置換・放出し、以後、5-ヒドロキシノルアドレナリンが偽伝達物質として作用した可能性を示唆するものである。

Abstract : To study the relationship between the sympathetic nerve and catecholamine in blood pressure maintenance, we gave normotensive rats a single intraperitoneal injection of 100mg/kg or 240mg/kg of 5-hydroxydopamine (5-OHDA) which acts to chemically block the sympathetic nerve. The rats' blood pressures and heart rates were continuously measured through the caudal artery. After the administration of 5-OHDA, the blood pressures showed a biphasic pattern of fluctuation : a marked transient rise and fall followed after 2 days by gradual recovery. The heart rates decreased to large extent after 5-OHDA administration, but rapidly returned its initial levels. Moreover, the blood pressures and heart rates showed dose-dependent responses to 5-OHDA.

This suggests that 5-OHDA might substitute for and discharge endogenous noradrenaline in amine storage granules at the end of the sympathetic nerve, and that 5-hydroxynoradrenaline, a metabolite of 5-OHDA, might act as a false neurotransmitter substance.

文 献

- 1) Tranzer, J.P. and Thoenen, H. : Ultra-morphologische Veränderungen der sympathischen Nervenendigungen der Katze nach Vorbehandlung mit 5- und 6-Hydroxy-Dopamin. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* 257 : 343-344, 1967.
- 2) Thoenen, H. and Tranzer, J.P. : Chemical sympathectomy by selective destruction of adrenergic nerve endings with 6-hydroxydopamine. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* 261 : 271-288, 1968.
- 3) Malmfors, T. and Sachs, C. : Degeneration of adrenergic nerves produced by 6-hydroxydopamine. *Eur. J. Pharmacol.* 3 : 89-92, 1968.
- 4) Bennett, T., Burnstock, G., Cobb, J.L.S. and Malmfors, T. : An ultrastructural and histochemical study of the short-term effects of 6-hydroxydopamine on adrenergic nerves in domestic fowl. *Br. J. Pharmacol.* 38:802-809, 1970.
- 5) Porter, C.C., Totaro, J.A. and Stone, C.A. : Effect of 6-hydroxydopamine and some other compounds on the concentration of norepinephrine in the hearts of mice. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 140 : 308-316, 1963.
- 6) Haeusler, G. : Early pre- and postjunctional effects of 6-hydroxydopamine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 178 : 49-62, 1971.
- 7) Thoenen, H., Haefely, W., Gey, K.F. and Hürlimann, A. : Diminished effect of sympathetic nerve stimulation in cats pretreated with 5-hydroxydopa ; formation and liberation of false adrenergic transmitters. *Naunyn-Schmiedeb. Arch. Pharmacol.* 259 : 17-33, 1967.