

総 説

Cyclic-AMP と 循環

奥 秋 晟* 野 崎 洋 文*

はじめに

Cyclic-AMPは、Sutherlandら¹⁾により肝臓の煮沸抽出液より分離され、この物質が phosphorylase を、活性化することが認められた。さらに翌年の1958年には、肝臓抽出液よりcyclic-AMPを生成するadenyl cyclase酵素が発見され²⁾、cyclic-AMPは、種々のホルモン作用の mediator として、関与していることが分かった。

現在cyclic-AMPは、種々のホルモン作用の中で、重要な役割を、果たしているが、ここでは、cyclic-AMP と循環の調節機構を中心に、ホルモン作用とcyclic-AMPの相関、カテコールアミンとcyclic-AMPとの関係、外因性cyclic-AMPの循環に及ぼす影響、ショック時のcyclic-AMPの変化、また微小循環に大きな影響を及ぼすcyclic-AMPと、血小板機能の関係などについて述べる。

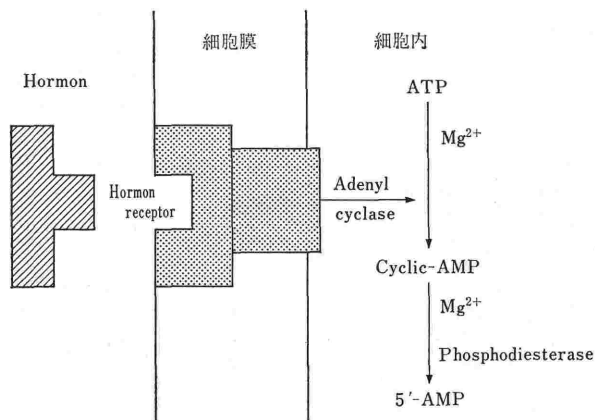


図 1. ホルモンと cyclic-AMP の関係について

*福島県立医科大学麻酔科

1. ホルモン作用と cyclic-AMP の関係

ホルモンの作用機序と、cyclic-AMP の関係については、図1に示したが、生体の刺激に反応して分泌されたホルモン (first messenger) は、細胞膜に存在する標的機関の receptor と結合し、これについて、細胞膜における adenyl cyclase 酵素が活性化され、細胞内にて Mg⁺⁺ イオンの存在のもとに、ATPより cyclic-AMP(adenosine 3', 5'-monophosphate) が生成される。こうして、細胞内に増加した cyclic-AMP は、second messenger として、ホルモンの作用が出現する。さらに、細胞内の cyclic-AMP は、phosphodiesterase 酵素により分解されて、5'-AMP となり、ホルモン作用は消失する。このホルモン作用における second messenger theory は、sutherlandら³⁾により提唱され、現在、広く認められているところ。

表 1. Cyclic-AMP の関与するホルモン

組 織	ホ ル モ ン	反 応
骨	副甲状腺ホルモン	カルシウム再吸収
筋 肉	アドレナリン ノルアドレナリン	グリコーゲン分解
脂肪組織	アドレナリン ACTH グルカゴン	脂肪分解
心 筋	アドレナリン ノルアドレナリン	収縮力増大 グリコーゲン分解
肝	アドレナリン グルカゴン	ブドウ糖産生増大
甲 状 腺	甲状腺刺激ホルモン	チロキシン分泌
副腎皮質	ACTH	ヒドロコチゾン分泌
卵 巢	黄体ホルモン	プロゲステロン分泌
腎	副甲状腺ホルモン パゾプレツシン	リン酸排泄 水の再吸収

ろである。現在, cyclic-AMP の関与したホルモンは, 表1のごとくである⁴⁾。すなわち, 骨においては, 副甲状腺ホルモンが, cyclic-AMP 濃度を増加させ, カルシウムの再吸収を亢進させる。筋肉にては, アドレナリン, ノルアドレナリンが, グリコーゲンの分解を促し, エネルギー産生を増し, 脂肪組織では, アドレナリン, ACTH, グルカゴンは脂肪を分解し, 心筋では, アドレナリン, ノルアドレナリンが cyclic-AMP を介し, 収縮力の増大, 心拍数の増加, グリコーゲン分解などを行う。肝でも, アドレナリン, グルカゴンは, ブドウ糖産生にあずかり, 甲状腺刺激ホルモン, ACTH, 黄体ホルモン, パゾプレッシンなどが, cyclic-AMP を介して, 作用するホルモンとして説明されている。この他にも, angiotensin⁵⁾, MSH (melanocyte stimulating hormone⁶⁾), serotonin⁷⁾, gastrin⁸⁾などの作用にも, cyclic-AMP が介在しており, 炎症⁹⁾や発熱¹⁰⁾にも, cyclic-AMP が関与しているといわれる。

2. カテコールアミンと cyclic-AMP の変化

Murad ら¹¹⁾は, イヌの心筋を hamogenate した細胞標本に, l-isopropylarterenol, l-epinephrine, l-norepinephrine を投与すると, cyclic-AMP 濃度が増加し, この増加の程度は, l-isopropylarterenol, l-epinephrine, l-norepinephrine の順であることを発見した。さらに, Robison ら¹²⁾は, ラットの心筋摘出標本に, epinephrine を投与すると, 心筋内 cyclic-AMP 濃度の増加, 心筋収縮力増加, phosphorylase 活性の増加を認め

た。しかも, 心筋 cyclic-AMP の増加は, 心収縮力増加や, phosphorylase 活性の増加に先だって認められたことより, epinephrine 投与による心収縮力増加や, phosphorylase の活性化は, 細胞内に増加した cyclic-AMP が, 仲介するのではないかと推論した。この現象は, その後数多くの研究者により確認され^{13~16)}, カテコールアミンの作用は, 細胞内の cyclic-AMP 増加によるものと説明する, second messenger theory が確立された。現在は, これまで述べられた isoproterenol, epinephrine, norepinephrine のほかに, glucagon についても cyclic-AMP の関与が述べられている¹⁷⁾。

3. 外因性 cyclic-AMP の循環に及ぼす影響

1) Exogenous cyclic-AMP について カテコールアミンによる心収縮力の増加が, 細胞内の cyclic-AMP の増加により惹起されるなら, 直接 cyclic-AMP を投与し, positive chronotropic action や, positive inotropic action を惹起させようとする試みが, 出てくるのは当然なことである。事実, Levine ら^{18,19)}は, イヌやヒトにおいて, 10mg/kg の cyclic-AMP を静注投与し, 心拍数増加, 心拍出量増加, 血糖直の上昇などを認めている。

そこで, われわれにも cyclic-AMP を, イヌに投与し, 循環系の影響をみた。その結果は, 図2のごとくで, pentobarbital にて麻酔したイヌに, cyclic-AMP 10mg/kg を静注投与したところ, 投与直後より動脈圧は, 下降したが脈圧は増加し

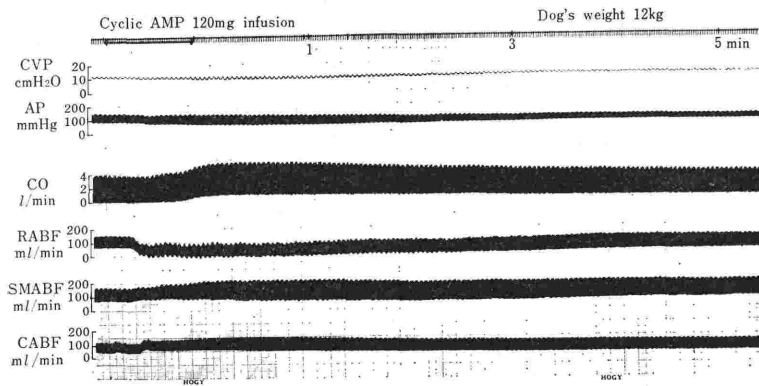


図 2. Cyclic-AMP 投与後の循環の変化

CVP : 中心静脈圧 AP : 動脈圧 CO : 心拍出量 RABF : 腎動脈血流量
SMABF : 上腸間膜動脈血流量 CABF : 総頸動脈血流量

た。そして、心拍出量、上腸間膜動脈血流量、総頸動脈血流量は、軽度ながら増加したが、その後しだいに減少する傾向を示した。腎動脈血流量は一過性に減少し、回復の傾向を示した。また、CVP は減少し、全末梢血管抵抗値も減少し、cyclic-AMP は、末梢血管を拡張させるような結果をえ、心拍数は、かえって減少するものが認められた。当時、これらの事実の解釈には、大変頭を悩ましたが、cyclic-AMP 投与による、これらの現象は、propranolol 前投与により抑制されるが、phosphodiesterase の阻害作用を有するaminophyrine 前投与によっては、増強されなかった²⁰⁾ことと、その後、同位元素にてラベルした cyclic-AMP は、細胞膜を通過しないことを認め、これら循環系の作用は、cyclic-AMP が少なくとも細胞内に入って、生体内に存するような作用ではなく、直接的に血管に作用したり、または、他の機序によって、直接心筋に作用するものと考えられる。Robison ら¹²⁾も、exogenous cyclic-AMP は、positive chronotropic action や inotropic action はもたらさないとしている。

事実、循環系に影響をもたらすための cyclic-AMP の投与量は、Levine^{18,19)}やわれわれ²⁰⁾の結果では、カテコールアミンを投与し、細胞内に増加した cyclic-AMP 濃度より、はるかに大量の cyclic-AMP を、投与しなければならなかった。

2) Exogenous dibutyl cyclic-AMP について Exogenous cyclic-AMP が、細胞膜を通過できないという問題があり、これを解決するため、monobutyl cyclic-AMP など、いくつかの

cyclic-AMP 派生物質の合成を依頼し、検討した結果、そのなかのひとつである dibutyl cyclic-AMP (dibutyl adenosine 3', 5'-monophosphate, db-cAMP) が、細胞膜の通過性を有することが分かり^{21,22)}、期をいつにして、これを外部より投与し、各種の影響をみる研究が、各所でなされはじめた。

Kukovetz²³⁾は、ラット、家兎、モルモットの摘出心筋標本で、db-cAMP による心収縮力および phosphorylase 活性の増加を認めており、Skelton²⁴⁾も、ネコの摘出心筋にて、cyclic-AMP は $1 \times 10^{-4} \sim 5 \times 10^{-3} M$ では、心収縮力は増加しなかったが、db-cAMP 投与では、 $5 \times 10^{-4} M$ より心収縮力の増加、収縮回数の増加があることを認めている。Ahren ら²⁵⁾は、ラットの心標本にて、 $5 \times 10^{-5} M$ の db-AMP 投与により、心拍数増加、peak systolic pressure の上昇、冠動脈血流量増加および血糖値増加など、がくすることを認めている。Drummond と Hemming²⁶⁾も、ラットにて db-cAMP が、positive inotropic action や、chronotropic action を有し、かつ、この作用は、dose-dependent であることを報告している。

著者ら²²⁾も、pentobarbital にて麻酔したイヌにおいて、10mg/kg の db-cAMP を静注で投与したところ、図3のごとく、投与1分後より、contractile force、心拍出量、大動脈の dF/dt が増加し、投与10分後においても、その増加を持続していた。同じ実験で、db-cAMP の投与量を、5 mg/kg から 40mg/kg まで変えてみると、心拍出量および心拍数の変化は図4のごとくで、心拍

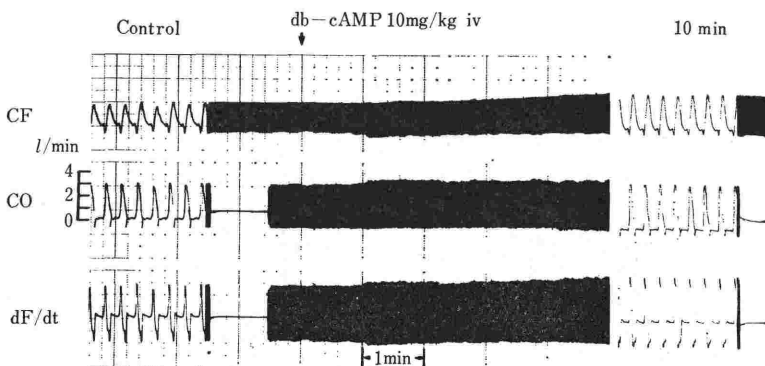


図 3. Dibutyl cyclic-AMP 投与後の心収縮力心拍出量の変化

CF : Contractile force CO : Cardiac output
dF/dt : 大動脈の maximum dF/dt

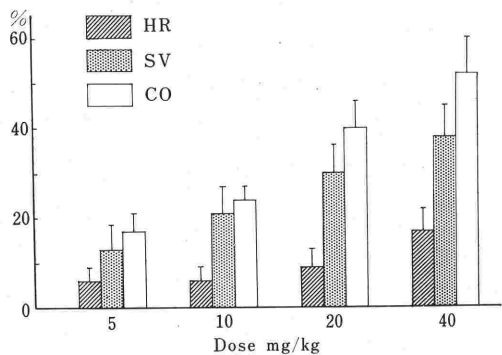


図 4. Dibutyryl cyclic-AMP 投与量による心拍量, 心拍数の変化

HR: 心拍数 SV: 1回拍出量 CO: 心拍出量

数は, db-cAMP 5 mg/kg 投与で 7% 増加し, 40mg/kg 投与では 16% 増加した. 1 回拍出量は, db-cAMP 5 mg/kg 投与で, 13% 増加した. これらの変化は, 投与量の増加するに従って著明となり, 40mg/kg 投与では, 38% 増加した. 心拍出量は, db-cAMP 5 mg/kg で 18% 増加し, 40mg/kg 投与では, 52% 増と 1 回拍出量より増加の割合は大であった. これらの結果より, 心拍出量の増加は, 心拍数の増加と 1 回拍出量増加の相乗作用によるものであった. 図 5 は, 心収縮力について, 同様に投与量による変化を検討したものであるが, contractile force は, db-cAMP 5 mg/kg 投与で 13% 増加し, 投与量を増すに従って増加の傾

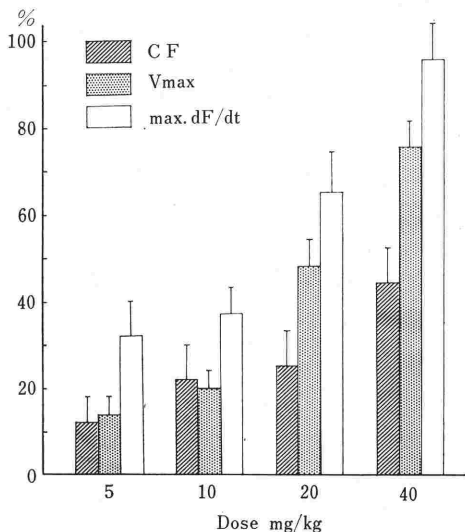


図 5. Dibutyryl cyclic-AMP 投与量による心収縮力の変化

CF: Contractile force

向を示し, 40mg/kg 投与では, 42% 増加した. 同様に Vmax, 大動脈の max dF/dt も, 投与量の増加に従って, 増加の割合を増し, db-cAMP は, dose-dependent に positive chronotropic, positive inotropic action を惹起することを認めた.

冠動脈血流量については, Ahren²⁵⁾が, db-cAMP 投与による増加を報告し, Imai²⁷⁾も, cyclic-AMP 投与では, 冠動脈血流量は増加しないが, db-cAMP 投与により, 心筋の酸素消費量の変化に関係なく増加したと報告しており, 同様の所見をわれわれも認めており, db-cAMP は, 冠動脈を拡張することが認められている.

ついで, db-cAMP の肺循環についてみると, 麻酔犬の肺動脈に Swan-Ganz カテーテルを挿入し, db-cAMP を投与した結果をみると, 図 6 のごとくである. すなわち db-cAMP 10mg/kg 投与により, 肺動脈血流量は, 投与 5 分後より 35

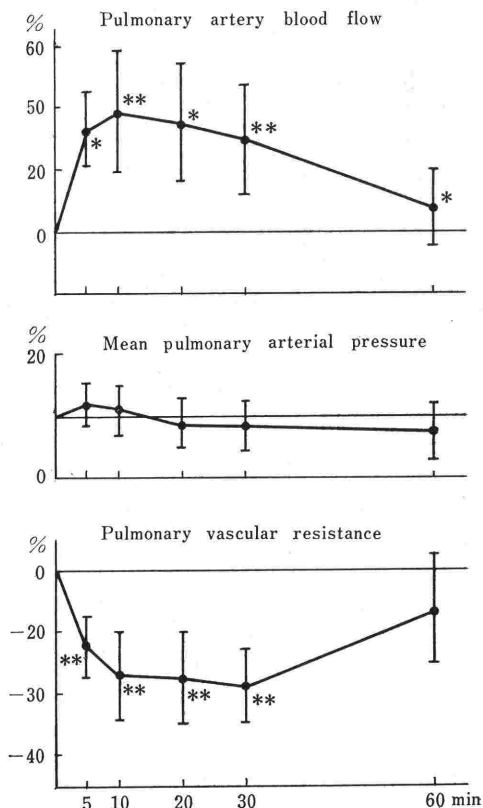


図 6. Dibutyryl cyclic-AMP 10mg/kg 投与後の肺循環の変化

*P<0.05 **P<0.01

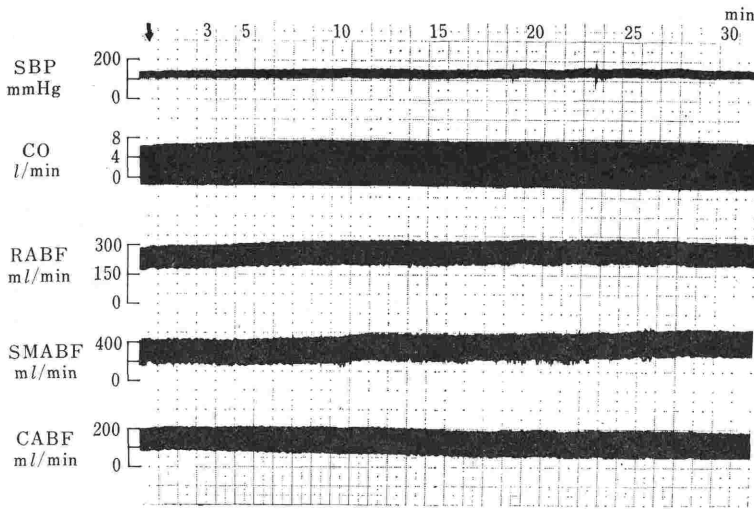


図 7. Dibutylryl cyclic-AMP 10mg/kg 投与後の循環系の変化

SBP: 動脈圧 CO: 心拍出量 RABF: 腎動脈血流量
SMABF: 上腸間膜動脈血流量 CABF: 総頸動脈血流量を表わす。

%近く増加し、投与30分後においても、有意の増加を続けていた。平均肺動脈圧は、ほとんど変化なく、肺動脈血管抵抗値は、投与5分後より低下し、投与30分後でも、40%近くの減少を続けていた。このように、db-cAMPは、肺循環に関しては、肺血流量を増し、肺血流の増加に伴う拡張作用をうわまわって、肺血管を拡張させるように作用する。

また、db-cAMPの他の臓器血流量に及ぼす影響をみると、図7のごとくで、麻酔犬にdb-cAMPを、静注投与すると、動脈圧は、投与1分後より軽度ながら上昇し、投与30分後においても上昇を続けた。同時に心拍出量、腎動脈血流量、上腸間膜動脈血流量は増加し、総頸動脈血流量には、あまり変化がなかった²⁸⁾。この心拍出量増加作用や、臓器血流量の増加は、db-cAMP 2 mg/kgより40mg/kgまでの投与量ではdose-dependentの関係にあった²⁹⁾。

ここで、db-cAMP投与による作用発現時間は、cyclic-AMPが、投与直後より出現するのに対し、投与1～2分後と比較的時間を要すること、db-cAMPの作用が、propranolol前投与により抑制されず、そして、aminophyrine前投与により増強される²⁹⁾点より考えると、exogenousのdb-cAMPの一部は、細胞膜を通過して、作用するものと解釈される。

現在、db-cAMPの作用機序については、この物質が細胞膜を通過し、細胞で、N⁶-monobutylryl cyclic-AMPおよびcyclic-AMPに分解し³⁰⁾、Phosphorylase活性化やpositive inotropic effectや、chronotropic effectを、惹起させるとの説のほかに、cyclic-AMPを分解するphosphodiesterase酵素の働きを阻害し、細胞内cyclic-AMPを増加させるという説³¹⁾もある。

以上、exogenous dibutylryl cyclic-AMPの循環に及ぼす影響をまとめると、db-cAMPは、positive chronotropic effectおよびpositive inotropic effectを有し、心拍出量増加のほか、冠動脈、腎動脈、上腸間膜動脈および肺動脈血流量を増加させる。さらに、肺血管および末梢血管などの拡張作用を有している。ただ、投与されたdb-cAMPの量と、生体内に存在するcyclic-AMPの量を考えるとき、これらのうちのごく一部が、細胞内に入って作用するものと思われ、一部db-cAMPの直接作用も、存在するものであろう。

4. ショックとcyclic-AMPの変化

ショックは、循環系の急激な変化を起こすもつとも典型的なものであるが、このショック時における血清や組織のcyclic-AMP濃度の変化について、Rutenbergら³²⁾は、脱血による出血性ショック犬で、肝臓内cyclic-AMP濃度が、50%近

く減少することを認めた。そして、正常時には、epinephrine 投与により、肝臓内 cyclic-AMP が増加するのに対し、ショック時には、epinephrine を投与しても、cyclic-AMP が、あまり増加しないことが分かった。同様な事実、家兎における出血性ショックにおいても、確認された³³⁾。また、Rabinowitz ら³⁴⁾は、心筋梗塞例において、生存した35例の患者では、血清 cyclic-AMP 濃度は、あまり上昇しなかったのに対し、心原性ショックにて死亡した9例の症例では、血清 cyclic-AMP 濃度が、異常に上昇したと報告している。そして、このショック期に上昇する血清 cyclic-AMP は、細胞より遊離し、血清に入るのではないかと推論している。このショック時に、血清 cyclic-AMP が上昇することを解明した実験に、McArdle ら³⁵⁾の報告がある。イヌで血清 cyclic-AMP 濃度、腸管、肝臓の cyclic-AMP および ATP 濃度を測定した結果、血清 cyclic-AMP は脱血し、hypovolemic な状態が進行するにつれ増加し、再輸血をすると減少しはじめた。腸管や、肝臓の cyclic-AMP、ATP 濃度は、hypovolemic な状態が進むに従って減少し、この減少は、再輸血を行っても回復しなかった。これら、血清 cyclic-AMP 濃度の上昇、組織 cyclic-AMP の減少は、ショック治療法のひとつである β -blocker 投与により、ある程度阻止することができた。すなわち、ショック時には、組織よりの cyclic-AMP 遊離が亢進し、血清 cyclic-AMP が上昇する。一度細胞外に遊離した cyclic-AMP は、細胞膜を通過し細胞内に戻ることができず、その結果細胞内では cyclic-AMP が減少する。細胞内では、ATP よりの cyclic-AMP の合成が亢進し、結果的に細胞内 ATP 濃度が、減少するというものである。いずれにしても血清と細胞内の cyclic-AMP 濃度の相互関係は、いまだ不明な点が多い。

このように、ショック時に組織内の cyclic-AMP や、ATP 濃度が減少するならば、これらを補給しようとする発想が起こるのは当然である。

Chaudry ら³⁶⁾は、ATP に $MgCl_2$ を投与し、ショック動物の生存率が、高まることを報告しているが、ATP は細胞膜を通過しないという問題がある。ショック時の、db-cAMP について、吉武ら³⁷⁾は、家兎における急性脱血において、肝臓内

cyclic-AMP や、ATP など total adenine nucleotide 濃度が減少するが、db-cAMP の投与により cyclic-AMP の減少を改善することができ、db-cAMP が、出血性ショックに対し、有益であると報告している。また、末盛³⁸⁾は、Noble-Collip drum による traumatic ショックラットにおいて、db-cAMP 投与により、生存率の改善をみている。そして、この生存率改善の理由として、db-cAMP が細胞内に移行したり、または phosphodiesterase を抑制し、内因性 cyclic-AMP を上昇させ、細胞質の redox state や、細胞内エネルギーレベルを改善するのではないかと推論している。

われわれも、マウス endotoxin ショックについて、生理食塩水を投与したものを対照群とし、cyclic-AMP/mg 投与群、db-cAMP/mg 投与群、それぞれの生存率を、比較したところ、図8

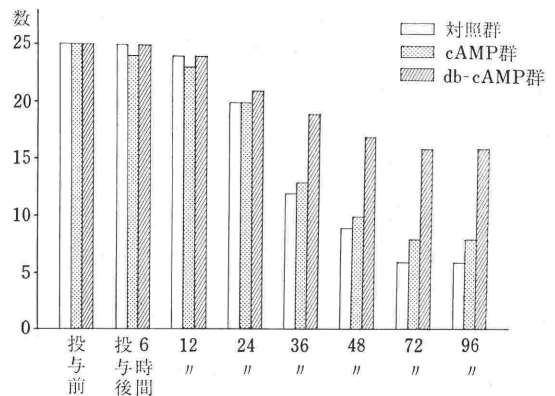


図8. Endotoxin 投与後の生存率に及ぼす cyclic-AMP および dibutylrlyl cyclic-AMP の影響

のごとく、endotoxin 投与24時間までは、3群の間差はなかったが、投与36時間目より db-cAMP 投与群で、生存率は高く、投与96時間後では、対照群の生存率は28%であったのに対し、db-cAMP 投与群では、64%が生存し、明らかに、db-cAMP の endotoxin ショックの生存率を高めた。これに対し、cyclic-AMP 投与群では対照群とほとんど生存率は変わらなかった。

イヌによる endotoxin ショック時の db-cAMP の循環に及ぼす影響についてみると、E coli endotoxin/mg/kg を、静注投与により、動脈圧は下降し、心拍出量、腎動脈血流量、上腸間膜動脈血流量は、著しく減少する³⁹⁾。ここで、endotoxin

投与30分後に、db-cAMP10mg/kg を静注投与すると、動脈圧は上昇し、心拍出量、腎動脈血流量、上腸間膜動脈血流量は増加した。同時に全末梢血管抵抗値、腎、上腸間膜動脈血管抵抗値も減少した³⁸⁾。このように、db-cAMPはendotoxin ショック時においても、心拍出量増加や、重要臓器の血流改善や、末梢血管拡張作用があった。

5. 臨床例における dibutyryl cyclic-AMP

臨床例における、db-cAMP の循環系に及ぼす影響に関する検討は、いまだ少ないが、Levineら³⁹⁾は1~2 mg/kgのdb-cAMP 静注投与により、心拍数の増加と血糖値の増加を認めている。また、国分ら⁴¹⁾も、5 mg/kg の db-cAMP 投与により心係数の増加と血糖値の増加を認めたが、1回拍出量の増加はわずかで、心拍出量の増加は、心拍数の増加によるとしている。

著者ら⁴²⁾も、GOFにて麻酔中の症例に、db-cAMP 5 mg/kg静注投与し、循環系の変化をみた(図9)。麻酔前1回拍出量 71.6ml、心拍出量は、

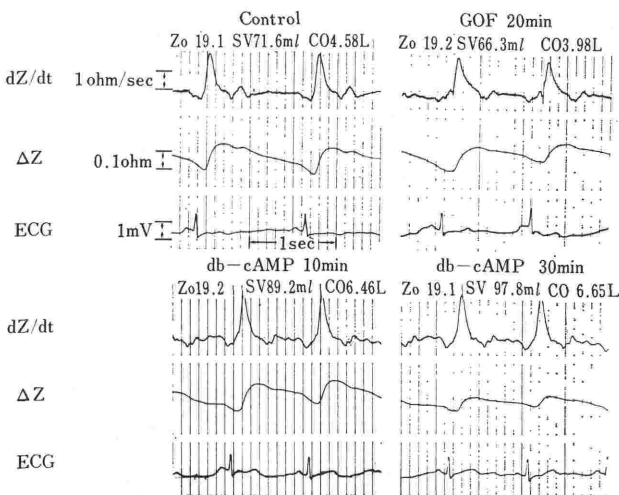


図9. GOF麻酔時 dibutyryl cyclic-AMP 5mg/kg 投与後の1回拍出量(SV)、心拍出量の変化

4.58lであったが、GOF麻酔20分後では、それぞれ66.3ml、3.98lと減少したものが、db-cAMP 5 mg/kg 静注10分後に1回拍出量は89.2ml、心拍出量は6.48lと増加した。同時に動脈圧は、脈圧を増し、末梢血管拡張作用、血糖値上昇作用を有していた。

正常人または低濃度 halothane 麻酔にて、抑制

された循環系は、db-cAMP 投与により、ある程度循環抑制が改善されることが認められた。

しかしながら、ショック症状や、極度に循環抑制のきている症例では、db-cAMP の効果は現在のところ db-cAMP の直接作用と思われる末梢血管拡張や、db-cAMP の効果出現までに、かなりの時間を要すること、また、重症ショック症例においては、各種のショック治療がすでに行われたりしており、db-cAMP の効果判定もむづかしいため、その効果の判定にいまひとつさえぎっているものがある。ショック時の細胞内エネルギー代謝を考えるなら、確かに有利に働くと思われるが、カテコールアミン投与のごとく、迅速な反応を期待される。現今の考え方よりすると、cyclic nucleotide の細胞膜通過性にも、やはり問題があるように思われる。ただ、最近ショック状態と病態が、非常に似ているといわれる人工心肺に使用し、その効果が認められつつある。そのような意味では、人工心肺は予測されるだけに、前もって使用しておくことのできる点で、対象としては興味深いものがある。いずれにせよ、db-cAMP の臨床応用に関しては、今後の研究が待たれるところである。

6. Cyclic-AMPと血小板機能について

微小循環においては、血管内凝固、微小血栓など、血小板の機能が大きな問題となる。とくに、出血性ショック時⁴³⁾や、endotoxinショック時⁴⁴⁾には、早期より血小板凝集機能は亢進し、血管内微小血栓形成の引き金となり、血小板より血管作動物質を放出し、肺やその他臓器に悪影響を与える。この血小板と cyclic-AMP とは、密接な関係を有する。

1965年、Marcusら⁴⁵⁾は、cyclic-AMP が血小板凝集を抑制することを報告し、その後、プロスタグランディン E_1 が、adenyl cyclase を活性化させ、血小板 cyclic-AMP 濃度を増加させ、血小板凝集を抑制すると報告されている⁴⁶⁾。また、Salzmannら⁴⁷⁾は、*in vitro* の実験で ADP、アドレナリン、コラーゲン、トロンビンなどの血小板凝集物質は、血小板の adenyl cyclase 酵素を抑制して、cyclic-AMP 濃度を減少させ、血小板凝

集を亢進させるとしている。このような、血小板凝集促進物質による血小板凝集は、db-cAMPの投与により抑制されることを観察している。この結果より血小板凝集は、血小板 cyclic-AMP濃度の減少によって発現し、cyclic-AMP濃度の増加によって、抑制されるという仮説を提唱している。

著者らも、イヌで出血性ショックを起こし、血管内の血小板凝集能を、screen filtration pressure (SFP)法によって観察した。出血性ショックにより SFP は上昇し、血小板凝集能は亢進したが、血小板セロトニン、血小板 cyclic-AMP は、それほど減少していなかった⁴⁸⁾。ここで、出血性ショック⁴⁹⁾や、エンドトキシンショック時⁵⁰⁾に、10mg/kg の db-cAMP を、前もって投与しておくと、これらショックによる血小板凝集能の亢進が、明らかに抑えられることを認めた。

以上のように、微小循環に大きな影響を及ぼす、血小板の凝固機能は、血小板内 cyclic-AMP 濃度の変化によるもので、外部より投与した db-cAMP は、血小板の cyclic-AMP 濃度を増加し、血小板の凝固機能の亢進を、抑制するものであり、このような面でも、cyclic-AMP は関与しているが、毛細管に及ぼす影響については、いまだ良く分かっていない。

む す び

Endogenous と exogenous の cyclic-AMP についての循環系の影響について述べたが、cyclic-AMP は second messenger としての働きが見出されて、いまだ十数年にしかならないが、その間に、数多くの研究がなされている。

循環系と β -receptor stimulant との関係は、非常に深いものであるゆえ、cyclic-AMP との関連は、容易に想像できるものであるが、これらの関係については、いまだ不明な点が多い。とくに外から与えられた、これら cyclic nucleotide の作用に関する検討は、いまだ著についたところで、今後の研究に期待したい。ただ、いえることは、細胞内レベルでみるときに、大変好ましいことから、この方向における観察の方法論が、確立されれば、さらに注意されるであろうことは、間違いないものと思われる。もうひとつここで、考えておかなければならない重要なことは、細胞内にお

いては cyclic-AMP のみでなく、cyclic-GMP との関連において、作用しておることである。したがって、循環系においても、cyclic-AMP と cyclic-GMP との相対的關係において、考えてゆかなければならない。

文 献

- 1) Sutherland, E. W., Rall, T. W.: The properties of an adenosine 3',5'-monophosphate produced with cellular particles, ATP, Mg^{++} , and epinephrine or glucagon. *J. Am. Chem. Soc.* **79**: 3608, 1957.
- 2) Sutherland, E. W., Rall, T. W.: Fractionation and characterization of a cyclic adenosine 3',5'-monophosphate formed by tissue particles. *J. Biol. Chem.* **232**: 1077~1091, 1958.
- 3) Sutherland, E. W., Robison, G. A., Butcher, R. W.: Some aspects of the biological role of adenosine 3',5'-monophosphate (Cyclic-AMP). *Circulation* **37**: 279~306, 1968.
- 4) 垣内史郎: サイクリック AMP のはなし——生化学から臨床へ——サンド薬品, 56頁, 1975.
- 5) Kaplan, N. M.: The biosynthesis of adrenal steroids: Effects of angiotensin II, adrenocorticotropin, and potassium. *J. Clin. Invest.* **44**: 2029~2039, 1965.
- 6) Bitensky, M. W., Burstein, S. R.: Effects of cyclic adenosine monophosphate and melanocystimulating hormone on frog skin *in vitro*. *Nature* **208**: 1282~1284, 1965.
- 7) Stone, D. B., Mansour, T. E.: Phosphofructokinase from the liver fluke fasciola hepatica. I. Activation by adenosine 3',5'-phosphate and by serotonin. *Molec. Pharmacol.* **3**: 161~176, 1967.
- 8) Harris, J. B., Alonso, D.: Stimulation of the gastric mucosa by adenosine 3',5'-monophosphate. *Fed. Proc.* **24**: 1368~1376, 1965.
- 9) Schmutzler, W., Freundt, G. P.: The effect of glucocorticoids and catecholamines on cyclic AMP and allergic histamine release in guinea pig lung. *Int. Archs Allergy Appl. Immun.* **49**: 209~212, 1975.
- 10) Dascombe, M. J., Milton, A. S.: Cyclic adenosine 3',5'-monophosphate (cAMP) and body temperature. *J. Physiol.* **249**: 34, 1975.
- 11) Murad, F., Chi, Y. M., Rall, T. W., Sutherland, E. W.: Adenyl cyclase: III The effect of catecholamines and choline esters on the formation of adenosine 3',5'-phosphate by preparations from cardiac muscle and liver. *J. Biol. Chem.* **237**: 1233~1238, 1962.
- 12) Robison, G. A., Butcher, R. W., Øye, I., Morgan, H. E., Sutherland, E. W.: Effect of epinephrine on adenosine 3',5'-phosphate levels in the isolated perfused rat heart. *Molec. Pharmacol.* **1**: 168~177, 1965.
- 13) Cheung, W. Y., Williamson, J. R.: Kinetics of cyclic adenosine monophosphate changes in rat heart following epinephrine administration. *Nature* **207**: 979~981, 1965.

- 14) Hammemreister, K. E., Yunis, A. A., Krebs, E. G.: Studies on phosphorylase activation in the heart. *J. Biol. Chem.* **240**: 986~991, 1965.
- 15) Drummond, C. I., Duncan, L., Hertzman, E.: Effect of epinephrine on phosphorylase b kinase in perfused rat hearts. *J. Biol. Chem.* **241**: 5899~5903, 1966.
- 16) Robison, G. A., Butcher, R. W., Sutherland, E. W.: Adenyl cyclase as an adrenergic receptor. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **139**: 703~723, 1967.
- 17) Williams, B. J., Mayer, S. E.: Hormonal effects on glycogen metabolism in the rat heart *in situ*. *Molec. Pharmacol.* **2**: 454~464, 1966.
- 18) Levine, R. A., Vogel, J. A.: Cardiovascular and metabolic effects of adenosine 3', 5'- monophosphate *in vivo*. *Nature* **207**: 987~988, 1965.
- 19) Levine, R. A., Dixon, L. M., Franklin, R. B.: Effects of exogenous adenosine 3', 5'- monophosphate in man. *Clin. Pharmacol. Ther.* **9**: 168~179, 1968.
- 20) Nozaki, H., Okuaki, A.: Responses to exogenous adenosine 3', 5'-monophosphate of cardiac output and blood flow in the renal, superior mesenteric and carotid arteries in anesthetized dogs. *Tohoku J. Exp. Med.* **112**: 119~128, 1974.
- 21) Posternak, T., Sutherland, E. W., Henion, W. F.: Derivative of cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate. *Biochem. Biophys. Acta* (Amst) **65**: 558~561, 1962.
- 22) Okuaki, A.: Effects of dibutyryl cyclic-AMP on cardiac output and myocardial contractility in dogs. *Tohoku J. Exp. Med.* **123**: 139~145, 1977.
- 23) Kukovetz, W. R.: Über die Wirkung von Dibutyryl-3', 5'-AMP am isolierten Herzen. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Path.* **260**: 163~164, 1968.
- 24) Skelton, C., Levey, G. S., Epstein, S. E.: Positive inotropic effects of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate. *Circulat. Res.* **26**: 35~43, 1970.
- 25) Åhrén, K., Hjalmarson, Å., Isaksson, O.: Inotropic and metabolic effects of dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate in the perfused rat heart. *Acta Physiol. Scand.* **82**: 79~90, 1971.
- 26) Drummond, G. I., Hemmings, S. J.: Inotropic and Chronotropic effects of dibutyryl cyclic-AMP in: *Advances in Cyclic Nucleotide Research*, I, edited by P. Greengard, *et al.*, Raven, Press New York, p. 307~316, 1972.
- 27) Imai, S., Otorii, T., Takeda, K., Katano, Y., Horii, D.: Effects of cyclic AMP and dibutyryl cyclic AMP on the heart and coronary circulation. *Japan J. Pharmacol.* **24**: 499~510, 1974.
- 28) Nozaki, H., Okuaki, A.: Responses to exogenous dibutyryl adenosine 3', 5'- monophosphate of cardiac output and blood flow in the renal, superior mesenteric and carotid arteries in anesthetized dogs. *Tohoku J. Exp. Med.* **115**: 145~154, 1975.
- 29) Nozaki, H., Okuaki, A.: Effects of dibutyryl cyclic-AMP on the cardiac output and organ blood flow of anesthetized dogs. *Fukushima J. Med. Sci.* **23**: 39~44, 1976.
- 30) Kaukel, E., Hilz, H.: Permeation of dibutyryl cAMP into Hela cells and in conversion to monobutyryl cAMP. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **46**: 1011~1018, 1972.
- 31) Heersche, J. N. A., Fedak, S. A., Aurbach, G. D.: The mode of action of dibutyryl adenosine 3', 5'-monophosphate on bone tissue *in vitro*. *J. Biol. Chem.* **246**: 6770~6775, 1971.
- 32) Retenberg, A. M., Bell, M. L., Butcher, R. W., Polger, P., Dorn, B. D., Egdahl, R. H.: Adenosine 3', 5'- monophosphate levels in hemorrhagic shock. *Ann. Surg.* **174**: 461~467, 1971.
- 33) Rutenburg, A. M., Polgar, P., Bell, M., Egdahl, R. H.: Adenosine 3', 5'- monophosphate metabolism in the liver in experimental hemorrhagic shock. *Surgery* **74**: 660~665, 1973.
- 34) Rabinowitz, B., Kligerman, M., Parmley, W. W.: Plasma cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (AMP) levels in acute myocardial infarction. *Am. J. Cardiol.* **34**: 7~11, 1974.
- 35) McArdle, A. H., Chiu, C. J., Hinchey, E. J.: Cyclic AMP response to epinephrine and shock. *Arch. Surg.* **110**: 316~320, 1975.
- 36) Chaudry, I. H., Sayeed, M. M., Baue, A. E.: Effect of adenosine triphosphate-magnesium chloride administration in shock. *Surgery* **75**: 220~227, 1974.
- 37) 吉武潤一: ショックと代謝. 最新医学 **30**: 1700~1707, 1975.
- 38) 末盛郁男: Dibutyryl cyclic AMPに関する実験的研究——第2報. 抗ショック作用について——. 麻酔 **25**: 547~557, 1976.
- 39) 野崎洋文, 遠藤 毅, 坂本陽吉, 藤井真行, 鈴木美保子, 奥秋 辰: 臓器血流分配に関する研究——第2報. Endotoxin shock 時における dibutyryl cyclic-AMP の影響——. 麻酔 **27**: 676~683, 1978.
- 40) Levine, R. A.: Effect of exogenous adenosine 3', 5'- monophosphate in man. III. Increased response and tolerance to the dibutyryl derivative. *Clin. Pharmacol. Ther.* **11**: 238~243, 1970.
- 41) 国分寿子, 高橋光太郎, 新井 敏, 遊佐津根雄, 岩月賢一: 代謝および循環に及ぼす Dibutyryl Cyclic AMP の臨床的検討. 麻酔 **25**: 40~45, 1976.
- 42) 野崎洋文, 美濃口洋一, 蕭光麟, 井上敏行, 鈴木美保子, 奥秋 辰: Halothane, 笑気麻酔時, Dibutyryl cyclic AMP の心拍出量および血糖値に及ぼす影響. 臨床薬理 **11**: 65~70, 1980.
- 43) 奥秋 辰, 斎藤公男, 荒木悦子: 出血性ショックにおける血小板凝集能に関する研究(第1報). 麻酔 **26**: 287~293, 1977.
- 44) 斎藤公男, 蕭光麟, 荒木悦子, 鈴木美保子, 奥秋 辰: Endotoxin ショック時の microaggregate 形成に関する研究. 麻酔 **28**: 783~789, 1977.
- 45) Marcus, A. J., Zucker, M. B.: The physiology of

- blood platelets. Gruneard. Stratton, New York. p. 53, 1965.
- 46) Cole, B., Robison, G. A., Hartmann, R. C.: Studies on the role of cyclic AMP in platelet function. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **185**: 477~487, 1971.
- 47) Salzman, E. W., Levine, L.: Cyclic 3',5'-adenosine monophosphate in human blood platelets. *J. Clin. Invest.* **50**: 131~141, 1971.
- 48) 斎藤公男, 荒木悦子, 鈴木美保子, 奥秋 晟: 出血性ショック時の血小板凝集能の変化とその因子解析. 麻酔 **25**: 1052~1053, 1976.
- 49) 斎藤公男, 荒木悦子, 蕭光麟, 黄宗人, 鈴木美保子, 奥秋 晟: 出血性ショックにおける血小板凝集能に関する研究(第2報). 麻酔 **28**: 578~585, 1979.
- 50) 斎藤公男, 蕭光麟, 遠藤毅, 黄宗人, 荒木悦子, 鈴木美保子, 奥秋 晟: Endotoxin ショック時の microaggregate 形成に及ぼす各種薬剤の影響. 麻酔 **28**: 1536~1542, 1979.