

交感神経節におけるカテコールアミン受容体

——心拍数応答に対する交感神経活性の役割——

佐藤 康弘*,** 谷口 興一*,*** 丸茂 文昭*

要 旨

交感神経節における興奮伝導調節に関与するカテコールアミン (CA) 受容体を *in vivo* で検討した。CA の交感神経節の興奮伝導に対する影響は交感神経節前線維の電気刺激により上昇した心拍数が CA によりどのように修飾されるかにより判断した。交感神経節の栄養動脈に選択的に α アドレナリン, または, ドーパミン作動薬を投与したところ, 興奮伝導抑制は UK-14304 (α_2 作動薬) が最も強く, 以下, Norepinephrine (NE), dipropyldopamine (DA₂ 作動薬), dopamine (DA), phenylephrine (α_1 作動薬), fenoldopam (DA₂ 作動薬) の順であった。 α_2 遮断薬である rauwolscine は NE, DA による興奮伝導抑制に拮抗し, 単独で興奮伝導を増強した。DA₂ 遮断薬 domperidone は DA の作用を減弱したが, NE には影響しなかった。また, 単独では, 興奮伝導を増強しなかった。DA₁ 遮断薬 SCH23390 は NE, DA の作用に影響せず, 単独でも興奮伝導を増強しなかった。以上の結果より, 1) 交感神経節には α_2 受容体と DA₂ 受容体が存在するが, DA₁ 受容体の存在は否定され, 2) 交感神経節における興奮伝導調節に生理的に重要な役割を果たすのは α_2 受容体と考えられる。

はじめに

交感神経活性の緊張により心拍数は増加する

が, その反応には効果器官にある受容体 (postsynaptic receptor), 交感神経末端の受容体 (presynaptic receptor) のみならず, 神経節における興奮伝導調節も関与する。Dopamine (DA), norepinephrine (NE) は交感神経節の Small intensely fluorescent (SIF) cell に存在^{1), 2)} して ACh によるニコチン様受容体刺激に対して興奮抑制に関与していると考えられている。この受容体に関して *in vitro* では Libet³⁾ や Tosaka ら⁴⁾ が dopamine 受容体の関与を主張する一方, Brown と Caulfield⁵⁾ は α_2 受容体の関与を主張している。さらに, *in vivo* では Lokhandwala ら⁶⁾ が DA₁ および DA₂ 受容体の関与を発表しており定説がない。そこで, 我々は選択的なカテコールアミン (CA) 作動薬および遮断薬を交感神経節の栄養動脈に直接投与して神経節における CA 受容体の作用, subtype を検討した。

方 法

雑種成犬をペントバルビタール麻酔後, 気管内挿管し人工呼吸器に装着した。左内頸動脈, 右外頸静脈を露出し, それぞれ, 動脈圧モニター点滴・薬剤投与ラインとした。右第2肋間より開胸し, 図1の様に交感神経節前線維, 星状神経節あるいは節後線維を剥離した。さらに, 星状神経節に選択的に各種薬剤を投与するため, 星状神経節の栄養動脈である肋頸動脈 (costocervical artery) を単離した。交感神経節前線維は第2, 第3胸椎間で切断し, 節前線維を電気刺激するさいは切断端に電極を装着, 節後線維の場合は節後線維が迷走神経を横断した所に装着した。血圧変動による反射性頻脈を最小限に抑えるために両側迷走神経は

*東京医科歯科大学第二内科

**現・取手協同病院内科

***現・東京医科歯科大学霞ヶ浦分院

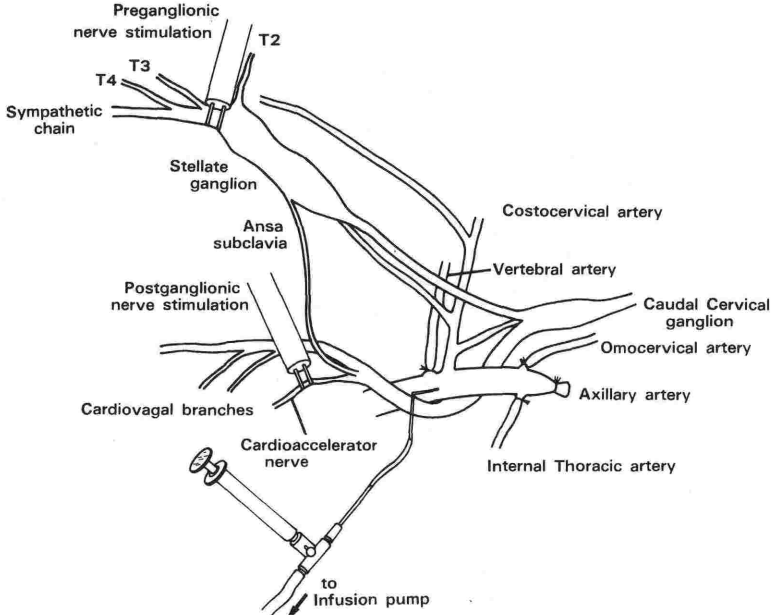


Fig. 1 Schema of the experimental model

Effects of drugs injected into the supplying artery of the stellate ganglion on the nerve stimulation induced tachycardia

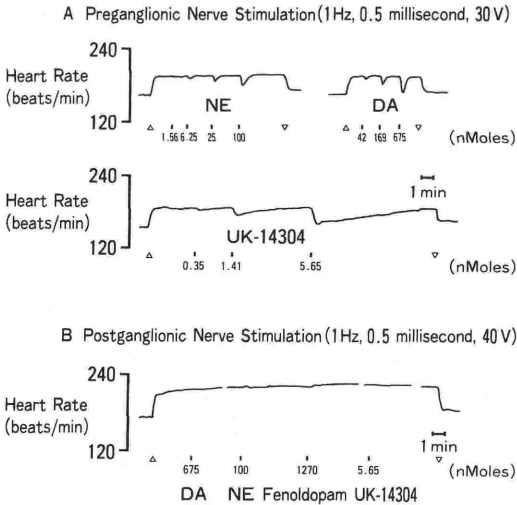


Fig. 2 Example of the experiment
Drugs were injected into the supplying artery of the stellate ganglion during nerve stimulation. (A) Preganglionic nerve stimulation, (B) Postganglionic nerve stimulation, NE=norepinephrine, DA=dopamine, Δ start stimulation, ∇ stop stimulation

頸部で切断, 右内頸動脈も結紮した。

節前線維を電気刺激すると心拍数が上昇するが (図2), この心拍数上昇を星状神経節における興奮伝導の指標とした。

統計は二次配置法による分散分析法を用い, $p=0.05$ をもって有意とした。また, ED_{50} 値は各実験で図より求めて平均化した。

結 果

① CA 作動薬の興奮伝導に対する作用

節前線維を 1 Hz で電気刺激中に内因性 CA である NE, DA および選択的 α_1 作動薬 phenylephrine, α_2 作動薬 UK-14304, DA_1 作動薬 fenoldopam, DA_1 作動薬 dipropyldopamine (DPDA) を選択的に肋頸動脈に投与した。

図2 Aは代表的な実験データを示したものであるが, 節前線維を電気刺激すると心拍数が上昇し, かつ, 刺激中は心拍数上昇が持続, また, 各種薬物の投与により心拍数は一過性に低下する。同様に節後線維を刺激しても心拍数は上昇するが, 肋頸動脈に投与した薬物はその投与最大量においても節後線維刺激による心拍数上昇には影響しない (図2 B)。これは肋頸動脈に投与した薬物はこの実験で使われた量では交感神経末端シナプス前および後受容体への影響は無視しうることを示して

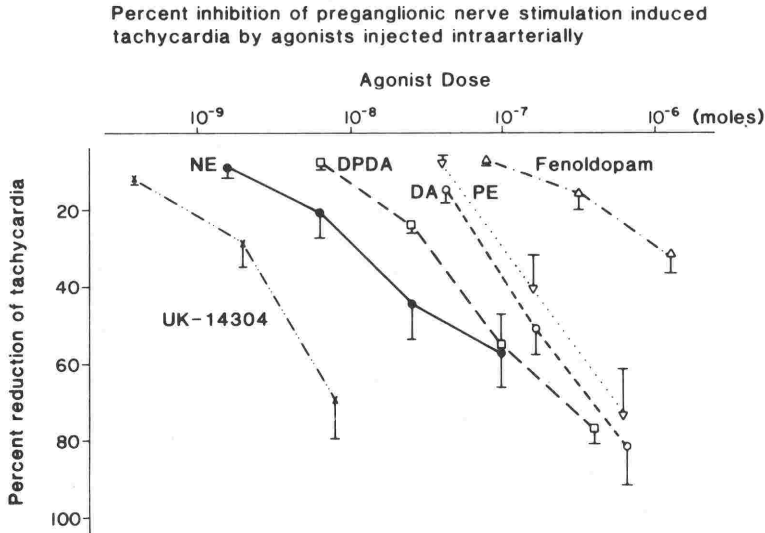


Fig. 3 Inhibition of ganglionic neuro transmission by α and DA agonists. Increase in HR by nerve stimulation at 1 Hz was taken as 100% and transient decrease in HR by α adrenoceptor agonists and DA agonists were calculated as percentage of this value. NE = norepinephrine, DPDA = dipropyldopamine, DA = dopamine, PE = phenylephrine

Table 1 ED₅₀ values of α adrenoceptor agonists and DA agonists in inhibiting the ganglionic transmission.

Inhibition of tachycardia by intraarterially administered agonists

Agonist	ED ₅₀ (moles) (95% Confidence Limits)	Relative Potency
UK-14304	4.8 × 10 ⁻⁹ (2.1 × 10 ⁻⁹ -1.1 × 10 ⁻⁸)	1
Norepinephrine	4.8 × 10 ⁻⁸ (1.5 × 10 ⁻⁸ -1.5 × 10 ⁻⁷)	0.100
DPDA	9.9 × 10 ⁻⁸ (5.9 × 10 ⁻⁸ -1.7 × 10 ⁻⁷)	0.049
Dopamine	2.0 × 10 ⁻⁷ (1.0 × 10 ⁻⁷ -4.1 × 10 ⁻⁷)	0.024
Phenylephrine	2.7 × 10 ⁻⁷ (1.6 × 10 ⁻⁷ -4.6 × 10 ⁻⁷)	0.018
Fenoldopam	> 10 ⁻⁶	<0.0048

いる。

図3は横軸に注入した薬物の投与量を、縦軸に節前線維刺激によって生ずる心拍数上昇が薬物注入でどの程度抑制されたか(すなわち、神経節における興奮伝導の抑制の指標)を示してあるが、交感神経節での興奮伝導は UK-14304, NE, DPDA, DA, phenylephrine, fenoldopam の順で抑制される。ED₅₀ 値を表1に示すが、相対効力で比較すると NE は DA の4倍、DA は fenoldopam より5倍以上である。また、UK-14304 は DPDA, phenylephrine,

fenoldopam より、それぞれ、20, 60, 200倍以上も強力である。

② CA 遮断薬の興奮伝導に対する作用

選択的 DA₁ 遮断薬の SCH23390, DA₂ 遮断薬の domperidone をそれぞれ 10 μ g/kg, α_2 遮断薬である rauwolscine 300 μ g/kg を静脈内投与し、その前後で節前線維を 0.25 Hz から 4 Hz まで電気刺激した。図4に示すように、SCH23390, domperidone 投与前後では刺激頻度-心拍数上昇反応に有意な変化はみられなかったが rauwolscine 投与で反応は有意に増強した ($p < 0.01$)。

しかしながら、静脈内投与では rauwolscine が交感神経末端の NE 放出を増大した可能性があり、rauwolscine を肋頸動脈に注入した場合に筋前線維、節後刺激に対する心拍数上昇反応が変化するか否かを検討した。図5左は節前線維、右は節後線維刺激に対する rauwolscine 動注の影響をみたものであるが、節前線維刺激では用量依存性に心拍数上昇が増強するのに対し、節後線維刺激に対する頻度-心拍数反応曲線は 200 μ g 投与しても変化しなかった。すなわち、rauwolscine 200 μ g を肋頸動脈に投与しても、交感神経末端

Frequency-response of heart rate increase by preganglionic nerve stimulation before and after antagonists i.v.

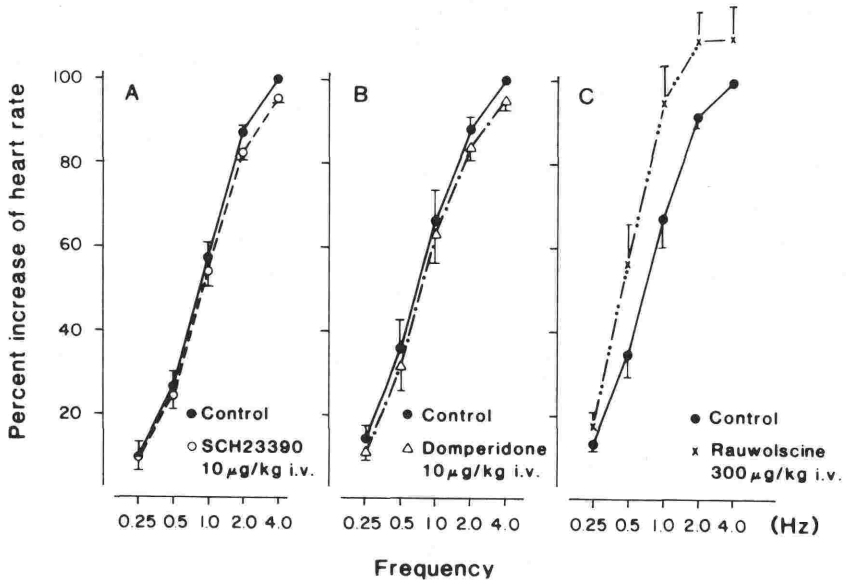


Fig. 4 Frequency-response curves of HR increase produced by preganglionic nerve stimulation before (control) and after i.v. administration of the following antagonists. A SCH23390 10 µg/kg, B domperidone 10 µg/kg, C rauwolscine 300 µg/kg, 100% = Increase in heart rate by preganglionic nerve stimulation at 4 Hz in the control.

Frequency-response of heart rate increase by nerve stimulation before and after rauwolscine i.a.

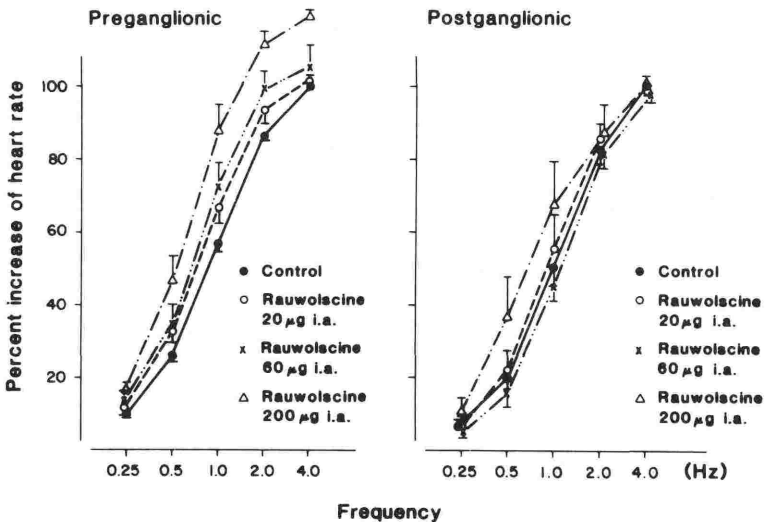


Fig. 5 Frequency-response curves of HR increase produced by pre-(left) and post-(right) ganglionic nerve stimulation before (control) and after rauwolscine injected into the supplying artery of the stellate ganglion.

Inhibition of preganglionic nerve stimulation induced tachycardia by norepinephrine and dopamine injected intraarterially before and after antagonists

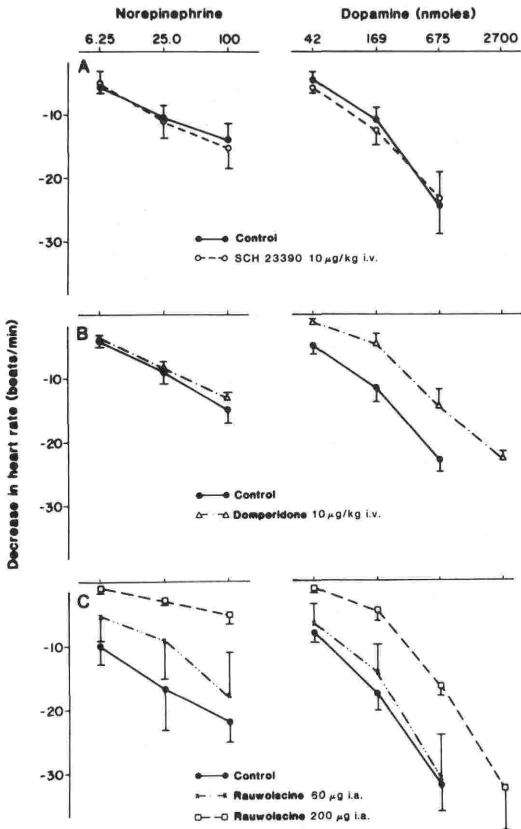


Fig. 6 Effects of α and DA antagonists on the inhibition of the ganglionic transmission caused by NE and DA. Dose responses (decrease in HR by NE and DA during nerve stimulation at 1 Hz) were repeated before (control) and after the following drugs; A. SCH23390 10 μ g/kg i. v., B. domperidone 10 μ g/kg i. v., C. rauwolscine 60, 200 μ g i. a.

には影響しないと考えられた。

③ 交感神経節における CA 作動薬と遮断薬の相互作用

最後に内因性 CA である NE と DA の作用に対して α_2 , DA 遮断薬が拮抗するかを検討した。

第一の実験と同様に節前線維を 1 Hz で刺激開始し NE および DA を動注し、その後、電気刺激を続けながら、SCH23390 あるいは domperidone 10 μ g/kg 静注、または、rauwolscine を 60, 200 μ g 動注し 5 分後に再度

NE, DA を投与した。

SCH23390 は NE, DA の双方の反応に影響を与えず (図 6 A), domperidone は DA の作用は減弱したが NE には影響しなかった (図 6 B)。これに対し、rauwolscine は用量依存性に NE, DA 両者の作用を有意に減弱した (図 6 C)。

考 察

交感神経節における興奮伝達物質は ACh で交感神経節後線維のニコチン様受容体に作用して興奮伝達がおこるのは衆知の事実であるが、伝達調節に与る受容体は未だに議論のあるところである。

Libet と Tosaka はクラレ処理したウサギの交感神経節標本を用い、節前神経刺激が 3 相性の反応、即ち、fast-excitatory postsynaptic potential (f-EPSP), slow-inhibitory postsynaptic potential (s-IPSP), slow-excitatory postsynaptic potential (s-EPSP) 示すことを発表した⁷⁾。F-EPSP は ACh によるニコチン様受容体刺激により引き起こされるが s-IPSP の生理的意義ならびにそれに関与する物質は不明である。1970年に Bjorkland らが交感神経節にある SIF cell に DA が存在することを証明した¹⁾。Libet 一派は *in vitro* で神経節標本に DA を投与すると s-IPSP に類似した過分極を呈すること⁸⁾、DA の枯渇により過分極は消失する⁹⁾ ことなどを根拠に DA が介在して節後線維側の DA 受容体を刺激し s-IPSP をひきおこすというインターニューロン説を提唱した。これには異論があり、Brown と Caulfield は α_2 受容体が関与していると発表している⁵⁾。

一方、*in vivo* では Lokhandwala らがイヌの腰部交感神経節前線維刺激による下肢血管抵抗の上昇を交感神経節における興奮伝導の指標として、DA 作動薬の作用を検討し、DA₁, DA₂ 受容体の存在を主張している⁶⁾。

In vitro の実験系では s-IPSP が実際に神経節の興奮伝達抑制に生理的な意義を有するか否かが不明である。また、Lokhandwala らの実験系では薬物は静脈内投与されており、交感神経末端、効果器官への直接作用を否定できない。

そこで、我々は星状神経節の支配動脈を単離し、直接薬剤を注入することにより、薬剤の作用を交感神経節に局限させる実験系を作製した。このことは、肋頸動脈に投与した薬物がその投与最大量

でも交感神経末端ならびに効果器官に作用しなかったことで証明される。第一の実験では、 α_2 受容体である UK-14304 の興奮伝導抑制作用が最も強く、選択的 DA_2 作動薬である fenoldopam が最も弱かった。Goldberg と Kohli は DA に特異的な末梢作用を2つに分け、腸間膜動脈、腎動脈の拡張作用を有する DA_1 受容体と交感神経末端に存在して NE 放出を抑制する DA_2 受容体の存在を明らかにした¹⁰⁾ が、イヌ腎動脈血流量を測定した実験で fenoldopam は DA の8倍の DA_1 作用を有する¹¹⁾。今回の実験では神経節において fenoldopam は DA の5分の1以下であることが示されたが、DA と fenoldopam のイヌ腎動脈と星状神経節に対する効力の相違ならびに腎動脈の DA_1 受容体を遮断するのに十分な量の SCH23390 を投与しても交感神経節における DA の作用に影響を及ぼさなかった第3の実験結果は Lokhandwala らの結果と異なり両者に存在する受容体が同一でないことを示している。前述のとおり、Lokhandwala らの実験で薬物は静脈内投与されており、交感神経節以外の作用が考えられること、とくに、fenoldopam の投与量は総量 10 $\mu\text{g}/\text{kg}$ と大量で、特異的な DA_1 作用をきたす容量をこえていること（腎動脈血流増大は 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ からおこる¹²⁾）が相違の理由と考えられる。

第一の実験で各種の作動薬の神経伝導抑制作用は $\alpha_2 > \text{NE} > DA_2 \geq DA \geq \alpha_1 > DA_1$ の順であり、交感神経節における α_2 , DA_2 受容体の存在が推測される。事実、第3の実験で、DA の作用が domperidone および rauwolscine に、NE の作用が rauwolscine により拮抗されたことは DA の作用が DA_2 , α_2 受容体、NE の作用は α_2 受容体を介して作用していることを示している。さらに、第2の実験で rauwolscine のみが節前線維刺激に対する心拍数上昇反応を増強したことは α_2 受容体が交感神経節の興奮伝導調節においてより生理的な意義を有すると考えられる。

結 語

交感神経節における興奮伝導調節に関与するカテコールアミン受容体を *in vivo* で検討した。

1) 交感神経節には α_2 受容体と DA_2 受容体の存在することが示された。しかしながら、 DA_1

受容体は存在しないと考えられた。

2) 交感神経節における興奮伝導調節に生理的に重要な役割を果たすのは α_2 受容体である。

文 献

- 1) Björklund, A., Cegrell, L., Falck, B., Ritzén, M. and Rosengren, E.: Dopamine-containing cells in sympathetic ganglia. *Acta Physiolo. Scand.* 72: 413-415, 1970.
- 2) Elfvin, L. G., Hokfelt, T. and Goldstein, M.: Fluorescence microscopical, immunohistochemical and ultrastructural studies on sympathetic ganglia of the guinea pig, with special reference to the SIF cells and their catecholamine content. *J. Ultrastruct. Res.* 51:377-396, 1975.
- 3) Libet, B.: Functional roles of SIF cells in slow synaptic actions. *In Histochemistry and Cell Biology of Autonomic Neurons, SIF cell, and Paraneurons*, ed. by O. Eränkö, S. Sonilia and H. Paivarinta, pp. 111-118, Raven Press, New York, 1980.
- 4) Tosaka, K., Kobayashi, H., Mochida, S. and Tasaka, J.: Two dopamine receptors in the rabbit sympathetic ganglia. *In Advances in Dopamine Research*, ed. by M. Kohsaka, T. Shohmori, Y. Tsukada and G. N. Woodruff, pp. 51-59, Pergamon Press, New York, 1982.
- 5) Brown, D. A. and Caulfield, M. P.: Hyperpolarizing α_2 -adrenoceptors in rat sympathetic ganglia. *Br J Pharmacol* 65:435-445, 1979.
- 6) Lokhandwala, M. F., Watkins, H. O., Sabouni, M. H. and Alkadhi, K. A.: Pharmacological analysis of the actions of SKF82526 on cardiovascular dopamine receptors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 234:337-344, 1985.
- 7) Libet, B. and Tosaka, T.: Slow inhibitory and excitatory postsynaptic responses in single cells of mammalian sympathetic ganglia. *J. Neurophysiol.* 32:43-50, 1969.
- 8) Libet, B. and Tosaka, T.: Dopamine as a synaptic transmitter and modulator in sympathetic ganglia A different mode of synaptic action. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 67:667-673, 1970.
- 9) Libet, B. and Ohman, Ch.: Concomitant changes in formaldehyde-induced fluorescence of dopamine interneurons and in slow inhibitory post-synaptic potentials of the rabbit superior cervical ganglion, induced by stimulation of the preganglionic nerve or by a muscarinic agent. *J. Physiol. (Lond.)* 237:635-662, 1974.
- 10) Goldberg, L. I. and Kohli, J. D.: Peripheral pre- and post-synaptic dopamine receptors: Are they different from dopamine receptors in the central nervous system? *Commun. Psychopharmacol.* 3: 447-456, 1979.
- 11) Satoh, Y., Kohli, J. D., Glock D. and Goldberg, L. I.: DA_1 Dopamine receptor agonist potency of fenoldopam in the canine intra-arterial renal assay. *FASEB J.* 2. A384, 1988.

12) Kohli, J. D., Glock, D. and Goldberg, L. I.: Relative DA₁-Dopamine-receptor agonist and α -adrenoceptor antagonist activity of fenoldopam

in the anesthetized dog. *J Cardiovasc Pharma.* 11:123-126, 1988.

Catecholamine receptors in the autonomic ganglion —Role of sympathetic tone on regulation of the heart rate—

Y. Satoh K. Taniguichi and F. Marumo

Department of 2nd Internal Medicine
Tokyo Medical and Dental University

Roles of alpha adrenoceptors and dopamine receptors on the ganglionic neurotransmission were studied in the stellate ganglion of the pentobarbital-anesthetized dogs. Heart rate increased with preganglionic nerve stimulation (NS) and the changes in heart rate produced by the drugs during NS were examined. Agonists of the alpha adrenoceptors and dopamine receptors, injected into the artery perfusing the stellate ganglion attenuated the increase in heart rate produced by NS and therefore inhibited the ganglionic neurotransmission. The order of potency in terms of the inhibitory effect on the ganglionic neurotransmission was as follows; UK14304 (α_2) > norepinephrine (NE) > dipropyl-dopamine (DA₂) > dopamine (DA) > phenylephrine (α_1) > fenoldopam (DA₁); α_2 agonist was the most potent and DA₁ agonist

was the least. Moreover, rauwolscine, an α_2 antagonist, augmented the increase in heart rate produced by NS, suggesting that it facilitated the ganglionic neurotransmission. Rauwolscine also antagonized the inhibitory effects of NE and DA on the ganglionic neurotransmission. Domperidone (a DA₂ antagonist) did not modify the heart rate during NS, while it antagonized the effects of DA, but not NE. SCH23390 (a DA₁ antagonist) had no effects on the increase in heart rate induced by NS or effects of NE and DA. These results suggest that there are α_2 and DA₂ receptors in the ganglion, in which α_2 receptors seem to play physiological roles, and that there is no evidence to show the presence of DA₁ receptors in the ganglion.

Key words: ganglionic neuro transmission, alpha adrenoceptor, DA₁ dopamine receptor, DA₂ dopamine receptor