第13回 日本臨床薬理学会 1992年12月3日～4日 日本都市センター

Angiotensin 変換酵素阻害薬 Captopril の中枢神経内 Norepinephrine Release に及ぼす影響について

津田 和志*¹ 西尾 一郎*¹ 増山 善明*²Menek GOLDSTEIN*³

〔目的〕

Angiotensin 変換酵素阻害薬 (ACEI) である captopril (Cap) は降圧薬として広く用いられているが、その交感神経系への影響については不明な点が多い。既に我々は Cap がラット腸間膜動脈での血管収縮反応と norepinephrine (NE) release を抑制し^(1,2)、さらに高血圧自然発症ラット (SHR) では正常血圧対照群に比し Cap の NE release 抑制作用が著明であることを報告した⁽³⁾。最近、中枢神経系における renin-angiotensin (R-A) 系の意義が注目され、血圧調節や飲水行動などと密接な関連を持つことが提唱されている。そこで本研究では ACEI の中枢交感神経系への影響を検討するため、ラット視床下部ならびに延髄での NE release に及ぼす Cap の効果を観察した。

〔対象と方法〕

体重 200～250 g の雄 Sprague-Dawley (SD) ラットを対象とした。ラットを断頭後、視床下部および延髄を摘出し氷上にて brain slice (0.3×0.3 mm) を作成した⁽⁴⁾。そして slice を 95% O₂, 5% CO₂ でよく通気した Krebs-Ringer bicarbonate buffer にて洗滌後実験に供した。Slice を 0.1 μM [³H] NE (specific activity 48.4 Ci/mmol) と 20 分間 incubate した後、両端に platinum electrodes を装着した

superfusion chamber 内に suspend し、buffer にて 0.7 ml/min の割合で表面灌流を行った。そして灌流後 67 分後 (S1) と 116 分後 (S2) に電気刺激を行い (1 Hz, 2 ms duration, 20 mA, 2 分間)、その際の [³H] NE release 量を liquid scintillation spectrometry を用いて測定した。Cap の効果は S2 の 14 分前に灌流液中に添加し S1 および S2 時の NE release 量の比 (S2/S1 ratio) として算出した。

数値は mean ± SEM で表示し、統計学的検討には Wilcoxon rank-sum test を用いた。

〔成績〕

(1) 視床下部において Cap は濃度依存性に電気刺激による [³H] NE release を抑制した (S2/S1 ratio : Control 0.904 ± 0.025, n=6, Cap 1 × 10⁻⁵ M 0.648 ± 0.040, n=6, P<0.05) (図 1)。しかし、Cap は [³H] NE の basal release には影響を及ぼさなかった。(2) 延髄からの電気刺激時 [³H] NE release も Cap によって有意に抑制された (S2/S1 ratio : Control 0.878 ± 0.018, n=6, Cap 3.3 × 10⁻⁵ M 0.624 ± 0.046, n=6, P<0.05) (図 1)。

〔考察〕

今回の検討より ACEI である Cap は中枢交感神経からの NE release に対して抑制的に作用することが示された。最近、腎や肺のみならず脳、副腎、血管床にも R-A 系の存在することが証明されている。従来より Cap を経口投与した際には中枢神経内への移行は比較的少ないと考えられていた。しかし、Hutchinson らは高血圧ラットに Osmotic

*¹ 和歌山県立医科大学循環器内科
〒640 和歌山市 7 番丁 27 番地

*² 東京労災病院

*³ New York University Medical Center

(図1) 視床下部(左)および延髄(右)における電気刺激時 NE release に及ぼす Captopril の影響

minipumpを用いて持続的に Cap を投与すると血圧降下とともに髄液中に Cap の存在が確認されたと報告している⁽⁵⁾。また Cap を経口投与した後、脳内 ACE 活性が著明に減少することも示されている⁽⁶⁾。以上の成績は Cap の降圧機序の一部に中枢神経内 R-A 系の抑制が関与することを示唆する。

Angiotensin II は交感神経終末の A II レセプターに作用して神経終末からの NE release を促進させることが知られており、今回示した Cap の中枢内 NE release 抑制作用は脳内 angiotensin II 生成減少による結果である可能性が考えられる。

中枢内 NE の血圧調節における意義については部位によって異なる。Cap は視床下部、延髄の双方における NE release を抑制したが、これらの変化が Cap の降圧機序にどの様に関与するかについては不明である。しかし、先述のごとく in vivo の成績で Cap を経口投与した場合に有効な降圧とともに脳内 R-A 系の著明な抑制を認めることより、Cap の降圧機序にその中枢性作用が強く関与していることは確かである。今後、Cap の脳内各部位における NE release 抑制と血圧調節との関連をより詳細に検討してゆく必要があると思われる。

本研究の一部は文部省科学研究費(02670405)および横山臨床薬理財団助成金によった。

〔文 献〕

1. 津田和志, 西尾一郎, 増山善明:
Angiotensin 変換酵素阻害薬の交感神経活性および血管収縮反応に及ぼす影響について
臨床薬理 18:249-250, 1987.
2. Tsuda K, Shima H, Kuchii M et al: Effects of captopril on neurosecretion and vascular responsiveness in hypertension. Clin Exp Hypertens. A9:375-380, 1987.
3. Tsuda K, Tsuda S, Ura M et al: Inhibitory actions of captopril on norepinephrine release from adrenergic nerve endings in spontaneously hypertensive rats. Jpn Heart J. 29:475-483, 1988.
4. Tsuda K, Yokoo H, Goldstein M: Neuropeptide Y and galanin in norepinephrine release in hypothalamic slices. Hypertension 14:81-86, 1989.
5. Hutchinson JS, Hooper R, Jarrot B et al: The spontaneously hypertensive rat as a model to study human hypertension. 'Hypertensive Mechanisms', eds by Rascher W et al. New York, FK Schattauer Verlag, 1982, pp 691-693.
6. Cohen ML, Kurz KD: Angiotensin converting enzyme inhibition in tissues from spontaneously hypertensive rats after treatment with captopril or MK-421. J Pharmacol Exp Ther 220:63-69, 1982.