中枢神経内 Acetylcholine Release に及ぼす Ca Channel Blockers (Verapamil ならびに Nicardipine) の影響について

津田和志*¹ 西尾一郎*¹ 増山善明*²

(目的)

従来より、中枢内にacetylcholine (ACh) やcholine esterase inhibitorを投与すると血圧上昇が見られ¹⁾、逆にmuscarinic receptor拮抗薬を投与すると血圧降下が認められることから²⁾、cholinergic nerve activityが中枢性血圧調節に深く関与する可能性が示唆されてきた。一方、Ca channel blockersは降圧薬として広く用いられ、その作用メカニズムとして中枢性機序も提唱されているが、詳細については不明な点が多い。そこで本研究ではCa channel blockersの中枢内cholinergic nerve activityに及ぼす影響を検討するため、ラットstriatumを用いて各種刺激に対するACh release量を測定し、verapamil ならびにnicardipineの効果を検討した。

(対象と方法)

実験には雄性Sprague-Dawley (SD)ラット(体重200-250 g)を用いた。ラットを断頭後、氷上にて速やかにstriatumを摘出し、厚さ0.3 mmのbrain sliceを作成した。そして、sliceを0.1 $\mu\text{mol/L}$ of [³H]cholineでラベルし、Krebs-Ringer bicarbonate buffer にて0.7 mL/minの割合でsuperfusionを行った。Superfusionを開始してから67分後(S1)と116分後(S2)に電気刺激を行い(1 Hz, 20 mA, 2分間)、その際の[³H]ACh release量をscintillation counterにて測定した³⁾。薬剤はS2の14分前にmedium中に加え、薬剤の効果はS2/S1 ratioとして算出した。また、興奮性アミノ酸であるL-glutamate (L-Glu) 投与時のACh release量についても検討を加えた⁴⁾。数値はmean $\pm$ SEMで表示し、統計学的検討には分散分析法ならびに

Mann-Whitney U-testを用いた。

(成績)

(1) Verapamilは濃度依存性にラットstriatumからの電気刺激時[³H]ACh releaseを抑制した(Fig. 1)。(2) Nicardipineも電気刺激時[³H]ACh releaseを有意に減少させた(Fig. 1)。(3) Basal [³H]ACh releaseはverapamil やnicardipineによって影響を受けなかった。(4) Mg²⁺-freeの条件下で興奮性アミノ酸であるL-Glu投与により[³H]ACh releaseは著明に増加したが、verapamilならびに nicardipineは有意にその変化を抑制し、さらにその効果はMg²⁺存在下で増強した(Fig. 2)。

(考案と結論)

以上より、verapamil, nicardipineはラットstriatum内の電気刺激時ならびにL-Glu投与時のACh releaseを抑制することが示された。中枢内にacetylcholine (ACh) やcholine esterase inhibitorを投与すると血圧上昇が見られ¹⁾、逆にmuscarinic receptor拮抗薬を投与すると血圧降下が認められることから²⁾、中枢内cholinergic nerve activityは血圧上昇に作用するものと考えられている。Vargas and Brezenoffは高血圧自然発症ラット(SHR)にhemicholinium-3を投与すると血圧低下とともにstriatumを含む中枢内のACh含量も減少することを報告している⁵⁾。これらの成績よりverapamil ならびにnicardipineによる中枢内ACh release量の減少はこれらCa channel blockersの降圧機序に一部関与しているものと考えられる。

最近、L-Gluをはじめとする興奮性アミノ酸が神経活性調節に重要な役割を果たしていることが提唱されている⁶⁾。本研究においてL-Gluは濃度依存性にACh releaseを増加させた。また、その変化はMg²⁺存

*¹ 和歌山県立医科大学循環器内科
〒640-8155 和歌山市七番丁 27

*² 東京労災病院

Fig.1 Effects of verapamil and nicardipine on the electrically stimulated [^3H]ACh release in rat striatum

Fig. 2 Effects of verapamil and nicardipine on the L-glutamate-induced [^3H]ACh release in rat striatum

在下で減弱したことより、一部 N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptorを介するものと考えられる。既に NMDA receptor刺激は細胞内へのCa流入を増加させることが知られており⁷⁾、verapamilならびに nicardipineはNMDA受容体に関連したCa channel に対しても抑制的に作用したものと思われる。Ca channel blockersの神経活性に及ぼす作用については尚不明な点が多いが、cholinergic nerve activity抑制作用が Ca channel blockers の中枢性降圧機序に一部関与する可能性が示唆された。

(文献)

- 1) Brezenoff HE, Guiliano R: Ann Rev Pharmacol Toxicol. 1982;22:341-381.
- 2) Brezenoff HE et al.: Pharmacology. 1988;36:101-105.
- 3) Tsuda K et al.: Clin Exp Pharmacol Physiol. 1994; 21:533-537.
- 4) Tsuda K et al.: Neurochem Int. 1996;29:231-237.
- 5) Vargas HM, Brezenoff HE: J Hypertens. 1988;6: 739-745.
- 6) Cotman CW, Iversen LL: Trends in Neurosci. 1987;10:263-265.
- 7) Sorimachi M et al.: Brain Res. 1991;543:166-169.