

カエル心房筋の膜電位および収縮に対するニトログリコールの効果

安部, 良治
九州大学医療技術短期大学部診療放射線技術学科

小島, 夫美子
九州大学医療技術短期大学部看護学科

<https://doi.org/10.15017/186>

出版情報：九州大学医療技術短期大学部紀要. 16, pp.1-11, 1989-03-03. 九州大学医療技術短期大学部
バージョン：
権利関係：

カエル心房筋の膜電位および収縮に対するニトログリコールの効果

安部良治,* 小島夫美子*

Effects of Nitroglycol on the Membrane Potentials and Contractility of the Frog Atrium

Yoshiharu Abe and Fumiko Kojima

緒言

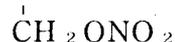
狭心症発作に対する特効薬として、ニトログリセリンは100年以上も前から用いられているが、その作用機序はいまだ十分に解明されていない。^{(5) (28)}ニトログリセリンは他の狭心症治療薬とは異なり、奏効時でも冠血流の増大は顕著には認められないが、動脈や静脈に対しては、強力な弛緩作用を示す。特に動脈よりも静脈がより強力で弛緩されることが摘出標本での比較実験で示された。⁽²⁷⁾これらのことからニトログリセリンは、末梢血管を拡張することによって心臓への負荷を減少させ、酸素運搬能と心筋の酸素利用のバランスの改善によって、狭心症発作を軽減させるのではないかと考えられている。^{(23) (29) (32) (33) (34)}しかしながら、最近ニトログリセリンの冠血管への作用も、弱いながら存在することが指摘され、⁽¹⁴⁾特に小さな冠血管よりも大きな冠血管に、より強い弛緩が起ることが示された。^{(37) (44)}

一方、ニトログリセリンの心筋に対する直接作用は更に微弱であるため、研究も少くまた結果もまちまちである。⁽²⁵⁾Lesch と Grlin はその作用を否定し、⁽³⁶⁾Robin 等は陰性変力効果を、⁽⁴³⁾Wiener 等や ⁽³⁵⁾Raff 等は逆に陽性の変力効果を報告している。しかし、これらは生体内心臓での実験であるため、全身的な反射による効果が直接効果に重なってあらわれている可能性があ

る。しかし摘出心筋条片を用いた実験でも、陽性⁽³⁹⁾および陰性^{(12) (41)}の両変力効果が報告されており、統一した結果は、今のところ得られていない。従ってそのメカニズムに関しては、殆んど解明されていない状態である。

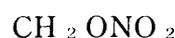
ニトログリセリンの実験を困難にしている一つの原因は、ニトログリセリンは有機溶剤にはよく溶けるが、水に溶けにくいということである。従って低濃度の実験では問題ないが、高濃度を用いる場合には、エマルジョンまたはエタノールなどに溶かして用いることがあり、そのためにその分析を困難にしている。ニトログリセリンは、図1に示すようにニトロ基を含んだ3価のアルコールである。ニトログリセリンの血管拡張作用は、その分子に含まれるニトロ基によるものと云われており、類似の化合物でも、亜硝酸塩は血管拡張作用を示すが、硝酸塩は示さない。同じくニトロ基を含んだ2価のアルコールであるニトログリコールは(図1)、ニトロ

Nitroglycerin



MW:227

Nitroglycol



MW:152

図1. ニトログリセリン, ニトログリコール

* 九州大学医療技術短期大学部 看護学科

グリセリンと同様の血管拡張作用を示す上に、ニトログリセリンよりも水に対する溶解度が高く、25°Cで0.57%、すなわち 4×10^{-2} Mまでの水溶液を作ることができる。一般に中毒量での薬理作用をそのまま治療量に適用することは、多くの問題を含んではいるが、ここではニトログリセリンより水に対する溶解度が高いニトログリコールを用い、低濃度から極端に高い濃度までの広い濃度範囲のニトログリコールの心筋に対する直接作用を、その膜電位および収縮張力に対する効果を通じて観察し、その作用機序の解明を試みた。

実験方法

実験には食用カエル (*Rana catesbeiana*) の心房標本を用いた。脳および脊髄を破壊したカエルより心臓を摘出し、静脈洞から鋏を入れて心房、心室を心尖へ向けて切開し、心房中隔を除去する。顕微鏡下で筋線維の走行を確認し、枝分れのない部位を選び筋線維に沿って長さ約5 mm、幅約0.3 mmの条片を切り出し実験に用いた。

膜電位、収縮張力の記録、および膜電位の固定には、二重蔗糖隔絶法を用いた。すなわち、ゴム膜および非常に薄いプラスチック板で5つの小室に隔絶された二重蔗糖隔絶用実験容器に標本を装着した。真中の小室は、膜電位固定が十分できるように幅を0.4 mm以下とし、正常 Ringer 液または試験液で灌流した。小室の容量は約0.02 mlである。その両側の小室は、電気的隔絶をするため、等張の蔗糖液で灌流し、更にその両外側の小室は、その部の心筋を完全に脱分極するために、等張の KCl 液で灌流した。

収縮張力は、標本の一端につけた絹糸を、strain gage に接続し、等張性収縮を記録測定した。通電および記録電極は、板状の銀-塩化銀電極を用いた。膜電位は、中央の正常 Ringer 液または試験液で灌流している小室と、KCl で脱分極した端の小室間で測定し、刺激または膜電位固定のための通電は、中央の小室と他端の KCl で脱分極した小室間で行った。刺激は持続 5 msec、閾値の約 2 倍の脱分極通

電を 0.2 Hz で行った。膜電位は膜電位用初段増幅器 (日本光電 MEZ - 7101) で増幅し、膜電位固定は膜電位固定用増幅器 (日本光電 CEZ - 1100) を使用した。膜電位、膜電流、および収縮張力は、陰極線管オシロスコープ (日本光電 VC - 9) で更に増幅して観察した。必要に応じ、連続撮影装置 (日本光電 PC - 2B) で撮影し、同時にペン書きオシロスコープ (日本光電 PMP3004) で記録した。

正常 Ringer 液の組成は、NaCl: 110, KCl: 2.5, CaCl_2 : 1.0, NaHCO_3 : 2.3, ブドウ糖: 20.0 (mM/l) で、pH は 7.4 に合わせた。ニトログリコール液は、日本化薬厚狭工場に依頼し、上記 Ringer 液で 4×10^{-2} M に調整したものを、実験時 Ringer 液で希釈し、所定の濃度の試験液を作製した。

実験結果

等張性収縮へのニトログリコールの効果

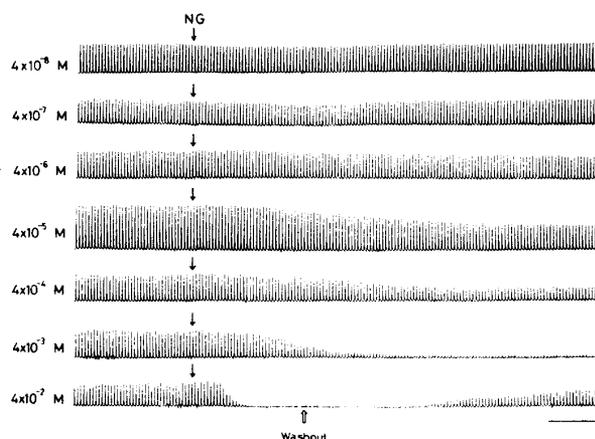


図2. 食用カエル心房筋の収縮張力に及ぼすニトログリコールの効果
↓印でニトログリコールを加えた。 4×10^{-2} Mのみ wash out の過程まで示した。
刺激頻度は 0.2 Hz、横軸較正は 1 分。

食用カエル心房筋の収縮張力に対するニトログリコールの効果を図2に示す。ニトログリコールの濃度は、 4×10^{-8} M から 4×10^{-2} M まで10倍刻みで漸増した。 4×10^{-8} M ですでに投与直後に陰性変力効果がみられる。しかし、 4×10^{-8} M および 4×10^{-7} M では、その効果は二相性で、一旦収縮は小さくなった後、ニトログリコール灌流を続けているにもかかわらず、再び

大きくなっていく。しかしそれ以上の濃度では、濃度に依存して収縮張力は小さくなり、 $4 \times 10^{-2} \text{ M}$ では2分以内に収縮は完全に消失した。図2では $4 \times 10^{-2} \text{ M}$ の記録のみ薬物作用後正常 Ringer 液での洗浄の一部を示したが、すべての濃度においてもこれと同様に正常 Ringer 液での洗浄でニトログリコールの作用は完全に回復し、しかも繰り返し観察することが可能であった。

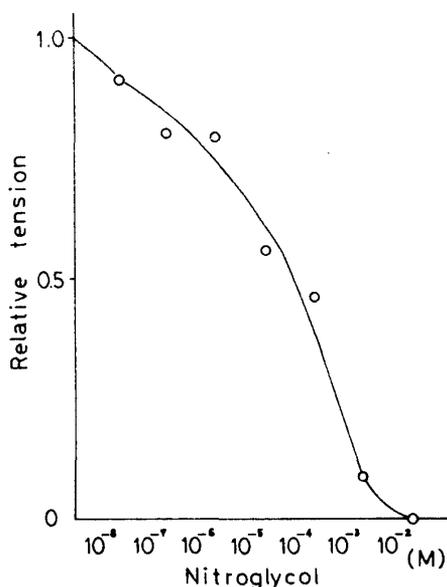


図3. 収縮張力へのニトログリコールの効果の用量依存性。各濃度で最大効果に達した時の張力を、作用前を1としてnormalizeして示した。

図3はニトログリコールの同様な実験から得られた dose - response 曲線を示す。各濃度での最大抑制張力を、作用前の張力を1とした相対的な張力で示した。収縮は濃度依存性に抑制される。half inhibition を起す濃度は、 $10^{-4} \sim 10^{-3} \text{ M}$ であった。治療量 10^{-6} M の濃度でも、心筋への明らかな陰性変力効果がみられる。

膜電位および収縮張力へのニトログリコールの効果

膜電位および収縮張力を同時記録し、これらに対するニトログリコールの効果を調べた。

図4はニトログリコールの各濃度での作用後、5, 10, 15分の膜電位と収縮、およびその変化を比較するために、対照と15分後の記録を重ねたものである。 $4 \times 10^{-2} \text{ M}$ だけは、作用後の経過が早いので、1, 1.5, 2分の記録を示した。

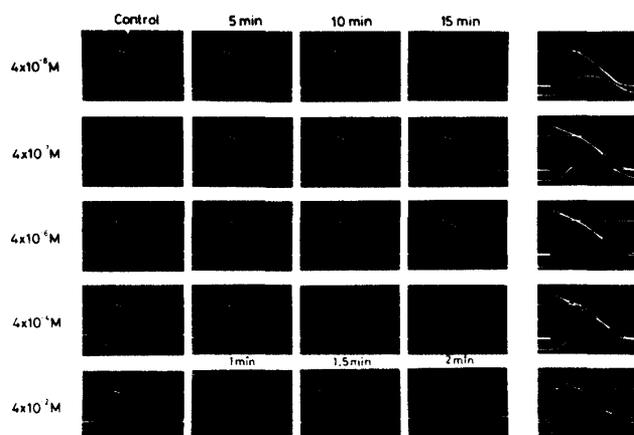


図4. 膜電位と収縮張力に対するニトログリコールの効果。各濃度の作用前、作用後5, 10, 15分後の記録と、比較のため作用前と15分後の記録を重ねて示した。 $4 \times 10^{-2} \text{ M}$ のみは作用の時間経過が早いので、1, 1.5, 2分の記録を示した。

この例では、 $4 \times 10^{-8} \text{ M}$ では膜電位にも収縮張力にも大きな変化はみられない。 $4 \times 10^{-7} \text{ M}$ で収縮張力の減少がみられ、更に濃度を増すと活動電位の plateau 電位のレベルのわずかな低下と、再分極相末端部の延長がみられる。それと共に収縮張力の減少がみられる。高濃度のニトログリコールを与えた場合、全収縮時間は変わらないが、最大収縮までの時間は短くなり、逆に弛緩時間は延長してくる。 $4 \times 10^{-2} \text{ M}$ ではそれが顕著になり、やがて興奮性は完全に消失した。静止電位は、高濃度でわずかに減少する傾向がみられた。作用後正常 Ringer 液で洗浄すると、収縮張力と同様、膜電位も完全に回復した。

膜電位固定下の収縮張力におよぼすニトログリコールの効果

心筋収縮張力へのニトログリコール作用の機序を詳しく検討するために、図5に示すような持続および強さがそれぞれ異なる2種類の脱分極パルスで膜電位を固定し、その時発生する張力を記録する二段膜固定法を試みた。第1のパルスは、膜電位をCa電流(I_{Ca})が最大になる条件、すなわち静止電位より50mVに150msec間固定したもので、その時発生する収縮張力は従って主に I_{Ca} によって発生する I_{Ca} -依存性

カエル心房筋の膜電位および収縮に対するニトログリコールの効果

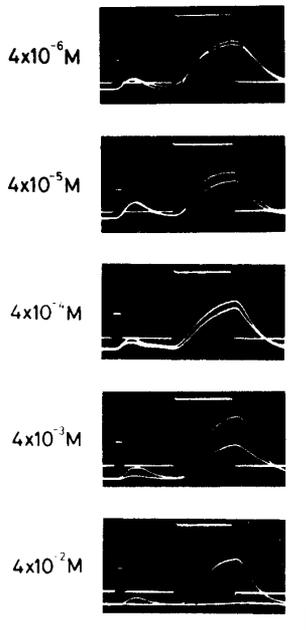


図5. Ica-依存性張力とIca-非依存性張力に及ぼすニトログリコールの効果
 第1のバルスは静止電位より50mVに150msec間膜電位固定したもの。
 第2のバルスは150mVに1sec間膜電位固定したもの。この条件で、それぞれIca-依存性とIca-非依存性張力を発生する。比較のため対照と作用後15分の記録を重ねて示した。縦軸較正は100mV、横軸較正は1sec。

収縮である。これに続く第2のバルスは、Icaの逆転電位をはるかに超えた150mVに1sec間固定したもので、この条件ではIcaは不活性化されているので、Icaに依存しないIca-非依存性収縮を得る。この様にして、収縮をIcaに關与する成分としない成分に分離し、それぞれの成分に対するニトログリコールの作用を調べた。この図はその変化を比べるために、ニトログリコール作用前と作用後15分の記録を重ねたものである。Ica-依存性収縮は、 4×10^{-5} Mまでは殆ど変わらないが、Ica-非依存性収縮はかなり低濃度から減少がみられ、濃度上昇と共にその抑制は更に顕著になる。しかし 4×10^{-4} M以上になると、Ica-依存性収縮も抑制がみられ、 4×10^{-2} Mでは、両成分とも完全に消失してしまう。

膜電位および収縮張力への高濃度ニトログリコールの効果

図6 Aは極端に高い濃度、すなわち 4×10^{-2} Mのニトログリコールを与えた時の、膜電位および収縮張力の時間的経過を、更に詳しく調べたものである。高濃度のニトログリコールを投

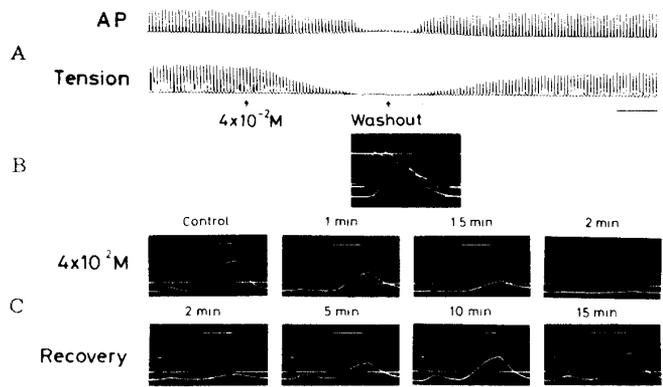


図6. 膜電位および収縮張力への高濃度ニトログリコールの効果
 A 4×10^{-2} Mニトログリコールを投与した時の活動電位と収縮張力への効果と回復の時間経過。横軸較正は1分。
 B 比較のため対照と投与後1、2分の記録を重ねたもの。
 C Ica-依存性とIca-非依存性張力に対する効果の時間経過。

与すると、収縮張力は直ちに減少しはじめ、約2分で完全に消失する。収縮張力のこのような急激な変化にもかかわらず、静止張力の変化はほとんどみられない。また膜電位の方も、静止電位が徐々に減少し、それと共に活動電位の振幅も減少し、約2分で興奮性を完全に失った。収縮張力も活動電位も共に小さくなるが、収縮張力の変化が必ず膜電位の変化よりも先にあらわれる。

活動電位およびその時の収縮の形の変化を図6 Bに示す。静止電位の減少と共に overshoot 電位の減少、plateau 電位レベルの低下、再分極相尾部の延長がみられる。overshoot の減少、plateau 電位レベルの低下などからIcaの減少を静止電位の減少、再分極速度の変化などから、IkおよびIxなどの減少、また急激な収縮張力の減少から、筋小胞体を含む細胞内収縮系の変化などが予想される。

このように高濃度のニトログリコールは、細胞膜にも、また細胞内にも作用している可能性がある。この点を調べるため、それぞれの成分へのニトログリコールの作用とその時間経過を二段膜電位固定法を用いて調べた(図6 C)。高濃度のニトログリコールを投与すると、非常に短時間で(約30sec)、まずIca-非依存性成分

が抑制され、続いて Ica- 依存性成分が抑制される。そして1分から2分の間、両成分とも相次いで完全に消失した。その後正常 Ringer 液で洗浄すると、両成分とも完全に回復するが、その回復速度は異なり、まず Ica- 依存性成分が回復し、かなり遅れて Ica- 非依存性成分が回復してくる。

rested state contraction へのニトログリコールの効果

高濃度のニトログリコールは、Ica- 依存性成分も、Ica- 非依存性成分も共に抑制することをみた。これは高濃度のニトログリコールは、細胞膜にもまた細胞内収縮系にも作用することを示すものである。そこで次に細胞内収縮系、特に筋小胞体 (SR) に対するニトログリコールの作用を調べるために、rested state contraction に対する効果を観察した。ある期間筋を静止状態においた後、刺激を再開したときの収縮を rested state contraction という。この成因については色々な説があるが、その1つとしてその時の SR の Ca 量を反映しているのではないかと云われている。静止している間に、SR が次の収縮に備えてどれだけ Ca を準備できるかを示すものと思われる。

図7は連続刺激をしている筋を3分間だけ休止し、その後刺激を再開した時の記録を示す。

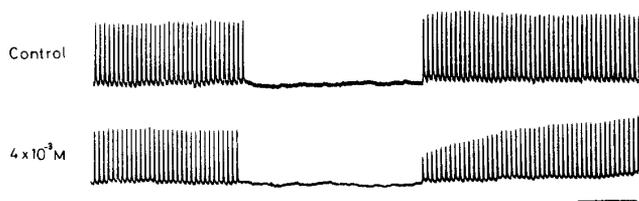


図7. rested state contraction への高濃度ニトログリコールの効果
0.2Hz で連続刺激し、3分間刺激を中断した後刺激を再開した。
横軸較正は1分。

正常 Ringer 液中では、休止後の第1発もその収縮高は殆ど変わらず、その後も数発で完全に正常収縮に達した。これは休止中も SR が収縮のための Ca を十分に貯えたことを示す。これに対して 4×10^{-3} M ニトログリコールでは、休止後収縮は非常に小さくなっており、元の大きさに戻るのに数分を要した。これは、ニトログリコールが SR に直接作用し、SR の Ca uptake 能を抑制したものである。

caffeine contracture に対するニトログリコールの効果

この点を更に詳しく調べるために、次の実験を行った。caffeine は SR からの Ca の遊離を起こすことによって、収縮を増強することが知られている。⁽²⁶⁾ また caffeine は高濃度になるとこの SR からの Ca 遊離に加えて、SR による Ca の uptake をも抑制しそのために拘縮を起す。これを caffeine contracture ⁽¹³⁾⁽²¹⁾⁽⁴⁰⁾⁽⁴²⁾ という。この caffeine contracture に対する高濃度のニトログリコールの効果を観察した。

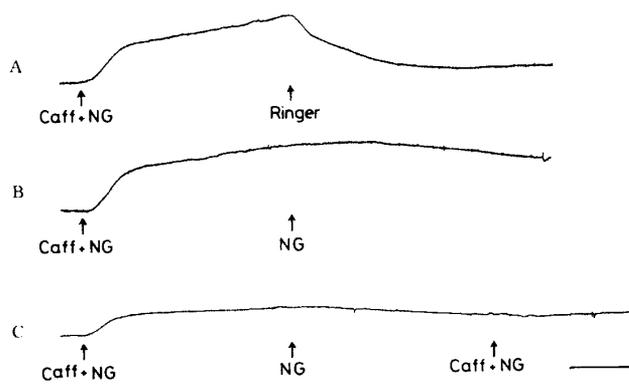


図8. caffeine contracture への高濃度ニトログリコールの効果
A 4×10^{-2} M ニトログリコールと 25mM caffeine で caffeine contracture を起した後、正常 Ringer 液で洗浄した。contracture は完全に弛緩する。
B caffeine のみを除きニトログリコールを含んだ液での洗浄では弛緩が起らない。
C 更に caffeine を加えても、それ以上の収縮の増大は起らない。
横軸較正は1分。

図8 Aは、まず 4×10^{-2} M ニトログリコールと caffeine 25mM を与えたものである。図のように caffeine 投与により、caffeine contracture が発生する。しかし正常 Ringer 液で洗浄す

ると、急速に contracture は消失する。これは SR により Ca の uptake が起ったことを示す。しかし図 8 B のように、caffeine のみを除きニトログリコールを含んだ液での洗浄では、弛緩は起らない。これは SR が Ca を uptake しないことを示す。この状態で更に caffeine を与えても、図 8 C にみられるように、収縮張力のそれ以上の増大はみられない。

討 論

ニトログリコールが、血管ばかりでなく心筋に対しても直接に作用し、陰性の変力効果をあらわすことが認められた。緒言で述べたように、今まで多くの文献では、心筋に対するニトログリセリンの効果は報告者によりまちまちであった。^{(12) (25) (35) (36) (39) (41) (43)} この実験でも図 2 に示すように濃度によりその効果は異なり、 4×10^{-8} 、 4×10^{-7} M では二相性に、治療量の 4×10^{-6} M で約 20% の抑制で、それより高濃度になって初めてはっきりした陰性変力効果がみられた。温血動物のモルモット乳頭筋および心房筋でも、このような過渡的な陽性変力効果がみられている。しかし、これらの心筋では、 β -adrenoceptor blocker である propranolol の投与、または reserpine の前処置により、この陽性変力効果が消失することから、この一時的な陽性変力効果は、ニトログリセリンによる catecholamine の遊離により起るのではないかと考えられている。⁽²²⁾ またニトログリセリンは monoamine oxidase の抑制作用もあると云われており、ニトログリセリンの低濃度でみられる一時的な陽性変力効果の一部に、これが関与している可能性もある。^{(4) (18) (30) (31) (45)}

膜電位に対するニトログリセリンの効果も今のところ統一した結果は得られていない。すなわち、頸動脈や冠血管では、ニトログリセリンは膜電位の変化なしに収縮の抑制がみられるが、^{(14) (15) (19)} 肺動脈や門脈では高濃度でわずかな過分極がみられる。^{(11) (14) (15) (16)} しかしいずれも収縮の抑制が説明できるほどの膜電位の変化ではない。我々の実験でも、低濃度では静止電位、活動電位の変化はみられず、収縮の抑制だけがみられた。しか

し高濃度になるとわずかではあるが心房では脱分極が起り、活動電位の形にも変化がみられた (図 4)。これらのことは、低濃度では細胞膜への作用はなく、細胞内の収縮因子に直接作用するが、高濃度になると、更に細胞膜も関係していることを示している。この濃度での膜電位の変化、すなわち静止電位の減少、plateau 電位レベルの低下、再分極末端部の延長などから、Ica、IK および Ix などの膜電流成分の減少が推察される。Harder 等⁽¹¹⁾ は、イヌの冠血管の活動電位に対するニトログリセリンの作用から、Ica の減少の可能性を挙げている。我々の実験でも、活動電位の形の変化、および二段膜電位固定による結果から、同様な可能性が推察される。すなわち、低濃度では二段膜電位固定の 2 発目のパルスによって誘発される Ica-非依存性成分のみの減少が起るが、 4×10^{-4} M 以上になると、これに 1 発目のパルスによって誘発される Ica-依存性成分の減少も加わってくる (図 5)。これは明らかに低濃度では細胞膜への作用は少なく、主に細胞内の収縮系に作用しているが、高濃度になると細胞膜が関与し、Ica を抑制することを示しているものである。同様な結果は、極端な高濃度の実験で更にはっきりとみられた。 4×10^{-2} M のニトログリコールを与えた場合、活動電位も収縮も減少するが、その時間経過は膜の変化よりむしろ収縮の変化の方が先に現われる。これは初期の収縮の減少は、膜には関係のない現象であることを示すものである (図 6 A)。二段膜電位固定の実験でも、高濃度のニトログリコールを与えると、Ica-非依存性成分は早く変化が起き、正常 Ringer 液で洗浄した場合は回復が遅い。これに対して、Ica-依存性成分は遅く効き、回復は早い。⁽¹⁷⁾ Itoh 等もウサギ腸間膜動脈の K-contracture に対して、ニトログリセリンは最終的には収縮の phasic と tonic の両成分とも抑制するが、tonic 成分の方が phasic 成分よりも感受性が高いことを報告している。これも Ica に関係がある phasic 成分よりも、Ica には直接的には関係のない細胞内系により作用しやす

いことを示すものである。

それでは細胞内のどこに作用しているのだろうか。考えられるのは、収縮蛋白系と収縮のための Ca の store である SR が考えられる。ウサギ腸間膜動脈ではあるが、サポニンで化学的に細胞膜を破壊したいわゆる skinned muscle で、細胞外 Ca 濃度と収縮力の関係、すなわち pCa - 張力関係が、ニトログリセリンで変らないことから、収縮蛋白への直接作用は否定されている⁽¹⁷⁾。従って考えられるのは SR への作用である。我々はこの実験で、SR に対するニトログリコールの作用を知るため、rested state contraction に対する効果を調べた (図7)。3分間刺激を中断した後、刺激を再開した時の第1発の収縮、すなわち rested state contraction の大きさは、正常液では休止前と殆ど変わらず、その後も数発で完全に安定した収縮になった。これは SR の Ca uptake が働いているため、休止中も Ca を十分貯えたことを示している。これに対して、高濃度のニトログリコールを与えた例では、rested state contraction は非常に小さくなり、その後も安定な収縮に達するのに非常に長い時間を要した。これはニトログリコールにより、SR の Ca uptake の rate が極端に抑えられ、SR が Ca で満たされるのに時間がかかることを示している。また caffeine contracture の実験でも (図8)、caffeine contracture 後正常 Ringer 液で洗浄した場合は直ちに弛緩するが、ニトログリコールが存在すると弛緩は起らなかった。これも SR の Ca uptake 抑制の結果だと思われる。

ニトログリセリン投与時に、cGMP が濃度依存性に増大することから、最近ニトログリセリンの血管拡張作用と cGMP との関連が問題とされてきた⁽¹⁾⁽²⁾⁽³⁾⁽⁶⁾⁽⁷⁾⁽²⁰⁾⁽²⁴⁾。これらは guanylate cyclase の inhibitor を与えるとニトログリセリンによる弛緩作用が抑制され、一方 cGMP phosphodiesterase の inhibitor を与えると増強されることからも支持されている⁽³⁸⁾。Itoh 等はウサギとブタの腸間膜動脈で、ニトログリセリンによって産生された cGMP が、膜の Ca - pump を

活性化し、細胞外への Ca の排出を促進するため細胞内 Ca が減少し、弛緩が起るのではないかと考えている。cGMP の SR に対する作用は今のところはっきりわかっていないが、SR に対しては cAMP とは異なり、SR の Ca uptake を抑制するのではないと思われる。しかし血管平滑筋は SR が未分化であるため、おそらく血管の弛緩は細胞膜での Ca 排出機構が主役を果しているであろう。血管でも動脈よりは静脈に、また冠血管でもより大きな血管に強い弛緩作用がみられるのも SR の差によるものではないかと考えられている⁽⁸⁾。しかし心筋においては SR が非常に発達しており、正常の収縮、弛緩では SR が主役を果している。従って心筋に対するニトロ剤の作用は、細胞膜の Ca - pump の促進と共に、SR の Ca uptake 抑制も重要な働きをしているものと思われる。

要 約

- (1) カエル心房筋に対するニトログリコールの作用を、二重蔗糖隔絶法を用い膜電位および収縮張力を記録して検討した。
- (2) ニトログリコールは血管拡張作用ばかりでなく、心筋に対しても直接作用することが確かめられた。すなわち 4×10^{-8} M ですでに陰性の変力効果を示し、濃度を増すに従って濃度依存性に抑制は強まり、 4×10^{-2} M で収縮は完全に消失した。
- (3) この陰性の変力効果は、濃度によりその作用が異なり、低濃度では Ica-非依存性の張力のみを抑制するが、高濃度になると Ica-依存性張力をも抑制した。
- (4) その場合、Ica-非依存性張力の抑制がまず起り、少し遅れて Ica-依存性張力の抑制がみられた。正常 Ringer 液で洗浄した場合は、この逆の順序で回復した。
- (5) 3分間刺激を停止した後の rested state contraction は、ニトログリコール投与により、steady contraction になるまでの時間が非常に延長された。
- (6) caffeine contracture は、ニトログリコ

ールが存在すれば、caffeine を除去しても弛緩は起らなかった。

- (7) この時ニトログリコールを溶液から除くと、contracture は直ちに消失した。
- (8) 以上のことから、ニトログリコールは心筋に対しては、細胞膜の Ca - pump の促進と共に、SR の Ca uptake 抑制にも重要な働きをしており、非常に高濃度では更に細胞膜イオンチャンネルにも作用するのではないかと思われる。

稿を終るにあたり、本研究に終始御懇篤な御指導と御助言を賜った元九州大学医療技術短期大学部教授森川幸雄先生に深甚なる謝意を捧げます。また本研究に際し、ニトログリコールを御提供下さった日本化薬株式会社厚狭工場に心から感謝致します。

文 献

- 1) Ahlner, J. , Andersson, R. G. G. , Axelsson, K. L. , Bergdahl, B. , Dahlström, U. and Rydell, E. L. : The relaxant effect of glyceryltrinitrate on isolated human peripheral vein and its relation to cyclic GMP metabolism. *Acta Pharmacol. et Toxicol.*, 58:129 - 136, 1986.
- 2) Axelsson, K. L. , Karlsson, J - O. G. and Pettersson, G. : Effect of glyceryl trinitrate and 8 - Br - cGMP on tension and phosphorylase a activity in vascular smooth muscle. *Acta Pharmacol. et Toxicol.* , 57: 227 - 233, 1985.
- 3) Axelsson, K. L. , Wikberg, J. E. S. and Andersson, R. G. G. : Relationship between nitroglycerin, cyclic GMP and relaxation of vascular smooth muscle. *Life Sci.* , 24: 1779 - 1786, 1979.
- 4) Blum, S. W. , Quinn, J. B. , Howe, B. B. , Hefner, M. A. and Winbury, M. M. : Pharmacologic and biochemical evaluation of organic nitrates: Attempted correlation of activities. *J. Pharmacol. exp. Ther.* , 176: 684 - 691, 1971.
- 5) Brunton, T. L. : Use of nitrate of amyl in angina pectoris. *Lancet*, 2: 97 - 98, 1867.
- 6) Endoh, M. and Taira, N. : Relationship between relaxation and cyclic GMP formation caused by Nicorandil in canine mesenteric artery. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* , 322: 319 - 321, 1983.
- 7) Eskinder, H. and Gross, G. J. : 8 - bromo - cyclic guanosine monophosphate mimics the actions of nitroglycerin on α - adrenergic mechanisms in canine saphenous vein. *Pharmacology*, 35: 16 - 25, 1987.
- 8) 藤岡正彦, 末松栄一, 伊藤猛雄, 栗山 熙 : 亜硝酸薬は血管にどう作用するか - 作用機序を中心として - . 亜硝酸薬の最近の動向, ed. 村尾 覚, pp. 13 - 26 , 医歯薬出版, 1986.
- 9) Ganz, W. and Marcus, H. S. : Failure of nitroglycerin in alleviate pacing - induced angina. *Circulation*, 46: 880 - 889, 1972.
- 10) Gorlin, R. , Brachfeld, N. , MacLeod, C. and Bopp, P. : Effect of nitroglycerin on the coronary circulation in patients with coronary artery disease or increased left ventricular work. *Circulation*, 19: 705 - 718, 1959.
- 11) Harder, D. R. , Belardinelli, L. , Sperelakis, N. and Rubio, R. : Differential effects of adenosine and nitroglycerin on the action potentials of large and small coronary arteries. *Cir. Res.* , 44: 176 - 182, 1979.

- 12) Hashimoto, K. , Taira, N. , Chiba, S. , Hashimoto, Jr. K. , Endoh, M. , Kokubun, M. , Kokubun, H. , Iijima, T. , Kimura, T. , Kubota, K. and Oguro, K. : Cardiohemodynamic effects of BAY a 1040 in dog. *Arzneimittel - Forsch. (Drug Res .)*. 22 : 15 - 21, 1972.
- 13) Herz, R. and Weber, A: Caffeine inhibition of Ca uptake by muscle reticulum. *Fed. Proc. ,* 24: 208, 1965.
- 14) Ito, Y. , Kitamura, K. and Kuriyama, H. : Actions of nitroglycerine on the membrane and mechanical properties of smooth muscles of the coronary artery of the pig. *Br. J. Pharmac. ,* 70: 197 - 204, 1980a.
- 15) Ito. Y. , Kitamura, K. and Kuriyama, H. : Nitroglycerine and catecholamine actions on smooth muscle cells of the canine coronary artery. *J. Physiol. ,* 309: 171 - 184, 1980b .
- 16) Ito, Y. , Suzuki, H. and Kuriyama, H. : Effects of sodium nitro - prusside on smooth muscle cells of rabbit pulmonary artery and portal vein. *J. Pharmacol. exp. Ther. ,* 207: 1022 - 1031, 1978.
- 17) Itoh, T. , Kuriyama, H. and Ueno, H. : Mechanisms of the nitroglycerine - induced vasodilation in vascular smooth muscles of the rabbit and pig. *J. Physiol. ,* 343: 233 - 252, 1983.
- 18) Kalin, M. and Kylin, B. : Organic nitrate explosives as monoamine oxidase inhibitors. *Arch. environm. Health. ,* 18: 311 - 314, 1969.
- 19) Keatinge, W. R. : Electrical and mechanical responses of vascular smooth muscle to vasodilator agents and vasoactive polypeptids. *Cir. Res. ,* 18: 641 - 649, 1966.
- 20) Keith, R. A. , Burkman, A. M. , Sokoloski, T. D. and Fertel, R. H. : Vascular tolerance to nitroglycerin and cyclic GMP - generation in rat aortic smooth muscle. *J. Pharmacol. exp. Ther. ,* 221: 525 - 531, 1982.
- 21) Kimoto, Y. : Effects of caffeine on the membrane potential and contractility of the guinea pig atrium. *Jap. J. Physiol. ,* 22: 225 - 238, 1972.
- 22) Korth, M. : Influence of glyceryl trinitrate on force of contraction and action potential of guinea pig myocardium. *Naunyn - Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. ,* 287: 329 - 347, 1975.
- 23) Krantz, J. C. Jr. : Historical background. In *Organic Nitrates Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*. vol. 40 , ed. by Needleman, P. , pp. 1 - 12. Springer - Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 1975.
- 24) Kukovetz, W. R. , Holzman, S. , Wurm, A. and Pösch, G. : Evidence for cyclic GMP - mediated relaxant effects of nitro - compounds in a coronary smooth muscle. *Naunyn - Schmiedberg's Arch. Pharmacol. ,* 310: 129 - 138, 1979.
- 25) Lesch, M. and Gorlin, R. : Pharmacological therapy of angina pectoris. *Mod. Conc. Cardiv. Dis. ,* 42: 5 - 10, 1973.
- 26) Lüttgau, H. C. : Caffeine, calcium and activation of contraction. In *Calcium and Cellular Function*. ed by Cuthbert, A. W. pp.241 - 248, Macmillan, London, 1970.
- 27) Mackenzie, J. E. and Parratt, J. R. : Comparative effects of glyceryl trinitrate on venous and arterial smooth muscle in vitro; relevance to

- antianginal activity. *Br. J. Pharmac.* , 60: 155 - 160, 1977.
- 28) Murrell, W. : Nitroglycerine as a remedy for angina pectoris. *Lancet*, 1: 80 - 81, 1879.
- 29) Needleman, P. and Johanson, E. M. Jr. : Mechanism of tolerance development to organic nitrates. *J. Pharmac. exp. Ther.* , 184: 709 - 715, 1973.
- 30) Ogawa, K. , Gudbjarnason, S. and Bing, R. J. : Nitroglycerin (Glyceryl Trinitrate) as a monoamine oxidase inhibitor. *J. Pharmacol. exp. Ther.* , 155: 449 - 455, 1967.
- 31) Ogawa, K. and Gudbjarnason, S. : A correlation between the inhibition of monoamine oxidase activity and the relief of angina pain by organic nitrates. *Arch. int. Pharmacodyn.* , 1:172 - 182, 1968.
- 32) Parker, J. O. : The effects of ischaemia on myocardial function. In *The Effect of Acute Ischemia on Myocardial Function*. ed. by Oliver, M. F. , Julian, D. G. and Donald, K. W. , pp. 288 - 305, Churchill, Livingstone, Edinburgh, 1972.
- 33) Parratt, J. R. : Pharmacological approaches to the therapy of angina. In *Advances in Drug Research*. vol. 9, ed. by Simmonds, A. B. , pp. 103 - 134, Academic Press, London, 1974.
- 34) Parratt, J. R. : Recent advances in the pathophysiology and pharmacology of angina. *Gen. Pharmacol.* , 6: 247 - 251, 1975.
- 35) Raff, W.K. , Drechsel, U. , Scholtholt, J. and Lochner, W. : Herzwirkung des Nitroglycerins. *Pflügers Arch.* , 317: 336 - 343, 1970.
- 36) Robin, E., Cowan, C., Puri, P., Ganguly, S. , Deboyrie, E. , Martinez, M. , Stock, T. and Bing, R. J. : A comparative study of nitroglycerin and propranolol. *Circulation*, 36: 175 - 186. 1967.
- 37) Schnaar, R. L. and Sparks, H. V. : Response of large and small coronary arteries to nitroglycerin, NaNO_2 and adenosine. *Am. J. Physiol.* , 223 : 223 - 228, 1972.
- 38) Shibata, T. , Ogawa, K. , Ito, T. , Hashimoto, H. , Nakagawa, H. and Satake, T. : Role of cyclic GMP of canine vascular smooth muscle in relaxation by organic nitrates. *Jap. Circ. J.* , 50: 1091 - 1099, 1986.
- 39) Strauer, B. E. , Westberg, C. and Tauchert, M. : Untersuchungen über inotrope Nitroglycerin - wirkungen am isolierten Ventrikelmyokard. *Pflügers Arch.* , 324: 124 - 133, 1971.
- 40) Taniguchi, M. and Nagai, T. : Effect of temperature on caffeine - induced calcium release from isolated reticulum in frog skeletal muscle. *Jap. J. Physiol.* , 20: 61 - 71, 1970.
- 41) Vater, W. , Kroneberg, G. , Hoffmeister, F. , Kaller, H. , Meng, K. , Oberdorf, A. , Puls, W. , Schlossmann, K. and Stoepel, K. : Zur Pharmakologie von 4 - (2 - Nitrophenyl) - 2 , 6 - dimethyl - 1,4 - dihydropyridin - 3, 5 - dicarbonsäure - dimethylester (Nifedipine) BAY a 1040. *Arzneimittel - Forsch. (Drug Res.)* 22: 1 - 14, 1972.
- 42) Weber, A and Herz, R. : The relationship between caffeine contracture and the effect of caffeine on reticulum. *J. Gen. Physiol.* , 52: 750 - 759, 1968.
- 43) Wiener, L. , Dwyer, E. M. Jr. and Cox, J. W. : Hemodynamic effects of nitroglycerin, propranolol, and their combi-

安部良治・小島夫美子

- nation in coronary heart disease. *Circulation*, 39: 623 - 632, 1969.
- 44) Winbury, M. M. , Howe, B. B. and Hefner, M. A. : Effect of nitrates and other coronary dilators on large and small coronary vessels; An hypothesis for the mechanism of action of nitrates. *J. Pharmac. exp. Ther.* , 168 :70 - 95, 1969.
- 45) Wurtman, R. J. and Axelrod, J. : A sensitive assay for the estimation of monoamine oxidase. *Biochem. Pharmacol.* , 12: 1439 - 1441, 1963.