

学位論文題名

Involvement of Muscarinic M_1 Receptor in the
Central Pathway of the Serotonin-Induced
Bezold-Jarisch Reflex in Rats

(ラットにおけるセロトニン誘発性 Bezold-Jarisch 反射の
中枢内経路におけるムスカリン M_1 受容体の関与について)

学位論文内容の要旨

I. 目的

セロトニン (5-HT) の神経興奮性活動は、哺乳動物の末梢神経系における種々の neuron で認められている。veratrine やセロトニンの投与は心臓や肺からの求心性迷走神経終末を興奮させ、この情報がトリガーとなり反射的に遠心性迷走神経活動を亢進させ徐脈、血圧低下および呼吸停止を発現させるものと考えられている。この現象は、1867年に Bezold と Hirt により最初に報告され、その後、1939年に Jarisch と Richter によって特徴づけられ、今日 Bezold-Jarisch 反射として知られている。

セロトニン静脈内投与による Bezold-Jarisch 反射の最初の反応には 5-HT₃ 受容体が関与していると考えられている。しかしながら、Bezold-Jarisch 反射の中枢内経路については不明瞭な点がある。最近、同反射の中枢内経路は、動脈圧反射と同様に、神経伝達物質として興奮性アミノ酸を介していることが報告されている。また、以前より atropine の静脈内投与が、Bezold-Jarisch 反射によって引き起こされる徐脈および血圧低下を心臓レベルで、ムスカリン受容体を介して抑制することが知られていた。Lee は、veratrine により誘発された徐脈と血圧低下は、コリン受容体拮抗薬である ethybenztropine の第4脳室内投与後に消失したと報告した。この報告により、末梢のムスカリン受容体のみでなく中枢内ムスカリン受容体が Bezold-Jarisch 反射の心血管系効果に関与している可能性が示唆された。しかしながら、

セロトニンにより誘発されたBezold-Jarisch反射の心血管系効果に対する反応として遠心性迷走神経活動を直接記録している報告はない。それゆえに、本研究では頸部迷走神経活動を直接記録することにより、中枢内ムスカリン受容体のBezold-Jarisch反射における心血管系効果への関与について検討した。さらに、ムスカリン受容体拮抗薬を用いて同反射に関与しているムスカリン受容体のサブタイプについても検討した。

II. 方法

実験方法としては、Wistar系雄性ラットを用いて、 α -chloraloseとurethane麻酔下で大腿動静脈にカニューレを挿入し、観血的に血圧および心拍数を測定した。右頸部迷走神経を分離・切断し、その末梢断端および中枢断端を双極電極にのせ、求心性および遠心性頸部迷走神経活動を増幅・記録した。セロトニン ($3.125 - 50 \mu\text{g/kg}$) を静脈内投与し、その際に誘発される求心性および遠心性頸部迷走神経活動変化を記録し、セロトニンによる用量反応曲線を作成した。

その後、以下の要領でムスカリン受容体拮抗薬を投与し、再びセロトニンの用量反応曲線を求めた。

(1) atropine 0.1 および 1 mg/kg の静脈内投与を行ない、遠心性頸部迷走神経活動変化を記録した。

(2) atropine 1 mg/kg の静脈内投与を行ない、求心性頸部迷走神経活動変化を記録した。

(3) ムスカリン M_1 受容体拮抗薬であるpirenzepine $1 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ および $10 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ の側脳室内投与後に、遠心性頸部迷走神経活動変化を記録した。

(4) ムスカリン M_2 受容体拮抗薬であるgallamine, およびムスカリン M_3 受容体拮抗薬であるp-F-HHSDの $1 \mu\text{g}/10 \mu\text{l}$ 側脳室内投与を行なった後に、遠心性頸部迷走神経活動変化を記録した。

III. 結果

(1) セロトニン静脈内投与により遠心性頸部迷走神経活動は用量依存的に増加した。atropine (0.1 および 1 mg/kg) 静脈内投与は、セロトニンによる徐脈と血圧低下を抑制し、また遠心性頸部迷走神経活動変化に対するセロトニンの用量反応曲線を有意に右方に変位させた。

(2) セロトニン静脈内投与により求心性頸部迷走神経活動も同様に用量依存的に増加した。しかし、atropine (1 mg/kg) 静脈内投与により求心性頸部迷走神経活動変化に対するセロトニンの用量反応曲線には変化は認められなかった。

(3) ムスカリンM₁受容体拮抗薬であるpirenzepine (1および10 μ g/10 μ l)の側脳室内投与においても、同様にセロトニンの遠心性頸部迷走神経活動変化に対する用量反応曲線を有意に右方に変位させた。

(4) ムスカリンM₂受容体拮抗薬であるgallamine (1 μ g/10 μ l)およびムスカリンM₃受容体拮抗薬である p-F-HHSiD (1 μ g/10 μ l)の側脳室内投与後においては、セロトニンの遠心性頸部迷走神経活動に対する反応に有意な変化は見られなかった。

IV. 考察

迷走神経活動を直接記録し、セロトニン投与により求心性迷走神経を刺激することにより引き起こされたBezold-Jarisch反射の中枢内経路におけるムスカリン受容体の関与について検討した。同反射によって引き起こされる徐脈および血圧低下は、atropineの全身投与により消失することは以前より知られている。atropineやscopolamineは、中枢と末梢のムスカリン受容体に拮抗することが知られているため、心臓レベルにおける末梢性ムスカリン受容体拮抗作用により、Bezold-Jarisch反射の中枢内経路におけるムスカリン受容体の反射調節作用が不明瞭となっている可能性が予想された。本研究において、atropineの全身投与が、セロトニンにより引き起こされた同反射における徐脈および血圧低下を抑制するのみでなく、遠心性迷走神経活動も抑制した。さらに、ムスカリンM₁受容体拮抗薬であるpirenzepineの側脳室内投与はセロトニンにより誘発された遠心性頸部迷走神経活動亢進を抑制したが、ムスカリンM₂受容体拮抗薬であるgallamineおよびムスカリンM₃受容体拮抗薬であるp-F-HHSiDの側脳室内投与では、セロトニン誘発性の遠心性頸部迷走神経活動亢進に有意な変化はみられなかった。また、atropineの全身投与がセロトニンによる求心性迷走神経活動亢進に有意な変化が認められなかったことより、同反射の抑制反応には中枢への求心性入力は関与していないことが示唆された。以前よりBezold-Jarisch反射の中枢内経路にお

ける神経伝達物質については、いくつかの報告がなされている。Verberneは、延髄における興奮性アミノ酸が同反射における中枢内神経伝達物質であると報告した。また、Leeは、*veratrine*により誘発された同反射における心拍数低下は疑核と迷走神経背側核の電氣的焼灼のみならず、コリン受容体拮抗薬である*ethybenztropine*の第4脳室内投与によっても消失したと報告している。以上のことから、*veratrine*と同様にセロトニンにより誘発されるBezold-Jarisch反射における中枢内経路においてムスカリン受容体が関与していることが示唆される。

本研究において、ムスカリンM₁受容体拮抗薬である*pirenzepine*側脳室内投与後にセロトニンにより誘発された遠心性迷走神経活動が抑制されたが、ムスカリンM₂受容体拮抗薬である*gallamine*およびムスカリンM₃受容体拮抗薬である*p-F-HHSD*の側脳室内投与では、セロトニン誘発性の遠心性頸部迷走神経活動亢進に有意な変化は認められなかったことより、同反射における中枢内経路においてムスカリンM₁受容体の関与が推測される。

V. 結語

ラットにおけるセロトニン誘発性Bezold-Jarisch反射経路において中枢内ムスカリンM₁受容体が関与していることが示唆された。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 北 畠 顕

副 査 教 授 本 間 研 一

副 査 教 授 菅 野 盛 夫

学 位 論 文 題 名

Involvement of Muscarinic M_1 Receptor in the Central Pathway of the Serotonin-Induced Bezold-Jarisch Reflex in Rats

(ラットにおけるセロトニン誘発性 Bezold-Jarisch 反射の
中枢内経路におけるムスカリン M_1 受容体の関与について)

セロトニン (5-HT) の神経興奮性活動は、哺乳動物の末梢神経系における種々の neuron で認められている。veratrine やセロトニンの投与は心臓や肺からの求心性迷走神経終末を興奮させ、この情報がトリガーとなり反射的に遠心性迷走神経活動を亢進させ徐脈、血圧低下および呼吸停止を発現させるものと考えられている。この現象は、1867年にBezoldとHirtにより最初に報告され、その後、1939年にJarischとRichterによって特徴づけられ、今日Bezold-Jarisch反射として知られている。セロトニン静脈内投与によるBezold-Jarisch反射の最初の反応には5-HT₃受容体が関与していると考えられている。以前よりatropineの静脈内投与が、Bezold-Jarisch反射によって引き起こされる徐脈および血圧低下を心臓レベルで、ムスカリン受容体を介して抑制することが知られていた。Leeは、veratrineにより誘発された徐脈と血圧低下は、コリン受容体拮抗薬であるethybenztropineの第4脳室内投与後に消失したと報告した。この報告により、末梢のムスカリン受容体のみでなく中枢内ムスカリン受容体がBezold-Jarisch反射の心血管系効果に関与している可能性が示唆された。しかしながら、セロトニンにより誘発されたBezold-Jarisch反射の心血管系効果に対する反応として遠心性迷走神経活動を直接記録している報告はない。それゆえに、本研究では頸部迷走神経活動を直接記録することにより、中枢内ムスカリン受容体のBezold-Jarisch反射における心血管系効果への関与について検討した。さらに、ムスカリン受容体拮抗薬を用いて同反射に関与しているムスカリン受容体のサブタイプについても検討した。

実験方法としては、Wistar系雄性ラットを用いて、 α -chloraloseとurethane麻酔下で大腿動静脈にカニューレを挿入し、観血的に血圧および心拍数を測定した。右頸部迷走神経を分離・切断し、

その末梢断端および中枢断端を双極電極にのせ、求心性および遠心性頸部迷走神経活動を増幅・記録した。セロトニン (3.125 - 50 $\mu\text{g/kg}$) を静脈内投与し、その際に誘発される求心性および遠心性頸部迷走神経活動変化を記録し、セロトニンによる用量反応曲線を作成した。

その後、以下の要領でムスカリン受容体拮抗薬を投与し、再びセロトニンの用量反応曲線を求めた。atropine 0.1および1 mg/kgの静脈内投与を行ない、遠心性および求心性迷走神経活動変化を記録した。ムスカリン M1 受容体拮抗薬であるpirenzepine 1 $\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ および10 $\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ の側脳室内投与後、M2受容体拮抗薬であるgallamine, およびM3受容体拮抗薬であるp-F-HHSiDの1 $\mu\text{g}/10\mu\text{l}$ 側脳室内投与後に、遠心性迷走神経活動変化を記録した。

その結果、セロトニン静脈内投与により遠心性迷走神経活動は用量依存的に増加し一過性の徐脈が認められた。atropine 静注後はセロトニンによる遠心性迷走神経活動および徐脈は有意に抑制された。セロトニン静脈内投与により求心性迷走神経活動も用量依存的に増加したが、atropine 静注後では、この増加作用は抑制されなかった。pirenzepineの側脳室内投与によりセロトニンによる遠心性迷走神経活動の増加および徐脈は有意に抑制されたが、gallamineおよびp-F-HHSiD 側脳室内投与では、これらの作用は抑制されなかった。

以上の結果より、ラットにおけるセロトニン誘発性Bezold-Jarisch反射経路において中枢内ムスカリンM1受容体が関与していることが示唆された。

口頭発表に際し、本間教授より、atropineの中枢内作用部位について、静脈内投与のatropineが血液脳関門を通過するかについての質問がなされた。菅野教授より、M2受容体拮抗薬としてgallamineを用いた理由と投与量について、pirenzepineのM1,M2受容体に対するpotencyについて、側脳室投与後から作用発現までのtime lagについて、迷走神経における求心性線維と遠心性線維の割合、実際にdischargeする割合についての質問がなされた。これらに対し、申請者は概ね妥当な回答がなされた。

本研究では、頸部迷走神経活動を直接記録することによりセロトニン誘発性Bezold-Jarisch反射の中枢内経路においてムスカリンM1受容体が関与していることを明らかにしたものであり、有意義な研究と考えられ、学位授与に値する。