

## モルモット心室筋の収縮力に対するかき肉エキスの影響

矢島道夫<sup>1)</sup>, 松田芳和<sup>2)</sup>, 中塚正博<sup>2)</sup>, 太田隆男<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>愛知医大・薬理\*, <sup>2)</sup>日本クリニック株式会社中央研究所\*\*

### Effect of Oyster Extract on Guinea-Pig Papillary Muscle

Michio YAJIMA<sup>1)</sup>, Yoshikazu MATSUDA<sup>2)</sup>, Masahiro NAKATSUKA<sup>2)</sup>, Takao OHTA<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup>Dept. of Pharmacology, Aichi Medical University

<sup>2)</sup>Central Reseach Institute, Japan Clinic Co., Ltd.

The effect of oyster extract(s) (OE) on the electrically-driven (force of) contraction in guinea-pig papillary muscles was studied. OE (1mg/ml) produced a transient negative inotropic effect followed by continuous positive inotropic effect (PIE). Increases in PIE was 6%, 20% and 33% at the 0.1, 0.3 and 1mg/ml of OE concentrations, respectively. Pretreatment of catecholamine  $\beta_1$  antagonist, metoprolol ( $3 \times 10^{-7}$  M), and catecholamine  $\alpha_1$  antagonist, prazosin ( $10^{-7}$  M), did not inhibit the PIE of OE (1mg/ml). However, calcium channel antagonist, nicardipine ( $10^{-7}$  M), partially inhibit the PIE of OE. Diphenhydramine ( $10^{-5}$  M), histamine ( $H_1$ ) antagonist, markedly inhibited the PIE of OE, whereas cimetidine ( $10^{-4}$  M), histamine ( $H_2$ ) antagonist, had no effect.

These findings suggest that the PIE of OE was mediated mainly by the stimulation of histamine ( $H_1$ ) receptors and partially by activation of L-type calcium channels.

かき肉エキスには、タウリンをはじめとする種々の生理活性物質が含まれているが、その生体への作用の詳細については、不明な点が多い。また、タウリンは心筋への収縮力増強作用を示すことが報告されており<sup>1)</sup>、今回は、かき肉エキスの心臓への作用を検討するために、モルモット心室筋の収縮力に対する影響について検討した。

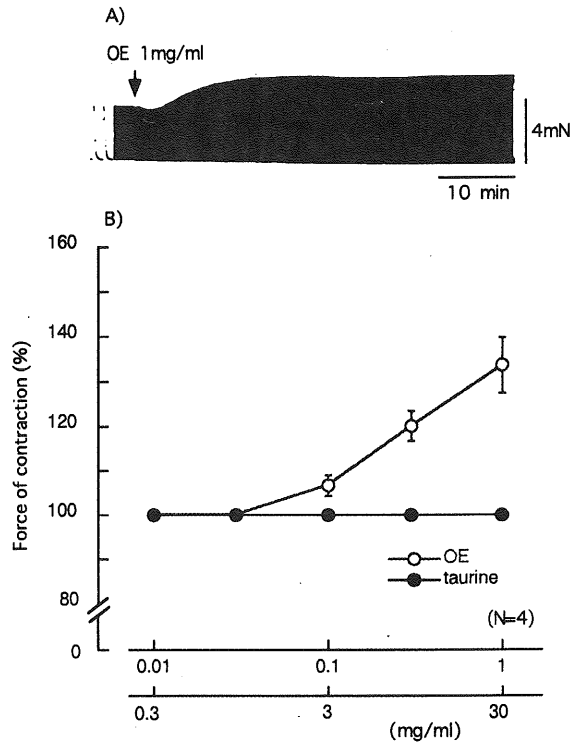
### 実験方法

モルモット (体重 250-450g, 性別不問) を屠殺, 脱血後, 心臓を摘出し, 右心室から乳頭筋を摘出して実験に使用した。標本作成後, 速やかに30℃, 酸素飽和下の Tyrode 液に懸垂し, 1Hz の刺激頻度で駆動し, 発生する張力を収縮力として測定した。各種受容体の遮断薬を用いた実験では, コントロールとして, OE (1mg/ml) を投与後, 洗浄 (20分間隔, 3回) を行った。さらに標本が安定した後に,

受容体遮断薬の前投与を行い、再びOE (1mg/ml) を投与し、その収縮力変化をコントロールと比較した。カキ抽出物 (OE) としては、日本クリニックから提供されたシェフスターを用いた。

### 結果と考察

モルモット乳頭筋にOE (1mg/ml) を投与した代表例を示す (Fig. 1A)。投与後、一過性の収縮力の減少が起こり、続いて持続的な収縮力の増加が観察された。この収縮力の増加は、投与後約10分で最大に達し、30分以上持続した。このOEによる収縮力増強の濃度依存性について調べると、OE 0.1, 0.3, 1mg/mlで各々コントロールより、6, 20, 33%増加した。一方、タウリンは、0.3–30mg/mlの濃度範囲ではこの乳頭筋の収縮力に何ら影響を与えなかった (Fig. 1B)。



**Fig. 1** A) Effect of OE on the changes in force of contraction B) Dose-response curves for the effects of OE and taurine

心筋の収縮力を増加させる要因として、既に知られているものでは、カルシウムチャンネルの活性化、カテコラミン  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  受容体への刺激、ヒスタミン  $H_1$ ,  $H_2$  受容体への刺激、強心配糖体などがある。そこで今回は、種々の受容体遮断薬を用いて、このOEによる収縮力増加の作用機序の解析を試みた。

第一に、カテコラミン  $\alpha_1$ ,  $\beta_1$  受容体に対する刺激効果について検討した。 $\alpha_1$  受容体の刺激により、PI レスポンスが活性化され、生成された  $IP_3$  により筋小胞体からのカルシウムの遊離が促進され、収縮

力の増加が起こることが報告されている<sup>2)</sup>。その特異的な遮断薬であるプラゾシン $10^{-7}$  Mを前投与しておく、約40%ほどの収縮力の減少が観察されたが、この標本に対し、OEは、コントロールと同様に、収縮力の増加を示した。OE投与前の収縮力を各々100%として比較すると、プラゾシンの存在下ではOEの収縮力増強作用は抑制されなかった (Fig. 2)。 $\beta_1$ 受容体に対する刺激効果については、アデニレートシクラーゼの活性化によるc-AMPの増加により、カルシウムチャンネルの活性化がおこり、流入するカルシウムイオンが増加し、収縮力の増強が起こることが報告されている<sup>3)</sup>。 $\beta_1$ 受容体の特異的な遮断薬であるメトプロロール $10^{-7}$  Mを前投与によっても、OEの収縮力増強作用は抑制されず、むしろ逆

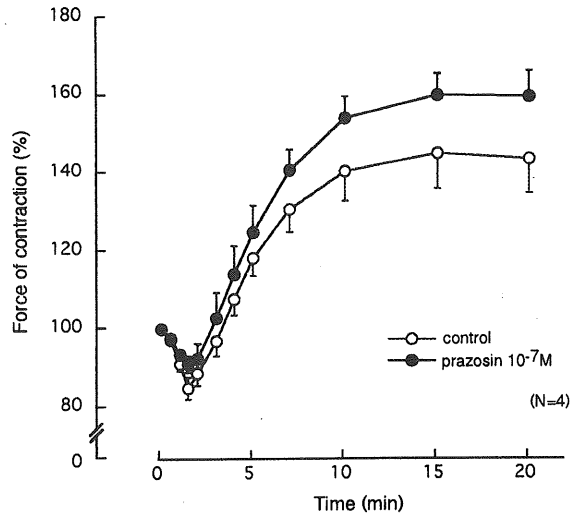


Fig. 2 Effect of prazosin

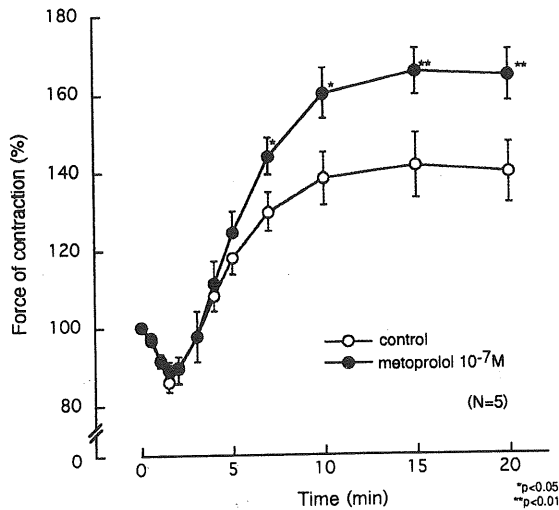


Fig. 3 Effect of metoprolol

に感受性の増強が観察された (Fig. 3)。

一方、心筋の収縮力の発生にはカルシウムチャンネルからのカルシウムイオンの流入が不可欠とされている。このカルシウムチャンネルに対する影響として、L型カルシウムチャンネルの遮断薬であるニカルジピン $10^{-7}$  Mの影響について検討した。ニカルジピンの前投与により、収縮力は約1/3に減少した。ニカルジピン存在下では、OEはコントロールほど収縮力の増強を示さず、約34%の収縮力の減少が観察された (Fig. 4)。

ヒスタミンの二種の受容体,  $H_1$ ,  $H_2$  受容体への刺激によっても心筋の収縮力の増強が報告されてい

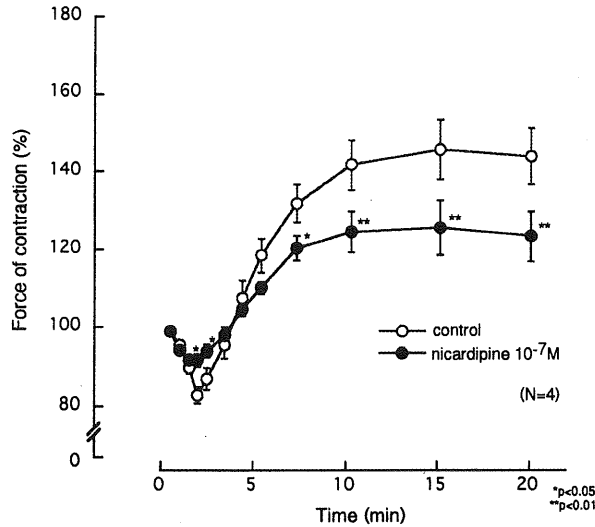


Fig. 4 Effect of nicardipine

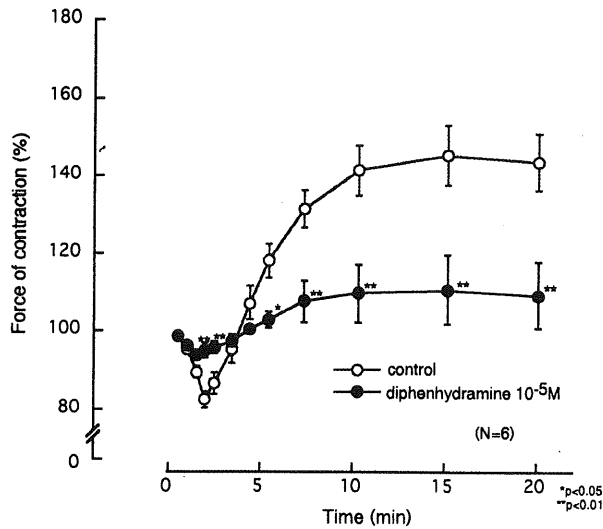


Fig. 5 Effect of diphenhydramine

るが、その作用機序については未だ明らかでない<sup>4)</sup>。H<sub>1</sub>受容体の遮断薬であるジフェンヒドラミン $10^{-5}$  Mの前投与により、OEの収縮力増強効果はほぼ抑制された (Fig. 5)。また同時に投与後初期に発現する一過性の収縮力抑制効果も抑制した。一方、H<sub>2</sub>受容体の遮断薬であるシメチジン $10^{-4}$  Mの前投与により、OEの収縮力増強効果は何ら影響を受けなかった (Fig. 6)。

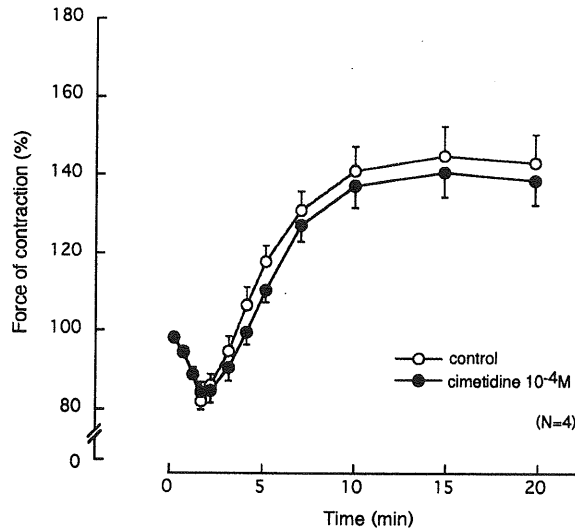


Fig. 6 Effect of cimetidine

以上の結果より、かき肉エキスのモルモット乳頭筋に対する収縮力増強の作用機序としては、タウリンによるものではなく、主としてヒスタミンのH<sub>1</sub>受容体への刺激により引き起こされると考えられる。このエキス中には、ヒスタミンの前駆物質であるヒスチジンが含有されており、このヒスチジンまたは、デカルボキシラーゼにより脱炭酸されたヒスタミンが収縮力の増強を引き起こしている可能性がある。また、カルシウムチャネル遮断薬で収縮力の増強が一部抑制されることから、カルシウムチャネルへの活性化作用もあるが、これらの詳細な作用については今後の検討を要する。

## 文 献

- 1) Franconi, F., Failli, P., Stendardi, I., Matucci, R., Bennardini, F., C. Baccaro and A. Giotti (1986) Eur. J. Pharmacol. 13 : 129
- 2) Fedida, D., Y. Shimoni and W. R. Giles (1989) Am. J. Physiol. 256 : H1500
- 3) Reuter, H. and H. Scholz (1977) J. Physiol. (Lond) 264 : 49
- 4) Hattori, Y., Nakaya, H., M. Endou and M. Kanno (1989) J. Pharmacol. Exp. Ther. 253 : 250