

高炭酸ガスのラット大動脈収縮に及ぼす影響

—— 血管内皮の役割 ——

新潟大学医学部麻酔学教室（主任：下地恒毅教授）

多賀紀一郎

The Effect of High P_{CO_2} on Agonists-Induced
Contraction in Rat Aorta
—— Influence of Endothelium ——

Kiichiro TAGA

*Department of Anesthesiology,
Niigata University School of Medicine
(Director: Prof. Koki SHIMOJI)*

It has been well known that carbon dioxide (CO_2) has direct inhibitory effects on vascular smooth muscle and induces vasodilation in patients with CO_2 accumulation. However little information is available how CO_2 and endothelium modify the vascular tone induced by various agonists. Thus, I studied effects of high P_{CO_2} ($pH=6.99$, $P_{CO_2}=91\pm 1$ mmHg, $n=58$) on the contractile responses of endothelium-intact and rubbed rat aorta to phenylephrine, potassium chloride (KCl) and human-porcine endothelin-1 (ET-1). High P_{CO_2} shifted the response of endothelium-intact preparations to phenylephrine to the right with attenuation of maximal response, whereas the pH matched acidotic solution with normal P_{CO_2} ($pH=6.99$, $P_{CO_2}=38\pm 0$ mmHg) shifted that to phenylephrine to the right without changing maximal contraction. The response of endothelium-intact preparations to KCl and ET-1 was not influenced by high P_{CO_2} and the pH matched acidotic solution with normal P_{CO_2} . In endothelium-rubbed preparation, both high P_{CO_2} and the pH matched acidotic solution shifted the response to phenylephrine to the right without altering the maximal contraction. The response to KCl of endothelium-rubbed preparation was attenuated by high P_{CO_2} , while that to KCl was not influenced by the pH matched acidotic solution. The response to ET-1 of endothelium-rubbed preparation was not altered by high P_{CO_2} . In the presence of cyclooxygenase inhibitors, indomethacin and aspirin, high P_{CO_2} attenuated the response of endothelium-intact preparations to KCl. The contractile responses of

Reprint requests to: Kiichiro TAGA,
Department of Anesthesiology,
Niigata University School of Medicine,
Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先：〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学医学部麻酔学教室 多賀紀一郎

endothelium-intact and rubbed preparations to ET-1 were not influenced by high P_{CO_2} . The findings suggest that the endothelial modulations of the effect of high P_{CO_2} on vascular smooth muscle contraction are different depending on the agonists. It appears that cyclooxygenase related eicosanoid(s) may be involved in the effects of high P_{CO_2} on the responses of endothelium-intact preparations to KCl.

Key words: carbon dioxide, eicosanoid, endothelin, endothelium, phenylephrine, potassium chloride, rat aorta

二酸化炭素, エイコサノイド, エンドセリン, 血管内皮, フェニレフリン, KCl, ラット大動脈

はじめに

呼吸不全などにより二酸化炭素が蓄積した患者では二酸化炭素が血管平滑筋に直接抑制的に働き、血管拡張が起ると言われている¹⁾。その様な患者では、血液成分、血管内皮や交感神経終末から放出される種々の血管収縮物質によって引き起こされた血管の緊張が血管内皮や二酸化炭素によって修飾されている可能性がある。血管収縮物質の中でも、KCl は殆ど電位依存性の Ca^{2+} チャンネルによって血管収縮を引き起こす²⁾³⁾。α-作動物質であるノルエピネフリンは、まず α-受容体に作用し、引き続いてフォスファチジルイノシトール (phosphatidylinositol) の代謝によって収縮を引き起こす²⁾⁴⁾⁵⁾。それに対しエンドセリンは収縮因子の Ca^{2+} 感受性を高めるといった特異な機序と、フェニレフリンや KCl と類似した機序で血管を収縮させることが報告されている⁶⁾⁷⁾⁸⁾。二酸化炭素や血管内皮が種々の作動薬によって引き起こされる血管の緊張にどのような影響を与えているのかについての報告は、当研究室で行ったノルエピネフリンについて検索した報告のみである⁹⁾。そこで、著者は血管内皮の存在下と非存在下で3種の異なる作動薬によって引き起こされた収縮に対する二酸化炭素の効果を研究し、その結果二酸化炭素と血管内皮の血管緊張に及ぼす効果が使用された作動薬間で異なる事を見いだした。さらに著者は、その高炭素ガス分圧の効果が二酸化炭素それ自体によるものか、炭素ガス分圧の上昇に伴った pH や酸素分圧の低下によるものかどうか併せて検討した。

対象および方法

雄ウイスター系ラット (体重 270~340 g) の腹腔内にペントバルビタール 50 mg/kg を投与し、麻酔下に胸部大動脈を摘出し、周囲の結合織を取り除いた。一部の標本は木製の棒で機械的に血管内皮細胞を剥脱した。

血管輪状標本 (長さ 4 mm) を、クレブス液が入った内容量 20 ml の容器の中にステンレス製のフックで静止時張力 2 g に保って懸垂した。クレブス液の組成は以下の如くであった (mM): Na^+ 143.0; K^+ 5.9; Ca^{2+} 2.5; Mg^{2+} 1.2; Cl^- 153.9; HCO_3^- 25.0; SO_4^{2-} 1.2; $H_2PO_4^-$ 1.2; dextrose 10.0。溶液は37℃に保温し、酸素と二酸化炭素を混合容器 (20×20×20 cm) で混合したもので飽和した。混合容器から送気される炭酸ガス分圧は、クレブス液内で約 40 mmHg または 90 mmHg となるように調整した。標本はトランスデューサー (TB 612T, 日本光電工業(株)) に接続し、等尺性張力変化を測定した。一時間の平衡状態を保った後、KCl 80 mM に対する反応を安定した収縮が得られるまで数回 (通常 2 または 3 回) 測定した。血管内皮が存在するか否かの確認のため、あらかじめ $3 \times 10^{-7} M$ から $10^{-6} M$ のプロスタグランジン $F_{2\alpha}$ で血管を収縮させ、安定した後に血管内皮依存性の血管拡張物質であるアセチルコリン $10^{-6} M$ を投与し検討した。その後数回クレブス液で洗浄し、動脈の張力が安定したところで種々の濃度のフェニレフリン ($10^{-9} \sim 10^{-5} M$), KCl ($5 \times 10^{-3} \sim 8 \times 10^{-2} M$), ET-1 ($10^{-11} \sim 10^{-7} M$) を正常炭酸ガス分圧下 (対照群) と高炭酸ガス分圧下 (低 pH 高 P_{CO_2} 群) および低 pH 正常炭酸ガス分圧下 (低 pH 正常 P_{CO_2} 群) でそれぞれ用量依存的に投与した。低 pH 正常 P_{CO_2} 群に用いた酸性溶液 (約 pH 7.00) は、クレブス溶液の HCO_3^- 濃度を下げる事で作成した。実際に正常炭酸ガス分圧下 (P_{CO_2} 40 mmHg) で約 pH 7.00 の溶液を作成するために $NaHCO_3$ の濃度を 25.0 mEq/L から 9.9 mEq/L に減少させ、NaCl の濃度を 118 mEq/L から 133 mEq/L へ増加させて等張とした。薬物による収縮値は、80 mM KCl で発生した収縮値に対する相対値で表示した。

また、 $10^{-4} M$ アスピリンまたは $5 \times 10^{-6} M$ インドメ

タシン存在下での血管内皮存在標本での KCl の反応に対する高炭酸ガス分圧の影響を調べた。アスピリンまたはインドメタシンは、KCl の用量依存反応を開始する40分前に投与した。その後の処置は前述の通りである。

最後に、正常炭酸ガス分圧下に於ける血管内皮存在標本のフェニレフリリン、KCl、ET-1 への反応に対する酸素濃度減少の影響を検討した。酸素濃度の減少は、ほぼ等量の95% O₂-5% CO₂ 混合気と95% N₂-5% CO₂ 混合気を混合して得た。

PCO₂、PO₂ および pH は、37℃で ABL 血液ガス分析装置(ラジオメーター社製、コペンハーゲン、デンマーク)で測定した。薬物による反応の前と反応終了後にその容器内の溶液を採取し、その PCO₂、PO₂、pH をその血液ガス分析装置で測定した。

文中および図中に示した値は平均値±標準誤差(S.E.M.)で表した。各薬物に於ける最大収縮の50%収縮を引き起こす薬物濃度(ED₅₀)は、プロビット変換によって計算した¹⁰⁾。二つの平均値は Student の t 検定によって比較した。その他、正常炭酸ガスまたは高炭酸ガス分圧時の各 ED₅₀ 値、最大反応値、各濃度に於ける各薬物の収縮値等で、三つ以上の平均値に関しては一元分散分析を用い、群間の比較は最小有意差検定(LSD)法を用いた。

結 果

フェニレフリリン、KCl および ET-1 の対照群、低 pH

高 Pco₂ 群、低 pH 正常 Pco₂ 群に於ける ED₅₀ 値、および最大収縮値(%)の平均は表 1 に示す。標本の静止時張力は高炭酸ガス分圧で変化しなかった。各群に於ける pH、Pco₂ および Po₂ の値はそれぞれ 7.38±0.00、38±0 mmHg、635±10 mmHg(対照群、正常 pH 正常 Pco₂: n=84)、6.99±0.00、91±1 mmHg、522±6 mmHg(低 pH 高 Pco₂ 群: n=58)、6.99±0.00、38±0 mmHg、628±7 mmHg(低 pH 正常 Pco₂ 群: n=30)であった。高炭酸ガス分圧時 Pco₂ は、正常炭酸ガス分圧時に比べ有意に低値を示した(p<0.01)。

1. 血管内皮存在標本に於けるフェニレフリリン、KCl、ET-1 反応に対する低 pH 高 Pco₂ (pH=6.99±0.00、Pco₂=91±1 mmHg) および低 pH 正常 Pco₂ (pH=6.99±0.00、Pco₂=38±0 mmHg) の影響について。

フェニレフリリンの反応は、低 pH 高 Pco₂ によって最大収縮の減弱を伴って右方移動した。低 pH 正常 Pco₂ 群では、フェニレフリリンの反応の最大収縮を変化させることなく反応曲線を右方移動させた(図 1 上段、表 1)。KCl の反応は低 pH 高 Pco₂ および低 pH 正常 Pco₂ 下で影響されなかった(図 1 中段、表 1)。ET-1 の反応は、両条件下で有意な影響を受けなかった(図 1 下段、表 1)。

2. 血管内皮剥脱標本に於けるフェニレフリリン、KCl、ET-1 反応に対する低 pH 高 Pco₂ および低 pH 正常 Pco₂ の影響について。

フェニレフリリンの反応は、低 pH 高 Pco₂ および低 pH

表 1 ラット大動脈に於けるフェニレフリリン、KCl、ET-1 の ED₅₀ 値及び最大収縮値(%)

		フェニレフリリン		KCl		ET-1	
		ED ₅₀ 値 (×10 ⁻⁸ M)	最大収縮 (%)	ED ₅₀ 値 (×10 ⁻³ M)	最大収縮 (%)	ED ₅₀ 値 (×10 ⁻⁹ M)	最大収縮 (%)
血管内皮 (+)	対照群	5.3±0.8## (n=15)	108.9±2.2 (n=15)	17.7±0.8 (n=10)	97.1±3.6 (n=10)	3.7±1.0# (n=12)	128.0±6.4 (n=12)
	低 pH 高 Pco ₂ 群	27.8±3.7** (n=9)	82.8±8.3 (n=9)	19.5±0.8 (n=5)	99.7±4.3 (n=5)	2.8±0.7 (n=7)	126.4±6.8 (n=7)
	低 pH 正常 Pco ₂ 群	21.6±5.3** (n=6)	102.2±2.5 (n=6)	19.5±0.7 (n=7)	97.8±4.7 (n=7)	5.6±2.0 (n=5)	118.7±8.3 (n=5)
血管内皮 (-)	対照群	0.8±0.2## (n=11)	135.9±3.6 (n=11)	13.9±1.0 (n=12)	105.3±3.4 (n=12)	1.1±0.2# (n=7)	164.3±9.1 (n=7)
	低 pH 高 Pco ₂ 群	2.7±0.7* (n=7)	120.7±6.5 (n=7)	24.9±2.6** (n=6) ++	92.0±5.4 (n=6)	1.6±0.5 (n=7)	146.6±11.8 (n=7)
	低 pH 正常 Pco ₂ 群	3.9±0.9** (n=5)	135.4±8.6 (n=5)	16.6±1.0 (n=7)	104.3±5.9 (n=7)	(-)	(-)

##または##: 対照群に於いて血管内皮存在群、血管内皮剥脱群間で、p<0.05 または p<0.01 で有意。

または: 対照群に対し p<0.05 または p<0.01 で有意。

++: 低 pH 正常 Pco₂ 群に対し p<0.01 で有意。

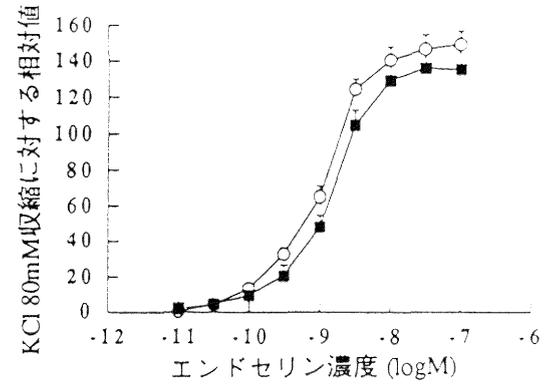
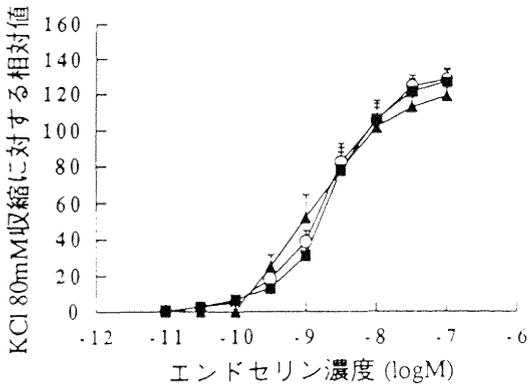
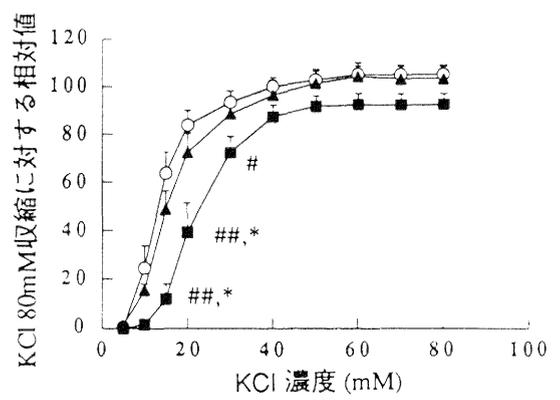
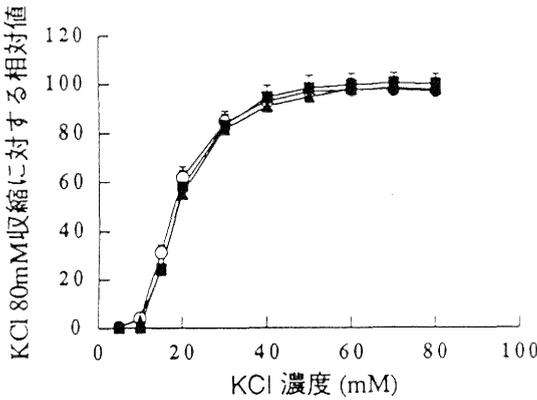
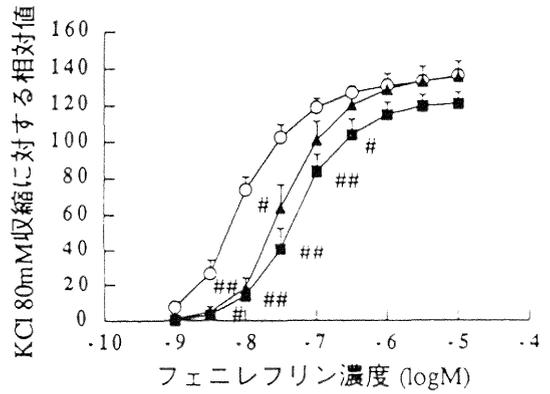
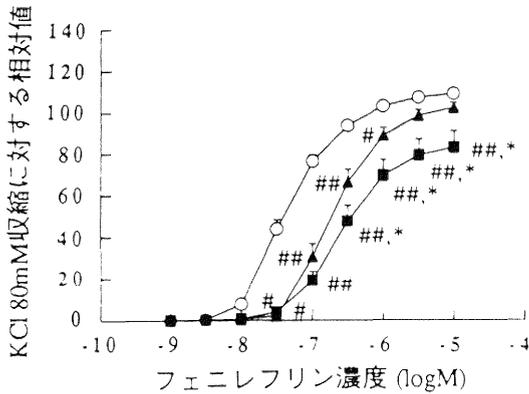


図 1 血管内皮存在標本に於ける各血管作働薬の反応に対する低 pH 高 Pco₂ 及び低 pH 正常 Pco₂ の影響。

○：対照群 (pH=7.38±0.00, Pco₂=38±0 mmHg), ■：低 pH 高 Pco₂ 群 (pH=6.99±0.00, Pco₂=91±1 mmHg), ▲：低 pH 正常 Pco₂ 群 (pH=6.99±0.00, Pco₂=38±0 mmHg)

上段はフェニレフリン, 中段は KCl, 下段は ET-1 の各条件下での用量依存曲線を示す。

##または#：対照群に対し p<0.05 または p<0.01 で有意。*：低 pH 正常 Pco₂ 群に対し p<0.05 で有意。

図 2 血管内皮剥脱標本に於ける各血管作働薬の反応に対する低 pH 高 Pco₂ 及び低 pH 正常 Pco₂ の影響。

○：対照群 (pH=7.38±0.00, Pco₂=38±0 mmHg), ■：低 pH 高 Pco₂ 群 (pH=6.99±0.00, Pco₂=91±1 mmHg), ▲：低 pH 正常 Pco₂ 群 (pH=6.99±0.00, Pco₂=38±0 mmHg)

上段はフェニレフリン, 中段は KCl, 下段は ET-1 の各条件下での用量依存曲線を示す。

##または#：対照群に対し p<0.05 または p<0.01 で有意。*：低 pH 正常 Pco₂ 群に対し p<0.05 で有意。

正常 P_{CO_2} により右方移動したが、最大収縮は影響を受けなかった (図 2 上段, 表 1). 低 pH 高 P_{CO_2} によって KCl の反応が減弱したが, 低 pH 正常 P_{CO_2} 下では影響されなかった (図 2 中段, 表 1). ET-1 の反応は, 低 pH 高 P_{CO_2} によって影響されなかった (図 2 下段, 表 1).

3. アスピリンまたはインドメタシン存在下での血管内皮存在標本に於ける KCl 反応に対する低 pH 高 P_{CO_2} の影響.

アスピリンまたはインドメタシン存在下では, 低 pH 高 P_{CO_2} によって血管内皮存在標本の KCl 反応の最大収縮を変化させずに反応曲線を右方移動させた (表 2).

4. 正常炭酸ガス分圧時での血管内皮存在標本に於ける KCl, フェニレフリンおよび ET-1 の反応に対する酸素分圧減少の影響.

フェニレフリン, KCl および ET-1 の反応は酸素分圧の減少によって影響を受けなかった (各群 $n=3$). 対照群の P_{O_2} は 611 ± 7 mmHg ($n=9$), 酸素分圧減少群では 262 ± 6 mmHg ($n=9$) であった.

考 察

今回の研究で, 血管平滑筋の収縮に対する高炭酸ガス分圧の影響が内皮の有無, 薬物によって異なることがわかった. 炭酸ガス分圧を上昇すると, pH および酸素分圧の減少を引き起こした. 今回観察された炭酸ガス分圧の上昇による変化は, 二酸化炭素分圧の変化に伴う酸素分圧の低下に関連していないと考えられる. なぜならば, 酸素分圧の減少は, 正常炭酸ガス分圧時のフェニレフリン, KCl および ET-1 によって引き起こされた収縮反応に影響しなかったからである. 今回の研究では, 血管内皮存在標本に於けるフェニレフリンの反応は, 低 pH 高 P_{CO_2} ($pH=6.99 \pm 0.00$, $P_{CO_2}=91 \pm 1$ mmHg) 下と低 pH 正常 P_{CO_2} ($pH=6.99 \pm 0.00$, $P_{CO_2}=38 \pm 0$ mmHg) 下では異なった様式で減弱した. また, 低 pH 正常 P_{CO_2} 下では, 血管内皮が存在しても存在していなくてもその反応は影響されなかった. さらに, 血管内皮剥脱標本では低 pH 高 P_{CO_2} によって KCl の反応が減弱したが, 血管内皮存在標本では KCl の反応に変化は認められなかった. したがって, KCl とフェニレフリンによる収縮反応に対する高炭酸ガス分圧の効果は, 単なる pH の変化によるものではないことが示唆される.

高 K による血管収縮や細胞内 Ca^{2+} 濃度の増加が電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの開放によって引き起こされ, ジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネル拮抗薬

表 2 ラット大動脈に於けるアスピリン, インドメタシン前処置後の KCl 反応の ED_{50} 値

前処置	n	ED_{50} 値 ($\times 10^{-3}M$)
アスピリン	9 対照群	19.1 ± 1.0
	9 低 pH 高 P_{CO_2} 群	$24.6 \pm 1.5^{**}$
インドメタシン	8 対照群	19.6 ± 1.1
	8 低 pH 高 P_{CO_2} 群	$24.6 \pm 1.4^*$

*または** : 対照群に対し $p < 0.05$ または $p < 0.01$ で有意.

によって抑制されることは良く知られている²⁾³⁾. また Chiu ら²⁾ は, ラットの動脈に於いて KCl によって引き起こされる血管収縮が, ホスファチジルイノシトール代謝に関連していないことを報告した. 今回の研究で血管内皮剥脱標本の KCl に対する反応が低 pH 高 P_{CO_2} 下で減弱し, 低 pH 正常 P_{CO_2} 下では変化しなかった事実は, 電位依存性 Ca^{2+} チャンネルの活性化による血管収縮機構が, 単に二酸化炭素それ自体によって減弱させられている可能性を示唆している.

低 pH 高 P_{CO_2} は, 血管内皮存在下での KCl 収縮反応に影響を与えなかったが, 血管内皮剥脱標本では KCl 反応を減弱させた. さらにサイクロオキシゲナーゼ抑制剤の存在下では, 低 pH 高 P_{CO_2} が血管内皮存在標本の KCl に対する反応を減弱させた. これらの事実は, 血管内皮由来の物質 (サイクロオキシゲナーゼ関連因子) が血管内皮存在標本に於いて低 pH 高 P_{CO_2} 下で KCl によって放出され, それが KCl によって引き起こされた血管収縮に対する低 pH 高 P_{CO_2} の収縮抑制効果に拮抗しているのかもしれない. エイコサノイドの中でも, PGE_1 , PGE_2 , 高濃度の PGI_2 およびトロンボキサン A_2 等はラットの動脈を収縮させる¹⁾. しかし, 低 pH 高 P_{CO_2} 下で, ラットの動脈標本から KCl に対する反応中, いかなるエイコサノイドが血管内皮から放出されているかわからない.

Chiu ら⁴⁾ は, ラット動脈に於いて α_1 -受容体刺激が, 次の二つの異なる過程での細胞内 Ca^{2+} 濃度増大を引き起こすことを示唆している. 一つは細胞外 Ca^{2+} の流入を促進するもの. もう一方は, 主にイノシトールリン酸代謝によって調節されていると思われる細胞内結合 Ca^{2+} の放出を活性化するものである. また Minneman⁵⁾ は, 主に α 受容体の一つ (α_{1a}) が, ジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネルを介しての細胞外 Ca^{2+}

の細胞内流入を促進していることを報告した。したがって低 pH 高 P_{CO_2} によるフェニレフリンの血管収縮反応の減弱は、少なくとも一部はジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネルを介する収縮の二酸化炭素による抑制によるものと考えられる。我々の以前の研究では⁹⁾、無 Ca^{2+} 溶液内のノルエピネフリンによって引き起こされた一過性の収縮は低 pH 高 P_{CO_2} によって減弱されなかった¹¹⁾。これはイノシトール三リン酸の放出によって細胞内貯蔵部位から Ca^{2+} の移動が起ったためか、あるいは細胞膜内表面からの Ca^{2+} 放出によって引き起こされた Ca^{2+} 誘起性 Ca^{2+} 放出機構の活性化によるものと思われる。低 pH 高 P_{CO_2} は、 α_1 -受容体活性化によって引き起こされる細胞内 Ca^{2+} 放出と関連した収縮機構には影響を与えないように思われる。

もし低 pH 高 P_{CO_2} が単にジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネルに関連したフェニレフリンによる血管収縮に対してのみ作用するのであれば、血管内皮剥脱標本に於いて低 pH 高 P_{CO_2} は KCl の ED_{50} に与える変化より、フェニレフリンに与える変化の方が小さいと考えられる。しかし血管内皮剥脱標本では、低 pH 高 P_{CO_2} によって KCl よりフェニレフリンの方が ED_{50} が大きく変化した。Minneman⁵⁾ はまた、 α_1 -受容体がジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネルを介してか、または間接的にイノシトールリン酸代謝による非ジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネルを介しての細胞外 Ca^{2+} の流入を促進するかどうかという点を報告している。低 pH 高 P_{CO_2} はジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネルと同様に非ジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネルを介してのフェニレフリンによる収縮を減弱させる可能性も否定できない。

今回の研究では、血管内皮存在標本に於ける高濃度フェニレフリン (10^{-5} および $10^{-6}M$) の反応は低 pH 高 P_{CO_2} で減弱したが、血管内皮剥脱標本では変化しなかった。我々の以前の研究でも、高濃度ノルエピネフリンに関して同様の結果が得られた⁹⁾。 α 受容体との親和性はフェニレフリンでは $\alpha_1 > \alpha_2$ 、ノルエピネフリンでは $\alpha_1 = \alpha_2$ であることが報告されている¹²⁾。血管内皮存在下と非存在下での反応の違いを説明し得る一つの可能性としては、高濃度フェニレフリンは血管内皮の α_2 受容体を活性化し、Miller ら¹³⁾ が示唆しているように内皮由来の拡張物質 (EDRFs) の放出を促進している可能性がある。その結果、低 pH 高 P_{CO_2} 下での高濃度フェニレフリンやノルエピネフリンの反応を減弱させるという推論が成り立つ。しかしその可能性は以下の事実と矛盾す

る。まず第一に、我々の以前の研究ではノルエピネフリンそれ自体は正常炭酸ガス分圧下でも高炭酸ガス分圧下でも大動脈内の c-GMP 量を変化させなかった⁹⁾。第二に、Martin ら¹⁴⁾ は、 α_2 選択的作動物質のクロニジンが血管内皮存在標本の c-GMP 量を増加させなかったことを報告した。さらにオートラジオグラフィーによって α_2 受容体はラットの動脈の平滑筋にも血管内皮にも存在しないことがわかっている¹⁵⁾。これらの事実から、低 pH 高 P_{CO_2} 下での α -作動薬による EDRF 放出促進の可能性は少ない。

以前我々は、血管内皮と炭酸ガス分圧の上昇が、ノルエピネフリンの平滑筋細胞に対する反応に於いて相乗的に作用することを示した⁹⁾。しかしその作用が二酸化炭素それ自体によるものか、炭酸ガス分圧の変化に伴う pH 変化に伴うものか、またはその両方によるものかは明らかではない。低 pH 正常 P_{CO_2} は、血管内皮存在標本で高濃度フェニレフリンの反応に影響を与えなかった。したがって、高濃度フェニレフリン反応の減弱は、おそらく血管内皮と二酸化炭素それ自体の両者の相乗的作用によるものと考えられる。

ラット大動脈の ET-1 の収縮反応に関しては、以下の様ないくつかの機序が提唱されている。① イノシトールリン酸分解が刺激され、引き続いて貯蔵部位からの Ca^{2+} 放出が起こる⁶⁾⁷⁾¹⁶⁾。② ベラパミルまたはジヒドロピリジン感受性経路を介しての Ca^{2+} 流入を増大させる⁷⁾。③ 収縮要素の Ca^{2+} 感受性を変化させるか、それと同時に細胞質 Ca^{2+} 濃度の増減に関係なく収縮機序を変化させる、という報告がある⁸⁾。もし高炭酸ガス分圧が電位依存性 Ca^{2+} チャンネルを介しての Ca^{2+} 流入を減弱させ引き続いて収縮過程を起こすのなら、ET-1 による収縮は KCl やフェニレフリンによる収縮と同様に高炭酸ガス分圧によって減弱されるはずである。しかし ET-1 による収縮は、血管内皮存在下でも非存在下でも高炭酸ガス分圧によって影響されなかった。この ET-1 の収縮反応が、高炭酸ガス分圧によって減弱されなかった理由はわからないが、その一つの可能性として ET-1 は確かにベラパミルおよびジヒドロピリジン感受性 Ca^{2+} チャンネルを開いて Ca^{2+} 流入を増大させるが、その収縮機構に於ける役割は少ないからと考えられる¹⁷⁾。

血管に於ける動脈血二酸化炭素の変化の影響は、二酸化炭素による直接血管拡張作用と交感神経系の活動や種々の血管作動物質によって二次的に引き起こされる血管収縮作用のバランスで決定される¹⁸⁾。動脈硬化、血管攣

縮や出血等の、ある病的状態では血管内皮が剥脱され、血管の緊張度は血液成分や血管内皮、交感神経終末といったものから放出される種々の血管作働物質によって調節されているのであろう。今回の研究から、二酸化炭素の循環に及ぼす影響は血管内皮の有無や、種々の病的状態で放出されるであろう血管収縮物質等によって複雑に作用しあうことが示唆された。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜わりました新潟大学医学部麻酔学教室 下地恒毅教授と福田 悟助教授に厚く感謝致します。

参 考 文 献

- 1) **Smith, T.C., Gross, J.B. and Wollman, H.:** The Pharmacological Basis of Therapeutics. New York: Macmillan Publishing Company, 322~338, 1985.
- 2) **Chiu, A.T., McCall, D.E., Thoolen, M.J.M.C. and Timmermans, P.B.M.W.M.:** Ca⁺⁺ utilization in the constriction of rat aorta to full and partial alpha-1 adrenoceptor agonists., *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **238**: 224~231, 1986.
- 3) **Ozaki, H., Ohyama, T., Sato, K. and Karaki, H.:** Ca²⁺-dependent and independent mechanisms of sustained contraction in vascular smooth muscle of rat aorta. *J.J. Pharmacol.*, **52**: 509~512, 1990.
- 4) **Chiu, A.T., Bozarth, J.M. and Timmermans, P.B.M.W.M.:** Relationship between phosphatidyl inositol turnover and Ca⁺⁺ mobilization induced by alpha-1 adrenoceptor stimulation in the rat aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **240**: 123~127, 1987.
- 5) **Minneman, K.P.:** α 1-adrenergic receptor subtypes, inositol phosphates, and sources of cell Ca²⁺. *Pharmacol. Rev.*, **40**: 87~119, 1988.
- 6) **Rapoport, R.M., Stauderman, K.A. and Highsmith, R.F.:** Effects of EDCF and endothelin on phosphatidyl inositol hydrolysis and contraction in rat aorta. *Am. J. Physiol.*, **258**: C122~C131, 1990.
- 7) **Renterghem, C.V., Vigne, P., Barhanin, J., Schmid-Alliana, A., Frelin, C. and Lazdunski, M.:** Molecular mechanism of action of the vasoconstrictor peptide endothelin. *Biochem. Biophysic. Res. Comm.*, **157**: 977~985, 1988.
- 8) **Sakata, K., Ozaki, H., Kwon, S.-C. and Karaki, H.:** Effects of endothelin on the mechanical activity and cytosolic calcium levels of various types of smooth muscle. *Br. J. Pharmacol.*, **98**: 483~492, 1989.
- 9) **Fukuda, S., Matsumoto, M., Nishimura, N., Fujiwara, N., Shimoji, K., Takeshita, H. and Lee, T.J.-F.:** Endothelial modulation of norepinephrine-induced constriction of rat aorta at normal and high CO₂ tensions. *Am. J. Physiol.*, **258**: H1049~H1054, 1990.
- 10) **Fischer, R.A. and Yates, F.:** Statistical Tables. London: Longman, 68~70, 1963.
- 11) **Karaki, H. and Weiss, G.B.:** Calcium release in smooth muscle. *Life Science*, **42**: 111~122, 1988.
- 12) **Maze, M. and Tranquilli, W.:** Alpha-2 adrenoceptor agonists: Defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*, **74**: 581~605, 1991.
- 13) **Miller, R.C., Mony, M., Schini, V., Schoeffter, R. and Stoclet, J.C.:** Endothelial mediated inhibition of contraction and increase in cyclic GMP levels evoked by the α -adrenoceptor agonist B-HT 920 in rat isolated aorta. *Br. J. Pharmacol.*, **83**: 903~908, 1984.
- 14) **Martin, W., Furchgott, R.F., Villani, G.M. and Johianandan, D.:** Depression of contractile responses in rat aorta by spontaneously released endothelium-derived relaxing factor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **237**: 529~538, 1986.
- 15) **Jacobs, M. and Dashwood, M.:** An autoradiographic study of the α -adrenoceptors in rat aorta in the presence and absence of endothelium. *Br. J. Pharmacol.*, **87**: p. 194, 1986.
- 16) **Van Dam, J., Maddox, Y.T., Ramwell, P.W. and Kot, P.A.:** Role of the vascular endothelium in the contractile response to prostacyclin in the isolated rat aorta. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **239**: 390~394, 1986.
- 17) **Auguet, M., Delaflotte, S., Chabrier, P.-E., Pirotzky, E., Clostre, F. and Braquet, P.:** Endothelin and Ca²⁺ agonist BAYK 8644; Different vasoconstrictive properties, *Biochem. Biophysic.*

Res. Comm., **156**: 186~192, 1988.

1980.

- 18) **Foex, P.**: The Circulation in Anesthesia.
London, Blackwell Scientific Pub., pp. 295~309,

(平成4年2月3日受付)
