

綜 説

セロトニンの心臓作用

千葉 茂 俊

信州大学医学部薬理学教室, 心脈管病研究室

CARDIAC ACTION OF SEROTONIN

Shigetoshi CHIBA

Department of Pharmacology and Research Laboratory for Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, Shinshu University

Key words ; セロトニン (serotonin)

洞房結節動脈 (sinus node artery)

洞調律 (sinus rhythm)

心房収縮力 (atrial contraction)

はじめに

Serotonin は生体アミンの一つで下等動物から高等動物にまで広く分布しているのは周知のことである。これはアミノ酸の tryptophan から水酸化と脱炭酸を経て産生され, monoamine oxidase (MAO) という酵素により 5-hydroxyindoleacetic acid に分解され排泄される。特に serotonin は腸粘膜の腸クロム親和性細胞に高濃度に存在するし, 脳内各部にも見られ, 脳内には serotonin を含む神経線維も存在する。更に血球のうち血小板は serotonin を含有している。心臓血管系に対する直接および間接作用に関してもこれまで数多くの研究がなされている。serotonin はその名前の様に血清中の昇圧物質という意味から命名されたが, 反応は必ずしも一様ではなく複雑である。これは循環系に対する直接作用というよりは中枢神経系に対する作用や反射を惹起する Bezold-Jarish 効果等があるからである (最初は veratrum alkaloids によって引き起こされる迷走神経を介する反射性の降圧反射を Bezold 効果と呼んだが, 現在では serotonin や各種の物質によって引き起こされる心臓に起源のある降圧, 徐脈反射を Bezold-Jarish 効果という)。Serotonin が生体の循環系の調整機構になんらかの関与を持つであろうことは異論のないところであるが, その作用, 特に心臓に及ぼす作用に限ると明らかでは

ない。それは serotonin の動物種差による反応の相違が大きいことと, その時々動物の循環動態の様子に強く依存していることによるからである。最近, 筆者ら¹⁾²⁾ はイヌの摘出心房筋および心室筋を供血犬の動脈血液で交叉灌流して serotonin の心臓作用を薬理的に検討した³⁾。ここでは, これ迄に報告されている serotonin の心臓作用と比較しながら考察することにする。

Serotonin の静脈内投与による効果

Serotonin の静注による心臓効果については古くからかなり報告がある⁴⁾。人間の場合であるが, 静注後の血圧の変化に先だって 5—30 beats/min 程度の心拍上昇作用を示すという⁵⁾⁶⁾。

イヌでは最初に徐脈が出現し, 続いて顕著な頻脈が現れる⁷⁾。最初の徐脈は vagotomy で消失するので迷走神経を介する反射と考えられている。ネコを使用した実験においても serotonin の静注により見られる徐脈は vagotomy で消失する⁸⁾⁻¹⁰⁾。

摘出心を使っての Serotonin の作用 : これまでの報告

Serotonin は摘出家兎心房筋において心拍増加作用を示し, またその効果には tachyphylaxis があることは知られている⁴⁾⁸⁾。また末梢の交感神経線維を選択

的に破壊する 6-hydroxy-dopamine を家兎に前処置した後では serotonin の心拍亢進効果が出現しなくなる⁹⁾。以前、Trendelenburg (1960)¹¹⁾ はネコ、家兎、モルモットの摘出心房筋を使用して実験を行い、serotonin の心臓作用の種差による相違を記している。すなわち彼の成績によると、ネコ心房筋では serotonin の心拍亢進作用が LSD (serotonin receptor の拮抗剤) で遮断されるのであるから、serotonin receptor を介しての直接作用であるという。家兎心房筋での serotonin の効果はアドレナリン作動性 β -遮断剤 (β -blocker) の DCI で抑制されてしまうし、norepinephrine の洞渇剤の reserpine 処置でも、serotonin の効果が消失してしまうので、交感神経末梢線維からの norepinephrine 遊離を介して間接的に作用を引き起こすという。更にモルモットでは serotonin 受容体を直接刺激する効果と norepinephrine の遊離を介する間接作用の両方を有すると結論している。

最近、Sakai と Akima¹²⁾によれば、ラットの摘出心では serotonin が収縮力増強効果を示すが、その作用は β -blocker の propranolol の処置では抑制されず、抗セロトニン剤の methysergide 処置により抑制されるという。従って、この場合の serotonin の作用は心筋に存在する serotonin receptor を介するものであり、神経系を介するものではないといえる。彼等によれば心拍亢進作用は出現しなかったという。イヌの心肺標本を用いた実験では、明瞭な serotonin の効果は観察されなかったが、家兎の心肺標本では徐脈と心収縮力の減少が見られたという¹³⁾¹⁴⁾。

Serotonin 生体および摘出イヌ洞房結節および心収縮力に対する作用

1964年に米国の James¹⁵⁾ は彼等の開発した生体内イヌ洞房結節動脈直接灌流標本¹⁶⁾を使用して serotonin の洞調律に及ぼす作用を検討した。彼は seroto-

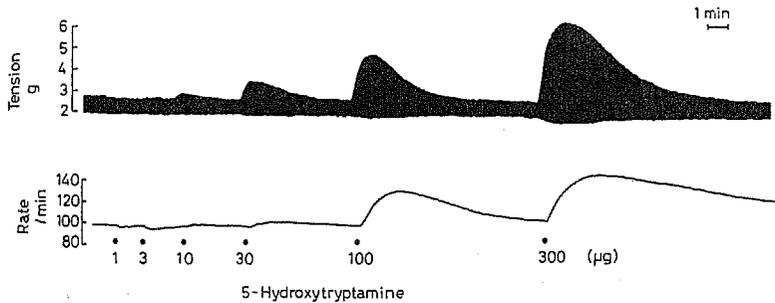


図1 血液灌流イヌ右心房標本による実験例。上のパネルは心房筋の等尺性張力、下のパネルは心房調律数を表す。心房筋は供血犬の新鮮動脈血で交叉灌流されている。セロトニン (5-hydroxytryptamine) を摘出心房筋の sinus node artery に動注した時の反応を示している。(Chiba³⁾ より引用)

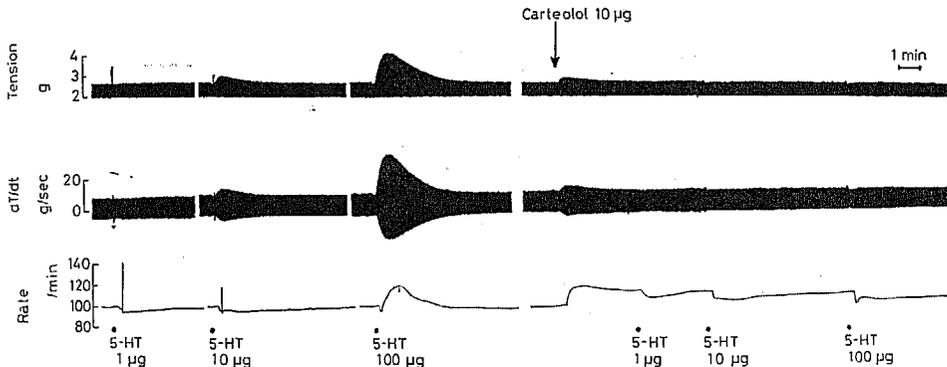


図2 セロトニン (5-HT) による心収縮力増強作用および洞調律亢進作用は強力な β -blocker である carteolol の処置により完全に遮断される。セロトニン (5-HT) はむしろ心機能抑制作用を示すようになる。(Chiba³⁾ より引用)

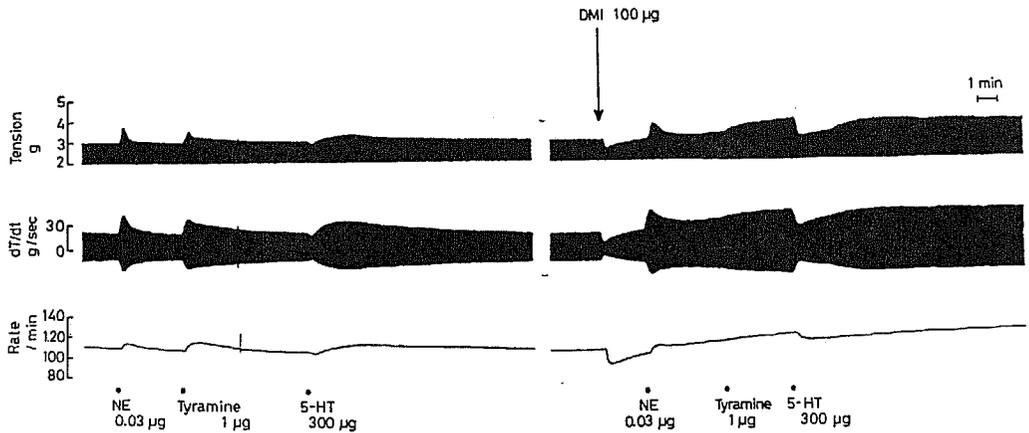


図3 DMI (Desipramine) の前処置により、NE (norepinephrine) の反応は抑えられない、しかし tyramine の反応は完全に抑制されている。この時セロトニン (5-HT) の反応は逆転してしまう。(Chiba³⁾ より引用)

nin を生体内 sinus node artery に注入すると徐脈が用量依存的に出現することを示した。この徐脈は acetylcholine によるものとは異なって、あまり大きくなく、しかもゆっくりした反応で、最大徐脈を得るには1～3分間も要するという。

一方、筆者らは¹⁾²⁾ 1975年にイヌの摘出右心房筋を供血犬のヘパリン化動脈血で交叉灌流する方法を開発し発表した。この標本では心拍数と心房筋の収縮力を同時に記録出来るし、また長時間(5時間以上)にわたって安定した状態が保たれ得る¹⁾。この標本を使用して、摘出心房筋の sinus node artery に serotonin を投与すると、少量では僅かな徐脈相のみが観察されるが、大量では徐脈相が殆ど見られず用量依存的に頻脈と収縮張力の亢進が顕著に出現する。図1は serotonin の1µg から300µg までの投与によって誘発された反応の例である。1µg と3µg の投与で僅かながら徐脈相が見られる。一方、100µg という大量では心拍数が100 から135 beats/min まで増加しているし、収縮力の増加も明らかに見られる。この頻脈と収縮力亢進はβ-blocker の propranolol や carteolol の前処置で完全に抑制されてしまう。図2は serotonin による頻脈および心収縮力増強作用が強力なβ-blocker の carteolol 前処置により完全に抑制されるばかりでなく、serotonin による徐脈相がむしろ顕著になり、また僅かながら収縮力減少作用が出現していることを示している。これらから、serotonin による頻脈相および収縮力増強作用はアドレナリン作動性β-受容体を介して出現していることがわかる。図3は交感神経末

端線維において norepinephrine の uptake を抑制する作用の強い desipramine (DMI) の作用である。Norepinephrine の投与による効果は desipramine 前処置により殆ど影響を受けなかったが、tyramine の効果は有意に抑制される。一方、serotonin の作用は全く逆転してしまい、頻脈相および収縮力増加作用は消失して、徐脈相および収縮力減少効果が明確に出現するようになっている。このことから serotonin の陽性変周期および陽性変力作用が生体内カテコールアミンの遊離を介した二次的な反応であることを伺うことが出来る。

さて、β-blocker や desipramine の前処置によってアドレナリン作動性の関与を遮断した後で serotonin により著明に現れる徐脈相は一体どのような機構によるものであろうか。James¹⁵⁾ は生体内洞房結節標本で serotonin により見られる徐脈相が atropine や serotonin の拮抗剤といわれている methysergide 前処置により影響を受けないことを既に報告している。また筆者の行った摘出心房標本でも serotonin による徐脈相が atropine や methysergide で抑制できなかった。これらのことから、この serotonin のイヌ心臓における抑制効果はコリン作動性機構を介しない直接作用によるが、これ迄の serotonin 拮抗薬ではその作用を遮断できないことがわかる。

イヌ生体内洞房結節標本とイヌ摘出心房筋標本における Serotonin の反応の相違

James¹⁵⁾ は生体内洞房結節標本の sinus node

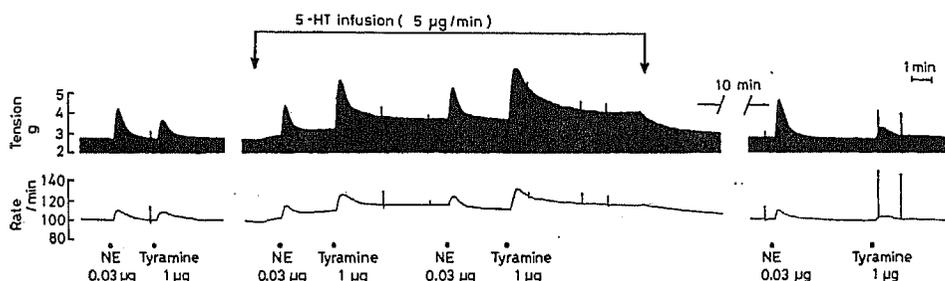


図4 摘出イヌ心房筋標本の実験例。セロトニン(5-HT)の持続注入により tyramine の作用が増強される。NE(norepinephrine)の作用は殆ど影響を受けない。(Chiba, Kobayashi and Furukawa¹⁷⁾より引用)

artery に serotonin を投与した場合、通常に徐脈のみが出現し、頻脈は決して観察されなかったと報告している。一方、筆者の用いた摘出標本においては、比較的大量の serotonin を sinus node artery に投与すれば通常頻脈が出現している。どちらも洞房結節部を血液で灌流して選択的に serotonin を注入しているにもかかわらず、この様な決定的な相違が出ているのは何故だろうか。James の論文¹⁵⁾の discussion においても、彼は「摘出心臓標本においては serotonin により常に頻脈のみが出現すると報告されているのに⁹⁾、予想に反して生体内標本においては徐脈のみが誘起された」と記している。その理由として、摘出心臓は除神経されていて神経ホルモンに対する反応が変化してしまう為に生体内の機能とかなり異なってしまうからであると述べ、更にイヌ摘出心臓で示される様な頻脈⁹⁾には serotonin の大量を必要とすると記している。しかしながら、James¹⁵⁾の使用した serotonin の用量は 0.1~100µg の範囲であり、筆者³⁾の摘出心房標本での使用々量では 30µg で既に明瞭な頻脈相が常時出現しているのである。これには基本心拍数の相違が関係しているのかもしれない。すなわち、serotonin の心拍亢進作用はイヌの心臓の control の心拍数により異なるのではないかと考えられる。James の用いたイヌ生体内標本は pentobarbital 麻酔犬であり、その心拍数は平均 150 beats/min と高い水準である。これは pentobarbital により迷走神経の緊張が強く抑制されていて、相対的に交感神経系の緊張が高い状態であると考えられている。一方、筆者の行ったイヌ摘出心房標本³⁾では、中枢からは完全に隔絶されており、中枢の影響は全く受けず、心拍数も平均

100 beats/min となっていて、James の標本と比べてかなり低くなっている。このことは、交感神経の緊張が高く、心拍数の高い場合には serotonin の心拍亢進作用が出現しにくいことを示唆している。この点に関しては更に実験が必要である。

最近、筆者らの行ったイヌ摘出心房筋標本を使っている実験において、serotonin を持続注入しておくとなorepinephrine の作用は殆ど影響を受けないが tyramine の作用が有意に増強される事が観察された¹⁷⁾。図4はその実験例を示している。Tyramine の作用は交感神経線維を介する間接的な作用であるので、serotonin が交感神経末端における amine の取り込みや遊離を調整する機構が存在するのかも知れない。

Serotonin の心臓における norepinephrine 遊離作用の証明

心臓以外の臓器では serotonin がカテコールアミンを遊離することは知られている。古く、Reid¹⁸⁾は serotonin が副腎髄質からカテコールアミンを遊離することを示している。1971年に Fillion ら¹⁹⁾は serotonin が ³H-norepinephrine を取り込ませた生体イヌの心臓から ³H-norepinephrine を遊離させる作用を示した。すなわち静注や冠動脈に直接投与した serotonin が交感神経の末端から norepinephrine を遊離することを直接に実証したのである。心臓における chromaffin-like cell の存在が必ずしも明白でない以上、交感神経線維からの norepinephrine 遊離を考えるべきであろう。そして彼等は serotonin による心臓の機能亢進作用は遊離された norepinephrine によるものと結論している。

Serotonin の受容体について

古く Gaddum と Picarelli (1957)²⁰⁾は摘出腸管における serotonin の薬理作用を研究して, serotonin の自律神経を介する作用として, M受容体 (neurotropic receptor) を考え, また直接に腸管の組織に存在する serotonin の受容体をD受容体 (muscolotropic receptor) と考えた。M受容体に対する serotonin の作用は神経からの transmitter 遊離を抑制するか, transmitter の作用を遮断する薬物により抑えられる。例えば腸管においては morphine, atropine, cocaine や methadone 等がある。他方, D受容体に対する serotonin の作用は抗セロトニン剤で抑制されるのである。例えば dibenzylamine, phenoxybenzamine, LSD, 2-brom LSD (BOL), methysergide や cyproheptadine 等が抗セロトニン剤である。

さて, 動物の種差が大きく複雑であるが, 心臓における serotonin の効果も心筋の serotonin 受容体を介する直接作用と自律神経系を介する間接作用に分けて考えてよいようである。まず直接作用には心筋の機能亢進作用と機能抑制作用があり, 亢進作用は抗セロトニン剤で遮断されるが, 抑制作用はこれ迄の抗セロトニン剤や抗自律神経剤で遮断されない。また serotonin の間接作用は中枢性の反射機構の迷走神経を介するコリン作動性機構であり atropine で遮断され, 局所の交感神経末端からの norepinephrine 遊離により誘起される作用は抗アドレナリン剤で遮断されることになる。

心臓における Serotonin の貯蔵について

Serotonin の心臓における含有量の低いことは知られている。心臓では心房筋の方が心室筋よりも有意に高い serotonin 含有量を有することが家兎²¹⁾とラット²²⁾で示されている。これは serotonin を含む granule が心房筋に多い為であるが, その機能については不明である。

最近, Theron ら²³⁾は serotonin の合成を阻害する parachlorophenylalanine (PCPA) を適用すると, 心臓以外の組織(松果腺, 脳, 脾臓や腸管)からは serotonin を有意に潤湯させるのに心臓の serotonin 含有量は変化させないことをラットの心房と心室筋で観察している。これは心臓の serotonin 含有 granule が他の臓器の granule と異なっている為で

あると彼等は推定している。Serotonin granule が serotonin の合成, 貯蔵, 遊離や代謝機構に重要なのは考えられるが, 心臓における特殊性やその生理的役割については未だ不明であるといわざるを得ない。

結 語

Serotonin の心臓作用については種差による反応の相違が大きく, 様々な結果が報告されていて, なかなか統一的な見解は得られていない。しかしながら, これ迄の生体および摘出心臓標本での結果を比較してみると, かなりの共通点もある。最近, 筆者が行った摘出イヌ右心房血液灌流標本における serotonin 効果とこれ迄の報告を比較しながら, 中枢を介する反射と局所の神経を介する作用および心筋に対する直接作用に分けて考察した。

文 献

- 1) Chiba, S., Kimura, T. and Hashimoto, K. : Muscarinic suppression of the nicotinic action of acetylcholine on the isolated, blood-perfused atrium of the dog. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 289 : 315-325, 1975
- 2) Chiba, S., Yabuuchi, Y. and Hashimoto, K. : Comparison of the effects of norepinephrine and acetylcholine between intraarterial and extravascular administration to the isolated blood-perfused canine atrium. *Jpn J Pharmacol*, 25 : 433-439, 1975
- 3) Chiba, S. : Pharmacologic analysis of chronotropic and inotropic responses to 5-hydroxytryptamine in the dog heart. *Jpn J Pharmacol*, 27 : 727-734, 1977
- 4) Erspamer, V. : *Hand. exp. Pharmacol. XIX*, edited by Eichler, O. and Farah, A., p. 245, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg and New York, 1966
- 5) Annoni, G., Leone, M., Longaretti, A., Longo e P., G. and Lucchelli, P. D. : Prime ricerche cliniche con la serotonina. *Clin Ter*, 8 : 125-133, 1955
- 6) Hollander, W. and Michelson, A. L. : The effects of serotonin and antiserotonins in hypertensive man. *J Clin Invest*, 35 : 712-713, 1956

- 7) Ben, M., Boxill, G. C. and Winbury, M. M. : The comparative cardiovascular activity of 5-acetyltryptamine (5-AT) with 5-hydroxytryptamine (5-HT). *Fed Proc*, 21 : 113, 1962
- 8) Schneider, J. A. and Yonkman, F. F. : Action of serotonin (5-hydroxytryptamine) on vagal afferent impulses in the cat. *Am J Physiol*, 174 : 125-134, 1953
- 9) Schneider, J. A. and Yonkman, F. F. : Species differences in the respiratory and cardiovascular response to serotonin. *J Pharmacol Exp Ther*, 111 : 84-98, 1954
- 10) Kottegoda, S. R. and Mott, J. C. : Cardiovascular and respiratory actions of 5-hydroxytryptamine in the cat. *Br J Pharmacol*, 10 : 66-72, 1955
- 11) Trendelenburg, U. : The action of histamine and 5-hydroxytryptamine on isolated mammalian atria. *J Pharmacol Exp Ther*, 130 : 450-460, 1960
- 12) Sakai, K. and Akima, M. : An analysis of the stimulant effects of 5-hydroxytryptamine on rat isolated, blood-perfused heart. *Eur J Pharmacol*, 55 : 421-424, 1979
- 13) Freyburger, W. A., Graham, B. E., Rapport, M. M., Seay, P. H., Govier, W. M., Swoap, O. F. and van der Brook, M. J. : The pharmacology of 5-hydroxytryptamine (serotonin). *J Pharmacol Exp Ther*, 105 : 80-86, 1952
- 14) Maggi, G. C. and Noli, S. : L'azione della 5-idrossitriptamina sul preparato cuore-polmoni. *Boll Soc Ital Biol Sper*, 34 : 1290-1294, 1958
- 15) James, T. N. : The chronotropic action of serotonin studied by direct perfusion of the sinus node. *J Pharmacol Exp Ther*, 146 : 209-214, 1964
- 16) James, T. N. and Nadeau, R. A. : Direct perfusion of the sinus node : An experimental model for pharmacologic and electrophysiologic studies of the heart. *Henry Ford Hosp Med Bull*, 10 : 21-25, 1962
- 17) Chiba, S., Kobayashi, M. and Furukawa, Y. : Potentiation of tyramine action by 5-hydroxytryptamine in the dog heart. *Jpn J Pharmacol*, 28 : 160-162, 1978
- 18) Reid, G. : Circulatory effects of 5-hydroxytryptamine. *J Physiol (Lond)*, 118 : 435-453, 1952
- 19) Fillion, G. M. B., Lluch, S. and Uvnäs, B. : Release of noradrenaline from the dog heart in situ after intravenous and intracoronary administration of 5-hydroxytryptamine. *Acta Physiol Scand*, 83 : 115-123, 1971
- 20) Gaddum, J. H. and Picarelli, Z. P. : Two kinds of tryptamine receptor. *Br J Pharmacol*, 12 : 323-328 1957
- 21) Fozard, J. R. and Mwaluks, G. M. P. : The 5-hydroxytryptamine content of rabbit hearts and its release during in vitro perfusion. *J Pharm Pharmacol*, 25 : 809-814, 1973
- 22) Theron, J. J., Meyer, A. C., Seegers, J. C., Biagio, R., Pitout, M. J. and v. d. Watt, J. J. : Serotonin content of rat atria and ventricles. *S Afr J Med Sci*, 72 : 55-57, 1976
- 23) Theron, J. J., Biagio, R., Meyer, A. C., Boekkooi, S. and Seegers, J. C. : The effect of a serotonin inhibitor on the serotonin content and ultrastructure of rat atria and ventricles with special reference to atrial granules. *Life Sci*, 23 : 111-120, 1978

(54. 9. 27受稿)