

綜 説

イヌ心臓洞結節の選択的灌流実験の研究

千葉茂俊
信州大学医学部薬理学教室

Selective Perfusion of Canine Sinus Node

Shigetoshi CHIBA

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

Key words: isolated dog atria, sinus node artery, chronotropism, inotropism

摘出イヌ心房筋, 洞結節動脈, 変周期作用, 変力作用

I はじめに

哺乳動物の心臓の拍動の発端は正常な右心房・上大静脈接合領域に存在する洞結節（もしくは洞房結節）からである。そして洞結節で発生した興奮が最終的に心臓全域に行き渡り、心臓収縮が開始して血液を全身に送り出すことになる。このように心臓の機能は大まかに言えば「調律」と「ポンプ」作用ということもできる。著者は長年にわたり、心臓機能に及ぼす各種生理活性物質および薬物の作用についての研究を続けてきた。特に昭和50年（1975年）に信州大学医学部に赴任した年に発表した摘出イヌ右心房筋血液灌流標本¹⁾²⁾を用いての研究は、洞結節の選択的灌流方法で広く信州大学医学部薬理方式として認知されるにいたった。その研究の経過ならびに進展の様子を整理して記述しておくことは、著者のみならず、当薬理学教室に長期間在籍した数多くの諸氏にとっても十分意義のあることと信じて筆を進めることにする。

さて、イヌの心臓洞結節の灌流実験は1962年に米国デトロイトのヘンリーフォード病院のJamesとNadeau³⁾によって開始された。彼らの方法は麻醉犬を人工呼吸下に開胸して心臓を露出し、右冠状動脈からカニューレを挿入して後右房動脈（いわゆる洞結節動脈）内に固定し、高圧で薬液を押し込むというものであった。そのために薬液注入時には灌流圧変化に伴う非常に強い徐脈が出現して、注入した活性物質によ

る反応が修飾されてしまう欠点があった。この欠点を改良したのが、東北大学医学部薬理学の橋本虎六教授の指導による生体位イヌ洞結節動脈定圧灌流法の確立だった⁴⁾。その方法を用いて、Acetylcholine (ACh) による心房細動の発生機序の研究が私の学位論文になった⁵⁾。この生体位洞結節灌流標本を使って、洞調律に及ぼす薬物作用の研究は少なくなかったが⁶⁾⁻¹¹⁾、生体位動物標本ではどうしても神経系を含む心臓管外からの因子の影響を考慮に入れざるを得なかった。そこで洞結節部を含む右心房筋を摘出して、供血犬のヘパリン化動脈血液で定圧灌流することを考え付いた。すなわち摘出イヌ右心房筋交叉灌流標本の作製である。図1はその模式図である。この標本は洞調律に及ぼす薬物や活性物質の洞調律への直接作用を観察するには好都合の標本であり、なによりも37°Cの血液で灌流していることにより、正常の動物体温と同等の温度であり、除神経した丸ごと動物（生体位標本）の心拍数と同程度の心拍数（すなわち固有心拍数）に近似の状態に近似的に薬液の作用を観察できる。さらに、この標本を用いれば供血犬（丸ごとの生体）への薬液投与により生ずる心臓循環器への影響（直接および間接作用を含めた総合作用）を見ることができただけでなく、循環回路を経て到達した薬液の摘出心房筋に対する直接作用も同時に観察できるので、薬物や活性物質の心臓機能への直接ならびに間接作用を同時に知ることができる。

この方法の論文がドイツの薬理学雑誌に掲載されたのは1975年で¹⁾、その後改良を加えながら、この方法を使用してのいわゆる信大薬理方式による摘出心臓標

別刷請求先: 千葉 茂俊 〒390-8621
松本市旭3-1-1 信州大学医学部薬理学

本が完成したのである。洞調律に影響を及ぼす因子は自律神経系をはじめ種々考えられる。薬物の作用を考慮に入れて、洞調律に及ぼす種々の修飾因子を影響の大きさを模式的に示したのが図2である。

II 自律神経作動薬の作用

いかなる薬物を投与するにしても、丸ごとの動物に与えた場合には薬物の直接作用のみならず反射等に見られるように間接的作用が出現し、頻々と直接作用を修飾してしまうことも多い。図3にはその関係を模式的に示してある。例としてノルアドレナリンの供血犬の静脈内投与での心脈管反応とその動脈血液で灌流さ

れている摘出心房筋の反応を図4に示した。

自律神経作動薬としては交感神経作動薬と副交感神経作動薬がある。交感神経作動薬は洞結節のアドレナリン作動性β受容体を活性化して頻脈を惹起するが、β受容体のどのサブタイプが主なものを各種作用薬、拮抗薬を用いて検索した。その結果、機能的にはβ₁受容体が約85%と主体をなすが、β₂受容体も15%程度存在することがわかった¹²⁾。このことは選択的β₂アゴニストのマブテロールを用いた実験においても確認されている¹³⁾。なお、この標本を用いて、β₂受容体作用薬BRL37344の心臓作用を検討したが、洞結節にβ₂受容体の存在を見出すことはできなかった¹⁴⁾。

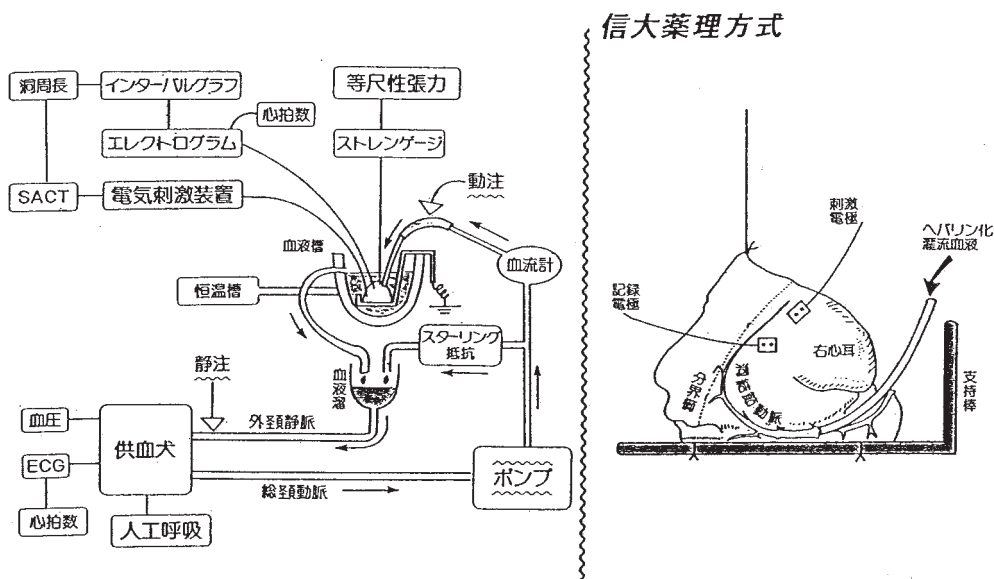


図1 摘出イヌ右心房血液灌流標本模式図

摘出イヌ右心房筋は総頸動脈から誘導した供血犬のヘパリン化動脈血液により、右冠状動脈から洞結節動脈(後右心房動脈)に挿入されたカニューレを経て、定圧(100 mmHg)で灌流されている。SACT: sinoatrial conduction time (洞房伝道時間)

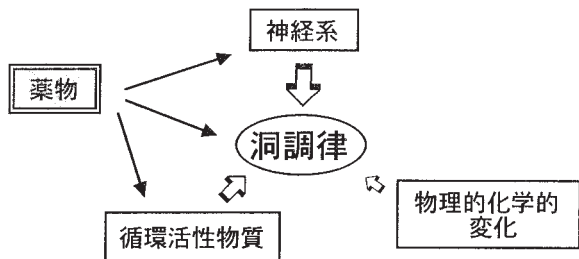


図2 洞調律に及ぼす調節機構と薬物の影響

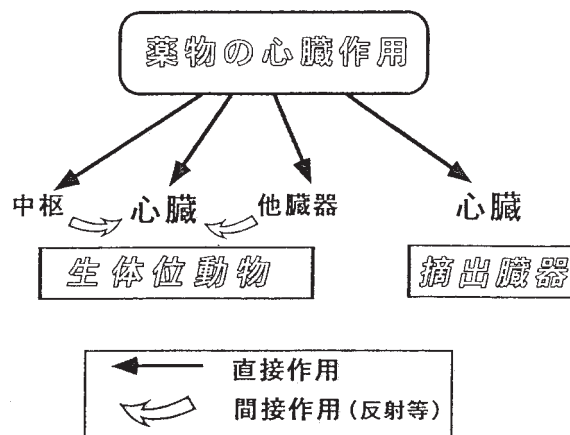


図3 薬物の心臓作用を丸ごとの動物(生体位動物)と摘出心臓に及ぼす直接作用および間接作用として示す模式図

副交感神経作動薬はムスカリン作動性受容体を介しての徐脈を惹起するが、心臓におけるムスカリン作動性受容体は M₂ サブタイプを介するといわれている。われわれの実験では、イヌ洞結節においても ACh の作用は M₂ 受容体ブロッカーの AF-DX116 で容易に抑制されることから、M₂ サブタイプが主体であることは確かである。しかし、他のムスカリン受容体サブタイプの関与がどの程度あるのかを検討するために、各種作動薬や拮抗薬を使用して薬理的な分析を行った。そして ACh の機能的反応には M₁ 受容体サブタイプも関与していることを明らかにしている¹⁵⁾。

他に、逆説的ではあるが、ACh の投与により一過性に起こる頻脈の生ずる現象がある¹⁶⁾。この現象の生ずる機構の解明は選択的ムスカリン受容体サブタイプ遮断薬が数多く報告されていることから、それらを用いて近い将来明らかにされることと思う。

III 心臓内自律神経電気刺激による心臓機能に及ぼす作用

洞結節の活性（洞調律）を調節している自律神経の

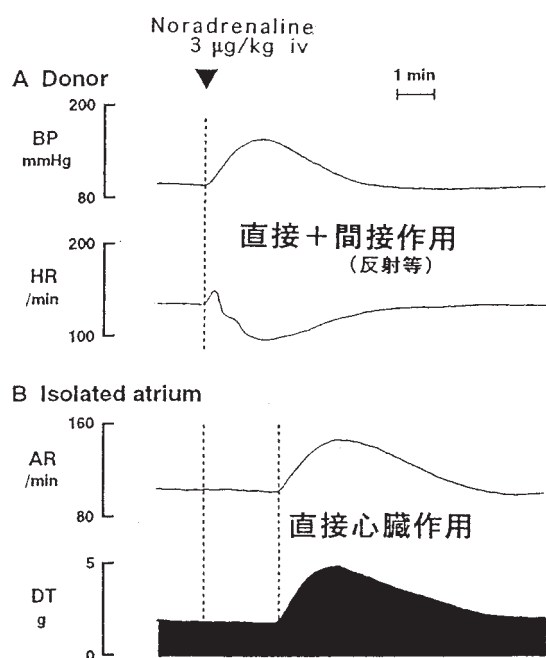


図4 ノルアドレナリンの心脈管反応

ノルアドレナリンを (A) 供血犬に投与したときの血圧反応と心拍数に及ぼす反応、および (B) その供血犬の動脈血で灌流されている摘出心房筋の反応を示す。AR：心房拍動数、DT：収縮張力

線維は心房筋全体に広く分布しているが、洞結節下部の脂肪組織塊上に電極を縫着して電気刺激を行うと、交感神経と副交感神経刺激を容易に引き起こすことができる。すなわち右肺静脈の心房流入部の脂肪組織塊内には濃密な神経線維（副交感神経の場合には神経節）が存在していることがわかる¹⁷⁾¹⁸⁾。

電気刺激の条件がパルス幅0.05~0.1msec、頻度20~40Hz、2~5V では副交感神経刺激のみが引き起こされ徐脈のみが出現するが、パルス幅を0.5msec以上にすると徐脈の後に頻脈相が出現ようになる。これらの徐脈はアトロピン前処置で抑制されるし、頻脈相はプロプラノロール前処置によって完全に抑えられることから、非アドレナリン非コリン性神経伝達物質の関与はほとんどないものと考えられる。このことは血管における自律神経の多様な化学伝達物質（たとえば adenosine triphosphate (ATP), vasoactive intestinal polypeptide (VIP), neuropeptide Y (NPY) 等）の関与する臓器とは異なっていて、比較的純粋な末梢神経におけるアドレナリンおよびコリン作動性機構の研究に適しているものと思われる。図5¹⁹⁾は洞結

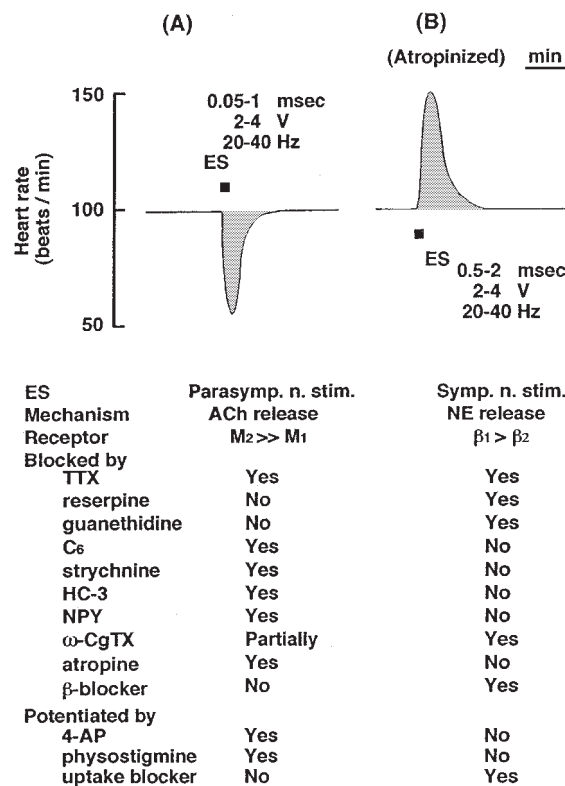


図5 心臓内自律神経電気刺激作用

洞結節下部脂肪組織塊電気刺激 (ES) の洞調律に及ぼす反応と薬物の作用を示す。(A) 電気刺激によって惹起される徐脈、(B) アトロピン前処置標本における電気刺激による頻脈である。■電気刺激

節下部の脂肪塊に電極を装着し電気刺激して惹起した副交感神経刺激反応と交感神経刺激反応に対する各種作用薬、遮断薬を用いての、これまでに私たちの発表した論文から得られた成績をまとめて記している。すでに述べた報告のほかに主なものをあげておくと、テトロドトキシン (TTX) は電気刺激で引き起こされる神経興奮のすべての反応を抑制するし、交感神経系の神経伝達物質のひとつと考えられている NPY の前処置によって副交感神経電気刺激作用は完全に抑制されるが交感神経刺激反応は抑制できない²⁰⁾等がある。一方、N 型 Ca チャネル遮断剤の ω コノトキシンは交感神経電気刺激反応を抑制するが、副交感神経刺激による反応は完全には抑制できないことも判明した²¹⁾。さらに 4-アミノピリジンが副交感神経刺激効果を増強することを報告している²²⁾。また心臓内の 3 箇所存在する脂肪組織に心臓の洞結節や房室結節を選択的に調整する副交感神経の存在することを明らかにした²³⁾。さらにそれらに加えて洞調律や房室伝導を部分的に調整している局所神経調節機構も明らかにした。すなわち洞結節下部脂肪塊神経叢、房室結節脂肪塊神経叢に加えて上大静脈大動脈脂肪組織上神経叢の役割についても薬理学的分析を行って発表している²⁴⁾。

IV プリン作動物質の研究

プリン体骨格を有する物質は生体内物質の中の基本的なものとして認識されている。生体内組織のほとんど全てに存在するアデノシン、グアノシンやエネルギー源の ATP を考えれば当然であろう。心臓におけるプリン体の機能に及ぼす作用についてはすでに綜説として記している²⁵⁾²⁶⁾。その中ではイヌ洞結節のアデノシン受容体サブタイプは機能的に A_1 受容体であることは報告した²⁷⁾。アデノシンのカフェインによる拮抗作用やパパペリン前処置による増強作用についての報告のほかに、弱いながら他のプリン体の心臓機能に及ぼす作用の薬理学的分析も発表している^{28)–32)}。心臓におけるプリン受容体の役割に関する論文が近年になって特に多いのは虚血性心疾患におけるアデノシンのプレコンディショニングの可能性が大きいからであるが、いまだに不明な点も多い。最近、われわれはアデノシンの持続注入によって生ずる単独投与アデノシンの抑制作用 (急性脱感作用) について報告したが³³⁾、その詳細な機構の解明をいづれ明らかにしなければならないと思っている。プリン作動物質の心循環系における病態生理薬理的な役割についての研究はこれから

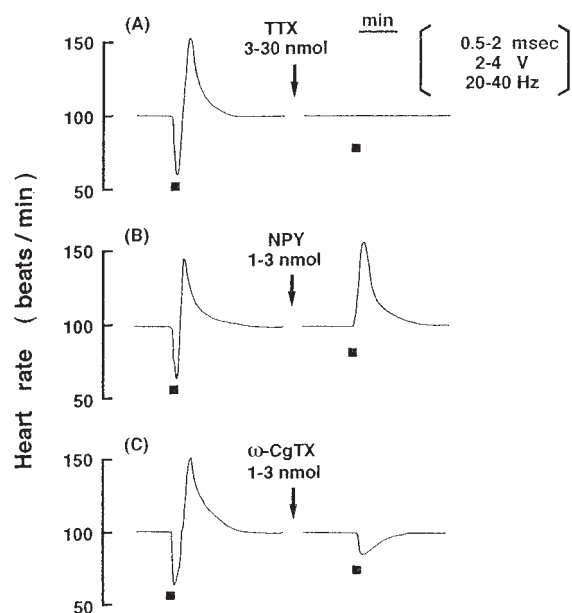


図6 神経刺激反応を修飾する薬物

洞結節下部脂肪塊の電気刺激 (■ ES) による二相性反応に対する (A) テトロドトキシン (TTX), (B) ニューロペプチド Y (NPY) および (C) オメガコノトキシン (ω -CgTX) の遮断作用の相違を示す。

益々注目される分野である。

V 生理活性ポリペプチドの研究

摘出心房筋標本の完成以後に生理活性ポリペプチド類の研究は教室の仕事として一貫して行ってきた。その理由は古くから知られているグルカゴンのように強力な心拍亢進作用を示すものや、最近になって明らかにされたように副交感神経系の神経伝達物質として VIP が認められたからでもある。本教室で実施されたこれら生理活性ポリペプチドの心臓機能に及ぼす作用の実験は数多く、そのまとめたものは最近綜説として発表している³⁴⁾。われわれの報告した主なものとしては VIP による強い頻脈がアドレナリン作動性 β 受容体によらないこと³⁵⁾、VIP と同属の pituitary adenylate cyclase-activating peptide (PACAP) の特異的な作用、すなわち催心房細動作用などがある^{36)–39)}。またグルカゴン⁴⁰⁾、セクレチン⁴¹⁾、アンギオテンシン II⁴²⁾、atrial natriuretic peptide (ANP)⁴³⁾、C-type natriuretic peptide (CNP)⁴⁴⁾、バゾプレシン⁴⁵⁾ 等の心臓作用に対する薬理学分析も報告している。図6はテトロドトキシン、NPY および ω コノトキシンの心臓内洞結節下部脂肪塊の局所自律神経電気刺激反応に及ぼす作用を示している。

ペプチドではないがリポドのプロスタグランジンが

心臓機能に直接作用するのかどうかをパリでの第7回国際薬理学会でKU マーリック教授（米国テネシー大学薬理）と論争になり、翌年テネシー大学を訪ねてイヌ摘出心房筋灌流標本を用いて共同実験を行い、プロスタグランジン E₂とプロスタサイクリンがイヌ心臓機能に対して直接作用を有しないことを証明した⁴⁶⁾⁴⁷⁾。

VI 心臓薬の研究

この標本を用いて心臓循環系に及ぼす薬物作用の研究は多数に上る。その中でも徐脈薬とかあるいは抗頻脈薬という類のものは臨床的にも強く望まれていて、非常に興味深く思われていたので、その研究論文例をあげることにする。心収縮力に影響を及ぼさずに徐脈効果を示す薬物は初期の段階ではベラパミル誘導体のハリパミールやアリニジンがもてはやされ、当薬理学教室においても古川先生を中心に、当時は重点的に研究を行った。これらの研究は各薬物が直接の徐脈作用を有するほかに特異な作用を有することも明らかとなっている⁴⁷⁾⁴⁹⁾。その後、新たに開発されたもうひとつのベラパミル誘導体のザテブラジンは非常に強くまた選択的な徐脈薬といえるものであった。すなわちザテブラジンは心筋収縮力に影響を与えない量で心拍減少作用を有していて、徐脈惹起の機序を検討し I_r電流の抑制作用を示唆した報告を行っている⁵⁰⁾⁵²⁾。この物質は心臓外に副作用があり、結局日の目を見ないで終わっている。

文 献

- 1) Chiba S, Kimura T, Hashimoto K : Muscarinic suppression of the nicotinic action of acetylcholine on the isolated, blood-perfused atrium of the dog. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 289 : 315-325, 1975
- 2) 千葉茂俊：血液灌流心房筋標本，「心臓薬理実験法」内。田辺恒義，安田寿一，平 則夫，菅野盛夫（編），pp 22-27，丸善，東京，1981
- 3) James TN, Nadeau RA : Direct perfusion of the sinus node : An experimental model for the heart. *Henry Ford Hosp Med Bull* 10 : 21-25, 1962
- 4) Hashimoto K, Tanaka S, Hirata M, Chiba S : Responses of the sinoatrial node to change in pressure in the sinus node artery. *Circ Res* 21 : 297-304, 1967
- 5) Hashimoto K, Chiba S, Tanaka S, Hirata M, Suzuki Y : Adrenergic mechanisms participating in induction of atrial fibrillation by ACh. *Am J Physiol* 215 : 1183-1191, 1968
- 6) Chiba S, Suzuki Y, Hashimoto K : Atrial fibrillation induced by infusion of hypertonic solutions into the canine sinus node artery in situ. *J Pharmacol Exp Ther* 167 : 274-281, 1969
- 7) Hashimoto K, Chiba S : Pharmacologic isolation of sinoatrial activity from effects of neural excitation by use of tetrodotoxin. *J Pharmacol Exp Ther* 170 : 91-96, 1969
- 8) Hashimoto K, Suzuki Y, Chiba S : Effects of potassium excess on pacemaker activity of canine sinus node in vivo.

VII その他の薬物および物理化学的作用

多彩な薬物の心臓機能に及ぼす作用は本方法を用いることによって、より適切な薬理学的分析が容易となった。その意味では発表論文も多い。ペントバルビタール⁵³⁾⁵⁴⁾，プロカイン⁵⁵⁾，プロカテロール⁵⁶⁾，ジソピラミド⁵⁷⁾，ニコランジル⁵⁸⁾，キニジン⁵⁹⁾，ケタミン⁶⁰⁾，ヒドララジン⁶¹⁾，ケタンセリン⁶²⁾，ベクロニウム⁶³⁾，E-4031⁶⁴⁾等をあげておく。

その他の研究としては心臓生理学の基本的な機構の解明という視点でのものがある。たとえば物理化学的影響が心臓機能に及ぼす作用についての実験がある。右心房筋の酸素不足⁶⁵⁾⁶⁶⁾，温度変化⁶⁷⁾，浸透圧⁶⁾の影響などである。

VIII おわりに

信州大学医学部薬理学方式として認められるにいたった摘出イヌ心臓灌流標本について記した。若干の例外を除けばほとんどの論文が本法によるものである。項目ごとに分けて記述したので20数年に渡った研究の流れが大体理解いただけたと思う。同標本を用いての一貫した研究は心臓固有の機能とその調整機構の見事な関連性を薬物という道具を用いて薬理学的に分析したものと考えてよい。我が薬理学教室とともに研究を推進してくれた若い医学徒諸氏に心からの感謝を申し上げたい。信州大学においての心臓の研究がさらに発展することを祈って筆を擱く。

- Am J Physiol 218 : 83-87, 1970
- 9) Chiba S, Nakajima T : Effect of endotoxin on the S-A node in situ in the dog heart. Proc Soc Exp Biol Med 137 : 1429-1431, 1971
 - 10) Chiba S, Hashimoto K, Kubota K, Satoh S : Blocking effect of McN-A-343 on cardiac slowing produced by vagal stimulation. Br J Pharmacol 43 : 675-676, 1971
 - 11) Chiba S, Hashimoto K Jr, Hashimoto K : Pharmacological analysis of chronotropic responses to the S-A node to caffeine. Eur J Pharmacol 18 : 116-120, 1972
 - 12) Akahane K, Furukawa Y, Ogiwara Y, Haniuda M, Chiba S : Beta-2 adrenoceptor-mediated effects on sinus rate, and atrial and ventricular contractility on isolated, blood-perfused dog heart preparations. J Pharmacol Exp Ther 248 : 1276-1282, 1989
 - 13) Akahane K, Furukawa Y, Haniuda M, Karasawa Y, Chiba S : β -Adrenoceptor blocking effects of a selective β_2 -agonist, mabuterol, on the isolated, blood-perfused right atrium of the dog. Br J Pharmacol 97 : 709-716, 1989
 - 14) Takayama S, Furukawa Y, Ren L-M, Inoue Y, Sawaki S, Chiba S : Positive chronotropic and inotropic responses to BRL 37344, a β_3 -adrenoceptor agonist in isolated, blood-perfused dog atria. Eur J Pharmacol 231 : 315-321, 1993
 - 15) Akahane K, Furukawa Y, Karasawa Y, Chiba S : Muscarinic receptor subtypes mediating negative chrono- and inotropic responses in isolated, blood-perfused dog right atria. J Auton Pharmacol 10 : 39-48, 1990
 - 16) Chiba S, Levy MN, Zieske H : Chronotropic response to acetylcholine injected into the sinus node artery of the isolated atrium of the dog. Cardiovasc Res 9 : 127-133, 1975
 - 17) Chiba S : Selective stimulation of intracardiac preganglionic vagal fibres of the dog atrium. Clin Exp Pharmacol Physiol 5 : 465-469, 1978
 - 18) Furukawa Y, Kobayashi M, Chiba S : A pharmacologic analysis of chronotropic and inotropic responses to direct electrical stimulation of the isolated blood-perfused canine atrium. Jpn Heart J 21 : 873-882, 1980
 - 19) 千葉茂俊, 古川安之 : 洞調律の薬理. 日薬理誌 102 : 257-270, 1993
 - 20) Ren L-M, Furukawa Y, Karasawa Y, Murakami M, Takei M, Chiba S : Differential inhibition of neuropeptide Y on the chronotropic and inotropic responses to sympathetic stimulation in the isolated, perfused dog atrium. J Pharmacol Exp Ther 259 : 38-43, 1991
 - 21) Ren L-M, Furukawa Y, Murakami M, Takayama S, Inoue Y, Sawaki S, Chiba S : Inhibition of ω -conotoxin GVIA of the chronotropic responses to sympathetic and parasympathetic stimulation in the isolated, blood-perfused dog atrium. J Auton Pharmacol 13 : 285-294, 1993
 - 22) Furukawa Y, Saegusa K, Chiba S : Potentiating effects of 4-aminopyridine on responses to intramural vagal stimulation in the isolated dog atrium. Eur J Pharmacol 112 : 89-95, 1985
 - 23) Furukawa Y, Narita M, Takei M, Kobayashi O, Haniuda M, Chiba S : Differential intracardiac sympathetic and parasympathetic innervation to the SA and AV nodes in anesthetized dog hearts. Jpn J Pharmacol 55 : 381-390, 1991
 - 24) Tsuboi M, Furukawa Y, Nakajima K, Kurogouchi F, Chiba S : Inotropic, chronotropic, and dromotropic effects mediated via parasympathetic ganglia in the dog heart. Am J Physiol 279 : H1201-H1207, 2000
 - 25) 千葉茂俊 : プリン作動性物質の心臓作用. 心臓 15 : 3-14, 1983
 - 26) 千葉茂俊 : アデノシンの心臓作用—イヌ心臓局所灌流実験からの考察. 心臓 33 : 693-706, 2001
 - 27) Oguchi T, Furukawa Y, Sawaki S, Kasama M, Chiba S : Are negative chronotropic and inotropic responses to adenosine differentiated at the receptor or postreceptor levels in isolated dog heart ? J Pharmacol Exp Ther 272 : 838-844, 1995
 - 28) Furukawa Y, Akahane K, Haniuda M, Chiba S : Adenosine inhibits the positive chronotropic and inotropic responses to norepinephrine and Bay k 8644 in the isolated, blood-perfused dog atrium. Arch intern Pharmacodyn Ther 302 : 107-118, 1989

- 29) Furukawa Y, Chiba S : Inotropic and chronotropic responses to inosine in isolated and blood-perfused dog atria. *Eur J Pharmacol* 67 : 339-345, 1980
- 30) Chiba S, Imai Y : Pharmacologic analysis of papaverine-induced positive chronotropic and inotropic effect. *Eur J Pharmacol* 35 : 169-175, 1976
- 31) Chiba S, Kobayashi M, Furukawa Y : Positive chronotropic and inotropic responses to guanosine in the isolated dog atrium. *Eur J Pharmacol* 49 : 319-321, 1978
- 32) Kobayashi M, Shimotori M, Chiba S : The effects of aminophylline on adenosine and ATP actions on sinoatrial conduction in the isolated, blood-perfused dog atrium. *Eur J Pharmacol* 91 : 261-266, 1983
- 33) Tsuboi T, Chiba S : Acute desensitization of adenosine by adenosine infusion in isolated dog atria. *Jpn J Pharmacol* 83 : 348-350, 2000
- 34) 千葉茂俊 : 活性ペプチド類の心臓作用—イヌ心臓局所灌流実験からの考察. *心臓* 34 : 625-638, 2002
- 35) Karasawa Y, Furukawa Y, Ren L-M, Takei M, Murakami M, Narita M, Chiba S : Cardiac responses to VIP and VIPergic-cholinergic interaction in isolated dog heart preparations. *Eur J Pharmacol* 187 : 9-17, 1990
- 36) Yonezawa T, Furukawa Y, Lake M, Nagashima Y, Hirose M, Chiba S : PACAP-38 activates parasympathetic nerves in isolated, blood-perfused dog atria. *Eur J Pharmacol* 315 : 289-296, 1996
- 37) Hirose M, Furukawa Y, Nagashima M, Chiba S : Pituitary adenylate cyclase activating polypeptide-27 causes a biphasic chronotropic effect and atrial fibrillation in autonomically decentralized, anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 283 : 478-487, 1997
- 38) Hirose M, Furukawa Y, Lake M, Chiba S : Regional differences in cardiac effects of pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide-27 in the isolated dog heart. *Eur J Pharmacol* 349 : 269-276, 1998
- 39) 弘瀬雅教 : Pituitary adenylate cyclase-activating polypeptide (PACAP) の心臓作用. *信州医誌* 49 : 129-139, 2001
- 40) Furukawa Y, Saegusa K, Ogiwara Y, Chiba S : Different effectiveness of glucagon on the pacemaker activity and contractility in intact dog heart and isolated perfused right atria. *Jpn Heart J* 27 : 215-222, 1986
- 41) Chiba S : Effect of secretin on pacemaker activity and contractility in the isolated blood-perfused atrium of the dog. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 3 : 167-172, 1976
- 42) Kobayashi M, Furukawa Y, Chiba S : Positive chronotropic and inotropic effects of angiotensin II in the dog heart. *Eur J Pharmacol* 50 : 17-25, 1978
- 43) Hirose M, Furukawa Y, Kurogouchi F, Nakajima K, Miyashita Y, Chiba S : C-Type natriuretic peptide increases myocardial contractility and sinus rate mediated by guanylyl cyclase-linked natriuretic peptide receptors in isolated, blood-perfused dog heart preparations. *J Pharmacol Exp Ther* 286 : 70-76, 1998
- 44) Hirose M, Furukawa Y, Miyashita Y, Kurogouchi N, Nakajima K, Tsuboi M, Chiba S : CNP causes receptor-mediated positive chronotropic effects in anesthetized dog hearts. *Am J Physiol* 275 : H717-H720, 1998
- 45) Furukawa Y, Takayama S, Ren L-M, Sawaki S, Inoue Y, Chiba S : Blocking effects of V1 (OPC-21268) and V2 (OPC-31260) antagonists on the negative inotropic response to vasopressin in isolated dog heart preparations. *J Pharmacol Exp Ther* 263 : 627-631, 1992
- 46) Chiba S, Malik KU : Mechanism of the chronotropic effects of prostacyclin in the dog : Comparison with the action of prostaglandin E₂. *J Pharmacol Exp Ther* 213 : 261-266, 1980
- 47) Chiba S, Malik KU : Prostaglandins do not modulate the positive chronotropic and inotropic effects of sympathetic nerve stimulation and injected norepinephrine in the isolated blood-perfused canine atrium. *Life Sci* 28 : 687-695, 1981
- 48) Ogiwara Y, Furukawa Y, Takeda M, Chiba S : Blocking effects of alinidine on negative chronotropic and inotropic responses to vagal stimulation and injected acetylcholine and carbachol in dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 243 : 1113-1120, 1987
- 49) Ogiwara Y, Furukawa Y, Akahane K, Haniuda M, Chiba S : Bradycardic effects of AQ-A39 (falipamil) in situ and

- in isolated, blood-perfused dog hearts. Comparison with alinidine and verapamil. *Jpn Heart J* 29 : 849-851, 1988
- 50) Furukawa Y, Takayama S, Sawaki S, Inoue Y, Chiba S : A bradycardic agent, UF-FS49 increases atrial force and decreases ventricular force in isolated, perfused heart preparations of dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 265 : 801-806, 1993
- 51) Furukawa Y, Nakano H, Oguchi T, Kasama M, Hoyano Y, Chiba S : Selective inhibition by zatebradine and discrete parasympathetic stimulation in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 272 : 744-749, 1994
- 52) Furukawa Y, Miyashita Y, Nakajima K, Hirose M, Kurogouchi F, Chiba S : Effects of verapamil, zatebradine, and E-4031 on the pacemaker location and rate in response to sympathetic stimulation in the dog hearts. *J Pharmacol Exp Ther* 289 : 1334-1342, 1999
- 53) Chiba S : Different chronotropic and inotropic effects of pentobarbital in the blood-perfused, isolated dog atrium. *Eur J Pharmacol* 38 : 89-94, 1976
- 54) Chiba S : Effect of pentobarbital, verapamil and manganese on the frequency-force relationship of the isolated atrium and ventricle of the dog. *Eur J Pharmacol* 40 : 225-232, 1976
- 55) Chiba S : Procaine-induced positive chronotropic and inotropic responses of the isolated, blood-perfused dog atrium. *Arch intern Pharmacodyn Ther* 225 : 104-113, 1977
- 56) Chiba S : Comparative study of chronotropic and inotropic responses to 5-(1-hydroxy-2-isopropyl-aminobutyl)-8-hydroxy-carbostyryl HCl hemihydrate (procatamol), salbutamol, noradrenaline in the dog heart. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 5 : 601-606, 1978
- 57) Chiba S, Furukawa Y, Kobayashi M : Effects of disopyramide on SA nodal pacemaker activity and contractility in the isolated, blood-perfused atrium of the dog. *Eur J Pharmacol* 57 : 13-19, 1979
- 58) Chiba S, Furukawa Y, Kobayashi M : Differential chronotropic and inotropic effects of 2-nicotinamidoethyl nitrate (SG-75) in the dog isolated atrium. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 7 : 205-208, 1980
- 59) Watanabe H, Chiba S : Cardiovascular effects of quinidine and procainamide on intact dogs and isolated cross-perfused canine atria. *J Cardiovasc Pharmacol* 4 : 226-231, 1982
- 60) Saegusa K, Furukawa Y, Ogiwara Y, Chiba S : Pharmacologic analysis of ketamine-induced cardiac actions in isolated, blood-perfused canine atria. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 414-419, 1986
- 61) Saegusa K, Furukawa Y, Chiba S : Pharmacological analyses of hydralazine-induced cardiac action in intact dogs and isolated, blood-perfused canine atria. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 614-620, 1986
- 62) Furukawa Y, Saegusa K, Ogiwara Y, Chiba S : Effects of ketamine on the pacemaker activity and contractility in the isolated, blood-perfused dog atrium. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 967-972, 1986
- 63) Narita M, Furukawa Y, Murakami M, Takei M, Ren L-M, Chiba S : Parasympathetic effects of vecuronium are mediated by nicotinic and muscarinic receptors in hearts of anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 262 : 577-583, 1992
- 64) Imamura H, Furukawa Y, Nakano H, Kasama M, Hoyano H, Chiba S : Selective inhibition by a class III antiarrhythmic agent, E-4031, of the negative chronotropic response to parasympathetic stimulation in anesthetized dogs. *J Pharmacol Exp Ther* 276 : 467-472, 1996
- 65) Chiba S, Yabuuchi Y, 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
- 66) Chiba S, Simmons TW, Levy MN : Chronotropic responses to experimental ischemia of the canine SA node. *Arch Intern Physiol Biochim* 84 : 81-88, 1976
- 67) Furukawa Y, Kobayashi M, Chiba S : Effects of temperature on chronotropic and inotropic responses of isolated canine atria to five sympathomimetic amines. *Cardiovasc Res* 13 : 225-232, 1979

(H 14. 6. 14 受稿)