

摘出交感神経節における刺激頻度と薬物効果について

岩 崎 光 順*

(昭和 49 年 12 月 23 日受付)

ま と め

摘出ラット上頸交感神経節を用いて、刺激頻度と薬物作用との関係を検討し、次の結果を得た。

1. Hexamethonium, d-Tubocurarine, Physostigmine および Paraoxon 作用下では、神経節伝達抑制作用が低頻度刺激よりも高頻度刺激により増強された。このような薬物効果を Type A とした。

2. Adrenaline (Adr.), Nor-Adrenaline (Nor-Adr), $MgCl_2$, $MnCl_2$ ならびに Ca^{2+} -deficit Ringer (0.1~0.4 mM $CaCl_2$) では、低頻度刺激時にみられた抑制効果が高頻度刺激下で著しく回復され、この効果を Type B とした。

3. Procaine および Propranolol 作用下の抑制効果は、刺激頻度の多少にほとんど影響されなかった。この効果を Type C とした。

4. Adr., Nor-Adr. の Type B 効果は Phentolamine により拮抗されたが、ほとんど Propranolol の影響をうけなかった。 $MgCl_2$, $MnCl_2$ および Ca^{2+} -deficit 効果は、 α -, および β -効果遮断薬により影響されなかった。

5. Type B 作用群薬物の効果は、high Ca^{2+} -Ringer (9 mM $CaCl_2$) で消失され、low Ca^{2+} -Ringer 液中で増強された。

6. Ringer 液中の Na^+ および K^+ イオンの増減ならびに Ouabain (10 μM) は Type B 効果に影響を与えなかった。

7. Sucrose-gap 法による実験で、Type B 作用群薬物は単発刺激による神経節の spike potential を消失し、比較的大きな synaptic potential を生じた。この synaptic potential は、300 msec 以下の刺激間隔で与えた 2 発刺激により容易に spike potential に発展した。また高頻度刺激によっても漸次増大する spike potential が容易に発生した。

8. Type B 作用群薬物の作用機構についてとくに神経終末からの伝達物質遊離抑制面から考察した。

Keywords: ① ラット摘出神経節, ② Catecholamine, ③ $MgCl_2$ の節作用, ④ $MnCl_2$ の節作用, ⑤ 節反復刺激効果

略語一覧: C_6 : Hexamethonium, d-TC: d-Tubocurarine, Adr: Adrenaline, Nor-Adr: Noradrenaline, Ach: Acetylcholine, Ca^{2+} -deficit Ringer: 低カルシウムリンゲル液

* 千葉大学生物活性研究所

MITSUYOSHI IWASAKI: The Action of the Drugs on the Repetitively Stimulated Superior Cervical Ganglion of the Rat.

Department of Experimental Pharmacology, Research Institute for Chemobiodynamics, Chiba University, Narashino 275.

Received for publication, December 23, 1974.

は じ め に

自律神経節におけるシナプス伝達機構や、それによぼす薬物効果については、Eccles & Libet¹⁾ (1961) のすぐれた研究を中心として数多くなされているが神経節作用薬の効果を刺激頻度との関係から詳細に検討した報告は少い。

正常の交感神経幹中にはかなりの頻度でインパルスが流れる²⁾ことを考えれば、刺激頻度効果と薬物作用の検討は興味深い事柄である。この点にはじめて着目した Riker & Komalahiranya³⁾ (1962) は Dial-Urethane 麻酔下のネコ上頸交感神経節における Hexamethonium (C₆) や Tetramethylammonium などの薬物作用の強さが、刺激頻度により異なることを報告している。その後 Elliott⁴⁾ (1965) は摘出ウサギ上頸交感神経節を用いて各種中枢作用薬について、久我⁵⁾ (1968) は摘出ラット上頸交感神経節を用いて神経節遮断薬や Anti-Cholinesterase (Anti-ChE) 薬などについてやや詳しく検討し、薬物効果が低頻度刺激と高頻度刺激で著しい相違のあることを指摘している。それらの報告では、各種薬物の神経節抑制作用が、高頻度刺激下で、①増強してあらわれるもの、②著しく回復されるもの、③刺激頻度により変らないものの3群に分けられる点で一致をみているが、それらの作用機構については明らかにしていない。

そこで著者は、摘出ラット上頸交感神経節を用いて、刺激頻度と薬物作用の検討を行ない、さらに高頻度刺激下で神経節抑制作用が減弱して現われる薬物群について、その作用機構を明らかにする目的で実験を行なった。

実 験 方 法

体重 200~300 g の雄性 Wistar 系ラットの上頸交感神経節を Urethane 麻酔下で摘出し実験に供した。摘出操作は実体顕微鏡で 8 倍に拡大した視野の下で行ない、神経節ならびに節前、節後線維を損傷しないよう配慮した。何れの実験においても、内頸動脈に沿って走る節後線維を可能な限り (約 5 mm)、また節前線維は約 15 mm の長さに神経節とともに摘出した後、節ならびに神経線維を取り巻く結締組織を完全に除いて用いた。節前線維を電気刺激して生ずる神経節電位を次の方法により記録した。

1) パラフィンプール内誘導法

容量 15 ml 以上のアクリル樹脂製容器内に、節前線維

刺激用ならびに活動電位記録用のそれぞれ 2 本の白金電極 (直径 0.4 mm) を装着し、摘出神経節をそれぞれに取り着けた。記録電極の内側の 1 つを、先端を輪状にして、神経節をこれにはめこみ、実験中移動しないようにした。刺激電極と神経節の間に接地用電極を置いた。電気刺激に伴う活動電位の記録は栄養液面を下げ、予め重層した流動パラフィン内で行なった。栄養液は MnCl₂ 応用の場合 (Lock 液を使用) を除いて、Krebs-Ringer 液を用い、温度 37°C とし、絶えず 95% O₂+5% CO₂ 混合ガスで飽和した。電気刺激には矩形波刺激装置 (日本光電 KK, SEN-1101) を用い、図 1 のごとく 1, 2, 4, 8, 16 または 32 Hz の一連の刺激を、それぞれ 5 秒間、1 分毎に与え、1 Hz 刺激の最初の陰性電位に対する、各刺激列の最後の陰性電位の比を刺激の頻度効果 ($R_n = b_n/a \times 100$) として算出した。

2) Sucrose-gap 法による膜電位記録

ウサギ摘出上頸交感神経節については Kosterlitz らにより 2~3 の方法^{6),7)}が試みられているが、ラット上頸交感神経節はさらに小さいので、それらを参考にしつつ独自の方法を考案した。装置の概要を図 2 に示した。すなわち、アクリル樹脂のブロック (タテ 24 mm×ヨコ



$$R_n = \frac{b_n}{a} \times 100 (\%)$$

図 1. パラフィン内誘導法による連続刺激反応。節前線維刺激による神経節電位を示す。連続刺激効果は、 $R_n = \frac{b_n}{a} \times 100 (\%)$ として計算された。a および b_n は陰性電位の実測値 (mV)。

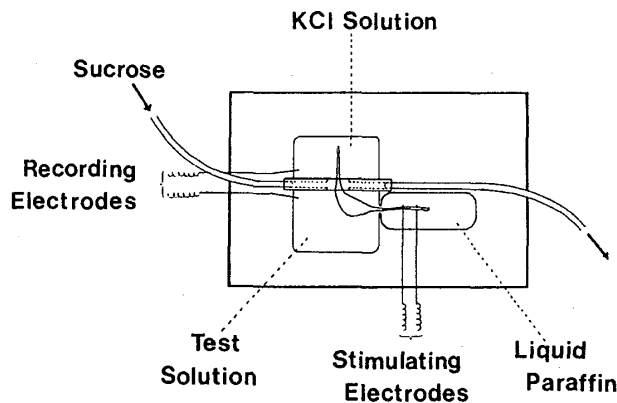


図 2. Sucrose-gap 法装置の模式図。Test Solution は 95% O₂+5% CO₂ 混合ガスで絶えず飽和されている。この装置は恒温槽中で 37°C に保たれた。その他の説明は本文参照。

68 mm×高さ 20 mm) に図のごとき配列の四角の切込みを作り、広い方を Sucrose (10%) 灌流用の幅約 2 mm の隔壁でそれぞれ神経節用ならびに節後線維用に分離した。隔壁には図のように直径 1 mm の穴をあけ、Sucrose 液の灌流ならびに神経節の装着用とし、隔壁の両面に薄いゴム膜を張って Sucrose による隔絶の安定化をはかった。神経節用の部分は容量 0.5 ml でここには Ringer 液 (前項参照) を入れ、 O_2 および CO_2 混合ガスで飽和し、節後線維用の部分には等張 KCl 液を入れた。節前線維は流動パラフィン液中の刺激用白金電極に取り着けた。

何れの実験においても、活動電位を (Sucrose-gap 法では高入力インピーダンス前置増幅器を介して) ブラウン管オシロスコープ (VC-8, 日本光電 KK 製) ならびにペン書きオシロスコープ (RM-150, 日本光電 KK 製) に誘導し、前者についてはポラロイド写真撮影を行なった。なお、予め Ringer 液で調製した下記の薬液を直接液槽内に注入した。

使用薬物: Hexamethonium bromide, d-Tubocurarin chloride, Physostigmine sulfate, Paraoxon, Procaine HCl, Adrenaline HCl, Noradrenaline HCl, Phentolamine mesylate, Propranolol HCl, $MgCl_2$ および $MnCl_2$ 。

実験成績

1. 刺激頻度効果におよぼす各種薬物の影響

摘出神経節を 1) 項の装置に取り付け、超最大刺激電圧、0.1~0.5 msec の単発刺激 (0.1 Hz) を与え、30~60 分神経節電位の状態を観察した後実験を行なった。まず薬物投与前に、図 1 のごとく 1~32 Hz の刺激を 1 分間隔で与え刺激頻度効果の対照とした。その後、 C_6 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml, d-TC 10^{-6} ~ 5×10^{-5} g/ml, Physostigmine 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml, Paraoxon 10^{-6} g/ml, Procaine 10^{-5} ~ 5×10^{-5} g/ml, Adr 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml, Nor-Adr 10^{-5} ~ 10^{-4} g/ml, Phentolamine 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml, Propranolol 10^{-6} ~ 10^{-5} g/ml および $MgCl_2$ $2 \sim 4 \times 10^{-3}$ g/ml (10~20 mM) を総計 42 個の摘出神経節に応用して、頻度効果におよぼす影響を検討した。各薬物の応用後、通常 10~20 分放置して作用が平衡に達したことを確認した後、一連の頻度刺激を与えた。その結果、上記薬物群の作用が、次の 3 群に分類されることが確められた。i) 刺激頻度の上昇に伴い、神経節電位の振幅が著しく減少するもの (R_n の値が 100% を大きく下廻る)。こ

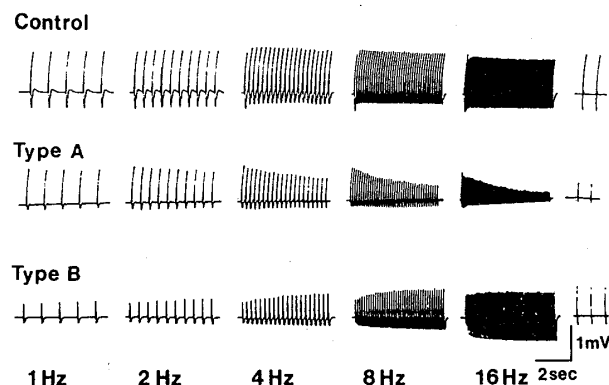


図 3. 典型的な、Type A ならびに Type B 効果。
Type A: Physostigmine 2×10^{-6} g/ml の作用
Type B: $MnCl_2$ 1.6 mM の作用
実験方法は図 1 と同様。

れに属する薬物は C_6 , d-TC, Physostigmine および Paraoxon であった。図 3 にこの代表的作用が示されている。この刺激効果を Type A とした。ii) 刺激頻度の上昇に伴って R_n 値が著しく増大する薬物群効果を Type B (図 3 下段) としたが、Adr, Nor-Adr および $MgCl_2$ がこれに属した。iii) 一方、刺激頻度効果が対照にくらべほとんど変わらないが、場合により Type A の型をとるが、頻度差が極めて僅かな薬物として Procaine ならびに Propranolol があつた。この効果を Type C とした。Phentolamine は単発刺激による神経電位にも頻度効果にも影響を与えなかった。これらのなかで、Type A に属する薬物は競り合い型節遮薬と Anti-ChE 薬であり、Type C に属する 2 薬物は強い局所麻酔作用を有することが知られている。もちろんこの一般的な薬理作用と頻度効果を結びつけることは早急に過ぎるが、一方の Catecholamine (CA) と $MgCl_2$ 作用の関連性を見出すことは困難である。そこでこの特異な Type B 効果の出現機構を詳しく検討することにした。

2. $CaCl_2$ および $MnCl_2$ の頻度効果におよぼす影響

Mg^{++} の直接作用が骨格筋をはじめ多くの組織で Ca^{++} と拮抗的に働くことは良く知られている⁸⁾。同様の観点から Ca^{++} に対する拮抗物質として Mn^{++} を考えることも容易である。このような発想の下に Ca^{++} -deficit Ringer 液ならびに $MnCl_2$ の頻度効果におよぼす影響を検討した。結果は図 3 および 4 に示したごとく、何れも Type B に属することが明らかとなった。応用量および R_n 値の面から、CA や $MgCl_2$ よりも Ca^{++} -deficit 効果や $MnCl_2$ が強い効果を著わすことが知られた。

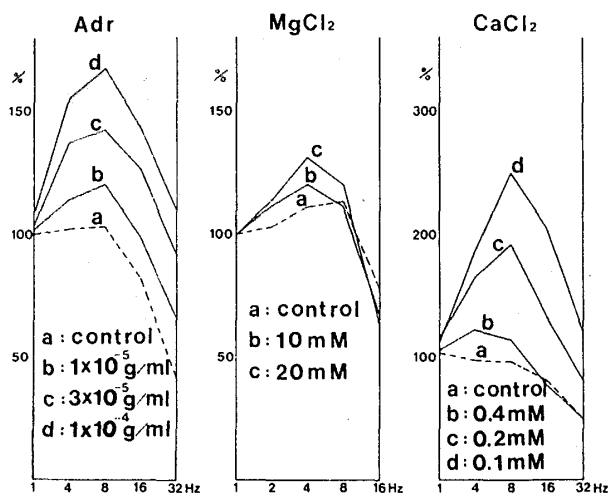


図4. Adr・MgCl₂・CaCl₂ の Dose Response Curve.

縦軸に図1における Rn をとり、横軸は刺激頻度を表わす。実験方法は図1と同様。

3. Type B 作用群薬物の濃度一作用効果について

Type B 作用群薬物の効果の特異性に関連して、dose-response の関係を検討した。Adr, MgCl₂ および Ca²⁺-deficit の場合を図4に示したが、Nor-Adr や MnCl₂ においても明らかな dose-response 関係が認められた。

4. Type B 効果におよぼす交感神経効果遮断薬の影響

α-および β-効果遮断薬として Phentolamine ならびに Propranolol をそれぞれ 10⁻⁶~10⁻⁵ g/ml の濃度に、前処置および後処置して用いた。Phentolamine は、Adr および Nor-Adr の Type B 効果を何れの濃度においても消失せしめたが、Propranolol は有効でなかった。なお Phentolamine は Adr および Nor-Adr の単発刺激による反応抑制効果に対しても拮抗作用を示した。Propranolol は、その Procaine 様作用を考慮して、10⁻⁵ g/ml 以上の濃度を用いなかった。

MgCl₂, MnCl₂ および Ca²⁺-deficit Ringer の Type B 効果に対して、両遮断薬は影響を与えなかった。

5. Type B 効果と Ringer 液中のイオン組成との関係

交感神経効果遮断薬との相互作用からみれば、CA と MgCl₂, MnCl₂, ならびに Ca²⁺-deficit Ringer の作用機構は異なるように思われる。しかしながら、CA や Mg²⁺ および Ca²⁺-deficit が、平滑筋や骨格筋において、ACh 遊離抑制作用や、post-synaptic membrane の感受性低下を生ずることが知られている⁸⁾⁹⁾。MnCl₂ を含めて、Type B 作用群がこのような共通した薬理作用により Type B 効果を生ずる可能性も十分考えられる

ところである。そこで Type B 作用薬物群に対する Ringer 液中のイオン組成の影響を検討した。

a. Adr, Nor-Adr, MgCl₂ ならびに MnCl₂ におよぼす Ca²⁺ の影響

i) Ca²⁺-deficit Ringer 液における効果

Ca²⁺-deficit Ringer (0.2 mM CaCl₂ Ringer) における Adr, Nor-Adr, MgCl₂ ならびに MnCl₂ の頻度効果を、正常 Ringer 液中の効果と比較した。その結果 Ca²⁺-deficit Ringer 液中のこれら薬物効果は、正常 Ringer 液中の効果に比べ著しく増大された。Adr における1例を図5に示した。

ii) high-Ca²⁺ Ringer 液における効果

high-Ca²⁺ Ringer (9 mM CaCl₂) 液中における各薬物の効果を検討した。この場合、予め正常 Ringer 液中の各薬物の頻度効果を観察した後、CaCl₂ 液を加えて high-Ca²⁺ Ringer とした。Adr, Nor-Adr, MgCl₂ および MnCl₂ は何れも high-Ca²⁺ Ringer 液中で Type B 効果を現さなかった。

b. Mg²⁺-free Ringer 液中における Adr, Nor-Adr, および MnCl₂ の効果

Adr, Nor-Adr, および MnCl₂ の頻度効果と Mg²⁺ の関係を検討するため、正常 Ringer 液から MgCl₂ を

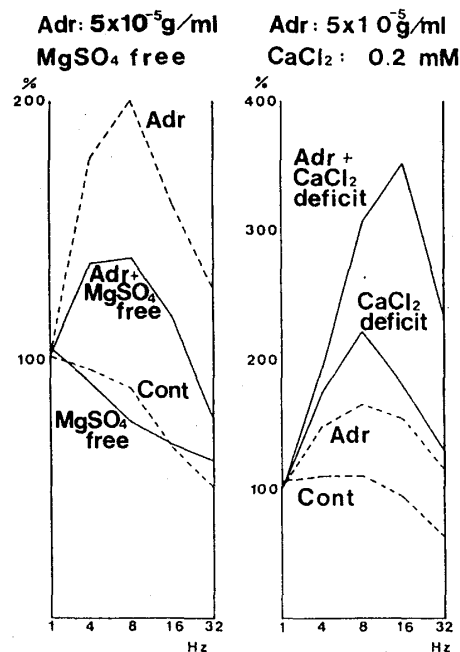


図5. Adr の効果におよぼす Mg²⁺ ならびに Ca²⁺ の影響。左は Mg²⁺ free Ringer 中の Adr 作用。右は Ca²⁺-deficit Ringer 液中の Adr の作用を示す。

実験方法は図1と同様。

Adr の Type B 効果は Mg²⁺-free Ringer 中で減弱し、Ca²⁺-deficit Ringer 液中で増強している。

除いた Mg^{2+} -free Ringer 液を用い、正常 Ringer 液中の各薬物の効果と比較した。Adr における 1 例を図 5 に示したが、正常 Ringer 液中の効果が Mg^{2+} -free Ringer 液中で著しく減弱している。しかしながら、high- Ca^{2+} 液中と異なり、Adr 効果が消失することはなかった。Nor-Adr および $MnCl_2$ についても同様の結果が得られた。

c. Type B 効果におよぼす K^+ の影響

Ringer 液中の KCl を除いた K^+ -free Ringer 液ならびに、KCl 濃度を 2~3 倍 (9.4~14.1 mM) にした high- K^+ Ringer 液中における Type B 作用群薬物の効果を検討した。その結果各薬物効果は、 K^+ -free および high- K^+ Ringer 液の何れにおいても、正常 Ringer 液中の効果とほとんど変りがなかった。

d. Type B 効果におよぼす Na^+ の影響

Ringer 液中の NaCl 濃度を $1/2 \sim 1/3$ にし、代りに Sucrose を添加して滲透圧を正常に保った low- Na^+ Ringer 液中における各薬物効果を検討した。誘発神経節電位の大きさは $1/3$ 、NaCl Ringer 液ではほぼ正常に近く、 Na^+ 濃度をそれ以下にすると著しく減少した。low- Na^+ Ringer 液中における Nor-Ad, Adr, $MgCl_2$ および $MnCl_2$ 効果は正常 Ringer 液中の効果とほとんど変らなかった。

6. Type B 効果におよぼす Ouabain の影響

最近 drug induced hyperpolarization (after-hyperpolarization) がラットやウサギなどの上頸交感神経節で研究され、これが electrogenic sodium pump に関連して発生し、Ouabain で阻止されることが報告されている¹⁰⁾。そこで Type B 作用群薬物におよぼす Ouabain の影響を検討した。

Ouabain $10 \mu M$ (6×10^{-6} g/ml) を前処置した標本において、Adr, Nor-Adr, $MgCl_2$ および $MnCl_2$ は何れも顕著な Type B 効果を現わした。

7. Sucrose-gap 法における実験

節前線維に単発刺激 (10 V, 0.1 msec, 0.1 Hz) を与えて生ずる活動電位を観察しつつ Type B 作用群薬物を応用した。Adr, Nor-Ad, $MgCl_2$ および $MnCl_2$ は何れも膜電位を僅かに上昇 (過分極) せしめるとともに、漸次単発刺激による反応が減少し、逆に spike potential が消失して、立ち上りのゆるやかな、時間経過の長い (250~300 msec) slow depolarization のみが生ずに至った。(図 6, 7, 8) この slow depolarization は Kosterlitz¹¹⁾ らがウサギ上頸交感神経節で観察し

た synaptic potential と同様のものと考えられる。Synaptic potential の大きさは、実験例により多少の相違はあるが、薬物作用前の節電位 (5~20 mV) と比較してかなり大きなもの (2~7 mV) であった。Type B 薬物作用で生じた synaptic potential は連続刺激により容易に spike potential に発展した。図 6, 7 の下段に 20 Hz 5 発刺激の場合を掲げたが、さらに刺激を続けると図 3 で見られたような典型的な Type B 効果に発展した。この高頻度刺激効果を解析する目的で、2 発刺激を時間間隔を変えて与え、spike potential 発生の程度を検討した。この結果を図 8 に示したが、約 300 msec の間隔から spike potential が誘発されはじめ、刺激間隔を近づけるに従い spike の増大が顕著になり、第 2 刺激による発火が、第 1 刺激による slow potential の頂点に一致した時最大になることが知られた。すなわ

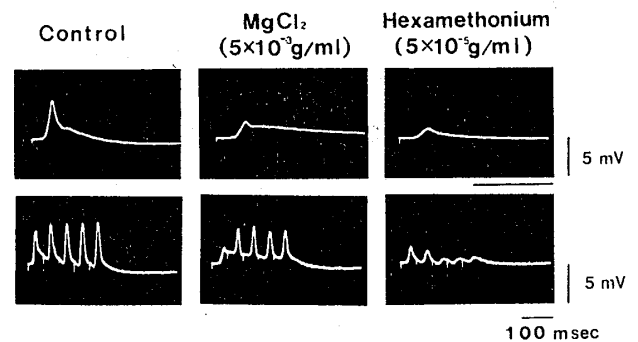


図 6. Sucrose-gap 法における $MgCl_2$ と C_6 の作用。

上段：単発刺激による反応。下段：20 Hz 5 発刺激による反応。

Type A 効果 (C_6) と Type B 効果 ($MgCl_2$) の連続刺激反応の相異に注意。

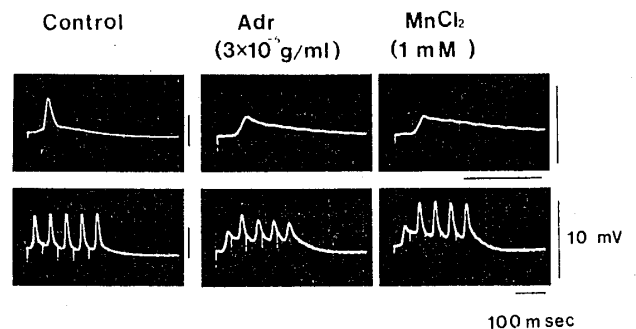


図 7. Sucrose-gap 法における Adr および $MnCl_2$ の作用。

上段：単発刺激による反応

下段：20 Hz 5 発刺激による反応

Adr および $MnCl_2$ 応用後 slow depolarization が生じ (上段), 連続刺激の第 2 発以後の反応がこの膜電位のレベルから生じている。

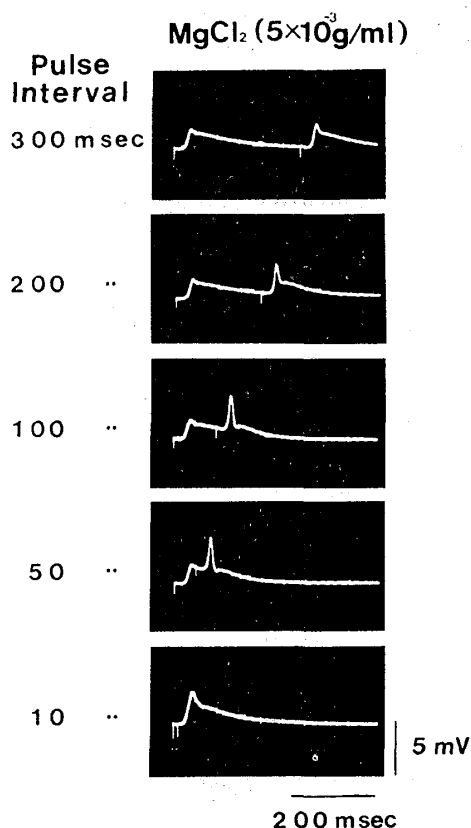


図 8. MgCl_2 により生じた synaptic potential と 2 発刺激による spike potential 発生との関係。

MgCl_2 5×10^{-3} g/ml 応用約 10 分後。

ち、これら薬物によりシナプス伝達の抑制が生じた場合でも、synaptic potential は比較的大きく保たれていて、或頻度以上の連続刺激により容易に spike potential が発生し、増大することにより Type B 効果が生ずるものと考えられる。

考 察

ラット摘出上頸交感神経節を用い刺激頻度と薬物作用の関係を追及したが、Elliott¹⁾ が中枢作用薬について、久我²⁾ が自律神経作用薬について検討した場合と同様の結果が得られた。これらを Type A, B および C (実験成績 1 項参照) とした。

Type A 効果発現機構には相異なる 2 つの要因があるように思われる。この Type に属する Ca^{2+} と d-TC は骨格筋において tetanus を持続し得ないことは良く知られた事柄であり、その要因として post-synaptic receptor の感受性低下があげられている。同じく Type A に属する Physostigmine と Paraoxon は高頻度神経刺激下の骨格筋シナプス伝達を抑制し、その作用機

構が, Decamethonium や Succinyl choline と同様の持続的脱分極にあることも周知の事柄である。これらの相異った作用が、著者の観察した摘出交感神経節における Type A 効果と関係があるかは、今後の研究にまたなければならない。

Type B 効果を示す薬物には Adr, Nor-Adr, MgCl_2 , MnCl_2 および Ca^{2+} -deficit Ringer があつた。Elliott は著者と同様の薬物群を Group C としてまとめているが、そのなかで共通の薬物は Adr のみで、Nor-Adr や著者の用いた重金属には言及していない。この Ca^{2+} と金属陽イオンの Type B 効果には、一見関連性を求め難いように思われるが、今回の実験成績のなかには明らかな共通性が認められる。しかしながらこれについて考察する前に、まづ CA の神経節作用について述べてみたい。

CA の節作用に促進ならびに抑制の両作用が報告されていたが、De Groat & Volle¹²⁾ は α -効果により神経節の過分極とそれに伴うシナプス伝達の抑制が生じ、 β -効果により depolarization ならびに促進効果が生じ、それぞれ α -あるいは β -効果遮断薬により拮抗されることを明らかにした。著者の実験では、Adr および Nor-Adr の Type B 効果は α -効果遮断薬により拮抗され、 β -遮断薬によりほとんど影響されなかった。従ってこれは、De Groat & Volle¹²⁾ の示した β -効果による Depolarization ならびに促進効果とは関係なく α -効果を介して生じたものといえよう。CA の神経節作用において、Eccles & Libet¹⁾ の示した P-potential との関係をあげなければならない。P-potential は Dibenzamine や Phenoxybenzamine で消失することから α -効果性反応とされているが、Kosterlitz ら¹³⁾ は P-potential が外液の K^+ 濃度により変化することを述べている。しかしながら Type B 効果は Ringer 液中の KCl 増減により影響されなかった。また drug induced P-potential (after-P-potential) を消失するといわれる Ouabain も²⁰⁾、Type B 効果に影響を与えなかった。従って CA の Type B 効果発現に対する P-potential の関与は少いと考えられる。

Ca^{2+} -deficit Ringer 液が著しい Type B 効果を示したことならびに、high Ca^{2+} -Ringer 中で、他の Type B 薬物の作用が消失したことは、作用機構を考えるうえで重要であるように思われる。 Ca^{2+} が交感神経節ならびに骨格筋のシナプス伝達に重要な役割を演じていることはよく知られた事柄である。とくに Katz & Miledi¹⁴⁾ ならびに Dodge & Rahamimoff¹⁵⁾ は n-m transmission における Ca^{2+} 作用が、神経末端から ACh

の遊離機構への関与であることを新めて示摘している。 Ca^{2+} -deficit あるいは high- Mg^{2+} Ringer 液では神経節の ACh 遊離が減少し, high- Ca^{2+} Ringer 液で増加することは, Harvey & MacIntosh¹⁶⁾ および Hutter & Kostial¹⁷⁾ 以来よく知られている。一方 Mn^{2+} の伝達物質遊離抑制効果も, Ca^{2+} との関連において消化管平滑筋, 骨格筋ならびに交感神経節で注目されている¹⁸⁾¹⁹⁾。このような観点から, MgCl_2 ならびに MnCl_2 による Type B 効果は, 節前線維終末における Ca^{2+} の移動を介して惹起される可能性が強く考えられるところである。恐らく CA の場合 α -効果を介して間接的に Ca^{2+} に影響を与えるので, MgCl_2 ならびに MnCl_2 との間に α -効果遮断薬の相互作用の面で相異が現われたものと考えられる。Paton & Vizi⁹⁾ らによれば, 消化管内神経叢 (Auerbach plexus) からの ACh 遊離は, CA の α -効果により抑制されるといわれる。また Christ & Nishi²⁰⁾ はウサギ摘出交感神経節で, Adr が pre-synaptic terminal からの transmitter release を抑制し, 灌流液中の Ca^{2+} を 10 mM にすると, Adr による e. p. s. p. 抑制効果が減弱することを示し, Adr が神経終末における Ca^{2+} の流入を防げることに作用することを推論している。また Mg^{2+} がラットの上頸交感神経節における Ca^{2+} 流入を阻止することは, Blaustein²¹⁾ により明らかにされている。

Type B 効果が post-synaptic membrane での作用による可能性も否定出来ない。Sucrose-gap 法の実験によれば, 何れの薬物も過分極を生じ, spike potential が減少した。しかしながら, これらの薬物効果が C_6 や d-TC の作用と全く異なることからすれば, 仮りに post-synaptic membrane の感受性低下にあるとしても, N-receptor との関係は求め難い。なお本論文には記載されなかったが, Atropine も Type B 効果に影響を与えなかった。

稿を終るにあたり, ご指導ご校閲を賜った久我哲郎教授に深く感謝いたします。またこの研究にご援助下された渡辺由雄助教授ならびに吉田祚一助手に心からお礼申し上げます。本論文の一部は第 51 回日本薬理学会関東部会で報告された。

本論文は学位論文である。

SUMMARY

The relationship between the rate of stimulation and effects of drugs on the superior cervi-

cal ganglion was investigated.

Under the effect of hexamethonium, d-tubocurarine, physostigmine or paraoxon, ganglionic transmission was blocked more effectively with higher rate of stimulation than lower rate of stimulation (Type A drugs). Under the effect of adrenaline, noradrenaline, MgCl_2 , MnCl_2 or Ca^{2+} -deficit Ringer (0.1–0.4 mM CaCl_2) solution, ganglionic transmission was depressed with lower rate of stimulation, but it was restored with higher rate of stimulation (Type B drugs). The inhibitory effect of procaine and propranolol on the ganglionic transmission was not affected by frequency change in transmission (Type C drugs).

The effect of adrenaline or noradrenaline, those belong to the type B group, was blocked by phentolamine but not by propranolol. Phentolamine and propranolol had no effect on the action of MgCl_2 , MnCl_2 and Ca^{2+} -deficit Ringer solution. The effect of the type B group drugs was decreased in Ringer solution containing higher concentration of Ca^{2+} and augmented in Ringer solution containing lower concentration of Ca^{2+} . The effect of the type B group drugs was not affected by increasing or decreasing of the concentration of Na^+ or K^+ in Ringer solution. Ouabain (10 μM) had no effect on the action of the type B drugs.

By means of the sucrose-gap method, the spike potentials evoked by applying single stimulation were transferred to the synaptic potentials under the influence of the type B drugs. When the synaptic potential was evoked by the double-shock stimuli of an interval shorter than 300 msec, the synaptic potential easily developed to the spike potential.

In this work, the mechanism of action of the type B drugs was discussed on the standpoint of the depressed transmitter release.

文 献

1. Eccles, R. M. & Libet, B.: Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia. *J. Physiol.*, 157, 484–503, 1961.

2. Folkow, B.: Impulse frequency in sympathetic vasomotor fibres correlated to the release and elimination of the transmitter. *Acta Physiol. Scand.*, 25, 49-76, 1952.
 3. Riker, W. K. & Komalahilanya, A.: Observations on the frequency dependence of sympathetic ganglion blockade. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 137, 267-274, 1962.
 4. Elliott, R. C.: Centrally active drugs and transmission through the isolated superior cervical ganglion preparation of the rabbit when stimulated repetitively. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 24, 76-88, 1965.
 5. 久我哲郎: ラット剔出上頸神経節における高頻度刺激下の薬物作用について, *日薬理誌*, 65, 135, 1969.
 6. Kosterlitz, H. W. & Wallis, D. I.: The use of the sucrose-gap method for recording ganglionic potentials. *J. Physiol.*, 183, 1-3, 1966.
 7. Koketsu, K. & Nishi, S.: Characteristics of the inhibitory postsynaptic potential of bullfrog sympathetic ganglion cells. *Life sciences*, 6, 1827-1836, 1967.
 8. Del Castillo, J. & Engbaek, L.: The nature of the neuromuscular block produced by magnesium. *J. Physiol.*, 124, 370-384, 1954.
 9. Paton, W. D. M. & Vizi, E. S.: The inhibitory action of noradrenaline and adrenaline on acetylcholine output by guinea-pig ileum longitudinal muscle strip. *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 35, 10-28, 1969.
 10. Lees, G. M. & Walls, D. I.: Hyperpolarization of rabbit superior cervical ganglion cells due to activity of an electrogenic sodium pump. *Br. J. Pharmac.*, 50, 79-93, 1974.
 11. Kosterlitz, H. V., Lees, G. M. & Wallis, D. I.: Synaptic potentials recorded by the sucrose-gap method from the rabbit superior cervical ganglion. *Br. J. Pharmac.*, 40, 275-293, 1970.
 12. De Groat, W. C. & Volle, R. L.: The actions of the catecholamines on transmission in the superior cervical ganglion of the cat. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 154, 1-13, 1966.
 13. Kosterlitz, H. W., Lees, G. M. & Wallis, D. I.: Resting and action potentials recorded by the sucrose-gap method in the superior cervical ganglion of the rabbit. *J. Physiol.*, 195, 39-53, 1968.
 14. Katz, B. & Miledi, R.: The release of acetylcholine from nerve endings by graded electric pulses. *Proc. R. Soc. B*, 167, 23-38, 1967.
 15. Dodge, F. A. & Rahamimoff, R.: Co-operative action of calcium ions in transmitter release at the neuromuscular junction. *J. Physiol.*, 193, 419-432, 1967.
 16. Harvey, A. M. & MacIntosh, F. C.: Calcium and synaptic transmission in a sympathetic ganglion. *J. Physiol.*, 97, 408-416, 1940.
 17. Hutter, O. F. & Kostial, K.: Effect of magnesium and calcium ions on the release of acetylcholine. *J. Physiol.*, 124, 234-241, 1954.
 18. Kosterlitz, H. W. & Waterfield, A. A.: Effect of calcium and manganese on acetylcholine release from the myenteric plexus of guinea-pig and rabbit ileum. *Br. J. Pharmac.*, 45, 157-168, 1972.
 19. Kostial, K., Landeka, M. & Slat, B.: Manganese ions and synaptic transmission in the superior cervical ganglion of the cat. *Br. J. Pharmac.*, 51, 231-235, 1974.
 20. Christ, D. D. & Nishi, S.: Effects of adrenaline on nerve terminals in the superior cervical ganglion of the rabbit. *Br. J. Pharmac.*, 41, 331-338, 1971.
 21. Blaustein, M. B.: Preganglionic stimulation increases calcium uptake by sympathetic ganglia. *Science, N. Y.*, 172, 391-393, 1971.
-