

自律神経節の薬理概説

村 山 智*

(昭和47年7月21日受付)

はじめに (史的展望と現状)

1946年に Acheson とその協同研究者たち^{1,2)}が tetra-ethyl ammonium (TEA) の血圧下降作用、自律神経節遮断作用を詳細に研究し、この薬物を高血圧の治療に用いることを提唱したことが発端となって臨床応用がはじめられ、まもなく1949年には Paton and Zaimis³⁾により TEA よりさらに強力であり、かつまた作用の持続性のある hexamethonium (C₆) の神経節遮断作用が研究され、急速に高血圧治療薬としての臨床応用が展開された。

C₆ に代表されるようないわゆる bis-quaternary ammonium compounds を詳細に研究したのは前記の Paton and Zaimis³⁾ や Barlow and Ing⁴⁾ たちであり、基本的には4価のN原子の間の methylene group が5~6のものが神経節遮断作用がつよく (C₅, C₆) 10~12のものはたとえば decamethonium (C₁₀) のごとく神経・筋接合部の伝達遮断作用の強いことがあきらかにされた。これら一連の化合物は消化管よりの吸収がよくないことが知られたが、それにもかかわらずその後約10年の間、高血圧の治療に有力な武器となった。1950年代に入って本態性高血圧による死亡率が低下した原因の一部を受け持ったとみられる。その後、reserpine の発見そのほかあたらしい高血圧治療薬の登場により C₆ の治療上の価値はとってかわられ、今日では第一に選択される薬物ではなくなっている。それでも今なお C₆ の生理学、薬理学実験における有用性は高く評価されている。

神経節伝達についての生理学、薬理学的研究の進展は、神経・筋伝達の研究の発展と並べて眺められるように、きわめて明快におし進められて来たもののひとつであり、今や劇的な展開があまり期待しにくい領野となっているといえよう。前記の神経節遮断薬についても C₆ 以

後の開発は必ずしもめざましいとみることはできず、また、神経節刺激薬については1960年代に入っていくつかの興味ある発見が重ねられてはいても、今なお臨床応用の道は全くと言ってよいほど開かれてはいない。このことはタバコがそれこそ百害あって一利なしと言い切られるほどに、治療上ほとんどなんの意義もないことによっても象徴されるであろう。このように眺めてくると神経節の生理、薬理を研究主題としてどう取扱うかが問題となる。事実、現在の日本薬理学会の口演題数をみると神経節に関するものはきわめてすくない。しかし、この種の研究の発展の一方向に、神経節の機構、伝達の在り方をより高次の中枢神経系機能のモデルとして考えてみようとするものがある。(1) 神経節は教科書的には介在ニューロンを有せず、節前線維と節後線維がひとつのシナプスを間にしていわゆる単シナプス結合を成すとみられる点で、神経単位と神経単位のもっとも単純な結合型式を示すとみられる。(2) シナプスの特性を備えている。すなわち興奮伝達が節前から節後へと一方向性である。節伝達においてシナプス遅延がみられる。節前線維にくりかえし刺激を与えるとシナプス活動に疲労がみられる。(3) 刺激の進入路は節前線維であり、シナプス伝達後の経路は節後線維であって in put→out put の関係が明快である。(4) 節前線維に与えられた刺激の効果は、節後線維から電気的变化として捕えることができ、また、ネコの瞬膜収縮運動のように単純な効果器の反応の形としてもみることができる。(5) 神経節は生体標本としても摘出標本としても実験でき、いずれの場合も薬物を直接に神経節に作用させることができる。また節伝達に関係する液性伝達物質 (acetylcholine) を把握することができる。(6) 温度変化や、酸素供給の変動に比較的好く耐えるので実験操作上便利なが多い。以上思いつくままにあげた諸点からみても中枢神経系活動のもっとも単純な単位として取扱うことが一応できるとみ

* 千葉大学医学部薬理学

SATOSHI MURAYAMA: Pharmacology of the autonomic ganglion.

Department of Pharmacology, School of Medicine, Chiba University, Chiba.

Received for publication, July 21, 1972.

られる。ただし(6)にあげた温度や酸素の条件は脳における場合と異なる点であることに留意が必要であろう。

神経節の節前線維を伝播してきたインパルスが節前線維末梢より acetylcholine (ACh) を遊離し、その ACh がシナプス間隙をわたって節後の機構に電気的变化をひきおこすことに対して反論はなく、この点が神経節の薬理を語るときの基本であることはたしかである。

交感神経節の活動に関する基本的問題

ネコの上頸交感神経節の節前線維の太さについては $5\sim 6.5\mu$, $3\sim 4.5\mu$, $1.5\sim 2.5\mu$ の3群に分けられ、それに対応するごとく節細胞の大きさも $35\sim 55\mu$, $25\sim 32\mu$, $15\sim 22\mu$ の3群に大別されることが教科書的に示されてきたが、研究者によってはこれを4群とするものもある。Eccles⁵⁾ は節後線維より導出記録した活動電位に4コのピークをみとめ S_1 電位と呼んだ。 S_1 電位は瞳孔や瞬膜に関係し、 S_2 電位は耳の血管運動調節や、耳から眼にわたる部分の立毛筋の動きに関係するものとされた。 S_3 , S_4 電位についてはわかりにくい。Folkow et al.⁶⁾ は交感神経性の血管拡張運動と S_4 電位が関係するのではないかとみており、また Sanghvi et al.⁷⁾ は瞬膜収縮には S_1 電位のみならず S_2 電位もまた関係を有することを述べた。節前線維の伝導速度は $18\sim 25$ (S_1), $10\sim 12$ (S_2), $7\sim 10$ (S_3) および $1\sim 5$ (S_4) m/sec の4群に大別されるが節後線維のそれは $1\sim 5$ m/sec であり多くは $1\sim 2$ m/sec とみられる。1本の節前線維は単に1コの節細胞に終着するものではなく、10数コあるいは30コ前後の節細胞に接合すると言われている。これからみると1コの細胞の上に多くのニューロンが集約することから、単独では節細胞を刺激するに不十分なインパルスが、いくつかの節前線維から同時に到達して加重し、最終の共通路に反応をおこさせることができる。他方いわゆる減却の現象も当然みられることになり、神経節が単純なリレーシステムをとるのではなく、簡単ではあるが、ある種の調節は可能であることが考えられる。しかしながら、原則的には介在ニューロンを有せず、脊髄にみられるようなシナプス前抑制機構も、Renshaw細胞様式のシナプス後抑制機構も存在しない、いわば単シナプス結合の集合体とみられることは電気生理学的実験をすすめる者にとって基本的に認識しておかなければならない問題である。

アセチルコリン

Choline およびその誘導体である ACh の作用に nicotine 様作用と muscarine 様作用とがあることをはじめてあきらかにしたのは Dale⁸⁾ であるが、のちに Loewi⁹⁾ は液性伝達の考え方を提起し、その協同研究者たちと共に迷走神経末梢より ACh が遊離することを発見し、Dale と共に 1936 年にノーベル賞に輝いた。以来約半世紀の間この業績はゆるぎないものとして今日に至った。しかし 1914 年に書かれた先の Dale の論文の結論である nicotine 様作用、muscarine 様作用という考え方への過程を辿ってみると、この両作用様式の間に絶対的な一線を引きうるものではないことを語っており、このことは今日なお見逃してはならないことかもしれない。

神経節における ACh は Chang and Gaddum¹⁰⁾, また、Feldberg and Gaddum¹¹⁾ によりネコの上頸交感神経節の灌流液中に見出され、つづいて Feldberg とその協同研究者たちの業績を中心として化学伝達物質としての ACh の重要性があきらかにされた。このとき ACh の神経節における作用は nicotine 様であり、atropine により拮抗されないとされた。この事実は教科書的には今日でも正しいとみられるが、実は神経節においても muscarine 様作用のあらわれることが 1960 年代に入ってから示されるようになった。その代表的なものは 1961 年に発表された Eccles and Libet¹²⁾ による仮説である。

軽くクラール様物質で処置した神経節の節前線維を電気刺激したときの神経節活動電位は、はじめに鋭い立ち上りを示す N 電位とそれにつづくわずかに陽性の振れ P 電位、およびおくれであらわれるゆるやかな陰性の波 LN 電位より構成される。N 電位はクラール様物質の濃度をますと抑制され、LN 電位と P 電位は、おどろくべきことに少量の atropine で消され、さらに P 電位は adrenaline の α 効果遮断薬である dibenamine により抑制されることがあきらかにされた。N 電位の発生に関係する N レセプターは C_6 のごとき通常の神経節遮断薬で遮断されることにもなる。これらの諸事実より考えられることは、節前線維より遊離した ACh は二様に作用する。すなわち N レセプターについて nicotine 様作用を示すと同時に、LN レセプターについて muscarine 様効果を示すことである。ACh はまた別に神経節内のクローム親和性細胞の atropine 感受性部位に作用して結果的には adrenaline を放出させ、この adrenaline が神経節細胞にはたらいて過分極をおこし P 電位を生ず

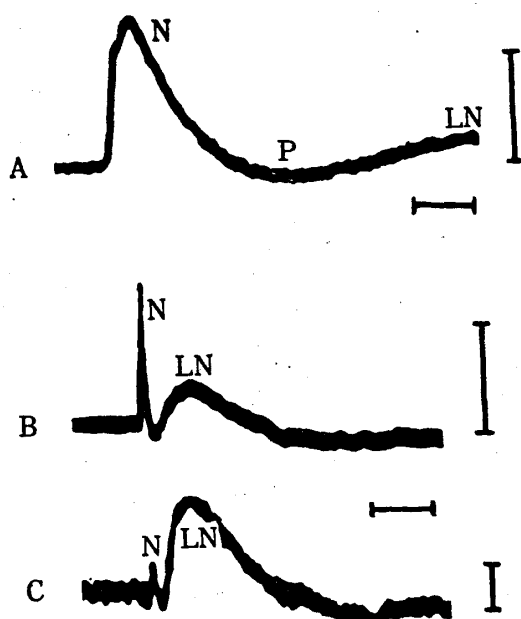


図1 交感神経節の活動電位におけるN, LNおよびP電位

AはB, Cより掃引をはやして記録してある。

〔校正電圧〕AおよびB: $100 \mu\text{V}$, C: $20 \mu\text{V}$

〔時標〕A: 0.1秒, BおよびC: 1秒

(R. M. Eccles: *J. Physiol.*, 117, 196 (1952))

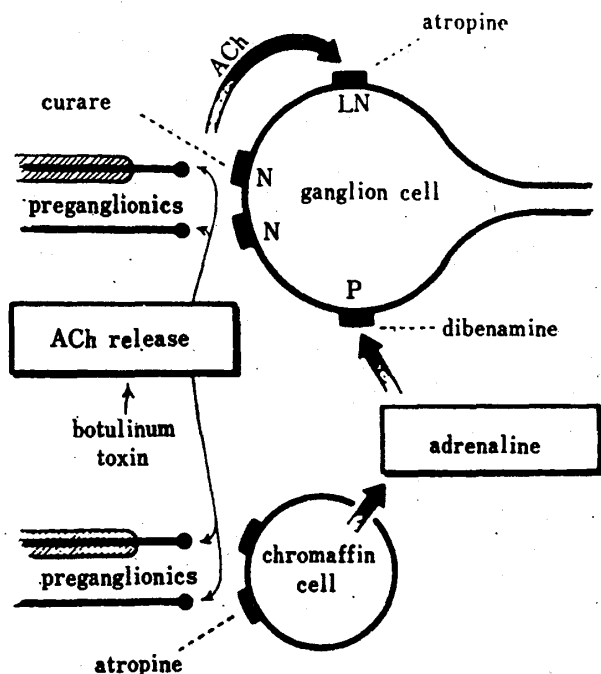


図2 交感神経節における刺激伝達物質および遮断薬の作用部位

(Eccles and Libet: *J. Physiol.*, 157, 484 (1961))

ると説明された。この仮説の重要性は神経節においても muscarine 様作用があらわれうることを述べた点であり、換言すれば神経節細胞の ACh レセプターにふたつ

の種類をみとめることになったことであろう。さらにこの考え方は1960年代につぎつぎに登場したあたらしい神経節刺激薬の作用機序を説明するうえできわめて明らかな基盤を与えた。

しかしながら muscarine に感受性を示すレセプターがすべての神経節に存在するとはいえないようで、最近 Holman et al.¹³⁾ はモルモットの骨盤神経節細胞においてはこの種のレセプターが存在する証拠をつかみえなかったと報告している。

Pysh and Wiley¹⁴⁾ は極く最近ネコの上頸交感神経節の節前線維に持続的に電気刺激を与えたときのシナプス顆粒の減少状態を、正常のものと hemicholinium (HC-3) 前処置の標本とで電子顕微鏡学的に比較した結果、後者においてよりいぢぢしい顆粒の減少がみられたことを報告した。HC-3 が ACh の生合成阻害薬であることからみて、節前線維末端において ACh が合成され、貯蔵され、そして遊離されることをよりよく示した研究といえることができる。

カテコールアミン

前項にて論じた Eccles and Libet¹²⁾ の説においてP電位発生の起源に adrenaline の作用が仮定され、それが神経節内のクローム親和性細胞に由来すると述べられた。カテコールアミンに特異な蛍光法の発展に伴い種々検索がすすめられたが、すくなくともラットの上頸交感神経節では特殊な蛍光の発現をみたとするものもあり、みとめがたいとする研究者もいる。最近、Yamauchi and Lever¹⁵⁾ はラット、羊、豚の上頸交感神経節を用いての実験において、いずれもカテコールアミンによる蛍光の発現をたしかめている。彼等の方法のすぐれた点はカテコールアミンをたしかめると同時に、ACh-esterase の活性をもしらべたことであろう。Norberg and Sjöqvist¹⁶⁾ はネコの下腸間膜動脈神経節を用い、蛍光法により noradrenaline の分布をしらべた結果、節内に adrenaline 作働性介在ニューロンの存在を述べた。本稿のはじめにもすでに触れたように自律神経節内に介在ニューロンの存在をみとめるとするのはかなり大胆な結論であると思うが、上頸交感神経節などでは、例のクローム親和性細胞が思ったより多くない傾向にあるようで、adrenaline 作働性介在ニューロン存在を考えても不思議ではないかもしれない。

前に述べた図2の場合をみるとP電位にかかわるクローム親和性細胞の位置は節前線維と節細胞との間にあって介在ニューロンのごとくみればみられないでもない

が、先の Norberg and Sjöqvist¹⁵⁾ の考える真の介在ニューロンとするところはやや異なる。カテコールアミンは神経節伝達においていかなる態度をとるかの問題を活動電位の上でとりあげたのは Marrazzi¹⁷⁾ であり adrenaline の静注によりネコの上頸神経節の活動電位が抑制されることを報告した。しかしその後逆に adrenaline が興奮的にはたらくことを述べた研究もあり今もって決定的ではないが総体的にみればやはり抑制とするものが多く、著者自身の追試においてもすべて抑制を示し、このさい noradrenaline より adrenaline の方がこの傾向がつよかった。神経節とカテコールアミンの関係を比較的明快に実験し直したのは De Groat and Volle¹⁸⁾ で、adrenaline および noradrenaline などは節内の α レセプターに作用して過分極をおこし節伝達を抑制し、isoproterenol は β レセプターにはたらくて脱分極を生じ神経節にむしろ興奮的に作用することを示した。交感神経節のみなら副交感神経節の伝達においても同じ様に抑制がみられるらしい。そのように考えると腸管運動に対して adrenaline が抑制的にはたらくのも平滑筋自身に対する作用よりも壁内副交感神経節への抑制効果の結果であるかもしれない。

神経節遮断薬

タバコのアルカロイドである nicotine の作用点が神経節にあることを研究したのは古く Langley and Dickinson¹⁹⁾ であるがこの業績はその後の自律神経系機能の研究に不滅の基盤をつくったといえる。Nicotine の小量は脱分極作用により神経節を刺激するが、大量になると最初の節刺激はすみやかに経過して節遮断の状態に移行する。Nicotine とことなり C_6 は節細胞の膜電位には変化を与えずに神経節伝達を遮断する。ウサギの摘出上頸交感神経節を用い sucrose-gap 法により C_6 の作用をしらべた Kosterlitz et al.²⁰⁾ の研究によると compound synaptic potential の大きさは C_6 により減少するが、その time course はなんらの変化も受けないという。神経節遮断薬として臨床に用いられている C_6 を代表とするような薬物は ACh の合成や遊離に無関係であり、さらにその分解にも影響を与えない。このような薬物はさきの Eccles and Libet¹²⁾ の仮説における N レセプターを占有し ACh と競合することにより節伝達の遮断をおこすとみられる。いうまでもなくこれら一群の薬物により血圧の下降がみられる。

C_6 や TEA は 4 級アンモニウム化合物で、血液・脳関門を通らないためにその中枢作用はほとんどみられな

い。この点実験上手技として用いるような場合 2 級、3 級のアミンである mecamlamine や penpidine が貴重となる。

はじめにも述べたように C_6 以後の節遮断薬の発展はすくないが、本年 (1972) の日本薬理学会総会において Ivory shell toxin (IS-toxine)^{21), 22)} という貝の毒素が時に C_6 の 500 倍にもおよぶ強力な自律神経節遮断作用をもつことが報告され、貝の中毒との関係で注目された。IS-toxine は完全に nicotine 様の節遮断作用を示すことがあきらかにされた。

神経節刺激薬

前頁でも触れたように nicotine は神経節刺激薬でもありうるが、実験的にみていわゆる nicotine 様の節刺激薬として強力なものに 1,1 dimethyl-4-phenyl piperadinium (DMPP) がある。この作用は C_6 の前処置により遮断されるが atropine によっては影響されない。これに対し 4 (m-chlorophenyl carbomoyloxy)-2-butynyl trimethyl ammonium chloride (McN-A-343) の節刺激作用は C_6 によって遮断されずきわめて少量の atropine により消失する^{23), 24)}。これをみると DMPP は N レセプターに、McN-A-343 は LN レセプターに作用して神経節刺激をあらわすとみられる。LN レセプターに作用する薬物、すなわち C_6 によって遮断されない薬物はその後二、三にとどまらず検討され“非ニコチン様節刺激薬”としてまとめられるようになっている。muscarine それ自身、pilocarpine, serotonin, histamine, angiotensin などすべて節刺激薬である。これらのうち後三者は C_6 によっても atropine によってもその節刺激作用をのぞくことができない。Polypeptide のひとつである angiotensin の強力な節刺激作用は Lewis and Reit²⁵⁾ によりあきらかにされているが、Farr and Grupp²⁶⁾ も angiotensin による心拍数や心収縮力の増加は神経節刺激に由来することを報告している。しかし一般に節刺激薬の治療上の応用は現在のところまづないというほかはないであろう。

おわりに

最近 Krstić²⁷⁾ は arecoline の小量は atropine に感受性あるレセプター (LN レセプター) に作用するが大量では nicotine 感受性レセプター (N レセプター) にはたらくことを報告した。また Hancock and Volle²⁸⁾ は physostigmine によるラットの上頸交感神経節の発

射は C₆ によっても atropine によっても遮断されることを述べている。さらに McN-A-343 の発見者である Roszkowski et al.²⁹⁾ は近ごろ McN-A-343 の刺激作用が同じく節刺激作用をもつ pilocarpine により遮断されることを述べている。なお GABA をはじめアミノ酸の類はほとんど神経節への作用がないといわれている。このような最近の業績をみると、本稿のはじめに神経節の生理・薬理については大方しらべつくされたかのごとくに記したことに逆し、今後さらに検討を重ねるべき問題のあることがうかがえる。

以上紙数の関係もあって省略せざるを得ない部分がすくなくなかったが、自律神経節研究の暁よりここ二三年の動きに至るまでの流れの概要をまとめたつもりである。

文 献

- 1) Acheson, G. H. and Moe, G. K.: The action of tetraethylammonium ion on the mammalian circulation., *J. Pharmac. exp. Ther.*, 87, 220-236, 1946.
- 2) Acheson, G. H. and Pereira, S. A.: The blocking effect of tetraethylammonium ion on the superior cervical ganglion of the cat., *ibid.*, 87, 273-280, 1946.
- 3) Paton, W. D. M. and Zaimis, E. J.: The pharmacological actions of polymethylene bis tri-methylammonium salts., *Br. J. Pharmac. Chemother.*, 4, 381-400, 1949.
- 4) Barlow, R. B. and Ing, H. R.: Curare-like action of polymethylene bis-quaternary ammonium salts., *ibid.*, 3, 298-304, 1948.
- 5) Eccles, J. C.: The action potential of the superior cervical ganglion., *J. Physiol.*, 85, 179-206, 1935.
- 6) Folkow, B., Johnsson, B. and Oberg, B.: The stimulation threshold of different sympathetic fiber groups as correlated to their functional differentiation., *Acta Physiol. Scand.*, 44, 146-156, 1958.
- 7) Sanghvi, I., Murayama, S., Smith, C. M. and Unna, K. R.: Action of muscarine on the superior ganglion of the cat., *J. Pharmac. exp. Ther.*, 142, 192-199, 1963.
- 8) Dale, H. H.: The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine., *ibid.*, 6, 147-190, 1914.
- 9) Loewi, O.: Über humorale Übertragbarkeit der Herznervenwirkung. I. Mitteilung., *Pflüger's Arch. ges. Physiol.*, 189, 239-242, 1921.
- 10) Chang, H. C. and Gaddum, J. C.: Choline esters in tissue extracts., *J. Physiol.*, 79, 255-284, 1933.
- 11) Feldberg, W. and Gaddum, J. H.: The chemical transmitter at synapses in a sympathetic ganglia., *ibid.*, 81, 305-319, 1934.
- 12) Eccles, R. M. and Libet, B.: Origin and blockade of the synaptic responses of curarized sympathetic ganglia., *ibid.*, 157, 484-503, 1961.
- 13) Holman, M. E., Muir, T. C., Szurszewski, J. H. and Yonemura, K.: Effect of iontophoretic application of cholinergic agonists and their antagonists to guinea-pig pelvic ganglia., *Br. J. Pharmac.*, 41, 26-40, 1971.
- 14) Pysh, J. J. and Wiley, R. G.: Morphologic alterations of synapses in electrically stimulated superior cervical ganglia of the cat., *Science*, 16, 191-193, 1972.
- 15) Yamauchi, A. and Lever, J. D.: Correlation between formol fluorescence and acetylcholinesterase (Ach E) staining in the superior cervical ganglion of normal rat, pig and sheep., *J. Anat.*, 110, 435-443, 1971.
- 16) Norberg, K.-A. and Sjöqvist, F.: New possibilities for adrenergic modulation of ganglionic transmission., *Pharmac. Rev.*, 18, 743-752, 1966.
- 17) Marrazzi, A. S.: Electrical studies on the pharmacology of autonomic synapses., *J. Pharmac. exp. Ther.*, 65, 18-35, 1939.
- 18) De Groat, W. C.: and Volle, R. L.: The actions of the catecholamines on transmission in the superior cervical ganglion of the cat., *ibid.*, 154, 1-13, 1966.
- 19) Langley, J. W. and Dickinson, W. L.: On the local paralysis on peripheral ganglia and on the connexion on different classes of nerve fibres with them., *Proc. Royal Soc.*, 46, 423-431, 1889.
- 20) Kosterlitz, H. W., Lees, G. M. and Wallis, D. I.: Synaptic potentials recorded by the sucrose-

- gap method from the rabbit superior cervical ganglion., *Br. J. Pharmac.* 40, 275-291, 1970.
- 21) Hirayama, H., Sugihara, K., Wakigawa, K., Tsuyama, S., Sugihara, T., Okuma, H. and Gohgi, K.: Ivory shell toxin as a new inhibitor of nicotinic ganglionic receptors in the autonomic ganglia., *Jap. J. Pharmac.*, 22, Suppl., 33, 1972.
- 22) Taira, N., Iwatsuki, K. and Hashimoto, K.: Ganglionic blocking action of ivory shell toxin at the parasympathetic ganglia of the dog urinary bladder., *ibid.*, 22, Suppl., 33, 1972.
- 23) Roszkowski, A. P.: An unusual type of sympathetic ganglionic stimulant., *J. Pharmac. exp. Ther.*, 132, 156-170, 1961.
- 24) Murayama, S. and Unna, K. K.: Stimulant action of 4-(m-chlorophenylcarbamoxyloxy)-2-butyryltrimethylammonium chloride (McN-A-343) on sympathetic ganglia., *ibid.*, 140, 183-192, 1963.
- 25) Lewis, G. P. and Reit, E.: The action of angiotensin and bradykinin on the superior cervical ganglion of the cat., *J. Physiol.*, 179, 538-553, 1965.
- 26) Farr, W. C. and Grupp, G.: Ganglionic stimulation: Mechanism of the positive inotropic and chronotropic effects of angiotensin., *J. Pharmac. exp. Ther.*, 177, 48-55, 1971.
- 27) Krstić, M. K.: The action of arecoline on the superior cervical ganglion of the cat., *Arch. int. Pharmacodyn.*, 194, 238-252, 1971.
- 28) Hancock, J. C. and Volle, R. L.: Cholinoceptive sites in rat sympathetic ganglia., *ibid.*, 184, 111-120, 1970.
- 29) Roszkowski, A. P., Misekova, D., Volle, R. L., Hancock, J. C. and Richards, R. K.: Antagonism of the ganglion stimulating and parasympathetic actions of McN-A-343 by pilocarpine., *ibid.*, 193, 124-133, 1971.
-