

14. 交感神経—副腎髄質系の中枢性賦活における

脳内一酸化窒素合成酵素およびシクロオキシゲナーゼの役割

盧連依、○清水孝洋、中村久美子、横谷邦彦
高知大学医学部薬理学講座

【はじめに】これまで私達は、①ラット脳室内投与ボンベシン(BB)が、脳内シクロオキシゲナーゼ(COX)の賦活を介して副腎髄質からノルアドレナリン(NA)およびアドレナリン(Ad)分泌を惹起すること(Okuma et al., Life Sci., 1996; Yokotani et al., Eur. J. Pharmacol., 2005)、②一酸化窒素(NO)供与体の脳室内投与が、脳内 COX の賦活を介して血中の NA および Ad 量を増加させること(Murakami et al., Neuroscience, 1998)をそれぞれ報告した。さらに最近、NO 合成酵素(NOS)と COX が結合し、NOS から生成された NO の COX システインチオール基(-SH 基)への配位(S-ニトロシル化)により COX が活性化されることが報告されている。そこで本研究では、BB により惹起される中枢性副腎髄質系賦活に①いずれの脳内 NOS および COX アイソザイムが関与するのか、②S-ニトロシル化が関与するのか、を薬理学的に解析した。

【方法】ウレタン麻酔ラットの脳室内に種々の薬物を投与した。あらかじめ留置した鼠径動脈カニューレから経時的に採血し、血漿中の NA および Ad をアルミナ抽出後、高速液体クロマトグラフィーを用いて電気化学的に測定した。

【結果】①BB 脳室内投与による血中 NA および Ad 量の増加は脳室内前処置した L-NAME (非選択的 NOS 阻害薬)によりそれぞれ有意に抑制された。②7-nitroindazole (神経型 NOS 阻害薬)脳室内前処置により、BB による血中 NA の増加は有意に抑制されたが、血中 Ad の増加反応には有意な影響は見られなかった。③S-ethylisothiourea (誘導型 NOS 阻害薬)あるいはシクロヘキシミド(タンパク質合成阻害薬)の脳室内前処置により、BB による血中 Ad の増加は有意に抑制されたが、血中 NA の増加反応には有意な影響は見られなかった。④ケトプロフェン(選択的 COX-1 阻害薬)脳室内前処置により、BB による血中 NA および Ad の増加がそれぞれ有意に抑制された。一方、NS-398(選択的 COX-2 阻害薬)脳室内前処置ではほとんど影響が見られなかった。⑤BB 脳室内投与による血中 NA および Ad 量の増加は脳室内前処置した Carboxy-PTIO(NO 消去薬)および DTT(-SH 基保護薬)によりそれぞれ有意に抑制された。

【結論】ラット脳室内投与 BB による副腎髄質からの NA 分泌には脳内の神経型 NOS および COX-1 が、Ad 分泌には脳内の誘導型 NOS および COX-1 がそれぞれ関与することが明らかとなった。さらに、脳内 NOS 由来の内因性 NO による、おそらくは脳内 COX の S-ニトロシル化が、BB により惹起された反応に関与する可能性が考えられた。