

## 29E04-am02S

ヒハツ成分ピペルノナリンによる血管弛緩作用機構の解明

○山下 春菜<sup>1</sup>, 岩下 真也<sup>1</sup>, 野呂田 郁夫<sup>3</sup>, 水谷 健二<sup>2</sup>, 高柿 了士<sup>2</sup>, 村上 敏之<sup>2</sup>, 山口 泰永<sup>2</sup>, 岩崎 大剛<sup>2</sup>, 桑原 浩誠<sup>2</sup>, 山本 正次<sup>2</sup>, 小原 祐太郎<sup>1</sup>, 石井 邦明<sup>3</sup>, 守屋 孝洋<sup>1</sup>, 中畑 則道<sup>1</sup>(<sup>1</sup>東北大院薬, <sup>2</sup>丸善製薬, <sup>3</sup>山形大医)

【背景・目的】冷え症に有効であることの知られているヒハツ抽出物は、末梢循環改善作用を示すことが報告されているが、その有効成分や作用メカニズムは全く知られていない。我々は、「ヒハツ成分が血管拡張作用を有する」のではないかと考え、その有効成分のスクリーニングを行ったところ、ピペリジンアルカロイドであるピペルノナリンが強力な血管弛緩作用を示すことを見出した。そこで本研究では、ピペルノナリンの血管弛緩作用機構を解明することを目的に検討を行った。

【方法・結果】ラット摘出大動脈標本を用いて、その収縮に対する効果を検討したところ、ピペルノナリンは濃度依存的にノルアドレナリン (10 nM) および KCl (40 mM) 誘発性の収縮を抑制した。ピペルノナリンが血管内皮からの一酸化窒素の放出を介して弛緩をもたらしている可能性を検討するため、内皮除去大動脈標本を用いて効果を調べたが、ピペルノナリンの弛緩作用は内皮除去によって影響されなかったため、ピペルノナリンは平滑筋細胞に対して直接的に作用している可能性が示された。さらに、血管平滑筋の弛緩を起こす cAMP に対するピペルノナリンの作用を検討したが、ピペルノナリンは単離血管平滑筋細胞において、cAMP レベルには影響を与えなかった。次に KCl (40 mM) 脱分極刺激による電位依存性 Ca<sup>2+</sup>チャネルを介した細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度上昇に対する効果を Fura2 法によって検討したところ、ピペルノナリンは可逆的に細胞内 Ca<sup>2+</sup>濃度上昇を抑制した。最後に、ホールセルパッチクランプ法を用いて、腸間膜動脈由来血管平滑筋細胞における L 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルを介した内向き電流に対するピペルノナリンの影響を検討したところ、ピペルノナリンは脱分極パルスによって発生する内向きの電流を完全に抑制した。

【考察】以上の結果から、ヒハツ成分のピペルノナリンは強力な血管弛緩作用を持ち、その作用機構は電位依存性 L 型 Ca<sup>2+</sup>チャネルへの抑制作用であることが示唆された。