

Response of Coronary Sinus Neuropeptide Y (NPY) to the Cold Pressor Test and its Relation to Cardiac Function in Man

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/8330

ヒト冠静脈洞の血漿 Neuropeptide Y (NPY) 濃度と 交感神経刺激および心機能との関係

—寒冷負荷試験, 心臓カテーテル検査による検討—

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

高 木 義 則

(平成4年2月12日受付)

ニューロペプチド Y (neuropeptide Y, NPY) は36個のアミノ酸よりなる内因性生理活性ペプチドで、チロシンペプチドファミリーに属する。免疫組織化学およびメッセンジャー RNA (mRNA) を用いた方法により、NPY は哺乳動物の中樞神経、末梢神経および副腎髄質などに広く分布することが明らかにされ、特に血管平滑筋および心筋を支配する末梢神経の多くでノルエピネフリン (norepinephrine, NE) と共存することからその生理的活性が注目されている。心臓では冠動脈周囲に特に高濃度にみられ、心筋においても洞結節、房室結節、心房等、広範囲に存在することより、冠循環調節および心機能に重要な役割を果たしている可能性が推察されている。そこでヒトにおける NPY と心機能との関係および心臓交感神経刺激の NPY に対する影響を明らかにするために NPY のラジオイミュノアッセイ (radioimmunoassay) 法を確立し、末梢静脈血の血漿 NPY 濃度の日内変動、血漿 NPY 濃度の大腿動脈および冠静脈洞における部位差、冠静脈洞の血漿 NPY 濃度と心機能との関係および寒冷負荷に対する冠静脈洞の血漿 NPY 濃度の反応を検討した。また同時に high performance liquid chromatography (HPLC) 法にて血漿 NE 濃度の測定を行った。日内変動の検討は健康な成人男性 9 名 (平均年齢 21 ± 2 歳) を、部位差および心機能との関係の検討は虚血性心疾患、弁膜疾患または高血圧性心疾患を疑われて心臓カテーテル検査を施行された症例 16 名 (男性 12 名、女性 4 名、平均年齢 54 ± 12 歳) を、また寒冷負荷に対する検討には冠動脈のコントロール造影にて有意狭窄を認めなかった症例 13 名 (男性 10 名、女性 3 名、平均年齢 54 ± 10 歳) を対象とした。心機能評価のパラメータとして心係数 (cardiac index, CI)、左室最大圧微分値 (peak dp/dt)、左室駆出率 (left ventricular ejection fraction, LVEF) および左室拡張末期圧 (left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP) を算出した。また心筋酸素消費量の指標として二重積 (収縮期血圧 \times 心拍数, double product, DP) を求めた。日内変動の検討では末梢静脈血の血漿 NPY 濃度、血漿 NE 濃度および心拍数は全て一峰性の類似した曲線をえがいた。血漿 NPY 濃度は時間的に血漿 NE 濃度に遅れる傾向を有し、夕方から夜間にかけて高値をとる有意な日内変動を示したが、心臓カテーテル検査の施行された 09 時から 16 時の間では有意な変動を示さなかった。血漿 NPY 濃度は大腿動脈、大腿静脈および冠静脈洞で有意な部位差を示さなかったが、大腿静脈で高い傾向を示した。また大腿動脈、大腿静脈および冠静脈洞の血漿 NPY 濃度は互いに正の相関を示したが、大腿静脈と冠静脈洞との相関が最も弱かったことより、末梢血の血漿 NPY 濃度は心臓以外の他臓器の影響を強く受けると考えられた。CI および peak dp/dt はいずれとも相関を認めなかったが、LVEF は冠静脈洞 NPY 濃度および冠静脈洞 NE 濃度と負の相関を示し、LVEDP は冠静脈洞 NPY 濃度とのみ正の相関を示した。寒冷負荷により交感神経は十分に賦活され、血圧、心拍数および DP は全て有意に上昇し、冠静脈洞の血漿 NPY も有意に上昇した。以上よりヒトにおいても交感神経賦活は心臓由来の内因性 NPY の分泌を高め、NPY は NE と共に心機能の調節に重要な役割を果たしているものと推察された。

Key words neuropeptide Y, coronary sinus, diurnal change, cold pressor test, cardiac function

ニューロペプチド Y (neuropeptide Y, NPY) は Tatemoto ら¹⁾により最初にブタの脳より抽出分離された新しい内因性生理活性ペプチドで、36個のアミノ酸より構成され、哺乳類動物の脳、末梢交感神経末端に広く分布してノルエピネフリン (norepinephrine, NE) と共存する²⁾ことからその生理的活性が注目され、明らかにされつつある。心臓にも高濃度に存在し、

特に冠動脈周囲の交感神経末端に高濃度に存在する³⁾ことより、心機能および冠循環調節に重要な役割を果たしている可能性が推察されている。臨床においてもその意義は重大で、虚血性心疾患や心不全などの病態を修飾していると考えられ、また冠動脈攣縮 (冠攣縮) への関与の可能性も推察されている⁴⁾。

しかしこれまでのヒトにおける NPY と心機能との関連の検

Abbreviations: BP, blood pressure; CI, cardiac index; CP, cold pressor test; CS, coronary sinus; CV, coefficient of variation; dBP, diastolic blood pressure; DP, double product; EDTA, ethylenediaminetetraacetic acid; FA, femoral artery; FV, femoral vein; HPLC, high performance liquid chromatography; HR, heart

討では、末梢静脈血の血漿 NPY 濃度と心疾患との関連に注目する⁷⁾にとどまり、未だ詳細な心機能パラメータを用いた検討はなされていない。また NPY が全身に広く分布する点を考慮すると、末梢静脈血の血漿 NPY 濃度で心機能との関連を検討する方法にも限界があると思われる。

一方交感神経刺激で冠攣縮が誘発されることより冠攣縮には交感神経系が深く関与することを示唆する報告が多く^{8)~13)}, NPY が交感神経刺激により NE と共に分泌され、また各種動物およびヒトの摘出冠動脈を収縮させ^{14)~20)}ることから NPY と冠攣縮との関連が注目されている。NPY のヒトの冠動脈内注入により冠攣縮が誘発された²¹⁾という報告もある。しかし動物実験では実際に心臓交感神経刺激により冠静脈洞の血漿 NPY 濃度が上昇すると報告されている¹⁷⁾ものの、ヒトに関してはいまだ報告がなく、交感神経刺激と心臓における NPY の挙動および冠攣縮の因果関係については未だ不明である。

そこで著者はヒトにおける NPY と心機能との関係および心臓交感神経刺激の NPY に対する影響を明らかにするために(1) NPY のラジオイミュノアッセイ (radioimmunoassay, RIA) 法

を確立し、(2)末梢静脈血の血漿 NPY 濃度の日内変動、(3)血漿 NPY 濃度の大腿動静脈および冠静脈洞における部位差、(4)冠静脈洞の血漿 NPY 濃度と心機能との関係、(5)寒冷負荷に対する冠静脈洞の血漿 NPY 濃度の反応を検討した。

対象および方法

1. ラジオイミュノアッセイによる血漿 NPY 濃度の測定法

1. 材料

RIA は二抗体法にて行い、材料はヒト合成 NPY (ペプチド研究所、大阪)、第一抗体は Neuropeptide Y (NPY, Human) antiserum (Rabbit) (ペプチド研究所)、第二抗体は家兎 γ -グロブリン抗血清 (第一ラジオアイソトープ研究所、東京)、正常家兎血清 (第一ラジオアイソトープ研究所、東京)、標識 NPY は Neuropeptide Y (NPY) (Porcine) Labeled with [¹²⁵I] Bolton-Hunter Reagen (DU PONT, Boston, U.S.A.) を用いた。アッセイ系の交差反応は NPY (Human): 100%, NPY (Human, 1-9) < 0.1%, NPY (Human, 24-36) < 0.1%, Pancreatic Polypeptide (Human): < 0.1%, Peptide YY: < 0.1% であった。

検体は 0°C に冷やされた aprotinin (500KIU/ml blood, Bayer, Leverkusen, West Germany) および ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA 1mg/ml blood) 入り試験管に採血後、ただちに 4°C, 3000rpm で 15 分間遠心分離し、血漿は測定まで -80°C に冷凍保存した。

血漿は融解後 Sep-pak C18 cartridge (Waters, Massachusetts, U.S.A.) を用いて抽出し、緩衝液は 0.1% bovine albumin (和光、大阪)、0.2% triton X-100 (和光) および sodium azide (和光) を混入した PH 7.7 の 0.1mol/l リン酸緩衝液を用いた。polyethylene glycol (和光) を第二抗体と共に使用した。

2. 測定プロトコール

測定は図 1 に示すようなプロトコールで行い、各検体について 2 本ずつ二重測定で行った。測定装置はオートウエルガンマシステム (ARC-600, Aloka, 東京) を使用した。

3. 測定法の基礎的検討

1) 標準曲線と最小測定濃度

1.95pg/tube, 3.90pg/tube の濃度を作成し 10 重測定した。0 pg/tube 標準のカウント (B₀) との有意差検定により最小測定濃度を求めた。

2) 精度再現性試験

測定内誤差は、3 種類の異なる濃度の患者血清検体を計 6 回繰り返し二重測定し、その平均値 ± SD より変動数 (coefficient of variation, %CV) を求めた。また、測定間誤差は、1 種類の患者血清検体を計 11 回の異なる測定時に二重測定し % CV を求めた。

3) 希釈試験

患者血清を緩衝液で倍々希釈し、希釈曲線を求めた。

4) 添加回収試験

1 種類の患者血清に 2 種類の濃度の NPY 標準液を添加して、回収率を算定した。

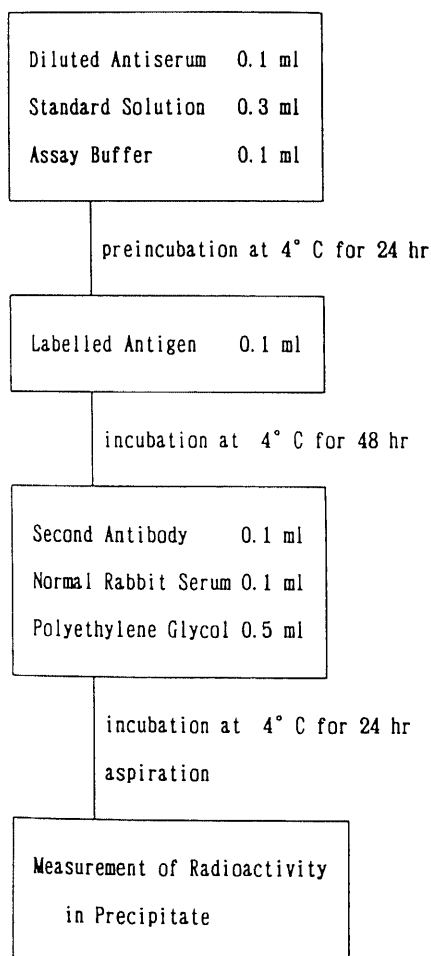


Fig. 1. Schema of radioimmunoassay (RIA) for neuropeptide Y (NPY).

rate; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure; LVEF, left ventricular ejection fraction; mRNA, messenger ribonucleic acid; NE, norepinephrine; NPY, neuropeptide Y; RIA, radioimmunoassay; SD, standard deviation; sBP, systolic blood pressure

II. 血漿ノルエピネフリン濃度の測定

NPY と同時に血漿 NE 濃度を測定した。採血は NPY と同時、同部位で行い、0℃に冷やした EDTA 入り採血管に注入後直ちに 3000rpm、4℃で15分間遠心分離した。血漿は-80℃に冷凍保存し1週間以内に測定した。方法は high performance liquid chromatography (HPLC) 法を用いて測定し、最小測定感度は 0.01ng/ml、測定内誤差は4.4%、測定間誤差は7.5%、回収率は91.1%であった。

III. 日内変動の検討

健康な成人男性9名(平均年齢21±2歳)を対象とした。検査施行前に全例に検査の説明を行い了解を得た。喫煙者は検査開始4時間以上前から禁煙とし、食事は08, 12, 18時に摂取、塩分は約200mEq/日と一定とした。睡眠は22時から07時とし、少なくともその間消灯安静を守らせた。採血は翼状針を正肘静脈に留置した後、30分以上の安静臥位をとらせ、4時間毎、計6回行った。同時に水銀血圧計にて血圧を測定し、24時間ホルター心電計にて心拍数の計測も行った。

IV. 血漿 NPY 濃度の部位差および血漿冠静脈洞 NPY 濃度と心機能との関係の検討

虚血性心疾患、弁膜疾患あるいは高血圧性心疾患を疑われて心臓カテーテル検査を施行された患者16名(男性12名、女性4名、平均年齢54±12歳)を対象とし、糖尿病、腎不全、内分泌疾患、神経疾患など心臓および血漿 NPY 濃度に影響を及ぼす他の疾患の合併例は対象より除外した。検査施行前に全例に検査の説明を行い了解を得た。患者は24時間以上の内服中止後心臓カテーテル検査を施行された。シースを大腿動静脈(femoral vein, FV, femoral artery, FA) および肘静脈に挿入後、心拍

出量、右心系圧、左心系圧を測定し、6 French カテーテルを冠静脈洞(coronary sinus, CS)に留置した。30分間の安静を保った後、FA, FV および CS から採血し、その後冠動脈造影および左室造影を行った。心拍出量の測定には Swan-Ganz カテーテルを用い、熱希釈法によった。心内圧の測定はフルイド、フィールド、システム(Siemens-Elema 746 圧トランスデューサー)とカテ先圧マンメーターシステム(Camino 110-4 カテーテルおよび Camino 420 圧モニター)を用いて行った。

心機能評価のパラメータとして心係数(cardiac index, CI l/min/m²)、左室最大圧微分値(peak dp/dt mmHg/sec)、左室駆出率(left ventricular ejection fraction, LVEF %)および左室拡張末期圧(left ventricular end-diastolic pressure, LVEDP mmHg)を算出した。LVEF は Kennedy の面積-長さ法により左室造影像より求めた。

V. 寒冷負荷に対する冠静脈洞 NPY の反応の検討

冠動脈のコントロール造影にて有意狭窄を認めなかった症例13名(男性10名、女性3名、平均年齢54±10歳)に対してさらに30分間の安静を保ち、寒冷負荷試験を行った。負荷試験は4℃の氷水に5分間片手を浸す方法を用い、負荷中大動脈圧、12誘導心電図を記録し、負荷終了直前に CS から採血した。採血直後に冠動脈造影にて冠攣縮の有無を確認し、負荷を終了した。

また心筋酸素消費量の指標として二重積(収縮血圧×心拍数, double product, DP mmHg·beats/min)を求めた。

VI. 統計学的検定法

得られた計量的成績はすべて平均値±標準偏差で示した。各測定値に対する統計学的処理は、多群間の検定には一元配置分散分析を行い、さらに有意差を認めた因子については Scheffe

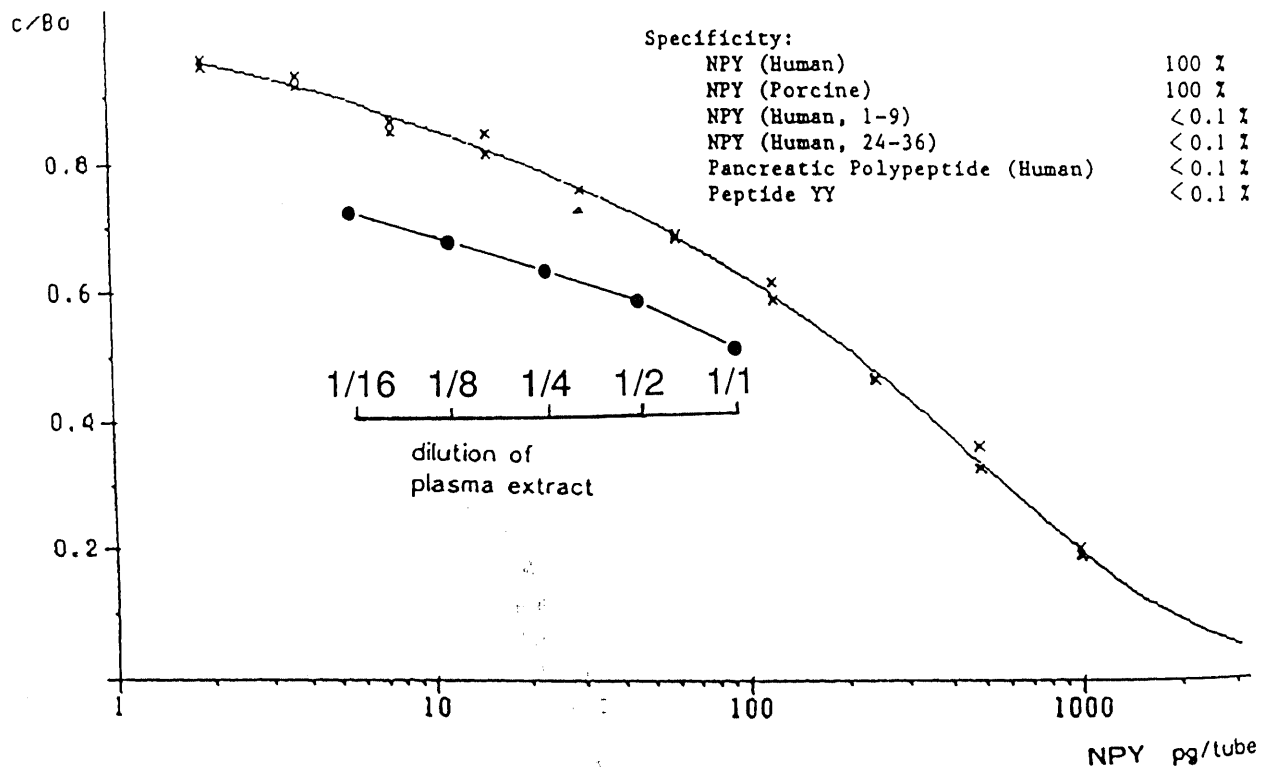


Fig. 2. A typical standard curve of neuropeptide Y (NPY) (×-×), serial twofold dilution curves of a normal mixed plasma extract (●-●) and the specificity of the NPY antiserum. C, counts bound in the presence of labelled and unlabelled ligand; Bo, counts bound in the presence of labelled ligand alone.

の方法を用いて検定を行った。また2群間の検定には Student の対標本の t 検定を行った。さらに2変量間の関連性は Pearson の回帰分析を用いて検討した。危険率 $p < 0.05$ を有意差ありとして判定した。

成 績

1. ラジオイミュノアッセイによる血漿 NPY 濃度の測定法

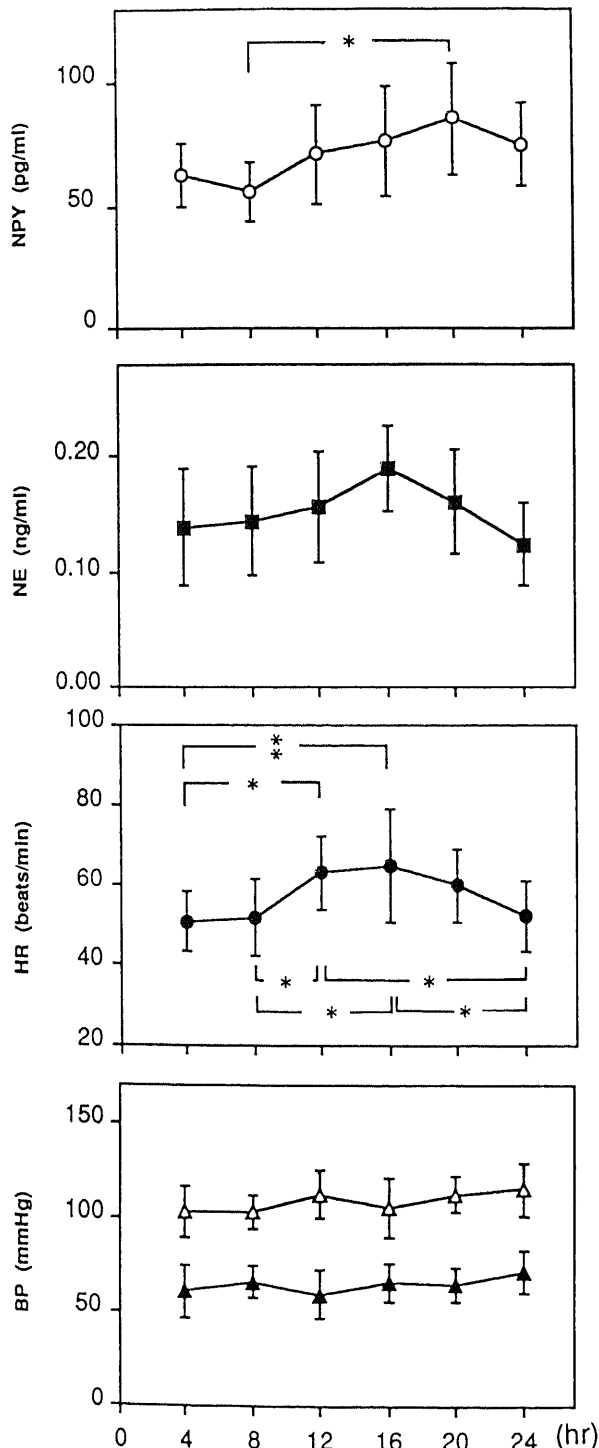


Fig. 3. The diurnal changes in the plasma concentrations of neuropeptide Y (NPY) and norepinephrine (NE), heart rate (HR) and blood pressure (BP). *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$.

1. 標準曲線と最小測定濃度

標準曲線は図2に示される通りで、3.90pg/tube, 1.95pg/tube および 0 pg/tube の濃度のカウント値の間にそれぞれ有意差が認められた (3.90pg/tube vs 0 pg/tube: $P < 0.0001$, 1.95pg/tube vs 0 pg/tube: $P < 0.01$, 3.90pg/tube vs 1.95 pg/tube: $P < 0.001$). これより最小測定感度は 1.95pg/tube におかれ、濃度に換算すると 4.4pg/ml であった。

2. 精度再現性試験

測定内誤差は、3種類の異なる濃度の患者血清検体を計6回繰り返し二重測定し、その平均値±SDより変動計数 (coefficient of variation, %CV) を求めたところ、339±12pg/ml (%CV=3.7%), 238±15pg/ml (%CV=6.5%) および 113±8pg/ml (%CV=6.6%) であった。測定間誤差は1種類の患者血清検体を計11回の異なる測定時に二重測定し %CV 値を求めたところ 101±9pg/ml (%CV=9.1%) であった。

3. 希釈試験

希釈曲線は標準曲線とはほぼ良好な平行性が得られた (図2)。

4. 添加回収試験

1種類の患者血清 3.395ml に濃度 10ng/ml および 5 ng/ml の NPY 標準液 105μl を加え、+300pg/ml. plasma および +150pg/ml. plasma の2種類の血清を作成して回収率を算定した。添加回収率はそれぞれ +150pg/ml. plasma で93±15%, +300pg/ml. plasma で75±14%であった。

II. 血漿 NPY 濃度の日内変動の検討

末梢静脈血の血漿 NPY 濃度、血漿 NE 濃度、血圧および心拍数の日内変動を図3に示す。NE は16時に最大値を (0.19±

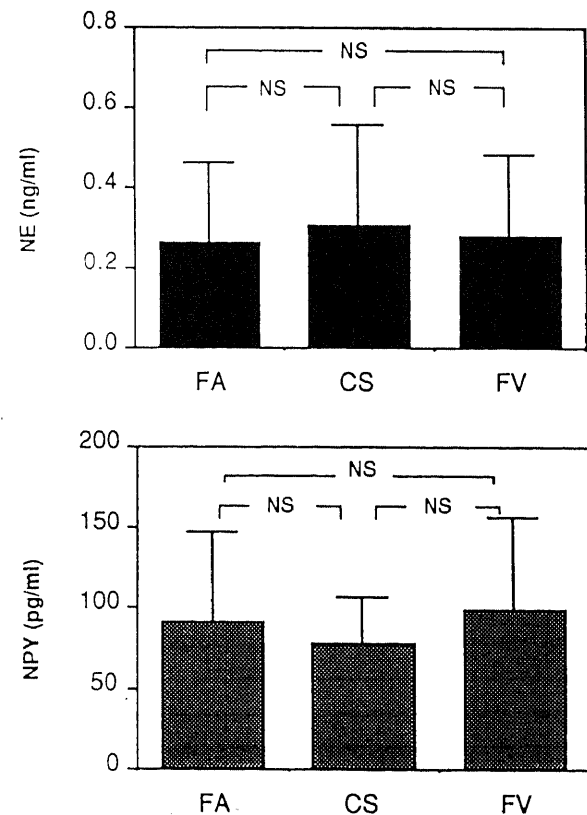


Fig. 4. The plasma concentrations of neuropeptide Y (NPY) and norepinephrine (NE) in the femoral artery (FA), coronary sinus (CS) and femoral vein (FV).

0.04ng/ml), 24時に最小値を(0.12±0.04ng/ml)をとり, NPYは20時に最大値を(85±23pg/ml), 08時に最小値を(55±12pg/ml)をとった. また血圧は明らかな傾向を示さなかったが, 心拍数は16時に最大値を(65±14beats/min), 04時に最小値を(51±8beats/min)をとった. 対象が休暇中の学生であったため生活が夜間へ多少シフトしていた可能性は否めず, NEおよび心拍数のちがりがやや遅いのはそのためであろうと考えられた.

NPY, NEおよび心拍数はすべて一峰性の類似した曲線を描き, NPYは時間的にNEに遅れる傾向を有して夕方から夜間にかけて高い傾向を示した. NPYは08時と20時とで有意差を

示し(P<0.05)日内変動を有すると考えられたが, 心臓カテテル検査の行われた時間帯内(09-16時)ではNPY, NE共に有意な変動を認めなかった.

Ⅲ. 血漿 NPY 濃度の部位差の検討

大腿動脈, 大腿静脈および冠静脈洞の血漿 NPY 濃度(NPY-FA, NPY-FV, NPY-CS)はそれぞれ91±56pg/ml, 99±58pg/ml, 77±30pg/mlと NPY-FVが高い傾向を示したが有意ではなかった(図4). 血漿 NE 濃度(NE-FA, NE-FV, NE-CS)はそれぞれ0.26±0.20ng/ml, 0.21±0.20ng/ml, 0.31±0.25ng/mlと各部位で有意な差は認められなかった(図4).

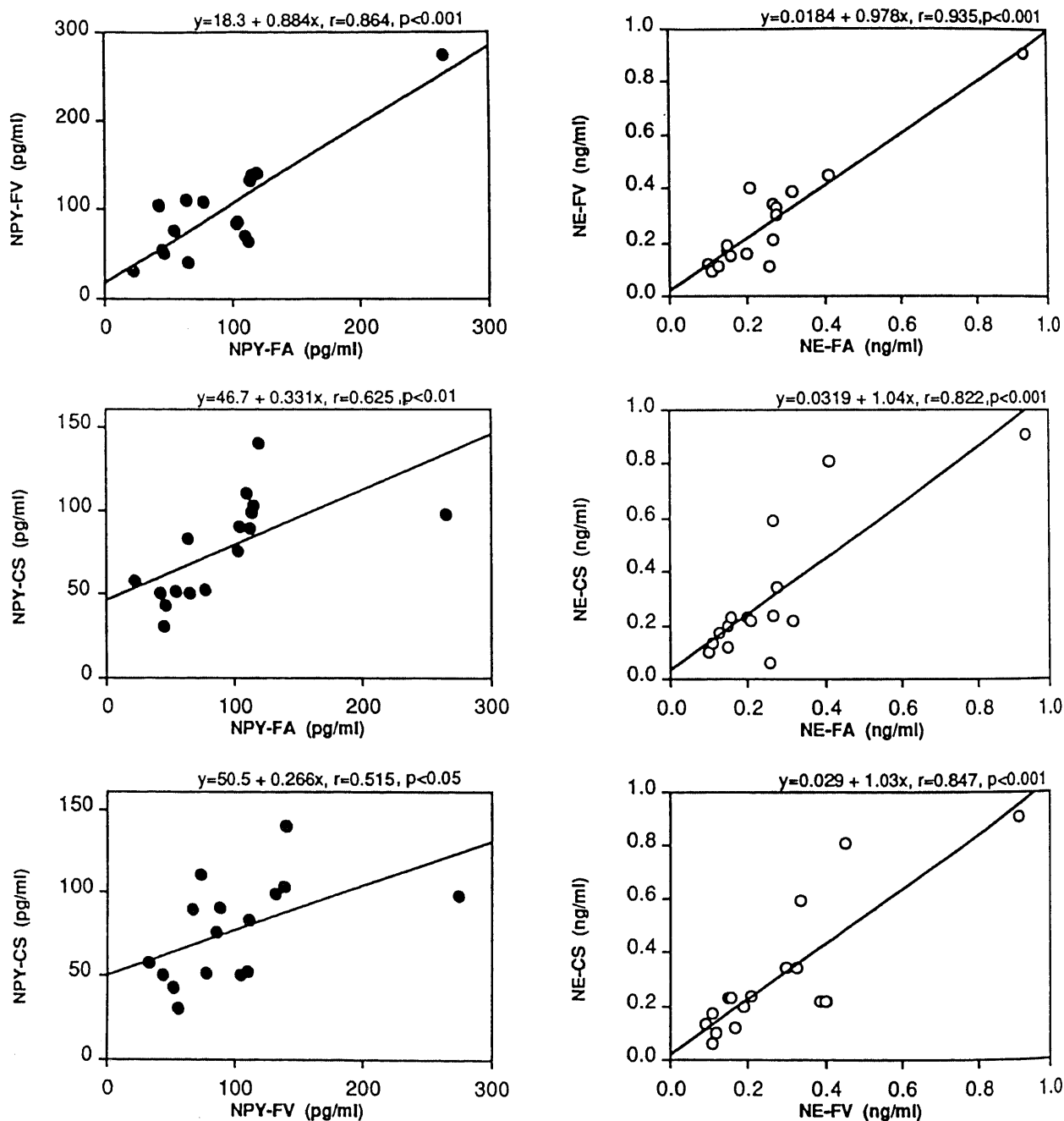


Fig. 5. The relationship between the plasma concentrations of neuropeptide Y (NPY) in the femoral artery (NPY-FA), femoral vein (NPY-FV) and coronary sinus (NPY-CS) and the relationship between the plasma concentrations of norepinephrine (NE) in the femoral artery (NE-FA), femoral vein (NE-FV) and coronary sinus (NE-CS).

図5に示した如く NE-FA, NE-FV, NE-CS は各々互いに正の相関を示し (NE-FA vs NE-FV: $r=0.935$, $P<0.001$, NE-FA vs NE-CS: $r=0.822$, $P<0.001$, NE-FV vs NE-CS: $r=0.847$, $P<0.001$), NPY-FA, NPY-FV, NPY-CS も互いに正の相関を示した (NPY-FA vs NPY-FV: $r=0.864$, $P<0.001$, NPY-FA vs NPY-CS: $r=0.625$, $P<0.01$, NPY-FV vs NPY-CS: $r=0.515$, $P<0.05$) が, NPY-CS と NPY-FV で

相関の度合いが最も弱かった。

NPY-CS と NE-CS は有意ではないものの正相関の傾向を示した (図6)。

IV. 冠静脈洞血漿 NPY 濃度と心機能との検討

Ⅲの結果より心機能と血漿 NPY 濃度との関係を NPY-CS を用いて検討した。

CI は 3.30 ± 0.67 l/min, peak dp/dt は 1690 ± 350 mmHg/sec であった。共に NPY-CS, NE-CS のいずれとも相関を示さなかった。

LVEF は $66 \pm 12\%$ であり, NPY-CS ($r=-0.684$, $P<0.01$) および NE-CS ($r=-0.679$, $P<0.01$) と負の相関を示した (図7)。

LVEDP は 13 ± 5 mmHg であり, NPY-CS と正の相関 ($r=0.555$, $P<0.05$) を示した。NE-CS とも正相関の傾向はあったが有意ではなかった (図7)。

以上より LVEF の低下および LVEDP の上昇で表される心機能の低下に伴い, NPY-CS および NE-CS が上昇し, その傾向は NPY-CS で強いと考えられた。

V. 寒冷負荷に対する冠静脈洞血漿 NPY の反応

大動脈の収縮期圧 (systolic blood pressure, sBP mmHg), 拡張期圧 (diastolic blood pressure, dBP mmHg), 心拍数 (heart rate, HR beats/min) および二重積 (double product, DP mmHg·beats/min) は負荷1分後に最大値をとった以後漸減するパターンを示し, 全て有意に上昇した (sBP: $P<0.001$, dBP: $P<0.001$, HR: $P<0.05$, DP: $P<0.001$) (図8)。心拍数

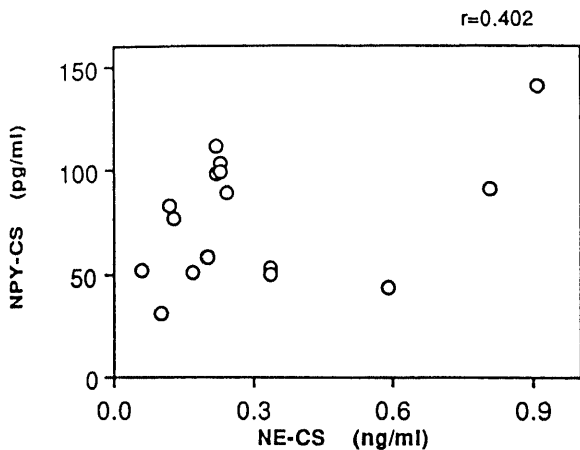


Fig. 6. The relationship between the plasma concentrations of neuropeptide Y (NPY-CS) and norepinephrine (NE-CS) in the coronary sinus.

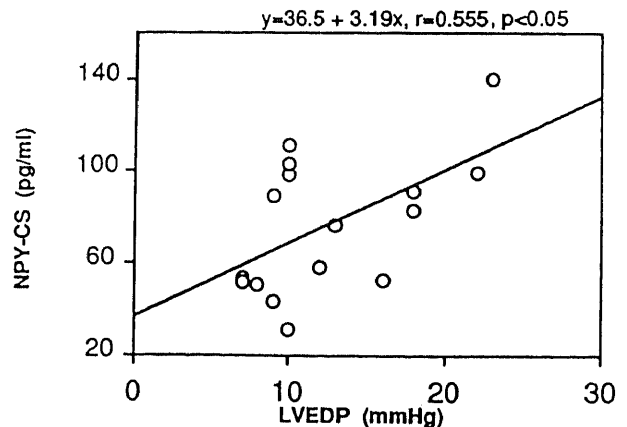
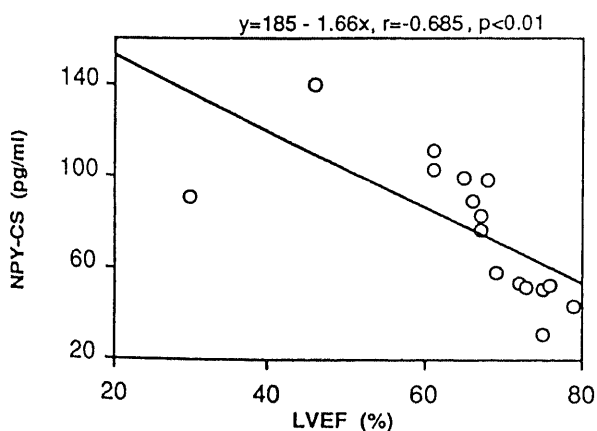
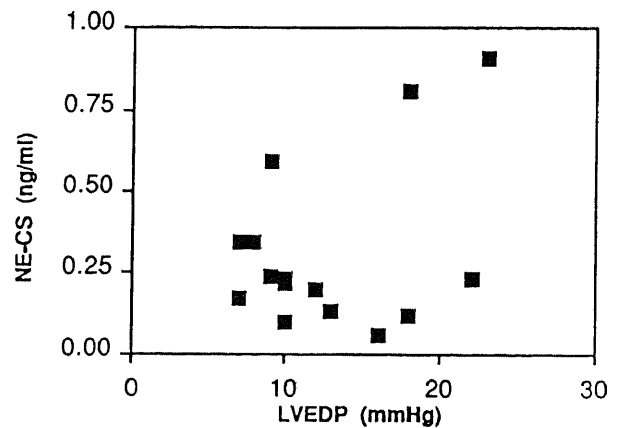
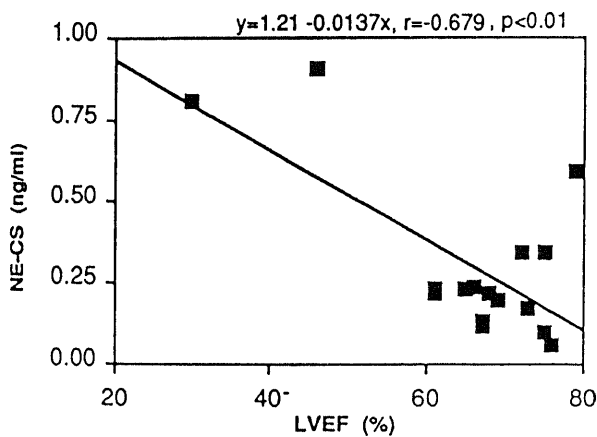


Fig. 7. The relationship between the plasma concentrations of neuropeptide Y (NPY-CS), norepinephrine (NE-CS) in the coronary sinus and the cardiac function. LVEF, left ventricular ejection fraction; LVEDP, left ventricular end-diastolic pressure.

は2分以降で、DPは5分で有意差がなくなったが、sBPおよびdBPは負荷終了時まで有意に高値を示した(sBP: $P < 0.01$, dBP: $P < 0.01$).

NPY-CSは負荷により $69 \pm 26 \text{ pg/ml}$ から $82 \pm 24 \text{ pg/ml}$ へと有意に上昇し ($P < 0.05$), NE-CSも $0.20 \pm 0.08 \text{ ng/ml}$ から $0.27 \pm 0.15 \text{ ng/ml}$ へと上昇傾向を示した(図9).

寒冷負荷により狭心痛を誘発された症例はなく、心電図および冠動脈造影上も冠攣縮を示唆する所見は出現しなかった。

考 察

NPYは1982年にTatemotoらによりはじめてブタ脳から単離同定された¹⁹⁾. C末端にチロシンアミド基, N末端にチロシン残基を含む36個のアミノ酸より構成されるペプチドで, ペプチドYYおよび膵ポリペプチドと共通の遺伝子から派生した遺伝子の産物²⁰⁾であり, 膵ペプチドファミリーに属する. NPYの発見に続きその免疫組織化学的分布が詳細に調べられ, NPYはブタをはじめミニブタ, ラット, モンキー, ヒト等, 哺乳動物一般の中樞神経系, 末梢神経系および副腎髄質などに広く分布している²¹⁾ことが明らかとなった. 更にヒトの褐色細胞種か

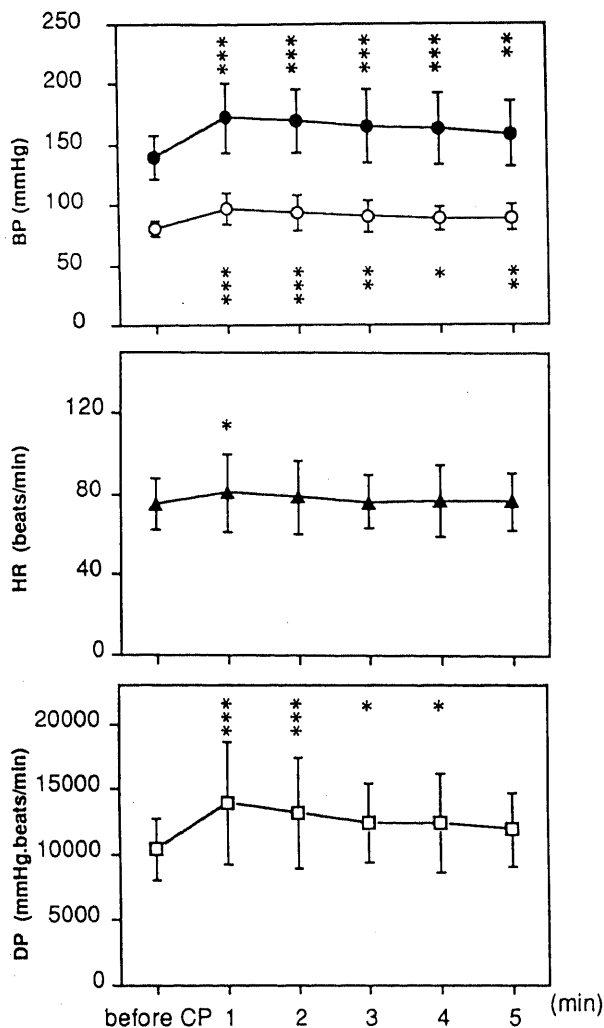


Fig. 8. The response of the blood pressure (BP), heart rate (HR) and double product (DP) to the cold pressor test (CP). (●), systolic blood pressure; (○), diastolic pressure, *, $P < 0.05$; **, $P < 0.01$; ***, $P < 0.001$.

ら NPY のメッセンジャー RNA (mRNA) が単離同定され²²⁾, その解析から, mRNA の分布および NPY の生合成機構が明らかにされつつある. NPY mRNA も中枢神経, 末梢神経および副腎等に高濃度に存在し, NPY mRNA 絶対量が NPY 量とよく相関していることから, NPY mRNA 発現量を定める遺伝子の転写等のレベルで NPY 生合成が調節されている可能性が高いと考えられている.

このように NPY の存在部位, 化学構造, 分子構造および生合成機構等が解明されつつあるのに比較し, その生理的役割は未だ不明な点が多い. いくつか挙げられている可能性の中で, NPY が特に心血管系の調節に深く関与していると考えられる根拠として, NPY が中枢では血圧調節の中心である孤束核や脳幹部の C1 領域の神経末端に分布し²³⁾²⁶⁾, 末梢では全身の交感神経系に NE と共存して分布し²⁴⁾, 特に血管周囲交感神経のほぼ半数において NPY が NE と共存している点がある²⁷⁻³¹⁾. 末梢神経終末部の分泌顆粒のうち小顆粒小胞には NE のみが, 大顆粒小胞には NE のみまたは NPY のみまたは NE と NPY が一緒に貯蔵され, 刺激に応じて NE と NPY とは共に遊離されるが, 注目すべき点は全ての末梢神経が NE と NPY の両者を含んでいるわけではなく, 血管平滑筋および心筋を支配する神経に多く両者が共存することである. 末梢動脈をはじめ冠動脈周囲に NPY は高濃度に存在し, 心筋においても種によって多少は異なるが, 房室結節, 洞結節, 左房, 右房など広範囲に存在し, NPY は心臓に存在する主たるニューロペプチドである⁹⁾.

NPY の血管収縮作用は早くから確かめられ, 比較的弱い直接の血管収縮作用を有すると共に, それ自身では血管収縮作用のない低濃度で NE 等, 複数の異なる血管作用物質の血管収縮作用を増強する³³⁾⁻³⁵⁾. 換言すれば NPY の血管平滑筋におけるシナプス後性の作用には NPY 単独で惹起される持続性の収縮作用と, α_1 受容体を介する平滑筋収縮を NPY が増強する収縮作用の二つが存在し, 後者が NPY の担うより重要な生理的役割ではないかと考えられている. また NPY はシナプス前性に NE 分泌を抑制し, 逆に α_2 受容体刺激は NPY 分泌を抑制すると考えられている.

NPY は冠動脈に対しても上記の血管収縮作用を有し¹⁴⁾⁻²⁰⁾,

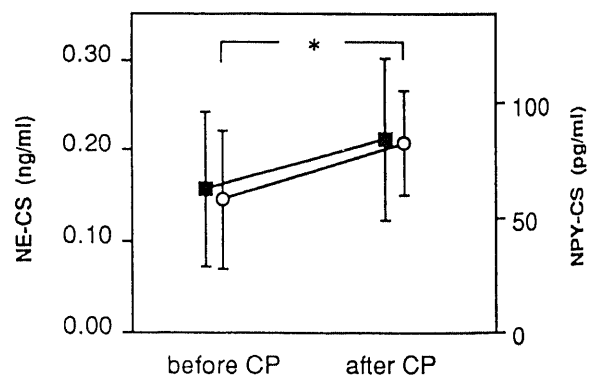


Fig. 9. The response of the plasma concentrations of neuropeptide Y (NPY-CS) and norepinephrine (NE-CS) in the coronary sinus to the cold pressor test (CP). (■), plasma concentrations of norepinephrine in the coronary sinns; (○), plasma concentrations of neuropeptide Y in the coronary sinns; *, $P < 0.05$.

冠攣縮および虚血との関連が注目されている。冠攣縮は異型狭心症だけでなく、労作性狭心症や心筋梗塞などを含めた多くの虚血性心疾患の発症要因の一つであると考えられ、その機序の解明が急がれているが、未だ不明な点が多い。異型狭心症の患者においては、寒冷刺激や身体ストレス、情動ストレスなどの内因性カテコラミンの遊離刺激で冠攣縮が誘発され⁸⁾、また交感神経系の神経伝達物質であるカテコラミンの外部からの投与によっても高頻度に冠攣縮が誘発されるなど、冠攣縮には交感神経系が深く関与することを示唆する報告が多い⁹⁾。またカテコラミンだけではなくアセチルコリン³⁶⁾、ヒスタミン³⁷⁾、エルゴノビン³⁸⁾など数多くの血管作動物質の投与により冠攣縮が誘発されること、および α 受容体遮断薬³⁹⁾やセロトニン受容体遮断薬⁴⁰⁾などの特定の血管作動物質の受容体遮断薬や拮抗薬の投与によつては冠攣縮発作は抑制されないことより、異型狭心症では多種の血管作動物質に対して非特異的に感受性が高まっている状態とも推察される。NPY が交感神経刺激により NE と共に分泌され、各種血管作動物質の収縮作用を増強する点は異型狭心症のこれらの側面をよく説明する可能性がある。実際に運動負荷、寒冷負荷試験等の交感神経刺激により末梢静脈血の血漿 NE 濃度の有意な上昇と共に、血漿 NPY 濃度が上昇すると報告され^{41)~43)}、Clarke らは冠動脈造影所見が正常で原因不明の胸痛患者に NPY の冠動脈内投与を行い、50%の症例に胸痛および虚血性心電図変化を認めた²¹⁾としている。

しかし NPY が全身に広く分布する点を考慮すると末梢静脈血の NPY が心臓交感神経の賦活をどの程度反映するかは疑問であり、より局所的な心臓交感神経の賦活をみるには冠静脈洞の血漿 NPY の反応の検討が必要である。今回の血漿 NPY の部位差に関する検討でも NPY-FV が NPY-CS より高値の傾向を示し、両者の相関が最も弱かった点もこの考えを支持する。動物実験では心臓交感神経刺激により冠静脈洞の血漿 NPY が上昇すると報告されている¹⁷⁾が、今回の検討でヒトにおいても交感神経刺激により冠静脈洞の血漿 NPY 濃度が上昇するという結果が得られた。また異型狭心症発作は日中よりも夜間から早朝にかけて多いことが特徴とされているが、今回の健康者の NPY の日内変動の検討の結果、NPY には有意な日内変動があり、NE よりも遅れて夕方から夜間に高値をとる傾向のあることが分かった。これらの結果は NPY が心臓においても交感神経賦活と深い関係を有し、また異型狭心症と何らかの関係を有する可能性を示唆するものかもしれない。

一方摘出冠動脈標本では NPY の血管収縮作用は末梢部に優位であり²⁰⁾、また最近 NPY の心筋内微小血管に対する収縮作用が報告される⁴⁶⁾⁴⁷⁾等、作用部位からは狭義の冠攣縮の原因物質とは考えにくい面もある。Clarke らの報告でも冠動脈造影所見上からは心外膜冠動脈より末梢の小血管の収縮が疑われた²¹⁾。これらの点も考慮すると、NPY は狭義の冠攣縮性狭心症に加えて微小血管の攣縮による狭心症に関与する可能性がより疑われる。

NPY の心臓に対する作用は交感神経に対する以外に副交感神経にも作用すると報告されている。ネコおよびイヌを用いた実験で、NPY は副交感神経刺激による心拍数の減少の抑制に加え、心房、洞房および房室結節に及ぼす迷走神経の影響をも抑制した⁴⁸⁾⁴⁹⁾。また幼若ラットでグアネチジン長期投与により交感神経を完全に破壊し、冠動脈周囲の NPY の神経末端も同様に破壊されたにもかかわらず、心筋内の NPY 神経末端が 1/

3から1/2近くが残っていたことより、少なくとも幼若ラットの心臓では NPY はカテコラミンと異なる独自の神経末端を有する可能性が示唆された⁵⁰⁾。このように NPY は心臓に対して冠動脈収縮作用、シナプス前性の NE 分泌抑制作用に加え迷走神経抑制作用および未だ不明のカテコラミン以外の神経系を介する作用により関与していると考えられる。

Allen らはウサギの単離心を用いた灌流実験モデルで NPY は一過性の陽性変力作用の後、冠灌流量の低下と同時に比較的緩慢な陰性変力作用を示すことを報告し¹⁰⁾、Lundberg らは自己収縮するミニブタの単離心房を用いた実験で NPY は陽性変力作用および陽性変時作用を示すと報告した¹⁵⁾。ところが Wahlestedt らのミニブタの乳頭筋の灌流モデルでは NPY は変力作用にも変時作用にも影響を与えず、Allen らの示した陰性変力作用は NPY の冠動脈収縮作用によると推測している⁵¹⁾。ラット⁵²⁾⁵³⁾、ウサギ⁵⁴⁾⁵⁵⁾、イヌ⁴⁶⁾等の生体実験モデルで外因性 NPY の全身投与が CI、dp/dt、LVEF、LVEDP 等の心機能パラメータに与える影響が報告されているが、種、投与量等により結果は異なっている。全身の交感神経や冠攣縮の関与等があり、生体での外因性 NPY の心機能に与える影響の検討の難しさを表している。Alan ら⁷⁾は NYHA 分類 II-III の鬱血性心不全患者で末梢血の血漿 NPY 濃度および血漿 NE 濃度が上昇していると報告し、長期にわたる交感神経賦活によってもたらされる心機能の低下に NPY が関与する可能性を示唆している。心臓由来の内因性 NPY をより反映すると思われる NPY-CS と詳細な心機能パラメータを用いた今回の検討でも、心機能の低下に伴い NE-CS および NPY-CS の上昇がみられた。しかし NPY は心機能抑制に働いているというより、心機能低下による交感神経賦活がその分泌を高め、Edivinsson らが示唆している³¹⁾ように長期にわたる交感神経刺激による NE の消耗を抑える働きをしているという解釈も可能だと思われる。動物にレセルピンを投与すると、組織により若干異なるが、一般に NA が枯渇してからやや遅れて NPY 含量も低下する³⁷⁾。これは血管周囲の交感神経末端から NA が枯渇して血圧低下が起こると、反射的に交感神経の緊張が高まり、NPY の遊離が促進されるためであろうと推測され、事実この時点で血液中の NPY 濃度の上昇がみられると報告されている。今回寒冷負荷試験により十分に交感神経が刺激され NPY-CS が有意に上昇したにも関わらず、NE-CS の上昇が有意でなかったが、これは NPY の生物学的半減期が約20分と比較的長い³⁸⁾のに比べ NE の生物学的半減期が1-2分と短く、5分後には既に下降脚にあったという可能性に加え、NPY の上昇が NE の分泌を抑制するように働いた可能性もある。また NPY-CS の方が NE-CS より心機能との相関が高かった点も、長期にわたる交感神経刺激に対して、NPY はそれ自身心機能を高めるように働くと共に、NE の消耗を抑える働きをしたためとも解釈できる。この観点からすれば NPY は長期の交感神経賦活のより安定した指標になり得る可能性がある。

以上より NPY はヒトにおいても NE と共同して、心機能および循環調節に重要な役割を果たしていると考えられ、臨床的にも虚血性心疾患や心不全の病態を把握する上で重要な因子であると推察された。

結 論

ヒトにおける NPY と心機能との関係および心臓交感神経刺

激による NPY への影響を明らかにするために、血漿 NPY のラジオイミュノアッセイ法を確立し、末梢静脈血の血漿 NPY 濃度の日内変動、血漿 NPY 濃度の大腿動脈および冠静脈洞における部位差、冠静脈洞血漿 NPY 濃度と心機能との関係および寒冷負荷に対する冠静脈洞血漿 NPY 濃度の反応性を検討した。同時に HPLC 法にて血漿 NE 濃度も測定した。

1. 末梢静脈血の血漿 NPY 濃度は夕方から夜間にかけて高値をとる一峰性の曲線をえがき有意な日内変動を示したが、心臓カテーテル検査の施行された09時から16時の間では有意な変動を示さなかった。

2. 血漿 NPY 濃度は大腿動脈、大腿静脈および冠静脈洞で有意な部位差を示さなかった。

3. 大腿動脈、大腿静脈および冠静脈洞の血漿 NPY 濃度は互いに正の相関を示したが、大腿静脈と冠静脈洞との相関が最も弱かった。

4. 左室駆出率は冠静脈洞 NPY 濃度および冠静脈洞 NE 濃度と負の相関を示し、左室拡張末期圧は冠静脈洞 NPY 濃度とのみ正の相関を示した。

5. 寒冷負荷により交感神経は賦活され、血圧、心拍数および二重積は有意に上昇し、冠静脈洞の血漿 NPY も有意に上昇した。

ヒトにおいても交感神経賦活は心臓由来の内因性 NPY の分泌を高め、NPY は NE と共に冠循環および心機能の調節に重要な役割を果たしているものと推定される。

謝 辞

稿を終えるに臨み、御指導、御校閲を賜った恩師金沢大学第2内科竹田亮祐教授に深甚の謝意を表します。また終始、御指導、御教示を戴いた金沢大学第2内科清水賢巳講師および金沢大学第2内科循環器班の諸先生方に感謝いたします。また RIA 法に関し貴重な御助言を戴いた東北大学第2内科毛利虎一先生および諸先生方に感謝いたします。

文 献

- 1) Tatemoto, K., Carlquist, M. & Mutt, V.: Neuropeptide — a novel brain peptide with structural similarities to peptide YY and pancreatic polypeptide. *Nature*, 296, 659-660 (1982).
- 2) Tatemoto, K.: Neuropeptide Y: Complete amino acid sequence of the brain peptide. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 79, 5485-5489 (1982).
- 3) Lundberg, J. M., Terenius, L., Hokfelt, T., Martling, C. R., Tatemoto, K., Mutt, V., Polak, J., Bloom, S. & Goldstein, M.: Neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity in peripheral noradrenergic neurons and effects of NPY on sympathetic function. *Acta Physiol. Scand.*, 116, 477-480 (1982).
- 4) Lundberg, J. M., Terenius, L., Hokfelt, T. & Goldstein, M.: High levels of neuropeptide Y in peripheral noradrenergic neurons in various mammals including man. *Neurosci. Lett.*, 42, 167-172 (1983).
- 5) Gu, J., Polak, J. M., Adrian, T. E., Allen, J. M., Tatemoto, K. & Bloom, S. R.: Neuropeptide tyrosine (NPY)—a major cardiac neuropeptide. *Lancet*, 1, 1008-1010 (1983).
- 6) Hayashi, M., Aizawa, Y., Satoh, M., Suzuki, K. & Shibata, A.: Effect of nifedipine on neuropeptide Y-induced coronary vasoconstriction in anesthetized dogs. *Jpn. Heart J.*, 27, 251-257 (1986).
- 7) Alan, S. M., Neal, A. S., Harvey, J. M., Martin, C. M., Jaroslav, H. B., Jean, E. R., Michael, Z., Roberta, S. A. & Marvin, R. B.: Elevation of plasma neuropeptide Y levels in congestive heart failure. *Am. J. Med.*, 86, 43-48 (1989).
- 8) Raizner, A. E., Chahine, R. A., Ishimori, T., Verani, M. S., Zacca, N., Jamal, N., Mileer, R. R. & Luchi, R. J.: Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test; hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. *Circulation*, 62, 925-932 (1980).
- 9) Nowlin, J. B., Troyer, W. G., Collins, W. S., Silverman, G., Nichols, C. R., McIntosh, H. D., Estes, E. H. Jr. & Bogdonoff, M. D.: The association of nocturnal angina pectoris with dreaming. *Ann. Intern. Med.*, 63, 1040-1046 (1965).
- 10) Yasue, H., Touyama, M., Shimamoto, M., Kato, H., Tanaka, S. & Akiyama, F.: Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation*, 50, 534-538 (1974).
- 11) Yasue, H., Touyama, M., Kato, H., Tanaka, S. & Akiyama, F.: Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha-adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: documentation by coronary angiography. *Am. Heart J.*, 91, 148-155 (1976).
- 12) Robertson, D., Robertson, R. M., Nies, A. S., Oates, J. A. & Friesinger, G. C.: Variant angina pectoris: Investigation of indexes of sympathetic nervous system function. *Am. J. Cardiol.*, 43, 1080-1085 (1979).
- 13) Robertson, R. M., Bernard, Y. & Robertson, D.: Arterial and coronary sinus catecholamines in the course of spontaneous coronary artery spasm. *Am. Heart J.*, 105, 901-906 (1983).
- 14) Allen, J. M., Bircham, P. M. M., Edwards, A. V., Tatemoto, K. & Bloom, S. R.: Neuropeptide Y (NPY) reduced myocardial perfusion and inhibits the forces of contraction of the isolated perfused rabbit heart. *Regul. Peptide.*, 6, 247-252 (1983).
- 15) Franco-Cereceda, A., Lundberg, J. M. & Dahlöf, C.: Neuropeptide Y and sympathetic control of heart contractility and coronary vascular tone. *Acta Physiol. Scand.*, 124, 361-369 (1985).
- 16) Aizawa, Y., Murata, M., Hayashi, M., Funazaki, T., Ito, S. & Shibata, A.: Vasoconstrictor effect of neuropeptide Y (NPY) on canine coronary artery. *Jpn. Circ. J.*, 49, 584-588 (1985).
- 17) Rudehill, A., Sollevi, A., Franco-Cereceda, A. & Lundberg, J. M.: Neuropeptide Y (NPY) and the pig heart: Release and coronary vasoconstrictor effects. *Peptides*, 7, 821-826 (1986).
- 18) Franco-Cereceda, A. & Lundberg, J. M.: Potent

effects of neuropeptide Y and calcitonin gene-related peptide on human coronary vascular tone in vitro. *Acta Physiol. Scand.*, 131, 159-160 (1987).

- 19) Franco-Cereceda, A.: Endothelin and neuropeptide Y-induced vasoconstriction of human epicardial coronary arteries in vitro. *Br. J. Pharmacol.*, 97, 968-972 (1989).
- 20) 清水邦芳: Neuropeptide Y のイヌ冠動脈に対する作用—摘出血管標本による検討—. *十全医会誌*, 99, 573-587 (1990).
- 21) Clarke, J. G., Davies, G. J., Kerwin, R., Hacket, D., Larkin, S., Dawbarn, D., Lee, Y., Bloom, S. R., Yacoub, M. & Maseri, A.: Coronary artery infusion of neuropeptide Y in patients with angina pectoris. *Lancet*, 1, 1057-1059 (1987).
- 22) Leiter, A. B., Montminy, M. R., Jamieson, E. & Goodman, R. H.: Exons of the human pancreatic polypeptide gene define functional domains of the precursor. *J. Biol. Chem.*, 260, 13013-13017 (1985).
- 23) Minth, C. D., Bloom, S. R., Polak, J. M. & Dixon, J. E.: Cloning, characterization, and DNA sequence of human cDNA encoding neuropeptide tyrosine. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.*, 81, 4577-4581 (1984).
- 24) Higuchi, H., Yang, H. Y. T. & Sabol, S. L.: Rat neuropeptide Y precursor gene expression. *J. Biol. Chem.*, 263, 6288-6295 (1988).
- 25) Everitt, B. J., Hokfelt, T., Terenius, L., Tatemoto, K., Mutt, V. & Goldstein, M.: Differential co-existence of neuropeptide Y (NPY)-like immunoreactivity with catecholamines in the central nervous system of the rat. *Neuroscience*, 11, 443-462 (1984).
- 26) Blessing, W. W., Oliver, J. R., Hodgson, A. H., Joh, T. H. & Willoughby, J. O.: Neuropeptide Y-like immunoreactive C₁ neurons in the rostral ventrolateral medulla of the rabbit project to sympathetic preganglionic neurons in the spinal cord. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 18, 121-129 (1987).
- 27) Lundberg, L. M., Saria, A., Franco-Cereceda, A., Hokfelt, T., Terenius, L. & Goldstein, M.: Differential effects of reserpine and 6-hydroxydopamine on neuropeptide Y and noradrenaline in peripheral neurons. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 328, 331-340 (1985).
- 28) Allen, J. M., Polak, J. M., Rodrigo, J., Darcy, K. & Bloom, S. R.: Localisation of neuropeptide Y in nerves of the rat cardiovascular system and the effect of 6-hydroxydopamine. *Cardiovasc. Res.*, 19, 570-577 (1985).
- 29) Morris, J. L., Murphy, R., Furness, J. B. & Costa, M.: Partial depletion of neuropeptide Y from noradrenergic perivascular and cardiac axons by 6-hydroxydopamine and reserpine. *Regul. Pept.*, 13, 147-162 (1986).
- 30) Emson, P. C. & DeQuidt, M. E.: NPY—a new member of the pancreatic polypeptide family. *Trends Neurosci.*, 7, 31-35 (1984).
- 31) Edvinsson, L., Hakanson, R., Wahlestedt, C. & Uddman, R.: Effect of neuropeptide Y on the cardiovascular system. *Trends Pharmacol. Sci.*, 8, 231-235 (1987).
- 32) Potter, W. P., Dillen, L., Annaert, W., Tombeur, K., Berghmans, R. & Coen, E. P.: Evidence for the co-storage and co-release of neuropeptide Y and noradrenaline from large dense cored vesicles in sympathetic nerves of the bovine vas deferens. *Synapse*, 2, 157-162 (1988).
- 33) Edvinsson, L., Ekblad, E., Hakanson, R. & Wahlestedt, C.: Neuropeptide Y potentiates the effect of various vasoconstrictor agents on rabbit blood vessels. *Br. J. Pharmacol.*, 83, 519-525 (1984).
- 34) Wahlestedt, C., Edvinsson, L., Ekblad, E. & Hakanson, R.: Neuropeptide Y potentiates noradrenaline-evoked vasoconstriction: Mode of action. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 234, 735-741 (1985).
- 35) Hanko, J. H., Toernebrandt, K., Hardebo, J. E., Kahrstrom, J., Nobin, A. & Owman, C. H.: Neuropeptide Y induces and modulates vasoconstriction in intracranial and peripheral vessels of animals and man. *J. Auton. Pharmacol.*, 6, 117-124 (1986).
- 36) Yasue, H., Horio, Y., Nakamura, N., Fuzjii, H., Imoto, N., Sonoda, R., Kugiyama, K., Obata, K., Morikami, Y. & Kimura, T.: Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation*, 74, 955-963 (1986).
- 37) Ginsburg, R., Bristow, M. R., Kantrowitz, N., Baim, D. S. & Harrison, D. C.: Histamin provocation of clinical coronary artery spasm: Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am. Heart J.*, 102, 819-822 (1981).
- 38) Scroeder, J. S., Bolen, J. L., Quint, R. A., Clark, D. A., Hayden, W. G., Higgins, C. B. & Wexler, L.: Provocation of coronary spasm with ergonovine maleate. *Am. J. Cardiol.*, 40, 487-491 (1977).
- 39) Chierchia, S., Davies, G., Berkenboom, G., Crea, F., Crean, P. & Maseri, A.: α -adrenergic receptors and coronary spasm: an elusive link. *Circulation*, 69, 8-14 (1984).
- 40) Caterina, R. D., Carpegiani, C. & L'Abbate, A.: A double-blind, placebo-controlled study of ketanserin in patients with Prinzmetal's angina: Evidence against a role for serotonin in the genesis of coronary vasospasm. *Circulation*, 69, 889-894 (1984).
- 41) Lundberg, J. M., Martinsson, A., Hemsén, A., Theodorsson-Norheim, E., Svedenhang, J., Ekblom, B. & Hjendahl, P.: Co-release of neuropeptide Y and catecholamines during physical exercise in man. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 133, 30-36 (1985).
- 42) Morris, M. J., Russel, A. E., Kapoor, V., Cain, M. D., Elliott, J. M., West, M. J., Wing, L. M. H. & Chalmers, J. P.: Increases in plasma neuropeptide Y concentrations during sympathetic activation in man. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 17, 143-149 (1986).
- 43) Pernow, J., Lundberg, J. M., Kaijser, L., Hjendahl, P., Theodorsson-Norheim, E., Martinsson, A. & Pernow,

- B.: Plasma neuropeptide Y like immunoreactivity and catecholamines during various degrees of sympathetic activation in man. *Clin. Physiol.*, **6**, 561-578 (1986).
- 44) Morris, M. J., Elliott, J. M., Cain, M. D., Kapoor, V., West, M. J. & Chalmers, J. P.: Plasma neuropeptide Y levels rise in patients undergoing exercise tests for the investigation of chest pain. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **13**, 437-440 (1986).
- 45) Pernow, J., Lundberg, J. M. & Kaijser, L.: α -Adrenoceptor influence on plasma levels of neuropeptide Y-like immunoreactivity and catecholamines during rest and sympatho-adrenal activation in humans. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **12**, 593-599 (1988).
- 46) Maturi, M. F., Greene, R., Speir, E., Burrus, C., Dorsey, D. R., Maxwell, M., Schmidt, W., Goldstein, S. R. & Patterson, R. E.: A peptide found in human coronary arteries constricts primarily small coronary arteries to produce myocardial ischemia in dogs. *J. Clin. Invest.*, **83**, 1217-1224 (1989).
- 47) Komaru, T., Ashikawa, K., Kanatsuka, H., Sekiguchi, N., Suzuki, T. & Takishima, T.: Neuropeptide Y modulates vasoconstriction in coronary microvessels in the beating canine heart. *Circ. Res.*, **67**, 1142-1151 (1990).
- 48) Revington, M., Potter, E. K. & McCloskey, D. I.: Prolonged inhibition of cardiac vagal action following sympathetic stimulation and galanin in anaesthetized cats. *J. Physiol.*, **431**, 495-503 (1990).
- 49) Pirola, F. T. & Potter, E. K.: Vagal action on atrio-ventricular conduction and its inhibition by sympathetic stimulation and neuropeptide Y in anaesthetized dogs. *J. Auton. Nerv. Syst.*, **31**, 1-12 (1990).
- 50) Corr, L. A., Aberdeen, J. A., Milner, P., Lincoln, J. & Burnstock, G.: Sympathetic and non-sympathetic neuropeptide Y-containing nerves in the rat myocardium and coronary arteries. *Circ. Res.*, **66**, 1602-1609 (1990).
- 51) Wahlestedt, B., Wohlfart, B. & Hakanson, R.: Effects of neuropeptide Y (NPY) on isolated guinea-pig heart. *Acta Physiol. Scand.*, **129**, 459-463 (1987).
- 52) Zukowska-Grojec, Z., Marks, E. S. & Haass, M.: Neuropeptide Y is a potent vasoconstrictor and a cardiodepressant in rat. *Am. J. Physiol.*, **253**, 1234-1239 (1987).
- 53) MacLean, M. R. & Hiley, C. R.: Effect of neuropeptide Y on cardiac output, its distribution, regional blood flow and organ vascular resistances in the pithed rat. *Br. J. Pharmacol.*, **99**, 340-342 (1990).
- 54) Minson, R. B., McRitchie, R. J. & Chalmers, J. P.: Effects of Neuropeptide Y on the heart and circulation of the conscious rabbit. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **14**, 699-706 (1989).
- 55) Minson, R. B., McRitchie, R. J., Morris, M. J. & Chalmers, J. P.: Effects of neuropeptide Y on cardiac performance and renal blood flow in conscious normotensive and renal hypertensive rabbits. *Clin. Exp. Hypertens.*, **12**, 267-284 (1990).
- 56) Corder, R., Lowry, P. J., Wilkinson, S. J. & Ramage, A. G.: Comparison of the hemodynamic actions of neuropeptide Y, angiotensin II and noradrenaline in anaesthetized cats. *Eur. J. Pharmacol.*, **121**, 25-30 (1986).
- 57) Arnaiz, J. M., Garcia, A. G., Horga, J. F. & Kirpekar, S. M.: Tissue and plasma catecholamines and dopamine β -hydroxylase activity of various animal species after neurogenic sympathetic stimulation. *J. Physiol.*, **285**, 515-529 (1978).
- 58) Pernow, J., Lundberg, L. M. & Kaijser, L.: Vasoconstrictor effects in vivo and plasma disappearance rate of neuropeptide Y in man. *Life Sci.*, **40**, 47-54 (1986).

Response of Coronary Sinus Neuropeptide Y (NPY) to the Cold Pressor Test and its Relation to Cardiac Function in Man Yoshinori Takagi, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. J. J. Med Soc., **101**, 416—427 (1992)

Key words neuropeptide Y, coronary sinus, diurnal change, cold pressor test, cardiac function

Abstract

Neuropeptide Y (NPY) is a 36 amino acid peptide distributed throughout the central and peripheral nervous system of a variety of mammals, and co-stored with norepinephrine (NE) in perivascular nerve fibers. Numerous NPY-containing neurons innervate the heart, and NPY acts on the heart as a vasoconstrictor and inducer of presynaptic inhibition of NE release. To elucidate the physiological role of NPY especially in the heart, studies were carried out on human beings to observe diurnal changes in the plasma concentration of neuropeptide Y-like immunoreactivity (NPY-LI) in peripheral venous blood, regional differences in plasma concentrations of NPY-LI in the circulation, the effect of the cold pressor test on plasma concentrations of NPY-LI in the coronary sinus (NPY-CS), and the relationship between plasma concentrations of NPY-CS and cardiac function. Plasma concentrations of NE were also determined to estimate sympathetic nerve activity. Blood samples were obtained every 4 hr from an antecubital vein in nine healthy volunteers at rest to study the diurnal changes in the plasma concentration of NPY-LI. To study the regional differences in the plasma concentration of NPY-LI and the relationship between plasma concentrations of NPY-CS and cardiac function, blood was sampled from the femoral artery, femoral vein and coronary sinus in sixteen patients undergoing cardiac catheterization for the investigation of cardiac diseases, including ischemic, valvular and hypertensive heart disease. Thirteen patients whose control coronary angiography did not show any significant organic stenosis underwent the cold pressor test. Cardiac index (CI), peak left ventricular dp/dt, left ventricular ejection fraction (LVEF) and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP) were measured as indices of cardiac function. NPY-LI, NE and heart rate showed similar diurnal curves, but with some time differences. NPY-LI was significantly elevated in afternoon, but there was no significant variation during the time when the cardiac catheterization was performed. Plasma NPY-LI concentrations were similar at all the points sampled, and were well correlated with each other. The cold pressor test resulted in elevations of blood pressure, heart rate and plasma concentration of NPY-CS. CI and peak dp/dt did not show any significant correlation with either NPY-CS or NE-CS. LVEF inversely correlated with both NPY-CS and NE-CS, while LVEDP correlated with NPY-CS, but not with NE-CS. The plasma concentration of NPY-CS was elevated by sympathetic nerve activation, and was more closely correlated with decreased cardiac function than the plasma concentration of NE. It is concluded that the secretion of NPY is increased by cardiac sympathetic nerve activation, and that NPY plays an important role in the regulation of the cardiac function with NE in human beings.