

α -human atrial natriuretic polypeptide (α -hANP) の冠循環および心機能に与える影響

岡山大学第一内科学教室 (主任: 長島秀夫教授)

清水 明德

(昭和62年3月23日受稿)

Key words: α -hANP

冠血流量

局所心筋張力

麻酔開胸犬

緒 言

従来より、すでに心房筋肉に顆粒が存在することは報告されていたが、1981年 DeBold らがラットの心房抽出液を他のラットに投与し著明な Na 利尿と降圧を認めて以来¹⁾、その後わずか5年の経過で心房性ナトリウム利尿ペプチド (以下 ANP) の構造、分泌機序、存在部位、作用機構、病態について多くの疑問が解明されつつある。しかしながら、ANP には末梢血管の拡張作用を有することは報告されているものの²⁾³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾、この点に関する成績は必ずしも一致しておらず、かつ心臓自体に対する作用、特に冠循環や心筋収縮に対する作用は詳細には検討されていない。そこで著者は、麻酔開胸犬を用いて α -human atrial natriuretic polypeptide (以下 α -hANP) の冠循環及び心筋収縮に対する作用について検討した。

対象と方法

平均体重 10.8 ± 0.9 kg の雑種成犬10頭を用い、pentobarbital (25~30mg/kg) で静脈麻酔後、人工呼吸下に左側第5肋間にて開胸した。心包を切開した後に、図1のごとく左冠動脈前下行枝 (以下 LAD) 起始部に電磁流量計のプロープと occluder を装着し、 α -hANP 注入のため

に occluder の末梢側に 24G のポリエチレンチューブを LAD 内へ挿入した。また右頸動脈より逆行性に上行大動脈内に、心尖部より左室内にカテーテルを挿入して、それぞれ大動脈圧

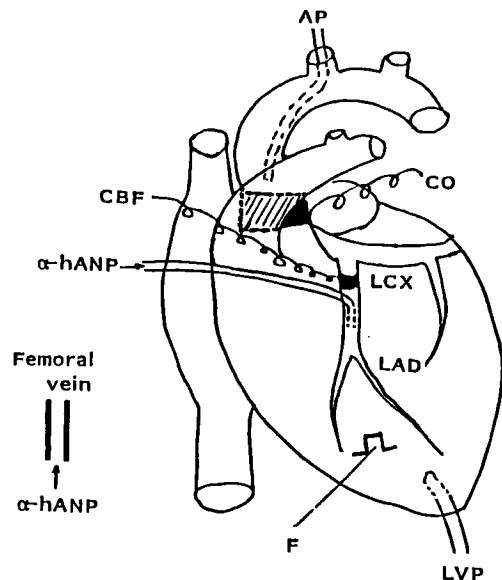


Fig. 1 Schematic representation of experimental procedure.

Abbreviations: AP, aortic blood pressure; CBF, coronary blood flow; LCX, left circumflex coronary artery; LAD, left anterior descending coronary artery; F, myocardial contractility; LVP, left ventricular pressure.

(以下 AP) および左室内圧 (以下 LVP) を電気血圧計により測定した. 大動脈起始部を剝離して電磁流量計のプロープを装着し, 心拍出量 (CO) を測定し, さらに局所心筋張力 (F) を測定するため, 左室前壁の左冠動脈前下行枝灌流域に張力型の strain-gauge arch を刺入固定した. 本実験に用いた strain-gauge arch は, 左室の preload, afterload には影響を受けず直接左室の収縮力を測定することが可能である⁷⁾. 実験中は呼吸数及び吸気酸素濃度の調節, 及び 0.84M の NaHCO_3 の静脈内投与により動脈血ガス及び pH を生理的範囲内に維持した. 血液ガス及び血行動態が安定したのち, 冠

動脈の反応性が保たれていること, 及び strain-gauge arch により測定している心筋収縮力が虚血に反応して変化することを確認するために, 左冠動脈前下行枝を30秒間遮断した反応性充血が, 250%以上 ($460 \pm 22\%$) でかつ虚血時の心筋張力が対象時の80%以下になったものを用いて以下の実験を行った. また実験終了時にも30秒間の冠閉塞による反応性充血を観察し, 冠動脈の反応性に変化がないことを確認した.

実験1: 体重当り $5.0 \times 10^{-6} \text{g}$ ($1.6 \times 10^{-9} \text{mol}$) の α -hANP を 5 ml の生理食塩水に溶解し, 右大腿静脈より bolus に全身に投与した.

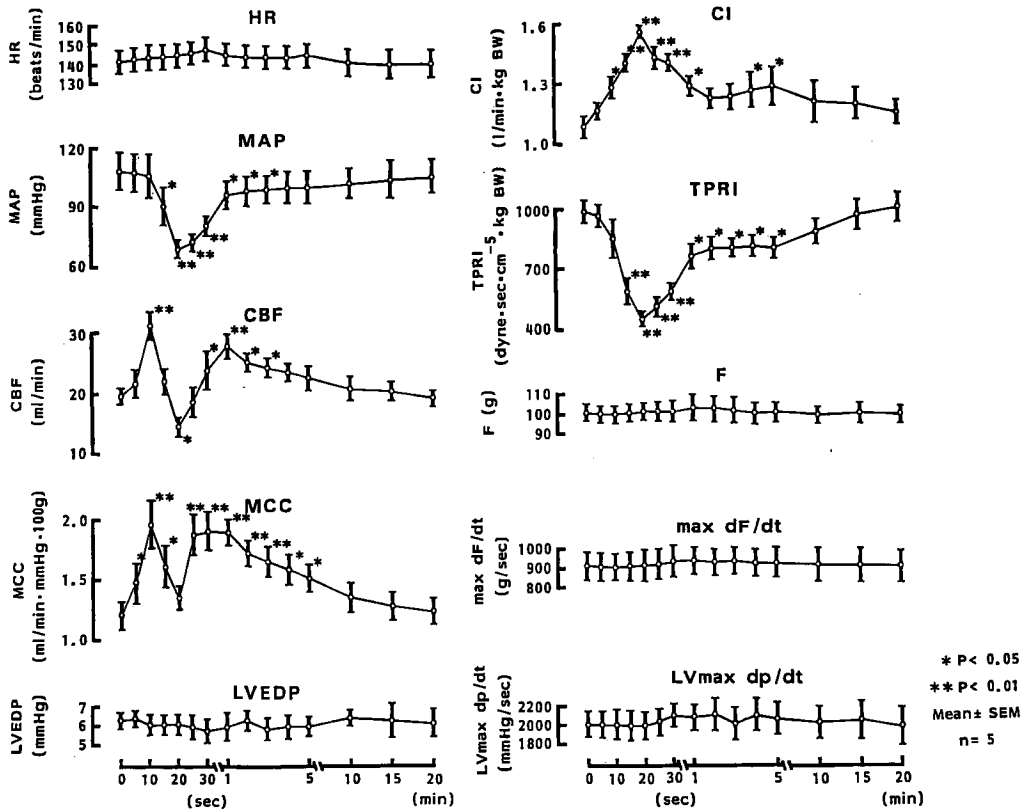


Fig. 2 Effect of bolus intravenous injection of α -hANP ($5 \times 10^{-6} \text{g/kg}$) on heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), coronary blood flow (CBF), mean coronary conductance (MCC), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), cardiac index (CI), total peripheral resistance index (TPRI), myocardial force (F), maximum rate of force development (max dF/dt) and maximum rate of left ventricular pressure rise (LVmax dp/dt). The data were expressed as mean \pm SEM. Statistically significant difference from the control at levels of *p < 0.05 and **p < 0.01.

実験 2 : α -hANP を生理食塩水に $5.88 \times 10^{-5} M$ の濃度となるよう溶解し, Harvard 型微量持続注入器にて直接 LAD 内へ投与した. 循環指標が安定したことを確認した後, 1 分間あたり $0.46 \times 10^{-9} \text{ mol/kg}$ の速度で注入を開始し段階的に $9.3 \times 10^{-9} \text{ mol/kg}$ まで投与量を増加していった.

結果は全て平均 \pm SEM で示し, 有意差の検定は一元配置の分散分析を用いて Scheffe test により行い, $P < 0.05$ をもって有意水準とした.

成 績

1. α -hANP の全身投与が心血行動態に及ぼす影響

5 頭の雑種成犬を用いて, 体重あたり $5.0 \times$

10^{-6} g ($1.6 \times 10^{-9} \text{ mol}$) の α -hANP を bolus に全身投与した際の, 血行動態の変化を検討した. 図 2 に心拍数 [以下 HR (beats/min)], 大動脈平均圧 [以下 MAP (mmHg)], 冠血流量 [以下 CBF (ml/min)], 平均冠血管コンダクタンス [以下 MCC (ml/min \cdot mmHg \cdot 100g)], 左室拡張末期圧 [以下 LVEDP (mmHg)], 心拍出量係数 [以下 CI (l/min \cdot kg BW)], 末梢血管抵抗係数 [以下 TPRI (dyne \cdot sec \cdot cm $^{-5}$ \cdot kg BW)] 局所心筋張力 [以下 F (g)], 局所心筋張力最大上昇速度 [以下 max dF/dt (g/sec)], 左室圧最大上昇速度 [以下 LVmax dp/dt (mmHg/sec)] の経時的变化を示した. なお MCC, CI および TPRI は $MCC = CBF / (MAP \times LAD \text{ 灌流領域重量})$, $CI = \text{心拍出量} / \text{体重}$, $TPRI =$

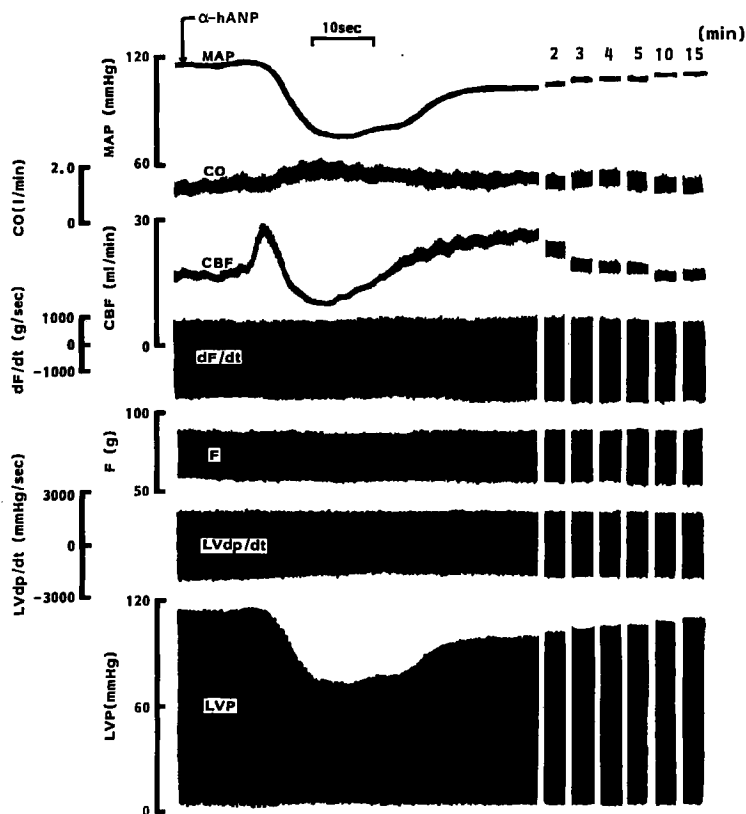


Fig. 3 A typical recording illustrating effect of bolus intravenous injection of α -hANP ($5.0 \times 10^{-6} \text{ kg/kg}$) on mean arterial pressure (MAP), coronary blood flow (CBF), cardiac output (CO), rate of force development (dF/dt), myocardial force (F), rate of left ventricular pressure rise (LVdp/dt) and left ventricular pressure (LVP).

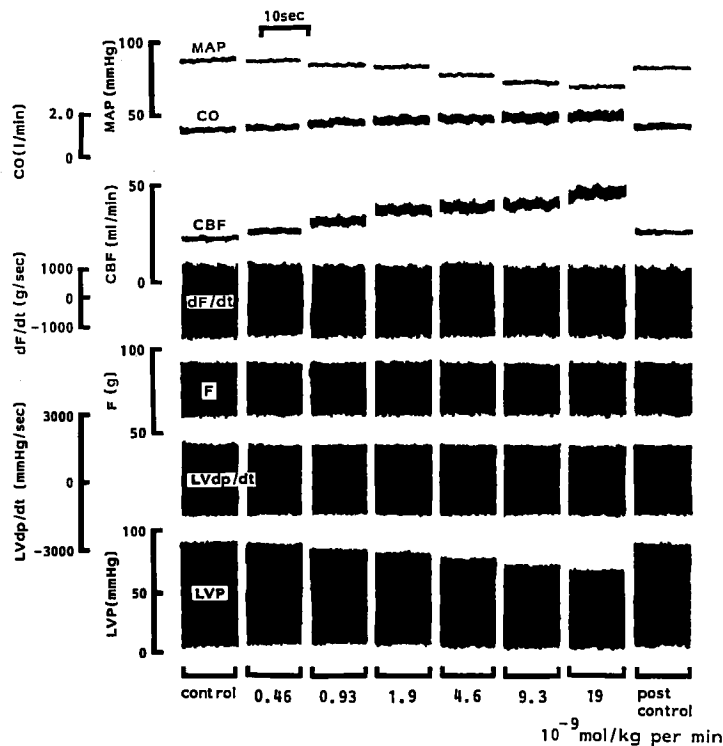


Fig. 4 A typical recording illustrating effect of continuous intracoronary administration of α -hANP on mean arterial pressure (MAP), coronary blood flow (CBF), cardiac output (CO), rate of force development (dF/dt), myocardial force (F), rate of left ventricular pressure rise (LVdp/dt) and left ventricular pressure (LVP).

MAP/CIとして求めた。

α -hANPを全身投与すると、MAPは投与約15秒後より低下し始めて25秒後には前値の約70%と最低値に達した後急速に回復し、3~5分後にはほぼ投与前値に戻った。CBFは投与10秒後にcontrolの約1.5倍に増加した。その後血圧の急速な低下に伴ってCBFは一過性の低下を示した後、血圧の回復とともに投与約1分後には再びcontrolの約1.4倍に増加した。またMCCは α -hANP投与10秒後にピーク値を示した。CIはMAPと反比例するように増加して前値の約150%に達し、これに伴ってTPRIは投与前 $982 \pm 53.8 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{kg}$ BWから20秒後には $453 \pm 29.2 \text{ dyne} \cdot \text{sec} \cdot \text{cm}^{-5} \cdot \text{kg}$ BWと著明に減少した。しかし α -hANPの全身投与では左室心筋収縮性の指標であるF、

max dF/dt , LVmax dp/dt , HR, およびLVEDPは有意な変化を認めなかった。

α -hANP全身投与の実例を図3に示す。MAPは投与前115mmHgから著明に低下し、23秒後には72mmHgへと急速に低下し、CBFは投与前17.3ml/minから10秒後には28.2ml/minへと一過性に増加した後、MAP低下とともに減少を示し、その後血圧の低下に伴って再び増加した。またCIは血圧の低下と共に約150%増加している。一方心筋収縮性の指標であるF, max dF/dt , LVmax dp/dt には明らかな変化を認めなかった。

2. α -hANPの冠動脈内持続投与が冠循環及び心機能に与える影響

α -hANPの冠動脈内持続投与の実例を図4に示す。post controlは、 α -hANP投与中止30

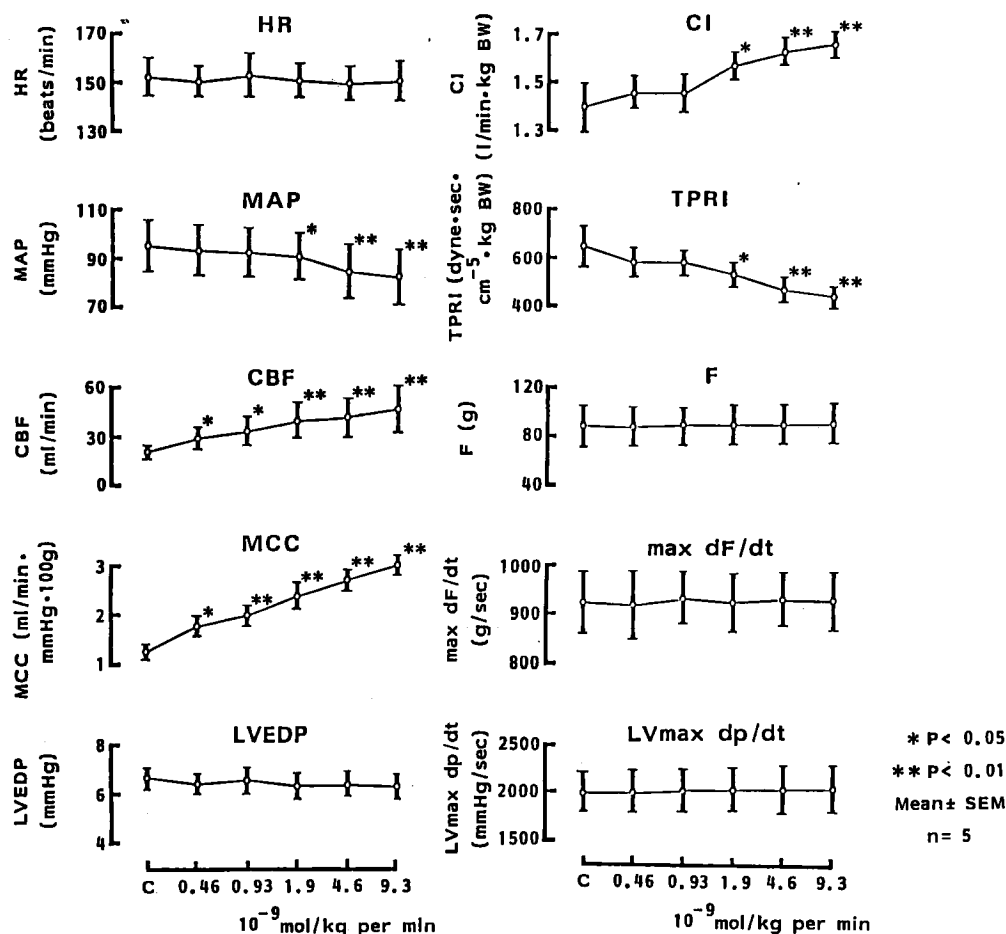


Fig. 5 Effect of continuous infusion of α -hANP into the left anterior descending coronary artery on heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), coronary blood flow (CBF), mean coronary conductance (MCC), left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP), cardiac index (CI), total peripheral resistance index (TPRI), myocardial force (F), maximum rate of force development (max dF/dt) and maximum rate of left ventricular pressure rise (LVmax dp/dt). The data were expressed as mean \pm SEM. Statistically significant difference from the control at levels of * $p < 0.05$ and ** $p < 0.01$.

分後に測定したものである。CBFは投与速度に応じて明らかな増加を示すが、MAP、COは投与速度が毎分 0.93×10^{-9} mol/kgないしそれ以上に増加しなければ明らかな変化を示さなかった。また心筋収縮の指標であるF, max dF/dt, LVmax dp/dtは最大投与量でも明らかな変化を認めなかった。

図5に5頭の雑種成犬から得られた血行動態の変化をまとめて示した。CBF, MCCは投与速度に応じてほぼ直線的に増加した。また

MAP, CI, TPRIは、投与速度が 0.46×10^{-9} ~ 0.93×10^{-9} mol/kg per minの際には有意な変化を認めなかったが、投与速度がこの速度を越えると投与速度依存性に、MAPとTPRIは低下を、CIは増加を認めた。しかしHR, LVEDP, F, max dF/dt, LVmax dp/dtには有意な変化を認めなかった。

雑種成犬5頭から得られた成績を用いて、 α -hANPの冠動脈内血漿濃度とMCCの変化率(Δ MCC)の関係を図6に示した。冠動脈内

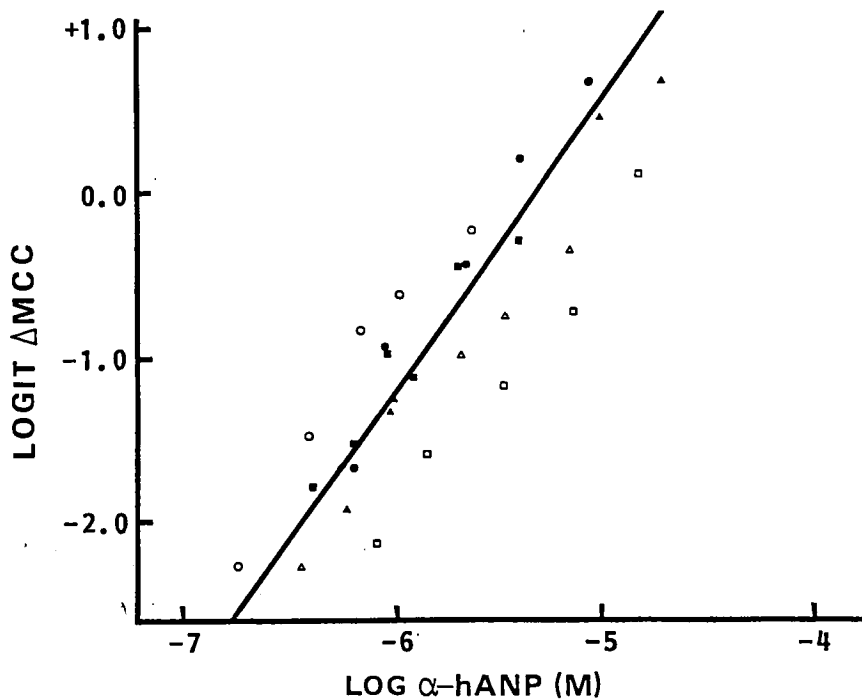


Fig. 6 Relationship between $\log \alpha$ -hANP(M) and $\text{logit } \Delta\text{MCC}$, where α -hANP(M) indicated coronary plasma concentration of α -hANP and ΔMCC was changes in mean coronary conductance. The linear regression analysis revealed the relationship as $\text{logit } \Delta\text{MCC} = 1.45 \times \log \alpha\text{-hANP(M)} + 7.51$, ($r=0.87$, $n=29$). REC50 of α -hANP was $5.1 \times 10^{-6}\text{M}$, where REC50 was the concentration to increase MCC to 50% of maximum MCC during reactive hyperemia after a 30-second coronary occlusion.

に投与した α -hANP が再循環しないという前提で冠動脈内血漿濃度を、 α -hANP の投与濃度、投与速度、CBF およびヘマクリット値より求めた。麻酔開胸下では動物毎に冠動脈の反応性が異なるために、これを除外する目的で MCC の変化量を冠動脈の拡張予備能に対する比率として ΔMCC を求めた。即ち LAD を 30 秒間閉塞したときの反応性充血中最大 MCC を、 MCC_{MAX} として、また control 時の MCC を MCC_0 として、 $\Delta\text{MCC} = (\text{MCC}_{\text{ANP}} - \text{MCC}_0) / (\text{MCC}_{\text{MAX}} - \text{MCC}_0)$ により求めたところ、 α -hANP の血漿濃度と ΔMCC の関係は正の相関を示し、 $\text{logit } \Delta\text{MCC} = 1.45 \times \log (\alpha\text{-hANP concent.}) + 7.51$, $r=0.87$ ($n=29$) で示された。また MCC_{MAX} の 1/2 の冠拡張を生じる濃度 (REC50) は、 $5.1 \times 10^{-6}\text{M}$ であっ

た。

考 察

1) α -hANP の冠動脈拡張作用について

α -hANP の冠拡張作用については、Garcia らが microspheres を用いてラットの冠血流量が増加することを報告したが冠血流量の規定因子に付いての検討が行われていない⁸⁾。冠血流量は心筋酸素消費量や冠灌流圧等の種々の要因で大きく変化するため、冠血流量の増加が α -hANP の直接的な冠拡張作用であるかどうかを証明するためには、これらの詳細な検討が必要である。そこで麻酔開胸犬を用いて α -hANP の全身投与を行い冠血流量の変化をみるとともに、 α -hANP による血圧や心拍数の変化など全身的影響を除いて直接冠動脈及び心

筋に与える影響を検討するため、冠動脈内投与により検討した。

α -hANP の全身投与では、冠血流量はまず急速に増加しその後の血圧の低下のため一過性に低下した後血圧の回復と共に再び増加した。冠血管拡張の指標である MCC は常に α -hANP により増加しており、全身投与では α -hANP に冠動脈を拡張する作用が存在すると考えられたが直接的冠動脈拡張作用についてはこの方法では検討できなかった。

また α -hANP は心筋収縮力には影響を与えず血圧を低下させた。そのため α -hANP はむしろ心筋酸素消費量を低下させる方向に作用していると考えられ、従って α -hANP の冠動脈拡張作用は、心筋酸素消費量を増加させることによる二次的なものではなく、 α -hANP 自体の一次的な血管拡張作用に基づくものと考えられた。さらにこの冠動脈に対する直接作用は α -hANP の冠動脈内投与により、投与速度が MAP, CI, TPRI など体循環に影響がでない ($0.46 \times 10^{-9} \sim 0.93 \times 10^{-9}$ mol/kg per min) の速度ですでに CBF, MCC は投与量依存性に増加していることから確認された。

ANP はウサギ大動脈の angiotensin II や norepinephrine による収縮を弛緩させる²⁾³⁾。また ANP の in vivo での投与時に腎動脈の選択的拡張作用の存在が指摘されるなど⁴⁾⁵⁾⁶⁾、ANP の血管平滑筋弛緩作用の報告は多い。しかしながら、Wangler らがラット ANP の一種である Atriopeptin II (23 amino acid) を用いた実験では、Atriopeptin II は、モルモット、ラット、犬の冠血管抵抗をむしろ増加させた⁹⁾と報告している。この ANP の冠血管に対する作用の違いは、 α -hANP と Atriopeptin II の構造式上の違い、麻酔、実験手技の違いなどが考えられるが、著者の成績からはこれらの作用の差が何に由来するかは判定できなかった。

α -hANP の冠動脈内持続投与では、冠血流量は投与速度が 0.46×10^{-9} mol/kg per min の際すでに control に比べ有意に増加しており、 α -hANP が再循環しないと仮定すると REC-50 は 5.1×10^{-6} M であった。しかしながら投与速度が 1.9×10^{-9} mol/kg per min を越えると α -

hANP は MAP, TPRI を低下、CI を増加させるため、実験には α -hANP の再循環を無視することは出来ない。また投与した α -hANP が全く代謝されないと仮定すると α -hANP の REC-50 は 5.5×10^{-6} M となる。Olsson らによると麻酔開胸犬での adenosine の EC-50 は $1.01 \pm 0.25 \times 10^{-6}$ M であり¹⁰⁾、 α -hANP の冠拡張作用は adenosine の約 1/5 と、比較的強い冠拡張作用を有する。しかしヒトでは正常成人血漿中には $9.8 \pm 1.4 \times 10^{-9}$ M の α -hANP が存在し、Na 負荷、心房細動、頻拍症、心不全、心筋梗塞では、正常人に比べ数倍から数十倍の濃度の α -hANP が存在する¹¹⁾ことが報告されている。動物実験の結果をそのまま臨床に適用することには問題があるが、本実験で冠拡張作用を示した α -hANP の量が過去の報告にみられる生体内での濃度よりも数オーダー大きかったことより、 α -hANP には冠循環の生理的調節因子としての機能は乏しいと考えられた。

2) α -hANP の心筋収縮に与える影響について

Wangler らはモルモット摘出心を用いて Atriopeptin II が LVmax dp/dt を有意に低下させる⁹⁾と報告している。しかしながら Wangler らの成績では Atriopeptin II により冠血流量が著明に低下しており LVmax dp/dt の低下が Atriopeptin II 自体の一次的な心筋収縮力低下によるものか、虚血による二次的な収縮力低下を示すものかを区別することは困難である。

今回の検討では α -hANP の全身投与により、心筋収縮の指標である局所心筋張力 (F), max dF/dt, LVmax dp/dt には有意な変化を認めなかったが、前負荷、後負荷も同時に変化しており、これらの成績からは収縮力に対する直接作用に言及することは困難である。そこで前負荷、後負荷に対する影響を可及的に除くために α -hANP を直接冠動脈内に投与して心筋収縮力の変化を検討した。冠動脈内投与でも全身投与と同様に F, max dF/dt, LVmax dp/dt には有意な変化を認めなかった。また afterload による変化を取り除くため、左室圧が 50 mmHg のときの左室圧上昇速度 (以下 LVdp/dt/50 mmHg)

を測定したが、 α -hANP は LVdp/dt/50mmHg においても有意な変化を認めなかった。さらに著者は既に本実験に用いた strain-gauge arch で得られた F が、preload, afterload には影響をうけず直接左室心筋の収縮力を示すことを報告しており、本実験に用いた α -hANP の量では心筋収縮力に影響を与えないと考えられる。

3) α -hANP の心拍出力, 末梢血管抵抗に対する作用について

今回麻酔開胸犬を用いた著者の実験では、 α -hANP の全身投与で血圧の低下とともに心拍出力は増加し、末梢血管抵抗は低下した。このことは α -hANP が左室心筋収縮力や LVEDP に影響を与えない点より、本実験条件下では α -hANP 投与による静脈系の拡張や循環血漿量の減少が左心系に影響を与えるほど有意なものではなく、心拍出力の増加が主に左室後負荷である末梢血管抵抗の低下に由来するものと考えられた。しかしながら従来の報告では ANP をラットに投与した場合、麻酔下¹²⁾¹³⁾、および覚醒下¹⁴⁾¹⁵⁾のいずれにおいても心拍出力が減少するという成績が多い。平田らによれば、麻酔下正常血圧ラットに α -hANP を持続投与したところ血圧、心拍出力、末梢血管抵抗ともに低下した¹⁶⁾。また ANP 投与により中心静脈圧が低下することより¹⁴⁾¹⁶⁾、ANP が nitroprusside と同様に左室後負荷の減少とともに容量血管である静脈系も拡張し、静脈血還流量減少のため心拍出力が低下すると説明している¹⁶⁾。一方、麻酔ラットを用いた microsphere による Garcia ら⁸⁾の検討では ANP 投与により心拍出力は変化せず末梢血管抵抗が低下しており、また α -hANP をヒトに投与した際の循環動態に関する検討では、 α -hANP の降圧作用は末梢血管抵抗の減少に依存し、心拍出力はむしろ増加すると報告している¹⁷⁾。従って末梢血管に与える α -hANP の影響については尚一定の見解に達していないが冠動脈に対する効果と末梢動脈に対する作用とが一方では拡張、他方では収縮と全く相反するとは考え難く、末梢動脈も拡張し、末梢血管抵抗も低下すると考えるのが

妥当と思われる。また静脈系に対する作用については実験条件、動物の種差等により異なることが予想されるため必ずしも相互比較して論じることは妥当でないであろう。

結 語

- 1) α -hANP は CBF を濃度依存性に増加させ、その REC-50 は $5.1 \times 10^{-6} \text{M}$ であった。しかしながら本実験で冠拡張作用を示した α -hANP の量が過去の報告にみられる生体内での濃度よりも数オーダー大きかったことより¹¹⁾、 α -hANP には冠循環の生理的調節因子としての機能が乏しいと考えられた。
- 2) α -hANP 投与により LVmax dp/dt, 局所心筋張力 (F), max dF/dt は有意な変化を認めなかった。著者が用いた strain-gauge arch による局所心筋張力 (F) は、preload, afterload には影響を受けないことより⁷⁾ α -hANP には左室の心筋収縮性に対する直接作用は存在しないと考えられた。
- 3) α -hANP 投与により、LVEDP は有意な変化を認めなかった。このことから本実験条件下では、 α -hANP 投与による静脈系の拡張や循環血漿量の減少が左心系に影響を与えるほど有意なものではないと推察された。 α -hANP により心拍出力は増加し、血圧、末梢血管抵抗は減少した。本物質が心筋収縮や LVEDP に影響を与えない点から、これらの変化は主として後負荷の低下に由来するものと考えられた。

(稿を終るに臨み、御校閲を頂いた長島秀夫教授に深甚なる謝意を表するとともに、御懇篤なるご指導を頂いた原岡昭一教授に深謝いたします。また、直接ご指導頂いた斉藤大治講師、草地省蔵博士に心から感謝いたします。)

(なお本論文の要旨は第27会日本脈管学会総会、第51会日本循環器学会総会ならびに第60回全米心臓学会で発表された。)

文 献

1. De Bold AJ, Borenstein HB, Veress AT and Sonnenberg H: A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life Sci* (1981) **28**, 89-94.
2. Misono KS, Fukumi H, Garmmer RT and Inagami T: Rat atrial natriuretic factor: complete amino acid sequence and disulfide linkage essential for biological activity. *Biochem Biophys Res Commun* (1984) **119**, 524-529.
3. Currie MG, Geller DM, Cole BR, Boylan JG, Yusheng W, Holmberg SW and Needleman P: Bioactive cardiac substances: Potent vasorelaxant activity in mammalian atria. *Science* (1983) **221**, 71-73.
4. Oshima T, Currie MG, Geller DM and Needleman P: An atrial peptide is a potent renal vasodilator substance. *Circ Res* (1984) **54**, 612-616.
5. Hintze TH, Currie MG and Needleman P: Atriopeptins: renalspecific vasodilators in conscious dogs. *Am J Physiol* (1985) **248**, H587-H591.
6. Ishihara T, Aisaka K, Hattori K, Hamasaki S, Morita M, Noguchi T, Kangawa K and Matsuo H: Vasodilatory and diuretic actions of α -human atrial natriuretic polypeptide(α -hANP). *Life Sci* (1985) **37**, 1073-1079.
7. Kusachi S, Saito D, Nishiyama O, Takeda K, Hyodo T, Abe Y, Uchida T, Kimura M, Nishimura M, Nagashima H and Haraoka S: Simple technique for measuring regional contractility by modified strain-gauge arch. *Jpn Circ J* (1984) **48**, 43-48.
8. Garcia R, Thibault G, Gutkowska J, Cantin M and Genest J: Changes of regional blood flow induced by atrial natriuretic factor(ANF) in conscious rats. *Life Sci* (1985) **36**, 1687-1692.
9. Wangler RD, Breuhaus BA, Otero HO, Hastings DA, Holzman MD, Saneii HH, Sparks HV Jr and Chimoskey JE: Coronary vasoconstrictor effects of Atriopeptin II. *Science* (1985) **230**, 558-561.
10. Olsson RA, Khyouri EM, Bedynek JL Jr and McLean J: Coronary vasoactivity of adenosine in the conscious dog. *Circ Res* (1979) **45**, 468-478.
11. Shenker Y, Scider RS, Ostafin EA and Grekin H: Plasma levels of immunoreactive atrial natriuretic factor in healthy subjects and in patients with edema. *J Clin Invest* (1985) **76**, 1684-1687.
12. Ackermann U, Irizawa TG, Milojevic S and Sonnenberg H: Cardiovascular effects of atrial extracts in anesthetized rats. *Can J Physiol Pharmacol* (1984) **62**, 819-826.
13. Sasaki A, Kida O, Kangawa K, Matsuo H and Tanaka K: Hemodynamic effects of α -human atrial natriuretic polypeptide(α -hANP) in rats. *Eur J Pharmacol* (1985) **109**, 405-407.
14. Pergram BL, Kardon MB, Trippodo NC, Cole FE, MacPhee AA: Atrial extract: hemodynamics in Wistar-Kyoto and spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* (1985) **249**, H265-H271.
15. Lappe RW, Smits JFM, Todt JA, Debets JJM, Wendt RL: Failure of atriopeptin II to cause arterial vasodilation in the conscious rat. *Circ Res* (1985) **56**, 606-612.
16. Hirata Y, Ishii M, Sugimoto T, Matsuoka H, Sugimoto T, Kangawa K, Matsuo H: The effects of human 28-amino acid atrial natriuretic polypeptide on the renal and systemic hemodynamics in anesthetized rats. *Circ Res* (1985) **57**, 634-639.
17. Ishii M, Sugimoto T, Matsuoka H, Hirata Y, Ishimitsu T, Fukui K, Sugimoto T, Kanagawa K, Matsuo H: A comparative study on the hemodynamic, renal and endocrine effects of α -human atrial natriuretic polypeptide in normotensive persons and patients with essential hypertension. *Jpn Circ J* (1986) **50**, 1181-1184.

**Effect of α -hANP on coronary circulation
and myocardial contractility**

Akinori SHIMIZU

**The First Department of Internal Medicine,
Okayama University Medical School, Okayama**

(Director: Prof. H. Nagashima)

The effect of synthetic human atrial 28-amino acid peptide (α -human atrial natriuretic polypeptide, α -hANP) on coronary circulation and cardiac functions were examined in open-chest dogs. Continuous infusion of α -hANP into the left anterior descending coronary artery (LAD) increased blood flow of the LAD in a dose-dependent manner. Linear regression analysis revealed the relationship as $\text{logit}(\text{changes in mean coronary conductance (MCC)}) = 1.45 \times \text{log}(\text{coronary plasma concentration of } \alpha\text{-hANP}) + 7.51$, ($r = 0.87$, $n = 29$). REC_{50} of α -hANP was $5.1 \times 10^{-6}\text{M}$, where REC_{50} was the concentration to increase MCC to a half maximum MCC during reactive hyperemia after a 30-second coronary occlusion. A force transducer arch was inserted directly onto the myocardium supplied by the LAD. Indices of myocardial contractility measured, myocardial force (F), max dF/dt and LVmax dp/dt , were not altered by either bolus intravenous injection or continuous intracoronary infusion of α -hANP. These results suggest that α -hANP increased coronary conductance, but did not change myocardial contractility.