

イヌ摘出大腿動脈および静脈灌流標本における α -アドレナリン作働性機構の薬理学的分析

河 合 公 子

信州大学医学部薬理学教室
(主任: 千葉茂俊教授)

Pharmacological Analysis of Isolated, Perfused Canine Femoral Artery and Vein Responses to Postsynaptic α -Adrenoceptor Mechanisms

Kimiko KAWAI

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Shigetoshi CHIBA)

The stainless steel cannula insertion method was used to analyse the characteristics of isolated, perfused canine femoral arteries and veins in response to postsynaptic α -adrenoceptor mechanisms. 1) In femoral arteries, bunazosin (an α_1 -antagonist) inhibited constrictor responses to norepinephrine, phenylephrine and clonidine in a dose-related manner. DG-5128 (an α_2 -antagonist) depressed the maximum constrictor response to clonidine but did not shift parallel to the right. In femoral veins, bunazosin inhibited constrictor responses to phenylephrine and norepinephrine. DG-5128 seemed to depress the constrictor response to xylazine but not significantly. 2) Clonidine might cause vasoconstriction through α_1 -adrenoceptors but not through α_2 -adrenoceptors. 3) Tyramine, an indirect sympathomimetic amine, induced only a slight constriction in both kinds of vessel, especially in femoral veins. 4) After treatment in femoral arteries with intraluminal saponin (1~5mg), which caused the endothelium to disappear, constrictor responses to phenylephrine and xylazine were not affected but that to KCl was potentiated after 3 mg and 5 mg of saponin. On the other hand, in the femoral vein, phenylephrine, xylazine and KCl-induced vasoconstrictions were not affected by saponin treatment (10 μ g~5mg). 5) The vasoconstrictor response to periarterial electrical stimulation was significantly suppressed at a relatively large dose of bunazosin but not completely. *Shinshu Med. J.*, 35: 209-221, 1987

(Received for publication October 16, 1986)

Key words: canine femoral artery and vein, α_1 -adrenoceptor, α_2 -adrenoceptor, endothelium, electrical stimulation.

イヌ大腿動脈および静脈, α_1 -アドレナリン作働性受容体, α_2 -アドレナリン作働性受容体, 内皮, 電気刺激

I 緒 言

A 交感神経作働薬の血管反応

α -アドレナリン作働性受容体はシナプス前に α_2 、シナプス後に α_1 -アドレナリン作働性受容体が存在すると言われてきたが、最近になって、シナプス後にも α_1 -受容体のみならず α_2 -受容体の存在することが広く知られるようになってきた¹⁾⁻⁵⁾。1981年に、De Mey と Vanhoutte⁶⁾ は、イヌの血管リング標本で、静脈平滑筋細胞には、 α_1 -と α_2 -受容体様のアドレナリン作働性受容体が存在するが、動脈平滑筋細胞には主にシナプス後の α_1 -アドレナリン作働性受容体のみが存在すると報告している。1983年に、Glusa と Markwardt⁷⁾ は摘出ヒト大腿動脈および静脈を用いて実験を行い、静脈では、シナプス後に α_1 -受容体よりも α_2 -受容体が多く存在し、動脈は α_1 -アドレナリン作働性受容体が支配的であると報告している。

近年、摘出血管の新しい灌流方法が、Hongo と Chiba⁸⁾ によって開発され、Tsuji と Chiba⁹⁾ によって改良され、より使いやすくなった。この方法で、Chiba と Tsukada¹⁰⁾ は、摘出イヌ腸間膜動脈は α_2 -受容体をほとんど含まず、主に α_1 -受容体を占めているだろうと報告している。一方、Ito と Chiba¹¹⁾ は、同様の方法を使用して、摘出イヌ耳介中動脈では、 α_1 -と α_2 -アドレナリン作働性受容体がほとんど半々に存在することを示した。

本実験では、摘出イヌ大腿動脈および静脈におけるシナプス後の α_1 -および α_2 -アドレナリン作働性受容体の存在を、数種の α -アドレナリン作働薬と各種拮抗剤を用いて薬理的に分析した。

B 内皮剥離標本における血管反応性

Furchgott と Zawadzki¹²⁾ は動脈平滑筋における acetylcholine (Ach) 弛緩作用には血管内皮細胞が重要な役割を果たしていると報告した。それ以来、血管内皮細胞に関する研究が数多くなされてきている。Furchgott¹³⁾ はさらに Ach のみならず、さまざまな薬物と内皮細胞の関係を報告している。一方、血管収縮作用物質と血管内皮細胞との関係を分析した報告はきわめて少ない。De Mey と Vanhoutte¹⁴⁾ は、摘出イヌ大腿動脈において、内皮を除去すると、norepinephrine の最大収縮反応をわずかに抑制し、25~60 mM のカリウム液による収縮反応は著明に抑制したと報告している。しかし、Chiba と Tsukada はイヌ摘出腸間膜動脈では、saponin で内臓側を処理し内皮

剥離したあとの KCl の収縮反応は、有意に増強されたが、norepinephrine や phenylephrine, xylazine では変化がみられなかったと報告している¹⁵⁾⁻¹⁷⁾。この相違は摘出血管の臓器特異性によるのかも知れない。

一方、アドレナリン作働薬によりおこった血管収縮反応は、摘出血管で、内皮除去後、増強されたという報告もある¹⁸⁾⁻²¹⁾。

これらの報告は、血管作働薬による血管収縮反応が、内皮に依存した変化を示しはするが、部位差、大きさの差、種差によって異なることを示唆している。

そこで著者はこの実験で、摘出イヌ大腿動脈および静脈での内皮除去前と後での α_1 -アドレナリン作働性薬の phenylephrine と α_2 -アドレナリン作働性薬の xylazine, および KCl の血管収縮反応を観察し比較検討した。

C 摘出イヌ大腿動脈における血管周囲神経の電気刺激

動脈平滑筋では交感神経刺激による反応の生理学的、薬理学的研究が多く報告されている。

Bevan²²⁾ は rabbit 肺動脈を用いて、また、Petersen²³⁾ は rabbit 大動脈らせん標本で経壁性に、電気刺激した成績を報告した。McGregor²⁴⁾ も rat 腸間膜動脈の経壁性刺激による成績を報告した。

当教室の上記摘出血管カニューレ挿入法を用いて、Chiba と Tsukada²⁵⁾ は摘出イヌ腸間膜動脈での経壁性電気刺激の成績を報告している。今回は同様の方法を用いて摘出イヌ大腿動脈の経壁性刺激による反応を薬理的に検討した。

II 実験方法

雑種成犬81頭、体重 5kg~35kg を sodium pentobarbital (30mg/kg, i. v.) で麻酔し、sodium heparin (200units/kg, i. v.) で処置したのち、直ちに脱血を行った。大腿動脈および大腿静脈を剥離、摘出し、大腿動脈は 1.0~3.5cm, 大腿静脈は 2.0~3.5cm, を実験用に用いた。先盲の有穴スチール製カニューレ(先盲端より 2mm ごと 3方向に 3個の側孔を持つ)を各血管に挿入固定した。動脈には、外径 1.0~2.65mm, 静脈には 1.80~3.50mm のものを使用した。剥離切断した血管に、内臓面を傷つけないように注意深く上記カニューレを挿入し、先端と分枝を結紮した。Tsuji と Chiba⁹⁾ によって開発された灌流装置にカニューレを挿入した血管を装着した。灌流液は Krebs-Ringer 溶液で 95% O₂ と 5% CO₂ の混合ガスを通気した。そ

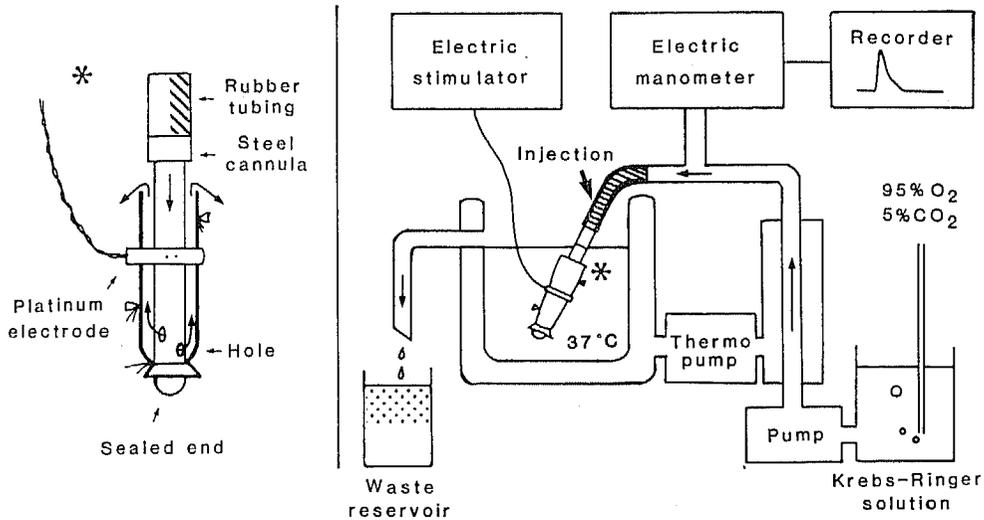


図1 灌流装置模式図

の組成は、NaCl; 118, KCl; 4.7, CaCl₂; 2.5, NaHCO₃; 25, MgCl₂; 1.2, KH₂PO₄; 1.2, glucose; 11mmole/l とした。血管固定槽と灌流液は、恒温槽 (Haake FE2) で 37°C に保持した。灌流用ポンプの速度は、灌流圧が動脈では 25~70mmHg (0.7~3.3 ml/min), 静脈では 2~15mmHg (1.5~3.4ml/min) になるように調節し、定流量灌流を行った。灌流を始めて40分から60分で安定した灌流圧が得られるようになった。各種薬物の溶液はカニューレに近いゴム管に 0.01~0.03ml を約 4 秒で注入した。血管の収縮あるいは拡張反応による圧変化はそれぞれ灌流圧の増減として観察され、連続的に記録した (図1)。

血管の内膜剝離には、saponin を血管標本内膜側に、動脈には 1~5mg, 静脈には 10μg~5mg を 1 shot 注入した。Saponin により内膜剝離がおこることは摘出イヌ腸間膜動脈および脳底動脈で確認されている^{16) 17) 26)}。

電気刺激は、血管外膜側神経を径 0.5mm の 2 本のプラチナ線を用いて刺激した。このプラチナ線は一点の切れ込みを入れたエナメルでおおい、血管の外膜側に静かに置き、電極とした。電気刺激装置 (日本光電, SEM7103) プラチナ電極を通して用いた刺激は、電圧 60volt, 周波数 1~40Hz, 持続 3msec, 20sec, の連続刺激で行った。

本実験には以下の薬剤を使用した。dl-Epinephrine (三共), dl-norepinephrine hydrochloride (三

共), phenylephrine hydrochloride (興和), methoxamine hydrochloride (日本新薬), xylazine hydrochloride (Bayer A. G.), clonidine hydrochloride (Boehringer Ingelheim), tyramine hydrochloride (和光), potassium chloride (KCl), bunazosin hydrochloride (エーザイ), DG-5128 (第一製薬), imipramine hydrochloride (藤沢), saponin (関東化学), yohimbine hydrochloride (Sigma Chemical Co.)。

III 結 果

A 交感神経 α 受容体作働薬の血管反応

1-a 摘出イヌ大腿動脈における血管作働薬の反応性

摘出イヌ大腿動脈に用いた α-アドレナリン作働薬は、mixed agonist として、epinephrine と norepinephrine, α₁-agonist として、phenylephrine と methoxamine, α₂-agonist として、xylazine と clonidine, 間接的交感神経作働薬として、tyramine を使用した。また、アドレナリン作働薬以外の血管収縮物質として、KCl を使用した。図2に実際の薬物反応のうち norepinephrine と xylazine の反応記録を示した。Norepinephrine 注入後、直ちに灌流圧は一過性に上昇し最大値に達した後数分で元の灌流圧に戻ってから 2~3 分後に同量の norepinephrine を投与すればほとんど同程度の圧上昇効果を繰り返し得ることができた。Norepinephrine の繰り返し投与では tach-

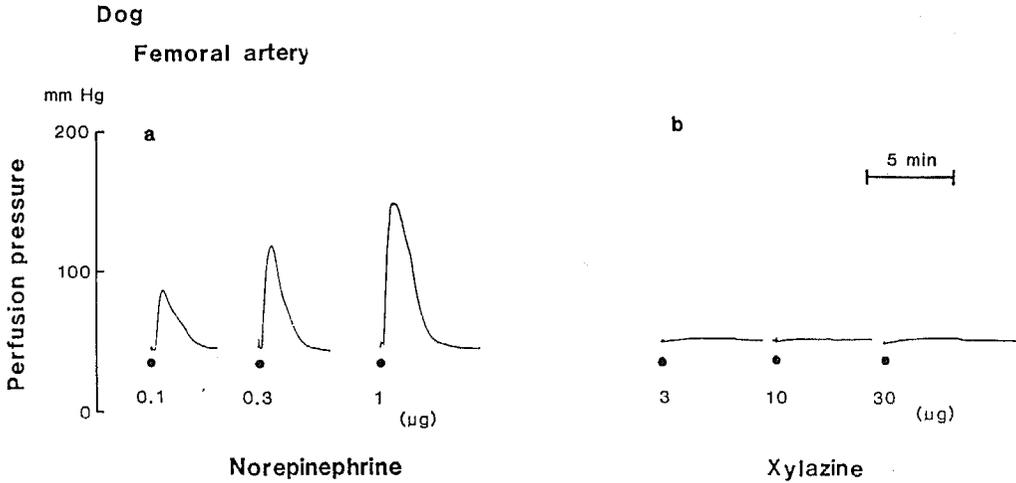


図2 摘出イヌ大腿動脈における norepinephrine と xylazine の収縮反応

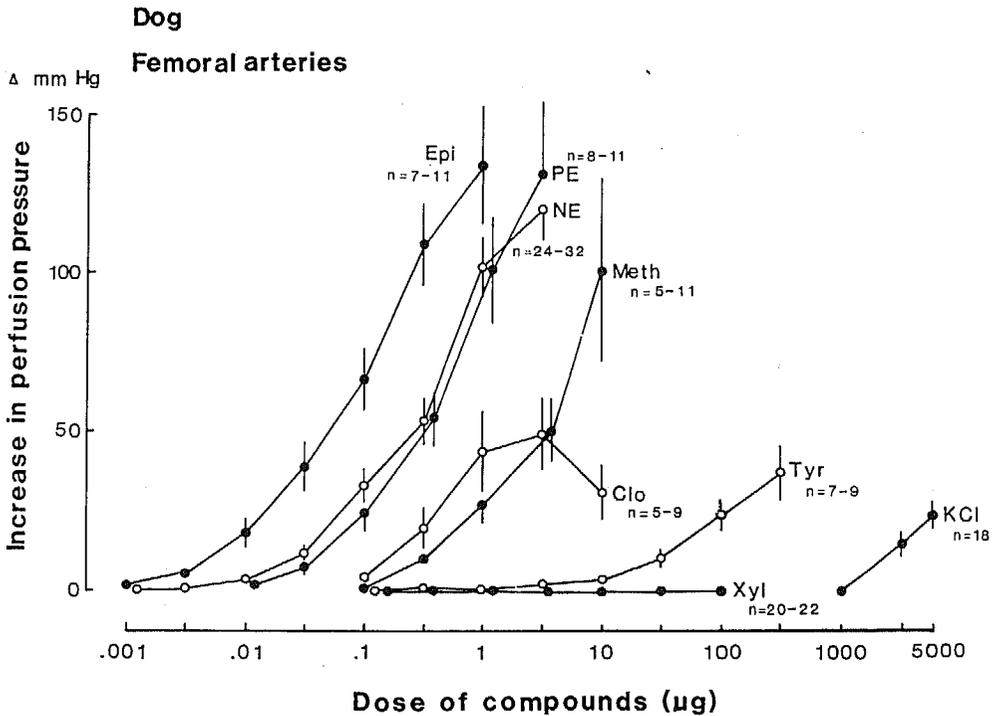


図3 摘出イヌ大腿動脈における α -アドレナリン作動薬と KCl の用量反応曲線 (Epi; epinephrine, NE; norepinephrine, PE; phenylephrine, Meth; methoxamine, Clo; clonidine, Tyr; tyramine, Xyl; xylazine)

yphylaxis は観察されなかった。すべてをまとめた用量反応曲線の結果は図3に示してある。

Xylazine は用いた量では有意の収縮反応は観察さ

れなかった。他の作動薬では、用量依存的に収縮反応が観察されたが、tyramine は少量ではほとんど反応は観察されず、多量でのみ小さいが明らかな収縮反応

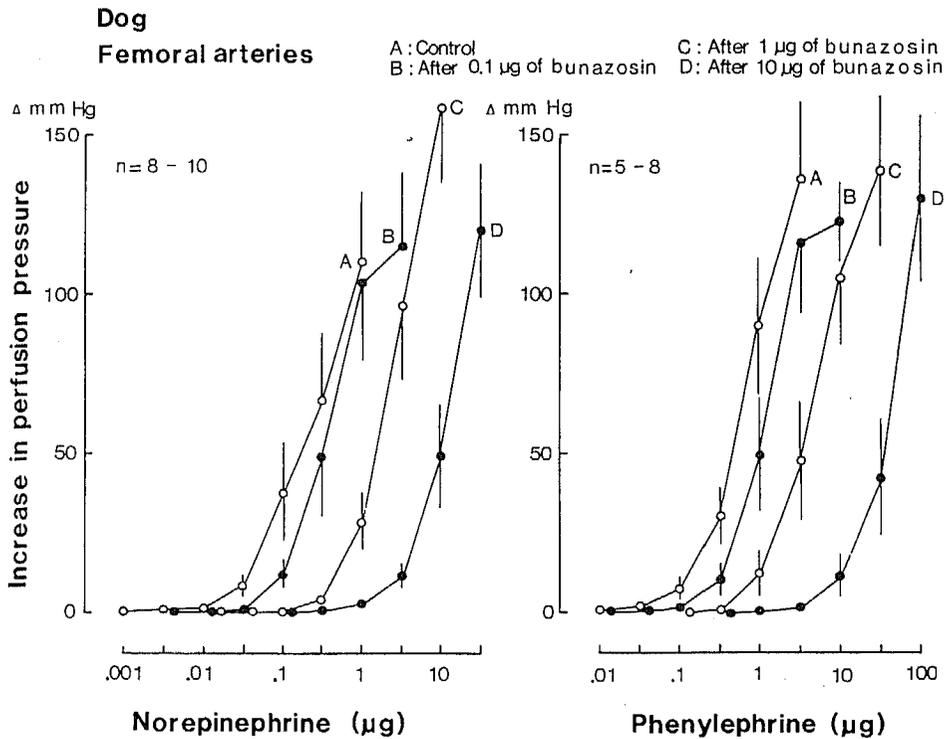


図4 摘出イヌ大腿動脈における bunazosin の norepinephrine と phenylephrine に対する作用

が観察されるようになった。用いた薬剤の効力順は、epinephrine > norepinephrine = phenylephrine > clonidine = methoxamine > tyramine > KCl となった。

1-b 摘出イヌ大腿動脈における拮抗剤の作用

Norepinephrine による血管収縮作用は bunazosin の前処置により著明に抑制された。

図4は、 α_1 -antagonist である bunazosin の norepinephrine と phenylephrine の収縮反応に対する作用を示している。いずれも、用量反応曲線の右方への平行移動が認められた。

図5は、同じく α_1 -antagonist である bunazosin と α_2 -antagonist である DG-5128 の clonidine による収縮反応に対する作用を示す。Bunazosin の clonidine への作用は、用量反応曲線を右方へ平行移動させたが、DG-5128 の clonidine に対する反応は、用量反応曲線を右方へ平行移動させず、比較的大量では最大反応の抑制効果のみが顕著であった。

間接的交感神経作働薬である tyramine に対する imipramine の作用をみると、imipramine を増加さ

せるに従って、tyramine 収縮反応が抑制されていく傾向が観察された (図6)。

2-a 摘出イヌ大腿静脈における血管作働薬の反応

イヌ大腿静脈にも動脈と同じ作働薬 (methoxamine を除く) を用いて、反応性を観察した。

Norepinephrine は図7の a に示されるように注入後直ちに収縮反応が観察された。一過性の反応であり、コントロール値に回復した後では繰り返しの投与で同様の反応が観察された。図7b は xylazine による収縮反応を示している。

大腿動脈において xylazine は有意の収縮反応を示さなかったが、大腿静脈では有意の収縮反応が認められた。一方、tyramine の反応は有意ではあるが、小さい収縮反応しか観察されず、KCl も動脈に比べ、非常に小さな反応のみが観察された。結果は図8に示す。用いた作働薬の効力順は、epinephrine > norepinephrine > phenylephrine > clonidine > xylazine > tyramine > KCl の順であった。

2-b 摘出イヌ大腿静脈における拮抗剤の作用

大腿静脈において比較的大きな potency を示した

Dog
Femoral arteries

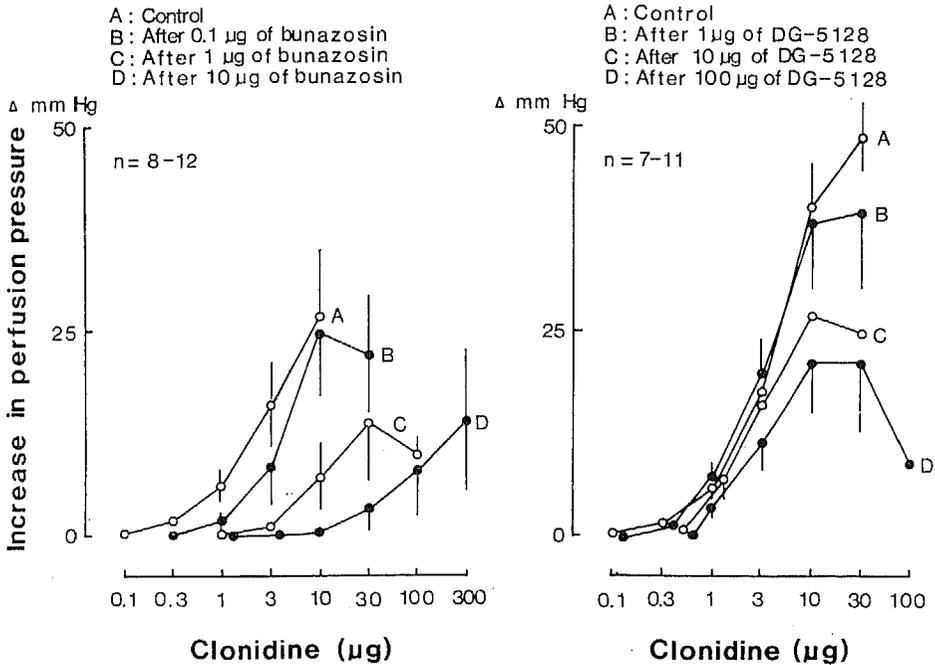


図5 摘出イヌ大腿動脈における bunazosin と DG-5128 の clonidine に対する作用

Dog
Femoral arteries

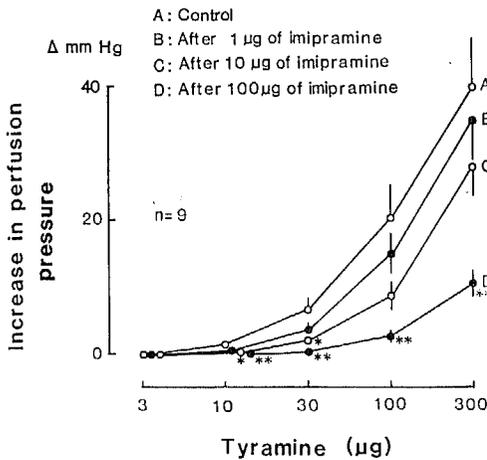


図6 摘出イヌ大腿動脈における imipramine の tyramine に対する作用 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ 対照と有意差あり。

norepinephrine と phenylephrine の収縮反応に対する bunazosin (α_1 -antagonist) の作用を図9に示す。動脈におけると同様に, bunazosin を増加させるに従って, いずれの作働薬に対しても, 用量反応曲線を右方へ平行移動させた。

図10は bunazosin の xylazine と clonidine, phenylephrine に対する反応を示した。Phenylephrine は有意に収縮反応が抑制されているにもかかわらず, xylazine, clonidine に対しては有意の変化は観察されなかった。

α_2 -antagonist である DG-5128 の xylazine に対する作用をみると, DG-5128 が phenylephrine に対して有意の反応の変化を示していない時, 3 μg の xylazine に対しては抑制傾向が見られた。図11に結果を示す。

B 内皮剥離標本における血管反応性

1 摘出イヌ大腿動脈の saponin 処理前後における phenylephrine, xylazine, KCl の血管収縮反応

Saponin を血管内膜に一過性に適用すれば内皮細胞剥離が見られる¹⁶⁾¹⁷⁾²⁶⁾。本大腿動脈および静脈標

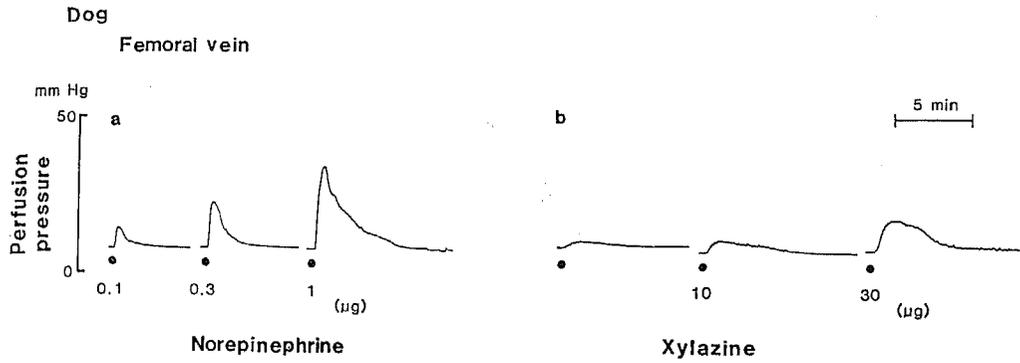


図7 摘出イヌ大腿静脈における norepinephrine と xylazine の収縮反応

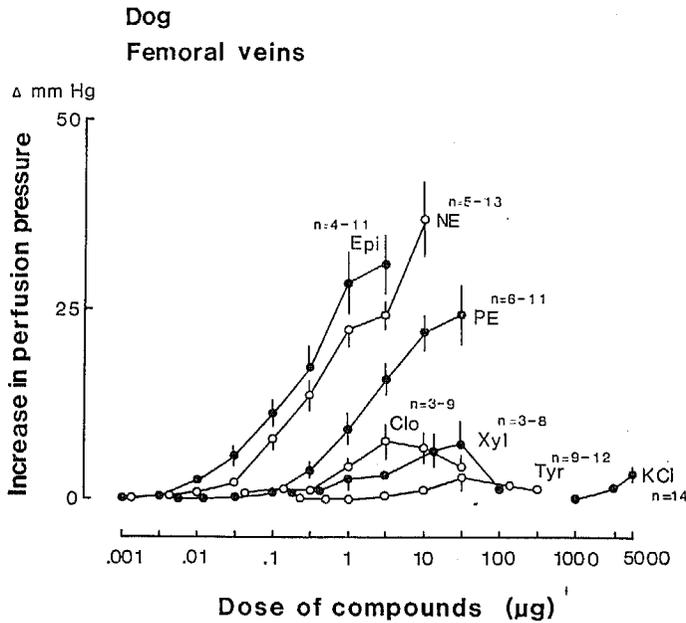


図8 摘出イヌ大腿静脈における α -アドレナリン作動薬と KCl の用量反応曲線 (Epi; epinephrine, NE; norepinephrine, PE; phenylephrine, Clo; clonidine, Xyl; xylazine, Tyr; tyramine)

本においても saponin 1mg の処置後内皮細胞の剝離がおきていることは形態学的に確認した。

血管内膜を saponin で処理した前と後の phenylephrine, xylazine と KCl の反応を比較した。Phenylephrine の収縮反応は増強されなかったが、KCl による収縮反応は 3mg と 5mg の saponin 処理で有意に増強された (図12)。Xylazine は saponin 処理の前後でも相変わらずいかなる収縮反応も観察されなかつ

た。

2 摘出イヌ大腿静脈の saponin 処理前後における phenylephrine, xylazine と KCl の血管収縮反応
大腿静脈で 10 μ g から 5mg の saponin の処理後、phenylephrine, xylazine, KCl による血管収縮反応は有意には影響されなかった。Phenylephrine による収縮反応だけ、saponin 処理によりやや抑制される傾向があるように思えるが有意差はなかった (図12)。

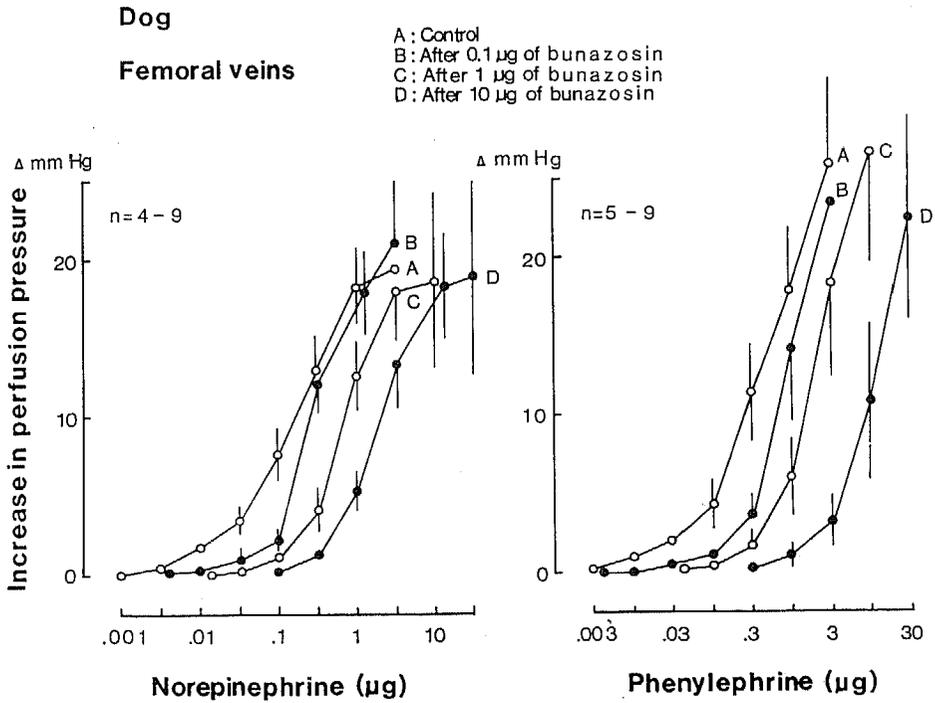


図9 摘出イヌ大腿静脈における bunazosin の norepinephrine と phenylephrine に対する作用

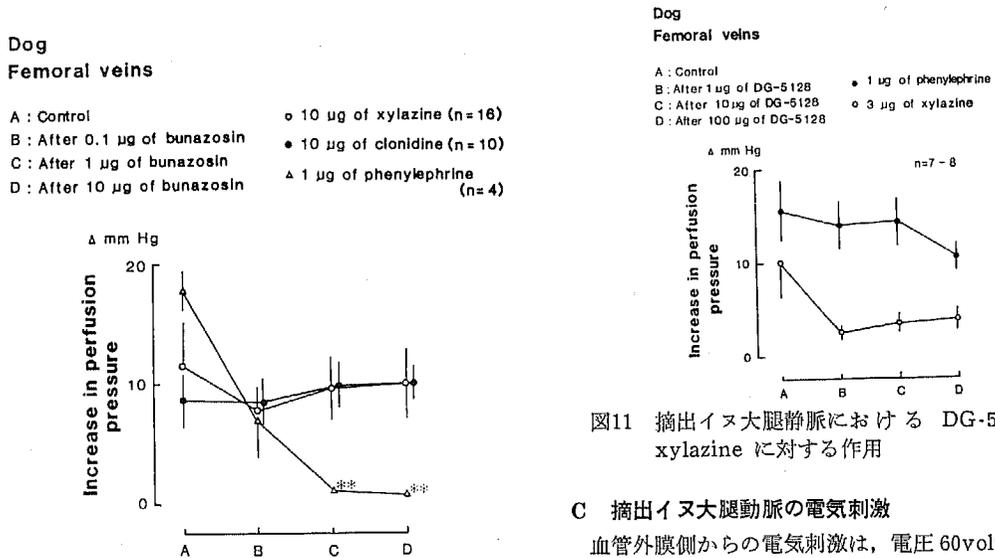


図10 摘出イヌ大腿静脈における bunazosin の xylazine と clonidine に対する作用

** $p < 0.01$ で対照と有意差あり

図11 摘出イヌ大腿静脈における DG-5128 の xylazine に対する作用

C 摘出イヌ大腿動脈の電気刺激

血管外膜側からの電気刺激は、電圧 60volt, 周波数 1~40Hz, 持続3msec, 20secの連続刺激を行った。また、 α_1 -antagonist である bunazosin を投与して電気刺激の反応の変化を観察した。Bunazosin の用量が

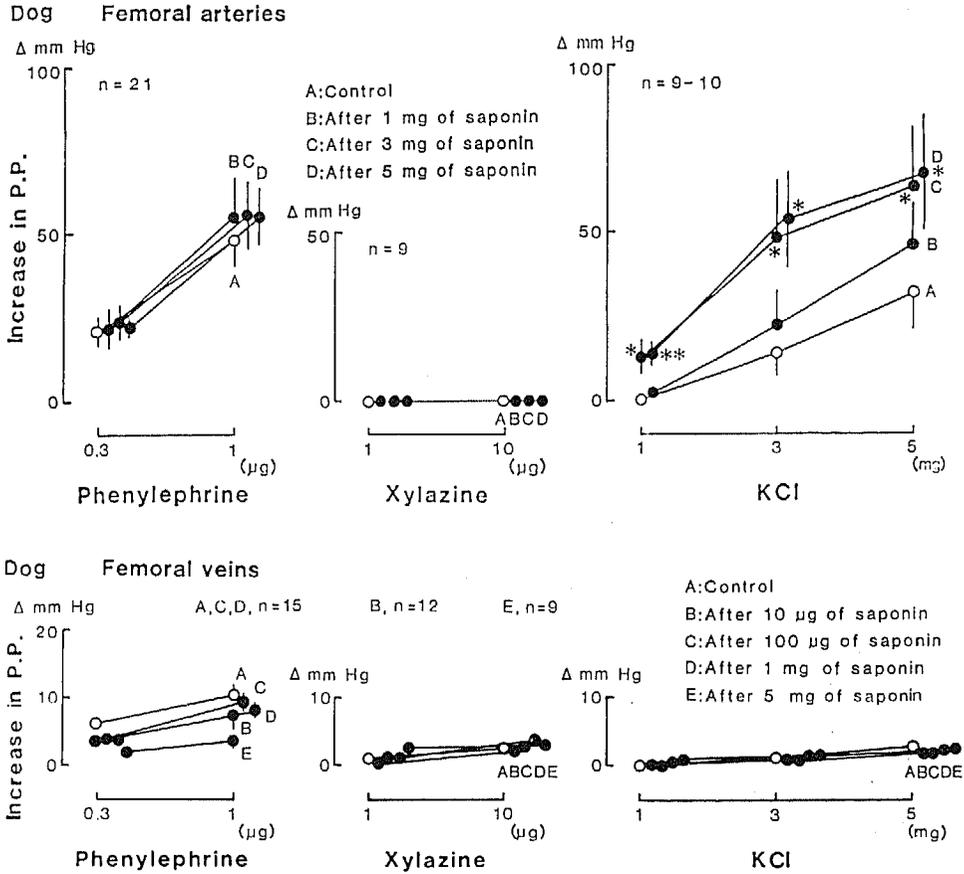


図12 摘出イヌ大腿動脈および静脈における saponin 処理前後の phenylephrine と xylazine, KCl の反応性 * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ で対照と有意差あり。

少ない時は電気刺激による収縮反応は有意には抑制されなかったが、用量が多くなると、最大反応の減少が観察された。しかし、収縮反応はいずれの bunazosin の用量でも完全に抑制することはできなかった(図13)。

IV 考 察

A 交感神経作働薬の血管反応

最近, Chiba と Tsukada²⁷⁾ は摘出イヌ腸間膜動脈における α -アドレナリン作働薬の作用を報告している。それによると, 摘出腸間膜動脈では α_2 -アドレナリン受容体作働薬の作用はほとんど観察されないと報告されている。

本実験では摘出イヌ大腿動脈での α -アドレナリン受容体作働薬の血管収縮反応の効力順は, clonidine を除いて腸間膜動脈とはほとんど同じ結果を得た。

α -アドレナリン作働薬は用量依存的に強い収縮反応を生じたが, 特異的 α_2 -アドレナリン受容体作働薬である xylazine は比較的少量でも有意の反応は観察されなかった。 α_2 -agonist といわれている clonidine は腸間膜動脈では有意の収縮反応をおこさなかった²⁷⁾が, 本実験では, clonidine は有意の収縮反応を惹起した。しかし, 最大灌流圧上昇は大きくなく, それは比較的 efficacy が小さいことを示している。Clonidine による収縮反応は, De Mey と Vanhoutte⁶⁾ によるイヌ大腿動脈の ring 標本における結果とよく似ている。Clonidine は α_2 -のみならず, α_1 -アドレナリン受容体を刺激する性質がある²⁸⁾ので, xylazine による反応と異なって, clonidine は α_1 -アドレナリン作働性受容体を介する収縮をおこしたものと考えられる。 α_1 -antagonist である bunazosin と α_2 -antago-

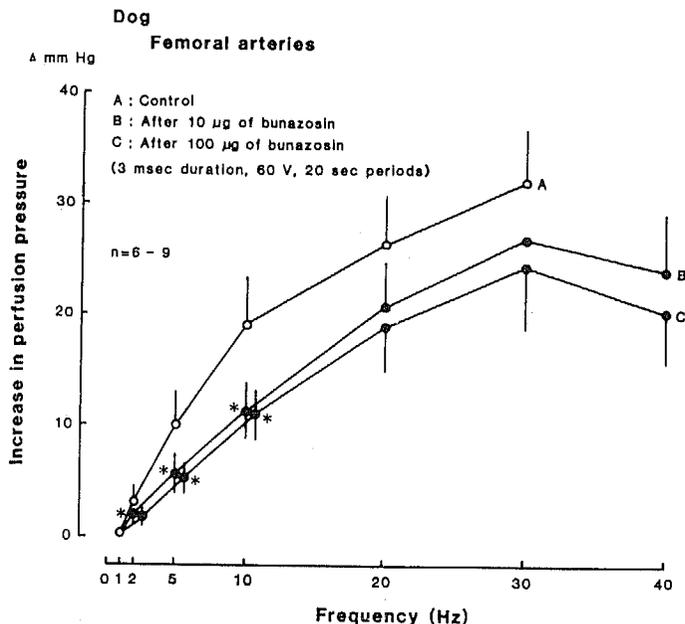


図13 摘出イヌ大腿動脈における神経電気刺激による収縮反応とそれに対する bunazosin の作用 * $p < 0.05$ で対照と有意差あり。

nist である DG-5128 による clonidine に対する作用からも, clonidine は α_2 -のみならず, α_1 -アドレナリン作働性受容体を刺激する性質があり, 大腿動脈の血管収縮反応は α_1 -受容体を介するものだと考えられる。しかし腸間膜動脈では clonidine の大量でも収縮反応を観察できなかったことから, clonidine の α_1 -アドレナリン受容体刺激作用には臓器別血管の特性が存在するのかもしれない。また α_1 -受容体が単一でない可能性も考えなければならないだろう。

これまで, 静脈の灌流実験での報告は少ない。本実験では摘出血管カニューレ挿入法をイヌ大腿静脈にも適用した。その結果, 絶対値としては動脈標本の場合よりかなり小さいが, 明確な収縮反応を得ることができた。 α -アドレナリン作働薬に対して, 用量依存的に血管収縮反応を観察し, α_1 -agonist の phenylephrine では potency の高い反応が得られた。また最大収縮値も 30mmHg と著明な最大反応が観察された。一方, α_2 -agonist である xylazine について, 大腿動脈では有意の反応は観察されなかったが, 大腿静脈では有意の収縮反応が観察され, α_2 -受容体の存在を示唆せしめた。 α_1 -antagonist である bunazosin による norepinephrine や phenylephrine の作用をみる

と, 右方へ平行移動を示していることより α_1 -受容体の存在を確認した。一方, α_2 -antagonist の DG-5128 の xylazine への作用をみると, xylazine の反応は抑制される傾向が観察されたため, α_2 -受容体の存在が考えられる。しかし, 有意な結果を得ることができなかった。その理由は, 1) コントロールの用量収縮曲線の最大反応が明らかではあるが比較的小さい, 2) 標本による差が大きく, 標準誤差が大きくなってしまいうこと, 3) 大量を用いると反応はむしろ小さくなる傾向があること, 等があげられる。今後他の選択的 α_2 -agonist を使用しての実験が必要と思われる。

間接的交感神経作働薬 tyramine の反応は, 動脈, 静脈ともに小さいのが特徴といえる。

B 内皮剝離標本における血管反応性

内皮依存性反応が, 解剖学的起源の差異によって, 内皮や血管平滑筋の感受性が異なることが報告されている²⁹⁾。これまでの多くの報告は拡張作用への内皮関与という点であった。

本実験のイヌ大腿動脈で, α_1 -アドレナリン作働薬による血管収縮反応には, 内皮は重要な役割を果たしていないように思える。

当教室では, 摘出イヌ腸間膜動脈および脳底動脈灌

流標本を使って saponin の内膜側注入によって内皮が除去されると報告している¹⁵⁾¹⁶⁾²⁶⁾。その時、イヌ腸間膜動脈や脳底動脈では、norepinephrine や phenylephrine, xylazine の収縮反応は、内皮除去によって増強されなかったが、KCl による血管収縮反応は増強されたことを示した。De Mey と Vanhoutte¹⁴⁾³⁰⁾ はイヌ大腿、肺、伏在、脾の各動脈や、大腿、伏在、脾の各静脈の norepinephrine に対する sensitivity は内皮除去によって影響を受けないが、カテコラミンの最大収縮反応は減少したと報告している。一方、Allan ら¹⁸⁾ は norepinephrine や phenylephrine による rat の胸部大動脈の血管収縮反応は内皮除去により増強されたと報告している。さらに、Eggleme ら¹⁹⁾ は、rat 胸部大動脈において、norepinephrine と clonidine の収縮反応は内皮除去によって増強され、とくに clonidine の収縮反応は norepinephrine の収縮反応よりも感受性が高く、そのことは、 α_1 -よりも α_2 -アドレナリン作働性機構に内皮は依存しているものと考えた。Carrier と White²¹⁾ も摘出 rat の大動脈 ring 標本を用い、 α_1 -および α_2 -アドレナリン作働薬による血管収縮反応は、内皮除去により増強したと報告している。そして、やはり内皮除去による血管収縮反応の増強は、 α_1 -作働薬によるよりも、 α_2 -作働薬による方が感受性が高いと述べた。

しかし、これらの成績は本実験の成績と異なっている。種差による相違かもしれないが、部位差や血管の大きさおよび実験方法の差によっての結果かもしれない。動物を変えて大腿動脈で今回と同じ灌流方法による実験を行う必要があるものと思われる。

摘出静脈での報告は少ない。Rimele と Vanhoutte³¹⁾ は、イヌ伏在静脈で norepinephrine の反応は内皮除去によって有意の影響は及ぼさなかったことを報告した。本実験でも、phenylephrine, xylazine, KCl も摘出イヌ大腿静脈での血管収縮反応を増強させなかった。動脈と静脈の内皮細胞の血管収縮系に及ぼす作用の差を考えさせられる。しかし一方、Miller と Vanhoutte³²⁾ は、イヌ大腿静脈で、内皮除去により、epinephrine と norepinephrine, UK 14304 (selective α_2 -agonist) の収縮反応を増強させ、phenylephrine (selective α_1 -agonist) のそれには影響を与えなかったと報告した。このことは α_2 -受容体機構と内皮細胞の関係が動脈と同様である可能性を示しているし、今後の問題として残っている。

C 摘出イヌ大腿動脈の電気刺激

前述の摘出血管カニューレ挿入法を用いて、血管の外壁の電気刺激を、強さ、周波数、持続時間、連続刺激時間をいろいろに変化させて行うことができる²⁵⁾。

アドレナリン作働性神経終末は、外膜と中膜の境界に位置している³³⁾ ため、内膜側を流れる薬剤は、内膜から外膜へ向けて容易には拡散しにくいように考えられる。本実験では、大腿動脈という比較的太い血管を使用しているため、神経の電気刺激による収縮反応は、内膜から投与された bunazosin で抑制するのに大量を必要としたのかもしれない。一方、動脈周囲神経の電気刺激によって発生する血管収縮反応は α_1 -受容体を介するもののみでなく、 γ -受容体を介しての収縮が大きいという報告³⁴⁾ もある。アドレナリン作働性 γ -受容体に関する報告は少なく、その agonist および antagonist も明らかなものがない現状ではその詳細を知ることはできないが、その可能性は考えておく必要がある。

V 結 語

イヌ摘出大腿動脈および静脈標本における α -アドレナリン作働性機構の薬理学的分析を行うために摘出血管カニューレ挿入法を用いて次の結果を得た。

- 1) イヌ大腿動脈における主なアドレナリン作働性受容体は α_1 -受容体と考えられる。
- 2) イヌ大腿静脈におけるアドレナリン作働性受容体は主に α_1 -受容体であるが、 α_2 -受容体も存在すると思われる。
- 3) α_2 -agonist といわれている clonidine の反応は、摘出大腿動脈では α_2 -受容体を介したものであるというよりは、 α_1 -受容体を介したものと考えられる。
- 4) 間接的交感神経作働薬 tyramine の反応はきわめて小さく、特にイヌ大腿静脈において小さい。
- 5) 内皮剥離標本における分析で、イヌ大腿動脈ではアドレナリン作働性 α_1 -および α_2 -agonists の反応に内皮は重要な役割を果たしていないようだ。また大腿静脈においても同様の結果が得られたが、KCl の反応は動脈と異なって影響を受けず、今後の問題も残されている。
- 6) イヌ大腿動脈における経壁性電気刺激による血管収縮反応は、比較的少量の bunazosin で抑制されたが、完全には抑制されなかった。

なお、本論文の要旨の一部は、第59回日本薬理学会総会(1986年4月)、第74回日本薬理学会関東部会(1986年6月)、および、第75回日本薬理学会関東部会(19

86年10月)において発表した。

千葉茂俊教授ならびに薬理学教室諸兄に、また組織学的検索に御協力くださいました病理学第1講座、伊藤信夫先生に、深甚なる謝意を表します。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜りました

文 献

- 1) Drew, G.M. and Whitig, S.B. : Evidence for two distinct types of postsynaptic α -adrenoceptor in vascular smooth muscle *in vivo*. Br J Pharmacol, 67 : 207-216, 1979
- 2) Constantine, J.W., Cunnell, D. and Weeks, R.A. : α_1 - and α_2 -Vascular adrenoceptors in the dog. Eur J Pharmacol, 66 : 281-286, 1980
- 3) Langer, S.Z. : Presynaptic regulation of the release of catecholamines. Pharmacol Rev, 32 : 337-362, 1980
- 4) McGrath, J.C. : Evidence for more than one type of postjunctional α -adrenoceptor. Biochem Pharmacol, 31 : 467-484, 1982
- 5) Van Zwieten, P.A. and Timmermans, P.B.M.V.M. : Cardiovascular α_2 -receptors. J Mol Cell Cardiol, 15 : 717-733, 1983
- 6) De Mey, J.G. and Vanhoutte, P.M. : Uneven distribution of postjunctional α_1 - and α_2 -like adrenoceptors in canine arterial and venous smooth muscle. Circ Res, 48 : 875-884, 1981
- 7) Glusa, E. and Markwardt, F. : Characterisation of postjunctional α -adrenoceptors in isolated human femoral veins and arteries. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol, 323 : 101-105, 1983
- 8) Hongo, K. and Chiba, S. : A new method for measuring vascular responsiveness of relatively larger arteries of dogs. J Pharmacol Methods, 9 : 83-90, 1983
- 9) Tsuji, T. and Chiba, S. : Potentiation effect of methysergide on norepinephrine-induced constriction of the isolated internal carotid artery of the dog. Jpn J Pharmacol, 34 : 95-100, 1984
- 10) Chiba, S. and Tsukada, M. : Vasoconstrictor responses of isolated and perfused canine mesenteric arteries to α -adrenoceptor agonists. Arch Int Pharmacodyn Ther, 217 : 241-248, 1984
- 11) Chiba, S. and Ito, T. : Predominant sensitivity to tyramine in the isolated intermediate aortic artery of the dog. J Auton Pharmacol, 5 : 109-114, 1985
- 12) Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V. : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature, 288 : 373-376, 1980
- 13) Furchgott, R.F. : The role of endothelium in the responses of vascular smooth muscle to drugs. Ann Rev Pharmacol Toxicol, 24 : 175-197, 1984
- 14) De Mey, J.G. and Vanhoutte, P.M. : Role of the intima in cholinergic and purinergic relaxation of isolated canine femoral arteries. J Physiol, 316 : 347-355, 1981
- 15) Chiba, S. and Tsukada, M. : Potentiation of KCl-induced vasoconstriction by saponin treatment in isolated canine mesenteric arteries. Jpn J Pharmacol, 36 : 535-537, 1984
- 16) Chiba, S. and Tsukada, M. : Vasoconstrictor responses induced by α -adrenoceptor agonists before and after removal of the endothelial cells of dog mesenteric arteries. J Auton Pharmacol, 4 : 257-260, 1984
- 17) Chiba, S. and Tsukada, M. : Comparison of vasoconstrictor actions of norepinephrine and potassium chloride before and after damage of endothelium by saponin. Heart Vessels, 2 : 1-5, 1986
- 18) Allan, G., Brook, C.D., Cambridge, D. and Hlakiwskyj, J. : Enhanced responsiveness of vascular smooth muscle to vasoconstrictor agents after removal of endothelial cells. Br J Pharmacol, 79 : 334P, 1983
- 19) Egleme, C., Godfraind, T. and Miller, R.C. : Enhanced responsiveness of rat isolated aorta to clonidine after removal of the endothelial cells. Br J Pharmacol, 81 : 16-18, 1984
- 20) Sercombe, R., Verrecchia, C., Oudart, N., Dimitriadou, V. and Seylaz, J. : Pial artery respo-

- nses to norepinephrine potentiated by endothelium removal. *J Cereb Blood Flow Metab*, 5 : 312-317, 1985
- 21) Carrier, G.O. and White, R.E. : Enhancement of alpha-1 and alpha-2 adrenergic agonist-induced vasoconstriction by removal of endothelium in rat aorta. *J Pharmacol Exp Ther*, 232 : 682-687, 1985
 - 22) Bevan, J.A. : Some characteristics of the isolated sympathetic nerve-pulmonary preparation of the rabbit. *J Pharmacol Exp Ther*, 137 : 213-218, 1962
 - 23) Paterson, G. : The response to transmural stimulation of isolated arterial strips and its modification by drugs. *J Pharm Pharmacol*, 17 : 341-349, 1965
 - 24) McGregor, D.D. : The effect of sympathetic nerve stimulation on vasoconstrictor responses in perfused mesenteric blood vessels of the rat. *J Physiol (Lond)*, 177 : 21-30, 1965
 - 25) Chiba, S. and Tsukada, M. : Different sensitivity of blocking effects of α -adrenoceptor blocking agents on vascular responses to intraluminal norepinephrine and periarterial stimulation in isolated dog arteries. *Jpn J Pharmacol*, 38 : 83-89, 1985
 - 26) Chiba, S., Itoh, N. and Tsuji, T. : Vascular responses to intraluminal acetylcholine in isolated, perfused canine and simian basilar arteries. *J Auton Pharmacol*, 6 : 101-107, 1986
 - 27) Chiba, S. and Tsukada, M. : Vasoconstrictor responses of isolated and perfused canine mesenteric arteries to alpha-adrenoceptor agonists. *Arch Int Pharmacodyn Ther*, 217 : 241-248, 1984
 - 28) Kobinger, W. and Pichler, L. : α -Adrenoceptor subtypes in cardiovascular regulation. *J Cardiovasc Pharmacol*, 4 : S81-S85, 1982
 - 29) Vanhoutte, P.M. and Miller, V.M. : Heterogeneity of endothelium-dependent responses in mammalian blood vessels. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 (Supple 3) : S12-S23, 1985
 - 30) De Mey, J.G. and Vanhoutte, P.M. : Heterogenous behavior of the canine arterial and venous wall. Importance of the endothelium. *Circ Res*, 51 : 439-447, 1982
 - 31) Rimele, T.J. and Vanhoutte, P.M. : Effects of inhibitors of arachidonic acid metabolism and calcium entry on responses to acetylcholine, potassium and norepinephrine in the isolated canine saphenous vein. *J Pharmacol Exp Ther*, 225 : 720-728, 1983
 - 32) Miller, V.M. and Vanhoutte, P.M. : Endothelial α_2 -adrenoceptors in canine pulmonary and systemic blood vessels. *Eur J Pharmacol*, 118 : 123-129, 1985
 - 33) De la Land, I.S., Frewin, D. and Waterson, J.G. : The influence of sympathetic innervation on vascular sensitivity to noradrenaline. *Br J Pharmacol Chemother*, 31 : 82-93, 1967
 - 34) Hirst, G.D.S. and Neild, T.O. : Evidence for two populations of excitatory receptors for noradrenaline on arteriolar smooth muscle. *Nature (Lond)*, 283 : 767-768, 1980

(61. 10. 16 受稿)