

## 摘出サル胃大網動脈における 5-hydroxytryptamine 受容体の分析

野 口 真由美

信州大学医学部薬理学教室

(主任: 千葉 茂俊教授)

### Characterization of 5-Hydroxytryptamine Receptors in Isolated Simian Gastroepiploic Arteries

Mayumi NOGUCHI

Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine

(Director: Prof. Shigetoshi CHIBA)

The vascular responses of simian gastroepiploic arteries to 5-hydroxytryptamine (5-HT), 5-carboxamidotryptamine (5-CT, a selective 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonist), 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino) tetralin (8-OH-DPAT, a selective 5-HT<sub>1A</sub> receptor agonist), *m*-trifluoromethylphenylpiperazine (TFMPP, a selective 5-HT<sub>1B</sub> receptor agonist), norepinephrine (NE) and KCl were examined in isolated and perfused preparations, using the cannula inserting method.

5-HT induced vasoconstrictions in a dose-related manner. The rank order of potency was 5-HT > NE > 5-CT >> 8-OH-DPAT = TFMPP. 5-HT-induced vasoconstrictions were suppressed by phentolamine (an  $\alpha$ -adrenoceptor antagonist), diltiazem (a calcium channel inhibitor), methysergide (a 5-HT<sub>1</sub>- and 5-HT<sub>2</sub>-receptor antagonist) and ketanserin (a selective 5-HT<sub>2</sub> receptor antagonist). NE-induced effects were readily inhibited by phentolamine and ketanserin. 5-CT-, 8-OH-DPAT- and TFMPP-induced vasoconstrictions were inhibited by either methysergide or ketanserin. KCl-induced vasoconstrictions were blocked by diltiazem.

From these results, it was concluded that ① 5-HT receptors are distributed in the simian gastroepiploic artery, ② 5-HT<sub>1</sub>-like and 5-HT<sub>2</sub> receptors are involved in the vasoconstriction of this artery, and ③ the vasoconstriction is related to the movement of both intra- and extracellular calcium ions. *Shinshu Med. J.*, 40: 585-594, 1992

(Received for publication July 27, 1992)

**Key words:** 5-HT, 5-HT<sub>1</sub>-like receptor, 5-HT<sub>2</sub> receptor, Ca ion channel, simian gastroepiploic artery

5-HT, 5-HT<sub>1</sub>-like 受容体, 5-HT<sub>2</sub> 受容体, カルシウムイオン チャンネル, サル胃大網動脈

### I 緒 言

生体内アミンの1つである5-hydroxytryptamine (5-HT) は腸管のエンテロクロマフィン細胞に90%, 血小板に8~10%, 脳に1~2%存在する。そしてエ

ンテロクロマフィン細胞由来の腫瘍によって引き起こされるカルチノイド症候群の症状のいくつかに5-HT が関与していると考えられ, 病態生理学的に5-HT の果たす役割も大きい。心臓と血管に作用して, 循環器系の制御で重要な役割を果たしており血管スパズムの

病因にも関与すると考えられている<sup>1)</sup>。5-HT による血管反応は収縮と拡張の両方が観察されるが、臓器、部位、種、そして年齢により異なることが知られている<sup>1)</sup>。1957年の Gaddum と Picarelli<sup>2)</sup>の報告を始めとして、これまで5-HTの反応を介する受容体を細分類するために多くの努力がなされてきた。5HT<sub>1</sub>-like, 5-HT<sub>2</sub>, 5-HT<sub>3</sub> という3種類のおもな5-HT受容体のサブタイプ<sup>3)</sup>の分類が一般に認められているが、最近になってさらにもう1つのサブタイプである5-HT<sub>4</sub>受容体の存在が示唆された<sup>4)</sup>。5-HT<sub>1</sub>-like受容体は生理学的実験の結果をもとに分類されたものであり<sup>5)</sup>、いわゆる5-HT<sub>1</sub>受容体(5-HT<sub>1A-1D</sub>)は受容体結合実験の結果をもとに分類されたものである<sup>5)6)</sup>。したがって5-HT<sub>1</sub>-like受容体と5-HT<sub>1</sub>受容体のサブタイプは必ずしも一致しない<sup>5)</sup>。5-HT<sub>1A</sub>~5-HT<sub>1D</sub>の受容体が、血管を含む様々な組織で見出されている。一方、5-HTによる血管収縮は、一般的に5-HT<sub>2</sub>受容体を介して引き起こされることが、イヌの脳底動脈など様々な血管で明らかにされている<sup>7)</sup>。

近年、虚血性心疾患の治療において胃大網動脈がバイパスグラフトとして使用されるようになってきた<sup>8)~10)</sup>。ヒト胃大網動脈において5-HTは血管収縮反応を引き起こすことが報告されている<sup>8)~10)</sup>。冠状動脈での5-HT受容体の性状についていくつか報告され

ているが、胃大網動脈における5-HTの血管反応については今までに報告がない。そのうえ、血管のスパズムに5-HTが関与すると考えられている<sup>11)</sup>ので、胃大網動脈の5-HTの血管反応とその受容体を詳細に解析することは有意義であると考えられる。

今回の研究では、HongoとChiba<sup>12)</sup>によって開発され、TsujiとChiba<sup>13)</sup>によって改良されたカニューレ挿入法に選択的5-HT受容体作動薬と拮抗薬を用いて、サル胃大網動脈における5-HT受容体の性状を分析した。

## II 方 法

20匹の雌雄日本ザル(*Macaca fuscata*) (2~11 kg)をketamine hydrochloride (50mg/kg)の筋肉内注射にて麻酔した。Sodium heparin (500units/kg)を静脈内注射した後、右大腿静脈からの急速脱血で屠殺し、胃大網動脈を含めて胃を4°Cに冷却したKrebs-Henseleit液中に摘出した。次に胃大網動脈を4°CのKrebs-Henseleit液中で胃から注意深く切り離した。胃大網動脈の円筒状標本(長さ10~15mm, 外径1.0~1.5mm)を本実験に使用した。盲端より3~5mmに側孔を有する直径0.6~1.0mmのステンレス製のカニューレを血管の内皮細胞を損傷しないように注意して挿入し、TsujiとChiba<sup>13)</sup>の方法に従って灌流

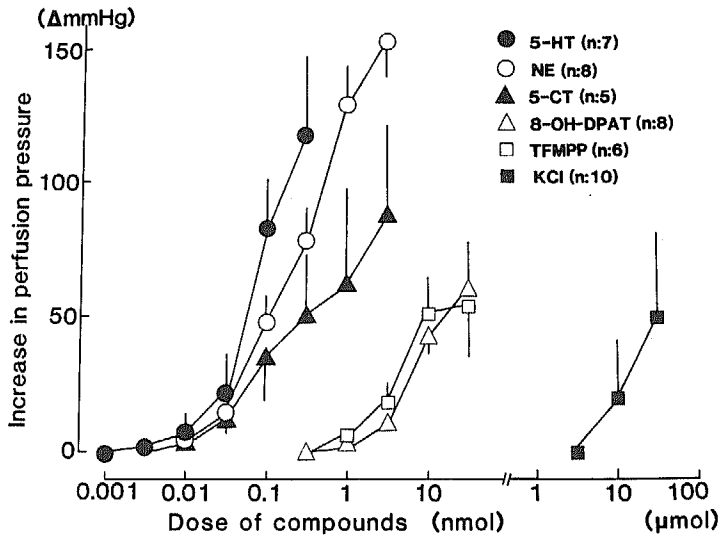


Fig. 1 Dose-responses curves for 5-HT, 5-CT, 8-OH-DPAT, TFMPP, NE and KCl in isolated simian gastropiploic arteries. Vertical bars show SEM. n is the number of experiments.

実験を行った。カニューレを挿入された動脈は37°Cに保たれた臓器槽の中に装着され、マイクロチューブポンプ (MP 3, 東京理化学器械) によって Krebs-Henseleit 液で灌流された。Krebs-Henseleit 液の組成は、NaCl 118, KCl 4.7, MgSO<sub>4</sub> 1.2, CaCl<sub>2</sub> 2.5, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2, NaHCO<sub>3</sub> 25, glucose 11 (mM) である。灌流液は95% O<sub>2</sub>と5% CO<sub>2</sub>の混合ガスで通気され、pH7.2~7.4に保ち、かつ常に循環式温熱ポンプ (Model FE2; Haake) で37°Cに保持された。灌流量を実験中一定 (1~3 ml/min) に保ち、基本灌流圧は常に20~50mmHgであった。血管収縮は灌流圧の上昇として観察された。灌流圧は圧トランスジューサと生体増幅器 (RP-2, AP-621G; 日本光電) を用いて計測した。全ての実験は約1時間の前灌流を行い、灌流圧が一定になってから行った。

用いた薬物は以下の通りである。Norepinephrine hydrochloride (NE: 三共), 5-hydroxytryptamine

creatinine sulfate (5-HT: Merck), 5-carboxamidotryptamine maleate (5-CT: Research Biochemicals), 8-hydroxy-2-(di-*n*-propylamino) tetralin hydrobromide (8-OH-DPAT: Research Biochemicals), *m*-trifluoromethylphenylpiperazine hydrochloride (TFMPP: Research Biochemicals), diltiazem hydrochloride (田辺), phentolamine mesylate (Ciba-Geigy), methysergide bimaleate (キッセイ), ketanserin tartrate (Sigma)。

すべての試薬は実験の開始直前に生理的食塩水で溶解し、0.01~0.03mlの試薬溶液をカニューレに接続されたゴム管よりマイクロシリンジ (MS-50, 伊藤) を用いて約4秒間で注入した。すべての用量反応曲線は単一用量の作動薬の1回投与を繰り返すことにより求めた。

おのおの拮抗薬は作動薬投与の5分前に血管内腔に単一用量の1回投与を行った。拮抗薬の作用は以前

Table 1 Effects of methysergide on 5-HT-, 5-CT-, 8-OH-DPAT- and TFMPP-induced vasoconstrictions in the isolated simian gastroepiploic artery

agonist	n	ED <sub>50</sub> (nmol)		
		control	methysergide	
			0.1nmol	1nmol
5-HT	5	0.07±0.01	0.07±0.02	0.4±0.08*
5-CT	5	0.4 ±0.1	1.6 ±0.1*	
8-OH-DPAT	5	6.0 ±0.8		40±11*
TFMPP	5	6.0 ±1.0		30±10*

Values are means±SEM. n is the number of experiments. Significant difference from each control; \*p<0.05.

Table 2 Effects of ketanserin on 5-HT-, 5-CT-, 8-OH-DPAT-, TFMPP- and NE-induced vasoconstrictions in the simian gastroepiploic arteries

agonist	n	ED <sub>50</sub> (nmol)		
		control	ketanserin	
			0.1nmol	1nmol
5-HT	7	0.02±0.006	0.1±0.01*	4±1.0*
5-CT	4	0.08±0.02	0.7±0.5*	
8-OH-DPAT	5	3.0 ±1.0	50±7.0*	
TFMPP	5	6.0 ±2.0	100±2.0*	
NE	5	0.3 ±0.1	0.4±0.3	1.4±0.3*

Values are means ± SEM. n is the number of experiments. Significant difference from each control; \*p<0.05.

の報告<sup>13)-16)</sup>と同様に実験中、少なくとも20分間は持続していることを確認した。

結果は平均値±標準誤差で表し、統計学的分析は Student *t* 検定 (unpaired および paired test) で行った。p<0.05を有意とした。

III 結 果

A 摘出灌流胃大網動脈標本に対する5-HT 作動薬、NE、KCl の作用

5-HT を摘出灌流胃大網動脈標本の内腔に1回投与すると、灌流圧は一過性に上昇した。その上昇は5-

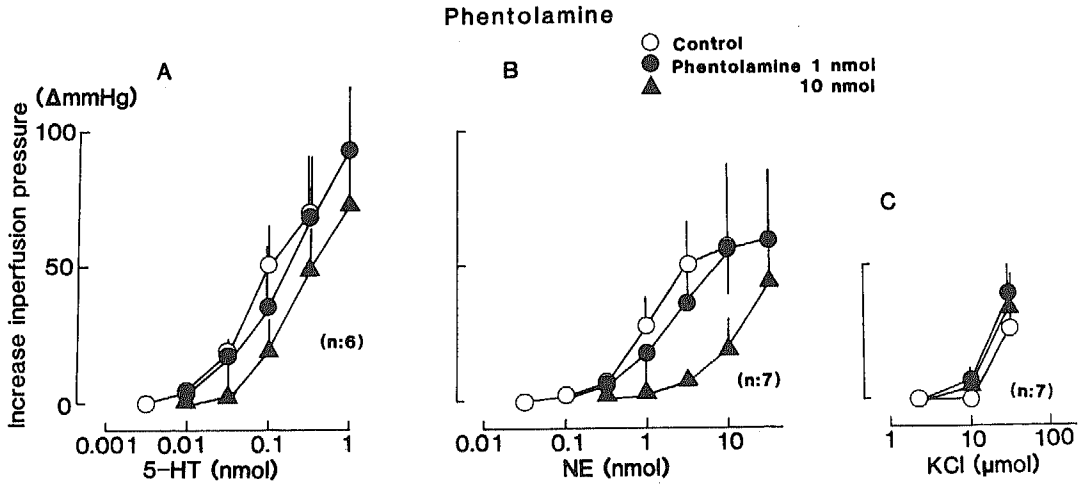


Fig. 2 Effects of phentolamine on 5-HT- (A), NE- (B), and KCl-induced (C) vasoconstrictions in isolated simian gastroepiploic arteries. Vertical bars show SEM. n is the number of experiments.

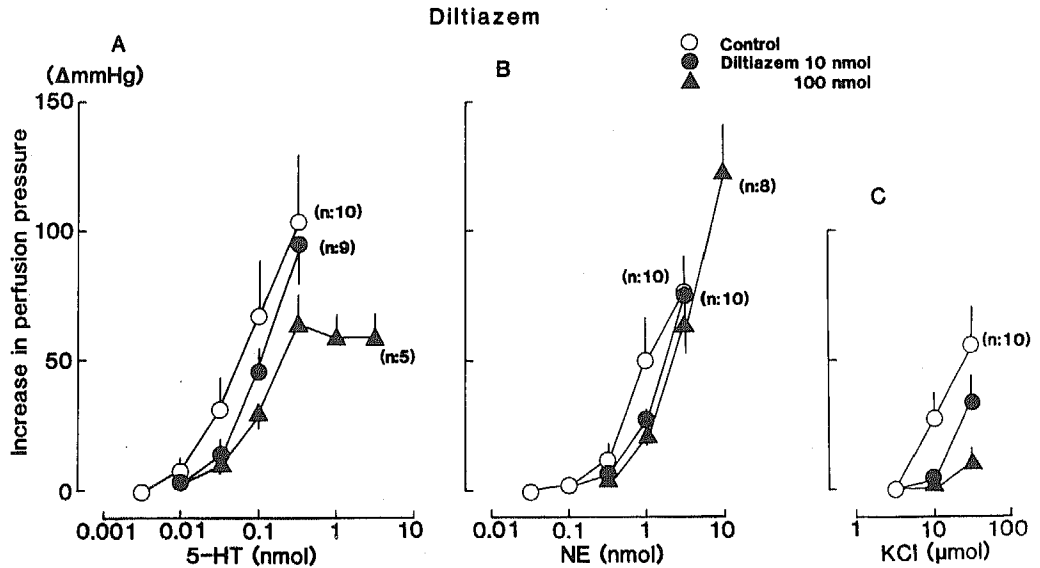


Fig. 3 Effects of diltiazem on 5-HT- (A), NE- (B), and KCl-induced (C) vasoconstrictions in isolated simian gastroepiploic arteries. Vertical bars show SEM. n is the number of experiments.

HT の用量に依存して大きくなった (Fig. 1)。閾値は0.003から0.01nmolであり, 多くの場合0.3nmolで最大反応に近い収縮が得られ, 120mmHgの上昇が得られた。5-CT (選択的5-HT<sub>1</sub>-like受容体作動薬), 8-OH-DPAT (選択的5-HT<sub>1A</sub>受容体作動薬)とTFMPP (選択的5-HT<sub>1B</sub>受容体作動薬)もすべて用量依存性の血管収縮反応を引き起こした。5-CTに対する閾値は5-HTとほぼ同じであった。8-OH-DPATとTFMPPの閾値は5-HTのそれより大きく,

最大反応は5-HTの引き起こす効力より有意に小さかった。Adrenaline受容体作動薬のNEと,KClもまた用量依存性の血管収縮を引き起こした (Fig. 1)。5-HTとNEが血管収縮を引き起こす効力は, 5-HT > NE > 5-CT >> 8-OH-DPAT=TFMPPという順序であった (Fig. 1, Table 1, 2)。

**B NE, 5-HTとKClの引き起こす血管収縮に及ぼす phentolamine の効果**  
 $\alpha$ -Adrenaline受容体拮抗薬である phentolamine

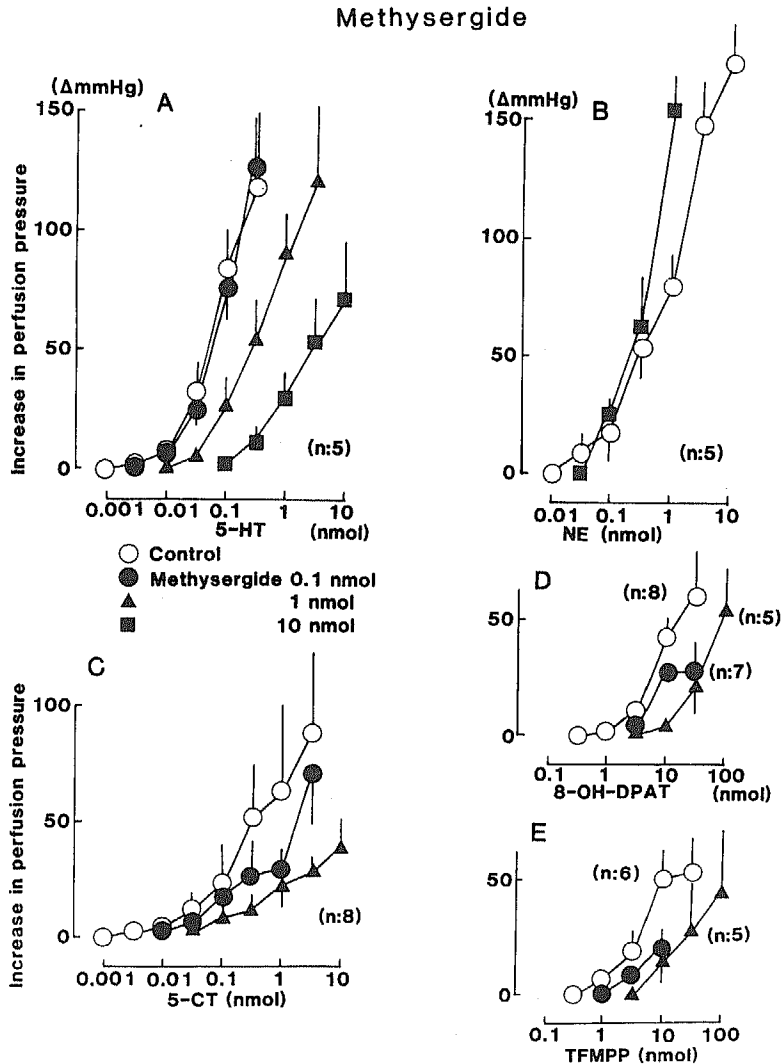


Fig. 4 Effects of methysergide on 5-HT- (A), NE- (B), 5-CT- (C), 8-OH-DPAT- (D) and TFMPP-induced (E) vasoconstrictions in isolated simian gastroepiploic arteries. Vertical bars show SEM. n is the number of experiments.

(1と10nmol)の投与は標本の基本灌流圧へ何らの影響を与えなかった。10nmolのphentolamineの1回投与でNEによる血管収縮反応は有意に抑制された(Fig. 2)。5-HTによる収縮も10nmolのphentolamineによって抑制される傾向が認められた。KClによる収縮はphentolamineの前処置によって影響を受けなかった。

C KCl, NEと5-HTの引き起こす血管収縮に及ぼ

すdiltiazemの効果

Fig. 3Cに示すようにKClの引き起こす血管収縮は100nmolのdiltiazemによって有意に抑制された。同じ用量のdiltiazemは5-HTによる血管収縮をわずかに有意に抑制した。しかし、NEによる収縮は抑制しなかった(Fig. 3A, B)。

D 5-HT作動薬とNEの引き起こす血管収縮に及ぼすmethysergideの効果

### Ketanserin

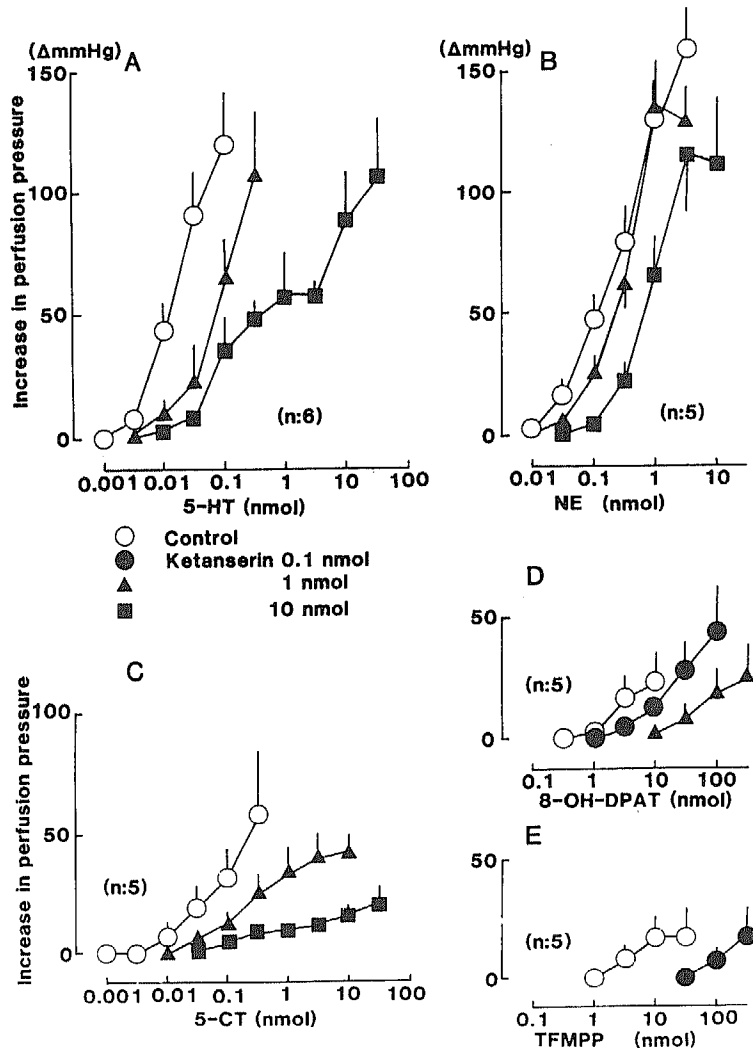


Fig. 5 Effects of ketanserin on 5-HT- (A), NE- (B), 5-CT- (C), 8-OH-DPAT- (D) and TFMPP-induced (E) vasoconstrictions in isolated simian gastroepiploic arteries. Vertical bars show SEM. n is the number of experiments.

5-HT<sub>1</sub> と 5-HT<sub>2</sub> 受容体拮抗薬<sup>29)</sup>である methysergide の投与は使用した 0.1~10nmol の用量では基本灌流圧に何らの変化も与えなかった。Methysergide の 1 回投与は 5-HT の引き起こす血管収縮を用量依存的に抑制した。Fig. 4A で示すように、1 と 10 nmol の methysergide は 5-HT の用量反応曲線を右に平行移動させた。しかしながら、0.1nmol の methysergide ではそのような影響はなかった。選択的 5-HT<sub>1</sub> 作動薬である 5-CT、8-OH-DPAT と TFMPP も同様に methysergide によって抑制された (Fig. 4C, D, E)。NE による血管収縮は 10nmol の methysergide によって影響はされず、むしろ収縮反応は多少増強した (Fig. 4B)。Table 1 に 5 例でまとめた結果を示した。データには示さなかったが、KCl の血管収縮は methysergide によって何らの影響も受けなかった。

#### E 5-HT 作動薬、NE と KCl の引き起こす血管収縮に及ぼす ketanserin の効果

選択的 5-HT<sub>2</sub> 拮抗薬である ketanserin の投与は使用した用量 (0.1~10nmol) では灌流圧の変化を引き起こさなかった。Ketanserin は 5-HT の用量反応曲線を右方に移動した (Fig. 5A)。1 と 10nmol の ketanserin は 5-CT による血管収縮反応を有意に抑制し、用量反応曲線を右方に移動した。さらに 10nmol の ketanserin は 5-CT の最大反応を小さくした (Fig. 5C)。8-OH-DPAT と TFMPP の用量反応曲線もまた、右に平行移動した (Fig. 5D, E)。10nmol の ketanserin は NE による反応を有意に抑制し、用量反応曲線を右に平行移動した (Fig. 5B)。Table 2 に 4-7 例でまとめた結果を示した。データには示さなかったが、KCl の血管収縮反応は ketanserin によって有意な影響を受けなかった。

## IV 考 察

5-HT が胃の蠕動運動を増強することはよく知られている。これは 5-HT が胃の平滑筋を直接刺激するためと考えられている<sup>17)</sup>。また、血小板凝集によって放出された 5-HT が血管のスパズムを引き起こすことも知られている<sup>11)</sup>。胃大網動脈が冠状動脈のバイパスグラフトとして使用されることが、すでに一般的になってきた。そして、5-HT を含む血管作動物質に対する反応についてのいくつかの研究がある<sup>18)-20)</sup>。今回は 5-HT 受容体に関連する物質に対するサル胃大網動脈の血管反応を研究した。そして 5-HT 受容体

と  $\alpha$ -adrenaline 受容体の違いを明らかにすることを試みた。

過去の報告では 5-HT は様々な種類の動物の様々な血管において収縮または拡張を引き起こすか、ほとんど反応がないと報告されている<sup>21)-23)</sup>。我々の研究室では、カニューレ挿入法<sup>12)13)</sup>を使用して、これまでイヌの内頸動脈<sup>13)</sup>、イヌの中耳動脈<sup>15)</sup>、イヌの大腸動脈<sup>24)</sup>、イヌの骨格筋の動脈<sup>16)</sup>、イヌの大腸静脈<sup>24)</sup>で、5-HT が血管収縮を引き起こすことを報告してきた。血管を灌流した *in vitro* のモルモットの胃で、5-HT は血管抵抗を増強した<sup>17)</sup>。摘出ヒト胃大網動脈標本で、5-HT は血管収縮を示した<sup>9)-10)</sup>。今回の実験では、NE と同様の強い血管収縮を 5-HT は引き起こしたが、閾値は NE より小さかった。

5-HT と NE の受容体には関係があることが知られている。Apperley ら<sup>25)</sup>はウサギの大動脈では 5-HT と NE がそれぞれの異なる受容体に結合するが、耳動脈ではそれらは同じ受容体に結合しているようだと言っている。また、NE と 5-HT が  $\alpha$ -adrenaline 受容体と 5-HT 受容体両方とも刺激しているという意見もある<sup>26)27)</sup>。今回の実験では、phentolamine ( $\alpha$ -adrenaline 受容体拮抗薬)と ketanserin (選択的 5-HT<sub>2</sub> 受容体および  $\alpha_1$ -adrenaline 受容体の拮抗薬)は 5-HT と NE の反応を抑制した (Fig. 2A, B, 5A, B)。Kaumann<sup>28)</sup>は phentolamine は 5-HT<sub>2</sub> 受容体に拮抗して子ウシの冠状動脈における 5-HT の反応を抑制したと報告した。Tadipatri ら<sup>29)</sup>は摘出したウサギの腎動脈では phentolamine は 5-HT<sub>1</sub>-like 受容体を拮抗することを示した。すでに、ketanserin が  $\alpha$ -adrenaline 受容体に拮抗することは知られている<sup>30)</sup>。我々の研究では、10nmol の phentolamine の前処置によって 5-HT の用量反応曲線は右方に平行移動したが、その移動度は NE のものよりも小さかった (Fig. 2)。しかしながら、他の 5-HT 拮抗薬である methysergide は 5-HT による血管収縮を抑制したが、NE による血管収縮は抑制しなかった (Fig. 4)。そこで、phentolamine は摘出灌流サル胃大網動脈標本では 5-HT 受容体を拮抗するものと考えられる。

5-HT 受容体はこれまでに少なくとも 7 つのサブタイプが存在が推定されている<sup>9)</sup>。本研究では選択的 5-HT<sub>1A</sub> 受容体作動薬である 8-OH-DPAT<sup>31)</sup>、選択的 5-HT<sub>1B</sub> 受容体作動薬である TFMPP<sup>32)</sup>と選択的 5-HT<sub>1</sub>-like 受容体作動薬である 5-CT<sup>3)</sup>が、摘出灌流サル胃大網動脈標本において血管収縮反応を引き起こす

ことを示した。収縮反応を引き起こす薬物の効力の順番は5-HT>5-CT>>8-OH-DPAT=TFMPPであった (Fig. 1)。Tadipatriら<sup>29)</sup>はウサギ摘出腎動脈では5-HT=8-OH-DPAT>5-CTの順であったと報告している。今回の実験では、methysergide (5-HT<sub>1</sub>および5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬)とketanserin (選択的5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬)<sup>3)</sup>は5-HT, 5-CT, 8-OH-DPAT, TFMPPの引き起こす血管収縮を抑制した (Fig. 4, 5, Tabel 1, 2)。5-CT, 8-OH-DPATとTFMPPの引き起こす血管収縮が5-HT<sub>1</sub>-likeばかりでなく5-HT<sub>2</sub>受容体も介するかどうか、あるいはketanserinが5-HT<sub>1</sub>-like受容体による反応をも抑制するののかという疑問が生じる。TodaとOkamura<sup>33)</sup>はketanserinが5-CTによるヒトとサル冠状動脈の収縮を5-HTの収縮と同様に著明に減じたことを報告している。ウサギの摘出腎動脈ではketanserinは5-CTによる収縮を有意に抑制した<sup>29)</sup>。HoustonとVanhoutte<sup>34)</sup>は内皮細胞を剥離したイヌの冠状動脈における8-OH-DPATの収縮反応がketanserinによってわずかに抑制されたことを報告した。Methysergide (5-HT<sub>1</sub>と5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬)とketanserin (選択的5-HT<sub>2</sub>受容体拮抗薬)<sup>3)</sup>の選択性から5-CT, 8-OH-DPATとTFMPPによって引き起こされるサル胃大網動脈の血管収縮は5-HT<sub>1</sub>-like受容体と5-HT<sub>2</sub>受容体の両方を介していると考えられる。同様にTodaとOkamura<sup>33)</sup>も5-CTがヒトとサル冠状動脈で5-HT<sub>1</sub>-like受容体と同様に5-HT<sub>2</sub>受容体を刺激する可能性を示唆している。

Cohenら<sup>35)</sup>はラットの子宮において5-HTによる収縮がカルシウムイオンチャンネルの拮抗薬であるnitrendipineとdiltiazemによって非競合的に強く拮抗されると報告している。対照的に頸静脈ではdiltiazemもnitrendipineも5-HTの収縮反応を抑制しなかった。さらに、RatzとFlaim<sup>36)</sup>は1μmolのdiltiazem

はウシの冠状動脈における5-HTによる収縮を抑制しなかったと報告している。SinanovicとChiba<sup>19)</sup>はカニューレ挿入法を用いて摘出した大腿動脈の骨格筋枝で5-HTの血管収縮はdiltiazemによって抑制されないと報告している。今回の実験で、100 nmolのdiltiazemによって5-HTによる血管収縮反応は有意に抑制された (Fig. 3)。DiltiazemはNEによる血管収縮をわずかに抑制し、KClによる血管収縮を有意に抑制した。これらの結果より、摘出サル胃大網動脈において5-HTは細胞内貯蔵のカルシウムイオンの放出ばかりでなく、カルシウムイオンチャンネルの活性化も引き起こすと考えられる。

## V 結 語

カニューレ挿入法を用いて5-HTに対する摘出サル胃大網動脈の反応を検討し、以下の結論を得た。

- 1) 摘出灌流サル胃大網動脈標本において5-HT<sub>1</sub>-likeと5-HT<sub>2</sub>受容体が5-HTによる血管収縮に関与する。
- 2) 5-HTによる血管収縮には細胞内と細胞外のカルシウムイオンが関与する可能性が大きい。
- 3) 選択的5-HT<sub>1</sub>-like受容体の作動薬である5-CTは5-HT<sub>1</sub>と5-HT<sub>2</sub>受容体の両方を刺激するのではないかと推察される。

以上、摘出サル胃大網動脈に分布する5-HT受容体の性質を明らかにした。

なお、本論文の要旨は第65回日本薬理学会総会 (1992年3月) および第87回日本薬理学会関東部会 (1992年10月) において発表した。

稿を終るにあたり、御指導、御校閲を賜りました千葉茂俊教授、ならびに中根登紀男講師をはじめとする薬理学教室諸氏に深く感謝いたします。

## 文 献

- 1) Garrison, J. C.: 5-hydroxytryptamine and its antagonists. In: Gilman, G. A., Rall, T. W., Nies, A. S. and Taylor, P. (eds.), *The Pharmacological basis of therapeutics*. 8th ed., pp. 592-596, Pergamon press, New York, 1990
- 2) Gaddum, J. H. and Picarelli, Z. P.: Two kinds of tryptamine receptor. *Br J Pharmacol Chemother*, 12: 323-328, 1957
- 3) Bradley, P. B., Engel, G., Feniuk, W., Fozard, J. R., Humphrey, P. P. A., Middlemiss, D. N., Mylecharane, E. J., Richardson, B. P. and Saxena, P. R.: Proposals for the classification and nomenclature of functional receptors for 5-hydroxytryptamine. *Neuropharmacology*, 25: 563-576, 1986



- 4) Bockaert, J., Fozard, J. R., Dumuis, A. and Clarke, D. E. : The 5-HT<sub>4</sub> receptor : a place in the sun. *Trends Pharmacol Sci*, 13 : 141-145, 1992
- 5) Saxena, P. R. and Ferrari, M. D. : 5-HT<sub>1</sub>-like receptor agonists and the pathophysiology of migraine. *Trends Pharmacol Sci*, 10 : 200-204, 1989
- 6) Peroutka, S. J. : 5-Hydroxytryptamine receptor subtypes. *Pharmacol Toxicol*, 67 : 373-383, 1990
- 7) Van Nueten, J. M., Leysen, J. E., de Clerck, F. and Vanhoutte, P. A. : Serotonergic receptor subtypes and vascular reactivity. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6 : S564-S574, 1984
- 8) Koike, R., Suma, H., Kondo, K., Oku, T., Satoh, H., Fukuda, S. and Takeuchi, A. : Pharmacological response of internal mammary artery and gastroepiploic artery. *Ann Thorac Surg*, 50 : 384-386, 1990
- 9) O'Neil, G. S., Chester, A. H., Schyns, C. J., Tadjkarimi, S., Pepper, J. R. and Yacoub, M. H. : Vascular reactivity of human internal mammary and gastroepiploic arteries. *Ann Thorac Surg*, 52 : 1310-1314, 1991
- 10) Dignan, R.J., Yeh, A. Jr., Dyke, C. M., Lee, K. F., Lutz, H. A. III, Ding, M. and Wechsler, A. S. : Reactivity of gastroepiploic and internal mammary arteries : relevance to coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 103 : 116-122, 1992
- 11) Van Zwieten, P. A. : Pathophysiological relevance of serotonin. *J Cardiovasc Pharmacol*, 10 : S19-S25, 1987
- 12) Hongo, K. and Chiba, S. : A new method for measuring vascular responsiveness of relatively larger arteries of dogs. *J Pharmacol Methods*, 9 : 83-91, 1983
- 13) Tsuji, T. and Chiba, S. : Potentiating effect of methysergide on norepinephrine-induced constriction of the isolated internal carotid artery of the dog. *Jpn J Pharmacol*, 34 : 95-100, 1984
- 14) Chiba, S. and Tsukada, M. : Comparison of the vascular responses of simian and canine mesenteric arteries to vasoactive substances. *Jpn J Pharmacol*, 35 : 199-201, 1984
- 15) Ito, T. and Chiba, S. : Responses of isolated canine intermediate auricular arteries to 5-hydroxytryptamine and methysergide. *Eur J Pharmacol*, 104 : 105-110, 1984
- 16) Sinanovic, O. and Chiba, S. : Pharmacological analysis of 5-HT-induced vasoconstriction in isolated, perfused dog skeletal muscle arteries. *Eur J Pharmacol*, 143 : 353-360, 1987
- 17) Cohen, M. L., Schenck, K. W., Colbert, W. and Wittenauer, L. : Role of 5-HT<sub>2</sub> receptors in serotonin-induced contractions of nonvascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 232 : 770-774, 1985
- 18) Suma, H., Fukumoto, H. and Takeuchi, A. : Coronary artery bypass grafting by utilizing in situ right gastroepiploic artery : basic study and clinical application. *Ann Thorac Surg*, 44 : 394-397, 1987
- 19) Lytle, B. W., Cosgrove, D. M., Ratliff, N. B. and Loop, F. D. : Coronary artery bypass grafting with the right gastroepiploic artery. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 97 : 826-831, 1989
- 20) Mills, N. L. and Everson, C. T. : Right gastroepiploic artery : a third arterial conduit for coronary artery bypass. *Ann Thorac Surg*, 47 : 706-711, 1989
- 21) Burrows, M. E. and Vanhoutte, P. M. : Pharmacology of arterioles : some aspects of variability in response to norepinephrine, histamine and 5-hydroxytryptamine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 3 : 1370-1380, 1981
- 22) Ratz, P. H. and Flaim, S. F. : Mechanism of 5-HT contraction in isolated bovine ventricular coronary arteries. Evidence for transient receptor-operated calcium influx channels. *Circ Res*, 54 : 135-143, 1984
- 23) McLennan, P. L. and Taylor, D. A. : Antagonism by ketanserin of 5-HT-induced vasoconstriction unmasks a 5-HT-induced vasodilation. *Eur J Pharmacol*, 104 : 313-318, 1984
- 24) Kawai, K. and Chiba, S. : Vascular responses of isolated, perfused canine femoral arteries and veins to vasoactive substances. *Jpn J Pharmacol*, 41 : 537-540, 1986

- 25) Apperley, E., Humphrey, P. P. A. and Levy, G. P. : Receptor for 5-hydroxytryptamine and noradrenaline in rabbit isolated ear artery and aorta. *Br J Pharmacol*, 58 : 211-221, 1976
- 26) Tayo, F. M. : Agonist action of yohimbine on the perfused rabbit central ear artery. *Blood Vessels*, 19 : 197-202, 1982
- 27) Lüscher, T. F. and Vanhoutte, P. M. : Are there interactions between  $S_2$ -serotonergic and  $\alpha_1$ -adrenergic receptors in isolated canine arteries? *J Cardiovasc Pharmacol*, 11 : S16-S21, 1988
- 28) Kaumann, A. J. : A two-state model for the 5-HT<sub>2</sub> receptor : effects of  $\alpha$ -adrenoceptor ligands. *J Cardiovasc Pharmacol*, 11 : S88-S92, 1988
- 29) Tadipatri, S., Van Heuven-Nolsen, D., Feniuk, W. and Saxena, P. R. : Analysis of the 5-HT receptors mediating contractions in the rabbit isolated renal artery. *Br J Pharmacol*, 104 : 887-894, 1991
- 30) Van Nueten, J. M., Janssen, P. M. J., Van Beek, J., Xhonneux, R., Verbeuren, T. J. and Vanhoutte, P. M. : Vascular Effects of ketanserin (R 41 468), a novel antagonist of 5-HT<sub>2</sub> serotonergic receptors. *J Pharmacol Exp Ther*, 218 : 217-230, 1981
- 31) Middlemiss, D. N. and Fozard, J. R. : 8-Hydroxy-2-(di-n-propylamino)-tetralin discriminates between subtypes of the 5-HT<sub>1</sub> recognition site. *Eur J Pharmacol*, 90 : 151-153, 1983
- 32) Lucki, I., Ward, H. R. and Frazer, A. : Effect of 1-(*m*-chlorophenyl) piperazine and 1-(*m*-trifluoromethylphenyl) piperazine on locomotor activity. *J Pharmacol Exp Ther*, 249 : 155-164, 1989
- 33) Toda, N. and Okamura, T. : Comparison of the response to 5-carboxamidotryptamine and serotonin in isolated human, monkey and dog coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther*, 253 : 676-682, 1990
- 34) Houston, D. S. and Vanhoutte, P. M. : Comparison of serotonergic receptor subtypes on the smooth muscle and endothelium of the canine coronary artery. *J Pharmacol Exp Ther*, 244 : 1-10, 1988
- 35) Cohen, M. L., Carpenter, R., Schenck, K., Wittenauer, L. and Mason, N. : Effect of nitrendipine, diltiazem, trifluoperazine and pimozone on serotonin<sub>2</sub> (5-HT<sub>2</sub>) receptor activation in the rat uterus and jugular vein. *J Pharmacol Exp Ther*, 238 : 860-867, 1986
- 36) Ratz, P. H. and Flaim, S. F. : Acetylcholine- and 5-hydroxytryptamine-stimulated contraction and calcium uptake in bovine coronary arteries : evidence for two populations of receptor-operated calcium channels. *J Pharmacol Exp Ther*, 234 : 641-647, 1985

(4. 7. 27 受稿)