

## 摘出イヌ冠状動脈灌流標本におけるシナプス後 $\alpha$ アドレナリン受容体のサブタイプについて

中 根 登 紀 男

信州大学医学部薬理学教室

(主任: 千葉 茂俊教授)

### Postjunctional $\alpha$ -Adrenoceptor Subtypes in Isolated and Perfused Canine Epicardial Coronary Arteries

Tokio NAKANE

*Department of Pharmacology, Shinshu University School of Medicine*

(Director: Prof. Shigetoshi CHIBA)

The vascular responses to several  $\alpha$ -adrenoceptor agonists were evaluated in isolated and perfused canine coronary arteries. A stainless-steel cannula was inserted into the coronary artery segment and was perfused with Krebs-Henseleit solution containing propranolol ( $5 \times 10^{-6}$  M) at a constant flow rate. Acetylcholine (ACh) readily caused vasodilations in preparations. Phenylephrine (a selective  $\alpha_1$ -agonist) produced strong vasoconstrictions in a dose-related manner, but xylazine and clonidine (selective  $\alpha_2$ -agonists) induced slight vasoconstrictions in small doses and a vasodilation followed by a slight vasoconstriction in large doses. Phenylephrine-induced vasoconstrictions were dose-dependently attenuated by bunazosin (a selective  $\alpha_1$ -antagonist), but not by DG 5128 (a selective  $\alpha_2$ -antagonist). Neither bunazosin nor DG 5128 blocked the vascular responses to clonidine and xylazine. Norepinephrine produced slight vasoconstrictions in the presence of prazosin ( $10^{-6}$  M) and DG 5128 did not influence those vasoconstrictions. Cimetidine (a selective  $H_2$ -antagonist) blocked clonidine-induced vasodilations, but chlorpheniramine (a selective  $H_1$ -antagonist) did not. Removal of endothelium by 1 mg of saponin significantly attenuated ACh-induced vasodilations, but did not suppress clonidine-induced vasodilations. Diltiazem significantly suppressed KCl-induced vasoconstrictions but bunazosin did not. It is suggested that only  $\alpha_1$ -adrenoceptors are involved in the vasoconstrictions induced by  $\alpha$ -adrenoceptor agonists in canine epicardial coronary arteries and that the clonidine-induced vasodilations may be mediated by  $H_2$ -receptors. *Shinshu Med. J.*, 35: 739-750, 1987

(Received for publication April 23, 1987)

---

**Key words:** canine coronary artery, alpha-adrenoceptors, endothelium, clonidine, bunazosin

イヌ冠状動脈,  $\alpha$  アドレナリン受容体, 血管内皮, クロニジン, ブナゾシン

---

## I. はじめに

狭心症などの虚血性心疾患の発症には、壁在冠状動脈のスバズムが大きく関与しているといわれている<sup>1)2)</sup>。それゆえ、血管作動物質に対する壁在冠状動脈の反応性を検討することは重要である。冠状動脈における $\alpha$ 受容体を介する血管収縮が広く知られ<sup>3)</sup>、冠循環の制御と虚血性心疾患の発症において $\alpha$ 受容体が重要な役割を果たしていることが報告されてきた<sup>2)</sup>。近年の研究で $\alpha$ アドレナリン受容体に2種類のサブタイプが存在することが明らかにされた<sup>4)</sup>。さらに、壁在性の冠状動脈には $\alpha_1$ 受容体のみが存在するが<sup>5)7)</sup>、抵抗血管には $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受容体が存在することが明らかにされた<sup>7)9)</sup>。また、血管内皮細胞依存性の血管拡張反応が $\alpha_2$ 受容体を介することもイヌの冠状動脈で示された<sup>10)11)</sup>。

最近、HongoとChiba<sup>12)</sup>によって新しい摘出血管灌流法が開発され、TsuijiとChiba<sup>13)</sup>によって改良された。この灌流法を用いてItoとChiba<sup>14)</sup>は摘出イヌ耳介正中動脈に2種類の $\alpha$ 受容体が存在することを明らかにした。著者とChiba<sup>15)</sup>は、摘出イヌおよびザル冠状動脈灌流標本で選択的な $\alpha_2$ 作動薬であるxylazineとclonidineがnorepinephrine, epinephrineあるいは選択的な $\alpha_1$ 作動薬であるphenylephrineに比べて小さな血管収縮しか引き起こさないことを示し、大量のxylazineとclonidineが血管拡張を引き起こすことを示した。また、saponinによる血管内皮細胞の剝離によってacetylcholine (ACh)の拡張反応が抑制されることを示した<sup>16)</sup>。

本研究では、イヌの冠状動脈のシナプス後 $\alpha$ 受容体の性質を調べるためにこの新しい灌流法を用いてnorepinephrine (非選択的), phenylephrine ( $\alpha_1$ 選択的), xylazineとclonidine ( $\alpha_2$ 選択的)を作動薬として用い、bunazosin ( $\alpha_1$ 選択的), DG5128 ( $\alpha_2$ 選択的)を遮断薬<sup>17)19)</sup>として薬理学的分析を行った。また、clonidineによる血管反応については、clonidineのhistamine  $H_2$ 受容体を介する反応<sup>20)22)</sup>が報告されているので $H_1$ および $H_2$ 受容体のそれぞれ選択的拮抗薬であるchlorpheniramineとcimetidineによって薬理学的分析を加えた。Saponinによって血管内皮細胞を剝離し、その役割についても検討を加えた。さらにbunazosinのCaイオンの流入遮断作用<sup>23)</sup>についてもCa拮抗薬のdiltiazemと比較した。

## II 実験方法

## A. 血管標本と灌流実験

雑種成犬(6-20kg)をsodium pentobarbital (30 mg/kg)で静脈内麻酔後、sodium heparin(200 USP units/kg)を投与し、右総頸動脈より脱血屠殺した。心臓を速やかに摘出し、左冠状動脈回旋枝を剝離した。脂肪および結合組織を氷冷したKrebs-Henseleit液中で取り除き、分枝を絹糸で結紮した。外径が約1.1から2.4mmの冠状動脈を長さ1.5cmに離断し、その血管に外径が約0.95から2.2mmのステンレス製のカニューレを挿入した。TsuijiとChibaの方法<sup>13)</sup>に従って灌流実験を行った。Propranolol ( $5 \times 10^{-6}$ M)を含み、95%  $O_2$ と5%  $CO_2$ の混合ガスで通気したKrebs-Henseleit液をperistaltic pump (Harvard Apparatus Model 505-1210)で約2ml/分で定流量灌流した。基本灌流圧は60から110mmHgであった。灌流圧は圧トランスデューサー(日本光電 AP621G)により記録された。したがって、収縮および拡張反応はそれぞれ灌流圧の増減として記録された。灌流液はthermopump (Haake EF2)によって37°Cに保たれた。Krebs-Henseleit液の組成はNaCl 118, KCl 4.7,  $MgSO_4$  1.2,  $CaCl_2$  2.5,  $KH_2PO_4$  1.2,  $NaHCO_3$  25, glucose 11 (mM)である。約1時間のインキュベーションの後、灌流圧が一定に達してから実験を開始した。実験の最初にKClとAChの反応を観察し、それぞれ収縮と拡張反応を示した血管のみを実験に用いた。

## B. 薬物

Bunazosin hydrochloride (ユーザイ), prazosin hydrochloride (台糖ファイザー), DG 5128 (第一製薬), 1-norepinephrine bitartrate (和光純薬), phenylephrine hydrochloride (興和), xylazine hydrochloride (Bayer), clonidine hydrochloride (Böehringer Ingelheim), cimetidine (フジサワ), chlorpheniramine maleate (塩野義), acetylcholine chloride (第一製薬), dl-propranolol hydrochloride (住友), diltiazem hydrochloride (田辺), およびsaponin (Merck)を用いた。薬物は、カニューレに接続したゴム管にマイクロインジェクター (Terumo)で10から30 $\mu$ lを注入した。注入時間は約4秒間であった。Propranolol, prazosinとDG 5128は予め灌流液中に溶解したが、他の拮抗薬はマイクロインジェクターで注入し、予備実験で確認された遮断時間

内に作動薬を投与した。

C 統計学的分析

結果はそれぞれの平均値と標準誤差で表した。統計学的分析は、Student の  $t$  検定と二元配置分散分析を用い、 $p < 0.05$  を有意とした。

III 実験結果

A Acetylcholine に対する反応

ACh を血管内に投与すると用量依存性の拡張を引き起こした。大量では、小さく短い収縮反応とそれに

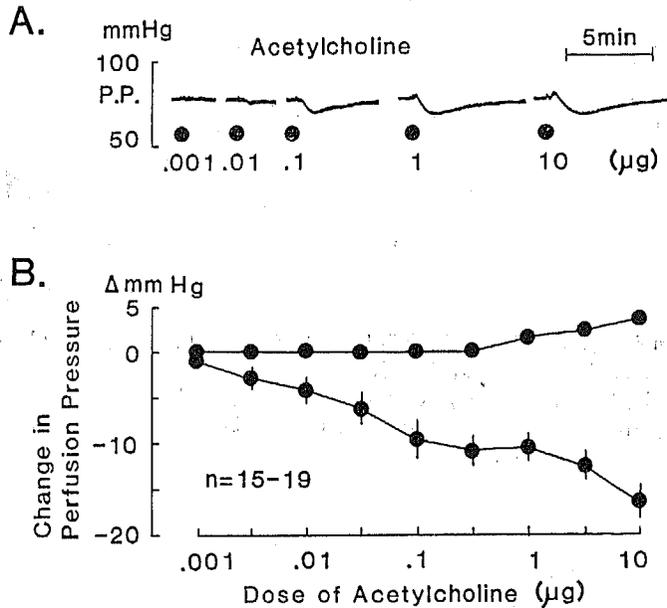


図1 Propranolol ( $5 \times 10^{-6}$  M) で前処置した摘出イヌ冠状動脈灌流標本の acetylcholine に対する反応。  
A : Acetylcholine に対する典型的な血管反応。P.P. : 灌流圧。  
B : Acetylcholine に対する血管反応の用量反応曲線。  
データは灌流圧の変化として表されている。

表1 摘出イヌ冠状動脈灌流標本に対する $\alpha$ アドレナリン作動薬の作用

作動薬		ED <sub>50</sub> (μg)	最大反応 (Δ mmHg)
Acetylcholine	(+)	1.72 ± 0.31 (n = 13)	3.54 ± 0.96 (n = 17)
	(-)	0.45 ± 0.19 (n = 19)	-14.5 ± 1.97 (n = 19)
Phenylephrine	(+)	4.62 ± 1.04 (n = 17)	28.2 ± 5.80 (n = 17)
Xylazine	(+)	4.16 ± 1.35 (n = 19)	8.95 ± 1.93 (n = 19)
	(-)	—	-9.10 ± 3.06 (n = 14)
Clonidine	(+)	—	3.43 ± 0.53 (n = 14)
	(-)	15.6 ± 1.45 (n = 14)	-21.3 ± 7.58 (n = 14)

1. (+), (-) は、それぞれ拡張と収縮反応を表している。
2. データは平均値±標準誤差で表されている。
3. Xylazine の拡張の ED<sub>50</sub> は閾値用量と最大反応を生じる用量の差が小さいため、また、clonidine の収縮の ED<sub>50</sub> は最大反応が小さいため算出不能。

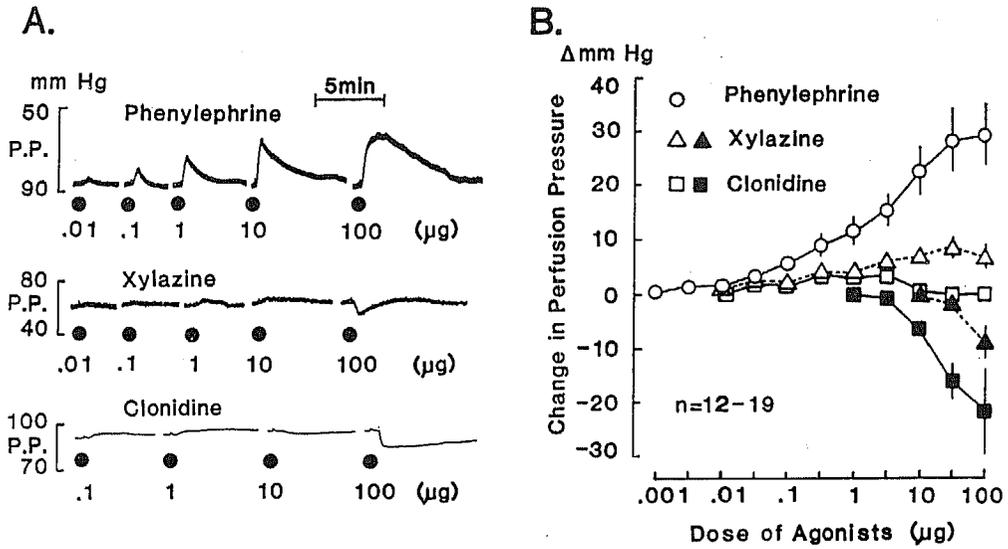


図2 Propranolol ( $5 \times 10^{-6}$  M) で前処置した摘出イヌ冠状動脈灌流標本の phenylephrine, xylazine, clonidine に対する血管反応。  
 A : Phenylephrine, xylazine, clonidine に対する典型的な血管反応。P.P. : 灌流圧。  
 B : Phenylephrine, xylazine, clonidine に対する血管反応の用量反応曲線。  
 データは灌流圧の変化として表されている。

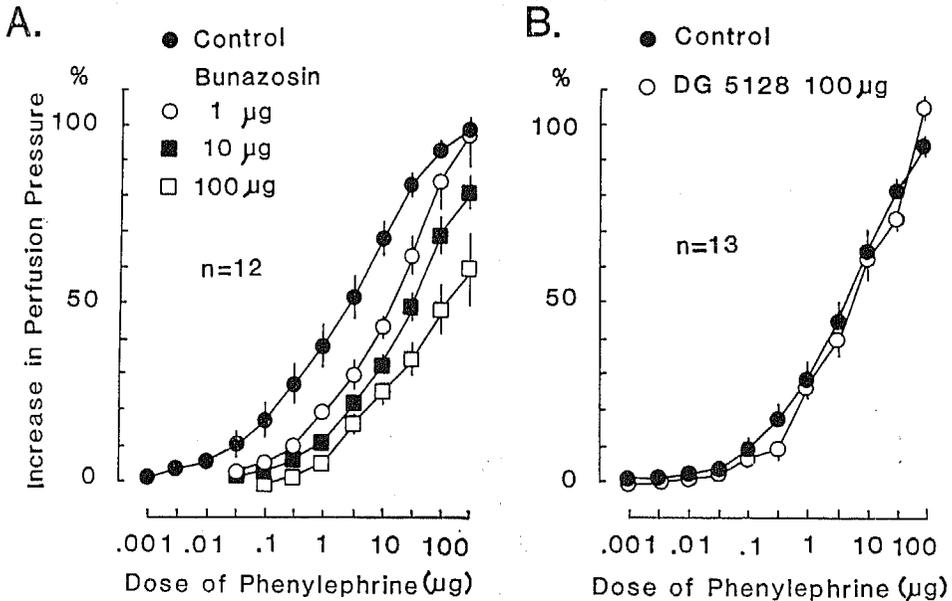


図3 Propranolol ( $5 \times 10^{-6}$  M) で前処置した摘出イヌ冠状動脈灌流標本の phenylephrine による収縮反応に対する bunazosin と DG 5128 の作用。  
 A : Bunazosin の作用。  
 B : DG 5128 の作用。  
 データは灌流圧の変化の最大値の百分率として表されている。

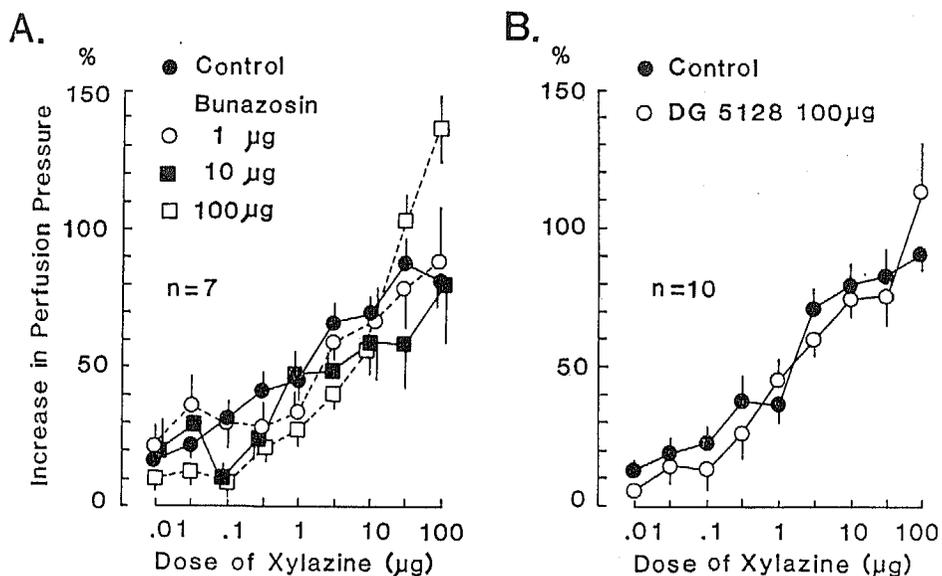


図4 Propranolol ( $5 \times 10^{-6}$  M) で前処置した摘出イヌ冠状動脈灌流標本の xylazine の収縮反応に対する bunazosin と DG 5128 の作用。

A : Bunazosin の作用。

B : DG 5128 の作用。

データは灌流圧の変化の最大値の百分率として表されている。

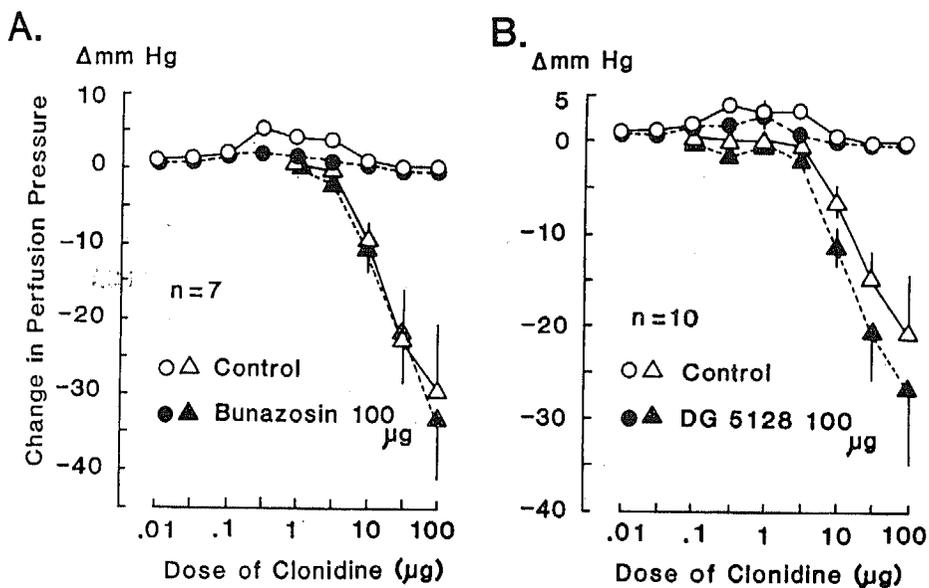


図5 Propranolol ( $5 \times 10^{-6}$  M) で前処置した摘出イヌ冠状動脈灌流標本の clonidine の血管反応に対する bunazosin と DG 5128 の作用。

A : Bunazosin の作用。

B : DG 5128 の作用。

データは灌流圧の変化として表されている。

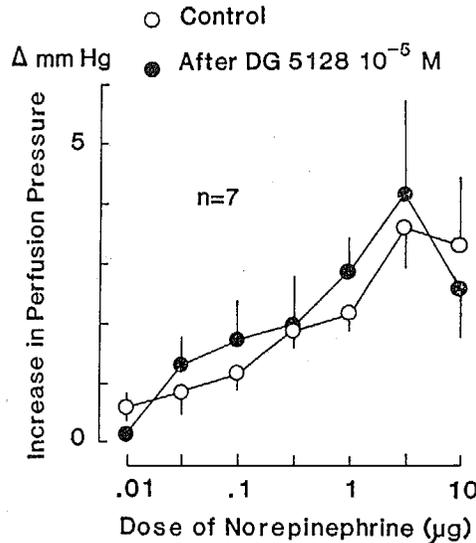


図6 Propranolol ( $5 \times 10^{-6}M$ ) と prazosin ( $10^{-6}M$ ) で前処置した摘出イヌ冠状動脈灌流標本の norepinephrine による収縮に対する DG 5128 ( $10^{-5}M$ ) の作用。データは灌流圧の変化として表されている。

続く長く著しい拡張反応を生じた (図1A)。表1に拡張と収縮の  $ED_{50}$  と最大反応のまとめを示した。また図1Bにその用量反応曲線を示した。これらの血管反応は著者ら<sup>16)</sup> が以前に報告した血管内皮細胞に依存した ACh による拡張反応と一致していた。

#### B Phenylephrine, xylazine, clonidine に対する反応

Phenylephrine は用量依存性の大きな収縮を示した (図2A)。図2Bにその用量反応曲線を示したが、およそ  $0.001\mu g$  から収縮し始め、 $30\mu g$  で最大反応に達した。Xylazine と clonidine は少量では小さな収縮のみを生じたが、大量では clonidine は用量依存性の拡張のみを生じ、xylazine は拡張とそれに引き続く収縮という二相性の反応を示した。図2に phenylephrine, xylazine, clonidine の反応の典型例と用量反応曲線を示した。表1にこれらの  $\alpha$  アドレナリン作動薬に対する拡張と収縮の  $ED_{50}$  と最大反応のまとめを示した。これらの結果は propranolol で前処置しない標本<sup>15)</sup>の結果と同じであった。

#### C Bunazosin と DG 5128 の phenylephrine, xylazine, clonidine による反応に対する作用

Bunazosin は用量依存性の拡張 ( $100\mu g$ で約10mm

Hg) を、DG 5128はわずかな拡張 ( $100\mu g$ で約5mm Hg) に続く用量依存性の収縮 ( $100\mu g$ で約10mm Hg) を生じた (データ省略)。

Bunazosin (1, 10,  $100\mu g$ ) 処置で phenylephrine の用量反応曲線は右に平行移動した (図3A)。しかし、DG 5128 ( $100\mu g$ ) は phenylephrine による収縮に影響を与えなかった (図3B)。Bunazosin も DG 5128 も xylazine の収縮 (図4) と拡張 (データ省略) の両方に影響を与えなかった。図5に示すように bunazosin も DG5128も clonidine の拡張反応に影響を与えなかったが、収縮に対する作用は明からではなかった。

#### D Norepinephrine の収縮に対する DG 5128 の作用

Norepinephrine は propranolol ( $5 \times 10^{-6}M$ ) を灌流液中に溶解しておく用量依存性の収縮反応を生じた。 $0.001\mu g$  より、収縮が出現し、約 $10\mu g$ で最大反応に達した (データ省略)。次に propranolol に加えて prazosin ( $10^{-6}M$ ) を灌流液中に加えるとその収縮反応は  $0.01\mu g$  より出現し、約 $3\mu g$ で最大反応に達した (図6)。Norepinephrine による用量反応曲線は実験の最後で再び ACh の拡張反応を確認した標本より作成した。DG 5128 ( $10^{-5}M$ ) で1時間インキュ

イヌ冠状動脈の $\alpha$ アドレナリン受容体のサブタイプ

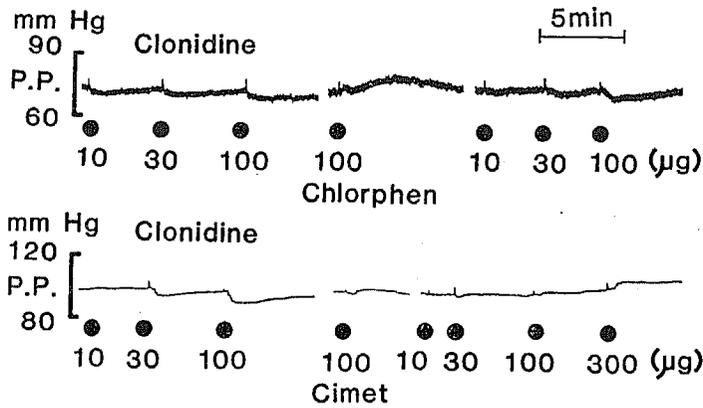


図7 摘出イヌ冠状動脈灌流標本の clonidine の拡張反応に対する chlorpheniramine と cimetidine の典型的な作用のトレーシング。

上段: Chlorpheniramine の作用。

下段: Cimetidine の作用。

Chlorphen: Chlorpheniramine, Cimet: Cimetidine, P.P.: 灌流圧。

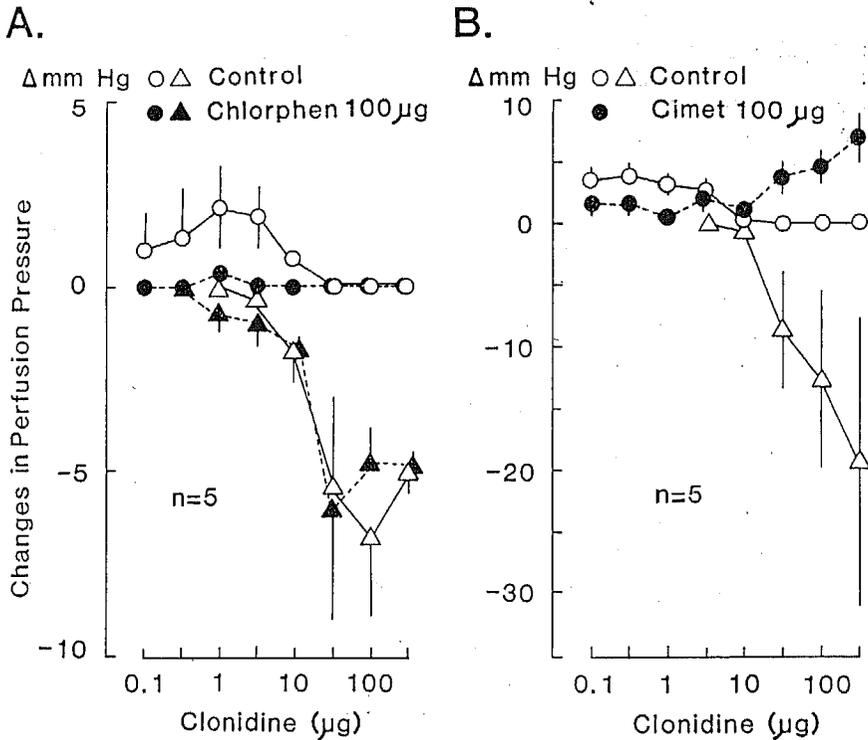


図8 摘出イヌ冠状動脈灌流標本の clonidine の拡張反応に対する chlorpheniramine と cimetidine の作用。

A: Chlorpheniramine の作用。

B: Cimetidine の作用。

データは灌流圧の変化として表されている。

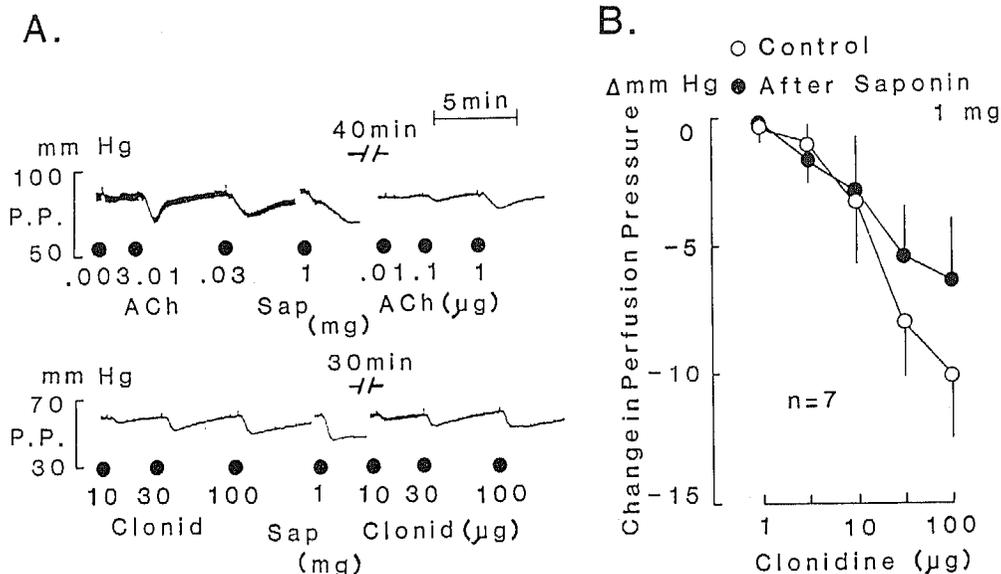


図9 Propranolol ( $5 \times 10^{-6}$ M) で前処置した摘出イヌ冠状動脈灌流標本の clonidine と acetylcholine 拡張反応に対する saponin の作用。

A : Clonidine と ACh の拡張反応に対する saponin の典型的な作用のトレーシング。

B : Clonidine の拡張反応の saponin 投与前後の用量反応曲線。

データは灌流圧の変化として表されている。

ACh : acetylcholine, Sap : saponin, Clonid : clonidine, P.P. : 灌流圧。

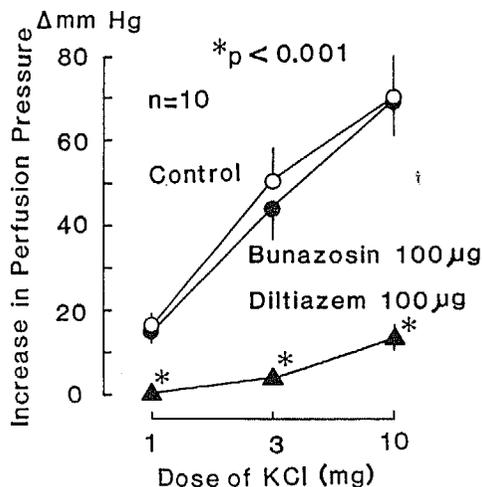


図10 Propranolol ( $5 \times 10^{-6}$ M) で前処置した摘出イヌ冠状動脈灌流標本の KCl の収縮反応に対する bunazosin と diltiazem の作用。データは灌流圧の変化として表されている。

バージョンしてもその用量反応曲線は移動しなかった(図6)。

#### E Clonidine の拡張に対する $H_1$ と $H_2$ 拮抗薬の chlorpheniramine と cimetidine の作用

Chlorpheniramine と cimetidine は図7に示すように注入すると一過性の収縮(約10から20mmHg)を生じた。それぞれの灌流圧の上昇が投与前の灌流圧に戻ってから clonidine の反応を検討した。Chlorpheniramine (100 $\mu$ g) は clonidine の反応に有意な影響を及ぼさなかったが、cimetidine (100 $\mu$ g) は拡張を抑制し、収縮に反転させた(図7および図8)。

#### F Acetylcholine と clonidine の拡張に対する saponin 処置の影響

Saponin (1mg) は著しい拡張を示したが(図9A)、時々小さな収縮に続く大きな拡張を生じた。Saponin を投与して20から60分後、基本灌流圧は徐々に投与前に戻った。ACh による拡張は有意に抑制されたが、clonidine による拡張は有意には抑制されなかった(図9)。

#### G KCl の収縮に対する diltiazem と bunazosin の作用

KCl は1mg 以下で収縮を生じ、その反応は用量に依存していた。Diltiazem (100 $\mu$ g) は灌流圧を約15 mmHg 低下させた。Diltiazem はKCl による収縮反応を有意に( $p < 0.001$ ) 抑制したが、bunazosin (100  $\mu$ g) は抑制しなかった(図10)。

## VI 考 察

Furchgott と Zawadzki<sup>24)</sup> は摘出血管の ACh による拡張反応で血管内皮細胞が重要な役割を果たしていることを報告した。さらに、イヌの摘出冠状動脈においても ACh の拡張反応は血管内皮細胞に依存した反応であると報告されている<sup>25)26)</sup>。したがって、摘出血管における ACh の収縮は血管内皮細胞の傷害によると考えられている<sup>2)24)27)</sup>。著者ら<sup>16)</sup> は以前に ACh による拡張が atropine により抑制され、saponin 投与による血管内皮細胞の剝離によって消失することを報告したが、本研究の ACh の反応と一致していた。したがって、本研究においても血管内皮細胞の存在が機能的に示された。

Norepinephrine (propranolol 存在下) と phenylephrine がイヌの左冠状動脈回旋枝を収縮させ、 $\alpha_1$  受容体の選択的遮断薬である prazosin がその収縮反応を抑制した<sup>5)6)28)-30)</sup>。これらの結果はイヌの壁在

冠状動脈に  $\alpha_1$  受容体が存在することを示している。Bunazosin はラット精管においては強力な選択的  $\alpha_1$  遮断薬であり<sup>17)</sup>、ラット脳の受容体結合実験でも <sup>3</sup>H-bunazosin は特異的に  $\alpha_1$  受容体に結合した<sup>18)</sup>。本研究においても、bunazosin は phenylephrine による収縮を用量依存的に抑制した。また、DG 5128はイヌ腸間膜動脈とラット精管において選択的な  $\alpha_2$  遮断薬であり<sup>19)</sup>、phenylephrine による収縮を抑制しなかった。これらの結果は、イヌの壁在冠状動脈の phenylephrine による収縮は  $\alpha_2$  受容体ではなく、 $\alpha_1$  受容体を介していることを示している。

本研究では xylazine と clonidine による収縮は phenylephrine による収縮に比べて有意に小さかった。このような結果は、Rimele ら<sup>5)</sup>、Toda ら<sup>29)</sup> の結果と一致していた。Bunazosin と DG 5128 のどちらも xylazine と clonidine による収縮を有意に抑制しなかった。100 $\mu$ g の bunazosin は30 $\mu$ g 以上の xylazine の収縮を増強したが(図4A)、その原因は明らかでない。1つの可能性としては収縮が非常に小さい(図1B)ため、百分率に標準化する時に誤差が大きくなったということが考えられる。Clonidine の収縮に対するこれらの  $\alpha$  遮断薬の効果はその収縮が非常に小さいために明らかではない。このカニューレ挿入法を用いて Ito と Chiba<sup>14)</sup> は摘出イヌ耳介中動脈で  $\alpha_2$  受容体を介して xylazine と clonidine が収縮を引き起こすことを報告した。しかし、xylazine と clonidine の  $\alpha_2$  受容体の反応に対する内活性が低いために収縮が小さいと考えられたので、次に prazosin で  $\alpha_1$  受容体を遮断して norepinephrine の収縮を検討した。DG 5128 ( $10^{-6}$ M) は norepinephrine による収縮の用量反応曲線を移動させなかった(図6)。それゆえ、摘出イヌ冠状動脈灌流標本においては norepinephrine, xylazine, clonidine により引き起こされた収縮は  $\alpha_2$  受容体を介していないと考えられる。しかし、麻酔犬では norepinephrine, BHT 920あるいは933(選択的  $\alpha_2$  作動薬)が冠状動脈の血管抵抗を増加させた<sup>7)8)</sup>。これらの結果はアドレナリン性作動薬が  $\alpha_2$  受容体を介して冠状動脈の抵抗血管を収縮させていることを示している。 $\alpha$  アドレナリン作動薬による血管収縮はイヌ壁在冠状動脈では主に  $\alpha_1$  受容体を、抵抗血管では  $\alpha_2$  受容体を介している<sup>7)</sup> という報告がある。したがって *in vitro* では主に壁在冠状動脈の反応を *in vivo* では抵抗血管の反応を主に反映している<sup>3)</sup> と考えられる。

本研究で大量の xylazine と clonidine がイヌ冠状動脈を拡張させた。Rimele ら<sup>5)</sup>は $10^{-6}$ M以上の clonidine がイヌ冠状動脈リング標本を拡張させることを報告した。また、イヌ冠状動脈<sup>10)11)</sup>、大腿動脈<sup>11)</sup>、肺動静脈<sup>11)27)</sup>において内皮細胞依存性の拡張は  $\alpha_2$  受容体を介していることが報告されている。しかし、本研究の結果はそれらの報告と一致しなかった。Xylazine と clonidine による拡張は bunazosin, DG 5128, propranolol のいずれによっても本研究では抑制されなかった。Saponin によって血管内皮細胞を剝離すると ACh の拡張は抑制されたが、clonidine の反応は影響を受けなかった (図 9)。さらに本研究においては ACh が実験の最後に拡張を引き起こしたにもかかわらず、norepinephrine は propranolol, prazosin の存在下で  $10\mu\text{g}$  以下の少量では摘出イヌ冠状動脈を収縮させた。また、 $10\mu\text{g}$  以上の norepinephrine による拡張は  $100\mu\text{g}$  の pindolol によって抑制された (著者ら、未発表データ)。また、 $\beta$  受容体を遮断していない時、イヌ冠状動脈で血管内皮細胞の剝離の前後で norepinephrine の収縮に変化がないという報告がある<sup>31)</sup>。 $\beta$  受容体を遮断した状態で、saponin で血管内皮細胞を剝離しても norepinephrine の収縮は増強されなかった<sup>16)</sup>。すなわち、xylazine と clonidine による拡張はアドレナリン受容体を介さない反応であり、clonidine による拡張は内皮細胞に依存しない反応である。

また、clonidine の拡張反応は chlorpheniramine によって影響を受けなかったが、cimetidine は拡張を抑制し、収縮に反転させた (図 7 および図 8)。Cimetidine には弱い  $\alpha$  遮断作用があるが<sup>32)</sup>、他の  $\alpha$  遮断薬では影響を受けていないので  $H_2$  受容体の遮断作用によるものと考えられる。Clonidine は家兎大動脈<sup>20)</sup>、モルモットの心房<sup>21)</sup>および中枢神経系<sup>22)</sup>で  $H_2$  受容体を活性化することが報告されている。しかしそ

の機構としては clonidine が  $H_2$  受容体の部分活性薬<sup>21)</sup>なのか、あるいは内因性の histamine を遊離している<sup>20)</sup>のか不明である。外から与えた histamine が  $H_2$  受容体を介して摘出イヌ冠状動脈で拡張反応を引き起こすことが報告されている<sup>33)</sup>。したがって、clonidine による拡張は  $\alpha_2$  受容体ではなく、 $H_2$  受容体を介する反応である。

Bunazosin は脱分極させたネコ大動脈の  $\text{Ca}^{2+}$  収縮 (相助性と緊張性) を抑制した<sup>23)</sup>。また、イヌ左冠状動脈において Ca 拮抗薬が norepinephrine と phenylephrine の収縮反応を抑制することが報告されている<sup>5)</sup>。しかし、本研究では Ca 拮抗薬の diltiazem は KCl による収縮を有意に抑制したが、bunazosin は抑制しなかった。これらの結果は bunazosin は phenylephrine による収縮を電位依存性の Ca イオンの平滑筋細胞内への流入の抑制によってではなく、 $\alpha$  遮断作用により抑制していることを示している。

## V 結 語

著者は、カニューレ挿入法を用いて摘出イヌ冠状動脈においてアドレナリン作動薬によって引き起こされる血管収縮がシナプス後  $\alpha_1$  受容体を介する反応であることを明らかにした。また、clonidine による拡張反応は  $\alpha_2$  受容体ではなく、 $H_2$  受容体を介し、内皮細胞に依存しない反応であることも示した。

本論文の要旨は、第72回日本薬理学会関東部会(1985年6月)、第59回日本薬理学会総会(1986年3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を始めとする薬理学教室諸兄に深く感謝します。

## 文 献

- 1) Maseri, A., Severi, S., De Nes, M., L'Abbate, A., Marzilli, M., Ballestra, A., parodi, O., Biagini, A. and Distanti, A. : Variant angina : One aspect of a continuous spectrum of vasospastic myocardial ischemia. *Am J Cardiol*, 42 : 1019-1035, 1978
- 2) Yasue, H., Touyama, M., Kato, H., Tanaka, S. and Akiyama, F. : Prinzmetal's variant form of angina as a manifestation of alpha adrenergic receptor-mediated coronary artery spasm: Documentation by coronary arteriography. *Am Heart J*, 91 : 148-155, 1976
- 3) Feigl, E.O. : Coronary Physiology. *Physiol Rev*, 63 : 1-205, 1983
- 4) McGrath, J.C. : Evidence for more than one type of post-junctional  $\alpha$ -adrenoceptor. *Biochem*

- Pharmacol, 31 : 467-484, 1982
- 5) Rimele, T. J., Rooke, T. W., Aarhus, L. L. and Vanhoutte, P. M. : Alpha-1 adrenoceptors and calcium in isolated canine coronary arteries. *J Pharmacol Exp Ther*, 226 : 668-672, 1983
  - 6) Toda, N., Okamura, T., Nakajima, N. and Miyazaki, M. : Modification by yohimbine and prazosin of the mechanical response of isolated dog mesenteric, renal and coronary arteries to transmural stimulation and norepinephrine. *Eur J Pharmacol*, 98 : 69-78, 1984
  - 7) Heusch, G., Deussen, A., Schipke, J. and Thämer, V. :  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -Adrenoceptor-mediated vasoconstriction of large and small canine coronary arteries *in vivo*. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6 : 961-968, 1984
  - 8) Holtz, J., Saeed, M., Somner, O. and Bassenge, E. : Norepinephrine constricts the canine coronary bed via postsynaptic  $\alpha_2$ -adrenoceptors. *Eur J Pharmacol*, 82 : 199-202, 1982
  - 9) Decker, N. and Schwartz, J. : Postjunctional *alpha*-1 and *alpha*-2 adrenoceptors in the coronary arteries of the perfused guinea-pig heart. *J Pharmacol Exp Ther*, 232 : 251-257, 1985
  - 10) Cocks, T. M. and Angus, J. A. : Endothelium-dependent relaxation of coronary arteries by noradrenaline and serotonin. *Nature*, 305 : 627-630, 1983
  - 11) Angus, J. A., Cocks, T. M. and Satoh, K. :  $\alpha_2$ -Adrenoceptors and endothelium-dependent relaxation in canine large coronary arteries. *Br J Pharmacol*, 88 : 767-777, 1986
  - 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) Ito, T. and Chiba, S. : Existence of two types of postjunctional *alpha* adrenoceptors in the isolated canine intermediate auricular artery. *J Pharmacol Exp Ther*, 234 : 698-702, 1985
  - 15) Nakane, T. and Chiba, S. : Comparison of vascular responses of isolated, perfused simian and canine coronary arteries to adrenergic agonists. *Jpn Heart J*, 27 : 321-328, 1986
  - 16) Nakane, T., Itoh, N. and Chiba, S. : Responses of isolated and perfused dog coronary arteries to acetylcholine, norepinephrine, KCl, and diltiazem before and after removal of the endothelial cells by saponin. *Heart Vessels*, 2 : 221-227, 1986
  - 17) Shoji, T. : Comparison of pre- and postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor blocking effects of E 643 in the isolated vas deferens of the rat. *Jpn J Pharmacol*, 31 : 361-368, 1981
  - 18) Hata, F., Kondo, E., Kondo, S. and Ishida, H. : Characteristics of [ $^3$ H]E-643-binding to alpha adrenoceptors. *Jpn J Pharmacol*, 32 : 181-187, 1982
  - 19) Muramatsu, I., Ohshita, M. and Yamanaka, K. : Selective alpha-2 blocking action of DG 5128 in the dog mesenteric artery and rat vas deferens. *J Pharmacol Exp Ther*, 227 : 194-198, 1983
  - 20) Bökesoy, T. A., Ercan, Z. S., Ersoy, F., Zengil, H. and Türker, R. K. : Possible involvement of endogenous histamine in the myotropic effect of clonidine on isolated rabbit aorta. *Agents Actions*, 8 : 478-483, 1978
  - 21) McCulloch, M. W., Medgett, I. C. Rand, M. J. and Story, D. F. : Structure-activity relationship of imidazolidine derivatives related to clonidine at histamine  $H_2$ -receptors in guinea-pig isolated atria. *Br J Pharmacol*, 69 : 397-405, 1980
  - 22) Karppanen, H., Paakkari, I., Paakkari, P., Houtari, R. and Orma, A. L. : Possible involvement of central histamine  $H_2$ -receptors in the hypotensive effect of clonidine. *Nature*, 259 : 587-588, 1976
  - 23) Hoshi, K. and Fujio, S. : Effects of alpha blockers on blood pressure and the Ca-contracture of cat aortic strips. *Jpn J Pharmacol*, 32 : 181-187, 1982
  - 24) Furchgott, R. F. and Zawadzki, J. V. : The obligatory role of endothelial cells in the relaxa-

- tion of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*, 288 : 373-376, 1980
- 25) Cohen, R. A., Shepherd, J. T. and Vanhoutte, P. M. : Endothelium and asymmetrical responses of the coronary arterial wall. *Am J Physiol*, 247 : 403-408, 1984
  - 26) Rubanyi, G. and Vanhoutte, P. M. : Endothelium-removal decreases relaxation of canine coronary arteries caused by  $\beta$ -adrenergic agonists and adenosine. *J Cardiovasc Pharmacol*, 7 : 139-144, 1985
  - 27) Furchgott, R. F. : Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res*, 53 : 557-573, 1983
  - 28) Cohen, R. A., Shepherd, J. T. and Vanhoutte, P. M. : Prejunctional and postjunctional actions of endogenous norepinephrine at the sympathetic neuroeffector junction in canine coronary arteries. *Circ Res*, 52 : 16-25, 1983
  - 29) Toda, N., Okamura, T., Shimizu, I. and Miyazaki, M. : Contractions mediated by adrenoceptor subtypes in human, monkey and dog coronary arteries. *Jpn J Pharmacol*, 39 : 398p, 1985
  - 30) Miller, V. M. and Vanhoutte, P. M. : Endothelial  $\alpha_2$ -adrenoceptors in canine pulmonary and systemic blood vessels. *Eur J Pharmacol*, 118 : 123-129, 1986
  - 31) Chelly, J., Tsao, C., Nath, R., Doursout, M. F. and Backley, J. : Effects of norepinephrine on the dog common carotid, coronary and renal arteries. *Eur J Pharmacol*, 120 : 137-139, 1986
  - 32) McCulloch, M. W., Medgett, I. C. and Rand, M. J. : Effects of the histamine  $H_2$ -receptor blocking drugs burimamide and cimetidine on noradrenergic transmission in the isolated aorta of the rabbit and atria of the guinea-pig. *Br J Pharmacol*, 67 : 535-543, 1979
  - 33) Konishi, K., Toda, N. and Yamamoto, M. : Different mechanisms of action of histamine in isolated arteries of the dog. *Br J Pharmacol*, 74 : 111-118, 1981

(62. 4. 23 受稿)