

急性および慢性的な propranolol 投与時に みられる血管反応性の変化

久保田 哲弘

信州大学医学部老年医学教室
(主任: 山田 隆司教授)

Changes in Vascular Responsiveness to Vasoactive Substances after Acute or Chronic Administration of Propranolol in Spontaneously Hypertensive Rats

Tetsuhiro KUBOTA

Department of Gerontology, Shinshu University School of Medicine
(Director: Prof. Takashi YAMADA)

The effects of a single or repeated administration of propranolol on vascular responses to norepinephrine, angiotensin II, isoproterenol and prostacyclin were studied in normotensive rats (WKY) and spontaneously hypertensive rats (SHR). A single dose of propranolol reduced heart rate and the hypotensive action of isoproterenol and prostacyclin but failed to affect the vasoconstrictive action of norepinephrine and angiotensin II both *in vivo* and *in vitro* experiments. Chronic administration of propranolol for 2 or 14 weeks apparently reduced blood pressure as well as heart rate in spontaneously hypertensive rats, and also reduced the hypotensive action of isoproterenol and prostacyclin. Unexpectedly, however, chronic treatment with propranolol potentiated the pressor action of norepinephrine and angiotensin II *in vivo* and the vasoconstrictive action of norepinephrine *in vitro*. In contrast, chronic treatment with hydrochlorothiazide reduced blood pressure and the hypertensive action of norepinephrine and angiotensin II *in vivo* but failed to affect the vasoconstrictive action of norepinephrine *in vitro*.

It is suggested that, in the normotensive state produced by propranolol in spontaneously hypertensive rats, the vascular systems are in such a state that they produce hypertension because of over-responsiveness to hypertensive substances and lowered responsiveness to hypotensive substances. *Shinshu Med. J.*, 31: 422-430, 1983

(Received for publication June 8, 1983)

Key words : propranolol, essential hypertension, vascular reactivity, hypertensive rats

プロプラノロール, 本態性高血圧症, 血管反応性, 高血圧ラット

I 緒 言

近年、アドレナリンβ-受容体遮断薬(β-blockade)である propranolol は、本態性高血圧の治療に広く使用されている¹⁾⁻³⁾。β-blockade の薬理作用は多岐にわたり報告されているが、その降圧機序については十分な説明がなされていない。厳密に考えれば、propranolol は、血管拡張性β-receptor を遮断する為、むしろ血圧は上昇するはずである⁴⁾。しかし少なくとも、propranolol 1回のみ投与では、心拍数および心拍出量の減少にもかかわらず、血圧に変化のないことはよく知られている⁵⁾⁶⁾。ところが、propranolol を長期間患者に投与することで、降圧がみられるようになる⁷⁾。

したがって、propranolol の量や効果発現までの時間を考えると、単にβ-blocking作用を介して、propranolol が血圧を下降させたとは考えにくい⁸⁾⁻¹⁰⁾。次に、投与したβ-blockade に、膜安定化作用、内因性交感神経作用のあるなしにかかわらず、β-blockade の慢性投与で血圧は下降する¹¹⁾。さらに、β-blockade により血漿 renin 活性は低下するが、その低下の速度や程度と血圧下降とはまったく関係がない¹²⁾⁻¹⁴⁾。このように、propranolol の作用に関し不明な部分が多いため、本研究では、propranolol を投与した自然発症高血圧ラット(SHR)を用い、血管作動性物質が血管収縮性にどのような影響を与えるかを検討した。

II 実験方法

A 使用動物および薬物

体重170~200gの雄性自然発症高血圧ラット(SHR)と、対照群としてwistar kyotoラット(WKY)を、いずれも10週令で使用を開始した。このSHRを、propranolol (Prop) 70mg/kg, hydrochlorothiazide (HT) 100mg/kg, および、Prop 70mg/kg + HT 100mg/kg の併用群に分け、いずれも0.5%カルボキシメチルセルロース(CMC)液と懸濁し、0.5ml/100g体重となるように調製して、1日1回、2または14週間にわたり経口的(p.o.)に毎日投与した。一方、対照群(control群)には0.5%CMCを同様に投与した。

この動物を、22±1°Cの恒温恒湿の条件下で、飼料および水を自由に摂取させて飼育した。

血管収縮物質(昇圧物質)としては、norepineph-

rine (NE) および angiotensin II (Ang II) を用い、さらにβ-agonistとしてisoproterenol (Iso) および作用部位のちがうと考えられる⁴⁾ prostacyclin (PGI₂)を使用した。これらを生理食塩水に溶解し、0.05ml/100g体重として静脈内注入(i.v.)ができる様に調製した。

使用した薬物、propranolol hydrochloride, angiotensin II, および isoproterenol hydrochloride は、Sigma社、dl-norepinephrine hydrochloride は、三共、hydrochlorothiazide は、Ciba-Geigy社、prostacyclin-Na は小野薬品より、それぞれ購入または入手した。

B 実験操作

1 非観血的な血圧測定

薬物投与中のSHRおよびWKYの尾動脈圧を、すでに報告されているtail cuff法¹⁵⁾を用い、投与前および投与後2週間ごとに測定し、記録した。

2 観血的な血圧測定

ウレタン1g/kg腹腔内投与により麻酔したSHRの頸動脈内に、カニューレを挿入し、血圧トランスジューサー(三栄測器)を介し、ポリグラフ(三栄測器、141-6型)上に記録した。降圧剤の最終投与3時間後に、股静脈内に挿入したカテーテルを介し、NE, Ang II, Iso, またはPGI₂を血圧に影響を与えないように十分注意しながら注入した。

3 摘出血管

降圧薬を1回または14週間にわたり投与し、最後の薬剤投与3時間後にSHRを撲殺し、すばやく胸部大動脈を摘出後、幅2mm、長さ約3cmのラセン状標本作製し、95%O₂、5%CO₂ガスで飽和した37°C、20mlの栄養液(NaCl 140mM, KCl 5.4mM, CaCl₂ 2.2mM, MgCl₂·6H₂O 1.0mM, NaHCO₃ 20mM, Glucose 5.6mM, pH 7.3)で満たしたマグヌス管中に、1gの負荷をかけて懸垂し、約60分後に標本が安定したのち実験を行い、発生した張力を等尺性に記録した。

有意差の検定はStudent's t検定により行い、p値が5%以下の場合、有意差有りとして判定した。

III 成 績

A Propranolol 1回投与時SHRの各種薬物による血圧変化

Prop 70mg/kg p.o. 1回投与12時間後(n=6)までの血圧は、control群(n=6)に比べ差は認められ

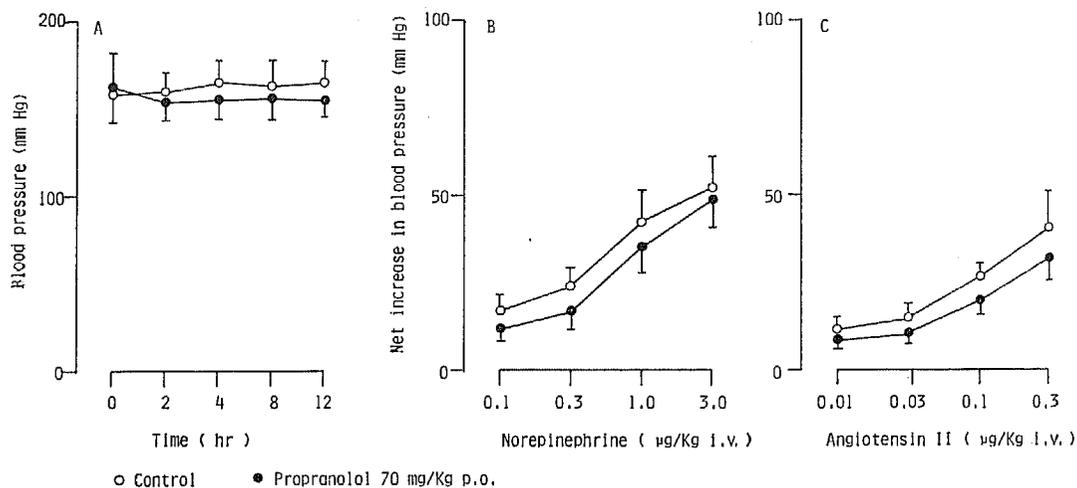


Fig. 1 Effect of a single dose of propranolol (70 mg/kg) orally on blood pressure in the presence or absence of graded dose of norepinephrine and angiotensin II. Circles and vertical lines indicate mean \pm S.E. calculated from 6 animals. Control = 0.5% CMC was administered, propranolol 70 mg/kg p.o. = 70 mg/kg propranolol was administered orally. Norepinephrine and angiotensin II were administered intravenously (i. v.) beginning 3 hours after the administration of propranolol.

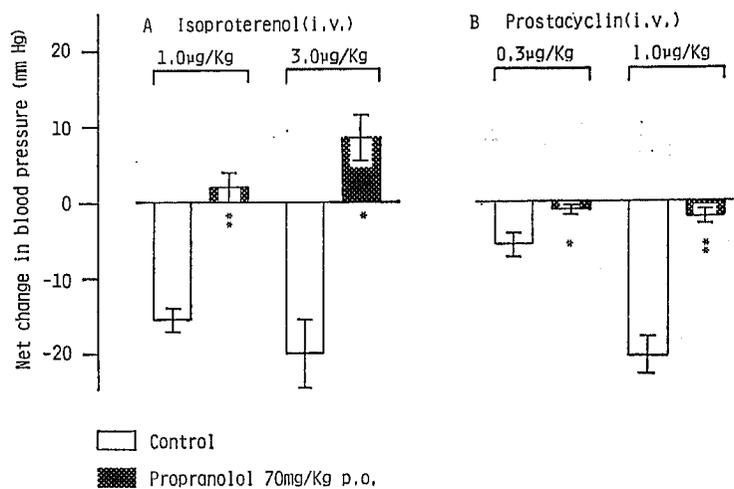


Fig. 2 Effects of isoproterenol and prostacyclin on blood pressure in SHR treated with a single dose of propranolol (70 mg/kg). Isoproterenol and prostacyclin were administered beginning 3 hours after a single dose of propranolol. Bars and vertical lines indicate mean \pm S.E. calculated from 6 animals. Hatched bars indicate propranolol-treated group, white bars control group. * = $p < 0.05$, ** = $p < 0.01$ as compared to untreated controls.

Table 1 Effects of antihypertensive drugs on blood pressure and heart rate in SHR

Group	Number of animals	Dose of the drugs (mg/kg)	Age (weeks)	Body weight (g)	Blood pressure (mm Hg)	Heart rate (beat/min)
1. WKY Control	10	—	24	421±11 [#]	120±4	365±9
2. SHR Control	9	—	10	185±5	161±5	373±11
3. SHR Control	14	—	12	199±8	186±6	377±6
4. SHR Control	13	—	24	348±10	197±4	360±11
5. SHR Propranolol (Prop)	15	70	12	194±3	169±3	263±4
6. SHR Propranolol (Prop)	11	70	24	308±17	158±8	271±11
7. SHR Hydrochlorothiazide (HT)	5	100	24	319±21	123±21	355±23
8. SHR (Prop) + (HT)	5	100+70	24	328±5	129±14	266±10

WKY=Wistar Kyoto rat, SHR=spontaneously hypertensive rat, [#]=mean±S.E. The drug was administered orally daily for indicated periods. The control animals received CMC similarly.

Statistical analysis :

Blood pressure : group 4 vs group 6 $p<0.01$, group 4 vs group 7 $p<0.01$,
group 4 vs group 8 $p<0.01$, group 3 vs group 5 $p<0.01$
Heart rate : group 3 vs group 5 $p<0.01$, group 4 vs group 6 $p<0.005$,
group 4 vs group 8 $p<0.005$

なかった (Fig. 1A)。しかし、心拍数は、Prop 投与 3 時間後で 285 ± 13 回/分と、control 群の 370 ± 7 回/分に比べ、有意 ($p<0.01$) に減少していた。

Fig. 1 B, C に示したように、NE および Ang II を注入すると、用量に比例した血圧上昇がみられた。この血圧上昇の程度は、control 群および Prop 投与 3 時間後の群の両群間に差はなかった。同様に、Iso 1.0 または $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ および PGI_2 0.3 または $1.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ を静注すると control 群の血圧は、用量依存的に下降するが、Prop 投与群では、Iso 注入によってむしろ血圧は上昇する傾向を示した (Fig. 2A)。また、 PGI_2 注入による血圧の下降は、Prop 投与後では認められなかった (Fig. 2B)。

B Propranolol, Hydrochlorothiazide の単独または両者を、慢性的に投与した SHR および WKY の各薬物による血圧変化

未処置 SHR の血圧は、10, 12 および 24 週令と段階的に上昇し、24 週令の血圧は、同週令の WKY に比べ、著明な上昇を示した (Table 1)。

Prop, HT の単独およびその両者の併用投与を、10 週令から開始し、2 または 14 週間投与した。その結果、Prop $70 \text{mg}/\text{kg}$ を、2 または 14 週間投与した SHR の血圧は、明らかに下降しており、HT $100 \text{mg}/\text{kg}$ の単独または HT と Prop 両者の併用群でも、著明な血圧下降が認められた (Table 1)。

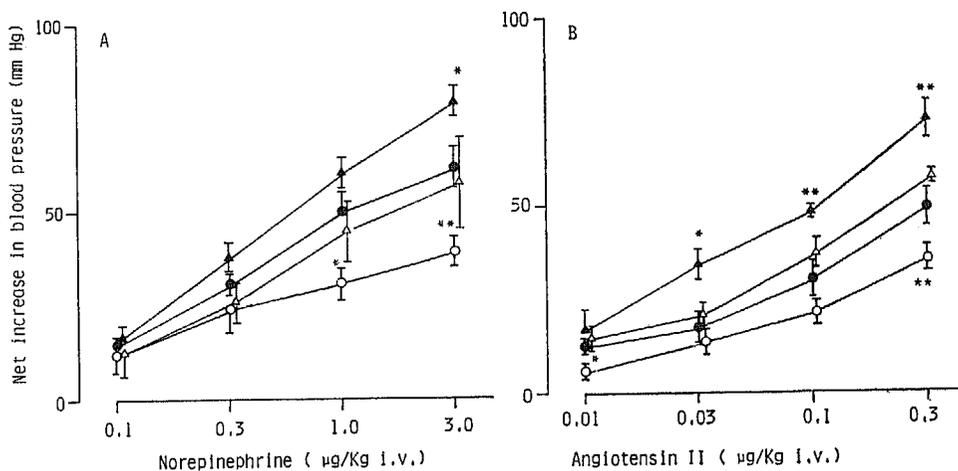
14 週間にわたる各薬剤投与群または control 群のウレタン麻醉下での血圧は、NE $0.1 \sim 3.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ の静脈内注入によって、用量依存的に上昇した (Fig. 3A)。この NE による血圧上昇は、Prop 投与群において増強されており、 $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 注入によって、有意な昇圧増強効果が認められた。これに対し、HT 単独投与群の NE による昇圧反応は、減弱しており、 1.0 または $3.0 \mu\text{g}/\text{kg}$ 注入によって、有意な昇圧減少効果が認められた (Fig. 3A)。

一方、 $0.01 \sim 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ の Ang II 静脈内注入によっても、血圧は用量依存的な上昇を示した (Fig. 3B)。

この Ang II 注入による昇圧は、NE と同様、Prop 投与群では増強され、 $0.03 \sim 0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 注入時には、有意な昇圧増強が認められた。HT 投与群においては、Ang II 注入による昇圧が減弱しており、 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 注入時には、有意な昇圧減少効果が認められた (Fig. 3B)。

Prop と HT の両者併用群においては、NE または Ang II による昇圧反応は、control 群に比べ、差はみられなかった (Fig. 3)。

Iso および PGI_2 による降圧は、control 群で用量依存的にみられたものの、Prop 2 週間投与群では、その降圧作用は完全に消失していた (Fig. 4)。この Iso および PGI_2 による降圧反応は、Prop 投与 3 または 6 時間後では抑制されており、12 時間後には回復



● Control, ▲ Propranolol 70mg/Kg p.o., ◻ Hydrochlorothiazide 100mg/Kg p.o.
 ▲ Propranolol 70mg/Kg + Hydrochlorothiazide 100mg/Kg p.o.

Fig. 3 Increase in blood pressure in response to norepinephrine and angiotensin II in SHR treated with propranolol (70 mg/kg), hydrochlorothiazide (100 mg/kg) or both for 14 weeks. Circles (triangles) and vertical lines indicate mean \pm S.E. calculated from 6 animals. Statistical analysis: *= $p < 0.05$ **= $p < 0.01$ as compared to untreated controls.

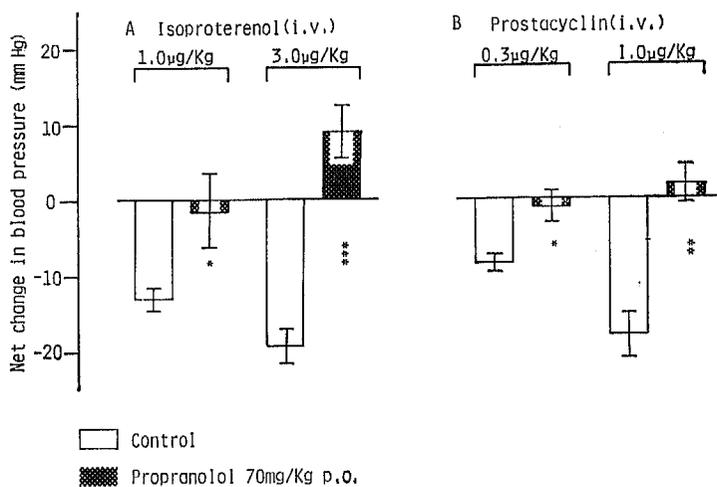


Fig. 4 Effects of isoproterenol and prostacyclin on blood pressure in SHR treated with or without propranolol (70 mg/kg) for 2 weeks. Bars and vertical lines indicate mean \pm S.E. calculated from 6 animals. Hatched bars indicate propranolol-treated group, white bars control group. *= $p < 0.05$ **= $p < 0.01$ ***= $p < 0.005$ as compared to untreated controls.

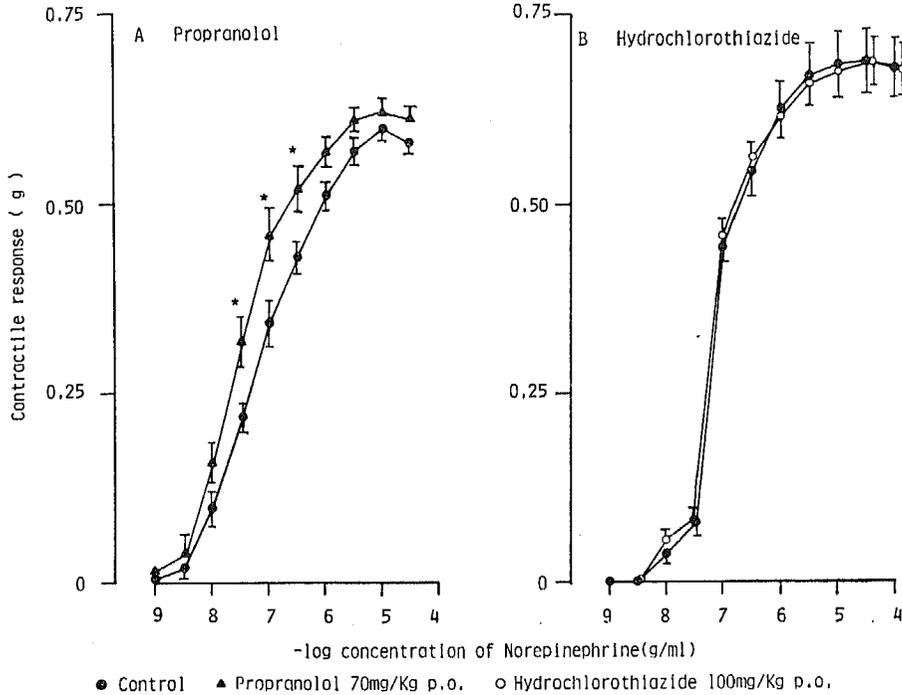


Fig. 5 Effect of norepinephrine on the contraction of the thoracic aorta obtained 3 hours after the last dose of propranolol and hydrochlorothiazide. Propranolol (70 mg/kg) and thiazide (100 mg/kg) were administered for 14 weeks. Circles (triangles) and vertical lines indicate mean \pm S.E. calculated from 6 animals. *= $p < 0.05$ as compared to untreated controls.

に向かった。

C 各薬物投与群の、摘出胸部大動脈の NE による収縮

24週令の SHR control 群より摘出した胸部大動脈血管は、NE $3 \times 10^{-8} \sim 1 \times 10^{-5}$ g/ml に対し、用量依存的な収縮を示した。この NE による摘出血管収縮作用は、Prop 14週間投与群では control 群に比べ、明らかに増強しており、 $3 \times 10^{-7} \sim 3 \times 10^{-6}$ g/ml では、有意差が認められた(Fig. 5A)。

この NE による収縮増強作用は、HT 単独14週間投与群ではみられなかった (Fig. 5B)。

Prop 70mg/kg 1回投与後に摘出した血管では、NE 収縮の増強はみられない (Fig. 6)。

IV 考 察

大量の Prop を、1回高血圧患者に投与すると、心拍数は減少し、心拍出量も低下するが、一般に血圧は下降しないか、あるいは僅かに上昇する例もあるとき

れている¹⁾⁵⁾⁶⁾。今回のSHRを用いた研究においても、1回大量に Prop を投与した場合、12時間にわたり血圧の変動はみられなかった。一方、大量の Prop を長期間投与すると、高血圧患者で血圧の下降がみられる¹⁶⁾¹⁷⁾。これと一致するごとく、SHRに、幼若期より少量または中等度の Prop を長期間投与すると、軽度の血圧下降がみられるとされ¹⁸⁾¹⁹⁾、事実、大量の Prop を長期間SHRに投与した我々の実験では、有意な血圧下降がみられた¹⁵⁾。

このように、1回の Prop 投与で、心拍数、心拍出量の減少等、 β -遮断作用が出現するにもかかわらず、血圧下降はみられず、長期間の Prop 投与により、はじめて人間やSHRで血圧の下降がみられる点から、Prop の血圧下降作用を、単にその β -遮断作用によるものとする考えには疑問がある。また、 β -遮断薬の降圧作用に関し提唱された他の仮説も¹¹⁾²⁰⁾²¹⁾、十分納得できるものではない。このような理由から、今回著者は、その視点をかえ、 β -遮断薬が内因性昇圧

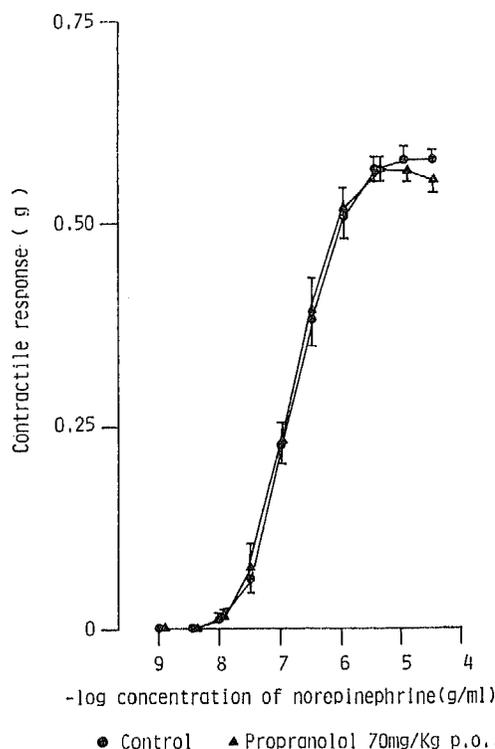


Fig. 6 *In vitro* effect of norepinephrine on the contraction of thoracic aorta. The thoracic aorta was obtained 3 hours after a single dose of propranolol (70 mg/kg). Circles triangles and vertical lines indicate mean \pm S.E. calculated from 6 animals.

物質により引きおこされる血管の反応性を、どの様に変化させるかを検討した。

本実験における最も特徴的な事実は、Prop で血圧が下降したSHRがより強くNEに反応し、血圧の上昇する点である。このようなことが生じ得る可能性は、従来重要視されなかった発表²²⁾の中にもみることができ、今回のごとく、因果関係の明確に示されたことはかつてなかった。また、このような事実は、Prop の持つ降圧作用とは一見矛盾する事実であるだけに、その機序の解明は重要であると思われる。この点に関して行われた第1の実験は、「血圧が下降したことで血管の負担が軽減し、NEに対する反応性が増加した」とする考えを確かめることであった。しかし、Fig. 3 に示すごとく、HTにより血圧の下降したSHRでは、そのような事実は認められなかった。次に、血管壁の肥厚状態の違いによる反応性の相異に

ついても考えたが、「血圧が高く血管壁が肥厚したSHR程、昇圧物質に反応しやすい」とする従来の確立された概念²³⁾²⁴⁾からすると、今回の発見は説明できない。また、Isoによる降圧作用が、Propで消失したことより、 β -receptorがblockされ、 α 優位になる為の可能性についても考えたが、1回Prop大量投与した場合、NEに対する反応性増強はまったく認められず、単に α 優位とする考えには疑問が生じた。さらに、Prop投与で圧受容体や中枢神経系の血圧調節作用が変化する可能性をも考え、摘出血管を用い、実験を行ったが、Prop投与SHRより得た血管は、*in vitro*においても、明らかにNEに対し過剰に反応し、血管そのものに反応性変化の生じたことが示された。さらにまた、無処置SHRより得た血管を、*in vitro*でPropにさらした場合、あるいは、1回大量のPropが投与されたSHRより得た血管は、*in vitro*で何らNEに対する過剰反応を示さなかったのであるから、この血管反応性の亢進は、Prop投与後短時間内に発現する β -遮断作用と、ある意味では異質のものではないかと推論される。

こうした推論を確かめるために行われた第1の実験は、NEと違い、 α や β -receptorに作用せずに血圧を上昇させるAng II²⁵⁾²⁶⁾²⁷⁾を用い行われた。しかし、ここでもまた、Prop長期間投与で血圧が下降した場合、Ang IIによる*in vivo*および*in vitro*における血管反応性が亢進している。また、1回のProp大量投与や、とり出された血管に加えられたPropは、まったくAng IIによる血管収縮に影響を与えなかった。この事実もまた、「Propが β -receptorをblockし、血管の反応性を変えた」とする考えに反する事柄である。

最後に、交感神経の α や β -receptorを介さずに作用し、血圧を下降させるPGI₂についても検討を行った。この場合、NEやAng IIの場合と少し事情が異なり、Prop1回投与によってPGI₂の血圧降下作用は完全に抑制された。この点、1回のProp投与でその作用が抑制されるIsoの場合と、きわめて類似していた。

V 結 語

Propranololを急性または慢性的に投与した後、norepinephrine, angiotensin II, isoproterenolおよびprostacyclinに対する血管反応性が、どのように変化するかを、SHRを用いて検討した。

1. Propranolol 投与 2 週間後、血圧の下降が認められた。また、hydrochlorothiazide 単独または propranolol との併用投与 2 週間後にも、血圧の下降が認められた。
2. Propranolol 14 週間投与群において、norepinephrine および angiotensin II による昇圧作用は、著明に増強されていたが、hydrochlorothiazide 単独または propranolol との併用群では、これらによる昇圧増強は認められない。
3. Propranolol の 1 回または 14 週間投与群において、isoproterenol または prostacyclin による血圧下降作用は認められなかった。
4. Propranolol 慢性投与群から抽出した、胸部大動

脈の norepinephrine による収縮反応は、propranolol 非投与群のそれに比べ増強していた。この propranolol による norepinephrine 作用の増強は、propranolol の *in vitro* での投与、または propranolol の *in vivo* 1 回の投与では認められず、hydrochlorothiazide 投与群でもみられなかった。

以上より、propranolol の慢性投与により、内因性の昇圧物質に対する血管反応性が増大し、逆に、降圧物質に対する血管反応性が減弱することを示した。

本論文の要旨は、第56回（昭和58年3月）日本薬理学会総会において発表した。

文 献

- 1) Nies, A.S. : Clinical pharmacology of antihypertensive drugs. *Med Clin North Am*, 61 : 675-698, 1977
- 2) Goldberg, L.I. : Current therapy of hypertension. A pharmacologic approach. *Am J Med*, 58 : 489-494, 1975
- 3) Simpson, F.O. : β -adrenergic receptor blocking drugs in hypertension. *Drugs*, 7 : 85-105, 1974
- 4) Amer, M.S. : Mechanism of action of β -blockers in hypertension. *Biochem Pharmacol*, 26 : 171-175, 1977
- 5) Ulrych, M., Frohlich, E.D., Dustan, H.P. and Page, I.H. : Immediate hemodynamic effects of beta-adrenergic blockade with propranolol in normotensive and hypertensive man. *Circulation*, 37 : 411-416, 1968
- 6) Powell, J.R. : Increased total and regional vascular resistance produced by propranolol. *J Pharmacol Exp Ther*, 213 : 64-69, 1980
- 7) Hollifield, J.W., Sherman, K., Zwagg, R.V. and Shand, D.G. : Proposed mechanisms of propranolol's antihypertensive effect in essential hypertension. *N Engl J Med*, 295 : 68-73, 1976
- 8) Zacest, R. and Koch-Weser, J. : Relation of propranolol plasma level to β -blockade during oral therapy. *Pharmacology*, 7 : 178-184, 1972
- 9) Coltart, D.J. and Shand, D.G. : Plasma propranolol levels in the quantitative assessment of β -adrenergic blockade in man. *Br Med J*, 3 : 731-734, 1970
- 10) Hansson, L., Zweifler, A.J., Julius, S. and Hunyor, S.N. : Hemodynamic effects of acute and prolonged β -adrenergic blockade in essential hypertension. *Acta Med Scand*, 196 : 27-34, 1974
- 11) Prichard, B.N.C. : β -adrenergic receptor blockade in hypertension. Past, present and future. *Br J Clin Pharmacol*, 5 : 379-399, 1978
- 12) Michelakis, A.M. and McAllister, R.G. : The effect of chronic adrenergic receptor blockade on plasma renin activity in man. *J Clin Endocrinol Metab*, 34 : 386-394, 1972
- 13) Bühler, F.R., Laragh, J.H., Vaughan, E.D. Jr., Brunner, H.R., Gavras, H. and Baer, L. : Antihypertensive action of propranolol. Specific antirenin responses in high and normal renin forms of essential, renal, renovascular and malignant hypertension. *Am J Cardiol*, 32 : 511-522, 1973
- 14) Morgan, T.O., Roberts, R., Carney, S.L., Louis, W.J. and Doyle, A.E. : β -adrenergic receptor blocking drugs, hypertension and plasma renin. *Br J Clin Pharmacol*, 2 : 159-164, 1975
- 15) Yamada, T., Kubota, T., Endo, T., Komatsu, H., Oba, M., Nagata, H. and Izumiyama, T. :

- Effects of antihypertensive treatment on left ventricular hypertrophy in patients with essential hypertension. *J Am Geriatr Soc*, 27 : 500-506, 1976
- 16) Tarazi, R.C. and Dustan, H.P. : Beta adrenergic blockade in hypertension. Practical and theoretical implications of long-term hemodynamic variations. *Am J Cardiol*, 29 : 633-640, 1972
 - 17) Bühler, F.R., Burkart, F., Lütold, B.E., Küng, M., Marbet, G. and Pfisterer, M. : Antihypertensive beta blocking action as related to renin and age : A pharmacologic tool to identify pathogenetic mechanisms in essential hypertension. *Am J Cardiol*, 36 : 653-669, 1975
 - 18) Takeda, K., Nakagawa, Y., Hashimoto, T., Sakurai, H. and Imai, S. : Effects of several beta-blocking agents on the development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol*, 29 : 171-178, 1979
 - 19) Weiss, L., Lundgren, Y. and Folkow, B. : Effects of prolonged treatment with adrenergic β -receptor antagonists on blood pressure, cardiovascular design and reactivity in spontaneously hypertensive rats (SHR). *Acta Physiol Scand*, 91 : 447-457, 1974
 - 20) Lewis, P. : The essential action of propranolol in hypertension. *Am J Med*, 60 : 837-852, 1976
 - 21) Johansson, B. : Processes involved in vascular smooth muscle contraction and relaxation. *Circ Res*, 43 : Suppl I 14-20, 1978
 - 22) Weiss, L. and Lundgren, Y. : Chronic antihypertensive drug treatment in young spontaneously hypertensive rats : Effects on arterial blood pressure, cardiovascular reactivity and vascular design. *Cardiovasc Res*, 12 : 744-751, 1978
 - 23) Folkow, B., Gurevich, M., Hallback, M., Lundgren, Y. and Weiss, L. : The hemodynamic consequences of regional hypotension in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Acta Physiol Scand*, 83 : 532-541, 1971
 - 24) Cohen, M. and Berkowitz, B.A. : Decreased vascular relaxation in hypertension. *J Pharmacol Exp Ther*, 196 : 396-406, 1976
 - 25) Regoli, D. : Receptors for angiotensin : A critical analysis. *Can J Physiol Pharmacol*, 57 : 129-139, 1979
 - 26) Devynck, M.A. and Meyer, P. : Angiotensin receptors. *Biochem Pharmacol*, 27 : 1-5, 1978
 - 27) Somlyo, A.V. and Somlyo, A.P. : Electromechanical and pharmacomechanical coupling in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Exp Ther*, 159 : 129-145, 1968

(58. 6. 8 受稿)