レニン分泌における交感神経系の役割に ついての臨床的研究

北海道大学医学部第2内科学教室 (主任: 中川昌一教授)

国田晴彦, 畑俊一

北海道大学医学部精神医学教室

岡田文彦

Studies of the Relationship Between Renin Secretion and the Sympathetic Nervous System Responsiveness in Man

Haruhiko KUNITA and Shunichi HATA

The 2nd Department of Internal Medicine, Hokkaido University School of Medicine,
Sapporo, Japan (Director: Professor SHOICHI NAKAGAWA)

Fumihiko OKADA

The Department of Psychiatry and Neurology, Hokkaido University
School of Medicine, Sapporo, Japan

In recent years many investigators have reported the role of the sympathetic nervous system and the catecholamines in the regulation of renin secretion. It has been recently reported that plasma dopamine- β -hydroxylase (DBH) excreted through the mechanism of the exocytosis with noradrenaline from the sympathetic postganglionic nervous endings is a mirror of the function of the sympathetic nervous system. In this investigation, blood pressure, urinary catecholamine excretion, plasma DBH activity and plasma renin activity (PRA) have been determined in normal individuals during the mecholyl test and insulin-induced hypoglycaemia.

In the mecholyl test, plasma DBH activity and PRA markedly increased in five males who showed prominent responses of systolic blood pressure to mecholyl (S type) and changed slightly in eight males who showed minimal responses of systolic blood pressure to mecholyl (N type). It showed that there was a significant relationship between the maximal percent increases from their respective control values of plasma DBH activity and those of PRA following mecholyl.

In insulin-induced hypoglycaemia, plasma DBH activity, blood pressure and PRA remarkably increased following a large dose of insulin administration (0.15 u/kg). In a dose of 0.1 u/kg, there was no significant increase of plasma DBH activity and blood pressure.

PRA significantly increased but was lower than a large dose of insulin. Also, it showed

that there was a significant relationship between maximal percent increases from their respective control values of plasma DBH activity and those of PRA following insulin administration.

These data indicate a close correlation between changes in plasma DBH activity and those of PRA during mecholyl and insulin-induced hypoglycaemia and lend additional support to the concept of sympathetic nervous system mechanism of renin secretion.

＜緒 言＞

レニンは腎の糸球体輸入細動脈の血管壁に存在する傍糸球体細胞より分泌される。レニン分泌機序については、いくつかの仮説が想定されている³⁾。腎内調節機構として輸入細動脈壁にある傍糸球体細胞が stretch receptor として働き、腎動脈の灌流圧に応じてレニンを分泌する baroreceptor 説²⁶⁾と macula densa 部に接する遠位尿管の尿 Na 濃度の変化に応じて macula densa 細胞が隣接する傍糸球体細胞に刺激を伝達する macula densa 説³²⁾とがある。最近交感神経の刺激、あるいは循環血中の catecholamine の増量がレニンを分泌することが知られ、レニン分泌には交感神経系の機能と関連する機序があることが推定されている³¹⁾。しかし交感神経系の機能を数量的に的確にとらえる十分な方法がないため、この系の興奮の程度とレニン分泌との関連は明らかではない。副腎髄質及び交感神経終末部においては dopamine より noradrenaline を生成する酵素である dopamine- β -hydroxylase (DBH) は、exocytosis により noradrenaline と共に血中に遊離してくると考えられ¹⁾、血漿中の DBH 活性の測定も開発されている¹⁸⁾²⁰⁾。いくつかの報告は血漿 DBH 活性を測定することにより、流血中の catecholamine の状態、更には交感神経系の機能状態を推察できるという²¹⁾³⁴⁾。自律神経機能検査法として古典的に有名な mecholyl 試験は Gellhorn がこの mecholyl 注射により末梢性に引き起こされる血圧低下が後部視床下部の交感神経中枢の機能によつて回復することを証明し、従つてこの血圧回復の様子は交感神経中枢の反応性を示す指標となることを明らかにしたことに基づくものであり⁶⁾⁷⁾、その後の一連の研究によりすでに一般にみとめられている²²⁾²⁷⁾。一方 insulin 低血糖は交感神経系の強い刺激のひとつといわれ⁵⁾、catecholamine を増加させると報告されている⁴⁾²³⁾。今回著者らは、mecholyl 試験及び insulin 低血糖刺激を正常成人男子に実施し、血圧、血漿 DBH 活性、血漿レニン活性 (PRA)、尿中 catecholamine 排泄量を同時測定し、その相互の関連について検討したので報告する。

＜実 験 方 法＞

1) mecholyl 試験

諏訪法に基づいて²⁸⁾、健康成人男子 (年令 19~24 才) 13 人に mecholyl 10mg を筋注し、2 分毎に 26 分まで血圧測定、採血を行なつた。Fig. 1 に示す三浦の方法¹⁷⁾による計算式を用いて mecholyl index を算出し、1,300 以上の値を示す交感神経過反応型 (以下 S 型と略す) 5 人、1,300 以下で 0.847 以上の値を示す交感神経正常反応型 (中間型: N 型と略す) 8 人の 2 群に類別し、各々の mecholyl 筋注後の血漿 DBH 活性、PRA を測定して比較検討した。

2) insulin 低血糖試験

健康成人男子 (年令 20~22 才) 11 人を regular insulin 体重 kg 当り 0.1 u 静注群 (以下 0.1 u 群と略す) 5 人と 0.15 u 静注群 (0.15 u 群) 6 人の 2 群に類別し、負荷前及び負荷後 30 分毎に 3 時間まで採血、又負荷前 3 時間、負荷後 3 時間まで採尿し、それぞれ DBH 活性、PRA、血漿 cortisol、血糖、尿中 catecholamine 排泄量、及び血圧を測定した。

3) 測定方法

Fig. 1. Chart illustrating the mecholyl index: $(S_1 + S_2) / H$. $(S_1 + S_2)$ shows a dimension of moment-by-moment changes in blood pressure during the first 26 minutes after mecholyl. "H" indicates an initial drop of blood pressure following mecholyl.

により測定した。血漿 10~50 μ l に pH 5 の acetate buffer, 基質として tyramine, cofactor として ascorbic acid および sodium fumarate を加え, 酵素保護剤として catalase と内在阻害因子の除去のための N-ethylmaleimide を添加し, 60分間, 37 $^{\circ}$ C で incubate し, Dowex 50 カラムで octopamine を分離し, sodium metaperiodate で p-hydroxybenzaldehyde にかえ, 330nm における吸光度を日立分光光度計で測定した²¹⁾。

③ 血漿 cortisol

Murphy らの方法¹⁹⁾に基づき, 馬血清を用いて competitive protein binding 法で測定した。

④ 尿中 catecholamine 排泄量

高橋らの方法²⁹⁾により cellulose thin layer chromatography で adrenaline, noradrenaline を分離し, fluorometer で測定した。

⑤ 血糖

autoanalyser 法¹²⁾ (Hoffman 法) にて測定した。

① 血漿レニン活性 (PRA)

Haber らの方法に基づき¹⁰⁾ angiotension I radioimmunoassay にて測定した¹⁶⁾。即ち BAL, 8-hydroxyquinolin sulfate 含有の酵素阻止剤 (pH 5.0) と血漿 sample を等量混合し, 半量を 4 $^{\circ}$ C と残り半量を 37 $^{\circ}$ C に 2 時間 incubate した。生成した angiotensin I を radioimmunoassay で測定し, 次式により 1 時間に血漿 1 ml 当り生成される angiotensin I の量を PRA (ng/ml/hr) とした。

$$PRA = \frac{(ng \ 37^{\circ}C - ng \ 4^{\circ}C) \times 20}{\text{hours of incubation}} (ng/ml/hr)$$

尚, PRA 測定用血液は血液 1 ml 当り 1 mg に相当する EDTA $\cdot$ 2Na 液を含有する小試験管を氷水中に置き, 採血後速やかに冷凍遠沈機で血漿を分離し, -20 $^{\circ}$ C で凍結保存した。

② 血漿 dopamine- β -hydroxylase 活性 (DBH)

永津らの方法²⁰⁾による photometric microassay

<成績>

1) mecholyl 試験

① mecholyl 試験時の S, N 型両群の血漿 DBH 活性, PRA の前値, 最大反応値を Table 1 に示した。血漿 DBH 活性の絶対量では S 型に有意の上昇を認めたが, N 型では有意ではなく, 又%上昇率では S 型において有意の上昇を示した。両型間の比較では, 前値, 最大反応値に有意の差はなく, %上昇率では S 型が N 型より有意の増加反応を示した。PRA は S 型, N 型共に mecholyl により有意の増加反応を認めたが, 両型間の比較では S 型の方がより著明な反応を示す傾向を認めたが, 推計学的に有意ではなかった。

② mecholyl 筋注後の血圧, 血漿 DBH 活性, PRA の増加率の経時変化を Fig. 2 に示した。血漿 DBH 活性は, 2, 24 分の時点を除き, 全経過中で, S 型が N 型より有意の高値を示した。PRA は S 型が N 型より全経過中で高値を示し, 4, 10, 18, 26 分の時点で推計学的に有意の高値であつた。

③ mecholyl 試験を実施した個々の mecholyl index と PRA の最大増加率, 及び血漿 DBH 活性の最大増加率と PRA の最大増加率間の相関を Fig. 3 に示した。mecholyl index と PRA の最大増加率との間には相関係数 0.6441, 2% の危険率で推計学的に有意の相関を認め, 又血漿 DBH 活性の最大増加率

Table 1. Mecholyl index, plasma renin activity and plasma DBH activity during mecholyl test.

Age		Mecholyl Index	Type	Plasma Renin Activity ng : Angiotensin I/ml/hr			Plasma DBH Activity μ moles/min/l plasma		
				Before Mecholyl (A)	After Mecholyl (B)**	% B/A	Before Mecholyl(A)	After Mecholyl (B)**	% B/A
First Group									
YM	23	1.364	S	1.27	10.00	787	46.5	64.8	139
YK	24	1.614		1.39	7.70	554	12.2	18.7	153
MG	20	1.450		1.24	6.90	556	43.8	55.8	127
AK	22	1.677		1.17	10.00	855	10.7	16.6	155
YD	22	1.579		1.41	7.20	511	20.2	26.9	133
M±S.E.				1.30±0.05	8.36±0.68###	653±70	26.7±7.7	36.9±9.9#	141±6*
Second Group									
I B	23	1.133	N	2.31	7.10	307	15.1	15.7	104
S T	25	1.143		1.04	2.55	245	8.2	8.7	106
NM	23	1.257		0.93	5.50	591	8.3	9.7	117
K F	24	1.113		0.77	2.00	260	8.8	9.3	106
N Y	24	0.894		1.81	2.50	138	22.2	25.2	114
T G	24	1.225		1.75	8.30	474	28.6	31.8	110
S O	19	1.200		0.92	6.20	674	8.3	9.3	112
T K	20	1.104		1.15	7.70	670	49.3	55.2	112
M±S.E.				1.33±0.19	5.23±0.90##	420±74	18.6±5.1	20.6±5.8	110±2

*significantly different between first group and second group, $p<0.01$.

**Highest value obtained during mecholyl.

#significantly different before and after mecholyl, $p<0.02$, ## $p<0.01$, ### $p<0.001$.

と PRA の最大増加率との間にも相関係数0.6333, 5%の危険率で有意の相関を認めた。

2) insulin 低血糖試験

① 0.1u 群と0.15u 群の血圧, 血漿 DBH 活性, PRA, 尿中 catecholamine 排泄量の測定値の平均を Table 2 に示した。血圧は0.1u 群で増加する傾向を示したが有意ではなく, 0.15u 群で危険率1%で有意の増加を認めた。血漿 DBH 活性は0.1u 群でほとんど変化を示さず, 0.15u 群で有意の著明な増加を認めた。PRA は両群で有意の上昇を示したが, 0.15u 群では0.1u 群より一層強い反応を示し, 両群間の最大反応値には0.1%の危険率で推計学的に有意の差を認めた。尿中 adrenaline は0.1u 群, 0.15u 群共に有意の増加を示したが, 両群間には有意の差は認められず, 尿中 noradrenaline は両群共に有意の増加を示さなかった。

② 0.1u 群, 0.15u 群の血漿 DBH 活性, PRA の増加率の経時的变化を Fig. 4 に示した。血漿 DBH 活性は全経過中で0.15u 群が0.1u 群より有意の高値を示しており, PRA は90分以降の各時点で0.15u 群が0.1u 群より有意の高値を示した。

③ insulin 低血糖試験を実施した個々の PRA の最大増加率と血漿 DBH 活性の最大増加率間の相関を Fig. 5 に示した。両者の間には, 相関係数0.5000, 1%の危険率で推計学的に有意の相関を認めた。

④ 0.1u 群, 0.15u 群の血漿 cortisol, 血糖の経時的变化を Fig. 6 に示した。血糖の変化は0.15u 群では低値が持続する傾向がみられるが有意の差ではなかった。血漿 cortisol は0.15u 群でより強い反応がみられ, 0.1u 群より有意の高値が持続した。

Fig. 2. The changes of PRA, plasma DBH activity and blood pressure during meholyl. The open circles represent the mean values obtained in 5 males, classified as S type (first group). The solid circles represent the mean values obtained in 8 males, classified as N type (second group). PRA and DBH activity are expressed in the percent changes from their respective control values. The statistical significance of difference between the mean values of first group and those of second group was certified by student t-test.

Fig. 3. Upper column; Correlation between PRA and plasma DBH activity. Under column; Correlation between PRA and meholyl index. PRA and plasma DBH activity are expressed in the percent changes from their respective control values.

Table 2. Plasma renin activity, plasma DBH activity, urinary catecholamines excretion and blood pressure during insulin induced hypoglycaemia.

Dose	Plasma Renin Activity ng : Angiotensin I/ml/hr		Plasma DBH Activity μ moles/min/l plasma		Adrenalin μ g/3hr		Noradrenalin μ g/3hr		Blood Pressure mmHg	
	Before Insulin	After Insulin a)	Before Insulin	After Insulin a)	Before Insulin	After Insulin	Before Insulin	After Insulin	Before Insulin	After Insulin
0.1 u/kg	0.76 $\pm$ 0.15 d) (5)	1.61 $\pm$ 0.10* a)	22.4 $\pm$ 3.1	23.6 $\pm$ 2.8	2.7 $\pm$ 0.1	12.7 $\pm$ 1.7**	11.9 $\pm$ 1.5	10.9 $\pm$ 1.2	129.2 $\pm$ 4.5	144.8 $\pm$ 5.7
0.15 u/kg	1.63 $\pm$ 0.17 (6)	5.78 $\pm$ 0.49** a)	16.8 $\pm$ 1.6	26.5 $\pm$ 1.3**	2.2 $\pm$ 0.3	12.3 $\pm$ 0.5**	10.2 $\pm$ 1.6	11.9 $\pm$ 1.7	110.0 $\pm$ 1.2	137.0 $\pm$ 7.6*

a) Highest level obtained during hypoglycaemia.

b) Figures are given as mean $\pm$ standard error with number of specimens shown in parenthesis.

The statistical significance of differences between the mean values of before and after insulin administration was certified by student t-test.

* $p < 0.01$, ** $p < 0.001$.

Fig. 4. The changes of PRA and plasma DBH activity during insulin-induced hypoglycaemia. The open circles represent the mean values obtained in 5 males administered with a dose of insulin 0.1u/kg body weight. The solid circles represent the mean values obtained 6 males administered with a dose of insulin 0.15u/kg. PRA and plasma DBH activity are expressed in the percent changes from their respective control values. The statistical significance of difference between the value of a dose of 0.1u/kg and that of 0.15u/kg was certified by student t-test.

<考 按>

レニン分泌に関係する腎の傍糸球体装置のなかで特に傍糸球体細胞の周辺には豊富な交感神経線維が分布していることが早くから知られており²⁾, レニン分泌に神経性機序が介在するという考え方に解剖学的な基盤を与えている。Vander ら³¹⁾はイヌで腎神経を刺激するとレニン分泌が起ることを始めて示し, また上田³⁰⁾, Passo ら²⁴⁾はイヌで中脳, 延髄を刺激するとレニン分泌が亢進し, これが腎神経を介することを報告した。更に noradrenaline の腎動脈への注入³¹⁾, あるいは静脈内への投与により⁹⁾, 同様にレニン分泌の亢進が認められることから, レニン分泌には交感神経の刺激, あるいは流血中の catecholamine が関与することが考えられている。

Fig. 5. Correlation between PRA and plasma DBH activity. PRA and plasma DBH activity are expressed in the percent changes from their respective control values.

Fig. 6. The changes of plasma cortisol and blood glucose during insulin-induced hypoglycaemia. The open circles represent the mean values of a dose of insulin 0.1u/kg. The solid circles represent the mean values of a dose of insulin 0.15u/kg. The statistical significance of difference between the value of a dose of 0.1u/kg and that of a dose of 0.15u/kg was certified by student t-test.

しかしヒトにおいては交感神経系の機能を数量的に適確にとらえる方法がないため、交感神経系の興奮の程度とレニン分泌がどのように関連するか明らかでない。

Gordon ら⁹⁾は減塩食下での起立歩行で PRA, 尿中 catecholamine を測定し、両者の増加が有意の相関を示したと報告し、有効血漿量の減少が、交感神経機能を賦活し、腎糸球体輸入細動脈を収縮させてレニン分泌を惹起すると推論している。また Kotchen ら¹⁰⁾はヒトで graded exercise より、Hedeland ら¹¹⁾は insulin 低血糖刺激で PRA, 尿中 catecholamine を測定して、同様に有意の相関を認めており、レニン分泌の増加は交感神経系機能の興奮の程度に関連していると報告した。しかし分泌された catecholamine は大部分神経末端に再吸収され、血中にでてくる量が少ないため、尿中 catecholamine 量は交感神経活動を十分に反映するとはいいがたく、又測定も困難である。DBH は神経伝達物質である noradrenaline を dopamine から生成する酵素で¹³⁾、交感神経終末の catecholamine 含有小包や副腎髄質のクロマフィン顆粒内に局在すると考えられている¹⁴⁾²⁵⁾。血漿 DBH は刺激により主として交感神経終末から noradrenaline と共に遊出してくるので³³⁾、血漿 DBH 活性は交感神経活動を反映すると考えられている²¹⁾³⁴⁾。今回、我々は健康成人男子で、mecholy1 試験と insulin 低血糖試験の2種の交感神経系への刺激を用いて、交感神経機能の示標として、尿中 catecholamine、血圧の他に、血漿 DBH 活性を測定し、PRA の変動との関連を検討した。mecholy1 試験では、mecholy1 index により交感神経過反応型と正常反応型の2群に類別して、血漿 DBH 活性と PRA の変動を比較したところ、両群間で DBH, PRA 共に有意の差が認められ (Fig. 2), DBH の最大増加率と PRA の最大増加率との相関をみると、危険率 2% で推計学的に有意であった (Fig. 3)。このことは mecholy1 によつて生ずる血圧の変動を数量的にとらえた mecholy1 index と血漿 DBH 活性が平行関係にあることを示していると同時に、mecholy1 index 及び血漿 DBH 活性で示される交感神経系の機能状態と PRA が密接に関連していることを示している。一方 insulin 低血糖試験では体重 kg 当り 0.1 u と 0.15 u の2種の投与量を与え、生ずる交感神経系の興奮の程度と PRA の関係をみたものだが、0.1 u 群では血圧、血漿 DBH 活性に有意の増加が認められず、0.15 u 群で有意の上昇を示した。PRA は 0.15 u 群で一層著明な上昇を示した (Table 2, Fig. 4)。そして PRA の最大増加率と血漿 DBH 活性のそれとの間に有意の相関が認められた (Fig. 5)。尿中 noradrenaline は両群で共に増加を示さなかつたが、このことは Gillespie⁸⁾の言うように分泌された catecholamine は速やかに交感神経末端、平滑筋等にとりこまれるため、尿中に大量に出現しないものと考えられる。このように insulin 低血糖試験においても刺激の程度により、血圧と血漿 DBH 活性の変化は平行関係を示し、同時にこれらの変化と PRA の変化がよく相関することから、交感神経系の機能状態と PRA は密接に関連していると考えられる。

＜結 語＞

1) mecholy1 試験, insulin 低血糖刺激時の交感神経機能の興奮の程度を血圧、血漿 DBH 活性、尿中 catecholamine 排泄量を示標として、レニン分泌との関連を検討した。

2) mecholy1 試験で過反応を示す S 型では、血漿 DBH 活性、PRA は著明に増加し、正常反応を示す N 型では、血漿 DBH 活性の増加はほとんど認められず、PRA も S 型に比し弱い反応を示した。mecholy1 index, 血漿 DBH 活性の最大増加率と PRA の最大増加率との間には、それぞれ有意の相関が認められた。

3) insulin 低血糖刺激では 0.1 u 群で、PRA と尿中 adrenaline 排泄の増加が認められ、0.15 u 群では血圧、血漿 DBH 活性の増加と、更に強い PRA の増加が得られた。尿中 noradrenaline 量排泄は両群で変化を認めなかつた。又、血漿 DBH 活性と PRA のそれぞれの最大増加率の間には有意の相関が認められた。

4) 以上の実験結果は、mecholy1, insulin 低血糖の両刺激による交感神経系の賦活化の程度と、レニン分泌との間には密接な関連があることを示すものと思われる。

稿を終るに臨み、御校閲を賜った中川昌一教授に深謝します。尚本研究の要旨は第46回日本内分泌学会総会 (1973年) 及び第17回日本腎臓学会総会 (1974年) に一部として発表した。

文 献

- 1) Axelrod, J. : Dopamine- β -hydroxylase : Regulation of its synthesis and release from nerve terminals. *Pharmacol. Rev.*, 24 : 233-243, (1972).
- 2) Barajas, L. : The innervation of the glomerular apparatus. An electron microscopic study of the innervation of the glomerular arterioles. *Lab. Invest.*, 13 : 916-929, (1964).
- 3) Davis, J.O. : What signals the kidney to release renin ? *Circ. Res.*, 28 : 301-306, (1971).
- 4) Dunér, H. : The effect of insulin hypoglycaemia on the secretion of adrenaline and noradrenaline from the suprarenal of cat. *Acta Physiol. Scand.*, 32 : 63-68, (1954).
- 5) Euler, U.S. von, and R. Luft. : Effect of insulin on urinary excretion of adrenaline and noradrenaline ; Studies in ten healthy subjects and in six cases of acromegaly. *Metabolism*, 1 : 528-532, (1952).
- 6) Gellhorn, E. : Physiological foundations of neurology and psychiatry. Univ. of Minnesota Press, Minneapolis, (1953).
- 7) Gellhorn, E. : Autonomic imbalance and the hypothalamus. Univ. of Minnesota Press, Minneapolis, (1957).
- 8) Gillespie, J.S. : Tissue binding of noradrenaline. *Proc. Roy. Soc. Lond.*, 166 : 1-10, (1966).
- 9) Gordon, R.D., O. Küchel, G.W. Liddle, and D.P. Island : Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. *J. Clin. Invest.* 46, 599-605, (1967).
- 10) Haber, E., T. Koerner, L.B. Page, B. Kliman, and A. Purnode : Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma renin activity in normal subjects. *J. Clin. Endoc.*, 29 : 1349-1355, (1969).
- 11) Hedeland, H., J.F. Dymling, and B. Hökfelt : The effect of insulin induced hypoglycaemia on plasma renin activity and urinary catecholamines before and following clonidine (Catapresan) in man. *Acta Endoc.* 71 : 321-330, (1972).
- 12) Hoffman, W.S. : A rapid photoelectric method for the determination of glucose in the blood and urine. *J. Biol. Chem.*, 120 : 51-55, (1937).
- 13) Kaufman, S. and S. Friedman : Dopamine- β -hydroxylase. *Pharmacol. Rev.*, 17 : 71-100, (1965).
- 14) Kirshner, N. : Pathway of noradrenaline formation from dopa. *J. Biol. Chem.*, 226, 821-825, (1957).
- 15) Kotchen, T.A., L.H. Hartley, T.W. Rice, E.H. Mougey, L.G. Jones, and J.W. Mason : Renin, norepinephrine and epinephrine responses to graded exercise. *J. Appl. Physiol.*, 31 : 178-184, (1971).
- 16) 国田晴彦, 工藤俊彦 : Angiotensin I radioimmunoassay kit による人およびラット plasma renin activity 測定の検討. *Medical Postgraduates*, 10 : 340-346, (1972).
- 17) 三浦敬一郎 : 精神疾患におけるメコリルテストによる病態生理学的研究. *精神経誌*, 69, 221-237, (1967).
- 18) Molinoff, P.B., R. Weinshilboum, and J. Axelrod : A sensitive enzymatic assay for dopamine- β -hydroxylase. *J. Pharmacol. Exp. Therp.*, 178 : 425-431, (1971).
- 19) Murphy, B.P., W. Engelberg and C.J. Pattee : Single method for the determination of plasma corticoids. *J. Clin. Endoc.*, 23 : 293-300, (1963).
- 20) Nagatsu, T. and S. Udenfriend : Photometric assay of dopamine- β -hydroxylase activity in human blood. *Clin. Chem.*, 18 : 980-983, (1972).
- 21) 岡田文彦, 山崎晃資, 斉藤嘉郎, 山内俊雄, 山下 格, 諏訪 望, 中野郁夫 : メコリルによる血清ドパミン β 水酸化酵素活性の変動について. *脳と神経*, 26, 1083-1091, (1974).
- 22) 沖中重雄, 吉川政巳, 村地悌二, 小坂樹徳, 鎮目和夫, 宇尾野公義, 室 隆雄, 井形昭弘, 松田邦夫, 二宮隆雄, 田辺 等, 上田 敏, 長滝重信 : 自律神経機能検査法としての Mecholyl 試験, 第一報, 方法論及び内分泌疾患を主とした成績並びに考察. *最新医学*, 14 (II), 2833-2841, (1959).
- 23) Otsuka, K., A. Goldfien and W.F. Ganong : Effect of hypoglycaemia on plasma renin activity in dogs. *Endocrinology*, 87 : 1306-1317, (1970).
- 24) Passo, S.S., T.A. Assaykeen, K. Otsuka, B.L. Wise, A. Goldfien and W.F. Ganong : Effect of stimulation of the medulla oblongata on renin secretion in dogs. *Neuroendocrinology*, 7 : 1-10, (1971).
- 25) Potter, L. and J. Axelrod

- : Properties of norepinephrine storage particles of the rat heart. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 142 : 297-305, (1963).
- 26) Skinner, S.L., J.W. McCubbin and I.H. Page : Control of renin secretion. *Circ. Res.*, 15 : 64-76, (1964).
- 27) 諏訪 望, 三浦敬一郎 : メコリールテスト. *日本医事新報*, 2062, 118, 1963.
- 28) Suwa, N. and I. Yamashita : Psychophysiological Studies of Emotion and Mental Disorders. Medical Library, Hokkaido University School of Medicine, Sapporo, (1972).
- 29) Takahashi, S. and L.R. Gjessing. A fluorometric method combined with thin layer chromatography for the determination of norepinephrine, epinephrine and dopamine in human urine. *Clin. Chem. Acta.*, 36 : 369-378, (1972).
- 30) Ueda, H., H. Yasuda, Y. Takabatake, M. Iizuka, T. Iizuka, M. Ihori, M. Yamamoto and Y. Sakamoto : Increased renin release evoked by mesencephalic stimulation in the dog. *Jap. Heart J.*, 8 : 498-506, (1967).
- 31) Vander, A.J. : Effect of catecholamines and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. *Amer. J. Physiol.*, 209 : 659-662, (1965).
- 32) Vander, A.J. and J. Carlson : Mechanism of the effects of furosemide on renin secretion in anesthetized dogs. *Circ. Res.*, 25 : 145-152, (1969).
- 33) Weinshilboum, R.M., R. Kvetnansky, J. Axelrod and I.J. Kopin : Elevation of serum dopamine- β -hydroxylase activity with forced immobilization. *Nature New Biol.*, 230, 287-288, (1971).
- 34) Wooten, G.F. and P.V. Cardon : Plasma dopamine- β -hydroxylase activity : Elevation in man during cold pressor test. *Arch. Neurol.*, 28, 103-196, (1973).