本態性高血圧症患者における血中 6-keto-PGF_{1α} 値

——加齢および高血圧家族歴の影響について——

大阪大学医学部第四内科 (老人科)

後 藤 精 司, 荻 原 俊 男, 中 丸 光 昭
波 多 丈, 熊 原 雄 一

Levels of Plasma 6-keto-PGF_{1α} in Normotensive
and Essential Hypertensive Males With and Without
a Family History of Hypertension and Effects of Aging

Seiji GOTOH, Toshio OGIHARA, Mitsuaki NAKAMARU,
Takeshi HATA and Yuichi KUMAHARA

Department of Medicine and Geriatrics,
Osaka University, Medical School,
Osaka 553, Japan

Prostacyclin (PGI₂) may act physiologically as an antihypertensive hormone generated in vessel walls. It remains uncertain, however, whether or not PGI₂ may be involved in the etiology of primary hypertension.

As an index of PGI₂ production, we measured the levels of venous plasma 6-keto-PGF_{1α} by specific radioimmunoassay after silicic acid column chromatographic purification in 64 normotensive and 48 essential hypertensive males. The subjects were grouped according to the presence or absence of a family history of hypertension in three age groups: young (24~39 years), middle-aged (40~55 years) and elderly (over 56 years) and were matched for age and blood pressure.

Mean levels of plasma 6-keto-PGF_{1α} were 13.9 ± 2.0 pg/ml in the normotensive males and 15.5 ± 2.2 pg/ml in the hypertensive males. The levels of 6-keto-PGF_{1α} in the hypertensive males were not significantly different from the levels in the normotensive males in the young, middle-aged and elderly groups, with or without a family history.

The levels of 6-keto-PGF_{1α} in normotensive young males with a family history (12.2 ± 2.1 pg/ml; n=14) were lower than in normotensive young males without a family history (18.0 ± 3.0 pg/ml; n=9) ($p<0.01$). The levels of 6-keto-PGF_{1α} in young hypertensive males with a family history (14.0 ± 1.5 pg/ml; n=9) were lower than in young hypertensive males without a family history (23.5 ± 2.3 pg/ml; n=8) ($p<0.005$). The levels of 6-keto-PGF_{1α} in middle-aged hypertensive males with a family history (10.5 ± 2.3 pg/ml; n=12) however were lower than in middle-aged hypertensive males without a family history (18.0 ± 2.0 pg/ml; n=9) ($p<0.005$).

But the levels of 6-keto-PGF₁α in middle-aged normotensive males without a family history (15.0 ± 2.9 pg/ml; $n=11$) were not significantly different from the levels in middle-aged normotensive males with a family history (12.5 ± 2.3 pg/ml; $n=11$). The levels of 6-keto-PGF₁α in elderly normotensive males without a family history (10.6 ± 1.9 pg/ml; $n=5$) were not significantly different from the levels in elderly normotensive males with a family history (10.5 ± 1.9 pg/ml; $n=7$). The levels of 6-keto-PGF₁α in elderly hypertensive males without a family history (11.2 ± 2.5 pg/ml; $n=4$) were not different from the levels in elderly hypertensive males with a family history (9.4 ± 2.3 pg/ml; $n=6$).

And the levels of 6-keto-PGF₁α in elderly males without a family history were significantly lower than in young or middle-aged males without a family history.

Consequently the levels of plasma 6-keto-PGF₁α in males with a family history may be decreased genetically. The decrease in production of PGI₂ in young males with a family history may be a factor in the etiology of hypertension. And PGI₂ production may decrease with age in males without a family history.

結 言

プロスタサイクリン (PGI₂) は、主として血管壁で^{1) 15) 22)}産出され、血管拡張作用を有する生理活性物質である。PGI₂は肺循環で増加するため^{5) 10)}、降圧作用を有する循環ホルモンの一つとて考えられていた。血中 PGI₂の安定分離産物である 6-keto-PGF₁α のレベルの測定値については測定法の不確実さより、一定した見解がなかった。しかし、最近の高感度測定法では 20 Pg/ml 以下^{4) 18) 20)}という報告がなされており、加えて PGI₂抗体を動物の循環血中に入れても血圧の変化がなかったとの報告もある²⁰⁾。従って PGI₂は循環血中に生理活性量存在せず、循環ホルモンではないとの報告もなされ、むしろ局在ホルモンとしての役目が注目されるに致っている。

血管壁での PGI₂産生は、SHR や他の実験的モデル高血圧ラットなどで^{1) 2) 13) 17)}、血圧と平行して上昇することが報告され、血圧上昇に対する調節反応としての PGI₂産生増加と考えられている。一方、ヒトの高血圧と血中 6-keto-PGF₁α 値との関連についての報告は限られており、Friedman らによると⁶⁾、血中 6-keto-PGF₁α 値は高血圧患者では有意ではないが増加傾向にあると報告され同時に加齢とともに減少傾向がみとめられているが、彼らの報告した血中 6-keto-PGF₁α 値は 100 pg/ml 以上と高値であった。

我々は、血中 6-keto-PGF₁α の高感度 RIA 法の確立を行い、本法を用いてケイ酸カラムによる抽出分離の前処置による測定を行い、高血圧患者、正常血圧者において、高血圧の家族歴の有無および加齢による血中 6-keto-PGF₁α 値への影響を検討し、高血圧の成因、増悪因子としての PGI₂の意義について検討した。

方法および対象

24才から82才までの男性112人を対象とした。そのうちわけは正常血圧群64名、収縮血圧160 mmHg以上または拡張期血圧95 mmHg以上で、腎機能正常範囲、尿検査正常でWHO分類I度ないしIIの本態性高血圧患者48名である。両血圧群をさらに、若年(24才~39)、中年(40~55才)、老年(56才以上)に年齢区分をし、加えてこれらのうち、高血圧の家族歴が一親等にあるものを家族歴の有する

群として、四親等以内に家族歴のないものを、家族歴のない群として定義分類した。各群の対象数、平均年齢、平均血圧の平均値を表1に示した。対象はすべて採血前一ヶ月以上薬剤の使用はなく、食餌内容の制限はなかった。採血は午前中一時間安静後末梢静脈より EDTA (1 mg/1 ml 血液), アセチルサリチル酸 (1 mg/1 ml 血液) 入りチューブに採血, ただちに遠心分離, 血漿を -20°C で保存した。全検体は採血後2週間以内に測定した。

測定方法⁷⁾ 血漿 2 ml に ^3H -6-keto-PGF_{1 α} (New England Nuclear) 1000 dpm を加え, IN クエン酸で PH3.5 とし, 次に酢酸エチル 5 ml で4回抽出蒸発乾固後, 1.0 ml のベンゼンと酢酸エチル比が6:4の溶液で溶解, これを0.5 g 100メッシュ酢酸カラム (0.5 g) に apply した後, 図1に示したごとくベンゼン/酢酸エチル/メタノール/(B/E/M) 比による段階的溶出分離した。6-keto-PGF_{1 α} は PGF_{2 α} 分画と同一分画に回収された。6-keto-PGF_{1 α} 分画全過程の回収率は75~85%であった。6-keto-PGF_{1 α} 分画を蒸発乾固, 0.6 ml の0.1M リン酸緩衝液 PH 7.4 (0.9% NaCl, 0.1% NaN₃, 0.1%ゼラチン) をRIA に供した。B/F分離は0.5%デキストラン(T70)と5%ノーリットAのリン酸緩衝液でおこなった。1:4300倍希釈6-keto-PGF_{1 α} 抗体と他のPGとの免疫交叉反応は図2に示したように少なく特にPGI₂の他の代謝物である15-keto-PGF_{1 α} に対しても特異性をもち, 13, 14-dihydro-6, 15-diketo-PGF_{1 α} に対する交叉反応比は, $<0.1\%$ であり, PGE₂, TXB₂, PGF_{2 α} , 13, 14-dihydro-6-keto-PGF_{1 α} に対しては各々1.5%, $<0.1\%$, 0.9%, 0.5%であった。各プロスタグランدين, 及び6-keto-PGF_{1 α} 抗体は小野薬品より提供を受けた。

既知6-keto-PGF_{1 α} (3 pg/tube ~80 pg/tube) を pool plasma に加えて測定した6-keto-PGF_{1 α} 値との linear regression curve は $Y=1.13X+0.82$ ($r=0.945$; $n=8$) であり, Y値は測定値から pool plasma の6-keto-PGF_{1 α} 値を減じた値であった。

最小測定感度は3 pg/ml, 測定内 coefficient of variation (CV) は9.8%, 測定間 CV 11.3% water blank の測定値は3 pg/ml 以下であった。なお, 血中 PGF_{2 α} の値は血中6-keto-PGF_{1 α} の値と同じオーダーであった。

統計処理は, student's t test を使用した。4群の比較は分散分析で行った。年齢の比較は non-parametrical Man-Whitney の方法を用いた。

Table 1. Number of subjects, age, mean blood pressure and levels of plasma 6-keto-PGF_{1 α} in normotensive and hypertensive males with and without family history of hypertension.

	No.	Family History	Age (year)	M.B.P. (mmHg)	6-keto-PGF _{1α} (pg/ml)
Normotensive n = 64	16	-	28 $\pm$ 1	95 $\pm$ 3	18.0 $\pm$ 3.0
	14	+	30 $\pm$ 1	91 $\pm$ 4	12.2 $\pm$ 2.1
	11	-	47 $\pm$ 2	98 $\pm$ 2	15.0 $\pm$ 2.9
	11	+	46 $\pm$ 2	96 $\pm$ 2	12.5 $\pm$ 2.3
	5	-	71 $\pm$ 3	91 $\pm$ 3	10.6 $\pm$ 1.9
	7	+	75 $\pm$ 4	95 $\pm$ 4	10.5 $\pm$ 1.9
	8	-	28 $\pm$ 1	116 $\pm$ 5	23.5 $\pm$ 2.3
	9	+	30 $\pm$ 2	122 $\pm$ 10	14.0 $\pm$ 1.5
Hypertensive n = 48	9	-	52 $\pm$ 2	113 $\pm$ 3	18.0 $\pm$ 2.0
	12	+	49 $\pm$ 2	116 $\pm$ 2	10.5 $\pm$ 2.3
	4	-	67 $\pm$ 2	118 $\pm$ 4	11.2 $\pm$ 2.5
	6	+	69 $\pm$ 4	119 $\pm$ 2	9.4 $\pm$ 2.3
Mean $\pm$ S.E.

Fig. 1. Silicic acid column chromatogram patterns of PGE₂, TXB₂, 6-keto-PGF_{1α}, PGF_{2α} and plasma free fatty acid.

Fig. 2. Standard curve of 6-keto-PGF_{1α} and cross reaction to other prostaglandins.

結 果

各群の年齢, 平均血圧 (MBP), 血漿, 6-keto-PGF_{1α} 値の平均値を表 1 に示した。各群間の年齢および平均血圧の比較をすると, 正血圧および高血圧群での, 若, 中, 老年における家族歴の有無間では, 平均血圧, 年齢とも有意差を認めていない。また正血圧, 高血圧群間での各年齢群における比較においても, 家族歴の有無で分類した場合, 平均血圧, 年齢に有意差がなかった。

各群の血漿 6-keto-PGF_{1α} の値を表 1 に示した。健康男子全体の平均は, 13.9±2.0 pg/ml であった。一方, 高血圧群全体の平均は 15.5±2.2 pg/ml であった。図 3 には各年齢別に, 高血圧者, 正血圧者の血漿 6-keto-PGF_{1α} 値を示した。正血圧, 高血圧群とも加齢により 6-keto-PGF_{1α} 値は低下の傾向を認め, とくに, 老年群では他の年齢群に比し有意に低下していた。

また, 高血圧, 正血圧者間での比較では, 若年群では高血圧者が正常血圧者に比し高値の傾向を認めたが有意ではなかった。(P<0.1)。しかし中年群, 老年群ではほぼ同一値であった。

Fig. 3. Levels of plasma 6-keto-PGF_{1α} in normotensive and hypertensive subjects of young, middle-aged and old-aged males. Each column shows mean $\pm$ SE.

Fig. 4. Levels of plasma 6-keto-PGF_{1α} in normotensive and hypertensive subjects of young, middle-aged and old-aged males with or without a family history of hypertension. Each column represents mean $\pm$ SE.

Fig. 5. Levels of plasma 6-keto-PGF₁α in normotensive males. Effects of aging and family history of hypertension.

Fig. 6. Levels of plasma 6-keto-PGF₁α in essential hypertensive males. Effects of aging and family history of hypertension.

次に各世代での家族歴有無間による 6-keto-PGF₁α 値の比較を、正血圧群および高血圧群で見ると若年では図 4 で示すように、両群において家族歴を有する群は、家族歴のない群より有意に低値を示した。また若年の家族歴のない群では、高血圧者は正血圧者とくらべて、血漿 6-keto-PGF₁α 値は上昇傾向を示した ($P < 0.1$) が家族歴のある群では、ほぼ同様の値を示した。中年群では高血圧群でのみ、家族歴を有する群はない群と比し、6-keto-PGF₁α 値は有意に低下していた。高血圧群と正血圧群間では、家族歴を問わず、血漿 6-keto-PGF₁α 値は有意の差を認めなかった。老年群では家族歴間でも、正、高血圧群の比較でも、有意な差はみられなかった。

次に加齢による 6-keto-PGF₁α の変化を正、高血圧者群で、家族歴有無を考慮してみると、正血圧者では図 5 に示したように家族歴のない者では、老年群で若年群より有意に 6-keto-PGF₁α 値は低下していたが家族歴のある者では変化を認めなかった。同様に図 6 に示したように高血圧者群では、家族歴のない者は、加齢とともに 6-keto-PGF₁α 値は減少し、老年群は、若年、中年群とくらべても有意に低値を示した。しかし、家族歴のある群では、有意差を認めなかった。なお、各々の比較では血圧差はなかった。

考 察

血中 6-keto-PGF_{1α} の由来は、血管壁において主として産生された PGI₂ の代謝物である。

in vitro での動脈壁中の PGI₂ の産生をみた報告が多くあり^{1) 2) 13) 17)}，血圧上昇に応じて，PGI₂ 産生量は増加し，これは血圧上昇による調節反応としての産生増加と考えられている。PGI₂ 産生能は，血管内皮細胞¹⁵⁾，平滑筋細胞^{3) 22)}などに認められ，平滑筋細胞の培養による実験では加齢とともに PGI₂ 産生量は減少する³⁾。また，動脈硬化，糖尿病などでも PGI₂ 産生量は減少する^{9) 12) 19)}。

腎での PGI₂ の役割は PGE₂ などとともにレニン，カリクレインなどの相互作用により腎血流，水，電解質の調節などに働いているものと考えられ，局在性ホルモンと考えられるが，腎静脈における PGI₂ 様物質増加の報告もあり¹⁸⁾，6-keto-PGF_{1α} が腎から循環血中にでていのか否かは，議論の余地が大きい。我々の検討ではヒトの大動脈と腎静脈中の 6-keto-PGF_{1α} を比較すると，大動脈の方が高い値であり血漿 6-keto-PGF_{1α} は，全身血管壁において産生された PGI₂ に由来するものと考えられる（未発表データ）。しかし，血中 PGI₂ の存在および生理活性量が循環血液中に存在するか否かについては，最近 PGI₂ の抗体を循環中に入れることによっても血圧の変動がなかったことから PGI₂ は循環ホルモンではないとの報告¹⁰⁾ がでており，血中 6-keto-PGF_{1α} の報告値については，今まで大きい変動があったが最近 GC/MS，RIA で 20 pg/ml 以下の濃度であるという報告^{4) 18) 21)} がでてい

る。我々の RIA による測定でもヒト健常男子の血中濃度は平均 13.9 pg/ml であり，それらの値と類似している。血中 6-keto-PGF_{1α} 値は血管壁中で産生された PGI₂ が血管壁で代謝されたもの，あるいは血中にでた PGI₂ が分解されたものおよび抽出時に非酵素的に PGI₂ が 6-keto-PGF_{1α} に代謝したものの総計を示していると考えられ，PGI₂ 産生の示標と考えられる。

血圧と PGI₂ との関連については Friedman⁶⁾ らによると，高血圧患者の血中 6-keto-PGF_{1α} 値は，有意ではないが健常者より増加しており，また加齢とともに減少傾向を示したとしている。ただし，彼らの報告では血中の値は 100 pg/ml 以上であった。また尿での 6-keto-PGF_{1α} 排泄が本態性高血圧患者では低値という報告があるが議論の余地が多い⁸⁾。我々の血中 6-keto-PGF_{1α} の測定の結果では，若年者でみると，高血圧者の 6-keto-PGF_{1α} 値は有意ではないが健常者より増加傾向が認められたが，中年，老年では，同様の値を示した。家族歴の有無でみると，若年者高血圧群での 6-keto-PGF_{1α} の増加傾向は，家族歴のないものに見いだされ，家族歴のある者では差は認められなかった。さらに若年者では家族歴を有する者は，家族歴のないものより血中 6-keto-PGF_{1α} 値は有意に低値であり，加齢とともにその差は減少し，中年群の高血圧者間では有意差が認められたが，中年者正血圧，老年者正血圧群，高血圧群では，家族歴の有無では血漿 6-keto-PGF_{1α} 値は差はなく，高血圧，正血圧者と比べても，中年，老年者においては，高血圧群は家族歴の有無にかかわらず，正血圧群と比べても，6-keto-PGF_{1α} は差がなかった。これらの結果は，家族歴のない者は，血圧とともに PGI₂ 産生量が増加し，血圧調節反応として働いていると考えられるが，加齢とともに産生量が減少する。また家族歴を有する者では若年者では正血圧群でも，低値であり，また血圧上昇に対する PGI₂ 産生の反応も低下している。PGI₂ 産生量は，遺伝的影響をうけている可能性があり，高血圧家族歴のある者では高血圧の発症の一要因となっている可能性がある。中年者の正血圧群あるいは老年者の高，正血圧群とも家族歴の有無で差がないのは，加齢による PGI₂ 産生量の減少が原因の一つと考えられ，中年高血圧者では，差が有意にみられることは，高血圧に対して調節反応として，血管壁の PGI₂ 産生が家族歴のない者は増加するが，一方家族歴を有するもの

は反応も悪く, 正血圧者でも家族歴を有する者は 6-keto-PGF_{1α} レベルは低値であることから, 中年高血圧者での家族歴の有無間で有意に 6-keto-PGF_{1α} 値に差がでたものと考えられ, このことは, 家族歴のある者が, 高血圧症になると, PGI₂ への調節反応の低下が, その血圧増悪因子となる可能性を示唆している。正血圧者において 6-keto-PGF_{1α} が加齢とともに有意に減少することは, 動脈硬化⁹⁾ や過酸化脂質の増加による¹⁴⁾ PGI₂ 産生の抑制などが一因と考えられる。高血圧者では血圧上昇による血管の変化, 病変の増大も, PGI₂ 産生減少に影響を与え, 特に中年, 老年高血圧の家族歴を有する者の PGI₂ 産生減少に影響を与えていると考えられる。老年者では加齢にもなう, PGI₂ 産生低下が著しく, 家族歴の有無による差, 高血圧による PGI₂ 産生の反応差などをマスクしており, 老化そのものが PGI₂ 産生に大きく影響を与えているものと考えられ, 老人における血管壁中の PGI₂ の低下は, 血管壁の硬化, および弾力性の低下などの一因となるものと考えられる。

有意ではなかったが若年の家族歴のないものでは高血圧者が 6-keto-PGF_{1α} 値が正血圧者より増加傾向があったことについて, 高血圧での血管壁 PGI₂ 産生の増加の原因の一つは, 血管壁への応力増加²⁾ による反応あるいは, 血管運動神経, あるいは体液性のカテコラミン, ブラジキニン, アンジオテンシン (A) II, ADH など影響している可能性が考えられる。in vitro 実験ではこれら因子により PGI₂ のラットの血管壁での産生が増加し, 我々の検討においても PGI₂ の合成は A II などにより上昇するが (未発表), in situ での高血圧下でのそれらの物質, 神経の刺激などで, PGI₂ 産生およびそれによる末梢血管抵抗血圧の変化にはこれからの研究が必要とされる。

結 語

PGI₂ 産生の示標として血中 6-keto-PGF_{1α} を特異的 RIA で測定。正血圧, 本態性高血圧患者の静脈血中濃度を家族歴あるいは加齢の影響を考慮し検討した。結果として正・高血圧者間では差はなかった。しかし家族歴を有する者は家族歴のない者より, 若年の正血圧, 高血圧者および中年高血圧者では低値であったが中年の正血圧, 老年者では差はなかった。また加齢により, 血中 6-keto-PGF_{1α} 値は低下傾向を示し, 家族歴のない者では老年者で有意に低値であった。これらのことから, PGI₂ 産生は遺伝的影響をうけている可能性があり, 高血圧の家族歴のある者は低く, 高血圧発症の一因となる可能性があり, 高血圧者で家族歴のある者は PGI₂ 低下が血圧増悪因子の一つとなる可能性があると考えられる。

文 献

- 1) Botha J.H., Leary W.P. and Asmal A.C.: Enhanced release of "PGI₂-like" substance in experimental hypertension. *Prostaglandins Med* 3: 251-252, 1979.
- 2) Botha J.H., Leary W.P. and Asmal A.C.: Enhanced release of a 'prostacyclin-like' substance from aortic strips of spontaneously hypertensive rats. *Prostaglandins* 19: 285-289, 1980.
- 3) Chang W., Murota S., Nakao J. and Orimo H.: Age-related decrease in prostacyclin biosynthetic activity in rat aortic smooth muscle cells. *Biochem Biophys Acta* 620: 159-166, 1980.
- 4) Chris-Hazellhol E. and Nugtern D.H.: Prostacyclin is not a circulating hormone. *Prostaglandins* 22: 739-746, 1981.
- 5) Dusting G.J., Moncada S. and Vane J.R.: Disappearance of prostacyclin in the circulation of the dog. *Br J Pharmacol* 62: 414-445, 1977.
- 6) Friedman L.A., Webster J., Hensby C.N. and Lewis P.J.:

- Prostacyclin Production in Arterial Hypertension, 97–101. Ed. by Lewis P.J. and O'Grady J., Clinical pharmacology of prostacyclin. Raven Press, New York, 1981.
- 7) Gotoh S., Ogihara T., Ohde H., Nakamaru M., Masuo K., Saeki S. and Kumahara Y.: Release of prostaglandin I_2 from hog kidney by propranolol. Prostaglandins Leukotriens Med 8: 537–544, 1982.
- 8) Grose J.H., Level M. and Gbeassor F.M.: Diminished urinary prostaglandin metabolite in essential hypertension. Clin Sci 59: 121–123s, 1980.
- 9) Gryglewski R.J., Dembinska-Kiec A., Chytkowski A. and Gryglewska T.: Prostacyclin and thromboxane A_2 biosynthesis capacities of heart, arteries and platelet at various stages of experimental atherosclerosis in rabbits. Atherosclerosis 31: 385–394, 1978.
- 10) Gryglewski R.J., Korbut R. and Ocetkiewicz A.: Generation of prostacyclin by lung in vivo and its release into the arterial circulation. Nature (London) 273: 765–767, 1978.
- 11) Hensby C.N., Barnes P.J., Dollery C.T. and Dargie H.: Production of 6-oxo-PGF $_{1\alpha}$ by human lung in vivo. Lancet i: 1162–1163, 1979.
- 12) Johnson M., Harrison H.E., Raftery A.T. and Elder J.B.: Vascular prostacyclin may be reduced in diabetes in man. Lancet ii: 325–326, 1979.
- 13) Limas C., Goldman P., Limas C.J. and Iwai J.: Effect of salt on prostaglandin metabolism in hypertension-prone and -resistant Dahl rats. Hypertension 3: 219–223, 1981.
- 14) Moncada S., Gryglewski R.J., Bunting S. and Vane J.R.: A lipid peroxide inhibits the enzyme in blood vessel microsomes that generates from prostaglandin endoperoxides the substance (prostaglandin X) which prevents platelet aggregation. Prostaglandins 12: 715–737, 1976.
- 15) Moncada S., Harman A.G., Higgs E.A. and Vane J.R.: Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI $_2$) by layers of the arterial wall. An explanation for the anti-thrombotic properties of vascular endothelium. Thromb Res II: 323–339, 1977.
- 16) Mullane K.M., Moncada S. and Vane J.R.: Prostacyclin release induced by bradykinin may contribute to the antihypertensive action of angiotension-converting enzyme inhibitors, 1159–1161. Ed. by Samuelsson B., Ramwell P. and Paoletti R., Advances in prostaglandin and thromboxane research, Raven Press, New York, 1980.
- 17) Pace-Asciak C.R., Carrara M.C., Rangaraj G. and Nicolaou K.C.: Enhanced formation of PGI $_2$, a potent hypotensive substance, by aortic rings and homogenates of the spontaneously hypertensive rat. Prostaglandins 15: 1005–1012, 1978.
- 18) Patrono C., Pugliese F., Ciabattini G. and Patrignani P.: Evidence for a direct stimulating effect of prostacyclin. J Clin Invest 69: 131–139, 1982.
- 19) Sinzinger H., Feigh W. and Silberbauer K.: Prostacyclin generation in atherosclerotic arteries. Lancet ii: 469, 1979.
- 20) Smith J.B., Ogletree M.L. and Lefer A.M.: Antibodies which antagonise the effects of prostacyclin. Nature 274: 64–65, 1978.
- 21) Swartz S.L., Williams G.H., Hollenberg N.K., Levine L., Dlugy R.G. and Moore T.J.: Captopril-induced changes in prostaglandin production. J Clin Invest 65: 1257–1264, 1980.
- 22) Tansik R.L., Namn D.H. and White G.L.: Synthesis of prostaglandin 6-keto-PGF $_{1\alpha}$ by cultured aortic smooth muscle cells and stimulation of its formation in a coupled system with platelet lysates. Prostaglandins 15: 399–408, 1978.
- (受付日: 57. 6. 3)