高血圧自然発症ラット, 脳卒中易発症ラットの血漿 レニン活性, とくに降圧剤投与の影響について

中 田 英 浩

PLASMA RENIN ACTIVITY IN STROKE-PRONE AND -RESISTANT SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS: RELATIONSHIP TO SOME ANTIHYPERTENSIVE DRUGS

Teruhiro Nakada

Hypertension-Endocrine Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of
Health, Bethesda, Maryland 20014 U.S.A.

Pepstatin (200 µg/kg), clonidine (200 µg/kg), phenoxybenzamine (POB) (1 mg/kg or 3.5 mg/kg) or propranolol (3 mg/kg) was subcutaneously injected twice daily to male young Wistar Kyoto rats (WKY), spontaneously hypertensive rats (SHR) and stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) for consecutive 14 days. It was found 1) that pepstatin failed to reduce the blood pressure in SHR and SHRSP, and PRA in these genetically hypertensive strains were similar to that of the saline-treated control animals. However, a slight decrease of blood pressure (6.2%, $p<0.05$) concomitant with an increase of PRA (81.5%), $p<0.05$ was observed in the pepstatin-treated WKY. 2) that there was a significantly lower blood pressure in clonidine-treated WKY (16.2%, $p<0.001$), SHR (22.6%, $p<0.001$) and SHRSP (37.7%, $p<0.001$) as compared to that of saline-treated rats; that PRA of WKY, but not that of SHR, or SHRSP, was decreased by treatment of clonidine (79.3%, $p<0.01$). 3) that lower dose of POB significantly ($p<0.001$) decreased blood pressure in WKY (11.5%), SHR (12.8%) and SHRSP (25.1%); that higher dosage of it caused significant ($p<0.001$) reduction of blood pressure and an increase of heart rate in each strain concomitant with remarkable increase ($p<0.001$) of PRA in WKY (328.5%), SHR (336.2%) and SHRSP (249.7%). 4) that blood pressure and heart rate of propranolol-treated WKY was similar to those of control rats, however PRA was lower than that of the control rats. Propranolol administration to SHR or SHRSP did not lower PRA, but caused bradycardia with a paradoxical rise in blood pressure in SHR at the age of 7 weeks (7.0%, $p<0.001$) or 8 weeks (7.3%, $p<0.01$) as well as 8-week-old SHRSP (5.8%, $p<0.001$).

These results indicate three important variables. First, renin-angiotensin system in young genetically hypertensive rats did not play an important role in the pathogenesis of genetic hypertension. Second, adrenergic receptor of WKY appeared to be more sensitive than that of SHR or SHRSP except the response of heart rates of SHR or SHRSP treated with propranolol. Third, pepstatin showed no hypotensive effect on SHR or SHRSP.

要旨: 異つた作用機序をもつ降圧剤, 新しく開発された protease inhibitor を若年性の高血圧自然発症ラット (SHR), 脳卒中易発症ラット (SHRSP) に投与し, 以下のごとき成績を得た。

- 1) pepstatin を SHR, SHRSP に投与しても, 血圧は下降せず, 血漿レニン活性 (PRA) も不変であつた。正常血圧ラット (WKY) への本剤投与は血圧下降と PRA の上昇をきたした。
- 2) clonidine は SHR, SHRSP の PRA を変えないが, 血圧下降作用は著しい。本剤は WKY の血圧と PRA を著減させた。

3) phenoxybenzamine 投与は WKY, SHR, SHRSP の血圧下降, 心拍数増加, PRA の上昇をきたせた。

4) propranolol は SHR, SHRSP の血圧上昇を惹起させたが PRA は不変であつた。心拍数は減少した。

一方 WKY の血圧, 心拍数は不変であつたが PRA は減少した。

以上の成績より, 以下のごとき結論を得た。1) 若年性 SHR, SHRSP のレニン・アンギオテンシン系は genetic hypertension の原因とは無関係である。2) WKY の adrenergic receptor は SHR, SHRSP のそれより, propranolol の実験で得た成績の一部をのぞきより sensitive である。3) in vivo での皮下投与実験では, pepstatin 200 μ g/kg の SHR, SHRSP への投与は, 降圧作用, レニン抑制作用を示さない。

結 言

高血圧自然発症ラット (SHR) はヒトの本態性高血圧症のモデル動物と見做されている。そのレニン・アンギオテンシン系の亢進が, 昇圧の病因となり得るか否かについては一致した見解がない。因に SHR の血漿レニン活性 (PRA) は上昇しているとする報告もあり¹⁾, 逆の見解もある²⁾。最近, 岡本らは急激な血圧上昇と, それに伴う脳卒中を容易に惹起させる脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (SHRSP) の作成に成功したが³⁾, この動物のレニン・アンギオテンシン系, および降圧剤の影響を検査した論文は少い。著者はこれら genetically hypertensive rats, とくに SHRSP の高血圧の発症にレニンが関与しているか否かを知る目的で, 異つたタイプの降圧剤ないしレニン抑制剤を若年性高血圧ラットに投与し, 若干の知見を得たので, ここに述べる。

実験動物および方法

SHR は岡本・青木が Wistar Kyoto rat (WKY) より, その選択的兄妹交配により分離したもので⁴⁾, その第13代が NIH に移された。SHRSP は SHR の F_{32,34} より最近, 岡本らが作成したもので³⁾, 最も脳血管性病変が強いといわれている A₃ substrain が NIH の Animal Production Section にて飼育されている。これらのラットを Veterinary Resources Branch より4週齢にて実験室に移し, NIH open formula A (0.36% Na, 0.85% K 含有)⁵⁾にて飼育し, 2週間環境に適合させた後, 94匹の WKY, 72匹の SHR, 75匹の SHRSP に以下のごとき薬物を投与した。すなわち, 第I群のラットには生理食塩水 0.1ml を, 第II群のラットには pepstatin (Institute of Microbial Chemistry, Tokyo, Japan) 200 μ g/kg を, 第III群のラットには clonidine HCl (Boehringer Ingelheim) 200 μ g/kg を, 第IV群のラットには phenoxybenzamine HCl (POB) (Smith, Kleine and French Co., Philadelphia) 1mg/kg を, 第V群のラットには POB 3.5mg/kg を, 第VI群のラットには propranolol HCl (propranolol) (Ayerst Laboratories, New York) 3mg/kg を,

それぞれ1日2回第6週齢より第8週齢より第8週齢まで連日皮下注射した。なお第I～第VI群のラットは11～25匹の WKY, 8～19匹の SHR, 7～16匹の SHRSP より成り, pepstatin は pH 7.5 の phosphate buffered saline に溶解させ, clonidine, propranolol は生理食塩水に溶解させて動物に投与した。収縮期血圧は無麻酔にて tail cuff method にて測定し⁶⁾, その脈波を Physiograph (Desk Model Type DMP-4A, E & M Instrument Co., Inc. Houston, Texas) に記録した。血圧と心拍数は実験期間中, 5回測定した。14日間の上記薬物投与の後, すべてのラットをギロチン法にて屠殺し, 駆幹血 3ml を 7.5mg の EDTA Na₂ を含有する冷却試験管内に採取した。血液は 4°C, 1,200g で20分間遠沈し, 血漿を凍結保存した。PRA 測定は Katz & Smith⁷⁾が開発した angiotensin の radioimmunoassay で, Yun ら⁸⁾の文献に詳細に述べられている。PRA は ng/ml/hr で示した。

実験成績

薬剤無投与の6週齢の WKY の血圧は 123 $\pm$ 2mmHg (平均 $\pm$ 標準誤差)で, 軽度には上下しながら加齢とともに僅かに上昇し, 8週齢では6週齢より7mmHg 高値を示す。薬剤無投与の SHRSP の血圧上昇は著しく, 同週齢の SHR のそれを凌ぐ。因に 155 $\pm$ 2 : 138 $\pm$ 2 (生後42日目), 168 $\pm$ 4 : 149 $\pm$ 5 (生後45日目), 179 $\pm$ 4 : 157 $\pm$ 2 (生後49日目), 184 $\pm$ 2 : 158 $\pm$ 2 (生後52日目), 191 $\pm$ 2 : 164 $\pm$ 2 (生後56日目) (各, SHRSP : SHR, mmHg, 平均 $\pm$ 標準誤差)であつた (Fig. 1)。Fig. 1, 2 に示すごとく, 8週齢の薬剤無投与の WKY, SHR, SHRSP の心拍数は 428 $\pm$ 12, 475 $\pm$ 10, 495 $\pm$ 12 (各, beats/min, 平均 $\pm$ 標準誤差)で, WKY に比し SHR, SHRSP の心拍数は有意に高い (それぞれ $p < 0.01$, $p < 0.001$)。pepstatin 投与は SHR, SHSP の血圧上昇を阻止できない。わずかに8週齢の SHRSP の心拍数を 11.5% 減少させたにすぎない。clonidine 投与はどのラットの血圧も低下させる。その低下率は7ないし8週齢の WKY で 10.2ないし 16.2% 同週齢の SHR で 17.2% ない

Fig. 1 Variation of systolic blood pressure (mmHg) and heart rate (beats/min) of young male rats. Each group consisted of 11-25 WKY, 8-19 SHR or 7-16 SHRSP was give drug treatment twice daily from 6 to 8 weeks of age such as saline, pepstatin, clonidine, two dosages of POB or propranolol. Dosis and method of these drug administration as in MATERIALS AND METHODS. Numbers in blanks indicate number of animals. Each bar represents the S.E.M. *** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$; compared to age-matched saline-treated rats in each strain.

し22.6%, 同週齢の SHRSP で26.2ないし37.7%であつた。POB の 1mg/kg ないし3.5mg/kg の投与は、どのラット内血圧も漸減ないし急減させた。因に POB 1mg/kg の WKY に対する投与で、その血圧下降度は4.1% (N.S.) (生後45日目), 9.4% ($p < 0.01$) (生後49日目), 12.7% ($p < 0.001$) (生後52日目), 11.5% ($p < 0.001$) (生後56日目)であり、同剤 3.5mg/kg 投与で22.0% ($p < 0.001$) (生後45日目), 7.8% ($p < 0.05$) (生後49日目), 2.4% (N.S.) (生後52日目), 12.3% ($p < 0.001$) (生後56日目)であつた。SHR に対する POB 投与は dose dependent な血圧下降を生じたが SHSP に対してはたそうではなかつた (Fig. 1)。生後45日目の SHR を除き、POB 投与は dose dependent な心拍数増動を惹起させた (Fig. 1)。

propranolol の投与を受けた WKY の血圧、心拍数は無変化であつた (Fig. 1) 一方、同剤投与を受けた SHR, SHRSP に徐脈と血圧上昇が認められた (Fig. 2)。因に propranolol 投与を受けた7ないし8週齢の SHR の血圧は7.6% ($p < 0.001$) ないし7.3% ($p < 0.01$) 上昇し、心拍数は13.3% ($p < 0.001$) ないし10.1% ($p < 0.01$) 減少した。propranolol 投与を受けた8週齢の SHSP は血圧で5.8% ($p < 0.001$) 上昇し、心拍数で17.2% ($p < 0.001$) 減少した。

8週齢のラットの PRA は Fig. 2 に示すごとくで、薬剤無投与の WKY, SHR, SHRSP の PRA はそれぞれ 7.33 ± 0.61 , 5.47 ± 0.64 , 8.49 ± 0.97 ng/ml/hr (平均 $\pm$ 標準誤差) であつた。pepstatin 投与を受けた WKY の PRA は 13.30 ± 2.39 ng/ml/hr (平均 $\pm$ 標準誤差) で、

Fig. 2 Systolic blood pressure (mmHg), heart rate (beats/min) and PRA (ng/ml/hr) of 8-week-old WKY, -SHR and -SHRSP treated from 6 to 8 weeks of age with the same medications as in Fig. 1. Dosis, method of the drug administrations or schematic representation as in Fig. 1. Vertical bars: $\pm$ standard error of means.

*** $p < 0.001$, ** $p < 0.01$, * $p < 0.05$; compared to WKY in the same medication group.

‡ $p < 0.001$, † $p < 0.01$, + $p < 0.05$; compared to paired comparisons.

対照 WKY より僅かに ($p < 0.05$) 高いが、血圧は軽度 ($p < 0.05$) 低い (122 ± 3 vs 130 ± 2 mmHg, 各平均 $\pm$ 標準誤差). 一方, pepstatin 投与を受けた SHR, SHRSP の PRA はそれぞれ 4.86 ± 1.35 , 11.59 ± 1.47 ng/ml/hr (平均 $\pm$ 標準誤差) で、対照ラットの PRA と有意差はなかった. clonidine 投与を受けた WKY の PRA は 1.52 ± 0.41 ng/ml/hr (平均 $\pm$ 標準誤差) と対照 WKY のそれより低い ($p < 0.001$) が、本剤投与の SHR, SHRSP の PRA はそれぞれ 3.55 ± 1.29 , 11.90 ± 1.79 ng/ml/hr (平均 $\pm$ 標準誤差) で、対照ラットの PRA と同レベルであった. POB を 1mg/kg ないし 3.5mg/kg をラットに投与すると、WKY の PRA は 11.21 ± 0.89 ないし 31.41 ± 4.35 ng/ml/hr (平均 $\pm$ 標準誤差), SHR のそれは 6.77 ± 1.31 ないし 23.86 ± 3.83 ng/ml/hr (平均 $\pm$ 標準誤差), SHPSP のそれは 9.94 ± 0.66 ないし 29.69 ± 5.98 ng/ml/hr

(平均 $\pm$ 標準誤差) と dose related に上昇した. propranolol 投与を受けた WKY の血圧、心拍数は対照 WKY とほぼ等しいが、PRA は 4.52 ± 0.61 ng/ml/hr と低値であった ($p < 0.001$), 一方、同剤投与を受けた SHR, SHRSP の PRA は対照ラットの PRA と有意差はなかった.

考 按

pepstatin は acid protease の specific inhibitor として知られているが⁹⁾, in vitro においてレニン基質の抑制作用を有することが判明した¹⁰⁾¹¹⁾. in vivo においても予め 0.005 dog unit のレニンを投与して血圧上昇を来たしてから、50, 200 μ g の pepstatin を静注すると降圧効果が得られたとの報告もある¹¹⁾. 本実験に於ては、pepstatin は SHR, SHRSP の高血圧の発症を阻止し得なかった. 本薬剤の投与で第一に、レニンは SHR, SHRSP の高血圧の成因と考え難いこと. 第二に 1 日 2 回、14 日間の pepstatin 皮下注射では SHR, SHRSP の PRA が有意の変化を示さないことが判明した. pepstatin は pepsin の inhibitor であり、pepsin は pH 7 前後でレニン基質に作用してアンジオテン I を生じることから¹²⁾, 最近、pepstatin のレニン・アンジオテンシン系への作用が注目されている¹⁰⁾¹¹⁾¹²⁾. pepstatin の投与を受けた SHR, SHRSP の PRA が対照ラットのそれと大差なかった理由は pepstatin の in vivo での効果が短時間に限られていること¹¹⁾ などより、本実験での本剤の投与量、投与方法が PRA を変化させるのに適切でなかったのか、これら genetically hypertensive rats のレニン・アンジオテンシン系は亢進しておらず、本剤に反応しにくかったのか、in vivo での本剤の作用は in vitro と異なるのかなどの可能性が考えられる in vivo における本剤のレニン分泌抑制作用を明確に示した論文はなく、現在、上記成績の真の理由は不明である.

clonidine の正常血圧ラットに対する降圧作用は麻酔を施行されたウィスターラット¹³⁾, 施行されないウィスターラット¹⁴⁾, ビスを受けたウィスターラット¹⁵⁾, フロセミド投与で体内の Na が減少した SD ラット¹⁶⁾ において知られている. 本実験においても clonidine 投与で WKY の血圧は下降し、PRA は減少した. しかしながら PRA の減少が WKY の降圧の原因とは即断できない. clonidine の末梢の α -adrenergic blocking 作用も部分的に血圧下降に貢献するが¹⁷⁾, 主として中枢の adrenergic receptor agonist としての作用で血圧は下降すると考えられている¹⁴⁾. clonidine の SHR に対する

経口投与は降圧作用を示すことが Roba ら¹⁸⁾, Sugimoto ら¹⁹⁾により示された。本実験では clonidine の皮下投与で, Sugimoto ら¹⁹⁾より大量投与であつたがやはり降圧作用を呈した。SHR の sympathetic nerve activity は亢進しており, 降圧療法によるその低下が報告されている²⁰⁾。一方, sympathetic nervous system は少なくともレニン分泌に部分的に関与していることが知られている²¹⁾。従つて, clonidine 投与を受けた SHR, SHRSP が, PRA はほとんど変化させずに 血圧のみ下降したこと (Fig. 1) は, レニン過分泌がこれら高血圧動物の昇圧因子と見なし得ないことを示している。しかし, その解釈は複雑となる。clonidine のレニン分泌抑制作用が, 腎の perfusion pressure の低下によりレニン分泌が促進されるため隠されることが可能性の一つとして著者には考えられる。しかしながら上記の現象の完全な解明は不明である。

POB を正常血圧ラットまたは高血圧ラットに投与すると, 最初は cardiac depression が生じ, ついで連続投与による α -adrenolytic action で血圧が下降すると見なされている²²⁾。中枢のみならず, 末梢における α -receptor の抑制は, β -receptor を刺激しレニン過分泌が生じたと推測される。

正常食塩含有食にて飼育した SHR, SHRSP に対して propranolol を投与すると, 徐脈とともに軽度の血圧上昇が生じた (Fig. 2)。propranolol 投与による血圧の paradoxical な上昇は, Forman & Mulrow によりすでに報告されている²³⁾。一方, propranolol の SHR に及ぼす顕著な降圧作用も少なからず報告されている^{18) 24) 25)}。このような不一致は, 実験動物の年齢差にのみ帰することはできない。ちなみに, Forman & Mulrow²³⁾は生後 6~8 カ月の SHR を用いており, 本実験では 6~8 週齢の SHR を用いてほぼ同様の成績を得た。著者は実験成績の不一致は投与量の差に帰因すると考えたい。SHR の降圧をきたしたとする報告を調べるに, propranolol の投与量は, 著者の投与量の 10 倍¹⁸⁾, 12 倍²⁵⁾または 17 倍²⁴⁾にも達している。大量の propranolol が局所的に anesthetic properties を示して血圧を下降させたとも考えられる。propranolol 投与を受けた WKY の PRA は対照 WKY に比し低い, 前者の血圧は後者のそれとほぼ等しいこと。propranolol 投与を受けた SHR, SHRSP と薬剤無投与のそれらの PRA レベルに有意差はなく, 前者群の血圧が paradoxical に上昇したことより, 若年性 WKY, SHR, SHRSP のレニンの変動が, それらの血

圧上昇に直接, 結びつくとは考え難い。

結 語

pepstatin 200 μ g/kg, clonidine 200 μ g/kg, POB 1mg/kg ないし 3.5mg/kg, または propranolol 3mg/kg を 1 日 2 回, 14 日間, 若年性の WKY, SHR, SHRSP に皮下投与し, 以下のごとき成績を得た。

1) pepstatin は SHR, SHSP の高血圧の発症を阻止し得ず, それらラットの PRA は対照ラットのそれと同レベルであつた。pepstatin 投与を受けた WKY の血圧は軽度 to 下降し (6.2%, $p < 0.05$), PRA も軽度 ($p < 0.05$) 上昇した。

2) clonidine 投与は WKY, SHR, SHRSP の血圧をそれぞれ 16.2% ($p < 0.001$), 22.6% ($p < 0.001$), 37.7% ($p < 0.001$) 減少させた。本薬剤投与の SHR, SHRSP の PRA は対照ラットのそれとほぼ等しいが, 本剤投与の WKY の PRA は薬剤無投与 WKY の 79.3% 低下した ($p < 0.01$)。

3) POB 1mg/kg 投与は有意 ($p < 0.001$) 血圧下降を WKY (11.5%), SHR (12.8%), SHRSP (25.1%) に惹起させ, 心拍数の増加を WKY (35.8%), SHR (40.4%), SHRSP (25.1%) に惹起させた。さらに本剤 3.5mg/kg の投与を受けた WKY, SHR, SHRSP の PRA は, それぞれ薬剤無投与ラットのそれより WKY で 328.5% ($p < 0.001$), SHR で 336.2% ($p < 0.001$), SHRSP で 249.7% ($p < 0.001$) 高値であつた。

4) propranolol 投与を受けた WKY の血圧, 心拍数に著変はなかつたが, その PRA は薬剤無投与の WKY の PRA に比し 38.3% ($p < 0.001$) 低値であつた。propranolol を SHR, SHRSP に投与しても, それらの PRA は低下せず, 徐脈と paradoxical な血圧上昇が SHR では 7 週齢 (7.0%, $p < 0.001$) および 8 週齢 (7.3%, $p < 0.01$) に認められ, SHRSP では 8 週齢 (5.8%, $p < 0.001$) に認められた。

以上の成績より, 以下のごとき結論を得た。1) 若年性 SHR, SHRSP のレニン・アンジオテンシン系は genetic hypertension の原因と無関係である。2) WKY の adrenergic receptor は, SHR, SHRSP のそれより propranolol 投与で見た心拍数の成績を除き, より sensitive response を示す。3) in vivo での皮下投与の慢性実験では, pepstatin 200 μ g/kg の SHR, SHRSP への投与は降圧作用, 血漿レニン低下作用を示さない。

稿を終るにあたり, pepstatin を提供していただき, それに関する御助言を賜った梅沢浜夫博士, 青柳高明博

士（微生物化学研究所）に深謝する。本実験の施行に直接、御協力、御援助をいただいた Walter Lovenberg 博士, John C.H. Yun 博士, Frederic C. Bartter 博士 (Hypertension-Endocrine Branch, National Heart, Lung and Blood Institute, NIH, Bethesda, Maryland 20014, U.S.A.) に深謝する。

(本論文の要旨は、第23回日本腎臓学会総会において報告した。)

文 献

- 1) Sen, S., Smeby, R.R. and Bumpus, F.M.: Renin in rats with spontaneous hypertension. *Circ. Res.*, **31**, 876—880, 1972.
- 2) Shiono, K. and Sokabe, H.: Renin-angiotensin system in hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, **231**, 1295—1299, 1976.
- 3) Okamoto, K., Yamori, Y. and Nagaoka, A.: Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR). *Circ. Res.*, **34—35** (Suppl. 1), 143—153, 1974.
- 4) Okamoto, K. and Aoki, K.: Development of spontaneously hypertensive rats. *Jap. Circ. J.*, **27**, 282—293, 1963.
- 5) Knapka, J.J., Smith, K.P. and Judge, F.J.: Effect of open and closed formula rations on the performance of three strains of laboratory mice. *Lab. Anim. Sci.*, **24**, 480—487, 1974.
- 6) Pfeffer, J.M., Pfeffer, M.A. and Frohlich, E.D.: Validity of an indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Lab. Clin. Med.*, **78**, 957—962, 1971.
- 7) Katz, F.H. and Smith, J.A.: Radioimmunoassay of angiotensin I: Comparison of two renin activity methods and use for other measurements of the renin system. *Clin. Chem.*, **18**, 528—533, 1972.
- 8) Yun, J.C.H., Delea, C.S., Bartter, F.C. and Kelly, G.: Increase in renin release after sinoaortic and cervical vagotomy. *Am. J. Physiol.*, **230**, 777—783, 1976.
- 9) Umezawa, H., Aoyagi, T., Morishima, H., Matsuzaki, M., Hamada, M. and Takeuchi, T.: Pepstatin, a new pepsin inhibitor produced by actinomycetes. *J. Antibiot. (Tokyo)*, **23**, 259—262, 1970.
- 10) Orth, H., Hackenthal, E., Lazar, J., Miksche, U. and Gross, F.: Kinetics of the inhibitory effect of pepstatin on the reaction of renin with rat plasma substrate. *Circ. Res.*, **35**, 52—55, 1974.
- 11) Gross, F., Lazar, J. and Orth, H.: Inhibition of the renin-angiotensinogen reaction by pepstatin. *Science*, **175**, 656, 1972.
- 12) Franz de Fernández, M.T., Paladini, A.C. and Delius, A.E.: Isolation and identification of a pepstatin. *Biochem. J.*, **97**, 540—546, 1965.
- 13) Pettinger, W.A., Keeton, T.K., Campbell, W.B. and Harper, D.: Evidence for a renal α -adrenergic receptor inhibiting renin release. *Circ. Res.*, **38**, 338—346, 1976.
- 14) Lapski, J., Przybylski, J. and Solnicka, E.: Reduced hypotensive effect of clonidine after lesions of the nucleus tractus solitarius in rats. *Europ. J. Pharmacol.*, **38**, 19—22, 1976.
- 15) Armstrong, J.M. and Boura, A.L.A.: Effects of clonidine and guanethidine on peripheral sympathetic nerve function in the pithed rat. *Brit. J. Pharmacol.*, **47**, 850—852, 1973.
- 16) Pals, D.T.: Hypotensive effect of clonidine during sodium deplet in the rat. *Circ. Res.*, **37**, 795—801, 1975.
- 17) Dollery, C.T. and Reid, J.L.: Central noradrenergic neurons and the cardiovascular actions of clonidine in the rabbit. *Brit. J. Pharmacol.*, **47**, 206—216, 1973.
- 18) Roba, J., Lambelin, G. and Schaepdryver, A.F.: Antihypertensive activity of four blocking agents in spontaneously hypertensive rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.*, **200**, 182—190, 1972.
- 19) Sugimoto, S., Hashida, M. and Kasahara, K.: Effect of prolonged administration of clonidine to spontaneously hypertensive rats on blood pressure, cerebral norepinephrine content and angiographic finding in the kidney. *Jap. Circ. J.*, **40**, 319—328, 1976.
- 20) Judy, W.V., Watanabe, A.M., Henry, D.P., Besch, H.R. Jr., Murphy, W.R. and Hockel, G.M.: Sympathetic nerve activity. Role in regulation of blood pressure in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res. (Suppl. 2)*, **38**, 21—29, 1976.
- 21) Ganong, W.F.: Biogenic amines, sympathetic nerves, and renin secretion. *Fed. Proc.*, **32**, 1782—1784, 1973.
- 22) Jacquey, A.M. et Wepierre, J.: Action de la phénoxybenzamine et de la guanéthidine sur l'activité cardiovasculaire globale et les débits sanguins nutritionnels du rat normal et du rat hypertendu. *Annales pharmaceutiques françaises*, **33**, 413—424, 1975.
- 23) Forman, B.H. and Mulrow, P.J.: Effect of propranolol on blood pressure and plasma renin activity in the spontaneously hypertensive rat. *Circ. Res.*, **35**, 215—221, 1974.

- 24) Weiss, L., Lundren, Y. and Folkow, B.: Effect 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.
- 25) Ljung, B., Åbland, B., Dahlöf, C., Henning, M. and Hultberg, B.: Impaired vasoconstriction nerve function in spontaneously hypertensive rats after long-term treatment with propranolol and metoprolol. *Blood Vessels*, **12**, 311—315, 1975.

(1980年6月9日受付)