Prostaglandin E1, E2, F2 α に対する摘出ウサギ

膀胱利尿筋の反応における年齢の影響

秋田大学医学部泌尿器科教室 森 田 隆
(主任: 土田正義教授)EFFECT OF AGEING ON THE RESPONSE OF RABBIT ISOLATED BLADDER
DETRUSOR TO PROSTAGLANDIN E1, E2 AND F2 α

Takashi Morita

Department of Urology, Akita University School of Medicine
(Chairman: Prof. Seigi Tsuchida)

Experiments were done to determine if age-related changes occur in responses of rabbit bladder detrusor to prostaglandins E1, E2 and F2 α . The contractile response to prostaglandin E1 was greater in isolated detrusor muscles from mature rabbits than in those from premature rabbits. In contrast, the contractile responses to prostaglandin E2 and F2 α were greater in muscles from premature rabbits than in those from mature rabbits. These results suggest that prostaglandins E1, E2 and F2 α have an important role in the change of bladder contraction with age.

要約: Prostaglandin E1, E2, F2 α に対する膀胱利尿筋の反応が, 年齢に影響されるか否かを検討するため, 幼若ウサギおよび成熟ウサギ膀胱利尿筋の自発収縮張力に対する Prostaglandin E1, E2, F2 α の作用を調べた。

Prostaglandin E1, E2, F2 α はいずれも幼若ウサギ, 成熟ウサギ膀胱利尿筋収縮を有意に亢進させた。E1 の効果は成熟ウサギにおいてより強いのに対し, E2 および F2 α の効果は幼若ウサギにおいてより強く表れた。

これらの結果は, Prostaglandin E1, E2, F2 α はいずれも膀胱利尿筋を収縮させるが, その収縮効果の強さは年齢に依存して変化することを示唆していると思われた。

緒 言

膀胱利尿筋に対する Prostaglandin (以下 PG と略す。)の作用については, 多くの in vivo, in vitro の動物実験が行なわれており, 最近では, 膀胱機能に障害を有する患者の膀胱内に PG E2 を注入して有効な膀胱収縮を引き起こす臨床的試みも行なわれている。しかし, これまで報告されている結果について全部が一致しているわけではない。

ところで, PG の作用については種による差のみならず性によっても差があることが知られているが, 最近年齢によっても PG の作用が大幅に変ることが報告されるようになった。そこで, 膀胱利尿筋に対する PG の作用を年齢の点から検討することを目的として本研究を行なった。

実験対象および方法

体重368g から452g までの生後3週の新Zealand

白ウサギ10匹(以下これを幼若ウサギと呼ぶ。)および体重2.50kg から4.85kg までの生後2年以上の新Zealand 白ウサギ10匹(以下これを成熟ウサギと呼ぶ。)を用いた。麻酔をせずに気絶させて脱血屠殺後開腹し素早く膀胱を摘出した。95%O₂+5%CO₂の混合ガスで完全に飽和した37℃ Krebs 液(NaCl 133mM, KCl 4.7mM, CaCl₂ 1.9mM, MgCl₂ 1.2mM, glucose 8.3mM; pH 7.4)中で膀胱利尿筋の前壁中央部から縦方向に8mm×2mmの平滑筋切片を2つ採取した。幼若ウサギと成熟ウサギの膀胱は大きさにおいて差があったが, 採取する筋切片の大きさは同一とした。前述の Krebs 液を満たした3.0mlの恒温液槽の底に利尿筋切片の一端を4-0絹糸で固定し, 他端を4-0絹糸を介してStatham UC-2 isometric force transducerに固定した。槽中の Krebs 液には実験中95% O₂+5%CO₂混合ガスを持続的に注入した。筋切片には

予め1gの張力を負荷し、自発収縮が出現し安定するのを待って記録を開始した。

薬剤はPG E1 (Sigma), 10^{-10} M— 10^{-5} M (槽中の濃度を示す。以下同じ。), PG E2 (Sigma), 10^{-10} M— 10^{-5} M, PG F2 α (Sigma), 10^{-10} M— 10^{-5} M, Phentolamine (Ciba-Geigy), 10^{-5} M, Propranolol (Sigma), 10^{-5} M, Atropine (Sigma), 10^{-5} Mを蒸留水に溶解し、一回の投与体積を0.03mlとして投与した。PGは5分間隔で濃度累積的に投与した。

自発収縮張力の変化から効果を判定する場合、収縮張力が必ずしも常に一定ではないため結果の判定が難しい。そこで、薬剤を投与する前の1分間および薬剤投与後4分から5分までの1分間の収縮をデータレコーダーに録音し、後程、記録紙のスピードを速くして再生し、収縮張力の平均を算出してその平均値をコントロール値およびその濃度における張力値とした。又、異なる筋切片同士で反応の大きさを比較する場合は、コントロール値に対する変化の割合で比較した。統計的な有意差の検定はnon-paired t-testを用いて行なった。

結 果

幼若および成熟ウサギの膀胱利尿筋は共に図1に示すような自発収縮を発生した。幼若および成熟ウサギ膀胱利尿筋の自発収縮の大きさ、単位時間あたりの収縮回数においては有意な差は認められなかった。

幼若ウサギ膀胱利尿筋にPG E1を投与した時の記録を図2に示す。投与前の自発収縮張力は 0.81 ± 0.06 g (平均 $\pm$ 標準偏差, $n=6$, 以下同じ)であり、 10^{-10} M投与により 0.84 ± 0.06 g, 投与前と比較して104 $\pm$ 1%となり有意に増加した。 10^{-9} Mでは 0.92 ± 0.05 g, 114 $\pm$ 5%, 10^{-8} Mでは 0.95 ± 0.04 g, 118 $\pm$ 6%, 10^{-7} Mでは 1.01 ± 0.05 g, 126 $\pm$ 5%, 10^{-6} Mでは 1.06 ± 0.02 g, 132 $\pm$ 8%, 10^{-5} Mでは 1.05 ± 0.02 g, 131 $\pm$ 8%と漸次増加する傾向にあったが、 10^{-8} M以上の濃度では統計的に有意な濃度依存性増加を示さなかった。幼若ウサギ膀胱利尿筋にPG E2を投与した時の記録を図3に示す。投与前の発生収縮張力は 0.85 ± 0.05 g ($n=5$)であり、 10^{-10} M投与によって 1.18 ± 0.12 g, 138 $\pm$ 7%に有意に増加した。 10^{-9} Mでは 1.30 ± 0.07 g, 153 $\pm$ 3%, 10^{-8} Mでは 1.44 ± 0.06 g, 171 $\pm$ 4%, 10^{-7} Mでは 1.60 ± 0.06 g, 188 $\pm$ 5%, 10^{-6} Mでは 1.63 ± 0.06 g, 193 $\pm$ 5%, 10^{-5} Mでは 2.09 ± 0.08 g, 247 $\pm$ 9%と濃度依存性に増加した。幼若ウサギ膀胱利尿筋にPG F2 α を投与した時の記録を図4に示す。投与前の張力は 0.81 ± 0.08 g

図1 摘出ウサギ膀胱利尿筋切片の自発収縮曲線。図には成熟ウサギのそれを示す。

図2 幼若ウサギ膀胱利尿筋のPG E1に対する反応。nsはnot significantを表わす。

図3 幼若ウサギ膀胱利尿筋のPG E2に対する反応。nsはnot significantを表わす。

($n=5$)であり、 10^{-10} M投与によって 0.81 ± 0.06 g, 100 $\pm$ 3%, 10^{-9} Mでは 0.82 ± 0.08 g, 102 $\pm$ 2%であり有意な変化は認められなかった。しかし、 10^{-8} Mでは 0.89 ± 0.06 g, 111 $\pm$ 8%, 10^{-7} Mでは 1.03 ± 0.08 g,

図4 幼若ウサギ膀胱利尿筋のPG F2 α に対する反応. nsはnot significantを表わす. 低濃度 10^{-10} M, 10^{-9} Mでは全く反応しないことが判る.

128 $\pm$ 10%と増加し, 10^{-6} Mでは1.67 $\pm$ 0.17g, 208 $\pm$ 18%, 10^{-5} Mでは2.56 $\pm$ 0.25g, 326 $\pm$ 27%と著明に増加した.

幼若ウサギ膀胱のPG E1, E2, F2 α に対する反応を, 投与前(コントロール)を100として表し図5に示す. PG E1, E2は 10^{-10} Mにおいて既に収縮作用を有しているが, PG F2 α は 10^{-10} M, 10^{-9} Mでは反応を起こさず, 10^{-8} Mで始めて有意な収縮反応を引き起こした. 収縮効果の強さを比較すると, 10^{-10} M, 10^{-9} MではE2>E1>F2 α , 10^{-8} M, 10^{-7} MではE2>E1 $\approx$ F2 α , 10^{-6} MではF2 α $\approx$ E2>E1, 10^{-5} MではF2 α >E2>E1であった.

成熟ウサギ膀胱利尿筋にPG E1を投与した時の記録を図6に示す. 投与前の自発収縮張力は0.78 $\pm$ 0.07g (n=5)であり, 10^{-10} M投与によって0.90 $\pm$ 0.09g, 118 $\pm$ 3%に増加した. 10^{-9} Mでは0.95 $\pm$ 0.09g, 122 $\pm$ 4%, 10^{-8} Mでは1.03 $\pm$ 0.09g, 132 $\pm$ 7%, 10^{-7} Mでは1.08 $\pm$ 0.10g, 138 $\pm$ 7%, 10^{-6} Mでは1.22 $\pm$ 0.12g, 156 $\pm$ 7%, 10^{-5} Mでは1.50 $\pm$ 0.10g, 192 $\pm$ 4%と濃度依存性に増加した. 成熟ウサギ膀胱利尿筋にPG E2を投与した時の記録を図7に示す. 投与前の収縮張力は0.84 $\pm$ 0.08g (n=5)であり, 10^{-10} M投与によって1.19 $\pm$ 0.09g, 142 $\pm$ 3%, 10^{-9} M投与によって1.31 $\pm$ 0.11g, 156 $\pm$ 4%, 10^{-8} M投与によって1.32 $\pm$ 0.11g, 158 $\pm$ 3%, 10^{-7} Mにより1.39 $\pm$ 0.12g, 166 $\pm$ 4%, 10^{-6} Mにより1.45 $\pm$ 0.14g, 173 $\pm$ 3%, 10^{-5} Mにより1.61 $\pm$ 0.17g, 192 $\pm$ 4%と濃度依存性に増加した. 成熟ウサギ

図5 幼若ウサギ膀胱利尿筋のPG E1, E2, F2 α に対する反応. PG投与前(Control)を100として表わした. nsはnot significantを表わす. 10^{-7} MまではPG E2の効果が最も大きく, 10^{-5} MではPG F2 α の効果が最も大きい.

図6 成熟ウサギ膀胱利尿筋のPG E1に対する反応. nsはnot significantを表わす.

図7 成熟ウサギ膀胱利尿筋のPG E2に対する反応。
nsはnot significantを表わす。

図8 成熟ウサギ膀胱利尿筋のPG F2αに対する反応。
nsはnot significantを表わす。低濃度10⁻¹⁰M, 10⁻⁹Mでは反応せず、10⁻⁸Mで有意に収縮する。

膀胱利尿筋にPG F2αを投与した時の記録を図8に示す。投与前の収縮張力は0.80±0.07g (n=5)であり、10⁻¹⁰Mでは0.80±0.07g, 100±1%, 10⁻⁹Mでは0.81±0.07g, 101±1%と変化しなかった。しかし10⁻⁸Mを投与すると1.00±0.09g, 124±5%と有意に増加し、10⁻⁷Mでは1.11±0.11g, 138±4%, 10⁻⁶Mでは1.44±0.08g, 180±11%, 10⁻⁵Mでは1.61±0.13g, 200±3%と漸次増加した。

成熟ウサギ膀胱利尿筋に対するPG E1, E2, F2αの効果を投稿前(コントロール)を100として表し図9に示す。PG E1, E2が10⁻¹⁰Mで既に収縮効果を有するのに対し、PG F2αは10⁻⁸Mで始めて収縮効果を表した。収縮効果の強さを比較すると10⁻¹⁰M, 10⁻⁹Mでは

図9 成熟ウサギ膀胱利尿筋のPG E1, E2, F2αに対する反応。PG投与前(Control)を100として表わした。nsはnot significantを表わす。10⁻⁷M以下ではPG E2の効果が最も大きく、10⁻⁶M, 10⁻⁵MではE1, E2, F2αの効果は同じであることが判る。

図10 PG E1に対する幼若ウサギおよび成熟ウサギ膀胱利尿筋の反応。投与前(Control)を100として表わし比較した。成熟ウサギ膀胱の方が有意により強く反応することが判る。

図11 PG E2 に対する幼若ウサギおよび成熟ウサギ膀胱利尿筋の反応。投与前 (Control) を100として表わし比較した。nsは not significant を表わす。 10^{-10} M, 10^{-9} M では同程度に収縮し、 10^{-8} M 以上では幼若ウサギ膀胱の方が有意により強く収縮することが判る。

E2>E1>F2 α , 10^{-8} M, 10^{-7} M では E2 $\approx$ E1>F2 α であったが 10^{-6} M, 10^{-5} M では F2 α $\approx$ E2 $\approx$ E1 であり E1, E2, F2 α の間に有意な差は認められなかった。

膀胱利尿筋に対する PG の効果を幼若ウサギと成熟ウサギにおいて比較した結果を述べる。PG E1 の結果を図10に示す。 10^{-10} M から 10^{-5} M の全ての濃度において成熟ウサギ膀胱利尿筋の方が有意に強く収縮することが判明した。PG E2 の効果を幼若および成熟ウサギ膀胱で比較して図11に示す。 10^{-10} M, 10^{-9} M では幼若ウサギと成熟ウサギにおいて反応に差がみられなかったが、 10^{-8} M 以上の濃度では有意に幼若ウサギ膀胱利尿筋の方が強く収縮することが判明した。PG F2 α の効果を比較して図12に示す。 10^{-10} M, 10^{-9} M では幼若ウサギ膀胱も成熟ウサギ膀胱も有意な収縮反応を起こさなかったが、 10^{-8} M 以上では両者共有意に収縮した。収縮の強さを比較すると、 10^{-8} M, 10^{-7} M では幼若ウサギ膀胱と成熟ウサギ膀胱の反応には有意な差がみられず、 10^{-6} M, 10^{-5} M では幼若ウサギ膀胱利尿筋の方が有意に強く収縮することが判明した。

成熟ウサギ膀胱利尿筋 (n=3), 幼若ウサギ膀胱利尿筋 (n=3) において, Phentolamine 10^{-5} M, Pro-

図12 PG F2 α に対する幼若ウサギおよび成熟ウサギ膀胱利尿筋の反応。投与前 (Control) を100として表わし比較した。nsは not significant を表わす。 10^{-10} M, 10^{-9} M の低濃度では収縮反応が見られず、 10^{-8} M, 10^{-7} M では同程度に収縮し、 10^{-6} M, 10^{-5} M の高濃度では幼若ウサギ膀胱の方が有意により強く収縮することが判る。

pranolol 10^{-5} M, Atropine 10^{-5} M を投与してその10分後に PG E1, E2, F2 α を投与した。PG の収縮反応は Phentolamine, Propranolol および Atropine によって影響されないことが判明した。

考 案

PG E1, E2, F2 α は幼若, 成熟を問わずウサギ膀胱利尿筋を濃度依存性に収縮させた。この点においてはこれまでの報告 (1970年 Ambache and Aboozar¹⁾ in guinea pig, 1974年 Taira²⁾ in dog, 1976年 Abrams and Feneley³⁾ in human, 1976年 Bultitude et al.⁴⁾ in rabbit, rat, cat, dog, sheep and guinea pig, 1976年 Hills⁵⁾ in human, 1977年 Andersson et al.⁶⁾ in human, 1978年 Khanna et al.⁷⁾ in rabbit, 1980年

Desmond et al.⁸⁾ in human, 1980 年 Poggesi et al.⁹⁾ in rabbit, 1985 年 Ueda et al.¹⁰⁾ in human) と一致していた。しかし収縮反応を引き起こす最小の濃度は、E1, E2 においては 10^{-10} M と低濃度であるのに対し、F2 α においては 10^{-8} M とやや高濃度であることが判明した。また、PG E1, E2, F2 α の引き起こす反応は幼若ウサギと成熟ウサギにおいて類似しており、 10^{-10} M, 10^{-9} M では E2>E1>F2 α , 10^{-8} M, 10^{-7} M では E2>E1=F2 α と低濃度では E2 の効果が最も強く、 10^{-6} M では F2 α =E2>E1 の順で反応が強いことが判明した。しかし、 10^{-5} M では幼若膀胱では F2 α >E2>E1 と F2 α の効果が著明に強いのにに対し成熟膀胱では E1, E2, F2 α の効果の間に有意な差は認められなかった。一方、幼若ウサギ膀胱と成熟ウサギ膀胱における PG の効果の大きさにおいては有意な差が認められ、PG E1 の効果は成熟ウサギにおいて有意に大きく、E2 および F2 α の効果は幼若ウサギにおいて有意に大きいことが判明した。

膀胱利尿筋に対する PG の作用については、既に述べたように E1, E2, F2 α のいずれも利尿筋を収縮させるという報告が多い。しかし、E1, E2, F2 α によって引き起こされる収縮の大きさについては、Ambache and Aboozar¹¹⁾は PG F2 α よりも E2 の方がモルモット (0.6—1.0kg 体重) 膀胱利尿筋をより強く収縮させることを報告し、Khanna et al.⁷⁾もウサギ (3—5kg 体重) 膀胱利尿筋において同様の報告をしている。Poggesi et al.⁹⁾もウサギの下腹動脈に PG E2, F2 α を動注した場合、E2 の方がより強い膀胱内圧上昇を引き起こすと報告している。一方、Ueda et al.¹⁰⁾, Abrams and Feneley³⁾はヒト膀胱利尿筋における収縮作用の強さは F2 α >E2>E1 であり F2 α の効果が最も大きいことを報告している。本実験においては、幼若ウサギにおいて 10^{-5} M の高濃度においてのみ F2 α >E2>E1 であり、Ueda et al.¹⁰⁾, Abrams and Feneley³⁾の報告と一致したが、それ以下の濃度では、むしろ Ambache and Aboozar¹¹⁾, Khanna et al.⁷⁾, Poggesi et al.⁹⁾の報告と類似していた。しかも成熟ウサギにおいては 10^{-5} M においても E1, E2, F2 α の収縮反応に有意な差が見られず E2 $\geq$ E1 $\geq$ F2 α であった。これらの事実は膀胱内に PG E2 を注入して有効な膀胱収縮を得る臨床的試み⁴⁾における PG E2 の効果を充分裏づけると考えられた。Mutoh et al.¹²⁾は PG E1 は 10^{-8} M においてイヌ膀胱利尿筋を弛緩させ、 10^{-7} M 以上ではそれを収縮させると報告しているが、ウサギを用いた本実験に

おいては 10^{-10} M から 10^{-5} M の濃度において弛緩反応は観察されなかった。

PG の作用には種々の因子が関与することが知られている。例えば、血管平滑筋に対する PG E1, E2 の反応について、Strong and Bohr¹²⁾は大動脈や冠動脈等の太い血管は E1, E2 によって収縮するが、骨格筋中の毛細血管は E1, E2 によって弛緩し、また、腎動脈や腸間膜動脈等の中位の太さの血管は低濃度の E1, E2 で弛緩し高濃度の E1, E2 で収縮することを報告し、血管はその太さによって PG に対する反応が変化することを示唆している。同一の臓器において、種によって PG に対する反応が異なることも知られており、Gardiner¹³⁾はモルモット気管平滑筋は PG E2 で弛緩するが、ヒトの気管平滑筋は PG E2 で収縮することを報告している。又、PG の作用においては性差が関係することも知られており、Karanian et al.¹⁴⁾はラット大動脈平滑筋に対する PG の収縮反応は雌より雄において有意に大きく、しかもその収縮反応には日内変化がありテストステロンの分泌と密接に関係することを示唆している。Benzoni et al.¹⁵⁾により、ヒトにおいても女性より男性の方が有意に多くの PG を尿中に排泄していることが最近報告された。

最近 PG の反応が年齢と密接に関係することも指摘されるようになった。Goodwin¹⁶⁾は70歳以上の老人ではリンパ球に対する PG E2 の感受性が高まっていると報告している。Okpako¹⁷⁾は幼若モルモット胃平滑筋では PG E2, F2 α は同程度の収縮を引き起こすが、成熟モルモット胃平滑筋では E2 の方が F2 α より強い収縮を引き起こすと報告している。又 Horowitz and Davis¹⁸⁾はラット睪丸被膜平滑筋に対する F2 α の収縮作用は加齢と共に低下すると報告し、Mitchell and Seeley¹⁹⁾は同じラット睪丸被膜平滑筋における PG E1 の反応において、幼若ラットでは低濃度で収縮、高濃度で弛緩させるのに対し、成熟ラットでは全濃度で弛緩反応がみられると報告している。本実験におけるウサギ膀胱利尿筋の結果やこれまでの膀胱利尿筋における報告を他臓器のそれと比較することはできないが、Ambache and Aboozar¹¹⁾や Khanna et al.⁷⁾の実験に使用されたモルモット (0.6—1.0kg 体重)、ウサギ (3—5kg 体重) の大きさからその動物の年齢を推定し、本実験における結果と合わせて勘案すると、膀胱利尿筋においては年齢と共に F2 α の効果が弱くなり相対的に E2 の効果が強くなると言えなくもない。そして、この考えは Goodwin¹⁶⁾や Okpako¹⁷⁾のリン

バ球や胃平滑筋における報告と共通点を持っていることが興味深い。さらに PG E1 は加齢と共に有意にウサギ膀胱利尿筋収縮反応を強めることも本実験から予想されると思われる。

ところで、PG によって膀胱利尿筋がなぜ収縮するのかほとんど知られていない。Orloff and Handler²⁰⁾ はヒキガエル膀胱において PG E1 は組織内の cyclic AMP 含有量を減らすと報告している。最近の研究²¹⁾ から膀胱平滑筋組織内に cyclic AMP が増えると膀胱平滑筋は弛緩することが示唆されており、Orloff and Handler²⁰⁾ の報告は PG E1 で膀胱平滑筋が収縮することの説明には都合が良い。しかし、一方で Chalopowski²²⁾ はウサギ膀胱平滑筋において PG E1 は cyclic AMP を増やすと述べている。

1980年 Poggesi et al.⁹⁾ が膀胱の拡張によって局所の血流中に PG が放出されることを明らかにし、Abrams et al.²³⁾ はヒト膀胱組織中に PG E, F の存在を証明している。これらの事実から膀胱の緊張の維持や収縮に PG が重要な役割を有していることには異論はないと思うが、PG の反応にはこれまで言われてきた種差や臓器差だけでなく性差もあり、さらに年齢差という問題もあることが本実験からも示唆され、また、PG の受容体に関しても最近特異的な PG 受容体の存在が示唆されている⁷⁾¹³⁾²⁴⁾ もののまだ明確にはされていない。PG の膀胱平滑筋に対する作用については今後さらに詳細な研究がされるべきであると思われる。

結 語

PG の膀胱利尿筋に対する作用が年齢に依存するか否かを検討するため、生後 3 週の幼若ウサギおよび生後 2 年以上の成熟ウサギの膀胱利尿筋切片の自発収縮張力に対する PG E1, E2, F2 α の作用を調べて次の結果を得た。

1. 幼若、成熟を問わず PG E1, E2, F2 α はウサギ膀胱利尿筋収縮張力を亢進させた。その効果の強さは幼若、成熟ウサギ共に 10^{-10} M, 10^{-9} M の低濃度では $E2 > E1 > F2\alpha$ であるのに対し、 10^{-6} M, 10^{-5} M の高濃度では幼若ウサギにおいては $F2\alpha > E2 > E1$ であり、成熟ウサギにおいては $E1 \approx E2 \approx F2\alpha$ と収縮効果に有意な差が認められなかった。収縮効果を表す最小の PG 濃度は幼若および成熟ウサギ膀胱において PG E1, E2 が 10^{-10} M と低濃度であるのに対し PG F2 α は 10^{-6} M とやや高濃度であった。

2. それぞれの PG の効果を幼若、成熟ウサギ膀胱利尿筋において比較すると、E1 の効果は成熟ウサギでよ

り強いのにに対し、E2, F2 α の効果は幼若ウサギでより強いことが判明した。

3. これらの結果は、PG E1, E2, F2 α はいずれもウサギ膀胱利尿筋を収縮させる効果を持っているものの、その効果の強さは年齢に依存して変化することを示唆していると考えられた。

References

- 1) Ambache, N. and Aboozar, M.: Non-cholinergic transmission by post-ganglionic motor neurones in the mammalian bladder. *J. Physiol.*, 210, 761—783, 1970.
- 2) Taira, N.: Mode of actions of prostaglandin F2 α on the urinary bladder and its arterial bed in the dog. *Eur. J. Pharmacol.*, 29, 30—34, 1974.
- 3) Abrams, P.H. and Feneley, R.C.L.: The actions of prostaglandins on the smooth muscle of the human urinary tract in vitro. *Br. J. Urol.*, 47, 909—915, 1976.
- 4) Bultitude, M.I., Hills, N.H. and Shutteworth, K. E.D.: Clinical and experimental studies on the action of prostaglandins and their synthesis inhibitors on detrusor muscle in vitro and in vivo. *Br. J. Urol.*, 48, 631—637, 1976.
- 5) Hills, N.H.: Prostaglandins and tone in isolated strips of mammalian bladder. *Br. J. Pharmacol.*, 57, 464P—465P, 1976.
- 6) Andersson, K.E., Ek, A. and Persson, C.G.A.: Effects of prostaglandins on the isolated human bladder and urethra. *Acta Physiol. Scand.*, 100, 165—171, 1977.
- 7) Khanna, O.P., Barbieri, E.J., McMichael, R.: Effects of prostaglandins on vesicourethral smooth muscle of rabbit. *Urology*, 12, 674—681, 1978.
- 8) Desmond, A.D., Bultitude, M.I., Hills, N.H. and Shutteworth, K.E.D.: Clinical experience with intravesical prostaglandin E2. *Br. J. Urol.*, 52, 357—366, 1980.
- 9) Poggesi, L., Nicita, G., Castellani, S., Selli, C., Galanti, G., Turini, D. and Masotti, G.: The role of prostaglandins in the maintenance of the tone of the rabbit urinary bladder. *Invest. Urol.*, 17, 454—458, 1980.
- 10) Ueda, S., Yoshida, M., Yano, S., Mutoh, S., Ikegami, K. and Sakanashi, M.: Comparison of the effects of primary prostaglandins of isolated human urinary bladder. *J. Urol.*, 133, 114—116, 1985.
- 11) Mutoh, S., Ueda, S., Yano, S., Ikegami, K. and Sakanashi, M.: Effects of some prostaglan-

- dins on urinary bladder and urethra isolated from the dog. *Urol. Int.*, **38**, 219—222, 1983.
- 12) Strong, C.G. and Bohr, D.F.: Effects of prostaglandins E₁, E₂, A₁, and F₁ α on isolated vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.*, **213**, 725—733, 1967.
 - 13) Gardiner, P.J. and Collier, H.O.J.: Specific receptors for prostaglandins in airways. *Prostaglandins*, **19**, 819—841, 1980.
 - 14) Karanian, J.W., Ramey, E.R. and Ramwell, P. W.: Effect of gender on development and diurnal rhythm of prostaglandin receptors in rat aorta. *Br. J. Pharmac.*, **73**, 903—907, 1981.
 - 15) Benzoni, D., Vincent, M. and Sassard, J.: Radioimmunoassay for urinary prostaglandins E and F α : Normal values in different age groups. *Clinica Chimica Acta*, **111**, 9—16, 1981.
 - 16) Goodwin, J.S.: Changes in lymphocyte sensitivity to prostaglandin E, histamine, hydrocortisone and X irradiation with age: Studies in a healthy elderly population. *Clin. Immunol. Immunopathol.*, **25**, 243—251, 1982.
 - 17) Okpako, D.T.: Effects of animal maturity on smooth muscle and blood pressure responses to prostaglandins E₂ and F₂ α . *J. Pharm. Pharmac.*, **28**, 613—616, 1976.
 - 18) Horowitz, A.M. and Davis, J.R.: Effect of aging on the response of the rat isolated testicular capsule to norepinephrine, acetylcholine and prostaglandins. *Mechanisms of aging and development*, **11**, 393—401, 1979.
 - 19) Mitchel, M.A. and Seeley, R.R.: Autorhythmic contractions of the postnatal rabbit testicular capsule and its response to prostaglandins, epinephrine and acetylcholine. *Biology of Reproduction*, **17**, 591—598, 1977.
 - 20) Orloff, J. and Handler, J.S.: Effect of prostaglandins (PG E₁) on the permeability response of toad bladder to vasopressin, theophylline and adenosine 3',5'-monophosphate. *Nature*, **205**, 397—398, 1965.
 - 21) Rohner, T.I. Jr. and Hannigan, J.: Effect of norepinephrine and isoproterenol on in vitro detrusor muscle contractility and cyclic AMP content. *Invest. Urol.*, **17**, 324—327, 1980.
 - 22) Chlapowski, F.J.: Adenylate cyclase and phosphodiesterase in transitional epithelium of the urinary bladder. *Life Sciences*, **18**, 351—360, 1976.
 - 23) Abrams, P.H., Sykes, J.A.C., Rose, A.J. and Rogers, A.F.: The synthesis and release of prostaglandins by human urinary bladder muscle in vitro. *Invest. Urol.*, **16**, 346—348, 1979.
 - 24) Coleman, R.A., Humphrey, P.P.A., Kennedy, I., Levy, G.P. and Lumley, P.: Are there two types of prostaglandin receptor mediating vasodilatation in the dog. *Br. J. Pharmac.*, **68**, 114P—115P, 1980.

(1985年6月17受付)