皮膚血管灌流標本における交感神経因子と

Prostaglandin I₂

札幌医科大学 検査診断部

道 林 勉

ADRENERGIC NERVE RELATING AGENTS AND PROSTAGLANDIN I₂ IN THE PERFUSED CUTANEOUS VASCULAR PREPARATIONS

Tsutomu MICHIBAYASHI

Central Clinical Laboratory, Sapporo Medical College, Sapporo, Hokkaido.

In the present study, the effects of prostaglandin I₂ (PGI₂) on the vasoconstrictor response to adrenergic nerve relating agents was examined using the perfused arterial preparations, i.e., the isolated perfused central artery of a rabbit ear and its perfused arterial segment. The following results were obtained.

1. PGI₂, 3.0 to 9.0 ng/ml, slightly enhanced not only the vasoconstrictor response to electrical stimulation of the perivascular sympathetic nerve (VSNS), and that to the exogenously applied noradrenaline, but also the noradrenaline-induced contracture.

2. In the experiment examining the effect of VSNS on 6-keto-PGF_{1α}, a main metabolite of PGI₂, levels in the effluent perfusate, it was clarified that 6-keto-PGF_{1α} levels following VSNS were lower than those before VSNS.

These results seem to suggest that PGI₂ is a weak vasoconstrictor in a rabbit ear and the endothelium of vascular wall would be inclined to be damaged by the mobilization of an adrenergic nerve transmitter.

I. は じ め に

Prostaglandin I₂ (PGI₂) は発見当初、強力な血小板凝集抑制作用をもつが平滑筋細胞に対しては弱い作用しかもたないものとされていた (Gryglewski ら, 1976; Crane ら, 1978). しかしその後、平滑筋の中でも血管平滑筋細胞に対してだけは、血小板に対するのと同様に、強い作用を有していることが知られるようになった (Fletcher ら, 1979; Fitzpatrick ら, 1978). さらに、PGI₂ は血管壁なかでも内膜に豊富に存在し、冠血管を初めとして、生体内各組織の血管に対し拡張作用を示し、著明な降圧作用をもたらしことが明らかとなった (Moncada ら,

1977). PGI₂ の生理的血中ならびに組織レベルでは、血管壁に分布する末梢交感神経の興奮の抑制はみられず、薬理学的濃度で初めてみられることから、PGI₂ の脈管作用は、末梢交感神経興奮の抑制を介する作用よりも、血管壁の中膜平滑筋細胞に対する直接作用が主体で、かつ、生理的であるとされている (Weitzell, 1978; Hedqvist, 1979). しかしながら、この脈管拡張作用とは反対に、PGI₂ がそれ程強くない脈管収縮作用を示す血管標本もあるという報告も散見される (Dusting ら, 1977; Levy, 1980; Sterin-Borda ら, 1981).

本実験では、皮膚血管で占められる家兎耳介中心動脈灌流標本（耳介灌流標本）および摘出動脈灌流標本を使用して、血管壁に分布する末梢交感神経の電気刺激（VSNS）や外因性noradrenaline（NA）刺激による脈管収縮によってもたらされる灌流圧上昇反応に対するPGI₂の影響を検討した。また、PGI₂はPGE系と異なり、一回の肺循環では殆んど分解されないことが判明しているが、一回の体循環では40-65%が不活性化されるといわれ、PGA系の体循環時の不活性化率とよく似る（Dustingら、

1978）。すなわち、PGI₂の血中動態を調べるには、末梢循環を構成する血管床におけるその不活性化の程度を知ることが重要で、交感神経因子による灌流内圧の上昇に対するPGI₂の影響のみならず、灌流液中に遊出してくるPGI₂の主要代謝産物である6-keto-PGF_{1α}を放射免疫学的に測定することによって、交感神経因子の作動とPGI₂レベルの変動との関係を検討し、それによって家兎耳介における両者の相互関係を知らうとした。その結果、興味ある成績が得られたので報告する。

II. 実験材料および方法

家兎（両性、2.0-3.0 kg）を使用し、heparin 1,000 U/kg 静注後、目的に応じ以下のごとく二種の動脈灌流動標本を作成した。

A. 家兎耳介中心動脈灌流標本の作成と電気刺激実験

DE LA Landeら（1966）の方法に則り、家兎後頭部を叩打後、頸動脈より瀉血し、耳介全体をその基底部から切り離し、既報（Michibayashi, 1983）のごとく、中心動脈にポリエチレン管を挿入し、耳介灌流標本を作成、実験に使用した。Perpex pumpで灌流液を3.0 ml/minの定流量で灌流し、灌流圧の変化は内圧の変化として水銀柱でとらえ、kymographion上に描記させた。電気刺激実験は、耳介基底部中心動脈壁に分布する末梢交感神経に対し、銀・塩化銀電極を通じて、電極間距離約10 mm、刺激頻度5-20 Hz, pulse duration 1.0 msec（矩形波）の刺激条件下で、Electronic Stimulator（SEN-3101, 日本光電）を使って行った。

B. 摘出動脈灌流標本の作成とnoradrenaline拘縮実験

家兎耳介のmarginal ear veinより、amobarbital（1.0 mg/kg）を注入して麻酔後、耳介基底部から約2.7 cmの中心動脈を切除し、その両端にポリエチレン管を挿入した後、DE LA Landeら（1968）の方法に従い、約5.0 mlの正常Krebs液を含む37℃の温浴槽中に浸した。それから、耳介灌流標本と同様に、ポリエチレン管を通してperpex pumpを用い、3.0 ml/minの灌流速

度で正常Krebs液を定流量灌流し、摘出灌流動脈の収縮によって発生する灌流圧の増加を水銀柱でとらえ、kymographionの煤紙上に描記させた（Michibayashi, 1984）。この摘出動脈灌流標本のNA拘縮に対するPGI₂の影響をみる実験では、先ず初めに、NA 0.1-5.0 μg/mlを血管外腔である温浴槽中に作用させ、これによって発生する血管平滑筋拘縮の拘縮高約20-30 mmHgが安定した5-10分後に、PGI₂の影響を検討した。

C. 灌流液中の6-keto-prostaglandin F_{1α}の測定

灌流液中の6-keto-PGF_{1α}の測定にあたっては、VSNS反応直前および直後2分間の灌流液を採取し、直ちに-35℃冷凍庫に保存、既報（道林ら, 1981）のごとく、Jaffeら（1972）の方法に準拠して粗PGsを一週間以内に抽出後、さらに、残留脂質を稲川ら（1972）の方法に従い除去した。その後、Demerら（1980）の方法に従って、珪酸カラム（100メッシュ）で6-keto-PGF_{1α}分画を分離後減圧乾固し、³H6-keto-PGF_{1α}を用い、dextran coated charcoalに遊離³H6-keto-PGF_{1α}を吸着させ、抗6-keto-PGF_{1α}血清を用い、放射免疫学的に測定した。使用した抗6-keto-PGF_{1α}血清の他PGsとの交差反応性（%）は以下のごとくである。6-keto-PGF_{1α}; 100, TxB₂; 1%以下, PGE₁; 8.0, PGF_{1α}; 4.3. 6-keto-PGF_{1α}の全経過を通しての回収率は68.8%で、assay内の変異係数

図1. 6-keto-prostaglandin F_{1α}の検量線
縦軸：抗6-keto-PGF_{1α}血清を含む反応系へ、3H-6-keto-PGF_{1α}のみを加えた時のcount数(Co)と、3H-6-keto-PGF_{1α}と非標識標準6-keto-PGF_{1α}の任意量を加えた時のcount数(Ci)の比(Co/Ci).
横軸：標準6-keto-PGF_{1α}(ng).

は8.9%であった。各実験いずれの場合も、同一実験の試料中の6-keto-PGF_{1α}の抽出、分離、同定は同時に、同一条件で行い、測定毎に検量線(図1)を作製し、6-keto-PGF_{1α}レベルを求めた。

D. 灌流液の組成

次の組成をもつ修飾正常 Krebs 液を灌流液

として用いた (mM) : Na⁺ 137.0, K⁺ 5.9, Ca²⁺ 1.8, Mg²⁺ 1.2, Cl⁻ 123.9, HCO₃⁻ 25.0, glucose 8.3 and sucrose 20.0 (pH 7.4, 37°C). 灌流液は95% O₂+5% CO₂の混合ガスで絶えず通気し、ascorbic acid 25 μg/mlを加え、さらに、末梢交感神経の電気刺激実験では、atropine sulfate 0.5 μg/mlを加えた。

E. 使用薬物ならびに薬物作用方法

使用薬物：prostaglandin I₂ (小野薬品), prostaglandin E₁ (小野薬品), 6-keto-PGF_{1α} (小野薬品), noradrenaline (Fluca, A. G.), ³H6-keto-PGF_{1α} (New England Nuclear), ³Hprostaglandin B₁ (New England Nuclear), atropine sulfate (田辺製薬), ascorbic acid (キシダ化学)。

薬物作用方法：PGI₂は正常 Krebs 液中では、不安定で分解されやすいため、耳介灌流標本を使用しての実験では、pH 8.6のトリス塩酸緩衝液に溶解させ、シリンジポンプ SP-3 (Nipro) で1.0 ml/hrの速度で標本近くの灌流回路内へ持続注入し、注入開始30分後から VSNS 反応や NA 反応に対する PGI₂の影響を検討した。NA 反応をみる実験では、NA 使用量をそれぞれ正常 Krebs 液に溶解させ、1回注入量を0.1 mlと一定にして作用させた。また、摘出動脈灌流実験の NA 拘縮に対する PGI₂の影響をみる実験では、NA 拘縮を起させた後、PGI₂使用量を血管外腔の温浴槽中へ作用させた。

III. 実験成績

A. Prostaglandin I₂の末梢交感神経電気刺激反応および外因性 noradrenaline 反応に対する影響

耳介灌流標本の基底部分中心動脈壁に分布する末梢交感神経電気刺激により発生する灌流圧の増加(VSNS 反応)は、図示していないが、tetrodotoxin (約 10⁻⁷ g/ml) および phentolamine (10⁻⁶ g/ml)ではほぼ完全に抑制された。そして、シリンジポンプで注入された PGI₂ 3.0-9.0 ng/ml 存在下では、VSNS 反応は僅かであるが増

大する傾向を示した(図2A)。一方、外因性 NA 反応も同様に、PGI₂ 3.0-9.0 ng/ml 存在下で、僅か増大した(図2B)。

B. 摘出動脈灌流標本の noradrenaline 拘縮に対する prostaglandin I₂の影響

NA 0.1-5.0 μg/ml を正常 Krebs 液 5 ml を含む摘出動脈灌流標本外腔である温浴槽中に作用させ、灌流圧が20-30 mmHgに上昇した5-10分後の安定した NA 拘縮の状態下に、さらに、PGI₂ 5.0 ng/ml と 2.0 ng/ml を血管外腔に

図2. 家兎耳介中心動脈灌流標本における末梢交感神経電気刺激 (VSNS) に対する反応 (A) および外因性 noradrenaline に対する反応 (B) におよぼす prostaglandin I₂ の影響.

図3. 摘出動脈灌流標本の noradrenaline 拘縮に対する prostaglandin I₂ の作用

作用させたところ、NA 拘縮が一層増強するのが観察された (図3)。

C. 耳介中心動脈灌流標本における添加 prostaglandin I₂ 量と灌流液中 6-keto-prostaglandin F_{1α} 量の関係

PGI₂ を 3.0-9.0 ng/ml の濃度範囲で、シリンジポンプを使用して注入したところ、注入 PGI₂

量 (ng/ml) と流出灌流液中に測定される PGI₂ の主要代謝産物 6-keto-PGF_{1α} 量 (ng/min/10 g of a rabbit ear) との間には、 $P < 0.001$, $r = 0.920$, $n = 11$ の強い正の相関がみられた (図4)。それで、注入された PGI₂ が耳介灌流標本を1回灌流する時、約26%が6-keto-PGF_{1α}に変化して流出してくることが判った。

D. 末梢交感神経電気刺激と灌流液 6-keto-prostaglandin F_{1α} レベルの変動

耳介灌流標本の VSNS 反応前後の灌流液中 6-keto-prostaglandin F_{1α} レベルの変化をみると、VSNS 反応前は 0.176 ± 0.073 ng/ml (平均 $\pm$ S.D., $n = 5$) で、VSNS 反応後は 0.09 ± 0.045 ng/ml となり、VSNS 前後較差は平均 0.086 ng/ml となり、統計上有意な ($P < 0.01$) 減少を示した (図5)。

IV. 考

案

血管壁にも精囊や腎髄質などの PGs 産生の

旺盛な組織と同じように、cyclooxygenase の

図4. 添加 prostaglandin I₂ レベル (ng/ml) と流出灌流液中に放射免疫学的に測定された 6-keto-prostaglandin F_{1α} 量 (ng/min/10 g of a rabbit ear) との関係

図5. 家兎耳介中心動脈灌流標本における交感神経電気刺激 (VSNS) 前後の流出灌流液中 6-keto-prostaglandin F_{1α} レベル (縦軸).

関与する多価不飽和脂肪酸—PGs 代謝経路の存在が知られており、また、最近になって、血管床によっては、*lipooxygenase* が関与する多価不飽和脂肪酸—*leukotrienes* 代謝経路の存在が知られるようになった (Neri Serneri ら, 1983). 今回の実験の対象とした PGI₂ は, *cyclooxygenase* 活性によってもたらされる *arachidonic acid* の中間代謝産物の一つで、血管の内膜に常在する血小板凝集抑制物質であり、強力な血管拡張作用を併せもつことが知られている。PGI₂ は同じ平滑筋でも血管以外の平滑筋に対する作用はあっても弱く、この点は PGE 系などと比べて顕著に異なるところである (Gryglewski ら, 1976; Crane ら, 1978). PGE 系は胃腸管、気管支、尿管などの平滑筋細胞に対しても、血管平滑筋細胞同様の強力な作用をもつが、PGI₂ では何故、その作用に、血管平滑筋と他の平滑筋との間に差がみられるのか、非常に興味をもたれるところであり、平滑筋研究分野に一つの課題を提供しているように思われる。さらに、末梢交感神経に対する作用も、PGI₂

と PGE 系では異なり、PGE 系に比し、PGI₂ (Weitzell ら, 1978) およびその代謝産物である 6-keto-PGE₁ (Griffiths ら, 1983) も末梢交感神経の興奮抑制作用をもつといわれるが弱く、どちらも薬理的濃度で初めて交感神経の抑制を示すという。

今回の皮膚血管で占められる耳介灌流標本と摘出動脈灌流標本を用いての実験では、PGI₂ が VSNS 反応や外因性 NA 反応に対して、殆んど作用を示さないか、または、軽度の血管収縮促進作用をもたらすことが明らかとなった。また、PGI₂ はアルカリ溶液中では比較的安定であるが、正常 Krebs 液中では速かに分解されるという物性のため (半減期約 5 分)、正常 Krebs 液の環境下にある血管標本に対する作用を検討する場合、非常に困難であったが、苦慮の策として、pH 8.6 のトリス—塩酸緩衝液に PGI₂ を溶き、シリポンプを用い持続的に、出来るだけ標本近くのゴム製の接続管より注入する方法と、摘出動脈灌流標本の血管外腔の温浴槽中に直接 PGI₂ を作用させる方法によって、PGI₂ の影響

を検討した。その結果、いずれの場合も、PGI₂は末梢交感神経因子の作用を軽度促進させるという成績が得られたが、これまで、家兎耳介中心動脈に対するPGI₂の作用を検討した報告は見当らず、また、そのほかの脈管に対するPGI₂の作用では、豚冠動脈(Dustingら, 1977)、糖尿病犬の冠動脈(Sterin-Bordaら, 1981)および自然発症高血圧ラットの大動脈(Levy, 1980)に対しては、収縮作用を示すという報告が散見されにすぎない。それ以外では、いずれも血管拡張作用による組織血流量の増強をもたらすといわれている。

PGI₂の血管平滑筋に対する作用は、その血小板に対する作用機序と似たところがあり、細胞内結合Caの遊離機構(Allyら, 1978)と細胞内cyclic AMPの消長と関連づけて論じられている。実際、PGI₂は血管内膜および平滑筋細胞内cyclic AMPの増加をもたらすといわれ(Dembinska-Kiecら, 1980)、今回は検討出来なかったが、もし、家兎耳介中心動脈でも同じくPGI₂が動脈平滑筋細胞内にcyclic AMPの増加をもたらすならば、耳介中心動脈では、 10^{-7} – 10^{-8} g/ml前後のdibutyl cAMPはNA反応を増強させることが判明しているので(道林ら, 1975)、本実験成績のように、VSNS反応やNA反応に対するPGI₂の促進作用は、耳介中心動脈平滑筋細胞のcyclic AMPの動態と関連しているのかも知れない。今回用いた標本におけるPGI₂の作用は弱く、末梢交感神経を介するものなのか、血管平滑筋を介するものなのか詳細に検討を加えることは困難であるが、PGI₂に関するこれ迄になされた報告の中には、前述のごとく、神経を介する作用は今回用いた濃度より高濃度でみられるのであるから、血管平滑筋細胞に対する直接作用によるものと考えるのが妥当のように思えるが、詳しくは、今後の更なる検討を要しよう。

VSNS(刺激頻度5–20 Hz)前後の灌流液中6-keto-PGF_{1 α} レベルの変動を検討すると、VSNS前に比しVSNS後は、流出灌流液中6-keto-PGF_{1 α} レベルの有意な低下が認められた(図5)。これまでの報告では、交感神経因子の作

動によって、6-keto-PGF_{1 α} レベルは増加するとする報告が多いが(Wolfeら, 1979; Pipiliら, 1981)、反対に減少するという報告もある(Dustingら, 1980)。前述のように、血管壁にはcyclooxygenase-PGs系のみならず、lipoxygenase-leukotrienes系が存在することが知られるようになり(Neri Serneriら, 1983)、両系が血管トーンスの維持に大きな影響を与えていることが想定される。血管壁におけるPGI₂の分解過程に、6-keto-PGF_{1 α} を認めるという報告(Terregnoら, 1979)と、認めないという報告(Wongら, 1978)とがある。Wongらは、牛の腸管膜動静脈の血管壁にある15-hydroxy-prostaglandin dehydrogenase (15-HO PGDH)は6-keto-PGF_{1 α} を良好な基質としないことから、PGI₂→15-keto-PGI₂→6, 15-diketo-PGF_{1 α} の代謝経路が主であって、6-keto-PGF_{1 α} →6, 15-diketo-PGF_{1 α} の代謝経路は殆んど考えられていない。

家兎耳介中心動脈でもこれと同じPGI₂代謝が行われているとした場合、今回測定した流出灌流液中の6-keto-PGF_{1 α} は、動脈壁から遊出してきたそれというよりも、耳介灌流標本の血管壁の主として内膜から遊出してきたPGI₂が、非酵素的に6-keto-PGF_{1 α} に変化したものを放射免疫学的に測定したことになる。従って、この流出灌流液中の6-keto-PGF_{1 α} は、血管壁におけるPGI₂の全てを反映していることにはならないことは明白である。しかし、PGI₂から6-keto-PGF_{1 α} への変化が起っていると思われる脈管壁ではこの限りではなく、流出灌流液中の6-keto-PGF_{1 α} レベルは、より緊密に脈管壁PGI₂レベルを反映するものと予想される。また、動脈壁の方が静脈壁よりPGI₂の産生が盛んなので(Johnson, 1980)、さらに、6-keto-PGF_{1 α} は脈管壁では代謝されないの、流出灌流液中6-keto-PGF_{1 α} レベルは、動脈側におけるPGI₂の状態を比較的良く反映していることになる(Wongら, 1978)。交感神経因子の作動による流出灌流液中6-keto-PGF_{1 α} レベルの変動には、流出灌流液を採取する灌流開始後の時間的要因が関係するとする報告(Desjardins-

Giasson ら, 1982)があるが, 今回の実験成績では, 2 時間の前灌流の後に一連の実験を行っており, 灌流標本における PGs 産生が比較的安定した状態で, 6-keto-PGF_{1α} レベルの変動を観察していると思われる. この場合, 6-keto-PGF_{1α} の遊出量の低下に加えて, PGE 遊出量の有意な増加が伴うので(道林, 1981), PGE 系の産生の増加の見返りとして, 6-keto-PGF_{1α} の遊出量の低下が起ったのかも知れない.

さらに, 血管壁における交感神経の分布をみると, 外膜側から入ってきて中膜にかけて分布しており(Vanhoutte ら, 1981), この領域は内

膜側に比し PGI₂ が相対的に少ないところであり, 電気刺激によって, PGE 系の産生方向に PGs 代謝系が傾いたとも推定される. PGE は弱いながらも PGI₂ synthetase 活性を抑制するという報告(Gryglewski ら, 1976)もみられることから, ある程度説明可能かも知れない. 同じ外因性 NA による PGE の産生をみても, 作用 NA 量によって PGE 産生量が逆転するので(道林ら, 1981), 血管床における交感神経因子と PGs 代謝系との関係は, それ程単純なものではないのかも知れない. この点に関しては, 今後一層綿密な検討を要するものと思われる.

V. 結

家兎の耳介中心動脈灌流標本と摘出動脈灌流標本を使用し, 交感神経因子の作動による血管収縮反応に対する prostaglandin I₂ (PGI₂) の影響を検討し, 以下の成績を得た.

1. PGI₂ (3.0-9.0 ng/ml) は血管壁に分布する末梢交感神経の電気刺激(VSNS)や外因性 noradrenaline (NA) に対する反応および NA 拘縮のいずれに対しても, 軽度の増強をもたらした.

2. VSNS 反応前後の灌流液 6-keto-PGF_{1α}

語

レベルを比較すると, VSNS 後有意に ($P < 0.01$) 6-keto-PGF_{1α} レベルの低下がみられた.

以上から, 家兎耳介では, PGI₂ は血管収縮性であるが, その作用は弱く, 交感神経因子の作動による PGI₂ レベルの低下は, その内膜損傷に関わる可能性が窺われた.

抗 6-keto-PGF_{1α} 血清, 標準 6-keto-PGF_{1α} および prostaglandin I₂ の供与いただいた小野薬品工業株式会社中央研究所に深謝いたします.

文

献

- Ally, A.I. *et al.* (1978). Prostaglandin I₂ (prostacyclin) inhibits intracellular calcium release. *J. Physiol.* **276**: 40P.
- Crane, B.H. *et al.* (1978). Effect of prostaglandin I₂ and analogs on platelet aggregation and smooth muscle contraction. *J. Pharmacol. exp. Ther.* **206**: 132-138.
- DE LA Lande, I.S., Cannell, V.A. & Waterson, J.G. (1966). The interaction of serotonin and noradrenaline on the perfused artery. *Br. J. Pharmac. Chemother.* **28**: 255-272.
- DE LA Lande, I.S., Paton, W.D.M. & Wand, B. (1968). Output of sympathetic transmitter in the isolated rabbit ear. *Aust. J. exp. Biol. med. Sci.* **46**: 727-738.
- Dembinska-Kiec, A., Rücker, W. & Schönhöfer, P.S. (1980). Effects of PGI₂ and PGI analogues on cAMP levels in cultured endothelial and smooth muscle cells derived from bovine arteries. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **311**: 67-70.
- Demers, L.M. & Derck, D.D. (1980). A radioimmunoassay for 6-keto-prostaglandin F_{1α}. *Adv. Prostaglandin Thromboxane Res.* **6**: 193-199.
- Desjardins-Giasson, S. *et al.* (1982). Effect of angiotensin II and norepinephrine on release of prostaglandins E₂ and I₂ by the perfused rat mesenteric artery. *Prostaglandins* **24**: 105-114.
- Dusting, G.J., Moncada, S. & Vane, J.R. (1977). Prostacyclin (PGI₂) is a weak contractor of coronary arteries of the pig. *Europ. J. Pharmacol.* **45**: 301-304.
- Dusting, G.J., Moncada, S. & Vane, J.R. (1978). Recirculation of prostacyclin (PGI₂) in the dog. *Br.*

- J. Pharmacol.* **64**: 315-320.
- Fitzpatrick, T.M. *et al.* (1978). Cardiovascular responses to PGI₂ (prostacyclin) in the dog. *Circ. Res.* **42**: 192-194.
- Fletcher, J.R. & Ramwell, P.W. (1979). Comparison of the cardiovascular effects of prostacyclin with those of prostaglandin E₂ in the Rhesus Monkey. In: *Prostacyclin*, ed. by J.R. Vane, & S. Bergstrom, p. 259, Raven Press, New York.
- Griffiths, R.J. & Moore, P.K. (1983). Effect of 6-keto-prostaglandin E₁ on sympathetic neurotransmission in the vas deferens. *J. Pharm. Pharmacol.* **35**: 184-186.
- Gryglewski, R.J. *et al.* (1976). Arterial walls are protected against deposition of platelet thrombi by a substance (prostaglandin X) which they make from prostaglandin endoperoxides. *Prostaglandins* **12**: 685-713.
- Hedqvist, P. (1979). Actions of prostacyclin (PGI₂) on adrenergic neuroeffector transmission in the rabbit kidney. *Prostaglandins* **17**: 249-258.
- 稲川寿夫ら (1972). Radioimmunoassay 法による prostaglandin の分離定量に関する検討. 薬学雑誌 **92**: 1187-1194.
- Jaffe, B.M., Behrman, H.R., & Parker, C.W. (1973). Radioimmunoassay measurement of prostaglandins E, A, and F in plasma. *J. Clin. Invest.* **52**: 398-405.
- Johnson, A.R. (1980). Human pulmonary endothelial cells in culture. Activities of cells from arteries and cells from veins. *J. Clin. Invest.* **65**: 841-850.
- Levy, J.V. (1980). Prostacyclin—induced contraction of isolated aortic strips from normal and spontaneously hypertensive rats (SHR). *Prostaglandins* **19**: 517-525.
- 道林 勉, 鹿野泰邦, 高田正玄 (1975). 血管床における catecholamine 作用 ——とくに, 交感神経 β 受容体刺激, 遮断と prostaglandin E₁ の影響について——脈管学 **15**: 253-257.
- 道林 勉, 高田正玄, 久田憲雄 (1981 a). Noradrenaline の血管抵抗増大作用と prostaglandin E ——ことに, 内因性 prostaglandin E の影響——脈管学 **21**: 255-262.
- 道林 勉 (1981 b). 血管床における交感神経因子の作動と prostaglandin E および prostacyclin レベルの変動. 脈管学 **21**: 581.
- Michibayashi, T. (1983). Inhibitory action of prostaglandin E on angiotensin II-induced enhancement of vasoconstrictor response to sympathetic nerve stimulation. *Jpn. Circul. J.* **47**: 1065-1070.
- Michibayashi, T. (1984). Relationship between endogenous prostaglandin E and the vasoconstrictor response to noradrenaline in a perfused arterial segment. *Jap. J. Pharmacol.* **35**: 259-264.
- Moncada, S. *et al.* (1977). Differential formation of prostacyclin (PGX or PGI₂) by layers of the arterial wall. An explanation for the antithrombotic properties of vascular endothelium. *Thromb. Res.* **11**: 323-344.
- Neri Serneri, G.G. *et al.* (1983). TxA₂ production by human arteries and veins. *Prostaglandins* **25**: 753-766.
- Pipili, E. & Poyser, N.L. (1981). Effects of nerve stimulation and of administration of noradrenaline or potassium chloride upon the release of prostaglandins I₂, E₂ and F_{2a} from the perfused mesenteric arterial bed of the rabbit. *Br. J. Pharmacol.* **72**: 89-93.
- Sterin-Borda, L. *et al.* (1981). Prostacyclin (PGI₂) and U-46619 stimulate coronary arteries from diabetic dogs and their action is influenced by inhibitors of prostaglandin biosynthesis. *Prostaglandins* **22**: 267-278.
- Terragno, N.A. & Terragno, A. (1979). Prostaglandin metabolism in the fetal and maternal vasculature. *Fed. Proc.* **38**: 75-77.
- Vanhoutte, P.M., Verbeven, T.J. & Webb, R.C. (1981). Local modulation of adrenergic neuroeffector interaction in the blood vessel wall. *Physiol. Rev.* **61**: 151-247.
- Weitzell, R., Steppeler, A. & Starke, K. (1978). Effects of prostaglandin E₂, prostaglandin I₂ and 6-keto-prostaglandin F_{1a} on adrenergic neurotransmission in the pulmonary artery of the

- rabbit. *Europ. J. Pharmacol.* **52**: 137-141.
- Wolfe, L.S. *et al.* (1979). Measurement of prostaglandin synthesis and release from rat aortic tissue and from the perfused mesenteric artery by gas chromatography—mass spectrometric methods. In: *Prostacyclin*, ed by J.R. Vane, & S. Bergström, p. 113, Raven Press, New York.
- Wong, P. Y-K., Sun, F.F. & McGiff, J.C. (1978). Metabolism of prostacyclin in blood vessels. *J. Biol. Chem.* **253**: 5555-5557.

(1984年5月1日受付)