高血圧自然発症ラット動脈平滑筋にみられる 自発性緊張亢進と治療効果

近畿大学高血圧研究所, 近畿大学薬学部*

砂 野 哲, 佐々木 富美子*

ELEVATION OF SPONTANEOUS TONE AND EFFECTS OF ANTIHYPERTENSIVE TREATMENTS IN ARTERIAL SMOOTH MUSCLE OF SPONTANEOUSLY HYPERTENSIVE RATS

Satoru SUNANO, Fumiko SASAKI*

*Research Institute of Hypertension, Kinki University,
377-2 Ohno-higashi, Osaka-sayama, Osaka 589
Kinki University, Faculty of Pharmaceutical Sciences,
3-4-1 Kowakae, Higashi-osaka, Osaka 577*

Mechanisms of elevation of active tone in arterial smooth muscle of spontaneously hypertensive rats and effects of antihypertensive treatments are reviewed. Spontaneously hypertensive rats are created by Okamoto *et al.* and classified mainly into three strains, SHR, SHRSP and M-SHRSP. Blood pressure of the rats is higher in this order. The aortic smooth muscle of these rats exhibits elevation of the active tension (tone) under non-stimulated condition. The active tone is greater as the blood pressure of the rats elevated and good correlation between blood pressure and active tone can be obtained. The active tone is sensitive to extracellular Ca and abolished by the removal of extracellular Ca or by the application of Ca-antagonists. It is also associated with increased intracellular Ca level. These results indicate that the active tone is brought about by increase in voltage-dependent Ca channel opening of the cell membrane. Increased voltage-dependent Ca channel opening, i.e. membrane depolarization and increased inward Ca current can be a cause of the elevated tone. Abnormalities in the cellular mechanisms for relaxation of the smooth muscle can also contribute to the elevation of the active tone. Endothelium suppresses the active tone, probably releasing endothelium-derived relaxing factor or hyperpolarizing factor. The suppression of contraction by endothelium is impaired in the blood vessels of spontaneously hypertensive rats, depending on the degree of hypertension. Antihypertensive treatments prevent the development or elevation of the active tone. It also prevents the impairment of function of endothelium. Thus, the maintained hypertension alters functions of smooth muscle membrane and endothelium. The degree and duration of hypertension are thought to be determinant factors of these abnormalities.

Key words: vascular tone, spontaneously hypertensive rats, smooth muscle, endothelium, antihypertensive treatments

はじめに

高血圧のヒトや高血圧モデル動物の血管は正常血圧の血管とは異なる性状を示す。組織学的には血管壁の肥厚や内皮の異常があり、機能的には平滑筋の興奮性や収縮の異常、薬物あるいはイオン感受性の異常があることが知られている(1, 2, 14, 15, 16, 31, 86, 88, 111, 112, 113, 123, 127, 149, 159, 160, 186, 187, 197, 199, 203, 204)。このほかに、血管支配神経、とくに交感神経系の異常もある(120, 144, 145, 177, 192, 193, 201)。また、近年注目されてきた血管内皮機能の異常も報告されている(89, 91, 92, 126, 141, 157, 165, 172, 173, 195)。本総説ではまず平滑筋における筋緊張に關係する生理機能について述べ、高血圧自然発症ラットを中心に高血圧モデル動物の血管平滑筋における興奮、収縮異常と自発性の収縮(筋緊張)および内皮による抑制について述べる。なお、生理機能とその異常については極めて多数の論文が発表されているのでそれをまとめた他の総説を中心にして述べるようにした。

1) 高血圧自然発症ラット(岡本と青木)

OkamotoとAokiはWistar Kyoto rat(略してWKY)のなかに血圧が高いものがあることに注目してこれらのラットの兄妹交配を続け、すべての子供が高血圧を示すようになった。1963年、高血圧自然発症ラット(spontaneously hypertensive rats, 略してSHR)として発表した(119)。このラットはその後交配が継続され、現在すでに100世代をこえている。このラットでは生後早期より著明な血圧上昇がみられ、20週齢でほぼ一定の血圧を示すようになるが、このときの血圧がコントロールのWKYにくらべて著明に高くなっている。

OkamotoらはこのSHRのなかでさらに血圧の高いものを選んで交配を続け、血圧が極端に高く90パーセント以上の確率で脳卒中を発症する系統を確立し、1974年に脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(Stroke-prone SHR, SHRSP)として発表した(122)。現在われわれの研究所で系統維持しているこの系統のラット

はほぼ100パーセントの確率で脳卒中を発症する。

さらに近年(1986)になってOkamotoらは悪性脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(malignant SHRSP, M-SHRSP)を開発した(121)。このラットではさらに急激な血圧上昇があり、生後13-14週で脳卒中発作をおこして死亡する。

図1 にこれらの系統のラットの血圧の推移を示したが、M-SHRSPはきわめて早期に死亡するので、この系統の維持には交配から授乳期まで降圧薬の投与が必要であり、困難な作業である。高血圧ラットの系統と血圧に関する詳細は別の総説を参考にされたい(118, 120, 158, 161, 162, 179)。

2) 血管平滑筋の興奮と収縮

a. 平滑筋の収縮とカルシウム

骨格筋と同様に平滑筋の収縮もアクチンとミオシンの両収縮蛋白の収縮反応によって起きる。ただ、その制御はミオシン側にあり、ミオシン軽鎖キナーゼによってミオシンがリン酸化されることが収縮につながるという点では骨格

weeks

図1. 正常血圧ラット(WKY)と各高血圧自然発症ラット(SHR, SHRSP, M-SHRSP)の週齢と収縮期圧。同週齢における各系統間の収縮期圧の差は有意であった。M-SHRSPでは大半のラットが脳卒中発作を起こすため12週以後の血圧測定は不可能であった。

筋と異なっている(41, 55, 56, 61, 68, 73, 148)。生理的条件下でこの収縮反応は細胞内遊離カルシウム濃度の上昇によってもたらされることは骨格筋と同様である(34, 62, 190)。平滑筋ではこのほかにカルシウム非依存性の収縮や、カルシウム依存性ではあるが、カルシウム濃度の上昇ではなく収縮系のカルシウム感受性の上昇による収縮などもある(67, 69, 70, 71, 72)。ここでは主としてカルシウム依存性の収縮について述べる。

収縮蛋白系の収縮反応は 10^{-7}M 以上のカルシウム濃度で起きるので、収縮状態では平滑筋細胞内遊離カルシウムは少なくとも 10^{-7}M あるいはそれ以上になっていると考えられる(38, 57, 58, 59, 60, 63, 74, 130)。このカルシウム濃度の上昇は細胞外カルシウムの流入と細胞内貯蔵カルシウムの遊離によってもたらされる(図2)(17, 34, 53, 155, 159, 188, 190, 191)。

細胞外カルシウムの流入は電位依存性カルシウムチャンネルの開口によるものと、受容体作動性カルシウムチャンネルの開口によるものがあるとされている(17, 34, 113, 159, 188, 191,

206)。電位依存性カルシウムチャンネルは膜の脱分極によって開口する。活動電位や高カリウムによる収縮はこのチャンネルの開口によるもので(189)、薬物のなかにも膜を脱分極させて収縮を起こさせるものがある。このチャンネルの開口によるカルシウム流入はカルシウム拮抗薬によって拮抗される。受容体作動性カルシウムチャンネルは膜の受容体に作動物質が結合したときに開口するものである。あとで述べるように、高血圧動物の血管平滑筋ではこれらのチャンネルに異常がある可能性が高い。

細胞内カルシウムの遊離は細胞内カルシウム濃度の軽度の上昇によってもたらされるものと(カルシウムによるカルシウム遊離)、イノシトール3リン酸によるカルシウム遊離があるとされている(50, 51, 52, 53, 54, 116, 171, 188, 190, 191, 205, 206)。いずれもカルシウム貯蔵部位は筋小胞体である。カルシウムによる遊離は細胞外カルシウムの流入などによると考えられるが、カフェインもこの部位からのカルシウム遊離を促す。イノシトール3リン酸による遊離は、受容体に作動物質が作用したときイノシトール

図2. 平滑筋のカルシウムによる収縮における細胞外カルシウムの流入と細胞内貯蔵カルシウムの遊離。流入には電位依存性カルシウムチャンネルを通るものと受容体作動性カルシウムチャンネルを通るものがある。細胞内貯蔵カルシウムの遊離にはカルシウムによるカルシウム遊離と、作動物質が受容体に結合したときphospholipase C (PC)が活性化しイノシトールリン酸回転(PI-turnover)がおきて、イノシトール3リン酸(IP3)ができこれが筋小胞体に作用してカルシウムの遊離をうながす場合とがある。

代謝回路の回転がおこり、イノシトール3リン酸が産生され、これが筋小胞体に作用してカルシウムを遊離させるものである。薬物による細胞外カルシウム非依存性収縮の多くはこの系によるもので、このとき細胞内遊離カルシウム濃度が上昇することも確認されている。高血圧動物の血管平滑筋においてはこれらのカルシウム遊離に異常がある可能性がある(107, 171)。その他の系による収縮は本総説とは関係が薄いので他の総説(67, 70)を参考にされたい。

b. 血管平滑筋細胞の興奮性と高血圧における異常

以上のカルシウム経路のうち本総説ともっとも関係が深いのは電位依存性カルシウムチャンネルの開口によるカルシウム流入であるが、これについて述べる場合には血管平滑筋の興奮性についてふれる必要がある。

血管平滑筋の静止電位は -40 mV から -70 mV くらいであり(65, 113, 149, 156, 159, 160, 178, 181)、高血圧ラットの血管においてもこの値に大きな差はないとされている(30, 42, 43, 45, 47, 75, 83, 133, 140, 150, 151, 152, 159, 160, 178, 202)。ただし、生体内においては、高血圧ラットで交感神経系の支配の異常あるいは交感神経系の興奮性の亢進によって膜が脱分極していると報告されている(39, 133, 149, 150, 151, 152, 202)。この脱分極は交感神経遮断薬やテトロドトキシン処理で消失する。

動脈系の血管平滑筋は電気的に静止筋で自発的に活動電位を発生することは稀であるし、電気刺激によっても活動電位を発生しないものが多い(74, 113)。これらの平滑筋で活動電位を観察するためには、Kチャンネルを抑制するような条件を付加する必要がある。したがって高血圧動物の血管平滑筋の活動電位に関する報告も少ない。われわれは、自発的活動電位の発生がみられる門脈の平滑筋で活動電位を観察したが(140, 147)、SHRSPの標本においては活動電位の発生の増加があり、これにともなって自発性の収縮の増大がみられた。同様に、動脈系の血管平滑筋においても、刺激時あるいは非刺激時においても活動電位が発生しやすくなってい

るという報告がある(40, 82, 83)。高血圧動物の血管平滑筋でしばしば張力の振動が得られることも活動電位ないしは膜電位の振動があることを示唆する(9, 21, 22, 81, 82, 100, 125, 168, 180)。

血管平滑筋の活動電位はいわゆるカルシウムスパイクであり、この電位は脱分極によって開口するチャンネルを通るカルシウムによってもたらされる(74)。このチャンネルの開口によるカルシウム電流を測定したパッチクランプ実験でも、SHRの血管平滑筋でこのチャンネル、とくにL型カルシウムチャンネルの亢進がみられるという報告がある(44, 46, 132, 133)。

このように、膜の静止電位には異常がないという報告が多いものの、膜の興奮性に関しては、興奮性の亢進があって電位依存性カルシウムチャンネルを通るカルシウム流入が増加している可能性がある。

3) 高血圧動物血管平滑筋の筋緊張

うえに述べたように正常血圧動物の血管平滑筋の多くは自発性の活動を示さず、自発性の筋緊張もみられない。とくに動脈系の大血管平滑筋はquiescentで静止時にはほぼ完全にpassive tensionのみとなっている。しかし、高血圧モデル動物の内皮除去血管平滑筋では自発性の持続的収縮(筋緊張, active tone)の発生があって、非刺激時においても自発性収縮張力がみられる。この張力は細胞外カルシウムの除去や平滑筋弛緩薬で抑制され、これらの処置は非刺激時においても血管平滑筋を弛緩させる(6, 9, 35, 87, 117, 134, 135, 136, 174, 175, 179, 180, 184, 203)。たとえばSHRの大動脈平滑筋では細胞外カルシウム依存性の自発性筋緊張があって、この筋緊張は細胞外カルシウムの除去によって消失し、再投与によって濃度依存性の張力発生がみられる(6, 35, 134, 203)。

細胞外カルシウム依存性筋緊張の亢進がある場合にはその原因として次の可能性が考えられる。1) 平滑筋細胞膜の興奮性の上昇(膜の脱分極あるいは活動電位の発生)、2) カルシウムチャンネルの異常、3) 興奮—収縮連関の異常、4) 収縮調節因子の異常、5) 収縮蛋白の異常、6) 弛緩活性の異常、7) Na-Ca 交感機構の異

常, などがある. このうち 1) と 2) は電位依存性カルシウムチャンネルを通るカルシウム流入の増加につながる. 3) はカルシウム流入に差はないがカルシウムによるカルシウム遊離が増加している場合を意味するであろう. 4) から 6) はカルシウム依存性ではあるが, 細胞内カルシウムの上昇には異常がない場合である.

a. 収縮蛋白と調節因子

高血圧動物の血管平滑筋における収縮蛋白のカルシウム感受性に関する生化学的なデータはみられないが, SHR や SHRSP の尾動脈平滑筋のスキンド標本を用いた実験では収縮蛋白系のカルシウム感受性には差がないことを示唆する結果が得られている (4, 109, 115). 同様の結果はアルドステロン高血圧ラットの大動脈平滑筋においても報告されている (99). さらに, 腸間膜動脈のアクチンとミオシン含量には差がみられなかったという報告もある (19). また, 収縮蛋白のカルモジュリン感受性にも差がみられない (5, 109, 115). プロテインキナーゼ C を介する収縮に異常があるという報告 (93, 183) があるがいずれも細胞外カルシウム依存性の収縮における異常で, われわれの実験結果では Ca 除去下の収縮に有意の差がみられなかった (146). したがって収縮蛋白系においてこの系の異常が直接自発的筋緊張の上昇に関与しているとは考えられない. しかし, この系の異常が収縮蛋白のカルシウム感受性に影響する可能性はまだ否定できない.

b. 弛緩活性の異常

細胞外カルシウムの流入あるいは, カルシウムによるカルシウム遊離に異常がない場合でも, このカルシウムの消退過程に異常がある場合には細胞内カルシウム濃度が上昇しうる. あとで述べるように高血圧動物の血管平滑筋では細胞内遊離カルシウム濃度の上昇があることが知られているが, 静止時に一定のカルシウム流入 (leak) があり (29, 188), この消退過程が障害されている場合には持続的な遊離カルシウム濃度の上昇につながる可能性がある.

平滑筋は種々の条件で弛緩するが, 高血圧ラットの血管平滑筋ではこの弛緩反応が減弱し

ているという報告が多い. このうち, 薬物や諸物質による弛緩反応には受容体をはじめ, 膜興奮性, 細胞内情報伝達系など多くの機能が関与している. これらの機能異常も血管平滑筋の緊張亢進に関与しうるが, 本項では膜系のカルシウム輸送状態の異常に関係が深いと考えられる高 K 収縮からの高 K 液洗浄あるいは細胞外カルシウム除去による弛緩の異常についてのみふれることにする.

われわれの実験では, K 脱分極した SHRSP 腸間膜動脈平滑筋の細胞外カルシウム除去による弛緩過程は WKY の同じ血管平滑筋にくらべて遅延しているという結果を得ており (170, 176), この弛緩には膜系のカルシウム能動輸送も関与しているということを報告している (170). 同様の結果は SHR の頸動脈でも観察されているが (182), 大動脈平滑筋では異なる結果も報告されている (138).

高 K による収縮は電位依存性カルシウムチャンネルの開口による細胞外カルシウムの流入による細胞内カルシウム濃度の上昇によるものである. したがって弛緩は細胞内カルシウムの汲み出しによるものと考えられる. 高血圧ラット動脈平滑筋におけるカルシウム汲み出しの遅延は ^{45}Ca efflux の異常として観察することもできるが, 報告されている結果は必ずしも弛緩の遅延を支持するものではない (11, 28, 137, 207).

生化学的にも細胞内遊離カルシウムは細胞膜のカルシウムポンプによって細胞外に汲み出されるか, あるいは筋小胞体のカルシウムポンプによって筋小胞体にとりこまれて消退することが証明されている (図 3) (74, 113, 155, 159, 188, 190). 高血圧ラットの血管平滑筋ではこれらのカルシウムポンプ機能が低下しているという報告がみられるが (3, 77, 78, 79, 80, 105, 198), これとは異なる結果も報告されていて (11, 85, 124, 200) 再検討の必要もありそうである.

c. Na-Ca 交換機構

細胞内カルシウム消退のもうひとつの過程として考えられるのは Na-Ca 交換機構によるカルシウムの細胞外への排出である (図 3). 血管

図3. 細胞内遊離カルシウムの消退過程. 筋細胞膜と筋小胞体にはカルシウムの能動輸送 (Ca-pump) がある. また細胞膜には Na-Ca 交換機構 (Na-Ca exchanger) があって細胞内カルシウムが細胞外に出される.

平滑筋では、細胞膜分画においてこの機構が存在することが証明されており (26, 32, 66, 84, 95, 96, 106), この機構が収縮あるいは筋緊張および弛緩の調節に関与している可能性も報告されている (7, 12, 13, 20, 48, 84, 110, 128, 129). Na-Ca 交換機構には細胞内ナトリウムの外向きの移動にともなう細胞外カルシウムの流入と細胞外ナトリウムの流入にともなう細胞内カルシウムの外向きの移動とがあるとされていて、前者の亢進あるいは後者の減弱は筋緊張の亢進の説明に都合がよい. 高血圧ラットの血管平滑筋ではこの機構に異常があることが報告されている (8, 97, 98, 185), Na-Ca 交換機構の異常が高血圧に関与しているという考えもある (12, 13, 84). しかし、この機構の異常に関する報告も必ずしも一致した結果ではない. また、高血圧自然発症ラットの血管平滑筋における筋緊張がカルシウム拮抗薬で遮断されることは、この筋緊張が Na-Ca 交換機構によって流入するカルシウムによるものではなく (64), すくなくとも流入は電位依存性カルシウムチャンネルが関与していると考えられるので、異常が関係すると思えば、後者の異常を考えなければならない.

実際に細胞外ナトリウム濃度は血管平滑筋の弛緩に影響をあたえるが (18, 131), 高血圧ラットの血管平滑筋の弛緩反応に Na-Ca 交換機構が関与しているか否か、この機構に正常血圧

ラットの血管平滑筋との間で差があるか否かを検討した報告は少ない (185).

われわれが腸間膜動脈平滑筋の脱分極標本での脱カルシウムによる弛緩反応を検討した結果では、SHRSP, WKY いずれの標本の弛緩反応も細胞外ナトリウム除去によって遅延するが、Na 除去の効果は SHRSP の血管において減少していた (76, 139, 142, 143). 同様の結果は SHRSP の尾動脈でも報告されている (185). このことは SHRSP の標本で Na-Ca 交換機構の減弱があることを示唆し、筋緊張の亢進に寄与しうることも考えられるが、なお詳細な検討が必要である.

d. 興奮-収縮連関の異常

骨格筋とは異なり、平滑筋の興奮-収縮連関の本質に関してはまだあいまいな点が多い (155). 少なくとも細胞膜の興奮が細胞内カルシウムの遊離を促すとすれば、膜の脱分極あるいは活動電位の発生時に流入するカルシウムが筋小胞体からのカルシウム遊離をもたらしという系を考えるべきである. うえに述べたようにカフェインはこのカルシウムによるカルシウム遊離部位からカルシウムを遊離させる. 報告によっても異なるが (4, 33, 107, 108, 169, 171), われわれの実験ではこのカフェインによる収縮が SHRSP の血管で増大しているという結果を得ている (107, 108, 169, 171). またカフェインに

よる細胞内カルシウムの遊離（カルシウム濃度上昇）も SHRSP の血管で増加している（154, 171）。ただ、平滑筋の活動電位はいわゆるカルシウムスパイクであり、脱分極によるカルシウム流入も細胞外カルシウム除去やカルシウム拮抗薬によって遮断されるので興奮を収縮から単離して観察できない。そのため骨格筋における狭義の興奮—収縮連関の異常を選択的に知るのは困難である。

IP₃ による細胞内カルシウム遊離の異常に関する報告もあるが（4, 10, 23, 33, 154, 169, 171）、これは興奮—収縮連関の異常には直接関係がないと考えられる。

e. 膜の興奮性とカルシウムチャンネルの異常

うえに述べたように、高血圧動物の血管平滑筋では膜の興奮性の亢進やカルシウムチャンネルの異常がある可能性がある。SHR 大動脈平滑筋の筋緊張が細胞外カルシウムの除去によって消失することはこの緊張が膜の興奮による電位依存性カルシウムチャンネルの開口によって流入するカルシウムによる収縮である可能性を示す（35, 117, 135, 136）。この収縮は大動脈のほかに SHR の脳動脈平滑筋（203）、腎性高血圧ラットの大動脈（184）や大腿動脈（9）でもみられているが、脳動脈や大腿動脈の場合は持続的張力発生とともに張力の振動がみられる（9, 203）。あとで述べるように、この張力振動は SHRSP あるいは M-SHRSP の大動脈でもみられ（1, 36, 168, 180）、高血圧ラットの動脈平滑筋においては膜電位の振動あるいは、活動電位の周期的発生があることを示唆する。さらに、SHR の大動脈における筋緊張の上昇はカルシウム拮抗薬投与によっても消失することも報告されている（87）。

これらの結果は高血圧モデル動物の動脈平滑筋において細胞膜のカルシウム透過性の亢進、とくに電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進があって、このチャンネルを通して流入するカルシウムによって収縮していることを示すもので、筋緊張発生機序としてはこの可能性がもっとも強い。報告によって相違もあるが（114）、実際に SHR の動脈平滑筋では静止時に

おいてカルシウムの流入が増加しているという報告もみられる（24, 27, 28, 188）。

4) 諸系統高血圧自然発症ラット（SHR, SHRSP および M-SHRSP）の血圧と血管平滑筋緊張

a. 血圧と筋緊張

この項では、われわれが系統維持している血圧の異なる各種の高血圧自然発症ラットを用いて血圧と筋緊張との関係について検討した結果について述べる（136, 167, 174, 175, 179）。内皮を除去するとこれらの高血圧自然発症ラット大動脈平滑筋はいずれも自発性の筋緊張を発生しており、細胞外カルシウムの除去やカルシウム拮抗薬の投与で弛緩する。一方、正常血圧である WKY の大動脈平滑筋ではこの筋緊張はみられない。また、筋緊張はラットの血圧が高いほど大きく、血圧と筋緊張との間に直線的相関がみられる（図 4）。さらに、自発性筋緊張は幼若ラットではみられず、週齢依存性でもある。血圧が極端に高い SHRSP や M-SHRSP の大動脈ではしばしば自発性の張力振動がみられ、この張力振動は細胞外カルシウムの除去やカルシウム拮抗薬投与によって消失する。これらの結果は細胞膜に膜静止電位の振動あるいは活動電位の周期的発生があって、カルシウムが電位依存性カルシウムチャンネルを通して流入していることを示唆する。このように、これらのラットの大動脈平滑筋では電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進があって自発性の筋緊張が発生している可能性が高い。したがって、このカルシウムチャンネルの開口亢進の程度は血圧が高いラットほど大きいと考えられる。

b. 細胞内カルシウム

つぎに、われわれは実際に細胞内カルシウム濃度の上昇があるか否かを fura-2 を用いて測定した（136）。非刺激時においてもラット大動脈平滑筋の細胞内カルシウムレベルは細胞外カルシウム除去によって低下するが、高血圧自然発症ラットの大動脈平滑筋では WKY の標本にくらべて細胞内カルシウムレベルが高く、それは細胞外カルシウムの除去によって著しく低下する。大動脈における細胞内カルシウムレベ

図4. 各系統のラットの16週齢における収縮期圧と自発性筋緊張。ただしM-SHRSPは12週齢自発性筋緊張は50 mMKによる収縮にたいする比率(%)で表してある。自発性筋緊張はラットの血圧が高いほど大きく正の相関がなりたつ(文献179)より引用。

ルの上昇はSHRの大動脈平滑筋細胞においても報告されている(153, 154)。

各種高血圧自然発症ラットの大動脈平滑筋を用いたわれわれの実験で、細胞内カルシウムレベルの上昇はラットの血圧が高いほど大きく、血圧とカルシウムレベルの間に正の相関があることがわかった(136)。このカルシウムレベルの上昇は同時記録した張力レベルの上昇とも一致する。また、極端な高血圧を示すSHRSPやM-SHRSPの大動脈標本ではカルシウムレベルの自発性振動がみられ、これと同期して張力の振動がみられた。カルシウムレベルの振動と張力の振動は細胞外カルシウム除去によって同時に消失した(136)。

これらの結果は、高血圧自然発症ラットの大動脈における筋緊張の発生は細胞内カルシウムレベルの上昇によるもので、このカルシウムレベルの上昇はラットの血圧が高いほど大きくなっていることを示す。さらに、細胞内カルシウムレベルの上昇は細胞外カルシウムに依存し、電位依存性カルシウムチャンネルの開口による流入であることも示唆された。この結果は高血圧自然発症ラットの動脈平滑筋においては電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進が

あってそのため細胞内カルシウムレベルの上昇があること、その程度はラットの血圧が高いほど強くなっているという考えを支持するものである。

5) 治療効果

以上、高血圧ラットの血管平滑筋では電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進があることが確かとなったが、このカルシウムチャンネルの開口亢進が高血圧の原因となりうるか否かが問題となる。高血圧自然発症ラットは遺伝的に高血圧を発症するモデル動物であるので、電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進が遺伝的に決定されたものであるか否かの問題である。このチャンネルの開口亢進は週齢依存性で血圧の上昇とも一致するし、ラットの高血圧の程度とも一致する(179)。このことはチャンネルの開口亢進と高血圧との間に因果関係があることが強く示唆される。しかし、高血圧の原因であるか結果であるかは依然不明である。

われわれは、この電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進が早期治療によって高血圧の発症を阻止することで抑制できるか否かを検討した(172, 179)。実験にはSHRSPを用いて、降圧治療は離乳期より開始した。その結果、大動脈の自発性筋緊張の発現は治療によって阻止できるということが明らかとなった。血圧をWKYの値に近いレベルまで下げた場合にはどの降圧薬を用いても自発性筋緊張はほぼ完全に消失したが、軽度の降圧では降圧薬によって抑制の程度に多少の差がみられ、アンジオテンシン変換酵素阻害薬がより有効であった。同様の結果はSadaらによっても得られていて、この報告では他の降圧薬自発性筋緊張にたいしては無効であったといわれている(134, 135)。

いずれにしても、高血圧の発症を抑えることで非特異的に電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進が抑制できたことは、この異常が遺伝的に決定された変化ではなく、高血圧によってもたらされたものである可能性を示す。とすると、高血圧の程度と高血圧に暴露された期間(週齢)が異常の程度決定因子となると考えられる。しかし培養細胞を用いた研究でも高血圧

ラットの血管平滑筋ではCa-uptakeの増加がみられたという報告や(24), 細胞内Ca濃度の上昇もみられるという報告もあるので(153, 154), この結論にはもう少し慎重な検討も必要である。

6) 平滑筋緊張の内皮による調節と高血圧

血管内皮は内皮由来弛緩因子(endothelium derived relaxing factor, 略してEDRF)や過分極因子(endothelium derived hyperpolarizing factor, 略してEDHF), あるいは収縮因子(endothelium derived contracting factor, 略してEDCF)を遊離して血管平滑筋の収縮を調節している(図5)(25, 37, 90, 94, 101, 157, 166, 194, 196). EDRFは一酸化窒素(NO)であるとされている(36, 49, 102, 103, 104, 164). 平滑筋の緊張はこのEDRFによって著明に抑制されるので, 内皮正常の血管平滑筋では筋緊張がきわめて小さく, たとえばSHRの大動脈では内

皮があると筋緊張はほとんどみられない(167, 172, 174, 175, 179). したがって, うえに述べた高血圧動物の血管平滑筋における筋緊張は内皮除去標本あるいはEDRFの産生を抑制するN^G-nitro-L-arginine(L-NNA)などの薬物の存在下でのみ観察される。

高血圧自然発症ラットでは血管内皮の障害のため, 内皮依存性弛緩が減弱している(89, 91, 92, 126, 141, 157, 165, 172, 173, 195). この減弱の程度も血圧が高いほど強く(173), 治療によって防止あるいは回復させることができるので(141, 163, 165, 172, 173), 高血圧の結果おこる二次性の変化である可能性も高い. この場合も高血圧の程度と持続期間が障害程度の決定因子であろう. いずれにしても, 高血圧ラットの血管において筋緊張があり, くわえて内皮の抑制機能が障害されていることは, 血管の収縮, ひいては血圧の上昇につながる可能性を示す。

ま と め

以上, 高血圧自然発症ラット動脈平滑筋では自発性の収縮があって筋緊張が亢進していることが明らかとなった. この筋緊張は細胞内カルシウム濃度の上昇による. 細胞内カルシウム濃度の上昇と筋緊張の亢進は細胞外カルシウム依存性で, 電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進によってもたらされたものである. 電位

依存性カルシウムチャンネルの開口は加齢ラットにおいて大きく, また血圧が高いほど亢進していることも明らかとなった. さらに, 治療によってこの異常を防止できることからこの変化は高血圧の結果もたらされた二次性の変化である可能性もある。

これらのことから, 血管平滑筋における電位依存性カルシウムチャンネルの異常は高血圧発症の原因とはならない可能性も考えられる. しかし, 高血圧によって一度この変化が生じればこの異常は血圧の上昇につながり, さらに高血圧を促進させることになる. この悪循環が悪性高血圧につながる可能性もある. この他に, 生体内においては, 交感神経支配の増加や, 交感神経の活動の亢進, その他多くの血管収縮物質の増加も報告されている. 電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進はこれらの神経興奮や収縮物質に対する収縮反応を亢進させ, 結果的には血圧をさらに上昇させることになる。

血管内皮の機能異常も高血圧の結果生じる二次性の変化である可能性が高いが, 内皮依存性血管平滑筋弛緩の障害もこのチャンネル開口によ

図5. 内皮由来の因子と平滑筋の収縮に対する作用. EDCF, EDRF, EDHFはそれぞれ内皮由来収縮因子, 内皮由来弛緩因子, 内皮由来過分極因子を示し, (+)と(-)はそれぞれ収縮にたいして促進的に作用するか抑制的に作用するかを示す。

る収縮の促進につながり、血圧の上昇をまねく。

このように、血管平滑筋における電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進と内皮機能異常は血圧の上昇に大きな役割を果たしているものと考えられる。しかし、血管平滑筋や内皮における機能異常が高血圧の持続の結果おこる二次的变化であるか否かに関しては異論もあり、

さらに詳細な検討が必要である。いずれにしても血管平滑筋における電位依存性カルシウムチャンネルの開口亢進や内皮機能異常が降圧治療によって防止できることは、早期治療が高血圧の悪化予防にも大きな意味をもつことを示すものであろう。

文 献

- 1) Aalkjaer, C., Heagerty, A.N., Petersen, K.K., Swales, J.D. and Mulvany, M.J. (1987). Evidence for increased media thickness, increased neuronal amine uptake, and depressed excitation-contraction coupling in isolated resistance vessels from essential hypertensives. *Circ. Res.* **61**: 181-186.
- 2) Agrawal, D.K., Borkowski, K.R. and Daniel, E.E. (1989). Adrenoceptor and their alterations in hypertension. In: Membrane abnormalities in hypertension. Vol. 2, ed. by Kwan, C-Y., cRc Press, Boca Raton, Florida, 23-57.
- 3) Aoki, K., Ikeda, N., Yamashita, K., Tomita, N., Tazumi, N. and Hotta, K. (1974). ATPase activity and Ca^{2+} binding ability of subcellular membrane of arterial smooth muscle in spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Heart J.* **2**: 180-181.
- 4) Aquel, M.B., Sharma, R.V. and Bhalla, R.C. (1987). Increased norepinephrine sensitive intracellular Ca^{2+} pool in the caudal artery of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension* **5**: 249-253.
- 5) Asano, M., Masuzawa, K., Kojima, M., Aoki, K. and Matsuda, T. (1988). Comparison of inhibitory effects of calcium channel blockers and that of calmodulin antagonist in strips of mesenteric arteries from spontaneously hypertensive rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **48**: 77-90.
- 6) Asano, M., Masuzawa-Ito, K. and Matsuda, T. (1991) Charybdotoxin-sensitive K^{+} channels regulate the myogenic tone in the resting state of arteries from spontaneously hypertensive rats. *Br. J. Pharmacol.* **108**: 214-222.
- 7) Ashida, T. and Blaustein, M.P. (1987). Regulation of cell calcium and contractility in mammalian arterial smooth muscle: The role of sodium-calcium exchange. *J. Physiol.* **392**: 617-635.
- 8) Ashida, T., Kuramochi, M. and Omae, T. (1989). Increased sodium-calcium exchange in arterial smooth muscle of spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **13**: 890-895.
- 9) Bandick, N.R. and Sparks, H.V. (1970). Contractile response of vascular smooth muscle of renal hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **219**: 340-344.
- 10) Bhalla, R.C., Sharma, R.V. and Aquel, M.B. (1987). Molecular mechanism underlying increased contractility to norepinephrine stimulation in SHR vascular smooth muscle. In: Regulation and contraction of smooth muscle, ed. by Siegman, M.J., Somlyo, A.P. and Stephens, N.L., Alan R. Liss Inc., New York, 277-288.
- 11) Bhalla, R.C., Webb, R.C., Singh, D., Ashley, T. and Brock, T. (1978). Calcium fluxes, calcium binding, and adenosine cyclic 3', 5'-monophosphate-dependent protein kinase activity in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Molec. Pharmacol.* **14**: 468-477.
- 12) Blaustein, M.P. (1977). Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation and hypertension: a reassessment and hypothesis. *Am. J. Physiol.* **232**: C165-C173.
- 13) Blaustein, M.P., Ashida, T., Goldman, W.F., Wier, W.G. and Hamlyn, J.H. (1986). Sodium/calcium exchange in vascular smooth muscle: A link between sodium metabolism and hypertension. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **488**: 199-216.

- 14) Bohr, D.F., Bruner, C.A., Lamb, F.S. and Webb, R.C. (1988). Physiology of vascular smooth muscle in relation to hypertension. *Acta Physiol. Scand.* **133**(Suppl. 571): 15-24.
- 15) Bohr, D.F. and Webb, R.C. (1984). Vascular smooth muscle function and changes in hypertension. *Am. J. Med.* **77**(4A): 3-16.
- 16) Bohr, D.F. and Webb, R.C. (1988). Vascular smooth muscle membrane in hypertension. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **28**: 389-409.
- 17) Bolton, T.B. (1979). Mechanisms of action of transmitter and other substances on smooth muscle. *Physiol. Rev.* **59**: 606-718.
- 18) Bova, S., Cargnelli, G. and Luciani, S. (1988). Na/Ca exchange and tension development in vascular smooth muscle: effect of amiloride. *Br. J. Pharmacol.* **93**: 601-608.
- 19) Braydon, C.A., Halpern, W. and Brann, L.R. (1983). Biochemical and mechanical properties of resistance arteries from normotensive and hypertensive rats. *Hypertension* **5**: 17-25.
- 20) Brading, A.F., and Lategan, T.W. (1985). Na-Ca exchange in vascular smooth muscle. *J. Hypertension* **3**: 109-116.
- 21) Bruner, C.A. and Webb, R.C. (1988). Adrenal-dependent change in vascular reactivity in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **12**: 388-392.
- 22) Bruner, C.A., Webb, R.C. and Bohr, D.F. (1989). Vascular reactivity and membrane stabilizing effect of clacium in spontaneously hypertensive rats. In: Calcium in essential hypertension. ed. by Aoki, A. and Frohlich, E.D., Academic Press, Tokyo, p. 275-306.
- 23) Bukoski, R.D. (1990). Intracellular Ca^{2+} metabolism of isolated resistance arteries and cultured vascular myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto rats. *J. Hypertension* **8**: 37-43.
- 24) Bukoski, R.D. Xue, H. and McCarron, D.A. (1987). Effect of 1, 25 $(\text{OH})_2$ vitamin D_3 and ionized Ca^{2+} on ^{45}Ca uptake by primary cultures of aortic myocytes of spontaneously hypertensive and Wistar Kyoto normotensive rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **146**: 1330-1335.
- 25) Bullock, G.R., Taylor, S.G. and Weston, A.H. (1986). Influence of the vascular endothelium on agonist-induced contraction and relaxation in rat aorta. *Br. J. Pharmacol.* **89**, 819-830.
- 26) Casteels, R., Raeymaekers, L., Droogmans, G. and Wuytack, F.: Na^+ , K^+ ATPase, Na-Ca exchange, and excitation-contraction coupling in smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **7** (Suppl. 3): S103-S110.
- 27) Cauvin, C. (1985). $^{45}\text{Ca}^{2+}$ fluxes in mesenteric resistance vessels from spontaneously hypertensive rats. *Prog. appl. Microcirc.* **8**: 156-165.
- 28) Cauvin, C. (1986). Greater ^{45}Ca influx in mesenteric resistance vessels of the spontaneously hypertensive rat. In: 6th international Adalat symposium, ed. by Lichtlen, P.R., Excerpta Medica, Amsterdam, 225-231.
- 29) Cauvin, C. Johns, A., Yamamoto, M-K., Hwang, O., Gelband, C. and van Breemen, C. (1989). Ca^{2+} movements in vascular smooth muscle and their alteration in hypertension. In: Membrane abnormalities in hypertensive disease. ed. by Kwan, C-Y., cRc Press, Boca Raton, Florida, 145-179.
- 30) Cheung, D.W. (1984). Membrane potential of vascular smooth muscle and hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **62**: 957-960.
- 31) Cox, R.H. and Tulenko, T.N. (1991). Altered excitation-contraction coupling hypertension: Role of plasma membrane phospholipids and ion channels. In: Regulation of smooth muscle contraction, ed. by Moreland, R.S., Plenum Press, New York, 273-290.
- 32) Daniel, E.E., Grover, A.K. and Kwan, C.Y. (1982). Isolation and properties of plasma membrane from smooth muscle. *Fed. Proc.* **41**: 2898-2904.
- 33) Dohi, Y., Aoki, K., Fujimoto, S., Kojima, M. and Matsuda, T. (1990). Alteration in sarcoplasmic reticulum-dependent contraction of arteries in response to caffeine and noradrenaline in spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension* **8**: 261-267.

- 34) 遠藤 實 (1988). 平滑筋の Ca 動員と収縮. 実験医学 **6**: 1358-1363.
- 35) Fitzpatrick, D.F. and Szentivanyi, A. (1980). The relationship between increased myogenic tone and hyperresponsiveness in vascular smooth muscle of spontaneously hypertensive rats. *Clin. Expt. Hypertension* **2**: 1023-1037.
- 36) Furchgott, R.F. (1988). Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrate: the basis for the proposal that the acid activatable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitrite and endothelium-derived relaxing factor is nitric oxide. In: Vasodilatation: Vascular smooth muscle, peptides, autonomic nerves and endothelium ed. by Vanhoutte, P.M. Raven Press, New York, p. 401-414.
- 37) Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V. (1980). The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* **288**: 373-376.
- 38) Haeusler, G., Richards, J.G. and Thorens, (1981). Noradrenaline contraction in rabbit mesenteric arteries skinned with saponin. *J. Physiol.* **321**: 537-556.
- 39) Harder, D.R., Contney, S.J., Willes, W.J. and Stekiel, W.J. (1981). Norepinephrine effect of in situ venous membrane potential in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **240**: H837-H842.
- 40) Harder, D.R., Smeda, J. and Lombaed, J. (1985). Enhanced myogenic depolarization in hypertensive cerebral arterial muscle. *Circ. Res.* **57**: 319-322.
- 41) Hartshorne, D.J. and Siemankowski, R.F. (1981). Regulation of smooth muscle actomyosin. *Ann. Rev. Physiol.* **43**: 519-530.
- 42) Hermismeyer, K. (1976). Electrogenesis of increased norepinephrine sensitivity of arterial vascular muscle in hypertension. *Circulation Res.* **38**: 362-367.
- 43) Hermismeyer, K., Abel, P.W. and Trapani, A.J. (1982). Norepinephrine sensitivity and membrane potentials of caudal arterial muscle in DOCA-salt, Dahl, and SHR hypertension in the rat. *Hypertension* **4**(Suppl. II): II-49-II-51.
- 44) Hermismeyer, K. and Bian, K. (1991). Calcium channel hypothesis in hypertension. *J. Vasc. Med. Biol.* **3**: 219-222.
- 45) Hermismeyer, K. and Harder, D. (1986). Membrane ATPase mechanism of K⁺-return relaxation in arterial muscles of stroke-prone SHR and WKY. *Am. J. Physiol.* **250**: C557-C562.
- 46) Hermismeyer, K. and Rusch, N. (1989). Calcium channel alterations in genetic hypertension. *Hypertension* **14**: 453-456.
- 47) Hermismeyer, K. and Walton, S. (1977). Specificity of altered electrogenesis of membrane potential in hypertension. *Hypertension* **15**(Suppl. I): I-153-I-156.
- 48) Hirata, M., Itoh, T. and Kuriyama, H. (1981). Effects of external cations on calcium efflux from single cells of the guinea-pig taenia coli and porcine coronary artery. *J. Physiol.* **310**: 321-336.
- 49) Ignarro, L. (1989). Biological actions and properties of endothelium-derived nitric oxide formed and released from artery and vein. *Circ. Res.* **65**: 1-21.
- 50) Iino, M. (1987). Calcium dependent inositol trisphosphate-induced calcium release in the guinea-pig taenia coli. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **142**: 47-52.
- 51) Iino, M. (1989). Calcium-induced calcium release mechanism in guinea pig taenia caeci. *J. gen. Physiol.* **94**: 363-383.
- 52) Iino, M. (1990). Biphasic Ca²⁺ dependence of inositol 1, 4, 5-trisphosphate-induced Ca release in smooth muscle cells of the guinea pig taenia caeci. *J. gen. Physiol.* **95**: 1103-1122.
- 53) 飯野正光 (1991). 平滑筋のカルシウム貯蔵部位の特性とカルシウム放出機序. 蛋白質・核酸・酵素 **36**: 880-884.
- 54) Iino, M., Kobayashi, T. and Endo, M. (1988). Use of ryanodine for functional removal of the calcium store in smooth muscle cells of guinea pig. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **152**: 417-422.

- 55) 池辺光男 (1988). ミオシンリン酸化と収縮制御. 実験医学 **6**: 1372-1379.
- 56) 池辺光男 (1991). 平滑筋収縮の制御とミオシンのリン酸化. 蛋白・核酸・酵素 **36**: 896-907.
- 57) 石川智彦, 日高弘義 (1991). 血管収縮における平滑筋細胞内カルシウムの役割とその調節機構. 現代医療 **23**: 2531-2533.
- 58) Itoh, T., Kuriyama, H. and Suzuki, H. (1981). Excitation-contraction coupling in smooth muscle cells of the guinea-pig mesenteric artery. *J. Physiol.* **321**: 513-535.
- 59) Itoh, T., Kuriyama, H. and Suzuki, H. (1983). Differences and similarities in the noradrenaline- and caffeine-induced mechanical responses in the rabbit mesenteric artery. *J. Physiol.* **37**: 609-620.
- 60) Itoh, T., Kuriyama, H. and Ueno, H. (1983). Mechanism of the nitroglycerine-induced vasodilatation in vascular smooth muscle of the rabbit and pig. *J. Physiol.* **343**: 233-252.
- 61) 伊藤正昭, 日高弘義 (1987). 血管平滑筋の収縮機構と Ca^{2+} . 治療学 **18**: 279-283.
- 62) 伊藤猛雄, 鈴木 聡 (1991). 平滑筋収縮と細胞内カルシウム動態. 蛋白質・核酸・酵素 **36**: 885-895.
- 63) Itoh, T., Ueno, H. and Kuriyama, H. (1985). Calcium-induced calcium release mechanism in vascular smooth muscle—assessments based on contraction evoked in intact and saponin-treated skinned muscle. *Experientia* **41**: 989-996.
- 64) Johansson, B. and Hellstrand, P. (1987). Contractures induced by reversed $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ exchange in rat portal vein: Effects of calcium antagonists. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **10** (Suppl. 1): S57-S81.
- 65) Jones, A.W. (1981). Vascular smooth muscle and alteration during hypertension. In: Smooth muscle, ed by Bülbring, E., Brading, A.F., Jones, A.W. and Tomita, T.: Edward Arnold, London, 397-429.
- 66) Kahn, A.M., Allen, J.C. and Shelat, H. (1988). $\text{Na}^+-\text{Ca}^{2+}$ exchange in sarcolemmal vesicles from bovine superior mesenteric artery. *Am. J. Physiol.* **254**: C441-C449.
- 67) 唐木英明 (1990). 平滑筋のカルシウムによる制御機構. 日薬理誌 **96**: 289-299.
- 68) Karaki, H. (1990). The intracellular calcium-force relationship in vascular smooth muscle. *Am. J. Hypertension* **3**: 253S-256S.
- 69) 唐木英明 (1991). 平滑筋収縮のカルシウムとセカンドメッセンジャーによる修飾. カルシウムと情報伝達系. 浦川紀元, 唐木英明編, 文永堂, 東京, 99-117.
- 70) Karaki, H. (1991). Ca^{2+} regulation of vascular smooth muscle and release of endothelium-derived relaxing factor. In: Ion channels of vascular smooth muscle cells and endothelial cells. ed. by Sperelakis, N. and Kuriyama, H. Elsevier, New York, 297-315.
- 71) 唐木英明 (1992). エンドセリンの血管収縮および弛緩作用. 血管と内皮 **2**: 389-395.
- 72) Kerrick, W.G.L. and Hoar, P.F. (1987). Non- Ca^{2+} -activated contraction in smooth muscle. In: Regulation and contraction of smooth muscle, Slan R. Liss, New York, 437-448.
- 73) 小浜一弘 (1991). 平滑筋の actomyosin と制御蛋白. 浦川紀元, 唐木英明編, カルシウムと情報伝達系. 文永堂出版, 東京, 83-98.
- 74) Kuriyama, H. Ito, Y., Suzuki, H., Kitamura, K. and Itoh, T. (1982). Factors modifying contraction relaxation cycle in vascular smooth muscle. *Am. J. Physiol.* **243**: H461-H462.
- 75) Kuriyama, H. and Suzuki, H. (1978). Electrical property and chemical sensitivity of vascular smooth muscles in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *J. Physiol.* **285**: 409-429.
- 76) Kurozumi, N., Kamiishi, H., Tezuka, T., Shimamura, K., Shimada, T. and Sunano, S. (1987). Analysis of relaxation of K-depolarized portal vein from SHRSP and WKY after removal of Ca. *Jpn. Heart J.* **28**: 586.
- 77) Kwan, C.Y. (1985). Dysfunction of calcium handling by smooth muscle in hypertension. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 366-374.
- 78) Kwan, C.Y. (1986). Calcium-membrane interactions in smooth muscle in relation to hypertension. In: Essential hypertension, Calcium mechanisms and treatment. ed. by Aoki, K., Sprin-

- ger Verlag, Tokyo, 67-80.
- 79) Kwan, C.Y., Belbeck, L. and Daniel, E.E. (1979). Abnormal biochemistry of vascular smooth muscle plasma membrane as an important factor in the initiation and maintenance of hypertension in rats. *Blood Vessels* **16**: 259-268.
 - 80) Kwan, C.Y., Belbeck, L. and Daniel, E.E. (1980). Abnormal Biochemistry of vascular smooth muscle plasma membrane isolated from hypertensive rats. *Mol. Pharmacol* **17**: 137-140.
 - 81) Lamb, F.S., Meyers, J.H., Hamlin, M.N. and Webb, R.C. (1985). Oscillatory contraction in tail arteries from genetically hypertensive rats. *Hypertension* **7**(Suppl. I): I-25-I30.
 - 82) Lamb, F.S. and Webb, R.C. (1989). Potassium conductance and oscillatory contractions in tail arteries from genetically hypertensive rats. *J. Hypertension* **7**: 457-463.
 - 83) Lamb, F.S. and Webb, R.C. (1989). Regenerative electrical activity and arterial contraction in hypertensive rats. *Hypertension* **13**: 70-76.
 - 84) Lategan, T.W. (1989). Sodium-calcium exchange and hypertension. In: Membrane abnormalities in hypertension. Vol. I, ed. by Kwan, C.Y., cRc Press, Boca Raton, Florida, 59-77.
 - 85) Le Jemtel, T.H., Lambert, F., Levitsky, D.O., Clergue, M., Gabbiani, G., and Lompre, A-M. (1993). Age-related changes in sarcoplasmic reticulum Ca^{2+} -ATPase and α -smooth muscle actin gene expression in aortas of normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* **72**: 341-348.
 - 86) Lee, R.M.K.W., Garfield, R.E., Forrest, J.B. and Daniel, E.E. (1983). Morphometric study of structural changes in the spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels*. **20**: 57-71.
 - 87) Lindner, V. and Heinle, H. (1987). Ca^{2+} influx in spontaneously hypertensive rats is sensitive to calcium antagonists. *Europ. J. Pharmacol.* **138**: 147-149.
 - 88) Liu, J., Bishop, S.P. and Overbeck, H.W. (1988): Morphometric evidence for non-pressure-related arterial wall thickening in hypertension. *Circ. Res.* **62**: 1001-1010.
 - 89) Luscher, T.F. and Vanhoutte, P.M. (1988) Mechanism of altered endothelium-dependent responses in hypertensive blood vessel. In: relaxing and contracting factors. ed. by Vanhoutte, P.M., Humana Press, Clifton, N. J., 495-508.
 - 90) Luscher, T.F., Boulanger, C.M., Dohi, Y. and Yang, Z. (1992) Endothelium derived contracting factors. *Hypertension* **19**: 117-130.
 - 91) Luscher, T.F., Dohi, Y., Tanner, F.C. and Boulanger, C. (1988). Endothelium-dependent control of vascular tone: effects of age, hypertension and lipids. *Basic Res. Cardiol.* **86**(Suppl. 2), 143-158, 1991.
 - 92) Luscher, T.F. and Vanhoutte, P.M.: Hypertension and endothelium-dependent responses. In: Vasodilatation. ed. by Vanhoutte, P.M., Raven Press, New York, 523-529.
 - 93) Mackay, M.J. and Cheung, D.W. (1987). Increased reactivity in the mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats to phorbol ester. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **145**: 1105-1111.
 - 94) Martin, W. (1988). Basal release of endothelium-derived relaxing factor. In: The endothelium. Relaxing and contracting factors. ed. by Vanhoutte, P.M., Humana Press, Clifton, N. J., 159-178.
 - 95) Matlib, M.A. (1988). On the existence of a Na^{+} - Ca^{2+} exchange system in the cell membrane of vascular smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **12**(Suppl. 6): S60-S62.
 - 96) Matlib, M.A., Kihara, M., Farrell, C. and Dage, R.C. (1988). The Na^{+} - Ca^{2+} exchange system in vascular smooth muscle cells membrane vesicle isolated from cultured cells and from tissue is similar. *Biochem. Biophys. Acta.* **939**: 173-177.
 - 97) Matlib, M.A., Nabika, T., Wang, H. and Nara Y. (1983). $\text{Na}^{+}/\text{Ca}^{2+}$ exchange across cell membrane of vascular smooth muscle in WKY and SHR. *Circulation* **68**(Suppl. III), III-384.
 - 98) Matlib, M.A., Schwartz, A. and Yamori, Y. (1985). A Na^{+} - Ca^{2+} exchange process in isolated sarcolemmal membrane of mesenteric arteries from WKY and SHR rats. *Am. J. Physiol.* **249**:

- C166-C172.
- 99) McMahon, E.G. and Paul, R.J. (1985). Calcium sensitivity of isometric force in intact and chemically skinned aortas during the development of aldosterone-salt hypertension in rat. *Circ. Res.* **56**: 427-435.
 - 100) Meyers, J. H., Lamb, F.S. and Webb, R.C. (1985). Norepinephrine-induced phasic activity in tail arteries from genetically hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **248**: H419-H423.
 - 101) Miller, R.C., Schini, V. and Scheffter, P. (1988). Modulation by the endothelium of agonist-induced contractions of vascular smooth muscle. In: *Relaxing and contracting factors*. ed. by Vanhoutte, P.M., Humana Press, Clifton, N.J., 241-265.
 - 102) Moncada, S., Palmer, R.M.J. and Higgs, E.A. (1989). Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. A pathway for the regulation of cell function and communication. *Biochem. Pharmacol.* **38**: 1709-1715.
 - 103) Moncada, S., Palmer, R.M.J. and Higgs, E.A. (1991). Nitric oxide. *Pharmacol. Rev.* **43**: 109-142.
 - 104) Moncada, S., Radomski, M.W., and Palmer, R.M. (1988). Endothelium derived relaxing factor. Identification as nitric oxide and role in the control of vascular tone and platelet function. *Biochem. Pharmacol.* **37**: 2495-2501.
 - 105) Moore, L., Hurwitz, L., Davenport, G.R. and Landon, E.J. (1975). Energy-dependent calcium uptake activity of microsomes from the aorta of normal and hypertensive rats. *Biochem. Biophys. Acta.* **416**: 432-443.
 - 106) Morel, N. and Godfraind, T. (1984). Sodium/calcium exchange in smooth muscle microsome fraction. *Biochem. J.* **218**: 421-427.
 - 107) Moriyama, K., Osugi, S., Shimamura, K. and Sunano, S. (1989). Caffeine-induced contraction in arteries from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels* **26**: 280-289.
 - 108) Moriyama, K., Shimamura, K., Osugi, S. and Sunano, S. (1989). Caffeine-induced contraction of smooth muscle of mesenteric artery from hypertensive rats. *Jpn. Heart J.* **30**: 546.
 - 109) Mrwa, U., Guth, K., Haist, C., Troschka, M., Hermann, R., Wojciechowski, R., and Gagelmann, M. (1986). Calcium-requirement for activation of skinned vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences* **38**: 191-196.
 - 110) Mulvany, M.J. Effect of electrolyte transport on the response of arteriolar smooth muscle. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **6**: S82-S87.
 - 111) Mulvany, M.J. (1984). Resistance vessel abnormality in spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **6**: S656-S665.
 - 112) Mulvany, M.J. (1988). Contractile properties of resistance vessels related to cellular function. In: *Blood vessel changes in hypertension: structure and function*. Vol. 1, ed. by Lee, R.M.K. W., CRC Press, Boca Raton, Florida, 1-24.
 - 113) Mulvany, M.J. and Aalkjaer, C. (1990). Structure and function of small arteries. *Physiol. Rev.* **70**: 921-961.
 - 114) Nabika, T., Velletri, P.A., Beaven, M.A., Endo, J. and Lovenberg, W. (1985). Vasopressin-induced calcium increase in smooth muscle cells from spontaneously hypertensive rats. *Life Sciences* **37**: 579-584.
 - 115) Nghiem, C.X. and Rapp, (1983). Responses to calcium of chemically skinned vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. *Clin. Exper. -Theory and Practice* **A5**, 849-856.
 - 116) 西江英一郎, 鈴木 聡, 栗山 照 (1988). 血管平滑筋における薬物収縮連関機構. *実験医学* **6**: 1364-1371.
 - 117) Noon, J.P. (1978). Calcium leakage as a cause of the high resting tension in vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rat. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **75**: 1605-1607.
 - 118) 岡本耕造 (1982). 高血圧モデル動物の生成とそれによる研究の発展. *病態生理* **1**, 459-474.
 - 119) Okamoto, K. and Aoki, K. (1963). Development of a strain of spontaneously hypertensive

- rats. *Jap. Circ. J.* **27**: 282-293.
- 120) Okamoto, K., Suzuki, A. and Sunano, S. (1988). Alteration of sympathetic transmission and vascular muscle reactivities in spontaneously hypertension. In: Neurotransmitter as modulators of blood pressure. ed by Saito, H., Parvets, H., Parvets, S. and Nagatsu, T., VSP, Utrecht, p. 47-63.
- 121) Okamoto, K., Yamamoto, K., Morita, N., Ohta, Y., Chikugo, T., Higashizawa, T. and Suzuki, T. (1986). Establishment of the M-strain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension* **4**(Suppl. 3): S21-S24.
- 122) Okamoto, K., Yamori, Y. and Nagaoka, A. (1974). Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHR). *Circ. Res.* **34-35**(Suppl. 1), 143-153.
- 123) Olivetti, G., Melissari, M., Marchetti, G. and Anversa, P. (1982). Quantitative structural changes of the rat thoracic aorta in early spontaneous hypertension. Tissue composition, hypertrophy and hyperplasia of smooth muscle cells. *Circ. Res.* **51**: 19-26.
- 124) Orlov, S.N. and Postnov, Y.V. (1980). Calcium accumulation and calcium binding by the cell membrane of cardiomyocytes and smooth muscle of aorta in spontaneously hypertensive rats. *Clin. Sci.* **59**: 207s-209s.
- 125) Osol, G. and Halpern, W. (1988). Spontaneous vasomotion in pressurized cerebral arteries from genetically hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* **254**: H28-H33.
- 126) Osugi, S., Shimamura, K. and Sunano, S. (1990). Decreased modulation by endothelium of noradrenaline-induced contractions in aorta from spontaneously hypertensive rats. *Arch. Int. Pharmacodyn.* **305**: 86-99.
- 127) Owens, G.K. (1987). Influence of blood pressure on development of aortic medial smooth muscle hypertrophy in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **9**: 178-187.
- 128) Ozaki, H., Karaki, H. and Urakawa, N. (1978). Possible role of Na-Ca exchange mechanism in the contractions induced in guinea-pig aorta by potassium free solution and ouabain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **304**: 203-209.
- 129) Ozaki, H. and Urakawa, N. (1979). Na-Ca exchange and tension development in guinea-pig aorta. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* **309**: 171-178.
- 130) Paul, R.J., Doerman, G., Zeugner, C. and Ruegg, J.C. (1983). The dependence of unloaded shortening velocity on Ca^{++} , calmodulin, and duration of contraction in "chemically skinned" smooth muscle. *Circ. Res.* **53**: 342-351.
- 131) Petersen, T.T. and Mulvany, M.J. (1984). Effect of sodium gradient on the rate of relaxation of rat mesenteric small arteries from potassium contracture. *Blood Vessels* **21**: 279-289.
- 132) Rusch, N.J. and Hermsmeyer, K. (1988). Calcium currents are altered in the vascular muscle cell membrane of spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.* **63**: 997-1002.
- 133) Rusch, N.J. and Stekiel, W.J. (1991). Ionic channels of vascular smooth muscle in hypertension. In: Cellular and molecular mechanisms in hypertension. ed. by Cox, R.H., Plenum Press, New York, 1-7.
- 134) Sada, T., Koike, H. and Miyamoto, M. (1989). Long-term inhibition of angiotensin converting enzyme suppresses calcium channel agonist-induced contraction of aorta in hypertensive rats. *Hypertension* **14**: 652-659.
- 135) Sada, T., Koike, H., Nishio, H. and Oizumi, K. (1989). Chronic inhibition of angiotensin converting enzyme decreases Ca^{2+} -dependent tone of aorta in hypertensive rats. *Hypertension* **13**: 582-588.
- 136) Sasaki, F., Osugi, S., Shimamura, K. and Sunano, S. (1993). Relationship between blood pressure and smooth muscle tone in aortae of hypertensive rats: role of $[\text{Ca}^{2+}]$. *J. Smooth muscle Res.* **29**: 69-79.
- 137) Shibata, S., Kuchii, M. and Taniguchi, T. (1985). Calcium flux and binding in the aortic smooth muscle from the spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels* **12**: 279-289.

- 138) Shibata, S., Kurahashi, K. and Kuchii, M. (1973). A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **185**: 406-417.
- 139) Shimada, T., Yamamoto, K., Shimamura, K. and Sunano, S. (1987). Comparison of the relaxation by Ca removal in K-depolarized muscle from mesenteric arteries from SHRSP and WKY. *Jpn. Heart J.* **28**: 585.
- 140) Shimamura, K., Kurozumi, N., Yamamoto, K. and Sunano, S. (1989). Electrical and mechanical properties of spontaneous contraction in hypertensive rat portal vein. *Pflugers Arch.* **414**: 37-43.
- 141) Shimamura, K., Osugi, S. and Sunano, S. (1991). Impairment and protection of endothelium-dependent relaxation in aorta of various strains of spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **17**(Suppl. 3): S133-S136.
- 142) Shimamura, K., Shimada, T., Kurozumi, N. and Sunano, S. (1987). Ca^{2+} removal relaxation and effects of Na^{+} in depolarized vascular smooth muscle from hypertensive rats. *J. Muscle Res. Cell Motility.* **8**: 284.
- 143) Shimamura, K., Shimada, T., Sunano, S. (1987). Relaxation by Ca removal in depolarized mesenteric artery from hypertensive rats. *Jpn. J. Pharmacol.* **43**(Suppl.): 70.
- 144) Shimamura, K., Shimada, T., Yamamoto, K., Kato, S. and Sunano, S. (1986). Adrenergic innervation of mesenteric artery from hypertensive rats. *Japan. J. Smooth Muscle Res.* **22**: 267-269.
- 145) Shimamura, K., Shimada, T., Yamamoto, K., Sunano, S. and Okamoto, K. (1987). Norepinephrine content and release in the mesenteric artery of stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) and a new strain of SHRSP (M-SHRSP). *Blood Vessels* **27**: 334-338.
- 146) Shimamura, K., Sunano, S. and Moriyama, K. (1991). Phorbol ester-induced contraction of mesenteric artery from stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Vasc. Med. Biol.* **3**: 256-260.
- 147) Shimamura, K., Yamamoto, K., Osugi, S., Moriyama, K. and Sunano, S. (1988). Comparison of spontaneous contraction in portal vein from normotensive and hypertensive rats. Abstract of 12th Scientific meeting of international society of hypertension. 0430.
- 148) Sobieszek, A. and Small, J.V. (1977). Regulation of the actin-myosin interaction in vertebrate smooth muscle: activation via a myosin light-chain kinase and effect of tropomyosin. *J. Mol. Biol.* **112**: 559-576.
- 149) Stekiel, W.J. (1988). Electrophysiological mechanisms of force development by vascular smooth muscle membrane in hypertension. In: Blood vessel changes in hypertension: Structure and function. ed. by Lee, R.M.K.W., cRc Press, Boca Raton, Florida, 127-170.
- 150) Stekiel, W.J., Contney, S.J., Burke, M.J. and Lombard, J.H. (1985). In situ differences in small artery and vein transmembrane potentials in spontaneously hypertensive rats. *Prog. appl. Microcirc.* **8**: 193-199.
- 151) Stekiel, W.J., Contney, S.J. and Lombard, J.H. (1986). Small vessel membrane potential, sympathetic input, and electrogenic pump rate in SHR. *Am. J. Physiol.* **250**: C547-C556.
- 152) Stekiel, W.J., Contney, S.J. and Willems, W.J. (1982). Effect of adrenergic denervation on small mesenteric vessel membrane potential responses to noradrenaline in spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto rats. In: Hypertensive mechanisms, ed. by Rascher, R., Clough, D., Ganten, D., Schatauer, Stuttgart, 252-255.
- 153) Sugiyama, T., Yoshizumi, M., Takaku, F., Urabe, H., Tsukakoshi, M., Kasuya, T. and Yazaki, Y. (1986). The elevation of the cytoplasmic calcium ions in vascular smooth muscle cells in SHR-measurement of the free calcium ions in single living cells by laser microfluorometry. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **141**: 340-345.
- 154) Sugiyama, T., Yoshizumi, M., Takaku, Y. and Yazaki, Y. (1990). Abnormal calcium han-

- dling in vascular smooth muscle cells of spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertension* 8: 369-375.
- 155) 砂野 哲 (1986). 平滑筋の興奮収縮連関. 新生理学体系 4, 運動の生理学. 富田忠雄, 杉 晴夫編集, 医学書院, 東京 164-178.
 - 156) 砂野 哲 (1986). 電気生理学的性格. 平滑筋の薬物反応, 浦川紀元監修, 高柳一成, 砂野 哲, 唐木英明編集, 文永堂, 東京, 28-56.
 - 157) 砂野 哲 (1989). 高血圧モデル動物における血管内皮依存性弛緩の異常. 循環制御 10: 595-605.
 - 158) 砂野 哲 (1990). 悪性脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット. 生体の科学 41: 557-559.
 - 159) 砂野 哲 (1991). 高血圧のカルシウム仮説. 血管の機能と障害—老化を含めて. 佐藤昭夫監修, 藤田企画出版, 109-121.
 - 160) 砂野 哲 (1991). 血管平滑筋の反応異常. カルシウム情報伝達系—平滑筋研究の現状と実験法. 浦川紀元, 唐木英明編集, 文永堂出版.
 - 161) 砂野 哲 (1991). 高血圧自然発症ラット (岡本・青木). 腎と透析 31(臨時増刊), 97-100.
 - 162) 砂野 哲 (1991). 脳卒中易発症高血圧自然発症ラットと悪性脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット. 腎と透析 31(臨時増刊), 101-103.
 - 163) 砂野 哲 (1992). 血管内皮の病態. *J. Smooth Muscle Res.* 28: 241-243.
 - 164) 砂野 哲 (1992). 一酸化窒素 (NO) と循環制御. 循環制御 13: 341-342.
 - 165) 砂野 哲 (1992). EDRF と高血圧. 血管と内皮 2: 359-367.
 - 166) Sunano, S., Hosogi, Y., Shimamura, K. (1991). Deterioration of contraction induced by repetitive application of noradrenaline and roles of endothelium in aorta from spontaneously hypertensive rats. *J. Vasc. Med. Biol.* 3: 251-255.
 - 167) Sunano, S., Kaneko, K., Sasaki, F. and Shimamura, K. (1992). Prevention of development of spontaneous tone and impairment of endothelium-dependent relaxation by captopril and SQ29852 in aorta of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Abst. 14th Meeting of Intn. Soc. Hypertension.* 333.
 - 168) Sunano, S., Kaneko, K. and Shimamura, K. (1992). Endothelium-dependent and -independent tension oscillation in aortae from SHRSP and WKY. Genetic Hypertension. ed. by Sassard, J., INSERM, Pari, 47-49.
 - 169) Sunano, S., Moriyama, K. and Shimamura, K. (1991). Ca-induced and IP₃-induced Ca-release from sarcoplasmic reticulum is increased in the smooth muscle of mesenteric artery from spontaneously hypertensive rats. *Abst. & Proc. International Symposium of Excitation-Contraction Coupling in Skeletal, Cardiac and Smooth Muscle.* 33-34.
 - 170) Sunano, S., Moriyama, K., and Shimamura, K. (1991). The relaxation and Ca-pump inhibition in mesenteric artery of normotensive and stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Microvasc. Res.* 42: 117-124.
 - 171) Sunano, S., Moriyama, K. and Shimamura, K. (1992). Ca-induced and IP₃-induced Ca-release in vascular smooth muscle of SHRSP and WKY observed by Ca-indicator Fura 2. *Genetic Hypertension.* 218: 557-559.
 - 172) Sunano, S., Osugi S., Kaneko, K., Yamamoto, K. and Shimamura, K. (1992). Effects of chronic treatment with SQ29852 on spontaneous smooth muscle tone and endothelium-dependent relaxation in aorta of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 19: 602-609.
 - 173) Sunano, S., Osugi S. and Shimamura, K. (1989). Blood pressure and impairment of endothelium-dependent relaxation in spontaneously hypertensive rats. *Experientia* 45: 705-708.
 - 174) Sunano, S., Osugi, S., Yamamoto, K., Moriyama, K. and Shimamura, K. (1990). Influences of endothelium on the basal tension and contraction of aortae from spontaneously hypertensive rats and control Wistar Kyoto rats. *Europ. J. Pharmacol.* 183: 1802.
 - 175) Sunano, S., Osugi, S., Yamamoto, K. and Shimamura, K. (1991). Influences of the endothelium on the elevation of basal tension in aortae from various strains spontaneously hypertensive

- rats. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **17**(Suppl. 3): S137-140.
- 176) Sunano, S., Shimada, T., Moriyama, K. (1990). and Shimamura, K. Relaxation of mesenteric artery of stroke-prone spontaneously hypertensive rats by calcium removal. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **17**: 413-425.
 - 177) 砂野 哲, 島村佳一 (1988). 高血圧自然発症ラット血管におけるアドレナリン性神経筋興奮伝達—正常血圧ラットとの比較. 血管 **11**: 73-87.
 - 178) 砂野 哲, 島村佳一 (1990). 高血圧モデル動物における血管平滑筋の電気生理学的諸性質. 血管 **13**: 175-183.
 - 179) Sunano, S. and Shimamura, K. (1991). Smooth muscle tone of aorta of spontaneously hypertensive rats due to an increase in the voltage-dependent Ca channel and its modification by endothelium. In: Ion channels of vascular smooth muscle and endothelial cells, ed. by Sperelakis, N. and Kuriyama, H., Elsevier, New York, 225-233.
 - 180) Sunano, S., Yamamoto, K., Moriyama, K., Arimitsu, M., Hosogi, Y., and Shimamura, K. (1990). Differences in tension oscillation in aortae of hypertensive and normotensive rats. *Japan. J. Smooth Muscle Res.* **26**: 312-314.
 - 181) 鈴木 光, 栗山 熙 (1991). 血管平滑筋. 生理学大系 16, 循環の生理学, 入沢 宏, 熊田 衛編集, 医学書院, 東京, 230-251.
 - 182) Swamy, V.C. and Triggle, D.J. (1980). The response of carotid vascular strips from spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **58**: 53-59.
 - 183) Taura, M.B. and Webb, R.C. (1987). Enhanced vascular reactivity to protein kinase C activation in genetically hypertensive rats. *Hypertension* **9**(Suppl. III): III-150-III-154.
 - 184) Thompson, L.P., Bruner, C.A., Lamb, F.S., King, C.M. and Webb, R.C. (1987). Calcium influx and vascular reactivity in systemic hypertension. *Am. J. Cardiol.* **59**: 29A-34A.
 - 185) Thompson, L.E., Rinaldi, G.J. and Bohr, D.F. (1990). Decreased activity of sodium-calcium exchange in tail artery of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Blood Vessels* **27**: 197-201.
 - 186) Triggle, C.R. and Laher, I. (1985). A review of changes in vascular smooth muscle function in hypertension: isolated tissue versus in vivo studies. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* **63**: 355-365.
 - 187) Triggle, C.R. (1988). Reactivity and sensitivity of blood vessels in hypertension. In: Blood vessel changes in hypertension: structure and function. Vol. 1, ed. by Lee, R.M.K.W., CRC Press, Boca Raton, Florida, 25-44.
 - 188) Van Breemen, C., Cauvin, C., Johns, A., Leijten, P. and Yamamoto, H. (1986). Ca^{2+} regulation of vascular smooth muscle. *Fed. Proc.* **45**: 2746-2751.
 - 189) Van Breemen, C., Aaronson, P. and Loutzenhiser, R. (1979). Sodium-calcium interaction in mammalian smooth muscle. *Pharmacol. Rev.* **30**: 167-208.
 - 190) Van Breemen, C., Leijten, P., Yamamoto, H., Aaronson, P. and Cauvin, C. (1986). Calcium activation of vascular smooth muscle. *State of art lecture. Hypertension* **8**(Suppl. II): II-89-II-95.
 - 191) Van Breemen, C. and Saida, K. (1989). Cellular mechanisms regulating $[Ca^{2+}]_i$ smooth muscle. *Ann. Rev. Physiol.* **51**: 315-329.
 - 192) Vanhoutte, P.M. (1980). The adrenergic neuroeffector interaction in the normotensive and hypertensive blood vessel wall. *J. Cardiovasc. Pharmacol.* **2**: S253-S267.
 - 193) Vanhoutte, P.M. (1981). Release and disposition of norepinephrine in the blood vessel wall of the spontaneously hypertensive rats. New trends in hypertension. ed. by Worcel, M. *et al.*, Elsevier/North Holland Biomedical Press, Amsterdam, 3-10.
 - 194) Vanhoutte, P.M. (1988). Endothelium-dependent contraction in veins and arteries. In: The endothelium. Relaxing and contracting factors. ed. by Vanhoutte, P.M., Humana Press, Clifton, N.J., 27-39.

- 195) Vanhoutte, P.M. (1989). Endothelium and control of vascular function. State of the art lecture. *Hypertension* **13**: 658-667.
- 196) Vanhoutte, P.M., Rubanyi, G.M., Miller, V.M. and Houston, D.S. (1986). Modulation of vascular smooth muscle contraction by the endothelium. *Ann. Rev. Physiol.* **48**: 307-320.
- 197) Webb, R.C. (1984). Vascular changes in hypertension. In: *Cardiovascular Pharmacology*, ed. by Antonaccio, M., Raven Press, New York 215-255.
- 198) Webb, R.C. and Bhalla, R.C. (1976). Altered calcium sequestration by subcellular fractions of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. *J. Mol. Cell. Cardiol.* **8**: 651-660.
- 199) Webb, R.C. and Bohr, D.F. (1981). Recent advance in the pathogenesis of hypertension: Consideration of structural, functional, and metabolic vascular abnormalities resulting in elevated arterial resistance. *Am. Heart J.* **102**: 251-264.
- 200) Wei, J.-W., Janis, R.A. and Daniel, E.E. (1976). Calcium accumulation and enzymatic activities of subcellular fractions from aortas and ventricles of genetically hypertensive rats. *Circ. Res.* **39**: 133-140.
- 201) Westfall, T.C. and Meldrum, M.L. (1985). Alteration in the release of norepinephrine at the vascular neuroeffector junction in hypertension. *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **25**: 621-641.
- 202) Willems, W.J., Harder, D.R., Contney, S.J., McCubbin, J.W. and Stekiel, W.J. (1982). Sympathetic supraspinal control of venous membrane potential in spontaneously hypertension in vivo. *Am. J. Physiol.* **243**: C101-C106.
- 203) Winquist, R.J. and Bohr, D. (1983). Structural and functional changes in cerebral arteries from spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* **5**: 292-295.
- 204) Wolinsky, H. (1970). Response of the rat aortic media to hypertension. *Circ. Res.* **26**: 507-522.
- 205) 山本博道, 金出英夫 (1989). イノシトール 1, 4, 5-三リン酸による細胞内カルシウム放出, *実験医学* **7**: 1005-1010.
- 206) 吉田 豊, 今井昭一 (1990). 血管平滑筋の収縮弛緩と Ca 拮抗薬の薬理, *治療学* **24**: 1261-1266.
- 207) Zoster, T.T., Wolchinsky, C., Henein, N.F. and Ho, L.C. (1977). Calcium kinetics in the aorta of spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc. Res.* **11**: 353-357.