SHR とウィスター系ラットにおける食塩摂取量の 血圧と尿カリクレイン分泌に及ぼす影響

河野 節子*, 堀 清 記**

* 名古屋女子大学家政学部

** 兵庫医科大学

Effect of Salt Intake on Blood Pressure and Urinary Kallikrein Excretion in Spontaneously Hypertensive Rats and Rats of Wistar Kyoto Strain

Setsuko KAWANO* and Seiki HORI**

*Department of Home Economics, Nagoya Women's College, Nagoya, 467

**Department of Physiology, Hyogo College of Medicine, Nishinomiya, 663

Nippon Eiyō Shokuryō Gakkaishi (*J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.*) 38, 285~290 (1985)

Five weeks old male spontaneously hypertensive rats (SHR) and male Wistar Kyoto rats (WKY) were fed with CE-2 food and three kinds of drink *ad libitum* for 14 weeks. The SHR and WKY were each divided into two groups according to kind of drink, water (W group) and 1% saline solution (S group). In addition to the above four groups, another group of SHR was given 0.5% NaCl and 0.5% KCl solution (K group) for the purpose of studying the effects of potassium on blood pressure and urinary kallikrein excretion.

Results obtained were as follows; In both SHR and WKY, the mean value of blood pressure for the S group was higher than that for the W group. However, the ratio of rise in blood pressure in the S group to that in the W group was considerably greater in SHR than in WKY. In SHR, the elevated blood pressure for the K group was lower than that for the S group. Thus, this experiment indicated that the hypertensive effect of salt was greater in SHR than in WKY. In the SHR, drinking volume was much greater in the S group than in the W group. These results suggest that the SHR showed stronger salt appetite and thirst than the WKY when 1% saline solution was provided. A strong appetite for salt could be one of the factors elevating blood pressure by increasing extracellular fluid. In both strains, blood pressure became higher and urinary kallikrein excretion increased as the rats grew. However, excretion of urinary kallikrein was not so increased in SHR as expected in view of their high blood pressure. Since urinary kallikrein has diuretic and natriuretic effects in addition to a hypotensive effect, disturbance of urinary kallikrein excretion in SHR may be one of the causes which raise blood pressure in SHR.

(Received September 3, 1984)

高血圧についての研究は、近年盛んに行なわれており、とくにレニン-アンギオテンシン-アルドステロン系は、高血圧を発症させる因子として注目をあびている。また栄養学的には Na 摂取と高血圧との関連性についての研究が数多く^{1)~3)}、また K が高血圧を抑制するとの報告もある^{4)~6)}。しかし最近 Na、レニン-アンギオテンシン-アルドステロン系だけでは説明が不十分であることが指摘されている。すなわち、生体の血圧は昇圧系であ

るレニン-アンギオテンシン系、自律神経系、減圧系であるカリクレイン-キニン系、プロスタグランディンおよび体液量などにより調節が行なわれており、そのバランスのくずれによって血圧の異常がおこると考えられる。そして最近本態性高血圧患者において減圧系であるカリクレイン-キニン系の抑制が指摘されている^{7)~11)}。

そこで著者は、腎臓、脾臓、唾液腺をはじめ各種組織や血液中に存在するカリクレインが血圧調節に関与する可能性を検討すべく、ヒトの本態性高血圧に近い高血圧自然発症ラット spontaneously hypertensive rat (以下

* 〒467 名古屋市瑞穂区汐路町 3-40

** 〒663 西宮市武庫川町 1-1

Table 1. Body weight, food intake, drinking volume, Na intake and K intake.

Strain group		Initial body weight (g)	Final body weight (g)	Food intake (g/rat/day)	Drinking volume (g/rat/day)	Na intake (mg/rat/day)	K intake (mg/rat/day)
SHR	H ₂ O	101.17 ± 3.4	308.5 ± 13.7	21.1 ± 3.3	40.7 ± 6.3	65 ± 10	179 ± 28
	0.5% KCl +						
	0.5% NaCl	97.2 ± 16.1	307.0 ± 12.4	20.7 ± 3.9	61.8 ± 11.8	186 ± 24	338 ± 59
	1% NaCl	98.8 ± 10.7	299.8 ± 47.5	20.4 ± 3.7	85.6 ± 22.6	400 ± 100	173 ± 31
WKy	H ₂ O	129.8 ± 3.1	510.6 ± 21.2	29.0 ± 4.2	44.5 ± 4.1	90 ± 13	246 ± 35
	1% NaCl	139.0 ± 9.1	513.8 ± 35.1	28.7 ± 4.5	60.8 ± 4.7	328 ± 33	244 ± 39

Mean values are given with their standard deviations. Na intake and K intake were calculated by adding Na and K contents in beverage to those in food intake.

SHR と略す) とその母系で高血圧を発症しない Wistar Kyoto rat (以下 WKy と略す) で、高血圧を発症させる一つの因子である NaCl 投与を行なった場合、SHR 系と WKy 系の血圧上昇度、尿中カリクレイン排泄量の変化を測定し、高血圧症における尿カリクレインの意義を明らかにすることを目的として以下の実験を行なった。

実験方法

実験動物は SHR 系と WKy 系 (埼玉県, 星野試験動物飼育所) の雄 6 匹を 1 群とした。実験動物はいずれも生後 5 週齢より飼育した。ラットは室温 24 ± 2°C, 湿度 55 ± 3% の飼育室で飼育した。そして SHR 系で H₂O 投与群, 0.5% KCl + 0.5% NaCl 投与群および 1% NaCl 投与群の 3 群, WKy 系で H₂O 投与群, 1% NaCl 投与群, 計 5 群について実験を実施した。水およびミネラル水は給水瓶に入れ自由に与え, 標準固型飼料 (日本クレア製 CE-2, K 0.85%, Na 0.31%) も自由に摂取させた。この間飼料摂取量, 飲水量, 体重, 血圧を測定した。飼育期間中の飲水と飼料については毎日投与量から残存量を差し引いて当日生存したラット数で割って, 1 日 1 匹当たりの摂取量とした。体重は週 1 回, 血圧は 4 週ごとにナルコ社の非観血式血圧測定装置で測定した。さらにミネラル水を投与前, 投与後 4 週ごとに尿中 Na, K, クレアチニン, カリクレイン排泄量を測定した。これらの測定にあたっては, 代謝ケージに入れて採取した 1 日尿を試料とした。Na, K は蛍光分析法, クレアチニンは Jaffe 法, 尿カリクレイン活性は合成ペプチド-MCA 基質 (Pro-Phe-Arg-MCA) を用いて反応によって遊離する AMC 量を蛍光分光光度計で, 励起波長 380 nm, 蛍光波長 460 nm にて測定した。

実験結果

Table 1 は初体重, 生後 20 週齢時の体重, 1 匹当た

りの 1 日飼料摂取量, 飲水量および摂取 Na 量, 摂取 K 量を示した。飼料摂取量は SHR 系より WKy 系のほうが多いが, 両系内では対照群とミネラル投与群における有意の差は認められなかった。一方, 飲水量については対照群では SHR 系と WKy 系では有意差を認めないものの, 1% NaCl 投与群では SHR 系の値は WKy 系の値より有意に多かった。また群別の飲水量は SHR 系では 1% NaCl 投与群が最も多く, ついで SHR 系 0.5% KCl + 0.5% NaCl 投与群, また WKy 系では 1% NaCl 投与群が H₂O 投与群より多かった。WKy 系 H₂O 投与群と SHR 系 H₂O 投与群では 1 匹当たりの飲水量は WKy 系 H₂O 投与群のほうが多いが, 体重当たりでは SHR 系は 13.0 ml/100 g であり, WKy 系の 8.8 ml/100 g より多かった。また 1% NaCl 水を投与すると SHR 系では飲水量が著しく多くなった。Fig. 1 は飲水量の消長を示したものである。SHR 系, WKy 系とも H₂O 投与群では飼育期間中飲水量がほとんど変化しなかったが, SHR 系, WKy 系ともミネラル投与群では飲水量が多い。とくに SHR 系 1% NaCl 投与群では 6 週齢時 46.7 ml であったのが, 実験終了時は 115.5 ml となり 2 倍以上に飲水量が著増した。

Fig. 2 は成長曲線および飼料摂取量を示したものである。SHR 系は WKy 系にくらべ, ゆるやかな体重増加を示した。一方, 群別の体重増加については実験終了時有意差を認めなかった。しかし SHR 系 1% NaCl 投与群で 13 週齢から 18 週齢の期間中, H₂O 投与群より有意に少なかった。飲料摂取量は 6 週齢から 8 週齢の体重急増期に両系とも著増するものの, その後はほぼ一定であった。SHR 系は WKy 系より飼料摂取量は顕著に少なかったが, 体重当たりでは両系に差はなかった。また, 各群間の差も認められなかった。

Fig. 3 は各週齢における最高血圧の変化を示したものである。WKy 系の値は, SHR 系のそれより有意に低かった。群間での比較をすると, SHR 系では 13 週

Fig. 1. Drinking volume during experimental period.

Each group was given H₂O or mineral water *ad libitum*.

SHR: ○ H₂O, ■ 0.5% KCl+0.5% NaCl, ● 1% NaCl; WKy: △ H₂O, ▲ 1% NaCl.

Fig. 2. Changes in food intake and growth curve.

* Significant differences between NaCl group and control group in SHR at 5% level.

Symbols are the same as in Fig. 1.

齢時および 17 週齢時で、また WKy 系では 9 週齢時で有意に NaCl 投与群が高値を示した。1% NaCl 投与群と H₂O 投与群の血圧上昇を比較すると、食塩負荷による血圧上昇度は、SHR 系のほうが WKy 系より大きかった。一方、飲水の浸透圧を変えずに Na を K で 50% 置換した飲水を用いた 0.5% KCl+0.5% NaCl 投与群では、1% NaCl 投与群より低い傾向を示した。

Fig. 4 は SHR 系および WKy 系の尿中クレアチニン排泄量である。SHR 系は WKy 系にくらべ、ゆるやかな増加を示し、各群とも 6 週齢時から 9 週齢時に急激な増加を示し、とくに SHR 系ではその後横ばいを示したが、これは成長曲線とほぼ同じ傾向を示した。

Fig. 3. Changes in systolic blood pressure.

* Significant differences between 1% NaCl group and H₂O group in the same strain at 5% level.

Symbols are the same as in Fig. 1.

Fig. 4. Changes in creatinine excretion in urine.

Symbols are the same as in Fig. 1.

Fig. 5 は SHR 系および WKy 系の尿中カリクレイン排泄量の消長である。SHR 系と WKy 系とを比較してみると、6 週齢時の尿中カリクレイン排泄量は SHR 系では AMC 量にして $0.31 \pm 0.10 \mu\text{mol/min}$, WKy 系では $0.40 \pm 0.10 \mu\text{mol/min}$ で有意差は認められなかったが、SHR 系で低い傾向を認めた。また群別では SHR 系、WKy 系ともに H₂O 投与群でも NaCl 投与群でも同様に、成長とともに尿中カリクレイン排泄量が有意に増大したが、16 週齢時に最高値に達し、20 週齢時ではかえって減少した。一方、H₂O 投与群より NaCl 投与群で尿中カリクレイン排泄量の増加が大きく、とくに SHR 系ではその増加が大きい傾向を示した。0.5% KCl+0.5% NaCl 投与群の尿中カリクレイン排泄量は H₂O 投与群のそれより多く、16 週齢時に全群間で最高値に達し、20 週齢では H₂O 投与群の値に近づいた。WKy 系では H₂O 投与群と 1% NaCl 投与群ではほぼ同じ傾向を示した。

Fig. 5. Changes in urinary kallikrein excretion.

Symbols are the same as in Fig. 1.

(A) SHR, (B) WKy.

考 察

ヒトの本態性高血圧症に近い高血圧自然発症ラット (SHR) とその母系である正常血圧ラット (WKy) について、血圧調節系の差異を明らかにすることは、本態性高血圧の発症メカニズムを解明するために役立つものと思われる。

血圧は発育とともに高くなる。まず、SHR系とWKy系の発育を体重の増加でみると Fig. 2 のようになる。どの週齢でても SHR系の体重はWKy系の体重より軽く、実験終了時の体重増加率をみると、SHR系H₂O投与群3.0倍、0.5% KCl+0.5% NaCl投与群3.2倍、1% NaCl投与群3.0倍となり、WKy系ではH₂O投与群3.9倍、1% NaCl投与群は3.7倍であった。SHR系、WKy系とも発育に伴って血圧は高くなるが、同週齢および同体重で比較しても SHR系の血圧はWKy系のそれより高い。SHR系の体重がWKyのそれより軽い理由は明らかではないが、同じ体重のとき SHR系の血圧がWKy系のそれより高いので、SHR系の高血圧は発育の

Fig. 6. Changes in drinking volume.

Symbols are the same as in Fig. 1.

Figures were presented in drinking volume in ml/body weight 100 g/day.

促進によるものではなく、血圧調節系の異常によるものと考えられる。SHR系1% NaCl投与群では、13週齢時から18週齢時まではH₂O投与群にくらべて有意に体重が減少した。これは1% NaCl投与群ではFig. 1, 2に示したように、強い食塩嗜好性のため飲水量が増加し、摂取量がわずかではあるが少ないことにより発育が抑制されたものと推定される。その後体重が増加したのは、飲水量の増大に伴う細胞外液量の増量によるものと思われる。このことは筋肉量の増大に伴って増量する尿中クレアチニン排泄量が、6週齢時から9週齢時で急上昇するもののその後横ばいとなり、20週齢時でかえって減少していることから除脂肪体重は13週齢から20週齢までは増加していないことが推察される。また1% NaCl投与群は実験開始3週後および18週齢時に各1匹死亡し生存率は67%であった。しかし、他の群の生存率は100%であった。このことから1% NaCl投与群では生育に多少障害をもたらすのかもしれない。

Fig. 6は飼育期間中の体重100g当たりの飲水量の消長を示したものであるが、SHR系ではWKy系にくらべ飲水量が多く1% NaClを投与すると、両系とも飲水量は増加するが、SHR系はWKy系より飲水欲がはるかに強く助長されることを示している。飲料水を1% NaClにすると体液の浸透圧上昇により両系とも飲水量が増加する。SHR系では好食塩傾向が先天的に強いといわれているが¹³⁾、本研究でもSHR系のNaCl摂取量はWKy系のそれより多かった。SHR系では食塩嗜好性による食塩負荷量の増加に伴い体液浸透圧上昇が起こり、飲水欲が亢進して飲水量の著しい増加の一因となったものと考えられる。

Fig. 5は合成ペプチド-MCA基質を用いた尿中カリクレイン排泄量の経時的変化を示している。尿中カリク

Table 2. Rate of increase in blood pressure and that in excretion of U.K.

Group		16 weeks		20 weeks	
		S.B.P.	U.K.	S.B.P.	U.K.
SHR	H ₂ O	136.2	320	144.6	240
SHR	1% NaCl	165.8	460	170.4	390
SHR	0.5% KCl				
	+				
	0.5% NaCl	147.2	490	155.3	280
WKy	H ₂ O	120.6	260	124.9	220
WKy	1% NaCl	128.2	380	126.0	200

Systolic blood pressure and excretion of U.K. at 6th week were taken as control value (100%).

S.B.P., systolic blood pressure; U.K., urinary kallikrein.

レイン排泄量は AMC 量 ($\mu\text{mol}/\text{min}$) で表わすと, SHR では平均値 0.31, WKy 系では 0.41 であり, SHR 系のほうが WKy 系より尿中カリクレイン排泄量が低いという傾向が認められた。体重当たりの尿中カリクレイン排泄量には両系にほとんど差はないが, 尿カリクレインの分泌量は血圧の上昇とともに増加するということが知られており¹³⁾, SHR 系の血圧は WKy 系より高いので, SHR 系では WKy 系と比較して同一分泌刺激に対する尿カリクレイン分泌が少ないと思われる。SHR 系では尿中カリクレイン排泄量が減少しているという報告が Keiser ら¹⁴⁾ や Favoro ら¹⁵⁾ によって行なわれているが, 尿カリクレインの分泌障害が本態性高血圧発症の一つの原因である可能性が考えられる。また一方, 本研究の結果は Margolius ら⁷⁾, 阿部ら¹⁶⁾ により, ヒトの本態性高血圧患者で行なわれた実験結果とよく一致して興味深い。Margolius は本態性高血圧患者で尿中カリクレイン排泄量が減少し, 原発性アルドステロン症では増加し, また阿部らは本態性高血圧患者は正常者より尿中カリクレイン排泄量が減少しているが, 動揺性高血圧患者では正常者と有意差が少ないことを報告している Carretero ら¹⁷⁾ やその他¹⁸⁾ の研究者によって, 人種によっても腎性降圧物質の産生に差のあることが報告されている。白人の尿中カリクレイン排泄量は, 黒人のそれよりも多く, 彼らはおそらくこのことが白人に高血圧が少なく黒人に多い一つの因子となりうることを推察している。

1% NaCl 投与後 3 週, すなわち生後 9 週で SHR 系で尿中カリクレイン排泄量は, H₂O 投与群に比べ有意に上昇し, また WKy 系においても 1% NaCl 投与群で有意に上昇した。また Fig. 3, 5 からわかるように, 一般に SHR 系および WKy 系とも生育に伴う血圧上昇により, 尿カリクレインの分泌が増加し, 1% NaCl 投与による血圧上昇時には尿中カリクレイン排泄量が増加している。その理由は血圧上昇によって, 尿中カリクレ

イン排泄量が増大する機構が存在するためと考えられる¹³⁾。この関係をさらに検討するため Table 2 に各投与群における血圧および尿中カリクレイン排泄量を 6 週齢時を 100% として, 16 週齢時および 20 週齢時の増加率を示したが, この表から血圧の上昇と尿中カリクレイン排泄がほぼ平行することがわかる。すなわち, Mills ら¹³⁾ によりイヌで片側の腎動脈を狭窄すると尿カリクレイン排泄量が増大することを報告しており, その相関は $r=0.78$, $p<0.001$ であるとしている。SHR 系 1% NaCl 投与群で 20 週齢時の尿中カリクレイン排泄量は 16 週齢時にくらべ下降するものの, 血圧 170.4%, 尿中カリクレイン排泄量 390% で対照群にくらべ高い値を示した。0.5% KCl+0.5% NaCl 投与群の血圧は H₂O 群のそれより高く, 1% NaCl 群より低い。K は高血圧の発症を抑制する作用があるといわれている^{4)~6)}。したがって, 0.5% KCl+0.5% NaCl 投与群の血圧が 1% NaCl 投与群のそれより低いのは, 食塩負荷量の減少と K の投与による作用が相加されたものと思われる。一方, 尿中カリクレイン排泄量は 16 週齢時, 0.5% KCl+0.5% NaCl 投与群で 490% と対照群に比べ顕著に増大したが, これは K を投与したことによりアルドステロンの分泌が増大したことと, Na の負荷による腎動脈圧上昇によるものと思われる。この結果は, Horwitz ら⁸⁾ による高 K 負荷時にはアルドステロン分泌増大によりカリクレイン排泄量が増大し, 一方, 低 K 負荷時には減少するという報告とよく一致した。しかし 20 週齢時には 1% NaCl 投与群と同様カリクレイン排泄量は減少したが, これは腎における長期的なカリクレイン分泌調節にも限界のあることを示唆した。SHR 系, WKy 系とも 1% NaCl 投与群で尿中カリクレイン排泄量が増加するが, このことは, Mills ら^{13)~19)} の Na 投与によって尿中カリクレイン排泄量は上昇し, 尿中 Na と尿中カリクレインは正の相関を示すという報告と一致した。Na 投与により体液の浸透

Fig. 7. Correlation between urinary kallikrein excretion and urinary volume.

■ SHR: $r=0.804$, $p<0.01$; □ WKy: $r=0.528$, $p<0.05$.

圧が上昇して、飲水欲が増強し、細胞外液量の増加による血圧上昇によって尿カリクレイン排泄量が増大したと思われる¹³⁾²⁰⁾。カリクレインは、尿量と Na 排泄を促進することが知られており、この作用により血圧上昇を抑制するように働くと思われる (Fig. 7)。一方、腎で生成されたカリクレインの一部は、血中にはいて血管を拡張させることにより降圧作用が働いているものと推定される。WKy 系と比較して SHR 系での血圧上昇に対するカリクレイン分泌の排泄抑制状態は、高血圧の成因の一つと考えられる。しかし 20 週齢時では、1% NaCl 投与により尿中カリクレイン排泄量は SHR 系および WKy 系ともむしろ減少傾向を示し、腎におけるカリクレイン分泌は老化により減少するのかもしれない。また、SHR 系は 20 週齢時までに 2 匹死亡した。SHR 系への 1% NaCl 投与を行なった青木¹⁾の報告によると、死亡したラットの腎組織は変成が著しかったことを認めている。20 週齢時で尿中カリクレイン排泄量が減少しているのは、一部には血圧上昇によって腎に長期的変性をきたし、1% NaCl を投与するにもかかわらず、最終的に尿カリクレインの分泌が減少をきたす機序もありうるものと思われる。

要 約

1) 1% NaCl 投与群における血圧上昇度は、SHR 系のほうが WKy 系のそれより大きかった。

2) SHR 系は WKy 系に比し、食塩食欲がつよく、その結果による細胞外液量の増加が、血圧上昇をおこす一つの原因と推定される。

3) 血圧上昇に伴って尿中カリクレイン排泄量が増加した。

4) SHR 系は WKy 系と比較して、尿中カリクレイン排泄量が抑制されている傾向を示した。食塩負荷のな

い状態では SHR 系の尿中カリクレイン排泄量は WKy 系のそれより少ない。

5) SHR 系ではカリクレインの分泌抑制があり、カリクレインには水、NaCl 排泄作用および降圧作用があるから、カリクレインの分泌抑制は高血圧の成因の一つである可能性がある。

本研究を行なうに当たってご指導をいただいた名古屋女子大学青木みか教授に厚くお礼申し上げます。

文 献

- 1) 青木みか：臨床栄養，**61**，227 (1982)
- 2) Dahl, L.K., Heine, M. & Tassinari, L.: *Nature*, **194**, 480 (1962)
- 3) Sapirstein, L.A., Brandt, W.L. & Drury, D.R.: *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **75**, 82 (1975)
- 4) 佐々木直亮：栄養と食糧，**31**，301 (1978)
- 5) Parfrey, P.S., Vandenburg, M.J., Wright, P., Holly, J.M.P., Goodwin, F.J. & Ledingham, J.M.: *Lancet*, **1**, 59 (1981)
- 6) Dahl, L.K., Leiti, G. & Heine, M.: *J. Exp. Med.*, **136**, 318 (1972)
- 7) Margolius, H.S., Geller, R., Pisano, J.J. & Sjoerdsma, A.: *Lancet*, **2**, 1063 (1971)
- 8) Margolius, H.S., Horwitz, D., Pisano, J.J. & Keiser, H.R.: *Circ. Res.*, **35**, 820 (1974)
- 9) Abe, K. & Seino, M.: *Life Sci.*, **16**, 817 (1975)
- 10) Seino, M., Abe, K., Otsuka, Y.: *Tohoku J. Exp. Med.*, **116**, 359 (1975)
- 11) Zinner, S.H., Margolius, H.S., Rosner, B., Keiser, H.R. & Kass, E.H.: *Am. J. Epidemiol.*, **104**, 124 (1976)
- 12) Catalantto, F., Schechter, P.J. & Henkin, R.I.: *Life Sci.*, **11**, 557 (1972)
- 13) Mills, I.H., Macfarlane, N.A.A., Ward, P.E. & Obika, L.F.O.: *Fed. Proc. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **35**, 181 (1976)
- 14) Keiser, H.R., Geller, R.G., Margolius, H.S. & Pisano, J.J.: *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **35**, 199 (1976)
- 15) Favaro, S., Baggio, B., Antonello, A., Zen, A., Cannella, G., Todesco, S. & Borsatti, A.: *Clin. Sci. Mol. Med.*, **49**, 69 (1975)
- 16) 阿部圭志，色川伸夫，清野正英，桜井 豊，保嶋実，千葉 知，伊藤 徹，斉藤敬太郎，宮崎青爾，今井 潤，日下 隆，立 漢長，佐藤牧人，春山敏明，大塚庸一，吉永 肇，斉藤鉄男：日内会誌，**67**，483 (1978)
- 17) Carretero, O.A. & Alfonso, G.S.: *Am. J. Physiol.*, **238**, 247 (1980)
- 18) Horwitz, D., Margolius, H.S. & Keiser, H.R.: *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **47**, 296 (1978)
- 19) Mills, I.H. & Adetuyibi, A.: *Lancet*, **2**, 203 (1972)
- 20) Carretero, O.A. & Scicli, A.G.: *Fed. Proc., Fed. Am. Soc. Exp. Biol.*, **35**, 194 (1976)

(昭和 59 年 9 月 3 日受理)