ユーグレナ (*Euglena gracilis* Z) 飼料で飼育した SHRSP (脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット) の 血管組織アンギオテンシン I-変換酵素活性の 低下と血管壁の肥厚抑制

村 上 哲 男*, 林 雅 弘**, 吉 栖 肇*

* 近畿大学農学部食品栄養学科

** ハリマ化成株式会社筑波研究所

Lowering of the Vascular Tissue Angiotensin I-Converting Enzyme
Activity and Suppression of the Hypertrophy of Vascular Wall in
Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rats Fed
Euglena (*Euglena gracilis* Z) Diet

Tetsuo MURAKAMI,* Masahiro HAYASHI** and Hajime YOSHIZUMI*

*Department of Food Science and Nutrition, Faculty of Agriculture,
Kinki University, Nara 631

**Tsukuba Research Laboratory, Harima Chemicals, Inc., Tsukuba 300-26

Nippon Eiyō Shokuryō Gakkaishi (*J. Jpn. Soc. Nutr. Food Sci.*) 48, 203~208 (1995)

From 5 to 20 weeks of age, stroke-prone spontaneously hypertensive rats (SHRSP) were fed a diet, containing dry *Euglena* cells (*Euglena gracilis* Z: at 30.4% in diet) as a protein source (*Euglena* diet) and its effects on the activity of angiotensin I-converting enzyme (ACE) in serum and vascular tissues and on the aortic elastin content were studied. The effects of captopril, an ACE inhibitor, were also studied for comparison. 1) The *Euglena* diet had no significant effect on blood pressure. In the SHRSP administered captopril from 5 weeks of age, blood pressure elevation was inhibited. 2) The serum ACE activity in SHRSP fed the *Euglena* diet showed no difference from that in the control group fed a commercial stock chow. In the SHRSP administered captopril, the serum ACE activity was enhanced. 3) The thoracic aorta ACE activity was lowered more ($p < 0.05$) in both the *Euglena*-fed and captopril-treated groups than in the control group. The mesenteric artery ACE activities in both experimental groups were somewhat lower than that in the control group. 4) The ratio of aorta weight to body weight was significantly lower ($p < 0.05$) in the *Euglena*-fed and captopril-treated groups than in the control group. Higher levels of aortic elastin were observed in the *Euglena*-fed and captopril-treated groups ($p < 0.05$). These results suggest that suppression of hypertrophy and reduction in elasticity of the vascular wall in SHRSP fed a *Euglena* diet are due to an inhibitory effect on vascular tissue ACE activity.

Key Words SHRSP, *Euglena*, captopril, aortic elastin, hypertrophy, angiotensin I-converting enzyme.

(Received December 27, 1994)

アンギオテンシン I-変換酵素 (ACE [EC 3.4.15.1]) はレニン-アンギオテンシン系 (RAS) の構成要素の一つで、腎臓の傍糸球体細胞より分泌されるレニンの作用によりアンギオテンシノーゲンから遊離されたアンギオテ

ンシン I (Ang I) をアンギオテンシン II (Ang II) に変換する酵素である。生成した Ang II は血管収縮作用やアルドステロン分泌促進作用以外に血管平滑筋細胞の増殖を促進するなど多くの生理作用を有していることが明らかにされている¹⁾²⁾。近年、ACE 阻害剤の投与でラットの血管内膜損傷後の平滑筋の細胞増殖が抑制されるという報告がなされ³⁾、血管壁 ACE 活性の阻害と血管障害の

* 〒 631 奈良市中町 3327-204

** 〒 300-26 つくば市東光台 5-9-3

予防に密接な関係のあることが示唆された。一方、カゼイン⁴⁾、マグロ⁵⁾、オキアミ⁶⁾、トウモロコシ胚乳⁷⁾等の食品タンパク質から ACE 阻害ペプチドの単離が報告されており、摂取したタンパク質が生体内で血管組織 ACE 活性の阻害を介して血管壁の肥厚抑制に関与することが考えられる。

著者らはヒトの脳卒中中のモデル動物である脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP) を使用して栄養による脳卒中の予防、治療の研究を行っている。その一つに、ユーグレナをタンパク源にした実験がある。このユーグレナ飼料で SHRSP を飼育すると血圧の上昇抑制作用は顕著ではないが、脳卒中の発症時期を著しく遅延させ、生存日数を延長させることを認めている⁸⁾。ユーグレナによる脳血管障害予防のメカニズムについては、過酸化物の産生抑制による生体膜損傷防止、動脈壁の代謝改善作用などが考えられ、食餌中のタンパク質が血管壁の器質的変化に影響を与えていると思われる。本研究では、ユーグレナ飼料で飼育した SHRSP の血管組織 ACE 活性と血管の構成タンパクのエラスチンとの関係を ACE 阻害剤のカプトプリルと比較し、局所 RAS と血管肥厚との関係を検討した。

実験方法

1. 材料

ユーグレナは野生株の *Euglena gracilis* Z であり、これをグルコース、グルタミン酸を主たる炭素源とする Koren Hutner 培地を使用して、暗黒下で 72 時間タンク培養を行ったものであり、それを加熱乾燥後粉末化した製品(ハリマ化成㈱)を使用した。その一般成分は Table 1 に示した。降圧剤はカプトプリル (Sigma Chemical Co., St. Louis, USA) を用いた。

2. 飼料調製

対照群の飼料は市販粉末飼料 (船橋 SP) を使用した。この飼料の組成は、水分 7.0%、粗タンパク質 21.8%、粗脂肪 4.5%、粗繊維 3.4%、粗灰分 5.7%、可溶性無窒素物 57.6% である。実験群のユーグレナ飼料の組成を Table 2 に示した。これは、飼料中のタンパク質源

(22.3%) のすべてをユーグレナ細胞のタンパク質にした場合の配合割合である。この飼料と対照群の飼料を 1:1 の割合に混合したものを実験群の飼料 (ユーグレナ飼料) とした。

3. 実験動物および飼育条件

実験動物は自家繁殖させた生後 5 週齢の雄性 SHRSP を用いた。本実験に使用した SHRSP は血圧上昇が比較的緩やかで寿命の長い系統 (SHRSP A_{40s}) である。同胞を 1 群 6 匹として対照群と実験群に分け、対照群は船橋 SP 飼料で実験群はユーグレナ飼料でそれぞれ 20 週齢まで飼育した。一方、降圧剤投与実験では、カプトプリルを飲料水に混合 (200 mg/l) し船橋 SP 飼料とともに与えた。飼料、飲料水は自由摂取させた。ラットは室温 23±1°C、湿度 55±5% に設定し 12 時間ごとの明暗切り替え条件 (点灯 7~19 時) のある飼育室で飼育した。血圧および体重の測定は毎週 1 回行った。血圧の測定はあらかじめラットを 40°C に設定した加温器中で予備加温しておき、Tail-cuff 法 (KN-201-1; 憐夏目製作所) で尾動脈圧および心拍数を定時に測定した。屠殺したラットはすべて病理解剖を行い、10%ホルマリンで固定後脳卒中 (脳出血、脳軟化) の有無を調べた。

4. 採血

ラットをエーテル麻酔下で開腹し、腹部大動脈から採血した。血液は室温で 1 時間静置後、遠心分離 (3,000 rpm, 10 min) し血清を得た。

5. 粗酵素液の調製

全血採血したラットから胸部大動脈および腸間膜を摘出し、氷冷 0.9% 生理食塩水で洗浄した。組織は細切後、テフロンホモゲナイザーを用いてホモゲナイズ (1,300 rpm, 3 min) し、遠心分離 (3,500 rpm, 20 min, 4°C) 後、その上清を ACE 活性測定用の粗酵素液とした。

6. ACE 活性の測定

ACE 活性の測定は Cushman and Cheung 改良法⁹⁾で行った。すなわち、ACE 基質のヒプリル-L-ヒスチジ

Table 2. Composition of diet.

Ingredients		(%)
<i>Euglena</i> cells		60.74
Corn starch		26.02
Vitamin mixture*		1.00
Salt mixture*		4.00
Cellulose powder		3.00
Choline chloride		0.24
Soybean oil		5.00
Crude protein		22.30

* AIN-76 prescription (*J. Nutr.*, 107, 1340 (1977)).

Table 1. Chemical composition of dried *Euglena* cells.

	(%)
Crude protein*	36.0
Crude fat	5.6
Crude ash	3.2
Moisture	4.1
Nitrogen free extract	51.1

* Determination of nitrogen in *Euglena* cells was carried out according to the Kjeldahl method.

ル-L-ロイシン (ペプチド研究所) を 200 mM ホウ酸緩衝液 (pH 8.3) に溶解した溶液に 2.0 M NaCl 溶液、血清または粗酵素液を加え、37°C で 30 分間インキュベート (組織粗酵素液は 10 分間) した。インキュベート終了後、1 N HCl で反応を停止した。ACE の作用で遊離した馬尿酸を酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層の一部を分取し、蒸発乾固後蒸留水を加えて再溶解し吸光度を測定した (228 nm)。ACE 活性の 1 mU は 1 nmol の基質を分解する酵素量として表した。タンパク質の定量は BCA 試薬キット (Pierce, Rockford, IL, USA) で行った。

7. 大動脈エラスチンの分析

1) 大動脈の分離および比体重の測定 摘出した胸部大動脈は周囲結合組織を取り除いた後、濾紙で水分を拭きとり、その湿重量および長さを測定した。そして、屠殺時の体重と大動脈重量から比体重を求めた。また、正確さを期すために長さに対する割合も求めた。

2) エラスチンの分離、精製 摘出した大動脈を 0.25 M ショ糖溶液中で Virtis ホモゲナイザーおよびテフロンホモゲナイザーでホモゲナイズし、その後遠心分離 (3,000 rpm, 15 min, 4°C) を行い核分画を得た。Partridge らの方法¹⁰⁾ でクルドなエラスチンを分離した (Partridge エラスチン)。さらにそれを Lansing らの方法¹¹⁾ により、0.1 N NaOH で熱処理 (98°C, 45 min) し、アルカリ可溶性分画を除き純粋なエラスチンを得た (Lansing エラスチン)。そして、大動脈重量当りの Partridge エラスチンおよび Lansing エラスチンの割合を算出した。

8. 統計処理

実験データは平均値±標準偏差で表した。結果はすべて数値の等分散性を検定後、Student's *t*-test によって、また、等分散性を示さなかったものについては、Welch's *t*-test により有意差を判定した。なお、検定には MUS-COT 統計解析プログラム (YUKMS Co.) を使用し、*p* < 0.05 を有意とした。

結 果

1. 血圧および体重の変動

Fig. 1 は 5 週齢から 20 週齢までユーグレナ飼料およびカプトプリルを投与した SHRSP の体重および血圧の推移である。ユーグレナ群およびカプトプリル群の成長は対照群と変わらなかった。血圧は、対照群は 10 週齢時で平均 190±5 mmHg、16 週齢時には 226±10 mmHg まで上昇した。ユーグレナ群もほぼ同様の推移で上昇したが、16 週齢以後は対照群に比しやや低値を示した。しかし、有意な差ではなかった。屠殺時の血圧は、対照群が 246±8 mmHg、ユーグレナ群が 235±3 mmHg であった。一方、カプトプリルを 5 週齢から投与した

Fig. 1. Changes of blood pressure (a) and body weight (b) in SHRSP fed *Euglena* diet and administered with captopril from 5 weeks of age.

Captopril (200 mg/l drinking water) was mixed with drinking water and administered together with control diet. The value are expressed as the mean±SD of 5-6 rats. Asterisks indicate significant difference from the control (*p* < 0.05). ●, control; ○, *Euglena* diet, ■, Captopril-treatment.

SHRSP では血圧の上昇は抑制され、10 週齢時で 165±6 mmHg、20 週齢時では 175±8 mmHg であった。

2. 血清 ACE 活性

対照群とユーグレナ群の 20 週齢時における血清 ACE 活性値を Fig. 2 に示した。ユーグレナ群の活性値は 32.8±2.2 mU/ml serum であり、対照群 (34.9±2.4 mU/ml serum) とほとんど変わらなかった。しかし、カプトプリル群は対照群に比し著しく高い活性値であった。

3. 血管組織 ACE 活性

5 週齢から 20 週齢までユーグレナ飼料を投与した SHRSP の胸部大動脈 ACE 活性は対照群に比し低値で

Fig. 2. Serum ACE activities in SHRSP fed *Euglena* diet and administered with captopril from 5 weeks of age.

Captopril (200 mg/l drinking water) was mixed with drinking water and administered together with control diet. Each column represents mean $\pm$ SD of 5-6 rats. Asterisks indicate significant difference from the control ($p < 0.05$).

あった(対照群: 29.3 ± 6.2 mU/ml protein, ユーグレナ群: 17.7 ± 5.3 mU/ml protein)。カプトプリル群でも胸部大動脈 ACE 活性は対照群に比し有意に低値を示したが、活性値はユーグレナ群とほとんど同じであった (Fig. 3 a)。腸間膜動脈 ACE 活性はユーグレナ群、カプトプリル群とも対照群に比べて低値を示す傾向にあったが有意な差ではなかった (Fig. 3 b)。

4. 大動脈比体重と大動脈エラスチン

屠殺したラットから摘出した大動脈の湿重量と体重に対する割合およびエラスチン量の大動脈当りの割合を Table 3 に示した。屠殺時の体重はユーグレナ群もカプトプリル群も対照群と変わらなかった。大動脈の比体重は対照群に比べて、ユーグレナ群は有意に低値であった ($p < 0.05$)。この傾向はカプトプリル群でより顕著であった。Partridge らの方法で得たクルードなエラスチ

Fig. 3. ACE activities of aorta (a) and mesenteric artery (b) in SHRSP fed *Euglena* diet and administered with captopril from 5 weeks of age.

Captopril (200 mg/l drinking water) was mixed with drinking water and administered together with control diet. Each column represents mean $\pm$ SD of 5-6 rats. Asterisks indicate significant difference from the control ($p < 0.05$).

ン量はユーグレナ群が 97.0 ± 6.3 、カプトプリル群が 93.3 ± 7.1 mg/g aorta であり対照群 (88.5 ± 5.8 mg/g aorta) よりかなり高値であった。そしてこの Partridge

Table 3. Ratios of Partridge and Lansing elastin to aorta of SHRSP fed *Euglena* diet and administered with captopril from 5 weeks of age.

Groups	Blood pressure (mmHg)	Body weight (g)	Proportion of aorta (mg/1 g body weight/cm)	Elastin (mg/1 g aorta)	
				Partridge	Lansing
Control (5)	246 $\pm$ 8	246 $\pm$ 8	0.045 $\pm$ 0.004	88.5 $\pm$ 5.8	44.8 $\pm$ 3.1
<i>Euglena</i> (6)	236 $\pm$ 10	235 $\pm$ 3	0.037 $\pm$ 0.002*	97.0 $\pm$ 6.3	48.6 $\pm$ 4.3
Captopril (6)	175 $\pm$ 8*	247 $\pm$ 9	0.034 $\pm$ 0.002*	93.3 $\pm$ 7.1	49.1 $\pm$ 4.6

Euglena diet and captopril were given for 15 weeks from 5 weeks of age. Captopril was administered in drinking water (200 mg/l) together with control diet (commercial stock chow diet: Funabashi SP). The values are expressed as the mean $\pm$ SD. Asterisks indicate significant difference from the control ($p < 0.05$). (): Number of rats examined.

エラスチンからアルカリ可溶性成分を除去した純粋な Lansing エラスチン量でもユーグレナ群、カプトプリル群は対照群より若干高値であった。

5. 脳卒中病変の発生率

自然死および20週齢で屠殺したラットから脳を摘出し、脳卒中病変の存在の有無を調べた。15週齢で対照群の1匹は死亡したが、そのラットに脳軟化と脳出血の両病変が認められた。しかしそれ以外は、ユーグレナ群、カプトプリル群とも脳卒中病変はみられなかった。また、脳重量においても3群間に差はなかった。

考 察

近年、ACE阻害剤に血管壁の肥厚防止や改善に効果のあることが指摘されている。Powellら⁹⁾はラットに人為的に血管内膜損傷を誘発させた後の平滑筋細胞増殖の抑制にACE阻害剤が有効であることを報告した。また、2K1C(2腎臓1クリップ)腎性高血圧ラットで起こる血管壁の肥厚もACE阻害剤で予防できるという報告もなされている¹²⁾。そこでユーグレナ飼料による脳卒中の発症時期の遅延と発症抑制ならびに延命効果の作用機序をACEの面からアプローチするために若齢期のSHRSPにユーグレナ飼料を投与して検討した。ユーグレナ飼料による血圧上昇抑制はほとんど認められなかった。これは、すでに報告している結果⁹⁾と同様であった。血清ACE活性は、対照群とユーグレナ群で差は認められなかった。しかし、カプトプリルを投与したラットでは血圧上昇抑制作用が認められるにもかかわらず逆に血清ACE活性は対照群より高値を示し、血圧維持と循環ACEとの間には一定した関係が認められなかった。ACE阻害剤の連続投与で血中ACE活性が上昇する報告¹³⁾はあるがその原因についてはいまのところ不明である。一方、組織では大動脈のACE活性は、血圧上昇抑制効果のみられないユーグレナ群も著しい血圧上昇抑制効果を示すカプトプリル群も同じ程度に低値であった。近年、臓器や血管壁などの局所組織にRASの産生系の存在が確認され、組織RASと高血圧発症との関連が注目されるようになってきた^{14)~16)}。局所産生Ang IIの生理作用の一つに平滑筋細胞増殖による血管壁の肥厚作用が指摘されており、これが高血圧の維持、増悪化に働いていることも示唆された。これらのことから推察して、ユーグレナ群の大動脈の低いACE活性は血管壁細胞外マトリックスタンパクの産生に影響を及ぼしている可能性が考えられた。そこでつぎに血管の構成タンパク質であるエラスチン量に対するユーグレナ飼料の影響を検討した。SHRSPにおける血管壁の変化については、加齢や高血圧の持続により動脈や細小動脈に著しい血管病変が早期から起こることが知られている。Tagamiら¹⁷⁾は

SHRSPの脳動脈の中膜の厚さ、中膜の厚さ/外径比は正常圧ラットに比して有意に大きいことを報告した。伊藤ら¹⁸⁾は、SHRSPの大動脈および腸間膜動脈の電子顕微鏡的観察を行い、SHRSPでは弾性繊維の破壊および中膜平滑筋細胞の変性などによる壁構造の崩壊がみられることを報告している。さらに、血管壁弾性繊維の構成タンパク質であるエラスチンは、SHRSPにおいて加齢に伴い著明に減少するが、魚肉やカゼイン飼料の投与により、その減少は抑制されると報告している¹⁹⁾。本研究でも、ユーグレナ飼料を投与すると大動脈比体重は小さくなりエラスチンの減少もある程度抑制された。またカプトプリル投与ではより効果的であった。ユーグレナ群やカプトプリル群では大動脈エラスチンの減少抑制だけでなくエラスチン以外の可溶性タンパク質の増加も抑制されていると考えられる。ユーグレナ飼料は、血圧上昇抑制作用を示さないがACE阻害剤と同様、大動脈比体重の増加を抑制し、大動脈エラスチンの割合の減少を抑制することが明らかとなった。したがって、血管壁の肥厚抑制には血圧低下による血管抵抗の軽減だけが重要でないことをこれらの結果は示唆している。最近、われわれは、高血圧進行期から魚肉をタンパク源とした飼料で飼育したSHRSPでは、大動脈ACE活性が低いことを報告している²⁰⁾。また、すでにOkamotoら²¹⁾は悪性SHRSP(M-SHRSP)を使用して、魚肉飼料や降圧剤投与の血管病変に及ぼす影響について調べている。それによると、ACE阻害剤をM-SHRSPに若齢期から投与しても降圧作用は示さないが寿命の延長が認められると報告しており、それらの動物では血管壊死は認められない。また、魚肉飼料でも血管壊死はある程度抑制されると報告している。この報告はわれわれの研究とは、使用動物や薬剤の投与量、飼料タンパクレベルが異なるため単純に比較することはできないが、本研究の結果と一致する点が多い。Johnstonら²²⁾は組織ACE活性を阻害し、局所Ang IIの生成を抑制することが局所的な血管収縮の亢進や血管壁肥厚の改善につながると指摘しており、ユーグレナ飼料による血管組織ACE活性の低下もまたACE阻害剤と同様、血管壁の健全な構築と維持に役立っていると思われる。

要 約

脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)にユーグレナ(*Euglena gracilis* Z)をタンパク源とした飼料を5週齢から20週齢まで投与し血清ならびに血管組織ACE活性と大動脈エラスチン量に及ぼす影響をACE阻害剤のカプトプリルと比較検討した。

1) 5週齢からユーグレナ飼料を投与したSHRSPの血圧は対照群と変わらなかったが、カプトプリルを投与

した SHRSP では血圧上昇は抑制された。

2) ユーグレナ群の血清 ACE 活性は、対照群と変わらなかったが、カプトプリル群では対照群より高値を示した。

3) 胸部大動脈 ACE 活性は対照群に比べユーグレナ群、カプトプリル群で有意に低値であった ($p < 0.05$)。しかし、腸間膜動脈 ACE 活性は対照群に比べ両群とも低値であったが有意な差ではなかった。

4) ユーグレナ群、カプトプリル群の大動脈比体重は対照群より有意に小さく ($p < 0.05$)、大動脈エラスチン量も高値を示した。

以上の結果より、ユーグレナ飼料による SHRSP の血管壁の肥厚抑制や弾性の低下の抑制は血管組織 ACE 活性の阻害を介していると考えられた。それが、脳血管疾患の発症抑制や遅延につながり延命をもたらすものと推察した。

文 献

- Schelling, P., Fischer, H. and Ganten, D. : *J. Hypertens.*, **9**, 3 (1991)
- Owens, K.G. : *Am. J. Physiol.*, **257**, H1755 (1989)
- Powell, J.S., Clozel, J.-P., Muller, R.K.M., Kuhn, H., Hefti, F., Hosang, M. and Baumgartner, H.R. : *Science*, **245**, 186 (1989)
- Maruyama, S., Nakagomi, K., Tomizuka, N. and Suzuki, H. : *Agric. Biol. Chem.*, **49**, 1405 (1985)
- Kohara, Y., Matsumoto, S., Oka, H., Teramoto, T., Okabe, M. and Mimura, T. : *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **155**, 332 (1988)
- 末綱邦男, 篠島克裕 : 栄養誌, **42**, 47 (1989)
- Maruyama, S., Miyoshi, S., Kaneko, T. and Tanaka, H. : *Agric. Biol. Chem.*, **53**, 1077 (1989)
- 村上哲男, 岡本耕造, 北岡正三郎, 飯塚義富 : 栄養誌, **41**, 115 (1988)
- Cushman, D.W. and Cheung, H.S. : *Biochem. Pharmacol.*, **20**, 1637 (1971)
- Partridge, S.M., Davis, H.F. and Adair, G.S. : *Biochem. J.*, **61**, 11 (1955)
- Lansing, A.I., Rosenthal, T.B., Alex, M. and Dempsey, E.W. : *Anant. Rec.*, **144**, 555 (1952)
- Morishita, R., Higaki, J., Miyazaki, M. and Ogi-hara, T. : *Hypertension*, **19** (Suppl. II), II-62, II-67 (1992)
- 稲田義行, 西川浩平 : 薬理と治療, **17**, 115 (1989)
- Dzau, V.J. : *Circulation*, **77** (Suppl. I), 4 (1988)
- Dzau, V.J., Ellison, K.E., McGowan, D., Gross, K.W. and Guollette, A. : *Endocrinology*, **120**, 2234 (1987)
- Mizuno, K., Nakamura, M., Higashimori, K. and Inagami, T. : *Hypertension*, **11**, 223 (1988)
- Tagami, M., Nara, Y., Kubota, A., Sugano, T., Maezawa, H., Fujino, H. and Yamori, Y. : *Stroke*, **18**, 733 (1987)
- 伊藤浩行, 山本和夫, 岡本耕造 : 近大医誌, **4** (補冊), 29 (1979)
- Ito, H., Yamamoto, K. and Okamoto, K. : *Jpn. Heart J.*, **20** (Suppl. I), 240 (1979)
- Murakami, T., Soga, M., Mitsunaga, T., Yoshizumi, H. and Ito, H. : *Clin. Exp. Pharmacol. Phys.*, **21**, 453 (1994)
- Okamoto, K., Ohta, Y., Chikugo, T., Shiokawa, H. and Morita, H. : *J. Hypertens.*, **9**, 1105 (1991)
- Johnston, C.I., Burrell, L.M., Perich, R., Jandeleit, K. and Jackson, B. : *Clin. Exp. Pharmacol. Phys.*, **19** (Suppl. 19), 1 (1992)

(1994 年 12 月 27 日受理)