実験的高血圧ラットに及ぼす MAO-I の作用機序について

東京女子医科大学三神内科 (指導 三神美和教授)

東京女子医科大学薬理学 (指導 野本照子教授)

長 田 智 香

STUDIES ON MODE OF ACTION OF MONOAMINE OXIDASE INHIBITORS ON THE EXPERIMENTAL HYPERTENSION OF THE RAT

Chika NAGATA

Department of Internal Medicine (Director: Prof. Miwa Mikami)

Department of Pharmacology (Director: Prof. Teruko Nomoto)

Tokyo Women's Medical College

概要 MAO-I に降圧作用があることはすでに知られているが、その作用機序は不明な点が多い。そこで実験的高血圧ラットすなわち、DCA投与および腎動脈のクランプによる高血圧ラットを用いて、nialamide, pargylineの降圧作用を解明すべく実験を行なった。高血圧ラットの血圧はMAO-Iにより下降したが正常ラットの血圧には影響がみられなかった。正常血圧ラットも高血圧ラットもMAO-I投与により臓器内MAO活性は阻害され、心および脳内NE量は増加したが、血漿中のNE量は変化がなかった。Epi, NE, angiotensinの反応性はMAO-Iにより減弱しているのがみられた。またMAO-I投与により神経節のnicotineに対する反応性が著しく抑制されることが明らかになった。以上の結果はMAO-Iの降圧作用が交感神経終末におけるantireleaser, 交感神経節遮断作用および昇圧物質の受容器への反応性の抑制作用によるものであることを示す。

I. 緒 言

Monoamine oxidase (MAO)は、モノアミンすなわちセロトニン (5HT), カテコールアミン (CA)の酸化的脱アミノ反応を触媒する酵素で、各組織内に分布することが知られている。MAO阻害薬 (MAO-I) はMAOに働き、その活性を阻害し、従ってカテコールアミンの代謝は遅延され、組織内のepinephrine (Epi), norepinephrine (NE) 量は分解が抑制されるため、理論的には組織内濃度が高くなりかえって血圧は上昇すると考えられる。高血圧とMAOとの関係については古くから種々の考察が行なわれており、Master¹⁾ら

は狭心症患者にiproniazidを応用し、降圧作用のあることを認め、Gillepsie²⁾らは高血圧症にJB-516を用いて21例中18例に降圧効果があつたと報告している。このようにして主として精神賦活薬として用いられていたMAO-Iが高血圧患者に対する降圧薬として注目を集める様になった。しかしその機序については未だ不明な点が多い。そこで実験的高血圧ラット即ち、DCA投与および腎動脈clampによる高血圧ラットを用いて、nialamide, pargylineの影響を検討し、その作用機序の本体を解明すべく本実験を行なった。

II. 実験材料および実験方法

1) 実験動物

動物はwistar系 (日本ラットKK) の成熟雄ラット72匹を使用し、恒温恒湿下 (22±2℃, 55±

[昭和44年12月8日受稿]
本論文の要旨は昭和44年度第17回内分泌学会東部
部会総会において発表した。

5%)に飼育し、オリエンタル固型飼料、1%食塩水を自由に摂取させた。

実験は次の3群について行なった。

(1) 食塩投与群: 対照群として体重150g前後のラット21匹に1%NaClを飲料水として投与した。(以下NaCl群と略す)。

(2) DCA高血圧群: 体重220g前後のラット24匹に左側腎摘出後1mg/animalのdesoxycorticosterone acetate(DCA)を毎日皮下注射し、1%NaClを飲料水として投与した。(以下DCA群と略す)。

(3) Clipp高血圧群: 体重150~180gのラット24匹を用い、左側腎動脈にclampを行なった。1週間後に右側腎摘出を行ない、1%NaClを飲料水として投与した。(以下Clipp群と略す)。

以上NaCl群、DCA群、Clipp群それぞれを6週間後さらに3群に分け、対照群(Cと略す)、nialamide投与群(Nと略す)、pargylin投与群(Pと略す)とした。

2) 使用薬物および投与方法

(1) MAO-I

a) Nialamide: 1-[2-(benzylcarbonyl) ethyl]-2-isonicotinylhydrazine, (Niamid: 台糖ファイザー)20mg/kg皮下注射, 8日間持続投与。

b) Pargyline: N-benzyl-N-methyl-2-propylamine hydrochloride, (Eutonyl: Abbott Laboratories) 10mg/kg皮下注射, 12日間持続投与。

(2) 昇圧薬

a) Epinephrine (L-Adrenalin: 東京化成)

b) Norepinephrine (L-Noradrenalin: 東京化成)

c) Angiotensin II (Hypertensin: Ciba)

d) Nicotine (Nicotine tartrate: 和光純薬)

各々の注射量は0.1/200g ratとなる様に調製し、静注した。

3) 手術方法

(1) 腎摘出法

ラットをエーテル麻酔下で腹臥位に固定し脊椎に平行に切開し、腎動脈を結紮し、カプセルを残して腎臓を摘出した。

(2) Clamp法³⁾

(1)と同様に開腹し、腎動脈起始部附近より剥離してクランプをかけた。クランプは幅1.5mm、厚さ0.1mmの銀リボンを用い、スリットは0.3mmにした。

4) 血圧測定法

(1) 非観血的

KN-208プレステモ式ラット血圧測定器を使用し、60°Cに1分間加温して、尾動脈より3回くり返し測定を行ない、その平均値を血圧値とした。

(2) 観血的

ラットを20%ウレタン(0.8ml/100g)で麻酔し、左大腿静脈にカニューレを挿入し、1000 IUヘパリン(0.2ml/100g)を静注し、凝血阻止した後、左総頸動脈にカニューレを挿入し、多用途監視記録装置(日本光電工業)に連結して、観血的血圧測定を行なった。

5) 摂水量、尿量測定

摂水量は200mlの給水瓶を用いて与え、24時間後の残量から測定した。尿量は小山式採尿籠を用い24時間尿量を採取した。

6) 電解質(Na・Cl)

飲水中および尿中排泄について測定しmg/dayで表わした。Naは焰光々度法で、Clは水銀滴定法により測定した。

7) MAO活性測定⁴⁾

Ozakiらの方法により各臓器の一定量のhomogenateを用いて、40分間温置後反応液中の5-HT量を測定して、その値より分解された5-HT量を算出してMAO活性とした。単位は5-HT Destruction $\mu\text{g}/100\text{mg protein}/\text{hour}$ で表わした。蛋白量はLowryの方法により測定した。

8) Norepinephrine量測定

Pankhurst A. Shore⁵⁾の方法により測定し、組織1g中(またはPlasma 1ml中)のNE量 μg で表わした。

9) 臓器重量

泻血後致死せしめ、各臓器を摘出し、直ちに1mg感度のトーションバランスまたは100mg感度の自

動天秤(KN 660N S式マウス天秤M2型, 根片)で測定した。

III. 実験成績

1) 血圧の変動

(a) 各手術群における血圧 (Fig. 1)

(1) 食塩投与群: 食塩投与前の血圧は 108 ± 1.1 mmHgを示し, 実験開始4週後まで徐々に上昇するが, その後は不変となり, 6週後は 123 ± 1.3 mmHgで高血圧は認められなかった。

(2) DCA高血圧群: 手術前血圧は 119 ± 1.3 mmHgであるが, 術後週を追って急激な血圧上昇を示し, 対照の食塩投与群にくらべて, 有意の差が認められ, 6週後の血圧は 186 ± 1.1 mmHgとなった。

(3) Clipp高血圧群: 手術前血圧は 110 ± 1.5 mmHgで血圧上昇は前群と同じ経過をたどり,

Fig. 1. Changes of blood pressure in various treated rats. The data represent the mean $\pm$ S.E.

Fig. 2. Effects of MAO inhibitors upon the normotensive rats.

術後6週の血圧は 180 ± 1.6 mmHgで著しい高血圧を示した。以上の成績から, DCA高血圧群と Clipp高血圧群の血圧は6週後対照の食塩投与群と比較して有意の差を認めたので, 実験的高血圧ラットとした。

(b) MAO-I 投与後の血圧の変動

(1) 食塩投与群 (Fig. 2): 未投与の対照群と MAO-I 投与2群との間には12日間にわたる観察期間中何ら血圧の変化はみられず, 一定に保持されていた。

(2) DCA高血圧群 (Fig. 3): DCA (C) は持続的高血圧を示しているのにくらべて DCA (N) では著しい血圧の降下を示し, 投与前 186 ± 2.2 mmHgであったものが nialamide 8日持続投与後には 138 ± 2.2 mmHgに下つた。一方 DCA (P) は DCA (N) に比較すれば降圧作用の発現は緩慢ではあるが, 投与前 186 ± 2.0 mmHgであつ

Fig. 3. Effects of MAO-I upon the DCA treated hypertension in rats.

Fig. 4. Effects of MAO-I upon the renal hypertension in rats.

たものがpargyline12日持続投与後 $137 \pm 2.4 \text{ mmHg}$ に下った。

(3) Clipp高血圧群(Fig. 4): 前群と同様にClipp(N)とClipp(P)のいずれにおいても明らかに降圧作用を示した。なおClipp(P)においては投与前 $180 \pm 2.9 \text{ mmHg}$ であったものが8日後には $142 \pm 2.5 \text{ mmHg}$ を示し、DCA(P)に比較して著しい下降を示した。

2) 電解質の摂取と排泄(Fig. 5, 6)

Na, Clいずれも同じ傾向を示し、NaCl群ではMAO-I投与による影響は殆どみられなかった。高血圧ラットではDCA(C), Clipp(C)いずれにおいても電解質摂取量が多くそれに伴い排泄量も増加がみられた。MAO-I投与後は摂取量、排泄量ともに減少し、NaCl群に近づいてくる。排泄率を比較してみると、いずれの群にも有意の差は認めなかった(Fig. 7, 8)。以上の結果より高血圧ラットではNa, Clの摂取量、排泄量ともに増加し、

Fig. 5. Dairy variation of Na input and output.

Fig. 6. Dairy variation of Cl input and output.

Fig. 7. Output percentage to dairy Na input.

Fig. 8. Output percentage to dairy Cl input.

Fig. 9. Pressure response induced by epinephrine.

MAO-I投与によって血圧が下降すると摂取量、排泄量ともに減少する。また排泄率は高血圧、正常血圧群のいずれにも著しい差はなかった。

3) 心血管反応

各群における昇圧物質に対する心血管の反応性を血圧の変動の面から検討するために、下記4種薬物を用いた。

(a) Epinephrine (Fig. 9): Clipp群ではClipp(P)で反応の減弱がみられ、Clipp(N)では低濃度で反応の減弱がみられた。DCA群ではDCA

Fig. 10. Pressure response induced by norepinephrine.

Fig. 11. Pressure response induced by angiotensin.

Fig. 12. Pressure response induced by nicotine.

(P)においてのみ反応の減弱がみられた。しかしNaCl群では、MAO-Iの影響は殆どみられなかった。

(b) Norepinephrine (Fig.10): Clipp群ではMAO-I投与群で反応の減弱がみられたが低用量では(P)より(N)が強く減弱していた。DCA群ではDCA(P)において反応の減弱がみられNaCl群では殆んど変化がなかった。

(c) Angiotensin(Fig.11): DCA群, Clipp群いずれも低濃度において(P)による反応の減弱がみられたが、高濃度では明らかな差がみられなかった。NaCl群ではMAO-I投与による影響はみられなかった。

(d) Nicotine (Fig.12): NaCl群, DCA群, Clipp群いずれの群でもMAO-Iによつて(C)より減弱がみられた。また高濃度(10μg/ml)では

Fig. 13. MAO activity in the brain (5HT destruction μg/100mg protein/hour). The data represent the mean $\pm$ S.E.

Fig. 14. MAO activity in the myocardium (5HT destruction μg/100mg protein/hour).

Fig. 15. MAO activity in the kidney (5HT destruction μg/100mg protein/hour).

低濃度よりかえつて抑制がみられた。なおDCA(C)ではNaCl(C), Clipp(C)に比較すると反応が減弱していた。

4) MAO活性

(a) 脳(Fig.13): (C) ラットの脳のMAO活性を比較すると、NaCl(C)は 311 ± 168 (単位は略す)、DCA(C)は 822 ± 9.53 , Clipp(C)は 560 ± 23.6 を示し、高血圧ラットのMAO活性の方が高かった。しかしMAO-I投与により、3

Fig. 16. Norepinephrine concentration in the brain.

Fig. 17. Norepinephrine concentration in the myocardium.

群ともMAO活性は著しく減弱し、NaCl(N)では 23.5 ± 9.3 , DCA(C)では 137 ± 1.35 を示した。

(b) 心筋(Fig.14) : NaCl(C)とDCA(C)では殆ど差がなく約 900を示すがClipp (C) がやや低値で 747 ± 37.5 を示した。MAO-I 投与により3群ともMAO活性は 180以下になり著しく減少した。

(c) 腎(Fig.15) : 3群(C)とも殆ど差がなく、脳、心筋に比較するとその値は約390~210で低値を示した。MAO-I 投与後はいずれの群もMAO活性が $1/2 \sim 1/3$ に減弱する。

5) NE量

(a) 脳(Fig.16) : NaCl(C)のNE量は $0.50 \pm 0.04 \mu\text{g/g}$ (以下単位を略す)。であるが高血圧ラットではそれより低値を示し、DCA (C) で 0.27 ± 0.03 , Clipp (C) で 0.36 ± 0.03 であった。しかしMAO-I 投与によりNE量は著しく増加

Fig. 18. Norepinephrine concentration in the kidney.

Fig. 19. Norepinephrine concentration in plasma.

し、その値は 1.2以上を示した。

(b) 心筋(Fig.17) : NaCl群、Clipp群ともMAO-I 投与によりNE量は増加する。DCA群においても同様にMAO-I によつてNE量は増加するが、その値は他の2群に比較すると全体に低値を示しDCA (C) が 0.28 ± 0.06 であった。

(c) 腎(Fig.18) : NaCl(C)のNE量は 1.22 ± 0.19 であるのに比較してDCA (C) が 0.87 ± 0.09 でやや低値を示した。しかしMAO-I 投与後のNE量の増加は微量であり、その値は3群とも1.2前後で認めるべき変化がなかった。

(d) 血漿(Fig.19) : NaCl(C)は 0.16 ± 0.01 を示し、高血圧群と比較して殆ど差がなく、またMAO-I 投与による影響も殆どみられなかった。したがつて血圧と循環血中NE量とは相関関係がないものと云える。

6) 体重の変動 (Table 1)

食塩投与群では週を追つて体重は増加し、6週間後には投与前体重の2倍以上になるが、Clipp高血圧群では術前 $174 \pm 2.2 \text{ g}$ が6週後は $298 \pm 6.9 \text{ g}$ であつた。とくにDCA高血圧群では術前 $221 \pm 3.1 \text{ g}$ が6週後には $263 \pm 6.1 \text{ g}$ で、食塩投与群にくらべてその増加がきわめて少なかつ

Table 1. Changes in body weight after treatment(g).

	Pretreatment	1 Week	2 Week	3 Week	4 Week	5 Week	6 Week
NaCl	153±3.5	212±3.7	238±5.1	265±5.4	292±6.3	335±7.5	364±8.5
DCA	221±3.1	247±4.4	259±5.2	256±5.1	246±4.8	260±5.1	263±6.1
Clipp	174±2.2	199±2.9	226±3.7	235±3.6	257±3.9	279±4.3	298±6.9

The data represent the mean ± S.E.

Table 2. Changes in organ weigh after MAO- I treatment(mg/100g B.W.).

		Body-Weight	Brain	Heart	Liver	Rs-kidney	Is-kindney	Rs-Ad-gland	Is-Ad-gland
Nacl	Control	413	395±11.9	282±11.7	3443±81.8	325±13.6	335±10.6	6.7±0.58	7.2±0.28
	Nialamide	389	431±6.7	299±19.5	2893±119	345±15.1	343±16.4	7.1±0.40	7.8±0.26
	Pargyline	366	446±35.7	288±10.5	2784±102	333±5.9	324±12.8	7.5±0.81	8.3±0.83
DCA	Control	298	558±34.1	394±20.1	3361±135	608±10.5		9.6±0.65	10.7±1.58
	Nialamide	285	629±54.7	428±31.5	3627±317	715±27.2		11.4±1.18	10.1±1.55
	Pargyline	287	621±74.5	358±17.9	3448±268	644±30.6		8.6±0.94	7.8±0.39
Clipp	Control	351	466±13.1	386±15.5	3574±93.2		625±32.9	7.9±0.37	8.0±0.82
	Nialamide	320	496±14.2	333±11.0	3411±71.7		603±18.4	11.0±0.57	10.9±0.80
	Pargyline	328	496±24.6	340±13.1	3106±64.0		560±22.9	10.3±0.63	8.5±0.78

た。

7) 臓器重量 (Table 2)

脳, 心, 肝, 腎, 副腎について重量を測定したが, いずれの臓器についても MAO- I による変化はみられなかった。

IV. 総括ならびに考案

実験的高血圧は 1934 年 Goldblatt らが, イヌの腎動脈にクランプをかけて高血圧を作ること成功して以来, 数多くの報告がある。ラットでは 1939 年 Wilson⁶⁾ らが clipping により高血圧を作ること成功している。著者は曾我部の方法を応用して 1 側腎動脈にクランプをかけ, 他側腎摘出により血圧は上昇し, 4 週後で 175 mmHg, 6 週後には 180 mmHg に達した。

DCA と食塩水の連続投与により 6 週で血圧は 186 mmHg に上昇し, 投与中止後も高血圧は 10 日以上持続した。DCA 高血圧については, 1934 年 Selye⁷⁾ らによつて最初に報告され, その機序は D

CA 自身直接昇圧作用をもたないので NaCl を介するものと考えられる。したがつて飲料水としての食塩水は不可欠であり, 食塩水を与えないと高血圧は起こらない。

一方 Sapirstein⁸⁾, Meneely⁹⁾, Kolesky¹⁰⁾ らにより, 食塩水のみを長期投与することによつて salt hypertension が惹起されると報告されているが, 本実験における 6 週間の観察では高血圧はみられなかった。恐らく実験条件の差による未知の要因があるものと考えられる。

尚ヒトの本態性高血圧症のように何ら操作や処置を加えず, 成長とともに発生してくる自然発生高血圧症が知られている。日本では 1963 年岡本, 青木により高血圧自然発生ラットの作成に成功し, 高血圧と同時に心臓肥大, nephrosclerosis, 血管の変化が報告されている。

NaCl(C), DCA(C), Clipp(C) の各群の臓器 MAO 活性を比較すると, 腎においては 3 群と

も殆ど差がみられなかった。脳ではDCA (C), Clipp(C)の高血圧ラットにおいてNaCl (C)より有意な増加がみられた。心筋では逆にClipp (C)でMAO活性の減弱の傾向がみられた。

NE量はMAO活性に逆相関を示し、脳では高血圧ラットでNE量の減少が、心筋ではDCA (C)においてNE量の減少、Clipp(P)ではやや増加がみられた。血漿中NE量は正常血圧群、高血圧群とも殆ど差が認められなかった。尾崎¹¹⁾は高血圧自然発生ラットを用いて、5HT, NEの高血圧関与の有無を比較検討しており、高血圧発生後期では心筋のNE, 5HTおよび血液中の5HTの含量が多くなることをつきとめ、同時に对照ラットでも腎摘出により血液5HTの増量とともに昇圧を来すことから、高血圧ラットと組織5HTの増量はその分解の主役をなす肝MAO活性の減弱と腎不全によるものとしている。しかし臨床的には Sjoerdsma¹²⁾ は高血圧患者におけるMAOやCOMTの異常やCAの代謝異常は認められないと報告している。

高血圧における交感神経系のしめる役割を知る目的で、その伝達物質であるCAについて次にあげられるような数多くの研究結果があげられている。褐色細胞腫、副腎髄質肥大、偽褐色細胞腫などに起因する高血圧を除けば、一般にみられる本態性高血圧症とCAの上昇の相関は証明されていない。また動物実験でEpi, NEを投与しても高血圧性心血管の変化は作り得なかったことから、CAは本態性高血圧の病因とは云い難い。Champlain¹³⁾らの報告によるとDCA高血圧ラットでは組織内NE量が低下している。また³HでラベルしてNEの静注後に見られた心臓NE accumulationは高血圧ラットでは对照にくらべて少なく、逆に代謝物は高血圧ラットでは増加していることから、CAのturn overは高血圧において促進するものと考えられる。しかしWilliam¹⁴⁾らも自然発生高血圧ラットを用いてNEの合成とturnoverの実験を行ない、内因性NE量は对照と高血圧ラットの間に殆ど差がみられないが、NE-³Hを用いたturn

over timeは对照が14.1hourに対して高血圧ラットではその約1.6倍の23.2hourを示し高血圧ラットのturnover timeは延長していた。自然発生高血圧ラットを用いたこれらの結果は多くの矛盾がみられることから、高血圧発生の一義的なものとすることはできない。

次に昇圧物質に対する高血圧症の血管の反応性についてみると、血中CA濃度が同じ程度であっても血管反応性は一定であるとは云えない。実験的高血圧動物においても、本態性高血圧患者でも、正常者に比し血管の反応性の増強を示しているものが多い。著者の実験でもDCA(C)において、NaCl(C)に比較してNE, Epi, angiotensinのいずれにおいても反応の亢進がみられたが、nicotineに対する反応は逆に減弱している。このことからDCA高血圧では神経節のnicotineに対する域値の上昇が考えられる。Clipp(C)ではNaCl(C)と明らかな差がみられなかった。

高血圧ラットにMAO-Iを投与すると血圧は下降するが、正常血圧ラットにMAO-Iを投与しても血圧の変動はみられなかった。MAO-IはCAの分解を抑制する為理論的には組織内CAが増加し昇圧が起これと考えられるはずなのに降圧が起これるのは如何なる機序によるのであろうか。大島らは臨床例および実験的腎性高血圧犬の何れにおいてもMAO-I投与により血中NEの減少が認められたことから、降圧効果は血中CAの減少によると報告している。SchoepkeとWiegand¹⁵⁾は猫とラットにpargylineを投与し血圧下降と心筋NE量の著明な増加をみている。著者の実験ではMAO-I投与により臓器内MAO活性はNaCl, DCA, Clippいずれの群でも著しい減少がみられ心筋、脳のNE量は著しく増加していた。しかし血漿中のNE量はMAO-I投与の影響は殆どみられず、对照との間に差がみられなかったことから、MAO-Iは臓器内のNEを循環血流中へ放出するのを抑制していることが明らかとなった。

Gessa¹⁶⁾らはMAO-IのNE antireleaserとしての作用に注目し、グアネチジンとの併用を行な

い、グアネチジン単独投与によつて心筋NE含量の減少を来すのに対して、MAO-Iをあらかじめ投与しておくとならNEの減少が抑制され、これはbretylium作用に似ていることを指摘している。これらの結果はMAO-Iの降圧作用が心NE量との間に何ら相関関係をもつものではないことを示し、MAOを阻害するabilityと節後線維からの化学伝達物質の遊離を阻害するabilityとに関連があると云える。

次に上記実験でMAO-I投与によりNE, Epi, angiotensin, nicotineに対する血管反応性が減弱していたことは降圧作用の機序解明の一助として興味ある結果と思う。Goldberg¹⁷⁾らが種々のMAO-Iが交感神経節を選択的に抑制することを報告していることを考え合せると、MAO-I投与により三つの昇圧物質それぞれのreceptorの感受性が低下していると考えられる。それはKopin¹⁸⁾, Sjoerdsma¹⁹⁾はMAO-Iにより、NEよりも昇圧作用が弱いドーパミンやオクトパミンが体内に増加し、受容器でNEにおきかわるとの報告によつても裏づけられる。

MAO-Iの降圧作用はNEのantireleaser様作用と交感神経節遮断作用およびreceptorの反応部位の減少作用との総合によるものと考えられる。

Driessche²⁰⁾らはMAO-Iの降圧作用は尿中へのNa排泄の増加によるものと云っているが、本実験ではNa排泄への影響は何らみられなかった。

V. 結 論

1) 無処置ラットに1%食塩水を6週間摂取させただけではsalt hypertensionは起こらなかった。

2) DCAと食塩水の連続投与により6週で高度の高血圧をおこし、投与中止後も高血圧は持続した。

3) 1側腎動脈にクランプをかけ、他側腎摘出、食塩水投与により高度の高血圧を起こした。

4) 高血圧ラットの血圧はMAO-Iにより下降し、正常血圧ラットにMAO-Iを投与しても血圧

の変動はみられなかった。

5) NaCl群、DCA群、Clipp群のいずれの群もMAO-I投与により臓器内MAO活性は阻害され、心および脳内NE量は増加し、血漿中のNE量は変化がなかった。このことからMAO-Iは臓器内から血流中へのNEの放出を抑制するantireleaserの作用を有するものといえる。また血中NE濃度と高血圧発生との間には関係がないものと云える。

6) Epi, NE, angiotensinの反応性はMAO-I投与により減弱しているのがみられた。またnicotineの反応性もMAO-I投与により低下した。このことからMAO-IがCA代謝とは別に、昇圧薬に対する交感神経系の反応性を神経節および受容器において遮断して降圧作用を来すものと考えられる。

参考文献

- 1) Master, A.M.: Iproniazid (Marsilid) in angina pectoris. *Amer. Heart J.* 56 : 570, 1958. —
- 2) Gillespie, L., Terry, L.L. and Sjoerdsma, A.: The application of a monoamine-oxidase inhibitor, 1-phenyl-2-hydrazinopropane (Jb-516), to the treatment of primary hypertension. *Amer. Heart J.* 56 : 1, 1959. —
- 3) 曾我部博文: 実験的高血圧入門. 英光堂. 214頁 —
- 4) Ozaki, M., Weissbach, H., Ozaki, A., Witkop, B. and Udenfriend, S.: Monoamine oxidase inhibitors and procedures for their evaluation in vivo and in vitro. *J. Med. Pharm. Chem.* 2 : 591, 1960. —
- 5) Parkhurst, A. Shore and Jacqueline, S. Olin: Identification and chemical assay of norepinephrine in brain and other tissues. *J. Pharmacol. Exptl. Ther.* 122 : 295, 1958. —
- 6) Wilson, C. and F.B. Byrom: Renal changes in malignant hypertension. *Experimental evidence.* *Lancet*, 1 : 136, 1939. —
- 7) Selye, H., C. E. Hall and E.M. Rowley: Malignant hypertension produced by treatment with desoxycorticosterone acetate and sodium chloride. *Can. Med. Ass. J.* 49 : 88, 1943. —
- 8) Sapirstein, L. A., W.L. Brandt and D.R. Drury: Production of hypertension in the rat by substituting hypertonic sodium chloride solutions for drinking water. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 73 : 82, 1958. —
- 9) Meneely, G.R., R.G. Tucker, W.J.

- Dabby and S.H. Auerbach: Chronic sodium chloride toxicity in the albino rat. *J. Exp. Med.* 98: 71, 1953. —10) Kolesky, S.: Hypertensive vascular disease produced by salt. *Lab. Invest.* 7: 377, 1958. —11) 尾崎正若: 高血圧自然発症ラットのモノアミン代謝(第1報)最新医学, 21: 1901, 1966. —12) Sjoerdsma, A.: Relationships between alterations in amine metabolism and blood pressure. *Circulation Res.* 9: 734, 1961. —13) De Champlain, J., Krakoff, L.R. and Axelrod, J.: Catecholamine metabolism in experimental hypertension in the rat. *Circulation Res.* 20: 136, 1967. —14) William, J.L., S. Specter, R. Tabei and A. Sjoerdsma: Synthesis and turnover of norepinephrine in the heart of the spontaneously hypertensive rat. *Circulation Res.* 24: 85, 1969. —15) Schoepke, H. G. and R.G. Wiegand: Relation between norepinephrine accumulation or depletion and blood pressure responses in the cat and rat following pargyline administration. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 107: 924, 1963. —16) Gessa, G.L., E. Cuenca and E. Costa: On the mechanism of hypotensive effects of MAO inhibitors. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 107: 935, 1963. —17) Goldberg, L.I. and F.M. Costa: Selective depression of sympathetic transmission by intravenous administration of iproniazid and harmine. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med.*, 105: 223, 1960. —18) Kopin, I.J., J.E. Fischer, J. Musacchio and W.D. Horst: Induction of false neurochemical transmitters as a mechanism for the sympathetic blocking action of MAO inhibitors. *Pharmacologist*, 6: 175, 1964. —19) Sjoerdsma, A.: Newer biochemical approaches to the treatment of hypertension. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 88: 933, 1960. —20) Van. Den. Driessche, J., L. Trebaul, R. Le Verge, P. Allain and E. Eben-Moussi: Influence de quercus IMAO sur l'activité vasopressive de l'angiotensine. *Thérapie*, 21: 1433, 1966.