

# AMCoR

Asahikawa Medical University Repository <http://amcor.asahikawa-med.ac.jp/>

血管 (1989.12) 12巻4号:185～193.

ラット肺動脈におけるセロトニン受容体サブタイプに関する研究

小川裕二, 竹中 孝, 飛世克之

原著 3

## ラット肺動脈におけるセロトニン受容体サブタイプに関する研究

小川裕二, 竹中 孝, 飛世克之  
旭川医科大学第一内科学教室

### I. 緒 言

セロトニン(5-hydroxytryptamine; 5-HT)は、内因性アミンのひとつであり、古くから中枢神経系の化学伝達物質として注目されるとともに、強い血管作動性物質としても知られており、生体内の循環調節に關与する重要な因子のひとつと考えられている。しかし、その薬理作用は研究対象とする動物の種差、臓器、組織、投与量ならびに投与方法、交感神経の緊張度などの種々の条件で異なり<sup>1)</sup>、また、特異的な5-HT拮抗薬がみいだされなかったこともあり、その研究は遅れていた。近年、中枢神経系を対象とし、radioligandを用いた受容体結合実験により、5-HT受容体は5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub>、5-HT<sub>3</sub>の3つのサブタイプに分けられ<sup>2,3)</sup>さらにForzardが、5-HT<sub>1</sub>受容体を5-HT<sub>1A</sub>、5-HT<sub>1B</sub>、5-HT<sub>1C</sub>、5-HT<sub>1D</sub>の4つの亜型に細分類した<sup>4)</sup>。これらの5-HT受容体サブタイプのアゴニストおよびアンタゴニストを用い、各組織に分布する5-HT受容体のタイプとその機能的役割は徐々に解明されてきている<sup>5)</sup>。

血管系においても同様に数多くの研究がなされているが、5-HT受容体のサブタイプの分布とその機能は、種差、血管部位によって大きく異なることが知られている。たとえば、ウサギおよびラット大動脈は、5-HT<sub>2</sub>受容体刺激により収縮するが<sup>6,7)</sup>イヌ脳底動脈では5-HT<sub>1A</sub>受容体が収縮に大きく関与していると報告されている<sup>8)</sup>。また、イヌ伏在静脈およびウサギ耳動脈では、5-HTが一部 $\alpha$ 受容体を介して収縮をひきおこすことも示されている<sup>9,10)</sup>。しかし、肺動脈における5-HTの作用については、ヒトならびに各種実験動物で肺動脈を収縮させることが認められているが<sup>11)</sup>その収縮の機序については近年の受容体

解析の進展にもかかわらず報告が少なく、不明な点が多い。

本研究では、肺動脈の5-HTに対する反応性を解明するため、ラットを用い、5-HTによる肺動脈収縮がどのサブタイプの受容体を介するのか、また5-HT受容体が $\alpha_1$ 受容体との間に相互に影響しているのかを、比較的よく研究されているラット大動脈の反応性と対比し検討した。

### II. 対象と方法

生後9~12週齢(体重250~280g)の雄Wistar-Kyoto rat(日本Charles River社)を対象とした(総数33匹)。pentobarbital(20mg/kg)にて腹腔内麻酔し、左主肺動脈と胸部大動脈をすばやく摘出し、それぞれ長さ3mmと5mmの輪状切片を作製した。内皮の影響をとり除くため、血管内腔にテフロン製のカニューレを挿入し数回回転させて内皮を擦過した。また、無処置の内皮温存切片も用いた。

この血管切片を、Krebs-Henseleit液(K-H液)50mlで満たしたマグヌス管に、ステンレス製のL字型フックを用いて懸垂した。血管を摘出してからつるすまでに要した時間はおおよそ5分間である。K-H液の組成は、NaCl 118.1mM, KCl 4.7mM, CaCl<sub>2</sub> 2.5mM, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> 1.2mM, MgSO<sub>4</sub> 1.2mM, NaHCO<sub>3</sub> 25.0mM, glucose 11.0mMである。K-H液には95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub>混合ガスを通気し、37°C, pH 7.30に維持した。初期張力は肺動脈では1g、大動脈では2gとし、約2時間放置し安定した状態がえられた後、各薬液による等尺性張力の変化をforce displacement transducer(日本光電, TB611T, TB612T)を介してXY recorder(理研電子, D72BP, SP-H3C)に描記した。

内皮の有無は、noradrenaline(5.0×10<sup>-6</sup>M)により収縮させた状態で、acetylcholineを投与し、その弛緩反

\* 旭川医科大学第一内科学教室(〒078 旭川市西神楽4線5号3-11)  
First Division, Department of Internal Medicine, Asahikawa University School of Medicine Nishikigura, Asahikawa 078

応の有無を確認した。次いで、肺動脈と胸部大動脈のそれぞれについて、以下の項目の観察を行った。

- 1) 5-HTに対する反応性
- 2) 5-HT<sub>2</sub>アンタゴニストであるketanserin(濃度10<sup>-9</sup>M, 10<sup>-8</sup>M)(協和醸酵)の5-HT収縮に及ぼす影響。
- 3) 5-HT<sub>1A</sub>アゴニストである8-hydroxy-2-(di-n-propylamino)tetralin(8-OH-DPAT)(Research Biochemicals Inc.)<sup>12)</sup>に対する反応性。
- 4) α<sub>1</sub>遮断薬であるbunazosin(濃度10<sup>-8</sup>M, 10<sup>-7</sup>M, 10<sup>-6</sup>M)(エーザイ)の5-HTおよび8-OH-DPATの血管作用に及ぼす影響。

拮抗様式については、一部Schildの方法<sup>13)</sup>を用いて解析した。Schild plotとは、アゴニストAのある濃度[A]<sub>0</sub>と濃度[B]のアンタゴニストB存在下で同じ反応をうるために必要なAの濃度を[A]とすると、縦軸にlog([A]/[A]<sub>0</sub>-1)、横軸にlog[B]をとりプロットしたもので、競争的拮抗であれば、Schild plotの傾きは1となる。各拮抗薬はアゴニスト投与の30分前に投与した。収縮応答はアゴニスト単独でえられた最大収縮張力を100とし、それに対する%で表した。各測定値は平均±標準誤差で示し、統計処理にはunpaired-t testを用い、p<0.05をもって有意とした。

### III. 結 果

- 1) 肺動脈および胸部大動脈の5-HTに対する反応性。

ラット肺動脈および大動脈において、5-HTは用量依存的に血管を収縮させた。肺動脈ではEC<sub>50</sub>は1.32±0.17 μM、最大収縮張力(Max)は307.5±11.5mgであり、大動脈ではEC<sub>50</sub>は0.29±0.02 μM、Maxは825.0±31.1mgであった。5-HT収縮の閾値は肺動脈のほうが高かった。

- 2) ketanserinの5-HT収縮に及ぼす影響。

ketanserinは肺動脈および大動脈での5-HTによる用量-作用曲線を右にシフトさせたが、肺動脈ではketanserinの濃度を高くしていてもその濃度に応じた右方移動はみられなかった。大動脈では、ほぼ平行に右へシフトした(図1)。

Schild plotによる解析では、肺動脈ではその傾きは0.44±0.06となり、非競争的拮抗であった。これに対して、大動脈では傾きが0.92±0.13であり、1に近い値であった(図2)。

- 3) 8-OH-DPATに対する反応性

肺動脈では、8-OH-DPATにより10<sup>-7</sup>Mより始まり10<sup>-4</sup>Mで最大となる用量依存的な収縮反応が観察された。EC<sub>50</sub>は1.22±0.29 μM、Maxは297.0±28.0mgであった。

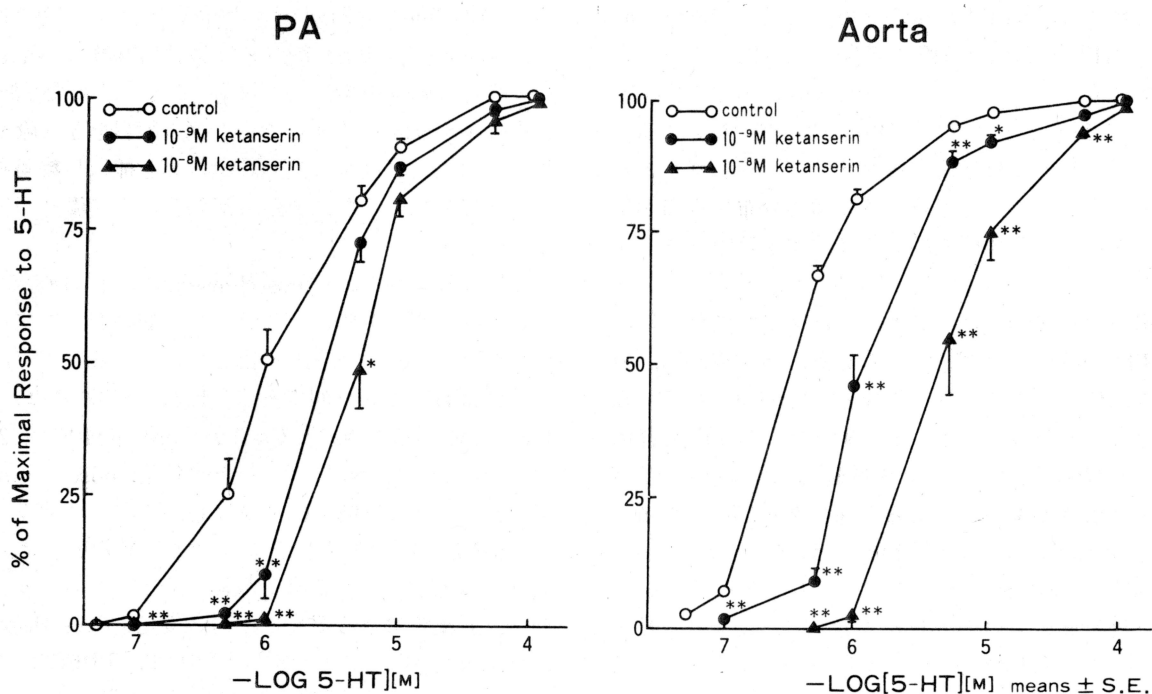


図1 ketanserinの5-HT収縮に及ぼす影響

図左：ラット肺動脈(PA) 図右：ラット大動脈(Aorta)

\* : p<0.05, \*\* : p<0.01 vs control (内皮擦過標本, n=6)

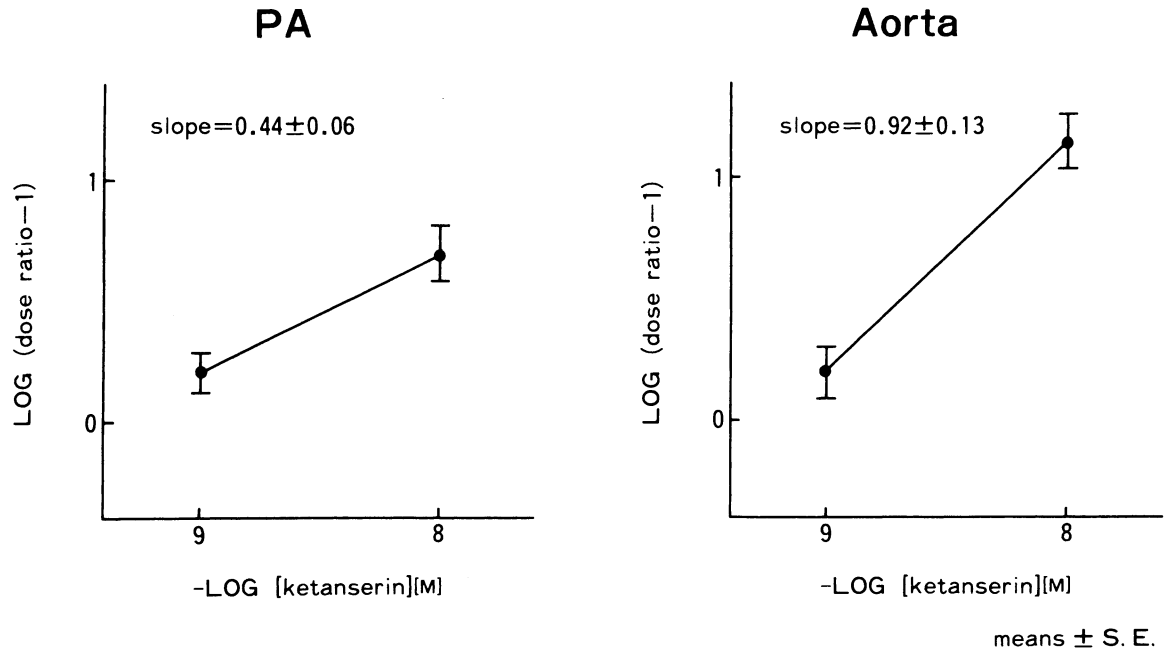


図2 ketanserinの5-HT収縮に対する拮抗作用を示すSchild plot  
 図左：ラット肺動脈(PA) 図右：ラット大動脈(Aorta)  
 (内皮擦過標本, n=6)

これらの値は5-HTでえられた $EC_{50}$ , Maxに近似していた。

大動脈でも同様に収縮反応が観察されたが、閾値は肺動脈よりも高く、 $5 \times 10^{-6}M$ より始まり、 $10^{-4}M$ で最大となる収縮反応が観察された。 $EC_{50}$ は $4.50 \pm 1.19 \mu M$ , Maxは $715.6 \pm 35.1mg$ であり、5-HTに比べ、感受性はかなり低く、Maxも5-HTの87%と低かった(図3)。

4) bunazosinの5-HTおよび8-OH-DPATの血管作用に及ぼす影響。

肺動脈において、bunazosinは5-HTによる収縮を抑制した。しかし、均一な抑制ではなかった。すなわち、5-HT濃度の低い領域での収縮はあまり抑制されず、5-HTの濃度がおよそ $10^{-5}M$ をこえるあたりからの収縮が抑制されはじめ、収縮曲線はいったんプラトーになった。5-HTをさらに追加していくと再び収縮反応がみられ、反応曲線は2相性となった。また、bunazosinは2相目の収縮を用量依存的に抑制した。

このbunazosinによる抑制作用は内皮を温存した切片でも、5-HTの濃度が $10^{-5}M$ をこえるあたりからおこり、内皮擦過切片とほぼ同様の結果であった(図4, 5)。

一方、胸部大動脈では、bunazosin( $10^{-8} \sim 10^{-6}M$ まで検討)の5-HT収縮抑制作用はみられなかった(図6)。

また、肺動脈および大動脈において、bunazosinは、8-OH-DPATによる収縮曲線を右にシフトした(図7)。

ただし、大動脈では肺動脈にくらべ収縮の抑制は弱かった。なお、Schild plotでの解析では、傾きは肺動脈で $0.64 \pm 0.08$ , 大動脈で $0.17 \pm 0.08$ であり、ともに競合的な拮抗ではなかった。

#### IV. 考 案

5-HTは中枢神経系における重要な役割のほかに、血管平滑筋に対しても特徴ある作用を示すことが知られている。5-HTの大半は主に腸粘膜に存在するクロム親和性細胞で合成され、血中に入り、血小板に貯蔵される。そして、血小板が凝集すると5-HTが遊離され、血管に対して多彩な作用を示すことが知られている。しかし、確実な5-HT拮抗薬がなかったために、その薬理作用については長く不明な点が多かった。

1957年、GaddumとPicarelliは5-HT受容体を異なった2つの受容体にはじめて分類した<sup>14)</sup>。彼らは、モルモット回腸平滑筋の5-HTによる収縮作用から、morphineによって抑制されるM-受容体とdibenzylineによって抑制されるD-受容体に分けた。しかし、彼らの用いたのは特異的な拮抗薬ではなく、5-HTの受容体を分類するうえで十分なものとはいえなかった<sup>15)</sup>。

1979年、Peroutkaらはラットの脳を対象に受容体結合定量法を用いて、5-HT受容体を5-HT<sub>1</sub>と5-HT<sub>2</sub>に分類した<sup>2)</sup>。5-HT<sub>1</sub>は5-HTに対して親和性の高い部位であり、

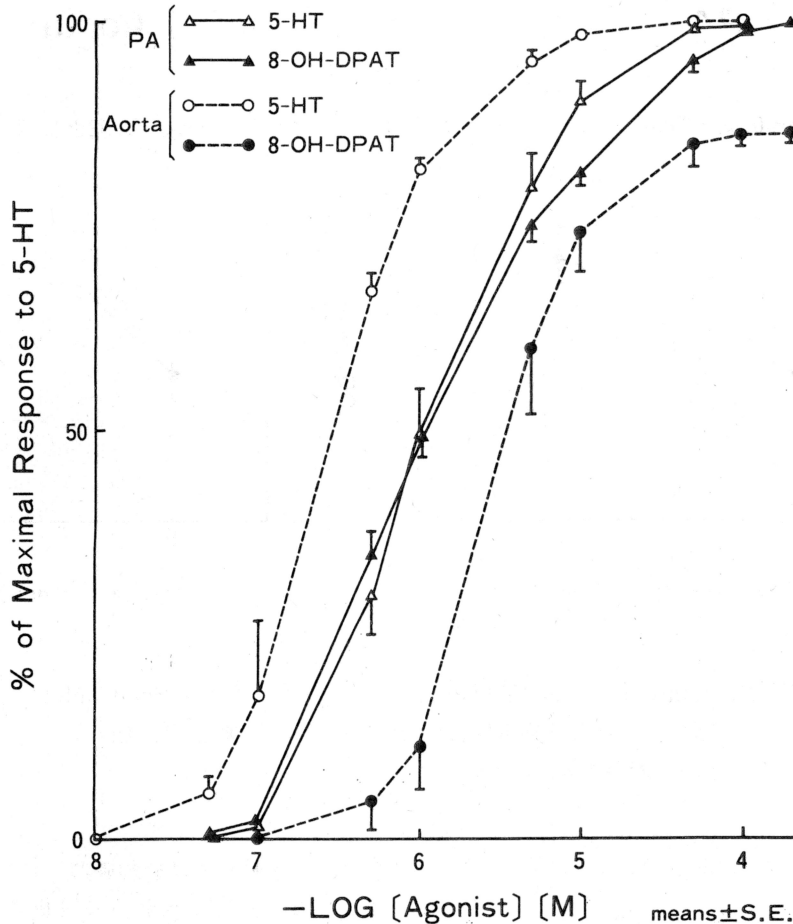


図3 ラット肺動脈(PA)および大動脈(Aorta)での5-HTおよび8-OH-DPATに対する反応性 (内皮擦過標本, n=6)

このうち 5-HT<sub>1A</sub> は spiperon に高親和性のある部分である<sup>16)</sup>。本実験で用いた 8-OH-DPAT は、この受容体に対して選択的で親和性の高いアゴニストとして認められている<sup>12)</sup>。5-HT<sub>1A</sub> 受容体の性質は、中枢神経系においては、シナプス前部に結合部位があり、5-HT の遊離を調節するオートレセプターではないかと考えられているが<sup>17)</sup>、血管系での分布および機能についての報告は少なく、不明な点が多い。一方、5-HT<sub>2</sub> は 5-HT に対しては低親和性の部位であり、spiperon に親和性の高い部位として認識された<sup>2)</sup>。同受容体の存在は、その選択的拮抗薬である ketanserin の開発によって確実なものとなり、また、ketanserin に降圧作用が認められたことより、5-HT の循環調節因子としての役割が再評価されるようになった<sup>18)</sup>。肺循環系においても、血小板凝集により遊離した 5-HT によって肺動脈は収縮し<sup>19)</sup>、肺塞栓<sup>20)</sup>、ARDS<sup>21)</sup> などの病態に関わっていることが報告されており、肺血管における 5-HT 受容体のタイプとその機能的役割を検討することは、これらの病態を解明するうえで大きな手掛

かりになると思われる。

ところで、血管平滑筋における 5-HT 受容体は、これまでに少なくとも 5-HT<sub>1</sub>、5-HT<sub>2</sub> の 2 つのサブタイプの存在が認められている。多くの血管では、5-HT による収縮作用が ketanserin で競合的に拮抗されることから、5-HT<sub>2</sub> 受容体を介していると考えられているが、一部には非競合的に拮抗される血管も認められている。Peroutka は、5-HT 受容体拮抗薬の拮抗様式および受容体の親和性にもとづいて、血管系を大きく 2 つのグループに分けている<sup>22)</sup>。ラット胸部大動脈での 5-HT 収縮は、ketanserin で競合的に抑制され、5-HT<sub>2</sub> 受容体を介する収縮が主体であると報告されている<sup>7)</sup>。今回の著者らのラット大動脈における成績でも、5-HT による用量-作用曲線は ketanserin によって平行に右にシフトし、Schild plot での解析では 1 に近い値を示したことから、ほぼ競合的な拮抗と考えられ、これまでの報告と一致した。一方、肺動脈に関しては、Ogunbiyi らのウシ肺動脈を対象とした実験があるが<sup>23)</sup>、5-HT による収縮は ketanserin で抑制

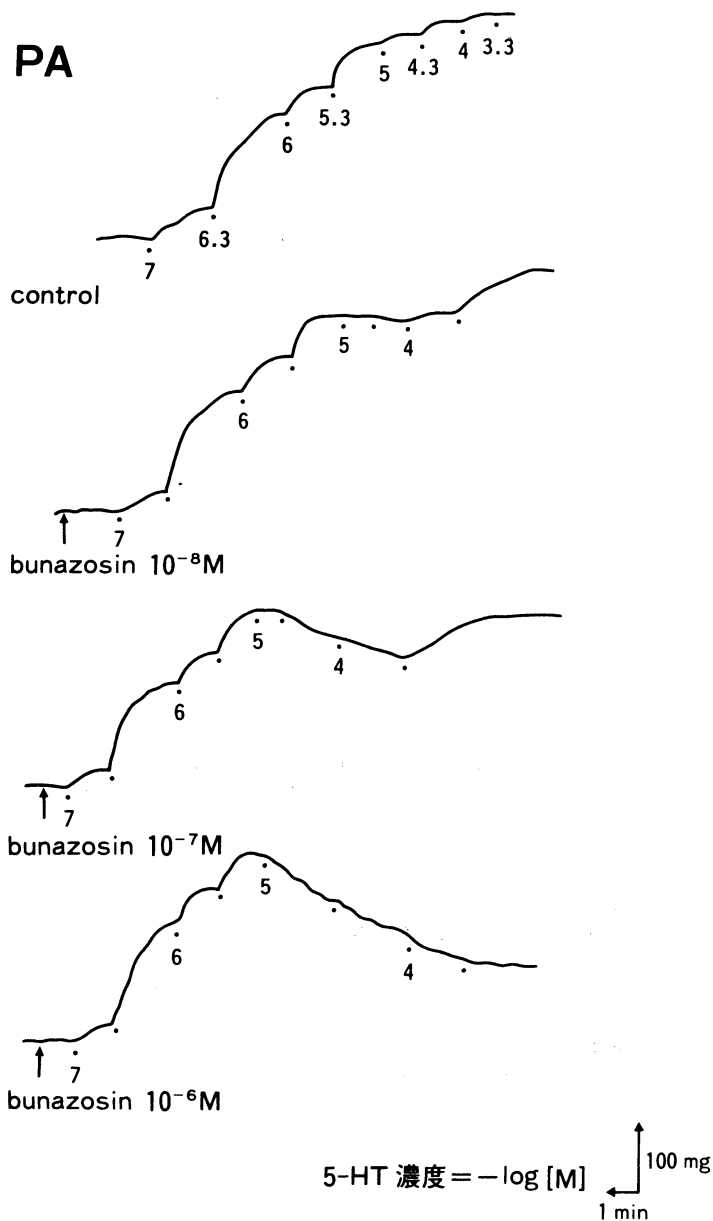


図4 ラット肺動脈(PA)での5-HT収縮に及ぼすbunazosinの影響  
(内皮擦過標本)

されるが、ketanserinの濃度を高くしていてもそれに  
応じた抑制はみられない。これは、著者らのラット肺動  
脈での成績と一致し、Schild plotでの解析でも、傾きは  
0.43±0.10であり、非競合的な拮抗が示された。このよ  
うに非競合的に抑制される場合は、2種の異なった受容  
体が関与しているか、単一の受容体が不可逆的に変化を  
受けているなどの場合が考えられる。

同様にketanserinで非競合的に抑制される血管として、  
イヌ脳底動脈<sup>18)</sup>、イヌ冠動脈<sup>24)</sup>、イヌ伏在静脈がある<sup>18)</sup>。こ  
れらの血管では5-HT<sub>2</sub>受容体以外の受容体の関与が示唆

されている。すなわち、イヌ脳底動脈では、5-HT収縮  
の大部分は5-HT<sub>1A</sub>受容体を介していると報告され<sup>7)</sup>、イヌ  
冠動脈では、5-HT<sub>1</sub>と5-HT<sub>2</sub>の2つの受容体抑制作用を  
合わせもつ拮抗薬によって競合的に抑制されることから、  
5-HT<sub>1</sub>受容体の関与が示唆されている<sup>24)</sup>。イヌ伏在静脈<sup>9)</sup>  
およびウシ肺動脈<sup>23)</sup>では、5-HTによる収縮がphentola-  
mineで抑制されることから、5-HTはα<sub>1</sub>受容体を刺激し  
収縮させることが示され、α<sub>1</sub>受容体との相互関係が考え  
られている。

今回の著者らの成績から、肺動脈は5-HT<sub>1A</sub>アゴニスト

ラット肺動脈におけるセロトニン受容体サブタイプに関する研究

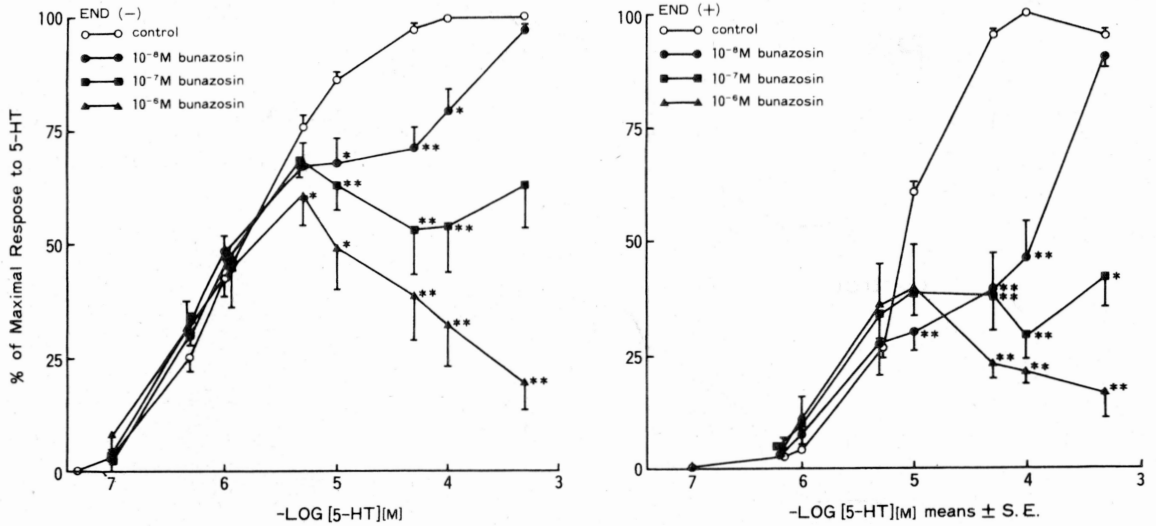


図5 ラット肺動脈(PA)での5-HT収縮に及ぼすbunazosinの影響  
 END(-)：内皮擦過標本，END(+)：内皮温存標本  
 \*：p<0.05，\*\*：p<0.01 vs control (n=5)

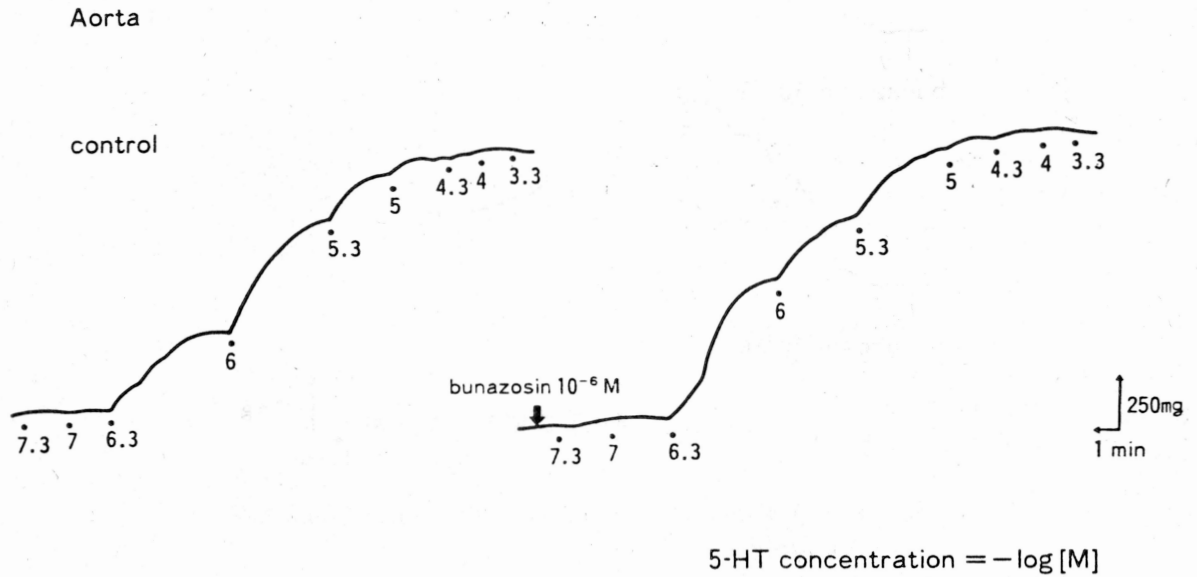


図6 ラット大動脈(Aorta)での5-HT収縮に及ぼすbunazosinの影響  
 (内皮擦過標本)

である8-OH-DPATにより収縮し、しかもその感受性が5-HTと同程度であったことから、5-HT収縮に5-HT<sub>1A</sub>受容体が関与している可能性は十分考えられる。一方、胸部大動脈では5-HTに対する感受性は肺動脈よりも高いが、8-OH-DPATに対する感受性は肺動脈よりも低く、この2つのアゴニストによる感受性にはかなりの差がみられ(図3)、大動脈での5-HTによる収縮には、5-HT<sub>1A</sub>

受容体が関与する割合はかなり小さいと思われた。

また、肺動脈での5-HT収縮はα<sub>1</sub>遮断薬であるbunazosinで一部抑制され、α<sub>1</sub>受容体の関与も示唆された。ただし、5-HTによる用量-作用曲線は一樣に右にシフトするのではなく、5-HTの濃度が低い領域での収縮はほとんど抑制されなかった。しかし、5-HTの濃度がおよそ10<sup>-5</sup>Mを越える濃度での収縮分がbunazosinで抑制さ

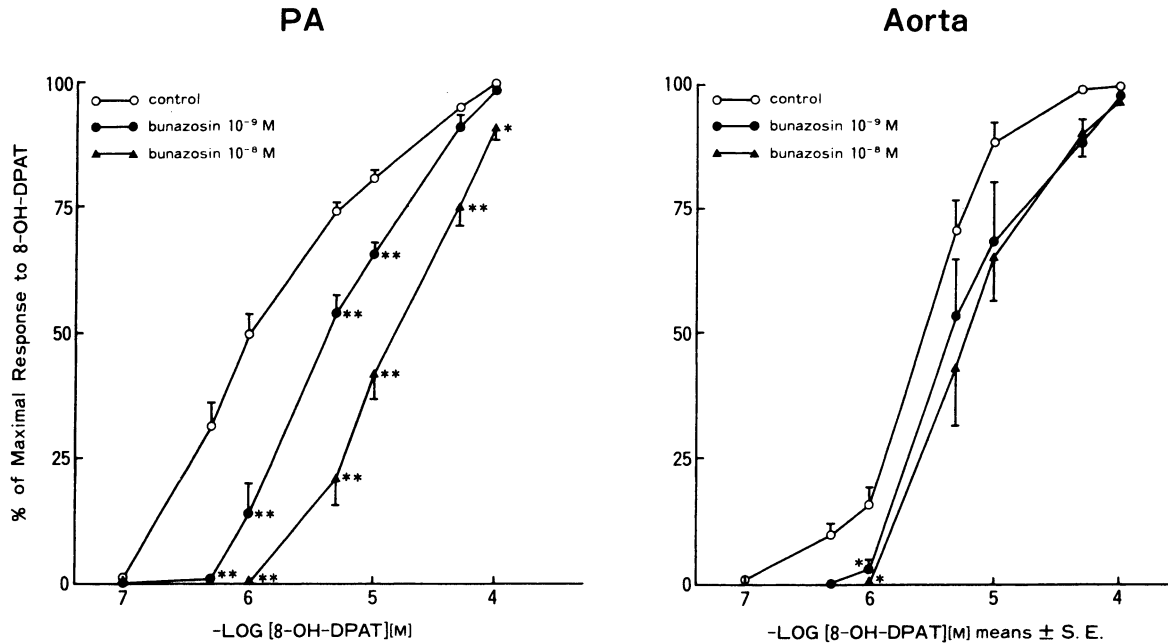


図7 bunazosinの8-OH-DPAT収縮に及ぼす影響  
 図左：ラット肺動脈(PA) 図右：ラット大動脈(Aorta)  
 \* : p<0.05, \*\* : p<0.01 vs control (内皮擦過標本, n = 5)

れ、反応曲線はいったんプラトーになったのち、さらに高濃度の5-HTにより再び収縮し、反応曲線は2相性となった。そして、bunazosinはこの2相目の収縮を用量依存的に抑制した(図4)。この結果は、5-HTが低濃度では、5-HT<sub>2</sub>受容体にのみ作用しているが、高濃度になるとα<sub>1</sub>受容体にも作用すると考察しているOgunbiyiらの報告<sup>23)</sup>を支持する。しかし、Chandらのラット肺動脈を対象とした実験では、5-HT収縮はphenolamineで影響を受けず、5-HTとα<sub>1</sub>受容体との関連性を否定している<sup>25)</sup>

最近、Frenkenらは、ウシの肺動脈および冠動脈で、5-HT収縮がphenoxybenzamineで抑制され、5-HTの用量反応曲線は2相性になると報告している<sup>26)</sup>。彼らは、この現象をサイクリックモデルによって説明している。すなわち、5-HT<sub>2</sub>受容体はhigh activeとlow activeの2つの変換可能な状態をとりうる。phenoxybenzamineはこのうちhigh activeの状態にある5-HT<sub>2</sub>受容体に結合し、収縮を抑制する。そのため、5-HTはlow activeな状態にある5-HT<sub>2</sub>受容体と結合することになり2相目の収縮を惹起するというものである。

しかし、今回の著者らの実験では、5-HT<sub>2</sub>受容体を介する収縮が主体である胸部大動脈では、5-HT収縮はbunazosinで抑制を受けなかった。したがって、α<sub>1</sub>遮断薬が5-HT<sub>2</sub>受容体に結合して収縮を抑制するとは考え難く、肺動脈および大動脈の両血管において、8-OH-DPAT

による収縮がbunazosinにより抑制されたことより、α<sub>1</sub>遮断薬は5-HT<sub>1A</sub>受容体を介した収縮を抑制するものと考えられた。

これより、ラット肺動脈での5-HT収縮反応は、5-HT<sub>2</sub>受容体だけでなく5-HT<sub>1A</sub>受容体を一部介すると考えられ、その後者の受容体を介する収縮分がα<sub>1</sub>遮断薬によって抑制されたと考えられた。一方、大動脈のように5-HT<sub>1A</sub>アゴニストに対し親和性の低い血管では、α<sub>1</sub>遮断薬による影響はほとんどあられもないと考えられた。

各血管における5-HT<sub>2</sub>受容体と5-HT<sub>1A</sub>受容体の分布の割合がどの程度であるのかは、5-HT<sub>1A</sub>受容体に選択性の高い拮抗薬がないために、十分な検討ができないのが現状である。今後、各血管における5-HT受容体サブタイプの分布およびその作用を究明するため、より選択性の高いアゴニストおよびアンタゴニストの開発が望まれる。

また、α<sub>1</sub>遮断薬による5-HT収縮抑制の機序については、現在まであまりよく解明されていないが、同じ生体アミンであるnoradrenalineと5-HTはその化学構造がよく類似しており、adrenaline受容体と5-HT受容体がアゴニストを共通に受け入れる可能性が推定されている<sup>9)</sup>。ただし、これまでは5-HT<sub>2</sub>受容体とα<sub>1</sub>受容体との間に相互関係があると推察している報告が多かったが<sup>23,26)</sup>今回の実験では、α<sub>1</sub>受容体は5-HT<sub>1A</sub>受容体との間に相互関係を有していることが示された。また、5-HTがα<sub>1</sub>受容体



を刺激している可能性もあるが、この点については今後検討が必要であると思われる。

本研究では ketanserin による 5-HT 収縮拮抗様式から血管に分布する 5-HT 受容体を検討しているが、ketanserin は  $\alpha_1$  遮断薬としての作用を持ち合わせており<sup>18)</sup> その影響も考慮しなければならない。しかし、その作用は弱いものであり、Ogunbiyiらは ketanserin の濃度が  $10^{-9}$ M から  $10^{-7}$ M までは 5-HT<sub>2</sub> 受容体で拮抗し、それ以上の濃度になると 5-HT の最大収縮は抑制され、 $\alpha_1$  受容体にも拮抗すると報告している<sup>23)</sup> 著者らの成績でも、用いた ketanserin の濃度の範囲内 ( $10^{-9}$ M ~  $10^{-8}$ M) では、bunazosin で観察されたような 5-HT 収縮抑制作用が観察されなかったことより、 $\alpha_1$  遮断薬としての影響は小さいと考えられた。

また、内皮の影響を除外するために、本実験では内皮を擦過した血管標本を中心に検討した。5-HT の内皮に及ぼす作用として、5-HT<sub>1</sub> 受容体を介し拡張物質 (EDRF) を遊離することが推察されており<sup>2)</sup> 内皮を温存した血管ではこの作用を無視できないが、 $\alpha_1$  遮断薬による 5-HT 収縮抑制は内皮を温存した切片でも観察された。この結果をそのまま抵抗血管系である肺の細動脈にまであてはめることはできないが、犬の灌流肺を用いた in vivo での実験でも、5-HT による肺循環障害が phenoxybenzamine で改善されることが報告されている<sup>27)</sup> このことは、太い肺血管での薬物応答性からある程度抵抗血管系の反応も推定できる根拠になるものと思われるが、今後より細い血管での反応を推定する手だても必要と思われる。

なお、本研究の結果より、肺塞栓あるいは ARDS などの肺循環障害において、ketanserin と  $\alpha_1$  遮断薬の併用が病態を改善する可能性が示唆された。

## V. 結 語

著者らは、ラット肺動脈での 5-HT に対する反応性を大動脈のそれと比較検討して次の結論をえた。

1. ラット肺動脈での 5-HT による収縮は、5-HT<sub>2</sub> 受容体だけでなく 5-HT<sub>1A</sub> 受容体も関与していることを証明した。
2. ラット胸部大動脈での 5-HT による収縮は、おもに 5-HT<sub>2</sub> 受容体を介しており、5-HT<sub>1A</sub> 受容体はほとんど関与していないと考えられた。
3.  $\alpha_1$  遮断薬は、5-HT<sub>1A</sub> 受容体を介する収縮を抑制することから、 $\alpha_1$  受容体と 5-HT<sub>1A</sub> 受容体との間に相互作用があると考えられた。

稿を終わるにあたり御指導、御校閲賜りました小野寺壮吉教授に深謝致します。

## 文 献

- 1) Vanhoutte, P.M., Cohen, R.A., and Van Nueten, J.M. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 6 (Suppl. 2), 421-428 (1984)
- 2) Peroutka, S.J., Snyder, S.H. : Mol. Pharmacol., 16, 687-699 (1979)
- 3) Bradley, P.B., Engel, G., Fozard, J.R. et al. : Neuropharmacology, 25, 563-576 (1986)
- 4) Fozard, J.R. : Trends Pharmacol. Sci. : 8, 501-506 (1987)
- 5) Gothert, M., Schlicker, E. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 10 (Suppl. 3), 3-7 (1987)
- 6) Humphrey, P.P.A., Feniuk, W. and Watts, A.D. : J. Pharm. Pharmacol., 34, 541 (1982)
- 7) Cohen, M.L., Fuller, R.W. and Wiley, K.S. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 218, 421-425 (1981)
- 8) Peroutka, S.J., Huang, S. and Allen, G.S. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 237, 901-906 (1986)
- 9) Curro, F.A., Greenberg, S., Verbeuren, T.J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 207, 936-949 (1978)
- 10) Apperley, E., Humphrey, P.P.A. and Levy, G.P. : Br. J. Pharmacol., 58, 211-221 (1976)
- 11) Steinberg, H., Fisher, A. : Serotonin in health and disease, vol. 5, 85-86, Spectrum publications, INC., New York (1979)
- 12) Middlemiss, D.N., Fozard, J.R. : Eur. J. Pharmacol., 90, 151-153 (1983)
- 13) Arunlakshana, O., Schild, H.O. : Br. J. Pharmacol., 14, 48-58 (1959)
- 14) Gaddum, J.H., Picarelli, Z.P. : Br. J. Pharmacol., 12, 323-328 (1957)
- 15) Humphrey, P.P.A. : Neuropharmacology, 23, 1503-1510 (1984)
- 16) Pedigo, N.W., Yamamura, H.I., Nelson, D.L., : J. Neurochem., 36, 220-226 (1981)
- 17) Gozlan, H., Mestikawy, S.El., Pichat, L. et al. : Nature, 305, 140-142 (1983)
- 18) Van Nueten, J.M., Janssen, P.A.J., Van Beek, J. et al. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 218, 217-230 (1981)
- 19) McGoon, M.D., Vanhoutte, P.M. : J. Clin. Invest., 74, 828-833 (1984)
- 20) Huval, W.V., Mathieson, M.A., Stemp, L.I. et al. : Ann. Surg., 197, 220-225 (1983)
- 21) Vincent, J.L., Degaute, J.P., Domb, M. et al. : Chest, 85, 510-513 (1984)
- 22) Peroutka, S.J. : Biochem. Pharmacol., 33, 2349-2353 (1984)
- 23) Ogunbiyi, P.O., Eyre, P. : Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol., 44, 31-55 (1984)
- 24) Choen, R.A. : J. Pharmacol. Exp. Ther., 237, 548-552 (1986)
- 25) Chand, N., Altura, B.M. : J. Appl. Physiol., 49, 1016-1021 (1980)

- 26) Frenken, M., Kaumann, A.J. : Nauny-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., 335, 481-490 (1987)  
27) 増田純一：循環制御, 8, 61-65 (1987)

本論文の要旨は第18回日本脈管作動物質学会にて発表されたものです。