

# 肺高血圧症ラット肺動脈の薬理学的研究

—血管作動物質に対する反応様式—

滋賀医科大学 第2外科

中 島 眞 樹

(昭和57年3月1日受付)

## 緒 言

原発性肺高血圧症の成因や病態生理に関しては、解明されない部分が多く、本症に対しては、いまだ的確な治療法は開発されていない。肺循環系は低圧系であるとともに低抵抗系であるが、抵抗の上昇によって肺高血圧症が招来される。肺血管抵抗を上昇せしめる要因としては、血管の器質的変化が重視されてきたが、血管の機能的な変化<sup>1-3)</sup> もしばしば関与することが知られている。このような肺血管の機能的変化に関与する因子として、最近では血管作動物質が注目されるようになってきた<sup>2,4)</sup>。

血管作動物質をもちいた各種の実験によって、大循環系の高血圧症の成因の解明や治療法の開発に飛躍的な進歩がもたらされた<sup>5-7)</sup>。しかし、肺高血圧症に関しては、血管作動物質をもちいた実験的研究は比較的少ない。

さきに、著者はラットに monocrotaline を投与し、実験的肺高血圧症を作成し、その形態学的研究について報告した<sup>8)</sup>。今回は、ラットの実験的肺高血圧症における肺血管が、各種血管作動物質に対し如何なる反応を呈するかを検討し、若干の知見を得たので報告する。とくに、肺高血圧症をきたした動物の肺動脈平滑筋の収縮、弛緩の機序を検討し、薬物受容体機構に変化がみられることを示したが、これらの成果は原発性肺高血圧症の成因の解明や治療法の開発に貢献するものと思われる。

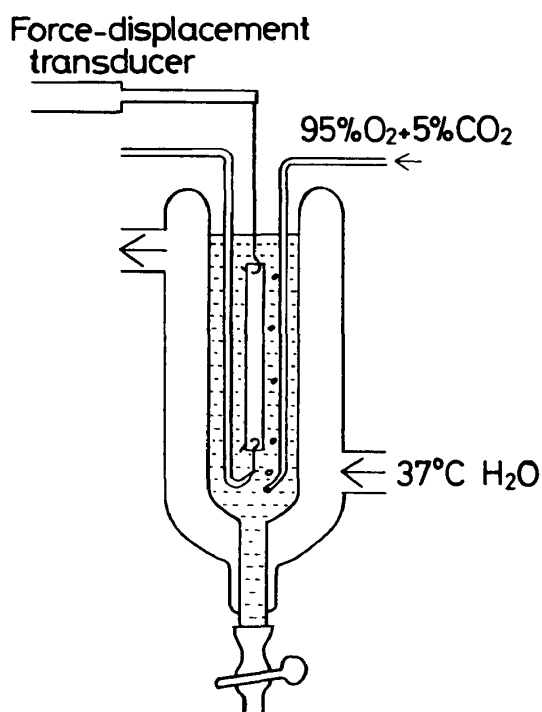
## I. 実験動物ならびに実験方法

実験動物には生後5~6週の Sprague-Dawley ラット雄を用いた。これらのラットを2群に分け、1群には生理的食塩水とエチルアルコールとの混合液に溶解した monocrotaline 50 mg/kg を腹腔内に注射し、処置群すなわち pre-treated rats 群 (以下 PR 群と略称) とした。また、他の1群には生理的食塩水とエチルアルコールとの混合液のみを注射し、対照群すなわち normal rats 群 (以下 NR 群と略称) とした。注射はそれぞれ1回のみである。実験動物は25°Cの室温下に水および市販の固型飼料 (クレア, CE-2) を与えて飼育した。

血管作動物質に対する肺動脈平滑筋の反応様式は注射後4週間目に検索した。すなわち、ネンブタール 40 mg/kg を腹腔内に注射し、開胸して、心臓と肺とを一塊として摘出した。次に、左肺動脈をその左右肺動脈分岐部より末梢側にむかって剝離、摘出し、そのラセン状条片標本を作成した。

肺動脈平滑筋標本は37°C、95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> 混合ガスを飽和させた栄養液中に懸垂固定した。栄養液の成分は、Na<sup>+</sup>, 162.1 mM; K<sup>+</sup>, 5.4 mM; Ca<sup>++</sup>, 2.2 mM; Mg<sup>++</sup>, 1.0 mM; HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, 14.9 mM; Cl<sup>-</sup>, 159 mM; および dextrose, 5.6 mM とした。

NR 群および PR 群いずれの標本でも最大収縮を得るための至適静止張力は1gであったので、すべての実験は1gの静止時張力下に行

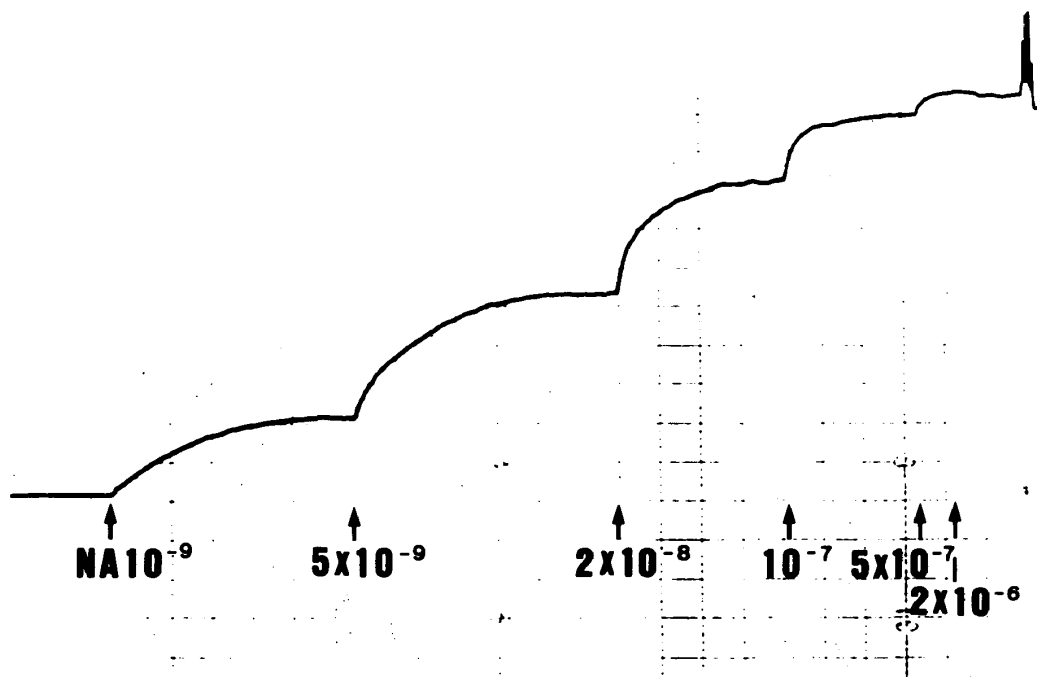


**Fig. 1.** Tissue bioassay system. Helically-cut strip is vertically fixed and maintained in the nutrient solution, saturated with 95% O<sub>2</sub>-5% CO<sub>2</sub> at 37°C. The hook fixing the upper end of the strip is connected to the lever of a force-displacement transducer.

った。各種薬剤の添加による平滑筋の張力の変化は、force-displacement transducer を介して等尺性にインク書き oscillograph (三栄測器) 上に描記した。**Fig. 1** はこのシステムの略図である。

薬物の各用量における収縮, すなわち, 張力の測定値の変化は, 同一標本で得られた最大収縮に対する相対値で比較した。摘出された肺血管標本は弛緩した状態にあるので, 薬物の弛緩作用を検討する際には, 予め prostaglandin F<sub>2α</sub> (10<sup>-7</sup>~2×10<sup>-6</sup>M) で標本を軽度収縮させ, 安定したところで薬物を累積的に適用した。最後に papaverin 10<sup>-4</sup> M を添加して標本を最大に弛緩させ, この最大弛緩に対する相対値で薬物の弛緩作用の強さを示した。

研究に供した薬物は, dl-noradrenaline HCl, tyramine HCl, dl-isoproterenol HCl, adenosine, histamine-diHCl, phentolamine mesylate, cocaine HCl, dl propranolol HCl, d-chlorpheniramine maleate および cimetidine である。検索の前に K<sup>+</sup> 30 mM による収縮を観察した。実験終了後, 標本を取り出し, 実体



**Fig. 2.** The representative contractile response of a strip of pulmonary artery in the monocrotaline-treated rat. Arrows indicate the applications of noradrenaline (NA).

顕微鏡下に標本の中央部における断面積を計測した。次に標本をホルマリン固定し、パラフィン切片を作成、H-E 染色を施して血管に細胞浸潤あるいは変性のみられないことを確認した。

## II. 実験結果

### A. Noradrenaline

Noradrenaline は、 $10^{-9}$ ~ $2 \times 10^{-6}$ M の濃度においては、dose-dependent に肺動脈条片を収縮した。Fig. 2 は NR 群の用量-作用曲線の 1 例を示したものである。

Fig. 3 は PR 群の用量-作用曲線と NR 群のそれとを比較したものであって、図のように両者の間に差は認められなかった。PR 群および NR 群における、noradrenaline による収縮の  $ED_{50}$  値は、それぞれ  $[6.89 \pm 1.19] \times 10^{-9}$ M ( $n=8$ )、および  $[6.69 \pm 2.10] \times 10^{-9}$ M ( $n=8$ ) であって、両者の間に有意の差は認められなかった。

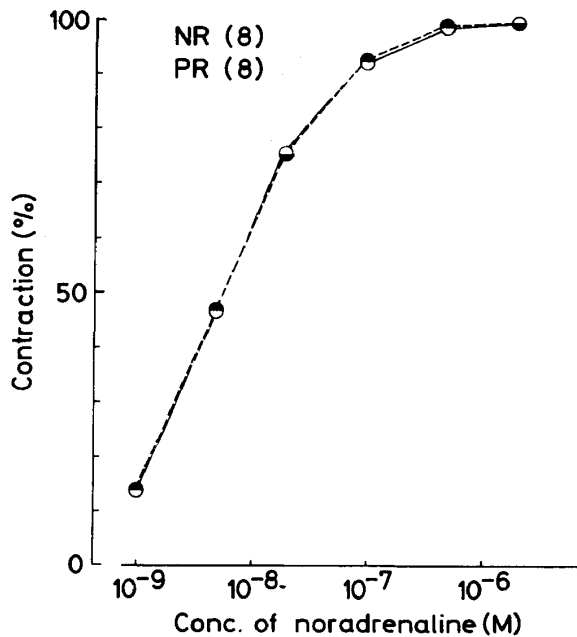


Fig. 3. Cumulative dose-response curves to noradrenaline of helically-cut strips of pulmonary arteries from normal rats (NR) and monocrotaline-treated rats (PR). Each point represents the mean value and vertical line represents  $\pm$  SE. Numbers in parentheses represent the number of preparations used. Contractions induced by  $2 \times 10^{-6}$  M noradrenaline were taken as 100%.

なお、PR 群でも NR 群でも共に、noradrenaline による収縮は  $\alpha$ -blocker である phentolamine ( $10^{-6}$ M) で前処置することによって著明に抑制された。

### B. Tyramine

Tyramine も、 $10^{-6}$ ~ $5 \times 10^{-4}$ M の範囲において dose-dependent に肺動脈条片を収縮した。本剤による用量-作用曲線も Fig. 4 に示すように、PR 群と NR 群との間には有意の差はみられなかった。PR 群および NR 群における tyramine による収縮の  $ED_{50}$  値は、それぞれ  $[3.31 \pm 1.22] \times 10^{-5}$ M ( $n=7$ )、および  $[2.49 \pm 0.67] \times 10^{-5}$ M ( $n=7$ ) であり、両者間に有意の差は認められなかった。PR 群および NR 群いずれにおいても、tyramine による収縮は、cocaine ( $3 \times 10^{-6}$ M) 前処置によって著しく減弱した。

### C. Histamine

Prostaglandin  $F_{2\alpha}$  で予め収縮させた肺動脈条片は、histamine adenosine および iso-

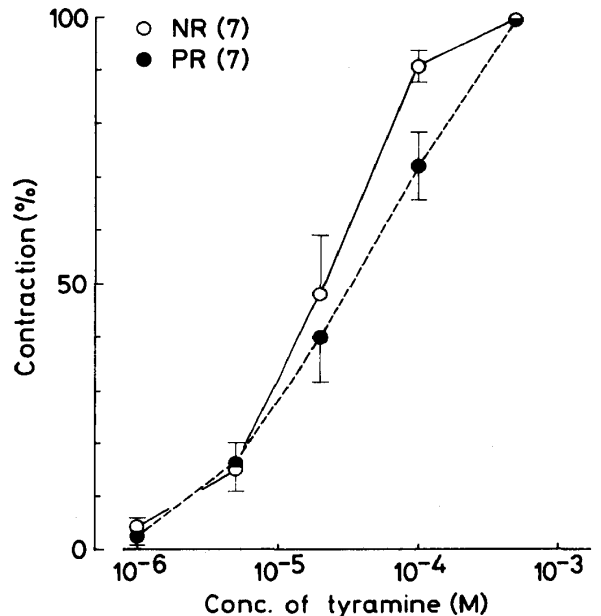


Fig. 4. Cumulative dose-response curves to tyramine of helically-cut strips of pulmonary arteries from normal rats (NR) and monocrotaline-treated rats (PR). Each point represents the mean value and vertical line represents  $\pm$  SE. Numbers in parentheses represent the number of preparations used. Contractions induced by  $5 \times 10^{-4}$  M tyramine were taken as 100%.

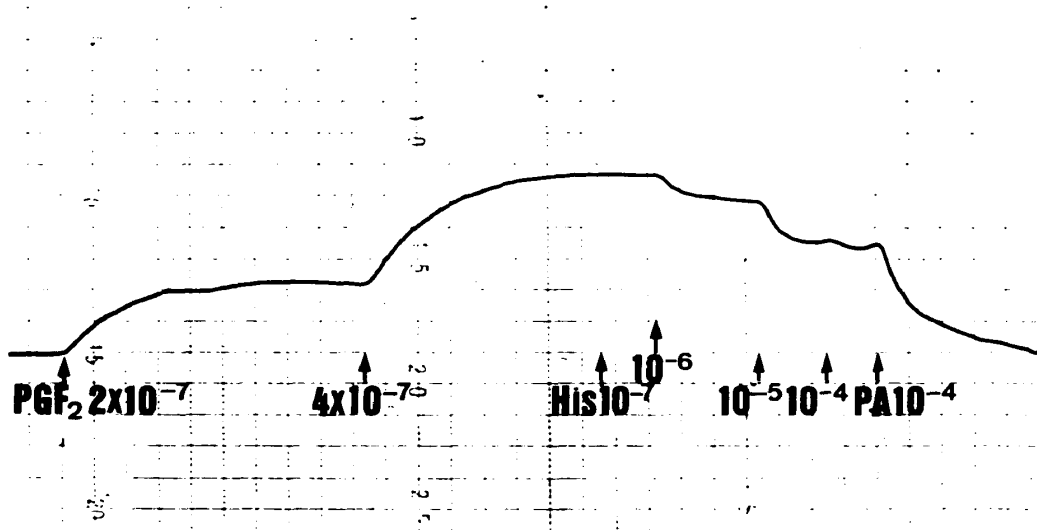


Fig. 5. The representative relaxant response of strip of pulmonary artery in the monocrotaline-treated rat. Arrows indicate the applications of prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>), histamine (His) and papaverin (PA).

proterenol の用量に応じて弛緩した。Fig. 5 は histamine に対する PR 群の用量—作用曲線の 1 例を示したものである。

Fig. 6 は、histamine の 10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup>M の濃度範囲における用量—作用曲線であり、NR 群と PR 群との両者の間に有意差はみられなかった。肺動脈条片に対する histamine の弛緩は、PR 群、NR 群いずれにおいても、H<sub>1</sub>-blocker である chrolpheniramine (10<sup>-6</sup>M) で前処置することによって著しく抑制された。しかし H<sub>2</sub>-blocker である cimetidine (10<sup>-5</sup>M) で前処置してもほとんど抑制されなかった。chrolpheniramine と cimetidine の併用前処置は、それぞれを単独処置した場合よりも、histamine による弛緩を強く抑制した。

D. Adenosine

Fig. 7 は、adenosine 10<sup>-7</sup>~10<sup>-4</sup>M の濃度範囲における用量—作用曲線である。PR 群の肺動脈条片の adenosine による弛緩は、NR 群のそれに比して著しく弱かった。

E. Isoproterenol

Adenosine の場合と同様に、isoproterenol による肺動脈条片の弛緩は、ラットを monocrotaline で前処置することによって著しく減弱した。Fig. 8 は、isoproterenol (10<sup>-9</sup>~10<sup>-6</sup>M) の用量—作用曲線を示す。

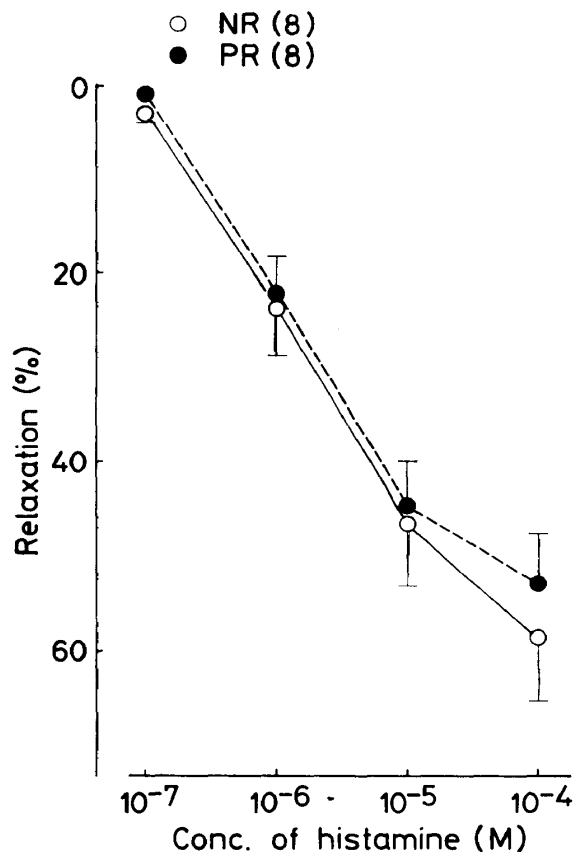
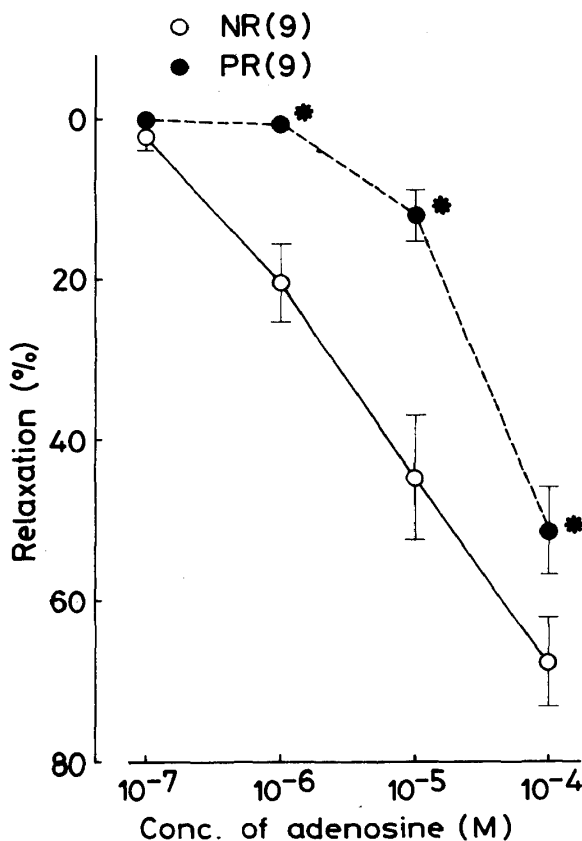
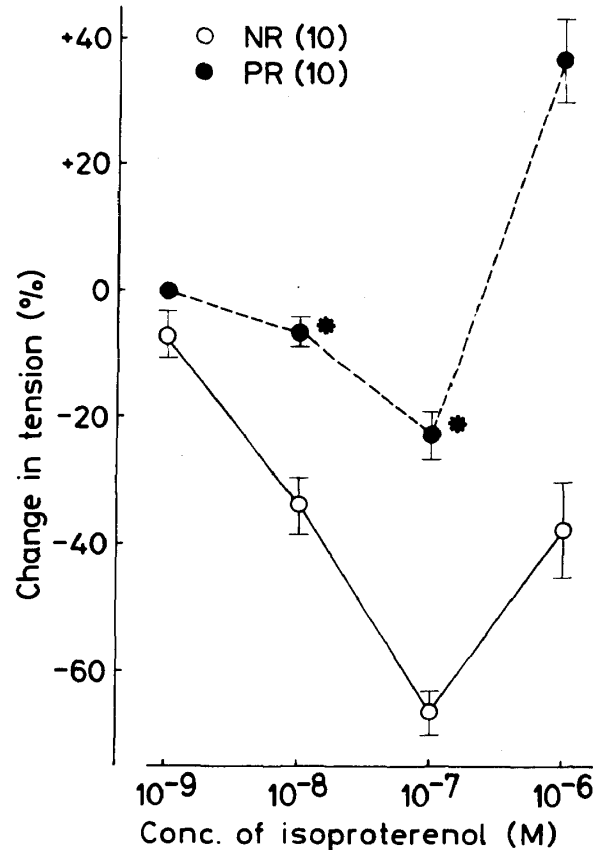


Fig. 6. Relaxation of helically-cut strips of pulmonary arteries in response to histamine compared in normal rats (NR) and monocrotaline-treated rats (PR). Each point represents the mean value and vertical line represents ±SE. Numbers in parentheses represent the number of preparations used.



**Fig. 7.** Relaxation of helically-cut strips of pulmonary arteries in response to adenosine compared in normal rats (NR) and monocrotaline-treated rats (PR). Each point represents the mean value and vertical line represents  $\pm$ SE. Numbers in parentheses represent the number of preparations used. Asterisks indicate statistically different from normal rats,  $p < 0.05$ .



**Fig. 8.** Relaxation of helically-cut strips of pulmonary arteries in response to isoproterenol compared in normal rats (NR) and monocrotaline-treated rats (PR). Each point represents the mean value and vertical line represents  $\pm$ SE. Numbers in parentheses represent the number of preparations used. Asterisks indicate statistically different from normal rats,  $p < 0.05$ .

PR 群, NR 群ともに isoproterenol による弛緩は, phentolamine (10<sup>-6</sup>M) で前処置しても影響を受けなかったが,  $\beta$ -blocker である propranolol (10<sup>-6</sup>M) の前処置によって収縮に転じた。他方, monocrotaline (10<sup>-4</sup>M) を他の blocker と同様の方法で栄養液中に添加しても, isoproterenol による弛緩は変化しなかった。

**F. 平滑筋の単位断面積あたりの収縮力**

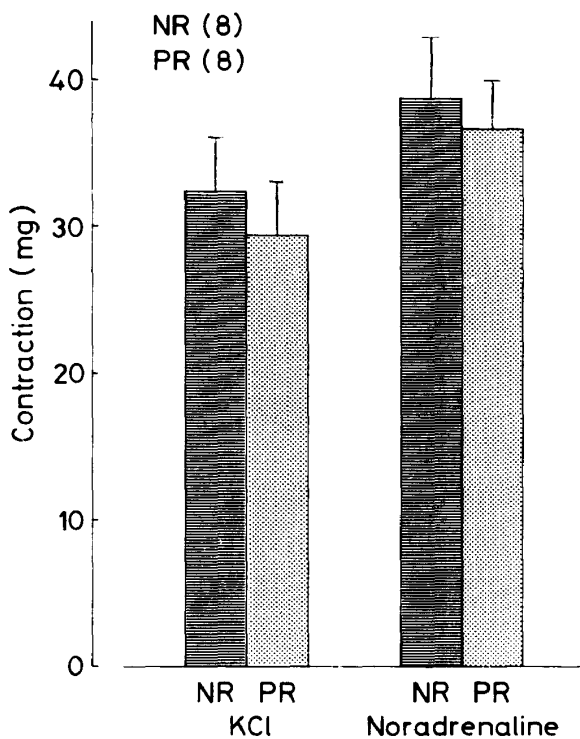
K<sup>+</sup> 30 mM による収縮および noradrenaline による最大収縮の絶対値は, Fig. 9 に示すように, PR 群と NR 群との両者間に有意の差は認められなかった。因に PR 群の K<sup>+</sup> 30 mM および noradrenaline による収縮の絶対値は, 29.4 $\pm$ 3.6 mg, および 36.8 $\pm$ 3.7 mg (n=8) で

あった。一方, NR 群のそれは 32.4 $\pm$ 3.7 mg, および 38.9 $\pm$ 4.3 mg (n=8) であった。

しかし, 両者の値を単位断面積あたりに換算して比較すると, PR 群では NR 群に比し著しく低い値が得られた (Fig. 10)。

**III. 考 案**

肺高血圧症に対する血管作動物質の関わりを検討する方法としては, 1) 生体で血管内に薬剤を投与して, 肺動脈圧の変化を観察する方法<sup>2,4,9)</sup>, 2) 摘出された肺や肺葉について, 人工換気, 灌流下に肺動脈より薬剤を投与して肺動脈圧の変化を観察する方法<sup>1,10)</sup>, 3) 摘出された肺血管に直接薬剤を添加する方法<sup>11)</sup> 等がある。

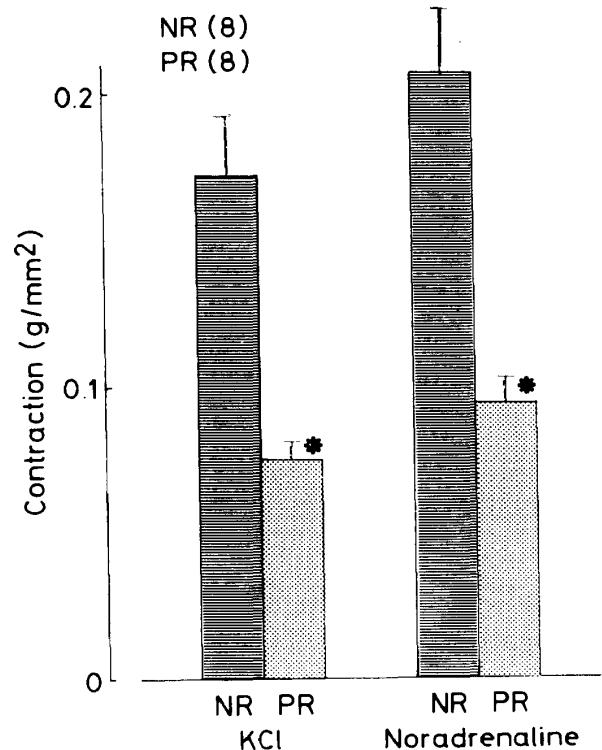


**Fig. 9.** Absolute contractions of helically-cut strips of pulmonary arteries in response to KCl ( $K^+$  30 mM) and noradrenaline compared in normal rats (NR) and monocrotaline-treated rats (PR). Each bar represents the mean contraction value and vertical line represents  $\pm$ SE. Numbers in parentheses represent the number of preparations used.

今回、著者が用いた3)の方法には、神経性および体液性調節、活性物質の遊離あるいは呼吸運動等の他臓器に由来する機能状態など、各種の条件を一応除外できる特長がある<sup>12)</sup>。したがって、血管平滑筋そのものの薬理的な反応を検索するには最も適した方法であろうと思われる。

#### A. 血管収縮剤と肺高血圧症との関わりについて

Noradrenaline を投与した場合に PR 群と NR 群とで用量-作用曲線に差はみられず、noradrenaline による収縮の絶対値にも有意の差はみられなかった。また、PR 群も NR 群も共に  $\alpha$ -blocker で前処置すれば、noradrenaline による収縮が著しく減弱することがみられた。これらのことから、 $\alpha$ -blocker の感受性は monocrotaline 投与によっても影響されないこと、



**Fig. 10.** Each contraction value per unit cross-sectional area of helically-cut strips of pulmonary arteries in response to KCl ( $K^+$  30mM) and noradrenaline compared in normal rats (NR) and monocrotaline-treated rats (PR). Each bar represents the mean contraction value and vertical line represents  $\pm$ SE. Numbers in parentheses represent the number of preparations used. Asterisks indicate statistically different from normal rats,  $p < 0.05$ .

すなわち、 $\alpha$ -受容体は肺血圧症の成因に直接関与していないことが推察された。

間接的交感神経作動アミンである tyramine は、神経末端から noradrenaline の遊離を促して平滑筋に作用するとされている。このことは本実験において、tyramine による収縮作用が cocaine の前処置によって強く抑制されたことより支持される。Tyramine による肺動脈平滑筋の収縮は、PR 群と NR 群との間に差はみられなかった。これらの事実は、交感神経の刺激効果が肺高血圧症ラットで増強されていないことを示す。すなわち、ラット肺高血圧症の発症や継続に、交感神経末端からの noradrenaline の遊離のされ易さが積極的に関与していないと考えられる。

非特異的に血管を収縮させる  $K^+$  を投与しても, PR 群と NR 群との間には筋収縮の絶対値に有意の差はみられなかった。しかしながら, 発生張力を単位断面積あたりで比較すると, noradrenaline 投与例でも  $K^+$  投与例でも PR 群で著しい低下がみられた。これらのことから, PR 群にみられる血管壁の肥厚が平滑筋自体の機能的肥大ないし増殖に由来することに関しては疑問が残される。著者は, 本症の形態学的研究において, 肺高血圧症ラットでの肺弾性動脈の肥厚は, 水腫様変化が主体をなしていることを強調した<sup>8)</sup>。今回の薬理学的な研究でもこれを裏付ける所見が得られた。

大循環系の高血圧症, たとえば spontaneously hypertensive rats (以下, SHR と略称) 等について, その大動脈条片が健常個体のそれに比して異なった薬物反応を呈するか否かに関しては, 諸家の見解は必ずしも一致していない。Webb<sup>13)</sup> らは, SHR と健常ラットとについて noradrenaline に対する尾動脈条片の反応を比較し, 両者の間に大差はみられなかったと報告している。一方, Fleisch<sup>14)</sup> らは, noradrenaline および  $K^+$  に対する SHR の胸部大動脈条片の反応は, 健常ラットに比し増強したと報告しているが, Shibata<sup>15)</sup> らはこれとは逆の結果を得ている。

## B. 血管拡張剤と肺高血圧症との関わりについて

すでに形態学的研究において報告したように, monocrotaline 投与によるラット肺の形態学的な特徴として, 肥満細胞の増生があげられる<sup>8)</sup>。肥満細胞は histamine を分泌することが知られており, しかも histamine はラット肺血管に対しては拡張性に働くことがすでに報告されている<sup>16,17)</sup>。これらのことから, 肺高血圧症ラットでは, histamine に対する肺血管平滑筋の感受性が変化していることが予想された。しかし, 今回の検索では PR 群と NR 群との間には, histamine による筋弛緩に有意の差はみられなかった。すなわち, 肺血管の histamine 受容体は monocrotaline 投与によって著しい影響は受けないようである。

PR 群, NR 群共に histamine による筋弛緩は,  $H_1$ -blocker 前処置によって著明に抑制されたが,  $H_2$ -blocker 前処置では著明な抑制はみられなかった。すなわち, 肺血管の histamine 受容体は両群ともに  $H_1$ -受容体が dominant であることが確認された。また, 両 antagonist を併用すると, それぞれを単独に投与した場合よりもさらに顕著に histamine による筋弛緩が抑制された。Powell<sup>16)</sup> らは, ラットを用いた in vivo での実験で, 大循環系でも同様な反応がみられたことを報告している。

Isoproterenol による肺動脈平滑筋の弛緩は, NR 群に比し PR 群では著しく減弱した。しかも isoproterenol による筋弛緩は, 両群共に  $\beta$ -blocker 前処置によって抑制された。Monocrotaline 投与によって  $\beta$ -受容体の機能が低下していることが推察される。ただし, isoproterenol による筋弛緩は, monocrotaline を in vitro で前処置しても影響を受けなかったことから, monocrotaline が直接肺血管平滑筋に作用して,  $\beta$ -受容体の機能を低下させたとは考えられない。

Adenosine による筋弛緩も NR 群に比し, PR 群では著しい減弱がみられた。

以上の事実から, monocrotaline 投与による肺高血圧症の発症と継続には, 血管拡張物質に対する動脈の反応性が関与する可能性が示唆される。Cohen<sup>18)</sup> らは, SHR あるいは renal hypertension rats の胸部大動脈条片に対する isoproterenol や adenosine などの弛緩作用は, 健常ラットのそれに比し著しく低いと報告している。すなわち, 肺高血圧症の肺血管における同様の所見がみられるようである。

一般に, 血管平滑筋の反応は, 血管の種類<sup>19)</sup>, 動物の成育度<sup>20,21)</sup>によっても異なることが知られている。また, 胸部大動脈は, 肺動脈とは機能的にも形態的にも異なっており, 大小両循環系の高血圧症を同一の基準で論ずることは必ずしも適当ではない。しかしながら, Cohen<sup>18)</sup> らの大循環系における所見と, 今回の肺循環系における所見とが同様の傾向を示したことは興味深い。

以上, 要するに monocrotaline 投与によって

作成された肺高血圧症ラットの肺血管では、血管収縮剤による肺動脈平滑筋の収縮反応はほとんど障害されていないが、ある種の血管拡張剤による拡張性の反応に著しい低下がみられた。このことは、肺高血圧症の成因を解明し、その治療法を開発する上できわめて示唆に富む所見と思われる。

なお、同一血管でも proximal と distal では薬物に対する反応性に差があることが推定されるので、proximal の肺動脈の平滑筋について得られた研究結果をそのまま distal の血管に適用することには、なお問題が残されている。今後検討されるべき重要な点である。

### 結 語

Monocrotaline をラット腹腔内に注射して実験的肺高血圧症を作成した。Noradrenaline および tyramine は、摘出肺動脈のラセン状条片を dose-dependent に収縮した。これらの収縮の ED<sub>50</sub> 値および最大発生張力には、肺高血圧症ラット群と健常ラット群との間で有意の差がみられなかった。しかし、単位断面積あたりの発生張力は、肺高血圧症ラット群で著しく低下した。

Histamine, adenosine および isoproterenol は、予め prostaglandin F<sub>2α</sub> で収縮させた肺動脈条片に対し弛緩性に作用した。Isoproterenol および adenosine による弛緩は、肺高血圧症ラット群では健常ラット群に比し著明に減弱した。しかし、histamine による弛緩には両群の間で有意の差を認めなかった。以上の実験結果から以下のような結論に達した。

1) α-受容体を介する収縮機構、あるいは交感神経末端の機能亢進は肺高血圧症の発生や継続に直接関与していない。

2) β-受容体、あるいは adenosine 受容体を介する平滑筋弛緩機構は肺高血圧症の発生や継続に重要な役割を果たすようである。

稿を終えるにあたり、御指導、御校閲を賜った京都大学結核胸部疾患研究所 胸部外科、寺松 孝教授、滋賀医科大学 第2外科、岡田

慶夫教授、同 薬理学 戸田 昇教授に深甚なる謝意を表しますとともに御助力を賜った林茂寛薬理学助手に深謝いたします。

尚、本研究費の1部は昭和54年度文部省科学研究費（研究課題番号244055）によるものである。

### 文 献

- 1) E. Scott, J. Vaage, T. Wiberg: Lack of release of prostaglandins from isolated perfused lungs during pulmonary hypertension and oedema. *Br. J. Pharmac.* 65: 197, 1979.
- 2) F. L. Anderson, T. J. Tsagaris, W. Jubiz, H. Kuida: Prostaglandin F and E levels during endotoxin-induced pulmonary hypertension in calves. *Am. J. Physiol.* 228: 1479, 1975.
- 3) E. K. Weir, D. H. Will, A. F. Alexander, I. F. McMurtry, R. Looga, J. T. Reeves, R. F. Grover: Vascular hypertrophy in cattle susceptible to hypoxic pulmonary hypertension. *Am. J. Physiol.* 232: 517, 1979.
- 4) 栗山喬之, 梶田 隆, 渡辺昌平, 小形岳三郎: 肺高血圧症の実験的研究(Ⅳ) — Monocrotaline 肺高血圧症における Vasoactive Substance の役割 —, 厚生省特定疾患, 原発性肺高血圧症調査研究班, 昭和51年度研究業績
- 5) M. G. Collis, B. T. Alps: Vascular reactivity to noradrenaline, potassium chloride, and angiotensin II in the rat perfused mesenteric vasculature preparation, during the development of renal hypertension. *Cardiovasc. Res.* 9: 118, 1975.
- 6) I. F. McMurtry, M. D. Petrun, A. Tucker, J. T. Reeves: Pulmonary vascular reactivity in the spontaneously hypertensive rat. *Blood vessels.* 16: 61, 1979.
- 7) B. K. Bhattacharya, N. K. Dadkar, A. N. Dohadwalla: Vascular reactivity of perfused vascular bed in spontaneously hypertensive and normotensive rats. *Br. J. Pharmac.* 59: 243, 1977.
- 8) 中島真樹: Monocrotaline 投与によるラット肺高血圧症の形態学的研究. 投稿中.
- 9) 広瀬隆士, 松崎義和, 青木恵美子, 杉山浩太郎, 長野 準: 急性hypoxia による肺血管攣縮の機序 — とくにレニン-アギオテンシン系とプロスタグランディンの相互作用に関して — 厚生省特定疾



- 患, 原発性肺高血圧症調査研究班, 昭和50年度研究業績.
- 10) 横山英明, 松家治道, 富田篤夫, 竹内 守, 大崎 鏡: 慢性肺高血圧症に関する実験的研究 —Ca<sup>2+</sup>拮抗薬 Diltiazem の肺血管拡張効果, 特に Ouabain との相互作用について—厚生省特定疾患, 原発性肺高血圧症調査研究班, 昭和52年度研究業績.
  - 11) 北村 諭, 原沢道美: 原発性肺高血圧症に関する実験的研究第2報. ウサギ肺動脈系および大動脈系における vasoactive substance の相互作用について, 厚生省特定疾患, 原発性肺高血圧症調査研究班, 昭和51年度研究業績.
  - 12) 戸田 昇: 血管平滑筋—とくに脳動脈平滑筋の収縮と弛緩について—臨床生理6: 24, 1976.
  - 13) R. C. Webb, P. M. Vanhoutee: Sensitivity to noradrenaline in isolated tail arteries from spontaneously hypertensive rats. Clin. Science 57: 31S, 1979.
  - 14) J. H. Fleisch, H. M. Maling, B. B. Brodie: Vascular smooth muscle reactivity in normotensive and hypertensive rats. Science 166: 1300, 1969.
  - 15) S. Shibata, K. Kurahashi, M. Kuchi: A possible etiology of contractility impairment of vascular smooth muscle from spontaneously hypertensive rats. J. Pharmacol. Exp. Ther. 185: 406, 1973.
  - 16) J. R. Powell, L. B. Shamel: Characterization of vascular histamine receptors in the rat. Br. J. Pharmac. 66: 517, 1979.
  - 17) B. Thompson, G. R. Barer, J. W. Shaw: The action of histamine on pulmonary vessels of cats and rats. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. 3: 399, 1976.
  - 18) M. Cohen, B. A. Berkowitz: Decreased vascular relaxation in hypertension. J. Pharmacol. Exp. Ther. 196: 396, 1976.
  - 19) N. Toda, Y. Hatano, S. Hayashi: Modifications by stretches of the mechanical response of isolated cerebral and extracerebral arteries to vasoactive agents. Pflügers Arch. 374: 73, 1978.
  - 20) N. Cohen, B. A. Berkowitz: Age-related changes in vascular responsiveness to cyclic nucleotides and contractile agonists. J. Pharmacol. Exp. Ther. 191: 147, 1974.
  - 21) S. Hayashi, N. Toda: Age-related changes in the response of rabbit isolated aortae to vasoactive agents. Br. J. Pharmac. 64: 229, 1978.

## FUNCTIONAL CHANGES IN PULMONARY ARTERIES OF PULMONARY HYPERTENSIVE RATS

**Masaki NAKASHIMA**

*Second Department of Surgery, Shiga Medical College*

The intraperitoneal injection of monocrotaline, a pyrrolizidine alkaloid derived from *Crotalaria spectabilis*, to young rats induced pulmonary hypertension. The present investigation explored the functional changes in pulmonary arteries of pulmonary hypertensive rats.

Noradrenaline and tyramine caused a dose-dependent contractions of helically-cut strips of the pulmonary arteries. Median effective concentrations of these agents were not altered by pretreatment of rats with monocrotaline.

Maximal tension developed by noradrenaline and tension developed by K<sup>+</sup> 30 mM were not altered by pretreatment of rats with monocrotaline, but developed tension per unit cross-sectional area of the helically-cut strips of the monocrotaline-treated rats decreased significantly.

Histamine, adenosine and isoproterenol relaxed the arteries contracted with prostaglandin F<sub>2α</sub>. The relaxant effect of isoproterenol and adenosine was attenuated in arteries from rats

pretreated with monocrotaline, while histamine-induced relaxation was not affected by pretreatment with monocrotaline.

In summary, these results were concluded.

- 1) Sensitivity of  $\beta$ -adrenergic and adenosine receptors may be involved in the development and maintenance of the hypertension.
- 2) Sensitivity of  $\alpha$ -adrenergic receptors and augmented release of noradrenaline from adrenergic nerves are not involved in the development and maintenance of hypertension.