

血管内膜細胞が果たす Angiotensin-II 血管不応性への役割

—妊娠家兎および非妊家兎との比較検討—

大阪市立大学医学部産科婦人科学教室

日高 敦夫 中本 収 北中 孝司
友田 昭二 須川 侑Role of Endothelial Cells on Refractoriness to Angiotensin-II
in Pregnant and non-pregnant RabbitsAtsuo HIDAHA, Osamu NAKAMOTO, Takashi KITANAKA,
Shoji TOMODA and Tadashi SUGAWA*Department of Obstetrics and Gynecology, Osaka City University Medical School, Osaka*

概要 妊娠中におけるアンジオテンシン II (A-II) に対する血管の不応性はよく知られている。この不応性を明らかにすべく、妊娠家兎における血管内膜細胞が A-II に対する反応性にいかなる影響を及ぼすかを非妊家兎との対比にて検討した。実験対象として妊娠家兎24羽、非妊家兎24羽を用い、A-II に対する反応性は総腸骨動脈の輪状切片を用い、A-II に対する等尺性張力の変化を検討した。

妊娠家兎においては、非妊家兎に比べて血管内膜存在下では A-II に対する動脈輪状切片の反応性は著明に低下した。一方、血管内膜剥離下では、A-II に対する反応性はいずれも増大し、両群間での差も認められなくなった。さらに A-II に対する動脈輪状切片の最大収縮力は、血管内膜存在下では非妊家兎に比し妊娠家兎では有意に低値を認めた。しかし、血管内膜剥離下では両群とも明らかに収縮力の増大をみるが、両群間に有意差はみられなくなる。

以上のことから妊娠に伴う A-II に対する血管不応性には、血管平滑筋よりも、むしろ血管内膜細胞が強く関与すると結論された。

Synopsis Vascular refractoriness to angiotensin-II (A-II) during pregnancy is well recognized. The present study was designed to evaluate how the response of endothelial cells of arterial rings to A-II changes in pregnant rabbits (n=24) when compared with non-pregnant rabbits (n=24).

The response of the arterial rings with intact endothelium to A-II was markedly decreased in the pregnant rabbit group in comparison with the non-pregnant rabbit group. In contrast, in the case of the arterial rings whose endothelium had been removed, there was no difference between the two rabbit groups in the response to A-II. However, the maximum response of arterial rings to A-II was significantly lower in the pregnant group than the non-pregnant group under the presence of the endothelium. This study revealed that the arterial rings with intact endothelium prepared from the pregnant group shows markedly increased refractoriness to A-II, while no such difference is seen with rings from which the endothelium had been removed. That is, this study indicated that an endothelium-derived relaxing factor (EDRF) is deeply involved in refractoriness to A-II in pregnant rabbits.

Key words: Endothelium • Pregnant rabbit • Angiotensin-II • Vascular refractoriness

緒 言

妊娠に伴い、ヒトならびに家兎における血中アンジオテンシン II (A-II) 濃度は高値を呈している¹⁾¹⁸⁾²³⁾³²⁾³³⁾³⁶⁾。しかし、このような強力な血管収縮ホルモンが高レベルで全身を循環しているにもかかわらず、妊婦の血圧は低下傾向にあり¹⁾、しかも末梢血管床や腎への血流量は著明な増加を示し

ている⁴⁾。

一方、こうした正常妊娠における循環動態にあつて、昇圧物質投与による昇圧反応に鈍化がみられ、つまり血管不応性 (refractoriness) が発現している。そしてこの不応性は血管自身の変調によるものといわれており²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、その発現機序に関しいくつかの報告をみる事ができる。すなわち、

血管拡張作用を持つプロスタグランディン¹²⁾に基づくとするもの、あるいは 17β -エストラジオール³⁰⁾³¹⁾、または、プロゲステロン代謝物¹⁹⁾²⁴⁾が A-II の血管収縮性を修飾し、さらには A-II レセプター の特性を変化させる⁶⁾¹⁷⁾、などを挙げることができる。しかしながら、最近 Furchgott and Zawadzki (1980)¹³⁾は、家兎大動脈に対するアセチルコリンの拡張作用が血管内膜細胞から放出される non-prostanoid 物質により誘導されることを報告し、後に彼らはこの物質を内膜由来拡張因子 (endothelium derived relaxing factor (EDRF)) と名づけた⁹⁾。したがって、この EDRF と、妊娠に伴い獲得する昇圧物質に対する血管不応性との関連性を解明することが必要となろう。

そこで、妊娠家兎の動脈輪状切片を用い、これら血管内膜細胞が A-II の血管反応性にいかなる影響を及ぼすかにつき、妊娠ならびに非妊家兎血管を用い比較検討した。

実験対象と方法

妊娠家兎24羽 (胎齢25~29日) と非妊家兎24羽を使用した。

1. 動脈輪状切片の作製と張力測定装置

まず、家兎をペントバルビタールにて麻酔死させ、総腸骨動脈の血管内膜層を保護しながら可及的速やかに血管を切除し、血管に付随した脂肪や結合織を取り除き、長さ2mmの動脈輪状切片を作製した。さらに血管内膜組織の A-II に対する血管反応性への関与を評価するため、同側の総腸骨動脈輪状切片の標本において、鈍的に血管内膜組織の剝離を行つた。その方法は Furchgott et al. の方法¹³⁾に準拠した。すなわち、輪状切片に対しほぼ同径の polyethylene catheter を挿入して鈍的剝離を行い、これを血管内膜剝離切片とし、血管内膜剝離を行わなかつた血管内膜存在下の切片との比較を行つた。

なお血管内膜存在に関する機能的評価法として、acetylcholine chloride (Ach) 投与に伴う摘出切片の弛緩反応の存在を指標とした¹³⁾。すなわち昇圧物質による血管平滑筋の収縮後、Ach の添加により血管内膜剝離下ではさらに収縮反応を認めるが、血管内膜存在下では、血管内膜より

EDRF が放出され弛緩反応を示すことが認められている。そこで intact な血管内膜存在の判定は、A-II ($10^{-7}M$) による血管収縮反応下で Ach ($10^{-5}M$) を添加し、50%以上の弛緩反応を認めることにより行つた。

それぞれの標本は stainless hook にて上端を force-displacement transducer (日本光電 TB-611T) につなぎ、下端を固定し、10ml organ chamber (Magnus'tube) 内に留置した。chamber 内の栄養法として、Krebs-Henselleit 液 (NaCl 6.929 g, KCl 0.35g, $CaCl_2$ 0.277g, $MgSO_4$ 0.296g, $NaHCO_3$ 2.10g, KH_2PO_4 0.163g, and glucose 1.999g/liter) を用い、また chamber 内を $37^{\circ}C$ の恒温下に置き、95% O_2 -5% CO_2 gas を通気した。静止張力は1gとし、2時間の平衡時間を置き、A-II (SIGMA NO. A-9525) による収縮反応性を検討した。記録は日本光電社製 polygraph RM-45, preamplifier RP-5, グラフテック社製 multirecorder MC6800を用いた。記録速度は0.5 cm/min で行つた。なお薬物投与前に、Krebs 液を30分ごとに交換しながら1gの静止張力で2時間平衡させた。

2. 薬物の反応性

A-II に対する反応性評価は、 10^{-11} ~ $10^{-7}M$ の A-II を累積的に投与する cumulative method により行つた。最大収縮張力を100%とし、各 A-II 濃度における張力の収縮率を求め dose-response curve を作製した。また最大収縮の50%を示す A-II 濃度 (M) の $-\log$ 値を pD_2 として表し²¹⁾、各血管切片の反応性の指標とした。

すなわち $pD_2 = -\log[A-II]$ で示され、 pD_2 が高値ほど血管反応性が高い。

なお A-II の強力な血管収縮作用には tachyphylaxis の存在する可能性が in vivo や大動脈切片で示されてきており、しかもこの tachyphylaxis は動物種差や血管の部位の異なりにより反応性に差がみられている。すなわち、家兎において A-II に対する tachyphylaxis は腸管膜動脈³⁾では生じ、大動脈²¹⁾²²⁾では認められないといわれている。そこで、今回、実験に用いた家兎総腸骨動脈輪状切片における A-II に対する tachyphylaxis

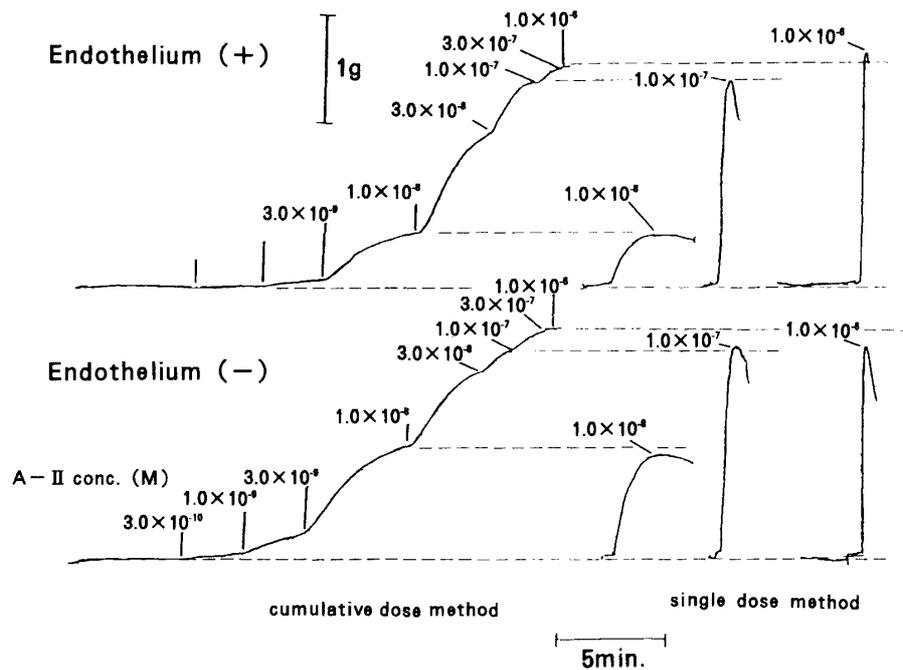


図1 家兎総腸骨動脈輪状切片における血管内膜存在下と、剝離下でのアンジオテンシンIIに対する容量反応曲線の比較—cumulative dose methodとsingle dose methodの比較—。

の存在を明確にするため、A-IIの cumulative dose response と single dose response における比較検討を行った。その結果、A-II濃度が $3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ から $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$ までの濃度では、両者の容量反応曲線で明らかなA-IIに対する tachyphylaxis は認められなかつた(図1)。したがってA-II濃度が $3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ から $1.0 \times 10^{-6} \text{M}$ までの投与方法での cumulative dose method による方法を用いた。

3. 統計学的検討

結果は mean \pm SE で示し、student's t-test を用いて比較検討した。probability が0.05以下を有意とした。

最大収縮力の50%を生じるA-IIの濃度 $\{-\log [A-II] (M) = pD_2\}^{21)}$ は、容量反応曲線の直線部分の回帰分析から得た。

実験成績

A-IIに対する総腸骨動脈輪状切片の反応性を妊娠群(24羽)と非妊娠群(24羽)で比較検討した。

表1と図2において、妊娠と非妊娠家兎から採取した動脈輪状切片で、それぞれ血管内膜存在下と剝離下におけるA-II($3.0 \times 10^{-10} \text{M}$ から 1.0×10^{-6}

Mの濃度範囲)の収縮反応を示した。

血管内膜存在下では、妊娠群は非妊娠群に比し各A-II濃度で低い収縮性を示し、とくにA-IIの濃度が $3.0 \times 10^{-9} \text{M}$ から $3.0 \times 10^{-8} \text{M}$ の間では、非妊娠群の容量反応曲線に比べて有意に右方に移動しており($p < 0.001$)、明らかな血管反応性の鈍化がみられた。

血管内膜存在下(E+)でのA-IIの pD_2 $\{-\log [A-II] (M)\}$ 値は、妊娠家兎では $-\log [7.34 \pm 0.034] (M)$ であり、非妊娠家兎では $-\log [7.55 \pm 0.042] (M)$ を呈し、両者に有意な差($p < 0.001$)が認められた。

一方、血管内膜剝離下(E-)での動脈輪状切片のA-IIに対する容量反応曲線は、血管内膜存在下での妊娠ならびに非妊娠家兎のそれぞれの容量反応曲線よりも左に移動した。そして血管内膜剝離下では妊娠と非妊娠家兎両者の容量反応曲線に差は認められなくなつた(図2)。

また血管内膜剝離下での pD_2 値も、妊娠家兎では $-\log [7.88 \pm 0.053] (M)$ であり、非妊娠家兎では $-\log [7.91 \pm 0.055] (M)$ と両者に有意差は認められていない。そしてこれら pD_2 値はそれぞれ

表1 妊娠および非妊娠家兎から採取した動脈輪状切片における血管内膜存在下と、剝離下でのアンギオテンシンIIに対する血管収縮容量反応(最大収縮力を100%とし各濃度での収縮力を%で表示)。

A-II conc. (M)	3.0×10^{-10}	1.0×10^{-9}	3.0×10^{-9}	1.0×10^{-8}	3.0×10^{-8}	1.0×10^{-7}	3.0×10^{-7}	1.0×10^{-6}
$-\log [A-II]$	9.50	9.00	8.50	8.00	7.50	7.00	6.50	6.00
non-preg. E (+) n=24	0.2 ± 0.12	0.6 ± 0.23	6.3 ± 1.02	22.0 ± 2.07	58.6 ± 2.76	81.8 ± 2.10	97.8 ± 0.70	100 ± 0.00
pregnant E (+) n=24	0.0 ± 0.01	0.0 ± 0.03	1.3 ± 0.33	8.8 ± 1.28	4.05 ± 2.71	73.1 ± 2.65	96.2 ± 1.11	100 ± 0.00
non-preg. E (-) n=22	0.3 ± 0.14	1.8 ± 0.59	16.5 ± 2.41	43.1 ± 3.85	78.3 ± 3.37	92.4 ± 1.29	99.7 ± 0.17	100 ± 0.00
pregnant E (-) n=24	0.3 ± 0.18	1.6 ± 0.47	11.8 ± 1.75	36.2 ± 3.16	76.5 ± 2.47	92.2 ± 0.99	99.6 ± 0.19	100 ± 0.00

% contraction for the maximum contraction E; Endothelium m±SE

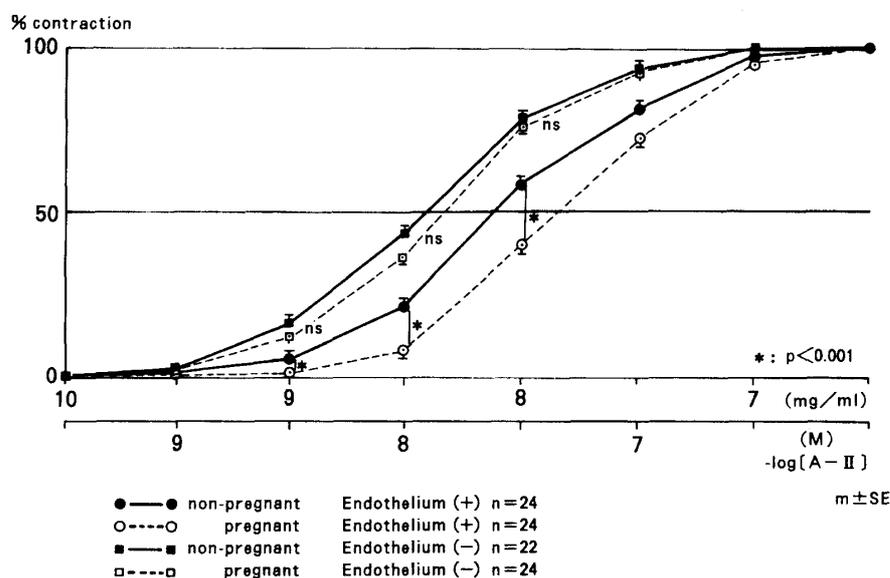


図2 妊娠および非妊娠家兎から採取した動脈輪状切片における血管内膜存在下と、剝離下でのアンギオテンシンIIに対する血管収縮容量反応曲線(最大収縮力を100%とし各濃度での収縮力を%で表示)。

血管内膜存在下での pD_2 値よりも有意に高値を示した(図2と図3) ($p < 0.001$)。

さらに A-II に対する最大収縮力についても、妊娠群の血管内膜存在下では $1.48 \pm 0.172g$ であり、非妊娠群の $2.14 \pm 0.154g$ に比べ有意に低値を示した ($p < 0.01$)。一方、血管内膜剝離下では、最大収縮力は、妊娠群では $2.59 \pm 0.169g$ を示し、非妊娠群の $3.12 \pm 0.237g$ に比べ若干低値を示したが、有意な差 ($p < 0.1$) はみられなかった。なお妊娠、非妊娠家兎における血管内膜存在下の A-II による最大収縮力は、両群とも血管内膜剝離の条件に比べて有意に ($p < 0.005$) 低値を示した(図2と図

4)。

考 案

妊娠時は、アンギオテンシンII投与による昇圧作用が鈍化する傾向を示すことがヒト²⁾¹⁴⁾¹⁵⁾、家兎⁵⁾、羊¹⁰⁾などにおいて認められている。そして血管不応性の発現に関し種々の要因が考えられている。すなわち、ヒト³⁵⁾や家兎³³⁾においては、妊娠時には強力な血管拡張作用をもつプロスタグランジン (PGI_2) の血中濃度が増加し、これが A-II の血管収縮作用に拮抗している可能性がある²⁸⁾。したがって、妊娠時にはレニン-アンギオテンシン系が著しく賦活化されるが、妊娠中の循環動態

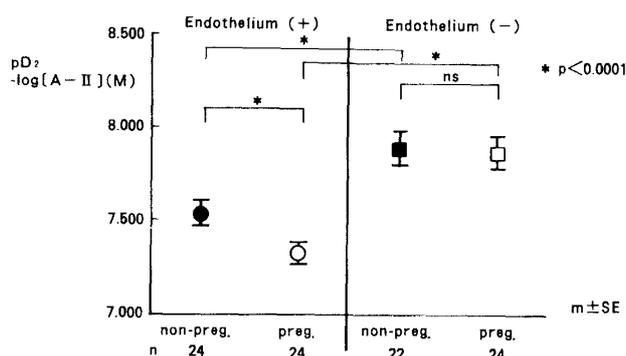


図3 妊娠および非妊娠家兎から採取した動脈輪状切片における血管内皮存在下と、剝離下でのアンギオテンシンIIに対するpD₂値。

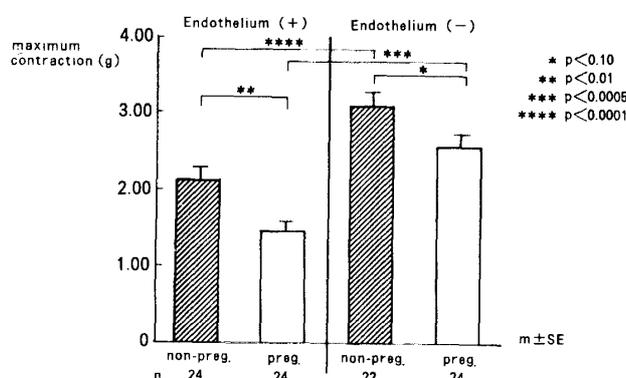


図4 妊娠および非妊娠家兎から採取した動脈輪状切片における血管内皮存在下と、剝離下でのアンギオテンシンIIに対する最大収縮力。

の変動としては、血圧の上昇をみることはない。しかしながら、こうした妊娠時の循環調節機構には必ずしもコンセンサスは得られていない¹¹⁾¹⁶⁾。またA-II受容体の親和性の変化や受容体の数の変化を原因とするという考え方もあり、Gunther et al. (1980)¹⁷⁾はラットの腸管膜動脈に特異的なA-II受容体を認め、A-II受容体の数がこのペプチドの血中レベルにより調節されていることを認めている。またBrown and Venuto (1986)⁶⁾は、家兎において糸球体と腸管膜動脈のA-II受容体が妊娠時にはdown-regulationの状態にあることを報告している。したがって家兎においては、妊娠中の増加したA-IIが血管のA-II受容体のdown-regulationに関与していることも否定できない。最近、EDRFが血管反応性の制御機構に重要な役割を果たしていることがin vivo⁷⁾、ならびにin vitro⁸⁾³⁴⁾の実験により示されてきた。すなわ

ち、非妊や妊娠ラットの血管内皮を剝離した血管では、 α -adreno-receptor agonist に対する血管収縮反応が増強される²⁰⁾。つまり、血管内皮の存在下で、血管収縮反応性が減弱することはおそらくEDRFによるものであり、さらに、EDRFはKrebs液でラットの胸部大動脈を灌流した液に自然に放出されることも示されている²⁵⁾。したがって、EDRFの放出量の変化が妊娠中の血管反応性の変化に大きく関与している可能性が示唆される。さらに血管内皮存在下での血管平滑筋のA-IIに対する反応性の変化なども考慮される。

そこで、著者らは血管内皮の関わりにつき検討した。妊娠家兎における血管内皮存在下では、総腸骨動脈輪状切片のA-IIに対する反応性は非妊娠家兎よりも明らかに低く、また、最大収縮の50%収縮をもたらすA-II濃度の $-\log$ 値を示すpD₂値の比較検討においても、妊娠群は非妊娠群よりも低値を示した。すなわち、妊娠家兎の動脈輪状切片は非妊娠家兎のそれに比し、A-IIに対する不応性が明らかに高いことを認めた。

一方、血管内皮を剝離した家兎総腸骨動脈輪状切片においては、A-IIに対する容量反応曲線は、それが妊娠、非妊を問わず、左方に移動することが認められた。さらに妊娠、非妊娠家兎で血管内皮剝離下でのpD₂値は、それぞれ血管内皮存在下でのそれよりも高値を示した。以上のことは血管内皮がA-IIに対する収縮反応性を明らかに減弱させていることを示すものである。しかしながら、血管内皮存在下でみられた妊娠家兎と非妊娠家兎の動脈輪状切片でのpD₂値の異なりは、血管内皮剝離下ではもはやみられなくなる。また同様にA-IIに対する最大収縮力は、血管内皮の存在下で非妊娠家兎は妊娠家兎よりも大きいことを認めたが、内皮剝離下では両群に有意な差はみられなくなる。したがって、血管平滑筋自体のA-IIに対する反応性は、妊娠により内皮が修飾を受けるほどには影響されていないものと理解された。

以上のごとく、今回の検討から妊娠時のA-IIに対する血管反応性の低下は、血管内皮細胞のEDRF(血管内皮由来の血管拡張因子)が非妊時よりも増大していることによるものと証明された。

そして、この背景として次のごとく考察できる。すなわち、妊娠により EDRF (s) の放出が増大するが、それは妊娠に伴う A-II の増量や循環血液量の増大に対する反応としてみなすこともできる。その傍証として、犬の実験における動静脈瘻作製による大腿動脈血流量の慢性的な増加が、内膜存在下ではアセチルコリンによる血管弛緩を増加させるという報告がある²⁶⁾。このアセチルコリンによる血管弛緩反応をきたすメカニズムについての説明は十分ではないが、一つの可能性として、血流量の慢性的な増加がアセチルコリンの反応を介する血管内膜細胞でのムスカリニック受容体のサブタイプを変化させることが考えられる。なお、Miller and Vanhoutte²⁷⁾は、このメカニズムがムスカリン様の刺激に対する EDRF (s) 放出の増加である可能性を示唆した。また、慢性的な血流量の増加が EDRF 放出に関する刺激とその分泌の関連性をより効果的にさせ、その結果、アセチルコリンによる弛緩因子の放出を増加させることも考えられ、さらに、血流量の慢性的な増加の結果として血管内膜由来の因子に対する血管平滑筋の感受性が変化する可能性も考える。しかしながら今回の血管内膜剥離下の血管平滑筋の反応性に関しては妊娠、非妊両群間に有意な差を認めるには至っていない。いずれにせよ、これら慢性的血液量の増加が EDRF 放出を増大させるとのことであるが、妊娠時は、むしろ EDRF 放出の増大が血液量を増加させる可能性を否定できず、こうした因果関係を一元的に説明することは困難である。また、妊娠中に増加するエストロゲンやプロゲステロンが、EDRF の放出を高めたり、あるいはこれらのステロイドホルモンが A-II 刺激に対して EDRF の放出を促進する可能性も否定できない。

以上のことより、血管内膜の存在がアンジオテンシン II による血管収縮性を大きく制御していることを明らかとし、とくに妊娠家兎では、この A-II による血管収縮反応が、血管内皮細胞に由来する EDRF (s) により制御されていることが認められた。しかしながら妊娠時における EDRF (たとえば NO や PGI₂) の放出増加は、いかなる機序

によりもたらされるのかは今後の検討課題として残されている。

文 献

1. 日高敦夫：妊娠中毒症—その病態論的アプローチ—母児循環動態に関する基礎的臨床的研究。日産婦誌，40：1010，1988。
2. Abdul-Karim, R. and Assali, N.S. : Pressor response to angiotensin in pregnant and non-pregnant women. Am. J. Obstet. Gynecol., 82 : 245, 1961.
3. Aiken, J.W. : Effects of prostaglandin synthesis inhibitors on angiotensin tachyphylaxis in the isolated coeliac and mesenteric arteries of the rabbits. Pol. J. Pharmacol., 26 : 217, 1974.
4. Atherton, J.C. and Green, R. : Renal function in pregnancy. Clin. Sci., 65 : 449, 1983.
5. Berssenbrugge, A.D., Goodfriend, Y.L., Ball, D. I. and Rankin, J.H.G. : The effect of pregnancy on the angiotensin II pressor response in rabbit. Am. J. Obstet. Gynecol., 136 : 762, 1980.
6. Brown, G.P. and Venuto, R.C. : Angiotensin II receptor alterations during pregnancy in rabbits. Am. J. Physiol., 251 : E58, 1986.
7. Brum, J.M., Sufan, Q., Lane, G. and Bove, A. A. : Increased vasoconstrictor activity of proximal coronary arteries with endothelial damage in intact dogs. Circulation, 70 : 1066, 1984.
8. Bullock, G.R., Taylor, S.G. and Weston, A.H. : Influence of the vascular endothelium on agonist-induced contractions and relaxations in rat aorta. Br. J. Pharmas., 89 : 819, 1986.
9. Cherry, P.D., Furchgott, R.F., Zawadzki, J.V. and Jothananden, D. : Role of endothelial cells in relaxation of isolated arteries by bradykinin. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 72 : 2106, 1982.
10. Clark, K.E. : Effects of circulating levels of vasoconstrictors on systemic pressor responsiveness to angiotensin II and norepinephrine. Am. J. Obstet. Gynecol., 149 : 480, 1984.
11. Conrad, K.P. and Colpoys, M.C. : Evidence against the hypothesis that prostaglandins are the vasodepressor agents of pregnancy : Serial studies in chronically instrumented conscious rats. J. Clin. Invest., 77 : 236, 1986.
12. Everett, R.B., Worley, R.J., MacDonald, P.C. and Gant, N.F. : Effect of prostaglandin synthetase inhibitors on pressor response to angiotensin II in human pregnancy. J. Clin. Endocrinol. Metab., 46 : 1007, 1978.
13. Furchgott, R.F. and Zawadzki, J.V. : The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetyl-

- choline. *Nature*, 288 : 373, 1980.
14. *Gant, N.F., Chand, S., Whalley, P.J. and MacDonald, P.C.* : The nature of pressor responsiveness to angiotensin II in human pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 43 : 854, 1074.
 15. *Gant, N.F., Daley, G.L., Chand, S., Whalley, P.J. and MacDonald, P.C.* : A study of angiotensin II pressor response throughout primigravid pregnancy. *J. Clin. Invest.*, 52 : 2681, 1973.
 16. *Gruetter, C.A., Ryan, E.T., Lemke, S.M., Bailly, D.A. and Fox, M.K.* : Endothelium dependent modulation of angiotensin II induced contraction in blood vessels. *Eur. J. Pharmacol.*, 146 : 85, 1988.
 17. *Gunther, S., Gimbrone, M.A. Jr. and Alexander, R.W.* : Regulation by angiotensin II of its receptors in resistance blood vessels. *Nature*, 187 : 230, 1980.
 18. *Helmes, O.M. and Judson, W.* : Influence of high renin substrate levels on renin-angiotensin system in pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 99 : 9, 1967.
 19. *Hettiaratchi, E.S.G. and Pickford, M.* : The effect of oestrogen and progesterone on the pressor action of angiotensin in the rat. *J. Physiol.*, 196 : 447, 1968.
 20. *Jansakul, C., Boura, A.L.A. and King, R.G.* : Effects of endothelial cell removal on constrictor and dilator responses of aortae of pregnant rats. *J. Auton. Pharmacol.*, 9 : 93, 1989.
 21. *Kanamaru, K., Waga, S., Kajima, T., Fujimoto, K. and Itoh, H.* : Endothelium dependent relaxation of canine basilar arteries. *Stroke*, 18 : 932, 1987.
 22. *Khairallah, P.A., Page, I.H., Bumpus, F.M. and Turker, R.K.* : Angiotensin tachyphylaxis and its reversal. *Circ. Res.*, 19 : 247, 1966.
 23. *Lee, M.I., Okakes, G.K., Lam, R. and Hobel, C.J.* : The rabbit : A suitable model for investigation of vascular responsiveness during pregnancy. *Clin. Exp. Hypertens. Hyper. in pregnancy*, B1 : 429, 1982.
 24. *MacLaughlin, M.K., Quinn, P. and Farnham, J.G.* : Vascular reactivity in the hind limb of the pregnant ewe. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 152 : 593, 1985.
 25. *Martin, W., Furchgott, R.F., Villani, G.M. and Jothianandan, D.* : Depression of contractile responses in rat aorta by spontaneously released endothelium-derived relaxing factor. *J. Pharmac. Exp. Ther.*, 237 : 529, 1986.
 26. *Miller, V.M., Aarhus, L.A. and Vanhoutte, P.M.* : Modulation of endothelium-dependent responses by chronic alterations of blood flow. *Am. J. Physiol.*, 251(Heart Circ. Physiol. 20) : H520, 1986.
 27. *Miller, V.M. and Vanhoutte, P.M.* : Enhanced release of endothelium-derived factor(s) by chronic increases in blood flow. *Am. J. Physiol.*, 255 (Heart Circ. Physiol. 24) : H446, 1988.
 28. *Nasjiletti, A. and Malik, K.L.* : Interrelations between prostaglandins and vasoconstrictor hormones : Contribution to blood pressure regulation. *Federation Proc.*, 41 : 2394, 1982.
 29. *Oshiro, M.E.M., Miasiro, N., Paiva, T.B. and Paiva, A.C.M.* : Angiotensin tachyphylaxis in the isolated rabbit aorta. *Blood Vessels*, 21 : 72, 1984.
 30. *Rosenfeld, C.R. and Gant, N.F.* : The chronically instrumented ewe. A model for studying vascular reactivity to angiotensin II in pregnancy. *J. Clin. Invest.*, 67 : 486, 1981.
 31. *Rosenfeld, C.R., Morris, F.H. Jr., Battaglia, F.C., Makowski, E.L. and Meschia, G.* : Effect of estradiol-17 β on blood flow to reproductive and nonreproductive tissues in pregnant ewes. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 124 : 618, 1976.
 32. *Sugawa, T., Hidaka, A., Komatani, M., Shimazu, T., Sakamoto, H., Kitanaka, T., Suzuki, Y., Ikeda, H. and Okada, K.* : Uterine resting tonus—As a causative factor of pregnancy induced hypertension—. *Perinatal care and gestosis. Excerpta Medica I.C.S.*, 686 : 63, 1985.
 33. *Venuto, R.C. and Donker, A.Z.M.* : Prostaglandin E₂, plasma renin activity, and renal function throughout rabbit pregnancy. *J. Lab. Clin. Med.*, 99 : 239, 1982.
 34. *Weiner, C., Martinez, E., Zhu, L.K., Ghodsi, A. and Chestnut, D.* : In vitro release of endothelium-driven relaxing factor by acetylcholine is increased during the guinea pig pregnancy. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 161 : 1599, 1989.
 35. *Whalen, J.B., Clancey, C.J., Forley, D.B. and Vanorden, D.E.* : Plasma prostaglandins in pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 51 : 52, 1978.
 36. *Wilson, M., Morganti, A.A., Zervoudakis, I., Letcher, R.L., Romney, B.M., Von Oeyon, P., Papera, S., Sealey, J.E. and Laragh, J.H.* : Blood pressure, the renin-aldosterone system and sex steroids throughout normal pregnancy. *Am. J. Med.*, 68 : 97, 1980.

(No. 6875 平2・10・13受付)