

## Ifenprodil の $\alpha_1$ および $\alpha_2$ 受容体遮断作用についての研究

新潟大学医学部薬理学教室（主任：樋口宗史教授）

仲澤 幹雄・渡辺 資夫

Comparison of  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ - Adrenoceptor Blocking Effects of Ifenprodil  
in the Isolated Rabbit Aorta and Ear Vein

Mikio NAKAZAWA and Yasuo WATANABE

*Department of Pharmacology,  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Hiroshi HIGUCHI)*

Ifenprodil is used as a remedy for late effects of cerebral infarction or hemorrhage. Although  $\alpha$ -blocking effect of ifenprodil was already reported, its selectivity for subtypes of  $\alpha$ -adrenoceptors has not been properly studied yet. In the present study, using isolated rabbit aorta and ear vein, we investigated the blocking effects of ifenprodil on  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ - adrenoceptors in comparison with those of prazosin, a selective  $\alpha_1$ -blocker, and yohimbine, a selective  $\alpha_2$ -blocker. In our experimental setup, prazosin was 1846 times more potent in blocking  $\alpha_1$ -adrenoceptor than  $\alpha_2$ -adrenoceptor, and yohimbine was 33 times more potent in blocking  $\alpha_2$ -adrenoceptor than  $\alpha_1$ -adrenoceptor. The  $pA_2$  values for ifenprodil on  $\alpha_1$ - and  $\alpha_2$ -adrenoceptor were  $7.55 \pm 0.06$  and  $6.73 \pm 0.18$ , respectively. Thus, ifenprodil was only 6.6 times more potent in blocking  $\alpha_1$ -adrenoceptor than  $\alpha_2$ -adrenoceptor. These results suggest that ifenprodil is a non-selective adrenoceptor blocking agent.

---

Key words: ifenprodil, prazosin, yohimbine,  $\alpha$ -blocking effects, rabbit aorta, rabbit ear vein  
イフェンプロジール, プラゾシン, ヨヒンビン,  $\alpha$ 受容体遮断作用, ウサギ大動脈,  
ウサギ耳介静脈

---

Reprint requests to: Mikio NAKAZAWA,  
Department of Pharmacology,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata 951-8510, JAPAN.

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通1-757  
新潟大学医学部薬理学教室 仲澤 幹雄

## 結 言

Ifenprodil は脳梗塞および脳出血後遺症の治療薬として臨床使用されている薬物である。水沢および藤原はその薬理的な検索を行い、ウサギ大動脈における noradrenaline 収縮の競合的拮抗作用を報告、ifenprodil が  $\alpha$  遮断作用を持つことを示した<sup>1)</sup>。この報告の年 Langer<sup>2)</sup> は、交感神経のシナプス後に存在する受容体を  $\alpha_1$ 、シナプス前に存在する受容体を  $\alpha_2$  とする事を提唱した。シナプス前に分布し、神経終末から神経伝達物質の遊離を抑制する受容体として分類された  $\alpha_2$  受容体が、シナプス後の効果器側にも存在し、血管収縮に重要な役割を果たしていることが分かり、1977年 Berthelsen と Pettinger<sup>3)</sup> は受容体を機能的に分類する事を提唱し現在に至っている。

Ifenprodil の  $\alpha$  受容体のサブタイプに対する遮断作用は、Honda ら<sup>4)</sup> により報告されている。彼らはイス伏在静脈を用い、 $\alpha_1$  受容体およびシナプス後  $\alpha_2$  受容体に対する ifenprodil の作用について検討し、ifenprodil が  $\alpha_1$  受容体およびシナプス後  $\alpha_2$  受容体をほぼ同程度の強さで遮断することを示した<sup>4)</sup>。しかし、イス伏在静脈には  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  受容体が混在しているため<sup>5)6)</sup>、遮断薬の選択性を検討するには不適である可能性がある。彼らの結果を見ると、 $\alpha_1$  受容体に高度に選択性を持つ prazosin が、ifenprodil と同程度の選択性しか示しておらず非選択的な  $\alpha$  遮断薬という結果になっている。

本研究は ifenprodil の  $\alpha$  遮断作用の選択性について再検討するために行った。実験には  $\alpha_1$  受容体が選択的に分布しているウサギ大動脈<sup>7)8)</sup> およびシナプス後  $\alpha_2$  受容体が選択的に分布しているウサギ耳介静脈<sup>9)</sup> を用いた。対照薬として使用した prazosin および yohimbine の受容体選択性は、従来までの報告と同様に  $\alpha_1$  受容体あるいは  $\alpha_2$  受容体に高い選択性を示し、今回の実験系が遮断薬の受容体選択性を検討するため適していることが示された。

今回の検討で、ifenprodil は  $\alpha_1$  受容体に若干選択的ではあるが、選択的な遮断薬と比較するとその選択性は強いものではなく、非選択的な  $\alpha$  受容体遮断薬に分類される事が分かった。

## 方 法

### 標本の作製

日本白色種ウサギを pentobarbital (30 mg/kg i.v.) で麻酔し、耳介静脈および胸部大動脈を摘出した。両血

管の結合組織を除去し、内皮細胞をステンレススチール棒で破壊した後、大動脈は幅約 2 mm、耳介静脈は幅約 3 mm の輪状標本を作製した。輪状標本はステンレス製のフックに固定し、10 ml の器官槽にそれぞれ 2 g および 0.25 g の静止張力を負荷して懸垂した。37℃に保温した器官槽には Krebs-Henseleit 溶液を満し、95%O<sub>2</sub>+5%CO<sub>2</sub> を通気して酸化化した。Krebs-Henseleit 溶液の組成は、NaCl; 127, KCl; 4.7, NaHCO<sub>3</sub>; 25, KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>; 1.2, MgCl<sub>2</sub>; 1.2, glucose; 11(mM) を使用した。

標本を器官槽に懸垂後約20分間隔で器官槽の液を交換し、懸垂約1時間後、大動脈は phenylephrine 10<sup>-7</sup>M、耳介静脈は clonidine 10<sup>-7</sup>M を投与して収縮させ、acetylcholine 10<sup>-6</sup>M による弛緩作用が認められないことを確認して実験に供した。充分洗浄した後、15~20分間毎に液を交換し約1時間後、phenylephrine あるいは clonidine を最大反応が得られるまで累積的に投与した。Ifenprodil, prazosin および yohimbine は phenylephrine あるいは clonidine で収縮を惹起させる20分前に投与し、これらの薬物存在下で phenylephrine あるいは clonidine の濃度作用曲線を得た。Ifenprodil は大動脈および耳介静脈ともに 10<sup>-7</sup>、10<sup>-6</sup> および 10<sup>-5</sup>M を、prazosin は大動脈の場合 10<sup>-8</sup>、10<sup>-7</sup> および 10<sup>-6</sup>M を耳介静脈の場合 10<sup>-7</sup>、10<sup>-6</sup> および 10<sup>-5</sup>M を使用した。Yohimbine は大動脈の場合 10<sup>-6</sup>、10<sup>-5</sup> および 10<sup>-4</sup>M を耳介静脈の場合 10<sup>-7</sup>、10<sup>-6</sup> および 10<sup>-5</sup>M を使用した。

### 薬物の入手先

Ifenprodil; ヘキストマリオンセル, yohimbine, prazosin, clonidine; Sigma Chemical, acetylcholine; 第一製薬, その他の試薬および薬物; 和光純薬工業, を使用した。

### データの解析

得られた実験データはロジスティック曲線

$$Y = \frac{a}{1 + \left(\frac{c}{X}\right)^b}$$

(Y; 収縮の強さ, X; 収縮薬の濃度, a; 最大反応, b; slope factor, c; ED<sub>50</sub>)

への当てはめを行った。個々の実験データに最適なロジスティック曲線を得るためのパラメータを曲線当てはめソフト (SigmaPlot) を使用しパーソナルコンピュータにより算出した。算出した個々の ED<sub>50</sub> 値を使用して、実験毎に Arunlakshana and Schild plot (Schild plot)<sup>10)</sup>

を行いその回帰直線から  $PA_2$  を求めた。静脈の場合、prazosin では Schild Plot ができなかったため、遮断薬が単一濃度の場合に  $pA_2$  を算出する

$$pA_2 = -\log\left(\frac{B}{DR-1}\right)$$

(B；遮断薬の濃度，DR (dose ratio)；遮断薬投与後の  $EC_{50}$ /投与前の  $EC_{50}$ )により算出した<sup>11)</sup>。

結果に示した濃度作用曲線は実験データの平均値と、実験毎に求めたパラメータ (a, b, c) の平均値を用いて再計算したロジスティック曲線で示してある。実験結果は全て平均値±標準誤差で表した。

## 結 果

### 1. 大動脈および耳介静脈における phenylephrine と clonidine の収縮反応について

予備検討で得られた大動脈での phenylephrine 収縮の  $pD_2$  値は、 $6.88 \pm 0.07$  ( $n=5$ ) であり、clonidine 収縮のそれは、 $6.50 \pm 0.04$  ( $n=4$ ) であった。この値は同程度であり、しかも両収縮反応に対する prazosin の  $pA_2$  は同程度の値を示したことから、大動脈における clonidine 収縮は  $\alpha_1$  受容体刺激によるものと考えられた<sup>7)</sup>。そこで  $\alpha_1$  受容体遮断作用の検討には大動脈の phenylephrine 収縮を使用することとした。

同様に、予備検討で得られた耳介静脈での clonidine 収縮の  $pD_2$  値は  $7.64 \pm 0.10$  ( $n=6$ ) と、phenylephrine 収縮の  $pD_2$  値  $6.35 \pm 0.07$  ( $n=5$ ) より大であった。さらに、prazosin による clonidine 収縮の抑制は高濃度でのみ認められたので、Daly ら<sup>9)</sup>の報告の様に、耳介静脈における clonidine 収縮は  $\alpha_2$  受容体を介すると思われた。従って、 $\alpha_2$  受容体遮断作用の検討には耳介静脈の clonidine 収縮を使用することとした。

### 2. 大動脈における phenylephrine 収縮の抑制 ( $\alpha_1$ 遮断作用)

図 1 に prazosin の作用を示す。prazosin は使用し

た濃度に依存して、大動脈の phenylephrine 収縮の濃度作用曲線を右に平行移動させた。図 1(B) に Schild plot を示す。表 1 に示すように、 $pA_2$  は  $8.69 \pm 0.09$  で Schild plot の傾きは  $1.10 \pm 0.03$  だった。図 2 には yohimbine の作用を示す。Prazosin と同様に phenylephrine の濃度作用曲線を右に平行移動させた。 $pA_2$  は  $6.42 \pm 0.04$ 、Schild plot の傾きは  $0.99 \pm 0.02$  が得られた (表 1)。Ifenprodil の作用を図 3 に示す。Ifenprodil も phenylephrine の濃度作用曲線を右に平行移動させた。表 1 に示すように、 $pA_2$  は  $7.55 \pm 0.06$  であり Schild plot の傾きは  $1.12 \pm 0.02$  であった。

### 3. 耳介静脈における clonidine 収縮の抑制 ( $\alpha_2$ 遮断作用)

耳介静脈における clonidine の濃度作用曲線と、yohimbine による抑制作用を図 4 に示す。yohimbine は clonidine 収縮を用量依存的に右に平行移動させた。表 1 に示すように、その  $pA_2$  値は  $7.99 \pm 0.17$  (Schild plot の傾きは  $1.16 \pm 0.17$  であった)。一方、図 5 に示すように、prazosin は  $10^{-7}$  では移動がほとんど無く、 $10^{-6}M$  および使用可能な最大濃度である  $10^{-5}M$  で遮断作用が観察された。 $pA_2$  の算出には  $10^{-5}M$  での  $EC_{50}$  の変化を使用し、van Rossum の式を用いた (図 5, 表 1)。図 6 に示すように、ifenprodil も clonidine の濃度作用曲線を右に移動させ、その  $pA_2$  値は  $6.73 \pm 0.18$  (Schild plot の傾きは  $0.89 \pm 0.05$ ) が得られた (表 1)。

### 4. $\alpha_1$ および $\alpha_2$ 遮断作用の比較

表 1 に遮断作用をまとめて示す。Prazosin の  $\alpha_1$  受容体遮断作用は、 $\alpha_2$  受容体遮断作用の 1846 倍強く、prazosin が  $\alpha_1$  受容体に高度に選択的なことが分かる。一方 yohimbine は  $\alpha_2$  受容体遮断作用が 33 倍強く、 $\alpha_2$  受容体に選択的な遮断薬であることが示された。Ifenprodil の  $\alpha_1$  受容体遮断作用は  $\alpha_2$  受容体遮断作用の 6.6 倍強いことが分かった。

表 1 Ifenprodil, prazosin および yohimbine の  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  受容体遮断作用

	$\alpha_1$			$\alpha_2$			$\alpha_1/\alpha_2$
	$pA_2$	slope	n	$pA_2$	slope	n	
Prazosin	$8.69 \pm 0.09$	$1.10 \pm 0.03$	6	$5.42 \pm 0.17^*$	—	8	1846
Yohimbine	$6.42 \pm 0.04$	$0.99 \pm 0.02$	6	$7.99 \pm 0.17$	$1.16 \pm 0.06$	6	0.03
Ifenprodil	$7.55 \pm 0.06$	$1.12 \pm 0.02$	6	$6.73 \pm 0.18$	$0.89 \pm 0.05$	8	6.64

slope : Schild plot の傾き, \* :  $10^{-5}M$  で計算した  $pA_2$  値。

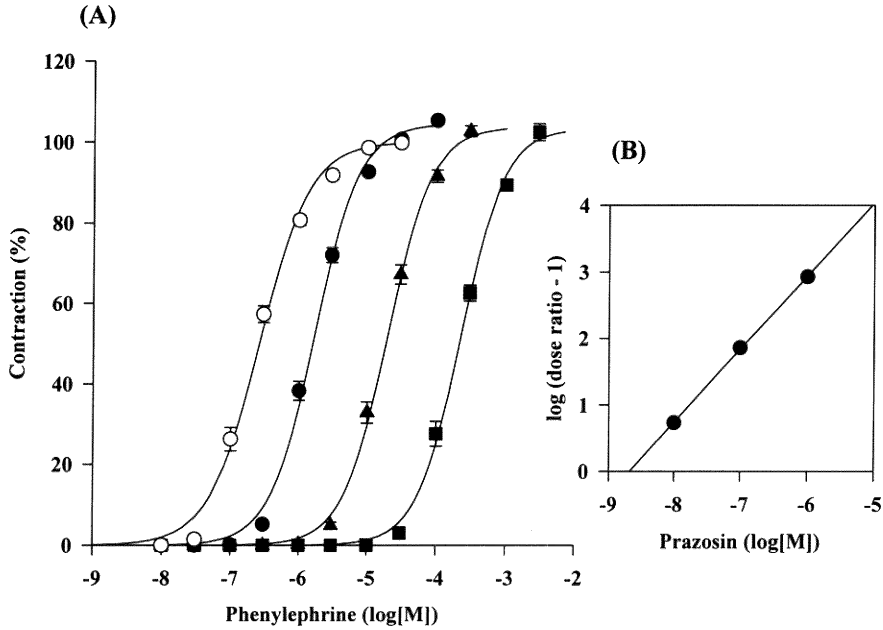


図1 Prazosin の  $\alpha_1$  受容体遮断作用

(A) ウサギ大動脈 phenylephrine 収縮の prazosin による拮抗作用. ○: 対照, ●: prazosin  $10^{-8}$ M, ▲: prazosin  $10^{-7}$ M, ■: prazosin  $10^{-6}$ M (それぞれの濃度とも  $n=6$ ). (B) Schild plot,  $pA_2$ :  $8.69 \pm 0.09$ , slope:  $1.10 \pm 0.03$ . データは全て mean  $\pm$  sem.

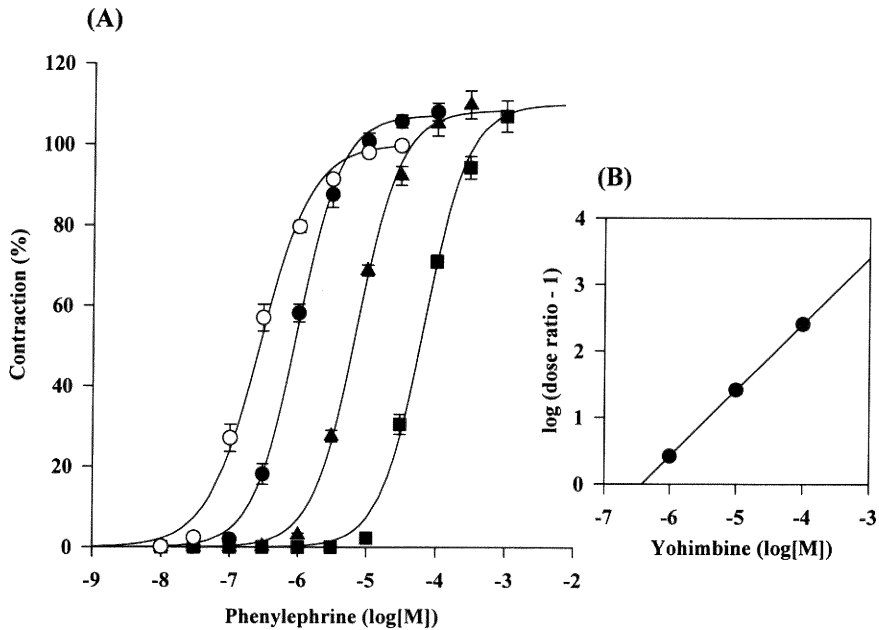


図2 Yohimbine の  $\alpha_1$  受容体遮断作用

(A) ウサギ大動脈 phenylephrine 収縮の yohimbine による拮抗作用. ○: 対照, ●: yohimbine  $10^{-6}$ M, ▲: yohimbine  $10^{-5}$ M, ■: yohimbine  $10^{-4}$ M (それぞれの濃度とも  $n=6$ ). (B) Schild plot,  $pA_2$ :  $6.42 \pm 0.04$ , slope:  $0.99 \pm 0.02$ . データは全て mean  $\pm$  sem.

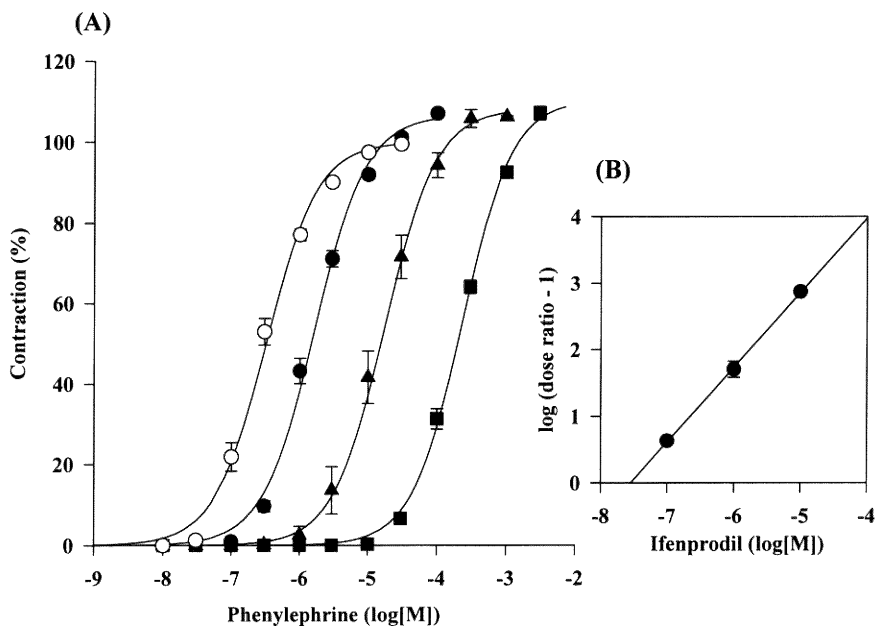


図 3 Ifenprodil の  $\alpha_1$  受容体遮断作用

(A) ウサギ大動脈 phenylephrine 収縮の ifenprodil による拮抗作用。○：対照，●：ifenprodil  $10^{-7}$ M，▲：ifenprodil  $10^{-6}$ M，■：ifenprodil  $10^{-5}$ M（それぞれの濃度とも  $n=6$ ）。(B) Schild plot,  $pA_2$ :  $7.55 \pm 0.06$ , slope:  $1.12 \pm 0.02$ . データは全て  $\text{mean} \pm \text{sem}$ .

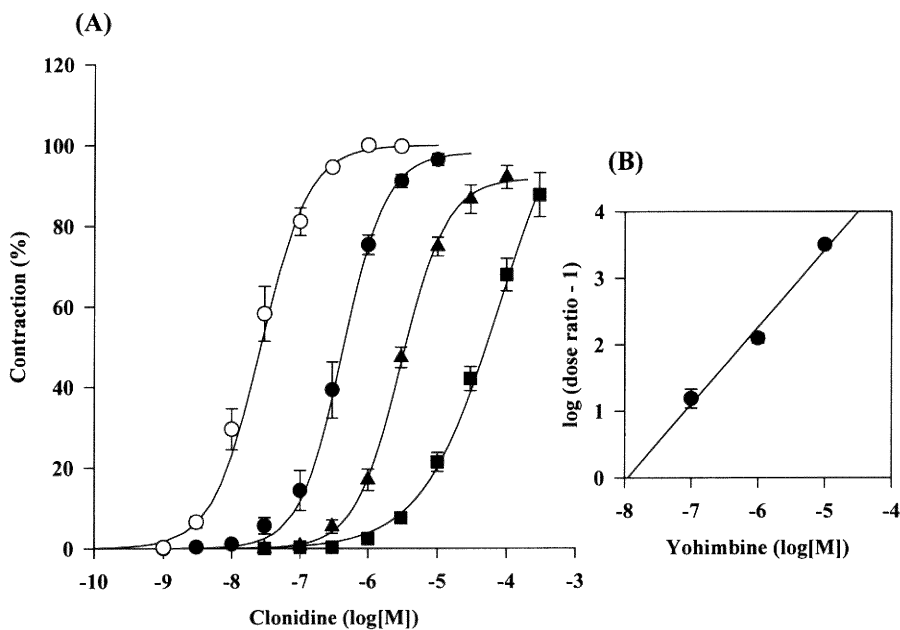


図 4 Yohimbine の  $\alpha_2$  受容体遮断作用

(A) ウサギ耳介静脈 clonidine 収縮の yohimbine による拮抗作用。○：対照，●：yohimbine  $10^{-7}$ M，▲：yohimbine  $10^{-6}$ M，■：yohimbine  $10^{-5}$ M（それぞれの濃度とも  $n=6$ ）。(B) Schild plot,  $pA_2$ :  $7.99 \pm 0.17$ , slope:  $1.16 \pm 0.06$ . データは全て  $\text{mean} \pm \text{sem}$ .

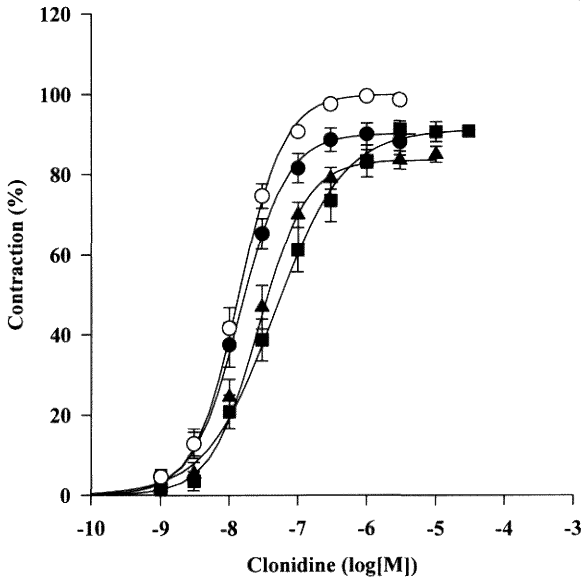


図5 Prazosin の  $\alpha_2$  受容体遮断作用

(A) ウサギ耳介静脈 clonidine 収縮に対する prazosin の作用. ○: 対照, ●: prazosin  $10^{-7}$ M, ▲: prazosin  $10^{-6}$ M, ■: prazosin  $10^{-5}$ M (それぞれの濃度とも n=8).  $pA_2$  ( $10^{-5}$ M):  $5.42 \pm 0.17$ . データは全て mean  $\pm$  sem.

考 察

Ifenprodil の  $\alpha$  遮断作用については水沢および藤原<sup>1)</sup>の報告が最初であり、その後、Honda ら<sup>3)</sup>により、 $\alpha_1$  と  $\alpha_2$  受容体に対する選択性についての検討がなされている。彼らの研究では、代表的な  $\alpha_1$  受容体選択的な遮断薬である prazosin の  $\alpha_1$  受容体に対する選択性は約6倍しかなく、代表的な  $\alpha_2$  受容体選択的な遮断薬である yohimbine の  $\alpha_2$  受容体に対する選択性は約4倍しかない。この値は、これまで得られている報告に比べ明らかに低いので、ifenprodil が非選択的な遮断薬であるとする彼らの結果の解釈に疑問が残る。

選択性の検討のためには目的とする受容体が単独で分布しているか、あるいは作用薬が目的とする受容体に高度に選択的であることが求められる。そうでない場合には、選択的な遮断薬を使用して目的とする以外の受容体を遮断した上で、作用薬を用いる組み合わせ実験が必要となる。イヌ伏在静脈には  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  受容体がほぼ同程度存在していることが報告<sup>5)6)</sup>されているのに合わせ、彼らが作用薬として使用した clonidine は  $\alpha_1$  受容体刺激作用を、phenylephrine は  $\alpha_2$  受容体刺激作用を少なからず持つため、prazosin および yohimbine

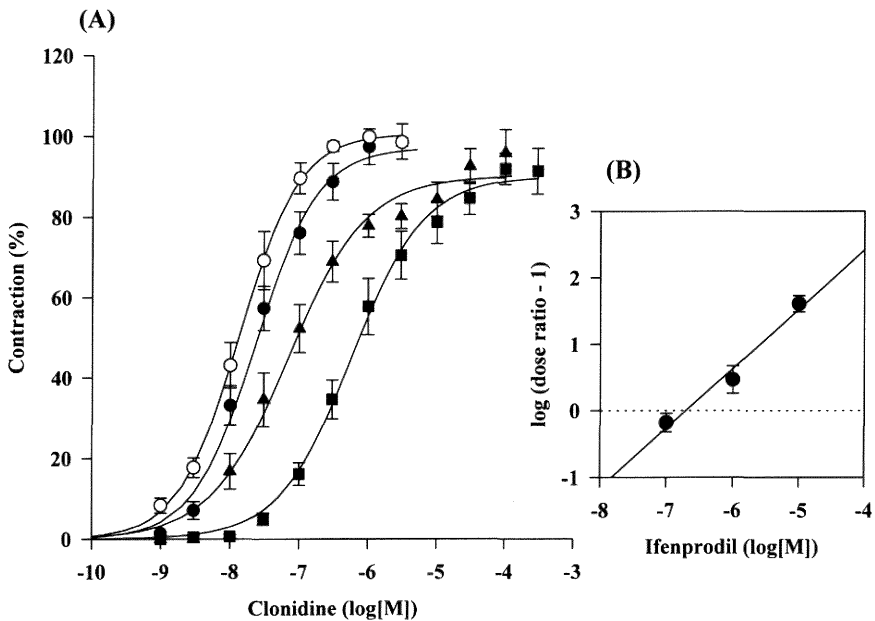


図6 Ifenprodil の  $\alpha_2$  受容体遮断作用

(A) ウサギ耳介静脈 clonidine 収縮の ifenprodil による拮抗作用. ○: 対照, ●: ifenprodil  $10^{-7}$ M, ▲: ifenprodil  $10^{-6}$ M, ■: ifenprodil  $10^{-5}$ M (それぞれの濃度とも n=8). (B) Schild plot,  $pA_2$ :  $6.73 \pm 0.18$ , slope:  $0.89 \pm 0.05$ . データは全て mean  $\pm$  sem.

の選択性が低く算定されたものと考えられる。従って、遮断薬の受容体選択性を検討するための実験系としては適切でなかったと思われ、ifenprodil が非選択的な遮断薬か否かについては、再検討する必要があると考え、今回の実験を行った。

本実験では、 $\alpha_1$  受容体遮断作用は、主に  $\alpha_1$  受容体のみが分布している<sup>7)8)</sup> ウサギ大動脈を、 $\alpha_2$  受容体遮断作用にはシナプス後  $\alpha_2$  受容体が選択的に分布している<sup>9)</sup> 耳介静脈を使用した。その結果得られた prazosin の  $pA_2$  値は、 $\alpha_1$  受容体に対しては 8.69 であり、 $\alpha_2$  受容体に対しては 5.42 となり、 $\alpha_1$  受容体に対して 1846 倍選択的であった。さらに、yohimbine の耳介静脈における  $\alpha_2$  受容体遮断作用の  $pA_2$  値は 7.99 となり、大動脈での phenylephrine 収縮の拮抗作用に比べ 33 倍強いものであった。これらの  $pA_2$  値は、既に報告<sup>12)~14)</sup> されている prazosin の  $\alpha_1$  受容体遮断作用の  $pA_2$  値、8.5 から 9、 $\alpha_2$  受容体遮断作用の  $pA_2$  値、5.1 から 6.0、さらに yohimbine のそれは 5.8 から 6.3 および 7.5 から 7.9、と良く一致しており、受容体の選択性を検討するための実験系として妥当であることが示された。

今回の検討で、ifenprodil の  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  受容体遮断作用の  $pA_2$  値はそれぞれ 7.55 および 6.73 が得られ、 $\alpha_1$  遮断作用と  $\alpha_2$  遮断作用の強さの比は 6.6 であった。従って ifenprodil の  $\alpha$  受容体遮断作用は僅かに  $\alpha_1$  選択性を示す事が示唆される。しかし、prazosin や他の  $\alpha_1$  受容体選択的な遮断薬として報告されている化合物に比較するとその差は極めて小さく、非選択的な遮断薬と考えられている phentolamine とほぼ同程度であるので<sup>15)</sup>、分類として、ifenprodil は非選択的な  $\alpha$  遮断薬の範疇に入るものと考えられる。

ヒト脳血管には  $\alpha_1$  および  $\alpha_2$  両受容体が分布しており、分布の密度は  $\alpha_2$  受容体の方が高いことが報告<sup>16)17)</sup> されているので、選択的な  $\alpha_1$  遮断薬より ifenprodil の様に非選択的である薬物の方が、脳血管障害の治療薬としては有用である可能性があると思われる。

## 参 考 文 献

- 1) 水沢英甫, 藤原 寛: 2-(4-Benzyl-piperidino)-1-(4-hydroxyphenyl)-1-propanol (Ifenprodil) の薬理作用. 日薬理誌, **70**: 785~799, 1974.
- 2) Langer, S.Z.: Presynaptic regulation of catecholamine release. Biochem. Pharmacol., **23**: 1793~1800, 1974.
- 3) Berthelsen, S. and Pettinger, W.A.: A functional basis for classification of  $\alpha$ -adrenergic receptors. Life Sci., **21**: 595~606, 1977.
- 4) Honda, H., Sakai, Y., Iwata, T., Ohba, S., Kanazuka, T. and Irino, O.: Effects of ifenprodil tartrate on  $\alpha$ -adrenoceptors and  $Ca^{2+}$  movement in isolated canine saphenous veins. Arch. int. Pharmacodyn. Ther., **292**: 112~121, 1988.
- 5) Milnor, W.R., Stone, D.N. and Sastre, A.: Contribution of alpha 1- and alpha 2-adrenoceptors to contractile response in canine blood vessels. Blood vessels, **25**: 199~208, 1988.
- 6) Ruffolo, R.R.Jr. and Zeid, R.L.: Relationship between alpha adrenoceptor occupancy and response for the alpha-1 adrenoceptor agonist, cirazoline, and the alpha-2 adrenoceptor agonist, B-HT 933, in canine saphenous vein. J. Exp. Pharmacol. Ther., **235**: 636~643, 1985.
- 7) Docherty, J.R., Constantine, J.W. and Starke, K.: Smooth muscle of rabbit aorta contains  $\alpha_1$ - but not  $\alpha_2$ -adrenoceptors. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol., **317**: 5~7, 1981.
- 8) Daly, C.J., McGrath, J.C. and Wilson, V.G.: An examination of the postjunctional  $\alpha$ -adrenoceptor subtypes for (-)-noradrenaline in several isolated blood vessels from the rabbit. Br. J. Pharmacol., **95**: 473~484, 1988.
- 9) Daly, C.J., McGrath, J.C. and Wilson, V.G.: Evidence that the population of postjunctional-adrenoceptors mediating contraction of smooth muscle in the rabbit isolated ear vein is predominantly  $\alpha_2$ . Br. J. Pharmacol., **94**: 1085~1090, 1988.
- 10) Arunlakshana, O. and Schild, H.O.: Some quantitative uses of drug antagonists. Br. J. Pharmacol., **14**: 48~58, 1959.
- 11) Rossum, van J.M.: Cumulative dose-response curves. II. Technique for the making of dose-response curves in isolated organs and the evaluation of drug parameters. Arch. int. Pharmacodyn. Ther., **143**: 299~330, 1963.
- 12) Muramatsu, I., Ohmura, T., Kigoshi, S., Hashimoto, S. and Oshita, M.: Pharmacological subclassification of  $\alpha_1$ -adrenoceptors in vascular smooth muscle. Br. J. Pharmacol., **99**: 197~201,

- 1990.
- 13) **Doxey, J.C., Smith, C.F.C. and Walker, J.M.:** Selectivity of blocking agents for pre- and postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptors. *Br. J. Pharmacol.*, **60**: 91~96, 1977.
- 14) **Azuma, H., Sugimoto-Tokushima, M., Tanaka, K., Ikenoue, Y., Ito, S. and Ishikawa, M.:**  $\alpha_1$ -adrenoceptor antagonist activity of novel pyrimidine derivatives (SHI437 and IK29) in rabbit aorta and trigone of the bladder. *Br. J. Pharmacol.*, **96**: 1000~1006, 1989.
- 15) **Shoji, T.:** Comparison of pre- and postsynaptic  $\alpha$ -adrenoceptor blocking effects of E-643 in the isolated vas deferens of the rat. *Japan. J. Pharmacol.*, **31**: 361~368, 1981.
- 16) **Usui, H., Fujiwara, M., Tsukaraha, T., Taniguchi, T. and Kurahashi, K.:** Differences in contractile responses to electrical stimulation and  $\alpha$ -adrenergic binding sites in isolated cerebral arteries of humans, cows, dogs and monkeys. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **7(Suppl. 3)**: S47~S52, 1985.
- 17) **Fujiwara, M., Tsukahara, T. and Taniguchi, T.:** Alpha-adrenoceptors in human and animal cerebral arteries: alterations after sympathetic denervation and subarachnoid hemorrhage. *Trends in Pharmacol. Sci.*, **10**: 329~32, 1989.

「特別掲載」(平成10年3月19日受付)

---