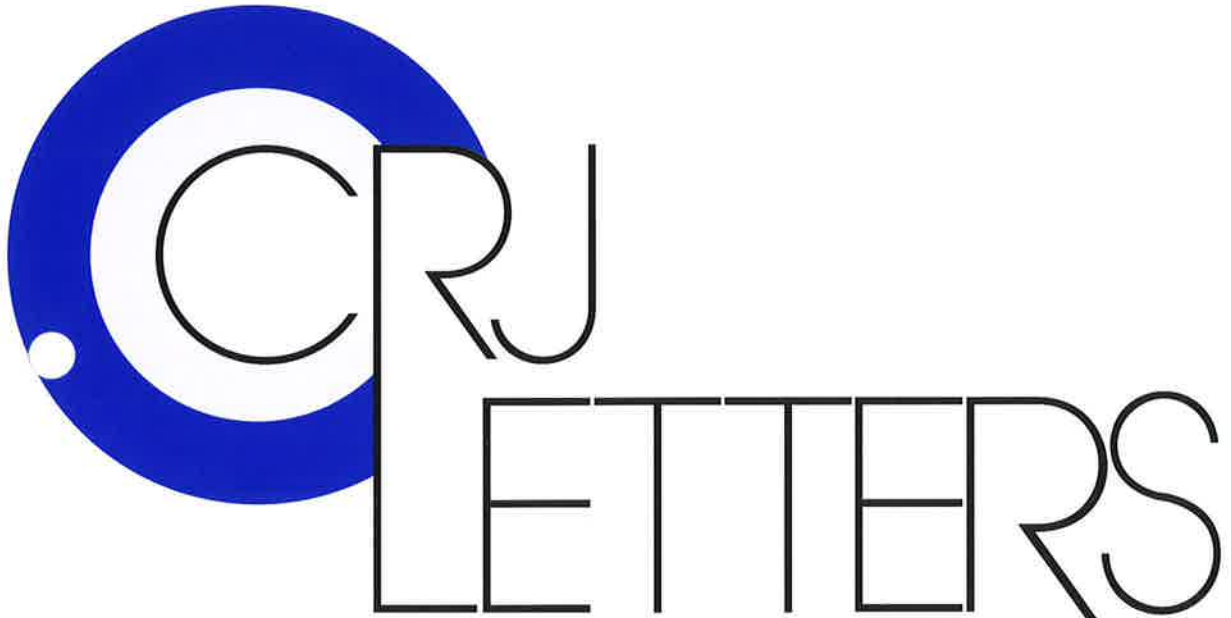


Vol.15 No.1
August 2002



CRJ LETTERS

— 卷頭論文 —

生活習慣病モデルにおける血管周囲神経機能とそのリモデリング



CHARLES RIVER
JAPAN, INC.

生活習慣病における血管周囲神経機能とそのリモデリング

岡山大学大学院自然科学研究科臨床薬学講座

川崎 博己, 芳原 成美, 中村 有沙

はじめに

生活習慣病は、高血圧、肥満、糖尿病、高脂血症、動脈硬化、心筋梗塞、脳卒中、大腸癌、肺癌（扁平上皮癌）、アルコール性肝炎、歯周病が含まれる疾患群で、1996年公衆衛生審議会成人病難病対策部会が定めた名称である。食生活、運動、喫煙、飲酒、休養などの生活習慣がこれらの疾患の発症に深くかかわっているが、個人の努力で改善できることも特徴である。生活習慣病は沈黙の病気とも呼ばれ、発症の時期が不明で、発症した後一定期間自覚症状がなく、静かに進行する。そのため、ある日突然の苦痛を伴う発作が起こり、重要な組織・器官が破壊され、もはや生活習慣の改善では回復不可能な状態が生じる。その後は重大な後遺症のため長期間のリハビリテーションを余儀なくさせられ、生活の質は大幅に低下する。生活習慣病では血管の障害による疾患、すなわち動脈硬化、虚血性心疾患、高血圧、脳卒中が大部分を占め、しばしば致命的な経過を取る。近年、社会的にも問題となっている糖尿病も、合併症として網膜症、腎症、末梢血管障害を起こすがいずれも血管の障害による。従って、生活習慣病ではいかに血管の機能を正常に維持するかが重要と思われる。「人は血管と共に老いる」と言われるゆえんである。日本における生活習慣病で糖尿病患者は約690万人、その予備群を含めると1370万人、高血圧患者は約3400万人、高脂血症は2300万人といわれ生活習慣病の大部分を占める。これらの疾患を重複して持っている患者は非常に多いので、日本における生活習慣病患者の総数は約4000万人といわれている。驚くことに、その内約3000万人は治療を受けずに疾患が悪化していると考えられている。

生活習慣病の大部分を占める本態性高血圧は末梢血管抵抗の異常緊張に基づくと考えられているが、その原因は依然不明である。本態性高血圧は、自覚症状がないまま進行し、脳卒中や心筋梗塞などの循環器疾患による突然死を起すので、Silent Killer（静かなる殺人者）とも呼ばれ、循環器疾患の重大な危険因子である。高血圧とともに

生活習慣病の大部分を占める糖尿病はインスリンの分泌や作用の不足によって生じるが、循環器疾患の危険因子である。糖尿病が進行すると動脈硬化を起こして血管はもろくなり、糖尿病性の腎症（血液透析導入）や網膜症（失明）など血管障害に起因する合併症を生じる。最近、インスリンが十分に分泌されているにもかかわらずその働きが十分でないインスリン抵抗性が高血圧や動脈硬化の進展に重要な役割を果たしている可能性が指摘されている。インスリンは内因性の血管作動ペプチドとして働き循環調節に関与している可能性が考えられ、さらに本態性高血圧の病因の一つにも上げられている。

著者プロフィール



川崎 博己 (かわさきひろむ)

(1946年生；出身地 長崎県)

学歴および職歴

昭和44年 福岡大学薬学部薬学科卒業
昭和44～46年 福岡大学薬学部助手
昭和46～53年 九州大学大学院薬学研究科修士・博士（薬理学教室）
昭和53年 薬学博士
昭和53～54年 第一薬科大学 講師（薬理学教室）
昭和54～平成6年 宮崎医科大学 助教授（薬理学教室）
昭和55～57年 南イリノイ大学医学部薬理学教室に留学
平成6～9年 岡山大学医学部付属病院薬剤部 助教授・副薬剤部長
平成9～11年 岡山大学薬学部 教授（臨床薬学教室）
平成11年～ 岡山大学大学院自然科学研究科 教室に配置換（臨床薬学講座）現在に至る

主な研究分野：循環器薬理、中枢神経薬理、血管の神経支配、高血圧成因研究

所属学会：日本薬理学会（評議員）、日本神経精神薬理学会（評議員）、SHR学会（評議員）、日本心脈管作動物質学会（評議員）、日本臨床薬理学会、日本薬学会、日本高血圧学会、日本循環器学会、日本神経化学会、日本医療薬学会、米国神経科学会（Society for Neuroscience）

趣味：音楽鑑賞、フルマラソン挑戦への訓練中

血管はその緊張を変化させて生体の臓器機能を支える重要な要素である臓器血流量を調節している。血管緊張は末梢血管抵抗を生み出すが、その効果組織が血管平滑筋である。血管平滑筋が富む動脈系の終末細動脈は抵抗血管と呼ばれる小動脈から細動脈の部分で主に毛細血管前抵抗 (precapillary resistance) が発生する (1)。この末梢血管抵抗、すなわち血管緊張度の調節は、神経性機序や循環作動因子などによる外因性の機序、wall tension、血管作動因子に対する感受性、血管壁の構成変化などの内因性機序が複雑に関与している。これらの中でも血管周囲神経による神経性調節が重要な役割を果たしている。血管緊張調節機構の異常は末梢血管抵抗の増大を来し、高血圧の病因となる。

一般に、血管周囲神経はノルアドレナリン (NA) を伝達物質とする血管収縮性の交感神経が主に分布し、アセチルコリンを伝達物質とする副交感神経はほとんど分布していない。しかし、近年、血管に非アドレナリン・非コリン性 (nonadrenergic noncholinergic, NANC) 神経が分布し、血管緊張度調節に関与していることが明らかにされている。NANC神経には、交感神経や副交感神経において各々NAやアセチルコリンの co-transmitterとして共存すると考えられている物質を伝達物質とするものや知覚神経に含まれる遠心性機能 (efferent function) を有するニューロンと考えられているものが含まれる。我々はラット腸間膜動脈に強力な血管弛緩作用を持つペプチド (カルシトニン遺伝子関連ペプチド, CGRP) を伝達物質とする神経が血管周囲神経として分布し、血管緊張度調節に関与していることを明らかにした。全身の血管床の中で腸間膜循環は最も大きな血管床のひとつであり、全身の循環への関与も大きいと考えられている。このため、局所臓器循環における調節機構のみならず全身循環の調節機構を検討する場合にも、上腸間膜動脈をはじめとする腸間膜循環系が検討対象として用いられることが多い。本稿では主に上腸間膜動脈やその分枝動脈を含む血管床標本について行った当研究室の研究を紹介し、生活習慣病モデルの高血圧自然発症ラット (SHR/NCrjラット: 日本チャールス・リバー(株)より購

入) および糖尿病ラットにおける血管周囲神経の機能変化とリモデリングについて述べる。

1. SHRにおける血管周囲神経機能の変化 1-1. ノルアドレナリン (NA) 作動性神経

血管周囲神経の交感神経は、血管収縮性の神経で、血管緊張度調節における神経性調節の主たる機能を担っている神経で、NAを主な伝達物質とするのでNA作動性神経と呼ばれる。NAの他にニューロペプチドY (NPY) およびアデノシン三リン酸 (ATP) などが co-transmitterとして関与していると考えられている (2)。腸間膜動脈にNA作動性神経が分布していることは、免疫組織化学的検討、血管周囲神経の電気刺激による血管収縮反応 (3) やNAの遊離測定 (4, 5) により確認されている。このNA遊離はCa²⁺依存性で、N型Ca²⁺チャンネルが関与している (6)。NA作動性神経は上腸間膜動脈血管壁の外膜~中膜境界域に分布し、近位腸間膜動脈よりも末梢動脈に密である。

腸間膜動脈におけるNA作動性神経の主な作用は伝達物質NAを介した血管収縮作用であり、シナプス後 α_1 受容体を介する作用である (7)。最近、 α_1 受容体はさらにサブタイプに分類・検討され、分子生物学的手法・結合実験・薬理学的解析によりヒトやラットにおいて α_{1A} 、 α_{1B} 、 α_{1C} 、 α_{1D} の各サブタイプの存在が報告されている (8)。これらのサブタイプ受容体がどのような機能上の違いを有するのことは未だ不明であるが、血管反応の解析で α_{1A} の関与が主であることや、近位血管では α_{1B} が、遠位血管では α_{1A} が主に関与すると言われている。

伝達物質NAは β 受容体を刺激して生理反応を発現する。腸間膜動脈を用いた結合実験や血管反応実験において β 受容体の存在が確認されている。シナプス後に存在する β 受容体は拡張反応に関与し、主に β_1 受容体と考えられる (9)。さらに、シナプス後に存在する β_2 受容体が血管局所のアンジオテンシンIIの遊離を促進する報告があり (9)、組織のレニン・アンジオテンシン系との関連が示唆されている。この β 受容体を介する血管拡張反応は血管内皮非依存性と考えられているが、内皮機能の関与の報告もある。また、 β_1 および β_2 受容体を介す

る血管拡張機序には、アデニレートシクラーゼ活性上昇によるcAMPの増加が主体であるが、ATP感受性K⁺チャンネルやCa²⁺感受性K⁺チャンネルの関与も知られている。

NA作動性神経は、シナプス前に存在する受容体を介して伝達機構の修飾を受けている。終末から遊離されたNAはシナプス前に存在するオートレセプターとしての α_2 受容体を介して、神経終末からのNA遊離を抑制することでNA作動性神経機能を調節している。また、NA作動性神経刺激による血管反応やexcitatory junction potentials(以下EJP)の解析から、シナプス前に β_2 受容体が存在し、NA作動性神経終末からの伝達物質遊離を促進すると考えられている(9, 10)。

NPYはNA作動性神経に含有され、NA作動性神経のco-transmitterとされている(2)。ラット腸間膜動脈においてもNPY含有神経が血管周囲に存在し(2)(図1A、図2A)、NPY免疫蛍光とNA免疫蛍光染色を比較した検討では、各々が同じパターンで分布していることから、同一の神経に存在しているとする説を支持している。血管周囲神経刺激による血管収縮反応にNPYの関与している成分が存在し、シナプス後受容体はY₁受

容体と考えられている。また、NPYはシナプス後のNA作動性神経性血管反応には促進的に作用する。このようにNPY作動性神経の血管に対する作用は血管収縮性であるが、一方、NPYはNA作動性神経からのNA遊離を α_2 受容体を介さずに抑制するので、シナプス前NPY受容体を介してNA遊離を抑制的に調節していると考えられる。NPYのシナプス前受容体は他の臓器での検討ではY₂受容体と考えられている。

さらにもう一つのco-transmitterとされているATPも、NA作動性神経シナプス前に存在するプリン受容体を介してNA遊離に対して抑制的に作用している(11)。また、ATPの分解産物で、神経以外の周囲組織にも存在すると考えられているアデノシンも、腸間膜動脈での交感神経性血管収縮、EJPやNA遊離の検討からNA作動性神経シナプス前プリン受容体を介してNA遊離を抑制しているとされる。ATPはシナプス前P₂受容体を介して、アデノシンはシナプス前P₁受容体(おそらくA₁サブタイプ)を介して作用すると考えられ、抑制作用はATPよりアデノシンが強いといわれる。腸間膜動脈についても、ATPは血管収縮を生じ、血管周囲神経刺激によるEJPや血管収縮反応にプリン受容体を介する要素が存在する。交感神経性の血管収縮のうちプリン作動性は一過性の急速な早期反応相を示し、次いでNA作動

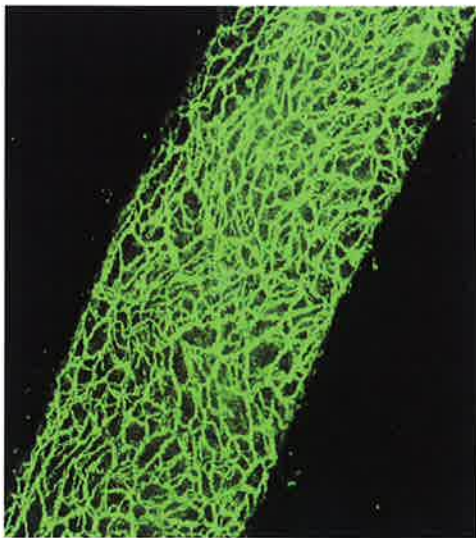


図1A：正常ラット腸間膜動脈の血管範囲に分布するNPY含有神経(NPY：血管周囲神経のノルアドレナリン作動性神経のco-transmitterの一つでニューロペプチドY)

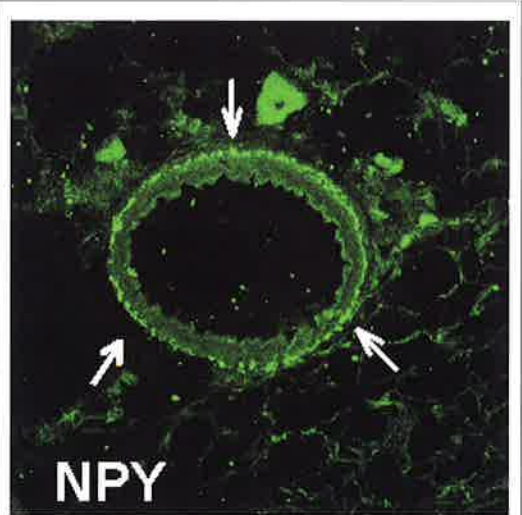


図2A：図1Aの血管の断面図(血管外膜層(矢印)に分布するNPY含有神経の免疫染色)

性神経の α 受容体を介する緩徐で大きな反応相が観察されているが、腸間膜動脈においても同様の反応が観察されている。このATPによる血管収縮はシナプス後 P_{2X} 受容体を介する。ATPの分解産物であるアデノシンとATPは交感神経シナプス前に存在する受容体、おそらく P_1 受容体 A_1 サブタイプ、を介してATPやNA遊離に抑制的に作用していると考えられる。

SHRではNA作動性神経機能の亢進状態が存在し、これが高血圧の発症・維持・進行に重要な要因として関与している。SHRの腸間膜動脈においてもNA含有神経の分布密度の増加、動脈組織内NA濃度の増加、神経刺激および外因性NA投与に対する血管収縮反応の亢進が認められる。交感神経刺激によるNA遊離の検討では、高血圧が固定したSHR(12~15週齢)で亢進している報告と有意な差がないとする報告がある(12, 13)。しかし、交感神経機能の亢進状態は2日齢~4週齢の早期・高血圧前状態のSHRにすでに認められる。

腸間膜動脈における交感神経活動の修飾因子に関しては、SHRにおいてシナプス前オートレセプターである β_2 受容体を介する伝達物質遊離促進がWKY/NCrjラット(日本チャールス・リバー(株)より購入)に比べて増強し(9)、この増強作用は4週齢ですでに認められる。また、NAの神経への再取り込み能の差による機序も示唆されている。また、レニン・アンジオテンシン系との関与では、交感神経刺激およびNA投与による血管収縮反応のアンジオテンシンIIによる増強作用はWKYに比べてSHRで大きい。体液増加型高血圧モデルのDOCAラットでの検討でもNAに対する反応が亢進している。

腸間膜動脈に分布するNPY作動性神経と高血圧との関連についても検討されている。WKYに比べてSHR、脳卒中易発症SHR(SHRSP)においてNPY含有神経の分布密度が増加し、この増加は4週齢や7週齢の高血圧前状態でもすでに認められている。また、シナプス前NPY受容体を介したNA遊離抑制作用はSHRでは減弱し、一方、外因性NA投与による血管収縮反応に対するNPYの血管収縮増強作用はSHRではWKYより大きい(14)。

ATP・アデノシンに関しては、シナプス前

オートレセプターを介した伝達物質ノルアドレナリンの遊離抑制作用がSHRでは減弱しており(12, 13)、この減弱は5週齢においてすでに認められる。

2. 非アドレナリン・非コリン性(NANC)神経

交感神経や副交感神経の自律神経とは解剖学的に異なる神経と考えられるNANC神経が血管周囲神経として分布し血管緊張調節に関与している可能性も示唆されている。

2-1. カルシトニン遺伝子関連ペプチド(CGRP)作動性神経

上腸間膜動脈は自律神経と異なるNANC神経の分布が豊富に分布している。筆者はNANC神経で最も密に分布する神経として、強力な血管拡張作用を有するCGRPを含有する神経を見出した(15)。その線維は主に血管外膜層、一部は中膜筋層に分布する(図1B, 図2B)。さらに、CGRP含有神経性の血管拡張反応が内因性CGRPによって仲介されることから、CGRPが伝達物質であることを明らかにした(15)。CGRPの拡張反応は強力であり、比較的大きな血管では内皮・NO依存性、小さい血管では内皮・NO非依存性である。NANC神経からのCGRP遊離は細胞外 Ca^{2+} 濃度依存性である(16)。このCGRP含有神経末端上にはCGRP受容体、 α_2 受容体、NPY受容体、アンジオテンシンII受容体が存在し、遊離したCGRPや交感神経あるいはレニン・アンジオテンシン系がこれらの受容体を介して、CGRP遊離を抑制的に調節していると考えられている(5, 17, 18)。また、ムスカリン性アセチルコリン受容体がシナプス前CGRP神経上に存在し、その刺激はCGRP遊離を促進する(19)。一方、交感神経上にはニコチン性アセチルコリン受容体が分布し、その刺激は交感神経から未知の伝達物質遊離を起こし、この物質がCGRP神経からCGRPを遊離する(20, 21)。CGRPは交感神経からのNA遊離には影響を与えないが、その強力な血管弛緩機序によって交感神経性の血管収縮を生理的拮抗によって抑制し、交感神経機能を抑制的に調節している(5, 22)。CGRP作動性神経は知覚神経に含まれるので、軸索反射としてCGRPが遊離すると考えられているが、脊髄穿刺ラットでの検討では、CGRP作動性神経が中枢神経によって調節されている可能性も示唆されている

(23)。

SHRにおけるCGRP作動性神経の機能に関しては、WKYに比べてCGRP作動性神経による血管拡張反応の減弱、CGRP含有神経線維分布の減少や神経からのCGRP遊離の減少がSHRで認められ、CGRP作動性神経機能自体が減弱していると考えられている(24, 25)。この減弱は8週齢では認めないが、15週齢では出現しており、加齢にしたがって減弱する(24)。さらに、CGRPの合成部位である脊髄後根におけるCGRP mRNA量がSHRではWKYに比較して減少しているが、この現象も加齢に従って増大する(26, 27)。一方、腸間膜動脈血管における組織CGRP含量はWKYに比べてSHRにおいて大きい(27)。この現象はSHRではCGRP合成能が低下しているにもかかわらず、神経終末からのCGRP遊離が減少しているため、結果として組織含量が増大しているものと思われる。これらのことからSHRでは抵抗血管CGRP神経機能は低下しており、その結果相反的な交感神経機能が促進された状態となり、血管抵抗が亢進している可能性を示唆している。

SHRにおけるCGRP神経機能の低下の原因を明らかにするために、SHRに各種抗高血圧薬を長期投与(8週間)し、血管周囲神経機能の変化を検討した。その結果、各種

抗高血圧薬の中で、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬(カプトプリル、テモカプリル)およびアンジオテンシンII受容体(AT1R)拮抗薬(カンデサルタン)の慢性投与は血圧下降とともに、CGRP神経性血管拡張反応の改善(7)、脊髄後根CGRP mRNA量の増加、CGRP神経線維密度の増加、組織CGRP含量の増加が起こっていることが明らかとなった(28, 29)。他の抗高血圧薬(血管拡張薬;ヒドララジン, Ca拮抗薬;ニカルジピン、プラニジピン, β 遮断薬;プロプラノロール、ピンドロール)では血圧下降は観察されるがCGRP神経機能の改善効果は認められない(28, 29)。したがって、組織レニン・アンジオテンシン系がCGRP神経機能低下に関与していると考えられる。さらに、組織レニン・アンジオテンシン系によって生じたアンジオテンシンIIがCGRP作動性神経上に分布するアンジオテンシンII受容体を介して神経からのCGRP遊離を抑制する作用があり(18)、高血圧病態におけるレニン・アンジオテンシン系の賦活化がCGRP作動性神経の活動を抑制していることが考えられる。一方、SHRやSHRSPの血管平滑筋上ではCGRP神経機能低下のためCGRP受容体のup-regulationが生じている可能性がある(24)。

以上のように、高血圧病態の形成において腸間膜動脈血管などの抵抗血管では、そ

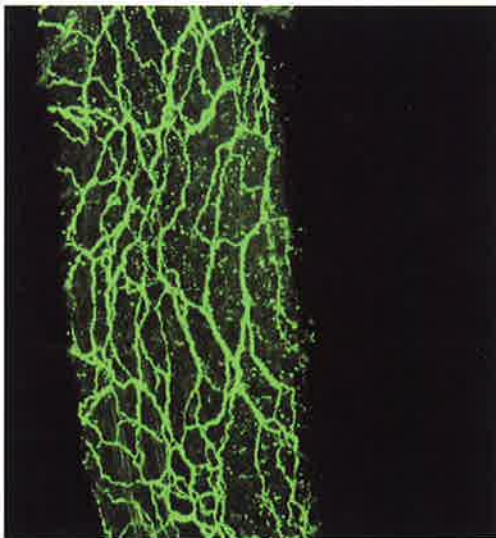


図1 B: 正常ラットの上腸間動脈に分布するCGRP含有神経(CGRP:強力な血管拡張作用を有するカルシトニン遺伝子関連ペプチド)

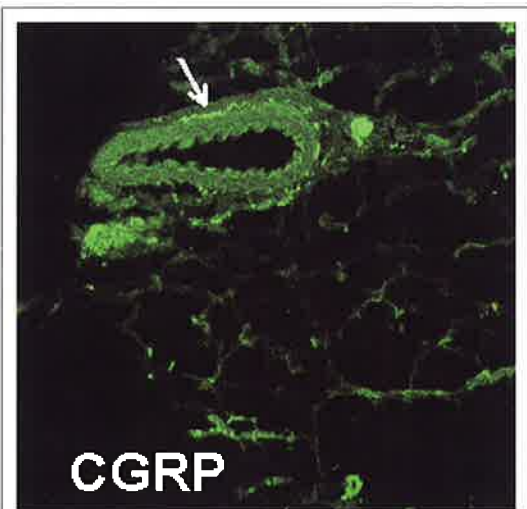


図2 B: 図1 Bの血管の断面図(血管外膜層に分布(矢印)するCGRP含有神経の免疫染色)

の神経性調節機構は以下のような変化を生じていると思われる。すなわち1)交感神経分布の増加、単位刺激当たりの交感神経からのNAをはじめとする血管収縮性伝達物質の遊離増加を基礎とする交感神経機能の亢進。2)交感神経機能に対して抑制的に作用するシナプス前受容体機能の低下による抑制の減弱と、促進的に作用するシナプス前受容体機能の亢進。3)交感神経の血管収縮作用に対して相反的に機能している血管拡張性神経(CGRP神経)の機能低下。4)血管緊張度亢進に作用する修飾因子に対する血管収縮性神経の易亢進性と、同因子による血管拡張性神経機能の抑制。さらに、このような神経性調節の変化に加えて、血管中膜平滑筋の増加による血管収縮力の増大が比較的早期から複雑に関連し合って高血圧病態を生じさせていると考えられる。したがって、SHRは遺伝的に血管周囲神経の分布密度が変化している可能性が高く、その結果血管緊張度調節異常が生じて高血圧を発生すると考えられる。すなわち、血管周囲神経は緊張調節を行うために分布密度を動的に変化させ、リモデリングを起こしているのではないかと推察される。

3. 糖尿病における血管周囲神経機能の変化

糖尿病では、合併症として神経障害が発生することが知られている。ストレプトゾトシン誘発糖尿病ラット(Crj:Wistarラットで作製)では、上腸間膜動脈の血管周囲神経刺激による交感神経性血管収縮反応は対照群のCrj:Wistarラットと比べて有意差がないが、血管の基礎トーンは糖尿病群が低い。また、8週齢糖尿病ラットではNPY含有神経分布には変化が少なく、CGRPでは各々の含有神経分布および組織内濃度が増加している。しかし、外因性CGRP投与による血管拡張反応は対照群ラットと差がなく、血管周囲の血管拡張性神経刺激による拡張反応は、むしろ糖尿病群で減少している(30, 31)。

Crj:CD(SD)IGSラットにフルクトースを食餌負荷して作製したフルクトース負荷(FF)ラットでは、血糖値は正常食餌対照群と差は見られないが、高インスリン血症、高コレステロール血症となり、インスリン抵抗性を示す。このFFラットでは、腸間膜

動脈に分布する交感神経機能の亢進とCGRP神経機能低下が観察される(未発表)。さらに、インスリン抵抗性と肥満を持つOLETFラット(Otsuka Long-Evans Tokushima Fatty rat)でも、腸間膜動脈の交感神経機能亢進とCGRP神経機能低下が観察される。FFラットおよびOLETFラットにおける血管周囲神経機能変化は、インスリン抵抗性改善薬(トログリタゾン、ピオグリタゾン)長期投与によってインスリン抵抗性を改善することによって改善される(未発表)。

以上のように糖尿病、その前段階のインスリン抵抗性状態では交感神経機能の亢進とCGRP神経機能の低下が起こっていると考えられ、血管周囲神経機能の変化の進展度合いによって高血圧を併発する可能性が考えられる。

おわりに

以上に述べたように、生体で大きな血管床であり、血圧調節に影響を及ぼす腸間膜循環系は従来考えられていた交感神経による調節のみではなく、NANC神経からも神経性調節をうけていることが明らかとなってきた。これらの神経性調節を神経伝達物質の血管に対する作用の点から考えると、血管収縮性神経としてNA作動性、NPY作動性、ATP作動性の神経が働き、血管拡張性神経としては主にCGRP作動性の神経が作用している。これらの神経活動は独立したものではなく、NA作動性神経を中心に相互に影響し合い、さらに各々の神経活動が他の血管作動因子の修飾をうけることによって、より複雑に連携して血管緊張度調節を行っていると思われる。しかし、同一の神経活動に複数の伝達物質が作動している意義、一つの伝達物質が効果器上の複数のシナプス後受容体に作用している意義、様々なシナプス後受容体の効果器上の分布、など未だ不明な点が多い。このような神経性調節の生体における機構と高血圧、糖尿病などの生活習慣病病態への関与を解明することが、循環機能や消化器系機能に関する理解の進歩と疾患の原因解明および治療薬の開発に寄与すると期待される。

<参考文献>

- 1) Mulvany MJ, Aalkjaer C (1990) Structure and function of small arteries. *Physiol Rev* 70, 921-96
- 2) Lundberg JM (1996) Pharmacology of cotransmission in the autonomic nervous system: Integrative aspects on amines, neuropeptides, adenosine triphosphate, amino acids and nitric oxide. *Pharmacol Rev* 48, 113-178
- 3) Nilsson H, Goldstein M, Nilsson O (1986) Adrenergic innervation and neurogenic response in large and small arteries and veins from the rat. *Acta Physiol Scand* 126, 121-133
- 4) Kawamura K, Ando K, Takebayashi S (1989) Perivascular innervation of the mesenteric artery in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 14, 660-665
- 5) Kawasaki H, Takasaki K (1993) Calcitonin gene-related peptide and neural control of vascular tone. *Folia Pharmacol Japon* 101, 1-15
- 6) Williams TJ, Clarke DE (1995) Characterization of α 1-adrenoceptors mediating vasoconstriction to noradrenaline and nerve stimulation in the isolated perfused mesentery of rat. *Br J Pharmacol* 114, 531-536
- 7) Kong JQ, Taylor DA, Fleming WW (1994) Functional distribution and role of alpha-1 adrenoceptor subtypes in the mesenteric vasculature of the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 268, 1153-1159
- 8) Piascik MT, Smith MS, Soltis EE, Perez DM (1994) Identification of the mRNA for the novel α 1D-adrenoceptor and two other α 1-adrenoceptors in vascular smooth muscle. *Mol Pharmacol* 46, 30-40
- 9) Kawasaki H, Cline WH, Su C (1984) Involvement of the vascular renin-angiotensin system in beta adrenergic receptor-mediated facilitation of vascular neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 231, 23-32
- 10) Kuriyama H, Makita Y (1984) The presynaptic regulation of noradrenaline release differs in mesenteric arteries of the rabbit and guinea-pig. *J Physiol* 351, 379-396
- 11) Jackson EK (1987) Role of adenosine in noradrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* 253, H909-H918
- 12) Kamikawa Y, Cline Jr WH, Su C (1980) Diminished purinergic modulation of the vascular adrenergic neurotransmission in spontaneously hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 66, 347-353
- 13) Kubo T, Su C (1983) Effects of adenosine on [3H] norepinephrine release from perfused mesenteric arteries of SHR and renal hypertensive rats. *Eur J Pharmacol* 87, 349-352
- 14) Fan XM, Hendley ED, Forehand CJ (1995) Enhanced vascular neuropeptide Y-immunoreactive innervation in two hypertensive rat strains. *Hypertension* 26, 758-763
- 15) Kawasaki H, Takasaki K, Saito A, Goto K (1988) Calcitonin gene-related peptide acts as novel vasodilator neurotransmitter in mesenteric resistance vessels of the rat. *Nature* 335, 164-167
- 16) Fujimori A, Saito A, Kimura S, Watanabe T, Uchiyama Y, Kawasaki H, Goto K (1989) Neurogenic vasodilation and release of calcitonin gene-related peptide (CGRP) from perivascular nerves in the rat mesenteric artery. *Biochem Biophys Res Commun* 165, 1391-1398
- 17) Nuki C, Kawasaki H, Takasaki K, Wada A (1994) Pharmacological characterization of presynaptic calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptors on CGRP-containing vasodilator nerves in rat mesenteric resistance vessels. *J Pharmacol Exp Ther* 268, 59-64

- 18) Kawasaki H, Takenaga M, Araki H, Futagami K, Gomita Y (1998) Angiotensin inhibits neurotransmission of calcitonin gene-related peptide-containing vasodilator nerves in mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats. *J Pharmacol Exp Ther* 284, 508-515
- 19) Takenaga M, Kawasaki H, Wada A, Eto T (1995) Calcitonin gene-related peptide mediates acetylcholine-induced endothelium-independent vasodilation in mesenteric resistance blood vessels of the rat. *Circ Res* 76, 935-941
- 20) Shiraki H, Kawasaki H, Tezuka S, Nakatsuma A, Kurosaki U. (2000) Endogenous calcitonin gene-related peptide (CGRP) mediates adrenergic dependent vasodilation induced by nicotine in mesenteric resistance arteries of the rat. *Br. J. Pharmacol.* 130, 1083-1091.
- 21) Shiraki H., Kawasaki H, Tezuka S, Nakatsuma A, Kurosaki U. (2001). Adrenergic nerves mediate acetylcholine-induced endothelium-independent vasodilation in the rat mesenteric resistance artery. *Eur. J. Pharmacol.*, 419, 231-242.
- 22) Kawasaki H, Nuki C, Saito A, Takasaki K (1990) Role of calcitonin gene-related peptide containing nerves in the vascular adrenergic neurotransmission. *J Pharmacol Exp Ther* 252, 403-409.
- 23) Taguchi T, Kawasaki H, Imamura T, Takasaki K (1992) Endogenous calcitonin gene-related peptide mediates nonadrenergic noncholinergic depressor response to spinal cord stimulation in the pithed rat. *Circ Res* 71, 357-364
- 24) Kawasaki H, Saito A, Takasaki K (1990) Age-related decrease of calcitonin gene-related peptide-containing vasodilator innervation in the mesenteric resistance vessel of the spontaneously hypertensive rat. *Circ Res* 67, 733-743.
- 25) Kawasaki H, Takasaki K (1992) Age-related decrease of neurogenic release of calcitonin gene-related peptide from perivascular nerves in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens A* 14, 989-1001.
- 26) Kawasaki H, Nuki Y, Yamaga N, Kurosaki Y, Taguchi T. (2001) Decreased depressor response mediated by calcitonin gene-related peptide (CGRP)-containing vasodilator nerves to spinal cord stimulation and levels of CGRP mRNA of the dorsal root ganglia in spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 23, 693-699.
- 27) Yamaga N, Kawasaki H, Inaizumi K, Shimizu M, Nakamura A, Kurosaki Y (2001) Age-related decrease in calcitonin gene-related peptide mRNA in the dorsal root ganglia of spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 86, 448-450.
- 28) Kawasaki, H (1992) Effects of chronic administration of antihypertensive drugs on vasodilation mediated by calcitonin gene-related peptide-containing vasodilator nerves in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 19, 569-573.
- 29) Kawasaki H, Okazaki M, Nakatsuma A, Mimaki Y, Araki H, Gomita Y (1999) Long-term treatment with angiotensin converting enzyme inhibitor restores reduced calcitonin gene-related peptide-containing vasodilator nerve function in mesenteric artery of spontaneously hypertensive rats. *Jpn J Pharmacol* 79, 221-229.
- 30) Ralevic V, Belai A, Burnstock G (1993) Impaired sensory-motor nerve function in the isolated mesenteric arterial bed of streptozotocin-diabetic and ganglioside-treated streptozotocin-diabetic rats. *Br J Pharmacol* 110, 1105-1111
- 31) Belai A, Milner P, Aberdeen J, Burnstock G (1996) Selective damage to sensorimotor perivascular nerves in the mesenteric vessels of diabetic rats. *Diabetes* 45, 139-143

日本チャールス・リバーからのお知らせ

分譲開始！
CRJの
各種ヒト肝細胞

浮遊型凍結ヒト肝細胞

NEW 付着型凍結ヒト肝細胞

NEW 非凍結ヒト新鮮肝細胞

(Donor List/Characterization Listあります)

CRJのサル・ビーグル凍結肝細胞

(Donor List/Characterization Listあります)

CRJのラット凍結肝細胞

(Characterization Listあります)

CRJのヒトマイクロゾーム・S9

(Donor List/Characterization Listあります)

CRJの各種動物マイクロゾーム・S9

いずれもIVT社(USA)が調製し、各国の研究者から大きな信頼をいただいている製品です。
日本ではCRJ(日本チャールス・リバー)が販売しています。

製品リスト

●ヒト凍結肝細胞 (各male, female)

包装単位：凍結肝細胞 (5x10⁶ cells/vial以上)

浮遊型ヒト凍結肝細胞 Single donor (5x10⁶ cells/vial以上)

付着型ヒト凍結肝細胞 **NEW** Single donor (5x10⁶ cells/vial以上)
(P450 induction試験用)

●ヒト新鮮肝細胞 **NEW** (非凍結品)

12~96-well Culture Plate, 12~96-well Culture Plate Matrigel, 各種T-Flaskでもご用意できます。(Lanford培地使用可)

数回/月の頻度の入手時の輸入となります。詳細は、電話またはメールにてお問い合わせください。

●ラット凍結肝細胞 (各male, female)

包装単位：凍結肝細胞 (5x10⁶ cells/vial以上)

SD-ラット凍結肝細胞 Pooled (5x10⁶ cells/vial以上)

●ヒト小腸マイクロゾーム

包装単位：マイクロゾーム (5mg/0.25mℓ)

ヒト小腸マイクロゾーム Pooled human (10 Donors)

●SD-ラット誘導肝マイクロゾーム・S9 (各標品のみ)

包装単位：マイクロゾーム (10mg/0.5mℓ), S9 (40mg/2.0mℓ)

Aroclor 1254, B-Naphthoflavone, Clofibrate, Isoniazid, Dexamethazone, 3-Methylcholanthrene, Phenobarbitalの各薬剤で誘導した雄SD-ラット誘導肝マイクロゾーム・S9が在庫にございます。お問い合わせください。

●ヒト肝マイクロゾーム・S9 (Single donorはmale, female)

包装単位：マイクロゾーム (10mg/0.5mℓ, 20mg/1.0mℓ)
S9 (30mg/1.5mℓ)

ヒト肝マイクロゾーム Single donor (Donor listあり)

ヒト肝マイクロゾーム Pooled human (15 donors)

ヒト肝S9 Single donor (Donor listあり)

ヒト肝S9 Pooled human (15 donors)

●各種動物肝マイクロゾーム・S9 (各雌雄)

包装単位：マイクロゾーム (10mg/0.5mℓ), S9 (30mg/1.5mℓ)

SD-ラット マイクロゾーム, S9

ウイスターラット マイクロゾーム, S9

フィッシャーラット マイクロゾーム, S9

ICR/CD-1マウス マイクロゾーム, S9

モルモット マイクロゾーム, S9

NZホワイトラビット マイクロゾーム, S9

ビーグル犬 マイクロゾーム, S9

カニクイザル マイクロゾーム, S9

アカゲザル マイクロゾーム, S9

●腎マイクロゾーム (各雌雄)

包装単位：マイクロゾーム (10mg/0.5mℓ)

ビーグル犬腎マイクロゾーム・S9

カニクイザル腎マイクロゾーム・S9

※いずれの製品も研究用です。治療、診断には使用しないでください。※タンパク濃度は標準参考値です。実測値はお買い上げ時添付のデータに記載されています。
※いずれもIVT社の調製品です。いずれもバイオハザード品としてお取り扱いください。

Email: crj-sd@yokohama.email.ne.jp

http://www.crj.co.jp

SERVICES FOR RESEARCH MODELS

Charles River Japan, Inc.

凍結受精卵の供給

Cryopreservation & Storage

受精卵の採取・凍結受精卵の作成

処置動物作成

臓器摘出動物作成
カニューレレーション動物作成

血清・血漿・臓器の供給

対象：自社生産動物



納品までのステップ

凍結受精卵の販売

対象動物種

C57BL/6NCrj, BALB/cAnNCrj,
Crj:CD-1 (ICR), Crj:B6C3F1, Crj:BDF1

卵の種類・納期・納品場所のご確認



お見積り・ご確認



ドライシッパーによる出荷・納品

血清・血漿の販売

血清・血漿の種類

ラット・マウス・モルモット

動物種類・採取方法・納期・納品場所
のご確認



お見積り・ご確認



作成・出荷・納品

処置動物・手術動物の販売

処置動物の種類・条件のご確認



お見積り・ご確認



作成・出荷・納品

お問い合わせは

第二営業部 TEL 045(474)9336 FAX 045(474)9341
第一営業部 TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341
東京営業所 TEL 045(474)9340 FAX 045(474)9341
大阪営業所 TEL 06(6543)3901 FAX 06(6543)3908
筑波営業所 TEL 0298(54)9925 FAX 0298(54)9935

CRJ LETTERS Vol.15 No.1 この小冊子に関するご意見、ご要望を下記までお寄せください。

発行日：平成14年8月

発行所：日本チャールス・リバー株式会社

〒222-0033 横浜市港北区新横浜2-3-8 東伸24新横浜ビルB-4階

電話045(474)9340

企画・編集：日本チャールス・リバー株式会社 制作：株式会社 オービックO.A



日本チャールス・リバー株式会社

・弊社の英文社名は Charles River Japan, Inc. です

動物についてのお問合せ、ご注文先

国内飼育動物 ☎045(474)9350 ファックス045(474)9351

輸入動物 ☎045(474)9340 ファックス045(474)9341