

## マウスにおけるフェニレフリン誘導唾液分泌反応に 及ぼすレセルピンの影響

吉田 熙, 村井 繁夫, 五日市 治, 斎藤 裕志

小川 俊子, 菊池 哲郎, 伊藤 忠信

岩手医科大学歯学部歯科薬理学講座

(主任: 伊藤 忠信 教授)

(受付: 1995年10月16日)

(受理: 1995年11月6日)

**Abstract :** The effect of single administration of reserpine on the response of the  $\alpha_1$ -adrenergic agonist, phenylephrine, to the salivary secretion in mice was examined. Although the effect of reserpine (0.1-10.0 mg/kg, s. c.) alone on the salivary secretion was tested in anesthetized and unanesthetized mice injected intravenously, intraperitoneally and subcutaneously, respectively, no salivary secretion was observed under these conditions. Thirty min after administration of reserpine (0.1-10.0 mg/kg), phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.)-induced salivation significantly increased depending on dosage of reserpine. However, this increase of phenylephrine-induced salivation was inhibited by phenoxybenzamine ( $\alpha$ -adrenergic blocking agent), not by propranolol ( $\beta$ -adrenergic blocking agent) and atropine (muscarinic cholinergic blocking agent). On the other hand, two days after administration of reserpine (1.0 mg/kg), phenylephrine-induced salivation significantly decreased by the level of about 41% compared to that of the mice without reserpine. However, seven days after administration, the altered responses to phenylephrine-induced salivation were not observed and showed the same level as that in mice without reserpine.

These results suggest that in mice singly pretreated with reserpine, phenylephrine can produce supersensitive and subsensitive responses to salivation, depending on the pretreatment time of reserpine.

**Key words :** Reserpine, Phenylephrine, Salivation, mice

### 抄 録

交感神経性  $\alpha_1$ -作動薬のフェニレフリンが誘導する唾液分泌反応に及ぼすレセルピン単回投与の影響について、マウスを用いて検討した。マウスにおける誘導唾液分泌反応について、ウレタン麻酔下と無麻酔下でレセルピン (0.1 から 10 mg/kg) をマウスの静脈内、腹腔内

および皮下にそれぞれ単回投与したときの影響について検討したが、唾液分泌はこれらの条件下では観察されなかった。レセルピン (0.1 から 10 mg/kg) 投与 30 分後では、フェニレフリン (5.0 mg/kg) を投与すると、誘導唾液分泌反応はレセルピンの用量に依存して有意に増大した。しかし、フェニレフリン誘導唾液量の増大はフェノキシベンザミン (交感神経  $\alpha$ -遮断薬)

Effect of reserpine on the phenylephrine-induced salivary secretion in mice.

Hiroshi YOSHIDA, Sigeo MURAI, Osamu ITSUKAICHI, Hiroshi SAITO, Toshiko OGAWA,

Tetsuro KIKUCHI, and Tadanobu ITOH

(Department of Pharmacology, School of Dentistry, Iwate Medical University, Morioka, 020 Japan)

によって抑制されたが、プロプラノロール（交感神経 $\beta$ -遮断薬）およびアトロピン（ムスカリン性の副交感神経遮断薬）によっては抑制されなかった。これに反してレセルピン2日後の投与では、フェニレフリン誘導唾液分泌反応はレセルピン投与しないマウスのレベルと比較して、約41%のレベルまで有意に減少した。しかし、7日後では、フェニレフリン誘導唾液分泌に対して変更された反応は観察されなかった。しかも、レセルピンを投与しなかったマウスのレベルと同じレベルを示した。

これらの結果は、単回にレセルピンを前投与したマウスにおいて、フェニレフリンがレセルピンの前投与時間の違いにより、感受性の上昇と感受性の低下を起こすことが示唆された。

## 結 言

レセルピン (Res) はフェノチアジン系やブチロフェノン系薬物の静穏作用や、交感神経系の機能低下作用などの薬理作用を有することから、臨床においては、抗精神病薬が使用困難な精神病患者に対しては比較的大量<sup>1)</sup>の Res が用いられ、また、高血圧症に対しては比較少量<sup>2,3)</sup>の Res が用いられている。しかし、いずれの場合においても Res の臨床効果は弱く、その上、錐体外路症状、低血圧症、うつ症状、消化器症状などの副作用が発現するため、その使用頻度は少ない。唾液分泌に関して、Res が精神病患者の治療薬として使用された時には唾液分泌は亢進し<sup>4)</sup>、抗高血圧薬として使用された場合には唾液分泌は抑制される<sup>5)</sup>という用量の二面性の作用が報告されている。これは Res が末梢神経および中枢神経の終末においてノルアドレナリン (NA) やセロトニン (5-HT) の遊離と枯渇を引き起こすためであると考えられている。しかし、Res のカテコールアミン遊離による唾液分泌とそれらの枯渇による唾液分泌については、未だ十分に明らかにされていない。その上、副交感神経作動薬<sup>6,7)</sup>や交感神経 $\beta$ -作動薬<sup>8)</sup>の唾液分泌に及ぼす Res の影響についての報告は多いが、交感神経 $\alpha$ -作動薬に対す

る影響についての報告は見あたらない。

著者らは交感神経 $\alpha_1$ -作動薬フェニレフリンの唾液分泌反応に及ぼす Res の影響について、マウスを用いて薬理的に検討した。

## 実験材料および方法

### 1. 実験動物

実験には体重29から31 gの ddY 系雄性マウスを1群10匹として用いた。マウスは温度 $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度50から60%、明暗12時間サイクルに維持された動物室で飼育し、実験直前まで水道水と固型飼料（日本クレア、CE-2）を自由に摂取させた。

### 2. 薬物

レセルピン (Res, 0.1 から 10.0 mg/kg; アポロン, 第一製薬) の単独投与による誘導唾液分泌反応の実験では、Res 投与直後から180分間唾液分泌量を測定した。また、フェニレフリン (Phe, 5.0 mg/kg; ネオシネジコークワ, 興和) 誘導唾液分泌反応に及ぼす Res (1.0 mg/kg) 前投与時間の影響についての実験では、Res は Phe 投与の15, 30分前と1, 2, 6, 12時間前と1, 2, 3日前および7日前とにマウスの皮下に投与した。交感神経 $\alpha$ -遮断薬のフェノキシベンザミン (PBZ, 1.0 から 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ; 東京化成工業), 交感神経 $\beta$ -遮断薬のプロプラノロール (PRO, 2.0 mg/kg; インデラル, 住友製薬) ならびに副交感神経遮断薬のアトロピン (ATR, 0.5 mg/kg; メルク) は Phe 投与の1時間前にマウスに投与した。対照群には0.9%生理食塩水を実験群と等量をマウスに投与した。なお、薬物投与は全て皮下注射によって行った。

### 3. 唾液分泌量の測定

マウスの唾液分泌量の測定は、Richter の方法<sup>9)</sup>を改良した Murai らの方法<sup>10)</sup>に従って行った。すなわち、マウスをウレタン (1.0 g/kg, i. p.) で麻酔し、特製の固定板上に腹位に固定した後、催唾剤として Phe を投与した。Phe によって誘導された唾液は濾紙 (東洋濾紙, No.2) に吸着させ、その唾液のシミの面積を画像解析

システム (Zeiss Co., IBAS-2000) により計測し, その値を唾液分泌量とした。Phe 投与直後から 10 分毎にマウスを新しい濾紙面に移動し, 90 分間にわたって実験を行った。なお, 10 分毎に得られた唾液分泌量の合計を全唾液分泌量とし, 唾液分泌量とともに対照群と比較検討した。

なお, 実験はマウスの唾液分泌の概日リズムを考慮して, 温度  $25 \pm 1^\circ\text{C}$ , 湿度 50 から 60% に維持された実験室で午前 (10時から10時30分の間に測定開始) 1 回, 午後 (14時から14時30分の間に測定開始) 1 回行った。

### 3. 統計学的処理

得られた結果の統計学的有意性の検定は, Duncan's new multiple range test および Student's t-test を用いて行った。

## 実験結果

1. Res の単独投与による誘導唾液分泌反応  
麻酔下または無麻酔下マウスにおける Res (0.1 から 10.0 mg/kg) の皮下, 腹腔内および静脈内への単独投与では, 180 分間の測定期間中, 唾液の分泌は認められなかった。

### 2. Phe 誘導唾液分泌反応に及ぼす Res の催唾作用

Phe 誘導唾液分泌反応は, Fig.1 に示すように, 前投与された Res の用量に依存して有意な増大 ( $p < 0.01$ ) を示した。以下の実験では, Res は 1.0 mg/kg の用量を用いた。なお, この用量はヒトに用いられる降圧剤としての緊急時の 1 日量の約 10 倍量に相当する。

### 3. Phe 誘導唾液分泌反応に及ぼす Res の前投与時間の影響

Phe 誘導唾液分泌反応の実験において, Phe 投与 30 分前の Res 投与マウスでは, Fig.2 に示すように, Phe 投与 20 分から 30 分後に唾液分泌量は対照群に比較して有意な増大 ( $p < 0.05$ ) を示した。これに対して, Phe 投与 2 日前の Res 投与マウスでは, Fig.3 に示すように, Phe 投与 20 分から 40 分後に唾液分泌量は対照群よりも有意な減少 ( $p < 0.05$ ) を示した。そ

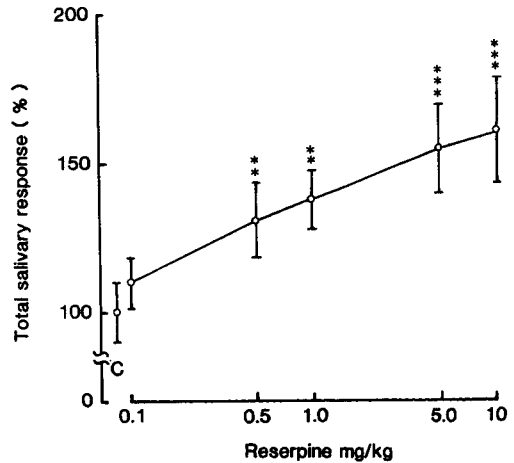


Fig.1. Dose-response curve of reserpine on phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.)-induced salivation in mice. Each point and vertical bar is expressed as the mean  $\pm$  S. D. of 10 mice. C: control group  
\*\* $p < 0.01$  and \*\*\* $p < 0.001$ : Significantly different from the value of control.

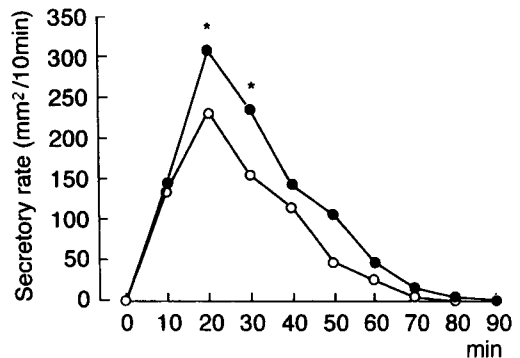
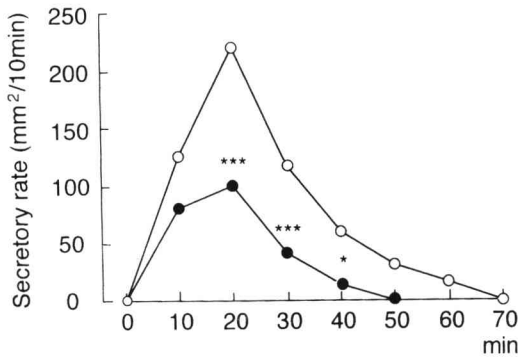


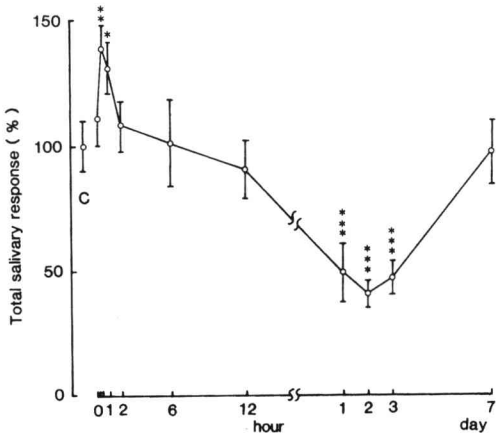
Fig.2. Effect of reserpine on phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.)-induced salivation in mice. Reserpine was injected 30 min before phenylephrine administration. The salivation per 10 min is expressed as the average of 10 mice.  
○: Control group, ●: Reserpine-treated group  
\* $p < 0.05$ : Significantly different from the value of control.

の上, 唾液の分泌時間も短縮した。

Fig.4 は Phe 誘導全唾液分泌反応に及ぼす Res 前投与時間の影響を示したものである。Phe 投与 30 分前の Res 投与マウスでは Phe 誘

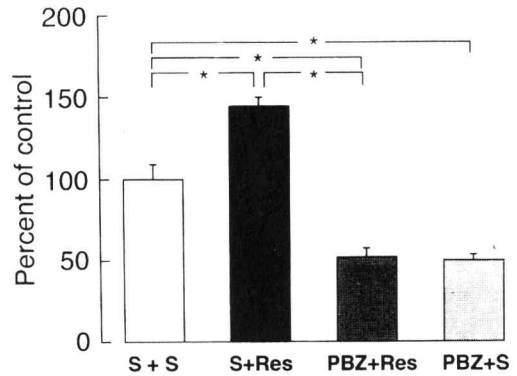


**Fig. 3.** Effect of reserpine on phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.) -induced salivation in mice. Reserpine was injected 2 days before phenylephrine administration. The salivation per 10 min is expressed as the average of 10 mice.  
 ○ : Control group. ● : Reserpine-treated group.  
 \*p<0.05 and \*\*\*p<0.001 : Significantly different from the value of control.

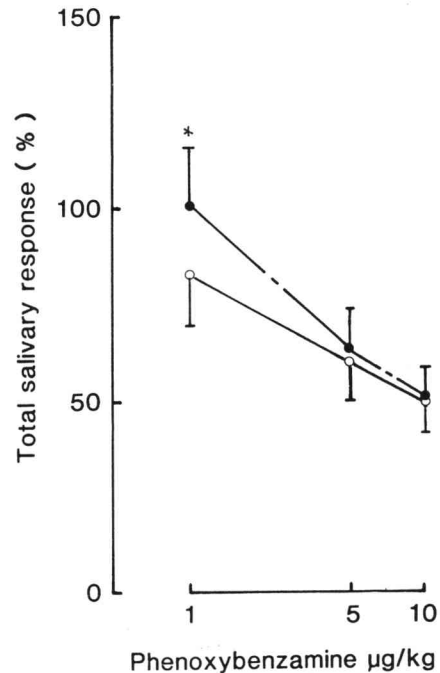


**Fig. 4.** Effect of pretreatment time of reserpine on the response to phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.) -induced salivation in mice. Each point and vertical bar is expressed as the mean  $\pm$  S. D. of 10 mice. C : control group  
 \*p<0.05, \*\*p<0.01 and \*\*\*p<0.001 : Significantly different from the value of control.

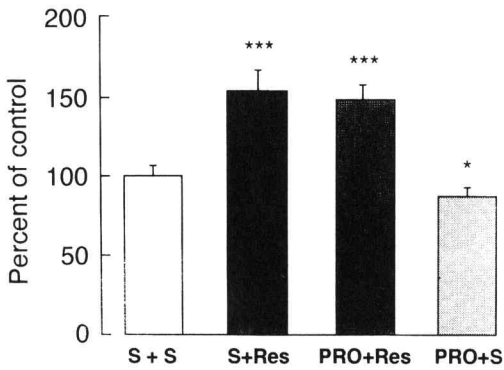
導全唾液分泌量は対照群に比較して約40%の有意な増大 ( $p < 0.01$ ) を示し, Phe 投与2日前の Res 投与では対照群に比較して約41%の有意な減少 ( $p < 0.001$ ) を示した。なお, Res 投



**Fig. 5.** Effect of phenoxybenzamine (10  $\mu$ g/kg, s. c.) on phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.) -induced salivation in the non-reserpinized and reserpinized mice. Phenoxybenzamine was injected 1 hr. before phenylephrine administration. Each column is expressed as the mean percentage ( $\pm$  S. D.) of control (S+S).  
 S : Saline, Res : Reserpine, PBZ : Phenoxybenzamine  
 \*p<0.001 : Significantly different from the value of control.



**Fig. 6.** Inhibitory effect of phenoxybenzamine on phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.) -induced salivation in non-reserpinized (○) and reserpinized mice (●).  
 \*p<0.05 : Significantly different from the value of the non-reserpinized mice.

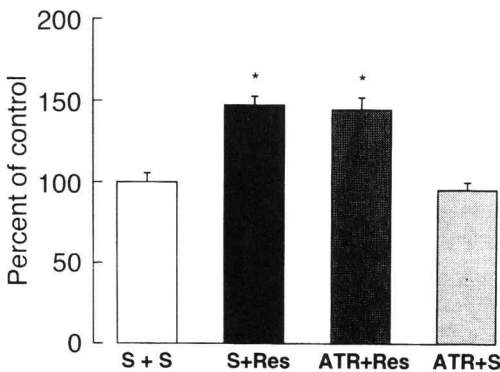


**Fig.7.** Effect of propranolol (2.0 mg/kg, s. c.) on phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.) -induced salivation in the non-reserpined and reserpined mice. Propranolol was injected 1 hr. before phenylephrine administration. Each colum is expressed as the mean percentage ( $\pm$ S. D.) of control (S+S).

S : Saline, Res : Reserpine,

PRO : Propranolol

\* $p < 0.05$  and \*\*\* $p < 0.001$  : Significantly different from the value of control.



**Fig.8.** Effect of atropine (0.5 mg/kg, s. c.) on phenylephrine (5.0 mg/kg, s. c.) -induced salivation in the non-reserpined and reserpined mice. Atropine was injected 1 hr. before phenylephrine administration. Each colum is expressed as the mean percentage ( $\pm$ S. D.) of control (S+S).

S : Saline, Res: Reserpine, ATR : Atropine

\*\*\* $p < 0.001$  : Significantly different from the value of control.

与 3 日目の Phe 誘導全唾液分泌量は回復の傾向を示し, Res 投与 7 日目では Phe 誘導全唾液分泌量は対照群のレベルにまで回復した。

#### 4. Res 投与マウスにおける Phe 誘導全唾液分泌反応の増大作用に及ぼす交感神経遮断薬の影響

交感神経  $\alpha$ -遮断薬の PBZ は, Res 前投与マウスにおける Phe 誘導全唾液分泌量の増大を用量依存的に有意に抑制した (Fig.5,6)。交感神経  $\beta$ -遮断薬の PRO は, Res 前投与マウスにおける Phe 誘導全唾液分泌量の増大には影響を示さなかった (Fig.7)。

#### 5. Res 投与マウスにおける Phe 誘導全唾液分泌反応の増大作用に及ぼす副交感神経遮断薬の影響

Phe 誘導全唾液分泌量の増大作用にたいして, 副交感神経遮断薬の ATR は, Fig.8 に示すように影響を示さなかった。

### 考 察

唾液の分泌は唾液腺に分布する交感神経系および副交感神経系の二重的支配のもとに調節され<sup>11)</sup>, しかも, それらの神経は腺房細胞, 筋上皮細胞, 血管, 導管に分布し, 唾液分泌に重要な役割を演じている。特に腺房細胞周囲には交感神経終末が密に分布していることが知られている<sup>12,13)</sup>。Res は末梢および中枢の交感神経終末において, NA や 5-HT を遊離・枯渇させ, 神経伝達を抑制し, 交感神経系の機能を低下させる作用を有していることが知られている<sup>14,15)</sup>。

Res と唾液分泌との関係については, 臨床において唾液分泌が増大するという報告<sup>4)</sup>と減少するという報告<sup>5)</sup>とがあって, 両者の相関関係については未だ意見の一致を見ていない。本研究においては, この点を明らかにするため, 交感神経  $\alpha_1$ -作動薬 Phe の誘導唾液分泌反応に及ぼす Res の影響について, マウスを用いて薬理的に検討した。

本実験において, Res (0.1 から 10 mg/kg) のマウスへの単独投与では, ウレタン麻醉下または無麻醉下においても唾液の分泌は認められなかった。しかしながら, Bogdanski ら<sup>16)</sup>は Res (1.0 mg/kg) の静脈内投与において, 麻醉下の犬では唾液の分泌は認められなかったが, 無麻醉

下の犬では漿液性唾液の分泌が増大したことを報告しているが、本実験の結果とは一致しなかった。彼らの結果と本実験の結果との相違は実験方法や動物の違いによるためかも知れない。

次に、Res (1.0 mg/kg) の前投与マウスにおける Phe 誘導唾液分泌反応の実験において、Phe 投与 30 分前の Res 投与マウスでは唾液分泌量は有意な増大を示し、Phe 投与 2 日前の Res 投与マウスでは有意な減少を示した。このような結果は Res の前投与時間の相違が、Phe 唾液分泌量の増大と減少の二面的な作用を引き起こしたことを示している。

Phe 投与 30 分前の Res 投与マウスにおける Phe 誘導唾液分泌反応の増大に関して、次のようなことが認められた。(1)増大は Res の用量に依存していること。(2)Phe 投与 20 分から 30 分後に増大したこと。(3)増大は交感神経  $\beta$ -遮断薬の PRO や副交感神経遮断薬の ATR では影響を受けず、交感神経  $\alpha$ -遮断薬で抑制された。なお、この Phe 誘導唾液分泌反応の増大には Res 投与後にみられる NA の遊離・枯渇に呼応して起こるシナプス後膜の受容体の感受性が増大<sup>17-19)</sup>することによる Phe の作用増強が関与していることが考えられる。さらに、Euler ら<sup>20)</sup>が牛の脾臓神経を用いた実験において、Res の濃度に依存して NA 遊離の増大が引き起こされることを報告していることから、唾液腺において Res が交感神経終末から神経伝達物質の NA を遊離し、シナプス後膜の  $\alpha$ -受容体を刺激することも考えられる。しかしながら、今回の実験において Res による唾液分泌量の増大と NA 遊離との関係については明らかではなかった。

Phe 投与 2 日前に Res を投与したマウスにおける Phe 誘導全唾液分泌反応の実験において、全唾液分泌量は対照群と比較して約 41% のレベルにまで減少した。しかし、Res の前投与時間がさらに長くなると、Phe 誘導全唾液分泌反応は回復の傾向を示し、Phe 投与 7 日前の Res 投与マウスではこの反応は対照群のレベル

にまで回復した。このような結果は Wakade<sup>21)</sup>、Wakade ら<sup>22)</sup>、Almgren ら<sup>23)</sup>がラット唾液腺において、Res (0.1 から 10 mg/kg) が NA 含量を用量依存的に減少するが、Res 投与後 7 日目頃には回復する傾向にあることを報告した結果と似ている。なお、Res による NA 量の枯渇やその回復は動物<sup>24-26)</sup>や臓器<sup>27-29)</sup>のカテコールアミン代謝回転の速度の違いによって異なることや、Res が唾液腺細胞を障害するが、その障害の程度に依存してシナプス後膜の受容体の機能が低下し、薬物の感受性が異なることが報告<sup>18,19)</sup>されている。Phe 投与 2 日前の Res 投与マウスにおける Phe 誘導唾液分泌反応が低下するものと考えられる。

本実験において、Phe 投与 7 日前の Res 投与マウスでは全唾液分泌量が対照群のレベルにまで回復したが、このことは唾液腺内の NA 量の回復とは必ずしも平行していないかもしれない。その理由は、副交感神経作動薬や交感神経  $\beta$ -作動薬による誘導唾液分泌反応には交感神経  $\alpha$ -作動性の誘導唾液分泌反応も認められること<sup>30-32)</sup>、また、マウスやラットの顎下腺には、神経成長因子などの顆粒を有する顆粒性膨大部と呼ばれる分泌機能をもつ導管が存在し、その機能は交感神経  $\alpha$ -作動薬によって促進されることが報告されている<sup>33)</sup>からである。Phe 投与 7 日前の Res 投与マウスにおける Phe 誘導唾液分泌反応が対照群のレベルにまで回復したことは、唾液腺細胞の機能回復に伴って NA 量の回復、シナプス後膜の受容体の機能やフィードバック機構などの回復によると考えられるが、本実験からは明らかでない。

本実験において Res の単独投与マウスでは誘導唾液分泌は認められなかったが、Res 前投与マウスにおける Phe 誘導唾液分泌反応は、Res の用量に依存して変化し、Phe 投与 30 分前の Res 投与マウスでは増大し、Phe 投与 2 日前の Res 投与マウスでは減少する時間依存的な二面性を示した。しかし、Phe 投与 7 日前の Res 投与マウスでは Phe 誘導唾液分泌反応は対照群と同レベルの反応を示した。

従って、Resの前投与マウスにおけるPhe誘導唾液分泌量の増大と減少の二面性には、Resの投与量と投与時間が影響していることが示唆された。

## 結 論

マウスにおける交感神経性 $\alpha_1$ -作動薬フェニレフリン(Phe)の誘導唾液分泌反応に及ぼすレセルピン(Res)の単回投与による影響について薬理学的に検討した。

1. Res(0.1から10.0 mg/kg)単回投与による唾液分泌反応には、ウレタン麻酔下および無麻酔下の皮下、腹腔内および静脈内投与でも影響は認められなかった。

2. Phe誘導唾液分泌量に及ぼすPhe投与30分前のRes(0.1から10 mg/kg)投与マウスでは、Resの用量に依存して、全唾液分泌量は有意な増大を示した。

3. Phe誘導唾液分泌量に及ぼすRes(1.0 mg/kg)前投与時間の影響については、Phe投与30分前のRes投与マウスでは、全唾液分泌量は対照群に比較して有意な増大を示したが、交感神経 $\alpha$ -遮断薬PBZはその増大を用量依存的に抑制した。Phe投与2日目のRes投与マウスでは、全唾液分泌量は対照群に比較して有意な減少を示し、Phe投与7日目のRes投与マウスでは、対照群のレベルにまで回復した。

以上のことから、Resの前投与マウスにおけるPhe誘導唾液分泌反応は、Resの用量とRes前投与時間に依存して増大と抑制の二面的な作用を示すことが示唆された。

## 文 献

- 1) Bagdy, G., Perenyi, A., Frecska, E., Seregi, A., Fekete, M. I. K., Tothfalusi, L., Magyar, K., Bela, A., and Arato, M.: Effect of adjuvant reserpine treatment on catecholamine metabolism in schizophrenic patients under long-term neuroleptic treatment. *J. Neural. Transm.* 71: 73 - 78, 1988.
- 2) 河野雅和, 武田忠直: 降圧剤単独療法とその限界, 医学と薬学, 19: 1424 - 1427, 1988.
- 3) 西山敬介: 交感神経抑制薬, 医学と薬学, 19: 1446 - 1447, 1988.
- 4) 白橋宏一郎, 角田達也, 渡辺光: Reserpineによる神経疾患の治療, 診断と治療, 33: 1518 - 1524, 1965.
- 5) 吉矢生人: レセルピン, メシル酸フェントラミン, 救急医学, 10: 58 - 60, 1986.
- 6) Jirakulsomchok, D., Yu, J. H., and Schneyer, C. D.: Secretory responses to autonomic stimulation of rat salivary glands following reserpine treatment. *Archs. Oral. Biol.* 29: 39 - 44, 1984.
- 7) Jha, R. J., and Kelkar, V. V.: Effect of drugs interacting with adrenergic mechanisms and of adrenalectomy on pilocarpine-induced salivation in mice. *Indian J. Med. Res.* 72: 923 - 926, 1980.
- 8) Johnson, D. A.: Changes in rat parotid saliva protein composition following chronic reserpine treatment and their relation to inanition. *Archs. Oral. Biol.* 33: 463 - 466, 1988.
- 9) Rechter, W.: Estimation of anticholinergic drug effect in mice by antagonism against pilocarpine-induced salivation. *Acta. Pharmacol. Toxicol.* 24: 243 - 254, 1966.
- 10) Murai, S., Saito, H., Masuda, Y., Nakamura, K., Yoshida, H., and Itoh, T.: A Modified method for quantitative measurements of cholinergic and adrenergic sialogogue-induced salivation in mice. *Meth. Find. Exp. Clin. Pharmacol.* 1995. (in press)
- 11) 真島英信: 生理学, 419 - 423 ページ, 東京, 光文堂, 1978.
- 12) Alm, P., Bloom, G. D., and Carlsoo, B.: Adrenergic and cholinergic nerves of bovine, guinea pig and hamster salivary glands. *Z. Zellforsch.* 138: 407 - 420, 1974.
- 13) Kato, T., Nagatsu, I., and Nagatsu, T.: Dopamine  $\beta$ -hydroxylase in mammalian salivary glands. *Archs. Oral. Biol.* 19: 1035 - 1038, 1974.
- 14) Rand, M. J., and Jurevics, H.: The pharmacology of rauwolfia alkaloids, pp 86-98, in Gross, F. (ed.), Handbook of experimental pharmacology. Vol 39, Springer Verlag, Berlin, 1977.
- 15) McMahon, F. G.: Rauwolfia alkaloids and derivatives, pp 317-354, in McMahon, F. G.(ed.), Management of essential hypertension. Futura Publishing Co. Inc., Mount Kisco, New York, 1978.
- 16) Bogdanski, D. F., Sulser, F., and Brodie, B. B.: Comparative action of reserpine, tetrabenazine and chlorpromazine of central parasympathetic activity: Effect on pupillary size and lacrimation in rabbit and on salivation in dog. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 132: 176 - 182, 1961.
- 17) 田中千賀子, 加藤隆一: New 薬理学, 218 - 221 ページ, 東京, 南江堂, 1989.
- 18) Martinez, J. R., Quissell, D. O., Wood D. L., and

- Giles, M. : Abnormal secretory response to para-symphomimetic and symphomimetic stimulation from the submaxillary gland of rats treated with reserpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 194 : 144 - 155, 1975.
- 19) Martinez, J. R., Adelstei, E., Quissel, D., and Barbero, G. J. : The chronically reserpinized rat as a possible model for cystic fibrosis. I. submaxillary gland morphology and ultrastruture. *Pediat. Res.* 9 : 463 - 469, 1975.
- 20) Euler, U. S. von, and Lishajko, F. : Effect of reserpine on release of noradrenaline from transmitter granules in adrenergic nerves. *Science*, 132 : 351 - 352, 1960.
- 21) Wakade, A. R. : A comparison of rates of depletion and recovery of noradrenaline stores of peripheral and central noradrenergic neurones after reserpine administration : importance of neuronal activity. *Br. J. Pharmac.* 68 : 93 - 98, 1980.
- 22) Wakade, A. R. Rosenberg, E., and Mark, B. : Depletion and recovery of norepinephrine content of sympathetic organs of the rat after high and low doses of reserpine. *Pharmacologist.* 18 : 208, 1976.
- 23) Almgren, O., Sinder, S. R., and Carlsson, A. : Recovery of dopamine in peripheral adrenergic neurons after reserpine treatment. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.* 292 : 133 - 136, 1976.
- 24) Carlsson, A., Rosengren, E., Bertler, A., and Nilsson, J. : Effect of reserpine on the metabolism of catecholamines, pp 363 - 372, in Grattini, S., and Ghetti, V. (ed.), Psychotropic drugs. Vol 6, Amsterdam. Elsevier. 1957.
- 25) Paasonen, M. K., and Krayer, O. : Effect of reserpine upon the mammalian heat. *Fed. Proc.* 16 : 326 - 327, 1957.
- 26) Waud, D. R., Kottegoda, S. R., and Krayer, O. : Threshold dose and time course of norepinephrine depletion of mammalian heat by reserpine. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 124 : 340 - 346, 1958.
- 27) Dahlstrom, A., and Haggendal, J. : Studies on the transport and lifespan of amine storage granules in a peripheral adrenergic neurone system. *Acta. Physiol. Scand.* 67 : 278 - 288, 1966.
- 28) Dahlstrom, A., and Haggendal, J. : Recovery of noradrenaline levels after reserpine compared with the life span of amine storage granules in rat and rabbit. *J. Pharm. Pharmacol.* 18 : 750 - 752, 1966.
- 29) Corrodi, H., Masuoka, D. T., and Clark, W. G. : Effect of 6-hydroxydopamine on rat heat noradrenaline. *Europ. J. Pharmacol.* 15 : 160 - 163, 1971.
- 30) Schneyer, C. A. : Modification of the action of pilocarpine by adrenergic blocking agents. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 120 : 230 - 232, 1965.
- 31) Schneyer, C. A., and Hall, H. D. : Autonomic pathway involved in a sympathetic-like action of pilocarpine on salivary composition. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 121 : 96 - 100, 1966.
- 32) 安藤襄一 : 交感神経作動薬と遮断薬 : 生化学的薬理学, 朝倉書院, 東京, 184 - 185 ページ, 1971.
- 33) Wallace, L. J., and Parlow, L. W. :  $\alpha$ -adrenergic regulation of secretion of mouse saliva rich in nerve growth factor, *Proc. Natl. Acad. Sci.* 73 : 4210 - 4215, 1976.