

心筋酸素需要増加時の冠血流量増加における Endothelium-derived Nitric Oxide (EDNO) と Adenosine の関与について

岡山大学医学部循環器内科学教室 (指導: 原岡昭一教授)

前 川 清 明

(平成 6 年 2 月 23 日受稿)

Key words : endothelium-derived nitric oxide, adenosine,
coronary conductance, functional hyperemia

緒 言

冠動脈は、心筋酸素需要の増減に応じてその tonus を変化させ、冠血流量を調節している。心筋酸素需要増加時には、心筋における酸素の需給バランスを維持するために冠血流量は増加するが、心筋酸素需要の増大時には、心筋 adenosine 含有量¹⁾や心膜腔内 adenosine の増加²⁾がみられ、心筋酸素消費量、心筋内 adenosine 濃度および冠血流量とが良好な相関を示すことから、この機序の一部に adenosine が関与していることが示唆されている³⁾⁴⁾。

しかし、adenosine の関与に否定的な報告⁵⁾⁶⁾もみられ、いまだ一定の見解に達していない。

一方、他の調節因子の関与している可能性も考えられる。それらのうちでも Endothelium-derived nitric oxide (以下 EDNO) は強力な冠血管拡張作用を有し、心筋虚血時の冠血管 tonus の調節因子として重要な役割をはたしている⁷⁾⁸⁾ことが報告されている。EDNO は虚血時の反応性充血のみならず心筋酸素需要増加時の冠血流量増加にも関与している可能性があるが、これについて検討した報告は⁹⁾極めて少なく、ほとんど不明の状態である。

著者は、EDNO 産生阻害剤である N^G-nitro-L-arginine (以下 NNLA) と adenosine 受容体阻害剤の 8-p-sulphophenyl-theophylline (以下 8-ST) とを用いて、1) 心筋酸素消費量 (以下

MVO₂) 増加時の冠血流量の増加に EDNO が関与しているかどうか、2) EDNO と adenosine の相互作用があるかどうかについて検討した。

対 象 と 方 法

体重 15-25kg の雑種成犬を用いて、Ketamine hydrochloride (0.1mg/kg) 皮下注にて前麻酔後、pentobarbital sodium (30mg/kg) で静脈麻酔を行い、人工呼吸下に左側第 5 肋間にて開胸した。動脈血ガスを生理的範囲内に保つように呼吸数及び吸気酸素濃度を調節し、動脈血 pH は、7.35-7.45 に維持されるように、7% NaHCO₃ を適宜投与した。

心膜切開後、左冠動脈前下行枝 (以下 LAD) と回旋枝 (以下 LCX) を剝離し、矩形波電磁流量計プローブ (日本光電, Model MFV-1100) を装着し、それぞれの動脈のプローブ末梢側に薬剤投与用のポリエチレンチューブを挿入した。LAD 側では、Y-コネクターにより 2 個のシリンジポンプに連結し、2 種類の薬剤を異なった速度で同時に投与できるようにした。さらに、左頸動脈より逆行性に大動脈起始部に、心尖部より左室内にそれぞれカテーテルを挿入し、大動脈圧及び左室圧の測定に用い、更に左室圧はその一次微分 (以下 max LV dP/dt) を測定し、左室収縮力の指標として用いた。MVO₂ 算出のため、右心耳より冠静脈洞を経由して大心静脈までカテーテルを挿入し、LAD 領域よりの静脈血

を採取した。実験中の血行動態は、直記式 galvanometer (日本光電, Model RIJ-2108) を用い、紙送り速度2.5mm/sec で連続記録した。

血液ガスは、血液ガス分析器 (AVL, Model 990) を用いて、採取後直ちに行った。動脈血および同時に採取した大心静脈血の酸素分圧、酸素飽和度 (Erma Optical Works, Model PWA-100 Oximeter) および冠血流量より LAD 灌流領域の $\dot{MVO}_2$ を算出した。

NNLA (Sigma Co. Ltd.) と 8-ST は生理食塩水に溶解し、濃度をそれぞれ10mM と0.5mM とした。薬剤は、LAD に持続注入し LCX には生理食塩水を投与して LAD の対照とした。

実験のプロトコール

実験に先だって acetylsalicylic acid (Sigma Co. Ltd.) 5 mg/kg を静注し、あらかじめ血管壁での prostacyclin の合成阻害を行った。

最初に5頭の犬を用い、EDNO を介した冠血管拡張効果を確認するため一側のポンプ (ポンプ1) より生理食塩水を投与しながら他側のポンプ (ポンプ2) より $10^{-5}M$ acetylcholine chloride (第一製薬㈱) を冠動脈内に投与した。acetylcholine chloride は、血漿濃度が $0.5\mu M$ ついで $1\mu M$ になるように LAD 内に持続注入した。次にポンプ1より NNLA を冠動脈内濃度が $1 \times 10^{-4}M$ になるように投与し、約10分後に NNLA を投与しながらポンプ2より acetylcholine chloride を同様の濃度で投与し、coronary conductance の変化を観察した。

次に、心筋酸素需要増加時の冠血流量増加に及ぼす EDNO と adenosine の影響を検討するため以下の実験を行った。第1段階で、LAD に生理食塩水を持続注入し、第2段階ではポンプ1より NNLA を血漿濃度が $1 \times 10^{-4}M$ になるように持続投与した。第3段階として、ポンプ1より引き続き NNLA を投与しながら、ポンプ2より 8-ST を血漿濃度が $10\mu M$ になるように投与した。8-ST の注入速度は、冠動脈血漿濃度が $10\mu M$ になるように個々の犬で冠血流量とヘマトクリットより計算して求めた。

それぞれの段階において、血行動態の安定後、冠血流量と血行動態の記録を行った。同時に動

脈血と大心静脈より採血して $\dot{MVO}_2$ を求めた。ついで、それぞれの段階において以下に述べる $\dot{MVO}_2$ の増加をもたらす負荷を加え、2-3分経過後、血行動態が安定した状態で同様の記録と採血を行った。

負荷は、1. 心房 Pacing による心拍数の増加 (約50beats/min), 2. Isoproterenol $0.1\mu g/kg/min$ の静脈内持続注入による収縮力および心拍数の増大, 3. Aortic constriction による左室収縮期圧の上昇とした。Aortic constriction による後負荷の増大は、上行大動脈にまいた surgical tape で上行大動脈を狭窄することによって行い、左室収縮期圧を30-40mmHg 上昇させることを目標とした。

実験終了後、飽和 KCl 液を静注して犬を屠殺し、心臓を摘出した。Evans blue 液と Hematoxylin 液を LAD と LCX にそれぞれ注入し、各冠動脈の灌流領域を明瞭化した後、灌流領域を切り出して心筋重量を測定し、冠血流量と $\dot{MVO}_2$ を心筋100gあたりの値で表した。coronary conductance は平均冠動脈血流量に対する平均上行大動脈圧の商で表わした。

得られたデータは個々の実験が control 状態で以下の基準を満たしたとき解析に用いた。すなわち、平均大動脈圧が80mmHg 以上、LAD の反応性充血で20秒閉塞時の peak reactive hyperemic flow rate がcontrol 時の300%以上、かつ動脈血酸素飽和度が90%以上であることを条件とした。結果は mean $\pm$ standard error of mean (SEM) で表わし、統計解析には一元配置分散分析と Bonferroni の modified Student's t-test を用い、 $p < 0.05$ を有意水準とした。

結 果

1. NNLA投与による acetylcholine による冠拡張の抑制作用

NNLA の投与によって acetylcholine による冠拡張は有意に抑制され、冠動脈濃度が $1 \times 10^{-4}M$ の NNLA が EDNO 産生を抑制することが明らかになった (表1)。

2. 負荷による血行動態の変化

Pacing による血行動態の変化を図1に示す ($n = 7$)。Pacing によって、心拍数は約30%

表1 Effects of N^G-nitro-L-arginine (NNLA) on changes in coronary conductance induced by acetylcholine

Acetylcholine concentration	Control		NNLA	
	Before	During	Before	During
0.5 μ M	0.97 $\pm$ 0.04	1.38 $\pm$ 0.08 *	0.93 $\pm$ 0.07	1.09 $\pm$ 0.04 *
1 μ M	0.98 $\pm$ 0.04	1.91 $\pm$ 0.22 *	0.96 $\pm$ 0.05	1.22 $\pm$ 0.05 *

(ml/min/mmHg g /100 g)

* P < 0.01 vs. before. Values are mean $\pm$ SE.

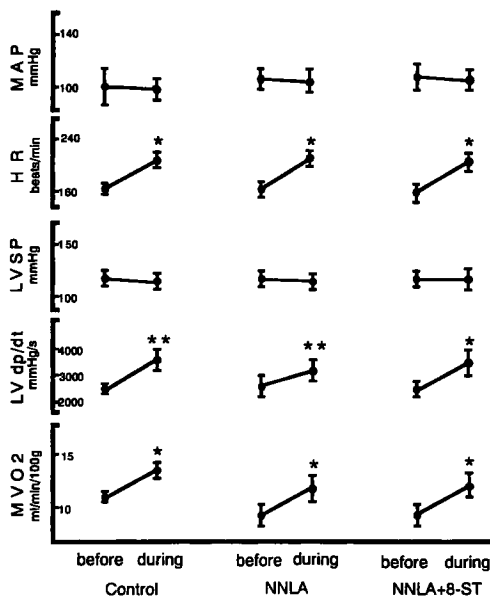


図1 Hemodynamic and metabolic changes with atrial pacing. NNLA, N^G-nitro-L-arginine; 8-ST, 8-p-sulfophenyl-theophylline; MAP, mean aortic pressure; HR, heart rate; LVSP, left ventricular systolic pressure; LV dp/dt, left ventricular dP/dt; MVO₂, myocardial oxygen consumption.

増加した。MVO₂は生理食塩水投与時には19 $\pm$ 4%, NNLA 投与時22 $\pm$ 6%, NNLA と 8-ST 同時投与時26 $\pm$ 3%とそれぞれ増加した。各段階での心拍数とMVO₂の増加量には有意差は認められず、平均大動脈圧、左室収縮期圧は変化しなかった。

Isoproterenol 0.1 μ g/kg/min 持続静注による血行動態の変化を図2に示す (n = 6)。Isoproterenol によって心拍数は20-30%増加した。

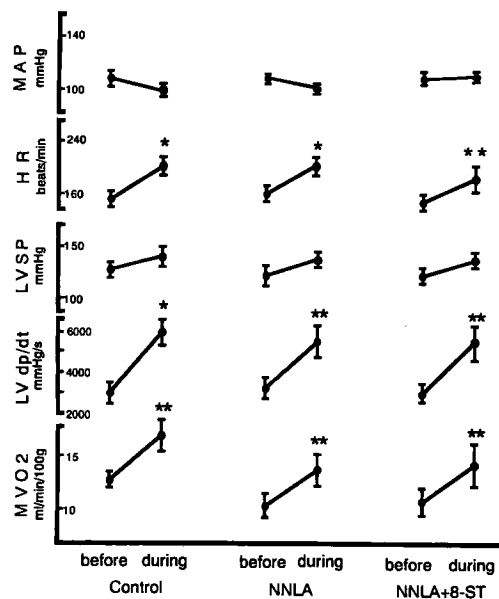


図2 Hemodynamic and metabolic changes with isoproterenol.

MVO₂は生理食塩水投与時39 $\pm$ 11%, NNLA 投与時32 $\pm$ 6%, NNLA と 8-ST の同時投与時29 $\pm$ 8%とそれぞれ増加した。各段階での心拍数、max LV dp/dt および MVO₂の増加量には有意差はなく、平均大動脈圧は isoproterenol 投与では変化しなかった。

Aortic constriction による血行動態の変化を図3に示す (n = 7)。Aortic constriction によって左室収縮期圧は約30%増加し、max LV dp/dt もそれにとまって有意に増加した。MVO₂は生理食塩水投与時41 $\pm$ 9%, NNLA 投与時35 $\pm$ 12%, NNLA と 8-ST の同時投与時46 $\pm$ 12%とそれぞれ増加したが、左室収縮期圧、max LV dp/dt, MVO₂の増加量には各段階で有

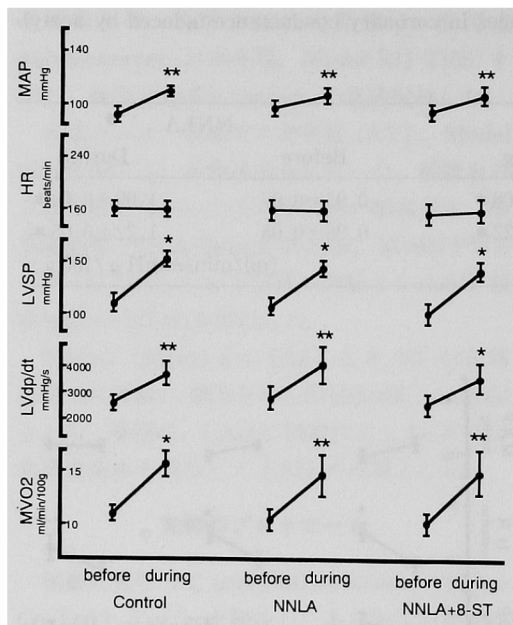


図3 血圧動態と代謝的変化を有動脈狭窄による。

意差はなかった。心拍数は変化しなかった。

3. 負荷による coronary conductance の変化

負荷前のLADの basal coronary conductance ($n=20$)は、生理食塩水投与時 0.93 ± 0.03 ml/min/mmHg/100g, NNLA 投与時 0.83 ± 0.03 ml/min/mmHg/100g, NNLAと8-ST同時投与時 0.82 ± 0.04 ml/min/mmHg/100gであった。

各負荷に伴うLADの coronary conductance の増加量を図4に示す。Pacingによる coronary conductance の増加量は、生理食塩水投与時 0.26 ± 0.05 ml/min/mmHg/100g ($28 \pm 6\%$)であった。一方、NNLA投与時は 0.13 ± 0.02 ml/min/mmHg/100g ($16 \pm 2\%$)、NNLAと8-STの同時投与時 0.15 ± 0.04 ml/min/mmHg/100g ($20 \pm 7\%$)と生理食塩水投与時と比べて有意に抑制されたが、NNLA単独投与時とNNLAと8-ST同時投与時の間には差が認められなかった。Isoproterenol投与による coronary conductance の増加量は、生理食塩水投与時、 0.60 ± 0.03 ml/min/mmHg/100g ($69 \pm 5\%$)であったが、NNLA投与時 0.28 ± 0.06 ml/min/mmHg/100g ($36 \pm 6\%$)、NNLAと8-ST同時

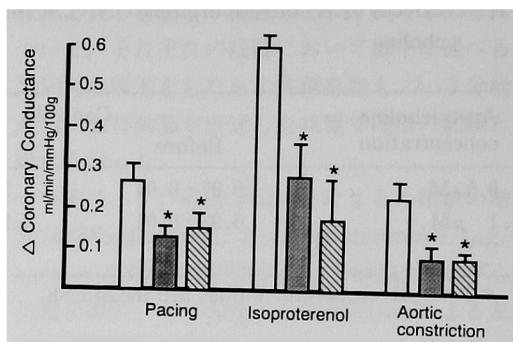


図4 左前降動脈の冠動脈導電率の増加は心房 pacing ($n=7$)、isoproterenol ($n=6$)、および動脈狭窄 ($n=7$)。値は平均 $\pm$ SE。開、点線、および斜線はそれぞれ冠動脈導電率の増加を制御、NNLA単独投与、およびNNLAと8-STの同時投与による。

投与時 0.18 ± 0.09 ml/min/mmHg/100g ($20 \pm 10\%$)と生理食塩水投与時と比べて増加の抑制がみられた。Aortic constrictionでも、 coronary conductance の増加量は生理食塩水投与時 0.23 ± 0.04 ml/min/mmHg/100g ($25 \pm 6\%$)であったのに対し、NNLA投与時 0.08 ± 0.03 ml/min/mmHg/100g ($9 \pm 4\%$)、NNLAと8-ST同時投与時 0.08 ± 0.02 ml/min/mmHg/100g ($10 \pm 3\%$)と増加量は有意に抑制されたが、NNLA単独投与とNNLAと8-ST同時投与時では coronary conductance の増加量に有意差はなかった。

これに対して、LADの対照としたLCXでの basal coronary conductance ($n=20$)は、生理食塩水投与時 1.03 ± 0.03 ml/min/mmHg/100g, NNLA投与時 0.90 ± 0.04 ml/min/mmHg/100g, NNLAと8-ST同時投与時 0.97 ± 0.04 ml/min/mmHg/100gであった。負荷による coronary conductance の増加量はLADの場合と異なり、NNLA投与、NNLAと8-ST同時投与によって影響を受けなかった。

考 察

本研究における主な知見は、1) NNLA投与によってMVO₂増加時の coronary conductan-

ce の増加は生理食塩水投与時に比べて有意に抑制され、対照とした LCX においては抑制がみられなかったこと、2) NNLA 単独投与と NNLA と 8-ST 同時投与の比較で、負荷時の coronary conductance の増加量に差がなかったこと、の 2 点である。

以上より、EDNO が $\dot{MVO}_2$ 増加時の冠血流の調節に関与していること、および、adenosine と EDNO が相互作用を有していることが示唆された。

著者らは、 $\dot{MVO}_2$ を増大させる手段として、心房 pacing, isoproterenol 静脈内投与, aortic constriction を用いた。いずれの負荷においても、生理食塩水投与時, NNLA 単独投与時, NNLA と 8-ST 同時投与時で $\dot{MVO}_2$ の増加に有意差はなく、各段階で同程度の負荷がかかっていたと考えられた。

Endothelium-derived relaxing factor は内皮細胞によって産生される冠血管拡張物質であり、最近その本体が L-arginine を基質として産生される NO であることが明らかとなった¹⁰⁾¹¹⁾。著者は NNLA の産生阻害薬として N^G -nitro-L-arginine を用いた。 N^G -nitro-L-arginine は L-arginine の analog で、 N^G -monomethyl-L-arginine に比べて 30-100 倍強力で持続的な NO 産生阻害作用を示す¹¹⁾ことが知られており、冠動脈濃度 1×10^{-4} M の NNLA は EDNO の産生を十分に抑制する量と考えられる。事実、この量の濃度では acetylcholine 冠注による冠動脈拡張作用がほぼ完全に消失しており、EDNO の関与を検討するには十分な量と考えられる。

本研究では、 $\dot{MVO}_2$ 増加時の coronary conductance は NNLA の投与によって有意に抑制された。血圧、心拍数、動脈血 pH¹²⁾、PCO₂¹³⁾ などの冠血流量に影響を与える因子は、実験を通じて一定に保たれており、これらの因子の関与は否定的であった。従って、この結果は、EDNO が $\dot{MVO}_2$ 増加時の冠血流量増加に関与していることを示していると考えられる。Hussain¹⁴⁾らは、横隔膜収縮刺激時の横隔膜動脈の血流増加が NNLA によって抑制されることを示した。また、Parent ら⁹⁾は EDNO 合成阻害剤である N^G -nitro-L-arginine methyl ester が isoproterenol

による冠血流量増加を抑制することを示している。これらの報告は、EDNO が $\dot{MVO}_2$ 増加時の血流量増加に関与していることを示唆するものである。

冠血流量は、心筋酸素需要と密接な関係を有し、心筋酸素需要の増加に伴って冠血流量は増加する。Pacing による心拍数の増加, isoproterenol 投与, aortic constriction などでも $\dot{MVO}_2$ を増加させると心筋 adenosine 含有量¹⁾や心膜腔内 adenosine 遊出量²⁾は増加し、冠血流量の増加と良好な相関を示す。このため、この冠血流量の増加には adenosine の血管拡張作用の関与が考えられている³⁾⁴⁾。Randall ら¹⁵⁾も、adenosine 受容体阻害剤である 8-phenyltheophylline の投与により pacing による冠血流量の増加が抑制されたとしている。

一方、adenosine の関与に否定的な報告もみられる。Bache ら⁵⁾は、treadmill を用いた exercise induced hyperemia が adenosine の antagonist である 8-phenyltheophylline で抑制されなかったことから、adenosine の役割に疑問を投げかけている。

Deussen ら⁴⁾は、pacing と isoproterenol による冠血流量増加に対する adenosine の関与は、負荷後、最初の 3-5 分間のみであると報告している。著者の冠血流量の測定は、負荷開始後 2-3 分で行っており、Deussen らが adenosine が関与しているとする時期とほぼ一致している。

本研究で使用した 8-p-sulfophenyltheophylline (8-ST) は、8-phenyltheophylline と同様、adenosine の A₁, A₂ 受容体の強力な阻害剤である。8-phenyltheophylline が少量ながら細胞膜を通過して細胞内に進入するのに対し、本剤は細胞膜を通過しないため細胞内に入らず、phosphodiesterase の阻害作用をもたない¹⁶⁾。したがって、adenosine の作用を研究する上で phosphodiesterase 阻害作用を有する theophylline や 8-phenyltheophylline よりもさらに適した薬物であると考えられる。

今回の検討では、NNLA 単独投与と NNLA と 8-ST の同時投与で coronary conductance の増加量に差が認められなかった。Marutani ら¹⁷⁾は、NNLA と 8-phenyltheophylline の反応性

充血に対する影響を検討し、NNLA 単独で re-
pairment of flow debt を 32.3%, 8-phenylth-
eophylline との同時投与により 23-40% 抑制し、
この結果より、adenosine と EDNO は、反応
性充血に対して別個に関与していると結論して
いる。しかし、今回の検討では、反応性充血の
場合とは異なり、NNLA に 8-ST を追加投与
しても NNLA 単独の場合と比べて coronary
conductance に変化がみられなかったことより、
adenosine と EDNO の間に何らかの相互作用
が存在していることが推測された。

外因性 adenosine は 10^{-6} M 程度までの冠動脈
内投与量では、内皮依存性の血管拡張を示すこ
とが知られている¹⁸⁾¹⁹⁾。Gerlach らは、adenosine
の濃度が 10^{-6} M 以下では、coronary endothelial
barrier を越えないとしている²⁰⁾。従って、
adenosine は、 10^{-6} M 以下の濃度では内皮依存性
血管拡張作用を、 10^{-6} M 以上の濃度では内皮非依
存性血管拡張作用を示すと考えられる。

本研究では、冠動脈内の adenosine 濃度は測
定していないが、外因性 adenosine を冠動脈内
に投与した場合、最大冠拡張時の adenosine 濃
度は 10^{-6} M であるとされている²¹⁾。本研究での $\dot{M}\dot{V}O_2$
増加時の冠拡張の程度は最大冠拡張には達
しておらず、adenosine 濃度は 10^{-6} M 以下である
と考えられ、EDNO を介した adenosine の冠
拡張作用が示唆された。

結 論

麻酔開胸犬を対象に、NNLA および 8-ST を
用いて、心筋酸素需要増加時の冠動脈 con-
ductance の調節に EDNO が関与しているか否
かを検討した。

1. 心房 pacing 負荷, isoproterenol 負荷お
よび aortic constriction による左室圧負荷によ
り心筋酸素消費量は 20-40% 増加したが、この増
加は NNLA および 8-ST では影響を受けなかつ
た。

2. 各負荷時の冠動脈 conductance の増加は
NNLA で明らかに抑制された。

3. NNLA と 8-ST を同時投与しても
NNLA 単独の場合との間に差がみられなかった。

以上により、 $\dot{M}\dot{V}O_2$ 増加時の冠血流の調節に
EDNO が関与していることが明らかとなった。
また、adenosine の EDNO を介した内皮依存
性血管拡張作用が示唆された。

稿を終えるに当たり、終始御懇切なる御指導、御校
閲を賜りました循環器内科学教室原岡昭一教授、第
一内科学教室辻 孝夫教授、直接御指導を頂いた循
環器内科学教室斎藤大治助教授に深く感謝の意を捧
げます。また、実験に際し御協力頂いた循環器内科
学教室教室員諸兄に厚く御礼申し上げます。

本論文の要旨は第 56 回日本循環器学会（千葉、
1992）で報告した。

文 献

- 1) Saito D, Nixon DG, Vomacka RB and Olsson RA : Relationship of cardiac oxygen usage, adenosine content, and coronary resistance in dogs. *Circ Res* (1980) **47**, 875—882.
- 2) Knabb RM, Ely SW, Baccus AN, Rubio R and Berne RM : Consistent parallel relationships among myocardial oxygen consumption, coronary blood flow, and pericardial infusate adenosine concentration with various interventions and β -blockade in the dog. *Circ Res* (1983) **53**, 33—41.
- 3) Bardenheuer H and Schrader J : Relationship between myocardial oxygen consumption, coronary flow, and adenosine release in an improved isolated working heart preparation of guinea pigs. *Circ Res* (1983) **51**, 263—271.
- 4) Deussen A, Walter C, Borst M and Schrader J : Transmural gradient of adenosine in canine heart during functional hyperemia. *Am J Physiol* (1991) **260**, H671—H680.
- 5) Bache RJ, Dai XZ, Schwartz JS and Homans DC : Role of adenosine in coronary vasodilation during exercise. *Circ Res* (1988) **62**, 846—853.

- 6) Gewirtz H, Olsson RA and Most AS : Role of adenosine in mediating myocardial blood flow response to isoproterenol : observations in closed chest, sedated, domestic swine. *Cardiovasc Res* (1986) **20**, 504—511.
- 7) Bassenge E : Endothelium-mediated regulation of coronary tone. *Basic Res Cardiol* (1991) **86**, 69—76.
- 8) Yamabe H, Okumura K, Ishizaka H, Tsuchiya T and Yasue H : Role of endothelium-derived nitric oxide in myocardial reactive hyperemia. *Am J Physiol* (1992) **263**, H 8 —H14.
- 9) Parent R, A-Obaidi M and Lavallee M : Nitric oxide formation contributes to β -adrenergic dilation of resistance coronary vessels in conscious dogs. *Circ Res* (1993) **73**, 241—251.
- 10) Moncada S, Palmer RMJ and Hibbs A : Biosynthesis of nitric oxide from L-arginine. *Biochem Pharmacol* (1989) **38**, 1709—1715.
- 11) Sakuma I, Stuehr DJ, Gross SS, Nathan CF and Levi R : Identification of arginine as a precursor of endothelium-derived relaxing factor (EDRF). *Proc Natl Acad Sci USA* (1988) **85**, 8664—8667.
- 12) Mehmel HC, Duvelleroy MA and Laver HB : Response of coronary blood flow to pH induced changes in hemoglobin-O₂ affinity. *J Appl Physiol* (1973) **35**, 485—489.
- 13) Broten PT, Romson LJ, Fullerton AD, van Winkle MD and Feigl OE : Synergistic action of myocardial oxygen and carbon dioxide in controlling coronary blood flow. *Circ Res* (1991) **68**, 531—542.
- 14) Hussain SNA, Stewart DJ, Ludemann JP and Magder S : Role of endothelium-derived relaxing factor in active hyperemia. *J Appl Physiol* (1992) **72**, 2393—2401.
- 15) Randall JR and Jones CE : Adenosine antagonist aminophylline attenuates pacing-induced coronary functional hyperemia. *Am J Physiol* (1985) **248**, H 1 —H 7 .
- 16) Daly JW, Padgett W, Shamim MT, Butts-Lamb P and Waters J : 1, 3 -Dialkyl- 8 -(P-sulfophenyl) xanthines : potent water-soluble antagonists for A₁-and A₂-adenosine receptors. *J Med Chem* (1985) **28**, 487—492.
- 17) Marutani M, Kusachi S, Kajikawa Y, Yamasaki S and Tuji T : N^G-nitro-L-arginine attenuates flow debt repayment in the reactive hyperemic response of the open-chest dog coronary artery : contribution of endothelium-derived relaxing factor. *Acta Med Okayama* (1992) **46**, 337—343.
- 18) Headrick JP and Berne RM : Endothelium-dependent and independent relaxations to adenosine in guinea pig aorta. *Am J Physiol* (1990) **256**, H62—67.
- 19) Rubanyi G and Vanhoutte PM : Endothelium-removal decreases relaxations of canine coronary arteries caused by β -adrenergic agonists and adenosine. *J Cardiovasc Pharmacol* (1985) **7**, 139—144.
- 20) Newman WH, Becker BF, Heier M, Nees S and Gerlach E : Endothelium-mediated coronary dilatation by adenosine does not depend on endothelial adenylate cyclase activation : studies in isolated guinea pig hearts. *Pfluegers Arch Eur J Physiol* (1988) **413**, 1 — 7 .
- 21) Schrader J, Haddy FJ and Gerlach E : Release of adenosine, inosine and hypoxanthine from the isolated guinea pig heart during hypoxia, flow-autoregulation and reactive hyperemia. *Pfluegers Arch Eur J Physiol* (1977) **369**, 1 — 6 .

**Endothelium-derived nitric oxide and adenosine
in functional myocardial hyperemia**

Kiyoaki MAEKAWA

Department of Cardiovascular Medicine,

Okayama University Medical School,

Okayama 700, Japan

(Director : Prof. S. Haraoka)

To investigate the role of endothelium-derived nitric oxide (EDNO) and adenosine in functional myocardial hyperemia, we examined the effect of N^G-nitro-L-arginine (NNLA) and 8-p-sulphophenyl-theophylline (8-ST) on coronary vasodilation in response to increased myocardial oxygen consumption ($\dot{M}VO_2$) in anesthetized dogs. NNLA significantly attenuated the increase in coronary conductance from $28 \pm 6\%$ to $16 \pm 2\%$ with atrial pacing, from 69 ± 5 to $36 \pm 6\%$ with isoproterenol and from $25 \pm 6\%$ to $9 \pm 4\%$ with constriction of the aorta. The combined administration of NNLA and 8-ST did not further change coronary conductance. It appears that EDNO may play an important role in functional hyperemia. EDNO and adenosine may interact to produce coronary vasodilation when $\dot{M}VO_2$ increases.