

중추 α_2 -수용체 자극에 대한 선천성 고혈압쥐의 중추 노르아드레날린성 신경계 반응의 특성

정혜주·오우택·고광호

서울대학교 약학대학

(Received November 17, 1989)

Characteristics of Central Noradrenergic Nervous System Response in SHR to Stimulation of Central α_2 -Adrenoceptor

Hye Joo Chung, Uhtaek Oh and Kwang Ho Ko

College of Pharmacy, Seoul National University, Seoul 151-742, Korea

Abstract—It has been postulated that abnormal characteristics of central noradrenergic nervous system has been implicated in the development and maintenance of hypertension in several modes of experimental hypertension including spontaneously hypertensive rats (SHR).

In the present study, we attempt to determine if abnormal characteristics of central noradrenergic nervous system in SHR is caused by genetic factors or hypertensive phenomena by evaluating the changes of central adrenoceptors after long-term treatment of clonidine. Animals were divided into three groups; (1) 14 week-old SHR; (2) age-matched normotensive Wistar rats (NW); (3) DOCA-Salt induced hypertensive rats (DS). Clonidine (100 ug/kg) or vehicle was injected intraperitoneally twice a day for 15 days. Changes of α_1 - and α_2 -receptor densities following clonidine treatment were determined in frontal cortex, medulla oblongata and hypothalamus using 3H-WB4101 and 3H-clonidine, respectively. Densities of α_1 and α_2 -receptors following clonidine treatment were not changed in frontal cortex and medulla oblongata of SHR as well as DS, but increased in frontal cortex of NW and decreased in medulla oblongata of NW. On the other hand, densities of α_1 -receptors were increased and densities of α_2 -receptors were not changed in hypothalamus of SHR but densities of α_1 - and α_2 -receptors were decreased in hypothalamus of DS as well as NW. These results suggest that such differences in frontal cortex and medulla oblongata of SHR may be results of hypertensive phenomena whereas those in hypothalamus may be relevant to genetic factors of SHR.

중추신경계 중 혈압조절에 관련된 기능을 주로 나타내는 부위를 혈압조절 중추라 하는데 이는 연수 및 시상하부에 존재함이 알려져 있으며^{1,2)} 이 부위에는 카테콜아민성 신경계 특히 노르아드레날린성 신경계의 분포가 많고 이 신경계의 활성변동은 혈압조절에 중요하다는 사실이 보고된 바 있다.³⁻⁵⁾ 인위적인 조건을 적용하지 않아도 정상동물에 비해 높은 혈압을 나타내는 선천성 고혈압쥐 (Spontaneously Hypertensive Rats : SHR)는 혈류역학적인 면을 비롯한 여러 측면^{6,7)}에서 인간의 본태성 고혈압과 유사함이 보고되고 있어 본태성 고혈압 연구에 가장

적합한 동물모델로 받아들여지고 있다. 이 동물들을 이용한 연구를 통해 선천성 고혈압쥐의 중추 노르아드레날린성 신경계 내의 노르아드레날린 함량 및 교체를,⁸⁾ 카테콜아민의 대사 및 생합성에 관여하는 효소활성^{9,10)} 및 수용체의 특성이 정상 혈압쥐와 차이 있음이 보고됨으로써 중추 노르아드레날린성 신경계 활성 변동이 고혈압 발생 및 유지에 관여하고 있음이 밝혀졌다.

본 연구에서는 선천성 고혈압쥐와 정상 혈압쥐에 중추성 혈압강화제인 clonidine 을 이용하여 α_2 -수용체를 장기간 자극함으로써 신경계 활성 변동에 의

한 혈압강하를 유발하고 이에 대한 각 동물군에서의 α_1 - 및 α_2 -수용체 결합특성 변화를 비교 검토하여 선천성 고혈압쥐의 중추 노르아드레날린성 신경계 반응의 특성을 알아보고자 하였다. 아울러 유전적으로 정상인 정상 혈압쥐에 인위적 처리를 하여 고혈압을 유발시킨 후천성 고혈압쥐에게도 동일 실험을 행하여 그 결과를 비교함으로써 선천성 고혈압쥐의 중추 노르아드레날린성 신경계의 특성이 고혈압 현상에 의한 것인지 또는 유전적 특성에 의한 것인지를 규명하고자 하였다.

실험방법

시료 및 시약—실험에 사용된 시약 중 phenyl-4-³H-clonidine hydrochloride (24.1 Ci/mmol), ³H-WB4101 (15 Ci/mmol), WB4101은 Amersham International Planc (Amersham, UK)로부터 구입하였고 Aquasol은 NEN Research Products (Boston, MA)에서 구입하였다.

Clonidine hydrochloride, trisma base, triton X-100, dithiothreitol, bovine serum albumin, deoxycorticosterone acetate, folin ciocalteau reagent 등은 sigma chemical company (St. Louis, MO)로부터 구입하였다. 이 외의 사용된 기타 모든 시약들은 reagent grade 이상의 것을 사용하였고 실험에 사용된 물은 탈이온 이차증류수를 사용하였다.

실험동물—실험동물은 서울대학교 실험동물 사용장으로 부터 공급받았으며 웅성의 쥐만을 사용하였다.

선천성 고혈압군으로는 어미로부터 이유시킨 선천성 고혈압쥐의 새끼를 충분한 물과 사료로 사육하여 생후 14주가 지나 혈압이 충분히 상승하였을 때 실험에 사용하였고 후천성 고혈압군은 정상 혈압의 Wistar 계 흰쥐 (150~200g)를 택하여 면실유에 5 mg/ml의 용량으로 용해시킨 deoxycorticosterone acetate를 12.5 mg/kg 씩 3일에 한번 3주간 피하주사하고 식수로는 물대신 1% 소금물을 공급함으로써 인위적으로 고혈압을 유발시켰다. 상기 처치를 한 후에 Pfeffer 등¹³⁾의 indirect tail-cuff 방법을 사용하여 혈압이 160 mmHg 이상인 쥐만 선택

하여 후천성 고혈압쥐로서 사용하였다. 정상 혈압군으로는 선천성 고혈압쥐와 마찬가지로 어미로부터 이유시킨 정상 Wistar 계 새끼를 생후 14주가 될 때까지 사육하여 실험에 사용하였다.

약물처리— α_2 -수용체를 반복 자극하기 위하여 각 동물군에 α_2 -수용체 효능제인 clonidine을 100 μ g/kg의 용량으로 아침 8시와 저녁 8시에 각각 복강내 주사로 15일간 연속투여하였다. Clonidine 투여군에 대한 대조군에는 생리식염수를 2 ml/kg의 용량으로 동일 처리하였다.

뇌의 부위별 분리—실험동물을 마지막 약물투여 2시간 후에 단두치사시켜 그 즉시 뇌를 꺼낸 후 얼음판 위에서 전두피질(frontal cortex), 시상하부(hypothalamus), 연수(medulla oblongata) 부위를 적출하였다.

조시납토존분획 제조—적출 분리한 각각의 조직 무게를 재어 무게의 30배 용량에 해당하는 50 mM tris HCl buffer (pH 7.7, 25°C, 10 mM dithiothreitol 함유)를 가하고 Tissuemizer를 이용하여 균질화하였다. 균질액은 1,000×g에서 5분간 원심분리하여 상등액을 취한 후 4°C에서 50,000×g로 10분간 원심분리하여 침전을 얻었다. 침전을 30배 용량의 50 mM tris HCl buffer (pH 7.7, 25°C, 10 mM dithiothreitol 함유)에 현탁시켜 재차 50,000×g로 10분간 원심분리하였다. 여기에서 얻은 침전을 원래조직 무게의 35배 용량의 50 mM tris HCl buffer (pH 7.7, 25°C)로 균일하게 현탁시켜 이 현탁액을 수용체 결합실험에 사용하였다.

최종 현탁액은 0.6-1.0 mg protein/ml가 되도록 하였다.

α -수용체 결합실험—수용체 결합실험은 U'Prichard 등¹⁴⁾의 방법을 개량하여 시행하였다.

α_1 -수용체 결합실험은 radioligand로서 0.5 nM ³H-WB4101 (15 Ci/mmol)을, coligand로 0.1 μ M WB4101을 사용하였으며 위에서 얻은 조시납토존분획 1 ml를 가하여 25°C에서 15분간 배양하였다. α_2 -수용체 결합실험은 radioligand로서 1 nM ³H-clonidine HCl (24.1 Ci/mmol)을, coligand로는 1 μ M clonidine HCl을 사용하였으며 여기에 조시납토존분획 1 ml를 가한 후 25°C에서 30분간 배양하였다.

α_2 -수용체 결합 중 high-affinity binding 을 측정하기 위해서는 radioligand 와 조시납토솜분획을 30분간 먼저 배양한 후 coligand 를 가하고 2분간 더 배양하였다.

α_1 - 및 α_2 -수용체 결합실험 모두 냉각된 50 mM tris HCl buffer (pH 7.7, 25°C) 5 ml 를 반응액에 가해 반응을 종결시킨 후 즉시 whatman GF/B filter 를 사용하여 감압여과하였다. Filter 는 냉각한 tris HCl buffer 5 ml 로 3회 세척 후 scintillation vial 에 넣고 scintillation cocktail 10 ml 를 가해 2시간 방치한 후 Liquid Scintillation Counter (LKB) 로 방사선량을 측정하였다.

Specific binding 치는 total binding 값에서 coligand 를 가했을 때의 측정치를 제하여 구하였다. 모든 실험은 동일 조작에서 3회 반복하여 그 평균치를 사용하였고 counting efficiency 는 ^3H -clonidine HCl 및 ^3H -WB4101 경우 각각 45-49% 및 49-51% 였다.

단백질 함량측정—단백질 함량은 Lowry 등¹⁵⁾의 방법으로 측정하였고 이 때 표준품으로는 bovine serum albumin 을 사용하였다.

통계학적 분석—모든 실험결과는 unpaired t-test 를 사용하여 p 값이 5% 미만일 때 통계적으로 유의성이 있다고 판정하였다.

실험결과 및 고찰

전두피질에서의 clonidine 장기투여에 의한 α -수용체 결합특성 변화— α_1 - 및 α_2 -수용체 각각에 대한 ^3H -WB4101과 ^3H -clonidine 의 결합에 있어 선천성 고혈압쥐 및 후천성 고혈압쥐의 경우 clonidine 투여군과 대조군이 차이가 없었으나 정상 혈압쥐에서는 대조군에 비해 clonidine 투여군 ($p < 0.05$) 이 α_1 - 및 α_2 -수용체에 대한 결합 정도가 모두 유의성있게 증가하였다 (Table I).

연수에서의 clonidine 장기투여에 의한 α -수용체 결합특성 변화— α_1 - 및 α_2 -수용체 각각에 대한 ^3H -WB4101과 ^3H -clonidine 의 결합에 있어 선천성 고혈압쥐 및 후천성 고혈압쥐의 경우 전두피질에서와 유사하게 clonidine 투여군과 대조군이 차이가 없었으나 정상 혈압쥐에서는 대조군에 비해 clonidine 투여군 ($p < 0.001$) 이 α_1 - 및 α_2 -수용체

Table I—Effect of clonidine on binding to α_1 and α_2 receptors in frontal cortex

Group	Treatment	^3H -WB4101 specific binding (fmol/mg protein)	^3H -clonidine high-affinity binding (fmol/mg protein)
Sapontaneously	saline	114.5 ± 3.1	33.2 ± 0.4
Hypertensive rats	clonidine	117.1 ± 0.6	27.6 ± 3.7
DOCA-Salt	saline	142.4 ± 8.0	34.6 ± 0.5
Hypertensive rats	clonidine	143.5 ± 6.4	37.5 ± 0.9
Normal	saline	89.9 ± 2.2	21.8 ± 1.2
Wistar rats	clonidine	121.2 ± 1.1*	21.4 ± 3.2*

The concentration used for ^3H -WB4101 was 0.5 nM and for ^3H -clonidine was 1.0 nM. Each value represents the mean ± S.D. from ten replicates. Each binding experiment was run in triplicate. Clonidine (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$, ip) was injected twice per day for 15 days.

*; significantly different from the saline treated group ($p < 0.05$)

에 대한 결합 정도가 모두 유의성있게 감소되었다 (Table II).

시상하부에서의 clonidine 장기투여에 의한 α -수용체 결합특성 변화—선천성 고혈압쥐의 경우 α_2 -수용체에 대한 ^3H -clonidine 의 결합 정도는 clonidine 투여군과 대조군이 차이가 없었으나 α_1 -수용체에 대한 ^3H -WB4101의 결합 정도는 대조군에 비해 clonidine 투여군 ($p < 0.05$) 이 유의성있게 증가하였다. 그러나 후천성 고혈압쥐와 정상 혈압쥐에서는 α_1 - 및 α_2 -수용체 각각에 대한 ^3H -WB4101과 ^3H -clonidine 의 결합정도 모두 clonidine 투여군 ($p < 0.05$) 이 대조군에 비해 유의성있게 감소되었다 (Table III).

일반적으로 시냅스 후 수용체의 반응성은 신경말단에서 분비되는 신경전달물질의 양과 상관성이 있다. Clonidine 을 장기투여하면 시냅스 전 α_2 -수용체의 활성화에 의해 synaptic cleft 로의 신경전달물질유리가 감소되어 시냅스 후 α -수용체의 반응성이 증가됨이 보고된 바 있다.¹⁶⁾ Clonidine 외에도 외과적¹⁷⁾ 또는 화학적인 신경지배제거,¹⁴⁾ reserpine 처치,¹⁸⁾ 노르에피네프린 유리를 감소시키는

Table II—Effect of clonidine on binding to α_1 and α_2 receptors in frontal cortex

Group	Treatment	$^3\text{H-WB4101}$ specific binding (fmol/mg protein)	$^3\text{H-clonidine}$ high-affinity binding (fmol/mg protein)
Sapontaneously	saline	58.6 ± 3.3	11.3 ± 0.9
Hypertensive rats	clonidine	63.8 ± 4.4	11.5 ± 1.6
DOCA-Salt	saline	78.7 ± 1.7	14.4 ± 0.7
Hypertensive rats	clonidine	66.1 ± 9.7	16.4 ± 1.6
Normal	saline	86.3 ± 2.3	11.3 ± 0.4
Wistar rats	clonidine	52.8 ± 0.9**	4.7 ± 0.6**

The concentration used for $^3\text{H-WB4101}$ was 0.5 nM and for $^3\text{H-clonidine}$ was 1.0 nM. Each value represents the mean ± S.D. from ten replicates. Each binding experiment was run in triplicate. Clonidine (100 $\mu\text{g/kg}$, ip) was injected twice per day for 15 days.

**; significantly different from the saline treated group ($p < 0.001$)

morphine 투여, ¹⁹⁾ α -수용체 길항제, ²⁰⁾ 등에 의해서도 시냅스 후 α -수용체의 반응성이 증가한다. 그러나 이러한 시냅스 후 수용체의 감수성 증가는 부위 및 종에 따라 차이가 있어 정상 혈압쥐인 Sprague-Dawley 계 흰쥐에게 clonidine 을 장기투여한 실험에서는 뇌간 및 시상하부에서 이러한 현상이 관찰되지 않았다.²¹⁾

본 실험결과에서 전두피질의 경우, 선천성 고혈압쥐와 후천성 고혈압쥐에서는 clonidine 장기투여가 α_1 - 및 α_2 -수용체에 대한 $^3\text{H-WB4101}$ 과 $^3\text{H-clonidine}$ 의 결합 정도에 변화를 주지 못했으나 대조군의 α_1 - 및 α_2 -수용체에 대한 결합 정도를 비교했을 때 정상 혈압쥐에 비해 유의성있게 ($p < 0.001$) 큰 것으로 미루어보아 고혈압쥐에서는 고혈압 현상에 수반하여 이미 중추 노르아드레날린성 신경계의 활성이 증강되었기 때문에 α -수용체의 반응성이 정상 혈압쥐보다 크며²²⁻²⁴⁾ clonidine 처치에 의해서도 변화가 없는 것으로 사료된다. 정상 혈압쥐의 경우 clonidine 처치시 전두피질에서의 α -수용체 결합 증가는 Cerrito 등²⁵⁾의 결과와도 부합된다.

Table III—Effect of clonidine on binding to α_1 and α_2 receptors in frontal cortex

Group	Treatment	$^3\text{H-WB4101}$ specific binding (fmol/mg protein)	$^3\text{H-clonidine}$ high-affinity binding (fmol/mg protein)
Sapontaneously	saline	92.6 ± 1.2	19.9 ± 1.5
Hypertensive rats	clonidine	97.1 ± 2.3	20.1 ± 3.3
DOCA-Salt	saline	123.6 ± 1.5	22.7 ± 0.5
Hypertensive rats	clonidine	100.0 ± 6.9*	20.0 ± 1.5
Normal	saline	91.9 ± 4.8	18.0 ± 1.5
Wistar rats	clonidine	81.3 ± 3.9*	14.2 ± 0.8*

The concentration used for $^3\text{H-WB4101}$ was 0.5 nM and for $^3\text{H-clonidine}$ was 1.0 nM. Each value represents the mean ± S.D. from five replicates. Each binding experiment was run in triplicate using thalami pooled from six animals. Clonidine (100 $\mu\text{g/kg}$, ip) was injected twice per day for 15 days.

*; significantly different from the saline treated group ($p < 0.05$)

연수의 경우 선천성 고혈압쥐와 후천성 고혈압쥐에서는 clonidine 장기투여가 α_1 - 및 α_2 -수용체에 대한 $^3\text{H-WB4101}$ 과 $^3\text{H-clonidine}$ 의 결합 정도에 변화를 주지 못한 반면 정상 혈압쥐에서는 clonidine 투여가 α_1 - 및 α_2 -수용체에 대한 각각의 결합정도를 감소시켰다. 뇌간의 노르아드레날린성 신경계는 혈압 조절에 있어 강압반응에 관여한다고 알려져 있다. 따라서 정상 혈압쥐의 경우 보상기전에 의해 신경전달 효과를 감소시켜 강압반응작용을 줄임으로써 원래의 정상 혈압으로 되돌리려는 작용에 의해 α -수용체 수가 감소되었다고 생각할 수 있다. 선천성 고혈압쥐와 후천성 고혈압쥐의 경우 이러한 반응이 관찰되지 않음은 고혈압쥐 뇌간의 강압기전에 이상이 있다는 보고^{26,27)}에 의해 뒷받침될 수 있으리라 생각되며 이러한 변화는 고혈압 발생에 따른 이차적 변화라 사료된다.

시상하부의 경우 선천성 고혈압쥐에서의 수용체 결합특성의 변화 양상은 정상 혈압쥐 및 후천성 고혈압쥐에서의 결과와 다르게 나타났다. 선천성 고혈압쥐의 이러한 현상은 비록 기전은 다르나 고혈압

현상을 나타내는 후천성 고혈압쥐와도 다름을 고려할 때 이 부위에서의 이러한 차이는 선천성 고혈압쥐가 갖는 유전적 특성에 기인한 것으로 사료된다.

이와 같이 정상 혈압쥐에서 볼 수 없는 선천성 고혈압쥐의 중추 노르아드레날린성 신경계 반응의 특성은 선천성 고혈압쥐의 고혈압 발생 및 유지 현상에도 관련되리라고 생각된다.

결 론

선천성 고혈압쥐 및 후천성 고혈압쥐, 정상 혈압쥐에 clonidine 을 이용하여 α_2 -수용체를 장기간 자극하고 각 동물군에서의 α_1 - 및 α_2 -수용체의 결합 특성 변화를 뇌의 특정 부위에서 비교하여 다음과 같은 결론을 얻었다.

1) 선천성 고혈압쥐의 전두피질 및 연수에서의 α_1 - 및 α_2 -수용체 결합특성의 변화는 정상 혈압쥐와 다르게 나타났으며 이 차이는 고혈압 현상에 기인하는 이차적인 변화라고 사료된다.

2) 선천성 고혈압쥐의 시상하부에서의 α_1 -수용체 결합특성의 변화는 정상 혈압쥐, 후천성 고혈압쥐와 다르게 나타났으며 이 차이는 선천성 고혈압쥐의 유전적 특성에 의한 현상이라고 사료된다.

문 헌

- 1) C. Routledge, and C.A. Marsden: Electrical stimulation of the C1 region of the rostral ventrolateral medulla of the rat increases mean arterial pressure and adrenaline release in the posterior hypothalamus. *Neuroscience*, **20**, 457 (1987).
- 2) L.G. Höwes: Central catecholaminergic neurons and spontaneously hypertensive rats. *J. Auton. Pharmacol.*, **4**, 207 (1984).
- 3) T. Hokfelt, O. Johansson, K. Fuxe, M. Goldstein, and D. Park: Immunohistochemical studies on the localization and distribution of monoamine neuron system in the rat brain. I. Tyrosine hydroxylase in the mes- and diencephalon. *Med. Biol.*, **54**, 427 (1976).
- 4) S.E. Robinson: Noradrenergic central control of blood pressure. *Fed. Proc.*, **43**, 16 (1984).
- 5) W.B. Abrams: In summary; Satellitiz symposium on central α -adrenergic blood pressure regulating me-

- chanisms. *Hypertension* **6** (Suppl. II), II-87 (1984).
- 6) N.C. Trippodo and E.D. Frohlich: Similarities of genetic (spontaneous) hypertension; man and rat. *Circ. Res.*, **48**, 309 (1981).
 - 7) E.D. Freis: Effectiveness of drug therapy in hypertension; present status. *Circ. Res.*, **33**(suppl. 2), 1170 (1975).
 - 8) P.R.C. Howe, W.J. West, J.C. Provis, and J.P. Chalmers: Content and turnover of noradrenaline in spinal cord and cerebellum of spontaneously hypertensive and stroke-prone rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **73**, 123 (1981).
 - 9) T. Nagatsu, M. Ikeda, Y. Hirata, K. Fujita, M. Takahashi, M. Shinzato, and S. Yagyu: Abnormality in catecholamine metabolism in the brain of spontaneously hypertensive rats(SHR)-analysis by *in vivo* voltammetry. *Jpn. Heart J.*, **25**, 820 (1984).
 - 10) J.J. Lee, N.D. Kim, and K.H. Ko: The relationship between presynaptic α -receptor and monoamine oxidase activity in the rat brain. *Yakhak Hoeji*, **28**, 305 (1984).
 - 11) G.L. Pellen, G.A. Oltman, S.A. Berenbaum, and T.R. Hansen: α_1 -Adrenergic receptor binding in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, **7**, 333 (1985).
 - 12) A.M. Huchet, F. Huguet, G. Osterman, G.B. Logeais, H. Schmitt, and G. Narcisse, : Central α_1 -adrenoceptors and cardiovascular control in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Eur. J. Pharmacol.*, **95**, 207 (1983).
 - 13) J.M. Pfeffer, M.A. Pfeffer, and E.D. Frohlich: Validity of indirect tail-cuff method for determining systolic arterial pressure in unanesthetized normotensive and SHR. *J. Lab. Clin. Med.*, **78**, 957 (1971).
 - 14) D.C. U'Prichard, W.D. Bechtel, B.M. Rouot, and S.H. Snyder: Multiple apparent alpha-noradrenergic receptor binding sites in rat brain; effect of 6-hydroxydopamine. *Mol. Pharmacol.*, **16**, 47 (1979).
 - 15) O.H. Lowry, N.J. Rosebrough, A.L. Farr, and R.J. Randall: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.*, **193**, 265 (1951).
 - 16) T.H. Svensson and U. Strombrom: Discontinuation of chronic clonidine treatment; evidence for facilitated brain noradrenergic transmission. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **299**, 83 (197).

- 17) C. Pimoule, M.S. Briley, and S.Z. Langer: Short-term surgical denervation increases ^3H -clonidine binding in rat salivary gland. *Eur. J. Pharmacol.*, **63**, 86 (1980).
- 18) D.C. U'Prichard and S.H. Snyder: ^3H -Catecholamine binding to α -receptors in rat brain; enhancements by reserpine. *Eur. J. Pharmacol.*, **51**, 145 (1978).
- 19) M. Hamburg and J.F. Tallman: Chronic morphine administration increases the apparent number of α -adrenergic receptors in rat brain. *Nature*, **291**, 493 (1981).
- 20) F. Cerrito and M. Raiteri: Supersensitivity of central noradrenergic presynaptic autoreceptors following chronic treatment with the antidepressant mianserin. *Eur. J. Pharmacol.*, **70**, 425 (1981).
- 21) L. Rochette, A.M. Bralet, and J. Bralet: Effect of chronic clonidine treatment on the turnover of noradrenaline and dopamine in various regions of the rat brain. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, **319**, 40 (1982).
- 22) R. Gheyouché, G. Le Fur, O. Colotto, M.C. Burgevin, and A. Uzan: Evidence of an increase in brain postsynaptic α_1 -receptors in spontaneously hypertensive rats. *J. Pharm. Pharmacol.*, **32**, 366 (1980).
- 23) G.L. Pullen, G.A. Oltmans, S.A. Berenbaum and T.R. Hansem: α_1 -Adrenergic receptor binding in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*, **7**, 333 (1985).
- 24) S. Yamada, H.L. Yamamura, and W.R. Roeske: Alterations in central and peripheral adrenergic receptors in deoxycorticosterone/salt hypertensive rats. *Life Sci.*, **27**, 2405 (1980).
- 25) F. Cerrito, M. Martire and P. Preziosi: Long-term treatment with clonidine and α -receptors in the brain of normotensive rats. *Brain Res.*, **321**, 45 (1984).
- 26) M. Nomura: Alpha adrenoceptors of nucleus tractus solitarius in spontaneously hypertensive rats. *Int. Congr. Ser. Excerpta Med.*, **695**, 131 (1986).
- 27) S. Yamada, N. Ashizawa, T. Tomita, and E. Hayashi: Loss of α_2 -adrenoceptors in medulla oblongata of spontaneously hypertensive rats. *Int. Congr. Ser. Excerpta med.*, **695**, 359 (1986).