

# 脳卒中易発症性高血圧ラット (SHRSP) の 生殖および胎児発生におよぼす レセルピン(妊娠9日投与)の影響

松尾拓哉 木原隆英 谷村 孝

近畿大学医学部第1解剖学教室

Effects of reserpine administered on day 9 of gestation on  
the reproduction and development of SHRSP

Takuya Matsuo, Takahide Kihara and Takashi Tanimura

First Department of Anatomy, Kinki University  
School of Medicine, Osaka, Japan

## ABSTRACT

Reserpine, a hypotensive drug, was intramuscularly administered at 0, 5, 7.5 mg/kg to pregnant SHRSP on day 9 of gestation. Maternal weight gain, maternal blood pressure, maternal food intake and maternal water intake were significantly reduced in a dose-dependent manner. At term, the number of implants, litter size and fetal body weight were unaffected, but the number of dead fetuses and incidence of external anomalies were significantly higher in the groups receiving 5 or 7.5 mg/kg reserpine compared to those in the controls. As for the external anomalies, only hematoma was observed. These findings showed greater adverse effects compared with those of treatment on day 8 of gestation. Therefore, developmental toxicity of reserpine in SHRSP is influenced by the exposure time.

**Key words :** SHRSP, reserpine, blood pressure, developmental stage, reproduction, prenatal development

## 緒 言

Reserpine (11,17-dimethoxy-18-[(3,4,5-trimethoxybenzoyl)oxy]yohimban-16-carboxylic acid methyl ester; レセルピン)は、妊娠中の血圧上昇による妊娠中毒症治療薬として用いられている血圧降下薬である<sup>1,2</sup>。その薬理作用としては、中枢・末梢神経系のカテコ-

ルアミンの枯渇による血圧の降下、体温の低下、運動量の低下、鎮静状態の持続、食餌量の減少が報告されている<sup>1-5</sup>。

ラットを用いた催奇形性の研究では、レセルピン投与後にラット母獣の体重減少が報告されている<sup>6-12</sup>。また、母獣死亡率の増加を観察した報告もある<sup>6,11</sup>。妊娠末期胎児の観察では、生存胎児数の減少と軸骨格の形成不全および無

眼球を観察した報告がある<sup>6</sup>。出生後ラットの形態発生におよぼす胎生期レセルピン曝露の影響としては、出生児数の減少、出生児体重の低下および出生児心臓重量の減少の報告がある<sup>8,9</sup>。しかしながら、ラットを用いたレセルピンの催奇形性、行動発生毒性研究では、通常血圧ラットの Sprague-Dawley (SD) 系ラットが多く用いられており<sup>6-11</sup>、高血圧症モデルラットを用いた報告は未だ見当たらない。我々は、前報<sup>12</sup>において、SHRSP の妊娠 8 日にレセルピン投与 (1, 5, 7.5 mg/kg) を行い、母獣の生殖能力および胎児外表形態発生におよぼすレセルピンの影響を検討した結果、母獣の体重増加量と投与 24 時間後の血圧値が用量相関をもって低下し、死亡胎児率と外表異常 (主として背部、下肢に血腫) を持つ胎児の出現頻度が高用量群で高いことを報告した。

本研究は、ヒト本態性高血圧症のモデル動物であり、妊娠中毒症のモデル動物としても注目されている脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット (SHRSP)<sup>13</sup> を用い、レセルピンの投与時期を変更し、SHRSP 母獣の生殖能および胎児の形態発生におよぼすレセルピン投与の影響について検討を行い、投与時期の影響について検索した。

### 材料と方法

動物は、近畿大学医学部第 1 病理学教室より分与を受け、当教室で飼育、繁殖している SHRSP ラット (12 週齢から 16 週齢、体重は 190 g から 230 g、血圧は 190 mmHg から 230 mmHg) を用いた。

飼育は、室温  $23 \pm 2^\circ\text{C}$ 、湿度  $50 \pm 10\%$  の空調下で、照明は 1 日 12 時間 (7:00 a.m.~7:00 p.m.) の自動点滅とし、固型飼料 OA-2 (日本クレア社製) および水道水を自由に摂取させた。

ラットの交配は、雌雄を 1 対 1 の割合で一夜同居させ、翌朝、膣栓の確認をもって妊娠 0 日とした。2 段階 (5.0, 7.5 mg/kg) のレセルピン投与群 (5.0 mg/kg 投与群: 5 匹, 7.5 mg/kg

群: 4 匹) と対照群 (1.25% の酢酸水溶液投与: 5 匹) を設けた。

レセルピンの調製は、保存溶液 (0.1 ml の氷酢酸にレセルピン [和光純薬社製: 粉末] を 20 mg の割合で溶解) を作製<sup>10</sup> し、冷蔵庫内に遮光して保管、投与直前に蒸留水を加えて、投与用量とした。

投与は、妊娠 8 日、午前 10 時に筋肉内投与を行った。

体重測定は、妊娠 0 日、7 日、9 日~14 日、21 日に行った。血圧測定は、妊娠 0 日、9 日 (投与直前)、10 日 (投与後 24 時間)、11 日 (投与後 48 時間) に無麻酔下、ラット自動血圧記録装置 USM-105-R 型 (植田製作所) を用いて tail pulse pick up 法により収縮期血圧のみ測定を行った。摂食量および摂水量の測定は、妊娠 9 日~14 日に行った。妊娠 21 日の午前 10~12 時の間に母獣をエーテル過麻酔下で開腹し、卵巣および子宮ごと胎児を取り出し、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、生存胎児の性別、胎児体重および外表異常の有無について検索を行った。

統計解析は、母獣の体重、血圧、摂食量、摂水量、妊娠黄体数、着床数、生存胎児数、生存胎児の性比、胎児体重および外表異常の頻度について一元配置分散分析法 (ANOVA) を用いて行った。

### 成績

母獣ラットの体重増加量の変化を Table 1 に示した。レセルピン投与群は、5.0 mg/kg 群では、対照群に比べて 10 日~14 日で統計的に有意な ( $p < 0.05$ ) 減少が認められた。また、7.5 mg/kg 群では、対照群に比べて投与後すべての測定日で統計的に有意な ( $p < 0.05$ ) 減少が認められた。

レセルピン投与 24 時間後、48 時間後における母獣ラットの血圧変化を Table 2 に示した。投与 24 時間後では、5.0 mg/kg 群は対照群と、7.5 mg/kg 群は他の 2 群に比較して統計的に有意な ( $p < 0.05$ ) 減少が認められた。

**Table 1** Mean body weight gain of pregnant SHRSP

Doses (mg/kg)	No. of pregnant rats	Mean body weight gain (g) [days of pregnancy]							
		7	9	10	11	12	13	14	21
0.0	5	21 ± 5 <sup>a</sup>	22 ± 5	28 ± 9	27 ± 10	39 ± 23	37 ± 10	35 ± 3	91 ± 7
5.0	5	20 ± 3	30 ± 4 <sup>#</sup>	1 ± 2 <sup>#</sup>	-12 ± 4 <sup>#</sup>	-9 ± 6 <sup>#</sup>	1 ± 11 <sup>#</sup>	15 ± 12 <sup>#</sup>	63 ± 31
7.5	4	26 ± 3 <sup>§</sup>	28 ± 4	1 ± 2 <sup>#</sup>	-10 ± 7 <sup>#</sup>	-20 ± 5 <sup>#,§</sup>	-12 ± 2 <sup>#</sup>	-10 ± 8 <sup>#,§</sup>	14 ± 30 <sup>#,§</sup>

<sup>a</sup>: mean ± SD

<sup>#</sup>: p < 0.05 as compared to the 0.0 mg/kg reserpine treated group

<sup>§</sup>: p < 0.05 as compared to the 5.0 mg/kg reserpine treated group

**Table 2** Mean blood pressure changes at 24 and 48 hours after reserpine administration on day 9

Doses (mg/kg)	No. of pregnant rats	Mean blood pressure changes (mmHg)	
		24	48 (hrs)
0.0	5	1 ± 1 <sup>a</sup>	-1 ± 3
5.0	5	-38 ± 7 <sup>#</sup>	-3 ± 12
7.5	4	-55 ± 13 <sup>#,§</sup>	-5 ± 11

<sup>a</sup>: mean ± SD

<sup>#</sup>: p < 0.05 as compared to the 0.0 mg/kg reserpine treated group

<sup>§</sup>: p < 0.05 as compared to the 5.0 mg/kg reserpine treated group

レセルピン投与後5日間における母獣ラットの摂食量および摂水量を Table 3 に示した。5.0および7.5 mg/kg 群は、対照群に比べて統計的に有意な低下 (p < 0.05) が認められた。5.0 mg/kg 群では、対照群に比べて、投与後1

日は、0g、2日は、4.4g、3日は、11.4g で有意に (p < 0.05) に低い摂食量であるが、投与後4日以降は、対照群とほぼ同量摂取するまでに回復している。7.5 mg/kg 群では、投与後1日は、0g、2日は、1.0g、3日は、1.5g、4日は、10.5g、5日は、17.0g であり、投与後5日には対照群の70%程度の摂食量までに回復しているが、全測定期間を通じて対照群に比べて有意な (p < 0.05) 低下が示されている。なお、5.0および7.5 mg/kg 群では、レセルピン投与後、数時間後に自発運動が低下し、投与後24時間ではほとんど動かず、投与後48時間でも自発運動が少ないことを観察している。

母獣ラットの生殖能の結果と胎児の生死および体重を Table 4 に示した。死亡胎児数は7.5 mg/kg 群は、対照群に比べて統計的に有意な増加 (p < 0.05) が認められた。また、7.5 mg/kg 群は、5.0 mg/kg 群との間においても統計

**Table 3** Mean food intake and water intake after reserpine administration on day 9

Doses (mg/kg)	No. of pregnant rats	Days of pregnancy				
		10	11	12	13	14
mean food intake (g)						
0.0	5	21.0 ± 3.6 <sup>a</sup>	20.8 ± 2.5	22.8 ± 3.8	24.4 ± 2.2	23.0 ± 0.0
5.0	5	0.0 ± 0.0 <sup>#</sup>	4.4 ± 3.0 <sup>#</sup>	11.4 ± 3.4 <sup>#</sup>	20.7 ± 7.1	28.3 ± 2.5 <sup>#</sup>
7.5	4	0.0 ± 0.0 <sup>#</sup>	1.0 ± 1.7 <sup>#</sup>	1.5 ± 1.7 <sup>#,§</sup>	10.5 ± 3.5 <sup>#,§</sup>	17.0 ± 6.0 <sup>#,§</sup>
mean water intake (g)						
0.0	5	44.4 ± 6.2	45.8 ± 3.4	44.2 ± 4.8	44.6 ± 4.1	46.5 ± 4.3
5.0	5	3.2 ± 0.7 <sup>#</sup>	6.6 ± 4.5 <sup>#</sup>	19.6 ± 5.2 <sup>#</sup>	34.3 ± 10.3	44.0 ± 3.7
7.5	4	4.5 ± 1.1 <sup>#,§</sup>	4.8 ± 1.5 <sup>#</sup>	11.3 ± 6.6 <sup>#</sup>	23.5 ± 10.5 <sup>#</sup>	31.5 ± 12.5 <sup>#</sup>

<sup>a</sup>: mean ± SD

<sup>#</sup>: p < 0.05 as compared to the 0.0 mg/kg reserpine treated group

<sup>§</sup>: p < 0.05 as compared to the 5.0 mg/kg reserpine treated group

Table 4 Effects of reserpine on the reproduction and development of SHRSP

Doses (mg/kg)	No. of pregnant rats	No. of corpora lutea mean $\pm$ SD	No. of implantations mean $\pm$ SD	No. of dead fetuses (%)	No. of dams with live fetuses (%)	Sex ratio m/f (%)	No. of live fetuses mean $\pm$ SD		Body weight (g) mean $\pm$ SD	
							male	female	male	female
0.0	5	13.2 $\pm$ 1.6 <sup>a</sup>	12.6 $\pm$ 1.7	1 (1.7)	5 (100.0)	148.6	12.4 $\pm$ 1.9	4.41 $\pm$ 0.14	4.09 $\pm$ 0.19	
5.0	5	15.6 $\pm$ 1.4 <sup>#</sup>	12.2 $\pm$ 2.2	14 (24.3) <sup>#</sup>	4 (80.0)	59.0	11.8 $\pm$ 3.5	4.40 $\pm$ 0.14	4.23 $\pm$ 0.23	
7.5	4	13.3 $\pm$ 1.6	12.8 $\pm$ 0.8	49 (96.2) <sup>#,§</sup>	1 (25.0) <sup>#,§</sup>	—	2.0	4.58	—	

<sup>a</sup>: mean  $\pm$  SD

<sup>#</sup>:  $p < 0.05$  as compared to the 0.0 mg/kg reserpine treated group

<sup>§</sup>:  $p < 0.05$  as compared to the 5.0 mg/kg reserpine treated group

—: not calculated since no live females were found

的に有意な増加 ( $p < 0.05$ ) が認められた。全胎児死亡の母獣は、5.0 mg/kg 群では、1 匹、7.5 mg/kg 群では、3 匹が観察され、対照群と 7.5 mg/kg の間に統計的な差 ( $p < 0.05$ ) が認められた。5.0 mg/kg 群では黄体数が対照群に比べて高いことが認められたが、着床数、性比、生存児を持つ母獣の一腹平均生存胎児数、生存胎児体重には、対照群との間に統計的な差は認められなかった。7.5 mg/kg 群では、生存胎児は、1 匹の母獣ラットから 2 匹の雄児が得られたのみで、性比、一腹平均生存胎児数、平均生存胎児体重についての統計検定は不可能であった。

生存胎児の外表観察結果を Table 5 に示した。観察された外表異常は、血腫のみであった。血腫の出現頻度は、5.0 mg/kg 群、7.5 mg/kg 群ともに対照群に比較して有意な ( $p < 0.05$ ) 増加が認められた。血腫の部位は、頭部、頸部、背部、上肢、下肢 (主として踵部) および尾部であった。特に頭部、背部および下肢が多く、血腫を持つ胎児のほとんどが 1 カ所のみであったが、複数カ所に血腫をもつ胎児も認められた。血腫の色は、暗赤色であった。

## 考 察

本研究の結果と妊娠 8 日にレセルピン投与を行った前報<sup>12</sup>の結果を Table 6 に要約した。

レセルピン投与によるラット母獣体重への影響については、SD 系ラット妊娠第 9 日あるいは第 10 日に 0.8~2.0 mg/kg を投与<sup>6</sup>、SD 系ラット妊娠 12 日~15 日、妊娠 16 日~19 日に 0.1~1.0 mg/kg を投与<sup>8</sup>、SD 系ラット妊娠 12 日~15 日に 0.375, 0.75 mg/kg を投与した報告<sup>7,9</sup>において、体重あるいは体重増加量の減少が報告されている。さらに、SHRSP の妊娠 8 日に 1, 5, 7.5 mg/kg を投与した前報<sup>12</sup>においても体重あるいは体重増加量の減少を報告した。本研究のレセルピン投与群のラット母獣の体重増加量は、投与後から妊娠末期まで対照群に比較して低い値を示し、いままでの報告と同様の母獣体重変化結果を示した。

**Table 5** External anomalies observed in offspring whose dams were treated with reserpine on day 9 of gestation

	Groups (mg/kg)		
	0.0	5.0	7.5
No. of fetuses examined	51	47	2
No. of externally abnormal fetuses (%)	0(0.0)	25(51.1) <sup>#</sup>	2(100.0) <sup>#,§</sup>
Type and prevalence of anomalies (%)			
hematoma	0(0.0)	25(51.1)	2(100.0)
head	0	7	0
neck	0	1	0
back	0	14	2
upper extremities	0	1	0
lower extremities	0	20	0
tail	0	2	0

<sup>#</sup>: p<0.05 as compared to the 0.0 mg/kg reserpine treated group

<sup>§</sup>: p<0.05 as compared to the 5.0 mg/kg reserpine treated group

**Table 6** Summary of reproductive and developmental effects of reserpine by treatment on day 8 and day 9 in SHRSP

Days of injection Doses (mg/kg)	8			9	
	1.0	5.0	7.5	5.0	7.5
maternal body weight	—	↓	↓	↓	↓
maternal blood pressure	—	↓	↓	↓	↓
maternal food and water intake	—	↓	↓	↓	↓
number of corpora lutea	—	—	—	—	—
number of implantation	—	—	—	—	—
number of dead fetuses	—	—	—	↑	↑
number of dams with live fetuses	—	—	—	↓	↓
number of live fetuses	—	—	—	—	↓
fetal body weight	—	—	—	—	—
number of external anomalies	—	↑	↑	↑	↑

↑: increased or higher than controls

↓: decreased or lower than controls

—: nearly equal to controls

レセルピンの血圧降下作用は、ヒト<sup>1,2</sup> およびラット<sup>3,12</sup> ですでに報告されている。本研究においても投与24時間後の測定で用量相関性に血圧の低下が示され、レセルピンの薬理作用が認められた。また、投与48時間後の測定では投与前の血圧値にはほぼ回復することを観察した。

レセルピン投与後の摂食量の減少はヒトおよびラットですでに報告がある<sup>1,2,4,5</sup>。本研究に

おいても、前報<sup>12</sup>と同様、レセルピン投与群で対照群に比べて投与後、自発運動が著しく低下し、摂食、摂水量が低いことが示された。SD系ラットでは、0.5 mg/kg のレセルピンを投与すると対照群に比べて40%に摂食量が減少することが報告されている<sup>5</sup>。摂食量と摂水量は、5.0 mg/kg 群では、ともに投与後3日間低下を示した。しかしながら、7.5 mg/kg 群では、摂

食量と摂水量ともに全測定期間（投与日から投与後5日まで）を通じて低下することが示された。妊娠ラットの低栄養下での胎児器官発生への影響については、Ikemiら<sup>14</sup>によってラット妊娠6日～16日の間、対照群の摂食量の40%、60%、90%食餌を制限した群、あるいは妊娠6日～13日まで絶食した群を設け、胎児への影響を検索した結果、外表異常の出現はなかったが、心血管系の異常の有意な増加が90%群と絶食群に観察されたことを報告している。レセルピン投与による摂食量の低下は、妊娠8日にレセルピン投与を行った前報<sup>12</sup>では投与後2日間にわたり絶食状態が継続したが、3日以降ではほぼ対照群と同量摂取することを確認した。また、本実験では、5.0 mg/kg 群では、投与後1日、2日は、対照群に比べて約0～10%程度の摂食量であるが、3日は50%、4日以降は、5 mg/kg 群では対照群とほぼ同量摂取するまで回復している。7.5 mg/kg 群では、投与後1日～3日は対照群に比べて約0～10%程度の摂食量であり、4日は、43%、5日には対照群の74%程度の摂食量までに回復しているが、全測定期間を通じて対照群に比べて有意な低下が示されている。妊娠中の低栄養の影響を調べたIkemi<sup>14</sup>らの報告では、レセルピン投与で認められた血腫などの外表異常の出現は報告されていないことから本実験で観察されたレセルピン投与による摂食、摂水量の減少では説明されない。

妊娠末期胎児観察において、生存胎児数の減少は、SD系ラット妊娠第9日または第10日に一回投与したGoldmanら<sup>6</sup>によって報告されている。さらにSHRSP妊娠8日に一回投与した前報<sup>12</sup>においても生存胎児数の減少を観察している。SD系ラット妊娠12日～15日にレセルピン0.375および0.75 mg/kgを投与すると出生児数には影響ないが、出生後1日での死亡児を多数観察した報告がある<sup>9</sup>。本研究では、着床数、生存胎児体重にはレセルピン投与による影響は認められなかったが、死亡胎児数の増加が用量相関性に認められ、7.5 mg/kg 群では、生

存胎児数は、極めて少なかった。死亡胎児数の増加は、妊娠8日レセルピン投与では、5.0 mg/kg 群で18.9%、7.5 mg/kg 群で23.0%であったが、妊娠9日投与では、5.0 mg/kg 群で24.3%、7.5 mg/kg 群で96.2%であり、妊娠9日投与は、妊娠8日投与に比べて強い胎児致死作用を認めた。

妊娠末期胎児の形態観察を行ったGoldmanら<sup>6</sup>は、軸骨格の形成不全、外脳、無眼球、小眼球、口唇・口蓋裂の発現などの外表異常を報告しているが、本研究で観察された外表異常の種類は血腫のみであり、SHRSPの妊娠8日レセルピン投与<sup>12</sup>で出現した外表異常の種類と同じであった。外表異常の出現率は、妊娠8日レセルピン投与では、5.0 mg/kg 群で13.2%、7.5 mg/kg 群で29.8%であったが、妊娠9日投与では、5.0 mg/kg 群で51.1%、7.5 mg/kg 群で100%であり、妊娠9日投与は、妊娠8日投与に比べて極めて高い外表異常出現率を認めた。本実験で外表異常として出現した血腫の成因としては、レセルピンの心臓血管系におよぼす影響が挙げられる。レセルピンの心臓血管系におよぼす影響については、レセルピン投与によって心筋のミトコンドリアが影響を受けることがモルモット<sup>15</sup>、ネコ<sup>15,16</sup>で報告されている。ラットでは、Bortolomèら<sup>17</sup>は、生後1日のラット児にレセルピンを投与すると、交感神経系と心臓細胞との間の機能的な連結形成に遅滞が生じ、心臓の成長が遅れることを報告している。また、胎生期にレセルピンを曝露し、新生児の心血管系を観察したHarmonら<sup>9</sup>は、母獣ラットに投与されたレセルピンが胎盤を通過して胎児に移行し、胎児の心臓発生に影響を与え、心臓重量の低下、心臓の細胞数の減少、beta-adrenergic reseptorの減少が生じることを報告している。Sullivan-Jonesら<sup>10</sup>は、胎生期にレセルピンを投与されたラットの生後60日の出生児の心電図から心臓機能の低下を報告している。したがって、本実験で出現した血腫の成因は、胎児の心臓血管系の発生に母獣ラットに投与されたレセルピンが影響をおよぼ

し、胎児の心臓血管系の機能に不順を生じさせ、末梢の血管で出血が生じることによって血腫が形成されたのではないかと考えられる。

レセルピンによる妊娠中毒症の治療では、ひとりあたり 5 mg, 10 mg の用量が筋肉内投与で用いられている<sup>1,2</sup>。ラットを用いた試験の投与量は、SD 系妊娠ラットを用いた催奇形性研究で 0.8~2.0 mg/kg (単回投与)<sup>6</sup>、胎生期にレセルピンを投与されたラット児の行動発達および心臓機能を検索した研究で 0.1~1.0 mg/kg (連続投与)<sup>3,7-11</sup> の用量が用いられている。ラットにおける外表異常の出現では、Goldman<sup>6</sup> は、極めて重篤な外表形態異常の出現を報告しているが、その用量は、本研究の約 1/3 用量の単回投与であった。本研究におけるレセルピン投与量は、前報<sup>12</sup> と同じく 5.0, 7.5 mg/kg 単回投与であり、5.0 および 7.5 mg/kg 群で血腫の出現の増加を認めたが、他のラット系統を用いた報告の投与量と比較して高い用量であった。投与量の差と出現した外表異常の種類の違いについては、ラットの系統差 (SD 系ラットと Wistar 系を原系統とする SHRSP ラット) によるものか、SHRSP ラットの本態性高血圧症と投与したレセルピンの薬理作用が関係しているのか、その他の要因が関与しているのか、現在まだよくわかっておらず、今後の課題である。また、妊娠9日に投与を行った本研究と妊娠8日投与を行った前報<sup>12</sup> を比較すると、胎児死亡率、外表異常の出現頻度は、妊娠9日投与がより高い値を示したことから、SHRSP におけるレセルピンの発生毒性の出現には投与時期が関与していることが示唆された。

#### 文 献

1. Roger SF, Lindley JE, Moyer JH, Desmond M. Management of toxemia of pregnancy with reserpine: I. maternal effects. *Obstet Gynecol* 1957; 10: 17-27.
2. Roger SF, Lindley JE, Moyer JH, Desmond M. Management of toxemia of pregnancy with reserpine: II. the newborn infant. *Obstet Gynecol* 1957; 10: 140-145.
3. Bartolomè J, Seidler F, Anderson T, Slotkin TA. Effects of prenatal reserpine administration on development of the rat adrenal medulla and central nervous system. *J Pharmacol Exp Ther* 1976; 197: 293-302.
4. Chung KS, Lee PC, Brooks S, Lebenthal E. Effect of chronic reserpine treatment on the pancreases of neonatal rats. *Pediatr Res* 1984; 18: 1300-1304.
5. Hazlett D, Korc M, Brannon PM. Effects of malnutrition and chronic reserpine treatment on pancreatic exocrine function. *Pediatr Res* 1986; 20: 1236-1239.
6. Goldman AS, Yakovac WC. Teratogenic action in rats of reserpine alone and in combination with salicylate and immobilization. *Proc Soc Exp Biol Med* 1965; 118: 857-862.
7. Buelke-Sam J, Ali SF, Kimmel GL, Slikker W Jr, Newport GD, Harmon JR. Postnatal function following prenatal reserpine exposure in rats: neurobehavioral toxicity. *Neurotoxicol Teratol* 1989; 11: 515-522.
8. Buelke-Sam J, Kimmel GL, Webb PJ, Slikker Jr W, Newport GD, Nelson CJ, Kimmel CA. Postnatal toxicity following prenatal reserpine exposure in rat: effects of dose and dosing schedule. *Fundam Appl Toxicol* 1984; 4: 983-991.
9. Harman JR, Kimmel GL, Webb PJ, Delongchamp RR. Effect of prenatal reserpine exposure on development of the postnatal rat heart. *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 1987; 7: 347-355.
10. Sullivan-Jones P, Kimmel CA, Kimmel GL. Prenatal reserpine exposure alters cardiovascular parameters in rat offspring. *Fundam Appl Toxicol* 1989; 13: 652-661.
11. 渡辺敏樹, 松橋邦夫, 高山 敏. ラット胎生期に暴露した自律神経系作用薬の仔の行動発達に及ぼす影響. *日本薬理学会雑誌* 1985; 85: 79-90.
12. 松尾拓哉, 木原隆英, 谷村 孝. 脳卒中易発症高血圧ラット (SHRSP) の生殖および胎児発生におよぼすレセルピンの影響. *近畿大医誌* 1993; 18 (補冊): 1-6.
13. Okamoto K, Yamori Y, Nagaoka A. Establishment of the stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHR). *Circ Res* 1974; 34-35 (Suppl 1): 143-153.
14. Ikemi N, Imada J, Goto T, Shimazu H, Yasuda

- M. Effects of food restriction on the fetal development during major organogenesis in rats. *Cong Anom* 1993 ; 33 : 363-377.
15. Iwayama T, Fleming WW, Burnstock G. Ultrastructure of mitochondria in atrial muscle associated with depression and supersensitivity produced by reserpine. *J Pharmacol Exp Ther* 1973 ; 184 : 95-105.
16. Schwartz A, Lee KS. Effect of reserpine on heart mitochondria. *Nature* 1960 ; 188 : 948-949.
17. Bartolomè J, Lau C, Slotkin TA. Ornithine decarboxylase in developing rat heart and brain : role of sympathetic development for response to autonomic stimulants and the effects of reserpine on maturation. *J Pharmacol Exp Ther* 1977 ; 202 : 510-518.