

運動・身体活動と血管内皮由来因子

前田 清司^{*,**}・松田 光生^{*}

Exercise, Physical Activity, and Endothelium-Derived Vasoactive Factors

MAEDA Seiji^{*,**}, MATSUDA Mitsuo^{*}

Abstract

Vascular endothelial cells produce vasoactive substances, e.g., endothelin-1 and nitric oxide (NO). The aim of this article is to review mainly our previous studies concerned with the physiological roles of endothelium-derived endothelin-1 and NO in circulatory regulation during acute exercise and with the effects of exercise training on the production of endothelin-1 and NO. Endothelin-1 has a potent vasoconstrictor effect, and NO has a potent vasodilator effect. Endothelin-1-mediated vasoconstriction may partly contribute to the increase in blood flow in working muscles, by decreasing blood flow in the internal organs during exercise. Thus, endothelin-1 may participate in the exercise-induced redistribution of tissue blood flow. NO may also contribute to the regulation of circulation during exercise by changing vascular tonus. In addition to modulating vascular tone, endothelin-1 has an atherosclerotic effect, and NO has an antiatherosclerotic effect. Aerobic exercise training causes a decrease in endothelin-1 production and an increase in NO production. Thus, these changes in endogenous endothelin-1 and NO production by exercise training may contribute to the exercise training-induced decrease in risk of developing hypertension and atherosclerosis. Endothelium-derived vasoactive substances, i.e., endothelin-1 and NO, play relevant roles in circulatory regulation during exercise to increase blood flow for working muscles, and exercise training has favorable effects on the production of these substances (endothelin-1 and NO) to decrease cardiovascular risk.

Key words: exercise, exercise training, endothelin, nitric oxide

1. はじめに

従来、血管壁の緊張度（トーン）の変化は、自律神経系および体液性因子（血管収縮物質と血管弛緩物質）によって制御されると考えられてきた。しかし、1980年にFurchgottら³⁾により、血管内皮由来弛緩因子（endothelium-derived relaxing factor : EDRF）が発見されて以来、血管内皮細胞の重要性が認識されるようになった。さらに、内皮依存性の血管収縮反応も確認され、血管内皮細胞より血管内皮由来収縮因子（endothelium-

derived contracting factor : EDCF）が産生・放出されることも明らかとなった²⁷⁾。すなわち、血管は外側からは神経性の調節を受け、内側からは体液性や内皮細胞由来のさまざまな因子の影響を受けていることが明らかになった。本稿では、血管内皮細胞が産生する主要な血管作動性物質であるエンドセリンとnitric oxide (NO)を取りあげ、運動時の循環調節との関連について、我々の実験室で得られた結果を中心に、最近の知見を交えて概説する。さらには、有酸素性運動トレーニングによ

* 筑波大学体育科学系 Institute of Health and Sport Sciences, University of Tsukuba

** 筑波大学先端学際領域研究センター Center for Tsukuba Advanced Research Alliance (TARA), University of Tsukuba

るエンドセリンやNOの産生についても論ずる。

2. 血管内皮由来因子

血管は内膜、中膜、外膜の3層の膜から構成される管腔臓器である。内膜は内皮細胞や結合組織、中膜は平滑筋細胞や結合組織、外膜は結合組織などで占められている。このうち内皮細胞は、血管の最内壁に存在する1層の細胞群であるが、血液と平滑筋層との間の単なる物理的な隔壁としてだけでなく、数多くの機能を有することが明らかとなってきた。血管内皮細胞は血管収縮物質や血管弛緩物質を産生・分泌し、近傍の血管平滑筋に作用して局所の血管トーンを調節することが明らかとなり、血管内皮細胞が血流、血圧の調節にかかわる分泌器官のひとつであることが注目されている。すなわち、これらの血管内皮由来因子による細動脈レベルでの制御が、血管トーンの調節に重要であると考えられる。血管内皮細胞が産生する血管収縮物質としてはエンドセリンがあり、血管弛緩物質にはNO、プロスタサイクリン、C型ナトリウム利尿ペプチド(CNP)などが知られている。

(1) エンドセリン

エンドセリンは、1988年にブタ大動脈血管内皮細胞の培養上清より単離・精製されたきわめて強力な血管収縮作用を有するペプチドである²⁷⁾。エンドセリンは、血管の大きさを問わずきわめて強力に血管を収縮させ、既知の血管収縮物質の中では最も高い昇圧活性を有する。その後の研究によって、エンドセリンには3種類のファミリーペプチド(エンドセリン-1, -2, -3)が存在し⁵⁾、また2種類の受容体(エンドセリンA受容体とエンドセリンB受容体)が存在することも明らかとなった^{1,24)}。エンドセリンファミリーのうち、血管内皮細胞で産生されるのはエンドセリン-1のみであり、循環系には最も関係が深い。エンドセリン-1は血管内皮細胞で産生され、血管の局所において作用する局所ホルモンと考えられている。また、血管内皮細胞で産生されたエンドセリン-1は、管腔側(血液中)よりむしろ管壁側(平滑筋側)へ分泌されていると考えられている。エンドセリン-1の産生分泌を促進する因子としては、アンジオテンシンIIやバソプレッシンなどが知られている²³⁾。また、高ずり応力はエンドセリン-1の産生を抑制し、一方、低ずり応

力はその産生を促進するとされている²³⁾。エンドセリン受容体のサブタイプについては、血管平滑筋にエンドセリン-1に高い親和性を有するエンドセリンA受容体が存在し、血管収縮を誘発し、血管内皮細胞にはエンドセリンB受容体が存在し、NOなどの血管弛緩因子を放出すると一般的に考えられている。

(2) Nitric oxide (NO)

アセチルコリンを静脈内に投与すると、心拍数および心収縮力の抑制と血管拡張により血圧の降下が生じることはよく知られている。しかし、*in vitro*の系(摘出血管の螺旋条片など)にアセチルコリンを適用すると、収縮反応しか認められない場合が多い。1980年にFurchgottら³⁾により、アセチルコリンは内皮細胞が正常に保たれている場合にのみ摘出血管を弛緩させることが発見された。すなわち、アセチルコリンは内皮細胞から強力な作用を持った血管弛緩物質を遊離することにより血管を弛緩させることが明らかとなった。1987年、Palmerら²¹⁾は、この物質とNOの血管弛緩反応の類似性、および内皮依存性弛緩反応の程度と反応液中のNOの産生量との間に高い相関が認められることなどから、この物質はL-アルギニンを基質として生成されるNOであると報告した。現在、生体において、NOは血管平滑筋の弛緩作用をはじめとして、平滑筋細胞増殖抑制作用、免疫防御作用、血小板凝集抑制作用、白血球接着抑制作用など、さまざまな役割を果たしていることが明らかにされている²⁰⁾。血管内皮細胞にアセチルコリンなどのアゴニスト刺激や血流によるずり応力が加わると内皮細胞よりNOが産生され、これが血管平滑筋に作用して血管拡張が引き起こされる。このようなNO産生には、NO合成酵素(nitric oxide synthase: NOS)が必須である。すなわち、NOはNOSによってアルギニンから生合成される。NOSには、脳型(nNOS)と内皮細胞型(eNOS)、ならびに誘導型NOS(iNOS)の3種類のアイソフォームがあり、それぞれ遺伝子レベルで構造が明らかになっている²⁰⁾。

3. 運動と血管内皮由来因子

血管内皮細胞が産生するエンドセリンやNOは、きわめて強力な血管収縮作用や血管弛緩作用を有することより、運動時の循環調節にこれらが関与している可能性が考えられる。また、血管内

皮細胞が運動時の血管トーンズの調節にいかにか寄与しているかを解明することは、今まで神経性・体液性調節だけでは説明のつかなかった運動時の循環調節における未解決の諸問題を解く糸口となることは大いに期待されるところである。

(1) 運動とエンドセリン

エンドセリン-1は、きわめて強力な血管収縮作用を有することより、運動時の循環調節に何らかの役割を果たしていることが考えられる。これまでに我々が得た運動とエンドセリンに関連する知見を概説する。まず、運動がエンドセリン-1の循環血中濃度に及ぼす影響について検討した。自転車エルゴメーターによる運動により血中エンドセリン-1濃度は上昇し、その上昇の程度は運動強度に依存することが示された⁸⁾。このことより、強力な血管収縮作用を有するエンドセリン-1が、血管内皮細胞で産生・分泌され、運動中の循環調節に何らかの役割を担っている可能性が示唆された。それでは、運動により産生の増加したエンドセリン-1は、運動時の循環調節にどのような役割を果たしているのだろうか。運動中には、活動筋の血流量増大に伴い、腹部臓器などの血流量減少が生じる(血流再分配)^{2,7)}。エンドセリン-1は、強力な血管収縮物質であることより、運動時の血流調節、特に血流再分配におけるエンドセリン-1の関与を検討した。まず、活動筋と非活動筋におけるエンドセリン-1の産生をヒトにて比較検討した。運動前後での活動筋と非活動筋における動静脈血中エンドセリン-1濃度較差の変化を検討するため、片脚自転車エルゴメーターによる運動前後にて左右大腿静脈および大腿動脈より採血を行い、血中エンドセリン-1濃度を測定した。片脚運動負荷により、非活動肢におけるエンドセリン-1の動静脈血濃度較差は著明に増大したが、活動肢においては運動前後で変化しなかった¹⁴⁾。このことから、運動により非活動筋の血管内皮でのみエンドセリン-1の産生が増大した可能性が示唆された。さらに、運動時に血流量が著明に減少する腎臓において、エンドセリン-1遺伝子の発現をラットにて検討した。ラットの腎臓におけるエンドセリン-1の遺伝子発現は、45分間のトレッドミル運動により著明に増大することが示された¹³⁾。また、腎臓の組織エンドセリン-1濃度もこの運動により有意に増大していた。すなわち、運動により非活動筋や腎

臓にてエンドセリン-1の産生が増大することが明らかとなった。エンドセリン-1は、非活動筋や腎臓の局所にて、血管収縮作用を引き起こすことにより、非活動筋では血流量の増大を抑制し、腎臓では血流量を減少させることにより、活動筋の血流量の増大に寄与している可能性が考えられる。しかし、運動時に非活動筋や腎臓の血管にて産生が増大したエンドセリン-1が実際にその局所にて、血管収縮作用を引き起こすことにより、血流調節に寄与しているかは不明である。そこで、内因性エンドセリン-1が実際に局所にて、血管収縮作用を引き起こすことにより、運動時の血流再分配に関与しているのかをエンドセリン受容体遮断薬を用いて検証した。ラットにエンドセリン受容体遮断薬を投与して運動することにより、運動中の腹部臓器(腎臓、脾臓、胃、腸)における血流減少と活動筋における血流増大が抑制される知見を得た¹⁰⁾。これらの結果より、運動時に腹部臓器などで産生されるエンドセリン-1は、実際にその局所にて血管収縮作用を引き起こすことにより、運動時の血流再分配に関与している可能性が示唆された(図1)。

また、高温環境下で脱水を伴う運動を行うと、血中エンドセリン-1濃度の上昇が生じるが、水分を摂取することにより、その増加が軽減されることも明らかにした¹⁵⁾。すなわち、運動による血中エンドセリン-1濃度上昇の程度は、循環血漿量の程度と関連しているとの知見であり、脱水を伴う運動による循環血漿量の減少を代償する機構にもエンドセリン-1が関与している可能性が推察される。

エンドセリンファミリーのひとつであり、血管内皮細胞では産生されず、脳に多量に存在することから、新しい神経ペプチドである可能性が想定されているエンドセリン-3の血中濃度が、運動により上昇することも明らかになっている⁹⁾。しかし、運動によるエンドセリン-3の産生部位は不明であり、運動時の調節にどのような役割を果たしているかも現在のところ明らかでない。その役割の解明は、興味深いところである。

(2) 運動とNO

NOは、エンドセリンとは逆に、きわめて強力な血管弛緩作用を有する。運動時の循環調節におけるNOの関与についても、世界中の多くの研究者が目を向け、その解明に取り組んでいる。NO

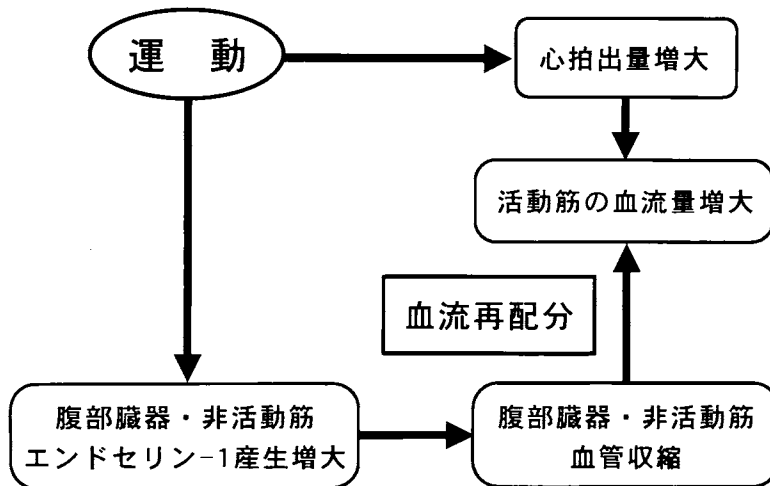


図1. 運動時の血流再配分におけるエンドセリンの役割
運動により、腹部臓器や非活動筋では、エンドセリン-1の産生が増大する。それらの局所にて産生の増大したエンドセリン-1は、血管収縮作用を引き起こすことにより、活動筋の血流量増大に寄与している可能性が考えられる。

は、血管弛緩物質であることから、主に活動筋の血管拡張への関与を想定した研究が数多い。現在のところ、活動筋の血流量増大にNOが関与するという報告⁴⁾と関与しないとの報告²²⁾とがあり、見解は一致していない。また、NOは、運動中の筋血流の調節より、むしろ運動後の筋血流の調節に貢献しているとの報告もなされている²²⁾。我々は、運動時に血流量が減少する部位におけるNOの関与について、検討したので紹介する。ラットに45分間のトレッドミル運動を行うと、運動により血流量が減少する腎臓において、NOSの遺伝子発現とタンパク発現、NOS活性、そしてNO代謝産物濃度(NO_x濃度)が減少することが明らかとなった¹⁸⁾。この結果は、運動時の腎血流の減少に、腎臓におけるNO産生の減少が貢献している可能性を示唆するものである。すなわち、運動時の活動筋における血流量の増大を達成するため、腎臓の血流量の減少を生じさせる調節(血流量の減少に対してポジティブフィードバック)がなされることが考えられる。さらに、エンドセリンは、NOの産生を抑制することがin vitroの実験で報告されている²³⁾。そこで、運動時の腎臓におけるエンドセリン-1の産生の増大は、腎臓のNO

産生の減少に貢献しているのかをエンドセリン受容体遮断薬を用いて検討した。ラットにエンドセリン受容体遮断薬を投与して、運動することにより、腎臓におけるNO産生の減少が解除されることが明らかとなった¹¹⁾。すなわち、運動時の腎臓におけるNO産生は、エンドセリンの影響をも一部受けていることが考えられる。このようなメカニズムにより、運動時には腎臓の血流量減少を生じさせ、活動筋の血流量の増大に貢献している可能性が考えられる。

4. 身体活動と血管内皮由来因子

血管内皮細胞が産生するエンドセリンやNOは、血管収縮作用や血管弛緩作用の他に動脈硬化にも影響を及ぼす。エンドセリンは、血管収縮作用以外に動脈硬化に対して促進的に作用する²³⁾。動脈硬化の進展の過程において血管平滑筋細胞の増殖は非常に重要なステップであるが、エンドセリンは平滑筋細胞の増殖作用を有するのである。一方、NOは、血管弛緩作用の他に動脈硬化抑制作用を有する²⁰⁾。有酸素性運動トレーニングは、血圧の低下や動脈硬化進展の抑制など血管系に有利な適応を生じさせるので、血管の機能に影響を

及ぼす血管内皮由来因子も産生が変化する可能性が予想される。運動トレーニングによる血管系の適応のメカニズムに、血管内皮由来因子がいかに関与しているかを解明することは、臨床的にも意義はきわめて大きいと考えられる。

(1) 身体活動とエンドセリン

エンドセリンは、血管収縮作用や血管平滑筋細胞の増殖作用を有することより、血圧の上昇や動脈硬化の進展に関与する可能性が考えられる²³⁾。加齢により、血中のエンドセリン-1濃度は、上昇することが報告されている^{17,19)}。一方、有酸素性運動トレーニングは、血圧の低下や動脈硬化の抑制などの血管系に有利な適応を生じさせる。我々は、若年者の8週間の有酸素性運動トレーニング前後における血中エンドセリン-1濃度を検討した。その結果、トレーニングにより、安静時の血中エンドセリン-1濃度は低下し、その効果はトレーニング終了4週目まで維持されることが明らかとなった¹²⁾。さらに、高齢者における有酸素性運動トレーニング前後にて、血中エンドセリン-1濃度を検討したところ、若年者同様、トレーニングにより、安静時の血中エンドセリン-1濃度は低下することが示された¹⁷⁾。したがって、運動トレーニングは、加齢によるエンドセリンの産生の増加を抑制すると考えられる。さらに、トレーニングにより、安静時の血圧の低下も観察された。これらの結果より、運動トレーニングによる血管系の有利な適応（血圧の低下や動脈硬化進展の抑制など）に、エンドセリンの産生の変化が一部関与する可能性が考えられる。

(2) 身体活動とNO

NOは、血管弛緩作用や動脈硬化抑制作用などを有する²⁰⁾。持久的なトレーニングを継続している鍛錬者の安静時血中NOx濃度は、非鍛錬者に比べ、高値であることが示されている⁶⁾。我々も、若年者の有酸素性運動トレーニングにより、安静時の血中NOx濃度が増加することを明らかにした¹²⁾。さらに、加齢によりNO産生系は低下するが、高齢者の有酸素性運動トレーニングにより、血圧の低下と共に血中NOx濃度が増加することも明らかにした¹⁶⁾。動物実験では、運動トレーニングにより大動脈のNOS遺伝子の発現が増大することが報告されている²⁵⁾。我々は、老齢ラットを用いて、大動脈におけるNOSの産生

を検討したところ、運動トレーニングは加齢による大動脈のNOS遺伝子とタンパクの発現の低下を改善させることが明らかとなった²⁶⁾。これらの結果から、運動トレーニングによる血管系の有利な適応（血圧の低下や動脈硬化進展の抑制など）に、エンドセリンの産生の変化だけでなく、NOの産生の変化も一部関与する可能性が考えられた。

5. おわりに

血管内皮細胞が産生する主要な血管作動性物質であるエンドセリン-1（血管収縮物質）とNO（血管弛緩物質）を取りあげ、運動時の循環調節や運動トレーニングによる血管系の適応との関連について概説した。血管系の機能は、従来から知られている自律神経や体液性物質による大まかな調節に加え、血管内皮由来の血管作動性物質による局所的な調節をも受けていることが明らかにされてきた。運動時の循環調節においても、血管内皮細胞が産生するエンドセリンやNOなどは重要な役割を演じている可能性が考えられる。さらに、運動トレーニングによる血管系の適応のメカニズムにも、エンドセリンやNOなどが関与する可能性があることは、臨床的にも意義が大きいと考えられる。運動や運動トレーニングと血管内皮および内皮由来血管作動性物質との関連の研究は、まだ端緒にすぎたばかりである。これらの研究がさらに進み、運動時の循環調節や運動トレーニングによる血管系の適応に血管内皮細胞がいかに関与しているかを解明することが、ひいては神経性・体液性調節では説明のつかない未解決の諸問題を解く糸口となることは大いに期待されることである。

引用文献

- 1) Arai H, Hori S, Aramori I, Ohkubo H, and Nakanishi S (1990): Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature* 348: 730-732.
- 2) Flaim SF, Minteer WJ, Clark DP, and Zelis R (1979): Cardiovascular response to aquatic and treadmill exercise in the untrained rat. *J Appl Physiol* 46: 302-308.
- 3) Furchgott RF, and Zawadzki J (1980): The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376.

- 4) Hirai T, Visneski MD, Kearns KJ, Zelis R, and Musch TI (1994): Effects of NO synthase inhibition on the muscular blood flow response to treadmill exercise in rats. *J Appl Physiol* 77: 1288-1293.
- 5) Inoue A, Yanagisawa M, Kimura S, Kasuya Y, Miyauchi T, Goto K, and Masaki T (1989): The human endothelin family: three structurally and pharmacologically distinct isopeptides by three separate genes. *Proc Natl Acad Sci USA* 86: 2863-2867.
- 6) Jungersten L, Ambring A, Wall B, and Wennmalm A (1997): Both physical fitness and acute exercise regulate nitric oxide formation in healthy humans. *J Appl Physiol* 82: 760-764.
- 7) Laughlin MH, and Armstrong RB (1985): Muscle blood flow during locomotory exercise. *Exercise Sports Sci Rev* 13: 95-136.
- 8) Maeda S, Miyauchi T, Goto K, and Matsuda M (1994): Alteration of plasma endothelin-1 by exercise at intensities lower and higher than ventilatory threshold. *J Appl Physiol* 77: 1399-1402.
- 9) Maeda S, Miyauchi T, Goto K, and Matsuda M (1997): Differences in the change in the time course of plasma endothelin-1 and endothelin-3 levels after exercise in humans. The response to exercise of endothelin-3 is more rapid than that of endothelin-1. *Life Sci* 61: 419-425.
- 10) Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Tanabe T, Irukayama-Tomobe Y, Goto K, Yamaguchi I, and Matsuda M (2002): Involvement of endogenous endothelin-1 in exercise-induced redistribution of tissue blood flow: an endothelin receptor antagonist reduces the redistribution. *Circulation* 106: 2188-2193.
- 11) Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Tanabe T, Goto K, Yamaguchi I, and Matsuda M (2002): Endogenous endothelin (ET)-1 depresses both NOS activity and NO production in the kidney during exercise. *Circ J* 66: 694 (Abstract).
- 12) Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, and Matsuda M (2001): Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci* 69: 1005-1016.
- 13) Maeda S, Miyauchi T, Kobayashi T, Goto K, and Matsuda M (1998): Exercise causes a tissue-specific enhancement of endothelin-1 mRNA expression in internal organs. *J Appl Physiol* 85: 425-431.
- 14) Maeda S, Miyauchi T, Sakane M, Saito M, Maki S, Goto K, and Matsuda M (1997): Does endothelin-1 participate in the exercise-induced changes of blood flow distribution of muscles in humans? *J Appl Physiol* 82: 1107-1111.
- 15) Maeda S, Miyauchi T, Waku T, Koda Y, Kono I, Goto K, and Matsuda M (1996): Plasma endothelin-1 level in athletes after exercise in a hot environment. Exercise-induced dehydration contributes to increases in plasma endothelin-1. *Life Sci* 58: 1259-1268.
- 16) 前田清司, 田辺匠, 大槻毅, 菅原順, 家光素行, 久野譜也, 鯉坂隆一, 宮内卓, 山口巖, 松田光生 (2002): 高齢者の運動トレーニングによる動脈の伸展性の増大に血管内皮機能の改善が関与する: SATプロジェクト 82. *体力科学* 51: 597.
- 17) Maeda S, Tanabe T, Miyauchi T, Otsuki T, Sugawara J, Iemitsu M, Kuno S, Ajisaka R, Yamaguchi I, and Matsuda M (2003): Aerobic exercise training reduces plasma endothelin-1 concentration in older women. *J Appl Physiol* 28: 336-341.
- 18) Miyauchi T, Maeda S, Iemitsu M, Kobayashi T, Kumagai Y, Yamaguchi I, and Matsuda M (2003): Exercise causes a tissue-specific change of NO production in the kidney and lung. *J Appl Physiol* 94: 60-68.
- 19) Miyauchi T, Yanagisawa M, Iida K, Ajisaka R, Suzuki N, Fujino M, Goto K, Masaki T, and Sugishita Y (1992): Age- and sex-related variation of plasma endothelin-1 concentration in normal and hypertensive subjects. *Am Heart J* 123: 1092-1093.
- 20) Moncada S, Palmer RM, and Higgs EA (1991): Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 43: 109-142.
- 21) Palmer RMJ, Ferrige AG, and Moncada S (1987): Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 327: 524-526.
- 22) Radegran G, and Saltin B (1999): Nitric oxide in the regulation of vasomotor tone in human skeletal muscle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 276: H1951-

- 60.
- 23) Rubanyi GM, and Polokoff MA (1994): Endothelins: molecular biology, biochemistry, pharmacology, physiology, and pathophysiology. *Pharmacol Rev* 46: 325-415.
- 24) Sakurai T, Yanagisawa M, Takuwa Y, Miyazaki H, Kimura S, Goto K, and Masaki T (1990): Cloning of a non-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature* 348: 732-735.
- 25) Sessa WC, Pritchard K, Seyedi N, Wang J, and Hintze TH (1994): Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 74: 349-353.
- 26) Tanabe T, Maeda S, Miyauchi T, Iemitsu M, Takanashi M, Irukayama-Tomobe Y, Yokota T, Ohmori H, Yamaguchi I, and Matsuda M (2003): Exercise training improves aging-induced decrease in eNOS expression of the aorta. *Acta Physiol Scand* 178: 3-10.
- 27) Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, Yazaki Y, Goto K, and Masaki T (1988): A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 332: 411-415.