

9127 食塩による体内Na量調節機序に関する研究

細見 弘(香川医科大学)

食塩の摂取によって分泌が増加するANPとそのファミリー(BNP、CNP)、並びに門脈に受容器が存在し門脈内の食塩の濃度の上昇に反応して反射的に腸管からの水とNaClの吸収を抑制する「肝腸反射」と腎臓からの排泄を促進する「肝腎反射」について検討した。

既に空腸ル-7°と回腸ル-7°を作成し、ANPを投与しながら各ル-7°からの水とNaClのnetの吸収量を測定した。空腸からの吸収は抑制され、回腸では抑制されなかった。空腸での吸収抑制は、BNPとCNPでも観測された。腎機能に対するANPファミリーの作用を調べると、ANPとBNPは促進したが、CNPは促進しなかった。こうした作用発現の違いの原因を調べるため、空腸領域、回腸領域、腎臓、下肢でのcGMPの産生を調べた。ANPは、空腸並びに回腸でのcGMP産生を増加させたが、空腸での増加が回腸での増加を大きく上回っていた。この差がANPの作用の部位差を示しているとも考えられる。また、腎臓と下肢では減少すなわち消費していた。BNPは、空腸と回腸で増加せず、腎臓で減少、下肢で不変であった。CNPは、腎臓で僅かに減少したのみで、他の部位では不変であった。従って、ANPはcGMP産生性の受容体を介して腸管の吸収機能を調節しているのに対して、BNPとCNPはcGMP非産生性の受容体を介している可能性がある。ANPのcGMP産生性受容体は、中枢で発見されたものであり、本実験結果は腸管にcGMP非産生性の受容体が存在することを示唆している。

既に門脈内に高張溶液(9%NaCl、6.5%LiCl、50%glucose)を注入(0.02ml/kg·BW/min)し、空腸ル-7°でのnet吸収量に対する影響を調べた。NaClの注入でnet吸収量は抑制され、LiClとglucoseの注入では抑制されなかった。従って、この量の注入では浸透圧受容器は興奮せず、Na⁺濃度受容器は興奮する。この反射(肝腸反射)は、肝臓神経の切断又はatropineで消失したので、この反射系の求心路は肝臓神経、遠心路は3リ作動性神経である。

ウサギの門脈内に9%NaCl、6.5%LiClあるいは50%glucoseを0.15ml/kg·BW/min注入すると、門脈血の浸透圧は約10.2mOsmol/kg·BW上昇し、腎神経活動は約70%に抑制された。0.04ml/kg·BW/minの門脈内注入により浸透圧を約3mOsmol/kg·BW上昇させると、NaClには反応して腎神経活動は抑制される(肝腎反射)が、LiClとglucoseには反応しない。従って、9%NaCl(0.04ml/kg·BW/min)の門脈内注入により上昇した門脈血Na⁺濃度(約0.5meq/lの上昇)に反応してNa⁺濃度受容器が興奮したと考えられる。一方、0.15ml/kg·BW/minの門脈内注入は、Na⁺濃度受容器と浸透圧受容器を刺激したと考えられ、前者の方が閾値は低い。何れの反射も、肝臓神経の切断で消失した。従って、求心路は肝臓神経、遠心路は腎神経である。

食塩摂取により増加する体内総Na量は、ANP、肝腸反射、肝腎反射により調節される。

9127 食塩による体内Na量調節機序に関する研究

細見 弘 (香川医科大学)

研究目的

体内総Na量(TBSC)の変動は、興奮性細胞の興奮性や体液量異常をもたらし、生命を危険に陥れる。従って、TBSCは厳密に調節されなければならない。従来、TBSCは主として腎臓で調節されると考えられてきた。しかし、腎臓は増加したTBSCを減少させることはできるが、減少したTBSCを積極的に増加させることはできない。増加あるいは減少したTBSCを正常化できるのは腸管からの排泄あるいは吸収である。したがって、腎機能に作用してTBSCの調節に関与している調節系は、腸管の吸収・排泄機能にも関与している可能性がある。

TBSCが増加し体液量が増加して左房圧が上昇すると、心房より分泌された心房性Na利尿 $\text{A}^{\text{P}}\text{タド}$ (ANP)が、Na利尿によって Na^+ の排泄を促進し、TBSCを正常化させることが判明している。したがって、ANPも腸管の吸収・排泄機能に影響する可能性があるので、ANPとそのファミリー(BNP, CNP)の腸管での Na^+ の吸収に対する作用を研究する。

最近われわれは「肝腸反射」と「肝腎反射」を発見した。すなわち、腸管からNaClが吸収された結果起こる門脈内 Na^+ 濃度の上昇を神経信号に変換する受容器が門脈に存在し、この神経活動の上昇は、反射性に腸管での吸収抑制(あるいは排泄増加)と腎臓からの排泄増加をもたらすことが判明している。これらの反射系の特徴は、門脈血中 Na^+ 濃度の変化から、未来のTBSCを予測し、TBSCが大きく変化する前にTBSCの増加を予防するようにTBSC調節系を作動させる点にある。そこで、これらの反射系の受容器の性質、求心路と遠心路などを生理学的に明らかにする。

研究方法

1 体内総Na量の調節におけるANPファミリーの働き

1.1 腸管での水とNaClの吸収に及ぼすANPの影響

1.1.1 腸管並びに肝臓血管床におけるANPの取り込み

$\text{A}^{\text{P}}\text{タド}$ 比 タ ル麻酔をした7頭の雑種成犬の門脈と肝動脈に20MHzの超音波血流 $\text{P}^{\text{O}}\text{フ}$ を装着し、肝静脈、門脈、大動脈に採血又は圧測定用の カ - テ ルを、また上大静脈にANPあるいは生理的食塩溶液注入用の カ - テ ルを挿入した。約2週間の回復期間の後、 イ を立位に保ち、動脈圧(AP)、心拍数(HR)、門脈血圧(PVP)、門脈血流量(PVF)、冠動脈血流量(HAF)を連続測定

しながら α hANP(300ng/kg·BW/min)を30分間投与し、経時的に肝静脈、門脈、大動脈よりANP測定用の血液を採血した。ANPは放射免疫測定法(直接法)で測定した。腸管と肝臓でのANPの取り込みは、式-1と式-2で求めた。なお、血流量(PVF、HAF)は H^3 トクリットにて血漿流量(pPVF、pHAF)に換算した。

[腸管の血管床での取り込み] =

$$[(\text{動脈血中ANP濃度}) - (\text{門脈血中ANP濃度})] \times \text{pPVF} \text{ -----(1)}$$

[肝臓の血管床での取り込み] =

$$[(\text{動脈血中ANP濃度}) \times \text{pHAF} + (\text{門脈血中ANP濃度}) \times \text{pPVF}] - [(\text{肝静脈血中ANP濃度}) \times (\text{pHAF} + \text{pPVF})] \text{ -----(2)}$$

さらに、3頭のイでは大動脈基始部に電磁血流計用フローブを装着し、ANP投与と並んで心拍出量(CO)を測定した。

1.1.2 空腸と回腸における水とNaClの吸収に対するANPの影響

28頭の雑種成犬を $\text{N}_2\text{O}/\text{Halothane}$ で麻酔し、大動脈と上大静脈にカテーテルを挿入した。さらに、長さ30cmの空腸ループと回腸ループを作成した。各ループ内にフェノールレッドを加えたリガネル氏液を30ml注入し、15分後に内容物を排出し、排出液量を測定した(測定排出液量)。さらに、排出液のフェノールレッド濃度の変化より排出液量を推定した(推定排出液量)。測定排出液量が推定排出液量の90%以上の時この結果を採用した。注入した液量(30ml)と推定排出液量の差をnet吸収液量とした。さらに、注入 Na^+ 量と排出 Na^+ 量の差をnet吸収 Na^+ 量とした。net吸収 Cl^- 量についても同様にして求めた。この吸収実験をANP投与前にまず行い、次いで、ANP投与(300ng/kg·BW/min)開始後15分で次の吸収実験を開始した。

1.2 腸管での水とNaClの吸収に及ぼすBNPの影響

8頭の雑種成犬を $\text{N}_2\text{O}/\text{Halothane}$ で麻酔し、空腸ループを作成し、<1.1.2>と同様の実験をBNP投与前と投与中(ANPと等 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{BW}/\text{min}$)に行った。回腸ループについては実験を行わなかった。

1.3 腸管での水とNaClの吸収に及ぼすCNPの影響

8頭の雑種成犬を $\text{N}_2\text{O}/\text{Halothane}$ で麻酔し、空腸ループを作成し、<1.1.2>あるいは<1.2>と同様の実験をCNP投与前と投与中(ANPと等 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{BW}/\text{min}$)に行った。回腸ループについては実験を行わなかった。

1.4 ANP, BNP, CNPの利尿作用

初ラット麻酔をした24頭のイの膀胱にカテーテルを、上大静脈に注入用のカテーテルを留置した。上大静脈よりANP(300ng/kg·BW/min, n=8), BNP(ANPと等 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{BW}/\text{min}$, n=8), CNP(ANPと等 $\mu\text{g}/\text{kg}\cdot\text{BW}/\text{min}$, n=8)を15分間投与し、その間の尿量(ml/kg·BW/15min)、尿中 Na^+ ($\mu\text{eq}/\text{kg}\cdot\text{BW}/15\text{min}$)、 Cl^- ($\mu\text{eq}/\text{kg}\cdot\text{BW}/15\text{min}$)、 K^+ 排泄量($\mu\text{eq}/\text{kg}\cdot\text{BW}/15\text{min}$)を求めた。

1.5 ANP, BNP, CNPのcGMP産生能

23頭の雑種成犬を初ラット麻酔し、上大静脈にANP, BNPまたはCNP注入用のカテーテルを、大動

脈、空腸領域の腸間膜静脈、回腸領域の腸間膜静脈、腎静脈、下腿静脈に血中cGMP測定用血液採血用カテーテルを留置した。ANP(300nmol/kg·BW/min, n=8),BNP(ANPと等量/kg·BW/min, n=9)あるいはCNP(ANPと等量/kg·BW/min, n=6)を30分間上大静脈に投与し、cGMPの血中濃度の変化を測定した。血中cGMP濃度は放射免疫測定法で測定した。動脈血中cGMP濃度と各部の静脈血中濃度の差、すなわち産生能、を求めた。

2 体内総Na量の調節における「肝腸反射」と「肝腎反射」の働き

2.1 「肝腸反射」と「肝腎反射」の受容器の性質

2.1.1 「肝腸反射」の受容器の性質

15頭の雑種成犬をネブタール麻酔し、下大静脈内と門脈内に高張溶液(9%NaCl、6.5%LiCl、50%glucose溶液)を注入(0.02ml/kg·BW/min, 25分間)するためのカテーテルを挿入し、空腸ループを作成した。まず、門脈内に高張溶液を注入しない状態で吸収実験(吸収実験は<1.1.2>で行なったのと同じであるので詳細は<1.1.2>を参照のこと)を行なった。次いで、犬を2群に分け、第1群(n=7)では受容器のイオン選択性を調べるため下大静脈または門脈内に9%NaClあるいは6.5%LiClを注入しながら、第2群(n=8)では受容器の浸透圧変化に対する反応性を調べるため9%NaClまたは50%glucoseを注入しながら吸収実験を行なった。吸収実験は、下大静脈内あるいは門脈内に高張溶液を注入開始後10分で開始し、注入開始後25分で終了した。

2.1.2 「肝腎反射」の受容器の性質

26羽のウサギをネブタールで麻酔し、ハンコロムで非動化した。採血用カテーテルを大動脈に、採血並びに高張溶液注入用のカテーテルを門脈内に留置した。左腎神経に神経活動記録用の電極を装着した。両側の頸動脈洞神経と迷走神経を切断した後、9%NaCl(n=6)、6.5%LiCl(n=6)または50%glucose(n=6)を門脈内に10分間注入(0.15ml/kg·BW/min)しながら、大動脈血と門脈血のNa⁺濃度と浸透圧の変化を測定し、腎神経活動を記録した。

さらに、浸透圧変化を小さくするため9%NaClあるいは6.5%LiClを0.04ml/kg·BW/minで10分間注入し、同様の実験を行なった(n=8)。

2.2 「肝腸反射」と「肝腎反射」の求心路の決定

4羽のネブタール麻酔をしたウサギの門脈に9%あるいは0.9%NaCl溶液を注入するためのカテーテルを挿入し、肝臓神経と腎神経に神経活動記録用の電極を装着した。9%あるいは0.9%NaCl(0.15ml/kg·BW/min, 5分間)を注入しながら神経活動を記録した。

6羽のネブタール麻酔をしたウサギの門脈あるいは下腿動脈に9%NaCl溶液を注入するためのカテーテルを挿入し、肝臓神経と腎神経に神経活動記録用の電極を装着した。9%NaCl(0.15ml/kg·BW/min, 5分間)を門脈あるいは下腿動脈に注入しながら神経活動を記録した。

2.2.1 「肝腸反射」の求心路の決定

8頭の犬をネブタールで麻酔し、<2.1.1>で行なったと同様の手術を行い、肝臓神経を切断後に9%NaCl(0.02ml/kg·BW/min)を門脈内に注入しながらあるいは注入しないで吸収実験を行なった。

2.2.2 「肝腎反射」の求心路の決定

14羽のウサギをネブタールで麻酔し、肝臓神経を切断前後に〈2.1.2〉と同様の実験を行なった。6羽のウサギには9%NaCl(0.15ml/kg·BW/min)を、8羽のウサギには9%NaCl(0.04ml/kg·BW/min)を門脈内に注入し、腎神経活動を記録した。

2.3 「肝腸反射」と「肝腎反射」の遠心路の決定

2.3.1 「肝腸反射」の遠心路の決定

15頭のイヌをネブタールで麻酔し、〈2.1.1〉で行なったと同様の手術を行い、yohimbine(n=7)あるいはatropine(n=8)投与後に9%NaCl(0.02ml/kg·BW/min)を門脈内に注入しながらあるいは注入しないで吸収実験を行なった。

2.3.2 「肝腎反射」の遠心路の決定

〈2.1.2〉と〈2.2.2〉で行なったように、門脈内に9%NaCl溶液を注入しながら腎神経活動を記録した。

研究結果

1 体内総Na量の調節におけるANPファミリーの働き

1.1 腸管での水とNaClの吸収に及ぼすANPの影響

1.1.1 腸管並びに肝臓血管床におけるANPの取り込み

ANPの投与によって、APは低下、HRは増加、HAFとPVFは減少した。HAFとPVFの減少はCO減少の比率とほぼ同じであった。APをHAFで除して求めた肝血管抵抗とAPとPVPの差をPVFで除して求めた内臓血管抵抗は何れも変化しなかった。したがって、HAFとPVFの減少は、ANPによって肝臓血管床と内臓血管床が変化したためではなく、COの減少が原因である。すなわち、ANPは肝臓血管床と内臓血管床には影響を与えない。

ANP投与開始20分で、動脈血の血漿ANP濃度は 177.9 ± 17.7 から $4,175.2 \pm 575.3$ pg/mlに上昇し、投与終了時までこのレベルを維持した。投与終了後急速に低下し、10分後には元の値に戻った。腸管血管床へ流入したANPの総流入量に比べ流出量は少なく、腸管血管床でANPは消費されている。一方、肝血管床へ流入したANPの総流入量と流出量はほぼ等しく、肝血管床でANPは消費されていない。ANPは、腸管血管床の領域でなんらかの作用をしている可能性がある。

1.1.2 空腸と回腸における水とNaClの吸収に対するANPの影響

ANPの投与によって、空腸でのnet吸収液量は 9.3 ± 0.4 から 2.5 ± 0.2 ml/15minに、net吸収Na⁺量は 1.4 ± 0.2 から 0.8 ± 0.2 meq/15minに、net吸収Cl⁻量は 1.3 ± 0.2 から 0.8 ± 0.2 meq/15minに有意に減少した(Fig.-1)。すなわち、ANPは空腸での水とNaClの吸収を抑制する。

回腸では、ANP投与前のnet吸収液量は 3.7 ± 0.4 ml/15min、net吸収Na⁺量は 1.1 ± 0.1 meq/15min、net吸収Cl⁻量は 0.9 ± 0.1 meq/15minであった。ANP投与により有意な変化を示さなかった。この様に空腸での水とNaClのnet吸収量を抑制したANPは、回腸には作用しない。

1.2 腸管での水とNaClの吸収に及ぼすBNPの影響

BNPは空腸での水、Na⁺、Cl⁻のnet吸収量を有意に抑制した(Fig.-1)。BNPは、ANPと似た作用を有している。

1.3 腸管での水とNaClの吸収に及ぼすCNPの影響

CNPは空腸での水、Na⁺、Cl⁻のnet吸収量を有意に抑制した(Fig.-1)。CNPは、ANPやBNPと似た作用を有している。

1.4 ANP, BNP, CNPの利尿作用

ANPとBNPは、尿量、Na⁺排泄量、K⁺排泄量を有意に増加させた。しかし、CNPはやや増加の傾向を示したものの有意ではなかった。このように、ANPとBNPは腎機能に対して同様な作用を有しているが、CNPは腎機能に影響を与えない。

1.5 ANP, BNP, CNPのcGMP産生能

動脈血中cGMP濃度は、ANPとBNPの投与によって著明に上昇したが、CNPの投与では僅かしか上昇しなかった。ANPとBNPはcGMPを産生する受容体に結合して生理作用を発揮するが、CNPはANPやBNPとは違った受容体に結合すると思われる。

ANPの投与によって、cGMPの動静脈較差は空腸領域で著明に上昇した。しかし、回腸領域では有意な上昇を示したものの上昇は僅かであった。一方、下腿静脈と腎静脈ではむしろ減少していた。ANPは、空腸領域にあるcGMP産生性受容体を介して空腸での吸収機能を調節する。上述したANPによる動脈血中cGMPの増加は、空腸領域での産生が寄与している。

BNPの投与によって、空腸領域、回腸領域並びに下腿静脈では有意な変化を示さなかったが、腎静脈では有意な低下を示した。BNPは、cGMP非産生性受容体を介して空腸での吸収機能を調節する。上述したBNPによる動脈血中cGMPの増加は、他の領域での産生増加による。

CNPの投与によって、空腸領域、回腸領域並びに下腿静脈では有意な変化を示さず、腎静脈では僅かながら有意な低下を示した。CNPはBNPと同様、cGMP非産生性受容体を介して空腸での吸収機能を調節する。

2 体内総Na量の調節における「肝腸反射」と「肝腎反射」の働き

2.1 「肝腸反射」と「肝腎反射」の受容器の性質

2.1.1 「肝腸反射」の受容器の性質

9%NaClあるいは6.5%LiClの右下静脈内注入によって空腸からのnet吸収量は、無注入状態と比べ有意な変化を示さなかった。しかし、9%NaClの門脈内注入によって、空腸内注入液量よりも排出液量の方が多くなり、net吸収は完全に抑制され、むしろ排泄に傾いたと言える。Na⁺とCl⁻のnet吸収量は抑制された。一方、6.5%LiClの門脈内注入によって水、Na⁺、Cl⁻のnet吸収量は抑制傾向を示したが、変化は有意ではなかった。したがって、「肝腸反射」の受容器はNa⁺濃度の変化に反応する。

50%glucoseの門脈内注入によって空腸からの水、Na⁺、Cl⁻のnet吸収量は抑制されなかったため、この受容器は浸透圧の変化には反応しない。

2.1.2 「肝腎反射」の受容器の性質

9%NaCl(0.15ml/kg·BW/min)の門脈内注入により、大動脈血のNa⁺濃度は約2.1mEq/l、門脈血のNa⁺濃度は約6.6mEq/l上昇した。浸透圧は、大動脈血で約2.5mOsmol/kg·BW、門脈血で約10.2mOsmol/kg·BW上昇した。腎神経活動は、注入開始10分後で注入開始前の約70%に抑制され、6.5%LiClや50%glucoseの門脈内注入により、腎神経活動は9%NaClの場合と同様約70%に抑制された。9%NaCl、6.5%LiClや50%glucose(0.15ml/kg·BW/min)の門脈内注入は浸透圧受容器を刺激し、腎神経活動を抑制する。

9%NaCl(0.04ml/kg·BW/min)の門脈内注入により、門脈血Na⁺濃度は約0.5meq/l上昇し、門脈血浸透圧は約3mOsmol/kg·BW上昇した。腎神経活動は、注入開始前の約71%に抑制された。一方、6.5%LiClの注入により、腎神経活動は抑制されなかった。以上より、9%NaCl(0.04ml/kg·BW/min)の門脈内注入は、浸透圧受容器を興奮させず、Na⁺濃度受容器を刺激する。

2.2 「肝腸反射」と「肝腎反射」の求心路の決定

9%NaCl(0.15ml/kg·BW/min, 5分間)を門脈内に注入すると、肝臓神経活動は増加し、腎神経活動は抑制された。しかし、0.9%NaClを門脈内に注入しても、肝臓神経活動は増加せず、腎神経活動は抑制されなかった(Fig.-2)。9%NaCl(0.15ml/kg·BW/min, 5分間)の門脈内注入による肝臓神経活動の上昇は、門脈内圧の上昇が原因ではない。

9%NaCl(0.15ml/kg·BW/min, 5分間)を門脈内に注入すると、肝臓神経活動は増加し、腎神経活動は抑制された。しかし、下腿動脈に注入しても、肝臓神経活動は増加せず、腎神経活動は抑制されなかった。したがって、この受容器は門脈にある。また、求心神経は肝臓神経である。

2.2.1 「肝腸反射」の求心路の決定

9%NaCl(0.02ml/kg·BW/min)の門脈内注入に反応した空腸からの水、Na⁺、Cl⁻のnet吸収量の抑制は、肝臓神経切断後には消失した。「肝腸反射」の求心路は、肝臓神経である。

2.2.2 「肝腎反射」の求心路の決定

肝臓神経切断前に見られた9%NaClの0.15ml/kg·BW/minあるいは0.04ml/kg·BW/minの門脈内注入に反応した腎神経活動の抑制は、肝臓神経の切断によって何れも消失した。Na⁺濃度受容器ならびに浸透圧受容器を受容器とする「肝腎反射」の求心路は、肝臓神経である。

2.3 「肝腸反射」と「肝腎反射」の遠心路の決定

2.3.1 「肝腸反射」の遠心路の決定

9%NaCl(0.02ml/kg·BW/min)の門脈内注入に反応した空腸からの水、Na⁺、Cl⁻のnet吸収量の抑制は、yohimbineによっては消失せず、atropineによって消失した。「肝腸反射」の遠心路は、コリン作動神経である。

2.3.2 「肝腎反射」の遠心路の決定

<2.1.2>と<2.2.2>の実験結果に見られるように、門脈内に9%NaCl溶液を注入することによって腎神経活動は有意に上昇した。「肝腎反射」の遠心路は、腎神経である。

考 察

3 ANPファミリー

ANPは腸管血管床では消費されているが、肝臓血管床では消費されていない。したがって、ANPは腸管血管床ではその生理作用を有していると考えられる。ANPは腸管血管床の血管抵抗を変化させなかったため、ANPの生理作用の1つである血管拡張作用は腸管血管床では見られない。腸管血管床で取り込まれたANPが、こういった生理作用を発揮しているのか、あるいは単に破壊されているのみなのかは興味ある問題である。そこで、腸管の主たる機能である吸収に対する作用を調べた。ANPは、空腸でのnetの吸収を抑制した。しかし、回腸でのnetの吸収は抑制しなかった。ANPと類似した構造を有するBNPとCNPの空腸でのnetの吸収に対する作用を調べたところ、何れも抑制作用を示した。すなわち、ANPファミリーは腸管でのnetの吸収を抑制することによって、体内総Na量(TBSC)の調節に関与していると言う共通した性質を有していると考えられる。そこで、ANPファミリーのNa利尿作用を比較したところ、ANPとBNPはNa利尿作用を促進したが、CNPは促進しなかった。

ANPの吸収抑制作用の腸管部位差の原因とANPファミリー間の利尿作用の差の原因を調べるため、ANPファミリーのsecond messengerであるcGMPの産生能を調べた。ANPによるcGMPの産生は、空腸では促進していたが、回腸では促進していなかった。これは単に空腸にはcGMPをsecond messengerとする受容体が多く、回腸には少ないだけかも知れない。また、この差がANPの吸収抑制作用の腸管部位差の原因かもしれない。しかし、BNPとCNPも空腸での吸収抑制作用を示したが、cGMPの産生は促進しなかった。これは、ANPがcGMPをsecond messengerとする受容体を介して腸管での吸収抑制作用を発揮しているのに対して、BNPとCNPはcGMPをsecond messengerとしない受容体を介しているとも考えられる。このように考えると、CNPが腎臓で利尿作用を示さないのも、腎臓にはCNPの受容体が存在しないからであるとも考えられる。あるいは、CNPが中枢神経系等に作用して、神経活動を変化させることで腸管の吸収作用を調節しているとも考えられる。あるいは、ANP、BNP、CNPによる腸管での吸収抑制作用が何れもcGMPをsecond messengerとしない別の共通した受容体を介しているとも考えられる。cGMPをsecond messengerとするANPの受容体は最初中枢神経系で発見されたものであり、腸管に他の種類の受容体が存在している可能性が本実験で示唆されたと考えている。

4 「肝腸反射」

空腸からの水、 Na^+ 、 Cl^- のnet吸収量は、 NaCl の下大静脈内投与では抑制されないが、門脈内投与では抑制される。この事実は、 NaCl の受容器が門脈に存在し、この受容器の刺激によって反射的に空腸からのnetの吸収が抑制されると考えられる。この反射系は、9% NaCl の門脈内注入に対しては反応するが、浸透圧の等しい6.5% LiCl と50% glucose には反応しない。従って、浸透圧変化や Cl^- 濃度の変化に対して反応しているのではなく、 Na^+ 濃度の変化に対して反応していると考えられる。すなわち、この受容器は、 Na^+ 濃度受容器である。この反射系の求心路は肝臓神経であり、遠心路はコリン作動性神経線維であることが判明した。

ここで問題にしている吸収抑制はnetの吸収量が抑制されたのであるから、吸収が抑制されたのか、分泌が増加したのか、あるいは両者が同時に起こったのか区別できないことに注意しなければならない。

5 「肝腎反射」

門脈内に9%NaClを注入すると、肝臓神経活動は増加し、腎神経活動は抑制された。したがって、この反射系の求心路は肝臓神経であり、遠心路は腎神経である。さらに、同量の0.9%NaClの注入では神経活動は変化しなかったため、NaCl溶液の注入による門脈圧の上昇に反応しているのではない。また、下腿動脈への注入では肝臓神経活動は変化しなかったことより、門脈内のNa⁺濃度の上昇に反応した現象である。門脈内に9%NaCl、6.5%LiCl、50%glucoseを0.15ml/kg·BW/min注入すると、腎神経活動は抑制された。また、9%NaClを0.04ml/kg·BW/min注入すると腎神経活動は抑制されたが、6.5%LiClを0.04ml/kg·BW/min注入しても腎神経活動は抑制されなかった。したがって、門脈領域にはNa⁺濃度受容器と浸透圧受容器が存在し、高張溶液を0.04ml/kg·BW/min注入しても浸透圧受容器は興奮しないが0.15ml/kg·BW/min注入すると興奮すると考えられる。一方、Na⁺濃度受容器は、9%NaClを0.04ml/kg·BW/min注入すると興奮する。従って、9%NaClを0.15ml/kg·BW/min注入すると、Na⁺濃度受容器と浸透圧受容器の両受容器が興奮すると考えられる。このように、Na⁺濃度受容器の方が浸透圧受容器よりも閾値が低いと考えられる。Na⁺濃度受容器と浸透圧受容器の求心神経は肝臓神経であり、遠心神経は腎神経である。高張NaCl溶液を体循環系に投与すると、vasopressinが分泌され、このvasopressinがarea postremaに働いて交感神経活動を抑制していると考えられており、9%NaClの門脈内注入によってもvasopressinが分泌され同様な機序で腎神経活動が抑制されるとも考えられる。

今後の課題

- 1 ANPファミリーの腸管での吸収抑制作用が、どの受容体を介して作用しているのか。
- 2 腸管での水、Na⁺、Cl⁻の吸収調節が、cGMPをsecond messengerとする受容体を介して行なわれているのか。
- 3 CNPの中樞神経系に対する作用の解明
- 4 「肝腸反射」と「肝腎反射」の中樞神経核の同定
- 5 「肝腸反射」と「肝腎反射」におけるvasopressinの関与
- 6 「肝腸反射」と「肝腎反射」に対する高食塩食摂取の影響
- 7 無麻酔動物における「肝腸反射」と「肝腎反射」
- 8 腸内環境の「肝腸反射」の受容器に対する影響

謝辞 舌辛

本研究の遂行に際して、数々の貴重なご助言を下さいました 星 猛 先生に感謝します。

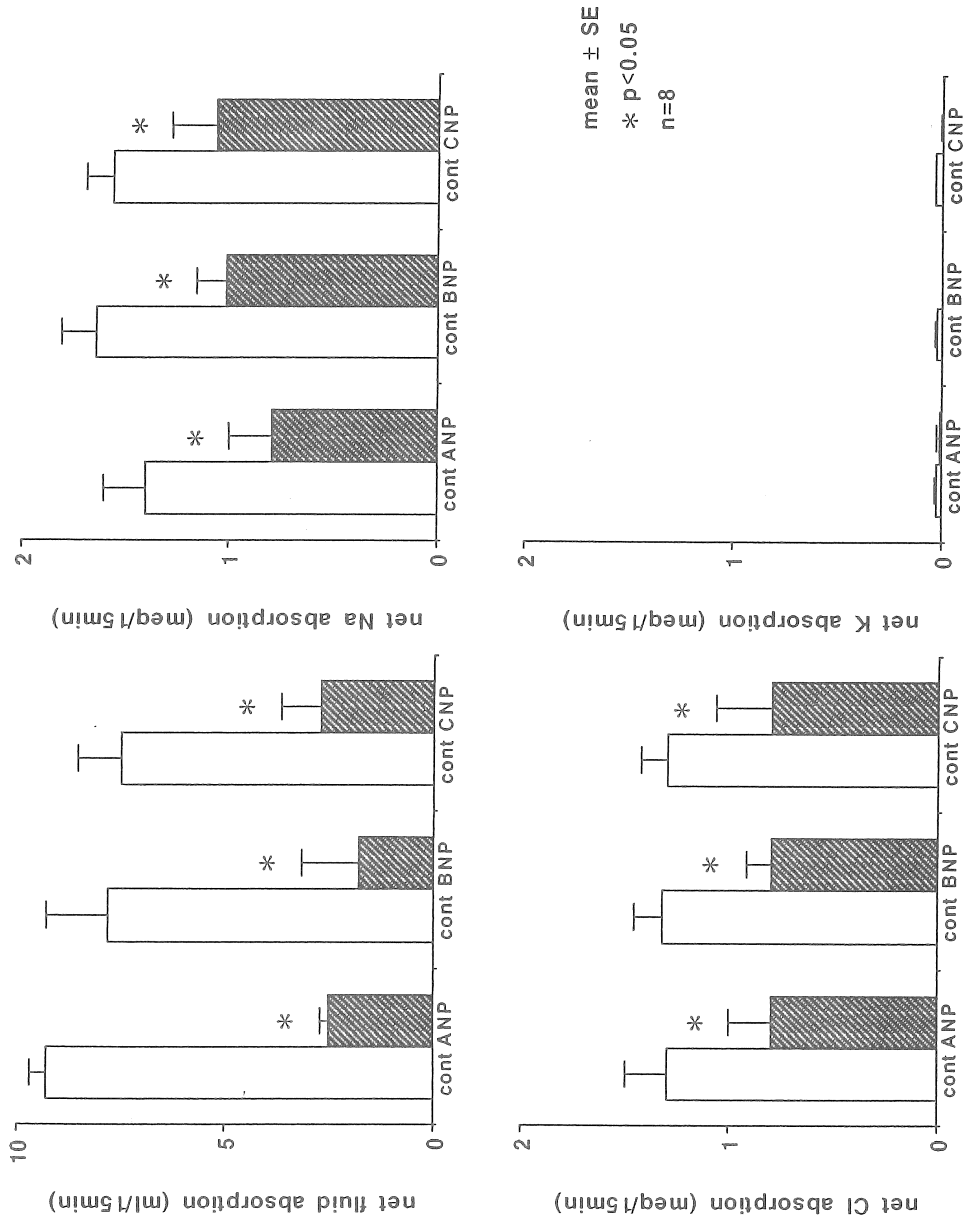


Fig.-1 Fluid, Na, Cl, and K net absorption across the ileum before (white column) and during (dark column) intravenous ANP, BNP, or CNP infusion. Data are expressed as means±SE.

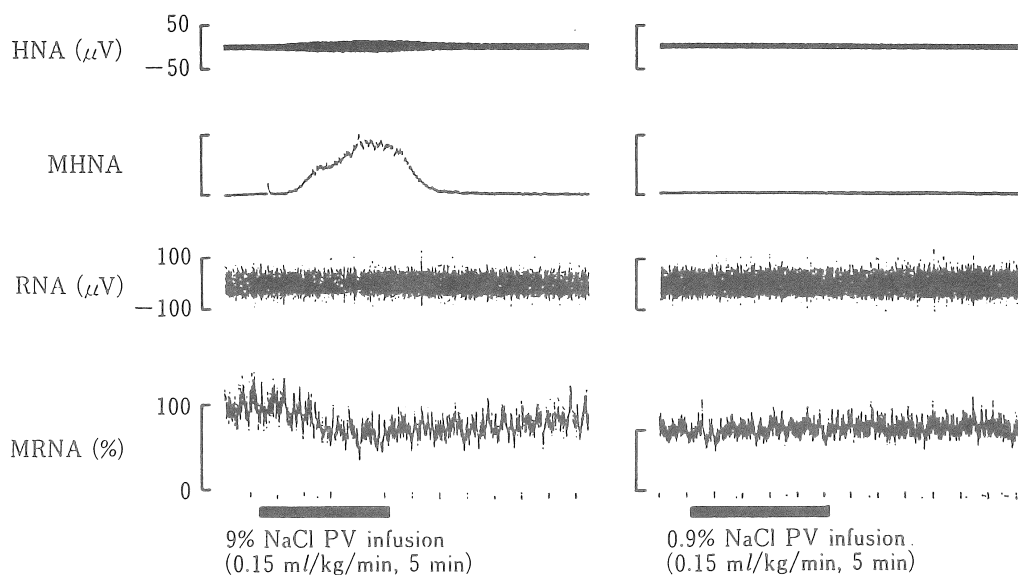


Fig.-2 Responses to intraportal (PV) infusions (0.15ml/kg·BW/min for 5min) of 9%NaCl (left) or 0.9%NaCl (right) solution are shown on measurements of phasic (HNA) and mean (MHNA) hepatic afferent nerve activity, and phasic (RNA) and mean (MRNA) renal sympathetic nerve activity in rabbits with bilateral sino-aortic denervation and vagotomy.

MECHANISMS FOR REGULATION OF TOTAL BODY SALT CONTENTS BY SALT

Hiroshi Hosomi, Hironobu Morita, and Nobuhisa Uemura

Department of Physiology, Kagawa Medical School

Summary

The aim of this study was to define mechanisms for regulation of total body salt contents by salt. Salt intake causes an increase in body fluid and atrial pressure, resulting in secretion of atrial natriuretic peptide (ANP). ANP is now known to be a member of family of the natriuretic peptide system, since B-type (BNP) and C-type natriuretic peptide (CNP) have been isolated. ANP and its family may play role in regulation of total body salt contents by control of NaCl movement across the intestine as well as renal function, because the intestine is indispensable site for salt homeostasis as well as the kidney. Salt intake also causes an increase in Na concentration of portal vein, which elicits hepato-intestinal reflex and hepato-renal reflex.

Intravenous infusion of ANP (300ng/kg/min) suppressed net absorption of salt across the jejunum but not the ileum in the dog. Net absorption of salt across the jejunum was also suppressed by BNP and CNP. ANP and BNP augment natriuresis but not CNP. To define these functional differences of ANP family, we studied production of cyclic GMP ($cGMP$) at the jejunal, ileal, renal and femoral regions by infusion of ANP family. ANP produced $cGMP$ at the jejunal region far greater than the ileal region. This difference in $cGMP$ production may be the cause of the regional difference of ANP action. BNP and CNP did not produce $cGMP$ at the jejunal region. Therefore, ANP suppresses jejunal absorption via the $cGMP$ -producing receptors, and BNP and CNP may be via the non- $cGMP$ -producing receptors.

We studied the effect of intraportal infusion of 9%NaCl, 6.5%LiCl or 50%glucose in a dose of 0.02ml/kg/min on net absorption of salt across the jejunum in dogs. NaCl infusion suppressed the absorption, but not LiCl and glucose. Thus, the Na receptors in the portal vein can be excited by an infusion of this amount of NaCl solution, but the osmoreceptors cannot be stimulated. The response was blocked by sectioning the hepatic nerves or by administration of atropine. Thus, an afferent limb of this reflex system is the hepatic nerves, and an efferent limb is the cholinergic nerve fibers.

Intraportal infusion of 9%NaCl, 6.5%LiCl or 50%glucose (0.15ml/kg/min) increased osmolality by 10.2mOsmol/kg and simultaneously suppressed renal nerve activity to 70% of control in rabbits. Intraportal infusion of 9%NaCl (0.04ml/kg/min) increased osmolality of portal venous blood by 3mOsmol/kg and plasma Na concentration (pNa) by 0.5meq/l and suppressed renal nerve activity (hepato-renal reflex). However, intraportal infusion of 6.5%LiCl and 50%glucose in the same dose as NaCl failed to suppress renal nerve activity. Thus, the Na receptors in the portal vein can be excited by an increase in pNa by 0.5meq/l but the osmoreceptors cannot be stimulated by an increase in osmolality by 3mOsmol/kg. Intraportal infusion of 9%NaCl (0.15ml/kg/min) stimulates both Na receptors and osmoreceptors. The threshold of the Na receptors is lower than the osmoreceptors. An afferent limb of the reflex is the hepatic nerves and an efferent limb is the renal nerves.

In conclusion, ANP secreted by salt intake suppresses jejunal salt absorption and augments natriuresis in a feedback fashion, and intraportal Na concentration increased by salt intake does in a feedforward fashion.