

---

---

# 助成研究報告書

---

---

プロジェクト研究

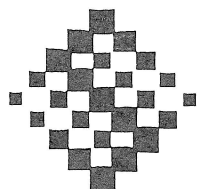
(1989-1991)

腎臓の食塩排泄能及びその調節に関する基礎的研究

Basic Research on Salt Excretory Function of the Kidney and its Regulatory Mechanisms

The Salt Science Research Foundation

Project Research Report



財団法人ソルト・サイエンス研究財団

# 腎臓の食塩排泄能及びその調節に関する基礎的研究

## 研究代表

静岡県立大学食品栄養科学部 星 猛

## 研究組織

所 属	氏 名
静岡県立大学	星 猛
浜松医科大学	菱田 明
東京大学	黒川 清
東京大学	藤田 敏郎
大阪医科大学	藤本 守
千葉大学	吉田 尚

# 腎臓の食塩排泄能及びその調節に関する基礎的研究

## 目 次

はじめに .....	1
星 猛 (静岡県立大学)	
高齢者のNa排泄能-Na負荷後のNa利尿反応に及ぼす加齢の影響-....	5
菱田 明 (浜松医科大学)	
Tubuloglomerular feedbackの刺激伝達系に関する細胞レベルでの検討 .....	21
黒川 清 (東京大学)	
食塩による高血圧発症機序におけるクロールイオンと 交感神経系の関与について .....	37
藤田 敏郎 (東京大学)	
腎尿細管細胞NaCl輸送に対するストレスおよび交感神経作動物質の役割 ..	55
藤本 守 (大阪医科大学)	
腎のナトリウム排泄能及びその調節ホルモンに及ぼす加齢の影響 .....	85
吉田 尚 (千葉大学)	

## はじめに

### 1. 本プロジェクト研究の目的

食塩の生理作用は多岐に亘る。食塩を構成するNa,Clは共に生体の内部環境(細胞外液)の主要構成成分であり、細胞外液量、血液量の維持には不可欠であるばかりでなく、多様な細胞機能発現に本質的に重要な役割を演じている。体内のNa,Clの一部は絶えず尿中或は便中に排泄されており、食塩の適量の摂取は体内のNa,Cl保有量を保ち健康並びに活動力を維持する上に不可欠のものである。しかし一方過度の摂取や、ある身体条件の時のコントロールされない摂取は高血圧或は体液分布異常の原因となることも事実である。今日一般的に最も関心が高く、高齢化社会における健康の維持、増進の観点から注目されている問題は食事性食塩摂取量と高血圧の関係であると考えられている。この問題については単純に食塩摂取量と高血圧を関連づけて考えることが困難であることは、既に近年の多くの研究で明らかにされてきている。正常人(特に腎障害或は内分泌系異常を持たぬ人)ではかなりの範囲内の摂取量の変化に対しても、生体のナトリウムバランス調節系及び腎臓のナトリウム排泄能によって、それに見合うNa,Clの排泄が行われ、Na,Clの体内保有量に変化は生ぜず、従って血圧、体液分布に異常は生じない。しかしNa<sup>+</sup>排泄能、Na<sup>+</sup>バランスの調節は多くの他の因子の影響を受けるものであり、その全様については必ずしもすべて明らかにされているわけではない。最も重要と考えられる問題は腎臓のNa<sup>+</sup>排泄能の遺伝的要因による差異、加齢や日常生活のストレスなどにより低下する可能性、或はNa<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup>バランス調節ホルモンの加齢、その他の身体的条件による変化、及び他の電解質代謝との相互作用であると考えられる。

本プロジェクト研究では、そのような背景をふまえ、今日特に関心を呼んでいるが未だ充分明らかにされていない問題として、(a)食塩排泄能、食塩排泄機能の加齢変化、(b)腎Na<sup>+</sup>,水バランス調節ホルモンの加齢変化、(c)ストレス時に問題となる交感神経の腎Na<sup>+</sup>,Cl<sup>-</sup>輸送機能修飾作用、(d)Cl<sup>-</sup>及び他の陰イオンのNa<sup>+</sup>排泄機能に対する影響の腎内機構の4つの問題を集中的に追求し、新知見を得ることを目的とした。Na<sup>+</sup>排泄能、それに対するストレスや、他の電解質の影響には多くの因子が複雑に関与することから、平行して国内、

国外の研究の動向を調査し、本プロジェクト研究にも反映させることが必要であると考えて、企画・調整、研究連絡を置き、その担当として代表者(星猛)が当たることとした。

## 2. 研究組織並びに研究経過

以上の背景をふまえ、本プロジェクト研究は次の分担課題並びに分担研究者をもって構成することとした。

### I. 尿中食塩排泄調節に関する研究

浜松医科大学・教授(内科学) 本田 西男

### II A. メサングウム細胞の機能の調節における細胞外因子の意義

(尿細管糸球体フィードバックに於ける遠位尿細管Cl<sup>-</sup>供給のシグナルとしての役割と機序についての細胞レベルの検討)

東京大学医学部・教授(内科学) 黒川 清

### II B. 食塩による高血圧発症機序におけるクロールイオンと交感神経の関与

東京大学医学部・講師(内科学) 藤田 敏郎

### III. 腎尿細管NaCl輸送に対するストレス及び交感神経作動物質の役割

大阪医科大学・教授(生理学) 藤本 守

### IV. 腎のナトリウム排泄能及びその調節ホルモンに及ぼす加齢の影響

千葉大学医学部・教授(内科学) 吉田 尚

### V. 企画・調整、事務連絡

静岡県立大学・教授(生理学) 星 猛

## [研究の経過]

第一年目は平成元年11月に浜松グランドホテルにおいて全分担者と会合し、本プロジェクト研究の計画、各分担課題における問題点について意見交換を行った。初年度の研究成果については財団研究発表会(平成2年7月)

の際の各自の研究成果の発表に基づき、討論を行った。2年目の成果についても財団研究発表会(平成3年7月、日本都市センター)で各々報告すると共に平成3年7月にフランスINSERMのDr. Druেকে来日の機に東京(たばこ産業研究会談話室)で会合し、同氏の食事性食塩摂取と高血圧に関するレビューを中心に分担研究者との意見交換を行った。最終年度の研究報告書は平成4年7月に行われる財団研究発表会で行われる予定である。

#### [研究経費]

平成元年度	10,000千円
平成2年度	10,000千円
平成3年度	10,000千円

### 3. 研究総括報告書の目次

本プロジェクト研究では各年度の報告書の他に、第3年度研究終了時に各分担者の3年間に亘る研究の総括報告書の提出を依頼した。その報告書では各々の研究の背景、3年間の研究成果の概要、およびその分野における国内外の研究の推移、残された問題点について総括的に論説して頂くこととした。論説の焦点の関係上、論文の題名は分担研究とやや異なるものもあるが、各々の研究分野における現時点での問題点を明確にする上で貴重な記録であると思われる。

#### 目次

##### (1) 高齢者のNa排泄能—Na負荷後のNa利尿反応に及ぼす加齢の影響

浜松医科大学第一内科 菱田 明、熊谷裕通  
磯崎泰介、大浦正晴

##### (2) Tubuloglomerular feedback刺激伝達系に関する細胞レベルでの検討

東京大学医学部第一内科 奥田俊洋、黒川 清

(3)食塩による高血圧発症機序におけるクロールイオンと交感神経の関与について

東京大学医学部第四内科 藤田敏郎、安東克之  
小野 歩、下沢達雄、高橋克敏

(4)腎尿細管NaCl輸送に対するストレスおよび交感神経作動物質の役割

大阪医科大学第二生理 藤本 守、窪田隆裕  
久保川学、中川真代、松岡良子  
小寺邦彦、長野文昭、森 禎章

(5)腎のナトリウム排泄能及びその調節ホルモンに及ぼす加齢の影響

千葉大学医学部第二内科 吉田 尚  
国立佐倉病院 山田研一

# 高齢者のNa排泄能

## —Na負荷後のNa利尿反応に及ぼす加齢の影響—

浜松医科大学第一内科

菱田 明

研究協力者

浜松医科大学第一内科

熊谷 裕通

磯崎 泰介

大浦 正晴

はじめに

生体の体液量は、水・Naバランスの調節に関与する心・腎・交感神経系および各種ホルモンの協同作用によって微妙に調節されている。これらの各因子が正常に作動している場合には水・Naの摂取量がかなり変動しても、尿量、尿中Na排泄を変化させて体液量や体液浸透圧を一定に保つことができる。たとえばヒトの場合、食塩として2~20gの間、水分量としては1~10数Lの間の摂取量の変動に対応できる。しかし、心・腎や各種ホルモンなどの調節系に異常が生じると水・Naの摂取量の変化が体液量や体液浸透圧の異常を招くことになる。

高齢者では、水・Na保持能力が低下し、水・Naの摂取不足により脱水に陥り易いことはよく知られているが、食塩の過剰摂取時に対する反応が加齢によりどう影響されるかについては必ずしも明らかではない。特に、急性にNa負荷をした場合のNa利尿反応が若年者と老年者でどう違うかについてはほとんど知られていない。

水・Na代謝については人種による差が大きいことが知られている。例えば黒人と白人では高血圧の頻度、負荷したNaの排泄能、血漿レニン活性等が異なる(1)。Na・水代謝について論ずる場合、こうした人種間の差を考慮する必要があるが、水・Na調節に関わる諸因子に対



する加齢の影響について日本人を対象として検討した研究は極めて少ない。

我々は、日本人健常者について、Na<sup>+</sup>負荷後のNa<sup>+</sup>利尿反応に対する加齢の影響について検討を行った。本稿では我々の検討結果を中心として、体内水分量、腎機能、水・Na<sup>+</sup>調節系などの加齢による変化について、文献的考察を加えながら概説する。

### 1. 生理食塩水負荷時の尿中Na<sup>+</sup>排泄動態

尿中Na<sup>+</sup>排泄の日内リズムを検討したKirklandら(2)は高齢者(60~80歳)では若年者(25~35歳)に比し昼間の尿中Na<sup>+</sup>排泄が減少し、夜間の尿中Na<sup>+</sup>排泄が増加していることを認め、この日内リズムの変化が加齢に伴う腎機能の低下に由来する可能性があるとして指摘している。Luftら(1)は2Lの生理食塩水を4時間かけて経静脈的に負荷した後の尿中Na<sup>+</sup>排泄は40歳未満に比し40歳以上で有意に遅延することを認めている。これらの結果は、高齢者では食塩を負荷した場合尿中へのNa<sup>+</sup>排泄が遅延する可能性があること示唆しているが、Luftらの検討は40歳前後での比較であり、高齢者での実態を推察することは困難である。今回我々は、健常者ボランティアを募り、食塩水負荷後の尿中Na<sup>+</sup>排泄動態への加齢の影響を検討した。早朝空腹時、安静臥床下に0.9%食塩水15ml/Kgを1時間で静脈内に投与し、4時間後まで1時間毎に採血、採尿した。結果は図1に示すが高齢者(60歳以上、平均年齢73±1歳)でも若年者(平均年齢22±1歳)と同様に尿中Na<sup>+</sup>排泄増加がみられるが、その増加のピークが早く投与後3時間では早くも減少に向かう。一方、若年者では4時間後でも排泄増加傾向は持続している。生理食塩水負荷後4時間までのNa<sup>+</sup>排泄総量を比較すると、高齢者で有意に少ない。

今回の結果は生理食塩水負荷後の尿中Na<sup>+</sup>排泄が高齢者で減少していることを確認したことになる。今回の結果で注目すべきことは、高齢者での尿中Na<sup>+</sup>排泄の低下が尿中Na<sup>+</sup>の最大排泄能の低下によるものというより、尿中Na<sup>+</sup>排泄反応の早期低下によるものであることを示していることである。言葉を変えると、高齢者では体内に負荷されたNa<sup>+</sup>が未だ多量に残っている時点で、尿中Na<sup>+</sup>排泄を減少させる機序が働き始め

ることにより、尿中Na排泄が減少するのである。この結果をもとにして考えると、Kirklandら(2)が認めた高齢者での尿中Na排泄リズムの変化も糸球体濾過値など腎機能の低下によってひきおこされているものでなく、腎外の調節因子の変化を反映している可能性がある。

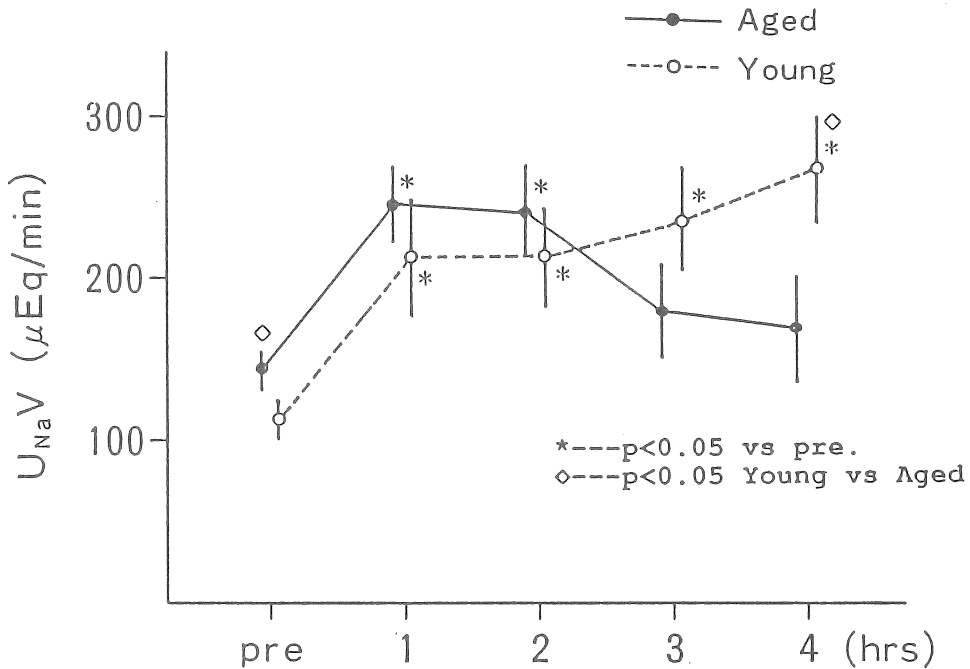


図1。生理食塩水負荷前後での尿中Na排泄 (UNaV) の変化

## 2. 体内水分量の加齢による変化

Naは主として細胞外液に存在するが、その増減は体内水分量(細胞外液量)の変化をとまなう。食塩負荷時のNa利尿反応が高齢者で低下している理由として、体内Na量・水分量の変化が関与している可能性はないであろうか? もし、高齢者で細胞内水分量や組織間隙の水分量が減少しているとする、経静脈的に負荷された食塩水は細胞内や組織

隙に拡散してしまい、循環血漿量の増加につながらず、その結果として、Na利尿反応が低下する可能性がある。

加齢に伴う体液量の変化についての篠原(3)の報告(図2)によると、老年者(63~81歳)では若年者(18~39歳)に比し体内総水分量が有意に減少するとされている。その際、細胞外液量は変化しておらず細胞内液量の減少が体内総水分量の減少の主因と成っている。さらに、加齢に伴う体重の減少分を補正すると、体重あたりの細胞外液量は20%近く有意に増加している計算となる。一方、体重補正後も細胞内液量は有意に減少しているが、細胞内液の減少は細胞数の減少に起因していると考えられ、細胞外液量増加時の吸収スペースとしては働かない可能性がある。

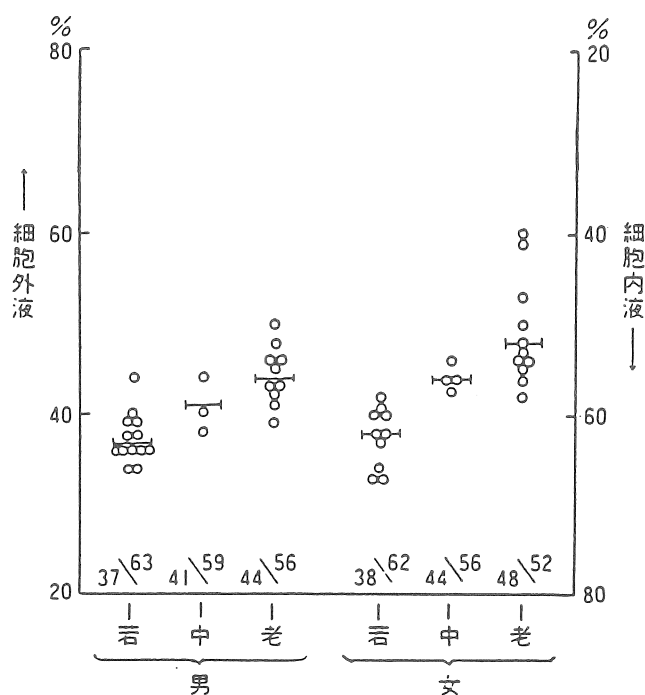


図2。加齢に伴う体液量の変化(篠原による)

<sup>125</sup>Iアルブミンを用いて循環血漿量と全血液量を測定したWeidmannら(4)は、若年者(20~30歳)と高齢者(62~70歳)でそれ

らに差を認めなかった。

組織間隙に存在する酸性ムコ多糖は組織間隙に水分を保持する作用を有するが、老化に伴い間質構成成分が変化し間質の緩衝作用が減弱している可能性があるとして指摘されている(5)。

これらの結果は、食塩水を負荷した場合におこるNa、水の拡散スペースが高齢者でむしろ減少していることを示唆している。

今回の我々の検討時の血清アルブミン濃度の変化から考えると、生理食塩水負荷後の循環血漿量は高齢者でも若年者と同程度に増加しており、またその増加が4時間後まで維持されていた(図3)。

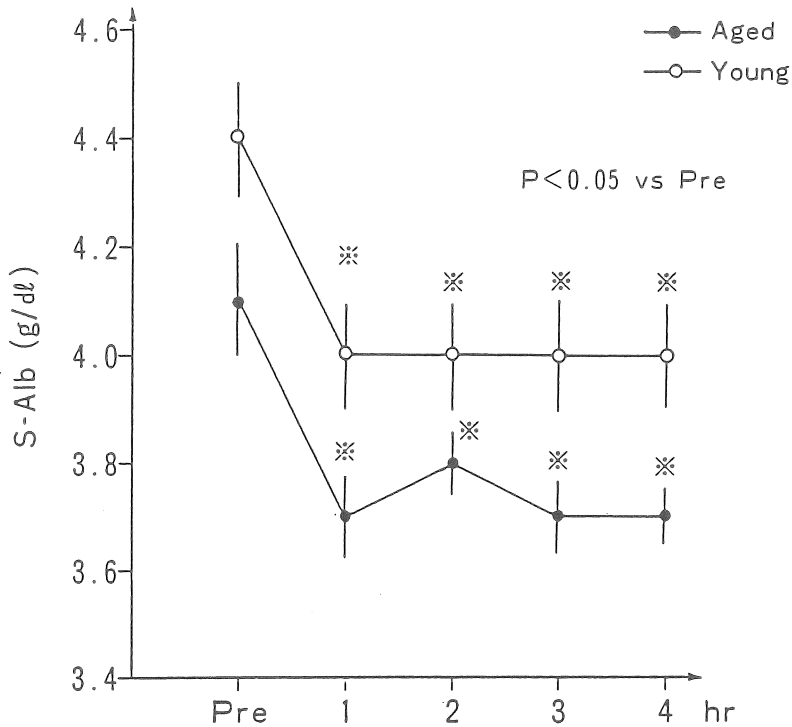


図3。食塩水負荷前後の血清アルブミン濃度の変化

これらのことを考えると、食塩水負荷時のNa利尿反応が高齢者で低下している理由として、体内Na量・水分量の加齢による変化が関与し

ている可能性は少ないであろう。しかし、この点を明らかにするには、生理食塩水負荷前後に体内水分量およびその分画がどの様に変化するかについてのより詳細な検討が必要である。

### 3. Na調節系の加齢による変化

#### a) 糸球体濾過値、FENa

尿中への水・Na排泄では後に述べるようなアルドステロン、ヒト心房性Na利尿ペプチドなど各種ホルモンの関与が重要であるが、それにもまして、それらホルモンが作用する場としての腎が重要である。

腎疾患を伴わない健常老人でも、加齢とともに腎血流量や糸球体濾過値が減少する(6、7)ことが知られている。Roweら(7)の報告によると、60歳以上では糸球体濾過値が30歳台に比し70~80%に低下する(図4)とされている。一方、日本人でのクレアチニン・クリアランスを調べた浅野(8)の報告では40歳台と60歳台でおおきな差を認めていない。

今回の我々の検討では高齢者のクレアチニン・クリアランスは若年者の67%でありRoweらの報告にほぼ一致する結果となった。

高齢者でのクレアチニン・クリアランスの減少はNa排泄減少の一因と成りうるが、生理食塩水負荷後のクレアチニン・クリアランスの変化をみると、負荷前後で老年者・若年者ともに変わっていなかった。従って、老年者で食塩水負荷後のNa利尿反応が早期に低下してくる理由を糸球体濾過値の減少のみに求めることはできない。

糸球体で濾過されたNaのうち尿中に排泄されたNa量の割合(FENa)を計算すると、尿中Na排泄量と並行して変化した(図5)。すなわち高齢者では食塩水負荷直後にピークを迎え、3~4時間後には低下に向かうのに対し、若年者では4時間目まで上昇を続けた。その結果、生理食塩水負荷後3~4時間でのFENaは若年者と高齢者で差はなく、負荷前及び負荷直後でのFENaが高齢者で高値を示す結果となっている。この結果は高齢者での尿中Na排泄量の早期減少はFENaの早期低下によることを示唆している。

この結果と糸球体濾過値のデータを総合して考えると、高齢者では糸球体濾過値の低下に対して代償的にFENaを増加させNaバランスを

保っている。ここにNa 負荷が加わると、さらにFENaを増加させてNa 排泄量を増加させることが可能である。しかし、高齢者では食塩水負荷後にFENaを高く保っている機序が何等かの理由で早期に解除され、FENaが減少し尿中Na 排泄が減少すると考えられる。

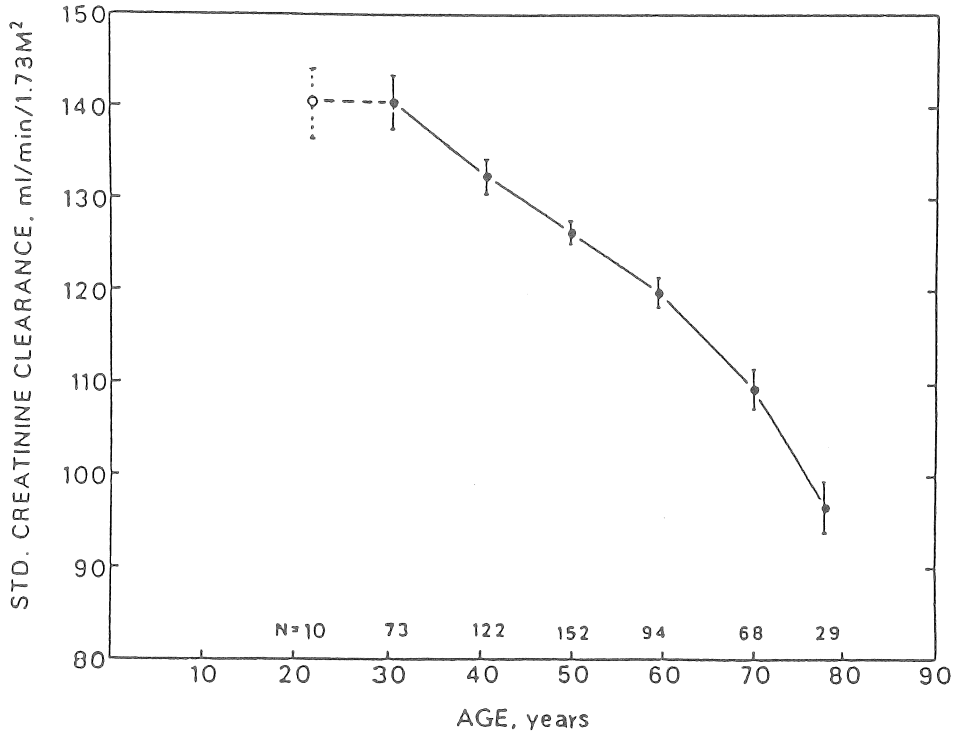


図4。加齢に伴うクレアチニン・クリアランスの減少 (Roweらによる)

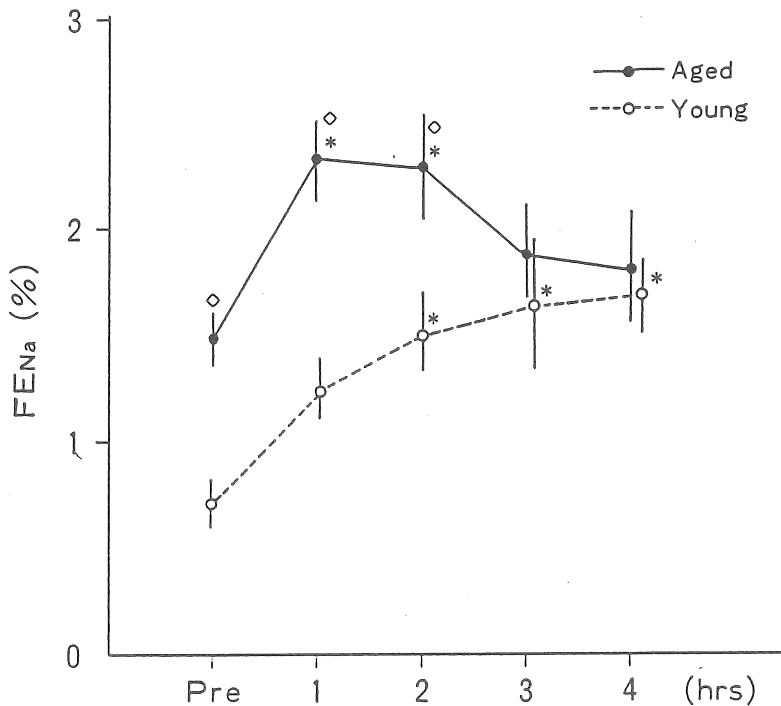


図5。食塩水負荷前後のFENaの変化

b) レニン・アルドステロン系

加齢に伴いレニン・アルドステロン系が抑制されているとする報告が多い(1, 9, 10, 16)。Luftら(1)によると、血漿レニン活性及び血清アルドステロン濃度と年齢との間には逆相関があるという。Craneら(11)も同様の報告をしている。さらに、Na制限時の血漿レニン活性及び血清アルドステロン濃度の上昇も老年者は少ないとされている。高齢者での低アルドステロン血症は今回の我々の結果でも確認された(図6)が、尿中Na排泄との関係でいうと低アルドステロン血症はNa利尿的に作用するはずである。また、食塩水負荷後のアルドステロン抑制は若年者と同様に持続しており、高齢者にみられた食塩水

負荷後の尿中Na排泄早期減少をアルドステロンの変化に求めることはできない。

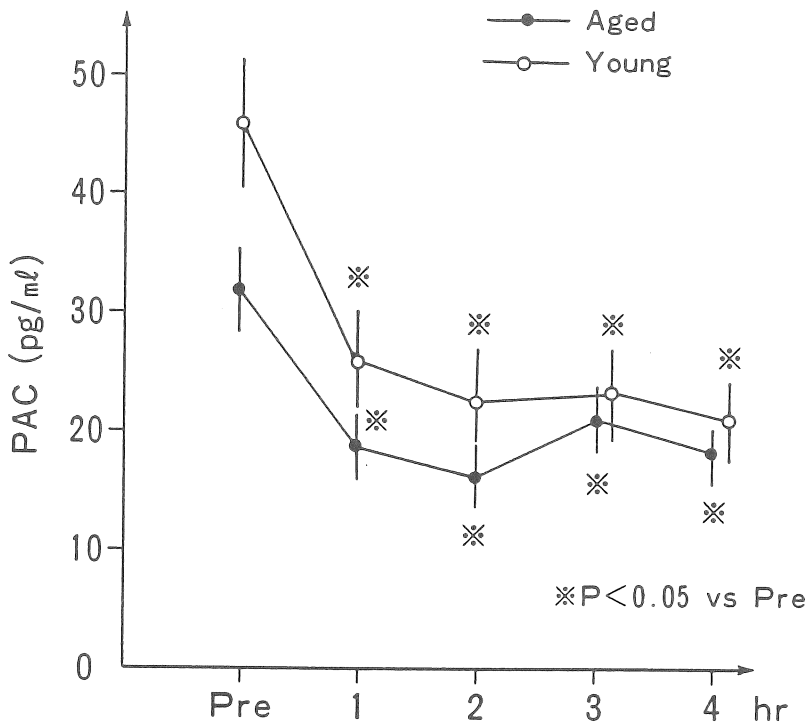


図6。食塩水負荷前後の血清アルドステロン濃度 (PAC) の変化

c) 心房性Na利尿ペプチド (ANP)

ANP分泌に及ぼす加齢の影響に関しては、安静時の血漿ANP濃度が高齢者で高いことが知られている(10, 12, 13)。一方、エピネフリンによるANP分泌亢進は高齢者では減弱している(12)とされている。ANPのエピネフリンに対する反応の低下は、交感神経刺激に対する反応が高齢者で減弱していることの反映であり、ANP分泌反応全般が低下しているわけではない。というのは、立位にした場合のANPの減少や、生理食塩水負荷によるANPの増加は若年者と同様、老年者でもおこるからである。



今回の我々の検討でも生理食塩水負荷前のANPは高齢者で高値であり、生理食塩水負荷後には有意に上昇した。特記すべきことは、高齢者では血漿ANPと尿中Na排泄量の間強い正の相関がみられたことである(図7)。

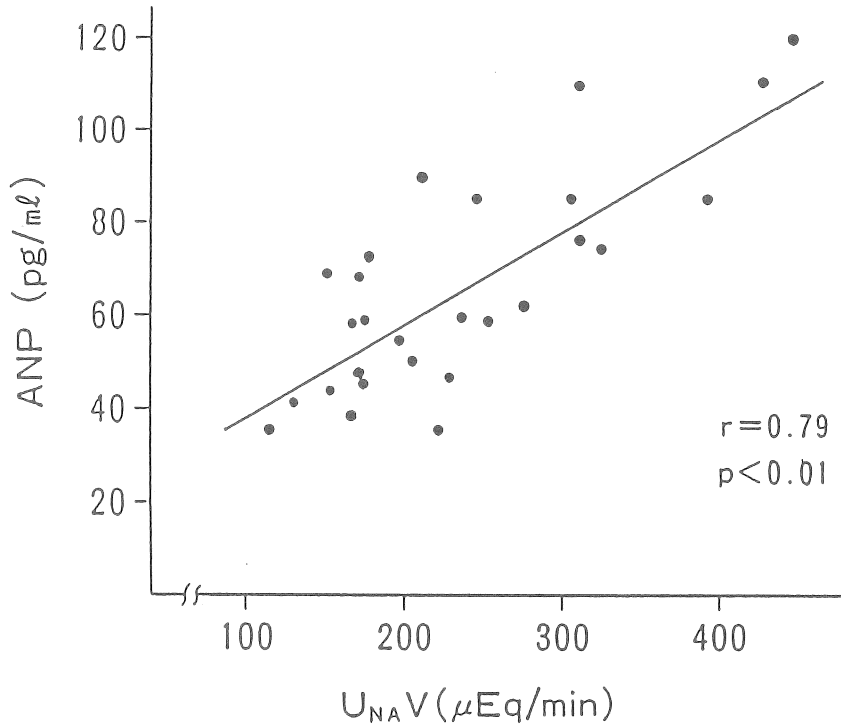


図7。高齢者での血漿ANPと尿中Na排泄量の相関

また、生理食塩水負荷前後の血漿ANPの推移と尿中Na排泄量の推移は一致し(図8)、生理食塩水負荷後のNa利尿にANPが強く関与していることが示唆されたことである。

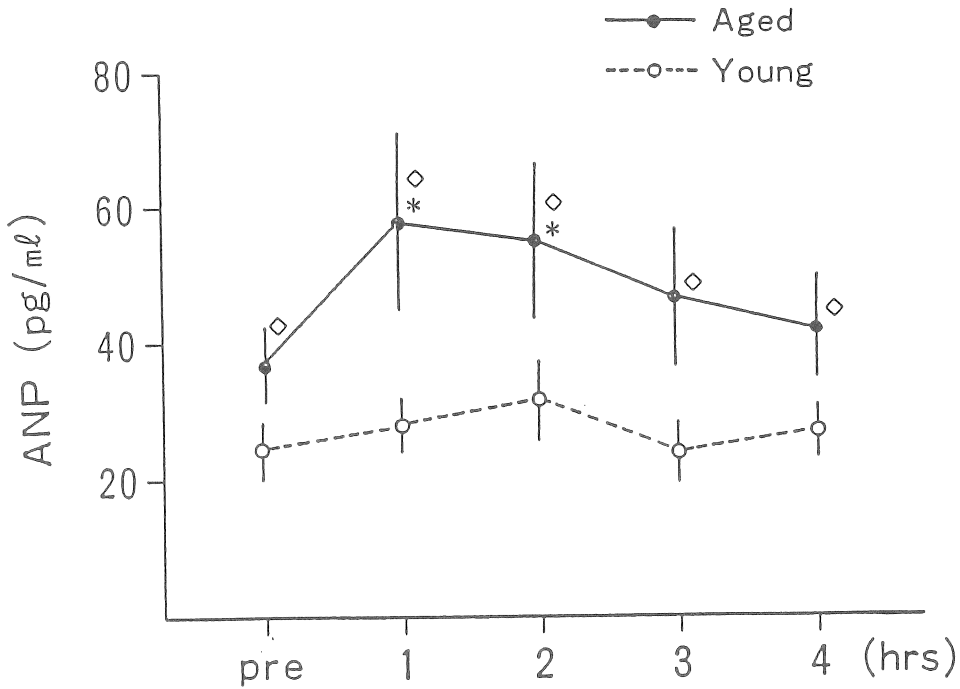


図8。食塩水負荷前後の血清ANP濃度の変化

生理食塩水負荷後、高齢者ではまだNaバランスが正の時点でANPレベルが低下する機序については明らかでない。この点については後述の「体位変換によるNa利尿反応の変化」の項で触れる。

Ohashiら(13)は生理食塩水負荷後の血漿ANPとcGMPを測定し高齢者では若年者に比し食塩水負荷前後とも血漿ANPは高値であるのに、cGMPには差がみられないことから高齢者ではANP受容体の反応が低下している結果血漿ANPが高値になっているとしている。しかし、彼等は最終反応結果としての尿中Na排泄量をみていない。また、高齢者に食塩水を負荷した場合にANPのみならず、cGMPも上昇したとする報告(14)もある。我々の検討では、高齢者での高ANP血症は尿細管でのNa再吸収抑制を伴っており、高齢者でのANP受容体の反応性については今後のさらなる検討が必要である。

#### 4. 体位変換によるNa利尿反応の変化

我々の検討結果では高齢者で生理食塩水負荷後の尿中Na排泄が比較的早期に減少することの一因にANPの早期低下があることを示唆している。では、Naバランスが未だ正である間にANPレベルが低下する理由は何故であろうか？前にも述べたように、この時点では血清アルブミン濃度は低下したままであり、血管内液量は増加した状態で維持されていると考えられる。循環血漿量が増加したままでANPが低下する機序としては、ANP分泌刺激の持続にも拘らずANP分泌反応が減少してくるという可能性が考えられるほか、末梢血管の拡張または未知の機序により心臓への静脈還流が減少しANP分泌刺激を減少させた可能性が考えられる。高齢者の安静時のANPが高値であること、心不全患者ではANPが持続的に著しい高値を示す(15)ことを考えると、ANP分泌刺激の持続にも拘らずANP分泌反応が減少してくるということは考えにくいと思われる。

食塩水負荷による静脈還流液量増加などのANP分泌刺激が高齢者では早期に減少してくるのであろうか？この点について検討した報告はない。

もう一つ明らかにされるべきことは、ANPが上昇しにくい条件での食塩水負荷時のNa利尿が高齢者で減弱する可能性がないであろうかということである。このことは、立位負荷と食塩負荷とを同時にかけることで検討することが可能である。立位時には臥位の場合に比し食塩水負荷後のNa利尿反応が減弱することは知られている(16)(図9)。しかし、食塩水負荷後のNa利尿反応に及ぼす体位の影響が高齢者と若年者で異なるか否かについての報告は見当たらない。我々は、この点を検討するため、臥位と坐位の条件下で生理食塩水を負荷した。その結果、若年者では両条件下でのNa排泄に大差はないが、高齢者では坐位でのNa利尿反応の著しい低下が認められた。この際、坐位ではANPの上昇が抑制されていた。この結果は、高齢者では坐位の条件下での食塩水負荷ではANPの上昇とNa利尿が起きにくいことを示唆している。

坐位では毛細血管内の静水圧が上昇し間質への体液の移動が増加する結果、循環血漿量が減少に傾く。高齢者では間質が疎になることから間質への体液の移動が多くなり、食塩水負荷後の循環血漿量の増加が少な

くなった可能性も考える必要があるが、今回の検討では、坐位における食塩水負荷後の血清アルブミンの低下は若年者と同程度であり、間質への体液の移動量の差でNa利尿の差を説明することはできない。

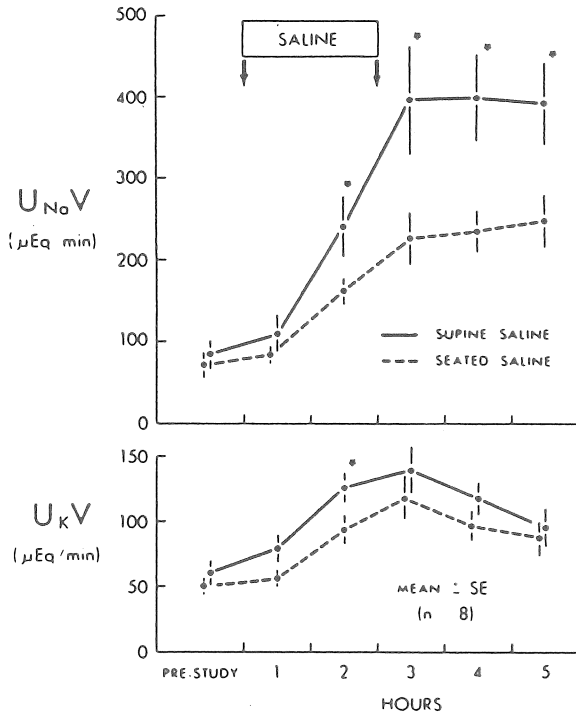


図9。食塩水負荷後のNa利尿に及ぼす起立位と坐位の影響  
(Epsteinらより)

まとめ

以上、急性の食塩水負荷時のNa利尿反応に関する我々のデータを中心にNa排泄に関わる因子の加齢による変化を概説してきた。加齢とともに糸球体濾過値は低下するが、同時にANPは高値となり、レニン・アルドステロン系は低下する。その結果FENaは増加しNaバランスは保たれることになる。ANP高値，レニン・アルドステロン系の抑

制が糸球体濾過値の減少と別の機序で起っているのか、それとも糸球体濾過値の減少の結果として循環血漿量の増加などを介して起っているのかについては明らかでない。

高齢者でも、食塩水負荷後一時的にはFENaの増加があり、Na排泄は若年者と同様に増加するが、若年者に比し早期にNa利尿反応が低下し始める。そのため総計としてみるとNa排泄が遅延しているという結果となる。従来こうした高齢者でのNa排泄の遅延の機序については十分な検討がなされず、糸球体濾過値などの腎機能の低下によるものとされてきた。しかし、今回の我々の検討結果からは、ANPを含む腎外のNa排泄促進因子の刺激が何等かの機序によって早期に解除されNa排泄が低下すると考えられる。

食塩水負荷後のANP増加が何故早期に低下してくるのか？ANPの反応を決めている因子は何か？それらは加齢によってどう変化するのか？などの疑問に今後答える必要がある。

更に、今回は経静脈的に食塩を負荷しその反応をみたが、経口的に食塩を摂取した場合はどうであろうか？医療の現場で高齢者に輸液が多くなされている現状をみると、経静脈的に食塩を負荷してその反応をみることは、臨床医療に有用な情報を多く提供してくれるが、経口的に摂取したNaの代謝における加齢の影響についても情報が必要である。経口的に食塩を摂取した場合と経静脈的に食塩を負荷した場合の差について加齢の影響を検討した報告は見当たらない。

食塩負荷した場合の高血圧の発生、レニン抑制にはNaよりClが重要であるとされているが、このことは若年者と高齢者とで違いはないのであろうか？

食塩の生体に及ぼす影響については古くから多くの検討がなされてきた。しかし、「加齢の影響はどうか」、「日本人の場合にもあてはまるかどうか」など、医療の現場で必要とされる情報についてはほとんどないというのが現実である。今後もこうした検討を進めていくことが必要である。

参考文献

1. Luft FC, Grim CE, Fineberg N, Weinberger MC: Effects of volume expansion and contraction in normotensive whites, blacks, and subjects of different ages. *Circulation* 59:643-650,1979
2. Kirkland JL, Lye M, Levy DW, Banerjee AK: Patterns of urine flow and electrolyte excretion in healthy elderly people. *Br Med J* 287:1665-1667,1983
3. 篠原恒樹:老年者の体内水分量. *代謝* 2:470-478,1965
4. Weidmann P, De Myttenaere-Bursztein S, Maxwell MH, De Lima J: Effect of aging on plasma renin and aldosterone in normal man. *Kidney Int* 8:325-333,1975
5. 井上剛輔:循環,体液・電解質. *総合臨床* 30:47-50,1981
6. Davies DF, Shock NW: Age changes in glomerular filtration rate, effective renal plasma flow, and tubular excretory capacity in adult males. *J Clin Invest* 29:496-507,1949
7. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, Norris AH, Shock NW: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontology* 31:155-163,1976
8. 浅野誠一: Ageingと腎. *慶応医学* 46:251-257,1969
9. Flood C, Gherondache C, Pincus G, Tait JF, Tait SAS, Willoughby S: The metabolism and secretion of aldosterone in elderly subjects. *J Clin Invest* 46:960-966,1967
10. Haller BGD, Zust H, Shaw S, Gnadinger MP, Uehlinger DE, Weidmann P: Effects of posture and ageing on circulating atrial natriuretic peptide levels in man. *J Hypertension* 5:551-556,1987
11. Crane MG, Harris JJ: Effect of aging on renin activity and aldosterone excretion. *J Lab Clin Med* 87:947-959,1976
12. Morrow LA, Morganroth GS, Hill TJ, Sanfield JA, Rosen SG, Grekin RJ, Halter JB: Atrial natriuretic factor in the elderly: diminished response to epinephrine. *Am J Physiol* 257: E866-870, 1989

13. Ohashi M, Fujio N, Nawata H, Kato K, Ibayashi H, Kangawa k, Matsuo H: High plasma concentrations of human atrial natriuretic polypeptide in aged men. J Clin Endocrinol Metab 64:81-85,1987
14. Tan ACITL, Hoefnagels WHL, Swinkels LMJW, Kloppenborg PWC, Benraad TJ: The effect of volume expansion on atrial natriuretic peptide and cyclic guanosine monophosphate levels in young and aged subjects. J Am Geriatr Soc 38:1215-1219,1990
15. Raine AEG, Erne P, Burgisser E, Muller FB, Bolli P, Burkart F, Buhler FR: Atrial natriuretic peptide and atrial pressure in patients with congestive heart failure. N Engl J Med 315:533-537,1986
16. Epstein M, Pins DS, Arrington R, Denunzio AG, Engstrom R: Comparison of water immersion and saline infusion as a means of inducing volume expansion in man. J Appl Physiol 39:66-70,1975

# Tubuloglomerular feedbackの刺激伝達系に関する 細胞レベルでの検討

奥田俊洋 黒川清  
東京大学第一内科

## I. はじめに

腎臓の機能は大きく糸球体機能と尿細管機能からなっている。糸球体で濾過生成された原尿は尿細管で再吸収や分泌などの修飾を受けたのち最終的な尿として排泄される。このような腎臓の機能の最終的な目的が生体の水電解質その他のバランスを保持し、体液特に細胞外液の恒常性を維持することであることは論を待たないが、この目的が達成されるためには糸球体機能と尿細管機能が調和して行われることが不可欠である。現在までに知られている腎臓の構造と機能はまさしくこのような糸球体機能と尿細管機能を相互に調節する機構を有してる。即ち図1 aに示す如く皮質に存在するひとつの糸球体から派生した尿

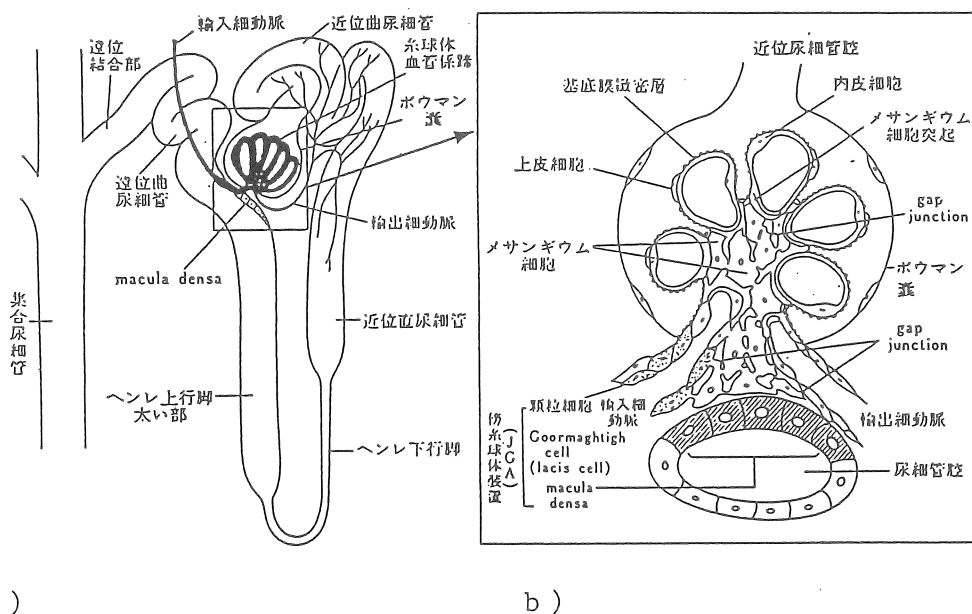


図1 ネフロンの構造の模式図



細管は腎の皮質から髄質へと続いていく途中でループを形成し再び皮質へ向い、自らが由来する元の糸球体と、ヘンレループ太い部末端の macula densa と呼ばれる部分で必ず隣接することが知られている。このような構造により、遠位尿細管における尿の組成や流れが糸球体の機能に影響を与えると想定されている。実際 macula densa 部の管腔液の流れを増加させると糸球体濾過値が減少することが観察されている。この尿細管内の流れによる糸球体機能の修飾が、尿細管糸球体フィードバック機構 (tubulo-glomerular feedback mechanisms: TGF) と呼ばれる現象であり、先に述べた体液の恒常性の維持に重要な役割を持つと考えられている。

TGF において尿細管内の情報がどのようにして糸球体に伝えられるのかということに関しては多くの精力的な検討にも拘らずまだ完全な結論は得られていない。しかしこの情報の伝達に macula densa と糸球体の結合部分、所謂 juxtaglomerular apparatus (JGA) と呼ばれる部分の細胞群が関与していることはまず確実に考えられている。図 1b は JGA の構造を模式的に示したものであり、JGA がまさしく尿細管と糸球体の接点として存在していることが理解される。この解剖学的な位置関係から見ると尿細管腔の情報が糸球体に伝わるためにはその途中にある Goormaghtigh 細胞 (lacis 細胞) や輸出入細血管細胞、更には糸球体内のメサンギウム細胞などがその刺激伝達に重要な働きをすることが想定される。本稿では JGA での刺激伝達機構におけるこれらの細胞の役割について我々の観察結果や仮説も含めて述べる。

## II. TGF における刺激伝達に関与する三つのステップ

TGF の効果発現のメカニズムは三つのステップに分けて考えると理解しやすく、このような分け方で議論を進めていくのが一般的である。即ちまず尿細管腔内液の組成や流れなどの尿細管腔内の情報をどのようにして感知するかといういわば TGF のシグナルの部分、次に得られた情報を糸球体に伝達するいわゆる情報伝達機構、最後にこの情報に応じて糸球体の機能を変化させる効果器の作用、の三つのメカニズムである。解剖学的な位置関係から見て第一のステップである T

G Fのシグナルの部分に関与するのはmacula densa細胞及びその周辺の間質であり、情報伝達にはGoormaghtigh細胞、メサンギウム細胞、顆粒細胞などが重要な働きをすると考えられる。効果器に関してはまだ議論のあるところであるが輸出入細血管やメサンギウム細胞の作用が糸球体内の血行動態を変化させると想定されている。以下これらにつき個別に議論を進めていく。

## 1. T G Fにおけるシグナル

macula densa細胞の細胞内微細構造は他の上皮細胞と本質的に同様であり、物質輸送を行うと考えられる(1)。従ってmacula densaにおいて尿細管の情報特殊なレセプターや物質の産生を介して検知されているとは考えにくい。macula densaではナトリウムやクロライドが輸送されるのみならず水に対する透過性があること、また後述するようにJ G Aの間質液の組成が尿細管腔液により直接変化する可能性が指摘されていることなどを考慮すると、尿細管腔液の組成や流れの変化に応じたmacula densaにおける水・電解質等の輸送の変化がT G Fのシグナルとなっている可能性が高い。このうち特に重要な役割をしていると考えられているのが尿細管腔液のクロライドとナトリウムである。

T G Fがクロライドに依存することを示す最初の証拠として尿細管腔内のクロライドを取り除くとT G Fが完全に抑制され、これはクロライドと同様にヘンレ上行脚で再吸収を受けるプロマイドによってのみ回復されることが報告された(2)。更に最近のMarshらの報告はT G Fの活動度とクロライドの直接的な関係を示すもので興味深い。彼らの観察によればT G Fが活性化されている際には、糸球体での濾過の重要な要素である糸球体内圧が毎分1～2回の周期で変動しているが、これと同期した周期で遠位尿細管のクロライド濃度も変化しているという(3)。また尿細管におけるクロライドの輸送を阻害するフロセミドによりT G Fのみならずこの周期的な糸球体内圧の変動を消失させることも観察された(4)。macula densaはヘンレ上行脚の終末部に位置しその性質はある程度ヘンレ上行脚と共通するものがあると考えられるが、実際にmacula densa部にNa:2Cl:Kの共輸送系が存在すること

も示されている(5)。これらのことから、フロセミドによるTGF及び糸球体内圧の変動が消失するとの観察はフロセミドにより *macula densa*におけるクロライドの輸送が阻害された結果糸球体内圧の変動が消失したものと解釈される。これらの現象は一方ではTGFの活動度が尿細管腔内のクロライド濃度の変化やその再吸収の変化により影響され得る事を示すが、他方では糸球体における濾過量の変動が尿細管腔内液のクロライド濃度を変化させ、TGFの活動度に影響する結果糸球体機能自身をオートフィードバック的に調整していることを想定させる。しかもこれらの変化は毎分1~2回の周期で変動するような迅速で厳密な調節機構である。即ちTGFと言う機構を通じて生体は水・電解質の濾過と排泄のバランスをリアルタイムでモニターしながら調節し、体液量を厳密に一定にしようとしているとも考えられる。

このような体液量のバランスにおけるTGFの役割という観点から興味深いのは高血圧自然発症ラットのモデルにおいてTGFの反応性が亢進しているという報告である(7)。この事は高血圧自然発症ラットにおいては何等かの原因でJGAにおけるTGFの反応のセットポイントがずれており体液量が多めの状態が長期に渡って続く結果高血圧が発症してくる可能性を想定させ、本態性高血圧の発症機序に関して何等かの示唆を与えるかも知れない。

一方、ナトリウムを他の陽イオンで置換した場合はTGFの大きさは変化するものの完全な抑制は見られない。また、微量(7mM)のクロライドの存在下ではTGFの大きさが尿細管腔内のナトリウム濃度に依存していることが観察されている(1)。この他、尿細管腔内の浸透圧がTGFの決定因子であるとする報告もある。しかしこの成績を詳細に検討すると近位尿細管末端部から灌流液を流す所謂orthograde perfusion法でのみTGF活性が灌流液の浸透圧に応じて変化することが観察され、遠位尿細管から直接*macula densa*を灌流するretrograde perfusion法ではこのような効果は見られなかったという(1)。この事は尿細管腔の浸透圧の変化がむしろHenle上行脚の機能に影響した結果二次的にTGF活性を変化させたことを示唆している。これらの成績を総合するとTGFの尿細管腔内におけるシグナルは主にクロライドであり、ナトリウムが部分的にそれを修飾しているという図式

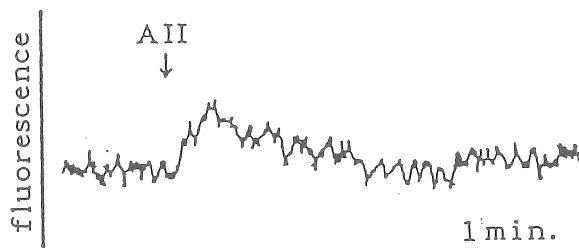
が想定される。このシグナルとしてのクロライドの優位性は次に述べる細胞伝達系に関する検討においても確かめられつつある。

## 2. TGFの情報伝達機構

次にこのような尿細管腔内の情報がどのようにして糸球体に伝達されるのであろうか。これに関してはまだ一定の見解が得られていないが、macula densa、輸出入細血管に囲まれた所謂JGA間質の間質液の組成の変化がこの伝達に何等かの役割を持つ可能性が想定されている。即ちJGA間質液の組成の変化はそこに存在するGoormaghtigh細胞や、それとgap junctionで結ばれている輸出入血管細胞、糸球体内メサンギウム細胞等の機能に影響し、その結果糸球体内の血行動態が変化するかも知れない。実際この仮説と合致するいくつかの観察が報告されている。まず、先に述べたようにmacula densa細胞は輸送を行う上皮細胞の一種と考えられるが、JGA間質には微小血管の流入もリンパの流出もなくJGA間質の液の組成は主としてmacula densaによる尿細管からの電解質液の輸送に依存すると考えられる(1)。両棲類での観察であるが尿細管腔内の流れに応じてJGA間質の電解質組成が大きく変化することも報告されている(8)。更に、macula densaでの物質輸送、特にクロライドの輸送がJGAの機能を修飾する現象が知られるようになった。一つはmacula densa部でのクロライドの輸送により糸球体からのレニンの放出が抑制されるが、ナトリウムではこれは影響されないという報告である。(9)。従来様々な観察からレニン・アンギオテンシン系はTGFを活性化する系であると考えられてきた。しかしここに述べたクロライドによるレニン放出の低下作用は、この仮定とは反応の方向としてはむしろ逆である。従ってこれはTGFの活性化により輸入細血管が収縮する際に起きてくるJG細胞内のカルシウム濃度上昇の結果としてレニンの放出が抑制されると解釈するべきではないかと我々は考えている。これに関しては後述する。また、糸球体からのレニンの放出はプロスタグランジン代謝物で影響を受けるが、ItoらによればプロスタグランジンI<sub>2</sub>によるレニンの放出はmacula densaの有無に拘らず起きるがプロスタグランジンE<sub>1</sub>によるものは糸球体にmacula densaが付着していないと起きてこ

ないと言う(10)。これらの観察はTGFの発現におけるmacula densa及びそこにおける恐らくクロライド輸送の重要性を間接的に示唆する成績と考えられ、遠位尿細管内のクロライド濃度その他の情報がmacula densaを介して糸球体、特に輸入細血管の機能に直接影響し得ることを示している。

最近我々はメサングウム細胞に細胞内カルシウムの上昇により刺激されるクロライドの透過性が存在し、アンギオテンシンIIなどの血管作動物質



によりそれが活性化されることを示した(12)。更に

図2 細胞内Cl濃度に及ぼすアンギオテンシンIIの効果:細胞内ClはSPQにて測定。蛍光の増強はCl濃度の低下を意味する。

図2に示したようにこのようなメサングウム細胞膜のクロライド透過性の亢進と時間的経過が一致して細胞内のクロライド濃度が実際に一時的に低下することも我々は見いだした(13)。これは細胞膜のクロライド透過性が刺激され、細胞内外のクロライドイオンの電気化学勾配の差によりクロライドが細胞内から細胞外へ放出された結果と考えられる。一方レニン顆粒を含む輸入細血管壁の細胞(JG細胞)にも同様に細胞内カルシウム濃度の上昇を介してアンギオテンシンIIにより活性化されるクロライドに対する透過性が存在する事が報告されている(11, 12)。先に述べたようにメサングウム細胞、それに極めて類似したGoormaghtigh細胞及びJG細胞は相互にgap junctionで密接に結ばれている。従ってこれらの細胞が共通したClに対する透過性を持つことは、TGFにおけるクロライドのシグナルがgap junctionやクロライドの透過性を介して、syncytiumとして働くこれらの細胞間で伝達される可能性を示唆する観察と言える。

さらに我々は図3に示したように細胞外のクロライド濃度がメサングウム細胞の機能を直接変化させることを観察した。細胞外のクロライド濃度を低下させるとメサングウム細胞によるプロスタグランディンE<sub>2</sub>の産生が増加し、アンギオテンシンIIやバゾプレシンによる細胞内カルシウム濃度の上昇が抑制される結果メサングウム細胞自身の

収縮がオートフィードバック的に抑制される(14)。これら一連の観察と、先に述べたmacula densa部でのクロライドの輸送がレニンの放出を抑制するという成績と総合して、JGAにおいては図4に示したような一連のシグナルの伝達が起きている可能性を我々は提唱している(15)。まずmacula densa部へ到達するクロライドが変化するとそれはmacula densa部のクロライド輸送の変化をもたらしJG間質のクロライド濃度が変化する。その情報はGoormaghtigh細胞からメサンギウム細胞やJG細胞におそらくgap junctionを通じて伝えられ、これらの細胞の細胞内カルシウム濃度を

変化させる。細胞内のカルシウム代謝の変化には局所におけるプロスタグランジン代謝への影響が関与するかも知れない。細胞内カルシウム濃度の変化はメサンギウム細胞やJG細胞の収縮・弛緩に影響し、糸球体における濾過を変化させる一方でJG細胞でのレニンの放出を修飾するのではないかと我々は想定している。

一方、最近我々は細胞外ナトリウム濃度もメサンギウム細胞の機能にある程度修飾することを見いだした。即ちメサンギウム細胞にナトリウム-カルシウム交換系が存在し、これがアンジオテンシンIIにより刺激されると考えられる。この結果メサンギウム細胞外ナトリウムが低下すると細胞外からのカルシウムの流入が増加するためアンジオテンシンIIによる細胞外カルシウムの上昇のピーク値は増加し、又こ

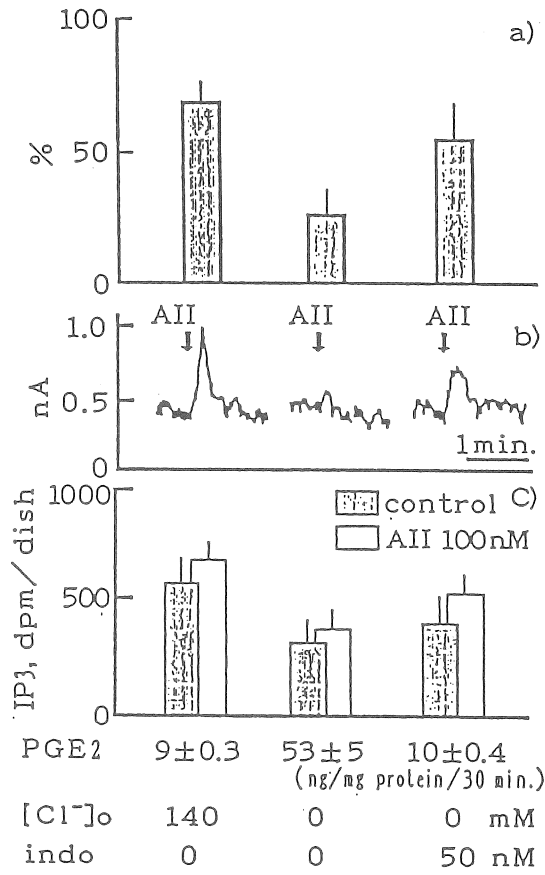


図3 細胞外Cl<sup>-</sup>濃度およびインドメサシン(indo)のメサンギウム細胞機能に及ぼす効果  
 a) 細胞収縮 b) カルシウムトランジエント  
 c) IP<sub>3</sub>含量 (詳細は文献15参照)

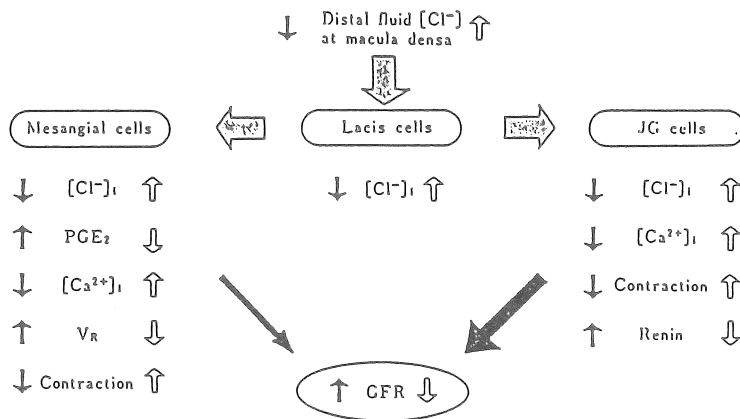
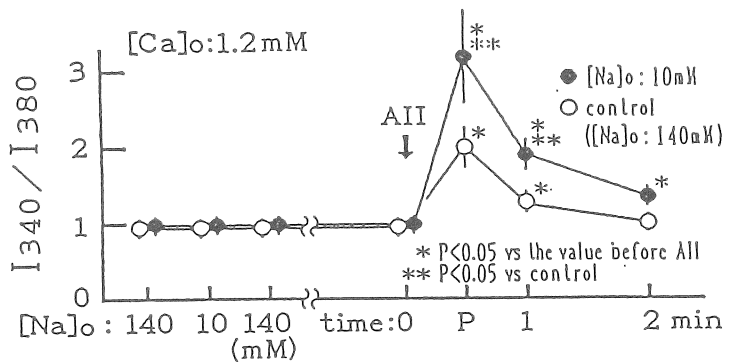


図4 JGAにおけるシグナル伝達

れに一致してアンギオテンシンII作用後2分間のメサンギウム細胞によるプロスタグランディンE<sub>2</sub>の産生も細胞外ナトリウム濃度が低下した際に亢進する(図5、6)。

しかし、細胞外ナトリウム濃度

を低下させる事による細胞内カルシウム濃度上昇の増強はアンギオテンシンII作用後2分では消失しており、またアンギオテンシンII作用後5分間のプロスタグランディンE<sub>2</sub>の産生はコントロールと差が見られない。従って、細胞外ナトリウム濃度のこのような効果は一過性のものである。更に細胞外ナトリウム濃度の変化はメサンギウム細胞の収縮に関してはほとんど影響しない



(図7)。以上からメサンギウム細胞の機能

図5 [Na]<sub>o</sub>のアンギオテンシンIIによるカルシウムトランジェントへの効果(縦軸はfura2の蛍光比, P: peak)

は細胞外ナトリウム濃度でも若干の修飾を受けるがその程度はクロライドほど重要ではないと結論される。前述のごとくTGFにおいて尿管のナトリウム濃度も副次的な役割を持つと考えられている。従ってこの観察は、クロライドと同様にナトリウムによってもメサンギウム細胞・Goormaghtigh細胞の機能がその細胞外液の電解質濃度の変化により修飾され、TGFの活性の変化を伝達するという可能性を示唆

するかも知れない。

一方、何等かの活性物質が TGF のメディエーターとして JGA での刺激伝達に働いている可能性も検討されている。その候補として様々な物質が挙げられているが、まず検討すべきはレニン・アンギオテンシン系の関与であろう。アンギオテンシン変換酵素阻害剤やアンギオテンシン II のレセプター拮抗剤で TGF が抑制されるとの報告は

TGF におけるレニン・アンギオテンシン系の役割を指示する成績である(16)。しかしレニン・アンギオテンシン系が TGF の伝達物質であるという直接の証拠はない。むしろ先にも述べたように TGF が活

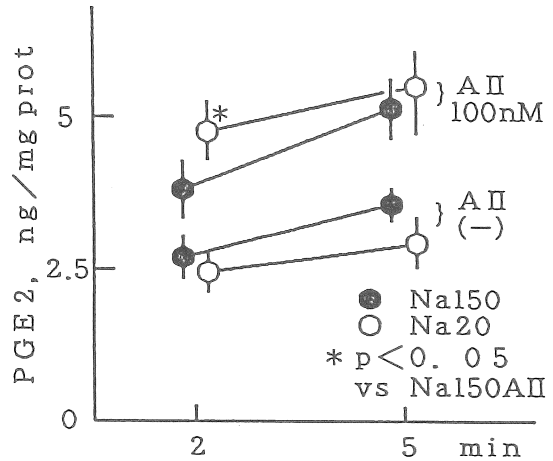


図6 [Na]<sub>o</sub> のメサンギウム細胞による PGE<sub>2</sub> 産生に及ぼす効果

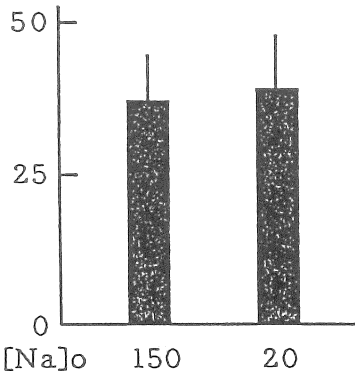


図7 [Na]<sub>o</sub> の AII (10nM) によるメサンギウム細胞収縮への効果

性化されるような状況下ではレニンの放出は抑制されると言われる。現段階ではレニン・アンギオテンシン系のみで TGF の刺激伝達を説明するのは無理があると言える。

これに代わって最近アデノシンの TGF への関与が注目されている。アデノシンの効果をアデノシンの analogue や拮抗物質など様々な薬理的な手法で変化させると、これと平行して TGF の活性が変化するという(17)。細胞レベルでも例えばメサンギウム細胞や輸入細血管がアデノシンで収縮することが観察されている。興味深いことにアデノシンとアンギオテンシン II は TGF においても輸入細血管収縮に関しても共に累加作用 (additive effect) を持つことが報告されている(18)。このことは先に述べたレニン・アンギオテンシン系とアデノシンの二つのシステムが TGF で重要な役割を持ち互いに影響しあっていると



すると合理的である。しかしアデノシンに関しても未だTGFと関連についての最終的な結論は出ておらず今後の検討が必要である。

この他、プロスタグランディン代謝物のTGFへの関与も知られている(19)。インドメサシンによりTGFが抑制されることやプロスタグランディンE<sub>2</sub>やF<sub>2α</sub>によりTGFの感受性が増加するとの観察、トロンボキサンの作用を阻害することによりTGFの活性も低下するなどの報告がある。しかしこれらの成績に関してもそれぞれ異論があり、プロスタグランディンがTGFのメディエーターであるとする論拠は得られていない。

近年細胞内Ca濃度の上昇が細胞での刺激伝達系に重要な役割を果たすことが知られるようになってきたが、TGFにおいてもその刺激伝達にCaの重要性が報告されており、これはTGFに関与する細胞レベルでCaが何等かの役割を持つことを示唆すると考えられる。例えば尿細管をCaイオノフォアを含む液で灌流するとTGFの反応が増強されるという成績や細胞内小器官からのCa動員を抑制するTMB8によりTGFが抑制されるとの報告がある(20)。CaがJGAのどの細胞にどのように影響するかは不明であるが、先にも述べたが細胞内Ca上昇によりJG細胞ではレニン分泌が抑制されることや(11)メサンギウム細胞では細胞の収縮やプロスタグランディン産生が亢進することが知られており、これらの観察も細胞内Caの上昇とTGFの刺激伝達系との関連を想定させるものと考えられる。また、やはり細胞内メッセンジャーの一つであるcAMPがTGFを抑制するとの報告もある(21)。

この他TGFの反応性の速さから見て、神経を介した刺激伝達も完全には否定できない。実際β遮断剤によるTGFの抑制や、JGA内の細胞同士がgap junctionで蜜に結合し電氣的にも連結されていることも報告されている。しかしながらmacula densaは一定の神経支配を受けておらず、神経を介した直接の刺激伝達は考えにくいとされている(1)。

### 3. TGFの効果器

それでは以上に議論したような尿細管からの一連の刺激伝達を経て最終的にTGFはどのようにしてその効果を発現するのであろうか。

TGFの効果発現に糸球体内の血行動態の変化が関与していることはまず確実であるにしてもその詳細に関しては明らかでない部分が多い。

多くのTGFに関する検討では近位尿細管の圧の変化をTGFの活動度の指標として測定している。これは糸球体内圧と近位尿細管の内圧がほぼ等しく、尚かつGFRの変化が糸球体内圧の変化と平行するとの仮説に基づいているのみならず、TGFにおいては糸球体内圧が変化してGFRを調節しているとの考えを前提としている。TGFが活性化されているときに糸球体内圧が上昇していることは複数のレポートで直接証明されており、少なくとも糸球体内圧の変化がTGF効果の発現に重要であると思われる(1)。しかし若干の異論がないわけでもなく、市川らは糸球体内の血行動態を直接測定し、TGFが活性化される際には糸球体血流量と濾過係数(Kf)が低下するが、輸出入血管抵抗(Ra、Re)は平行して上昇するので結果的に糸球体内圧は不変であると報告している(22)。もっともこの市川らの成績は特殊な実験系で起きるもので一般的な現象ではないとの批判も受けている(23)。

糸球体内の血行動態の変化を起こすメカニズムとしては輸出入細血管及びメサンギウム細胞の収縮が挙げられる。これらの収縮性の変化はそれぞれRa、Re、Kfの変化として発現してくる。これらの要素のそれぞれがTGFに際して変化するという報告があるが、多くの研究者から支持されているのは輸入細血管の収縮が糸球体血流量や糸球体内圧の低下を来す機構である。形態学的にも血行動態的にもこの機構の作用を示す証拠は多い。最近Itoらは単離した糸球体のmacula densa部をナトリウムクロライドを含む液で灌流するとその糸球体の輸入細血管が収縮することを観察しTGFにおける輸入細血管の関与を直接証明した(24)。TGFの効果器として輸入細血管の収縮が最も重要な要素であることは確実と考えられる。しかし前述の如くKfの低下やReの上昇も報告されており、また、TGFの機構に関与して重要な働きをしていると考えられるアンギオテンシンIIの細胞収縮作用は輸入細血管にはなく主にメサンギウム細胞と輸出細血管にあることが知られている(25)。しかし一方ではこの観察は単離した輸入細血管で見られる現象であり、輸入細血管が糸球体に付着した生理的な条件

下ではアンギオテンシンⅡによる輸入細血管の収縮が見られるということも報告されている(26)。このような観点から、TGFにおいてはいくつかの要素が競合して糸球体の血行動態の変化を起こしている可能性も残されている。

終りに

TGFに関する研究も最近の*in vitro*のシステムにおける解析など新しい手法を用いたアプローチにより多くの観察が積み重なりつつある事は本論に述べたとおりである。従来は甲論乙駁の状態であったTGFの刺激伝達のメカニズムの詳細についても、TGFの発現にクロライドが重要な役割を持つ事が*in vivo*、*in vitro*の様々な観察からほぼ確実となりつつあるのが現状である。今後更に多くの検討が行われ、TGFの刺激伝達の全容が明らかになる日も遠くないと期待される。

REFERENCES

- 1) Schnermann, J. and Briggs, J.: Function of the juxtaglomerular apparatus: local control of glomerular hemodynamics. *in* "The Kidney: Physiology and Pathophysiology" ed. by Seldin, D.W. and Giebisch G. 1985, p669-697, Raven Press, New York.
- 2) Schnermann, J., Ploth, D., and Hermle, M.: Activation of tubuloglomerular feedback by chloride transport. *Pluegers Arch.* 362: 229~240, 1976.
- 3) Holstein-Rathlou, N. and Marsh, D.: Oscillations of tubular pressure, flow and distal chloride concentration in rats. *Am. J. Physiol.* 256: F1007~1014, 1989
- 4) Leyssac, P. and Holstein-Rathlou, N.: Effects of various transport inhibitors on oscillating TGF pressure responses in the rat. *Pflugers Arch.* 407: 285~291, 1986
- 5) Lapointe, J., Bell, D. and Cardinal, J.: Direct evidence for apical Na:2Cl:K cotransport in macula densa cells. *Am. J. Physiol.*: F1446-1469, 1990
- 6) Badr, K. and Ichikawa, I.: Prerenal failure: a deleterious shift from renal compensation to decompensation. *N. Engl. J. Med.* 319: 623~629, 1988
- 7) Dilley, J. and Arendshorst, W.: Enhanced tubuloglomerular feedback activity in rats developing spontaneous hypertension. *Am. J. Physiol.* 247: F672~679, 1984
- 8) Persson, B., Sakai, T. and Marsh, D.: Juxtaglomerular interstitial hypertonicity in amphiuma: tubular origin-TGF signal. *Am. J. Physiol.* 254: F445~449, 1988

- 9) Lorenz, J., Weihprecht, H., Schnermann, J., Skott, O. and Briggs, J. Renin release from isolated juxtaglomerular apparatus depends on macula densa chloride transport. *Am. J. Physiol.* 260: F486-493, 1991
- 10) Ito, S., Carretero, O., Abe, K. et al.: Effect of prostanoids on renin release from rabbit afferent arterioles with and without macula densa. *Kidney Int.* 35: 1138~1144, 1989
- 11) Kurtz, A. and Penner, R.: Angiotensin II induces oscillations of intracellular calcium and blocks anomalous inward rectifying potassium current in mouse renal juxtaglomerular cells. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 86: 3423~3427, 1989
- 12) Okuda, T., Yamashita, N. and Kurokawa, K.: Angiotensin II and vasopressin stimulate calcium-activated chloride conductance in rat mesangial cells. *J. Clin. Invest.* 78: 1443~1448, 1986
- 13) Okuda, T., Naruse, M. and Kurokawa, K.: Mesangial cell function and chloride ions. *Kidney Int.* 39 (supple 32): S65-67, 1991
- 14) Okuda, T., Kojima, I., Ogata, E. and Kurokawa, K.: Ambient Cl ions modify rat mesangial cell contraction by modulating cell IP<sub>3</sub> and Ca via enhanced PGE<sub>2</sub>. *J. Clin. Invest.* 84: 1866-1873, 1989
- 15) Kurokawa, K. and Okuda, T.: Calcium-activated chloride conductance of mesangial cells. *Kidney Int.* 38 (suppl 30): S48~50, 1990
- 16) Ploth, D., and Roy, R.: Tenal and tubuloglomerular feedback effects of [Sar, Ala]angiotensin II in the rat. *Am. J. Physiol.* 242: F149~157, 1982
- 17) Schnermann, J., Weihprecht, H. and Briggs, J.: Inhibition of tubuloglomerular feedback during adenosine receptor blockade. *Am.*

J. Physiol. 258: F553~561, 1991

18) Schnermann, J., Weihprecht, H., Lorenz, J. and Briggs, J.: The afferent arteriole-the target for macula densa-generated signals. *Kidney Int.* 39 (supple 32): S74-77, 1991

19) Franco, M., Bell D. and Navar, L: Evaluation of prostaglandins as mediators of tubuloglomerular feedback. *Am. J. Physiol.* 254: F642~649, 1988

20) Bell, D. and Reddington, M.: Intracellular calcium in the transmission of tubuloglomerular feedback signals. *Am. J. Physiol.* 245: F295~302, 1983

21) Bell, D.: Cyclic AMP-calcium interaction in the transmission of tubuloglomerular feedback signals. *Kidney Int.* 28: F728-732, 1985

22) Ichikawa, I.: Direct analysis of the effector mechanism of the tubuloglomerular feedback system. *Am. J. Physiol.* 243: F447~455, 1982

23) The tubuloglomerular feedback mechanism: functional and biochemical aspects. Briggs, J. and Schnermann, J. *Ann. Rev. Physiol.* 49: 251~273, 1987

24) Ito, S. and Carretero, O.: Macula densa control of glomerular hemodynamics. *Kidney Int.* 39 (supple 32): S83~85, 1991

25) Edward, R.: Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am. J. Physiol.* 244: F526~534, 1983

26) Schnermann, J., Weihprecht, H., Lorenz, J., and Briggs, J.: The afferent arteriole-the target for macula densa-generated signals. *kidney Int.* 39 (suppl. 32): s74~77, 1991

# 食塩による高血圧発症機序における クロールイオンと交感神経系の関与について

藤田敏郎(東京大学第四内科)

安東克之、小野歩、下沢達雄、高橋克敏(東京大学第四内科)

## 1. 食塩感受性高血圧症と非感受性高血圧症

高血圧発症の環境因子としての食塩については古くから研究されてきた。しかし、その高血圧症との関わりは単純ではない。つまり、これは摂取する食塩やそれに関連するイオンなどの問題だけではなく、高血圧症患者の個体差の問題もある。摂取食塩量の増加にともない血圧が上昇し、摂取食塩量を減らすことにより血圧が低下する高血圧症を食塩感受性高血圧症(salt-sensitive hypertension)と称する。よく知られている食塩感受性高血圧症としては原発性アルドステロン症や腎不全などの二次性高血圧症がある(表1)。これらの病態ではその昇圧機序は明白で、アルドステロンの過剰産生や

表1. 食塩依存性二次性高血圧

- 
- (1)腎不全
  - (2)原発性アルドステロン症
  - (3)副腎酵素欠損症:
    - 17 $\alpha$ -hydroxylase欠損症
    - 11 $\beta$ -hydroxylase欠損症
  - (4)Liddle症候群
  - (5)Gordon症候群
  - (6)腎尿細管アシドーシス(RTA) IV型
  - (7)低レニン性低アルドステロン症
  - (8)両側性腎血管性高血圧症
-

糸球体濾過率の低下により腎ナトリウム(Na)排泄機能が減弱するために食塩負荷によって容易に血圧上昇を生じると考えられている。本態性高血圧症患者においても、二次性高血圧症患者ほど顕著ではないが、正常人に比べて食塩負荷により血圧が上昇し易いことが知られている。さらに、本態性高血圧症患者の中でも詳細に検討すると食塩負荷で容易に血圧が上昇し降圧利尿薬に対してよく反応する患者がいる一方で、食塩負荷時の昇圧反応が比較的小さく、利尿薬抵抗性のものがある。すなわち、本態性高血圧症として分類されている病態の中には、食塩感受性の異なるものが混在している(1-3)。

Fujitaらの歴史的な仕事(3,4)においては軽症～中等症の正レニンの本態性高血圧症患者に対して、7日間の厳しい食塩制限を行った後に、比較的大量の(249mEq/日)食塩を7日間負荷し、血圧の反応を見た。この結果、患者の約半数ずつを血圧が著明に上昇する群とあまり上昇しない群に分けることが出来た(図1)。Fujitaらは食塩負荷で血圧のよく上がる(平均血圧で10%以上

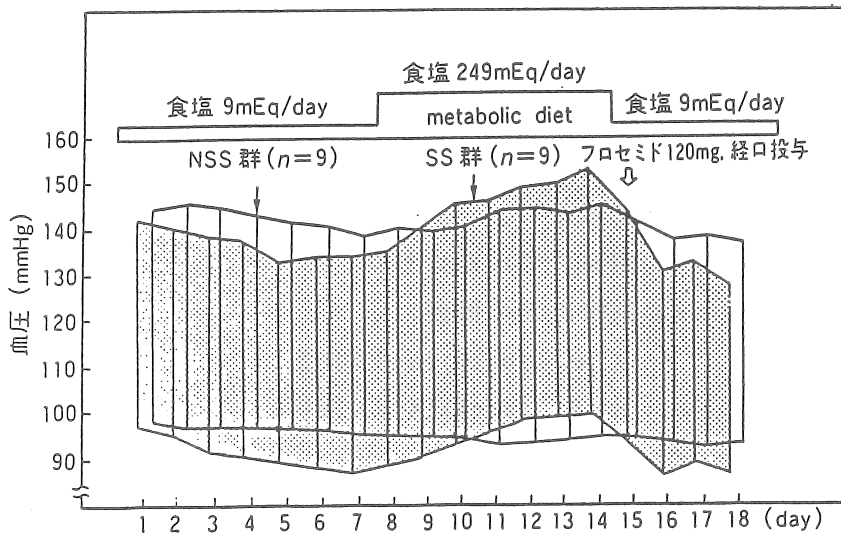


図1.食塩感受性性高血圧症(SS群)と非感受性高血圧症(NSS群)(3)。本態性高血圧症患者は減塩後の食塩負荷に対する血圧の反応からSS群とNSS群に分けられる。



の上昇)群を食塩感受性(salt-sensitive: SS)群、血圧上昇の弱いものを(10%未満の昇圧あるいは血圧下降)食塩非感受性群(non-salt-sensitive: NSS)群と定義した。両者の尿中Na排泄を調べると、SS群ではとくに食塩負荷早期(第1、2日目)においてNSS群に比べて有意の減少を認めた。その結果、Na摂取量に対して尿中Na排泄量が後進するポイントがSS群では後の方にずれていたのである。(delayed"escape"[エスケープ現象の遅延])。言い替えると、SS群では腎臓のNa排泄機能が低下しているため、食塩負荷により体内Na貯留を招き、血圧上昇を来すものと考えられる。実際、SS群では食塩負荷時の体液量の著明な増加を反映して、体重増加が著しかった。さらに、SS群では食塩負荷時の心拍出量の増加がNSS群に比べて高値を示した(個々の患者においても心拍出量増加の程度の大きいものほど、貯留したNa量および血圧上昇が著明であった)。したがって、短期間の食塩負荷による血圧上昇がNa貯留に基づく心拍出量の増大に起因することが分かった。以上のことから、食塩負荷により血圧上昇が起こる過程には細胞外液量の増加が重要であること、また、食塩感受性の差に腎Na排泄機能が密接に関係していることが示唆された。

## 2. Na貯留と高血圧

Guytonらによると、高血圧の発症・維持機構において、腎Na排泄機能の低下と初期の細胞外液量の増加は基本的に重要なことであるという(5)。しかし、体内にNa・水の貯留が起きても、血圧上昇を生じない場合がある。例えば、ネフローゼ症候群や腹水を伴う肝硬変の患者ではNa貯留を引き起こすが、高血圧を伴うことは極めてまれである。これらの場合、貯留したNa・水が主として浮腫や腹水となり、有効循環血液量はかえって減少しているために、心拍出量は増加しないので、血圧上昇は生じないと考えられる。つまり、高血圧の発症に重要なのは、Na貯留自体ではなく、それに伴う心拍出量の増加である。循環血漿量の増加がなくても心拍出量が増加し、高血圧をきたす病態さえ知られている。例えば、若年境界域高血圧症者では交感神経系およびレニン-アンジオテンシン系の亢進のため、容量血管(capacitance vessels)の収縮が起こり、静脈灌流が増加し、そのため循環血漿量は減少しているにもかかわらず、心拍出量の増加が認められるという(6,7)。

循環血液量と心拍出量との関係は複雑で、アンジオテンシンIIやカテコー

ルアミンなどの血管作動物質による容量血管の収縮、あるいは高血圧による静脈系コンプライアンスの低下などによって影響を受けることになる。無腎患者における体内Na量と拡張期血圧との関係は、腎摘前に高血圧症を有している患者においてのみ有意な相関がみられ、正常血圧だった無腎患者では相関を認めない(8)。この説明として、高血圧症患者と正常血圧者では血管内外の水・Naの移行が異なることや、容量血管のコンプライアンスに差異があることなどが関係していることがあげられている。いずれにせよ、Na貯留と心拍出量増加・血圧上昇との間には何らかの介在因子が存在することは間違いない。Guyton学説(8)は高血圧における食塩と腎臓の役割を説明する簡潔で明瞭な理論ではあるが、この介在因子については何の検討もなされておらず、完璧なものではない。この因子についての究明が今後の課題として必須であると考えられる。

### 3. 食塩感受性高血圧症の腎排泄機能曲線

図2はSS群とNSS群における腎Na排泄機能を圧-利尿関係(腎Na排泄機能曲線)から検討したものである。バランス・スタディの結果(3)を血圧とNa排泄(steady stateのNa排泄量なのでNa摂取量と等しいと考えられる)の相関図にプロットすると、正常血圧者(5人の若年健常人)に比べ腎Na排泄機能曲線はSS群、NSS群とも右方へ変位しており、ともに腎Na排泄機能が低下していることがわかる。しかし、Guytonの相関図において食塩感受性の程度を示すのは圧-利尿曲線の勾配であり、SS群はNSS群に比べて勾配が緩やかであり、食塩摂取量の増加とともに血圧が増加せざるを得ない(食塩感受性が亢進している)ことが示される。さらに、食塩負荷時の血圧上昇に拮抗することが知られているカリウム(K)(13)やカルシウム(Ca)(14)はこの腎Na排泄機能曲線の緩やかな傾きを急峻にする。たとえば、Kは食塩負荷をしない状態では降圧効果は弱い、食塩負荷時の血圧上昇を抑制する(13)。これは、Kは腎Na排泄機能曲線の勾配の傾きを正常に近づけるからだと考えられる。すなわち、Kは腎Na排泄機能を正常化し、食塩負荷時の体内Na貯留を抑制して、血圧上昇を防ぐのである。同様の結果がCaを負荷したANG II投与ラットにおいても認められた(14)。

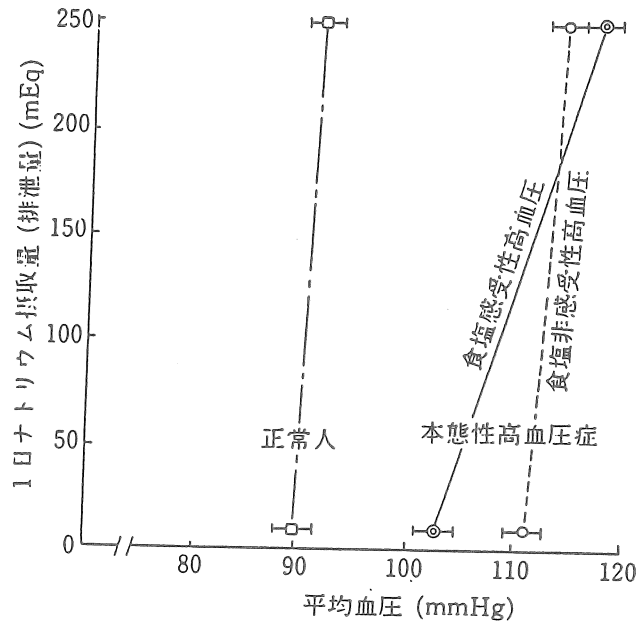


図2.食塩感受性高血圧症と非感受性高血圧症における腎Na排泄機能曲線(3)。

#### 4. 食塩感受性と実験高血圧動物

食塩感受性モデル動物としてはGuytonの部分的腎摘除イヌが有名であり、また、Dahlの食塩感受性ラットは遺伝性のモデルとして知られている。これらの高血圧動物では腎におけるNa排泄機能が低下しており、そのため、食塩負荷時に体内Na貯留を生じ、血圧が上昇すると考えられる。最近われわれはラットでアンジオテンシンII (ANG II) を静脈内に持続投与した高血圧モデルを作製し、このモデルが食塩感受性であることを示した(図3)(9)。すなわち、この高血圧動物ではANG II投与量と食塩負荷量に依存して血圧が上昇した。この際、細胞外液量も同様にANG II投与量と食塩負荷量に依存して上昇し、Na貯留が昇圧機序として重要であることが示された)。高血圧症の発症に腎Na排泄機能の低下は必須のものであるが、腎Na排泄機能障害が存在しても、必ずしも食塩感受性高血圧になるとは限らない。先に述べたANG II投与ラットと同様のANG II依存性高血圧モデル動物である2-kidney 1-clip

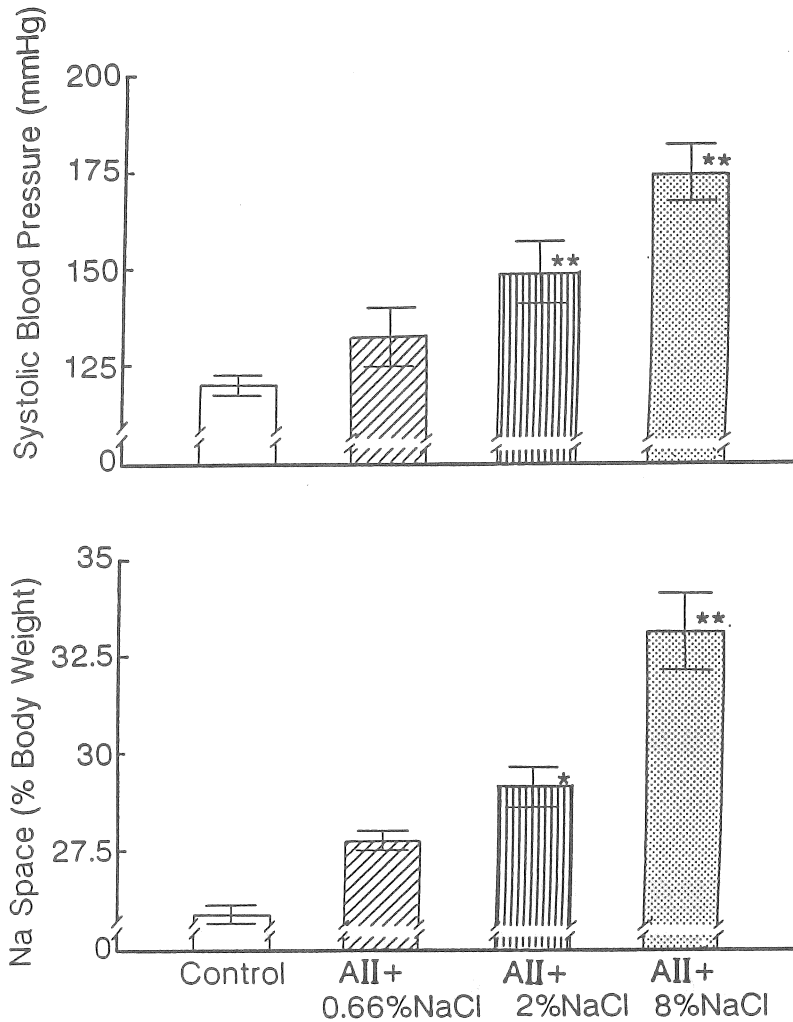


図3. ANG II投与ラットにおける血圧の食塩感受性亢進とそれにと  
なう細胞外液量 (Na space) の増加(9)。上段のようにANG II投与ラ  
ットでは食塩摂取量増加にともない血圧は上昇し、また下段のよう  
に細胞外液量も増加した。

(2K1C) 腎血管性高血圧ラットにおいては食塩負荷により血圧細胞外液量は  
上昇しない(10)。2K1C腎血管性高血圧ラットにおいては正常食塩食時には腎  
血管の狭窄のためレニン-アンジオテンシン系が亢進し、血中ANG II濃度が上  
昇する。そして、ANG IIの血管収縮作用、腎Na貯留作用に基づき血圧が上昇

する。しかし、ANG II投与ラットと異なり、食塩負荷によりレニン-アンジオテンシン系は抑制され、腎よりのNa排泄機能は改善し、ANG IIの血管収縮作用の血圧への関与も弱くなるので、血圧は上昇しない。このため、2K1C腎血管性高血圧ラットの食塩感受性は極めて小さいのである。これに対して、腎機能が障害されている1-kidney 1-clip (1K1C) 腎血管性高血圧ラットでは食塩感受性が亢進している(10)。1K1C腎血管性高血圧ラットにおいては食塩負荷によりレニン-アンジオテンシン系が抑制されるものの、腎機能が低下しているためにNa貯留を来たしやすく、食塩感受性が亢進しているのである。実際、2K1C腎血管性高血圧ラットにおいても、長期に飼育し腎障害が進行すると食塩感受性が亢進してくることが証明されている(11)。さらに、長期飼育した2K1Cラットの食塩感受性亢進は腎Na排泄機能の改善により正常化する。すなわち、食塩感受性を亢進させる要因として腎のNa排泄機能の低下が必須である。しかし、体内Na貯留は必ずしも血圧の食塩感受性と平衡しない。食塩感受性モデル動物のANG II投与ラットにおいては細胞外液量の値は血圧上昇によって修飾されていた(9)。すなわち、血圧上昇と細胞外液量増加の時間的経過を見ると、食塩負荷初期の血圧が十分上昇する以前に細胞外液量増加はピークに達し、血圧が上昇した慢性期には細胞外液量はやや減少するのである。これは血圧上昇の結果として生じる圧利尿のため、細胞外液量が修飾されていることを示している。

Dahlの食塩感受性ラット、Guytonの部分的腎摘除イヌおよびANG II投与ラットでは、腎Na排泄能の低下、体内Na貯留、食塩感受性亢進の3つの現象が同時に認められるが、必ずしもそれらの間に連続性がなくてもよい。それは、交感神経系、レニン-アンジオテンシン系などの昇圧系やプロスタグランディン、キニンなどの降圧系が、直接血圧を調節するだけでなく、腎のNa排泄の調節因子でもあり、さらには、血圧自身がNa排泄に影響するからである。このように、食塩感受性を規定する因子である血圧・Na排泄調節因子・腎Na排泄能の3者は相互に関連していて独立に変化することが出来ないところに、食塩感受性の原因を解くことの難しさがある。

##### 5. 食塩感受性亢進の成因としての交感神経系の異常

本態性高血圧症患者における食塩負荷の臨床研究の成績から、食塩感受性因子、つまり腎Na排泄機能に影響する因子として次の項目があげられる(表

2)。すなわち、高齢者は若年者に比べて、女性は男性に比べて、黒人は白人に比べて、肥満者は非肥満者に比べて、高血圧遺伝歴のあるものはないものに比べて、腎疾患（腎炎や腎盂腎炎）の既往歴や糖尿病の合併のあるものはないものに比べて、腎のNa排泄機能が低下し、食塩感受性も亢進している。さらに、高血圧が重症で腎機能の低下しているものほど食塩感受性が大きい。また、低レニン性本態性高血圧症では正レニン性高血圧症に比較して食塩感受性が大きいことが報告されている。このように本態性高血圧症においては種々の因子が食塩感受性を決める要因となる。しかし、Fujitaらの対象患者は(3,4)、軽症～中等症の本態性高血圧症患者であり、1例を除いてすべて「正レニン」という比較的均一な集団であった。それにもかかわらず、食塩感受性は異なっていたのである。さらに、SS群とNSS群との間で年齢、性分布、人種、高血圧遺伝歴、高血圧の程度、血清電解質レベル、正常食塩食事の血

表2.食塩感受性因子

食塩感受性因子	食塩感受性	
	大	小
年齢	高齢者 > 若年者	
性	女性 > 男性	
人種	黒人 > 白人	
肥満度	肥満者 > 非肥満者	
高血圧家族歴	(+) > (-)	
腎疾患の既往歴	(+) > (-)	
糖尿病の合併	(+) > (-)	
腎機能	GFR低下 > GFR正常	
血漿レニン活性	本態性高血圧症患者	
	低レニン > 正レニン	
	正常血圧者	
	高レニン > 正レニン	
	(家族歴(+))	(家族歴(-))

漿レニン活性、血漿アルドステロン濃度などに有意な差を認めなかった。また、腎機能(クレアチニン・クリアランス)も両群間で差がなかった。したがって、ここにあげた因子以外にも食塩感受性亢進に重要なものがあると考えられる。

一般に交感神経系の亢進は腎Na排泄の低下を招くと考えられている。たとえば、動物実験でノルエピネフリン(NE)の腎動脈内注入によりNa排泄が低下すること、逆に腎神経叢を剝離することによりNa利尿がみられる(denervation natriuresis)こと、さらにヒトにおいても節遮断剤のグアネシジン血圧低下を生じないごく少量投与するとNa利尿が生じる。食塩負荷時の血漿NEの反応に関しては、低下するという報告が多く、正常人やNSS患者では、食塩負荷により速やかに交感神経系が抑制されるため、腎からのNa排泄が促されと考えられる(3)。これに対して、SS群では食塩負荷により血漿NEは一旦低下したが、食塩負荷3日目から4日にかけて血漿NEの再上昇が観察され、食塩負荷時の交感神経系の抑制が不十分であるために、Na貯留傾向に傾くものと考えられる(3,4)。同様の成績は動物実験でも示されており、食塩感受性が亢進している脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットでは食塩負荷により血圧が上昇し、この際、血漿NE濃度の上昇がみられ、また寒冷刺激によるNE放出反応の増強を伴うことが示されている(15)。さらに、われわれらの動物実験の成績から、食塩感受性高血圧モデル動物であるDOCA-食塩高血圧ラットの高血圧発症にreno-renal reflexの関与が示唆されている(16)。したがって、食塩感受性高血圧におけるNa貯留と交感神経系のinappropriateな亢進は互いに促進し合い、悪循環を形成している可能性がある。しかし、ヒトにおける食塩負荷の実験はすべて急性実験であり、慢性の負荷に対する交感神経系の反応については明らかにされておらず、今後の検討が必要と考えられる。

われわれは臓器障害のいまだ認められない若年境界域高血圧者ですでに食塩感受性が亢進していることを指摘した(7)。これらのものにおいては血漿NEおよびエピネフリンが上昇しており、副腎-交感神経系の亢進が示唆された(7,17)。さらに、他の研究者における若年正常者における検討では高血圧遺伝歴のあるものでは食塩制限時の血圧変化が遺伝歴のないものに比較して低下傾向を示していることが報告され、降圧群では血小板 $\alpha_2$ 受容体数が増加し、外因性のNEに対する昇圧反応の亢進が認められた(18)。これに加えて、食塩感受性正常血圧者ではhaptoglobinの1-1 phenotypeのものが多いことが示さ

れている(19)。以上のことから、血圧の食塩感受性は遺伝などの高血圧素因に規定され、しかも交感神経系の異常を介して発現してくる可能性がある。

本態性高血圧症患者では食塩負荷により、体液量増加を伴う心拍出量の増大と、不適切な血管抵抗増加(心拍出量増加に対して血管拡張を生じて代償し血圧を一定保つ機構に破綻を来たしている)が認められる。さらに、食塩負荷時のこれらの循環動態の変化に交感神経系の関与を示唆する多くの研究がある(20,21)。われわれの研究では、食塩負荷時にSS群では血圧上昇に一致して、心拍出量の著明な増加が認められたが、NSS群では心拍出量の増加の程度は軽度であった(3,22,23)。SS群では循環血液量の増加にともなうpreloadの増大に加えて、交感神経系の亢進があり、 $\beta$ -作用(変力および変時作用)により、直接心拍出量増加を促すことが考えられる。また、 $\alpha$ -作用により血管収縮を生じ、不適切な血管抵抗の増大を生じることになる。

SS群ではこのような全身の血行動態の変化に加えて、局所血流分布にも異常を生じている(23)。すなわち、SS群では食塩負荷時に心拍出量が増加するが、この大部分は骨格筋に配分され、食塩負荷で肝および腎血流量は変化せず、(骨格筋の血流を反映する)前腕血流量のみが増加した。逆に血管抵抗の変化は前腕では減少し(増加した循環血液量を引き受け)、これに対して腎と肝では増加していた。その結果、これらの総和である総末梢血管抵抗は変化しなかった。すなわち、SS群のいわゆる食塩負荷時の「不適切な血管抵抗の増大」はまさに腎・肝の血管収縮の結果であることが証明された。本態性高血圧症患者では、すでに軽症ないし中等症の時期より腎血管抵抗は上昇しており、しかも、この異常は全身血管抵抗の変化より著明であることはよく知られている。Brodら(24)によると、本態性高血圧症患者では局所血流分布に異常を来たしており、腎・肝・皮膚の血流が減少し、骨格筋の血流が増加しているという。同様の血流分布の異常はDOCA-食塩高血圧ラット、腎血管性高血圧ラット、自然発症高血圧ラットなどの実験動物においても証明されている。さらに、イヌを用いた実験で食塩による血圧上昇過程の初期において、骨格筋の血管拡張と腎などの諸臓器の血管収縮が認められたという報告もある(25)。興味深いことに、この血流分布の変化はストレス時("fight or flight"反応)において認められるものに類似している。この反応は交感神経系を介し、視床下部により統合されている。ストレス時には心拍数、心拍出量、血圧上昇が認められ全身血管抵抗は上昇しないのが一般的である。



このとき骨格筋では血管拡張を生じ、腎をはじめとする腹腔内臓器は血管収縮を示すという(26)。とくに、腎血管の収縮は種々のストレス実験で示されている。したがって、中枢神経系を介する交感神経系の亢進がこの血流分布の異常に関与していると考えられる。このSS群における腎血管の収縮はNa貯留の原因となることが考えられる。さらに、肝などの腹腔血管の収縮は静脈灌流を増やし、心拍出量増大を促進している可能性がある。以上のことから、これらの局所血流分布の異常はSS群における食塩感受性亢進の機序に重要な役割を果たしていると考えられる。

## 6. Na以外の陽イオンの影響

最近、カリウム(K)やカルシウム(Ca)などの陽イオンの降圧作用がNaと密接に関係していることが分かってきた。例えば、Kに降圧作用があることは古くから知られていたが、一般にKの降圧作用は弱く、临床上Kが降圧薬として用いられることはなかった。しかし、われわれはKの補給によって食塩負荷時の血圧上昇が抑えられることを示した(13)。この時、Kを補給した群では尿中Na排泄の増加を伴っていたことから、Kは高血圧症患者における腎Na排泄障害を改善することが示唆された。また、この際に食塩とKを同時に投与した群では食塩負荷単独の群に比べて、血漿NE濃度および心拍数が食塩負荷早期に減少していた。したがって、Kの食塩高血圧における抑制作用は交感神経機能の抑制に基づいている可能性がある。さらに、動物実験においても食塩高血圧モデルであるdeoxycorticosterone acetate (DOCA)-食塩高血圧ラットで血漿NE濃度が上昇し、節遮断薬ヘキサメソニウムの降圧効果が大きいことが示されているが、Kはこれらの異常を正常化する。これに加えて、交感神経系の比較的正確な指標と考えられるNE turnoverのDOCA-食塩高血圧ラットにおける亢進もKによって正常化された(16)。さらに、われわれの最近の研究によると、DOCA食塩高血圧ラットでは正常ラットと異なり、精神的ストレス(air stress)をかけたときの尿量・尿中Na排泄の低下を生じるが、K負荷を行うとこの腎Na排泄の異常反応もまた消失した(27)。したがって、Kは交感神経系の基礎状態を抑制するのみならず、刺激に対する反応性も抑制することが示され、先に述べた食塩の昇圧メカニズムとしての交感神経系の動態とよく拮抗し、食塩高血圧との密接な関係が示唆されている。

同様にCaも食塩感受性高血圧症患者で降圧効果が著明で、食塩非感受性患

者では効果が少ないという報告が多い。動物実験でも、食塩感受性高血圧モデルである DOCA-食塩高血圧ラット、Dahlの食塩感受性ラット、および幼若高血圧自然発症ラットでCaは著明な降圧効果を示すという。また、動物およびヒトの高血圧における実験でCaの降圧効果は摂取食塩量と関係があるという報告が示されている。われわれはCa負荷もまた交感神経系を抑制し、食塩高血圧に拮抗することを示した。すなわち、食塩高血圧モデルのANG II-高血圧ラットでCa負荷は血漿NEの食塩負荷による上昇を抑えた(14)。すなわち、Caの食塩高血圧に対する拮抗作用はKの場合と同様に、交感神経系抑制が少なくとも一部に関与している可能性がある。さらに、われわれはCaはストレス負荷 (electric foot shock) 時の食塩高血圧における過剰反応も抑制するという成績を得ている。

#### 7. 食塩高血圧に対するクロールイオン (Cl) の作用

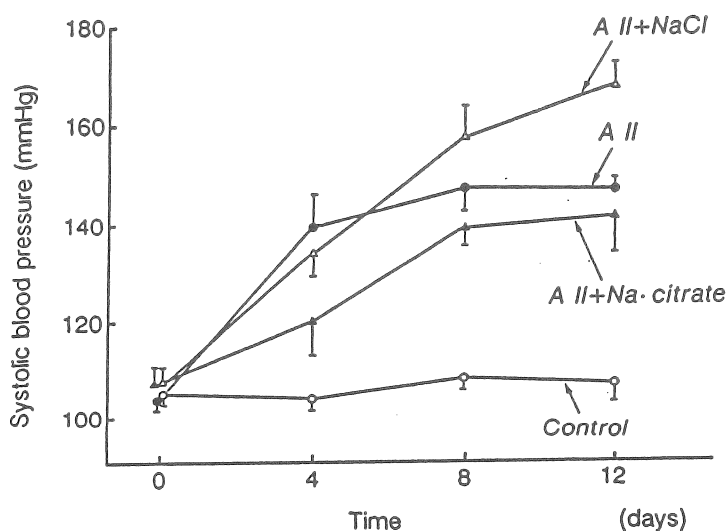


図4. アンギオテンシンII (AII) 投与ラットにおけるNaClとNa·citrateの血圧に対する効果(29)。NaClはAIIの昇圧作用を増強したが、Na·citrateはAIIの昇圧作用に有意の影響を与えなかった。

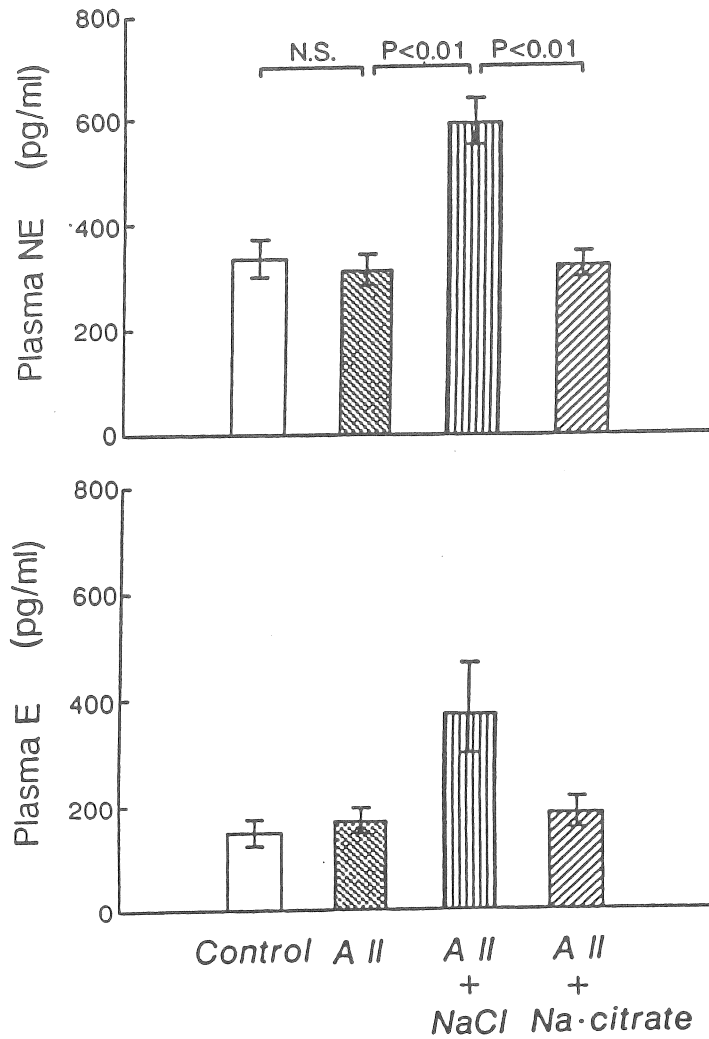


図5. アンギオテンシンII (AII) 投与ラットにおけるNaClとNa-citrateの血漿カテコラミンに対する影響(29)。NaClはAII投与ラットの血漿ノルエピネフリン (NE) を上昇したが、Na-citrateは影響がなかった(上段)。血漿エピネフリン (E) も同様の傾向を示した。

最近、DOCA-食塩ラットやDahlの食塩感受性ラットにおいてその食塩感受性発現にはNaイオンだけでなく、Clイオンの同時投与も不可欠であることが示

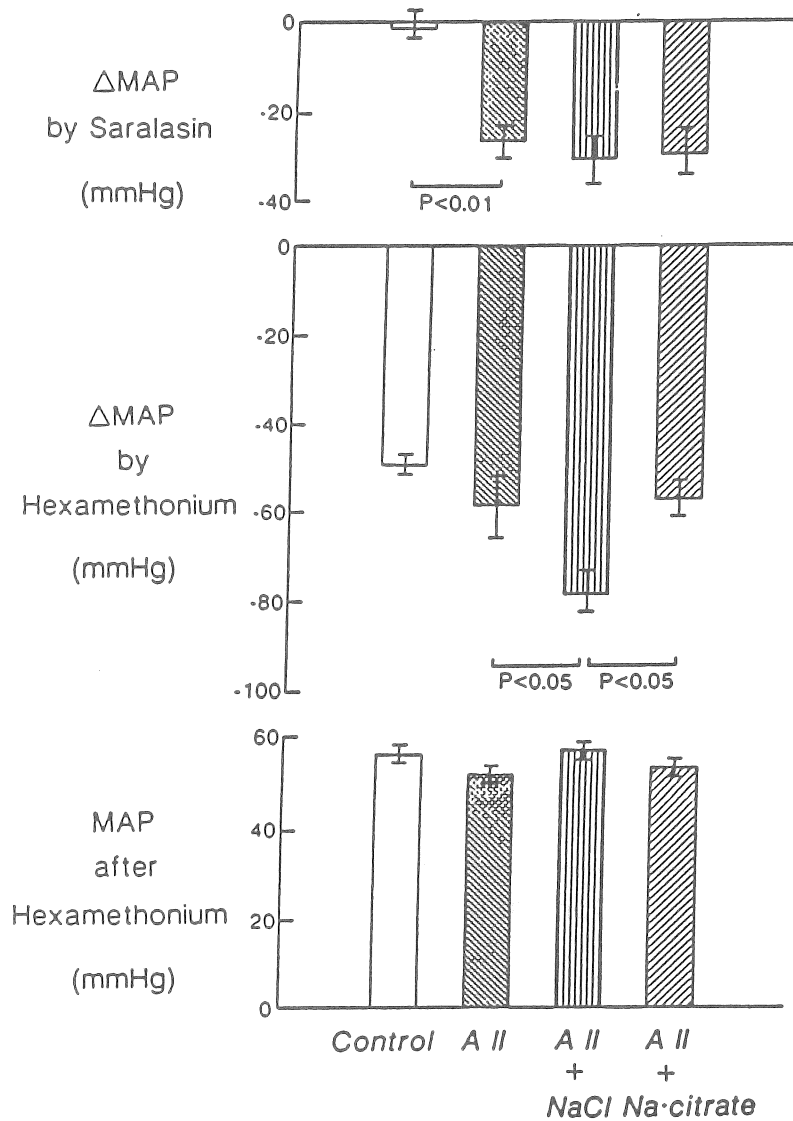


図6. アンギオテンシンII (AII) -NaClラットとAII-Na-citrateラットにおけるsaralasinとhexamethoniumの影響(29)。Saralasinの降圧効果は差がなかった(上段)が、hexamethoniumの降圧効果はAII-NaClラットで他の群より有意に大きかった(中段)。なお、hexamethonium投与後の血圧は全群で差がなかった(下段)。

されている。すなわち、これらの高血圧モデルにおけるNa負荷時の血圧上昇はNaClでは生じるがCl以外のNa塩では生じないか、あるいはその程度が減弱していた(28,29)。すなわち、血圧の食塩感受性の発現にはNaと同時に投与される陰イオンも重要なのである。われわれも食塩感受性モデル動物としてANG II-食塩高血圧ラットを用いてClの役割について検討した。すでに述べたようにANG IIを投与した(125ng/min、腹腔内投与)ラットに対して、8% NaCl食を約2週間投与すると高血圧を生じるが(9)、ANG IIを投与したラットに等モルのNa·citrateを投与しても血圧上昇は生じなかった(図4)(29)。このことから、これまでの成績と同様に、ANG II-食塩ラットにおいても血圧の食塩感受性亢進に上昇に食塩中のNaだけではなく、Clも重要であることが示唆された。さらに、細胞外液量の変化を調べるとANG IIラットにおいてはNaClを投与した群でのみ有意の増加を示し、この高血圧の発症機序として体液量の増加(Na貯留)が重要であることが示唆された。

ANG II-NaClラットとANG II-Na·citrateラットで血漿カテコラミンを測定すると、ANG II-NaClラットにおいてのみ血漿NEの上昇を認めた(図5)。また、血漿エピネフリンも同様の傾向を示した。さらに、ANG IIアナログのsaralasinでレニン-アンギオテンシン系の関与を、節遮断薬hexamethoniumで交感神経系の関与を調べた。その結果、saralasinの降圧効果はNaCl投与群とNa·citrate投与群で差がなかったが、Hexamethoniumの降圧効果はNaCl群で有意の高値であった(図6)。このことから、Clもまた交感神経機能の変化を介して、食塩の降圧作用に関与しているものと考えられた。しかも、NaClの昇圧作用は正常ラットでは生じず、血圧の食塩感受性亢進は体液量増加(Na貯留)と交感神経機能亢進の両方がある始めて発現するものと考えられた。

## 7. 結論

食塩高血圧においては、Na貯留とそれに続く心拍出量の増加が重要であると考えられている。われわれの成績では、腎のNa排泄機能の低下や心拍出量の増加に中枢を介する交感神経系の関与が示唆された。さらに、食塩高血圧においては単にNaイオンだけが重要なのではなく、ClイオンやNa以外のKやCaと言った陽イオンの摂取量、また、交感神経系の変化などの個体の条件が複雑に絡み合っていることが推測され、これらの関連の上で、その昇圧メカニズムを考えていく必要があると考えられる。

文献

- 1) Williams, G.H. et al.: Parallel adrenal and renal abnormalities in young patients with essential hypertension. *Am. J. Med.* 72:907-914,1982.
- 2) Kawasaki, T. et al.: The effect of high-sodium and low-sodium intakes on blood pressure and the other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am. J. Med.* 64:193-198,1978.
- 3) Fujita, T. et al.: Factors influencing blood pressure in salt-sensitive patients with hypertension. *Am. J. Med.* 69:334-344,1980.
- 4) Fujita, T. et al.: The role of the renin-angiotensin and prostaglandin systems in salt-sensitive and non-salt-sensitive hypertension in man. In: *The Role of Salt in Cardiovascular Hypertension* (ed. by Fregly, M.J. & Kare, M.R.), p.207-219, Academic Press, New York, 1982.
- 5) Guyton, A.C. et al.: Arterial pressure regulation: Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am. J. Med.* 52:584-594,1972.
- 6) Fujita, T. & Noda, H.: The hemodynamics in young patients with borderline hypertension. *Jpn. Circ. J.* 47:795-801,1983.
- 7) Fujita, T. et al.: Sodium susceptibility and potassium effects in young patients with borderline hypertension. *Circulation* 69:468-476, 1984.
- 8) Onesti, G. et al.: Blood pressure regulation in endstage renal disease and anephric man. *Circ. Res.* 36-37(Suppl.1):I-145-I-152,1975.
- 9) Ando, K. et al.: Salt sensitivity in hypertensive rats with angiotensin II administration. *Am. J. Physiol.* 259:R1012-R1016,1990.
- 10) Sato, Y. et al.: Salt sensitivity in Goldblatt hypertensive rats: Role of extracellular fluid volume and renin-angiotensin system. *Jpn. Circ. J.* 55:165-173,1991.
- 11) Gavras, H. et al.: Reciprocation of renin dependency in renal hypertension. *Science* 188:1316-1317,1975.
- 12) Norman, R.A., Jr. et al.: Role of the renal nerves in one-kidney,

- one-cliphypertension in rats. Hypertension 6:624-626,1984.
- 13) Fujita, T. & Ando, T.: Hemodynamic and endocrine changes associated with potassium supplementation in sodium-loaded hypertensives. Hypertension 6:184-192,1984.
- 14) Ando, K. et al.: Antihypertensive effect of dietary calcium loading in angiotnsin II-salt rats. Am. J. Physiol. 261:R1070-R1074, 1991.
- 15) Dietz, R. et al.: Contribution of the sympathetic nervous system to the hypertensive effect of a high sodium diet in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertension 4:773-781,1982.
- 16) Fujita, T. & Sato, Y.: Changes in renal and central noradrenergic activity with potassium in DOCA-salt rats. Am. J. Physiol. 246: F670-F675,1984.
- 17) Ito, Y. et al.: Evidence for increased sympatho-adrenomedullary activity in young subjects with borderline hypertension. Jpn. Circ. J. 52:1326-1334,1988.
- 18) Scrabal, F. et al.: Salt sensitivity in humans is linked to enhanced sympathetic responsiveness and to enhanced proximal tubular reabsorption. Hypertension 6:152-158,1984.
- 19) Weinberger M.H. et al.: Association of haptoglobin with sodium sensitivity and resistance of blood pressure. Hypertension 10:443-446,1987.
- 20) Fujita, T. et al.: Role of sympathetic nerve activity and natriuresis in the antihypertensive actions of potassium in NaCl hypertension. Jpn. Circ. J. 47:1227-1231,1983.
- 21) Mark, A.L. et al.: Effect of high and low sodium intake on arterial pressure and forearm vascular resistance in bordrline hypertension. Circ. Res. 36-37 (suppl. 1):I-194-I-198,1975.
- 22) Ando, K. & Fujita, T.: Abnormal renal hemodynamics in salt-sensitive patients with hypertension. Jpn. Circ. J. 49:984-989,1985.
- 23) Fujita, T. et al.: Systemic and regional hemodynamics in patients with salt-sensitive hypertension. Hypertension 16:235-244,1990.

- 24) Brod, J.: Essential hypertension: Hemodynamic observations with a bearing on its pathogenesis. *Lancet* ii:773-778,1960.
- 25) Liard, J.F.: Regional blood flows insalt loading hypertension in the dog. *Am. J. Physiol.* 240:H361-H367,1981.
- 26) Anderson, D.E.: Interactions of stress, salt and blood pressure. *Ann. Rev. Physiol.* 46:143-153,1984.
- 27) Sato, Y. et al: High potassium intake attenuates antinatriuretic response to air stress in DOCA-salt rats. *Am. J. Physiol.* 260:R941-R945,1991
- 28) Whitescarver, S.A. et al: Salt-sensitive hypertension: Contribution of chloride. *Science* 223:1430-1432,1984.
- 29) Kurtz, T.W. et al: "Salt-sensitive" essential hypertension in men: Is the sodium ion alone important? *N. Engl. J. Med.* 317:1043-1048,1987.
- 29) Sato, Y. et al: Role of chloride in angiotensin II-induced salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 18:622-629,1991.



## 腎尿細管 NaCl 輸送 に対する ストレス および 交感神経作動物質の役割

助成研究者名 大阪医科大学 第二生理 藤本 守  
共同研究者名 大阪医科大学 第二生理 窪田 隆裕、久保川 学  
中川 眞代、松岡 良子  
小寺 邦彦、長野 文昭  
森 禎章

### はじめに (高血圧と腎)

本稿では、腎尿細管細胞内の電解質の動態に対する腎神経作動物質、特にカテコラミンとアンギオテンシンⅡの直接的な作用について論じる。これによって、ストレス時における腎電解質処理機能の特徴的変化の把握と、今日まで不明であった腎細胞の細胞内情報伝達機構の解明を通じて、血圧や水・電解質調節器官としての腎機能の本質にふれようと試みたものである。

古来より、腎と高血圧は密接不可分なものとされ、1836年 Richard Bright によって指摘された高血圧と浮腫、蛋白尿を伴う腎糸球体疾患<sup>1)</sup>、1898年 Tigerstedt と Bergman による腎性昇圧物質であるレニン (renin) の発見<sup>2)</sup>、また 1930年代に Kurzrok や Von Euler によって発見され、McGiff と Vane (1975)<sup>3)</sup>によって始めて腎性降圧物質として認識されたプロスタグランディン (prostaglandins) などからも、歴史的によく知られている。

高血圧には、幾つかの分類があるが、一般的には本態性高血圧(原発性に全

身の動脈性抵抗血管が異常に狭窄して生じる高血圧)と二次性高血圧(心臓、腎臓、内分泌臓器などの疾患や、食餌性、精神神経性的原因により、または妊娠、薬物中毒などに続発する高血圧)に分けるのが普通である。本態性高血圧は、通常、高血圧といわれるものの70~90%を占めるが、血管以外の組織に器質的原因が見つからない高血圧も多く含まれ、いわば、原因不明の病態でもある。その理由の一つとして、各臓器の細胞内の組成および血圧調節反応の異常が解明されていないことが挙げられる。

ところで、心臓や腎臓は、絶えず循環を通じて、水と電解質、特にNa, Ca, K, Clなどのイオンの体内保有量を調節する役割を担っているので、本態性高血圧症にも深く関わっている。例えば、体にNaClを負荷すると、余剰のNaClを腎から尿中に排泄するが、これには一定量の細胞外液量や体内Na保有量と、一定レベルの血圧が必要である。循環器の研究者達の中には、腎によるNa排泄量を血圧の関数として捉え、その反応曲線を"腎機能曲線"と定義し、これによって、血圧異常の弁別を試みている人達がある<sup>4)5)</sup>。本態性高血圧症では、血圧が正常に比べて高いレベルにセットされており、したがって塩分を摂取すると、比較的容易に血圧が上がる場合が多い。これを塩分感受性高血圧(salt-sensitive hypertension)という。本態性高血圧の真の原因を、腎の反応性異常に求めようという考えすらある<sup>6)</sup>。また、最近では、Ca摂取に対する血管反応や血圧の変動、腎の電解質処理や、K、Hの代謝なども注目されるようになった。

本態性高血圧発症における因子として、今日では次の三つの因子が深く関わっていると考えられている。1) 遺伝的要因、2) 環境因子、3) 心血管系の適応性である。環境因子の中で最も重要なものはストレスとNaCl摂取量であり、これらについては、古くからおびただしい数と量の研究がなされている。最近、DiBonaらは、ストレスおよびNaCl摂取量と腎交感神経活動との関連に着眼し、

遺伝的要因も含めて高血圧発症にどの様に関係しているかを報告している<sup>9)</sup>。彼らの実験結果は、高血圧をきたす遺伝的素因のあるラットでは、動物にストレスを与えても、NaCl摂取過多の状態にしても中枢神経系の反応を介し最終的には腎交感神経の活動が高まり、腎によるNa・水の排泄が変化するというものである。

## カテコラミンとアンギオテンシン-II

腎の神経支配は、内蔵神経や腹腔神経叢と、極く一部、腸間膜間の線維を受けているが<sup>7)</sup>、腎組織にはコリンエステラーゼも乏しく、副交感神経系はほとんど含まれていない。神経支配のほとんどすべてが交感神経系であり、これには、脳幹から腎に至る遠心性線維(脊髄 T-5~L-2 を経由)と、逆方向に腎から上行する求心線維が含まれている。交感神経終末の伝達物質はノルエピネフリン(norepinephrine)である。今日まで、腎に対する交感神経の作用としては、非常事態における急激な腎血管の収縮と乏尿や、神経切除時の一過性多尿以外は余り注目されず、それらの作用の詳細も、1960年までは研究も少なく、永らく未知のまま放置されていた。過去には、腎交感神経またはその作動物質が主に腎血管系に作用して二次的に尿細管のNaCl・水輸送の変化を招来した結果と考えられていたのである。

1970年代にGottschalkのグループは腎神経の直接刺激が全身および腎血流を変化させることなく、近位尿細管の水・Naの再吸収を促進させることを報告した<sup>8)</sup>。また、Barajasは形態的に傍糸球体装置、輸入・輸出細動脈ならびに尿細管基底膜にも直接神経末端が分布していることを報告し、交感神経の尿細管に対する直接効果の可能性を指摘した<sup>9)</sup>。

1980年代に入り、単離尿細管やマイクロバンクチャー法により、カテコラミンの尿細管水輸送に対する直接作用が検討された<sup>10)</sup>。最近では、腎尿細管細胞において、カテコラミン(ノルエピネフリン, NE: norepinephrine; ドーパミン, DA: dopamine)のリセプターが同定され<sup>11)12)13)14)</sup>、アンギオテンシン-II(AG-II: angiotensin II)など種々のリセプターもあることが解ってきている<sup>15)</sup>。このような研究から、交感神経作動物質やその他の液性因子が尿細管細胞に直接作用してNa<sup>+</sup>水輸送を調節していることが明かとなった。

その他、生体内では、腎臓で賦活されたアンギオテンシン系(AG-II)は、大脳交感神経中枢でのカテコラミン放出を増し、さらに末梢血管壁<sup>16)</sup>の交感神経性小胞からのノルエピネフリンの放出をも促す。また、逆に、腎交感神経を刺激すると、レニン・アンギオテンシン系を賦活することは古くから知られていた。したがって、特に緊急事態では、この両者は腎外で相乗的効果をもつものと知られている。

さらに、アンギオテンシン-IIは脳レベルで、飲水ならびに塩分食欲を亢進する。血中のAG-II濃度が上昇すると、副腎髄質のAG-II受容体をアップレギュレートする(up-regulate: 増やす)。しかし、腸間膜血管の平滑筋のAG-II受容体をダウンレギュレートする(down-regulate: 減らす)。下垂体前葉には効果がない。

一方、アルドステロンには、これらの受容体調節作用はないが、DOCA (desoxycorticosterone acetate) やエストロゲン (estrogen) は塩分食欲を増進する作用をもつ<sup>17)</sup>。

カテコラミンやアンギオテンシン-IIの腎尿細管に対する作用の研究には、1) 交感神経末端から遊離されるNEの直接的な腎尿細管への作用、2) 交感神経が傍糸球体細胞を刺激してレニン分泌を促進し、血中のAG-IIを増加せしめ、このAG-IIの直接的な近位尿細管への作用、3) AG-IIが交感神経線維末端からNE

の遊離を促進し、また自らも低濃度で近位尿細管のNa輸送を促進する作用などの研究がなされてきている<sup>18)</sup>。さらにNEにはAG-IIの作動に必要な細胞内イオン環境を整える作用があることも知られてきている<sup>19)</sup>。

以上のことから、交感神経活動とレニン・アンギオテンシン系は腎内外で密接に関わり合って、NaCl・水輸送を調節していることが予想される。しかし、現状では、AG-IIと交感神経作動物質の尿細管細胞での直接作用、またこれら物質の併用ないし組合せ実験の報告は極めて少ない。

本研究では、1)交感神経末端から分泌されるNE、2)腎尿細管で作られるDA、3) 輸入血管で作られるアンギオテンシンIIの個々の作用を腎近位尿細管細胞レベルで検討し、Na・水輸送に対する影響を調べた。したがって、ここでは我々の行った実験を中心に、文献的考察を加えながら概説する。

## 動物実験とその結果

今回の実験は、食用蛙灌流腎を用いて近位尿細管でのNa・水輸送を中心に調べた。特にこの動物を使用したのは、哺乳類と同様、腎尿細管に神経支配を受けていること<sup>20)</sup>、尿細管周囲血管と糸球体血管とが別の血管系で支配されており尿細管周囲側と管腔側が別々に調べられること、脊椎破壊により完全に腎外からの神経系の影響が取り除いた実験が可能なこと、さらには灌流腎では分離ネフロンにありがちな細胞内のCaの上昇などが認められず、細胞レベルでは哺乳類に比べて実験し易いことなどによる。

生理的条件下での食用蛙のNE、DA、AG-IIの血中濃度

AG-IIは1pg/ml ( $10^{-12}$ M)、NEは100 pg/ml ~ 1 ng/ml ( $10^{-8}$  ~  $10^{-9}$  M)程度であ

った。DAは、他の研究とも比較する上で一般によく使用されている濃度( $10^{-6}$  M)を使用した<sup>19)</sup>。

### 近位尿細管の溶液再吸収速度を測定する

現在まで、近位尿細管の水・Na(溶液)再吸収に対し、NE、AG-II、DAの作用を同一動物を使用して、比較検討した例は極めて少なく、また、生理的循環濃度に近い状態で検討した例も少ない。本実験では、油滴分割法を用いて検討した。油滴分割法というのは、Gertz法とも呼ばれ、尿細管内腔に注入した着色油滴に既知の溶液を分割して挿入し、顕微鏡下で、二分された着色油滴が時間的に接近する距離を刻々計測して、その溶液の再吸収状態を知る方法である。

### AG-IIは低濃度で水・Naの再吸収を促し、高濃度で抑制する

図1にAG-II、NE、とDAの溶液再吸収に対する効果の比較を示す。AG-IIは生理的な血中濃度より高くしていくと再吸収を抑制する。しかし低濃度では再吸収を促進する結果が得られた。

### NEは水・Naの再吸収を促進するが、DAはこれを抑制する

逆に、NEは濃度を有意に高めると再吸収を促進するという結果が得られている。これらの結果は、以前報告されたラットや家兎での実験結果とほぼ同様である<sup>10)21)22)</sup>。したがって、本実験結果は、NE、DA、AG-IIの作用は動物種を問わず、腎近位尿細管細胞に於ける基本的性質を示していると考えられる。

AG-IIの二相性効果(低濃度で促進、高濃度で抑制)の作用濃度範囲は、5 log(対数単位)に及び、効果発現に關与する系としては、到底単一系だけでは説明し

Changes of Reabsorption Rate

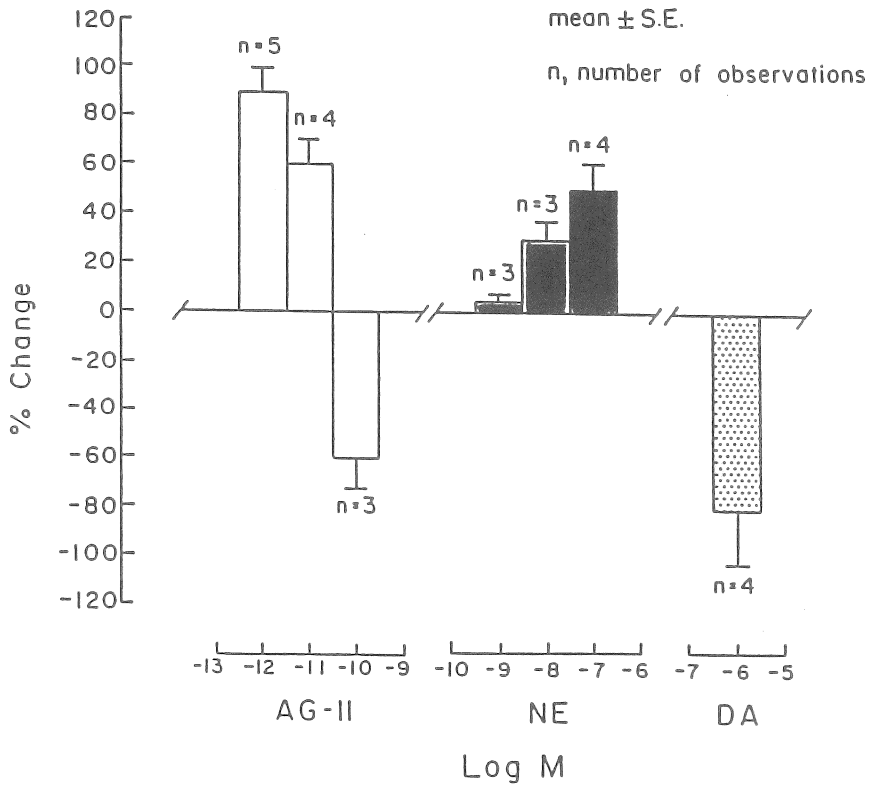


図1. 近位尿細管の溶液再吸収速度に対するAG-II、NE、およびDAの効果。

きれない。これについては、細胞内のpHとCaの変化が深く関わり合っていると思われる。すなわち、我々の経験では、AG-II  $10^{-10}$  M投与では、強い一過性の細胞内酸性化と著しい細胞内Caの上昇を来すことを知っているからである<sup>23)</sup>。本実験結果から、生理的条件に近い濃度ではAG-IIの方がNEに比べて溶液再吸収に対し促進作用が強いと考えられる。

これらの実験結果に基づいて、以下のAG-IIについての実験は $10^{-12}$  Mを使用し、またNEは $10^{-7}$  Mを用いて、これら二者について比較検討した。さらにこの

際、再吸収を著しく抑制する DAの $10^{-6}$ Mとも比較しながら実験を進めた。

近位尿細管における溶液の再吸収速度は、Na再吸収に依存して起こることはよく知られた事実であり、次の実験でNEとAG-IIのNa輸送に対する影響の詳細を調べた。

NEとAG-IIは、 $(\text{Na})_i$ を増加させ、DAは減少させる

図2はイオン微小電極を用いて測定した食用蛙近位尿細管の $(\text{Na})_i$ および周囲側膜電位( $E_M$ )の結果である。図2の上段に示すように、 $10^{-7}$ MのNEを尿細管周囲側から投与すると、徐々に $(\text{Na})_i$ は上昇し $E_M$ は僅かに脱分極する。投与中から $(\text{Na})_i$ は徐々に減少し、 $E_M$ は振動しながら僅かに過分極する。現在まで、細胞内のNaの変化を直接測定した報告はなく、比較検討することは困難であるが、アイソトープを用いたNaフラックスの実験結果は、NEを投与するとNa/H交換の促進により近位尿細管細胞へのNaの取り込みが増加したことを報告している<sup>19)</sup>。したがって、このNaの増加はおそらく管腔膜のNa/H交換を刺激して細胞内へのNaの流入を促進した結果であろうと考えられる。

また、AG-IIの $10^{-12}$ Mでも初期の脱分極、 $(\text{Na})_i$ の上昇が見られた。AG-IIもNEと同様、近位尿細管細胞の管腔膜のNa/H交換を促進するとの報告があり<sup>21)</sup>、細胞内Naの上昇はこの交換機構の促進結果であろうと考えられた。

そこで次の実験として、NEやAG-IIの効果と比較するために、DAを投与した時の $(\text{Na})_i$ の変化を測定した。図2の下段に示すように、DAを投与すると、 $(\text{Na})_i$ は低下し、 $E_M$ は過分極した。DA投与の実験においてFelderらは管腔側膜のNa/H交換の抑制<sup>24)</sup>、Aperiaらは周囲側膜のNa-K ATPaseの抑制を報告している<sup>25)</sup>。本実験では、細胞内Naは低下したのでDAはNa/H交換抑制が主たる作用であり、



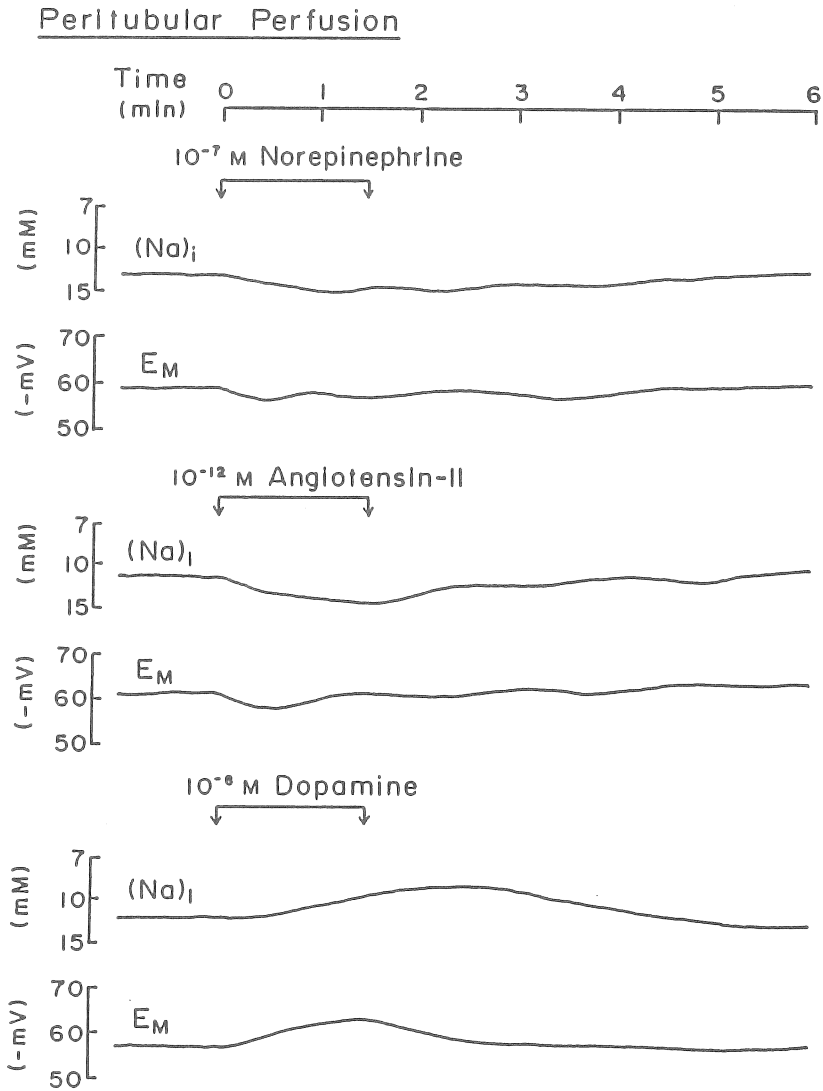


図2. 近位尿細管細胞内Na((Na)<sub>i</sub>)および膜電位(EM)に対するNE、AG-II、およびDAの効果

Na-K ATPaseの活性低下は細胞内Na低下による二次的なものと考えられる。なぜなら、Na-K ATPase抑制が主作用であるなら細胞内Naは上昇するはずである。

したがって、NEやAG-IIはNa/H交換機構の促進、DAはこの機構の抑制により $(Na)_i$ が変化したであろう推測した仮説が正しいかどうかを検討するため、次の実験で管腔内のNaを低下させて、管腔側から細胞内へのNa流入を抑制した上で、NEおよびDAの細胞内Na変化に対する影響を調べた。

管腔側低Na灌流においてはNEとDAによる $(Na)_i$ の変化は消滅する

図3と4に示すように、管腔側を低Naで灌流するとNEによる細胞内Naの増加

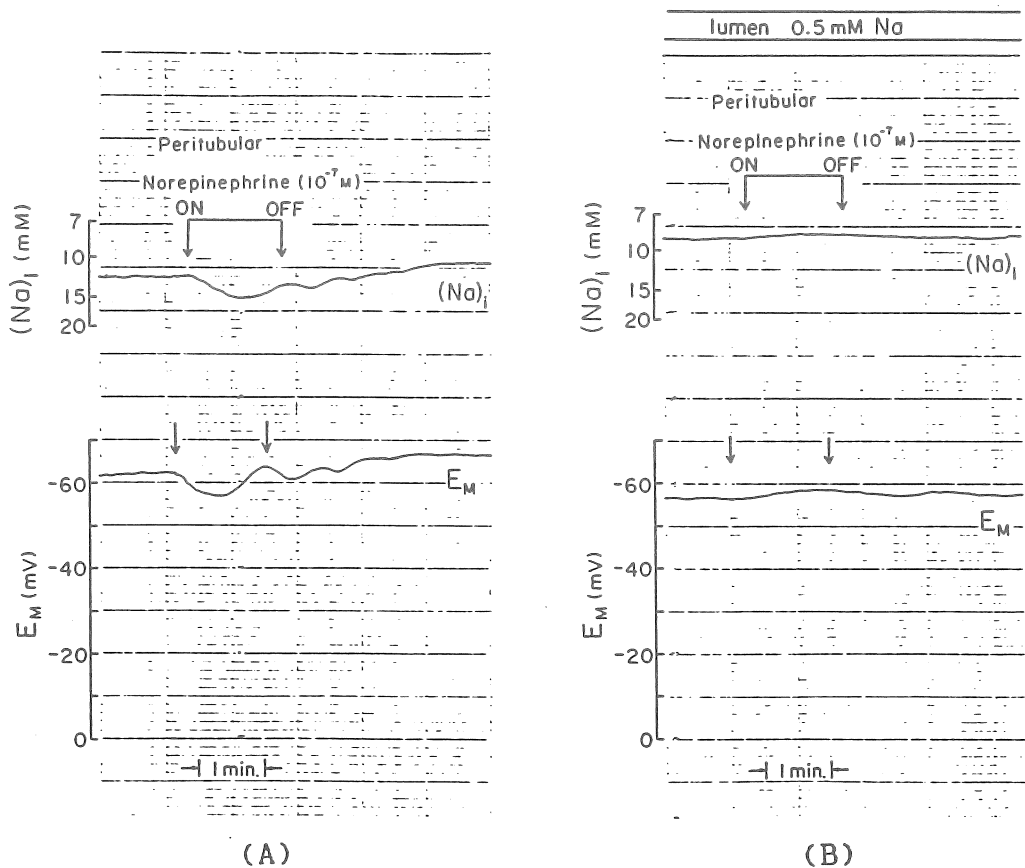


図3. NEの $(Na)_i$ 、 $E_M$ に対する効果。(A)対照時、(B)管腔側低Na液灌流時。

は抑制され、またDAによる細胞内Naの低下は起こらなかった。したがって、NEおよびDAによる細胞内Naの変化はやはり管腔側膜でのNa流入の変化の結果と考えられた。

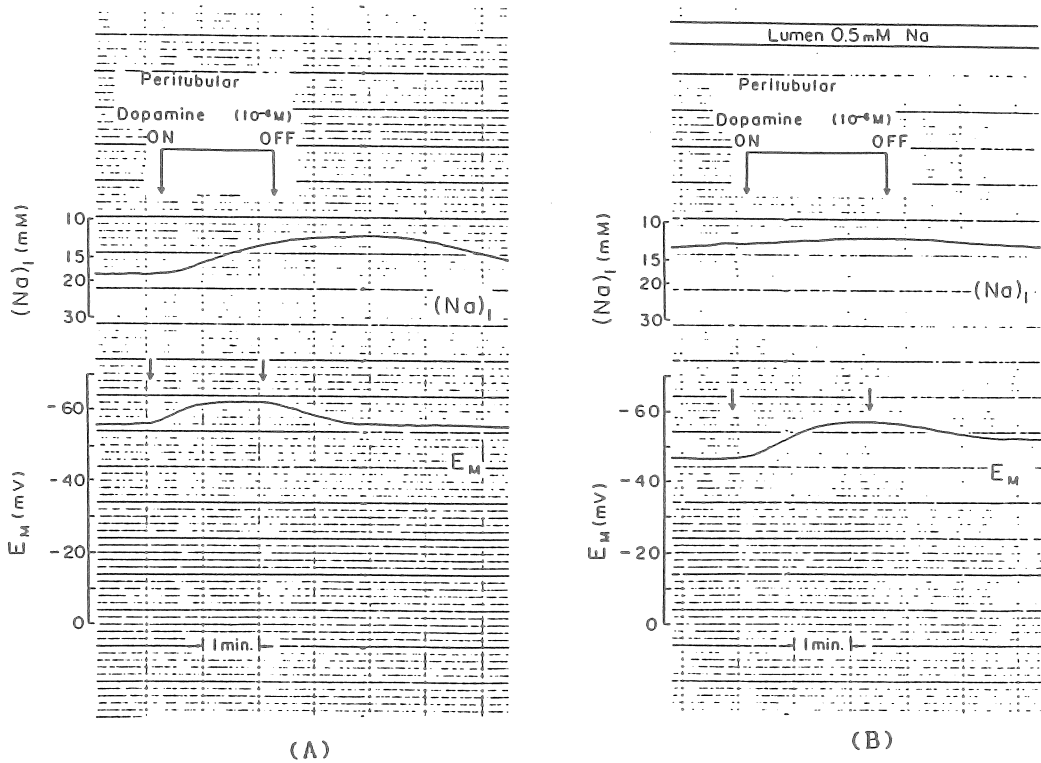


図4. DAの $(Na)_i$ 、 $E_M$ に対する効果。

(A) 対照時、(B) 管腔側低Na液灌流時。

NEとAG-IIは管腔内pHを低下させ、DAは上昇させる

現在までNEやAG-IIの単独投与では、近位尿細管で重炭酸イオンの再吸収を促進し、DAは逆に抑制することが知られており、これらの物質がNa輸送のみならず、H輸送にも影響を及ぼすと考えられている。これらの物質は特に、管腔

側膜でのNa/H交換機構を調節しているという報告が数多くなされている<sup>20)</sup>。上記の実験で管腔側から細胞内へのNaの流入の促進、または抑制が示されたので次の実験では、管腔内pHの変化を調べた。

図5はNE、AG-II、DAを投与した時の管腔内pH ( $pH_{TF}$ ) の時間経過を示す。NEを投与すると、 $pH_{TF}$ は一過性の低下を示すが、投与中に回復し始める(図5上段)。 $10^{-12}$  MのAG-IIを投与すると、NEと同様一過性に $pH_{TF}$ は低下し、投与

Peritubular Perfusion

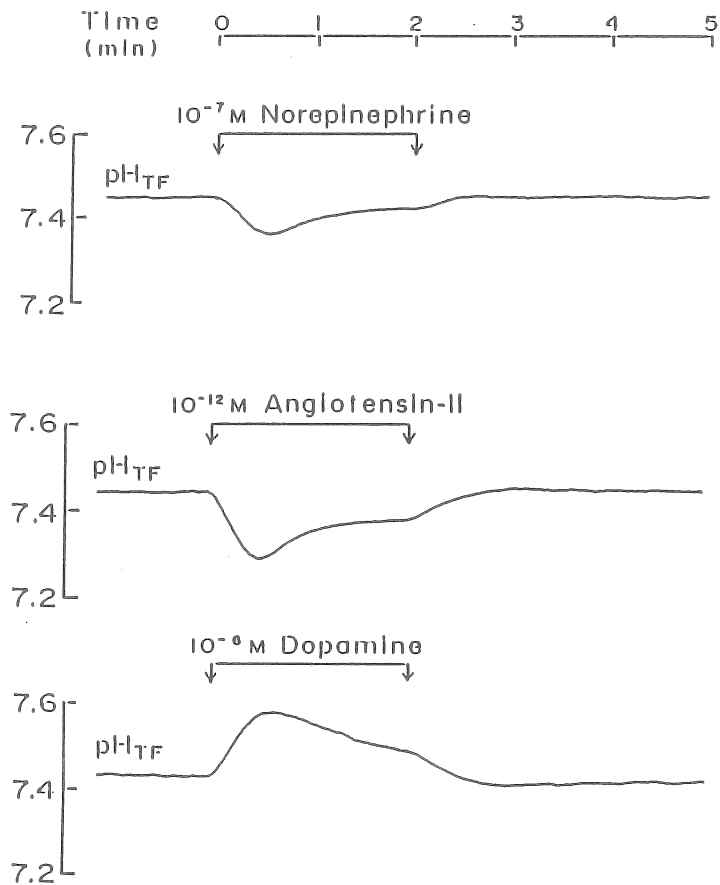


図5. 近位尿細管の管腔内pH ( $pH_{TF}$ ) に対するNE、AG-II、およびDAの効果。

中に回復し始めるが、酸性化は維持される(図5中段)。なお、AG-IIの $10^{-13}$ Mや $10^{-11}$ M投与でも一過性の尿酸性化が見られた。一方、図には示していないが $10^{-10}$ MのAG-II投与では一過性の尿酸性化に続き、アルカリ化が起こる。

AG-IIのほうがNEに比べて、やや強い尿酸性化促進作用を示す。これに対して、DAは逆に $\text{pH}_{\text{TF}}$ を一過性に上昇させる(図5下段)。

これらの結果は、前述の $(\text{Na})_i$ に対するNE、AG-II、DAの実験結果と併せて考えると、NEやAG-IIが管腔側膜のNa/H交換機構のようなH分泌機構を促進し、逆にDAはこの機構を抑制すると予想することが出来る。

NEは尿細管Na輸送に対して主として $\alpha_2$ 受容体を介して作用している

NEには $\alpha_1$ 、 $\alpha_2$ 受容体の両者を介する作用があると報告されている<sup>12)</sup>。そこで、NEのNa輸送に対する効果が主にどちらの受容体を介し作用しているかを調べた。

図6に示すように、細胞内Naの変化は $\alpha_1$ 阻害剤(prazosin)では抑制できず、 $\alpha_2$ 阻害剤(yohimbine)で抑制できた。したがって、Na輸送に対しては主に $\alpha_2$ 受容体を介して起こっていると考えられる。

NEの尿細管への効果はダウンレギュレーションを来たす

今回は図には示していないが、ほかの種々の実験で、 $10^{-7}$ - $10^{-9}$ Mと生理的条件下に近い濃度のNEを使用し、繰り返し投与すると、最初の反応に比べて以後の反応は $(\text{Na})_i$ 、 $\text{pH}_{\text{TF}}$ のみならず $E_M$ も一定の変化を示さなくなる。これは、ホルモン作用におけるダウンレギュレーションによる現象かもしれない。また、NEの作用は単一の受容体だけを介して作用しているのではなく、例えば $\alpha_1$ (イノシト

ール3リン酸・Ca系)と $\alpha_2$ (アデニレートサイクレース・cAMPの抑制系)の両者の作用を持っている可能性もあると考えられる。

### Peritubular Perfusion

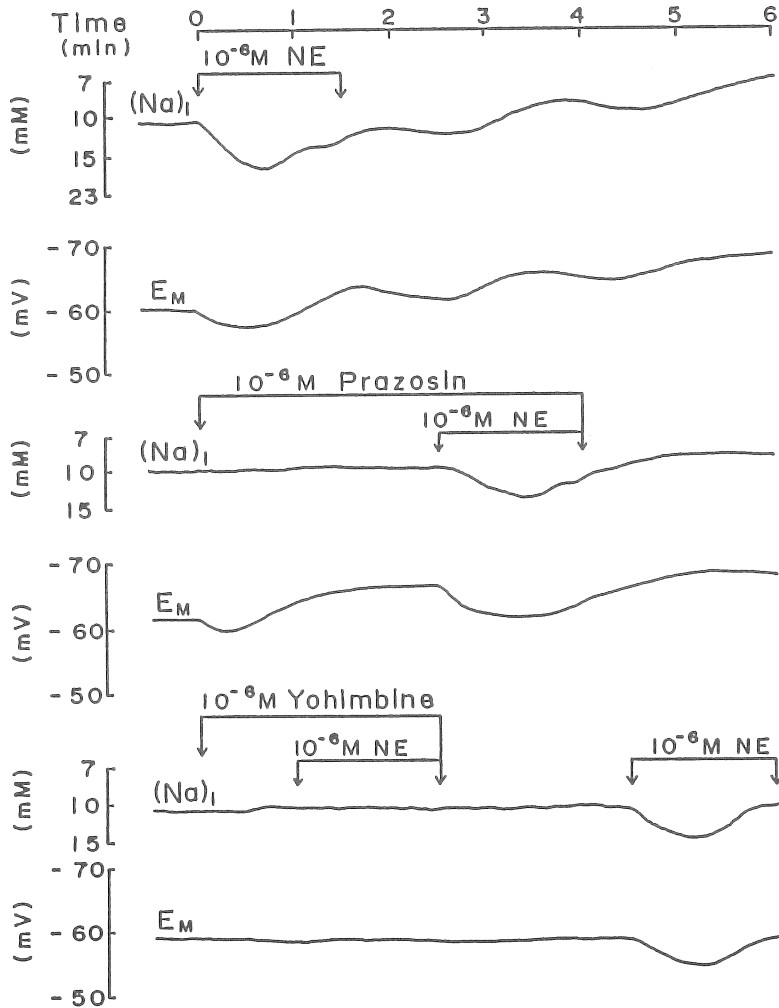


図6.  $\alpha_1$ 阻害剤(prazosin)および $\alpha_2$ 阻害剤(yohimbine)投与時におけるNEの $(Na)_i$ 、 $E_M$ に対する影響。

## 腎近位尿細管細胞にはDA<sub>1</sub>受容体が存在し、Na再吸収を抑制する

図には示していないが、当教室のFujimotoとHagiwaraらはDA<sub>1</sub>受容体(アデニレートサイクレース・サイクリックAMP賦活系につながっている)の阻害剤であるSCH23390を予め投与しておく、DA投与による細胞内Naの変化はほとんど完全に抑制されることを報告した<sup>27)28)</sup>。このことより、近位尿細管細胞周囲側にはDA<sub>1</sub>受容体が存在し、細胞内cAMPの上昇はNa再吸収抑制に働いていることが明かとなった。したがって、DAの主たる反応系はDA<sub>1</sub>受容体からアデニレートサイクレース・サイクリックAMP(AC-cAMP)系を介してNa輸送を調節していると考えられる。

## 腎近位尿細管細胞にはAG-II受容体が存在し、Na/Hを促進する

1977年にHarrisとYoungがAG-IIの作用が濃度に依存して、再吸収を調節すると報告した<sup>29)</sup>。最近、AG-IIの受容体がS<sub>1</sub>部位から同定され、それも管腔膜と周囲側膜の両方に存在することが見つけられた<sup>19)</sup>。CoganはNa/H交換促進に対し、AC-cAMP系の抑制が2/3、残りの1/3がPLC-DAG-PKC(phospholipase C - diacylglycerol - protein - kinase C)系の賦活により起こされていると報告している<sup>20)</sup>。われわれの実験でも、周囲側からの投与ではあるが高濃度のAG-IIは抑制し、低濃度では促進することを得ている(図1)。本実験では、non-peptide AG-II受容体阻害剤であるDuP 753<sup>30)</sup>を周囲側より投与して、AG-IIのpH<sub>TF</sub>に対する効果を調べた。

図.7 上段のようにDuP753により10<sup>-12</sup>MのAG-IIのpH<sub>TF</sub>に対する効果は抑制された。これより、周囲側にはAG-IIの受容体が存在することが明かとなった。

Peritubular Perfusion

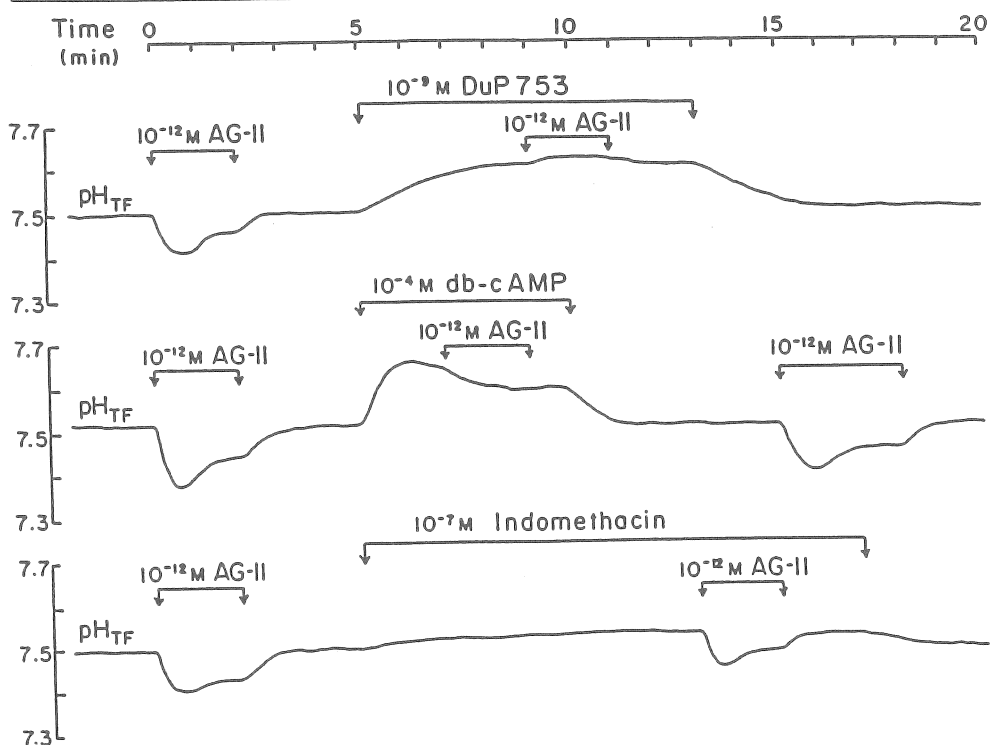


図7. DuP753(上段)、db-cAMP(中段)、およびindomethacin(下段)  
投与時におけるAG-IIの管腔内液酸性化に対する影響

細胞内サイクリックAMPはAG-II作用を抑制する

つぎにAG-IIはどの細胞内伝達経路で作用しているかを調べた。図7の中段に示すように、予めdb-cAMPを投与して細胞内のcAMPを高めておくとAG-IIの尿酸性化に対する影響が抑制された。以前われわれは、db-cAMPが管腔側のNa/H交換機構を抑制するという実験結果を報告した<sup>27)</sup>。これらの結果は、腎近位尿管では、AG-IIが細胞内cAMPを低下させて、管腔膜のNa/H交換機構を促進して近位部の尿酸性化を起こすことを示唆している。



## AG-IIの生理的作用にPGが関与するか

さらに、AG-IIの作用におけるプロスタグランジン(PG)の関与を調べた。PG合成過程に必要な cyclo-oxygenase の阻害剤であるインドメサシンを高濃度投与しても、AG-IIの  $pH_{TP}$  に対する反応には変化がなかった。このことより、AG-II作用におけるPGの関与は少ないことが明かとなった。

## 高濃度のAG-IIは細胞内Caを上昇させる

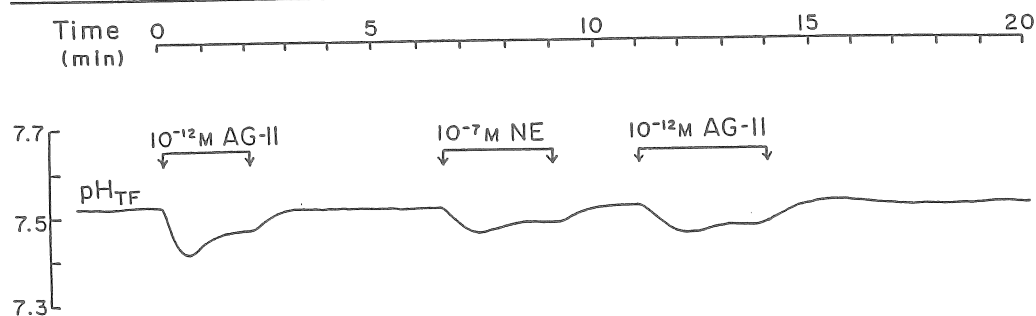
更に、低濃度のAG-IIは細胞内Caを余り変化させないが、高濃度のAG-II投与は細胞内のCaを著明に増加させる<sup>29)</sup>。細胞内Caの上昇が著明なときにはかえって溶液再吸収に対し抑制的に作用することから、 $IP_3$ -Ca系は高濃度の時に作用すると思われる。また、PKCを活性化するPMA (phorbol myristate acetate)投与は *in situ* では低濃度でも細胞障害が強くDAG-PKCの関与における実験は管腔側からの実験結果であり<sup>31)</sup>、周囲側からはおそらくDAG-PKC系の関与は少ないと考えられる。

何れにしても、AG-IIは生理的濃度で近位尿細管での水・Na再吸収を促進するので交感神経刺激による水・Na再吸収刺激にAG-IIが少なからず関与している可能性が高い。

## NEとAG-IIの効果には相互作用がある

各種ホルモンの相互関係を最近、GesekとSchoolwerthは単離した尿細管の<sup>22</sup>Na摂取実験から、NE  $10^{-9}$  Mの存在下でAG-II  $10^{-12}$  Mの効果は非常に刺激され(AG-II単独より約75%増加)、DAはAG-IIの効果を抑え、またDAはNEの効果

### Peritubular Perfusion



### Peritubular Perfusion

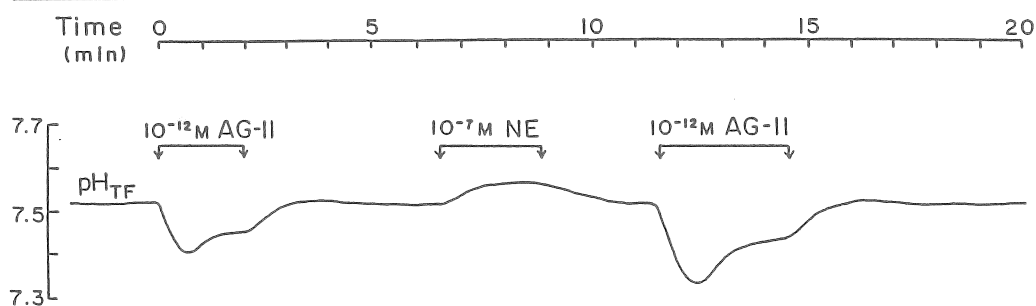


図 8. 管腔内液酸性化に対するAG-IIとNEの相互作用

も抑制すると報告している<sup>19)</sup>。

しかし、NEとAG-IIの相互作用は図8に示すように、単純なものではなく、もっと複雑である。NEの効果が $\text{pH}_{\text{TF}}$ を低下させるときには、AG-IIの作用は抑制され(図8上段)、NEの効果が $\text{pH}_{\text{TF}}$ をやや上昇させる時には、AG-IIの効果は増強された(図8下段)。このことより、尿酸性化促進に対してはAG-IIもNEも同様の細胞内伝達機構を介している、すなわち、cAMP抑制系を介し、Na/H交換を促進して尿酸性化を促進するものと考えられる。しかし、NEの作用には前述したごとく、cAMP抑制系( $\alpha_2$ 受容体)のみならず $\alpha_1$ 受容体を介する作用も

あり、事実NEは細胞内Caを上昇させることから<sup>32)</sup>、細胞内Caの上昇が、細胞内Caと細胞内Hの相互関係を変化させ<sup>33)34)</sup>、ひいてはAG-IIの酸性化作用を増強させたものと考えられる。現在まで、腎のNa排泄に対するAG-IIとNEの相乗効果ならびにAG-IIの交換神経刺激作用の間には種々の相反する意見が報告されているが<sup>18)</sup>、この実験から明らかのように、それは尿細管細胞自身の状態によりイオン輸送が変化するためと考えられる。

したがって、交感神経刺激の作用は個々の単独作用のみならず、*in vivo*ではNEとAG-IIは共同作用もしくは相互作用を有すると考えたほうがより妥当である。また、DAは近位尿細管では、DA<sub>1</sub>受容体を介し、cAMP系を賦活するので、前二者の再吸収促進効果を弱める方向に働いていると考えられる。何れにしても、交感神経刺激状態におけるDAの関与が重要な意味合いを持ってくるであろう。

## 実験結果のまとめ

図9は、腎近位尿細管のイオン輸送モデルで、それに関連して検討を加えた液性因子の作用機構の説明図である。管腔膜にNa<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>交換機構、Ca摂取機構、Na非依存性H<sup>+</sup>分泌機構の存在を明示している。細胞内には、Caプール(Calciosomeや滑面小胞体など)、酸性小胞の存在を示し、これらが細胞の代謝と連動している。側基底膜(尿細管周囲膜)には、H/Ca交換機構、Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>交換ポンプ、K<sup>+</sup>チャネル、各種ホルモン受容体が存在することを示している。細胞内情報伝達機構としては、IP<sub>3</sub>系(イノシトール-3-リン酸)、PKC系(protein-kinase C system)、cyclic AMP系(protein-kinase-A system)が、図示のように、細胞内小器官のイ

オン輸送系とつながっている。イオン輸送の実線は 能動輸送(上り坂輸送)、点線もしくは破線は 受動輸送(下り坂輸送)を示す。作用因子の実線矢印(+印)は 促進を表し、破線矢印(-印)は抑制を表す。

### Proximal Tubule

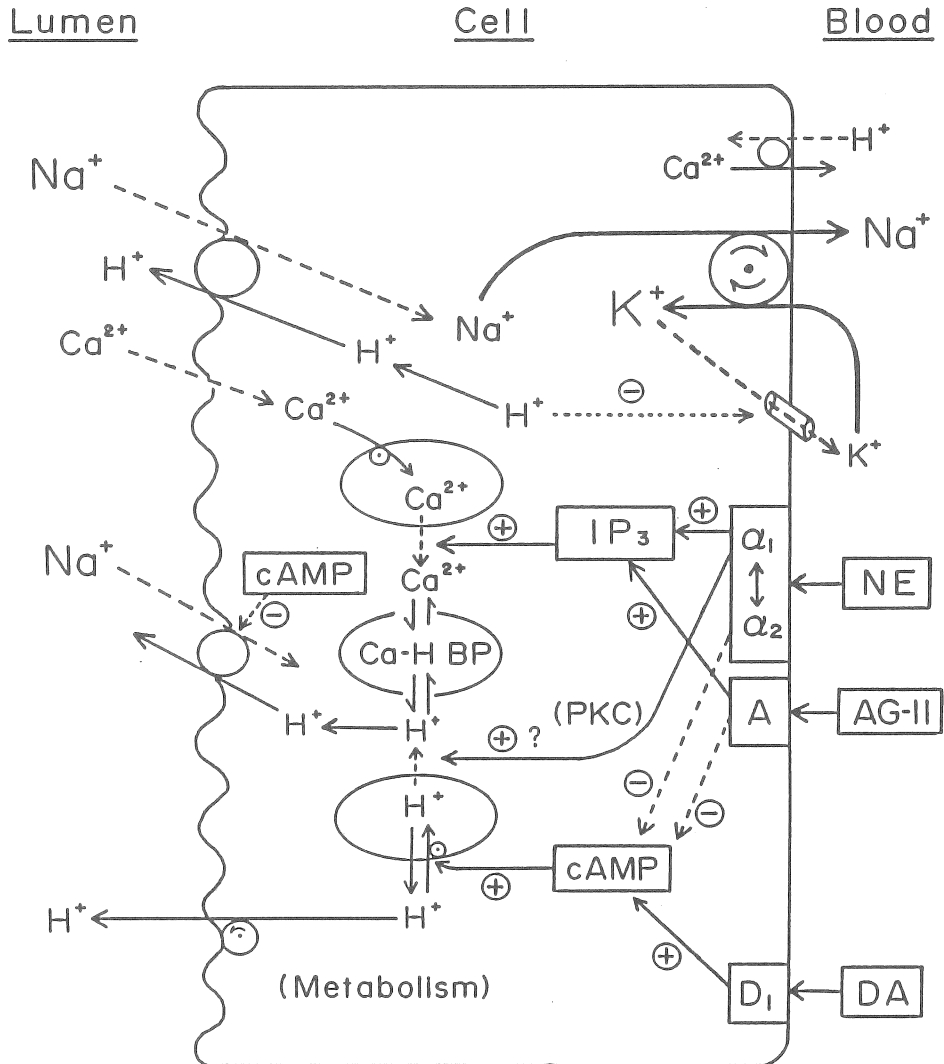


図9. 腎近位尿細管のイオン輸送に対するホルモン調節機構

NEは $\alpha_2$ を介してcAMPを抑制して $\text{Na}^+$ の細胞内侵入(吸収)を促進し、 $\text{H}^+$ の分泌を促進させる。また、 $\alpha_1$ を通じて $\text{IP}_3$ を動員して細胞内Caを高める。

さらに、生理的濃度のAG-IIはアンギオテンシン受容体を介してcAMPを抑制して $\text{H}^+$ の分泌を促進させる。それに対して、高濃度のAG-IIは $\text{IP}_3$ を動員して細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ を増加させる。DAは $\text{D}_1$ 受容体を介してcAMPを増加して、 $\text{Na}^+$ 細胞内侵入を抑制し、 $\text{H}^+$ の分泌を抑制する。なお、近位尿細管細胞の周囲膜には、pH感受性 $\text{K}^+$ チャンネルが見つかっており、また、起電性の $\text{HCO}_3^-$ チャンネルの存在も認められている。なお、細胞内では、 $\text{H}^+$ と $\text{Ca}^{2+}$ の間に相反関係があり、細胞内pHが上昇すると、細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ が増す。逆に、細胞内pHが低下すると細胞内 $\text{Ca}^{2+}$ が減少する。このことから、細胞内小器官は細胞内の $\text{H}^+$ と $\text{Ca}^{2+}$ に対する緩衝系を形成するのみならず、これらの細胞内調節イオンの細胞外への排出をも制御していると考えられる<sup>33)34)</sup>。

さて、本実験より次のことが明らかとなった。

1)  $10^{-7} \sim 10^{-8} \text{M}$ のNEと $10^{-11} \sim 10^{-12} \text{M}$ のAG-IIは近位尿細管で、周囲側の受容体に結合し、細胞内cAMPを低下させることにより、管腔膜でのNa流入を刺激し、その結果上昇した細胞内Naが周囲膜のNaポンプを刺激してNa・水の再吸収を促進する。

2)  $10^{-7} \sim 10^{-8} \text{M}$ のNEと $10^{-11} \sim 10^{-12} \text{M}$ のAG-IIは近位尿細管管腔液の酸性化を惹き起こす。この機構には、管腔膜でのNa/H交換機構の促進などが含まれる。

3)  $10^{-12} \text{M}$  AG-IIの効果はdb-cAMP投与によりほぼ抑制される。

4)  $10^{-7} \text{M}$ のNE単独投与はAG-IIの効果に比べ少し弱い、Na・水、H輸送に対しほぼ同様の作用を呈する。

5) DAは近位尿細管管腔液の酸性化を一過性に抑制し、Na・水再吸収を抑制する。DAの尿酸性化抑制機構には、管腔膜でのNa/H交換機構の抑制が含まれる。

## 考 察

### 1) 食塩摂取量

今日までの疫学的調査によると、日常の食塩摂取量と高血圧症の発症にはかなり有意の比例的な因果関係があり、古い統計(Dahl, 1960)<sup>35)</sup>では、正常より5 g/日ずつ増す毎に、高血圧発症率が10%増すという事実が知られている。食塩摂取量が20 g/日を越すと、高血圧の発症が急激に高まる。逆に低Na食では、高齢になっても高血圧の発症が少ない。例えば、エスキモーやブッシュマン、パプア・ニューギニアの住民などの未開民族では、高血圧の発症が極めて少ないが、彼らの食物にはNa含有量が少ない。のみならず、Kの摂取が多く、尿中Na/Kは1/200~1/400(パプア・ニューギニア)とか1/3~1/4(ブッシュマン)という極端な数字が報告されている<sup>36)</sup>。その理由は、恐らく、高K食では腎尿細管(特に遠位部)のK分泌が増し、それと共に水や陰イオンが尿中に排泄され、結果的に高血圧が予防されると推定される。そのような食餌条件では、高K・低Naの血管平滑筋や上皮細胞のイオン組成が比較的健全に保たれているためであろう。血管平滑筋の細胞内Caが増す条件では、高血圧の発症につながりやすい。細胞内外Caの動態は、一般にはNaの細胞内外の勾配に密接に関連する。細胞内低Naは、細胞内Caを十分に低値に保つのに役立っているものと考えられる。

ラットにNaClの代わりにNaHCO<sub>3</sub>を負荷しても、高血圧を発症しない<sup>37)</sup>。その理由はネフロン機能的特性に起因するところが大きい。すなわち、過剰のHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>の排泄の必要上、等価の陽イオン、特にNa<sup>+</sup>が対イオン(counter-ion)として排泄を余儀なくされ、またそれに伴って水も体外に排泄され、その結果、体は脱水に傾き、高血圧の発症は防止されるのである。

以上の他にも、高血圧発症には遺伝的要因が重要であると考えられる。

## 2) 高血圧の遺伝的素因

遺伝的要因の研究によれば、特に、SHR(高血圧自然発生ラット: spontaneously hypertensive rats)<sup>38)</sup>、GHR(遺伝性高血圧ラット: genetically hypertensive rats)、Dahlラットなどが、NaCl摂取による高血圧発症の研究対象とされている<sup>9)</sup>。例えば、Dahl<sup>39)</sup>やBianchi<sup>40)</sup>はラットを継代交配し、食塩摂取を増やして高血圧を発症するグループ(salt-sensitive rats = S rats)と、高血圧を発症しないグループ(salt-resistant rats = R rats)を作った。移植によってRラットの腎をSラットの腎と交換すると、食塩負荷に対して、Rラットは高血圧に陥る。逆に、Sラットの方に食塩負荷を行っても高血圧が発症しない。この実験は、遺伝性高血圧の発症が腎のNaCl排泄能の良否に依存していることを示している。

一方、遺伝的に高血圧を来さないラットにNaClを負荷しても、交感神経の活動は高まらず、腎によるNaClの排泄能力を充分備えている。しかし、SHRや高血圧を来す遺伝的素因をもつラットに、ストレスおよびNaCl負荷を続けると、交感神経活動が高まり、高血圧を来すと共に腎によるNaCl排泄能も低下してくると報告されている<sup>9)</sup>。これらは、腎によるNaCl排泄に神経系(中枢神経を含む)の調節機構が関わっていることを示唆する。

これらの遺伝的概念を進展させて考えると、腎によるNaCl排泄能が充分である限り、単にNaClを多く摂取しても高血圧は発症しないことになる。

## 3) 高血圧の発症に対するストレスの影響

ストレスが高血圧発症を増すことは、一般に支持されている。境界型高血圧(border-line hypertension)では、気分、特に幸福感が収縮期血圧を下げ、怒り、

不安、緊張などが拡張期血圧を上昇させるとの報告がある<sup>41)</sup>。動物では、季節変化、騒音、混雑などを起こさせると、少なからず血圧に影響を与える。Mg 欠乏食を与えたラットでは、騒音誘発性高血圧の発症が著しく早まるとの報告もある<sup>42)</sup>。様々なストレスが現代の社会に増加しており、高血圧予防のために、ストレスに対する対策をもたせる必要がある。

ところで、高血圧に対して食塩摂取制限という予防法があるが、これには食事嗜好と味覚 (palatability) などで問題が起こる。食塩を制限すると、味覚的刺激がなくなり、食欲、飲水を含め、毎日の食事に少なからず影響し、ストレスを与えることになる。また、NaClの摂取制限は尿中Ca排泄能を低下させる<sup>43)</sup>。したがって、このNa欠乏の体内Ca代謝に及ぼす作用も今後の問題になるであろう。現在では、高血圧の治療としてCa拮抗剤の投与が一般的な治療になった。その際、体内CaのNa代謝に与える影響をも考慮しなくてはならない。例えば、Tordoff一派の研究によると<sup>44)</sup>、Ca欠乏はNa食欲を増進すると言う。嗜好や味覚の違いがストレスを生むことになるであろう。

このようなNaとCaのバランスの異常は、交感神経中枢の活動を介する腎反応の変化を与えるが故に、高血圧の予防に単純なNaCl制限の他に有効な手段の検討が必要と思われる。

#### 4) 腎の内因的電解質調節

腎の電解質処理機能を調節する機構としては、一般に神経性調節と、液性調節ならびに腎独自の内在性調節が知られている。内在性調節とは、腎糸球体濾過量の自動(自己)調節(血圧変化に対して安定であること)、糸球体尿細管均衡(糸球体濾過負荷量に対して尿細管再吸収量がバランスを保つこと)、尿細管・糸



球体フィードバック(遠位尿細管のCl濃度上昇が緻密斑を介して傍糸球体装置からのレニン分泌を刺激するような調節機構)で、それらの何れにも、最近はアンギオテンシン系が基本的に関与していることが明らかになっている。

神経調節については、最近、組織化学手技および電子顕微鏡による形態学的研究により哺乳類のみならず両生類の腎近位尿細管や遠位尿細管に豊富な交感神経支配があることが知られてきた。さらに、NEやAG-IIは直接近位尿細管細胞に作用して、Na・水の再吸収機構を調節しているということも明らかになった。

一般に、交感神経の尿細管NaCl・水輸送における役割を検索するには、交感神経末端から放出されるNEの腎輸入細動脈への直接作用、特にそのレニン分泌への影響の観察<sup>18)</sup>、交感神経刺激の尿細管への直接作用の有無と、それに関与する液性因子、例えば、NEやAG-IIの細胞内電解質組成の変化を直接調べる必要がある。この目的のために、われわれは食用蛙の灌流腎を使用し、別々にNE、AG-II、DAを尿細管血液側より投与し、細胞レベルでのイオン輸送に対する効果について調べたのである。

今回の実験で、NEが尿細管細胞に直接作用してNa・水輸送を調節することが明かとなった。したがって、腎交感神経のNa・水再吸収調節は、腎血管に作用し、腎血流およびそれに基づくGFRの調節のみならず、尿細管に対するNEの直接作用も含まれていることが明かとなった。したがって、尿細管におけるNaCl輸送を制御すれば、NaClの排泄を高めることが出来、摂取したNaClが体内に蓄積することを防ぐことになる。これは、少なくとも高血圧発症の予防に役立つと考えられる。現在では、各種の利尿剤も開発されており、予防が可能であると思われる。また、NEやAG-II特異的阻害剤なども有効かも知れない。

## 今後の課題

今回の実験結果から言えることは、NaClの調節は腎尿細管細胞が主たる役割をになっていると考えられるので、やはりNaCl摂取制限のみならず排泄調節も同時に考えていく必要があると思われる。

なお、細胞の機能的調節に重要な因子であるCaやHの反応を調べた実験結果については文献を参照されたい<sup>33)34)</sup>。

今回の実験で、細胞内pHやCaなど細胞内調節に関わる重要なイオン変化も得ることができた。これらの実験結果は、多少なりとも、他の組織に当てはまる原理を提供したものと考えられる。したがって、基礎的に重要な所見と言える。

今後は、SHRやWKY (Wistar-Kyoto rats)、Dahl rats、BHR (border-line hypertensive rats)を用いて今回行なったと同様な実験を行なうことが望まれる。それにより、NaClの高血圧におよぼす影響ならびにその治療に役立つものと考えられる。

今回の議論では、全身的な降圧効果をもつと知られているナトリウム利尿ペプチド(NP: natriuretic peptides)とか、強力な血管収縮作用をもつエンドセリン(ET: endothelins)については、細胞内情報が皆無の段階でもあるから、ここではすべて割愛したことをお断りしたい。これらが血圧および腎電解質処理に大きな影響をもつ以上、それらの研究の進展をも期待したい。

## 参考文献

- 1) Bright R. Tubular view of the morbid appearance in 100 cases connected with albuminous urine: With observations. *Guys Hosp. Rep.* 1: 380, 1836
- 2) Tigerstedt R and Bergman PG. Niere und Kreislauf. *Scandinav Arch Physiol* 8: 223-271, 1898

- 3) Goldblatt H. The renal origin of hypertension. CC Thomas, Springfield, Illinois, 1948
- 4) Norman RA et al. The renal function curve and its significance in long-term arterial pressure regulation. In: Arterial Pressure and Hypertension. (Circulatory Physiology III, ed. by Guyton AC, Chapter 7, pp.100-116 Saunders Co, Philadelphia, 1980
- 5) 木村 玄次郎. 高血圧発症における腎の生理的役割 循環器診療 9, 2-5, 1991
- 6) DiBona GF and Jones SY. Renal manifestations of NaCl sensitivity in borderline hypertensive rats. Hypertension 17: 44-53, 1991
- 7) Mitchell AG. Intrinsic renal nerves. Acta Anat 13: 1-15, 1951
- 8) Gottschalk CW. Renal nerves and sodium excretion. Ann Rev Physiol, 41: 229-240, 1979
- 9) Barajas L. Innervation of the renal cortex. Federation Proc, 37: 1192-1201, 1978
- 10) Bello-Reuss E. Effect of catecholamines on fluid reabsorption by the isolated proximal convoluted tubule. Am J Physiol, 238: F347-F352, 1980
- 11) Schmitz JM et al. Renal alpha-1 and alpha-2 adrenergic receptors: biochemical and pharmacological correlations. J Pharmacol Exp Ther, 219: 400-406, 1981
- 12) Pettinger WA et al. Renal  $\alpha_2$ -adrenoceptors and the adenylate cyclase-cAMP system: Biochemical and physiological interactions. Am J Physiol, 252: F199-F208, 1987
- 13) Sundarsan PR et al.  $\alpha$  - and  $\beta$  - adrenergic receptors in proximal tubules of rat kidney. Am J Physiol, 253: F848-F856, 1987
- 14) Felder RA et al. The dopamine receptor in adult and maturing kidney. Am J Physiol, 257: F315-F327, 1989

- 15) Green DJ. Angiotensin receptor subtypes of the kidney cortex.  
Am J Physiol, 253: F1-F7, 1987
- 16) Toda N et al. Vascular neuroeffector function in two-kidney, one clip hypertensive dogs. J Hypertension 3: 503-509, 1985
- 17) Melvin F and Rowland NE. Role of renin-angiotensin-aldosterone system in NaCl appetite of rats. Am J Physiol 248: R1-R11, 1985
- 18) Kopp UC and DiBona GF. The Neural Control of Renal Function.  
In: The Kidney: Physiology and Pathophysiology, II nd Ed., ed. by Seldin, DW and Giebisch, G, pp 1157 - 1204. Raven Press, New York, 1992
- 19) Gesek FA and Schoolwerth, AC. Hormonal interactions with the proximal Na<sup>+</sup>-H<sup>+</sup> exchanger. Am J Physiol, 258: F514-F521, 1990
- 20) Pang PKT et al. Endocrine and neural control of amphibian renal functions.  
Federation Proc, 41: 2365-2370, 1982
- 21) Bello-Reuss E et al. Dopamine decreases fluid reabsorption in straight portion of rabbit proximal tubule. Am J Physiol, 242: F634-F640, 1982
- 22) Liu FY and Cogan MG. Angiotensin II stimulation of hydrogen ion secretion in the rat early proximal tubule. J Clin Invest, 82: 601-607, 1988
- 23) Fujimoto M et al. Intrinsic renal regulation and tubular signal transduction.  
Jpn J Physiol, 42 (Suppl.), 1992 (in press)
- 24) Felder RA et al. Role of cAMP on DA-1 receptor regulated Na-H antiport in renal tubular brush border membrane vesicles. Kidney Int, 35: 172 (abst), 1989
- 25) Aperia A et al. Dopamine causes inhibition of Na-K ATPase activity in rat proximal convoluted tubule segment. Am J Physiol, 252: F39-F45, 1987

- 26) Cogan MG. Angiotensin II : Powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule. *Hypertension* 15: 451-458, 1990
- 27) Fujimoto M et al. The effect of cAMP on ion transport in the proximal tubule of bullfrog kidney. *Jpn J Physiol*, 38: 619-641, 1988
- 28) Hagiwara N et al. Effect of dopamine on Na, H, and Ca transport in the proximal tubule of bullfrog kidney. *Jpn J Physiol*, 40: 351-368, 1990
- 29) Harris PJ and Young JA. Dose-dependent stimulation and inhibition of proximal tubular sodium reabsorption by angiotensin II in the rat kidney. *Pfluegers Arch*, 367: 295-297, 1977
- 30) Wong PC et al. Hypotensive action of DuP 753, an angiotensin II antagonist, in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 15: 459-468, 1990
- 31) Wang T and Chan YL. Mechanism of angiotensin II action on proximal tubular transport. *J Pharmacol Exper Therap*, 252: 689-695, 1989
- 32) Kubota T et al. Effects of norepinephrine on the proximal tubular cells in perfused bullfrog kidney. *Bull Osaka Med Coll*, 35: 11-19, 1989
- 33) Fujimoto M et al. Relationship between cytosolic activities of calcium and pH in frog proximal tubules. *Jpn J Physiol*, 40: 273-296, 1990
- 34) Fujimoto M et al. Ion-selective microelectrodes to study proton and bicarbonate transport in the renal epithelium. *Kidney Int*, 40 (Suppl.): s23-s28, 1991
- 35) Dahl LK. Possible role of salt intake in the development of essential hypertension. *In: Essential Hypertension*, ed by Bock KD and Cottier PT, page 53, Springer Verlag, Berlin, 1960
- 36) Denton D. Salt intake and high blood pressure in man. *In: The Hunger for Salt*. pages 542-629, Springer Verlag, Berlin, 1982

- 37) Luft FC et al. Sodium bicarbonate and sodium chloride: effects on blood pressure and electrolyte homeostasis in normal and hypertensive man.  
J Hypertension 8: 663-670, 1990
- 38) 家森 幸男 自然発症高血圧とホルモン In: 高血圧とホルモン (三浦 他編  
医歯薬出版、東京 1-19, 1978
- 39) Dahl LK et al. Genetic influence of the kidneys on blood pressure. Evidence from chronic renal homografts in rats with opposite predisposition to hypertension. Circ Res 40: 94-101, 1974
- 40) Bianchi G et al. Blood pressure changes produced by kidney cross-transplantation between spontaneously hypertensive rats (SHR) and normotensive rats (NR). Clin Sci Mol Med 47: 435-438, 1974
- 41) James GD et al. The influence of happiness, anger, and anxiety on the blood pressure of borderline hypertensives. Psychosom Med 48: 502-508, 1986
- 42) Altura BM et al. Magnesium deficiency, noise and stress and hypertension: correlation between magnesium levels and microcirculatory changes *in vivo*. Federation Proc 44: 1129, 1985
- 43) Luft FC et al. Salt sensitivity and resistance of blood pressure. Age and race as factors in physiological responses. Hypertension, 17 (Suppl): I-102 - I-108, 1991
- 44) Tordoff MG et al. Calcium deprivation increases salt intake. Am J Physiol 259: R411-R419, 1990

## 腎のナトリウム排泄能及びその調節ホルモンに及ぼす加齢の影響

分担研究者 吉田 尚(千葉大学医学部第二内科)  
研究協力者 山田研一(国立佐倉病院)

老年者では、食塩摂取変動に伴う内部環境の変化に対する不適応が報告されている。特に水・電解質代謝調節の中心である腎には、老化に伴い種々の変化が生じ、腎血流量の変化、糸球体濾過量の低下、腎濃縮力の低下がみられるようになる。また、水電解質代謝に関する内分泌因子、すなわちレニン・アンジオテンシン、アルドステロン系、バゾプレシン(AVP)、心房性Na利尿ホルモン(ANP)、性ホルモンなどの分泌および作用発現に、老化に伴う影響が出現する。さらに、近年は、環境の変化に適応する生体の機構におけるparacrine 因子の重要性が指摘されている。腎のナトリウム排泄能に影響するparacrine 因子としてはエンドセリン(ET)、血管内皮由来弛緩因子(NO)、あるいは腎局所で産生されるアンジオテンシンなどが注目されるがこれらの因子の分泌あるいはこれらに対する組織の反応も加齢の影響を受けると推測される。

本文では、まず研究を分担した腎のナトリウム排泄能及びその調節ホルモンに及ぼす加齢の影響について分担した研究の成果の概要を述べ、次にこれに関連してエンドセリンの腎機能を中心とした病態生理的な役割について概説する。

### 1. 老年者の水・電解質異常の疾患特徴

千葉大学病院を最近受診した10万件につき、各種電解質値をコンピューターを用いて検索した。受診者のうち、初診より3回受診までに、各種電解質異常値を示した患者を検討対象として老年者の各種電解質異常の出現頻度を調査した。

血清Na異常値(検討対象:35,915例)のうち、高Na血症(>145mEq/L)は、全体の出現率は3.4%に対して、70歳以上の老年者は、2.9%であった。しかし一方、低Na血症(<135mEq/L)は、5.5%に比較して老年者は、10.4%と有意に高値であった。血清K異常値(対象:39,730例)中、高K血

症(>5.0mEq/L)は、全体の出現率は4.7%に対して、60歳以上の老年者は5.3%であった。

低K血症(<3.5mEq/L)は、2.9%に比して、老年者のそれは3.8%であり、高K、低K血症とも老年者では出現頻度は高い傾向にあった。又、血中Ca異常値(対象:22,340例)中、高Ca血症(>10.5mEq/L)は全体に対する比率1.4%に対して老年者は1.1%であったが低Ca血症(<8.5mEq/L)は、8.8%に比較して老年者のそれは12.5%と有意に高値であった。

老年者の出現頻度が著明に高値を示した低Na血症は、悪性腫瘍が約半数を示し、次に循環器、消化器疾患がつづいていた。同様に老年者が高値を示した高K、低K、及び低Ca血症もその構成において、悪性腫瘍にその出現頻度が高かった。

## 2. 老年者のNa、水代謝及び関連ホルモンの特徴

a. 腎機能及び関連ホルモン基礎値:老年者は加齢とともにGFRや尿細管機能の低下を示す。GFRは40歳台まではあまり変化はないが、50歳台以降減少し、90歳台では、20歳台の約1/2に低下している。老年者の腎機能低下は、機能ネフロン数の減少にもとづくものと考えられている。

前述のごとく、老年者では、低Na血症の発現頻度の高い特徴があり、今回、Na、水代謝に関係する内分泌環境を中心に検討した。その結果、健常老年者は若年者に比較し、低レニン、低アルドステロン血症の傾向にあり、血漿ANPは、有意に高値を示した。また、早朝空腹時の血漿AVPは、老年者は若年者に比較し有意の差を認めなく、老年者のAVP値は偏差が大きかった。若年者に比較して、老年者の早朝一番尿浸透圧は有意に低値であり、尿浸透圧・血漿AVP値直線[老年者  $U-0sm = 316.17(P-AVP+0.24)$ ,  $r=0.42$  若年者  $U-0sm = 557.06(P-AVP+0.11)$ ,  $r=0.96$ ]から判断して老年者では、内因性AVPに対する腎の感受性は低下していることが考えられ、又、尿最大濃縮力の低下を示していた

一方、FENa(Fractional Excretion of Na)は、高値傾向を呈し、減少した単位ネフロンに対するNa負荷の増大と、尿細管での再吸収の低下傾向を示していた。

b. 老年者のNa、水代謝関連ホルモンの分泌能:P-0smとP-AVPは極めて密接な相関を示し、P-0smの上昇と共にP-AVPの直線性の上昇を示し



た。[P-AVP=0.23 (P-Osm-274.6)]

一方、老年者のそれは、P-AVP=0.79 (P-Osm-288.9) と、浸透圧に対するAVP分泌の感受性の亢進を示し、一部の老年者のAVP高値に関与している可能性を示唆している。このP-Osm とP-AVP の相関には、循環血液量が強く影響するが、今回の検討で老年者に認められたP-AVP 分泌に対する軽度の浸透圧閾値の高値は、血圧によるものか、老化の特性なのかは今後の検討が必要である。ANPは、血管拡張作用とNa利尿作用を有し心房より分泌されるホルモンである。その分泌は、心房圧、体液量にて調節されている。ANP分泌能について、5%高張食塩水0.24 ml/kg/min×10min投与による分泌能を検討した。ANP分泌能は、十分保持されていた。

c. 老年者のNa、水代謝関連ホルモンの腎での作用面からの特徴：

老年者の腎でのNa代謝に対する、レニン・アルドステロンの関与を検討した。老年者低Na血症に対して外因的要因として、疾患時などにおける水・Na出納バランスの不適切さが重要な因子になることは、十分考えられる。何故なら、老年者は、腎の予備能が少ないことが考えられ、水・Na出納バランスの厳密さが要求されるからである。そこで、3日間減塩食(<4g 食塩食/日)を投与し、前後でのNa代謝を検討し、レニン、アルドステロンの関与を検討した。

老年者は減塩にて血清Na値(P・Na)は有意の減少を認めた。同時にレニン、アルドステロン系の亢進を認めるも、若年者に比較して、その前値の低値とともに、有意に反応性の低下を認めた。更に、老年者では尿細管でのNa再吸収率の低下を認めると共に減塩によるNa排泄の抑制が認められず、腎でのNa保持力の低下を認めた。従って、これらのことが老年者の原因不明の低Na血症発症の重要因子であることが推察され、又、老年者の水Na出納バランス重要性が示唆された。

前述のごとく、老年者のANP分泌能は、若年者と同様に十分保持されていたが、老年者では、前値の高値を示した。SIAD(Syndrome of inappropriate antidiuresis)に、ANPの関与が報告されており、老年者低Na血症の成因解明のうえで、この血漿ANP高値の検討は、重要な意味があると考えられた。3日間減塩食(<4.0g NaCl)前後での、P-ANP とFENaとの相関性について検討したところ、両者は正相関を認

めた。P-ANP とNa利尿との関連性は、Shenker らも検討しており、食塩摂取により影響され、Na利尿と、P-ANP は、正相関示したと報告している。老年者では、若年者に比較して、内因性ANPに対する腎Na排泄の不適応を認めた。

更に外因性ANPに対する代謝について検討した。ANP投与(0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min} \times 30\text{min}$ )、老年者では、若年者に比較して、血中ANP代謝の遅延を認めた。従って老年者血漿ANP値高値には、ANPの反応性の低下に対する代償と、代謝の低下が関与していることが考えられ、老年者低Na血症の成因に関与している可能性は少ないと考えられた。

### 3. 内因性エンドセリンの加齢に伴う腎機能変化に対する役割

実験(1)：SD系雄ラット(8週令：250g~280g)を2群に、すなわち減塩食群(Low Salt Diet)(Na:0.03mmol/g diet)(通常ラット食中Na:0.12 mmol/g)及び高塩食群(High Salt Diet)(4% NaCl添加)に分け、2週間飼育した。股動静脈及び膀胱カテーテルを挿入後翌日、血圧、脈の測定とともに Clearance studyに供した。

抗ET抗血清 infusion：内因性ETの効果をblock及び確認の為、まず、以下の実験を行った。使用したET抗血清は、抗ET-1、家兎血清で、ET-1、ET-2、ET-3と同様に交叉した。Ang I、Ang II、AVP、ANP及びCGRPとは交叉しなかった。RIA法にて1000倍希釈時  $IC_{50}$ は 1.0-1.3pmol/mlであった。300gSD系雄ラットを手術による体液量喪失補正後、麻酔下肢静脈より、50倍希釈抗ET血清又は正常血清を2.5 $\mu\text{l}/\text{min} \times 60\text{min}$ 投与後、ET-3(0.25、0.5、1.0 nmol/kg)投与による腎血流量(RBF)(電磁血流計による測定)を測定した。正常血清投与後ET投与によりRBFは一過性に上昇後低下を認めた。(0.25nmol/kg:9 $\pm$ 7%RBFの減少、0.5nmol/kg:26 $\pm$ 6%減少、1.0nmol/kg:56 $\pm$ 12%減少)。しかし抗ET血清投与後は、ET投与後にてても、RBFに変化を認めなかった。従って以下のclearance 実験では、50倍希釈ET血清又は正常血清を2.5 $\mu\text{l}/\text{min} \times 60\text{min}$ 投与後行った。

Clearance 実験：15日目(手術翌日)に血圧、脈、GFR、RPG、尿電解質及びPRC(血漿レニン濃度)、PAC(血漿アルドステロン濃度)を測定した。

正常血清(X50)を2.5 $\mu\text{l}/\text{min} \times 60\text{min}$  infusionすると同時に、イヌリン

(GFR用)、PAH(RPF用)含有生理食塩水を1.2ml/hrX60min infusion後10分間X2回 clearance studyを行った。

その後、更に抗E T血清(X50)を2.5 $\mu$ l/minX60min infusionとともに再度イヌリン及びPAH clearance study(10分間X2回)を行った。また、time control studyとして、第2回目 clearance studyで抗E T血清の代わりに正常血清をinfusionした。

実験(2):SD系雄(16月例:680-800g)を実験(1)と同様2群に分け、それぞれ2週間減塩食群(Low salt Diet)及び高食塩群(High salt Diet)で飼育し、実験(1)と同様のclearance studyを行った。

結果(1)老年ラットの実験:体重、Ht、血圧、脈、更にGFR、RPFに両群間で差を認めなかった。しかし、尿Na排泄(UNa V)及びNa排泄率(FENa)は減塩群で低値、PRC、PACは逆に高値であった。若年ラットに抗E T血清を投与しても、両群ともBP、脈、GFR、RPFに変化を認めなかった。しかし、抗E T血清投与により減塩食群においてのみ、UNa V、FENa(UNa V 115 $\pm$ 44%、FENa:154 $\pm$ 51%)の増加とPRCの減少(PRC:25.9 $\pm$ 8.9%の減少)を認めた。しかし高食塩食群やtime controlでは認めなかった。

結果(2)老令ラットの実験:老令ラット減塩操作にてUNa V、FENaの低下とPRCの上昇が高食塩群に比べ認められた。また、GFRとRPFの低下が減塩群で認められた。抗E T血清を老令ラットに投与すると、減塩群で軽度であるが有意の血圧の低下を認めた。UV、UNa V、HRには両群とも抗E T抗体投与にて有意の変化を認めなかった。

結果(3)若年ラットと老年ラットの比較:老令ラットでは100gあたりのGFR、RPFとも、若年ラットに比較し有意に低下していた。減塩老令ラットでは減塩若年ラットに比べ、PRCが有意に低値であった。UNa V、FENaは高食塩老令ラットで高食塩若年ラットに比べ有意に低値であったが、これは老年ラットで食事摂取量が少ないことによる可能性が考えられる。

#### 4. エンドセリンの腎機能及び循環動態調節における役割

以上の結果で明らかになるように腎のナトリウム排泄能は、腎の循環動態、レニンアンジオテンシン・アルドステロン、心房性Na利尿ホルモ

ン、バゾプレシンなどの内分泌性因子と共に腎局所で産生されるparacrine 因子の調節を受けている。このようなparacrine 因子として従来プロスタグランジン、ロイコトリエンなどエイコサノイドが知られているが最近は局所で産生されるアンジオテンシンⅡ、血管内皮由来の血管弛緩因子(EDRF)および収縮因子(EDCF)が注目されている。中でも主要なEDCFであるエンドセリンについて多くの研究がなされている。

われわれの実験結果では抗ET抗体の投与は減塩下の若年ラットにおいて、血圧、心拍数など全身的な循環動態および腎血流量、糸球体濾過量に有意の変化を与えることなく、尿中Na排泄量を低下させた。また、老齢ラットにおいてはこの効果が認められなかった(1)(2)。

このことは、減塩によるET分泌の亢進あるいは作用の増強、尿中Na排泄量の選択的調節、ETのレニン分泌に対する影響および、加齢によるETに対する反応性の低下の可能性を示唆している。これらについて、(1)ET分泌の調節機構、特に腎局所における選択的ET産生、(2)ETによる腎機能の調節、(3)加齢のNa代謝に及ぼす影響に分けて論じることとする。

(1) ET分泌の調節機構 ETはブタ大動脈内皮細胞の培養濾過から21のアミノ酸よりなるペプチドとして単離同定された。現在ET-1、2、3のイソ体が知られているが、ヒトにおいて生理的に重要なものはET-1である。ET-1はまず、大分子ET-1として産生され次にエンドセリン転換酵素によりエンドセリンが生成される。アンジオテンシンの場合と同じく、生理作用の発現については大分子エンドセリンからエンドセリンへの転換が重要と推測されているが、現時点では遺伝子の発現レベルにおける調節機構の研究が進んでいる。すなわち、トロンビン、TGF- $\beta$ など血小板由来の活性物質によりET-1 mRNAの発現が著明に増加することが報告されている。このほか、アルギニンバゾプレシン(AVP)、TPA、エビネリン、ブラジキニン、インターロイキン-1、アンジオテンシンⅡ(AⅡ)、Ca-ionophoreがET-1の産生を促進することが知られている。また、血管に対するShear-stressもET-1産生を増加させる(3)。このうち、減塩食飼育に関係してETの産生増加に関与する可能性のある因子としてアンジオテンシンⅡと

、A V Pが挙げられる。A IIについては減塩食による体液量減少により傍糸球体装置よりのレニン分泌が亢進してA IIの産生が増加するという内分泌的機序が考えられるが、腎局所で産生されるレニン・アンジオテンシン系のparacrine作用の関与の可能性も否定できない。A V Pについても下垂体後葉より分泌されるもの以外に、血小板にも多くのA V Pが含まれていることが知られている。E Tの産生に血小板由来のトロンビン、T G F -  $\beta$ がE T産生に影響することから血小板由来のA V Pが腎局所においてE T産生をたかめる可能性がある。このように局所に産生されたA IIあるいはA V Pは内分泌学的作用を発揮することなく腎局所でE Tを産生することが可能と考えられる。また、局所作用という点では局所のE T産生能力および局所のE T感受性が問題になる。事実、腎循環系は特にE Tの血管収縮作用に感受性が高いことが報告されている(4)。また、正常ラットなどについては、種々の組織のうち腎が最もE Tの含有濃度が高いことが報告されている(5)。これには腎の血管内皮細胞と共に、糸球体メサンギウム細胞や腎上皮細胞もE Tを産生することが関係している。さらに、尿細管機能に関して、E TのmRNAは直血管と腎髄質で大量に発現しているという報告がある。E Tレセプターも糸球体と髄質内層に多く分布している(3)。他の部に影響することなく、この部に存在する尿細管機能に影響を与えることは可能と思われる。

(2) E Tによる腎機能の調節 E Tの腎機能調節には、その平滑筋収縮作用による直接効果と、他の生物学的活性物質産生に及ぼす効果の2つがある。このうちE Tの直接作用は血管収縮と糸球体メサンギウム細胞の収縮である。この結果、腎血流量と糸球体濾過量は減少する。

他の生物学的活性物質に対する影響として、エイコサノイド、レニン、A N Pに対する作用がある。エイコサノイドについては、培養平滑筋細胞のホスホリパーゼ活性を上昇させることが報告されている。腎については、ウサギの腎髄質内層の集合尿細管 Na/K ATPase活性をE Tが抑制すること、その作用はおそらくcyclooxygenase産物(エイコサノイド)を介することが報告されている(6)。A N PについてはE Tが心筋細胞からのA N P放出を促進することが報告されている(7)。E T投与時にみられる尿中Na排泄増加作用は、A N P分泌抑制作用を介するものとされている。E D R F (NO)は逆にA N P分泌性を抑制する(8)。

レニン分泌についてはJG細胞からのレニン放出を直接抑制するとされている(9)。しかし、*in vivo* においてはその血管収縮作用を介して、腎灌流圧を減少させ、レニン分泌促進的に働くと推測される。われわれの実験でも抗ET抗体の投与は減塩ラットの血漿レニン濃度を低下させた。これは、抗ET抗体によりETにより収縮していた糸球体輸入小動脈が弛緩しその灌流圧が減少したためと解釈される。

以上のようにETの腎機能に対する効果は多様であり、生体のおかれた条件の相違によりNa利尿的あるいはNa保持的に作用すると思われるがわれわれの実験結果は減塩下にあつては、腎におけるETの作用は増強しており、Na保持に働いていると推測される。

(3) 加齢のNa代謝に及ぼす影響、老年者に低Na血症の発症頻度が高いこと、その原因として腎のNa保持能力低下が関与していることをわれわれの患者の調査および老齢ラット実験結果は示している。腎のNa保持力についてもレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系など内分泌因子と共にEDCF、EDRF、エイコサノイドなどparacrine因子は重要な働きをしている。このうち血管内皮に由来する因子については老年者にみられる動脈硬化症など血管病変が動脈内皮の機能を障害し、その結果としてこれらの因子の産生に影響し得ることは容易に推測し得るところである。事実、動脈硬化性血管においてはEDRFの産生低下が報告されている。これに対して、われわれの減塩食下の老齢ラットに対する抗ET抗体の効果は、この条件下においてETが昇圧的に作用している可能性を示唆している。

## 5. おわりに

腎のNa排泄量の調節には多くの内分泌性およびparacrine性因子が関与している。しかもそれらの因子は独立に作用しているのではなく相互に関連して一つの系統的調節系を形成している。加齢については、腎組織そのものの加齢と共にこれらの調節系も加齢の影響を免れることはできない。特にEDRF、EDCFなど血管内皮由来の因子は、動脈硬化など血管系の病変に関連して機能に変化する可能性がある。糸球体濾過量など腎機能は加齢の影響を強く受けることが知られており、加齢に伴う腎機能の変化における血管内皮由来の諸因子の解析は今後の興味ある課題であろう。

文献

- 1) Yamada K, Yoshida S : The role of endogenous endothelin on renal functions in rats. *Am.J.Physiol.* 260 : F34-F38, 1991.
- 2) Yamada K, Yoshida S : Role of endogenous endothelin on renal function during altered sodium balance. *J.Cardiovascular Pharmacol* 17(Suppl-17) S290-S292, 1991.
- 3) Kon V, Badr KF : Biological actions and pathophysiologic significance of endothelin in the kidney. *Kid International* 40 :1-12 1991.
- 4) Pernow J, Boutier J-F, Franco-Cereceda A, Lacroix JS, Matran R, Lundberg JM : Potent selective vasoconstrictor effects of endothelin in the pig kidney in vivo. *Acta Physiol Scand* 134 : 573-574 1988.
- 5) Kitamura K, Tanaka T, Kato J, Eto T, Tanaka K : Regional distribution of immunoreactive endothelin in porcine tissue. : Abundance in inner medulla of kidney *Biochem.Biophys Res Commun* 161 : 348-352, 1989.
- 6) Zeidel ML, Brady HR, Kone BC, Gullans SR, Brenner BM : Endothelin, A peptide inhibitor of Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>ATPase in intact renal tubule cells. *Am.J.Physiol* 257 : C1101-C1107, 1989.
- 7) Fukuda Y, Hirata H, Yoshimi H, Kojima T, Kobayashi Y, Yanagisawa M, Masaki T : Endothelin is a potent secretagogue for atrial natriuretic peptide in cultured rat atrial myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 155 : 167-172, 1988.
- 8) Sanchez-Ferrer CF, Burnett JC, Lorenz RR, Vanhoutte PM : Possible modulation of release of atrial natriuretic factor by endothelium derived relaxing factor. *Am.J.Physiol* 259 : H982- H986, 1990.
- 9) Takagi M, Matsuoka H, Atarashi K, Yagi S : Endothelin : A new inhibitor of renin release. *Biochem. Biophys. Res. Commun* 157: 1164-1168, 1988.
- 10) Shimokawa H, Vanhoutte PM : Impaired endothelium-dependent

relaxation aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Circ Res.* 64 : 900-914, 1989.