

9344 食塩感受性及び非感受性高血圧症におけるドーパミンの役割

助成研究者:吉村 學(京都府立医科大学 医学部)

共同研究者:西村 真人(京都府立医科大学)

中西 正(京都府立医科大学)

高橋 伯夫(京都府立医科大学)

生体の食塩過剰摂取下に於ける血圧調節機構に個体差があり、過剰摂取で血圧上昇を来す群、即ち食塩感受性群と、血圧上昇を来さない群、即ち食塩非感受性群に大別される。臨床的にヒトに於いては本態性高血圧症患者を食塩感受性 (Salt sensitive; SS) 患者と非感受性 (Non-salt sensitive: NSS) 患者に分別すると、前者は本態性高血圧症患者の約4割、後者は約6割を占めるとされ、高血圧症の非薬物療法施行の上で2群の分別は重要である。非薬物療法を行うにあたり、食塩感受性患者には1日食塩摂取量5~6g以下に制限するよう指導しなければならないのに対し、非感受性患者においては摂取制限の程度が緩和される。そこで、15名の本態性高血圧症患者に高食塩食を摂取せしめて、昇圧した食塩感受性患者と昇圧しない非感受性患者の2群に分別し、両群における臨床検査値を求めた所、食塩感受性患者では非感受性患者に比べ尿中Na排泄量は有意に少なく、Naの体内貯留傾向が示された。レニン活性 (PRA) は両群ともに食塩負荷で低下したが、両群間に差はなかった。他方、血漿アルドステロン濃度 (PAC) は減塩期には両群間に差を認めないが、食塩負荷期には感受性群では非感受性群に比べ高い傾向を示し、食塩負荷時のアルドステロンの抑制不全が示された。尿中総並びに遊離型ノルアドレナリン排泄量は減塩期、食塩負荷ともに両群間に差はなかったが、食塩負荷により両群ともに有意に低下した。尿中総並びに遊離型ドーパミン排泄量は食塩負荷期の非感受性群で有意に亢進したが、感受性群では有意の変化がなかった。従って、食塩感受性高血圧症患者ではドーパミン系の作動不全があり、腎臓からのNa排泄不全並びにアルドステロン分泌抑制不全を来すと考えられた。次に食塩依存性高血圧モデル動物としてDOCA/食塩高血圧ラットを作成して、その血圧上昇度の高い食塩感受性ラット (High sensitive: HS rat) と上昇度の低い非感受性ラット (Low sensitive: LS rat) の2群に分別して、血中及び尿中の血管作動物質を検討した。食塩感受性ラット群のDOCA食塩負荷時のアルドステロンの分泌抑制は、非感受性群に比し軽度であった。尿中遊離型ノルアドレナリン排泄量は、感受性群において有意に亢進し、昇圧機序における交感神経系の関与が示唆された。一方、尿中遊離型ドーパミン排泄量は両群において増大した。腎Na排泄の主要な因子であるドーパミン放出量が両群で増量したことは血圧上昇に対する拮抗作用と考えられる。従って、DOCA食塩高血圧ラットを昇圧度よりHS群とLS群に分別すると、ヒトの本態性高血圧症に認められる食塩負荷時の血圧上昇群と血圧非上昇群におけるPRA、とPACの動態と近似する興味ある成績を得たが、尿中ノルアドレナリンとドーパミン排泄量についてはヒトとラットでは異なつた。本態性高血圧症とDOCA/食塩高血圧症の病態を同一視はできないが、食塩負荷にて生ずる個体差にNa貯留の動態が一部近似したベクトルを示すので、これらの作動性物質が発症あるいは進展に重要な役割を占めるものと推定される。

9344 食塩感受性及び非感受性高血圧症におけるドーパミンの役割

助成研究者：吉村 學（京都府立医科大学 医学部）

共同研究者：西村 眞人（京都府立医科大学）

中西 正（京都府立医科大学）

高橋 伯夫（京都府立医科大学）

研究目的

生体の食塩過剰摂取下に於ける血圧調節機構に個体差があり、過剰摂取で血圧上昇を来す群、即ち食塩感受性群と、血圧上昇を来さない群、即ち食塩非感受性群に大別される。臨床的にヒトに於いては本態性高血圧症患者を食塩感受性（Salt sensitive; SS）患者と非感受性（Non-salt sensitive: NSS）患者に分別すると、前者は本態性高血圧症患者の約4割、後者は約6割を占めるとされ、高血圧症の非薬物療法施行の上で感受性患者と非感受性患者の分別は重要である。非薬物療法を行うにあたり、食塩感受性患者には1日食塩摂取量5⁽¹⁾～6g⁽²⁾以下に制限するよう指導しなければならないのに対し、非感受性患者においては摂取制限の程度が緩和される。ラットに於いても食塩摂取に対する血圧上昇反応に個体差があり、食塩感受性高血圧ラットとして Dahl's S-rat が、非感受性ラットとして Dahl's R-rat が存在し、これらは典型的食塩依存型モデル動物として知られている。Dahl's S と R-rat の遺伝子解析により、Na調節ステロイド合成酵素活性差が腎Na排泄能に差を来すとされている。その他、食塩依存性高血圧症モデル動物としてDOCA/食塩高血圧ラットが知られている。

本研究では（Ⅰ）臨床研究として、本態性高血圧症患者に高食塩食を摂取せしめて、昇圧した食塩感受性高血圧症患者と昇圧しない非感受性高血圧症患者の2群に分別し、両群における血中及び尿中の血管作動物質、ホルモン、電解質の動態を検討して、昇圧又は非昇圧を来す因子を解析した。次で（Ⅱ）動物実験としてDOCA/食塩高血圧ラットを作成し、その血圧上昇度の高い食塩感受性ラット（High sensitive: HS rat）と上昇度の低い非感受性ラット（Low sensitive: LS rat）の2群に分別して、血中及び尿中の血管作動物質、ホルモンの動態を検討して、高血圧発症要因を解析した。これらの研究を通じて、ヒト並びにラットにおける食塩感受性高血圧症を来す因子を見出すことを目的とした。

研究方法

[I] 臨床研究

本態性高血圧症入院患者15名（男7名、女11名、平均年齢 62 ± 5 才、平均血圧 124 ± 5.2 mm Hg）を対象とし、常塩食（食塩約7g含有）を1週間投与して血圧が安定した後、減塩食（食塩2~3/日含有）を1週間（減塩期）、次で食塩負荷食（食塩20~22g/日含有）を1週間（食塩負荷期）投与した。減塩および食塩負荷期終了時に諸種検査を行った。血圧は15分臥床安静の後、自動血圧計（日本コーリン社製）で測定し、その平均値を用いた。

高血圧患者の減塩期最終日の平均血圧を基準として、食塩負荷期最終日における上昇率、を求め、その上昇率10%以上をsalt-sensitive (SS) 群、10%未満をnon-salt-sensitive (NSS) 群とし、2群に分けた。血漿レニン活性 (PRA) とアルドステロン濃度 (PAC) はラジオイムノアッセイ (RIA) にて測定した。尿中遊離型及び総カテコラミン濃度⁽³⁾ は高速液体クロマトグラフィー (HPLC) を用いて測定した。尿中NaとK濃度は自動分析器でもって測定した。

[II] 動物研究

実験 I

5週齢 Wistar系雄ラットの片腎をエーテル麻酔下に摘出した後に2群に分別し、DOCA群としてDOCA 10mg/週を皮下注射して、1%食塩水を飲用せしめ、また 対照群は水道水を飲用せしめた。DOCA投与2週間後 tail cuff法で尾動脈圧を覚醒下で測定し、収縮期圧160mm Hg以上の高血圧発症群を high sensitive 群 (HS群)、収縮期圧160mmHg未満を未発症群 low sensitive 群 (LS群) とさらに分別した。

血漿を用いてPRA及びPACをRIAにて測定し、塩酸性下蓄尿検体を用いて尿中遊離型カテコラミン濃度をHPLCを用いて測定した。

実験 II

5週齢の雄性 Wistar系ラットをエーテル麻酔下に片腎摘出し、続いて4群に分けてDOCA 150mgを含む シリコンゴム片を清潔操作下に皮下に埋没させ、実験期間中1%食塩水を飲用させたものをDOCA/食塩群とした。この他に食塩水の代わりに蒸留水を飲用させたものをDOCA/蒸留水群、ならびにDOCAを含まないシリコンゴム片を皮下埋没させ、1%食塩水を飲用させた食塩水群および蒸留水を飲用させた蒸留水群とした。実験は術後6週間、毎週1回代謝ケージにて24時間塩酸蓄尿を行い、続いて Tail-cuff法により収縮期血圧、脈拍数を測定した。尿試料はHPLC法によりカテコールアミン、RIA法によりアルギニン・バソプレシン (AVP) およびHPLC法により硝酸イオン (NO) をそれぞれ測定した。

研究結果

[I] 臨床研究

減塩期から食塩負荷期に移行した際の平均血圧の上昇度に個体差を認めた。上昇率10%

以上のSS群は7名が属してその上昇率は17%であり、上昇率10%以下のNSS群には8名が属してこの上昇率は5%であった。

食塩負荷期では、当然尿中Na排泄量が増加するが、SS群はNSS群に比べ尿中Na排泄量は有意に少なく、Naの体内貯留傾向が示された。一方、PRAは両群ともに食塩負荷で低下したが、両群間に差はなかった。他方PACは減塩期には両群間に差を認めないが、食塩負荷期にはSS群ではNSS群に比べ高い傾向を示し、SS群では食塩負荷時のPACの抑制不全が示された。

尿中総ノルアドレナリン排泄量は減塩期、食塩負荷ともに両群間に差はなかったが、食塩負荷により両群ともに有意に低下した。尿中総アドレナリン排泄量は減塩期には両群間に差はなかったが、SS群では食塩負荷期に有意に増加したがNSS群ではこの増加を認めなかった。尿中総ドーパミン排泄量は食塩負荷期のNSS群で有意に亢進したが、SS群では有意の変化がなかった。尿中遊離型ノルアドレナリン並びにアドレナリン排泄量については総ノルアドレナリン並びにアドレナリン排泄量と同様の排泄パターンを示した。尿中遊離型ドーパミン排泄量も総ドーパミン排泄量と近似した動態を示し、食塩負荷期ではNSS群で著増したが、SS群ではその上昇度はNSS群と比べて近値であった。

[II]動物実験

実験 I

DOCAと食塩投与2週間後の収縮期圧は有意に上昇し、この時点で便宜上収縮期圧160mmHg以上をHS群、160mmHg未満をLS群と分別した。DOCA食塩投与2週間後PRAはDOCA食塩投与群では有意に低値を示したがHS群、LS群の両群間に差異はなく、PACはDOCA/食塩投与群で有意に低下した。HS群のDOCA食塩負荷時のアルドステロンの分泌抑制は、LS群に比し軽度であった。尿中遊離型ノルアドレナリン排泄量は、HS群において有意に亢進し、昇圧機序における交感神経系の関与が示唆された。尿中遊離型ドーパミン排泄量は両群において有意に増大し、両群間に差を認めなかった。

実験 II

DOCAと食塩投与後の収縮期血圧は投与後1週から3週まで各群間で有意差なかったが、術後4週以降対照群に比し、DOCA/食塩群において有意に昇圧し、投与後5、6週にはDOCA/水群でも昇圧した。脈拍数は対照群に比しDOCA/食塩群では投与後4週以降有意に増加した。DOCA/食塩水群の尿中遊離型ノルアドレナリン排泄量は投与後1週から最終6週まで3週後を除き有意に増量した。尿中遊離型ドーパミン排泄量は対照群に比しDOCA/食塩群において投与後2週ないし3週において有意に増量したが4週以降は対照群のレベルに復した。尿中アルギニン・ワゾプレッシン排泄量は投与後1週から最終6週まで対照群に比べて著明な増量を認めた。尿中硝酸イオン(NO)排泄量は投与後2ないし3週の高血圧前期には対照群に比してDOCA/食塩群では有意に増量したが、昇圧を認めた4週では逆に有意に減量し、5週および6週は対照群のレベルに復した。

考案

食塩過剰摂取による血圧上昇機序としてはNa貯留による細胞外液の増加、これによる心拍出量の増加 又 $\text{Na}^+\text{-k}^+$ ATPaseの抑制による血管平滑筋のNa濃度上昇に伴う収縮に起因する末梢血管抵抗の上昇などが考えられるが、Na貯留を来す条件として腎臓のNa排泄機構に関与する腎産生ドーパミン、プロスタグランジンE、カリクレイン-キニン系の作動不全などが考えられている⁽⁴⁾。健常者に過剰の食塩を投与しても血圧は上昇しないが、食塩とミネラルコルチコイドホルモンとを併用投与すると血圧が上昇する⁽⁵⁾。一方、本態性高血圧症患者では食塩負荷に対する反応性に個体差があり、血圧上昇を来すものと来さないものがある。米国においては黒人が白人に比べて食塩感受性が高く、食塩の過剰摂取で血圧上昇を来し易いと考えられている。Kawasakiら⁽⁶⁾は米国人の本態性高血圧症患者にNa249mEq/日の食塩負荷で、約半数に昇圧を認めてSS群とNSS群の概念を提唱し、又Fujitaら⁽⁷⁾も同様にSS群での腎臓のNa排泄能低下が体内Na貯留を来たして血圧上昇を来すとし、SS群では減塩期において尿中PGE₂排泄量が有意に低いとし、腎の排泄機構にプロスタグランジンの関与を報告した。

私達も日本人の本態性高血圧症を対象として、食塩負荷時の昇圧度によりSS群とNSS群の2群に分別し、昇圧度の個体差の出現に関与する諸因子を解明しようと試みた。食塩負荷を行うとNSS群では尿中総ドーパミン排泄量が、Na排泄量とともに増加したが、SS群では有意の変化を認めず、尿中ドーパミンが腎Na排泄量に関与している可能性が示唆された⁽⁸⁾。従来、ドーパミンは利尿ホルモンとして知られ、腎血管拡張作用及び尿細管への作用が知らされている⁽⁹⁾。正常人において、末梢血管の血圧を変化させない量のドーパミン(2.6-7.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$)を投与すると腎血流量、糸球体ろ過量、尿中Na排泄量の増加を認め、又腎血管の他に遠位尿細管に対して、Na再吸収を抑制するとされている⁽¹⁰⁾。又、腎の尿細管細胞では血中又は尿中のL-DOPAよりドーパミンが産生される。尿中ドーパミンの遊離型は腎臓由来であり、抱合型は血中ドーパミンの濾過されたものである。そこで遊離型と抱合型とを別個に検討して、腎産生ドーパミンと食塩感受性との関係を検討した。今回の成績ではSS群に食塩負荷を行うとNSS群に比しNa及び遊離型ドーパミンの尿中排泄量の低下を認めることから、SS群では腎ドーパミンの産生能低下不全が存在することが示唆された。

次にPRA及びPACの動態を検討すると、食塩負荷期のSS群では、PRAの抑制に比しPACの抑制不全傾向を認め、この因子も本群でのNa貯留傾向に関与するものと考えられる。PACの分泌は、ACTH、レニン・アンジオテンシン系、血清K値、更に最近ではドーパミンなどにより調節を受けるとされているが、本研究で両群間にアルドステロン分泌調節の差異の存在が示唆されこれらアルドステロンの分泌調節因子の動態が異なることが考えられる。尚、ドーパミンは腎においてNa利尿因子として作動し、副腎ではアルドステロンの分泌を抑制し、これらの異常時に昇圧を来し低レニン性高血圧症の一因となる可能性が示唆されている。

ヒトにおける食塩感受性高血圧症と非感受性高血圧症の実験モデル動物としてDahl's S

-ratとR-rat⁽¹¹⁾が知られている。このDahl ratの遺伝子解析において遺伝的にS-ratはR-ratに比べてNa代謝調節ステロイド産生酵素である11- β -hydroxylase活性が高いとされ、この酵素活性の高値が食塩負荷にて血圧上昇を来す主な要因とされている⁽¹²⁾。Dahl S-ratではR-ratと比べて負荷された食塩を貯留し易く、同一の腎の灌流圧でNa排泄量を検討するとS-ratはR-ratの1/2程度とされている⁽¹³⁾。

同様に、食塩依存性高血圧モデル動物としてDOCA/食塩高血圧ラットがあり、ミネラルコルチコイドのDOCAと食塩を負荷して血圧上昇せしめる。DOCA/食塩ラットは外因的にDOCAと食塩で高血圧発症を来すのに対し、Dahl ratは食塩負荷のみで高血圧発症を来すが、昇圧機序が近似している。そこで、DOCA/食塩高血圧ラットを作成して、食塩の昇圧機序解析の対象とした。食塩に対する感受性の個体の反応差異を明確にする目的で、血圧上昇により2群に大別し、その要因および昇圧に関与する因子を検討した。

DOCA食塩投与2週間後、収縮期圧の上昇値によりHS群およびLS群に分別すると、前者は後者に比べて、DOCA食塩負荷によるアルドステロンの分泌抑制が軽度であった。一方、DOCA食塩高血圧ラットにおける交感神経系の関与は以前より知られ、交感神経終末におけるノルアドレナリンのstorage defectおよびturnoverの亢進しているとされているが、われわれの成績において尿中ノルアドレナリン排泄量の増量を認め、さらにHS群で有意に増量したことはDOCA食塩高血圧の発症に交感神経系が重要な役割を持つものと考えられる。又、腎Na排泄の主要な因子であるドーパミン放出量が両群で有意に増量したことは血圧上昇に対する拮抗作用と考えられる。従って、DOCA食塩高血圧ラットを昇圧度よりHS群とLS群に分別すると、ヒトの本態性高血圧症に認められる食塩負荷時のSS群とNSS群におけるPRA、とPACの動態と近似する興味ある成績を得たが、尿中ノルアドレナリンとドーパミン排泄量についてはヒトとラットでは異なった。本態性高血圧症とDOCA食塩高血圧症の病態を同一視はできないが、今回のわれわれの検討では食塩負荷前に認められる個体差ならびに食塩負荷後の昇圧過程における血管作動物質の動態が一部近似したベクトルを示すのでこれらの作動物質が発症あるいは進展に重要な役割を占めるものと推定される。

以上、本研究においてすべてのラットが一様にDOCA食塩投与により昇圧するのではなく、DOCA食塩に対する反応性に差異があり、昇圧し易い高感受性群と昇圧し難い低感受性群の2群に分別し得、高感受性群において交感神経の亢進並びにアルドステロンの抑制低下を認め、すなわちこれら因子がDOCA食塩高血圧発症に関与することが示唆された。

次に内皮由来血管拡張物質（EDRF：NO）のDOCA食塩血圧ラットの昇圧に占める役割について検討した。DOCA食塩ラットでは血圧が上昇しない投与後2週ないし3週では尿中硝酸イオン排泄量が増量し、初めて昇圧を認めた4週では逆に尿中硝酸イオンが有意に減量した。また、尿中遊離型ドーパミン排泄量は術後2週ないし3週の高血圧発症前期において増量を認めたが高血圧発症後は対照群のレベルに復した。これらの結果は、ドーパミンおよびNOが、DOCA/食塩高血圧の高血圧発症に抑制的に作用し、特に内因性NOとドーパミン

の産生減少が高血圧発症の引き金になっている可能性を示唆する。

強力な血管拡張物質であるNOは内皮細胞のみならず血管平滑筋細胞からも産生されることが明らかにされ⁽¹⁴⁾、さらに神経伝達物質としての生理活性をもつ可能性が示唆されている⁽¹⁵⁾。産生されたNOはその生理活性としての血管平滑筋弛緩作用を示した後、速やかに硝酸イオンになると考えられる。尿中に排泄される硝酸イオンの由来は内因性NO以外に飲料水や食物など外因性のもも含まれるが、NO合成酵素阻害剤であるL-ニトロアルギニンをラットに飲用させたところ、蒸留水を飲用させた対照群に比して尿中硝酸イオンの測定値が約90%以上も著明に低下し高血圧を発症することを既に明らかにした⁽¹⁶⁾。本法による尿中硝酸イオン測定は血圧調節に関与する内因性NOの産生量をほぼ反映していると考えられる。

先に報告したように⁽¹⁷⁾、自然発症高血圧ラットでは、尿中硝酸イオンの排泄量は対照のWKYラットに比して減少しており、内因性NOの産生調節が、血圧制御に強く関与することは明らかである。DOCA-食塩高血圧では、高血圧発症前期には内因性NOの産生が亢進し血圧上昇に拮抗しているが、昇圧因子であるノルアドレナリンやアルギニン・ワソプレシンの循環血中レベルの持続的な上昇等が血管内皮の機能的、器質的障害を惹起することが予想され、その結果内皮におけるNO産生が減少し、昇圧と降圧因子のバランスが破綻した時点で高血圧が発現する可能性を示唆している。

結語

I 臨床研究

本態性高血圧症患者に食塩負荷を行い、その昇圧度により2群に分別し、両群について下記の如き特徴を見出した。

- 1)食塩負荷時においてSS群はNSS群に比しNa尿中排泄量は有意に低下しNaの体内貯留傾向を認めた。
- 2)食塩負荷時においてSS群はNSS群に比し血漿アルドステロン量の低下が軽度であった。
- 3)食塩負荷時においてSS群はNSS群に比し尿中遊離型並びに総ドーパミン排泄量が有意に低値であった。

以上、本態性高血圧症患者を対象としその食塩負荷時における生体反応の個体差の存在を明らかにし、これを規定する諸因子として腎でのNa排泄能、この背景として血漿アルドステロン量と尿中ドーパミン排泄量などの諸因子において差異を見出し得た。

動物研究 I

ラットにDOCA食塩を負荷し、それぞれの昇圧値からHS群およびLS群に分別した。HS群は、LS群に比しDOCA食塩負荷後のPACの低下は軽度であり、尿中ノルアドレナリン排泄量の増量を認めた。以上DOCA食塩高血圧症の昇圧初期の昇圧度に個体差存在することを認め群間比較することによりDOCA食塩高血圧値の昇圧に関与する因子としてアルドステロン分泌動態、

並びに交感神経活動が関与することを明らかにした。

動物研究 II

DOCA食塩高血圧モデルの発症機序に内因性NO産生とドーパミンが共に関与することを見出した。即ち、高血圧発症前期には内因性NOとドーパミン産生が亢進して血圧上昇に拮抗するが、ノルアドレナリンなどの血管作動物質による血管内皮や腎尿細管の機能的かつ器質的障害によりNOやドーパミンの産生が低下、高血圧が発現する可能性が示唆された。

文献

- ① Guidelines Subcommittee: 1993 Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a WHO/ISH meeting. *Hypertens Res* 16: 149-161, 1993.
- ② The Joint National Committee: The fifth report of the joint national committee on detection, evaluation and treatment of high blood pressure. *Arch Intern Med* 153: 154-183, 1993.
- ③ Yoshimura, M., Komori, T., Nakanishi, T., Takahashi, H., Estimation of sulphoconjugated catecholamine concentrations in plasma by high-performance liquid chromatography. *Ann Clin Biochem* 30: 135-141, 1993.
- ④吉村 学、高橋伯夫: 食塩の昇圧機序。病態生理 10: 416-421, 1991.
- ⑤Kirkendall, W. M., Conner, & Abboud, F.: The effect of dietary sodium chloride on blood pressure, body fluids, electrolytes, renal function, and serum lipids of normotensive man. *Clin. Sci. Mol. Med.* 87: 418, 1976.
- ⑥Kawasaki, T., Delea, C., Bartter, F. & Smith, H.: The effect of high-sodium intakes on blood pressure and other related variables in human subjects with idiopathic hypertension. *Am. J. Med* 64: 193-198, 1978.
- ⑦Fujita, T., Henry, W., Bartter, F., Lake, C., & Delea, C.: Factors influencing blood pressure in salt sensitive patients with hypertension. *Am. J. Med.*, 69: 334-344, 1980.
- ⑧Shikuma, R., Yoshimura, M., Kambara, S., Yamazaki, H., Takashina, H., Takahashi, H., Takada, K., Ijichi, H.: Dopaminergic modulation of salt sensitivity in patients with essential hypertension. *Life Sciences* 38: 915-921, 1986.
- ⑨Goldberg, L., Volkman, P. H. & Kohli, J. D.: A comparison of the vascular dopamine receptor with other dopamine receptors.: *Annual Rev. Pharmacol. Toxicol.* 18:57-79, 1978.
- ⑩McDonald, R. H., Goldberg, L. I., Mcnay, J. L. & Tuttle, E.P.: Effect of dopamine in man. Augmentation of sodium excretion glomerular filtration rate and renal plasma flow. *J. Clin. Invest.* 43: 1116, 1976.

- ⑪Dahl, L. K. & heine, M.: Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ. Res.* 36: 692-696, 1975.
- ⑫Kurtz TW.: Genetic approaches in hypertension Keynote Lecture in 15 scientific meeting of the international society of hypertension, 1994.
- ⑬Tobian, L., Lauge, J., Azar, S., Iwai, J., Koop, D., Coffe, K., & Johnston, M.B.: Reduction of natriuretic capacity and renin release in isolated, blood perfused kidney of Dahl hypertensive-prone rats. *Circ. Res.* (Suppl. 1) 43: 92-98, 1978.
- ⑭Busse, R. Mulisch A.: Induction of nitric oxide synthase by cytokines in vascular smooth muscle cells. *FEBS.* 275: 87-90, 1990.
- ⑮Bredt, D.S. HWang, P.M., Glatt, C.E., Lowenstein, C., Reed, R.R., Snyder, S.H.: Localization of nitric oxide synthase indicating a neural role for nitric oxide. *Nature.* 347: 768-770, 1990.
- ⑯高橋伯夫、西村真人、中西 正、吉村 学: EDRF (NO) 合成阻害による高血圧モデルの病態解析 第15回日本高血圧学会総会抄録集、1991.
- ⑰Takahashi, H., Fukumitsu, S., Nishimura, M., Nakanishi, T., Hasegawa, T., Yoshimura, M. et al.: measurement of urinary excretions of nitrite and nitrate, and effects of inhibition of nitric oxide production on hemodynamics in SHR. *Gen. hypertens.* 218: 35-37, 1992.

Role of dopamine in salt-sensitive and non-salt sensitive hypertension

Manabu Yoshimura, Masato Nishimura, Tadashi Nakanishi, Hakuo Takahashi*

Department of Clinical Laboratory and Medicine
Kyoto Prefectural University of Medicine, Kansai Medical University*

Cardiovascular and renal responses to excess intake of salt are variable in each individual. Blood pressure responses to excess intake of salt are not uniform, increasing in some subjects but not increasing in other. Analyzing the pathogenesis of salt-induced hypertension, the patients of essential hypertension or DOCA/salt hypertensive rats were divided into two groups from the amplitude of blood pressure response to salt loading. Analyzing the endocrine and biochemical parameter from these two groups, the present studies were figured out the characteristic factors of salt-sensitive hypertension.

Clinically, the patients of essential hypertension were divided into two groups from the difference of blood pressure responses to high salt diet, such as salt sensitive (SS) and non-salt sensitive (NSS) patients. Fifteen patients of essential hypertension were classified into two groups, SS and NSS patients from the tentative criteria with 10% increase of mean blood pressure with the load of high salt diet from low salt diet. The SS patients showed the reduced urinary sodium excretion, the retention of sodium into body and poor suppression of aldosterone release in response to salt loading as compared with those of NSS patients. Decreased dopamine excretion from the kidney in response to high salt diet was one of major factors for natriuresis in SS patients, and poor natriuresis due to lack of renal dopamine production caused the retention of sodium and fluid which elevated blood pressure.

To demonstrate the animal model of salt sensitive and non-salt sensitive hypertension, DOCA/salt hypertensive rats were classified into two groups, such as high sensitive (HS) and low sensitive (LS) rats to DOCA/salt loading from the tentative criteria of 160 mmHg in systolic blood pressure. High-sensitive rats had the characteristic pattern, such as the enhancement of urinary excretion of noradrenaline and plasma aldosterone concentration. These dynamic change of parameters in high-sensitive rats of DOCA/salt rats was similar to those of salt sensitive patients in essential hypertension.

The clonological study of urinary excretion of renal dopamine (urinary free dopamine) and endothelium derived relaxing factor (EDRF) or nitric oxide (NO), urinary excretions of free dopamine and NO were increased during the prehypertensive stage. These results suggested that renal dopamine and endothelial NO played an important role for antagonizing against the elevation of blood pressure.

Based on both clinical and animal studies, it was found that blood pressure responses to salt loading were variable in individual patients or animals, and that salt sensitive patients or animals showed the characteristic pattern of sodium retention. Intensity of renal Na handling activity plays an important role for differentiation of salt sensitivity to hypertension.