

9 8 4 7 食塩感受性高血圧モデルの昇圧機序における脳内Na⁺チャネルの役割

助成研究者：西村 真人 (京都府立医科大学 臨床検査医学)

共同研究者：吉村 学 (京都府立医科大学 臨床検査医学)

脳内レニン-アンジオテンシン系(RAS)と脳内アミロライド感受性Na⁺チャネル(AMNaCh)との関連を薬理的及び分子生物学的手法を用いて検討し、食塩感受性高血圧における脳内Na⁺チャネルの役割を明らかにすることを目的とした。

DOCAまたは食塩の投与により、腎のレニンmRNAは有意に減少したが、視床下部及び下位脳幹部の脳内レニンmRNAは減少しなかった。同様に、アンジオテンシンI変換酵素(ACE)mRNAも、DOCAまたは食塩の投与により腎においては減少したが、脳では減少せず、下位脳幹部においては、DOCA-食塩の投与によりACE mRNAは上昇した。アンジオテンシンII 1型(AT1)受容体 mRNAは、DOCA-食塩投与により腎並びに脳において増加したが、その増加度は、腎に比べて脳で大であった。一方、アンジオテンシノゲン(AGT)mRNAは、脳・腎ともにDOCAまたは食塩投与により減少を示した。DOCA食塩高血圧ラットの視床下部・下位脳幹部のレニン、ACE、AT1受容体の遺伝子発現は、ベンザミル脳室内投与によりいずれも有意に抑制され、AGTの遺伝子発現は、ベンザミル脳室内投与により増加を示した。腎性高血圧ラットでは、ベンザミルの脳室内投与により、脳内のRAS遺伝子発現はいずれも変化しなかった。

以上より、DOCA食塩高血圧ラットでは、特にレニンとACEの遺伝子発現が腎に比べて脳で亢進している結果を得、DOCA食塩高血圧ラットでは脳内RASが腎臓に比べて相対的に活性化された状態にあり、これがDOCA食塩高血圧ラットの重要な昇圧機構である可能性が考えられた。加えて、DOCA食塩高血圧ラット視床下部・下位脳幹部のレニン、ACE、AT1受容体の各遺伝子発現は、ベンザミルの脳室内投与により有意に抑制された。これらの成績は、DOCA食塩高血圧ラットの脳内RASの亢進に脳内AMNaChが関与している可能性を示唆している。今回の成績は、ベンザミルによりブロックされる脳内AMNaChが脳内のNa⁺受容体の一つとして機能し、その詳細な機序は不明ながら、脳内RASの遺伝子発現に関与することにより、食塩感受性高血圧モデルの中枢性昇圧機構の一つとして、重要な役割をはたしている事示している。脳内RASとAMNaChとの関係は、今後詳細に検討すべき課題である。

9 8 4 7 食塩感受性高血圧モデルの昇圧機序における脳内 Na^+ チャネルの役割

助成研究者：西村 真人 (京都府立医科大学 臨床検査医学)
共同研究者：吉村 学 (京都府立医科大学 臨床検査医学)

1. 目的

食塩感受性高血圧の昇圧機序に、バソプレシン(AVP)分泌や交感神経活動亢進作用を有する脳内レニン-アンジオテンシン系(RAS)が関与している可能性がある。我々は、ラットに高塩投与時脳内視床下部のレニン遺伝子発現が亢進する事を見出し、食塩感受性高血圧モデルであるDOCA-食塩高血圧ラットでは腎とは異なり脳内のレニン遺伝子発現が抑制されないことを明らかにし、食塩の中枢性昇圧機構における脳内RASの重要性を示した [1]。しかしながら、過剰な食塩摂取が如何にして脳内RASを刺激し、交感神経活動促進やAVP分泌などの中枢性昇圧機構を作動させるのか、そのメカニズムは明らかではない。

中枢神経系は、視床下部・下垂体神経内分泌系・自律神経系等を介して、塩・水分代謝に重要な役割を果たしている。特に、視床下部前部は、山羊・猫・ラット等では細胞外液浸透圧または Na^+ 濃度を関知する部位と考えられている。また、高張食塩水のラット脳室内投与は、血圧・心拍数の上昇、交感神経活動の亢進、抗利尿ホルモンであるAVP分泌促進を惹起するが、これは脳脊髄液中の浸透圧増加によるものではなく、脳脊髄液中の Na^+ 濃度上昇によるとされている[2]。これらの実験成績は、脳脊髄液の Na^+ 濃度を関知し、交感神経活動・AVP分泌など食塩の中枢性昇圧機構に関係する、いわゆる Na^+ センサー、 Na^+ 受容体の存在を示唆するが、その実体は明らかではない。

他方、食塩感受性高血圧モデルにおける脳脊髄液中 Na^+ 濃度の関与については一定した見解が得られていない。Dahl食塩感受性高血圧ラットや片腎摘出後の自然発症高血圧ラット(SHR)では高塩摂取により脳脊髄液中の Na^+ 濃度が増加することが知られているが、DOCA-食塩高血圧ラットや食塩感受性SHRでは食塩摂取により脳脊髄液中 Na^+ 濃度の増加はみられない。しかしながら、このような食塩感受性高血圧モデルでは交感神経活動ならびにAVP分泌亢進が認められることから、脳脊髄液の Na^+ 濃度そのものではなく、 Na^+ 濃度を関知するメカニズムの変化が食塩感受性高血圧モデルの昇圧機構に重要であると思われる。

アミロライドによりブロックされる非電位依存性 Na^+ チャネルであるアミロライド感受性 Na^+ チャネル(AMNaCh)は大腸・腎臓において塩・水代謝に作用している

[3]。脳においても多量に存在しているが、その生理作用は明らかではなかった[4]。舌上皮では塩分知覚に働いていることから[5, 6]、中枢神経系のAMNaChが脳脊髄液・脳組織内のNa⁺濃度関知に関与している可能性がある。我々は、AMNaChの特異的なブロッカーである塩酸ベンザミルを用いて脳内AMNaChを薬理的にブロックすることにより、食塩感受性高血圧モデルであるDOCA-食塩高血圧ラットならびに脳卒中易発症性自然発症高血圧ラットの交感神経活動ならびにAVP分泌が減少し、高血圧が抑制されることを報告した [7]。即ち、脳内AMNaChが脳内Na⁺受容体の一つとして、食塩感受性高血圧の中枢性昇圧機構の一つとして機能している可能性がある。

今回の研究目的は、脳内RASと脳内AMNaChとの関連を薬理的及び分子生物学的手法を用いて検討し、食塩感受性高血圧における脳内Na⁺チャンネルの役割を明らかにすることである。

2. 研究方法

2.1. 食塩感受性高血圧モデルにおける脳及び腎のRAS遺伝子発現の検討

5週齢の雄性Wistar系ラットを片腎摘出後、1) sham-DOCA + 蒸留水投与群 (n = 6)、2) DOCA (150 mg/kg) + 1%食塩水投与群 (n = 6)、3) sham-DOCA + 1%食塩水投与群 (n = 6)、4) DOCA (150 mg/kg) + 1%食塩水投与群 (n = 6)、4つのグループに分類し、6週間後に断頭屠殺し、視床下部、下位脳幹部、ならびに腎臓のTotal RNAをCsCl-guanidine thiocyanate法により抽出した。以下に示す競合的RT-PCR法を用いて、視床下部、下位脳幹部、腎におけるレニン、アンジオテンシン変換酵素(ACE)、アンジオテンシンII 1型(AT1)受容体及びアンジオテンシノゲン(AGT)の遺伝子発現を検討した。

2.2. 食塩感受性及び非感受性高血圧モデルにおける脳室内または静脈内ベンザミル投与による血圧、心拍数、尿中AVP、ノルエピネフリン(NE)排泄量、ならびに脳内RAS遺伝子発現に対する影響の検討。

食塩感受性高血圧モデルとして、5週齢の雄性Wistar系ラットを片腎摘出後DOCA(150mg/kg)及び1%食塩水を6週間投与して作製したDOCA食塩高血圧ラット、食塩非感受性高血圧モデルとして8週齢時に両側腎動脈間大動脈結紮後4週目の腎性高血圧ラット[8]を用いた。これらの高血圧ラットの脳室内に浸透圧ミニポンプ(model 2001, Alza, Palo Alto, CA, USA)を用いて塩酸ベンザミル1 nmol/kg/日、10 nmol/kg/日またはvehicleを7日間投与、または塩酸ベンザミル10 nmol/kg/日を7日間頸静脈内に投与し、血圧、脈拍数、尿中AVP、NE排

| Target | Competitor amount, molecules/ug | PCR product size | Primer sequence (5'-3') |
|--------|--|---------------------|--------------------------------|
| Renin | 4.1 × 10 ⁵ (1.0 × 10 ⁶)* | 372bp(native) | CTGGGAGGCAGTGACCCTCAACATTACCAG |
| | | 263bp(competitor) | GAGAGCCAGTATGCACAGGTCATCGTTCCT |
| ACE | 5.5 × 10 ⁴ (1.8 × 10 ⁴)* | 317bp(native)† | CCTGATCAACCAGGAGTTTGCAGAG |
| | | 321bp(competitor)†† | GCCAGCCTTCCCAGGCAAACAGCAC |
| AGT | 4.0 × 10 ⁸ (1.6 × 10 ⁹)* | 810bp(native) | GACCGCGTATACATCCACCCCTTTCATCTC |
| | | 733bp(competitor) | GTCCACCCAGAACTCATGGAGCCCAGTCAG |
| AT1R | 2.5 × 10 ⁴ (4.0 × 10 ⁴)* | 607bp(native) | GGAAACAGCTTGGTGGTG |
| | | 419bp(competitor) | GCACAATCGCCATTATCC |

Table 1. PCR methods to detect renin-angiotensin system mRNAs.

Abbreviations: ACE, angiotensin I-converting enzyme; AGT, angiotensinogen;

AT1R, angiotensin II type-1 receptors; bp, base pairs.

*Different amounts of competitors were used for determination of kidney mRNA concentrations.

泄に与える影響を検討した。

実験終了時に脳及び腎を摘出し、視床下部、下位脳幹部、ならびに腎臓のTotal RNA をCsCl-guanidine thiocyanate 法により抽出した。競合的RT-PCR法を用いて、視床下部、下位脳幹部、腎におけるレニン、ACE、AT1受容体及びAGT の遺伝子発現を検討した。

2.3. 競合的RT-PCR

Table 1 に示すcompetitor であるcRNA 及びprimers を用いて、RASの競合的RT-PCR を行った。ACEのmutated cRNA はAvr II による切断部位に4 bpの挿入を有するため、native ACEとは異なり、mutated cRNAからのPCR産物にはAvr II 切断部位を欠いている。一方、native ACE mRNA からのPCR産物は、Avr II により195 bp と122 bp のfragments に切断される。PCRは、[α ³²P]dCTPを混じて行い、95°C, 1分間の後、95°C, 30秒、62°C(renin), 58°C(AGT, ACE), 55°C(AT1受容体), 30秒、72°C1分間のサイクルを40回とした。

PCR産物は、5% polyacrylamide gels にて電気泳動し、gel dryer (Model 543 Gel Dryer, Bio-Rad Lab, CA, USA) にて乾燥させた後、XAR-5 X-ray film (Eastman Kodak Co. NY, USA) に感光させ、autoradiographical signals を得た。autoradiographical signalsは、DC 40 camera (Eastman Kodak Co) にて撮影し、PCR産物のfragment intensity は、Scientific Imaging Systems

(BioMax 1D, Eastman Kodak Co)にて解析した。各々の、mRNA レベルは、以下の式によりもとめた。mRNA 発現量 (molecules/ μ g) = mutated cRNA 量 (molecules) \times (I_N/I_M) \times (C_M/C_N): I_N, native mRNA からのPCR産物の intensity; I_M, mutated cRNA からのPCR産物の intensity; C_N, native mRNA からのPCR産物に含まれるdCTP量; C_M, mutated cRNA からのPCR産物に含まれるdCTP量。

2. 4. 試薬

Benzamil {3,5- di amino- [ami no- (benzyl ami no)methyl ene]- 6- chloro pyrazi ne- carboxami de hydrochl ori de, Research Biochemi cals Internati onal, Natick, MA, USA} は、10% propyl ene glycol, 0.9% NaCl 溶液に溶解して、用いた。なお、pH は、7.5 に調節した。10% propyl ene glycol, 0.9% NaCl 溶液はベンザミルのvehicle として用いた。

2. 5. 統計

Data は、平均値 \pm SEMとして表した。群間の差異は、ANOVA 及びDuncan's multiple range test により検定し、 $P < 0.05$ をもって有意とした。

3. 結果

3. 1. 1. DOCA または食塩水投与時の血圧、脈拍数、血漿レニン活性、尿中AVP・NE排泄量の変化

Table 2 に示すように、DOCA または食塩水を6週間投与した結果、sham-DOCA + 蒸留水群に比べて、DOCA + 蒸留水群及びDOCA + 食塩水群にて収縮期血圧の増加を、sham-DOCA + 食塩水群、DOCA + 食塩水群にて脈拍数の増加を、DOCA または食塩水またはその両者の投与により血漿レニン活性の低下、DOCA-食塩水群において、尿中AVPならびにNE排泄量の増加を認めた。

3. 1. 2. DOCA または食塩水投与時の脳及び腎のRAS遺伝子発現の変化

DOCAまたは食塩の投与により、腎のレニンmRNA は有意に減少したが、視床下部及び下位脳幹部の脳内レニンmRNAは、減少しなかった (Fig. 1)。同様に、ACE mRNA も、DOCAまたは食塩の投与により腎においては減少したが、脳では減少せず、下位脳幹部においては、DOCA-食塩の投与によりACE mRNAは上昇した (Fig. 1)。AT1受容体 mRNA は、DOCA-食塩投与により、腎並びに脳において増加したが、その増加度は、腎に比べて脳で大であった (Fig. 2)。一方、AGT mRNA は、脳・腎ともにDOCAまたは食塩投与により、減少を示した (Fig. 2)。

| | SBP (mm Hg) | Pulse rate (beats/min) | Plasma renin activity (ng AngI/mL/h) | Urinary AVP (ng/d/g BW) | Urinary NE (pg/d/g BW) |
|------------------|----------------|---------------------------|--|----------------------------|---------------------------|
| D(-), Na(-)[n=6] | 155±6 | 376±6 | 2.2±0.5 | 18±2.3 | 1.8±0.1 |
| D(+), Na(-)[n=6] | 190±8** | 353±19 | 0.8±0.2** | 29±5.9 | 1.7±0.1 |
| D(-), Na(+)[n=6] | 164±3 | 427±16* | 0.6±0.3** | 44±9.4 | 1.9±0.2 |
| D(+), Na(+)[n=6] | 195±16** | 438±14** | 0.2±0.1** | 234±45.4** | 3.4±0.2** |

Table 2. Changes in systolic blood pressure, pulse rate, plasma renin activity, urinary excretion of arginine vasopressin (AVP) and norepinephrine (NE) by administration of deoxycorticosterone acetate and/or sodium chloride.

Abbreviations: D (+), deoxycorticosterone acetate (DOCA; D (-), sham-DOCA; Na (+), 1% NaCl drinking water; Na (-), distilled water; Ang I, angiotensin I; AVP, arginine vasopressin; NE, norepinephrine. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ versus D (-) Na (-) group.

3. 2. 1. 食塩感受性及び非感受性高血圧モデルにおける脳室内または静脈内ベンザミル投与による血圧、心拍数、尿中バソプレシン(AVP)、ノルエピネフリン(NE) 排泄量の変化

DOCA食塩高血圧ラットでは、ベンザミル脳室内投与により血圧の低下、尿中AVP・NE排泄の減少が認められたが (Fig. 3)、腎性高血圧モデルでは塩酸ベンザミル脳室内投与は、血圧、心拍、尿中AVP・NE排泄に影響を与えなかった (Fig. 4)。また、今回用いたいずれの高血圧モデルにおいて、ベンザミル静脈内投与は、血圧、心拍、尿中AVP・NE排泄に影響を与えなかった (Fig. 3, 4)。

3. 2. 2. 食塩感受性及び非感受性高血圧モデルにおける脳室内または静脈内ベンザミル投与による脳内RAS遺伝子発現の変化

DOCA食塩高血圧ラットの視床下部・下位脳幹部のレニン、ACE、AT1受容体の遺伝子発現は、ベンザミル脳室内投与によりいずれも有意に抑制され、AGTの遺伝子発現は、ベンザミル脳室内投与により増加を示した (Fig. 5)。一方、腎性高血圧ラットでは、ベンザミルの脳室内投与により、脳内のRAS遺伝子発現はいずれも変化しなかった。DOCA食塩高血圧、腎性高血圧ラットのいずれにおいても、ベンザミル静脈内投与は脳内RAS遺伝子発現に影響を与えなかった。

4. 考察

AMNaChは α 、 β 、 γ 、 δ の各サブユニットより構成され、アミロライド結合部位は α サブユニットに存在することが確認されている。AMNaChの脳内における正

確な分布は報告されていないが、視床下部に多量に存在することは我々も確認している。高張食塩水脳室内投与時の血圧・心拍・交感神経活動ならびに血漿バソプレシンの増加が塩酸ベンザミルの脳室内前投与により抑制し得たこと [7]、ならびに舌上皮においてはAMNaChが塩分知覚に作用している点 [5, 6] を併せ考えるとベンザミルにより抑制される脳内AMNaChが脳内のNa⁺センサー、Na⁺受容体の一つとして作用し、食塩の重要な中枢性昇圧機構である交感神経活動及びAVP分泌の促進に関与している可能性がある。

ベンザミル脳室内持続投与時の反応は、食塩感受性と非感受性高血圧モデルの間で完全に異なっていた。この結果は、脳内AMNaChが、交感神経活動やAVP分泌等の食塩感受性高血圧モデルの中枢性昇圧機構の維持に深く関与していることを示している。食塩感受性高血圧モデルにおいて、脳内AMNaChが如何にして交感神経活動やAVP分泌に関係するのかは明らかではないが、これらの食塩感受性高血圧モデルでは脳内のAMNaChが活性化されている可能性がある。アルドステロン等の鉱質コルチコイドは膜メチル化によりAMNaChを活性化しAMNaChのNa⁺選択性を高める。また、AVPは、AMNaChの細胞内貯蔵部位より高いNa⁺選択性をもつ活性型AMNaChを膜に組み入れる働きを持つ。DOCAはアルドステロン様の鉱質コルチコイド作用を有しており、またDOCA食塩高血圧ラット及びSHRSPでもAVP分泌は増加していることから、これらが脳内のAMNaChの活性化を促し、交感神経活動やAVP分泌促進などの昇圧機構の維持に働いている可能性がある。

今回の検討から、DOCA食塩高血圧ラットでは、特にレニンとACEの遺伝子発現が腎に比べて脳で亢進している結果を得、DOCA食塩高血圧ラットでは脳内RASが腎臓に比べて相対的に活性化された状態にあり、これがDOCA食塩高血圧ラットの重要な昇圧機構である可能性が考えられた。加えて、DOCA食塩高血圧ラット視床下部・下位脳幹部のレニン、ACE、AT1受容体の各遺伝子発現は、ベンザミルの脳室内投与により有意に抑制された。これらの成績は、DOCA食塩高血圧ラットの脳内RASの亢進に脳内AMNaChが関与している可能性を示唆している。

5. 今後の課題

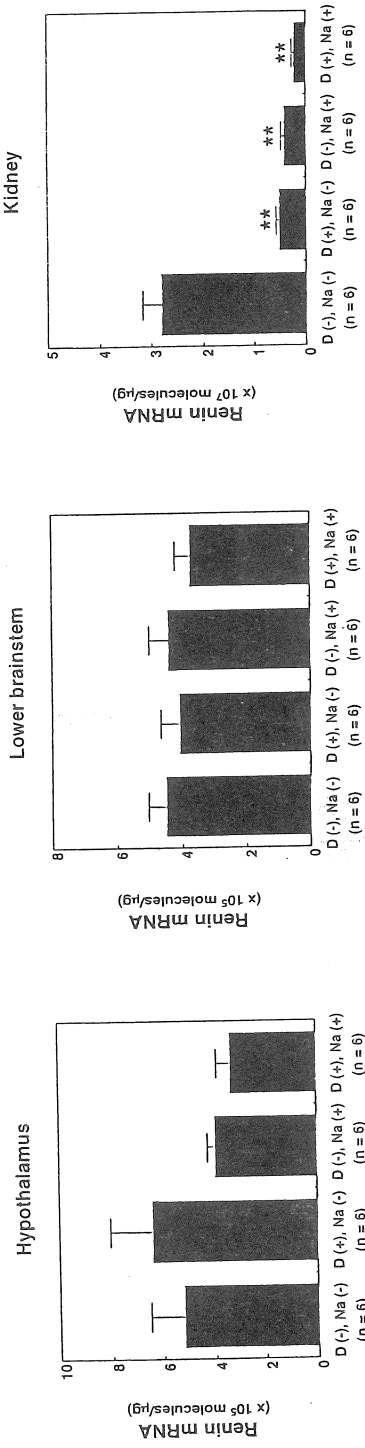
食塩感受性高血圧の主な原因は、腎からのNa⁺排泄能の低下に求められてきた。即ち、食塩の過剰な摂取とNa⁺排泄能の低下はNa⁺貯留をもたらし、交感神経活動・AVP分泌の増加を惹起し血圧上昇につながる。しかしながら、Na⁺貯留と交感神経活動・AVP分泌の増加を結びつけるメカニズムは明らかではなかった。今回の成績は、ベンザミルによりブロックされる脳内AMNaChが脳内のNa⁺受容体の一つとし

て機能し、その詳細な機序は不明ながら、脳内RASの遺伝子発現に関与することにより、食塩感受性高血圧モデルの中枢性昇圧機構の一つとして、重要な役割をはたしている事を示している。脳内RASとAMNaChとの関係は、今後詳細に検討すべき課題である。

6. 文献

1. Nishimura M, Nanbu A, Ohtsuka K, Takahashi H, Iwai N, Kinoshita Yoshimura M. Sodium intake regulates renin gene expression differently in the hypothalamus and kidney of rats. *J Hypertens*, 15:509-516, 1997.
2. Bunag RD, Miyajima E. Sympathetic hyperactivity elevates blood pressure during acute cerebroventricular infusions of hypertonic salt in rats. *J Cardiovasc Pharmacol*, 6: 844-851, 1984.
3. Benos DJ, Awayda MS, Ismailov II, Johnson JP. Structure and function of amiloride-sensitive Na⁺ channels. *J Membr Biol*, 143: 1-18, 1995.
4. Vigne P, Champigny G, Marsault R, Barbry P, Frelin C, Lazdunski M. A new type of amiloride-sensitive cationic channel in endothelial cells of brain microvessels. *J Biol Chem*, 264: 7663-7668, 1989.
5. Avenet P, Lindemann B. Amiloride-blockable sodium currents in isolated taste receptor cells. *J Membr Biol*, 195: 245-255, 1988.
6. Heck GL, Mierson S, DeSimone JA. Salt taste transduction occurs through an amiloride-sensitive sodium transport pathway. *Science*, 223: 403-405, 1984.
7. Nishimura M, Ohtsuka K, Nanbu A, Takahashi H, Yoshimura M. Benzamil blockade of brain Na⁺ channels averts Na⁺-induced hypertension in rats. *Am J Physiol*, 274: R635-R644, 1998.
8. Nishimura M, Milsted A, Block CH, Brosnihan KB, Ferrario CM. Tissue renin-angiotensin systems in renal hypertension. *Hypertension*, 20: 158-167, 1992.

A



B

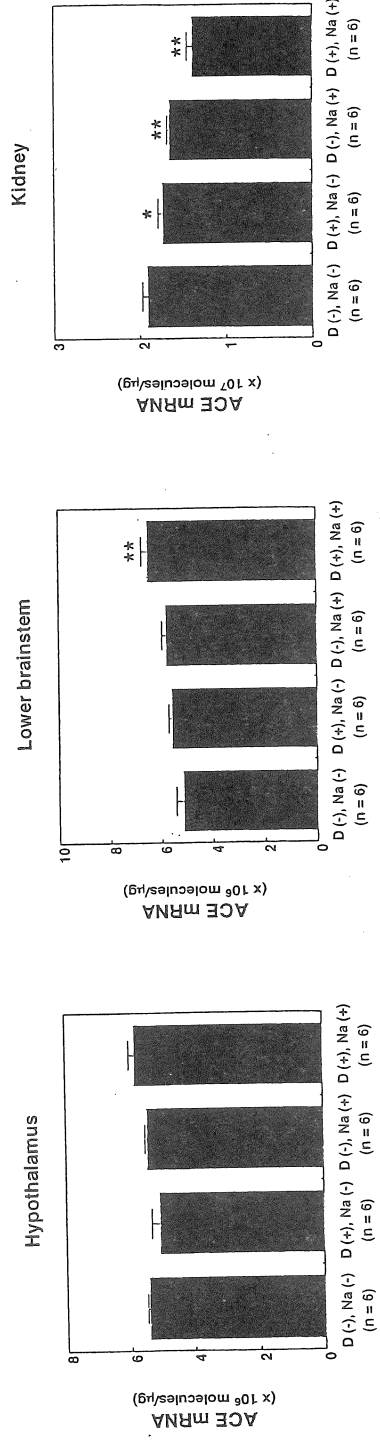
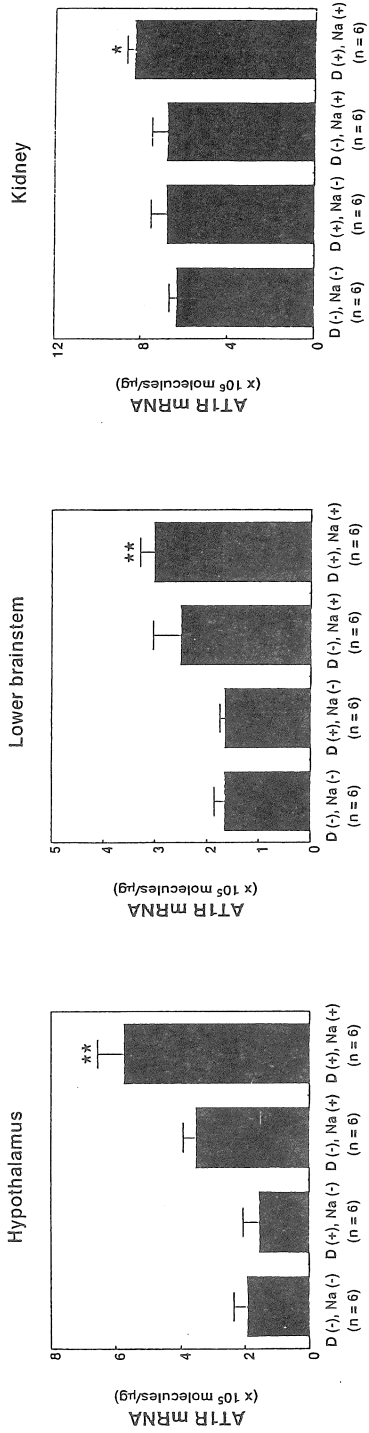


Fig. 1 Changes in the expression of renin mRNA (A) or angiotensin I-converting enzyme (ACE) mRNA (B) in the brain (hypothalamus and lower brainstem) and the kidney induced by administration of DOCA (D) and/or sodium chloride (Na) in rats. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with D(-), Na(-).

A



B

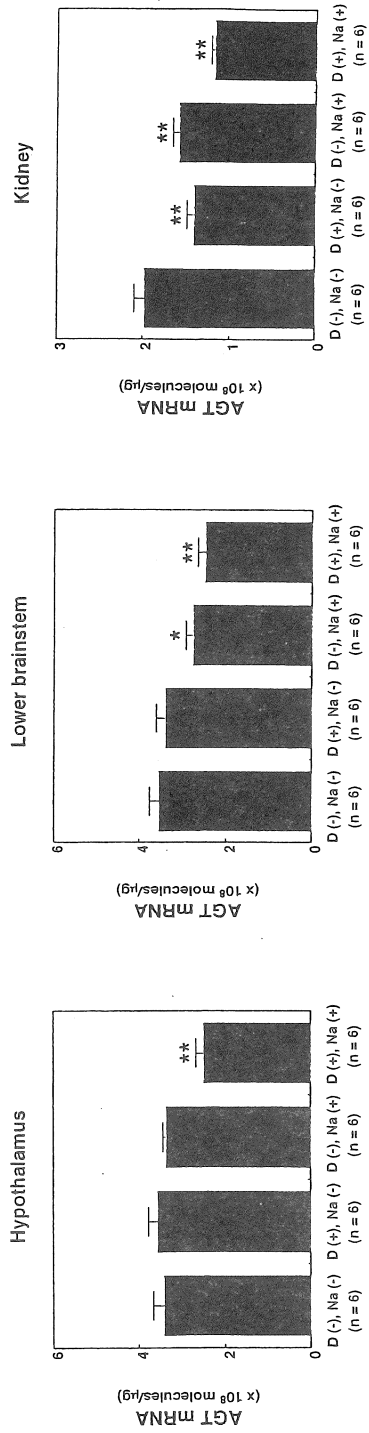


Fig. 2 Changes in the expression of angiotensin II type-1 receptors (AT1R) mRNA (A) or angiotensinogen (ATG) mRNA (B) in the brain (hypothalamus and lower brainstem) and the kidney induced by administration of DOCA (D) and/or sodium chloride (Na) in rats.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with D(-), Na(-).

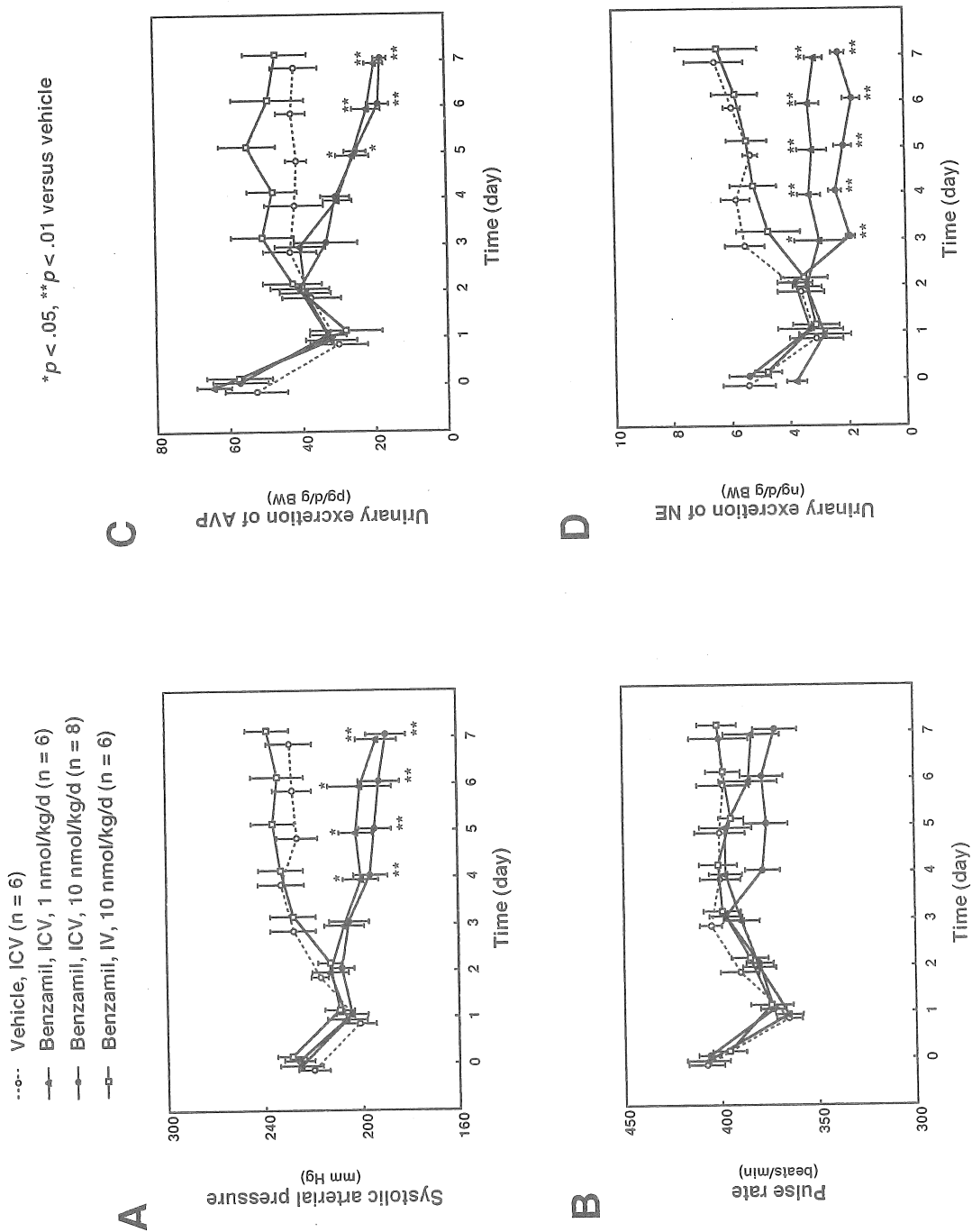


Fig. 3 Responses of systolic arterial pressure (A), pulse rate (B), and urinary excretion of arginine vasopressin (AVP; C) and free norepinephrine (NE; D) to a 7-day intracerebroventricular infusion of benzamil hydrochloride or vehicle and to intravenous infusion of benzamil hydrochloride in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertensive rats.

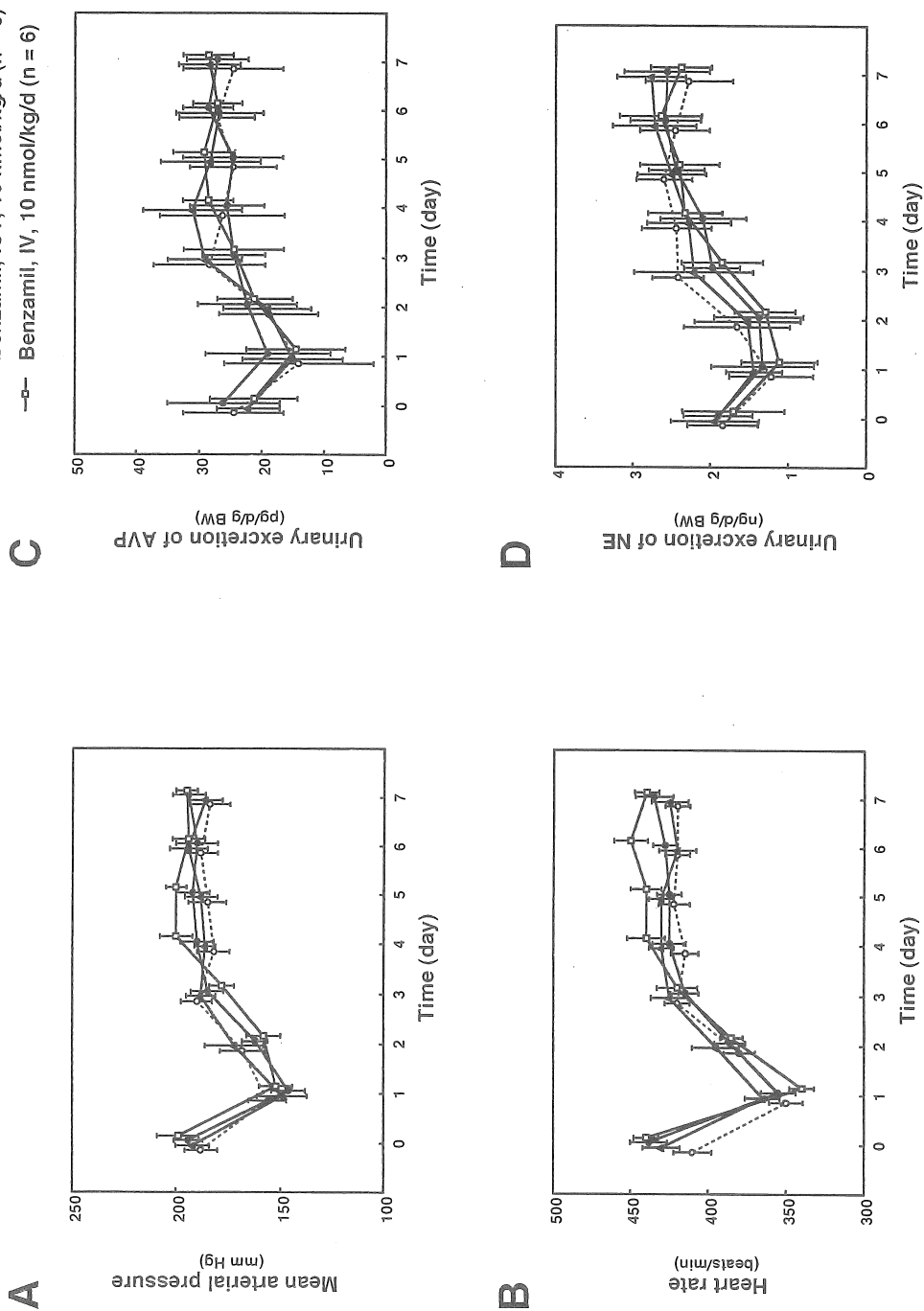


Fig. 4 Responses of mean arterial pressure (A), heart rate (B), and urinary excretion of arginine vasopressin (AVP; C) and free norepinephrine (NE; D) to a 7-day intracerebroventricular infusion of benzamil hydrochloride or vehicle and to intravenous infusion of benzamil hydrochloride in aortic-ligated renal hypertensive rats.

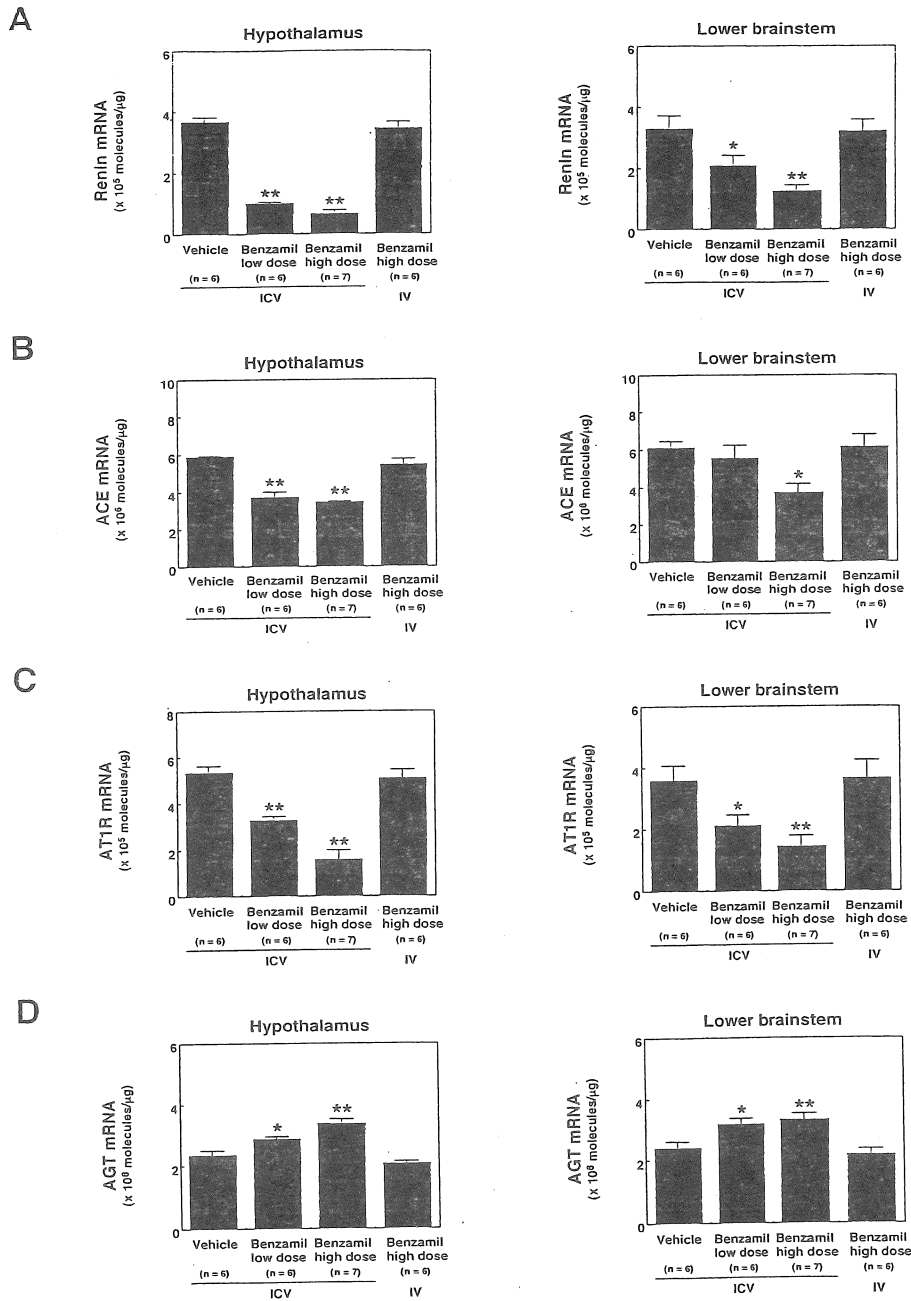


Fig. 5 Effects of intracerebroventricular (ICV) or intravenous (IV) infusion of benzamil hydrochloride on the gene expression of renin (A), angiotensin I-converting enzyme (ACE) (B), angiotensin II type-1 receptors (AT1R) (C), and angiotensinogen (AGT) (D) in the hypothalamus and the lower brainstem of DOCA-salt hypertensive rats. Benzamil, low dose, 1 nmol/d/kg body weight; high dose, 10 nmol/d/kg body weight.

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, compared with the group of vehicle infusion.

Role of brain Na⁺ channels in the pressor mechanism of salt-sensitive hypertensive models.

Masato Nishimura and Manabu Yoshimura
Department of Clinical and Laboratory Medicine,
Kyoto Prefectural University of Medicine

Summary

Changes in the renin-angiotensin system (RAS) mRNAs in the brain and the kidney of rats after administration of deoxycorticosterone acetate-salt (DOCA) and/or sodium chloride were assessed by using a competitive polymerase chain reaction method. Benzamil, a blocker of amiloride-sensitive sodium channels, was infused intracerebroventricularly or intravenously for 7 days in DOCA-salt or renal hypertensive rats, and the effects of benzamil on the brain RAS mRNAs were determined. Renin and angiotensin I-converting enzyme (ACE) mRNAs were not downregulated in the brain of rats administered with DOCA and/or salt, whereas these mRNAs were decreased in the kidney. Intracerebroventricular infusion of benzamil decreased renin, ACE, and angiotensin II type-1 (AT1) receptors mRNAs in the brain of DOCA-salt hypertensive rats, but not of renal hypertensive rats. The gene expression of the brain RAS, particularly renin and ACE, is regulated differently between the brain and the kidney in DOCA-salt hypertensive rats, and benzamil blockable brain sodium channels may participate in the regulation of the brain RAS mRNAs.