

助成番号 0910

## 脳におけるプロレニン受容体の発現と塩代謝の中枢機構の解析

高橋 和広

東北大学大学院医学系研究科内分泌応用医科学分野

**概要** ヒトを含む陸上動物は、長年にわたる進化の過程と生存競争の結果、環境の乾燥に対して体内に塩分と水分を保ち、ホメオスタシスを維持する生体防御機構が発達している。体内に塩分を保つ第一の内分泌機構として、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系が挙げられる。レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系は脳にも存在して中枢性水電解質代謝調節を担い、脳を通した体内の「塩」の調節も行っている。(プロ)レニン受容体((P)RR: (pro)renin receptor)は、レニンまたはプロレニンに特異的に結合する受容体として同定された。(P)RRは350個のアミノ酸からなる一回膜貫通型の受容体である。プロレニンは、アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシン I に変換するレニン活性はきわめて低いが、(P)RRへの結合により、プロレニンのレニン活性がレニンと同等に増大する。さらに、レニンやプロレニンの(P)RRへの結合は、MAPK等の細胞内シグナルを刺激して、細胞増殖を促進する。しかしながら、(P)RRのヒト脳組織における詳細な発現は未だ十分に検討されていない。本研究では、脳と下垂体における(P)RRの発現、ヒト視床下部における(P)RRの発現及びバソプレッシン・オキシトシンとの共存、さらに自然発症高血圧ラットにおける脳内(P)RRの発現変化を検討した。定量的RT-PCRでは、(P)RR mRNAの発現が視床下部を始め、今回検討した多くのヒト中枢組織で認められた。特に下垂体、前頭葉において(P)RR mRNAが高発現であった。ヒト視床下部の室傍核や視索上核において、多数の神経細胞が(P)RR陽性に染色された。連続切片を用いた免疫組織染色では、ヒト視床下部の室傍核や視索上核の大細胞において、(P)RRはバソプレッシンやオキシトシンと共存が認められた。自然発症高血圧ラット(SHR)の脳において、(P)RRの発現変化をRT-PCRによって検討したところ、(P)RR mRNAの発現量は、8週齢SHR・16週齢SHRにおいて、同週齢Wistar-Kyotoラット(WKY)と比べて有意な増加を示した。レニン mRNAの発現量も同様に、8週齢SHR・16週齢SHRにおいて同週齢WKYと比べて有意な増加がみられた。以上から、(P)RRは脳組織と下垂体において広く発現しており、中枢性のRASの活性化を介して、中枢性の電解質・水代謝制御、血圧調節、バソプレッシン・オキシトシンを含む下垂体ホルモン分泌調節に関与している可能性が示唆された。

## 1. はじめに

ヒトを含む陸上動物は、長年にわたる進化の過程と生存競争の結果、環境の乾燥に対して体内に塩分と水分を保ち、ホメオスタシスを維持する生体防御機構が発達している。体内に塩分を保つ第一の内分泌機構として、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAS)系が挙げられる。RAS系は脳にも存在して中枢性水電解質代謝調節を担い、脳を通した体内の「塩」の調節も行っている<sup>(1-3)</sup>。

アンジオテンシノーゲンは主に肝臓で合成され循環血中に放出され、レニンによりアンジオテンシン I に変換され

る。アンジオテンシン I は生理的に不活性であり、主に肺や腎血管内皮細胞の細胞膜上に存在するアンジオテンシン変換酵素によりアンジオテンシン II に変換される。アンジオテンシン II は、主に血管平滑筋や心、腎、副腎皮質、肝、脳等の各組織の細胞膜上に分布しているアンジオテンシン I 型受容体と結合し、種々の生理活性を示す。また、アンジオテンシン II は腎尿細管に存在するNa<sup>+</sup>チャネルを直接的に活性化することでNa<sup>+</sup>の再吸収を促進する。更に、副腎皮質からのアルドステロン合成分泌を刺激することで抗利尿作用を示す。このように、循環血中にお

けるRASは昇圧作用を示し、この経路は循環RASと呼ばれる。循環RASは古くから研究されている循環ホルモン系であり、主に血行動態の調節及び維持に関与していると考えられている。さらにレニンやアンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン変換酵素などを含むRAS構成因子は脳にも発現しており、アンジオテンシンIIは脳において、交感神経系を賦活化することによる昇圧作用、食塩・水分摂取の増加、バソプレッシン等の下垂体ホルモン分泌促進など、多くの中樞作用を有することが知られている<sup>(1-3)</sup>。

(プロ)レニン受容体((P)RR: (pro)renin receptor)は、レニンまたはプロレニンに特異的に結合する受容体であり、1996年にNguyenらによってその存在が初めて提唱され、2002年にヒトの腎メサンギウム細胞からcDNAがクローニングされた<sup>(4,5)</sup>。ヒト(P)RR遺伝子は、性染色体であるX染色体p11.4に存在する。(P)RRは、350個のアミノ酸からなる一回膜貫通型の受容体である。プロレニンは、アンジオテンシノーゲンをアンジオテンシンIに変換するレニン活性はきわめて低いが、(P)RRへの結合により、プロレニンのレニン活性がレニンと同等に増大する。さらに、レニンやプロレニンの(P)RRへの結合は、MAPK等の細胞内シグナルを刺激して、細胞増殖を促進する。

(P)RRは脳、心、肝、腎、膵、胎盤、糸球体メサンギウム細胞、腎皮質動脈・冠状動脈の平滑筋細胞の細胞膜上に発現していることが報告されている。しかしながら、(P)RRのヒト脳組織における詳細な発現は未だ十分に検討されていない。(P)RRは、脳において中枢性塩代謝に重要な役割を果たしている可能性が考えられるので、本研究では、脳と下垂体における(P)RRの発現、ヒト視床下部における(P)RRの発現及びバソプレッシン、オキシトシンとの共存、さらに自然発症高血圧ラットにおける脳内(P)RRの発現変化を検討した<sup>(6)</sup>。

## 2. 方法

### 2.1 ヒト中枢組織

本研究は、東北大学大学院医学系研究科倫理委員会承認のもと施行した。ヒト脳組織及び下垂体は、死後4時間以内に、東北大学大学病院病理部にて行われた剖検時に摘出した。RT-PCRで使用したヒト脳組織と下垂体は、それぞれ神経学的異常あるいは内分泌学的異常のない31-73歳の8人の対象者(男性4人、女性4人)と47-70

歳の4人の対象者(男性3人、女性1人)から得られた。摘出した脳組織は、前頭葉・側頭葉・後頭葉・小脳半球・小脳虫部・延髄・橋・視床・視床下部である。免疫組織染色で使用した組織は、視床下部と下垂体を35-75歳の5人の対象者(男性4人、女性1人)から得た。これらの組織は10%ホルマリンで固定し、パラフィン包埋した。

### 2.2 実験動物

実験動物の取り扱いは、国立大学法人東北大学により作成された「国立大学法人東北大学における動物実験等に関する規程」及び、The National Institutes of Health (NIH) Guide for the Care and Use of Laboratory Animalsに基づいて行った。

高血圧モデルである高血圧自然発症ラット(SHR; spontaneously hypertensive rat)と対照として同週齢Wistar-Kyotoラット(WKY)を用いて、脳組織中(P)RR mRNAの発現の変化を検討した。50 mg/kg ペントバルビタール麻酔下、8週齢・16週齢雄性SHR及びWKY(n=6)の脳を摘出した。摘出後、直ちに液体窒素で凍結し、RNA抽出を行うまで-80°Cで保存した。

### 2.3 抗体

共同研究者である戸恒らによりウサギにて作成された抗(P)RR血清を使用した<sup>(7,8)</sup>。(P)RRに対する抗体は、合成ヒト(P)RR<sub>224-237</sub>(ヒト(P)RRの224-237残基の14残基からなる合成アミノ酸(TaKaRa, Otsu, Japan)によるカスタム合成)を抗原としてウサギに免疫することで作製された。ヒト(P)RRの224-237残基のアミノ酸配列は、ラット(P)RRの223-236残基のアミノ酸配列と100%の相同性を持っている。既報の抗バソプレッシン血清<sup>(9)</sup>と市販の抗ヒトオキシトシン血清(Peninsula Laboratory, Belmont, CA)を用いた。

### 2.4 RT-PCR

TRIzol 試薬(Invitrogen, Carlsbad, CA)を使用して、total RNAを抽出した。逆転写反応は先行研究に準じて行なった<sup>(10,11)</sup>。定量的RT-PCRによりmRNA発現量を定量した。定量的RT-PCRには、目的とするペプチドのcDNA配列を増幅するprimerと同一のprimerで増幅する塩基数の異なるmutant DNA(competitive reference standard(CRS)-DNA)を使用し、PCRを競合させる方法を用いた(CQ-PCR; competitive quantitative RT-PCR)。シグナル強度の計測にはScion Image Beta 4.02 for Windows 95 to XP software(Scion Corp., Frederick, MD)を使用し

た。

## 2. 5 免疫組織染色

剖検時得られたヒト視床下部を用いた。10% ホルマリン固定・パラフィン包埋し、3  $\mu\text{m}$  で薄切し、(P)RR に対する免疫組織染色を Vectastain ABC kit (Vector)を用いた ABC 法 (avidin-biotinylated peroxidase complex)により、既報のように施行した<sup>(12)</sup>。抗 (P)RR 血清は、1 : 4,000 に希釈して用いた。ヒト視床下部において、(P)RR とバソプレッシンあるいはオキシトシンとの共存関係について検討するために、連続切片を用いて (P)RR とバソプレッシンあるいはオキシトシンの免疫染色を行った。

## 3. 結果

### 3. 1 ヒト中枢組織における定量的 RT-PCR

Figure 1 にヒト中枢組織における (P)RR mRNA の発現量を示す。(P)RR mRNA の発現が視床下部を始め、今回検討した多くのヒト中枢組織 (前頭葉・側頭葉・後頭葉・小脳半球・小脳虫部・延髄・橋・視床・下垂体) で認められた。特に下垂体・前頭葉において (P)RR mRNA の高発現が認められた。

### 3. 2 ヒト視床下部における免疫組織染色

ヒト視床下部の室傍核 (Figure 2A) や視索上核 (Figure 2B) において、多数の神経細胞が (P)RR 陽性に染色された。室傍核では視索上核と比べて (P)RR が強く発現していることが観察された。吸収試験において、(P)RR 様免疫反応性の減弱が認められた。また、一次抗体として正常ウサギ血清を用いた免疫組織染色では、ヒト視床下部に非特異的な免疫反応は認められなかった。

(P)RR とバソプレッシンの染色図において、共存関係が見られる陽性細胞を①～⑨で示した。連続切片において同一のニューロンを検討し、(P)RR は室傍核 (Figure 3A, 3B) と視索上核 (data not shown) の大細胞においてバソプレッシンと共局在していた。オキシトシンについても同様に共存関係が見られる陽性細胞を①～⑨で示した。(P)RR は室傍核 (Figure 3C, 3D) と視索上核 (data not shown) の大細胞においてオキシトシンと共局在していた。

さらに、下垂体においては、前葉細胞がびまん性に

(P)RR 陽性に染色された。(Figure 2C, 2D)。下垂体後葉は染色されなかった (Figure 2C)。

### 3. 3 SHR における定量的 RT-PCR

8 週齢・16 週齢の SHR 及び WKY の脳における (P)RR とレニンの mRNA 発現量を Figure 4 に示す。8 週齢 SHR における (P)RR mRNA 発現量は、同週齢 WKY に比べ、約 1.6 倍と有意に増加していた ( $p = 0.03$ )。また 16 週齢 SHR も同週齢 WKY と比べて、1.5 倍と有意な増加が確認された ( $p = 0.01$ )。

レニン mRNA の発現量も、8 週齢 SHR において、同週齢 WKY と比べて約 1.8 倍と有意な増加を示した ( $p = 0.03$ )。また、16 週齢 SHR も同週齢 WKY と比べて、2.4 倍と有意な増加が確認された ( $p = 0.002$ )。

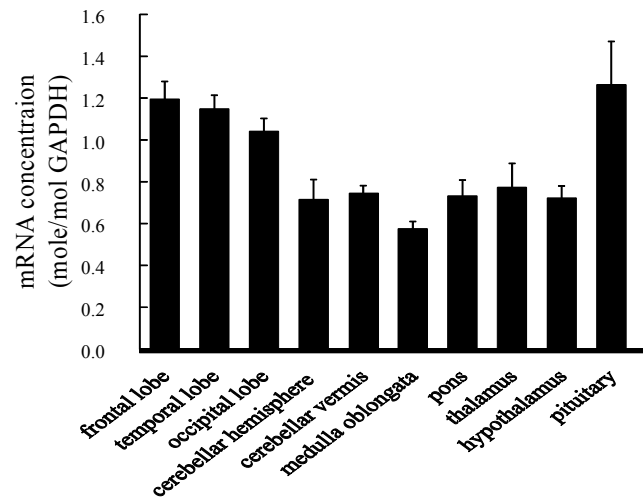
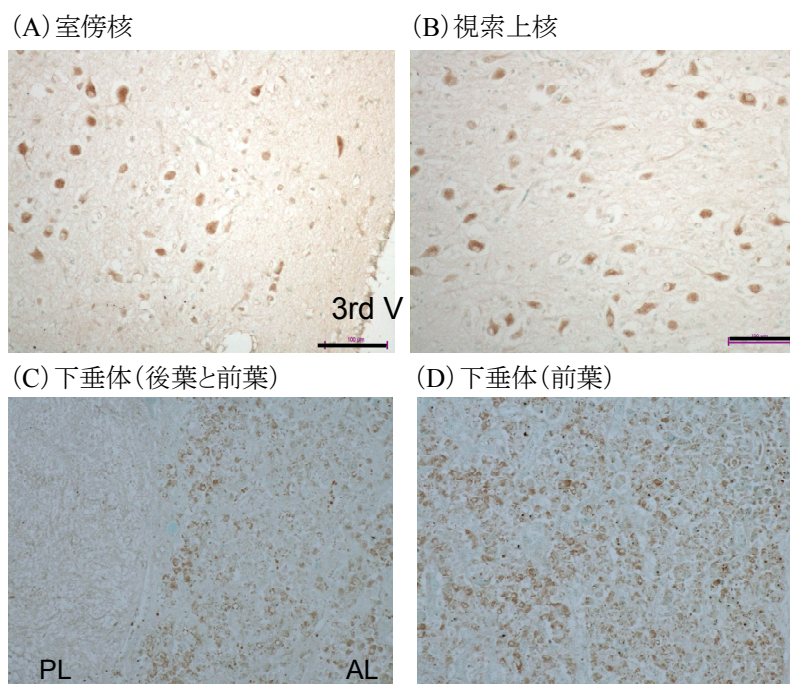
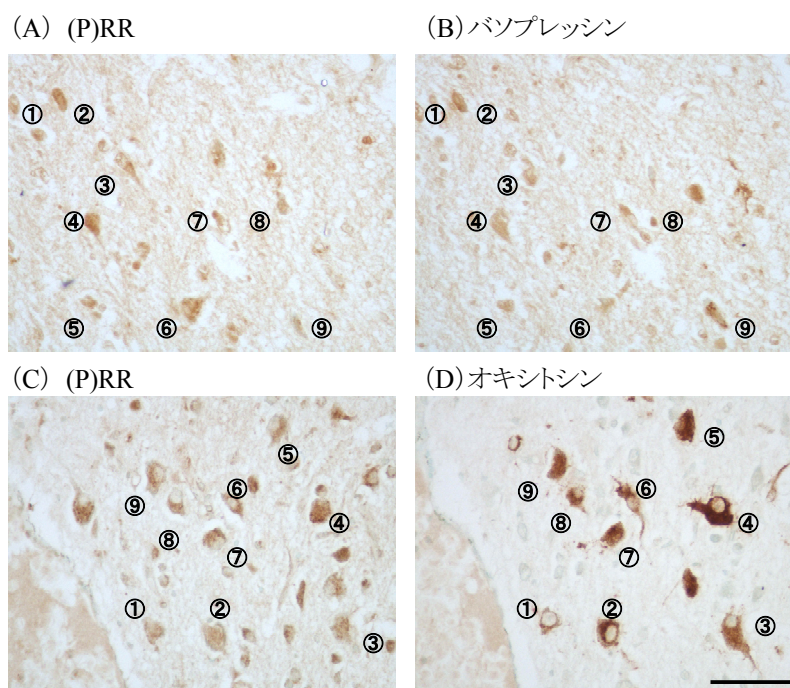


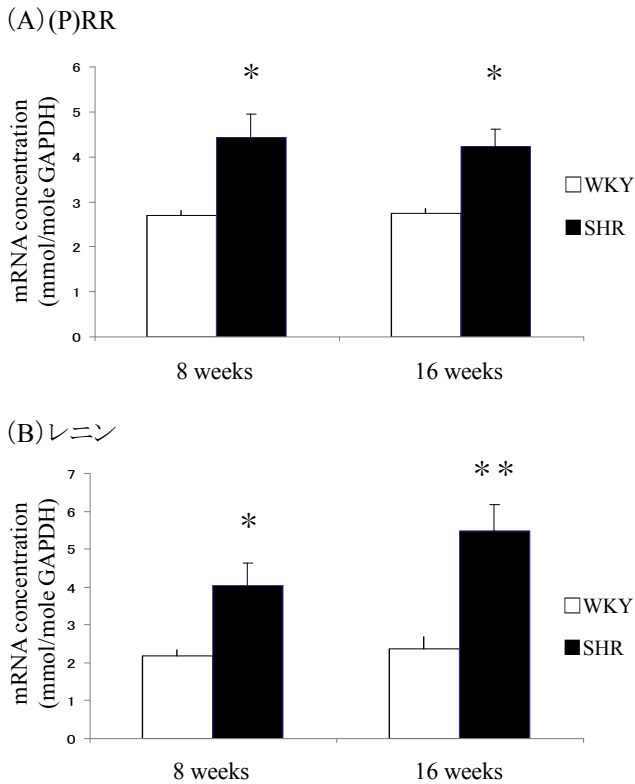
Figure 1. ヒト中枢組織における (P)RR の mRNA 発現。frontal lobe: 前頭葉, temporal lobe: 側頭葉, occipital lobe: 後頭葉, cerebellar hemisphere: 小脳半球, cerebellar vermis: 小脳虫部, medulla oblongata: 延髄, pons: 橋, thalamus: 視床, hypothalamus: 視床下部, pituitary: 下垂体。データは平均  $\pm$  SEM で示した。Blackwell Publishing の許可のもと、Takahashi K, Hiraishi K, Hirose T, Kato I, Yamamoto H, Shoji I, Shibasaki A, Kaneko K, Satoh F, Totsune K. Expression of (pro)renin receptor in the human brain and pituitary, and co-localisation with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 22:453-459; 2010 から転載。



**Figure 2.** ヒト視床下部と下垂体における (P)RR の免疫染色。(A) 室傍核、(B) 視索上核、(C) 下垂体(後葉と前葉)、(D) 下垂体(前葉)。3rd V: 第3脳室。PL: 下垂体後葉。AL: 下垂体前葉。Bar = 100 μm. Blackwell Publishing の許可のもと、Takahashi K, Hiraishi K, Hirose T, Kato I, Yamamoto H, Shoji I, Shibasaki A, Kaneko K, Satoh F, Totsune K. Expression of (pro)renin receptor in the human brain and pituitary, and co-localisation with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 22: 453-459; 2010 から転載。



**Figure 3.** ヒト視床下部(室傍核)における(P)RR とバソプレッシン・オキシトシンの免疫染色の比較。それぞれ連続切片において、共存関係が認められる神経細胞を①～⑨で示した。Bar = 100 μm. Blackwell Publishing の許可のもと、Takahashi K, Hiraishi K, Hirose T, Kato I, Yamamoto H, Shoji I, Shibasaki A, Kaneko K, Satoh F, Totsune K. Expression of (pro)renin receptor in the human brain and pituitary, and co-localisation with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 22: 453-459; 2010 から転載。



**Figure 4.** 8週齢、16週齢高血圧自然発症モデル(SHR)及び対象ラット(WKY)の脳における(P)RR及びレニンmRNA発現。\* $p < 0.05$ , \*\* $p < 0.01$ , vs WKY

#### 4. 考察

今回の検討において、ヒトの中枢組織のほぼ全ての部位において(P)RRが広く分布している事実が明らかとなった<sup>(6)</sup>。中枢組織におけるRASは、細胞成長、細胞死、神経内分泌調節、認知機能等、多くの生理機能に重要である。中枢組織における(P)RRの発現は、(P)RRが中枢性の電解質・水代謝制御、血圧調節だけでなく、認知機能及び脳の発達に対して重要な役割を果たしている可能性が示唆される。一方で、前頭葉、側頭葉、後頭葉、下垂体においてPRRの強い発現が認められた。これらの部位における(P)RRの機能にも興味を持たれるので、今後更なる検討の必要があると考えられる。

ヒト視床下部において、室傍核及び視索上核の多数の神経細胞が、(P)RR陽性に染色された。脳において、プロレニンが(P)RRに結合することによってアンジオテンシンIを産生し、最終産物であるアンジオテンシンIIは交感神経系を賦活化することで、昇圧作用や塩分・水分摂取の増加、下垂体ホルモン分泌促進などの重要な中枢作用を

示すことが報告されている。今回、視床下部を始めとするヒト中枢組織において(P)RRの発現が確認されたことから、(P)RRはRASの構成因子として、中枢性のRASの活性化に関与している可能性や、アンジオテンシンIIを介した中枢性の電解質・水代謝制御、血圧調節において重要な役割を担っている可能性が示唆される。

また、連続切片を用いた検討にて、バソプレッシンやオキシトシン陽性細胞の多くが(P)RR陽性に染色された。脳において、アンジオテンシンIIは下垂体ホルモン分泌促進作用を示し、外因的に投与されたアンジオテンシンIIは下垂体後葉からのバソプレッシン放出を刺激する。脳内アンジオテンシノーゲン欠如遺伝子転換ラットでは血圧低下や尿崩症を示すことが報告されている<sup>(13)</sup>。本研究でのヒト視床下部における(P)RRとバソプレッシン及びオキシトシンとの共局在の結果から、(P)RRに結合し活性が増大したプロレニンによって生成が促進されたアンジオテンシンが、オートクライン/パラクライン様式でバソプレッシン・オキシトシン放出を制御している可能性が示唆される。さらに、8週齢・16週齢SHRの脳において、(P)RRとレニンmRNA発現量がWKYと比較して有意に増加していた。このことから、SHRの脳に発現している(P)RRやレニンが中枢性に高血圧の進行に関与している可能性が示唆される。

大迫研究におけるヒト(P)RR遺伝子の遺伝子多型の検討によって、(P)RRのある遺伝子多型では、血圧上昇がみられることが明らかになっている<sup>(14)</sup>。また、(P)RRをターゲットとした活性化阻害ペプチドであるHRPを投与することによって、ラットの糖尿病性腎症が抑制されること、高血圧自然発症ラットの糸球体硬化症が抑制されること等が報告されており<sup>(15-17)</sup>、(P)RR阻害薬が糖尿病や高血圧の組織障害に対する治療薬として現在注目されている。HRP等の(P)RR阻害薬の開発は循環器系疾患の予防・治療に新たな戦略を創出する可能性が考えられる。

(P)RR阻害薬は脳内(P)RRを介して脳内RASに抑制的に作用することによって、中枢性の機構を介して高血圧の進行を抑制する可能性も示唆される。一方で、(P)RR遺伝子エクソン4に存在する変異(c.321C>T,p.D107D)がX連鎖性の精神遅滞及びてんかん(XMRE)の発症に関与していることが報告されている<sup>(18)</sup>。これらのことから、(P)RR阻害薬が脳に作用すると脳内(P)RRの機能抑制



のために脳機能異常や認知症の悪化等の副作用をきたす危険性も示唆されるので、(P)RR 阻害薬の血液脳関門通過性や脳における詳細な作用機序を解明する等の更なる検討が必要であると考えられる。

## 謝 辞

本研究は、戸恒和人(東北大学臨床薬学、現東北福祉大学)、廣瀬卓男(東北大学臨床薬学)、森伸芳(東北大学内部障害学)、上月正博(東北大学内部障害学)、笹野公伸(東北大学病理診断学)の諸先生と、東北大学医学系研究科内内分泌応用医科学分野の大学院生である山本肇、平石圭介、庄子 至、加藤一郎、柴崎瑛子、大場浩史の諸君と金子桐子助教の協力のもと行われた。

## 引用文献

1. Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, Valença MM, McCann SM. Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 2004; 84: 169-208.
2. Cuadra AE, Shan Z, Sumners C, Raizada MK. A current view of brain renin-angiotensin system: Is the (pro)renin receptor the missing link? *Pharmacol Ther* 2010; 125: 27-38.
3. Phillips MI. Functions of angiotensin in the central nervous system. *Annu Rev Physiol* 1987; 49: 413-435.
4. Nguyen G, Delarue F, Berrou J, Rondeau E, Sraer JD. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int* 1996; 50: 1897-1903.
5. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002; 109: 1417-1427.
6. Takahashi K, Hiraishi K, Hirose T, Kato I, Yamamoto H, Shoji I, Shibasaki A, Kaneko K, Satoh F, Totsune K. Expression of (pro)renin receptor in the human brain and pituitary, and co-localisation with arginine vasopressin and oxytocin in the hypothalamus. *J Neuroendocrinol* 22: 453-459; 2010.
7. Hirose T, Mori N, Totsune K, Morimoto R, Maejima T, Kawamura T, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Kohzuki M, Takahashi K, Imai Y. Gene expression of (pro)renin receptor is upregulated in hearts and kidneys of rats with congestive heart failure. *Peptides* 2009; 30: 2316-2322.
8. Hirose T, Mori N, Totsune K, Morimoto R, Maejima T, Kawamura T, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Ohkubo T, Kohzuki M, Takahashi K, Imai Y. Increased expression of (pro)renin receptor in the remnant kidneys of 5/6 nephrectomized rats. *Regul Pept* 2010; 159:93-99.
9. Mouri T, Itoi K, Takahashi K, Suda T, Murakami O, Yoshinaga K, Andoh N, Ohtani H, Masuda T, Sasano N. Colocalization of corticotropin-releasing factor and vasopressin in the paraventricular nucleus of the human hypothalamus. *Neuroendocrinology* 1993; 57: 34-39.
10. Totsune K, Mackenzie HS, Totsune H, Troy JL, Lytton J, Brenner BM. Upregulation of atrial natriuretic peptide gene expression in remnant kidney of rats with reduced renal mass. *J Am Soc Nephrol* 1998; 9: 1613-1619.
11. Totsune K, Takahashi K, Mackenzie HS, Murakami O, Arihara Z, Sone M, Mouri T, Brenner BM, Ito S. Increased gene expression of adrenomedullin and adrenomedullin-receptor complexes, receptor-activity modifying protein (RAMP)2 and calcitonin-receptor-like receptor (CRLR) in the hearts of rats with congestive heart failure. *Clin Sci (Lond)* 2000; 99: 541-6.
12. Takahashi K, Totsune K, Murakami O, Saruta M, Nakabayashi M, Suzuki T, Sasano H, Shibahara S. Expression of urocortin III/stresscopin in human heart and kidney. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1897-1903.
13. Schinke M, Baltatu O, Böhm M, Peters J, Rascher W, Bricca G, Lippoldt A, Ganten D, Bader M. Blood pressure reduction and diabetes insipidus in transgenic rats deficient in brain angiotensinogen. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 3975-3980.
14. Hirose T, Hashimoto M, Totsune K, Metoki H, Asayama K, Kikuya M, Sugimoto K, Katsuya T, Ohkubo T, Hashimoto J, Rakugi H, Takahashi K, Imai Y. Association of (pro)renin receptor gene polymorphism with blood pressure in Japanese men: The Ohasama

- Study. *Am J Hypertens* 2009; 22: 294-9.
15. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, Koura Y, Nishiyama A, Okada H, Uddin MN, Nabi AH, Ishida Y, Inagami T, Saruta T. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004; 114: 1128-1135.
16. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nakagawa T, Nishiyama A, Kawachi H, Shimizu F, Inagami T. Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli to hypertensive renal damage. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2495-2503.
17. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, Koura Y, Nishiyama A, Okada H, Uddin MN, Nabi AH, Ishida Y, Inagami T, Saruta T. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004; 114: 1128-35.
18. Ramser J, Abidi FE, Bureckle CA, Lenski C, Toriello H, Wen G, Lubs HA, Engert S, Stevenson RE, Meindl A, Schwartz CE, Nguyen G. A unique exonic splice enhancer mutation in a family with X-linked mental retardation and epilepsy points to a novel role of the renin receptor. *Hum Mol Genet* 2005; 14: 1019-1027.

No. 0910

## Expression of Prorenin Receptor and Central Mechanism of Salt Metabolism

Kazuhiro Takahashi

Department of Endocrinology and Applied Medical Science,  
Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai 980-8575, Japan

### Summary

(Pro)renin receptor ((P)RR), a specific receptor for renin and prorenin, is a 350 amino-acid protein with a single transmembrane domain. The aim of the present study is to clarify expression of (P)RR in human brain and pituitary, and brain tissues of spontaneous hypertensive rats (SHR). The study was approved by the Ethics Committee of the Tohoku University Graduate School of Medicine. Human brain and pituitary tissues were obtained at autopsy. Brain tissues were obtained from 8-week-old and 16-week-old SHR and age-matched Wistar-Kyoto rats (WKY) (n = 5 per each). Quantitative RT-PCR showed that (P)RR mRNA was expressed in every region of human brain examined and pituitaries, with the highest expression levels found in the frontal lobe and pituitary. Immunocytochemistry showed that (P)RR was expressed in the paraventricular and supraoptic nuclei of human hypothalami, and co-localized with arginine vasopressin or oxytocin in the magnocellular neurons of these nuclei. Almost all cell types of anterior pituitary cells were positively immunostained for (P)RR, whereas expression of (P)RR was very low in the posterior lobe. Expression levels of (P)RR mRNA and renin mRNA in the brain were significantly elevated in SHR when compared with WKY at both 8 weeks and 16 weeks. These findings raised the possibility that (P)RR may play important (patho)physiological roles in the central control of water-electrolyte metabolism, blood pressure and pituitary hormone secretion.