

高血圧ラットにおける動脈圧反射を介した圧利尿及びナトリウム排泄に対する腎除神経の影響の定量解析

川田 徹¹, 西川 拓也¹, 山本 裕美²

¹ 国立循環器病研究センター循環動態制御部, ² 倉敷中央病院循環器内科

概要 薬物抵抗性高血圧に対する新たな治療法としてカテーテル腎除神経術の臨床研究が進められているが、その降圧効果には大きな個体差がある。腎除神経術の対象患者を適切に選択するには、基礎研究の立場からも腎除神経による降圧のメカニズムを解明していく必要がある。教科書的には、腎交感神経活動の増加は尿量を減らすとされている。これは、大量出血などで血圧が低下した際の循環調節をうまく説明するが、精神的ストレスなどで一次性に交感神経活動が増加する状態では、神経性の抗利尿と血圧上昇による圧利尿が拮抗的に作用する可能性がある。本研究の目的は、交感神経活動が持続的に亢進していると考えられる高血圧自然発症ラット(SHR)の片側腎除神経モデルにおいて、動脈圧受容器反射の開ループシステム解析を行い、交感神経活動によって体血圧が上昇するような条件で圧-尿量関係を定量化し、腎除神経の影響を明らかにすることである。動脈圧受容器に 60~220 mmHg の圧変化を加えて、交感神経活動と体血圧を同方向に変化させ、正常腎と除神経腎からの尿排泄を測定した。その結果、SHR においても正常血圧の Wistar-Kyoto (WKY) ラットの場合と同じく、正常腎における体血圧と尿量の関係は正の相関を示した。したがって、交感神経活動が持続的に亢進していると考えられる SHR においても WKY と同じく、神経性の抗利尿作用よりも圧利尿のほうが優位といえる。その一方で、SHR における圧-尿量関係の傾きは、WKY に比べて 1/3 以下に低下していた。もし、この低下が神経性の抗利尿作用によるものなら、除神経腎での圧-尿量関係の傾きが改善することが予測される。しかし、実際には、除神経腎の圧-尿量関係の傾きが正常腎に比べて有意に改善することはなかった。このように通常食塩食の給餌では、圧利尿が神経性の抗利尿作用よりも優位であるという点で WKY と SHR は共通していた。ただし、高食塩食を給餌すると WKY では血圧は変化しないが、SHR ではさらに血圧が上昇することが知られている。今後、SHR に食塩負荷を行った際に、圧利尿と神経性抗利尿のバランスが変化するかどうかを検討することで、食塩摂取と腎交感神経との関連を理解することが課題である。

1. 研究目的

薬物抵抗性の難治性高血圧に対する新たな治療法の一つとして、5~6 年前からカテーテル腎除神経術が検討されているが、その有効性に関する評価は未だに定まっていない⁽¹⁾。確実に腎除神経ができたかどうかを評価する適切な手段がないことが理由の一つとされているが、腎除神経術に対する応答の個体差も大きな課題である。施術前に対象患者を選択できるようにすることが望まれるが、腎交感神経が血圧調節にどの程度の影響を与えるかに

ついての定量的なデータはなく、どのような病態が腎除神経術の適応となるのかは明らかにされていない。

教科書的には、腎交感神経は腎血管の収縮による糸球体血流の低下、糸球体傍細胞からのレニンの分泌、尿管でのナトリウムの再吸収の促進によって、抗利尿的に作用する⁽²⁾。たとえば、大量出血などで体血圧が下がると、腎臓の灌流圧が下がると同時に、動脈圧反射を介して交感神経活動が賦活化され、神経性抗利尿によって尿量が減少する。したがって、圧利尿を介した尿量調節と腎交感

神経による抗利尿作用は協調的に作用することになる。このことから、腎除神経は利尿を促進し、循環血液量を減らして降圧に寄与すると考えられている。

しかし、交感神経活動の亢進は、圧反射を介した二次性のものでばかりではない。精神的なストレスなどで一次性に交感神経活動が亢進すると、それによって体血圧が上昇する場合がある。このような状態では、腎交感神経による抗利尿作用と、血圧上昇による圧利尿は拮抗的に作用することになる。もし、腎交感神経による抗利尿作用が優位であれば、交感神経活動の増加とともに尿量が減少するが、圧利尿が優位であれば交感神経活動の増加とともに尿量が増加することが予測される。

そこで、私たちは前年度の研究助成(助成番号 1921)を受け、正常血圧の Wistar-Kyoto rat(WKY)を用いて動脈圧反射系の開ループシステム解析を行い、一次性に交感神経活動を変化させたときの体血圧の変化と尿排泄の関係を検討した。その結果、一次性に交感神経活動が増加して体血圧が上昇する条件では、圧利尿が優位となり、交感神経活動の増加にも関わらず尿量が増加することが判明した³⁾。したがって、交感神経活動の増加は必ずしも体液の貯留につながらないといえる。一方で、正常腎と比較して、除神経腎では圧-尿量関係の傾きが約 30%大きくなり、ナトリウム排泄量が増加する傾向がみられた。つまり、同じ体血圧の条件なら、腎除神経によってやはり尿排泄は増加し、腎除神経の効果は元の体血圧が高いほど大きくなると推察された。しかし、これらの結果は正常血圧の WKY から得られたものであり、交感神経活動が持続的に亢進していると考えられる高血圧ラットにおいても同じことが成り立つかどうかは不明であった。

私たちの以前の研究では、高血圧自然発症ラット(spontaneously hypertensive rat, SHR)において、血中ノルアドレナリン濃度が WKY よりも約 2 倍高いことが分かっている⁴⁾。そこで、本研究では SHR を用いて片側腎除神経を行い、動脈圧反射によって交感神経活動と体血圧を同方向に大きく変化させたときに、腎交感神経支配の有無で尿量と尿中ナトリウムの排泄がどのように変化するかを検討した。もし、SHR における尿排泄が過剰な交感神経活動による抗利尿によって抑制されているなら、腎除神経によって SHR の圧-尿量関係が正常化することが予測される。

2. 研究方法

2. 1 腎除神経

2. 1. 1 片側腎除神経

本研究では、片側腎除神経を行い、左右の尿管から個別に尿を採取することで、同じ循環、同じ液性因子の下で、腎交感神経の有無が尿量調節に及ぼす影響を比較できるようにした。12 週令の SHR を用いて、イソフルラン吸入麻酔下に、清潔操作で片側(右側 6 匹, 左側 3 匹)腎除神経を行った。側腹部切開の後、後腹膜的に腎血管周囲を剖出した。顕微鏡下に腎血管周囲の組織を剥離した後、10%フェノールを含むエタノール溶液を腎血管周囲に塗布し、切開部を縫合した。術後に鎮痛目的でブトルファンールを投与した。その後、個別ケージに入れて、自由摂食、自由摂水で飼育した。

2. 1. 2 片側腎除神経の確認

片側腎除神経については、すべての実験終了後に腎組織中のノルアドレナリン濃度を測定し、除神経側で正常側と比べて 10%未満に低下したものを成功例とした。実験終了時に各腎臓から組織を 100~200 mg 採取し、 -80°C で凍結保存した。測定の際には、凍結保存した組織に 2 ml の Tris バッファ(pH 8.6)を加えて 1 分間ホモジェネートし、その 100 μl をアルミナ処理した後、液体クロマトグラフィーにかけてノルアドレナリン濃度を測定した。

2. 2 動脈圧受容器反射系の開ループシステム解析

2. 2. 1 手術手技

片側腎除神経術後 4~7 日(中央値 6 日)の SHR を用いて急性実験を行った。 α クロラロースとウレタンの混合麻酔を腹腔内投与して麻酔をかけた後、右大腿静脈よりカテーテルを挿入して持続麻酔を行った。右大腿動脈よりカテーテルを挿入して体血圧を測定した。左大腿静脈にもカテーテルを挿入し、補液及び実験終了時の交感神経活動のノイズレベル確認のための神経節遮断薬(臭化ヘキサメソニウム)の静脈投与に用いた。呼吸は気管切開を行い、小動物用人工呼吸器を使って維持した。体表面心電図から心拍数を計測した。体温は食道内に挿入したプローブで測定し、保温パッド及び白熱電球を用いて 38°C 程度に維持した。

左側腹部切開を行い、後腹膜的に内臓交感神経の枝に到達した。この神経に電極(AS633, Cooner Wire)を装着した後、二液混合シリコン(Kwik-Sil, World Precision

Instruments) を使って絶縁固定した。神経活動は 150～1,000 Hz の帯域フィルターを通して増幅した後、アナログ回路を用いて全波整流し、遮断周波数 30 Hz のローパスフィルターをかけた波形を記録した。

外頸動脈の起始部を 7-0 プロリン糸で結紮した後、総頸動脈から内頸動脈に向けて直径 0.8 mm のステンレス剛球を複数個投入して内頸動脈を閉塞した。外頸動脈と内頸動脈を処理した後、総頸動脈にカテーテルを挿入して、カテーテルの反対側をサーボポンプに接続した。これにより、圧受容器領域を体循環系からアイソレーションして、その内圧を自在に制御できるようにした。同じ処理を両側に行い、頸動脈洞圧反射以外の影響を除くために、大動脈減圧神経及び迷走神経は頸部で切断した。

正常側及び除神経側の腎臓から採尿するために、下腹部横切開を行い、左右それぞれの尿管を切開してカテーテル(KN-392-SP 8, 内径 0.20 mm, 外径 0.50 mm, 夏目製作所)を挿入した。実験台の横に 1 ml のシリンジを垂直に設置し、シリンジの上端を実験台に合わせた。各カテーテルからの尿量をシリンジ下端に接続した圧力センサーによって測定した。実験の最後に、1 ml の生理食塩水をシリンジに注入することで、液圧から容積へのキャリブレーションを行った。尿と生理食塩水の比重の違いによる液圧の差は充分小さいと考えて無視した。

2. 2. 2 プロトコール

WKY を用いた実験では、動脈圧受容器に加える圧を 60～180 mmHg の範囲で変化させたが³⁾、SHR では動脈圧反射の動作点が高血圧側にシフトしていることが知られているので、最高入力圧を 220 mmHg とした。入力圧を 60～220 mmHg の範囲で 20 mmHg 刻みで階段状に変化させて、交感神経活動、心拍数、体血圧、各腎臓からの尿量の変化を調べた。各ステップの持続時間は 60 秒または 90 秒とした。実験の最後に採血し、血中クレアチニン濃度と Na⁺濃度を測定した。また、各腎臓から採取した尿についてもクレアチニン濃度と Na⁺濃度を測定した。

2. 2. 3 データ解析

得られたデータを元に、各入力ステップの最後の 10 秒間の平均値を用いて、頸動脈洞内圧と体血圧、頸動脈洞内圧と心拍数、頸動脈洞内圧と交感神経活動、交感神経活動と体血圧、体血圧と分時尿量の関係プロットした。分時尿量については、1 つ前のステップからの尿量の増

分を計算し、ステップの時間が 90 秒の場合は 1.5 で除することで分時尿量を求め、これをラットの体重で正規化した(単位 $\mu\text{l}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{kg}^{-1}$)。

頸動脈洞内圧と体血圧、頸動脈洞内圧と心拍数、頸動脈洞内圧と交感神経活動の関係については、非線形最小二乗法で逆シグモイド曲線を当てはめた⁶⁾。交感神経活動と体血圧の関係は直線近似して、y 切片と傾きを求めた。また、同一平面上に動脈圧受容器反射の中樞弓(頸動脈洞内圧と交感神経活動の関係)と末梢弓(交感神経活動と体血圧の関係)を描くことで、動作点血圧を推定した(平衡線図解析⁶⁾)。

体血圧と分時尿量の関係(圧-尿量関係)はほぼ直線的であったことから、直線近似を行い、その傾きを正常腎と除神経腎とで比較した。また、圧-尿量関係を示す直線を用いて、動作点血圧における分時尿量を推定した。正常側と除神経側との比較には、特に記述のない場合は、Wilcoxon 符号順位検定を用いた。

3. 研究結果

動脈圧受容器に階段状の圧入力を加えたときの交感神経活動、体血圧、心拍数、尿量変化を調べた実験記録の一例を Fig. 1 に示す。頸動脈洞内圧を上昇させると、動脈圧受容器反射によって内臓交感神経活動、体血圧、心拍数が低下した。しかし、明らかな降圧応答が始まるのは入力圧 140 mmHg からであり、WKY よりも高い入力圧を要した。積算尿量は時間とともに増加したが、除神経側で正常側よりも尿量増加は大きかった。時系列データからは、体血圧の違いによる分時尿量の違いはほとんど分からない。これは圧-尿量関係の傾きが小さい(圧が違っても尿量があまり変わらない)ことを意味している。

3. 2 SHR における動脈圧受容器反射の開ループシステム特性

Fig. 2 に SHR における動脈圧受容器反射の開ループ特性を、前年度に取得した WKY の結果と比較して示す。動脈圧反射の反射弓全体は、逆シグモイド曲線状の入出力関係を示した(Fig. 2A)。SHR では WKY に比べてシグモイド曲線が右上方にシフトしており、単に体血圧が高いだけでなく、動脈圧反射の動作範囲(シグモイド曲線が負の傾きを持つ範囲)が高血圧側にシフトしていることが分かる。動脈圧反射による心拍数の調節についても、SHR のほうが WKY に比べて 30～40 beats/min 高い心拍数を

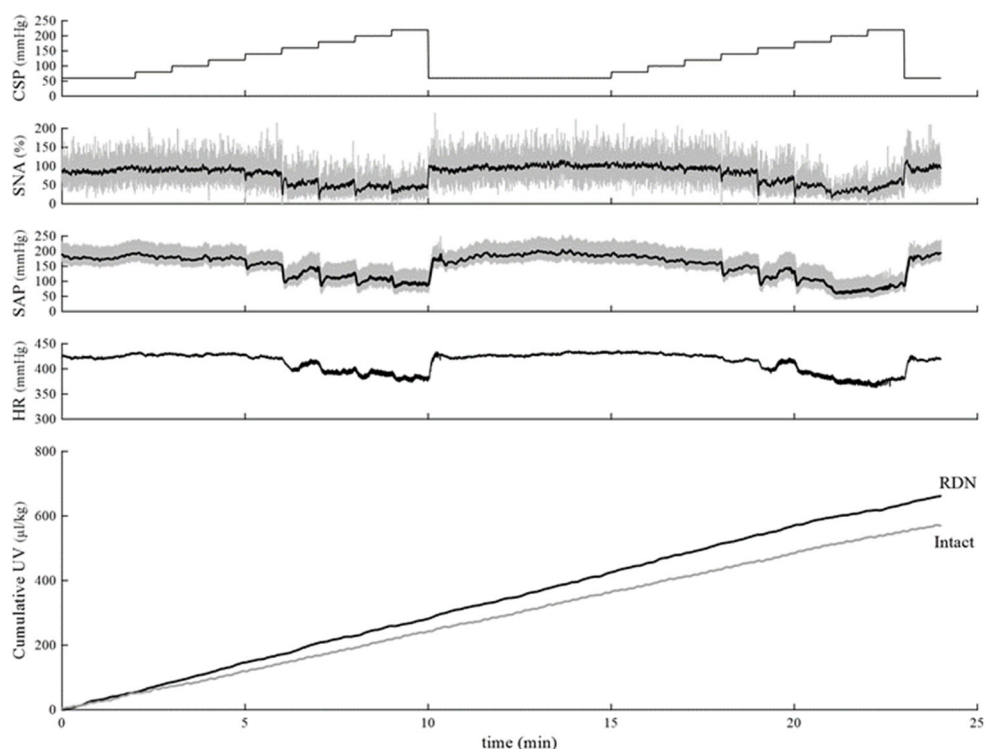


Fig. 1. Typical time series showing baroreflex-mediated changes in sympathetic nerve activity (SNA), systemic arterial pressure (SAP), heart rate (HR), and urine volume (UV) in SHR. CSP, carotid sinus pressure; RDN, renal denervation. In the SNA plot, the gray and black lines indicate 10-Hz resampled and 2-s moving averaged signals, respectively. In the AP plot, the gray and black lines indicate 100-Hz resampled and 2-s moving averaged signals, respectively.

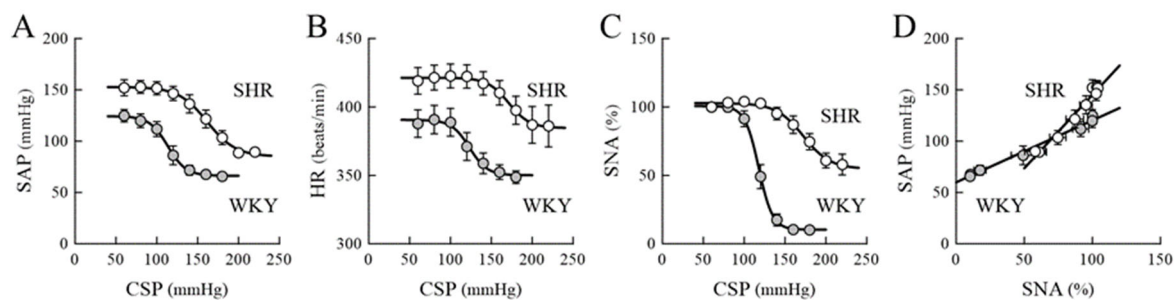


Fig. 2. Open-loop static characteristics of the carotid sinus baroreflex in SHR and WKY

A. Total reflex arc representing the relationship between carotid sinus pressure (CSP) and systemic arterial pressure (SAP). **B.** Baroreflex-mediated heart rate (HR) control. **C.** Neural arc representing the relationship between CSP and sympathetic nerve activity (SNA). **D.** Peripheral arc representing the relationship between SNA and SAP. Data points are means \pm SE ($n = 9$ for SHR and $n = 10$ for WKY).

示し、動脈圧反射の動作範囲が高血圧側にシフトしていた(**Fig. 2B**)。動脈圧反射の中樞弓の性質を示す入力圧と交感神経活動との関係も逆シグモイド曲線状の入出力関係を示した(**Fig. 2C**)。ここでは、交感神経活動は入力圧

が 60 mmHg のときの値を 100%にしているのので、SHR と WKY との間で交感神経活動の絶対値を比較することはできない。しかし、相対的な変化として、WKY では入力圧を十分に高くすると、交感神経活動が 10%未満まで抑制

されたが、SHR では交感神経活動の抑制が弱く、シグモイド曲線の下縁でも 50%程度の活動が残存した。なお、神経節遮断薬投与後のノイズレベルを交感神経活動の 0%としている。動脈圧反射の末梢弓の性質を示す交感神経活動と体血圧の関係は、SHR も WKY と同じくほぼ直線的な関係を示した (Fig. 2D)。交感神経活動がパーセント表示なので、末梢弓の傾きの解釈には注意を要するが、交感神経活動のパーセント変化に対する血圧上昇は WKY よりも SHR のほうが大きいといえる。

3.3 動脈圧受容器反射の平衡線図解析

動脈圧受容器反射の中樞弓と末梢弓はいずれも交感神経活動と血圧を軸に持つので、両者の特性を圧-交感神経活動平面にプロットすることができる(平衡線図解析)。このとき、中樞弓と末梢弓は 1 つの点で交わる。この点が交感神経活動による血圧上昇と、動脈圧反射による交感神経活動の抑制がちょうどバランスする点であり、動脈圧反射のネガティブフィードバックループが閉じているときの動作点となる。動作点血圧は WKY に比べて SHR のほうが高い (Fig. 3)。

3.4 正常側と除神経側での尿量調節の比較

動脈圧受容器反射を介して体血圧を変動させたとき、体血圧と分時尿量の関係はほぼ直線的であったので、直線回帰を行って圧-尿量関係を評価した (Fig. 4A)。SHR における圧-尿量関係の傾きは、正常側で $0.12 \pm 0.03 \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ 、除神経側で $0.18 \pm 0.03 \mu\text{l} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{mmHg}^{-1}$ であり、傾きに有意差はなかった ($P = 0.098$)。最低分時尿量は正常側と除神経側とで有意差はなかったものの (Fig. 4B)、最大分時尿量は除神経側で有意に多く (Fig. 4C)、平衡線図から求めた動作点血圧に対応する分時尿量は除神経側で多い傾向にあった (Fig. 4D)。前年度に得た WKY での実験結果を Fig. 4A に重ね書きしてみると、SHR の圧-尿量関係は WKY に比べて傾きがかなり小さく、腎除神経を行っても傾きは僅かしか大きくならないことが分かる。

3.5 正常側と除神経側での腎機能の比較

8 匹の SHR において、血中及び尿中のクレアチニン濃度、 Na^+ 濃度を測定した。血中クレアチニン濃度は $0.30 \pm 0.01 \text{ mg/dl}$ 、 Na^+ 濃度は $140.9 \pm 1.0 \text{ mEq/l}$ であった。尿中クレアチニン濃度 (Fig. 5A) と尿中 Na^+ 濃度 (Fig. 5B) について、正常側と除神経側とで有意差はなかった。また、動作

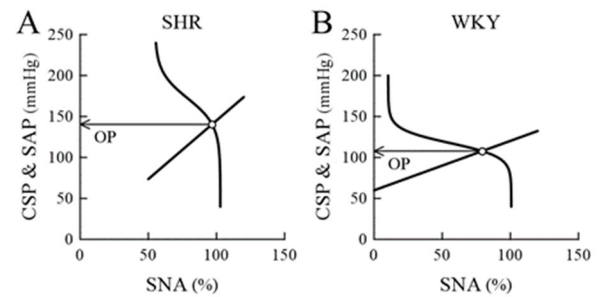


Fig. 3. Baroreflex equilibrium diagram analysis in SHR and WKY

When the carotid sinus pressure (CSP) and arterial pressure (AP) are plotted against sympathetic nerve activity (SNA), the intersection between the fitted neural and peripheral arcs provides the operating point (OP) of the carotid sinus baroreflex. The operating-point pressure was higher in SHR (A) than in WKY (B). The fitted lines of the neural and peripheral arcs were obtained from the mean data points of the neural and peripheral arcs.

点血圧に対応する分時尿量を用いて計算したクレアチニンクリアランスについても、正常側と除神経側とで有意差はなかった (Fig. 5C)。ナトリウム排泄率にも有意差はなかった (Fig. 5D)。

4. 考察

4.1 SHR における圧-尿量関係

本実験条件では、体血圧は交感神経活動と正の関係を示した (Fig. 4D)。つまり、交感神経活動が増加したとき、体血圧も増加する。もし、交感神経による抗利尿作用が、体血圧の上昇による圧利尿よりも強力であるなら、交感神経活動の増加に伴って分時尿量は減少するはずである。しかしながら、正常側、除神経側のいずれにおいても交感神経活動の増加とともに分時尿量が増加したことから (Fig. 4A)、SHR においても WKY と同様に、交感神経による抗利尿作用は、圧利尿による尿量調節に比べて弱いと言える。

正常側の腎臓において、SHR の圧-尿量関係の傾きは WKY の約 1/3 と小さかった。これは SHR では同じ尿量を排泄するのに、WKY よりも高い灌流圧が必要であることを意味している。このような結果は、過去の論文において、別の実験条件でも確認されている⁽⁶⁾。SHR では WKY に比べて血中ノルアドレナリン濃度が 2 倍程度高く、交感神経活動が亢進している⁽⁴⁾。もし、腎交感神経による抗利尿

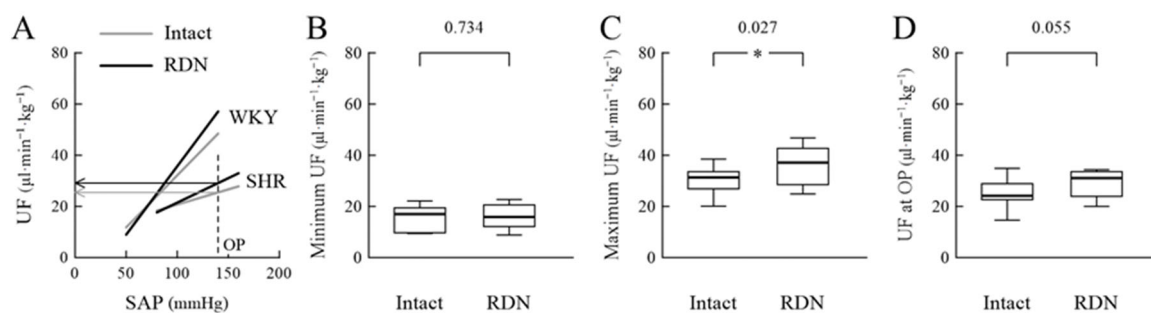


Fig. 4. Comparisons of urine flow between the intact and denervated sides.

A. Mean regression lines indicating the relation of urine flow (UF) versus systemic arterial pressure (SAP) in SHR and WKY. The gray and black lines represent the lines derived from the intact kidney and the kidney with renal denervation (RDN), respectively. The vertical dotted line indicates the operating-point pressure (OP) determined from the baroreflex equilibrium diagram in SHR. The gray and black horizontal arrows represent the UFs at the OP in the intact and RDN sides, respectively. **B.** Minimum UF in SHR. **C.** Maximum UF in SHR. **D.** UF at the OP in SHR. In panels B–D, data were compared by using Wilcoxon signed-rank tests ($n = 9$ SHRs).

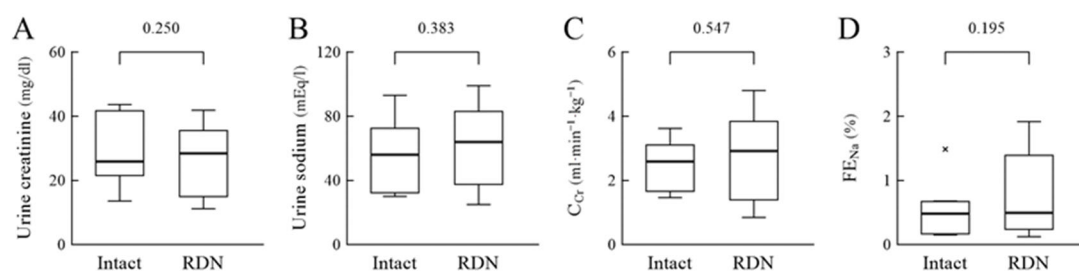


Fig. 5. Comparisons of renal function between the intact and denervated sides.

A. Urine creatinine concentration in the intact and the renal denervation (RDN) side. **B.** Urine sodium concentration. **C.** Creatinine clearance (C_{Cr}). **D.** Fractional excretion of sodium (FE_{Na}). Data were compared by using Wilcoxon signed-rank tests ($n = 8$ SHRs).

作用が強いため、圧-尿量関係の傾きが小さくなっているのであれば、腎除神経を行うことで、圧-尿量関係の傾きがWKYと同程度まで回復するはずである。しかしながら、本研究では、除神経腎において圧-尿量関係の傾きが大きくなる傾向を示したが、WKYの正常腎に比べて、圧-尿量関係の傾きは依然として小さいままであった(**Fig. 4A**)。つまり、SHRにおける圧-尿量関係の傾きの低下は、腎臓に対する現在の交感神経支配の影響ではないと考えられる。ただし、本研究ではすでに高血圧が発症した12週令のSHRで実験を行ったため、元々正常であった圧-尿量関係の傾きが、持続的な交感神経活動の亢進のために非可逆的に低下したのか、交感神経支配に関係なく、圧-

尿量関係の傾きが低下しているのかについては答えられなかった。

交感神経活動に関係なく、WKYよりもSHRのほうが圧-尿量関係の傾きが小さいメカニズムの一つとして、腎内ドーパミンによる Na^+ 再吸収の抑制機構の障害が報告されている⁽⁷⁾。ドーパミンは尿細管に作用して Na^+ 再吸収を抑制する。SHRではドーパミンの産生には問題はないが、ドーパミンに対する応答性が低下しており、 Na^+ 再吸収の抑制が十分にはたらかないというものである。これを裏付ける実験としては、腎臓でのドーパミンの作用を阻害すると、高血圧の進行が促進したという報告がある⁽⁸⁾。

4. 2 腎除神経が腎機能に及ぼす影響

糸球体濾過率(GFR)はWKYとSHRとで差はないことが報告されている⁽⁶⁾。本研究においても、正常側の尿から計算したSHRのクレアチニンクリアランスはWKYのものとは違いはなく、また、除神経側のクレアチニンクリアランスも正常側と差はなかった(**Fig. 5C**)。したがって、SHRにおける尿排泄の低下は、尿細管でのNa⁺と水の再吸収亢進を示唆する。前のセクションで述べた腎内ドーパミンによるNa⁺再吸収の抑制機構の障害は、SHRにおけるほぼ正常なクレアチニンクリアランスと尿量の低下と合致する。

5. まとめと今後の課題

本研究ではSHRを用いて、動脈圧受容器反射を介して交感神経活動と体血圧を大きく同方向に変化させたときの尿量変化を、正常側と除神経側で比較した。正常側の圧-尿量関係の傾きはWKYに比べて1/3程度であり、SHRにおける尿排泄の低下を示唆した。しかし、圧-尿量関係の傾きが負になることはなく、神経性抗利尿の作用が圧利尿を上回ることはなかった。また、SHRでは交感神経活動がWKYよりも高いので、腎除神経によって圧-尿量関係の傾きが大きく改善すると予測したが、除神経を行っても圧-尿量関係の傾きはWKYよりも小さいままであった。このように圧利尿と神経性抗利尿のバランスはSHRにおいても圧利尿が優位であった。以上の結果は論文報告した⁽⁹⁾。

SHRとWKYの違いとして、血圧が高いだけでなく、食塩感受性の違いが報告されている⁽¹⁰⁾。高食塩食を給餌すると、WKYでは血圧は変化しないが、SHRではさらに血圧が上昇する。今後の課題として、食塩感受性が知られているSHRにおいて、食塩負荷を行った際に、圧利尿と神経性抗利尿のバランスが変化するかどうかを検討することで、食塩摂取と腎交感神経との関連を理解することが必要である。

6. 文献

- (1) Blankestijn PJ, Meijvis SC. Renal denervation: time to refine the focus of research. *Lancet* 395: 1404-1405, 2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30853-9.
- (2) Jackson EK. Autonomic control of the kidney. In: Robertson D (ed). *Primer on the autonomic nervous system*, 2nd edn, Elsevier Academic Press, San Diego. pp 157-161, 2004.
- (3) Kawada T, Hayama Y, Nishikawa T, Suehara S, Sawada S, Tanaka T, Uenohara M, Sugimachi M. Open-loop analysis on sympathetically mediated arterial pressure and urine output responses in rats: effect of renal denervation. *J Physiol Sci.* 70: 32, 2020. doi: 10.1186/s12576-021-00798-x.
- (4) Sata Y, Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Akiyama T, Sugimachi M. Predominant role of neural arc in sympathetic baroreflex resetting of spontaneously hypertensive rats. *Circ J.* 79: 592-599, 2015. doi: 10.1253/circj.CJ-14-1013.
- (5) Kawada T, Sugimachi M. Open-loop static and dynamic characteristics of the arterial baroreflex system in rabbits and rats. *J Physiol Sci.* 66: 15-41, 2016. doi: 10.1007/s12576-015-0412-5. Review.
- (6) Roman RJ, Cowley AW Jr. Abnormal pressure-diuresis-natriuresis response in spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol.* 248: F199-F205, 1985. doi: 10.1152/ajprenal.1985.248.2.F199.
- (7) Jose PA, Eisner GM, Drago J, Carey RM, Felder RA. Dopamine receptor signaling defects in spontaneous hypertension. *Am J Hypertens.* 9: 400-405, 1996. doi: 10.1016/0895-7061(95)00351-7.
- (8) Yoshimura M, Kambara S, Takahashi H, Okabayashi H, Ijichi H. Involvement of dopamine in development of hypertension in spontaneously hypertensive rat: effect of carbidopa, inhibitor of peripheral dopa decarboxylase. *Clin Exp Hypertens A.* 9: 1585-1599, 1987. doi: 10.3109/10641968709159004.
- (9) Kawada T, Nishikawa T, Suehara S, Sawada S, Tanaka T, Uenohara M, Yamamoto H, Sugimachi M. Open-loop analysis on sympathetically mediated arterial pressure and urine output responses in spontaneously hypertensive rats: effect of renal denervation. *J Physiol Sci.* 71: 13, 2021. doi: 10.1186/s12576-021-00798-x.
- (10) Huang BS, Van Vliet BN, Leenen FHH. Increases in CSF [Na⁺] precede the increases in blood pressure in Dahl S rats and SHR on a high-salt diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 287: H1160-H1166, 2004. doi: 10.1152/ajpheart.00126.2004.

Quantitative Analysis of the Effect of Renal Denervation on Baroreflex-Mediated Pressure Diuresis and Natriuresis in Hypertensive Rats

Toru Kawada¹, Takuya Nishikawa¹, Hiromi Yamamoto²

¹Department of Cardiovascular Dynamics, National Cerebral and Cardiovascular Center,

²Department of Cardiology, Kurashiki Central Hospital, Ohara HealthCare Foundation

Summary

Catheter renal denervation (RDN) is explored as a new device therapy for drug-resistant hypertension, but its antihypertensive effect shows large inter-individual differences. To select proper candidates, we need to clarify the mechanisms underlying the antihypertensive effect of RDN. Increased renal sympathetic nerve activity (SNA) is considered to reduce urine output. The reduction of urine output by increased renal SNA may be beneficial to maintain circulation against blood pressure drops resulting from massive bleeding etc. However, when SNA increases primarily, such as during psychological stress, the antidiuretic effect from the increased SNA and the pressure diuresis effect from the increased arterial pressure can act antagonistically. The purpose of this study was to elucidate the effect of RDN on the pressure-urine output relationship in a unilateral RDN model of spontaneously hypertensive rats (SHR) using a baroreflex open-loop analysis. The SNA and systemic arterial pressure were changed in the same direction via baroreceptor pressure inputs between 60 and 220 mmHg, and urine output was compared between the intact and denervated sides. The results indicated that the arterial pressure and urine output were positively correlated on the intact side. Hence, the pressure diuresis is more potent than the antidiuretic effect via the renal sympathetic nerve. On the other hand, the slope of the pressure-urine output relationship in SHR was less than 1/3 of that in normotensive Wistar-Kyoto rats. The RDN did not significantly increase the slope of the pressure-urine output relationship, suggesting that the ongoing renal SNA was unlikely the culprit for the impaired urine output function in SHR. Further research is warranted regarding the involvement of the renal sympathetic nerve in the arterial pressure elevation during high salt loading in SHR.