

氏 名（本籍）	ひ 比 さ 佐 ひろ 博 あき 彰
学位の種類	薬 学 博 士
学位記番号	薬博第 156 号
学位授与年月日	昭和 60 年 3 月 26 日
学位授与の要件	学位規則第 5 条第 1 項該当
研究科専門課程	東北大学大学院薬学研究科 (博士課程) 薬学専攻
学位論文題目	腎交感神経系によるレニン遊離調節の解析

(主 査)

論文審査委員 教授 佐 藤 進 教授 鶴 藤 丞  
教授 曳 野 宏

## 論 文 内 容 要 旨

循環系の恒常性維持に与かる腎の諸機能は交感神経系による調節を受けている。血中へのレニン遊離もそのひとつであり、昇圧性オートコイド系として血圧調節に重要な役割を担うレニン—アンジオテンシン系を発動させる要因となる。本研究では $\beta$ 受容体が介在するといわれるこの神経性レニン遊離調節に関し麻酔下イヌ生体位腎において更なる解析を行った。

腎はレニン遊離作用を含む種々の生理活性を有するプロスタグランジン (PG) の産生能が高い臓器である。レニン遊離は交感神経系の外に腎内の圧受容体機構, 化学受容体機構によっても調節されているが, これらの機構の作動によるレニン遊離は腎PG系に依存するといわれている。また, イヌ灌流腎では腎神経の電気刺激により腎PG産生の亢進が認められたという報告もあり, 腎交感神経系によるレニン遊離調節と腎PG系との関係が想定される。そこで, より生理的な状態である生体位腎において腎神経刺激のPG産生への影響を観察し, レニン遊離における腎PG系の関与を検討した。腎血流量を約50%減少させる頻度 (2.5—5 Hz) の腎神経電気刺激はレニン遊離量とPG E<sub>2</sub>遊離量を増加させた。減少した腎血流量は刺激を持続しているにもかかわらず漸次回復を示した。PG合成阻害薬インドメタシン (5 mg/kg, i.v.) 投与により刺激前の腎血流量とPG E<sub>2</sub>遊離量が減少した。インドメタシンは刺激持続中の腎血流量の回復および刺激によるPG E<sub>2</sub>遊離量の増加を消失させ, レニン遊離量の増加を減弱させた。これらの結果は以下のことを示唆している。1) 腎血流量の維持に自発的に産生されているPGが寄与している。2) 腎血行動態の変化をきたす腎交感神経系の賦活はレニン遊離を誘起すると共に腎PG産生を促進する。3) 産生されたPGはレニン遊離に促進的な役割を担い, また血管収縮に生理的に拮抗して腎血流量の減少を緩和する。

レニン遊離調節における $\alpha$ 受容体の介在には否定的な見解が示されてきた。一方, ラットやウサギの摘出灌流腎では交感神経系の賦活によるPG産生の亢進に $\alpha$ 受容体が介在するといわれている。本研究において腎神経刺激のレニン遊離反応に腎PG系の関与が認められたことから,  $\alpha$ 受容体—腎PG系—レニン遊離という連関を推察し検討した。 $\alpha$ 作動薬フェニレフリンの腎動脈内投与は腎血流量を約50%減少させる用量 (3—20  $\mu$ g/min) と減少させない用量 (1  $\mu$ g/min) においてもレニンおよびPG E<sub>2</sub>遊離量を増加させるという結果を得た。これはイヌ生体位腎に外来性交感神経系作動薬に反応する $\alpha$ 作動性のレニン遊離およびPG産生機構が存在し, 腎血行動態の変化から独立して作動し得ることを示唆している。しかし, フェニレフリンの血管収縮作用はインドメタシン投与後に血流を途絶させるまでに増強されたため, このレニン遊離と腎PG系との連関については検討できなかった。当研究室において引き続きフェニレフリン1  $\mu$ g/minのレニン遊離反応について検討した結果, 腎PG系に依存しないことが見出されている。

次に腎神経刺激によるレニン遊離における $\alpha$ 受容体の介在と腎PG系との連関を検討した。 $\alpha$ 受容体遮断薬フェントラミン(5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )およびプラゾシン(0.7  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )の腎動脈内投与は神経刺激による腎血流量の減少を阻害しレニン遊離量の増加を減弱させた。ところが、刺激による $\text{PGE}_2$ 遊離量の増加は影響されなかった。インドメタシン前処置により腎PG産生が抑制されている状態においても、フェントラミンのレニン遊離抑制効果が発現した。これらの結果は1) 腎交感神経系の賦活によるレニン遊離には $\alpha$ 受容体も介在する、2) しかしPG産生には $\alpha$ 受容体は介在せず、 $\alpha$ 受容体を介在した腎血流量の減少もその要因とはなり得ない、3)  $\alpha$ 受容体に介在されるレニン遊離過程には腎PG系に依存しない経路が存在する、ことを示唆している。また、PG産生において外来性交感神経系作動物質を用いて得られた成績は必ずしも交感神経の興奮に誘起される反応を理解するにあたり適用できるとは限らないという問題を提起している。

腎交感神経系の賦活によるPG産生について従来の説に反し本研究では $\alpha$ 受容体以外の機構の関与が示唆された。イヌ腎髄質切片を用いた研究では $\beta$ 作動性のPG産生機構の存在が示されている。そこで $\beta$ 受容体の介在を検討した。 $\beta$ 受容体遮断薬プロプラノロール(4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )の腎動脈内投与は腎神経刺激によるレニン遊離量の増加を減弱させた。しかし腎血流量の変化と $\text{PGE}_2$ 遊離量の増加には影響を与えなかった。すなわち、神経性レニン遊離調節における $\beta$ 受容体の介在は確認されたが、PG産生亢進には $\beta$ 受容体もまた介在しないことが示唆された。

神経性腎機構調節は神経伝達物質であるノルエピネフリンの $\alpha$ 、 $\beta$ 作用に関連させて論じられてきたが、ドパミンもまた腎交感神経系の伝達物質であるという可能性が提示されている。さらに麻酔下あるいは無麻酔下のイヌにおいてもドパミンのレニン遊離作用、腎血流量増加作用が報告されている。そこでまず本研究の条件下にも腎神経刺激によりドパミンが放出されることを確認し、レニン遊離とPG産生への関与を検討した。腎神経刺激はノルエピネフリンおよびドパミンの遊離量を増加させた。エピネフリン遊離量は変化しなかった。しかしドパミン受容体遮断薬スルピリド(20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ )の腎動脈内投与は腎神経刺激に誘起される腎血流量の変化、レニン遊離、PG産生に影響を与えず、内因性ドパミンの生理的役割は見出されなかった。

本研究により神経性レニン遊離調節には腎PG系が関与すること、また $\beta$ 受容体のみならず $\alpha$ 受容体も介在しその過程には腎PG系に依存しない経路が存在することが明らかにされた。このPG非依存性の機構については現在のところ説明するに十分な知見が得られていない。腎交感神経系賦活時の腎PG産生亢進には既知の交感神経系受容体の介在は認められなかった。今後の研究課題である。

## 審査結果の要旨

腎機能は正常血圧調節に重要な役割を担っており、その変調は高血圧の発症の維持と密接に関わっている。腎傍系球体から体循環血中へのレニン遊離は昇圧性オータコイド系であるレニン-アンジオテンシン系を発動させる第一段階であり、腎交感神経系はレニン遊離の調節に寄与していることが知られている。従来その過程には、もっぱらアドレナリン $\beta$ 受容体のみが介在すると考えられてきた。

本研究は、腎が種々の生理活性を有するプロスタグランジンの産生能の高い臓器であること、また腎には $\alpha$ およびドパミン作動性の機能調節機構が存在することに着目し、麻酔イヌ生体位灌流腎における腎交感神経系の賦活によるレニン遊離について、腎プロスタグランジン系の関与および $\beta$ 以外の交感神経系受容体の介在という新たな見地から研究を展開し、次の結果を得た。

1) 腎血行動態の変化を来す腎交感神経系の賦活は、レニン遊離と共にプロスタグランジン産生を誘起する、2) 産生されたプロスタグランジンはレニン遊離に促進的な役割を担い、また腎血流量の減少を緩和するように作用する、3) レニン遊離には $\alpha$ 、 $\beta$ 両受容体が介在する。ドパミンも神経伝達物質として働いている可能性があるが、レニン遊離には関与しない、4) 外来性交感神経系作動薬による $\alpha$ 受容体の刺激は腎血行動態の変化から独立してレニン遊離とプロスタグランジン産生を誘起し得る、5) しかし、内因性交感神経伝達物質の放出による腎プロスタグランジン産生には既知の交感神経系受容体は介在しない。 $\alpha$ 受容体を介した腎血流量の減少も、プロスタグランジン産生の要因とはならない、6)  $\alpha$ 受容体に介在されるレニン遊離の過程には腎プロスタグランジン系に依存しない経路が存在する。

以上の独創性のある新知見は、本研究分野における有用な情報を提供したものと評価される。学位論文として価値あるものとする。