

# 尿濃縮・希釈機構における腎プロスタグランジンE2, F2 $\alpha$ の役割に関する研究

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-10-04 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 安藤, 明 メールアドレス: 所属:
URL	<a href="http://hdl.handle.net/2297/8045">http://hdl.handle.net/2297/8045</a>

## 尿濃縮・希釈機構における腎プロスタグランジン E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub>α の役割に関する研究

金沢大学医学部内科学第二講座 (主任: 竹田亮祐教授)

安 藤 明

(昭和63年5月19日受付)

腎臓内プロスタグランジン (Prostaglandin, PG) はさまざまな働きをしている。本研究では、内因性抗利尿ホルモン (Antidiuretic hormone, ADH) が変動する尿濃縮希釈時の腎 PG の役割を明らかにするための検討を行った。健康成人11名に Fishberg 濃縮希釈試験を実施し、時間ごとの尿中 PG 濃度と排泄量をラジオイムノアッセイ (Radioimmunoassay, RIA) で測定した。また家兎に48時間脱水処置を行いその前後での尿 PG 濃度と1日排泄量と腎皮質、髓質、乳頭部内の組織 PG 含量を脱水処置群とコントロール群で測定した。ヒトでは、PGE<sub>2</sub> の尿中排泄量は、尿量及び尿浸透圧と強い正の相関関係がみられた。一方、PGF<sub>2</sub>α の尿中排泄量は、この対数値と、浸透圧の間で強い正の相関が見られた。これらの結果は、男女差は認められなかった。次いで家兎において、48時間脱水処置後、尿中 PGE<sub>2</sub> および PGF<sub>2</sub>α の濃度と排泄量の増加と尿 PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> 比の有意の上昇を認めた。以上の結果は、ヒトでの Fishberg 濃縮希釈試験時の尿 PG の変化とほぼ同様であった。家兎の腎組織 PG 含量では、脱水家兎群の乳頭部でのみ PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> 比が、コントロール群より有意に高く、その程度は尿 PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> 比の上昇の程度とほぼ同程度であった。兎を使った今回の成績では、PGE<sub>2</sub>-9Ketoreductase (PGE<sub>2</sub>-9KR) 活性がほとんどないとされる乳頭部で、PGF<sub>2</sub>α 産生亢進を示唆する結果より、PGF<sub>2</sub>α が、PGE<sub>2</sub> から直接産生された可能性が考えられた。一方、尿 Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (Cyclic AMP), Cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate (Cyclic GMP) の脱水処置による変化は、尿量が有意に減少したのに反し、Cyclic AMP は、むしろ有意に増加し、Cyclic GMP は不変であった。この結果は、内因性 ADH が、Adenylcyclase-Cyclic AMP 系を介して十分に抗利尿に作用していたことを示している。従って、ヒトや家兎では、内因性 ADH が高値の状態下で、ADH の主作用部位である腎乳頭部で、PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> 比が上昇し、それが尿に反映されている。このことは PGF<sub>2</sub>α が、尿濃縮希釈機構で重要な役割を果たしていることを示唆している。

---

**Key words** antidiuretic hormone, renal concentration-dilution mechanism, urinary prostaglandin, tissue prostaglandin, urinary cyclic nucleotides

---

腎におけるプロスタグランジン (Prostaglandin, PG) は、腎髓質における降圧因子の研究途上、1967年、Leeら<sup>1)</sup>により、PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α, PGA<sub>2</sub> が分離、同定され、急速に研究が進んだ。腎においては、PG は主として髓質の間質細胞で生成される<sup>2)</sup>、糸球

体、血管内皮細胞、集合管、Henle 係蹄の thick ascending limb 及び thin descending limb などでも産生されることが明らかにされている。このうち腎皮質で産生されるものは、腎血流量、糸球体ろ過量、レニン遊離に密接な関連を有しており、一方髓質で

---

Abbreviations; ADH, antidiuretic hormone; AVP, arginine vasopressin; Cyclic AMP, cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate; Cyclic GMP, cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate; dDAVP, deamino-8-D-arginine vasopressin; PG, prostaglandin; PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub>α,

1st day	2nd day	3rd day	4th day	5th day
Adaptation period	Control period (water ad lib)		dehydration period (water deprivation)	
		Sample collection		Sample collection

Fig. 1. Five-day schedule of experiment. Male rabbits were housed in metabolic cages and had free access to food. A 48-hour period of ad libitum water intake was followed by a 48-hour period of water deprivation. Samples were collected during the latter 24 hours of each 48-hour period.

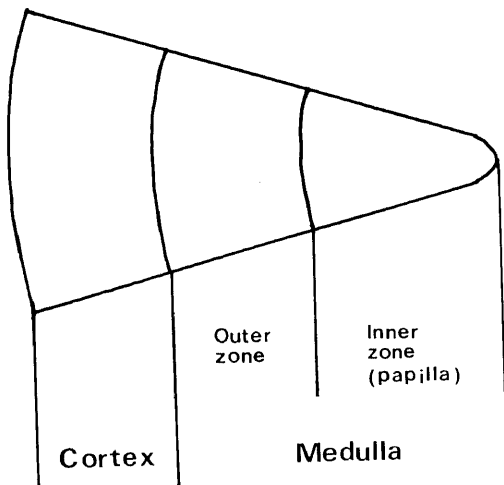


Fig. 2. Preparation of kidney samples. The central section of each kidney was cut out by removing the poles and shaving off the ventral and dorsal sides of the kidney until a wedge-shaped portion of the kidney remained. The dark reddish brown cortex was divided from the lighter medulla, and the medulla divided into the outer and inner (papilla) zone.

産生されるものは、髄質の血流、Na, Clの再吸収、抗利尿ホルモン (Antidiuretic hormone, ADH) の集合尿管への反応に深く関係していると考えられている<sup>9)</sup>。

ADH と PG の関係については、Orloff ら<sup>4)</sup>が、1965年 *in vitro* 実験で検討した。すなわち、ガマ膀胱膜の漿膜側に ADH を添加したときに認められる浸透圧勾配に従った水透過性亢進は、PGE1 を加えることにより抑制されることを報告したことにはじまる。さらに、Zusman ら<sup>5)</sup>は、シクロオキシゲナーゼ阻害剤やホスホリパーゼ阻害剤がガマ膀胱膜の ADH に対する反応を増強することを報告した。一方 *in vivo* においても、Berl ら<sup>6)</sup>は、ヒトまたはラットに PG 合成阻害剤を投与したとき ADH の作用が増強されることを観察し、他方、Fejes-Tóth ら<sup>7)</sup>は、脱水負荷した無麻酔犬にインドメサシンを投与し、内因性 ADH 作用増強を報告した。これらの研究から PG が ADH の反応性を規定する一因子として作用していることが認められた。

本研究では、ADH が変動する尿濃縮希釈時の腎 PG の役割を明らかにするための検討を行った。腎の

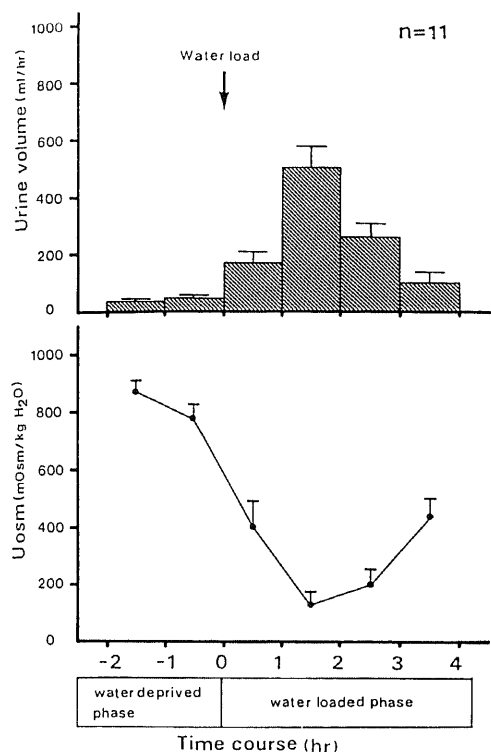


Fig. 3. Changes in urine volume and osmolality. The upper panel in the figure shows the changes in urine volume during the period. The lower panel shows the changes in urinary osmolality during the same test period.

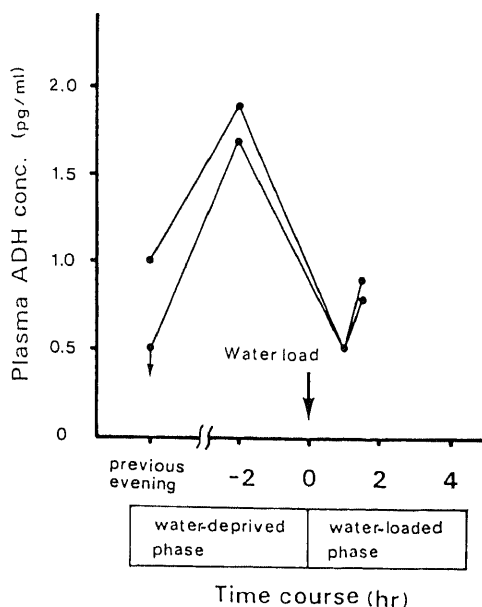


Fig. 4. The changes of the plasma ADH level during the test period. The plasma ADH level in the evening just before starting the study was 1.0pg/ml, and the ADH level rose to 1.8pg/ml the morning after water deprivation for 12 hours, and then decreased to 0.5pg/ml after water loading.

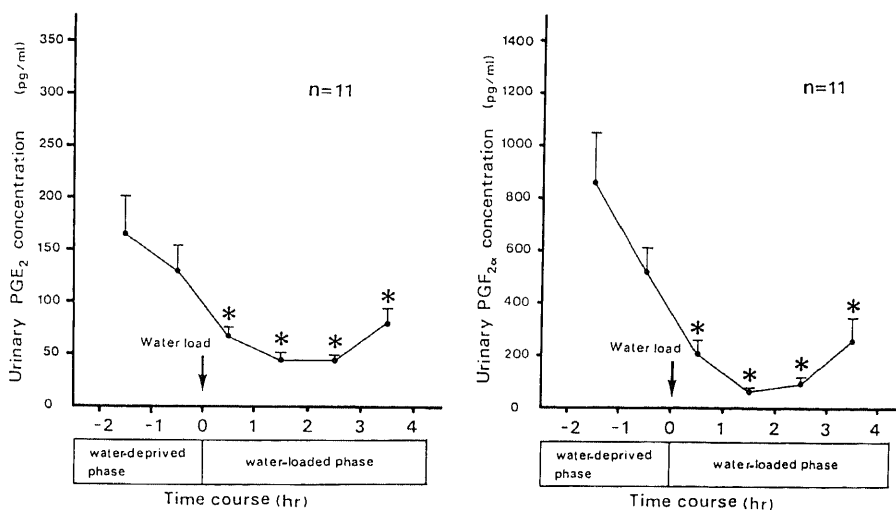


Fig. 5. Changes in urinary PG concentration. The left panel shows the changes in urinary PGE<sub>2</sub> concentration during the test, and the right panel shows the changes in the urinary PGF<sub>2α</sub> concentration during the same period. PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2α</sub> concentrations changed significantly during the test. \*P<0.05. P values refer to differences from start by ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison.

濃縮希釈能に関する PG の ADH に対する拮抗性については、多数の報告があるが、種属差<sup>8-10</sup>のほか、PG 投与量<sup>12</sup>、投与期間の差<sup>13,14</sup>、あるいは内因性か外因性実験かの差<sup>15</sup>でまちまちの結果が得られている。またこれらの報告は、ほとんど PGE<sub>2</sub> に関するものが主で、PGF<sub>2</sub> $\alpha$  については注目されていない。著者ら<sup>16,17</sup>は、先に中枢性尿崩症患者や正常者にピトレスシン (Arginine vasopressin, AVP) を投与すると、尿中 PGF<sub>2</sub> $\alpha$  排泄にむしろ目立つ変化が認められると言う事を見出した。PGF<sub>2</sub> $\alpha$  には、血管収縮作用や PGE<sub>2</sub> より劣るが、ナトリウム利尿作用があるので、尿濃縮希釈時に ADH は PGE<sub>2</sub> だけでなく、PGF<sub>2</sub> $\alpha$  とも重要な相互関係をもつものと考えた。外因性 AVP に対する PGF<sub>2</sub> $\alpha$  優位の反応がみられるとすると、内因性 ADH の変動に対しても同様の現象が起こるのか、またこのような反応が、腎のどの部位でおこるのかを検討する必要がある。そこでまず、健康成人に Fishberg 濃縮希釈試験を実施し、尿中 PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub> $\alpha$  の経時的変化を観察することにより、内因性 ADH 変動時の腎 PG 反応性の特徴を明らかにした。さらに家兔に48時間の脱水処置を行い尿及び腎組織 PG の変動を観察した。

## 対象および方法

### 1. 対 象

#### 1. ヒトでの研究方法

対象は、年齢18-55 (平均30才)、体重40-75kg (平均57kg) の男性4名、女性7名で、いずれも何らの自覚症状がなく、また高血圧、蛋白尿、血尿、糖尿などを欠き、更に検査の1週間以内の薬剤服用や2日以内に性行為のなかった volunteer について観察を行った。検査中は、禁煙とした。

上記全員に Fishberg 濃縮希釈試験を実施した。濃縮試験は、試験前日午後6時までに乾燥食の夕食を与え、就寝前排尿させ、夜間の排尿は捨てた。翌朝、覚醒とともに第1回採尿、その後は臥床のままとし、1時間後、第2回採尿、その後は起床、臥床任意とし、さらに1時間後第3回採尿を行った。希釈試験は、濃縮試験に続いて実施し、第3回採尿後体重1kgあたり20mlの水を30分以内に飲水させ、その後起床、臥床任意とし4時間目まで、1時間ごとに採尿した。この Fishberg 濃縮希釈試験にあたり起床時、希釈試験1時間目、2時間目、前夜9時の4回、ADH 測定用採血を2名の volunteer について実施

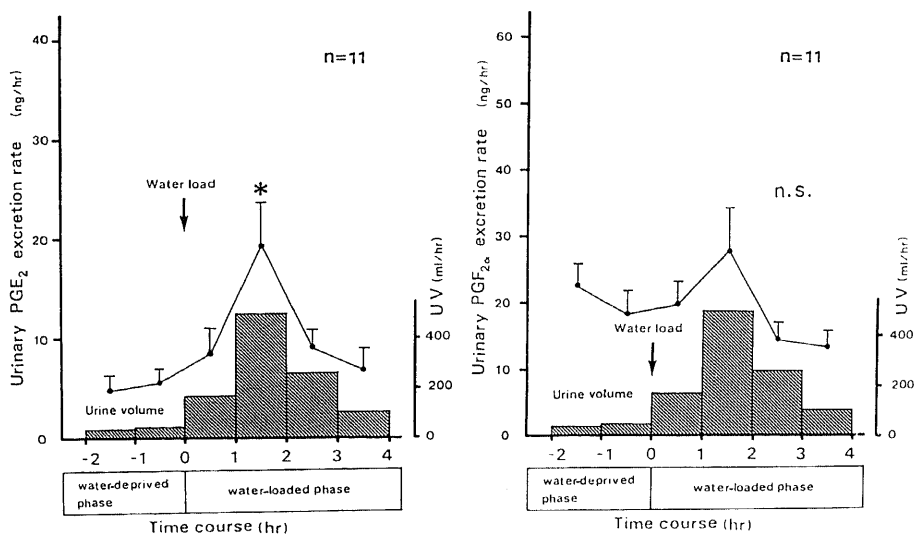


Fig. 6. Changes in urinary PG excretion. The left panel shows the changes in urinary PGE<sub>2</sub> excretion during the test. The changes in PGE<sub>2</sub> excretion appeared to be closely dependent on urine flow rate. The right panel shows the changes in urinary PGF<sub>2</sub> $\alpha$  excretion during the same period. In contrast to PGE<sub>2</sub>, urinary PGF<sub>2</sub> $\alpha$  excretion is shown to be less affected by the urine flow rate. \* $p < 0.05$ . P value refers to difference from start by ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison.

した。

## 2. 家兎での研究方法

体重 3.2-4.0kg (平均 3.6kg) の日本白色雄性家兎 18羽を用い、家兎用代謝ケージで飼育し、自由飲水と自由飼料摂取下連続 2 日間 24 時間採尿を行い、ついで自由飼料摂取下で、飲水を中止したまま同様に 2 日間 24 時間採尿を行った (図 1)。このうち 8 羽については採尿後直ちに、ペントバルビタール麻酔下で腎臓を摘出し、可及的速やかにナイフで、皮質、髄質、乳頭の 3 つの部分に分切した<sup>19)</sup> (図 2)。他に对照群として自由飲水、自由飼料摂取下に飼育した日本白色雄性家兎を用い同様の方法にて腎組織の採取を行った。

## II. 測定方法

### 1. 尿中 PG 測定

尿中の PG は、舟木ら<sup>19)</sup>の方法に準じ測定した。採取した尿はなるべく速やかに  $-20^{\circ}\text{C}$  以下に凍結保存し、測定の直前に室温で解凍し、2500rpm, 5 分間遠

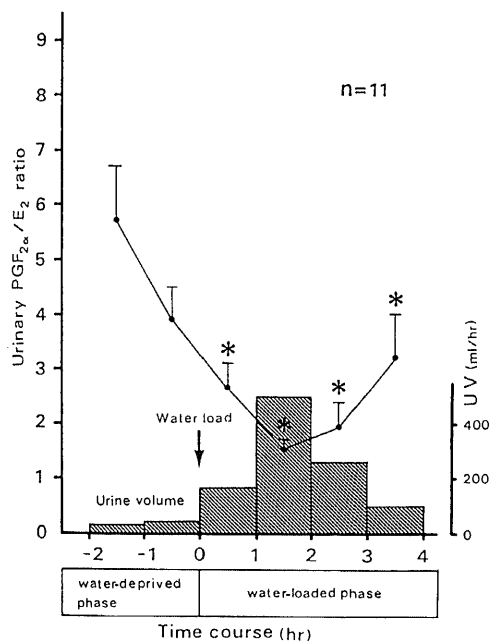


Fig. 7. The ratio of urinary concentrations of PGF<sub>2α</sub> to PGE<sub>2</sub> during the test. During water deprivation when the endogenous ADH level was high, the maximal value of this ratio was  $5.71 \pm 1.04$ . This value significantly decreased to a minimum of  $1.54 \pm 0.22$  during the water-loaded period when the endogenous ADH level was low. \* $p < 0.05$ . P values refer to differences from start by ANOVA followed by Dunnett's multiple comparison.

心後、沈澱物を除去しその 5 ml を測定に供した。次に、この尿を少量のギ酸で pH 3.0 に調節した後、酢酸エチル 5 ml で 2 回抽出した。次に抽出物をケイ酸カラムクロマトグラフィーにかけ PG (A + B), PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> の 3 分画に分けた。PGE<sub>2</sub> 分画については、PGB への変換のためアルカリ処理を行なった。以上のように抽出、分離した PGB<sub>2</sub> 及び PGF<sub>2α</sub> を、1%ゼラチンを含むトリスバッファー (pH 7.4) 500 μl に溶解し、ラジオイムノアッセイ (Radioimmunoassay, RIA) に供した。RIA は、Baxter Travenol Diagnostics Inc. (U.S.A.) の <sup>3</sup>H-PGE<sub>2</sub> RIA キット、<sup>3</sup>H-PGF<sub>2α</sub> RIA キットを用いて行い、放射活性は、アロカ液体シンチレーションカウンターにて測定した。

### 2. 組織中 PG の測定

Jaffe ら<sup>20)</sup>の方法に準じ、前述の腎組織をエチル酢酸：イソプロパノール：0.1N-HCl = 3 : 3 : 1 の混合液 3 ml とともにガラスホモジナイザーでホモジナイズし、2 ml のエチル酢酸、3 ml の蒸留水を加え有機溶媒層のみを採取し、その後は尿と同様に処置した。腎組織 PG 含量は、Lowry 法<sup>21)</sup>で測定した腎組織蛋白量当りで示した。

### 3. 尿中 Cyclic adenosine 3', 5'-monophosphate (Cyclic AMP), Cyclic guanosine 3', 5'-monophosphate (Cyclic GMP) 測定

Steiner らの方法<sup>22,23)</sup>に従い、尿を 5mM EDTA 液で、500 倍に希釈後、スクシニル化し、RIA に供した。RIA は、<sup>125</sup>I-Cyclic AMP キット (ヤマサ醤油株式会社、銚子市)、<sup>125</sup>I-Cyclic GMP キット (ヤマサ醤油株式会社、銚子市) を用いて行い、放射活性は、アロカオートウェルカウンターにて測定した。Cyclic AMP の測定内変動は、CV 6.2%、測定間変動は、CV 8.0%。Cyclic GMP の測定内変動は、CV 5.2%、測定間変動は、CV 10%であった。

### 4. 血漿 ADH の測定

Beardwell ら<sup>24)</sup>の方法に従い、血漿 3 ml を 100mg のフロリジルにて抽出し、ADH (NEN 社製、U.S.A.)、抗 ADH 抗体 (Calbiochem Behring 社製、U.S.A.) を使用し、RIA に供した。放射活性は、ARC ガンマーカウンターにて測定した。測定内変動は、CV 7.6%、測定間変動は、CV 17.2%であった。

### 5. 血清浸透圧および尿浸透圧の測定

日立製 706 オートアナライザーにより測定した。

## III. 統計学的分析法

諸測定結果は、平均値 (M) ± 標準誤差 (S.E.M.)

で表した。有意差の検定は、ANOVA, Dunnett's multiple comparison, Wilcoxon rank sum test, Mann-Whitney U test, 相関分析によって  $p < 0.05$  を有意差ありとした。

## 成 績

### I. ヒトにおける成績

#### 1. 尿量, 尿浸透圧, 血漿 ADH の経時的变化

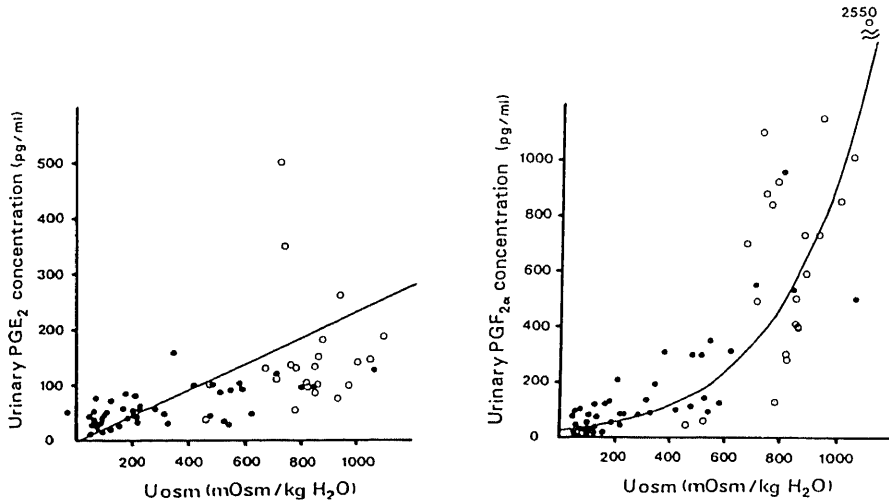


Fig. 8. Urinary PG concentration vs urinary osmolality. In the left panel, the correlation between PGE<sub>2</sub> concentration and urinary osmolality is shown, indicating the urinary PGE<sub>2</sub> concentration increased on an almost straight line parallel to urinary osmolality ( $r=0.432$ ,  $p<0.001$ ,  $n=66$ ). As shown in the right panel, urinary PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  concentration increased exponentially to changes in urinary osmolality ( $r=0.843$ ,  $p<0.001$ ,  $n=66$ ). The blank circles indicate water-deprived phase data and the solid circles indicate water-loaded phase data.

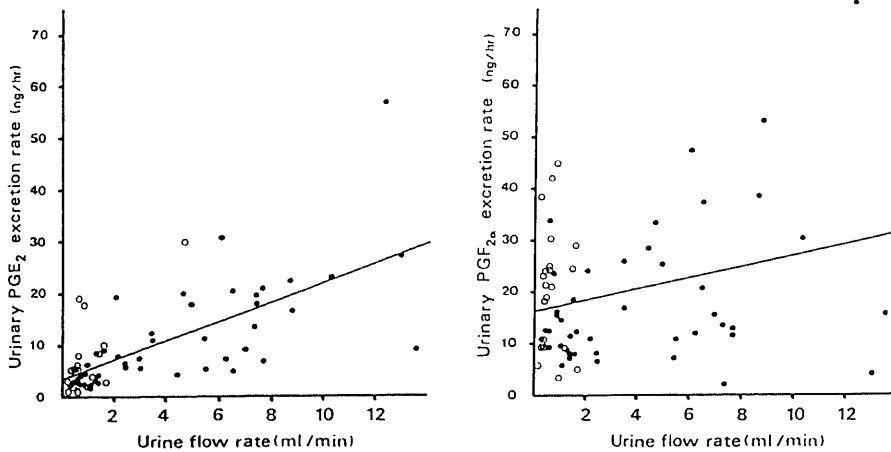
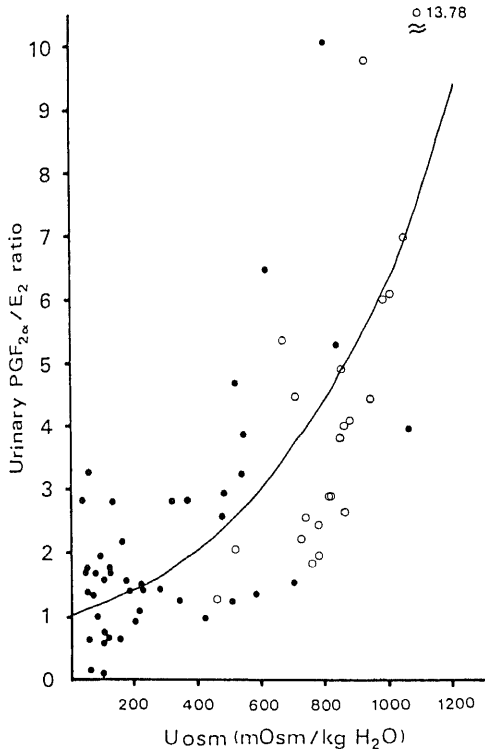


Fig. 9. Urinary PG excretion vs urine flow rate. In the left panel, the correlation between PGE<sub>2</sub> excretion and urine flow rate is shown, indicating the urinary PGE<sub>2</sub> excretion increased on an almost straight line parallel to urine flow rate ( $r=0.692$ ,  $p<0.001$ ,  $n=66$ ). As shown in the right panel, urinary PGF<sub>2 $\alpha$</sub>  excretion increased on an almost straight line parallel to urine flow rate ( $r=0.273$ ,  $p<0.05$ ,  $n=66$ ). The blank circles indicate water-deprived phase data, and the solid circles indicate water-loaded phase data.



Fishberg 濃縮希釈試験時の尿量, 尿浸透圧の変化を図3に示した. 尿量は, 濃縮時最低  $34.6 \pm 7.2$  ml/hour であり, 希釈時1時間目  $168 \pm 34.0$  ml/hour, 2時間目で  $499.6 \pm 72.6$  ml/hour と最高値となりその後低下していった.

一方尿浸透圧は, 尿量と逆の動きを示し, 濃縮時最高  $869.1 \pm 40.1$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O で, 希釈2時間目で最低  $129.5 \pm 48.2$  mOsm/kgH<sub>2</sub>O となった.

図4は, Fishberg 濃縮希釈時のADHの変化を示す. 試験日前夜, ADH値は, 2人の平均値で  $0.8$  pg/ml で, 12時間脱水後の翌朝は,  $1.8$  pg/ml にまで上昇し, 水負荷後  $0.5$  pg/ml まで低下し, その後再び上昇した.

2. PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub>の経時的変化

Fig.10. The correlation between ratio of urinary PGF<sub>2α</sub> to PGE<sub>2</sub> and urinary osmolality. The ratio appears to increase almost exponentially in relation to urinary osmolality ( $r=0.723$ ,  $p<0.001$ ,  $n=66$ ). The blank circles indicate water-deprived phase data, and the solid circles indicate water-loaded phase data.

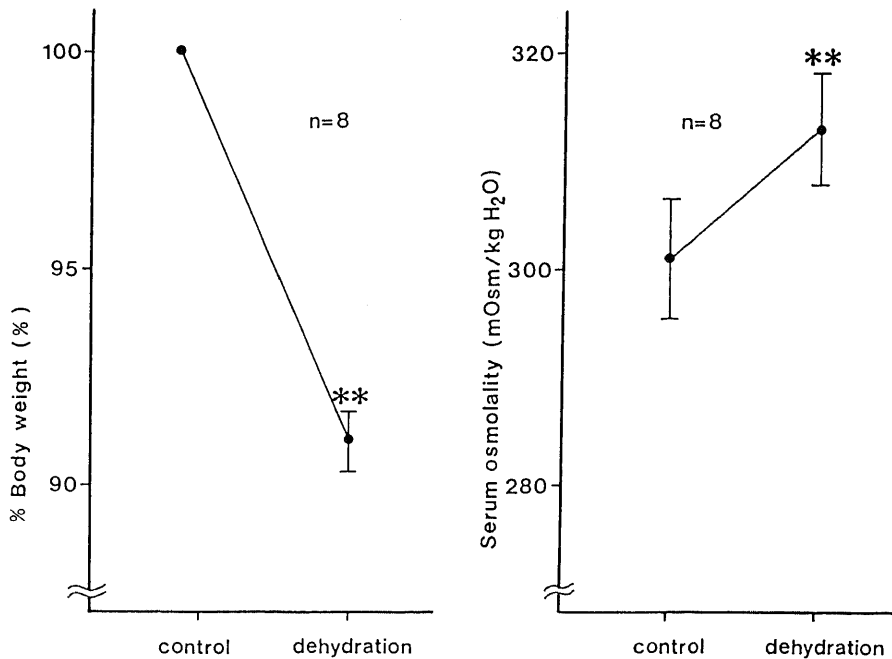
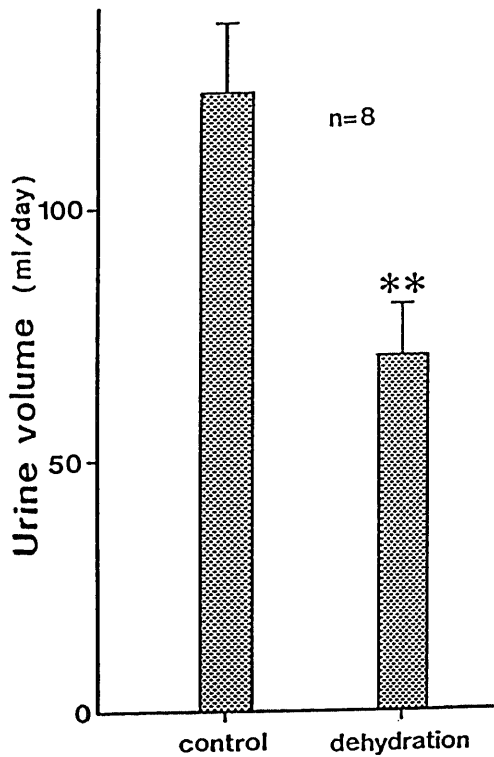


Fig.11. Changes in body weight and serum osmolality. the left panel shows the changes in the rabbits' weight during the experiment; the right panel shows the changes in the serum osmolality. The rabbit's weight was reduced by an average of 9%, and serum osmolality increased from an average of 301 to 313 mOsm/kgH<sub>2</sub>O after dehydration. \*\* $p<0.01$ . P values refer to differences from control by milcoxon rank sum test.





尿 PGE<sub>2</sub> 濃度は、濃縮時最高 164.2±37.6pg/ml から、希釈時 2 時間目最低 44.4±7.3pg/ml に有意に減少した (p<0.05)。一方、尿 PGF<sub>2</sub>α 濃度は、濃縮時最高 856.0±193.4pg/ml から希釈時 2 時間目最低 65.7±11.9pg/ml に有意に減少した (p<0.05)。(図 5)

PGE<sub>2</sub> 排泄量は、図 6 に示すように、濃縮時最低 4.8±1.5ng/hour から尿量(棒グラフ)の増加に一致して増加し、希釈時 2 時間目最高 19.4±4.2ng/hour となった。その後尿量の減少とともに減じた。一方 PGF<sub>2</sub>α の排泄量は尿量の動きとは必ずしも一致せず、濃縮時においてすでにかなりの量の排泄がみられ、希縮時にはやや増加し尿量減少とともに PGF<sub>2</sub>α の排泄量は減少した。

PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2</sub>α の尿中排泄は、かなり異なったバ

Fig.12. The change in urine volume by dehydration. Daily urine volume changed from an average of 123ml to 71ml: 42%reduction after dehydration. \*\*p<0.01. P value refers to difference from control by wilcoxon rank sum test.

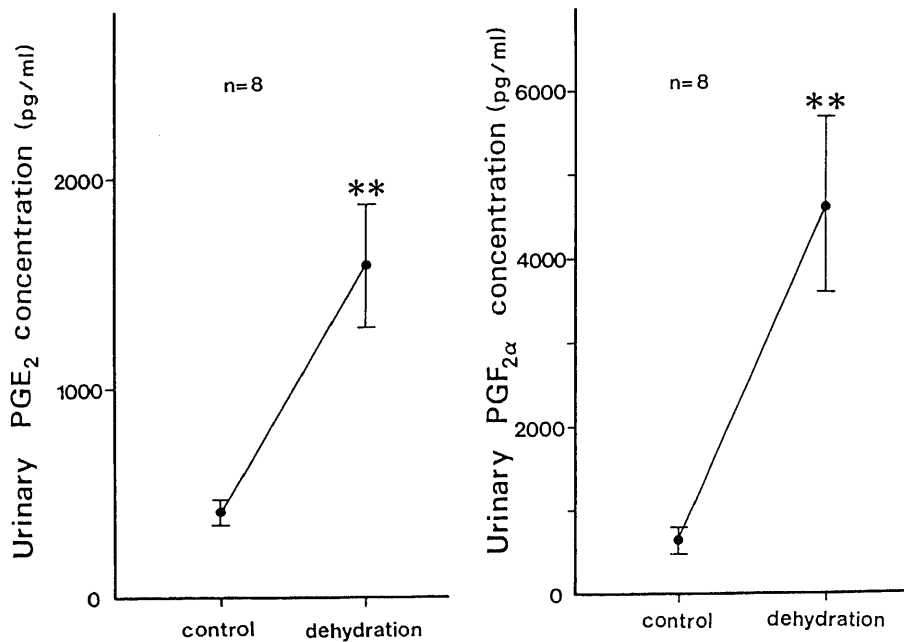


Fig.13. Changes in PG concentration by dehydration. The effect of dehydration on urinary concentration of PGE<sub>2</sub> is shown on the left, and urinary PGF<sub>2</sub>α concentration on the right. PGE<sub>2</sub> concentration increased fourfold after dehydration, while PGF<sub>2</sub>α concentration increased sevenfold. \*\*p<0.01. P values refer to difference from control by wilcoxon rank sum test.

ターンを示したので、両者の関係をより明きらかにするため、尿中  $\text{PGF}2\alpha/\text{PGE}2$  比を求め、その経時的变化を尿量の変化と対比し検討した (図7)。内因性 ADH が高い濃縮時において最高  $5.71 \pm 1.04$  から、尿量の増加とともに減少し、内因性 ADH が低い希釈時において、尿量をもっとも多い2時間目  $1.54 \pm 0.22$  と有意に減少した ( $p < 0.05$ )。その後尿量の減少とともに再びこの比は上昇した。

3. 尿  $\text{PGE}2$ ,  $\text{PGF}2\alpha$  の濃度および排泄量の変化と尿流量, 尿浸透圧変化との相関

$\text{PGE}2$  濃度と尿浸透圧の間には、正相関 ( $p < 0.001$ ) があり、 $\text{PGF}2\alpha$  濃度の対数値と尿浸透圧の間にも、正の相関 ( $p < 0.001$ ) がみられた (図8)。

図9は、尿  $\text{PGE}2$ ,  $\text{PGF}2\alpha$  排泄量と尿流量の相関を示す、 $\text{PGE}2$  排泄量と尿流量の間には、正の強い相関 ( $p < 0.001$ ) が見られたが、 $\text{PGF}2\alpha$  排泄量と尿流量との相関はこれに比べて弱かった ( $p < 0.05$ )。

図10は、尿  $\text{PGF}2\alpha/\text{PGE}2$  比と尿浸透圧の関係を示す成績で、前者の対数値と後者の間には、強い正の相関 ( $p < 0.001$ ) が見られた。

## II. 家兎における実験成績

### 1. 体重、血清浸透圧、尿量の変化

48時間の脱水処置により、家兎の体重は  $3.75 \pm 0.11\text{kg}$  から、 $3.26 \pm 0.19\text{kg}$  と、平均9%減少した。血清浸透圧は、 $301.0 \pm 5.5\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$  から  $313.0 \pm 5.2\text{mOsm/kgH}_2\text{O}$  に、有意に ( $p < 0.01$ ) 上昇した (図11)。一方尿量は、 $123 \pm 14\text{ml}$  から  $71 \pm 10\text{ml}$  と、平均42%減少した (図12)。

2. 尿中  $\text{PGE}2$ ,  $\text{PGF}2\alpha$ ,  $\text{PGF}2\alpha/\text{PGE}2$  の変化  
図13は、尿中  $\text{PGE}2$ ,  $\text{PGF}2\alpha$  濃度の変化を示す。脱水処置により  $\text{PGE}2$  濃度は、 $0.41 \pm 0.06\text{ng/ml}$  から  $1.58 \pm 0.30\text{ng/ml}$  と約4倍に、 $\text{PGF}2\alpha$  濃度は、 $6.38 \pm 1.55\text{ng/ml}$  から  $46.46 \pm 10.50\text{ng/ml}$  と約7倍にそれぞれ有意に ( $p < 0.01$ ) 上昇した。

図14は、尿中  $\text{PGE}2$ ,  $\text{PGF}2\alpha$  一日排泄量の変化を示す。 $\text{PGE}2$  排泄量は、 $5.01 \pm 0.87\text{ng/day}$  から  $10.69 \pm 1.71\text{ng/day}$  と約2倍になり、 $\text{PGF}2\alpha$  排泄量は、 $74.25 \pm 16.99\text{ng/day}$  から  $237.59 \pm 48.41\text{ng/day}$  と約4倍にそれぞれ有意に ( $p < 0.01$ ) 増加した。

尿  $\text{PGF}2\alpha/\text{PGE}2$  比は、脱水処置により、 $16.2 \pm 3.8$  から  $33.9 \pm 8.8$  と約2倍の有意な ( $p < 0.05$ ) 上昇を認めた (図15)。

3. 腎組織  $\text{PGE}2$ ,  $\text{PGF}2\alpha$  含量および組織  $\text{PGF}2\alpha/\text{PGE}2$  比の変化

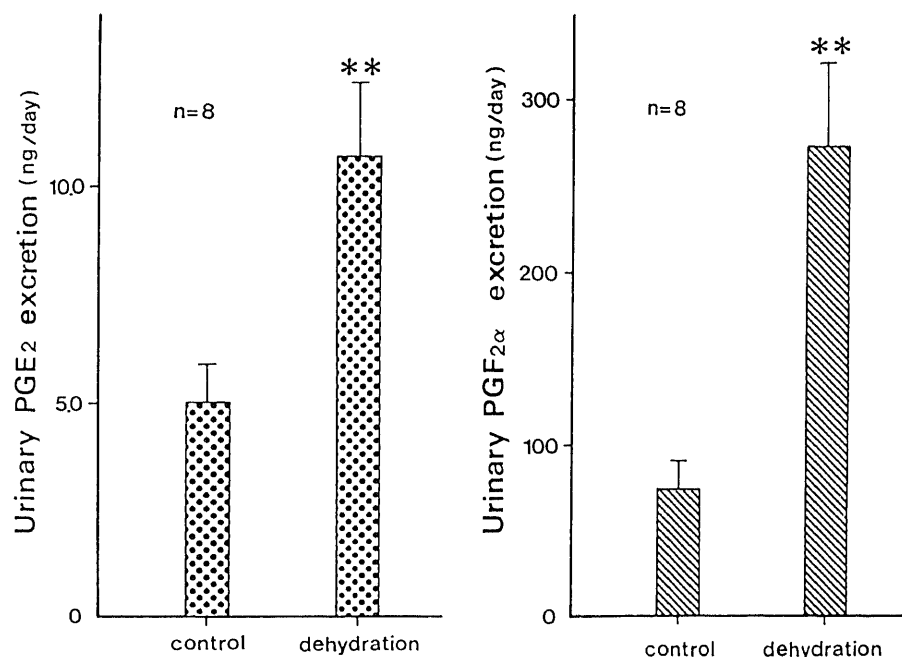


Fig. 14. The changes in  $\text{PGE}2$  and  $\text{PGF}2\alpha$  excretion by dehydration.  $\text{PGE}2$  excretion doubled (left), and  $\text{PGF}2\alpha$  excretion increased fourfold after dehydration (right). \*\* $p < 0.01$ . P values refer to differences from control by wilcoxon rank sum test.

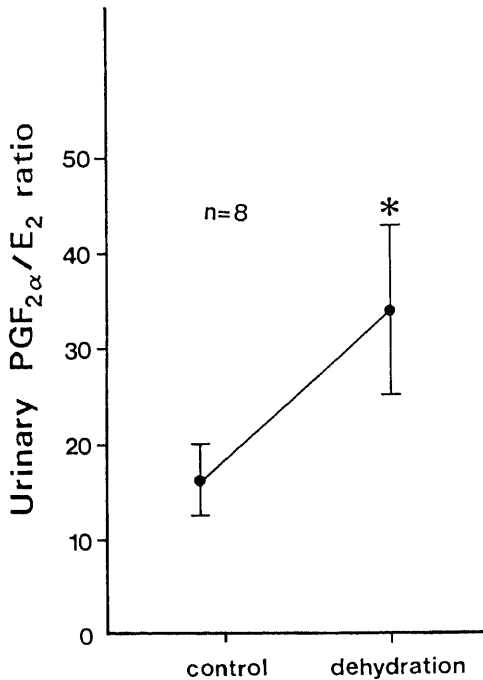


Fig. 15. The ratio of urinary concentrations of PGF<sub>2</sub>α to PGE<sub>2</sub> during the experiment. The ratio increased significantly from 16.2±3.8 to 33.9±8.8 after dehydration. \*p<0.05. P value refers to difference from control by wilcoxon rank sum test.

図16は、対照群と脱水処置群での腎皮質、髄質、乳頭における PGE<sub>2</sub> の組織含量を比較して示す。対照群は、皮質 134±90pg/mg protein, 髄質 219±48pg/mg protein, 乳頭 639±94pg/mg protein であり、脱水群は、皮質 397±141pg/mg protein, 髄質 502±127pg/mg protein, 乳頭 483±102pg/mg protein と皮質、髄質においては、脱水群で高く、乳頭においては対照群で高かったが、いずれも有意な差はなかった。

図17は、同様に腎組織 PGF<sub>2</sub>α 含量を示す。対照群の各測定値は、皮質 126±38pg/mg protein, 髄質 207±45pg/mg protein, 乳頭 362±64pg/mg protein であり、脱水群の値は、皮質 156±17pg/mg protein, 髄質 207±28pg/mg protein, 乳頭 528±101pg/mg protein と脱水群の乳頭で高い傾向を示すものの有意差は認められなかった。

尿中と同様に腎組織での PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> 比を図18に示す。対照群では、皮質 3.9±1.3, 髄質 1.1±0.3, 脱水群では、皮質 2.8±1.3, 髄質 1.0±0.3 と、皮質、髄質では、明らかな差は見られなかったが、乳頭では、対照群 0.6±0.1 から脱水群 1.4±0.2 と約 2 倍の有意な (p<0.01) 差が認められた。

#### 4. 尿 Cyclic AMP および Cyclic GMP の 1 日排泄量の変化

図19は、尿量の変化、尿 Cyclic AMP、尿 Cyclic

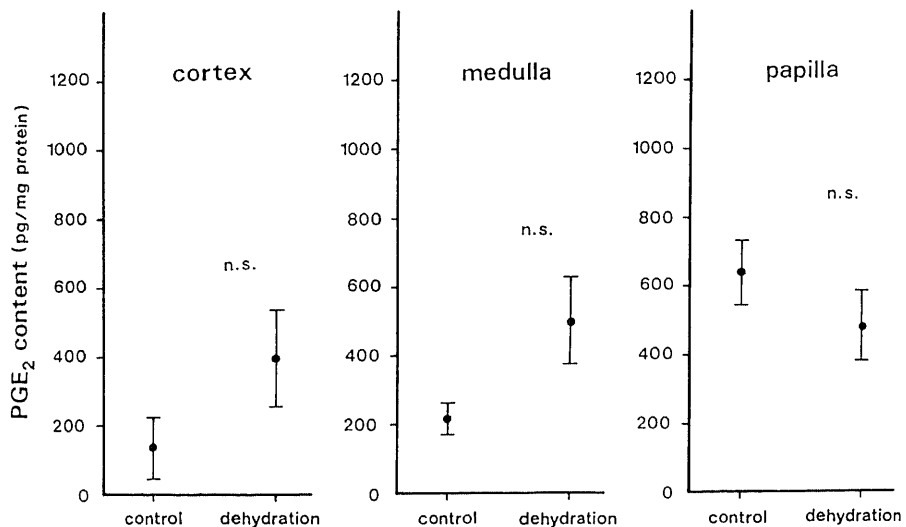


Fig. 16. The effect of dehydration on renal tissue content of PGE<sub>2</sub>. After dehydration, the PGE<sub>2</sub> content of the cortex and medulla tended to increase, while the content of the papilla tended to decrease, although not significantly.

GMP の変化を示す。48時間の脱水にて、尿量は脱水前  $135.5 \pm 9.0 \text{ ml/day}$  から脱水後  $72.9 \pm 5.3 \text{ ml/day}$  と約54%有意に減少した ( $p < 0.01$ )。一方尿 Cyclic AMP, Cyclic GMP 排泄量は、尿量の動きとは異なる変化を示した: 尿 Cyclic AMP 排泄量は、脱水前

$429.9 \pm 40.3 \text{ nmol/day}$  から脱水後  $602.7 \pm 63.5 \text{ nmol/day}$  と尿量が減少したにもかかわらず、約40%有意に ( $p < 0.01$ ) 増加した。尿 Cyclic GMP 排泄量は、脱水前  $132.2 \pm 13.5 \text{ nmol/day}$  から脱水後  $141.4 \pm 23.0 \text{ nmol/day}$  と Cyclic AMP 排泄量のような増加

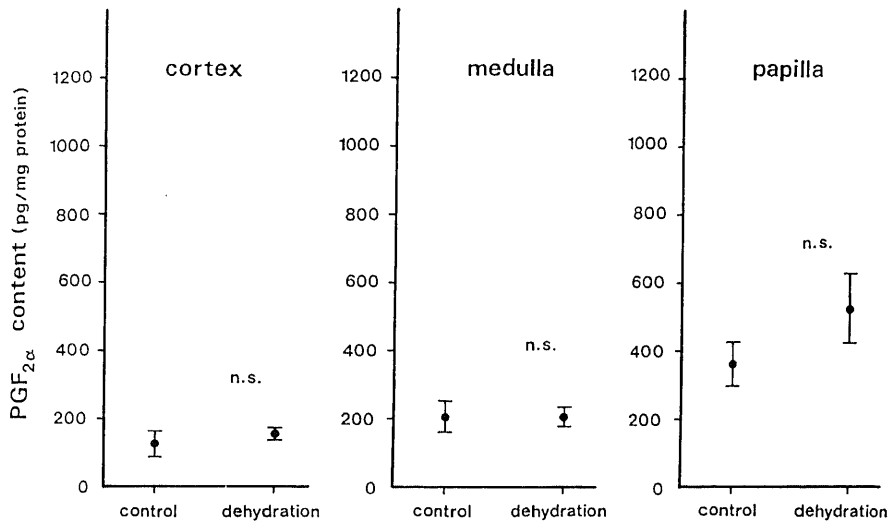


Fig. 17. The effect of dehydration on renal tissue content of PGF<sub>2</sub>α. The PGF<sub>2</sub>α content remained stable in the cortex and medulla, but tended to increase in the papilla.

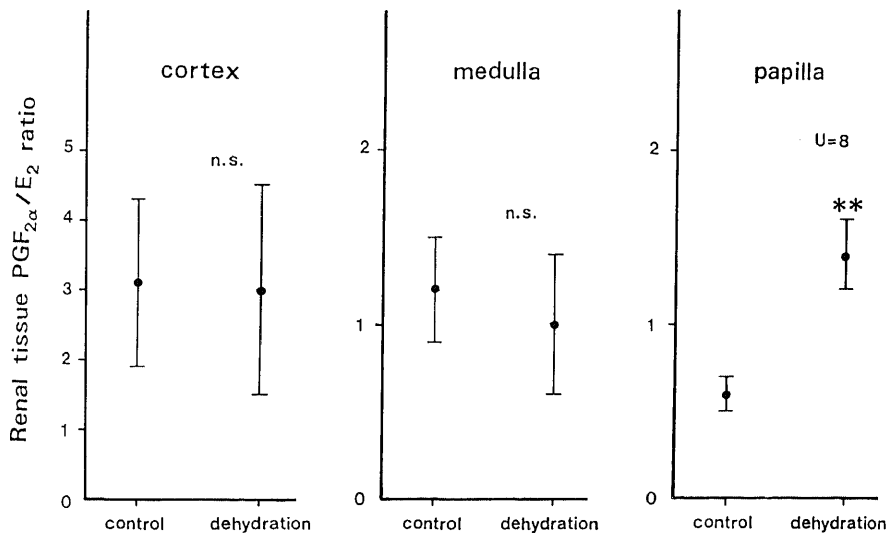


Fig. 18. The change in the ratio of PGF<sub>2</sub>α to PGE<sub>2</sub> by dehydration in the renal tissue. In the papilla, there was a significant increase in the PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> ratio, but no significant change in the ratio was observed in the cortex or medulla. \*\* $p < 0.01$ . P value refers to difference from control by Mann-Whitney U test.

を示さなかったが、尿量減少にもかかわらず脱水前後でほぼ同じような値になった。

### 考 察

PGの尿濃縮希縮能に及ぼす影響については、第1に、腎への直接作用、第2にはADH作用の修飾を介する機序が考えられる。腎への直接作用は、ヘンレ係蹄上行脚でのNaClの再吸収を抑制する。腎髄質の直血管に働き髄質血流を増加させる。また髄質集合管における尿素の透過性を抑制するなどの機序により、腎髄質の間質浸透圧を低下させ髄質浸透圧勾配の形成を妨げることによる<sup>3)</sup>と理解される。このようなPGのもつ作用を示す事実としては、ADHの作用が標的器官で発揮されないADH受容体異常症である腎性尿崩症の患者に非ステロイド系抗炎症剤を投与すると、尿浸透圧が中程度に上昇し尿量が減少する現象があげられる<sup>29)</sup>。また、PGによるADH作用の修飾については、さまざまな成績が報ぜられている。遺伝的にADH合成能を欠除した視床下部性尿崩症ラット(Brattleboro rat)では、PGE<sub>2</sub>及びPGF<sub>2</sub>αの尿中排泄が、対照のロングエバンスラット(Long Evans rat)に比して約20%に低下している。このラットにAVPやDeamino-8-D-arginine vasopressin (dDAVP)を投与すると、PGE<sub>2</sub>及び

PGF<sub>2</sub>αの尿中排泄は、3ないし5倍に増加するという観察から、ADHのもつ抗利尿作用がPGの合成及び排泄を増加させることが示された<sup>9)</sup>。しかし、AVPによるPGE<sub>2</sub>の合成刺激効果は、AVPの血管収縮作用によるという報告<sup>26)27)</sup>もある。ADHによるPGE<sub>2</sub>増加作用は、髄質の浸透圧上昇に伴う2次的なものという報告<sup>28)</sup>と、ADHによる直接作用とする報告<sup>9)29)</sup>がある。一方、Campbellら<sup>11)</sup>が、ラットにおいて水制限、水負荷またはADH投与を行なった際の尿PGE<sub>2</sub>排泄の変化を検討した成績によると、40時間の水制限により尿量の減少、尿浸透圧の上昇に伴って尿PGE<sub>2</sub>は、むしろ減少し、水負荷では尿量の増大に伴って、PGE<sub>2</sub>排泄も増大した。水利尿時に、AVPを投与すると、8時間まで尿量の低下とともに、尿中PGE<sub>2</sub>排泄もまた低下した。このようにラット腎におけるADHに対するPGE<sub>2</sub>の排泄増加反応は、一部反対意見があるとはいえ、一般に容認されてきた。ところが、イヌやヒトでは、ADHと尿PG排泄との関連が明確にされていない。イヌにおいても増加<sup>30)</sup>、あるいは減少と相反する報告があり、ヒトでも、尿崩症患者について増加<sup>13)</sup>、減少<sup>31)</sup>と矛盾した結果が報ぜられている。正常者にAVPを投与した実験ではPGE<sub>2</sub>は減少している<sup>14)32)</sup>。これらの成績の相違は次のごとく説明されている。(1)ラットで

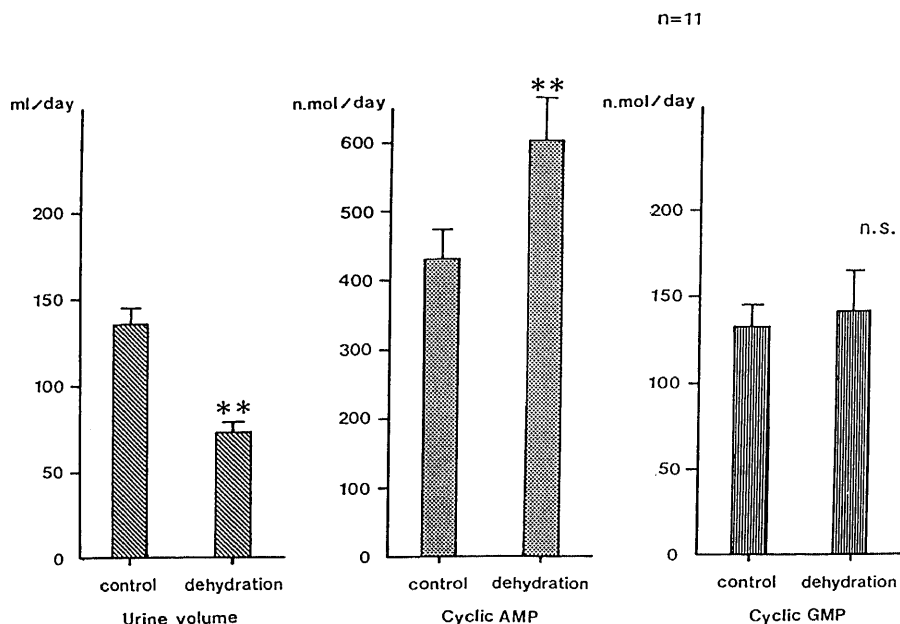


Fig. 19. The changes in urinary cyclic nucleotides by dehydration. Although urine volume decreased, cyclic AMP increased significantly. \*\* $p < 0.01$ . P values refer to difference from control by wilcoxon rank sum test.

は、ADH に反応して PG 産生がおこるが、他の種属ではこの反応が生じない。(2)ラット以外の種属において、アンジオテンシンII、ブラジキニン、アラキドン酸による PG 産生刺激では、尿中 PG の変動は、腎における PG 産生を反映しているが、ADH の PG 産生刺激作用は尿に反映されない。(3)ラットでは、ADH による刺激にて産生される PG 産生量が、腎全体で産生される PG 総量内で高い割合を占めている。他の種属では、ADH に影響を受けない腎 PG 産生量が、多いのではないか。(4)ADH の投与期間の違いにより実験結果が相違するのではないかとされている。短期間の ADH 投与では、ADH の血圧変化を介する髄質間質細胞のホスホリパーゼ A 2 に対する影響によるが、長期投与では、ADH の抗利尿作用を介する集合尿管のシクロオキシゲナーゼに対する影響と考えられている<sup>33)</sup>。

本論文で、著者が PGE2 よりむしろ PGF2 $\alpha$  に注目した理由は、PGF2 $\alpha$  が腎内で多様な生理的作用をもっており、PGE2 は、血管を拡張させる作用をもつに反し、PGF2 $\alpha$  は、静脈収縮作用をもつこと<sup>34)35)</sup>、さらにレニン分泌に関しては、PGE2 は促進作用を、PGF2 $\alpha$  は、逆に抑制的に働くこと<sup>36)</sup>にある。またイヌの腎動脈に PG を注入した実験では、PGE2 は、腎血流、尿量、電解質排出すべてを増加させたに反し、PGF2 $\alpha$  は、腎血流にほとんど変化を与えず、尿量と電解質排出は増加したと報告<sup>37)</sup>されている。一方、Zook ら<sup>38)</sup>は、toad bladder の実験で、PGF2 $\alpha$ 、PGE2 は、ADH による尿素及び水の透過を阻害し、この阻害作用は PGF2 $\alpha$  より PGE2 の方が強く示した。また、この阻害作用で、水の透過については PG と ADH とが競合的であるが、尿素の透過については非競合的であった。つまり水の透過阻害機序はレセプターを介し、尿素阻害はレセプターを介していないと考えられる。さらに、Zook ら<sup>39)</sup>は、イヌの腎動脈に PGF2 $\alpha$  を注入し、尿量、ナトリウム排泄増加、乳頭部のナトリウム勾配の消失を観察した。しかし、腎血流量、糸球体ろ過量、腎静脈圧、腎髄質の血流は不変であり、PGF2 $\alpha$  は、PGE2 と同様に、Henle ループの thick ascending limb (TALH) でのナトリウム再吸収を阻害し、ナトリウム勾配を消失させていると考えられる。このように PGF2 $\alpha$  は、PGE2 と同様に腎内で重要な働きをしており、事実、尿濃縮希釈時に、PGF2 $\alpha$  が著しく変動したので、尿濃縮希釈機構上、何らかの役割を果たしていると考えた。

ヒトにおける尿中 PG の変動を評価する場合には、

PG 濃度と PG 排泄量の両方を考慮する必要があるといわれている<sup>40)</sup>。今回、著者がヒトで得た成績では、尿 PGE2 排泄量は尿量と同じ動きを示し、PGE2 濃度は尿浸透圧と正の強い相関を示し、内因性 ADH が高い時期でも尿量依存性に尿 PGE2 排泄量は少なかった。一方、尿 PGF2 $\alpha$  排泄量は、尿量と弱い正の相関を示し、尿 PGF2 $\alpha$  濃度の対数値と尿浸透圧との間には、正の強い相関が見られた。PGF2 $\alpha$  は、PGE2 と違い尿量依存性ではなく、尿量の少ない時期でも排泄量は多かった。つまり、PGE2 は、脱水負荷によって産生亢進というよりは、尿量依存性の動きを示したのに対し、PGF2 $\alpha$  は脱水負荷にて産生が亢進し、尿量には非依存性であった。また家兎の実験においては、家兎の48時間脱水処置後、尿 PGE2 及び PGF2 $\alpha$  の濃度と排泄量、尿 PGF2 $\alpha$ /PGE2 比の有意の上昇を認めた。家兎の腎組織においては、乳頭部でのみ PGF2 $\alpha$ /PGE2 比の有意の上昇がみられ、その程度は、尿 PGF2 $\alpha$ /PGE2 比の上昇の程度とほぼ同程度であった。

以上の研究結果より、ヒト及び家兎において脱水状態で PGF2 $\alpha$  の産生亢進がみられること、さらに家兎腎 PG 含量の測定により乳頭部での PGF2 $\alpha$  産生亢進が明らかにされた。PGF2 $\alpha$  の産生亢進の機序については、Miller<sup>41)</sup>は、<sup>3</sup>H-PGE2 を使用したウサギの腎灌流実験にて、腎動脈に注入された <sup>3</sup>H-PGE2 が尿中では62%、静脈内は52%、それぞれ PGF2 $\alpha$  に変換されることを報告した。尿中の主要な PG は、PGE2 と PGF2 $\alpha$  である。尿中 PGE2 の由来は、判明しているが、PGF2 $\alpha$  の由来は究明されていない。一つの可能性として、PGE2-9Ketoreductase (PGE2-9KR) による PGE2 から PGF2 $\alpha$  への変換が考えられる。Stone ら<sup>42)</sup>は、ウサギ腎において PGE2-9KR 活性は、主に皮質に局在していると報告した。髄質、乳頭部のスライスや細胞浮遊液を使った実験<sup>43)</sup>では、PGE2 の PGF2 $\alpha$  への変換は証明できなかったが、髄質外側の TALH のフラクション内に PGE2-9KR 活性が認められた。一方、Qureshi ら<sup>44)</sup>は、ウサギの髄質、乳頭部を使用し、<sup>14</sup>C、<sup>3</sup>H のアラキドン酸の double isotope method を使った実験で、PGF2 $\alpha$  が PGE2 からでなく PGH2 から直接産生されることを証明した。今回の成績では、腎の皮質、髄質ではなく、PGE2-9KR の存在が確認されていない乳頭部で、PGF2 $\alpha$  の産生亢進が認められた結果から推すと、PGH2 から直接 PGF2 $\alpha$  が産生される可能性が示唆される。Walker ら<sup>45)</sup>は、Brattleboro rat に dDAVP を大量投与した際同様に、PGF2 $\alpha$  の産生亢

進を認めたと、通常のラットに dDAVP を投与しても、PGE<sub>2</sub>-9KR 活性の上昇を証明できなかった。この成績も、PGH<sub>2</sub> から直接 PGF<sub>2</sub> $\alpha$  が産生される可能性を支持する。

乳頭部での PGF<sub>2</sub> $\alpha$  産生亢進の生理的意義付けに関しては、PGE<sub>2</sub> の作用を補助している可能性が考えられる。PG 合成酵素の阻害剤であるインドメサシンやアスピリンをヒトやラットに投与した場合に、ADH による水の再吸収は増強され<sup>40</sup>、またガマ膀胱膜の漿膜側に ADH を添加したときに認められる浸透圧勾配に従った水透過性亢進は、PGE<sub>1</sub> または PGE<sub>2</sub> を加えることにより抑制され、インドメサシンの添加によりこの ADH 反応は増強されることが知られている<sup>40</sup>。このように PGE<sub>2</sub> は、ADH に対して拮抗作用を有すると考えられている。しかし、Birnbauer, Beck ら<sup>12,47</sup>は、PGE<sub>1</sub> の ADH に対する拮抗作用は、低濃度 (10<sup>-8</sup>M) では明らかにみられるが、高濃度 (10<sup>-6</sup>M) ではむしろ ADH 作用を増強すると報告し、ADH に対する拮抗性が濃度によって正反対になる可能性を示した。したがって、ADH は腎間質細胞や集合管における PGE<sub>2</sub> 産生を増大させる。この作用は、V<sub>1</sub> 受容体を介して、ADH が、ホスホリパーゼ活性を高めることによると考えられている<sup>48</sup>。一方、増加した PGE<sub>2</sub> は、V<sub>2</sub> 受容体を介する ADH の水再吸収作用を弱めるが、増加しすぎると拮抗作用が消失し、むしろ ADH 作用を増強するため、高浸透圧下に増加した CyclicAMP による PGE<sub>2</sub> 合成抑制<sup>49</sup>だけでなく、利尿作用は弱い、ADH 作用に拮抗する PGF<sub>2</sub> $\alpha$  が PGH<sub>2</sub> から産生されてくるものと考えられる。このように、ADH-PG 間には 2 重、3 重の feedback 形成による相互調節作用が働いていると推測される。

脱水処置による尿中 Cyclic AMP の変化は、尿量が、約 54% 有意に減少したのに反し、むしろ約 40% 増加した。一方、Cyclic GMP は、増加しなかったが尿量減少にかかわらず不変であった。これらの結果は、内因性 ADH が、Adenylcyclase-Cyclic AMP 系を介して十分に抗利尿作用を発現したことを示している。Wong ら<sup>50</sup>は、静脈内で Cyclic GMP が、PGE<sub>2</sub>-9KR に作用し、PGE<sub>2</sub> から PGF<sub>2</sub> $\alpha$  への変換を促進させたとしているが、今回 Cyclic GMP 排泄量が脱水処置前後で不変であったことについては意見をさしひかえたい。

## 結 論

尿濃縮希釈機構に果たす腎 PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  の役割

を明らかにするため健康成人に Fishberg 濃縮希釈試験を実施し、尿中 PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2</sub> $\alpha$  の濃度及び排泄量を経時的に観察した。次いで家兎に 48 時間の脱水処置を行い尿及び腎組織 PG の変動を観察し、次の結論を得た。

1. Fishberg 濃縮希釈試験では、PGE<sub>2</sub> 排泄量は尿流量と強い正の相関を示したのに対し、PGF<sub>2</sub> $\alpha$  濃度及び PGF<sub>2</sub> $\alpha$ /PGE<sub>2</sub> 比は、これらの対数値と尿浸透圧との間で正の相関を示した。

2. 家兎の 48 時間脱水処置後、尿 PGE<sub>2</sub> 及び PGF<sub>2</sub> $\alpha$  の濃度と排泄量及び尿 PGF<sub>2</sub> $\alpha$ /PGE<sub>2</sub> 比の有意の上昇を認めた。家兎の腎組織においては、乳頭部でのみ PGF<sub>2</sub> $\alpha$ /PGE<sub>2</sub> 比の上昇がみられ、その程度は尿 PGF<sub>2</sub> $\alpha$ /PGE<sub>2</sub> 比の上昇の程度とほぼ同程度であった。PGE<sub>2</sub>-9KR 活性がほとんどないとされる乳頭部で PGF<sub>2</sub> $\alpha$  産生亢進がみられたことから、PGF<sub>2</sub> $\alpha$  が PGH<sub>2</sub> から直接産生された可能性が考えられた。

3. ヒトや家兎では、内因性 ADH が高値の状態下で、ADH の主作用部位である腎乳頭部の PGF<sub>2</sub> $\alpha$ /PGE<sub>2</sub> 比が上昇し、それが尿に反映されている。このことは PGF<sub>2</sub> $\alpha$  が尿濃縮希釈機構で重要な役割を果たしていることを示唆している。

## 謝 辞

稿を終るにあたり、御指導と御校閲を賜った竹田亮祐教授に深謝します。また終始御指導、御教示を戴いた福井医科大学中央検査部黒田満彦教授、金沢大学保健管理センター東福要平教授に心から感謝します。

本研究の要旨は、第 26 回日本腎臓学会総会 (1983, 東京)、Kyoto Conference on Prostaglandins (1984, 京都)、第 28 回日本腎臓学会 (1985, 東京)、6th International Conference on Prostaglandins (1986, フローレンス)、3rd Asian-Pacific Congress on Nephrology (1986, シンガポール) で報告した。

## 文 献

- 1) Lee, J. B., Crowshaw, K., Takman, B. H. & Attrep, K. A.: The identification of prostaglandins E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> $\alpha$  and A<sub>2</sub> from rabbit kidney medulla. *Biochem. J.*, **105**, 1251-1260 (1967).
- 2) Hassid, A. & Dunn, M. J.: Microsomal prostaglandin biosynthesis of human kidneys. *J. Biol. Chem.*, **255**, 2472-2475 (1980).
- 3) Dunn, M. J.: Renal prostaglandins. In Dunn, M. J. (ed), *Renal Endocrinology*. 1st ed. p1-74, Williams & Wilkins, Baltimore, 1983.
- 4) Orloff, J., Handler, J. S. & Bergstrom,

- S.: Effect of PGE<sub>1</sub> on the permeability response of toad bladder to vasopressin, theophylline, and adenosine 3', 5' -monophosphate. *Nature*, **205**, 397-398 (1965).
- 5) **Zusman, R. M., Keiser, H. R. & Handler, J. S.:** Vasopressin-stimulated prostaglandin E biosynthesis in the toad urinary bladder. Effect on water flow. *J. Clin. Invest.*, **60**, 1339-1347 (1977).
- 6) **Berl, T., Raz, A., Wald, H., Horowitz, J. & Czaczkes, W.:** Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin: studies in man and rat. *Am. J. Physiol.*, **232**, F529-F537 (1977).
- 7) **Fejes-Tóth, G., Fekete, A. & Walter, J.:** Effect of antidiuretic hormone and indomethacin on intrarenal microsphere distribution. *Pflügers Arch.*, **376**, 67-72 (1978).
- 8) **Dunn, M. J., Greely, H. P., Valtin, H., Kinter, L. B., Beeuwkes, R.:** Renal excretion of prostaglandin E<sub>2</sub> and F<sub>2</sub> $\alpha$  in diabetes insipidus rats. *Am. J. Physiol.*, **235**, E624-E627 (1978).
- 9) **Walker, L. A., Whorton, A. R., Smigel, M., France, R. & Frölich, J. C.:** Antidiuretic hormone increases renal prostaglandin synthesis in vivo. *Am. J. Physiol.*, **235** F180-F185 (1978).
- 10) **Kirschenbaum, M. A. & Serros, E. R.:** Effects of alterations in urine flow rate on prostaglandin E excretion in conscious dogs. *Am. J. Physiol.*, **238**, F107-F111 (1980).
- 11) **Campbell, H. T., Craven, P. A. & De Rubertis, F. R.:** Effects of fluid intake on basal and Vasopressin-responsive urinary prostaglandin E. *Am. J. Physiol.*, **245**, F48-F57 (1983).
- 12) **Beck, N. P., Kaneko, T., Zor, U., Field, J. B. & Davis, B. B.:** Effects of vasopressin and prostaglandin E<sub>1</sub> on the adenylcyclase cyclic 3', 5'-adenosine monophosphate system of the renal medulla of the rat. *J. Clin. Invest.*, **50**, 2461-2465 (1971).
- 13) **Düsing, R., Hermann, R., Glänzer, K., Vetter, H., Overlack, A. & Kramer, H. J.:** Renal prostaglandins and water balance: studies in normal volunteer subjects and in patients with central diabetes insipidus. *Clin. Sci.*, **61**, 61-67 (1981).
- 14) **Walker, R. M., Brown, R. S. & Stoff, J. S.:** Role of renal prostaglandins during antidiuresis and water diuresis in man. *Kidney Int.*, **21**, 365-370 (1981).
- 15) **Padfield, P. L. & Grekin, R. J.:** The effect of indomethacin on vasopressin-induced antidiuresis in man. *Clin. Sci.*, **61**, 493-495 (1981).
- 16) 須藤治郎, 村本弘昭, 舟木直茂, 黒田満彦, 竹田亮祐: 尿崩症例における尿カリクレン, プロスタグランジン (抄録). *日腎誌*, **24**, 1424-1425 (1982).
- 17) 須藤治郎: ヒト腎プロスタグランジン E<sub>2</sub>, F<sub>2</sub> $\alpha$  に及ぼす Arginine vasopressin および Deamino 8-D-arginine vasopressin の影響. *十全医会誌*, **95**, 41-52 (1986).
- 18) **Larsson, C. & Änggård, E.:** Regional differences in the formation and metabolism of prostaglandins in the rabbit kidney. *Eur. J. Pharmacol.*, **21**, 30-36 (1973).
- 19) **Funaki, N., Kuroda, M., Sudo, J. & Takeida, R.:** Urinary prostaglandins and kallikrein in the course of acute renal failure. *Prostagl. Leukotr. Med.*, **9**, 387-399 (1982).
- 20) **Jaffe, B. M., Parker, C. W., Marshall, G. R. & Needleman, P.:** Renal concentrations of prostaglandin E in acute and chronic renal ischemia. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **49**, 799-805 (1972).
- 21) **Lowry, O. H., Rosebrough, N. J., Farr, A. L. & Randall, R. J.:** Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J. Biol. Chem.* **193**, 265-275 (1951).
- 22) **Steiner A. L., Parker C. W. & Kipnis, D. M.:** Radioimmunoassay for cyclic nucleotides I. Preparation of antibodies and iodinated cyclic nucleotides. *J. Biol. Chem.*, **247**, 1106-1113 (1972).
- 23) **Steiner, A. L., Pagliara, A. S., Chase, L. R. & Kipnis, D. M.:** Radioimmunoassay for cyclic nucleotides II. Adenosine 3', 5' -monophosphate and guanosine 3', 5' -monophosphate in mammalian tissues and body fluids, *J. Biol. Chem.*, **247**, 1114-1120 (1972).
- 24) **Beardwell, C. G.:** Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J. Clin. Endocr.*, **33**, 254-260 (1971).
- 25) **Usberti, M., Dechaux, M., Guillot, M., Seligmann, R., Pavlovitch, H., Loirat, C.,**



- Sachs, C. & Broyer, M.: Renal prostaglandin E2 in nephrogenic diabetes insipidus: Effects of inhibition of prostaglandin synthesis by indomethacin. *J. Pediatr.*, **97**, 476-478 (1980).
- 26) Zipser, R. D., Myers, S. I. & Needleman, P.: Stimulation of renal prostaglandin synthesis by the pressor activity of vasopressin. *Endocrinology*, **108**, 495-499 (1981).
- 27) Bell, C. & Mya, M. K. K.: Release by vasopressin of E-type prostaglandins from the rat kidney. *Clin. Sci. Mol. Med.*, **52**, 103-106, (1977).
- 28) Danon, A., Knapp, H. R., Oelz, O., & Oates, J. A.: Stimulation of prostaglandin biosynthesis in the renal papilla by hypertonic mediums. *Am. J. Physiol.*, **234**, F64-F67 (1978).
- 29) Bouby, N., Trinh-Trang-Tan, M. -M., Douté, M. & Bankir, L.: Effects of osmolality and antidiuretic hormone on prostaglandin synthesis by renal papilla. *Pflügers Arch.*, **400**, 96-99 (1984).
- 30) Walker, L. A., Gerber, J. G., Frölich, J. C. & Nies, A. S.: Redistribution of intrarenal blood flow following ADH administration: lack of inhibition by blockade of prostaglandin cyclooxygenase. *Prostaglandin Med.*, **1**, 295-303 (1978).
- 31) Fichman, M., Zia, P. & Zipser, R.: Contribution of urine volume to the elevated urinary prostaglandin E in Bartter's syndrome and central and nephrogenic diabetes insipidus. In Samuelsson, B., Ramwell, P. W. & Paoletti, R. (eds.), *Adv. Prostaglandins Thromboxane Res.* vol. **7**, 1193-1197, Raven Press, New York, 1980.
- 32) Zipser, R. D., Little, T. E., Wilson, W. & Duke, R.: Dual effects of antidiuretic hormone on urinary prostaglandin E2 excretion in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, **53**, 522-526 (1981).
- 33) Beck, T. R. & Dunn, M. J.: The relationship of antidiuretic hormone and renal prostaglandins. *Mineral Electrolyte Metab.*, **6**, 46-59 (1981).
- 34) Ducharme, D. W., Weeks, J. R. & Montgomery, R. G.: studies on the mechanism of the hypertensive effect of prostaglandin F2 $\alpha$ . *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **160**, 1-10 (1968).
- 35) Wong, P. Y-K, Terragno, D. A., Terragno, N. A. & McGiff, J. C.: Dual effects of bradykinin on prostaglandin metabolism: relationship to the dissimilar vascular actions of kinins. *Prostaglandins*, **13**, 1113-1125. (1977).
- 36) Weber, P. C., Larsson, C., Änggård, E., Hamberg, M., Corey E. J., Nicolaou, K. C. & Samuelsson, B.: Stimulation of renin release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides. *Circ. Res.*, **39**, 868-874 (1976).
- 37) Fülgraff, G. & Brandebusch, G.: Comparison of the effects of the prostaglandins A1, E2, and F2 $\alpha$  on kidney function in dogs. *Pflügers Arch.* **349**,9-17 (1974).
- 38) Zook, T. E. & Strandhoy, J. W.: Inhibition of ADH-enhanced transepithelial urea and water movement by prostaglandins. *Prostaglandins*, **20**, 1-13 (1980).
- 39) Zook, T. E. & Strandhoy, J. W.: Mechanisms of the natriuretic and diuretic effects of prostaglandin F2 $\alpha$ . *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **217**, 674-680 (1981).
- 40) Vierhapper, H., Jörg, J., Waldhäusl, W.: Urine osmolarity and the excretion of prostaglandin E2 in man. *Nephron*, **33**, 227 (1983).
- 41) Miller, M. J. S., Spokas, E. G. & McGiff, J. C.: Metabolism of prostaglandin E2 in the isolated perfused kidney of the rabbit. *Biochem. Pharmacol.*, **31**, 2955-2960 (1982).
- 42) Stone, K. J. & Hart, M.: Prostaglandin-E2-9-ketoreductase in rabbit kidney. *Prostaglandins*, **10**, 273-288 (1975).
- 43) Miller, M. J. S., Carrol, M. A., Schwartzman, M., Ferrei, N. R. & McGiff, J. C.: Enriched prostaglandin E-9 ketoreductase activity in outer medullary cells of the rabbit kidney. *Prostaglandins*, **30**, 867-877 (1986).
- 44) Qureshi, Z. & Cagen, L. M.: Prostaglandin F2 $\alpha$  produced by rabbit renal slices is not a metabolite of prostaglandin E2. *Biochem. Biophys. Res. Comm.*, **104**, 1255-1263 (1982).
- 45) Walker, L. & Frölich, J. C.: Differential effects of deamino-8-D-arginine vasopressin on urinary prostaglandins E2 and F2 $\alpha$  excretion. In Samuelsson, B., Ramwell, P. W. & Paoletti, R. (eds.) *Adv. Prostaglandins and Thromboxane Res.*, vol. **7**, 1107-1109, Raven Press, New York.

1980.

- 46) Ozer, A. & Sharp, G. W. G.: Effect of prostaglandins and their inhibitors on osmotic water flow in the toad bladder. *Am. J. Physiol.*, **222**, 674-680 (1972)
- 47) Birnbaumer, L. & Yang, P-C: Studies on receptor-mediated activation of adenylyl cyclase. part I. *J. Biol. Chem.*, **249**, 7848-7856 (1974).
- 48) Wuthrich, R. P. & Valotton, M. B.: Prostaglandin E2 and cyclic AMP response to vasopressin in renal medullary tubular cells. *Am. J. Physiol.*, **251**, F499-F505 (1986).
- 49) Teitelbaum, I., Mansour, J. N. & Berl, T.: Effect of cAMP on prostaglandin E2 production in cultured rat inner medullary collecting tubule cells. *Am. J. Physiol.*, **251**, F671-F677 (1986).
- 50) Wong, P. Y-K & McGiff, J. C.: Enzymic regulation of prostaglandin levels in blood vessels: relationship to cyclic GMP. *Fed. Proc.*, **36**, 673 (1977).

**The Role of Prostaglandin in the Renal Concentration-dilution Mechanism**  
Akira Ando, Department of Internal Medicine (II), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa 920—J. *Juzen Med. Soc.*, **97**, 635—651 (1988)

**Key words:** antidiuretic hormone, renal concentration-dilution mechanism, urinary prostaglandin, tissue prostaglandin urinary cyclic nucleotides

#### Abstract

Prostaglandin has a variety of effects on the function of the kidneys. The present study was undertaken to examine the role of renal prostaglandin on the concentration-dilution mechanism mediated by ADH. The Fishberg concentration-dilution test was done in 11 healthy subjects. PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub>α concentrations in hourly urine samples were measured by RIA. In further experiments using rabbits, PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub>α concentrations were measured in both the urine and renal tissue (cortex, medulla, and papilla) of rabbits deprived of water for 48 hours. In the human study, the changes in urinary PGE<sub>2</sub> excretion during the water deprivation and water loading appeared to be on a straight line parallel to that of the urine flow rate and of the urine osmolality. On the other hand, the correlation between urinary PGF<sub>2</sub>α excretion and the urine flow rate was weak and PGF<sub>2</sub>α concentration rose exponentially as urine osmolality increased. As a result, the PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> ratio also rose exponentially. There was no significant difference between males and females. The animal study with rabbits confirmed that, as in humans, the concentration and excretion of urinary PGE<sub>2</sub> and PGF<sub>2</sub>α significantly increased after water deprivation, and the ratio of PGF<sub>2</sub>α to PGE<sub>2</sub> also significantly increased. Within the renal tissue, significant increase in the PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> ratio was found only in the papilla, and not in the medulla or cortex. Furthermore, this increase closely paralleled the increase in the urinary PG ratio. Although PGE<sub>2</sub>-9 ketoreductase (PGE<sub>2</sub>-9 KR) has been cited as a possible influence on the ratio of PGF<sub>2</sub>α to PGE<sub>2</sub>, this is unlikely in the present case because the action of PGE<sub>2</sub>-9 KR is minimal in the papilla. Instead, PGF<sub>2</sub>α may be produced directly from PGH<sub>2</sub>. During water deprivation, with decrease in urine volume, cyclic AMP significantly increased, while cyclic GMP did not change significantly. Therefore it appears that endogenous ADH triggers antidiuresis through action on the Adenylcyclase-cyclic AMP system. The results suggest that the ratio of PGF<sub>2</sub>α to PGE<sub>2</sub> increases in the renal papilla of subjects with a high antidiuretic hormone level, and this is reflected in the increase in the PGF<sub>2</sub>α/PGE<sub>2</sub> ratio in the urine. PGF<sub>2</sub>α thus appears to have an important role in the control of renal concentration and dilution.