

Tubuloglomerular Feedback in Spontaneously Hypertensive Rat

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: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/7781

自然発症高血圧ラットにおける tubuloglomerular feedback

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

潮 木 保 幸

(昭和60年2月12日受付)

自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat, SHR) およびウイスター京都ラット (Wistar-Kyoto rat, WKY) を用いて micropuncture 実験を行ない, tubuloglomerular feedback 機構の機能状態について検討した。また SHR の feedback 系に対する血液量減少の影響をみるため, 容量を補充した際に feedback 系の反応性がどのように変化するかについても検討を加えた。腎血管抵抗は SHR において 23.1 ± 0.7 mmHg/ml/min/gKW (mean $\pm$ S.E.M.) と, WKY の 16.2 ± 0.4 mmHg/ml/min/gKW に比し大であった。平均血圧は, SHR で 145 ± 3 mmHg と WKY の 104 ± 2 mmHg に比し高かったが, 尿量, 尿中 Na 排泄量, 糸球体濾過量および腎血流量には両群間に差はなかった。さらに early proximal flow rate (EPFR) は SHR で少なく, 単一ネフロン糸球体血流量には両群間で差はなかった。これらの結果は, SHR では輸入細動脈が収縮しているため, 腎血管抵抗が上昇していることを示唆する。容量補充を行なうと, 平均血圧に変化はなかったが, 腎血管抵抗は減少し, 糸球体濾過量および腎血流量は増加した。Tubuloglomerular feedback 機構の反応は Henle 係蹄を Ringer 液で 0, 10, 20, 40 nl/min の速度で微小灌流した際の EPFR の変化で評価した。WKY, SHR, SHR-容量補充群のいずれにおいても Henle 係蹄への灌流速度を上げるにつれ EPFR は減少し, 本 feedback 系の存在が示された。灌流速度を 0 から 40 nl/min に上げた際の EPFR の減少率は, SHR で 54.7%, WKY で 37.0% と SHR で明らかに大であった。また容量補充後には EPFR の Henle 係蹄灌流時の変化は抑制された。40 nl/min 灌流時の EPFR の減少率と腎血管抵抗との間には比較的強い相関関係がみられた。以上より, SHR では feedback 系の反応性が亢進していることが明らかである。Feedback 系は輸入細動脈の収縮に働くので, SHR でみられる輸入細動脈の抵抗増大に feedback 系の反応性亢進の関与があるものと考えられる。また SHR でみられる血液量減少は feedback 系の反応性亢進に関与している。

Key words spontaneously hypertensive rat, tubuloglomerular feedback, micropuncture, single nephron GFR, volume replacement

自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat, SHR) は, 諸臓器に高血圧性病変を併発し, 本態性高血圧症の優れた実験モデルとして, その成因・進展・治療に関する研究に用いられている¹⁾。SHR の高血圧発症の機序については, 広汎な研究が進められており, 神経性因子を重視する意見が多い¹⁾。体液量も血圧を規定する重要な因子ではあるが, SHR の血液量はむしろ減少している^{2,3)}。

一方, 1965 年に Thurau および Schnermann⁴⁾ の提唱した tubuloglomerular feedback 現象は, その後多

くの研究者により, ラット⁵⁾⁻⁷⁾, イヌ⁸⁾, ヒト灌流腎⁹⁾においてその存在が認められている。Tubuloglomerular feedback 現象とは, 個々のネフロンで, Henle 係蹄への尿細管液の流量が増加すると糸球体濾過量が減少することをいう。Henle 係蹄への流量が増加すると, macula densa 部位に到達する NaCl シグナルが増大し, 傍糸球体装置局所でのレニン・アンジオテンシン系が刺激されて輸入細動脈収縮に働くため, ネフロンの糸球体濾過量が減少するものと考えられている^{10,11)}。この feedback 機構は, 尿細管での再吸

Abbreviations: EPFR, early proximal flow rate; FF, filtration fraction; GFR, glomerular filtration rate; KW, kidney weight; MBP, mean blood pressure; RBF, renal blood flow; RPF, renal plasma flow; RVR, renal vascular resistance; SHR, spontaneously

収に見合うように糸球体濾過を調節し、容量調節系として重要な役割を果たす¹²⁾。本 feedback 系の反応性は必ずしも一定したものではなく、体液量の増減に応じ変化することが知られている。出血により体液量が減少すると本系の反応性は亢進し¹³⁾、逆に生理食塩水注入により体液量が増加した場合には反応性が減弱する¹⁴⁾。

SHR における腎灌流圧の上昇は、圧利尿効果により、体液喪失の方向へ働くものと考えられる。このような場合、個体の容量調節系は、体液の恒常性維持のためより強く作動しているものと考えられる。今回の研究では、micropuncture 法を用いて Henle 係蹄微小灌流実験を行ない、個々のネフロンレベルにおいて容量調節系として働く tubuloglomerular feedback 機構の機能状態について検討した。また、SHR の feedback 系に対する血液量減少の影響をみるため、血管内容量の減少を是正した際に feedback 系の反応性がどのように変化するかについても検討を加えた。

材料および方法

I. 実験動物およびその手術法

Charles River 社製標準飼料 (Na, 0.10 mEq/g; K, 0.24 mEq/g を含む) にて飼育した 8 から 10 週齢の雄性 SHR 20 匹および同週齢の雄性ウイスター京都ラット (Wistar-Kyoto rat, WKY) 7 匹を用いた。麻酔はイナクテン (Promonta, Hamburg) 110 mg/kg の腹腔内投与にて行ない、実験中に必要に応じて適宜経静脈的に追加投与した。麻酔直後より自動温度調節器付き手術台にラットを固定し、直腸温を 37.5°C に保った。気管切開部に挿管後、右外頸静脈に挿入したポリエチレンカテーテル (PE-50) を通じて 10% ポリフラクトサン (Inutest, Laevosan, Linz) 加生理食塩水を 0.45 ml/hr/100g 体重の一定速度で持続注入した。右大腿動脈には血圧測定と採血を行なうためのカテーテル (PE-50) を挿入した。血圧は電気血圧計 (日本光電, MP-4) にて測定した。左側腹部切開にて露出した左腎を腎周囲の脂肪組織より遊離し、プラスチック製腎カップの中に小さな綿球を入れて固定し、尿管カテーテルを挿入した。腎の表面には 37.5°C に加温した流動パラフィン油を滴下した。また腎静脈起始部に 25 G の採血針を穿刺し、腎静脈血を採取した。

II. 実験動物の分類

SHR を容量非補充群 (SHR) 11 匹および容量補充

群 (SHR-volume replaced, SHR-VR) 9 匹に分けた。WKY および SHR では、手術操作完了 1 時間後より micropuncture 実験を開始した。SHR-VR では、大腿動脈にカテーテルを挿入した直後と手術操作完了後にヘマトクリット値を測定し (それぞれ H_{t1} , H_{t2} とする), 以下の式¹⁵⁾によって算出された血清損失量にしたがい、同種ラット血清を 100 μ l/min の速度で注入した。

$$\text{血清損失量 (ml)} = 0.07 \times \text{体重 (g)}$$

$$\times \{ H_{t2} - H_{t1} (\%) \} / H_{t2} (\%)$$

血清を投与した後に、Krebs-Henseleit 液 (Na 145 mmol, K 5 mmol, Mg 1 mmol, Ca 4 mmol を含む) を 9.55 ml/hr/100g 体重の速度で 1 時間注入した。注入終了時にヘマトクリット値を測定し、以後同液を 0.55 ml/hr/100g 体重の速度で持続投与し、1 時間後より micropuncture 実験を開始した。

III. Henle 係蹄微小灌流実験 (図 1)

まず、近位尿管に穿刺したピペットより微量の FD & C Keystone Green 溶液を注入し、その流れを観察することにより、同一ネフロンに属する近位尿管終末部および遠位尿管起始部を識別した。ついで近位尿管終末部に先端の外径が 8~12 μ m の微小灌流用のピペットを穿刺し、微量注入ポンプ (W, Klotz Physiology Institute, Munich) を用いて Henle

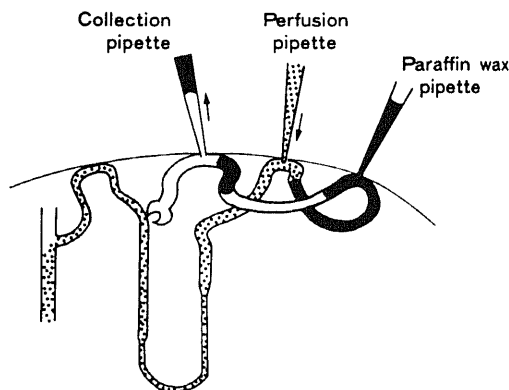


Fig. 1. Schematic presentation of the orthograde perfusion protocol during a fluid collection. Collection pipette, filled with stained mineral oil; perfusion pipette, connected to the micro-perfusion pump; paraffin wax pipette, used for the injection of paraffin wax into proximal tubule to prevent retrograde flow of perfusate.

hypertensive rat; SHR-VR, spontaneously hypertensive rat - volume replaced; SNGBF, single nephron glomerular blood flow; SNGFR, single nephron glomerular filtration rate; $U_{Na}V$, urinary excretion of sodium; UV, urine volume; WKY, Wistar-Kyoto rat.

係蹄を Ringer 液により, 0, 10, 20 および 40 nl/min の速度で微小灌流した。同時に同一ネフロン近位尿細管の穿刺しうる最も近位部で 1~2 分間尿細管内液を採取した。この部位における流量 (early proximal flow rate, EPFR; nl/min) は, 単一ネフロン糸球体濾過量 (single nephron glomerular filtration rate, SNGFR; nl/min) にほぼ等しいとされている¹⁶⁾。採取用ピペットにはズダンブラックにて染色したミネラルオイルを満たし, 先端の外径が 8~10 μ m のものを用いた。尿細管内液の容量は内径が一定のガラス毛细管 (Microcaps, Drummond, Pennsylvania) を利用して測定した。なお, 近位尿細管の近位部と終末部との間の尿細管腔内には 44°C で融解するパラフィンを注入し (ワックス微小注入装置, 田畑繁之, 金沢大学医学部工作係), 灌流液の逆流を防止した。

IV. 腎クリアランス法

Microperfusion 実験と平行して動脈血, 腎静脈血および尿の採取を 30~90 分毎に行ない, 尿量 (urine volume, UV), 尿中 Na 排泄量 (urinary excretion of sodium, $U_{Na}V$), 動脈血, 腎静脈血および尿中ポリフラクトサン濃度 (A_{PF} , V_{PF} および U_{PF}), 平均血圧 (mean blood pressure, MBP) を測定した。さらにこれらより以下の式にしたがい, 糸球体濾過量 (glomerular filtration rate, GFR), 腎血漿流量 (renal plasma flow, RPF), 腎血流量 (renal blood flow, RBF), 濾過率 (filtration fraction, FF), 腎血管抵抗 (renal vascular resistance, RVR) を算出した。

$$GFR \{ \text{ml/min/g kidney weight (KW)} \} = \frac{U_{PF}/A_{PF} \text{ (mg/dl)} \times UV \text{ (}\mu\text{g/min/gKW)}}{}$$

$$RPF \text{ (ml/min/gKW)} = A_{PF} / \{ A_{PF} - V_{PF} \text{ (mg/dl)} \} \times GFR \text{ (ml/min/gKW)}$$

$$RBF \text{ (ml/min/gKW)} = RPF \text{ (ml/min/gKW)} / (1 - Ht)$$

$$FF = GFR \text{ (ml/min/gKW)} / RPF \text{ (ml/min/gKW)}$$

$$RVR \text{ (mmHg/ml/min/gKW)} = MBP \text{ (mmHg)} / RBF \text{ (ml/min/gKW)}$$

血漿および尿中ポリフラクトサンは anthrone 法¹⁷⁾により, Na 濃度は蛍光光度計 (日立, Model-775) を用いて, いずれも各サンプルにつき 2 回ずつ測定した。

V. 実験データの推計処理

得られたデータの有意差判定には, 分散分析を行った上で, t 検定を用い, P 値が 0.05 以下の場合に有意差ありと判定した。

成 績

I. 腎クリアランス実験の成績 (表 1)

SHR の MBP は WKY より平均 41 mmHg 高く, RBF には差がないため, これらより算出される RVR は SHR で有意に大であった。両者の GFR に差はなかったが, SHR では RPF が WKY より小で, FF は高値を示した。UV, $U_{Na}V$ には差がなかった。SHR のヘマトクリットは, WKY に比し明らかに大であった。

SHR-VR では, 容量補充後 MBP は不変であったが, RVR は低下し, RBF は明らかに増加した。ただしこの RVR は, WKY より依然有意に大であった。SHR-VR の GFR, RPF はいずれも増加し, WKY より大となったが, FF は低下し, WKY との差は消失した。SHR-VR の UV, $U_{Na}V$ は著明に増加した。ヘマトクリットは, SHR-VR で明らかに低下し, WKY との

Table 1. Whole kidney clearance data in WKY, SHR, and SHR-VR during microperfusion experiment

	(1) WKY (n=7)	(2) SHR (n=11)	(3) SHR-VR (n=9)	p		
				1 vs 2	2 vs. 3	1 vs. 3
MBP (mmHg)	104 $\pm$ 2	145 $\pm$ 3	148 $\pm$ 3	$p<0.001$	NS	$p<0.001$
RBF (ml/min/gKW)	6.15 $\pm$ 0.07	6.25 $\pm$ 0.09	7.14 $\pm$ 0.18	NS	$p<0.005$	$p<0.001$
RVR (mmHg/ml/min/gKW)	16.2 $\pm$ 0.4	23.1 $\pm$ 0.7	20.2 $\pm$ 0.6	$p<0.001$	$p<0.01$	$p<0.001$
GFR (ml/min/gKW)	0.96 $\pm$ 0.02	0.94 $\pm$ 0.01	1.06 $\pm$ 0.03	NS	$p<0.005$	$p<0.05$
RPF (ml/min/gKW)	3.16 $\pm$ 0.04	2.83 $\pm$ 0.06	3.76 $\pm$ 0.11	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$
FF	0.30 $\pm$ 0.01	0.33 $\pm$ 0.01	0.28 $\pm$ 0.01	$p<0.005$	$p<0.005$	NS
UV (μ l/min/gKW)	3.0 $\pm$ 0.1	3.3 $\pm$ 0.2	12.7 $\pm$ 2.2	NS	$p<0.001$	$p<0.005$
$U_{Na}V$ (nEq/min/gKW)	26.3 $\pm$ 4.7	32.1 $\pm$ 7.6	2818.8 $\pm$ 459.2	NS	$p<0.001$	$p<0.001$
Ht (%)	48.4 $\pm$ 0.5	56.9 $\pm$ 0.8	47.3 $\pm$ 0.4	$p<0.001$	$p<0.001$	NS
Body Weight (g)	254 $\pm$ 8	236 $\pm$ 7	247 $\pm$ 5	NS	NS	NS
Kidney Weight (g)	1.01 $\pm$ 0.03	0.95 $\pm$ 0.02	1.03 $\pm$ 0.02	NS	$p<0.001$	NS

Values are the means $\pm$ S.E.M. MBP, mean blood pressure; RBF, renal blood flow; RVR, renal vascular resistance; GFR, glomerular filtration rate; RPF, renal plasma flow; FF, filtration fraction; UV, urine volume; $U_{Na}V$, urinary excretion of sodium; NS, not significant.

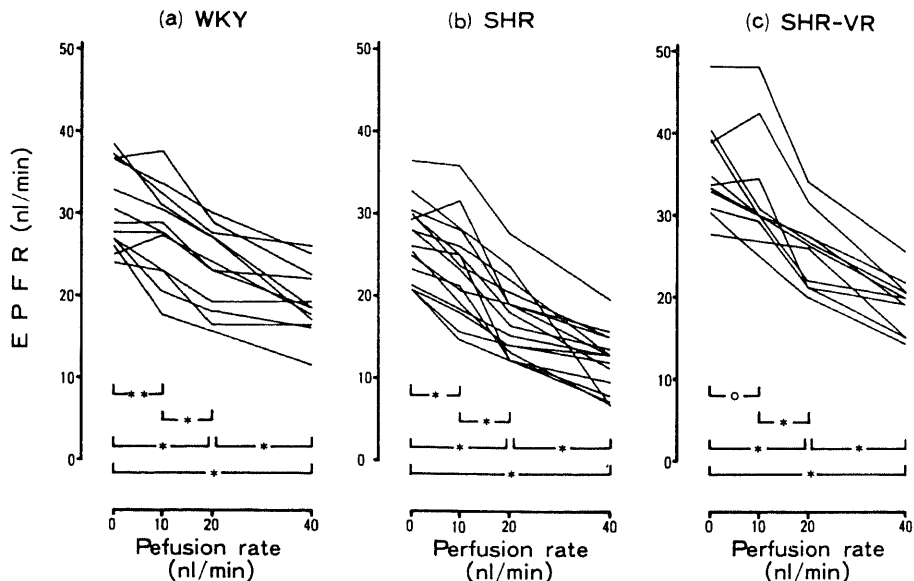


Fig. 2. EPFR measured during orthograde perfusion of the loop of Henle with Ringer's solution at perfusion rates of 0, 10, 20, and 40 nl/min in WKY, SHR, and SHR-VR. Lines connect measurements made in the same nephron. ○, $0.05 < P < 0.1$; **, $P < 0.05$; *, $P < 0.005$.

差は消失した。

II. Henle 係蹄微小灌流実験の成績

1. WKY における EPFR の変化 (図 2 a)

WKY における EPFR は、非灌流時の 30.5 ± 1.4 nl/min より、10, 20, 40 nl/min と灌流速度を上げるにつれ、 27.3 ± 1.6 , 23.2 ± 1.4 , 19.1 ± 1.1 nl/min と明らかに減少した。

2. SHR における EPFR の変化 (図 2 b)

SHR における EPFR は、非灌流時の 26.6 ± 1.2 nl/min より、10, 20, 40 nl/min と灌流速度を上げるにつれ、 23.0 ± 1.5 , 17.7 ± 1.2 , 12.0 ± 0.9 nl/min と明らかに減少した。

3. SHR-VR における EPFR の変化 (図 2 c)

SHR-VR においても、EPFR は非灌流時の 35.4 ± 1.7 nl/min より、10 nl/min 灌流時には 32.5 ± 2.3 nl/min と減少する傾向を示し、20, 40 nl/min と灌流速度を上げると、 25.7 ± 1.5 , 19.3 ± 1.0 nl/min と明らかに減少した。

4. 3 群間の EPFR の比較 (図 3)

SHR の EPFR は、WKY に比し、非灌流時および 20, 40 nl/min 灌流時には有意に小で、10 nl/min 灌流時には小なる傾向を示した。

容量補充後 (SHR-VR) の EPFR は、SHR に比しい

ずれの灌流速度においても有意に大であった。また WKY と比較すると、非灌流時には有意に大で、10 nl/min 灌流時には大なる傾向を示し、20 および 40 nl/min 灌流時には両群間に差はなかった。

5. EPFR の変化率 (% Δ EPFR) の比較 (図 4)

0 nl/min から 10 nl/min へと灌流速度を上げた際の EPFR の変化率 (% Δ EPFR₁₀) には 3 群間で差がなかった。同様に、20 および 40 nl/min へと灌流速度を上げた際の EPFR の変化率 (% Δ EPFR₂₀ および % Δ EPFR₄₀) は、SHR でそれぞれ -34.8%, -54.7% と、WKY の -25.4%, -37.0% に比し有意に大であった。容量補充後 (SHR-VR), % Δ EPFR₂₀ および % Δ EPFR₄₀ は、それぞれ -26.3% および -45.3% となり、いずれも SHR に比し有意に小であった。WKY との比較では、% Δ EPFR₂₀ に差はなく、% Δ EPFR₄₀ は SHR-VR で有意に大であった。

また % Δ EPFR₄₀ と RVR との関係をみたところ (図 5), 両者の間には $r = -0.654$ の比較的強い負の相関が認められた。

6. 単一ネフロン糸球体血流量 (single nephron glomerular blood flow, SNGBF) の比較

表在ネフロン濾過率は、腎クリアランス実験における FF にほぼ等しいとされている¹⁸⁾。したがって、表

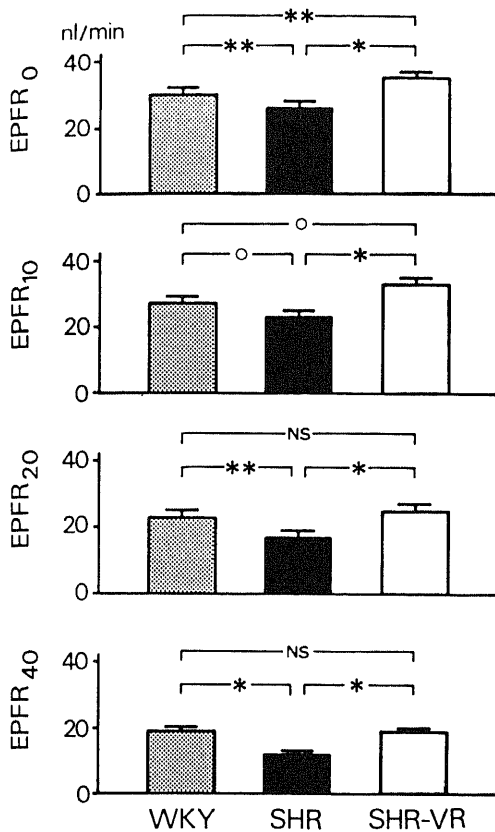


Fig. 3. Comparison of EPFR among three groups of rats. EPFR₀, EPFR₁₀, EPFR₂₀ and EPFR₄₀ are early proximal flow rate measured during loop perfusion at rates of 0, 10, 20, and 40 nl/min, respectively. Values are means±S.E.M. ○, 0.05 < P < 0.1; **, P < 0.05; *, P < 0.005; NS, not significant.

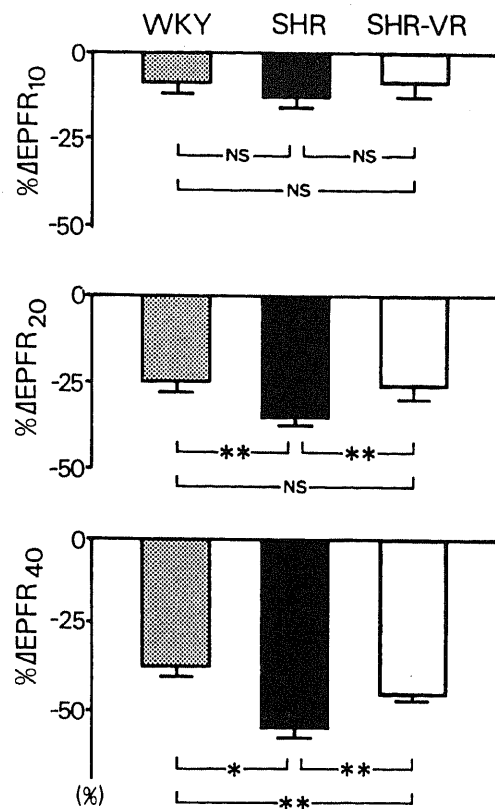


Fig. 4. Percent changes of EPFR during ortho-grade perfusion of the loop of Henle with Ringer's solution. %ΔEPFR₁₀, %ΔEPFR₂₀, and %ΔEPFR₄₀ are the percent changes of EPFR at perfusion rates of 10, 20, and 40 nl/min, respectively. Values are means±S.E.M. **, P < 0.05; *, P < 0.005; NS, not significant.

在ネフロンにおける SNGBF (nl/min) は, EPFR (nl/min) より以下の式を用いて算出される。

$$\text{SNGBF (nl/min)} = \text{EPFR (nl/min)} / \text{FF} \times (1 - \text{Ht})$$

Henle 係蹄 10 nl/min 灌流時の SNGBF は, SHR, WKY, SHR-VR でそれぞれ 161.9±18.2, 174.5±11.4, 211.0±15.9 nl/min であった。また 20 nl/min 灌流時ではそれぞれ 120.6±14.0, 149.3±10.0, 180.0±6.9 nl/min であった。SHR と WKY の SNGBF には, 10 および 20 nl/min 灌流時のいずれにおいても有意の差がなかったが, SHR-VR の SNGBF は前 2 者の SNGBF より大なる傾向 (0.05 < P < 0.1) を示した。

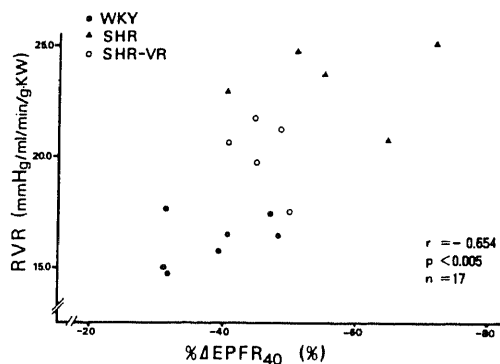


Fig. 5. Relationship between %ΔEPFR₄₀ and renal vascular resistance (RVR). r, coefficient of correlation; n, number of animals.

考 察

今回, WKY, SHR, SHR-VR のいずれにおいても Henle 係蹄への灌流速度を上げるにつれ EPFR は減少し, tubuloglomerular feedback 機構の機能していることが明らかである。0 nl/min から 20 および 40 nl/min へと灌流速度を上げた際の EPFR の減少率は, SHR でそれぞれ 34.8%, 54.7% と, WKY の 25.4%, 37.0% より大であった。EPFR の減少率は feedback 系の反応性を反映するので, この成績は, SHR における feedback 系の反応性が WKY に比し亢進していることを示している。10 nl/min 灌流による EPFR の減少は小さく, WKY で 8.9%, SHR で 13.2% で, 両者の間に差がなかった。Sprague-Dawley 系ラットにおける feedback 反応は, Henle 係蹄の灌流速度が 13 nl/min から 32 nl/min の間で最大の変化を示し, 13 nl/min 以下あるいは 32 nl/min 以上における変化は小さい¹⁹⁾。今回の成績は, Sprague-Dawley 系ラットのみならず, SHR および WKY においても, 低灌流域での feedback 反応の小さいことを示している。

SHR および WKY における Henle 係蹄の生理的灌流量は, それぞれ 14 ± 4 , 15 ± 3 nl/min とされている²⁰⁾。この生理的灌流域に近い, 10 nl/min 灌流時の EPFR は WKY に比し SHR で小なる傾向を示し, 20 nl/min のそれは SHR で明らかに小であった。またこれらより算出した SNGBF には両群間に差がなかった。この成績は, SHR では腎の灌流圧が高いにもかかわらず, Henle 係蹄の生理的灌流時にも個々のネフロンにおいて糸球体濾過量, 血流量のいずれも増加していないことを示唆する。したがって, SHR では, 輸入細動脈の抵抗が増大しているものと考えられる。輸入細動脈は tubuloglomerular feedback 機構の作用部位とされており¹⁹⁾, SHR では本系の機能亢進により, 輸入細動脈の収縮性が大となり, 腎血管抵抗が上昇するものと考えられる。これは RVR と 40 nl/min 灌流時の $\% \Delta$ EPFR との間に良い相関関係がみられたことから支持される。

SHR においても高血圧は, 高灌流圧にともなう圧利尿と Na 排泄増加作用を介して体液喪失の方向に働く可能性が考えられる。しかし, 今回の成績では, これまでの報告^{12,21)}と同様, 尿量, 尿中 Na 排泄量には SHR と WKY との間に差がなかった。このことは, SHR の容量調節系が容量保持に強く作用していることを示唆する。SHR における tubuloglomerular feedback 機構の機能亢進は, 輸入細動脈収縮に働いて圧利尿効果にもとづく糸球体濾過量の増大を個々のネフ

ロンレベルにおいて抑制し, 容量保持に関与するものと考えられる。

Tubuloglomerular feedback 機構の反応性は体液量の多少により変化する¹⁰⁾。SHR では, 動脈血圧上昇の結果, 血管内より組織間液へと体液が移動するため, 血漿量は減少すると考えられている²²⁾。ヘマトクリットは, この血漿量減少を反映し高値を示す²³⁾。今回用いた SHR でも, ヘマトクリットは 56.9% と WKY の 48.3% に比し大で, 血漿量の減少が示唆された。この両者の血管内容量の差異をなくすべく, ヘマトクリットを指標として SHR に対し容量を補充したところ, feedback 系の反応性は明らかに減弱した。これは, SHR における feedback 系の機能亢進に血漿量減少の関与することを示唆する。ただし, 40 nl/min の灌流により feedback 系を最大に刺激した場合の EPFR の減少率は容量補充後も WKY より大であり, SHR における feedback 系の機能亢進は容量の是正によっても完全には抑制しえない。したがって, SHR の feedback 系の反応性は, 血漿量減少を介する機序によつてのみ規定されるものではなく, 他の機序の関与もあるものと考えられる。

体液量の多少により feedback 系の反応性が変化する機序について, いくつかの可能性があげられる。一つは, 細胞外液量の状態により feedback 系の mediator としての腎局所のレニン・アンジオテンシン系が変化するため, feedback 系の反応性が変化する可能性である²²⁾。細胞外液量が増加すると傍糸球体装置局所のレニン・アンジオテンシン系が抑制され, feedback 系の反応性は減弱する。また細胞外液量が減少すると, 局所のレニン・アンジオテンシン系が刺激され, 逆に feedback 系の反応性は亢進する。他の可能性としては, 容量負荷により傍糸球体装置周辺の毛細血管内の膠質浸透圧が低下し, 傍糸球体装置の容量あるいは内圧が変化するため feedback 系の反応性が修飾されることが考えられる。Macula densa 周辺の尿細管周囲の毛細血管を高蛋白液で灌流すると feedback 系の反応性は亢進し, ラット血漿の限外濾過液で灌流すると反応性は減弱する²³⁾。また, 体液量の変化にともないプロスタグランディン系, 腎カリクレイン, キニン系が変化し, feedback 系の反応性に影響する可能性も考えられている²⁴⁾。

SHR における feedback 系の反応性亢進には, 血漿量減少に加え交感神経の緊張亢進が関与している可能性も考えられる。SHR では, 若年期より交感神経系の機能が亢進しており¹⁾, さらに血液量減少も中枢を介し腎交感神経緊張亢進に働く²⁵⁾。腎神経は傍糸球体装置におけるレニン分泌調節に関与しているので, 腎神

経の緊張亢進は feedback 系の mediator であるレニン・アンジオテンシン系を介して本系の反応性を亢進させる可能性が考えられる。Sprague-Dawley 系ラットを用いた検討では、腎神経除去によって feedback 系の反応性は変化しないが²⁷⁾、腎神経刺激時の feedback 系の反応性の変化はまだ明らかにされていない。SHR にみられる交感神経系の緊張亢進が feedback 系にいかなる影響を与えるかについては、今後検討する必要がある。

本研究はいわゆる急性実験であり、容量補充を慢性に施行した際の feedback 系の反応性の変化については明らかではない。Munich-Wistar rat を用いた慢性容量負荷実験²⁸⁾では、DOCA+生食水の連日投与により feedback 系の反応性は 5 日後より減弱し 2 週後に最小となる。また、慢性食塩負荷ラットの尿細管内液中には feedback 系に抑制的に働く因子が出現するが²⁷⁾、急性に容量を負荷した場合にはこのような抑制因子はみられないと報告されている²⁸⁾。したがって慢性に容量を負荷した場合には、SHR の feedback 系の反応性が今回の急性容量負荷の場合と異なる可能性が考えられる。

結 論

SHR における tubuloglomerular feedback 機構の機能状態および生理的役割を検討するため、SHR, WKY を用いて腎クリアランスおよび micropuncture 実験を行なった。また、SHR に容量を補充した際の feedback 系の反応性の変化も検討した。その結果、以下のごとき結論を得た。

1. SHR では、WKY に比し、平均血圧は明らかに高く、腎血管抵抗は上昇していた。尿量、尿中 Na 排泄量、腎血流量および糸球体濾過量には差はなかった。

2. SHR の血管内容量を補充すると (SHR-VR)、平均血圧に変化はなく、腎血管抵抗は低下し、腎血流量および糸球体濾過量は明らかに増加した。

3. SHR, WKY, SHR-VR のいずれにおいても Henle 係蹄への灌流速度を上げるにつれ EPFR は減少し、tubuloglomerular feedback 機構の存在が示された。

4. SHR では、腎灌流圧が高いにもかかわらず、10 nl/min 灌流時の EPFR は WKY に比し小なる傾向を示し、20 nl/min 灌流時のそれは明らかに小であった。また SNGBF には両群間に差がなかった。したがって、SHR では輸入細動脈の抵抗が増大しているものと考えられる。

5. Henle 係蹄灌流時の EPFR の減少率は、SHR において WKY に比し大であり、SHR では feedback

系の反応性が亢進している。

6. 容量補充により EPFR の Henle 係蹄灌流時の変化は抑制され、SHR の feedback 系の機能亢進に血漿量減少の関与が示唆された。

以上より、SHR では tubuloglomerular feedback 機構の機能が亢進していることおよびこれに血漿量減少の関与することが明らかにされた。Feedback 系の機能亢進は、輸入細動脈の収縮性を介し、高血圧による糸球体濾過量の増大を抑制し、容量調節に寄与するものと考えられる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、御指導と御校閲を賜った恩師服部信教授に対し、衷心より深謝の意を表わします。さらに御指導、御援助を賜った第 1 内科高島利一講師ならびに終始実験に御協力と御援助を戴いた第 1 内科高血圧班の諸先生に深く感謝致します。

本論文の要旨は、第 9 回国際腎臓学会(1984 年 6 月, Los Angeles)および第 27 回日本腎臓学会(1984 年 11 月, 東京)において発表した。

文 献

- 1) Yamori, Y.: Pathogenetic similarities and differences among various strains of spontaneously hypertensive rats. p66-125, In W. Rascher, D. Clough & D. Ganten (ed.), Hypertensive mechanisms. The spontaneously hypertensive rat as a model to study human hypertension. 1st ed., Schattauer, Stuttgart, (1982).
- 2) Rippe, B., Lundin, S. & Folkow, B.: Plasma volume, blood volume and transcapillary escape rate (TER) of albumin in young spontaneously hypertensive rats (SHR) as compared with normotensive controls (NCR). Clinical and Experimental Hypertension, 1, 39-50 (1978).
- 3) Lundin, S., Folkow, B., Friberg, P. & Rippe, B.: Central blood volume in spontaneously hypertensive rats and Wistar-Kyoto normotensive rats. Clinical Science, 59, 389s-391s (1980).
- 4) Thureau, K. & Schnermann, J.: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. Klin. Wochenschr., 43, 410-413 (1965).
- 5) Müller-Suur, R., Gutsche, H. U., Samwer, K. F., Oelkers, W. & Hierholzer, K.: Tubuloglomerular feedback in rat kidneys of different renin contents. Pflügers Arch., 359, 33-56 (1975).
- 6) Mason, J., Takabatake, T., Olbricht, C. &

- Thurau, K.:** The early phase of experimental acute renal failure. III. Tubuloglomerular feedback. *Pflügers Arch.*, **373**, 69-76 (1978).
- 7) **Takabatake, T.:** Feedback regulation of glomerular filtration rate in the denervated rat kidney. *Kidney Int.*, **22**, Suppl. 12, s129-s135 (1982).
- 8) **Schnermann, J., Stowe, N., Yarimizu, S., Magnusson, M. & Tingwald, G.:** Feedback control of glomerular filtration rate in isolated, blood perfused dog kidneys. *Am. J. Physiol.*, **233**, F217-F224 (1977).
- 9) **Schnermann, J., Stowe, N., Yarimizu, S. & Magnusson, M.:** Feedback regulation of glomerular filtration rate in isolated kidneys. *Pflügers Arch.*, **368**, R14 (1977).
- 10) **高島利一:** 尿細管糸球体フィードバック機構と傍糸球体装置. 代謝, **21**, 13-20 (1984).
- 11) **太田博真:** Tubuloglomerular feedback に対する NaCl シグナル, 金沢大学十全医学会雑誌, **93**, 703-712 (1984).
- 12) **高島利一:** 容量調節系における tubuloglomerular feedback の役割. 日本臨床, **41**, 秋季臨時増刊号, 316-326 (1983).
- 13) **Kaufman, J. S., Hamburger, R. J. & Flamenbaum, W.:** Tubuloglomerular feedback response after hypotensive hemorrhage. *Renal Physiol.*, **5**, 173-181 (1982).
- 14) **Persson, A. E. G., Schnermann, J. & Wright, F. S.:** Modification of feedback influence on glomerular filtration rate by acute isotonic extracellular volume expansion. *Pflügers Arch.*, **381**, 99-105 (1979).
- 15) **Schnermann, J., Briggs, J. P. & Weber, P. C.:** Tubuloglomerular feedback, prostaglandins, and angiotensin in the autoregulation of glomerular filtration rate. *Kidney Int.*, **25**, 53-64 (1984).
- 16) **Schnermann, J., & Hermle, M.:** Maintenance of feedback regulation of filtration dynamics in the absence of divalent cations in the lumen of the distal tubule. *Pflügers Arch.*, **358**, 311-323 (1975).
- 17) **Führ, J., Kaczmarczyk, J. & Kruttgen, C. D.:** Eine einfache Methode zur Inulinbestimmung für Nieren-Clearance-Untersuchung bei Stoffwechselgesunden und Diabetikern. *Klin. Wochenschr.*, **33**, 729-730 (1955).
- 18) **Arendshorst, W. J. & Beierwaltes, W. H.:** Renal and nephron hemodynamics in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, **236**, F246-F251 (1979).
- 19) **Schnermann, J., Persson, A. E. G. & Agerup, B.:** Tubuloglomerular feedback. Non-linear relation between glomerular hydrostatic pressure and loop of Henle perfusion rate. *J. Clin. Invest.*, **52**, 862-869 (1973).
- 20) **Arendshorst, W. J. & Beierwaltes, W. H.:** Renal tubular reabsorption in spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.*, **237**, F38-F47 (1979).
- 21) **Beierwaltes, W. H. & Arendshorst, W. J.:** Renal function of conscious spontaneously hypertensive rats. *Circ. Res.*, **42**, 721-726 (1978).
- 22) **Thurau, K.:** The juxtaglomerular apparatus: its role in the function of the single nephron unit. *International Congress Series No 268*, p83-93, In Lant, A. F. & Wilson, G. M. (ed.), *Modern diuretic therapy in the treatment of cardiovascular and renal diseases*. Excerpta Medica, Amsterdam, 1973.
- 23) **Persson, A. E. G., Müller-Suur, R. & Selen, G.:** Capillary oncotic pressure as a modifier for tubuloglomerular feedback. *Am. J. Physiol.*, **236**, F97-F102 (1979).
- 24) **Schnermann, J., Schubert, G., Hermle, M., Herbst, R., Stowe, N. T., Yarimizu, S. & Weber, P. C.:** The effect of inhibition of prostaglandin synthesis on tubuloglomerular feedback in the rat kidney. *Pflügers Arch.*, **379**, 269-279 (1979).
- 25) **DiBona, G. F.:** The functions of the renal nerve. *Rev. Physiol. Biochem. Pharmacol.*, **94**, 75-181 (1982).
- 26) **Moore, L. C., Yarimizu, S., Schubert, G., Weber, P. C. & Schnermann, J.:** Dynamics of tubuloglomerular feedback adaptation to acute and chronic changes in body fluid volume. *Pflügers Arch.*, **387**, 39-45 (1980).
- 27) **Häberle, D. A. & Davis, J. M.:** Resetting of tubuloglomerular feedback: evidence for a humoral factor in tubular fluid. *Am. J. Physiol.*, **246**, F495-F500 (1984).
- 28) **Davis, J. M., Takabatake, T. & Häberle, D. A.:** Tubuloglomerular feedback (TGF) resetting in acute volume expansion in rats. *Pflügers Arch.*, **400**, Suppl., R21 (1984).

Tubuloglomerular Feedback in Spontaneously Hypertensive Rat Yasuyuki Ushiogi,
Department of Internal Medicine (I) School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 —
Juzen Med. Soc., 94, 289–297 (1985)

Key words: spontaneously hypertensive rat, tubuloglomerular feedback, single nephron GFR, volume replacement, micropuncture

Abstract

Micropuncture study was carried out on anesthetized spontaneously hypertensive rats (SHR) and Wistar-Kyoto rats (WKY) to examine the responsiveness of tubuloglomerular feedback mechanism. Feedback responsiveness was also evaluated in some hypertensive rats (SHR-VR) after correcting the blood volume deficit. The renal vascular resistance was greater in SHR than in WKY; 23.1 ± 0.7 vs. 16.2 ± 0.4 mmHg/ml/min/gKW (mean $\pm$ S.E.M.). Although the mean blood pressure was higher in SHR than in WKY; 145 ± 3 vs. 104 ± 2 mmHg, the urine volume, urinary excretion of sodium, glomerular filtration rate and the renal blood flow were similar in both groups. The single nephron glomerular blood flow was also similar in both groups, while the early proximal flow rate (EPFR) was lower in SHR than in WKY. Accordingly, the increased renal vascular resistance in SHR might be due to predominant preglomerular vasoconstriction. In SHR-VR, volume replacement did not change MBP, but decreased the renal vascular resistance and increased the glomerular filtration rate and renal blood flow. Responses of the feedback mechanism were estimated by changes in EPFR during orthograde perfusion of the loop of Henle with Ringer's solution at perfusion rates 0, 10, 20 and 40 nl/min. In all the three groups of rats, EPFR was reduced along with increases in the loop perfusion rate, indicating the existence of the feedback mechanism. The reduction in EPFR was greater in SHR (54.7%) than in WKY (37.0%) when the loop perfusion rate was increased from 0 to 40 nl/min. Volume replacement reduced the changes in EPFR during loop perfusion in SHR. The percent reduction of EPFR at the perfusion rate of 40 nl/min showed a positive correlation with the renal vascular resistance. These results indicate that the responsiveness of the feedback mechanism is enhanced in SHR. Since the feedback system operates via a change in afferent arteriolar tone, this might be a reason for the increased afferent arteriolar resistance in SHR. Decreased blood volume in SHR is responsible at least in part for the increased responsiveness of the feedback mechanism.