

NaCl Signal for Tubuloglomerular Feedback

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/2297/7751

正 誤 表

金沢大学十全医学会雑誌 第93巻 第5号 703-712 (1984)

Tubuloglomerular feedback に対する NaCl シグナル

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

太 田 博 真

(昭和59年9月27日受付)

誤	正
p. 707 右側上から12行目 ものより <u>大</u> で	ものより <u>小</u> で

Tubuloglomerular feedback に対する NaCl シグナル

金沢大学医学部内科学第一講座 (主任: 服部 信教授)

太 田 博 真

(昭和59年9月27日受付)

Sprague-Dawley シラットを用いて麻酔下で micropuncture 法を施行し, macula densa 部位における NaCl シグナルと tubuloglomerular feedback 系の反応との関係について検討した. 遠位尿細管での single nephron glomerular filtration rate (SNGFR) は 29.8 ± 1.3 (mean $\pm$ S. E. M.) nl/min と近位尿細管での 35.7 ± 1.7 nl/min より小で, これは tubuloglomerular feedback の存在を示す. Tubuloglomerular feedback 系の反応をあらわす近位尿細管と遠位尿細管での SNGFR の差と Henle 係蹄への流量, Henle 係蹄への Na⁺ 負荷量, 同部位での Na⁺ 再吸収量および遠位尿細管起始部への Na⁺ 負荷量との間には各々良い負の相関がみられた. しかし, 両 SNGFR の差と遠位尿細管起始部における Na⁺ 濃度とに相関はなかった. Henle 係蹄をリングル液を用いて順行性に微小灌流すると early proximal flow rate (EPFR) は非灌流時に比べ有意に減少した. この EPFR の減少はリングル液に 10^{-4} M 以上のフロセマイドを加えるとみられなくなった. Tubuloglomerular feedback 系の反応と macula densa への Na⁺ 負荷量とが良く相関すること, Henle 係蹄上行脚で NaCl の再吸収を阻害するフロセマイドにより feedback 反応が消失することから本 feedback 系のシグナルとして macula densa 部位における NaCl 輸送が重要であると結論される.

Key words tubuloglomerular feedback, micropuncture, single nephron GFR, macula densa, furosemide.

哺乳類の腎臓において, Henle 係蹄上行脚の終末部にある macula densa は同一ネフロン糸球体血管極に接して, 傍糸球体装置を形成する. Goormaghtigh¹⁾ は尿細管内液の組成の変化が macula densa 部位の尿細管上皮細胞を介して感知され, 糸球体血管の緊張が変化して糸球体血流が調節される可能性を傍糸球体装置の構造の特徴から予測した. Thureau ら²⁾ は遠位尿細管から macula densa の方向へ 0.15 M の NaCl を注入すると, そのネフロンの近位尿細管が虚脱状態に陥いることを観察した. これは macula densa 部位の Na⁺ 濃度を上げると傍糸球体装置でのアンジオテンシンの産生が増加し, 輸入血管収縮に働き, 糸球体濾過量が減少するためと彼らは考えた. Henle 係蹄への流量が増加するとそのネフロンの単一ネフロン糸球体濾過量 (single nephron glomerular filtration rate, SNGFR) が減少する現象, すなわち tubuloglomerular feedback 現象の存在を支持する成績がその

後あいついで報告されている³⁻⁷⁾.

Tubuloglomerular feedback 系を作動させるシグナルとしては, macula densa 部位へ到達する尿細管内液中の Na⁺, Cl⁻ の濃度ないし負荷量⁸⁻¹⁰⁾, あるいは浸透圧の変化¹¹⁾¹²⁾ を考えるものがあり, 結論はだされていない. またこれまでの成績はいずれも Henle 係蹄を人工的に微小灌流して得られたものであり, Henle 係蹄が尿細管内液により生理的に灌流されている状態での検討はなされていない. 今回の研究では Henle 係蹄の生理的灌流状態で近位尿細管終末部から遠位尿細管起始部までの Na⁺ 濃度ないし負荷量と tubuloglomerular feedback 系の反応との関係を見ることにより, NaCl シグナルがこの feedback 系にどの程度関与するものかについて検討した. さらに, この feedback 系と尿細管での NaCl 輸送との関係を明らかにするため Henle 係蹄上行脚で Cl⁻ の再吸収を阻害する¹³⁾¹⁴⁾ フロセマイドの feedback 反応に対する影響についても

Abbreviations: EPFR, early proximal flow rate, P, plasma, SNGFR, single nephron glomerular filtration rate, TF, tubular fluid.

検討した。

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) にて飼育した体重 200 から 320 g の Sprague-Dawley 系ラット雄 14 匹を用いた。麻酔はイナクチン (Promonta, Hamburg) 110 mg/kg の腹腔内投与にて行ない、実験中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) 生理食塩水を 0.45 ml/hr/100 g 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で覆った。

II. Micropuncture 実験

手術操作完了 1 時間後に次に述べる micropuncture 実験を開始し、麻酔開始より 6 時間以内に終了した。

1. SNGFR 測定

同一ネフロンに属する近位尿細管終末部および遠位尿細管起始部は近位尿細管に穿刺したピペットより微量のリサミングリーンを注入し、その流れを観察することにより識別した。両部位における SNGFR 測定のため、まず遠位尿細管起始部で 4~10 分間、ついで同一ネフロンの近位尿細管終末部で 3 分間尿細管内液を採取した。採取用ピペットにはスダンプラックにて染色したミネラルオイルを満たし遠位尿細管穿刺には先端の外径が 6~7 μm のものを、近位尿細管穿刺には 8~10 μm 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。尿細管内液のポリフラクトサンは Vurek らの微量蛍光法¹⁹⁾により、尿細管内液の Na⁺量は超微量蛍光光度計 (エルマ, Model-679) を用いていずれも各サンプルにつき 2 回ずつ測定した。SNGFR はポリフラクトサンの尿細管内液および血漿における濃度比 (tubular fluid (TF)/plasma (P)) ポリフラクトサンに尿細管内液の流量 (V_t) を乗じて求めた。Henle 係蹄への Na⁺負荷量は近位尿細管終末部 (LP) における Na⁺濃度と V_t の積

($\text{TF}_{\text{Na}} \cdot V_t$) LP で、遠位尿細管への Na⁺負荷量は遠位尿細管起始部 (ED) における Na⁺濃度と V_t の積 ($\text{TF}_{\text{Na}} \cdot V_t$) ED で求めた。Henle 係蹄での Na⁺再吸収量は ($\text{TF}_{\text{Na}} \cdot V_t$) LP - ($\text{TF}_{\text{Na}} \cdot V_t$) ED により算出した。

2. Henle 係蹄微小灌流実験

近位尿細管終末部に先端の外径が 8~10 μm 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 係蹄を灌流液により 0, 20, 40 nl/min の速度で微小灌流した。同時に同一ネフロンの近位尿細管の穿刺し得る最も近位部で 2 分間尿細管内液の流量 (early proximal flow rate, EPFR) を測定した。灌流液にはリングル液のみのものとリングル液にフロセマイド (ラシックス, ヘキスト) を 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} , 10^{-3}M になるように加えたものを用いた。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シリコンオイルを注入し、灌流液の逆流を防止した。また EPFR は SNGFR にほぼ等しいとされている¹⁶⁾。

III. 腎クリアランス法

Micropuncture 実験と平行して尿および動脈血の採取を 45~60 分毎に行ない尿量、尿中 Na 排泄量、ポリフラクトサンクリアランス (GFR) を測定した。血漿および尿中ポリフラクトサンは anthrone 法¹⁷⁾により、Na 量は炎光光度計 (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。

IV. 実験データの推計処理

得られたデータの有意差検定には 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. Feedback 系の反応と NaCl シグナルとの関係

図 1 左に示したように近位尿細管終末部 (late proximal) ならびに遠位尿細管起始部 (early distal) における濃度はそれぞれ 138.8 ± 1.2 (mean $\pm$ S.E. M.) mEq/l, 37.4 ± 2.2 mEq/l であった。図 1 右には尿細管内液と血漿における Na⁺濃度の比を示した。その比は近位尿細管終末部での 0.97 ± 0.01 に対し遠位尿細管起始部では 0.26 ± 0.01 とはるかに低値であった。ポリフラクトサンの尿細管内液および血漿における濃度比は近位尿細管終末部で 2.2 ± 0.1 、遠位尿細管起始部で 6.1 ± 0.3 であり、尿細管内液の流量は近位尿細管終末部で 16.4 ± 0.7 nl/min、遠位尿細管起始部で 5.2 ± 0.4 nl/min であった。SNGFR は図 2 に示したように近位尿細管で 22.0 nl/min~57.5 nl/min、平均 35.7 ± 1.7 nl/min、遠位尿細管で 19.1 nl/min~44.9 nl/min、平均 29.8 ± 1.3 nl/min で、前者は後者に比し

有意に大きく ($p < 0.001$), その差は平均 $15.7 \pm 1.5\%$ であった。

近位尿細管穿刺により測定した SNGFR (SNGFR proximal) と遠位尿細管穿刺により測定した SNGFR (SNGFR distal) の差 (Δ SNGFR) は tubuloglomerular feedback 系の反応性を示す指標の 1 つにあげられている¹⁸⁾¹⁹⁾。これと SNGFR proximal との間には $r = -0.698$ の強い負の相関が認められたが, SNGFR distal との間には弱い負の相関がみられたにすぎなかった (図 3)。さらに図 4 に示したように Δ SNGFR は近位尿細管終末部への流量, Henle 係蹄へ

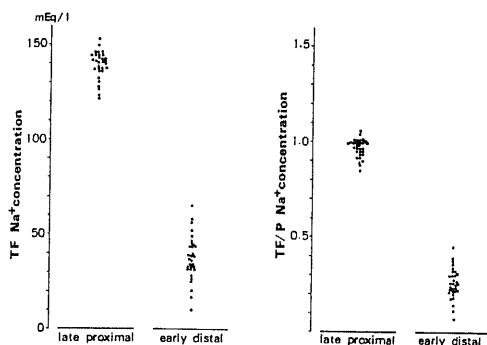


Fig. 1. TF sodium ion concentration (left) and TF/P sodium ion concentration ratio (right) at late proximal and early distal tubule. Each symbol represents one measurement.

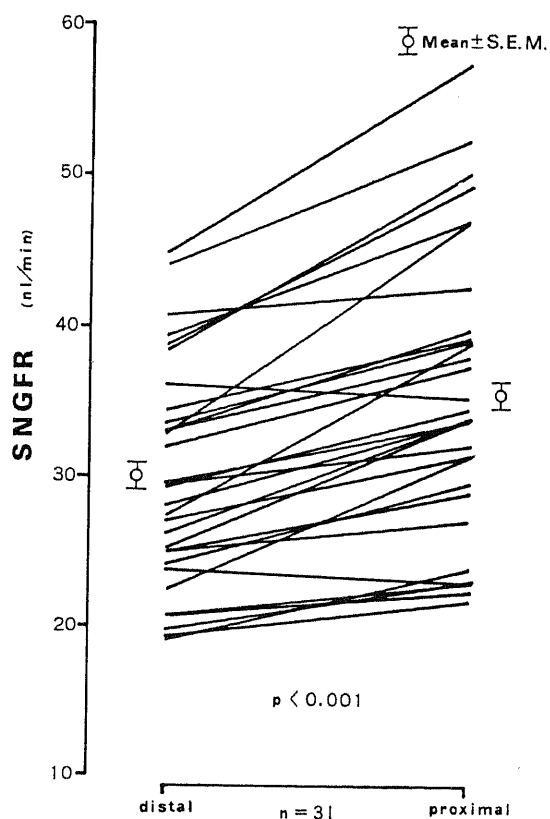


Fig. 2. SNGFR obtained from late proximal and early distal fluid samples. Lines connect measurements made in the same nephron. n, number of tubules.

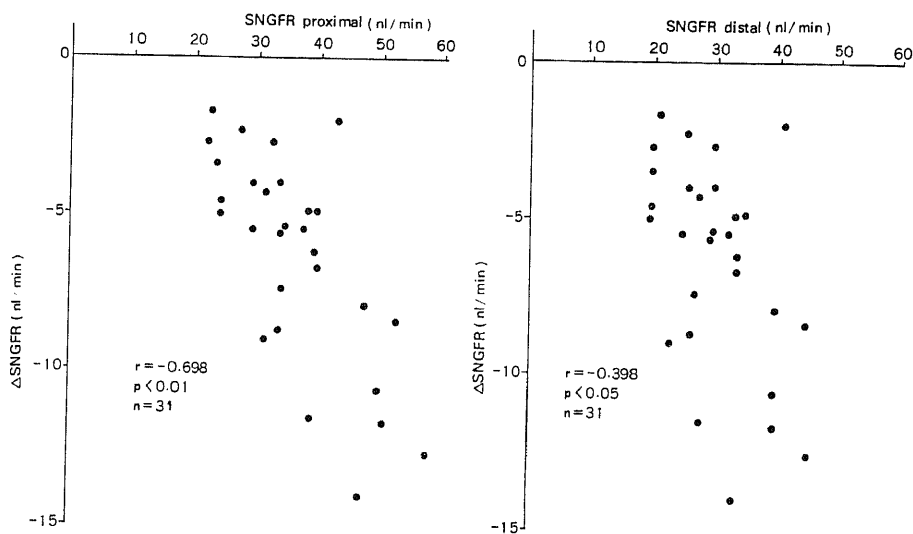


Fig. 3. Relationship between proximal-distal SNGFR difference (Δ SNGFR) and SNGFR measured from late proximal (SNGFR proximal) and early distal (SNGFR distal) fluid samples. r, coefficient of correlation; n, number of tubules.

の Na^+ 負荷量, Henle 係蹄での Na^+ 再吸収量とそれぞれ $r = -0.707, -0.681, -0.661$ と強い負の相関を示した。また ΔSNGFR と遠位尿細管起始部への流量および Na^+ 負荷量との間にもそれぞれ $r = -0.597, -0.564$ と有意の負の相関がみられた。しかし, ΔSNGFR と遠位尿細管起始部における Na^+ 濃度との間には相関は認められなかった。

Henle 係蹄への流量は Henle 係蹄への Na^+ 負荷量および Na^+ 再吸収量との間にそれぞれ $r = 0.979, 0.968$ の非常に強い正の相関を示した (図5)。また

Henle 係蹄への流量と遠位尿細管起始部への Na^+ 負荷量との間には $r = 0.636$ と強い正の相関がみられた。しかし, Henle 係蹄への流量と遠位尿細管起始部における Na^+ 濃度との間には相関は認められなかった。

II. Tubuloglomerular feedback に対するフロセマイドの効果

リングル液で Henle 係蹄を順行性に微小灌流すると EPFR は非灌流時の $29.7 \pm 2.1 \text{ nl/min}$ に比し 20 nl/min での灌流時には $20.8 \pm 1.3 \text{ nl/min}$ と有意に低下し, 40 nl/min 灌流時にはさらに $16.3 \pm 1.2 \text{ nl/min}$

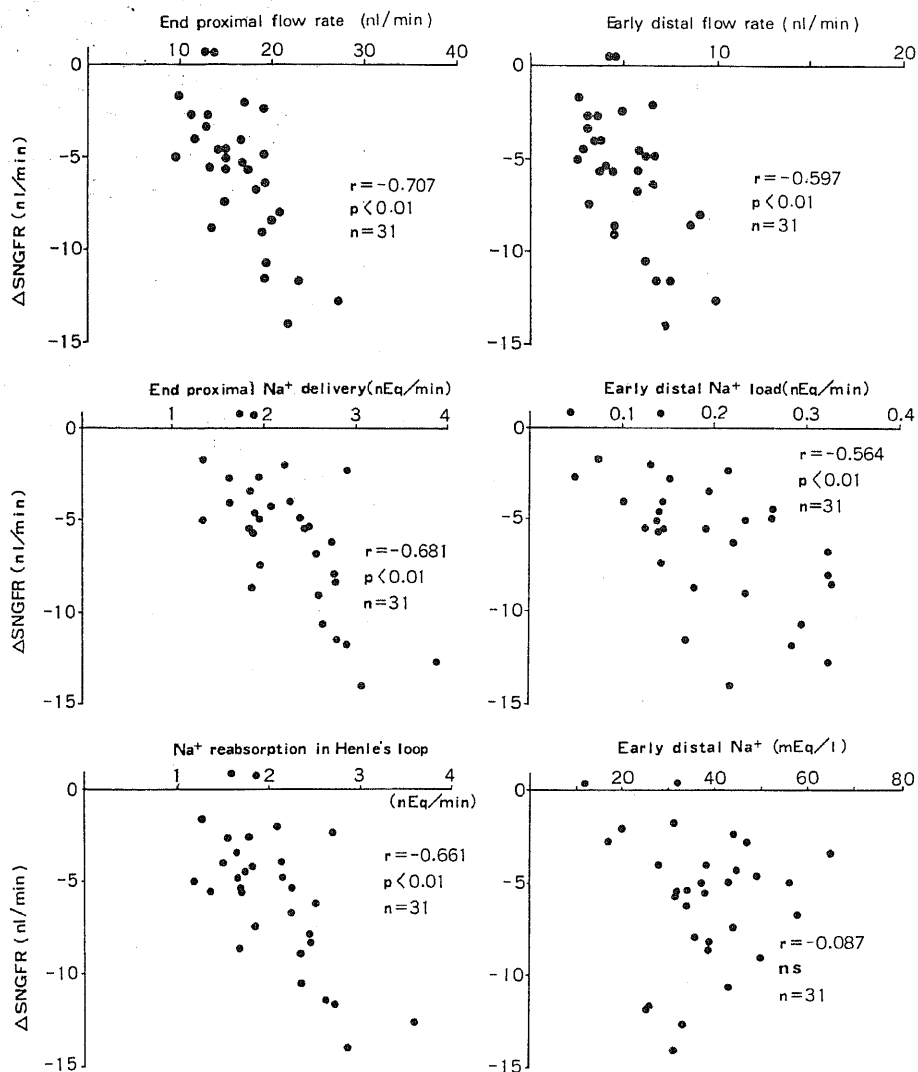


Fig. 4. Relationship between proximal-distal SNGFR difference (ΔSNGFR) and end proximal flow rate, end proximal Na^+ delivery, Na^+ reabsorption in Henle's loop, early distal flow rate, early distal Na^+ load and early distal Na^+ concentration. r , coefficient of correlation; n , number of tubules; ns , not significant.

にまで明らかに低下した(図6). リンゲル液に 10^{-6} M のフロセマドを加えても EPFR の変化はリンゲル液単独灌流時とほぼ同様であった. 10^{-6} M のフロセマドの場合には 20 nl/min の速度の灌流により EPFR は有意に低下したが, 灌流速度をさらに 40 nl/min としても EPFR に変化はなかった. EPFR の減少は 10^{-4} M 以上のフロセマド灌流によりみられなくなった. 図7には EPFR の変化を変化率で示した. 10^{-6} M のフロセマドを加えても EPFR の変化率にはリンゲル液単独灌流時と差はなかった. 10^{-6} M フロセマドの場合, 20 nl/min の灌流時にはリンゲル液単独灌流時と差はなかった. しかし, 20 nl/min から 40 nl/min, 0

nl/min から 40 nl/min と灌流速度を変化させた際の EPFR の変化率はリンゲル液単独灌流時に比し有意に減少していた. 10^{-4} M 以上のフロセマドでは, いずれの灌流速度でも EPFR に変化はみられなかった.

III. Micropuncture 時の腎機能

平均血圧は 104 ± 2 mmHg, GFR は 1.02 ± 0.04 ml/min/gKW (kidney weight), 尿量は 3.6 ± 0.5 μ l/min/gKW, 尿中 Na 排泄量は 40.1 ± 5.1 nEq/min/gKW であった.

考 察

同一ネフロンにおいて遠位尿細管穿刺により測定した SNGFR が近位尿細管穿刺によるものより大であった成績およびリンゲル液による Henle 係蹄灌流の速度を上げるにしたがい EPFR が減少した成績とともに tubuloglomerular feedback 機構の存在を支持する. 前者については, 近位尿細管穿刺時には尿細管内液採取のために注入したオイルブロックにより Henle 係蹄への尿細管内液の流れが遮断される. 一方, 遠位尿細管穿刺時には macula densa 部位への尿細管内液の流れは正常に保たれている. したがって, 遠位尿細管穿刺時においてのみ tubuloglomerular feedback 機構が作動して SNGFR が減少するためと考えられる. 後者については, Henle 係蹄への灌流量が増えるにつれ macula densa へ到達するシグナルが大となるため feedback 機構がより強く刺激されて EPFR の段階的減少がみられるものと考えられる.

今回, Henle 係蹄の生理的灌流状態においても灌流量が大となるにつれ Δ SNGFR が大となり, 両者間に直線的な負の相関が認められることが明らかになった. Schnermann ら²⁰⁾はリンゲル液を用いての Henle 係蹄灌流実験により Henle 係蹄への灌流速度が 13 nl/min から 32 nl/min の間で stop flow pressure からみた feedback 反応が最大であることを観察した. この際, 灌流速度を 13 nl/min 以下あるいは 32 nl/min 以上としても feedback 反応の変化はほとんどないことから Henle 係蹄の灌流速度と feedback 系の反応とは非直線的な関係にあると報告している. 近位尿細管終末部への流量すなわち Henle 係蹄への流量は今回の成績では 9.6 nl/min から 27.2 nl/min の範囲にあった. この範囲内では彼らの成績においても stop flow pressure はほぼ直線的に変化しており, 今回の成績と一致する. したがって, tubuloglomerular feedback 系は Henle 係蹄が正常に灌流されている際に最も能率よく作動するものと考えられる. また, この生理的灌流時には近位尿細管終末部での流量が 1 nl/min 増加すると SNGFR は 0.65 nl/min 減少するこ

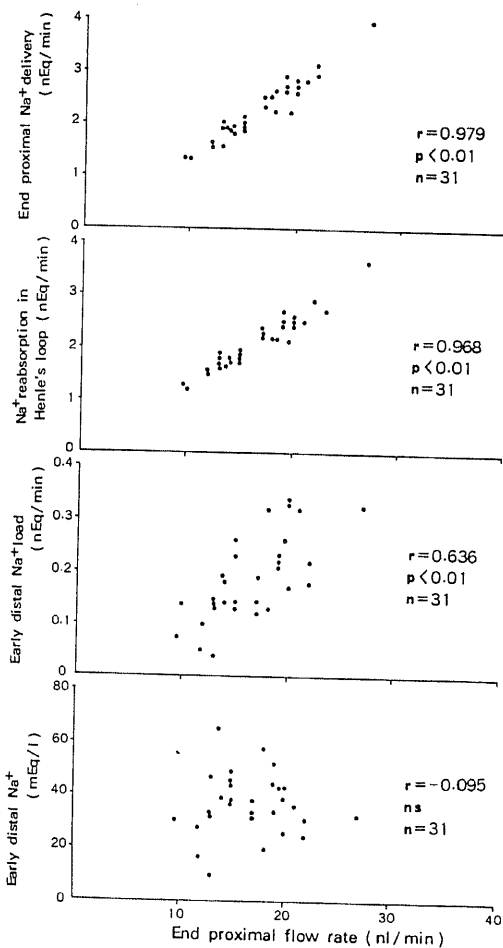


Fig. 5. Relationship between end proximal flow rate and end proximal Na^+ delivery, Na^+ reabsorption in Henle's loop, early distal Na^+ load and early distal Na^+ concentration. r, coefficient of correlation; n, number of tubules; ns, not significant.

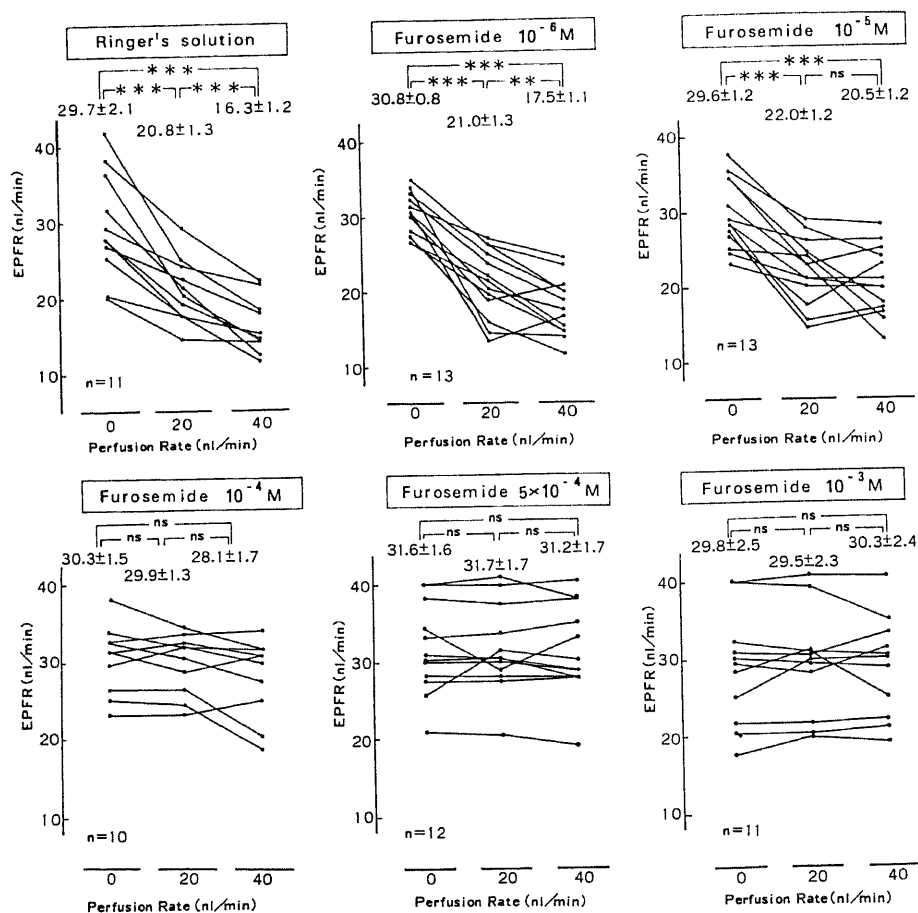


Fig. 6. Changes in EPFR during orthograde perfusion of the loop of Henle with Ringer's solution containing 0, 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} or 10^{-3} M furosemide. Values above the points are the mean $\pm$ S.E.M.. n, number of tubules; ** $P < 0.005$, *** $P < 0.001$; ns, not significant.

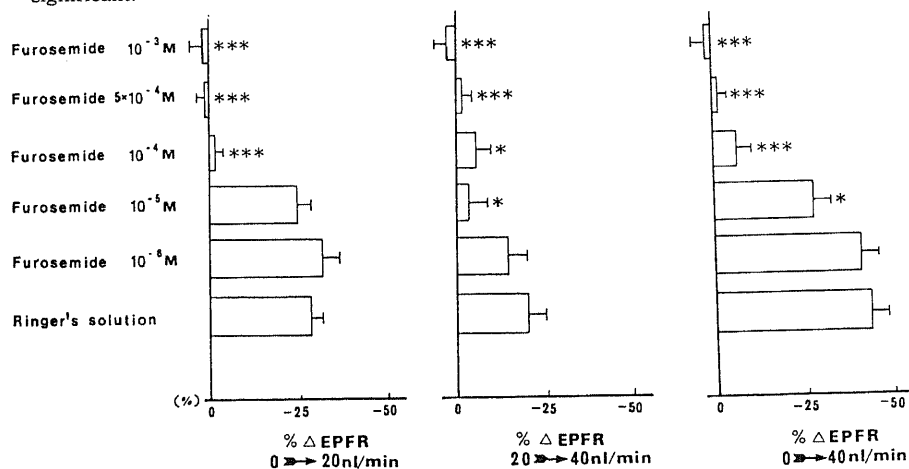


Fig. 7. The percent changes of EPFR during orthograde perfusion of the loop of Henle with Ringer's solution containing 0, 10^{-6} , 10^{-5} , 10^{-4} , 5×10^{-4} or 10^{-3} M furosemide. Each value represents the mean $\pm$ S.E.M.. * $P < 0.05$, *** $P < 0.001$ (significantly different from the values during perfusion of the loop of Henle with Ringer's solution).

とが判明した。

それぞれのネフロンには形態的のみならず機能的にも差異があり、SNGFRの値についてもその不均一性が報告されている²¹⁾。今回の成績でもSNGFRは近位尿細管で測定したもので22.0~57.5 nl/min、遠位尿細管で測定したもので19.1~44.9 nl/minと連続的に幅広く分布しており、SNGFRの各ネフロンにおける不均一性が確認された。また、tubuloglomerular feedback系の反応についても個々のネフロンによりかなりの差異のあることが明らかにされた。さらにfeedback反応はSNGFR distalよりもSNGFR proximalとの間で良い相関を示した。すなわち、SNGFR proximalの大なるほどfeedback系を介するSNGFRの減少が大であり、SNGFR proximalの小なるネフロンではfeedback系の作用の小さいことが判明した。このことはSNGFR proximalが大となった際に、過剰の水およびNaClが喪失するのを防止する方向にfeedback機構が作用していることを示し、本系が個体の体液量保持に働くとする考え方^{21,22)}を支持するものである。

Tubuloglomerular feedback系を作動させるシグナルの感受部位については、解剖学的位置関係からmacula densa部位であろうと考えられている⁹⁾。直接のシグナルとして同部位におけるNaCl輸送とする説が大部分であるが⁸⁻¹⁰⁾、浸透圧の変化とする説も一部にある^{11,12)}。当初macula densa部位での尿細管内液中のNa⁺濃度の上昇が直接のシグナルとなり、SNGFRが減少するものと考えられた²⁾。その後Schnermannら⁹⁾はmacula densa部位に到達するまでの灌流液組成の変化の少ない逆行性微小灌流実験からCl⁻が重要であるとした。この実験ではNa⁺、K⁺、Rb⁺、Cs⁺、NH₄⁺のCl⁻塩あるいはNa⁺、K⁺のBr⁻塩により明らかなfeedback現象がみられた。しかし、Cl⁻、Br⁻以外のNa⁺塩、Ca⁺⁺、Mg⁺⁺のCl⁻塩、あるいは尿素によりSNGFRは変化しなかった。この際Ca⁺⁺、Mg⁺⁺の存在下ではCl⁻の輸送は制限されると考えられている。したがって、macula densa部位におけるCl⁻輸送が直接のシグナルであると報告された。Henle係蹄上行脚でのCl⁻再吸収を阻害するフロセマイド、トリフロシンを灌流液に加えるとfeedback反応が消失することもCl⁻輸送がシグナルである可能性を支持する²³⁾。尿細管内液の浸透圧変化がシグナルになりうるか否かについては、Briggsら²⁴⁾は灌流液中のNaCl濃度を一定にした場合、尿素あるいはマンニトールによって浸透圧を変化させてもSNGFRに変化がないことから、浸透圧はシグナルでないとしている。したがって、feedback系に対するシグナルはmacula

densa部位におけるCl⁻輸送であるとする考え方が有力である。ただし、生理的灌流時にHenle係蹄への流量に変化があるとmacula densa部位におけるNa⁺、Cl⁻のみならず浸透圧も同一の方向に変化するものと考えられる。

今回、Henle係蹄の生理的灌流時にmacula densaのNaCl濃度に関係する諸種のNa⁺パラメーターとfeedback系の反応を示す△SNGFRとの間に有意の相関が認められた。とくに良い相関はHenle係蹄への流量、Na⁺負荷量およびこの部位でのNa⁺再吸収量との間にみられた。SNGFRの減少はNa⁺諸量の大なる程大であり、feedback系はmacula densa部位に到達するNaClシグナルを比較的狭い範囲に維持するように働いているといえる。遠位尿細管起始部におけるNaCl諸量については、feedback反応とNa⁺負荷量とは相関するものの、Na⁺濃度との間には相関はなかった。このことからfeedback系の直接のシグナルとしてはmacula densaにおけるNaCl濃度は重要でないようにも考えられる。しかし、遠位尿細管起始部で測定されたNa⁺濃度にはmacula densa以降の尿細管での水およびNaClの再吸収による修飾が加わるので、これからmacula densa部位における真のNa⁺濃度を推定するのは困難である。この点をより明らかにするには、microdissectionによりmacula densaから穿刺部位までの距離を測定し、この距離の要素を加味した上で遠位尿細管起始部でのNa⁺濃度と△SNGFRとの関係を検討する必要があると考えられる。

遠位尿細管起始部におけるNa⁺濃度は今回の成績にも示されているように血清Na⁺濃度よりはるかに低く、かつかなり幅広く変化している。Thurau^{21,22)}はこの点に注目し、流量の増加はHenle係蹄を通過する際にNa⁺濃度の上昇という情報に変換されるとの仮説をたてている。また、Henle係蹄微小灌流実験では遠位尿細管起始部におけるNa⁺濃度は2相性の変化を示すことが知られている^{31,25)}。すなわち、遠位尿細管起始部におけるNa⁺濃度は灌流速度を0より10~15 nl/minに増した際に一旦低下し、その後灌流速度を上げるにつれ直線的に上昇する。今回の成績では、Henle係蹄への流量は遠位尿細管起始部へのNa⁺負荷量とはかなりの相関を示すものの、この部位におけるNa⁺濃度との間には一定の関係は認められなかった。これについては、macula densaより穿刺部位までの間に尿細管内液に加えられる修飾に生理的灌流と人工的灌流との間で差異のある可能性が考えられる。また生理的灌流条件下では近位尿細管終末部への流量は多くのネフロンで12~22 nl/minと人工的灌流時に比し狭い

範囲にあることも両者の関係を不明瞭にする1因となっているものと考えられる。

今回の成績でも、フロセマイドによる feedback 反応の抑制効果が確認された。フロセマイドは Henle 係蹄における NaCl 輸送を阻害する¹³⁾ので本剤による Henle 係蹄灌流時には NaCl 濃度は上昇しているものと考えられる。したがって、macula densa が NaCl 濃度そのものを感じ取るものでなく、macula densa における NaCl 輸送が feedback 反応のシグナルとして重要であると考えられる。フロセマイドの効果については、同一濃度であっても Henle 係蹄の灌流速度により差異の生ずることが明らかにされた。これには Henle 係蹄の水再吸収に伴う薬剤濃度の上昇が関与するものと考えられる。今回の成績から、 10^{-4} M 以上のフロセマイドを用いれば比較的低灌流域であっても tubuloglomerular feedback 系の反応は完全に抑制されることが明らかにされた。

結 論

Henle 係蹄の生理的灌流状態において NaCl シグナルが tubuloglomerular feedback 系の反応にどの程度関与するかをラットを用いた micropuncture 法により検討し、以下の結論を得た。

1) 近位尿細管ならびに遠位尿細管穿刺により測定した SNGFR はともに幅広く、連続的に分布し、かつ前者は後者より大であった。

2) 両者の差は SNGFR の大なるもの程大であり、Henle 係蹄への流量、 Na^+ 負荷量およびこの部位での Na^+ 再吸収量ともしっかり良い相関を示した。

3) EPFR はリンゲル液による Henle 係蹄灌流量の増加に平行して減少した。

4) EPFR の減少は 10^{-4} M 以上のフロセマイドにより完全に抑制された。

以上より、正常腎において tubuloglomerular feedback 現象の存在することが確認され、macula densa における NaCl 輸送が feedback 反応に関与することが明らかにされた。

謝 辞

稿を終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、御援助を賜った第一内科高島利一講師に衷心より深謝の意を表わします。また終始協力と御援助を戴いた第一内科高血圧班の諸先生に深謝致します。

本論文の要旨は第 28 回国際生理学学会 (1980 年 7 月、ブapest 市) において発表した。

文 献

- 1) Goormaghtigh, N.: L'appareil neuro-myocardial juxtaglomerulaire du rein; ses réactions en pathologie et ses rapports avec le tube urinifère. C. R. Soc. Biol., 124, 293-296 (1937).
- 2) Thureau, K. & Schnermann, J.: Die Natriumkonzentration an den Macula densa-Zellen als regulierender Faktor für das Glomerulumfiltrat. Klin. Wochenschr., 43, 410-413 (1965).
- 3) Schnermann, J., Wright, F. S., Davis, J. M., Stackelberg, W. V. & Grill, G.: Regulation of superficial nephron filtration rate by tubuloglomerular feedback. Pflügers Arch., 318, 147-175 (1970).
- 4) Hierholzer, K., Müller-Suur, R., Gutsche, H.-U., Butz, M. & Lichtenstein, I.: Filtration in surface glomeruli as regulated by flow rate through the loop of Henle. Pflügers Arch., 352, 315-337 (1974).
- 5) Wright, F. S. & Briggs, J. P.: Feedback control of glomerular blood flow, pressure and filtration rate. Physiol. Rev., 59, 958-1006 (1979).
- 6) Navar, L. G., Plath, D. W. & Bell, P. D.: Distal tubular feedback control of renal hemodynamics and autoregulation. Ann. Rev. Physiol., 42, 557-571 (1980).
- 7) Takabatake, T.: Feedback regulation of glomerular filtration rate in the denervated rat kidney. Kidney Int., 22, suppl. 12, 129-137 (1982).
- 8) Thureau, K.: Influence of sodium concentration at macula densa cells on tubular sodium load. Ann. NY. Acad. Sci., 36, 698-719 (1966).
- 9) Schnermann, J., Plath, D. W. & Hermle, M.: Activation of tubulo-glomerular feedback by chloride transport. Pflügers Arch., 362, 229-240 (1976).
- 10) Müller-Suur, R. & Gutsche, H.-U.: Effect of intratubular substitution of Na^+ and Cl^- ions on the operation of the tubuloglomerular feedback. Acta Physiol. Scand., 103, 353-362 (1978).
- 11) Navar, L. G., Bell, P. D., Thomas, C. E. & Plath, D. W.: Influence of perfusate osmolality on stop-flow pressure feedback response in the dog. Am. J. Physiol., 235 (Renal Fluid Electrolyte Physiol., 2), F352-F358 (1978).
- 12) Bell, P. D., Navar, L. G., Plath, D. W. &

- McLean, C. B.: Tubuloglomerular feedback responses during perfusion with nonelectrolyte solutions in the rat. *Kidney Int.*, **18**, 460-471 (1980).
- 13) Burg, M., Stoner, L., Cardinal, J. & Green, N.: Furosemide effect on isolated perfused tubules. *Am. J. Physiol.*, **225**, 119-124 (1973).
- 14) Suki, W., Rector, E. C. & Seldin, D. W.: The site of action of furosemide and other sulfonamide diuretics in the dog. *J. Clin. Invest.*, **44**, 1458-1469 (1965).
- 15) Vurek, G. G. & Pegram, S. E.: Fluorometric method for the determination of nanogram quantities of inulin. *Anal. Biochem.*, **16**, 409-419 (1966).
- 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. *Pflüger 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) Schnermann, J., Davis, J. M., Wunderlich, P., Levine, D. Z. & Horster, M.: Technical problems in the micropuncture determination of nephron filtration rate and their functional implications. *Pflügers Arch.*, **329**, 307-320 (1971).
- 19) Kaufmann, J. M., Hamburger, R. J. & Flamenbaum, W.: Tubuloglomerular feedback: effect of dietary NaCl intake. *Am. J. Physiol.*, **231**, 1744-1749 (1976).
- 20) 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).
- 21) Rouffignac, C. de. & Bonvalet, J. P.: Heterogeneity of nephron population, p391-409, *In* A. C. Guyton & K. Thurau (ed). *Kidney and urinary tract physiology*, 1st ed. University Park Press, Baltimore, 1974.
- 22) Thurau, K.: Renal hemodynamics. *Am. J. Med.*, **36**, 698-719 (1964).
- 23) Wright, F. S. & Schnermann, J.: Interference with feedback control of glomerular filtration rate by furosemide, triflocin and cyanide. *J. Clin. Invest.*, **53**, 1965-1708 (1974).
- 24) Briggs, J. P., Schnermann, J. & Wright, F. S.: Failure of tubule fluid osmolarity to affect feedback regulation of glomerular filtration. *Am. J. Physiol.*, **293** (Renal Fluid Electrolyte Physiol. **8**), F427-F432 (1980).
- 25) Morgan, T. & Berliner, R. W.: A study by continuous micropfusion of water and electrolyte movements in the loop of Henle and distal tubule of the rat. *Nephron*, **6**, 388-405 (1969).

NaCl Signal for Tubuloglomerular Feedback Hiromichi Ohta, Department of Internal Medicine (I), School of Medicine, Kanazawa University, Kanazawa, 920 — *J. Jusen Med. Soc.*, **93**, 703-712 (1984)

Key words: tubuloglomerular feedback, micropuncture, single nephron GFR, macula densa, furosemide.

Abstract

Micropuncture study was carried out on anesthetized Sprague-Dawley rats to examine the relationship between NaCl signal to the macula densa and tubuloglomerular feedback response. The proximal single nephron glomerular filtration rate (SNGFR) of 35.7 ± 1.7 (mean $\pm$ S.E.M.) nl/min was significantly greater than the distal SNGFR of 29.8 ± 1.3 nl/min, indicating the existence of the tubuloglomerular feedback mechanism. The tubuloglomerular feedback response estimated by proximal-distal SNGFR difference showed significant negative correlations with the end proximal flow rate, with the end proximal Na^+ delivery, with the Na^+ reabsorption

in the loop of Henle and with the early distal Na^+ load, but not with the early distal Na^+ concentration. The early proximal flow rate (EPFR) was measured during orthograde perfusion of the loop of Henle with Ringer's solution or Ringer's solution containing furosemide at different flow rates. With Ringer's solution alone the loop-flow rate increased, caused significant decreases in EPFR. The EPFR response to increased flow rate did not occur when the perfusion solution contained furosemide more than 10^{-4} M. It is concluded that NaCl transport in the macula densa might be an important signal for the feedback mechanism, because the magnitude of tubuloglomerular feedback response was significantly correlated with NaCl load to the macula densa, and because furosemide known to interfere with NaCl reabsorption in the ascending limb of loop of Henle fully inhibited this feedback response.