

腎神経再生と腎機能およびレニン分泌にかんする研究

金沢大学内科学第1講座(主任：武内重五郎教授)

高 畠 利 一

(昭和48年4月3日受付)

本論文の要旨は昭和46年11月6日,第14回日本腎臓学会総会において発表した。

生体の内部環境の維持に重要な役割を演じている腎に自律神経が豊富に分布していることはよく知られており、腎の生理を考えるうえに神経の関与を除外視することはできない。とくに近年腎移植術が普及するにつれ、腎神経の意義が改めて注目されており、腎神経の変性や再生が移植腎の機能にどのように関係するかについて関心が寄せられている。

腎神経の生理学的意義については今日までおもに腎循環・尿細管機能・レニン分泌等の面より検討されてきているが、今日なお一致した見解はなく、移植腎における腎神経の再生の有無・時期・程度についてもまた定説はない^{1)~7)}。

そこで著者は神経除去腎について組織 catecholamine の蛍光的証明法により腎神経のうちとくに adrenaline 作動性神経の再生状態を観察し、腎神経除去および再生が腎機能・レニン分泌に与える影響について検討した。

実験材料および方法

実験動物として体重12.8kgから24.0kgの成熟イヌ15頭を用いた。イヌを sodium pentobarbital 30 mg/kgで麻酔し、左腎を腎周囲の組織から切り離した後に、腎動静脈・腎門部・尿管周囲にみられる神経線維を肉眼的にできるだけ完全に剥離切断し、ついで腎動脈をいったん切断し、ただちに中山式血管吻合器を用いて吻合した。

術後1ヵ月目(4頭)、3ヵ月目(4頭)、6ヵ月目(5頭)、12ヵ月目(2頭)のイヌについて腎灌流圧を下降させ、レニン分泌量・腎血漿流量(RPF)・糸球体濾過量(GFR)・尿中ナトリウム(Na)排泄量の変化を観察した。麻酔は sodium pentobarbital 30mg/kg静注にて行ない、実験中必要に応じて適宜追加した。

腎灌流圧下降の方法：右大腿動脈に挿入したカテーテルを電気血圧計(日本光電製MP-4型)に連結し、大腿動脈血圧を記録、これを腎灌流圧とみなした。左側腹部切開で後腹膜より腹部大動脈に達し、腎動脈分岐部より1~2cm上方に産科用臍帯結紮紐を巻き、これを締めることにより腎平均灌流圧を70~90 mmHgにまで下降させた。

腎クリアランスの測定：腎クリアランスの測定を行なうのに必要な尿量を与えるため麻酔直後、手術操作開始前に30~60ml/kgの水道水を胃管ゾンデより与えた。腎クリアランスは持続注入法を用いて、パラアミノ馬尿酸ナトリウム・クリアランスでRPF(C_{PAH})を、外因性クレアチニン・クリアランスでGFR(C_{Cr})を測定した。初回注入量としてパラアミノ馬尿酸ナトリウム8mg/kg、クレアチニン30mg/kgを静注し、持続注入量としてそれぞれ0.25mg/min/kg、0.576mg/min/kgを生理食塩水とくわして1.5ml/minの速度で持続点滴静注を行ない、実験期間中それぞれの血中レベルを約2mg/dl、および約15mg/dlに保った。手術操作後30~60分を経て、尿量が安定してからクリアランス測定を実施した。クリアランス期間は10分間とし、連続2回クリアランス測定を実施してその平均をとった。尿は側腹部切開により両側尿管に直接挿入したカテーテルより採り、採血は各クリアランス期間の間時点で左大腿動脈に挿入したカテーテルより行なった。

レニン分泌量の測定：腎からのレニン分泌の程度を知るために腎静脈血と腎動脈血とのレニン活性の較差を求め、これとRPFの積をもってレニン分泌量とした。腎静脈血は大腿静脈よりカテーテルを左右の腎静脈に挿入して採取、腎動脈血は大腿動脈に挿入したカテーテルより大腿動脈血を採取し、これをもって代用した。採血はクリアランス測定終了時に行なった。

Reinnervation and renin release after unilateral renal denervation in the dog. T. oshikazu Takabatake, Department of Internal Medicine (I) (Director: Prof. J. Takeuchi), School of medicine, Kanazawa University.

上記の実験終了後ただちに左右腎を摘出し、それぞれを腎レンニン含量測定のために凍結し、残り半分は皮質および髄質部より adrenaline 作動性神経を組織化学的に証明するための腎組織片を採取した。

尿中Naはオートアナライザー、クレアチニンは Bonsnes らの方法⁹⁾、パラアミノ馬尿酸ナトリウムは Brun の方法⁹⁾、血漿レンニン活性は Skinner (改良)法¹⁰⁾で測定した。

腎レンニン含量の測定：腎レンニンは Haas ら¹¹⁾および Skinner の方法¹⁰⁾に準じて腎臓より精製した。レンニン基質は Skinner の方法¹⁰⁾でイヌ血漿より精製した。腎レンニン溶液0.5mlに過剰のレンニン基質溶液2mlを加え、37°Cで6時間解置した後、pH5.5、沸騰水中10分間浸漬により反応を停止させ、遠心し上清に含まれる angiotensin 量をラットを用い生物学的に測定した。腎レンニン溶液1mlから1時間の解置により angiotensin 1mgを生成するレンニンの量を1単位として腎レンニン含量を示した。

Catecholamine の組織化学的証明法：Falck の方法¹²⁾¹³⁾および京都大学薬理学教室で改良された方法¹⁴⁾にしたがい、採取した腎組織片を液体窒素により冷却した isopentane 中で凍結した。ついで-35°Cにて7日間標本を凍結乾燥し、80°C、1時間 formaldehyde gas 処置を行ない真空条件および60°Cにて60分間 paraffin を透過させた。Catecholamine は formaldehyde gas と反応して3, 4-dihydroisoquinoline となる¹⁵⁾が、これの発する緑色蛍光を蛍光顕微鏡下に観察した。このさい Osram HBO 200 高圧水銀ランプからの励起蛍光を Schott BG12 フィルターを介して用い、2次フィルターには Zeiss 50 を用いた。本実験において特異性の疑わしい蛍光がみられた場合は0.1% Sodium borohydride の90% isopropylalcohol 溶液により消失し、paraformaldehyde 処置によってふたたび蛍光を発するものを特異的蛍光とした¹⁶⁾。

なお対照腎および神経除去腎間の各測定値の有意差の検定にはt検定¹⁷⁾を用いた。

実験成績

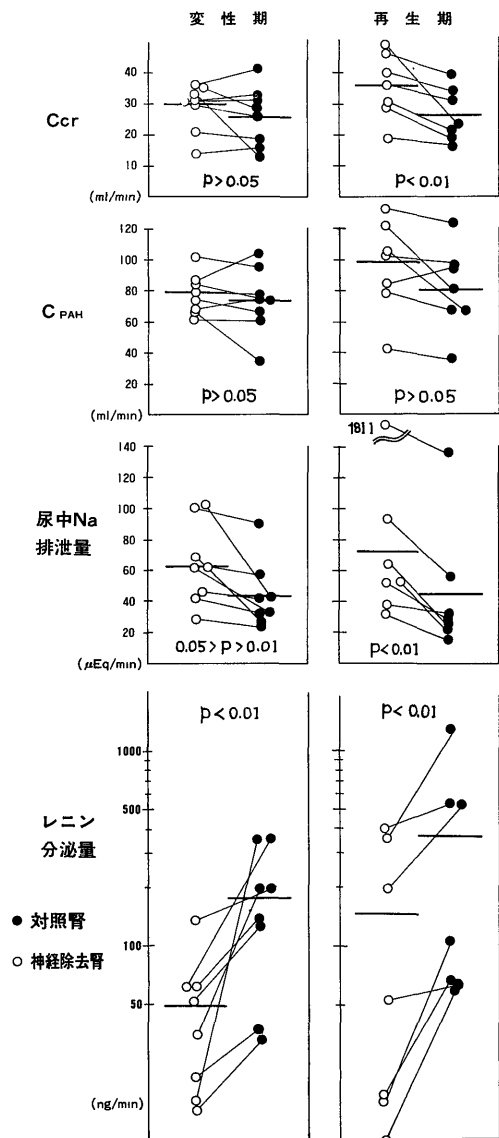
I. Adrenaline 作動性神経の蛍光組織化学的所見について

1. 対照腎：腎内の血管では、静脈系には catecholamine 蛍光はみられなかったが、動脈系では葉間動脈・弓状動脈・小葉間動脈の外膜と中膜の境界部に一致して規則正しく点状に分布する特殊緑色蛍光を証明した(写真1)。また catecholamine 蛍光は小

葉間動脈より連珠状構造を示しながら輸入血管に達しており、さらに連続して輸出血管に分布する所見がえられた(写真2)。しかし Bowman 嚢・糸球体・尿管にみられる蛍光は borohydride テストにより自家蛍光であることが確認され、catecholamine 蛍光を証明しえなかった。

2. 神経除去腎：術後1ヵ月目(3頭)、3ヵ月目(4頭)の神経除去腎においては catecholamine 蛍光を証明しえなかった(写真3)。一方術後6ヵ月

図1 大動脈狭窄前のCcr・CPAH・尿中ナトリウム排泄量・レンニン分泌量



目(3頭), 12ヵ月目(2頭)の神経除去腎では腎内の動脈・輸入血管・輸出血管に catecholamine 蛍光がみとめられた(写真4), しかしその catecholamine 蛍光の分布は対照腎にくらべ粗であった。そこでこれらの所見にもとづき術後1ヵ月目と3ヵ月目を腎神経変性期, 6ヵ月目と12ヵ月目を腎神経再生期とした。

II. 腎機能・レニン分泌量について

1. 腹部大動脈狭窄前(表1・図1): 実験全期間を通じ神経除去腎では対照腎にくらべて尿中Na排泄量の有意の増加およびレニン分泌量の有意の減少がみられた(0.05>P>0.01, およびP<0.01)。神経除

去腎のCcrは対照腎にくらべ再生期で有意の増加を示したが, 変性期では有意の差はみられなかった。CPAHについては両者の間に有意の差はみとめられなかった。

腎灌流圧とレニン分泌量との間には対照腎においても($\gamma = -0.353, P > 0.1$), 神経除去腎においても(変性期: $\gamma = -0.528, P > 0.1$; 再生期: $\gamma = -0.141, P > 0.1$)有意の相関はみられなかった。また尿中Na排泄量とレニン分泌量の間にも有意の相関はみられなかった(対照腎: $\gamma = -0.413, P > 0.1$; 変性期: $\gamma = -0.118, P > 0.1$; 再生期: $\gamma = -0.303, P > 0.1$)。

表1 腹部大動脈狭窄前における尿中ナトリウム排泄量・Ccr・CPAH・レニン分泌量

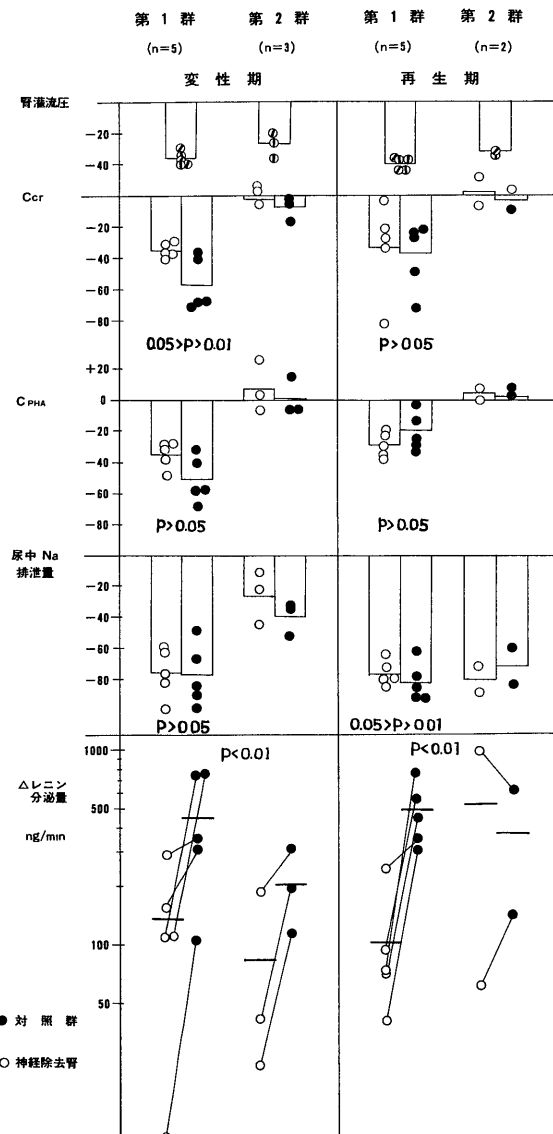
イヌ 番号	腎灌流圧 (mmHg)	尿中Na排泄量($\mu\text{Eq}/\text{min}$)		Ccr (ml/min)		CPAH (ml/min)		レニン分泌量(ng/min)	
		対照腎	神経除去腎	対照腎	神経除去腎	対照腎	神経除去腎	対照腎	神経除去腎
変性期 (神経除去後1ヵ月目)									
12	152	33.6	43.2	40.2	36.0	104.0	86.3	124.8	51.8
21	115	40.1	43.3	32.5	31.6	76.9	79.1	353.7	15.8
22	130	90.5	102.8	15.9	13.1	94.1	100.9	131.7	60.5
20	125	42.2	102.1	28.3	35.2	76.9	86.1	199.9	34.4
(神経除去後3ヵ月目)									
17	130	24.9	68.0	18.0	21.2	60.2	60.2	331.1	60.2
18	120	32.2	61.0	13.1	32.5	34.0	67.7	37.4	20.3
3	100	58.8	61.5	25.6	29.9	66.0	74.6	33.0	14.9
5	120	29.7	23.8	31.2	30.9	73.0	68.8	197.1	130.7
	124.0	44.0	63.2	25.6	28.8	73.1	78.0	176.1	48.6
	5.3	7.6	9.9	3.3	2.8	7.5	4.6	42.4	13.5
再生期 (神経除去後6ヵ月目)									
7	130	56.8	94.6	21.8	30.0	68.5	78.4	109.6	15.7
8	140	29.3	52.1	31.6	35.6	94.3	83.5	66.0	16.7
16	160	15.8	32.0	34.4	40.0	97.2	109.8	1292.8	361.4
13	115	20.6	51.2	22.7	48.7	68.5	119.8	527.5	395.3
14	120	32.5	36.3	19.4	29.6	80.9	123.1	533.9	197.0
(神経除去後12ヵ月目)									
24	120	24.9	63.0	16.5	18.5	37.0	41.7	59.2	8.3
26	125	133.7	181.1	39.6	46.2	123.4	134.8	61.7	53.9
	130	44.8	72.9	26.6	35.5	81.4	88.7	378.7	149.8
	5.9	15.6	19.6	3.3	4.0	10.3	12.3	172.8	64.0

2. 腹部大動脈狭窄後(表2, 図2): 腎血流圧の下降操作によりCcr・CPAHが著明に減少する群とはほとんど変化しない群とがみられたが, 前者は自動性調節の範囲にある群(第1群), 後者は自動性調節の範囲をはずれる群(第2群)とした. しかし尿中Na排泄量は両群ともに腎血流圧の下降操作後明らかに減少した.

腎血流圧下降操作後のレニン分泌量の増加(△レニン分泌量)は神経除去腎では再生期の1例を除き有意

に抑制されていた($P < 0.01$). △レニン分泌量と尿中Na排泄量の変化率との間には, 図3に示すように対照腎($\gamma = -0.749, P < 0.005$), および神経除去腎の再生期において($\gamma = -0.771, P < 0.05$)有意の負の相関がみられたが, 神経除去腎の変性期では相関はみとめられなかった($\gamma = -0.417, P > 0.1$). レニン分泌量と尿中Na排泄量との間には, 図4に示すように対照腎で負の相関がみられたが($\gamma = -0.624, P < 0.025$), 神経除去腎では相関はみとめられなかった

図2 大動脈狭窄後のCcr・CPAH・尿中ナトリウム排泄量・△レニン分泌量



(変性期: $\gamma = -0.197, P > 0.1$; 再生期: $\gamma = -0.593, P > 0.05$). レニン分泌量と尿中Na排泄量の減少量 ($-\Delta\text{Na}$ 排泄量)との間には対照腎, 神経除去腎の両者において有意の相関はみられなかった(対照腎: $\gamma = -0.329, P > 0.1$; 変性期: $\gamma = -0.395, P > 0.1$; 再生期: $\gamma = -0.446, P > 0.1$).

Δ レニン分泌量と腎灌流圧の低下 (Δ 腎灌流圧低下)との間には, 図5に示すように対照腎で有意の負

の相関がみられたが ($\gamma = -0.740, P < 0.005$), 神経除去腎では相関はみとめられなかった(変性期: $\gamma = -0.321, P > 0.1$; 再生期: $\gamma = -0.302, P > 0.1$). また Δ レニン分泌量と腎灌流圧変化率の間にも, 図6に示すように対照腎で有意の負の相関をみとめたが ($\gamma = -0.686, P < 0.01$), 神経除去腎では相関はみられなかった(変性期: $\gamma = -0.274, P > 0.1$; 再生期: $\gamma = -0.275, P > 0.1$). レニン分泌量

表2 腹部大動脈狭窄後における尿中ナトリウム排泄量・Ccr・C_{PAH}・レニン分泌量

イヌ番号	腎灌流圧 (mmHg)	尿中Na排泄量($\mu\text{Eq}/\text{min}$)		Ccr (ml/min)		C _{PAH} (ml/min)		レニン分泌量(ng/min)	
		対照腎	神経除去腎	対照腎	神経除去腎	対照腎	神経除去群	対照腎	神経除去腎
変性期 (第1群)									
20	80	19.7	56.4	23.5	33.3	71.5	88.4	500.5	221.0
3	80	38.0	47.3	24.2	31.6	76.8	94.1	230.4	56.5
5	90	20.5	20.2	30.9	31.7	68.6	64.4	308.7	154.6
平均	83.3	26.1	41.3	26.2	32.2	72.3	82.3	346.5	144.0
(第2群)									
12	90	3.6	7.8	12.6	22.7	32.7	58.0	853.5	162.4
21	80	13.3	17.5	20.4	19.4	52.7	48.5	658.8	169.8
22	70	2.1	1.8	4.8	8.9	39.9	51.3	897.8	179.6
17	85	4.1	15.5	5.0	12.6	25.2	43.2	680.4	345.6
18	75	16.6	22.0	7.7	22.9	20.4	48.2	142.8	28.9
平均	80.0	7.9	12.9	10.1	17.3	34.2	49.8	646.7	177.3
±標準誤差	+ 3.5	± 2.9	± 3.6	± 2.9	± 2.8	± 5.7	± 2.4	± 134.4	± 50.3
再生期 (第1群)									
13	80	8.3	14.5	20.6	45.3	70.8	120.0	665.5	456.0
14	80	5.3	4.2	±19.8	33.2	87.5	132.3	1166.3	1177.5
平均	80.0	6.8	9.4	20.2	39.3	79.2	126.2	905.6	816.8
(第2群)									
7	75	4.7	19.0	11.2	20.2	51.5	48.1	556.2	86.6
8	80	4.3	10.6	8.9	6.3	81.4	54.4	618.6	108.8
16	90	6.0	11.6	25.4	38.4	64.7	85.0	2063.9	433.5
24	75	2.0	10.0	12.8	13.4	36.4	33.7	400.4	252.8
26	80	28.1	50.5	31.4	36.1	86.7	93.9	367.9	93.9
平均	80.0	9.0	20.3	17.9	22.8	64.1	63.0	801.3	195.1
±標準誤差	± 2.7	± 4.8	± 7.7	± 4.4	± 6.3	± 9.3	± 11.4	± 319.1	± 66.9

第1群: 自動性調節の範囲にある群

第2群: 自動性調節の範囲をはずれる群

図3 大動脈狭窄後の Δ レニン分泌量と尿中ナトリウム排泄量の変化率との関係

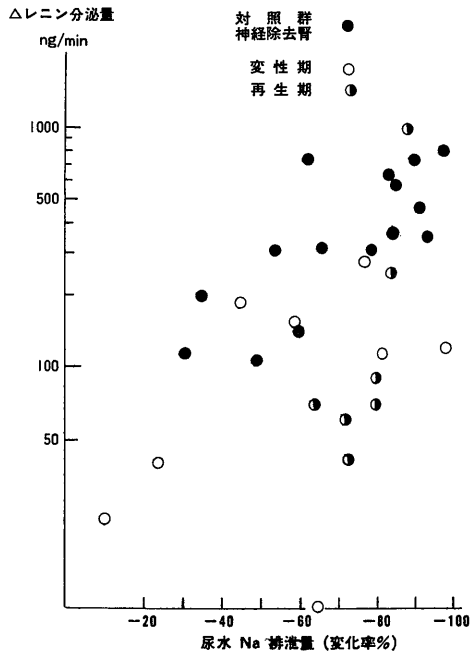


図4 大動脈狭窄後のレニン分泌量と尿ナトリウム排泄量との関係

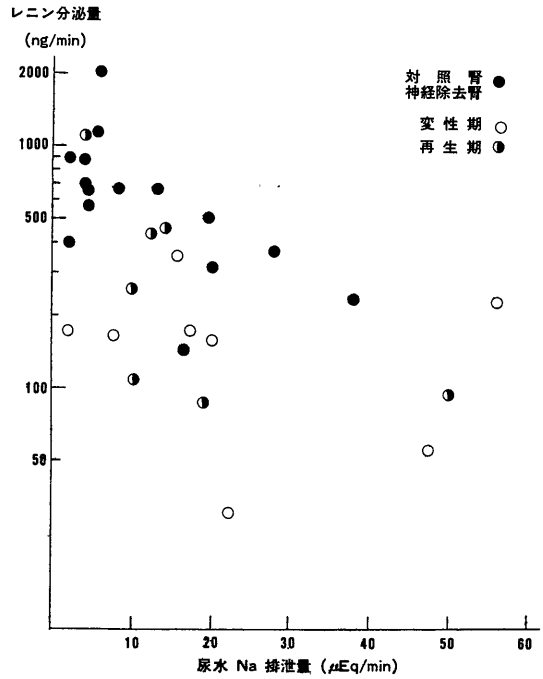


図5 大動脈狭窄後の Δ レニン分泌量と Δ 腎灌流圧低下との関係

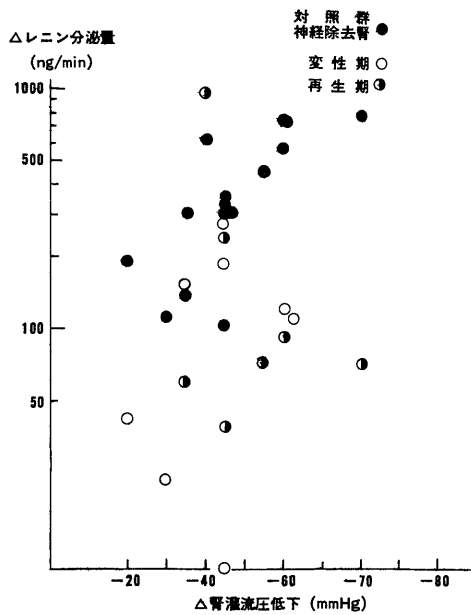
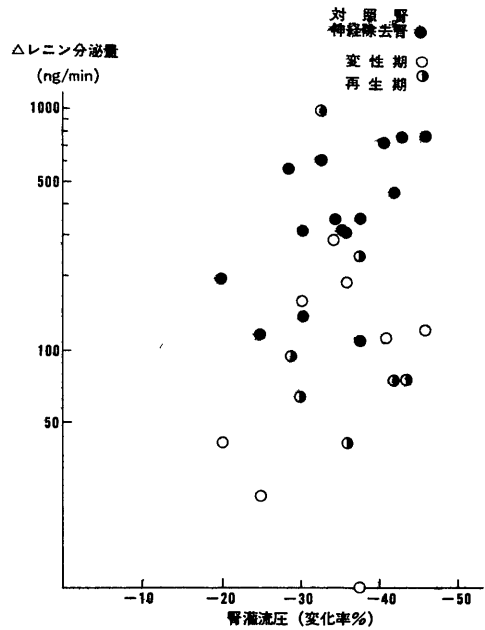


図6 大動脈狭窄後の Δ レニン分泌量と腎灌流圧低下率との関係



と腎血流圧との間には対照腎、神経除去腎の両者において相関はみられなかった（対照腎： $\gamma = -0.297$, $P > 0.1$ ；変性期： $\gamma = -0.334$, $P > 0.1$ ；再生期： $\gamma = -0.363$, $P > 0.1$ ）。

神経除去腎のレニン含量は、図7に示すように対照腎にくらべて変性期では明らかに低値を示したが、再生期では両腎の間に有意の差はみられなかった。

考 察

腎に分布する自律神経はその刺激伝達物の種類により adrenaline 作動性神経と choline 作動性神経とに大別されている。このうち adrenaline 作動性神経の分布については Eränkö¹⁹⁾ の catecholamine の組織化学的証明法および monoamine oxidase 活性の組織化学的証明法を併用した宇尾野¹³⁾、沖中¹⁹⁾²⁰⁾、教室高松²¹⁾の研究があるが、それらの方法は adrenaline 作動性神経の微細な構造および分布を追求するには必ずしも満足すべきものではないといわれる¹⁴⁾。その後 Falck および Hillarp^ら²¹⁾²³⁾によりさらにすぐれた蛍光組織化学的証明法が開発され、adrenaline 作動性神経の終末構造である ground plexus に存在する catecholamine を特異的に証明することが可能となった²²⁾。

以来本法を用いた腎内 adrenaline 作動性神経の分布にかんする報告はいくつかみられ、腎内の血管では動脈系に沿って adrenaline 作動性神経が豊富にみられることが明らかにされている。しかし輸血管にまで adrenaline 作動性神経が分布しているか否かについてはまだ異論が多い。Dolezel²³⁾はイヌ・ラッ

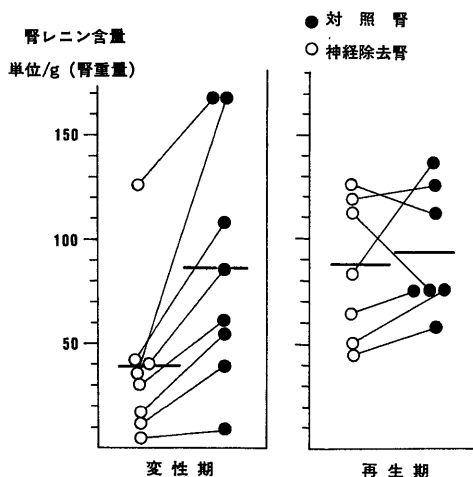
ト・モルモット・ハムスター・マウスで、Nilsson²⁴⁾はラット・イエウサギで、Norvell^ら³⁾、Mckenna^ら⁴⁾はイヌで輸血管に catecholamine 蛍光を証明しえなかったとしているが、Ljungqvist^ら²⁵⁾はラットで、大串^ら³⁾はイヌで特殊蛍光が輸血管に分布していると報告している。著者の成績では catecholamine 蛍光が輸入血管より連続して輸血管に到達する所見がえられ、Ljungqvist^ら、大串^らの観察と一致している。この所見は輸入血管・輸血管の緊張の変化により糸球体濾過量・濾過率の調節がなされるとする説を形態学的に支持するものといえるであろう。

腎神経の再生については Couch^ら¹⁾はイヌの移植腎に Bodian 法による神経染色を行ない、腎神経の再生は移植後3ヵ月目にみとめられ、6ヵ月目までに完成すると報告している。ヒトの移植腎については Gazdar^ら²⁾はやはり Bodian 法を用い、移植後28日目に腎神経の再生をみとめたとのべている。一方 Falck 法を用いた実験では、イヌ移植腎で Norvell^ら³⁾は adrenaline 作動性神経の再生が移植後12週目にみられたものがあるとしているが、Mckenna^ら⁴⁾、大串^ら⁵⁾、Almgard^ら⁶⁾はそれぞれ2週後、6ヵ月後、7ヵ月後に至っても catecholamine 蛍光をみとめなかったと報告している。ヒトでは Norvell^ら⁷⁾は移植5年後の1例において adrenaline 作動性神経の再生をみとめている。このように腎神経再生の有無およびその時期にかんして意見が分かっていることについては、神経除去方法、神経証明法の差が問題になると思われる。

まず神経除去方法にかんしては一部は血管吻合器を用い、他は連続縫合を用いていると考えられる。しかし文献上の成績からみると、再生がみられたとするものとみられなかったとするものの相違が方法の差のためによるものとは考えられなかった。

つぎに神経証明法にかんしては Bodian 法を用いた Couch, Gazdar の成績では腎神経の再生は検索された動物あるいはヒトすべてにおいて著明にみとめられている。一方 Falck 法を用いて腎神経の再生がみられたとする Norvell^らの報告はイヌ・ヒトそれぞれ1例ずつについてのみのものである。しかもイヌの場合は再生のはじまりのみを証明したものであり、ヒトの場合は移植5年後の1例のみに再生をみとめたにすぎない。本実験ではイヌについて Falck 法による検討を行なったが、その結果からは adrenaline 作動性神経の再生は術後3ヵ月から6ヵ月の間にはじまると考えられる。しかし術後12ヵ月後に至っても神

図7 腎レニン含量の推移



経の再生は形態学的にも、後述するごとく機能的にも不完全であると思われる。

この神経証明方法による成績の相違は Bodian 法が純粹に形態学的所見を示すのに対し、Falck 法は adrenaline 作動性神経の伝達性物質である catecholamine を証明するという点で自律神経の機能とも深いつながりをもつことに由来するのかもしれない。すなわち Bodian 法で腎神経再生の証明される時期においても実際に再生した adrenaline 作動性神経の機能が不完全であるため Falck 法で catecholamine 蛍光を証明しがたいか、あるいは証明しえない可能性がある。また Bodian 法では adrenaline 作動性神経と choline 作動性神経の鑑別は不可能であり、adrenaline 作動性神経以外の choline 作動性神経などの再生をみている場合も考えられる。さらに choline 作動性神経の一部は腎移植によっても完全に変性しないことが報告されており⁷⁾²⁶⁾、移植後も変性しないで残る choline 作動性神経の存在も否定しえない。

神経除去にともなう尿中Na排泄量・尿量の増加は“denervation natriuresis”として知られているが、その発生機序にかんしては不明な点が少なくない。今日その発生機序にかんして大別して2つの考えがあり、1つは神経除去により糸球体濾過量・腎血流量が増加するとする説^{27)~30)}であり、1つは腎神経の尿管への直接作用の消失ないしは腎内血流動態の変化を介してNa調節が変化するとする説^{31)~39)}である。本実験では再生期の神経除去腎で Ccr が増加した以外、Ccr・CPAHは一定の変化を示さなかった。この結果からは“denervation natriuresis”を糸球体濾過量・腎血流量の増加では説明できず、神経除去により尿管のNa再吸収が減少したためか、あるいは腎内血流分布の変化を介してNa保持能が低下したためと説明するのが妥当のように考えられる。この場合形態学的裏づけとして尿管に対する神経分布の有無が当然問題になるが、従来の神経染色法で尿管周囲に微細な神経線維を証明したとの報告は多くみられる^{40)~42)}。一方 Falck 法を用いた研究では、大串ら⁵⁾が Henle 係蹄部のみに adrenaline 作動性神経の分布を証明したとのべているが、その他の研究者³⁰⁾²³⁾²⁴⁾は著者の成績と同様尿管に catecholamine 蛍光をみとめなかったとしている。このような成績の相違は尿管周囲の神経線維があまりにも微細なため組織化学的に証明されにくいためかもしれない。したがって組織化学的に証明しえないが、腎神経が尿管機能に直接関与している可能性は否定しえない。

レニン分泌を調節する機序として baroreceptor 説、macula densa 説、交感神経説、体液説等が提唱されている⁴³⁾ことは周知の事実である。

本実験で神経除去腎のレニン分泌量はすでに腎灌流圧下降操作前に対照腎にくらべ低値を示している。この点については神経除去腎では尿中Na排泄量が増加しているため macula densa を介してレニン分泌が抑制される可能性もあると思われるが、尿中Na排泄量とレニン分泌量との間に有意の負の相関がみとめられなかったことより macula densa の関与ですべてを説明することはできないと思われる。Johnson ら⁴⁴⁾は傍糸球体細胞に対する腎神経の直接作用によりレニン分泌が促進される可能性を報告しており、麻酔のための神経刺激を介して対照腎のレニン分泌が亢まることも考えられる。さらに Gregory ら⁴⁵⁾は血圧下降をとまなわない程度の少量の出血でも腎神経が刺激されてレニン分泌が亢進するとのべている。したがって本実験の成績も手術操作時の麻酔や出血による対照腎のレニン分泌亢進が関与していることを否定はできないと思われる。以上のごとく腎灌流圧下降操作前にすでにみられたレニン分泌量の左右差には多くの因子が関与していると考えるのが妥当であろう。

大動脈狭窄により腎灌流圧を下げさせたさいには Ccr および CPAH は自動性調節の範囲にあってほとんど変化しないものと、自動性調節の範囲を超えて著明に減少する2群に分かれたが、対照腎では両群とも尿中Na排泄量は著明に低下し、同時にレニン分泌が亢進する傾向がみられた。この成績は Fojas ら⁴⁶⁾のものと同じである。神経除去腎でも両群とも明らかに尿中Na排泄量は減少した。ただし変性期で自動性調節の範囲内にあるものではその程度はやや軽度であった。

腎灌流圧低下によるレニン分泌量の増加は神経除去腎と対照腎との間に著明な差を示したが(表2、図2)、このさい対照腎においてレニン分泌が神経除去腎より著明に増加した原因として大動脈狭窄という操作により腎神経が刺激された可能性も考えられる。しかし教室近藤⁴⁷⁾は出血などによる全身血圧の低下などのさいとは異なり、本操作では腎神経の刺激効果はみられないことを明らかにしているのものでその可能性は少ない。

腎灌流圧を低下させた場合、対照腎と再生期の神経除去腎において尿中Na排泄量の変化率とレニン分泌量の増加との間に(図3)、さらに対照腎では尿中Na排泄量とレニン分泌増加との間にも(図4)負の相関関係がみられたことからレニン分泌の調節に macula

densa が関与していることが推定される。しかしこの際尿中Na排泄量の減少量とレニン分泌量との間には相関関係がみられていないので、レニン分泌にとってはNa排泄量の絶対値ないしはNa排泄量の変化率のほうがNa排泄量の減少量より重要な因子と考えられる。また神経除去腎では変性期には尿中Na排泄量および変化率とレニン分泌量の間、再生期にはNa排泄量とレニン分泌量の間にはいずれも相関関係がみられないので、macula densa 説をとるにしても正常な腎神経の存在が重要な意義を有すると考えられる。

一方腎灌流圧とレニン分泌量との間の関係を見ると、対照腎では△腎灌流圧低下とレニン分泌量の増加との間、腎灌流圧変化率とレニン分泌量の増加との間に負の相関がみとめられることより(図5, 図6)レニン分泌に baroreceptor 機序の存在が重要であると考えられる。Skinner ら⁴⁸⁾は腎血流量が変化しない程度の腎灌流圧の低下によってもレニン分泌が増加することを明らかにしており、著者の成績でも自動性調節の範囲内にある群においてもレニン分泌の亢進がみとめられており Skinner らの成績に一致する。しかし著者の成績では腎灌流圧の絶対値とレニン分泌との間には相関はみられていないので、レニン分泌刺激には腎灌流圧の変化率および△腎灌流圧低下のほうがより重要な因子と考えられる。また神経除去腎ではいずれの時期においても腎灌流圧の低下の程度とレニン分泌量との間には相関関係がみられない。したがって baroreceptor 説をとるにしてもやはり正常な腎神経の存在が必要と考えられる。

しかし形態学的に神経除去が完全と考えられる変性期の神経除去腎においても腎灌流圧の下降によりレニン分泌の増加がみられたことから腎神経はレニン分泌の調節に必須不可欠なものとはいえない。

最近 Witty ら⁴⁹⁾は出血時のレニン分泌の増加には baroreceptor, macula densa, 腎神経の各機序がそれぞれ別個に関与していると報告している。著者の成績からはレニン分泌の調節機序として baroreceptor, macula densa の両者が重要と考えられ、さらに腎神経はレニン分泌に必須不可欠のものとはいえないまでも前2者の moderator としてきわめて重要な働きをしているものと思われる。

ところで変性期の神経除去腎ではレニン分泌と尿中Na排泄・腎灌流圧低下にかんする各変数の間に明確な相関はみとめられず、再生期に至りはじめて△レニン分泌量と尿中Na排泄量の変化率との間のみ負の相関がみられている。このことは再生期に至りはじめて腎神経がレニン分泌に部分的に関与していることを

示すものと考えられる。すなわち腎の adrenaline 作動性神経の再生が形態的にみとめられるとともに機能的にも再生がはじまるが、Na保持能やレニン分泌にかんしてはその機能は正常腎神経にくらべればまだ不完全であると解釈される。

神経除去腎のレニン含量は変性期には対照腎にくらべ明らかに低値を示しているが、再生期には対照腎との間に差がみられない。したがって腎レニン含量は腎神経再生とともにふたたび増加するものと考えられる。

また神経除去腎ではレニン分泌が低下するが、その一因として腎レニン含量の低下を考えるものもある⁵⁰⁾。しかし著者の成績では腎神経再生期で腎レニン含量に左右差のない時期にも神経除去腎でレニン分泌能が低下しているもので、この考えを裏付けることはできなかった。

Mogil ら⁵¹⁾は両側腎神経を除去したイヌの実験で、さらに Lewis ら⁵²⁾、Green, Jr. ら⁵³⁾はヒトの移植腎においても、腎神経が再生したと考えられる時期にはレニンは正常に分泌されるとのべている。ところで Vander ら⁵⁴⁾、Ueda ら⁵⁵⁾、教室近藤⁴⁷⁾は対側腎を有する神経除去腎と対側腎を摘出した神経除去腎におけるレニン分泌の態度を比較検討し、後者の場合には腎灌流圧低下あるいは尿中Na排泄の減少に対しレニン分泌の増加が前者にくらべて高度であると報告している。したがって Mogil らの両側神経除去腎およびヒトでの単腎移植術の場合と対側腎を有する神経除去腎についての著者の実験とでは、レニン分泌の態度が相違することは十分ありうるものと思われる。

結 論

成熟イヌに1側腎神経除去術を施行し、術後1ヵ月目(4頭)、3ヵ月目(4頭)、6ヵ月目(5頭)、12ヵ月目(2頭)について Falck 法を用いて腎 adrenaline 作動性神経の再生状態をみるとともに、腎灌流圧を低下させ、RPF, GFR, 尿中Na排泄量, レニン分泌量の変動を観察し、つぎの成績をえた。

1. 腎 adrenaline 作動性神経は神経除去後3ヵ月目から6ヵ月目までの間に再生する。

2. 腎 adrenaline 作動性神経の再生は神経除去後12ヵ月目においても、形態学的にも機能的にも不完全である。

3. 腎神経は直接的に、あるいは腎内血流分布の変化を介し間接的に尿管管に作用して尿中Na排泄を調節すると考えられる。

4. 腎神経は baroreceptor, macula densa の

moderator としてレニン分泌の調節に関与しているものと考えられる。

稿を終るにあたり、終始ご懇篤なるご指導とご校閲を賜った恩師武内重五郎教授に対し、衷心より感謝の意を捧げます。また catecholamine の蛍光組織化学的証明法についてご教示をいただいた京都大学薬理学教室田中千賀子講師、終始ご指導ご鞭撻いただいた教室野村岳而講師、ならびに日夜実験にご協力いただいた教室黒崎正夫博士、木部佳紀学兄に深く感謝いたします。

文 献

- 1) Couch, N. P., McBride, R. A., Dammin, G. J. & Murray, J. E. : Brit. J. Exper. Med., 42, 106 (1961).
- 2) Gazdar, A. F. & Dammin, G. J. : New Engl. J. Med., 283, 222 (1970).
- 3) Norvell, J. E., Weitsen, H. A. & Dwyer, J. J. : Transplantation, 7, 218 (1969).
- 4) McKenna, O. C. & Angelakos, E. T. : Circulation Res., 22, 345 (1968).
- 5) 大串直太・恒川謙吾・大隅喜代志・佐藤真杉・毛利喜久男 : 脈管学, 9, 143 (1969).
- 6) Almgård, L. E., Ljungqvist, A. & Ungersstedt, U. : Scand. J. Urol. Nephrol., 5, 65 (1971).
- 7) Norvell, J. E., Weitsen, H. A. & Sheppek, C. G. : Transplantation, 9, 168 (1970).
- 8) Bonsnes, R. W. & Taussky, H. H. : J. Biol. Chem., 158, 581 (1945).
- 9) Brun, C. : J. Lab. & Clin. Med., 37, 955 (1951).
- 10) Skinner, S. L. : Circulation Res., 20, 391 (1967).
- 11) Haas, E., Lamfrom, H. & Goldblatt, H. : Arch. Biochem. & Biophys., 48, 256 (1954).
- 12) Falck, B., Hillarp, N.-Å., Thieme, G. & Torp, A. : J. Histochem. Cytochem., 10, 348 (1962).
- 13) Falck, B. : Acta Physiol. Scand., 56, Suppl. 197 (1962).
- 14) 藤原元始 : 最新医学, 22, 100 (1967).
- 15) Corrodi, H. & Hillarp, N.-Å. : Helv. Chim. Acta., 47, 911 (1964).
- 16) Corrodi, H., Hillarp, N.-Å. & Jonsson, G. : J. Histochem. Cytochem., 12, 582 (1964).
- 17) Glodstein, A. : Biostatistics, p. 59, New York, The Macmillan Co., 1964.
- 18) Eranko, O. : Endocrinology., 57, 363 (1955).
- 19) 宇尾野公義・室 隆雄・井形昭弘・田辺 等 : 最新医学, 13, 104 (1958).
- 20) 冲中重雄 : 最新医学, 15, 230 (1960).
- 21) 高松弘明 : 十全医会誌, 71, 299 (1965).
- 22) Norberg, K.-A. & Hamberger, B. : Acta Physiol. Scand., 63, Suppl. 238, 1 (1964).
- 23) Dolezel, S. : Folia Morphol., 14, 168 (1966).
- 24) Nilsson, O. : Lab. Invest., 14, 1392 (1965).
- 25) Ljungqvist, A. & Wagermark, J. : Nephron, 7, 218 (1970).
- 26) McKenna, O. C. & Angelakos, E. T. : Circulation Res., 23, 645 (1968).
- 27) Berne, R. M. : Am. J. Physiol., 171, 148 (1952).
- 28) Surtshin, A., Mueller, C. B. & White, H. L. : Am. J. Physiol., 169, 159 (1952).
- 29) Bricker, N. S., Straffon, R. A., Mahoney, E. P. & Merrill, J. P. : J. Clin. Invest., 37, 185 (1958).
- 30) Kamm, D. E. & Levinsky, N. G. : J. Clin. Invest., 44, 93 (1965).
- 31) Kriss, J. P., Fitcher, P. H. & Goldman, M. L. : Am. J. Physiol., 154, 229 (1948).
- 32) Kaplan, S. A. & Rapoport, S. : Am. J. Physiol., 164, 175 (1951).
- 33) Sartorius, O. W. & Burlington, H. : Am. J. Physiol., 185, 407 (1956).
- 34) Blake, W. D. : Am. Physiol., 202, 777 (1962).
- 35) Blake, W. D. & Jurf, A. N. : J. Physiol., 196, 65 (1968).
- 36) Takeuchi, J., Ohya, N., Sakai, S., Nakamura, H., Nohara, T., Hirasawa, K. & Shinoda, A. : Jap. Heart J., 9, 564 (1968).
- 37) Bonjour, J. P., Churchill, P. C. & Malvin, R. L. : J. Physiol., 204, 571 (1969).
- 38) Bencsáth, P., Szalay, L., Demeczky, L. & Tákcacs, L. : Nephron, 8, 329 (1971).
- 39) Lackner, L. H. & McKay, M. : Invest. Urol., 9, 44 (1971).
- 40) von Smirnow, A. E. : Anat. Anz., 19, 347 (1901).
- 41) Maillet, M. : Acta Neuroveget., 20, 155

(1959).

42) 水村泰治 : 十全会誌, 71, 259 (1965).

43) Page, I. H. & McCubbin, J. W. : Renal hypertension, p. 100, Chicago, Year Book Med. Pub., 1968.

44) Johnson, J. A., Davis, J. O. & Witty, R. T. : Circulation Res., 29, 646 (1971).

45) Gregory, J. G., Sansone, T. C., Wein, A. J. & Murphy, J. J. : Surg. Forum, 20, 525 (1969).

46) Fojas, J. E. & Schmid, H. E. : Am. J. Physiol., 219, 464 (1970).

47) 近藤俊彦 : 日腎会誌, 11, 703 (1969).

48) Skinner, S. L., McCubbin, J. W. & Page, I. H. : Circulation Res., 15, 64 (1964).

49) Witty, R. T., Davis, J. O., Johnson, J. A. & Prewitt, R. L. : Am. J. Physiol., 221, 1666 (1971).

50) Ueda, H., Tagawa, H., Ishii, M. & Kaneko, Y. : Jap. Heart J., 8, 156 (1967).

51) Mogil, R. A., Itskovitz, H. D., Russell, J. H. & Murphy, J. J. : Am. J. Physiol., 216, 693 (1969).

52) Lewis, E. J., Blaufox, M. D. & Hickler,

R. B. : Brit. Med. J. 2, 1430 (1966).

53) Greene, J. A. Jr., Vander, A. J. & Kowalczyk, R. S. : J. Lab. & Clin. Med., 71, 586 (1968).

54) Vander, A. J. & Luciano, J. R. : Circulation Res., 21 (Suppl.2), 69 (1967).

写 真 の 説 明

写真1 対照腎. 弓状動脈の外膜と中膜の境界に分布する黄緑色 catecholamine 蛍光. 血管内膜および外膜・尿細管・Bowman 嚢の蛍光は自家蛍光である. ×160

写真2 対照腎. 小葉間動脈より糸球体にいたる輸入血管に分布する黄緑色 catecholamine 蛍光. 黄緑色蛍光はさらに輸出血管にまで分布している. 血管内膜および外膜・尿細管・Bowman 嚢の蛍光は自家蛍光である. ×160

写真3 腎神経除去腎(術後3ヵ月目). 小葉間動脈に catecholamine 蛍光はみられない. 血管内膜・尿細管の蛍光は自家蛍光である. ×160

写真4 腎神経除去腎(術後12ヵ月目). 小葉間動脈に catecholamine 蛍光がみられるが, その分布は粗である. 血管内膜・尿細管の蛍光は自家蛍光である. ×160

Abstract

Regeneration of renal adrenergic nerves and associated changes in renal function, including renin release, were studied 1, 3, 6, and 12 months after unilateral denervation in the dog. Degeneration of the nerves was observed 1 and 3 months after. Regeneration was seen in 6 and 12 months, but the fluorescence of the nerves was less densely distributed. Denervation natiuresis and suppressed renin release were observed in the denervated kidney throughout the experiment, suggesting that regeneration of the renal nerve was not functionally or morphologically complete in 12 months.

There were inverse correlations between the increase of renin release and the percent deviation of sodium excretion, between renin release and sodium excretion, and between increase of renin release and reduction of renal perfusion pressure after aortic constriction in the innervated kidney. These relationships were not observed in the denervated kidney except during the regeneration period. However, even in the completely denervated kidney, renin release occurred with a reduction of sodium excretion and renal perfusion pressure. We suggest that the renal adrenergic nerves are not essential, but act as moderators of the macula densa and/or the baroreceptor mechanism for renin rnelease.

