

腎 vasopressin 受容体と血圧調節

景山甚郷

要 約

Arginine vasopressin (AVP) は血管平滑筋細胞のV1受容体を介して、強い収縮作用を発揮し、血管昇圧反応を示すことはよく知られている。しかし、AVPが最も顕著な作用を発揮するのは腎集合管のV2受容体を介する抗利尿作用である。従って、AVPが高血圧の発症・維持には果たす役割については、いまだ十分に解明されていない。

我々は、実験的高血圧モデルを用いて、腎のV2受容体の変化について検討してきた。ここでは、我々の成績を紹介して、実験的高血圧の分野での概要を示すとともに、本態性高血圧におけるAVPの役割についての最近の知見をまとめた。

キーワード: vasopressin, レセプター, 高血圧

はじめに

高血圧は内科領域の主要な疾患であり、本邦において高血圧患者は軽症高血圧を含めると2000万人以上といわれている。

高血圧は最も重要な動脈硬化促進因子と考えられており、長期間の高血圧の放置は種々の臓器(心, 脳, 腎, 血管)に重篤な合併症をもたらす。このうち、高血圧性腎病変は、腎硬化症と呼ばれ、腎硬化症により慢性腎不全、血液透析導入にいたる患者は、毎年透析患者全体の約4%を占める。腎は、体液・血圧調節の重要な臓器であることはいままでもないが、ホルモン産生臓器であり、また、各種ホルモン物質のレセプターがあり、ホルモン物質の標的臓器としての意義を有している。

vasopressinは下垂体後葉から分泌され、腎の集合管に存在するvasopressin V2 (V2) レセプターを介して、水の再吸収を促すが、最近では血管、糸球体に存在するvasopressin V1 (V1) レセプターを介し、血管収縮にも関与していることが示唆されている。またvasopressinはin vitroでは非常に強力なmitogenic factorであり、血管

平滑筋、メサングイウムの増殖変化にも関与することが示唆される。高血圧状態におけるvasopressin系の血圧調節、増殖性糸球体病変への意義については、まだ不明な点が多い。

ここでは、vasopressinの血圧調節についてvasopressin受容体の変化の側面から、高血圧モデルを用いた我々の研究成果を基に概説する。

1. 腎におけるvasopressinレセプターの局在と生理作用

vasopressin (AVP)は、最初下垂体中の昇圧物質として発見されたが、のち抗利尿作用があることがわかり、抗利尿ホルモン (ADH)とも呼ばれている。すなわち、その作用は大別すると血管平滑筋収縮と腎での水の再吸収作用である。

近年AVPの誘導体および拮抗薬を用いた実験や刺激時の細胞反応性が検討された結果、AVPの受容体には2種類(V1, V2)があることが判明している。このうち、血管平滑筋に広く分布していて、血管収縮作用に関与しているのはV1レセプターであり、Ca²⁺メッセンジャー系を介して、そのホルモン作用を発現している。一方、腎

の集合管に存在して水の透過性充進に加え、皮質集合管ではNa⁺輸送にも関与しているとされているのがV2レセプターである。ここでは、レセプターが刺激されるとcAMP産生を介して、その作用が発現されることが明らかにされている。

図1は、wistar rat 腎切片に[H³]-AVPを用いてオートラジオグラムを行ない、AVPレセプターの局在を調べた我々の研究成果¹⁾を示している。強い結合部位は、皮質から髓質にかけての集合管に認められ、V2レセプターの局在部位を示している。また、糸球体にも弱いながらAVPレセプターの存在が認められ、V1レセプターの可能性を示唆している。

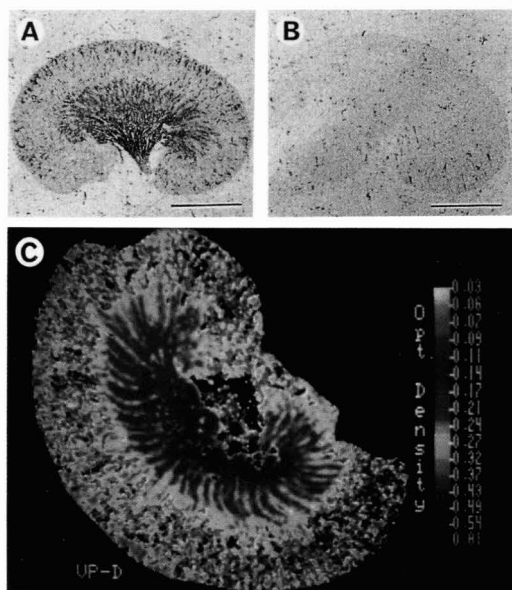


図1 Wistar ラット腎 AVP 受容体への [H³]-AVP 結合のオートラジオグラム
 A: 全結合 B: 非特異的結合
 C: コンピューター解析による AVP の特異的結合

リチウムを投与すると、実験的に尿崩症をつくりだすことが知られている²⁾。我々もその原因を明らかにする目的で、ラットにリチウムを投与して、腎のAVPレセプターの変化をAVPのラジオレセプターアッセイ(RRA)を用いて検討した³⁾。その結果、AVPレセプター数の減少が認められた。(表1)

表1 リチウム投与群とコントロール群ラット腎髓質への [H]-AVP 結合の解離定数 (Kd) と結合能 (Bmax)

Group	kd (nM)	Bmax (fmol/100μg protein)
control	0.73±0.07	50.0±6.3
lithium	0.67±0.05	28.9±7.2

結果は平均値±標準偏差

*p<0.05vs. コントロール N=4

2. 高血圧モデルにおける vasopressin レセプターの変化

高血圧の発症・進展の解明に、高血圧症のモデル動物がよく用いられる。なかでも、deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt 高血圧モデルと遺伝的高血圧ラットである spontaneous hypertensive rat (SHR)や Dahl rat を用いての検討がその代表である。

我々が、SHRを用いてその週齢による腎V2レセプターの変化を検討した結果、非常に興味深い結果が得られている⁴⁾。高血圧がまだ出現していない時期に当たる3週齢群、それが出現してまもない時期の7週齢群、高血圧が完成している12週齢群で検討した。それぞれの週齢ラットの摘出腎を皮質と髓質とに分離後髓質を均質にし、遠心して得られた細胞膜分画を用いてAVPのRRAを行なった。V2レセプター結合能は、各週齢でコントロール群のそれと差は認めなかったが、レセプター数は7週齢、12週齢で増加しており、12週齢のそれはコントロールに比し有意の増加を認めた。(図2)

3. 薬剤投与による vasopressin レセプターの変化

SHRの週齢によるV2レセプターの変化を述べたが、その変化が血圧に関与しているか否かを知ることは興味深いことである。そこで、人の高血圧症の治療薬として広く用いられている降圧利尿剤やアンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤をSHRに投与し、V2レセプターの変化を検討した我々の結果を述べる。

どちらも⁵⁾、高血圧が完成している時期に当たる12週齢と15週齢のSHRを用いた。

降圧利尿剤投与実験では、薬剤(furosemide,

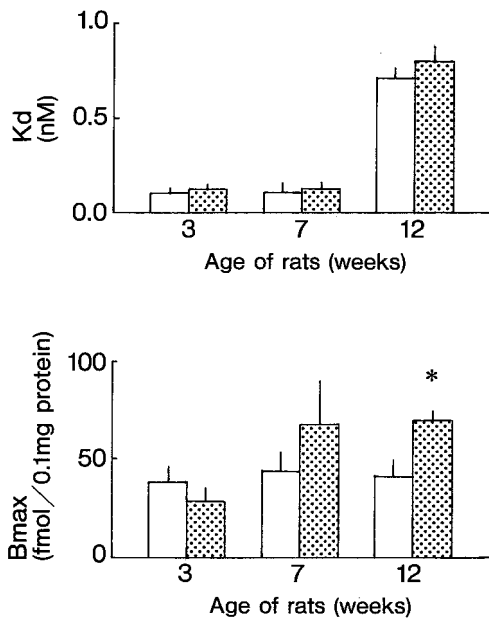


図2 WKY ラット (□) と SHR (▨) 腎髄質 AVP 受容体の週齢による変化
* $p < 0.05$ vs. WKY N = 5

trichlorometiazide, indapamide) を10日間ラットに投与した。降圧効果が認められたのは trichlorometiazide (TCM) と indapamide (ID) 投与群で、投与2日目から投与終了日まで続いた。尿量の増加は同群で投与後3日目のみに認められ、AVP の RRA 施行の前日はコントロール群と差は認められなかった。投与終了日に行なわれた AVP の RRA の結果ではレセプターの変化は ID 投与群のみに認められ、レセプター数は変化しなかったが、その結合能が増加していた。(図3)

ACE 阻害薬は、ラットに25日間にわたって投与した。血圧測定は薬剤投与後5日ごとに行ない、尿量は1週ごとに調べた。AVP の RRA と血中 Na, K, cl, BUN, Cr, AVP 濃度は薬剤投与終了日の血液、腎から求めた。収縮期血圧は薬剤群で2日後から実験終了日まで有意に低下し続けた。尿量は3回ともコントロール群より有意に多くしかも、漸増し、3週後のそれはコントロール群の約5倍になった。血中 AVP 濃度は有意に高値であったが他の検査項目は2群間で差を認めなかった。AVP の RRA の結果は、レセプター数には2

群間で差を認めなかったが、その結合能においては、薬剤投与群で有意に増加していた。(表2)

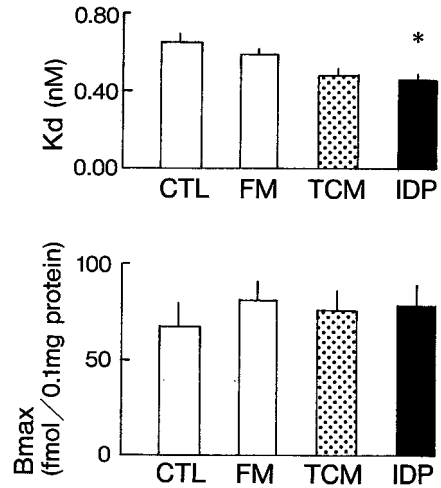


図3 降圧利尿剤投与ラット腎への AVP 結合
* $p < 0.05$ vs. コントロール群 N = 5
CTM: コントロール群
FM: トリクロルメチアジド投与群
IDP: インダパミド投与群

表2 ACEI 投与群とコントロール群腎 AVP 受容体の解離定数 (Kd) と最大結合能 (Bmax)

	Control group	ACEI group
Kd (nM)	0.224 ± 0.076	0.074 ± 0.010*
Bmax (fmol/0.1mg protein)	30.8 ± 7.07	21.9 ± 7.13

結果は平均値 ± 標準偏差

* $p < 0.05$ vs. コントロール

4. V1, V2 レセプターアンタゴニストを用いた急性実験

最近我が国で、V1, V2 レセプターに特異的な拮抗する薬剤が開発された⁷⁸⁾。それらは OPC-21268 と OPC-31260 である。経口投与も可能になり現在臨床治験が行なわれている。

我々がそれらを SHR と DOCA-salt 高血圧モデルラットに用いた急性実験結果⁹⁾¹⁰⁾を述べる。

1) 15週齢の SHR に用いた実験

血圧、心拍数は実験開始後1分間隔で30分間まで測定した。V1, V2 レセプターアンタゴニストの静脈内単独投与では、SHR, コントロール

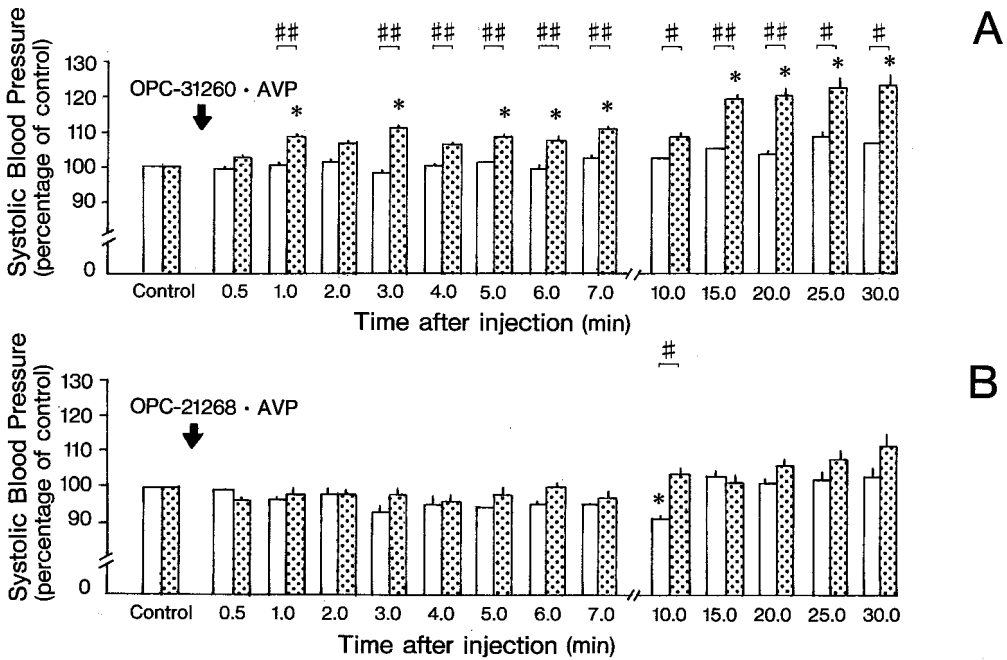


図4 OPC-31260, OPC-21268 前処置ラットに AVP 5 ng/Kg を静脈内投与した後の血圧の変動
 SHR : □ WKY : □
 *p<0.05vs. コントロール
 #, p<0.05; ##, p<0.01vs. WKY

ラットともに血圧と心拍数に変化を認めなかった。次いで、それぞれのアンタゴニストを投与した後、コントロールラットには血圧を有意に上昇させるが、SHR に対しては血圧の変化をもたらさない量の AVP を投与した。前もって V1 レセプターをブロックした場合は AVP 投与によって 2 群ともに血圧の上昇は認められなかった。V2 レセプターをブロックした後、AVP を投与すると SHR の血圧はコントロールラットより有意の血圧上昇を認めた。(図4)

2) DOCA-salt 高血圧ラットに用いた場合

SHR に用いたと同じ薬剤を、しかもそれと同様なプロトコルで行なった。アンタゴニストの静脈内単独投与では、DOKA-salt 高血圧ラットも SHR の場合と同様に血圧と心拍数に変化を認めなかった。それぞれのアンタゴニストを投与した後、AVP を投与した場合にも血圧には変動を認めなかった。

5. 高血圧と AVP

実験的高血圧モデル (主として SHR) を用いて、腎の集合管の V2 レセプターの変化結果を述べてきた。

最後に、本態性高血圧における AVP の役割について最近の知見をまとめるとともに、実験的高血圧の分野での概要を我々の実験結果と合わせて述べる。

本態性高血圧の病因に、AVP が何らかの形で関与している可能性が示唆されている。本態性高血圧患者で血中 AVP 値が上昇していると報告¹¹⁾¹²⁾があるが、他方、低下あるいは差を認めないとの報告も見られる。しかし、低レニン高血圧患者では正常血圧者に対して約 2 倍の血中 AVP 濃度が認められたとの報告¹³⁾もある。このように高血圧患者で血中 AVP 濃度の上昇していることはいくつか報告されているが、AVP 単独で昇圧作用が発現する血中濃度は、抗利尿作用のそれに比べて著しく高値¹⁴⁾であり、その意義については確定していない。

しかしながら、AVP は高血圧の発症や維持に重要な因子となっていることが一部の実験的高血圧では証明されている。

DOCA-salt 高血圧ラットでは、AVP の血中濃度の上昇や、AVP の拮抗剤の投与により血圧が有意に低下することが報告¹⁵⁾されている。さらに、尿崩症ラットでは DOCA-salt 高血圧は発症しないが、この動物に血管収縮作用 (V1 作用) はもたず、腎集合管における水の再吸収の効果促進 (V2 作用) のみをもつ合成 AVP 誘導体、DDAVP を補充すると高血圧が発症する¹⁶⁾¹⁷⁾。またこの動物に V1 作用と V2 作用をもつ AVP を補充すると、DDAVP 補充のときよりさらに高い血圧の上昇¹⁷⁾が認められるなど、DOCA-salt 高血圧の発症には AVP が重要な役割を果たしていることが示唆されている。しかも、この作用には腎での V2 レセプターを介する抗利尿作用が重要であるばかりでなく、AVP の血管作用もまた昇圧に主要な役割を果たしている。

次いで、SHR の発症や維持における AVP の役割について知見を述べる。尿崩症ラットと SHR との交配で得られるラットでの検討、さらに、尿崩症ラットを用いての one-kidney, one clip renal ovasacular 高血圧の検討などがなされている¹⁷⁾。その結果、これらにおいても高血圧の発症が認められることから、これらの例においては、AVP が高血圧の発症に重要な因子となっている可能性は低いとされている。また、SHR がその病態のモデルとされている本態性高血圧は尿崩症患者においても発生することが報告されており、その発症に AVP の関与は必須因子とは成っていないと考えられている。しかしながら、我々の成績では SHR において、高血圧の完成後の腎 V2 レセプター数は増加していた。また、SHR の平滑筋細胞の V1 レセプター数も増加していて、AVP 投与で細胞内に Na 濃度の上昇が起こり、平滑筋細胞を増大させるとの報告¹⁸⁾がある。さらに、降圧利尿剤や ACE 阻害剤を SHR に投与すると、血圧が低下した状態では V2 レセプター結合能の変化が認められる⁵⁾など、SHR の V1, V2 レセプターの変化がいくつか報告されている。しかしこれらが血圧

上昇の病因に対し、原因の一つとしての変化が、また、二次的な反応なのかは明らかでない。

最近我が国で V1, V2 レセプターそれぞれに特異的に拮抗する薬剤が開発された。今後、それらを用いて高血圧における AVP の役割が一層解明されていくことが期待される。

文 献

- 1) Hosoya M, Ogura T, Watanabe H, Ota Z and Kageyama J: Autoradiographic localization and age-related changes in vasopressin receptors in spontaneous hypertensive rats. *Nephron* 596: 1-8, 1995.
- 2) Horrest JN, Cohen AD, Torretti J, Himmelhoch JM and Epstein FH: On the mechanism of lithium-induced diabetes insipidus in man and the rat. *J Clin Invest* 53: 1115-1123, 1974.
- 3) Harris CA and Jenner FA: Some aspect of the inhibition of the action of antidiuretic hormone by lithium ions in rat kidney and bladder of the *Bufo marinus*. *Br J Pharmacol* 44: 223-232, 1972.
- 4) Mitsui T, Ogura T, Ogawa N and Ota Z: Reduction of specific arginine-vasopressin binding sites of renal medulla membranes in lithium treated rats. *Res Commun Chemi Pathol Pharmacol* 50: 201-207, 1985.
- 5) Ogura T, Nishida N, Watanabe H, Omiya T, Yamauchi T, Hosoya M, Hirata H, Kashihara N and Ota Z: Alteration of renal receptors for atrial natriuretic peptide and vasopressin in spontaneous hypertensive rats treated with antihypertensive diuretics. *Res Commun Chemi Pathol Pharmacol* 83: 165-178, 1994.
- 6) Nishida N, Ogura T, Yamauchi T, Hosoya M and Ota Z: Treatment with cilazapril, angiotensin-converting enzyme inhibitor, changes the affinity of the arginine vasopressin receptor in the kidney of the spontaneously hypertensive rat. *Res Commun Chemi Pathol Pharmacol* 84: 143-152, 1994.
- 7) Yamamura Y, Ogawa H, Chihara T, Kondo K, Onogawa T, Nakamura S, Mori T, Tominaga M and Yabuchi Y: OPC-21268, an orally effective, nonpeptide vasopressin V1 receptor antagonist. *Science* 252: 527-574 1991.
- 8) Yamamura Y, Ogawa H, Yamashita H, Chihara T, Miyamoto H, Nakamura S, Onogawa T, Yamashita T, Hosokawa T, Mori T, Tominaga M and Yabuchi Y: Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V2 receptor antagonist. *Bri J Phar*

- macol 105 : 787-791, 1992.
- 9) Yamauchi T, Ogura T, Oishi T, Harada K, Hashimoto M, Mimura Y, Asano N, Ota Z and Kageyama J : Enhanced pressor response in spontaneous hypertensive rats induced by stimulation of vasopressin-V1 receptors. *Acta Ned Okayama* 49 : 53-59, 1995.
 - 10) Mimura Y, Ogura T, Yamauchi T, Otuka F, Oishi T, Harada K, Hashimoto M and Ota Z : Effect of vasopressin V1- and V2- receptor stimulation on blood pressure in DOCA-salt hypertensive rats. *Acta Med Okayama* 49 : 187-194, 1995.
 - 11) Robertson G and Ganguly A : Osmoregulation and baroregulation of plasma vasopressin in essential hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 87-91, 1986.
 - 12) Morton JJ and Padfield PL : Vasopressin and hypertension in man. *J Cardiovasc Pharmacol* 8 : 101-106, 1986.
 - 13) Os I, Kjeldsen SE, Skjoto J, Westheim A, Lande K, Aakesson I, Fredevishsen P, Leren P, Hjermann I and Eide IK : Increased plasma vasopressin in low renin essential hypertension. *Hypertension* 8 : 506-513, 1986.
 - 14) Cowley AW and Liard JF : Vasopressin and atrial pressure regulation. *Hypertension* 11 : 25-32, 1988.
 - 15) Ciriello J : Contribution of forebrain mechanism in the maintenance of deoxycorticosterone acetate-salt hypertension. *Clin Exp Hypertens* 10 : 168-173, 1988.
 - 16) Kunes J, Nedvidek J and Zicha J : Vasopressin and water distribution in rats with DOCA-salt hypertension. *J Hypertens* 7 : 204-204, 1989.
 - 17) Saito T and Yajima Y : Development of DOCA-salt hypertension in the Brattlebororat. *Ann NY Acad Sci* : 309-318, 1982.
 - 18) Okada K, Ishikawa S and Saito T : Enhancement of intracellular sodium by vasopressin in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 22 : 300-305, 1993.

The renal arginine vasopressin receptors and regulation of blood pressure

Jingo KAGEYAMA

Abstract

Arginine vasopressin (AVP) interacts with at least two types of receptors, classified according to their second messengers. The vasoconstrictive effect on systemic arteries is mediated through V1 receptors. The antidiuretic effect of AVP is mediated by V2 receptors located mainly in the renal collecting ducts. V1 receptors are not affected by physiological dose of AVP blood pressure control, so the biological significance of AVP in blood pressure control is unknown. In the field of hypertension research, various hypertension animal models have been used. Spontaneously hypertensive rats (SHR), DOCA-salt hypertensive rats, Dahl salt-sensitive or Dahl salt-resistant rats. SHR are often used as a model of human essential hypertension, whereas the DOCA model is considered to be a model of volume dependent hypertension. Relationship between AVP and regulation of blood pressure was reviewed.

Key words : AVP, receptor, kidney, hypertension

School of Health Sciences, Okayama University