
原 著

単離ウサギ輸入及び輸出細動脈におけるアデノシン受容体乾 大資, 桐 間 一 嘉, 小 澤 祐 一, 須 崎 友 紀,
長谷川 豊 司, 土 屋 浩 一 郎, 吉 栖 正 典, 玉 置 俊 晃

徳島大学医学部薬理学教室 (主任: 玉置俊晃 教授)

(平成11年3月25日受付)

アデノシンは細胞内で主に ATP の分解により産生され、細胞膜上に存在するアデノシン受容体に結合して種々の生理および薬理作用を示す^{1,2)}。一般に、アデノシンを外因的に投与すると多くの血管床で血管拡張がおこる³⁻⁶⁾。しかし、腎臓では外因性にアデノシンを投与すると一過性の血流量の減少が起こり、その後腎血流量はコントロール値に戻るか多くの報告ではコントロール値以上に増加する⁷⁻⁹⁾。また、アデノシン A1 受容体刺激により腎血流量が減少し^{3,10)}、アデノシン A2 受容体刺激により腎血流量が増加^{10,11)}することが報告されている。腎臓の循環は他の臓器と異なり糸球体の前後に位置する2つの細動脈、輸入細動脈および輸出細動脈により主に調節されている^{12,13)}。このため、腎臓の2つの抵抗血管にアデノシン受容体が存在する可能性が、各種の実験結果から推測されてきた。これまでの動物実験結果からは輸入細動脈にはアデノシン A1 受容体が存在し収縮に働いており、輸出細動脈ではアデノシン A2 受容体が存在し拡張に働いていると考えられている^{7,14)}。しかし、輸入細動脈および輸出細動脈に存在するアデノシン受容体に関する直接的な研究はほとんどない。今回、単離した一連の輸入細動脈・糸球体・輸出細動脈を微小灌流する方法を用いて、アデノシンの輸入細動脈および輸出細動脈に対する直接作用およびアデノシン受容体拮抗薬前処置によるアデノシンの細動脈に対する作用を研究することにより、腎臓の抵抗血管におけるアデノシン受容体の分布を検討した。

方 法

実験は、これまでに報告しているニュージーランド白色ウサギから単離した一連の輸入細動脈・糸球体・輸出細動脈を微小灌流しておこなった^{15,16)}。簡単に、実験方

法について説明する。ペントバルビタールで麻酔したウサギから、腎臓を後腹膜腔より摘出した。摘出した腎臓を氷冷した199培地に素早く入れて冷却した後に、できる限り薄い腎臓皮質の slice を切り出した。実体顕微鏡下のペトリ皿に slice を移し、冷却装置にて冷やしたペトリ皿で、199培地を4-10℃に保ち slice から細動脈を単離した。単離は、実体顕微鏡下でピンセット (Dummond# 5ピンセット) と先の鋭な針 (ツベルクリン用の1mlの注射筒に使い捨ての27ゲージ注射針をつけたもの) を使用して行った。取り出したい部位の糸球体と保持した小葉間動脈を目標に、輸入細動脈に直接触れることなく、周囲の尿管を丁寧に取り除いていき、腎臓の皮質表層部より小葉間動脈、輸入細動脈、糸球体、輸出細動脈を一連で単離した。一連の輸入細動脈・糸球体・輸出細動脈を27ゲージ注射針を用いて、小葉間動脈から切断した。単離した細動脈を、倒立実体顕微鏡のステージの温度コントロール装置のついた bath に移した。単離した輸入細動脈をガラスピペットシステムに固定し、5%の牛血清アルブミン・フラクションVを含んだ199培地を灌流液として輸入細動脈の内圧が60mmHgになるように持続的に灌流した。bath は、アルブミンを含んでいない199培地を灌流液として、0.5ml/min で持続灌流した。細動脈をピペットシステムに固定し持続灌流を開始した後に、細動脈を入れてある bath の温度を徐々に上げていき37℃に保った。血管作動物質はこの bath の灌流液に加えて細動脈の外側から作用させた。微小灌流し、bath の温度が37℃に安定した後、約30分間の安定期間をとって実験を行った。実験中の細動脈の変化は、倒立実体顕微鏡に取付けたビデオカメラにて持続的に撮影し、ビデオテープに録画した。血管作動物質の細動脈に与える影響は、細動脈の内径の変化で評価した。実際の微小灌流している一連の輸入細動脈・糸球

体・輸出細動脈を図-1に示した。

結果は、最大変化が起こった時点の内径を測定し平均±標準誤差で表した。有意検定は、一元配置分散分析後 Fisher の PLSD 検定で行い、 $p < 0.05$ 以下を有意とした。

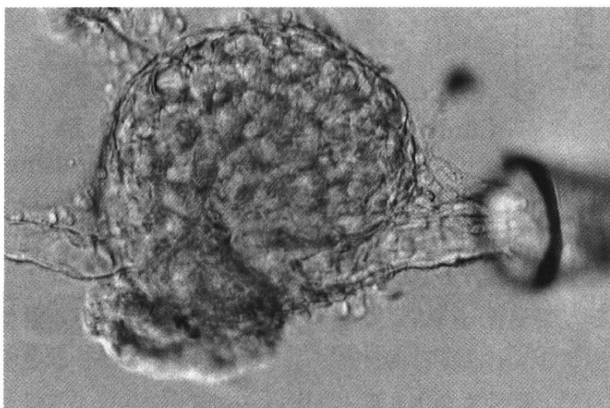
実験に使用した、アデノシン、ノルエピネフリンは和光純薬より、199培地は日水製薬より、牛血清アルブミン・フラクション V は生化学工業より購入した。アデノシン A1 受容体拮抗薬 KW-3902 及びその活性代謝物 M-1 とアデノシン A2 受容体拮抗薬 KF17837 は、協和発酵から提供していただいた。

実験プロトコール

1) 輸入細動脈に対するアデノシンの収縮作用

高濃度のアデノシンを輸入細動脈に作用させると一過性の収縮作用が観察された。しかし、アデノシンを低濃度から累積的に bath 内に投与すると、アデノシンによる収縮作用は観察されなかった。このため、細動脈に $10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $10^{-5}M$ の濃度のアデノシンを作用させた。各濃度のアデノシンを作用させた後は、十分に bath 内のアデノシンを洗い流し、約30分間の安定期間をとって次の濃度のアデノシンを輸入細動脈に作用させた。各濃度のアデノシンの輸入細動脈内径に対する作用は5分間観察した。一部の実験では、アデノシン A1 受容体拮抗薬 KW-3902 (8-(noradamantan-3-yl)-1,3-dipropylxanthin)^{17,18)} の活性代謝物 M-1 $10^{-6}M$ を bath 灌流液に添加してアデノシンの輸入細動脈収縮作用を観察した。

図-1 単離して微小灌流している一連の輸入細動脈・糸球体・輸出細動脈



2) 輸入細動脈のアデノシン A2 受容体を介した拡張作用。

輸入細動脈にアデノシン A2 受容体が存在するかを検討した。アデノシン $10^{-6}M$ による輸入細動脈収縮作用を観察した後、十分に bath 内のアデノシンを洗い流し、アデノシン A1 受容体拮抗薬 KW-3902 の活性代謝物 M-1 $10^{-6}M$ を bath 灌流液に添加して約30分間灌流した。ノルエピネフリン (平均使用量: $2.3 \times 10^{-7}M$) で輸入細動脈に basal tone を与えて内径が安定した後、アデノシン $10^{-6}M$ を作用させた。

3) アデノシン A2 受容体拮抗薬存在下でのアデノシンの輸入細動脈収縮作用

今回の研究にて、輸入細動脈にアデノシン A2 受容体が存在する可能性が示唆されたため、予めアデノシン A2 受容体拮抗薬にて前処置した輸入細動脈で、アデノシンによる収縮作用が増強するか否かを検討した。アデノシン $10^{-6}M$ による輸入細動脈収縮作用を観察した後、十分に bath 内のアデノシンを洗い流し、アデノシン A2 受容体拮抗薬 KF17837 ((E)-1,3,-dipropyl-8-(3,4-dimethoxystyryl)-7-methylxanthin)^{19,20)}, $10^{-8}M$ を bath 灌流液に添加して約30分間灌流した後、アデノシン $10^{-6}M$ を作用させた。

4) 輸出細動脈に対するアデノシンの作用

輸出細動脈にアデノシン $10^{-6}M$ を作用させても収縮作用は確認されなかった。アデノシンによる輸出細動脈拡張作用を検討するために、ノルエピネフリン (平均使用量: $2.3 \times 10^{-7}M$) で輸出細動脈に basal tone を与えて内径が安定した後、アデノシン $10^{-6}M$ を作用させた。

結 果

1) 輸入細動脈に対するアデノシンの収縮作用

60mmHg で微小灌流した輸入細動脈の内径は $14.35 \pm 0.97 \mu m$ ($n=6$) であった。アデノシンを輸入細動脈に作用させると in vivo の実験で報告されているような^{8,9)}、一過性の収縮が観察された。アデノシンによる輸入細動脈収縮作用を最大収縮時の内径として測定した。 $10^{-7}M$, $10^{-6}M$, $10^{-5}M$ の濃度で、内径は $12.73 \pm 1.40 \mu m$, $8.18 \pm 1.21 \mu m$, $4.33 \pm 1.16 \mu m$ ($n=6$) で、用量依存的にアデノシンは輸入細動脈を収縮させた(図-2)。アデノシン A1 受容体拮抗薬 KW-3902 の活性代謝物

M-1 10^{-6} M は、アデノシンの輸入細動脈収縮作用を阻害した。

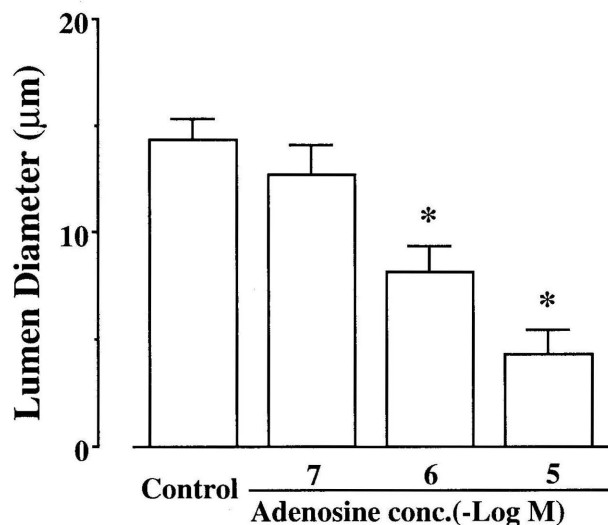
2) 輸入細動脈のアデノシン A2 受容体を介した拡張作用。

アデノシン 10^{-6} M を輸入細動脈に作用させることにより、輸入細動脈の内径は前の実験と同様に減少した ($15.25 \pm 0.68 \mu\text{m}$ から $8.70 \pm 1.11 \mu\text{m}$, $n = 4$) (図-3)。収縮作用を観察した後、十分に bath 内のアデノシンを洗い流し、アデノシン A1 受容体拮抗薬 KW-3902 の活性代謝物 M-1 10^{-6} M を bath 灌流液に添加して約30分間灌流したが、内径は control 時と比べて変化無かった ($15.25 \pm 0.68 \mu\text{m}$ から $15.53 \pm 0.91 \mu\text{m}$)。ノルエピネフリン (平均使用量: 2.3×10^{-7} M) で輸入細動脈に basal tone を与えて内径が安定した後、アデノシン 10^{-6} M を作用させると輸入細動脈の内径は有意に増加した (Norepinephrine: $6.15 \pm 0.23 \mu\text{m}$, Norepinephrine + Adenosine: $12.93 \pm 1.22 \mu\text{m}$, $n = 4$)。

3) アデノシン A2 受容体拮抗薬存在下でのアデノシンの輸入細動脈収縮作用

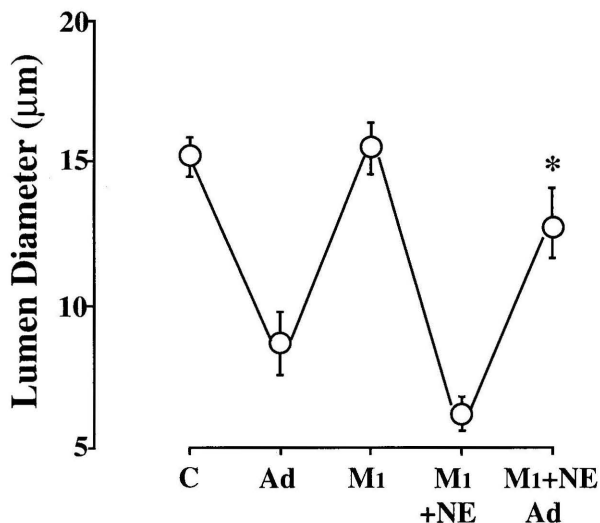
アデノシン 10^{-6} M による輸入細動脈収縮作用を観察した後、十分に bath 内のアデノシンを洗い流し、アデノシン A2 受容体拮抗薬 KF17837 10^{-8} M を bath 灌流液に添加して約30分間灌流した。この30分間では輸入細動脈に有意な変化は観察されなかった。図-4 に示したよ

図-2 輸入細動脈に対するアデノシンの収縮作用



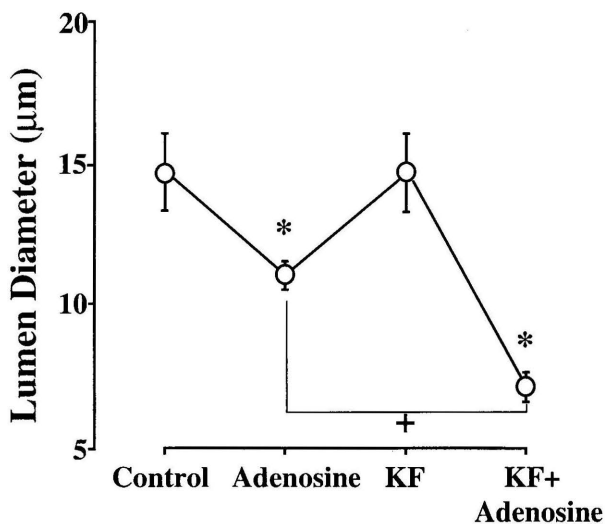
*p<0.05 control との比較

図-3 輸入細動脈のアデノシン A2 受容体を介した拡張作用



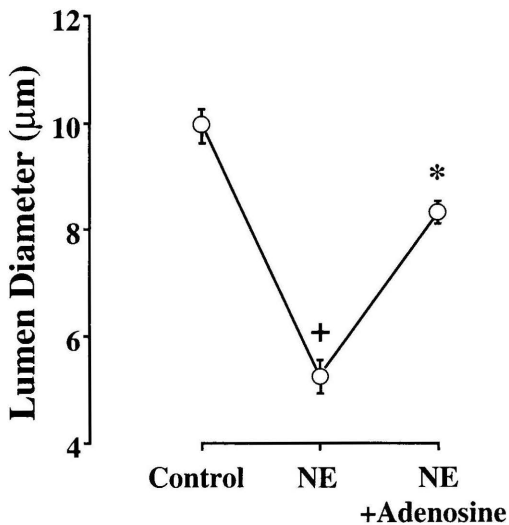
C: control の内径
 Ad: アデノシン (10^{-6} M) を単独に作用させた時の内径
 M1: アデノシン A1 受容体拮抗薬 KW-3902 の活性代謝物 M-1 (10^{-6} M) を bath 灌流液に添加した時の内径
 M1 + NE: M-1 (10^{-6} M) を前処置して norepinephrine にて basal tone を与えた時の内径
 M1 + NE+Ad: M-1 (10^{-6} M) および norepinephrine にて前処置した輸入細動脈にアデノシン (10^{-6} M) を作用させた時の内径
 *p<0.05 M1 + NE との比較

図-4 アデノシン A2 受容体拮抗薬存在下でのアデノシンの輸入細動脈収縮作用



Anenosine: アデノシン (10^{-6} M) を単独に作用させた時の内径
 *p<0.05 control との比較
 KF: アデノシン A2 受容体拮抗薬 KF17837 (10^{-8} M) を bath 灌流液に添加した時の内径
 KF+Adenosine: KF17837 (10^{-8} M) で前処置した輸入細動脈にアデノシン (10^{-6} M) を作用させた時の内径
 *p<0.05 アデノシン (10^{-6} M) を単独に作用させた時との比較
 *p<0.05 control との比較

図-5 輸出細動脈に対するアデノシンの作用



NE : norepinephrine にて basal tone を与えた時の輸出細動脈の内径

NE+Adenosine : norepinephrine にて basal tone を与えた輸出細動脈にアデノシン (10^{-6} M) を作用させた時の内径

うに、アデノシン 10^{-6} M 単独では輸入細動脈の内径は 24.6%減少したが、アデノシン A2 受容体拮抗薬前処置後ではアデノシン 10^{-6} M は輸入細動脈の内径を 51.4%減少させた。アデノシン A2 受容体拮抗薬で輸入細動脈を前処置することにより、アデノシンの輸入細動脈収縮作用は増強された。

4) 輸出細動脈に対するアデノシンの作用

輸出細動脈にアデノシン 10^{-6} M を作用させても収縮作用は確認されなかった (Control : $10.61 \pm 0.49 \mu\text{m}$, Adenosine : $10.60 \pm 0.54 \mu\text{m}$, $n=7$)。ノルエピネフリン (平均使用量 : 2.3×10^{-7} M) で輸出細動脈に basal tone を与えて内径が安定した後、アデノシン 10^{-6} M を作用させると輸出細動脈の内径は増加した (図-5)。

考 察

腎循環は、糸球体の前後に位置する 2 つの細動脈、輸入細動脈および輸出細動脈により主に調節されている^{12,13})。アデノシンの腎循環に対する作用は古くから検討されてきているが、これらの腎臓の抵抗血管に対する直接作用については、ほとんど報告がない。腎臓は、排泄器官としての機能のみならず内分泌器官としての機能を持ちアデノシンのみならずアンジオテンシン II、プロ

スタグランジンおよび各種アラキドン酸代謝物、エンドセリン、一酸化窒素等各種の血管作動物質を産生し、腎内で産生されたこれらの血管作動物質が腎循環に対してパラクリン調節を行っている^{21,22})。腎内で産生される血管作動物質のパラクリン調節により腎循環が複雑に調節されているために、in vivo の実験系ではアデノシンの腎臓の抵抗血管に対する直接作用を解析するには困難を伴う。本研究では、in vitro で単離微小灌流した細動脈を用いて、アデノシンの腎臓の抵抗血管に対する直接作用を検討した。アデノシンは、in vivo の実験で示されているように輸入細動脈を一過性に収縮させた^{8,9})。アデノシンの輸入細動脈収縮作用は、用量依存的であった。また、アデノシン A1 受容体拮抗薬で前処置しておいた輸入細動脈に対しては、アデノシンは輸入細動脈を拡張させた。さらに、アデノシン A2 受容体拮抗薬で前処置しておいた輸入細動脈に対しては、アデノシンの輸入細動脈収縮作用が増強した。以上の結果より、輸入細動脈にはアデノシン A1 受容体と A2 受容体の両者が存在し、アデノシン A1 受容体刺激による収縮に対して A2 受容体刺激による拡張作用が、アデノシンによる輸入細動脈収縮が過度の収縮を起こさないように働いていると考えられる。一方、輸出細動脈ではアデノシンによる収縮作用は観察されず、アデノシンによる拡張作用が確認された。今回の研究で得られた以上の結果より、少なくともウサギの輸入細動脈には、アデノシン A1 受容体とアデノシン A2 受容体が存在し、輸出細動脈には主にアデノシン A2 受容体が存在することが示唆された。

Osswald 等は、外因性に投与されたアデノシンは輸入細動脈を収縮させて糸球体濾過量を低下させると報告している⁹)。一方、Aki 等は²³)、腎血流量・糸球体濾過量および腎の自動調節に及ぼすアデノシンの作用から、アデノシンは輸出細動脈を選択的に拡張させると報告している。さらに、非イオン性造影剤による腎血流量と糸球体濾過量の増加がアデノシン A1 受容体拮抗薬で影響を受けず、アデノシン A2 受容体拮抗薬で抑制されることが報告されている²⁴)。この実験結果は、アデノシン A2 受容体刺激により輸入細動脈が選択的に拡張することを示している。この様なアデノシンの腎循環に対する報告の矛盾は、腎臓が内分泌器官として各種の血管作動物質を産生し、産生された血管作動物質が腎循環に対してパラクリン調節を行い複雑に関連していることによると考えられる^{21,22})。さらに複雑なことに、病態によ

り腎臓で産生された各種血管作動物質の相互作用が異なる^{25,26)}。このため、腎臓の抵抗血管レベルでのアデノシンの直接作用に興味を持たれ、幾つかの研究が行われている。Weihprecht 等は²⁷⁾、我々とよく似た方法で単離した輸入細動脈に対するアデノシンとアデノシン受容体作用薬の作用を報告している。彼らは、我々と同じ程度の濃度でアデノシン A₁ 受容体刺激により、輸入細動脈に収縮が起こることを観察している。さらに、有意な変化ではないがアデノシン A₂ 受容体刺激でも輸入細動脈の内径が減少する傾向があることを報告している。この結果は、アデノシン A₂ 受容体刺激により輸入細動脈の拡張が観察された我々の今回の結果とは異なる。この矛盾の原因については不明であるが、彼らの報告では輸入細動脈におけるアデノシン A₂ 受容体刺激による拡張作用および輸出細動脈におけるアデノシン受容体の作用については検討されていない。腎臓の傍髄質部の抵抗血管を観察できる juxtamedullary nephron technique を用いた検討²⁸⁾では、アデノシンは傍髄質部の輸入細動脈および輸出細動脈を共に収縮させることが報告されている。マイクロスフェア法を用いた実験では²⁹⁾、アデノシンによる血管拡張作用が、皮質表層部ネフロンと傍髄質部ネフロンで異なることが報告されている。レーザードプラー法にて、アデノシンによるラット腎臓の皮質部の血流量と髄質部の血流量を測定した研究では、アデノシンは皮質部の血流量を減少させるが、髄質部の血流量を増加させると報告されている¹⁰⁾。我々の実験では皮質表層部の輸入細動脈および輸出細動脈を使用していることを考えあわせると、アデノシンの抵抗血管に対する作用は抵抗血管の腎内部位の違いによる heterogeneity が存在する可能性を示している。

今回の実験から、少なくともウサギの皮質部のネフロンでは輸入細動脈にはアデノシン A₁ 受容体とアデノシン A₂ 受容体が存在し、輸出細動脈では主にアデノシン A₂ 受容体が存在することが明らかになった。

本研究の一部は、財団法人藤井節郎記念大阪基礎医学研究奨励会の研究助成金にて行われた。

文 献

- Collis, M.G., and Hourani, S.M. : Adenosine receptor subtypes. *Trends in Pharmacol. Sci.*, 14 : 360-366, 1993
- 梅村 敏, 戸谷義幸, 竹田和義, 木原実 他 : アデノシン. *日本臨床*, 50 : 2962-2970, 1992
- Churchill, P.C., and Bidani, A. : Renal effects of selective adenosine receptor agonists in anesthetized rats. *Am. J. Physiol.*, 252 : F299-F303, 1987
- Ribero, J.A., and Sebastiao, A.M. : Adenosine receptors and calcium: Basis for proposing a third (A₃) adenosine receptor. *prog. Neurobiol.*, 26 (3) : 179-209, 1986
- Lautt, W.W., Legare, D.J., and D'Almeida, M.S. : Adenosine as putative regulator of hepatic arterial flow (the buffer response). *Am. J. Physiol.*, 248 : H331-H338, 1985
- Bertrand, G., Gross, R., Petit, P., and Loubatieres-Mariani, M.M. : An A₂ -purinoceptor agonist, NECA, potentiates acetylcholine-induced glucagon secretion. *Br. J. Pharmacol.*, 96 : 500-502, 1989
- Tagawa, H., and Vander, A.J. : Effects of adenosine compounds on renal function and renin secretion in dogs. *Circ. Res.*, 26 : 327-338, 1970
- Ueda, J., Abe, Y., Okahara, T., Yamamoto, K., et al. : Adenosine nucleotides and renal function: Special reference with intrarenal distribution of blood flow. *Osaka City Med. J.*, 20 : 33-50, 1974
- Osswald, H., Spielman, W.S., and Knox, F.G. : Mechanism of adenosine-mediated decreases in glomerular filtration rate in dogs. *Circ. Res.*, 43 : 465-469, 1978
- Agmon, Y., Dinour, D., and Brezis, M. : Disparate effects of adenosine A₁- and A₂-receptor agonists on intrarenal blood flow. *Am. J. Physiol.*, 265 : F-802-F806, 1993
- Levens, N., Beil, M., and Schulz, R. : Intrarenal actions of the new adenosine agonist CGS21680A, selective for the A₂ receptor. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 257 : 1013-1019, 1991
- Tamaki, T., and Abe, Y. : Control of renal circulation-with special reference on nitric oxide. *Asian Pacific J. Pharmacol.*, 9 : 97-112, 1994
- 玉置俊晃, 吉栖正典 : 腎微小循環. *日薬理誌*, 113 : 261-267, 1999
- Spielman, W.S., and Arend, L.J. : Adenosine receptors and signaling in the kidney. *Hypertension*, 17 : 117-130, 1991

15. 玉置俊晃, 安部陽一: 腎臓細動脈の単離実験法. 日薬理誌, 103 : 83-89, 1994
16. Tamaki, T., Kiyomoto, K., He, H., Tomohiro, A., et al. : Vasodilation induced by vasopressin V2 receptor stimulation in afferent arterioles. *Kidney Inter.*, 49 : 722-729, 1996
17. Suzuki, F., Shimada, J., Mizumoto, H., Karasawa, A., et al. : Adenosine A1 antagonists. 2. Structure-activity relationships on diuretic activities and protective effects against acute renal failure. *J. Med. Chem.*, 35 : 3066-3075, 1992
18. Mizumoto, H., Karasawa, A., and Kubo, K. : Diuretic and renal protective effects of 8-(noradamantan-3-yl)-1,3-dipropylxanthin (KW-3902), a novel adenosine A1-receptor antagonists, via pertussis toxin insensitive mechanism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 266 : 200-206, 1993
19. Nonaka, H., Ichimura, M., Takeda, M., Nonaka, Y., et al. : KF17837((E)-8-(3,4-dimethoxystyryl)-1,3-dipropyl-7-methylxanthine), a potent and selective adenosine A2 receptor antagonist. *Eur. J. Pharmacol.*, 267 : 335-341, 1994
20. Nonaka, H., Mori, A., Ichimura, M., Shindou, et al. : Binding of [³H]KF17837S, a selective adenosine A2 receptor antagonist, to rat brain membranes. *Molecular Pharmacol.*, 46 : 817-822, 1994
21. Navar, L.G., Inscho, E.W., Majid, D.S.A., Imig, J.D., et al. : Paracrine regulation of the renal microcirculation. *Physiol. Rev.*, 76 : 425-535, 1996
22. 安岐康晴, 安部陽一, 玉置俊晃: 腎循環のパラクリン調節. 日薬理誌, 112 : 287-298, 1998
23. Aki, Y., Shoji, T., Hasui, K., Fukui, K., et al. : Intrarenal vascular sites of action of adenosine and glucagon. *Jpn. J. Pharmacol.*, 54 : 433-40, 1990
24. Arakawa, K., Suzuki, H., Naitoh, M., Matsumoto, et al. : Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Inter.*, 49 : 1199-1206, 1996
25. Ito, S., Johnson, C.S., and Carretero, O.A. : Modulation of angiotensin II-induced vasoconstriction by endothelium-derived relaxing factor in the isolated microperfused rabbit afferent arteriole. *J. Clin. Invest.*, 87 : 1656-1663, 1991
26. Yoshida, H., Tamaki, T., Aki, Y., Kimura, S., et al. : Effects of angiotensin II on isolated rabbit afferent arterioles. *Jpn. J. Pharmacol.*, 66 : 457-464, 1994
27. Weihprecht, H., Lorenz, J.H., Briggs, J.P., and Schnermann, J. : Vasomotor effects of purinergic agonists in isolated rabbit afferent arterioles. *Am. J. Physiol.*, 263 : F1026-F1033, 1992
28. Carmines, P.K., and Inscho, E.W. : Renal arteriolar angiotensin responses during varied adenosine receptor activation. *Hypertension.*, 23[suppl I] : I-114-I-119, 1994
29. Spielman, W.S., Britton, S.L., and Fiksen-Olsen, M.J. : Effect of adenosine on the distribution of renal blood flow in dogs. *Circ. Res.*, 46 : 449-56, 1980

Adenosine receptors in the isolated rabbit afferent and efferent arterioles

Daisuke Inui, Kazuyoshi Kirima, Yuichi Ozawa, Yuki Suzaki, Toyoshi Hasegawa, Koichiro Tsuchiya, Masanori Yoshizumi, and Toshiaki Tamaki

*Department of Pharmacology, The University of Tokushima School of Medicine, Tokushima
(Director : Prof. Toshiaki Tamaki)*

SUMMARY

Adenosine has been noted as one of the endogenous modulators of renal hemodynamics. Renal hemodynamic was mainly regulated by two resistance vessels, the afferent arteriole and efferent arteriole. However, there is still no consensus as to the intrarenal vascular action site of adenosine. In this study, we examined the direct effect of adenosine on the isolated microperfused rabbit afferent and efferent arterioles. Adenosine decreased the lumen diameter of microperfused afferent arterioles dose-dependently (Control: $14.35 \pm 0.97 \mu\text{m}$, adenosine 10^{-7}M : $12.73 \pm 1.40 \mu\text{m}$, 10^{-6}M : $8.18 \pm 1.21 \mu\text{m}$, 10^{-5}M : $4.33 \pm 1.16 \mu\text{m}$, $n=6$). Adenosine increased the lumen diameter of adenosine A1 antagonist, 8-(normantan-3-yl)-1,3-dipropylxanthin (KW-3902), pretreated-microperfused afferent arterioles precontracted by norepinephrine. Pretreatment with adenosine A2 antagonist, (E)-1,3-dipropyl-8-(3,4-dimethoxystyryl)-7-methylxanthin (KF-7837), enhanced adenosine induced-afferent arteriolar vasoconstrictor effect. Adenosine did not change the lumen diameter of microperfused efferent arterioles, but adenosine increased the lumen diameter of norepinephrine precontracted-microperfused efferent arterioles. The present data suggest that the afferent arterioles possesses both adenosine A1 and A2 receptors and the efferent arterioles possesses predominantly adenosine A2 receptors at least in the rabbit kidney.

Key words : adenosine receptor, afferent arteriole, efferent arteriole, KW-3902, KF 17837