

琉球大学学術リポジトリ

[総説] 循環調節における延髄腹外側野アンジオテンシンIIの役割

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 琉球医学会 公開日: 2010-07-02 キーワード (Ja): キーワード (En): angiotensin II, angiotensin receptor, sympathetic activity, ventrolateral medulla, baroreceptor reflex 作成者: 村谷, 博美, Muratani, Hiromi メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002015972

循環調節における延髄腹外側野アンジオテンシンⅡの役割

村 谷 博 美

琉球大学医学部内科学第3講座

(1996年2月23日受付、1996年5月14日受理)

Role of angiotensin II endogenous to the ventrolateral medulla in the cardiovascular regulation

Hiromi Muratani

Third Department of Internal Medicine University of the
Ryukyus School of Medicine

ABSTRACT

Components of the renin-angiotensin system are found in the brain; both outside and inside the blood brain barrier. Almost all of the classical actions of brain renin-angiotensin system are attributable to angiotensin II. This brief review will focus on the actions of angiotensin II in the ventrolateral medulla. Angiotensin II acts on the cardiovascular neurons as an neuroexcitatory agent in this region. Angiotensin II endogenous to the ventrolateral medulla is implicated in central regulation of blood pressure and sympathetic outflow and release of vasopressin. Alteration in the activity of angiotensin II may be involved in the mechanisms of some types of hypertension. *Ryukyu Med. J.*, 16(2)65~69, 1996

Key words: angiotensin II, angiotensin receptor, sympathetic activity, ventrolateral medulla, baroreceptor reflex

はじめに

生体は、各臓器の代謝に応じて血管抵抗や有効循環血液量を変化させ、心拍出量や臓器灌流量を調節する。その機序は神経性、体液性、腎性の三つに大別される。体外から循環系に一定の変化を起こして、それぞれの機序の反応を見ると、神経性の機序は秒単位で素早く応答し、調節力は大きい、作動する時間が短い。体液性の機序は分～時間単位で応答し、調節力は神経性よりも小さいが、作動する時間が長い。これに対して腎性の機序は、応答には数日かかるが極めて大きな調節力を持ち、惹き起こされた変化が解消されるまで作動する。これら三つの機序は互に関連し合っており、いずれも脳による制御のもとにある。

脳内で循環調節に重要な役割を果たしているのは、第3脳室前腹側部の脳室周囲器官、視床下部の諸核、中脳の中心灰白質、延髄の諸核などで、自律神経活動やバゾプレッシン分泌の調節、口渇感の発現に関与している (Fig.1)。これらの部位にはアンジオテンシン受容体が存在し、その阻害は循環動態の変動を惹起する¹⁾。なかでも、第3脳室前腹側部の脳室周囲器官や視床下部諸核におけるアンジオテンシン作用については、膨大な研究成績が積重ねられてきたが、延髄諸核についての研究はやや立ち遅れていた。

延髄腹外側野 (ventrolateral medulla : VLM) は、交感神

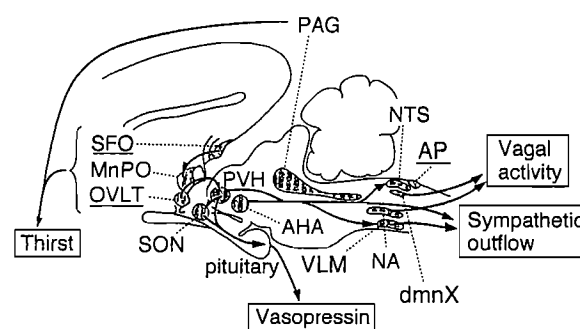


Fig.1 Brain nuclei involved in the cardiovascular control. Nuclei with underlines are the circumventricular organs lacking the blood brain barrier. AHA: anterior hypothalamic area, AP: area postrema, dmnX: dorsal motor nucleus of the vagus, MnPo: median preoptic nucleus, NA: nucleus ambiguus, NTS: nucleus tractus solitarius, OVLT: organum vasculosum laminae terminalis, PVH: paraventricular hypothalamic nucleus, SFO: subfornical organ, SON: supraoptic nucleus (modified from ref. 1).

経活動のレベルを決定する血管運動中枢として知られている。我々は、VLM局所の内因性アンジオテンシンⅡが循環調節に果たす役割や、高血圧の病態形成に如何に関っているかについて、ラットを用いて検討を重ねてきた。本稿では、まず脳内レニン・アンジオテンシン系を概観したのち、VLMの

アンジオテンシンⅡ作用について述べる。

I. レニン・アンジオテンシン系の概略

A. アンジオテンシンⅡの生成 (Fig.2)：レニン・アンジオテンシン系はアンジオテンシンⅡを主たる生理活性ペプチドとし、体液量や循環動態の調節に関与する。この系の律速酵素がレニンで、アンジオテンシノゲンを基質としてアンジオテンシンⅠを生成する。アンジオテンシンⅠは、アンジオテンシン変換酵素によりアンジオテンシンⅡに変換される。アンジオテンシンⅡは、末梢では主として血管平滑筋、心筋、副腎皮質、交感神経末端のアンジオテンシン受容体に結合して血管収縮、血管平滑筋や心筋の肥大や増生、アルドステロン分泌の促進、ノルエピネフリン放出の促進などの作用を発揮する。脳内では、先に述べたごとく自律神経活動やバゾプレッシン分泌の調節、口渴感の発現に与るとともに、脳下垂体前葉ホルモンの分泌調節にも関与していると報告されている。

B. 他のアンジオテンシン・ペプチド (Fig.2)：現在ではアンジオテンシンⅡからN末端側のアスパラギン酸がはずれたアンジオテンシンⅢ、アルギニンまではずれたアンジオテンシンⅣ、あるいはC末端側のフェニルアラニンがはずれたアンジオテンシン (1-7) も特定のアンジオテンシン受容体と特異的に結合して独自の作用を現わし、脳内レニン・アンジオテンシン系の一部を成すという考えがある²⁾。

C. アンジオテンシン受容体：アンジオテンシン受容体にはAT₁とAT₂の2つのサブクラスが確立しており、AT₃、AT₄の存在も考えられている。末梢でも脳内でも、アンジオテンシンⅡの古典的な生理作用はすべてAT₁を介する。AT₂は脳内にも広く分布し、phosphotyrosine phosphataseの抑制やKチャンネル開口を介して脳血流の調節や脳の発育や分化に関与する可能性が示唆されている³⁾。AT₃やAT₄はそれぞれアンジオテンシン (1-7)、アンジオテンシンⅣとの対応が示唆され、脳内では一酸化窒素の産生や学習、記憶に関与する可能性がある⁴⁾。

D. 脳内レニン・アンジオテンシン系の分布：脳は、血液脳関門により体循環から隔てられている。しかし、脳弓下器官 (subfornical organ) や終板器官 (organum vasculosum laminae terminalis)、最後野 (area postrema) などの脳室周囲器官は血液脳関門を欠き、内部環境の情報が体液性因子を

介して脳に伝えられる窓口となっている。レニン・アンジオテンシン系の各構成要素は、血液脳関門の内側にも外側にも認められ、特に循環調節に関与する部位に多い。いずれの部位でもアンジオテンシノゲンのメッセンジャーRNAは、常にアストログリアの胞体内に局限し、アンジオテンシンⅡは神経細胞の胞体や神経線維中にのみ証明されている⁵⁾。一方、レニンのメッセンジャーRNAやレニン分子自体の細胞内の局在は今後明らかにすべき問題である。

II. VLMニューロン

VLMは、その吻側部と尾側部とでは循環調節に果たす役割が異っている。吻側部 (RVLM) のニューロンは、脊髄の交感神経節前ニューロンに興奮性線維を送り、交感神経活動を緊張性に維持している⁶⁾。尾側部 (CVLM) のニューロンは、RVLMニューロンの活動を抑制することにより、交感神経活動を調節している⁷⁾。CVLMニューロンの一部には、大動脈減圧神経や頸動脈神経から延髄孤束核 (nucleus tractus solitarius) を介して末梢の血圧情報が入力している⁸⁾。すなわち、延髄孤束核→CVLM→RVLMという経路は、血圧受容体反射弓の中枢内経路の一部ともなっている (Fig.3)。

CVLMからRVLMへの抑制性線維は、γ-アミノ酪酸 (γ-aminobutyric acid) を神経伝達物質 (neurotransmitter) とするが、CVLMにおける抑制性の神経伝達物質が何かはまだ分っていない。RVLM、CVLMにおける興奮性伝達物質も同定されてないが、L-グルタミン酸が候補に挙げられている。実際、L-グルタミン酸をRVLMに微量注入すると、急峻な立ち上がりをもつ昇圧と心拍数増加、交感神経活動の亢進が惹起され、CVLMに注入すると、急激な降圧と心拍数の減少、交感神経活動の減弱が惹起される (Fig.4)。これらの反応の持続時間は、いずれも短い。

III. VLMへのアンジオテンシンⅡ微量注入

ラットのVLMにアンジオテンシンⅡを微量注入すると、RVLMでは昇圧と心拍数増加が、CVLMでは降圧と心拍数

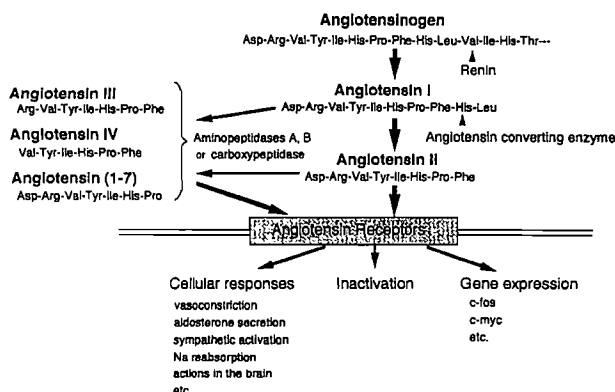


Fig.2 Production of angiotensin II and other angiotensin fragments. Their physiological actions are expressed through binding to specific angiotensin receptors.

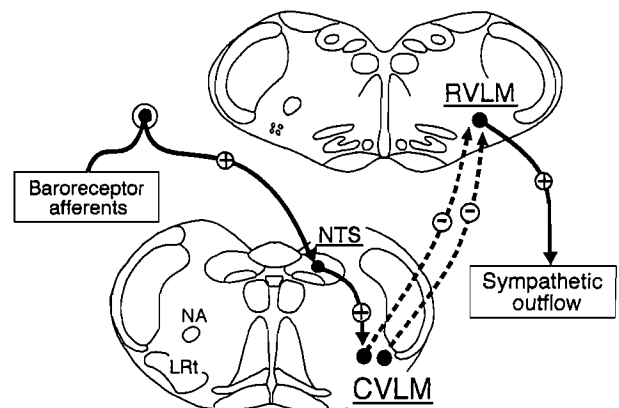


Fig.3 Cardiovascular control by the rostral (RVLM) and caudal (CVLM) ventrolateral medulla. Activity of presympathetic motoneurons in the RVLM are main determinants of the sympathetic outflow, while the CVLM neurons provide suppressive input to the RVLM neurons. some CVLM neurons relays the baroreceptor input from the nucleus tractus solitarius (NTS) to the RVLM. LRT: lateral reticular nucleus, NA: nucleus ambiguus.

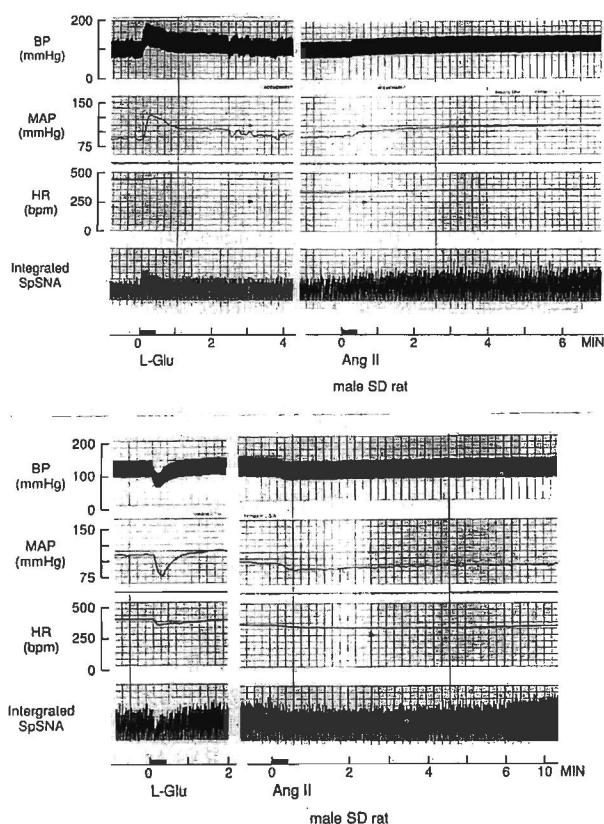


Fig.4 Polygraph tracings obtained after microinjection of either angiotensin II (20 pmol) or L-glutamate (2 nmol) into the ventrolateral medulla. Upper: rostral ventrolateral medulla. Lower: caudal ventrolateral medulla. The responses to angiotensin II are modest and characterized by a slow onset and gradual change from baseline. (from ref. 10).

減少が惹起される^{9,10}。これらの反応は、それぞれ交感神経活動の増強、減弱をとめない (Fig.4)、節遮断薬のヘキサメソニウムで末梢神経活動を遮断することにより、消失する¹⁰。これらの反応がプラトーに達した時点で、アンジオテンシン拮抗薬の1-Sar, 8-Ile アンジオテンシン II を微量注入すると、RVLM でも CVLM でも、血圧と心拍数は速やかにアンジオテンシン II 注入前のレベルに復する (Fig.5)。アンジオテンシン II が RVLM、CVLM 局所のアンジオテンシン受容体に作用し、神経興奮性物質としてはたらくことを示す成績である。しかし、アンジオテンシン II に対する反応を、L-グルタミン酸に対する反応と比較すると、その向きは同じでも、反応の大きさや時間経過が全く異なる。すなわち、アンジオテンシン II の微量注入に対する反応は小さく、極めて緩やかな立ち上がりを示し、持続時間も長い (Fig.5)。この時間経過の差は、アンジオテンシン II が神経伝達物質ではなく、神経調節物質 (neuromodulator) であることを示すものであろう。

IV. VLM 局所の内因性アンジオテンシン作用

アンジオテンシン拮抗薬の1-Sar, 8-Ile アンジオテンシン II をラット VLM に単独で微量注入すると、RVLM では降圧と心拍数減少が、CVLM では昇圧と心拍数増加が惹起される¹¹ (Fig.6)。VLM 局所の内因性アンジオテンシン II が、

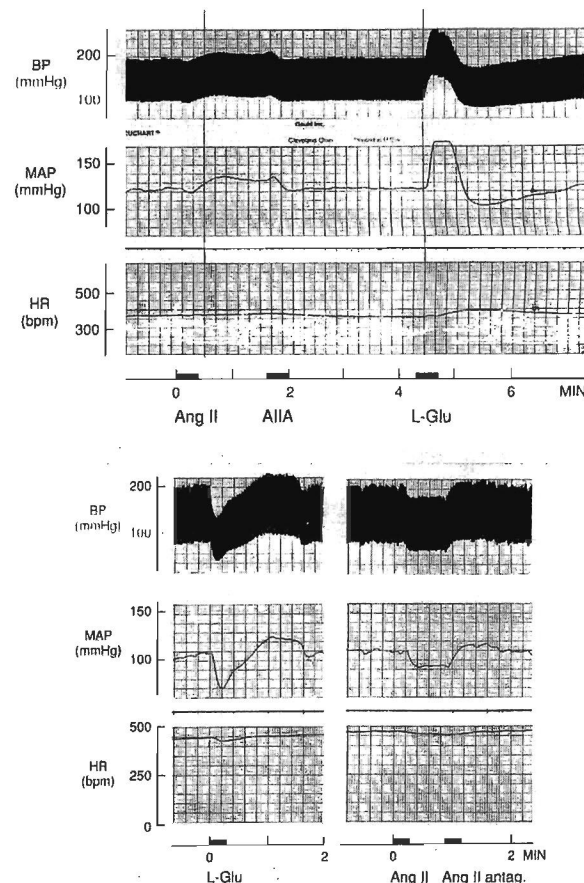


Fig.5 Reversal of effects of angiotensin II by an angiotensin II antagonist, 1-Sar, 8-Thr angiotensin II, in the rat ventrolateral medulla. Upper: rostral ventrolateral medulla. Lower: caudal ventrolateral medulla.

RVLM、CVLMそれぞれの部位で、循環調節に与るニューロンの活動を興奮性に維持していることを示す成績である。RVLM 局所のアンジオテンシン II は、バゾプレッシン分泌の調節¹²や体性感覚を介した循環反射機能の修飾¹³にも関与することが報告されている。一方、VLM には循環調節ニューロンだけではなく、呼吸調節に与るニューロンも存在するが、アンジオテンシン II は呼吸調節ニューロンには作用しない¹⁴。

RVLM の血管運動ニューロンは発火頻度により、少なくとも2群に分けられる。最近、延髄のスライスを用いた実験により、アンジオテンシン II はそのうちの発火頻度の少ないニューロン群に対して作用して、その放電頻度を増加させることが示された¹⁵。我々は、ラットの CVLM にアンジオテンシン拮抗薬を微量注入し、その前後でニトログリセリン、フェニレフリンを用いて血圧を変動させ、その時の腎交感神経活動の変化度を指標に血圧受容体機能を調べることにより (Fig.7)、CVLM 局所の内因性アンジオテンシン II が如何なるニューロン群に作用しているかを検討した¹⁶。その結果、CVLM のアンジオテンシン受容体をブロックすると、降圧時の血圧受容体反射機能が亢進することがわかった¹⁶ (Fig.8)。CVLM ニューロンは血圧受容体反射に連動して降圧時に発火頻度が増すものと、血圧受容体反射とは無関係に発火するものの少なくとも2群に分けられるので⁸、我々の成績は、CVLM 局所のアンジオテンシン II が、血圧受容体反射

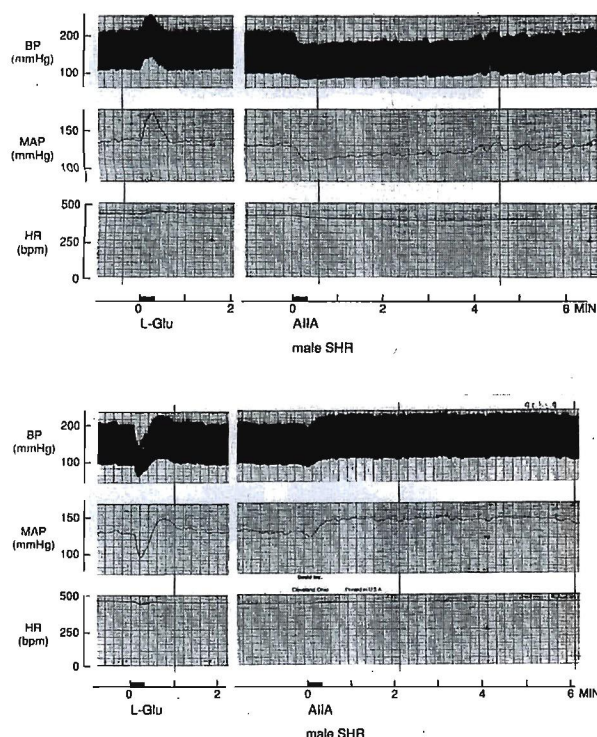


Fig.6 Effects of microinjection of 1-Sar, 8-Thr angiotensin II, an angiotensin II antagonist, in the rat ventrolateral medulla. Upper: rostral ventrolateral medulla. Lower: caudal ventrolateral medulla. Note that the direction of the responses are opposite to the responses to L-glutamate or angiotensin II itself (see Fig.4). (from ref. 11).

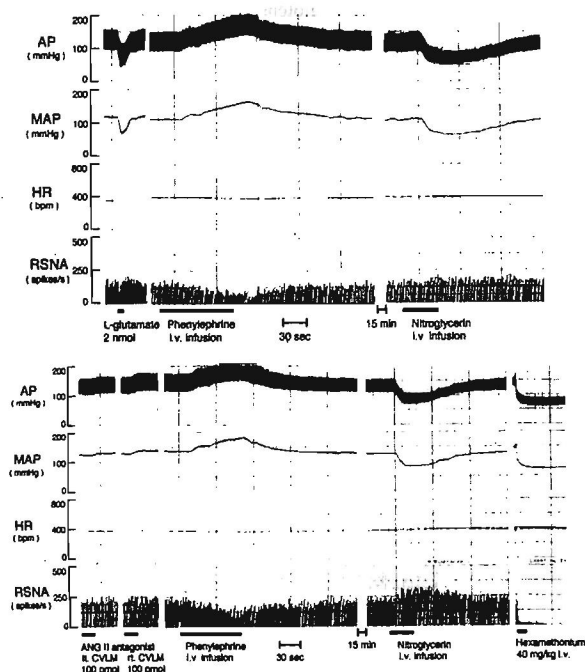


Fig.7 Effects of microinjection of 1-Sar, 8-Thr angiotensin II, an angiotensin II antagonist, into bilateral caudal ventrolateral medulla. The arterial baroreflex function was examined before and after the microinjection by intravenous (i.v.) infusion of phenylephrine and nitroglycerin. (from ref. 16).

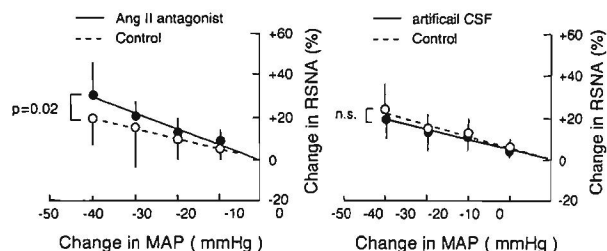


Fig.8 Changes in baroreflex sensitivity during decreases in blood pressure with nitroglycerin. Left: baroreflex sensitivity increased after microinjection of 1-Sar, 8-Thr angiotensin II, an angiotensin II antagonist, into bilateral caudal ventrolateral medulla (n=9). Right: baroreflex sensitivity was not altered by microinjection of artificial cerebrospinal fluid (CSF) (n=6). MAP: mean arterial pressure, RSNA: renal sympathetic nerve activity. (from ref. 16).

弓を形成するニューロンに作用することを示している。

V. VLMにおけるアンジオテンシンⅡ作用と高血圧の発症・維持

VLM局所の内因性アンジオテンシンⅡ作用は、生理的な状態での体液量や循環動態の調節に関与するだけではなく、各種の病態—特に高血圧の発症と維持に重要な役割を果たす。我々は、高血圧自然発症ラットでは、RVLM、CVLMへアンジオテンシン拮抗薬を微量注入した時の血圧変化が、正常血圧対照のウィスター京都ラットよりも大きいことを見出した¹¹⁾。この高血圧モデルでは、VLMの内因性アンジオテンシン作用が亢進しており、それが高血圧の病態形成に何らかの寄与をしている可能性がある。

おわりに

VLMには、アンジオテンシンAT₁受容体が存在し、VLM局所のアンジオテンシンⅡ作用は、循環調節ニューロンの活動維持を介して、循環動態の調節に関与する。さらに、VLM局所のアンジオテンシンⅡ作用の亢進は、高血圧の病態形成に関与する可能性がある。しかし、VLM局所で作用するアンジオテンシンⅡがどこで生成されるかという点にはわかっていない。さらに、アンジオテンシンⅢを始めとする他のアンジオテンシンペプチドのVLM作用についても、今後の検討課題である。

最近では、降圧治療にアンジオテンシン変換酵素阻害薬が広く用いられているが、その降圧機序の一部に脳内—とくにVLMのアンジオテンシンⅡ作用の抑制を考える研究者もいる¹⁷⁾。今回、提示した成績はいずれも動物実験で得られたものだが、今後はこのような知見を臨床の場に還元し、患者の病態により即した治療に結びつくような研究を続けたいと考えている。

参考文献

- 1) Muratani, H., Teruya, H., Sesoko, S., Takishita, S., and Fukiyama, K.: Brain angiotensin and circulatory control. Clin. Exp. Pharmacol. Physiol. (in press)
- 2) Ferrario, C.M., Brosnihan, K.B., Diz, D.I., Jaiswal, N., Khosla, M.C., Milsted, A., and Tallant, A.: Angiotensin

- (1-7): a new hormone of the angiotensin system. *Hypertension* 18: III-126-III-133, 1991.
- 3) Inagami, T., Guo, D-F., and Kitami, Y.: Molecular biology of angiotensin II receptors: an overview. *J Hypertens* 12 (suppl 10): S83-S94.
 - 4) Bunnemann, B., Fuxe, K., and Ganten, D.: Extrarenal renin systems: the brain. in Robertson, J.I.S. and Nicholls, G. eds. *The renin-angiotensin system*, vol.1, pp41.1-41.17, Gower Medical Publishing, London, 1993.
 - 5) Bunnemann, B., Fuxe, K., and Ganten, D.: The renin-angiotensin system in the brain: an update 1993. *Regul. Peptides* 46: 487-509, 1993.
 - 6) Sun, M., Young, B.S., Hackett, J.T., and Guyenet, P.G.: Reticulospinal pacemaker neurons of the rostral ventrolateral medulla with putative sympathoexcitatory function: an intracellular study in vitro. *Brain Res.* 442: 229-239, 1988.
 - 7) Granata, A.N., Numao, Y., Kumada, M., and Reis, D.J.: A1 noradrenergic neurons tonically inhibits sympathoexcitatory neurons of C1 area in rat brainstem. *Brain Res.* 377: 127-146, 1985.
 - 8) Cravo, S.L., Morrison, S.F., and Reis, D.J.: Differentiation of two cardiovascular regions within caudal ventrolateral medulla. *Am. J. Physiol.* 261: R314-R347, 1991.
 - 9) Muratani, H., Averill, D.B., and Ferrario, C.M.: Effect of angiotensin II in ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. *Am. J. Physiol.* 260: R 977-R984, 1991.
 - 10) Averill, D.B., Muratani, H., Madalin, K.J., and Ferrario, C.M.: Cardiovascular actions of angiotensin II in the ventrolateral medulla. in Kunos, G. and Ciriello, J. eds. *Central neural mechanisms in cardiovascular regulation*, pp104-121, Birkhauser, Boston, 1991.
 - 11) Muratani, H., Ferrario, C.M., and Averill D.B.: Ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats: role of angiotensin II. *Am. J. Physiol.* 264: R388-R395, 1993.
 - 12) Allen, A.M., Sasaki, S., Dampney, R.A.L., Mendelsohn, F.A.O., and Blessing, W.W.: Actions of angiotensin II in the ventrolateral medullaoblongata. in Kunos, G. and Ciriello, J. eds. *Central neural mechanisms in cardiovascular regulation*, pp95-103, Birkhauser, Boston, 1991.
 - 13) Hirooka, Y., and Dampney, R.A.L.: Endogenous angiotensin within the rostral ventrolateral medulla facilitates the somatosympathetic reflex. *J. Hypertens.* 13: 747-754, 1995.
 - 14) Li, Y.W., Polson J.W., and Dampney R.A.: Angiotensin II excites vasomotor neurons but not respiratory neurons in the rostral and caudal ventrolateral medulla. *Brain Res.* 577: 161-164, 1992.
 - 15) Li, Y.W., and Guyenet, P.G.: Neuronal excitation by angiotensin II in the rostral ventrolateral medulla of the rat in vitro. *Am. J. Physiol.* 268: R272-277, 1995.
 - 16) Sesoko, S., Muratani, H., Takishita, S., Teruya, H., Kawazoe, N., and Fukiyama, K.: Modulation of baroreflex function by angiotensin II endogenous to the caudal ventrolateral medulla. *Brain Res.* 671: 38-44, 1995.
 - 17) Ferrario, C.M.: The renin-angiotensin system: importance in physiology and pathology. *J Cardiovasc. Pharmacol.* 15 (suppl 3): S1-S5, 1990.