

琉球大学学術リポジトリ

[総説] 交感神経活動調節におけるRostral Ventrolateral Medulla (RVLM)での Angiotensin Receptor Type 1 (AT₁ receptor)の役割

メタデータ	言語: 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, sympathetic nerve activity, medulla, hypothalamus 作成者: 田川, 辰也, Tagawa, Tatsuya メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12000/0002016163

交感神経活動調節におけるRostral Ventrolateral Medulla (RVLM) での Angiotensin Receptor Type 1 (AT₁ receptor) の役割

田川辰也

琉球大学大学院医学研究科薬物作用制御学分野

The Role of Angiotensin Receptor Type 1 in the Rostral Ventrolateral Medulla in the Regulation of Sympathetic Nerve Activity

Tatsuya Tagawa

Department of Clinical Pharmacology & Therapeutics,
Graduate School and Faculty of Medicine, University of the Ryukyus, Okinawa, Japan

ABSTRACT

There is a high density of angiotensin type 1 (AT₁) receptors in various brain regions involved in cardiovascular regulation. The present review will focus on the role of AT₁ receptors in regulating the activity of sympathetic premotor neurons in the rostral ventrolateral medulla (RVLM), which plays a pivotal role in the regulation of sympathetic nerve activity and blood pressure. Microinjection of angiotensin II into the RVLM results in an increase in renal sympathetic activity and arterial pressure. These effects are blocked by prior injection of AT₁ receptor antagonists. Therefore, angiotensin II activates premotor neurons in the RVLM via AT₁ receptors. Recent evidence indicate that AT₁ receptors play an important role in mediating phasic excitatory inputs to RVLM sympathoexcitatory neurons in response to the activation of some neurons within the hypothalamic paraventricular nucleus (PVN). PVN neurons play an important role in emotional stress and AT₁ receptors may play a significant role in stress-induced hypertension. Further studies are required to determine the mechanisms of action of angiotensin II in the regulation of sympathetic nerve activity under emotional stress condition. *Ryukyu Med. J.*, 22(3,4) 91~94, 2003

Key words: Angiotensin, sympathetic nerve activity, medulla, hypothalamus

はじめに

アンジオテンシンレセプターは血管、心筋だけではなく、視床下部、延髄を中心の中樞神経にも存在する。延髄においては、中枢性循環調節に重要な孤束核、口側および尾側延髄腹外側野 (RVLM, CVLM) に高密度に存在する。中枢におけるアンジオテンシンレセプターはおもにアンジオテンシンレセプタータイプ1 (AT₁レセプター) である。

一方、RVLMは血管運動中枢とも呼ばれ、中枢性循環調節ないしは交感神経活動調節における重要な核である。RVLMは解剖学的にparaventricular hypothalamic nucleus (PVN) からの入力があることが証明されている

こと、PVNはストレス時における physiological response (昇圧反応) に重要な役割を果たしていることが知られていたが、PVNとRVLMの循環調節における関連については不明であった。本稿では循環調節におけるRVLMのAT₁レセプターの役割について、PVNとの関連を中心に、最近の研究結果をもとに解説するものである。

1. RVLMにおけるAT₁レセプターの存在

RVLMは血管運動中枢 (vasomotor center) と呼ばれ、中枢性循環調節において非常に重要な役割を果たしており、RVLMの神経細胞が興奮すれば、交感神経活

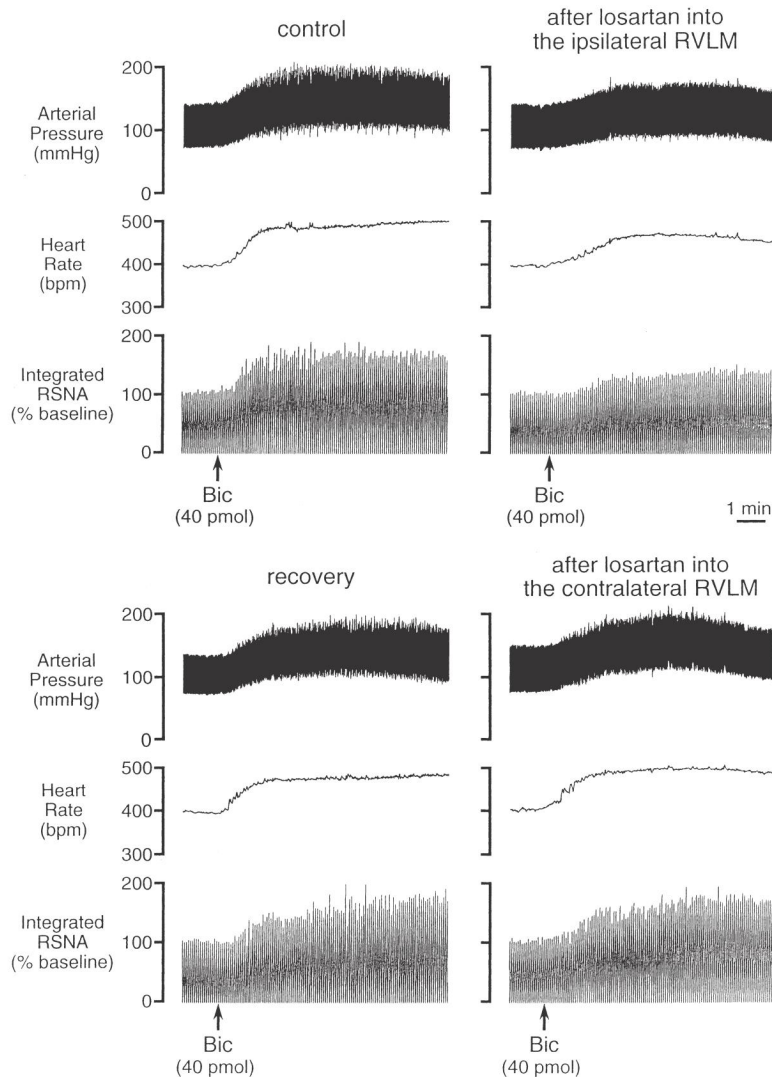


Fig. 1 Increases in arterial pressure, HR, and integrated RSNA evoked by microinjections of bicuculline (Bic) into the PVN in one experiment, before any injections of losartan into the RVLM (control), 5 minutes after injection of losartan into the ipsilateral RVLM pressor region, after a subsequent waiting period of 60 minutes (recovery), and 5 minutes after injection of losartan into the contralateral RVLM pressor region. (reference 11より引用).

動は亢進し、血圧、心拍数は上昇し、逆にRVLMの神経細胞の活動が低下すれば、交感神経活動、血圧、心拍数は低下する。

一方、中枢においてアンジオテンシンレセプターが存在することが報告されている。交感神経活動ないし循環調節に重要な役割を果たしている視床下部や延髄の孤束核、CVLMそしてRVLMにアンジオテンシンレセプターは高密度に存在している¹⁻³⁾。しかも、そのアンジオテンシンレセプターはAT₁レセプター優位であることが解っている^{4,5)}。近年、このRVLMにおけるAT₁レセプターの交感神経活動調節ないし循環調節における役割、高血圧等の病態での異常が注目されるようになっている。

2. Ang IIのRVLM内投与の作用

血管運動中枢であるRVLMにアンジオテンシンII (Ang II) をマイクロインジェクションすると、血圧が上昇し、交感神経活動が亢進する³⁾。しかも、血圧、交感神経活動を亢進させたAng IIのマイクロインジェクション部位とアンジオテンシンレセプターの存在部位が一致する²⁾。したがって、Ang IIはRVLMの神経細胞を興奮させ、血圧を上昇させると考えられる。また、Hirookaらは、Ang IIのRVLM内投与による血圧、交感神経活動の上昇が、AT₁レセプターブロッカーのRVLM内前投与により消失することを報告した⁶⁾。こ

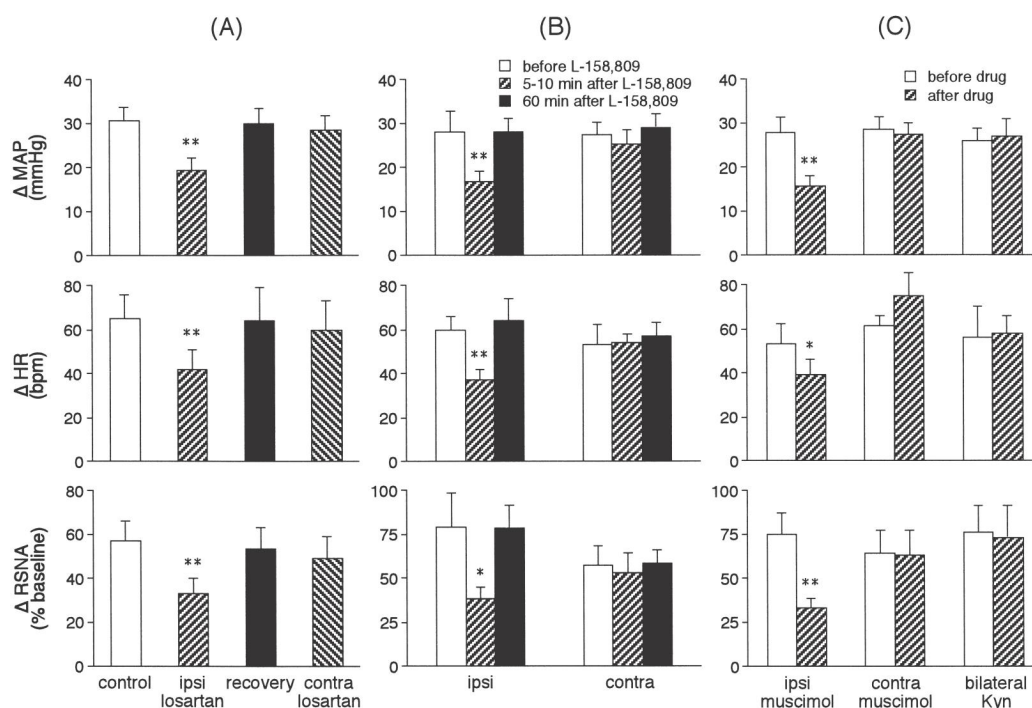


Fig. 2 Grouped results showing the increases in MAP, HR, and RSNA evoked by microinjections of bicuculline into the PVN. A, Before any injections into the RVLM (control), 5 minutes after injection of losartan into the ipsilateral RVLM pressor region (ipsi losartan), after a subsequent waiting period of 60 minutes (recovery), and 5 minutes after injection of losartan into the contralateral RVLM pressor region (contra losartan) (n=6). B, Before and at different times after microinjection of L-158,809 into the ipsilateral (n=7) or contralateral (n=6) RVLM pressor region. C, Before and 5 minutes after microinjection of muscimol into the ipsilateral (n=6) or contralateral (n=7) RVLM pressor region and before and 5 minutes after microinjection of kynurenic acid (Kyn) bilaterally into the RVLM pressor region (n=5). Values are mean \pm SE. * P <0.05 vs control responses; ** P <0.01 vs control responses. (reference 11より引用)

これらの研究結果から、外因性にRVLMに投与されたAng IIはAT₁レセプターを介してRVLMの神経細胞活動を亢進させ、その結果、交感神経活動および血圧が上昇すると考えられた。

3. 内因性Ang IIの役割

外因性に投与されたAng IIがAT₁レセプターを介してRVLMの神経細胞活動を亢進させるのと同様に、内因性のAng IIもRVLMの神経細胞活動に影響するはずである。Sasakiらは非選択的なアンジオテンシンレセプターブロッカーであるSartrhanをRVLMに投与し、血圧、交感神経活動が低下することを報告した⁷⁾。すなわち、RVLMにおいて内因性のAng IIも神経細胞活動調節に関与していると思われる。しかしその後の報告で、正常動物の実験においては選択的AT₁レセプターブロッカーをRVLM内に投与しても、Sartrhanで認められた

ような、血圧、交感神経活動の低下は認められていない⁶⁾。したがって、健常な状態においては、RVLM内においてAT₁レセプターは神経細胞活動調節への関与は少ないと考えられる。一方、病態ではRVLM内において内因性Ang IIは神経細胞活動調節に重要な役割を果たしているという報告がある。Itoらの報告では、高血圧モデル動物である食塩負荷したDahl食塩感受性ラットにAT₁レセプターブロッカーであるvalsartanをRVLMにマイクロインジェクションすると、血圧が低下することを報告した⁸⁾。DiBonaらは低塩分食ダイエットで飼育したラットにAT₁レセプターブロッカーであるcandesartanをRVLMにマイクロインジェクションすると、血圧、交感神経活動が低下することを報告した⁹⁾。これらの研究結果から判断すると、レニン-アンジオテンシン系が亢進した病態においては、RVLM内のAng IIはAT₁レセプターを介して、RVLMの神経細胞活動を亢進させ、血圧、交感神経活動を上昇させてい

ると考えられた。一方、健全な状態ではその役割は小さいと考えられる。

4. PVNからRVLMの興奮性入力におけるAT₁レセプターの役割

解剖学的な研究により、RVLMはPVNから直接、もしくはparabrachial nucleusを介して入力を受けていることが知られている¹⁰⁾。一方、PVNはemotional stressに関係し、PVNの神経細胞の興奮は昇圧反応を生じる。このPVNの神経細胞の興奮によって生じる昇圧反応におけるRVLMの役割については明らかではなかった。そこで、PVNからRVLMへの興奮性入力にAT₁レセプターが関与するどうかを検討した¹¹⁾。ウレタン麻酔下のSDラットを用い、血圧、心拍数、腎交感神経活動を記録した。RVLMとPVNにglass micropipetteを挿入し、以下の実験を行った。RVLMにlosartan, L-158,809 (ともにAT₁レセプターブロッカー, 1 nmol), kynurenic acid (グルタミン酸レセプターブロッカー, 2.7 nmol), muscimol (GABA アゴニスト, 1 nmol)のいずれかを投与する前後で、bicuculline 40 pmolを片側PVNに投与し、血圧、心拍数、腎交感神経活動の変化を記録した。片側PVNへのbicuculline投与により、血圧が約30mmHg、脈拍が約70bpm、腎交感神経活動が80~90%増加した (Fig. 1)。同側RVLMへのlosartan, L-158,809, muscimolの前投与により、PVNへのbicuculline投与による昇圧反応は40~50%低下した (Fig. 1, 2)。一方、kynurenic acidはPVNへのbicuculline投与による昇圧反応を抑制しなかった (Fig. 2)。したがって、PVNからRVLMのpressor neuronへの興奮性入力は、主にAT₁レセプターが関与し、グルタミン酸レセプターの関与は小さいと考えられた。

おわりに

最近の研究により、RVLMにおけるレニン-アンジオテンシン系の亢進ないしAT₁レセプターが、高血圧の発症やストレスによる血圧上昇に重要な役割を果たしていることが解ってきている。しかしながら、現在臨床で使用されているACE阻害剤やAT₁レセプターブロッカーを経口的に服用した場合に、これらの薬剤が中枢におけるレニン-アンジオテンシン系を抑制するかどうかについては明らかではない。この点については今後の研究課題と言える。

文 献

1) Mendersohn FAO., Quirion S., Saavedra JM., Aguilera G. and Catt KJ.: Autoradiographic

localization of angiotensin II receptors in rat brain. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 81: 1575-9, 1984.

- 2) Mendersohn FAO., Allen AM., Clevers AJ., Denton DA., Tarjan E. and McKinley MJ.: Localization of angiotensin II receptor binding in rabbit brain by *in vitro* autoradiography. J. Comp Neurol. 270: 372-84, 1988.
- 3) Allen AM., Dampney RAL. and Mendersohn FAO.: Angiotensin receptor binding and pressor effects in cat subretrofacial nucleus. Am. J. Physiol. 255:H1011-7, 1988.
- 4) Aldred GP., Chai SY., Song K., Zhuo J., MacGregor DP. and Mendelsohn FAO.: Distribution of angiotensin II receptor subtypes in the rabbit brain. Regul Pept. 44: 119-30, 1993.
- 5) MacGregor DP., Murone C., Song K., Allen AM., Paxinos G. and Mendelsohn FAO.: Angiotensin II receptor subtypes heterogeneity in the rat brain. J. Comp. Neurol. 316: 467-84, 1992.
- 6) Hirooka Y., Potts PD. and Dampney RAL.: Role of angiotensin II receptor subtypes in mediating the sympathoexcitatory effects of exogenous and endogenous angiotensin peptides in the rostral ventrolateral medulla of the rabbit. Brain Res. 772:107-14, 1997.
- 7) Sasaki S. and Dampney RAL.: Tonic cardiovascular effects of angiotensin II in the ventrolateral medulla. Hypertension. 15: 274-83, 1990.
- 8) Ito S., Hiratsuka M., Komatsu K., Tsukamoto K., Kanmatsuse K. and Sved AF.: Ventrolateral medulla AT₁ receptors support arterial pressure in Dahl salt-sensitive rats. Hypertension. 41: 744-50, 2003.
- 9) DiBona GS. and Jones SY.: Sodium intake influences hemodynamic and neural responses to angiotensin receptor blockade in rostral ventrolateral medulla. Hypertension. 37:1114-23, 2001.
- 10) Shafton AD., Ryan A. and Badoer E.: Neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus send collaterals to the spinal cord and to the rostral ventrolateral medulla in the rat. Brain Res. 801: 239-43, 1998.
- 11) Tagawa T. and Dampney RAL.: AT₁ receptors mediate excitatory inputs to rostral ventrolateral medulla pressor neurons from hypothalamus. Hypertension. 34: 1301-7, 1999.