

腎循環調節における液性因子

安 岐 康 晴 玉 置 俊 晃 安 部 陽 一

はじめに

腎臓は排泄器官であるとともに、水・電解質バランスを維持し、さらには自身に存在する体液性因子を介して腎循環のみならず、全身循環にも大きく関与しており、その循環調節は生体において重要な役割を持つ。腎臓の循環は、他の臓器とは異なり糸球体の前後に位置する2つの抵抗血管である輸入並びに輸出細動脈により調節されており、ある種の調節因子に対しては、両細動脈が異なる反応を示すことが知られている。2つの抵抗血管に対する各種の調節因子の作用を明らかにする事は、生理的な状態での腎循環調節機序が解明されるのみならず各種の病態時における腎機能障害を解明し、治療を行なう際の重要な情報になる。

腎循環調節は神経性及び体液性因子により厳密に調節されている。本稿では、体液性因子について最近の知見を紹介する。

レニン-アンジオテンシン系

レニン-アンジオテンシン系は、腎における最も重要な体液性因子の1つである。昇圧系として血圧調節に重要な役割を持つだけでなく、腎循環や腎機能の調節をおこなっている。レニンは腎に豊富に存在する酵素であり、輸入細動脈の一部である傍糸球体細胞より分泌される。レニンは、基質であるアンジオテンシノーゲンに作用し、10個のアミノ酸からなるアンジオテンシン I (Ang I) を遊離する。Ang I は、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) により8個のアミノ酸からなるアンジオテンシン II (Ang II) に変換される。Ang II は最も活性が強いが半減期は短く、アミ

ノペプチダーゼによりアンジオテンシン III (Ang III) となる。Ang II は、強力な血管収縮物質であり、腎循環にも影響を与える。と同時に、Ang II は近位尿細管に直接作用してナトリウムの再吸収を促進し、副腎皮質に作用してアルドステロンの生合成及び分泌を促進して水・電解質の調節にも関与している。レニンの分泌は、摂取する Na 量、交感神経β刺激、腎動脈圧等で調節されており、低塩食で飼育したり交感神経トーンの上昇した動物、さらには腎動脈を狭窄した動物ではレニン-アンジオテンシン系の賦活化が認められる。特に、ショック状態では、腎灌流圧の低下により腎臓からのレニン分泌が著明に亢進する。

以前から、Ang II 受容体のサブタイプの存在が示されていた。最近、非ペプチド性 Ang II 受容体拮抗薬開発により Ang II 受容体のサブタイプの存在が確認され、AT₁ と AT₂ に分けられた。AT₁ 受容体は DuP753 により、AT₂ 受容体は PD123177 により各々選択的に抑制される。さらに細かいサブタイプへの分類も提案されているが本稿では省略する。血管収縮は、AT₁ 受容体を介する作用と考えられている。

レニン-アンジオテンシン系を抑制する薬剤には ACE 阻害剤、Ang II 拮抗剤、レニン抑制剤等がある。Ang II 拮抗剤を用いた実験では、最初に登場したサララシン等のペプチドの Ang II 拮抗剤の投与は腎血流量に影響を及ぼさなかった¹⁾。しかし、これらの薬剤はアゴニスト様作用を持っているため、Ang II の腎循環に対する作用は明確にはならなかった。しかしながら、最近開発された AT₁ 受容体拮抗剤である DuP753 や EXP3174 等のアゴニスト様作用を持たない Ang II 受容体拮抗剤をイヌの腎動脈に直接投与すると腎血流量の増加が認められた (unpublish-

ed data). さらに, ACE 阻害剤を麻酔イヌの腎動脈に投与すると同様に腎血流量の増加が認められる²⁾. しかしながら ACE はブラジキニンの分解酵素である kininase II と同一であり, ACE 阻害剤はブラジキニンの増強作用も有している. 実際, 我々はブラジキニン拮抗剤の前投与が ACE 阻害剤であるペリンドプリルによる腎血流量の増加を一部抑制する事を確認した (図1). これは言い替えるとブラジキニンの作用を抑制しておいても ACE 阻害剤により腎血管の拡張がみられる事を示し, 内因性レニン-アンジオテンシン系が腎循環の調節に働いている事を示している. なおカリクレイン阻害剤であるアプロチニンやブラジキニン拮抗剤である d-Arg-[Hyp³, Thi^{5,8}, d-Phe⁷] -ブラジキニンの投与は腎血流量や尿量

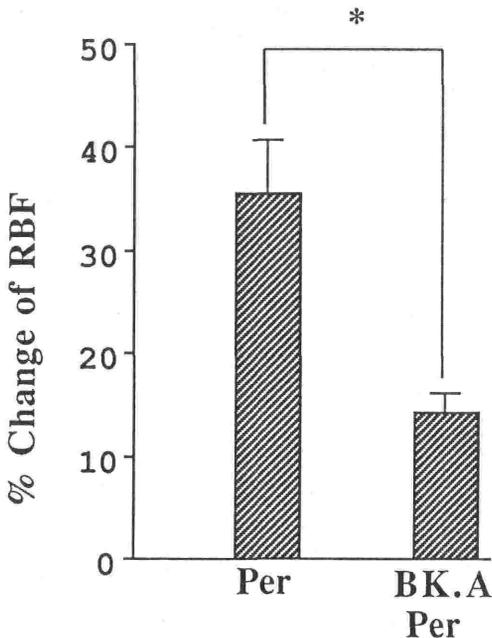
に影響を与えない事より, カリクレイン-キニン系は, resting 状態では腎循環に対して有意な作用を持たないようである.

J. Hall らは, in vivo でのイヌの腎臓を用いた多くの実験結果より, 生理的な状態では Ang II は, 主に輸出細動脈を収縮させると結論している³⁾. R. Edwards はウサギより単離した細動脈を使用して, Ang II は輸出細動脈だけを収縮させ輸入細動脈には収縮作用がないと結論した⁴⁾. 一方, ラットでの実験では Ang II が輸入細動脈も収縮させる事が報告されている⁵⁾. 我々は, これらの実験結果の相違が, 血管拡張性に働くプロスタグランジン (PG) や血管内皮由来弛緩因子 (EDRF) の関与により生じているのではないかと考えてさらに検討を加えた. ウサギより単離した輸入細動脈を用いると, 無処置状態では Ang II により収縮が見られなかったが, インドメサシンやアスピリンを用いて輸入細動脈での PG 合成を抑制しておくると, Ang II により一過性の強い収縮が認められた. さらに, PG 合成だけでなく EDRF 合成も同時に抑制した輸入細動脈では, 生理的な低濃度でも持続的な収縮が観察された (図2). この様に, Ang II による腎循環に対する作用は, 腎臓で産生される血管作動物質により強く修飾されるために, 各種病態によりさらに詳しい検討が必要である.

エンドセリン

エンドセリン (ET) はブタの大動脈内皮細胞より最近遊離された. ET は AII よりも強力な血管収縮作用を持つ. 哺乳類の ET には, 3種類のアイソフォーム (ET-1, ET-2, ET-3) が存在する事が明らかになっている. さらに, ET の受容体のサブタイプが, cDNA cloning により ET_A⁷⁾ と ET_B⁸⁾ の2種類存在する事が報告された. 腎臓では, 両者の受容体が存在する事が mRNA レベルにて確認されている⁹⁾. ET_A は, ET-1 に選択的であり血管平滑筋にて主に発現し血管収縮作用をおこし, ET_B は3種類のアイソフォームに非選択的で主に血管内皮にて発現し EDRF や PGI₂ の産生・遊離による血管弛緩作用をおこすと報告されている¹⁰⁾. ET-1 を, イヌ・ラットの腎動脈内に投与すると腎血流量と糸球体濾過量が著しく減少する¹¹⁾. ラットの単離灌流腎

図1 ブラジキニン拮抗剤の存在下及び非存在下での ACE 阻害剤投与時の腎血流量の増加



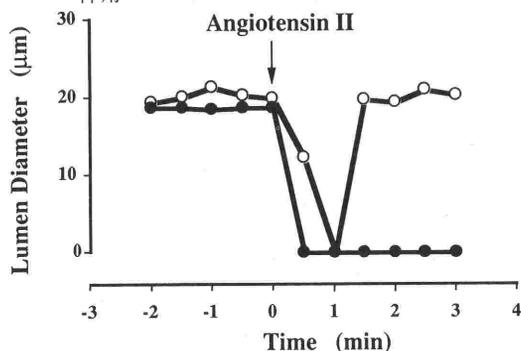
Per: ペリンドプリラート (3 μg/kg/min)

BK. A: ブラジキニン拮抗剤 (d-Arg-[Hyp³, Thi^{5,8}, d-Phe⁷]-bradykinin: 0.5 μg/kg/min)

ACE 阻害剤 (ペリンドプリラート) を麻酔イヌの腎動脈内に投与すると腎血流量は, 36 ± 5% 増加した. ブラジキニン拮抗薬を同時に腎動脈内に投与しておくると, 腎血流量の増加は 14 ± 2% に減少した.

* p < 0.05

図2 PG 及び EDRF 産生阻害時のアンジオテンシン II のウサギ単離輸入細動脈の内径に対する作用



○ : アスピリン dI-リジン (10⁻⁴M) 前処置時

● : アスピリン dI-リジン (10⁻⁴M) 及び
L-ニトロアルギニン前処置時

アスピリン dI-リジンを前処置しておく、アンジオテンシン II (10⁻⁷M) により輸入細動脈は一過性の収縮を示した。さらに L-ニトロアルギニンを同時に前処置しておく、持続的な収縮がみられた。

においても同様の結果が得られている¹²⁾。また、この作用は投与中止後も長時間持続する事が報告されている¹³⁾。ウサギより単離した輸入・輸出細動脈を用いた実験でも ET_s は両細動脈を持続的に収縮させる事が報告された¹⁴⁾。また、L-ニトロアルギニンにて EDRF の合成を抑制しておく、ET-1 の輸入細動脈収縮作用が増強される事も示されている¹⁵⁾。さらに、動物を ET-1 抗体で前処置すると、腎虚血後の腎血管収縮や腎不全の症状が緩和される事¹⁶⁾、急性腎不全の発症期には原因に関係なく患者の血漿 ET-1 濃度が高値を示す事¹⁷⁾ 等の報告より、ET-1 が急性腎不全の病因物質または悪化因子として働いている可能性が考えられている。しかしながら、さまざまな血管作動物質 (Ang II, トロンビン, バゾプレッシン, TGF-β) が ET 産生刺激になる可能性が報告されている事¹⁸⁾、反対に ET が各種内分泌臓器や中枢神経系及び交感神経終末に影響を与える事¹⁹⁾、心機能に影響を与える事²⁰⁾ 等が報告されており、ET の作用は複雑であり ET が急性腎不全の病因物質であるか否かは、さらに検討が必要である。

Arginine-Vasopressin (AVP=抗利尿ホルモン)

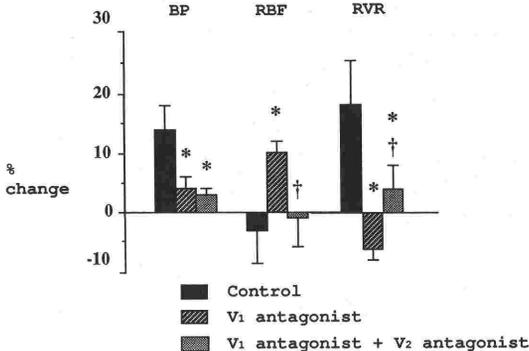
AVP は下垂体後葉より分泌され、主に腎の集

合管及び遠位皮質部尿管に作用し、アデニレートサイクレーズの活性化によりサイクリック AMP を介して尿管細胞に対する水の透過性を亢進して水の再吸収を促進する。AVP は血漿浸透圧の増加(脱水)や細胞外液量の低下(出血)の時に分泌が亢進され、体液バランスの調節に大きく関与している。このような水の再吸収は、AVP の V₂ 受容体を介して達成されている。一方、V₁ 受容体はホスホリパーゼ C を活性化し、イノシトール三リン酸による細胞内カルシウム上昇を介して血管収縮をひきおこす。従って、AVP が血圧調節及び腎血行動態の調節に関与している可能性が考えられている。麻酔イヌの腎動脈内に AVP を持続投与すると、腎血流量の低下及び腎血管抵抗値の増加が観察される。しかしながら、抗利尿作用すなわち尿量の低下は観察されにくい。これは AVP により産生が刺激された PG が抗利尿作用に拮抗するからであるとされている²¹⁾。一方、正常体液量のイヌに V₂ 拮抗剤を投与すると、尿量の著しい増加及び尿浸透圧の低下が認められるが、V₁ 拮抗剤を投与しても明らかな変化は認められない。しかしながら、脱水²²⁾、出血²³⁾ や副腎不全²⁴⁾ のような特殊な状態では AVP の分泌が亢進しており、覚醒動物の実験では、V₁ 拮抗剤の投与により、血圧及び末梢血管抵抗の低下が認められる。一方、V₂ 受容体を介して血管拡張がおこる事が報告されている²⁵⁾。著者らは、腎臓でも V₁ 拮抗剤を前投与しておく、AVP が血管拡張をひきおこす事を観察した(図3)。脱水時や副腎不全時の AVP 上昇が、V₂ 受容体を介した血管拡張をおこし、V₁ 受容体刺激による血管収縮に拮抗し、腎血行動態に有利に働いている可能性が考えられる。

アデノシン

腎臓を虚血状態にさらすと、腎内でアデノシンの産生が増加する。この増加したアデノシンは腎内でどのような働きをしているのだろうか。アデノシンをイヌの腎動脈内に持続投与すると、腎血流量は一過性の低下のち増加に転ずる²⁶⁾。このとき糸球体濾過量は低下している。この腎血流量の一過性の低下はレニン-アンジオテンシン系を抑制しておく、認められなくなり、また Ang II の濃度が低下しないように (アデノシンはレニン

図3 V_1 拮抗剤及び V_1 ・ V_2 拮抗剤の存在下及び非存在下での AVP の血圧 (BP), 腎血流量 (RBF), 腎血管抵抗 (RVR) に対する作用。



AVP (10 ng/kg/min) を麻酔イヌの腎動脈内に持続投与すると、血圧は $13 \pm 5\%$ 上昇し、腎血管抵抗は $18 \pm 7\%$ 増加した。 V_1 拮抗剤 (5 mg/kg) を前投与しておく、AVP による血圧の上昇は抑制され、腎血流量が有意に増加し、腎血管抵抗は有意に減少した。 V_2 拮抗剤 (10 mg/kg) も同時に投与しておく、AVP による腎血流量の増加及び腎血管抵抗の減少は消失した。

* $p < 0.05$ compared to control

† $p < 0.05$ compared to V_1 antagonist

分泌抑制作用がある) しておく、逆に腎血流量の低下が持続する²⁷⁾ 事により、レニン-アンジオテンシン系との相互作用が考えられている。また、アデノシンによる腎血流量増加時には腎内で表層より深層への血流再分布が認められている²⁶⁾。アデノシンによる腎血管拡張が自動性調節に影響を及ぼさない事により、著者らは輸出細動脈を選択的に拡張させていると結論した²⁸⁾。なお、この輸出細動脈の拡張は A_2 受容体を介していると報告されている²⁹⁾。一方、初期の腎血流減少時には輸入細動脈を収縮させている事が認められている。虚血時には腎内のアデノシンが増加しているが、アデノシンによる輸出細動脈の拡張は腎血流増加作用並びに糸球体濾過量減少作用をおこし、酸素の供給を増すと共に尿細管における仕事量を減少させて酸素必要量を減らす事を意味し、生理学的に意義のある事と考えられる。

アデノシンはまた tubulo-glomerular feedback の mediator であると仮定されている³⁰⁾。何らかの機序で糸球体濾過量が増加すると、尿細管腔内で NaCl の load が増加し、macula densa においてそれを感知し、その刺激によりアデノシンが放

出されて輸入細動脈を収縮させ、GFR を元のレベルに戻すという説である。しかしこの説も、アデノシンの輸出細動脈拡張作用について考慮されておらず、またアデノシンの非特異的拮抗剤のアミノフィリン投与時にも自動性調節が保たれていた事も報告されており³¹⁾、さらに解析が必要である。

プロスタグランジン

腎は他の組織と比べてプロスタグランジン (PG) の前駆物質であるアラキドン酸の含有量が多い事はよく知られている。また腎髄質における PGE_2 , $PGF_2\alpha$, PGI_2 , トロンボキサン A_2 (TXA₂) の合成も確認されている。麻酔イヌの腎動脈内に PGE_2 ³²⁾, PGI_2 ³³⁾ を持続注入すると腎血流量の著明な増加が認められるが糸球体濾過量は変化しない。ただしラットでは PGE_2 により腎血管は収縮³⁴⁾ あるいは拡張³⁵⁾ と一定の見解が得られていない。一方 $PGF_2\alpha$ は腎血流量に対し影響を与えず³⁶⁾, TXA₂ は生物学的半減期が30秒と短いため腎内に直接投与する事が困難であるが、類似の化合物を用いた実験では腎血管の収縮を引き起す事が示されている³⁷⁾。イヌの腎動脈内にアラキドン酸を注入すると腎血流量の増加をきたし³⁸⁾, 腎内血流量の変化をみると皮質表層より深層に強く³⁹⁾, いわゆる血流再分布を生じる。アラキドン酸のこの腎循環に対する作用は、PG 合成阻害剤であるインドメタシン前投与により消失する事から、PG 産生増加によるものと考えられている。ただし、アラキドン酸から腎内でいずれの PG が合成され、このような腎血流変化をきたしたのかは不明である。

麻酔イヌにおいてインドメタシンやメクロフェナメートにより PG 合成酵素であるシクロオキシゲナーゼを阻害すると、腎血流量の減少、腎血管抵抗の増大がみられる⁴⁰⁾。腎内では、表層に比べ、深層でより大きく減少がみられる。すなわち皮質深層より表層への血流再分布がおこっている。この事より PG は腎血管の basal tone の維持、特に深層のネフロンに血流に影響していると考えられる。しかしながら、覚醒動物 (イヌ⁴¹⁾, ラット⁴²⁾, ヒト⁴³⁾) ではインドメタシン投与で腎血流量は変化せず、PG は出血、麻酔、開腹手術等のストレス条件下でのみ腎血流量の維持に関与する

という考え方もある^{44), 45)}。

また最近特異性の高い TX 合成阻害剤が開発されているが、腎循環に及ぼす影響についての報告は少ない。TX 合成阻害剤ダズメグレレルが健康人ボランティアに経口投与された時、尿中、血中の TXB₂ は低下したが、このとき腎血流量に影響を与えない事が認められており、同様に著者らもイヌに TX 合成阻害剤 OKY-046 を静脈内投与したが、腎血流量は変化しなかった⁴⁶⁾。尿管を閉塞すると、腎血流量は数時間の一過性の上昇の後徐々に低下し、その低値を維持する。この腎血流量低下は腎での TXA₂ 合成亢進によるとされている。しかしながら、イヌの尿管を閉塞するのに先だって TX 合成阻害剤 OKY-046 を投与しておくと、尿中への TXB₂ の排泄は90%以上抑制されたが腎血流量の低下は抑制されなかったという報告もあり、TXA₂ の腎循環に対する重要性は未だ明らかではない。

内皮由来弛緩因子 Endothelium-derived relaxing factor(EDRF)

EDRF は主に血管内皮細胞において、血管壁に対する血流により生じる shear stress により刺激をうけ1-アルギニンから産生される。一酸化窒素(NO)がEDRFの本体であるとされ⁴⁷⁾、可溶性グアニレートサイクレスの活性化によりサイクリックGMPを介し血管拡張をひきおこす⁴⁸⁾。覚醒⁴⁹⁾及び麻酔ラット⁵⁰⁾、ラット単離腎⁵¹⁾、麻酔イヌ⁵²⁾にEDRF産生を抑制するL-ニトロアルギニンやn-モノメチル-L-アルギニンを投与すると、腎血管抵抗の増加が観察される。この事は正常腎においてもEDRFの遊離があり、このEDRFが腎血管緊張の減少の維持に働いている事を示している。EDRFを外因性に投与する事は困難であるが、EDRFの基質であるL-アルギニンを腎動脈内に投与すると腎血流量の増加が認められる事によりEDRF自身が腎血管を拡張させる事は明らかである。腎血流量の自動性調節に対しては二つの相反するデータが報告されている。すなわち、EDRF産生阻害剤の投与により、自動性調節が破壊されたとする報告⁵²⁾と自動性調節に影響を与えなかったとする報告⁵³⁾とがある。これらの結果はいずれも麻酔イヌを用いた実験であり、このような矛盾が生じた理由ははっきりしな

い。一方、慢性腎不全では血管平滑筋細胞やメザンギウム細胞のEDRFに対する反応性の低下がある事も提唱されており、いずれにせよ血管内皮での基礎的なEDRFの産生・遊離が、腎血行動態に重要な役割を果たしている事は明らかである。

心房性 Na 利尿ペプチド (ANP)

ANP は心房で合成・分泌され、血中を運ばれて腎臓に作用して利尿及びNa利尿をひきおこすと考えられている。ANPを除神経した麻酔イヌの腎動脈に投与すると、腎血流量は増加するが、この増加は均一ではなく、腎皮質表層の血流は増加せず皮質深層の血流が増加する⁵⁴⁾。この血管拡張作用は顆粒グアニレートサイクレスの活性化によるサイクリックGMPの増加に起因すると考えられている。糸球体濾過量も増加するが、これは輸入細動脈の拡張及び輸出細動脈の収縮による糸球体濾過圧の増加⁵⁵⁾と濾過係数の増加⁵⁶⁾に起因すると言われている。一方、単離した輸入・輸出細動脈に対するANPの直接作用も検討されているが一定の結果は得られていない。R. EdwardsらはANPが単離したウサギの輸入・輸出細動脈には作用がない事を報告した⁵⁷⁾。一方OhishiらはANPがイヌの輸入細動脈を用量依存的に弛緩させると報告している⁵⁸⁾。単離灌流腎を用いた実験では、血管収縮性物質を含まない灌流液を流した腎ではANPはむしろ腎血管抵抗を軽度増加させるが、血管収縮性をもつAng II、ノルエピネフリン、AVP等のホルモンやウアバイン、テトラカイン等の物質をあらかじめ灌流して腎の血管を収縮させておくと腎血管抵抗が低下するという報告がある⁵⁹⁾。しかしながら、生理学的体液調節因子としての役割については異論を唱える者もあり、今後の研究が待たれる。

おわりに

以上述べた液性因子について表1に簡単にまとめた。各液性因子は、相互に作用を及ぼしながら腎循環の調節に関与している。また、腎循環に関与していると考えられる液性因子は、上記のもの以外にもいくつか存在する。さらに、神経性因子とも多くの相互作用が知られている。腎循環調節の液性因子の今後の研究の進展が待たれる。

表1 各液性因子の外因性及び内因性の輸入・輸出細胞脈・メザンギウム細胞に対する作用

| | 外因性 | | | 内因性 | | |
|-------------------|----------|----------|--------|-------------------|------------------|--------|
| | 輸入細胞脈 | 輸出細胞脈 | メザンギウム | 輸入細胞脈 | 輸出細胞脈 | メザンギウム |
| アンジオテンシンII | (×) | × | × | × | × | × |
| PGE ₂ | ○(ラット×?) | ○(ラット×?) | ○ | ○(ストレス下) | ○(ストレス下) | ? |
| PGI ₂ | ○ | ○ | ○ | ○(ストレス下) | ○(ストレス下) | ? |
| PGF _{2α} | — | — | × | — | — | ×? |
| TXA ₂ | × | × | × | ×(尿管閉塞時) | × | ×? |
| EDRF(NO) | ○ | ○ | ○? | ○ | ○ | ○? |
| AVP | (×) | × | × | V ₁ ×? | V ₁ × | × |
| エンドセリン | × | × | × | —(?) | —(?) | —(?) |
| アデノシン | × | ○ | — | ×(虚血時) | ○(虚血時) | — |
| ANP | ○ | ×? | ○ | —(?) | —(?) | — |

○:拡張 ×:収縮 —:作用無し ? :不明

文 献

- 1) Abe, Y., Kishimoto, T., Yamamoto, K: Effect of angiotensin II antagonist infusion on autoregulation of renal blood flow. *Am. J. Physiol.*, **231**: 1267-1271, 1976
- 2) Abe, Y., Miura, K., Imanishi, M., et al.: Effects of an orally active converting enzyme inhibitor (YS-980) on renal function in dogs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, **214**: 166-170, 1980
- 3) Hall, J. E.: Regulation of glomerular filtration rate and sodium excretion by angiotensin II. *Federation Proc.* **45**: 1431-1437, 1986
- 4) Edwards, R. M.: Segmental effects of norepinephrine and angiotensin II on isolated renal microvessels. *Am. J. Physiol.*, **244**: F526-F534, 1983
- 5) Yuan, B. H., Robinette, J. B., Conger, J. D.: Effect of angiotensin II and norepinephrine on isolated rat afferent and efferent arterioles. *Am. J. Physiol.*, **258**, F741-F750, 1990
- 6) Tamaki, T., Hasui, K., Iwao, H., et al.: Prostaglandins modulate the vasoconstrictor action of angiotensin II in the isolated rabbit afferent arteriole. (abs.) *J. Am. Soc. Nephrol.* **1**: 671, 1990
- 7) Arai, H., Hori, S., Aramori, I., et al.: Cloning and expression of a cDNA encoding an endothelin receptor. *Nature*, **348**: 730-732, 1990
- 8) Sakurai, T., Yanagisawa, M., Takuwa, Y., et al.: Cloning of a cDNA encoding a non-isopeptide-selective subtype of the endothelin receptor. *Nature*, **348**: 732-735, 1990
- 9) MacCumber, M. W., Ross, C. A., Glaser, B. M., et al.: Endothelin: visualization of mRNAs by in situ hybridization provides evidence for local action. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**: 7285-7289, 1989
- 10) de Nucci, G., Thomas, R., D'Orleans-Juste, P., et al.: Pressor effects of circulating endothelin are limited by its removal in the pulmonary circulation and by the release of prostacyclin and endothelium-derived relaxing factor. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **85**: 9797-9800, 1988
- 11) Miller, W. L., Redfield M. M., Burnet, J. C.: Integrated cardiac, renal, and endocrine actions of endothelin. *J. Clin. Invest.*, **83**: 317-320, 1989
- 12) Firth, J. D., Raine, A. E. G., Ratcliffe, P. J., et al.: Endothelin: An important factor in acute renal failure? *Lancet* **ii**, 1179-1181, 1988
- 13) Goetz, K. L., Wang, B. C., Leadley, R. J. Jr., et al.: Endothelin and sarafotoxin produce dissimilar effects on renal blood flow, but both block the antidiuretic effects of vasopressin. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, **191**: 425-426, 1989
- 14) Edwards, R. M., Trizna, W., Ohlstein, E. H.: Renal microvascular effects of endothelin. *Am. J. Physiol.*, **259**: F217-F221, 1990
- 15) Itoh, S., Juncos, L. A., Nushiro, N., et al.: Endothelium-derived relaxing factor modulates endothelin action in afferent arterioles. *Hypertension*, **17**: 1052-1056, 1991
- 16) Shibouta, Y., Suzuki N., Shino, A., et al.: Pathophysiological role of endothelin in acute renal failure. *Life Sciences*, **46**: 1611-1618, 1990
- 17) Tomita, K., Ujime, K., Nakanishi, T., et al.: Plasma endothelin levels in patients with acute renal failure. *N. Engl. J. Med.*, **321**: 1127, 1989
- 18) Kohno, M., Yasunari, K., Murakawa, K., et al.: Release of immunoreactive endothelin from porcine aortic strips. *Hypertension*, **15**: 718-723, 1990
- 19) Shichiri, M., Hirata, Y., Kanno, K., et al.: Effect of endothelin -1 on release of arginine-vasopressin from perfused rat hypothalamus. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, **163**: 1332-1337, 1989
- 20) Goetz, K. L., Wang, B. C., Madwed, J. B., et al.: Cardiovascular, renal, and endocrine responses to intravenous endothelin in conscious dogs. *Am. J. Physiol.*, **255**: R1064-R1068, 1988
- 21) Grantham, J. J., Orloff, J.: Effect of prostaglandin

- E_1 on the permeability response of the isolated collecting tubules to vasopressin, adenosine 3', 5'-monophosphate and theophylline. *J. Clin. Invest.*, **47**: 1154-1161, 1968
- 22) Schwartz, J., and Reid, I. A.: Role of vasopressin in blood pressure regulation in conscious water-derived dogs. *Am. J. Physiol.*, **244**: R74-R77, 1983
 - 23) Schwartz, J., and Reid, I. A.: Effect of vasopressin blockade in blood pressure regulation during hemorrhage in conscious dogs. *Endocrinology*, **109**: 1778-1780, 1981
 - 24) Schwartz, J., Keil, L. C., Maselli, J., et al.: Role of vasopressin in blood pressure regulation during adrenal insufficiency. *Endocrinology*, **112**: 234-238, 1983
 - 25) Liard, J. F., and Spadone J. C.: Hemodynamic effects of antagonists of the vasoconstrictor action of vasopressin in conscious dogs. *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, **6**: 713-719, 1984
 - 26) Ueda, J., Abe, Y., Okahara, T., et al.: Adenine nucleotides and renal function: Special reference with intrarenal distribution of blood flow. *Osaka city med. J.*, **20**: 33-50, 1974
 - 27) Hall, J. E., Granger, J. P., Hester, R. L.: Interactions between adenosine and angiotensin II in controlling glomerular filtration. *Am. J. Physiol.*, **248**: F340-F346, 1985
 - 28) Aki, Y., Shoji, T., Hasui, K., et al.: Intrarenal vascular sites of action of adenosine and glucagon. *Jpn. J. Pharmacol.*, **54**: 433-440, 1990
 - 29) Murray, R. D., and Churchill, P. C.: Effects of adenosine receptor agonists in the isolated, perfused rat kidney. *Am. J. Physiol.*, **247**: H343-H348, 1984
 - 30) Osswald, H., Nabakowski, G., Hermes, H.: Adenosine as a possible mediator of metabolic control of glomerular filtration rate. *Int. J. Biochem.*, **12**: 263-267, 1980
 - 31) Premen, A. J., Hall, J. E., Mizelle, L., et al.: Maintenance of renal autoregulation during infusion of aminophylline or adenosine. *Am. J. Physiol.*, **248**: F366-F373, 1985
 - 32) Arendshorst, W. J., Johnston, P. A., Selkurt, E. E.: Effect of prostaglandin E_1 on renal hemodynamics in nondiuretic and volume-expanded dogs. *Am. J. Physiol.*, **226**: 218-225, 1974
 - 33) Bolger, P. M., Eisner, G. M., Ramwell, P. W., et al.: Renal actions of prostacyclin. *Nature*, **271**: 467-469, 1978
 - 34) Malik, K. U., and Nasjletti, A.: Attenuation by bradykinin of adrenergically-induced vasoconstriction in the isolated perfused kidney of the rabbit: relationship to prostaglandin synthesis. *Br. J. Pharmacol.*, **67**: 269-275, 1979
 - 35) Haylor, J., and Towers, J.: Renal vasodilatory activity of prostaglandin E_2 in the rat anesthetized with pentobarbitone. *Br. J. Pharmacol.*, **76**: 131-137, 1982
 - 36) Banks, R. O., and Jacobson, E. D.: Renal vasodilation with ureteral occlusion and prostaglandins: attenuation by histamine H1 antagonists. *Am. J. Physiol.*, **249**: F851-F857, 1985
 - 37) Feigen, L. P., Chapnick, B. M., Flemming, J. E., et al.: Renal vascular effects of endoperoxide analogs, prostaglandins, and arachidonic acid. *Am. J. Physiol.*, **233**: H573-H579, 1977
 - 38) Tannenbaum, J., Splawinski, J. A., Oates, J. A.: Enhanced renal prostaglandin production in the dog. I Effects on renal function. *Circ. Res.* **36**: 197-203, 1975
 - 39) Chang, L. C. T., Splawinski, J. A., Oates, J. A.: Enhanced renal prostaglandin production in the dog. II Effects on intrarenal hemodynamics. *Circ. Res.*, **36**: 204-207, 1975
 - 40) Lonigro, A. J., Itskovitz, H. D., Crowshaw, K., et al.: Dependency of renal blood flow on prostaglandin synthesis in the dog. *Circ. Res.*, **32**: 712-717, 1973
 - 41) Altsheler, P., Klahr, S., Rosenbaum, R., et al.: Effects of inhibitors of prostaglandin synthesis on renal sodium excretion in normal dogs and dogs with decreased renal mass. *Am. J. Physiol.*, **235**: F338-F344, 1978
 - 42) Berl, T., Raz, A., Wald, H., et al.: Prostaglandin synthesis inhibition and the action of vasopressin. Studies in man and rat. *Am. J. Physiol.*, **232**: F529-F537, 1977
 - 43) Donker, A. J. M., Arisz, L., Brentjens, J. R. H. et al.: The effect of indomethacin on kidney function and plasma renin activity in man. *Nephron* **17**: 288-296, 1976
 - 44) Swain, J. A., Heyndrickx, G. R., Boettcher, D. H., et al.: Prostaglandin control of renal circulation in the unanesthetized dog and baboon. *Am. J. Physiol.*, **229**: 826-830, 1975
 - 45) Terragno, N. A., Terragno, D. A., McGiff, J. C.: Contribution of prostaglandins to the renal circulation in conscious, anesthetized, and laparotomized dogs. *Circ. Res.*, **40**: 590-595, 1977
 - 46) Tamaki, T., Fujioka, S., Fukui, K., et al.: Effects of hemorrhagic hypotension on prostaglandin and thromboxane release in dogs. *Jpn. J. Pharmacol.*, **39** (suppl.): 197, 1985
 - 47) Furchgott, R. F. Studies on relaxation of rabbit aorta by sodium nitrite: The basis for the proposal that acid-activatable inhibitory factor from bovine retractor penis is inorganic nitric oxide, in *Vasodilation*, edited by Vanhoutte, P. M., Raven Press, New York, 401-414, 1988
 - 48) Moncada, S., Palmer, R. M. J., Higgs, E. A.: The discovery of nitric oxide as the endogenous nitrovasodilator. *Hypertension*, **12**: 365-372, 1988
 - 49) Baylis, C. P., Harton, P., Engels, K.: Endothelial derived relaxing factor controls renal hemodynamics in the normal rat. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **7**: 875-881, 1990
 - 50) Tolins, J. P., Palmer, R. M. J., Moncada, S.: Role of endothelium derived relaxing factor in regulation of renal hemodynamic responses. *Am. J. Physiol.*, **258**, H655-H662, 1990
 - 51) Radermacher, J., Forstermann, J. U., Frolich, J.

- C.: Endothelium-derived relaxing factor influences renal vascular resistance. *Am. J. Physiol.*, **259**: F9-F17, 1990
- 52) Kiyomoto, H., Matsuo, H., Tamaki, T., et al.: Effect of L-nitro-arginine, inhibitor of nitric oxide synthesis, on autoregulation of renal blood flow in dogs, *Jpn. J. Pharmacol.*, **58**: 147-155, 1992
- 53) Majid, Dewan S. A., and Navor, L. G.: Suppression of blood flow autoregulation plateau during nitric oxide blockade in canine kidney. *Am. J. Physiol.*, **262**: F40-46, 1992
- 54) Abe, Y., Tamaki, T., Fukui, K., et al.: Effects of a synthetic atrial natriuretic polypeptide on intrarenal hemodynamics in dogs. *Eur. J. Pharmacol.*, **141**: 219-224, 1987
- 55) Marin-Grez, M., Fleming, J. T., Steinhausen, M.: Atrial natriuretic peptide causes preglomerular vasodilatation and postglomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature*, **324**: 473-476, 1986
- 56) Fried, T. A., McCoy, R. N., Osgood, R. W., et al.: Effect of atriopeptin II on determinants of glomerular filtration rate in the in vitro perfused dog glomerulus. *Am. J. Physiol.*, **250**: F1119-F1122, 1986
- 57) Edwards, R. M., Weidlay, E. F.: Lack of effect of atriopeptin II on rabbit glomerular arterioles in vitro. *Am. J. Physiol.*, **252**: F317-F321, 1987
- 58) Ohishi, K., Hishida, A., Honda, N., et al.: Direct vasodilatory action of atrial natriuretic factor on canine glomerular afferent arteriole. *Am. J. Physiol.*, **255**: F415-F420, 1988
- 59) Camargo, M. J. F., Kleinert, H. D., Atlas, S. A., et al.: Ca-dependent hemodynamic and natriuretic effects of atrial extract in isolated rat kidney. *Am. J. Physiol.*, **246**: F447-F456, 1984