

特 集

体液と循環調節に対する Vasopressin の作用とその中枢性調節機序

木村 時久*

1. はじめに

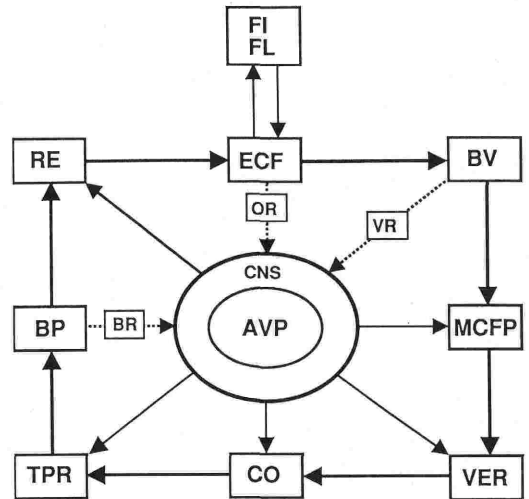
体液や循環系の恒常性は主として交感神経系による心血管系の調節と腎におけるレニン-アンジオテンシン-アルドステロン (RAA) 系およびバゾプレッシン (AVP) による水電解質代謝の調節と食塩や水分の摂取により維持されている。また、体液の内部環境の変化は頸動脈や大動脈弓の高圧系にある圧受容体と心房等の低圧系にある容量受容体で感知し、求心路 (舌咽、迷走神経) を介して延髄の血管運動中枢にいたる。この情報はさらに視床下部の高位の中枢で制御され液性または神経性因子を介して再び末梢にフィードバックされる。また、体液の浸透圧の変化は視床下部の浸透圧受容体で感知され、直接中枢に伝達されて、AVP 分泌や飲水行動を制御する。

これらの調整系の内、AVP は視床下部で産生され、その分泌が圧、容量および浸透圧受容体により調節を受け、心血管系 (V_1 受容体) や腎水電解質代謝 (V_2 受容体) に関与する多彩な生理作用を持つホルモンである (図 1)。また、AVP は RAA 系や心房性 Na 利尿ホルモン (ANP) の分泌調節にも関係する事が知られている¹⁾²⁾。しかし、AVP の循環系に対する生理作用や分泌調整の詳細については不明の点が多い。

本稿では AVP の心血管系および ANP 分泌に対する作用と脳内神経伝達物質の AVP 分泌と血圧調節に対する作用について我々の実験結果を中心に述べる。

2. AVP と循環調節

通常、AVP は V_1 受容体 (V_1R) を介して末梢血管抵抗の増大を来すが、圧反射の増強や心臓に直接作用して心拍出量の低下を来すため、その昇圧作用は弱いと云われている³⁾。他方、 V_2R は腎以外の心血管系にも存在し循環系の調節に関与する事が知られている⁴⁾。特に AVP の圧反射の増強作用は延髄の V_2R を介した作用と云われている⁵⁾。



AVP: Arginine Vasopressin, BP: Blood Pressure, BR: Baroreceptor, BV: Blood Volume, CNS: Central Nervous System, CO: Cardiac Output, ECF: Extracellular Volume, FI: Fluid Intake, FL: Fluid Loss, MCFP: Mean Circulatory Filling Pressure, OR: Osmoreceptor, RE: Renal Excretion, TPR: Total Peripheral Resistance, VER: Venous Return, VR: Volume Receptor.

図 1 AVP の循環系に対する作用と分泌調節

*東北大学医学部第二内科

従来の AVP の心血管系に対する検討は外因性に投与した AVP の効果を見たものが多く、内因性に分泌された AVP の作用を検討したものは少ない。特に、V₂R の循環系に対する作用を検討する場合は腎の V₂R による体液量の変化が影響し、AVP の心血管系に対する正しい評価が出来ない。

本実験では、これらの問題点を除くために、麻酔下に両側腎摘出犬を用いて AVP の V₁ および V₂R を介した循環系に対する作用を検討した。

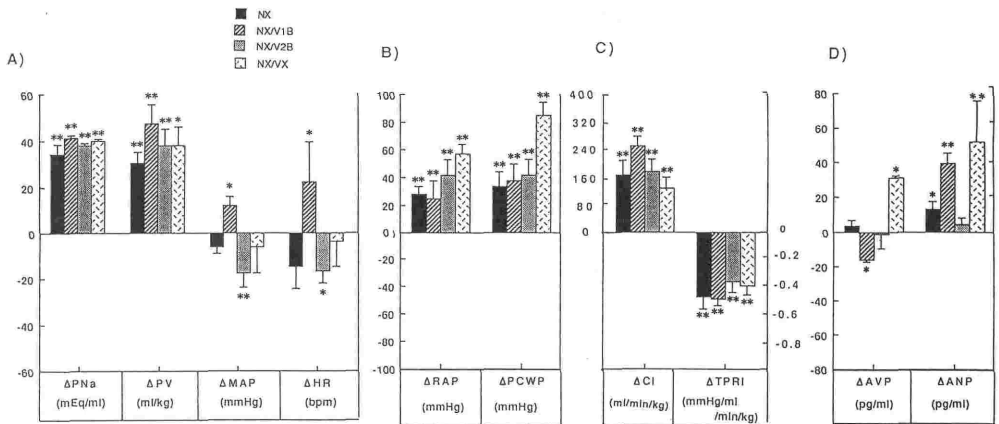
方法：実験 I は両側腎摘出 (NX) 下に、0.95 M NaCl (HS) を投与した群、HS に V₂ 拮抗剤 (B) (OPC-31260, 大塚製薬⁶) を投与した群 (NX/V₂B)、HS に V₁B (OPC-21268, 大塚製薬⁷) を投与した群 (NX/V₁B) の 3 群と NX 下に両側迷走神経の切断 (VX) を行い HS を加えた群 (NX/VX)

の 4 群で行った。実験 II は NX は行わずに、HS (IN) と HS に V₂B を投与した (IN/V₂B) 2 群について行った。上記の各実験中、平均血圧 (MAP)、心拍数 (HR)、右心房圧 (RAP)、肺動脈楔状圧 (PCWP)、心拍出量 (CI)、平均循環充溝圧 (MCFP)、循環血漿量 (PV)、血中 AVP (P_{AVP}) と ANP (P_{ANP}) および血清浸透圧 (Posm) と Na 濃度 (P_{Na}) の測定を行った。

結果：実験 I の基礎値は表 1 に示す如くで、各種心血管機能と P_{AVP} と P_{ANP} に群間に有意差はない。V₁B を投与すると MAP と HR は増加するが、V₂B では反対に減少した。この時、各々の心血管機能の変化に群間では有意差はないが、V₁B では CI の増加と TPR 減少傾向が認められた。しかし、V₂B 群では CI の減少は認められないが TPR の増加傾向が生じた。また、MCFP

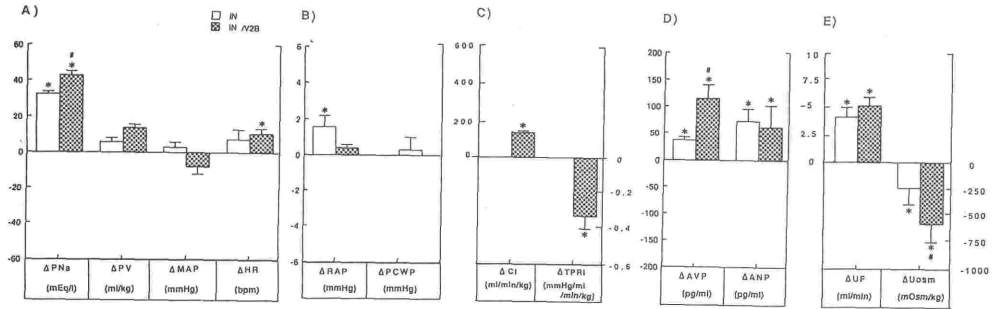
表 1 実験 I, II の基礎値

	NEX			Intact	
	VEH	V ₂ B	V ₁ B	VEH	V ₂ B
MABP (mmHg)	107±8.4	97±6.4	106±9.3	124±4.6	112±10.0
HR (bpm)	136±10.6	154±28.0	130±4.0	122±4.0	122±11.1
CI (l/kg/min)	0.19±0.05	0.16±0.01	0.14±0.02		0.20±0.03
RAP (mmHg)	1.0±0.1	1.0±0.5	0.0±0.5	0.3±0.5	1.5±0.8
PCWP (mmHg)	2.0±1.0	1.5±0.8	5.2±2.5		2.7±0.3
TPRI (mmHg/ml/kg/min)	0.60±0.1	0.60±0.08	0.79±0.18		0.59±0.12
Posm (mOsm/kg)	295±2.7	299±6.7	302±0.9	292±1.6	281±3.1
PV (ml/kg)	59.3±3.5	65.5±6.6	58.8±6.6	67.2±2.6	57.3±4.6
AVP (pg/kg)	52.8±10.6	41.1±2.2	57.8±11.5	13.0±1.5	13.9±8.3
ANP (pg/ml)	66.6±11.7	56.7±9.8	122.0±29.5	99.0±32.2	40.0±20.1



略字は文中に示す *P<0.05 および **P<0.01、基礎値に対する変化

図 2 腎摘出犬の V₁ および V₂ 受容体の心血管作用



略字は文中に示す * P < 0.05、基礎値に対する変化。# < 0.05、IN群に対する変化

図3 非腎摘出犬の V₂ 受容体の心血管作用

には3群間(NX;12.4±0.9, NX/V₂B;13.2±0.7, NX/V₁B;11.3±0.4 mmHg)で有意差は認められなかった. いずれの群でも P_{Na} は著明に増加したが, P_{AVP} の増加は認められなかった. P_{ANP} の増加は V₂B 以外の2群でのみ生じた. また, VXにより P_{AVP} は P_{Na} に反応して正常に増加した(図2 A, B, C, D). 実験IIにおける各群の基礎値は表1に示す如くである. HSにより P_{Na} の増加と共に P_{AVP} と P_{ANP} は増加するが, PVは増加しない. V₂Bにより MAPは変化しないが, HRの増加と RAPの減少が認められた. また, 尿浸透圧(U_{osm})の減少と分時尿量(UF)の増加と共に, P_{Na} と P_{AVP} は一層増加した. しかし, P_{ANP} には増加は認められなかった(図3 A, B, C, D, E).

考察: 実験Iの結果より, 高張食塩水刺激により生じた AVP 分泌は V₁R 介して MAP と HR を減少させるが, V₂R を介してはそれらを増加させると考えられる. これらの変化は計測した各心血管機能には統計学的には有意差はないものの, V₁R による心機能の抑制と V₂R によるその促進作用によるものと考えられる. また, V₁B と V₂B 投与により MCFP に変化が生じない事は AVP が静脈系のコンプライアンスに直接作用して CI に影響しない事を示唆している.

実験IIに見られる V₂B 投与後の HR の増加は RAP の減少に伴う2次的変化で V₂R を介した圧反射の増強説⁵⁾ は前述の実験Iの結果より否定的である.

NX による AVP 分泌の浸透圧刺激に対する減弱や腎科経求心路の刺激による AVP 分泌は既に

Quillen や Day により報告されている⁸⁾⁹⁾. 本実験では VX により AVP が正常化する事から容量受容体を介した AVP 分泌の抑制作用と考えられる.

ANP 分泌は P_{AVP} にも影響されるが, 同時に循環動態の変化による影響を受けている. 従って, AVP の ANP 分泌調節に対する作用は直接作用よりはむしろ心血管系を介した2次的なものと考えられる.

3. AVP 分泌の中枢性調節

体液量や浸透圧の変化は末梢の受容体を介して中枢神経系に伝わり, 脳内の神経伝達物質とホルモンの分泌や代謝に影響する. その結果, AVP 分泌や交感神経系の活性に変化が生じ体液や循環系の恒常性が維持される.

現在, 末梢循環系の変化が脳内の物質代謝にどの様に影響するかは良く理解されていないが, 脳内に投与したホルモンや薬剤の AVP 分泌や心血管系に対する作用についてはある程度明らかにされている.

以下, 主として麻酔下にイヌ(一部は無麻酔ラット)の脳室内(ICV)に下記のホルモンや薬剤を投与した時の AVP 分泌と血圧調節に対する作用について述べる.

カテコールアミン: ICV に投与したノルアドレナリン(Nor)は AVP 分泌および MAP と HR を低下させる. これはレセプターのレベルで検討すると α₁R は AVP 分泌と交感神経活性を高めるが, α₂R はそれらに抑制的に作用する. また, βR は MAP を下げる様に作用するが, AVP 分

泌を刺激しない¹⁰⁾¹¹⁾。従って、Nor に対する AVP 分泌や血圧の反応性の相違はいずれの受容体が優位の状態にあるかにより異なる。ICV に投与したドーパミン (DA) は MAP と AVP 分泌を抑制する様に作用する。また、DA₂ 作用を示すブロモクリプチンの投与では MAP は低下するが、AVP 分泌は高まる¹²⁾。この事は DA による MAP と AVP 分泌の低下は DA が脳内で Nor に変化する可能性や DA₁ が DA₂ の作用に拮抗する可能性等を示唆している。

アセチルコリン (Ach) : Ach はエゼリンと共に ICV に投与すると AVP 分泌と MAP および HR を増加させる。同様な作用はカルバコールの単独投与にて生ずる。Ach のムスカリン作用を示すオキシトレモリンでは MAP は低下するが、AVP 分泌の増加は生じない。他方、Ach のニコチン作用を示すニコチンの投与では MAP と AVP 分泌が増加する¹³⁾。この事は Ach の作用は主としてニコチン作用を介して生ずるものと考え

られる。

アンギオテンシン II (Ang II) : Ang II はイヌを用いた実験では ICV 投与により AVP 分泌を増加させるが、MAP の増加は生じない。しかし、末梢に高張食塩水を投与すると ICV に投与した Ang II は AVP 分泌と共に MAP の増加を来す。すなわち、Na 負荷の状態では Ang II は AVP 分泌と共に交感神経系の活性を増強する¹⁴⁾。

ANP : ICV に投与した ANP は MAP と HR には直接作用しないが、AVP 分泌には抑制的に作用する。また、ANP の中枢神経系を介した Na 利尿作用は認められない⁵⁾。

γ-アミノ酪酸 (GABA) : ラットでは ICV 投与した GABA は AVP 分泌と MAP の基礎値には直接影響しないが、末梢高張食塩水刺激による AVP 分泌を抑制する。しかし、高張食塩水投与により生ずる MAP の上昇は抑制しない。他方、出血刺激による AVP 分泌の増加は GABA にては抑制されない¹⁵⁾。この事は、視床下部近傍の

表2 種々のホルモン, 神経伝達物質, 浸透圧活性物質の中枢作用

	AVP release	Blood pressure	Reference
1. Catecholamines			
Noradrenaline (α ₁ , α ₂ , β)	(↓)	(↓)	(10)
Methoxamine (α ₁)	(↑)	(↓)	(11)
Clonidine (α ₂)	(↓)	(↑)	(10)
Guanabenz (α ₂)	(↓)	(↓)	(21)
Isopreterenole (β)	(↓)or(～)	(↓)	(10)
Dopamine (D ₁ , D ₂)	(↓)	(↓)	(12)
Bromocriptine (D ₂ >D ₁)	(↑)	(↓)	(12)
2. Cholinergic agonists			
Oxotremoline (muscarinic, M)	(～)	(↓)	(13)
Nicotine (nicotinic, N)	(↑)	(↑)	(13)
Carbachol (N>M)	(↑)	(↑)	(13)
Acetylcholine (N, M)	(↑)	(↑)	(13)
3. Angiotensin II	(↑)	(↑)	(14)
4. ANP	(↓)	(↓)	(15)
5. GABA	(↓)	(～)	(16)
6. Ecdothelin	(↑)	(↑)	(17)
7. Interleukin-1β	(↑)	(↑)or(↓)	(18)
8. Osmotic substance			
NaCl	(↑)	(↑)	(19)
Glucose	(↑)	(↑)	(19)
Mannitol	(↑)	(～)	(19)
Urea	(～)	(～)	(19)
9. Enkephalin (M and L)*	(↓)	(↑)	(20)

*peripheral administration

GABA 作動性ニューロンは主として AVP 分泌の浸透圧調節に関与するが血圧調節には関与しない事を示唆するものと思われる。

エンドセリン (ET): ラットでは ICV に投与した少量の ET (0.14 Pmol) は AVP 分泌を増強しないが, MAP と HR を増強させる。しかし, 多量の ET (1.4 Pmol) は著明な AVP 分泌と共に MAP と HR の一層の増加を来す。すなわち, ET は中枢性に AVP 分泌と交感神経活性を促進する。

インターロイキン 1-β (1L-1β): ラットでは ICV 投与した 1L-1β は少量 (0.173 Pmol) では AVP と ACTH 分泌の増加と共に MAP と体温の増加を促進する。他方, 多量の 1L-1β (8.63 Pmol) は AVP と ACTH 分泌を増強するが, MAP や体温は低下させる。また, 1L-1β の MAP に対する作用以外はインドメサシンの前投与で完全に抑制される¹⁸⁾。この事は 1L-1β の心血管系に対する作用以外はプロスタグランデン系を介して生ずる事を示唆している。

その他, 浸透圧活性物質やオピオイドホルモンの AVP 分泌や血圧調節に対する作用は上記薬剤とホルモンの作用と共に表 2 にまとめて示した。

4. おわりに

以上, AVP の V₁ および V₂R の循環系に対する作用と脳内神経伝達物質の AVP 分泌と血圧調節に対する作用について述べた。しかし, 現在, 末梢循環系の変化が脳内神経伝達物質の代謝にどの様に関与するかは明かではなく, 今後これらの点を解明する事が大切となる。

文 献

- 1) Johnson, M. D., Kinter, L. B., and Beeukes, R.: Effects of AVP and DDAVP on plasma renin activity and electrolyte excretion in conscious dogs. *Am. J. Physiol.* 250:F66-F70, 1979.
- 2) Inoue, M., Kimura, T., Ota, K. et al.: Effects of vasopressin on atrial natriuretic peptide release and renal function in dogs. *Am. J. Physiol.* 255: E449-E455, 1988.
- 3) Cowley, Jr., A. W., Liard, J. F., Skelton, M. M., et al.: Vasopressin-neural interactions in the control of cardiovascular function. In: R. W. Schrier (eds) *Vasopressin*. Ravan press. New York. pp. 1-10, 1985.
- 4) Liard, J-F.: Cardiovascular effects associated with antidiuretic activity of vasopressin after

- blockade of its vasoconstrictor action in dehydrated dogs. *Circ. Res.* 58:631-640, 1986.
- 5) Unger, T., Rohmeiss, P., Demmert, G. et al.: Differential modulation of the baroreceptor reflex by brain and plasma vasopressin. *Hypertension* 8 [suppl II]: II-157~II-162, 1986.
- 6) Yamamura, Y., Ogawa, H., Yamashita, H., et al.: Characterization of a novel aquaretic agent, OPC-31260, as an orally effective, nonpeptide vasopressin V₂ receptor antagonist. *Br. J. Pharmacol.* 105:787-791, 1992.
- 7) Yamamura, Y., Ogawa, H., Chihara, T., et al.: OPC-21268, an orally effective, nonpeptide vasopressin V₁ receptor antagonist. *Science*, 252:572-574, 1991.
- 8) Quillen, E. W., Skelton, M. M., Rubin, J., et al.: Osmotic control of vasopressin with chronically altered volume states in anephric dogs. *Am. J. Physiol.* 247 (Endocrinol. Metab. 10): E355-E361, 1984.
- 9) Day, T. A., and Ciriello, J Afferent renal nerve stimulation excites supraoptic vasopressin neurons. *Am. J. physiol.* 249 (Regulatory Jutly rotiul Comp. Physiol 18). R 368-R371, 1985.
- 10) Kimura, T., Share, L., Wang, B. C., et al.: The role of central adrenoceptors in the control of vasopressin release and blood pressure. *Endocrinology*, 108:1829-1836, 1981.
- 11) Kimura, T., Shoji, M., Iitake, L., et al.: The role of central α₁- and α₂-adrenoceptors in the regulation of vasopressin release and the cardiovascular system. *Endocrinology*, 14:1426-1432, 1984.
- 12) Kimura, T., Share, L., Wang, B. C., et al.: Central effects of dopamine and bromocriptine on vasopressin release and blood pressure. *Neuroendocrinology*, 33:347-351, 1981.
- 13) Kimura, T., Ota, K., Iitake, K., et al.: The role of central catecholaminergic and cholinergic neurons, and the brain reninangiotensin system in AVP release and cardiovascular function. *Ther. Res.* 8:1582-1595, 1988.
- 14) Shoji, M., Kimura, T., Matsui, K., et al.: Role of intracerebral angiotensin receptors in the regulation of vasopressin release and the cardiovascular system. *Neuroendocrinology*, 43:239-244, 1986.
- 15) Shoji, M., Kimura, T., Matsui, K., et al.: Effects of centrally administered atrial natriuretic peptide on renal functions. *Acta Endocrinologica (Copenh)*, 115:433-440, 1987.
- 16) Kimura, T., Yamamoto, T., Ota, K., et al.: The roles of GABA in the central regulation of AVP release and blood pressure in hypertonic saline infusion and hemorrhage. *J. Auton. Nerv. Syst.* (in press) 1993.
- 17) Yamamoto, T., Kimura, T., Ota, K., et al.: Central effects of endothelin-1 on vasopressin release, blood pressure, and renal solute excretion. *Am. J. Physiol.* 262:E856-E862, 1992.
- 18) Kimura, T., Yamanoto, T., Shoji, M., et al.: Central effects of interleukin-1 on blood pressure, thermoregulation, and the release of vasopressin,

- ACTH and atrial natriuretic peptide. The Neurohyophys: A window on brain function. The Annals of the New York Academy of Science. 1992 (in press).
- 19) Iitake, K., Kimura, T., Ota, K., et al.: Responses of vasopressin, atrial natriuretic peptide, and blood pressure to central osmotic stimulation. *Am. J. Physiol.* 257:E611-E616, 1989.
- 20) Matsui, K., Kimura, T., Ota, K., et al.: Attenuation of the osmotic release of vasopressin by neuropeptides in dogs. *Am. J. Physiol.* 256: E270-E276, 1989.
- 21) Ota, K., Kimura, T., Shoji, M., et al.: Effects of intracerebroventricular administration of adrenoceptor-agonists on the regulation of renal water and electrolytes handling through endocrine, renal and hemodynamic function. *Tohoku J. Exp. Med.* 162:27-39, 1990.

Effects of vasopressin (AVP) on cardiovascular function and of central regulatory mechanisms on AVP release and blood pressure.

Tokihisa Kimura

The Second Department of Internal Medicine
Tohoku University School of Medicine,
1-1 Seiryochō, Aobaku Sendai 980, Japan

The present study was undertaken not only to investigate effects of vasopressin (AVP) release in response to iv infusion of hypertonic NaCl on cardiovascular function and atrial natriuretic peptide (ANP) release via V_1 or V_2 receptor in anesthetized anephric dogs, but also effects of hormones and neurotransmitters in the brain on AVP release and blood pressure in dogs or rats.

V_1 receptors decreased cardiac output (CO) and heart rate (HR) with increased total peripheral resistance (TPR), thereby resulting in decreased mean arterial blood pressure (MAP). V_2 receptors increased MAP and HR with decreased TPR, but did not affect CO. AVP release in response to hypertonic NaCl was attenuated in anephric state, but bilateral vagotomy restored the AVP response to

osmotic stimulation. ANP release was influenced by changes in plasma AVP, blood volume and cardiovascular function.

Norepinephrine given intracerebroventricularly (icv) increased AVP release and MAP via α_1 adrenoceptors, but decreased them via α_2 adrenoceptors. Isoprenaline decreased MAP, without any changes in AVP release, and dopamine depressed AVP release and MAP. Icv acetylcholine elevated AVP release and MAP via its nicotinic receptors, but depressed them via its muscarinic receptors. Icv angiotensin II increased AVP release and MAP under iv infusion of hypertonic saline. Icv endothelin and interleukin also increased AVP release and MAP, but ANP decreased AVP release without changes in MAP.