

## 内分泌系よりみた循環調節

出村 博\*, 成瀬 光栄\*, 成瀬 清子\*  
新井 桂子\*, 今城 俊浩\*

### はじめに

今世紀の初めに提唱されたホルモン（ギリシャ語の“刺激する”）は一つの器官から分泌されて血中に入り、標的器官に達して作用を発揮する化学的情報伝達物質のことで、この様式を内分泌（Endocrine）と定義した。ところが今世紀の後半に傍分泌（Paracrine）、自己分泌（Autocrine）、さらに細胞分泌（Intracrine）など多様な情報伝達様式の存在が明らかになった。他方、神経系からの神経伝達物質、免疫系からのサイトカインも内分泌系と密接に関連して生体の恒常性を維持していることも解明され、これらも広義のホルモンとみなしてもよいとの考えが定着しつつある。敷衍すれば、今やほとんどすべての臓器は内分泌器官と云っても過言ではない。

特に1980年以降、心臓、血管系自身がレニン、アンジオテンシン、ナトリウム利尿ペプチド、エンドセリン、一酸化窒素（NO）やアドレノメデュリンなどの多数のホルモンを産生、分泌して、内分泌器官として循環動態の調節に重要な役割を担っていることが明らかとなり、私たちは2年前からこのような研究領域を新しく CVEM（Cardiovascular endocrinology and metabolism）と名付け新しく学会も創立した。さらに最近ではこれら循環調節ホルモンの受容体、その異常による高血圧、動脈硬化や心不全などの病態生理が分子生物学的に解明され、循環調節ホルモン関連薬物も開発され、臨床応用されるに至っている。本論文ではこれら新しいホルモンによる循環調節とその破綻、さらに治療の可能性などについて、以下の5つの

項目別に概括する<sup>1)</sup>。

### レニン・アンジオテンシン系

レニン・アンジオテンシン系が血圧および体液量調節を介して循環動態の恒常性維持に重要な役割を担う事はよく知られている。通常、レニン・アンジオテンシン系としては腎傍糸球体細胞から血液中に分泌され全身に作用する腎レニン・アンジオテンシン系がその中心的な役割を担うと考えられてきたが、最近になり各種の腎外組織中にもレニン・アンジオテンシン系の存在が証明され、特に、降圧剤として汎用されている ACE 阻害薬が正および低レニン性高血圧においても降圧効果を発揮するとの事実から、血管壁レニン・アンジオテンシン系の役割が注目されている。血管壁にはレニン、アンジオテンシノーゼン（特に血管外膜脂肪組織）、アンジオテンシン II、アンジオテンシン変換酵素（ACE（血管内皮細胞）、AT I 受容体が存在しており、局所でのアンジオテンシン II 産生とその作用発現が可能である（図1）。

アンジオテンシン II は血管平滑筋細胞の肥大と増殖に重要な役割を担うが、その際、1) PDGF-A, TGF  $\beta$ , bFGF などの細胞増殖因子の mRNA 発現亢進<sup>2)</sup>, 2) プロトオンコジーン<sup>3)</sup>の増加<sup>3)</sup>, 3) カテコラミンやエンドセリンの遊離促進, 4) 細胞内 pH の変化などの多様な機序を介して vascular growth に関与すると考えられている。アンジオテンシン II が血管平滑筋細胞の肥大をきたすか増殖をきたすかはこれら各種因子のバランスや A II 受容体サブタイプの変化などが関与すると考えられている。

バルーンカテーテルにより血管内皮を機械的に

\*東京女子医科大学第二内科

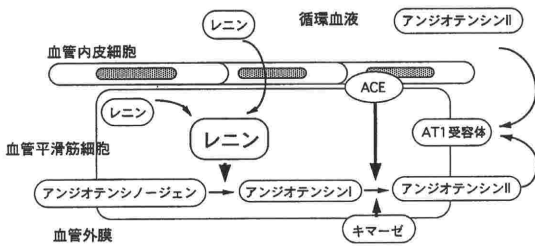


図1 血管壁レニン・アンジオテンシン系の構成要素

傷害すると、内膜の著明な増殖、肥厚を生じるが、病変部位ではアンジオテンシノーゼン mRNA 発現<sup>4)</sup>と血管壁組織中 ACE 活性の増加、AT I 受容体発現の亢進が認められる<sup>5)</sup>。この様なモデルで ACE 阻害薬や AT I 受容体拮抗薬を投与すると内膜増殖の阻害を認める事から、局所アンジオテンシン II が主要な役割を担う事が示唆される。アンジオテンシン II が血管平滑筋細胞の増殖に加えて中膜からの遊走を促進する事も示唆されている。

近年、アンジオテンシン II 受容体に関する研究が飛躍的に進歩した。アンジオテンシン II の作用の多くは AT I 受容体を介する事が明らかにされており、事実、正常血管ではほぼ100%が AT I 受容体であるのに対し、傷害血管では約10~20%が胎生期と同様の AT II 受容体である事<sup>6)</sup>が示されており、AT I 受容体を介するアンジオテンシン II の作用に拮抗的に作用すると考えられているが、逆の作用を示唆する報告もあり、今後の検討が必要である。

以上述べた如く、血管壁にはレニン・アンジオテンシン系の各構成因子が存在しており、内皮傷害時にはその活性が亢進する結果、血管平滑筋細胞の増殖、遊走の促進により内膜の増殖、動脈硬化、血管壁リモデリングが生じる。これらの血管の構造的変化を通して組織レニン・アンジオテンシン系は循環動態、局所循環に影響している。

### ステロイド受容体・ナトリウムチャンネルと高血圧症

アルドステロンの作用である腎尿細管での Na 再吸収は、その特異的受容体であるミネラルコルチコイド受容体およびナトリウムチャンネルを介して発現する。1987年にはヒトのミネラルコルチコ

イド受容体 cDNA がクローニングされ、続いて第4染色体の4q, 31, 1にマッピングされ、ミネラルコルチコイド受容体の遺伝子解析が可能になった。さらにミネラルコルチコイド受容体以降の機構の1つであるアミロライド感受性ナトリウムチャンネルは  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  サブユニットから構成される四量体とアミロライド結合蛋白 (ABP) より構成されることが明らかになり、このチャンネルは腎尿細管細胞の管腔側に位置し、アルドステロンにより制御され、ナトリウムの受動輸送を担っていることが明らかにされた (図2, 3)<sup>7)</sup>。

#### (1) 偽性低アルドステロン症

本症は通常生後7ヶ月以前の乳児期に、口渇感の欠如、尿中への多量のナトリウム喪失による脱水で発症し、著明な低ナトリウム血症、高カリウム血症、代謝性アシドーシス、高レニン血症、高アルドステロン血症を示し、尿中アルドステロン排泄も著増しているが、腎機能、副腎機能は正常である。現在までに約100例が報告されており、その約1/5は家族性で、常染色体性優性または劣性の遺伝形式を示す。本症患者のすべてにおいて、腎尿細管でのアルドステロン不応症が認められるが、汗腺、唾液腺や腸管など、他のミネラルコルチコイド標的組織におけるアルドステロン不応症を伴う症例も報告されている。

著者らは偽性アルドステロン症の孤発例5例のミネラルコルチコイド受容体 (MR) 遺伝子の解析を行い、さらにアミロライド感受性ナトリウムチャンネルのサブユニット ( $\alpha$ ENac) cDNA の解析を行った。

まず MR のシークエンス法では5例中1例で immunogenic domain に180番目のアミノ酸がイソロイシンからバリンに置換される点変異を、4例で241番目のアミノ酸がアラニンからバリンに置換される点変異が同定された。これらの MR に見出された遺伝子多型が、本症におけるナトリウム再吸収機構の異常に関与する可能性は否定できないが、疾患の直接の原因となる異常とは考えられない。

そこで  $\alpha$ ENac, cDNA 解析をすすめたところ、5例中4例で C 末端近くのアミノ酸置換を伴う点変異 (A<sup>2086</sup>→G<sup>2086</sup>), Thr<sup>663</sup>→Ala<sup>663</sup> を同定したが、正常人にもアミノ酸置換を認め、その頻度はヘテロ接合体、ホモ接合体それぞれ31%と64%で

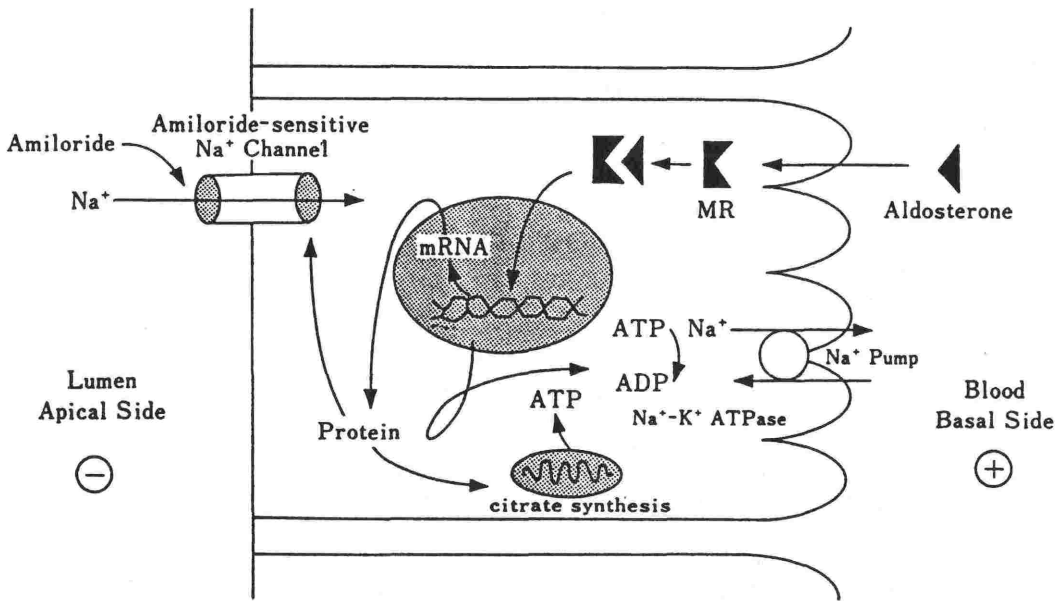


図2 遠位尿管におけるナトリウム再吸収機構

アルドステロンは、細胞質に存在しているミネラルコルチコイド受容体と結合する。次いで、このリガンド受容体複合体は、核内に移行し、アルドステロン誘導蛋白 (AIP) 遺伝子のプロモーター領域のミネラルコルチコイド反応部位 (MREs) に結合し、アミロライド感受性ナトリウムチャネルや他の AIP の転写効率を調節する。(新井桂子ら文献<sup>7)</sup>)

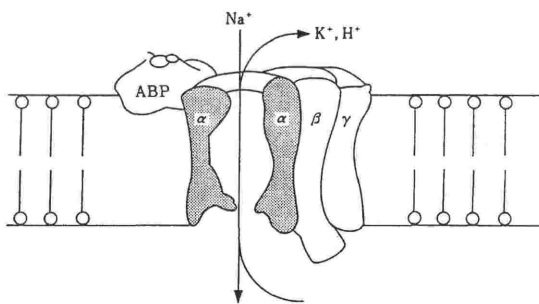


図3 アミロライド感受性ナトリウムチャネルの予想構造  
アミロライド感受性ナトリウムチャネルは  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  サブユニットから構成される四量体とアミロライド結合蛋白より構成されると考えられる。このチャネルは腎尿管細胞の管腔側に位置し、アルドステロンにより制御され、ナトリウムの受動輸送を担っている。(新井桂子ら文献<sup>7)</sup>)

あった。これらの点変異がナトリウムチャネル機能を変化させ、疾患の原因となり得るのか、それともナトリウムチャネルの機能に影響を与えない遺伝子多型であるのか、さらに検討を要する。

(2) Liddle 症候群

本症候群は1963年に Liddle によって報告された疾患である。高血症、低カリウム血症、代謝性アルカローシス等の原発性アルドステロン症と同じ臨床像を示すが、レニン・アルドステロン系は遂に抑制されている。常染色体優性遺伝であり、腎移植により臨床像は完全に正常化することが明らかとなった。

1994年に米国の Shimket らは Liddle 症候群5家系のアミロライド感受性ナトリウムチャネル  $\beta$  サブユニット遺伝子の分析を行い、1) 564番, 589番のアミノ酸の点変異による停止コドンの早期出現, 2) 592番のアミノ酸部位の挿入変異, 3) 594番のアミノ酸部位の欠質変異による frameshift などにより、サブユニット C 端側が通常より短い蛋白に翻訳されていることを発見した。これらの遺伝子異常がナトリウムチャネルの機能異常を来し、ナトリウム再吸収亢進、体液量の増加により高血圧を来すことを明らかにした (図4)。また本邦における Liddle 症候群の家系の解析ではアミロライド感受性ナトリウムチャネル  $\gamma$

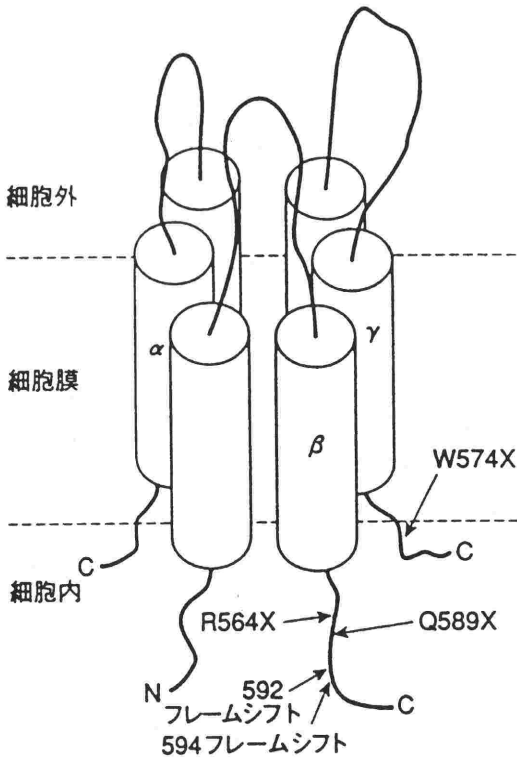


図4 上皮型 Na チャネルの模式図と Liddle 症候群における変異 (佐々木成文献<sup>9)</sup>)

サブユニット遺伝子の594番目のアミノ酸の点変異によるナトリウムチャネルの活性亢進が認められ、本症の高血圧発症におけるγサブユニットの関与も明らかとなった。さらにチャネルのミスセンスによって起こる Liddle 症候群もみつけられている<sup>9)</sup>。

### エンドセリンファミリー

エンドセリン (ET) は血管内皮細胞が産生する最も強力な血管収縮ペプチドである<sup>10,11)</sup>。ET-1, ET-2, ET-3 の3種のファミリーが発見されているが、後二者の病態生理学的意義は不明である。ヒト ET-1 遺伝子の5'上流域にはアンジオテンシンⅡ、バソプレッシン、トロンピン、カルシウムイオン、TGF-β、サイトカイン、エンドトキシンなどが作用する領域があり、遺伝子発現が促進される。更に、ずり応力や低酸素などの物理化学的因子でも促進される。一方、一酸化窒素、Na利尿ペプチドはcGMPを介してET遺伝子の

発現を抑制する。

ET受容体にもA, Bの2種類があり、前者はET-1, ET-2に選択的で、後者はET-1, ET-2, ET-3に対して同等の親和性を示す。ETA受容体は大動脈の中、外膜に最も多く、ETB受容体は脳に多い。血管平滑筋細胞には主にETA受容体が存在するが、ETB受容体も存在する。ET-1は血管平滑筋細胞のETA受容体に作用し、血管収縮を生じるが、一部は血管内皮細胞のETB受容体に作用してプロスタサイクリンや一酸化窒素などの血管弛緩因子を産生し血管拡張を来す。最近では血管平滑筋のETB受容体も血管収縮に関与する事が示されている。その他、血管平滑筋細胞や線維芽細胞の増殖促進、中枢性の交感神経活性亢進、心臓の陽性変時、変力作用、腎血流量、腎糸球体濾過量の減少、バソプレッシン、アルドステロン、カテコラミン分泌促進などの作用により、血圧上昇、血管壁の構造変化を来す<sup>12,13)</sup>。一方、Na利尿ペプチドの分泌亢進、レニン分泌の抑制、腎でのバソプレッシン作用の拮抗、血管内皮由来弛緩因子の分泌促進などにより昇圧に拮抗する(図5)。

血中ET-1は各種の心血管、腎疾患にて高値を示す。本態性高血圧症<sup>4)</sup>ではWHO分類の第Ⅱ、Ⅲ期になると高値を示す。ET-1は高血圧の原因というよりはその進展、増悪因子と考えられる。透析患者のエリスロポエチン治療<sup>14)</sup>や臓器移植の際のシクロスポリン治療に伴う高血圧にもET-1が関与する。動脈硬化を有する症例では血中ET-1濃度と動脈硬化病変を有する血管床の数とが正相関する。急性心筋梗塞の急性期、クモ膜下出血後の脳血管攣縮、急性腎不全における病態生理学的意義が示唆されている。

一方、敗血症、エンドトキシンなどによるショック状態でも血中濃度の著明な増加を認める。増加した各種のサイトカインやエンドトキシンが血管内皮細胞でのET-1合成、分泌を促進すると考えられるが、増加したET-1がショックに対する生体防御反応なのか末梢循環の増悪因子なのかは未だ明らかではない。

ET-1は局所の血行動態、液性因子の状態に応じて血管壁のトーンと微小循環を調節しているが、内皮傷害により血管平滑筋に対する直接作用と内皮を介する間接作用のアンバランスが生じる

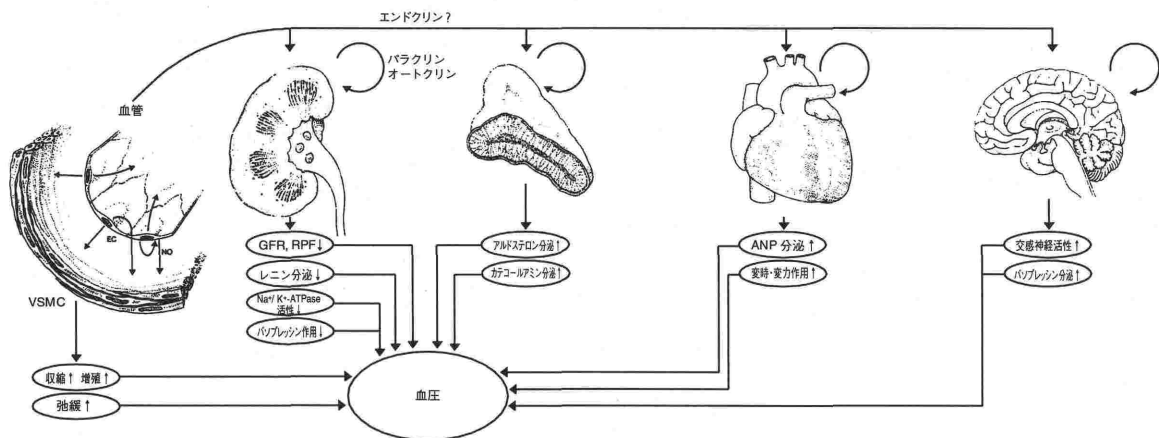


図5 血圧、体液量調節にかかわるエンドセリンの多様な作用  
 エンドセリンは血管壁の局所で平滑筋の収縮，弛緩，細胞増殖にかかわるとともに，中枢神経系，下垂体，副腎などの内分泌組織，心，腎などの臓器で多様な作用を発現し，血圧，体液量の調節に関与すると考えられる。その作用様式は主に局所にて同一組織あるいは周辺の組織に作用するいわゆるオートクリン，パラクリンであるが，一部は血液中を循環して標的組織に作用するエンドクリンの可能性もある。ANP：心房性ナトリウム利尿ペプチド，GFR：腎糸球体濾過量，RPF：腎血漿流量，EC：血管内皮細胞，VSMC：血管平滑筋細胞 (Naruse M et al, Endocrine J 41：491-507, 1994より引用<sup>10)</sup>)

と局所循環の増悪と高血圧などの病態を招来する。

### Na 利尿ペプチド系

心血管系自体が産生，分泌し循環動態の調節に関わる代表的なホルモンの一つが Na 利尿ペプチド系である (図6)。これには ANP, BNP, CNP の3種のファミリーペプチドがある<sup>15)</sup>。ANP と BNP は各々主に心房，心室にて産生，分泌され血中ホルモンとして作用する。心不全，頻拍症，肺高血圧などに伴う心臓局所での負荷，高血圧や腎不全などに伴う全身的な圧，容量の負荷が心臓壁を伸展し，合成，分泌を促進する。ANP は分泌顆粒に貯蔵され，刺激に応じて迅速に血中に放出される一方，BNP は主に転写レベルで調節される。即ち，心房負荷では主に ANP が，心室負荷では主に BNP が分泌され，また，急性負荷では先ず ANP が放出され，その後，BNP の増加が ANP レベルを凌駕する<sup>16)</sup>。中枢神経系から発見された CNP はその後血管内皮細胞やマクロファージでも産生される事が明らかとなった。

いずれも腎，血管，副腎，中枢などに対し多様な作用を示す。即ち，腎糸球体濾過量，腎血漿流量の増加による利尿，Na 利尿，血管平滑筋の弛緩，降圧，血管平滑筋細胞の増殖，肥大の抑制を

示す。更に，腎レニン分泌，副腎からのアルドステロン分泌，下垂体後葉からのバソプレッシン分泌など内分泌系にも多様な作用を示す<sup>17,18)</sup>。中枢神経系に作用して飲水や食塩嗜好性，特にアンジオテンシン II によるこれらの反応に拮抗する。即ち，本ペプチドは末梢，中枢両レベルでレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系に拮抗する。CNP は前二者に比べ血管拡張作用，利尿作用が弱いのにに対し，平滑筋細胞の増殖抑制などの血管保護，抗動脈硬化作用が強く<sup>19)</sup>，局所調節因子として機能する。

Na 利尿ペプチド受容体にも NP-A, NP-B, NP-C の3種のサブタイプが存在する。A 受容体は ANP, BNP に高親和性，CNP に低親和性である事から，ANP, BNP の受容体であるのに対し，B 受容体は CNP の受容体である<sup>20)</sup>。一方，C 受容体はいずれのリガンドにも親和性を示す。それ故，NP 系の生物活性は受容体の動態にも大きく左右される。

A 受容体，B 受容体は細胞内にグアニル酸シクラーゼドメインを有し，cGMP をセカンドメッセンジャーとして生物活性に関与する。C 受容体はクリアランス受容体として ANP と BNP の血中濃度と生物学的活性調節に関与する<sup>21)</sup>。

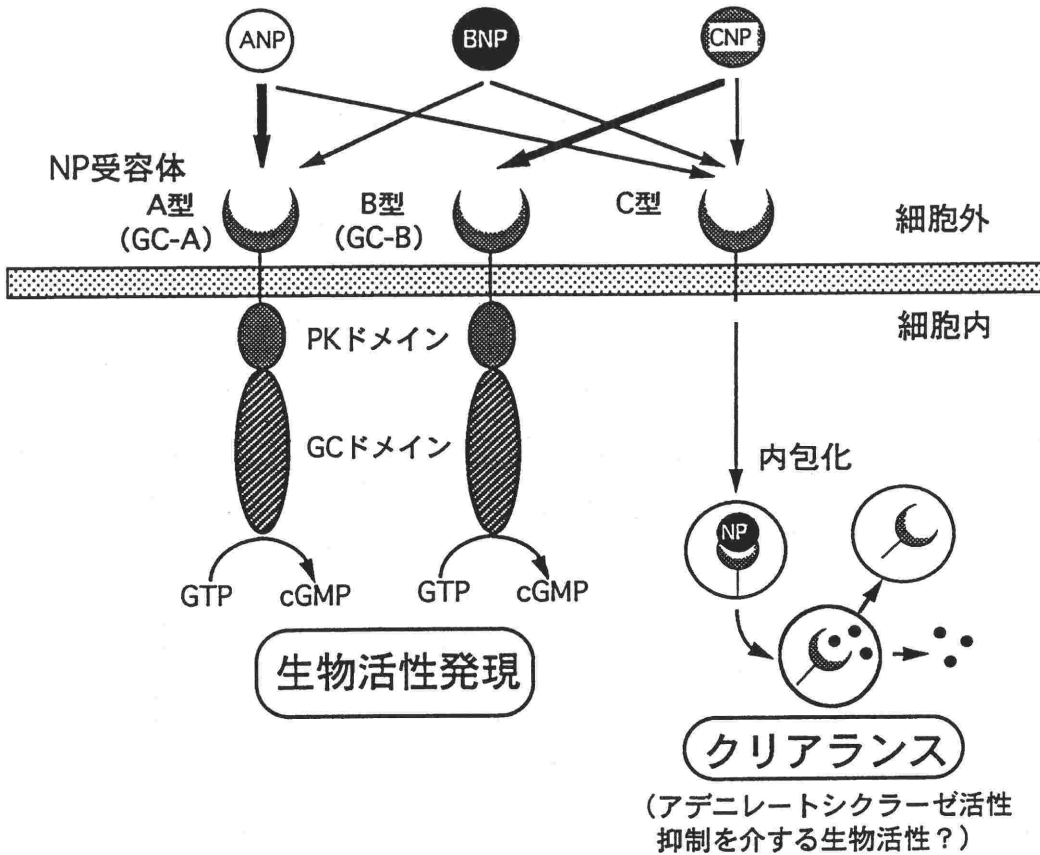


図6 NP受容体の分類、構造とリガンド親和性

NP受容体にはA型、B型、C型の3種がある。前2者はグアニレートシクラーゼドメインを有し、生物活性に関係する。C型はクリアランスに関連すると考えられているが、アデニレートシクラーゼ活性の抑制を介して生物活性に関与するとの報告もあるが詳細は不明である。A型はANPとBNPに高親和性を示す一方、B型はCNPに高親和性を示す。

血管平滑筋細胞には収縮型と合成型の2つのフェノタイプが存在し、生体血管では収縮型、胎生期の血管や動脈硬化巣の肥厚内膜では合成型である。生体血管ではA受容体が優位であるのに対し、培養細胞ではA受容体が著減し、B、C受容体の発現が増加するというサブタイプスイッチングがおきる<sup>22)</sup>。高血圧では血管A受容体の増加とC受容体の減少があり、ナトリウム利尿ペプチドの作用が受容体レベルでも増強されている。一方、フェノタイプが合成型に変換している血管内皮傷害に伴う血管肥厚部分<sup>23)</sup>や糖尿病の血管壁では、B受容体の増加と局所におけるCNPの発現亢進、CNPによるcGMP産生の亢進があり、動脈硬化に対してCNP/B受容体系が抑制的に機能している。

この様にナトリウム利尿ペプチドは心臓、血管レベルで循環動態の変化を感知し恒常性を維持するべく作用している。

#### アドレノメデュリンとPAMP

アドレノメデュリンは1993年に寒川らによって発見された新しい降圧ペプチドで、持続時間が30～60分と長い特徴的な降圧パターンを示し、降圧力はCGRPに匹敵する位強力であり、生理的にも重要な役割りを果していると考えられる。また、アドレノメデュリン前駆体のcDNA解析により、同じ前駆体よりアドレノメデュリンとは別に、降圧活性を示す新たな生理活性ペプチドPAMP (preadrenomedulin polypeptide) が産生されるこ

とが明らかになった。図7はアドレノメデュリンの産生調節に関与することが推測される各種の因子を示している。各種循環器疾患における血漿アドレノメデュリン濃度を測定した結果、腎不全では血漿クレアチニン濃度、心不全ではニューヨーク心臓学会による心機能分類 (NYHA) の Stage が進行する程、上昇している。つまり降圧的意義を果していることも報告されている。各種循環器疾患患者におけるアドレノメデュリンと他の循環

器液性因子の間には高い相関がある。図8は飲水に影響する様々な因子を示しているが、アドレノメデュリンは飲水に関しては抑制的に働くことが報告されている。さらにラット・アドレノメデュリンは培養下垂体前葉細胞からの ACTH 分泌の基礎値および CRH 刺激時の ACTH 分泌を抑制すると報告されている。

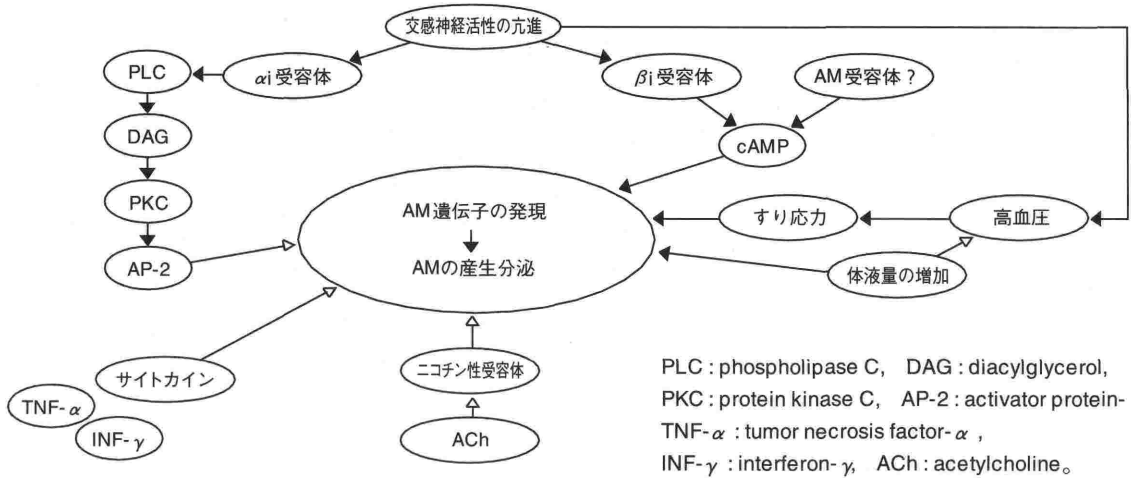


図7 アドレノメデュリン (AM) の産生調節に関与することが推測される諸種の因子 (寒川ら文献)

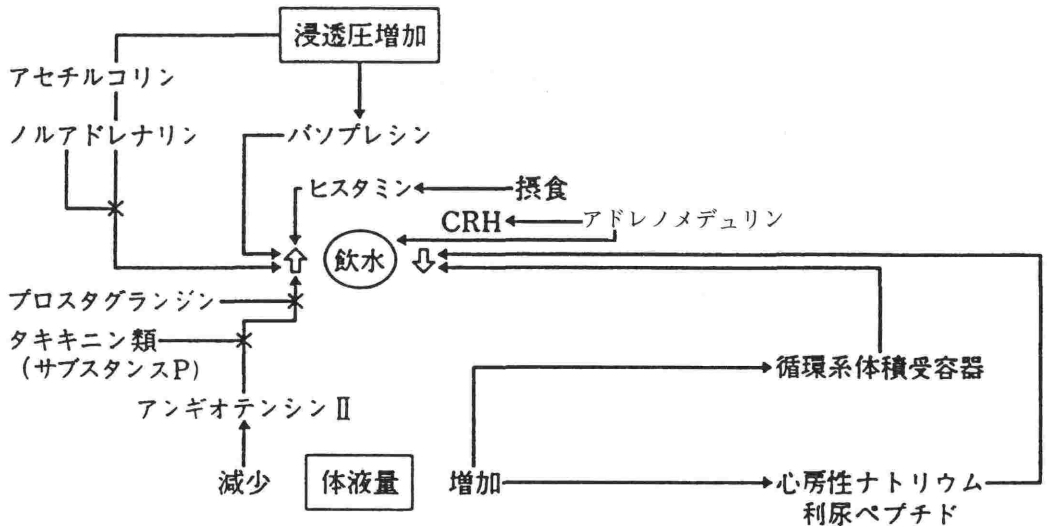


図8 飲水に影響する因子 (大坂ら文献を一部改変)

## ま と め

(1) 新しいホルモンやその受容体の発見, 作用の多様性から, 内分泌の概念が大きく変遷しており, それに伴って循環調節における内分泌系の役割も一層, 重要性が増加している。

(2) レニン・アンジオテンシン系に関しては, その多様な生物作用により循環動態の調節と共に血管系のリモデリングに関与すること, 組織中に存在するレニン・アンジオテンシン系の重要性, 受容体サブタイプ (AT I, AT II) の機能とその拮抗剤の臨床応用の意義について述べた。

(3) ミネラルコルチコイド受容体とナトリウムチャンネルとの関連, それらの高血圧発症における意義, とくに Liddle 症候群における遺伝子異常を紹介した。

(4) エンドセリンの病態生理学的意義, とくに各種の実験的高血圧モデルにおいて, 組織中のエンドセリン遺伝子発現の亢進があり, 血圧と臓器障害の進展に関与する事を示した。

(5) ナトリウム利尿ペプチド系の生物活性には, ホルモン側の変化のみならず, 受容体サブタイプの動態が重要な役割を担うことを明らかにした。

(6) 新しい降圧ホルモンであるアドレノメデュリンと PAMP の循環調節における意義について述べた。

## 謝 辞

本稿の要旨は第17回日本循環制御医学会総会 (1996年5月17日, 東京) の特別講演5として発表されたものである。紙面の都合により, NO, CO や CRH (視床部ホルモン) と循環調節については割愛させて戴いた。この機会をお与え戴いた関係各位に深甚の謝意を表明します。

## 文 献

- 1) 出村 博, 成瀬光栄, 成瀬清子ら: 第17回日本循環制御医学会総会, 特別講演5, 内分泌系よりみた循環調節, 循環制御 17: Supplement, 30, 1996
- 2) Itoh H, Mukoyama M, Pratt RE, et al: Multiple autocrine growth factors Modulate vascular smooth muscle cell growth response to angiotensin II. *J Clin Invest* 91: 2268-2274, 1993
- 3) Takeuchi K, Nakamura N, Cook NS, et al: Angiotensin II can regulate gene expression by the AP-1 binding sequence via a protein kinase c-dependent pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 172: 1189-1194, 1990
- 4) Rakugi H, Jacob HJ, Krieger JE, et al: Vascular injury induces angiotensinogen gene expression in the media and

- neointima. *Circulation* 87: 283, 1993
- 5) Viswanathan M, Strömberg C, Seltzer A, et al: Balloon angioplasty enhances the expression of angiotensin II AT<sub>1</sub> receptors in neointima of rat aorta. *J Clin Invest* 90: 1707-1712, 1992
- 6) Panek R, Kaplan C, Overhiser R, et al: Expression of angiotensin II (Ang II) AT<sub>1</sub> and AT<sub>2</sub> receptor subtypes in the neointima of rat carotid arteries following balloon injury. *Circulation* 86(suppl 1): I-168, 1992
- 7) 新井桂子, 成瀬清子, 成瀬光栄ら: ステロイド受容体, ナトリウムチャンネルと高血圧症. *ホルモンと臨床* 44: 133-137, 1966
- 8) Shimkets RA, Warnock DG, Bositis CM, et al: Liddle's syndrome; Heritable human hypertension caused by mutations in the  $\beta$  subunit of the epithelial sodium channel. *Cell* 79: 407-417, 1994
- 9) 佐々木成: Liddle 症候群, 重井清一郎, 多田啓也編集, 遺伝子病マニュアル①, p252-253, 中山書店, 東京, 1996 (Modular Medicine 33: 臨時増刊号)
- 10) Naruse M, Naruse K, Demura H, et al: Recent advances in endothelin research on cardiovascular and endocrine systems. *Endocrine J* 41: 491-507, 1994
- 11) Inagami T, Naruse M, Hoover R: Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol* 57: 171-189, 1995
- 12) 成瀬光栄, 成瀬清子, 川井真由美ら: エンドセリンと内分泌, *最新医学*, 49: 36-45, 1994
- 13) Naruse M, Kawara M, Hifumi S, et al: Plasma immunoreactive endothelin, but not thrombomodulin, is increased in patients with essential hypertension and ischemic heart disease. *J Cardiovas Pharmacol* 17: S471-S474, 1991
- 14) Naruse M, Nakamura N, Naruse K, et al: Plasma immunoreactive endothelin levels are increased in hemodialysis patients with hypertension following erythropoietin therapy. *Hypertens Res* 15: 11-16, 1992
- 15) Inagami T, Naruse M, Hoover R: Endothelium as an endocrine organ. *Annu Rev Physiol* 57: 171-189, 1995
- 16) Naruse M, Naruse K, Demura H, et al: Atrial and brain natriuretic peptides in cardiovascular diseases. *Hypertension* 23: I-231-I-234, 1994
- 17) Obana K, Naruse M, Demura H, et al: Synthetic rat atrial natriuretic factor inhibits in vitro and in vivo renin secretion in rats. *Endocrinology* 117: 1282-1284, 1985
- 18) Naruse M, Naruse K, Demura H, et al: Atrial natriuretic polypeptide inhibits cortisol secretion as well as aldosterone secretion in vitro from human adrenal tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 64: 10-16, 1987
- 19) Furuya M, Yoshida M, Hayashi Y, et al: C-type natriuretic peptide is a growth inhibitor of rat vascular smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 177: 927-931, 1991
- 20) Koller K, Lowe DG, Bennett G, et al: Selective activation of the B natriuretic peptide receptor by C-type natriuretic peptide (CNP). *Science* 252: 120-123, 1991
- 21) Maack T, Suzuki M, Almeida F, et al: Physiological role of silent receptors of atrial natriuretic factor. *Science* 238: 675-678, 1987
- 22) Uchida K, Mizuno T, Shimokawa, et al: Subtype switching of ANP receptors during in vitro culture of vascular cells. *Am J Physiol* 256: H311-H314, 1989
- 23) Furuya M, Aisaka K, Mitazaki T, et al: C-type natriuretic peptide inhibits intimal thickening after vascular injury. *Biochem Biophys Res Commun* 193: 248-253, 1993