

総説

高血圧と食塩感受性： 交感神経活動亢進の重要性と中枢性機序

古閑靖章*, 廣岡良隆*

はじめに

交感神経系は古典的には、体位変換、運動、体液量の変化、心理的ストレスに順応するため血圧を短期間制御するものとして考えられてきた¹⁾。しかしながら、近年の研究結果から、中枢神経系は高血圧を含む長期的な血圧調節にも寄与しており、本態性高血圧症の発症にも関与していることが分かってきた²⁾。ヒトの高血圧症の発症にも交感神経活動の亢進が主要な役割を果たしていることも多くの研究結果から示唆されている¹⁾。例えば、高血圧症患者では正常血圧者と比べ、血漿ノルエピネフリン(NE)の増加、血管床における末梢交感神経終末からのNE分泌亢進、筋交感神経活動亢進、心拍数増加等を認めることが知られている³⁾。また、高血圧症のリスクファクター(ストレス、喫煙、肥満、II型糖尿病)と交感神経活動の亢進の関連も報告されている^{1,4)}。一方、過剰な食塩摂取に伴う交感神経活動の亢進、高血圧症の増悪についても数多くの報告がある。しかし、そのことを理解することは意外に困難であり、機序から説明しようとすると、不明な点が多いことに気付く。したがって本総説では、食塩負荷による血圧上昇の中枢性機序について現在、どのように考えられているかについて紹介する。

視床下部前部神経における交感神経脱抑制を介した血圧上昇機序

自然発症高血圧ラット(spontaneously hypertensive rat; SHR)は食塩負荷により、さらなる血圧上昇、交感神経活動の亢進を示すことから、食塩感受

性高血圧症のモデルとして知られている⁵⁾。Wyssらは食塩負荷による血圧上昇の中枢性機序として、視床下部前部に注目している。SHRではその正常血圧モデルであるウイスターキョウトラット(Wistar-Kyoto rat; WKY)と比べ、視床下部前部におけるNE分泌が増加しているが、食塩負荷を行うとSHRではNE分泌が減少し、WKYでは変化を来さないことを報告している⁶⁾。視床下部前部におけるNE分泌は交感神経活動の抑制に働くことから、SHRの食塩負荷による血圧上昇には、視床下部前部におけるNE分泌の減少が関与していることを示唆している¹⁾。食塩負荷を行ったSHRでWKYと比べ、視床下部前部におけるNE分泌が減少する要因として、血漿ナトリウム濃度([Na⁺])の関与が考えられている⁷⁾。血漿[Na⁺]を24時間、経時的に観察した実験では、1%食塩含有飼料を与えた場合、24時間を通じてSHRではWKYと比べて血漿[Na⁺]は高値を示し、これらに8%食塩含有飼料を与えた場合では、SHR、WKY共に血漿[Na⁺]は上昇するが、やはり24時間を通じてSHRではWKYと比べて血漿[Na⁺]は高値を示し、さらに食塩負荷を行ったSHRでは血漿[Na⁺]の日内変動リズムも失われることが報告されている。血漿[Na⁺]の上昇は、organum vasculosum lamina terminalis(OVLT)に存在するナトリウム受容体に感知され、視床下部前部におけるナトリウム分泌を抑制し、交感神経活動の脱抑制反応を示す。その一方、視床下部前部には圧受容体からの入力も独立して存在し、食塩負荷による循環血液量の増加は視床下部前部におけるNE分泌を増加させ交感神経活動を抑制する方向に働く。しかし、食塩負荷を行ったSHRでは、血漿[Na⁺]の上昇によるOVLTからの視床下部前部におけるNE分泌抑制性の入

*九州大学医学研究院循環器内科

力が、圧受容体を介したNE分泌促進性の入力より優位になることで、交感神経活動の亢進、血圧のさらなる上昇を来たすと考えている。また、視床下部前部におけるNEの調節因子として、他にatrial natriuretic peptide (ANP)の関与が考えられている。SHRに食塩負荷を行うと循環血漿中および視床下部前部においてANPの増加を認める。SHRの視床下部前部にANPを投与すると、同部位におけるNE分泌の低下、血圧の上昇を認める⁸⁾。視床下部前部においてSHRではWKYと比べてANPは増加しており、抗ANP抗体の視床下部前部への投与ではSHRで用量依存的な血圧の低下を認めるが、WKYでは認めない。これらのことより視床下部前部におけるANPは食塩負荷による、同部位におけるNE分泌、血圧調節に関与していることが考えられている。また、ANPは孤束核(nucleus tractus solitarius; NTS)において圧受容器反射にも関与しており、SHRのNTSへANPを微量投与すると心拍数の制御に関わる圧受容器反射感度の低下を認めるが、WKYではそれを認めない。このことから、NTSにおけるANPも食塩感受性高血圧に関与していることが示唆されている⁹⁾。

以上の成績より食塩感受性高血圧発症の機序としてWyssらは図1の様な仮説を提唱していること

が分かる。食塩抵抗性のモデルでは、食塩負荷を行うと血漿ナトリウムは増加し、血漿[Na⁺]の増加はOVLTに存在する浸透圧受容器、ナトリウム受容器に感知され、視床下部前部におけるNEの分泌を抑制し、交感神経活動の脱抑制反応、すなわち交感神経活動の亢進を来たす。他方、この血漿[Na⁺]の増加は細胞内から細胞外液へのシフトを来たし、血管内ボリュームを増加させる。血管内ボリュームの増加は圧受容器に感知され、視床下部前部を含む交感神経抑制系ニューロンへの入力を増強させる。これらの交感神経亢進・抑制のバランスによって、食塩抵抗性モデルでは食塩負荷を行っても正常血圧を維持している。しかしながら、食塩感受性モデルにおいては、血漿[Na⁺]は食塩抵抗性モデルと比べて高く、また日内変動リズムを失っているため夜間も通じて血漿[Na⁺]は高値を示す。このことは交感神経活動の脱抑制反応、すなわち交感神経活動の亢進の増強を来たすことを示唆し、また、ANPの増加が心拍数の制御に関わる圧受容器反射感度の低下を来たし交感神経抑制系ニューロンへの入力が減弱し、これらによって交感神経活動の亢進を来たすという考え方である。

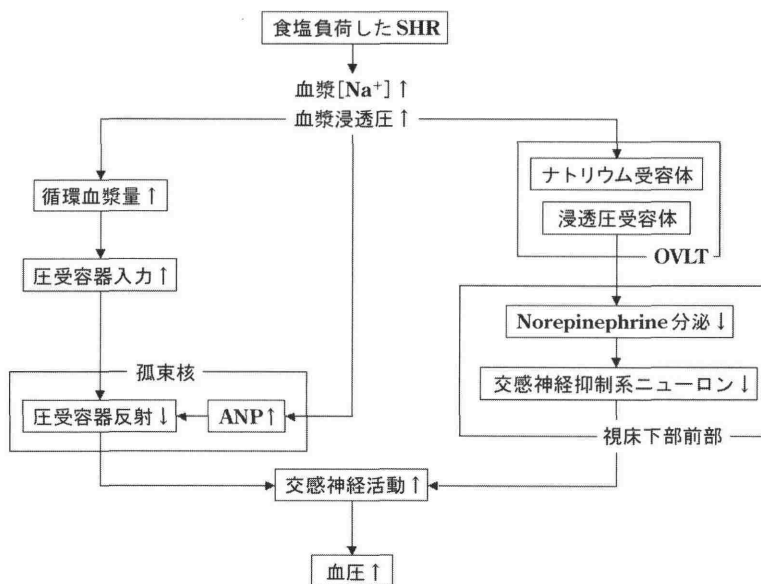


図1 Wyss JM らの仮説 (Carlson SH, et al: Am J Hypertens 2001; 14 引用, 改変)
SHR: 自然発症高血圧ラット, ANP: 心房利尿ペプチド, OVLT: 終板血管器官

中枢におけるウアバイン様物質の増加を介した 血圧上昇機序

一方、血漿 $[Na^+]$ の上昇とともに、脳脊髄液 $[Na^+]$ の上昇が食塩感受性高血圧症発症に必須であると考えているグループもある。Leenen らは、SHR や同じく食塩感受性高血圧のモデルとして知られるダール食塩感受性ラット (Dahl salt-sensitive rats; DS ラット) に食塩負荷を行うと、循環血漿中で増加した $[Na^+]$ が、脈絡叢に存在する Na^+/K^+ -ATPase の活性化によって epithelial sodium channels (ENaC), mineralocorticoid receptors (MR) を介して、脳脊髄液中の $[Na^+]$ が上昇すると報告している¹⁰⁾。これらの反応は、spironolactone による MR の阻害、benzamil による ENaC の阻害により、脳脊髄液中ナトリウムの増加は抑制されることを報告している¹¹⁾。脳脊髄液中の $[Na^+]$ の上昇は、brain Phe-Met-Arg-Phe-NH₂ (FMRFamide) の増加、それによる brain FMRFamide-gated Na^+ channels の活性化を来し、視床下部、下垂体におけるウアバイン様物質 (ouabain-like compounds; OLC) の産生を増加させる^{12,13)}。OLC は一方で Na^+/K^+ -ATPase に結合し、その作用を低下させ脳脊髄液中ナトリウムのさらなる上昇を抑制するが、他方で脳内レニンアンジオテンシン系 (renin-angiotensin system; RAS) を活性化させ交感神経活動の亢進、血圧上昇を増強させると考えられている¹⁴⁾。この OLC による RAS 系の活性化は、OLC に高い親和性を持つ Fab fragment の脳室内投与により阻害される¹⁵⁾。脳脊髄液中 $[Na^+]$ の上昇が食塩感受性高血圧症の鍵になっていることは、通常 Wister rats では、経口食塩負荷による血圧上昇は認めないが、髄液中に高ナトリウム人工脳脊髄液を持続投与すると、交感神経活動の亢進、血圧の上昇を認める成績からも支持される^{14,15)}。また、Kubo らのグループは、高 $[Na^+]$ 人工脳脊髄液を SHR, WKY に脳室内投与すると、ともに昇圧を認めるものの SHR の群で昇圧の程度が大きく、低 $[Na^+]$ 人工脳脊髄液を SHR, WKY に脳室内投与すると SHR では昇圧を認めるものの、WKY では昇圧を認めないことを報告しており、SHR では WKY と比べ、脳脊髄液中 $[Na^+]$ に対する昇圧反応の感度が高く、閾値が低いと考察している¹⁶⁾。Kubo らは脳脊髄液 $[Na^+]$ の上昇に

伴う RAS の活性化について、段階的に $[Na^+]$ を変えた人工脳脊髄液の脳室内投与を行った実験で、SHR や DS ラットでそれぞれの抵抗性モデルである WKY や DR ラットより、視床下部前部における Angiotensin II 感受性ニューロンの発火頻度が前者で高く、発火閾値は低いと報告しており、その差異が食塩感受性高血圧症の発症機序に関与していることを示唆している¹⁶⁾。また、経口食塩負荷に伴う血圧上昇効果には圧受容器反射の関与も示唆されており、WKY では経口食塩負荷により腎交感神経制御に関わる圧受容器反射の感度が鋭敏になる一方、SHR や DS ラットでは腎交感神経制御に関わる圧受容器反射の感度は不変または低下しており、これが血圧上昇の増強に関与しているとしている¹⁷⁾。しかし、WKY においても高 $[Na^+]$ の人工脳脊髄液の持続投与を行うと、経口で食塩負荷を行った SHR と同様の圧受容器反射の感度の低下を来し、これは Fab fragment または Angiotensin II type1 受容体拮抗薬 (ARB) である losartan の髄液中同時投与で抑制され、食塩負荷による圧受容器反射の感度の低下には OLC や RAS 系が関与していることが示唆されている。

以上の成績は、SHR や DS ラットに食塩負荷を行うと血漿 $[Na^+]$ の増加を来す、これは脈絡叢に存在する Na^+/K^+ ATPase を活性化し、ENaC, MR を介して脳脊髄液 $[Na^+]$ を増加させる。増加した脳脊髄液 $[Na^+]$ は Brain FMRFamide を増加させ、FaNaCh を活性化させる。これは下垂体および視床下部における OLC の分泌を増加させ、 Na^+/K^+ ATPase を抑制し、更なる脳脊髄液 $[Na^+]$ の上昇を抑制すると同時に、脳内 RAS を活性化させ、交感神経活動の亢進、血圧の上昇を来すと考えている。また、増加した OLC は直接または、RAS を介して腎交感神経制御に関わる圧受容器反射の感度を低下させ交感神経活動の亢進を増強し食塩感受性高血圧症を来すという機序を示唆する(図2)。つまり、食塩感受性高血圧では、脳脊髄液 $[Na^+]$ の増加を介した中枢における OLC の増加が脳内 RAS を活性化させることが、食塩感受性高血圧症発症、食塩負荷による高血圧症の増悪の鍵であると考えている。

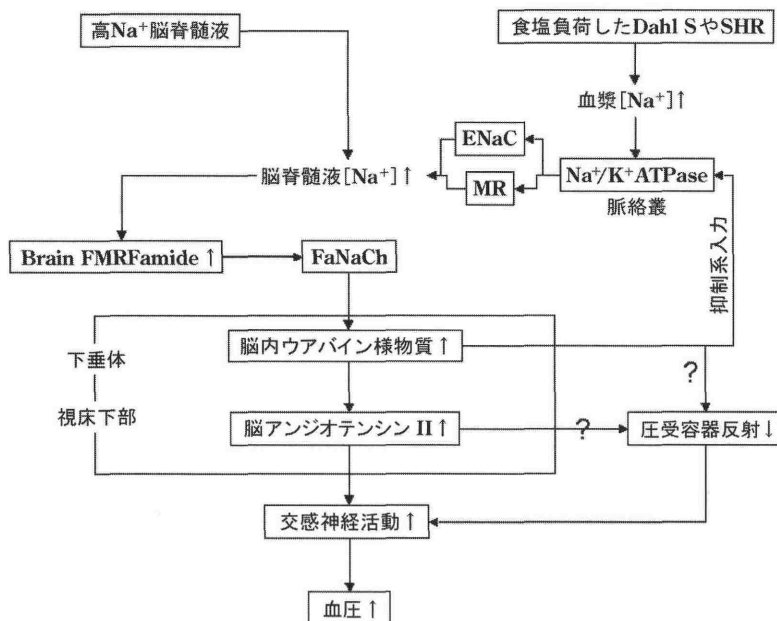


図2 Leenen FH らの仮説 (Huang BS, et al: Hypertension 2002; 39 より引用, 改変)

Dahl S: ダール食塩感受性ラット, SHR: 自然発症高血圧ラット, ENaC: epithelial sodium channels, MR: mineralocorticoid receptors, FMRamide: brain Phe-Met-Arg-Phe-NH₂

室傍核神経の興奮, vasopressin 分泌の増加を介した血圧上昇機序

一方, 室傍核 (paraventricular nucleus; PVN) からの交感神経興奮入力の増加, vasopressin 分泌の増加を介した血圧上昇機序を提唱するグループもある。Brooks らは, ナトリウム摂取が増加すると脳脊髄液 [Na⁺] の上昇を来し, その情報は OVLT, subfornical organ (SFO), median preoptic nucleus (MnPO) の ENaC-like channel で感知され, また髄液浸透圧が上昇すると, OVLT, SFO, MnPO などに存在する TRPV4 と呼ばれる transient receptor potential family イオンチャンネルや tonicity responsive enhancer-binding protein に感知され, PVN に伝達されると考えている¹⁸⁾。PVN からの情報は中間外側細胞柱, NTS, 外側傍腕核, 交感神経活動を規定する頭側延髄腹外側野 (Rostral ventrolateral medulla; RVLM) に伝わり, 交感神経の緊張を来すとしている¹⁹⁾。また, 一方, 食塩感受性高血圧症モデルの一つである Deoxycorticosterone acetate-salt ラット (DOCA-salt ラット) を用いた実験で vasopressin antagonist を大槽内投与すると, sham ラットと比べ, 大きな降圧を認めることを報告し

ており, vasopressin 分泌の増加も食塩感受性高血圧の発症に関与していることを示唆している²⁰⁾。食塩抵抗性のモデルでは, 血漿浸透圧の上昇, 血漿 [Na⁺] の増加は, 血管内ボリュームを増加させる一方, アンジオテンシン II やアルドステロンの分泌の低下を来し, 正常血圧を維持しているとしている。しかし, 食塩感受性高血圧モデルに食塩負荷を行うと, 血管内ボリュームの増加とともに, 機序は不明であるが, アンジオテンシン II やアルドステロンの分泌が増加しており交感神経活動の亢進, 血圧上昇を来すと考えている¹⁹⁾。その機序として Angiotensin II type1 受容体や興奮性アミノ酸受容体が増加することや²¹⁾, PVN における酸化ストレスの増加, NO 産生の低下, 抑制性アミノ酸である GABA を分泌するニューロンの神経活動の低下を来すことが交感神経活動の亢進を来している可能性が考えられている¹⁹⁾。すなわち, 食塩負荷によって通常は抑制される RAS の不適切な活性化が起きることが, 交感神経活動の脱抑制, 活性化を来し, 食塩感受性高血圧症発症の鍵になっていると考えている¹⁹⁾。

食塩感受性高血圧症の脳幹における血圧上昇機序

先に述べた様に、食塩負荷がいずれの部位で感知、伝達されるかについては諸説あり、依然として不明な点は少なくない。一方、交感神経活動を規定する脳幹における、食塩負荷高血圧症に関する検討も多くなされている。Svedらは食塩負荷を行ったDSラットでは、食塩負荷を行っていないDSラットと比べて交感神経活動を規定するRVLMへのARBであるvalsartanの微量投与により、より大きな降圧反応を認め、また、PVNへのGABA受容体アゴニストであるmuscimolの投与でも同様の反応を認めることを報告している。また、食塩負荷DSラットと食塩負荷を行っていないDSラットのRVLMへAngiotensin II, glutamateの微量投与を行うとAngiotensin IIでは食塩負荷群でより大きな昇圧反応を認めたものの、glutamateの投与では有意な昇圧反応の差を認めず、食塩負荷に伴う血圧上昇にはPVNを起源としたAngiotensin II type1受容体を介したRVLMの血管作動性神経の興奮(PVN-to-RVLM経路)が、食塩負荷に伴う交感神経活動の亢進、血圧上昇に関与しているとしている²²⁾。一方、DiBonaらは、食塩感受性を示さないとされるスプラッグ・ドーリーラット(Sprague Dawley rats; SDラット)を低食塩負荷、通常食塩負荷、高食塩負荷の3群に分け、それぞれの群のSDラットのRVLMへARBであるcandesartanの微量投与を行った実験を行った。その結果、3群ともに心拍数の低下は認められたが、血圧低下、腎交感神経活動の低下は低食塩負荷SDラットでのみ認められた。また、圧受容器反射については低食塩群で、RVLMへのcandesartan微量投与によって、より低いレベルへの腎交感神経活動の変移を認めた。これらのことより、RVLMにおけるRASは低食塩負荷SDラットで亢進していることを報告しており、食塩感受性モデルと食塩抵抗性モデルでは、中枢において食塩負荷で異なる反応が起きていることが考えられる^{23,24)}。

今後の展開が期待されるその他の血圧上昇中枢性機序

我々はRVLMにおける活性酸素が高血圧症の発症進展に重要な役割を果たしていることを報告し

た。それに引き続き食塩感受性高血圧症発症の機序に中枢における食塩負荷に伴う高血圧症の発症に中枢活性酸素が関与しているという報告もなされた²⁵⁾。すなわち、食塩負荷を行ったDSラットの視床下部において、活性酸素種、活性酸素種の産生源として知られるNAD(P)H oxidaseの活性が増加しており、superoxide dismutase様物質であるtempolやNAD(P)H oxidaseの阻害剤であるdiphenyleneiodoniumを側脳室投与すると、食塩負荷を行ったDSラットで、食塩負荷を行わないDSラットまたは食塩抵抗性であるダール食塩抵抗性ラットと比べより大きな降圧効果、交感神経活動抑制効果を示す²⁵⁾。しかし、食塩負荷による中枢における活性酸素種の増加を介した交感神経活動の亢進、血圧の上昇にはRASの関与が示唆されているもののこれらの関与、相互作用については未だ不十分であり、さらなる研究が必要である²⁶⁾。

この他、DOCA-saltラットに食塩負荷を行うと、サイトゾル蛋白質でカルシウム動員、小胞輸送、伝達物質放出に関わるprotein kinaseを制御するとして知られる γ -adducinが視床下部で減少しており、また、培養神経細胞をangiotensin IIで処理すると γ -adducinが同じく減少していることが報告されている²⁷⁾。 γ -adducinの減少は Na^+/K^+ pumpの活性化を介し神経活動を亢進させること、Myristoylated alanine-rich C kinase substrate(MARCKS)のリン酸化を来し神経細胞における小胞輸送を促進すること、 γ -adducin自身も神経活動に関与していることなどが報告されており、食塩感受性高血圧発症の中枢性機序に関与していることが示唆されている。また、食塩負荷を行ったDOCA-saltラットで、angiotensin IIをangiotensin IIIに変換する酵素であるaminopeptidase Aの阻害薬EC33の脳室内投与を行うと、sham, WKYと比べ大きな降圧を示すことが報告されており、食塩感受性高血圧発症の中枢性機序にAngiotensin IIIが関与することが示唆されている。これらは食塩感受性高血圧症の中枢性機序に迫る比較的新しい知見でありさらなる研究が期待される^{28,29)}。

おわりに

以上、食塩感受性高血圧症発症の中枢性機序についていくつかを紹介した。諸説の概略を脳内部

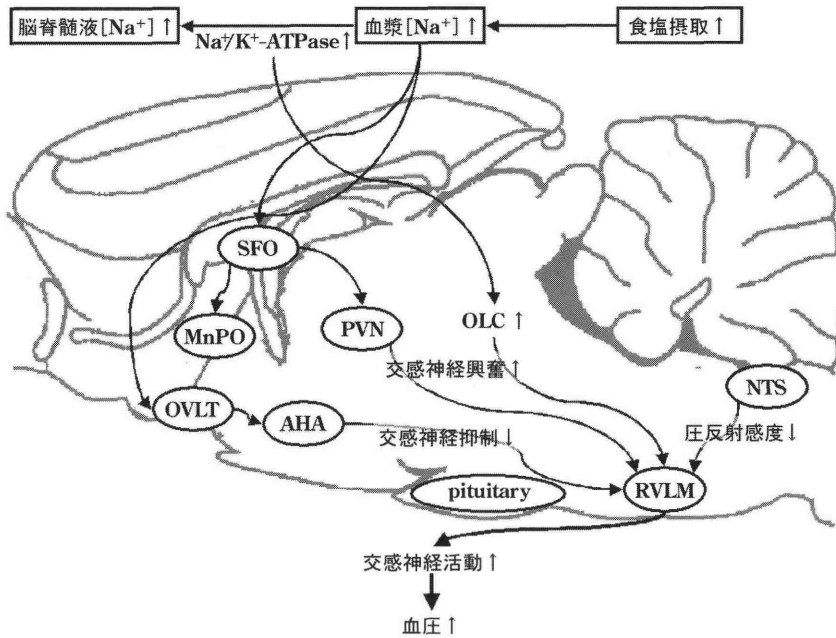


図3 食塩感受性高血圧症に関する脳内部位

SFO: 脳弓下器官, MnPO: 正中視索前核, PVN: 室傍核, OLC: ウアバイン様物質, AHA: 視床下部前部, NTS: 孤束核, RVLM: 頭側延髄腹外側野

位の図にまとめたものを図3に示す。以上述べた様に中枢性機序については諸説がある。例えば本症の発症に、血漿[Na⁺]の上昇を介するが、脳脊髄液[Na⁺]の上昇は介さないという Wyss らの説と、脳脊髄液[Na⁺]の上昇が必須と提唱している Leenen らのグループなど矛盾点も認める^{30,31)}。しかしながら、いずれの実験成績、仮説においても、交感神経活動の亢進が食塩感受性高血圧症発症の鍵になっていることは共通しており、交感神経活動を規定する RVLM の本症発症への関与が重要であると考えられる。しかし、依然としてそのような研究はない。また、中枢の活性酸素の関与など食塩感受性高血圧症に関わる新しい概念についても、さらなる研究が待たれる。無論、食塩感受性高血圧症の発症機序に中枢以外の臓器、特に腎の機能障害が関与していることも考えなければならない。しかしながら、これまで述べた研究結果から交感神経制御を介した中枢による機序の関与が大きいことは明白である。また、中枢性機序に限定しても研究対象となっている部位、物質は多岐に渡っており、それらが中枢性機序の理解を複雑にしている。我が国の高血圧者数は3,500万人以上と言われており、その30~50%が食塩感受性を有する

とも言われている。このことから食塩感受性高血圧症の発症機序の解明は、最も重要な研究課題の一つと考えられる^{1,4)}。今後の研究に期待したい。

文 献

- 1) Carlson SH, Roysomutti S, Peng N, et al: The role of the central nervous system in NaCl-sensitive hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Am J Hypertens* 2001; 14: 155-62S.
- 2) Dampney RA, Coleman MJ, Fontes MA, et al: Central mechanisms underlying short- and long-term regulation of the cardiovascular system. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2002; 29: 261-8.
- 3) Mancia G, Grassi G, Parati G, et al: The sympathetic nervous system in human hypertension. *Acta Physiol Scand Suppl* 1997; 640: 117-21.
- 4) Kubo T: Mechanisms of hypertension in the central nervous system. *Yakugaku Zasshi* 2006; 126: 695-709.
- 5) Ono A, Kuwaki T, Kumada M, et al: Differential central modulation of the baroreflex by salt loading in normotensive and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1997; 29: 808-14.
- 6) Oparil S, Chen YF, Peng N, et al: Anterior hypothalamic norepinephrine, atrial natriuretic peptide, and hypertension. *Front Neuroendocrinol* 1996; 17: 212-46.
- 7) Peng N, Meng QC, Oparil S, et al: Acute saline infusion decreases norepinephrine release in the anterior hypo-

- thalamic area. *Hypertension* 1996; 27: 578-83.
- 8) Peng N, Oparil S, Meng QC, et al: Atrial natriuretic peptide regulation of noradrenaline release in the anterior hypothalamic area of spontaneously hypertensive rats. *J Clin Invest* 1996; 98: 2060-5.
 - 9) Jin H, Yang RH, Calhoun DA, et al: Atrial natriuretic peptide modulates baroreceptor reflex in spontaneously hypertensive rat. *Hypertension* 1992; 20: 374-9.
 - 10) Huang BS, Van Vliet BN, Leenen FH: Increases in CSF [Na⁺] precede the increases in blood pressure in Dahl S rats and SHR on a high-salt diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 287: H1160-6.
 - 11) Wang H, Leenen FH: Brain sodium channels and central sodium-induced increases in brain ouabain-like compound and blood pressure. *J Hypertens* 2003; 21: 1519-24.
 - 12) Huang BS, Leenen FH: Brain amiloride-sensitive Phe-Met-Arg-Phe-NH(2)-gated Na(+) channels and Na(+)-induced sympathoexcitation and hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 557-61.
 - 13) Kala G, Kumarathasan R, Peng L, et al: Stimulation of Na⁺, K⁺-ATPase activity, increase in potassium uptake, and enhanced production of ouabain-like compounds in ammonia-treated mouse astrocytes. *Neurochem Int* 2000; 36: 203-11.
 - 14) Huang BS, Cheung WJ, Wang H, et al: Activation of brain renin-angiotensin-aldosterone system by central sodium in Wistar rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H1109-17.
 - 15) Huang BS, Veerasingham SJ, Leenen FH: Brain "ouabain," ANG II, and sympathoexcitation by chronic central sodium loading in rats. *Am J Physiol* 1998; 274: H1269-76.
 - 16) Sasaki Y, Fujimura M, Furukawa M, et al: Sensitivity of pressor responses to central hypertonic saline is greatly enhanced even in pre-hypertensive spontaneously hypertensive rats. *Neurosci Lett* 2006; 399: 255-8.
 - 17) Huang BS, Leenen FH: Brain 'ouabain,' sodium, and arterial baroreflex in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1995; 25: 814-7.
 - 18) Toney GM, Chen QH, Cato MJ, et al: Central osmotic regulation of sympathetic nerve activity. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 43-55.
 - 19) Brooks VL, Haywood JR, Johnson AK: Translation of salt retention to central activation of the sympathetic nervous system in hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2005; 32: 426-32.
 - 20) O'Donoghue TL, Qi Y, Brooks VL: Central action of increased osmolality to support blood pressure in deoxycorticosterone acetate-salt rats. *Hypertension* 2006; 48: 658-63.
 - 21) Brooks VL, Freeman KL, Clow KA: Excitatory amino acids in rostral ventrolateral medulla support blood pressure during water deprivation in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 286: H1642-8.
 - 22) Ito S, Hiratsuka M, Komatsu K, et al: Ventrolateral medulla AT1 receptors support arterial pressure in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 2003; 41: 744-50.
 - 23) DiBona GF, Jones SY: Sodium intake influences hemodynamic and neural responses to angiotensin receptor blockade in rostral ventrolateral medulla. *Hypertension* 2001; 37: 1114-23.
 - 24) DiBona GF: Central angiotensin modulation of baroreflex control of renal sympathetic nerve activity in the rat: influence of dietary sodium. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 285-9.
 - 25) Fujita M, Ando K, Nagae A, et al: Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in salt-sensitive hypertension. *Hypertension* 2007; 50: 360-7.
 - 26) Campese VM, Shaohua Y, Huiquin Z: Oxidative stress mediates angiotensin II-dependent stimulation of sympathetic nerve activity. *Hypertension* 2005; 46: 533-9.
 - 27) Yang H, Reaves PY, Katovich MJ, et al: Decrease in hypothalamic gamma adducin in rat models of hypertension. *Hypertension* 2004; 43: 324-8.
 - 28) Reaux A, Fournie-Zaluski MC, David C, et al: Aminopeptidase A inhibitors as potential central antihypertensive agents. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999; 96: 13415-20.
 - 29) Fournie-Zaluski MC, Fassot C, Valentin B, et al: Brain renin-angiotensin system blockade by systemically active aminopeptidase A inhibitors: a potential treatment of salt-dependent hypertension. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101: 7775-80.
 - 30) Huang BS, Leenen FH: Brain "ouabain" and angiotensin II in salt-sensitive hypertension in spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 1996; 28: 1005-12.
 - 31) Mozaffari MS, Jirakulsomchok S, Oparil S, et al: Changes in cerebrospinal fluid Na⁺ concentration do not underlie hypertensive responses to dietary NaCl in spontaneously hypertensive rats. *Brain Res* 1990; 506: 149-52.