

Spontaneously Hypertensive Rat에 있어서 Renin-Angiotensin 계의 변조에 관하여

전북대학교 의과대학 생리학교실

정 성 광 · 조 경 우

=Abstract=

Some Aberrations of the Renin-Angiotensin System in Spontaneously Hypertensive Rat

Sung K. Chung and Kyung W. Cho

Department of Physiology, Jeonbug National University Medical School

Enhanced activity of renin-angiotensin-aldosterone system has been suggested as a cause of the high blood pressure in certain forms of experimental hypertension. In spontaneously hypertensive rats, however, increased activity of the system has not been found, and even suppressed renin-angiotensin system has been reported in the spontaneously hypertensive rat.

In the present experiments it was attempted to explore the possible alteration of the short loop negative feedback control in the hypertensive rat. Experiments have been done in the anesthetized spontaneously hypertensive rats (SHR) as well as in normotensive Wistar and Sprague Dawley rats as control.

Responses of the plasma renin activity to the intravenous L-isoproterenol were dose-dependent, in both SHR and normotensive control rats. Hypotensive responses to smaller doses of L-isoproterenol were more accentuated in SHR than in the normotensive control rats.

Angiotensin II given intravenously suppressed plasma renin activity in a dose dependent fashion in both groups. However, these suppressive responses were significantly attenuated in SHR as compared with the normotensive control rats. Treatment with angiotensin I-converting enzyme inhibitor did not correct the attenuated responses of the plasma renin activity to angiotensin II in SHR.

Intravenous infusion of arginine vasopressin also produced a dose-dependent suppression of plasma renin activity in both groups. The responses to arginine vasopressin were also significantly attenuated to the normotensive control rats. In the sodium-depleted SHR, arginine vasopressin did not suppress plasma renin activity, whereas the suppressive responses to arginine vasopressin in the normotensive control rats were not different from the untreated control rats.

These data suggest that there may be a derangement in the short loop negative feedback control of the renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rat.

서 론

본태성 고혈압의 실험동물 모형은 여러 연구소에서 보고되어(Smirk and Hall, 1958; Okamoto and Aoki, 1963; Dale et al., 1962) 고혈압 발생기전의 구명에 크게 활용되고 있으며, 그 중에서도 Okamoto 및 Aoki (1963)의 spontaneously hypertensive rat(SHR)는 특히 많은 관심의 대상이 되어오고 있으나, 그 고혈압 발생기전에 관하여서는 아직 잘 알려져 있지 않고, 다만 생후 일정시기 이후에 나타나는 혈압증가 현상은 유전적인 소인에 의하여 결정되는 여러 요인에 의한 것이라 생각되고 있다.

SHR에서 고혈압 발생의 병태생리학적 변화는 말초혈관 저항성의 변화와 관련하며, renin-angiotensin 체계의 변화, vasopressin 농도의 변화, 자율신경계의 변조, 뇌내 peptide 역할의 변화, kallikrein-kinin 계 및 prostaglandin 계의 변화등이 추구되고 있다(Yamori, 1983).

한편 다른 모형의 하나로서 동물에 있어서 신성고혈압이 보고된 이래(Goldblatt et al., 1934), 그 고혈압의 발생기전 및 그 유지에는 renin-angiotensin 체계가 관여함이 알려졌다(Gross, 1958; Larach et al., 1960), SHR에서의 renin-angiotensin 체계의 변화 및 그 역할에 관하여서는 일치된 견해가 없으며, Bagby 등(1975)은 SHR에서 renin 체계가 항진되어 있으나 고혈압발생의 원인이라고 생각될 수는 없다고 주장하였으며, Sen 등(1972)은 고혈압발생의 초기에 renin 체계가 항진되어 있다고 보고하였다. De Jong 등(1972) 또한 연령 증가와 더불어 renin 체계가 항진됨을 주장하였다. 이상의 주장과는 달리 Koletsky 등(1970)은 SHR에서 renin 체계의 항진을 발견할 수 없었으며, Shiono 및 Sokabe(1976), Freeman 등(1975)은 SHR에서 renin 체계가 오히려 억제되어 있음을 보고하였다. 생체의 실험모형을 통한 SHR에서의 renin-angiotensin 체계의 변화에 관한 연구 또한 일치되지 않는 보고들이 있는 바, Aoi 및 Weinberger(1976)는 신장절편으로 부터의 renin 유리가 SHR에서 항진되어 있음을 보고한 반면 Sinaiko 및 Mirkin(1978)은 관류신장에서, isoproterenol에 의한 renin 유리가 억제되어 있음을 보고하였다. 신장절편을 이용한 실험에서 Watanabe 등(1983) 또한 renin 유리가 SHR에서 억제되어 있음을 보고하였으나, Cho(1979)는 자극이 없는 때의 renin 유리는 오히려 항진되어 있으나, isoproterenol 및 norepinephrine

에 의한 renin 유리는 억제되어 있다고 하였다.

한편 renin 체계의 생리적 및 병태생리적 기능조절의 마지막 단계인 angiotensin II에 의한 aldosterone의 분비, 그리고 혈관평활근의 수축반응의 변화등은 SHR 및 본태성 고혈압에서의 혈압증가 기전을 이해하는데 있어서, renin 유리의 변조에 못지 않는 중요한 요인이 될 것이다. 본태성 고혈압에서 angiotensin II에 의한 aldosterone의 분비촉진효과는 저하(Williams et al., 1979) 되어 있으나, 저 renin 본태성 고혈압에서는 오히려 항진(Marks et al., 1979) 되어 있다고 보고되었다. Angiotensin II에 대한 혈관평활근의 반응성은 본태성 고혈압(Ljungman et al., 1983), SHR(La's et al., 1974) 등에서 항진되어 있음이 알려졌으나, 혈관평활근의 angiotensin II 수용체는 연령증가와 더불어 감소함도 발견되었다(Schiffirin, 1984). Williams 등(1978)은 본태성 고혈압에서 angiotensin II에 의한 혈압의 증가효과는 정상인의 그것과 차이가 없으나, angiotensin II에 의한 renin 억제효과는 감약되어 있음을 보고하였다.

한편, 신장으로 부터의 renin 유리는 혈관벽의 상태(Tobian et al., 1959), macula densa의 기능(Vander and Miller, 1964), juxtaglomerular apparatus의 해부학적 상관관계(Barajas, 1971)등과 자율신경계 기능의 항진(Gordon et al., 1967; Zanchetti and Stella, 1975), Catecholamine(Vander, 1965; De Champlain, 1966) 등에 의하여 영향을 받을 수 있으며, angiotensin II, vasopressin 등과 같은 peptide 호르몬에 의한 negative feedback에 의하여도 조절(Vander and Geelhoed, 1965; Bunag et al., 1967)되고 있음이 알려져 있다.

따라서, SHR에서 angiotensin II 및 vasopressin에 의한 short-loop negative feedback 조절기전에 어떠한 변조를 일으키고 있는지를 구명하고자 하였다.

실험 방법

I) 실험동물

실험동물은 본 교실에서 inbreeding 한 체중 150~200 g 내외의 정상혈압 백서인 Sprague-Dawley(SD), Wistar rat와 자연발생적 고혈압 백서인 spontaneously hypertensive rat(SHR)(Fig. 1)로 물과 사료를 충분히 주어 자연 채광상태에서 사육하였다.

실험동물의 마취는 Nembutal 30 mg·kg⁻¹을 복강내 투여로 하였으며, 약물투여를 위해 경정맥에 관을 삽

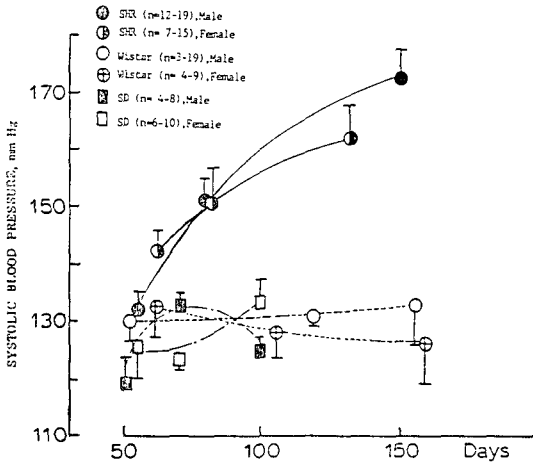


Fig. 1. Relation between the blood pressure changes and growing in various strains of rats. Systolic blood pressure was measured by plethysmographic method.

입하고 이를 peristaltic infusion pump에 연결하여 생리적 식염수를 $1.2 \text{ ml} \cdot \text{hr}^{-1}$ 의 속도로 주입하였다. 혈압은 대퇴동맥에 관을 삽입하고 이를 pressure transducer에 연결하여 multichannel recording system에 기록하였다. Pressure transducer와 대퇴동맥 사이에서 약물 주입전과 후에 heparinized capillary tube에 약 $70 \mu\text{l}$ 씩 채혈하였다.

혈압이 일정하게 유지된 후 경정맥내에 생리적 식염수 대신에 실험직전에 필요한 농도로 희석한 약물을 10분간 주입하였으며 약물투여 전후의 혈압 및 혈장내 renin활성도 변화를 측정하였다. 약물의 주입은 10분간 계속적으로 증량하며 주입하였다.

II) Renin 활성도 측정을 위한 radioimmunoassay

혈장 renin 활성도(PRA)는 소량(혈장 $25 \mu\text{l}$)의 시료에 대량의 renin 기질을 사용하여, 생성된 angiotensin I을 측정하는 plasma renin concentration(PRC)으로 측정하였다.

I-125 angiotensin I [(5-Ile), (tyrosyl-125-I)-monoiodinated: specific activity $1,500 \mu\text{Ci}/\mu\text{g}$]은 New England Nuclear 사로부터 구입하여, 그 radioactivity에 따라 소량으로 나누어 사용시까지 -20°C 에 보관하였으며 tube 당 10,000 CPM이 되도록하여 사용하였다.

Angiotensin I의 항체는 Goodfriend 등(1964)의 carboimide 방법에 따라 angiotensin I (5-Ile, 9-His)을 가토의 혈청 albumin에 conjugation시켜 동량의

Freund's adjuvant와 잘 섞어 6주간 1주 1회씩 여러 부위에 주사하였다. 채혈은, 2주후부터 하여 그 titer를 측정하였으며 혈장은 56°C 30분동안 inactivation하여 사용하였다. Titer가 결정된 angiotensin I 항혈청은 사용에 편리하도록 일단계 희석하여 소량씩 나누어 -70°C 하에 보관하였으며, 사용후 남은 부분은 폐기하여 다시 사용하지 않았다.

Renin 기질은 Cho 및 Malvin(1979)의 방법에 따라 만들었으며, renin활성도의 측정을 위한 angiotensin I의 측정은 Sealey 및 Laragh(1973)의 방법을 변용한 Cho 및 Kim(1982, 1982 a)의 방법에 의하였다.

Converting enzyme 및 angiotensinases의 억제제로는 EDTA, phenylmethylsulfonylfluoride 및 8-hydroxyquinoline을 사용하였다.

Angiotensin I의 radioimmunoassay는 bovine serum albumin을 포함한 Tris-acetate buffer(pH 7.40, 0.1 M)를 사용하는 일반적인 방법에 따랐다. 4°C 하에서 18~30시간 방치후 charcoal suspension (activated Norit A charcoal, 6.0 gm: Dextran T 70, 0.625 gm: phenylmercuric acetate, 34 mg: Tris-acetate buffer, pH 7.40, 0.1 M로 1 liter 되게함)으로 bound form과 free form을 분리하였으며 gamma counter를 사용하여 radioactivity를 측정하였다.

사용한 약물중 angiotensin I (5-Ile, 9-His), 1-ethyl-3-(3-dimethyl aminopropyl) carbodiimide hydrochloride, 가토 및 소의 혈청 albumin, angiotensin II (5-Ile), L-isoproterenol hydrochlorid, phenylmethylsulfonylfluoride, neomycin, Trizma, phenylmercuric acetate, maleic acid, SQ 20,881은 Sigma 제, Dextran T70은 Pharmacia 제, angiotensin I [(5-Ile), (tyrosyl-I¹²⁵)]은 New England Nuclear 제, 그리고 Lasix(furosemide)는 한독약품의 것을 사용하였다.

실험결과의 통계적 처리는 실험군간의 유의성 검정은 Student unpaired t-test로, 개체내의 유의성 검정은 paired t-test(Snedecor and Cochran, 1967)에 의하였으며, P-value가 최소 0.05의 값을 보이는 경우 유의한 차이의 한계로 삼았다. 실험치의 표현은 mean \pm SE로 하였다.

실 험 결 과

I) Isoproterenol에 의한 혈장 renin 활성도의 증가효과

Renin 유리의 강력한 촉진제의 하나인 β -adren-

Table 1. Effects of L-isoproterenol on the plasma renin activity and blood pressure changes in the hypertensive and normotensive control rats

| L-isoproterenol ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ (10min) | SHR(n=6) | | Wistar(n=9~15) | | SD(n=4~8) | |
|--|-------------------|----------------|-------------------|--------------|-----------------------------|---------------------------|
| | PRA | SBP | PRA | SBP | PRA | SBP |
| 0 | 250.6 ±29.2 | 141.7* ±9.6 | 276.2 ±34.2 | 109.0 3.4 | 224.8 ±29.7 | 116.3 ±4.2 |
| 0.025 | 423.2 ±78.0 | 83.3 ±10.9 | 685.6 ±120.1 | 97.5 2.5 | 256.5 ^a — | 112.5 ^a — |
| 0.075 | — — | — — | 1,257.6 ±300.9 | 75.0 13.1 | 351.1 ^c ±84.8 | 87.5 ^c ±7.8 |
| 0.25 | 785.5 ±102.7 | 70.8 ±10.1 | 1,244.1 ±165.2 | 76.5 6.6 | 648.4 ^a — | 85.0 ^a — |
| 0.75 | 1,188.4 ±210.1 | 70.0 ±9.6 | — — | — — | 678.1 ±68.6 | 73.8 ±5.7 |
| 2.50 | 1,633.3 ±269.7 | 66.7 ±8.2 | 2,294.1 ±256.3 | 67.0 4.9 | 1,021.9 ±126.7 | 70.0 ±5.6 |
| 7.50 | 1,991.5 ±361.9 | 67.5 ±6.5 | 3,015.5 ±359.6 | 63.5 5.0 | 1,257.0 ±176.1 | 69.4 ±5.6 |

PRA, plasma renin activity, ngAI·ml⁻¹·hr⁻¹; SBP, systolic blood pressure, mmHg; SHR, spontaneously hypertensive rat; Wistar, Wistar rat; SD, Sprague-Dawley rat; *Significantly different from normotensive control Wistar(p<.01) and SD(p<.05); ^an=2; ^cn=4; Numerals are mean±SE.

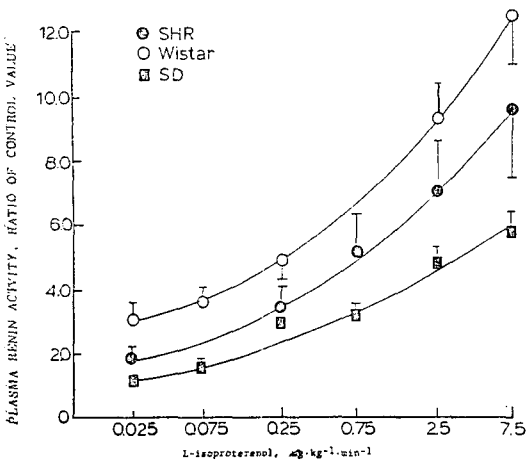


Fig. 2. Responses of the plasma renin activity to the intravenous L-isoproterenol in hypertensive and normotensive rats.

receptor agonist, isoproterenol에 의한 혈장 renin 활성도의 변화를 SHR 및 정상혈압의 대조백서에서 관찰하고자 하였다(Table 1, Fig. 2).

SHR의 대조기 때의 혈압은 평균 141.7(±9.6)mmHg로서 정상혈압 대조백서인 Wistar 및 Sprague Dawley

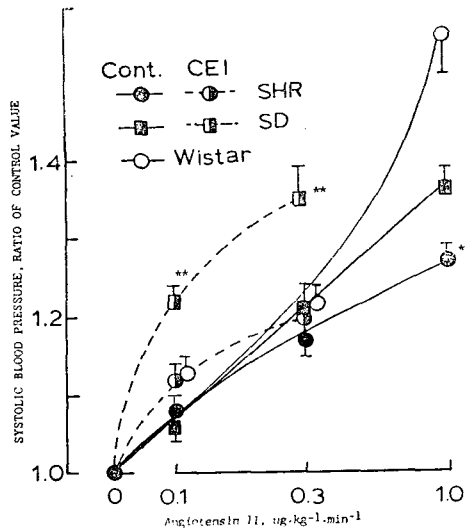


Fig. 3. Increase of systolic blood pressure by angiotensin II before and after converting enzyme inhibitor. *p<.05, compared with normotensive control rats. **p<.05, compared with control SD rats.

rat의 평균 109.0 및 116.3 mmHg에 비하여 유의하게 높은 혈압을 보였다.

Table 2. Effects of angiotensin II on the plasma renin activity and blood pressure changes in the hypertensive and normotensive control rats

| Angiotensin II ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ | SHR | | Wistar | | SD | |
|--|---------------|----------------|---------------|---------------|----------------|---------------|
| | PRA | SBP | PRA | SBP | PRA | SBP |
| 0 | 78.1 ±11.0 | 145.0* ±4.2 | 64.0 ±11.1 | 102.1 ±1.5 | 147.5 ±23.3 | 118.0 ±2.6 |
| 0.1 | 40.4 ±6.2 | 157.0 ±5.2 | 14.6 ±5.8 | 115.0 ±3.3 | 74.0 ±15.4 | 125.0 ±1.6 |
| 0.3 | 27.2 ±2.9 | 169.0 ±7.0 | 6.6 ±2.7 | 124.3 ±3.4 | 33.9 ±6.6 | 143.0 ±2.6 |
| 1.0 | 19.1 ±2.8 | 184.0 ±5.3 | 1.7 ±0.5 | 159.3 ±6.3 | 30.2 ±4.6 | 160.0 ±2.2 |

Other legends are same as in Table 1.

Table 3. Effects of angiotensin II on the plasma renin activity and blood pressure changes in the CEI treated rats

| Angiotensin II ug·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ | SHR | | SD | |
|--|----------------|----------------|----------------|-----------------|
| | PRA | SBP | PRA | SBP |
| Non-CEI | 76.2 ±12.7 | 141.4 ±3.0 | 164.1 ±27.8 | 122.5 ±3.1 |
| CEI 0 | 298.9 ±57.7 | 135.7* ±4.1 | 618.1 ±92.0 | 113.3** ±2.5 |
| 0.1 | 153.6 ±36.4 | 152.1 ±4.2 | 249.6 ±33.8 | 137.8 ±2.8 |
| 0.3 | 80.1 ±14.8 | 162.1 ±3.3 | 104.6 ±18.6 | 153.3 ±3.6 |

*,**Significantly different from control SBP (*p<.05, **p<.01). Non-CEI; control, i.e., before CEI values.

SHR 및 정상혈압의 대조에서 L-isoproterenol 투여에 의한 혈장 renin 활성도는, 증량함에 따라 비례적으로 현저히 증가하였으나, 그 반응성에는 양군간에 유의한 차이를 보이지 않았다. 이때 혈압은 SHR에서 초기 소량에 현저한 혈압의 감소를 일으켜 정상혈압의 대조와 약간의 차이를 보였으나 약물의 양을 증가함에 따라 이러한 양군간의 혈압반응 차이는 소실하였다.

II. 혈장 renin 활성도 조절의 short-loop negative feedback

A) 1) Angiotensin II 에 의한 혈장 renin 활성도의

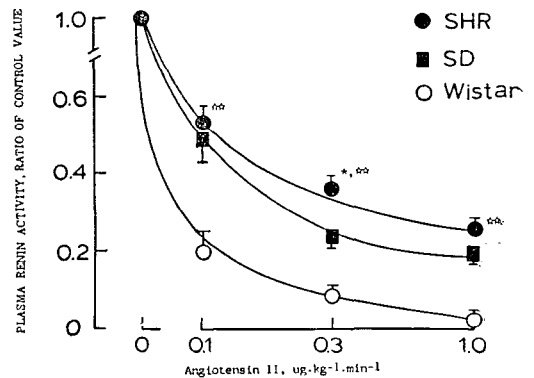


Fig. 4. Suppression by angiotensin II of plasma renin activity. *p<.05, compared with SD rats; **p<.001, compared with Wistar rats.

억제 : 정맥내 angiotensin II (5-Ile) 0.1, 0.3 및 1.0 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ 의 10분간 투여는 혈압의 증가와, 혈장 renin 활성도의 억제를 보였다(Table 2). 정상혈압의 대조에서 혈압은 Wistar rat 에서는 평균 102.1에서 115.0, 124.3, 159.3 mmHg, SD 에서는 118.0에서 평균 125.0, 143.0, 160.0 mmHg로 현저한 혈압의 증가를 일으켰으며(Fig. 3), 혈장 renin 활성도는 혈압의 증가와는 역비례하게 Wistar rat 와 SD 에서 각각 대조치 평균 64.0에서 14.6, 6.6, 1.7 ngAI·ml⁻¹·hr⁻¹와 147.5에서 74.0, 33.9, 30.2 ngAI·ml⁻¹·hr⁻¹로 점차 억제됨을 보였다(Table 2, Fig. 4).

SHR 에서도 비슷하게 angiotensin II 투여에 의한 혈압의 증가와 더불어 혈장 renin 활성도의 억제를 보였다. Fig. 4는 혈장 renin 활성도의 변화를 대조치와의

Table 4. Effects of arginine vasopressin on the plasma renin activity and blood pressure changes in the hypertensive and normotensive control rats

| Arginine Vasopressin mU·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ | SHR | | Wistar | | SD | |
|--|---------------|----------------|----------------|---------------|----------------|---------------|
| | PRA | SBP | PRA | SBP | PRA | SBP |
| 0 | 116.4 ±7.9 | 145.0* ±4.7 | 115.1 ±32.9 | 112.5 ±8.5 | 172.4 ±26.9 | 113.0 ±4.1 |
| 1 | 102.7 ±5.5 | 146.0 ±6.2 | 96.1 ±18.9 | 110.6 ±7.0 | 122.6 ±12.8 | 113.0 ±4.1 |
| 3 | 90.2 ±12.5 | 148.0 ±8.8 | 86.1 ±18.3 | 113.1 ±7.4 | 93.9 ±12.3 | 110.0 ±5.5 |
| 10 | 92.5 ±12.7 | 153.0 ±8.8 | 61.5 ±15.6 | 116.3 ±9.2 | 70.1 ±8.5 | 121.0 ±9.3 |

Other legends are same as in Table 1.

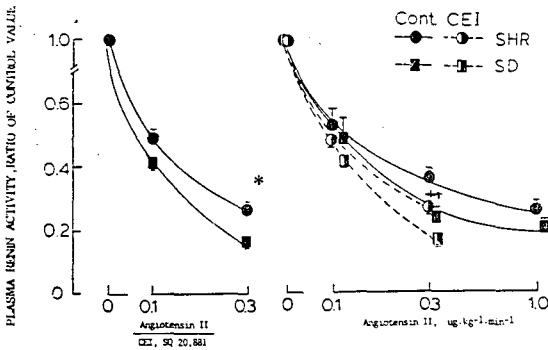


Fig. 5. Suppression by angiotensin II of plasma renin activity in the control rats and the rats treated with CEI.

* p<0.01, compared with SD rats;
** p<0.05, compared with untreated control rats.

비로 표현하여 양백서군간의 변화의 차이를 보여주고 있다. 투여한 angiotensin II의 양의 증가에 역비례하여 혈장 renin 활성도는 억제되고 있음을 보여주고 있다. 여기에 사용한 투여량 범위내에서는 angiotensin II의 혈장 renin 활성도 억제효과는 SHR에서 유의하게 감약되어 있었다.

2) Angiotensin I 변환효소 억제후의 Angiotensin II에 의한 혈장 renin 활성도의 억제 : Angiotensin I-converting enzyme inhibitor(CEI) 투여후, angiotensin II에 의한 부신피질 hormone의 변화된 반응성(Taylor et al., 1984)이나 혈장 renin 활성도의 억제효과가 변할 수 있음(Le Boff et al., 1982)이 암시되었기 때문에, 본 실험에서 CEI인 SQ 20,881(1 mg·

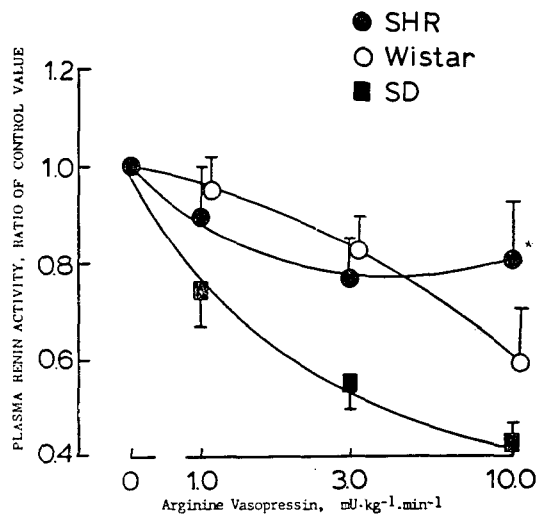


Fig. 6. Suppression by arginine vasopressin of the plasma renin activity.

*p<0.05, compared with SD rats.

kg⁻¹·min⁻¹)을 10분간 투여후 외부에서 투여하는 angiotensin II에 의한 혈장 renin 활성도의 억제효과를 관찰하였다.

CEI 투여로 혈장 renin 활성도는 증가하였으며, 이러한 증가된 상태에서 angiotensin II 0.1 및 0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹ 투여에 의한 혈장 renin 활성도의 억제를 관찰하였다(Table 3). Fig. 5는 CEI 투여후에도 SHR에서의 angiotensin II에 의한 혈장 renin 활성도 억제효과는 양군 모두에서 더 강화되었으나, SHR에서만 유의한 차이를 보였다. 그러나 CEI 투여후 ang-

Table 5. Effects of arginine vasopressin on the plasma renin activity and blood pressure changes in the furosemide-treated rats

| Arginine Vasopressin mU·kg ⁻¹ ·min ⁻¹ | SHR | | Wistar | | SD | |
|--|----------------|---------------|--------------|---------------|----------------|---------------|
| | PRA | SBP | PRA | SBP | PRA | SBP |
| 0 | 101.7 ±19.8 | 162.7 ±8.1 | 54.7 ±5.3 | 118.3 ±2.8 | 218.2 ±28.0 | 126.7 ±2.5 |
| 1 | 112.6 ±20.1 | 159.7 ±6.9 | 53.1 ±9.2 | 116.7 ±3.6 | 172.4 ±26.7 | 126.4 ±3.1 |
| 3 | 108.5 ±19.9 | 158.0 ±7.6 | 44.5 ±9.7 | 119.2 ±4.7 | 137.6 ±30.2 | 121.7 ±3.8 |
| 10 | 103.8 ±18.5 | 161.7 ±9.0 | — | 127.5 ±5.9 | 111.6 ±34.8 | 121.7 ±2.1 |

Other legends are same as in Table 1.

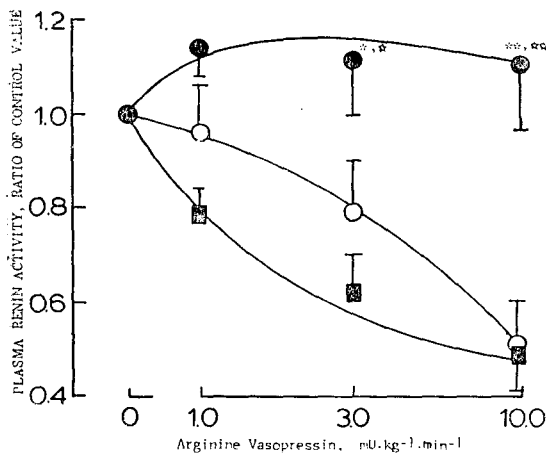


Fig. 7. Suppression by arginine vasopressin of the plasma renin activity in the furosemide-treated rats.

* $p < 0.05$; ** < 0.01 , compared with SD rats.
* $p < 0.05$; ** $p < 0.01$, compared with Wistar rats.

Angiotensin II에 의한 혈압의 증가 효과(Fig. 3)는, 대조백서에서는 현저하게 증대되었다.

B)1) Arginine vasopressin(AVP)에 의한 혈장 renin 활성도의 억제 : Table 4에서 보는 바와 같이 AVP를 투여하기 전 대조기간 때의 수축기 혈압은 SHR, Wistar, 및 SD rat에서 각각 평균 145.0, 112.5 및 113.0 mmHg로써 SHR에서 유의하게 차이있는 높은 혈압치를 보였다.

Vasopressin 1, 3 및 10mU·kg⁻¹·min⁻¹투여에 의하여 정상혈압의 대조백서에서 양에 따라 모두 현저한

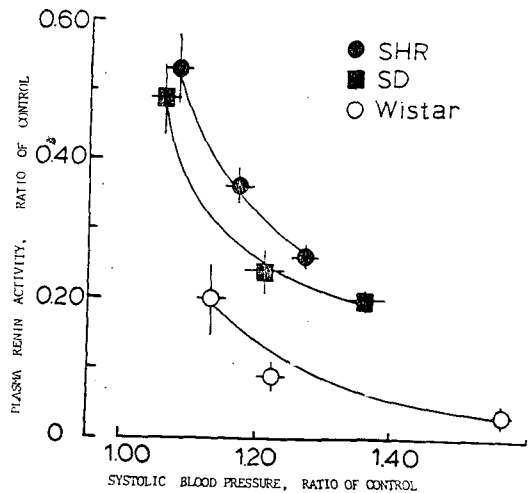


Fig. 8. Relations between the changes of systolic blood pressure and plasma renin activity in response to infused angiotensin II.

혈장 renin 활성도의 감소를 보였다. SHR에서도 현저하지는 않으나 양의 증가에 따른 감소 경향을 보였다. 이때 AVP 투여에 의한 혈압의 변화는 현저하지 않았다. 혈장 renin 활성도의 변화를 약물 투여전의 대조치에 대한 ratio로 표시한 바 Fig. 6과 같았다. AVP 10 mU·kg⁻¹·min⁻¹ 투여시 SHR에서 정상혈압의 대조백서에 비하여 유의한 renin 억제효과의 감약을 보였다.

2) Furosemide 투여 후의 arginine vasopressin에 의한 혈장 renin 활성도의 억제 : 체내 sodium depletion 및 혈장 renin 활성도의 항진상태에서 AVP

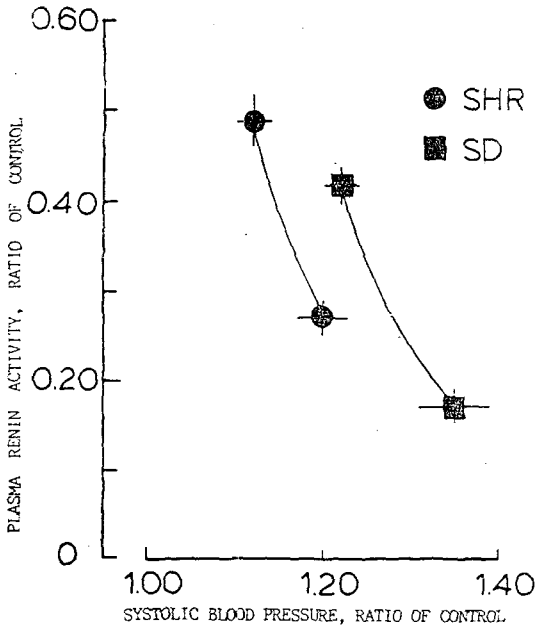


Fig. 9. Relations between the changes of systolic blood pressure and plasma renin activity elicited by angiotensin II in the rats treated with converting enzyme inhibitor.

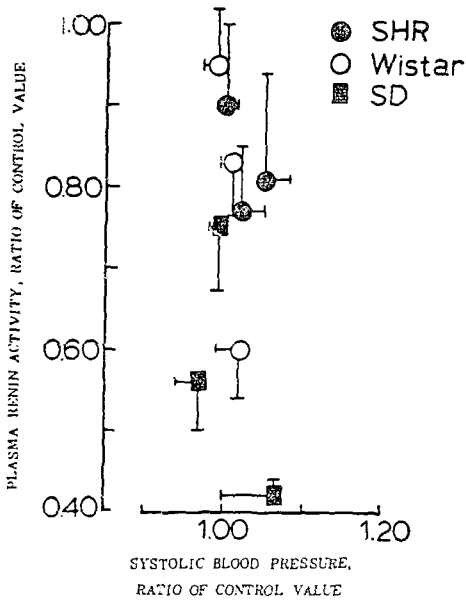


Fig. 10. Relationship between the changes of systolic blood pressure and plasma renin activity induced by arginine vasopressin.

에 의한 혈장 renin 활성도 억제효과를 비교 검토하고자, Lasix(furosemide) 5 mg·kg⁻¹을 하루 2회 복강

내 투여, 2일간 처리한 후 선행한 바의 AVP 억제효과를 관찰하였다(Table 5). AVP 투여로 혈압에는 유의한 변화를 관찰할 수 없었으며, 혈장 renin 활성도는 정상혈압의 대조백서에서 억제되어 있음을 다시 확인할 수 있었다. 그러나, SHR에서는 AVP에 의한 혈장 renin 억제효과를 관찰할 수 없었다. 이를 다시 Fig. 7에서 볼 수 있는바, 정상혈압의 대조백서에서는 furosemide 처리 후에도 비슷한 AVP에 의한 혈장 renin 억제효과를 보이고 있으나, SHR에서는 전혀 억제효과를 관찰할 수 없었으며, 소량의 AVP에서는 오히려 혈장 renin 활성도의 약간의 증가경향을 보였다.

고 안

1) Isoproterenol에 의한 혈장 renin 활성도의 변화

Catecholamine 또는 신장신경에서 유리되는 norepinephrine의 renin 유리기전이 β -adrenergic receptor를 경유함은 많은 학자들에 의하여 확립되었다(Winer et al., 1971; Ganong, 1972; Assaykeen et al., 1974; Keeton and Campbell, 1981; Torretti, 1982). 본 실험결과는 백서를 이용한 in vivo 실험에서 정맥내 투여한 isoproterenol의 양에 비례하여 혈장 renin 활성도의 증가를 SHR 및 정상혈압의 대조백서에서 관찰할 수 있었으며, Wistar rat에 비하여 SHR에서 isoproterenol에 의한 renin 반응이 약간 억제되어 있는 경향을 보였으나 유의하지는 않았다. SHR에서 renin-angiotensin계의 고혈압 발생 및 그 유지에 관한 역할을 구명할 목적으로 in vivo 실험모형에서의 catecholamine의 영향을 관찰한 예는 많지 않아 비교가 어려우나, in situ perfusion technique(Sinaiko and Mirkin, 1978), in vitro slice technique(Cho, 1979)에 의한 isoproterenol의 renin 유리 효과가 SHR에서 억제되어 있다는 보고는 본 연구결과와 부합되지 않는다.

본 실험에서 isoproterenol 투여에 의한 혈압의 하강이 정상혈압의 대조백서에 비하여 SHR에서 보다 현저히 나타난 것은 적출혈관 평활근에서 isoproterenol에 대한 혈관이완반응이 항진되어 있다는 보고(Spector et al., 1969; Deragon et al., 1978)와는 일치하나, SHR에서의 혈압증가기전이 β -adrenoceptor의 이상은 아니라는 보고(Numao and Iriuchijima, 1974), isoproterenol에 의한 혈압 하강반응이 억제되어 있다는 보고(Toal and Leenen, 1984)와는 상이하다.

이같이 본 실험결과가 여러 학자들의 보고와 다른 점은, 사육방법의 차이, inbreeding 한 실험동물 자체의 차이와 실험동물 선택의 차이, 즉 연령구분, 체중구분 및 성별구분의 차이, 기타 실험방법상의 차이등에 의할 것으로 생각된다. Isoproterenol 투여후 혈압하강과 더불어 혈장 renin 활성도는 증가를 보이고 있는데 부분적으로는 혈압의 하강에 의한 신장내 변화에 의한 renin 분비 향진의 효과(Tobian et al., 1959)도 있을 것이나, 그보다는 β -agonist의 juxtaglomerular cell에 대한 직접적인 효과(Winer et al., 1971; Ganong, 1972; Assaykeen et al., 1974; Keeton and Campbell, 1981; Torretti, 1982)가 클 것으로 생각된다.

혈압하강이 크지 않은 투여량에서 혈장 renin 활성도는 현저한 증가를 보이고 있음은, 혈압변화에 의한 간접적인 요인보다는 직접적인 효과가 더 큰것임을 보여준다.

또한, epinephrine 또는 isoproterenol에 의한 renin 유리의 증가가 신장 작용점을 경유할 것이라는 제가들의 보고(Reid et al., 1972; Johnson et al., 1979)에도 불구하고 백서에서 신장의 작용점 뿐 아니라 신장내의 작용점을 경유하여 정맥내 isoproterenol 투여에 의한 혈장 renin 활성도의 증가효과가 나타날 수 있을 것이라는 보고(Park, 1985)는 이를 뒷받침하고 있다. Isoproterenol의 소량 투여 기간동안은 급격한 혈압의 하강을 보이나, isoproterenol 투여량을 증량함에도 혈압의 하강은 완만한 변화를 보이고 있음은 isoproterenol 증량에 따라 혈장 renin 활성도의 현저한 증가로 인한 혈압의 증가요인이 나타나기 때문일 수도 있다.

II. Angiotensin II에 의한 혈장 renin 활성도의 억제

고혈압 발생의 원인 및 유지의 병태생리학적 설명의 이론으로써 renin-angiotensin-aldosterone 계(Gross, 1958; Larach et al., 1960)가 제시된 후 Vander 및 Geelhoed(1965)는 마취된 개에서 신동맥압의 변화없이도 angiotensin II가 신장으로 부터의 renin 유리를 억제함을 발견하여, 혈액내 angiotensin II가 혈압의 변화와는 무관하게 신장에 직접작용함으로써 renin 유리를 조절할 것이라 처음 보고하였다. 이 사실은 그후 사람(De Champlain et al., 1966) 및 개(Bunag et al., 1967)에서도 다시 확인되었으며, 생리적 양에 의하여서도 혈장 renin 활성도가 억제(Blair-West et al., 1971)되며, renin 유리가 지속적으로 angiotensin II에 의하여 feedback 조절됨을 암시하였다.

본 실험결과를 백서에서 혈장 renin 활성도가 angiotensin II의 투여량 또는 혈압변화량에 역비례적으로 억제(Fig. 3, 4, 5, 8, 9)되고 있음을 보여주고 있다.

Angiotensin II에 의한 renin 억제효과는 SHR에서 감약되어 있으며, 이는 혈압의 반응과 일치하고 있다. 이러한 renin 억제효과는 CEI 투여 후에도 여전히 나타남으로 angiotensin II에 의한 renin 억제 효과는 혈장내 angiotensin II의 변동보다도 juxtaglomerular cell 자체의 angiotensin II에 대한 반응성의 변동에 기인하는 것으로 사료된다.

Williams 등(1978)은 정상 또는 고 renin 고혈압 환자에서 renin 유리를 조절하는 angiotensin II의 negative feedback 기전이 작동하지 않음을 발견하였으며, 이러한 조절기전 이상은 CEI 처리에 의하여 정상으로 되돌아 오음을 관찰하여 angiotensin II의 renin 유리 negative feedback 조절기전은 신장내의 구조적인, 따라서 불가역적인 변화는 아닐 것이라 주장하였다(Le Boff et al., 1982).

고혈압 환자에서 혈압을 상승시키지 않은 범위내의 angiotensin II에 의하여 혈장 renin 활성도의 억제효과가 정상인에서의 반응과 차이가 없음을 보고(De Champlain et al., 1966)한 것과 본 실험결과와는 일치하지 않으며 그 이유는 확실하지 않다.

Angiotensin II에 의한 renin 유리의 억제는 개의 신장세포(Michelakis, 1971)를 이용한 실험에서도 나타났으며, 이러한 효과는 여러 학자들에 의하여 확인되었다. 또한 원숭이의 신장절편을 이용한 실험에서도 확인되었으며(Brooks et al., 1980) perfused 신장(Vandongen et al., 1974)에서도 혈관수축과는 무관하게 나타나고 있어, angiotensin II의 renin 유리 억제효과는 혈압의 변화와는 관계없이 신장세포에 직접 작용하여 그 효과를 나타냄이 보고되었다. 그러나, angiotensin II 투여에 의한 renin 억제 효과가 juxtaglomerular cell에 대한 직접적인 효과뿐 아니라 혈압의 증가 및 afferent arteriole의 수축에 의한 효과도 함께 작용함으로써 나타날 것이라는 주장도 있다(Lauterwein et al., 1975). 본 실험의 결과는 이러한 가능성을 배제할 수는 없을 것이나, CEI 투여 후 angiotensin II 혈압상승효과의 유의한 변화를 발견할 수 없는 SHR에서 유의한 renin 억제효과의 강화(Fig. 5)와, 유의한 혈압반응의 변화에도 불구하고 renin 억제효과의 유의한 변화를 관찰할 수 없는 정상혈압의 대조백서의 반응은 CEI에 의하여 혈압의 변화와 renin 억제반응간의 관계가 파괴됨을 보여주어, angiotensin

II에 의한 증압효과와 renin 유리억제효과 사이에는 작용기전에 있어 차이가 있음을 보이고 있다.

Angiotensin II에 대한 반응성이 상이한 부위의 혈관간(Caldicott and Hollenberg, 1979)에, 또 상이한 평활근간(Papadimitriou, 1974)에 차이가 있다는 사실과, angiotensin II의 renin 억제효과가 신장세포에 대한 직접작용에 의하여 나타날 수 있다는 사실등, 그리고 본 실험결과에서 볼 수 있는 angiotensin II 투여에 의한 혈관수축반응과 renin 억제 효과가 동시에 나타난다는 점등은 angiotensin II의 상이한 기능이 angiotensin II의 구조상 동일한 부위에 의하여 야기되고 있으나, 기능상으로는 서로 독립적으로 작용하고 있다는 것을 암시하고 있다.

III) Arginine vasopressin에 의한 혈장 renin 활성도의 변화

개(Vander and Geelhoed, 1965)와 사람(De Champlain et al., 1966)에서 angiotensin II가 신장으로부터의 renin 유리를 억제할 것이라는 보고후, Bunag 등(1967)은 전신혈압 또는 신혈류량의 변화없이 AVP가 renin 유리를 억제할 수 있음을 처음 보고하였다. Tagawa 등(1971)은 AVP의 아주 소량에서도 renin 억제 효과가 있음을 관찰하여 renin 유리의 생리적 조절요인으로 생각하였다.

본 실험결과는 AVP의 정맥내 투여에 의하여 투여량에 따라 혈장 renin 활성도의 억제가 일어남을 보여 주고 있다. 이러한 renin 억제효과는 SHR에서 유의하게 감약되어 있었으며, 이러한 감약 현상은 이뇨제에 의한 salt-deprivation 후 더욱 현저함을 알 수 있었다 즉, furosemide 투여 후 정상혈압의 대조백서에서 AVP에 의한 renin 억제효과는 dose-dependent하게 나타나나, SHR에서는 $10\text{mU}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$, 10분간 투여 후에도 renin 억제효과가 나타나지 않았다.

AVP에 의한 renin 억제효과는 전신혈압의 변화와는 관련이 없이(Fig. 10) 나타나고 있으며, 이점은 제가들(Bunag et al., 1967; Tagawa et al., 1971; Vander, 1968)의 보고와 일치하고 있다. 신장절편의 실험에서 AVP에 의한 renin 유리가 억제될 수 있음(Brooks et al., 1980)은 AVP에 의한 renin 유리의 억제가 신장내, 아마도 juxtaglomerular cell level에 그 작용점을 갖고 있음을 암시하고 있다. 그러나 AVP의 생리적기능, 즉 혈관수축기능 및 항이뇨 기능중 어느 기능이 이러한 renin 억제기능과 보다 더 연관이 되어 있는지는 아직 확실하지 않다(Reid et al., 1984).

Renin 유리의 두 중요한 negative feedback 조절의 short loop인 angiotensin II 및 AVP의 효과가 SHR에서 왜 감약되어 있는지는 확실하지 않다. Angiotensin II 및 AVP의 renin 유리 억제효과가 calcium의 존재는 일찌기 보고되었다(Vandongen and Peart, 1974; Vandongen, 1975). 세포내의 calcium concentration 또는 cell membrane의 calcium permeability가 역비례적으로 renin 유리를 조절(Fray, 1980)하고 있다는 사실과, SHR의 혈관평활근 세포내의 calcium 농도가 증가되어 있을 수 있다는 보고(Yamori, 1983; Furuta, 1977)는 SHR에서의 angiotensin II 및 AVP에 의한 renin 억제효과가 calcium 대사의 변조와 관련되어 있을 가능성을 암시하고 있다.

그러나, SHR에서 혈관의 angiotensin II receptor (Schiffrin et al., 1984) 및 angiotensin II에 대한 혈관평활근의 반응성(Ljungman et al., 1983) 그리고 angiotensin II의 부신피질세포의 receptor와의 관계(Williams et al., 1979)가 변조되어 있다는 보고, 등은 renin 유리와 관련되어 있는 juxtaglomerular cell의 angiotensin II 또는 AVP와의 관계가 receptor level에서 변조되어 있기 때문에 나타날 수도 있으리라는 생각을 갖게하며, 또한 세포내 calcium 농도 조절 변조로 인하여, angiotensin II의 receptor와의 binding kinetics(Douglas et al., 1982)의 이상으로 인하여 나타날 수도 있을 것이라는 추론을 가능케하였다.

총 괄

본태성 고혈압의 동물실험 모형인 spontaneously hypertensive rat에서 renin-angiotensin 제의 특성을 구명하고자 하였다.

SHR 및 정상백서 양군에서 모두 isoproterenol은 dose-dependent하게 혈장 renin 활성도의 증가를 일으켰으며, 양군의 반응성에는 유의한 차이가 없었다.

Angiotensin II에 의한 혈장 renin 억제효과는 양군 모두에서 dose-dependent하게 나타났으나 SHR에서 유의하게 감약되어 있었다. Angiotensin II에 의한 renin 억제효과는 혈압증가 반응과 역비례하였다.

Angiotensin I 변환효소(ACE)의 억제제인 SQ 20,881 투여후에는 양군 모두 renin 활성도 억제가 강화되었으나, SHR에서는 정상백서에 비하여 그 억제 효과가 약하였다.

Arginine vasopressin에 의한 혈장 renin 억제효과는 양군 모두에서 dose-dependent하게 나타났으며, 이

러한 억제효과는 혈압의 변화와는 무관하였다. AVP 에 의한 renin 억제효과는 대조백서군에 비하여 SHR 에서 유의하게 감약되어 있었다.

Furosemide 투여후에 대조 백서군에서 AVP 에 의한 renin 억제효과가 dose-dependent 하게 나타났으나, SHR 에서는 renin 억제효과가 나타나지 않았다.

이상의 결과로 SHR 에서 renin 유리를 조절하는 short-loop negative feedback 에 이상이 있음을 탐지 하였다.

Acknowledgement

실험을 위하여 도와준 김선희 선생과, 송명희 양에게 감사의 뜻을 여기에 표하고자 합니다.

REFERENCES

- 1) Aoi, W. and M.H. Weinberger: *The effect of age and norepinephrine on renin release by rat kidney slices in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 151:47-52, 1976.
- 2) Assaykeen, T.A., H. Tanigawa, and D.J. Allison: *Effect of adrenoceptor-blocking agents on the response to isoproterenol in dogs. Eur. J. Pharmacol.*, 26:295-297, 1974.
- 3) Blair-West, J.R., J.P. Coghlan, D.A. Denton, J.W. Funder, B.A. Scoggins and R.D. Wright: *Inhibition of renin secretion by systemic and intrarenal angiotensin infusion. Am. J. Physiol.*, 220:1309-1315, 1971.
- 4) Brooks, V.L., K.W. Cho, R.L. Malvin, and B.J. Cohen: *Central and hormonal regulation of renin release by Baboon kidneys. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 165:147-150, 1980.
- 5) Bagby, S.P., W.J. McDonald, and G.A. Porter: *Increased plasma renin activity(PRA) in mature spontaneously hypertensive rats(SHR). Kidney Int.*, 8:436, 1975. (abstract).
- 6) Barajas, L: *Renin secretion: an anatomical basis for tubular control. Science*, 172:485-487, 1971.
- 7) Bunag, R.D., I.H. Page, and J.W. McCubbin: *Inhibition of renin release by vasopressin and angiotensin. Cardiovasc. Res.*, 1:67-73, 1967.
- 8) Caldicott, W.J.H., and N.K. Hollenberg: *Offset of actions of angiotensin II, angiotensin III, and their analogue antagonists in renal and femoral vascular beds: Further evidence for different vascular angiotensin receptors. Life Sci.*, 24:503-512, 1979.
- 9) Cho, K.W.: *Renin angiotensin system of the spontaneously hypertensive rats in vitro. Jeonbug Univ. Med. J.*, 3:83-93, 1979.
- 10) Cho, K.W., and S.H. Kim; *Factors affecting the relationship between renal renin activity and plasma renin activity. Kor. J. Physiol.*, 16:63, 1982.
- 11) Cho, K.W., and S.H. Kim: *Measurement of plasma renin activity by radioimmunoassay in microscale in small laboratory animals. Jeonbug Natl. Univ. Thesis Coll.*, 24(Nat. Sci.):355-359, 1982a.
- 12) Cho, K.W., and R.L. Malvin: *Renin inactivation during in vitro experiment. Am. J. Physiol.*, 236:F 501-F 504, 1979.
- 13) Dale, L.K., M. Heine, and L. Tassinari: *Effects of chronic excess salt ingestion: Evidence that genetic factors play an important role in susceptibility to experimental hypertension. J. Exp. Med.*, 115:1173-1190, 1962.
- 14) De Champlain, J., J. Genest, R. Veyrat, and R. Boucher: *Factors controlling renin in man. Arch. Intern. Med.*, 117:355-363, 1966.
- 15) De Jong, W., W. Lovenberg, and A. Sjoerdsma: *Increased plasma renin activity in the spontaneously hypertensive rat. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 139:1213-1216, 1972.
- 16) Deragon, G., D. Regoli, and R. Rioux: *The effects of vasodilators in the perfused hind limbs of spontaneously hypertensive and normotensive rats. Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 56:624-629, 1978.
- 17) Douglas, J.G., G. Brown, and C. White: *Influence of cations on kinetics of angiotensin II binding to adrenal, renal, and smooth muscle receptors. Hypertension*, 4(Suppl III):11179-11184, 1982.
- 18) Fray, J.C.S.: *Stimulus-secretion coupling of*

- renin role of hemodynamic and other factors. Circ. Res., 47:485-492, 1980.*
- 19) Freeman, R.H., J.O. Davis, N. Varsano-Aharon, S. Ulick, and M.H. Weinberger: *Control of aldosterone secretion in the spontaneously hypertensive rat. Circ. Res. 37:66-71, 1975.*
- 20) Furuta, Y: *Studies on sodium and calcium contents of cardiovascular tissue in experimental hypertension. Jpn. Circ. J., 41:19-28, 1977.*
- 21) Ganong, W.F.: *Sympathetic effects on renin secretion: Mechanism and physiological role. In Control of Renin Secretion. T.A. Assaykeen, Plenum press, New York, 1972, p. 17-32.*
- 22) Goldblatt, H., J. Lynch, R.F. Hanzel, and W. W. Summerville: *Studies on experimental hypertension. I. The production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. J. Exp. Med., 59:347, 1934.*
- 23) Goodfriend, T.L., L. Levine, and G.D. Fasman: *Antibodies to bradykinin and angiotensin: A use of carbodiimides in immunology. Science, 144:1344-1346, 1964.*
- 24) Gordon, R.D., O. Kuchel, G.W. Liddle, and D.P. Island: *Role of the sympathetic nervous system in regulating renin and aldosterone production in man. J. Clin. Invest., 46:599-605, 1967.*
- 25) Gross, F: *Renin and Hypertension physiologische oder pathologische Wirkstoffe. Klin. Wochsch., 36:693-706, 1958.*
- 26) Johnson, M.D., D.N. Schier, and A.C. Barger: *Circulating catecholamines and control of plasma renin activity in conscious dogs. Am. J. Physiol., 236:H463-H470, 1979.*
- 27) Keeton, T.K., and W.B. Campbell: *The pharmacological alteration of renin release. Pharmacol. Rev., 31:81-227, 1981.*
- 28) Koletsky, S., P. Shook, and J. Rivera-Velez: *Lack of increased renin-angiotensin activity in rats with spontaneous hypertension. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 134:1187-1190, 1970.*
- 29) Lais, L.T., R.A. Shaffer, and M.J. Brody: *Neurogenic and humoral factors controlling vascular resistance in the spontaneously hypertensive rat. Circ. Res., 35:764-774, 1974.*
- 30) Larach, J.M., M. Angers, W.G. Kelly, and S. Lieberman: *The effect of epinephrine, norepinephrine, angiotensin II, and others on the secretory rate of aldosterone in man. J. Am. Med. Assoc. 174:234-240, 1960.*
- 31) Lauterwein, B., H. Boll, D.K. Meyer, and G. Hertting: *Inhibition of furosemide-induced renin release by vasoconstrictors. Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol., 290:307-314, 1975.*
- 32) Le Boff, M.S., R.G. Dluhy, N.K. Hollenberg, T.J. Moore, R.J. Koletsky, and G.H. Williams: *Abnormal renin short feedback loop in essential hypertension is reversible with converting enzyme inhibition. J. Clin. Invest., 70:335-341, 1982.*
- 33) Ljungman, S., M. Aurell, M. Hartford, J. Wikstrand, and G. Berglund: *Increased renal vascular response to suppressor doses of angiotensin II in essential hypertension. J. Hypertension I(Supp. 12):197-199, 1983.*
- 34) Marks, A.D., D.B. Marks, T.M. Kanefsky, V.E. Aldin, and B.J. Channick: *Enhanced adrenal responsiveness to angiotensin II in patients with low renin essential hypertension. J. Clin. Endocrinol. Metab., 48:266, 1979.*
- 35) Michelakis, A.M.: *The effect of angiotensin on renin production and release in vitro. Proc. Soc. Exp. Biol. Med., 138:1106-1108, 1971.*
- 36) Numao, Y., and J. Iriuchijima: *Effects of alpha and beta blockers on hemodynamics of spontaneously hypertensive rats. Jpn. Heart J., 15:166-172, 1974.*
- 37) Okamoto, K., and K. Aoki: *Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. Jpn. Circ. J., 27:282-293, 1963.*
- 38) Papadimitriou, A., and M. Worcel: *Dose-response curves for synthetic analogues in three types of smooth muscle: Existence of different forms of receptor sites for angiotensin II. Br. J. Pharmacol., 50:291-297, 1974.*
- 39) Park, W.K.: *Influence of isoproterenol on the*

- plasma renin activity in rats. Jeonbug Natl. Univ. Graduate School Thesis Coll.*, 1985.
- 40) Reid, I.A., L.C. Gregory, and J. Schwartz: *Mechanism of suppression of renin secretion by vasopressin. J. Hypertension*, 2(Suppl 1): 135-140, 1984.
- 41) Reid, I.A., R.W. Schrier, and L.E. Earley: *An effect of extrarenal beta adrenergic stimulation on the release of renin. J. Clin. Invest.*, 51: 1861-1869, 1972.
- 42) Schiffrin, E.L., F.S. Thome, and J. Genest: *Vascular angiotensin II receptors in spontaneous hypertensive rats. Hypertension*, 6:682-688, 1984.
- 43) Sealey, J.E., and J.H. Laragh: *Searching out low renin patients: Limitation of some commonly used methods. Am. J. Med.*, 55:303-314, 1973.
- 44) Sen, S., R.S. Smeby, and F.M. Bumpus: *Renin in rats with spontaneous hypertension. Circ. Res.*, 31:876-880, 1972.
- 45) Sinaiko, A.R., and B.L. Mirkin: *Isoproterenol-evoked renin release from the in situ perfused kidney. Dose-response characteristics in spontaneous hypertensive and normotensive Wistar rats. Circ. Res.*, 42:381-385, 1978.
- 46) Shiono, K., and H. Sokabe: *Renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rats. Am. J. Physiol.*, 231:1295-1299, 1976.
- 47) Smirk, F.H., and W.H. Hall: *Inherited hypertension in rats. Nature*, 182:727-728, 1958.
- 48) Snedecor, G.H., and W.G. Cochran: *Statistical Methods, 6th Ed. Ames: Iowa State Univ.*, 1967.
- 49) Spector, S., J.H. Fleisch, H.M. Maling, and B.B. Brodie: *Vascular smooth muscle reactivity in normotensive and hypertensive rats. Science*, 166:1300-1301, 1969.
- 50) Tagawa, H., A.J. Vander, J.P. Bonjour, and R.L. Malvin: *Inhibition of renin secretion by vasopressin in unanesthetized sodium-deprived dogs. Am. J. Physiol.*, 220:949-951, 1971.
- 51) Taylor, T., T.J. Moore, N.K. Hollenberg, and G.H. Williams: *Converting enzyme inhibition corrects the altered adrenal responses to angiotensin II in essential hypertension. Hypertension*, 6:92-98, 1984.
- 52) Thureau, K., J. Schnermann, W. Nagel, M. Horster, M. Wohl: *Composition of tubular fluid in the macular densa segment as a factor regulating the function of the juxtaglomerular apparatus. Circ. Res.*, 20, 21(Suppl 12):79-90, 1967.
- 53) Toal, C.B., and F.H.H. Leenen: *Blood pressure responsiveness to isoproterenol during the development of hypertension in conscious, spontaneously hypertensive rats. Blood Vessels*, 21: 252-256, 1984.
- 54) Tobian, L., A. Tomboulian, and J. Janecek: *The effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. J. Clin. Invest.*, 38:605-610, 1959.
- 55) Torretti, J.: *Sympathetic control of renin release. Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 22: 167-192, 1982.
- 56) Vander, A.J.: *Effect of catecholamine and the renal nerves on renin secretion in anesthetized dogs. Am. J. Physiol.*, 209:659-662, 1965.
- 57) Vander, A.J.: *Inhibition of renin release in the dog by vasopressin and vasotocin. Circ. Res.*, 23:605-609, 1968.
- 58) Vander, A.J. and G.W. Geelhoed: *Inhibition of renin secretion by angiotensin II. Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 120:399-403, 1965.
- 59) Vander, A.J., and R. Millier: *Control of renin secretion in the dog. Am. J. Physiol.*, 207: 537-545, 1964.
- 60) Vandongen, R.: *Inhibition of renin secretion in the isolated rat kidney by antidiuretic hormone. Clin. Sci. Mol. Med.*, 49:73-76, 1975.
- 61) Vandongen, R., and W.S. Peart: *Calcium dependence of the inhibitory effect of angiotensin on renin secretion in the isolated perfused kidney of the rat. Br. J. Pharmacol.*, 50: 125-129, 1974.
- 62) Vandongen, R., W.S. Peart, and G.W. Boyd: *Effect of angiotensin II and its non-pressor*

- derivatives on renin secretion. Am. J. Physiol.*, 226:277-282, 1974.
- 63) Watanabe, M., T. Nishikawa, T. Takagi, Y. Kamiyama, Y. Tamura, and A. Kumagai: *Mechanism of suppressed renin-angiotensin system in spontaneously hypertensive rat(SHR). Clin. Exper. Hypertension-Theory and Practice*, A5-49-70, 1983.
- 64) Williams, G.H., N.K. Hollenberg, and T.J. Moore: *The adrenal receptor for angiotensin II is altered in essential hypertension. J. Clin. Invest.*, 63:419, 1979.
- 65) Williams, G.H., N.K. Hollenberg, T.J. Moore, R.G. Dluhy, S.Z. Bavli, H.S. Solomon, and J.H. Mersey: *Failure of renin suppression by angiotensin II in hypertension. Circ. Res.*, 42: 46-52, 1978.
- 66) Winer, N., D.S. Chokshi, and W.G. Walkenhorst: *Effects of cyclic AMP, sympathomimetic amines, and adrenergic receptor antagonist on renin secretion. Circ. Res.*, 29:239-248, 1971.
- 67) Yamori, Y: *Physiopathology of the various strains of spontaneously hypertensive rats. In Hypertension, 2nd Ed., edited by Genest, J., Kuchel, O., Hamet, P., and M. Cantin, McGraw-Hill Book Co., New York, 1983, p.556-581.*
- 68) Zanchetti, A., and A. Stella: *Neural control of renin release. Clin. Sci. Mol. Med.*, 48: 215 s-225 s, 1975.