バゾプレシン分泌におよぼすアンジオテンシン II と アンジオテンシン III の脳室内投与の効果

新潟大学医学部第二生理

(主任：小林庄一教授)

山 口 賢 一, 根 来 英 雄

新潟大学医学部第一内科

(主任：柴田 昭教授)

浜 齊, 鴨 井 久 司

新潟大学医学部第一生理

(主任：新島 旭教授)

坂 口 武 夫

A Comparison between the Effects of Angiotensin II and Angiotensin III Injected into the Third Cerebral Ventricle on Vasopressin Secretion in Conscious Rats

Ken'ichi YAMAGUCHI and Hideo NEGORO

The Second Department of Physiology,

Niigata University School of Medicine,

Niigata 951, Japan

(Director: Prof. Shōiti Kobayashi) †

Hitoshi HAMA and Kyuji KAMOI

The First Department of Internal Medicine,

Niigata University School of Medicine,

Niigata 951, Japan

(Director: Prof. Akira Shibata)

Takeo SAKAGUCHI

The First Department of Physiology,

Niigata University School of Medicine,

Niigata 951, Japan

(Director: Prof. Akira Niijima)

As the greater part of the immunoreactive angiotensin II in cerebrospinal fluid has been suggested to be angiotensin III, a comparison was made between the effects on vasopressin release of angiotensin II and angiotensin III administered into the third cerebral

ventricle in conscious male rats. The blood samples were collected 90 seconds after the injection of angiotensin II or angiotensin III by means of decapitation.

Plasma vasopressin ($\mu\text{U/ml}$) extracted and determined by radioimmunoassay were 2.3 ± 0.8 , 6.7 ± 5.0 , 14.0 ± 2.2 , 16.3 ± 4.3 and 20.7 ± 2.5 (mean $\pm$ SEM), respectively following the injection of 0, 10, 25, 50 and 100ng of angiotensin II. The increases in plasma vasopressin produced by angiotensin II 25, 50 and 100ng were statistically significant ($p < 0.05$). On the other hand, plasma vasopressin following the injection of 22.7 and 45.4ng of angiotensin III, which are equimolar to 25 and 50ng of angiotensin II each, were 14.9 ± 2.7 and 16.3 ± 5.6 , respectively. No significant difference was found between the effect on plasma vasopressin of angiotensin II and that of angiotensin III at the dose level of 24.3 or 48.6 p.mol.

These data indicate that angiotensin III is equipotent to angiotensin II in terms of vasopressin release when administered into the third cerebral ventricle. The possible role of angiotensin III in the brain on vasopressin secretion is discussed.

ま え が き

脳には腎のレニン—アンジオテンシン系と独立したイソレニン—アンジオテンシン系の存在することが、Fischer-Ferraroら⁷⁾、Gantenら⁹⁾によって指摘されている。このイソレニン—アンジオテンシン系の主要な効果ペプチドであるアンジオテンシンIIは中枢内投与により、動脈血圧の増加^{6) 11) 27)}、飲水行動の誘発^{8) 11) 27)}に加え、バゾプレシン分泌を促進させる^{18) 21) 32)}。このような事実から、脳イソレニン—アンジオテンシン系が生理的にバゾプレシン分泌に関与している可能性が極めて大きい²²⁾。

最近、イヌ脳脊髄液中に存在するアンジオテンシンII様免疫活性物質の大部分は、アンジオテンシンIIではなくアンジオテンシンIIIであると報告されている¹⁴⁾。しかしながら、アンジオテンシンIIIがバゾプレシン分泌を促進するか否かは、これ迄明らかとなっていない。従って、このペプチドのバゾプレシン分泌効果を調べることは、脳イソレニン—アンジオテンシン系のバゾプレシン分泌調節を考察するうえで重要と考えられる。そこで本実験では、無麻酔ラットの第III脳室にアンジオテンシンIIおよびアンジオテンシンIIIを投与し、両ペプチドのバゾプレシン分泌促進効果を比較・検討した。

材 料 と 方 法

1. 実験動物、薬物の投与、採血

体重250—300 gのウィスター系雄ラットを材料とした。ネブタール麻酔(45mg/kg)下で脳定位固定装置を用いて第III脳室に外径0.7mmのステンレススチールのパイプ(外筒)を植えこんだ。外筒は頭蓋骨に埋めた2本のビスと共に歯科用のセメント(Shofu, Pile B)で固定した。外筒と同長のステンレス棒を外筒に挿入し、脳脊髄液のもれを防ぐためそれらの境界部をシリコンチューブでパッキングした後、同様に歯科用のセメントで覆った。

術後3日目の午前(10:00)、外筒と同長のステンレススチールのパイプ(内筒)を介して、無麻酔状態で、生理的食塩水、アンジオテンシンIIまたはアンジオテンシンIII(いずれもペプチド研究

所)の生理的食塩水溶液 $5\mu l$ を投与した。各溶液投与90秒後に断頭し、ヘパリンを含むビーカーに氷冷しながら採血した。血液は 2°C 、 2500rpm で20分間遠心し、血漿は -20°C に保存し、数日内にラジオイムノアッセイのための抽出操作を行った。外筒先端が第III脳室内に固定されていたことは生理的食塩水又はそのアンジオテンシン溶液投与時に外筒から脳脊髄液の逆流が認められること、断頭後、内筒を介して2%トリパンブルー溶液を注入して第III脳室縁が染色されることにより確認した。

2. バゾプレシン-free 血漿の作成

血漿抽出液のラジオイムノアッセイに対する干渉を検討するため、バゾプレシン-free 血漿を作成した。ウィスター系の雄ラット (350—400 g) に体重の3%重量の12%エタノール溶液を胃管を介して、30分間隔で2度与えた後、体重の2%重量の水道水を同様の方法で与え、約10分後に断頭採血した。遠心分離して得た血漿はプールし、室温下に一晚放置した後、 -20°C に保存し、バゾプレシン-free 血漿として用いた。

3. 血漿の抽出

血漿バゾプレシンの抽出法は、Husain ら (1973) の方法¹²⁾に従った。血漿に2倍量の冷アセトンを加えて攪拌後、 3000rpm で15分間遠心した。上澄を回収し、用いた血漿量の4倍量の冷石油エーテルを加えて充分攪拌した後、 2000rpm で5分間遠心した。上澄のエーテル層をアスピレーションにより除去し、残留液をロータリーエバポレーターを用いて完全に乾固させた。残査は用いた血漿量の $\frac{1}{5}$ の容量の生理的食塩水に溶かした後、 -20°C に保存し、測定に用いた。

バゾプレシン-free 血漿も同様の方法で抽出し、ロータリーエバポレーターを用いて乾固させた残査は、抽出に用いた血漿量と同量、 $\frac{1}{5}$ 量、 $\frac{1}{10}$ 量の生理的食塩水に溶かし、 -20°C に保存し、バゾプレシン測定法の基礎的検討に使用した。

Fig. 1. A typical standard curve (A) and the influence of vasopressin-free plasma extract on antigen-antibody reaction (B, C). In B and C, standard curve obtained in the same assay system as A (—○—) is compared with the curve acquired in the system to which vasopressin-free plasma extract concentrated by 5 times (—x—) or 10 times (—△—) was added. Note that the antigen-antibody reaction was inhibited by the plasma extract concentrated by tenfold but it was not interfered by the plasma extract concentrated by fivefold.

4. ラジオイムノアッセイ

抗体の作成, ヨウ素化バゾプレシンの作成および精製は既に報告した方法^{10,17)}に従った。抗体, ^{125}I -A DH, スタンダードA DHの希釈にはペロナール緩衝液 (PH7.4) を用いた。抗原-抗体反応はシオノギチューブ (シオノギ製薬) を用いてDuplicateで行った。スタンダードカーブ作成のためのアッセイには, ^{125}I -A DH 溶液, 0.8—200pg のA DH スタンダード (Sigma, Grade VI, 367U/mg), 抗体溶液, ペロナール緩衝液, 生理的食塩水を各々100 μl , サンプル中のバゾプレシン含量測定のためのアッセイには, ^{125}I -A DH 溶液, 抗体溶液, ペロナール緩衝液, サンプルを各々100, 100, 200, 100 μl をシオノギチューブに加え, 4 $^{\circ}\text{C}$ で7日間インキュベーションした。インキュベーション後デキストラン炭末 (Norit A 2mg, Dextran T-70 0.4mg) を含むペロナール緩衝液 (PH 7.4) 500 μl を各チューブに加え, 遠心し, FreeとBoundの ^{125}I -A DHを分離した。各分画は5分間カウントし, $\frac{B}{T}$ (%) あるいは $\frac{B}{B_0}$ (%) を算出した。放射活性の測定にはオートウェルガンマカウンター (Aloka, ARC-251) を使用した。

結 果

1. バゾプレシンのラジオイムノアッセイに関する基礎的検討

本実験に用いた抗体によるバゾプレシンの標準曲線はFig. 1 Aに示した通りで, その最小感度は2 pg/tubeであった。

ラット血漿のバゾプレシンレベルは, 数pg/mlと報告されているので, 本実験では血漿抽出液を濃縮してバゾプレシン含量を求めた。従って, 濃縮した血漿抽出液が抗原-抗体反応にどのように干渉するかを予め確認した。その結果, インキュベーション溶液に加えた100 μl の生理的食塩水に代えて, バゾプレシン-free 血漿抽出液の5倍濃縮液100 μl を加えた場合には, 血漿抽出液の抗原-抗体反応に及ぼす影響は無視し得るが (Fig. 1 B), 10倍濃縮液100 μl を加えた場合には, 低レベルのバゾプレシンアッセイが干渉され, 抗原-抗体反応の阻害されることが確認された (Fig. 1 C)。従って, 本実験では5倍に濃縮した血漿抽出液100 μl を用いて, バゾプレシン含量を求めた。

バゾプレシン-free 血漿を用いて, interassay variability および intraassay variability を求めた。interassay variability の検討においては, 血漿抽出液にスタンダードA DHを20 $\mu\text{U/ml}$ の割合で加えたものを標準検体として使用した。測定は5回の標識で作成した ^{125}I -A DHを用いて6か月間にわたって行った。その結果, interassay coefficient of variationは6.7%であった。バゾプレシン-free 血漿にスタンダードA DHを加え (10 $\mu\text{U/ml}$), これを抽出して, 回収率及び intraassay variability を求めた。20例についての平均回収率は53.1 $\pm$ 7.1% (平均 $\pm$ S.D.), intraassay coefficient of variationは13.4%だった。

2. 脳室内に投与したアンジオテンシンIIのバゾプレシン分泌促進効果

無麻酔ラットの第III脳室に10, 25, 50, 100ng (各々9.7, 24.3, 48.6, 97.1 pmol)のアンジオテンシンIIを投与し, 血漿バゾプレシン含量を測定した。結果はFig. 2に示した。生理的食塩水を投与した対照群の血漿バゾプレシン値は2.3 $\pm$ 0.8 (平均 $\pm$ S.E.M.) $\mu\text{U/ml}$ だったが, アンジオテンシンII 10, 25, 50, 100ng投与群の血漿バゾプレシン値は各々6.7 $\pm$ 5.0, 14.0 $\pm$ 2.2, 16.3 $\pm$ 4.3, 20.7 $\pm$ 2.5 $\mu\text{U/ml}$ となり, アンジオテンシンIIのバゾプレシン分泌促進効果が観察された。Mann-WhitneyのU-testにより統計検定した結果, 対照群とアンジオテンシンII 10ng投与群の血漿バゾプレシンレベルに有意差は認められなかったが, 25, 50, 100ng投与群との間にはいづれも有意差 ($P < 0.05$) が認められた。

Fig. 2. The effect of angiotensin II injected into the third cerebral ventricle on mean plasma vasopressin concentration in conscious male rats. The vertical lines indicate standard errors of the means. The number of rats bled is shown at the top of each vertical line.

Fig. 3. A comparison between the effects of angiotensin II and angiotensin III injected into the third cerebral ventricle on plasma vasopressin level. The number of rats bled is shown at the top or bottom of each bar. The vertical lines represent standard errors of the means. Open columns indicate the effect of angiotensin II and hatched columns that of angiotensin III.

血漿バゾプレシン含量は、25ngまでアンジオテンシンII投与量に比例した比較的急峻な増加率を示したが、投与量をそれ以上に増しても、増加率は緩慢な上昇傾向を示すだけであった。

3. 脳室内に投与したアンジオテンシンIIIのバゾプレシン分泌促進効果

25, 50ng (各々24.3, 48.6 pmol) のアンジオテンシンIIと等モルのアンジオテンシンIII(各々22.7, 45.4ng)を投与した群の血漿バゾプレシン含量はそれぞれ 14.9 ± 2.7 , $16.3 \pm 5.6 \mu\text{U/ml}$ で、いずれの値も生理的食塩水を投与した対照群の値に較べて有意 ($P < 0.05$) に高いことが観察された。し

かし、24.3, 48.6 pmol のどちらの投与量においても、アンジオテンシンⅢ投与群とⅡ投与群の血漿バゾプレシン値の間に有意差は認められなかった (Fig. 3)。以上の結果から本実験で用いた投与量の範囲では、アンジオテンシンⅢはアンジオテンシンⅡと同程度にバゾプレシン分泌を促進すると考えられる。

考 察

無麻酔ラットの第Ⅲ脳室にアンジオテンシンⅡを投与すると、血漿バゾプレシン含量は著しく増加する。すなわち、生理的食塩水を投与した対照群の血漿バゾプレシン値は $2.3 \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$ であったが、アンジオテンシンⅡ 25, 50, 100ngの投与により、それは有意に増加して、各々 14.0 ± 2.2 , 16.3 ± 4.3 , $20.7 \pm 2.5 \mu\text{U/ml}$ となることが認められた。以上の結果は、ネンプタール麻酔したイヌに3—443ng/mlのアンジオテンシンⅡを側脳室から大槽へと灌流すると血漿バゾプレシンレベルは投与前の2—3倍に増加する²¹⁾、あるいは無麻酔ラットの側脳室に注入された50, 100ngのアンジオテンシンⅡは血漿バゾプレシン濃度を対照群の5—10倍に増加させる¹⁸⁾、という先の報告を再確認するものである。アンジオテンシンⅡ投与によるバゾプレシン分泌は、25ngまでは投与量に比例した著しい増加傾向を示すが、投与量を更に50, 100ngと増加させても、投与後の血漿バゾプレシン含量は25ng投与後の値に較べてわずかな増加傾向を示すだけである。Keil と Severs¹⁸⁾も10, 50, 100 ngのアンジオテンシンⅡのバゾプレシン分泌能を観察した結果、50, 100ngのアンジオテンシンⅡ投与で刺激される血漿バゾプレシン含量の増加は同程度であり、これらの投与量でバゾプレシン分泌の最大反応がおけると報告している。以上の、脳室内に投与した大量のアンジオテンシンⅡによってバゾプレシン分泌がプラトーに達するという現象は、バゾプレシン分泌を誘発する脳室周囲組織のアンジオテンシンリセプター²⁹⁾が飽和されることに起因するためと考えられ、この飽和は25—50ngのアンジオテンシンⅡによって達成されるものと推定される。

25, 50ngのアンジオテンシンⅡと等モルのアンジオテンシンⅢは血漿バゾプレシン値を有意に増加させるが、その増加の程度はアンジオテンシンⅡによって誘起されるものと有意差はない。従って、脳室内投与によるアンジオテンシンⅢのバゾプレシン分泌能は用いた投与量の範囲ではアンジオテンシンⅡのそれに匹敵すると考えられる。Eriksson と Fyhrquist⁵⁾は、ヤギの側脳室に植え込んだカニューレを介して $10 \mu\text{g/ml}$ のアンジオテンシンⅡ、 $17.7 \mu\text{g/ml}$ のアンジオテンシンⅢを投与しこれらのペプチドの自由水クリアランス及びナトリウムウレシスに及ぼす影響を検討した。その結果、彼等はアンジオテンシンⅢはアンジオテンシンⅡにくらべ抗利尿効果が弱いと報告している。この報告とわれわれの結果との矛盾を直ちに解決することは困難であるが、自由水クリアランスは血漿バゾプレシン濃度の変化のみならず、他の因子によっても変動するので、彼等の実験結果にはバゾプレシン以外の因子の影響が加わって、アンジオテンシンⅡとアンジオテンシンⅢの効果に差が現れたものと考えられる。

脳には腎と独立したイソレニン—アンジオテンシン系が存在する^{7) 9)}。従って、中枢由来のアンジオテンシンがそれ自身の生理的機能を担っていることは充分推測できる。バゾプレシンの分泌調節もその推定し得る機能の一つであるが、脳室内投与でバゾプレシン分泌を促進するに必要なアンジオテンシン量は、ラット¹⁰⁾・ヒト²⁰⁾・ヒツジ¹⁾等の脳脊髄液中に認められるアンジオテンシン量に較べてはるかに多量である。従って、脳イソレニン—アンジオテンシン系が脳脊髄液流を介してバゾプレシン分泌を生理的に調節するかどうかは疑問である。しかしOrganum Vasculosum Lami-

na Terminalis などの脳室周囲器官がバゾプレシン分泌に関与するとの報告もあるので²⁰，脳脊髄液流を介したアンジオテンシンのバゾプレシン分泌調節の有無を解明するためには，これら器官近傍の局所的な脳脊髄液アンジオテンシン濃度を明らかにする必要があるだろう。一方，脳実質中には，多量のアンジオテンシン^{21) 29)}，さらにそのリセプターが存在し²⁹⁾，また器官培養した視床下部一下垂体後葉組織からのバゾプレシン分泌は培養液に加えたアンジオテンシンⅡによって刺激される¹⁹⁾。従って，脳実質中のアンジオテンシンが生理的にバゾプレシン分泌を調節すると考えることも可能である。脳室内投与によってバゾプレシン分泌を誘起するためには，脳脊髄液中のアンジオテンシン量に較べて，かなり大量のアンジオテンシンを必要とするという本実験の結果は，投与したアンジオテンシンが脳実質中に浸透してバゾプレシン分泌を促進したことを意味するのかも知れない。

Hutchinson らは近年，電気泳動パターンをもとに，イヌ脳脊髄液中の免疫活性アンジオテンシンⅡの大部分はアンジオテンシンⅢであることを明らかにした¹⁰⁾。本実験では，例数を重ねる必要上ラットを材料として実験をすすめたが，これまでのところラット脳脊髄液中のアンジオテンシンに占めるアンジオテンシンⅢの割合は検討されていない。しかし，イヌ及びラットは共に脳にイソレニン，アンジオテンシンを含み⁷⁾，いずれの動物でも脳室内に投与したアンジオテンシンⅡはバゾプレシン分泌を促進すること^{18) 21) 30)}，また両者の摂水に関する生息環境が類似していることなどを考慮すると¹⁹⁾，イヌ及びラットの脳イソレニン—アンジオテンシン系の特性については共通性があると考えられる。さらにラットの脳組織におけるアンジオテンシンⅡの存在は，蛍光抗体法を用いて組織学的に明らかにされている³⁾が，これ迄作成されたアンジオテンシンⅡ抗体のすべてにアンジオテンシンⅢとの交差反応が認められている^{4) 13) 20) 23) 26) 30) 31)}。従って，ラットの脳実質にアンジオテンシンⅢが存在することは否定できない。本実験は，脳室中に投与したアンジオテンシンⅢのバゾプレシン分泌能がアンジオテンシンⅡのそれに匹敵することを明らかにした。この事実を，ラット脳抽出液中のアンジオテンシンリセプターへの¹²⁵I-アンジオテンシンⅡのとりこみは，アンジオテンシンⅡによると同程度にアンジオテンシンⅢによって阻害されとの報告（Sirett ら 1977）²⁹⁾とあわせて考えると，アンジオテンシンⅢが中枢のバゾプレシン分泌促進因子として機能している可能性が推測される。

以上，本実験においてわれわれは，脳室中に投与したアンジオテンシンⅡおよびアンジオテンシンⅢのバゾプレシン分泌能力を明らかにし，アンジオテンシンのバゾプレシン分泌調節について若干の考察を加えた。しかし，いまだ内因性の脳内アンジオテンシンが，生理的にバゾプレシン分泌を促進することを示す確証はあげられていない。現在，われわれはこの問題を検討中である。

結 語

脳室内に投与したアンジオテンシンⅡがバゾプレシン分泌を刺激することはよく知られている。しかし，ラジオイムノアッセイ法でアンジオテンシンⅡとして測定される脳脊髄液中のアンジオテンシンの大部分はアンジオテンシンⅢであると報告され，また免疫化学的手法により脳組織のアンジオテンシンⅡ存在の証明に用いられたアンジオテンシンⅡ—抗体が，アンジオテンシンⅢとの間に交差反応を示すことが知られているにもかかわらず，血漿バゾプレシン含量に及ぼすアンジオテンシンⅢの効果はこれ迄検討されていなかった。そこで本実験ではラジオイムノアッセイ法によるバゾプレシンの測定をもとに，血漿バゾプレシンレベルに関するアンジオテンシンⅡおよびアンジオテンシンⅢの第Ⅲ脳室内投与の効果を比較・検討した。

雄ラットの第Ⅲ脳室に慢性カニューレを植え込み，術後3日目に無麻酔状態でこのカニューレか

らアンジオテンシン II, アンジオテンシン III の生理的食塩水溶液,あるいは対照として生理的食塩水 5 μ l を投与し, 90 秒後に断頭屠殺により採血して得た血漿中のバゾプレシン含量を測定した。生理的食塩水を投与した対照群の血漿バゾプレシン値は $2.3 \pm 0.8 \mu\text{U/ml}$ であった。10, 25, 50, 100ng のアンジオテンシン II 投与群のそれは各々 6.7 ± 0.5 , 14.0 ± 2.2 , 16.3 ± 4.3 , $20.7 \pm 2.5 \mu\text{U/ml}$ で, 対照群と 25, 50, 100ng のアンジオテンシン II 投与群の血漿バゾプレシン値の間に有意差 ($P < 0.05$) が認められた。一方, 25, 50ng のアンジオテンシン II (各々 24.3, 48.6 p mol) と等モルのアンジオテンシン III 22.7, 45.4ng 投与群の血漿バゾプレシン値はそれぞれ 14.9 ± 2.7 , $16.3 \pm 5.6 \mu\text{U/ml}$ となり, 対照群の血漿バゾプレシン値との間に有意差 ($P < 0.05$) を確認したが, アンジオテンシン II 25, 50ng 投与群の値との間に有意差は認められなかった。

以上の実験から, 脳室内に投与した 24.3, 48.6 p mol のアンジオテンシン II とアンジオテンシン III のバゾプレシン分泌促進能力は同程度であると考えられ, この結果は脳内アンジオテンシン III がバゾプレシン分泌に関して役割を果している可能性を示唆している。

稿を終るにあたり御助言を賜った小林庄一教授に深謝するとともに, 本研究に御協力頂いた赤石隆夫助手, ならびに第一内科学教室伊藤正毅博士に深謝いたします。

本研究の一部は, 第51回日本内分泌学会総会(昭和53年)において発表した。

なお, 本研究は昭和53年度文部省科学研究費によった。

文 献

- 1) Abraham, S.F., Baker, R.M., Blaine, E.H., Denton, D.A. and McKinley, M.J.: Water drinking induced in sheep by angiotensin — a physiological or pharmacological effect?. *J. Comp. Physiol. Psychol.*, 88: 503–518, 1975.
- 2) Changaris, D.G., Demers, L.M., Keil, L.C. and Severs, W.B.: Immunopharmacology of angiotensin I in brain, 233–243. Ed. by J.P. Buckley and C.M. Ferrario, Central actions of angiotensin and related hormones, Pergamon Press Inc., New York, 1977.
- 3) Changaris, D.G., Keil, L.C. and Severs, W.B.: Angiotensin II immunohistochemistry of the rat brain. *Neuroendocrinology*, 25: 257–274, 1977.
- 4) Emanuel, R.L., Cain, J.P. and Williams, G.H.: Double antibody radioimmunoassay of renin activity and angiotensin II in human peripheral plasma. *J. Lab. Clin. Med.*, 81: 632–640, 1973.
- 5) Eriksson, L. and Fyhrquist, F.: A comparison between the central effects of angiotensin II and its fragments, des_1 -angiotensin II and $\text{des}_{1,2}$ -angiotensin II. *Acta. Physiol. Scand.*, 96: 134–136, 1976.
- 6) Ferrario, C.M., Gildenberg, P.L. and McCubbin, J.W.: Cardiovascular effects of angiotensin mediated by the central nervous system. *Circ. Res.*, 30: 257–262, 1972.
- 7) Fischer-Ferraro, C., Nahmod, V.E., Goldstein, D.J. and Finkielman, S.: Angiotensin and renin in rat and dog brain. *J. Exp. Med.*, 133: 353–361, 1971.
- 8) Fitzsimons, J.T.: Thirst. *Physiol. Rev.*, 52: 468–561, 1972.
- 9) Ganten, D., Marquez-Julio, A., Granger, P., Hayduk, K., Karsunky, K.P., Boucher, R. and Genest, J.: Renin in dog brain. *Am. J. Physiol.*, 221: 1733–1737, 1971.
- 10) Ganten, D.,

- Hutchinson, J.S. and Schelling, P.: The intrinsic brain isorenin-angiotensin system in the rat — its possible role in central mechanisms of blood pressure regulation. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 48: 265s–268s, 1975.
- 11) Ganten, D., Fuxe, K., Phillips, M.I., Mann, J.F.E. and Ganten, U.: The brain isorenin-angiotensin system: biochemistry, localization, and possible role in drinking and blood pressure regulation, 61–99. Ed. by W.F. Ganong and L. Martini, *Frontiers in Neuroendocrinology* vol. 5, Raven Press, New York, 1978.
- 12) Husain, M.K., Fernando, N., Shapiro, M., Kagan, A. and Glick, S.M.: Radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 37: 616–625, 1973.
- 13) Hutchinson, J.S., Schelling, P., Möhring, J. and Ganten, D.: Effect of intraventricular perfusion of angiotensin II in conscious normal rats and in rats with hereditary hypothalamic diabetes insipidus. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 51: 391s–394s, 1976.
- 14) Hutchinson, J.S., Csicsmann, J., Korner, P.I. and Johnston, C.I.: Characterization of immunoreactive angiotensin in canine cerebrospinal fluid as des-asp¹-angiotensin II. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 54: 147–151, 1978.
- 15) 石川三衛, 齊藤寿一, 吉田 尚: 視床下部, 下垂体器官培養系における後葉ホルモンの分泌調節, (第1報) 高浸透圧およびアンジオテンシンIIの影響, 日本内分泌学会東部々会議演要旨集, 15: 39, 1978.
- 16) Kamoi, K. and Hama, H.: Radioimmunoassay of the antidiuretic hormone, I. Methodology. *Acta Medica et Biologica*, 25: 101–108, 1977.
- 17) Kamoi, K. and Hama, H.: Analysis of antidiuretic hormone levels in various clinical states of man by highly sensitive radioimmunoassay, II. Application to plasma. *Acta Medica et Biologica*, 25: 109–118, 1977.
- 18) Keil, L.C., Summy-Long, J. and Severs, W.B.: Release of vasopressin by angiotensin II. *Endocrinology*, 96: 1063–1065, 1975.
- 19) 小林英司, 竹井祥郎, 上村晴子, 和田 勝: アンジオテンシンIIによる飲水誘起現象の進化, 日本動物学会第49回大会予稿集, 53, 1978.
- 20) Mendelsohn, F.A.O.: A method for measurement of angiotensin II in tissue and its application to rat kidney. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 51: 111–125, 1976.
- 21) Mouw, D.R., Bonjour, J.P., Malvin, R.L. and Vander, A.: Central action of angiotensin in stimulating ADH release. *Am. J. Physiol.*, 220: 239–242, 1971.
- 22) Mouw, D.R.: Interrelationships of the renin-angiotensin systems with the release of antidiuretic-hormone, 46–50. Ed. by V.H.T. James, *Endocrinology* vol. 1, *Excerpta Medica*, Amsterdam-Oxford, 1977.
- 23) Oelkers, W., Düsterdieck, G. and Morton, J.J.: Arterial angiotensin II and venous immunoreactive material before and during angiotensin infusion in man. *Clin. Sci.*, 43: 209–218, 1972.
- 24) Phillips, M.I., Quinlan, J., Keyser, C. and Phipps, J.: Organum vasculosum of the lamina terminalis (OV) as a receptor site for ADH release, drinking and blood pressure responses to angiotensin II (A II). *Fed. Proc.*, 37: 438, 1978.
- 25) Reid, I.A.: Interaction between angiotensin II and the central nervous system in the regulation of arterial pressure, 34–39. Ed. by V.H.T. James, *Endocrinology* vol. 1, *Excerpta Medica*, Amsterdam-Oxford, 1977.
- 26) Ruiz-Maya, F., Tiller, D.J. and Walker, W.G.: Measurement of angiotensin II in an ultrafiltrate of plasma. *The John Hopkins Medical Journal*, 135: 211–228, 1974.
- 27) Severs, W.B. and Daniels-Severs, A.E.: Effects of angiotensin on the central nervous system. *Pharmacol. Rev.*, 25: 415–449, 1973.

- 28) Severs, W.B., Changaris, D.G., Kapsha, J.M., Keil, L.C., Petro, D.J., Reid, I. A. and Summy-Long, J.Y.: Presence and significance of angiotensin in cerebrospinal fluid, 225–232. Ed. by J.P. Buckley and C.M. Ferrario, Central actions of angiotensin and related hormones, Pergamon Press Inc., New York, 1977.
- 29) Sirett, N.E., Mclean, A.S., Bray, J.J. and Hubbard, J.I.: Distribution of angiotensin II receptors in rat brain. *Brain Research*, 122: 299–312, 1977.
- 30) Stockigt, J.R., Schizgal, H.M. and Ganong, W.F.: The immunologic activity and metabolic fate of angiotensin II and related peptides. *Excerpta Medica International Congress Series*, 241: 290–297, 1971.
- 31) 山口賢一：未発表
- 32) Yamamoto, M., Share, L. and Shade, R.E.: Effect of ventriculo-cisternal perfusion with angiotensin II and indomethacin on the plasma vasopressin concentration.: *Neuroendocrinology*, 25: 166–173, 1978.