ラット高血圧維持における抗利尿ホルモンの役割

東京都臨床医学総合研究所・ホルモン部

自治医科大学・内分泌代謝科

矢 島 由紀子, 佐 藤 かな子, 斎 藤 寿 一

The Vasopressor Role of ADH in the Maintenance of Blood Pressure in Experimentally Hypertensive Rats

Yukiko YAJIMA, Kanako SATO

Department of Hormone Research,
The Tokyo Metropolitan Institute of Medical Science
Tokyo, Japan

Toshikazu SAITO

Department of Endocrinology and Metabolism
Jichi Medical School
Tochigi, Japan

In order to investigate the vasopressor role of ADH in the regulation of blood pressure, passive immunization experiments with an antibody to AVP were carried out in experimentally hypertensive rats.

In hypertensive rats treated with deoxycorticosterone acetate (DOCA), spontaneously hypertensive rats (SHR) and spontaneously hypertensive stroke-prone rats (SHR-sp), the intravenous injection of a specific vasopressin antibody resulted in a transient fall of blood pressure of 11~25mmHg, while in rats with two-kidney Goldblatt hypertension and normal rats, the blood pressure was not affected.

This strongly suggests that ADH contributed to systemic vaso-constriction in DOCA hypertension and spontaneous hypertension in rats.

緒 言

抗利尿ホルモン、アルギニン・バゾプレシン (AVP) は、生理的に最大抗利尿反応を起す濃度の約1000倍に及ぶ高濃度で、哺乳類において昇圧反応を起すことが知られているが⁴⁾、これらが生理的状态において血圧調節に果たす役割はいまだ充分には明らかにされていない。しかし、バゾプレシンの分泌は逆に動脈血圧の変動により、著しい影響を受け、頸動脈洞灌流圧の低下は、バゾプレシンの分泌を促進することが知られている¹⁰⁾。

近年, Szczepanska-Sadowska¹²⁾及び, Cowley³⁾らは、犬において間接的にバゾプレシンが生

理的濃度で昇圧反応を起こしうることを示し、正常血圧の調節にバゾプレシンが関与することを示唆した。

Möhrling ら⁶⁾は、DOCA-食塩負荷高血圧ラットと腎動脈狭窄高血圧ラットの特に悪性高血圧症状を呈したもののにおいて、抗AVP抗血清注入により、降圧効果を認め、又、血中AVP値は対照に比べて約10倍という高値を報告している。

本研究においては、各種の実験の高血圧ラットを用いて、高血圧維持におけるAVPの役割を明らかにする目的で、高力価の抗AVP抗血清を静脈内に注入して、生体内AVPの不活化を行い、更に一部について血中、視床下部及び下垂体後葉中のAVP含量を測定して、その血圧に及ぼす影響を検討した。

実験方法

1. 抗AVP抗体の作製

合成アルギニン・バゾプレシン (AVP, Sigma 社製, grade VI) 3 mg とウシ血清アルブミン (BSA, Sigma 社製, 再結晶品) 30 mg とを、0.1 M リン酸緩衝液, pH 7.0, 3.0 ml に溶解させ、これに 0.021 M グルタルアルデヒド液 1.5 ml を攪拌下で添加し、室温で 4 時間攪拌して反応させた。これを蒸留水に対して 4℃ で 24 時間透析した後、凍結乾燥して、BSA-AVP 結合物を得た。感作は、体重 2 kg の雄白ウサギを用い、BSA-AVP 結合物の生理的食塩水溶液 1 mg / ml と完全フロイントアジュバントとの等量けん濁液を 0.2 ml ずつ皮下 10ヶ所に 2 週間に 1 回の割で注射して抗体を作製した。抗体の出現と力価を¹²⁵I-AVPを用い、PEG 分離法によるAVPラジオイムノアッセイ系¹¹⁾を用いて追跡した。抗体力価は感作開始 4 週目より上昇を示し、最終希釈 18 万倍で¹²⁵I-AVP の 40 % の特異的結合をしめす高い力価を有することが認められた。オキシトシンとの交叉性は 0.1 % 以下と高い特異性を示した。

2. 抗AVP抗血清のAVP不活化作用の検討

(1) 昇圧作用の不活化

200 g から 300 g の正常 Wistar 系雄ラットに、urethane を 0.6 g / kg 体重、 α -chloralose を 0.06 g / kg 体重の割合で腹腔内に投与して麻酔し、左大腿動脈に血圧測定用のヘバリン充填カニューレ (Clay Adams 社製, PE-10)、右大腿静脈に抗血清注入用カニューレ (PE-10)、右頸静脈に AVP 注入用カニューレ (PE-10) を挿入固定した。ただちに、大腿動脈カニューレを statham pressure transducer に接続し、血圧を連続的に記録した。Dekanski らの方法⁴⁾に準じて、dibenzylamine (Smith Kline and French 社製) を 1 mg / kg 体重の割合で静注し、血圧を低下させて後、合成 AVP を 1 μ g / kg 体重 / 時間の割合で持続注入した。約 5 分後に血圧は一定値に上昇した。このまま、AVP の注入を維持しながら、正常家兎血清 0.4 ml を静注し、次いで抗 AVP 抗血清 0.4 ml を静注して、各々について血圧に及ぼす影響をみた。

(2) 抗利尿作用の不活化

200 g から 300 g の正常 Wistar 系雄ラットに、体重 100 g 当り 5 ml の水を経口負荷し、45 分後に同量の 12 % エタノールを経口投与して、活動性が鈍化し、水利尿が発現した時点で手術を行った。右大腿静脈及び右頸静脈に PE-10 のカニューレを挿入し、膀胱に尿量採取用の径 0.5 cm のシリコン管を留置した。この膀胱留置シリコン管から 15 分毎に尿を採取して、尿量及び尿滲透圧の測定に供した。排泄した尿量に対して同量の 3 % エタノールを経口投与して、麻酔と水分負荷量を一定に保持した。

注入実験は合成AVPを1.5pg/kg体重/時間の割合で頸静脈に持続注入し、45分後に右大腿静脈より正常家兎血清0.4mlを注入し、更に45分後に抗AVP抗血清0.4mlを注入して、尿量及び尿滲透圧に及ぼす影響を検討した。

3. 高血圧動物の作製

実験に供したラットは、日本クレア社製合成飼料を用い、温度23度、湿度60%で6時より18時まで点燈する室で、自由飲水下で飼育した。次の5群のラットを実験に供した。

- (1) 正常群：Wistar系雄ラットで体重200gから300gのものを使用した。
- (2) DOC-食塩負荷高血圧ラット：体重150gから200gのWistar系雄ラットの左側腎を摘出し、1週間後より1%食塩水を飲用させつつ、0.25%Tween 40-生理的食塩水に5mg/mlの割合でけん濁したDeoxycorticosterone acetate(DOCA, Nutritional Biochemicals社製)を5mg/kg体重で1週間に1回皮下投与した。tail-plethysmography法で週に1回血圧を測定し、血圧の上昇を追跡して、5ないし7週目に実験に供した。
- (3) 腎動脈狭窄高血圧ラット 体重150gから180gのWistar系雄ラットの左側腎動脈にスリット0.2mmの銀りボン製のクランプをかけ、週に1回、tail-plethysmography法で血圧を測定し、5ないし7週目に実験に供した。
- (4) 自然発生高血圧ラット (SHR) 岡本、青木らにより開発されたSHRで、体重200gないし300gの約20週令の雄を用いた。
- (5) 脳卒中易型SHR (SHR-sp) 家森、岡本らにより開発されたSHR-spで、200gから250gの体重の約20週令の雄を使用した。

4. 抗AVP抗血清投与

5群の各ラットについて、エーテル麻酔下で左大腿動脈より腹部大動脈内にPE-10カニューレを挿入し、右大腿静脈に抗血清注入用カニューレを挿入留置した。血清注入実験は術後約20時間後に無麻酔で行った。大腿動脈カニューレをstatham pressure transducerに接続し、腹大動脈血圧を連続的に測定記録した。血圧が安定するまで約15分間記録した後、大腿静脈カニューレより正常家兎血清0.4mlを注入して、約20分間にわたり血圧を記録し、次いで抗AVP抗血清0.4mlを注入して同様に血圧の変化を記録した。

5. 血中及び視床下部、下垂体AVPの測定

正常Wistar雄ラット、DOCA-食塩負荷高血圧ラット、正常Wistar kyoto雄ラット、SHRにおいて、視床下部および下垂体中のAVPまたは血中AVP含量の変化を検討した。すなわち、自由飲水下で午前10時から12時の間に断頭と殺し、軀幹から流出する血液を採取して、血漿AVPと滲透圧の測定を行なった。また、離断後の頭部より、下垂体および視床下部をそれぞれ単離摘出し、各組織中のAVPの測定に供した。血漿中AVPの測定はアセトン-石油エーテル抽出によるラジオイムノアッセイ¹⁰⁾により行った。下垂体および視床下部中のAVPの測定は⁹⁾組織を摘出後、ただちに0.25%酢酸中で破碎し、煮沸水浴上で5分間加熱した後遠心し、上清を凍結保存し、AVPの含量をラジオイムノアッセイにより測定した。

得られたdataの推計学的処理にはstudent-t testを用いた。

Table 1. Effect of AVP antiserum on vasopressor action of AVP in rats.

	Mean Blood Pressure (mmHg, Mean $\pm$ SEM, N=4)
Initial	78 $\pm$ 7
During Infusion of AVP	131 $\pm$ 5
After Normal Rabbit Serum	134 $\pm$ 6 (N.S.)
After AVP Antiserum	66 $\pm$ 15 ($p < 0.02$)

Fig. 1. Effect of AVP antiserum on blood pressure during the infusion of AVP in rat.

結 果

1. AVPの昇圧作用に及ぼす抗AVP抗血清の影響

合成AVPの注入により、血圧は約5分後に一定値に達し、 78 ± 7 mmHgから 131 ± 5 mmHg ($n=4$, mean $\pm$ SE)に上昇した(表1)。正常家兎血清の注入により、血圧に有意の変化はなく、これに次いで、抗AVP抗血清を注入することにより、注入終了時より血圧は下降しはじめ、15分後には 66 ± 15 mmHgとなった。図1にはその典型的な反応の一例を示した。抗AVP抗血清注入の効果は約1時間持続したが、AVPの連続注入により、血圧は再び上昇し、前値に回復した。

2. AVPの抗利尿作用に及ぼす抗AVP抗血清の影響

水負荷、エタノール麻酔ラットにAVPを注入すると、尿量は 1.8 ml/minより 0.5 ml/minまで低下し、滲透圧は逆に 250 mOsm/lより、 560 mOsm/lに達した。この状態で注入した正常家兎血清は尿量及び尿滲透圧を変化させず、抗AVP抗血清 0.4 mlの注入により、15分後に尿量は増加しはじめ、60分後には 1.1 ml/minに増量し、逆に尿滲透圧は 220 mOsm/lへと低下した。この反応は3例のラットにおいて確認し、その典型的な一例を図2に示した。

3. 抗AVP抗血清注入の血圧に及ぼす影響

(1). 正常ラット群: 正常ラット群における平均腹大動脈血圧は 116 ± 2 mmHg ($n=7$)であった。正常家兎血清 0.4 mlの注入10分後に血圧は、 113 ± 2 mmHgとなり、抗AVP抗血清 0.4 mlの注入10分後の血圧は、 117 ± 3 mmHgを示し、抗血清注入後の変化は正常家兎血清注入後の変化に比して有意の差はなかった(図3)。

Fig. 2. Effect of AVP antiserum on AVP-induced antidiuresis in rat.

Fig. 3. Effect of AVP antiserum on the mean blood pressure in normal Wistar rats.

Fig. 4. Effect of AVP antiserum on the mean blood pressure in DOCA hypertensive rats.

Fig. 5. Effect of AVP antiserum on the mean blood pressure in two-kidney Goldblatt hypertensive rats.

Fig. 6. Effect of AVP antiserum on the mean blood pressure in SHR.

Fig. 7. Effect of AVP antiserum on the mean pressure in SHR.

Fig. 8. Effect of AVP antiserum on the mean blood pressure in SHR-sp.

(2) DOCA-食塩負荷ラット群：平均動脈血圧は 176 ± 5 mmHg ($n=11$)で、正常家兎血清0.4ml 注入5分後の血圧は 184 ± 5 mmHgであり、一方抗AVP抗血清注入5分後の血圧は 159 ± 12 mmHgとなった。この低下は正常家兎血清注入時にみられた血圧変動に比して、有意 ($P < 0.05$) の降圧反応であった (図4)。

(3) 腎動脈狭窄ラット：平均動脈血圧前値は 185 ± 9 mmHg ($n=6$)と高値を示した。正常家兎血清注入後の血圧は 188 ± 9 mmHgであり、抗AVP抗血清注入後の10分後で 185 ± 11 mmHgで、抗血清注入後の変化は正常家兎血清注入後の変化に比して有意の差を示さなかった (図5)。

(4) SHR：平均動脈血圧は 184 ± 6 mmHg ($n=9$)で正常家兎血清注入後10分では、 185 ± 6 mmHgであり、抗AVP抗血清注入後10分で血圧は 171 ± 9 mmHgとなり、正常家兎血清注入時における血圧変化に比して、抗AVP抗血清注入時の血圧は、有意 ($P < 0.05$) の低下を示した (図6)。図7にその典型例を示す。

(5) SHR-sp：平均動脈血圧は 195 ± 5 mmHg ($n=11$)で正常家兎血清注入後10分で、 196 ± 6 mmHgとなり、抗AVP抗血清注入後10分では、 183 ± 9 mmHgとなった。正常家兎血清注入時における血圧変化に比して、抗AVP抗血清注入時の血圧は、有意 ($P < 0.05$) の低下を示した (図8)。

Table 2. Levels of AVP in plasma and plasma osmolality in rats.

	N	AVP (pg/ml)	P	Osmolality (mOsm/L)	P
DOCA-HR	8	11.3 ± 2.1	.05	298 ± 3	.02
Wistar	8	5.0 ± 0.7		287 ± 2	
SHR	10	3.7 ± 0.6	N.S.	291 ± 1	N.S.
Wistar	10	3.7 ± 0.3		290 ± 1	

(mean $\pm$ SEM)

Table 3. AVP content in hypothalamus and pituitary in rats.

	N	Hypothalamus	P	Pituitary	P
DOCA-HR	8	11.9±1.3	N.S.	116±21	.02
Wistar	8	13.7±2.0		313±67	
SHR	8	16.5±1.8	N.S.	322±31	N.S.
W. KYOTO	8	19.6±2.0		298±32	

(ng/100gBW, Mean ± SEM)

4. 血中, 視床下部及び下垂体中の AVP 含量

DOCA 高血圧ラット (平均血圧, 198 ± 15 mmHg) において, 血漿 AVP 値は 11.3 pg/ml となり, 対照の正常 Wistar ラットに比べて有意の上昇を示した。又, 同時に測定した血漿浸透圧も有意の上昇を示した。SHR (平均血圧, 182 ± 14 mmHg, 22 週令) と対照のラットにおいては, 血漿 AVP 値も血漿浸透圧にも有意の差はなかった。視床下部 AVP 含量は表 3 に示すように, DOCA 高血圧ラットも SHR も, 各々の対照のラットに比べて有意差はなかった。下垂体においては, DOCA 高血圧ラットは 116 ng/100 g 体重の AVP 量を含み, 対照に比較して有意の低値を示した。それに対して, SHR と Wistar kyoto ラットの間には有意差はみられなかった。

考 察

抗血清注入による生体内ペプチドホルモンの不活化は, 内因性ペプチドホルモンの生理学的意義を明らかにする上で有用な手技であり, すでにソマトスタチン等¹⁾において, 実験的知見が報告されている。AVP の抗体産生にともなう生体内 AVP の不活化は, ウサギにおける尿崩症発現として, Miller ら⁵⁾により報告されている。

今回, 我々の作製した抗 AVP 抗血清は, 外因性に投与された合成 AVP の urethane, α -chloralose 麻酔, dibenzylamine 処理ラットに対する昇圧反応及び, 水負荷, エタノール麻酔ラットに対する抗利尿反応のいずれも完全に抑制し, AVP の生体内不活化作用を有していることが示された。

今回の実験において, DOCA-食塩負荷高血圧ラット, SHR 及び SHR-sp はいずれも抗 AVP 抗血清の投与により, 正常家兎血清静注時に比べて有意の血圧降下を示した。これらの結果について, 抗 AVP 抗血清注入により生じる非特異的反応の可能性が考慮される。しかしながら, いずれのラット群においても, 正常家兎血清の注入によって血圧変動がみられず, 又, 抗 AVP 抗血清の注入により正常ラット及び高血圧を示した腎動脈狭窄ラット群において, 有意の血圧下降を認めないことから, DOCA-食塩負荷ラット, SHR 及び SHR-sp の高血圧維持において, AVP が特異的役割を果たしている可能性を強く示唆している。又, DOCA-食塩負荷高血圧ラットにおける血漿浸透圧の上昇は, 血中 AVP の上昇と, 下垂体 AVP の低下によると思われる。

血中 AVP が高血圧維持に果たす役割について, いくつかの可能性が考えられる。まず第一に, AVP の抗利尿作用により生体内の水分貯溜による循環血液量の増大が考えられる。しかし, AVP 異所性産生腫瘍や後葉由来 AVP 分泌過剰症候群にあって, 低ナトリウム血症等の症状が主体となり, 高血圧症はよく知られていない。更に今回の実験における抗 AVP 抗血清の血圧降下作用は抗血清注

入後5分で発現しており、この間に著しい多尿を伴わない点から抗血清注入が体液量を減少させ、血圧を低下させたとは考えられない。第二の可能性としてAVPの直接の血管収縮作用による高血圧の維持である。我々が測定したDOCA-食塩負荷ラットでは、血中AVPの上昇はあるが、正常ラットにおいて、昇圧反応を惹起するAVPの濃度より低い。更にSHRでは、AVP値は対照Wistarラットと有意差はなかった。もし、血管のAVPに対する感受性がDOCA-食塩負荷高血圧ラット、SHR及びSHR-spにおいて正常ラットと同一であるとすれば、この可能性は少ないものと考えられる。第三に、AVPの存在が他の昇圧物質 catecholamine, angiotensin II等の血管平滑筋に対する感受性を増強する可能性である。Bartelstone²⁾らは、ラットの大動脈ストリップにおいて、AVPが catecholamine の作用を増強することを報告している。第四に、血圧調節神経系の機能異常により、DOCA-食塩負荷ラット、SHR及びSHR-spにおいて、AVPの血管感受性が亢進されている可能性である。Cowley³⁾らは調圧神経を破壊することによりAVPは生理的範囲内の濃度変動によっても、血圧は有意に変化することを報告している。一方、中村ら⁸⁾は、DOCA-食塩負荷ラットにおいて中枢神経系の norepinephrine の転換率の遅延を認めており、又、SHRにおいても norepinephrine の代謝異常が脳幹部において報告されている¹⁴⁾。以上の可能性については更に検討を加えるべきと考える。

Möhringら⁷⁾は、又、腎動脈狭窄の悪性腎性高血圧ラットにおいて、AVP抗血清は血圧を下降せしめ、AVPは腎性高血圧においても血圧維持に関与していることを想定している。今回の実験では、腎性高血圧ラット群は、抗AVP抗血清注入により、有意の降圧反応を示さなかった。Möhringらの成績との差がいずれにあるかは更に検討を要するものの、ラットの種差、抗AVP抗体の親和力の差、高血圧ステージの差などが関与していることが考えられる。

SHR又はSHR-spにおける高血圧発症及び維持因子についていまだ十分に明らかにされていない。Tabei¹³⁾は下垂体後葉における神経内分泌物の貯溜と空胞変性の像をみとめているが、AVP分泌に関する詳細な報告は得られていない。今回の実験で、血漿AVP値、下垂体含量AVP量は、DOCA-食塩負荷高血圧ラットにおいて有意の変動を示し、分泌が促進されていることが示唆されたが、SHRにおいては、体内AVP動態は対照に比べて有意差はなかった。このことは、抗AVP抗血清による血圧下降率がDOCA-食塩負荷高血圧ラットのそれに比べて小さいことと、関連があると思われる。

今回の検討で、DOCA-食塩負荷高血圧ラットと並んで、SHR及びSHR-spでも抗AVP抗血清による有意の血圧下降がみられ、これら実験高血圧動物の高血圧維持にAVPの存在が関与していることが示唆された。

結 語

血圧調節に及ぼす抗利尿ホルモン、アルギニン、バゾプレシンを検討する目的で、種々の実験的高血圧ラットを作製し、AVPに特異的な抗血清を静脈注入し、腹大動脈血圧の変化を調べた。

- 1). 正常Wistarラットにおいて、平均血圧は 116 ± 2 mmHgで、正常家兎血清静注後の血圧は 113 ± 2 mmHgで、抗血清静注後 117 ± 3 mmHgとなった。
- 2). DOCA食塩負荷高血圧ラットでは、平均血圧が 176 ± 5 mmHgで抗血清静注後では 159 ± 2 mmHgと有意の降圧反応を示した。(P<0.05)
- 3). 腎動脈狭窄高血圧ラットでは、平均血圧が 189 ± 9 mmHgで、正常家兎血清静注後の血圧は 185 ± 9

mmHg で, 抗血清静注後では 185 ± 11 mmHg となり変化はなかった。

4). SHR では, 平均血圧が 184 ± 6 mmHg で, 正常家兎血清静注後では 185 ± 6 mmHg で, 抗血清静注では 171 ± 9 mmHg となり, 有意の低下を示した ($P < 0.05$)。

5). SHR-sp では平均血圧が 195 ± 5 mmHg で正常家兎血清で 196 ± 6 mmHg で, 抗血清静注で 183 ± 9 mmHg で有意の低下を示した ($P < 0.05$)。

即ち, DOCA-食塩負荷高血圧ラット及び, SHR, SHR-SP では抗 AVP 抗血清静注により, 有意の血圧低下がみられ, 又, DOCA-食塩負荷ラットでは, 下垂体 AVP 含量の有意の低下, 血漿 AVP 値の有意の上昇がみられ, 高血圧維持因子として AVP が作動している可能性が示唆された。

稿を終るにあたり, 御助力下さいました自治医科大学薬理学教室, 曾我部博文教授, 渡辺卓司先生 内分泌代謝科教室, 吉田尚教授他諸先生に深謝いたします。

文 献

- 1) Arimura, A., Smith, W.D. and Schally, A.V.: Blockade of the stress-induced decrease in blood GH by anti-somatostatin serum in rats. *Endocrinology*, 98: 540-543, 1976.
- 2) Bartelstone, H.J. and Nasmyth, P.A.: Vasopressin potentiation of catecholamine actions in dog, rat, cat and rat aortic strip. *Am. J. Physiol.*, 208: 754-762, 1965.
- 3) Cowly, A.W., Monos, E. and Guyton, A.C.: Interaction of vasopressin and the baroreceptor reflex system in the regulation of arterial blood pressure in the dog. *Circulation Res.*, 34: 505-514, 1974.
- 4) Dekanski, J.: The quantitative assay of vasopressin. *Brit. J. Pharmacol. Chemother.*, 7: 567-572, 1952.
- 5) Miller, M. and Moses, A.M.: In vivo and in vitro inactivation of biological activity of vasopressin by antiserum to lysine vasopressin. *Endocrinology*, 84: 798-802, 1969.
- 6) Möhring, J., Möhring, B., Petri, M. and Haack, D.: Vasopressor role of ADH in the Pathogenesis of malignant DOC hypertension. *Am. J. Physiol.*, 232: F260-F269, 1977.
- 7) Möhring, J., Möhring, B., Petri, M. and Haack, D.: Plasma vasopressin concentrations and effects of vasopressin antiserum on blood pressure in rats with malignant two-kidney Goldblatt hypertension. *Circulation Res.*, 42: 17-22, 1978.
- 8) Nakamura, K., Gerold, M. and Thoenen, H.: Genetically hypertension of the rats: Relationship between the development of hypertention and the change in norepinephrine turnover of peripheral and central adrenergic neurons. *Naunyn Schmiedeberg's Arch. Pharmacol.*, 268: 125-139, 1971.
- 9) Robertson, G.L., Mahr, E.A., Athar, S. and Sinha, T.: Development and clinical application of a new method for the radioimmunoassay of arginine vasopressin in human plasma. *J. Clin. Invest.*, 52: 2340-2352, 1973.
- 10) Sachs, H., Share, L., Osinchak, J. and Carpi, A.: Capacity of the neurohypophysis to release vasopressin. *Endocrinology*, 81: 755-770, 1967.
- 11) 齊藤寿一, 吉田 尚: バゾプレシンとオキシトシン, 鎮目和夫, 熊原雄一編, 新版ラジオイムノアッセイ, 朝倉書店. 東京, 1977. 190-202.
- 12) Szczepanska-Sadowska, E.: Hemodynamic effects of a moderate increase of the plasma vasopressin level in conscious dog. *Pflugers Arch.* 338: 313-322, 1973.
- 13) Tabei, R., Maruyama, T., Kumada, M. and Okamoto, K.: Morpho-

logical studies on endocrine organs in spontaneously hypertensive rats. 185—193, Ed, by Okamoto, K., Spontaneous Hypertension, Springer- Igaku Shyoin, Berlin, New York, Tokyo, 1972.

14) Yamori, Y., Ooshima, A., Nosaka, S. and Okamoto, K.: Metabolic basis for central blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats. 73—78, Ed, by Okamoto, K., Spontaneous Hypertension, Springer- Igaku Shyoin, Berlin, New York, Tokyo, 1972.