本態性高血圧症患者における Angiotensin II および Angiotensin III 負荷時の 血圧並びに種々ホルモンの変化について

日本大学医学部第2内科

真鍋 亮子, 本多 正信, 波多野 道信

Changes in Responses of Blood Pressure and Several Hormones to Infusions of Angiotensin II and Angiotensin III in Patients with Essential Hypertension

Ryoko MANABE, Masanobu HONDA and Michinobu HATANO

The 2nd Department of Internal Medicine,
Nihon University, School of Medicine,
Oyaguchi, Itabashi-ku, Tokyo 173, Japan

In this study, the effects of angiotensin II (A II, Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe) and angiotensin III (A III, Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) on blood pressure (B.P.), pulse rate, several hormones [plasma renin activity (PRA), plasma aldosterone (PA), ACTH, plasma cortisol (PC), urinary catecholamines and urinary aldosterone] and urinary electrolytes were investigated in 9 male patients with essential hypertension [mean age 36.2 ± 4.1 (S.E.) years]. A II and A III infusions (8 ng/kg/min, 60 min) were started from 0900h and blood samples were drawn before, at 15, 30, 45, 60 min after the beginning of the infusions, and at 15 min after their cessation.

Urinary samples were collected within 2 hrs before and after the infusions, respectively.

A II significantly increased B.P. ($p < 0.01$) during the infusions, whereas A III did not increase B.P..

PRA significantly decreased after the infusions of A II and A III ($p < 0.05$), but the potency of A II was significantly greater than that of A III ($p < 0.01$).

PA was increased after both infusions, but in response to A III, a peak was observed at 30 min after the infusion and subsequently, the levels decreased gradually. Significant differences between both responses were found at 45 and 60 min ($p < 0.05$) after the infusions.

ACTH was unchanged during the infusions, but PC was equipotentially suppressed during the infusions, with the suppression of A II being similar to that of A III.

In the responses of urinary catecholamines, noradrenaline and dopamine were equipotentially decreased after the infusions ($p < 0.05$).

The results of the present study clearly indicate that several differences exist between the biological activities of A II and those of A III. Further systematic experimental studies are needed to resolve the details.

緒 言

1971年, Blair-West らのヒツジを使用した動物実験において, des-asp-angiotensin II [angiotensin III (A III)] は, in vivo で, aldosterone 刺激効果を有し¹⁾, それは angiotensin II (A II) とほぼ同じ力価であるという報告がなされて以来, in vivo および in vitro での A II および A III の生理的作用の差異は数多く示されてきた。さらに, 1975年, 河野らによって, 正常人でもその aldosterone 刺激効果は同等であると認められ, 血管反応性以外には, 生物学的活性として差異のない事が報告された⁸⁾。今回, 私たちは, 本態性高血圧症患者を対象として, A II (Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe) および A III (Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) 負荷試験を施行し, その昇圧度, 副腎皮質に対する反応として plasma aldosterone (PA), plasma cortisol (PC), さらに plasma renin activity (PRA), 尿中電解質, 尿中 catecholamine (CA), 尿中 aldosterone 等を比較検討し, 若干の知見を得たのでここに報告する。

対象並びに方法

本態性高血圧症患者 (WHO I—II 期), 男子 9 例 [平均年齢 36.2 ± 4.1 (S.E.) 才] を対象とした。これらの患者は, 外来時の血圧 $160/95$ mmHg 以上を示したものであり, 入院後, 降圧剤を中止し, 1 日食塩摂取量 5—8 g の下で, 10 日後に負荷試験を施行した。負荷試験は, 早朝起床時より飲水, 摂食を禁じ, am 7:00 排尿後, 安静臥床 2 時間ののち, am 9:00 再度排尿後, 前処置として 5% キシリトール微量点滴 (0.3 ml/min) を開始し, am 9:30 5% キシリトールに溶解した A II および A III を 8 ng/kg/min の割合にて点滴を開始し, am 10:30 点滴を中止した後, am 10:45 排尿させた。採血は am 9:30 に前採血を行ない, その後, 15 分間隔で採血した。am 10:45 に負荷試験中止後 15 分での採血を行ない終了とし, ACTH, PC, PRA, PA, 血清電解質 (Na, K, Cl), 血清 creatinine の測定を行なった。また, am 9:00 および am 10:45 での排尿を, 各々負荷試験前・後の検体として, 尿中電解質 (Na, K, Cl) および creatinine, aldosterone, catecholamines (adrenaline, noradrenaline, dopamine の 3 分画) を測定した。A II は Hypertensin (Ciba) を用い, A III は蛋白奨励研究会 (大阪) より得られたものを使用した。ACTH は, ミドリ十字 DCC 法 RIA 用 kit, PC は, 栄研 PEG 法 RIA 用 kit を用い, PRA は グイナボット DCC 法 RIA 用 kit, PA および 尿中 aldosterone は, グイナボット PEG 法 RIA 用 kit を各々使用し測定した。血中, 尿中電解質は flamephotometry にて測定した。また, 血中, 尿中 creatinine は アルカリピクリン酸法にて測定し, 尿中 catecholamine は, HPLC 法にて測定した。血圧並びに脈拍数は, 自動血圧計 (日本コーリン BP-203X) により記録した。推計学的処理は, Student's paired t-test 並びに analysis of variance (ANOVA) にて行なった。

結 果

1. 平均血圧は Fig. 1 に示したごとく, A II 負荷前 99 ± 6 , 負荷 15 分後 115 ± 3 ($p < 0.01$), 30 分

後 111 ± 5 ($p < 0.05$), 45分後 114 ± 4 ($p < 0.01$), 60分後 115 ± 4 ($p < 0.01$), 負荷試験中止15分後 96 ± 5 (S.E.) mmHgと有意な昇圧反応が認められ, A II負荷中止と共に, 血圧はすみやかに下降し, 前値に復した。A III負荷時においては, 前値 100 ± 6 , 負荷15分後 103 ± 4 , 30分後 103 ± 4 , 45分後 103 ± 5 , 60分後 104 ± 4 , 負荷試験中止15分後 101 ± 4 mmHgと有意な変化は認められなかった。それぞれの%変化率においても, 負荷試験の開始後45分, 60分において, A II負荷時の方が, A III負荷時に比べ有意に大 ($p < 0.01$) であった。また, ANOVAにて有意差検定を行なうと, 前値と60分値の間ではA II負荷時の方がA III負荷時に比べ有意に大 ($P < 0.01$) であった (Fig. 2)。

Fig. 1. Changes in mean blood pressure (M.B.P.) before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

Fig. 2. Percent changes of mean blood pressure (M.B.P.) before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

* $p < 0.01$

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

2. 脈拍数はFig. 3に示したように, A III負荷時には軽度の減少傾向は認められたが, A IIおよびA III負荷時共に, 有意な変化は認められなかった。

Fig. 3. Changes in pulse rates before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

Fig. 4. Changes in plasma renin activity (PRA) before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

* $p < 0.05$

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

3. PRAはFig.4に示したごとく, A II負荷前値 2.62 ± 0.40 , 負荷15分後 2.31 ± 0.35 ($p < 0.05$), 30分後 2.07 ± 0.30 ($p < 0.05$), 45分後 1.78 ± 0.28 ($p < 0.05$), 60分後 1.65 ± 0.25 ($p < 0.05$), 負荷試験中止15分後 2.48 ± 0.36 ng/ml/hと有意な抑制反応が認められ, また, A III負荷時においては, 前値 2.94 ± 0.37 から負荷15分後 2.63 ± 0.34 ($p < 0.01$), 30分後 2.42 ± 0.29 ($p < 0.05$), 45分後 2.50 ± 0.34 ($p < 0.05$), 60分後 2.47 ± 0.34 ($p < 0.05$), 負荷試験中止15分後 3.20 ± 0.44 ng/ml/hと, A II負荷時と同じく抑制反応が認められた。また, その減少度を%変化率で表わすと, A II負荷時の方が, A III負荷時よりもその減少度が大きく, 負荷開始後45分, 60分において, 有意な差が ($p < 0.01$) 認められた。また, 前値および60分値で, A II負荷時とA III負荷時をANOVAに比較しても, A IIの抑制が有意に大 ($p < 0.01$) であった (Fig. 5)。

Fig. 5. Percent changes in plasma renin activity (PRA) before and after angiotensin II (A II) or angiotensin (A III) infusion.

* $p < 0.01$

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

Fig. 6. Changes in plasma aldosterone concentrations before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

4. PAは、A IIおよびA III負荷時共に、有意な増加反応を示し (Fig. 6), A II負荷前値 69.9 ± 8.3 , 負荷15分後 95.1 ± 12.6 ($p < 0.01$), 30分後 109.3 ± 12.8 ($p < 0.01$), 45分後 120.6 ± 14.5 ($p < 0.01$), 60分後 123.7 ± 19.7 ($p < 0.01$), 負荷試験中止15分後 105.5 ± 17.8 pg/mlであった。一方, A III負荷前値 72.6 ± 11.6 , 負荷15分後 86.3 ± 11.8 ($p < 0.05$), 30分後 97.9 ± 15.9 , 45分後 88.1 ± 8.9 ($p < 0.05$), 負荷試験中止15分後 75.8 ± 9.8 pg/mlを示した。A II負荷時の頂点が、負荷開始後60分値であるのに比べ、A III負荷試験に際しては、その頂点は負荷開始後30分値であり、A IIIの持続点滴が続いていたにもかかわらず、PA値の減少がA III負荷45分後より認められ、A II負荷試験

での変化と解離を示した。%変化率で表わすと、A III 負荷時に比べ、A II 負荷時での PA 値の増加度は常に大であり、ANOVA にて有意差検定を行なうと、前値ならびに 60 分値の間では、A II 負荷時の方が A III 負荷時に比べ、有意に大 ($p < 0.05$) であった (Fig. 7)。

5. ACTH 値においては、A II および A III 負荷試験の際、共に有意な変化は認められなかった (Fig. 8)。

Fig. 7. Percent changes in plasma aldosterone concentrations (PA) before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

* $p < 0.05$

—●— A II infusion

--○-- A III infusion

Fig. 8. Changes in ACTH concentrations before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

—●— A II infusion

--○-- A III infusion

6. PC は, A II および A III 負荷試験において, 有意な抑制反応が認められた (Fig. 9)。A II 負荷前値 10.1 ± 0.9 , 負荷15分後 8.9 ± 0.8 ($p < 0.01$), 30分後 8.6 ± 0.8 ($p < 0.05$), 45分後 8.1 ± 0.8 ($p < 0.05$), 60分後 8.3 ± 1.0 であり, 負荷試験中止15分後では, $9.8 \pm 0.8 \mu\text{g/dl}$ と増加した。A III 負荷前値 10.1 ± 1.0 , 負荷15分後 9.0 ± 1.0 ($p < 0.01$), 30分後 8.7 ± 0.9 , 45分後 8.2 ± 0.8 , 60分後 8.2 ± 0.8 , 負荷試験中止15分後 $10.1 \pm 1.2 \mu\text{g/dl}$ と, A II 負荷時の際と同様な反応が認められた。また, %変化率では, A II および A III 負荷試験の間で, PC の減少度には pair t-test において有意差は認められず, 前値と60分値の間で, A II 負荷時と A III 負荷時を ANOVA にて検定しても, 有意差は認められなかった (Fig. 10)。

Fig. 9. Changes in plasma cortisol concentrations before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$
 —●— A II infusion
 -○- A III infusion

Fig. 10. Percent changes in plasma cortisol concentrations before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

—●— A II infusion
 -○- A III infusion

Fig. 11. Changes in urinary catecholamines excretions before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

* $p < 0.05$ ** $p < 0.01$

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

Fig. 12. Changes in glomerular filtration rate (GFR) before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

7. 尿中 catecholamine 排泄量の変化は、Fig.11に示した。尿中 adrenaline 値は、A II および A III 負荷前後において変化は認められなかった。尿中 naradrenaline 値は、A II 負荷前値 $(4.10 \pm 0.48) \times 10^{-2}$ ，負荷後値 $(2.86 \pm 0.36) \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{min}$ ($p < 0.05$) と有意な減少を示した。A III 負荷時には、前値 $(4.82 \pm 0.57) \times 10^{-2}$ ，負荷後値 $(3.30 \pm 0.41) \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{min}$ ($p < 0.05$) と A II 負荷時と同様に有意な減少を認めた。尿中 dopamine 値の変化については、A II 負荷前値 $(33.24 \pm 5.01) \times 10^{-2}$ ，負荷後値 $(22.42 \pm 1.25) \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{min}$ ($p < 0.01$) と有意な減少を示し、また、A III 負荷時においても、前値 $(30.58 \pm 2.59) \times 10^{-2}$ ，負荷後値 $(23.96 \pm 1.88) \times 10^{-2} \mu\text{g}/\text{min}$ ($p < 0.05$) と有意な減少が認められた。

8. 糸球体濾過値 (GFR) については、A II および A III 負荷試験共に、減少傾向が示されたが有意な変化ではなかった (Fig.12)。

9. 尿中 Na 排泄量については、A II 負荷前値 $(9.48 \pm 1.52) \times 10^{-2}$ ，負荷後値 $(6.70 \pm 1.03) \times 10^{-2}$ ，mEq/min ($p < 0.01$) と有意な減少がみられた。A III 負荷試験においては、A II 負荷時と同様に、減少傾向は認められたが有意な変化ではなかった (Fig.13)。一方、尿中 K 排泄量については、A II 負荷前値 $(4.46 \pm 0.53) \times 10^{-2}$ ，負荷後値 $(3.33 \pm 0.27) \times 10^{-2}$ mEq/min ($p < 0.05$) と有意な減少を示した。また、A III 負荷前値 $(5.05 \pm 0.55) \times 10^{-2}$ ，負荷後値 $(3.93 \pm 0.40) \times 10^{-2}$ mEq/min ($p < 0.05$) と、A II 負荷時と同様な減少を示した (Fig.13)。

Fig. 13. Changes in urinary sodium and potassium excretions before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

* $p < 0.05$

** $p < 0.01$

—●— A II infusion

--○-- A III infusion

Fig. 14. Changes in urinary aldosterone excretions before and after angiotensin II (A II) or angiotensin III (A III) infusion.

—●— A II infusion
--○-- A III infusion

10. 尿中aldosterone排泄量は, Fig.14に示したように A II負荷試験にては減少し, A III負荷試験にては増加したが, 共に有意差は認められなかった。

考 案

1971年, Blair-Westらによって, ヒツジを用いた *in vivo*での実験が行なわれて以来, A IIおよびA IIIの生物学的活性の差異については, 数多くの報告がなされてきている。また, 昇圧度については, 今回の実験成績と同じく, 河野らは, A IIIはA IIの20—50%と記している⁸⁾。また, aldosterone刺激効果に関しては, *in vivo*において, A IIおよびA IIIがほぼ同等であるとの報告が多く, これは, ラット²⁾, ウサギ¹⁵⁾, イヌ⁶⁾, およびヒト⁸⁾⁹⁾, などで確認され, さらにヒトでは, A IIに対する反応に加令性変化のある事も知られている¹⁶⁾。また逆に, Peach & Chiuらは, *in vitro*において, A IIに比べA IIIのaldosterone刺激効果が大きかったと報告しており⁴⁾¹⁶⁾, その理由として, 副腎皮質における aminopeptidase Aの働きによりA IIがA IIIに変換して始めて副腎皮質刺激作用を発揮するためと説明している。今回行なったA IIおよびA III負荷試験の成績では, A II負荷に伴いPA値は持続的に増加しており, 従来の報告と一致するものであった。しかし, A III負荷にては負荷開始後30分値を頂点として減少する傾向にあり, その%変化率にても明らかな差が認められた。この原因としては諸々の因子が考えられるが, まずA IIおよびA IIIのdegradationの差が推定される。つまり, A IIおよびA IIIの代謝酵素であるangiotensinase Cによる水酸化は, A IIIの方がA IIに比べ, より迅速であり⁷⁾, 外因性に投与された場合においても, A II

の方が代謝されにくく、そのために aldosterone 刺激効果も増すと考えられた。また一つには、angiotensins の代謝経路として、A III は A II の N 末端アスパラギン酸が切れた形のものであるため、A II 負荷試験の際には、A III の形に変換してその効果を倍加している事も推定された。A II 負荷に際して、aldosterone の metabolic clearance rate (MCR) の減少度は約 23% (A II 3 ng/kg/min 投与時) であり、この値は、正常人と本態性高血圧症患者の間でも変わらないと言われている¹¹⁾¹⁸⁾。しかし、A III 負荷においての MCR 減少度は 15% (A III 2—20 ng/kg/min 投与時) といわれており¹⁹⁾、このような昇圧性を示さない極少量の A II および A III 負荷に際して、その MCR の減少度に差がある事も、A II がより代謝されにくく、その作用が増強されうる可能性を示している。この MCR の相違は、肝血管に対する血管収縮性の差を反映していると考ええるならば、今回用いた A II および A III (8 ng/kg/min) は昇圧性を充分示しうる量であり、また、60 分間持続点滴という実験方法の影響も大なるものと思われた。この aldosterone の反応の差異をさらに確認するため、イヌを用いて同様の負荷試験を施行した。オス雑種成犬 18—22 kg, 3 頭を対象とし、同一のイヌに A II および A III 負荷試験 (各々 8 ng/kg/min を 60 分間負荷し、15 分間隔で PA 測定のための採血を施行した) を行なった。PA 値の % 増加率は、A II 負荷開始 15 分後 40.3 ± 11.9, 30 分後 40.7 ± 24.4, 45 分後 45.2 ± 44.6, 60 分後 44.5 ± 37.4, 負荷中止 15 分後 24.2 ± 31.6 (S.E.) % である一方、A III 負荷開始 15 分後 16.5 ± 11.5, 30 分後 40.1 ± 14.7, 45 分後 19.6 ± 15.3, 60 分後 32.3 ± 31.6, 負荷中止 15 分後 -2.8 ± 20.5 % と A II 負荷による aldosterone 刺激効果は負荷の間持続していたにもかかわらず、A III 負荷に伴う PA 値の変化は、ヒトの場合と同じく負荷開始 30 分後まで持続し、その後は減少する反応であった。1978 年、Carey らは、減塩状態下で 2 pmol/kg/min という少量の A II および A III 負荷時においては、aldosterone 刺激効果は A II の方が大きいという報告を行なっている³⁾。さらに、今回用いた Hypertensin (Ciba) (Asn-Arg-Val-Tyr-Val-His-Pro-Phe) は、ヒト A II (Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe) に比べ、昇圧性並びに aldosterone 刺激効果ははるかに弱いという河野らの報告¹⁰⁾もあり、これらの点については、今後更なる検討が必要と思われる。

尿中 aldosterone については、A II および A III 負荷試験において一定の傾向が認められなかった (Fig. 14)。負荷前後において GFR 値には減少傾向が認められたが、尿中 aldosterone の変化はその傾向に一致せず、排泄以外の因子の影響も大きいと考えられた。つまり、A II および A III 負荷により PA 値の増加は認められるが、肝での抱合度の割合、aldosterone 結合蛋白の多少、さらに、腎機能などの影響により、尿中 aldosterone 値は変化したものと考えられた。

PC に関しては、現在まで一致した意見はなく、A II 負荷にても変化しないという報告^{3) 8) 11) 19)}や、また、わずかに減少するという報告⁹⁾が主である。今回の私たちの実験成績においては、A II および A III 負荷に伴い有意な減少を示した後、負荷中止と共に増加する反応が認められた。また、PC の分泌調節を行なっている ACTH 値においては、A II および A III 負荷の間共に不変である事から、日内変動とは一部異なる A II および A III による PC の抑制が推定された。河野らの報告⁹⁾にては、A II および A III 負荷に伴いわずかな PC の減少は認められるが、負荷中止後の PC 値は不明である。また、デキサメサゾン前投与例では、A II 負荷に伴い PC 増加が認められるという報告もある⁶⁾。さらに、高レニン性本態性高血圧症では副腎皮質の感受性亢進状態があり、A II 負荷により PC は増加するが、正常人並びに正、低レニン性本態性高血圧症ではわずかに減少するという説もある¹⁷⁾。MCR 値の変化が示すように、A II および A III 負荷により、副腎皮質内の各層における血

流分布が変化している可能性も推定され, 各々の負荷による aldosterone 反応性の差と cortisol 反応性の差が一致しない事もその根拠の一つと考えられた。

PRA 値の減少は, 今回の実験でも A II および A III 負荷に際して持続的に減少し, 従来の報告と一致した。しかし, A II および A III 負荷に併う PRA 値の抑制は, 質的, 量的にも同等であるとする報告⁵⁾とは一部異なり, 今回の実験では, A II 負荷時の方が A III 負荷時に比べ PRA の抑制が有意に大であった (Fig. 5)。A II および A III 負荷による PRA の抑制機序は, short loop feed-back によるもの, 傍糸球体細胞への直接的抑制などが考えられる。さらに, 昇圧による二次的な抑制も推定され, 今回の実験で, A II と A III 負荷時との間に有意な昇圧性の差が存在する事が PRA の抑制度の差に影響した可能性も上げられよう。

一般に, A II は noradrenaline の合成と交感神経終末よりの放出を促進し, 神経終末からの再吸収を阻止する事によって交感神経賦活状態に導くとされ¹³⁾, また, 無麻酔下のウサギに A II を投与すると, 血中 noradrenaline 値が著しく上昇する事が報告されている¹⁴⁾。しかし, 今回の実験において, 尿中 noradrenaline 値が負荷後有意に減少した事は, 負荷に伴う GFR の減少傾向, 昇圧に伴い交感神経系が二次的に抑制された影響が大きいと推定された。また, 尿中 dopamine 値が, A II および A III 負荷後に有意に減少した事も, 同様な因子の影響が大きいと思われるが, さらに, angiotensins による dopamine β -hydroxylase (DBH) の放出亢進もその一因と考えられた。

以上, 今回の研究は, A II と A III の in vivo における生物学的活性の差についての成績を報告したが, これらの差異をさらに解明するためには, 今後, 更なる検討が必要と思われた。

結 語

本態性高血圧症患者を対象として, A II および A III 各々 8 ng/kg/min の割合にて 60 分間持続点滴を行ない, 以下の知見を得た。

- 1) 昇圧度については, A II の方が A III に比べ有意に大であった。
- 2) PA は, A II 負荷に比べ A III 負荷の際には増加度が少なく, 8 ng/kg/min 60 分間持続点滴という条件下においては, aldosterone 刺激効果は A II の方が大と考えられた。
- 3) PC は, A II および A III 負荷に伴い有意に減少し, 負荷中止後増加した事から, 日内変動とは異なる直接的な抑制が示唆された。
- 4) PRA は, A II および A III 負荷時に共に抑制され, その抑制度は A II の方が有意に大であった。

稿を終わるにあたり, angiotensin III の使用について御教示下さった京都大学第 2 内科・河野剛助教授, 並びに統計処理につき御教示下さった自治医大臨床薬理・近藤和興助教授, 慶大内科・林松彦先生に深く感謝致します。

文 献

- 1) Blair-West, J.R., Coghlan, J.P., Denton, D.A., Funder, J.W., Scoggins, B.A. and Wright, R.D.: The effects of heptapeptide (2-8) and hexapeptide (3-8) fragments of angiotensin II on aldosterone secretion. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 32: 575-578, 1971.
- 2) Campbell, W.B., Brooks, S.N. and Pettinger, W.A.: Angiotensin II- and Angiotensin III-induced aldosterone release in vivo in the rat. *Science*, 184: 994-996, 1974.

- 3) Carey, R.M., Vaughan, E.D., Peach, M.J. and Ayers, C.R.: Activity of (des-aspartyl)-Angiotensin II and Angiotensin II in man. Differences in blood pressure and adrenocortical responses during normal and low sodium intake. *J. Clin. Invest.*, 61: 20–31, 1978.
- 4) Chiu, A.T. and Peach, M.J.: Inhibition of induced aldosterone biosynthesis with a specific antagonist of angiotensin II. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*, 71: 341–344, 1974.
- 5) Freeman, R.H., Davis, J.O. and Lohmeier, T.E.: Des-1-Asp-angiotensin II. *Circ. Res.*, 37: 30–34, 1975.
- 6) Freeman, R.H., Davis, J.O., Lohmeier, T.H. and Spielman, W.S.: Evidence that Des-Asp-angiotensin II mediates the renin-angiotensin response. *Circ. Res. (suppl. II)* 38:99–103, 1976.
- 7) Goodfriend, T.L. and Peach, M.J.: Angiotensin III: (desaspartic acid)-Angiotensin II. Evidence and speculation for its role as an important agonist in the renin-angiotensin system. *Circ. Res. (suppl. I)* 36 & 37: 38–48, 1975.
- 8) Kono T., Oseko F., Shimpo S., Nanno M. and Endo J.: Biological activity of Des-Asp¹-angiotensin II (Angiotensin III) in man. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 41: 1174–1177, 1975.
- 9) Kono T., Ikeda F., Oseko F., Shimpo S., Imura H., Endo J. and Nanno M.: Biological activity of various angiotensin analogues in man. *Proceedings of the 6th Asia & Oceania Congress of Endocrinology (Singapore)*: 324–335, 1978.
- 10) 河野 剛, 谷口 中, 井村裕夫, 大迫文麿: Isoleusine⁵-angiotensin II と Sarcosine¹-angiotensin II のヒトにおける生物学的活性とそれらの比較. *高血圧* 6:21, 1983.
- 11) Messerli, F.H., Nowaczynski, W., Honda M., Genest, J., Boucher, R., Kuchel, O. and Rojo-Ortega, J.M.: Effects of angiotensin II on steroid metabolism and hepatic blood flow in man. *Circ. Res.*, 40: 204–207, 1977.
- 12) Peach, M.J. and Chiu, A.T.: Stimulation and inhibition of aldosterone biosynthesis in vitro by angiotensin II and analogues. *Circ. Res. (suppl. I)* XXXIV & XXXV: 7–13, 1974.
- 13) Peach, M.J.: Renin-Angiotensin system. *Biochemistry and mechanism of action. Physiol. Rev.*, 57: 313–357, 1977.
- 14) Rowe, B.P. and Nasjletti, A.: The effects of angiotensin II infusion on plasma catecholamines in the conscious rabbits. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 168: 110–113, 1981.
- 15) Steele, J.M., Neusy, A.J. and Lowenstein, J.: The effects of Des-asp-angiotensin II on blood pressure, plasma aldosterone concentration, and plasma renin activity in the rabbit. *Circ. Res. (suppl. II)* 38: 113–116, 1976.
- 16) Takeda R., Morimoto S., Uchida K., Miyamori I and Hashiba T.: Effect of age on plasma aldosterone response to exogenous angiotensin II in normotensive subjects. *Acta Endocrinol.*, 94: 552–558, 1980.
- 17) Ueda Y., Honda M. and Hatano M.: Response of adrenal steroids to angiotensin II in essential hypertension. *J. Steroid Biochem.*, 11: 1527–1537, 1979.
- 18) Wisgerhof, M. and Brown, R.D.: The metabolic clearance of aldosterone decreases similarly during infusion of angiotensin II in patients with essential hypertension and in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 49: 107–109, 1979.
- 19) Zager, P.G., Hsueh, W.A., Luetscher, J.A., Biglieri, E.G. and Dowdy, A.J.: Effects of des-asp-angiotensin II on secretion and metabolism of aldosterone. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 874–878, 1980.

(受付日: 58. 10. 3)