

Angiotensin II タイプ2 (AT2) 受容体の腎血行動態への影響

濱田かおる

Renal hemodynamic effect of angiotensin II type 2 receptor

Kaoru HAMADA

Second Department of Internal Medicine, Toho University School of Medicine, Tokyo, Japan

In the present study, the role of the angiotensin II type 2 receptor in the regulation of medullary blood flow in conscious Spontaneous Hypertensive Rats (SHR) was investigated. We tested the hypothesis that AT2 receptor activation may exert the opposite effects of AT1 receptors in terms of renal hemodynamics.

Mean arterial pressure (MAP), daily sodium balance, cortical blood flow (CBF), and medullary blood flow (MBF) were measured over a 10-day protocol in several groups of rats in which optical fibers for laser-Doppler flowmetry had been implanted and which received the following drug combinations: the AT1 receptor antagonist CV11976 (CV) alone and CV plus AT2 receptor antagonist PD123319 (PD). In the CV alone group, the renal interstitial administration of CV decreased MAP, caused sodium diuresis, and increased MBF significantly. In the CV plus PD group, the renal interstitial administration of PD prevented sustained hypotension, sodium diuresis, and increased medullary blood flow during CV administration.

These data indicated that AT2 receptor activation leads to vasodilation in the renal medulla and an antihypertensive effect in SHR. AT2 receptors play an important role in the renal medullary blood flow.

Jpn J Nephrol 2001 ; 43 : 28-34.

Key words : angiotensin II, AT2 receptor, AT1 receptor, medullary blood flow, SHR

要 約

本研究では SHR を用いて, angiotensin II タイプ2 (AT2) 受容体の腎髄質血流における作用, すなわちタイプ1 (AT1) 受容体に拮抗する血管拡張作用につき検討した。

腎髄質, 皮質にそれぞれ optical fiber を挿入し, laser-Doppler flowmetry を用いて, 長期(10日間)にわたり局所の血流を測定した。また, 腎髄質間質にカテーテルを挿入し, そこより CV11976 (CV, AT1 受容体拮抗薬) および PD123319 (PD, AT2 受容体拮抗薬) を投与し, 平均血圧, ナトリウムバランス, 腎髄質, 皮質血流量を連日各グループ (CV 単独投与群, CV+PD 投与群) において測定した。結果, CV 単独投与にて髄質血流の低下, ナトリウム利尿, 血圧の低下が認められた。CV+PD 投与では, CV 単独投与群で認められた変化が有意に減弱した。

以上, SHR では AT2 受容体刺激が腎髄質血流を増加させ降圧効果をもたらした。AT2 受容体は腎髄質血行動態において重要な役割を果たしていると考えられた。

目 的

レニン・アンギオテンシン (RA) 系は, 心血管系に対する収縮作用, 腎の近位尿細管におけるナトリウム・水排泄の調節作用, アルドステロン分泌作用, 交感神経末端からのカテコラミン放出作用など, 血圧調節の中心的役割を果たしている。近年, 分子生物学的研究の成果により, この angiotensin II 受容体には1型 (AT1) および2型 (AT2) のサブタイプがあり, 上記の血管収縮, アルドステロン分泌刺激, 血管平滑筋増殖, ノルエピネフリン放出促進などの作用は AT1 受容体を介し発現することが判明した¹⁾。一

方、AT2受容体の機能はいまだ完全に明らかではないが、血管拡張作用、細胞増殖抑制作用を持つことが推測されている²⁾。

最近、高血圧発症の病態生理において、このAT2受容体を介しての血管拡張作用の機能異常が関与しているとの報告がある³⁾。また、以前より腎髄質循環が腎間質圧を介してのナトリウム利尿に深く関わっており、高血圧発症の病態に関連があると考えられている⁴⁾。今回、著者はlaser-Doppler flowmetryを用いて腎髄質血流量を長期にわたり測定し、腎髄質循環におけるangiotensin IIの作用を高血圧ラットにおいて研究した。それにより、高血圧発症の病態における腎髄質循環とangiotensin IIとの関連、特にAT2受容体との関連について検討を加えた。

対象と方法

対象は、10~14週齢の雄性Spontaneous Hypertensive Rat (SHR, Charles River, Japan)を用いた(n=28)。カテーテルおよびレーザー用ファイバー挿入術7日前に、ketamine(80 mg/kg, i.m.)およびacepromazine(2 mg/kg, i.p.)による麻酔下、ラット右腎臓摘出術を施行した。

カテーテル挿入術：Cowleyらの方法^{5,6)}にて上記麻酔下、観血的動脈圧測定用に左大腿動脈にカテーテル(Polyvinyl SV, 31, DuralPlastics Dural, Austlaria)、生理食塩水注入用に左大腿静脈にカテーテル(Polyvinyl SV, 31, DuralPlastics Dural, Austlaria)、および薬剤投与用に腎髄質間質にカテーテル(PE-10, Clay Adams, Parsippany, NJ, 1.52 mm, OD, 0.51 mm ID, Norton Performance Plastics)をそれぞれ挿入した。

レーザー用ファイバー(optical fiber)挿入術：腎皮質血流量(CBF)および髄質血流量(MBF)測定のため、Luらの方法にて、径500 μ mのoptical fiberを2本左腎に挿入した⁷⁾。長さ25 cmのoptical fiber(F2532, Edmund Scientific, Barrington NJ)を用いて、その先端部を注意深く加熱し、先端を1 cm長の鍵型に変形させ、彎曲部に1 cm四方のラテックスを装着する。次に、左腎被膜に26Gの針にて微小孔をあけ、皮質血流測定用に腎表面より約1~1.5 mm深、髄質血流測定用に約3.5~4.5 mm深までoptical fiberをそれぞれ注意深く挿入し、ラテックスにて固定した。実験終了時に左腎を摘出し、ファイバー先端部の位置を確認し、不適切な部位に挿入されていたラットは、そのデータを結果より削除した。なお、以下に示す動物数は、不適切な動物を除いた後の最終的な動物数である。

Laser-Doppler flowmetryは、組織赤血球流速に比例した電圧を生じる。レーザー光は、optic fiberを通じ腎組織を照射する。このとき、移動中の物体に照射されたレーザー光はその速度に比例した周波数へと変化し、反射レーザー光をlaser-Doppler flowmetryにて解析することにより、その組織の血流に比例した電圧を得ることができる。腎皮質にoptical fiberを挿入しそこで得られた局所の電圧(laser-Doppler flow signal)変化は、electromagnetic flowmeterによって得られる腎動脈血流量の変化とほぼ直線的な相関関係にある⁸⁾。同様に、腎髄質にoptical fiberを挿入しそこで得られた局所の電圧変化は、露出された腎乳頭部でのexternal probeより得られた電圧変化、あるいはvideomicroscopyによって得られた直血管の赤血球速度とそれぞれほぼ直線的な相関関係にある^{8,9)}。また、露出された腎乳頭部でのexternal probeより得られた電圧変化は、⁵¹Crでラベルされた赤血球を用いた研究において、同部での血流変化と高い相関関係にある¹⁰⁾。以上より、本研究において、局所に挿入されたoptical fiberより得られた電圧変化は、局所の血流変化とほぼ直線関係にあると考えられる。しかし、あくまでもlaser-Doppler flow signalは経時的变化を検討するために有効であり、血液量の絶対値を表すものではない。

以上のごとく、挿入された大腿動静脈カテーテルおよびoptical fiberは、皮下を通した後頸部より軽量フレキシブルスプリングの内部を通して、ケージの天井部分にあるdouble swivelに接続し、ラットの行動が自由となり、完全に無拘束の状態にした。すべてのラットはステンレススチールの個々のメタボリックケージで飼育され、環境設定は室温24°C、湿度60%、12時間の昼夜サイクルとした。

カテーテル挿入術後よりラットには無食塩食を与え、摂食、飲水は自由とした。大腿静脈カテーテルより、生理食塩水(以下、NS)12 ml/dayを持続的微量注入ポンプ(KN201, 夏目製作所, 東京)を用いて投与した。ステンレスメタボリックケージにてラットは個々に飼育され、飼料摂取量、飲水量、尿量測定を連日行った。尿中電解質濃度は連日の尿検体を-4°Cにて保存し一度に測定した。血圧の測定は大腿動脈に挿入したカテーテルをトランスジューサーに接続後、観血的動脈圧測定器(RM 6100, 日本光電)で連日行った。

カテーテル挿入術後5日間は回復期とする。この期間に尿中Na排泄量はほぼ安定した。カテーテル挿入後6日目を実験第1日目とし、以下の実験を開始した。以下、Group 1, 2のそれぞれのプロトコルを示す。

なお、本研究においての各種薬物の投与量については、あらかじめ行った同方法を用いての急性実験において、有意な血流量変化を認めた濃度を参考にした(結果未発表)。また、以下に投与する CV11974(CV)および PD123319 (PD)は武田製薬(東京), Park-Davis Laboratories (Ann Arbo, Mich)の製品を使用した。

<Group 1, 2> 平均血圧(MAP)およびナトリウムバランス(n=16)

Group 1(n=8)

実験第1~3日(3日間) 生理食塩水(NS) 12 ml/day
4~8日(5日間) CV 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in NS 12 ml
9~10日(2日間) NS 12 ml/day

Group 2(n=8)

実験第1~3日(3日間) 生理食塩水(NS) 12 ml/day
4~5日(2日間) CV 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in NS 12 ml
6~8日(3日間) CV 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in NS 12 ml
+PD 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ in NS 12 ml
9~10日(2日間) NS 12 ml/day

上記のごとく、Group 1はコントロールとして実験開始後3日間はNS 12 mlを腎髄質カテーテルより持続的微量注入ポンプを用いて投与し、第4日目より5日間CV 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ をNS 12 ml内に溶解し投与した。第9日目からはポストコントロールとしてNS 12 mlを投与した。Group 2はコントロールとして実験開始後3日間はNS 12 mlを腎髄質カテーテルより投与し、第4日目より2日間CV 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ をNS 12 ml内に溶解し投与した。第6日目から3日間は上記溶液内にさらにPD 50 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ を追加溶解し、CVとPDを同時投与した。第9日目からはポストコントロールとしてNS 12 mlを投与した。

<Group 3, 4> 平均血圧および腎髄質、皮質血流量測定(n=12)

飼育状態はGroup 1, 2と同様にし、連日血圧測定を行った。また、腎髄質および皮質に挿入された2本のoptical fiberをそれぞれlaser-Doppler flowmetry(ADVANS, 東京)に接続し、同時に髄質および皮質の血流量を連日測定した。

Group 3(n=6)は上記Group 1と同様に、Group 4(n=6)はGroup 2と同様にCV, PDを投与した。

結果は平均値 \pm 標準誤差(mean \pm SE)で示し、統計学的処理は、Duncan検定およびDunnnett検定を用いて行い、5%未満の危険率をもって有意とした。

Mean Arterial Pressure

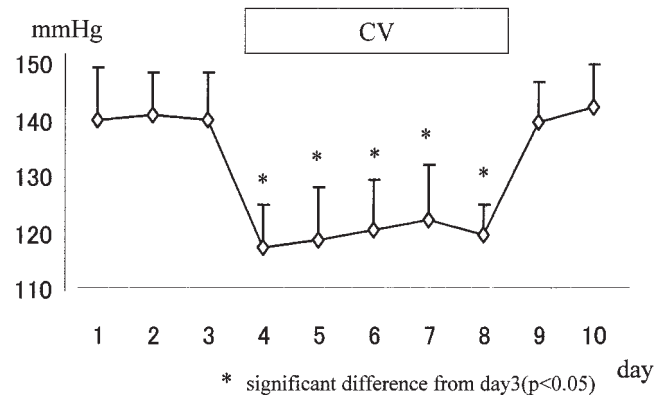


Fig. 1. Changes in mean arterial pressure during renal interstitial infusion of CV (n=8)

Daily Sodium Balance

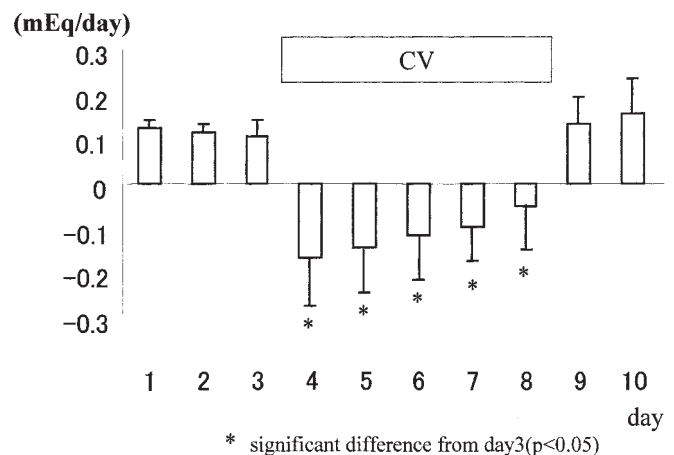


Fig. 2. Changes in daily sodium balance during renal interstitial infusion of CV (n=8)

結果

Group 1では、CV投与第1日目(4日目)にMAPは 140 ± 8.7 mmHg(3日目)より 117 ± 7.9 mmHgと有意に低下した。その後CV投与期間中、血圧の有意な低下は持続し、9日目からのポストコントロール期にてMAPはほぼコントロール期に戻った(Fig. 1)。

次に、以下のナトリウムバランスの結果は、無食塩食下に投与した生食水24 ml分のナトリウム量と1日尿中ナトリウム排泄量の差を示した。CV投与第1日目に、ナトリウムバランスは 0.11 ± 0.03 mEq/day(3日目)より -0.17 ± 0.11 mEq/dayと有意なナトリウム利尿が起こった。この

Mean Arterial Pressure

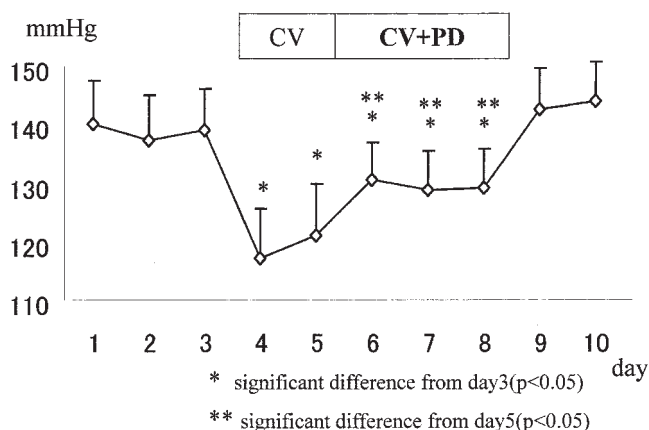


Fig. 3. Changes in mean arterial pressure during renal interstitial infusion of CV+PD (n=8)

有意な利尿は CV 投与期間中持続した。そして、9日目からのポストコントロール期にてほぼコントロール期に戻った (Fig. 2)。

Group 2 では、Group 1 と同様に、CV 投与第1日目(4日目)に MAP は 139 ± 7.1 mmHg (3日目) より 117 ± 8.6 mmHg と有意に低下し、5日目も有意に低下し続けた。6日目 PD を追加投与したところ、MAP は 131 ± 6.5 mmHg と5日目に比べ有意に上昇した。そして、PD 投与期間中 CV 単独投与期に比べ、MAP の有意な上昇が持続した。しかし、いずれも PD 投与期間中はコントロール期に比べ MAP は有意に低下していた。そして、9日目からのポストコントロール期にてほぼコントロール期に戻った (Fig. 3)。また、ナトリウムバランスは CV 投与第1日目に、 0.14 ± 0.06 mEq/day (3日目) より -0.13 ± 0.08 mEq/day と有意なナトリウム利尿が起こった。この有意な利尿は5日目も持続した。6日目 PD を追加投与したところ、ナトリウムバランスは -0.03 ± 0.05 mEq/day と5日目に比べ有意に変化した。そして、PD 投与期間中、CV 単独投与期と比べナトリウム排泄量は有意に低下した。しかし、いずれも PD 投与期間中はコントロール期に比べ有意にナトリウム排泄量は増加していた。そして、9日目からのポストコントロール期にてほぼコントロール期に戻った (Fig. 4)。

Group 3 では、CV 投与第1日目(4日目)に MAP は 142 ± 8.3 mmHg (3日目) より 120 ± 7.6 mmHg と有意に低下した。その後 CV 投与期間中、血圧の有意な低下は持続し、9日目のポストコントロール期にて MAP は 139 ± 8.1 mmHg とほぼコントロール期に戻った。この経時的変化

Daily Sodium Balance

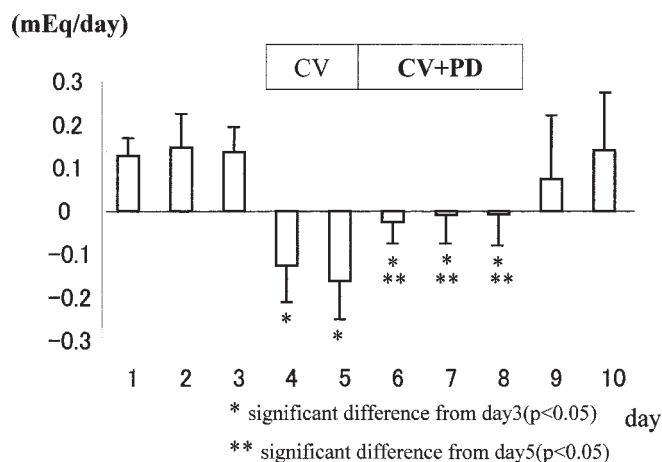


Fig. 4. Changes in daily sodium balance during renal interstitial infusion of CV+PD (n=8)

Blood Flow

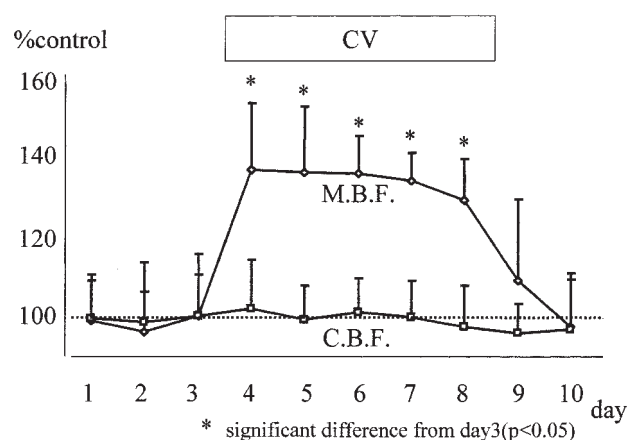


Fig. 5. Changes in renal medullary blood flow (MBF) and cortical blood flow (CBF) during renal interstitial infusion of CV (n=6)

は Group 1 の MAP の変化と同様であり、以下の Group 3 での血流 (MBF, CBF) 変化と Group 1 でのナトリウムバランス変化を経時的に比較検討することができる。

Group 3 での MBF は、CV 投与第1日目(4日目)に 0.82 ± 0.084 V (3日目) より 1.12 ± 0.137 V と有意に上昇した。その後 CV 投与期間中、MBF の有意な上昇は持続し、9日目からのポストコントロール期にてほぼコントロール期に戻った。CBF は全期間中有意な変化を示さなかった。なお、グラフにはそれぞれコントロール3日目に得られた値を 100% とし、その変化を表した (Fig. 5)。

Blood Flow

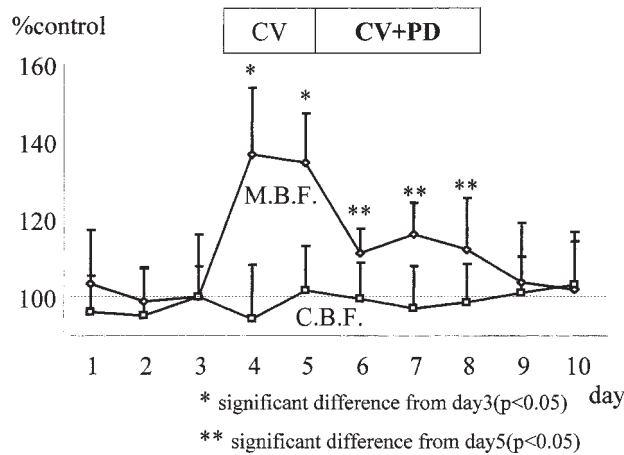


Fig. 6. Changes in renal medullary blood flow (MBF) and cortical blood flow (CBF) during renal interstitial infusion of CV+PD (n=6)

Group 4ではCV投与第1日目(4日目)にMAPは 138 ± 6.1 mmHg(3日目)より 114 ± 6.8 mmHgと有意に低下し、5日目も有意に低下し続けた。6日目PDを追加投与したところ、MAPは 128 ± 8.2 mmHgと5日目に比べ有意に上昇した。そして、PD投与期間中CV単独投与期に比べ、MAPの有意な上昇が持続した。しかし、いずれもPD投与期間中はコントロール期に比べMAPは有意に低下していた。そして、9日目のポストコントロール期では 142 ± 8.0 mmHgとほぼコントロール期に戻った。この経時的変化はGroup 2のMAPの変化と同様であり、以下のGroup 4での血流(MBF, CBF)変化とGroup 2でのナトリウムバランス変化を経時的に比較検討することができる。

Group 4でのMBFは、CV投与第1日目(4日目)に 0.82 ± 0.065 V(3日目)より 1.12 ± 0.141 Vと有意に上昇し、5日目も有意に上昇し続けた。6日目PDを追加投与したところ、MBFは 0.92 ± 0.051 Vと5日目に比べ有意に低下した。そして、PD投与期間中CV単独投与期に比べ、MBFの有意な低下が持続した。そして、9日目からのポストコントロール期にて、ほぼコントロール期に戻った。CBFは全期間中有意な変化を示さなかった。なお、グラフには、それぞれコントロール3日目に得られた値を100%としその変化を表した(Fig. 6)。

考 察

腎での体液量調節機能の低下は高血圧発症の重大な因子

といえる。特に腎髄質循環の低下は腎間質圧の低下を惹起し、尿細管でのナトリウムの再吸収を増加させ高血圧を発症させる¹¹⁾。近年、Cowleyらによりlaser-Doppler flowmetryを用いて、長期意識下ラットでの腎髄質血流量の測定が可能となり、腎髄質循環が尿細管でのナトリウム再吸収の重要な因子の一つと考えられるようになった¹²⁾。圧ナトリウム利尿においても腎髄質循環が重要な役割を果たすと考えられている。すなわち、腎灌流圧が上昇すると腎血流量(RBF)・糸球体濾過量(GFR)は変化せず、腎髄質内の血流量が上昇し腎間質圧を上昇させる。そして、尿細管でのナトリウム吸収を低下させることによりナトリウム利尿が起こるとされている¹³⁾。SHRにおいてもコントロールのWKYラットに比べ腎髄質循環の低下が報告されており、それが高血圧発症の一因と考えられている¹⁴⁾。

Angiotensin IIが腎血行動態に多大な影響力があることは周知のごとくであるが、その主な作用はAT1受容体を介してのものであり、AT2受容体の詳細な作用はいまだ不明である。しかし、AT2受容体ノックアウトマウスでは、基礎血圧の上昇、angiotensin II投与後の血圧過剰上昇などが認められることより、AT2受容体の血圧調節作用は、AT1受容体刺激による血管収縮作用に拮抗すると考えられている^{15,16)}。

本研究において、著者はCowleyらの方法により腎髄質血流量の測定を行い、腎髄質へ長期にわたりangiotensin II受容体拮抗薬を投与した。薬物の全身への影響を除くために、各薬物を大腿静脈ではなく腎髄質に直接投与した。本来ならば各薬物の血中濃度を測定し、全身への影響がないことを証明すべきであるが、本研究では各薬物の血中濃度は測定していない。しかし、同様な研究方法を用いたMattsonらの報告によると、同方法にて腎髄質に投与した薬物の全身循環血中への再分布の可能性は極めて低いと考えられる⁶⁾。また、本研究は、腎髄質への薬物直接投与のため1週間前に片腎を摘出している。Luらの報告によると、optical fibersを挿入された片腎と何も手術をされていない正常腎との間にGFR, RBF, ナトリウム排泄量, 尿浸透圧など変化はなかった⁷⁾。このことより、本研究の結果に片腎の影響は低いと考えられる。

Angiotensin II受容体拮抗薬はAT1受容体を遮断し、AT2受容体を刺激する。その効果により、腎髄質の血流は増加しナトリウム利尿が起こり、SHRにおいて降圧効果が認められた。しかし、その効果はAT2受容体拮抗薬投与にて減弱した。すなわち、腎髄質においてはAT1受容体での血管収縮作用と同様に、AT2受容体を介しての

血管拡張作用が認められたと考えられる。近年、この血管拡張作用においては血管内皮で産生された nitric oxide (NO)が重要であるとの報告がある¹⁷⁾。AT2 受容体刺激はブラジキニンを分泌させ、血管内皮にあるブラジキニン受容体を刺激し、NO/cGMP系を介し血管を拡張させる¹⁸⁾。これらの機序についての詳細は明らかではないが、そのほか、AT2 受容体刺激により何らかの物質が産生され、それがNO産生を増大させるなどの可能性も考えられる。Nakanishiらは、NO合成阻害薬である nitro-L-arginine methyl ester(L-NAME)のラットへの長期静脈投与にて、腎皮質の血流量は変化しないものの、腎髄質の血流量が有意に低下したと報告している¹⁹⁾。また、MattsonらによるとNOの産生は腎髄質のほうが皮質よりも亢進していると報告している²⁰⁾。すなわち、腎臓においてはNOの作用は髄質のほうが感受性が高いと考えられる。本研究において、AT1受容体拮抗薬では髄質血流量が増加し、AT1受容体拮抗薬+AT2受容体拮抗薬では血流に有意差がないことから、髄質においてはAT1受容体の血管収縮作用とAT2受容体の血管拡張作用は同等の作用を持つと考えられ、その理由として髄質におけるNOの感受性の高さが考えられる。

AT2受容体は、以前より胎生期に種々の組織に豊富に分布するものの、生後数日にて急激に減少し、成熟期には脳、子宮、副腎などに分布するのみとされていた²¹⁾。しかし最近、CowleyらはRT-PCR法にてラット腎に豊富にAT2受容体が認められたと報告している²²⁾。それによると、特に腎髄質の直血管にAT2受容体が豊富に認められており、これからもAT2受容体刺激により腎髄質血流量が増加する可能性が高いと推測される。本研究ではSHRを対象としており、本態性高血圧類似の病態と考えられる。正常血圧ラットにおいて本実験を行っていないものの、本研究の結果はSHRという実験動物の特殊性の可能性が高いと考えられる。これらの病態では腎髄質での相対的AT1作用の亢進およびAT2作用の低下が考えられ、AT1受容体拮抗薬投与によりそれらが是正され、髄質血流量が正常化したと考えられる。

高血圧症は数々の臓器障害を起す疾患であり、その中心的役割を腎臓が果たしている。BarberらはSHRにおいて、AT1受容体拮抗薬の降圧効果にAT2受容体作用が重要な役割を果たしていると近年報告している²³⁾。本研究においても、ナトリウム排泄に重要とされる腎髄質血流の調節に、AT2受容体作用が非常に重要な役割を果たしていることが認められた。腎臓の血行動態は高血圧において非

常に重要であり、AT2受容体刺激による血管拡張作用が本態性高血圧の成因にいかに関与してくるか、今後の研究が待たれる。

謝 辞

稿を終えるにあたり、直接ご指導をいただきました東邦大学内科学第2講座中西員茂助手、ご校閲を賜りました東邦大学内科学第2講座上嶋権兵衛教授に深く感謝の意を表します。

文 献

1. Griendling KK, Lassegue B, Alexander RW. Angiotensin receptors and therapeutic implications. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1996; 36: 281-306.
2. Horiuchi M, Akishita M, Dzau VJ. Recent progress in angiotensin II type 2 receptor research in the cardiovascular system. *Hypertension* 1999; 33: 613-21.
3. Endo Y, Arima S, Yaoita H, Tsunoda K, Omata K, Ito S. Vasodilation mediated by angiotensin II type-2 receptor is impaired in afferent arterioles of young spontaneously hypertensive rats. *J Vasc Res* 1998; 35: 421-7.
4. Cowley AW Jr, Mattson DL, Lu S, Roman RJ. The renal medulla and hypertension. *Hypertension* 1995; 25(4pt2): 663-73.
5. Hinojosa-Laborde C, Green AS, Cowley AW Jr. Autoregulation of systemic circulation in conscious rats. *Hypertension Dallas* 1988; 11: 685-91.
6. Mattson DL, Lu SH, Nakanishi K, Papanek PE, Cowley AW Jr. Effect of chronic renal medullary nitric oxide inhibition on blood pressure. *Am J Physiol* 1994; 266: H1918-26.
7. Lu SH, Mattson DL, Roman RJ, Becker CG, Cowley AW Jr. Assessment of changes in intrarenal blood flow in conscious rats using laser-Doppler flowmetry. *Am J Physiol* 1993; 264: F956-62.
8. Mattson DL, Lu S, Roman RJ, Becker CG, Cowley AW Jr. Relationship between renal perfusion pressure and blood flow in different regions of the kidney. *Am J Physiol* 1993; 264: R578-83.
9. Fenoy RJ, Roman RJ. Effect of volume expansion on papillary blood flow and sodium excretion. *Am J Physiol* 1991; 260: F813-22.
10. Roman RJ, Smits C. Laser-Doppler determination of papillary blood flow in young and adult rats. *Am J Physiol* 1986; 251: F115-24.
11. Cowley AW Jr, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 276/29: 1581-9.
12. Lu SH, Mattson DL, Roman RJ, Becker CG, Cowley AW Jr. Assessment of changes in intrarenal blood flow in conscious rats using laser-Doppler flowmetry. *Am J Physiol* 1993; 264: F956-62, 1993.

13. Roman RJ, Zou AP. Influence of the renal medullary circulation on the control of sodium excretion. *Am J Physiol* 265 : R963-76, 1993.
14. Roman RJ, Kaldunski ML. Renal cortical and papillary blood flow in spontaneous hypertensive rats. *Hypertension* 1988 ; 2 : 657-63.
15. Ichiki T, Labosky PA, Shiota C, Okuyama S, Imagawa Y, Fogo A, Niimura F, Ichikawa I, Hogan BLM, Inagami T. Effects on blood pressure and exploratory behaviour of mice lacking angiotensin II type-2 receptor. *Nature* 1995 ; 377 : 748-50.
16. Hein L, Barsh GS, Pratt RE, Dzau VJ, Kobilka BK. Behavioural and cardiovascular effects of disrupting the angiotensin II type-2 receptor gene in mice. *Nature* 1995 ; 377 : 744-7.
17. Carey RM, Jin X, Wang Z, Siragy HM. Nitric oxide : a physiological mediator of the type 2(AT2) angiotensin receptor. *Acta Physiol Scand* 2000 ; 168(1) : 65-71.
18. Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H. Angiotensin II type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilation. *J Clin Invest* 1998 ; 101 : 527-35.
19. Nakanishi K, Matton DL, Cowley AW Jr. Role of renal medullary blood flow in the development of L-NAME hypertension in rats. *Am J Physiol* 1995 ; 268 : R317-23
20. Mattson DL, Higgins DJ. Influence of dietary sodium intake on renal medullary nitric oxide synthase. *Hypertension* 1996 ; 27(3pt2) : 688-92.
21. Viswanathan M, Tsutsumi K, Correa FMA, Saavedra JM. Changes in expression of angiotensin receptor subtypes in the rat aorta during development. *Biochem Biophys Res Commun* 1991 ; 179 : 1361-7.
22. Miyata N, Park F, Li XF, Cowley AW Jr. Distribution of angiotensin AT1 and AT2 receptor subtypes in the kidney. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : F437-46.
23. Barber MN, Sampey DB, Widdop RE. AT2 receptor stimulation enhances antihypertensive effect of AT1 receptor antagonist in hypertensive rats. *Hypertension* 1999 ; 34(5) : 1112-6.