

特別講演

内分泌学の最近の進歩

東京女子医科大学 医学部 第二内科学

出村 デ・ムラ 博・成瀬 ヒロシ ナルセ ミツヒデ
光栄・今城 トシヒロ イマキ

(受付 平成11年1月8日)

内分泌（ホルモン）の概念の変遷

—神経、内分泌、免疫系の相関—^{1,2)}

20世紀の初頭英國の Starling & Behring (1905) はセクレチンとガストリンによりホルモン（ギリシャ語の horomoaoi<刺激する>）の概念を初めて明らかに記載した。今日ではホルモンにはこの古典的な内分泌（endocrine）のほかに傍分泌（paracrine）と自己分泌（autocrine）などの形式が生理的ならびに病態の修飾に重要であることが詳細に解明されつつある。

次に神經-内分泌-免疫系の相関については、図1に示すように、病原体の侵入は免疫細胞で感受されサイトカイン（IL-6, IL-1, TNF- α など）とエン

ドトキシン（LPS）の分泌が促され、視床下部や下垂体で感受され、CRHやACTHの分泌を促し、神經-内分泌へと情報がバトンタッチされる（図1）。情報はさらに副腎皮質へと伝えられ、グルココルチコイドの分泌を促し、抗炎症作用を発揮する。なお、これらの機構には局所におけるサイトカイン（C）も関与している。

神經系から分泌される情報としては、神經伝達物質、内分泌系からはホルモンが、免疫系からはサイトカインが分泌される（図2）。しかし神經伝達物質の多くはホルモンそのものであり、免疫系から多くのホルモンや神經ペプチドなど分泌さ

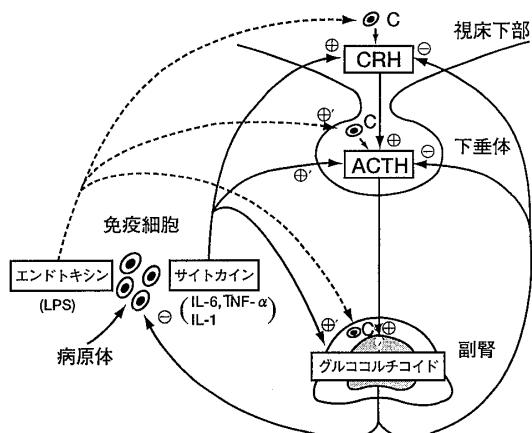


図1 炎症時の視床下部-下垂体-副腎皮質系の賦活化のメカニズムとフィードバック機構

C: 局所で產生されるサイトカイン, +: 促進, -: 抑制。

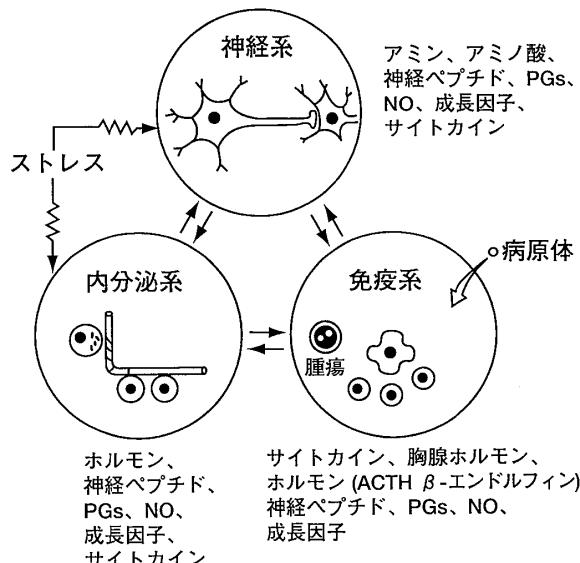


図2 神經、内分泌、免疫系の情報伝達の調節と情報伝達物質

Hiroshi DEMURA, Mitsuhide NARUSE and Toshihiro IMAKI [Department of Medicine, Institute of Clinical Endocrinology, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine]: Recent progress in hormone research

表1 CRF受容サブタイプ

	分布	作用	Ligand
1型(R1)	下垂体前葉 中枢神経 (大脳皮質, 扁桃核, 視床下部, 小脳)	ACTH分泌促進 不安惹起, 覚醒 高次機能, LTD	CRF
2型(R2)	中枢神経 (中核, 視床下部 VMH)	摂食抑制	Urocortin Sauvagine Urotensin-1
	血管, 心臓 脈絡叢	血管拡張 心収縮促進	

れており、ホルモンの受容体の存在も明らかにされている。このような事実から神経伝達物質もサイトカインも広義のホルモンといつても過言ではなく、これらは互いに相関をとりながら生体の恒常性の維持に働いている液性因子である。

ホルモンの5つの働き

従来ホルモンには4つの主な働きとして、①生体の恒常性の維持(個体維持), ②生殖(種属維持), ③成長と発育, ④エネルギーの産生と蓄積が挙げられている。著者は⑤の働きとして、心の支配を挙げたいと思う。

ここでは①に関連して、ストレス機構の分子生物学的解明、②として話題となっている内分泌搅乱化学物質(環境ホルモン), ③, ④については最近発見された肥満抑制因子(レプチンなど)について述べる。さらに内分泌代謝学が循環器学や腎臓病学と互いに関連をもちながら重要な役割りを演じている血管作動物質(ホルモン)について、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の研究の最先端にふれることにする。

ストレス機構の分子生物学的解明

—CRFを中心として—^{2)~5)}

生体がストレスにさらされると、視床下部の室傍核に存在する corticotropin-releasing factor(CRFまたはCRH)産生細胞が活性化され、CRFが下垂体門脈血中に分泌され、下垂体前葉からACTHの分泌を促進する。ACTHは循環血中に放出され、副腎に到達し、副腎皮質から glucocorticoidの分泌を促進する。この反応は生体の生存に必須のものであるが、CRFはこの視床下部-下

垂体-副腎系の反応に中心的な役割を担っている。

CRFは視床下部-下垂体副腎系の活性化のみならず、様々な中枢神経作用をもつことが知られている。CRFをラットの中枢神経内に投与すると、摂食の低下、性行動の抑制、血圧・心拍数の増加、ストレス行動の惹起、覚醒(不眠)など、ストレス類似の反応を引き起こすことが報告されている。これらは、下垂体や副腎を摘出したラットでもみられることから、CRFは直接中枢神経内に作用して、ストレス類似の反応を惹起すると考えられている。

CRFの作用はCRFが特異的な受容体に結合することにより発現する。CRF受容体は7回膜貫通型のG蛋白共役型の受容体であるが、これまで、表1に示すように1型、2型の2つのサブタイプがクローニングされている。このうち、下垂体-副腎系の反応やストレス反応に関与しているのは1型受容体と考えられている。1型受容体は下垂体前葉や大脳皮質、扁桃核、視床下部、小脳などの中枢神経系に広く分布しており、先に述べたようなCRFの広範な中枢作用はこの1型受容体を介して発現すると考えられる。

CRF1型受容体の発現がストレスで変化するか否かを検討したところ興味ある成績が得られた。CRF1型受容体はCRFの産生細胞の存在する視床下部室傍核にはほとんど発現していない(図3左)。しかし、図3右に示すように、ストレスをかけたり、CRFを脳室内投与すると、室傍核(PVN)にCRF1型受容体が極めて速やかに誘導されることを私達は見出した。室傍核はストレス

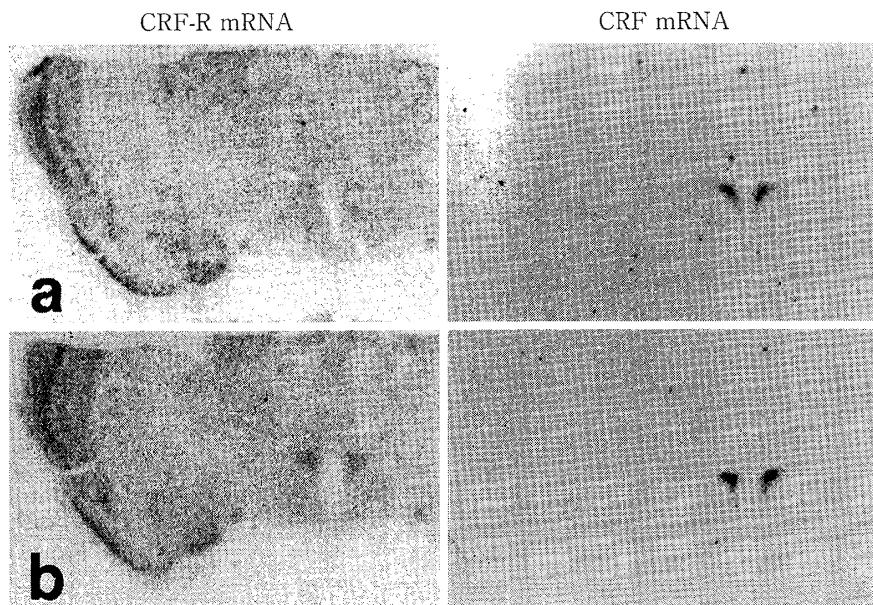


図3 ストレスおよびCRFの脳室内投与によるCRF 1型受容体の発現

Imaki T et al : Mol Brain Res 38 : 166,1996 より引用.



図4 CRFが関与していると考えられる疾患

に対する視床下部-下垂体-副腎系の反応に重要な役割をもつ部位である。ストレスによるCRF 1型受容体発現の up-regulation は、ストレス下でもストレス応答を減弱させない方向に働くのではないかと推測している。

以上述べたように、中枢神経に広く存在し、ストレス反応に中心的な役割を担っているCRFは図4に挙げたような疾患への関与が報告されている。うつ病、神経性食欲不振症、不安神経症、パニック症候群などストレスに関連の深い精神神経疾患では、視床下部や扁桃などの辺縁系のCRFの働きが亢進していると考えられており、アルツハイマー病では大脳皮質でのCRFの作用が低下していることが、極く最近 Behan らにより報告さ

れた。もし、CRFの作用を抑える薬剤が開発されれば、CRFの作用が亢進しているこれらの疾患の治療薬として臨床的に応用されることが期待される。

実際、この数年間に非ペプチド性のCRF受容体拮抗薬が複数の製薬会社で次々と開発され、近々臨床応用されようとしている。そこで、次にCRF受容体拮抗薬の基礎的検討とその臨床応用について述べる。

CRFは41個のアミノ酸からなる分子量約5,000のポリペプチドホルモンである。図5に最近、米国ファイザー社で開発・合成されたCP-154, 526の構造式を示す。CP 154, 526はピリミジン骨格をもつ低分子の化合物で、CRFとはその化学構造は全く異なるが、CRF 1型受容体に特異的に結合し、CRFの作用を抑える強力な拮抗薬である。低分子量の化合物であることから、末梢投与、特に経口投与でも体内に吸収され、更に血液-脳関門を通過し、中枢神経内に到達することができる。著者らは、このCP 154, 526をラットの腹腔内に投与し、ストレス後のACTHの分泌反応に及ぼす影響を検討した。CP 154, 526 10 mg/kgの投与はACTHの基礎分泌には全く影響を与えたかったが、ストレス後のACTHの増加反応を有意に抑制

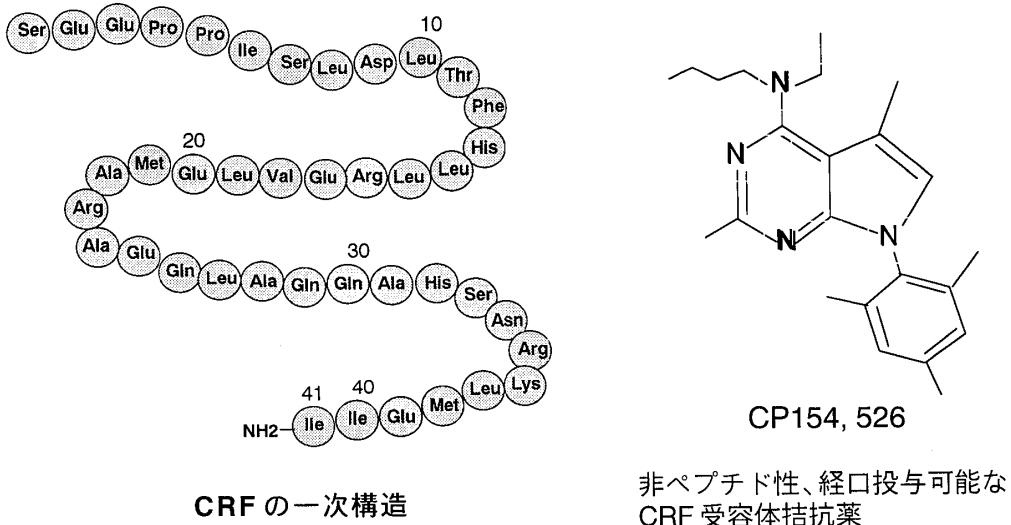


図 5 CRF 受容体拮抗薬

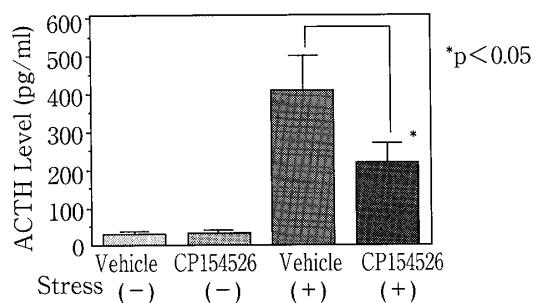


図 6 ストレス後 ACTH 分泌の CRF 拮抗薬 (CP 154, 526) による抑制

した (図 6)。

表 2 に CRF 受容体拮抗薬の臨床応用についてまとめた。CRF 受容体拮抗薬はこれまで述べたように、不安惹起などの CRF の作用を抑制することから、まず、抗不安薬として用いられることが期待される。また、うつ病や神経性食欲不振症で CRF の過剰分泌がその病態に関与しているため、

抗うつ薬などに用いられる可能性もある。ACTH の過剰分泌も抑制することから、Cushing 病や Nelson 症候群など ACTH の過剰分泌のみられる疾患の内科的治療に効果があることも期待される。さらに、ここではとりあげないが、CRF はリンパ球など炎症細胞や炎症組織で発現し、炎症を促進する作用があることから、CRF 受容体拮抗薬は抗炎症薬としての応用も期待されている。

最後にストレスに対する生体防御機構として、細胞レベルで著者らが、熱ショック蛋白 (heat shock protein: HSP) について検討した結果について述べる。ヒト末梢血リンパ球を用い DNA, RNA を分離抽出し、第 6 染色体上に存在する HSP を調べたところ、HSP90 mRNA は感染症や悪性腫瘍などで増加していることがまずわかった。次に HSP 70 mRNA については、健常者および大多数の疾患で 447 bp の PCR 産物が得られたが、うつ

表 2 CRF 受容体拮抗薬の臨床応用

CRF の作用 (R1)		CRF 受容体拮抗薬適応疾患
中枢神経系	不安惹起・ストレス反応	抗不安薬
	摂食低下	(過敏性腸症候群、ストレス潰瘍)
	うつ	抗うつ薬
HPA 系	ACTH 分泌促進	Cushing 病 Nelson 症候群
末梢組織	炎症促進作用	抗炎症薬 抗リウマチ薬

表3 HSP 70 mRNA coding region (Primer No. 3 and 4) の PCR 解析



	447bpのみ	285bpのみ	両者とも
健常者	10	0	0
うつ病	0	20	1
ネフローゼ症候群	2	16	1
その他の病気	26	0	0

病 (major depression) 21例中20例、ネフローゼ症候群19例中16例と極めて高率に447 bp や短い285 bpなどの異常なPCR産物が得られた(表3)。このような構造異常は、正常リンパ球を42℃に加熱したときにもみられることも明らかにした。種々のストレスに関連した後天的因子によるmRNA転写の変化によって生じたものであると推測され、ストレスマーカーの有力な候補となると考えられる。

内分泌搅乱化学物質 —環境ホルモン—^{6)~9)}

1996年1月にTheo Colbornは2人の共著者と共に「Our Stolen Future(奪われし未来)」を出版し、種々の化学物質や合成ホルモンが、内分泌系のうち、主に性腺系に影響し、人類を含めた生物の種属維持を危うくすると警鐘を発した。たちまち全世界の注目を浴び、このような化学物質は本邦でも俗称、環境ホルモンとして一躍有名となり、他にもいくつかの呼称が冠せられたが、内分泌搅乱化学物質と統一することが提案され、これに従うこととなった。

表4に主な内分泌搅乱化学物質と利用分野を示したがその中でも、ごみの低温処理で大量に発生するダイオキシン、BPAやPCBなどが大きな問題となっている。

内分泌搅乱化学物質はエストロゲンまたはアンドロゲン受容体にやや異なる機序で作用して異常を生ずるが、図7はエストロゲンについてシーマ的に表現したものである。

表4 主な内分泌搅乱化学物質

化学物質名	利用分野
・アトラジン・アミトール	
・DDT *・エンドサルファン	除草剤・殺虫剤
・ヘキサクロロベンゼン*	
・ノニルフェノール	界面活性剤
・ビスフェノールA(BPA)	エポキシ樹脂の原料
・有機スズ*	船底の塗料成分
・PCB *	電気絶縁物の成分
・ダイオキシン	廃棄物処理過程で発生
・2-ブロモプロパン	フロンの代替物質

*は国内での使用禁止、制限のある化合物(1997年7月13日付「日本経済新聞」より)

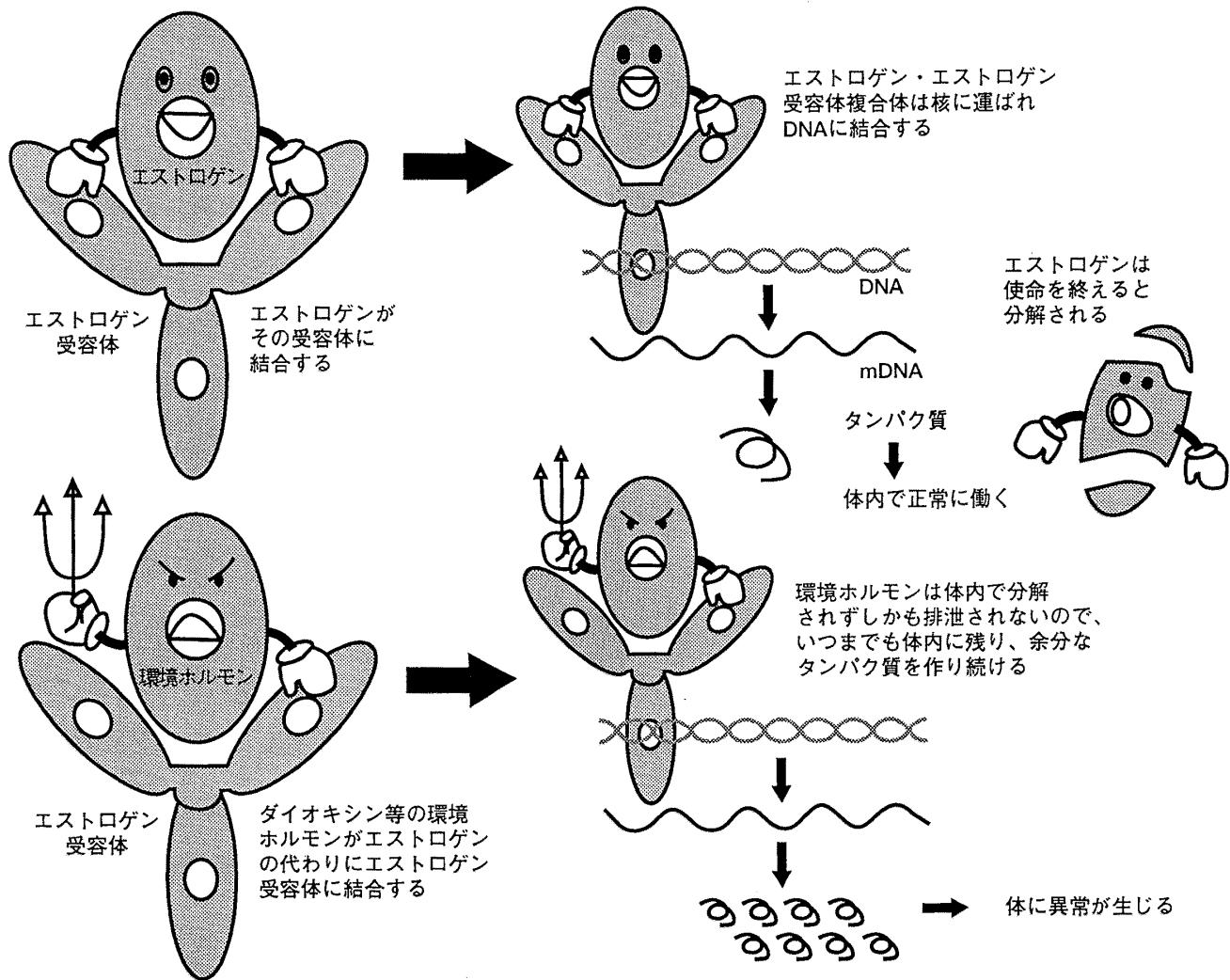
内分泌搅乱化学物質によって生ずる主な異常としては、①外性器、性行動の異常；ワニのペニスの縮少化、巻貝の雄の雌化(両性具有)、レズビアンカモメ、インポセックス(雌の雄化)、恋愛儀式や巣づくり異常など、②成人男子；精子数の減少、精液濃度低下、精子奇型など、ちなみに正常な性行為によって、妊娠するのに必要な精子の基準(WHO)は「1 ml当たり2,000万個以上で、半分以上が正常な運動を示すこと」、③成人女性；子宮癌、子宮内膜症、乳癌の発生、④甲状腺系では甲状腺腫、血中T4の低下、TSHの上昇、⑤副腎；未知のオーファンレセプターとの作用などが挙げられている。ちなみにオーファンレセプターは胎盤、心臓や脳神経などにも存在し器官形成に必須の役割を担うことが示唆されているので、内分泌搅乱化学物質の標的は多様であり、その潜在的作用は今後さらに明らかにされるべき問題である。

内分泌搅乱化学物質は体内に蓄積されるところから、食物連鎖によって生物濃縮が起こる。動物ではとくに脂肪組織への蓄積が多く、クジラやイルカではヒトの2倍のPCBを脂肪内に含有している。

なおわが国でも、環境庁、科学技術庁や厚生省が中心となって、内分泌搅乱化学物質への取り組みが積極的に行われつつあり、日常生活においての注意なども喚起されつつある。

脂肪内分泌代謝学 —レプチンを中心にして—^{10)~12)}

ホルモンの5つの主な働きの4番目は、エネル



ギーの产生と蓄積である。この働きに関連して最近最も注目を集めているのは、1994年にFriedmanらによってob/obマウスの脂肪組織より発見された167個のアミノ酸よりなる食欲抑制ペプチドであるレプチン（ギリシャ語では“痩せた”を意味する）である。

レプチンは他の遺伝性肥満ラットや高カロリー食ラットでも血中値が著増している。血中に放出されたレプチンは恐らく視床下部に働き、主にニューロペプチドYを介して食物の摂取を抑制すると同時に、エネルギーの消耗を促す。視床下部にはレプチン受容体が存在し、脳室近辺の脈絡叢よりレプチン受容体がクローニングされその異常も解明されたが、レプチンの視床下部への作用

機序については未解明な問題点もある。

表5にレプチン生合成・分泌を支配する因子を示す。このうち体脂肪量と血中レプチン値との相関と、性差（男＜女）を図8に示す。絶食、低カロリー食、飢餓や神経性食欲不振症では血中レプチン値は低下する。感染（病原体侵入）によって免疫細胞から視床下部へ送られる信号（IL-1やTNF- α などのサイトカイン）が、レプチンの促進因子であることは臨床的事実と合致する。

ここでレプチンに関する京大第二内科の最近の研究成果について紹介する。第一は胎盤がレプチンを産生しており、胎児の発育や胎盤機能をコントロールしており、一方、脂肪組織から分泌されたレプチンの視床下部、下垂体系を介したLH,



図8 血漿レプチン値と体脂肪量との相関、男女差

FSH やプロラクチンの分泌に影響を及ぼしている可能性である(図9)。第二は彼らが作製したレプチン・トランスジェニックマウスにおける病態生理である(図10)。レプチンの主要産生器官である脂肪組織が減少して、体重が著しく低下するが、肝からのレプチン分泌が増し、一方では視床下部に働いて、摂食量を減少させ、エネルギーの消耗については筋肉細胞に直接作用してブドウ糖代謝を促進することも関与していることを示唆している。

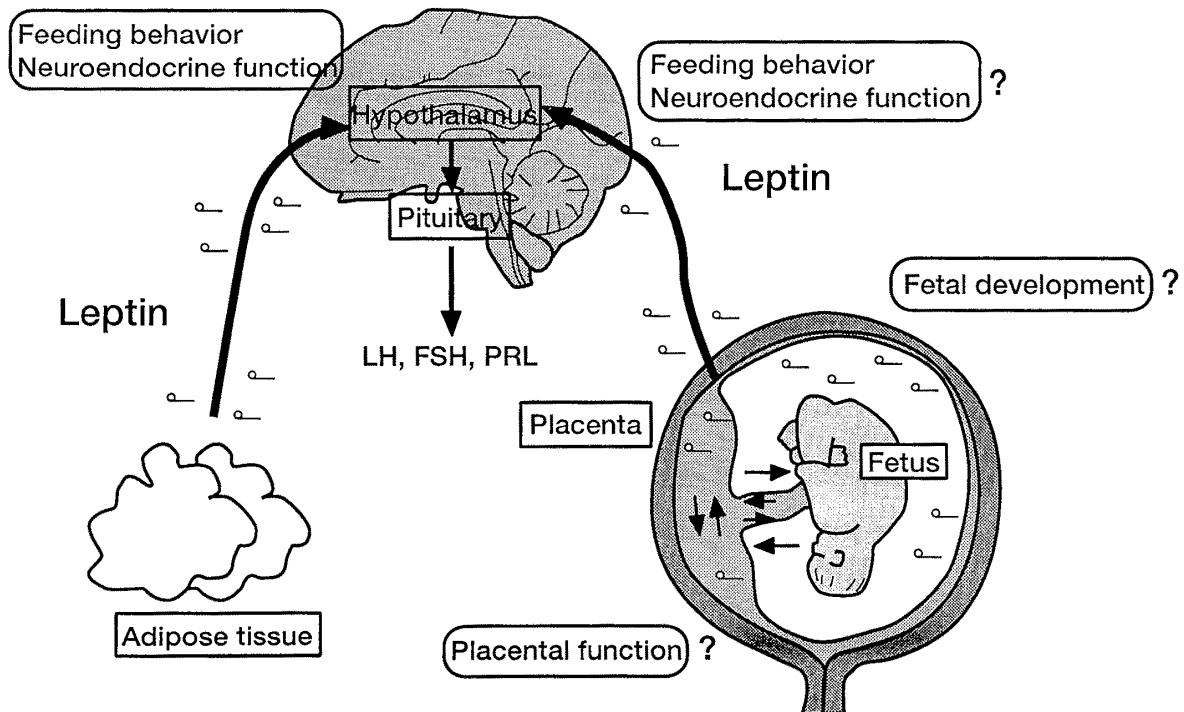
表5 レプチンの生合成・分泌を調節する因子

○体脂肪量	
○性差	男<女
○日内変動	日中<夜間
○摂食量	(高カロリー食↑, 絶食↓, 飢餓↓)
○ホルモンおよび生理活性物質	
(促進因子)	(抑制因子)
ニューロペプチド Y	カテコラミン
グルココルチコイド	チアゾリジン誘導体
TNF α	cAMP
IL-1	β_3 アドレナリン
リポ多糖	受容体アゴニスト
インスリン	

TNF α : tumor necrosis factor α , IL-1: interleukin 1.

る。

レプチンは既述の他に多彩な生理作用があり、脇に働いてインスリン感受性を修飾し、視床下部を介して交感神経活動を亢進させカテコールアミンの分泌を促し、体温上昇、O₂消費量の増加などを起こす。CRH-ACTH系は抑制するが、他の前葉ホルモン、とくにゴナドトロピンの分泌には促進的に働いて、子宮重量を増加させ、二次性徴の早

図9 レプチンと胎盤、性腺系
小川ら、1998より引用

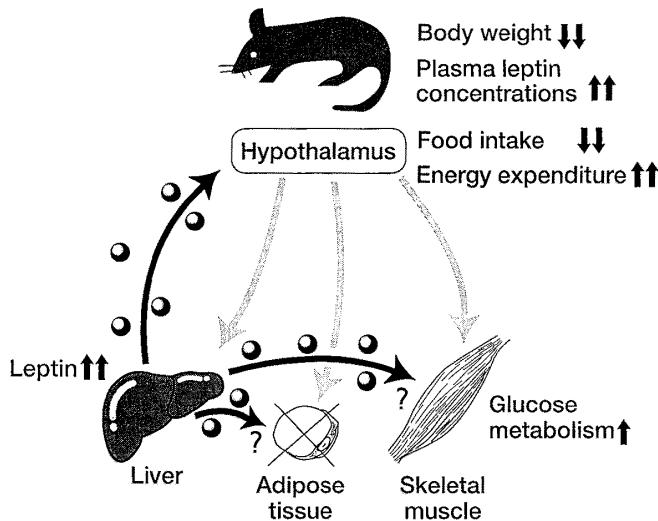


図10 レプチントランスジェニックマウスにみられる変化
小川ら, 1998 より引用

期発来, 性周期回転の加速化などをもたらす。

以上のようにレプチニンの生理作用は確立されたが, 肥満の病態生理をレプチニンから説明し切れない点も数多く残されている。ただレプチニン遺伝子やレプチニン受容体遺伝子変異に基づく肥満家系が, パキスタン, トルコや北アフリカのカビル族などに発見されている。

ここで問題になるのは, ヒトの肥満におけるレプチニン抵抗性の多様性であり, ①レプチニンの中枢への移行システムの異常, ②レプチニン受容体のシグナリングの異常として受容体の遺伝子異常, 受容体の脱感作, ダウンレギュレーション, ③受容体以降の情報伝達系の異常などが考えられる。さらに将来の夢としては, レプチニンを中心とした, 病態に応じた治療法の開発なども考えられる。

心血管内分泌代謝学の進歩^{[13]～[18]}

従来血液を送り出すポンプあるいは血液の通路として考えられてきた心臓, 血管系が, 各種のホルモンを分泌する内分泌臓器であることが明らかとなったことは, 内分泌学における近年の大きな進歩で, 心血管内分泌代謝学という新しい学問の領域として飛躍的な発展を遂げている。このうち, 心臓の心房からは ANP が, 心室からは BNP が分泌される。

各々腎での強力な Na 利尿作用, 血管平滑筋の

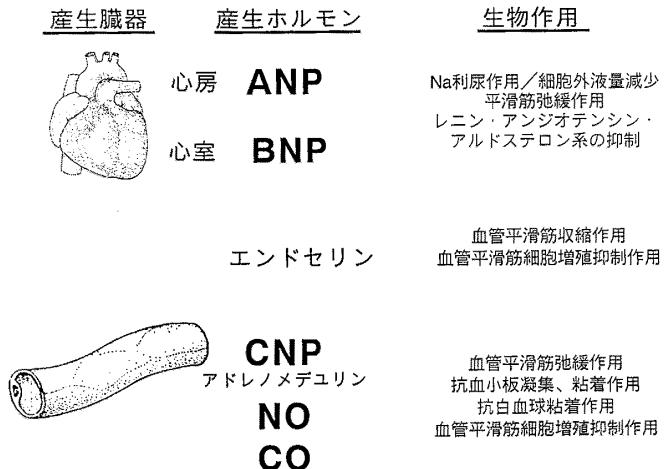


図11 心血管作用ホルモンと生物作用

弛緩作用, 降圧作用に加えて, レニン分泌の抑制, アンジオテンシン II 作用 (血管収縮, アルドステロン分泌, 飲水, 交感神経系の活性亢進など) の阻害などを介して多様な生物作用を発現し, 循環動態, 血圧, Na 代謝の恒常性維持に関与する(図11)。

各々対応する部位での血行動態的な負荷を反映して合成, 分泌が促進されるが, 具体的には高血圧, 心不全, 腎不全などにおいて血中濃度の増加を認め, 負荷の質的, 量的 (重症度) 診断に有用である。さらに, その作用の多様性から recombinant ANP が心不全の治療薬として臨床に用いられている。

1. 血管内皮由来生理活性因子の意義

血管壁, 特に血管内皮も多様な生理活性ホルモンを産生する内分泌臓器である。その代表が, 血管収縮, 血管平滑筋の増殖作用を有するエンドセリンや, 血管拡張, 血管平滑筋の増殖抑制作用を有する一酸化窒素 NO である。

前者は高血圧, 心不全などにおける病態生理学的関与が指摘されているが, 近年になり経口投与可能な受容体拮抗薬が開発され, 臨床応用が期待されている。一方, NO はエンドセリンに拮抗的に作用し, 血管レベルでの恒常性維持に関わるとされている。臨床的にはニトロ製剤が生体内で代謝される際に産生され, 冠血管などの拡張に寄与するが, それ自体はフリー・ラジカルであり, 感染, 炎症, エンドトキシンなどにより多量に産生され

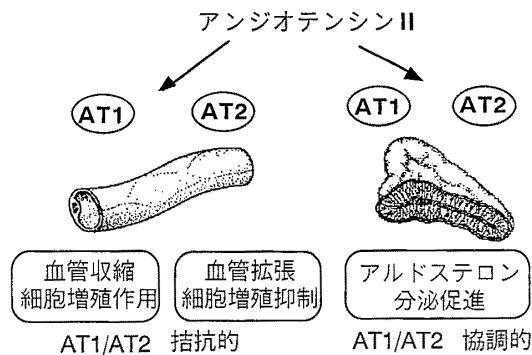


図12 アンジオテンシン受容体のサブタイプと生物作用

てショック、臓器障害の原因ともなり得る。

この他、血管内皮からは血管拡張性のCNP、アドレノメデュリン、一酸化炭素COも産生され、極めて多様な生物機能を発現する。血管はすべての組織に分布し、かつ全体としての細胞数も多いことから、生体の機能、恒常性維持において極めて重要な役割を担うといえる。

2. レニン・アンジオテンシン系の進歩

1) アンジオテンシン受容体に関する研究

レニン・アンジオテンシン系の研究は長い歴史を有するが、近年、その受容体の構造の解明により急速な進歩をとげている。アンジオテンシン受容体には図12に示した少なくとも2種のサブタイプ、すなわちAT1とAT2が存在する。

アンジオテンシンIIの主要な生物作用である血管収縮作用、副腎からのアルドステロン分泌作用は主にAT1受容体を介して発現する。AT2受容体は胎生期に一過性に発現することから、発生過程での役割が示唆されているが、最近になり、AT1の作用を多様に修飾していることが明らかにされている。すなわち、心臓や血管壁ではAT2はAT1の血管収縮作用、血管平滑筋細胞の増殖作用に拮抗的に作用するのに対して、副腎においてはAT1を介する作用に協調的に機能していることが明らかとなっている。

2) 新しいアンジオテンシンII生成酵素・キマーゼの発見

アンジオテンシンIをアンジオテンシンIIに変換する酵素としてはアンジオテンシン変換酵素

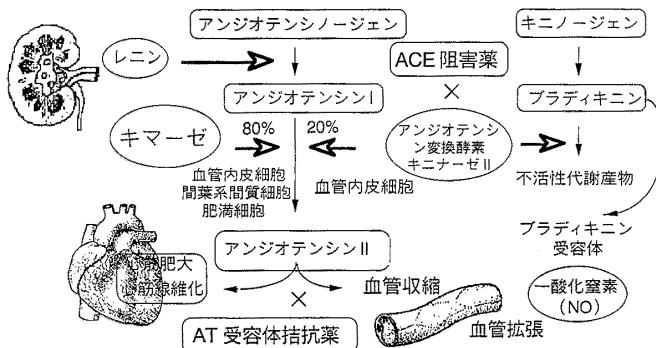


図13 新しいアンジオテンシンII生成酵素キマーゼの働き

が代表的で、本酵素は同時に血管拡張性のブラディキニンをも分解する。しかしながら近年になりキマーゼという新たな酵素が発見された(図13)。

この酵素は血管内皮細胞、間葉系間質細胞、肥満細胞に存在し、アンジオテンシンIIを産生するが、特に心臓ではアンジオテンシンIIの約80%が本酵素によるとも報告されたことから、心肥大、心筋の線維化におけるレニン・アンジオテンシン系の役割とその治療に際して重要な意義を有する。

3) 生物活性を有するアンジオテンシフラグメント(図14)

近年、アンジオテンシンIIに加えて生物活性を有する代謝産物が注目されている。アンジオテンシンIIはアミノペプチダーゼによりN末端側からアミノ酸が切れてアンジオテンシンIII、さらにアンジオテンシンIVとなる。後者は受動的回避の習得、記憶促進、脳血流増加などの中枢作用、アンジオテンシンIIによる心肥大の抑制、血管壁におけるbFGFによるDNA合成促進、弱い昇圧作用など多様な生物活性を有する。また、アンジオテンシンIからそのC末端のアミノ酸が切れたアンジオテンシン1-7もバゾプレッシン分泌、記憶力の増強、内皮依存性血管拡張(PG, NO産生)、降圧作用、水・ナトリウム利尿、血管平滑筋細胞の増殖抑制など多様な作用を示す。

これら生物活性を有するフラグメントの発見は今後、レニン・アンジオテンシン系の生体内にお

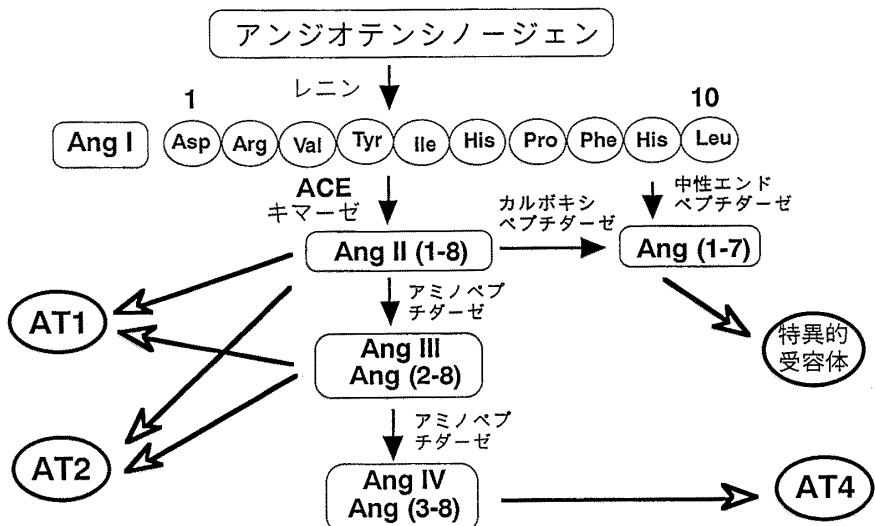


図 14 生物活性を有する新しいアンジオテンシンフラグメント

ける役割を理解する上で重要な意義があるといえる。

4) アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬の臨床応用

アンジオテンシン受容体研究の進歩と平行して特異的な拮抗薬が開発されつつある(図13)。特にAT1受容体拮抗薬は臨床的に応用され降圧剤としての有用性が確認されている。さらに、アンジオテンシン変換酵素阻害薬のみでは局所のキマーゼにより産生されるアンジオテンシンⅡの作用を阻害できないと考えられ、それゆえ受容体レベルで阻害するAT1拮抗薬が臓器保護の観点からより優れている可能性が示唆されている。しかしながら、本剤の投与はAT1以外の受容体を介する作用を増強することとなり、その意味で今後、AT2受容体などの機能の解明が望まれる。

文 献

- 1) 井村裕夫：神経内分泌・免疫系の相関。「神経内分泌免疫学」(井村裕夫, 堀 哲郎, 村松 繁編) pp 1-4, 朝倉書店, 東京 (1993)
- 2) 出村 博：ストレス反応、「情動とホルモン」(伊藤眞次, 熊谷 朗, 出村 博編) pp 15-41, 中山書店, 東京 (1997)
- 3) 出村 博：副腎皮質刺激ホルモン放出ホルモン(CRH)、「情動とホルモン」(伊藤眞次, 熊谷 朗, 出村 博編) pp 107-130, 中山書店, 東京 (1997)
- 4) 出村 博：ストレス機構の分子生物学的解明。(第68回日本内分泌学会学術総会長講演) 日内

会誌 72 : 1-6, 1996

- 5) 出村 博, 今城俊浩：CRH受容体. 生体の科学 48 : 433-435, 1997
- 6) Colborn T, Dumanoski D, Myers JP : Our Stolen Future(奪われし未来). 翔泳社, 東京 (1997)
- 7) 立花 隆：環境ホルモン入門. 新潮社, 東京 (1998)
- 8) 北條祥子：よくわかる環境ホルモンの話. 合同出版, 東京 (1998)
- 9) 高杉 進, 香川不二雄, 伊藤直樹ほか：第6回日本内分泌学会ステロイドホルモン分科会. シンポジウム「環境ホルモン」. 日内会誌 74 : 512, 1998
- 10) 細田公則, 小川佳宏, 中尾一和ほか：肥満遺伝子産物(レプチニン)の生理作用と肥満における意義. 現代医療 29 : 1003-1008, 1997
- 11) 中尾一和, 小川佳宏 : Personal communication. 1998
- 12) 西村治男, 細田公則, 小川佳宏ほか : ob 遺伝子とその異常. ホルモンと臨 45 : 159-164, 1997
- 13) Rosenzweig A, Seidman CE : Atrial natriuretic factor and related peptide hormones. Annu Rev Biochem 60 : 229-255, 1991
- 14) Inagami T, Naruse M, Hoover R : Endothelium as an endocrine organ. Annu Rev Physiol 57 : 171-189, 1995
- 15) Chiu AT, Herblin WF, McCall DE et al : Identification of angiotensin II receptor subtypes. Biochem Biophys Res Commun 165 : 196-203, 1989
- 16) Urata H, Kinoshita A, Misono KS et al : Angiotensin-forming pathways in normal and failing heart. Circ Res 66 : 883-890, 1990
- 17) De Gasparo M, Husain A, Alexander W et al : Proposed update of angiotensin receptor nomen-

- clature. Hypertension **25** : 924-927, 1995
- 18) **Timmermans PBMWM, Carini DJ, Chiu AT et al** : Angiotensin II receptor antagonists: from dis-
-
- covery to antihypertensive drugs. Hypertension **18** (Suppl III) : 136-142, 1991