

特集：腎臓学 この一年の進歩

腎と高血圧

伊藤 貞嘉

はじめに

高血圧と腎臓の関係を論ずる際には、常にレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAAS)系と塩が主役となる。2008年はこのなかでもレニン阻害薬の臨床試験が発表され注目をあびている。2008年の腎臓と高血圧についての主なトピックを以下に述べる。

レニン・アンジオテンシン系

以前、レニンはアンジオテンシノゲンからアンジオテンシン(Ang) Iを産生する酵素であり、また、プロレニンはレニンの前駆体であり活性はないものと考えられていた。プロレニンは産生された後 constitutive に分泌されるが、活

性型レニンは顆粒に蓄えられ、開口分泌によって分泌される。ヒトでは血漿に存在するレニンの90%以上がプロレニンで、活性型レニンはほんの数%である。以前から糖尿病では、プロレニンの割合が高くなり、また、血中プロレニン濃度と糖尿病性臓器障害が関連することが知られていた。2002年、Nguyenらによりレニンやプロレニンに結合する1回膜貫通型蛋白が同定されるに至り大きな展開がみられるようになった¹⁾。この蛋白は(プロ)レニン受容体と命名された(略して(P)RR)。プロレニンは(P)RRと結合することにより3次元構造が変化し、それまで覆われていた酵素活性中心が表に現われ、アンジオテンシノゲンからAng Iを産生するようになる(図1)^{2,3)}。また、活性型レニンが(P)RRに結合するとその酵素活性が数倍に亢進する。また、この受容体が活性化されると、細胞内シグナルが活

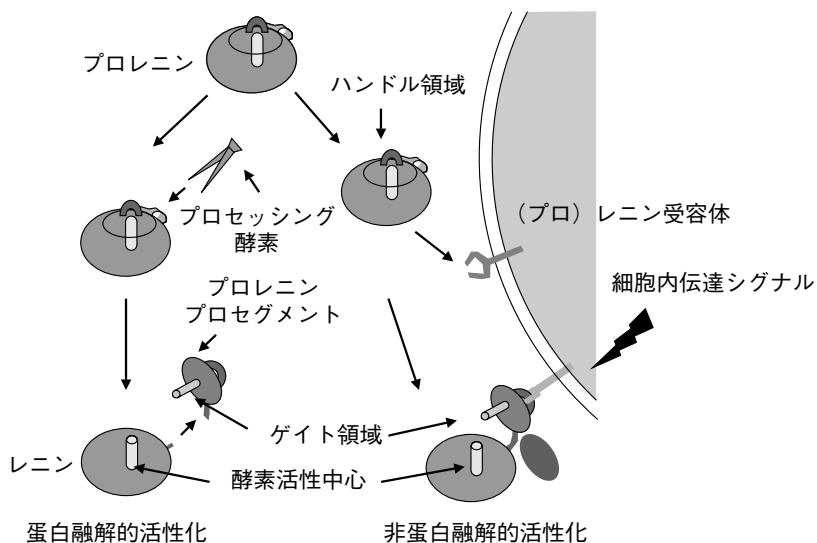


図1 プロレニン活性化と(プロ)レニン受容体(文献2より引用)

性化され、細胞増殖や線維化が促進される^{2~5)}。

レニンを直接阻害しようという試みはレニンの発見以後長い間続けられてきたが、アリスキレンは臨床的に使用可能な初めてのレニン阻害薬である⁶⁾。その降圧効果は ACE 阻害薬や ARB とほぼ同等であるが、腎血流の増加作用は ACE 阻害薬や ARB を凌ぐものである⁷⁾。また、腎血流増加作用は 48 時間以上も継続する。その理由は、アリスキレンが腎臓内に蓄積し血中から消失した後でも腎組織内に残るためかもしれない。アリスキレンはレニン顆粒に蓄積することが報告されているが⁸⁾、腎組織内に蓄積する機序は不明である。

現在、アリスキレンを用いた臨床試験が進行中であるが、2008 年、糖尿病性腎症における成績が報告された⁹⁾。この試験はすでにロサルタン(100 mg/日)で治療されている 2 型糖尿病による腎症患者にアリスキレンまたはプラセボを追加投与し、尿中アルブミン排泄量の変化を観察したものである。アリスキレンはアルブミン排泄量を 20% 減少させ、ARB に併用する有用性が示された。

アリスキレンはレニンの活性中心に結合して Ang I の産生を抑制するが、プロレニンまたはレニンが(P)RR に結合することは阻止できない。したがって、(P)RR が活性化することによる有害な作用を抑制できない。しかし最近、アリスキレンは(P)RR の発現を抑制する可能性が示されている¹⁰⁾。この機序として、アリスキレンの投与に伴って増加したレニン・プロレニンが(P)RR の発現を抑制するフィードバック機構があると考えられている。したがって、アリスキレンは Ang I の産生抑制のみならず、(P)RR の活性化による有害作用も抑制する可能性がある。今後の検討が待たれる。

ACE 阻害薬や ARB には臓器保護効果があることが知られている。また、高血圧発症の時期にこれらの薬剤を投与すると、その後中止してもその効果が残ることが報告されている。Ishiguro らは、すでに高血圧を発症している 16 週齢の SHR に ACE 阻害薬や ARB を高用量で 2 週間だけ治療することにより、腎臓細動脈の傷害が退縮すること、および、治療中止後も血圧への効果が残ることを報告している¹¹⁾。

アルドステロン

古典的には、アルドステロンは集合管に作用してナトリウムの再吸収を促進するホルモンと考えられていたが、最近、多くの臓器にその受容体があり、心筋、血管および

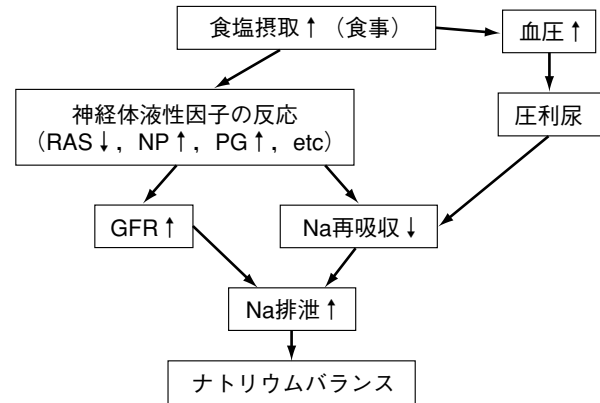


図 2 血圧の食塩感受性

糸球体上皮細胞傷害に関与することが示されている。これらの作用はミネラルコルチコイド受容体(MR)を介して行われている。しかし最近、MR 拮抗薬はアルドステロンの血中濃度が低い病態でも臓器保護効果を有し、MR が何かしら別の経路のより刺激される機序が存在する可能性が考えられている¹²⁾。特に、塩がアルドステロンの臓器傷害に重要な役割を果たすことが知られているが、塩分負荷は MR の発現を亢進させ、その機序には酸化ストレスの関与が考えられている。MR の発現調節やその作用の詳細については不明の点も多い。2008 年 12 月の Nature Medicine 誌に MR と Rac1 との間に相互作用があることが報告された¹³⁾。Rac1 の過剰発現により MR の核内集積が促進され、また、*in vivo* モデルでは Rac1 阻害により糸球体上皮細胞傷害が軽減されることが明らかになった。

食塩と高血圧

食塩と高血圧の関連は明らかであるが、その機序には不明な点が多い。食塩が主に食事にて摂取されるとさまざまな神経体液性因子が反応し、GFR の増加と尿細管によるナトリウム再吸収の低下が起こる(図 2)。しかし食塩摂取が増加すると、この反応のみでは十分にナトリウムを排泄できないために血圧が上昇する。血圧が上昇すると圧利尿の機序によりナトリウムを排泄し、最終的にナトリウムバランスが維持される。Kimura らは腎機能障害がある患者では日中におけるナトリウム排泄が不十分なために、夜間の血圧が上昇してナトリウムバランスが維持されると提唱している。彼らは、夜間の血圧は腎機能が正常であるほど入眠早期から低下するのに対し、腎機能が悪くなるにつれて夜間血圧が低下し始めるまでの時間が延長すると仮説を立

て、慢性腎臓病患者でそれを支持する成績を報告している¹⁴⁾。

圧利尿の機序には腎髄質血流が重要である。血圧の上昇に伴い髄質血流が増加し、髄質血流の増加により腎臓間質全体の圧力が上昇することにより(腎臓は皮膜に覆われた閉じた空間)、尿細管全般のナトリウム再吸収が低下する¹⁵⁾。腎髄質血流は一酸化窒素(NO)や Ang II, 酸化ストレスなどさまざまな機序により調節されている¹⁶⁾。腎髄質血流を選択的に低下させるとナトリウム貯留が起り、高血圧が発症する。一方、髄質血流を選択的に増加させるとナトリウム排泄が亢進して、血圧が低下する。また、高食塩食にすると、NOS や COX2 の発現が増加し、髄質血流の維持に作用し、ナトリウムバランスと血圧の調節に重要な役割を果たす¹⁷⁾。腎髄質のなかでも特に外層は最も酸素濃度が低く、低酸素に対応する遺伝子が発現している。この遺伝子が髄質血流の調節に関与している可能性がある。実際、HIF-1 α に対するデコイを髄質に選択的に注入すると、急性食塩負荷や血圧の上昇に対する髄質血流の増加が鈍化するとともに、慢性の食塩負荷により高血圧が発症することが示された¹⁸⁾。

食塩感受性高血圧による腎障害

食塩感受性高血圧は糸球体高血圧を呈し、尿中アルブミンの排泄も多い病態である。食塩摂取の変化は、腎臓にさまざまな変化をもたらす。例えば、高食塩食はレニンを抑制するが、腎内酸化ストレスを増加させ、減塩食はその反対の効果をもたらす¹⁹⁾。このような変化は血圧とは独立したものである。したがって、食塩そのものが腎臓に作用することは考えられる。Mori らは Dahl 食塩感受性ラットで、両側の腎臓の間にある腹部大動脈にカフを巻き、コンピュータで下方にある左腎の血圧を常に正常に保ちながら食塩を負荷して高血圧を発症させた。その結果、高血圧の影響を受けた右腎のみに障害がみられた²⁰⁾。しかし、この実験は腎臓に対する食塩の影響を否定するものではない。

高血圧の成因として出生時体重の影響が考えられている。体重が少なければネフロン数も少なく、高血圧になりやすいとする仮説である。Simonetti らは、出生時体重の少ない子供たちに食塩負荷をして血圧の変化を観察し、その頻度が高いこと、さらに、食塩感受性は腎臓の長径と逆比例するが GFR とは関係ないと報告している²¹⁾。この腎臓の大きさの違いは食塩感受性の原因なのか、偶然の併発なのかは明らかでない。

おわりに

腎臓と高血圧の関係は長い間研究されているが、研究が進むにつれて、また新たな事実が判明してきている。

文 献

1. Nguyen G, Delarue F, Burcklé C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1417-1427.
2. Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Yamashiro K, Koto T, Shinoda H, Noda K, Ozawa Y, Inoue M, Tsubota K, Suzuki F, Oike Y, Ishida S. Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by inhibiting nonproteolytic activation of prorenin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2006 ; 47 : 2686-2692.
3. Campbell DJ. Critical review of prorenin and (pro)renin receptor research. *Hypertension* 2008 ; 51 : 1259-1264.
4. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Suzuki F, Nakagawa T, Nishiyama A, Inagami T, Hayashi M. Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension* 2006 ; 47 : 894-900.
5. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nakagawa T, Nishiyama A, Kawachi H, Shimizu F, Inagami T. Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli to hypertensive renal damage. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2495-2503.
6. Brown MJ. Aliskiren. *Circulation* 2008 ; 118 : 773-784.
7. Fisher ND, Jan Danser AH, Nussberger J, Dole WP, Hollenberg NK. Renal and hormonal responses to direct renin inhibition with aliskiren in healthy humans. *Circulation* 2008 ; 117 : 3199-3205.
8. Krop M, Garredts IM, de Bruin RJ, van Gool JM, Fisher ND, Hollenberg NK, Jan Danser AH. Aliskiren accumulates in renin secretory granules and binds plasma prorenin. *Hypertension* 2008 ; 52 : 1076-1083.
9. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK ; AVOID Study Investigators. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-2446.
10. Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, Mueller DN, Feldt S, Cumin F, Maniara W, Persohn E, Schuetz H, Jan Danser AH, Nguyen G. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG (mRen-2) 27 rats. *Hypertension* 2008 ; 52 : 130-136.
11. Ishiguro K, Hayashi K, Sasamura H, Sakamaki Y, Itoh H. "Pulse" treatment with high-dose angiotensin blocker reverses renal arteriolar hypertrophy and regresses hypertension. *Hypertension* 2009 ; 53 : 83-89.

12. Nagase M, Fujita T. Aldosterone and glomerular podocyte injury. *Clin Exp Nephrol* 2008 ; 12 : 233-242.
13. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase : implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1370-1376.
14. Fukuda M, Mizuno M, Yamanaka T, Motokawa M, Shirasawa Y, Nishio T, Miyagi S, Yoshida A, Kimura G. Patients with renal dysfunction require a longer duration until blood pressure dips during the night. *Hypertension* 2008 ; 52 : 1155-1160.
15. Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992 ; 72 : 231-300.
16. Mori T, Cowley AW Jr, Ito S. Molecular mechanisms and therapeutic strategies of chronic renal injury : physiological role of angiotensin II-induced oxidative stress in renal medulla. *J Pharmacol Sci* 2006 ; 100 : 2-8.
17. Chen J, Zhao M, He W, Milne GL, Howard JR, Morrow J, Hébert RL, Breyer RM, Chen J, Hao CM. Increased dietary NaCl induces renal medullary PGE2 production and natriuresis via the EP2 receptor. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F818-F825.
18. Li N, Chen L, Yi F, Xia M, Li PL. Salt-sensitive hypertension induced by decoy of transcription factor hypoxia-inducible factor-1alpha in the renal medulla. *Circ Res* 2008 ; 102 : 1101-1108.
19. Chabrashvili T, Kitiyakara C, Blau J, Karber A, Aslam S, Welch WJ, Wilcox CS. Effects of ANG II type 1 and 2 receptors on oxidative stress, renal NADPH oxidase, and SOD expression. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003 ; 285 : R117-R124.
20. Mori T, Polichnowski A, Glocka P, Kaldunski M, Ohsaki Y, Liang M, Cowley AW Jr. High perfusion pressure accelerates renal injury in salt-sensitive hypertension. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 1472-1482.
21. Simonetti GD, Raio L, Surbek D, Nelle M, Frey FJ, Mohaupt MG. Salt sensitivity of children with low birth weight. *Hypertension* 2008 ; 52 : 625-630.