

特集：高血圧

〔1. 腎と高血圧：成因・病態をめぐる話題〕

## 本態性高血圧の成因—腎臓の立場から

北村健一郎 富田公夫

### はじめに

高血圧症は先進国の成人人口の約 25 %に発症し、脳卒中、心筋梗塞、心不全や末期腎不全の主要なリスクファクターとして考えられている<sup>1)</sup>。このように、高血圧症が種々の疾患の重要な原因であることは十分解明されているが、多くの高血圧症の原因はいまだ不明である。Guyton らは、交感神経系の活性化など血圧を上昇させるようなシステムによる高血圧は通常一過性のものであり、恒常的に高血圧を生じさせるには圧-利尿曲線をシフトさせるような変化が必要となることを提唱している<sup>2)</sup>。すなわち、食塩感受性・非感受性高血圧はともに腎臓に起因するものであり、高血圧の表現型の多様性は圧-利尿曲線の多様性に基づくという考え方である。

高血圧の発症に腎臓が深く関与していることを支持する研究結果として、動物やヒトにおける腎移植のデータがある。食塩感受性高血圧ラットの腎臓を正常血圧ラットに移植すると、正常血圧ラットに高血圧が発症することや、高血圧を原因とした末期腎不全を呈した患者に健常腎を移植すると高血圧が治癒することが報告されている<sup>3,4)</sup>。特に後者のデータは、全身性の血管障害が高血圧の原因とはなりえないことを示唆している。

本態性高血圧の発症において腎臓が中心的役割を果たすと述べたが、これは決して腎臓以外のメカニズムの関与を否定するものではない。アンジオテンシン II 1型受容体を介した末梢血管抵抗の上昇や持続的交感神経系の活性化、老化に伴う血管壁コンプライアンスの低下なども本態性高血圧の原因となりうる。しかしながら、このような状況下においても高血圧応答を維持するために腎臓の強い関与が

必要となる可能性は非常に高い。

本稿では、本態性高血圧の原因として腎臓の観点から、3つのメカニズムについて考察してみたい。

### 本態性高血圧のメカニズム

#### 1. 糸球体濾過率(GFR)依存的なメカニズム

これまでに血圧と慢性腎臓病(CKD)との強い因果関係が観察されている。さらに、臨床的に明らかな腎臓病がなくても潜在的な腎機能障害があると、それに随伴して高血圧が生じることも明らかとなってきている。動物実験において腎摘モデルや腎障害モデルが急速に高血圧を発症することが示され、ヒトにおいても、GFRが低下するにつれて高血圧の頻度が高くなることも明らかにされている。このGFR低下に伴う高血圧は、GFRが30~90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>といった軽度の腎機能障害においても認められる<sup>5)</sup>。

このような高血圧の発症メカニズムは、おそらくGFRの低下に伴うナトリウム貯留および体液量の増加が原因であると考えられる。糸球体で濾過されるナトリウム量の減少は、極端にGFRが低下した場合を除いて、腎機能がある程度正常であれば、通常、尿細管でのナトリウム再吸収を減少させることで代償される。すなわち、GFRが低下した状態では、尿細管でのナトリウム代謝が障害されていると考える必要がある。このような状態を説明するメカニズムとして、腎臓の交感神経活性化や腎臓からの血管収縮性物質の放出、血管拡張性物質の喪失などがあげられる<sup>6,7)</sup>。透析療法によって体液補正がなされても、血圧が正常化するまでにはしばしば時間的なずれがあるという興味深い報告がある<sup>8)</sup>。このことは、体液量過剰状態によって血管収縮性物質の放出が刺激されていることを示唆しているのかもしれない。GFR依存的な高血圧発症のメカニズムは、急性腎障害およびCKD、糖尿病、加齢現象などにおいて重要

な役割を果たしていると考えられている。

## 2. 尿細管でのナトリウム再吸収によるメカニズム

通常、腎臓は1日で血漿を170 L以上も濾過しており、体内の塩分バランスの恒常性を維持するためには腎臓は濾過された塩分の99.5%を再吸収しなければならない。この腎臓でのNaCl再吸収は種々のイオンチャネルや交換輸送体、トランスポーターの協調的な作用により達成されている。糸球体で濾過されたナトリウムの60%は近位尿細管で主に $\text{Na}^+/\text{H}^+$ 交換輸送体により再吸収される。続いてヘンレの太い上行脚では30%のNaClがNa-K-2Cl共輸送体により再吸収される。さらに遠位曲尿細管で7%のNaClがNa-Cl共輸送体(NCC)により吸収され、残りの2%が皮質集合尿細管の上皮型ナトリウムチャネル(ENaC)で再吸収される。この最後のNaCl再吸収のステップはNaCl再吸収量全体のわずか2%にすぎないが、皮質集合尿細管は最終的なナトリウムバランスを決定する場所であり、ここに発現するENaCの活性はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系により厳密にコントロールされている。

ヘンレの太い上行脚へのNaClの到達が減少するとレニンの分泌が刺激され、レニンがアンジオテンシノーゲンに作用してアンジオテンシンIを産生し、アンジオテンシンIがアンジオテンシン変換酵素によりアンジオテンシンIIへと変換される。アンジオテンシンIIは副腎皮質球状層にあるその特異的受容体に結合し、アルドステロンの分泌を誘導する。アルドステロンは遠位尿細管の主細胞にあるミネラルコルチコイドレセプター(MR)に結合し、NCC, ENaCを介したナトリウム再吸収を亢進させる。アルドステロンは肥満者などにみられる低レニン性の高血圧にも関与していることが示唆されている。さらに最近では、アルドステロンが血管や心臓に直接作用して、臓器障害を惹起することも明らかとなっている。

ナトリウムと血圧の病態生理学的な関係はナトリウム再吸収量と血管内体液量の恒常性の関係から推測できる。腎臓でのナトリウムの再吸収が増加すると生体は血清ナトリウム濃度を140 mEq/L近くに維持するために必然的に水の再吸収を増加させる。結果として血管内体液量が増加し、心拍出量が増加することにより血圧を上昇させる。

アルドステロンによって調節を受けるナトリウム再吸収のステップ、すなわちNCCやENaCそのものや、それらの活性を調節する因子に遺伝子変異が生じることによって重症高血圧症が発症することが明らかとなってきた。この事実、このナトリウム再吸収のパスウェイが血圧調節に非常に重要な役割を果たしていることを示すものである。

本項ではこの2つの輸送体/チャネルの高血圧へ及ぼす影響について考察する。

### 1) WNK4 と NCC

1970年にGordonらによって報告された低身長、高血圧、低レニン血症、高クロール血症性アシドーシスと高K血症を呈する疾患である偽性低アルドステロン症II型(PHA II)の責任遺伝子として、serine-threonine kinaseであるWNK1とWNK4が同定された<sup>9)</sup>。WNK1の組織分布は比較的広範囲であるが、WNK4は腎臓にのみ局在している。免疫組織化学によりWNK1とWNK4は遠位曲尿細管および皮質集合尿細管に分布することが明らかとなった。これらの知見は、WNKが血圧や電解質の恒常性を保つうえにおいて新たな調節的役割を果たしている可能性を示唆する。

WNK4のloss-of-functionの遺伝子変異が高血圧を発症することから、WNK4の下流に存在する標的分子の同定に関する数多くの細胞レベルの研究が行われ、NCC, ENaC, Claudin 4の活性化が高血圧の病態に関与する可能性が示唆されている。最近、PHA II型の変異をもったWNK4のknock-inマウスが作製され、個体レベルでの解析が行われた<sup>10)</sup>。このマウスはPHA II同様の表現型を呈し、NCCとENaC, BK Kチャネルの発現が増加し、SPAK/OSR1のリン酸化が亢進していることが明らかとなった。このWNK4-NCCの関係がヒトの本態性高血圧に与える影響については今後の検討が必要であるが、Framingham研究で同定された本態性高血圧関連遺伝子領域であるD17S1299とWNK4が染色体上で非常に近接した場所に存在することが明らかとなっており<sup>11)</sup>、本態性高血圧との関連が示唆されている。

### 2) ENaC と Nedd4L, プロスタシン

遺伝性食塩感受性高血圧の一つであるLiddle症候群の責任遺伝子であるENaCは、皮質集合尿細管主細胞の管腔側細胞膜上に発現するチャネルで、アルドステロンの下流に存在して腎臓でのナトリウム再吸収ならびに血圧調節に重要な役割を果たしている。このENaCのSNPsが本態性高血圧と関連するという報告がなされ、Liddle症候群のみならず本態性高血圧症へのENaCの関与が注目されている<sup>12,13)</sup>。

最近、Nedd4Lやプロスタシンなどの修飾蛋白質がENaCの活性ならびに発現量を調節することが明らかとなっている。Nedd4LはENaC特異的なユビキチン化酵素で、ENaCの細胞膜からのretrieveを調節することで発現量を制御し、ナトリウム再吸収に関与する。Nedd4LのSNPsが本態性高血圧症と関連していることが報告され、ヒトに

おける原因遺伝子の一つと考えられている。プロスタシンは、ENaC の  $\gamma$  サブユニットを切断することによりチャネルを活性化するセリンプロテアーゼとして同定された<sup>14)</sup>。現在では、この切断がチャネルの成熟に必須であると考えられている。Dong のグループはアフリカ系アメリカ人 (AA) およびヨーロッパ系アメリカ人 (EA) の双子を対象として、プロスタシン遺伝子の SNP が血圧に与える影響について検討した<sup>15)</sup>。両人種に共通した SNP (rs12597511 : C to T) での検討では、CT と TT genotype は CC genotype に比べて AA では有意に収縮期血圧が高く、また、拡張期血圧は AA および EA とともに CT と TT genotype が有意差をもって高かった。これらの事実は、プロスタシンがヒトにおける高血圧の原因遺伝子の一つになりうることを示唆している。

### 3. 腎虚血, 酸化ストレス, 炎症によるメカニズム

GFR の低下は高血圧を引き起こすが、多くの場合、本態性高血圧患者の GFR は正常もしくはごく軽度の低下を認めるのみである。さらに、遺伝的なメカニズムは高血圧の表現型に影響を与えるが<sup>16)</sup>、遺伝的なメカニズムで説明しうる高血圧は全体の 20% にすぎないという多くの研究報告がある<sup>17)</sup>。もう一つの考え方として、高血圧は腎臓からのナトリウム排泄を抑制するような後天的な腎障害の現れであるというものがある<sup>18)</sup>。すなわち、主に輸入細動脈の血管収縮を引き金として腎臓の虚血をきたし、レニンの放出やナトリウム再吸収の促進を伴って血圧の上昇を生じるというものである。これらの病態は交感神経系の過活動<sup>19)</sup>、レニン・アンジオテンシン系の活性化<sup>20)</sup>、NO の産生障害を伴う血管内皮機能の低下<sup>21)</sup>などに起因することが多くの研究から知られている。全身血圧の上昇は、結果として腎虚血を改善し、腎臓でのナトリウム代謝を正常化へと導くが、代償として血圧の上昇が持続することとなる。このような腎臓の血管収縮のエピソードが繰り返されると腎臓の細動脈に器質的な変化が生じることになる。特に局所のアンジオテンシン II の産生が亢進したような病態では、その細動脈病変は顕著になる。高血圧患者において、糸球体輸入細動脈の器質的狭小化が認められるという相関関係を強く示唆する数多くの研究報告がこれまでになされている。

これら血管病変と複雑に絡み合っているのが、間質への炎症性細胞の浸潤である。これら炎症性細胞の多くは T 細胞やマクロファージから構成され、局所でオキシダントやアンジオテンシン II を産生する<sup>22,23)</sup>。このような免疫システムが食塩感受性高血圧の発症に関与していることを示唆するいくつかの動物実験の結果が報告されている。間質に

浸潤した T 細胞が高血圧を引き起こすメカニズムとして、アンジオテンシン II、オキシダントの産生が想定されている。後者はさらに局所での NO の低下を引き起こし、高血圧を助長すると考えられている。腎臓内の炎症性障害は求心性の交感神経を活性化し、中枢神経の交感神経系を活性化させる。そこへ食餌性の食塩負荷が加わるとさらに中枢の交感神経系が活性化されて、腎臓の遠心性交感神経の活性化に続いて腎血管収縮の増強を促し、ナトリウムの貯留を促進することになる<sup>24,25)</sup>。免疫抑制薬の一つであるミコフェノール酸モフェチル (MMF) が間質への炎症性細胞の浸潤を抑制することによって食塩感受性高血圧を抑える可能性を示唆する実験結果も報告されており興味深い<sup>26)</sup>。

### ネフロン数と高血圧

出生時体重の低い乳児は成人になってから高血圧や肥満/メタボリック症候群、糖尿病を発症する高リスク群であるという疫学調査結果がある<sup>27,28)</sup>。ラットを用いた動物実験においても、母体の低栄養が産子の低出生体重につながり、成熟期での食塩感受性高血圧発症のリスク増加を招くことが明らかとなっている<sup>29)</sup>。Brenner らは、この現象が低出生体重児や子宮内発育遅延児においてしばしば認められる先天性のネフロン数の減少に由来するという仮説を提唱した<sup>30)</sup>。そして、動物実験ならびにヒトにおける検討により、低ネフロン数が高血圧の発症に関与することが確認された<sup>29,31)</sup>。

最近まで、この低ネフロン数が高血圧を生じるメカニズムは解明されていなかった。ネフロン数の減少に伴う GFR の低下は一つの要素となりうるが、腎移植のドナーにおいて高血圧発症頻度が上昇するという報告は見当たらず、強い関与は窺えない。腎臓を摘出してネフロン数を減らしたラットにおいて、輸入細動脈病変と尿細管間質の炎症性変化が生じることが知られている<sup>32)</sup>。母体の低栄養のためにネフロン数が減少したラットモデルにおいては、その尿細管間質の炎症を MMF 投与により抑えると高血圧の発症が抑えられることが示された<sup>33)</sup>。自然発症高血圧ラット (SHR) はネフロン数が少なく、それが高血圧発症の要因と考えられているが、同時に先天的な輸入細動脈の狭小化およびそれに伴う腎虚血と尿細管間質の炎症を併せ持つことが知られている。MMF は SHR の腎臓内の炎症を抑えるとともに血圧を低下させる<sup>34)</sup>。また、SHR と WKY を交配した F2-hybrid を用いた検討では、ネフロン数よりもむしろ輸入細動脈の狭小化が血圧に与える影響のほうが大きい

ことが明らかとなっている<sup>35)</sup>。

これらの結果は、ネフロン数が減少すると腎臓の微小血管病変と炎症を生じやすい傾向になり、血圧の上昇へ導く可能性を示唆する。すなわち、腎虚血、酸化ストレス、炎症によるメカニズムに相当する昇圧が想定される。それと同時に、ネフロン数の減少そのものが高血圧の原因というよりもむしろ、ネフロン数が減るとベースに存在する腎微小血管障害などによる血圧上昇メカニズムを悪化させることを示唆する。

## おわりに

腎臓はナトリウム貯留とナトリウム排泄の生理学的なバランスを変化させるような3つのメカニズムによって高血圧をきたすと考えられている。1つめはGFRの低下によるナトリウム排泄の低下、2つめは遠位尿細管～集合尿細管でのナトリウム再吸収を促進させるようなホルモンまたは遺伝的異常、3つめは腎虚血、酸化ストレス、炎症を含む後天的なメカニズムである。これら3つのメカニズムは独立したものであるが、種々の程度でオーバーラップし、高血圧の複雑な発症要因を構成している。高血圧の発症機序にはまだまだ解明すべき点が多く、今後の展開が期待されることである。

## 文献

- Burt VL, Whelton P, Roccella EJ, Brown C, Cutler JA, Higgins M, Horan MJ, Labarthe D. Prevalence of hypertension in the US adult population. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1991. *Hypertension* 1995; 25 : 305-313.
- Guyton AC, Coleman TG, Cowley AV Jr, Scheel KW, Manning RD Jr, Norman RA Jr. Arterial pressure regulation. Overriding dominance of the kidneys in long-term regulation and in hypertension. *Am J Med* 1972; 52 : 584-594.
- Curtis JJ, Luke RG, Dustan HP, Kashgarian M, Welchel JD, Jones P, Diethelm AG. Remission of essential hypertension after renal transplantation. *N Engl J Med* 1983; 309 : 1009-1015.
- Dahl LK, Heine M. Primary role of renal homografts in setting chronic blood pressure levels in rats. *Circ Res* 1975; 36 : 692-696.
- Coresh J, Astor BC, Greene T, Eknoyan G, Levey AS. Prevalence of chronic kidney disease and decreased kidney function in the adult US population : Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 2003; 41 : 1-12.
- Campese VM, Mitra N, Sandee D. Hypertension in renal parenchymal disease : why is it so resistant to treatment? *Kidney Int* 2006; 69 : 967-973.
- Muirhead EE. Renal vasodepressor mechanisms : the medullipin system. *J Hypertens* 1993; 11 (Suppl) : S53-S58.
- Khosla UM, Johnson RJ. Hypertension in the hemodialysis patient and the "lag phenomenon" : insights into pathophysiology and clinical management. *Am J Kidney Dis* 2004; 43 : 739-751.
- Wilson FH, sse-Nicodeme S, Choate KA, Ishikawa K, Nelson-Williams C, Desitter I, Gunel M, Milford DV, Lipkin GW, Achard JM, Feely MP, Dussol B, Berland Y, Unwin RJ, Mayan H, Simon DB, Farfel Z, Jeunemaitre X, Lifton RP. Human hypertension caused by mutations in WNK kinases. *Science* 2001; 293 : 1107-1112.
- Yang SS, Morimoto T, Rai T, Chiga M, Sahara E, Ohno M, Uchida K, Lin SH, Moriguchi T, Shibuya H, Kondo Y, Sasaki S, Uchida S. Molecular pathogenesis of pseudohypoaldosteronism type II : generation and analysis of a Wnk4 (D561A/+) knockin mouse model. *Cell Metab* 2007; 5 : 331-344.
- Levy D, DeStefano AL, Larson MG, O'Donnell CJ, Lifton RP, Gavran H, Cupples LA, Myers RH. Evidence for a gene influencing blood pressure on chromosome 17. Genome scan linkage results for longitudinal blood pressure phenotypes in subjects from the Framingham heart study. *Hypertension* 2000; 36 : 477-483.
- Iwai N, Baba S, Mannami T, Katsuya T, Higaki J, Ogihara T, Ogata J. Association of sodium channel gamma-subunit promoter variant with blood pressure. *Hypertension* 2001; 38 : 86-89.
- Iwai N, Baba S, Mannami T, Ogihara T, Ogata J. Association of a sodium channel alpha subunit promoter variant with blood pressure. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 : 80-85.
- Adachi M, Kitamura K, Miyoshi T, Narikiyo T, Iwashita K, Shiraiishi N, Nonoguchi H, Tomita K. Activation of epithelial sodium channels by prostasin in *Xenopus* oocytes. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12 : 1114-1121.
- Zhu H, Guo D, Li K, Yan W, Tan Y, Wang X, Treiber FA, Chao J, Snieder H, Dong Y. Prostasin : a possible candidate gene for human hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 21 : 1028-1033.
- Chang YP, Liu X, Kim JD, Ikeda MA, Layton MR, Weder AB, Cooper RS, Kardina SL, Rao DC, Hunt SC, Luke A, Boerwinkle E, Chakravarti A. Multiple genes for essential-hypertension susceptibility on chromosome 1q. *Am J Hum Genet* 2007; 80 : 253-264.
- Fields LE, Burt VL, Cutler JA, Hughes J, Roccella EJ, Sorlie P. The burden of adult hypertension in the United States 1999 to 2000 : a rising tide. *Hypertension* 2004; 44 : 398-404.
- Naraghi R, Geiger H, Crnac J, Huk W, Fahlbusch R, Engels G, Luft FC. Posterior fossa neurovascular anomalies in essential hypertension. *Lancet* 1994; 344 (8935) : 1466-1470.
- Johnson RJ, Gordon KL, Suga S, Duijvestijn AM, Griffin K,

- Bidani A. Renal injury and salt-sensitive hypertension after exposure to catecholamines. *Hypertension* 1999 ; 34 : 151-159.
20. Lombardi D, Gordon KL, Polinsky P, Suga S, Schwartz SM, Johnson RJ. Salt-sensitive hypertension develops after short-term exposure to Angiotensin II. *Hypertension* 1999 ; 33 : 1013-1019.
21. Quiroz Y, Pons H, Gordon KL, Rincon J, Chavez M, Parra G, Herrera-Acosta J, Gomez-Garre D, Largo R, Egido J, Johnson RJ, Rodriguez-Iturbe B. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from nitric oxide synthesis inhibition. *Am J Physiol Renal Physiol* 2001 ; 281 : F38-F47.
22. Andoh TF, Johnson RJ, Lam T, Bennett WM. Subclinical renal injury induced by transient cyclosporine exposure is associated with salt-sensitive hypertension. *Am J Transplant* 2001 ; 1 : 222-227.
23. Rodriguez-Iturbe B, Pons H, Quiroz Y, Gordon K, Rincon J, Chavez M, Parra G, Herrera-Acosta J, Gomez-Garre D, Largo R, Egido J, Johnson RJ. Mycophenolate mofetil prevents salt-sensitive hypertension resulting from angiotensin II exposure. *Kidney Int* 2001 ; 59 : 2222-2232.
24. DiBona GF. Renal neural mechanisms in salt-sensitive hypertension. *Blood Press* 1995 ; 2(Suppl) : 81-87.
25. Schlaich MP, Lambert E, Kaye DM, Krozowski Z, Campbell DJ, Lambert G, Hastings J, Aggarwal A, Esler MD. Sympathetic augmentation in hypertension : role of nerve firing, norepinephrine reuptake, and angiotensin neuromodulation. *Hypertension* 2004 ; 43 : 169-175.
26. Rodriguez-Iturbe B, Quiroz Y, Nava M, Bonet L, Chavez M, Herrera-Acosta J, Johnson RJ, Pons HA. Reduction of renal immune cell infiltration results in blood pressure control in genetically hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002 ; 282 : F191-F201.
27. Barker DJ, Osmond C, Golding J, Wadsworth ME. Acute appendicitis and bathrooms in three samples of British children. *Br Med J(Clin Res Ed)* 1988 ; 296(6627) : 956-958.
28. Eriksson J, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker D. Fetal and childhood growth and hypertension in adult life. *Hypertension* 2000 ; 36 : 790-794.
29. Woods LL, Weeks DA, Rasch R. Programming of adult blood pressure by maternal protein restriction : role of nephrogenesis. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 1339-1348.
30. Zandi-Nejad K, Luyckx VA, Brenner BM. Adult hypertension and kidney disease : the role of fetal programming. *Hypertension* 2006 ; 47 : 502-508.
31. Keller G, Zimmer G, Mall G, Ritz E, Amann K. Nephron number in patients with primary hypertension. *N Engl J Med* 2003 ; 348 : 101-108.
32. Tapia E, Franco M, Sanchez-Lozada LG, Soto V, vila-Casado C, Santamaria J, Quiroz Y, Rodriguez-Iturbe B, Herrera-Acosta J. Mycophenolate mofetil prevents arteriolopathy and renal injury in subtotal ablation despite persistent hypertension. *Kidney Int* 2003 ; 63 : 994-1002.
33. Stewart T, Jung FF, Manning J, Vehaskari VM. Kidney immune cell infiltration and oxidative stress contribute to prenatally programmed hypertension. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2180-2188.
34. Vanegas V, Ferrebuz A, Quiroz Y, Rodriguez-Iturbe B. Hypertension in Page (cellophane-wrapped) kidney is due to interstitial nephritis. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 1161-1170.
35. Black MJ, Briscoe TA, Constantinou M, Kett MM, Bertram JF. Is there an association between level of adult blood pressure and nephron number or renal filtration surface area? *Kidney Int* 2004 ; 65 : 582-588.