

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—腎臓以外の立場から—

平田 恭信

はじめに

本態性高血圧の成因はいまだに不明で、そのメカニズムの提唱は百家争鳴の感がある。しかし徐々に焦点は絞られつつあり、最終的には腎臓の働きに帰結するというのが大方の見方である。本稿ではそれ以外の有力な候補について述べたい。

本態性高血圧の成因機序候補の必要十分条件

その昇圧機序に遺伝性が認められ、環境因子の存在によりその発症あるいは病態が増悪すること、またその機序により持続的な昇圧がもたらされること、通常は圧・利尿反応の減弱を起す。近年の研究手法としてはそれに関与する遺伝子変異が認められること、候補遺伝子の導入あるいは欠損マウスで持続的な高血圧が生じることなどである。

本態性高血圧と遺伝

本態性高血圧の成因には遺伝と環境因子の双方が関与している。単一の遺伝子変異により高血圧を発症する疾患が apparent mineralocorticoid excess (AME) 症候群のほか 10 種ほど知られているが、本態性高血圧では複数おそらくは 10 以上の遺伝子の関与が推測されている。ゲノムワイド連鎖解析により本態性高血圧と関連する染色体は 14 番と 22 番を除いたすべてにある。個々の遺伝子変異/多型性についても膨大な報告があるが、血圧調節への影響力、その変異による表現型の解析まで終了している遺伝子は限られてくる。代表例としてはレニン・アンジオテンシン(RA)系

のうち、アンジオテンシノーゲン(ATG)の T174M や M235T 多型、ACE I/D 多型、交感神経系では α_2 受容体、 β_2 受容体(Arg16Gly)、NOS 遺伝子の 4a/b 多型などがある。それぞれの血圧調節における役割は十分解析されているが、本態性高血圧との関連性については賛否両意見が多い。比較的最近の原因遺伝子としては WNK、G-protein β_3 サブユニット、RKHD₂、urotensin II 遺伝子などが候補にあがっているが、いずれにしても現状では単一変異で本態性高血圧の多くを説明するのは困難である。

血圧調節機序

血圧は、血行動態的には心拍出量と末梢血管抵抗の積として表わされる。したがって、血圧が上昇するには心拍出量あるいは末梢血管抵抗のいずれか、あるいは両者が増加することが必要である。心拍出量は、前負荷と心収縮能によって決定される。末梢血管抵抗は、抵抗血管の機能的な収縮ばかりでなく、血管中膜の構造的な肥厚や血管床の総量の減少により増大する。以下にこれらをもたらすメカニズムについて記す。すなわち、昇圧機序の亢進あるいは降圧機序の減弱である。

神経体液性因子の変化

1. 交感神経系活性の亢進

本態性高血圧では交感神経活性が亢進しているとする報告が多い。特に若年者あるいは発症初期ではその傾向が強い。交感神経活性の測定法としては血中ノルエピネフリン濃度の測定が最も一般的である。その他の交感神経活性の測定、例えば筋交感神経インパルスの直接測定などによっても同様の結果が多い。カテコールアミンは α あるいは β 受容体を介して、血管収縮、心拍出量の増加、RA 系の活

性化など強力な昇圧作用を有する。腎交感神経活性の増加は Na 再吸収の増加, 腎血流量減少, 糸球体濾過値減少, レニン分泌増加などの機序により Na 排泄低下, すなわち 圧・利尿反応の低下が生じる。褐色細胞腫では実際に持続的な高血圧を認めることから, カテコールアミンの過剰分泌だけでも本態性高血圧の成因たりうる。交感神経抑制薬によって著明な降圧を認める点でも, 本症の成因に交感神経活性が関与している可能性が高い。頭側延髄腹外側野などにある血管運動中枢における神経活性の亢進により交感神経緊張亢進が生じる。その機序として同部位におけるアンジオテンシン II (A II) や活性酸素種 (ROS) の増加, あるいは周辺の血管による物理的圧迫などの可能性が考えられている。実際, こうした神経路の遮断により多くの実験高血圧の発症は抑制される。遺伝面では α_2 受容体遺伝子多型性と高血圧の関連性を示唆する報告があるが普遍的ではない。

以上より, 交感神経活性は少なくとも本症の発症初期に重要な役割を果たしているのは間違いないと考えられる。

2. RA 活性の亢進

A II の投与により血管収縮, 腎における直接のおよびアルドステロン産生刺激を介する間接的な Na 貯留作用, 中枢性の交感神経刺激などによる昇圧が著明である。したがって 圧・利尿反応も減弱させる。血漿 A II 濃度を反映する血漿レニン活性は本態性高血圧で多くは正常域にあり, 一部に高レニン (主として若年性, 重症, 合併症の存在している例に多い) あるいは低レニン (高齢者に多い) 性高血圧を認める。したがって, 本症における昇圧が均一に RA 系に依存しているとは考え難い。しかし, これまで多くの RA 系の阻害薬が高血圧者の血圧を低下させることはその血圧調節作用の重要性を示している。このことは, ATG, ACE, レニン, AT_1 受容体遺伝子のノックアウト (KO) マウスではいずれも血圧が低下し, 一方, ATG やレニン遺伝子の導入動物で血圧が上昇することからも確かめられている¹⁾。この説明として, 循環血中 RA 系より血管壁などの組織中の RA 系の血圧調節への関与の重要性が考えられている。米国ユタ州とパリで行われた罹患同胞対法による検索では, ATG の遺伝子変異と高血圧症との有意な関連性が示された²⁾。いくつかの多型性のなかでも 235 位のメチオニンからスレオニンへの変異 (M235T) は血中 ATG 濃度とも相関する。この結果は他の多くの集団で検討されたが, 人種差も多く, いまだ一定の結論には至っていない。さらに AT_1 受容体遺伝子多型 (A1166C) や ACE 遺伝子第 16 イントロンの Alu 配列の有無による多型性と高血圧の発症頻度が相

関するという報告もあるが, 否定的な報告も多い。

以上より, RA 系が単に血圧調節機構であるなら本態性高血圧ではその産生は抑制されるはずであるが, 必ずしもそうではない。このことは, A II が少なくとも本症の高血圧の維持には深く関与していることを示している。

3. Na 利尿ペプチドの減少

心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) は心房筋細胞で合成, 分泌される 28 個のアミノ酸から成るペプチドである。Na 利尿作用, 血管拡張作用, アルドステロン分泌抑制作用などを有し, これらはいずれも血圧を下降させる。

高血圧症では ANP の分泌が亢進しており, また, ANP を投与すると降圧・利尿作用がみられるが, 生体内で増加した ANP がどの程度の役割を果たしているかは別問題である。しかし ANP の受容体拮抗薬を高血圧ラットに投与すると, 血圧が上昇し, 尿中 Na 排泄が減少することから³⁾, 高血圧で増加した内因性 ANP が実際に Na 排泄および血圧低下に寄与していることがわかる。また, ANP あるいはその受容体の遺伝子欠損マウスでは高血圧を示す⁴⁾。ヒトの高血圧でも ANP の上流遺伝子の SNP あるいは GC-A 受容体の上流遺伝子の欠損が報告されており, それらの欠損マウスは高血圧と心肥大を示すという。これらの遺伝子変異の頻度は低いが, 一部の高血圧者には ANP の関与が疑われる。また, pro-ANP および pro-BNP に認められる SNP が大規模臨床試験の参加者において ANP/BNP の血中濃度ひいては血圧の規定因子になっていることを示唆する報告がある⁵⁾。

ANP は貯蔵顆粒内に前駆体 (pro-ANP) の形で蓄えられ, 刺激に応じて細胞外に分泌される。pro-ANP が ANP と N 端 pro-ANP とに変換される機構は心筋特異的なセリンプロテアーゼである corin による。corin 遺伝子の KO マウスは, 予想通り pro-ANP は存在するものの ANP は分泌されず高血圧を示した⁶⁾。高食塩食投与ではさらに血圧は上昇し, 妊娠時には中毒症の様相を呈することがわかった。したがって, ヒトでも corin 遺伝子に異常があると血圧が変化する可能性がある。現在, 2 カ所の SNP が見つかかり, I555/P568 型はアフリカ系アメリカ人で白人より頻度が高く, 高血圧のリスクも高いことが示されている^{7,8)}。

血管壁関連メカニズム

1. 抵抗血管の構造変化

本態性高血圧における血圧上昇は血行動態的には末梢血管抵抗が増加しており, 種々の血管収縮刺激に対する昇圧

反応が亢進している。この反応性の亢進は抵抗血管の構造的変化による場合がある。出生時低体重児は成長後に高血圧になりやすく、両親が高血圧の若年性高血圧者では、指背の毛細血管数が減少しており、いずれも遺伝性高血圧には血管生成の異常が関与することを示唆している。具体的なメカニズムは不明であるが、最近の知見を紹介する。

2. TGF β の増加

TGF β は生体のほとんどすべての細胞から産生され、増殖、分化、炎症、免疫に関わるサイトカインである。これまでAIIの動脈硬化作用の実際を担うと考えられ、特に腎臓、心臓などの線維化に関与することが示されてきた。一方、以前から高血圧の成因物質としての可能性も指摘されている。本態性高血圧においてはTGF β の血中濃度が増加している⁹⁾。また、TGFの遺伝子多型性に高血圧ではそのプロモーター領域の変異に有意差があることが示されている。先述のようにTGF β はAIIにより産生が亢進するため、それを阻害するACE阻害薬でもARBでもTGF β が減少する。

TGF β の昇圧作用機序に関して、近年、その血管細胞外マトリックスへの影響が示唆されている。Emilinは血管の細胞外基質に存在する糖蛋白で、Emilin-1の遺伝子KOマウスでは対照マウスより血圧が約20 mmHg高くなり、ヘテロ接合体ではその中間を示す¹⁰⁾。血行動態的には心拍量は正常で、総末梢抵抗が増加している。血管収縮(高K)および内皮依存性血管拡張(アセチルコリン)に対する反応性には差がなかった。しかし動脈径が細く、それが血管抵抗増加の原因と考えられた。この機序として、Emilin-1はpro-TGF β_1 の活性化をfurin convertaseの抑制を介して阻害しているので、Emilinの減少によりTGF β の活性が増強し、その結果による血管リモデリングのためと考えられた。実際、EmilinとTGF β_1 遺伝子のダブルKOマウスではEmilin遺伝子の欠失にもかかわらず血圧は正常化した。

3. 細胞膜イオンチャンネルの変化

高血圧における昇圧反応性の増強は血管壁の肥厚でも説明できるが、収縮感受性の亢進によるものかもしれない。高血圧では血管平滑筋細胞のL型Caチャンネルの活性増加が認められる。すなわち、細胞内へのCa流入の増加、動脈平滑筋細胞内Ca濃度の増加、さらに血管緊張度の増加を伴うが、この機序は不明である。Nieves-Cintrónら¹¹⁾は、AIIによる高血圧ラットの平滑筋細胞においてPKC α 依存性の持続的なCa発火が生じ、それがcalcineurinを活性化させ、NFATc₃を発現させることを示した。実際、PKC α のKOマウスではAIIによる昇圧が40%抑制される。また、

食塩の過剰摂取は昇圧作用とは独立して血管傷害を惹起するが、そのメカニズムとしてNaによるcalcineurinの活性増強が示されている¹²⁾。

Ca活性化Kチャンネルは血管平滑筋細胞膜の過分極により血管を拡張させる。Ambergら¹³⁾は、AII投与により血圧を上昇させたラットのこのチャンネルの機能が低下しているのを見出し、Kチャンネル複合体のうち β_1 サブユニットの発現低下によることを示した。 β サブユニットのKOマウスでは血圧が上昇することが知られており、高血圧との関係が注目されている。現在のところ、これに相当する遺伝子変異は見つかっていないが、イオンチャンネル以降の情報伝達経路の機能異常も高血圧の成因の有力な候補である。

血管内皮機能の減弱

1. NOの作用の減少

血管内皮細胞には内皮型NO合成酵素(eNOS)が存在し、L-arginineに作用してNOを産生する。NOは血管平滑筋のグアニレートシクラーゼを活性化し、細胞内cGMPを増加させ、血管拡張を起こす。内因性NOが血圧調節に重要な役割を果たしていることは、NO合成阻害薬を投与するとたちまち血圧が上昇することからも明らかである。さらに、eNOS遺伝子のKOマウスでは内皮依存性の血管拡張反応が欠如しており、血圧が対照より20 mmHg高い¹⁴⁾。

NOはガス状物質で微量しか存在しないため、本態性高血圧におけるNO自体の血中濃度は不明である。しかし本態性高血圧の内皮依存性血管拡張反応は減少している¹⁵⁾。この原因としては、高血圧の結果としての内皮障害以外にeNOSの遺伝子変異が本態性高血圧に多いとの報告¹⁶⁾もみられ、こうした症例では、NOの先天的な産生低下の結果血圧が上昇する可能性がある。

2. 高血圧における酸化ストレス

上記以外にNOの作用が減弱する機序としてROSの関与がある。NOとROSは競合関係にあり、NOが減少するとROSは増加し、ROSが増えるとNOは減少する。高血圧でも酸化ストレスが増加しているとする報告が多い。血中の過酸化脂質や摘出血管から放出されるROSが本態性高血圧で増加している。同時に抗酸化物質が本態性高血圧者では減少していると報告されている。Nakazonoら¹⁷⁾は、高血圧自然発症ラット(SHR)に活性酸素を消去する作用のあるSODを投与すると著明な降圧が生じることを認めた。最近では抗酸化薬であるtempolがSHRやDahlラットの高血圧に対して確実な降圧作用を示し、その作用はROS

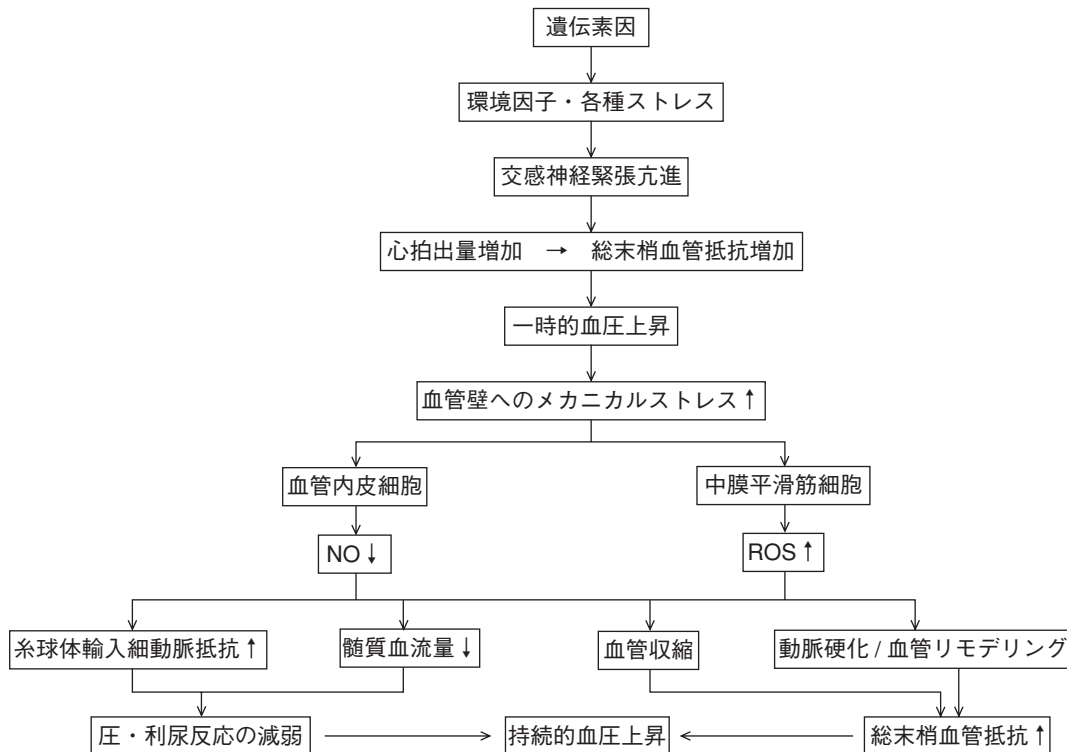


図 高血圧維持における内皮細胞の役割

の産生抑制による血管拡張，交感神経抑制，Na 利尿などによることが知られている¹⁸⁾。

ROS の放出源は多数あるが，主として血管平滑筋に存在する NADPH oxidase によると考えられている。この活性は A II により亢進し，NADPH oxidase の component の KO マウスでは A II の昇圧反応が半減しており，ROS が A II の昇圧あるいは血管障害に関与している可能性が強く示唆される¹⁹⁾。実際，ヒトでも NADPH oxidase の遺伝子変異と高血圧あるいは心血管障害の発生が関与しているとの報告がある²⁰⁾。

3. NO と食塩

Na の摂取は血圧を上昇させ，K の摂取は降圧作用があることが古くから知られている。また，食塩依存性高血圧では内皮障害が顕著である²¹⁾。最近の Oberleithner ら^{22,23)}の研究は上記の現象を一部説明できる。すなわち，ヒト血管内皮細胞の培養液中の Na 濃度を上げていくと 135 mM 以上で stiffness が増加してくる。この現象はアルドステロンの存在時にみられ，eplerenone の存在下やアミロライドの投与によって抑制される。150 mM の Na 液にアルドステロンを加えると NO 産生量も減少し，Na が内皮機能に影響することを示している。

一方，ウシ大動脈内皮細胞の細胞外 K 濃度を 2 から 8

mM に増加させると内皮細胞は軟らかくなり，NO 遊離が増加する。Na 濃度を増加させたり，アルドステロンを加えたりすると K による細胞剛性や NO 遊離の変化は抑制される。これは，K によりアクチンの重合化が抑制されて細胞膜直下の流動化が亢進するためである。一方，アルドステロンによる上皮 Na チャネルの刺激は細胞内への Na の流入により細胞膜下の剛性を増し，内皮細胞の変形能の減弱のために NO 遊離が減少するという。このように，食塩摂取量の変化も NO に影響を与える可能性がある。

4. 高血圧の発症・維持機構としての血管内皮障害(図)

素因のあるヒトに若年期よりさまざまなストレスがかかると一過性に血圧が上昇し，その反復が昇圧機序を刺激する。交感神経系の緊張は RAS を亢進させる。血管壁への圧負荷とこれらの生化学的負荷は内皮障害と中膜の形態と機能の変化を生じさせる。内皮障害，特に NO の減少は直接的な血管抵抗の増加に寄与しうるし，体液量増加時の血流量増加を介するシアストレスによる血管拡張も減弱させる。さらに中枢性にも交感神経活性の抑制がとれ，RA 系も刺激する。何より腎糸球体の輸入側動脈を収縮させ，髄質血流量を減少させて圧・利尿反応を減弱させる。したがって，NO の作用の減少は本症の発症の一次的な原因とするには証拠が足りないが，二次的な血圧上昇機序として，

また持続的な血圧上昇機序として十分に働く可能性がある。さらに長期的には動脈硬化を促進させる。

おわりに

少なくとも日本人では、本態性高血圧は最多の罹患人口を有する病態であり、その意味で成因を明らかにする努力は今後も大切である。先述の本症発症の必要十分条件に合致し、かつ遺伝的変異を示すものが最有力候補であるが、現段階では単一の異常では説明が困難である。そのなかでも本症の成因に重要な役割を果たしている可能性のある血管内皮障害を中心とした筆者の仮説を最後に加えた。

文 献

- Mullins JJ, Peters J, Ganten D. Fulminant hypertension in transgenic rats harbouring the mouse Ren-2 gene. *Nature* 1990 ; 344 : 541-544.
- Jeunemaitre X, Soubrier F, Kotelevtsev YV, Lifton RP, Williams CS, Charru A, Hunt SC, Hopkins PN, Williams RR, Lalouel JM, Corvol P. Molecular basis of human hypertension : role of angiotensinogen. *Cell* 1992 ; 71 : 169-180.
- Hirata Y, Matsuoka H, Suzuki E, Hayakawa H, Sugimoto T, Matsuda Y, Morishita Y, Kangawa K, Minamino N, Matsuo H. Role of endogenous atrial natriuretic peptide in DOCA-salt hypertensive rats. Effects of a novel nonpeptide antagonist for atrial natriuretic peptide receptor. *Circulation* 1993 ; 87 : 554-561.
- Lopez MJ, Wong SK, Kishimoto I, Dubois S, Mach V, Friesen J, Garbers DL, Beuve A. Salt-resistant hypertension in mice lacking the guanylyl cyclase-A receptor for atrial natriuretic peptide. *Nature* 1995 ; 378 : 65-68.
- Newton-Cheh C, Larson MG, Vasani RS, Levy D, Bloch KD, Surti A, Guiducci C, Kathiresan S, Benjamin EJ, Struck J, Morgenthaler NG, Bergmann A, Blankenberg S, Kee F, Nilsson P, Yin X, Peltonen L, Vartiainen E, Salomaa V, Hirschhorn JN, Melander O, Wang TJ. Association of common variants in NPPA and NPPB with circulating natriuretic peptides and blood pressure. *Nat Genet* 2009 ; 41 : 348-353.
- Chan JC, Knudson O, Wu F, Morser J, Dole WP, Wu Q. Hypertension in mice lacking the proatrial natriuretic peptide convertase corin. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005 ; 102 : 785-790.
- Rame JE, Drazner MH, Post W, Peshock R, Lima J, Cooper RS, Dries DL. Corin I555 (P568) allele is associated with enhanced cardiac hypertrophic response to increased systemic afterload. *Hypertension* 2007 ; 49 : 857-864.
- Wang W, Liao X, Fukuda K, Knappe S, Wu F, Dries DL, Qin J, Wu Q. Corin variant associated with hypertension and cardiac hypertrophy exhibits impaired zymogen activation and natriuretic peptide processing activity. *Circ Res* 2008 ; 103 : 502-508.
- Suthanthiran M, Li B, Song JO, Ding R, Sharma VK, Schwartz JE, August P. Transforming growth factor-beta 1 hyperexpression in African-American hypertensives : A novel mediator of hypertension and/or target organ damage. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000 ; 97 : 3479-3484.
- Zacchigna L, Vecchione C, Notte A, Cordenonsi M, Dupont S, Maretto S, Cifelli G, Ferrari A, Maffei A, Fabbro C, Braghetta P, Marino G, Selvetella G, Aretini A, Colonnese C, Bettarini U, Russo G, Soligo S, Adorno M, Bonaldo P, Volpin D, Piccolo S, Lembo G, Bressan GM. Emilin1 links TGF- β maturation to blood pressure homeostasis. *Cell* 2006 ; 124 : 929-942.
- Nieves-Cintrón M, Amberg GC, Navedo MF, Molkenin JD, Santana LF. The control of Ca²⁺ influx and NFATc3 signaling in arterial smooth muscle during hypertension. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008 ; 105 : 15623-15628.
- Takeda R, Suzuki E, Takahashi M, Oba S, Nishimatsu H, Kimura K, Nagano T, Nagai R, Hirata Y. Calcineurin is critical for sodium-induced neointimal formation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 ; 294 : H2871-H2878.
- Amberg GC, Bonev AD, Rossow CF, Nelson MT, Santana LF. Modulation of the molecular composition of large conductance, Ca²⁺-activated K⁺ channels in vascular smooth muscle during hypertension. *J Clin Invest* 2003 ; 112 : 717-724.
- Huang PL, Huang Z, Mashimo H, Bloch KD, Moskowitz MA, Bevan JA, Fishman MC. Hypertension in mice lacking the gene for endothelial nitric oxide synthase. *Nature* 1995 ; 377 : 239-242.
- Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr, Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990 ; 323 : 22-27.
- Miyamoto Y, Saito Y, Kajiyama N, Yoshimura M, Shimasaki Y, Nakayama M, Kamitani S, Harada M, Ishikawa M, Kuwahara K, Ogawa E, Hamanaka I, Takahashi N, Kaneshige T, Teraoka H, Akamizu T, Azuma N, Yoshimasa Y, Yoshimasa T, Itoh H, Masuda I, Yasue H, Nakao K. Endothelial nitric oxide synthase gene is positively associated with essential hypertension. *Hypertension* 1998 ; 32 : 3-8.
- Nakazono K, Watanabe N, Matsuno K, Sasaki J, Sato T, Inoue M. Does superoxide underlie the pathogenesis of hypertension? *Proc Natl Acad Sci USA* 1991 ; 88 : 10045-10048.
- Wilcox CS, Pearlman A. Chemistry and antihypertensive effects of tempol and other nitroxides. *Pharmacol Rev* 2008 ; 60 : 418-469.
- Landmesser U, Cai H, Dikalov S, McCann L, Hwang J, Jo H, Holland SM, Harrison DG. Role of p47^{phox} in vascular oxidative stress and hypertension caused by angiotensin II. *Hypertension* 2002 ; 40 : 511-515.
- Moreno MU, San José G, Fortuño A, Beloqui O, Redón J, Chaves FJ, Corella D, Díez J, Zalba G. A novel CYBA vari-

- ant, the -675A/T polymorphism, is associated with essential hypertension. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 1620-1626.
21. Hirata Y, Hayakawa H, Suzuki E, Kimura K, Kikuchi K, Nagano T, Hirobe M, Omata M. Direct measurements of endothelium-derived nitric oxide release by stimulation of endothelin receptors in rat kidney and its alteration in salt-induced hypertension. *Circulation* 1995 ; 91 : 1229-1235.
 22. Oberleithner H, Riethmüller C, Schillers H, MacGregor GA, de Wardener HE, Hausberg M. Plasma sodium stiffens vascular endothelium and reduces nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 16281-16286.
 23. Oberleithner H, Callies C, Kusche-Vihrog K, Schillers H, Shahn V, Riethmüller C, Macgregor GA, de Wardener HE. Potassium softens vascular endothelium and increases nitric oxide release. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009 ; 106 : 2829-2834.