

特集：高血圧

(1. 腎と高血圧：成因・病態をめぐる話題)

高血圧と RAAS の新展開

市原 淳弘

はじめに

伝統的なレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (RAAS) において、アンジオテンシン (Ang) II は中心的なホルモンであり、血圧維持、ナトリウム貯留、成長と増殖に重要な役割を担っていた。レニンとアンジオテンシン変換酵素 (ACE) は Ang II 産生に必須な酵素であり、Ang II は主に Ang II タイプ 1 受容体を介してその生理的な作用を発揮すると考えられてきた。しかし、最近 20 年間の研究では、RAAS における新たな分子や経路を発見し、既知の分子に新たな作用の可能性を見出すに至った。本稿では、この RAAS における新たな展開について解説し、高血圧の成因や病態への関与について考察する。

プロレニン/(プロ)レニン受容体

図 1 で示すように、腎臓の傍糸球体細胞のリボソームにおいてレニン mRNA から産生されたプレプロレニンは、小胞体膜を通過して小胞体内に入る際に 23 個のアミノ酸が外れプロレニンとなる。プロレニンは小胞体からゴルジ体へ移動する過程で糖化され、アスパラギン酸プロテアーゼとして特徴的な、左右対称に 2 量体が配置し cleft (溝) を形成する立体構造¹⁾ を獲得する。cleft の底には 2 カ所の酵素活性中心が存在するが、プロレニンには 43 個のアミノ酸から構成されるプロセグメントが cleft の酵素活性中心を覆い隠すように被さっているため、基質であるアンジオテンシノーゲン (AGT) が酵素活性中心に到達できず、酵素的に不活性を保っている。傍糸球体細胞内で産生されたプロレニンの 90 % は、exocytosis によって血中に自由に放出さ

れるが、残りの 10 % は分泌顆粒に取り込まれ、プロセグメントの作用によりプロセグメントが外れて cleft の酵素活性中心が露出した活性レニンとなる。活性レニンは血中で血圧と体液調節に重要な役割を果たすため、活性レニンを含む分泌顆粒の放出は、灌流圧、Ang II、Na、交感神経により厳密な調節を受ける。一方、血中プロレニンはきわめて安定しており²⁾、不活性酵素前駆体として健常人の血漿中でレニンの 9 倍多く存在している。しかし、不活性酵素前駆体が活性酵素より多く循環血中に存在する理由は不明であった。

レニン遺伝子は腎傍糸球体細胞以外の細胞、組織にも存在する。両側腎臓を摘出した患者の血漿中では、レニンは測定感度以下になるが、血漿プロレニン濃度は半減にとどまる³⁾。つまり、腎傍糸球体細胞以外の細胞、組織におけるレニン遺伝子の最終産物はレニンではなくプロレニンである。プロレニンは不活性酵素前駆体であるにもかかわらず、両側腎臓摘出ラットに心筋梗塞を誘発させると、血漿 Ang II は低値のまま心臓内 Ang II 濃度は有意に上昇する⁴⁾。また、ラットにおいて肝臓特異的にプロレニン遺伝子を高発現させて血中プロレニン濃度を増加させると、プロレニンは心臓に取り込まれて、心筋症様変化が起きるとともに心臓内 Ang II 濃度は上昇する^{5,6)}。これらの結果から、不活性酵素前駆体であるはずのプロレニンは、何らかの機構を介して組織 Ang II 産生に関与する可能性が示唆されていた。

2002 年、ヒト腎臓 cDNA ライブラリーから (プロ)レニン受容体が同定された⁷⁾。(プロ)レニン受容体は 350 個のアミノ酸から構成される 1 回膜貫通型蛋白で、レニンやプロレニンに結合し、脳、心臓、腎臓、肝臓、骨格筋、平滑筋、脂肪組織、膵臓、副腎、胎盤など重要臓器に広く分布する。(プロ)レニン受容体はレニンに結合してもその酵素活性を変えないか⁸⁾、数倍程度上昇させるにとどまる⁷⁾。一

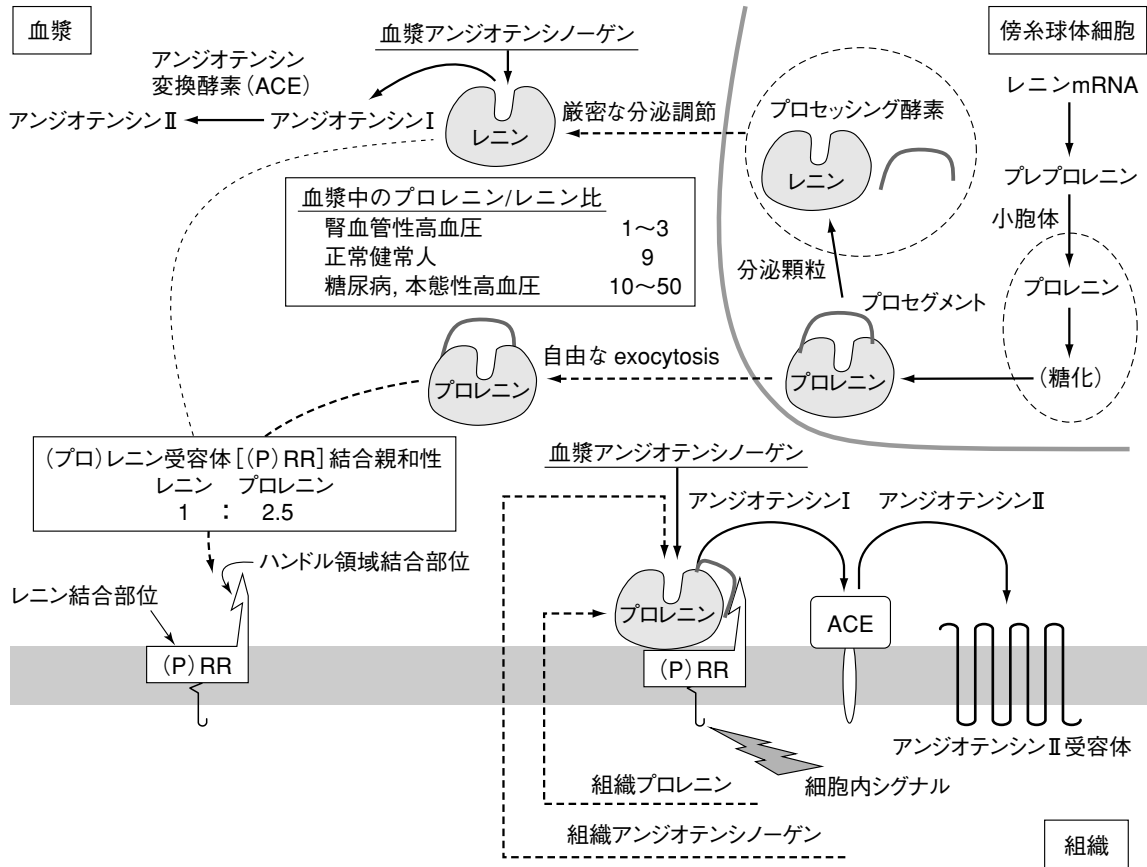


図 1 プロレニンの産生・分泌と(プロ)レニン受容体

方図 1 で示すように、(プロ)レニン受容体がプロレニンに結合するとプロレニンに立体構造変化が起こり、レニンと同等の酵素活性 (AGT から Ang I を産生する“レニン活性”) を発揮することができるようになる。さらに、レニンやプロレニンはリガンドとして(プロ)レニン受容体を刺激し、MAP キナーゼ経路のような細胞内シグナルを活性化させる^{9~11)}。以上より、不活性酵素前駆体と考えられていたプロレニンが内分泌因子として血液中を循環し、組織(プロ)レニン受容体と結合して組織 RAAS に関与する可能性が考えられるようになった。実際に、プロレニンと(プロ)レニン受容体との結合を競合阻害するペプチドの長期投与は、糖尿病¹²⁾や本態性高血圧モデル動物^{13,14)}における組織 RAAS と臓器障害の発症を抑制した。しかし、高レニンモデル動物では(プロ)レニン受容体の病態生理学的意義が乏しくなることや^{15,16)}、(プロ)レニン受容体阻害効果が単球細胞¹⁷⁾や平滑筋細胞¹⁸⁾では認められないものの、脳神経細胞¹⁹⁾やメサングウム細胞²⁰⁾では有意に認められることから、(プロ)レニン受容体の発現・機能は細胞種や病態によって変化することが唆されている。今後さらに研究が進展し、(プロ)レニン受容体の生理的な役割やヒトにおけ

る病態生理学的意義について解明されることが期待されている。

ACE2/Ang(1-7)/Mas

1988 年にイヌの脳幹部において Ang I 代謝産物として Ang(1-7) が同定されたが、長い間不活性産物と考えられてきた²¹⁾。1988 年に *in vitro* において Ang II に匹敵するバゾプレッシン分泌作用が Ang(1-7) にあることや²²⁾、中枢神経系へ Ang(1-7) を fmoL 単位で投与すると降圧作用を示すことが報告されたが²³⁾、生理的な Ang(1-7) 産生については不明であった。2000 年に 2 つの研究グループにより ACE2 が同定され^{24,25)}、ACE2 は C 端から 1 個のアミノ酸を除くカルボキシペプチダーゼであり、Ang I から Ang(1-9) を Ang II から Ang(1-7) を産生することが明らかになった(図 2)。さらに 2003 年、前腫瘍遺伝子と考えられていた Mas によって発現する G 蛋白共有 7 回膜貫通型受容体に、Ang(1-7) がリガンドとして結合し血管拡張、抗増殖、抗肥大作用を発揮することが解明され²⁶⁾、組織 RAAS において ACE2/Ang(1-7)/Mas 系は ACE/Ang II/Ang II タイプ 1

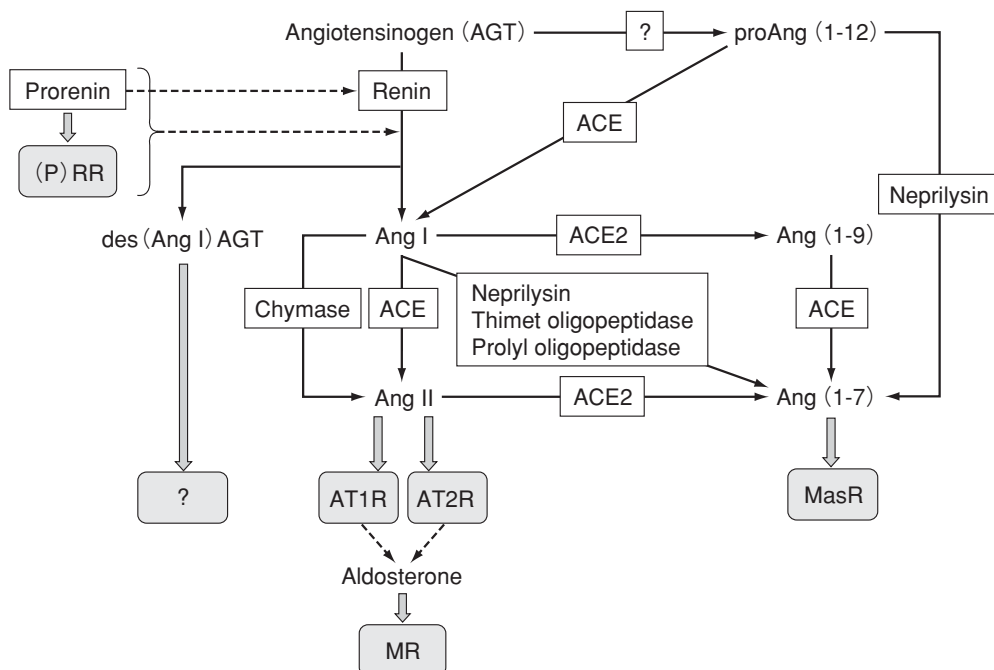


図 2 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の新展開

受容体系に拮抗あるいは緩衝する系と考えられている²⁷⁾。この概念を基にすると、RAASの組織における作用はACE/ACE2活性比で決定されるため、ACE/ACE2活性比は高血圧あるいは関連疾患に対する有力な治療標的の一つと考えられる。

AGT/des(Ang I)AGT

最近開発されたELISA法によって測定された尿中AGTが、組織RAAS活性を反映し慢性腎臓病の重症度を測るバイオマーカーとして有用であることが明らかになった²⁸⁾。それゆえ、AGT自体もまた治療標的の一つになりうるかもしれないが、開発されたELISA法で用いているサンドイッチ抗体は、AGTだけでなくAGTからAng Iが外れた残りのdes(Ang I)AGTも認識する。レニン活性は、レニンによってAGTのN末端から外れた10個のアミノ酸であるAng I産生量で測定されることを考えると、des(Ang I)AGT産生量もまたレニン活性を反映する(図2)。組織においてAng Iは不安定であるため、組織レニン活性を示す指標としてdes(Ang I)AGTは有用であり、最近開発されたELISA法によって測定されたAGTは、実はdes(Ang I)AGTを含み、組織レニン活性を観察しているのかもしれない。一般的に、酵素代謝系全体を促進させる因子は基質(AGT)の量ではなく律速段階酵素(レニン)の活性であ

るとわれている。

最大に降圧効果を示す量のAng IIタイプ1受容体拮抗薬(ARB)を投与した状態でレニン阻害薬を追加投与すると、さらに血圧は低下することが大規模臨床研究によって明らかになっている²⁹⁾。しかし、図2で示すようにARBによる降圧作用にはAng IIタイプ2受容体(AT2R)やAng(1-7)も関与し、これらはレニン阻害薬の追加投与によって減弱・減少するため、血圧の更なる低下を既知のRAASだけでは説明できない。それゆえ臨床研究結果の説明として、レニン阻害薬の組織親和性や長い半減期がARBよりも有効に組織Ang II産生を抑制した可能性が考えられている。図1で示したように、レニン阻害薬はAng Iの産生のみならずdes(Ang I)AGTの産生も抑制する。des(Ang I)AGTの生理的な機能については十分な検討がなされておらず不明な点が多いが、以前の研究で血管新生を抑制する作用が報告されている³⁰⁾。レニン阻害薬がdes(Ang I)AGT産生抑制を介して血管新生を促せば、長期投与により末梢血管床は増加して総血管抵抗は減少するかもしれない。今後の更なる研究が必要である。

ProAng(1-12)

2006年にラット小腸からAGT由来の12個のアミノ酸であるproangiotensin-12[proAng(1-12)]が同定された³¹⁾。

proAng(1-12)は、脾臓、腎臓、肝臓、胃、肺、副腎、心臓、脳、膵臓、大動脈、血漿など広く組織に存在し、ACE によって Ang II に代謝され血管収縮作用を示すほかに、腎臓において neprilysin により Ang(1-7)に代謝されることも報告されている(図 2)³²⁾。AGT の N 末端から 10 個のアミノ酸である Ang I を産生するレニンとは異なり、AGT の N 末端から 12 個のアミノ酸である proAng(1-12)を産生する酵素はいまだ同定されていない。しかし、proAng(1-12)はレニンに依存せずに組織 Ang ペプチドを産生する経路として今後注目を集める可能性があり、特にレニン阻害薬の普及により proAng(1-12)の病態生理学的意義はより重要になるかもしれない。

アルドステロン/ミネラルコルチコイド受容体

ACE 阻害薬投与中の慢性腎臓病患者にスピロノラクトンを投与することによって蛋白尿がさらに減少することが報告されている³³⁾。さらに、ACE 阻害薬や ARB の長期使用によりいったん減少していた組織アルドステロン濃度がギマゼや AT2R の作用によって再上昇する aldosterone breakthrough 現象が知られるようになり、高血圧に合併した心腎障害の病態形成にアルドステロン/ミネラルコルチコイド受容体系が関与することが明らかになった(図 2)。しかし、アルドステロンが亢進していない病態においてもミネラルコルチコイド受容体拮抗薬が臓器保護に有効であることから³⁴⁾、リガンドに依存しないミネラルコルチコイド受容体自体の生物学的活性が高血圧病態形成に重要である可能性が考えられた。最近、Rho GTPase の一つである Rac1 という分子が、ミネラルコルチコイド受容体活性を亢進させて受容体の核内移行を増加させることが明らかになり³⁵⁾、リガンドに依存しないミネラルコルチコイド受容体の活性亢進機構の一つが解明された。ミネラルコルチコイド受容体活性を標的とした治療薬の開発が今後期待される。

おわりに

RAAS が「腎と高血圧」病態に中心的な役割を担うことは間違いない。伝統的な RAAS を治療標的にして ACE 阻害薬、ARB、レニン阻害薬、抗アルドステロン薬(ミネラルコルチコイド受容体拮抗薬)が開発され、臨床において一定の成果が確認されてきた。しかし、同時にこれら RAAS 抑制薬を駆使しても完全寛解には至らないという限界も明ら

かになりつつある。最近 20 年の RAAS における新たな分子・経路の発見は、従来の RAAS 抑制薬の有用性の限界を説明する可能性があり、新展開した RAAS を標的にした治療薬の開発は、従来の治療限界を一步拡大する契機となることが期待されている。

文 献

1. Suzuki F, Hayakawa M, Nakagawa T, Nasir UM, Ebihara A, Iwasawa A, Ishida Y, Nakamura Y, Murakami K. Human prorenin has "gate and handle" regions for its non-proteolytic activation. *J Biol Chem* 2003 ; 278 : 22217-22222.
2. Kim S, Hosoi M, Nakajima K, Yamamoto K. Immunological evidence that kidney is primary source of circulating inactive prorenin in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 1991 ; 260 : E526-E536.
3. Derckx F, Schalekamp M. Human prorenin : pathophysiology and clinical implications. *Clin Exp Hypertens* 1988 ; A10 : 1213-1225.
4. Leenen FH, Skarda V, Yuan B, White R. Changes in cardiac ANG II postmyocardial infarction in rats : effects of nephrectomy and ACE inhibitors. *Am J Physiol* 1999 ; 276 : H317-H325.
5. Veniant M, Menard J, Bruneval P, Morley S, Gonzales MF, Mullins J. Vascular damage without hypertension in transgenic rats expressing prorenin exclusively in the liver. *J Clin Invest* 1996 ; 98 : 1966-1970.
6. Peters J, Farrenkopf R, Clausmeyer S, Zimmer J, Kantachueviri S, Sharp MGF, Mullins JJ. Functional significance of prorenin internalization in the rat heart. *Circ Res* 2002 ; 90 : 1135-1141.
7. Nguyen G, Delarue F, Burckle 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.
8. Nabi AHMN, Kageshima A, Uddin M, Nakagawa T, Park E, Suzuki F. Binding properties of rat prorenin and renin to the recombinant rat renin/prorenin receptor prepared by a baculovirus expression system. *Int J Mol Med* 2006 ; 18 : 483-488.
9. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, Noble NA, Border W. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- β 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 105-113.
10. Saris J, 'tHoen P, Garrelds I, Dekkers D, denDunnen J, Lamers J, JanDansen A. Prorenin induces intracellular signaling in cardiomyocytes independently of angiotensin II. *Hypertension* 2006 ; 48 : 564-571.
11. Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nabi AHMN, Nishiyama A, Sugaya T, Hayashi M, Inagami T. Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor

- deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 1950–1961.
12. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, Koura Y, Nishiyama A, Okada H, Uddin MN, Nabi AHMN, Ishida Y, Inagami T, Saruta T. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the “handle” region for non-proteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1128–1135.
 13. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nakagawa T, Nishiyama A, Kawachi H, Shimizu F, Inagami T. Contribution of non-proteolytically activated prorenin in glomeruli to hypertensive renal damage. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2495–2503.
 14. Susic D, Zhou X, Frohlich ED, Lippton H, Knight M. Cardiovascular effects of prorenin blockade in genetically hypertensive rats (SHR) on normal and high salt diet. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008 ; 295 : H1117–H1121.
 15. Muller DN, Klanke B, Feldt S, Cordasic N, Hartner A, Schmieder RE, Luft FC, Hilgers KF. (Pro) renin receptor peptide inhibitor “handle-region” peptide does not affect hypertensive nephrosclerosis in Goldblatt rats. *Hypertension* 2008 ; 51 : 676–681.
 16. Feldt S, Maschke U, Dechend R, Luft FC, Muller DN. The putative (pro) renin receptor blocker HRP fails to prevent (pro) renin signaling. *J Am Soc Nephrol* 2008 ; 19 : 743–748.
 17. Feldt S, Batenburg WW, Mazak I, Maschke U, Wellner M, Kvakan H, Dechend R, Fiebeler A, Burckle C, Contrepas A, Danser AHJ, Bader M, Nguyen G, Luft FC, Muller DN. Prorenin and renin-induced extracellular signal regulated kinase 1/2 activation in monocytes is not blocked by aliskiren or the handle-region peptide. *Hypertension* 2008 ; 51 : 682–688.
 18. Batenburg WW, Krop MK, Garrelds IM, deVries R, deBruin RJA, Burckle CA, Muller DN, Bader M, Nguyen G, Danser AHJ. Prorenin is the endogenous agonist of the (pro) renin receptor. Binding kinetics of renin and prorenin in rat vascular smooth muscle cells overexpressing the human (pro) renin receptor. *J Hypertens* 2007 ; 25 : 2441–2453.
 19. Shan Z, Cuadra AE, Sumners C, Raizada MK. Characterization of a functional (pro) renin receptor in rat brain neurons. *Exp Physiol* 2008 ; 93 : 701–708.
 20. He M, Zhang L, Shao Y, Wang X, Huang Y, Yao T, Lu L. Inhibition of renin/prorenin receptor attenuated mesangial cell proliferation and reduced associated fibrotic factor release. *Eur J Pharmacol* 2009 ; 606 : 155–161.
 21. Santos RA, Brosnihan KB, Chappell MC, Pesquero J, Chernicky CL, Greene LJ, Ferrario CM. Converting enzyme activity and angiotensin metabolism in the dog brainstem. *Hypertension* 1988 ; 11 : I 153– I 157.
 22. Schiavone MT, Santos RAS, Brosnihan KB, Khosla MC, Ferrario CM. Release of vasopressin from the rat hypothalamo-neurohypophysial system by angiotensin- (1-7) heptapeptide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988 ; 85 : 4095–4098.
 23. Campagnole-Santos MJ, Diz DI, Santos RAS, Khosla MC, Brosnihan KB, Ferrario CM. Cardiovascular effects of angiotensin- (1-7) injected into the dorsal medulla of rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1989 ; 257 : H324–H329.
 24. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme. Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Biol Chem* 2000 ; 275 : 33238–33243.
 25. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, M MD, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000 ; 87 : E1–E9.
 26. Santos RAS, Simoes-e-Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de-Buhr I, Heringer-Walther S, Pinheiro SV, Lopes MT, Bader M, Mendes EP, Lemos VS, Campagnole-Santos MJ, Schultheiss HP, Speth R, Walther T. Angiotensin- (1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 8258–8263.
 27. Santos RAS, Ferreira AJ, Simoes-e-Silva AC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme2-angiotensin (1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008 ; 93 : 519–527.
 28. Kobori H, Ohashi N, Katsurada A, Miyata K, Satou R, Saito T, Yamamoto T. Urinary angiotensinogen as a potential biomarker of severity of chronic kidney diseases. *J Am Soc Hypertens* 2008 ; 2 : 349–354.
 29. Oparil S, Yarows SA, Patel S, Fang H, Zhang J, Satlin A. Efficacy and safety of combined use of aliskiren and valsartan in patients with hypertension : a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2007 ; 370 : 221–229.
 30. Celerier J, Cruz A, Lamande N, Gasc J-M, Corvol P. Angiotensinogen and its cleaved derivatives inhibit angiogenesis. *Hypertension* 2002 ; 39 : 224–228.
 31. Nagata S, Kato J, Sasaki K, Minamino N, Eto T, Kitamura K. Isolation and identification of proangiotensin-12, a possible component of the renin-angiotensin system. *Biochem Biophys Res Comm* 2006 ; 350 : 1026–1031.
 32. Varagic J, Trask AJ, Jessup JA, Chappell MC, Ferrario CM. New angiotensins. *J Mol Med* 2008 ; 86 : 663–671.
 33. Chrysostomou A, Becker G. Spironolactone in addition to ACE inhibition to reduce proteinuria in patients with chronic renal disease. *N Engl J Med* 2001 ; 345 : 925–926.
 34. Nagase M, Matsui H, Shibata S, Gotoda T, Fujita T. Salt-induced nephropathy in obese spontaneously hypertensive rats via paradoxical activation of the mineralocorticoid receptor : role of oxidative stress. *Hypertension* 2007 ; 50 : 877–883.
 35. 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.