

特集：腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

アンジオテンシン II による腎髄質機能調節

森 建文*^{1,2} 伊藤 貞嘉*¹

はじめに

腎臓の機能には、老廃物を排泄するだけでなく身体の体液管理機能がある。老廃物の排泄には糸球体での濾過や皮質近位尿細管でのトランスポートが重要な役割をしているが、体液管理には腎髄質の尿濃縮や電解質輸送が重要な役割をしている。腎髄質外層の尿細管では酸素を必要としたナトリウム再吸収が行われ、酸素を必要とするにもかかわらず、カウンターカレントメカニズムにより常に低酸素にさらされている¹⁾。アンジオテンシン II は糸球体血流の調節と尿細管のナトリウム輸送により体液保持に働いているが、その一方で、腎髄質尿細管は一酸化窒素(NO)と活性酸素の産生によりアンジオテンシン II によるナトリウム輸送を調節するとともに、血流低下による低酸素から身を守る機能を有している。本稿ではアンジオテンシン II による腎髄質血流および尿細管機能調節に対する NO と活性酸素の役割について概説する。

腎髄質の特異な解剖学的特徴

腎髄質には特異な解剖学的特徴があり、腎髄質機能に重要な役割を果たしている。図 1 のように、傍髄質ネフロンは尿細管は髄質深くまで伸び、ループを形成し皮質に戻る。このループ構造によりカウンターカレントメカニズムを形成し尿の濃縮にかかわっている。髄質の循環系もまた、尿細管同様に特異な構造を持っているが、髄質血流は傍髄質ネフロンからつながる直血管束の血流が本態である(図 1)。この直血管は尿細管と併走し、動脈として髄質深くまで下ったのちループを形成して弓状静脈にそそぐ。

腎髄質血流は糸球体血管だけでなく、直血管束自体の収縮性によっても調節されていることが示されている^{2,3)}。このように、直血管は網細血管にもかかわらず、血流調節をすることができるのである。もちろん他の網細血管同様に内皮を有するものの平滑筋細胞をもたない。しかしながら、直血管には平滑筋様細胞で収縮機能をもつペリサイトが血管周囲を手で握るようにまばらに存在している^{2,3)}。Pallone らは、灌流実験によりアンジオテンシン II および活性酸素で直血管が収縮し、NO で収縮が抑制することを示している²⁾。直血管には尿細管から再吸収された電解質を回収し全身循環に戻す役割があるが、直血管から伸びる網細血管は尿細管の栄養血管でもある。そのため、直血管の収縮は尿細管の虚血にもつながる。この解剖学的特徴が体液の調節や高血圧の病態に深く関係している。

腎髄質血流と血圧調節

ラットを用いた実験により、腎髄質血流とナトリウム再吸収、血圧調節のメカニズムが明らかになっている。図 2 に示すように、腎臓の髄質間質に細いカテーテルを埋め込み、そこから薬液を流すことにより腎髄質特有の反応をみることができる。また、光ファイバーを腎髄質に埋め込み、レーザードップラー血流測定機器につなげることにより局所の血流を観察できる。さらに、マイクロダイアライシスプローブを挿入し、腎間質液を回収して、腎局所に産生されている物質を測定できる。腎髄質間質に別のカテーテルを埋め込み圧を測定することにより間質圧も測定できる。

これらの組み合わせにより、腎髄質血流が圧利尿にかかわり、血圧調節をしていることが示されている。血圧が上昇すると腎髄質血流が増加し腎髄質の間質圧が上昇する。腎髄質で上がった間質圧は皮質に波及し、皮質の間質圧も上昇する。これにより近位尿細管周囲の間質圧および網細血管圧が上昇し、その結果、ナトリウム再吸収が抑制され

Role of angiotensin II on renal medullary circulation

*1 東北大学病院腎・高血圧・内分泌科

*2 東北大学保健管理センター

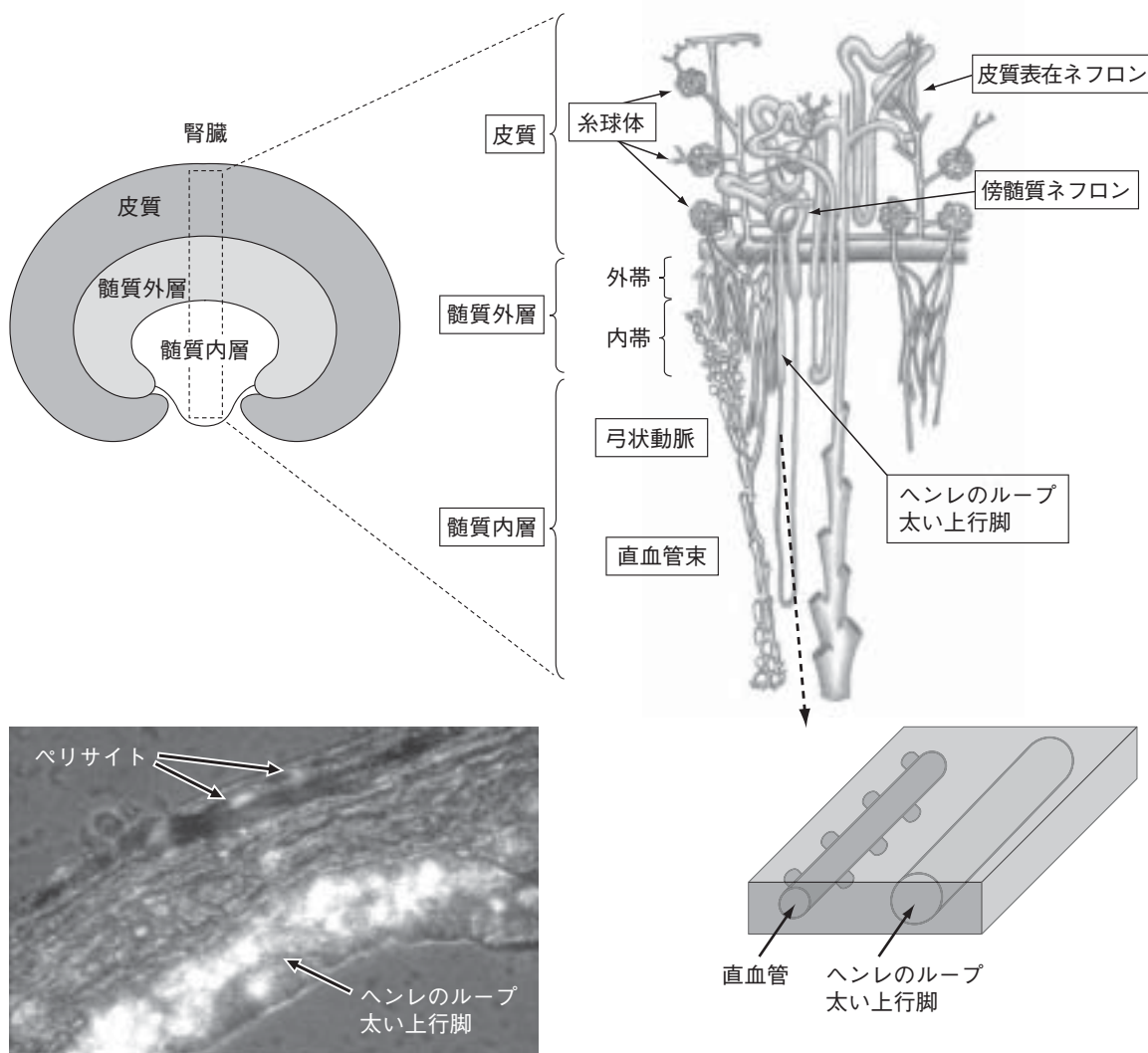
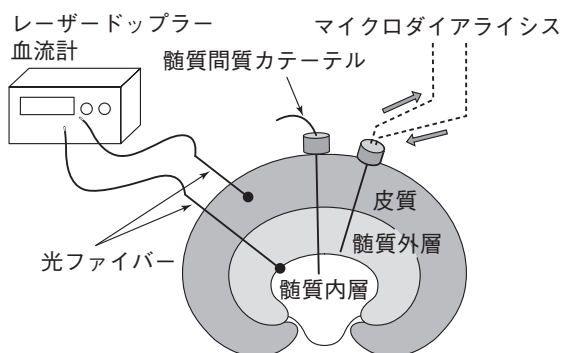


図 1 腎臓の特異的な解剖構造

傍髓質ネフロンから伸びる尿細管は直血管とともに髓質内層まで深く伸び、ループを形成している。髓質では髓質ヘンレのループ 太い上行脚は直血管と併走する。



Infusion	microdialysis	MBF	CBF	UNa	BP
L-NAMEr.i. (SD)	NO ↓	↓	↓	↓	↑
Ang II i.v. (SD)	NO ↑	—	—	—	—
Ang II i.v. + L-NAMEr.i. (SD)	NO —	↓	—	—	↑
DETCr.i.	O ₂ ^{•-} ↑	↓	—	↓	↑
H ₂ O ₂ r.i.	H ₂ O ₂ ↑	↓	—	↓	↑
Ang II i.v. (Dahl S)	NO —	—	—	—	↑
Ang II i.v. (Brown Norway)	NO ↑	—	—	—	↑

↓：減少もしくは低下，↑：増加もしくは上昇，—：変化なし

図 2 NO と活性酸素による腎髓質血流調節と高血圧発症

腎髓質血流は NO と活性酸素、過酸化水素により調節を受け、腎髓質血流の低下はナトリウム排泄を抑制し、高血圧を発症する。アンジオテンシン II の血管収縮を腎髓質の NO が抑制しているが、高血圧ラットではこの機構が抑制されている。

MBF：medullary blood flow, CBF：cortical blood flow, UNa：sodium excretion, BP：blood pressure, SD：Sprague Dawley ラット, Dahl S：Dahl 食塩感受性高血圧ラット, Brown Norway：Brown Norway ラット, Ang II：angiotensin II, NO：nitric oxide, L-NAME：N^G-nitro-L-arginine methyl ester, DETC：diethyldithiocarbamic acid, r. i.：renal medullary interstitial infusion, i. v.：intravenous infusion

る。したがって、腎髄質血流が体液因子などの圧以外の要素で低下すると圧利尿が障害される^{1,4,5)}。

高血圧発症には NO と活性酸素の関与が報告されているが、腎髄質においてもこれらの物質が血圧調節に深く関与していることが明らかになっている。

NO 合成酵素 (NOS) 阻害薬である N^G-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME) を麻酔したラットの腎髄質間質に急性に投与し、腎髄質の NO を減らすと腎髄質血流が低下しナトリウム排泄が減少する^{6,7)}。これは、皮質の血流を変えない量の L-NAME でも髄質血流が低下することから、腎髄質の NO が腎髄質血流を調節していると考えられている。また、L-NAME を腎髄質間質に慢性的に投与すると高血圧を発症し血圧調節に関与していることが示されている⁸⁾。Dahl 食塩感受性高血圧 (Dahl S) ラットは、Dahl 食塩非感受性 (Dahl R) ラットや Brown Norway ラットに比べ NOS の発現が低下していることが示されている^{7,9)}、Dahl S ラットの腎髄質間質に NO の基質である L-arginine を投与すると、高食塩による血圧上昇を抑制することが明らかになっている¹⁰⁾。

一方、活性酸素を増やすように superoxide dismutase の阻害薬である diethyldithiocarbamic acid (DETC) を麻酔したラットの腎髄質間質に急性に投与すると、腎髄質血流は低下し、ナトリウム排泄は減少する¹¹⁾。同様に DETC をラットの腎髄質間質に慢性持続投与すると、腎髄質血流が低下し血圧が上昇する¹²⁾。逆に、活性酸素を減らすように SOD 作用のある TEMPOL を麻酔したラットの腎髄質間質に投与すると、腎髄質血流は増加しナトリウム排泄は増加する¹¹⁾。

活性酸素だけでなく過酸化水素もまた腎髄質血流調節に関与していることが明らかになっている。過酸化水素を麻酔したラットの腎髄質間質に投与すると、腎髄質血流は低下しナトリウム排泄は減少する¹³⁾。過酸化水素を直接腎髄質間質に慢性投与すると血圧は上昇する¹⁴⁾。

高血圧ラットでも腎髄質の活性酸素や過酸化水素が血圧調節に関与していることが示されている。Dahl S ラットは Dahl R ラットや 13 番染色体を Brown-Norway ラットに置換したラット (SSBN13) に比べ、腎髄質の活性酸素の増加が報告されている^{15,16)}。Dahl S ラットの腎髄質間質に NAD (P)H oxidase 阻害薬である Apocynin や過酸化水素を代謝するカタラーゼを投与すると、高食塩による血圧上昇は抑制される^{15,17)}。このことから、腎髄質の活性酸素の上昇は高血圧発症に関与することが高血圧モデルにおいても明らかになっている。

アンジオテンシン II と腎髄質血流調節機序

生理的な濃度のアンジオテンシン II を麻酔した SD ラットの静脈内に投与しても、腎髄質血流は変化せず¹⁸⁾、腎髄質の酸素分圧も変化しない。ところが NOS 阻害薬である L-NAME を単独では髄質血流に影響を与えない量で前投与すると、皮質血流は変動せずに髄質血流と酸素分圧が低下する (図 2)。マイクロダイアライシス法で腎髄質間質の NO を測定すると、アンジオテンシン II の静脈内投与で NO が増加するのに対し、L-NAME を前投与すると NO は増加しない。すなわち、アンジオテンシン II は NO を間質液中に増加させ、アンジオテンシン II 自体の直血管収縮作用を抑制し、腎髄質血流を維持していると考えられている¹⁸⁾。急性には血圧が上昇しない量のアンジオテンシン II を慢性持続静脈内投与すると、腎髄質に NO が出て血圧が上昇しない。しかしながら腎髄質間質に L-NAME を前投与すると、同じ非昇圧量のアンジオテンシン II の静脈内投与でも血圧が上昇する¹⁹⁾。Dahl S ラットは高食塩食を与えると血圧が上昇するとともに NOS 活性が低下する²⁰⁾。このラットに SD ラットでは非昇圧量のアンジオテンシン II を投与すると血圧は上昇する。このことから、Dahl S ラットでは、アンジオテンシン II に対する腎髄質 NO 産生能の低下が高血圧発症に関与していると考えられている。

Dahl S ラットは低レニン高血圧モデルであり、高食塩食の摂取で血漿レニン活性は低下するにもかかわらず、腎内アンジオテンシノーゲンの発現は増加しアンジオテンシン II 濃度は減らない^{21,22)}。活性酸素を TEMPOL で消去すると、腎内のアンジオテンシノーゲンの発現は減少する²²⁾。AT1 受容体拮抗薬を投与すると、腎内アンジオテンシン II 濃度は低下し、MAP kinase 活性が減少するとともに腎障害は改善する²¹⁾。以上のように、Dahl S ラットでは低レニンモデルにもかかわらず、食塩の摂取による活性酸素の増加が腎内レニン・アンジオテンシン系を亢進し、腎障害に関与することが示されている。

腎髄質尿細管-血管クロストークによる腎髄質血流調節メカニズム

上述のように、アンジオテンシン II は NO や活性酸素を腎髄質内に産生し腎髄質血流を調節することが明らかになっている。しかしながら、この NO はどこで産生され、どこに作用するのだろうか。また、NO と活性酸素の関係はどのようにしているのだろうか。この疑問に答えるた

めに、われわれは mTAL と直血管を含む腎微小組織を単離し、蛍光色素を用いて細胞内の NO や活性酸素を観察している。その結果、正常の SD ラットでは、アンジオテンシン II の刺激により NO と活性酸素がともに mTAL で産生されるものの、NO が優位であることが示されている。そのため、活性酸素はほとんど周囲に拡散せず、NO のみが直血管のペリサイトへ到達する(図 3)²³⁾。上述の動物試験と合わせると、アンジオテンシン II は mTAL から直血管ペリサイトに NO を優位に拡散し、アンジオテンシン II 自身による血管収縮作用を緩衝していると考えられている。一方 Dahl S ラットでは、アンジオテンシン II により mTAL で NAD(P)H oxidase により活性酸素を優位に産生し NO を上回る。そのため、活性酸素がペリサイトまで拡散し NO は拡散できない²³⁾。この結果、Dahl S ラットではアンジオテンシン II による直血管の収縮反応性が高まり、腎髄質血流が低下すると考えられている。このメカニズムが Dahl S ラットにおいて食塩感受性高血圧となる一因と考えられている。このように、腎髄質の尿細管は NO と活性酸素のバランスによる、尿細管-血管間のクロストークにより髄質血流調節をしていることが示されている。Dahl S ラットのように高血圧の病態では、活性酸素の拡散増加により腎髄質血流が低下する結果、腎髄質虚血に陥る。そのため、Dahl S ラットでは腎髄質を中心に早期から腎障害が進行する⁹⁾。

NO と酸化ストレスのナトリウム再吸収調節作用

腎髄質の尿細管で産生された NO や活性酸素は直血管に拡散して腎髄質血流を調節するだけでなく、尿細管におけるナトリウムやクロライドのトランスポートにも関与していることが報告されている。単離したヘンレの太い上行脚(TAL)に L-NAME を加えるとナトリウム再吸収が増加したことから、NO はナトリウム輸送を減らす作用があると考えられている²⁴⁾。一方、活性酸素や過酸化水素は TAL でナトリウムやクロライドの輸送を増加させることが明らかになっている^{24,25)}。TAL 内でもまた NO と活性酸素はバランスをとり、ナトリウム再吸収にかかわっていることが示されている²⁴⁾。

腎障害における腎灌流圧とレニン・アンジオテンシン系の意義

高血圧性腎障害においてアンジオテンシン II が重要な役

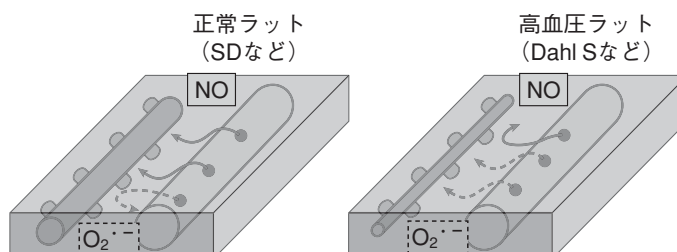


図 3 尿細管-血管クロストーク

正常のラットではアンジオテンシン II によりヘンレのループ上行脚から直血管に NO が優位に拡散する。一方、高血圧ラットではアンジオテンシン II により活性酸素が優位に産生され NO の拡散が抑制される。

SD : Sprague Dawley ラット, Dahl S : Dahl 食塩感受性高血圧ラット, NO : nitric oxide

割を果たしていることは疑いのないものであるが²¹⁾、アンジオテンシン II の増加は血圧上昇を伴うことが多いため、腎灌流圧とアンジオテンシン II の腎障害に対する役割を明確に分けることは困難である。われわれは、ラット大動脈の両腎動脈分岐部に間にカフを埋め込み、その下流の血圧からカフ圧を調節するシステムを開発している。それにより、右の腎臓を高血圧に保ったまま左の腎臓を正常血圧にコントロールできる。この技術をアンジオテンシン II 昇圧ラットに用いると、アンジオテンシン II と腎灌流圧による腎障害を独立して評価できる。その結果、皮質表在糸球体障害は 90 %がアンジオテンシン II に依存したものの、傍髄質糸球体障害は 70 %以上が圧によるものであることが明らかになっている。その他、腎髄質尿細管や間質の障害は 70 %以上の部位で圧によるものであることが示されている²⁶⁾。この腎障害の不均衡にもアンジオテンシン II の関与があると考えられる。皮質表在糸球体の輸入細動脈はアンジオテンシン II による収縮反応が強く、傍髄質糸球体は収縮反応が乏しい。そのため、アンジオテンシン II 投与高血圧モデルでは皮質表在糸球体の輸入細動脈が収縮し、血圧から皮質表在糸球体が守られたため、アンジオテンシン II の直接作用がより顕著に現われたと考えられる。一方、輸入細動脈による糸球体内圧の自動調節が落ちている Dahl S ラットでは、同様に左の腎灌流圧を調節すると、どの部位も 90 %近い部位で血圧に依存した腎障害であることが示されている²⁷⁾。また、左腎の腎灌流圧を調節した Dahl S ラットで左右の腎臓の間における遺伝子発現の差をマイクロアレイ法や real-time PCR 法、免疫染色により検討すると、酸化ストレス、炎症および創傷治癒にかかわるメカニズムが高血圧の腎臓で亢進している。これらはいずれも

ARBで抑制されるメカニズムであることから、ARBはアンジオテンシンIIの直接作用による腎障害とともに腎灌流圧上昇による腎障害をも圧に依存せず抑制する可能性が示されている。

腎髄質におけるアンジオテンシンII受容体の発現とその意義

アンジオテンシンII受容体は腎内の多くのセグメントに発現しているが、AT1受容体は皮質の血管と髄質外層の近位尿細管に強く発現しているほか、mTALなどにも発現している²⁸⁾。AT2受容体はmTALと糸球体以外で発現がみられている。興味深いことにDukeらはアンジオテンシンIIがAT1受容体を介して、皮質血管では収縮に働き、髄質血管で拡張に働くことを示している²⁹⁾。また、AT2の刺激はこれらの反応に逆向きに働くことを報告している。確かにDukeらのウサギの実験では、カンデサルタンが皮質血流を増加させているにもかかわらず、腎髄質血流を変えていない。一方Dobrowolskiらは、ロスアルタンがフロセミドによる腎髄質血流低下を抑制しているとしており³⁰⁾、ARBが腎髄質血流を増やすのか減らすのか決着がつかない。今後の検討を要する。

おわりに

アンジオテンシンIIは腎髄質尿細管のNOを産生し、そのNOが直血管に拡散、レニン・アンジオテンシン系の血管収縮作用を緩衝し腎髄質血流の減少を防いでいる。アンジオテンシンIIは同時に活性酸素を増加させ、NOの緩衝作用を抑制している。この作用は高血圧ラットモデルでは抑制され、活性酸素が優位となっている。この尿細管-血管クロストークによる腎髄質血流の維持と尿細管の低酸素からの保護が破綻すると、高血圧および腎障害を呈する。アンジオテンシンIIはそれ自身、血圧に依存しない腎髄質間質障害をもたらすが、腎灌流圧の上昇は多大な影響を与える。これは、レニン・アンジオテンシン系の抑制が高血圧の治療と腎保護に有用であることを裏付けている。

文 献

1. Cowley AW Jr. Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 1992; 72: 231-300.
2. Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K. Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 284: F253-266.
3. Park F, Mattson DL, Roberts LA, Cowley AW Jr. Evidence for the presence of smooth muscle alpha-actin within pericytes of the renal medulla. *Am J Physiol* 1997; 273: R1742-1748.
4. Cowley AW Jr, Roman RJ. The role of the kidney in hypertension. *JAMA* 1996; 275: 1581-1589.
5. Cowley AW, Roman RJ, Fenoy FJ, Mattson DL. Effect of renal medullary circulation on arterial pressure. *J Hypertens* 1992; 10(Suppl): S187-193.
6. Cowley AW Jr, Mattson DL, Lu S, Roman RJ. The renal medulla and hypertension. *Hypertension* 1995; 25: 663-673.
7. Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP. Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 284: R1355-1369.
8. Mattson DL, Lu S, Nakanishi K, Papanek PE, Cowley AW Jr. Effect of chronic renal medullary nitric oxide inhibition on blood pressure. *Am J Physiol* 1994; 266: H1918-1926.
9. Johnson RJ, Gordon KL, Giachelli C, Kurth T, Skelton MM, Cowley AW Jr. Tubulointerstitial injury and loss of nitric oxide synthases parallel the development of hypertension in the Dahl-SS rat. *J Hypertens* 2000; 18: 1497-1505.
10. Miyata N, Cowley AW Jr. Renal intramedullary infusion of L-arginine prevents reduction of medullary blood flow and hypertension in Dahl salt-sensitive rats. *Hypertension* 1999; 33: 446-450.
11. Zou AP, Li N, Cowley AW Jr. Production and actions of superoxide in the renal medulla. *Hypertension* 2001; 37: 547-553.
12. Makino A, Skelton MM, Zou AP, Roman RJ, Cowley AW Jr. Increased renal medullary oxidative stress produces hypertension. *Hypertension* 2002; 39: 667-672.
13. Chen YF, Cowley AW Jr, Zou AP. Increased H(2)O(2) counteracts the vasodilator and natriuretic effects of superoxide dismutation by tempol in renal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003; 285: R827-833.
14. Makino A, Skelton MM, Zou AP, Cowley AW Jr. Increased renal medullary H2O2 leads to hypertension. *Hypertension* 2003; 42: 25-30.
15. Taylor NE, Glocka P, Liang M, Cowley AW Jr. NADPH oxidase in the renal medulla causes oxidative stress and contributes to salt-sensitive hypertension in Dahl S rats. *Hypertension* 2006; 47: 692-698.
16. Meng S, Roberts LJ 2nd, Cason GW, Curry TS, Manning RD Jr. Superoxide dismutase and oxidative stress in Dahl salt-sensitive and -resistant rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2002; 283: R732-738.
17. Taylor NE, Cowley AW Jr. Effect of renal medullary H2O2 on salt-induced hypertension and renal injury. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2005; 289: R1573-1579.
18. Zou AP, Wu F, Cowley AW Jr. Protective effect of angiotensin II-induced increase in nitric oxide in the renal medullary circulation. *Hypertension* 1998; 31: 271-276.
19. Szentivanyi M Jr, Maeda CY, Cowley AW Jr. Local renal

- medullary L-NAME infusion enhances the effect of long-term angiotensin II treatment. *Hypertension* 1999 ; 33 : 440-445.
20. Hayakawa H, Raij L. Nitric oxide synthase activity and renal injury in genetic hypertension. *Hypertension* 1998 ; 31 : 266-270.
 21. Nishiyama A, Yoshizumi M, Rahman M, Kobori H, Seth DM, Miyatake A, Zhang GX, Yao L, Hitomi H, Shokoji T, Kiyomoto H, Kimura S, Tamaki T, Kohno M, Abe Y. Effects of AT1 receptor blockade on renal injury and mitogen-activated protein activity in Dahl salt-sensitive rats. *Kidney Int* 2004 ; 65 : 972-981.
 22. Kobori H, Nishiyama A. Effects of tempol on renal angiotensinogen production in Dahl salt-sensitive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2004 12 ; 315 : 746-750.
 23. Mori T, O'Connor PM, Abe M, Cowley AW Jr. Enhanced superoxide production in renal outer medulla of Dahl salt-sensitive rats reduces nitric oxide tubular-vascular cross-talk. *Hypertension* 2007 ; 49 : 1336-1341.
 24. Ortiz PA, Garvin JL. Interaction of $O_2^{(-)}$ and NO in the thick ascending limb. *Hypertension* 2002 ; 39 : 591-596.
 25. Ortiz PA, Garvin JL. Superoxide stimulates NaCl absorption by the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002 ; 283 : F957-962.
 26. Mori T, Cowley AW Jr. Role of pressure in angiotensin II-induced renal injury : chronic servo-control of renal perfusion pressure in rats. *Hypertension* 2004 ; 43 : 752-759.
 27. 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.
 28. Miyata N, Park F, Li XF, Cowley AW Jr. Distribution of angiotensin AT1 and AT2 receptor subtypes in the rat kidney. *Am J Physiol* 1999 ; 277 : F437-446.
 29. Duke LM, Eppel GA, Widdop RE, Evans RG. Disparate roles of AT2 receptors in the renal cortical and medullary circulations of anesthetized rabbits. *Hypertension* 2003 ; 42 : 200-205.
 30. Dobrowolski L, Badzyska B, Grzelec-Mojzesowicz M, Sadowski J. Renal vascular effects of frusemide in the rat : influence of salt loading and the role of angiotensin II. *Exp Physiol* 2001 ; 86 : 611-616.