不活性型レニンの血中動態ならびに 活性化機構に関する臨床的研究

大阪大学医学部第4内科

中丸光昭, 荻原俊男, 桧垣実男,
大出博功, 中透, 後藤精司,
舩尾和子, 熊原雄一

The Responses of Active and Inactive Plasma Renin
to Various Conditions in Normal Subjects and the Role of Renal or
Plasma Kallikrein in Activation of Inactive Renin

Mitsuaki NAKAMARU, Toshio OGIHARA, Jitsuo HIGAKI, Hironori OHDE
Toru NAKA, Seiji GOTOH, Kazuko MASUO and Yuichi KUMAHARA

Department of Medicine and Geriatrics,
Osaka University Medical School,
Osaka, 553, Japan

The responses of plasma active and inactive renin to various conditions which influence renin release were studied in normal subjects. Simultaneous measurements of urinary kallikrein and plasma prekallikrein were performed to assess the possible role of renal or plasma kallikrein in the in vivo activation of inactive renin. The effect of aprotinin infusion on plasma active and inactive renin was also examined. Active renin was measured by radioimmunoassay. Inactive renin was calculated as the difference between total renin after trypsin activation and active renin. Both urinary kallikrein and plasma prekallikrein were determined using fluorogenic substrates.

Short term stimulation with furosemide administration and ambulation, infusion of isoproterenol, and administration of captopril increased active renin, but had little effect on inactive renin. Sodium depletion and sodium repletion, each for 4 days, induced parallel changes in active and inactive renin. The administration of propranolol for 4 days decreased active renin but did not change inactive renin. In the furosemide study, the proportion of active renin (active renin/total renin) was significantly correlated with urinary kallikrein. There was a significant correlation between the proportion of active renin and plasma prekallikrein during the long term sodium balance study. Aprotinin infusion for 3 days did not affect either active or inactive plasma renin.

These results suggest that the control mechanisms of active and inactive renin are different. Renal or plasma kallikrein seems to be involved in part in the in vivo activation of inactive renin to the active form. We could not obtain any direct evidence that serine protease might participate in this activation.

緒 言

1971年, Lumbers¹³⁾はヒト羊水および血漿中に酸で活性化される不活性型レニンが存在することを初めて示唆した。その後多くの研究者によってヒトあるいは各種動物の血漿, 腎内に不活性型レニンが存在することが報告されている。不活性型レニンはin vitroにおいては酸処理以外に低温処理, トリプシンやカリクレインなどの酵素によっても活性化される^{20) 24) 26)}。一方1974年, Boyd⁴⁾はブタ腎臓に蛋白と結合した分子量6万の高分子型レニンを見出し, 酸処理により活性型の低分子レニンに転換されると報告した。1979年 Yokosawaら²⁹⁾はヒト血漿中に全く不活性なレニンの前駆体(プロレニン)と呼ぶべき分子量5万6千の高分子型レニンを見出ししている。続いてAtlas²⁾, Kisaragiら¹²⁾もヒト腎臓中に同様に全く不活性の高分子型レニンが存在することを確認している。血漿と腎臓内のこの不活性型レニンの分子量は多少の差はあるものの, その性質は類似しておりAtlasらは同一の物質である可能性を論じている。従ってレニンは腎臓内でプロレニン, さらにその前駆体のプレプロレニンより生合成され, 何らかの機構によって活性型レニンに転換されると考えられている。しかもプロインスリンやbig ACTHのようなその他のプロホルモンのごとくプロレニン自身も血中に分泌される可能性がある。しかしその分泌動態に関してはこれまで多くの報告^{1) 5) 14)}をみるが見解は一致していない。in vivoでの転換機構についてもいくつかの仮説が発表されており, Sealeyら²³⁾は腎カリクレイン, 一方Derckxら⁷⁾は血漿カリクレインの関与を示唆している。

今回健康人を対象とし, 各種レニン分泌刺激下において血漿の活性型および不活性型レニンの血中動態を観察し, 同時に尿中カリクレイン, 血漿プレカリクレインを測定した。さらにセリンプロテアーゼ阻害物質であるアプロチニンを投与し, その前後において活性型および不活性型レニンを測定し, これらカリクレインの不活性型レニンの活性化への関与について検討した。

対 象 と 方 法

健康人男子(23才~36才)を対象として以下の検討を行なった。常食下(食塩摂取量10~15g/日)早朝1時間の安静後に血圧, 脈拍を測定し, 血液および1時間尿採取した後に3種の急性レニン分泌刺激を施行した。12例(29.3±3.0才, mean ± SD)に対しフロセマイド40mg静注後立位歩行, 6例(24.2±0.8才)に対しイソプロテレノール5~20ng/kg/min点滴静注, 15例(29.6±3.4才)に対しカプトプリル100mg経口投与を行ない, 各刺激1時間後に血圧, 脈拍を測定し, 血液および尿を採取し, 血漿活性型レニン(AR), 不活性型レニン(IR), 血漿アルドステロン濃度(PAC), 血漿プレカリクレイン活性(PPK), 尿中ナトリウム排泄量(UNaV), 尿中カリクレイン排泄量(UKAlV)を測定した。慢性的条件とし, 9例(30.0±6.0才)を対象とし, 常食(食塩摂取量10~15g/日), 減塩食(2g/日以下), 増塩食(20~25g/日)各々4日間摂取後, また8例(27.4±4.2才)に対しプロプラノロール60mg4日間経口投与前後において, 早朝1時間の安静臥床後に血圧, 脈拍の測定後血液を採取し, AR, IR, PAC, PPKを測定した。UNaV, UKAlVはそれぞれ4日目の24時間尿より求めた。6例(28.0±5.8才)に対し生食水200mlに溶解したアプロチニンを 2×10^5 KIE 3日間静脈内投与し, その前後の早朝安静時においてAR, IRを測定した。

ARは血漿レニン活性としアンジオテンシンI radioimmunoassayにより測定した¹⁹⁾。IRはNothら¹⁷⁾の方法に準じトリプシンによる活性化後の総レニン(TR)をARと同様にアンジオテンシンI radioimmunoassayにより求め, TRよりARを減じて算出した¹⁶⁾。UKAlVはMoritaら¹⁵⁾の方法により

Pro-Phe-Arg MCA 基質を用い, PPK は Z-Phe-Arg-MCA 基質を用いそれぞれ蛍光比色法により測定した。なお PPK はカオリンで活性化後の総カリクレイン活性より内因性の血漿カリクレインを減じて求めた¹⁸⁾。

Fig. 1. Effects of furosemide, isoproterenol and captopril on active and inactive renin, the proportion of active renin (active renin/total renin), urinary kallikrein excretion (U_{kalV}) and plasma prekallikrein (PPK). Values are mean $\pm$ SD.

*, $p < 0.05$; **, $p < 0.01$; ***, $p < 0.001$ (compared to control values)

結 果

急性レニン分泌刺激前後のAR, IR, 活性型レニン比 (AR/TR), U_{kalV} , PPKの変動をFig. 1にPAC, 尿量(UV), $UNaV$, 血圧, 脈拍の変動をTable 1に示した。フロセマイド+立位負荷時においてARは $2.4 \pm 0.5 \text{ ng/ml/h}$ から $4.6 \pm 1.3 \text{ ng/ml/h}$ と有意の増加 ($P < 0.001$)を示し, IRも 14.5

$\pm 2.3 \text{ ng/ml/h}$ から $17.2 \pm 4.2 \text{ ng/ml/h}$ と有意の増加 ($P < 0.05$) を示した。活性型レニン比は $14.1 \pm 2.6\%$ から $21.4 \pm 4.4\%$ と有意の増加 ($P < 0.001$) を示した。UKaIV は $24.1 \pm 9.1 \text{ n mol/min/h}$ から $38.5 \pm 9.0 \text{ n mol/min/h}$ と有意の増加 ($P < 0.001$) を認め、PPK も $164.5 \pm 20.1 \text{ n mol/min/ml}$ より $206.1 \pm 32.0 \text{ n mol/min/ml}$ と有意の増加 ($P < 0.05$) を示した。イソプロテレノール投与時にはAR は $1.8 \pm 0.2 \text{ ng/ml/h}$ から $3.3 \pm 1.0 \text{ ng/ml/h}$ と有意の増加 ($P < 0.05$) を示したが、IR は負荷前 $14.9 \pm 1.8 \text{ ng/ml/h}$ 、負荷後 $12.3 \pm 2.0 \text{ ng/ml/h}$ と有意の変化は認めなかった。活性型レニン比は $11.2 \pm 1.9\%$ から $21.6 \pm 7.5\%$ と有意の変動 ($P < 0.05$) を認めた。UKaIV、PPK はいずれも負荷前後で有意の変化は認めなかった。カプトプリル投与時には、AR は $2.0 \pm 0.8 \text{ ng/ml/h}$ から $7.4 \pm 5.8 \text{ ng/ml/h}$ と有意に増加 ($P < 0.001$) したが、IR は負荷前 $15.1 \pm 4.5 \text{ ng/ml/h}$ 、負荷後 $15.8 \pm 5.5 \text{ ng/ml/h}$ と有意の変動は認めなかった。活性型レニン比は、 $11.7 \pm 3.9\%$ から $28.5 \pm 18.3\%$ と有意の増加 ($P < 0.001$) を示した。UKaIV、PPK はいずれも負荷前後で有意の変化は認めなかった。

Table 1. Changes in plasma aldosterone concentration (PAC), urinary volume (UV), urinary sodium excretion (UNaV), systolic and diastolic blood pressure (BP) and heart rate (HR).

	No. of Subjects	PAC (ng/dl)	UV (ml/h)	U_{NaV} (meq/h)	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)	HR (beats/min)
Furosemide	12						
Control		7.4 ± 2.3	148 ± 92	13.0 ± 6.3	111 ± 12	66 ± 11	61 ± 5
After		$15.3 \pm 7.2^*$	$940 \pm 150^{***}$	$88.2 \pm 22.0^{***}$	111 ± 10	$76 \pm 12^*$	$76 \pm 11^{**}$
Isoproterenol	6						
Control		9.0 ± 2.8	137 ± 109	12.8 ± 5.8	109 ± 15	70 ± 7	58 ± 3
After		$11.6 \pm 1.8^*$	108 ± 44	15.5 ± 7.8	$155 \pm 22^{***}$	$50 \pm 11^*$	$112 \pm 6^{***}$
Captopril	15						
Control		7.8 ± 2.9	159 ± 87	13.3 ± 4.1	111 ± 11	64 ± 13	64 ± 8
After		$6.2 \pm 2.0^*$	$219 \pm 130^*$	$17.9 \pm 4.6^*$	109 ± 13	63 ± 14	66 ± 7
<hr/>							
	No. of Subjects	PAC (ng/dl)	UV (ml/24h)	U_{NaV} (meq/24h)	Systolic BP (mmHg)	Diastolic BP (mmHg)	HR (beats/min)
Sodium balance	9						
Control		7.0 ± 2.9	1138 ± 354	181 ± 36	111 ± 11	74 ± 8	63 ± 7
Low sodium		$27.5 \pm 11.7^{***}$	$649 \pm 137^*$	$22 \pm 10^{***}$	110 ± 11	75 ± 10	66 ± 5
High sodium		$3.4 \pm 2.2^*$	$1767 \pm 550^{***}$	$315 \pm 68^{***}$	111 ± 9	74 ± 8	65 ± 6
Propranolol	8						
Control		9.0 ± 3.7	1379 ± 403	201 ± 59	110 ± 17	69 ± 6	59 ± 7
After		$6.5 \pm 2.6^*$	1545 ± 576	222 ± 63	104 ± 14	$62 \pm 8^*$	$51 \pm 5^*$

Each value is presented as mean $\pm$ SD.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$ and *** $p < 0.001$ as compared to control values.

3種の食塩バランス下、およびプロプラノロール投与前後のAR、IR、活性型レニン比、UKaIV、PPKをFig. 2に、PAC、UV、UNaV、血圧、脈拍の変動をTable 1に示した。減塩時にはARは常食時の $2.4 \pm 0.7 \text{ ng/ml/h}$ より $5.7 \pm 2.1 \text{ ng/ml/h}$ と有意の増加 ($P < 0.001$) がみられ、増塩時には $1.0 \pm 0.3 \text{ ng/ml/h}$ と有意の減少 ($P < 0.001$) を示した。IRも減塩時には常食時の $12.9 \pm 3.1 \text{ ng/ml/h}$ より $23.4 \pm 4.8 \text{ ng/ml/h}$ へと有意の増加 ($P < 0.001$) を示し、増塩時には $7.9 \pm 2.5 \text{ ng/ml/h}$ と有意の減少 ($P < 0.01$) がみられた。活性型レニン比は常食時 $16.0 \pm 6.1\%$ 、減塩時 $20.0 \pm 5.7\%$ 、増塩時 $11.7 \pm 3.9\%$ と有意の変動はみられなかった。UKaIVは減塩時において常食時の $439 \pm 195 \text{ n mol/min}$ より $701 \pm 247 \text{ n mol/min}$ と有意の増加 ($P < 0.05$) を示したが、増塩時には $523 \pm 272 \text{ n mol/min}$ と有意の変動は認めなかった。PPKは減塩時、増塩時とも常食時に比し有意の変動は示さなかった。

Fig. 2. Effects of different sodium balances and propranolol administration on active and inactive renin, the proportion of active renin (active renin/total renin), urinary kallikrein excretion ($U_{kal}V$) and plasma prekallikrein (PPK). Values are mean $\pm$ SD.

*, $p<0.05$; **, $p<0.01$; ***, $p<0.001$ (compared to control values)

プロプラノロール投与時において、ARは 1.9 ± 1.1 ng/ml/hより負荷後 0.6 ± 0.4 ng/ml/hと有意の減少 ($P<0.05$)を示したが、IRは 11.9 ± 3.5 ng/ml/hから 13.3 ng/ml/hと軽度の増加傾向を認めた。活性型レニン比は $13.8 \pm 8.6\%$ より $4.9 \pm 3.9\%$ と有意の減少 ($P<0.01$)を示した。U_{kali}V, PPKはともに負荷前後において有意の変動は認めなかった。

Fig. 3は各刺激後のARおよびIRの%変化率を示したものである。フロセマイド負荷時はそれぞれ $102.6 \pm 66.6\%$, $18.1 \pm 23.5\%$, イソプロテレノール負荷時には $87.2 \pm 57.0\%$, $-6.4 \pm 8.5\%$, カプトプリル負荷時には $262.0 \pm 266.5\%$, $7.7 \pm 29.4\%$ であった。一方減塩時には常食時に比しARは $147.0 \pm 79.5\%$ の増加, IRは $90.2 \pm 60.3\%$ の増加を示し, 増塩時においてARは $53.5 \pm 22.2\%$, IRは $33.9 \pm 31.5\%$ それぞれ減少した。プロプラノロール投与後はARは $58.2 \pm 27.2\%$ 減少したが, IRは $16.5 \pm 28.3\%$ と軽度の増加を示した。

Fig. 3. Mean percentile changes in active and inactive renin. Each column shows mean $\pm$ SD.

Fig. 4. Relationship between urinary kallikrein excretion ($U_{kal}V$) and the proportion of active renin (active renin/total renin) in the furosemide study.

Fig. 5. Relationship between plasma prekallikrein (PPK) and the proportion of active renin (active renin/total renin) in the different sodium balance study.

Fig. 6. Effect of aprotinin infusion on active and inactive renin and the proportion of active renin (active renin/total renin).

3種の急性刺激のうちフロセマイド負荷時において活性型レニン比とUKaIVとの間に正相関 ($r=0.74$, $P<0.001$) を認めた (Fig. 4)。一方3種の食塩バランス下においては活性型レニン比とP-PKとの間に正の相関 ($r=0.57$, $P<0.05$) を認めた (Fig. 5)。アプロチニン 2×10^5 KIE 3日間投与前後のAR, IR, 活性型レニン比を Fig. 6 に示したが、いずれも投与後有意の変動はみられなかった。

考 察

ヒト血漿中の不活性型レニンの各種レニン分泌刺激あるいは抑制試験後の血中動態に関する報告は多い。1976年, Derkx ら⁵⁾ はイソプロテレノール, ティルティング, 血管拡張剤のグイアゾキサイド投与後に活性型レニンは増加, 不活性型レニンは逆に減少したと報告している。Atlas ら¹⁾ は本態性高血圧患者において5日間の減塩操作, 8週間の利尿剤投与後には不活性型レニンは活性型レニンとともに増加したと報告し, Millar ら¹⁰⁾ は健康人を対象とし各種刺激後の不活性型レニンの変動を検討しているが, ティルティングや4日間の減塩処置後には変化しないが, フロセマイド静注30分後には増加するとしている。かくのごとく血中不活性型レニンの変動に関して統一された見解は得られていない。刺激方法の相違以外に不活性型レニンの測定法が確立されてないこともその理由の一つであると考えられる。不活性型レニンの血中レベルを知る方法としては Skinner ら²⁶⁾ の pH 3.3での酸処理法, Sealey ら²²⁾ の -5°C 4日間放置する低温処理法などが知られているが, 後者の

方法では不活性型レニンの活性化は充分ではないとされる。Nothら¹⁷⁾はトリプシンを用いて活性化する方法に関して詳しく検討し、適切な条件下ではレニンの前駆体としての不活性型レニンを十分に活性化できると報告している。我々はNothらの方法に準じたトリプシン法とSealeyらのcryo-activation法と比較したが不活性型レニン値は前者は後者の平均2.8倍高値であった。しかし両者間に良好な相関を認めている。

今回の健康人を対象とした検討では血漿不活性型レニンはフロセマイド+立位後には軽度の増加、イソプロテレノール、カプトプリル負荷後には有意の変化は認めなかった。フロセマイド負荷の場合は著明な利尿作用による血液濃縮のためレニン基質濃度が上昇した結果であることも否定できない。しかしいずれにしても短時間の急性レニン分泌刺激ではその刺激方法にかかわらず不活性型レニンは大きな変動は示さず、主として活性型レニンのみが腎より分泌されと考えられる。一方慢性的な食塩バランス下においては不活性型レニンは減塩時には増加、増塩時には減少し、活性型レニンとはほぼ並行した血中動態を示した。従って不活性型レニンは活性型レニンとは異なる機序で調節されており、レニン分泌刺激に対する反応性は遅延すると思われ、長期の刺激は腎での不活性型レニンの生合成にも影響を及ぼす可能性が示唆された。Kappelgaardら¹¹⁾は高血圧患者においてサイアザイド利尿剤を5日間投与すると活性型レニンは7倍、不活性型レニンは2倍に増加したが、さらに3ヶ月間投与すると前者は4倍に、後者は3倍に増加したと報告している。Sealeyら²⁵⁾は最近カプトプリル長期投与によっても不活性型レニンが次第に増加してくることを観察している。不活性型レニンのこのような反応性の遅延の原因として、不活性型レニンと活性型レニンの代謝時間の差も考えられる。Derks⁶⁾は両側腎摘出直後の患者において血中半減期を測定しているが、不活性型レニンの半減期は活性型レニンに比しより長いと報告している。一方Bailieら³⁾はブタにおいてイソプロテレノール、フロセマイド、プロプラノロール、インドメサシンを投与し不活性型レニンを測定しているが、いずれの刺激においても不活性型レニンは活性型レニンと並行して増減することから、両レニンが同一の機序で制御されているのではないかとしており今回の結果とは異なる。しかしこの差異については種差の問題も考慮しなければならない。

プロプラノロール4日間投与時には活性型レニンは減少、不活性型レニンは増塩時とは異なり有意の変動はみられなかった。Atlasら¹⁾は本態性高血圧患者に対しプロプラノロールを投与した時に不活性型レニンが逆に増加することを見出ししており、プロプラノロールの腎内での不活性型レニンから活性型レニンへの転換抑制作用も示唆している。不活性型レニンは活性型レニンに比し血中に多量に存在しており現在の間接的測定法では微量の変化を検出できにくいことも考慮すると、今回の結果から交感神経が一部不活性型レニンから活性型レニンへの転換に関与している可能性も示唆された。

不活性型レニンの血中での存在形式については、レニンの前駆体すなわち真のプロレニンであるとする説以外に、活性型レニンとレニン阻害物質との複合体の可能性もある。Weinbergerら²⁸⁾は腎動脈狭窄症において患側腎静脈中に不活性型レニンを証明できない例があることから、腎からは活性型として分泌され、末梢中において不活性型レニンになるのではないかと推察している。しかし今回の結果では短時間の刺激では不活性型レニンは殆んど変化しないことから、活性型レニンが流血中で急速に不活性化される可能性は少ないと考えられる。

不活性型レニンのin vivoにおける活性化の機序は不明であるが、Sealeyら²³⁾は1978年、腎カリクレインがその生理的活性化因子ではないかとする仮説を発表した。酸処理後にカリクレインを添加

すると非常によく不活性型レニンが活性化されること，腎カリクレインが傍糸球体装置のレニン貯蔵部位付近にも存在する可能性のあること，さらにヒトにおいて尿中カリクレイン排泄量と血中の活性型レニン比との間に相関がみられたことなどをその根拠としている²⁴。Suzuki ら²⁷もラットの腎スライスの灌流液中に尿カリクレインを加えると活性型レニンが分泌されると報告している。一方Derkx ら⁷は血漿カリクレインが不活性型レニンの活性化因子ではないかと考えている。酸で前処理をしない生理的条件下においても血漿カリクレインが不活性型レニンを直接活性化しうることを見い出している⁹。Fletcher 因子（血漿プレカリクレイン）欠損症患者において不活性型レニンが高値を示すことや，カプトプリル投与時に活性型レニン比の上昇とともに血漿カリクレインの前駆体である血漿プレカリクレインが減少することも観察している⁸。

今回の各種のレニン分泌刺激下において活性型および不活性型レニンとともに尿中カリクレイン，血漿プレカリクレインを同時に測定したが，急性刺激時においてはフロセマイド負荷時においてのみ活性型レニン比と尿中カリクレイン排泄量との間に正の相関を認めた。従ってフロセマイド投与時の活性型レニンの上昇に腎カリクレインが関与していることも考えられた。しかしイソプロテレノール，カプトプリル負荷時には尿中カリクレインの増加はなく，腎カリクレインの不活性型レニンの活性化への関与を尿中カリクレインでみる限り一元的には説明できないと考えられる。食塩バランス下，プロプラノロール投与時の慢性的条件下においても活性型レニン比と尿中カリクレインとの間に Sealey らの見い出したような相関は認められなかった。一方血漿カリクレインに関しては慢性的食塩バランス時において血漿プレカリクレインと活性型レニン比との間に相関を認めた。この結果は Rumpf ら²¹の報告と一致する。しかし他の急性刺激下やプロプラノロール投与時にはこのような関連性は見いだせなかった。血漿中にはカリクレインの阻害物質が多量に存在しており通常状態において流血中で直接活性化する可能性は少ないと考えられるが，Derkx ら⁷の指摘するようにプロテアーゼと接触しえない血管壁などにおいて，血漿カリクレインが不活性型レニンを直接活性化しアンジオテンシンIIを生成し，局所で血管収縮をおこし止血機構などに関与している可能性は否定できない。最近 Sealey ら²⁵はアプロチニン投与後に血中の活性型レニンが減少することからカリクレイン様酵素が活性化に関与しているとする証拠を挙げている。また急性肺炎では脾より多量のセリンプロテアーゼが逸脱するが，このような病態で活性型レニンが上昇していることも報告されている¹⁰。しかし今回の我々の検討ではアプロチニン投与前後において活性型，不活性型レニンとも有意の変動を示さず，カリクレイン様酵素が活性化に関与しているとする直接的証拠は得られなかった。

結 語

健常人を対象とし各種レニン分泌刺激下において血漿活性型および不活性型レニンの血中動態を観察した。同時に尿中カリクレイン，血漿プレカリクレインを測定し，腎あるいは血漿カリクレインの不活性型レニンの活性化への関与について検討した。さらにカリクレイン阻害剤のアプロチニン3日間投与前後において血漿活性型および不活性型レニンを測定し，次の結論を得た。

1) フロセマイド静注立位，イソプロテレノール点滴静注およびカプトプリル経口投与による1時間の急性刺激においては，活性型レニンはそれぞれ有意に増加したが，不活性型レニンはいずれの刺激においても大きな変動は示さなかった。4日間の食塩バランス変化では不活性型レニンは活性型レニンと並行して増減した。プロプラノロール4日間投与後には活性型レニンのみ有意に減少した。

2) フロセマイド負荷時において血中活性型レニン比(活性型レニン/総レニン)と尿中カリクレイン排泄量との間に正の相関を、慢性の食塩バランス変化時には活性型レニン比は血漿プレカリクレインと正の相関を示した。

3) アプロチニン3日間投与後においては活性型および不活性型レニンはいずれも有意の変動は示さなかった。

4) 不活性型レニンの血中動態は活性型レニンとは異なり、レニン分泌刺激に対する反応性は遅延すると考えられた。不活性型レニンから活性型レニンへの転換に一部交感神経の関与も示唆された。

5) 不活性型レニンの活性化に一部腎あるいは血漿カリクレインの関与が想定されたが、アプロチニン投与による直接的証拠は得られなかった。

本研究は文部省科学研究費、厚生省特定疾患「ステロイドホルモン産生異常症」研究班の援助を受けた。

文 献

- 1) Atlas, S.A., Sealey, J.E., Laragh, J.M. and Moon, C.: Plasma renin and "prorenin" in essential hypertension during sodium depletion, beta-blockade, and reduced arterial pressure. *Lancet*, 2: 785-789, 1977.
- 2) Atlas, S.A., Laragh, J.H., Sealey, J.E. and Hesson, T.E.: An inactive, prorenin-like substance in human kidney and plasma. *Clin. Sci.*, 59: 29s-33s, 1980.
- 3) Bailie, M.D., Derkx, F.M.H. and Schalekamp, M.A.D.H.: Release of active and inactive renin by the porcine kidney. *Circ. Res.*, 44: 32-37, 1979.
- 4) Boyd, G.W.: A protein-bound form of porcine renal renin. *Circ. Res.*, 35: 426-438, 1974.
- 5) Derkx, F.H.M., van Gool, J.M.G., Wenting, G.J., Verhoeven, R.P., Man in't Veld, A.J. and Schalekamp, M.A.D.H.: Inactive renin in human plasma. *Lancet*, 2: 496-499, 1976.
- 6) Derkx, F.H.M., Wenting, G.J., Man in't Veld, A.J., Verhoeven, R.P. and Schalekamp, M.A.D.H.: Control of enzymatically inactive renin in man under various pathological conditions: implications for the interpretation of renin measurements in peripheral and renal venous plasma. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 54: 529-538, 1978.
- 7) Derkx, F.H.M., Bouma, B.N., Schalekamp, M.P.A. and Schalekamp, M.A.D.H.: An intrinsic factor XII-prekallikrein-dependent pathway activates the human plasma renin-angiotensin system. *Nature*, 280: 315-316, 1979.
- 8) Derkx, F.H.M., Bouma, B.N., Tan-Tjong, H.L., Man in't Veld, A.J., de Bruyn, J.H.B., Wenting, G.J. and Schalekamp, M.A.D.H.: Role of plasma kallikrein in the proteolytic activation of the renin-angiotensin system. *Clin. Exp. Hypertension*, 2: 575-592, 1980.
- 9) Derkx, F.H.M., Schalekamp, M.P.A., Bouma, B., Kluft, C. and Schalekamp, M.A.D.H.: Plasma kallikrein-mediated activation of the renin-angiotensin system does not require prior acidification of prorenin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 343-348, 1982.
- 10) Greenstein, R., Krakoff, L.R. and Felton, K.: Increased renin activity in acute pancreatitis. *Clin. Res.*, 28: 499A, 1980.
- 11) Kappelgaard, A.M., Giese, J., Ibsen, H., Nielsen, M.D. and Rabøl, A.: Different secretion patterns of active and inactive renin in man. *Clin. Sci. Mol. Med.*, 55: 143s-146s, 1978.
- 12) Kisaragi, M., Okamoto, H. and Inagami, T.:

- Evidence for inactive renin zymogen in human kidney. *Circulation*, 62 (suppl 3): 88, 1980.
- 13) Lumbers, E.R.: Activation of renin in human amniotic fluid by low pH. *Enzymologia*, 40: 329-336, 1971.
- 14) Millar, J.A., Leckie, B.J., Semple, P.F., Morton, J.J., Sonkodi, S. and Robertson, J.I.S.: Active and inactive renin in human plasma: renal arteriovenous differences and relationships with angiotensin and renin substrate. *Circ. Res.*, 43 (suppl 1): 120-127, 1978.
- 15) Morita, T., Kato, H., Iwanaga, S., Takada, K., Kimura, T. and Sakakibara, S.: New fluorogenic substrates for α -thrombin, factor Xa, Kallikreins, and urokinase. *J. Biochem.*, 82: 1495-1498, 1977.
- 16) Nakamaru, M., Ogihara, T., Higaki, J., Hata, T., Ohde, H., Naka, T., Masuo, K., Gotoh, S., Kumahara, Y. and Murakami, K.: Responses of active and inactive plasma renin and changes in urinary kallikrein and plasma prekallikrein to various conditions in normal subjects. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 54: 682-688, 1982.
- 17) Noth, R.H., Cariski, A.T. and Havelick, J.: Tryptic activation of plasma renin activity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 50: 983-988, 1980.
- 18) 大出博功, 荻原俊男, 熊原雄一, 二宮富美子, 藤本導太郎: 血中カリクレインの簡易測定法. *臨床化学*, 10: 140-148, 1981.
- 19) 荻原俊男, 山本智英, 土井 啓, 大森清彦, 熊原雄一: Angiotensin I Radioimmunoassay を用いた 血漿レニン活性測定の基礎的検討. *核医学*, 10: 555-563, 1973.
- 20) Osmond, D.H., Ross, L.J. and Scaiff, K.D.: Increased renin activity after cold storage of human plasma. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 51: 705-708, 1973.
- 21) Rumpf, K.W., Becker, K., Kreusch, U., Schmidt, S., Vetter, R. and Scheler, F.: Evidence for a role of plasma kallikrein in the activation of prorenin. *Nature*, 283: 482-483, 1980.
- 22) Sealey, J.E., Moon, C., Laragh, J.H. and Alderman, M.: Cryoactivation and relationship to renin substrate in normal subjects. *Am. J. Med.*, 61: 731-738, 1976.
- 23) Sealey, J.E., Atlas, S.A., Laragh, J.H., Oza, N.B. and Ryan, J.W.: Human urinary kallikrein converts inactive to active renin and is a possible physiological activator of renin. *Nature*, 275: 144-145, 1978.
- 24) Sealey, J.E., Atlas, S.A., Laragh, J.H., Oza, N.B. and Ryan, J.W.: Activation of prorenin-like substance in human plasma by trypsin and by urinary kallikrein. *Hypertension*, 1: 179-189, 1979.
- 25) Sealey, J.E., Overlack, A., Laragh, J.H., Stumpe, K.O. and Atlas, S.A.: Effect of captopril and aprotinin on inactive renin. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 53: 626-630, 1981.
- 26) Skinner, S.L., Cran, E.J., Gibson, R., Taylor, R., Walters, W.A.W. and Catt, K.J.: Angiotensins I and II, active and inactive renin, renin substrate, renin activity, and angiotensinase in human liquor amnii and plasma. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 121: 626-630, 1975.
- 27) Suzuki, S., Franco-Saenz, R., Tan, S.Y. and Mulrow, P.J.: Direct action of rat urinary kallikrein on rat kidney to release renin. *J. Clin. Invest.*, 66: 757-762, 1980.
- 28) Weinberger, M., Aoil, W. and Grim, C.: Dynamic responses of active and inactive renin in normal and hypertensive humans. *Circ. Res.*, 41 (suppl 2): 21-25, 1977.
- 29) Yokosawa, N., Takahashi, N., Inagami, T. and Page, D.L.: Isolation of completely inactive plasma prorenin and its activation by kallikreins: a possible new link between renin and kallikrein. *Biochim. Biophys. Acta*, 569: 211-219, 1979.

(受付日: 57. 3. 8)