小児腎臓疾患とレニン・アンジオテンシン系：その解明と治療への応用

漆原 真樹

(受付日：2020 年 12 月 30 日 採用日：2021 年 1 月 25 日)

要 旨

腎臓における局所のレニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin 系：RA 系) は全身性の RA 系から独立して制御されており、血圧や体液量の調節だけでなく腎障害の病態機序に関与している。近年、尿中に排泄された RA 系の基質であるアンジオテンシノーゲンが腎臓内の RA 系活性化を反映する優れた指標であることが明らかとなりバイオマーカーとして利用されている。その臨床応用は高血圧以外に、小児では慢性腎炎患者の疾患活動性、さらには腎臓の発生や発達においても腎臓内の RA 系活性化を評価するために用いられている。さらにアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) のホモログである ACE2 や (プロ) レニン受容体による新たな経路の生理学的機序も見出されており、今後もさらに多くの病態機序の解明や疾患へのアプローチが期待できる。

序 言

全身の血圧や体液量を調節する最も重要な制御機構であるレニン・アンジオテンシン系 (renin-angiotensin 系：RA 系) が腎臓で独立して機能していることはこれまで多くの研究で報告されてきた¹⁾²⁾。1970 年代から 80 年代にはすでに腎臓の血流動態における腎臓内の RA 系の役割に関して検討されており³⁾⁴⁾、90 年代には腎臓内における RA 系の発現が証明されている⁵⁾⁶⁾。また糸球体においてもアンジオテンシン II 刺激による培養メサンギウム細胞や動物モデルでの細胞外基質の増加や硬化機

序が明らかにされた⁷⁾。その後も腎臓における局所 RA 系の活性は生体の恒常性維持だけでなく、高血圧や腎障害などの多彩な病態機序にも関与していることがわかってきている⁸⁾⁹⁾。さらに近年ではアンジオテンシン変換酵素 (angiotensin converting enzyme: ACE) のホモログである ACE2 やキマーゼ、(プロ) レニン受容体を介した新しい経路の役割も明らかにされつつある (図 1)。

腎臓内での RA 活性化機序

腎臓の組織においてアンジオテンシン II は血漿中よりも高い濃度で存在している¹⁰⁾。古くから知られている RA 系においては、肝臓で主に合成された基質であるアンジオテンシノーゲンが律速酵素であるレニンによってアンジオテンシン I に分解され、さらに ACE によってアンジオテンシン II に変換されて生理活性を有する²⁾。近年の研究からこのような全身の循環動態を介した RA 系から局所、組織で調節される RA 系が着目されるようになった。腎臓ではアンジオテンシン II を生成するために必要な RA 系の構成因子がすべて存在しており、またその受容体 (AT1R および AT2R) も発現している。また、アンジオテンシン II は腎臓内の AT1R に結合し、細胞内シグナル経路を介してアンジオテンシノーゲンの発現を亢進させている¹¹⁾。また AT1R と結合し、近位尿細管細胞のエンドゾームに取り込まれることも明らかになっている¹¹⁾。そしてアンジオテンシン II は傍糸球体細胞におけるレニン分泌を抑制するが、集合管では産生を亢進させている¹²⁾。腎組織でのレニン活性は血漿中の活性の 1000 倍を有しており、その結果アンジオテンシノーゲンからアンジオテンシン I に切断され腎臓の多くの細胞で発現している ACE によりアンジオテン

徳島大学病院小児科

連絡著者：〒770-8503 徳島市蔵本町 3 丁目 18-15

徳島大学病院小児科 漆原真樹

E-mail: urushihara@tokushima-u.ac.jp

doi.org/10.3165/jjpn.rv.2020.0003

Key words: レニン・アンジオテンシン系 / 腎発生 / アンジオテンシン変換酵素 2 / (プロ) レニン受容体

図1 レニン・アンジオテンシン系(RA系)のカスケード

Ang: アンジオテンシン, ACE: アンジオテンシン変換酵素, (P)RR: (プロ)レニン受容体, AT1R: アンジオテンシン II タイプ1 受容体, AT2R: アンジオテンシン II タイプ2 受容体, MasR: Mas 受容体

シン II が生成される¹³⁾。このように腎臓では生成されたアンジオテンシン II が RA 系を活性化させ、さらにアンジオテンシン II を生成し生理作用を発揮している²⁾¹¹⁾¹³⁾。

腎臓内 RA 系活性化と腎障害

腎臓の組織内でのアンジオテンシン II 濃度の上昇は血圧や体液量の調節だけでなく細胞の障害にも関与しており²⁾¹³⁾、腎障害の病態機序における腎臓内 RA 系活性化は高血圧のみならず多くの腎臓病で報告されている⁸⁾。前述の RA 系の基質であるアンジオテンシノーゲンはこれらの病態で腎臓内での発現が増強しており、アンジオテンシン II の濃度を上昇させ RA 系を活性化させている²⁾¹¹⁾¹³⁾。腎臓におけるアンジオテンシノーゲンの発現増加はアンジオテンシン II 依存型高血圧、食塩感受性高血圧、高血圧自然発症ラットなどの高血圧モデル動物だけでなく同じく糸球体腎炎や糖尿病などの腎障害モデルでも確認されている²⁾¹¹⁾。そのためアンジオテンシノーゲンは高血圧および腎障害の発症と進展に重要な役割を果たしている²⁾¹³⁾。そして尿中に排泄されたアンジオテンシノーゲンが腎臓内の RA 系活性を反映している優れたバイオマーカーであることが証明され、酵素結合免疫吸着測定法を用いて測定することにより様々な病態での腎臓内 RA 系活性を評価可能となった(表 1)¹⁴⁾。

小児腎疾患と尿中アンジオテンシノーゲン

腎臓内の RA 活性は慢性腎臓病(chronic kidney disease:

CKD)でも病態の進行に関与しており、RA 系阻害薬は腎障害進展抑制を目的として広く用いられている¹⁵⁾。そこで我々は小児慢性腎炎患者と年齢、性差の違いのない健康群の尿中と血中のアンジオテンシノーゲンを比較検討した。その結果、尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は血中アンジオテンシノーゲン濃度とは相関性はなかったが、拡張期血圧、尿中アルブミン/クレアチニン比、尿中蛋白/クレアチニン比、尿潜血反応の程度と正の相関関係にあった¹⁶⁾。また、慢性腎炎患者の尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は健康群に対して有意に上昇し、RA 系阻害薬を投与された患者では低下していた¹⁶⁾。さらに、IgA 腎症患者の RA 系阻害薬による治療前後における検討では、尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は尿蛋白/クレアチニン比、尿中 TGF-β/クレアチニン比、腎組織におけるアンジオテンシノーゲン、アンジオテンシン II、TGF-β の発現強度やメサンギウム細胞増多とともに治療により有意に低下していた¹⁷⁾。一方、血中アンジオテンシノーゲン濃度は治療前後で変化がなかった。これらの結果から、小児慢性腎炎患者において尿中アンジオテンシノーゲン排泄量は腎障害の重症度を反映しており、RA 系阻害薬による腎臓内 RA 系活性化の抑制評価も可能であると考えられた。

新生児におけるアンジオテンシノーゲン

RA 系を構成する因子は胎生早期より腎臓内に発現しており、胎児期の血漿レニン活性やアンジオテンシン II 濃度は出生後よりも高値である。そのため RA 系活性は

表1 小児と新生児における尿中アンジオテンシノーゲンに関するこれまでの報告

発表年	引用文献	n	対象患者
2010	Urushihara et al. ¹⁶⁾	100	慢性腎臓病
2014	Nishizaki et al. ²²⁾	75	極低出生体重児
2015	Urushihara et al. ¹⁷⁾	24	IgA 腎症
2015	Suzue et al. ¹⁹⁾	38	早産児, 正期産児
2019	Shono et al. ²¹⁾	54	早産児, 正期産児
2020	Yamamura-Miyazaki et al. ²³⁾	9	慢性腎疾患を伴う低出生体重児

胎児期における腎臓の発生から成熟過程に重要な生体制御機構である¹⁸⁾。早産児の尿中および血中のアンジオテンシノーゲンを測定したところ、尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は正期産児よりも有意に高値であったが、血漿中のアンジオテンシノーゲン濃度は両群間に有意差がなかった。一方で尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は在胎週数と逆相関しており、早産児ほど尿中アンジオテンシノーゲン排泄量が多いことが明らかとなった¹⁹⁾。これらの結果は、胎児期には腎臓内の RA 系が活性化して腎臓の発生や成熟を促し、尿中のアンジオテンシノーゲンがその活性化を反映していると考えられた。また、早産、低出生体重児ではネフロン数が少ない状態で生まれてくるため、成長後に糸球体の高血圧や過濾過が起り、腎障害のリスクになることが知られている²⁰⁾。生後1歳時の eGFR と尿中、血中のアンジオテンシノーゲンの関係を検討してみたところ、出生時と1歳時の尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比はともに1歳時の eGFR と負の相関を認めたが、血漿アンジオテンシノーゲンでは相関がみられなかった²¹⁾。また出生体重が1500 g 未満の極低出生体重児と成熟児が平均年齢5歳になった時点での尿中アンジオテンシノーゲン排泄量は極低出生体重児の方が有意に高い²²⁾。さらに CKD を有する低出生体重児(平均年齢11.6歳)9例にカンデサルタンを投与したところ、治療後の尿中アンジオテンシノーゲン/クレアチニン比は尿蛋白/クレアチニン比、尿アルブミン/クレアチニン比とともに低下していた²³⁾。これらはネフロン数の少ない早産、低出生体重児では成長後も腎臓内 RA 系が活性化したままで、その後の腎障害発症と関連していることを示唆している。これらの結果は DOHaD (developmental origins of health and disease) 説に合致しており²⁴⁾、尿中アンジオテンシノーゲンを測定することにより早産、低出生体重児の CKD 発症および進展を予防できると考えられた。

アンジオテンシン変換酵素 2 (ACE2)

近年、ACE のヒトホモログである ACE2 がクローニングされ RA 系の新たな経路が着目されるようになった²⁵⁾。アンジオテンシン I は ACE によって C 末端から2アミノ酸を切断されることで生理活性を持つアンジオテンシン II に変換される。ACE2 は反対側の1アミノ酸を切断しアンジオテンシン(1-7)を生成する。さらにアンジオテンシン(1-7)の受容体として Mas 受容体が同定され²⁶⁾、これらの経路は従来の RA 系に拮抗する血管拡張や臓器保護の作用が示唆されてきた。しかし、検討方法によっては組織障害を促進させたという報告もあり²⁷⁾、作用機序についてはまだ一定の見解に至っていない。我々は小児 IgA 腎症患者の腎組織における ACE2 と ACE の発現変化を評価し、培養ヒトメサンギウム細胞を用いて腎障害への関与を検討した。ACE2 の糸球体および尿細管における発現強度は組織におけるメサンギウム細胞の増殖と正の相関があったが、ACE の発現強度はメサンギウム細胞の増殖と相関がなかった。さらに多変量解析では糸球体での ACE2 発現強度と尿蛋白/クレアチニン比の2つの説明変数がメサンギウム細胞増殖に影響を与える因子であった。また治療前の IgA 腎症では微小変化型に比して ACE の発現強度は変化がなかったが、ACE2 は増強しており、RA 系阻害薬による治療を受けた IgA 腎症では有意に抑制されていた。さらに培養ヒトメサンギウム細胞は IL-1 β の刺激により ACE2 mRNA と蛋白の発現が増強した。これらの結果から小児 IgA 腎症では IL-1 β の刺激により ACE2 が発現しており、反応性増殖期のメサンギウム増多を制御していると考えられた²⁸⁾。ACE2 は新型コロナウイルス (SARS-CoV-2) の宿主受容体としても同定され注目されており、膜蛋白として存在する ACE2 にウイルスが結合すると細胞内に取り込まれ、ACE2 の発現低下に伴いアンジオテンシン II が過剰産生されて肺、心血管病変が誘導される

と考えられている²⁹⁾。新型コロナウイルス感染症において当初は RA 系阻害薬服用に伴う ACE2 の増加による重症化が懸念されていたが、AHA (American Heart Association: 米国心臓協会) や ISH (International Society of Hypertension: 国際高血圧学会) は使用を中止するエビデンスは見当たらないという声明を速やかに発表した。実際には RA 系阻害薬と重症化に関連性はないという報告が続いており³⁰⁾³¹⁾、その正確な病態機序についてはさらなる解明が急がれる。

(プロ)レニン受容体

RA 系の律速酵素であるレニンと前駆体であるプロレニンが結合する (プロ)レニン受容体が同定され、血圧や電解質の調節といったこれまでの RA 系の生理機能とは異なる新しい役割が明らかとなっている³²⁾。(プロ)レニン受容体は全身の臓器に分布しており、生体の恒常性維持だけでなくノックアウトマウスが致死性であることから発生の段階で必須因子であると考えられている³³⁾。プロレニンが (プロ)レニン受容体に結合すると MAP キナーゼ/ERK を介したシグナル伝達が起こり³²⁾、腎臓ではメサンギウム細胞やポドサイトにおいてプロレニン刺激によって ERK 経路が活性化される³⁴⁾。また (プロ)レニン受容体は発生や腫瘍形成の重要な調節因子である Wnt/ β -catenin 系の複合受容体の構成因子として同定されており³⁵⁾、腎臓においても発生や細胞分化だけでなく急性腎障害における尿細管間質の線維化に関与している³⁶⁾。

我々はラット半月体形成性腎炎モデルにおける (プロ)レニン受容体の発現を検討したところ、半月体の形成とともに糸球体で増強していた。直接レニン阻害薬投与で腎炎が軽減すると (プロ)レニン受容体の発現も低下することを報告した³⁷⁾。さらに、CD68 陽性マクロファージ、MCP-1 の発現、ERK1/2 のリン酸化、Wnt4、Active β -catenin も (プロ)レニン受容体の発現と同様であった。培養ボウマン嚢上皮細胞にプロレニンで刺激を加えると ERK1/2 のリン酸化を伴った細胞増殖能が増強し、リン酸化阻害薬および (プロ)レニン受容体特異的 siRNA により ERK1/2 のリン酸化と細胞増殖能が抑制されていた。また培養メサンギウム細胞はプロレニンの刺激により Wnt4 と MCP-1 の発現を増強させた。しかし、(プロ)レニン受容体特異的 siRNA で (プロ)レニン受容体をノックダウンした培養メサンギウム細胞はプロレニンの刺激で Wnt4 と MCP-1 の発現が増強しなかった。一方、直接レニン阻害薬はプロレニン刺激による培養ボウマン嚢上皮細胞、メサンギウム細胞の反応を抑制しなかった。

これらの結果から (プロ)レニン受容体による ERK1/2 シグナルと Wnt/ β -catenin を介した半月体形成の制御機構が示唆された³⁷⁾。また直接レニン阻害薬はプロレニンと (プロ)レニン受容体の結合を阻止するのではなく受容体の発現を低下させることにより腎炎を抑制すると考えられた³⁷⁾。

(プロ)レニン受容体は胎生期の後腎に発現して尿管芽の分岐に関与しており、その腎臓における発現量は高く出生後にゆっくりと低下していく³⁸⁾。我々は早産児を含む臍帯血と新生児の血中プロレニンと可溶性 (プロ)レニン受容体を測定し在胎週数との関連を検討した。その結果、早産児の臍帯血プロレニン、可溶性 (プロ)レニン受容体濃度は正期産児より有意に上昇しており、在胎週数に比例して低下していた³⁹⁾。新生児の血中プロレニン、可溶性 (プロ)レニン受容体濃度も在胎週数と負の相関関係を認めた。また新生児の腎組織における (プロ)レニン発現強度は小児期と比較すると有意に増強しており在胎週数と負の相関関係にあった。これらの所見から胎児期における腎臓では (プロ)レニン受容体を介したシグナルが活性化し、腎臓の発生を誘導していることが示唆された³⁹⁾。

結 論

小児において腎臓内 RA 系は腎病態のみならず発生についてもその役割が明らかになりつつある。今後はさらなる実臨床での応用を目指し、新しい診断や治療法の開発が期待される。

「日本小児腎臓病学会の定める基準に基づく利益相反に関する開示事項はありません。」

文 献

- 1) Navar LG: Translational studies on augmentation of intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Kidney Int Suppl* (2011) 2013; 3: 321-325.
- 2) Urushihara M, Kagami S: Role of the intrarenal renin-angiotensin system in the progression of renal disease. *Pediatr Nephrol* 2017; 32: 1471-1479.
- 3) Kimbrough HM, Vaughan ED, Carey RM, Ayers CR: Effect of intrarenal angiotensin II blockade on renal function in conscious dogs. *Circ Res* 1977; 40: 174-178.
- 4) Navar LG, Rosivall L: Contribution of the renin-angiotensin system to the control of intrarenal hemodynamics. *Kidney Int* 1984; 25: 857-868.
- 5) Ingelfinger JR, Zuo WM, Fon EA, Ellison KE, Dzau VJ: In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal renin

- angiotensin system. *J Clin Invest* 1990; 85: 417-423.
- 6) Anderson S, Jung FF, Ingelfinger JR: Renal renin-angiotensin system in diabetes: functional, immunohistochemical, and molecular biological correlations. *Am J Physiol* 1993; 265: F477-486.
- 7) Kagami S, Border WA, Miller DE, Noble NA: Angiotensin II stimulates extracellular matrix protein synthesis through induction of transforming growth factor-beta expression in rat glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1994; 93: 2431-2437.
- 8) Kobori H, Urushihara M: Augmented intrarenal and urinary angiotensinogen in hypertension and chronic kidney disease. *Pflugers Arch* 2013; 465: 3-12.
- 9) Yang T, Xu C: Physiology and pathophysiology of the intrarenal renin-angiotensin system: an update. *J Am Soc Nephrol* 2017; 28: 1040-1049.
- 10) Nishiyama A, Seth DM, Navar LG: Renal interstitial fluid concentrations of angiotensins I and II in anesthetized rats. *Hypertension* 2002; 39: 129-134.
- 11) Kobori H, Nangaku M, Navar LG, Nishiyama A: The intrarenal renin-angiotensin system: from physiology to the pathobiology of hypertension and kidney disease. *Pharmacol Rev* 2007; 59: 251-287.
- 12) Prieto-Carrasquero MC, Kobori H, Ozawa Y, Gutiérrez A, Seth D, Navar LG: AT1 receptor-mediated enhancement of collecting duct renin in angiotensin II-dependent hypertensive rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005; 289: F632-637.
- 13) Nishiyama A, Kobori H: Independent regulation of renin-angiotensin-aldosterone system in the kidney. *Clin Exp Nephrol* 2018; 22: 1231-1239.
- 14) Navar LG: Intrarenal renin-angiotensin system in regulation of glomerular function. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2014; 23: 38-45.
- 15) Praga M: Therapeutic measures in proteinuric nephropathy. *Kidney Int Suppl* 2005; 99: S137-141.
- 16) Urushihara M, Kondo S, Kagami S, Kobori H: Urinary angiotensinogen accurately reflects intrarenal Renin-Angiotensin system activity. *Am J Nephrol* 2010; 31: 318-325.
- 17) Urushihara M, Nagai T, Kinoshita Y, Nishiyama S, Suga K, Ozaki N, Jamba A, Kondo S, Kobori H, Kagami S: Changes in urinary angiotensinogen posttreatment in pediatric IgA nephropathy patients. *Pediatr Nephrol* 2015; 30: 975-982.
- 18) Gubler MC, Antignac C: Renin-angiotensin system in kidney development: renal tubular dysgenesis. *Kidney Int* 2010; 77: 400-406.
- 19) Suzue M, Urushihara M, Nakagawa R, Saijo T, Kagami S: Urinary angiotensinogen level is increased in preterm neonates. *Clin Exp Nephrol* 2015; 19: 293-297.
- 20) Frankfurt JA, Duncan AF, Heyne RJ, Rosenfeld CR: Renal function and systolic blood pressure in very-low-birth-weight infants 1-3 years of age. *Pediatr Nephrol* 2012; 27: 2285-2291.
- 21) Shono M, Urushihara M, Suga K, Watanabe N, Saijo T, Nakagawa R, Kagami S: Enhanced angiotensinogen expression in neonates during kidney development. *Clin Exp Nephrol* 2019; 23: 537-543.
- 22) Nishizaki N, Hirano D, Nishizaki Y, Fujinaga S, Nagata S, Ohtomo Y, Kaneko K, Shimizu T: Increased urinary angiotensinogen is an effective marker of chronic renal impairment in very low birth weight children. *Clin Exp Nephrol* 2014; 18: 642-648.
- 23) Yamamura-Miyazaki N, Michigami T, Satomura K, Urushihara M, Kagami S, Yamamoto K: Reduction in urinary angiotensinogen levels and improvement of proteinuria by renin-angiotensin system blockade in pediatric chronic kidney disease patients with very low birth weight. *Pediatr Nephrol* 2020; 35: 1307-1314.
- 24) Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, Fall C, Hoy WE, Ozanne SE, Vikse BE: Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 2013; 382: 273-283.
- 25) Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, 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: E1-9.
- 26) Santos RA, 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 U S A* 2003; 100: 8258-8263.
- 27) Shao Y, He M, Zhou L, Yao T, Huang Y, Lu LM: Chronic angiotensin (1-7) injection accelerates STZ-induced diabetic renal injury. *Acta Pharmacol Sin* 2008; 29: 829-837.
- 28) Urushihara M, Seki Y, Tayama T, Nagai T, Kinoshita Y, Jamba A, Kondo S, Kagami S: Glomerular angiotensin-converting enzyme 2 in pediatric IgA nephropathy. *Am J Nephrol* 2013; 38: 355-367.
- 29) Vaduganathan M, Vardeny O, Michel T, McMurray JJV, Pfeffer MA, Solomon SD: Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors in patients with Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 1653-1659.
- 30) Reynolds HR, Adhikari S, Pulgarin C, Troxel AB, Iturrate E, Johnson SB, Hausvater A, Newman JD, Berger JS, Bangalore S, Katz SD, Fishman GI, Kunichoff D, Chen Y, Ogedegbe G, Hochman JS: Renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors and risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2441-2448.
- 31) Mancia G, Rea F, Luderghani M, Apolone G, Corrao G: Renin-angiotensin-aldosterone system blockers and the risk of Covid-19. *N Engl J Med* 2020; 382: 2431-2440.
- 32) Nguyen G, Muller DN: The biology of the (pro) renin receptor. *J Am Soc Nephrol* 2010; 21: 18-23.
- 33) Ramkumar N, Kohan DE: The (pro) renin receptor: an emerging player in hypertension and metabolic syndrome. *Kidney Int* 2019; 95: 1041-1052.
- 34) Ichihara A, Yatabe MS: The (pro) renin receptor in health and disease. *Nat Rev Nephrol* 2019; 15: 693-712.
- 35) Vaciari CM, Ohkawara B, Acebron SP, Karaulanov E, Reinhard C, Ingelfinger D, Boutros M, Niehrs C: Requirement of prorenin receptor and vacuolar H⁺-ATPase-mediated acidification for Wnt signaling. *Science* 2010; 327: 459-463.
- 36) Huffstater T, Merryman WD, Gewin LS: Wnt/β-Catenin in acute kidney injury and progression to chronic kidney disease. *Semin Nephrol* 2020; 40: 126-137.
- 37) Urushihara M, Kondo S, Kinoshita Y, Ozaki N, Jamba A, Nagai T, Fujioka K, Hattori T, Kagami S: (Pro) renin receptor promotes crescent formation via the ERK1/2 and Wnt/β-catenin pathways in glomerulonephritis. *Am J Physiol Renal Physiol* 2020; 319: F571-F578.
- 38) Song R, Preston G, Yosypiv IV: Ontogeny of the (pro) renin receptor. *Pediatr Res* 2013; 74: 5-10.
- 39) Terada T, Urushihara M, Saijo T, Nakagawa R, Kagami S: (Pro) renin and (pro) renin receptor expression during kidney development in neonates. *Eur J Pediatr* 2017; 176: 183-189.

The renin-angiotensin system in pediatric kidney disease:
from pathophysiology to the novel therapeutic approach

Maki Urushihara

Department of Pediatrics, Institute of Biomedical Sciences, Tokushima University Graduate School

The intrarenal renin-angiotensin system has a crucial role in the pathophysiologic functions in not only hypertension but also chronic kidney disease. Previous studies have reported that enhanced intrarenal angiotensinogen levels have been demonstrated in various renal injuries, suggesting that angiotensinogen involves in the mechanism of kidney disease. Furthermore, recent reports showed that urinary excretion rates of angiotensinogen reflect a specific index of the intrarenal renin-angiotensin system status and kidney development in neonates. Also, angiotensin converting enzyme (ACE) 2, a homolog of ACE, associates with mesangial hypercellularity of pediatric IgA nephropathy. In addition, (pro) renin receptor has a key role in physiological function and the pathogenesis of crescent formation in rat glomerulonephritis model. The pleiotropic roles of activated intrarenal renin-angiotensin system in the progression of kidney disease are being investigated in ongoing studies.

Key words: renin-angiotensin system, kidney development, angiotensin converting enzyme 2, (pro) renin receptor