レニン-アンジオテンシン系阻害薬の腎保護メカニズム

西山 成

Mechanisms Responsible for Renoprotective Effects of Renin-Angiotensin Inhibitors

Akira Nishiyama

Department of Pharmacology, Kagawa University Medical School; 1750-1 Ikenobe,
Miki-cho, Kita-gun, Kagawa 761-0793, Japan.

(Received November 4, 2011)

In recent years, the focus of interest on the role of the renin-angiotensin system (RAS) in the pathophysiology of hypertension and organ injury has changed to a major emphasis on the role of the local RAS in specific tissues. In the kidney, all of the RAS components are present and intrarenal angiotensin II (Ang II) is formed by independent multiple mechanisms. Ang II is compartmentalized in the renal interstitial fluid and the proximal tubular compartments with much higher concentrations than those existing in the circulation. It has also been revealed that inappropriate activation of the intrarenal RAS is an important contributor to the pathogenesis of chronic kidney disease (CKD). Indeed, most national guideline groups now recommend the use of RAS inhibitors in preference to other antihypertensive agents for hypertensive patients with CKD. In this review, we will briefly summarize our current understanding of independent regulation of the intrarenal RAS. We will also discuss the impact of RAS inhibitors in preventing the progressive increases in the intrarenal RAS during the development of CKD.

Key words—angiotensin II (Ang II); angiotensin II AT₁ receptor blocker (ARB); aldosterone; mineralocorticoid receptor (MR)

はじめに

大規模臨床試験により、降圧薬による血圧の厳格なコントロールが慢性腎臓病（CKD）の進展の抑制に重要であることが証明されている。JSH2009で定められている降圧目標値は、130/80 mmHg未満とされ、尿タンパクが1 g/日以上であれば125/75 mmHg未満である。さらに、CKD患者に対して、レニン-アンジオテンシン系（RAS）を阻害する降圧薬であるアンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）やアンジオテンシン II AT₁ 受容体遮断薬（ARB）を使用すると、他の種類の降圧薬と比較して、タンパク尿を減少させる又は腎機能の低下速度を遅らせることが証明されている。このような臨床エビデンスにより、JSH2009ではCKD合併高血圧症患者に対してRAS阻害薬を第一選択薬として、

厳格に血圧をコントロールすることが推奨されている。一方、ACEIやARBでは十分にタンパク尿が減少しない症例に対して、アルドステロンの鉱質コルチコイド受容体（MR）における拮抗薬が著効を示す報告も多く、高カリウム血症に注意しながら投与するケースが増えている。さらに最近では、直接的レニン阻害薬をARBと併用すると、降圧を介さずにタンパク尿が減少することも報告された。

臓器内アンジオテンシン II は様々な細胞障害作用を局所で生じ、臓器障害に直結することが明らかとなってきた。腎臓も例外ではなく、腎組織内アンジオテンシン II 濃度の上昇が慢性腎臓病（CKD）の発症・進展に対して密接に関与していると考えられている。RASは循環血漿中と腎臓内局所では全く異なった調節を受けており、アンジオテンシン II は腎臓組織では血漿中よりも高い濃度で存在している。しかも、腎内の部位によってもアンジオテンシン II 濃度は一律ではなく、特に間質や原尿中では血漿中の数十倍にも及ぶ高い濃度でアンジオテンシン II は存在している。腎臓内RASの調

香川大学医学部薬理学（〒761-0793 香川県木田郡三木町大字池戸 1750-1）

e-mail: akira@kms.ac.jp

本総説は、日本薬学会第131年会シンポジウムS37で発表したものを中心に記述したものである。

節機構については古くから数多くの研究が行われているが、最近になっても次々と新しいアンジオテンシン II の産生経路、並びに病態への関与が明らかとなってきている。ここでは、腎臓内局所 RAS の独自の活性化機構と病態への関与について最近の知見を含めて紹介し、RAS 阻害薬を使用した CKD 患者の治療における、腎内局所 RAS 抑制作用の重要性について考察する。

1. 腎内アンジオテンシン II 産生機構と、それに対する RAS 阻害薬の作用

腎臓では、アンジオテンシン II が AT_1 受容体に結合し、様々な細胞内情報伝達シグナルの活性化を介して、局所で発現しているアンジオテンシン II の基質であるアンジオテンシノーゲンの発現を亢進させる。^{1,2)} また、血中のアンジオテンシン II が腎臓へ到達すると、 AT_1 受容体とともに近位尿細管細胞の endosome へ活発に取り込まれる。³⁾ さらに、アンジオテンシン II は AT_1 受容体を介して傍糸球体細胞からの（プロ）レニンの産生・分泌に対してネガティブ・フィードバック調節をしているが、集合尿細管での（プロ）レニン発現に対しては全く逆の現象が生じる。⁴⁾ すなわち、腎臓ではいったんアンジオテンシン II が産生されると、さらに RAS 活性が上昇し、さらなるアンジオテンシン II の産生につながるといった悪循環が形成される可能性がある（Fig. 1）。これら腎内 RAS コンポーネントのうち、われわれは特にアンジオテンシノーゲンが腎臓局所でのアンジオテンシン II の産生調節に重要な役割を果たしていると考えている。これについて現在われわれは、様々な病態の CKD 患者にて尿中アンジオテンシノーゲンを測定することにより、腎内 RAS 活性の評価を試みている（後述）。

一方、これらの腎臓におけるアンジオテンシン II 産生の悪循環は、ARB 投与により完全に阻害される。すなわち、ARB は血漿中アンジオテンシン II 濃度を上昇させるものの、腎臓においては AT_1 受容体を介した様々な生体反応を阻害するのみならず、アンジオテンシン II の産生自体も減少させるのである。ここで重要なポイントは、ARB 投与により細胞内のアンジオテンシン II レベルが減少することは、細胞膜に存在している AT_1 受容体の遮断とは異なった作用をもたらす可能性があるということである。最近、 AT_1 受容体は細胞質や核膜に

Fig. 1. Vicious Cycle of Intrarenal RAS Augmentation during the Progression of CKD

RAS=renin-angiotensin-system, AGT=angiotensinogen, Ang II=angiotensin II.

も存在していると言われており、アンジオテンシン II による様々な作用を司っていると考えられている。⁵⁾ ところが、生体に投与された ARB の大部分がアルブミンに結合することが知られており、細胞内に十分入り込んで内部の AT_1 受容体作用をブロックしているのかについては明らかではない。したがって、臨床で観察されるような強い腎保護作用は、ARB の腎細胞内アンジオテンシン II 減少作用によって発揮されている可能性も考えられる。一方で最近、キマーゼ⁶⁾や（プロ）レニン受容体⁷⁾などを介する全く新しいコンセプトの腎内アンジオテンシン II 産生経路が次々と発見されている。詳細は他著に譲るが、これらはいずれも、CKD における腎組織内アンジオテンシン II 産生の亢進に密接に係わっていることが動物実験にて証明されている。なお、筆者らは、最近のデータに基づき、ACEI によってもたらされる腎保護作用は、腎内アンジオテンシン II 産生の抑制作用によるものがメインではないと推測している（2009 年米国心臓財団 High Blood Pressure Council にて発表）。

西山 成

香川大学医学部薬理学教授 (<http://www.kms.ac.jp/~yakuri/>)。1993 年香川医科大学卒業。2007 年より現職。2009 年より香川大学医学部附属病院先端医療センター・副センター長、2010 年より同糖尿病センター・副センター長、2011 年より香川大学動物実験施設長を兼任。

2. CKD における腎内アンジオテンシン II

ACEI・ARBは強い腎保護作用を示すが、かならずしも降圧作用に依存しない。¹⁾ 食塩感受性ラットに食塩を過剰投与すると、血漿レニン活性 (PRA) と血漿中アンジオテンシン II 濃度は著明に低下するが、腎組織ではアンジオテンシノーゲンの異常な発現亢進に伴って、アンジオテンシン II 濃度は低下せずむしろ上昇する。⁸⁾ このように、実際の診療で PRA の低下を認める CKD 患者でも、腎組織 RAS はむしろ活性化されているケースが多く存在するものと考えられる。このような病態では血漿中アンジオテンシン II 濃度が低いため、ACEI・ARB の降圧作用が弱いケースも多いが、腎保護効果には強い期待が持てる。このほかにも、本態性高血圧ラット⁹⁾ や糖尿病モデルラット¹⁰⁾ など、従来は低レニン型と言われてきた病態モデルにおいても、実際には腎組織局所のアンジオテンシン II 濃度が上昇しており、ACEI・ARB が降圧を超えて腎保護効果を示す。いずれのモデルにおいても PRA あるいは血漿中アンジオテンシン II 濃度はかならずしも上昇しておらず、臨床的に同様の病態では注意深い観察が必要となる。山本ら¹¹⁾ は、尿にリコンビナント・ヒトレニンを加えて産生されたアンジオテンシン I をラジオイムノアッセイ法にて測定することにより、尿中アンジオテンシノーゲンを評価し、この排泄が CKD 患者で上昇していることを報告している。最近では、アンジオテンシノーゲンの ELISA 測定キットも販売されており、CKD 患者で RAS 活性が上昇していることが証明されている。^{12,13)}

3. アルドステロンと CKD

アルドステロンが尿細管でのナトリウム再吸収を亢進して高血圧を生じることは、古くより知られている。最近では、アルドステロンがその他の機序により高血圧を生じることが実験的に示唆されているが、詳細は他著に譲る。一方、アルドステロンの CKD における役割については、最近ようやく明らかとなってきた。アルドステロンは主に副腎で産生されるが、糖尿病ラットの糸球体ではアルドステロンの合成酵素である CYP11B2 の発現が増加している。¹⁴⁾ また、Nishikawa ら¹⁵⁾ は、培養ヒトメサンギウム細胞にコレステロールとアンジオテンシン II を加えるとアルドステロンが培養液中に遊離される

ことを証明した。したがって、病態によっては腎内局所でアルドステロンが活発に産生され、病態進展に関与している可能性が考えられる。一方、循環血液中のアルドステロンが心臓組織に取り込まれる可能性が示唆されているが、腎組織での検討は行われていない。

ラットにアルドステロンと食塩を慢性投与すると、腎糸球体上皮障害と重度タンパク尿を生じる。また、糸球体の肥大・細胞数の増加・メサンギウム領域の拡大、あるいは尿細管間質障害などが観察される。^{16,17)} このようなアルドステロンによって生じる腎障害は、選択的 MR 拮抗薬であるエプレレノンの投与によって完全に阻害されることから、アルドステロンによって生じる腎障害は MR を介していると考えられる。¹⁶⁾ 実際、MR が培養メサンギウム細胞・ポドサイト・腎線維芽細胞などに遺伝子あるいはタンパクレベルで強く発現していることが確認されており、¹⁸⁻²¹⁾ それぞれの腎臓の部位の MR にアルドステロンが作用して、CKD 発症・進展に関与していると考えられている (Fig. 2)。最近では、腎臓でのアルドステロンを介さない MR 刺激作用による CKD の発症が細胞・動物レベルで報告されており、^{22,23)} 今後の詳細な検討が望まれている。

一方、臨床でも原発性アルドステロン症患者ではタンパク尿が多く観察されることが指摘されていたが、²⁴⁾ 腎症患者では血中アルドステロン濃度とタンパク尿の程度が有意に相関することが報告されている。²⁵⁾ さらに、重度タンパク尿を生じている腎症患者では、血中アルドステロン濃度がクレアチニンクリアランスの低下あるいは腎障害スコアと有意に相関していることが報告された。²⁶⁾ しかも、腎症患者では腎組織中 MR 発現が増加していることも示されている。²⁶⁾ MR 拮抗薬の腎保護作用に関する臨床報告も既に多く行われている。RAS 阻害薬を服用している CKD 患者に対して MR 拮抗薬を併用すると、血圧には影響を与えないもののタンパク尿の有意な減少を認める。²⁷⁻²⁹⁾ 現在までのところ、高カリウム血症が懸念されて MR 拮抗薬の CKD への適応は積極的には推奨されていないが、実際に腎保護作用を示すことは間違いない。

おわりに

以上、腎内局所 RAS 制御機構や CKD の病態におけるアルドステロンの役割などについて概説し

Fig. 2. Possible Mechanisms Responsible for Aldosterone/MR-dependent Renal Injury
MR=mineralocorticoid receptor.

た。腎内局所 RAS の制御機構や働きに関しては、いまだ新しい知見が続々と報告されており、その完全解明にはさらなる研究努力が必要であると思われる。今後、さらに検討を重ねていくことによって、新しい治療戦略が確立されることが期待される。

REFERENCES

- 1) Kobori H., Nangaku M., Navar L. G., Nishiyama A., *Pharmacol. Rev.*, **59**, 251–287 (2007).
- 2) Kobori H., Prieto-Carrasquero M. C., Ozawa Y., Navar L. G., *Hypertension*, **43**, 1126–1132 (2004).
- 3) Zhuo J. L., Imig J. D., Hammond T. G., Orenge S., Benes E., Navar L. G., *Hypertension*, **39**, 116–121 (2002).
- 4) Prieto-Carrasquero M. C., Kobori H., Ozawa Y., Gutiérrez A., Seth D., Navar L. G., *Am. J. Physiol. Renal Physiol.*, **289**, F632–F637 (2005).
- 5) Li X. C., Zhuo J. L., *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*, **294**, C1034–C1045 (2008).
- 6) Fan Y. Y., Nishiyama A., Fujisawa Y., Kobori H., Nakano D., Matsuura J., Hase N., Hitomi H., Kiyomoto H., Urata H., Kohno M., *J. Pharmacol. Sci.*, **111**, 82–90 (2008).
- 7) Ichihara A., Hayashi M., Kaneshiro Y., Suzuki F., Nakagawa T., Tada Y., Koura Y., Nishiyama A., Okada H., Uddin M. N., Nabi A. H., Ishida Y., Inagami T., Saruta T., *J. Clin. Invest.*, **114**, 1128–1135 (2004).
- 8) Kobori H., Nishiyama A., Abe Y., Navar L. G., *Hypertension*, **41**, 592–597 (2003).
- 9) Kobori H., Ozawa Y., Suzuki Y., Nishiyama A., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**, 2073–2080 (2005).
- 10) Nagai Y., Yao L., Kobori H., Miyata K., Ozawa Y., Miyatake A., Yukimura T., Shokoji T., Kimura S., Kiyomoto H., Kohno M., Abe Y., Nishiyama A., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **16**, 703–711 (2005).
- 11) Yamamoto T., Nakagawa T., Suzuki H., Ohashi N., Fukasawa H., Fujigaki Y., Kato A., Nakamura Y., Suzuki F., Hishida A., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **18**, 1558–1565 (2007).
- 12) Nishiyama A., Konishi Y., Ohashi N., Morikawa T., Urushihara M., Maeda I., Hamada M., Kishida M., Hitomi H., Shirahashi N., Kobori H., Imanishi M., *Nephrol. Dial. Transplant.*, **26**, 170–177 (2011).
- 13) Ogawa S., Kobori H., Ohashi N., Urushihara M., Nishiyama A., Mori T., Ishizuka T., Nako K., Ito S., *Biomark Insights*, **4**, 97–102 (2009).
- 14) Xue C., Siragy H. M., *Hypertension*, **46**, 584–590 (2005).
- 15) Nishikawa T., Suematsu S., Saito J., Soyama A., Ito H., Kino T., Chrousos G., *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, **96**, 309–316 (2005).
- 16) Nishiyama A., Yao L., Nagai Y., Miyata K., Yoshizumi M., Kagami S., Kondo S., Kiyo-

- moto H., Shokoji T., Kimura S., Kohno M., Abe Y., *Hypertension*, **43**, 841–848 (2004).
- 17) Sun G. P., Kohno M., Guo P., Nagai Y., Miyata K., Fan Y. Y., Kimura S., Kiyomoto H., Ohmori K., Li D. T., Abe Y., Nishiyama A., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **17**, 2193–2201 (2006).
- 18) Rafiq K., Hitomi H., Nakano D., Nishiyama A., *J. Pharmacol. Sci.*, **115**, 1–7 (2011).
- 19) Nishiyama A., Yao L., Fan Y., Kyaw M., Kataoka N., Hashimoto K., Nagai Y., Nakamura E., Yoshizumi M., Shokoji T., Kimura S., Kiyomoto H., Tsujioka K., Kohno M., Tamaki T., Kajiya F., Abe Y., *Hypertension*, **45**, 710–716 (2005).
- 20) Nagai Y., Miyata K., Sun G. P., Rahman M., Kimura S., Miyatake A., Kiyomoto H., Kohno M., Abe Y., Yoshizumi M., Nishiyama A., *Hypertension*, **46**, 1039–1045 (2005).
- 21) Kiyomoto H., Rafiq K., Mostofa M., Nishiyama A., *J. Pharmacol. Sci.*, **108**, 399–405 (2008).
- 22) Shibata S., Nagase M., Yoshida S., Kawarazaki W., Kurihara H., Tanaka H., Miyoshi J., Takai Y., Fujita T., *Nat. Med.*, **14**, 1370–1376 (2008).
- 23) Liu G., Miyata K., Hitomi H., Yao L., Sun G. P., Suzaki Y., Hosomi N., Kiyomoto H., Nakano D., Tamaki T., Yoshizumi M., Nishiyama A., *J. Hypertens.*, **28**, 536–542 (2010).
- 24) Nishimura M., Uzu T., Fujii T., Kuroda S., Nakamura S., Inenaga T., Kimura G., *Am. J. Kidney Dis.*, **33**, 261–266 (1999).
- 25) Bianchi S., Bigazzi R., Campese V. M., *Am. J. Kidney Dis.*, **46**, 45–51 (2005).
- 26) Quinkler M., Zehnder D., Eardley K. S., Lepenies J., Howie A. J., Hughes S. V., Cockwell P., Hewison M., Stewart P. M., *Circulation*, **112**, 1435–1443 (2005).
- 27) Chrysostomou A., Becker G., *N. Engl. J. Med.*, **345**, 925–926 (2001).
- 28) Sato A., Hayashi K., Naruse M., Saruta T., *Hypertension*, **41**, 64–68 (2003).
- 29) Mehdi U. F., Adams-Huet B., Raskin P., Vega G. L., Toto R. D., *J. Am. Soc. Nephrol.*, **20**, 2641–2650 (2009).