

特集：腎臓学この一年の進歩

## 腎と高血圧

藤田敏郎\* 安東克之\*\*

### はじめに

腎臓は高血圧と密接な関係を有し、高血圧によって腎が障害されるのみでなく、逆に腎障害は血圧上昇をきたす。このため高血圧と腎疾患は合併することが多く、両者は相互に促進し合い、feed-forward loopを形成している。日本においては脳卒中や心疾患の発症・死亡率は減少しているが、末期腎不全患者は増加の一途にある。末期腎不全の原因疾患として高血圧性腎硬化症の頻度は7%であり<sup>1)</sup>、高血圧による腎不全も増加傾向にある。本稿では腎と高血圧における最近のトピックを概説する。

### インスリン抵抗性の昇圧機序

最近、腹部肥満を中心に高血圧、糖尿病、脂質代謝異常が合併したメタボリックシンドロームが注目されている<sup>2)</sup>。メタボリックシンドロームの基本的病態として知られているインスリン抵抗性とは、骨格筋、脂肪組織、肝臓といった臓器におけるインスリンに対する反応性の低下をさしており、血糖の上昇や血清中性脂肪の上昇、高比重リポ蛋白(HDL)コレステロールの低下を生じる。一方高血圧は、インスリン抵抗性の結果生じた高インスリン血症が腎臓に作用しナトリウム(Na)貯留をきたす結果、食塩感受性の高血圧を生じると説明されている。しかしこの仮説においては、骨格筋、肝臓、脂肪細胞などではインスリン抵抗性があっても腎臓ではインスリン刺激時の反応低下がないことが前提になる。このように、組織によってインスリン抵抗性に選択性があるという仮説には大きな疑問がもたれていた。

われわれ<sup>3)</sup>はNa<sup>+</sup>-重炭酸共輸送体の機能を指標にイン

#### *Kidney and hypertension*

\* 東京大学大学院医学系研究科 腎臓・内分泌内科, \*\* 同 分子循環代謝病学講座

スリンの腎作用を検討し、この疑問に対する一つの解答を示した。インスリンはPI3-kinaseを介してNa<sup>+</sup>-重炭酸共輸送体を刺激し、Na貯留を引き起こす。腎臓のインスリン作用に参与するインスリン受容体基質(IRS)についてはほとんどわかっていなかったが、IRSにはIRS-1とIRS-2の2つの大きな基質があることが知られており、骨格筋、肝臓、脂肪細胞などではIRS-1がインスリン作用に重要な役割を果たしていることが知られていた。そこでわれわれは、それぞれIRS-1とIRS-2のノックアウトマウスを用いてインスリンのNa<sup>+</sup>-重炭酸共輸送体に対する影響におけるIRS-1とIRS-2の役割について検討した。すると、IRS-1ノックアウトマウスではインスリンのNa<sup>+</sup>-重炭酸共輸送体に対する影響は保たれていたが、IRS-2ノックアウトマウスではこれが減弱していることが判明した。さらに、IRS-2ノックアウトマウスではインスリンによるAktリン酸化も減弱していた。したがって、腎臓のNa代謝に対するインスリン作用には骨格筋、肝臓、脂肪細胞などのインスリン作用に重要なIRS-1の関与は少なく、IRS-2などの他のIRSが細胞内シグナル伝達の一翼を担っている可能性が推測された。この成績は、組織によってインスリン抵抗性に相違があるということを示唆し、インスリン抵抗性に基づく高血圧発症の上記の仮説を支持するものである(図)。なお、インスリン抵抗性から高血圧に至る経路として交感神経亢進があり、これも神経においてインスリン抵抗性がないことが前提となるので、同様の機序が存在する可能性がある。

### 高血圧性腎障害とポドサイト

尿蛋白は腎障害の指標であるが、腎予後の重要な予測因子であり、腎障害合併高血圧においては降圧のみでなく尿蛋白の改善もその治療においては重要である。血漿のマクロ分子の糸球体濾過バリアーは3層から成っている。すな

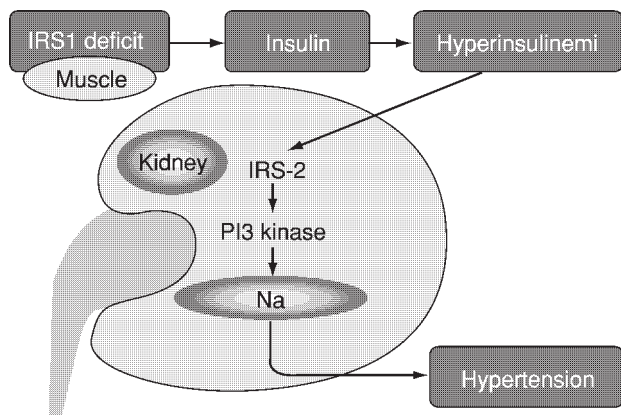


図 インスリン抵抗性における高血圧発症の腎メカニズム

わち、毛細管内皮細胞、糸球体基底膜、糸球体上皮細胞（ポドサイト）である。ポドサイトは糸球体基底膜の外側に存在し、尿中への蛋白漏出を防ぐ最終的なバリアーとなっている<sup>4)</sup>。糸球体濾過機能において最も重要な部分を担うのが、糸球体のポドサイトの間に形成されるスリット膜と呼ばれる細胞間結合である。ポドサイトは分子のサイズによる濾過物質の選択を行っており、ポドサイトの障害と蛋白尿は密接に関係している。実際、ネフローゼ症候群や糖尿病性腎症など蛋白尿の顕著な腎疾患においてポドサイトの障害が報告されている。

そこで、高血圧性腎障害におけるポドサイトの役割についてわれわれは検討を加えた<sup>5)</sup>。食塩感受性高血圧モデル動物の Dahl 食塩感受性(S)ラットに対して食塩負荷を行うと、著明な血圧上昇に加えて蛋白尿や腎硬化症を発症したが、その際、スリット膜の構成物質である nephrin の発現が低下し、ポドサイト障害のマーカーとして知られている desmin や B7-1 の発現の亢進を認めた。電顕所見でもポドサイトの足突起の消失が認められた。これらの所見は高血圧性腎障害においてポドサイトが重要な役割を果たしていることを示唆するものである。さらに、レニン-アンジオテンシン系亢進に基づく高血圧を呈する Ren2 トランスジェニックラットにおいても、同様にポドサイトの障害が腎障害の進展に重要な要因である可能性が指摘されている<sup>6)</sup>。

### 高血圧性腎障害とアルドステロン

アルドステロンは古典的には細胞外液量や Na・カリウム(K)代謝をつかさどるホルモンと考えられてきた。すなわち、アルドステロンは主に腎集合管細胞に存在する鉱質コルチコイド受容体に結合して核内に移行し、Sgk

(serum- and glucocorticoid-induced kinase), Ki-Ras A などの発現を促し、Na<sup>+</sup>チャンネルや Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase の発現を誘導して、Na<sup>+</sup>再吸収および K<sup>+</sup>排泄を生じる。このため、アルドステロン過剰状態では Na 貯留ならびに循環血漿量増加により高血圧を生じる。しかし、最近になって RALES(Randomized Aldactone Evaluation Study)<sup>7)</sup>などで抗アルドステロン薬の心保護作用が報告されて以来、アルドステロン/ミネラルコルチコイド受容体(MR)の臓器障害作用が注目されるようになってきた。腎臓に対する影響も多く報告がある。臨床的によく知られているのは、一部の高血圧患者ではアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬またはアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)を投与すると、初期にはアンジオテンシン II(AII)低下に伴い血漿アルドステロン濃度も抑制されるが、長期投与を続けると血漿アルドステロン濃度が再上昇し(アルドステロン・ブレイクスルー)、これらの患者では ACE 阻害薬や ARB の心ならびに腎保護作用が認められないという成績である。

動物実験でもわれわれは、食塩負荷 Dahl S ラットにおける腎糸球体障害は MR 拮抗薬 eplerenone によって改善することを示した<sup>8)</sup>。脳卒中易発症性高血圧自然発症ラット(SHRSP)においても同様の報告がある<sup>9)</sup>。さらに、ACE 阻害薬も SHRSP の腎障害を改善するが、同時にアルドステロンを投与することによって、この ACE 阻害薬の腎保護作用は消失するという報告もある<sup>9)</sup>。また、アルドステロン合成阻害薬 FAD286 を用いた実験でも Ren2 ラットの腎障害進展が抑制されたという報告がある<sup>10)</sup>。ただし、低アルドステロン高血圧モデルである Dahl S ラットにおいて MR 拮抗薬が著明な腎保護効果を示すことから<sup>11)</sup>、アルドステロン以外の MR 刺激メカニズムが関与している可能性もあり今後の検討が期待される。

われわれは、さらに、MR 拮抗薬の腎障害改善効果はポドサイト障害の改善を伴うことを指摘している<sup>9)</sup>。ポドサイトには MR が存在するので、アルドステロンを介した機序が腎障害に関与している可能性がある。このメカニズムとしては、食塩負荷 Dahl S ラット腎における NADPH oxidase のコンポーネントである p22phox や gp91phox の上昇を MR 拮抗薬が腎機能改善とともに抑制したことから、酸化ストレスの関与が推測される。また、アルドステロンによる腎障害には Rho-kinase が関与している可能性が報告されており<sup>12)</sup>、eplerenone の食塩負荷 Dahl S ラットにおける腎保護効果は Rho-kinase 抑制を伴うことが示されている<sup>13)</sup>。

## 肥満と腎障害

肥満と蛋白尿との関係は20年以上前から知られていた。すなわち、肥満者のごく一部が蛋白尿を呈し、その組織学的所見はfocal and segmental glomerulosclerosis (FSGS)が一般的であるという<sup>14)</sup>。最近になって、正常者の集団においては肥満が腎不全の発症ならびに末期腎機能障害進展の明らかな危険因子であるという報告がなされた。320,252人を対象にしたコホート研究の成績<sup>15)</sup>では体格指数(BMI)が25 kg/m<sup>2</sup>未満の正常者に比較して、BMIが25~29.9 kg/m<sup>2</sup>の過体重のものでは末期腎不全の相対リスクは1.87、30~34.9 kg/m<sup>2</sup>のクラスIの肥満者では3.57、35~39.9 kg/m<sup>2</sup>のクラスIIの肥満者では6.12、40 kg/m<sup>2</sup>以上のクラスIIIの肥満者では7.07であったという。

この要因としていくつかの機序があげられている。一つは腎血行動態上の変化で、肥満は糸球体の過灌流と過濾過を惹起するという。すなわち、糸球体輸入細動脈の拡張によって糸球体濾過率、腎血漿流量、糸球体内圧などの増加を生じるという成績が数多く報告されている。さらに、脂肪の糸球体への沈着も重要な役割を果たしているとされている。また、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系の亢進も重要な役割を果たしており、これは脂肪細胞で産生されるアンジオテンシノーゲンやアルドステロン産生刺激物質によると考えられている。

## 高血圧合併メタボリックシンドロームに伴う腎障害

われわれもメタボリックシンドロームのモデルと考えられる高血圧肥満ラット SHR/N-cp で検討を行ったが<sup>16)</sup>、このモデルでは血漿アルドステロン濃度が増加し、腎臓ならびに糸球体のアルドステロンエフェクターキナーゼである Sgk1 の発現亢進を認めた。この SHR/N-cp は高血圧自然発症ラット (SHR) に比べて血圧はそれほど差がないものの、尿蛋白をはじめとする腎障害の進行が著明であった。これには糸球体ポドサイトの障害(足突起消失, desmin 発現誘導, nephrin 発現減弱)を伴っていた。MR拮抗薬である eplerenone の投与を行ったところ、血圧が低下傾向を示した以外には血糖や血清脂質には影響がなかったにもかかわらず、尿蛋白や糸球体ポドサイト障害の著明な改善を認め、メタボリックシンドロームにおいてアルドステロンが臓器障害進展に重要な役割を果たしていることが示唆された。さらに、SHR/N-cp の脂肪細胞の培養液は培養副腎皮質細胞からのアルドステロン分泌を促した。こ

れは、ARBでは抑制できず、その他の既知のアディポサイトカインでも影響がなかったことから、未知のアルドステロン分泌促進物質の存在が示唆された。この所見は腹部脂肪からアルドステロン分泌促進物質が放出されているといういくつかの報告<sup>17)</sup>と一致している。すなわち、アルドステロンはメタボリックシンドロームの腎障害進展に密接に関連していると思われる。

## おわりに

腎と高血圧における最近のトピックをわれわれの教室の成績を中心に紹介した。腎臓は高血圧における臓器障害の標的臓器であるだけでなく、高血圧を生じる際に大きな役割を果たしている。したがって、腎臓における病態生理を理解することは高血圧の発症メカニズムを理解することになる。また、腎保護は社会の高齢化に伴って高血圧治療における大きな課題の一つとなってきた。高血圧性腎障害のメカニズムの解明はより良い治療選択の基本となる。この方面の学問が今後ますます発展することを期待して止まない。

## 文 献

1. 日本透析医学会統計調査委員会. わが国の慢性透析療法の現況(1998年12月31日現在). 日本透析医学会, 1999: 64.
2. メタボリックシンドローム診断基準検討委員会. メタボリックシンドロームの定義と診断基準. 日内会誌 2005; 94: 794-809.
3. Zheng Y, et al. Roles of insulin receptor substrates in insulin-induced stimulation of renal proximal bicarbonate absorption. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2288-2295.
4. Pavenstadt H, et al. Cell biology of the glomerular podocyte. *Physiol Rev* 2003; 83: 253-307.
5. Nagase M, et al. Podocyte injury underlies the glomerulopathy of Dahl salt-hypertensive rats and is reversed by aldosterone blocker. *Hypertension* 2006; 47: 1084-1093.
6. Opocensky M, et al. Late-onset endothelin—a receptor blockade reduces podocyte injury in homozygous Ren-2 rats despite severe hypertension. *Hypertension* 2006; 48: 965-971.
7. Pitt B, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 709-717.
8. Rocha R, et al. Mineralocorticoid blockade reduces vascular injury in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1998; 31: 451-458.
9. Rocha R, et al. Role of aldosterone in renal vascular injury

- in stroke-prone hypertensive rats. *Hypertension* 1999 ; 33 : 232-237.
10. Fiebeler A, et al. Aldosterone synthase inhibitor ameliorates angiotensin II-induced organ damage. *Circulation* 2005 ; 111 : 3087-3094.
  11. Nagata K, et al. Mineralocorticoid receptor antagonism attenuates cardiac hypertrophy and failure in low-aldosterone hypertensive rats. *Hypertension* 2006 ; 47 : 656-664.
  12. Sun GP, et al. Involvements of Rho-kinase and TGF-beta pathways in aldosterone-induced renal injury. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 2193-2201.
  13. Kobayashi N, et al. Eplerenone shows renoprotective effect by reducing LOX-1-mediated adhesion molecule, PKCepsilon-MAPK-p90RSK, and Rho-kinase pathway. *Hypertension* 2005 ; 45 : 538-544.
  14. Praga M, et al. Obesity, proteinuria and progression of renal failure. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2006 ; 15 : 481-485.
  15. Hsu CY, et al. Body mass index and end-stage renal disease. *Ann Intern Med* 2006 ; 144 : 21-28.
  16. Nagase M, et al. Enhanced aldosterone signaling in the early nephropathy of rats with metabolic syndrome : Possible contribution of fat-derived factors. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3438-3446.
  17. Ehrhart-Bornstein M, et al. Human adipocytes secrete mineralocorticoid-releasing factors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 14211-14216.