

特集：腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

## 腎と RAAS オーバービュー —腎障害，高血圧への関与—

山本龍夫\*<sup>1</sup> 西山 成\*<sup>2</sup>

### はじめに

1898年の Tigerstedt らによるレニンの発見以降，最近のレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系 (renin angiotensin aldosterone system : RAAS) に関する基礎的な病態生理の解明と，それに基づく臨床応用の進歩には目を見張るものがある。古典的なレニン・アンジオテンシン系 (renin angiotensin system : RAS) の概念は，肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲンを腎臓の傍糸球体装置から放出されたレニンが切断してアンジオテンシン I (Ang I) を産生し，それをさらに肺や血管内皮のアンジオテンシン変換酵素 (ACE) などが切断してアンジオテンシン II (Ang II) に変換し，主に血圧や体液の調節に関与する循環 RAS であった。しかし，腎臓，血管，心臓，脳などの組織局所において，循環 RAS とは全く独立して RAS 関連因子が発現して Ang II 産生が生じる組織 RAS の存在が明らかとなってきた。さらに最近では，アルドステロンが組織のミネラルコルチコイド受容体 (MR) を活性化させ，これが臓器障害に密接に関与していることが明らかとなってきており，RAS ではなく，RAAS として病態を捉える必要が出てきた。RAAS の病的活性化は，高血圧のみならず慢性腎臓病 (CKD) における腎不全の進行や，心筋梗塞，脳梗塞といった心血管イベントに深く関与している。RAAS 抑制薬の臓器保護効果は広く認められているが，なかでも組織 RAAS 活性の制御は降圧を超えた臓器保護効果の観点から注目されている。

### RAAS カスケードに関する新たな知見

近年，RAAS カスケードにはアンジオテンシノーゲン，レニン，Ang I，ACE，キナーゼ，Ang II，AT1 受容体に至る経路に加え，プロレニン-(プロ)レニン受容体系，ACE2-Ang(1-7)-Mas 受容体系といった新たなカスケードが明らかになっている (図)。さらに AT1 受容体，AT2 受容体や MR の活性化においていくつかの新たな制御機構が見出されている。

#### 1. プロレニン-(プロ)レニン受容体系

レニン遺伝子から翻訳されたプレプロレニンは，シグナル配列が除去され粗面小胞体に入り，酵素活性部位をカバーする 43 個のアミノ酸から成るプロセグメントが N 末端側に結合している不活性のプロレニンとなる。プロレニンはエキソサイトーシスでそのまま血中に放出されるものに加え，傍糸球体細胞の分泌顆粒では，さまざまな酵素のプロセッシングでプロセグメントが切断されて活性型のレニンとなり分泌される。健常人の血中にはプロレニンがレニンの 5~10 倍存在することや，血中プロレニンの増加が糖尿病の微小血管障害の有用な指標になることは以前より知られていたが，レニン酵素活性のないプロレニンの病態生理は不明であった。

しかし，2002年の Nguyen らによる (プロ)レニン受容体の発見により<sup>1)</sup>，従来は不活性の前駆物質とみなされていたプロレニンは (プロ)レニン受容体に結合すると，非酵素的すなわちプロセグメントが切断されることなく，立体構造の変化によって酵素活性部位が露出してプロレニンがレニン酵素活性を発揮すること，さらに (プロ)レニン受容体へのレニン，プロレニンの結合が MAP キナーゼなどの細胞内シグナル活性を惹起することが明らかとなり<sup>2)</sup>，プロレニンと (プロ)レニン受容体を介する新たな組織 RAAS カスケードが注目されている。

#### Overview of the RAAS in renal damage and hypertension

\*<sup>1</sup> 浜松大学健康プロデュース学部健康栄養学科

\*<sup>2</sup> 香川大学医学部薬理学



表 RAAS 抑制薬による循環 RAAS 関連因子への影響

	DRI	ACEI	ARB	MR 拮抗薬
血漿レニン活性	低下	増加	増加	増加 or 不変
血漿レニン濃度	増加	増加	増加	増加 or 不変
Ang I	低下	増加	増加	増加 or 不変
Ang II	低下	低下	増加	増加 or 不変
Ang III	低下	低下	増加	増加 or 不変
Ang IV	低下	低下	増加	増加 or 不変
Ang (1-7)	低下	増加	増加	増加 or 不変
アルドステロン	低下	低下	低下	増加
ブラジキニン	不変	増加	不変	不変
AT1 受容体	非刺激	非刺激	抑制	非刺激*
AT2 受容体	非刺激	非刺激	刺激	非刺激
ACE 非依存性 Ang II 刺激	抑制	存在	抑制	不変

\*AT1 受容体と MR の細胞内シグナルが一部リンクしているという培養細胞実験の報告あり (文献14より引用)

cAMP 濃度の低下, G12/13 は低分子 G 蛋白質 Rho を活性化させる。近年, このような G 蛋白質を介したシグナル伝達経路に加え, G 蛋白共役型受容体である AT1 受容体がメタロプロテアーゼの ADAM (a disintegrin and metalloprotease) 17 を活性化して EGF リガンドである HB-EGF (heparin-binding EGF) を産生し EGF 受容体をトランスアクチベーションする系<sup>8)</sup>, NADPH オキシダーゼ活性化による活性酸素種産生を介する系<sup>9)</sup>, 非受容体型のチロシンキナーゼである Src, Pyk2, FAK などの活性化を介する系<sup>10)</sup>, メカニカルストレスによるリガンド非依存性の AT1 受容体活性化<sup>11)</sup>, AT1 受容体とブラジキニン B2 受容体, AT2 受容体, ドーパミン受容体とのヘテロダイマー形成や, AT1 受容体や AT2 受容体のホモダイマー形成によるシグナル伝達, AT1 受容体に結合してそのインターナリゼーションを促進し信号抑制に働く ATRAP (AT1 receptor-associated protein)<sup>12)</sup> や AT1 受容体に結合してその細胞膜への recycling を促進して信号増強に働く ARAP1<sup>13)</sup> などの AT1 受容体結合性機能制御因子など, さまざまな新しい受容体, シグナル伝達機構が見出されている。

## RAAS 抑制薬による臓器保護に関する新しい知見

### 1. 従来の RAAS 抑制薬についての概念

RAAS 抑制薬の有用性は, 降圧作用に加え, Ang II とアルドステロンによる炎症性サイトカイン, 酸化ストレス, 線維化メディエーターなどの抑制をきたし, 高血圧のみならず腎疾患, 慢性心不全, 動脈硬化, 糖尿病などにおいて広く認められている。現在, 臨床で使われている RAAS 抑

制薬には, レニン阻害薬 (direct renin inhibitor : DRI), アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI), アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) とアルドステロン MR 拮抗薬がある。DRI, ACEI, ARB は, いずれも Ang II による AT1 受容体刺激を抑制する点は共通であるが, RAAS カスケードの阻害ポイントの相違により (図), RAAS 関連因子に及ぼす影響は表に示すような特徴がある<sup>14)</sup>。このほか,  $\beta$  遮断薬は腎交感神経  $\beta$  受容体の遮断によりレニン分泌を減少させるが, 腎交感神経に依存しないレニン分泌刺激は抑制できない。

### 2. 新規レニン阻害薬 (DRI)

平成 21 年 10 月からわが国でも使用が可能となった DRI のアリスキレンは, ヒトのレニンの活性部位に特異的に結合して活性を阻害することで, RAAS カスケードの最上流で RAAS 抑制を行う薬剤としてその効果が注目される。血中ではアンジオテンシノーゲンは Ang I に比して多量に存在することより, レニン活性が循環 RAAS の rate-limiting step と考えられている。ただし, 血漿レニン活性が高値の病態は, 悪性・腎血管性高血圧, レニン産生腫瘍にみられるが, 本態性高血圧では高レニン性は 15% にすぎず, 血漿レニン活性は体液ナトリウムと血圧の維持・調節機構としての寄与が大きいと考えられる。われわれも最近, 腎線維化の進行における循環 RAAS とは独立した腎組織 RAAS の亢進を報告している<sup>15,16)</sup>。アリスキレンによる心不全患者における脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) の低下 (ALOFT 試験)<sup>17)</sup>, 高血圧合併 2 型糖尿病患者におけるアルブミン尿の減少 (AVOID 試験)<sup>18)</sup> などの結果からも, レニンのみならず (プロ)レニン受容体に結合して, 非酵素的

に活性化されたプロレニンのレニン酵素活性も抑えるアリスキレンによる RASS カスケード最上流のレニン活性ブロックによる臓器保護効果が期待される。

### 3. RAAS 抑制薬の AT1 受容体刺激抑制以外の効能

RAAS 抑制薬では、作用機序の違いにより異なった AT1 受容体刺激抑制以外の効能も期待される。ACEI とは異なり DRI や ARB は、キマーゼなどによる ACE 非依存性の Ang II 産生も抑制できる。また、ARB による Ang II の AT1 受容体への結合抑制は、AT2 受容体刺激を増やしてブラジキニン、NO、cAMP などを介する血管拡張やナトリウム利尿の活性化といった機序の関与も考えられる。一方 ACEI は、ACE を抑制してブラジキニンの分解を減らし、ブラジキニンによる B2 受容体活性化による NO、プロスタサイクリンなどの血管拡張性メディエーターを増加させる。さらに ACE の抑制は、Ang II と拮抗する Ang(1-7) が不活性の Ang(1-5) に分解されるのを防ぐ効果も期待できる。

ACEI や ARB の長期投与においては、アルドステロンの再上昇が起こって RAS 抑制効果が減弱する「アルドステロンブレイクスルー」が生じることが、6 カ月で約 10%、1 年で約 53% の頻度で起こると報告されており、その原因機序としては副腎皮質刺激ホルモン (ACTH)、エンドセリンなどの Ang II 以外のアルドステロン刺激因子の関与のほかに、ACEI では ACE 活性阻害効果の減弱やキマーゼなどによる ACEI 非依存性 Ang II 産生の関与、ARB では副腎の AT2 受容体を介したアルドステロン分泌刺激の関与などが指摘されている。対処としては、血清 K 値の上昇に注意しながら少量の MR 拮抗薬の併用が有効であるが、RAAS の最上流をブロックする DRI では、ACEI 非依存性 Ang II 産生も Ang II による AT2 受容体刺激も抑制することより、アルドステロンブレイクスルー回避の可能性が期待される<sup>19)</sup>。

Strauss らは、ACEI には降圧効果を超えた心筋梗塞や心血管死の抑制効果がみられるのに対し、ARB ではそのような効果はみられず、ARB が心筋梗塞を増加するという“ARB-MI-paradox”を報告<sup>20,21)</sup>し、多くの議論を呼んだ。それに関連する可能性の一つとしては、ARB で強くなると思われる AT2 受容体の活性化には、ホスファターゼの活性化を介する AT1 受容体に拮抗するシグナル系のほかに、心臓では転写調節因子 PLZF (promyelocytic zinc finger protein) が活性化 AT2 受容体に結合して、共に細胞内に移行し、核内 PLZF は p85- $\alpha$  PI3K (phosphatidylinositol-3kinase p85- $\alpha$  subunit) 遺伝子プロモーターの転写活性化領域に結合した結果、p70(S6)kinase の発現を誘導して心筋細胞肥大を引

き起こすとの報告がある。しかし、そのような paradox の存在を否定する報告もあり<sup>22)</sup>、最近、ARB テルミサルタンと ACEI ラミプリル各々の単独ならびに併用における心血管死、非致死的心筋梗塞、非致死の脳卒中、うっ血性心不全による入院の複合心血管イベントの発症を検討した ONTARGET 試験<sup>23)</sup>では、ACEI と ARB は同等との結果が得られている。

このほか、オルメサルタンなどは Ang II の結合に依存しないメカニカルストレスによる AT1 受容体の活性化をも抑制することから、コンペティティブアンタゴニスト (競合阻害薬) ではなくインバースアゴニスト (逆作動薬) として作用している可能性が提唱されている。また、ARB のなかでもテルミサルタンは、PPAR $\gamma$  を活性化させて糖・脂質代謝の改善や抗炎症・抗動脈硬化作用が期待できる可能性があるとの指摘もある。ただし、ARB による PPAR $\gamma$  活性化は *in vitro* では確認されるものの、*in vivo* ではインスリン感受性の改善は確認できなかったとの報告<sup>24)</sup>もあり、更なる検討が必要である。また最近、アルドステロンに依存しない MR の活性化による腎障害の発症・進展と、それに対する MR 拮抗薬の保護作用が発見された<sup>25)</sup>。このように、新しい概念の RAAS 抑制薬の薬理学的作用機序が報告されている。

## おわりに

RAAS カスケードとその阻害薬の作用機序や臨床的な特徴に関する最近の知見を新しい RAAS 抑制薬である DRI を含めて概説した。RAAS 抑制薬による降圧に加え、近年明らかになってきた組織 RAAS 活性のコントロールによる臓器保護作用の解明と、それに基づく治療の進歩が期待されている。

## 文献

1. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1417-1427.
2. Huang Y, Noble NA, Zhang J, Xu C, Border WA. Renin-stimulated TGF- $\beta$ 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 45-52.
3. Lai KN, Leung JC, Lai KB, To WY, Yeung VT, Lai FM. Gene expression of the renin-angiotensin system in human kidney. *J Hypertens* 1998 ; 16 : 91-102.
4. Cousin C, Bracquart D, Contrepas A, Corvol P, Muller L,



- Nguyen G. Soluble form of the (pro)renin receptor generated by intracellular cleavage by furin is secreted in plasma. *Hypertension* 2009 ; 53 : 1077-1082.
5. Ferrario CM. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-(1-7) : an evolving story in cardiovascular regulation. *Hypertension* 2006 ; 47 : 515-521.
  6. Ferrario CM, Jessup J, Chappell MC, Averill DB, Brosnihan KB, Tallant EA, Diz DI, Gallagher PE. Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition and angiotensin II receptor blockers on cardiac angiotensin-converting enzyme 2. *Circulation* 2005 ; 111 : 2605-2610.
  7. Ferrario CM, Jessup J, Gallagher PE, Averill DB, Brosnihan KB, Ann Tallant E, Smith RD, Chappell MC. Effects of renin-angiotensin system blockade on renal angiotensin-(1-7) forming enzymes and receptors. *Kidney Int* 2005 ; 68 : 2189-2196.
  8. Mifune M, Ohtsu H, Suzuki H, Nakashima H, Brailoiu E, Dun NJ, Frank GD, Inagami T, Higashiyama S, Thomas WG, Eckhart AD, Dempsey PJ, Eguchi S. G protein coupling and second messenger generation are indispensable for metalloprotease-dependent, heparin-binding epidermal growth factor shedding through angiotensin II type-1 receptor. *J Biol Chem* 2005 ; 280 : 26592-26599.
  9. Choi H, Leto TL, Hunyady L, Catt KJ, Bae YS, Rhee SG. Mechanism of angiotensin II-induced superoxide production in cells reconstituted with angiotensin type 1 receptor and the components of NADPH oxidase. *J Biol Chem* 2008 ; 283 : 255-267.
  10. Nakashima H, Suzuki H, Ohtsu H, Chao JY, Utsunomiya H, Frank GD, Eguchi S. Angiotensin II regulates vascular and endothelial dysfunction : recent topics of angiotensin II type-1 receptor signaling in the vasculature. *Curr Vasc Pharmacol* 2006 ; 4 : 67-78.
  11. Zou Y, Akazawa H, Qin Y, Sano M, Takano H, Minamino T, Makita N, Iwanaga K, Zhu W, Kudoh S, Toko H, Tamura K, Kihara M, Nagai T, Fukamizu A, Umemura S, Iiri T, Fujita T, Komuro I. Mechanical stress activates angiotensin II type 1 receptor without the involvement of angiotensin II. *Nat Cell Biol* 2004 ; 6 : 499-506.
  12. Daviet L, Lehtonen JY, Tamura K, Griese DP, Horiuchi M, Dzau VJ. Cloning and characterization of ATRAP, a novel protein that interacts with the angiotensin II type 1 receptor. *J Biol Chem* 1999 ; 274 : 17058-17062.
  13. Guo DF, Chenier I, Tardif V, Orlov SN, Inagami T. Type 1 angiotensin II receptor-associated protein ARAP1 binds and recycles the receptor to the plasma membrane. *Biochem Biophys Res Commun* 2003 ; 310 : 1254-1265.
  14. Min LJ, Mogi M, Li JM, Iwanami J, Iwai M, Horiuchi M. Aldosterone and angiotensin II synergistically induce mitogenic response in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2005 ; 97 : 434-442.
  15. Ohashi N, Yamamoto T, Huang Y, Misaki T, Fukasawa H, Suzuki H, Togawa A, Suzuki S, Fujigaki Y, Nakagawa T, Nakamura Y, Suzuki F, Kitagawa M, Hishida A. Intrarenal RAS activity and urinary angiotensinogen excretion in anti-thymocyte serum nephritis rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2008 ; 295 : F1512-1518.
  16. Yamamoto T, Nakagawa T, Suzuki H, Ohashi N, Fukasawa H, Fujigaki Y, Kato A, Nakamura Y, Suzuki F, Hishida A. Urinary angiotensinogen as a marker of intrarenal angiotensin II activity associated with deterioration of renal function in patients with chronic kidney disease. *J Am Soc Nephrol* 2007 ; 18 : 1558-1565.
  17. McMurray JJ, Pitt B, Latini R, Maggioni AP, Solomon SD, Keefe DL, Ford J, Verma A, Lewsey J. Effects of the oral direct renin inhibitor aliskiren in patients with symptomatic heart failure. *Circ Heart Fail* 2008 ; 1 : 17-24.
  18. Parving HH, Persson F, Lewis JB, Lewis EJ, Hollenberg NK. Aliskiren combined with losartan in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 2433-2446.
  19. Athyros VG, Mikhailidis DP, Kakafika AI, Tziomalos K, Karagiannis A. Angiotensin II reactivation and aldosterone escape phenomena in renin-angiotensin-aldosterone system blockade : is oral renin inhibition the solution? *Expert Opin Pharmacother* 2007 ; 8 : 529-535.
  20. Strauss MH, Hall AS. Angiotensin receptor blockers may increase risk of myocardial infarction : unraveling the ARB-MI paradox. *Circulation* 2006 ; 114 : 838-854.
  21. Verma S, Strauss M. Angiotensin receptor blockers and myocardial infarction. *BMJ* 2004 ; 329 : 1248-1249.
  22. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction : systematic review. *BMJ* 2005 ; 331 : 873.
  23. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. *N Engl J Med* 2008 ; 358 : 1547-1559.
  24. Erbe DV, Gartrell K, Zhang YL, Suri V, Kirincich SJ, Will S, Perreault M, Wang S, Tobin JF. Molecular activation of PPAR-gamma by angiotensin II type 1-receptor antagonists. *Vascul Pharmacol* 2006 ; 45 : 154-162.
  25. Shibata S, Nagase M, Yoshida S, Kawarazaki W, Kurihara H, Tanaka H, Miyoshi J, Takai Y, Fujita T. Modification of mineralocorticoid receptor function by Rac1 GTPase : implication in proteinuric kidney disease. *Nat Med* 2008 ; 14 : 1370-1376.