

特集：腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

## 腎とプロレニン, レニン, (プロ)レニン受容体

市原 淳弘 伊藤 裕

### はじめに

腎傍糸球体細胞においてレニン mRNA からプロレニン, レニンが産生・分泌されるほか, 腎内の他の細胞にもレニン mRNA が存在し, プロレニンを産生・分泌することが明らかになってきた。ヒト腎臓で発見された(プロ)レニン受容体は, レニンやその不活性前駆体であるプロレニンと結合して, 独自の細胞内シグナルを惹起するほかに, 結合したプロレニンの立体構造を変化させてプロレニンのまま酵素活性を発揮させる。本稿では, プロレニン, レニン, (プロ)レニン受容体の腎臓内局在とその役割について, 最近の知見を基に考察する。

### プロレニン, レニン, (プロ)レニン受容体の腎臓内局在

腎臓内において, レニン mRNA とその産生蛋白であるプロレニン, レニンは傍糸球体細胞に最も多く存在するが, それ以外にも上皮細胞由来の尿細管細胞や集合管主細胞, ポドサイトに存在することが報告されている<sup>1~5)</sup>。レニン mRNA はレニンの前駆体であるプロレニンを産生するが, 傍糸球体細胞のみがプロレニンの一部をレニンへ変換し血中へ放出することができる。それ以外の腎臓内細胞においてレニン mRNA から産生された(免疫組織染色ではレニンと区別することができない)プロレニンは, (プロ)レニン受容体と結合することによって酵素活性を獲得する。(プロ)レニン受容体は腎臓内で緻密斑細胞<sup>6)</sup>, メサンギウム細胞<sup>7)</sup>, ポドサイト<sup>8)</sup>, 尿細管細胞, 特に集合管 $\alpha$ 介在細胞<sup>9)</sup>に存在することが報告されている。

### 傍糸球体細胞レニンによる循環 RAS 調節

傍糸球体細胞においてレニン mRNA から産生されたプロレニンは, 小胞体内に入る際に 23 個のアミノ酸が外れプロレニンとなる。プロレニンは小胞体からゴルジ体へ移動する過程で糖化され, アスパラギン酸プロテアーゼとして特徴的な cleft(溝)を有する立体構造を獲得する。cleft の底には 2 カ所の酵素活性中心が存在し, cleft 内で基質であるアンジオテンシノーゲン(AGT)の N 末端から 10 番目と 11 番目のロイシン-バリン結合が切断されることによって 10 個のアミノ酸であるアンジオテンシン(Ang)I が産生される。プロレニンには, 43 個のアミノ酸から構成されるプロセグメントが cleft の酵素活性中心を覆い隠すように被さっているため, AGT が酵素活性中心に到達できず, 酵素的に不活性である。傍糸球体細胞内で産生されたプロレニンの 90 %は, exocytosis によって血中に自由に放出されるが, プロレニンは循環血液中できわめて安定であり<sup>10)</sup>, 不活性酵素前駆体として健常人の血漿中でレニンの 9 倍多く存在している<sup>11)</sup>。傍糸球体細胞内で産生されたプロレニンの残り 10 %は, 分泌のためゴルジ体から細胞膜へ移動する分泌顆粒の中で, プロセグメントが分解された活性レニンとなる。活性レニンは循環血液中で, 肝臓や脂肪組織で産生された AGT を基質として Ang I を産生し, Ang I は主に肺の基底膜に存在するアンジオテンシン変換酵素(ACE)によって C 末端から 2 個のアミノ酸が外れて 8 個のアミノ酸である Ang II となり, 血圧と体液調節に重要な役割を果たす。そのため, 傍糸球体細胞からの活性レニンの放出は, 灌流圧, Ang II, Na, 交感神経により厳密な調節を受けている。

### 腎内プロレニンによる腎組織 RAS 調節

レニンは(プロ)レニン受容体に結合しても, その酵素活

#### Prorenin/renin and the (pro)renin receptor in the kidney

\*1 慶應義塾大学医学部抗加齢内分泌学講座

\*2 同 腎臓内分泌代謝内科

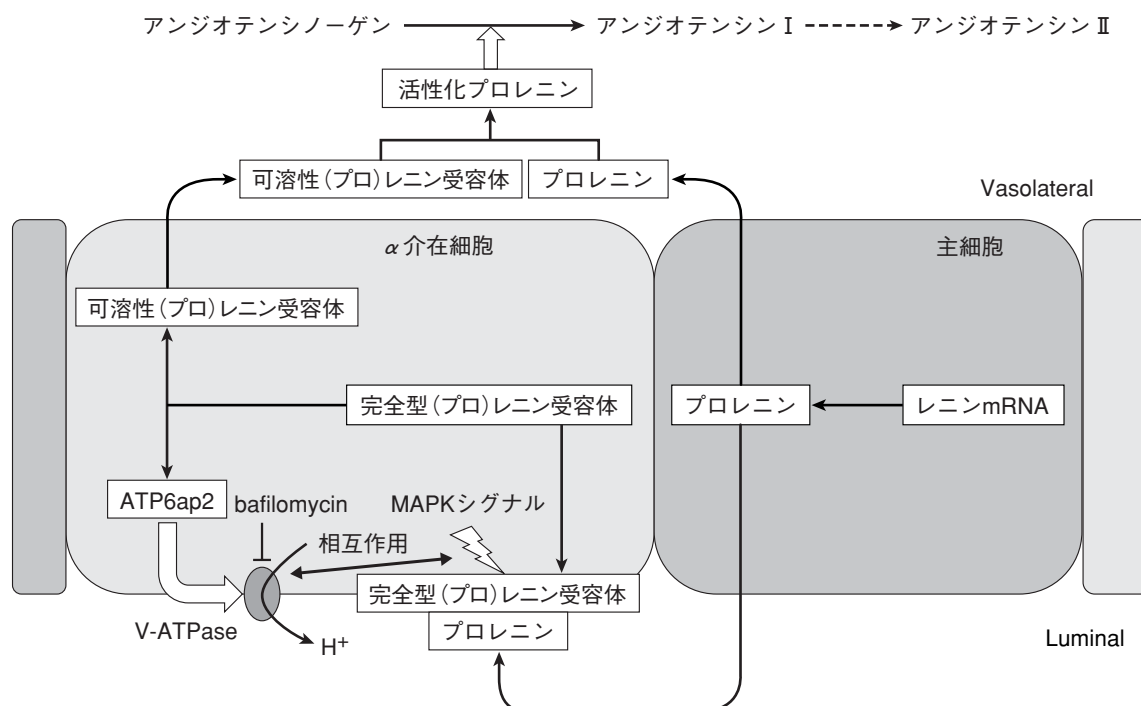


図 腎集合管におけるプロレニン-(プロ)レニン受容体系仮説

性は変わらないか<sup>12)</sup>数倍程度上昇する程度であるが<sup>7)</sup>、プロレニンが(プロ)レニン受容体に結合すると、プロレニンの立体構造変化が起こり、前述のプロセグメントが cleft から離れるため、酵素活性中心が露出し、レニンと同等の酵素活性を獲得する。したがって、血液から供給あるいは局所で産生された AGT は、(プロ)レニン受容体結合プロレニンの cleft で Ang I を産生し、産生された Ang I は細胞膜に存在する ACE により Ang II となり、Ang II は Ang II 受容体を介して細胞内に取り込まれ、局所の炎症、細胞増殖・周期に関与する。

### 腎内(プロ)レニン受容体シグナルの機能

プロレニンが(プロ)レニン受容体に結合すると、MAP キナーゼ経路に代表される細胞内シグナルの活性化が起こる。この(プロ)レニン受容体依存性細胞内シグナルの腎生理学の意義はいまだ十分には解明されていないが、遺伝子高発現動物や培養細胞実験でいくつかの示唆に富む所見が報告されている。全身に(プロ)レニン受容体を高発現させたラットの腎臓において、緻密斑細胞における(プロ)レニン受容体の発現増加とともに、Ang II 非依存性のシクロオキシゲナーゼ 2 の発現増加が観察された<sup>6)</sup>。シクロオキシゲナーゼ 2 は輸入細動脈を拡張させるプロスタグランジ

ンを産生させる酵素であるため、腎緻密斑(プロ)レニン受容体は腎糸球体の微小循環に影響を与えている可能性が考えられる。また、メサンギウム細胞にレニンやプロレニンを負荷し(プロ)レニン受容体を刺激すると、ERK 経路を介した TGF $\beta$  や PAI-1 の増加が観察され<sup>13,14)</sup>、ポドサイトにおいても、プロレニン負荷は Ang II 非依存性で(プロ)レニン受容体依存性の MAP キナーゼ経路活性化作用が確認された<sup>15)</sup>。糖尿病ラットへの(プロ)レニン受容体阻害薬の投与は蛋白尿と糸球体硬化の発症を抑制するため<sup>16)</sup>、メサンギウムやポドサイトの(プロ)レニン受容体は慢性腎臓病病態の発症と進展に関与している可能性が考えられている。最近、遠位尿管・集合管細胞へのプロレニン負荷による ERK 活性化が、尿の酸性化にかかわる vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase (V-ATPase) の特異的阻害薬である bafilomycin によって抑制されることが報告された<sup>9)</sup>。(プロ)レニン受容体は、V-ATPase に結合する蛋白として発見された分子量 8.9 kDa の蛋白 ATP6 accessory protein2(ATP6ap2)と遺伝子が共通であり<sup>7)</sup>、後述するように、(プロ)レニン受容体の新しい機能を示唆する所見と考えられる。

### 可溶性(プロ)レニン受容体

最近、小胞体で合成された 37 kDa の(プロ)レニン受容

体がゴルジ体で furin によって切断され、膜貫通領域を含まない 28 kDa の可溶性(プロ)レニン受容体として細胞外に分泌されることが報告された<sup>17)</sup>。この可溶性(プロ)レニン受容体はレニン骨格をもつ分子と結合するため、腎尿細管から間質に分泌されたプロレニンは可溶性(プロ)レニン受容体と結合して活性化し、腎間質の Ang II 産生に関与すると考えられる。これは、生理状態における腎間質の Ang II 濃度が血漿 Ang II 濃度よりも高い理由を説明しうるかもしれない。また、集合管において(プロ)レニン受容体は  $\alpha$  介在細胞に存在し、プロレニンは主細胞に存在している。主細胞から分泌されたプロレニンが近傍の  $\alpha$  介在細胞から分泌された可溶性(プロ)レニン受容体と結合し、周囲の間質の Ang II 濃度上昇に貢献している可能性が考えられる(図)。

### ATP6ap2

ゴルジ体で furin により可溶性(プロ)レニン受容体が切断されて残された膜貫通部分が 8.9 kDa の ATP6ap2 と考えられている<sup>17)</sup>。ATP6ap2 は V-ATPase に結合する蛋白であること以外に、その機能については全く検討されていない。V-ATPase は、細胞内 pH の維持、細胞内顆粒の酸性化による exocytosis/endocytosis の調整、細胞内小器官同士の癒合のほかに、腎臓においては遠位尿細管管腔側の細胞膜表面に発現し、尿細管管腔への H<sup>+</sup> 分泌排泄に関与していることが知られている(図)。(プロ)レニン受容体が ATP6ap2 として V-ATPase を介して腎臓の生理(病態生理)にどのように関与しているかは、今後の研究の発展を待たねばならない。

### おわりに

レニンは腎傍糸球体細胞でレニン mRNA より産生・分泌され、循環血液中でレニン・アンジオテンシン系を調節する。腎臓内でレニン mRNA は上皮細胞系にも存在し、プロレニンを腎間質に供給している。一方、(プロ)レニン受容体はメサンギウム細胞のほかに上皮細胞系にも存在し、腎微小循環、糸球体蛋白尿防止装置、尿酸性化に関与する可能性が示唆されている。また、細胞内で(プロ)レニン受容体の一部は可溶性(プロ)レニン受容体と ATP6ap2 に分かれ、前者は細胞外へ分泌される。腎間質でプロレニンは可溶性(プロ)レニン受容体と結合して活性化し、間質におけるアンジオテンシン II 産生に関与する。一方、ATP6ap2

は V-ATPase と結合する以外に機能の詳細は不明であり、腎臓内の種々の細胞において多様な働きをしている可能性が考えられる。今後、腎における(プロ)レニン受容体の機能は、完全型(プロ)レニン受容体、可溶性(プロ)レニン受容体、ATP6ap2 それぞれに解析され、それら機能のうちどれが中心的役割を果たしているのか、細胞別・病態別に検討する必要があると考えられる。

### 文 献

1. Rohrwasser A, Morgan T, Dillon HF, Zhao L, Callaway CW, Hillas E, Zhang S, Cheng T, Inagami T, Ward K, Terreros DA, Lalouel JM. Elements of a paracrine tubular renin-angiotensin system along the entire nephron. *Hypertension* 1999 ; 34 : 1265-1274.
2. Lantelme P, Rohrwasser A, Gociman B, Hillas E, Cheng T, Petty G, Thomas J, Xiao S, Ishigami T, Herrmann T, Terreros DA, Ward K, Lalouel JM. Effects of dietary sodium and genetic background on angiotensinogen and renin in mouse. *Hypertension* 2002 ; 39 : 1007-1014.
3. Rohrwasser A, Ishigami T, Gociman B, Lantelme P, Morgan T, Cheng T, Hillas E, Zhang S, Ward K, Bloch-Faure M, Meneton P, Lalouel JM. Renin and kallikrein in connecting tubule of mouse. *Kidney Int* 2003 ; 64 : 2155-2162.
4. Prieto-Carrasquero MC, Botros FT, Pagan J, Kobori H, Seth DM, Casarini DE, Navar LG. Collecting duct renin is upregulated in both kidneys of 2-kidney, 1-clip goldblatt hypertensive rats. *Hypertension* 2008 ; 51 : 1590-1596.
5. Liebau MC, Lang D, Bohm J, Endlich N, Bek MJ, Witherden I, Mathieson PW, Saleem MA, Pavenstadt H, Fischer KG. Functional expression of the renin angiotensin system in human podocytes. *Am J Physiol Renal Physiol* 2006 ; 290 : F710-719.
6. Kaneshiro Y, Ichihara A, Takemitsu T, Sakoda M, Suzuki F, Nakagawa T, Hayashi M, Inagami T. Increased expression of cyclooxygenase-2 in renal cortex of human-prorenin-receptor-gene transgenic rats. *Kidney Int* 2006 ; 70 : 641-646.
7. Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer J-D. Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1417-1427.
8. Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Itoh H. The (pro)renin receptor and the kidney. *Semin Nephrol* 2007 ; 27 : 524-528.
9. Advani A, Kelly DJ, Cox AJ, White KE, Advani SL, Thai K, Connelly KA, Yuen D, Trogadis J, Herzenberg AM, Kuliszewski MA, Leong-Poi H, Gilbert RE. The (pro)renin receptor : Site-specific and functional linkage to the vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase in the kidney. *Hypertension* 2009 ; 54 : 219-221.
10. Kim S, Hosoi M, Nakajima K, Yamamoto K. Immunological evidence that kidney is primary source of circulating inactive

- prorenin in rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 1991 ; 260 : E526-E536.
11. Derkx F, Schalekamp M. Human prorenin : pathophysiology and clinical implications. *Clin Exp Hypertens* 1988 ; A10 : 1213-1225.
  12. NurunNabi AHM, Kageshima A, Uddin M, Nakagawa T, Park E, Suzuki F. Binding properties of rat prorenin and renin to the recombinant rat renin/prorenin receptor prepared by a baculovirus expression system. *Int J Mol Med* 2006 ; 18 : 483-488.
  13. Huang Y, Wongamorntham S, Kasting J, McQuillan D, Owens RT, Yu L, Noble NA, Border W. Renin increases mesangial cell transforming growth factor- $\beta$ 1 and matrix proteins through receptor-mediated, angiotensin II-independent mechanisms. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 105-113.
  14. Huang Y, Noble N, Zhang J, Xu C, Border W. Renin-stimulated TGF-beta1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 2007 ; 72 : 42-52.
  15. Sakoda M, Ichihara A, Kurauchi-Mito A, Narita T, Kinouchi K, Bokuda K, Saleem MA, Nishiyama A, Suzuki F, Itoh H. Aliskiren inhibits intracellular angiotensin II levels without affecting (pro)renin receptor signals in human podocytes. *Am J Hypertens* 2010 : In press.
  16. Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y, Koura Y, Nishiyama A, Okada H, Uddin MN, Nabi AHMN, Ishida Y, Inagami T, Saruta T. Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the "handle" region for non-proteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 2004 ; 114 : 1128-1135.
  17. Cousin C, Bracquart D, Contrepas A, Corvol P, Muller L, Nguyen F. Soluble form of the (pro)renin receptor generated by intracellular cleavage by furin is secreted in plasma. *Hypertension* 2009 ; 53 : 1077-1082.