

## 腎臓とRAS

野口 和之<sup>1, 2)</sup>、深水 昭吉<sup>2, 3)</sup>、山縣 邦弘<sup>4)</sup>

- 1) 筑波大学大学院 人間総合科学研究科
- 2) 筑波大学生命領域学際研究センター (TARA)
- 3) 筑波大学大学院 生命環境科学研究科 ゲノム情報生物学 教授
- 4) 筑波大学 医学医療系 臨床医学域 腎臓内科学 教授

### はじめに

わが国の国民医療費は 38.5 兆円に達し、国民一人あたりでは 30 万円を突破した<sup>1)</sup>。また、血液透析をはじめとした腎代替療法を必要とする末期腎不全患者も 1 万人/年のペースで増加しており<sup>2)</sup>、既に 31 万人以上の患者が維持透析療法を受け、そのための医療費が 1 兆 5000 億を超えるなど医療費増大の一因となっている。一方で末期腎不全に至る前段階である慢性腎臓病 (Chronic Kidney Disease : CKD) の患者も国内に 1300 万人存在することが知られている<sup>3)</sup>。

CKD は持続する蛋白尿および腎機能の低下からなる疾患概念であるが、CKD の存在は腎不全のみならず心筋梗塞や脳梗塞等をはじめとした心血管病変の強力なリスクファクターとなることが知られていることから<sup>4, 5)</sup>、腎不全対策としてのみならず、心臓血管病対策としても、その病状の進展予防に対する重要性が高まっている。CKD の進展因子としては、高血圧、高血糖、加齢、肥満、脂質異常などが挙げられるが、中でも高血圧の重要性が知られている。

本稿では生体の血圧・体液制御系の一つで、CKD の発症進展にも大きく関与するレニン-アンジオテンシン (Renin-Angiotensin System : RAS)、特に腎臓と RAS の最近の知見について述べる。

### RAS の概略

RAS とは、一般に肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲン (angiotensinogen : AGT) を腎臓の傍糸球体装置で分泌される酵素レニン (renin) が切断することでアンジオテンシン I (angiotensin I : Ang I) が産生され、これをさらに肺などでアンジオテンシン変換酵素

(angiotensin converting enzyme : ACE) が生理活性をもつペプチドであるアンジオテンシン II (Ang II) へと変換することで完成するシステムである (図 1)。

Ang II は Ang II 受容体 (AT1/AT2 受容体) などを通じて臓器や組織に作用して血圧変化や体液量調整を行うほか、副腎皮質において AT1 受容体を通じてアルドステロンの分泌を促し、ミネラルコルチコイド受容体 (mineralocorticoid receptor : MR) を介して腎における Na 再吸収亢進や種々の臓器障害を引き起こす。

現在ではこのように主として循環系において作用する古典的 RAS の他に、脳<sup>6)</sup>・心臓<sup>7)</sup>などの臓器や組織の局所において作用する局所 RAS の存在も明らかになってきている<sup>8)</sup>。

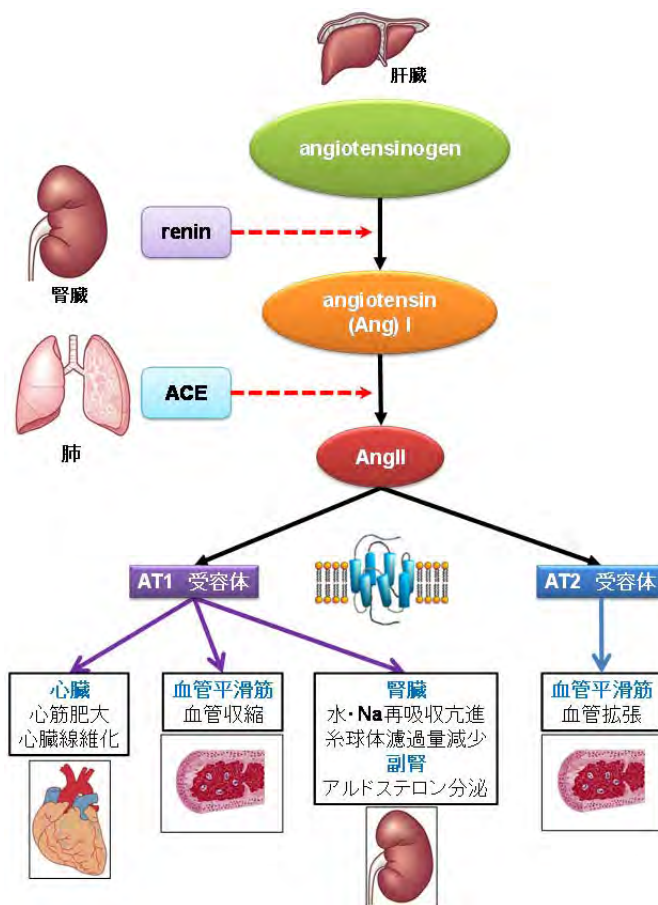


図 1. レニン-アンジオテンシン系 (RAS) の概略

肝臓で産生されたアンジオテンシノーゲンは腎臓の傍糸球体装置で分泌される酵素レニンによって切断され、アンジオテンシン I が産生される。アンジオテンシン I はさらに肺などでアンジオテンシン変換酵素により、生理活性をもつペプチドであるアンジオテンシン II へと変換される。その後、アンジオテンシン II は各種臓器や組織において、AT1/AT2 受容体を活性化させることで血圧制御や水電解質バランスなどの生体内調節に作用する。

## 腎臓と局所 RAS

腎臓でも局所 RAS が存在することが明らかになっている<sup>9)</sup>。腎臓の傍糸球体装置において酵素レニンが分泌されることは先に述べたが、レニンは近位尿細管でも発現が報告されている<sup>10)</sup>。この他にも腎臓には RAS の構成要素が臓器内に発現している。

まず、レニンの基質となる AGT については、Ingelfinger らが *In situ* hybridization 法で、また Terada らは RT-PCR 法を用いて mRNA レベルで腎臓近位尿細管に *AGT* 遺伝子が発現していることを示した<sup>11, 12)</sup>。加えて免疫組織学的手法により蛋白質レベルでも AGT が近位尿細管に発現していることが示されている<sup>13, 14)</sup>。

Ang I から Ang II への変換を担う ACE についてもヒトの近位尿細管において mRNA レベル、蛋白質レベルでの存在が認められており<sup>15, 16)</sup>、以上から AGT を基質にレニンによる切断を受けて Ang I が産生、ACE により Ang II へと変換される RAS が腎臓内、特に近位尿細管において完結する可能性が示唆されている。さらに Ang II が結合する AT1 受容体についても、近位尿細管・ヘンレのループ上行脚・集合管・糸球体・腎細動脈など腎臓のあらゆる部位において発現している<sup>12)</sup>。

以上より、腎臓内において腎臓における局所 RAS が全身性の RAS の活性化とは独立して CKD の進行に影響を及ぼす可能性も考えられる。実際、腎臓特異的に ACE の発現をノックアウトしたマウスでは、Ang II 投与による血中 Ang II 濃度上昇や血管弛緩因子である NO 産生酵素である NOS を阻害するなどの血圧を上昇させる介入を行ってもその昇圧反応が減弱し、腎臓の局所 RAS が全身の血圧制御に独立した影響を及ぼしていることが示唆されている<sup>17)</sup>。

このように、古典的な全身性 RAS におけるレニンの産生臓器としてのみならず、単一臓器として局所 RAS の起点から作用点までが存在する点で、腎臓は RAS に関与する臓器の中でも特殊な器官であると考えられ、腎臓局所 RAS の解析が進むことで CKD の進展抑制さらには RAS そのものに対する理解が更に深まることが期待される。

## RAS への介入と CKD

CKD の進展予防において、腎機能および蛋白尿の両面から血圧の管理が重要であるとされているが、高血圧のコントロールや循環器系をはじめとした臓器保護において、RAS への介入は非常に大きなウエイトを占めている<sup>18)</sup>。RAS 阻害薬としてはその作用機序から直接的レニン阻害薬 (direct renin inhibitor : DRI)、ACE 阻害薬 (ACE inhibitor :

ACEI), Ang II 受容体拮抗薬 (angiotensin receptor blocker : ARB), 抗アルドステロン薬などが臨床の現場で用いられている。

従来, これらの薬剤で RAS の一部を抑制すると, 組織傷害に関与するとされる血中アルドステロン濃度の低下を一旦は認めるものの, 時間経過に伴い再び濃度が上昇してしまうといったアルドステロンブレイクスルー現象が知られており<sup>19)</sup>, 複数の RAS 阻害薬による RAS への介入の合理性が唱えられてきた。しかし近年, ACEI + ARB などの RAS 阻害薬を併用した場合, 特に糖尿病性腎症などの場合において血清クレアチニン値の上昇や腎機能の増悪、高 K 血症をはじめとした有害事象が単剤投与と比して有意に増大するなどの報告があり<sup>20, 21)</sup>, RAS 阻害薬の適正な使用には依然として慎重な議論が必要と考えられる。

### 腎交感神経と RAS

高血圧加療の最近のトピックとしては RAS と交感神経の関連も挙げられる。血圧や体液をはじめとした腎臓での恒常性調節機能の多くは神経性の機序により調節されている。腎実質の障害や虚血などにより生じる産生物やメカニカルストレス, 組織でのイオン濃度・浸透圧変化などが腎臓の機械受容体や化学受容体において感知されると腎知覚神経を介して交感神経中枢へのシグナルが増加する。こうしたシグナルによる情報は求心性交感神経を経て, 中枢神経において統合された後に心臓や血管などの末梢臓器における交感神経活性化という形で出力される (図 2)。

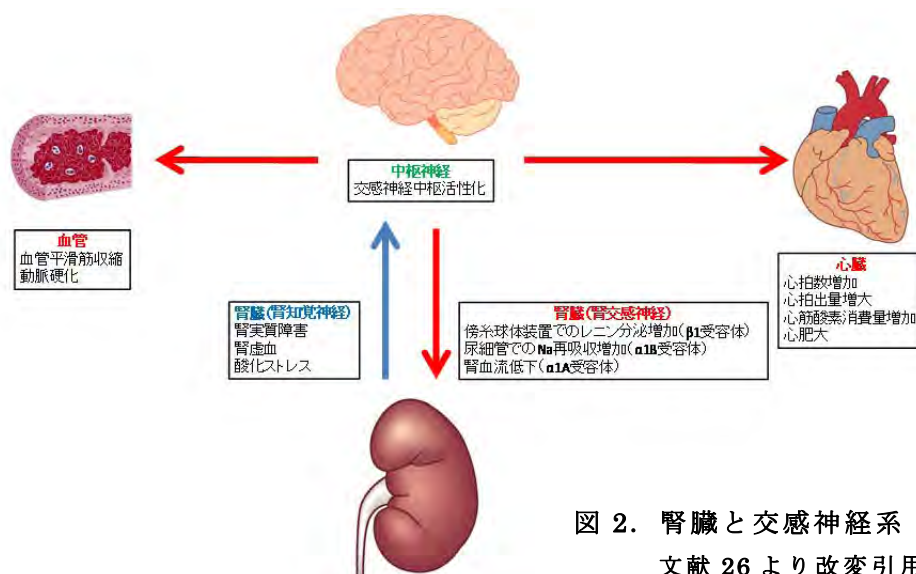


図 2. 腎臓と交感神経系  
文献 26 より改変引用

腎臓はこうした交感神経系の入力と出力の双方の機能を担うという点でも特殊な臓器であるといえる。腎臓における具体的な作用としては、傍糸球体装置におけるレニン分泌の増加，尿細管における Na 再吸収の亢進，腎動脈抵抗血管での腎血流低下などの機序により昇圧作用をきたす<sup>22)</sup>。加えて，こうした状態では RAS の律速酵素であるレニンの分泌が亢進することから，RAS の活性化も起こる。過剰な Ang II の存在や AT1 受容体からのシグナル増強から，交感神経系の活動も亢進することが知られている<sup>23)</sup>。

こうした RAS の亢進は循環系における古典的 RAS だけでなく，局所の RAS でも起きうる現象であり，腎臓には前述したとおり RAS のコンポーネントがすべて存在していることから，腎臓においては交感神経系と RAS の相互作用が重要な意味を持つ可能性がある。

また，腎臓の障害と心機能障害が互いの病態を増悪させる心腎連関<sup>24)</sup>と呼ばれる現象の原因として，RAS と交感神経系がその中心的役割を果たしていると考えられている<sup>25)</sup> (表 1)。腎臓からのストレス刺激は腎求心性交感神経を經由して中枢に到達し，中枢から末梢組織への交感神経系の出力を亢進させる。すると腎臓における交感神経末梢では血圧上昇や RAS の亢進による腎障害の進行をきたす。

機序	心不全での腎障害の原因	CKDでの心機能障害の原因
血行動態の異常 (腎血流低下および腎静脈圧上昇)	+++	+
神経体液性因子の活性化 (交感神経系とRAS)	+++	+++
炎症と酸化ストレス	+++	+++
凝固・線溶系の異常	-	+++
血管石灰化	-	+++
貧血	+	+++
心不全治療(利尿薬)	+++/+	-

+: 多少関係あり, ++: 関係あり, +++: 大いに関係あり, -: 明らかな関係はなし

表 1. 心腎連関に関わると考えられる機序

文献 25 より引用

一方、心血管系では交感神経系の活性化に伴い、心拍出量や心拍数の増大による心筋の酸素消費量増大や血管収縮などをきたし、不整脈、虚血性心疾患を引き起こすことで結果として心不全を惹起する。こうした交感神経系を介した心・腎の負の連鎖を断ち切る治療として、最近注目されているのが腎交感神経アブレーションである<sup>26)</sup>。

これは経腎動脈的に交感神経叢を焼灼することにより、腎臓からの中枢への入力刺激が消失し、交感神経の活性を低下させるインターベンションであり、特に交感神経活性が高いとされる若年の難治性高血圧患者への降圧効果が期待できると考えられる。

これまでに腎交感神経アブレーションにより薬物抵抗性の難治性高血圧患者での数か月～数年と長期にわたる良好な降圧効果<sup>27, 28)</sup>や、尿中アルブミンの減少<sup>29)</sup>などといった効果が報告されている。理論的には高血圧のコントロールに加えて、CKD、心不全、脳卒中などの交感神経活性化が悪影響を及ぼす他の疾患にも応用が期待できる治療法である。しかし、薬剤内服に比べると侵襲が大きい治療法であるのも事実であり、長期経過後の効能低下や有害事象の出現についても不明であるため、今後も慎重な治療適応の検討が必要になると考えられる。

## おわりに

今回腎臓と RAS についての知見を述べた。近年 iPS 細胞など再生医療技術のめざましい発展が報じられているが、腎臓はその機能・構造の複雑さから臨床応用が可能なレベルでの再生が最も難しい臓器の一つと考えられている。したがって腎疾患の病態解明や治療法の発展は医学的・社会的にも依然として重要なテーマの一つであり、今後も新たな知見の蓄積が望まれる。

## 文献

- 1) 厚生労働省：「平成 23 年度 国民医療費の概況」結果の概要．2013．  
<http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-iryohi/11/dl/kekka.pdf>
- 2) 日本透析医学会編：図説 わが国の慢性透析療法の現況(2012年12月31日現在)．2013．
- 3) 日本腎臓学会編：CKD 診療ガイド 2012．日本腎臓学会，2012．
- 4) Keith DS et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* **164**: 659-663, 2004
- 5) Go AS et al. Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* **351**: 1296-1305, 2004
- 6) Baltatu O et al. The brain renin-angiotensin system modulates angiotensin II-induced hypertension and cardiac hypertrophy. *Hypertension* **35**: 409-412, 2000
- 7) Dell'Italia LJ et al. Compartmentalization of angiotensin II generation in the dog heart. Evidence for independent mechanisms in intravascular and interstitial spaces. *J Clin Invest* **100**: 253-258, 1997
- 8) Dzau VJ et al. Tissue angiotensin system in cardiovascular medicine. A paradigm shift? *Circulation* **89** : 493-498, 1994
- 9) Navar LG et al. Internal angiotensin II and hypertension. *Curr Hypertens Rep* **5** : 135-143, 2003
- 10) Leyssac PP et al. Changes in single nephron renin release are mediated by tubular fluid flow rate. *Kidney Int* **30** : 332-339, 1986
- 11) Ingelfinger JR et al. In situ hybridization evidence for angiotensinogen messenger RNA in the rat proximal tubule. An hypothesis for the intrarenal renin angiotensin system. *J Clin Invest* **85** : 417-423, 1990
- 12) Terada Y et al. PCR localization of angiotensin II receptor and angiotensin mRNAs in rat kidney. *Kidney Int* **43** : 1251-1259, 1993
- 13) Richoux JP et al. Immunocytochemical localization of angiotensinogen in rat liver and kidney. *Cell Tissue Res* **233** : 439-451, 1983
- 14) Darby IA et al. Cellular and ultrastructural location of angiotensinogen in rat and sheep kidney. *Kidney Int* **46** : 1557-1560, 1994
- 15) Sibony M et al. Gene expression and tissue localization of the two isoforms of angiotensin I converting enzyme. *Hypertension* **21** : 827-835, 1993

- 16) Schulz WW et al. Ultrastructural localization of angiotensin I-converting enzyme (EC 3. 4. 15. 1) and neural metalloendopeptidase (EC 3. 4. 24. 11) in the proximal tubule of the human kidney. *Lab Invest* **59** : 789-797, 1998
- 17) Gonzalez-Villalobos RA et al. The absence of intrarenal ACE protects against hypertension. *J Clin Invest* **123** : 2011-23, 2013
- 18) 日本腎臓学会編. エビデンスに基づく CKD 診療ガイドライン 2013.p49-52, 2013
- 19) Staessen J et al. Rise in plasma concentration of aldosterone during long-term angiotensin II suppression. *J Endocrinol* **91** : 457-65, 1981
- 20) Mann JF et al. Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet* **372** : 547-53, 2008
- 21) Fried LF et al. Combined angiotensin inhibition for the treatment of diabetic nephropathy. *N Engl J Med* **369** : 1892-903, 2013
- 22) DiBona et al. Physiology in perspective: The Wisdom of the Body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* **289** : R633-641, 2005
- 23) Groeschel M et al. Connecting chronic and recurrent stress to vascular dysfunction: no relaxed role for the renin-angiotensin system. *Am J Physiol Renal Physiol* **300** : F1-10, 2011
- 24) Ronco C et al. Cardiorenal syndrome. *J Am Coll Cardiol* **52** : 1527-1539, 2008
- 25) Metra M et al. The role of the kidney in heart failure. *Eur heart J* **33** : 2135-2142, 2012
- 26) Schlaich MP et al. Renal denervation as a therapeutic approach for hypertension: novel implications for an old concept. *Hypertension* **54** : 1195-1201, 2009
- 27) Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension* **57** : 911-917, 2011
- 28) Krum H et al. Percutaneous renal denervation in patients with treatment-resistant hypertension: final 3-year report of the Symplicity HTN-1 study. *Lancet* **383** : 622-629, 2014
- 29) Mahfoud F, et al. Renal hemodynamics and renal function after catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *Hypertension* **60** : 419-424, 2012