

レニンと高血圧

谷 口 郁 夫

東京慈恵会医科大学内科学講座循環器内科

RENIN AND HYPERTENSION

Ikuo TANIGUCHI

Department of Internal Medicine, Division of Cardiology, The Jikei University School of Medicine

To study the genesis of hypertension has advanced hypertension treatment, which have prevented cardiovascular diseases and have improved the prognosis of hypertensive patients. Initially, the renin-angiotensin system (RAS) has been considered to increase blood pressure due to the vasoconstriction via angiotensin II. When I was studying the renin and prorenin (precursor of renin), about 40 years ago, we could not understand the role of prorenin. In 2002, Nguyen G et al have reported a common receptor of renin and prorenin which we could not assumed at al. This new finding has occurred a breakthrough of the existing concept of RAS. Not only renin but also prorenin plays a crucial role in tissue remodeling via this receptor. It has been suggested that prorenin itself is deeply involved in the development of cardiovascular diseases. Therefore, the research of RAS will continue in the future, and I am interesting that the treatment of hypertension will progress with the innovation of these basic research.

(Tokyo Jikeikai Medical Journal 2018;133:11-15)

Key words : hypertension, renin, prorenin, (P)renin receptor

I. はじめに

高血圧の研究は高血圧治療と結びつき、多くの心血管系疾患の進展を予防し、予後を改善してきた。私は研修医のころ（1970年代）、高血圧性心不全と腎不全で40歳代の女性の患者を亡くしたことから高血圧に興味を持った。当時の高血圧治療薬は末梢性交感神経抑制薬（レセルピン）や中枢性交感神経抑制薬（メチルドーパ、クロニジン）と利尿薬しかなく、それらは通常量では降圧効果が弱く増量すると副作用のために使用できなくなった。その頃、β遮断薬が降圧薬として使用され始めたが心不全には禁忌であった。その後、狭心症の治療薬であったCa拮抗薬が高血圧治療にも使用されるようになり、長時間作用型のCa拮抗薬が開発されて繁用されるようになった。その後に降圧効果に加えて重要臓器を保護する目的でレニン・アンジオテンシン系阻害薬のアンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬が降圧薬として注

目されるようになった。そして様々なレニン・アンジオテンシン系の抑制薬が開発されて、高血圧のみならず心不全、心筋梗塞、慢性腎臓病（CKD）などの心血管疾患に対する有用性が報告された（Fig. 1）。最近ではレニン阻害薬が開発されて、

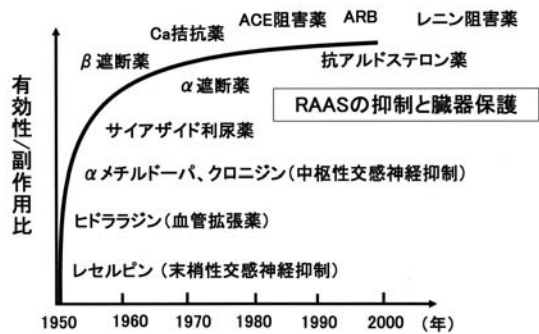


Fig.1. Development of antihypertensive drugs. Many antihypertensive drugs with a strong antihypertensive effect and few adverse effects have been developed after Ca channel blockers have been widely used, the inhibitors of renin-angiotensin system have come to be used more frequently due to the evidences of cardiovascular prevention.

レニン受容体も発見され、レニン・アンジオテンシン系の概念は大きく変化してきている。そこで古典的なレニン・アンジオテンシン系と最近のレニンの知見を踏まえてレニン・アンジオテンシン系を概説する。

II. レニン研究の歴史

レニンの研究は100年以上前にRobert Tigerstedtがウサギの腎皮質の抽出液に昇圧物質を発見しレニンと命名した¹⁾。しかし、レニンを直接投与しても血圧は上昇しなかった。その後50年ほど経過して、レニンは蛋白分解酵素として作用して血中の蛋白質からHypertensin (angiotensin)を生成して血圧を上昇させる事がわかり、レニン・アンジオテンシン変換酵素・アンジオテンシン系の概念が提唱された²⁾。レニン・アンジオテンシン系は血管収縮させて血圧を上昇させるシステムと考えられているが、本質的には体液を保持し重要臓器の血流を維持するシステムである。中枢ではアンジオテンシンIIは口渴中枢を刺激して飲水行動をきたすし、体全体としては出血など体液が喪失したりや虚血状態では腎臓からレニンが分泌されて血管を収縮させて血圧を維持し臓器血流を保ち、アルドステロン分泌を促進して水と塩分を保持する。

III. レニンの分泌機序

Fig. 2に示すように、傍糸球体装置においてマ

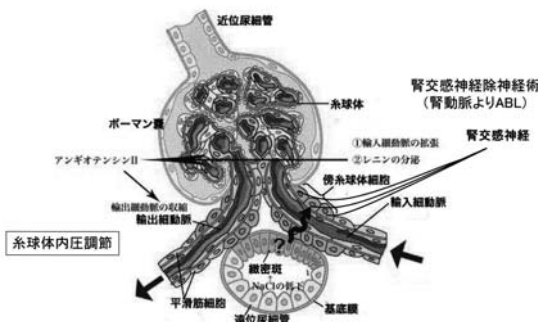


Fig.2. Secretion of renin in the kidney. Renin is secreted from juxtaglomerular cells in the kidney via the stimulation of the maculadensa in juxtaglomerular apparatus and renal sympathetic nerves surrounding renal artery. Modified with permission from Hall JE, et al³⁾.

クラデンサや交感神経から刺激を受けて傍糸球体細胞内でレニンは合成されて分泌される³⁾。最近の高血圧治療で話題となっている腎動脈のカテーテルによる電気焼灼術は腎交感神経を除神経するものであり、レニン分泌は抑制される。一方、尿細管でのNa濃度の変化はマクラデンサを介してレニン分泌を調整する。ネフロンへの入り口にある輸入細動脈における血流と酸素濃度の変化はレニン分泌を調整し、アンジオテンシンIIを生成し輸出細動脈のトーンスを調節して糸球体内圧をコントロールする。

IV. レニン・アンジオテンシン系の合成と抑制

レニンは、おもに肝臓で合成されるアンジオテンシノーゲン (レニン基質) を加水分解して10個のアミノ酸からなるアンジオテンシンIを生成し、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) により8個のアミノ酸からなるアンジオテンシンIIを生成して、アンジオテンシンII受容体を介して血管収縮や副腎皮質からアルドステロンを分泌させ血圧を上昇させる (Fig. 3)。これらの昇圧系を阻害して降圧薬として開発された最初の降圧薬がACE阻害薬である。ACE阻害薬はキニナーゼIIも不活化するためにブラディキニンが増加して一酸化窒素 (NO) を介して血管内皮機能を保護する作用があるが空咳を誘発することがある。一方、アンジオテンシンII受容体拮抗薬 (ARB) はアンジオ

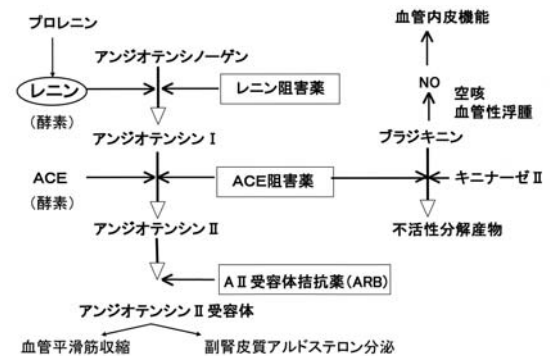


Fig.3. Inhibition of renin-angiotensin system as antihypertensive drugs.

Initially, angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors have been developed, subsequently the angiotensin II receptor blockers were developed. Both drugs have been widely used as the first choice of many antihypertensive drugs on the important guidelines.

テンシンIIの作用を受容体レベルで選択的に阻害するためACE阻害薬よりも副作用も少なく降圧薬として繁用されている。その後にレニンの酵素活性を直接阻害する直接的レニン阻害薬（DRI；アリスキレン）が開発されて臨床的に使用されるようになった⁴⁾。

V. 糖尿病患者の低レニン血症と不活性型レニンの研究

糖尿病患者は高血圧を合併することが多いが、血漿レニン活性は低値であることが多い。1978年にレニン分泌の低下によりアルドステロンの分泌不全をきたす低レニン性低アルドステロン症候群が報告され⁵⁾、我々も腎機能障害が軽度にもかかわらず高カリウム血症をきたす糖尿病症例を経験し、レニン分泌負荷試験を行っても分泌増加を認めないため、低レニンによる2次的なアルドステロン分泌不全と診断し報告した⁶⁾。また、糖尿病患者ではレニン活性は低い但不活性型レニンは多いことや、健常者でも血中には不活性型レニンが存在することが報告された⁷⁾。しかし、当時は不活性型レニンの生理的役割や病態的意義はまったく不明であった。また、血中不活性型レニンは酸処理、トリプシン処理、または低温処理で活性化されるということは報告されていたが⁸⁾、プロレニンとは考えられていなかった。

我々は1982年に筑波大学応用生物科学系村上研究室においてレニン産生腫瘍患者の腎臓抽出液からレニンの前駆体であるプロレニンをトリプシン処理により活性化してゲル濾過により分子量と等電点電気泳動により同定した。一方、低レニン性低アルドステロン症の糖尿病患者の血中不活性型レニンと健常者の血中不活性型レニンもトリプシン処理により活性化して分子量と等電点を同定した。ゲル濾過による血中不活性型レニンの分子量は5,500で活性型レニン（4,700）よりも大きい。腎抽出液のプロレニンの分子量も5,500であり、血中不活性型レニンと一致した。そこでプロレニンと不活性型レニンの同一性を調べるために等電点電気泳動によりそれぞれの等電点を測定したところ、等電点も一致したために健常者および糖尿病患者で増加している血中不活性型レニンは腎臓内

のプロレニンであることを報告した（Fig. 4）⁹⁾。腎臓内の不活性型レニンが前駆体であるプロレニンであるとは考えられたが、血中にプロレニンが存在する病態生理学的意義はまったく解明できなかった。また、腎症を合併する糖尿病患者で血中不活性型レニンが増加することは報告されていたが¹⁰⁾、その病態を説明することもできなかった。しかし、低レニン血症の糖尿病性腎症患者のタンパク尿の改善のみならずCKDや臓器保護にACE阻害薬が有効であるという臨床上的エビデンスは明らかであり、低レニン血症の高血圧患者にもACE阻害薬は高血圧治療薬の第1選択薬になっている。その説明としては血中レニン活性とは別の組織内レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系への影響と考えられていた。

VI. プロレニン受容体の発見

1996年、Nguyenらによりヒト腎メサンギウム細胞からレニン受容体の存在が報告された¹¹⁾。2002年にプロレニン受容体（Prorenin renin receptor; (P)RR）が発見され、プロレニンの仮説にブレークスルーが起り、今までのレニン・アンジオテンシン系の考えは古典的RASともいわれるようになった。(P)RRは、ヒト腎メサンギウム細胞からそのcDNAがクローニングされ、(P)RRは350個のアミノ酸からなる1回膜貫通性の受容体であ

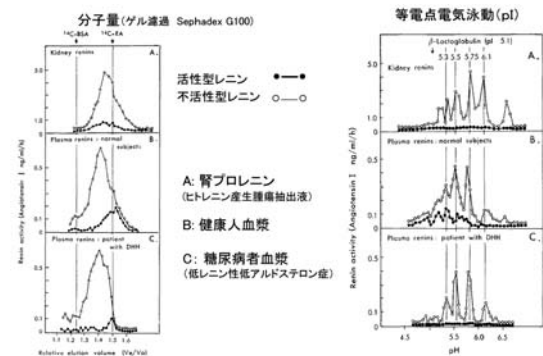


Fig.4. The molecular weights and the isoelectric points of blood inactive renin and renal prorenin.

The biochemical characteristics of renal prorenin, which is a precursor of renin processing, and the blood inactive renin of healthy person and diabetic patient were compared. Each molecular weight of renal prorenin and blood inactive renin, which were activated by trypsin, was 55,000 and the both isoelectric points were very similar.

り、その局在は脳や心臓にも分布していることが報告されている¹²⁾。この受容体はプロレニンばかりでなくレニンとも結合するため（プロレニン）レニン受容体(P)RRと表記される。レニンおよびプロレニンと(P)RRが結合するとMAPキナーゼのリン酸化を促進し組織のリモデリング（細胞増殖や線維化）をきたす。今までアンジオテンシンIIとその受容体の結合で起こると考えられた組織のリモデリングに(P)RRにも関与するため、RAS非依存性のリモデリングが存在することがわかった¹³⁾。この新しいpathwayの発見によりACE阻害薬やアンジオテンシンII受容体拮抗薬（ARB）では抑制できない組織のリモデリングの存在が示唆された。また、プロレニンの立体構造が変化すると酵素活性中心が露出してアンジオテンシノーゲンからアンジオテンシンIを遊離できること（非蛋白融解的レニン活性化）が生体内でも起こっていることもわかり、プロレニンもアンジオテンシンIIを生成する活性型プロレニンと生成しない不活性型プロレニンが存在することも示唆され、レニンの作用は一層複雑になっている¹⁴⁾ (Fig. 5)。一方、レニン阻害薬はレニンの酵素活性部位をカバーするように阻害するためプロレニンの活性部位には影響しないと考えられるが、レニンの(P)RRに対する親和性を低下させることが報告されている¹⁵⁾。また、(P)RRの解明は、受容体拮抗薬などの開発につながり、今後の創薬と結びつく可能性が考えられている。

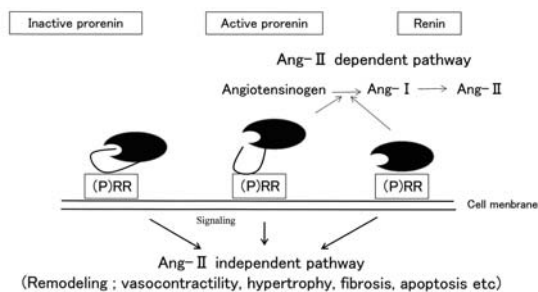


Fig.5. Physiology of active prorenin and inactive prorenin. Active prorenin which active center opens without cleaving, and inactive prorenin which active center is closed with the signal peptides (prodomain), and renin bind to (Pro) renin receptor ((P)RR). The signaling via these receptors directly cause the cell remodeling (Ang-II independent pathway). On the other hand, active produces angiotensin-II which binds to angiotensin-II receptor (Ang-II dependent pathway).

VII. お わ り に

高血圧の研究は高血圧治療に結びつき、多くの心血管疾患の進展を予防し、予後を改善してきた。当初、RASは単に血管を収縮させて血圧を上昇させるシステムと考えられていたが、40年近い時を経て、疑問であったレニンの前駆体であるプロレニンの役割が解明されつつあり、プロレニン自体も組織のリモデリングにも重要な役割を果たしていることが示唆され、心血管疾患の進展にも大きく関与していると考えられるようになった。このようにRASの基礎的研究は今後も継続されていくことになり、心血管疾患の成因と治療の研究も進歩しながら変化していくと思われて興味深い。

著者の利益相反 (conflict of interest : COI) 開示 :

本論文の研究内容に関連して特に申告なし

文 献

- 1) Tiegerstedt R, Bergman PG. Niere und Kreislauf. Skandinävisches Archiv für Physiologie.. 1898;8:223-271.
- 2) Skeggs LT Jr, Kahn JR, Shumway NP. The preparation and function of the hypertensin-converting enzyme. J Exp Med. 1956;103:295-9.
- 3) Gyton AC, Hall JE. ガイトン生理学. 原著第11版. 東京:エルゼビア・ジャパン;2010. 図26-17, 傍糸球体組織の構造, ネフロン機能の調節におけるフィードバックの役割を示す; p. 338.
- 4) Wood JM, Maibaum J, Rahuel J, Grütter MG, Cohen NC, Rasetti V, et al. Structure-based design of aliskiren, a novel orally effective renin inhibitor. Biochem Biophys Res Commun. 2003;308:698-705.
- 5) Weidmann P, Reinhart R, Maxwell MH, Rowe P, Coburn JW, Massry SG. Syndrome of hyporeninemic hypoaldosteronism and hyperkalemia in renal disease. J Clin Endocrinol Metab. 1973;36:965-77.
- 6) 谷口郁夫, 景山 茂, 斉藤宣彦, 種瀬富男, 阿部正和. 低レニン性低アルドステロン症候群を呈し自律神経障害を合併した糖尿病の一例. ホルモンと臨床. 1981;29:535-40.
- 7) DeLeiva A, Christlieb AR, Melby JC, Graham CA, Day RP, Luetscher JA, et al. Big renin and biosynthetic defect of aldosterone in diabetes mellitus. N Engl J Med.

- 1976;295:639-43.
- 8) Weinberger M, Aoi W, Grim C. Dynamic responses of active and inactive renin in normal and hypertensive humans. *Circ Res.* 1977;41:21-5.
 - 9) 谷口郁夫. 糖尿病における不活性型レニンに関する研究. *慈恵医大誌.* 1983;98:521-33.
 - 10) Hsueh WA, Carlson EJ, Luetscher JA, Grislis G. Activation and characterization of inactive big renin in plasma of patients with diabetic nephropathy and unusual active renin. *J Clin Endocrinol Metab.* 1980;51:535-43.
 - 11) Nguyen G, Delarue F, Berrou J, Rondeau E, Sraer JD. Specific receptor binding of renin on human mesangial cells in culture increases plasminogen activator inhibitor-1 antigen. *Kidney Int.* 1996;50:1897-903.
 - 12) Nguyen G, Delarue F, Burcklé 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;109:1417-27.
 - 13) Nabi AH, Biswas KB, Nakagawa T, Ichihara A, Inagami T, Suzuki F. Prorenin has high affinity multiple binding sites for (pro)renin receptor. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1794:1838-47.
 - 14) Nabi AH, Suzuki F. Biochemical properties of renin and prorenin binding to the (pro)renin receptor. *Hypertens Res.* 2010;33:91-7.
 - 15) Feldman DL, Jin L, Xuan H, Contrepas A, Zhou Y, Webb RL, et al. Effects of aliskiren on blood pressure, albuminuria, and (pro)renin receptor expression in diabetic TG(mRen-2)27 rats. *Hypertension.* 2008;52:130-6.