



図1 典型的な皮膚症状
blue toe syndrome(→) 網状皮疹(1) (livedo reticularis)
(文献より引用)

0.31~2.4%程度であるが、高齢で、血管カテーテル検査後や血管手術後などに死亡した動脈硬化性疾患を有する剖検症例ではCCEの頻度は12~77%と高くなる⁴⁾。CCEの原因血管としては、腹部大動脈(55%)、腸骨動脈(24%)、大腿膝窩動脈(21%)が多い⁶⁾。

臨床症状

CCEは粥腫の破綻により末梢の血管が閉塞するため、あらゆる臓器において障害が起りうる。このため症状はさまざまであり、場合によっては多臓器不全が起ることもある。

1. 皮膚

CCEの皮膚症状は壊疽、チアノーゼ、皮膚潰瘍、紫斑、点状出血、疼痛、硬結、結節など多種多形で頻度も高い⁴⁾。足趾の冷感、疼痛を認めチアノーゼを呈する“Blue toe syndrome”(図1)は、足背動脈を触知するのが特徴であり、触知しない末梢動脈疾患との鑑別上重要であるが、頻度はそれほど高くなく、5%程度に認められるのみであり、むしろ網状皮疹(livedo reticularis)などが34%と頻度は高い⁷⁾。

2. 腎不全

腎臓は、腎動脈が腹部大動脈から直接分岐しており、その血流も豊富であることより、CCEの

好発部位の一つである。腎障害の経過は突発的な急性腎不全から数ヶ月かけた進行性の慢性腎不全までさまざまである。尿蛋白は、場合によってはネフローゼレベルの尿蛋白を認めることがある。Scolari⁴⁾らは、腎におけるコレステロール塞栓症の発症経過を以下のように分類している。

1) 急性型

約1/3の患者に見られる。発症機転から数日以内(~7 day)に腎機能障害が発症し、その後約3~8週間後に腎障害のピークを認める。大量の腎動脈塞栓による結果と考えられている。造影剤腎症との鑑別が問題となる。

2) 亜急性型

発症機転から数週間から数ヶ月かけて腎機能が低下する。一時的に血清クレアチニンが安定しても、その後さらに再上昇することがあるので注意を要する。臨床的に最も頻度が高い経過といわれている。塞栓に対する異物反応、または繰り返される血管内操作、血管手術などによりCCEが反復するためと考えられている。

3) 慢性型

慢性の経過により腎機能の低下が進行し、腎硬化症または虚血性腎症様の経過を示す。腎生検などで偶然発見されることが多い。

3. 消化器症状

腸間膜動脈の虚血により、悪心、嘔吐、腹痛、下痢などを呈する。CCEの患者の約10%は消化管出血を認めることもある。内視鏡的には、びらんや潰瘍を呈して胃炎と誤診されることも多い。腸管動脈の梗塞は予後不良と報告されている⁷⁾。また壊死性肺炎、巣状肝細胞壊死、壊死性胆嚢炎がみられることもある。

4. 眼症状

コレステロール結晶が網膜動脈内にあるときには“Hollenhorst plaques”とよばれ、CCEの6~10%の患者に認められるとの報告があるが、診断のためには、注意深い視野検査が必要である。

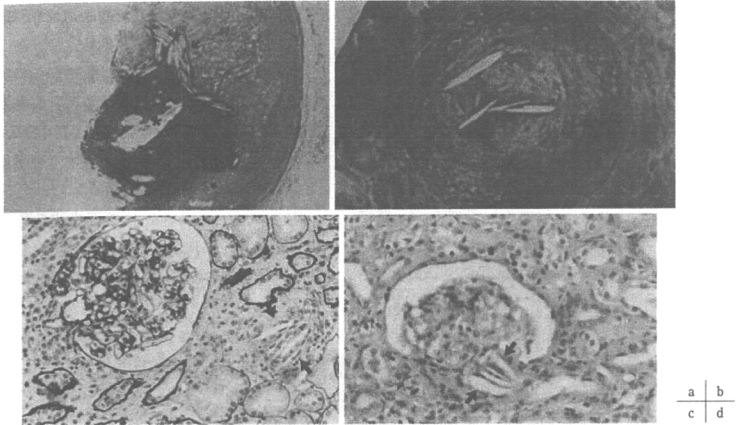


図2 コレステロール結晶による cleft (文献4, 8より引用)
 a: 破綻した第腫 b: 小葉間動脈 c: 弓状動脈 d: 輸入細動脈

5. その他

発熱, 頭痛, 筋肉痛, 体重減少など非特異的な症状を認める。また中枢神経症状として一過性の虚血発作, 脳梗塞, 黒内障, 意識障害などを呈することもある。

検査所見

BUN, クレアチニンの上昇を認め, 尿所見は中等度の尿蛋白と硝子円柱や顆粒円柱を伴う顕微鏡的血尿(33~40%)を認める。好酸球血症を認めることは多い(50~80%)が, 好酸球性尿症はほとんど認めない。好酸球血症に伴い白血球増多症や血小板減少症, 貧血を認めることがある。また低補体血症をしばしば認めるが原因は不明である。炎症のマーカーである赤沈の亢進, CRP の上昇が認められ血管炎に似た検査結果を示すが, ANCA は陰性である。アミラーゼ, CK, ALP, LDH の上昇が認められることもある⁴⁾。

鑑別診断

CCE の確定診断には組織診断が必要であり, 腎生検, 皮膚生検, 筋生検などにより, コレステロール結晶を同定する必要がある。また網膜動脈内に“Hollenhorst plaques”を認め診断されることもある。しかし組織学的にコレステロール結晶を認めることができず, 動脈硬化性疾患の既往と, 腹部外傷, 血管手術, 血管内カテーテル操作, 血管造影などの後にみられる皮膚病変の存在や腎機能の増悪, 血液検査所見などで CCE と臨床的に診断することも多い。

鑑別診断としては, 造影剤腎症, 急速進行性糸球体腎炎, 血栓症, 血管攣縮, レイノー症状, 血管炎, 感染(梅毒, 結核), クリオグロブリン血症, 多血症, 心不全, 急性尿管管壊死などさまざまな疾患があげられる。造影剤腎症では, クレアチニンの上昇は早期より認められ, 5~10日後にはピークに達し, その後ゆっくりと腎機能は回復することが多い。急速進行性糸球体腎炎との鑑別に

は、ANCA (anti-neutrophil cytoplasmic auto-antibody) が有用である。亜急性の形態において皮膚所見、発熱、消耗性疾患、炎症所見、好酸球増多は血管炎と間違えられ偽性多発性血管炎と報告されている。また薬剤性の間質性腎炎などは鑑別に困難なことも多い⁴⁾⁸⁾。

コレステロール結晶が塞栓として、閉塞をきたす血管は、50~250 μ m 程度の血管であり、腎においては弓状動脈、小葉間動脈レベルに相当する。腎生検所見では、検体作製過程でコレステロール結晶が抜け落ちるため、コレステロール結晶が抜けた所見として細動脈内の紡錘状または針状の cleft として観察されることが多い(図2)。塞栓部では巨細胞がコレステロール結晶を取り囲み動脈内膜炎、線維化、炎症性反応として数週間から数ヵ月かけて血管内皮の腫大、肥厚を認める。急性腎不全の早期には腎動脈に多くのコレステロール結晶を認める。間質においては高度の尿細管の萎縮と間質の線維化を認め、多数の塞栓が起きると腎皮質壊死、腎梗塞も起こりうる。

治療

CCE の根治的治療はなく、対症療法と二次的な原因の発生を予防するのが主な治療となる。

ステロイドは補体の活性化による多核白血球の遊走、凝集の抑制や、末梢血の好酸球増多や閉塞血管周囲のマクロファージなどの炎症反応を改善する目的で使用される。しかしランダム化比較試験による検討はなく、CCE に対するステロイドの有用性を示唆する小規模な後方視的観察研究が散見されるのみであり、ステロイドの使用量も文献間の差が大きい⁹⁾。

HMG-CoA 還元酵素阻害薬は、粥腫の安定化と退縮を期待でき、観察研究においてコレステロール塞栓症の患者のアウトカムと腎機能を改善させることが報告されている⁹⁾。

血管拡張作用と血小板凝集抑制作用を有するプロスタサイクリンは、臓器への血流を増加させ、

皮膚病変を有した患者の皮膚症状や腎障害などが改善したという報告¹⁰⁾がある。

ワーファリン、ヘパリンは粥腫からの出血を増悪させるために使用を中止することもあるが、抗凝固療法による CCE のリスクは高くない。519人の高度な大動脈のプラークを有する患者において3年以上フォローした臨床研究では、5人のみ CCE を発症しており、抗凝固療法をしている症例(3人/313人中)、していない症例(2人/206人中)とその発症頻度は変わらなかったと報告¹¹⁾されている。

また、LDL アフェレーシスや血漿交換の有効性を示唆する報告も散見される⁹⁾。

予 後

CCE は予後不良であり、1年死亡率は70~80%と報告されており、死亡の原因は腎不全によるものだけでなく、全身の虚血の結果によるものであると考えられている。重篤な脳、心血管系、脊髄、腸間膜、脾臓の壊死などによって患者は腎機能障害の程度にかかわらず死亡している。大動脈バイパス術後の患者においては足趾または下肢の切断は9~10%、透析への移行は10%と報告¹²⁾されている。

Belenfant³⁾らは治療プロトコールとして、①抗凝固療法中止と新たな血管内操作および血管手術などの禁止。②ARBによる厳格な高血圧のコントロールと血管拡張薬の使用。ループ利尿薬、場合によっては透析を用いた厳格な体液量コントロール。③非経口の栄養の投与。④~1/3mg/kg/day のステロイド投与(食欲の改善と、腹部不快感の改善)を行ったところ、入院中の死亡率は16%、1年後の生存率は87%、4年後の生存率は52%と報告しており、CCE の予後はさまざまな積極的な治療によりやや改善されつつある。



おわりに

障害、皮膚の潰瘍などができた際にはコレステロール塞栓症も念頭において、組織学的検査を行い、積極的な治療を考慮すべきであると考えらる。

動脈硬化のリスクを持つ患者において急速な腎

文 献

- 1) Panum P : Experimentelle beitr ge zur lehre von der embolie. Virchows Archiv 25 : 433-530, 1862.
- 2) Flory C : Arterial occlusions produced by emboli from eroded aortic atheromatous plaques. The American Journal of Pathology 21 : 549, 1945.
- 3) Belenfant X, Meyrier A, Jacquot C : Supportive treatment improves survival in multivisceral cholesterol crystal embolism. American Journal of Kidney Diseases 33 : 840-850, 1999.
- 4) Scolari F, Tardanico R, Zani R, et al : Cholesterol crystal embolism : A recognizable cause of renal disease. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation 36 : 1089, 2000.
- 5) Blankenship J, Butler M, Garbes A : Prospective assessment of cholesterol embolization in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolytic vs conservative therapy. Chest 107 : 662, 1995.
- 6) Sharma P, Babu S, Shah P, et al : Changing patterns of atheroembolism. Cardiovascular surgery (London, England) 4 : 573, 1996.
- 7) Fine M, Kapoor W, Falanga V : Cholesterol crystal embolization : a review of 221 cases in the English literature. Angiology 38 : 769, 1987.
- 8) Meyrier A : Cholesterol crystal embolism : diagnosis and treatment. Kidney international 69 : 1308-1312, 2006.
- 9) 安達政隆, 内村幸平, 富田公夫 : コレステロール塞栓症の治療ガイド. 腎と透析 62 : 7, 2007.
- 10) Elinav E, Chajek-Shaul T, Stern M : Research pointers : Improvement in cholesterol emboli syndrome after iloprost therapy. British Medical Journal 324 : 268, 2002.
- 11) Tunick P, Nayar A, Goodkin G, et al : Effect of treatment on the incidence of stroke and other emboli in 519 patients with severe thoracic aortic plaque. The American journal of cardiology 90 : 1320-1325, 2002.
- 12) Keen R, McCarthy W, Shireman P, et al : Surgical management of atheroembolization*. Journal of vascular surgery 21 : 773-781, 1995.

肥満症と腎疾患

Obesity related renal disease

特集

川田 典孝 守山 敏樹*

KAWADA Noritaka MORIYAMA Toshiaki

肥満症 update

Key words RAS アルドステロン Plasminogen activator inhibitor-1
アディポネクチン マクロファージ

慢性腎臓病の進展因子としての肥満

現代社会において、肥満・慢性腎臓病(CKD)・末期腎不全(ESRD)症例はともに増加傾向にある。これらの病態が相互に強く関連することは、ESRDの原因疾患の第1位である糖尿病の発症と肥満との間に明確な関連を認めること、そして、CKDの進行因子である高血圧・高脂血症・動脈硬化症の発症に、肥満に伴う血管壁への脂肪の蓄積が関与することから明らかである。

このような、糖尿病や動脈硬化症の発症を介した間接的なCKD進行要因としての肥満症という概念に加え、肥満症自体が慢性腎臓病の発症および進展に直接関与することが明らかになりつつある¹⁾。近年明らかとなった直接的な制御因子群については後の項で触れるが、実際の疫学的な検討でもBody mass index(BMI)の高値は、成人のCKDに伴う死亡または腎代替療法導入の独立した危険因子であることがHUNTI STUDYにより証明されている⁵⁾。

また、小児腎疾患例では、BMI高値はESRDへの進展、および腎不全死の独立した危険因子として示されている²⁾。肥満に伴う腎組織変化は3

歳児の肥満症例でも認められることから、肥満症例では早期より腎組織障害が進展している可能性が示唆される。一方、肥満症例が何らかの薬物療法をうける比率が健常人より有意に高くなるのは40歳を超えてからである³⁾。この事実は、一般人のみならず医療従事者の間でも臓器障害の危険因子としての肥満症の認識がまだ不十分であることを間接的に証明している。

肥満に伴う腎臓への影響

肥満関連腎症は、肥満症に巣状糸球体硬化症を合併した病態を示す言葉として登場した経緯があり、BMI依存性の蛋白尿の存在が重要視されてきた。しかしながら、蛋白尿を伴わない肥満症例でも、糸球体と足細胞の肥大・メサンギウム基質の増加・メサンギウム細胞の増殖像を認めることから、蛋白尿の肥満関連腎症のマーカとしての有用性には疑問がある⁶⁾。肥満に合併する糸球体肥大は、メサンギウム細胞増殖と基質産生増加・足細胞の肥大化と被覆面積の増加を伴い、最終的には糸球体硬化へと進行する。肥満症では、高血糖・高インスリン血症・高コレステロール血症・高中性脂肪血症を原因とする糸球体基底膜の肥厚を認めることも多い。

肥満症は、腎血行動態にも影響する。軽度の脂

大阪大学医学部附属病院老年腎臓内科学 助教 *大阪大学保健センター 教授

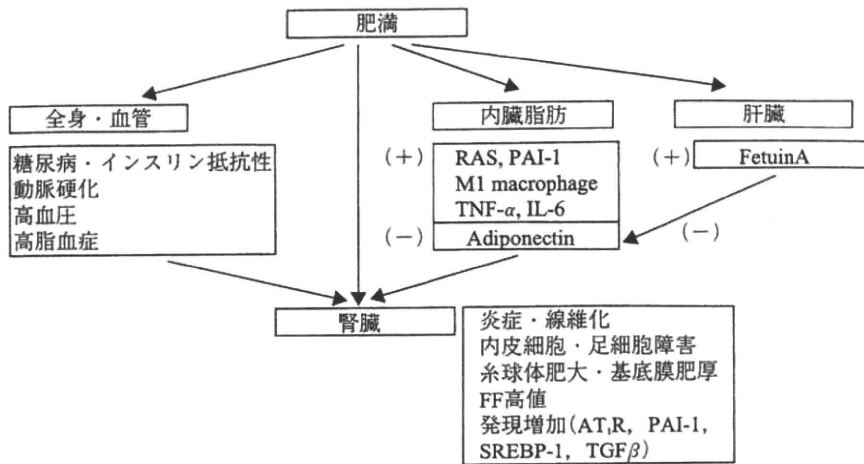


図 1

肪蓄積でもナトリウム利尿が抑制されることが示されており、ナトリウム利尿の抑制は、高血圧や tubulo-glomerular feedback system を介した輸 入細動脈拡張による糸球体濾過値(GFR)上昇に 関与すると考えられる⁷⁾。肥満症では、GFR の増 加と比較して腎血漿流量(RPF)の増加は限られて いる。その結果、BMI の増加や脂肪量の増加に 伴い、Filtration fraction(FF)が高値となる。慢 性的なFF高値は腎臓の仕事量とエネルギー・酸 素供給量とのアンバランスの原因となる。

肥満関連腎症の進展因子

1. レニン・アンジオテンシン・アルドステロ ン系

レニン・アンジオテンシン・アルドステロン (RAS)系は血管収縮と細胞増殖に関与する最も重 要な経路の一つであり、脂肪組織に存在する脂肪 細胞と、そこに浸潤したマクロファージはRAS 系のすべての構成因子を発現することが明らかと なっている。例えば、アンジオテンシノーゲンは 主に肝細胞で産生されると考えられてきたが、脂 肪細胞も肝細胞と同等のアンジオテンシノーゲン 産生能力を持ち、実際、血中アンジオテンシノー ゲン濃度とBMIとの間には相関関係が認められ る。肥満マウスへのアンジオテンシンII投与によ

り、脂肪細胞由来のアンジオテンシノーゲン産 生が増加するが、肝細胞由来のアンジオテンシノー ゲン産生は変わらないことも報告されている⁸⁾。

腎臓を含む臓器障害・線維化の進展因子とし て、アルドステロンの重要性が広く認識されつつ ある。肥満関連腎症におけるアルドステロンの重 要性は、メタボリック症候群のマウスモデルへの 抗アルドステロン薬(Eplerenone)投与が抗蛋白 尿効果、足細胞のネフリン発現増強効果を示すこ とからも明らかである⁹⁾。アルドステロンの腎障 害進展機序として、Plasminogen activator inhi- bitor-1(PAI-1)やTransforming growth factor β (TGF β)の活性化・酸化ストレスの亢進・炎症メ ディエーターの産生・足細胞機能障害がある。教 科書的にはアルドステロンの主要産生部位は副腎 であるが、脂肪組織もリノレン酸のEpoxy-keto 産物やComplement-C1q TNF-related protein 1 (CTRP1)刺激により、アンジオテンシンII依存 性または非依存性にアルドステロンを産生するこ とが明らかとなっている¹⁰⁾。

脂肪組織内でのRAS系活性化に加え、脂肪細 胞が腎臓内のRAS系を活性化する機序につい ても報告がなされており、腎臓内のアンジオテンシ ンType I受容体(AT₁R)発現は脂肪細胞由来の アンジオテンシノーゲンにより誘導される¹¹⁾。腎 臓内のAT₁R発現増加は、輸出細動脈の収縮・糸

球体内圧の上昇・FFの上昇・細胞増殖に関与し腎障害を促進すると想定されている。

以上の知見より、肥満関連腎症の治療では食事療法と減量に加えてRAS系の阻害が有用であると考えられる。しかしながら、AT₁R受容体はマクロファージの活性化を制御することで抗炎症作用をもたらす可能性も検討されており、食事療法と減量を伴わないRAS系の漫然とした阻害には注意が必要である可能性が残る。

2. Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)

PAI-1はプラスミノゲンアクチベーターを阻害することで、蛋白分解や線維分解を抑制し、臓器線維化や血管病変の進展に関与する。腎臓では、足細胞障害モデルを用いた検討から、PAI-1が蛋白尿・糸球体硬化・足細胞のアポトーシスに関与すること、そしてPPAR γ 作動薬がPAI-1の発現抑制を介して保護的に働くことが示されている¹²⁾。肥満症では、脂肪組織と糸球体でのPAI-1産生亢進を認め、糸球体硬化や蛋白尿への関与が想定されている。

3. 脂質の異常

高脂肪食摂取による肥満症では、高中性脂肪血症・高コレステロール血症・高インスリン血症・低アディポネクチン血症が認められる。メサンギウム細胞へのLow-density lipoprotein (LDL)・酸化LDL・糖化LDL負荷は細胞外基質構成蛋白であるフィブロネクチンやラミニンの合成、macrophage migration inhibitory factorの発現、そして炎症促進因子であるCD40とIL-6の産生を促進する¹⁵⁾。足細胞への酸化LDL負荷は、ネフリンやリン酸化Akt蛋白量を減少しバリア機能障害や細胞死をもたらすこと、そして飽和脂肪酸負荷はインスリン抵抗性を生じることが報告されている。

また、肥満関連腎症では脂質の蓄積と炎症・線維化進展反応を誘導する働きを持つ sterol reg-

ulatory element binding protein-1 (SREBP-1)の糸球体での高発現を認め、脂質異常に対する腎臓の感受性も亢進している可能性が示唆される¹³⁾。

4. 脂肪細胞が産生する生理活性物質

脂肪細胞自体が産生する生理活性物質では、レプチンとアディポネクチンがよく知られている。レプチンは食欲・エネルギー消費・細胞内脂質代謝を制御するが、これまでのところレプチンに関係する腎障害は認められていない。アディポネクチンは、血中濃度が肥満・炎症・動脈硬化・インスリン抵抗性・血圧上昇と逆相関する。低アディポネクチン血症では、血管内皮細胞依存性の血管拡張反応の障害・白血球の血管内皮への遊走促進・RAS系の活性化・足細胞のバリア機能障害を認める。アディポネクチンの臓器保護作用機序の一つは5'-AMP activated protein kinase (AMPK)の活性化および抗酸化作用に基づくものである⁴⁾。肥満に伴い肝臓での産生が増加するFetuin Aは、アディポネクチンとAMPKの抑制により肥満腎症の発症に関与する可能性が示唆されている。肥満に伴う低アディポネクチン血症の改善には肥満の改善が最も重要であり、1カ月程度の肥満治療で速やかにアディポネクチン血中濃度の上昇を認める。

5. 脂肪組織へのマクロファージの浸潤

内臓脂肪の蓄積は炎症反応の増強と相関するが、この時、内臓脂肪組織に浸潤したマクロファージと脂肪細胞との相互作用が炎症性サイトカインの産生に重要な役割を果たす。例えば、肥満関連腎症の進展に関与する炎症性サイトカインであるTNF- α とIL-6の産生機序として、まず脂肪細胞から放出された脂肪酸がマクロファージからのTNF- α 産生を刺激し、産生されたTNF- α により脂肪細胞のIL-6産生が増強することが示されている。

また、肥満症ではマクロファージのフェノタイプのうち、とくに炎症を誘導するM1マクロ

ファージの増加が脂肪組織で認められる¹⁴⁾。

6. インスリン抵抗性

肥満症に合併するインスリン抵抗性と高インスリン血症は、尿細管でのナトリウム再吸収を亢進する。また、インスリン抵抗性または高インスリン血症は、尿中アルブミン排泄とも関連するとの報告がある。インスリンにはRAS系との相互作用も報告されており、高インスリン血症はナトリウムと水が貯留している状況下でもRAS系を亢進する要因となる²⁾。インスリンはInsulin like growth factor-1 (IGF-1)やTGF β 産生を介して間接的に、またはそれ自体が直接的に、メサンギウム細胞増殖と細胞外基質産生を促進する。さら

にインスリン抵抗性は一酸化窒素(NO)産生障害と酸化ストレス亢進を伴う血管内皮細胞機能障害を惹起し、高血圧や心血管病の危険因子となる。

● 終わりに

本稿では、肥満と腎障害に関連する欧米を中心とした知見をまとめた。日本人についても肥満が腎障害に積極的に関与すると考えられるが、肥満は人種差の影響が大きく、また同一人種であったとしても食生活は国や時代背景によって変化する。日本人での知見はまだ十分ではないため、今後の検討課題と考えられる。

文 献

- 1) Hunley TE, Ma LJ, Kon V : Scope and mechanisms of obesity-related renal disease. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 19 : 227-234, 2010.
- 2) Savino A, Pelliccia P, Chiarelli F, et al : Obesity-related renal injury in childhood. *Horm Res Paediatr* 73 : 303-311, 2010.
- 3) Jarrett B, Bloch GJ, Bennett D, et al : The influence of body mass index, age and gender on current illness : a cross-sectional study. *Int J Obes (Lond)* 34 : 429-436, 2010.
- 4) Ix JH, Sharma K : Mechanisms linking obesity, chronic kidney disease, and fatty liver disease : the roles of fetuin-A, adiponectin, and AMPK. *J Am Soc Nephrol* 21 : 406-412, 2010.
- 5) Munkhaugen J, Lydersen S, Widerøe TE, et al : Prehypertension, obesity, and risk of kidney disease : 20-year follow-up of the HUNT I study in Norway. *Am J Kidney Dis* 54 : 638-646, 2009.
- 6) Serra A, Romero R, Lopez D, et al : Renal injury in the extremely obese patients with normal renal function. *Kidney Int* 73 : 947-955, 2008.
- 7) Chagnac A, Herman M, Zingerman B, et al : Obesity-induced glomerular hyperfiltration : its involvement in the pathogenesis of tubular sodium reabsorption. *Nephrol Dial Transplant* 23 : 3946-3952, 2008.
- 8) Lu H, Boustany-Kari CM, Daugherty A, et al : Angiotensin II increases adipose angiotensinogen expression. *Am J Physiol* 292 : E1280-1287, 2007.
- 9) Nagase M, Fujita T : Aldosterone and glomerular podocyte injury. *Clin Exp Nephrol* 12 : 233-242, 2008.
- 10) Jeon JH, Kim KY, Kim JH, et al : A novel adipokine CTRP1 stimulates aldosterone production. *FASEB J* 22 : 1502-1511, 2008.
- 11) Kim S, Soltani-Bejnood M, Quignard-Boulangé A, et al : The adipose renin-angiotensin system modulates systemic markers of insulin sensitivity and activates the intrarenal renin-angiotensin system. *J Biomed Biotechnol* 27012, 2006.
- 12) Yang HC, Ma LJ, Fogo AB, et al : Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonist is protective in podocyte injury-associated sclerosis. *Kidney Int* 69 : 1756-1764, 2006.
- 13) Jiang T, Wang Z, Proctor G, et al : Diet-induced obesity in C57BL/6J mice causes increased renal lipid accumulation and glomerulosclerosis via a sterol regulatory element-binding protein-1c-dependent pathway. *J Biol Chem* 280 : 32317-32325, 2005.
- 14) Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR, et al : Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 117 : 175-184, 2007.
- 15) Santini E, Lupi R, Baldi S, et al : Effects of different LDL particles on inflammatory molecules in human mesangial cells. *Diabetologia* 51 : 2117-2125, 2008.

特集：腎とレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系

腎の ACE2-Ang(1-7)-Mas 受容体

吉田英昭 島本和明

日本腎臓学会誌 第52巻 第2号 別刷

(平成22年3月25日発行)

腎の ACE2-Ang(1-7)-Mas 受容体

吉田英昭 島本和明

はじめに

レニン・アンジオテンシン系(RAS)の生理活性をもたらす中心的な役割を担っているのは、言うまでもなくアンジオテンシンII(Ang II)である。前駆物質である10個のアミノ酸から成るアンジオテンシンI(Ang I)(1-10)が、アンジオテンシン変換酵素(ACE)により8個のアミノ酸から成るAng II(1-8)が作られるが、アミノペプチダーゼなどにより1位のアミノ酸から順に切断されて、Ang III(2-8)、Ang IV(3-8)と代謝されていく。一方で、反対側のアミノ酸から切断されたペプチドがAng(1-7)である。Ang(1-7)の生体における意義については、1990年前後から多く報告されるようになり、従来のRA系に拮抗するように、血管拡張や臓器保護的に作用する可能性が示唆されていた。産生系や特異的受容体などの詳細が不明で大きな問題を残していたが、2000年にAng(1-7)の産生酵素であるACE2のクローニング^{1,2)}がなされ、2003年に内因性Ang(1-7)がMas受容体のリガンドであることが発見された³⁾。これらの発見から、ACE2-Ang(1-7)-Mas系が再び脚光を浴びるようになった。研究の中心は心血管系への作用や病態進展への関与であったが、最近、腎臓においても研究が進んできており、本稿ではそれぞれの病態におけるこの系の意義について概説する。

腎でのAng(1-7)の産生とACE2の局在

本誌「腎とRAASオーバービュー—腎障害、高血圧への関与—」論文の図に示す通り(88頁)、血管内皮細胞においてはAng(1-7)はいくつかの経路で産生されるが、最も主要な経路はAng IIからACE2により産生されるものであ

る。したがってAng(1-7)の産生調節はACE2の活性によるところが大きく、ACEとACE2の活性のバランスが重要である。また、ACE2は腎臓に、特に近位尿細管(brush border)に多く発現しており、ここではACEやAT1受容体、Ang(1-7)などといったRA系のコンポーネントが同じ部位に局在している⁴⁻⁷⁾。その他ACE2は、糸球体の足細胞や腎の血管にも存在している。Ang(1-7)が産生される経路として、近位尿細管のbrush-border membraneや細胞内に存在するneprilysin(NEP)、thimet oligopeptidase(TOP)、prolyl oligopeptidase(POP)といった酵素によりAng Iからも生成される。ラットの単離尿細管を用いた検討⁷⁾では、ACE2依存的にAng IからAng(1-7)の生成が認められた一方で、Ang IIを投与してもAng(1-7)が増加せず、ヒツジの近位尿細管でのACE2はAng IからAng(1-7)は生成されない⁸⁾など相反する報告がある。手技的な問題や種差などが原因として考えられるが、近位尿細管でのAng(1-7)の生成において、Ang Iからのnon ACE2経路とACE2経路、Ang IIからのACE2経路のいずれが重要であるかについて、今後、検討される余地がある。

腎のAng(1-7)受容体-Mas受容体の局在

Mas受容体は1986年に初めてprotooncogeneとして同定され、同時に7回膜貫通型のG蛋白受容体であったためAng IIに対する受容体と考えられていた。2003年にSantosら³⁾は、Mas受容体にAng(1-7)結合部位が存在することを示し、Mas受容体欠損マウスを用いて、Ang(1-7)に対する結合や血管拡張などといった反応の消失から、Mas受容体がAng(1-7)の受容体であることを証明した。マウスやラットの検討では、Mas受容体のmRNAは腎皮質に豊富に存在し、近位尿細管や輸入細動脈にも存在する。ヒト培養近位尿細管細胞とメサンギウム細胞にもMas受容体が存在することが報告されている⁹⁾。また、この受容体は

AT1 受容体とヘテロオリゴマー形成することにより、Ang II の作用を阻害する可能性や、AT2 受容体とも相互作用を持つ可能性も示唆されている。

Ang(1-7)、ACE2 の腎臓での生理作用

Ang(1-7)は腎臓では血中に比較して高濃度に存在し、本体性高血圧患者では尿中排泄量が減少していることから、腎臓でも血圧調節に関与している可能性が示唆されている。血管内皮細胞では Ang(1-7)は、NO やブラジキニン、プロスタグランジンなどの産生を増加させることで血管拡張や臓器保護的に作用することが数多く報告されている。しかしながら、腎臓の血行動態に果たす役割については必ずしも一定の結果が得られておらず、いまだ十分に理解されたとは言えない。van der Wouden らは¹⁰⁾単離した腎動脈を用いて、正常状態での Ang(1-7)の血管への作用は認めなかったが、Ang II による血管収縮を有意に抑制したことを報告している。しかし、*in vivo* の検討では、ラットに Ang II 投与による輸入・輸出細動脈の血管収縮(麻酔下)、腎血流の低下(非麻酔下)に対する Ang(1-7)の効果はみられなかった。一方で、WKY ラットや SHR ラットに Ang(1-7)を持続投与すると腎血流が増加し Ang II による昇圧反応を抑制したとする報告^{11,12)}もある。ACE2 ノックアウトマウス利用は Ang(1-7)の機能を観察するうえで有効な手段と思われるが、ジェネティックバックグラウンドや作製方法によって多少結果が異なっている。C57BL/6 を用いて作製した ACE2 ノックアウトマウスの検討では、Crackower ら¹³⁾のグループは、ノックアウトマウスの血圧上昇はみられなかった一方で、同じマウスを用いた Gurley ら¹⁴⁾の報告ではわずかに血圧の上昇がみられていた。いずれの検討でも腎内の Ang II 濃度は上昇しており、後者の検討では Ang II に対する昇圧反応が亢進していた。また、別の ACE2 ノックアウトマウスを用いた検討¹⁵⁾では、晩期に糸球体硬化とアルブミン尿の増加が観察され、Ang II 受容体拮抗薬(ARB)により改善することが観察されている。多少血圧に対する反応は異なるものの、ノックアウトマウスを用いた検討では、腎臓内の ACE2 は Ang II を分解することで ACE に拮抗するように保護的に作用している可能性がある。また、C57BL/6 を用いた Mas 遺伝子のノックアウトマウス¹⁶⁾で、Na 貯留、糸球体濾過量の増大、微量アルブミン尿の出現と腎の線維化が観察された。また、腎の AT1 受容体やそのシグナルを増強することも示され、Mas 受容体の機能不全は、Ang(1-7)の作用不足に加え、AT1 受容体との相互作用から

高血圧や腎障害を惹起する可能性がある。

Koka ら¹⁷⁾は、正常血圧者と高血圧患者の心筋組織と腎組織を用いて検討しているが、正常血圧者では免疫組織染色および mRNA 発現量で評価した結果 ACE2 は ACE よりも多く、高血圧患者では ACE が増加している一方で、ACE2 が有意に減少していることを示した。また高血圧患者の腎組織では、正常血圧者に比較して、MAP キナーゼ(MAPK)の p38 と ERK1/2 の活性が有意に増加していた。ヒト培養尿細管細胞(HK-2)を用いた検討で、Ang II の投与によって同様な観察結果が得られ、これには AT1 受容体を介しており、AT2 受容体は介していないことが示されている。このように、ヒトにおいても Ang(1-7)-ACE2 系は亢進した Ang II の作用に拮抗するように血圧調節に関与している可能性が高い。

尿細管輸送に対する Ang(1-7)の作用についても多くの検討がなされているが、Mas 受容体が AT1、AT2 受容体も巻き込んで作用していることが示されている。しかしながら、近位尿細管一つとっても Na 利尿を増強するあるいは逆に抑制するという結果があり、一定の結論に至ってはいない。実験動物の違い、*in vitro*、*in vivo* など状況によって結果が異なり解釈を難しくしているが、少なくとも何らかの関与はしているようで、今後の研究の発展が望まれる。

腎内 Ang(1-7)と細胞増殖調節

Ang(1-7)は腎の血行動態や尿細管輸送に関与している以外に、炎症や細胞増殖にも影響を及ぼしている可能性が報告されている。ラットの近位尿細管細胞では、Ang(1-7)は Mas 受容体刺激を介して、AT1 受容体刺激による増殖系の p38、ERK1/2、JNK のリン酸化を抑制することが明らかにされた¹⁸⁾。一方、メサングウム細胞に対する反応は逆で、AT1 受容体刺激による MAPK 系のリン酸化を増強させることが示されており⁹⁾、病態によって Ang(1-7)が腎障害に対して保護的にも促進的にも働く可能性がある(図)。

腎障害と Ang(1-7)、ACE2

5/6 腎摘など腎障害の実験動物モデルでは、Ang(1-7)や ACE2 の減少があったり、逆にこの系が代償的に増加していることが示されるなどさまざまであるが、いずれの結果からも、現在のところ ACE2 や Ang(1-7)は腎障害にかかわっていると思われる。ヒトの高血圧性腎障害患者においても同様な結果が得られているが、前述したように、腎臓

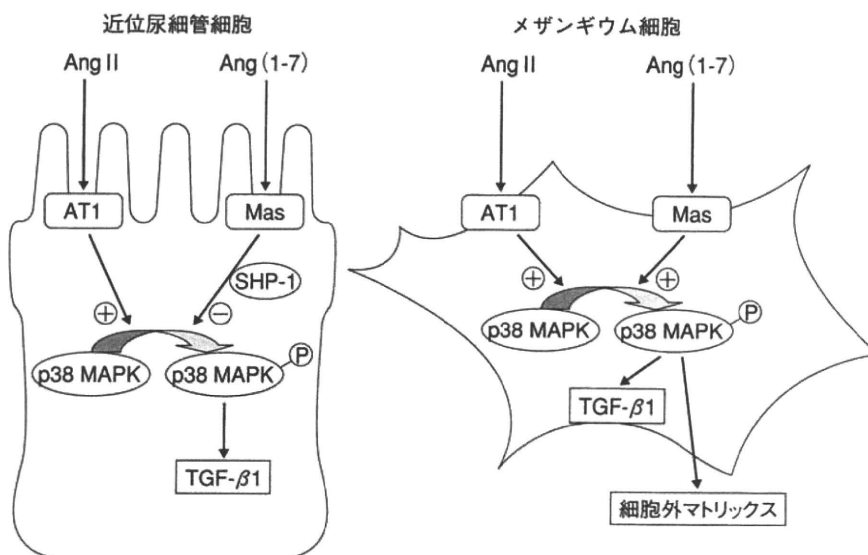


図 近位尿細管とメサンギウム細胞に対する Ang(1-7)の細胞増殖に対する反応

での組織によっては反応が異なる可能性があり、腎障害の病態も多彩であることを考えると、腎生検の組織などを含め詳細な検討が望まれる。

糖尿病性腎症では、腎内の RAS が亢進していることがヒト腎生検の結果からも明らかにされている。糖尿病性腎症においては、腎の ACE2 の蛋白や mRNA 量が減少していることが実験モデルやヒトの組織で示されている^{19~23)}。ACE2 阻害薬の投与により、streptozotocin (STZ) による糖尿病マウスで、アルブミン尿の増加や糸球体の細胞外マトリックスが増大するなど腎障害が悪化した。腎内での血管や糸球体の ACE の発現が増加しており、ACE2 の抑制による Ang II の Ang(1-7) への代謝が抑制されることも相まって、Ang II 作用が増大する結果と考えられる²⁴⁾。同じように、ACE2 ノックアウトマウスと 1 型糖尿病モデルのアキタマウスと交配させて作製したマウスでは、糖尿病マウスと比較するとアルブミン尿の増加と組織学的にも腎障害の増悪が観察され、これは、ARB (ロサルタン) の投与により抑制された²⁵⁾。以上の結果から、糖尿病では ACE2 の作用が減弱し、Ang II の作用を増強するため腎障害が進展することが明らかとなった。しかし、これらの検討では、産生が抑制されたであろう Ang(1-7) 自体の腎障害増悪に対する影響は評価できていない。Ang(1-7) の投与を STZ 誘導糖尿病ラットに行ったところ、尿蛋白の減少と血管のエンドセリンや Ang II などによる血管収縮反応増大が抑制されるなど、腎保護的であったという報告^{25,26)}、一方、同じ STZ で誘導された糖尿病ラットに Ang(1-7) を慢性投

与すると、尿蛋白の増大と TGF- β 1 mRNA の増大が生じるなど、逆に腎障害を促進させたとの報告²⁷⁾がある。このように、Ang(1-7) の糖尿病性腎症に対する作用については、一定の結果が得られておらず、実験方法や Ang(1-7) の投与量などの違い、Mas 受容体以外に親和性は低いものの AT1 受容体や AT2 受容体に作用する可能性、あるいは前述した細胞によって異なる反応性が関係しているのかもしれない。

おわりに

腎臓における ACE2-Ang(1-7)-Mas 系について概説した。概ね従来の RA 系、特に ACE や Ang II の作用に拮抗するように作用しているようであるが、検討方法によっては臓器障害を促進する可能性もあり、この系は病態によってはもう少し複雑に他の要因とも関連し合って作用しているようである。まだまだ明らかにされていないことが多く、今後の展開に期待したい。

文献

1. Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, Godbout K, Gosselin M, Stagliano N, Donovan M, Woolf B, Robison K, Jeyaseelan R, Breitbart RE, Acton S. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9. *Circ Res* 2000 ; 87 : E1-9.
2. Topnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A human homolog of angiotensin-converting enzyme.

- Cloning and functional expression as a captopril-insensitive carboxypeptidase. *J Bio Chem* 2000 ; 275 : 33238-33243.
3. Santos RA, Simoes e Silva AC, Maric C, Silva DM, Machado RP, de Buhr I, Heringer-Walther S, Pinheiro SV, Lopes MT, Bader M, Mendes EP, Lemos VS, Campagnole-Santos MJ, Schultheiss HP, Speth R, Walter T. Angiotensin-(1-7) is an endogenous ligand for the G protein-coupled receptor Mas. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003 ; 100 : 8258-8263.
 4. Santos RA, Ferreira AJ, Simoes e Silva AC. Recent advances in the angiotensin-converting enzyme 2-angiotensin (1-7)-Mas axis. *Exp Physiol* 2008 ; 93 : 519-527.
 5. Soler MJ, Wysocki J, Battle D. Angiotensin-converting enzyme 2 and the kidney. *Exp Physiol* 2008 ; 93 : 549-556.
 6. Hamming I, Cooper ME, Haagmans BL, Hooper NM, Korstanje R, Osterhaus AD, Timens W, Turner AJ, Navis G, van Goor H. The emerging role of ACE2 in physiology and disease. *J Pathol* 2007 ; 212 : 1-11.
 7. Li N, Zimpelmann J, Cheng K, Wilkins JA, Burns KD. The role of angiotensin converting enzyme 2 in the generation of angiotensin 1-7 by rat proximal tubules. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005 ; 288 : F353-362.
 8. Shaltout HA, Westwood BM, Averill DB, Ferrario CM, Figueroa JP, Diz DI, Rose JC, Chappell MC. Angiotensin metabolism in renal proximal tubules, urine, and serum of sheep : evidence for ACE2-dependent processing of angiotensin II. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007 ; 292 : F82-91.
 9. Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) activates growth-stimulatory pathways in human mesangial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 2009 ; 296 : F337-346.
 10. Van der Wouden EA, Ochodnicki P, van Dokkum RP, Roks AJ, Deelman LE, de Zeeuw D, Henning RH. The role of angiotensin (1-7) in renal vasculature of the rat. *J Hypertens* 2006 ; 24 : 1971-1978.
 11. Sampaio WO, Nascimento AA, Santos RA. Systemic and regional hemodynamic effects of angiotensin (1-7) in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003 ; 284 : H1985-1994.
 12. Dharmani M, Mustafa MR, Achike FI, Sim MK. Effects of angiotensin 1-7 on the actions of angiotensin II in the renal and mesenteric vasculature of hypertensive and streptozotocin-induced diabetic rats. *Eur J Pharmacol* 2007 ; 561 : 144-150.
 13. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, Oliveira-dos-Santos AJ, da Costa J, Zhang L, Pei Y, Schole J, Ferrario CM, Manoukian AS, Chappell MC, Backs PH, Yagil Y, Penninger JM. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* 2002 ; 417 : 822-828.
 14. Gurley SB, Allred A, Le TH, Griffiths R, Mao L, Philip N, Haystead TA, Donoghue M, Breitbart RE, Acton SL, Rockman HA, Coffman TM. Altered blood pressure responses and normal cardiac phenotype in ACE2-null mice. *J Clin Invest* 2006 ; 116 : 2218-2225.
 15. Oudit GY, Herzenberg AM, Kassiri Z, Wong D, Reich H, Khokha R, Crackower MA, Backs PH, Penninger, JM, Scholey JW. Loss of angiotensin-converting enzyme-2 leads to the late development of angiotensin II-dependent glomerulosclerosis. *Am J Pathol* 2006 ; 168 : 1808-1820.
 16. Pinheiro SV, Ferreira AJ, Kitten GT, da Silveira KD, da Silveira DA, Santos SH, Gava E, Castro CH, Magalhaes JA, da Mota RK, Botelho-Santos GA, Bader M, Alenina N, Santos RA, Simoes e Silva AC. Genetic deletion of the angiotensin-(1-7) receptor Mas leads to glomerular hyperfiltration and microalbuminuria. *Kidney Int* 2009 ; 75 : 1184-1193.
 17. Koka V, Huang XR, Chung ACK, Wang W, Truong LD, Lan HY. Angiotensin II up-regulates angiotensin I-converting enzyme (ACE), but down-regulates ACE2 via the AT1-ERK/p38 MAP kinase pathway. *Am J Pathol* 2008 ; 172 : 1174-1183.
 18. Su Z, Zimpelmann J, Burns KD. Angiotensin-(1-7) inhibits angiotensin II-stimulated phosphorylation of MAP kinases in proximal tubular cells. *Kidney Int* 2006 ; 69 : 2212-2218.
 19. Tikellis C, Johnston CI, Forbes JM, Burns WC, Burrell LM, Risvanis J, Cooper ME. Characterization of renal angiotensin-converting enzyme 2 in diabetic nephropathy. *Hypertension* 2003 ; 41 : 392-397.
 20. Ye M, Wysocki J, William J, Soler MJ, Cokic I, Battle D. Glomerular localization and expression of angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin-converting enzyme : implications for albuminuria in diabetes. *J Am Soc Nephrol* 2006 ; 17 : 3067-3075.
 21. Ye M, Wysocki J, Naaz P, Salabat MR, LaPointe MS, Battle D. Increased ACE 2 and decreased ACE protein in renal tubules from diabetic mice : a renoprotective combination? *Hypertension* 2004 ; 43 : 1120-1125.
 22. Mizuiri S, Hemmi H, Arita M, Ohashi Y, Tanaka Y, Miyagi M, Sakai K, Ishikawa Y, Shibuya K, Hase H, Aikawa A. Expression of ACE and ACE2 in individuals with diabetic kidney disease and healthy controls. *Am J Kidney Dis* 2008 ; 51 : 613-623.
 23. Reich HN, Oudit GY, Penninger JM, Scholey JW, Herzenberg AM. Decreased glomerular and tubular expression of ACE2 in patients with type 2 diabetes and kidney disease. *Kidney Int* 2008 ; 74 : 1610-1616.
 24. Wong DW, Oudit GY, Reich H, Kassiri Z, Zhou J, Liu QC, Backs PH, Penninger JM, Herzenberg AM, Scholey JW. Loss of angiotensin-converting enzyme 3 (Ace2) accelerates diabetic kidney injury. *Am J Pathol* 2007 ; 171 : 438-451.
 25. Benter IF, Yousif MH, Dhaunsi GS, Kaur J, Chappell MC, Diz, DI. Angiotensin-(1-7) prevents activation of NAPDH oxidase and renal vascular dysfunction in diabetic hypertensive rats. *Am J Nephrol* 2008 ; 28 : 25-33.
 26. Benter IF, Yousif MH, Cojocel C, Al-Maghrebi M, Diz, DI. Angiotensin-(1-7) prevents diabetes-induced cardiovascular dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007 ; 292 : H666-672.
 27. Shao Y, He M, Zhou L, Yao T, Huang Y, Lu LM. Chronic angiotensin (1-7) injection accelerates STZ-induced diabetic renal injury. *Acta Pharmacol Sin* 2008 ; 29 : 829-837.

