

総説

Kallikrein-Kinin 系と血圧調節

宮崎青爾* 中村重徳* 地守研三*

小坂譲二* 三浦清*

1. はじめに

生体の血圧は昇圧系と降圧系の均衡のもとに維持・調節されている。したがって、高血圧は、昇圧系の活動亢進あるいは昇圧物質の過剰状態ばかりでなく、降圧系の活動低下あるいは降圧物質の欠乏状態といった降・昇圧両系の不均衡状態で生ずると考えられる。この小文では、血圧調節因子として最近重要視されている腎における kallikrein-kinin系 (KK-K系) の役割と他の昇圧・降圧系、とくに renin-angiotensin-aldosterone系 (R-A-A系) と prostaglandin系 (PG系) との相互関係を概説し、最近われわれが興味を持っている二、三の実験的・臨床的資料を示し、KK-K系の高血圧および脈管系における意義を中心に述べてみたい。

2. Kallikrein-Kinin 系——血漿 kallikrein と腺性 kallikrein

哺乳類では kinin は 3 種類あり、アミノ酸 9, 10, 11個から成り、それぞれ bradykinin, lysyl-bradykinin(lys-bradykinin, kallidin)および methionyl-lysyl-bradykinin (met-lys-bradykinin) とよばれる(図 1)。Kinin は serine protease である kallikrein によって不活性型の前駆物質から遊離される。Kallikrein には 2 種類——腎・膵・唾液腺・腸管などの外分泌腺由来の腺性 glandular kallikrein と血漿 plasma kallikrein とがあり、生化学的、機能的、免疫学的に表 1 にみるような差異がある¹⁾。Kallikrein の基質にも低分子 kininogen (LMWK) と高分子 kininogen (HMWK) の 2 種類がある。血漿 kallikrein は HMWK にのみ

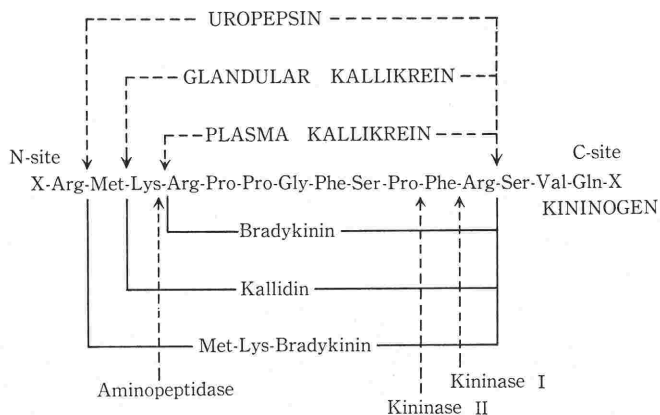


図 1. Kinin の構造と kininogen が cleavage を受ける部位 (矢印)

* 岐阜大学医学部第三内科

表 1. 血漿 kallikrein と腺性 kallikrein の特徴

	Plasma kallikrein	Glandular kallikrein
Molecular Weight	100, 000	24, 000-44, 000
Substrate	HMWK	LMWK and HMWK
Kinin Released	Bradykinin	Lys-bradykinin
Inhibited by SBTI	Yes	No
Function	a) Coagulation b) Fibrinolysis c) Inflammation? d) Complement activation? e) Blood pressure homeostasis?	a) Regulation of organ blood flow? b) Water and electrolytes excretion? c) Blood pressure homeostasis?

LMWK= Low molecular weight kininogen HMWK=High molecular weight kininogen SBTI= Soya bean trypsin inhibitor
(Carretero, O. A. and Scicli, A. G. : *Klin. Wochenschr.* 56 (suppl. I):113~125, 1978. より引用)

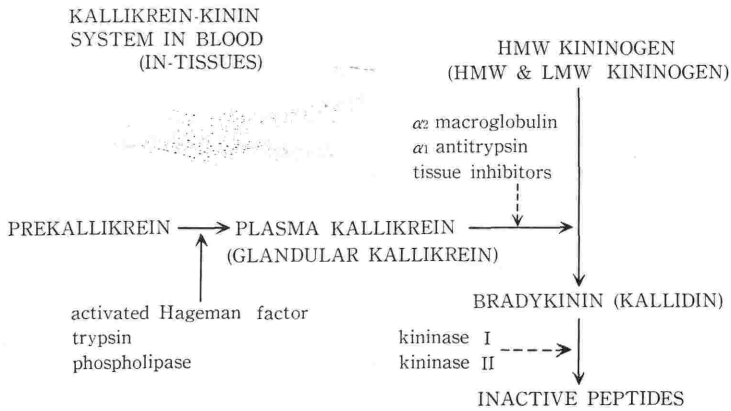


図 2. 血中および組織中の kallikrein-kinin 系

働きbradykininを遊離させるが、腺性 kallikrein は HMWK と LMWK の両者から kallidin を遊離させると考えられている (図 1, 2). しかし最近 Scicli ら²⁾は血漿 prekallikrein が先天的に欠如する患者 (Fletcher trait) と HMWK の先天的欠損症の患者 (Fitzgerald trait) で血中 kinin の測定を行ったところ、いずれも正常範囲にあったと報告している。これは、血漿 kallikrein 以外の kininogenase (s) 多分腺性 kallikrein が血中 kinin を遊離させている可能性を示唆している。血漿 kallikrein は不活性型の proenzyme として流血中に存在し、Hageman 因子によって活性化

を受ける。腺性 kallikrein はそれぞれの臓器で活性型酵素として分離されているが、膵 kallikrein だけは例外で、不活性型の proenzyme として膵腺房細胞に存在し、十二指腸に排泄される過程で活性化されると考えられている。

形態学的には腺性 kallikrein は水・電解質輸送に関係する細胞かあるいは類似の細胞に見出される。たとえば、腎では遠位尿細管、唾液腺では striated duct の細胞で kallikrein が証明されている。しかし、この点でも膵 kallikrein は例外で、膵においては電解質作用は持たず、十二指腸に至ってはじめて電解質輸送に関係すると考えられて

いる。遠位尿細管での腎 kallikrein については後述する。

血漿 kallikrein の産生部位は不明である。最近腺性免疫反応性 kallikrein が血中に証明されている³⁾が、血中には強力な内因性 kallikrein 阻害物質が高濃度に存在するために結果には疑問が持たれる。しかし、Rabito ら^{4,5)}は、phenylmethyl sulfonyl fluoride を用いて kallikrein を不活性化する新しい方法で調べた場合でも、腺性 kallikrein を血中に見出した。イヌでの実験急性膵炎で膵 kallikrein が尿にも血中にも出現する⁶⁾。灌流腎で kallikrein 様物質が静脈側で証明されている⁷⁾。これらの結果から、血漿 kallikrein の由来を膵に求めるのはなお早計であろうが、流血中に腺性 kallikrein が進入する可能性は十分あるものと考えられる。

近時 KK-K系の研究が飛躍的に進展したのは、この系を構成するいくつかの要素の測定法の開発・進歩に負うところが大きい。血中 kinin の測定には方法論上の問題点が多く、血中濃度は研究者によって大幅に異なり、数 10~数 1,000pg/ml と報告されている。Scicli ら²⁾はその正常値を 25.2 ± 2.6 pg/ml (mean \pm SEM) であったとし、従来値に比して低値であると述べている。血中 kinin は秒単位で破壊されることが知られており、生理的な意義も不明な点が多い。これにくらべ、尿中 kallikrein と kinin の測定は比較的容易で、従来より bioassay 法、人工基質を用いて esterase 活性を測定する方法、kininogenase 活性を測定する方法、それに radioimmunoassay 法が行われている。

3. 腎 kallikrein-kinin 系

腎は水・電解質代謝を介する血圧の長期的な調節機構として重要である。腎 KK-K系は腎のこの機能の一翼を担っていると考えられ、高血圧における役割が追究されている。

尿に出現する kallikrein は腎由来と考えられている。Stop-flow 法によれば、尿 kallikrein は遠位尿細管レベルで尿中に出現し⁸⁾、免疫蛍光法での研究⁹⁾によれば、皮質遠位尿細管細胞に存在し、管腔側に排泄されていわゆる ectoenzyme として働いているものと考えられている¹⁰⁾。管腔に出た

kallikrein はここで基質である kininogen に働いて kinin を形成する。この基質の由来は詳らかではないが、LMWK が尿中に証明されている¹¹⁾ことから考えると、遠位尿細管にも存在するものと思われる。LMWK は糸球体を通り、近位尿細管での再吸収を免れ遠位尿細管に到達するのかもしれない¹²⁾。腎 kallikrein と基質とが腎実質内で遭遇してそこで kinin が形成されて、遠位尿細管(一部は集合管)に入る可能性はほとんどないと考えられている¹²⁾。形成された kinin は電解質・水代謝に関係するものと考えられるが、kinin の濃度が如何にして調節されているかはっきりしない。尿 kinin の合成過程を重視すれば、基質の量あるいは遠位尿細管で合成・分泌される kallikrein 量が kinin 産生を調節しているのかもしれない。一方、KK-K系の破壊過程を重視すれば、kallikrein 阻害剤と kininase とくに遠位尿細管の kininase の役割を強調する考えもある。また、尿中にはわずかながら kininase 活性が認められており、kinin は膀胱内でも一部破壊されると考えられている。

尿中 kallikrein と kinin の排泄量はともに Na_2SO_4 を用いて尿を酸性化すると、前者は増加し、後者は減少するばかりでなく、尿の pH と良好な相関があると報告されている¹³⁾。いずれにせよ、尿中 kallikrein は概していえば、腎 KK-K系の活動の指標として使用されているが、詳細にみると、基質量、Kallikrein 阻害剤、kininase、尿 pH、尿浸透圧などの諸要素によって複雑に調節されていると思われる。

Kinin を直接腎動脈に注入したとき、kinin は尿中に出現しないことから、尿中 kinin は腎由来と考えられている^{14,15)}。Kinin は糸球体を通り、近位尿細管に到達すると、この部位に非常に豊富に存在する kininase によってことごとく破壊されてしまうためだと考えられている¹⁶⁾。ラット腎を用いた micropuncture 法で、遠位尿細管に注入された bradykinin は破壊を免れて尿中に出現するが、近位尿細管に注入された場合にはほぼ完全に破壊されてしまう¹⁷⁾。近位尿細管の kininase は血中の kinin が直接的に腎尿細管の水・Na 代謝に影響を及ぼさないようにするための隔壁の役目をしているようにみえる。これによって腎と血中の KK-K系はそれぞれ独立を保って機能

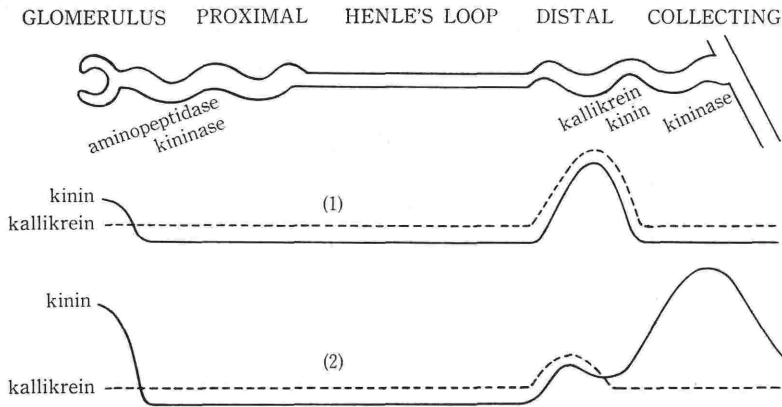


図 3. 腎内 kallikrein と kinin の分布

(1) 正常状態. (2) Captopril 投与下. Kininogen は尿細管全域にわたって存在するが、その産生部位はなお不明である。

しているように見える。腺性 KK-K系はそれぞれの臓器で水・電解質輸送や局所的な血流調節を行っているのに対し、血中 kinin は全身的には恐らく、水・電解質代謝に直接的には関与していないと思われる。腎動脈への bradykinin 注入でみられる水・Na の尿中排泄増加は GFR せ RBF の増加を伴っており、このさい、大動脈にクランプをかけて RBF を一定に保ったところ、bradykinin の水・Na 排泄亢進がみられなくなった¹⁸⁾ことからもうかがい知ることができる。しかし、angiotensin 変換酵素阻害剤として開発され、最近臨床的にも主として降圧剤として用いられ始めた captopril での研究から、血中と腎内の KK-K 系が negative feedback 機構で結び合わされているのではないと思われる証拠がえられている。この点に関しては後述する。以上のことから、腎内での KK-K 系各要素の尿細管での localization は図 3 のようにまとめられる。

血中 kinin が全身血圧の恒常性の維持に直接関与して、明らかな降圧効果をあらわしていると思われる証拠は少ない。特殊な病態としては、高 bradykinin で著しい起立性低血圧を呈する家族性の一症候群がある。これは、kinin 破壊酵素のひとつである血漿中の kininase I の濃度が低値であることが血中 bradykinin 高値をまねくためと考えられている¹⁹⁾。Bartter 症候群は angiotensin 不応性疾患と考えられてきたが、KK-K 系および PG 系の著しい過剰産生の結果二次性に angioten-

sin に不応となっていることが明らかにされている。疾患の真の pathogenesis はなお不明であるが、全身血圧の低下、多尿、循環血漿量の低下などの原因の一部が KK-K 系にあることが想定されている。しかし、PG 合成阻害剤の indomethacin で KK-K 系の異常をはじめとして多くの諸症状が改善されることから、PG の関与がより一次的で KK-K 系の異常は過剰の PG によって惹起されている可能性が大である。

腎 KK-K 系の異常が腎での水・Na 代謝を障害して、慢性の高血圧をひき起こす可能性がある。ヒトでは、正常血圧の子供とその母親集団の尿中 kallikrein 濃度を調べた成績からみると、尿 kallikrein 排泄量は家族性に決定されているという²⁰⁾。また人種的にみると、正常血圧の子供の尿 kallikrein 濃度は黒人の方が白人よりも低く、高値の家系に比して低値の家系に属する者の方が血圧は高く、親が本態性高血圧である場合、その子供は血圧が正常な時期に尿 kallikrein 排泄量は低下していたという。このような傾向は Dahl-salt sensitive rat²¹⁾ や genetically hypertensive rat (GHR)²²⁾ でも認められている。動物およびヒトの高血圧における尿中 kallikrein 排泄量は表 2 に示したように、DOCA や aldosterone のような Na 保持性 steroid 高値を伴う高血圧では上昇しているが、それ以外の高血圧や腎実質障害では一般に抑制されていると考えられる。

表 2. 各種高血圧および腎疾患における尿中 kallikrein

animal models or human diseases	species	urinary kallikrein
SHR (Okamoto-Aoki, Kyoto)	rat	↓
GHR (Smirk <i>et al.</i> , New Zealand)	rat	↓
MHS (Bianchi <i>et al.</i> , Milan)	rat	↓
Dahl-salt sensitive	rat	↓
DOCA-salt	rat	↑
renovascular	rat, dog, man	↓
essential labile	man	→
established	man	↓
primary aldosteronism	man	↑
Cushing's syndrome	man	→
renal parenchymal diseases		
aminonucleotide nephrosis	rat	↓
anti-BGM nephritis	rat	↓
chronic glomerulonephritis	man	↓
lead nephropathy	man	↓

4. 腎 kallikrein-kinin 系と prostaglandin 系 (図 4)

腎 PG は糸球体の内皮細胞と mesangium 細胞、集合管、髄質の間質細胞、動脈および細動脈壁で

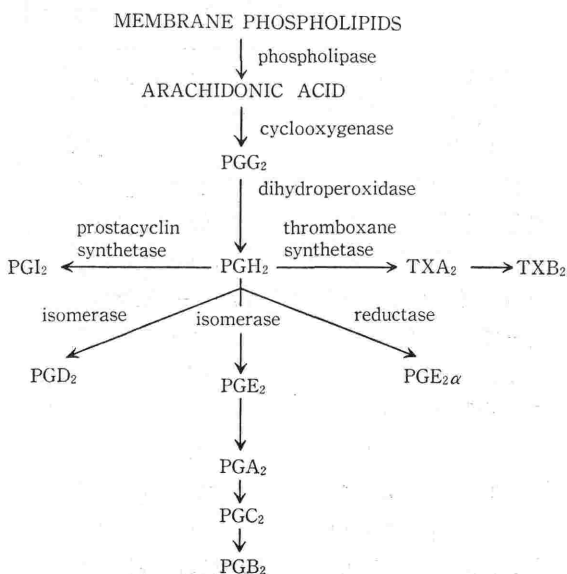


図 4. Prostaglandin と thromboxane 生合成経路

合成されている^{23,24}). 脈管作働物質としては, arginine vasopressin, catecholamine や angiotensin II と並んで bradykinin は腎 PG (thromboxane A₂, D₂, E₂, F_{2α}, と I₂) 合成を刺激すると考えられている. 主として腎の皮質と髄質でそれぞれ合成される PGI₂ と PGE₂ が, 腎血管の血管反応性の軽減, 腎血流量の増加, 腎からの水・Na 排泄促進といった bradykinin の作用のかなりの部分を担っていると思われる²⁵). Kinin の腎 PG 合成刺激作用は arachidonic acid の遊離によって開始されるいわゆる arachidonic acid cascade の刺激によってもたらされる. すなわち, kinin は phospholipase A や triglyceride lipase のような acylhydrolase を活性化することによって, おもに phospholipid として貯蔵されている脂質から arachidonic acid を遊離させると考えられている. Kinin はその他に 9-keto-reductase の活性化を介して PG 産生に関与することも認められている²⁶). Kinin の血管拡張作用時の PG の役割についてみると, Malik と Nasjletti²⁷) によれば, ウサギの灌流腎で, bradykinin は交感神経刺激に対する血

管収縮反応を減少させ、そのさいのPGE様物質の基礎レベルと放出を亢進させ、indomethacin はこれらの効果を抑制したという。同様のことは noradrenaline 刺激に対しても認められた。この実験から、bradykinin は交感神経刺激に対する腎の血管反応性を減少させることおよびその作用の一部には腎PGが関与していることが示された。Loop利尿剤には腎PGと腎KK-K系の両者に対する分泌刺激作用が認められている。Furosemide 静注後PGEと尿kallikrein排泄量および尿kinin排泄量、それに尿kallikrein排泄量と尿kinin排泄量とが正常者で相関を示すことが示されており、furosemideの水・Na排泄作用に尿PGEと尿KK-K系が関連していることが示唆されている²⁸⁾。KininやPG(とくにI₂とE)による利尿およびNa利尿がこれらの尿細管への直接作用に由来するのか、あるいは、腎血流量の増加によるのか、またはこの両者が原因となっているのかはなお明らかになっていない¹⁸⁾。BradykininとPGEの尿細管でのNa再吸収抑制作用は灌流腎などで証明されているが、なおこれを否定する成績もある^{18, 29)}。

Aprotinin は分子量約6,500の polypeptide で serine protease 阻害剤として kallikrein を強力に阻害し、ひいては kinin の産生を抑制する。Aprotinin は正常ラットの尿 kallikrein と PGEを抑制する³⁰⁾。ラットに生理食塩水を負荷したところで aprotinin を投与すると、全身血圧に影響を与えずに水とNa排泄量が低下し、GFR と hippuran clearance が低下する³¹⁾。一方、尿中PGE₂は生理食塩水負荷の expansion phase では増加し、stable phase では対照以下に低下したのに対し、aprotinin を併用した場合には、volume expansion を行わない場合と expansion phase で PGE₂ は抑制され、stable phase では aprotinin を投与しない場合と変わりなかったという。この実験から、生理食塩水で volume expansion を行ったさいの腎機能の変化には KK-K系の関与が推定される。一方、DOCAで処置したラットでは尿中PGE₂とkallikreinは上昇し、PGF_{2α}排泄量は aprotinin によって抑制され、尿中および腎組織中の kallikrein 低下とよく相関したと報告されている³⁰⁾。

PG は vasopressin や antidiuretic hormone (ADH)と密接な関係にあり³²⁾、中枢からの vaso-

pressinの分泌を刺激し、indomethacinのような phospholipase 阻害剤は vasopressin の腎での水分再吸収の効果を増強させると考えられている。

5. 腎kallikrein kinin系、腎prostaglandin とRenin-angiotensin-aldosterone系

KK-K系とR-A-A系とは図5に示すごとく、相互に類似した系でrenin と kallikrein はともに特異性の強い蛋白分解酵素である。それぞれの基質の angiotensinogen と kininogen はともに肝でつくられる glycoprotein で、それぞれ angiotensin I と kinin になる。

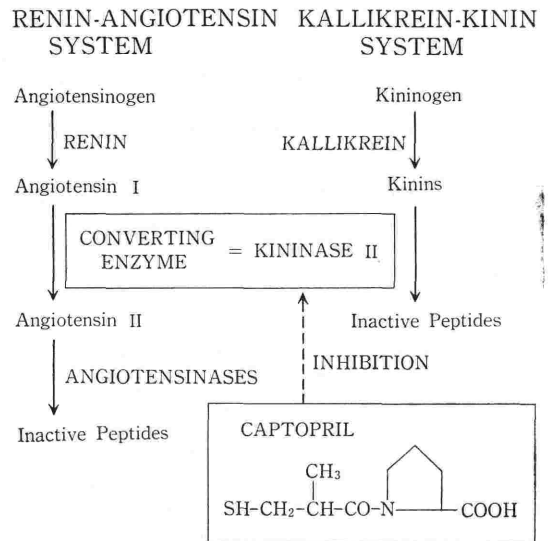


図5. Renin-angiotensin系とkallikrein-kinin系の比較とcaptoprilの作用部位

生物活性を持たない angiotensin I を、生体内でもっとも強力な血管収縮をひき起こす angiotensin II に変換させる酵素が、強力な血管拡張作用を有するkininを破壊する酵素——kininase II と同一であることがErdösら³³⁾によって明らかにされた。これによって昇圧系のR-A-A系と降圧系のKK-K系が腎を中心としてひとつの酵素で結び合わされた。また、腎 kallikrein³⁴⁾と血漿 kallikrein³⁵⁾の両者が inactive renin の活性化に関与している可能性が *in vitro* の実験で示されている。Angiotensin II をイヌの腎動脈に直接注入したところ尿中kallikrein排泄量が増加したことから、

腎 kallikrein 遊出に angiotensin II が関与していることが指摘されているし、さらに前述のごとく、ラットにおいて、aldosterone や DOCA のような Na 保持性 steroid は尿中 kallikrein 排泄ばかりでなく、PGE の排泄量も増加させることが知られている³⁰⁾。ヒトでは原発性アルドステロン症で尿 kallikrein 排泄量の増加を指摘する報告が多い。このように、aldosterone が尿中 kallikrein 排泄の調節を行っていることも明らかにされ、ますますこの 2 系が密接な関連下にあることが判明してきた。

腎 PG が腎からの renin 遊出に果たす役割は重要である。腎 PG のなかでも E 系統が renin 遊出に果たす役割が論じられる機会が多かったが、腎皮質で主として産生・遊出される renin がなぜ髄質でも産生される PGE で調節されているか疑問視されてきた。腎スライスを用いた実験によれば、PGE₁ (ラット³⁷⁾) も PGE₂ (ラビット³⁸⁾) も renin 遊出に対して効果なく、また PGE と同様に腎髄質で多くが産出される PGF_{2α} は逆に容量依存性に renin 遊出を抑制した。これに対して、Weber ら³⁸⁾の成績では PGE₂ よりも PG の前駆体である arachidonic acid によって renin が遊出されたことから、renin 遊出は腎皮質の PG 合成酵素活性や E₂ 以外の PG endoperoxide の形成に関係している可能性が示された。高血圧患者に indomethacin を投与した Abe ら³⁹⁾の成績では、減塩食 + furosemide の条件下では PRA と PAC は著増したが、kallikrein と PGE の尿中排泄量は有意な変化はなく、これに indomethacin を投与したところ PRA, PAC と PGE の尿中排泄量は有意な低下を示したのに対し、kallikrein の尿中排泄量は有意な低下を示さなかった。この成績からは PGE と PRA とが必ずしも平行して変化しているとはいえず、PGE が renin 遊出の機序に果たしている役割は否定的と思われる。一方、Whorton ら⁴⁰⁾はラビットの腎皮質スライスを用いた実験で、PGI₂ が renin 遊出に関与していることを明らかにした。PGI₂ は全身の血管に分布し、とくに腎では PGE や F_{2α} と異なり皮質に多く分布している。解剖学的にみても髄質で合成される PG によって皮質で renin が遊出されると考えるよりも、傍糸球体装置がそれに近接する皮質部位から強力な renin 遊出刺激が出ると考える方が無理はないと思われる。腎皮質

では PGI₂, renin のほかに kallikrein も産生される。かくして、R-A-A 系, KK-K 系と PG とが腎の皮質を場として相互に関連して血圧調節に関与していると考えても不自然ではない。腎皮質の R-A-A 系と KK-K 系とが髄質の PG と如何なる関係にあるかはなお推論の域を出ない。遠位尿細管で産生・遊出された lys-bradykinin は腎皮質での PG 合成を促進するであろうし、尿細管を通して髄質に到達し、ここでも PG 合成を行っている可能性がある。

尿中 kallikrein, kinin, PGE, 尿量と尿中 Na と K 排泄量とが正常者では相互関係の下に日内リズムを形成していることを Abe ら⁴¹⁾は報告している。また尿 kallikrein 排泄量は aldosterone によって調節され、腎 kinin と PG が尿中の水・Na 排泄を調節し、尿 kinin と尿 kallikrein とのあいだに negative feedback 機構が存在することが示された。

KK-K 系, R-A-A 系と PG の相互関係は今後ますます研究され、とくに高血圧での病態生理が明らかにされていくことと思われる。

6. 腎内脈管作働性物質と Angiotensin I 変換酵素阻害剤 (CEI)

この頃では CEI のひとつである captopril について、われわれの興味を中心にまとめてみたい。

Captopril は降圧剤として Squibb 社で開発され、わが国でも臨床治験が行われており、近日一般に使用されるのはこびとなるはずである。作用機序は図 5 に示したごとく、R-A-A 系についてみると、angiotensin II の産生を阻害するばかりでなく、その結果として aldosterone 産生にも抑制的に働くこととなる。一方、KK-K 系についてみると、kinin の破壊が阻害されるために血漿および組織中の kinin の蓄積が生ずると考えられる。したがって、captopril の降圧作用は一方では昇圧系の阻害として、また他方では降圧系の増強として理解される。では実際に生体内でどちらの機序が脈管系に拡張作用を及ぼしているのであろうか。実験的ならびにヒト高血圧でのこれまでの研究では angiotensin I の産生阻害が CEI の降圧効果で重要な機序だと考えられている。しかし、captopril は高 renin 型の高血圧ばかりでなく、ラットでは

renin が正常か低下している SHR (Okamoto-Aoki), GHR (New Zealand), 1腎性1クリップ腎血管性高血圧や DOCA/salt 高血圧でも降圧がえられている。ヒトにおいても低 renin 性本態性高血圧ばかりでなく、腎移植前の無腎の高血圧患者⁴²⁾でさえも降圧が認められている。これらの成績から captopril の降圧効果は R-A-A系の阻害ばかりでは説明不可能で、少なくとも一部は他の機序、とくに kinin の蓄積に由来する可能性がある。

われわれは、2腎性1クリップ高血圧ラットで kinin に対する抗血清を用いて captopril の急性降圧効果における kinin の役割を検討した⁴³⁾ (図 6-a)。1) ラビットに作製した kinin 抗血清 (KAb) に 100mg/kg の captopril を投与した群、2) kinin 抗血清の対照として正常ラビット血清 (NRS) を用い、これに captopril を投与した群、3) KAb に captopril の vehicle を投与した群と 4) NRS に

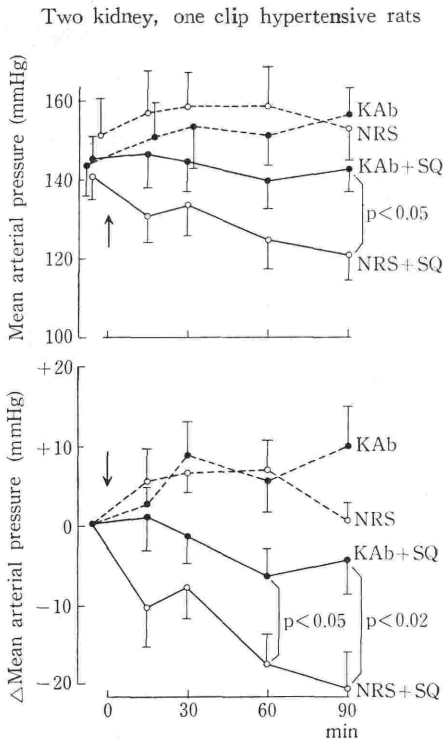


図 6-a. Kinin 抗血清 (KAb) または正常ラビット血清 (NRS) 処置後の 2腎性1クリップ高血圧ラットにおける、captopril の平均血圧に及ぼす効果
矢印は captopril の投与を示す。
SQ=captopril

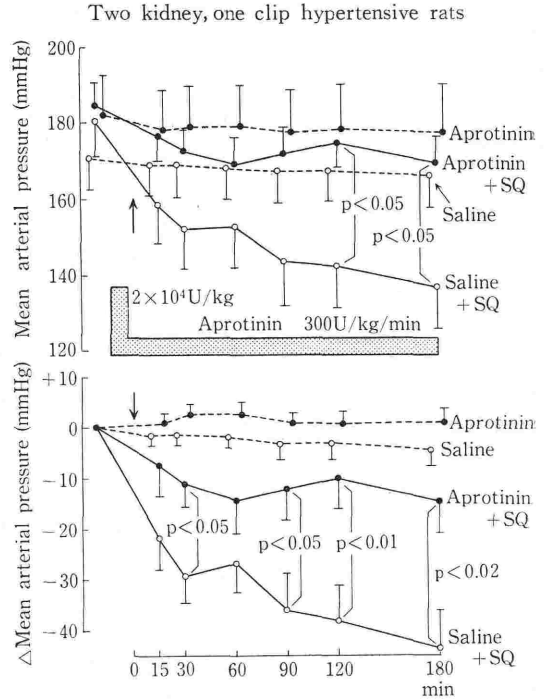


図 6-b. Aprotinin の静注および持続注入下での 2腎性1クリップ高血圧ラットにおける captopril の平均血圧に及ぼす効果

captopril の vehicle を投与した群の 4 群について調べた。その結果、captopril 投与後 60 分ですでに captopril の降圧効果は、NRS と併用した群に比して、KAb を投与した群で降圧の程度が阻害された。また同様に、KAb の代わりに serine protease 阻害剤である aprotinin で kallikrein を阻害し、ひいては kinin 産生を阻止した実験でも、captopril の降圧効果はで阻害された (図 6-b)。KAb を用いて SHR で同様の実験を行ったところ、SHR でも KAb が captopril の降圧効果を抑制した⁴⁴⁾。KAb は分子量が大きく腎糸球体を通過できず、kinin が産生される遠位尿管に到達しえないと考えられるから、KAb は腎組織中の kinin ではなく循環血中の kinin を阻害したものと考えられる。したがって、captopril の急性降圧時に関与している kinin は血中 kinin と考えられる。

Captopril の急性降圧効果での kinin の役割はヒトについても調べられている。Overlack ら⁴⁵⁾ は低 renin と正 renin の本態性高血圧患者で aprotinin が captopril の降圧効果を完全に阻止

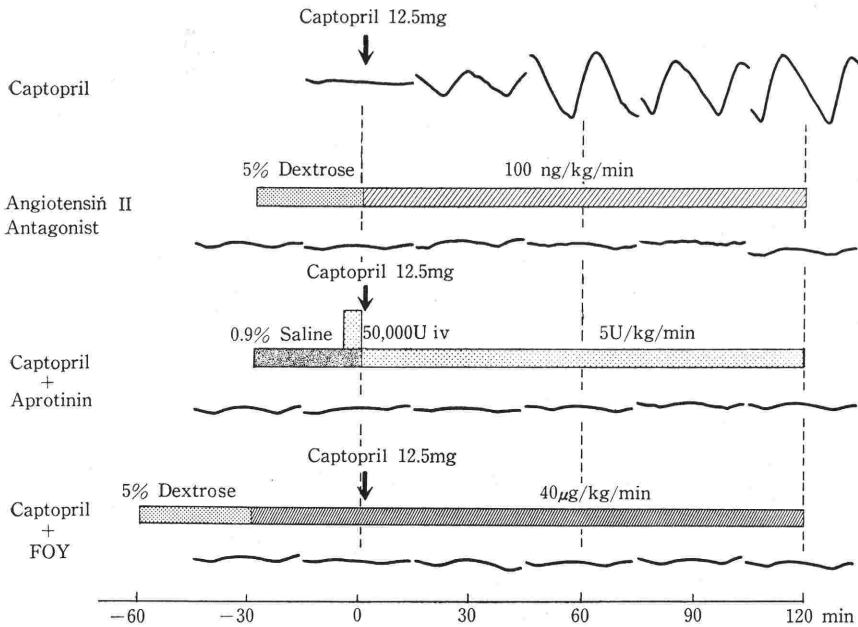


図 7. Raynaud 現象を有する患者での、指尖脈波に及ぼす captopril, angiotensin II antagonist, captopril+aprotinin および captopril+FOY の効果

したことから、これらの患者群では captopril の降圧はおもに kinin の蓄積に依存していると考えられている。一方、captopril の降圧時に PG の関与を示唆する報告もある。Abe ら⁴⁶⁾は、本態性高血圧患者で captopril に indomethacin を併用したところ、低renin 群では captopril の降圧効果が抑制されたと報告している。

このような結果から、captopril の降圧機序には kinin の増加そのもの、あるいは kinin による産生刺激あるいはその他の機序によって二次的に遊出が亢進された PG が関与し、末梢血管の拡張や腎での水・Na 排泄促進が生じているものと思われる。

最近われわれは、指趾の血管が寒冷や機械的刺激などによって攣縮をきたす Raynaud 病（または症候群）の患者に captopril が有効であることを見出し、現在 captopril の血管拡張作用の機序を検討している。最初の症例について調べたところでは⁴⁷⁾(図 7)、angiotensin II 拮抗剤の単独注入では agonistic action のために血圧は上昇したが、指趾の脈波などには変化はみられなかった。これに対して、captopril 単独投与でみられた脈波の改善や顔面、前胸部の flushing は serine

protease 阻害剤の aprotinin で完全に阻止された。もうひとつの serine protease 阻害剤である ethyl ρ -(6-guanidinohexanoyloxy)benzoate methane-sulfonate (FOY) でも aprotinin と同じ結果がえられた。以上から Raynaud 現象にみられる皮膚血管の攣縮を阻止する captopril の作用は angiotensin II の産生阻害によるものではなく、kinin の蓄積に由来することが判明した。

Captopril 投与で血漿 renin 活性が亢進する。これは、captopril で angiotensin II の産生が阻害されると、short-feedback 機構が働いて renin 遊出が刺激されるためと考えられている。このときの PRA の亢進は indomethacin で抑制される⁴⁸⁾から、angiotensin II 低下の情報は PG 産生刺激を介していると考えられる。また一方、captopril で破壊が阻止された血中 kinin は PG とくに PGI₂ の産生を促進し、PGI₂ はなおい層の renin 遊出の刺激となる可能性もあるが、この renin 遊出刺激も indomethacin で抑制されると考えられる。

最近、captopril 投与下の尿中 kallikrein 排泄量に関しての報告がいくつか出ているが、低下するとの報告⁴⁹⁾が多い。その機序として、1) 血中と尿中 KK-K 系に feedback 機構の存在を想定し、血

中 bradykinin が増加するために negative feedback が働いて尿 kallikrein の産生が低下する。2) aldosterone や DOCA のような mineralocorticoid は尿 kallikrein 排泄の重要な調節因子と考えられている⁵⁰⁾が、captopril による angiotensin II の産生阻害から aldosterone の産生も低下する。したがって、尿 kallikrein 排泄が抑制される。もうひとつの推論として、3) captopril によって腎内、ことに遠位尿細管の kininase II が阻害されるために、同じ部位の kinin 破壊が抑制される。腎内の kallikrein と kinin とのあいだに直接的な feedback 機構が存在し、上昇した kinin 濃度に対して kallikrein に抑制がかかると考えられる (図 3)。これらの考えのうちどれが真の機序かは決着がつかっていない。

KK-K系と PPA との関係については、*in vitro* では血漿および腺性 kallikrein が inactive renin の活性化に重要な役割を担っていることは前述のとおりであるが、*in vivo* での関係は不詳な点が多い。そこで、ヒトでの両者の関係を調べる目的で、furosemide と captopril を投与中の悪性ないしは重症高血圧症例に、経口的に使用できる serine protease 阻害剤の FOY を投与した。Captopril によって遊出増加が予想される血中 kinin および PG に起因する PRA の上昇が、部分的に抑制を受けるのではないかと当初は考えていた。しかし、図 8 にみるごとく furosemide と captopril によ

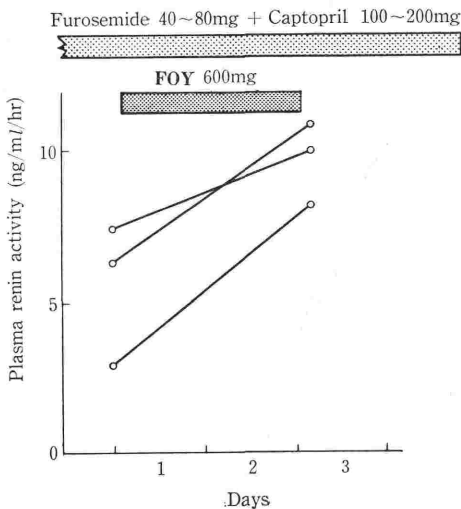


図 8. Furosemide+captopril投与時の plasma renin activity に及ぼす FOY の効果

て著増していた PRA は FOY によってさらに上昇した。この点を確認するために、正常の Wistar ラットを 4 群 (① 対照, ② FOY 単独投与群, ③ captopril 単独投与群と, ④ FOY+captopril の併用群) に分けて基礎的な検討を行ったところ、①~④の順に PRA は上昇し、ことに④群の PRA は③群のさらに数倍上昇した。現在この高 renin について検討中であるが、いずれにしろ、kallikrein と kinin は血中と組織中で二重・三重に相互に調節機構を形成しつつ、腎 (血中) KK-K系も renin 遊出に密接に関係している可能性が予想された。

7. おわりに

腎内の脈管作働物質は複雑に相互に関連しながら、主として水・Na 代謝に深く関わっていると考えられるが、その機構について、われわれの興味を中心に述べた。われわれの予想も交えてこれらの機構を図式化すると図 9 のようになる。この領域の研究の進歩はまさに日進月歩で、この図式には追加や削除などの変更がどんどん加えられていくものと思われる。KK-K系は組織内で局所ホルモンとして働き、水・電解質平衡と血管拡張作用を通して全身血圧に影響を及ぼしている。そして、PGの産生を促し、PGの血管拡張作用を刺激し、R-A-A系とさまざまな係わりを持って血圧調節に関与していると考えられる。しかし、高血圧発症・維持におけるKK-K系の真の意義はなお不明である。

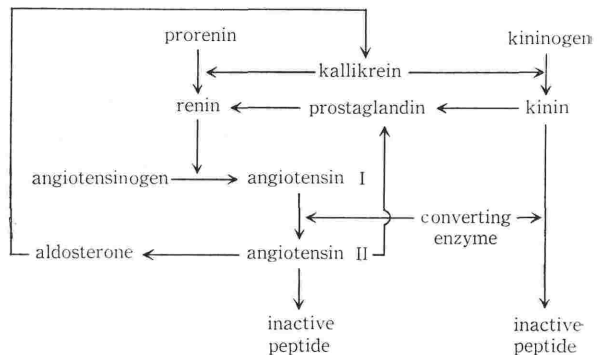


図 9. Renin-angiotensin-aldosterone 系 prostaglandin 系および kallikrein-kinin 系の相互関係

文 献

- 1) Carretero, O. A., Scicli, A. G. : The renal kallikrein-kinin system. *Am. J. Physiol.* **238**: F247~F255, 1980.
- 2) Scicli, A. G., Mindroui, T., Carretero, O. A. : Blood kinins in normal subjects and in patients with congenital deficiency in plasma prekallikrein and kininogen. A new method for its determination. *Physiologist* **23**:681, 1980.
- 3) Nustad, K., Gautvik, K., Ørstavik, T. : Radioimmunoassay of rat submandibular gland kallikrein and the detection of immunoreactive antigen in blood. *Adv. Exp. Med. Biol.* **120A**:225~234, 1979.
- 4) Rabito, S. F., Scicli, A. G., Carretero, O. A. : Glandular kallikrein in plasma and urine : evaluation of a direct RIA for its determination, in kinins II: Biochemistry, pathophysiology, and clinical aspects. vol. A edited by Fujii, S., Moriya, H., Suzuki, T., New York, Plenum, p. 127~142, 1979.
- 5) Rabito, S. F., Scicli, A. G., Carretero, O. A. : Immunoreactive glandular kallikrein in plasma. in Enzymatic release of vasoactive peptides. edited by Gross, F., Vogel, H. G., New York, Raven Press, p. 245~258, 1980.
- 6) Ofstad, E. : Formation and destruction of plasma kinins during experimental acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. *Scand. J. Gastroenterol.* **5**(Suppl. 5):1~41, 1970.
- 7) Roblero, J., Croxatto, H., Garcia, R., Corthorn, J., De Vito, E. : Kallikreinlike activity in perfusates and urine of isolated rat kidneys. *Am. J. Physiol.* **231**:1383~1389, 1976.
- 8) Scicli, A. G., Carretero, O. A., Hampton, A., Cortes, P., Oza, N. B. : Site of kininogenase secretion in the dog nephron. *Am. J. Physiol.* **230**:533~536, 1976.
- 9) Ørstavik, T. B., Nustad, K., Brandtzaeg, P., Pierce, J. V. : Cellular origin of urinary kallikreins. *J. Histochem. Cytochem.* **24**:1034~1039, 1976.
- 10) Chao, J., Margolius, H. S. : Studies on rat renal cortical cell kallikrein II. Identification of kallikrein as an ectoenzyme. *Biochem. Biophys. Acta* **570**:330~340, 1979.
- 11) Pisano, J. J., Yates, K., Pierce, J. V. : Kininogen in human urine. *Agents. Actions* **8**:153, 1978.
- 12) Nasjletti, A., Malik, K. U. : The renal kallikrein-kinin and prostaglandin systems interaction. *Ann. Rev. Physiol.* **43**:597~609, 1981.
- 13) Diaz, M., Carretero, O. A., Scicli, A. G. : The effect of urinary pH on intrarenal formation of kinins. *Physiologist* **23**:949~953, 1980.
- 14) Nasjletti, A., Colina-Chourio, J., McGiff, J. C. : Disappearance of bradykinin in the renal circulation of dogs: effects of kininase inhibition. *Circ. Res.* **37**:59~65, 1975.
- 15) Abe, K. : Urinary excretion of kinin in man with special reference to its origin. *Tohoku J. Exp. Med.* **87**:175~184, 1965.
- 16) Erdős, E. G. : Kininases. in Handbook of Experimental Pharmacology, vol. 25 (Suppl.), Bradykinin, kallidin and kallikrein. edited by Erdős, E. G., Heidelberg:Springer-Verlag, p. 427~487, 1979.
- 17) Carone, F. A., Pullman, T. N., Oparil, S., Nakamura, S. : Micropuncture evidence of rapid hydrolysis of bradykinin by rat proximal tubule. *Am. J. Physiol.* **230**:1420~1424, 1976.
- 18) Willis, L. R., Ludens, J. H., Hoek, J. B., Williamson, H. E. : Mechanism of natriuretic action of bradykinin. *Am. J. Physiol.* **217**:1~5, 1969.
- 19) Streeten, D. H. P., Kerr, L. P., Kerr, C. B., Prior, J. C., Dalakos, T. G. : Hyperbradykinism: a new orthostatic syndrome. *Lancet* **2**:1048~1053, 1972.
- 20) Zinner, S. H., Margolius, H. S., Rosner, B., Kass, E. H. : Stability of blood pressure rank and urinary kallikrein concentration in childhood : an eight-year follow-up. *Circulation* **58**:908~915, 1978.
- 21) Carretero, O. A., Amin, V. M., Ocholik, T., Scicli, A. G., Koch, J. : Urinary kallikrein in rats bred for their susceptibility and resistance to the hypertensive effect of salt : a new radioimmunoassay for its determination. *Circ. Res.* **42**:727~731, 1978.
- 22) Carretero, O. A., Polonski, C., Hampton, A., Scicli, A. G. : Urinary kallikrein, plasma renin, and aldosterone in New Zealand genetically hypertensive (GH) rats. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* **3**(Suppl.):55~59, 1976.
- 23) Bohman, S. O. : Demonstration of prostaglandin synthesis in collecting duct cells and other cell types of the rabbit renal medulla. *Prostaglandins* **14**:729~744, 1977.
- 24) Smith, W. L., Bell, T. G. : Immunohistochemical localization of the prostaglandin-forming cyclooxygenases in renal cortex. *Am. J. Physiol.* **235**:F451~F457, 1978.
- 25) Blasingham, M. C., Nasjletti, A. : Contribution of renal prostaglandins to the natriuretic action of bradykinin in the dogs. *Am. J. Physiol.* **237**:F182~F187, 1979.
- 26) McGiff, J. C. : Prostaglandins and hypertension. in Prostaglandins, platelet, lipids: new developments in arteriosclerosis. edited by Coan, H. L., Jr., De Ferice, E., Kuo, P. T., New York, Elsevier North Holland, p. 49~73, 1981.
- 27) Malik, K. U., Nasjletti, A. : Attenuation by bradykinin of adrenergically-induced vasoconstriction in the isolated perfused kidney of the rabbit: Relationship to prostaglandin synthesis. *Br. J. Pharmacol.* **67**:269~275, 1979.
- 28) Abe, K., Irokawa, N., Yasujima, M., Seino, M., Chiba, S., Sakurai, Y., Yoshinaga, K., Saito,

- T. : The kallikrein-kinin system and prostaglandins in the kidney. Their relation to furosemide-induced diuresis and to the renin-angiotensin-aldosterone system in man. *Circ. Res.* **43**:254~260, 1978.
- 29) Fine, L. G., Trizna, W. : Influence of prostaglandins on sodium transport of isolated medullary nephron segments. *Am. J. Physiol.* **232**: F383~F390, 1977.
- 30) Nasjletti, A., McGiff, J. C., Colina-Chourio, J. : Interrelations of the renal kallikrein kinin system and renal prostaglandins in the conscious rat. *Circ. Res.* **43**:799~807, 1978.
- 31) Kramer, H. J., Moch, T., Von Sicherer, L., Dusing, R. : Effects of aprotinin on renal function and urinary prostaglandin excretion in conscious rats after acute salt loading. *Clin. Sci.* **56**:547~553, 1979.
- 32) Terragno, N. A. : Prostaglandins, antidiuretic hormone and renin angiotensin system. *Hypertension* **3**(Suppl.) :II-65~70, 1981.
- 33) Erdős, E. G. : Conversion of angiotensin I to angiotensin II. *Am. J. Med.* **60**:749~759, 1976.
- 34) Sealey, J. E., Atlas, S. A., Laragh, J. H., Oza, N. B., Ryan, J. W. : Human urinary kallikrein converts inactive to active renin and a possible physiological activator of renin. *Nature* **275**:144~145, 1978.
- 35) Derkx, F. H. M., Bouma, B. N., Tan-Tjong, H. L., Man in't Veld, A. J., de Bruyn, J. H. B., Wenting, G. J., Schalekamp, M. A. D. H. : Role of plasma kallikrein in the proteolytic activation of the renin-angiotensin system. *Clin. Exp. Hypertension* **2**:575~592, 1980.
- 36) Mills, I. H., MacFarlane, N. A. A., Ward, P. E., Obika, L. F. D. : The renal kallikrein-kinin system in the regulation of salt and water excretion. *Fed. Proc.* **35**:181~188, 1976.
- 37) Corsini, W. A., Crosslan, K. L., Bailie, M. D. : Renin secretion by rat kidney slices *in vitro*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* **145**:403~406, 1974.
- 38) Weber, P. C., Larsson, C., Ånggard, E., Hamburger, M., Corey, E. J., Nicolaou, K. C., Samuelson, B. : Stimulation of renin release from rabbit renal cortex by arachidonic acid and prostaglandin endoperoxides. *Circ. Res.* **39**:868~873, 1976.
- 39) Abe, K., Sato, M., Imai, Y., Haruyama, T., Sato, K., Hiwatari, M., Kasai, Y., Yoshinaga, K. : Renal kallikrein-kinin : Its relation to renal prostaglandins and renin-angiotensin-aldosterone in man. *Kidney Internat.* **19**:869~880, 1981.
- 40) Whorton, A. R., Misono, K., Hollifield, J., Frohlich, J. C., Inagami, T., Oates, J. A. : Prostaglandins and renin release: I. Stimulation of renin release from rabbit renal cortical slices by PGI₂. *Prostaglandins* **14**:1095~1104, 1977.
- 41) Abe, K., Sato, M., Kasai, Y., Haruyama, T., Sato, K., Miyazaki, S., Imai, Y., Hiwatari, M., Itoh, T., Sakurai, Y., Goto, T., Tajima, J., Seino, M., Yoshinaga, K. : A circadian variation in the excretion of urinary kinin, kallikrein and prostaglandin E in normal volunteers. *Jap. Circ. J.* **45**:1098~1103, 1981.
- 42) Man in't Veld, A. J., Schicht, I. M., Derkx, F. H. M., De Bruyn, J. H. B., Schalekamp, M. A. D. H. : Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor (captopril) on blood pressure in anephric subjects. *Br. Med. J.* **280**:288~290, 1980.
- 43) Carretero, O. A., Miyazaki, S., Scicli, A. G. : Role of kinins in the acute antihypertensive effect of the converting enzyme inhibitor, captopril. *Hypertension* **3**:18~22, 1981.
- 44) Miyazaki, S., Scicli, A. G., Polomski, C., Carretero, O. A. : Role of kinins in the antihypertensive effect of converting enzyme inhibitor. *Circulation* **59** and **60** (Suppl. II) 228, 1979.
- 45) Overlack, A., Stumpe, K. O., Kuhnert, M., Kolloch, R., Ressel, C., Heck, I., Kruck, F. : Evidence for participation of kinins in the antihypertensive effect of converting enzyme inhibition. *Klin. Wochenschr.* **59**:69~74, 1981.
- 46) Abe, K., Itoh, T., Imai, Y., Sato, M., Goto, T., Otsuka, Y., Yoshinaga, K. : Indomethacin inhibits the antihypertensive effect of captopril, SQ 14225, in low renin hypertension. *Tohoku J. Exp. Med.* **132**:117~118, 1980.
- 47) Miyazaki, S., Miura, K., Kasai, Y., Abe, K., Yoshinaga, K. : Relief from digital vasospasm by treatment with captopril and its complete inhibition by serine proteinase inhibitors in Raynaud's phenomenon. *Br. Med. J.* **284**:310~311, 1982.
- 48) Moore, T. J., Crantz, F. R., Hollenberg, N. K., Koletsky, R. J., Leboff, M. S., Swartz, S. L., Levine, L., Podolsky, S., Dluhy, R. G., Williams, G. H. : Contribution of prostaglandins to the antihypertensive action of captopril in essential hypertension. *Hypertension* **3**:168~173, 1981.
- 49) Vinci, J. M., Horwitz, D., Zusman, R. M., Pisano, J. J., Catt, K. J., Keiser, H. R. : The effect of converting enzyme inhibition with SQ 20881 on plasma and urinary kinins, prostaglandin E, and angiotensin II in hypertensive man. *Hypertension* **1**:416~426, 1979.
- 50) Margolius, H. S., Geller, R., Pisano, J. J., Sjoerdsma, A. : Altered urinary kallikrein excretion in human hypertension. *Lancet* **II**:1063~1065, 1971.