

特集

レニン・アンジオテンシン系

荒川規矩男*

1. レニン・アンジオテンシン発見のいきさつ

高血圧の原因臓器として腎臓は紀元前200年もの昔から気付かれてきたといわれる¹⁾。論文としては1972年、ロンドンの優れた臨床医 Bright が腎臓病と高血圧の関連性を指摘したのが、始まりである²⁾。その腎性昇圧原因物質の一つをレニンとして初めてとりあげたのはスウェーデンの基礎医学者 Tigerstedt と Bergman であった³⁾。この二つの臨床と基礎の研究のつなぎ役をしたのが米国の病理学者 Goldblatt の実験高血圧犬作成の成功で、それは1934年のことである⁴⁾。ここに至るまでには長い時間を要したが Goldblatt の実験は、俄かに腎性昇圧物質としてのレニンへの研究者達の熱い視線と情熱をさそい、ついに1940年にアンジオテンシンの発見となった。実際には Page らによる Angiotensin⁵⁾、Braun Menendez らによる Hypertension⁶⁾ の発見と命名になったが、後になって1958年に両発見者の合意により hybrid name としての今日の Angio-Tensin に改名⁷⁾された。

Angiotension は変換酵素による活性化を経て、全身動脈系の強力な収縮をもたらす一方、副腎皮質の aldosterone (ミネラルコルチド) 分泌をも促進するので、両作用相まって生体内で最強大な昇圧機構を形成する。これを Renin-Angiotensio-Aldosteron 系 (RAA) と称している。

腎には他に強力な降圧系 (Kallikrein-Kinin-Prostaglandin 系や Antihypertensive Neutral Renomedullary Lipid-ANRL など) もあるので、それらの多因子の中で RAA 系のみがすべての高

血圧の原因になるわけでは勿論ない。しかし RAA 系が圧倒的に強く関係している特殊な高血圧として、原発性レニン症 (又はレニン産生腫瘍)、腎血管性高血圧症、悪性高血圧症などが知られてきた。ところでもっとも一般的である本態性高血圧症の成因における R-A 系の関与の比重については、長い間論争の的となってきた。しかし、近年、R-A 系の遮断薬 (詳しくは変換酵素阻害薬) としての Captopril の臨床応用の効果からの、いわゆる治療的診断によれば、やはり本態性高血圧症の成因の中に、R-A 系が少なからず関与しているものもある様である。勿論、R-A 系が唯一無二の成因としてではなく、全体的には Page の mosaic 説 (多因子血圧調節障害説) の中での R-A 系の比重の大きさをも示唆してきているものと考えられる。従って、「ペプチド物質と循環」⁸⁾ というような本シンポジウムの主題の中では不可欠の因子でもある。ここではその主題に沿って、R-A 系の生理化学と病態生化学、並びに循環調節作用について概説する。

2. レニン・アンジオテンシン系の生化学

レニン・アンジオテンシン系 (R-A 系) の生化学の概略は①レニン (腎臓の傍糸球体細胞にある蛋白分解酵素) の分泌に始まる。②レニンは血中でその基質 (肝由来の血中レニン基質、即ちアンジオテンシノーゲン) に作用して、不活性型のアンジオテンシン I (A-I) を切断する。③次に A-I は主として肺循環系にある変換酵素 (dipeptidyl endopeptidase) によって、活性型のアオジオテンシン II (A-II) に変換される。このような一連の系を総称して R-A 系と呼んでいる。(図1)

*福岡大学医学部第2内科

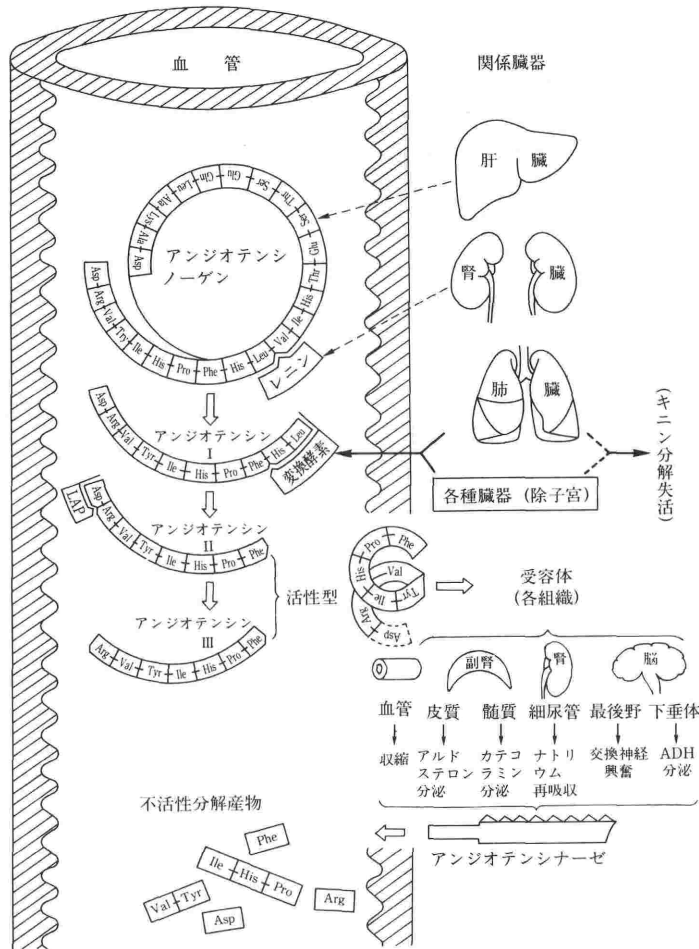


図1 レニン・アンジオテンシン系の生化学と生理 (荒川：日本臨床40 (No. 9) 2-3, 1982 より)

レニンの化学に関しては今日ヒトでも既に核酸レベルで全構造が明らかにされている⁸⁾。

アンジオテンシノーゲンの構造も解明された。

変換酵素はまだ全構造が明らかでない。しかし近年、臨床的には R-A 系の中でこの変換酵素が最も重要な意味をもつようになった。何故なら①先ずこの変換酵素は Kininase II としての作用をも併有するからである⁹⁾。つまり変換酵素は一方で A-I を活性化して昇圧性物質 A-II を作り、他方 Kinin という生体内の強力な降圧物質を分解失活させる作業を同時平行して行なうことにより、大循環系を総合的に血管収縮と昇圧の方向に導いているかなめの役をしているからである。

そこで②次にこの酵素を阻害すれば大循環系の強力な昇圧系を遮断する出来る理屈になり、そし

て又実際にその様な遮断剤 Captopril の開発によって、それが臨床実地に広く応用されてきたからである。

3. レニン・アンジオテンシン系の生物学

① レニン分泌

R-A 系の始動は、レニンの分泌に始まり、従ってレニン分泌は、RAA 系の律速段階をなしている。それは循環調節上、上述の様な一連の RAA 系の動員を必要とする時におこる。そのヒキガネは Na 喪失、血漿量減少、A-II の減少などでおこり、その反対はレニン分泌抑制をおこす。(図2)

② アンジオテンシノーゲン (AG)

AG は血流中にかねては充分量存在しているので正常では律速段階にはならない。しかし肝で合

表1 本態性高血圧症における Captopril の有効率 (文献11より)

判定	薬剤	有効率						計	U-Test	χ ² -Test							
		極めて有用 +++	有用 ++	やや有用 +	無用 -	禁使用 ×	判定不能 DO			+++	+++~++	+++~+	×				
主治医	C	44	61	24	24	2	2	157	C>P***	44 (28)	C>P**	105 (67)	C>P***	129 (82)	C>P***	2 (1)	N. S.
	P	25	52	31	47	7	5	167		25 (15)		77 (46)		108 (65)		7 (4)	
中央委員会	C	53	41	29	25	4	5	157	C>P***	53 (34)	C>P*	94 (60)	C>P***	123 (78)	C>P***	4 (3)	N. S.
	P	39	28	27	54	9	10	167		39 (23)		67 (40)		94 (56)		9 (5)	

() : %

(C=captopril, P=propranolol) +:P<0.10 **:P<0.01 ***:P<0.001

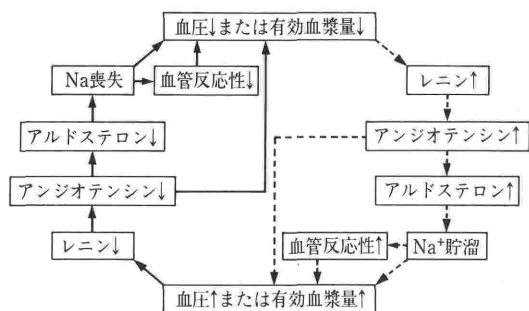


図2 レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系による血圧と電解質の相互調節作用 (促進経路--- 抑制経路→)

致して見事な降圧をもたらす。CEI はそもそもは南米の蛇毒中に teprotide というペプチドの形で発見されたものである。Teprotide はそのペプチド構造故に内服無効という障害があり、研究段階のまま長くとどまったが、Ondetti らの努力によってそれはついに Captopril という内服有効な形に改造され臨床応用を可能ならしめた¹⁰⁾。

Captopril は始めは米国で腎血管性高血圧症、悪性高血圧症、重症高血圧症などの高レニン性高血圧に対して、しかも大量投与で臨床応用させた。しかし日本では血漿レニン活性の高、低にかまわず小用量を軽症、中等症の本態性高血圧症にも二重盲検法で臨床試験した結果、表1に示すように従来一般の降圧薬の有効率に優るとも劣らない効果が確認された¹¹⁾。以来、諸外国でもこれにならって小用量方式で、かつ一般高血圧治療薬として適用されるに至った。

これは又、新たな範疇の降圧薬時代の開幕をも意味し、類似の CEI が続々と開発されつつあり、その数は30にも達するといわれる。日本でも開発進行中のものを表2に示す。

表2 日本でも開発中の各種の CEI

一般名		
SQ14225	Captopril	(スクイブ/三共)
MK421	Enalapril	(メルク)
MK521	Lisinopril	(メルク)
DE040		(参天)
CV3317	Alindapril	(武田)
DU-1219		(大日本)
MC-838		(中外)
HOE-498		(ヘキスト)
Roch-31	Cliazapril	(ロッシュ)

成されるので、肝障害時には血中 AG も減少する。一方副腎皮質ホルモンで生合成が促進される(例:クッシング症候群)高 AG 血症となり、R-A 系も促進される。

③ 変換酵素

生化学の項で既述したように、この酵素は主に肺にある。従って解剖生理学的に静脈血流の終りから動脈血流の始まりにあり、静脈血中の物資を処理し、整理して大循環系へ流すのに都合よく位置していることになる。実際にも降圧系物質をここで分解失活させ、昇圧物質を活性化するので全身の循環調節上重要な役目を担っている。

この事は変換酵素の阻害薬が開発され、研究や臨床に応用されるに至って、益々明確になってきた。即ち、変換酵素阻害剤 (CEI) を投与すると血中A-IIは減り、それに伴って Aldosterone 分泌も減る。A-I や Renin は上昇するが生物作用は示さない。又一方血中 Kinin は増加する。そして理論に一

4. R-A 系の Counter Hormone

a. 心房性ナトリウム利尿ホルモン (ANF)

ANF そのものについては本シンポジウムの別項でも、詳述してあるので重複は避ける。ここではその人工合成品を用いた生理作用の研究が急ピッチで進んできて、予想以上にその作用のすべてが降圧作用という方向性をもっていることを付記するにとどめる。しかも具体的には図3に示すように Renin の分泌や Aldosterone の合成を抑え、A-II の血管収縮にかなり特異的に拮抗して末梢血管を拡張させ、糸球体濾過率を上昇させる。

この様な事実に基づいて Laragh らは ANF こそはまさに R-A 系の counter hormone であると主張するに至った¹²⁾。ANF の作用からみ限り、それを否定することは出来ないし、むしろ大いに可能性がありそうである。その証明は今後の病態生理的研究に待たれる所であろう。

b. Reno-medullary Interstitial Cell System (RIC 系)

ANF の研究が最近の様に発展してくる以前から、A-II に拮抗する別の hormone 様物質として Muirhead らにより提唱されてきたのが RIC 系である¹³⁾。その本体は antihypertensive neutral reno-medullary lipid (ANRL) と呼ばれている。ANRL も又図4に示すように A-II の作用に拮抗し、又、それ自体の作用としても血管を拡張し、利尿作用をもち、交感神経活動を抑制する。一方 A-II は ANRL の作用を抑制する。この様に RIC 系も又、R-A 系の対抗ホルモン様の作用をもち、かつ相互に作用し合って血圧調節にあづかっているのが、今後その病態生理面での研究が期待される。

c. Kinin-Tensin 系

R-A 系の中での主役は A-II がつとめる。しかし、その A-II は必ずしも R-A 系のみによらない。荒川らは、トリプシン^{14,15)} やカリクレイン^{16,17)} など、従来キニン生成酵素として知られてきた酵素が驚いたことに A-II をも直接に生産することを発見した。即ち、トリプシンとカリクレインは弱アルカリ性ではキニンを主に生産するが、弱酸性になるとレニンや変換酵素の非存在下に直接に A-II をも生産する。しかもキニンと A-II は生体内でそれぞれ最も強力な昇圧と降圧作用

という互いに完全に逆方向の作用を有する物質である。こういう両極端の作用物質をこの様な一つの酵素が作り分ける能力を有し、一人二役の reciprocal な系を新たに発見したことから、我々はこれを Kinin-Tensin 系と命名し提唱してきた¹⁶⁾。ところでトリプシンもカリクレインも酵素学的にはセリンプロテアーゼに属する。そこでトニンも問題になってくる。何故ならトニンも同じセリンプロテアーゼに属し、且つ既に A-II 直接生成能をもつ特殊な酵素として、ラット頸下腺に発見されてきたからである。しかしトニンのキニ

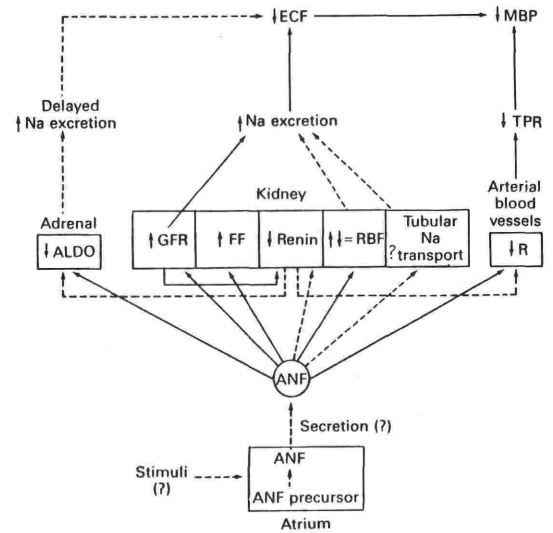


図3 R-A 系の Counter hormone としての ANF の作用 (Laragh¹²⁾ より)

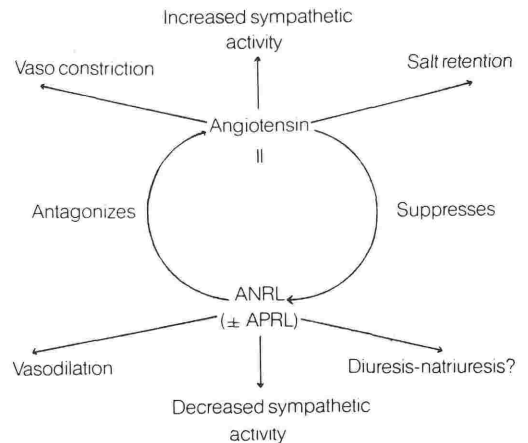


図4 A-II-RIC 系 (Muirhead による¹³⁾ より)

ン生成能は知られていなかった。そこで池田らが探求した結果、トニンもやはりキニン生成能を有することを証明出来た¹⁸⁾。こうなるとトニンは最早これまで信じられてきた様なA-II生成能を有する独特の酵素ではなくて、我々の提唱するKinin-Tensin系の一員に属するにすぎないことが明らかになってきた。更に論をすすめると、それではセリンプロテアーゼのすべてが、この様な両方向性の作用を有するかが疑問になる。しかしこの点も研究した結果、同じくセリンプロテアーゼに属ししかも循環系に関係する酵素であるプラスミンやトロンピンにはこの様な著明な作用はなく、Kinin-Tensin系には属さないことがわかった¹³⁾。

以上の *in vitro* での Kinin-Tensin 系の知見に基づき、その *in-vivo* での病理生態の研究が急務となった。そこで権藤らは最近 *in vivo* の弱酸性条件として、犬の虚血心を用いて Kinin-Tensin 系の実動状況を調べてみた。するとやはり、心臓でカリクレイン（又はカリクレイン様セリンプロテアーゼ）がA-IIを直接に生成している証拠をつかんだ^{20,21)}。この様に Kinin-Tensin 系が局所循環の場でもとらえられたことは、本系が局所循環調節に何らかの役目を果している可能性を強く示唆している。

5. おわりに

循環調節因子としての R-A 系の生化学と生物学、特に血圧調節作用について述べた。一方近年とみに盛んになってきた RA に対抗するホルモン機構としての ANF, RIC 系、並びに両者を包摂した様な Kinin-Tensin 系などの新しい研究を紹介した。

従来の研究は昇圧促進系が主流をなしてきたが、近年このようにその反対作用の機構や、両股かけた調節機序などが解明され始めた。このことは、この方面の研究が循環調節の全体像の把握に向かって新たに総合的段階に入りつつあることを意味する。

文 献

1) G. E. Wakerlin, From Bright toward light: the story of hypertension research. *Circulation* 26:1-6, 1962.
2) R. Bright, Reports of Medical Cases, Selected

with a view of illustrating the symptoms and were diseases by reference to morbid anatomy, London: Longman, 1927.

- 3) R. Tigerstedt, P. G. Bergman, Niere und Kreslauf *Skand. Arch. Physiol.* 8:223-271, 1898.
- 4) H. Goldblatt, J. Lynch, R. F. Hanzal, W. W. Summerville, Studies on experimental hypertension; production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J. Exper. Med.* 59:347-379, 1934.
- 5) I. H. Page, O. M. Helmer, Crystalline pressor substance (angiotonin) resulting from reaction between renin and renin-activator. *J. Exper. Med.* 71:29-42, 1940.
- 6) E. Braun-Menendez, J. C. Fasciolo, Accion vasoconstrictora e hipertensora de la sangre venosa del rinon en isquemia in completa aguda. *Rev. Soc. argent de biol.* 15:161-172, 1939.
- 7) E. Braun-Menendez, I. H. Page, Suggested revision of nomenclature-angiotensin. *Science* 127:242, 1958.
- 8) 村上和雄, 遺伝子工学のホルモンや酵素の構造解明への応用. *Pharma Medica* 2:75-88, 1984.
- 9) S. H. Ferreira, A bradykinin-potentiating factor (BPF) present in the venom of *Bothrops jararaca*. *Brit. J. Pharmacol.* 24:163-169, 1965.
- 10) M. A. Ondetti, B. Rubin, D. W. Cushman, Design of specific inhibitors of angiotensin-converting enzyme: New class of orally active antihypertensive agents. *Science* 196:441-444, 1977.
- 11) 金子好宏 他10名, 本態性高血圧症に対する CS-522 (Captopri) 単独投与の臨床効果—Propranolol を対照とした二重盲検群間比較試験成績. *医学のあゆみ* 122:62-85, 1982.
- 12) T. Maack, M. J. F. Camargo, H. D. Kleinert, J. H. Laraph, S. A. Atlas, Atrial natriuretic factor: structure and functional properties. *Kid. Int'l.* 27:607-615, 1985.
- 13) E. E. Muirhead, J. A. Pitcock, The renal antihypertensive hormone. *J. Hypertension.* 3:1-8, 1985.
- 14) K. Arakawa, M. Ikeda, J. Fukuyama, T. Sakai, A pressor formation by trypsin from renin-denatured human plasma protein. *J. Clin. Endocrinol. Meta.* 42:599-602, 1976.
- 15) K. Arakawa, M. Yuki, M. Ikeda, Chemical identity of trypsin with angiotensin. *Biochem. J.* 187:647-653, 1980.
- 16) K. Arakawa, M. Maruta, Ability of kallikrein to generate angiotensin II-like pressor substance and a proposed "Kinin-Tensin Enzyme System." *Nature* 288:705-706, 1980.
- 17) H. Maruta, K. Arakawa, Confirmation of direct angiotensin formation by kallikrein. *Biochem. J.* 213:193-200, 1983.
- 18) M. Ikeda, K. Arakawa, Kininogenase activity of tonin. *Hypertension* 6:222-228, 1984.
- 19) M. Okuda, K. Arakawa, N. Izumiya, Studies on generation of vaso-active substances by plasmin and thrombin. *Memoirs of the Faculty of Sci., Kyshu Univ., Series C* 13:401-406, 1982.

20) 権藤公和, 丸田治生, 池田正春, 荒川規矩男, 両側腎摘出犬虚血筋におけるアンジオテンシンII上昇のアプロチニンによる抑制. 第49回日本循環器学会 3: 28-30, 1985 (東京).

21) K. Arakawa, M. Gondo, H. Maruta, M. Ikeda, Direct angiotensin II formation in ischemic heart, a preliminary report. (Submitted to Circulation, 1985).

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *

* *