

## 心臓由来の内分泌因子による血行動態調節

吉村道博\*

### はじめに

心臓は絶え間なく動き続けるポンプ臓器としてその役を生涯続ける。昔は「心臓は単なるポンプであり心筋細胞にはあまり複雑な機構は存在しないのではないかと漠然と考えられてきた。しかしながら決してそうではないことに我々はやっと気付きました。従来考えられていたよりも遥かに巧妙な仕掛けが心臓には施されていたのである。

心臓は何らかの障害が起こるとある程度の適応、つまり「代償」が生じて何とか生体全体としての恒常性を保とうとする。しかしながらある一定以上の障害が生じると、いわゆる「代償不全」となり、それから先の心臓は坂道を転がり続ける状態となる。元々持っている心臓の機能だけでは追いつかず、最終的に心不全でヒトは死に至る。

心不全の代償および代償不全に renin-angiotensin-aldosterone (RAA) 系が大きく関わっていることが最近の研究で明らかになってきた。そして、これを抑制する系としてナトリウム利尿ペプチド(NP)系が大きな働きをしていることが判明しつつある。両者の系の研究はまさに日進月歩である。RAA系やNP系は循環ホルモンとしての役割も持つが、組織ホルモンとしての重要性も昨今認識されようとしている。このような研究成果の積み重ねは、心臓がホルモン臓器であることを更に後押ししている。

### 変わりつつあるアルドステロンの概念

RAA系は、循環血液量や血圧の調節において重要である。Endocrine としてのみでなく、心臓や血管などの局所で autocrine/paracrine として作

用している。副腎からのアルドステロンの分泌は、Angiotensin II (AII), K が重要な刺激因子であり、一部、副腎皮質刺激ホルモン (ACTH) も関与している。アルドステロンは、腎に作用し、Na 再吸収、K や H 排泄促進に働き、電解質代謝において重要な働きをしている。

アルドステロンの電解質輸送などの作用は鉱質コルチコイド受容体 (MR) を介し作用を発揮するが、その際に核内への移行によるいわゆる genomic 作用により行われるとされてきた。しかしながら、アルドステロンの腎尿細管作用には比較的早期に出現するコンポーネントが存在することにより、non-genomic 作用による機序が存在すると現在考えられている。

アルドステロンの発見から既に 50 年が経過しているが、その研究は最近再燃している。

### 抗アルドステロン薬の大規模臨床試験

心不全では、心拍出量減少に対する代償機序として血漿レニン活性やアルドステロン濃度が上昇しており、末梢血管抵抗が上昇し、体液 Na が貯留している。アルドステロンの心不全における重要性を再認識させた研究が RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study) である<sup>1)</sup>。スピロノラク톤を ACE 阻害薬に併用することによって、心事故発生率軽減および総死亡率低下が示された。続いて第二世代の抗アルドステロン薬であるエプレレノンを用いた大規模臨床試験が発表され、やはり同様にその有効性が示された<sup>2)</sup>。RALES や EHPESUS は、アルドステロンが単に腎臓のみに作用するのではなく、心血管系へ直接作用し、有害事象を惹き起こしている可能性を暗示している。

\*熊本大学大学院循環器病態学

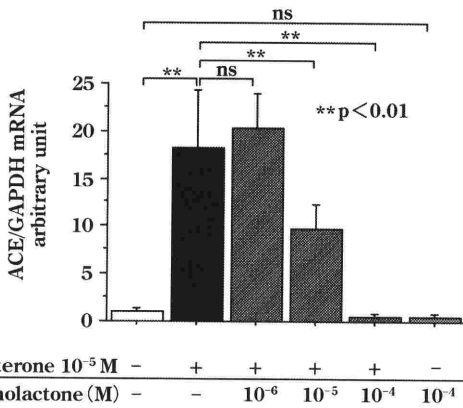


図1 仔ラット心臓におけるアルドステロンによる ACE 遺伝子発現

アルドステロンは ACE 遺伝子発現を上げる<sup>5)</sup>。この事実は、アルドステロン濃度や実験に用いる細胞の種類で異なるが、ヒト不全心では同様の反応が生じている可能性は高いと思われる。

### アルドステロンのパラダイムシフト

#### A. 心血管系はアルドステロンの標的臓器

ラットにおける実験で、アルドステロンは心線維化作用を有し、スピロノラク톤はそれを抑制することが報告されている<sup>3)</sup>。また、アルドステロンによる酸化ストレス促進作用および血管炎の促進作用の報告もある<sup>4)</sup>。おそらく抗アルドステロン薬は、血管炎やそれに引き続くと思われる線維化を抑制することで、RALES や EHPESUS の好成績をもたらしたものと推察される。

また、我々は仔ラット心筋培養実験系において、アルドステロンが ACE の遺伝子発現を亢進させるという事象を見出した<sup>5)</sup>(図1)。この現象はヒトの心臓ではまだ確かめられていないが、極めて興味深い現象である。ACE 阻害薬は ACE の活性を抑制するが、抗アルドステロン薬は ACE 遺伝子発現を抑制するので、ある意味では似通った薬理作用を示すと言える。

このようにアルドステロンは従来の概念を超えて様々な作用を惹き起こし、心血管系へ悪影響を与えて、心不全や動脈硬化の進展に関わっているようである(図2)。

#### B. 心血管でのアルドステロン合成系の存在

従来、アルドステロンの作用に関する研究は、腎に限られていたように思う。MR の存在部位としても尿管上皮細胞以外は認識されていなかった。

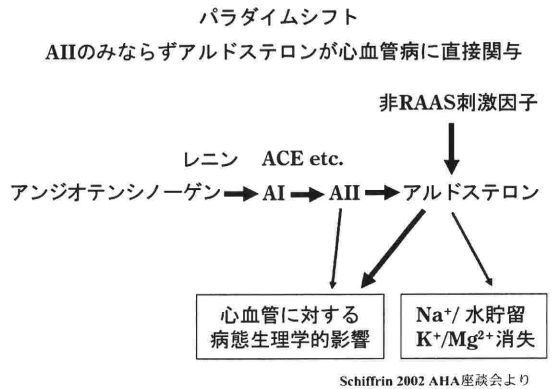


図2 アルドステロンのパラダイムシフト

アルドステロンは単に腎臓に作用するだけではなく、全身の心血管系に影響を及ぼしている。RAA系の主役は必ずしも AII だけではない。

た。しかし、最近、ウサギの心房・心室で、心筋細胞・線維芽細胞・内皮細胞に MR が存在することが示され、これらがアルドステロンの標的臓器であることが示された。それに引き続き、ラットの心臓において CYP11B2 の存在が証明され、心臓局所においてアルドステロンが合成されることが証明された<sup>6)</sup>。しかしながら、ヒト心臓におけるアルドステロンの合成の有無に関しては調べられておらず、我々はその可能性を検討した。その結果、不全心からアルドステロンが分泌されることが確認された<sup>7)</sup>(図3)。また、心不全症例の剖検心でアルドステロン合成酵素 CYP11B2 の遺伝子発現が亢進していることを確認した<sup>8)</sup>(図4)。アルドステロンは心臓のみならず血管細胞での合成も確認されていることから<sup>9)</sup>、全身の心血管系における局所のアルドステロン合成系の意義が今後益々注目される。

#### アルドステロンに対抗するホルモン、それこそが ANP, BNP

心不全における RAA 系の主役は AII であると考えられてきたが、アルドステロンの重要性が再認識されつつある。また、アルドステロンを阻害する因子の代表がナトリウム利尿ペプチド系であり<sup>10)</sup>(図5)、心不全の病態を考える上でこれらのホルモンバランスには常に留意すべきである。ANP, BNP が副腎においてアルドステロンの合成を抑制することは周知の事実であるが、最近我々は心臓

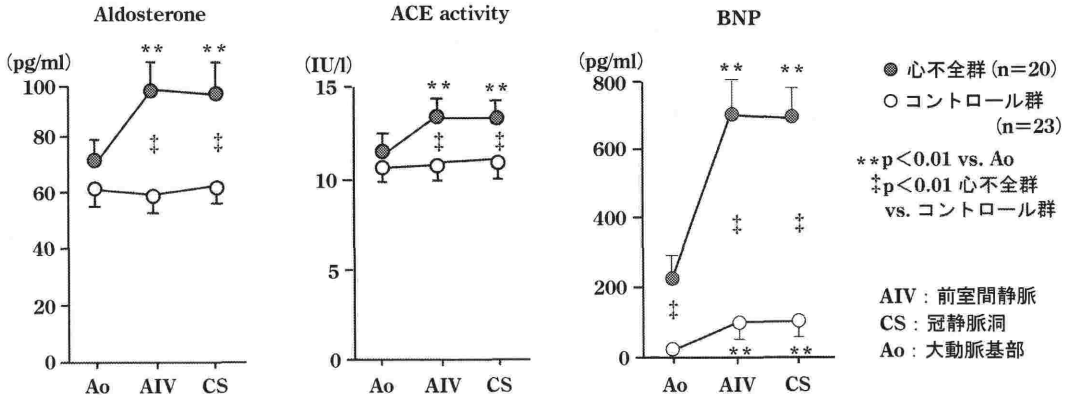


図3 不全心筋から分泌される BNP, ACE, アルドステロン

AIV, CS, AoにてBNP, ACEの血中濃度を測定すると, 不全心のAoとAIV間で有意のstep-upが認められた。アルドステロンについても同様であり, ヒト不全心局所での産生系が初めて示された。心臓局所において, ANP, BNPはアルドステロンと拮抗している可能性が高い<sup>7)</sup>。

Quantitative Analysis of CYP11B2 or BNP in Samples of Human Cardiac Tissue

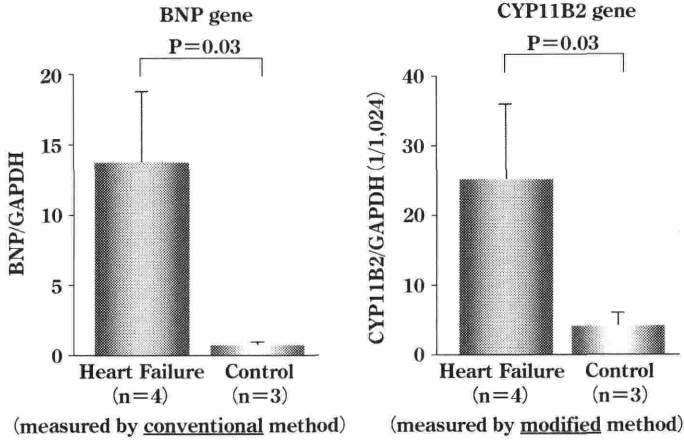


図4 ヒト剖検不全心における CYP11B2 遺伝子の発現

剖検心を用いてアルドステロン合成酵素 CYP11B2 遺伝子の発現を検討した。この mRNA 発現量は大変微量であり, 今回, Real-time PCR を新たに改変して微量 DNA テンプレートの定量に成功した。それで見ると, 間違いなく不全心において CYP11B2 の遺伝子発現は亢進している<sup>8)</sup>。

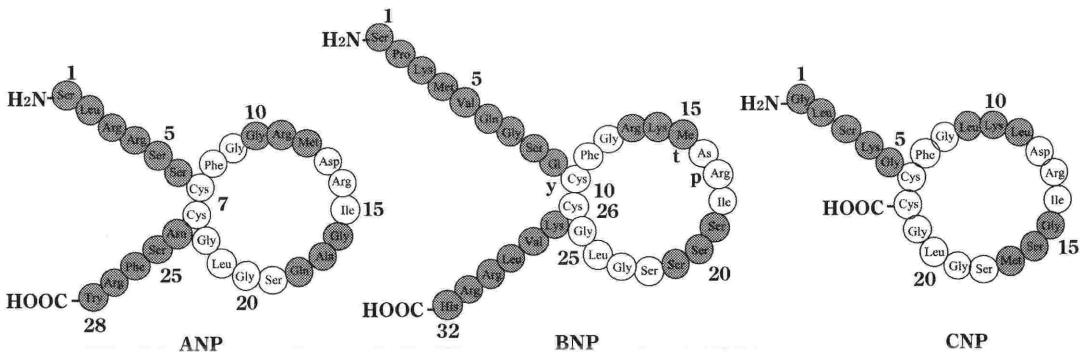


図5 ヒトナトリウム利尿ペプチドファミリー

仔ラット心筋・非心筋細胞培養系  
における CYP11B2 mRNA の発現 (48時間)

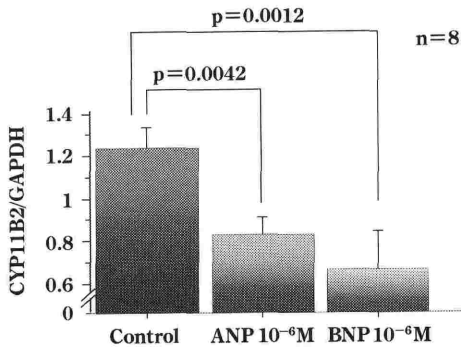


図6 NP系は心臓でもアルドステロン産生を抑制  
通常、臨床で投与される ANP, BNP の量を仔ラ  
ット培養心筋細胞に添加するとアルドステロン合成  
酵素 CYP11B2 の遺伝子発現が抑制された<sup>10)</sup>。

においても ANP, BNP が心臓アルドステロン合成  
を抑制していることを見出した(図6)。つまり、  
ANP, BNP が存在しなければ不全心はかなりのア  
ルドステロン産生臓器であることを意味している。

おわりに

ANP, BNP やアルドステロン, そして抗アルド  
ステロン薬が教えてくれたことは数多い。心臓を  
ホルモン臓器として捉えることの重要性, 従来の  
RAA 系からのさらなる広がり, そして, 利尿薬の  
概念変化ももたらしてくれた。まさに幾つものパ  
ラダイムシフトが出来上がりつつある。

このような時代の中で心不全治療も大きく変化  
するであろう。心不全治療は既に固まっていると  
思っている医家も少なくないであろうが, 決して  
そうではない。既に心不全を ANP や BNP で治療  
する時代が到来しているし, 次なるホルモン治療  
のステップもおそらく近いであろう。

文 献

- 1) Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al: The effect of spiro-  
lactone on morbidity and mortality in patients with  
severe heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341:709-17.
- 2) Pitt B, Remme W, Zannad F, et al: Eplerenone Post-  
Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and  
Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective  
aldosterone blocker, in patients with left ventricular  
dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*  
2003; 348: 1309-21.
- 3) Weber KT, Brilla CG: Pathological hypertrophy and  
cardiac interstitium. Fibrosis and renin-angiotensin-  
aldosterone system. *Circulation* 1991; 83: 1849-65.
- 4) Rajagopalan S, Duquaine D, King S, et al: Mineralocor-  
ticoid receptor antagonism in experimental atheroscle-  
rosis. *Circulation* 2002; 105: 2212-6.
- 5) Harada E, Yoshimura M, Yasue H, et al: Aldosterone  
induces angiotensin-converting-enzyme gene expres-  
sion in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circulation*  
2001; 104: 137-9.
- 6) Silvestre JS, Heymes C, Oubenaissa A, et al: Activation  
of cardiac aldosterone production in rat myocardial in-  
farction: effect of angiotensin II receptor blockade and  
role in cardiac fibrosis. *Circulation* 1999; 99: 2694-701.
- 7) Mizuno Y, Yoshimura M, Yasue H, et al: Aldosterone  
production is activated in the failing ventricles in hu-  
mans. *Circulation* 2001; 103: 72-7.
- 8) Yoshimura M, Nakamura S, Ito T, et al: Expression of  
aldosterone synthase gene in the failing human heart:  
quantitative analysis using modified real-time PCR. *J  
Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3936-40.
- 9) Takeda Y, Miyamori I, Yoneda T, et al: Production of  
aldosterone in isolated rat blood vessels. *Hypertension*  
1995; 25: 170.
- 10) Ito T, Yoshimura M, Nakamura S, et al: Inhibitory effect  
of natriuretic peptides on aldosterone synthase gene  
expression in cultured neonatal rat cardiocytes. *Circula-  
tion* 2003; 107: 807-10.