

## 特 集

Cardiorenal Insufficiency における  
新規循環調節ペプチド発見の意義

平 田 恭 信\*

## はじめに

近年、心機能と腎機能とは密接な関連性があることが再認識されている。すなわち心疾患の予後に腎機能が大きな規定因子として働いていることが種々の疫学調査で証明されている<sup>1)</sup>。したがって心疾患の予後改善を図るには同時に腎機能を改善する、もしくは好影響を与える治療法の開発が望まれる。この原因として様々な因子の関与が考えられているが、腎臓と心臓の両者を共通に障害し得る液体性因子の関与が注目されている。また治療面から考えると心臓と腎臓の両者に共通して効果を発揮する薬剤が望まれる。近年、それについても液体性因子の臨床応用が期待されている。この観点から本稿では以下の3種の循環調節ペプチドについて述べる。

## ナトリウム利尿ペプチド

ナトリウム利尿ペプチド、実際、治療薬として用いられているのは ANP と BNP であるが、いずれもグアニル酸シクラーゼドメインを有する受容体に結合して cGMP を増加させる。その結果、血管拡張作用と Na 利尿作用を発揮する。心不全においては心臓の前負荷、後負荷のいずれも軽減することで心不全を改善させる。本邦では ANP<sup>2)</sup> が、米国では BNP が心不全の治療薬として臨床に導入され、一定の評価を得ている。

ANP の腎内の主な作用は ANP の受容体が最も密に分布している糸球体と血管で認められる。ANP は糸球体の輸入細動脈を拡張するが、同時に

輸出細動脈は収縮させるという特性があり<sup>3)</sup>、この結果、糸球体内圧が上昇し、糸球体濾過値が増加する機序が提唱されている。実際、その証拠として糸球体障害を有する病態に ANP を投与すると蛋白尿が増加する。これは動物実験では証明されているが、臨床例での実証は困難である。著者らは Gomez による推定式を用いて健常者、本態性高血圧者、心不全あるいは慢性腎不全患者で検討した。イヌリンクリアランスで糸球体濾過値を、パラアミノ馬尿酸クリアランスで腎血流量を測定し、総腎、輸入側ならびに輸出側腎血管抵抗を算出した。健常者にノルエピネフリンの血圧を 10% 上昇させる量を投与すると腎血流量、糸球体濾過値の減少とともに尿中 Na 排泄量も低下した。腎血管抵抗は増加し、その内訳は輸入、輸出側の腎血管抵抗のいずれも増加させた。ここに ANP を 0.025  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  の速度で注入すると、これらの指標は全て再増加し、血管抵抗の減少は輸入側でのみ認められた(図 1)。図 2 は ANP のみを投与した際の腎血行動態の変化である。本態性高血圧症では健常者と同様に輸入側血管抵抗は低下するものの、輸出側のそれは上昇し、糸球体内圧の上昇と共に糸球体濾過値が増加すると考えられる。一方、慢性腎不全、心不全でも腎血管抵抗は本態性高血圧症と同程度に減少するものの輸入側血管抵抗が減少するのであって輸出側は変化しなかった。このことは先述のノルエピネフリン注入実験から推測されるように腎不全、心不全では既に輸出側血管抵抗の上昇が著しく、それ以上の収縮は生じなかったものと思われる。図 3 は ANP を 0.025  $\mu\text{g}/\text{min}/\text{kg}$  で 40 分間投与した際の尿中 Na 排泄量、糸球体濾過値、腎血流量の変化を示すが、健常者よりむしろ心不全、

\*東京大学医学部循環器内科

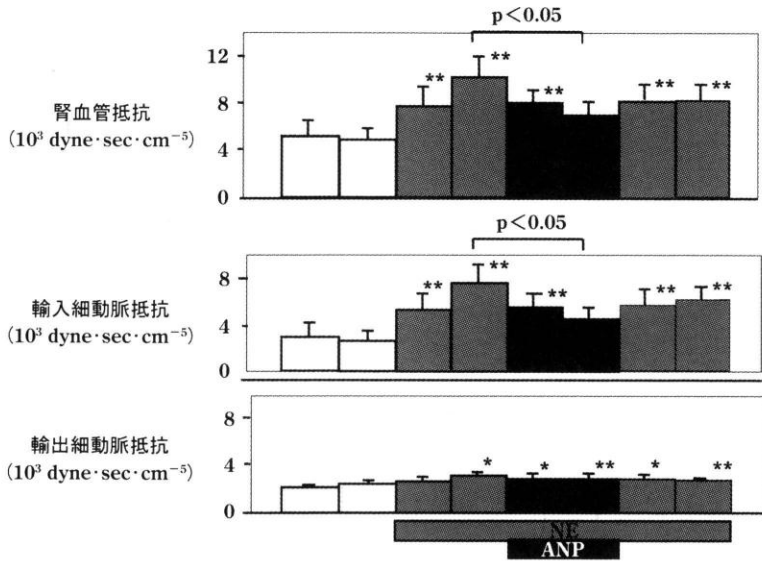


図1 ノルエピネフリンおよび ANP 投与時の腎内血行動態の変化

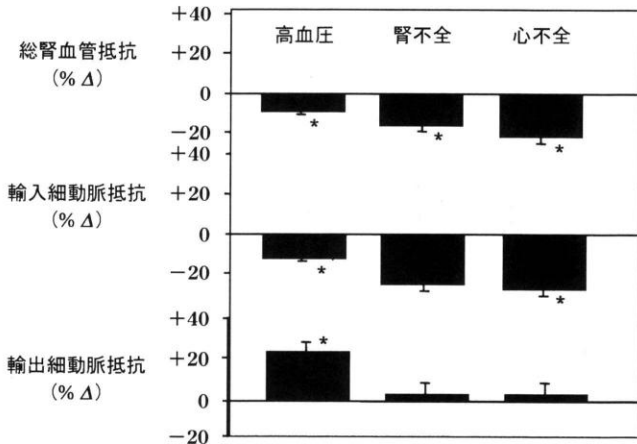


図2 ANP (0.025 μg/kg/min) 投与時の腎内血行動態の変化

腎不全の方が反応性が高く、腎不全に対しても有効であることがわかる<sup>4)</sup>。

これらのことから ANP は心臓ばかりでなく腎臓においても臓器保護作用を発揮すると考えられる。ANP などの Na 利尿ペプチドは生体の血圧・体液量調節に重要な役割を果たしていることがその受容体ノックアウト(KO)マウスなどで明らかにされているが、上記の特質により腎障害を有する心疾患患者の治療薬としての有用性が期待できる。今後は経口投与が可能な Na 利尿ペプチド分解酵素阻害薬などの臨床導入が期待される。

### アドレノメデュリン(adrenomedullin; AM)

AM は Kitamura ら<sup>5)</sup>によりヒト褐色細胞腫から血小板の cAMP 増加作用を指標にして単離同定された。その後の検討により、AM は広範な組織で産生されることが明らかにされた。AM は発見の経緯から、その作用機序としてセカンドメッセンジャーは cAMP と予測された。しかしその後、AM は cAMP による内皮非依存性血管拡張作用以外の経路でも血管拡張作用を発揮することが明らかとなった。図4 はラット大動脈のリング標本に AM を添加した際の張力の変化を示す。AM は濃度依存性に張力を低下させるが、予め内皮を剥離して

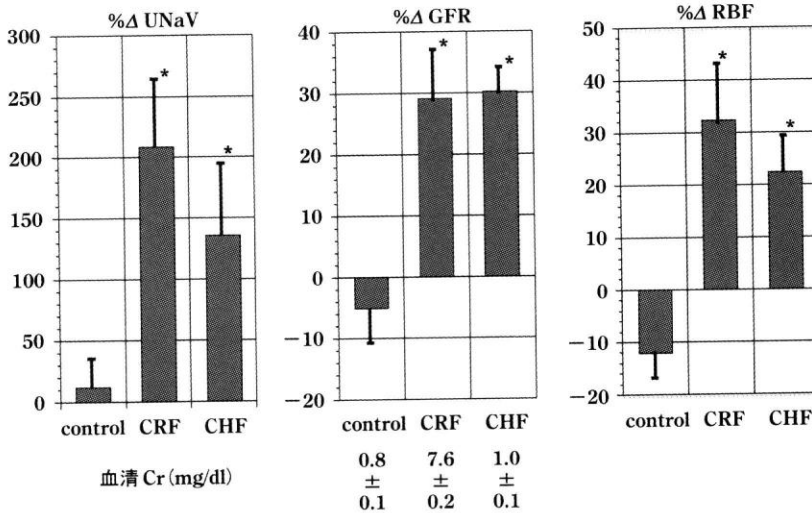


図3 ANP(0.025 $\mu$ g/kg/min)投与の健康者(control), 慢性腎不全(CRF)およびうっ血性心不全(CHF)における尿中Na排泄量(UNaV), 糸球体濾過値(GFR)ならびに腎血流量(RBF)に及ぼす効果  
文献4より改変引用. \*p<0.05 vs. before ANP

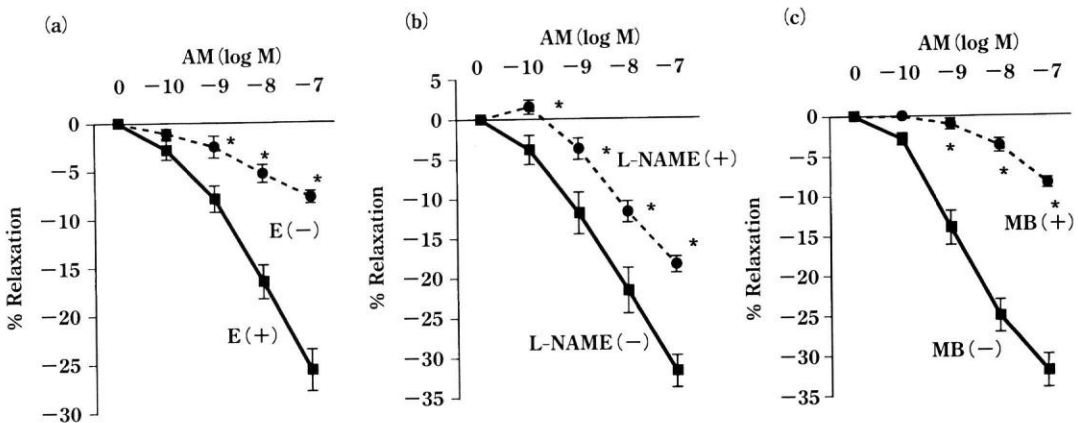


図4 AMによる大動脈拡張作用に及ぼす内皮剥離(E(-)), NO合成酵素阻害薬(L-NAME)およびグアニル酸シクラーゼ阻害薬(MB)の影響  
文献6より引用. \*p<0.05

おくとAMの作用は50%以下に減弱した。NO合成酵素阻害薬であるL-NAMEあるいはグアニル酸シクラーゼの阻害薬であるメチレンブルーを投与しておくと、AMの血管弛緩作用は内皮剥離と同程度に減弱したことより、AMの血管拡張作用は少なくとも一部はNO-cGMP系を介することが明らかになった<sup>6)</sup>。AMによるNOの遊離機序として図5に示すようにラット大動脈においてAMはAktのリン酸化を促進した。この作用はphosphatidylinositol 3-kinase (PI3K)阻害薬で抑制された。さらにAMの血管拡張作用はPI3K阻害薬の前処置、PI3KのKOマウスで減弱し、Aktの dominant nega-

tive mutantの遺伝子導入のいずれによっても内皮剥離と同程度に抑制された。これらのことからAMはPI3K/Akt経路の活性化により、NOを遊離させ、血管拡張作用を発揮すると考えられた<sup>7)</sup>。

AMは血管内皮細胞においてアポトーシスの抑制作用を示し、またマウスや家兔の下肢虚血モデルにおいて血管新生作用を示す。図6はマウスの大腿動脈を結紮した後の血流量の変化を示している。AM遺伝子を毎週、大腿部に筋注したマウスでは血流の回復が良好である。この回復は毛細血管の増加によることが示されている。またNO合成酵素のKOマウスにAMを投与しても血管新生

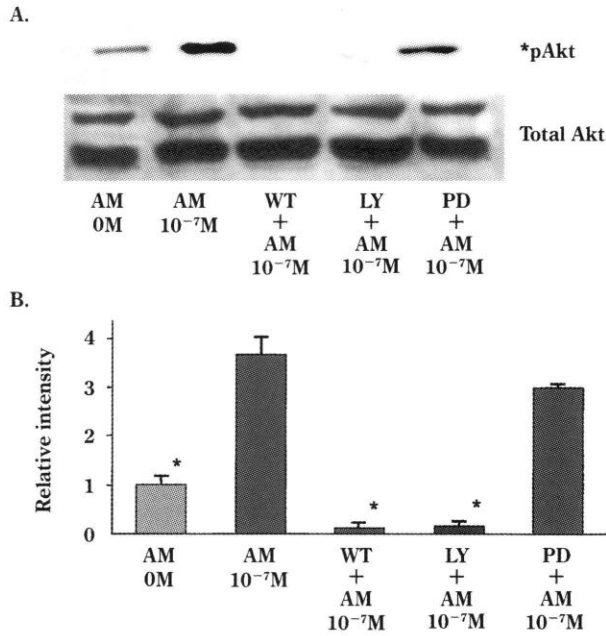


図5 AMによるAktのリン酸化と phosphatidylinositol 3-kinase 阻害薬であるLY294002 およびWT (wortmannin)による抑制  
文献7より引用。

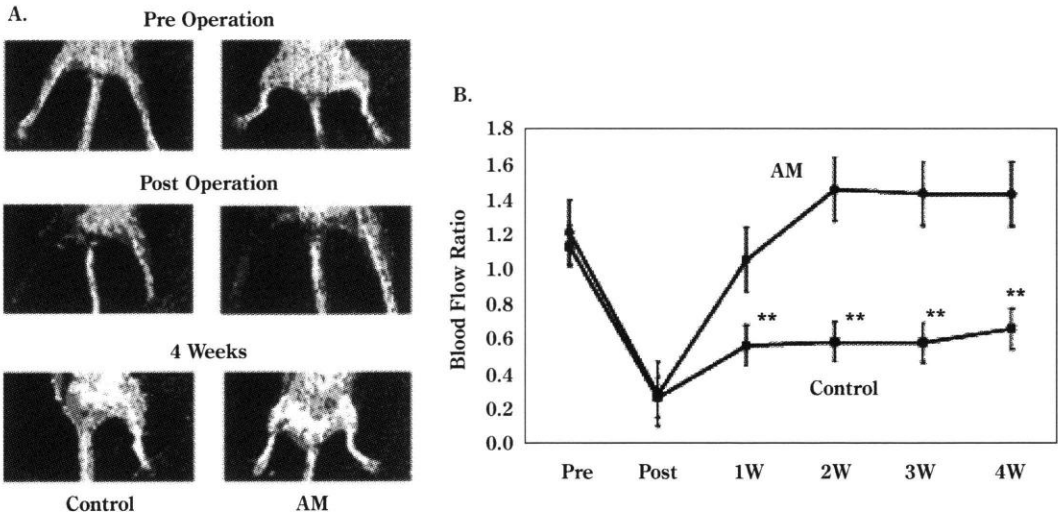


図6 大腿動脈結紮後のアドレノメデュリンによる血流量の回復(Laser Doppler 血流計による測定)  
文献8から引用。 \*\* p<0.01 vs. AM

は増加しないことからAMはNO依存性に血管新生作用を発揮すると考えられる<sup>8)</sup>。

こうした作用からAMの治療薬としての期待が高まっている。実際、AMは臨床例においてもその血管拡張・利尿作用から心不全例、肺高血圧症例に有効性が確かめられている<sup>9)</sup>。我々はAMの

KOマウスでは腎臓の虚血・再灌流障害による腎障害が増悪し、一方、AMを過剰発現するトランスジェニックマウスではそれが軽減することを報告した<sup>10)</sup>。このように腎保護作用も併せ持っているAMは腎障害を有する心血管病に有用な治療法になり得ると考えられる。

グレリン(ghrelin)

グレリンは Kojima ら<sup>11)</sup>によって胃底線から発見されたペプチドで下垂体に作用して成長ホルモン(GH)分泌を促進し、摂食促進作用や脂肪蓄積作用、消化管運動調整などのエネルギー代謝調節に対して重要な作用を有している。グレリンの受容体は下垂体に多く発現しているが、心臓・血管や腎臓でもその発現が確認されている。

グレリンの作用は直接作用と GH/インスリン様成長因子(IGF)を介する間接作用の二重性が考えられている。Nagaya らはラットにおける心不全の改善効果を示した。これをヒトの心不全、特に cachexia を呈する重症心不全患者に応用し、グレリンの投与により心機能の改善とともに食欲の増進の他、エネルギー代謝の改善を認めた<sup>12)</sup>。これはグレリンは強い GH 分泌作用以外にも、血管拡張作用による心後負荷の軽減や心拍出量の増加作用を介して循環調節に関与すると考えられるが、血管拡張作用の詳細は明らかでない。

グレリンはマウスの腎組織にも認められており、その組織含量は血中濃度をはるかに上回り、局所

的にも産生されている。またグレリンの受容体も腎臓に発現している。両側腎動脈を圧迫して血流を遮断し、45分後に圧迫を解除する虚血・再灌流障害による急性腎不全マウスではあらかじめグレリンを投与しておく、有意に生存率の向上が認められ、**図7**に示すように腎組織障害が軽減する。この時、単離灌流腎における AM による血管拡張作用と NO 遊離速度を測定したのが**図8**である。グレリンを投与しておく腎血管の内皮機能の低下が軽減し、同時に NO 遊離も回復していた。ま

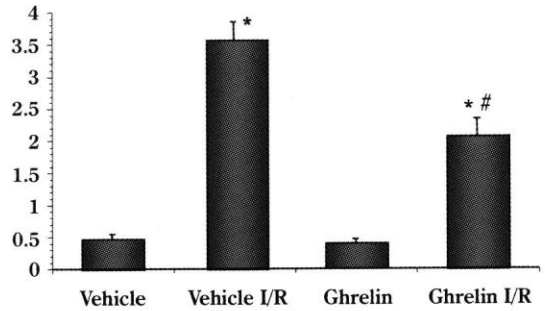


図7 虚血・再灌流障害(I/R)による腎組織障害とグレリン投与の効果

文献 13 より改変引用。

\* p<0.05 vs. Vehicle, # p<0.05 vs. Vehicle I/R

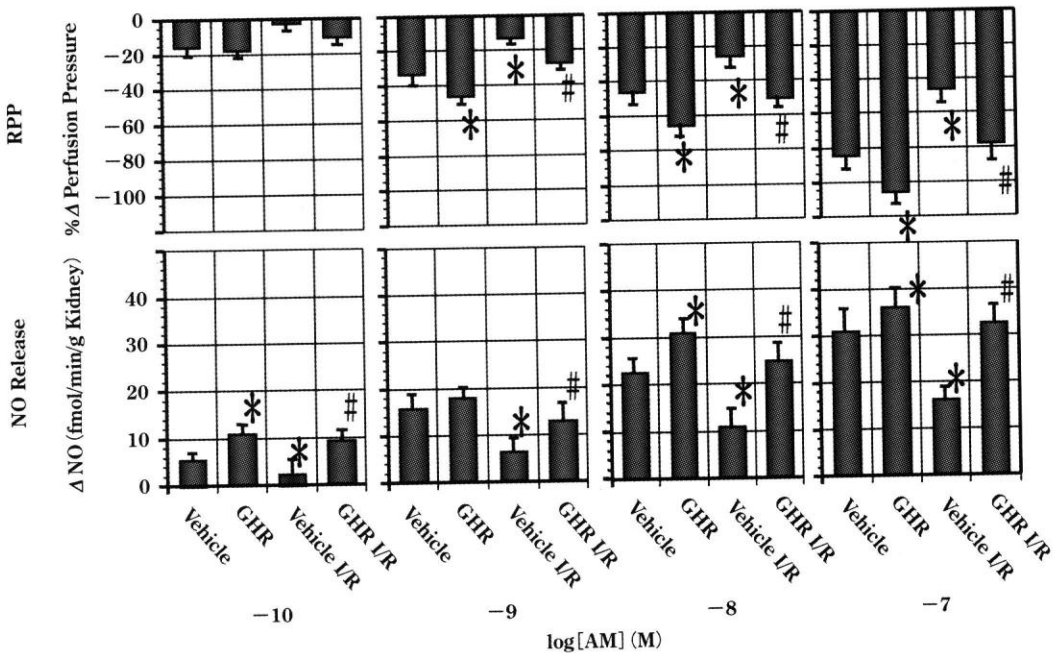


図8 虚血・再灌流障害(I/R)マウスの単離灌流腎におけるアドレノメデュリンによる腎灌流圧および NO 遊離とグレリン(GHR)投与の効果

文献 13 より改変引用。\* p<0.05 vs. Vehicle, # p<0.05 vs. Vehicle I/R

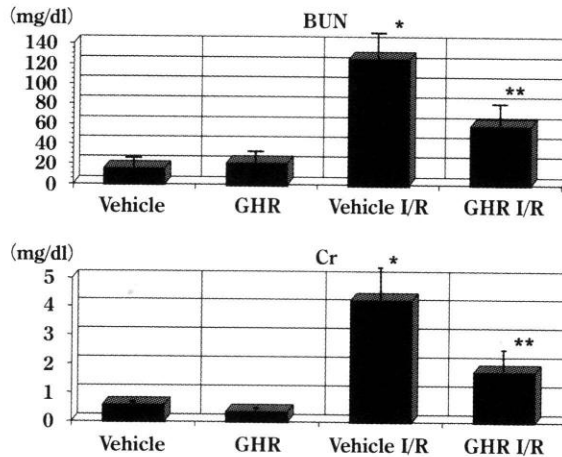


図9 虚血・再灌流障害(I/R)による血清尿素窒素(BUN)およびクレアチニン(Cr)濃度とグレリン(GHR)投与の効果  
文献 13 より改変引用. \* $p < 0.05$  vs. Vehicle, \*\* $p < 0.01$  vs. Vehicle I/R

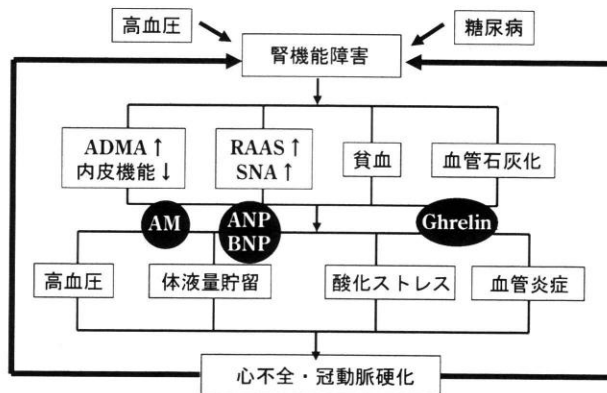


図10 心疾患の予後を決める腎機能

ADMA: 非対称性メチルアルギニン, RAAS: レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系, SNA: 交感神経活性

た腎機能に関しても、血清尿素窒素およびクレアチニンのいずれもグレリン投与群で改善が認められた(図9)。グレリンは尿細管のアポトーシスを抑え、腎血管内皮障害を軽減させるが、この効果はインスリン受容体基質(IRS)-2のKOマウスでは認められないことからGH、IGF-1を介して内皮細胞をはじめとする細胞保護作用を發揮した可能性がある<sup>13)</sup>。これらのことよりグレリンも心腎両臓器の保護作用を有し、治療薬としての有用性が期待される。

おわりに

図10に腎機能障害が存在すると心血管障害のリスクが高くなる原因を図示した。様々な要因が関与すると考えられるが、本稿では一部の cardiorenal

insufficiencyの状態ではこうした新規循環調節ペプチドの投与あるいは活性化が有効で、臨床応用が望まれる。

文 献

- 1) Go AS, Chertow GM, Fan D, et al: Chronic kidney disease and the risks of death, cardiovascular events, and hospitalization. N Engl J Med 2004; 351: 1296-305.
- 2) Saito Y, Nakao K, Nishimura K, et al: Clinical application of atrial natriuretic polypeptide in patients with congestive heart failure: beneficial effects on left ventricular function. Circulation 1987; 76: 115-24.
- 3) Kimura K, Hirata Y, Tojo A, et al: Effects of atrial natriuretic peptide on renal arterioles: morphometric analysis using microvascular casts. Am J Physiol 1990; 259: F936-44.
- 4) Hirata Y, Ishii M, Matsuoka H, et al: Plasma concentra-

- tion of  $\alpha$ -hANP and renal responses to  $\alpha$ -hANP infusion in patients with congestive heart failure and those with chronic renal failure. *Jpn Circ J* 1988; 52: 1459-64.
- 5) Kitamura K, Kangawa K, Kawamoto M, et al: Adrenomedullin: a novel hypotensive peptide isolated from human pheochromocytoma. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 192: 553-60.
  - 6) Hayakawa H, Hirata Y, Kakoki M, et al: Role of nitric oxide-cGMP pathway in adrenomedullin-induced vasodilation in rat. *Hypertension* 1999; 33: 689-93.
  - 7) Nishimatsu H, Suzuki E, Nagata D, et al: Adrenomedullin induces endothelium-dependent vasorelaxation via the phosphatidyl inositol 3 kinase/Akt-dependent pathway in rat aorta. *Circ Res* 2001; 89: 63-70.
  - 8) Abe M, Sata M, Nishimatsu H, et al: Adrenomedullin augments collateral development in response to acute ischemia. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 306: 10-5.
  - 9) Nagaya N, Satoh T, Nishikimi T, et al: Hemodynamic, renal, and hormonal effects of adrenomedullin infusion in patients with congestive heart failure. *Circulation* 2000; 101: 498-503.
  - 10) Nishimatsu H, Hirata Y, Shindo T, et al: Role of endogenous adrenomedullin in the regulation of vascular tone and ischemic renal injury: studies on transgenic/knockout mice of adrenomedullin gene. *Circ Res* 2002; 90: 657-63.
  - 11) Kojima M, Hosoda H, Date Y, et al: Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-60.
  - 12) Nagaya N, Moriya J, Yasumura Y, et al: Effects of ghrelin administration on left ventricular function, exercise capacity, and muscle wasting in patients with chronic heart failure. *Circulation* 2004; 110: 3674-9.
  - 13) Takeda R, Nishimatsu H, Suzuki E, et al: Ghrelin improves renal function in mice with ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 113-21.