
血管壁レニン-アンジオテンシン系に 関する基礎的研究

(課題番号 03807153)

平成4年度科学研究費補助金 一般研究 (C)

研究 成 果 報 告 書

平成5年3月

研究代表者 岡村 富夫

(滋賀医科大学医学部助教授)



はじめに

従来の高血圧成因に関するレニン-アンジオテンシン系の研究では、昇圧物質であるアンジオテンシンⅡは循環血液中で生成されると考えられ、臨床では血漿レニン活性の多寡がレニン-アンジオテンシン系の指標として論じられてきた。しかし、近年、臨床的に降圧薬としての有効性が高く評価され、第一選択薬と位置づけられるようになったアンジオテンシン変換酵素阻害薬の作用機序は、循環血中のレニン-アンジオテンシン系やカリクレイン-キニン系のみでは説明できないことが明らかになってきた。さらに、我々は1腎性-1クリップあるいは2腎性-1クリップ型高血圧動物の高血圧維持期には血漿レニン活性および血漿アンジオテンシン変換酵素活性が正常域にあるにも関わらず、アンジオテンシンⅡに依存した高血圧維持機構が存在し、それが血管壁アンジオテンシン変換酵素活性上昇による血管壁レニン-アンジオテンシン系の亢進によることを見だし、その重要性を強調してきた。以後、アンジオテンシンⅡは組織局所で産生されるところの組織レニン-アンジオテンシン系、特に血管壁レニン-アンジオテンシン系の重要性が注目されるようになってきた。最近では血管壁で産生されるアンジオテンシンⅡは血管の緊張だけでなく平滑筋細胞の増殖の調節にも重要な役割を果たしていると考えられるようになった。ところで、血管壁におけるアンジオテンシンⅡの産生に関する研究は、主として内膜に存在するアンジオテンシン変換酵素や主として外膜側に存在するキモスタチン感受性アンジオテンシンⅡ産生酵素の研究を中心に行われてきたが、第一段階である血管壁におけるアンジオテンシンⅠの産生機序に関してはあまり研究されてこなかった。本研究は、まず血管壁におけるレニンの存在を、以前の研究では利用できなかったレニン抗体などを用いて生化学的ならびに組織学的方法で検討した。さらに、アンジオテンシンⅡの血管作用、特に低酸素状態における収縮増強作用について検討した。また、血管壁とは異なり血液と接することのない瞳孔括約筋における組織レニン-アンジオテンシン系の存在についても検討を加えた。

研 究 組 織

研究代表者 岡村 富夫 (滋賀医科大学医学部助教授)

研究分担者 安屋敷和秀 (滋賀医科大学医学部助手)

研 究 経 費

平成3年度 1,300千円

平成4年度 500千円

合 計 1,800千円

研究成果の要約

最初に、腎摘ラットの血液および血管組織中のレニン活性（レニン抗体で抑制されるアンジオテンシン I 生成活性）の経時変化を比較し、血液の混入ではなく血管組織に独自のレニン活性が測定されることから、血管壁レニンの存在を生化学的に明らかにした。また、正常血圧者の胃全摘術時に得られた非病的状態の胃大網動脈においてもレニン活性が存在することを明らかにした。ヒト血管において、血管内皮細胞を除去した標本では無処置の標本に比べて有意にレニン活性が低値であったことから、内皮細胞にレニンが存在することが示唆された。そこで、ヒト recombinant レニンに対する抗体を用いて、同動脈を免疫組織化学的に検索すると内皮細胞に特異的な陽性染色が得られた（論文 1）。これらの成績は生理的な状態で血管の内皮細胞にレニンが存在する可能性を示唆している。このレニンが血中から取り込まれたものか、内皮細胞で合成されたものかは結論が得られなかったが、レニン基質が血管壁に存在する事実と考え合わせると、アンジオテンシン I が血管内皮細胞で産生されると結論できる。内皮細胞は血管内腔を覆う一層の細胞であり、以前は血液の情報を平滑筋に伝えないためのバリアーと考えられた時もあったが、最近では逆に血管内で生じる物理的、化学的变化に対するセンサーと考えられるようになった。血管緊張性の調節を考えるうえでも、種々の収縮因子（エンドセリンや収縮性プロスタノイドなど）あるいは拡張因子（一酸化窒素やプロスタサイクリンなど）を産生、遊離し、能動的に平滑筋の収縮性を変化させていることが明らかになった。アンジオテンシン II もまさに血管内皮由来平滑筋収縮因子として、血管緊張性を調節している可能性が示唆された（論文 2）。

アンジオテンシン II の血管平滑筋収縮作用には、（1）平滑筋細胞を直接収縮させる機序、（2）交感神経終末に作用し、ノルアドレナリン遊離を増強させる機序、（3）血管壁で収縮性プロスタノイドを産生、遊離させる機序が関与することを我々は証明してきた。末梢血管とは異なり、脳血管におけるアンジオテンシン II による収縮は、主として収縮性プロスタノイドの産生、遊離を介する。一般に、低酸素状態になると内因性収縮物質に対する脳血管の収縮性が増すことが

知られ、実際、アンジオテンシンⅡの収縮作用も増強される。今回の研究では、その機序が同時に産生される拡張性PGの産生低下による、相対的な収縮能の上昇によることが明らかになった（論文3）。

組織レニン-アンジオテンシン系は血圧調節の観点からその重要性が認識され、脳、心臓、副腎、および血管壁の研究が盛んに行われてきた。しかし、血液以外の体液循環の場でも重要な役割を果たしている可能性がある。今回、イヌ瞳孔同括約筋にレニン、アンジオテンシン変換酵素およびアンジオテンシンⅡ受容体の存在を薬理学的に明らかにすることができた（論文4）。この成績は、この部位に組織レニン-アンジオテンシン系が存在し、房水循環に重要な役割を果たしていることを示唆している。

レニン-アンジオテンシン系の過剰な亢進を抑制する手段として、アンジオテンシン変換酵素阻害薬に加えて、経口可能なレニン阻害薬やアンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬が現在開発されている（論文5）。将来、これらの薬物の作用機序ならびに治療応用を考えると、既知のレニン-アンジオテンシン系だけでなく、血管壁をはじめとする組織レニン-アンジオテンシン系の関与に留意しなければならない。

研究発表

(1) 学会誌等

- 1) Okamura, T., Aimi, Y., Kimura, H., Murakami, K. and Toda, N.

Existence of renin in the endothelium of human artery.

Journal of Hypertension, 10: 49-53, 1992

- 2) 岡村富夫、戸田 昇

血管内皮由来収縮因子 (EDCF)

血管と内皮、2: 396-402, 1992

- 3) Yoshida, K., Okamura, T. and Toda, N.

Potentialiation by hypoxia of contractions caused by angiotensin II

in dog and monkey cerebral arteries.

Stroke, in press , 1993

- 4) Okamura, T., Wang, Y. and Toda, N.

Local generation and action of angiotensin II in dog iris

sphincter muscle.

Experimental Eye Research, 55: 563-568, 1992

(2) 出版物

- 1) 岡村富夫、戸田 昇

アンジオテンシンアンタゴニスト

松尾寿之、鹿取 信 監修「キニンとアンジオテンシン」

講談社、印刷中