

# 食塩感受性高血圧と腎カリクレインーキニン系

## —食塩の過剰摂取で高血圧になる？ その仕組みと防御装置—

鹿取 信

北里大学名誉教授

### 1. 高血圧発症と食べ物、食塩

「食塩を過剰に摂取すると高血圧になる」ことはよく知られている。実際、32 カ国、50 グループで調べた「INTERSALT」の研究結果は、24 時間尿中ナトリウム量、肥満度、アルコール摂取量が血圧上昇と関連し、尿中カリウム量が負の相関を示している。こうした研究を受けて、たとえば「DASH」(The Dietary Approaches to Stop Hypertension)の研究では、果物、野菜、低脂肪乳製品、穀物、鶏肉、ナッツなどを薦め、赤味の肉や砂糖の入った飲料水は少量にすることを薦めているが、肝心の食塩に関しては、食塩感受性対象者を特定できないために、一般の人が一様に制限することとした。

### 2. 食塩感受性対象者

食塩感受性高血圧はまだ医学会では明確に定義されていない。米国の Weinberger のグループは、前日に生理的食塩水、3 リットル(NaCl 18 g)を静脈内に点滴注射し、翌日、低ナトリウム食(約 6g)に加えて利尿剤を投与し、血圧が、10 mmHg 以上低下した人を「**食塩感受性**」とし、血圧の低下がそれ以内の人は「**食塩抵抗性**」と定義した。この結果、食塩感受性は正常血圧の白人の約 26% に過ぎなかった。一方、食塩抵抗性は 58% であった。高血圧患者の食塩感受性は 2 倍の 51% であり、食塩抵抗性患者は 33% であった。興味のあることに黒人高血圧患者では 73% が食塩感受性であった。

### 3. 陸生動物の人間は水・NaCl を出来るだけ保持する必要がある。

生命は古代の海で生まれた。現代の海の浸透圧が昔よ

り高いので、海水魚は脱水になり、それと戦うために、大量の海水を飲み、NaCl などイオンを鰓で排泄している。淡水魚になると、体液の浸透圧濃度の方が高いので、水分過剰と戦うため、鰓や腸管で NaCl を吸収する。陸上に上がった我々人間は、乾燥環境に対抗するために、水と NaCl を出来るだけ保持しなければならない。従って、海水魚に比べ、淡水魚、陸生動物になるに従って、腎臓の尿細管の水・ナトリウムの吸収部分が発達し長くなっている。

### 4. 腎臓は排泄器官であるが、NaCl・水については吸収器官？

腎臓の細かい構造を調べると、糸球体は輸入細動脈から血液を受け、枝分かれした毛細管を通り、この間にたんぱく質以外の物質のすべてをボーマン氏嚢にろ過し、残りの血液は輸出細動脈から出て行く。この様子はビデオ映像でお見せする。糸球体で濾過された NaCl は糸球体に続く近位尿細管で 95% が吸収され、残りの 5% が集合尿細管で吸収される。糸球体濾過率が少ないときには、輸入細動脈を拡張させるなどのフィードバック機構がある(尿細管糸球体フィードバック機構)。

以上から分かるように、陸上に上がった人間はなるべく多くの水・NaCl を吸収し保持する宿命を持つ。従ってもし過剰の食塩を摂取すれば当然、遠位にある集合尿細管で吸収され体内に貯留されてしまう。果たしてそれに対する防御機構は備わっているのだろうか？

### 5. 腎カリクレインーキニン系とは？

本日のキーワードは「カリクレイン」である。この物質は、

1928年ドイツで発見された。ヒトの尿を麻酔犬の静脈に注射すると、犬の血圧が下降した。この血圧下降物質は膵臓由来と考えると、ギリシャ語の膵臓を意味する「カリクレアス」から、カリクレイン (kallikrein) と命名された。しかしこの物質は酵素であり、血液中の基質に働いて、活性物質のキニン (kinin) を遊離することがわかった。キニンの代表物質はブラジキニン (bradykinin) (以下 BK とする) と呼ばれる。

カリクレイン-キニン系は図1のように、レニン-アンギオテンシン系に似ている。酵素のカリクレインは2つあり、血漿中にある血漿カリクレインと、唾液腺、膵臓などにある組織カリクレインである。腎臓のカリクレインは組織カリクレインの一種である。基質のキミノゲンも高分子、低分子の二種類あり、腎カリクレインは低分子キミノゲンからカリジ

ンを産生する。カリジンは、9個のアミノ酸からなるブラジキニンのN端にリジンがついたものである(これらを総称して「キニン」と呼ぶ)。この活性物質は直ちに分解酵素のキニナーゼによって分解される。腎尿細管のキニナーゼは血漿中のそれとは全く異なり、アンギオテンシン変換酵素阻害薬では阻害されない。

6. 「腎カリクレイン」は、大部分の NaCl が近位尿細管で吸収された後にある「接合尿細管細胞」から分泌される。

腎臓のカリクレインは図2に示すように、95%のNaClが吸収された後の接合尿細管細胞から分泌される。隣にある皮質集合管主細胞からは基質の低分子キミノゲンが分泌される。従って、集合管の始まりで直ちにキニンが産生され、皮質集合管に流れ込む。強力な利尿薬であるフロセミド(ヘンレの尿細管上行脚のNa<sup>+</sup>/2Cl<sup>-</sup>/K<sup>+</sup>共輸送体を阻害してNaCl、K<sup>+</sup>の吸収を抑制し利尿を促す)の利尿作用のうち、初期部分の尿量、ナトリウム、クロライドの排泄は、腎カリクレイン-キニン系に依存している。このことから腎カリクレインの分泌が「近位尿細管より後」の極めて重要な位置にあることが示される。

腎カリクレイン・キミノゲンが分泌される細胞より遠位の集合管にわたってカリクレイン-キニン系のすべての要素、即ち、キニンのBK-B<sub>2</sub>受容体、キニン分解酵素、カリクレイン阻害物質が分布する。従って集合管部分には独立した組織カリクレイン-キニン系が存在する。

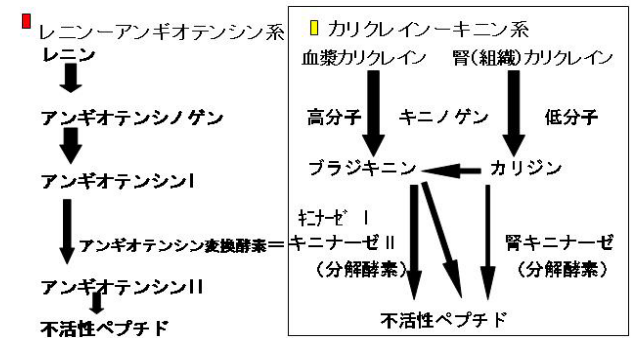
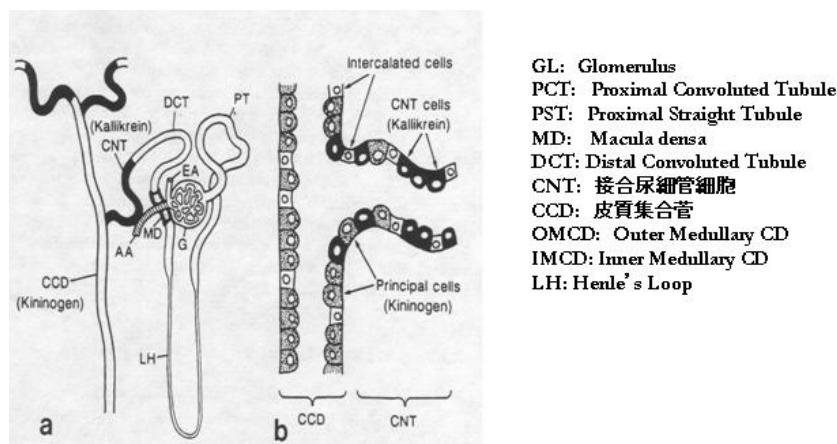


図1. カリクレイン-キニン系とレニン-アンギオテンシン系



(Figuroa CD, et al. Histochemistry, 1988; 89: 437)

図2. 腎カリクレインの分泌細胞-ナトリウム再吸収後の位置

## 7. 2つの「腎キニン分解酵素」は血漿キニン分解酵素と全く異なる。

産生されたキニンは直ちに分解酵素のキニナーゼによって分解される。腎臓・尿のキニナーゼは血漿中のキニナーゼと全く別の酵素である。血漿中のキニナーゼはキニナーゼ I 及び II であり、キニナーゼ II はアンジオテンシン I 変換酵素 (ACE) と同一である。それに対して、尿のキニナーゼは以前から報告されている neutral endopeptidase (NEP) と、我々が新たに報告した carboxypeptidase Y-like exopeptidase (CPY) である。CPY はイースト菌の酵素と同定されたが、ラット尿が少量で全構造の決定が不能であったために、仮に、CPY と呼ぶことにした。図 3 のように、尿中のブラジキニンの分解経路は血漿の分解経路と全く異なる。血漿では、キニナーゼ I 及び II によって図 3 のように分解されるが、尿中では主として CPY により、また NEP によってブラジキニンが不活化される。

我々はこれらの尿キニナーゼに対する新しい選択的阻害薬を報告した。ebelactone B (*Actinomyces* 培養液より分離) 及び poststatin (*Streptomyces* の培養液より分離) である。ebelactone B は尿中でのブラジキニンの分解を 60% 以上阻害するが、血漿での分解は全く抑制しない。逆に ACE 阻害薬の captopril は血漿中の分解を 50% 阻害するが、尿中のキニン分解はほとんど阻害しない。poststatin も ebelactone B と同様である。これらの物質はいずれも初めは梅沢・青柳先生のグループより分離・報告されたものである。

## 8. 腎カリクレインーキニン系が働かないラットは食塩に感受性が高い。

組織カリクレインの knockout マウス、ブラジキニン B<sub>2</sub> 受容体の knockout マウスが報告されているが、いずれも高血圧にはならない。しかし食塩感受性が高い。我々は基質のキニノゲンを先天的に欠損したラットを用いて以下の研究を行った。このラットは最初にベルギーのカトリック大学で血液凝固不良として報告されたものであるが、我々のグループは Brown-Norway Katholiek (BN-Ka) ラットと命名した。同じ系統の正常ラットを我々の動物施設で飼育していたので Brown-Norway Kitasato (BN-Ki) ラットと命名した。欠損 BN-Ka ラットの肝臓では正常にキニノゲンは作られているが、高分子キニノゲン、低分子キニノゲンの共

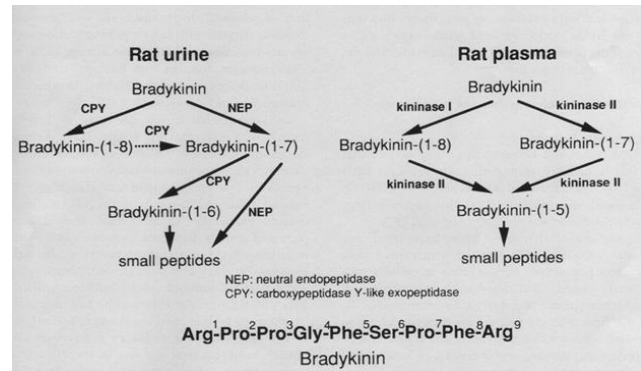


図 3. 尿中のブラジキニンの分解は血漿中における分解と全く異なる

通部分の Ala<sup>163</sup> が Threonine に point mutation を起こしているために、血中に遊離されず、流血中の高分子・低分子キニノゲンが共に欠損し、その結果尿中にキニンは検出されない。

欠損 BN-Ka ラットの血圧は正常であるが、食塩に対する感受性が高い。図 4 のように、正常ラットでは 4% 以上の食塩を食餌に加えないと血圧は上昇しないが、欠損 BN-Ka ラットは 2% の食塩負荷で血圧が上昇する。図 4 の右の図は 2% 食塩負荷を 4 週間続けたものである。正常の BN-Ki ラットはほとんど血圧の上昇はないが、欠損 BN-Ka ラットは 170 mmHg 近くまで血圧が上昇する。

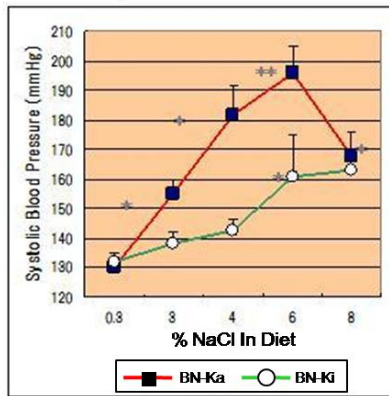
## 9. 吸収されたナトリウムは細胞内に入る。

生理的食塩水の 2 倍の濃度 (0.3 M) の食塩水を静脈内に注射すると、欠損 BN-Ka ラットの血清のナトリウム値はほとんど上昇しないが、赤血球や脳脊髄液中のナトリウム濃度が有意に上昇する。正常 BN-Ki ラットはいずれも上昇しない。SD ラットの食餌に 8% 食塩を負荷すると、赤血球以外にも大動脈壁のナトリウム量が増大する。この増大は、腎カリクレイン分泌を増加させると抑制され、これに、さらに BK-B<sub>2</sub> 受容体拮抗薬を投与しておくと、再びナトリウム貯留が起こる。このことは腎カリクレインーキニン系の機能低下で赤血球や大動脈壁にナトリウム貯留が起こることを示している。

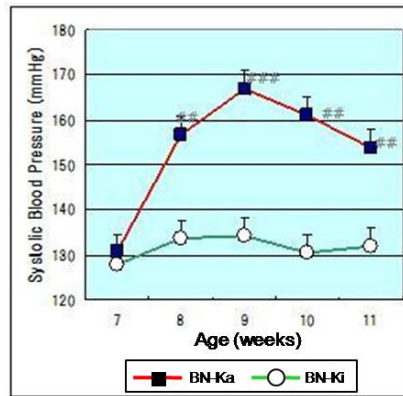
## 10. 過剰ナトリウム摂取により動脈の昇圧物質に対する感受性が高くなる。

0.15 M の生理的食塩水を静脈内に 4 日間持続注射し

BP increase by increased NaCl conc. in Diet



2% NaCl in Diet



\*P<0.05, \*\*P<0.01 vs 0.3% NaCl, #P<0.05, ##P<0.01, ###P<0.001 BN-Ka vs BN-Ki

(Majima M, et al., : Hypertension, 1993;22: 705).

図4. Mutant BN-Ka rats は食塩感受性が高い

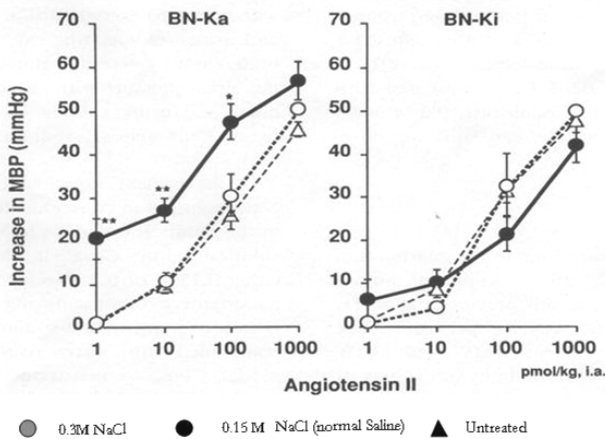


図5. 血圧に対するアンギオテンシンIIの用量反応曲線

でも、欠損 BN-Ka ラットのアンギオテンシンの血圧上昇に対する感受性は増加しないが、2 倍濃い 0.3 M 食塩水を静脈内に持続注射すると図5 (左) のようにアンギオテンシンに対する感受性が 30~100 倍近く増大する。正常 BN-Ki ラットではこの感受性増大はない。このことはナトリウム貯留によって動脈が昇圧物質に敏感に反応して収縮することを示している。また、昇圧物質の血中の大幅な増大がなくても、血圧が上昇することを示している。

#### 11. 高血圧患者の尿カリクレイン排泄量は低いのか？

それでは、一体、高血圧患者の尿中カリクレインの排泄量は低いのであろうか？ 本態性高血圧患者の尿カリクレイン量は正常血圧者よりも低いと報告された(図6, 左上

参照)。これは黒人でも同様であった。しかし正常血圧の黒人の値が、白人高血圧患者のそれとほぼ同じであったために、人種差による可能性が出てこの結論は混乱するに至った。

その後の臨床実験において、37 名の対象者を食塩感受性と抵抗性の 2 グループに分けて尿カリクレインを測ると、食塩感受性患者の尿カリクレイン値は有意に低かった。また尿カリクレイン値の高、正常、低の 3 群に分けて、300 mmol/day の食塩を负荷すると、尿カリクレイン低値の群の血圧は上昇したが、正常群は有意に変化せず、高値群は却って下降傾向にあった。

黒人の尿中ナトリウム量は白人と変わらないが、尿中カリウム量は有意に低い(図6左下)。図6右のように、24 人の黒人に NaCl(15 mmol/day)、K<sup>+</sup>(30 mmol/day)を与え、NaCl を 250 mmol/day に増加すると、血圧が上昇するが、K<sup>+</sup> を 70 mmol/day に増加すると、増大した血圧はやや減少するが、K<sup>+</sup> を 30 mmol/day に戻すと再び血圧は上昇する。K<sup>+</sup> を 70 mmol/day に保つと血圧は上昇しない。K<sup>+</sup> を 120 mmol/day に増加させると、Na<sup>+</sup> 250 mmol/day でも血圧上昇はなくなる。このことはナトリウム増量でも必要量のカリウム摂取があれば血圧が上昇しないことを示している。

#### 12. 120 万人の米国ユタ州の調査からの仮説

米国の Williams のグループはユタ州の 120 万人の住民及び 14 万人の死亡診断書の調査から、次の仮説を提

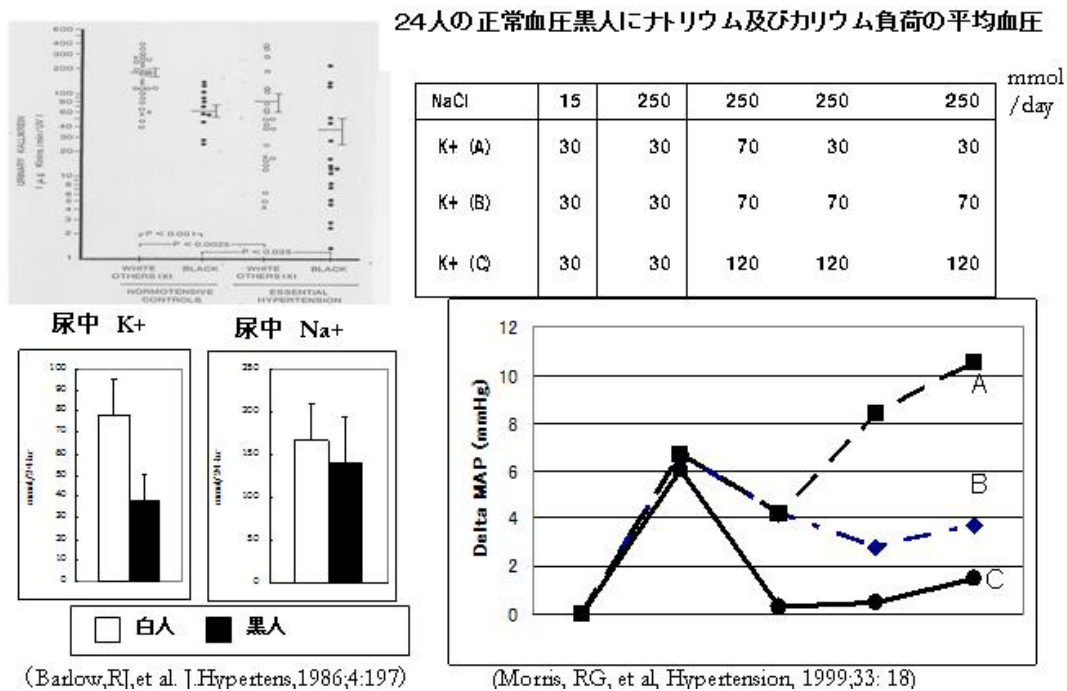


図6. 黒人はカリウム不足で高血圧になりやすい

案した。即ち、両親の尿カリクレインが共に高値の子供(20%)の高血圧の危険性は低いが、両親のそれが共に低値の子供(30%)の高血圧の危険性は高い。どちらかの親の尿カリクレイン量が低い残りの50%はカリウム摂取が多いと高血圧の危険が少ないが、カリウム摂取量が少ないと高血圧の危険が高い。

### 13. カリウム(或いはATP感受性カリウム・チャンネル阻害薬)による腎カリクレイン分泌促進作用

それではカリウムは何故ナトリウムによる血圧上昇を抑制するのだろうか？ ラットにNaCl(135 mM)からNaCl(67.5 mM)+KCl(67.5 mM)の溶液に変えてカリウム量を多くして、静脈内に注射すると、尿量、尿中のナトリウム量、カリウム量、クロライド量の増加に加えて、尿カリクレイン量が増加する。

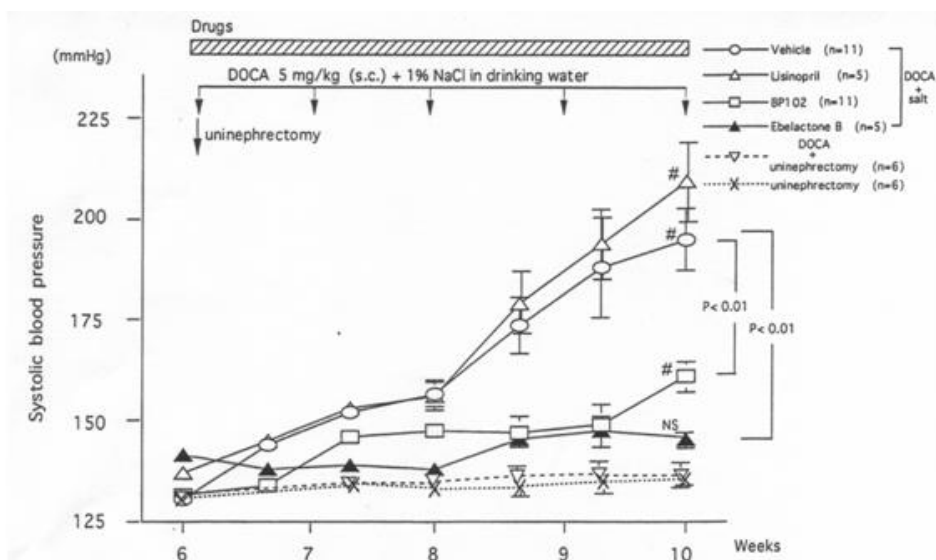
さらにスライスした腎皮質の表面灌流液中にカリウムを加えると、用量に依存して腎カリクレイン量が増大する。カリウムはATP感受性カリウム・チャンネルを阻害して作用する可能性が高い。

Glibenclamide(グリベンクラミド)は糖尿病の患者さんに用いる薬であるが、これは膵臓のATP感受性カリウム・チ

ヤネルを阻害して膵臓からインシュリンを分泌する。腎臓スライスでも、この薬は同様にATP感受性カリウム・チャンネルを阻害して腎カリクレインを用量に依存して分泌させる。さらに利尿薬として開発されたU37833Aという薬は膵臓には働かず、腎臓のATP感受性カリウム・チャンネルを阻害して前者の1,000分の1の量で腎カリクレインを分泌させる。従って、カリウムの降圧作用は腎カリクレインを分泌させ、産生したキニンによりナトリウム吸収を抑制する結果であるといえる。

### 14. 腎カリクレインーキニン系を強めると高血圧は予防できるか？—カリウム及びATP感受性カリウム・チャンネル阻害薬、または尿キナーゼ阻害薬の高血圧抑制作用。

8%食塩を負荷して高血圧を起こしたラットに、上述のATP感受性カリウム・チャンネル阻害薬を投与すると、尿中のナトリウムと尿カリクレインが増加すると共に、高血圧が解消する。この変化は、予めブラジキニン受容体拮抗薬を投与しておく、尿ナトリウム量が減少して再び高血圧となる。従ってこの効果は腎カリクレインーキニン系によることを示す。



(Ito H, *et al.* Brit J. Pharmacol, 1999; 126: 613)

図7. Ebelactone B による DOCA-Salt Hypertension の抑制

片方の腎臓を摘出し、毎週 deoxycorticosterone acetate (DOCA) 5 mg/kg を皮下注射し、飲料水に 1% 食塩を加えて飲ませると高血圧が起こるが、これは典型的なラットの高血圧モデルである(図7)。ACE 阻害薬のリジノプリルを投与しても高血圧を抑制しないが、CPY 阻害薬の ebelactone B を続けて投与すると、血圧の上昇はない。neutral endopeptidase の阻害薬の BP102 を投与するとやはり有意の抑制が起こる。食塩を与えない対照群では血圧の上昇はない。このように、ebelactone B や neutral endopeptidase 阻害薬を投与して集合尿管・尿中のキニン分解を阻止すると、集合管内のキニンが増量し、ナトリウムの吸収を阻止し、排泄を促進して、高血圧を抑制することが出来る。

## 15. まとめ

以上をまとめると、陸生動物である人間は、乾燥環境に対して腎臓で出来る限りナトリウムと水を保持せねばならない。従ってナトリウムを過剰に摂取すれば、当然、体内にナトリウム貯留が起こる。体内では特に赤血球、大動脈壁の細胞や脳脊髄液内に貯留する。動脈壁に貯留したナトリウムにより細動脈の昇圧性物質への感受性が高まり高血圧になる。腎臓では、近位尿管で95%のナトリウム吸収が終わったあとの絶妙な位置にある接合尿管細胞から腎カリクレインが、隣の集合尿管主細胞から、その

基質の低分子キニンゲンが分泌されて直ちに活性物質のキニンが産生される。キニンはBK-B<sub>2</sub>受容体を介して集合尿管のナトリウム再吸収を抑制する。従って「ナトリウム過剰摂取の防御装置」と考えられる。集合尿管・尿のキニンの分解経路は血液のそれと全く異なり、CPY と NEP で、これらに対する阻害薬 ebelactone B 及び postostatin が発見された。これらの投与により実験的高血圧は抑制される。本態性高血圧患者の尿カリクレイン量は正常人より低値であると報告された。黒人でも高血圧患者の尿カリクレイン排泄量は正常血圧者のそれより低い、後者は白人高血圧患者のそれと変わらない。黒人の尿カリクレイン量が全体として低いことは、カリウム摂取量が低いことと関係している可能性がある。カリウム及びATP感受性カリウム・チャンネル阻害薬を投与し腎カリクレイン分泌を促進するか、尿管のキニンの分解を抑制すると実験的高血圧発症が抑制される。

なおこの研究は研究者が少ないこともあって、一般に受け入れられておらず、まだ仮設の段階であることをご理解ください。

## 参考文献

- 1) The renal kallikrein-kinin system: Its role as a safety valve for excess sodium intake, and its attenuation as a possible etiologic factor in salt-sensitive hypertension.

Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences, 2003; 40: 43-115.

- 2) A novel category of anti-hypertensive drugs for treating salt-sensitive hypertension on the basis of a new concept of its development. Pharmaceuticals, 2009; 2: 1-59. 他

#### 講演者略歴

鹿取 信(かとり まこと)、1931年生まれ。

1957年東京医科歯科大学医学部卒業。同大学大学院内科系修了。同大学医学部薬理学助手。1963-67年、米国 Western -Reserve 大学医学部生理学教室、英国 CIBA 研究所の客員研究員。1972年北里大学医学部教授(薬

理学担当)。1996年同大学を定年退職。同大学名誉教授。

#### 研究領域

カリクレインーキニン系、プロスタグランジン系、炎症、血小板、微小循環、食塩感受性高血圧発症機序。

#### 著書

キニンとその周辺、鈴木友二、鹿取信、1972。プロスタグランジンー最近の研究の進歩、鹿取信、山本尚三、佐藤和雄、阿部圭志、1987。その他多数。研究論文多数。ベルツ賞。