

2012. 10. 4

## 最近注目のアルドステロン関連高血圧

# アルドステロン拮抗薬が第4選択降圧剤として推奨される根拠

レニン・アルドステロン(RA)系抑制薬やCa拮抗薬を使用してもコントロールできない高血圧では、降圧利尿薬の少量投与が有効である。それでも治療抵抗性を示す場合、2009年高血圧治療ガイドラインにはないが4剤目としてアルドステロン拮抗薬を用いることが海外を中心に推奨されている。このことは、日経メディカルでも2年前に、手に負えない高血圧Vol. 2で「治療抵抗性高血圧に『アルドステロン拮抗薬』」というタイトルで取り上げられている。今回は、アルドステロン関連高血圧の機序に関する次の論文を紹介する。

Amy McCurley et al.

Direct regulation of blood pressure by smooth muscle cell mineralocorticoid receptors

Nat. Med. 2012 [Epub ahead of print]

### ■アルドステロン拮抗薬の降圧作用

アルドステロンは、腎集合管のミネラルコルチコイド受容体(MR)に作用しNa<sup>+</sup>の再吸収とK<sup>+</sup>の排泄を刺激する。この作用を阻害するアルドステロン拮抗薬では、腎集合管におけるNa<sup>+</sup>再吸収を抑制することが血圧降下作用のメカニズムと考えられていた。

ところが、アルドステロン拮抗薬(エプレレノン)による血圧降下作用の検討を行った2つの臨床研究で、血圧降下に関するエプレレノンのresponderとnon-responderで腎作用のマーカーとして血漿K<sup>+</sup>上昇作用を比較すると両者に違いがなかった(J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89:2736–2740)。このことから、アルドステロンの血圧降下作用は腎集合管に対する作用とは別のメカニズムで起こっている可能性が示唆される。

### ■アルドステロンの血管平滑筋直接作用

本論文でMcCurleyらは、血管平滑筋のMR(SMC-MR)を特異的に欠損させたKOマウスを作成し、アルドステロンの血管直接作用の関与を検討している。マウスは、3~4ヶ月では成熟(adult)マウス、8ヶ月以上では加齢(aged)マウスと考えるが、図1Aに示すように成熟マウスの時期には野生型マウスとSMC-MR KOマウスで血圧に有意差はないが、加齢マウスになるとSMC-MR KOマウスで血圧が有意に低下する。すなわち、血管平滑筋のMRが加齢による血圧上昇に関与すること

とが示唆される。

図1Bでは、9カ月齢以上の加齢マウスで腎作用マーカーとして低Na<sup>+</sup>食投与後の尿中へのNa<sup>+</sup>排泄を比較したが両マウスで違いはなく、野生型マウスとSMC-MR KOマウスでは腎機能に違いがないことが確認される。

図1Cでは、抵抗血管の筋原性緊張myogenic toneを比べているが、SMC-MR KOマウスで有意に低く、血圧の違いが血管に対する直接作用によることが示唆される。

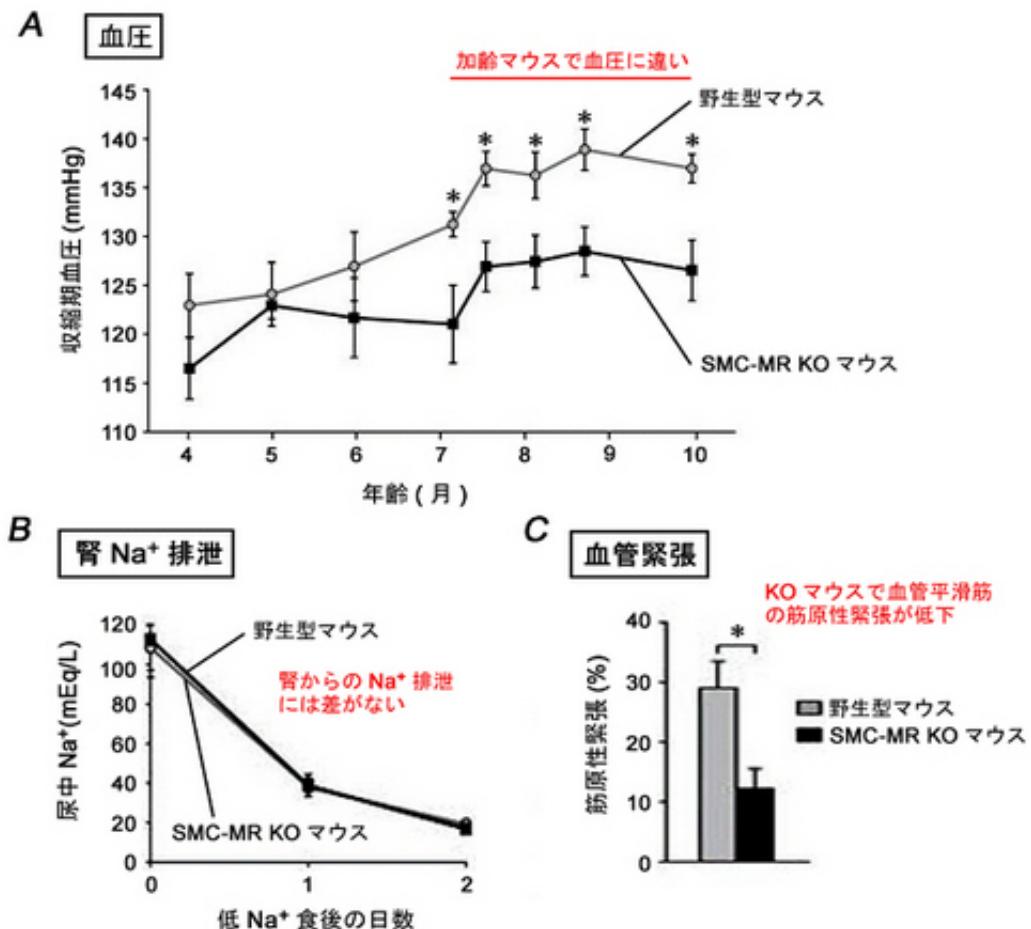


図1 野生型・SMC-MR KOマウスの血圧、腎Na<sup>+</sup>排泄、血管緊張の違い

A; 収縮期血圧は、加齢のSMC-KOマウスで有意に低い。\*P<0.05

B; 低Na<sup>+</sup>食投与後の腎臓からのNa<sup>+</sup>排泄には、野生型マウスとSMC-MR KOマウスで有意差がない。

C; 抵抗血管における筋原性緊張はSMC-MR KOマウスで有意に低い。\*P<0.05

## ■血管平滑筋作用のメカニズム

それでは、SMC-KOマウスで筋原性緊張が低下するメカニズムはなんだろう？ 抵抗血管の筋原性緊張の制御には複数の経路が関わっているが、その中の1つにL型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルを介するCa<sup>2+</sup>流入による収縮作用と大コンダクタンスCa<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネルを介する過分極による

弛緩作用の拮抗作用がある。McCurleyらは、これらに関係するイオンチャネルのmRNA発現を調べているが、L型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルをコードするCaV1.2だけがSMC-MR KOマウスで有意に低下していた(図2A)。血管平滑筋では、CaV1.2発現は活性酸素によって増強されることが知られている(J. Vasc. Res. 2011;48:67–78)。活性酸素の産生は、コントロール・アンジオテンシンII投与後いずれでもSMC-MR KOマウスで有意に低かった(図2B)。

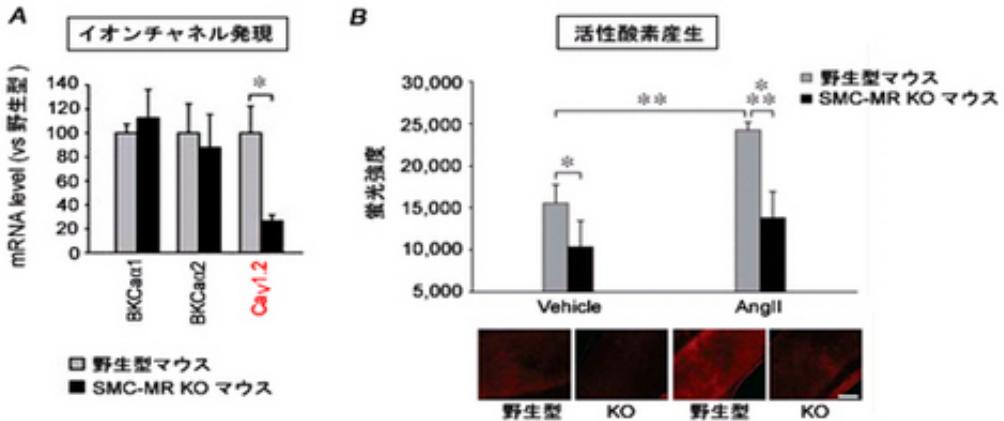


図2 野生型・SMC-MR KOマウスのイオンチャネル発現・活性酸素産生の違い

A; 血管平滑筋の弛緩に関わるイオンチャネルの中では、L型Ca<sup>2+</sup>チャネルをコードするCaV1.2だけがSMC-MR KOマウスでmRNA発現が減少。BKCa:大コンダクタンスCa<sup>2+</sup>活性化K<sup>+</sup>チャネル。

\*:P<0.05

B; SMC-MR KOマウスで、コントロール状態で活性酸素産生が低下。AngII投与により、両マウスとも活性酸素産生が増加するが、その程度はSMC-MR KOマウスで有意に少ない。\*:P<0.05, \*\*:P<0.01. \*\*\*:P<0.001

ステロイドホルモンであるアルドステロンは、古典的作用としては図3左側に示すように細胞質にあるMRに結合し、アルドステロン-MR複合体が核内に移行し、遺伝子転写を制御する。これを「ゲノム作用」と呼ぶ。血管平滑筋では、このゲノム作用に加えて核外に限局した経路でNADPH oxidase (NOX)を活性化し活性酸素を産生する作用がある。この作用を、「非ゲノム作用」と呼び(図3右側)、全体として図3のようなschemeが提唱される。このschemeの中で太い黒矢印で示すように、アルドステロンによる血圧上昇は、非ゲノム経路を介してNOXから産生された活性酸素がCaV1.2転写を活性化し、筋原性血管の平滑筋収縮を刺激したことによると考えられる。

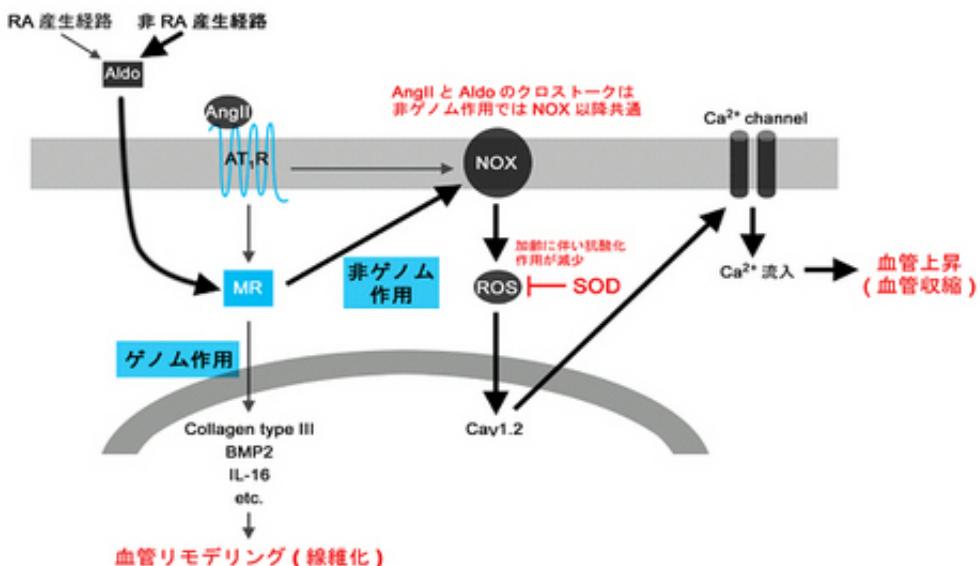


図3. SMC-MRIによる血管収縮作用

Aldo;アルドステロン、AngII;アンジオテンシンII、AT1R;1型アンジオテンシンII受容体、MR;ミネラルコロチコイド受容体、NOX;NADPH oxidase、ROS;活性酸素種、SOD;superoxide dismutase

### ■アルドステロン拮抗薬がRA系抑制薬にプラスαの降圧作用を示す理由

以上の結果をもとに、RA系抑制薬に加えてアルドステロン拮抗薬が第4選択薬として推奨される理屈を考えてみたい。

ゲノム作用にも非ゲノム作用にも、アンジオテンシンーアルドステロン間にクロストークがある(図3)。非ゲノム作用のクロストークは受容体後のNOXから共通となるので、AT1Rより上流で抑制してもMRを介するシグナルはNOXに入る。また、アルドステロンの良く知られたRA系最終段階としての产生経路はRA系抑制薬でブロックできる。これに加えて、ターゲット組織自身で產生される非RA产生経路があることも最近分かっており、こちらの产生経路はRA系抑制薬ではブロックできない。

以上のRA系抑制薬でブロックされない血圧上昇経路が、アルドステロン拮抗薬を投与することにより初めてブロックされ、相加的な降圧効果をもたらすと考えられる。

### ■高齢者高血圧に関する考察

本論文では、アルドステロンが関連する高血圧が、図1Aに示したように加齢マウスで特に強く見られるが、これに関する説明が一切ない。そこで、既報から得られる情報と併せて筆者なりに考察してみたい。

細胞には酸化ストレスから自分自身を守る抗酸化作用があり、特にSOD(superoxide dismutase)が重要である。SODは加齢とともに発現が低下することが知られている(Exp. Gerontol.)。

2003;38:291–297)。そこで、若いマウスではアルドステロンにより活性酸素が産生されても、抗酸化酵素SODによりこの作用をある程度相殺することができるが、加齢マウスではSODの発現が減っているので酸化ストレスを打ち消すことができず、高血圧を発症しやすいのかもしれない(図3中央SOD)。

高齢者高血圧は、弾性血管の動脈硬化による収縮期高血圧が主体と考えがちであり、Ca拮抗薬やサイアザイド系利尿薬を投与することが多いと思うが、本論文から抵抗血管における神経液性因子の関与も無視できないようである。マウスでは基本的に動脈硬化というものではなく、ヒト高齢者特有の収縮期高血圧という概念が存在しない。このようなマウスで抵抗血管における神経体液性因子の関与がクローズアップされたことから、ヒトでも動脈硬化に隠れて抵抗血管の神経体液性因子の関与がベースにある可能性がある。

## ■参考文献

- ・Distinguishing the Antihypertensive and Electrolyte Effects of eplerenone  
J. Clin. Endocrinol. Metab. 2004;89:2736–2740
- ・Angiotensin II Upregulates CaV1.2 Protein Expression in Cultured Arteries via Endothelial H2O2 Production  
J. Vasc. Res. 2011;48:67–78
- ・Dietary vitamin E and physical exercise: II. Antioxidant status and lipofuscin-like substances in aging rat heart.  
Exp. Gerontol. 2003;38:291–297

日経BP社

© 2006-2012 Nikkei Business Publications, Inc. All Rights Reserved.