

# 腎レニン細胞の恒常性維持機構と過活性化による輸入細動脈肥厚



新潟大学医歯学総合病院 腎・膠原病内科  
助教 渡辺博文

## はじめに

日本の末期腎不全患者数は34万人を超え、慢性腎臓病は成人の5～8人に1人が該当する疾患である。近年、新規透析導入患者における慢性腎臓病の原因として、腎硬化症の割合が増加している(図1)。腎硬化症は高血圧や加齢が関連する腎疾患であり、腎臓の細動脈に硬化性変化が起こり、血流が低下することで腎障害をきたす<sup>1)</sup>。また、他の様々な腎臓病においても、糸球体虚血や糸球体硬化など、腎硬化症に類似した病態が進行することが知られており、腎硬化症・腎硬化症的病態への注目が集まっている。近年、各種の慢性腎臓病に対して疾患特異的な治療が開発されてきている一方で、腎硬化症や腎硬化症的な病態への特異的な治療法はいまだに確立していない。現時点では、高血圧管理が腎硬化症の治療の中心と位置付けられている。

腎硬化症の増加は高齢化の影響が大きいと考えられていたが、新潟大学若杉らの研究により、高齢化のみでは説明できない要因の関与も示されて

いる<sup>2)</sup>。筆者らは近年、腎臓におけるレニン細胞の機能や制御機構に関する研究を進めており、レニン細胞が、腎硬化症および腎硬化症的病態の理解、さらにはその克服に向けた新たな鍵となり得るのではないかと考え、本稿を執筆する。

## レニン-アンジオテンシン系とレニン細胞

腎臓は体液量および血圧の恒常性を維持する中心的臓器であり、その調節機構の代表がレニン-アンジオテンシン(RA)系である。RA系が適切に機能することで、全身および腎局所の組織灌流が維持されている。このRA系の起点かつ律速段階を担う中核的細胞がレニン細胞である<sup>3)</sup>。レニン細胞は、腎輸入細動脈の糸球体流入部に位置する傍糸球体領域に存在し、血圧および体液の恒常性の維持に重要な役割を果たしている(図2)。腎臓全体に占めるレニン細胞の割合は約0.01%と極めて少なく、特殊な形質を有する細胞である。腎臓の発生・発達初期には、輸入細動脈やメサンギウム領域などに多数のレニン前駆細胞が存在す

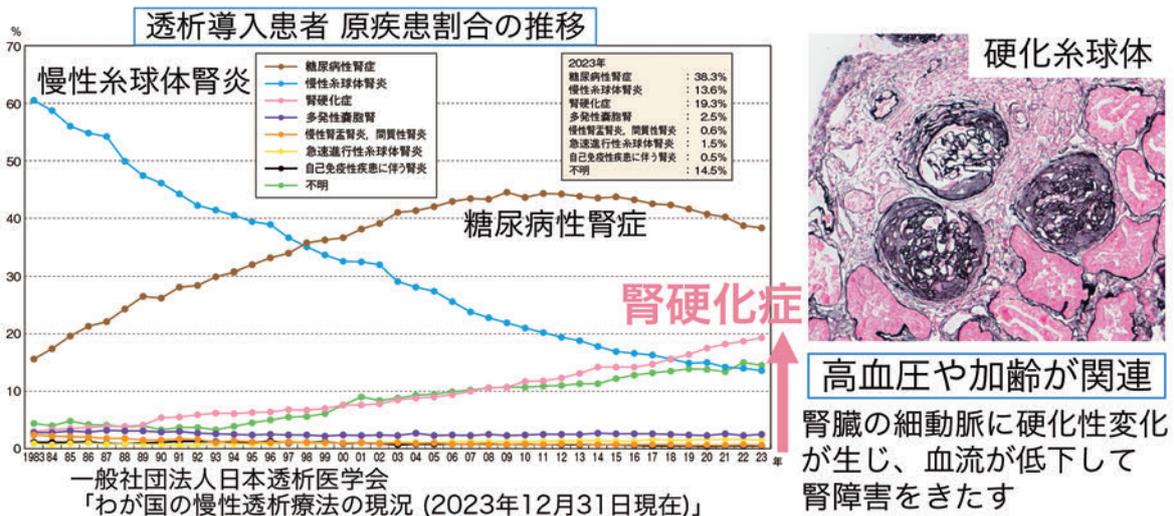


図1 透析導入の原因として腎硬化症的病態が増加

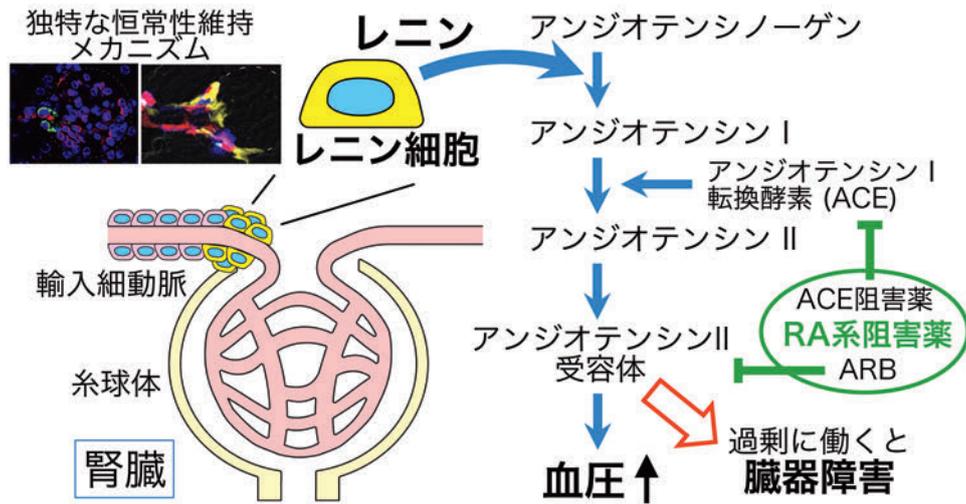


図2 レニン細胞とレニン-アンジオテンシン (RA) 系による恒常性維持

る。しかし、腎発生が完了し成熟腎となると、レニンを発現する細胞は傍糸球体領域に局限する。レニン細胞は腎臓内の割合が特に低いため、これまでは詳細な解析は困難であった。しかし近年、研究技術の進歩に伴い、レニン細胞の分子生物学的研究が行われてきている。

脱水や細胞外液量の低下などの状態においては、レニン細胞はレニンの合成・分泌を亢進させ、アンジオテンシン II 産生を介して血圧および体液バランスの回復を導く。さらに、マウスを用いた実験では、重度の低血圧など、恒常性が著しく障害された条件下において、レニンを産生する細胞数自体が増加することが報告されている。この現象は、発生・発達過程で一度レニンを発現していたものの、成熟後にはレニン発現を停止した細胞が、表現型を転換することでレニン産生能を再獲得することによる<sup>4)</sup>。このようなレニン細胞の可塑性は、単なるホルモン分泌調節にとどまらず、腎血管構造の維持やリモデリング、さらには慢性腎臓病や高血圧の病態形成にも深く関与している可能性が示唆されている。

### レニン細胞に対する制御機構

体液および血圧の恒常性を維持するため、レニン細胞は複数の入力経路による制御を受けている。これまでに、① 圧受容器における腎灌流圧の低下、② 遠位尿細管緻密斑 (マクラデンサ) における NaCl 濃度の低下、③  $\beta$  アドレナリン受容体刺激、がレニン分泌を促進する主要な刺激因

子として報告されている。

筆者らはこれまでに、レニン細胞を制御する圧受容器に着目した研究を行ってきた。腎臓における圧受容器の存在自体は1957年に報告されており<sup>5)</sup>、腎灌流圧の変化がレニン分泌を調節し、血圧恒常性の維持に寄与することは古くから知られていた。しかしながら、灌流圧変化がどのようにレニン遺伝子の発現制御へと結びつくのか、その分子生物学的機構は長らく不明であった。筆者らは、左右の腎臓でそれぞれ高灌流圧および低灌流圧を生じさせるマウス手術モデルや、培養細胞に対して直接的に圧力や機械的刺激を付加する *in vitro* 実験系を使用し、灌流圧変化に伴う遺伝子発現制御機構の解析を行った。その結果、レニン細胞では、灌流圧の変化が細胞外マトリックスからインテグリン  $\beta 1$  を介して細胞骨格に伝わり、核膜直下のラミン A/C に伝達され、ラミンが DNA やヒストンに直接作用しクロマチン構造を変化させることで、遺伝子発現制御が行われていることが示された (図3)。これにより、レニン細胞自体が圧受容器として機能する細胞であり、灌流圧変化を核内クロマチン構造へと直接変換することで、レニン発現および血圧恒常性維持を担っていることが明らかとなった<sup>6)</sup>。

一方、レニン細胞に対する抑制性制御として、アンジオテンシン II による負のフィードバック機構が知られている。アンジオテンシン II は  $AT_1$  受容体を介して血圧を上昇させる一方、レニン細胞のレニンの発現および分泌を抑制する作用

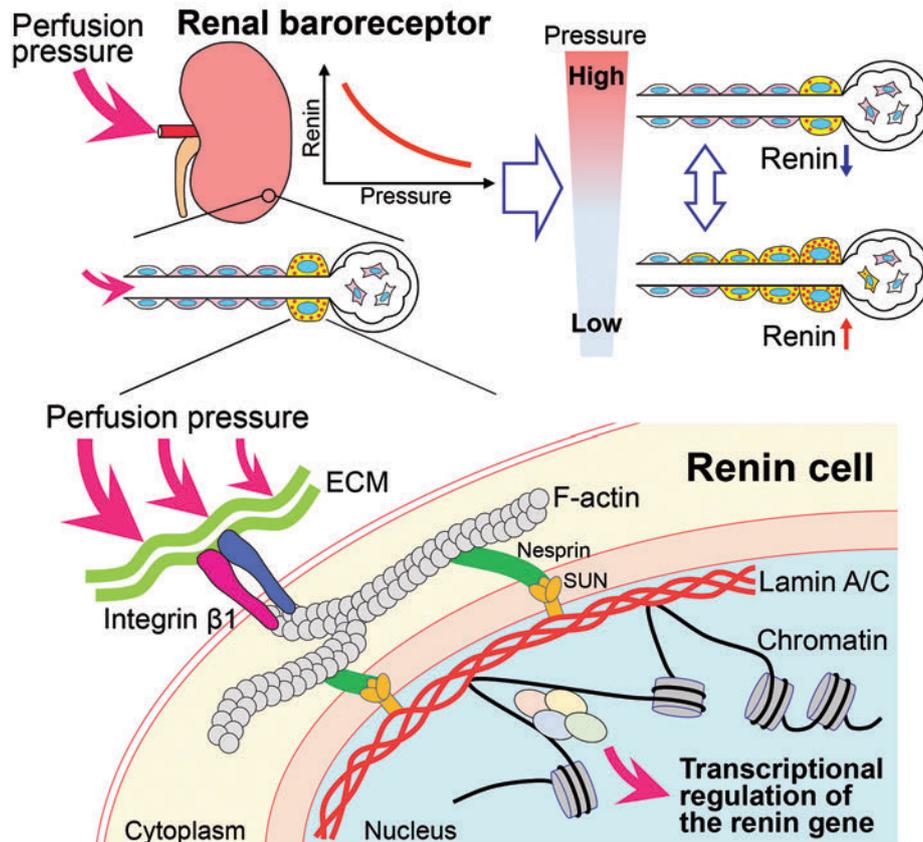


図3 レニン細胞の核メカノトランスダクション機構 (Watanabe H, *et al. Circ Res* 2021; 129 (2): 262-276)

を有する。近年、山口らはイメージング解析を用いて、アンジオテンシン II がレニン細胞内のカルシウム振動を誘導し、それによりレニン分泌が抑制されることを報告した<sup>7)</sup>。

### レニン-アンジオテンシン系の長期障害による腎臓の輸入細動脈肥厚

RA 系は血压に関して中心的役割を果たしており、その障害は高血圧治療として広く用いられている。RA 系阻害薬は高血圧治療の第一選択薬の一つであり、主にアンジオテンシン I 転換酵素阻害薬 (ACE 阻害薬) とアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が使用されている。これらの薬剤は、降圧による良好な血圧コントロールを通じた臓器保護作用に加え、心血管イベント抑制効果を有することが示されている。また、腎臓に関しても、糖尿病患者や心不全患者などでは保護効果が報告されている。一方で、尿蛋白量が少ない症例ではその腎保護効果が減弱することが示されており、特に尿蛋白陰性の腎硬化症において、RA 系阻害薬が腎機能低下を抑制するか否かについて

は、いまだ明確な結論は得られていない。

高度な RA 系阻害状態を示す動物モデルとして、レニン遺伝子ノックアウトマウスが知られている。このマウスではレニンが欠損することにより RA 系全体が機能せず、低血圧および腎不全を呈する。その腎病理所見として、輸入細動脈の著明な肥厚が生じることが報告されている<sup>8)</sup>。筆者らは、遺伝子改変マウスを用いた解析により、この輸入細動脈肥厚に、レニン細胞のプログラムを有する細胞群が関与していることを明らかにした。また、薬理的 RA 系阻害モデルでの検討を行った。ACE 阻害薬を長期間投与したマウスにおいて、レニン細胞の過活性化に伴い輸入細動脈肥厚が生じることが観察された。さらに、新潟大学の腎生検検体を用いたヒト腎組織解析により、長期にわたり RA 系阻害薬を内服している患者においても、腎輸入細動脈が肥厚していることが明らかとなった (図 4)<sup>9)</sup>。これまで、RA 系阻害薬と輸入細動脈肥厚との関連については、臨床検体を用いた少数の報告に限られ<sup>10)</sup>、その病態の存在自体はほとんど認識されていなかった。しかし、筆者

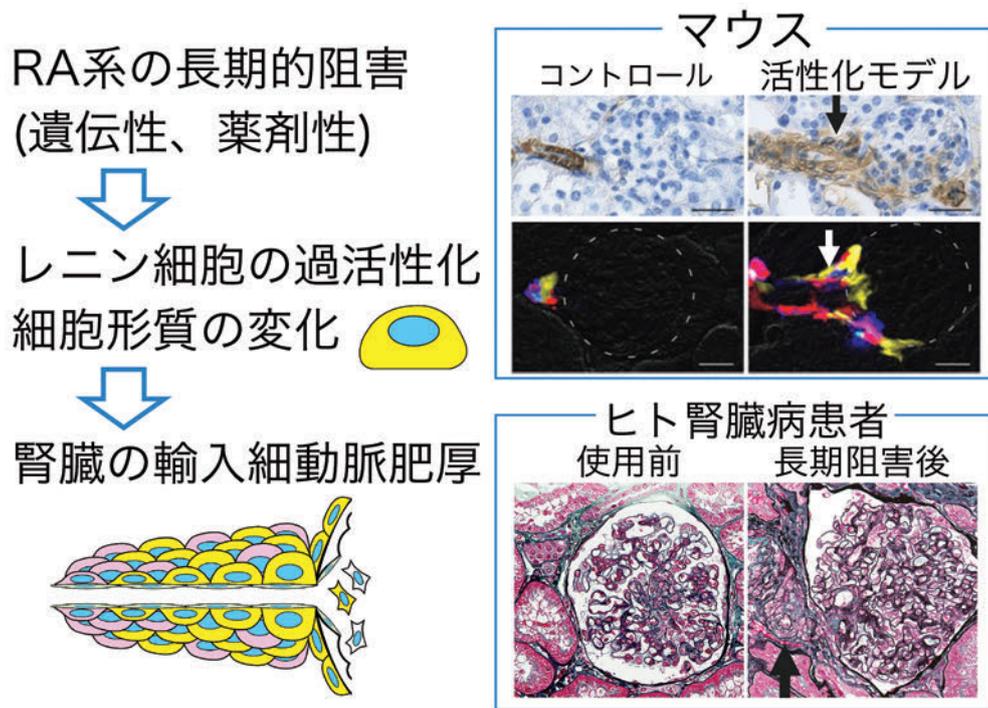


図4 RA系の長期的阻害によるレニン細胞の過活性化と輸入細動脈肥厚 (Watanabe H, *et al. JCI Insight* 2021; 6(24): e154337より改変)

らの報告以降、この輸入細動脈肥厚は新たな腎病態形成機構として国際的な注目を集めつつある。

現在、臨床で使用されているRA系阻害薬には、ACE阻害薬、ARB、直接的レニン阻害薬があるが、これらはいずれも動物実験において輸入細動脈肥厚を誘導することが示されている。さらに近年、RA系の最上流に位置するアンジオテンシノーゲン産生を抑制するsiRNA製剤が新規RA系阻害薬として開発され、優れた降圧効果が報告されているが、この薬剤においても腎臓では輸入細動脈肥厚が生じることが明らかとなった<sup>11)</sup>。現時点で存在するすべてのRA系阻害薬は、RA系抑制に伴うフィードバック機構を介してレニン細胞を刺激し、その過活性化を引き起こす可能性を有している。

長期的なRA系阻害によるレニン細胞の過活性化および輸入細動脈肥厚は、腎血流低下や糸球体虚血を介して、腎硬化症様の腎障害を引き起こし得るが、そのメカニズムは現時点では不明な点も多く、抑制する方法も開発されていない。RA系阻害薬の長期投与に伴う輸入細動脈肥厚が、実臨床でどのような影響を及ぼすのかについては、いまだ明らかではないものの、新規透析導入患者において腎硬化症が増加している背景の一因として

関与している可能性も考えられる。筆者らは現在、この点を明らかにすべく、基礎研究に加えて臨床研究を進めている。

#### 今後の展望

RA系阻害は、過去数十年にわたり高血圧および慢性腎臓病治療の根幹を成してきた。しかし本稿で述べたように、RA系を長期にわたり持続的に抑制することは、単なる機能的変化にとどまらず、腎輸入細動脈という腎微小循環の中核に構造変化を誘導し得る。「RA系阻害＝一様に腎保護的」という従来の理解は、再考を迫られる段階にきている。現在、RA系阻害薬は高血圧治療の標準であり続けているが、今後は、どの患者に、どの強度で、どの期間RA系を抑制すべきかという視点が求められる時代に入ると考えられる。

腎レニン細胞の制御機構の解明、およびRA系阻害薬の長期使用に伴うレニン細胞過活性化と輸入細動脈肥厚の病態理解は、従来とは異なる視点からの高血圧治療および腎保護治療の開発につながる可能性を有している。今後の研究の進展により、現在もなお有効な治療法が確立されていない代表的なアンメット・メディカル・ニーズの一つである腎硬化症および腎硬化症的病態に対する新

たな治療戦略が創出されることが期待される。

### 謝辞

この度は、栄誉ある新潟県医師会学術奨励賞にご選出いただきましたことに、心より御礼申し上げます。新潟県医師会の先生方ならびに選考委員の先生方に深く感謝申し上げます。また、本賞にご推薦いただきました新潟大学医歯学総合研究科腎研究センター 腎・膠原病内科 山本卓教授に、厚く御礼申し上げます。

さらに、現在まで多大なるご指導とご支援を賜っております成田一衛先生、後藤眞先生、バージニア大学小児科チャイルドヘルスリサーチセンターの R. Ariel Gomez 教授、Maria Luisa S. Sequeira Lopez 教授に、この場をお借りして心より感謝申し上げます。あわせて、共同研究者の先生方、ならびに新潟大学腎・膠原病内科の諸先生方に、深く御礼申し上げます。

### 文献

- 1) Meyrier A : Nephrosclerosis : update on a centenarian. *Nephrol Dial Transplant* 2015 ; 30 : 1833-1841.
- 2) Wakasugi M, Narita I : Trends in the incidence of renal replacement therapy by type of primary kidney disease in Japan, 2006-2020. *Nephrology (Carlton)* 2023 ; 28 : 119-129.
- 3) Gomez RA, Sequeira-Lopez MLS : Renin cells in homeostasis, regeneration and immune defence mechanisms. *Nat Rev Nephrol* 2018 ; 14 : 231-245.
- 4) Sequeira-Lopez MLS, Gomez RA : Renin Cells, the Kidney, and Hypertension. *Circ Res* 2021 ; 128 : 887-907.
- 5) Tobian L, Tomboulian A, Janecek J : The effect of high perfusion pressures on the granulation of juxtaglomerular cells in an isolated kidney. *J Clin Invest* 1959 ; 38 : 605-610.
- 6) Watanabe H, Belyea BC, Paxton RL, et al : Renin Cell Baroreceptor, a Nuclear Mechanotransducer Central for Homeostasis. *Circ Res* 2021 ; 129 : 262-276.
- 7) Yamaguchi H, Guagliardo NA, Bell LA, et al : Calcium Oscillations Within Juxtaglomerular Cell Clusters Control Renin Release. *Circ Res* 2025 ; 137 : 1051-1068.
- 8) Oka M, Medrano S, Sequeira-López MLS, et al : Chronic Stimulation of Renin Cells Leads to Vascular Pathology. *Hypertension* 2017 ; 70 : 119-128.
- 9) Watanabe H, Martini AG, Brown RI, et al : Inhibition of the renin-angiotensin system causes concentric hypertrophy of renal arterioles in mice and humans. *JCI Insight* 2021 ; 6 : e154337.
- 10) Nagai Y, Yamabe F, Sasaki Y, et al : A Study of Morphological Changes in Renal Afferent Arterioles Induced by Angiotensin II Type 1 Receptor Blockers in Hypertensive Patients. *Kidney Blood Press Res* 2020 ; 45 : 194-208.
- 11) Cruz-López EO, Martini AG, Foster D, et al : Kidney Arteriolar Responses to Liver-Targeted Small Interference RNA Targeting Angiotensinogen in Diabetic Rats : Comparison With Other Renin-Angiotensin System Blockers. *J Am Heart Assoc* 2025 ; 14 : e038326.