

4) 高血圧症における臓器障害のメカニズム  
—— 心血管系のリモデリング ——

新潟大学医学部第一内科 塙 晴 雄

Mechanism of Organ Failure Due to Hypertension  
—— Cardiovascular Remodeling ——

Haruo HANAWA

*The First Department of Internal Medicine  
Niigata University School of Medicine  
(Director: Prof. Yoshifusa AIZAWA)*

Hypertension is known to cause cardiovascular damage, and can lead to heart, kidney or brain failure. The final goal for the treatment of hypertension is to prevent such organ failure. On the other hand, recent advances in the fields of molecular and vascular biology are unraveling the mysteries of cardiovascular remodeling that leads to arteriosclerosis and cardiac hypertrophy. These conditions are formed by physiologically active substances (such as tissue renin-angiotensin, endothelin, natriuretic peptide, NO, etc.) which are secreted as autocrine or paracrine. Once the remodeling mechanism is fully understood, the clinician will be able to select the most effective drugs to treat hypertension.

---

Key words: remodeling, renin angiotensin, endothelin, natriuretic peptide, nitric monooxide  
再構築, レニンアンジオテンシン, エンドセリン, ナトリウム利尿ペプチド, 一酸化窒素

はじめに

高血圧症の最終的な目標は、脳、心、腎といった重要臓器の傷害を防ぐことにある。そのためには、臓器傷害を引き起こす機序、言い換えれば、動脈硬化、心肥大を引き起こす機序、を理解し、それを予防する、理にかなった降圧薬を選択することが重要となる。近年急速に進歩した分子生物学、血管生物学の研究は、心臓、血管という場所で様々な生理活性物質がオートクライン、パラクラインとして分泌され、様々な種類の細胞を巻き込んだ

多彩な反応の“場”としてとらえることを可能にした。高血圧によって、臓器傷害、つまり、生体にとって不利となる過剰な心、血管のリモデリングが、どの様に引き起こされるのかについて述べる。

1. 血管内皮障害

高血圧によって、血管内皮細胞は、たとえ形態的には無傷であっても機能障害が起こると言われている。内皮細胞は生理的に様々な機能を持っているが、それが損なわれると、動脈硬化に進展する一連の反応の引き金となる。物理的なバリアーとしての内皮細胞が障害されるこ

---

Reprint requests to: Haruo HANAWA,  
The First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
Asahimachi-1-754, Niigata 951-8104,  
JAPAN

別刷請求先： 〒951-8104 新潟市旭町通1-754  
新潟大学医学部第一内科 塙 晴 雄

表1 当科におけるレニンアンジオテンシン系遺伝子の解析

(A) 増殖性網膜症をもった糖尿病群			(B) 糖尿病, 高脂血症のない群			
	Control n (%)	DM without nephropathy n (%)	DM with nephropathy n (%)		Control n (%)	IHD n (%)
Genotype			Genotype			
DD	13 (22.8)	2 (9.5)	4 (16.7)	TT	30 (76.9)	13 (100)
DI	27 (47.4)	5 (23.8)	13 (54.1)	MT	9 (23.1)	0 (0)
II	17 (29.8)	14 (66.7) *	7 (29.1)	MM	0 (0)	0 (0)
Alleles			Alleles			
D	0.46	0.21	0.44	T	0.88	1.00
I	0.54	0.79 *	0.56	M	0.12	0

(A) 当科における糖尿病性増殖性網膜症を持つ患者群での ACE 遺伝子 I/D 多型解析  
腎障害のない患者群で有意に II 型が多い。

(B) 当科における糖尿病, 高脂血症のない虚血性心疾患でのアンジオテンシノーゲン遺伝子 M235T の多型解析  
虚血性心疾患患者群全例が TT 型であった。

とにより, 白血球の内皮下への接着, 内皮下侵入がおり, マクロファージが血管内膜中に集積する。また, 血管透過性が亢進するため, リポタンパクや血清中の生理活性物質が血管内へ進入してくる。一方, 増殖因子の増加がおり, 平滑筋細胞の増殖, 肥大, 内膜中への遊走を引き起こし, 様々な細胞外基質を産生する。また, 抗血栓作用が破綻し, 血小板が凝集しやすく, 血栓のできやすい状態となる。これらが相まって, 動脈硬化が形成されていくわけである。この反応の中には, 非常に多くの生理活性物質が複雑に関わっていることが知られている。その中でも重要な因子について以下に示す。

## 2. レニン-アンジオテンシン系 (RA 系)

RA 系は最も重要な動脈硬化に関わる因子の一つであることは広く認められている。循環血液中だけでなく, 組織レニン-アンジオテンシン系が, 血管, 心, 腎など, 体内の各臓器に存在することが明らかになっている。高血圧は内皮細胞障害を引き起こし, それによって ACE の活性亢進がおり, AII を増加させる。また高血圧の伸展刺激が, 直接, 血管平滑筋細胞を刺激し, ACE の活性を亢進することが考えられる。AII は, 平滑筋細胞の増殖, 遊走, 白血球の侵入などを促進し, 動脈硬化に向かわせる。さらに AII は酸化ストレスを介して内皮障害を更に進展させるといわれている。AII は増殖因子あるいはサイトカイン的な様々な作用をもっており, 後述する他の因子と関連し, 相乗的に動脈硬化を形成すると考えられる。

近年, RA 系に対する動脈硬化に対する作用を考える上で, これらに関わる遺伝子の多型に対する研究がい

くつか報告されている。ACE 遺伝子のイントロン16に対する I/D 多型は ACE 活性に差があると考えられており, 動脈硬化との関わりがいくつか報告されている。我々も, 糖尿病性網膜症をもつ患者の腎障害に, これらの遺伝子の関連を報告した<sup>1)</sup>(表1)。また, アンジオテンシノーゲン遺伝子の多型 M235T の変異は, 同様に, アンジオテンシノーゲンの濃度に関連し, 動脈硬化との関わりがいくつか報告されている。我々の検討でも, 有意差は見られなかったものの, 糖尿病, 高脂血症のない虚血性心疾患13例全例が TT タイプであった。しかし, これらの多型に対する報告はそれを否定するものもあり, 決着は付いていない。

## 3. 一酸化窒素 (NO) の役割

NO は血管内皮由来弛緩因子 (EDRF) であることが明らかにされたが, その他にも多様な機能を持つ。血管病の病態とも深く関わり, 血管リモデリングの抑制因子であることがわかってきている。内皮細胞機能不全により NO の産生が適量放出していないと, 内皮細胞の接着分子発現増強, サイトカイン産生増強などにより単球や白血球の血管内膜への浸潤がひきおこされる。また酸化的修飾を十分抑制できなくなり, 内皮細胞障害がさらに助長され, 酸化 LDL はマクロファージの遊走, 泡沫化を促進する。血小板は, NO 産生抑制により凝集しやすくなり, 更に, 平滑筋細胞の肥大, 増殖, 遊走を促し, 動脈硬化を促進する。

## 4. エンドセリン

エンドセリンは強力な持続性のある血管収縮作用を有し, ET-1, ET-2, ET-3 があり, 受容体は ETA,

ET<sub>B</sub> 受容体がある。ET<sub>A</sub> 受容体は血管平滑筋に存在し、収縮に関与するが、他に、平滑筋細胞の増殖作用、化学的誘因因子の発現促進に関与し、マクロファージの接着や取り込みを促進する。動脈硬化患者において内膜中膜の平滑筋細胞では ET-1 の強い免疫活性が認められる。また ET<sub>A</sub> 受容体拮抗薬が動脈硬化のマクロファージや泡沫細胞の数を減少させるとの報告もある。

5. ナトリウム利尿ペプチド

内皮細胞から分泌された CNP は、血管平滑筋に存在する GC-B に作用し、cGMP 産生の亢進を介し、血管弛緩、および血管増殖抑制に作用すると考えられる。動脈硬化病変発症の初期段階では、血管内皮障害などにより、内皮細胞からの CNP 発現は低下し、血管平滑筋細胞は合成型へと形質転換し、増殖する。

6. 心リモデリング

高血圧は心肥大を引き起こす。心肥大の形成には圧負荷という物理的な因子以外に、AII, エンドセリン, カテコラミン, IGF-1, サイトカインなどが、細胞内セカンドメッセンジャーを介して心筋細胞における蛋白合

成を促進する。また心肥大では、コラーゲンの増生により間質の線維化が生じる。AII, TGF-β, エンドセリンなどにより、圧負荷はコラーゲン産生を促進する。

降圧剤はいずれも臨床的に左室心筋重量を低下させるが、ACE 阻害薬の心肥大退縮効果は他よりも顕著である。

文 献

- 1) Hanyu, O., Hanawa, H., Nakagawa, O., Tani, N., Andou, N., Aizawa, Y. and Shibata, A.: Polymorphism of the angiotensin I-converting enzyme gene in diabetic nephropathy in type II diabetic patients with proliferative retinopathy. *Renal Failure*, 20: 125~133, 1998.

司会・吉田 ありがとうございます。

高血圧症に合併する病態-インスリン抵抗性について  
第一内科の中川先生よろしくお願ひします。

5) 高血圧症に合併する病態-インスリン抵抗性

新潟大学医学部第一内科学教室 (主任 相澤義房教授)

中川 理・丸山誠太郎  
金子 晋・長沼 景子  
浮須 潤子・相澤 義房

Insulin Resistance and Hypertension

Osamu NAKAGAWA · Seitarou MARUYAMA · Susumu KANEKO  
Keiko NAGANUMA · Jyunko UKISU and Yoshihusa AIZAWA

*First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine  
(Director, Prof. Yoshihusa AIZAWA)*

It has drawn attention for some time that diabetes mellitus, hypertension, hyperlipemia and obesity are found in the same patients, and accumulation of such risk factors is liable to cause arteriosclerotic cardiac diseases. In recent years, involvement of insulin resistance and hyperinsulinemia has been reported in many cases as a common

Reprint requests to: Osamu NAKAGAWA,  
The First Department of Internal Medicine,  
Niigata University School of Medicine,  
Niigata City, 951-8510, JAPAN

別刷請求先: 〒951-8510 新潟市旭町通り  
新潟大学医学部第一内科学教室

中川 理