

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16168

研究課題名（和文）ネプリライシンとアンジオテンシン変換酵素による腎臓での塩分ハンドリングと血圧調節

研究課題名（英文）Renal sodium handling and blood pressure control by neprilysin and angiotensin converting enzyme

研究代表者

江里口 雅裕 (Eriguchi, Masahiro)

奈良県立医科大学・医学部・講師

研究者番号：40572102

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：アンジオテンシン変換酵素（ACE）もネプリライシン（NEP）は、どちらも腎臓の近位尿細管の刷子縁で強く発現しています。これら2つのプロテアーゼは、腎臓内のアンジオテンシンIIをアンジオテンシンIIの分解（NEP）と生成（ACE）によって調節することで、ナトリウムバランスの調節に関与していると考えられています。

NEPとレニン-アンジオテンシン系のdual blockadは、BNPによるナトリウム利尿作用と腎臓内アンジオテンシンII濃度の上昇による塩分感受性の抑制により、相補的な降圧効果を持つことが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在上市されているNEP/アンジオテンシンII受容体阻害薬の有効性を検証。

研究成果の概要（英文）：Neprilysin (NEP) is a Zn-metalloprotease whose substrate is brain natriuretic peptide (BNP), but also angiotensin II (Ang II). Interestingly, angiotensin converting enzyme (ACE) is also a Zn-metalloprotease, and both are strongly expressed in the brush border of the proximal tubule. These two proteases are thought to be involved in the regulation of sodium balance by regulating the Intrarenal Ang II by the degradation (NEP) and production (ACE) of Ang II. Dual blockade of NEP and renin-angiotensin system was shown to have a complementary anti-hypertensive effect by BNP-induced natriuresis and suppressing salt sensitivity due to an increase in intrarenal Ang II concentration.

研究分野：腎臓

キーワード：ネプリライシン レニン・アンジオテンシン系 食塩感受性高血圧

## 様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

Neprilysin (NEP)は心房性 Na 利尿ペプチド (ANP) や脳性 Na 利尿ペプチド (BNP) を基質としたエンドペプチダーゼ (分解酵素) であり、その阻害薬は Angiotensin II receptor blocker (ARB) との合剤のかたちで降圧薬・心不全治療薬として本邦では 2020 年に上市されている。無作為化比較試験において ARB (valsartan) 単独と比べて LCZ696 (valsartan と NEP 阻害薬の合剤) での上乘せの降圧効果が確認されているが、NEP 阻害による血中 Na 利尿ペプチドの変化では説明されない降圧効果であり、NEP による詳細な血圧調節機構は明らかでない。NEP は、その基質が BNP だけでなく、アンジオテンシン II (Ang II) も器質である亜鉛メタロプロテアーゼであるが、興味深いことに、Ang II を産生するアンジオテンシン変換酵素 (ACE) も亜鉛メタロプロテアーゼであり、どちらも近位尿細管の刷子縁で強く発現している。これら 2 つのプロテアーゼは、腎臓内のアンジオテンシン II をアンジオテンシン II の分解 (NEP) と生成 (ACE) によって調節することで、ナトリウムバランスの調節に関与していると考えられている。

### 2. 研究の目的

NEP とレニン-アンジオテンシン系のダブル遮断による血圧低下作用に対する相乗効果の解明を目的とした。腎尿細管の刷子縁に共発現している NEP と ACE のバランスにより腎臓での局所レニン-アンジオテンシン系 (RAS) は調節されていると推測される。NEP と ACE が腎臓局所の RAS を介した尿細管での Na 再吸収を調節する事で血圧調節に関与していることを仮説に検証する。

### 3. 研究の方法

1 週間 (300 ng/Kg/分) の低用量アンジオテンシン II の連続注入後、4% 高塩食 (HS) によってアンジオテンシン II 依存性塩感受性モデルを使用した。野生型、NEP KO、腎臓 ACE KO、および NEP/腎臓 ACE ダブル KO マウスを使用して、血圧 (BP) と塩感受性および腎臓内 Ang II 濃度を調べた。

### 4. 研究成果

NEP KO マウスの血圧は、Ang II 注入後に有意に上昇したが (Ang II BP)、4%高塩分食開始後 3 日目の血圧上昇 (Ang II+HS BP) は鈍化した。(ベースライン BP: 102 mmHg、Ang II BP: 119 mmHg、Ang II+HS BP: 119 mmHg)

一方、腎 ACE KO マウスでは、Ang II 注入に反応して血圧の上昇は観察されなかったが、高塩分食開始後に有意に上昇した (ベースライン BP: 104 mmHg、Ang II BP: 101 mmHg、Ang II+HS BP: 119 mmHg)

最終観察時 (Ang II+HS 10 日間)、NEP/腎 ACE ダブル KO マウスの血圧は、NEP KO、腎 ACE KO、および野生型マウスよりも有意に低かった。(NEP/腎臓 ACE ダブル KO: 122 mmHg、NEP KO: 139 mmHg、腎臓 ACE KO: 137 mmHg、野生型: 148 mmHg)

1 週間の Ang II 注入下で、腹腔内生理食塩水負荷に対する 3 時間の尿中 Na 排泄は、野生型マウスと比較して NEP/腎臓 ACE ダブル KO マウスで有意に増加した。(NEP/腎臓 ACE ダブル KO: 0.193 mEq、NEP KO: 0.171 mEq、腎臓 ACE KO: 0.164 mEq、野生型: 0.113 mEq)

また、腎臓内 Ang II 濃度は NEP KO マウスで上昇したが、腎臓内 Ang II 濃度の増加は腎臓 ACE KO および NEP/腎臓 ACE ダブル KO マウスで抑制された。(NEP/腎臓 ACE ダブル KO: 199 fmol/g、腎臓重量、NEP KO: 448 fmol/g、腎臓 ACE KO: 210 fmol/g、野生型: 294 fmol/g)

NEP 阻害のみでは血中および腎臓内 Ang II 濃度の上昇を抑制できないが、ACE 阻害を共に行うことで、NEP 阻害による血中 BNP の上昇、NEP 阻害により上昇する血中および腎臓内 Ang II 濃度の上昇を抑制することができた。

NEP とレニン-アンジオテンシン系の共阻害は、BNP によるナトリウム利尿作用と腎臓内アンジオテンシン II 濃度の上昇による塩分感受性の抑制により、相補的な抗高血圧効果を持つことが示された。

今後、Ang II 非依存性の食塩感受性モデル (例えば L-NAME 投与による NO 阻害による食塩感受性モデルは低 Ang II の食塩感受性モデル) でも NEP と ACE の共阻害の有効性が検討できるかを

検討予定である。

本研究成果は 2024 年のアメリカ腎臓学会にて報告予定である。L-NAME モデルでの結果をもって  
論文化に取り掛かる予定である

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

2024年のアメリカ腎臓学会にて報告、今後論文文化の予定

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------