

腎生 100 年時代の達成に向けて

大分大学医学部内分泌代謝・膠原病・腎臓内科学講座 柴田洋孝

I. はじめに

慢性腎臓病（CKD）から透析導入に至る原疾患の中では糖尿病性腎症が最も多く、腎硬化症、慢性腎炎などがそれに次いで多い。すなわち、糖尿病と高血圧の管理が腎症重症化予防に重要である。糖尿病性腎症の典型的な経過は、正常アルブミン尿から微量アルブミン尿、顕性アルブミン尿へと増加していき最終的に糸球体濾過量（eGFR）の低下をきたして末期腎不全に至る。腎生 100 年時代の達成のためには、末期腎不全までの経過中の心血管死を減らすことと、末期腎不全までの進行を遅らせて新規透析導入者を減らすことが不可欠である。そして、近年の高齢者での透析導入者の増加をふまえると QOL を極力維持した透析医療が不可欠となる。本稿では主に CKD 保存期における心血管リスクにおける MR の過剰活性化の役割について述べたい。

II. MR 関連高血圧および臓器障害の病態の提唱

腎症を伴う 2 型糖尿病患者を対象にして、RENAAL、IDNT などのレニン-アンジオテンシン系（RAS）阻害薬の臨床試験ではプラセボ群と比べて RAS 阻害薬の腎保護効果が示された。近年になり RAS 阻害薬に

加えて SGLT2 阻害薬を投与する臨床試験（CRENDENCE, DAPA-CKD, EMPA-KIDNEY）において RAS 阻害薬と SGLT2 阻害薬を併用することによりさらに腎保護効果が示された。しかし、主要複合エンドポイントにおける残余リスクは依然として残存している。糖尿病を合併する CKD の病態は、血行動態の異常（高血圧、糸球体高血圧）、代謝異常（高血糖、脂質異常症）に加えて心血管組織の炎症および線維化という 3 つの要素が考えられる。我々は、糖尿病や CKD では血漿アルドステロン濃度にかかわらずミネラルコルチコイド受容体（MR）の過剰活性化による炎症および線維化などにより治療抵抗性高血圧や臓器障害をきたすことから「MR 関連高血圧および臓器障害（MR-associated hypertension and its organ damage）」¹⁾ という病態を提唱した（図 1）。MR の過剰活性化は RAS 阻害薬および SGLT2 阻害薬治療において残余リスクの重要な因子であると考えられる。

III. 基礎研究による MR 関連高血圧および臓器障害の分子メカニズムの検討

MR の過剰活性化に関わるメカニズムを解明するために、我々は MR 結合蛋白のスクリーニングを行い、その過程で MR の転写コリプレッサーとして働く

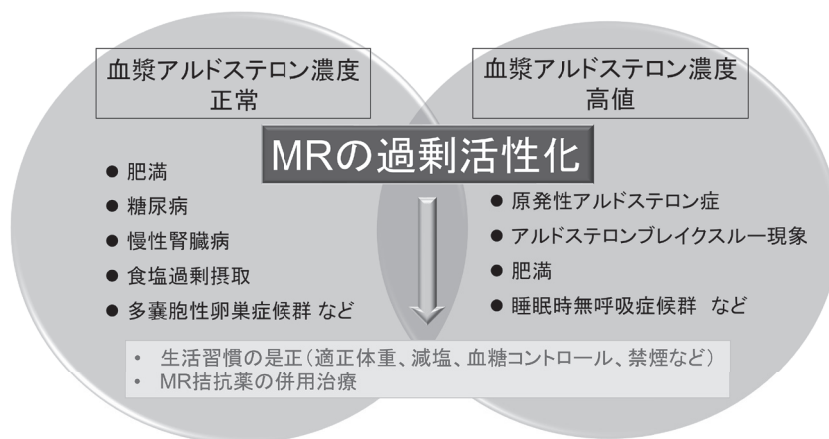


図1 MR 関連高血圧および臓器障害

血漿アルドステロン濃度が高値を示す原発性アルドステロン症などと血漿アルドステロン濃度が正常を示す肥満、糖尿病、慢性腎臓病などはいずれもMRの過剰活性化をきたして高血圧や臓器障害を惹起する (文献1より改変)

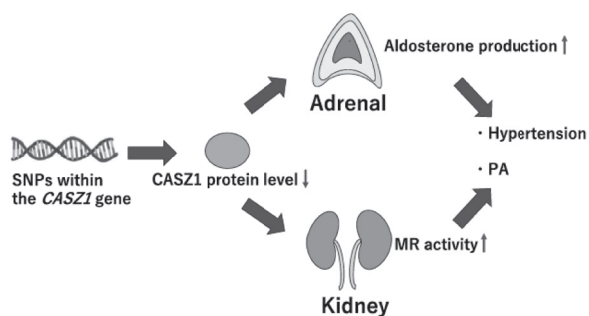


図2 CASZ1とMR関連高血圧および原発性アルドステロン症

高血圧関連遺伝子CASZ1の遺伝子産物発現量の低下はアルドステロンの過剰産生 (原発性アルドステロン症) やMR過剰活性化に関与する (文献3より引用)

CASZ1b^{2),3)} を同定した。CASZ1bは高血圧に関するGWAS研究において高血圧関連遺伝子の1つとして同定された因子である。CASZ1遺伝子のエンハンサー領域のSNPによりCASZ1b発現レベルが低値の集団では遺伝的にMRの過剰活性化を惹起しやすいことが示唆された。興味深いことに、CASZ1発現量が低下する集団では、副腎におけるアルドステロン産生が亢進することが別の研究⁴⁾からも示され、CASZ1はアルドステロン過剰産生による原発性アルドステロン症やMR関連高血圧に関与する遺伝因子と考えられた (図2)。

2型糖尿病に合併するCKDにおいて慢性的な高血糖が翻訳後蛋白修飾を介して直接MRを活性化する機序も明らかになった。ブドウ糖から解糖系とそこから分岐する経路としてヘキソサミン経路とPKC経路があり、これらのシグナルがMRの翻訳後蛋白修飾により活性化することが基礎研究から示された。ヘキソサミン経路は細胞内に取り込まれたブドウ糖からUDP-N-アセチルグルコサミンを介して細胞内蛋白に

O-結合型N-アセチルグルコサミン (O-GlcNAc) 修飾を惹起する。また、PKC経路は細胞内蛋白のセリンやスレオニン残基をリン酸化する。MR蛋白がO-GlcNAc修飾^{5),6)}やPKC β によるリン酸化⁷⁾を受けると、ユビキチン化が抑制され蛋白分解が減少した結果、MR蛋白レベルが増加してMR過剰活性化をきたすことが示された。その他にも、酸化ストレスや食塩過剰摂取がMRのEGFR/ERK経路を介したリン酸化により、MR感受性亢進をきたすことも明らかとなっている⁸⁾ (図3)。また、食塩過剰摂取によりRac1の活性化を介してMR二量体の核移行の亢進によりMR過剰活性化が惹起される経路も示されている。以上のように高血糖、食塩過剰摂取、酸化ストレスなどの環境因子をはじめとして、CASZ1bなどの遺伝因子の関与などの多様なメカニズムによりMRの過剰活性化をきたして高血圧や臓器障害をおこす病態がMR関連高血圧および臓器障害である¹⁾⁻⁸⁾ (図4)。

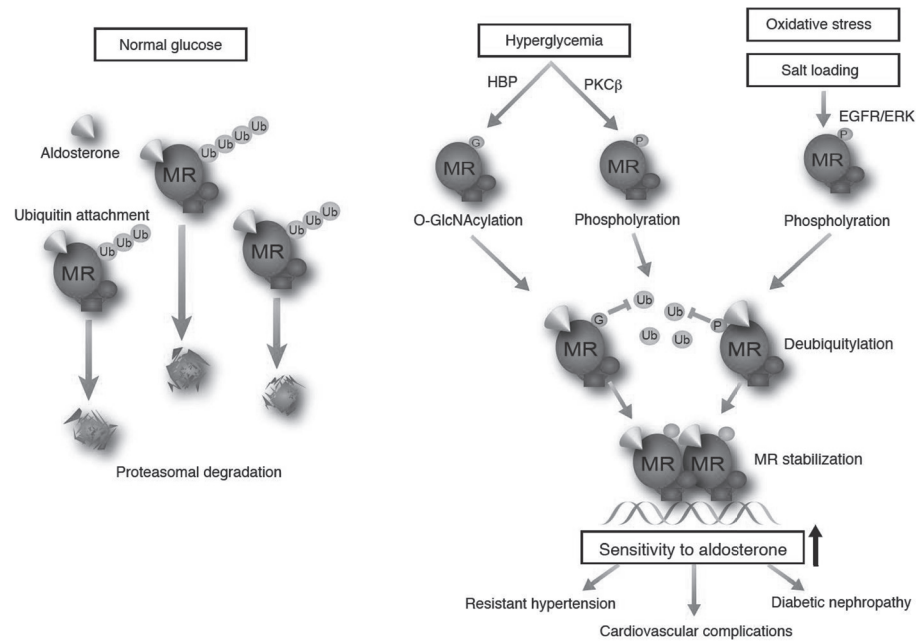


図3 翻訳後蛋白修飾によるMR感受性亢進とMR過剰活性化（文献5, 6より引用）

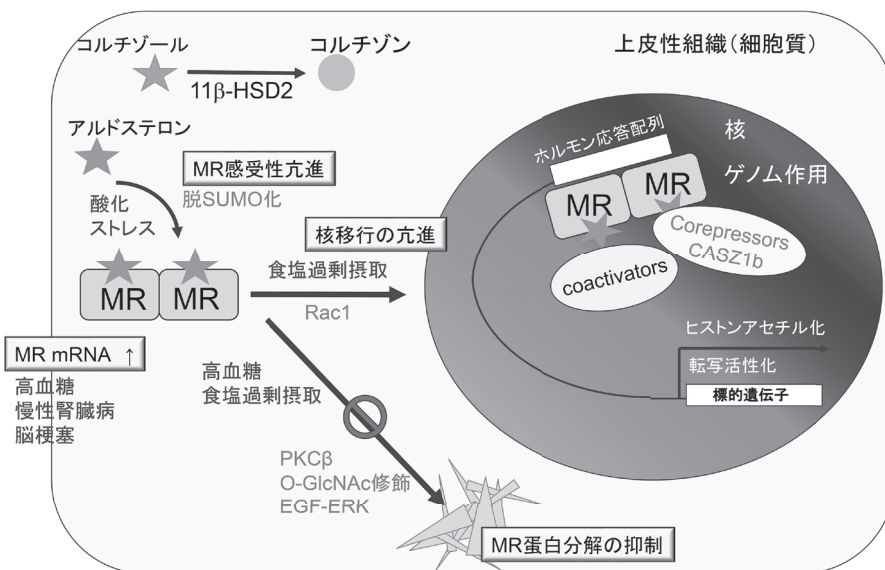


図4 MR関連高血圧および臓器障害の分子機構

IV. 臨床研究によるヒトにおけるMR関連高血圧の病態の関与

前項で述べたような基礎研究の結果からは、2型糖尿病を合併するCKDでは血中アルドステロン濃度の上昇を伴わなくても、翻訳後蛋白修飾によるMRの直接的な活性化が示唆されたが、これらの機序が実際にヒトでどの程度関与しているかは不明である。

我々は糖尿病網膜症に注目した後ろ向き臨床研究に

より、24時間血圧（ABPM）、内分泌ホルモンと糖尿病網膜症の重症度との関連を検討した。119名の糖尿病患者（網膜症なし n=67, 単純網膜症 n=19, 重症網膜症（増殖前網膜症および増殖網膜症）n=33）で検討した結果、重症網膜症患者では非重症網膜症患者と比べて24時間血圧が有意に高値であった⁹⁾（糖尿病罹病期間、HbA1c、eGFRおよびアルブミン尿排泄とは独立して）（図5）。さらに、ABPMで測定した日中の収縮期血圧や拡張期血圧は活性型レニン濃度と負の

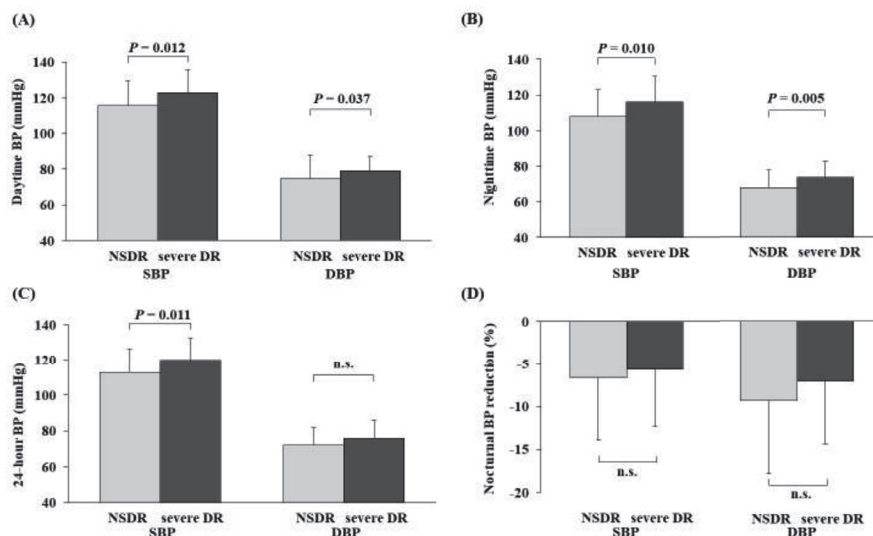


図5 糖尿病網膜症の重症度と血圧の関連 (文献9より引用)

相関を認めた (eGFR とは独立して) ことから, 糖尿病患者では低レニン血症が血圧高値と関連する可能性が高い (図6左). さらに, サブグループ解析において, 重症網膜症患者では非重症網膜症患者と比べて血清活性型レニン濃度が低値であるが血清アルドステロン濃度には有意差を認めなかった⁹⁾ (図6右). この研究は後ろ向き研究で相関関係を検討したものであることから, 因果関係の結論を出すことはできないが, 糖尿病患者における糖尿病網膜症は背景にMR 過剰活性化があって, そのために negative feedback 機構により低レニン血症を示し, 重症網膜症患者では血圧高値や低レニン血症の程度が強くなることが示唆された.

V. MR 拮抗薬治療による降圧作用, 心腎血管アウトカム改善のエビデンス

MR 拮抗薬には従来のステロイド型のスピロノラクトン, エプレレノンと近年上市された非ステロイド型のエサキセレノン, フィネレノンがある. MR の親和性はスピロノラクトン, エサキセレノン, フィネレノンはエプレレノンと比べて強い. またMR 選択性はスピロノラクトンで低く, エプレレノンは中等度, エサキセレノンとフィネレノンは高く, 選択性の上昇に伴い内分泌関連の有害事象 (女性化乳房や月経不順など) が非常に減少した. スピロノラクトンとエサキセレノンはいずれも半減期が14時間以上と長いのに対して, エプレレノンとフィネレノンは半減期が4~6時間, 2

~3時間と短い. また, 添付文書上の禁忌は薬剤により大きく異なる. エプレレノンは中等度の腎機能障害 (クレアチニンクリアランス < 50 mL/分) や微量アルブミン尿, 蛋白尿を伴う糖尿病は禁忌とされた. 一方, エサキセレノンは血清K濃度 > 5 mEq/L や高度腎機能障害 (eGFR < 30 mL/min/1.73 m²) では禁忌であり, フィネレノンは血清K濃度 > 5.5 mEq/L では禁忌であるが, 糖尿病, 蛋白尿, 腎機能による禁忌事項はない.

臨床的なエビデンスについては, スピロノラクトンやエプレレノンは重症~軽症にいたるうっ血性心不全 (RALES, EPHESUS, EMPHASIS-HF) には有効性が示されている. エサキセレノンは本態性高血圧 (ESAX-HTN) や2型糖尿病を合併するCKD (ESAX-DN, EX-DKD) において, 降圧効果とアルブミン尿減少効果が示されている. 一方, フィネレノンはRAS阻害薬と併用することにより, 腎複合アウトカムや心血管複合アウトカムが有意に改善し心血管保護作用が示されている (FIDELIO-DKD, FIGARO-DKD, FIDELITY).

VI. おわりに

2型糖尿病に合併するCKD治療では, RAS阻害薬, SGLT2阻害薬, MR拮抗薬の3剤は異なる機序で臓器保護作用が期待できる. ただし, RAS阻害薬は単独でもMR拮抗薬との併用でも, 血清K濃度が上昇するため治療継続が困難になることがある. それに対する工夫としては, 利尿薬やSGLT2阻害薬の併用が有効で

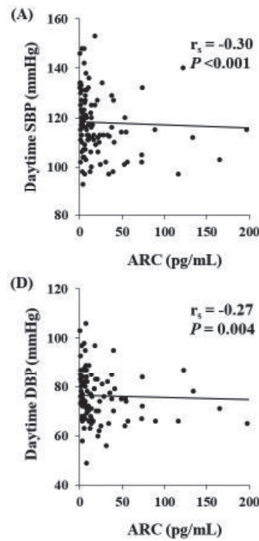


Table 5. Comparison of RAS and ABPM between NSDR and severe DR, focused on patients not taking antihypertensive medications except calcium channel blockers or α -adrenergic blockers

	NSDR (n = 46)	Severe DR (n = 21)	P value
SAC (pg/mL)	159.9 $\pm$ 93.3	123.0 $\pm$ 56.0	.114
ARC (pg/mL)	9.8 (4.6-18.0)	3.2 (1.5-13.6)	.024
ARR	15.3 (7.6-31.0)	33.7 (10.2-56.4)	.072
Daytime SBP (mmHg)	114.9 $\pm$ 11.6	121.3 $\pm$ 13.6	.051
Daytime DBP (mmHg)	74.5 $\pm$ 9.4	78.0 $\pm$ 7.7	.143
Nighttime SBP (mmHg)	107.1 $\pm$ 13.1	115.6 $\pm$ 13.9	.019
Nighttime DBP (mmHg)	67.2 $\pm$ 8.7	73.6 $\pm$ 8.7	.007
24-hour SBP (mmHg)	111.9 $\pm$ 11.4	119.1 $\pm$ 13.1	.027
24-hour DBP (mmHg)	71.8 $\pm$ 8.7	74.8 $\pm$ 10.4	.220
Nocturnal SBP decrease (%)	6.7 $\pm$ 7.0	4.5 $\pm$ 6.9	.114
Nocturnal DBP decrease (%)	9.5 $\pm$ 7.9	5.9 $\pm$ 7.1	.082

Data are presented as mean $\pm$ SD or as median value (interquartile range).

Abbreviations: ABPM, Ambulatory blood pressure monitoring; ARC, active renin concentration; ARR, SAC to ARC ratio; DBP, diastolic blood pressure; DR, diabetic retinopathy; NSDR, no or simple diabetic retinopathy; RAS, renin-angiotensin system; SAC, serum aldosterone concentration; SBP, systolic blood pressure.

図 6 糖尿病網膜症の重症度とレニン・アルドステロンの関連 (文献 9 より引用)

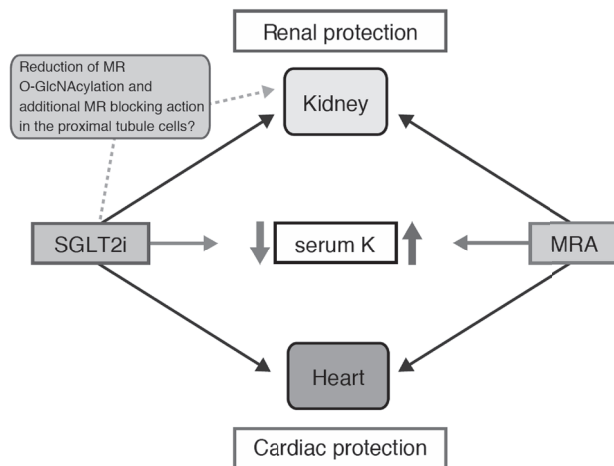


図 7 SGLT2 阻害薬と MR 拮抗薬による心腎保護作用

SGLT2 阻害薬と MR 拮抗薬 (MRA) は、RAS 阻害薬と併用することにより、いずれも心血管および腎保護作用があることが臨床試験で示された。その際に、血清 K 濃度に対して SGLT2 阻害薬は減少、MRA は上昇作用があることから、RAS 阻害薬と共に、SGLT2 阻害薬、MRA の併用治療は重度の血清 K 濃度の上昇に対して相殺作用が期待される (文献 6 より引用)

あることが最近示された。SGLT2 阻害薬と MR 拮抗薬はそれぞれ異なる機序で腎臓や心血管の臓器保護効果と有害事象である高カリウム血症の軽減の両者の達成に今後有望な選択肢と考えられる⁶⁾ (図 7)。また、どのような症例で MR の過剰活性化が起きているかわかる良いバイオマーカーは不明であり、腎臓の MR 活性の指標としてはアルブミン尿・蛋白尿に加えて、

尿中 exosomes¹⁰⁾ や尿沈渣中ポドサイト mRNA¹¹⁾ の有用性も期待される。これらの MR 過剰活性化のバイオマーカーを臨床応用することにより、糖尿病や高血圧患者に早期診断および早期治療介入を行うことにより、心血管死亡や新規透析導入者の減少を推進することが期待される。

【参考文献】

- 1) Shibata H, Itoh H: Mineralocorticoid receptor-associated hypertension and its organ damage: clinical relevance for resistant hypertension. Am J Hypertens. 25:514-523, 2012
- 2) Yokota K, Shibata H, Kurihara I, et al: CASZ1b is a novel transcriptional corepressor of mineralocorticoid receptor. Hypertens Res. 44:407-416, 2021

- 3) Yokota K, Shibata H, Kurihara I, et al.: CASZ1: a promising factor modulating aldosterone biosynthesis and mineralocorticoid receptor activity. *Hypertens Res.* 46:417-420, 2023
- 4) Le Floch E, Cosentino T, Larsen CK, et al. Identification of risk loci for primary aldosteronism in genome-wide association studies. *Nat Commun.* 13(1):5198, 2022.
- 5) Jo R, Shibata H, Kurihara I, et al.: Mechanisms of mineralocorticoid receptor-associated hypertension in diabetes mellitus: the role of O-GlcNAc modification. *Hypertens Res.* 46:19-31, 2023
- 6) Jo R, Itoh H, Shibata H. Mineralocorticoid receptor overactivation in diabetes mellitus: role of O-GlcNAc modification. *Hypertens Res.* 47:2126-2132, 2024.
- 7) Hayashi T, Shibata H, Kurihara I, et al.: High Glucose Stimulates Mineralocorticoid Receptor Transcriptional Activity Through the Protein Kinase C β Signaling. *Int Heart J.* 258:794-802, 2017
- 8) Mitsuishi Y, Shibata H, Kurihara I, et al.: Epidermal growth factor receptor/extracellular signal-regulated kinase pathway enhances mineralocorticoid receptor transcriptional activity through protein stabilization. *Mol Cell Endocrinol.* 473:89-99, 2018
- 9) Sada K, Yoshida Y, Shibata K, et al. Associations of diabetic retinopathy severity with high ambulatory blood pressure and suppressed serum renin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 108:e1624-e1632, 2023.
- 10) Shibata H: Exosomes and exosomal cargo in urinary extracellular vesicles: novel potential biomarkers for mineralocorticoid-receptor-associated hypertension. *Hypertens Res.* 44:1668-1670, 2021
- 11) Fukuda A, Sato Y, Shibata H, et al. Urinary podocyte markers of disease activity, therapeutic efficacy, and long-term outcomes in acute and chronic kidney diseases. *Clin Exp Nephrol.* 28:496-504, 2024.