

平成 22 年度日本眼科学会学術奨励賞 受賞論文総説

糖尿病網膜症における(プロ)レニン受容体の役割

里深 信吾

帝京大学医学部眼科学講座

要 約

レニン-アンジオテンシン系(renin-angiotensin system: RAS)いわゆる循環 RAS は全身の血圧を調節するホルモンシステムである。臓器障害は組織 RAS の活性化により生じることが知られているが、その活性化メカニズムは不明であった。しかし最近、(プロ)レニン受容体が発見されたことにより、プロレニンが(プロ)レニン受容体と結合すると、循環 RAS とは独立して組織 RAS と受容体細胞内シグナルが活性化される病態メカニズムが明らかとなった。我々は(プロ)レニン受容体に

よって引き起こされるこれらの二つの系を受容体随伴プロレニン系(RAPS)と呼ぶことを提唱している。近年、我々は糖尿病による網膜炎症に RAPS が関与することを明らかにし、(プロ)レニン受容体が糖尿病網膜症の新しい薬物治療の分子標的となる可能性を示した。(日眼会誌 115: 1015—1024, 2011)

キーワード: レニン-アンジオテンシン系, プロレニン, (プロ)レニン受容体, 糖尿病網膜症, 炎症

A Review

Role of (Pro)renin Receptor in Diabetic Retinopathy

Shingo Satofuka

Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine

Abstract

The renin-angiotensin system (RAS), or circulating RAS, is a hormone system that regulates systemic blood pressure. Although several types of organ damage are known to result from the activation of the tissue RAS, the precise mechanism of this activation is not fully understood. The recent discovery of the (pro)renin receptor elucidates the pathogenic mechanism whereby prorenin, by binding to its receptor, dually activates the tissue RAS and RAS-independent intracellular signaling via the receptor. We propose a nomenclature receptor-associated prorenin system (RAPS) for these two

major pathways, triggered by the (pro)renin receptor. Recently we showed the association of the RAPS with diabetes-induced retinal inflammation, indicating the possibility of the (pro)renin receptor being a novel molecular target for the treatment of diabetic retinopathy.

Nippon Ganka Gakkai Zasshi (J Jpn Ophthalmol Soc 115: 1015—1024, 2011)

Key words: Renin-angiotensin system, Prorenin, (Pro)renin receptor, Diabetic retinopathy, Inflammation

I はじめに

約 3 億年前、我々の祖先が海から陸上動物へと進化する過程で、体液の主な成分である水とナトリウムを細胞外液として体内に常に一定に保持していくことは、生命

の維持に不可欠であった。このために発達してきたのが、レニン-アンジオテンシン系(renin-angiotensin system: RAS)と呼ばれるホルモンシステムである。

RAS では、腎臓でプロレニンからレニンが産生・分泌され、肝臓で作られるアンジオテンシノーゲンに作用

別刷請求先: 173-8605 東京都板橋区加賀 2-11-1 帝京大学医学部眼科学講座 里深 信吾

(平成 23 年 3 月 31 日受付, 平成 23 年 7 月 11 日改訂受理) E-mail: satofuka@med.teikyo-u.ac.jp

Reprint requests to: Shingo Satofuka, M.D., Ph.D. Department of Ophthalmology, Teikyo University School of Medicine, 2-11-1 Kaga, Itabashi-ku, Tokyo 173-8605, Japan

(Received March 31, 2011 and accepted in revised form July 11, 2011)

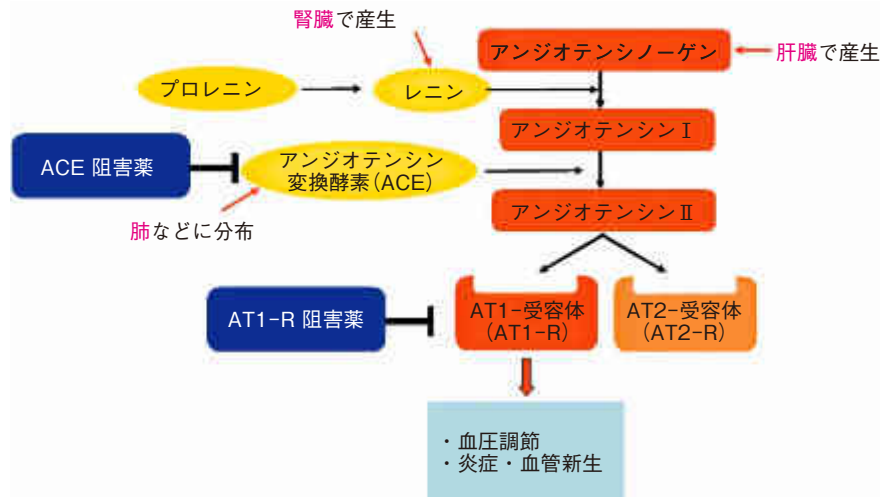


図 1 レニン-アンジオテンシン系 (RAS).

肝臓で作られたアンジオテンシノーゲンは腎臓のレニンや肺などのアンジオテンシン変換酵素 (ACE) などによってアンジオテンシン II になり、血管平滑筋のアンジオテンシン II 型受容体 (AT1-R) を介して、血圧調節にかかわる。この循環ホルモンシステムを RAS と呼ぶ。RAS は重要な血圧調節系であるため、ACE 阻害薬や AT1-R 阻害薬などの RAS 阻害薬は代表的な高血圧の治療薬である。しかし最近、AT1-R のシグナルは、血圧上昇に関与するだけでなく、血管新生・炎症などの病態に関与することが明らかとなってきた。(文献 1 より許可を得て転載)

してアンジオテンシン (Ang) I が切り出され、主に肺循環を通る間に Ang 変換酵素 (Ang converting enzyme : ACE) により Ang II に変換される。Ang II 産生までのすべての過程が血液循環系で行われるため、これは循環 RAS と呼ばれている。そして、最終活性ペプチドである Ang II は、血管平滑筋や腎尿細管に存在する主に 1 型の Ang II 受容体 (Ang II type 1 receptor : AT1-R) を介して、血圧や体液の調節に中心的な役割を果たす¹⁾ (図 1)。

1898 年、Tigerstedt らによってウサギの腎臓からレニンが発見されて以来、RAS の研究は活発に行われるようになり、時代の流れとともに研究の焦点は RAS の下流へと移っていった。それと同時に RAS の測定法も進歩し、循環血中だけでなく実は多くの組織にも RAS が存在することが明らかとなり、組織 RAS という概念が生まれた。組織 RAS は臓器障害に密接に関係しており、最近では AT1-R シグナルを介して眼などのさまざまな臓器で炎症や血管新生に関与していることが報告されている。しかし 2002 年に (プロ)レニン受容体が発見されたことにより、再び RAS の上流に位置するプロレニンやレニンが注目されるようになり、RAS に (プロ)レニン受容体を中心とした新しいカスケードが加わった。我々はこの系を「受容体随伴プロレニン系 (receptor-associated prorenin system : RAPS)」と呼ぶことを提唱しており、RAPS が糖尿病網膜症の病態に重要な役割を果たしていることをその細胞・分子メカニズムとともに明らかにしたので、本稿において概説する。

II 糖尿病網膜症への RAS の関与

糖尿病網膜症の病態の細胞・分子メカニズムはまだ完全に解明されたわけではないが、近年の研究により糖尿病網膜症における浮腫、虚血、血管新生などの病態は、白血球接着などの炎症を介することが明らかになり、糖尿病網膜症は炎症性疾患と認識されるようになってきた^{2)~6)}。糖尿病では早期から網膜血管への白血球接着が亢進しており⁷⁾、白血球接着は網膜血管の透過性亢進⁶⁾や病理的網膜血管新生⁴⁾の引き金となる重要な病態である。網膜血管への白血球接着を制御する重要な接着因子として血管内皮細胞に発現している intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 があり、糖尿病患者の剖検眼⁸⁾や糖尿病動物モデル²⁾⁶⁾を用いた検討により、網膜への白血球浸潤の増加とともに ICAM-1 の発現が上昇することが示されている。中和抗体あるいは遺伝子削除により ICAM-1 を阻害すると、糖尿病による血管透過性亢進⁶⁾や毛細血管障害³⁾が有意に抑制される。一方、vascular endothelial growth factor (VEGF) は強力な血管新生・血管透過性因子であり、糖尿病網膜症の病態形成に中心的な役割を果たす重要な分子である。増殖糖尿病網膜症⁹⁾や糖尿病黄斑浮腫¹⁰⁾の硝子体中では VEGF 濃度が上昇しているが、興味深いことに Ang II 濃度と相関している¹¹⁾。さらに、Ang II は AT1-R を介して ICAM-1¹²⁾と VEGF¹³⁾の発現を増加させることが *in vivo* でも *in vitro* でも示されている。このように Ang II は VEGF・ICAM-1 などの血管新生・炎症関連分子を誘導し、血管新生に関与する。

最近、我々は増殖糖尿病網膜症患者から摘出した線維

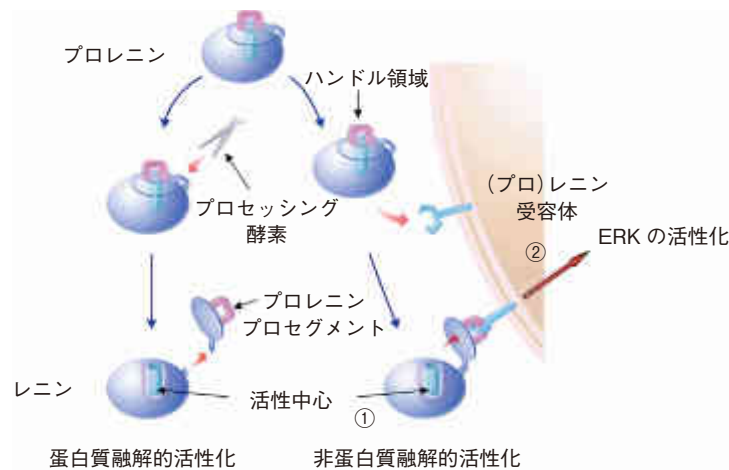


図 2 組織レニン-アンジオテンシン系 (RAS) の活性化メカニズム。

(プロ)レニン受容体にプロレニンが結合すると、プロレニンプロセグメントが通常のように蛋白質融解により除去される(レニン分子になる=蛋白質融解的活性化)ことなく立体構造のみが変化することによりレニン活性が生じ(=非蛋白質融解的活性化)、これが組織 RAS 活性化の引き金となる。それと同時に(プロ)レニン受容体の細胞内シグナルとして extracellular signal-regulated kinase (ERK) の活性化が起こり、これらの①組織 RAS 活性化と②細胞内シグナル活性化の二つの経路をあわせて受容体随伴プロレニン系(receptor-associated prorenin system: RAPS)という。

(文献 1 より許可を得て転載)

血管組織の新生血管やマウス網膜の血管内皮細胞に AT1-R が発現していることを示した¹⁴⁾。さらに糖尿病網膜症と RAS の関係を明らかにするために、ストレプトゾトシン (streptozotocin: STZ) 誘導糖尿病モデルを用いて検討を行った。これは STZ により膵臓の β 細胞が特異的に破壊されるために高血糖が誘導される 1 型糖尿病モデルである。高血糖誘導後 2 か月の時点では、網膜における Ang II, AT1-R, AT2-R の発現はいずれも亢進しており、RAS が活性化されていることが分かった。ここに AT1-R 阻害薬(テルミサルタンまたはバルサルタン)を投与すると、高血糖により亢進していた網膜血管への接着白血球数は有意に減少し、さらに網膜における VEGF や ICAM-1 の発現も有意に抑制された。しかし、AT2-R 阻害薬(PD 123319)の投与では、網膜血管への白血球接着は抑制されず、VEGF や ICAM-1 の発現にも変化がみられなかった。これらのことから、糖尿病網膜症では RAS が活性化していて、AT1-R を介するシグナルが糖尿病網膜症の病態に大きく関与している可能性が示唆された¹⁵⁾。この結果は RAS が AT1-R シグナルを介して血管新生・炎症などの病態メカニズムに関与していることを示す近年のさまざまな報告によっても支持される^{16)~19)}。

Ⅲ 糖尿病網膜症における RAS の活性化メカニズム

前述のとおり RAS は重要な血圧調節系であり、ACE 阻害薬や AT1-R 阻害薬といった RAS 阻害薬は高血圧の治療薬として現在広く使用されている。血糖値のコント

ロールに加えて、ACE 阻害薬(カプトプリル)や交感神経 β 遮断薬(アテノロール)による厳格な血圧コントロールによって糖尿病網膜症の発症・進行が有意に抑制されることが UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) により報告されている²⁰⁾。この結果から、糖尿病では循環 RAS の活性化に引き続いて組織 RAS が二次的に活性化されることが推測される。しかし実際の糖尿病の患者では、低レニン血症・高プロレニン血症というように循環 RAS は抑制されており、実は組織 RAS のみが活性化されていることが分かる²¹⁾。さらに興味深いことに、The EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (EUCLID) により、高血圧を合併しない 1 型糖尿病患者でも、ACE 阻害薬(リシノプリル)によりプラセボ群と比較して糖尿病網膜症の進行が有意に抑制されることが示されている²²⁾。また、AT1-R 阻害薬(カンデサルタン)の糖尿病網膜症に与える影響をみた大規模臨床試験である DIabetic REtinopathy Candesartan Trials (DIRECT) 試験においても、カンデサルタンは正常血圧の 1 型糖尿病患者における糖尿病網膜症の発症を減少させるという結果が出ている²³⁾。これらの事実から糖尿病網膜症では循環 RAS とは独立して組織 RAS だけが活性化されることが考えられるが、その活性化メカニズムは最近まで長らく不明であった。

Ⅳ (プロ)レニン受容体と RAPS

Nguyen ら²⁴⁾によって発見された(プロ)レニン受容体は 350 個のアミノ酸から構成される 1 回膜貫通型蛋白質で、循環血中には存在せず、脳・心臓・肺・肝臓・腎臓・骨

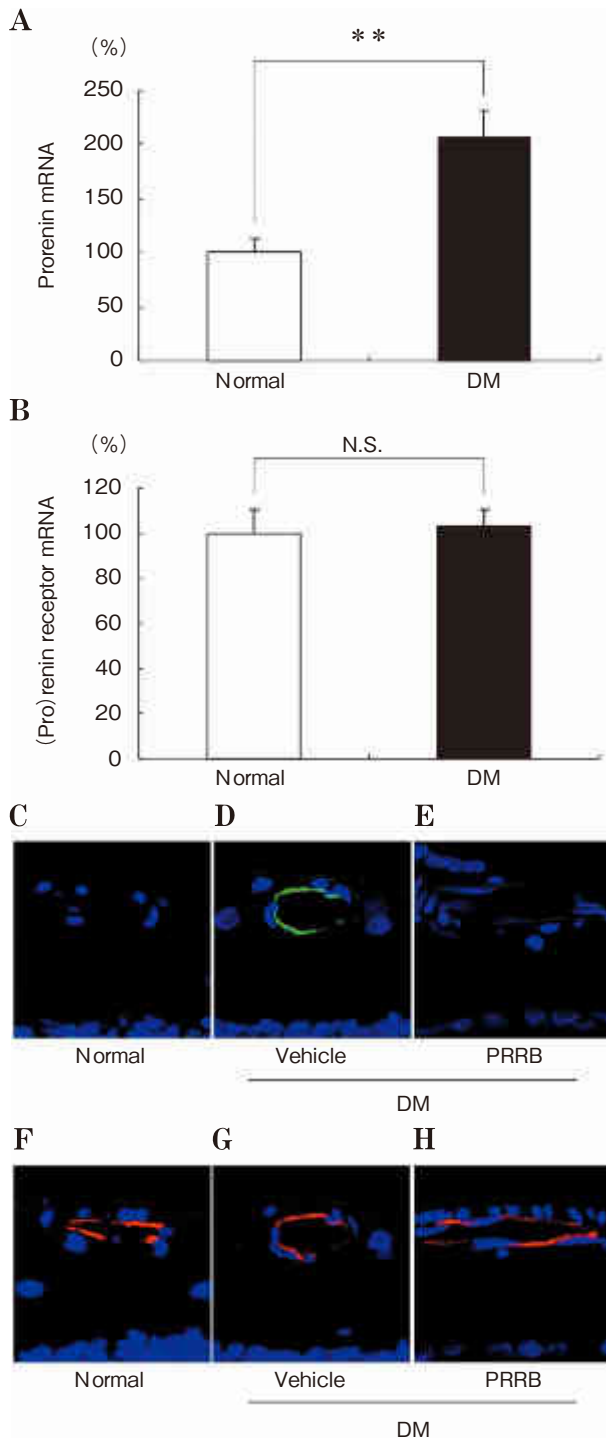


図 3 糖尿病網膜におけるプロレニンと(プロ)レニン受容体の発現量の変化と局在。

A: Real-time polymerase chain reaction (PCR) で解析を行ったところ、糖尿病の誘導によりプロレニンの mRNA 発現量が増加した。B: (プロ)レニン受容体の mRNA 発現量は糖尿病を誘導しても変化がなかった。網膜血管における非蛋白質融解の活性化プロレニン (C~E, 緑色蛍光) および(プロ)レニン受容体 (F~H, 赤色蛍光) の免疫組織化学染色。*: $p < 0.01$, N.S.: 有意差なし。

(文献 33 より許可を得て転載)

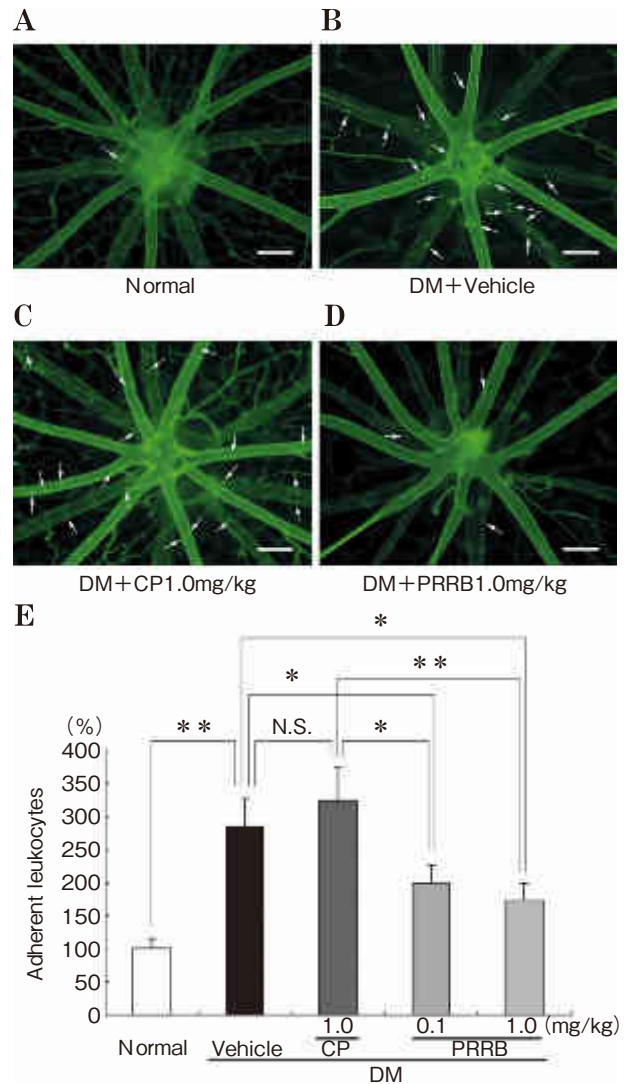


図 4 (プロ)レニン受容体阻害薬 (PRRB) による網膜血管白血球接着の抑制。

正常 (normal) ラット (A) と vehicle (B), 対照ペプチド (CP) (C) または PRRB (D) を投与された糖尿病 (DM) ラットの網膜フラットマウント標本。スケールバー: $100 \mu\text{m}$ 。E: 網膜血管への白血球接着数。糖尿病 (DM) ラットに PRRB を投与すると, vehicle 投与群あるいは CP 投与群と比較して網膜血管への白血球接着は有意に抑制された。*: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, N.S.: 有意差なし。

(文献 33 より許可を得て転載)

格筋・胎盤などの重要臓器に存在する²⁴⁾。プロレニンは、レニンの不活性酵素前駆体という以外にその生理的・病理的意義は不明であったが、もともと血中プロレニン濃度がレニン濃度の 5~10 倍と高いことや、糖尿病が進行するにつれて血中プロレニン値が上昇することが報告されており、糖尿病の病態メカニズムに関与していることが以前から予想されていた。古典的には、プロレニンのプロセグメントと呼ばれるレニン酵素活性中心を覆っている部分がプロセッシング酵素によって除去されてレニンとなる蛋白質融解的活性化と呼ばれるプロレニンの活

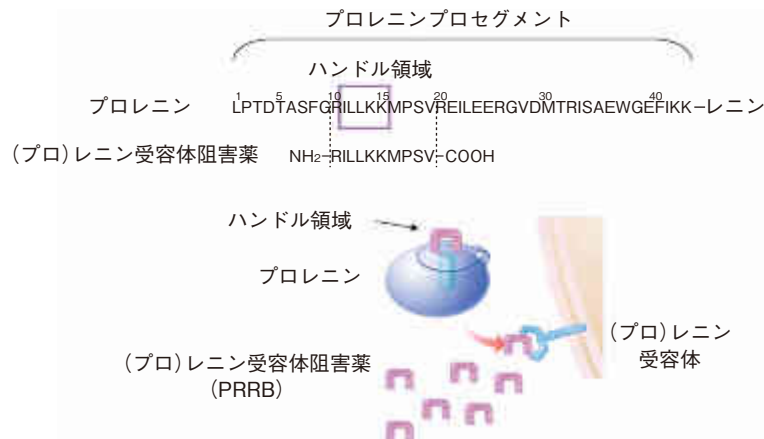


図 5 (プロ)レニン受容体の阻害.

(プロ)レニン受容体阻害薬 (PRRB) は、プロレニン分子プロセグメントのハンドル領域 (受容体結合部位) に相当するアミノ酸配列で作製したデコイペプチド (デコイとは“おとり”という意味) である。PRRB はプロレニンと競合して (プロ)レニン受容体に結合することにより、(プロ)レニン受容体の機能を阻害する。

(文献 1 より許可を得て転載)

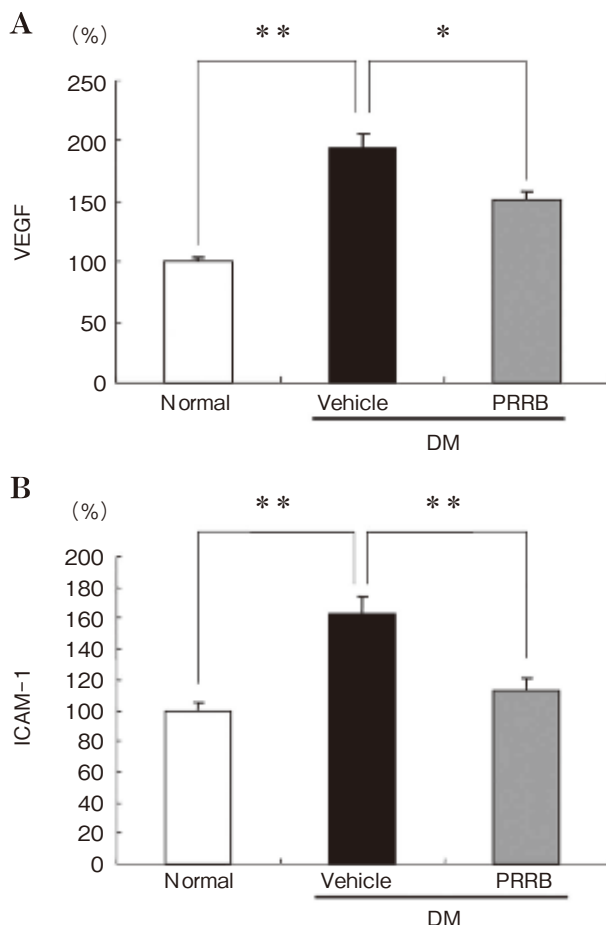


図 6 (プロ)レニン受容体阻害薬 (PRRB) による網膜における炎症関連分子の発現抑制.

糖尿病 (DM) の誘導により網膜における vascular endothelial growth factor (VEGF) (A) と intercellular adhesion molecule (ICAM)-1 (B) の蛋白質発現量は有意に増加し、PRRB の投与により抑制された。*: $p < 0.01$, **: $p < 0.05$.

(文献 33 より許可を得て転載)

性化メカニズムが知られていた¹⁾ (図 2, 蛋白質融解的活性化)。 (プロ)レニン受容体はレニンと結合すると酵素活性を 4~5 倍増加させるが、プロレニンと結合すると分子量を変えずにプロレニンのまま立体構造変化を起こすことによってレニン活性中心が露出し、レニンと同程度の酵素活性を発揮する。 (プロ)レニン受容体の発見により明らかとなったこの非蛋白質融解的活性化と呼ばれるプロレニンの活性化メカニズム¹⁾ (図 2, 非蛋白質融解的活性化) は、 (プロ)レニン受容体が循環血中には存在せず主要臓器に存在することから²⁴⁾、循環 RAS ではなく組織 RAS の活性化メカニズムに重要な役割を果たすのではないかと推測されていた。さらに、プロレニンが (プロ)レニン受容体と結合すると RAS とは独立して (プロ)レニン受容体の細胞内シグナルが活性化されて、extracellular signal-regulated kinase (ERK) 1/2 のリン酸化が生じる^{24)~27)}。我々はこのように RAS 非依存性である組織 RAS と受容体細胞内シグナルの二つの経路を活性化させる (プロ)レニン受容体を中心とした系を RAPS と呼ぶことを提唱している。RAPS の関与はまず糖尿病腎症で示された。STZ 誘導糖尿病モデルでは、プロレニンと (プロ)レニン受容体の結合を阻害すると、循環 Ang I, Ang II 濃度には影響せず、蛋白尿の増加・腎糸球体硬化の発症・腎臓 Ang I, Ang II 濃度の上昇が完全に抑制された^{26) (28)~30)}。

前述のとおり、我々は糖尿病による網膜炎に RAS が関与することを示したが¹⁵⁾、糖尿病網膜症での組織 RAS の活性化に (プロ)レニン受容体がトリガーとして働くかは明らかではない。また我々は、 (プロ)レニン受容体による組織 RAS の活性化が眼内炎症³¹⁾・網膜血管新生³²⁾を促進することを報告したが、RAPS のもう一つの経路である (プロ)レニン受容体細胞内シグナルの関与は不明である。そこで我々は、糖尿病による網膜炎と RAPS の

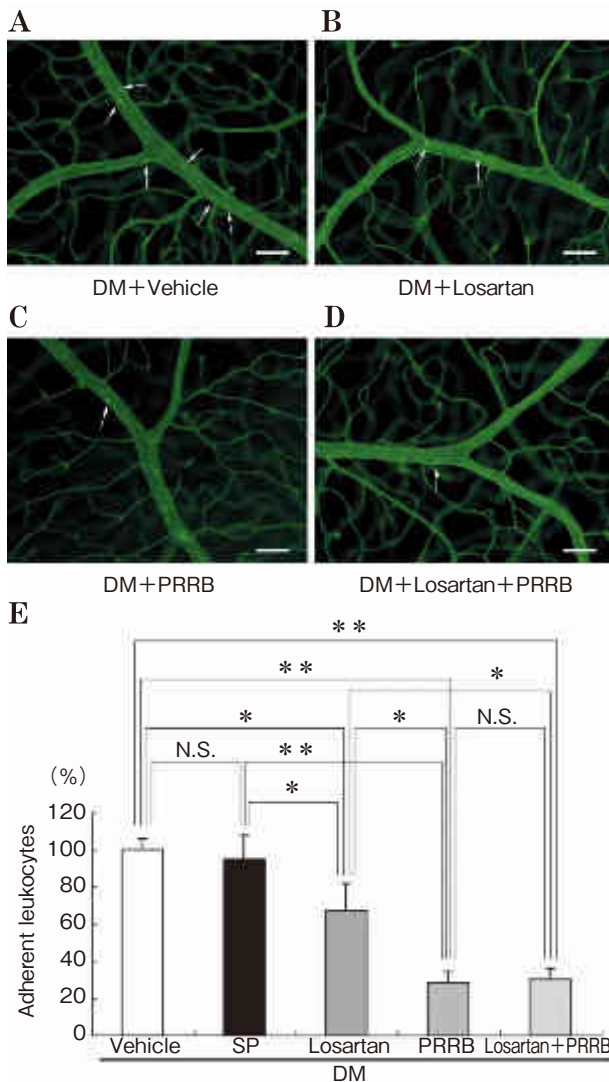


図7 網膜血管白血球接着に対する(プロ)レニン受容体阻害薬(PRRB)とアンジオテンシンII1型受容体阻害薬ロサルタン(losartan)の抑制効果の比較。

Vehicle(A), losartan(B), PRRB(C)あるいはlosartanとPRRBの両方(D)を投与された糖尿病(DM)マウスの網膜フラットマウント標本。スケールバー: 50 μ m。E: Losartanと比較すると, PRRBは糖尿病網膜血管への白血球接着を有意に抑制する。**: $p < 0.01$, *: $p < 0.05$, N.S.: 有意差なし。SP: 対照ペプチド。

(文献33より許可を得て転載)

関係についてその細胞・分子メカニズムとともに解析した³³⁾。

V 糖尿病網膜症へのRAPSの関与

1. 糖尿病網膜症におけるプロレニンの病的意義

プロレニンはレニンの不活性酵素前駆体であるが, それ以外の生理的・病理的意義については長らく不明であった。両側腎臓を摘出した患者の血漿中では, レニンは測定感度以下にまで減少するが, プロレニンの血漿中濃度は半減するにとどまる³⁴⁾³⁵⁾。このことからプロレニンが

らレニンへと蛋白質融解的に活性化される臓器は腎臓だけであり, 眼を含めて他臓器では主にプロレニンが産生されていると考えられる³⁴⁾³⁵⁾。

糖尿病の罹病期間が長くなると血漿プロレニン濃度が上昇しレニンの40~50倍になることから²¹⁾³⁶⁾³⁷⁾, 血漿プロレニン濃度が糖尿病による細小血管障害の指標となることが以前から指摘されていた。眼局所においても, 増殖糖尿病網膜症患者の硝子体中のプロレニン濃度は, 非糖尿病患者や網膜症のない糖尿病患者と比べて上昇していることから³⁸⁾, 糖尿病網膜症の病態にプロレニンが関与していることが推測される。そこで我々は, 糖尿病による網膜炎とプロレニンの関係について検討を行うため, まずreal-time polymerase chain reaction (PCR)により解析を行った。STZによりラットに糖尿病を誘導すると, プロレニンのmRNAの発現が有意に増加した(図3A)。(プロ)レニン受容体のmRNAの発現は, 糖尿病を誘導しても変化がみられなかった(図3B)。さらに免疫組織化学染色で検討を行ったところ, (プロ)レニン受容体と受容体に結合した非蛋白質融解的活性化プロレニンはともに網膜血管に局在していることが明らかとなった(図3C~H)。Real-time PCRの結果を裏付けるように, 糖尿病を誘導すると非蛋白質融解的活性化プロレニンの免疫反応は増強したが, (プロ)レニン受容体の免疫反応には変化がみられなかった(図3C~H)。本検討におけるreal-time PCR・免疫組織化学染色の結果(図3)はこれまでの臨床データを裏付けるものであり, 我々の最近の糖尿病腎症²⁹⁾³⁰⁾や脈絡膜新生血管³⁹⁾の報告とも一致する。次に網膜血管への白血球接着について, コンカナバリンAレクチンによる灌流ラベル法²⁾を用いて検討を行った。正常ラット(図4A)と比較して, vehicle(図4B)あるいは対照ペプチド(図4C)を投与した糖尿病ラットでは網膜血管への白血球接着は亢進していた(図4E)。そして, 糖尿病ラットに(プロ)レニン受容体阻害薬[(pro) renin receptor blocker: PRRB]¹⁾(図5)を投与(図4D)すると, vehicleあるいは対照ペプチドを投与された糖尿病ラットよりも網膜血管への白血球接着は有意に抑制された(図4E)。さらに我々は血管新生・炎症関連分子であるVEGFとICAM-1についても検討を行った。糖尿病の誘導により網膜におけるVEGFやICAM-1の蛋白質発現量は有意に増加し, PRRBの投与により抑制された(図6)。これらの結果から, 糖尿病網膜症では(プロ)レニン受容体のリガンドであるプロレニンの発現の増加がRAPSの活性化を制御していることが明らかとなった³³⁾。

2. (プロ)レニン受容体細胞内シグナルの糖尿病による網膜炎への関与

糖尿病による網膜炎と(プロ)レニン受容体細胞内シグナルの関係について調べるため, AT1-R阻害薬(ロサルタン)の投与(図7)とAT1-Rノックアウトマウス(図

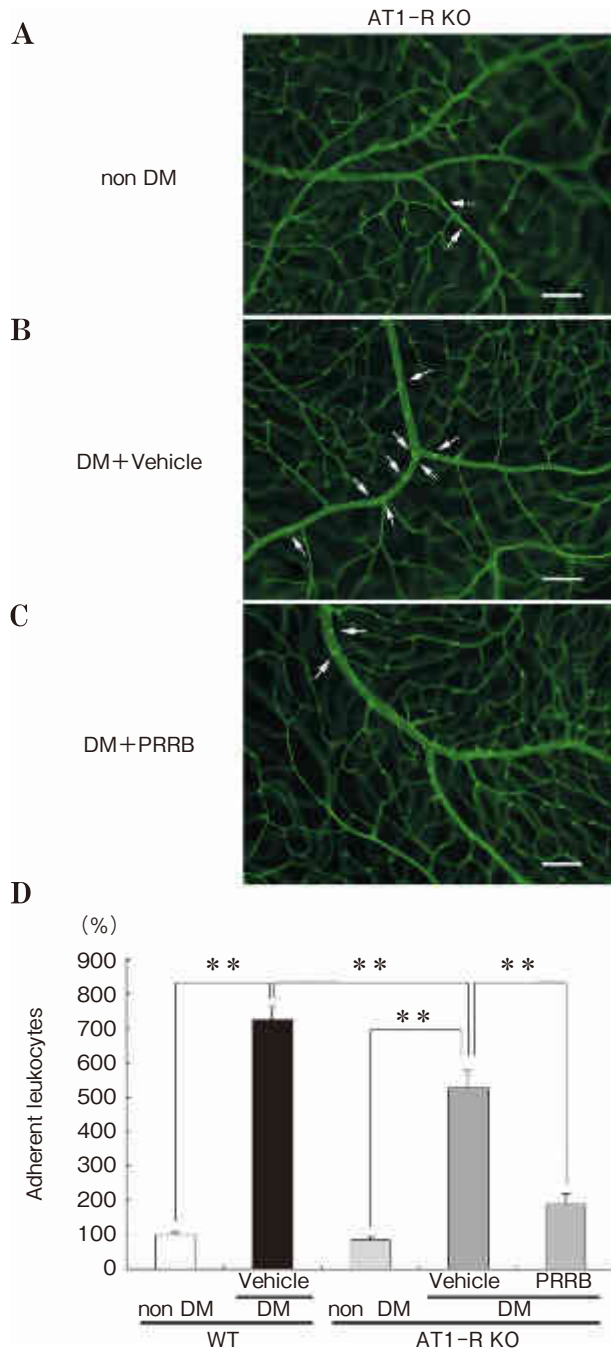


図 8 (プロ)レニン受容体細胞内シグナルの糖尿病による網膜血管白血球接着への関与。

非糖尿病(non DM) (A), 糖尿病(DM)誘導後に vehicle(B)あるいは PRRB(C)を投与したアンジオテンシン II 型受容体(AT1-R)ノックアウトマウス(AT1-R KO)の網膜フラットマウント標本。スケールバー: 100 μ m。D: 網膜血管への白血球接着数。野生型(WT)の糖尿病群と比較すると, 糖尿病 AT1-R ノックアウトマウスでは接着白血球数は有意に減少した。糖尿病 AT1-R ノックアウトマウスに PRRB を投与すると, vehicle 投与群と比較してさらに接着白血球数は有意に減少した。*: $p < 0.01$ 。

(文献 33 より許可を得て転載)

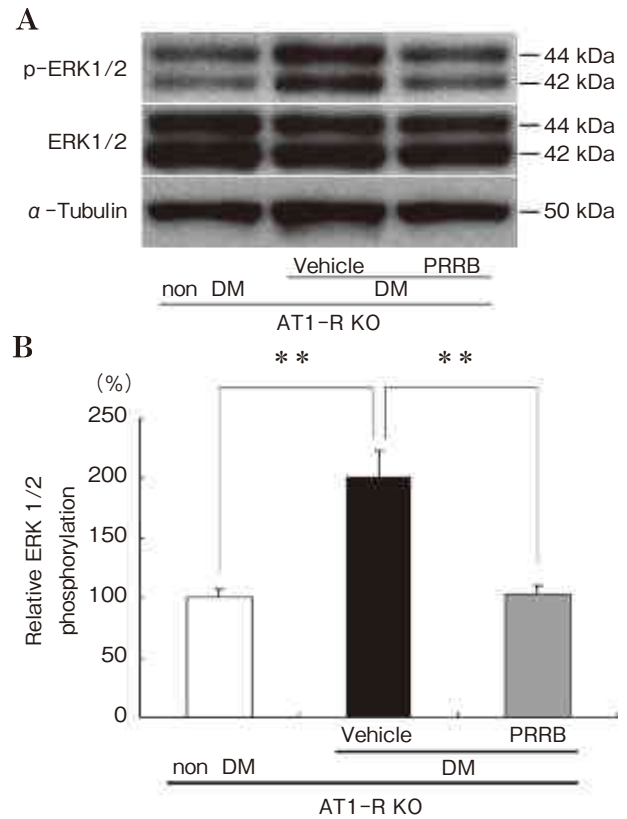


図 9 (プロ)レニン受容体細胞内シグナルの糖尿病網膜における ERK 1/2 活性化への関与。

A, B: アンジオテンシン II 型受容体(AT1-R)ノックアウトマウスにおける extracellular signal-regulated kinase(ERK)1/2 リン酸化のウェスタンブロッティング。PRRB により ERK 1/2 リン酸化の相対値は抑制された。*: $p < 0.01$ 。

(文献 33 より許可を得て転載)

8)という RAS の関与を消去する 2 つの異なるモデルを用いた。まず, 糖尿病マウス(図 7 A)にロサルタン(図 7 B)を投与すると網膜血管への白血球接着は有意に抑制されたが, PRRB(図 7 C)を投与するとロサルタンよりもさらに網膜血管への白血球接着は抑制された(図 7 E)。次に, AT1-R ノックアウトマウス(図 8 A)に糖尿病を誘導すると網膜血管への白血球接着は増加したが(図 8 B), 野生型の糖尿病群と比較して接着白血球数は有意に少なかった。糖尿病 AT1-R ノックアウトマウスに PRRB を投与すると(図 8 C), vehicle 投与群と比較してさらに接着白血球数は有意に減少した(図 8 D)。これらの結果, いずれのモデルでも PRRB の方が AT1-R シグナルの阻害と比べて網膜血管への白血球接着を有意に抑制することが示された。RAS が阻害された状態で PRRB を投与すると(プロ)レニン受容体細胞内シグナルが抑制されるため(図 5), これらの結果により糖尿病による網膜炎の病態に(プロ)レニン受容体細胞内シグナルが関与することが明らかとなった。さらに我々は, (プロ)レニン受

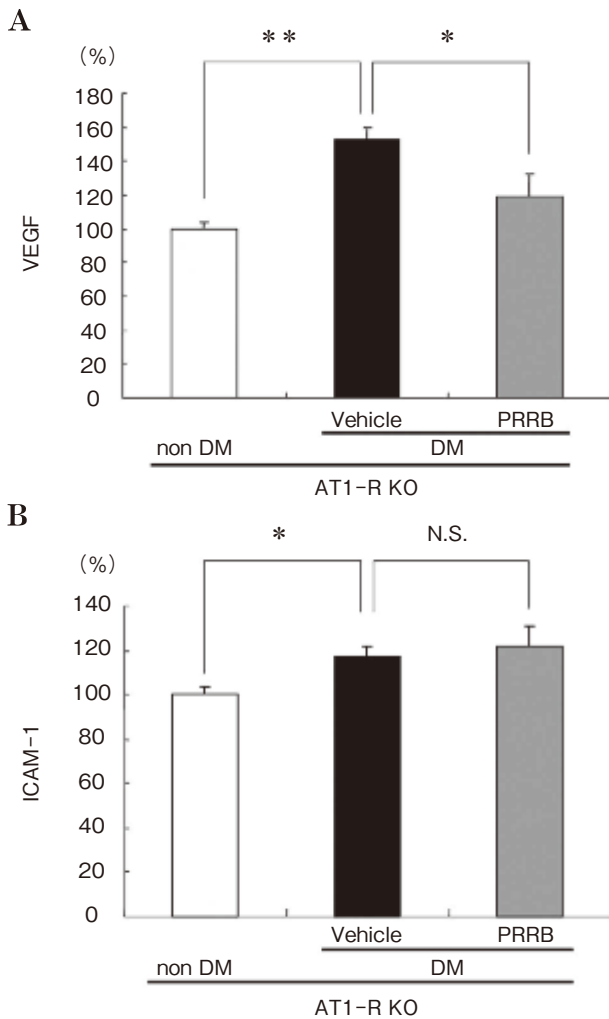


図 10 (プロ)レニン受容体細胞内シグナルの炎症関連分子への関与。

(プロ)レニン受容体細胞内シグナルの阻害による糖尿病関連炎症分子への効果。(プロ)レニン受容体阻害薬 (PRRB) の投与により vascular endothelial growth factor (VEGF) の発現は有意に抑制された (A)。Inter-cellular adhesion molecule (ICAM)-1 の発現は PRRB を投与しても変化がなかった (B)。** : $p < 0.01$, * : $p < 0.05$, N.S. : 有意差なし。

(文献 33 より許可を得て転載)

容体細胞内シグナルとして知られている ERK 1/2 の活性化についても検討を行った。STZ により AT1-R ノックアウトマウスに糖尿病を誘導すると ERK 1/2 のリン酸化が生じ、PRRB の投与により有意に抑制された (図 9)。そして、PRRB により抑制された血管新生・炎症分子 (図 6) の中で、VEGF だけは AT1-R シグナルだけでなく (プロ)レニン受容体細胞内シグナルによっても制御されていることが明らかとなった (図 10)。これらの結果は、AT1-R を介する炎症関連分子の中で VEGF と走化因子である monocyte chemotactic protein (MCP)-1 には (プロ)レニン受容体細胞内シグナルが関与するという脈絡膜新生血管に関する我々の報告³⁹⁾によっても裏付

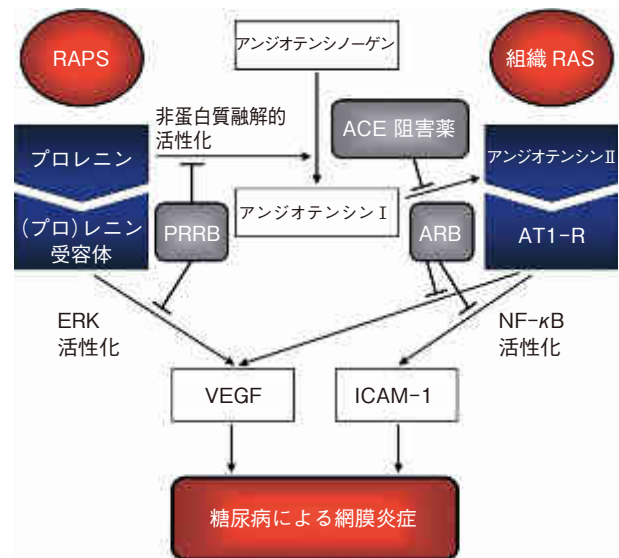


図 11 糖尿病による網膜炎症への受容体随伴プロレニン系 (RAPS) の関与。

糖尿病による網膜炎症は RAPS により制御されている。特に vascular endothelial growth factor (VEGF) は、(プロ)レニン受容体細胞内シグナルと組織レニン-アンジオテンシン系 (RAS) の活性化によるアンジオテンシン II 型受容体 (AT1-R) シグナルによって二重に調節されていることが明らかとなった。

(文献 33 より許可を得て転載のうえ改変)

けられる。これらの結果 (図 7~10) から、RAS に非依存性である (プロ)レニン受容体細胞内シグナルが糖尿病による網膜炎症に関係する細胞・分子メカニズムの一端が解明された³³⁾。RAPS が腎臓での糸球体硬化や心臓での線維化に関与するという我々の最近の報告に加えて^{26)~30)40)}、本検討は眼における炎症に RAPS が関連していることを初めて示したものである³³⁾ (図 11)。

VI おわりに

糖尿病患者に高血圧の合併が多いのは事実であるが⁴¹⁾⁴²⁾、実際は正常血圧の糖尿病患者も多く、そのような患者に RAS 阻害薬を臓器保護の目的で使用すると低血圧を引き起こす危険性がある。(プロ)レニン受容体は主要臓器に存在することから、PRRB は循環 RAS すなわち血圧には影響を与えない²⁹⁾³⁰⁾。さらに興味深いことに、糖尿病網膜症の病態に重要なかわりをもつ VEGF は、(プロ)レニン受容体細胞内シグナルと組織 RAS の活性化による AT1-R シグナルによって二重に調節されていることから、RAS 阻害薬である PRRB は RAS 阻害薬と比較してより強力に VEGF の働きを抑えられる可能性がある (図 11)。本検討により、(プロ)レニン受容体を分子標的とした RAPS 阻害薬は従来の RAS 阻害薬を超える有益性を発揮する可能性が強く示唆され、その臨床応用に期待が寄せられる。

稿を終えるにあたり、受賞講演の機会を与えてくださいました学術奨励賞選考委員の先生方、第 115 回日本眼科学会総会長の東京医科歯科大学大学院眼科学望月 學教授に心より感謝申し上げます。また、すべての研究に関しご指導、ご助言を賜りました北海道大学大学院医学研究科眼科学分野石田 晋教授、東京女子医科大学内科学(第二)講座市原淳弘教授をはじめとする多くの共同研究者の先生方、そしていつも温かく見守ってくださった慶應義塾大学医学部眼科学教室坪田一男教授に心より御礼申し上げます。

利益相反：利益相反公表基準に該当なし

文 献

- 1) 石田 晋：第 112 回日本眼科学会総会宿題報告Ⅱ 生活習慣病と眼。生活習慣病と抗加齢眼科学。日眼会誌 113：403—423, 2009.
- 2) Jousseaume AM, Poulaki V, Qin W, Kirchhof B, Mitsiades N, Wiegand SJ, et al：Retinal vascular endothelial growth factor induces intercellular adhesion molecule-1 and endothelial nitric oxide synthase expression and initiates early diabetic retinal leukocyte adhesion *in vivo*. Am J Pathol 160：501—509, 2002.
- 3) Jousseaume AM, Poulaki V, Le ML, Koizumi K, Esser C, Janicki H, et al：A central role for inflammation in the pathogenesis of diabetic retinopathy. FASEB J 18：1450—1452, 2004.
- 4) Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Amano S, Ogura Y, et al：VEGF 164-mediated inflammation is required for pathological, but not physiological, ischemia-induced retinal neovascularization. J Exp Med 198：483—489, 2003.
- 5) Ishida S, Usui T, Yamashiro K, Kaji Y, Ahmed E, Carrasquillo KG, et al：VEGF 164 is proinflammatory in the diabetic retina. Invest Ophthalmol Vis Sci 44：2155—2162, 2003.
- 6) Miyamoto K, Khosrof S, Bursell SE, Rohan R, Murata T, Clermont AC, et al：Prevention of leukostasis and vascular leakage in streptozotocin-induced diabetic retinopathy via intercellular adhesion molecule-1 inhibition. Proc Natl Acad Sci USA 96：10836—10841, 1999.
- 7) Miyamoto K, Hiroshiba N, Tsujikawa A, Ogura Y：In vivo demonstration of increased leukocyte entrapment in retinal microcirculation of diabetic rats. Invest Ophthalmol Vis Sci 39：2190—2194, 1998.
- 8) McLeod DS, Lefer DJ, Merges C, Luty GA：Enhanced expression of intracellular adhesion molecule-1 and P-selectin in the diabetic human retina and choroid. Am J Pathol 147：642—653, 1995.
- 9) Aiello LP, Avery RL, Arrigg PG, Keyt BA, Jampel HD, Shah ST, et al：Vascular endothelial growth factor in ocular fluid of patients with diabetic retinopathy and other retinal disorders. N Engl J Med 331：1480—1487, 1994.
- 10) Tanaka Y, Katoh S, Hori S, Miura M, Yamashita H：Vascular endothelial growth factor in diabetic retinopathy. Lancet 349：1520, 1997.
- 11) Funatsu H, Yamashita H, Ikeda T, Nakanishi Y, Kitano S, Hori S：Angiotensin II and vascular endothelial growth factor in the vitreous fluid of patients with diabetic macular edema and other retinal disorders. Am J Ophthalmol 133：537—543, 2002.
- 12) Ruiz-Ortega M, Esteban V, Ruperez M, Sanchez-Lopez E, Rodriguez-Vita J, Carvajal G, et al：Renal and vascular hypertension-induced inflammation：role of angiotensin II. Curr Opin Nephrol Hypertens 15：159—166, 2006.
- 13) Otani A, Takagi H, Suzuma K, Honda Y：Angiotensin II potentiates vascular endothelial growth factor-induced angiogenic activity in retinal microcapillary endothelial cells. Circ Res 82：619—628, 1998.
- 14) Nagai N, Noda K, Urano T, Kubota Y, Shinoda H, Koto T, et al：Selective suppression of pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization by blocking the angiotensin II type 1 receptor. Invest Ophthalmol Vis Sci 46：1078—1084, 2005.
- 15) Nagai N, Izumi-Nagai K, Oike Y, Koto T, Satofuka S, Ozawa Y, et al：Suppression of diabetes-induced retinal inflammation by blocking the angiotensin II type 1 receptor or its downstream nuclear factor- κ B pathway. Invest Ophthalmol Vis Sci 48：4342—4350, 2007.
- 16) Candido R, Allen TJ, Lassila M, Cao Z, Thallas V, Cooper ME, et al：Irbesartan but not amlodipine suppresses diabetes-associated atherosclerosis. Circulation 109：1536—1542, 2004.
- 17) Tamarat R, Silvestre JS, Durie M, Levy BI：Angiotensin II angiogenic effect *in vivo* involves vascular endothelial growth factor- and inflammation-related pathways. Lab Invest 82：747—756, 2002.
- 18) Egami K, Murohara T, Shimada T, Sasaki K, Shintani S, Sugaya T, et al：Role of host angiotensin II type 1 receptor in tumor angiogenesis and growth. J Clin Invest 112：67—75, 2003.
- 19) Moravski CJ, Kelly DJ, Cooper ME, Gilbert RE, Bertram JF, Shahinfar S, et al：Retinal neovascularization is prevented by blockade of the renin-angiotensin system. Hypertension 36：1099—1104, 2000.
- 20) UK Prospective Diabetes Study Group：Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes：UKPDS 39. BMJ 317：713—720, 1998.
- 21) Luetscher JA, Kraemer FB, Wilson DM,

- Schwartz HC, Bryer-Ash M** : Increased plasma inactive renin in diabetes mellitus. A marker of microvascular complications. *N Engl J Med* 312 : 1412—1417, 1985.
- 22) **Chaturvedi N, Sjolie AK, Stephenson JM, Abrahamian H, Keipes M, Castellarin A**, et al : Effect of lisinopril on progression of retinopathy in normotensive people with type 1 diabetes. The EUCLID Study Group. EURODIAB Controlled Trial of Lisinopril in Insulin-Dependent Diabetes Mellitus. *Lancet* 351 : 28—31, 1998.
 - 23) **Chaturvedi N, Porta M, Klein R, Orchard T, Fuller J, Parving HH**, et al : Effect of candesartan on prevention (DIRECT-Prevent 1) and progression (DIRECT-Protect 1) of retinopathy in type 1 diabetes : randomised, placebo-controlled trials. *Lancet* 372 : 1394—1402, 2008.
 - 24) **Nguyen G, Delarue F, Burckle C, Bouzahir L, Giller T, Sraer JD** : Pivotal role of the renin/prorenin receptor in angiotensin II production and cellular responses to renin. *J Clin Invest* 109 : 1417—1427, 2002.
 - 25) **Huang Y, Noble NA, Zhang J, Xu C, Border WA** : Renin-stimulated TGF- β 1 expression is regulated by a mitogen-activated protein kinase in mesangial cells. *Kidney Int* 72 : 45—52, 2007.
 - 26) **Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Nakagawa T, Nishiyama A**, et al : Contribution of nonproteolytically activated prorenin in glomeruli to hypertensive renal damage. *J Am Soc Nephrol* 17 : 2495—2503, 2006.
 - 27) **Kaneshiro Y, Ichihara A, Sakoda M, Takemitsu T, Nabi AH, Uddin MN**, et al : Slowly progressive, angiotensin II-independent glomerulosclerosis in human (pro)renin receptor-transgenic rats. *J Am Soc Nephrol* 18 : 1789—1795, 2007.
 - 28) **Ichihara A, Suzuki F, Nakagawa T, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M**, et al : Prorenin receptor blockade inhibits development of glomerulosclerosis in diabetic angiotensin II type 1a receptor-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 17 : 1950—1961, 2006.
 - 29) **Ichihara A, Hayashi M, Kaneshiro Y, Suzuki F, Nakagawa T, Tada Y**, et al : Inhibition of diabetic nephropathy by a decoy peptide corresponding to the “handle” region for nonproteolytic activation of prorenin. *J Clin Invest* 114 : 1128—1135, 2004.
 - 30) **Takahashi H, Ichihara A, Kaneshiro Y, Inomata K, Sakoda M, Takemitsu T**, et al : Regression of nephropathy developed in diabetes by (pro)renin receptor blockade. *J Am Soc Nephrol* 18 : 2054—2061, 2007.
 - 31) **Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Yamashiro K, Koto T, Shinoda H**, et al : Suppression of ocular inflammation in endotoxin-induced uveitis by inhibiting nonproteolytic activation of prorenin. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 47 : 2686—2692, 2006.
 - 32) **Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Koto T, Shinoda H, Noda K**, et al : Role of nonproteolytically activated prorenin in pathologic, but not physiologic, retinal neovascularization. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48 : 422—429, 2007.
 - 33) **Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Noda K, Ozawa Y, Fukamizu A**, et al : (Pro)renin receptor-mediated signal transduction and tissue renin-angiotensin system contribute to diabetes-induced retinal inflammation. *Diabetes* 58 : 1625—1633, 2009.
 - 34) **Sealey JE, White RP, Laragh JH, Rubin AL** : Plasma prorenin and renin in anephric patients. *Circ Res* 41 : 17—21, 1977.
 - 35) **Weinberger MH, Wade MB, Aoi W, Usa T, Dentino M, Luft F**, et al : An extrarenal source of “renin-like” activity in anephric man. *Circ Res* 40 : I 1—4, 1977.
 - 36) **Franken AA, Derkx FH, Blankestijn PJ, Janssen JA, Mannesse CK, Hop W**, et al : Plasma prorenin as an early marker of microvascular disease in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Metab* 18 : 137—143, 1992.
 - 37) **Deinum J, Ronn B, Mathiesen E, Derkx FH, Hop WC, Schalekamp MA** : Increase in serum prorenin precedes onset of microalbuminuria in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetologia* 42 : 1006—1010, 1999.
 - 38) **Danser AH, van den Dorpel MA, Deinum J, Derkx FH, Franken AA, Peperkamp E**, et al : Renin, prorenin, and immunoreactive renin in vitreous fluid from eyes with and without diabetic retinopathy. *J Clin Endocrinol Metab* 68 : 160—167, 1989.
 - 39) **Satofuka S, Ichihara A, Nagai N, Noda K, Ozawa Y, Fukamizu A**, et al : (Pro)renin receptor promotes choroidal neovascularization by activating its signal transduction and tissue renin-angiotensin system. *Am J Pathol* 173 : 1911—1918, 2008.
 - 40) **Ichihara A, Kaneshiro Y, Takemitsu T, Sakoda M, Suzuki F, Nakagawa T**, et al : Nonproteolytic activation of prorenin contributes to development of cardiac fibrosis in genetic hypertension. *Hypertension* 47 : 894—900, 2006.
 - 41) **Janka HU, Warram JH, Rand LI, Krolewski AS** : Risk factors for progression of background retinopathy in long-standing IDDM. *Diabetes* 38 : 460—464, 1989.
 - 42) **Teuscher A, Schnell H, Wilson PW** : Incidence of diabetic retinopathy and relationship to baseline plasma glucose and blood pressure. *Diabetes Care* 11 : 246—251, 1988.