

アンギオテンシン・ブラジキニン

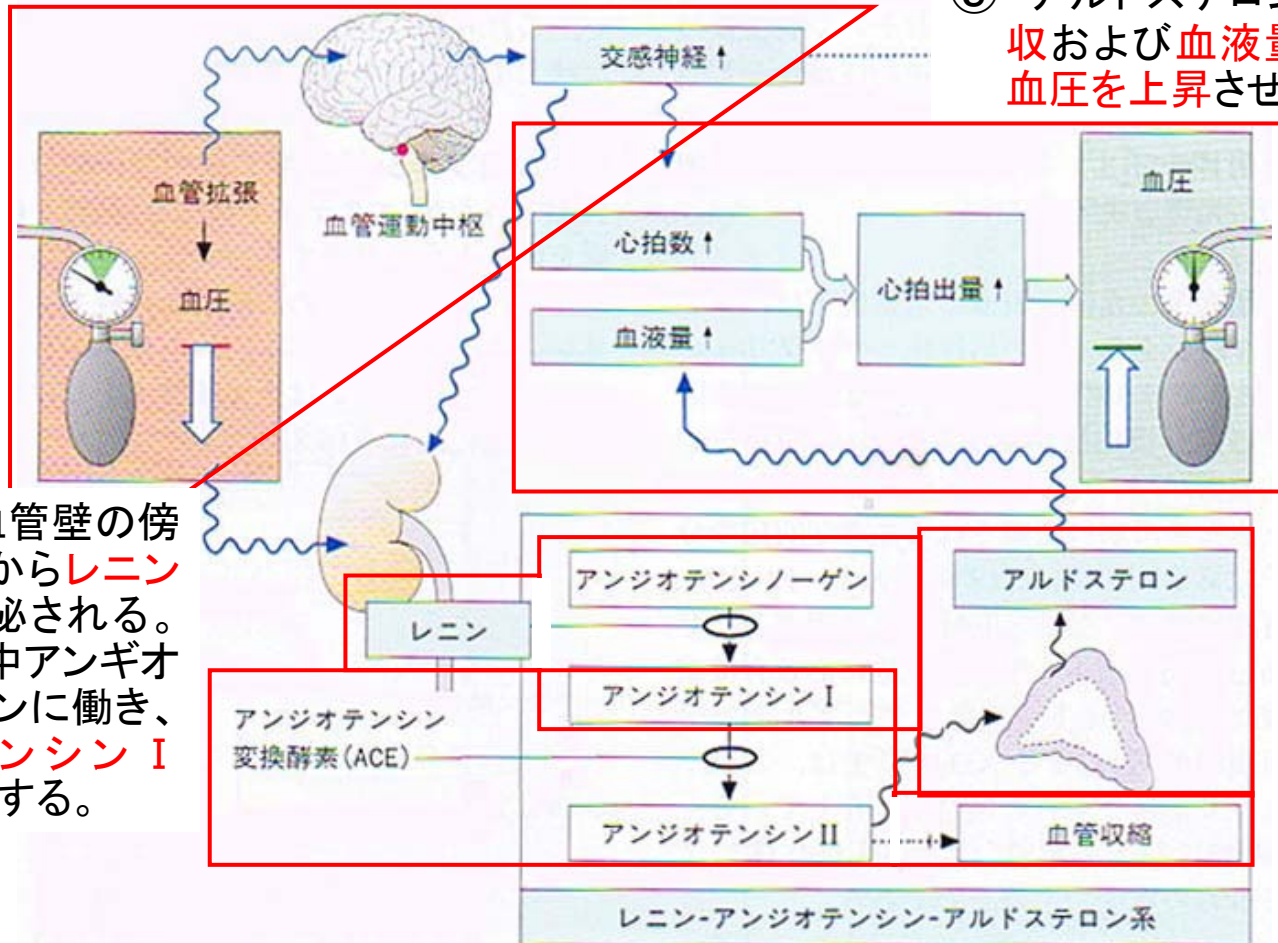
# アンギオテンシン

- 概要
- アンギオテンシンⅡ（AⅡ）は血圧上昇に加えて、心血管系組織障害をもたらす生理活性ペプチドである。
- AⅡの機能抑制薬は高血圧治療薬のみならず広く組織障害を伴う生活習慣病の治療薬としても認知され始めている。

# 高血圧とレニン-アンジオテンシン系

① 血圧低下、交感神経興奮、血漿Na<sup>+</sup>低下に伴う循環血液量の低下が起こる。

⑤ アルドステロンはNa<sup>+</sup>再吸収および血液量を増加させ、血圧を上昇させる。



② 系球体輸入血管壁の傍系球体細胞からレニンが血中に分泌される。さらに、血漿中アンジオテンシノーゲンに働き、アンジオテンシン I (A I) を産生する。

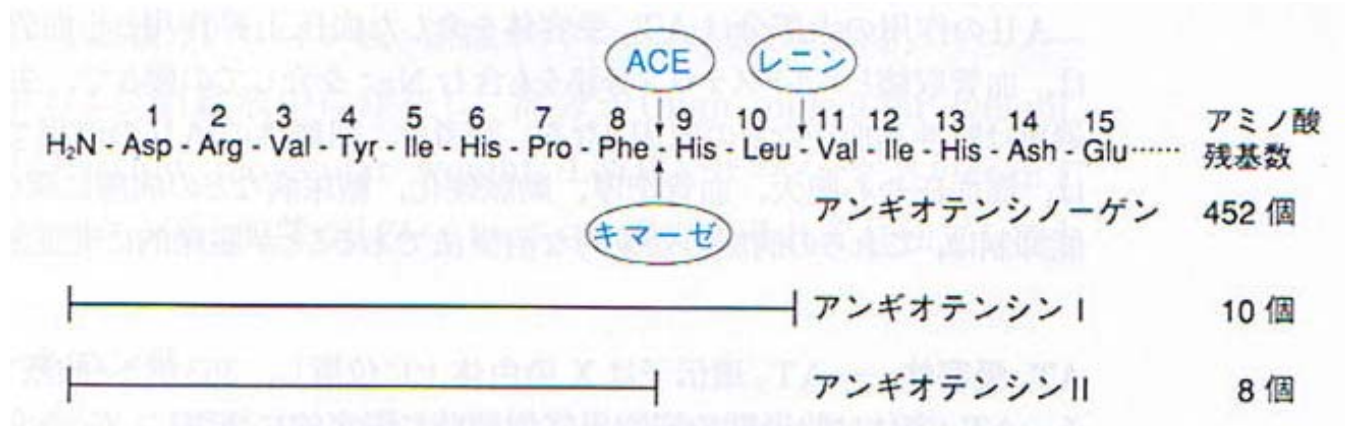
③ A I にアンジオテンシン変換酵素 (ACE) が働きアンジオテンシン II (A II) が産生される。A II は細動脈を直接的に、交感神経刺激伝達の増強を介して血管収縮を引き起こす。

④ A II は副腎皮質から糖質グルココルチコイドであるアルドステロンの分泌を促進する。

(出典 これならわかる薬理学P123, NEW薬理学P167)

# 生合成

- ①レニンはアンギオテンシノーゲンのN末端側10個のアミノ酸を切断する。
- ②ACEはアンギオテンシン I のC末端側2個のアミノ酸を切断する。



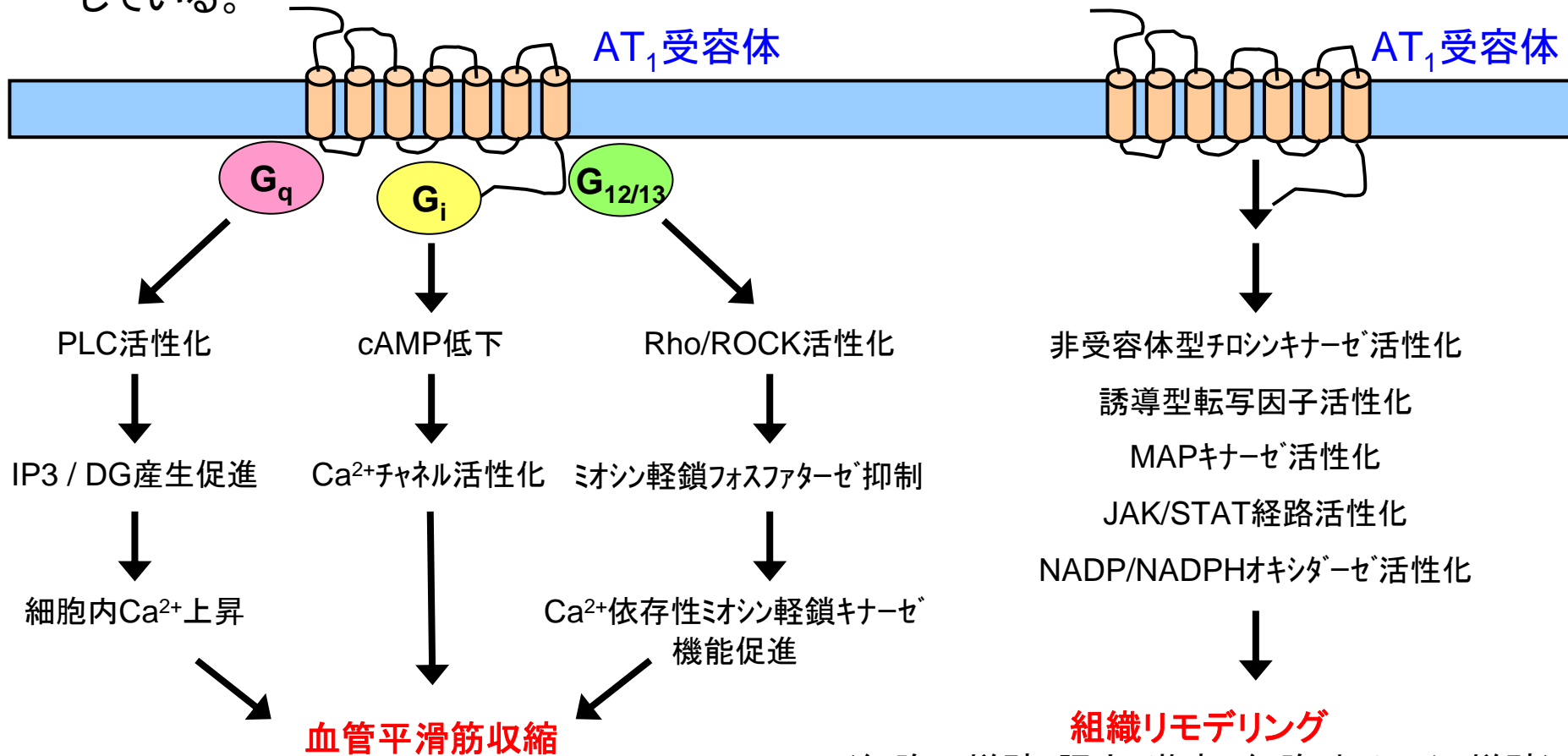
# アンギオテンシンⅡ (AⅡ) 受容体

サブタイプ	AT <sub>1</sub>			AT <sub>2</sub>
アンタゴニスト	ロサルタン、バルサルタン、カンデサルタン			
分子構造	7回膜貫通型			7回膜貫通型
アミノ酸数(ヒト)	359			363
情報伝達系	Gq IP3/DG ↑	Gi cAMP ↓	G12/13 Rho/ROCK ↑	Gi cAMP ↓
機能	末梢血管抵抗 抗急速昇圧	腎機能緩徐 昇圧	心血管組織再 構築	心血管組織の 降圧および増殖 抑制

- ・AⅡ受容体には機能・発現ともに明確で有意なAT<sub>1</sub>の他にもAT<sub>2</sub>などのサブタイプが知られている。
- ・AT<sub>1</sub>、AT<sub>2</sub>ともに7回膜貫通型G蛋白共役受容体で相同性は32%と低い。

# AT<sub>1</sub>受容体

- ・AT<sub>1</sub>遺伝子は第3染色体上に位置し、359個のアミノ酸、41 kDaの蛋白をコードする。
- ・G<sub>q</sub>、G<sub>i</sub>、G<sub>12/13</sub>などのG蛋白が活性化される。
- ・A II の作用の大部分はAT<sub>1</sub>受容体を介した**血圧上昇**と**心血管組織再構築作用**である。
- ・AT<sub>1</sub>受容体の機能亢進は高血圧や心肥大、血管肥厚、動脈硬化、糖尿病などに関与している。

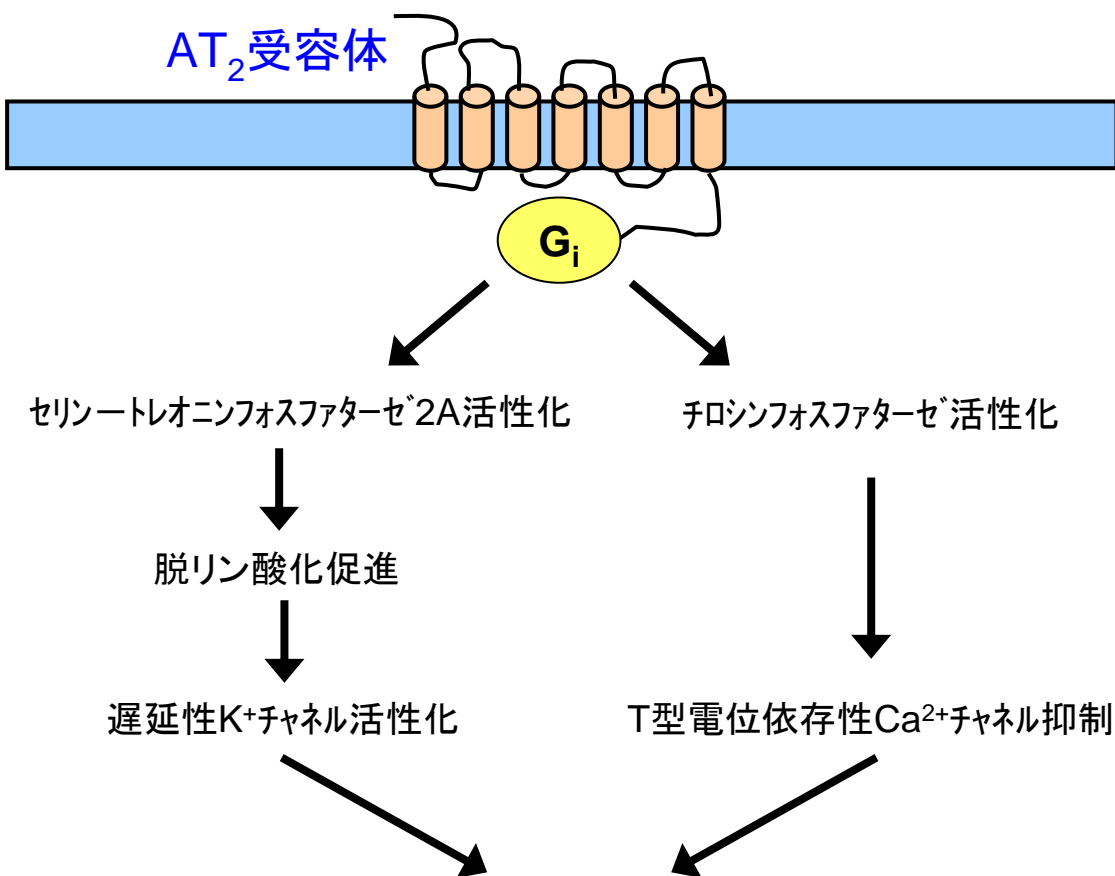


IP3、イノシトール3リン酸; DG、ジアシルグリセロール

(出典 NEW薬理学P168)

# AT<sub>2</sub>受容体

- ・AT<sub>2</sub>遺伝子はX染色体上に位置し、363個のアミノ酸から成る膜蛋白をコードする。
- ・AT<sub>2</sub>受容体は胎児期や細胞異常増殖時に限定的に発現する。



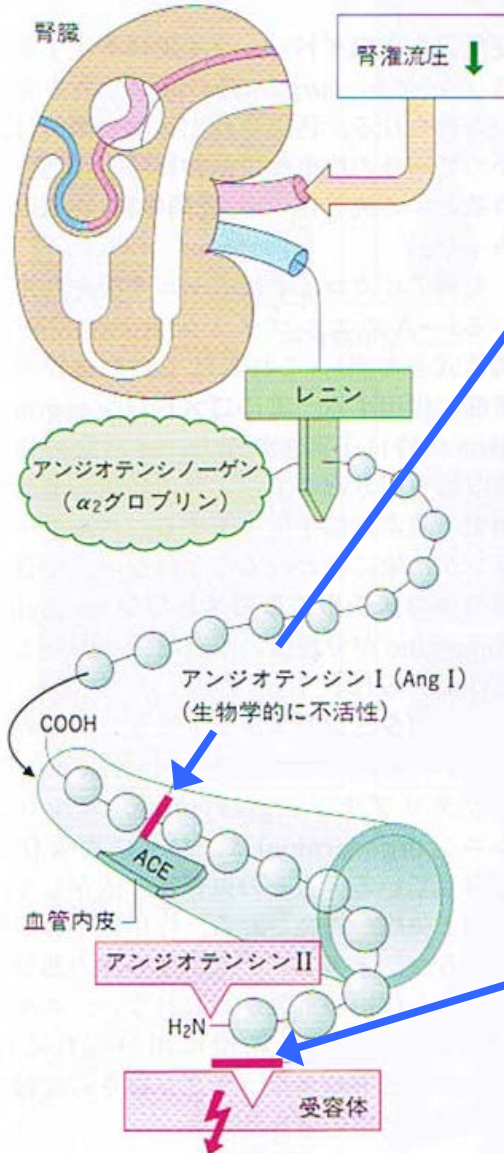
- ・G<sub>i</sub>を介してセリントレオニンフォスファターゼを活性化し、脱リン酸化により遅延性K<sup>+</sup>チャネルを活性化する。
- ・蛋白質チロシンフォスファターゼの活性化により、T型電位依存性Ca<sup>2+</sup>チャネルを抑制する。
- ・AT<sub>2</sub>受容体の刺激により**血圧降下**や、**血管内皮細胞および線維芽細胞の増殖が抑制**されるなどAT<sub>1</sub>受容体と相反する作用が示されている。

**血圧降下、血管内皮細胞および線維芽細胞増殖抑制**

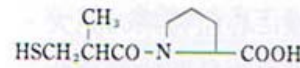


# レニン-アンジオテンシン系阻害薬

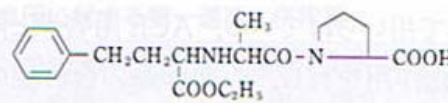
・レニン-アンジオテンシン系阻害薬にはACE阻害薬とAT<sub>1</sub>受容体拮抗薬がある。



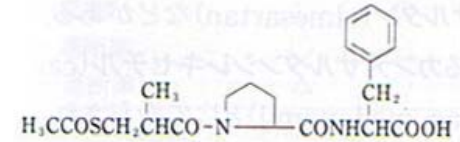
## ACE阻害薬



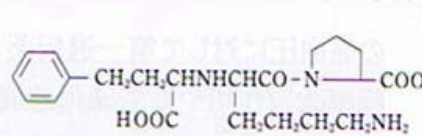
Captopril



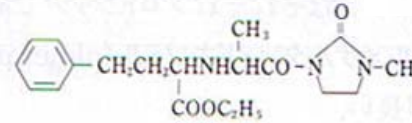
Enalapril



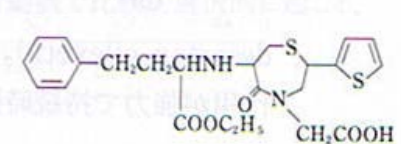
Alacepril



Lisinopril

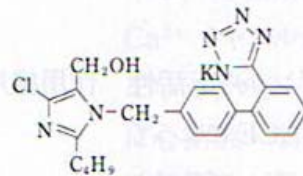


Imidapril

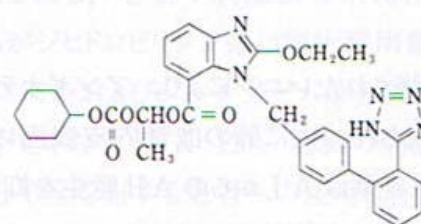


Temocapril

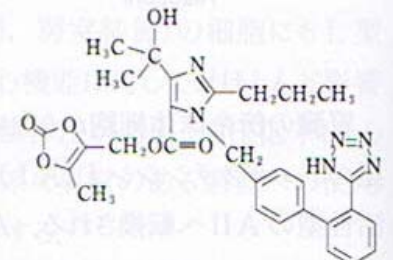
## AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬



Losartan potassium



Candesartan cilexetil



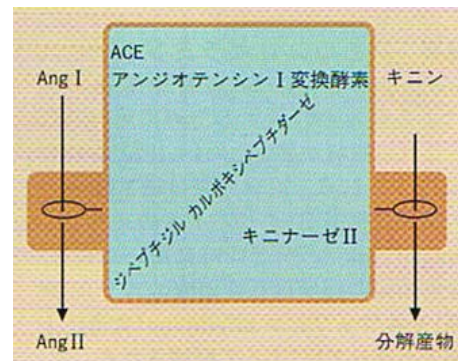
Olmesartan medoxomil



# アンギオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

## 特徴

- ・臓器障害の予防、改善作用がある**循環治療薬**である。
- ・適応症は**高血圧**と**心不全**である。
- ・高血圧症に第一選択薬の一つとして、単独または利尿薬やカルシウム拮抗薬と併用して広く用いられている。



## 作用機序

- ・腎臓の傍糸球体細胞から血中に分泌されたレニンにより、アンギオテンシノーゲンからアンギオテンシン I が生成され、主に肺の血管内皮表面に存在するACEによって活性型のアンギオテンシン II へ変換される。ACE阻害薬は、**アンギオテンシン II 産生を抑制**する。
- ・ブラジキニンなどのキニン類は、血管内皮細胞表面で前駆物質であるキニノーゲンにプロテアーゼのカリクレインが作用することにより生成される。産生されたブラジキニンは血管内皮細胞のB<sub>2</sub>受容体を介してNOおよびプロスタサイクリン合成を増加させて血管拡張をきたす。ブラジキニン不活化酵素キナーゼ II はACEと同じ分子であり、ACE阻害薬によるキナーゼ II の抑制によるブラジキニンの増加も降圧作用に寄与している。
- ・組織リモデリング抑制作用: ACE阻害薬は高血圧における**心血管系の組織リモデリングを抑制**することにより、カルシウム拮抗薬など他の降圧薬に比べて、長期的な生命予後を改善する。

# アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬

## 副作用

・ブラジキニンの増量と関係して

①**空咳**が服用者の20～30%の頻度で発生する。

②まれに、血管神経性浮腫を生じて呼吸困難から死に至ることもある。

・妊婦、授乳中は**禁忌**。

①海外で実施されたレトロスペクティブな疫学調査で、妊娠初期にアンジオテンシン変換酵素阻害剤を投与された患者群において、胎児奇形の相対リスクは降圧剤が投与されていない患者群に比べて2.7倍高かったとの報告がある。

②母乳中に移行し、乳児作用するため。

## 薬剤

・**カプトプリル**、**エナラプリル**が代表的な薬剤である。

・エナラプリルや他の多くのACE阻害薬は経口吸収を良くするために、プロドラッグとして投与され、肝臓のエステラーゼで分解され活性型となる。

・テモカプリルは胆汁排泄型であり、腎疾患の患者にも用いられる。

・イミダプリルは空咳が比較的少ない。

# AT<sub>1</sub>受容体拮抗薬 (ARB)

## 特徴

- ・**血圧低下作用**を有する。
- ・ACE阻害薬と同様に**心血管系の肥大・肥厚改善作用**や**動脈硬化進展阻止作用**を有し、心血管系の合併症の発生や長期的な生命予後の改善が優れている。
- ・適応症は**高血圧**と**心不全**である。
- ・高血圧症に第一選択薬の一つとして広く用いられている。
- ・乾性咳漱などにより**ACE阻害薬が使用できない慢性心不全患者に用いる**。

## 作用機序

- ・**AT<sub>1</sub>受容体を選択的に阻害**して、アンギオテンシンⅡの心不全増悪作用を抑制するとともに、**間接的にAT<sub>2</sub>受容体を刺激**して、心血管保護効果を示す。
- ・ブラジキニンの分解を阻止しないため、**血管拡張作用はない**。

## 薬剤

- ・**ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、オルメサルタン**などがある。
- ・カンデサルタン、オルメサルタンはそれぞれプロドラッグであるカンデサルタンシレキセチル、オルメサルタンメドキシミルとして投与され、作用が強力で持続時間が長い。

# ACE阻害薬とARBの相違点

- ・心血管系には、ACE以外にアンギオテンシン I からアンギオテンシン II を産生する酵素が存在するため(キマーゼやカテプシンGなど)、ACEを阻害しても一部のアンギオテンシン II 産生は持続する。したがって、ARBによるAT<sub>1</sub>受容体の遮断はACE阻害薬に比べて強い抑制効果を示す。
- ・ARB使用時には、反射性にレニン産生が亢進してアンギオテンシン II が増加するのに対して、ACE阻害薬ではアンギオテンシン II は減少する。ARB使用時には増加したアンギオテンシン II によりAT<sub>2</sub>受容体の刺激が強くなるのに対して、ACE阻害薬では減弱する。
- ・副作用以外では2種類の薬剤間で明らかな差は認められておらず、ARBとACE阻害薬が長期的にどのような相違を生じるのかは今後の検討課題である。

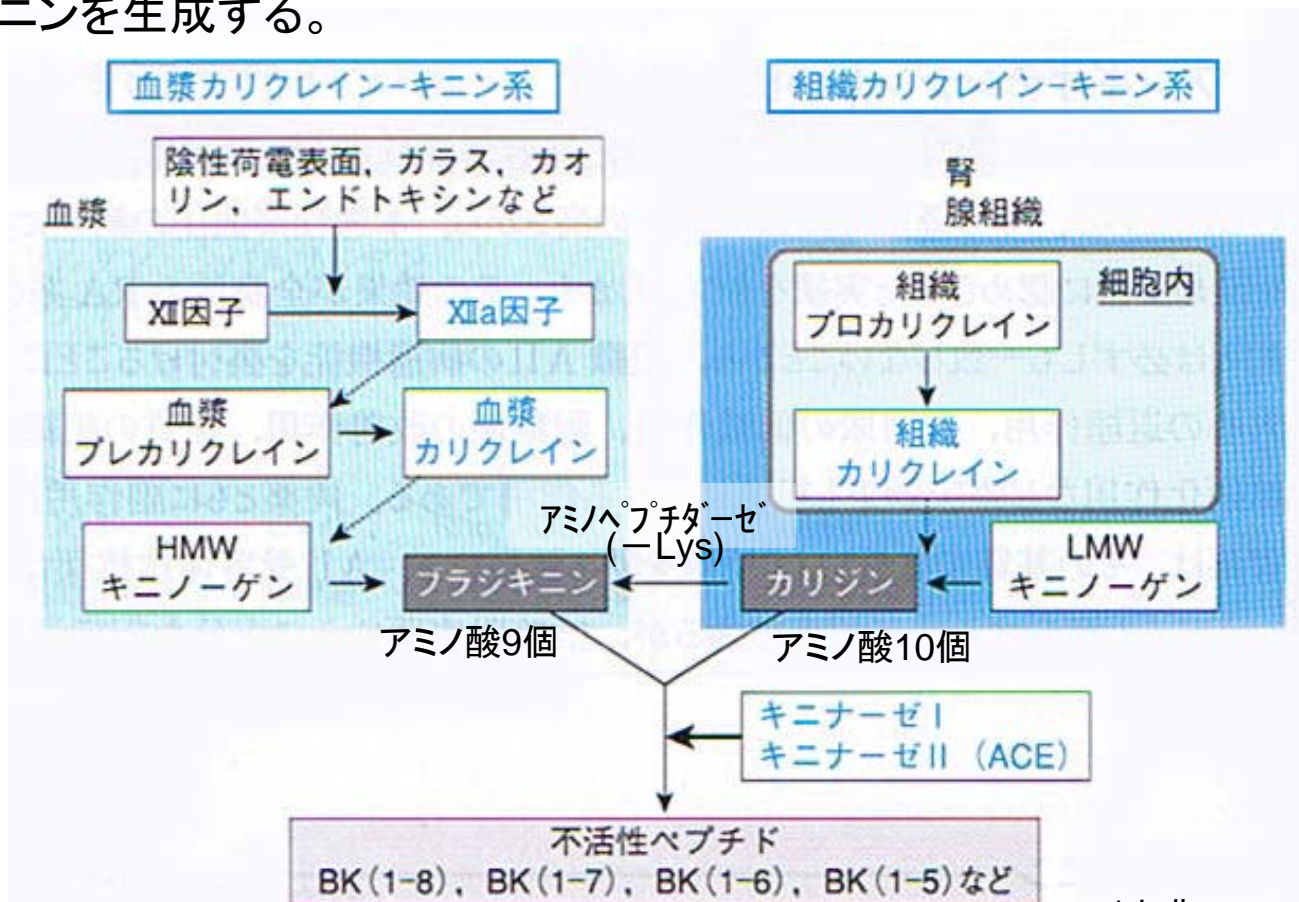
	ACE	ARB
アンギオテンシン II	産生減少(一部持続)	産生増加
AT <sub>1</sub> 受容体	抑制	強い抑制
AT <sub>2</sub> 受容体	抑制	刺激

# ブラジキニン

- 概要
- ブラジキニン(BK)は、生理活性を示す血漿キニンと称されるペプチドであり、生体内ではカリクレインーキニン系で生成される。
- キニンは前駆蛋白のキニノーゲンに蛋白分解酵素のカリクレインが作用し、限定分解され9個のアミノ酸からなるブラジキニンのほかに、カリジンおよびメチオニルリジルブラジキニンが生成される。

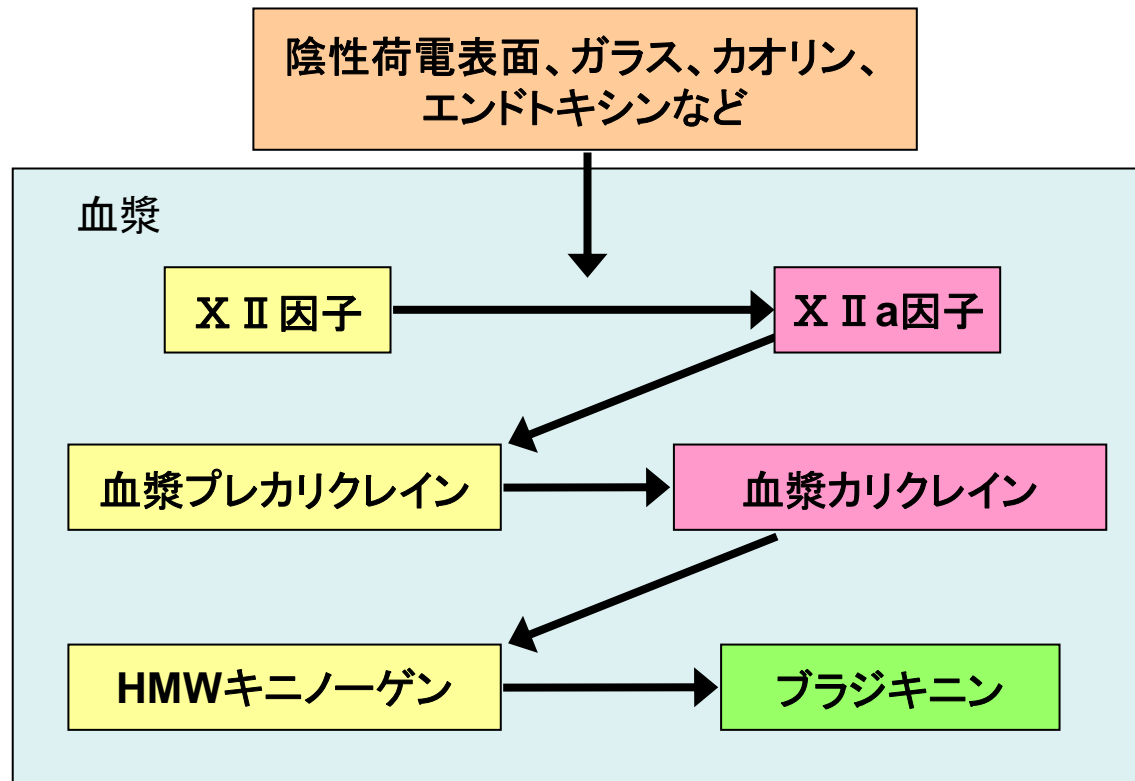
# 生体内生成系

- ・カリクレインは、**血漿カリクレイン**と、**組織カリクレイン**に分類される。
- ・キニノーゲンは肝で産生され、血漿中および組織液中に存在し、高分子(HMW)キニノーゲンおよび低分子(LMW)キニノーゲンがそれぞれ存在する。
- ・生体内では血漿カリクレインーキニン系と組織カリクレインーキニン系が、それぞれ独立してキニンを生成する。



# 血漿カリクレインーキニン系

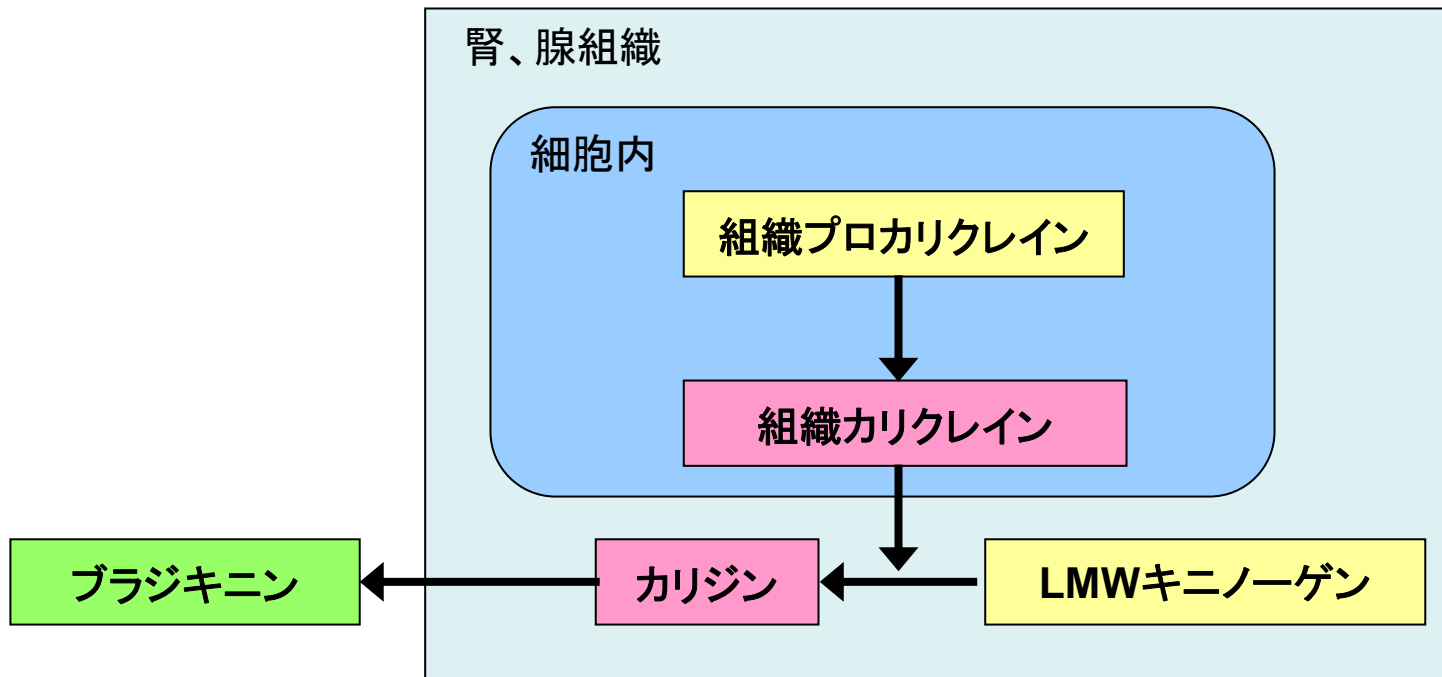
- ①血漿がガラスやリポ多糖類(エンドキシンなど)のような陰性電荷表面に接すると内因系の血液凝固系が活性化される。
- ②凝固系の第XII因子(Hageman因子)が陰性電荷表面上で不活性型から活性型のXIIaに変換される。
- ③血漿カリクレインが活性化され、高分子(HMW)キニノーゲンを限定分解することによって、ブラジキニンが生成される。





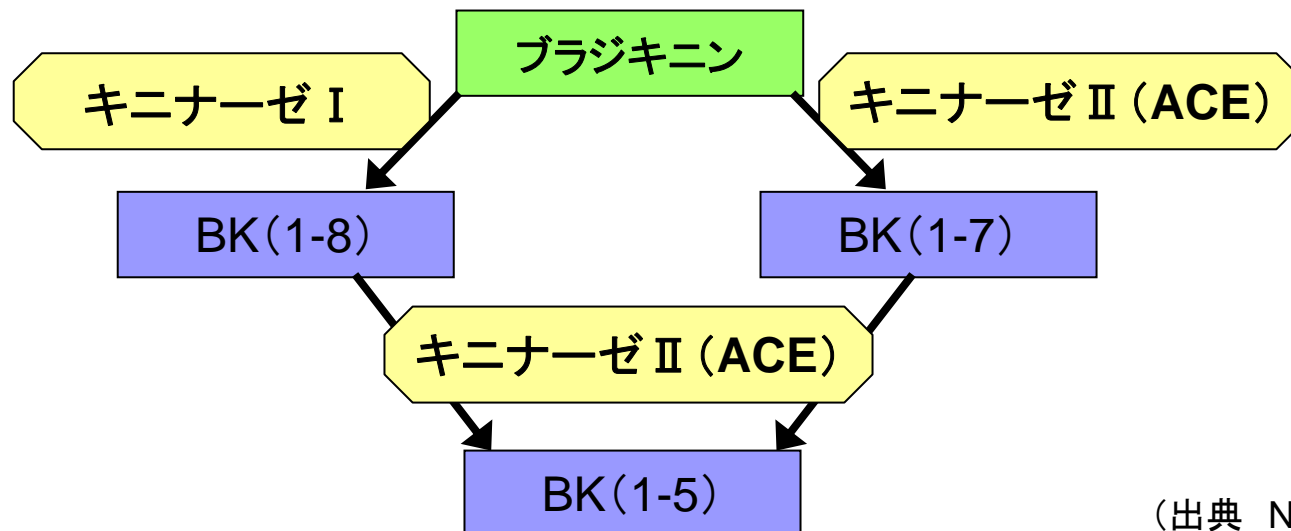
# 組織カリクレインーキニン系

- ①膵、唾液腺、涙腺、汗腺などの外分泌腺の細胞およびその分泌液に存在する**組織カリクレイン**が低分子(LMW)キニノーゲンに働き、**カリジン**を遊離する。
  - ②カリジンはアミノペプチダーゼによりN端のリジンが除かれ**ブラジキニン**に変換される。
- ・組織カリクレインは腎、尿、腸管壁、気管支壁、血管壁にも存在する。
  - ・大豆トリプシン・インヒビターで阻害されないことが血漿カリクレインと異なる。



# ブラジキニン(BK)の分解

- ・キニンの生体内運命は短く、循環血中の半減期は約17秒といわれる。
- ・ヒトでは主として血漿中キニナーゼ I (カルボキシペプチダーゼN) およびキニナーゼ II (アンギオテンシン変換酵素、ACE) により失活する。
- ・キニナーゼ I により分解され [des-Arg<sup>9</sup>] BK(BK(1-8))になる。
- ・キニンは肺循環を1回通過するとその約80%が分解されるが、これはキニナーゼ II により、[des-Phe<sup>8</sup>-Arg<sup>9</sup>] BK(BK(1-7))に失活するためである。
- ・キニナーゼ II はACEと同じであるため、カプトプリルなどのACE阻害薬で阻害される。
- ・BK(1-8)およびBK(1-7)の大部分は再びキニナーゼ II により分解されペンタペプチド Arg-Pro-Pro-Gly-Phe(BK(1-5))になり、その後さらに分解される。



# ブラジキニン(BK)受容体

	<b>B<sub>1</sub></b>		<b>B<sub>2</sub></b>	
アゴニスト	[des-Arg <sup>9</sup> ]BK > BK [des-Arg <sup>10</sup> ]カリジン		BK >> [des-Arg <sup>9</sup> ]BK >>[des-Arg <sup>10</sup> ]カリジン	
アンタゴニスト	[Leu <sup>9</sup> ][des-Arg <sup>10</sup> ]カリジン [Leu <sup>8</sup> ][des-Arg <sup>9</sup> ]BK		Hoe140(イカチバント)	
分子構造	7回膜貫通型		7回膜貫通型	
アミノ酸数(ヒト)	353		391	
情報伝達系	G <sub>q/11</sub> PLCβ-IP <sub>3</sub> /DG	G <sub>i</sub> PLA <sub>2</sub> -AA	G <sub>q/11</sub> PLCβ-IP <sub>3</sub> /DG	G <sub>i</sub> PLA <sub>2</sub> -AA
局在	血管平滑筋(正常時)、 炎症部位に発現、 炎症細胞、血管内皮細胞		膵、唾液腺、涙腺、 気管支、腸管、子宮、尿路平滑筋、 血管内皮細胞、腎(尿細管)	

>>: 親和性はあるが、活性はない

(出典 NEW薬理学P170-171)

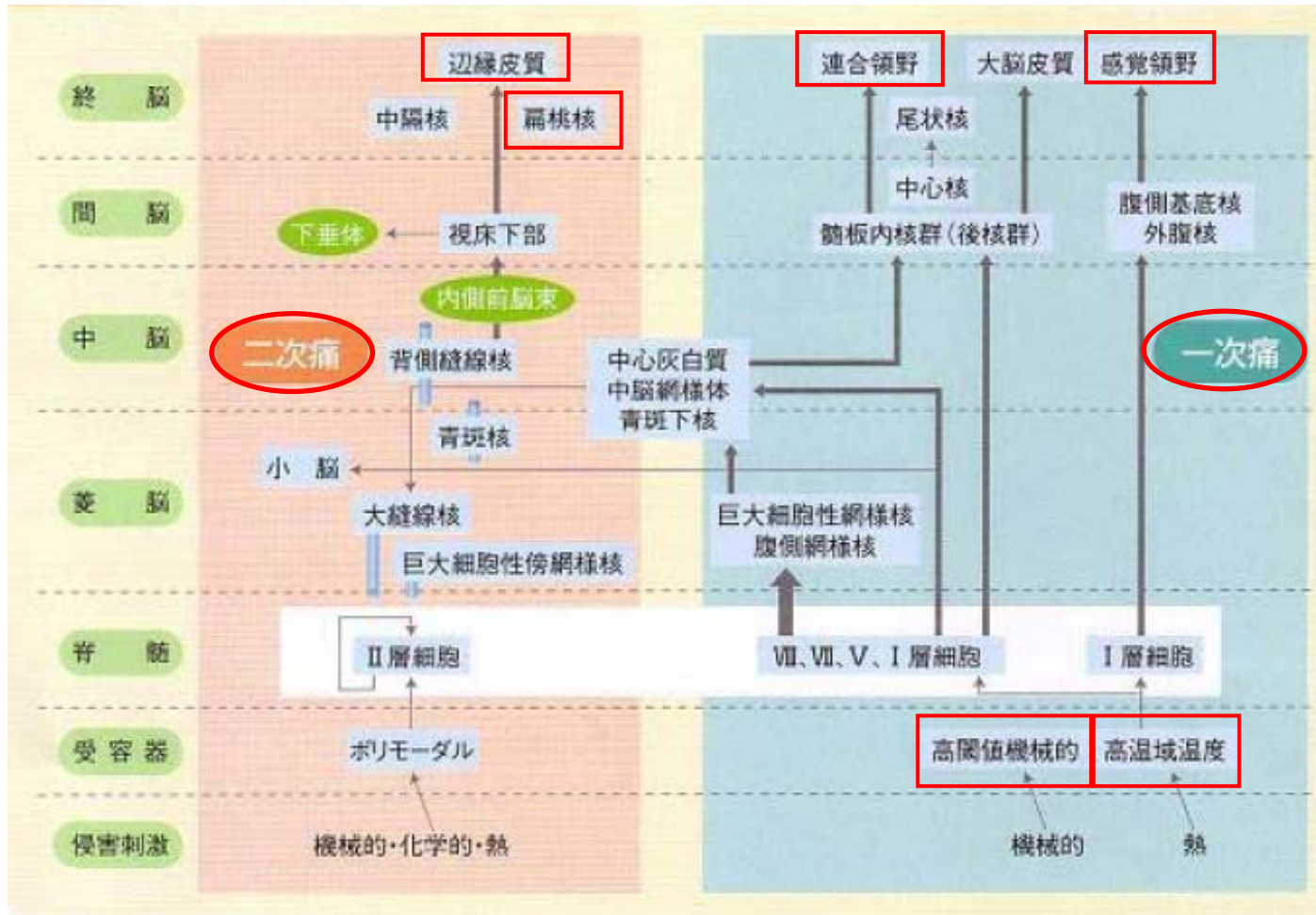
- ・BK受容体は7回膜貫通G蛋白共役型の受容体で、**B<sub>1</sub>**および**B<sub>2</sub>**受容体がある。
- ・既知の作用の多くがB<sub>2</sub>受容体を介している。
- ・通常はB<sub>1</sub>受容体の発現は少なく、組織障害などの病態時に誘導される。
- ・BKおよびカリジンのキナーゼ I によるそれぞれの分解物、[des-Arg<sup>9</sup>]BK および[des-Arg<sup>10</sup>]カリジンは B<sub>1</sub>受容体のアゴニストとなる。
- ・G<sub>q/11</sub>を共役する両受容体はフォスホリパーゼCβ(PLCβ)を活性化し、イノシトール3リン酸(IP<sub>3</sub>)/ジアシルグリセロール(DG)を産生する。
- ・G<sub>i</sub>と共役する両受容体はフォスホリパーゼA<sub>2</sub>(PLA<sub>2</sub>)を活性化し、アラキドン酸(AA)を産生する。

# キニンの作用

## 発痛と炎症

- ・侵害刺激による組織損傷により血管から漏出した血漿キニノーゲンの限定分解によりブラジキニン(BK)が生成される。
- ・BKはC線維のポリモーダル受容器に作用して既知の物質の中で**最も強い発痛作用**を示す。
- ・急性の痛みはB<sub>2</sub>受容体を、慢性炎症の痛みはB<sub>1</sub>受容体を介する。
- ・BKによる受容体刺激に伴うPLA<sub>2</sub>の活性化を介して**プロスタグランジン**が生成され、痛みは増強される。
- ・BKは痛みのほか、細静脈内皮細胞間の結合を広げることにより**血管透過性を亢進**させ、血漿蛋白を滲出して**炎症性滲出液の貯留(浮腫)**を生じる。
- ・プロスタグランジンなどのような細動脈を拡張させるオータコイドによりこれらの反応は増強される。
- ・発熱、発赤、腫脹、疼痛の炎症の四徴候を現すことから、古くから炎症のメディエーターとされてきた。

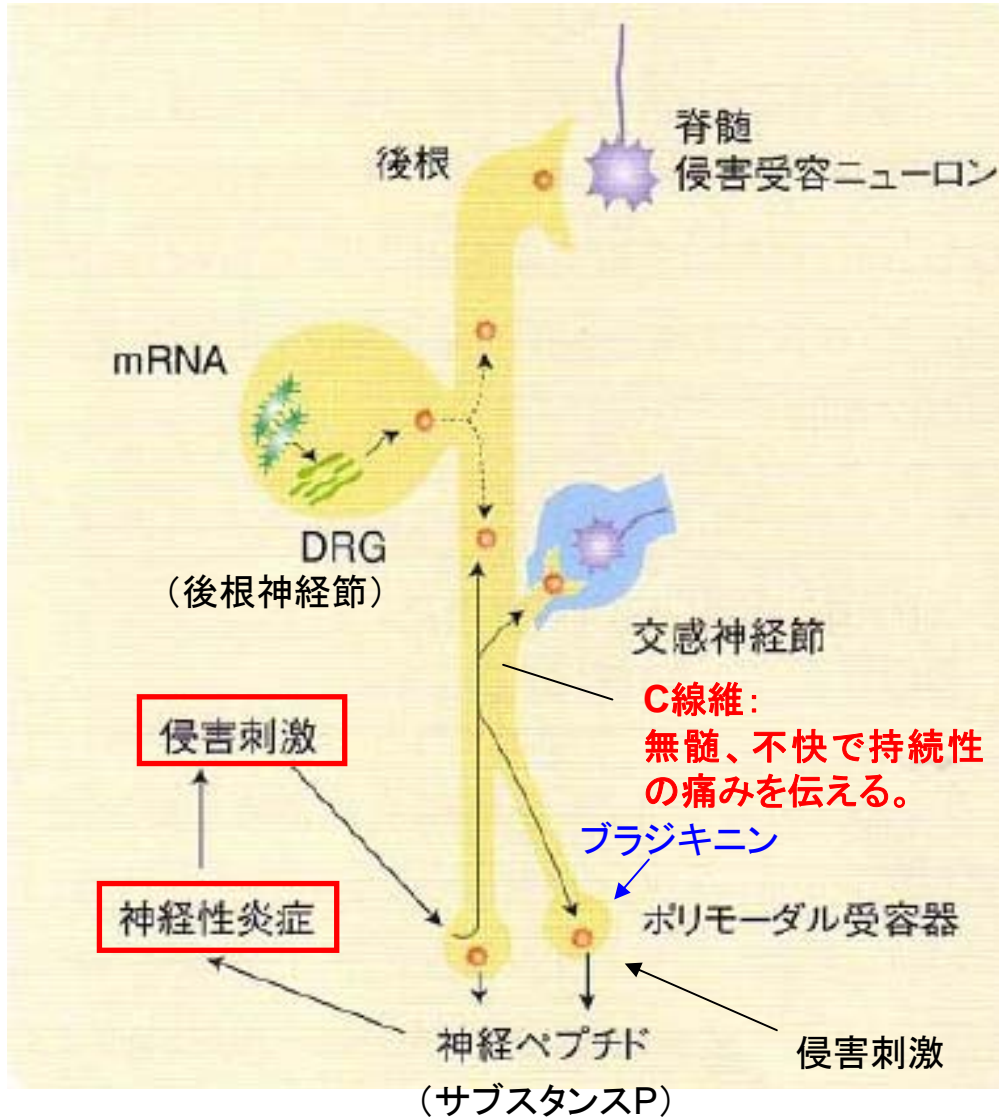
# 痛覚経路



- ・一次痛というのは、侵害刺激が高閾値機械的受容体を介して感覚野や連合野という上位脳に伝わる **生理的な感覚の痛み**である。
- ・二次痛は侵害刺激がポリモーダル受容器という未分化な受容体を介して、最終的に **情動や感情を司る大脳辺縁系に伝わる痛み**である。この二次痛を放置していると痛覚過敏状態を生じ、より情動的な痛み(不安を感じさせたり、不快感を与える)として記憶される。

(加茂整形外科医院 ホームページより抜粋)

# ポリモーダル受容器



過敏状態が生じるメカニズムは、侵害刺激がポリモーダル受容器において感知されるとサブスタンスPなどの神経ペプチドが分泌され、神経性炎症が起こり、この神経性炎症が再び侵害刺激を引き起こすという悪循環を生じ、痛覚過敏状態に至ると考えられている。



# キニンの作用

## 心血管系

- ・ブラジキニン(BK)を投与すると強い血管拡張作用を示し、特に**細動脈を拡張して全身血圧を降下**させる。
- ・この作用はB<sub>2</sub>受容体を介して血管内皮細胞から遊離される**一酸化窒素(NO)**によるものであり、内皮細胞が障害され、剥離した血管ではNOが分泌されず血管平滑筋は収縮する。

## 腎臓系

- ・腎カリクレインは接合部尿細管に存在してカリジンを生成し、アミノペプチダーゼはカリジンをBKに変換する。
- ・BKは**尿細管でNa<sup>+</sup>再吸収を強く抑制**し、Na<sup>+</sup>の尿中排泄が増える。

## 平滑筋系

- ・BKはB<sub>2</sub>受容体を介して**血管(内皮細胞除去)、腸管、気管支、子宮の平滑筋を収縮**させる。
- ・キニンは**アレルギー性鼻炎や気管支喘息**に関与する。



# カリクレインーキニン系と病態

**火傷、関節リウマチ、痛風、急性膵炎**：血管外の結合組織でエンドトキシンや異物表面の陰性電荷によってX II 因子が活性化されるとキニンが遊離して炎症反応が起こる。

**敗血症**：血管内でX II 因子が活性化されると血漿カリクレインーキニン系からキニンが遊離されショックが起こる。

**播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC)**：

全身血管内で持続的に著しく凝固活性が上昇するため微小血栓が多発し、進行すると微小循環障害による臓器障害をきたす。また、凝固因子・血小板が使い果たされるため、出血症状が出現する。

**遺伝性血管神経性浮腫**：C1エステラーゼインヒビターは補体因子のC1rとC1sの抑制因子で、同時に第X II a因子、第X I a因子、血漿カリクレインなどを強く阻害する。C1エステラーゼインヒビターの欠損によりキニン産生が亢進し、浮腫が起こる。

**カルチノイド症候群・アルデヒド脱水素酵素欠損症**：アルコール摂取により組織カリクレインが放出され、生成されたキニンが顔面紅潮や血圧低下を引き起こす。

**Na<sup>+</sup>過剰摂取、アルドステロンによるNa<sup>+</sup>貯留時**：腎キニンが過剰なNa<sup>+</sup>排泄を促進する。

**本態性高血圧**：本態性高血圧症では尿中カリクレインが低下を示す。本態性抗血圧の原因としてカリクレイン減少に伴う降圧系の機能低下が関与していると考えられている。

**腫瘍の増殖、血管新生**：ブラジキニンが関与している。

# キニン系薬物

- ・ブラジキニンおよびブラジキニン受容体拮抗薬には、臨床効果が確認されたものはない。
- ・**アプロチニン**はカリクレイン阻害作用のある蛋白分解酵素阻害薬であり、海外では臨床応用されている。
- ・**ガベキサート**はカリクレイン阻害作用をもつ蛋白分解酵素阻害薬で、急性膵炎、播種性血管内凝固症候群 (disseminated intravascular coagulation, DIC) に用いられる。
- ・蛇毒のキニン活性を増強するペプチドの構造を基に合成された**カプトプリル**はキナーゼ II 阻害作用をもち、ACE阻害薬として臨床に用いられている。