

高血圧における血管内皮機能と酸化ストレス

東 幸仁 末田 泰二郎* 吉栖 正生

要旨: 最近, 我々は活性酸素(酸化ストレスの亢進)が血管内皮機能障害の増悪因子であり心血管疾患の端緒となるという, 心血管疾患研究における重要な作業仮説を生体において初めて立証した。この総説において, 動脈硬化の発症・維持・進展における血管内皮機能の役割, 高血圧症患者における血管内皮機能異常の存在, さらに血管内皮機能異常の機序について概説したい。(J. Jpn. Coll. Angiol., 2003; 43: 47-52)

Key words : Endothelial function, Angiotensin II, Oxidative stress, Nitric oxide, Renovascular hypertension

序言

血管内皮機能異常を端緒として動脈硬化が発生し, 維持, 進展し, 破綻へと進行することが知られている。高血圧実験動物モデルにおいても, 高血圧患者においても血管内皮機能異常が存在しており, 合併症発症に重要な役割をはたしているが, その機序は明らかでない。動脈硬化をはじめとする血管障害において, 酸化ストレスは重要な因子として位置づけられている。高血圧, 糖尿病, 高脂血症, 肥満, 喫煙といった生活習慣病あるいは危険因子はNADH/NADPHオキシダーゼを介して活性酸素の産生を増加し, 産生された活性酸素が直接に一酸化窒素(NO)を不活性化させると考えられている。アンジオテンシンIIはNADH/NADPHオキシダーゼの代表的な活性化因子であり, アンジオテンシンII持続投与による高血圧モデル動物において, NADH/NADPHオキシダーゼの遺伝子発現が亢進し, 酸化ストレスを増大することが知られている¹⁾。これらの結果より, 高血圧の血管障害にNADH/NADPHオキシダーゼを介した活性酸素の産生増加が深く関与していることが示唆される。腎動脈の狭窄によって生じる腎血管性高血圧症はレニン-アンジオテンシン系を活性化(アンジオテンシンII産生過剰)が病態の中心である。アンジオテンシンIIから酸化ストレスに至るメカニズムより, 腎血管性高血圧症は酸化ストレス亢進の理想的モデルとなりえる。酸化ストレスの

重要性は動物実験では明らかにされているものの, ヒトにおいての明らかな関与を示した報告はない^{2,3)}。腎動脈血管形成術が, 酸化ストレスを減少させることを通して, 腎血管性高血圧症患者の血管内皮の機能不全を改善するかどうかを検討した。

血管内皮機能

血管内皮は解剖学的には血管の最も内層に位置しており, 一層の細胞層(血管内皮細胞)よりなっている。1980年代に入って血管内皮より血管拡張因子としてNO, プロスタグランジン₂, C型ナトリウム利尿ペプチド, 内皮由来血管過分極因子, さらに血管収縮因子としてエンドセリン, アンジオテンシンII, プロスタグランジンH₂, トロンボキサンA₂といった様々な生理活性物質が産生・分泌されることが明らかとなってきた^{4,5)}。これら生理活性物質の中でも特に, NOは動脈硬化において非常に重要な役割をはたしている。全身の血管内皮を集めることができると仮定すると, 総重量は肝臓に匹敵し, 一面に敷き詰めることができれば, 総面積はテニスコート6面分にも相当する。このことより, 血管内皮はヒト最大の内分泌器官とも称せられる。正常な血管内皮は血管の拡張と収縮, 血管平滑の増殖と抗増殖, 凝固と抗凝固作用, 炎症と抗炎症作用, 酸化と抗酸化作用を有しておりこれらのバランスにより血管トーンや血管構造の調節・維持に働いている。従って, 血管内皮が障害されるとこれらのバランスが崩れ血管トーンや血管構造の破綻へとつな

広島大学大学院医歯薬学総合研究科心臓血管生理医学

* 同 外科学

2003年1月6日受付 2003年1月9日受理

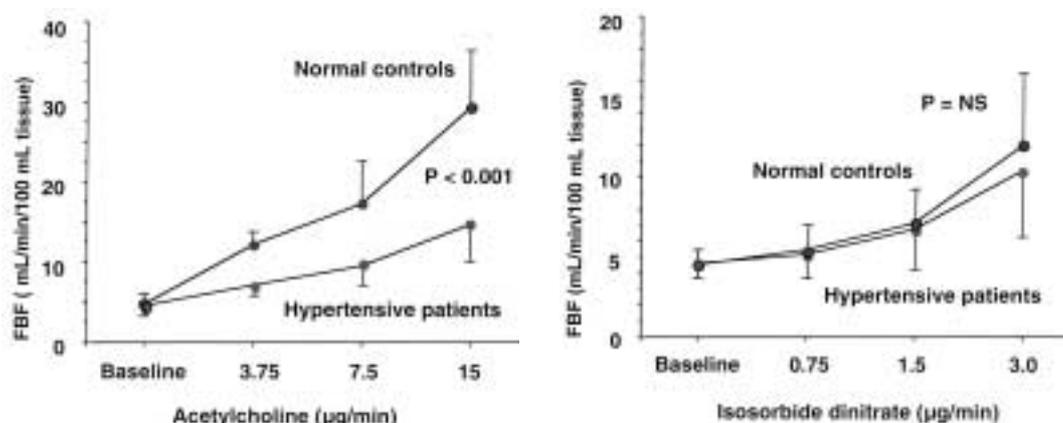


Figure 1 Endothelial function in patients with essential hypertension. Figure 1 is modified from reference 7.

がる。動脈硬化は血管内皮機能傷害を第一段階として発症し、進展する。さらに進行すれば心血管合併症(狭心症, 心筋梗塞, 脳卒中など)を引き起こすと考えられている。事実, 血管内皮機能により3群に分けて, 予後を7年間にわたり追跡したプロスペクティブ研究では, 血管内皮機能傷害高度群は低度群に比し, イベント発生率が3倍以上であったと報告している⁶⁾。血管内皮を傷害する病態, 因子はよく知られている。高血圧, 高脂血症, 糖尿病などの病気, 肥満, 運動不足, 喫煙, 塩分の過剰摂取, 閉経などの因子が血管内皮の障害に働く⁷⁻¹⁴⁾。これまで, 多くの研究者により血管内皮機能障害は不可逆的なものではなく薬物治療, 補充療法, 生活習慣の修正などにより改善可能であるとの報告がなされている^{7, 15, 16)}。

高血圧と血管内皮機能

血管内皮由来弛緩因子/NOは体循環や腎循環の調節に重要な役割を演じていることが明らかにされてきた。この内皮依存性血管弛緩反応が本態性高血圧症や遺伝性高血圧ラットにおいて障害されているとの報告が多く, 高血圧における血管内皮機能異常の病因的意義が想定されている。本態性高血圧症において, NO産生のアゴニストであるアセチルコリンの前腕動脈に投与する内皮依存性血管弛緩反応は正常血圧者に比して減弱しているが, NOドナーである硝酸イソソルビド投与による内皮非依存性血管弛緩反応は両者で差がない(Fig. 1)⁷⁾。さらに, アセチルコリンによる内皮依存性

血管弛緩反応の両者での差はNO合成酵素阻害薬であるL-NMMA投与により消失することが知られている^{7, 8)}。また我々は本態性高血圧症患者の腎循環においてNOの基質であるL-アルギニン投与による腎血管弛緩反応が減弱しており, 反応性尿中NOx産生量が減少していることを報告してきた¹⁷⁾。冠循環においても同様に内皮機能異常が存在している¹⁸⁾。これらのことより, 本態性高血圧症においては, NO産生低下(L-arginine-NO-cGMP pathwayの異常)に伴う内皮依存性血管弛緩反応の減弱(血管内皮機能障害)があると考えられる。また, NO産生低下以外の機序としては酸化ラジカルの産生増加に伴うNO捕捉の増加(NOの不活性化), エンドセリン, アンジオテンシンII, トロンボキサンA₂といった内皮由来血管収縮物質の増加, あるいは内因性NO合成酵素阻害物質の増加ということが考えられている(Fig. 2)。

腎血管性高血圧における血管内皮機能と酸化ストレス¹⁰⁾

腎血管性高血圧症患者15例および年齢と性別がマッチした高血圧症を有さない対照被験者15例を対象とした。腎動脈血管形成術の前後に血管内皮機能の評価として左前腕動脈内にアセチルコリン(7.5, 15, 30µg/分, それぞれ5分間), 硝酸イソソルビド(0.75, 1.5, 3.0µg/分, それぞれ5分間)を投与しプレシスモグラフによる前腕血流量変化を測定した。また抗酸化剤であるアスコルビン酸(ビタミンC, 24mg/分)の前投与処置

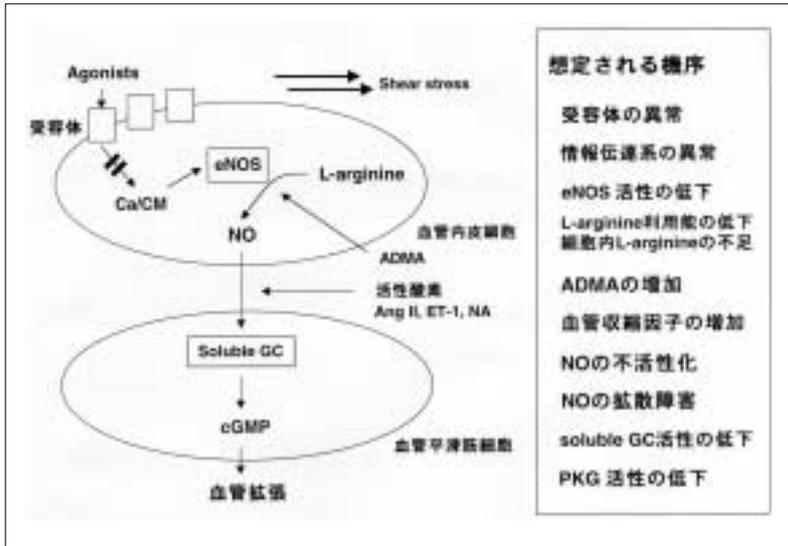


Figure 2 Putative mechanism of endothelial dysfunction in hypertension.

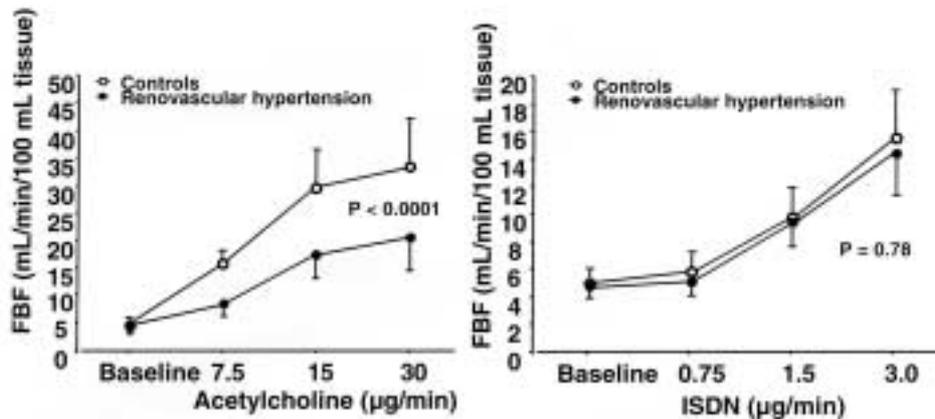


Figure 3 Endothelial function in patients with renovascular hypertension. Figure 3 is modified from reference 10.

後にも同様に前腕血流量変化を測定した。前腕血流量測定はストレンゲージ式プレチスモグラフを用いて行った。

アセチルコリンに反応しての前腕血流量は、腎血管性高血圧症群の方が対照群と比べて少であったが、硝酸イソソルビドに対しての前腕血流量は両群で同等であった (Fig. 3)。血管形成術は、収縮期および拡張期の血圧を下げ、前腕の血管抵抗性を低下させ、レニン-アンジオテンシン系活性化を抑制し、酸化ストレスの指標である8-OHdGの尿中排泄およびMDA-LDLを減少させた (Fig. 4)。血管形成術後、アセチルコリンに反応し

ての前腕血流量は腎血管性高血圧症患者で増加した。アセチルコリンに反応しての最大前腕血流量の増加は、8-OHdGの尿中排泄 ($r=-0.51$, $P=0.004$) および血清MDA-LDLの減少 ($r=-0.39$, $P=0.02$) と有意に相関した。アスコルビン酸の同時注入は、前腕血流量のアセチルコリンに対する反応を血管形成術前には増大させたが、血管形成術後には増大させなかった (Fig. 5)。

腎血管性高血圧症は、レニン-アンジオテンシン系を活性化し、酸化ストレスの亢進につながるが示された。この研究より、腎血管性高血圧症患者において、過剰な酸化ストレスは、少なくとも部分的に血管内皮依存

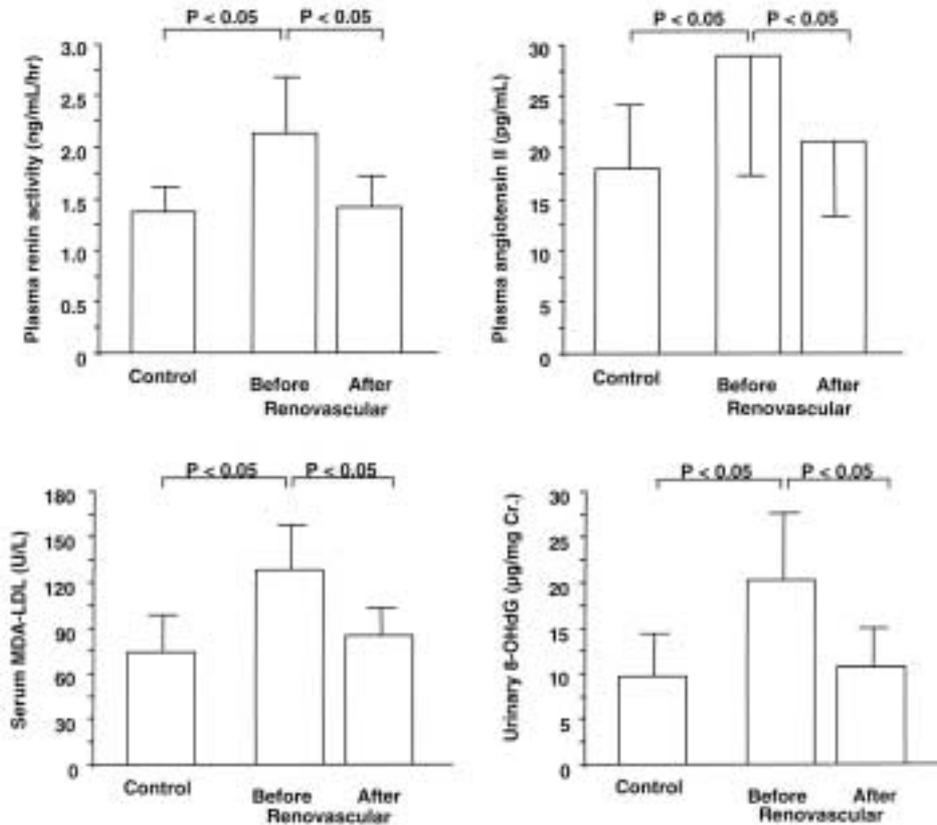


Figure 4 Renin-angiotensin system and oxidative stress before and after angioplasty in patients with renovascular hypertension. Figure 4 is modified from reference 10.

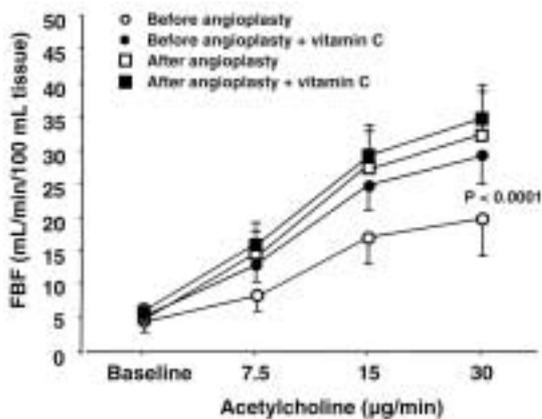


Figure 5 Effect of vitamin C on endothelial function before and after angioplasty in patients with renovascular hypertension. Figure 5 is modified from reference 10.

血管拡張の障害に関与していることが示唆された。高血圧における酸化ストレス亢進機序として、アンジオテンシン II 以外にも高血圧自体 (mechanical pressure) が NADH/NADPH オキシダーゼを活性化して活性酸素産生に至る系が確認されている。今回の検討では降圧度と内皮機能改善度に有意な相関を認めなかった。さらに、これまで我々も含めた多くの報告で降圧と内皮機能改善度に相関を認めないとするものが多い^{15, 19)}。このことはmechanical pressureは酸化ストレス亢進に、あるいは血管内皮機能改善に無関係との解釈も成り立つが、結論はこれからの知見の集積を待って慎重に行うべきであろう。Fig. 6 にアンジオテンシン II の過剰産生から活性酸素の産生、そしてNO不活性化による血管内皮機能障害へ至る機序をまとめた。この悪循環は狭窄した腎血管を拡張してアンジオテンシン II レベルを正常値に戻すことにより解除できる。

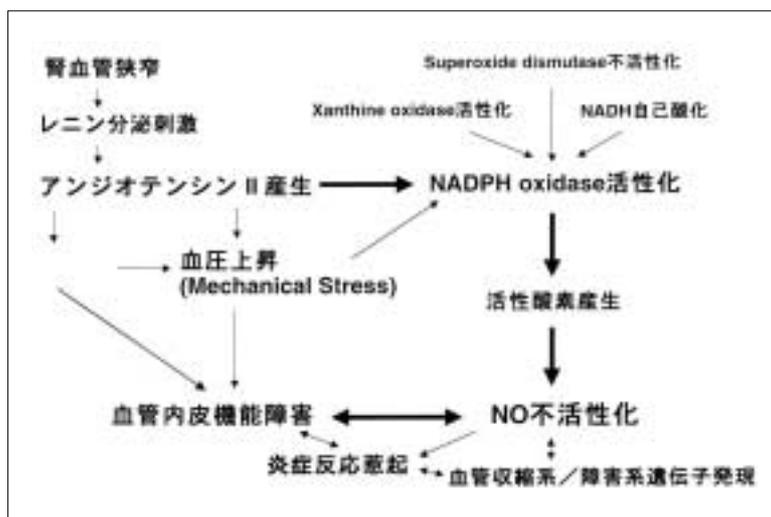


Figure 6 Role of angiotensin II, reactive oxygen species, and blood pressure in endothelial dysfunction.

おわりに

活性酸素が血管内皮機能障害の増悪因子であり心血管疾患の端緒となるという、心血管疾患研究における重要な作業仮説を生体において初めて立証した。今回の研究対象となった腎血管性高血圧症に限らず、他の血管病においてもアンジオテンシンIIや酸化ストレスが血管障害に関与していることは疑いなく、これからの検討が待たれる。血管内皮機能障害は動脈硬化発症の端緒であると考えられており、かかる障害を改善することは将来的に心血管障害発症を抑制し、生命予後を改善すると期待される。現在、酸化ストレスのレベルを正確に評価する方法はないが、各種マーカーを測定することは、生体における酸化ストレスのレベルを正確に評価する方法の確立につながる。酸化ストレスを抑制する方法(抗酸化剤)は血管障害の予防・治療に非常に重要である。強力かつ効果的な抗酸化剤の開発を含めた研究の進展につながる可能性がある。血管内皮機能障害は動脈硬化発症の端緒であることが指摘されており、かかる障害を改善することは将来的に心、脳血管障害発症を抑制し、生命予後を改善する可能性があり、臨床的意義深い。

文 献

1 Rajagopalan S, Kurz S, Munzel T et al: Angiotensin II-mediated hypertension in the rat increases vascular super-

oxide production via membrane NADH/NADPH oxidase activation. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 1916-1923.

2 Cai H, Harrison DG: Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases; the role of oxidant stress. *Circ Res*, 2000, **87**: 840-844.

3 Dzau VJ: Tissue angiotensin and pathobiology of vascular disease: a unifying hypothesis. *Hypertension*, 2001, **37**: 1047-1052.

4 Vanhoutte PM: Endothelium and control of vascular function. *Hypertension*, 1989, **13**: 658-667.

5 Lucher TF: Imbalance of endothelium-derived relaxing and contracting factors. *Am J Hypertens*, 1990, **3**: 317-330.

6 Perticone F, Ceravolo R, Pujia A et al: Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation*, 2001, **104**: 191-196.

7 Higashi Y, Sasaki S, Kurisu S et al: Regular aerobic exercise augments endothelium-dependent vascular relaxation in normotensive as well as hypertensive subjects - role of endothelium-derived nitric oxide -. *Circulation*, 1999, **100**: 1194-1202.

8 Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE Jr et al: Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med*, 1990, **323**: 22-27.

9 Ting HH, Timimi FK, Boles KS et al: Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 22-28.

10 Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al: Endothelial func-

- tion and oxidative stress in renovascular hypertension. *N Engl J Med*, 2002, **346**: 1954-1962.
- 11) Hsueh WA, Quinones MJ, Creager MA: Endothelium in insulin resistance and diabetes. *Diabetes Review*, 1997, **5**: 343-352.
 - 12) Steinberg H, Chaker H, Leaming R et al: Obesity/insulin resistance is associated with endothelial dysfunction. Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest*, 1996, **97**: 2601-2610.
 - 13) Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D et al: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*, 1993, **88**: 2149-2155.
 - 14) Lieberman EH, Gerhard MD, Uehata A et al: Estrogen improves endothelium-dependent, flow-mediated vasodilation in postmenopausal women. *Ann Intern Med*, 1994, **121**: 936-941.
 - 15) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al: A comparison of angiotensin-converting enzyme inhibitors, calcium antagonists, beta blockers and diuretic agents on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: a multicenter study. *J Am Coll Cardiol*, 2000, **35**: 284-291.
 - 16) Sasaki S, Higashi Y, Nakagawa K et al: A low-calorie diet improves endothelium-dependent vasodilation in obese patients with essential hypertension. *Am J Hypertens*, 2002, **15**: 302-309.
 - 17) Higashi Y, Oshima T, Ozono R et al: Effects of L-arginine infusion on renal hemodynamics in patients with mild essential hypertension. *Hypertension*, 1995, **25**: 898-902.
 - 18) Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y et al: Impaired endothelium-dependent vasodilation in large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension: different responses to acetylcholine and substance P. *Hypertension*, 1995, **25**: 201-206.
 - 19) Higashi Y, Sasaki S, Nakagawa K et al: Effect of angiotensin-converting enzyme inhibitor imidapril on reactive hyperemia in patients with essential hypertension: relationship between treatment periods and resistance artery endothelial function. *J Am Coll Cardiol*, 2001, **37**: 863-870.

Role of Angiotensin II-Related Oxidative Stress and Nitric Oxide in Endothelial Function in Hypertension

Yukihito Higashi, Taijiro Sueda,* and Masao Yoshizumi

Department of Cardiovascular Physiology and Medicine, and

*Department of Surgery, Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima University, Hiroshima, Japan

Key words: Endothelial function, Angiotensin II, Oxidative stress, Nitric oxide, Renovascular hypertension

Hypertension is associated with endothelial dysfunction. However, the precise mechanism of impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with essential hypertension is unclear. We can postulate dysfunction somewhere in the L-arginine-nitric oxide-cGMP pathway. An imbalance of reduced production of nitric oxide or increased production of reactive oxygen species, mainly superoxide, may promote endothelial dysfunction. One possible mechanism is the inactivation of nitric oxide by reactive oxygen species. Renovascular hypertension activates the renin-angiotensin system, leading to increase an oxidative stress. Ang II stimulates the production of reactive oxygen species, such as superoxide, through the activation of membrane-bound NADH/NADPH oxidase. We recently have reported that excess oxidative stress is involved, at least in part, in impaired endothelium-dependent vasodilation in patients with renovascular hypertension. In this review, we present the role of angiotensin II- and mechanical pressure -related oxidative stress in endothelial function in hypertension. (J. Jpn. Coll. Angiol., 2003; **43**: 47-52)