

血管－腎連関と asymmetric dimethylarginine

甲斐 久史¹ 梶本 英美² 今泉 勉¹

要 旨：慢性腎臓病(CKD: chronic kidney disease)は腎疾患の進展のみならず、心血管イベントの重要な危険因子である。現在、CKD においては心血管障害が進展する機序は明らかではない。Asymmetric dimethylarginine (ADMA)は一酸化窒素合成酵素の内因性阻害物質である。腎不全患者において血中 ADMA が増加しており、血中 ADMA 濃度は前腕血管内皮機能低下と相関するのみならず、血管合併症や生命予後の独立した危険因子である。したがって、ADMA による血管内皮障害がCKDにおける血管障害の原因である可能性が示唆される。しかし、血中 ADMA 増加が血管内皮障害の原因なのか結果なのかは明らかではない。今後の検討が望まれる。

(J Jpn Coll Angiol, 2010, 50: 659–664)

Key words: chronic kidney disease, endothelium, nitric oxide, nitric oxide synthase

はじめに

2002年に米国で提唱された慢性腎臓病(CKD: chronic kidney disease)¹⁾という呼称はいまやわが国の臨床の現場においても広く普及し市民権が認められたといえよう。CKDは軽症の蛋白尿や腎機能低下から末期腎不全・透析へ至る腎疾患を幅広くとらえた概念である。CKDは腎障害が進行するのみならず、心血管イベントの重要な危険因子になっている。一方、CKDを早期に発見し、適切に治療すれば回復する可能性も指摘されている。CKDにおいて心血管イベントが増加する背景には腎障害に伴う血管障害の進展、すなわち血管－腎連関が重要な病態生理学的役割を果たしていると考えられるが、その本態、分子機序はいまだに明らかではない。一酸化窒素(NO)は、内皮機能保護・血管恒常性維持に重要な役割を果たしている。そこでCKDにおけるNO機能不全が血管－腎連関に関与している可能性が示唆されている。そこで本稿では、NO合成酵素(NOS)の内因性阻害物質であるasymmetric dimethylarginine(ADMA)に着目し血管－腎連関における役割について論じてみたい。

腎疾患と心血管疾患

わが国における腎不全発症は世界第3位である。わが国における慢性透析患者は26万人を超え、国民の約500人に1人が透析患者であることになり、透析医療費が1兆円を超えている²⁾。さらに毎年1万人が末期腎不全から慢性透析に導入されている。透析患者における心疾患の有病率、死亡率は一般集団の10～30倍である³⁾。透析患者では早期から冠動脈硬化が進展し39%で冠動脈疾患の合併が認められる⁴⁾。冠動脈疾患に加えて、高血圧に伴う左室肥大、弁の石灰化、容量負荷が左室機能低下、心不全、冠疾患イベントを引き起こす。わが国の透析患者の死因の第1位は心不全や心筋梗塞などの心疾患で、腎死を大きく上回る⁵⁾。

CKD とは

CKDとは、GFR 60 ml/分/1.73 m²未満、あるいはタンパク尿が3カ月以上持続する状態と定義される(**Table 1**)⁶⁾。CKDには慢性糸球体腎炎、高血圧性腎症、糖尿病性腎症などのいわゆる「腎臓病」が明らかではない極めて早期のものも含まれる。CKDでは重症度が進展し、末期腎

¹久留米大学心臓・血管内科

²久留米大学循環器病研究所

2010年3月12日受理

Table 1 CKD の定義と病期(ステージ)分類

定義：		
以下の状態が3カ月以上継続する		
1. 腎障害の存在が明らか		
(1) タンパク尿の存在, または		
(2) タンパク尿以外の異常		
病理, 画像診断, 検査(検尿/血液)など, で腎障害が明らか		
2. GFR 60 未満		
以下の式で求める		
$GFR(ml/min/1.73\ m^2)=0.741 \times 175 \times age^{-0.203} \times Cr^{-1.154}$ (女性は $\times 0.742$)		
Stage	Definition	GFR(ml/min/1.73 m ²)
1	腎症はあるが機能は正常以上	≥90
2	軽度低下	60～89
3	中等度低下	30～59
4	高度低下	15～29
5	腎不全	<15

(文献 6 より引用)

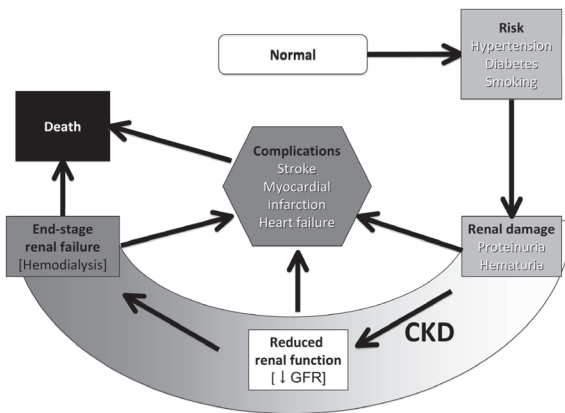


Figure 1 Clinical stages of chronic kidney disease.⁶⁾

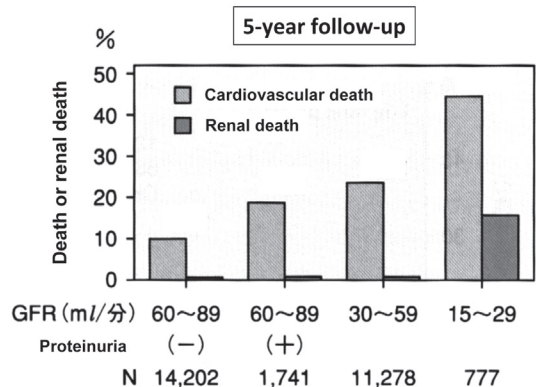


Figure 2 Impact of chronic kidney disease on cardiovascular and renal death. (modified from Ref [7])

不全, 透析に進展するのみならず, 心血管疾患の高リスク群であることが明らかとなっている(**Fig. 1**)。すなわち, GFR 60 ml/分/1.73 m² と腎機能障害が明らかではない症例でもタンパク尿を有すると, 心血管疾患による死亡が有意に増加する(**Fig. 2**)⁷⁾。また, 久山町研究においても, 男性, 女性を問わず CKD は心血管疾患発症の危険因子であった(**Fig. 3**)⁸⁾。

CKD でなぜ心血管疾患が進展するのか

CKD における心血管疾患の発症, 進展の機序としていくつかの仮説が提唱されている⁶⁾(**Fig. 4**)。腎機能低下による体液調節異常は, 高血圧, 水・Na 貯留をきたし, 心負荷を増大させ, 心肥大, 心拡大, 心不全の原因となる。Ca²⁺-リン代謝異常は慢性腎不全・透析患者に特有

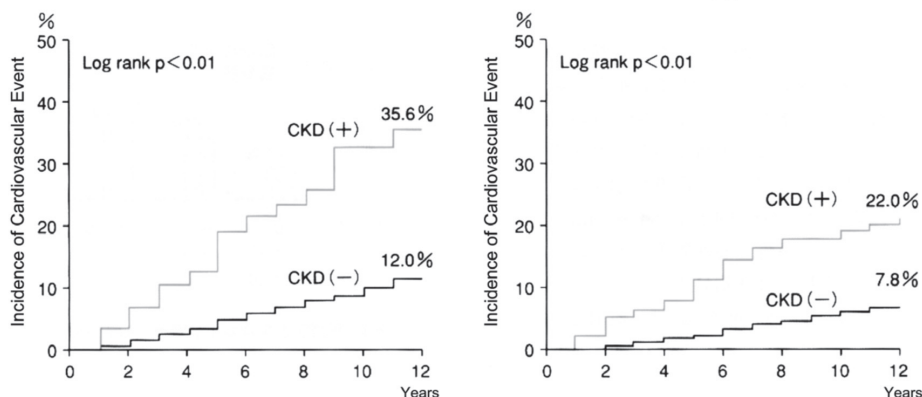


Figure 3 Impact of chronic kidney disease on 12-year cumulative cardiovascular event incidence (Hishayama study). (modified from Ref [8])

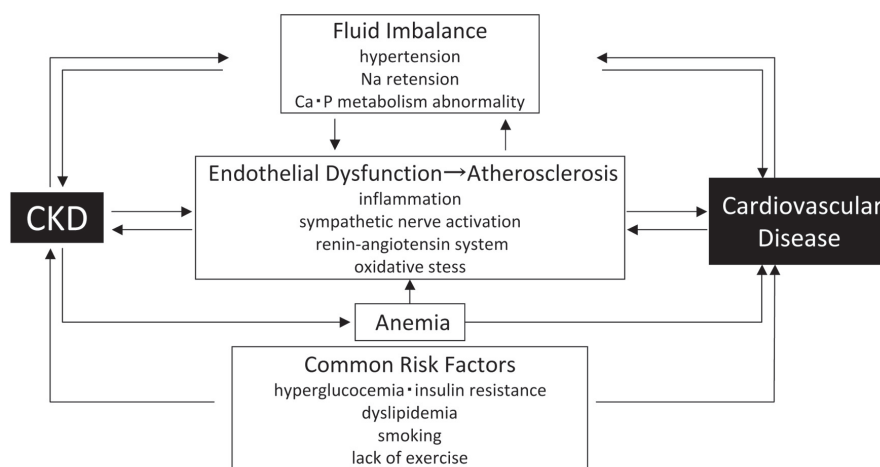


Figure 4 Possible mechanism of vasculo-renal syndrome. (modified from Ref [6])

な強い血管石灰化を伴う動脈硬化を引き起こす。腎性貧血はこのような変化を助長する。

しかしながら、これらの変化がまだ認められない軽症のCKDにおいても、すでに内皮障害が進展している。したがって、内皮障害がCKDにおける動脈硬化の基盤因子である可能性がある。高血圧、糖尿病、脂質異常症、

肥満、喫煙習慣などはCKD発症の危険因子である。このような心血管疾患と共通な危険因子が、炎症、酸化ストレス、交感神経活性亢進、レニン・アンジオテンシン系を活性化させる可能性がある。しかしながら、心-腎連関、血管-腎連関の分子機序はいまだに明らかではない。

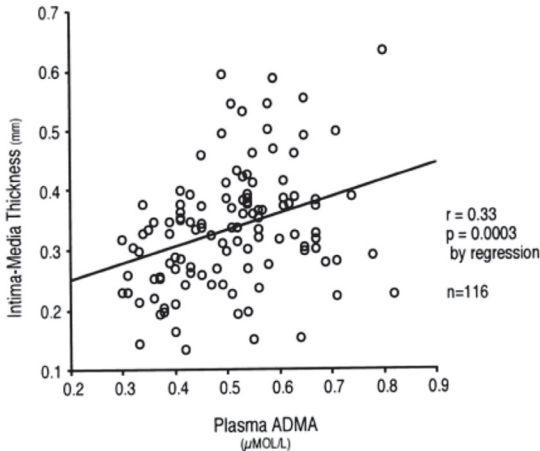


Figure 5 Serum ADMA level was associated with carotid intima-media thickness in 116 healthy subjects (Tanushimaru study). (modified from Ref [11])

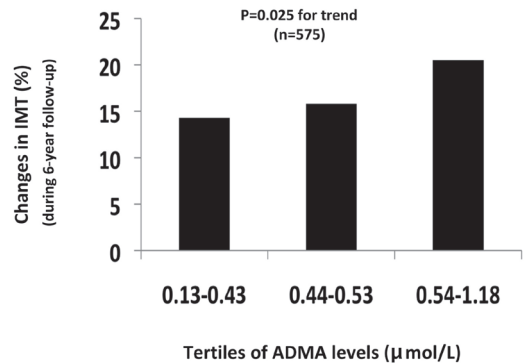


Figure 6 Serum ADMA level was an independent predictor for the progression of carotid atherosclerosis during 6-year follow-up study (Tanushimaru study). Adjusted for hypertension, hypercholesterolemia, diabetes mellitus, and smoking. (modified from Ref [12])

ADMA とは

ADMA は血管内皮機能の制御における最も重要な役割を果たす NOS に対する内因性阻害物質である⁹⁾。ADMA は、N^G-monomethyl-L-arginine (L-NMMA) および symmetric N^G, N^G-dimethyl-L-arginine (SDMA) とならび、生体内で産生されるメチルアルギニン誘導体である。すなわち、タンパク質を構成するアルギニン残基のグアニジノ窒素が protein arginine N-methyltransferase (PRMT) と S-adenosylmethionine (SAM) とによってメチル化された後、タンパク分解に伴ってこれらのメチルアルギニン誘導体が遊離される。ADMA は L-NMMA とともに NOS 阻害活性を有し、すべての NOS アイソフォーム (eNOS, iNOS, nNOS) を阻害する。NO は L-arginine を基質とし NOS より産生されるが、ADMA と L-NMMA は NOS の基質結合部位に結合するものの NO に分解されないため、L-arginine に対して競合的阻害をきたす。一方、SDMA には生理活性がない。また、ADMA と L-NMMA は dimethylarginine dimethylaminohydrolase (DDAH) によって L-citrulline と methylamine (dimethylamine) に分解される⁹⁾。DDAH には 2 つのアイソザイムが存在する。DDAH1 は脳や腎など nNOS と、DDAH2 は心血管など eNOS と類似した局在を示し、前者は核と細胞質に、後者は細胞質の

みに存在する。これら両者の役割はこの局在の違い以外、未だ不明な点が多い。生理的条件下では DDAH は NOS と同一細胞に共発現しており、ADMA を代謝しているため NOS 活性が阻害されることはないと考えられている。

ADMA と内皮障害

高血圧や高 LDL コレステロール血症などの動脈硬化症では血中 ADMA 濃度が増加しており、血中 ADMA 濃度の上昇に伴い上腕動脈における血管弛緩応答が低下する¹⁰⁾。われわれは福岡県田主丸町 (現久留米市) における心血管病を有しない大規模集団を対象とした田主丸検診において、血中 ADMA 濃度が冠危険因子の数が増えるに従い上昇し、内頸動脈内膜中膜厚と関連すること¹¹⁾ (Fig. 5)、さらに血中 ADMA 濃度は 6 年後の内頸動脈内膜中膜肥厚の独立した規定因子となりうること (Fig. 6) を見出した¹²⁾。すなわち、血中 ADMA は内皮機能に大きな影響を与えることが示唆された。

ADMA と CKD

腎不全患者を対象とした前向き疫学研究において、血中 ADMA 濃度が心血管合併症、生命予後の独立した危険因子であることが証明されている¹³⁾。透析患者においても、血中 ADMA 濃度が高いほど内頸動脈内膜中膜

厚が増し¹⁴⁾、心肥大や左心機能低下と相関する¹⁵⁾。腎移植前の患者において血中 ADMA 濃度は極めて高値を示すが、前腕血流依存性血管拡張反応は血中 ADMA 濃度と逆相関し、腎移植により ADMA 濃度が低下するとともに血管拡張反応も改善する。したがって、CKD における内皮機能障害とその結果生じる血管障害、すなわち血管-腎連関の原因に、血中 ADMA が強く関与することが示唆される。

ADMA は血管-腎連関の分子機序に関与するのか

内皮傷害後の再生内皮細胞において ADMA は著しく増加する。また、糖尿病による動脈硬化の増悪の際に内皮細胞の ADMA は増加する。内皮細胞に DDAH 阻害剤を投与すると細胞内に ADMA が蓄積し NO 産生が抑制される。したがって、何らかの原因で内皮細胞に過剰に ADMA が産生されると NOS 阻害を介した内皮障害が惹起されることが示唆される。一方、NOS は細胞内に局在しているため、血中 ADMA 濃度の上昇が、NOS 活性抑制に直接関係しているか否かについては現時点では解明されていない。すなわち、血中 ADMA 増加が血管障害を引き起こす原因なのか、単なる血管障害の結果なのかは不明である。

また、ADMA 代謝において腎臓よりの排泄は 5% であることより、CKD における血中 ADMA 濃度増加は排泄障害による蓄積が主な原因でない可能性が高い。したがって、CKD における血中 ADMA がどこから産生されているかについても今後明らかにする必要がある。

さいごに

CKD は心血管疾患の発症・進展、イベント発症の明らかな危険因子である。しかしながら現時点では、CKD による血管障害の機序が不明であるため根本的治療は存在せず、CKD と心血管障害の共通した危険因子の管理、あるいはレニン・アンジオテンシン系や酸化ストレスをターゲットとした間接的治療が試みられているのが現状である。われわれは、培養内皮細胞や腎臓亜全摘による CKD モデルマウスを用いて、ADMA が CKD における内皮障害の原因なのか、内皮障害が生じるとすれば NOS 抑制によるものなのか、CKD における血中 ADMA 産生のはどこなのかについて鋭意検討を進めている。今後、根本的治療法がない CKD に対して、ADMA を標的とした新たな治療法を開発することをめざしたい。

文 献

- 1) K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Chronic Kidney Disease: Evaluation, Classification, and Stratification. Am J Kidney Dis, 2002, **39** (2 Suppl 1): S1-266.
- 2) 横野博史: CKD —慢性腎臓病の臨床. Medical Practice, 2008, **25**: 191.
- 3) Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease: a statement from the American Heart Association Councils on Kidney in Cardiovascular Disease, High Blood Pressure Research, Clinical Cardiology, and Epidemiology and Prevention. Circulation, 2003, **108**: 2154-2169.
- 4) Cheung AK, Sarnak MJ, Yan G et al: Cardiac diseases in maintenance hemodialysis patients: results of the HEMO Study. Kidney Int, 2004, **65**: 2380-2389.
- 5) (社)日本透析医学会 統計調査委員会: “図説 わが国の慢性透析療法の現況” <http://docs.jsdt.or.jp/overview/pdf2009/p017.pdf>. 日本透析医学会, 東京, 2009.
- 6) 日本腎臓病学会編: 慢性腎臓病診療ガイド. 東京医学社, 2007.
- 7) Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al: Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. Arch Intern Med, 2004, **164**: 659-663.
- 8) 二宮利治, 清原 裕: 久山町研究からみた慢性腎臓病. 総合臨床, 2006, **55**: 1248-1254.
- 9) Cooke JP: Does ADMA cause endothelial dysfunction? Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000, **20**: 2032-2037.
- 10) Boger RH, Bode-Boger SM, Szuba A et al: Asymmetric dimethylarginine (ADMA): a novel risk factor for endothelial dysfunction: its role in hypercholesterolemia. Circulation, 1998, **98**: 1842-1847.
- 11) Miyazaki H, Matsuoka H, Cooke JP et al: Endogenous nitric oxide synthase inhibitor: a novel marker of atherosclerosis. Circulation, 1999, **99**: 1141-1146.
- 12) Furuki K, Adachi H, Enomoto M et al: Plasma level of asymmetric dimethylarginine (ADMA) as a predictor of carotid intima-media thickness progression: six-year prospective study using carotid ultrasonography. Hypertens Res, 2008, **31**: 1185-1189.
- 13) Zoccali C, Bode-Boger S, Mallamaci F et al: Plasma concentration of asymmetrical dimethylarginine and mortality in patients with end-stage renal disease: a prospective study. Lancet, 2001, **358**: 2113-2117.
- 14) Zoccali C, Benedetto FA, Maas R et al: Asymmetric dime-

- thylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *J Am Soc Nephrol*, 2002, **13**: 490–496.
- 15) Zoccali C, Mallamaci F, Maas R et al: Left ventricular hypertrophy, cardiac remodeling and asymmetric dimethylarginine (ADMA) in hemodialysis patients. *Kidney Int*, 2002, **62**: 339–345.
- 16) Yilmaz MI, Saglam M, Caglar K et al: Endothelial functions improve with decrease in asymmetric dimethylarginine (ADMA) levels after renal transplantation. *Transplantation*, 2005, **80**: 1660–1666.

Role of Asymmetric Dimethylarginine in Vasculo-Renal Syndrome

Hisashi Kai,¹ Hidemi Kajimoto,² and Tsutomu Imaizumi¹

¹Department of Internal Medicine, Division of Cardio-Vascular Medicine, Kurume University, Fukuoka, Japan

²Department of Cardiovascular Research Institute, Kurume University, Fukuoka, Japan

Key words: chronic kidney disease, endothelium, nitric oxide, nitric oxide synthase

Chronic kidney disease (CKD) includes the wide disease spectrum from mild proteinuria and/or slightly reduced glomerular filtration rate to end-stage renal failure. CKD is not only a preliminary step for the progression of the kidney disease itself but also an independent risk factor for future cardiovascular events. However, the mechanism whereby CKD induces vascular and cardiac damages, leading to cardiovascular events, remains unknown at present. Nitric oxide (NO) is an established molecule that protect endothelial function and maintain the homeostasis of the cardiovascular system. Recently, asymmetric dimethylarginine (ADMA) has been highlighted as an endogenous inhibitor of NO synthases (NOSs). We review here the possible role of ADMA in the mechanism of the CKD-induced vascular damage known as vasculo-renal syndrome. (J Jpn Coll Angiol, 2010, **50**: 659–664)