

第154回 名古屋市立大学医学会例会  
特別講演 II

高血圧症と酸化ストレス

土 肥 靖 明

名古屋市立大学大学院医学研究科 心臓・腎高血圧内科学

Hypertension and Oxidative Stress

YASUAKI DOHI

*Department of Cardio-Renal Medicine and Hypertension  
Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences*

要 約

高血圧における末梢血管抵抗増大の原因の一つとして血管内皮障害が注目されている。血管内皮細胞は弛緩因子を放出することにより血管平滑筋を弛緩するだけでなく、収縮を制御する機能を持つ。高血圧症ではNADH/NADPH oxidaseの活性が増強し、その結果酸化ストレスが亢進している。このため内皮由来弛緩因子の一酸化窒素(NO)が不活性化され、血管収縮反応が増強し、血圧が上昇し、高血圧が維持される。これは特に高齢者、収縮期高血圧で顕著である。高血圧症における酸化ストレスの亢進はアンジオテンシン受容体遮断により抑制することが可能である。アンジオテンシン受容体拮抗薬は酸化ストレスを減少させることにより内皮機能の改善を介し、高血圧治療の本来の目的である心血管病を予防すると考えられる。

1. はじめに

高血圧症、糖尿病、加齢、脂質異常症が脳卒中・心血管病の危険因子となることは疫学的に証明されているが、そのメカニズムに関しては不明な点が多い。これら古典的な危険因子は動脈硬化を促進するという共通の性質を持つものの、臨床上必ずしも明らかな共通点があるわけではなく、それぞれの危険因子の心血管病発症に対する重みにも大きな違いがある。しかし、最近、血管内皮細胞が危険因子の共通の標的として認識されるようになってきた。危険因子により血管内皮が炎症性に活性化され、これにより血管の慢性炎症である動脈硬化が発症・進行することが明らかとなり、この過程に酸化ストレスが関与していることが示唆されている。したがって、高血圧症の病態・治療を考える上

で、血管内皮機能、酸化ストレスに注目することは意味のあることである。本稿では、我々の研究データをもとに、高血圧における内皮機能障害に酸化ストレスがどのようにかかわっているのかを解説し、さらに、これに対する治療の可能性についても考察する。

2. 血管内皮

血管内皮はすべての血管の内腔面を覆う一層の細胞群である。血管内皮細胞は、組織の内的環境を維持するための物理的バリアーと考えられていたが、Furchgottら<sup>1)</sup>により内皮依存性血管弛緩反応が報告されて以後、重要で多彩な機能を持つことが明らかになった。その代表が一酸化窒素(NO)の生産放出である。血管内皮細胞はアセチルコリン、ブラジキニン等の血

管作動物質やずり応力に反応し、NO合成酵素によりL-アルギニンからNOを合成し放出する。放出されたNOは血管平滑筋のグアニルシクラーゼを活性化しサイクリックGMPを産生することにより血管を弛緩させる。NOは不安定な分子であり、活性酸素等により容易に酸化され、生理活性の弱いNO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>となる。内皮細胞ではNO以外にも内皮由来過分極因子(EDHF)、プロスタサイクリン等の弛緩物質や収縮物質が産生され、血管のトーン制御に重要な役割を果たしている<sup>2)</sup>。

血管内皮は血管作動物質に反応して弛緩反応を起こすだけではなく、持続的に弛緩因子を放出することにより血管平滑筋の収縮を修飾している。たとえば、プロスタグランジンF<sub>2α</sub>による収縮は、内皮を擦過し除去した動脈で内皮を温存した動脈と比べて増大しており、また、NO合成酵素阻害薬N<sup>ω</sup>-nitro-L-arginine methyl ester (L-NAME)は内皮除去と同等の収縮増強効果を持つ<sup>3)</sup>(図1左)。プロスタグランジンF<sub>2α</sub>は内皮細胞に直接作用せず血管平滑筋の受容体に作用して血管を収縮させるので、血管内皮はNOを持続的に放出(basal release of NO)することにより収縮反応を修飾していると考えられる。同様の現象はセロトニンによる収縮においても観察される<sup>3)</sup>。

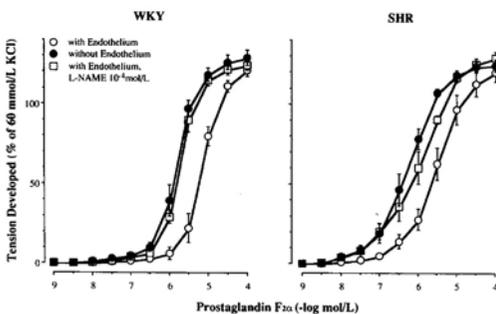


図1：正常血圧ラット(WKY：左)および高血圧自然発症ラット(SHR：右)大腿動脈のプロスタグランジンF<sub>2α</sub>による収縮反応

○内皮温存標本，●内皮除去標本，□L-NAME 処置内皮温存標本

文献3より許可を得て引用(Dohi Y, et al. Hypertension 28: 732-737, 1996. License #2495181329776)

### 3. 高血圧モデル動物における血管内皮機能障害と酸化ストレス

高血圧では末梢血管抵抗が増加しており、その原因の少なくとも一部は内皮依存性弛緩反応が減弱しているためと考えられている<sup>4)</sup>。高血圧症において内皮依存性弛緩反応を検討した報告は多いが、内皮による収縮反応の修飾について検討した報告はなかった。そこで我々は、モデル動物の摘出動脈リング標本を使用してこの点を検討した。

ラットの大腿動脈のリング標本において、プロスタグランジンF<sub>2α</sub>やセロトニン収縮に対する血管内皮の抑制効果は正常血圧ラット(WKY)と高血圧自然発症ラット(SHR)でほぼ同等であり、内皮からの‘basal release of NO’は高血圧でも障害されていないと考えられる<sup>3)</sup>(図1)。しかし、交感神経伝達物質であるノルエピネフリン(NE)収縮に対する内皮の修飾は、プロスタグランジンF<sub>2α</sub>やセロトニン収縮に対するそれと明らかに異なる。WKYにおいてNEは濃度依存性の収縮を起こすが、内皮からのNO放出による収縮抑制はプロスタグランジンF<sub>2α</sub>やセロトニンと比較してかなり大きく、最大収縮反応は内皮の存在により約1/2に抑制されている<sup>3,5)</sup>(図2左)。そこで我々は、『NEは直接内皮細胞を刺激しNO放出する』という仮説を立てた。また、SHRと比較すると、内皮を除去した動脈のNE収縮はWKY、SHRで同等であるにもかかわらず、内皮を温存した動脈ではWKYに比べSHRでNE収縮が増強している(図2)。したがって、SHRにおける血管平滑筋のNE収縮は正常であるが内皮による収縮抑制効果(NE刺激による内皮からのNO放出)が障害されているためSHRの動脈収縮性が増強していると解釈できる。交感神経伝達物質による収縮が内皮による修飾を大きく受け、高血圧では内皮機能障害により動脈収縮反応が増強していることは、高血圧の病態を考える上で興味深い。

上記の仮説を証明するためにはNOを測定することが必要である。NOの代謝産物(NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>)を測定すると、NEは濃度依存性にNO

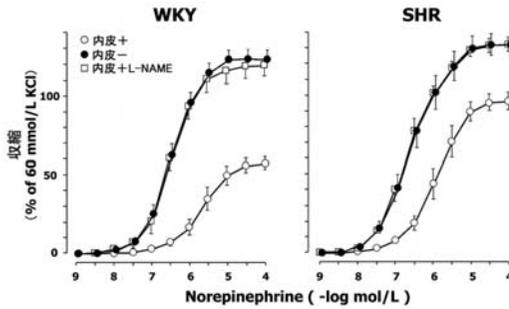


図2：正常血圧ラット（WKY：左）および高血圧自然発症ラット（SHR：右）大腿動脈のノルエピネフリンによる収縮反応

○内皮温存標本, ●内皮除去標本, □L-NAME 処置内皮温存標本  
文献3より許可を得て引用 (Dohi Y, et al. Hypertension 28: 732-737, 1996. License #2495181329776)

を生産・放出することが確認できる（図3）。プロスタグランジン F<sub>2α</sub> やセロトニンにはこのNO放出刺激作用はなく<sup>5)</sup>、内皮によるプロスタグランジン F<sub>2α</sub> やセロトニン収縮の修飾は‘basal release of NO’により、NE収縮の修飾は‘stimulated release of NO’によると考えられる。しかし、予想に反してNEによるNO産生はWKYとSHRで同等であった（図3）。NOは活性酸素により不活性化されるため、SHRでは酸化ストレスによりめNOの不活性

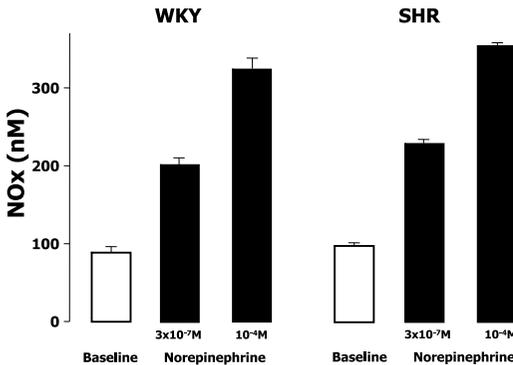


図3：正常血圧ラット（WKY：左）および高血圧自然発症ラット（SHR：右）大腿動脈におけるノルエピネフリン刺激による一酸化窒素（NO）産生

文献5より許可を得て改変引用 (Miyagawa K, et al. J Hypertens 25: 415-421, 2007. License #24941201999 96)

化が亢進している可能性がある。これを確認するため抗酸化薬ビタミンC存在下でNE収縮を観察すると、内皮を温存した動脈におけるSHRのNE収縮はWKYと同等になり、SHRの内皮による収縮抑制の障害がビタミンCにより回復したと考えられた（図4）。また、xanthine oxidase と hypoxanthine により活性酸素生産系を作るとWKYにおいても内皮のNE収縮抑制が障害されSHRと同様になることから<sup>5)</sup>、SHRにおける内皮の収縮抑制作用の障害は、内皮のNO産生障害ではなく酸化ストレスによるNO不活性化の亢進が原因と結論される。さらに、NADH/NADPH oxidase 阻害薬である diphenyleneiodonium や apocynin により、内皮温存標本でのNE収縮がWKYとSHRで同じになることから（図5）、活性酸素の過剰生産の上流にはNADH/NADPH oxidaseの活性亢進があると示唆される。

以上の結果から図6のようなメカニズムが考えられる。NEは血管平滑筋のα受容体に作用し血管を収縮させる一方、血管内皮のα受容体を刺激することにより内皮からNOを放出し収縮を修飾している<sup>3)</sup>。SHRではNADH/NADPH oxidaseを介した活性酸素の産生が亢進しており、これがNOを不活化することにより内皮によるNE収縮抑制が障害されている。

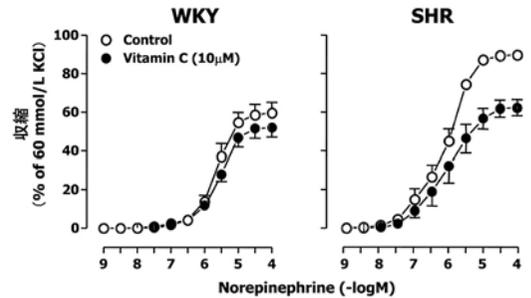


図4：正常血圧ラット（WKY：左）および高血圧自然発症ラット（SHR：右）の内皮温存大腿動脈におけるノルエピネフリン収縮とビタミンCの効果

○対照, ●ビタミンC処置  
文献5より許可を得て改変引用 (Miyagawa K, et al. J Hypertens 25: 415-421, 2007. License #24941201999 96)



高齢者の高血圧では酸化ストレスが重要な役割を担っていると考えられる。

## 5. 酸化ストレスを標的とした治療

モデル動物を使用した研究では、亢進した酸化ストレスの上流にはNADH/NADPH oxidaseの活性亢進があると考えられた。アンジオテンシンIIはこの酵素を活性化することが知られており、しかも、アンジオテンシンII受容体遮断薬は高血圧治療で用いられている。そこで、アンジオテンシンII受容体を遮断することにより酸化ストレスを抑制できるか否かを検討した。治療中あるいは未治療の本態性高血圧患者(132人, 65±11歳)を登録し、アンジオテンシンII受容体拮抗薬カンデサルタン(8mg/日)を(追加)処方する群とレニン・アンジオテンシン系抑制薬以外の降圧薬で(追加)治療する群に分け、12週間の治療前後で酸化ストレスマーカーを検討した。血圧は両群で同等に低下したのに対し、酸化ストレスマーカー8-isoprostane, 8-hydroxydeoxyguanosineはカンデサルタン治療群でのみ減少した<sup>8)</sup>。さらに、これらマーカーの減少と血圧の変化との間には相関がみられなかった。以上のことから、本態性高血圧患者ではアンジオテンシンII受容体を遮断することにより酸化ストレスを抑制できることが明らかとなった。

実験研究の結果からは、酸化ストレスの抑制によりNOの不活性化が減少するため内皮機能が改善すると期待される。NOは血管の弛緩を起こすだけでなく強力な内因性抗動脈硬化分子であると考えられており、ヒトにおいて内皮機能の障害は心血管事故の予測因子であることが報告されている<sup>9)</sup>。さらに、動脈硬化は酸化ストレスにより惹起され、増強される血管の炎症であると考えられている。したがって、アンジオテンシンII受容体拮抗薬による酸化ストレス抑制は、内皮機能改善、動脈硬化性合併症の予防につながると期待される。そこで、カンデサルタンが心血管イベントを減少するか否かを検討した。

透析患者は心血管病のハイリスク集団であ

り、死因の約半数は心血管病によるものである。そこで、安定した慢性透析患者80例を登録し、カンデサルタンを投与する群としない群に分け、心血管病発症(心筋梗塞, 不安定狭心症, 心不全, 重症不整脈, 突然死, 脳卒中の複合)をエンドポイントとし3年間の予定で観察した。血圧は両群で同様に推移したが、複合エンドポイントはカンデサルタン投与群でコントロール群と比較して約70%減少した( $p < 0.01$ )<sup>10)</sup>。したがって、アンジオテンシン受容体を遮断することにより、酸化ストレスを抑制し心血管病を抑制できると考えられた。

## 6. まとめ

高血圧症では酸化ストレスが亢進しており、NOの不活性化を介し血管内皮障害の原因となっている。血管内皮障害は血管収縮反応の増強、弛緩反応の減少を起こし、末梢血管抵抗を上昇し、血圧の上昇あるいは高血圧の維持に貢献している可能性がある。これは特に高齢者、収縮期高血圧で顕著である。高血圧症における酸化ストレスの亢進にはNADH/NADPH oxidase活性亢進が関与しており、アンジオテンシンII受容体遮断によりこのカスケードを抑制することが可能である。この方法で酸化ストレスを減少させることにより、内皮機能の改善を介し、高血圧治療の本来の目的である心血管病の予防が可能であると考えられる。

## 謝 辞

この研究は、佐藤孝一先生(名古屋市東部医療センター東市民病院)、小嶋正義先生(菰野厚生病院)、宮川浩一先生(みやがわクリニック)、高瀬浩之先生(遠州病院)との共同研究です。研究の機会を頂き、また長年研究を支えてくださった故青木久三先生、故山本正彦名誉教授、上田龍三名誉教授、木村玄次郎教授に心から感謝申し上げます。

## 文 献

1. Furchgott RF, Zawadzki JV: The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of ar-

- terial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 288: 373-376, 1980.
2. Lüscher TF, Dohi Y, Tschudi M: Endothelium-dependent regulation of resistance arteries: alterations with aging and hypertension. *J Cardiovasc Pharmacol* 19 (Suppl 5): S34-42, 1992.
  3. Dohi Y, Kojima M, Sato K: Endothelial modulation of contractile responses in arteries from hypertensive rats. *Hypertension* 28: 732-737, 1996.
  4. Dohi Y, Kojima M, Sato K: Benidipine improves endothelial function in renal resistance arteries of hypertensive rats. *Hypertension* 28: 58-63, 1996.
  5. Miyagawa K, Ohashi M, Yamashita S, et al.: Increased oxidative stress impairs endothelial modulation of contractions in arteries from spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 25: 415-421, 2007.
  6. Dohi Y, Takase H, Sato K, et al.: Association among C-reactive protein, oxidative stress, and traditional risk factors in healthy Japanese subjects. *Int J Cardiol* 115: 63-66, 2007.
  7. Sato K, Dohi Y, Kojima M, et al.: Effects of ascorbic acid on ambulatory blood pressure in elderly patients with refractory hypertension. *Arzneimittelforschung* 56: 535-540, 2006.
  8. Dohi Y, Ohashi M, Sugiyama M, et al.: Candesartan reduces oxidative stress and inflammation in patients with essential hypertension. *Hypertens Res* 26: 691-697, 2003.
  9. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, et al.: Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104: 191-196, 2001.
  10. Takahashi A, Takase H, Toriyama T, et al.: Candesartan, an angiotensin II type-1 receptor blocker, reduces cardiovascular events in patients on chronic haemodialysis--a randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 21: 2507-2512, 2006.