

ブラディキニン-カリクレイン、レニン-アンジオテンシン

—Autacoid, 局所ホルモン、神経伝達物質、サイトカイン—

<https://l-hospitalier.github.io>

2019.2

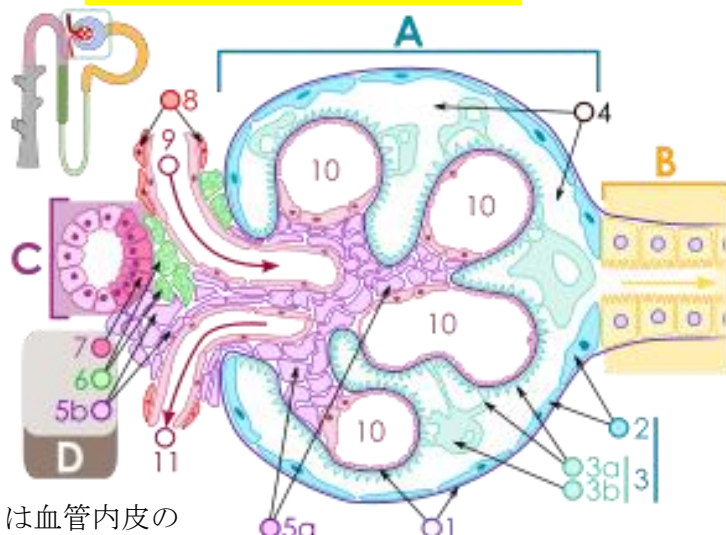
感染対策の基礎知識

#178

【オートコイド】は生体内で局所的に働く生理活性物質でホルモンや神経伝達物質以外のもの。細胞が作る小さな蛋白やサイトカイン（ケモカイン、インターフェロン、インターロイキン、リンフォカイン、TNF etc.）を含めることもある。オートコイドとホルモンの違いは遠隔生理作用を持つか否か。アンジオテンシンやブラディキニンは遠隔臓器にも作用しセロトニンは神経伝達物質でもあるので区別は困難。ホルモンが恒常的に分泌されて生体の恒常性を維持するのに対し、オートコイドは炎症やアレルギーに対し反応性に平滑筋を制御する。アミノ酸由来の**アミン**（ヒスタミン、セロトニン、ブラディキニン）、脂肪酸由来の**エイコノサイド**（プロスタグランジン）、アミノ酸の集合した**ペプチド**（アンジオテンシン、エンドセリン）、**ガス**（NO）など多様な形態を持つ。このうちヒスタミンやセロトニンは神経伝達物質と同様細胞内に貯蔵され、刺激で放出されるが、他のものは必要に応じその場で合成される。【**ブラディキニン**】¹は9個のアミノ酸 Arg-Pro-Pro-Gly-Phe-Ser-Pro-Phe-Arg-OH からなるノナペプチド²。肝臓で合成される蛋白、**キニンノーゲン**は**カリクレイン**³（キニンゲナーゼ）やトリプシンで分解され**ブラディキニン**と**カリジン**（＝リシルブラディキニン、ブラディキニンにアミノ酸のリシンが付いたもの）や**メチオニルリシルブラディキニン**に変換される。これらキニン類はモル比でヒスタミンの10倍強力な血管拡張作用をEDRF（CO）経由で引き起こし、静脈は収縮させる。肺に存在する**キナーゼ**（＝**アンジオテンシン変換酵素、ACE**）による分解で不活化される。キニンノーゲン、ブラディキニン/カリジン、K⁺、H⁺、5HT（セロトニン）、Ach、ATPなどはいずれも発痛物質。ACE阻害剤（レニベース）は肺の**キナーゼ**（**ACE**）を阻害し、アンジオテンシンⅠからⅡへの変換も阻害し降圧。ブラディキニン分解も阻害し血管拡張による降圧とともにアレルギーによる咳を増加させるなどキニン-カリクレイン系はレニン-アンジオテンシン系と共通の特徴を持つ。【**レニン-アンジオテンシン-ア**



ルドステロン系】は生物が海から陸に上がる時Na⁺の喪失による循環血液量喪失を防ぐために発達したと考えられている。主要な基質は肝で生成される分子量6万あまりの糖蛋白質**アンジオテンシノーゲン**。遠位尿細管Cと輸入細動脈9の間に位置する**傍糸球体細胞6**と遠位尿細管Cの糸球体側の細胞の**緻密斑7**で構成される腎血管受容体（＝**傍糸球体装置D**）はNaClの輸送量と輸入細動脈管9の径を検知し、アデノシンを介してメサンギウムからのプロスタグランジン分泌を介しレニンの分泌を調節。レニンはプロテアーゼ（蛋白分解酵素）の一種で**アンジオテンシノーゲン**を分解して**アンジオテンシンⅠ（AT1）**に変換、AT1は血管内皮のカルボキシペプチダーゼ（＝**アンジオテンシン変換酵素 ACE**）の働きで活性型の**AT2**（アミノ酸8個のペプチド）に変換され①副腎の**アルドステロン**分泌②近位尿細管の**NaCl再吸収**増加③口渴と**ADH**分泌④**細動脈の収縮**で血圧上昇、を起こす。ACE阻害剤や抗アルドステロン剤の長期服用はfeedbackで高レニン血症をきたす。これに対し直接抗レニン剤アリスキレン（ラジレス）が開発されたが、2012/6 厚労省は有害事象のためDMの患者でアリスキレンとACEやARBの併用を**禁忌**とした。



図中の青とピンクは糸球体を示す。図中右黄色のBは尿細管。Aはボウマン嚢(2と3)。3aは足突起, 3bは蝸足細胞。ピンクは糸球体と毛細血管。輸入細動脈(9), 毛細血管(10), 輸出細動脈(11)。メサンギウムは糸球体の中で毛細血管を支持し(5a)、糸球体の外へも伸びている(5b)。Cは遠位尿細管で、Dが傍糸球体装置。傍糸球体細胞(6)。緻密斑細胞(macula densa cells)は(7)。

¹ ブラディキニンは腸管をゆっくり (brady) 収縮させるのでこの命名、徐脈作用はない。

² ペプチド数2-10はオリゴペプチド、それ以上はポリペプチド、50以上は蛋白。ほとんどはリボソーム由来ペプチドでmRNAを翻訳してリボソームで合成される。非リボソームペプチドは原核生物や植物で非リボソーム合成酵素により合成され遺伝子の翻訳ではない配列を持つ。他に消化ペプチド。³カリクレイン（パイエル）はブラディキニンを増やして血圧を下げる薬品のはずだが2019/1/7販売中止。