

## II 糖尿病性腎臓病 Clinical 2020

~ Current and Future Therapeutic Strategies ~

# エンドセリン受容体阻害薬 のDKD治療に対する期待

香川大学医学部薬理学講座

中野 大介, 西山 成

### KEY WORDS

- 体液貯留
- 心不全
- SONAR
- enrichment-responder  
デザイン

Anti-DKD effects of endothelin  
receptor antagonist.

Daisuke Nakano (准教授)  
Akira Nishiyama (教授)

### はじめに

エンドセリンは、1988年にYanagisawaらにより発見された21個のアミノ酸よりなるペプチドである。3種のペプチド異性体が知られており、それぞれET-1, ET-2, ET-3と呼ばれている。ET-1は強力な血管収縮物質として発見され、単回投与で1時間持続する血圧上昇が誘導される<sup>1)</sup>。受容体としてET<sub>A</sub>およびET<sub>B</sub>が知られており、ともにGq/11蛋白質と共役している。そのため、両方の受容体が発現している細胞においては、どちらの受容体を刺激しても同じ生理反応が起こることもある。多くの細胞ではどちらか一方がリッチに発現しており、臓器全体での反応としては、ET<sub>A</sub>受容体とET<sub>B</sub>受容体は拮抗した作用を誘導することが多い。例としては、血管における平滑筋ET<sub>A</sub>受容体を介した血管収縮作用と、

内皮ET<sub>B</sub>受容体を介した血管拡張作用が挙げられる。ET<sub>B</sub>受容体を全身で欠損したラットは、平均血圧が30mmHgほど高いことが知られている。

### I. 腎臓における生理作用

ET-1は血管収縮作用のほかにも、さまざまな心血管腎臓系における生理作用が調べられている。特に体液量調節には重要な働きをしており、受容体拮抗薬を用いた多くの臨床試験で副作用としての体液貯留が報告されている。これは後述の通り、ET-1はオータコイドであり、腎髄質にはET-1およびその受容体が豊富に発現しているため、受容体阻害薬によってその生理作用が阻害された結果だと考えられる(図1)。

腎臓におけるET-1の主要な生理作用として、尿細管ET<sub>B</sub>受容体による水・ナトリウム利尿作用が知られてい