

Renin Angiotensin System의 최신 지견

인제대학교 의과대학 부산백병원 내과

김 양 옥

서 론

1898년 Tigerstedt와 Bergmann 등이 혈압을 상승시킬 수 있는 신 피질의 추출물을 renin으로 처음 명명¹⁾한 이래, 현재까지 renin-angiotensin system (RAS)에 대한 많은 연구가 이루어지고 있다. RAS는 혈압의 조절, 수분과 염분의 균형 유지 등 세포외액의 일정한 전해질 구성과 용적을 유지하는 기능 외에도 조직 성장 및 remodeling²⁾, development³⁾ inflammation⁴⁾, vascular hypertrophy와 thrombosis⁵⁾ 등 많은 생리적, 병리적인 과정에 관여한다.

최근 RAS에 대한 새로운 개념은 전신 순환에서의 역할보다는 조직에서의 RAS의 활성화로 인하여 생성되는 물질의 작용이 더 중요하다는 것이다.

따라서 RAS 길항제를 사용함으로써 얻어지는 효과는 혈압을 낮춤으로서 얻어지는 효과와의 이점이 있는 것으로 알려져 있다.

저자는 최근 진보된 개념의 RAS의 작용에 대하여 문헌 고찰을 통하여 살펴보고자 한다.

Renin release

각 사구체의 수입세동맥에는 precursor prorenin을 합성하는 juxtaglomerular cells이 존재하며 prorenin은 proteolytic enzyme인 renin으로 전환되고 활성화된 renin은 저장된 후 필요한 경우에 분비가 된다^{6, 7)} (Fig. 1).

또한 prorenin은 전신 혈액으로 분비되기는 하나 혈액학적인 영향은 없으며 전신 혈액에서는 활성화된 renin으로 전환되지 않으므로 생리적인 기능에 대해서는 아직 모르는 실정이다⁸⁾.

그러나 자궁에서 특히 임신 동안에 renin과 prorenin이 분비되는데 prorenin이 자궁의 기능 조절에

관여한다는 연구보고는 있다⁹⁾.

Angiotensinogen

Angiotensinogen은 renin과 반응하는 순환 단백질로 분자량이 57000인 glycoprotein이며, 간에서 합성되고 glucocorticoid와 estrogen은 합성을 증가시키므로, Cushing 증후군과 glucocorticoid를 투여 받았을 경우에 혈장 농도가 증가 할 수 있다.

또한 임신이나 estrogen을 함유한 경구 피임제를 복용했을 경우도 농도가 증가 할 수 있다. 일부에서는 고혈압을 유발하기도 한다.

Renin

Renin은 간에서 만들어 저서 순환 혈액 중에 존재하는 α -2-globulin 성분인 angiotensinogen과 반응

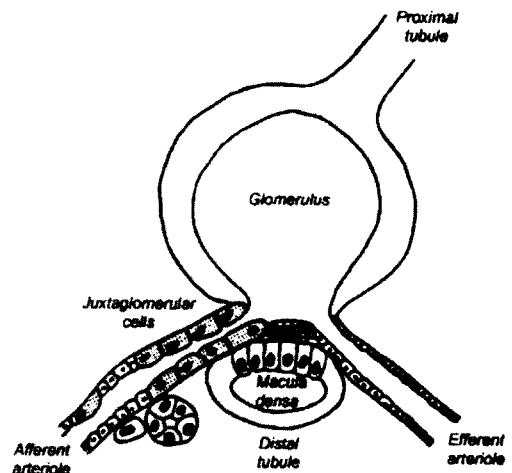


Fig. 1. Juxtaglomerular apparatus. Note close contact between macula densa cells of distal tubule and renin secreting cells of afferent arteriole.

하여 decapeptide angiotensin I을 만든다. Angiotensin I은 angiotensin converting enzyme에 의하여 주로 폐에서 2개의 amino산이 떨어져 나가면서 octapeptide인 angiotensin II가 된다 (Fig. 2).

Control of renin secretion

Renin 분비를 조절하는 요인들은 Na과 water 재흡수를 증가시키고 전신 혈관의 수축을 일으키는 angiotensin II의 작용과 직접적인 관계가 있다.

정상인에서는 renin 분비의 주된 결정인자는 Na+ 섭취이다. 많은 양의 Na+를 섭취하게 되면 세포외용적이 증가하게 되고 renin분비는 감소하게 되는 반면 섭취가 적거나 체액이 소실되는 경우는 그 반대가 된다. 체액량의 감소로 인하여 renin 분비가 즉시 증가해야 되는 경우는 주로 이미 만들어져서 secretory granule에 저장된 것이 분비되며 만성적인 자극일 경우는 새로운 prorenin과 renin의 합성이 증가하게 된다⁷⁾.

Angiotensin II (AngII)

Ang II는 RAS의 주된 effector로서 두 가지 경로를 통하여 생성된다.

하나는 renin에 의해 angiotensinogen으로부터 Ang I이 만들어진 후 angiotensin converting enzyme에 의하여 Ang I의 2개의 terminal amino acid가 제거됨으로서 만들어지는 것과 기타 효소 즉 chymase, carboxypeptidase, cathepsin G tonin 등에 의하여 만들어지는 것으로 후자의 경로의 역할에 대하여는 완전히 밝혀져 있지 않다.

또한 AngII가 RAS의 유일한 매개체로 알려져 있으나, Ang II로부터 유래된 몇 가지의 peptide 즉,

Ang1-7, Ang III, Ang IV 등도 일부 역할이 있는 것으로 알려져 있다¹⁰⁾.

1. Ang II receptors

Ang II는 두 종류의 receptor에 결합하는 것으로 알려져 있는데 angiotensin type1 (AT1R)과 type2 (AT2R)이다. AT3R, AT4R 등의 또 다른 종류의 Ang II receptors가 있는 것으로 알려져 있으나 아직 논란이 있다.

2. Actions of AngiotensinII

AngII는 vascular smooth muscle, adrenal cortex, kidney, brain 등 신체의 여러 곳에서 작용을 하며 두 가지 주된 작용이 있다.

(1) Systemic vasoconstriction

(2) Sodium and water retention

이러한 작용은 저혈압이나 순환혈액량 감소에 따른 renin의 자극을 통하여 발생한다.

3. Angiotensin receptors and signaling pathways

AngII receptor는 신체에 분포되어 있는 target cells의 막에 위치해 있으며 대개 AT1R와 AT2R 두 종류가 알려져 있다¹¹⁾ (Table 1).

AngII가 혈관 평활근에 있는 AT1R에 결합하게 되면 inosito trisphosphate [Ins(1,4,5)P3]과 diacylglycerol (DAG)이 phospholipase C에 의하여 만들어지고 Ins(1,4,5)P3은 내형질세포망으로부터 칼슘을 이동시키게 되며 칼슘과 DAG은 proteinkinase C와 calcium-calmodulin kinase를 활성화하여 평활근의 수축이 일어나게 되며 지속적으로 작용할 경우에는 angiotensin에 대한 반응을 저하시켜 혈관벽 세포의 성장과 심실 비후를 일으킨다¹²⁾.

Blood pressure

AngII는 강력한 승압물질로 동맥 평활근을 직접 수축시킬 뿐만 아니라 norepinephrine의 분비 및 감수성을 증가시킴으로서 혈압을 상승시킨다는 보고¹³⁾가 있으나 아직 사람에서는 불확실하며 심한 심부전증에서 높은 농도일 때 관련이 있다는 보고가 있다¹⁴⁾.

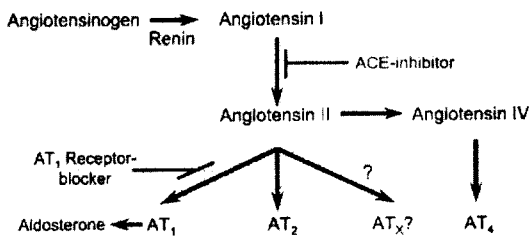


Fig. 2. Overview of the renin-angiotensin system.

Table 1. The Multiple Effects of ANG II are Mediated by Different Receptors

AT ₁ receptor
Vasoconstriction, increase in systemic blood pressure
Regulation of glomerular filtration
Tubular transport
Aldosterone synthesis and release
Inhibition of NO release
Growth stimulatory effects (proliferation, hypertrophy)
Profibrogenic actions (stimulation of matrix synthesis, inhibition of matrix degradation)
Induction of chemoattractant substances (MCP-1, osteopontin)
Apoptosis in some cells
AT ₂ receptor
Vasodilatation
NO and bradykinin release
Apoptosis in some cells
Inhibition of proliferation
Differentiation
Role in hypertrophy in certain cells
Induction of the chemokine RANTES

Regulation of glomerular filtration rate (GFR)

AngII는 사구체여과율과 신 혈류량을 조절한다. 이것은 수입 및 수출 사구체 세동맥, 소엽간동맥의 직접적인 수축을 통하여 조절하며, 일부 혈관수축물질인 thromboxane A2를 생성함으로써 조절하기도 한다¹⁵⁾.

수입 및 수출 세동맥이 같이 수축되지만 수출세동맥이 더 직경이 작으므로 수출세동맥의 저항이 수입세동맥보다 3배정도 높다. 따라서 혈압이 떨어졌을 경우 RAS이 활성화 되어 신혈류량 감소와 더불어 사구체 모세혈관의 정수압을 상승시키므로서 GFR을 유지시키게 된다. 그러나 과도한 신혈관 수축은 AngII가 사구체에서 혈관 확장물질인 prostaglandin 합성을 동시에 자극하여 방지한다¹⁶⁾.

AngII의 GFR에 대한 영향은 고 농도에서 사구체의 메산지움을 수축하게 되고 이로 인하여 여과할 수 있는 면적이 줄이며 tubularglomerular feedback의 수축 신호에 대한 수입세동맥의 감수성을 높이는 것이다.

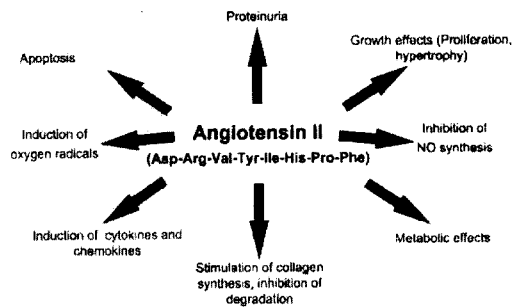


Fig. 3. Overview of non-hemodynamic effects of ANG II on the kidney.

Renal sodium and water reabsorption

AngII는 NaCl과 H₂O를 재흡수 시킴으로써 혈장액을 증가시킨다. 이것은 근위세뇨관에서의 Na⁺ 재흡수를 직접 촉진시키며 부신에서 피질 집합관에서 Na⁺ transport를 촉진하는 aldosteron의 분비가 증가함으로써 발생한다.

AngII의 근위세뇨관에서의 작용은 luminal membrane에 존재하는 Na⁺-H⁺ antiporter를 활성화시킴으로써 이루어지고 Na⁺-H⁺ exchange의 촉진은 두 가지의 angiotensinII-dependent pathway를 통하여 발생한다.

첫 번째로 cAMP 생성을 감소시키는 inhibitory G protein의 자극을 통하여 Na⁺-H⁺ exchange에서 cAMP의 정상적인 억제효과를 감소시키는 것과 정도는 덜하지만 phosphatidylinositol turnover를 자극함으로써 protein kinase C의 생성을 통한 기전이다.

Ang II의 신장에서의 비 혈류학적 작용을 요약하면 아래와 같다 (Fig. 3).

Local RAS

Tissue RAS는 AngII의 국소적 생산과 작용능력을 가진 조직에 존재하며 이러한 장기로는 뇌, 심장, 혈관, 지방조직, 생식기, 췌장, 신장 등이 있다.

이는 신장을 제거한 뒤에도 AngII의 혈장 농도가 낮지만 지속적으로 유지되는 것으로 설명할 수 있다¹⁷⁾.

이후 tissue RAS의 중요성이 대두되었으며 이것은 ACE 억제제의 항고혈압 작용은 혈장 ACE보다는

tissue ACE의 억제와 더 밀접하고 순환 RAS 농도가 낮거나 정상인 고혈압 환자에서도 RAS 억제제가 효과적이었다는 연구 등을 통해서 밝혀졌다¹⁸⁾.

국소적인 AngII 생산은 매우 중요한데 예를 들어 체액량의 감소는 renin (in glomerulus)과 angiotensinogen (in proximal tubule)에 대한 신장의 mRNA 발현의 증가를 유도한다.

또한 prostaglandin, NO, endothelin 등의 국소 물질에 의해 국소 renin이 활성화되기도 한다.

Pathophysiology of the RAS

RAS는 탈수나 shock과 같은 우리 몸의 homeostasis 유지에 중요한 역할을 하나 심혈관계와 신장질환의 진행과 병리 생리적 역할에 대해서는 아직 명확

히 밝혀져 있지는 않다.

고혈압이나 당뇨, 동맥경화증 같은 질환 등과 같이 조직의 비대나 비후 remodelling에 민감한 경우 RAS의 활동력이 정상일 때조차도 질환이 더 진행되는 원인이 되기도 한다 (Fig. 4).

따라서 이러한 병리 생리적인 현상으로 여러 조직의 변화가 생기고 이러한 변화에 의하여 질환은 더 진행을 하게 된다.

따라서 최근 RAS를 억제시키기 위한 여러 치료 방법이 나타났으며 이는 AngII의 세포에 대한 작용을 차단함으로써 병리적인 진행을 막을 수 있다는 근거에 기초를 둔 것이다 (Table 2).

AngII는 AT1R와 AT2R를 통하여 작용을 나타내는 것으로 알려져 왔고 정상 상태에서는 AT1R가 주로 발현되며 이 receptor를 통하여 AngII의 작용이 이루어진다. 그러나 병적인 상태에서는 AT2R의 발현이 증가되며 이로 인하여 AT1R 자극상태와는 반대인 혈관이완, 혈관 평활근 세포의 성장 및 섬유화의 억제 등이 나타난다. 그러나 아직 AT2R의 역할은 정확히 밝혀져 있지 않다.

최근에는 reactive oxygen의 생산 및 유리에 대한 AngII의 영향에 관심이 많아져 동맥경화증과 심혈관계 및 신장 질환의 진행은 AT2R 보다는 AT1R의 선택적인 촉진에 의해 일어난다는 보고가 있다¹⁹⁾ (Fig. 5).

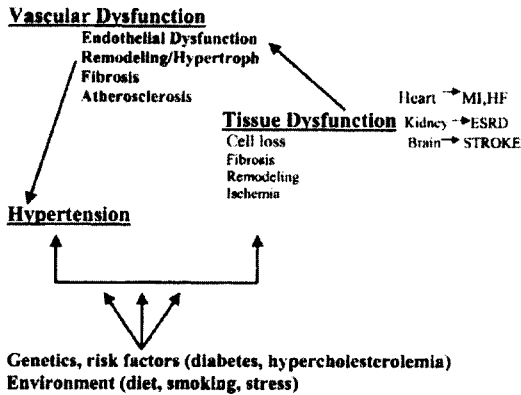


Fig. 4. AngII as a key factor in pathophysiology and development of cardiovascular disease. MI: myocardial infarction, HF: heart failure, ESRD: end-stage renal disease.

요 약

RAS는 체액과 전해질 균형 및 혈압조절에 중요한 역할을 한다. 특히 출혈이나 염분 섭취의 감소, 자세

Table 2. Proven Benefits of Blocking the RAS*

Patient type	Evidence of benefit		
Hypertension [†]	↓ Mortality	↓ Heart failure	↓ Ischemic events
High-risk patients	↓ Mortality	↓ Heart failure	↓ Ischemic events
CAD without LVD	↓ Mortality	↓ Heart failure	↓ Ischemic events
Acute MI	↓ Mortality	↓ Heart failure	
LVD	↓ Mortality	↓ Heart failure	↓ Ischemic events
Heart failure	↓ Mortality	↓ Heart failure	↓ Ischemic events
Renal disease	↓ ESRD/mortality	↓ Heart failure	
Stroke	↓ Mortality		↓ Ischemic events

*CAD: coronary artery disease, LVD: left ventricular dysfunction, MI: myocardial infarction

[†]Hypertension with LVD or DM

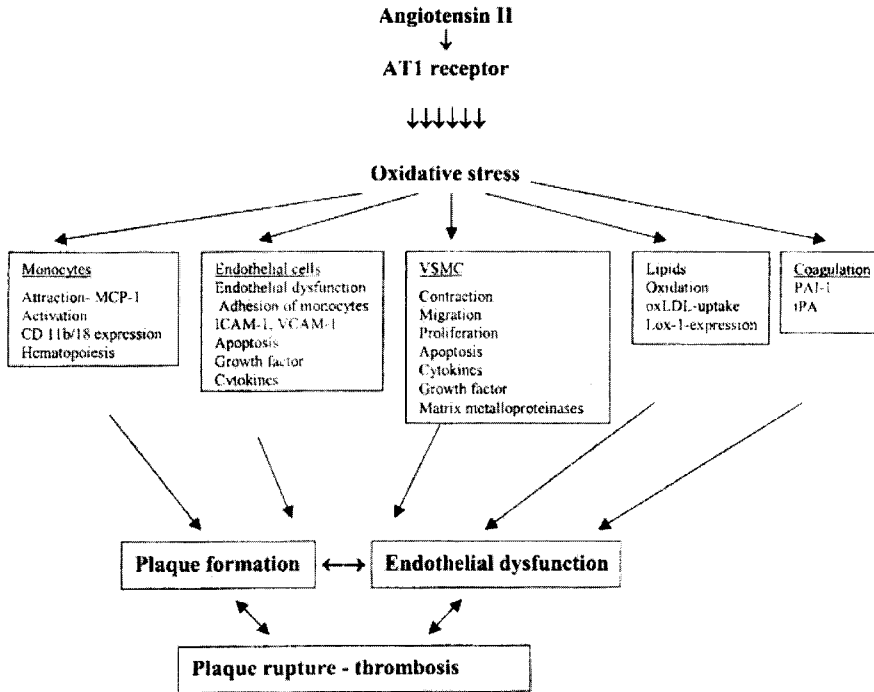


Fig. 5. *AT₁* induces oxidative stress and atherosclerosis. MCP-1: monocyte chemoattractant protein-1, ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1, VCAM-1: vascular adhesion molecule-1, VSMC: vascular smooth muscle cells, LOX-1: oxLDL receptor, PAI-1: plasminogen activator inhibitor-1, tPA: tissue plasminogen activator.

변화 등과 같은 상황에서 혈압과 체액량 유지에 관여하나 과도한 renin의 분비는 고혈압과 여러 심혈관계 질환 및 신 질환의 진행을 유발한다. 현재 Angiotensin II의 생성과 기능을 억제하는 차단하는 약제가 고혈압 및 여러 질환에서 상당한 효과를 보이고 있으나 여전히 이러한 약제들의 세포내의 기전은 정확히 밝혀져 있지는 않다. 따라서 이러한 기전을 밝힘으로서 심혈관계 및 신 질환치료에 한 걸음 더 나아갈 수 있도록 하여야 할 것이다.

참 고 문 헌

- 1) Paul RV, Ploth DW: Renal circulation. Textbook of nephrology, 2001
- 2) Tamura T, Said S, Harris J, et al.: Reverse modeling of cardiac myocyte hypertrophy in hypertension and failure by targeting of the renin-angiotensin system. *Circulation* **102**:253-259, 2000
- 3) Guron G, Friberg P: An intact renin-angiotensin

system in a prerequisite for renal development. *J Hypertens* **18**:123-137, 2000

- 4) Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, et al.: Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques. Potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* **101**:1272-1278, 2000
- 5) Brown NJ, Vaughan DE: Prothrombotic effects of angiotensin. *Adv Intern Med* **45**:419-429, 2000
- 6) Skott O, Jensen BL: Cellular and intrarenal control of renin secretion. *Clin Sci* **84**:1, 1993
- 7) Toffelmire EB, Slater K, Corvol P, et al.: Response of prorenin and active renin to chronic and acute alterations of renin secretion in normal humans. Studies using a direct immunoradiometric assay. *J Clin Invest* **83**:679, 1989
- 8) Hosoi M, Kim S, Takada T, et al.: Effects of prorenin on blood pressure and plasma renin concentrations in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Am J Physiol* **262**:E234, 1992
- 9) Shaw KJ, Do YS, Kjos S, et al.: Human decidua is a major source of renin. *J Clin Invest* **83**(6):

- 2085-2092, 1989
- 10) Ardaillou R, Chansel D : Synthesis and effects of active fragments of angiotensin II. *Kidney Int* **52**:1458-1468, 1997
 - 11) Ichikawa I, Harris RC : Angiotensin action in kidney : Renewed insight into the old hormone. *Kidney Int* **40**:583, 1991
 - 12) Goodfriend TI, Elliott ME, Catt KJ : Angiotensin receptors and their antagonists. *N Engl J Med* **334**:1649-1654, 1996
 - 13) Zimmerman JB, Robertson D, Jackson EK : AngiotensinII-noradrenergic interactions in renovascular hypertensive rats. *J Clin Invest* **80**:443, 1987
 - 14) Clemson B, Gaul L, Gubin SS, et al. : Prejunctional angiotensinII receptors. Facilitation of norepinephrine release in the human forearm. *J Clin Invest* **93**:684, 1994
 - 15) Wilcox CS, Welch WJ, Snellen H : Thromboxane mediates renal hemodynamic response to infused angiotensin II. *Kidney Int* **40**:1090, 1991
 - 16) Stahl RAK, Paravicini M, Schollmeyer P : Angiotensin II stimulation of prostaglandin E2 and 6-keto-F1 a formation by isolated human glomeruli. *Kidney Int* **26**:30, 1984
 - 17) Wilkes BM, Mento PF, Pearl AR, et al. : Plasma angiotensins in anephric humans : Evidence for an extrarenal angiotensin system. *J Cardiovasc Pharmacol* **17**:419, 1991
 - 18) Brunner HR, Gavras H, Waeber A : Oral angiotensin converting enzyme inhibitor in long-term treatment of hypertensive patients. *Ann Intern Med* **2**:1317-1325, 1979
 - 19) Tsutsumi Y, Matsubara H, Masaki H, et al. : Angiotensin I type 2 receptor overexpression activates the vascular kinin system and causes vasodilatation. *J Clin Invest* **104**:925-935, 1999