

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 27 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2016

課題番号：15K19386

研究課題名(和文)収縮能の保たれた心不全発症と動脈圧反射機能不全の生理学的/統計学的関係性

研究課題名(英文)The physiological and statistical relationship of a development of heart failure of preserved ejection fraction and an arterial baroreflex dysfunction

研究代表者

坂本 和生 (Sakamoto, Kazuo)

九州大学・医学研究院・共同研究員

研究者番号：80722363

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：自由運動下の動脈圧受容器反射欠損動物で容量不耐性による左心房圧変動と心不全発症を証明し、圧反射系の生理モデルとコンピューターシミュレーションを用いて動脈圧受容器反射機能を層別化する方法を確立した。次いで、ヒトでの血圧データ収集・解析を行い、測定血圧データの妥当性検証や解析モデル最適化を行った。解析モデルを用いることで高齢者の動脈圧受容器反射機能は低下していることが判明した。さらに、シミュレーション精度向上のため心不全動物を用いて解析モデル最適化を行いその精度は向上した。ヒトでの動脈圧受容器反射機能の解析モデル確立によりその定量的評価が可能となった。

研究成果の概要(英文)：I clarified the relationship between left atrial pressure fluctuation due to volume intolerance and heart failure in freely moving arterial baroreceptor deficient animal and established a method to stratify the arterial baroreflex function by incorporating a physiological model and computer simulation of baroreflex system. Next, I collected and analyzed the data of blood pressure in humans, and validated the measured blood pressure and optimized the analytical model. Using the analytical model, I found that the elderly's baroreflex function has declined. Furthermore, to improve the simulation accuracy, the analytical model was optimized using heart failure animal models and then the accuracy was improved. The established analytical model of arterial baroreflex function in humans has enabled the quantitative evaluation of the reflex.

研究分野：循環器内科学

キーワード：動脈圧受容器反射 心不全 自律神経不全 モデル化

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年の医学の進歩にも関わらず慢性心不全の5年生存率は50%程度と極端に不良であり、その病態解明および治療法開発は世界的健康課題である。その中でも収縮能の保たれた心不全 (HFpEF) は、収縮能の低下した心不全 (HFrEF) と同様の予後であることが知られているが、現時点でその病態解明は進んでおらず、有効な治療法はわかっていない。つまり HFpEF の病態を解明し、有効な治療を確立することこそが現代において心不全の克服に必須である。

(2) 動脈圧受容器反射は通常生理では血圧安定化機構である。その仕組みは、頸動脈洞および大動脈弓部に存在する動脈圧受容器により血圧が感知され、中枢を介して出力された交感神経活動が心臓 (心室収縮性、心拍数) や血管 (血管抵抗、有効血液量) の特性を変化させることにより血圧を調節する。圧受容器反射は血圧の安定化を主目的とした負帰還回路である。つまり、様々な原因による血圧の揺らぎ (ばらつき) を圧縮して調節中枢で設定された血圧に保持する機構である。動脈圧反射回路の揺らぎ圧縮機能は G (ゲイン) で表され、体外 (起立や運動) や内因性 (ストレスなど) のノイズを解析的に $1/(1+G)$ に圧縮することが可能である (図1)。

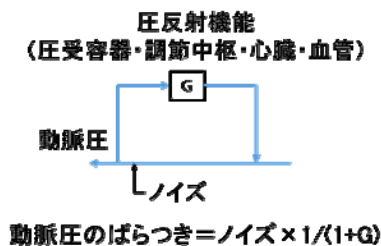


図1 動脈圧受容器反射の模式図

実際に、自由行動下の動脈圧受容器反射欠損ラットでは血圧のばらつきは大きくなり、コンピュータシミュレーションにより動脈圧受容器反射機能を再生すること (G:0→1) で血圧のばらつきが正常に近づく。つまり血圧のバラつきを観察し、そのヒストグラムを数理モデルにて近似することで動脈圧受容器反射機能を数値的に層別化することは理論上可能である。

(3) 最近の我々の研究で、動脈圧反射は主に有効血管内容量を変化させることで静脈還流量の変化により血圧を制御していることがわかり、急性実験の動脈圧受容器反射欠損動物では容量負荷に対する静脈還流量の調節ができず、左心房圧の制御不全から肺水腫となる事が明らかになった。さらに、HFpEF の患者背景として高齢者や高血圧患者が多く、動脈硬化危険因子との関連が明らかになっており、頸部動脈硬化はそれ自身が受容器の圧感知機能低下を起こしうる。また、

HFpEF 患者の動脈圧受容器反射機能が低下していることを示唆する報告はこれまでも多く存在している。一方で心不全発症の機序として動脈圧受容器反射機能異常を直接的に関連付ける報告はこれまでになく、検証が必要である。

2. 研究の目的

動脈圧受容器反射不全による左心房圧変動を覚醒自由行動下ラットで証明し、血圧のバラつきにより層別化した動脈圧受容器反射機能と HFpEF 患者における心不全発症の関係を明らかにする。

①動脈圧受容器反射不全と肺水腫発症を動物実験で証明する。

②血圧のバラつきを基にした動脈圧受容器反射機能層別化の妥当性を動物モデルで確立する。

③HFpEF 患者における動脈圧受容器反射機能不全の存在を臨床研究により検証し、臨床における POC を確立する。

3. 研究の方法

(1) 平成 27 年度は自由運動下の動脈圧受容器反射欠損動物で容量不耐性による左心房圧変動と心不全発症を証明する。さらに、正常および動脈圧受容器反射欠損動物での動脈圧のばらつきから申請者がこれまでに構築している圧反射系の生理モデルとコンピュータシミュレーションを用いて動脈圧受容器反射機能を層別化する方法を確立する。

①ラットを用いた動脈圧受容器反射欠損動物 (Sinoaortic denervation; SAD) の作成: 両側頸動脈を露出し、減圧神経・交感神経幹・迷走神経を同定する。減圧神経・交感神経幹を切離し、頸動脈洞にある圧受容器小体および結合織を血管から剥離する。さらに、露出した頸動脈洞に 10%フェノールを塗布し化学的焼灼により頸動脈圧受容器を介する動脈圧受容器反射を完全に切断する。この手技により正常血圧モデルでは1日の動脈圧分布はヒストグラムにすると明らかに広がり、その標準偏差は約2倍に拡大する。正常血圧モデルの Sprague-Dawley ラットと高血圧モデルである Spontaneously hypertensive ラットの2種類において、動脈圧受容器反射欠損ラット (SAD) および動脈圧受容器反射正常ラット (Sham) を作成する。

②実験プロトコール: SAD または Sham 手術から7日後、腹側の皮下ポケットに送信機 (Data Sciences International, USA) を埋め込み、動脈圧と左心房圧の2チャンネル同時記録を開始する。解析に使用する圧データの取得は手術侵襲を考慮して送信機埋め込みより7日後に行う。取得した24時間の動脈圧と左心房圧から1点/秒としてヒストグラムを作成し、動脈圧受容器反射欠損ラットでの左心房圧とそのバラつきを検証する。

③圧データ取得方法: ラットを用いて、安静

時における動脈圧データをテレメトリーシステムにて取得する。なお、個体間における体外からのノイズを最小化するため、人の出入りが少ない静かな部屋で飼育し、午前9時-午後2時（夜行性であるラットにおける安静期）の間の1時間のデータを用いる。さらに、体動はテレメトリーシステムに組み込まれている活動計により観察し、データ取得時間は、もっとも体動が少ない時間帯とする。

④データ解析：得られた動脈圧データを1点/秒としてヒストグラムを作成する。次に、そのヒストグラムをもっとも正確に近似できる数理モデルを検証する。数理モデルを用いて、動脈圧ヒストグラムデータのパラメタを動脈圧受容器反射機能の指標に用いる。得られた動脈圧受容器反射機能は申請者がこれまでに行ってきた動脈圧受容器反射機能解析法(Saku et al, *Physiol Rep*, 2014)と比較し、本研究で得られた数値的層別法の妥当性を検証する。さらに、動脈圧受容器反射機能と左心房圧変動および心不全発症との関連を定量的に評価する。なお、データ解析にはMATLAB(Mathworks, USA)を使用する。

(2)平成28年度は、HFpEF患者において非観血的持続血圧測定装置で得られた血圧データを平成27年度に構築した動脈圧受容器反射機能層別法により解析し、HFpEF患者における動脈圧受容器反射機能不全の存在と心不全発症機序を証明する。

①急性肺水腫で入院となった連続した10人のHFpEF患者においてデータ収集を行う。急性肺水腫は、数時間から半日以内の経過で症状が増悪し、胸部単純X線写真で肺うっ血を認めることとする。さらにHFpEFは、器質的心疾患の病因によらず経胸壁心エコーで左室駆出率(EF)が50%以上で保たれ、明らかなくうっ血性心不全症状があるものとする。心不全症状が改善した入院期間の夜間安静時に非観血的連続血圧測定装置(Finometer MIDI, Finapres Medical Systems B.V., Netherlands)を装着し連続記録を行う。健康者については、当院入院施設および上記装置を利用して健康なボランティア10人の夜間睡眠中の連続血圧記録を行う。

②睡眠中の連続した3時間のデータを解析する。上記方法で得られた血圧データを1点/秒で処理した後に、ヒストグラムを作成し、平成27年度に構築した解析ソフトウェアを用いて動脈圧受容器反射機能を算出する。健康者群とHFpEF患者群の動脈圧受容器反射機能の比較およびHFpEF患者内における動脈圧受容器反射機能と心機能や心不全臨床病態(NYHA分類や6分間歩行、体重変化)の相関性を確認する。

4. 研究成果

(1)平成27年度は当初の計画通り、自由運動下の動脈圧受容器反射欠損動物で容量不耐性による左心房圧変動と心不全発症の

証明と、圧反射系の生理モデルとコンピュータシミュレーションを用いて動脈圧受容器反射機能を層別化する方法を確立した。動脈圧受容器反射欠損ラット(Sinoaortic denervation; SAD)を用いた実験結果を示す。SADは正常と比較して平均動脈圧は変わらないが動脈圧変動は有意($p=0.001$)に拡大していた。これは、正常食塩食および高食塩食でも同様の結果であった(図2)。

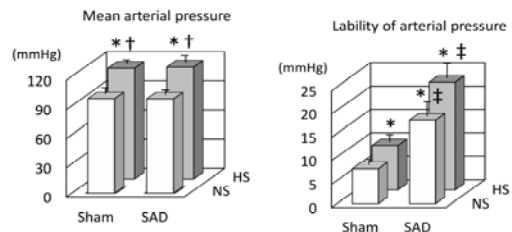


図2 SADの動脈圧に対する影響

また、SADは平均左房圧は変えないが、左房圧変動は有意($p=0.01$)に拡大し、これは正常食塩食および高食塩食でも同様の結果が得られた。さらに、SADは高左房圧状態を著明に延長させており、高食塩食においては左房圧が18mmHg以上となる時間は正常の20倍にも達した(図3)。

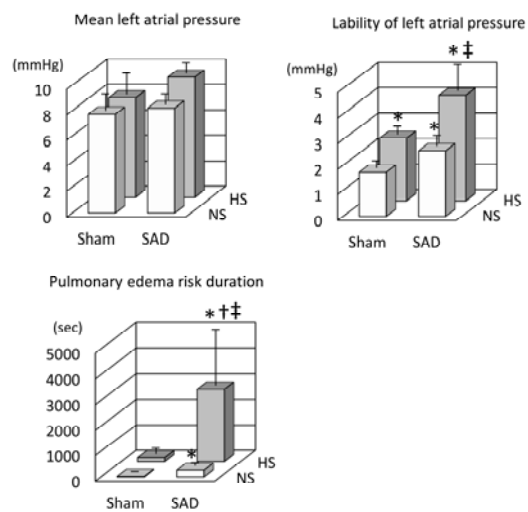


図3 SADの左房圧に対する影響

この結果は自由運動下の動脈圧受容器反射欠損動物では心収縮能が保たれていても容量不耐性による左心房圧変動と心不全発症を証明できたことを意味する。

また、ラットを用いて、安静時における動脈圧データをテレメトリーシステムにて取得し、得られた動脈圧データを1点/秒としてヒストグラムを作成した。次に、数理モデルを用いて、動脈圧ヒストグラムデータのパラメタを動脈圧受容器反射機能の指標とし、申請者がこれまでに行ってきた動脈圧受容器反射機能解析法(Saku et al, *Physiol Rep*,

2014)と比較し、本研究で得られた数値的層別法の妥当性も確認できた。

(2)平成27年度の動物実験による提唱概念の正当性証明とコンピューターシミュレーションによる病態モデルの層別化に引き続き、平成28年度はまずはヒトでの血圧データ収集・解析に着手した。その過程で、測定血圧データの妥当性検証や解析モデル最適化を行った。

まず、臨床研究においては、協力施設にて健康人および高齢者における連続血圧波形の取得(N=55)を行なった。ヒストグラムや周波数軸での検討を行なうためには、安静仰臥位で30分以上の連続測定を行なうことで安定かつ再現性よい血圧変動の評価が可能であることが判明した。また、30分間の測定であっても高齢者になるほど、血圧のバラつきは大きくなり、ヒストグラム幅の増加や周波数軸上の0.01Hz周囲パワーの上昇として検出されることが明らかとなった。さらに、平成27年度に構築した解析モデルでは高齢者の動脈圧受容器反射機能は低下していることが判明した。平成28年度で健康人や高齢者での臨床研究プロトコルを確立できた。

(3)さらに、シミュレーション精度向上のために解析モデル最適化を行った。正常心のみならず心不全の病態モデルを用いて圧受容器反射と容量不耐性について追加実験を行った。動脈圧受容器反射欠損状態とした高血圧性心臓病モデルラットにおいては、正常心よりも大きな左房圧変動を示し、長時間の左房圧上昇から肺水腫となることが明らかとなった。ラット心不全モデルから得られたデータを心不全患者の解析モデルのプロトタイプへ組み込むことでシミュレーション精度が向上した。

(4)最終的な目標である、HFpEF患者における動脈圧受容器反射機能と心不全再入院率の関係については検証できていないが、解析モデルの確立によりヒトでの動脈圧受容器反射機能障害の定量的評価が可能となったという点においては、一定の研究成果が得られたと考える。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計3件)

- (1) Arimura T, Saku K, Kakino T, Nishikawa T, Tohyama T, Sakamoto T, Sakamoto K, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Intravenous electrical vagal nerve stimulation prior to coronary reperfusion in a canine ischemia-reperfusion model markedly reduces infarct size and prevents subsequent heart failure. *International Journal of Cardiology*. *Int J Cardiol*. 2017; 227: 704-710.

doi: 10.1016/j.ijcard.2016.10.074.
査読有り

- (2) Nishizaki A, Sakamoto K, Saku K, Hosokawa K, Sakamoto T, Oga Y, Akashi T, Murayama Y, Kishi T, Ide T, Sunagawa K. Optimal titration is important to maximize the beneficial effects of vagal nerve stimulation in chronic heart failure. *J Card Fail*. 2016; 22: 631-8. doi: 10.1016/j.cardfail.2016.04.021. 査読有り
- (3) Sakamoto K, Hosokawa K, Saku K, et al. Baroreflex failure increases the risk of pulmonary edema in conscious rats with normal left ventricular function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2016; 310: H199-205. doi: 10.1152/ajpheart.00610.2015. 査読有り

6. 研究組織

(1) 研究代表者

坂本 和生 (SAKAMOTO, Kazuo)
九州大学・医学研究院・共同研究員
研究者番号: 80722363

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし

(4) 研究協力者

大賀 泰寛 (OGA, Yasuhiro)