

令和元年6月15日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2018

課題番号：17K16010

研究課題名(和文)腎不全合併圧負荷心不全モデルの腎交感神経への治療介入が中枢性循環調節へ与える影響

研究課題名(英文)The effect of renal denervation on central mechanisms of cardiovascular regulation in pressure-overload induced heart failure accompanied by renal failure

研究代表者

西原 正章(Nishihara, Masaaki)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：70641017

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)：慢性腎臓病に合併する高血圧は交感神経活動活性化を伴い治療抵抗性である。機序に脳内血管運動中枢の酸化ストレス亢進が示唆されている。近年、高血圧に対し腎除神経術(RDN)の有効性が報告される一方、アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)の有効性が立証され汎用されている。慢性腎臓病合併高血圧モデル動物に対しARBとRDNを併用した結果、強い降圧効果、交感神経活動抑制、心臓肥大と腎障害の抑制を認めた。また脳内血管運動中枢における酸化ストレスも抑制されていた。以上より慢性腎臓病合併高血圧に対するARBとRDN併用療法は有効な治療法である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性腎臓病に合併する高血圧はしばしば治療抵抗性であり、その機序に交感神経活動の活性化が示唆されている。今回の研究では慢性腎臓病合併高血圧モデルへのアンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)と腎除神経術(RDN)の併用により強力な降圧効果、脳内酸化ストレス抑制に伴う交感神経活動低下を認めた。今回の成果により当併用療法が慢性腎臓病合併高血圧患者に対する有用な治療選択肢になり得ると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Augmented sympathetic nerve activity (SNA) is involved in the pathogenesis of hypertension (HT) accompanied by chronic kidney disease (CKD). Oxidative stress in the cardiovascular center in the brain increases SNA in HT. Administration of an angiotensin receptor blocker (ARB) or renal denervation (RDN) exerts an antihypertensive effect in HT with CKD; however, the precise mechanisms of the combination therapy are not fully elucidated. In the present study, 5/6-nephrectomized mice (Nx-mice) presented HT, accompanied by increased SNA and albuminuria. Nx-mice were orally administered ARB (Nx-ARB) or underwent RDN during ARB administration (Nx-ARB/RDN). In Nx-ARB/RDN, blood pressure (BP) was decreased greater than that in Nx-ARB and both SNA and oxidative stress levels in the brain were suppressed. In conclusion, the combination therapy with ARB/RDN has antihypertensive effects in association with suppressing SNA by reducing oxidative stress in the brain in hypertensive mice with CKD.

研究分野：高血圧及び心不全における中枢性循環調節の役割

キーワード：高血圧症 慢性腎臓病 腎除神経術 アンジオテンシン 受容体拮抗薬 中枢性交感神経調節

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 慢性腎臓病 (chronic kidney disease; CKD) は高頻度に高血圧を合併し、しばしば治療抵抗性となり心血管イベント合併リスクが高いことがわかっている。CKD 合併高血圧の病態には交感神経活動の亢進が深く関与している。交感神経系は中枢神経系、すなわち脳の制御を受けており、その活性化の機序として脳内の血管運動中枢における調節系の異常が深く関与していることがわかっている。中でも我々は血管運動中枢における酸化ストレス亢進の関与が大きいことを明らかにしてきた。一方で CKD 合併高血圧の病態に血中レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の変化が関与しており、中でもアルドステロン濃度の上昇と臓器障害の関連性が示唆されている。

(2) 近年 CKD を合併する高血圧に対しての新たな治療法として腎除神経術 (renal denervation; RDN) の有効性が報告され広く臨床応用されてきているが、その機序に関しては十分に明らかにされていない。一方、実臨床では CKD 合併高血圧患者に対して腎保護効果を有するアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) が広く用いられている。しかし、ARB 内服中に 10-50% 程度の患者で血中アルドステロン濃度が上昇することが報告されており (アルドステロンブレイクスルー現象) 降圧効果の減弱や臓器障害への関与が報告されている。CKD 合併高血圧に対する RDN と ARB の併用療法がどのような降圧効果をもたらす得るか、また交感神経系、脳内血管運動中枢における酸化ストレス、血中レニン・アンジオテンシン・アルドステロン濃度、腎機能、臓器障害などへの影響は不明である。

### 2. 研究の目的

CKD を合併する高血圧モデル動物に対する RDN と ARB 併用療法の有用性を検討する。具体的には、これら併用療法がもたらす降圧効果、及びその機序として交感神経活動や中枢神経系における酸化ストレスへ与える影響を検証する。更には血中レニン・アンジオテンシン・アルドステロン濃度や臓器障害などへの影響も明らかにする。

### 3. 研究の方法

(1) まず 5/6 腎摘出術 (Nx) コントロールとして sham-operation (Control-mice) を雄性 ICR マウス (10 週齢) に施行した。5/6 腎摘出術は左側腎動脈前方分枝動脈結紮、右側腎摘出術にて施行した。Nx 後に次第に収縮期血圧は上昇し、4 週間には高血圧を呈し、交感神経活動の指標である尿中ノルエピネフリン排泄量 (urinary norepinephrine excretion; uNE) も Sham 群と比較し有意に増加していた。血液検査による Creatinine、及び尿中アルブミン排泄量 (urinary albumin to creatinine ratio; UACR) は有意に増加しており CKD の病態を呈していた。

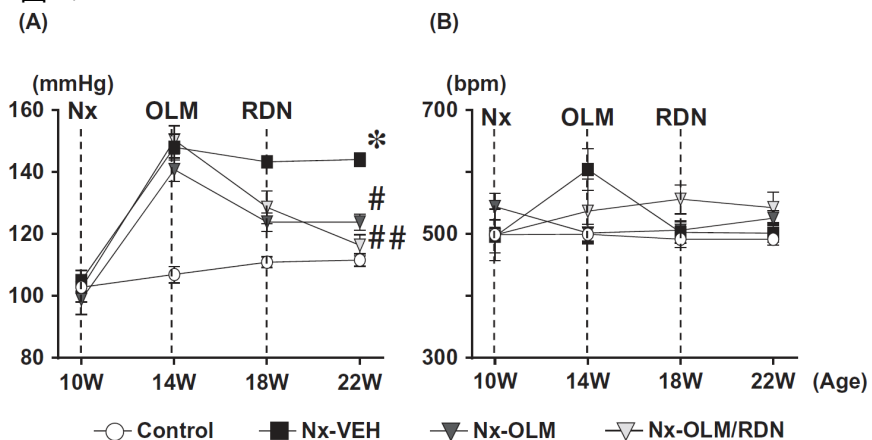
(2) CKD の病態を呈した Nx 施行 4 週間後より ARB (オルメサルタン; OLM 10mg/kg/day) 経口投与群 (Nx-OLM) vehicle 群 (Nx-VEH) に分類した。Nx-OLM 群は OLM 投与開始 4 週間後に全身麻酔下に RDN または Sham-operation を施し、各々 Nx-OLM/RDN 群、Nx-OLM 群とした。RDN は顕微鏡下に腎神経を切離し 10% phenol エタノールの塗布を追加した。

(3) これら治療介入後の血圧、心拍数の推移を Tail-cuff 法にて観察した。交感神経活動の指標として蓄尿による uNE を計測し、臓器障害の指標として心臓重量及び UACR を計測した。また実験の最後に採血を行い血中レニン・アンジオテンシン・アルドステロン濃度を計測し、thiobarbituric acid-reactive substance (TBARS) 法にて脳内 (視床下部) 酸化ストレスの評価を行った。

### 4. 研究成果

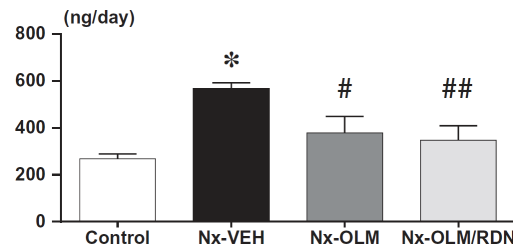
(1) 5/6 腎摘出マウス (Nx-mice) への OLM 投与により次第に血圧は低下して 2 週間後にはプラトーとなり投薬期間中 (8 週間) 降圧効果は持続した (図 1(A))。降圧効果の程度は Nx-OLM/RDN 群において Nx-OLM 群と比較し有意に大きかった。心拍数は Nx-VEH、Nx-OLM、Nx-OLM/RDN の群間において有意な差は認めなかった (図 1(B))。治療終了時点において血清クレアチニン、CCr は共に Nx-VEH、Nx-OLM、Nx-OLM/RDN の群間において有意な差は認めなかった。これらの結果は CKD 合併高血圧モデルに対する OLM と RDN 併用療法は腎機能への悪影響なく強力な降圧効果を有することを示している。

図 1.



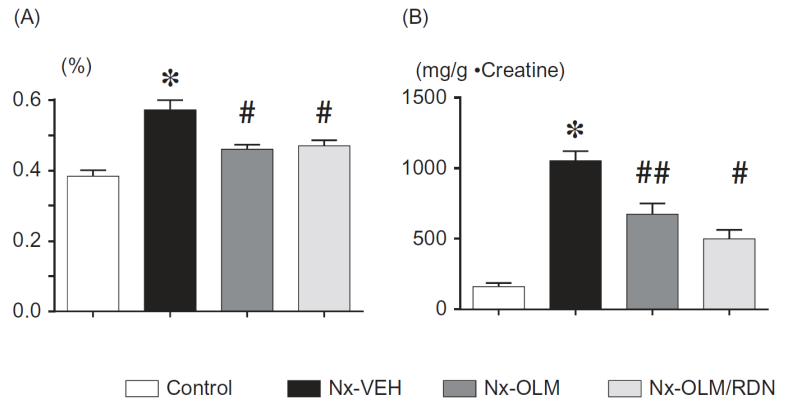
UNE レベルは Nx-VEH と比較して Nx-OLM, Nx-OLM/RDN 群共に有意な低下を認めた (図 2)。これらの結果は CKD 合併高血圧モデルに対する OLM、及び OLM と RDN 併用療法共に交感神経活動抑制効果を有することを示唆する。

図 2.



心臓の体重における比 (図 3(A)) 及び UACR (図 3(B)) は Nx-VEH と比較して Nx-OLM, Nx-OLM/RDN 群共に有意な低下を認めた。これらの結果は、CKD 合併高血圧モデルに対する OLM、及び OLM と RDN 併用療法は共に降圧効果と共に臓器障害抑制効果を有することを示唆する。

図 3.



(2) Nx-VEH、及び Nx-OLM 群において Control 群と比較し血漿レニン活性レベルは有意に高値を認めた。Nx-OLM 群と比較して Nx-OLM/RDN 群は血漿レニン活性レベルが有意に低値であった (図 4 (A))。血漿アルドステロン濃度は Nx-VEH 群において Control-mice と比較し有意に高値を認めた。Nx-VEH 群と比較して Nx-OLM/RDN 群は血漿アルドステロン濃度が有意に低値であった (図 4 (B))。アンジオテンシン レベルは OLM 投与、及び OLM と RDN 併用療法による影響は認めなかった。これらの結果は CKD 合併高血圧モデルへの OLM と RDN 併用療法は OLM 単独療法にて認めた血漿レニン活性の増加をきたすことなく、また血漿アルドステロン濃度の低下作用を有することを示唆する。

図 4.

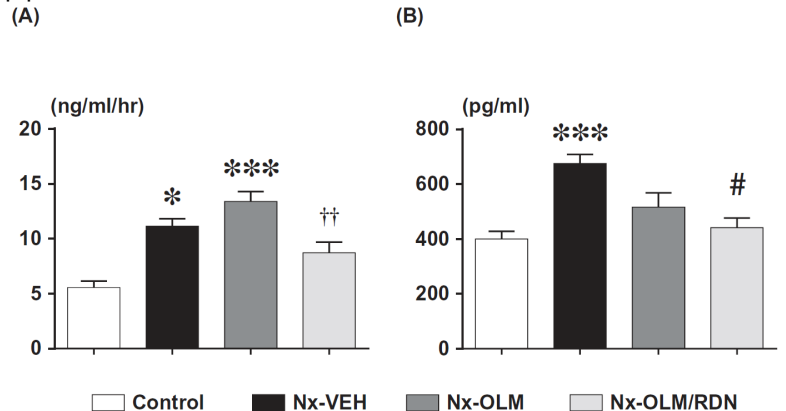
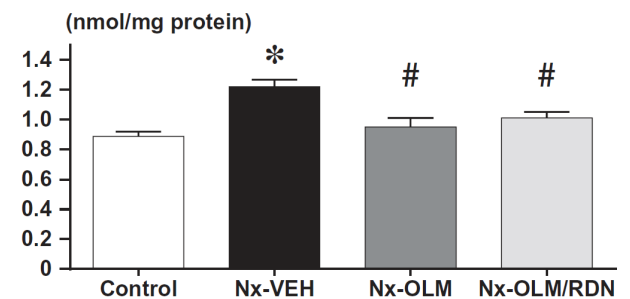


図 5.

(3) 脳内視床下部における TBARS レベルは Nx-VEH 群において Control-mice と比較し有意に高値を認めた。Nx-OLM、Nx-OLM/RDN 両群において Nx-VEH 群と比較し TBARS レベルは有意に低下していた (図 5)。これらの結果は CKD 合併高血圧モデルへの OLM、及び OLM と RDN 併用療法は共に視床下部における酸化ストレス抑制作用を有することを示唆する。



これら一連の成果により CKD 合併高血圧マウスにおける OLM と RDN の併用療法は交感神経活動の抑制を伴う強力な降圧効果を有しており、その機序として脳内血管運動中枢における酸化ストレス抑制の関与が示唆された。また、血漿アルドステロン濃度は抑制されており、長期的な臓器保護効果が期待された。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Nishihara M, Takesue K, Hirooka Y. Olmesartan combined with renal denervation reduces blood pressure in association with sympatho-inhibitory and aldosterone-reducing effects in hypertensive mice with chronic kidney disease.  
Clinical and Experimental Hypertension. 2019;41(3):211-219. (査読有)  
DOI: 10.1080/10641963.2018.1465075

〔学会発表〕(計 2 件)

Masaaki Nishihara, Ko Takesue, Yoshitaka Hirooka  
Combining Olmesartan and Renal Denervation Elicits Strong Blood Pressure Reduction in Association with Sympatho-inhibitory and Aldosterone-reducing Effects in Hypertensive Mice with Chronic Kidney Disease  
AHA Council on Hypertension 2017

西原正章、武居講、廣岡良隆

慢性腎臓病合併高血圧モデルマウスに対するオルメサルタンと腎除神経術併用は交感神経活動及び血中アルドステロンを抑制し強力な降圧効果を有する  
第40回日本高血圧学会総会 2017年

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。