

令和 5 年 6 月 19 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2022

課題番号：18K15851

研究課題名（和文）交感神経過緊張による急性心不全増悪機序の解明と交感神経減負荷を介した治療への応用

研究課題名（英文）Mechanism of acute heart failure exacerbation by sympathetic nerve activation and its application to treatment via sympathetic nerve deactivation

研究代表者

坂本 隆史（Sakamoto, Takafumi）

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：50641015

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：駆出率の低下した心不全動物では正常動物と異なり、交感神経賦活化により短時間で著明な肺うっ血をきたし心拍出量を低下させた。この結果により交感神経賦活化が直接的に急性心不全発症に寄与していることが明らかになった。また心不全動物では正常動物と比較して収縮能が低下しているのみならず、交感神経賦活化により収縮性の増強が乏しいことが明らかとなった。正常動物および心不全動物では交感神経賦活化により同様に後負荷は増加した。収縮能が低下した心不全では後負荷増加によりうっ血を助長し心拍出量が低下することが知られており、心不全増悪に寄与していることが示唆された。これらの知見は急性心不全への新規介入法開発につながる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

駆出率の低下した慢性心不全は急性増悪を繰り返すことが特徴の一つであり、その機序の解明は長らくの課題であった。本研究により交感神経賦活化が直接的に血行動態を悪化させ、急性心不全を発症することを世界で初めて明らかにした。その機序として収縮性の増強不全や心臓エネルギー効率の悪化が関与していることも明らかにした。これらの知見は急性心不全の予防や発症後の最適な治療法の開発につながるものである。全世界で社会問題とされている心不全パンデミック時代において社会的な意義は大きいと考えられる。

研究成果の概要（英文）：Unlike normal animals, animals with heart failure and reduced ejection fraction showed significant pulmonary congestion and reduced cardiac output in a short time after sympathetic nerve activation. These results indicate that sympathetic activation directly contributes to the onset of acute heart failure. The heart failure animals not only had reduced contractility compared to normal animals, but also showed less enhancement of contractility due to sympathetic activation. Sympathetic activation similarly increased afterload in normal and heart failure animals. It is known that increased afterload in heart failure with impaired contractility contributes to congestion and lowers cardiac output, suggesting that increased afterload contributes to exacerbation of heart failure. These findings will lead to the development of novel interventions for acute heart failure.

研究分野：心不全

キーワード：急性心不全 交感神経 血行動態 駆出率の低下した心不全

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患が爆発的に増加しているのに伴い、急性心不全発症も激増(2015年:130万人、2030年:150万人予測)している。本邦での重症心不全の院内死亡率は10%以上と非常に高率であり、また1か月の入院費は約120万円に達する。急性心不全の発症機序の解明、新たな治療法・予防法の開発は急務である。

急性心不全は心臓のポンプ機能の低下により、血液を前方へくみ出せず(組織灌流低下)、血液が心臓の後方の静脈に鬱滞する(肺鬱血、体鬱血)ことが主病態である。その原因は塩分・水分負荷、感染、ストレス、内服自己中断など様々であるが、その最終像である急性心不全発症時には例外なく交感神経は賦活化している。つまり交感神経の賦活化が急性心不全発症と密接な関係があることは容易に想像できる(図1)。

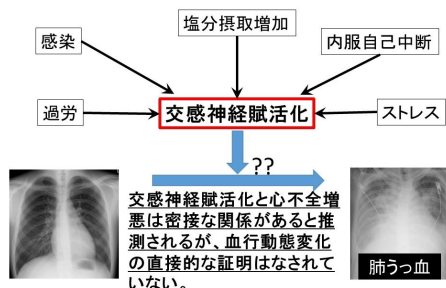


図1 交感神経と急性心不全の関係

申請者らの先行研究によると交感神経の賦活化は正常心では心拍出量を増加させるが(組織灌流増加)、心房圧は変化しない(鬱血を生じない)ことがわかっている。つまり生体にとって交感神経賦活化は必要に応じて鬱血を生ずることなく心拍出量を増加するための重要な応答である。この観点から急性心不全発症時にも生体は血行動態の悪化を脱すべく交感神経を賦活化させていると推定できる。

予備実験では収縮能の低下した心不全では正常心とは異なり、交感神経賦活化は瞬間に(秒単位)左心房圧を著明に上昇させ肺鬱血を発症すると同時に、心拍出量を低下させた。これは本来生体が交感神経賦活化に求めている血行動態の改善とは真逆の応答であり、明らかに心不全を増悪させる。この仕組みが心不全発症の引き金を引いている可能性が高い。しかしこれらの正常心と不全心での交感神経賦活化による血行動態的応答性の差異や、その機序について報告はなされていない。

この交感神経賦活化に着目した急性心不全発症機序の解明は、心不全パンデミック時代における心不全の発症予防や発症時の最適な治療戦略につながる事が期待される。

2. 研究の目的

急性心不全の発症時には例外なく交感神経は賦活化している。交感神経賦活化に対する正常心と不全心における血行動態の応答の差から急性心不全発症機序の核心を明らかにすることが本研究の主要な目的である。交感神経賦活化が心臓および血管特性に与える影響や心筋酸素消費量への影響を検討することにさらなる機序に迫ることも目的とする。

3. 研究の方法

1. 頸動脈洞分離法による交感神経活動制御法: 動脈圧反射は動脈圧受容器にかかる圧の変化により交感神経活動を瞬時的に制御している。この動脈圧受容器にかかる圧を制御することで交感神経活動を自在に制御する。動脈圧受容器の存在する両側頸動脈洞を体循環から分離することで圧反射を開ループとする。申請者は頸動脈洞にサーボポンプを接続することで、頸動脈洞内圧を高速かつ自在に設定する技術を確認している(図2)。予備実験で頸動脈洞内圧の変化に応じて交感神経活動が変化することを確認している。

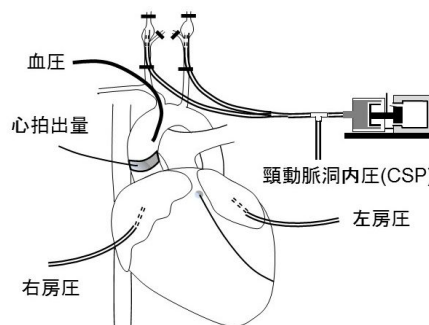


図2 実験のプレパレーション

2. 正常犬および心不全犬での交感神経賦活化に対する血行動態変化: 麻酔し人工呼吸器管理とした犬を用いる。心拍出量、両心房圧、上行大動脈圧を同時に測定し、上記の頸動脈洞分離法にて交感神経活動を変化させる。頻拍ペーシングにより作成した心不全犬および正常犬で同様のプロトコルを行い比較検討する。

3. 交感神経賦活化が心臓および血管特性に与える影響の検討: 交感神経賦活化による急性の血行動態変化は、心室の収縮性や心拍数といった心臓特性と末梢血管抵抗や負荷血液量といった血管特性の変化を介して起こる(図3)。申請者らは正常犬で交感神経活動が心臓および血管特性に与える効果を定量的に検討してきた。本研究ではこの評価法を心不全モデルに用いることにより血行動態悪化の機序を臓器応答の視点から検証する。また心臓の収縮および拡張特性に大きく寄与する心筋の酸素消費量の増加にも注目し、心臓のエナジェティクス視点からもその機序を明らかにする。正常心と収縮不全心での交感神経賦活化による

血行動態変化の違いの機序を評価するために、血行動態の決定因子である心室収縮性、心拍数、血管抵抗、負荷血液量に対する交感神経賦活化の影響を検討する。瞬時左室圧容積関ループ(左室圧は Millar カテ、瞬時左室容積は sonomicrometry で連続測定)を毎心拍計測することにより負荷非依存の左室の収縮性指標である収縮末期エラストランス(Ees)を測定する。心拍数は心電図により評価し、血管抵抗は心拍出量および大動脈圧から算出する。負荷血液量は左右心房圧および心拍出量と静脈還流平面を用いて算出する。

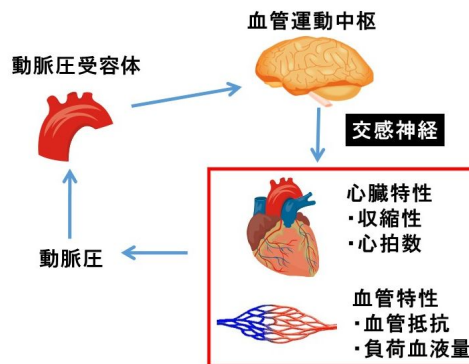


図3 動脈圧反射-交感神経と循環制御

4. 交感神経賦活化が心筋の酸素消費に与える影響の検討: 上記のプレパレーションで

測定した左室圧容積関係から算出できる左室圧容積面積 (pressure-volume area: PVA) は心筋酸素消費量と密接に相関することが知られている。心不全モデルにおいて交感神経活動賦活化が PVA に与える影響を検討する。また冠動脈前下行枝に血流計を留置し、冠血流測定、冠動脈の酸素飽和度の変化、冠静脈洞での乳酸値の測定することにより心筋のエネルギー代謝について評価を行う。予備実験では交感神経賦活化が PVA を著明に増大させた。これは心不全モデルでは交感神経賦活化が心筋酸素消費量を著明に増加させることを意味し、酸素供給が増加しないため心筋が虚血状態にさらされることによりさらなる収縮能の低下につながる危険性がある。これも心不全悪化の機序の一つと考えられるため、以下の積極的交感神経賦活化の抑制による心不全改善につながる可能性がある。

5. 急性心不全の新規治療法としての動脈圧反射の電気刺激の POC 取得: 従来の申請者らの研究や予備実験の結果により収縮力の低下した心不全モデルでは交感神経賦活化自体が血行動態を悪化させ、心不全発症機序となりうると思う。また交感神経活動の低下は血行動態を短時間にかつ劇的に改善する可能性を有しており、新規心不全治療法となる可能性がある。そこで容量負荷により発症させた急性心不全モデル動物を作成し、動脈圧反射を電氣的に刺激することで交感神経活動を中枢性に低下した際の血行動態変化を評価する。

4. 研究成果

駆出率の低下した心不全犬では正常犬と異なり、交感神経賦活化により短時間で著明な肺うっ血をきたし心拍出量を低下させた。これは急性心不全発症に交感神経賦活化が直接的に寄与していると考えられる。また心不全犬では正常犬と比較して収縮能が低下しており、また交感神経賦活化により収縮性の増強が乏しいことが明らかとなった(図4)。また正常犬および駆出率の低下した心不全犬では交感神経賦活化により同様に後負荷は増加した。収縮能が低下した心不全では後負荷増加によりうっ血を助長し心拍出量が低下することが知られており、心不全増悪に寄与していることが示唆された。

交感神経賦活化を抑制することは急性心不全の新規治療法や発症を抑制することにつながる可能性がある。動脈圧反射は強力に交感神経を制御していることが知られている。この動脈圧反射を用いて、賦活化した交感神経を抑制するために、電氣的な刺激法の可能性について正常犬にて評価した。血管内より動脈圧反射を電氣的に刺激することで血圧および心拍数の著明な低下を得た(図5)。これは交感神経を低下させたことを意味しており、急性心不全の治療および予防戦略としての可能性を示唆した。

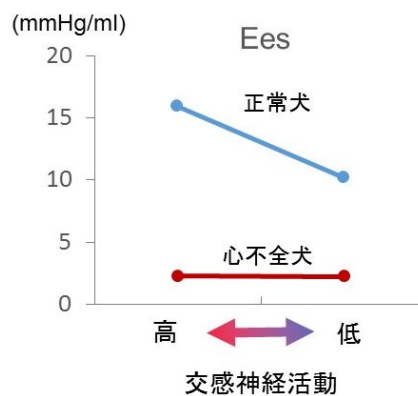


図4 交感神経活動と収縮性応答

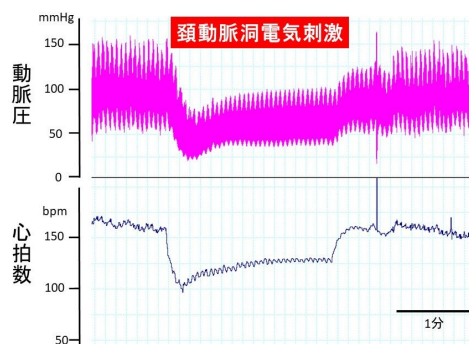


図5 電氣的動脈圧反射刺激

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Sato Tasuku, Fujino Takeo, Higo Taiki, Ohtani Kisho, Hiasa Ken-ichi, Sakamoto Takafumi, Chishaki Akiko, Shiose Akira, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 60
2. 論文標題 Flow Pattern of Outflow Graft is Useful for Detecting Pump Thrombosis in a Patient with Left Ventricular Assist Device	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Heart Journal	6. 最初と最後の頁 994 ~ 997
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1536/ihj.18-600	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Saku Keita, Kakino Takamori, Arimura Takahiro, Sunagawa Genya, Nishikawa Takuya, Sakamoto Takafumi, Kishi Takuya, Tsutsui Hiroyuki, Sunagawa Kenji	4. 巻 11
2. 論文標題 Left Ventricular Mechanical Unloading by Total Support of Impella in Myocardial Infarction Reduces Infarct Size, Preserves Left Ventricular Function, and Prevents Subsequent Heart Failure in Dogs	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Circulation: Heart Failure	6. 最初と最後の頁 epub
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.117.004397	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Nishikawa Takuya, Saku Keita, Kishi Takuya, Tohyama Takeshi, Abe Kohtaro, Oga Yasuhiro, Arimura Takahiro, Sakamoto Takafumi, Yoshida Keimei, Sunagawa Kenji, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 212
2. 論文標題 Pulmonary arterial input impedance reflects the mechanical properties of pulmonary arterial remodeling in rats with pulmonary hypertension	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Life Sciences	6. 最初と最後の頁 225 ~ 232
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.lfs.2018.10.005	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Oga Yasuhiro, Saku Keita, Nishikawa Takuya, Kishi Takuya, Tobushi Tomoyuki, Hosokawa Kazuya, Tohyama Takeshi, Sakamoto Takafumi, Sunagawa Kenji, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 6
2. 論文標題 The impact of volume loading-induced low pressure baroreflex activation on arterial baroreflex-controlled sympathetic arterial pressure regulation in normal rats	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Physiological Reports	6. 最初と最後の頁 e13887 ~ e13887
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14814/phy2.13887	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 坂本隆史、筒井裕之
2. 発表標題 心不全治療ではポンプ機能治療こそ重要 - 心不全の病態生理から深読みする -
3. 学会等名 第86回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本隆史、筒井裕之
2. 発表標題 血行動態応答から考える僧帽弁閉鎖不全症に対するMitralClipの効果
3. 学会等名 第32回日本心エコー学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本隆史、筒井裕之
2. 発表標題 右室機能低下を伴う心不全の 薬物療法/非薬物療法
3. 学会等名 第23回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本隆史、筒井裕之
2. 発表標題 心不全に対する心房間シャント作成デバイス
3. 学会等名 第23回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 坂本隆史
2. 発表標題 Basic knowledge of PV loop and circulatory physiology for bedside heart failure treatment
3. 学会等名 第85回日本循環器学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本隆史、筒井裕之
2. 発表標題 生体システム応答から考える急性心不全の多臓器連関と治療対象としての可能性
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本隆史、筒井裕之
2. 発表標題 心不全に対する心房間シャントデバイスの現状と将来展望
3. 学会等名 第24回日本心不全学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 坂本隆史
2. 発表標題 心血管を操る自律神経と循環制御
3. 学会等名 第41回循環制御医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本隆史、筒井裕之
2. 発表標題 血行動態から考える僧帽弁閉鎖不全症に対するMitraClipの効果
3. 学会等名 第41回循環制御医学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Takafumi Sakamoto, Keita Saku, Kenji Sunagawa, Hiroyuki Tsutsui
2. 発表標題 Maladaptive hemodynamic responses to sympathetic activation play a pivotal role in the pathogenesis of acute decompensated heart failure
3. 学会等名 The 92th Annual Scientific Meeting of the American Heart Association（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Takafumi Sakamoto
2. 発表標題 Management of heart rate and rhythm in acute decompensated heart failure
3. 学会等名 The 23rd Annual Scientific Meeting of the Japanese Heart Failure Society（招待講演）
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計6件

1. 著者名 坂本 隆史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 7
3. 書名 Heart View	

1. 著者名 坂本 隆史	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 5
3. 書名 循環器ジャーナル	

1. 著者名 坂本 隆史	4. 発行年 2020年
2. 出版社 文光堂	5. 総ページ数 8
3. 書名 月刊心エコー	

1. 著者名 坂本 隆史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 中外医学社	5. 総ページ数 12
3. 書名 心不全治療薬の考え方、使い方	

1. 著者名 坂本 隆史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 日本臨牀社	5. 総ページ数 7
3. 書名 心不全(第2版)中ー最新の基礎・臨床研究の進歩ー	

1. 著者名 坂本 隆史	4. 発行年 2019年
2. 出版社 メジカルビュー社	5. 総ページ数 6
3. 書名 Heart View	

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 SYSTEMS AND METHODS FOR AUTONOMIC CLOSED-LOOP NEUROMODULATION IN ACHIEVING PROGRAMMABLE CONTROL OF MEAN BLOOD PRESSURE AND BLOOD PRESSURE VARIABILITY	発明者 朔啓太、砂川賢二、 遠山岳誌、細川和 也、坂本隆史	権利者 同左
産業財産権の種類、番号 特許、62/753931	出願年 2018年	国内・外国の別 外国

〔取得〕 計0件

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------