

平成 21 年 5 月 14 日現在

研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2007～2008  
 課題番号：19790575  
 研究課題名（和文） 高血圧における中枢性昇圧機序 脳内酸化ストレスを介した交感神経活動亢進  
 研究課題名（英文） Central mechanism in hypertension Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain  
 研究代表者  
 藤田 恵（FUJITA MEGUMI）  
 東京大学・医学部附属病院・特任助教  
 研究者番号： 50447405

## 研究成果の概要：

食塩感受性高血圧において「脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進が昇圧機序に重要である」可能性を、Dahl 食塩感受性高血圧ラットと食塩非感受性ラットを用い、脳室内に抗酸化剤を投与した際の腎交感神経活動の反応と、脳視床下部における酸化ストレスを比較検討することで示した。肥満高血圧においても同様の機序が関与している可能性を、Sprague-Dawley ラットに高脂肪食を負荷した肥満高血圧モデル動物において示した。

## 交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007 年度	1,800,000	0	1,800,000
2008 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,200,000	420,000	3,620,000

## 研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目： 内科系臨床医学・ 腎臓・内科学

キーワード：高血圧学

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 酸化ストレスや交感神経活動の亢進は、高血圧のみならず、合併症である心血管疾患、更にその危険因子が重責したメタボリックシンドロームの病態にも深くかかわっていると言われている。その詳細は不明であり機序解明により、高血圧、メタボリックシンドロームの根源治療、合併症予防につながり得る。  
 (2) 我々は以前より、高血圧の成因として中枢性交感神経活動亢進が重要である可能性を報告してきた (Ono A, et al. *Hypertension*. 1997; 29: 808-814)。

(3) さらに、血圧調節における脳内酸化ストレスと交感神経活動の重要性についても報告した (Fujita M, et al. *Hypertension* 2005; 45: 1165-1172)。

## 2. 研究の目的

食塩や脂肪の過剰摂取は心血管合併症発症のリスクを増大させる。そこで、以下の(1)(2)を目的とした。  
 (1) 食塩感受性高血圧において、脳内酸化ストレスを介した交感神経活動亢進が昇圧機序に重要である可能性を検討する【研究1】。  
 (2) 高脂肪負荷肥満高血圧において、脳内酸

化ストレスを介した交感神経活動亢進が昇圧機序に重要である可能性を検討する【研究2】。

### 3. 研究の方法

#### (1)【研究1】食塩感受性高血圧

対象動物：普通食(0.5%食塩)もしくは高食塩食(8%食塩)を負荷した Dahl 食塩感受性ラット(Dahl-S)、Dahl 食塩非感受性ラット(Dahl-R)

生理実験：側脳室内に人工脳脊髄液もしくは抗酸化剤(tempol, diphenyleneiodonium)を投与した際の、血圧・心拍数・腎交感神経活動を記録し、その変化率を算出、各群ラットで比較検討した。交感神経の指標として、神経節遮断薬ヘキサメソニウム静脈投与による降圧反応を検討した。

生化学実験：摘出した視床下部における酸化ストレス評価のため、ルシジェニン化学蛍光発光法による superoxide 産生量の測定、Quantitative Real-Time RT-PCR 法による NADPH oxidase subunit mRNA 発現量の検討を行った。

#### (2)【研究2】肥満高血圧

対象動物：45%高脂肪食もしくはコントロール(普通)食を負荷した Sprague-Dawley (SD) rat

生理実験は上記研究1と同様。抗酸化剤として NADPH oxidase 特異的阻害剤である apocynin の投与も行った。

生化学実験：視床下部酸化ストレスの評価法は上記研究1と同様。尿中ノルエピネフリン、血液中の糖・脂質代謝マーカーの測定も行った。

### 4. 研究成果

#### (1)【研究1】食塩感受性高血圧

高食塩食負荷 Dahl-Sラットでは他の3群と比較し有意に血圧上昇を認めた。

高食塩負荷 Dahl-Sラットではヘキサメソニウム静脈投与による降圧反応が大きく、交感神経活動亢進が確かめられた。

抗酸化剤 tempol 脳室内投与により、血圧・心拍数・腎交感神経活動のいずれも、用量依存性に低下し、その低下の程度は高食塩負荷 Dahl-Sラットにおいて有意に大きかった(図1)。Diphenyleneiodonium の脳室内投与も同様の結果であった。

視床下部由来の酸化ストレス値(図2)、NADPH oxidase subunit の mRNA 発現量(図3)が、いずれも高食塩負荷 Dahl-Sラットにおいて有意に亢進していた。

以上の結果から、食塩感受性高血圧において、脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進が昇圧機序に重要である可能性を示せた。交感神経活動亢進と酸化ストレスは高血圧のみならず臓器障害にも関与している可能性が報告されており、抗酸化剤による交

感神経抑制が、高血圧に加え合併症の予防・治療に有効なターゲットとなり得る。

#### (2)【研究2】肥満高血圧

高脂肪食負荷により有意な肥満と高血圧、インスリン抵抗性を認めた。

高脂肪食群では、尿中ノルエピネフリン値高値であり、ヘキサメソニウム静脈投与に対する降圧反応が有意に大きく、交感神経活動亢進が確かめられた。

抗酸化 tempol の側脳室内投与に対する血圧、心拍数、腎交感神経活動の低下反応も、高脂肪食群では普通食群と比較し有意に大きかった(図4)。Apocynin, diphenyleneiodonium も同様の結果であった。

視床下部由来の酸化ストレス値(図5)、NADPH oxidase subunit mRNA 発現量(図6)は、高脂肪食群において有意に亢進していた。

肥満高血圧では、NADPH oxidase による脳内酸化ストレス上昇を介した中枢性交感神経活動亢進が昇圧機序に関与している可能性が示された。食塩感受性高血圧と肥満高血圧の両者で上記が示されたことは、メタボリックシンドロームの共通背景として脳内酸化ストレスを介した交感神経活動の亢進が関与している可能性があり、抗酸化作用を有する薬剤による中枢性交感神経抑制が、メタボリックシンドロームの新たな治療戦略となり得る。

図1 Tempol 脳室内投与に対する血圧(A)、腎交感神経活動(B)、心拍数(C)の反応(DS: Dahl-Sラット、DR: Dahl-Rラット、Normal Salt: 普通食、High Salt: 高食塩食、MAP: 平均血圧、RSNA: 腎交換神経活動、HR: 心拍数、\*:  $p < 0.05$ , \*\*:  $p < 0.01$ )

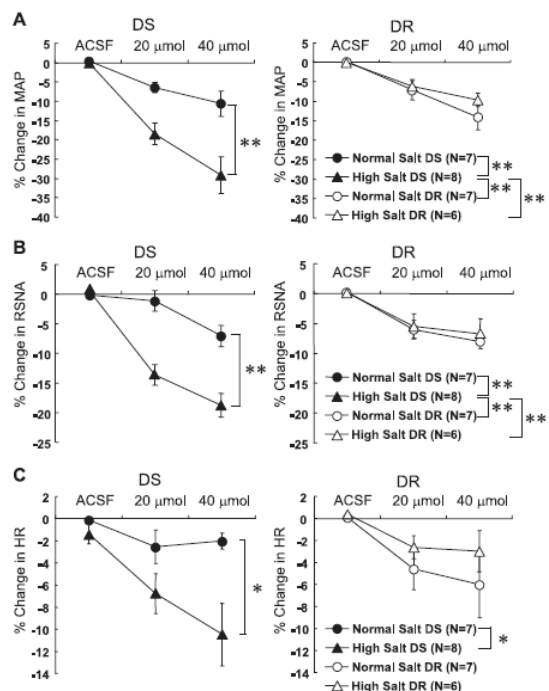


図 2. 視床下部における酸化ストレス (DS: Dahl S ラット、DR: Dahl R ラット、Normal Salt: 普通食、High Salt: 高食塩食、\*\* :  $p < 0.01$ )

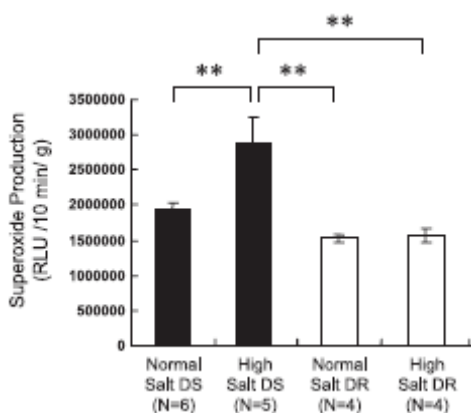


図 3. 視床下部における NADPH oxidase subunit mRNA 発現量 (DS: Dahl S ラット、DR: Dahl R ラット、Normal Salt: 普通食、High Salt: 高食塩食、\*\* :  $p < 0.01$ )

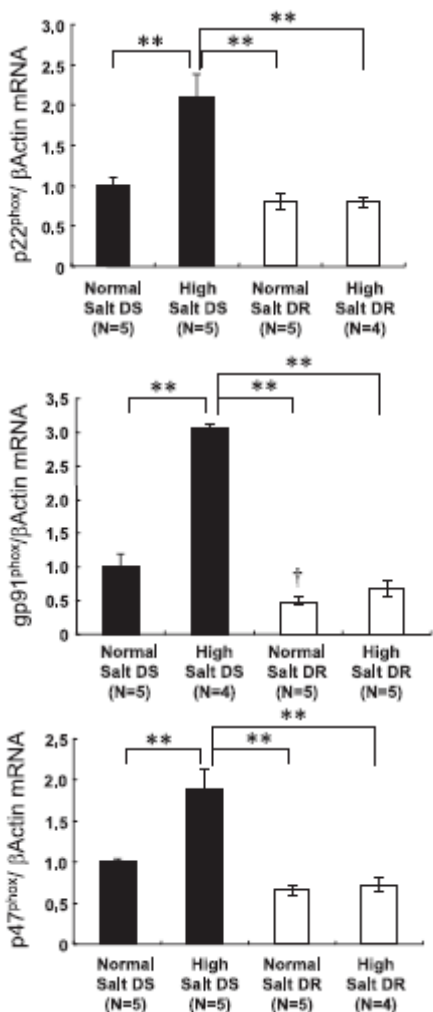


図 4. Tempol 脳室内投与に対する血压 (A)、腎交換神経活動 (B)、心拍数 (C) の反応 (MAP: 平均血压、RSNA: 腎交換神経活動、HR: 心拍数、LF: 普通食群、HF: 高脂肪食群)

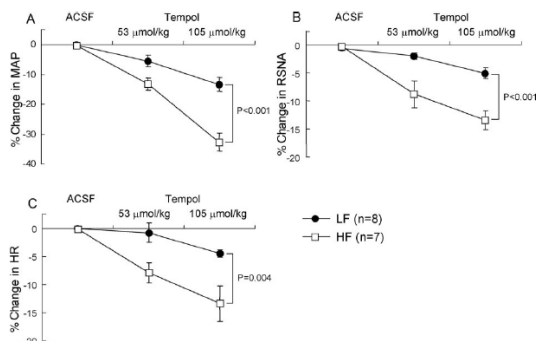


図 5. 視床下部における酸化ストレス (LF: 普通食群、HF: 高脂肪食群)

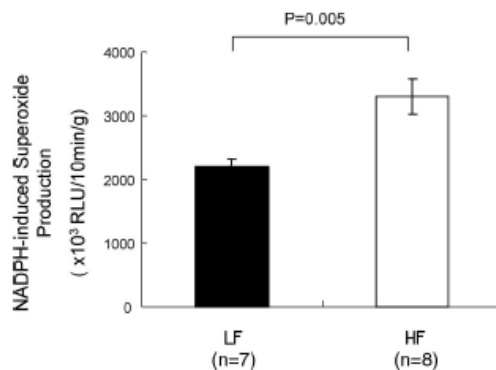
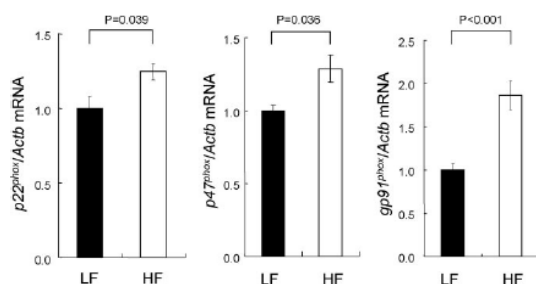


図 6. 視床下部における NADPH oxidase subunit mRNA 発現量 (LF: 普通食群、HF: 高脂肪食群)



## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 3 件)

永江愛、藤田恵、河原崎宏雄、松井宏光、安東克之、藤田敏郎。

Sympathoexcitation by oxidative stress in

the brain mediates arterial pressure elevation in obesity -induced hypertension. Circulation 119; 978 -986: 2009. 査読有

松井宏光、安東克之、河原崎宏雄、永江愛、藤田恵、下澤達雄、長瀬美樹、藤田敏郎.

Salt excess causes left ventricular diastolic dysfunction in rats with metabolic disorder. Hypertension 52; 287 -294: 2008. 査読有

藤田恵、安東克之、永江愛、藤田敏郎.

Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in salt -sensitive hypertension. Hypertension 50; 360 -367: 2007. 査読有

〔学会発表〕(計 7 件)

藤田恵、脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進が慢性腎臓病の病態に関与している、日本高血圧学会、2008年10月10日、ロイトン札幌

永江愛、藤田恵、肥満高血圧における脳内酸化ストレス・交感神経活動亢進はインスリン抵抗性改善により抑制される、日本高血圧学会、2008年10月9日、ロイトン札幌

藤田恵、脳内酸化ストレス・中枢性交感神経活動亢進・アルドステロンがCKDの病態に関与している、日本内分泌学会、2008年5月16日、青森市文化会館

永江愛、藤田恵、肥満高血圧には脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動が関与している、日本高血圧学会、2007年10月25日、沖縄コンベンションセンター

藤田恵、Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in salt -sensitive hypertension.、日本高血圧学会、2007年10月25日、沖縄コンベンションセンター

永江愛、藤田恵、肥満高血圧ラットにおける脳内酸化ストレスと交感神経系の検討、日本内分泌学会、2007年6月16日、東京国際フォーラム

藤田恵、食塩感受性高血圧における中枢性昇圧機序：脳内酸化ストレスを介した交感神経活動亢進、日本内分泌学会、2007年6月16日、東京国際フォーラム

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

## 6 . 研究組織

(1)研究代表者

藤田 恵 (FUJITA MEGUMI)

東京大学・医学部附属病院・特任助教

研究者番号：50447405

(2)研究分担者

(3)連携研究者