

令和 4 年 5 月 3 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K08497

研究課題名(和文) 肥満におけるアルドステロンを介する新規交感神経活動亢進機序

研究課題名(英文) Novel mechanism of aldosterone-mediated sympathetic hyperactivity in obesity

研究代表者

森本 聡 (Morimoto, Satoshi)

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：80257534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：ラットにアルドステロンを全身投与すると血圧が上昇し、食塩嗜好・交感神経活動(SNA)および脳内レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)発現の亢進が見られた。これらの反応は、脳内のRAAS阻害により抑制された。肥満ラットにおいても、同様に血圧、食塩嗜好、SNA、脳内RAAS発現の上昇が見られた。現在、肥満ラットにおいて、脳内RAAS阻害による血圧、食塩嗜好、SNAに及ぼす影響を検討しているところである。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肥満患者は高血圧罹患率および心血管合併症の発症リスクが高いが、その機序としてSNAの亢進やアルドステロンの分泌亢進が関与していると考えられている。肥満ラットにおいても、脳内RAAS阻害により、血圧、食塩嗜好、SNAの上昇が抑制されれば、肥満では、過剰に産生されたアルドステロンが、脳内RAASに直接的かつ/あるいは間接的に作用し、食塩嗜好やSNAの亢進をもたらす可能性が示唆される。肥満における高血圧発症の脳内機序、心血管合併症発症機序に関する新しい知見が得られ、ひいては新規治療法の確立に役立つ可能性があり、本研究は極めて意義深いものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：Systemic administration of aldosterone to rats increased blood pressure, salt preference, sympathetic nerve activity (SNA), and expression of brain renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS). These reactions were suppressed by inhibition of brain RAAS. Similarly, in obese rats, increased blood pressure, salt preference, SNA, and expression of brain RAAS were observed. Currently, I am investigating the effects of inhibition of RAAS in the brain on blood pressure, salt preference, and SNA in obese rats.

研究分野：内分泌学

キーワード：肥満 血圧 交感神経活動 食塩嗜好 レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系

## 1. 研究開始当初の背景

**肥満患者**は脂質代謝異常、耐糖能異常、高血圧を合併しやすく**心血管合併症の発症リスクが高い**。高血圧の発症には、循環血液量の増加、肥満細胞からのアンジオテンシノーゲン(AGT)分泌の増加、食塩感受性の亢進、交感神経活動(SNA)の亢進などが関与すると考えられている。SNAが亢進する機序としては、高インスリン血症による交感神経終末からのカテコラミン分泌亢進や、脂肪組織から分泌されるレプチンによる視床下部内側核のレプチン受容体刺激亢進が一部関与すると考えられている。レプチン受容体が刺激されると、SNAの制御中枢である頭側延髄腹外側野(RVLM)にその情報が伝えられ、末梢SNAの亢進がもたらされる。その結果高血圧状態となり腎虚血・腎実質障害が出現する。その情報が求心性腎神経を介して**視床下部室傍核(PVN)**に伝えられ、PVNからはRVLMに下行性の情報が伝えられる結果SNAが亢進する、という悪循環が形成される。

(1) **脳内 RAAS を介する SNA の亢進機序**：脳内には固有の**組織レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)**が存在することが知られている。研究代表者が作製した脳特異的アンジオテンシン(Ang) II 過剰産生マウスは食塩嗜好やSNAの亢進を介して高血圧を呈する(Morimoto S. Circ Res. 2001, Morimoto S. J Biol Chem. 2002)ことや、脳内へのNa<sup>+</sup>、Ang II、あるいはアルドステロン(Ald)の負荷により**PVNに存在するMR刺激を介して、食塩嗜好やSNAの亢進が見られる**ことなどにより、脳内RAASはレプチン受容体系とは独立して、食塩嗜好やSNAの調節を司る重要なシステムであることが注目されるようになった。

(2) **(プロ)レニン受容体[(P)RR]**：**(P)RR**はレニンの非活性型前駆体であるプロレニンに結合し、いわゆるレニン活性を獲得させる(図1)(Ichihara A. Clin Invest. 2004)。このため**組織**

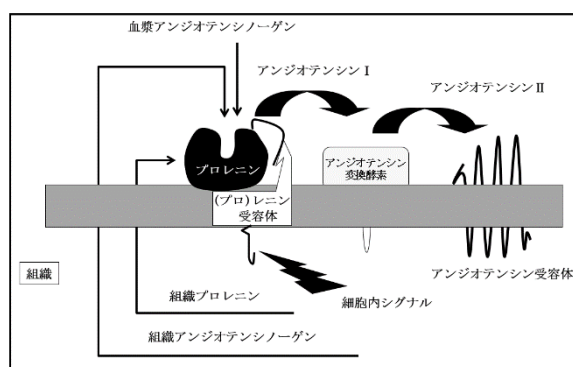


図1. レニン、プロレニン、(プロ)レニン受容体

**RAAS 調節**において重要な役割を担うことが知られている。

(P)RRは生体内では脳における発現量が最も多く、上記SNA調節に関与するPVNやRVLMにおける発現も確認されている[Takahashi K. J Neuroendocrinol. 2010、自験例(図2)]。脳内におけるレニンの発現量は極めて低いため、脳内で産生されるAng IIやAldは(P)RR発現を介する可能性が考えられる。実際に、脳内で(P)RRにより産生されたAng IIがSNAの亢進を介し、血圧上昇をもたらすことが報告されている(Li W. Hypertension. 2012)。

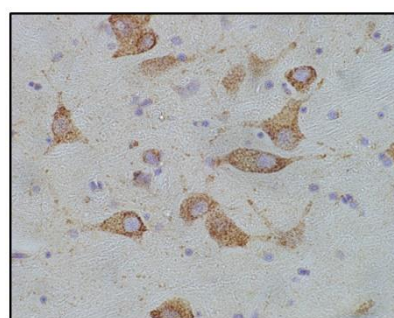


図2. ヒトPVNにおける(P)RR染色細胞質に顆粒状の染色を認める

## 2. 研究の目的

肥満では副腎からのAldの分泌が増加することが知られている。そのため、肥満では過剰なAldが直接的[仮説1]、かつ/あるいは間接的[仮説2]に、食塩嗜好やSNAの亢進をもたらす、という仮説(図3)を立てた。

**仮説1**: Aldは血液脳関門(BBB)を通過し脳内に移行することが示されている。このため、**肥満**

では血中の過剰な Ald が BBB を通過して PVN に移行し、同部位でのミネラルコルチコイド受容体(MR) 刺激が亢進する結果、食塩嗜好・SNA の亢進がもたらされる(図3の①が⑥~⑧をもたらし)という仮説を立てた。

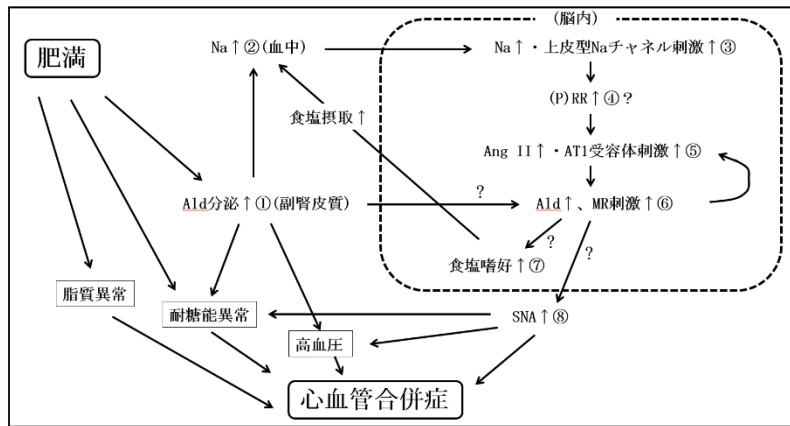


図3. 肥満におけるAldを介するSNA亢進による心血管合併症発症機序(仮説)  
?マークが附記されている部分の妥当性は、現時点では明らかではないため今回検討する予定

仮説 2): 高Ald血症により腎遠位尿細管からのNa<sup>+</sup>の再吸収が亢進し、血中ひいては脳内のNa<sup>+</sup>濃度の上昇がもたらされる。そこで、脳内のNa<sup>+</sup>負荷が (P)RR発現増加を介して脳内RAASを亢進させる結果、食塩嗜好およびSNAが亢進する(①が②~⑧をもたらし)という仮説を立てた。

本研究では、上記仮説(図3)の妥当性を検証することを目的とする。

### 3. 研究の方法

実験1): Aldの全身投与が脳内RAAS・食塩嗜好・SNAに及ぼす影響を明らかにする(図3の①が④~⑧に及ぼす影響を検討)(図4)

【処置内容】雄性 Sprague-Dawley (SD) ラットに対し、7 週齢時に腹部大動脈内に血圧測定用テレメトリーを挿入し、8 週齢時より Ald を連日皮下投与する。9 週齢時に側脳室内に薬物注入用カニューラを挿入し、以下の a)~e) の薬剤を側脳室内に 3 週間持続注入する(側脳室内投与された薬剤は PVN に到達することが確認されていること、および PVN 局所への慢性投与は困難であることより、側脳室内投与方法を選択する)。

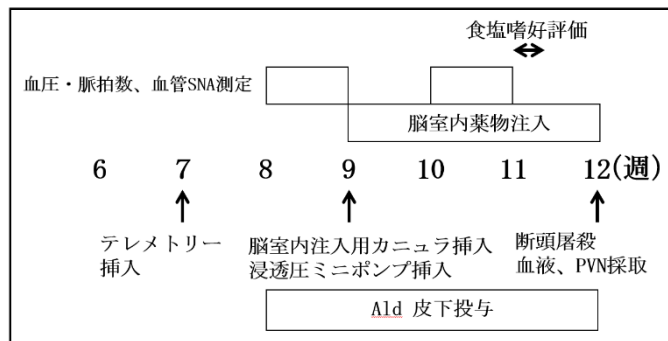


図4 実験1)プロトコール

- a) 溶解液(人工脳脊髄液)
- b) 上皮型 Na チャネル拮抗薬
- c) (P) RR 阻害薬
- d) Ang 受容体拮抗薬 (ARB)
- e) MR 拮抗薬

#### 【測定項目】

- (1) 食塩嗜好(11 週齢時)
- (2) 血圧・脈拍数、血管 SNA (動脈圧波形を用いた周波数解析により求める) [脳室内薬物注入前(8 週齢の 1 週間)および注入開始後(10 週齢の 1 週間)に連日測定]
- (3) 12 週齢時に断頭屠殺し、血漿 Ald 濃度および PVN 内の (P)RR mRNA・Ang 変換酵素 (ACE) mRNA・Ang 1 型受容体 (AT1R) mRNA・Ang II・Ald 発現量の測定を行う。a) 群のデータは Ald 全身投与による影響、b)~e) 群のデータはその影響に対するそれぞれの遮断効果を示すものと解釈して用いる。

実験2): 肥満における脳内RAAS・食塩嗜好・SNA変化を明らかにする(図3の①、④~⑧の存在を確認する)(図5)

【処置内容】雄性SDラットを、4週齢時より高脂肪食あるいは低脂肪食で飼育する。

【測定項目】以下のデータを両群間で比較する。

(1) 体重 (4、6、8、10、12 週齢時)

(2) 食塩嗜好 (11 週齢時)

(3) 血圧・脈拍数、血管 SNA (8 週齢時からの 3 週間連日測定)

(4) 血清脂質値、血糖値、血漿 Ald 濃度、PVN 内の (P)RR mRNA・ACE mRNA・AT1R mRNA・Ang II・Ald 発現量 (12 週齢時)

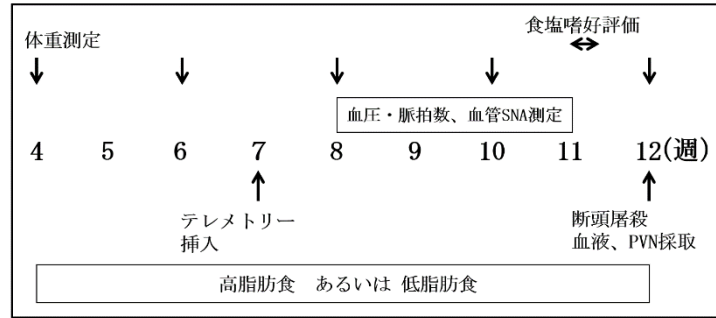


図5 実験2)プロトコール

**実験3) : 肥満における脳内 RAAS が食塩嗜好・SNA に及ぼす影響を明らかにする (図3の③、④、⑤、⑥を遮断した時の⑦、⑧への影響を確認する) (図6)**

【処置内容】雄性SDラットを、4週齢時より高脂肪食で飼育する。

9 週齢時より**実験 1)**の b)~e)の薬剤を側脳室内に3週間持続注入する。

【測定項目】**実験 2)**と同内容 (血圧・脈拍数、血管 SNA は**実験 1)**に準じる)。

b)~e)群のデータは、肥満におけるそれぞれの遮断効果を示すデータとして用いる。

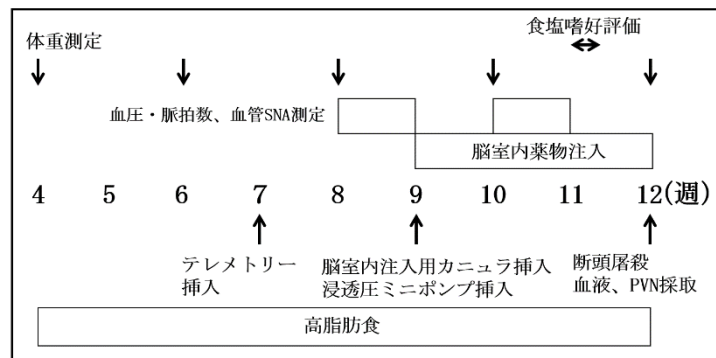


図6 実験3)プロトコール

**4. 研究成果**

正常血圧SDラットに対して、Aldを連日皮下投与すると血圧が上昇し、食塩嗜好、SNAおよび脳内におけるRAASコンポーネントの発現が亢進することを見出した。これらの血圧、食塩嗜好、SNAの上昇は、脳内への上皮型Naチャンネル拮抗薬、(P)RR阻害薬、ARB、MR拮抗薬の注入によって抑制された。次に、高脂肪食負荷により作成した肥満ラットにおいて、血圧が上昇し、食塩嗜好とSNA、脳内におけるRAASコンポーネントの発現亢進が見られることを確認した。現在、同肥満ラットの脳内に上皮型Naチャンネル拮抗薬、(P)RR阻害薬、ARB、MR拮抗薬を注入した時の血圧、食塩嗜好、SNAに及ぼす影響を検討しているところである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔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
研究協力者	市原 淳弘  (Ichihara Atsuhiko)	東京女子医科大学・高血圧・内分泌内科・教授  (32653)	
研究協力者	須田 睦士  (Suda Chikahito)	東京女子医科大学・高血圧・内分泌内科・研究助手  (32653)	
研究協力者	森嶋 紀子  (Morishima Noriko)	東京女子医科大学・高血圧・内分泌内科・研究助手  (32653)	

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