

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：32206  
研究種目：基盤研究(C) (一般)  
研究期間：2020～2022  
課題番号：20K08407  
研究課題名(和文) 脳内環境を保持するグリンパティックシステムによる循環恒常性制御メカニズム解明  
  
研究課題名(英文) Assessment of the mechanism of regulation of circulatory homeostasis by the glymphatic system that maintains the environment in the brain  
  
研究代表者  
岸 拓弥 (Kishi, Takuya)  
  
国際医療福祉大学・福岡薬学部・教授  
  
研究者番号：70423514  
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)：心不全モデルラットにおいて、アストロサイトによる脳内ドレナージシステムであるグリンパティックシステムは機能不全になり、その主たる原因はアクアポリン4であることを明らかにした。また、正常ラットにおいて、アクアポリン4阻害薬を脳室内に投与するとグリンパティックシステムは機能不全になり、血行動態が悪化し心不全となることも確認できた。さらに、心不全モデルラットにアクアポリン4刺激薬を脳室内投与するとグリンパティックシステムの改善・血行動態改善・循環恒常性改善を認めた。慢性心不全においては脳内アストロサイトのグリンパティックシステムがアクアポリン4阻害により機能不全となり、治療標的になる可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
心不全パンデミックと言われるほど社会問題となっている慢性心不全は、さまざまな治療法が出現しているにもかかわらず、依然として1年死亡率が16%にもなる。これは、現存の治療手段が不十分であることを示している。慢性心不全の発症進展において重要な機序である交感神経の過剰な活性化については、遮断薬内服によりある程度は抑制できているが、交感神経を規定する脳に作用する治療手段ではない。今回の結果は、その脳における根本的な異常を示したものであり、治療標的となる可能性も示すものである。本研究で得られた結果をもとに、革新的な治療開発に向けたシーズとなることが期待できる。

研究成果の概要(英文)：In a rat model of heart failure, we found that the glymphatic system, a brain drainage system by astrocytes, becomes dysfunctional, and that the main cause is aquaporin 4. In normal rats, intracerebroventricular administration of an aquaporin-4 inhibitor caused dysfunction of the glymphatic system, resulting in hemodynamic deterioration and heart failure. Furthermore, intracerebroventricular administration of an aquaporin-4 stimulating drug in heart failure model rats improved the glymphatic system, hemodynamics, and circulatory homeostasis. In chronic heart failure, the glymphatic system of brain astrocytes is dysfunctional due to aquaporin-4 inhibition and may be a potential therapeutic target.

研究分野：中枢性循環調節

キーワード：心不全 アストロサイト

## 1. 研究開始当初の背景

研究開始当初は、本邦で年間 31 万人 (総死亡者数の 25%) が循環器疾患で死亡し、脳卒中を合わせると 65 歳以上では死因第 1 位であった。これは現在も変わりはない。さらに、循環器研究の進歩や薬物・非薬物療法の発展にも関わらず、循環器疾患の最終像である慢性心不全の予後は依然として 5 年生存率 50%に留まっている。この現状は、慢性心不全の病態生理が本質的には解明できておらず、理論的な治療体系が十分には構築されていないことを意味する。慢性心不全は心臓・血管・腎臓など臓器単独の異常によるものではなく、循環動態を維持する多臓器の機能不全であり、神経情報および液性因子により統合して調節される脳を中枢とする多臓器が連関した循環恒常性維持システムの破綻である (図 1)。したがって、慢性心不全の病態生理解明において、脳の異常が重要であるが、そのようなコンセプトの研究は国内外問わず十分ではない。さらに、脳は神経細胞のみで構成されている臓器ではない。最大の体積はグリア細胞のアストロサイトで、シナプス間伝達物質の制御や神経細胞への栄養物質供給に加え、脳血液関門を形成している。さらに最近では、大量のタンパク質やサイトカインを産生するにも関わらずリンパ系などの排泄システムの存在が明らかではなかった脳における唯一の排泄システムとして、グリンパティックシステム (グリア+リンパ) が脳内環境・機能保持に不可欠であることが明らかとなり、その首座がアストロサイトの水チャネルであるアクアポリン 4 であることや、脳内環境恒常性破綻である神経変性疾患においてグリンパティックシステム不全が極めて重要な機序である可能性の報告が相次いでおり注目されている。つまり、脳の機能異常 (= 心不全) 解明にはグリンパティックシステムの役割を明らかにする必要があるが、国内外通じて心不全におけるグリンパティックシステムの役割を示した研究は存在しない。応募者はこれまで、心不全モデル動物において脳内アンジオテンシン タイプ 1 受容体が産生する酸化ストレスが交感神経を活性化することや、アストロサイト機能不全で心筋梗塞後心不全の予後が悪化することに加え、脳が司る圧受容器反射が容量負荷に対する循環恒常性を規定することも示した

## 2. 研究の目的

本研究では、アストロサイトのアクアポリン 4 異常によるグリンパティックシステム不全が循環恒常性破綻を惹起し慢性心不全を進展させるという仮説を、応募者がこれまで行ってきた慢性心不全モデル動物の血行動態や脳内のミクロからマクロレベルでの評価技術を駆使して解明することを目的とした。

## 3. 研究の方法

アストロサイトのアクアポリン 4 異常によるグリンパティックシステム不全が循環恒常性破綻を惹起し慢性心不全を進展させるという仮説を、3 年の研究期間中に慢性心不全におけるグリンパティックシステムの時空間的解析・脳内アクアポリン 4 阻害による容量負荷時の脳内環境および循環恒常性評価・グリンパティックシステム改善による慢性心不全モデルの脳内環境・血行動態および循環恒常性評価、からなる 3 点の研究項目により、

- ✓ 慢性心不全モデル動物ではグリンパティックシステムが病態初期より悪化している
- ✓ 正常動物における脳内アクアポリン4阻害によるグリンパティックシステム不全は脳内酸化ストレス増加や炎症を介して循環恒常性を破綻させる
- ✓ 慢性心不全モデル動物脳内アクアポリン4活性化によるグリンパティックシステム改善は血行動態および循環恒常性を改善する

の具体的な仮説の実証まで行なった。

心不全モデルとして、冠動脈結紮誘発心筋梗塞による収縮不全型心不全モデル、Dahl 食塩感受性ラットへの食塩負荷による拡張不全型心不全、自然発症高血圧ラットへの経口塩分負荷 + アンジオテンシン 持続静脈内投与による予後不良重症心不全モデルを用いた。評価する神経核部位として、頭側延髄腹外側野 (Rostral Ventrolateral Medulla (RVLM); 交感神経中枢)・延髄孤束核 (Nucleus Tractus Solitarius (NTS); 求心性神経入力部位)・視床下部室傍核 (Paraventricular Nucleus (PVN); 液性因子入力部位)の3箇所で行なった。また、アストロサイト形態評価やアクアポリン4の発現(免疫組織学的評価)に加え、脳室内投与した fluorescein isothiocyanate (FITC)の血中排泄濃度測定をグリンパティックシステムの機能評価として行なった。

#### 4. 研究成果

2020年度は、脳内アストロサイトおよびアクアポリン4の組織学的評価を収縮不全型心不全モデルラット・拡張不全型心不全モデルラット・重症心不全モデルラットのRVLM・NTS・PVNにおいて行い、いずれの部位においてもアストロサイトの形態変化が認められたが、特にRVLMにおいて顕著であった。

2021年度は慢性心不全におけるグリンパティックシステムの機能評価を心不全モデル動物の各時期において時空間的解析を行った。収縮不全型心不全モデルは心筋梗塞7日後より、拡張不全型心不全モデルは食塩負荷開始6週より、重症心不全モデルラットは負荷開始2週後よりグリンパティックシステムの機能不全が始まり、いずれのモデルにおいても回復せずに悪化することが明らかとなった。

2022年度はグリンパティックシステム改善による慢性心不全モデルの脳内環境・血行動態改善及び循環恒常性を行なった。収縮不全型心不全モデルラット・拡張不全型心不全モデルラット・重症心不全モデルラットを用い、アクアポリン4活性薬を浸透圧ポンプで脳室内に4週間投与した結果、いずれのモデルにおいても低下していたグリンパティックシステムは人工脳脊髄液を投与した対照群と比較し有意に改善し、脳内酸化ストレス低下・交感神経活動低下を認めた。また、輸液負荷時の左室拡張末期圧上昇の程度が、緩徐(循環動態が破綻しにくくなった)になった。このことから、収縮不全・拡張不全・重症心不全において、グリンパティックシステムを改善させれば血行動態・循環恒常性も改善する可能性が考えられた。

3年間の研究期間全体を通じて実施した研究の成果として、1) アストロサイトのアクアポリン4異常によるグリンパティックシステム不全が循環恒常性破綻から慢性心不全を進展させる、2) グリンパティックシステムは慢性心不全の治療標的となる可能性がある、の2点の新たな知見が得られた。

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------