

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 24 日現在

機関番号：14602

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23390049

研究課題名(和文)肥満と高血圧をリンクさせる中枢性機構の解明

研究課題名(英文)Neural mechanisms underlying the development of hypertension in obesity and experimental hypertensive models

研究代表者

三木 健寿(Miki, Kenju)

奈良女子大学・生活環境科学系・教授

研究者番号：80165985

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,300,000円、(間接経費) 3,990,000円

研究成果の概要(和文)：肥満は高血圧症を伴うことが多い。肥満が交感神経活動の増加を引き起こし、その結果高血圧発症の原因となる可能性が指摘されているが、その詳細は不明である。本研究は、Zucker-fatty(肥満)ラット、脳卒中易高血圧発症ラット、寒冷高血圧ラットを用い、高血圧発症に関する交感神経の役割および上位中枢神経活動との関連を検討した。結果、Zucker-fattyおよび脳卒中易高血圧発症ラットでは、交感神経活動と動脈圧との間に明瞭な因果関係は認められなかった。しかし、寒冷高血圧では交感神経活動の長期増加が観察され、高血圧発症との因果関係が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Obesity is associated with hypertension. Excess sympathetic nerve activity (SNA) has been implicated in the development of hypertension, however this view has been still controversial. We studied a potential role of SNA in the development of hypertension observed in Zucker-fatty rats, stroke-prone spontaneously hypertensive rat (SHRSP), as well as induced by chronic cold exposure and obstructive sleep apnea in rats. Possible interactions of higher central nervous activity and SNA were studied in conscious freely moving rats as well. We succeeded in measuring renal and lumbar SNA over 4 weeks, which did not appear to increase in association with the increase in arterial pressure over 8-12 weeks of age in Zucker-fatty and SHRSP. By contrast, the cold exposure activates in RSNA in a region specific and cumulative manner. Therefore, the contribution of SNA to the development of hypertension in the SHRSP remains unclear.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理学

キーワード：交感神経活動 動脈圧 高血圧 肥満 ラット

1. 研究当初の背景

肥満は、糖尿病、腎不全、そして心臓血管疾患をともない、それら疾患のうち、高血圧症は脳心臓血管疾患のリスクファクターを高め、死因の上位を形成する要因となっている。肥満と高血圧をむすびつける機構解明と治療方法の確立が急がれている。特に、現在肥満と高血圧症発症のリンクを切断する方法の模索が続いているが、未だ明確な手がかりが無いのが現状である。一方、高血圧症は交感神経活動の増加が一因であると考えられているが、肥満が交感神経活動の増加を引き起こし、結果高血圧発症の原因となる可能性が指摘されているが、その詳細は不明である。

2. 研究の目的

本研究は、Zucker-fatty ラット、SHR ラットを使い、肥満と高血圧症がリンクする原因および高血圧発症に関与する交感神経の役割を検討するものである。交感神経活動—動脈圧を長期慢性同時記録し、それらの因果関係を明らかにする。交感神経活動は腎及び腰部を同時計測し、地域差の役割を検討する。これにより、肥満と高血圧が交感神経神経活動調節系の異常によりリンクしている可能性を検討する。

3. 研究の方法

本研究の特色は、中枢神経活動、交感神経活動、および動脈圧を長期間同時に計測することである。これにより、高血圧発症時に交感神経活動が中枢性にどのように修飾され、循環調節に関与するのかが定量的かつ時間依

存性に解明できる。 中枢神経活動の計測：海馬の錐体細胞は大きくまた脳内での分布がひろいため方法論の確立には最適である。微小のステンレス管（100 micro meter 直径）を4本束ねたオリジナルの電極を作成し、ラットの自由行動下での海馬神経活動を長期計測した。細胞外マルチニューロンの計測であり、パワーコンポーネント解析により神経活動のグループ分けを行った。 交感神経活動の長期計測：我々の研究室で独自開発した方法であり、ユニークな技術を多々有している。今回、腎および腰部交感神経活動の長期計測方法について、研究費による計測装置の新規導入によりその計測解析の時間分解能を大幅に向上させた。ミリ秒から1ヶ月というタイムスパンと分解能を有するシステムを構築した。 動脈圧の長期計測：データサイエンス社およびテレメーターリサーチ社の製品を用いて無線による計測を行った。

以上の方法の検討をもとに、海馬神経活動、海馬領域血流量（レーザードップラー法）、腎および腰部神経活動、脳波、筋電図を自由行動下のラットで同時連続測定した。

4. 研究の成果

(1) 中枢神経活動と交感神経活動の同時測定：海馬 CA1 神経活動と腎および腰部交感神経活動の同時計測方法と相同性の検討

自由行動下ラットの海馬 CA1 神経活動と腎及び腰部交感神経活動の同時測定に成功した。周波数解析の結果、海馬 CA1 神経活動と腎及び腰部交感神経活動は、それぞれ特異な周波数帯にパワーのピークがみられ、共通周

波数は 0.1Hz 以下の低周波であることが明らかになった。さらに、0.1Hz 以下の周波数のパワーには行動依存性があり、海馬 CA1 神経活動と腎及び腰部交感神経活動のそれぞれの相関が高いことも明らかになった。

(2) Zucker-fatty ラットの動脈圧および交感神経活動の長期計測

雄の Zucker-fatty ラットと雄の Wistar 京都ラットに腎及び腰部交感神経活動測定用電極、動脈圧測定用テレメーターの慢性留置手術を行った。手術後 5 日間の回復期と 2 日間のならし期を経て実験を開始した。28 日間動脈圧、心拍数、腎及び腰部交感神経活動の 24 時間連続測定を行い、毎日体重測定も行った。また、1 日おきに目視による 90 分間の行動観察を行った。Zucker-fatty ラットの動脈圧は 28 日間の実験期間中ほぼ一定値を保ち続け、変動の幅も変わらなかった。腎及び腰部交感神経活動と心拍数は上昇しなかった。そこで、高血圧発症が確実なモデルとして次ぎの 2 つの実験を行った。

(3) 脳卒中易高血圧発症ラット (SHRSP) の高血圧発症時の交感神経活動の変化

SHRSP の動脈圧は実験期間中上昇し続け、同時に動脈圧の睡眠基礎レベルの上昇と変動の幅の増加が見られた。しかし腎及び腰部交感神経活動と心拍数は上昇せず、動脈圧と同じ変化を示さなかった。一方の WKY の動脈圧は実験期間中ほぼ一定値を保ち続け、変動の幅も変わらなかった。腎及び腰部交感神経活動と心拍数は上昇せず、SHRSP の動脈圧と同

じ変化を示さなかった。また、SHRSP の動脈圧は日数が経過するにつれて行動に対する反応が大きくなったが、腎及び腰部交感神経活動と心拍数はその反応は見られなかった。WKY の動脈圧、腎及び腰部交感神経活動、心拍数でもその反応は見られなかった。SHRSP の動脈圧上昇時に交感神経活動は同じような変化を示さなかった。また、SHRSP の行動変化に対する動脈圧反応が大きくなっていったが、交感神経活動と心拍数は同じような反応を示さなかった。これらのことから、高血圧発症に交感神経活動は関与していないことが明らかになった。

(4) 寒冷暴露による高血圧発症ラット

Wistar 系雄ラットに、腎及び腰部交感神経活動、脳波、心電図、筋電図、動脈圧、腹腔内温測定用電極及びカテーテルの留置手術をした。実験は、1 時間のコントロール期、96 時間の 10 寒冷負荷期、3 時間の回復期で実施した。

寒冷負荷により、動脈圧は Control 期の 103.4 ± 1.6 (mmHg) から 14.4 mmHg 有意に上昇し、その後も有意に高い状態が続き、Recover 期には、Control 期レベルにまで戻った。また、心拍数は Control 期の 431.4 ± 5.3 (beats/min) から 85.8 拍上昇し、その後も有意に高い状態が続き、Recover 期には、Control 期レベルにまで戻った。これらから、動脈圧と心拍数は似た反応を示した。腎交感神経活動は、Control 期の 92.6 ± 3.7 (%) に比べて、寒冷負荷 2 時間目には 54.9 % 有意に増加し、その後も徐々に増加し続け、寒冷負荷 96 時間目には

152.3%増加した。以上、寒冷負荷により2つの反応があることが示された。一般的に、高血圧では、交感神経活動は持続的に上昇すると言われているので、今回の研究で、腎交感神経活動が持続的に上昇したことにより、腎交感神経活動が寒冷高血圧発症に関与している可能性が示唆された。

(5) まとめ

Zucker-fatty ラットおよび脳卒中易高血圧発症ラットでは、交感神経活動と動脈圧の変化に有意な因果関係は見られなかった。しかし、寒冷暴露は腎交感神経活動を選択的にかつ蓄積的に増加させた。以上の結果より、腎交感神経活動が持続的な動脈圧上昇（高血圧発症）にすべて関与することはなく、限定された因果関係を有する場合に限ると考えられる。

5. 主な発表論文等

「雑誌論文」(計5件)

Miki, K., Yoshimoto, M. Sympathetic nerve activity during sleep, exercise, and mental stress Autonomic Neuroscience, 査読有, 174:15-20, 2013, DOI:10.1016/j.autneu.2013.04.01

Miki, K., Yoshimoto, M., Shifts in the baroreflex control of sympathetic nerve activity induced by exercise. J Phys Fitness Sports Med, 査読有、2: 319-324,2013

DOI: 10.7600/jpfs.2.319

三木健寿 交感神経が生体機能統合に果

たす役割 発汗学, 査読無, 20:12-15, 2013

<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/chair/i-1seiri/jspr/journal/jjpr/Vol20/index.html>

三木健寿、堀内城司 神経性動脈圧調節の基礎と最前線 日本生理学雑誌 査読無、76:75-76, 2013

<http://geo.coresv.com/jpsj/07602/07602069.pdf>

Yoshimoto, M., Yoshida, I., and Miki, K. Functional Role of Diverse Changes in Sympathetic Nerve Activity in Regulating Arterial Pressure during REM Sleep, Sleep, 査読有、011, 34(8):1093-1101, 2011

DOI: 10.5665/SLEEP.1168

学会発表

「シンポジウム等」(計4件)

招待講演：三木健寿、睡眠ノンレム期、レム期および閉塞性睡眠時無呼吸時の交感神経活動の変化、第66回日本自律神経学会総会、シンポジウム招待講演、2013/10/24-25

シンポジウム企画招待講演：三木健寿、睡眠、運動、メンタルストレス負荷時の交感神経活動とその地域依存性調節、The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan、2013/03/28

招待講演：三木健寿、交感神経が生体機能統合に果たす役割、第20回日本発汗学会総会、2012/08/24

シンポジウム : Kenju Miki and Misa Yoshimoto. The baroreflex control of regional sympathetic outflow is modulated differentially during freezing behavior in rats. Satellite Symposia, Cardiorespiratory Control in Health and Disease, ISAN, September 8-10, Sao Paulo, Brazil, 2011

「学会発表」(計 33 件)

Sympathetic nerve activity during the development of hypertension in Dahl salt-sensitive rats M. Yoshimoto, N. Mineyama, M. Shirai, K. Miki, 37th Congress of IUPS , 2013/7/21-26, Birmingham, UK

Sympathetic nerve activity and systemic arterial pressure during obstructive sleep apnea in conscious rats. Chie Sukeguchi and Kenju Miki, Experimental Biology 2013/4/27~29, Boston, USA; The FASEB Journal. 2013;27:1117.5

Time course of changes in sympathetic nerve activity during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. Naoko Mineyama, Misa Yoshimoto, Mikiyasu Shirai and Kenju Miki, Experimental Biology 2013/4/27~29, Boston, USA. The FASEB Journal. 2013;27:1108.4

Chronic effects of obstructive apnea on renal and lumbar sympathetic nerve

activity in conscious rats (857.3) , Kenju Miki, Chie Sukeguchi, and Misa Yoshimoto, Experimental Biology 2014/4/25~4/30, San Diego, USA; FASEB J April 2014 28:857.3

Effects of obstructive sleep apnea on sympathetic nerve activity and systemic arterial pressure in conscious rats , Chie Sukeguchi, Yuko Sato, Kenju Miki, 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2013/3/27-29, Tokyo

他 28 件

[図書] (計 2 件)

Miki, K., Yoshimoto, M. Cardiac-renal neural reflex operates as a primary negative feedback loop for maintaining body fluid homeostasis. In: The neural and hormonal regulation of kidney function., ed by J. Coote, H. M. Snow, PP. 1-27, 2012. Shaker Verla, Germany

“運動と循環器系・呼吸器系” 三木健寿「運動と栄養 健康づくりのための実践指導」講談社、東京、2013

6. 研究組織

(1) 研究代表者

三木 健寿 (MIKI, Kenju)

奈良女子大学・生活環境科学系・教授

研究者番号 : 80165985