

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 6 月 4 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21790797

研究課題名（和文） 代謝障害・慢性腎臓病に伴う高血圧における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） Sympathoexcitation by brain oxidative stress in hypertension associated with metabolic syndrome and chronic kidney disease

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（和文）：

慢性腎臓病において「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、Sprague-Dawley ラットに片腎摘出術および高食塩食負荷を施した慢性腎臓病モデルラットを用いて示した。慢性腎臓病ラットでは、脳室内に抗酸化剤を急性投与した際の腎交感神経活動の反応および脳視床下部における酸化ストレス産生量が増大しており、さらに抗酸化剤の脳室内慢性投与により中枢性交感神経抑制を介した降圧および腎機能改善効果が認められた。

研究成果の概要（英文）：

We have demonstrated that sympathoexcitation by brain oxidative stress mediates arterial pressure elevation in chronic kidney disease (CKD) model, high salt-loaded uninephrectomized Sprague-Dawley rats. In CKD rats, responses of renal sympathetic nerve to acute intracerebroventricular (ICV) tempol and hypothalamic oxidative stress level were significantly increased. Moreover, chronic ICV tempol showed sympathoinhibitory and depressor effect, along with improvement of renal function.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

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) 我々は食塩感受性高血圧および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」が重要である可能性を報告した（Nagae A, Fujita M, et al. *Circulation* 2009; 119: 978, Fujita M, et al. *Hypertension* 2007; 50: 360, Fujita

M, et al. *Hypertension* 2005; 45: 1165)。

(2) 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の病態にも深くかかわっていると言われているが、未解明の部分が多い。

2. 研究の目的

メタボリックシンドロームや、それに関連した慢性腎臓病において「脳内酸化ストレスを介した交感神経活動亢進」が関与している可能性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 【研究1】「代謝障害に伴う高血圧における脳内酸化ストレス・交感神経活動亢進」メタボリックシンドロームの先天性疾患モデル動物である Wistar fatty rat と、その対照動物である lean rat に対し以下の検討を行い、両群で比較した。13~14 週齢の雄性ラットを用いた。脳内酸化ストレスを介した交感神経活動亢進の有無を検討するため、ウレタン麻酔・人工呼吸下に側脳室内に抗酸化薬 tempol を急性投与した際の、血圧・心拍数・腎交感神経活動の反応を評価し、さらに摘出した視床下部における酸化ストレスをルンジェニン化学蛍光発光法により測定した。

(2) 【研究2】「慢性腎臓病 (CKD) に伴う高血圧における脳内酸化ストレス・交感神経活動亢進」3 週齢という幼若 SD ラットに片腎摘出術を施し高食塩食を 4 週間負荷し CKD モデルを作成した。研究 1 と同様の手法を用い、対照群と比較検討した。さらに、CKD 群で慢性的に脳室内に抗酸化薬 tempol を投与した際の脳内酸化ストレス・交感神経・血圧・腎機能への効果を判定した。

4. 研究成果

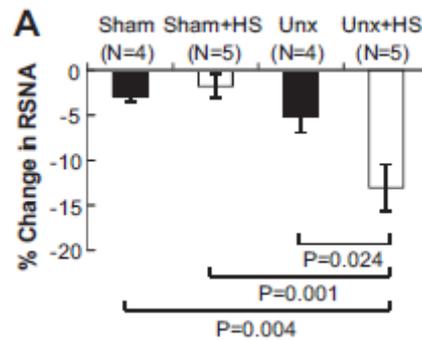
(1) 【研究1】 Fatty rat では尿中ノルエピネフリン値が有意に高値で、ヘキサメソニウム静脈投与に対する血圧降下反応が有意に増大しており、交感神経活動亢進が示唆された。抗酸化薬 tempol の側脳室投与により、血圧・心拍数・腎交感神経活動は低下反応を示し、その低下率は fatty rat において lean rat に比較し有意に大きかった。また fatty rat の視床下部における酸化ストレスも高値であった。結論として、メタボリックシンドロームの病態において、脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進が昇圧機序に関与している可能性が考えられた。

(2) 【研究2】 脳室内に抗酸化薬 tempol を急性投与した際の血圧・腎交感神経活動の低下反応が CKD 群 [図の Unx+HS 群] で有意に大きく (図1)、視床下部酸化ストレスが有意に増大していた。さらに、CKD 群に、慢性的に脳室内に tempol を投与し脳内抗酸化治療を行った群 [図の Unx+HS+ICV temp 群]、また中枢性交感神経抑制薬であるモキシノジンを経口投与した群 [図の Unx+HS+Mox 群] では、交感神経抑制を介した降圧 (図3) ならびに腎障害の改善 (図4) が認められた。結論として CKD においても脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経亢進が重要であることが示された。この研究2

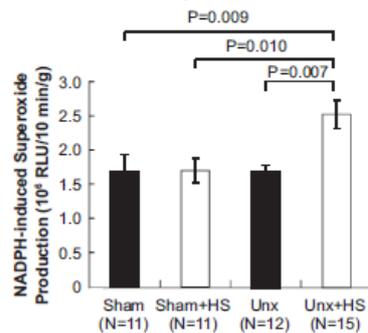
の成果については、Hypertension誌に報告した。

(3) 【意義・重要性】 代謝障害とCKD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亢進の関与を証明し得た。さらには、中枢性の抗酸化作用による交感神経抑制効果により、降圧のみならず、臓器障害を抑制する効果を示すことができた。交感神経をターゲットとした降圧療法の発展に貢献できると考える。

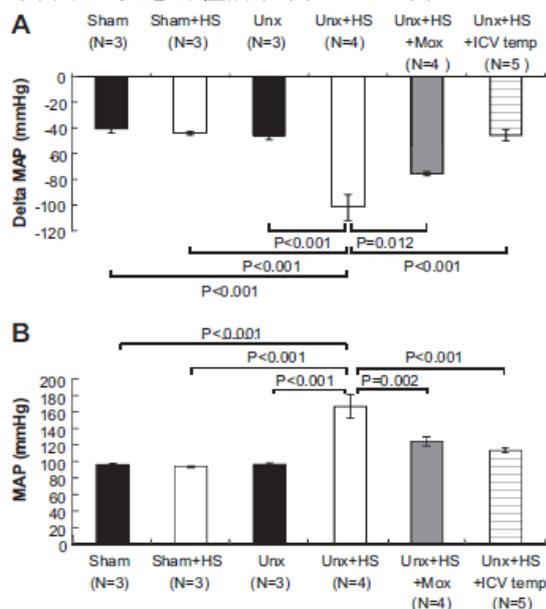
(4) 図1 脳室内tempol急性投与に対する腎交感神経活動の反応



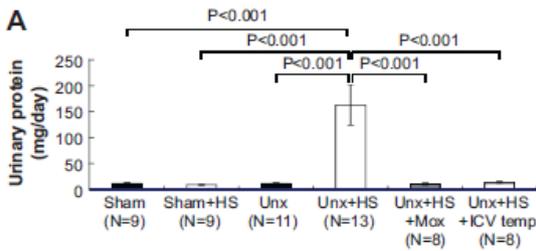
(5) 図2 脳内酸化ストレス



(6) 図3: 交感神経活動 (A) と血圧 (B)



(7) 図4：尿蛋白排泄量



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 7 件)

- (1) Fujita M, et al. Sympathoexcitation by Brain Oxidative Stress Mediates Arterial Pressure Elevation in Salt-induced Chronic Kidney Disease. *Hypertension* 2012; 59: 105-112. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.182923 査読有。
- (2) Ando K and Fujita M. Reactive Oxygen Species and the Central Nervous System in Salt-sensitive Hypertension: Possible Relationship to Obesity-induced Hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2012; 39: 111-116. DOI: 10.1111/j.1440-1681.2011.05510.x 査読有。
- (3) Kawarazaki H, Ando K, Fujita M, et al. Mineralocorticoid receptor activation: a major contributor to salt-induced renal injury and hypertension in young rats. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011; 300: 1402-1409. DOI: 10.1152/ajprenal.00691.2010 査読有。
- (4) Ishikawa A, Kawarazaki H, Ando K, Fujita M, et al. Renal preservation effect of ubiquinol, the reduced form of coenzyme Q10. *Clin Exp Nephrol* 2011; 15: 30-33. DOI: 10.1007/s10157-010-0350-8 査読有。
- (5) Kawarazaki H, Ando K, Nagae A, Fujita M, et al. Mineralocorticoid receptor activation contributes to salt-induced hypertension and renal injury in prepubertal Dahl salt-sensitive rats. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 2879-2889. DOI: 10.1093/ndt/gfq197 査読有。
- (6) Ando K, Matsui H, Fujita M, et al. Protective effect of dietary potassium against cardiovascular damage in salt-sensitive

hypertension: possible role of its antioxidant action. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8: 59-63. DOI: 1570-1611/10 \$55.00+.00 査読有。

- (7) Nagae A, Fujita M, et al. Effect of high fat loading in Dahl salt-sensitive rats. *Clin Exp Hypertens* 2009; 31: 451-461. DOI: 10.1080/10641960902825487 査読有。

[学会発表] (計 13 件)

- (1) 藤田 恵. 脳内アルドステロンが酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進をもたらす食塩感受性高血圧に関与している. 第15回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 2011年11月26日. 千里ライフサイエンスセンター
- (2) 藤田 恵. 食塩感受性高血圧では脳内においてアルドステロンが酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進に寄与している. 第34回日本高血圧学会総会. 2011年10月20日. 宇都宮東武ホテルグランデ
- (3) 藤田 恵. 脳内酸化ストレス・アルドステロンを介した中枢性交感神経活動亢進が慢性腎臓病に関与している. 第53回日本腎臓学会学術総会. 2011年6月17日. パシフィコ横浜
- (4) 藤田 恵. 脳内酸化ストレス・アルドステロンを介した中枢性交感神経活動亢進が慢性腎臓病に関与している. 第84回日本内分泌学会学術総会. 2011年4月21日. 神戸国際展示場
- (5) 藤田 恵. 脳内抗酸化作用による中枢性交感神経抑制効果が慢性腎臓病を改善する. 第33回日本高血圧学会総会. 2010年10月16日. 福岡国際会議場 (福岡)
- (6) 藤田 恵. Sympathoexcitation by Oxidative Stress in the Brain Mediates Arterial Pressure Elevation in Metabolic Syndrome. THE 23rd Scientific Meeting of the International Society of Hypertension. 2010年9月28日. Vancouver convention center (Vancouver, Canada)
- (7) 藤田 恵. Sympathoexcitation by oxidative stress in the brain mediates arterial pressure elevation in metabolic syndrome. 14th International Congress of Endocrinology. 2010年3月28日. 京都国際会議場 (京都)
- (8) 藤田 恵. 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. 第62回日本自律神経学会総会. 2009年11月5日. ダイワロイネットホテル和歌山 (和歌山)

- (9) 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. 第13回日本心血管内分泌代謝学会学術総会. 2009年10月23日. 大宮ソニックシティ (さいたま市)
- (10) 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. 第30回日本肥満学会. 2009年10月10日. アクトシティ浜松 (浜松)
- (11) 藤田恵. メタボリックシンドロームの病態に脳内酸化ストレスを介した中枢性交感神経活動亢進が関与している. 第32回日本高血圧学会総会. 2009年10月3日. 大津プリンスホテル (大津)
- (12) 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. 第52回日本腎臓学会学術総会. 2009年6月3日. パシフィコ横浜 (横浜)
- (13) 藤田恵. 肥満高血圧における脳内酸化ストレス・交感神経系活動亢進はインスリン抵抗性改善により抑制される. 第82回日本内分泌学会学術総会. 2009年4月25日. 群馬県民会館、商工会議所 (前橋)

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況 (計0件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

[その他]

ホームページ等

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
()

研究者番号：

(3) 連携研究者
()

研究者番号：