

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 20 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19392

研究課題名(和文) ANP系のミネラルコルチコイド受容体を介する交感神経系抑制機序の解明

研究課題名(英文) The inhibitory effect of ANP on sympathetic nervous activity via mineralocorticoid receptor

研究代表者

中川 仁(Nakagawa, Hitoshi)

奈良県立医科大学・医学部附属病院・研究員

研究者番号：20533730

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：ナトリウム利尿ペプチド(NP)はGuanylyl cyclase-A受容体(GC-A)を介して末梢性にミネラルコルチコイド受容体(MR)活性を抑えて心不全を抑制することを我々は報告してきた。本研究において、GC-A KOマウスの蓄尿カテコラミンは野生型マウスに比べて有意に高く、GC-Aシグナルが交感神経活性を抑制している事が示唆された。中枢性にもNPがMRを抑制して交感神経活性に影響を及ぼしているかを確かめるため、GC-A KOにMR拮抗薬であるエプレレノン脳室投与した。しかし蓄尿カテコラミンは低下せず、GC-A KOマウスは中枢MR非依存的に交感神経活性亢進を認める可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：We reported that natriuretic peptide prevented heart failure by inhibiting mineralocorticoid receptor (MR) activity via guanylyl cyclase-A (GC-A). In this study, we found that urinary catecholamine was increased in GC-A KO than wild type mice, indicating the enhanced sympathetic nervous activity. To investigate whether natriuretic peptide inhibits sympathetic nervous activity by inhibiting MR or not, we applied MR blocker to cerebral ventricle. However, urinary catecholamine was not suppressed in GC-A KO mice after intracerebral infusion of MR blocker. We conclude that the enhanced activity of sympathetic nervous system in GC-A KO mice may be independent of MR in the brain.

研究分野：心不全

キーワード：ナトリウム利尿ペプチド ミネラルコルチコイド受容体 交感神経

1. 研究開始当初の背景

NP は心房・心室から分泌され、それぞれ ANP・BNP と呼ばれており、腎臓でのナトリウム利尿、心筋のリモデリング抑制、血管平滑筋の弛緩作用があり、心不全の治療薬として臨床現場で患者使用されている。ANP/BNP の受容体である Guanylyl cyclase A (GC-A) 受容体は心臓・血管・腎臓、脳にも存在し、cGMP を産生する事により臓器に保護的に働いている。(Kuhn, Nakagawa. Cardiac Remodeling. 2013.)。そして血管内皮においては、GC-A 受容体がヒスタミンによる血管透過性亢進を抑える事が発見され、抗炎症作用がある事も示唆された(Chen, Nakagawa et al. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2013)。さらに申請者は、心筋局所での ANP が MR 活性を抑制する事により、心不全・心筋リモデリングを抑制する事を報告した(Nakagawa et al. Circulation: Heart Failure. 2014)。このように臓器保護的に働く NP は、循環器疾患にとって非常に重要なホルモンである。

一方、RAAS だけでなく交感神経も心不全・心筋リモデリングの増悪に重要な因子であり、最近の研究では視床下部神経細胞の MR が延髄の交感神経核を制御している事が分かってきた(JM. Hamlyn et al. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2013 Jan;22(1):51-8)。さらに、臨床患者において、ANP 投与により心筋の交感神経活性を抑えられたと報告されている(Kasama S. et al. J Nucl Med. 2004 Jul;45(7):1108-13.)。これらの結果と、NP が MR を抑制するという我々の報告から、申請者は脳視床下部での NP/GC-A シグナルが、視床下部での MR 活性を抑え、交感神経系を抑制しているのではないかと仮説を立てた。

2. 研究の目的

本研究では、ナトリウム利尿ペプチド(NP) が交感神経系を抑制し、高血圧・心筋リモデ

リング・心不全発症を予防する事を証明し、その機序を解明する事を目的にしている。

NP はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン(RAAS)系を抑制する事により心不全を改善する事が知られており、申請者は NP がアルドステロン(又はコルチゾール)の受容体であるミネラルコルチコイド受容体(MR)の活性を抑えて心不全を予防する事を報告致した。

また、高血圧・心不全は、RAAS 系だけでなく交感神経系が関与している病態でもある。そのため本研究では、NP の効果の1つが交感神経抑制によるものである事を証明し、その機序を明らかにしたい。

3. 研究の方法

本研究は、中枢での NP の作用が視床下部の MR を抑制し、交感神経活性を低下させる事を証明する事が目的である。我々の所有する GC-A KO マウスを用いて、ANP/GC-A シグナルがないと視床下部での MR が活性化して交感神経活性が亢進している事を確かめたい。

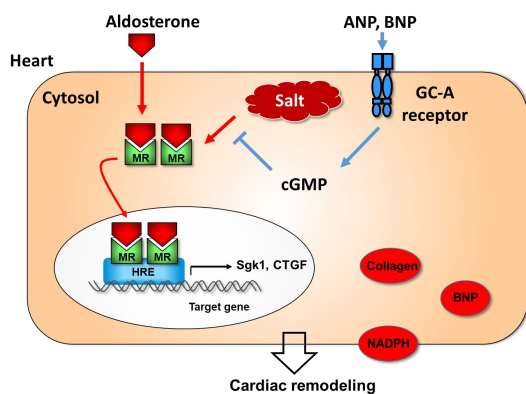
MR-交感神経系が活性化していると考えられる GC-A KO マウスに、MR-blocker のエプレレノン(EPN)を脳室投与し、尿中カテコラミン・高血圧が改善するかを評価する。また、中枢 MR を活性化させるために高食塩負荷で、交感神経活性が亢進するかを確認する。さらに、MR だけでなく中枢での AT1 受容体と NP の相互作用を検討するため、アンジオテンシン受容体拮抗薬を脳室投与し、蓄尿カテコラミン・血圧を評価する。

4. 研究成果

本研究において、GC-A KO マウスの蓄尿カテコラミンは野生型(WT)マウスに比べて有意に高く、GC-A シグナルが交感神経活性を抑制している事が示唆された。我々は中枢性にも NP が MR を抑制して交感神経活性に影響を及

ばしているかを確認するため、GC-A KO に MR 拮抗薬であるエプレレノン を脳室投与した。しかし、蓄尿カテコラミンは低下せず、さらに食塩が MR/交感神経活性を亢進させる事から KO マウスに高食塩負荷を与えたが、蓄尿カテコラミンの上昇は認めなかった。

興味深いことに、本研究の高食塩負荷において GC-A KO マウスでは、心筋リモデリングのマーカーである collagen1 や BNP の mRNA 発現が亢進していた。そこで、GC-A KO と WT マウスにおいて、aldosterone または vehicle を浸透圧ポンプで 4 週間投与し、低食塩、通常食塩、高食塩を与えた。GC-A KO では高食塩と aldosterone 投与群において著明な心筋肥大と間質の線維化が認められ、MR の下流遺伝子である Sgk1 の遺伝子発現も亢進していた。これらの変化は野生型マウスでは認められなかった。NP が心筋リモデリングに対する食塩の増悪作用を抑制する事を確認でき論文に報告した。



最終年度には、中枢の MR だけではなくアンジオテンシン受容体(AT1)/交感神経系にも注目し、GC-A KO マウスにおいて AT1 拮抗薬の脳室投与を試みたが、AT1 拮抗薬を投与しても GC-A KO マウスの蓄尿カテコラミンは低下せず wild より高値であった。以上より、GC-A KO マウスは食塩・中枢 MR、AT1 非依存的に交感神経活性亢進を認める可能性が示唆された。

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 1 件)

Nakagawa H, Somekawa S, Onoue K, Kumazawa T, Ueda T, Seno A, Nakada Y, Nakano T, Matsui M, Soeda T, Okayama S, Kawakami R, Kawata H, Okura H, Saito Y. Salt accelerates aldosterone-induced cardiac remodeling in the absence of guanylyl cyclase-A signaling. *Life Sci*. 165:9-15, 2016.

[学会発表] (計 1 件)

H. Nakagawa
Guanylyl Cyclase-A Signaling Attenuates Deleterious Salt effect on Aldosterone-Induced Cardiac Remodeling
XXII ISHR World Congress, 2016

[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

<http://www.naramed-u.ac.jp/~1int/index.html>

6．研究組織

(1)研究代表者

中川 仁 (Nakagawa, Hitoshi)

奈良県立医科大学医学部附属病院・研究員

研究者番号：20533730

(2)研究分担者

()

研究者番号：

(3)連携研究者

()

研究者番号：

(4)研究協力者

()