

令和元年6月6日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09443

研究課題名(和文)慢性心不全における脳アンジオテンシン受容体による神経グリア関連異常の時空間的解析

研究課題名(英文)Time and Space Analysis of Disruption in the Neuro-glial Interaction by Brain Angiotensin Receptor in Chronic Heart Failure

研究代表者

岸 拓弥 (Kishi, Takuya)

九州大学・循環器病未来医療研究センター・准教授

研究者番号：70423514

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：心筋梗塞誘発心不全急性期から交感神経中枢(RVLM)・神経性入力部位(NTS)・液性因子入力部位(PVN)でアンジオテンシン受容体タイプ1(AT1R)が発現したアストロサイト・ミクログリアが持続的に増加し、NTS・RVLM両方であらかじめアストロサイト選択的AT1R阻害を行なっておくことにより心不全急性期の交感神経活動抑制・左室拡張末期圧低下を認めた。さらに、脳への神経性入力不全と過剰な液性入力はそれぞれNTS及びPVNから最終的にはRVLMのアストロサイトAT1R発現を過剰発現させることで交感神経過剰活性化から左室拡張末期圧上昇など心不全の血行動態を悪化させることが確認できた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

5年生存率50%程度で留まっている心不全の本質的な機序解明とそれに基づく治療法開発が求められている現状において、心不全を「脳を中心とする多臓器連関循環調節不全」とする研究の一環が本研究である。本研究成果は、これまでのような結果としての脳内異常ではなく、心不全の病態経過において脳内の重要な神経核におけるニューロンとグリア細胞別の経過を時空間的に観察し、その結果に基づき介入する細胞と最適なタイミングを検証することができた。この成果は、新たな革新的心不全治療開発に繋がるだけでなく、心不全の経過や予後予測にも応用できる可能性があり、その学術的・社会的意義は大きい。

研究成果の概要(英文)：In the model with myocardial infarction-induced heart failure, astrocytes with angiotensin II type I receptor (AT1R) and microglia were abnormally increased at vasomotor center (rostral ventrolateral medulla; RVLM), gates of hormonal inputs into brain (paraventricular nucleus; PVN) and gates of afferent neural inputs into the brain (nucleus tractus solitarius; NTS). Prior blockade of AT1R at specific astrocytes of NTS and RVLM of myocardial infarction-induced heart failure decreased sympathoexcitation and left ventricular end-diastolic pressure (LVEDP). Moreover, artificial controlled afferent neural input and hormonal input increased AT1R at astrocytes of NTS and PVN respectively, and finally activated RVLM via upregulation of AT1R at astrocytes worsened hemodynamics of heart failure through the increased sympathetic activity and LVEDP.

研究分野：循環器内科学

キーワード：慢性心不全 交感神経 グリア細胞

様式 C-19、F-19-1、Z-19、CK-19（共通）

1. 研究開始当初の背景

循環器疾患の最終形である慢性心不全は、種々の新たな治療法の登場にも関わらず依然として5年生存率50%にとどまっている。問題点は、慢性心不全は循環恒常性不全であるにもかかわらず循環調節機序の完全な記述ができていないことにある。臓器連関で維持される循環恒常性の最上位に位置するのは脳であり、慢性心不全における脳内異常については我々からも含め報告されてきているが、脳が複雑な構造と機能を有するがゆえに、「なぜ慢性心不全において脳で異常が起こるのか?」「脳内の、どの部位の、どの細胞の、何を標的とすれば慢性心不全は改善するか?」が十分に解決できていなかった。

2. 研究の目的

研究代表者が従来行ってきた、二大生命維持システムであるレニン・アンジオテンシン系と交感神経系の交点が脳という研究を基盤とし、脳への神経性と液性入力異常に起因する脳内アンジオテンシンIIタイプ1受容体による神経グリア連関異常が慢性心不全であることを明らかにすることが目的であった。

3. 研究の方法

(1)心不全モデル動物において循環調節機能不全の原因となるアンジオテンシンIIタイプ1受容体異常がおこる細胞および局在を明らかにするために、心不全ラットの脳内神経・グリア細胞におけるアンジオテンシンIIタイプ1受容体発現の経時的変化観察、心不全ラット脳局所の神経もしくはグリア選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害による変化の経時的観察、心不全ラット脳局所の神経もしくはグリア選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害による交感神経活動および心臓・腎臓・血管機能評価を行った。

(2)さらに、脳への神経・液性因子入力異常が惹起し循環調節不全の原因となる脳内アンジオテンシンIIタイプ1受容体異常がおこる細胞および局在を明らかにし、心不全モデル動物の予後が劇的に改善する治療の標的となる脳内アンジオテンシンIIタイプ1受容体の場所はどこかまで明確にするために、脳局所の神経もしくはグリア選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害による神経・液性因子入力任意制御下での交感神経活動・心臓・腎臓・血管機能評価に加え、神経もしくはグリア選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体欠損マウスの心不全誘発による血行動態および予後評価を行った。

4. 研究成果

(1)平成28年度は、冠動脈結紮による心筋梗塞後心不全ラット（1日後（急性期）・1週間後（亜急性期）・1ヶ月後（慢性期））および食塩負荷による高血圧性心不全ラットの食塩負荷開始6週（左室肥大形成期）・12週（拡張不全期）・16週（心不全末期）において、交感神経出力部位（頭側延髄腹部外側野）・求心性神経情報入力部位（延髄孤束核）・液性因子入力部位（視床下部室傍核）におけるニューロン・アストロサイト・マイクログリアをそれぞれアンジオテンシンIIタイプ1受容体との二重免疫組織染色で評価し、心筋梗塞後心不全では急性期から頭側延髄腹部外側野・延髄孤束核・視床下部室傍核全てでアンジオテンシンIIタイプ1受容体が発現したアストロサイトが増加しマイクログリアも増加して慢性期まで持続した。食塩負荷による高血圧性心不全では視床下部室傍核で左室肥大形成期から拡張不全期にマイクログリアのみ増加し、末期には視床下部室傍核のマイクログリアは減少して延髄孤束核・頭側延髄腹部外側野・視床下部室傍核でアンジオテンシンIIタイプ1受容体が発現したアストロサイトが増加した。この結果を受け、心筋梗塞後心不全ラットにおいて梗塞作成前に延髄孤束核・頭側延髄腹部外側野両方でアストロサイト選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害を行うと、亜急性期における交感神経活動が抑制され左室拡張末期圧が低下した。また、食塩負荷による高血圧性心不全において視床下部室傍核でマイクログリア抑制を行うと拡張不全期における交感神経活動が抑制され左室拡張末期圧が低下した。

(2)平成29年度に行った実験で、圧受容器反射の入力神経を遮断した状態で浸透圧ポンプを用いて血中アンジオテンシン濃度を2倍にすると、1日後には頭側延髄腹部外側野・延髄孤束核・視床下部室傍核全てでアンジオテンシンIIタイプ1受容体が発現したアストロサイトが増加しマイクログリアも増加して持続した。また、圧受容器反射の入力神経を遮断した状態で血中の炎症性サイトカインが2-3倍に増加させた状態では視床下部室傍核で1-3日間マイクログリアのみ増加し、その後視床下部室傍核のマイクログリアは減少して延髄孤束核・頭側延髄腹部外側野・視床下部室傍核全てでアンジオテンシンIIタイプ1受容体が発現したアストロサイトが増加し、最終的に頭側延髄腹部外側野の神経細胞におけるアンジオテンシンIIタイプ1受容体発現が増加した。さらに、圧受容器反射入力神経遮断のみでは血中アンジオテンシン・炎症性サイトカイン濃度は変化せず、延髄孤束核でアストロサイトのアンジオテンシンIIタイプ1受容体発現が1日後より増加して持続し、頭側延髄腹部外側野ではアストロサイトのアンジオテンシンIIタイプ1受容体発

現が3日後より、ミクログリア発現も5日後から増加するが、視床下部室傍核では全く変化が認められなかった。以上から、脳への神経性入力不全と過剰な液性入力はそれぞれ延髄孤束核及び視床下部室傍核でのアストロサイトのアンジオテンシンIIタイプ1受容体発現あるいはミクログリアを変化させ、最終的には頭側延髄腹部外側野のアストロサイトのアンジオテンシンIIタイプ1受容体発現を増加させている時間経過が明らかとなった。

(3)平成30年度は、延髄孤束核あるいは視床下部室傍核のアストロサイト選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害を行った上で、神経・液性因子入力任意制御下において交感神経活動・心臓・腎臓・血管機能を評価した。また、Cre-Lox Pシステムを用いたアストロサイト選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体欠損マウスの冠動脈結紮心筋梗塞およびアンジオテンシンII+塩分負荷による心不全誘発による血行動態および予後評価を行った。その結果、視床下部室傍核のアストロサイト選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害により液性因子入力による交感神経活動・左室拡張末期圧の変化は認められなくなった。一方で、腎臓の組織評価や大血管における動脈硬化病変の変化は認められなかった。また、神経性入力による変化や、延髄孤束核のアストロサイト選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体阻害による神経性・液性因子入力による変化は不変であった。さらに、Cre-Lox Pシステムを用いたアストロサイト選択的アンジオテンシンIIタイプ1受容体欠損マウスの冠動脈結紮心筋梗塞およびアンジオテンシンII+塩分負荷による心不全誘発による予後は大きな改善を認め、交感神経活動・左室拡張末期圧も有意に改善した。

(4)これらの結果から、脳への液性因子入力が視床下部室傍核のアストロサイトにおけるアンジオテンシンIIタイプ1受容体を過剰発現させることで、最終的には交感神経中枢のアストロサイトにおけるアンジオテンシンIIタイプ1受容体の過剰発現を介して交感神経過剰活性化から心不全の血行動態・予後悪化を来す経路が示唆され、頭側延髄腹部外側野だけでなく視床下部室傍核のアストロサイトにおけるアンジオテンシンIIタイプ1受容体も心不全の予後改善を目的とする治療標的である可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 5 件)

発表者：岸拓弥

タイトル：脳による循環恒常性維持システム不全が心不全である

学会名：第20回日本心不全学会学術集会

発表年月日：平成28年12月8日

発表場所：札幌

招待講演の有無：有

国際学会の有無：無

発表者：岸拓弥

タイトル：Decreased astrocytes via central angiotensin II receptor and dysfunction of Nrf2 is associated with sympathoexcitation of heart failure

学会名：American Heart Association Scientific Sessions 2017

発表年月日：平成29年11月15日

発表場所：アナハイム(米国カルフォルニア州)

招待講演の有無：無

国際学会の有無：有

発表者：岸拓弥

タイトル：Brain glymphatic system with astrocytic angiotensin II receptor mediates circulatory homeostasis

学会名：第1回日本循環器学会基礎研究フォーラム

発表年月日：平成30年1月6日

発表場所：東京

招待講演の有無：無

国際学会の有無：無

発表者：岸拓弥

タイトル：Glymphatic system with astrocytic aquaporin 4 is future therapeutic target of heart failure via restoration of disrupted brain-mediated organ association (Plenary session: “Futurability” of Therapeutic Strategy of Heart Failure)

学会名：第82回日本循環器学会学術集会

発表年月日：平成30年3月23日

発表場所：大阪

招待講演の有無：有

国際学会の有無：無

発表者：岸拓弥

タイトル：「心不全は「不全心」ではなく【自律神経制御システム不全＝「身」不全】であり「心」不全である～先人に学び・未来を創る～」

学会名：第71回日本自律神経学会

発表年月日：平成30年10月25日

発表場所：埼玉

招待講演の有無：有

国際学会の有無：無

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1)研究分担者

なし

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。