

研究種目：基盤研究（B）
研究期間：2007～2010
課題番号：19390231
研究課題名（和文）メタボリック症候群における高血圧：交感神経系活性化の脳内機序解明及び治療法の開発
研究課題名（英文）Hypertension in metabolic syndrome: Mechanism involved in activation of the sympathetic nervous system and therapeutic approach
研究代表者
廣岡 良隆（HIROOKA YOSHITAKA）
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：90284497

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学・腎臓内科学、高血圧学、循環調節学

キーワード：血圧、交感神経系、酸化ストレス、脳、肥満

1. 研究計画の概要

メタボリックシンドロームは内蔵肥満を基盤とし、インスリン抵抗性及びそれを代償する高インスリン血症が病態の本態であると考えられている。メタボリックシンドロームの臨床的帰結は心血管病の発症であり、その診断・治療は心血管病予防のため極めて重要である。メタボリックシンドロームでは高血圧の発症が最も頻度が高く、交感神経系の活性化がその鍵を握っている。しかし、その活性化機序は未だ不明であり、それ故病態の理解に基づく診断・治療に至っていない。交感神経活動を規定するのは脳幹部に存在する血管運動中枢であり、同部位は肥満に重要な視床下部と脳内で神経性回路を形成している。申請者らは高血圧では血管運動中枢の酸化ストレスの増大により交感神経活動亢進が生じており神経性機序に関与していることを報告してきた(Circulation 2004など)。

従って、本研究の目的は、メタボリックシンドロームで酸化ストレスの増大が脳内機序を介して交感神経活動亢進を生じ、高血圧の発症機転となっているか否かを明らかにすることである。さらに、肥満やインスリンなどによるシグナルが脳内で視床下部から血管運動中枢への脱抑制がその機序として関わっているという仮説を検証する。また、レニン・アンジオテンシン系は循環血液中のみならず脳内にも独立して存在し活性化が生じ、アンジオテンシン1型受容体の活性化は活性酸素の産生源となる。従って、この機構の解明も行う。その重要性が判明すれば、治療薬としてのアンジオテンシン受容体拮抗薬の脳内作用を検討する。

また、臨床研究として、メタボリックシ

ンドローム患者の酸化ストレスを反映する血管内皮機能、交感神経活性化、アンジオテンシン受容体拮抗薬の効果を検討する。

2. 研究の進捗状況

(1) メタボリックシンドロームモデル動物における脳内活性酸素産生機序の解明：

本研究の成果として、まずメタボリックシンドロームモデル動物を作成し確立させた。すなわち、dietary-induced obesity prone (DIO) ラット及びその対照として dietary-resistant (DR) ラットを作成し、DIO ラットではメタボリックシンドロームのプロファイルを有すること、高血圧、交感神経系の活性化が生じていることを確認した。脳内酸化ストレスの評価は Thiobarbituric acid reactive-substances (TBARS) の測定及び生体計測電子スピン共鳴法 (in vivo ESR) を用いて行った。後者は高血圧モデルラットで測定できることを示し、正常血圧ラットより脳内酸化ストレスが増大していることを確認した。さらに、脳内血管運動中枢の活性化が NAD(P)H oxidase/Rac1 経路を介した活性酸素産生増加により生じていることを見いだした。

(2) 脳内アンジオテンシン系の活性化及び治療薬としてのアンジオテンシン受容体拮抗薬の効果の検討：

脳内活性酸素の産生源としての NAD(P)H oxidase/Rac1 経路の活性化の上流にアンジオテンシン受容体の活性化が考えられる。従って、その発現の増加が生じていること、アンジオテンシン受容体拮抗薬の血圧・交感神経活動に対する有用性を DIO ラットで認めた。

(3) 視床下部から血管運動中枢への脱抑制の効果の検討：

メタボリックシンドロームモデル動物を用いておそらくは脂肪細胞から分泌される何らかの物質からの刺激により脳内視床下部へシグナルが伝達され興奮性が増し血管運動中枢への抑制機構の異常が生じるものと推定される。この機序としてアンジオテンシン系神経伝達及び抑制性神経伝達物質であるγアミノ酪酸 (GABA) の放出機構の障害が考えられるため、脳内のこれら両部位に同一個体でアプローチする方法を確立した。具体的には血管運動中枢の酸化ストレスを抑制した上で視床下部に GABA 受容体拮抗薬を投与し血圧・交感神経活動の変化を測定した。まず、高血圧ラットで視床下部刺激による昇圧反応が脳幹部血管運動中枢の酸化ストレスを抑制すると減弱することを見いだした。(4)メタボリックシンドローム患者における臨床研究：

肥満を有し耐糖能異常、高血圧を合併しているメタボリックシンドローム患者において生活習慣修正、二種類のアンジオテンシン受容体拮抗薬による治療前後で血圧、心拍数、血管内皮機能、交感神経活性、動脈圧受容器反射機能を検討した。メタボリックシンドローム患者では血管内皮機能・動脈圧受容器反射機能が低下しておりアンジオテンシン受容体拮抗薬治療により改善することを示唆する成績を得ている。

3. 現在までの達成度

<区分>②おおむね順調に進展している。理由：進捗状況で示した通り、前年度までの成果は本研究課題の目的達成をほぼ満たしていると判断できる。

4. 今後の研究の推進方策

当初の計画通り進めていく。最終年度では研究を完遂し、論文発表する。

5. 代表的な研究成果

(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5件)

全て査読有り

- (1) Kishi T, Hirooka Y, et al (3名・2番目). Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 55: 291-297, 2010.
- (2) Kishi T, Hirooka Y, et al (2名・2番目). Sympathoinhibition induced by centrally administered atorvastatin is associated with alteration of NAD(P)H and Mn superoxide dismutase activity in rostral ventrolateral

medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 55: 184-190, 2010.

- (3) Hirooka Y, Kishi T, Utsumi H, et al (3名・2番目). Olmesartan reduces oxidative stress in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats assessed by an in vivo ESR method. *Hypertens Res* 32: 1091-1096, 2009.
- (4) Hirooka Y, Kishi T, et al (4名・2番目). High salt intake enhances blood pressure increase during development of hypertension via oxidative stress in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 31: 2075-2083, 2008.
- (5) Hirooka Y, Kishi T, Ide T, et al (5名・2番目). Mitochondria-derived reactive oxygen species mediate sympathoexcitation induced by angiotensin II in the rostral ventrolateral medulla. *J Hypertens* 26: 2176-2184, 2008.

[学会発表] (計3件)

- (1) Konno S et al. Telmisartan decreases sympathetic nerve activity via reduction in oxidative stress through the blockade of AT1 receptor in the vasomotor center in dietary-induced obesity rat. American Heart Association Scientific Sessions 2009. 2009年11月15日, Orlando, Florida, USA.
- (2) Kishi T et al. Angiotensin II-activated caspase 3-dependent apoptosis in the RVLM contributes to sympathoexcitation through the activation of Ras/MAPK/ERK pathway. American Heart Association Scientific Sessions 2009. 2009年11月15日, Orlando, Florida, USA.
- (3) Kishi T et al. Telmisartan improves endothelial function and decreases sympathetic nerve activity to a greater extent than candesartan in patients with metabolic syndrome. 第74回日本循環器学会学術総会・学術集会. 2010年3月7日, 京都国際会議場.

[図書] (計1件)

- (1) 伊藤 浩司, 廣岡 良隆. 高血圧における酸化ストレスとβ遮断薬「β遮断薬の全て：第3版」, 先端医学社, p134-138, 2009.

[その他]

ホームページ

<http://www.med.kyushu-u.ac.jp/cardiol/>