

平成 21 年 5 月 12 日現在

研究種目：若手研究スタートアップ
研究期間：2007～2008
課題番号：19890148
研究課題名（和文）
心不全増悪の脳内機序解明：脳内ナトリウム感受性亢進と交感神経活性化
研究課題名（英文）
The role of brain Na sensitivity in sympathetic hyperactivation in heart failure
研究代表者
伊藤 浩司（ITO KOJI）
九州大学・医学研究院・研究員
研究者番号：10452757

研究成果の概要：

研究代表者である伊藤浩司は、今回の研究において、心不全モデル（腹部大動脈 banding による圧負荷モデル）において、遺伝的に食塩感受性を有さないにも拘らず、食塩摂取に対する交感神経活動の上昇や脳室内高 Na 投与に対する血圧、心拍数、交感神経活動の上昇が対照群に比べて有意に増強し、結果的に心機能の低下が進行することを明らかにした。さらに、その食塩摂取に対する交感神経活動亢進の機序として、脳内 Rho-kinase 系→上皮型 Na チャネルの機能亢進が関与することを明らかにした。本研究成果は、心不全患者（特に高血圧性心臓病など）における食塩過剰摂取による心不全増悪の機序を解明し、心不全治療の新たなターゲットを提唱する学問的にも社会的にも意義の大きいものと考えられ、循環器系トップジャーナルである Circulation Research 誌に受理された。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,320,000	0	1,320,000
2008年度	1,350,000	405,000	1,755,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,670,000	405,000	3,075,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：循環器内科学

キーワード：食塩摂取、心不全（高血圧性心臓病）、交感神経活動、脳

1. 研究開始当初の背景

心不全患者に対する治療として、食塩摂取量制限の有用性は確立している。実際に心不全患者の治療において、減塩により容易に心不全の改善を認める一方で、食塩摂取量増加で容易に心不全悪化をきたすことが、日常循環器診療において少なからず経験されることである。遺伝的に食塩感受性を有する食塩感

受性高血圧モデルにおいては、食塩摂取に対して、脳内 Na 取り込み増加と脳内 Na に対する交感神経活動あるいは血圧の上昇反応が増強することが知られている。しかし、心不全患者と正常者での食塩摂取に対する反応が異なる詳細な機序は不明である。

2. 研究の目的

心不全モデル(圧負荷モデル)において、脳内 Na 感受性が亢進しているか否か、また心機能悪化に関与するか否かを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 遺伝的に食塩感受性を有しない ICR (institute of cancer research) マウスを用いて実験を行った。

(2) ICR オス 10 週令において、腹部大動脈の banding を行い、圧負荷モデルを作成。コントロールとして sham 手術群 (Sham) を作成。

(3) 術後 4 週間後より、高食塩食群と通常食群に分け、さらに 4 週間経過してのちに各種評価を行った。

グループ分け

Sham-R: sham 手術 + regular salt diet

Sham-H: sham 手術 + high salt diet

AB-4 : 大動脈 banding 後 4 週目

AB-R : 大動脈 banding + regular salt diet

AB-H ; 大動脈 banding + high salt diet

(4) 各種パラメーター評価

・心機能、心肥大評価:

心エコー

左室拡張末期圧 (LVEDP) 測定。

・心重量評価:

組織重量測定 (心臓、肺)。

・血圧測定:

内頸動脈へのカテーテル挿入での観血的測定 (麻酔下) およびテレメトリーを用いて無麻酔下での測定。

・交感神経活動評価

尿中カテコラミン排泄量測定。

(5) 脳内での食塩感受性評価を脳室内へ高 Na の人工脳脊髄液投与を行い評価を行った:

血圧・心拍数・交感神経活動の変化度(上昇度)、心機能悪化の程度を圧負荷モデルとコントロール群で比較。

(6) 脳内 Na 感受性亢進への ENaC の関与を検討するため、圧負荷 + 高食塩負荷心不全モデルに、ENaC 阻害剤の脳室内投与を行い、高食塩負荷によって生じる交感神経活性化や心機能低下が抑制されるか否かの検討を行った。

(7) 圧負荷モデルで認める上記一連の変化への脳内 Rho-kinase 系の関与の評価を行った: 脳内 Rho-kinase 活性の比較 (脳内 Rho-kinase 標的蛋白のリン酸化で評価)、

脳室内への Rho-kinase 阻害剤の投与の効果検討を行った。

4. 研究成果

(1) 圧負荷群(AB)では、軽度の心肥大と心機能低下を認めたが、食塩負荷群でより大きな低下を認めた。また、交感神経活動も高食塩 + 圧負荷モデルで著明な増加を認めた。

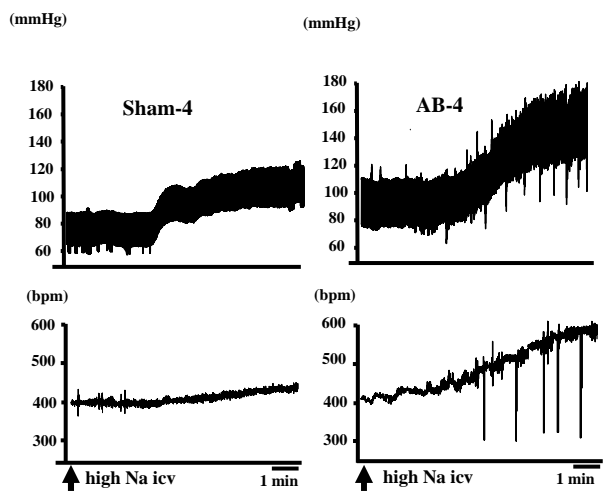
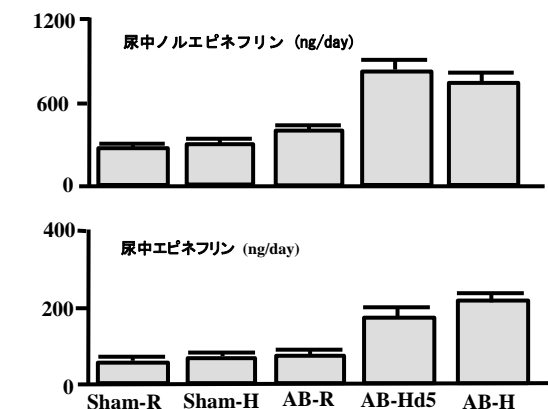
(2) この高食塩 + 圧負荷モデルで認めた交感神経活動亢進は、心機能低下が生じる前(食塩負荷開始 5 日目)でも生じたことから、心機能低下(心不全状態)によって生じた交感神経活動亢進ではないと考えられた。

Sham 群では食塩負荷でも上記変化は生じなかった。

(3) 高 Na 人工脳脊髄液を脳室内に投与したところ、通常食摂取にかかわらず、Sham 群および圧負荷群ともに交感神経活動、血圧、心拍数上昇を認めた。

しかし、その反応性は圧負荷群で有意に大であった。

図



* 以上の成績から、
圧負荷モデルでは、脳内への Na 取り込みと取り込まれた Na に対する交感神経活動、血圧、心拍数の反応性が亢進していることが示唆された。

(4) 上記脳内 Na 感受性亢進への上皮型 Na チャネルに関与を検討するため、特異的遮断薬である benzamil の脳室内投与を行ったところ、高食塩負荷で生じる交感神経活動亢進とそれに続く心機能低下が有意に抑制された。

(5) 脳内 ENaC 活性化へに Rho-kinase 系の関与を検討するため、圧負荷群での脳内 Rho-kinase 活性を評価したところ、Rho-kinase の標的蛋白のひとつである moesin のリン酸化の増強を認めた。また、Rho-kinase の特異的阻害剤である Y-27632 を脳室内持続投与することで、高食塩負荷で生じる交感神経活動亢進とそれに続く心機能低下が有意に抑制されることを確認した。

* 以上の成績から、
圧負荷モデルでは、脳内 Rho-kinase 系→ENaC 活性化を介して、食塩感受性を獲得し、食塩負荷によって過剰な交感神経活性化とそれに続く心機能低下をきたすことが強く示唆された。

<今後の展望>

本研究で明らかとなった圧負荷モデルで獲得される脳内 Na 感受性についてより詳細な機序の検討を行う。

脳内 ENaC の活性化機構として、今回明らかにした Rho-kinase 系以外にレニンアンジオテンシン系の関与やアルドステロン (受容体) 活性の関与の検討を行い、どのような薬剤に高血圧性心臓病のような圧負荷モデルにおける心不全発症抑制効果が期待できるかを検討する。

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)

Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K. Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload.
Circulation Research. 有 2009;104:1004-1011

[学会発表] (計 5 件)

1, Ito K et al.
High-salt intake superimposed on left ventricular hypertrophy activates brain ENaC and leads to sympathetic hyperactivation and ventricular dysfunction.
American Heart Association (AHA) 2008 Scientific Session. 2008/11/10
ニューオーリンズ市 (アメリカ)

2, Ito K et al.
Blockade of brain ENaC attenuated high salt induced cardiac dysfunction of hypertrophied heart via the attenuation of sympathetic activation.
International Society of Hypertension (ISH) 2008. 2008/6/17
ベルリン市 (ドイツ)

3, Ito K et al.
High salt intake deteriorates cardiac function of hypertrophied heart, Possibly via the excessive sympathetic drive.
Experimental Biology 2008. 2008/4/6
サンディエゴ市 (アメリカ)

4, Ito K et al.
Enhanced brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathetic hyperactivation and deterioration of cardiac function in mice with LVH.
第 73 回日本循環器学会総会・学術集会
2009/3/20
大阪市 (日本)

5, 伊藤浩司 ほか
圧負荷左室肥大モデルで高食塩負荷がもたらす左心機能低下に脳内 ENaC を介した Na 感受性亢進によって生じる交感神経活性化が関与する。
第 31 回日本高血圧学会総会 2008/10/11
札幌市 (日本)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

伊藤 浩司 (I T O K O J I)

九州大学・医学研究院・研究員

研究者番号：10452757

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：