

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：32645

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10694

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸症候群ラットモデルにおける高脂肪食付加の心・血管機能への影響

研究課題名(英文) Influence of cardiovascular function on intermittent hypoxia in rat fed high-fat diet

研究代表者

前田 秀将 (Hideyuki, Maeda)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：60407963

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：高脂肪食を付加した間歇的低酸素ラットモデルにおいて間歇的低酸素曝露をすると4-5日目をピークに心筋の過収縮がおきることが分かった。心筋過収縮の原因は血液粘度の増加によるもので、粘性の高い血液を体の隅々まで送るために、心臓が強く収縮し、心筋の過収縮が起こることが分かった。そのため、HO-1は生物学的防御反応として放出される。HO-1は血管拡張作用があり、過収縮を抑制する。このことから、HFD付加後のIH曝露は一過性の過収縮を引き起こし、その生物学的反応としてHO-1を放出する。そして血管が拡張し、左室駆出率が正常に戻ったと結論付ける。

研究成果の学術的意義や社会的意義

睡眠時無呼吸症候群には様々な疾患が合併する。とくに脂質代謝異常症との関連は議論がある。睡眠時無呼吸症候群に脂質代謝異常症が合併した時には心血管疾患の危険性が増すとされている。そこで動物モデルを作成しその病態生理について検討し、心機能において過収縮という異常が出現することがわかった。また、適応反応としてヘムオキシゲナーゼ1の放出によって見かけ上、心機能が元に戻ることが分かった。しかしこれでは血液の粘稠度は戻っていない。一見心機能が正常に見えても心臓に負担をかけている場合もあり、今後の心不全の解明の一助となった研究であった。

研究成果の概要(英文)：Intermittent hypoxic exposure in a rat model of intermittent hypoxia loaded with a high-fat diet was found to cause peak myocardial hypercontraction on days 4-5. It was found that the cause of myocardial hypercontraction was an increase in blood viscosity, and the heart contracted strongly, sending highly viscous blood to every corner of the body, causing myocardial hypercontraction. Therefore, HO-1 is released as a biological defense reaction. HO-1 has a vasodilatory effect and suppresses hypercontraction. Therefore, IH exposure after HFD addition causes transient hypercontraction and releases HO-1 as a biological reaction. He then concludes that the blood vessels have dilated and the left ventricular ejection fraction has returned to normal.

研究分野：法医学分野

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 間歇的低酸素 高脂肪食 左室駆出率 心エコー ラット ヘムオキシゲナーゼ
1 心機能

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

睡眠時無呼吸症候群(SAS)に関連した突然死事例を法医学解剖することもあり、SAS患者の突然死のメカニズムは重要な研究課題である。SASの患者では、睡眠時の低酸素発作が、心筋梗塞、心不全による心臓突然死を誘発するといわれている。また、高脂肪食による肥満は心血管に脂肪を蓄積し、代謝を変化させ、心機能に影響を与える。肥満と脂質異常はSAS発病のもとにあり、突然死のリスクを上昇させる。この病態の背景には間欠的低酸素(IH)による血液濃縮、血液粘調度の増加、中枢神経の変調機構を介する異常、高脂肪食による赤血球変形能異常、また、それらに対する生体反応が関与していることが言われているが、いまだに解明されていない。実績のある各専門家の協力を得てSASに関連した突然死の病態を解明することで先制医療の基盤構築を目指す。

2. 研究の目的

高脂肪食付加後のIH曝露が及ぼす心機能に及ぼす影響をラット動物モデルを用いて検証することである。次の二つの点について病態生理を解明することを目的とする。

- (1) 高脂肪食付加によるIH曝露で心過収縮になる原因は何か？
- (2) なぜピークを過ぎると心過収縮が解除されるのか？

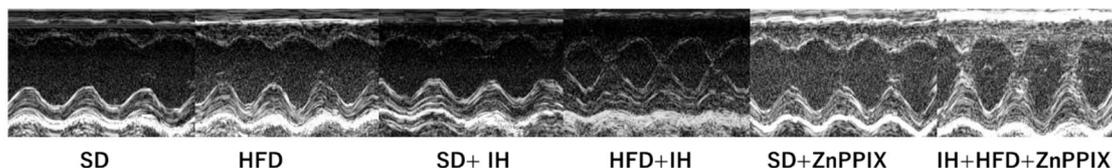
3. 研究の方法

5週齢のSDラットを2群に分け、それぞれに、標準食(SD; N2 free extract 55.3% protein 23.1% fat 5.1%)と高脂肪食(HFD; N2 extract 25.3% protein 23.0% fat 35%)の食餌を与え、さらに2週後に間欠的低酸素曝露ありなしの群に分け、計4群を作成した。標準食のみのものをSD群、高脂肪食付加のものをHFD群、通常食で間欠的低酸素に曝露されたものをIH群、高脂肪食を与え間欠的低酸素に曝露したものをHFD+IH群とした。さらに血管拡張作用のあるHemoxygenase-1(HO-1)のinhibitorであるZnPPiXをSD群とHFD+IH群に投与した2群を追加作成した。ラットは1時間に20サイクルで4%から21%の酸素濃度に1日8時間曝露させた。これらの各群の心エコー評価および臓器重量変化、血液生化学検査を比較評価した。また、血流状態を見るためにMC-FANを用いて血流を評価した。

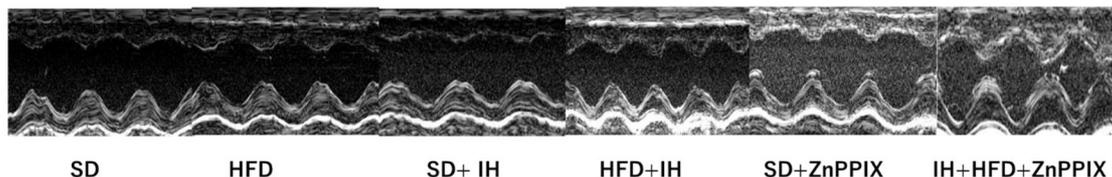
4. 研究成果

心エコーで4日目をピークにfractional shortening(FS)の過度の上昇がHFD+IH群とHFD+IH+ZnPPiX群で観察された(下図)。この現象は血管内からHO-1が放出され、血管を拡張することで正常化していると考えられた。またHO-1のinhibitorを用いることでこのピークが持続することを確認した。血流においてはIH曝露2週目においてHFD+IH群およびHFD+IH+ZnPPiX群において血流速度の停滞がみられた。このことより心過収縮の原因は血流停滞によるものか原因でHO-1の放出により、血管が拡張し、順応していると考察された。

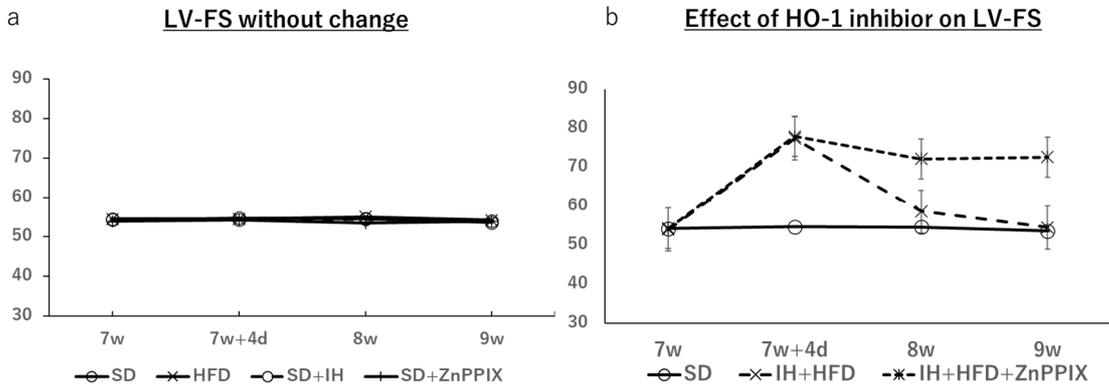
a M mode echocardiograms at 4 days of IH



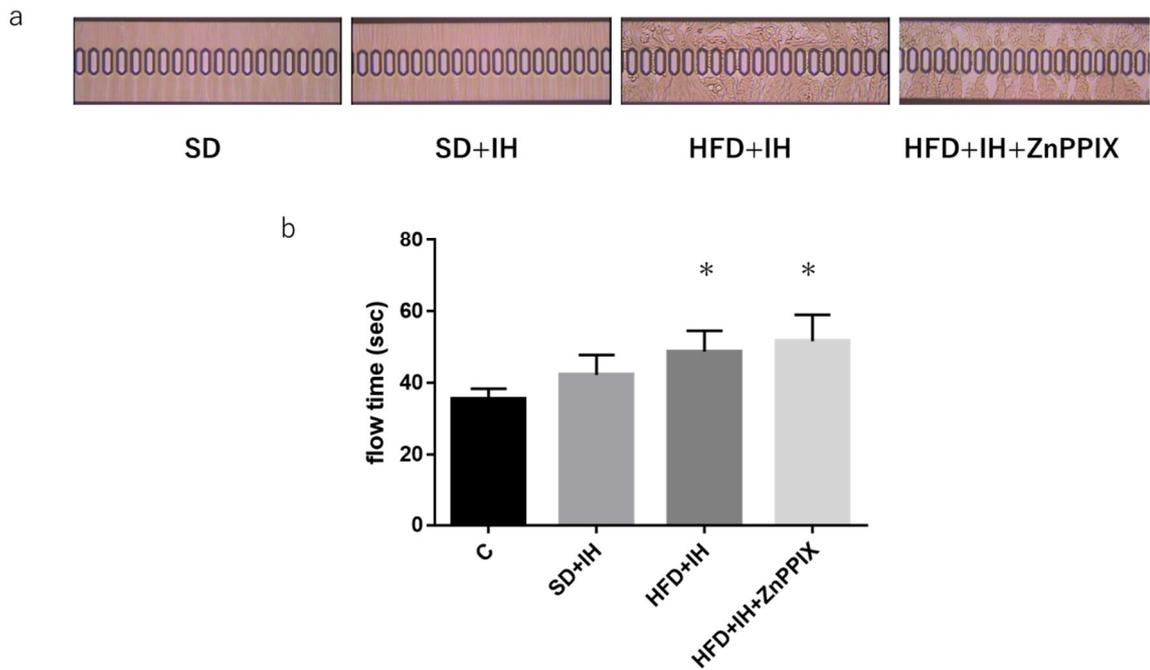
b Echocardiograms at 2 weeks of IH



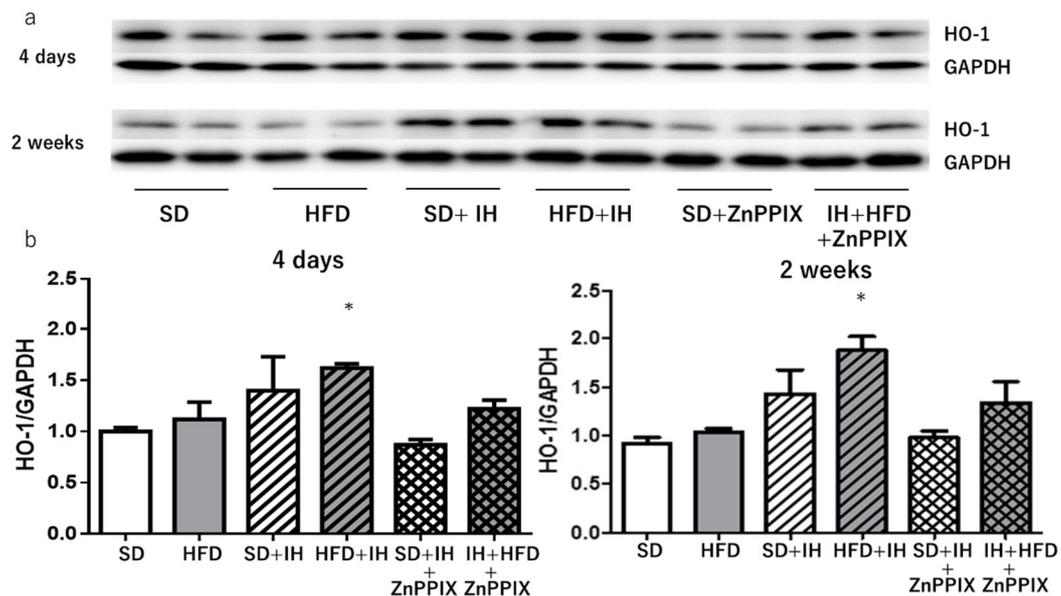
心エコー(Mモード)。aは間欠的低酸素4日目。bは2週間目。4日目ではHFD+IH群とHFD+IH+ZnPPiX群で過収縮が起きているのがわかるが、2週間目ではHFD+IH+ZnPPiX群においてのみ起きていることがわかる。



左室内径短絡率の経時的経過を示す。4日目ではHFD+IH群とHFD+IH+ZnPPIX群で過収縮が起きているのがわかるが、2週間目ではHFD+IH+ZnPPIX群においてのみ起きていることがわかる。



間歇的低酸素曝露2週目の血液粘稠度を示す。血液粘稠度はHFD+IH群とHFD+IH+ZnPPIX群で停滞しているにもかかわらず、HFD+IH群では過収縮は起きていない。



HFD+IH群でHO-1の有意な増加が見られている。またZnPPIXがHO-1の放出を抑えているのがわかる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Kuma Yo-ichiro, Hosomichi Jun, Maeda Hideyuki, Oishi Shuji, Usumi-Fujita Risa, Shimizu Yasuhiro, Kaneko Sawa, Suzuki Jun-ichi, Yoshida Ken-ichi, Ono Takashi	4. 巻 online
2. 論文標題 Intermittent hypoxia induces turbinate mucosal hypertrophy via upregulating the gene expression related to inflammation and EMT in rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Sleep and Breathing	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11325-020-02162-6	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Haixin Hong, Jun Hosomichi, Hideyuki Maeda, Kochakorn Lekvijittada, Shuji Oishi, Yuji Ishida, Risa Usumi-Fujita1, Sawa Kaneko1, Jun-ichi Suzuki, Ken-ichi Yoshida, Takashi Ono	4. 巻 43
2. 論文標題 Intermittent hypoxia retards mandibular growth and alters RANKL expression in adolescent and juvenile rats	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 European Journal of Orthodontics	6. 最初と最後の頁 94-103
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1093/ejo/cjaa020	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件/うち国際学会 3件）

1. 発表者名 前田秀将 蓮見昭洋 吉田謙一
2. 発表標題 高脂肪食負荷した間歇的低酸素ラットモデルにおける心機能及び血流変化の検討
3. 学会等名 第104次日本法医学会学術全国集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kitanon Angkanawaraphan, Jun Hosomichi, Hideyuki Maeda, Chidsanu Changsiripun, Hong Haixin, Takashi Ono.
2. 発表標題 Effects of intermittent hypoxia on learning and memory functions in infant rats.
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kochakorn Lekvijittada, Jun Hosomichi, Hideyuki Maeda, Haixin Hong, Chidsanu Changsiripun, Yo-ichiro Kuma, Shuji Oishi, Jun-ichi Suzuki, Ken-ichi Yoshida, Takashi Ono.
2. 発表標題 Intermittent Hypoxia Inhibits Mandibular Cartilage Growth by Reducing TGF- and SOX9 Expression Levels in Infant Rats.
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Haixin Hong, Jun Hosomichi, Hideyuki Maeda, Shuji Oishi, Yuji Ishida, Risa Usumi-Fujita, Sawa Kaneko, Ken-ichi Yoshida, Takashi Ono.
2. 発表標題 Intermittent hypoxia reduces RANKL expression in impaired mandibular growth through the 2-adrenergic receptor in adolescent rats.
3. 学会等名 The 9th International Orthodontic Congress. (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 前田秀将 蓮見昭洋 吉田謙一
2. 発表標題 睡眠時無呼吸症候群ラットモデルにおいての高脂肪食付加による心機能及び血流変化の検討
3. 学会等名 第88回日本法医学会学術関東地方集会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

現在英文論文投稿準備中である。

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	細道 純 (Jun Hosomiti) (00420258)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師 (12602)	
研究分担者	小野 卓史 (Takashi Ono) (30221857)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授 (12602)	
研究分担者	吉田 謙一 (Ken-ichi Yoshida) (40166947)	東京医科大学・医学部・兼任教授 (32645)	
研究分担者	下澤 達雄 (Tatsuo Shimozawa) (90231365)	国際医療福祉大学・医学部・主任教授 (32206)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関