

機関番号： 13201  
 研究種目： 基盤研究 (C)  
 研究期間： 2008 ～ 2010  
 課題番号： 20590817  
 研究課題名 (和文) 心不全の自律神経機能の概日リズム異常と中枢性 CO<sub>2</sub> 化学反射感受性に関する研究  
 研究課題名 (英文) Study on circadian changes in autonomic function in heart failure and central hypercapnic chemosensitivity  
 研究代表者  
 井上 博 (INOUE HIROSHI)  
 富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授  
 研究者番号： 60151619

## 研究成果の概要 (和文)：

ラット心不全モデルにおいて、自律神経活動の概日リズムを評価するため、腹部大動脈に挿入した超小型血圧テレメーターから送信された動脈圧波形を A/D 変換し、24～48 時間連続的に自由行動下で記録した。心拍および血圧のスペクトル解析の結果、交感神経活動を反映する拡張期血圧の低周波成分は、ラットの覚醒早期に一過性に亢進し、早朝のモーニングサージを認めた。二酸化炭素の間歇的負荷により中枢性化学反射感受性の日内変動を評価したところ、早朝の一過性交感神経機能の賦活は、中枢性化学反射感受性と関連していた。

## 研究成果の概要 (英文)：

This study was designed to determine abnormal circadian variations in autonomic function in rats with heart failure. We developed an experimental system that enables continuous 24-48 hour sampling of blood pressure and heart rate in conscious, unrestrained rats. Low frequency components of diastolic blood pressure variability, an index of sympathetic tone, were higher during the awakening period than during the sleeping period. The enhanced sympathetic tone during the awakening period was related to an augmentation of central chemosensitivity evaluated by hourly intermittent hypercapnic conditions.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	2,000,000	600,000	2,600,000
2009年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2010年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：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

キーワード：心不全、交感神経活動、概日リズム

## 1. 研究開始当初の背景

慢性心不全患者では睡眠時に呼吸障害をきたすことが以前より知られており、その多くは中枢性睡眠時無呼吸である。一般に呼吸調節系は血中の炭酸ガス分圧(PaCO<sub>2</sub>)などの化学刺激を介するネガティブフィードバック

システムを構成しており、覚醒中はこれに高位中枢からの制御が加わるが、睡眠中はもっぱら化学刺激により換気が制御されている。われわれの慢性心不全患者の検討では、夜間の平均脱酸素化と日中の動脈血中 CO<sub>2</sub> 分圧の間には有意な負の相関を認め、日中の

動脈血中 CO<sub>2</sub> 分圧が低い症例では夜間に高度な脱酸素化が生じやすく重症例が多かった(Am Heart J 2004;148:964-970, J Card Fail 2004;10:236-243)。このことは睡眠時呼吸障害の発生機序として中枢性二酸化炭素化学反射感受性の亢進が背景にあり、換気亢進を生じさせ日中の動脈血中 CO<sub>2</sub> 分圧の低下をもたらしていることを示唆している。すなわち心不全における交感神経活動の亢進が化学反射を亢進させ、これがさらに交感神経活動の亢進を招く悪循環を形成していると考えられる。

一方重症心不全では突然死が多く、特に早朝に発症することが多い。その要因の1つに自律神経機能異常の関与が示唆されているが、睡眠呼吸障害の合併は交感神経機能をさらに賦活させ覚醒時の一過性の交感神経機能亢進(morning surge)の一因となっている可能性がある。したがって心不全の交感神経活動の評価には日内リズムの検討が必要であり、自律神経機能の日内リズム異常を検討することにより心不全患者の突然死の詳細な機序の解明ができると期待される。

## 2. 研究の目的

本研究ではラット心不全モデルを用い無拘束状態の自由行動下で、血圧、呼吸および心拍数を評価し(1)睡眠を含めた昼夜にわたる長時間の観察を行い心不全の自律神経機能の日内リズム異常を検討する。(2)さらに中枢性無呼吸症候群の原因である二酸化炭素化学反射感受性の亢進と交感神経活動の日内リズム異常との関連について検討する。(3)心不全にみられる日内リズムの異常が、薬物により是正可能かどうか検討する。

## 3. 研究の方法

(1)心筋梗塞ラットの心不全モデルにおける概日、睡眠および呼吸・循環リズムの評価解析と中枢性化学反射感受性の評価:

ラットを用いて左冠動脈結紮による心筋梗塞の心不全モデルを作成し、腹部大動脈に超小型血圧テレメーターを挿入し、覚醒・無拘束状態のラットから送信された動脈圧波形をA/D変換後、1000Hz サンプリングでコンピュータに24~48時間連続記録した(図1)。血圧テレメーターにより得られた血圧波形より24時間の一拍一拍のR-R間隔から心拍変動をスペクトル解析し、心拍変動の高周波成分(0.8-3Hz)を迷走神経活動の評価に用いた。また拡張期血圧のスペクトル解析から得られる低周波成分(0.15-0.79Hz)を交感神経活動の指標とし、自律神経機能の日内変動を解析した。心拍・血圧のモニタリング中は赤外線ビームセンサー式自発運動量測定装置を用い、ラットの行動量を同時に測定した。心不全ラットにおける自律神経活動の日内変動を、Sham手術を施行した対照ラッ

ト群と比較検討し、心不全における自律神経活動の日内リズムの異常を解析した。

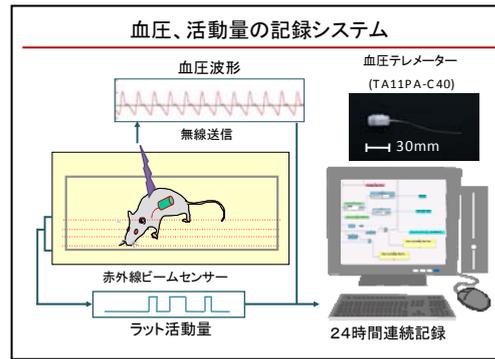


図1. 自律神経機能の長時間解析システム

(2)二酸化炭素化学反射感受性と交感神経機能の賦活の関連:

二酸化炭素化学反射感受性と交感神経機能亢進との関連を検討するため、心不全ラットのケージ(約10L)内に1時間毎に2分間13%二酸化炭素を負荷し中枢性二酸化炭素化学反射感受性を評価した。また化学反射感受性におけるレニン-アンジオテンシン系の役割を検討する目的でアンジオテンシンII受容体拮抗薬の効果を検討した。

(3)心不全ラットにおける自律神経の日内リズム異常に対する薬物の検討:

現在心不全治療薬として使用され、臨床的に突然死の予防効果を有するアミオダロンの効果を検討した。

## 4. 研究成果

(1)心不全ラットに対して、12時間ごとの明暗環境(7-19時,明;19-7時,暗)に順応させ、われわれが独自に完成させた長時間データ収集・解析システムを用いて、血圧、心拍数、呼吸数、活動量および自律神経活動の日内リズム評価をおこなった。

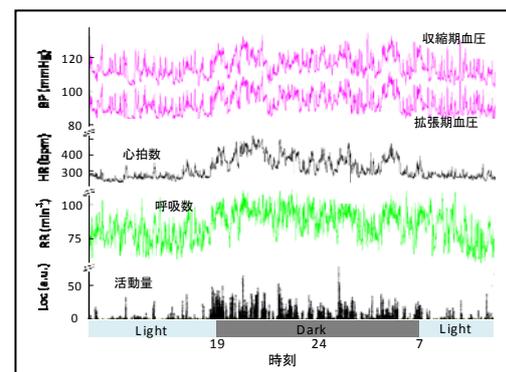


図2. 心不全ラットの血圧・心拍数・呼吸数・活動量の日内変動

血圧、心拍数、呼吸数、活動量(図2)はラットの夜間活動期に上昇しており夜行性

動物の日内リズムを観察できた。心不全ラット(n=16)とSham手術ラット(n=7)をまとめると(図3)、心拍数、活動量はラット活動期の夜間に高かった。またSham群に比べ心不全ラットで平均血圧は低く、呼吸数が多かった。

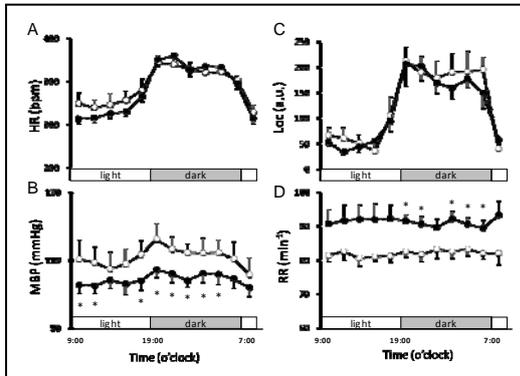


図3. 心不全ラット(●)とShamラット(○)における心拍数(A)、平均血圧(B)、活動量(C)、呼吸数(D)の日内変動の比較

さらに各群における自律神経機能の日内変動をみたところ、覚醒期時間帯(16-20時)における急峻な交感神経機能(LFdp)の一過性亢進と迷走神経活動(HFhr)の低下が観察され(図4)、心不全ラットにおいて早朝覚醒時に一過性交感神経の賦活(交感神経活動サージ)をとらえることができた。

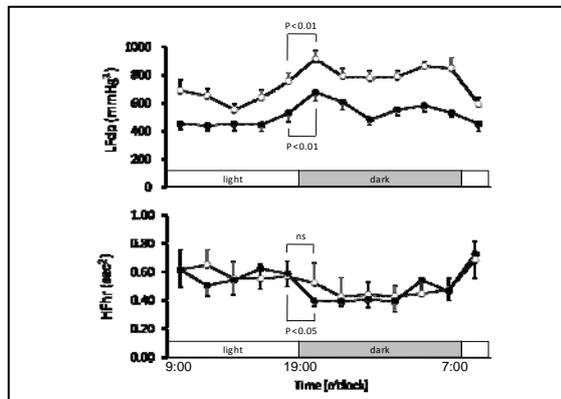


図4. 心不全ラット(●)とShamラット(○)における交感神経機能(LFdp)と迷走神経機能(HFhr)の日内変動の比較

## (2) 二酸化炭素化学反射感受性と交感神経機能賦活

心不全ラット(n=7)に二酸化炭素を1時間毎に負荷し、負荷中の心拍・血圧反応をスペクトル解析により抽出し交感神経機能(LFdp)を評価すると、二酸化炭素負荷に対するゲインが入眠期  $0.68 \pm 0.44$  (SD) に対し、覚醒期  $1.38 \pm 0.81$  (SD) と増大していた。この反応は、アンジオテンシンII受容体拮抗薬(テ

ルミサルタン 1mg/kg/day)の経口投与により抑制されたことから(図5)、レニン-アンジオテンシン系が二酸化炭素の感受性に関与しており、アンジオテンシンII拮抗薬が心不全の化学反射感受性の亢進を是正する可能性があることを示唆した。さらに別のグループの心不全ラット(n=5)において脳定位固定装置(NARISHIGE SR-6R)を用い第三脳室内にアンジオテンシンIIを微量投与(100nl/min)したところ、二酸化炭素化学感受性が21%有意に増加したことから、中枢レベルにおいてアンジオテンシン系が化学反射感受性調節に関与している可能性が示唆された。

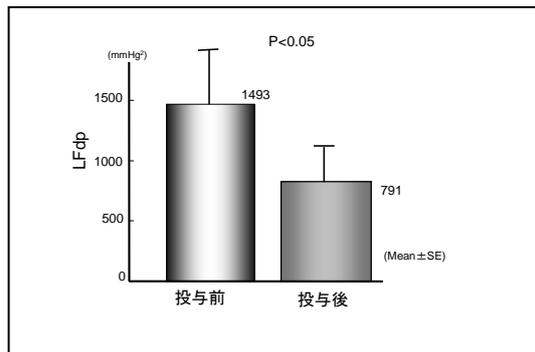


図5. テルミサルタン投与前後の二酸化炭素負荷時覚醒時LF成分の変化

## (3) 心不全の突然死予防効果を持つアミオダロンの効果:

心不全ラット(n=8)にアミオダロン(50mg/kg/day)を3週間経口投与し、投与前後で交感神経機能(LFdp)の日内リズムを評価したところ、アミオダロン投与により早朝の交感神経機能の賦活が抑制されることがわかった(図6)。

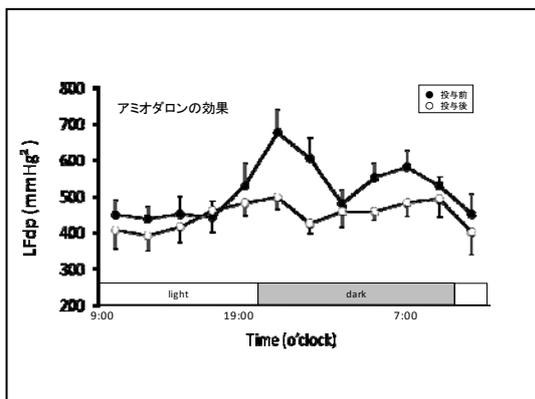


図6. アミオダロン投与前後の交感神経機能の日内変動: 投与前(○)、投与後(●)

以上のことから、心不全ラットには自律神経機能の日内リズム異常があり、アミオダロ

ン投与により是正できる可能性が見出された。本研究の成果は、学術会議等で発表し、科学雑誌に掲載した。今後、心不全における中枢性二酸化炭素化学反射感受性がどのように神経体液性因子の賦活に関与するか解明し、適切な治療介入方法を探索する必要があると思われた。

#### 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6件)

1) Sobajima M, Nozawa T, Nakadate T, Shida T, Ohori T, Suzuki T, Matsuki A, Hirai T, Inoue H. Transient hypercapnic stress causes exaggerated and prolonged elevation of cardiac and renal interstitial norepinephrine levels in conscious hypertensive rats. *Am J Physiol (Heart Circ)*, March 18, 2011 (in press). 査読あり.

2) Ohori T, Hirai T, Joho S, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H, Inoue H. Circadian changes in autonomic function in conscious rats with heart failure: Effects of amiodarone on sympathetic surge. *Auton Neurosci*. 159:20-25, 2011. 査読あり.

3) Oda Y, Joho S, Harada D, Hirai T, Asanoi H, Inoue H. Renal insufficiency coexisting with heart failure is related to elevated sympathetic nerve activity. *Auton Neurosci*. 155:104-108, 2010. 査読あり.

4) Joho S, Oda Y, Hirai T, Inoue H. Impact of sleeping position on central sleep apnea/Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep Med*. 11:143-148, 2010. 査読あり.

5) Matsuki A, Nozawa T, Igarashi N, Sobajima M, Ohori T, Suzuki T, Fujii N, Igawa A, Inoue H. Fluvastatin attenuates diabetes-induced cardiac sympathetic neuropathy in association with a decrease in oxidative stress. *Circ J*. 74:468-75, 2010. 査読あり.

6) Suzuki T, Nozawa T, Sobajima M, Igarashi N, Matsuki A, Fujii N, Inoue H. Atorvastatin-induced changes in plasma coenzyme q10 and brain natriuretic peptide in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. 49:423-33, 2008. 査読あり.

[学会発表] (計8件)

1) Oda Y, Joho S, Ushijima R, Harada D, Hirai T, Inoue H. Periodic breathing

during asleep and exercise in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Sessions. 2011, 11, 15, Chicago.

2) Ohori T, Hirai T, Joho S, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H, Inoue H. Effects of bisoprolol on sympathetic morning surge in rats with chronic heart failure. 第14回日本心不全学会. 2010, 10, 8, 東京.

3) Joho S, Harada D, Oda Y, Hirai T, Inoue H. Which parameters of sleep study were related to heart failure severity, ventilatory inefficiency or sympathetic overactivation in heart failure patients with moderate to severe central sleep apnea? European Society of Cardiology Congress. 2010, 8, 29, Stockholm.

4) Joho S, Harada D, Oda Y, Hirai T, Asanoi H, Inoue H: Relative deficiency of endogenous erythropoietin and increased muscle sympathetic nerve activity in patients with cardio-renal anemia syndrome. American College of Cardiology Annual Scientific Session. 2010, 3, 14-16, Atlanta.

5) 城宝秀司, 織田慶孝, 原田大輔, 平井忠和, 井上博: 中枢性無呼吸を有する心不全患者に対するポジションセラピーの可能性. 第57回日本心臓病学会, 2009, 9, 18-20, 札幌.

6) Ohori T, Hirai T, Joho S, Kameyama T, Nozawa T, Asanoi H, Inoue H: Amiodarone has an influence on hypercapnic chemosensitivity in rats with chronic heart failure. 第13回日本心不全学会, 2009, 10, 31, 福岡.

7) Joho S, Oda Y, Harada D, Hirai T, Inoue H: Renal insufficiency exaggerates muscle sympathetic nerve activity in patients with heart failure. American Heart Association Scientific Sessions. 2009, 11, 18, Orlando.

8) Oda Y, Joho S, Hirai T, Asanoi H, Inoue H: Sympathetic cardiorenal interaction becomes exaggerated when cardiac and renal functions are both deteriorated. American Heart Association Scientific Sessions. 2008, 11, 10, New Orleans.

[図書] (計5件)

1) 井上博: 神経調節性失神の診断・治療ガイドライン, Annual Review 2010 循環器, 中外医学社, 291-297, 2010.

2) 城宝秀司, 井上博: 貧血をなおす。「重症心不全の予防と治療」, 中外医学社, 353-359, 2009.

3) 平井忠和: 心不全と睡眠時無呼吸症候群.

麻野井英次編, 睡眠時無呼吸症候群, メジカルビュー社, 152-158, 2008.

4) 城宝秀司: 精神活動・認知能力. 麻野井英次編, 睡眠時無呼吸症候群, メジカルビュー社 200-206, 2008.

5) 坂本有, 井上博: 原因疾患からみた心不全のアプローチ—不整脈. 北風政史編, 心不全治療 Skill Up マニュアル, 羊土社, 198-208, 2008.

[その他]

ホームページ: <http://kenkyu2.u-toyama.ac.jp/index.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

井上 博 (INOUE HIROSHI)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・教授

研究者番号: 60151619

### (2) 研究分担者

平井 忠和 (HIRAI TADAKAZU)

富山大学・大学院医学薬学研究部 (医学)・助教

研究者番号: 10303215

### (3) 研究分担者

城宝 秀司 (JOHO SHUJI)

富山大学・大学病院・助教

研究者番号: 90334721