

令和 4 年 6 月 3 日現在

機関番号：17601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K22930

研究課題名（和文）血圧変動性増大の治療戦略構築のための動物モデル研究

研究課題名（英文）Experimental study for blood pressure variability

研究代表者

姜丹鳳（Jiang, Danfeng）

宮崎大学・フロンティア科学総合研究センター・研究員

研究者番号：40878964

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：血圧変動性増大は、心血管疾患の危険因子であり、腎疾患や認知症との関連も指摘されている。本研究では、代表者が開発した血圧変動性増大モデル・ノルアドレナリンおよびアンジオテンシンII持続投与ラットの変動性増大の病態生理学的解析と治療手段探索を試みた。その結果、これらの動物モデルにおいて、血圧変動性増大は、弓部大動脈中膜の肥厚、および圧受容器感度の低下と密接に関連する、さらに、長時間作用型Ca拮抗薬は、中膜肥厚を抑制し、圧受容器感度を保持し、血圧変動性増大を抑制することを見出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

血圧変動が増大すると、心血管疾患、腎疾患や認知症のリスクが上昇する。しかし、血圧変動性を小さくする治療が、疾患リスクを低下させるかは明らかでなく、有効な治療方法も明確ではない。本研究代表者らの実験系では、ヒトを対象とした介入研究と異なり、環境因子が均一化・単純化されており、変動性増大のメカニズム・病態解析、および実験的治療を、容易に行うことが出来る。今回得られた成果をもとに、本研究を展開することにより、血圧変動性の病態解析と治療手段探索についての新たな知見が得られ、上記疾患群の予防や進展抑制につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Augmented blood pressure (BP) variability is associated with cardiovascular, renal disease and dementia. In this study, we analyzed the mechanism and explored therapeutic methods for increased BP variability using rats continuously infused with noradrenaline or angiotensin II. In these rat models, augmented BP variability was closely associated with medial thickening of the aortic arch and decreased baroreceptor reflex sensitivity, while a long-acting Ca channel blocker suppressed medial thickening and preserved baroreceptor reflex sensitivity.

研究分野：器官システム内科学およびその関連分野

キーワード：血圧変動性 実験的治療 動物モデル

1. 研究開始当初の背景

血圧変動性(血圧値の動揺)の増大が、脳血管疾患や心臓病等の心血管疾患、腎臓病、認知症の発症進展と関連すると報告されている。臨床的には、血圧変動性の種類として、一拍毎の変動から受診間(数日~数ヶ月)の変動まで、様々な時間軸の変動性がある。しかし、時間軸の長短に関係なく、変動性増大と心血管疾患リスク上昇の関連が報告されており、変動性増大の基盤となる共通のメカニズム・病態の存在を示唆している。それらを明確にして、治療介入することが、上記疾患の予防や進展抑制につながる可能性がある。しかし現在、クリニカルクエスチョン「血圧変動性増大は、治療介入すべき病態か、または、単なるリスクマーカーか」への回答は得られておらず、治療介入手段も明確でない。さらに、これらの課題を解決するための動物モデル実験系に乏しい。

2. 研究の目的

本研究代表者は、既に、ノルアドレナリン(NA)またはアンジオテンシン II(Ang II)を、ラットに持続投与することにより、血圧変動性増大のモデルが作成可能であることを報告している。変動性増大作用は、それぞれ 1 と AT1 受容体を介していることが判明した。本研究では、変動性増大の病態解析を目的として、両モデルの圧受容器機能変化、弓部大動脈や頸動脈洞の血管壁厚の計測、コラーゲンやエラスチンの発現定量を試みた。

3. 研究の方法

本研究代表者らが開発した血圧変動性増大モデル・アドレナリン(NA)およびアンジオテンシン II(Ang II)持続投与ラットを用いた。14日間のNA、Ang II持続皮下投与群、NA+アゼルニジピン(AzI)経口投与群、Ang II+AzI経口投与群と対照群の5群を作成した。14日後に、対象ラットの弓部大動脈や頸動脈洞の血管壁厚の計測、コラーゲンやエラスチンの発現定量により、血管硬度の定量を試みた。一方で、24時間血圧連続モニタリングのデータを利用して、sequence解析により圧受容器感度の定量を試みた。そして、大血管硬度上昇、伸展受容体としての圧受容器感度、血圧変動性増大の相互の関連を解析した。

4. 研究成果

NAおよびAng II持続投与モデルを用いて、無麻酔無拘束下における血圧データの連続サンプリングに、技術的改良を加えることにより、多角的解析が可能な方法論を確立した(2022年度に発表予定)。また、NAおよびAng II投与ラットの血圧変動性増大は、弓部大動脈中膜の肥厚、および圧受容器感度の低下と密接に関連する、さらに、長時間

作用型 Ca 拮抗薬は、中膜肥厚を抑制し、圧受容器感度を保持し、血圧変動性増大を抑制することを見出した（2022 年度に発表予定）。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Kato J, Kawagoe Y, Jiang D, Ida T, Shimamoto S, Igarashi K, Kitamura K.	4. 巻 142
2. 論文標題 Plasma adrenomedullin level and year-by-year variability of body mass index in the general population	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Peptides	6. 最初と最後の頁 170567~170567
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.peptides.2021.170567	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 -

1. 著者名 Naoko Sakai, Hayao Ohno, Morikatsu Yoshida, Eri Iwamoto, Akito Kurogi, Danfeng Jiang, Takahiro Sato, Mikiya Miyazato, Masayasu Kojima, Johji Kato, Takanori Ida	4. 巻 559
2. 論文標題 Characterization of putative tachykinin peptides in Caenorhabditis elegans	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Biochem Biophys Res Commun	6. 最初と最後の頁 197~202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.bbrc.2021.04.063	査読の有無 無
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4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Danfeng Jiang, Yukiko Kawagoe, Yujiro Asada, Kazuo Kitamura, Johji Kato
2. 発表標題 AUGMENTED BLOOD PRESSURE VARIABILITY FOLLOWING CONTINUOUS INFUSION OF NORADRENALINE IN RATS
3. 学会等名 European Society of Hypertension (ESH) and International Society of Hypertension (ISH) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤丈司、川越由紀子、姜丹鳳、北村和雄
2. 発表標題 Association between body mass index (BMI) variability and plasma adrenomedullin (AM) in the general population
3. 学会等名 第24回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤丈司、川越由紀子、姜丹鳳、松崎美南、北村和雄
2. 発表標題 地域住民における血中ナトリウム利尿ペプチド濃度と高血圧発症
3. 学会等名 第43回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 加藤丈司、川越由紀子、姜丹鳳、松崎美南、井田隆徳、北村和雄
2. 発表標題 血中ナトリウム利尿ペプチド濃度と高血圧発症
3. 学会等名 第25回日本心血管内分泌代謝学会学術総会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------