

令和 6 年 4 月 17 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08032

研究課題名（和文）心不全における腎交感神経求心路の役割：「腎 脳 心」の臓器連携機序の解明

研究課題名（英文）Role of afferent renal nerve input in heart failure: elucidation of the mechanism of "kidney-brain-heart" interorgan communication

研究代表者

篠原 啓介 (Shinohara, Keisuke)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30784491

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）：高血圧性心不全モデルであるDahl食塩感受性ラットを用いて、腎神経求心路を選択的に除神経するafferent renal denervation(ARDN)により、交感神経出力と心不全の進行（肺重量の増加、左室収縮能の低下）が抑制されることを示した。心不全モデルにおける交感神経出力増加の機序として、視床下部室傍核におけるバソプレシン産生亢進が関与していることを示した。これらの研究成果により、腎神経求心路が視床下部室傍核のバソプレシン産生亢進を介して交感神経出力を増加させ、高血圧性心不全の病態進展に寄与することが示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

心臓病と腎臓病が互いに関連しあう「心腎連関」の機序はいまだ不明な点が多い。交感神経系は心臓や腎臓のコントロールを含む循環調節に重要であり、交感神経活動を最終的に規定するのは脳である。腎神経求心路の興奮は脳に入力し、交感神経制御に関連することが示唆されている。本研究により、腎神経求心路の心不全病態への寄与が明らかになり、さらに「腎 脳」の連携による交感神経出力の調節機序が明らかになった。これらの研究成果は心不全患者における腎デナベーション治療の有用性を示唆し、「腎 脳 心」の臓器連携機序に基づいた新たな心不全治療の開発につながることを期待される。

研究成果の概要（英文）：Using Dahl salt-sensitive rats, a model of hypertensive heart failure, we showed that afferent renal denervation (ARDN), which selectively denervates the renal afferent nerves, suppresses sympathetic outflow and the progression of heart failure. We demonstrated that increased vasopressin production in the hypothalamic paraventricular nucleus is involved in the mechanism of increased sympathetic output in this model of heart failure. These findings suggest that afferent renal nerve input increases sympathetic output via increased vasopressin production in the hypothalamic paraventricular nucleus and contributes to the pathophysiology of hypertensive heart failure.

研究分野：循環器疾患

キーワード：心不全 臓器連関 交感神経系 腎デナベーション 神経体液性調節 バソプレシン

1. 研究開始当初の背景

● 心腎連関と交感神経系

心臓病と腎臓病が互いに関連しあう「心腎連関」はよく知られているが、両臓器間の連携機序はいまだ不明な点が多い。心臓や腎臓のコントロールを含む循環調節には交感神経系が重要である。慢性的な交感神経活動の亢進は、心臓のリモデリング(心肥大や左室収縮能・拡張能の低下)や腎臓からのレニン分泌増加を介したレニン・アンジオテンシン系の亢進などを引き起こし、心不全の病態を進展させる。

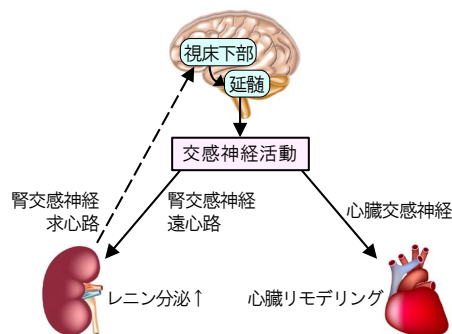


図1. 「腎→脳→心」の臓器連携

● 「腎→脳」を連携する腎神経求心路

交感神経系の調節において中心的な役割を果たすのは脳である。脳は末梢からの様々な入力を受け、その情報を脳内で統合・調節し交感神経活動を規定している。腎臓交感神経は遠心路と求心路から成り、脳から出力された交感神経活動は腎神経遠心路を介して腎臓に伝わる。一方、腎臓には感覚神経終末が存在し、感覚神経の神経活動は腎神経求心路を介して脳に入力される(図1)。実験動物を用いた基礎研究では、腎神経求心路の急性刺激により、脳から末梢へ出力される交感神経活動が増加することが示唆されているが、心不全における腎神経求心路の役割は不明である。

● 交感神経系調節の脳内機序

腎神経求心路からの神経活動は、視床下部の室傍核に入力される。室傍核の神経興奮は延髄の頭側腹外側野に伝わり、同部位の神経興奮によって最終的に交感神経活動が規定される(図1)。また、脳内にも固有のレニン・アンジオテンシン系が存在し、我々は視床下部室傍核を含む交感神経系調節に重要な神経核におけるレニン・アンジオテンシン系の亢進が交感神経活性化を引き起こすことを示してきた。したがって、腎神経求心路からの入力を受けて交感神経活動を制御する脳内機序として、視床下部室傍核や延髄頭側腹外側野の神経興奮ならびに同部位のレニン・アンジオテンシン系が関与する可能性がある。

2. 研究の目的

腎障害を伴う心不全モデル動物において、以下を明らかにする。

- 1) 腎交感神経求心路の選択的除神経により、全身の交感神経活動が低下し心不全が改善するか(=腎交感神経求心路の心不全病態への寄与)
- 2) 腎交感神経求心路を介した脳への入力が、どのように脳からの交感神経出力につながるか(=「腎→脳→心」の連携における脳内機序)

3. 研究の方法

①腎神経求心路の心不全病態への寄与の検証

Dahl 食塩感受性ラットは、腎障害を伴う高血圧性心疾患による心不全モデルとして広く用いられている。Dahl 食塩感受性ラットに高食塩負荷を行い、血圧上昇や心肥大を来している時期に、腎神経除神経を行った(図2)。腎神経除神経は、腎神経遠心路・求心路ともに除神経する total renal denervation (TRDN)、腎神経求心路を選択的に除神経する afferent renal denervation (ARDN)のいずれかを行った。対照として sham 手術(SHAM)を行った。

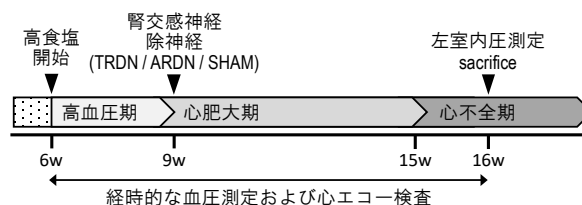


図2. Dahl 食塩感受性ラットを用いたプロトコル

血圧、心機能(心エコー)を経時的に評価し、左室収縮能が低下する心不全期に組織・血液検体をを用いて心不全と交感神経系の評価を行った。

②「腎→脳→心」の連携に関わる交感神経系の脳内制御機構の解明

1) 交感神経系調節を担う神経核における神経興奮とレニン・アンジオテンシン系活性

腎交感神経求心路からの入力を受ける視床下部の室傍核(PVN)と、PVNの神経興奮を受け最終的に交感神経活動を規定する延髄の頭側腹外側野(RVLM)が、交感神経系の脳内制御機構として重要と考えられる。同部位のレニン・アンジオテンシン系の活性化は、神経の興奮性を高め交感神経出力を増加させる。よって、上記①のプロトコルで得られた脳組織を用いて、PVNとRVLMにおける神経興奮とレニン・アンジオテンシン系の活性を評価した。

2) PVNにおけるバソプレシン産生の寄与

1)で示した脳内レニン・アンジオテンシン系と別の機序として、PVNにおけるバソプレシン産生が心不全における交感神経出力増加に寄与するかを検証した。バソプレシン産生ニューロンと神経興奮マーカーであるc-Fosとの二重免疫染色を行い、PVNのバソプレシン産生を評価した。また、バソプレシンの代替マーカーであるコペプチンの血中濃度を測定した。

4. 研究成果

2021年度には、腎交感神経求心路の心不全病態への寄与を検証した。腎障害を伴う高血圧性心疾患による心不全モデルとして広く用いられているDahl食塩感受性ラットを用いた。Dahl食塩感受性ラットに高食塩負荷を行い、血圧上昇や心肥大を来している時期に、腎神経除神経を行った。この高血圧性心不全モデルにおいて、血圧上昇(テールカフ法で評価)の推移はTRDN群、ARDN群、SHAM群の3群間に有意差を認めなかった。TRDN群とARDN群では、SHAM群と比較して左室収縮能の低下が抑制された(心エコーで評価)。Dahl食塩感受性ラットに低食塩食を与えた低食塩群(対照群)と比較し、SHAM群では肺重量が増加していたが、TRDN群とARDN群では有意な肺重量の増加はみられなかった。以上の結果より、腎障害を伴う高血圧性心不全において、腎神経求心路が心不全病態に寄与することが示唆された。

2022年度には、心臓リモデリングの生化学および組織学的な評価、ならびに交感神経活動指標の評価を行った。心不全モデルにおいて、左室の線維化マーカー(CTGF:connective tissue growth factorなどのmRNA)の増加と、組織学的な左室線維化が確認でき、ARDNによりこれらの抑制がみられた。全身の交感神経活動の指標である血漿ノルエピネフリンは、心不全モデルで上昇し、ARDNにより抑制された。交感神経出力を反映する延髄の頭側延髄副外側野の神経興奮も、心不全モデルで増加し、ARDNにより抑制された。さらに、交感神経出力増加の機序として、脳内レニン・アンジオテンシン系(RAS)の寄与を検証したが、脳内RASのパラメーターはARDNにより有意な変化を示さなかった。

2023年度には、心不全モデルにおける交感神経出力増加の機序として、視床下部室傍核におけるバソプレシン産生亢進が関与していることを示した。同部位からのバソプレシン産生は、同じく視床下部室傍核に存在する前交感神経ニューロンをパラクライン作用として興奮させる。同ニューロンは延髄に投射し、頭側延髄腹外側野の神経興奮を来す。これは、視床下部で産生されたバソプレシンが神経の中を通過して(軸索輸送)、下垂体後葉から血中に分泌され血管や腎臓に作用する機序とは別のものである。

これらの研究成果により、腎神経求心路が視床下部室傍核のバソプレシン産生亢進を介して交感神経出力を増加させ、高血圧性心不全の病態進展に寄与することが示唆された。

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 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ikeda Shota, Shinohara Keisuke, Kashihara Soichiro, Matsumoto Sho, Yoshida Daisuke, Nakashima Ryosuke, Ono Yoshiyasu, Nishihara Masaaki, Katsurada Kenichi, Tsutsui Hiroyuki	4. 巻 46
2. 論文標題 Contribution of afferent renal nerve signals to acute and chronic blood pressure regulation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 268 ~ 279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-01091-z	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 Katsurada Kenichi, Shinohara Keisuke, Aoki Jiro, Nanto Shinsuke, Kario Kazuomi	4. 巻 45
2. 論文標題 Renal denervation: basic and clinical evidence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 198 ~ 209
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00827-7	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 該当する

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 篠原啓介、池田翔大、中島涼亮、松本翔、吉田大輔、小野義恭、 柏原宗一郎、筒井裕之
2. 発表標題 腎 脳 心の連関と血圧調節
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 篠原啓介
2. 発表標題 高血圧における交感神経系と腎デナベーションの意義
3. 学会等名 第45回日本高血圧学会総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 篠原啓介、池田翔大、中島涼亮、松本翔、絹川真太郎
2. 発表標題 高血圧および高血圧性心不全における腎 - 脳 - 心の neural network
3. 学会等名 第59回 高血圧関連疾患モデル学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 篠原啓介
2. 発表標題 高血圧疾患モデルを用いた腎神経求心路の役割解明：腎デナベーションの機序に迫る
3. 学会等名 第59回 高血圧関連疾患モデル学会学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Keisuke Shinohara, Shota Ikeda, Ryosuke Nakashima, Sho Matsumoto, Risa Shibata, Shintaro Kinugawa
2. 発表標題 Cardiovascular Neural Network: Insights from Selective Denervation of Afferent Inputs from Heart and Kidneys
3. 学会等名 The 88th Annual Scientific Meeting of the Japanese Circulation Society
4. 発表年 2024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
---------	---------