

令和 6 年 6 月 13 日現在

機関番号：32202

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16094

研究課題名（和文）交感神経 - SGLT2連関の解明と心不全治療への応用

研究課題名（英文）Interaction between sympathetic nervous system and sodium-glucose cotransporter 2 in heart failure

研究代表者

桂田 健一（Katsurada, Kenichi）

自治医科大学・医学部・講師

研究者番号：70598630

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：冠動脈結紮による心不全モデルラットでは正常ラットに比較して、(1)心重量と左室拡張末期圧が上昇し、左室 \pm dP/dtが低下した。(2)腎組織のノルエピネフリン含有量増加とともに、全腎交感神経活動および求心性腎神経活動が亢進した。(3)腎近位尿細管におけるSGLT2発現が亢進し、SGLT2阻害薬ダパグリフロジン静脈内投与に対する利尿反応も亢進した。(4)腎除神経により心不全群のSGLT2発現およびダパグリフロジンに対する反応は正常化した。これらの結果から、SGLT2と腎神経は双方向性の連関により体液調節に寄与しており、その機能破綻が心不全を惹起すると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究成果は臨床試験で示されているSGLT2阻害薬の心不全改善や心血管イベント抑制のメカニズムの一部である可能性があり、SGLT2阻害薬の心不全治療薬としての使用や心血管イベントの一次予防と二次予防の使用に科学的根拠を与えるものである。また、交感神経活性化を背景に有する病態に対する、SGLT2阻害薬や腎デナベーションの病態改善効果を示すものであり、実臨床における心血管代謝疾患および関連疾患を対象とした自律神経修飾治療による介入への発展・応用基盤となる点において意義がある。

研究成果の概要（英文）：In rats with heart failure induced by coronary artery ligation, compared with normal rats, (1) heart weight and left ventricular end-diastolic pressure increased and left ventricular \pm dP/dt decreased. (2) Total renal nerve activity and afferent renal nerve activity increased accompanied with increased norepinephrine content in the renal cortex. (3) SGLT2 expressions in the renal proximal tubules were increased. Consistent with this finding, the diuretic response to intravenous dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, were increased. (4) Renal denervation normalised SGLT2 expressions and response to dapagliflozin in rats with heart failure. These results suggest that SGLT2 and renal nerves contribute to fluid regulation through a bidirectional linkage, and that their dysfunction exacerbates heart failure.

研究分野：Autonomic cardiology

キーワード：sympathetic nerve renal afferent renal denervation heart failure SGLT2

1. 研究開始当初の背景

心不全では心機能低下に伴う循環不全の代償機構として交感神経が活性化される。腎臓は交感神経の投射が豊富であり、遠心性腎交感神経の異常な活性化により、レニン分泌やNa再吸収、腎血流低下を介して心不全病態が悪化する。加えて腎臓には求心性の知覚神経が存在し、中枢への情報伝達を介して全身の交感神経出力を調節している。申請者はこれまでに、心不全ラットで求心性腎神経活動が正常より亢進していること (Katsurada et al. Cardiovasc Diabetol 2020)、またカプサイシン処理による選択的求心性腎除神経により心不全ラットの血清ノルエピネフリン濃度が低下し、腰部交感神経活動が減弱することを報告した (Zheng, Katsurada et al. Hypertension 2018)。近年、糖尿病治療薬として使用されている Sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) 阻害薬は、近位尿細管に発現する SGLT2 を阻害することで尿糖排泄を促進し血糖を低下させる。興味深いことに SGLT2 阻害薬は心不全の発症を抑制することが報告され注目されている (McMurray et al. N Engl J Med 2019)。そのメカニズムとして交感神経抑制効果が想定されるが詳細は不明である

2. 研究の目的

心不全における交感神経-SGLT2 機能連関の解明を目指し、以下を明らかにする。

- (1) 心不全病態における SGLT2 活性化の関与
- (2) 腎神経による SGLT2 発現および SGLT2 機能の制御機構
- (3) ノルエピネフリンと SGLT2 の発現細胞分画との関連

3. 研究の方法

(1) In vivo 実験

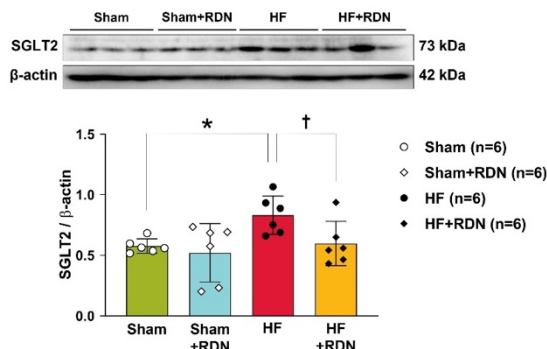
冠動脈結紮術により Sprague-Dawley ラットに心不全 (HF) を誘導し、冠動脈結紮術の 4 週間後に外科的両側腎除神経 (RDN) を施行した。4 群のラット (Sham-operated control [Sham]、Sham+RDN、HF、HF+RDN; n=6/group) に対して腎臓の SGLT2 発現を評価するために、免疫組織化学およびウェスタンブロットを行った。RDN の 1 週間後 (HF 誘導の 5 週間後) に SGLT2 阻害薬ダパグリフロジン (DAP) を静脈内投与し、尿量およびナトリウム排泄量、グルコース排泄量を測定した。

(2) In vitro 実験

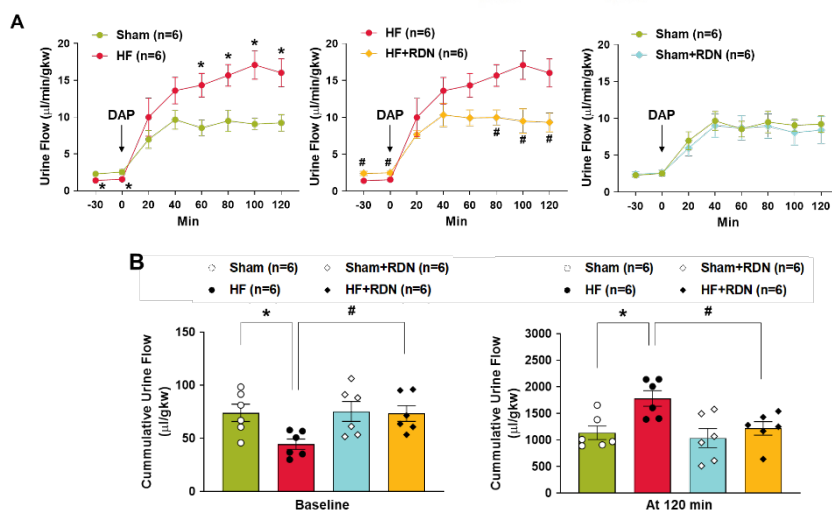
ヒト胎児由来腎臓培養細胞を用いた In vitro 実験において、ノルエピネフリン刺激後の細胞内分画および細胞膜分画における SGLT2 発現の変化を免疫組織化学およびウェスタンブロットにより検討した。

4. 研究成果

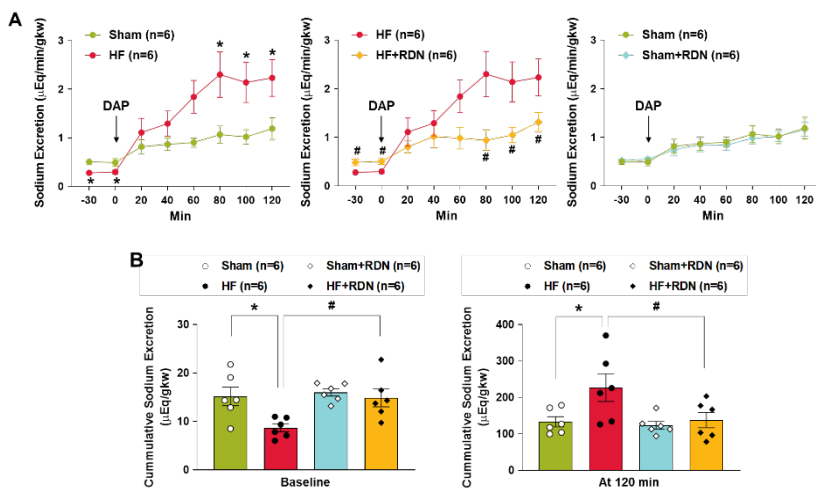
(1) 心不全ラット (HF) の腎臓ではウェスタンブロットにより評価した SGLT2 の蛋白発現が対照ラット (Sham) に比べて亢進していた。腎デナベーション (RDN) により HF における SGLT2 発現の亢進は減弱した。 (* $P < 0.05$ vs Sham, † $P < 0.05$ vs HF, n=6/群)



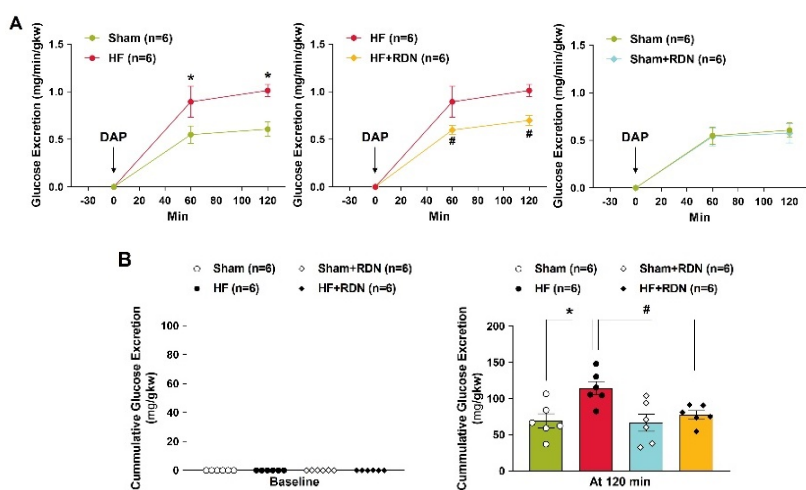
(2) SGLT2 阻害薬であるダパグリフロジン (DAP) 静脈投与後に尿量が心不全ラット (HF) で増加した。腎デナベーション (RDN) により HF における DAP に対する尿量増加反応は減弱した。 (* $P < 0.05$ vs Sham, # $P < 0.05$ vs HF, n=6/群)



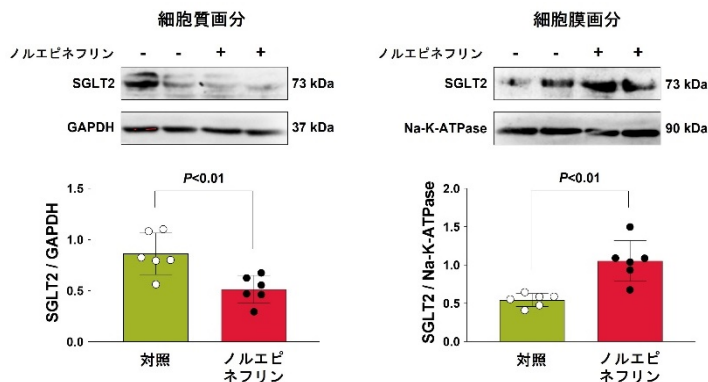
(3) ダパグリフロジン (DAP) 静脈投与後にナトリウム排泄量が心不全ラット (HF) で増加した。腎デナベーション (RDN) により HF における DAP に対するナトリウム排泄量増加反応は減弱した (* $P < 0.05$ vs Sham, # $P < 0.05$ vs HF, n=6/群)。



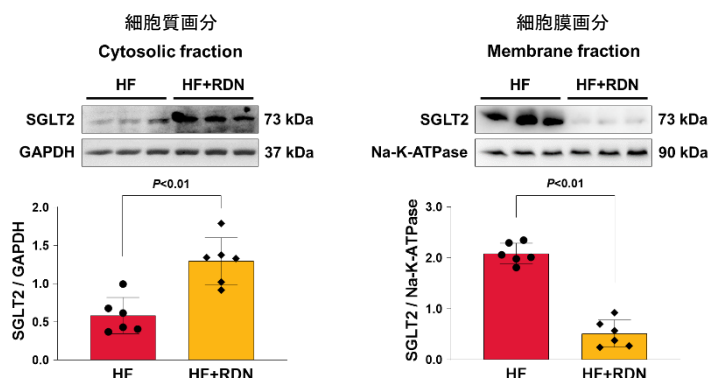
(4) ダパグリフロジン (DAP) 静脈投与後に糖排泄量が心不全ラット (HF) で増加した。腎デナベーション (RDN) により HF における DAP に対する糖排泄量増加反応は減弱した (* $P < 0.05$ vs Sham, # $P < 0.05$ vs HF, n=6/群)。



(5) ヒト腎臓由来培養細胞においてノルエピネフリン刺激により SGLT2 の発現は細胞質画分で減少し、細胞膜画分で増加した (n=6/群)。



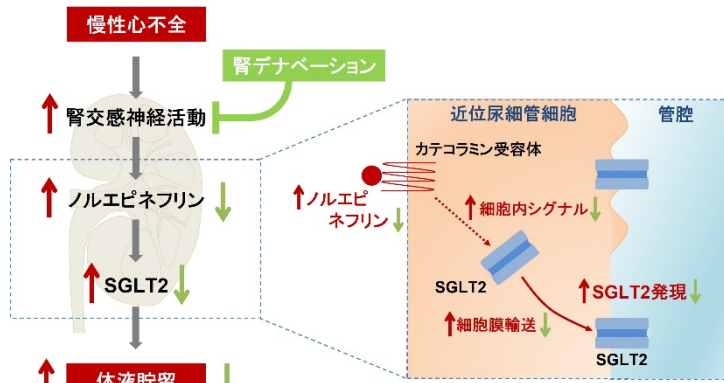
(6) 腎デナベーション (RDN) により心不全ラット (HF) の腎臓における SGLT2 発現は細胞質画分で増加し、細胞膜画分で減少した (n=6/群)。



(まとめ)

心不全ラットでは近位尿細管における SGLT2 の発現が亢進しており、SGLT2 阻害薬投与による尿量およびナトリウム排泄量、糖排泄量がすべて増加していた。腎デナベーションにより、SGLT2 の発現が減弱するとともに SGLT2 阻害薬投与に対する腎排泄機能も是正された。ヒト腎臓由来培養細胞へのノルエピネフリン刺激により、SGLT2 の細胞質から細胞膜への輸送が促進された。さらに心不全ラットに対する腎デナベーションにより、腎臓 SGLT2 発現は細胞質画分で増加し、細胞膜画分で減少した。

これらの知見は、心不全では過剰な腎交感神経活性化が SGLT2 発現の亢進と細胞膜輸送の促進を惹起し、その結果 SGLT2 機能の亢進によりナトリウム・体液貯留が助長されることを示唆している。これまでに糖尿病や肥満モデル動物で SGLT2 発現が亢進しており、腎デナベーションや神経毒 6-OHDA による交感神経デナベーションで SGLT2 発現が減弱することが報告されている。本研究結果は、心不全と同様に、これらの病態でみられる交感神経活性化が、SGLT2 発現の亢進をもたらすことを支持することに加えて、ノルエピネフリンを介して SGLT2 の細胞膜輸送が促進され、SGLT2 機能が亢進することを初めて示した。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計11件（うち査読付論文 7件 / うち国際共著 4件 / うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Patel Kaushik P., Katsurada Kenichi, Zheng Hong	4. 巻 130
2. 論文標題 Cardiorenal Syndrome: The Role of Neural Connections Between the Heart and the Kidneys	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Circulation Research	6. 最初と最後の頁 1601 ~ 1617
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCRESAHA.122.319989	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
1. 著者名 Zheng Hong, Katsurada Kenichi, Nandi Shyam, Li Yifan, Patel Kaushik P.	4. 巻 24
2. 論文標題 A Critical Role for the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus in the Regulation of the Volume Reflex in Normal and Various Cardiovascular Disease States	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Current Hypertension Reports	6. 最初と最後の頁 235 ~ 246
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s11906-022-01187-4	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 該当する
1. 著者名 Mogi Masaki, Maruhashi Tatsuya, Higashi Yukihito, Masuda Takahiro, Nagata Daisuke, Nagai Michiaki, Bokuda Kanako, Ichihara Atsuhiko, Nozato Yoichi, Toba Ayumi, Narita Keisuke, Hoshide Satoshi, Tanaka Atsushi, Node Koichi, Yoshida Yuichi, Shibata Hirotaka, Katsurada Kenichi, et al.	4. 巻 45
2. 論文標題 Update on Hypertension Research in 2021	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1276 ~ 1297
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00967-4	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 -
1. 著者名 Hoshide Satoshi, Yamamoto Koichi, Katsurada Kenichi, Yano Yuichiro, Nishiyama Akira, et al.	4. 巻 46
2. 論文標題 Agreement regarding overcoming hypertension in the Asian Hypertension Society Network 2022	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 3 ~ 8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-00994-1	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 該当する

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, Kario Kazuomi	4. 巻 46
2. 論文標題 Intrarenal neurohormonal modulation by renal denervation: benefits for chronic kidney disease and heart failure	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 518 ~ 520
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-022-01104-x	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, Nandi Shyam S., Sharma Neeru M., Patel Kaushik P.	4. 巻 14
2. 論文標題 Enhanced Expression and Function of Renal SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter 2) in Heart Failure: Role of Renal Nerves	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Circulation: Heart Failure	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.121.008365	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

1. 著者名 Katsurada Kenichi, Ogoyama Yukako, Imai Yasushi, Patel Kaushik P., Kario Kazuomi	4. 巻 44
2. 論文標題 Renal denervation based on experimental rationale	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Hypertension Research	6. 最初と最後の頁 1385 ~ 1394
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41440-021-00746-7	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 -

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 -

1. 著者名 Katsurada Kenichi, Kario Kazuomi	4. 巻 23
2. 論文標題 Sympathetic modulation by antihypertensive drugs	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 The Journal of Clinical Hypertension	6. 最初と最後の頁 1715 ~ 1717
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jch.14334	査読の有無 無
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 桂田 健一、篠原 啓介、青木 二郎、南都 伸介、苅尾 七臣	4. 巻 30
2. 論文標題 腎デナベーション：基礎と臨床の最新エビデンス	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of JCS Cardiologists	6. 最初と最後の頁 11 ~ 19
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1253/jjcsc.30.0_11	査読の有無 無
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 -

〔学会発表〕 計9件 (うち招待講演 3件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 桂田健一、小古山由佳子、清水勇人、星出聡、苅尾七臣
2. 発表標題 腎デナベーションによる長期的降圧・左室肥大縮小効果の検討
3. 学会等名 第10回臨床高血圧フォーラム
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsurada Kenichi
2. 発表標題 Neural mechanisms in regulating renal SGLT2
3. 学会等名 25th EASD (European Association for the Study of Diabetes) Workshop (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsurada Kenichi、Nandi Shyam S.、Patel Kaushik P.、Kario Kazuomi
2. 発表標題 Renal denervation improves fluid retention by modulating renal SGLT2 function in rats with heart failure
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsurada Kenichi
2. 発表標題 Advances in renal denervation for treating hypertension
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 桂田健一
2. 発表標題 腎交感神経による血圧・体液調節機序：腎神経遠心路と求心路の役割
3. 学会等名 第75回日本自律神経学会総会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Patel Kaushik P., Katsurada Kenichi, Nandi Shyam S., Liu Xuefei, Zheng Hong
2. 発表標題 Does Renal Denervation Restore SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter2) expression and function in Heart Failure?
3. 学会等名 The 29th Scientific Meeting of the International Society of Hypertension (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Katsurada Kenichi
2. 発表標題 Interaction between the renal nerves and the nitric oxide system within the hypothalamic paraventricular nucleus in the regulation of fluid balance in heart failure
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術総会 (招待講演)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 桂田健一
2. 発表標題 腎デナベーションによる心不全改善メカニズム
3. 学会等名 第21回関東心・血管フォーラム
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 菊尾七臣、小古山由佳子、桂田健一
2. 発表標題 心・腎機能の交感神経性制御 腎デナベーションUp-to-Date
3. 学会等名 第74回日本自律神経学会総会
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
---------	---------