

令和 6 年 6 月 25 日現在

機関番号：82404

研究種目：挑戦的研究（萌芽）

研究期間：2022～2023

課題番号：22K19761

研究課題名（和文）メカノバイオロジーに立脚した本態性高血圧の病因追究

研究課題名（英文）Uncovering the pathogenesis of essential hypertension via mechanobiological approach

研究代表者

澤田 泰宏（Sawada, Yasuhiro）

国立障害者リハビリテーションセンター（研究所）・病院 臨床研究開発部（研究所併任）・臨床研究開発部長

研究者番号：50313135

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 5,000,000円

研究成果の概要（和文）：延髄部の形態を研究分担者齋藤が撮像したMRI画像を研究分担者高野がAIを取り入れた手法で解析するという方法での正常血圧ラットと高血圧ラットの比較を行い高血圧ラットと正常血圧ラットでは下部脳幹の長軸が大脑皮質の長軸となす角度が異なるという知見を得た。正常血圧ラットに対する高血圧誘導実験は分担者崎谷の国立循環器病研究センターから産業技術総合研究所への異動により中断を余儀なくされた。本研究の基盤となる頭部への力学的刺激による高血圧改善を示した論文を最終的に投稿し、要求されたデータの整理と提出を経てハイインパクトな国際学術誌に成果を発表することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

肢体不自由障害者、一部の高齢者など、運動したくても運動できない者にも適用可能な簡便かつ日常使用可能な擬似運動刺激負荷装置の開発の基盤を形成することができた。極めて罹患者が多く、主要な死亡リスクファクターの一つでありながら、原因不明とされてきた本態性高血圧症の病態解明の端緒を築くことができた。これまで不明であった「運動の本体・正体」について明確に示すことができた。

研究成果の概要（英文）：We conducted a comparative study between normotensive and hypertensive rats using a method where Dr. Saito captured MRI images of the brainstem morphology, which were subsequently analyzed by Dr. Takano employing AI techniques. We discovered that hypertensive rats exhibit a different angle between the long axis of the brainstem and that of the cerebral cortex compared to normotensive rats. The hypertensive induction experiments on normotensive rats, led by Dr. Sakitani from the National Cerebral and Cardiovascular Center, were unfortunately interrupted due to his relocation to the National Institute of Advanced Industrial Science and Technology. Ultimately, we submitted a paper demonstrating hypertension improvement through mechanical stimulation to the head, which forms the basis of our study. After organizing and submitting the required data, we successfully published our findings in a high-impact international academic journal.

研究分野：メカノバイオロジー

キーワード：メカニカルストレス 高血圧

1. 研究開始当初の背景

高血圧症は、我が国及び世界における主要な死亡リスクファクターの一つであるにもかかわらずその病因は不明であった。

身体運動が健康維持・増進に極めて有効であることは統計的には証明されていたが、その背景となる分子機序は未解明であった。

脳の機能変容の原因として、脳自体の構築学的あるいは形態的な問題の関与が想定されてはいなかった。

2. 研究の目的

脳内メカニカルストレスの変容という、これまでには想定されてこなかった病因概念を確立し、認知障害や精神・神経疾患等、脳機能低下が関連する他の疾病の病因解明・新規治療法開発への端緒を提供すること。

3. 研究の方法

メカノバイオロジーに立脚した本態性高血圧の病因追究という本研究の基盤となっている、脳内間質液流動の定量的評価を行った。ラットの延髄の間質腔に蛍光標識したハイドロゲルを導入後、24 時間にて安楽死とさせ、脳組織を摘出後、延髄部を切り出し、多光子顕微鏡にて前額面、矢状面、水平面の 3 平面で観察した。顕微鏡画像の解析は研究分担者高野が行い、研究分担者齋藤が取得したラットの脳 MRI 画像と照合した。

4. 研究成果

ラットの延髄における間質腔は同部の重心線方向に沿って配向することを明らかにした。さらに、高野が多光子顕微鏡画像をさらに詳細に解析し、間質腔の直径について 0.10 マイクロメートル~0.48 マイクロメートルという推定値を算出した。この間質腔直径の推定値を、マイクロ CT を用いた造影剤のトラッキングによって求めた延髄内間質液の流動速度と合わせ、延髄の神経系細胞に加わる流体剪断力を算出した。

このような間質液の動態の解析に加えて、延髄部の形態を研究分担者が撮像した MRI 画像を研究分担者高野が AI を取り入れた手法で解析するという方法で、正常血圧ラット(WKY ラット)と高血圧ラット (SHRSP) で比較した。高血圧ラットと正常血圧ラットでは、延髄部 (正確には下部脳幹) の長軸が大脳皮質の長軸となす角度が異なるという興味深い知見を得た。

ラットの吻側延髄腹外側野 (RVLM) へのゲル導入による RVLM 間質液流動阻害 (*iScience* 2020) で遺伝性高血圧ラットに対する受動的頭部上下動の血圧下降効果が消失した。さらに、正常血圧ラットの RVLM にゲルを導入すると高血圧が誘導された。

これらの結果は、遺伝性高血圧ラットでは脳内メカニカルストレス、具体的には RVLM のアストロサイトに加わる流体剪断力の変容が生じていることを示唆する。さらに、言い換えれば、本態性高血圧の病因に、脳内間質液流動が阻害され

る、あるいは、脳内の細胞に対する間質液流動による流体剪断力が減じるような物理的要因が関与している可能性を示唆する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4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 Murase S, Sakitani N, Maekawa N, Yoshino D, Takano K, Konno Y, Hirai H, Saito T, Tanaka S, Shinohara K, Kishi T, Yoshikawa Y, Sakai T, Ayaori M, Inanami H, Tomiyasu K, Takashima A, Ogata T, Tsuchimochi H, Sato S, Saito S, Yoshino K, Matsuura Y, Funamoto K, Ochi H, Shinohara M, Nagao M, Sawada Y	4. 巻 7
2. 論文標題 Interstitial-fluid shear stresses induced by vertically oscillating head motion lower blood pressure in hypertensive rats and humans.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Nature Biomedical Engineering	6. 最初と最後の頁 1350-1373
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41551-023-01061-x	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 Maekawa T, Sakitani N, Ryu Y, Takashima A, Murase S, Fink J, Nagao M, Ogata T, Shinohara M, Sawada Y.	4. 巻 181
2. 論文標題 Application of passive head motion to generate defined accelerations at the heads of rodents	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Visual Experiments	6. 最初と最後の頁 363100
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3791/63100	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 崎谷直義, 澤田泰宏	4. 巻 41
2. 論文標題 運動の高血圧改善効果は足の着地時に生じる頭部への衝撃を介する	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 3160-3163
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 崎谷直義, 前川貴郊, 澤田泰宏	4. 巻 40
2. 論文標題 力学的刺激による骨格筋恒常性維持の分子機構	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 実験医学	6. 最初と最後の頁 306-313
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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10件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 5件）

1. 発表者名 Yasuhiro Sawada, Naoyoshi Sakitani
2. 発表標題 Mechanical Intervention with Passive Head Motion can be Antihypertensive through Anti-inflammatory Effect on the Brain
3. 学会等名 第87回日本循環器学会学術集会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澤田泰宏、崎谷直義
2. 発表標題 運動の効果を細胞へのメカニカルストレス（力学的刺激）で説明する - 受動的頭部上下動による脳の恒常性維持
3. 学会等名 精神・神経疾患研究開発費「疾患モデルを駆使した筋ジストロフィーの治療法開発」班・班会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuhiro Sawada, Naoyoshi Sakitani
2. 発表標題 Vertically oscillating head motion lowers blood pressure by accelerating interstitial fluid movement in the brain in hypertensive rats and humans
3. 学会等名 第7回日本循環器学会 基礎研究フォーラム
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 澤田泰宏、崎谷直義
2. 発表標題 運動による健康維持・増進の分子基盤 - ロコモティブシンドロームという概念の先進性と妥当性
3. 学会等名 第10回日本サルコペニア・フレイル学会大会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuhiro Sawada, Naoyoshi Sakitani
2. 発表標題 Brain-targeted mechanical acceleration vis passive head motion lowers blood pressure in hypertensive rats and humans
3. 学会等名 Keystone Symposia: Exercise Biology (国際学会)
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Yasuhiro SAWADA, Naoyoshi SAKITANI
2. 発表標題 Alleviation of hypertension through anti-inflammatory effect of brain-targeted mechanical intervention with passive head motion
3. 学会等名 Keystone Symposia (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiro SAWADA, Naoyoshi SAKITANI
2. 発表標題 Brain-targeted mechanical intervention using passive head motion can be antihypertensive
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 Yasuhiro SAWADA, Naoyoshi SAKITANI, Takuya KISHI, Keisuke SHINOHARA, Hirotsugu TSUCHIMOCHI
2. 発表標題 Brain-Targeted Mechanical Intervention Using Passive Head Motion Can Have an Antihypertensive Effect
3. 学会等名 American Heart Association Scientific Sessions 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Yasuhiro Sawada, Naoyoshi Sakitani, Takahiro Maekawa, Daisuke Yoshino, Kouji Takano, Takuya Kishi, Keisuke Shinohara, Ayumu Konno, Hirokazu Hirai, Takamasa Sakai, Kohzoh Yoshino, Motoshi Nagao, Masahiro Shinohara
2. 発表標題 Brain-targeted Mechanical Intervention with Passive Head Motion Can Have an Antihypertensive Effect
3. 学会等名 Gordon Research Conferences: Angiotensin (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 澤田泰宏, 崎谷直義
2. 発表標題 受動的頭部運動の高血圧改善効果
3. 学会等名 第10回定量生物学の会
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計1件

産業財産権の名称 健康促進装置	発明者 吉野大輔、奥野拓、 竹之内隆伸、崎谷直 義、澤田泰宏	権利者 東京農工大学、 株式会社ソミノ ヤ
産業財産権の種類、番号 特許、特願2023-178551	出願年 2023年	国内・外国の別 国内

〔取得〕 計0件

〔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
研究分担者	高野 弘二 (Takano Kouji) (00510588)	国立障害者リハビリテーションセンター(研究所)・研究所 脳機能系障害研究部・研究員 (82404)	
研究分担者	齋藤 茂芳 (Saito Shigeyoshi) (40583068)	大阪大学・大学院医学系研究科・准教授 (14401)	

6. 研究組織（つづき）

	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	崎谷 直義 (Sakitani Naoyoshi) (30824859)	国立研究開発法人産業技術総合研究所・四国センター 健康 医工学研究部門・研究員 (82626)	

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