

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 27 日現在

機関番号：84404

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2011～2013

課題番号：23790285

研究課題名(和文) 高血圧発症機序を交感神経活動の超慢性記録によって解明する。

研究課題名(英文) To reveal a cause of development of hypertension with long term measurement of sympathetic nerve activity

研究代表者

吉本 光佐 (YOSHIMOTO, Misa)

独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・研究員

研究者番号：20418784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円、(間接経費) 1,020,000円

研究成果の概要(和文)：高血圧は、交感神経活動の増加を伴うと考えられている。しかし正常血圧状態から高血圧への移行時に、いつどのような機序によって交感神経活動が増加するかは不明である。本研究では高血圧発症初期時の神経性機序を解明することを目的として、高血圧発症モデルであるDahl食塩感受性高血圧ラット(DS)と自然発症性高血圧ラット(SHRSP)を用いて、高血圧発症時の前後の動脈圧と交感神経活動を同一個体で測定した。結果、DS群、SHRSP群ともに、動脈圧上昇時に腎交感神経活動、腰部交感神経活動どちらの増加も見られず、また心拍数も上昇しなかった。そのため、高血圧発症を交感神経活動の増加によって説明するのは困難である。

研究成果の概要(英文)：Hypertension is a disease. One in four adults in the world have been diagnosed with high blood pressure. The aim of the present study was to explore a potential role of sympathetic nerve activity in the initial development of hypertension. The aim of the present study was to explore a potential role of sympathetic nerve activity in the initial development of hypertension. Salt sensitive hypersensitive rats and stroke-prone spontaneously hypertensive rats were used in these experiments. The rats were chronically instrumented with a bipolar electrode for measurements of renal (RSNA) and lumbar sympathetic nerve activity (LSNA) and telemeter for measurements of arterial pressure (AP) and heart rate (HR). RSNA and LSNA apparently did not increase while development of hypertension occurred. It is therefore likely that possible contribution of sympathetic nerve activity to the initial development of hypertension in those hypersensitive rats remains uncertain.

研究分野：医師薬学

科研費の分科・細目：基礎医学・環境生理

キーワード：高血圧 神経性動脈圧調節 腎交感神経活動 腰部交感神経活動 ラット

### 1. 研究開始当初の背景

高血圧症の発生機序には、内皮・血管障害、神経性調節障害、肥満・メタボリックシンドロームなどが考えられている。近年、腎神経アブレーション（腎神経を障害する治療法）による降圧、心肥大抑制作用が示され、腎交感神経活動変調の高血圧成因としての重要性が改めて注目されている。

一般に、腎交感神経活動が亢進すると、1 受容体を介して、尿細管 Na 再吸収が増大して尿中 Na は減少し、腎血管を収縮させ腎血流減少に伴い体液量が増加する。さらに、腎交感神経は 1 受容体を介して、レニン分を泌促進し、それにより産生されたアンジオテンシン が細動脈を収縮させる。このように交感神経の亢進により、高血圧が引き起こされると考えられている。一方、血圧が上昇すると、圧受容器がこれを感じ、求心性の神経活動が増加し、延髄背側の孤束核の興奮から、延髄腹外側の吻側領域での抑制に伴い、交感神経が減少して血圧は瞬時に元の値に戻る。つまり、生体はネガティブフィードバックの作用で血圧を一定に保とうとする。

では、正常血圧状態から高血圧に移行するときに、いつ、どのような機序によって交感神経活動が相反する反応を示すようになるのだろうか？ その詳細は不明である。

### 2. 研究の目的

高血圧症は、先進国の成人人口の約 25% に発症し、わが国でも最も患者数の多い疾患の一つである。その要因は様々であるが、“交感神経活動の亢進”もその主要因と考えられている。そのため、これまでに交感神経活動を扱った高血圧研究が数多くなされてきたが、高血圧移行時に交感神経活動と動脈圧を同時に連続して測定した例はない。本研究では、無麻酔、無拘束ラットの動脈圧と交感神経活動を、同時に 1 ヶ月連続して計測し、正常血圧から血圧上昇時及び高血圧時に交感神経活動が動脈圧調節にどのような影響を及ぼ

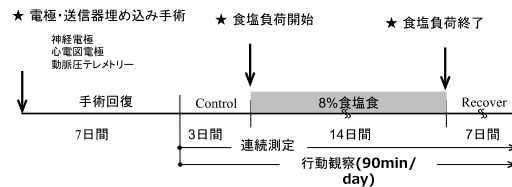
すかを解明することを目的とする。

### 3. 研究の方法

高血圧発症の神経性機序を解明するために、(1) 高血圧発症モデルとして Dahl 食塩感受性高血圧ラット(DS)と(2) 自然発症高血圧ラット (SHRSP : Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat)を用いて実験を行う。

(1) ダール食塩感受性高血圧症モデルとして、食塩感受性群(Dhal-iwai-sensitive ; DS) 18 匹、食塩抵抗性群(Dhal-iwai-resistant ; DR) 13 匹を実験に用いた。DS, DR 群共に腎(RSNA)および腰部交感神経活動(LSNA)のための電極、動脈圧(AP)、心拍数(HR)測定用テレメータを手術により慢性に留置した。術後、7 日間の手術回復を待ち測定を開始した。3 日間のコントロール期の後に、14 日間の 8% 食塩食負荷期を行い、その後 7 日間標準食に戻してリカバー期とし、全 24 日間の連続測定を行った。実験期間中は 1 日に 1 回明期に行動観察も行った。(下図参照)

#### プロトコール



(2) 自然発症高血圧モデルとして、脳卒中易高血圧自然発症ラット (SHRSP : Stroke-Prone Spontaneously Hypertensive Rat) と対照群として、Wistar 京都ラット (WKY : Wistar Kyoto Rat) を実験に用いた。SHRSP, WKY 群共に 8 週齢ラットに腎 (RSNA) および腰部交感神経活動 (LSNA) 測定用のための電極、動脈圧 (AP)、心拍数 (HR) 測定用テレメータを手術により慢性に留置した。術後、7 日間の手術回復を待ち測定を開始し、24 時間の連続測定を 28 日間行った。実験期間中は 1 日に 1 回明期に行動観察も行った。

#### 4. 研究成果

(1) 動脈圧は、DS 群では食塩負荷開始後、3 日間急激に上昇し、その後も緩やかに上昇を続けた。動脈圧上昇には、24 時間連続測定で明らかになった日内差の上昇と行動観察から明らかになった睡眠時基礎レベルの上昇が見られた。DR 群では、食塩負荷開始後 3 日間上昇し、その後は一定値を保った。また、腎および腰部交感神経活動の日内差と行動別基礎レベルは、動脈圧上昇で見られた様な増加は見られなかった。しかし、DS 群の腎交感神経活動は、リカパー期において有意に増加した。これらの結果より、DS 群の動脈圧上昇時、腎及び腰部交感神経活動と心拍数は動脈圧と同様の変化が見られず、それ故に、DS 群の高血圧発症初期時に腎及び腰部交感神経活動は重要な役割を果たしていないと考えられる。また、リカパー期に DS 群の腎交感神経活動が有意に増加している事から、DS 群は食塩摂取量が低下した際に腎交感神経活動が過剰に反応する事が明らかとなった。

(2) 動脈圧は、SHRSP 群では時間経過にともなって上昇し続け、変動の幅も大きくなったが、WKY 群では実験期間中ほぼ一定であった。心拍数は、SHRSP 群、WKY 群共に時間経過に伴い低下した。腎交感神経活動は、SHRSP 群、WKY 群のどちらも変化が見られなかった。SHRSP 群、WKY 群共に、腰部交感神経活動は増加しなかった。これらの結果より、SHRSP 群の動脈圧の上昇には、睡眠時基礎レベルの上昇、日内差の増加、変動幅の増加の特徴が見られた。しかし、これら SHRSP 群の動脈圧の上昇過程において、交感神経活動と心拍数は同様の変化が見られず、それ故に、DS 群の高血圧発症初期時に腎及び腰部交感神経活動は重要な役割を果たしていないと考えられる。

高血圧発症原因の一つに交感神経活動の増加が考えられている。しかし、(1)と(2)

の本実験から、高血圧発症時に交感神経活動の増加は見られなかった。したがって、高血圧発症を交感神経活動の増加によって説明する事は困難であるといえる。

#### 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 3 件)

Miki, K., Yoshimoto, M., Sympathetic nerve activity during sleep, exercise, and mental stress *Autonomic Neuroscience*, 査読有, 174:15-20, 2013,  
Miki, K., Yoshimoto, M., Shifts in the baroreflex control of sympathetic nerve activity induced by exercise. *J Phys Fitness Sports Med*, 査読有、2: 319-324, 2013

Yoshimoto, M., Yoshida, I., and Miki, K. Functional Role of Diverse Changes in Sympathetic Nerve Activity in Regulating Arterial Pressure during REM Sleep, *Sleep*, 査読有、011, 34(8):1093-1101, 2011

[学会発表](計 件)

Sympathetic nerve activity during the development of hypertension in Dahl salt-sensitive rats M. Yoshimoto, N. Mineyama, M. Shirai, K. Miki, 37th Congress of IUPS, 2013/7/21-26, Birmingham, UK

Time course of changes in sympathetic nerve activity during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats. Naoko Mineyama, Misa Yoshimoto, Mikiyasu Shirai and Kenju Miki, *Experimental Biology* 2013/4/27-29, Boston, USA. *The FASEB Journal*. 2013;27:1108.4

Sympathetic nerve activity and

systemic arterial pressure during obstructive sleep apnea in conscious rats. Chie Sukeguchi and Kenju Miki, Experimental Biology 2013/4/27~29, Boston, USA; The FASEB Journal. 2013;27:1117.5

Chronic effects of obstructive apnea on renal and lumbar sympathetic nerve activity in conscious rats (857.3) , Kenju Miki, Chie Sukeguchi, and Misa Yoshimoto, Experimental Biology 2014/4/25~4/30, San Diego, USA; FASEB J April 2014 28:857.3

Time course of changes in sympathetic nerve activity and heart rate during development of hypertension in spontaneously hypertensive rats, Naoko Mineyama, Misa Yoshimoto, Hiroko Awazu, Yumi Onishi, Asuka Shimazu, Mikiyasu Shirai, Kenju Miki, 90<sup>th</sup> Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2013/3/27-29, Tokyo

Changes in renal sympathetic nerve activity during development of renovascularhypertensive ratshypertension in spontaneously hypertensive rats、 Misa Yoshimoto, Kenju Miki, Shirai Mikiyasu, The 90th Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2013/03/28

〔図書〕(計 1 件)

Miki, K., Yoshimoto, M. Cardiac-renal neural reflex operates as a primary negative feedback loop for maintaining body fluid homeostasis. In: The neural and hormonal regulation of kidney function., ed by J. Coote, H. M. Snow, PP. 1-27, 2012. Shaker Verla, Germany

〔産業財産権〕  
出願状況(計 0 件)

なし  
名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

なし  
名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

吉本 光佐 ( YOSHIMOTO Misa )  
独立行政法人国立循環器病研究センター・研究所・研究員  
研究者番号：20418784

##### (2)研究分担者

なし(————)

研究者番号：—

##### (3)連携研究者

なし(————)

研究者番号：—