

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成25年 5月 9日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2011～2012

課題番号：23790862

研究課題名（和文）心不全患者における認知障害機序の解明と治療法開発

研究課題名（英文）Mechanisms of cognitive dysfunction in heart failure

研究代表者

伊藤 浩司（ITO KOJI）

九州大学・大学院医学研究院・学術研究員

研究者番号：10452757

研究成果の概要（和文）：

本研究では、心不全モデルとして圧負荷モデル、心筋梗塞モデルを作成。両モデルにおいて、脳内シグマ受容体発現低下：うつ状態（尾懸垂試験及び行動量の日内変動での評価）；認知機能障害（Y字迷路での評価）；交感神経活性化を認め、これらは、脳室内シグマ受容体アゴニスト投与で改善を認めた。以上より、心不全モデルでは、脳内シグマ受容体活性低下が生じ、交感神経活性化を伴い、精神行動障害を来すことが示唆された。

研究成果の概要（英文）：

We performed aortic banding + high salt loading or left coronary artery ligation, as heart failure models (HF) and sham operation (Sham) in mice. Compared with Sham, HF showed augmented sympathetic activity. The expression of brain sigma-1 receptor (S1R) was lower in HF than in Sham. To evaluate depressive-like behaviors, we recorded immobility time in tail suspension test, and the locomotor activity using a digital actophotometer. Compared with Sham, immobility time increased the daily variation of locomotor activity decreased in HF. In addition, to evaluate cognitive function, we performed the Y-Maze test. Compared with Sham, the spontaneous alteration was significantly decreased in HF. These changes were attenuated by intracerebroventricular infusion of PRE084, a selective S1R agonist. These results indicate that decreased brain S1R is reduced in mice with heart failure, which may contribute to mood and cognitive disorder in heart failure.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：循環器内科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：医療・福祉、循環器・高血圧、生理学、脳・神経、認知障害

## 1. 研究開始当初の背景

心不全における精神行動障害（うつ病あるいは認知機能障害）の合併は、これまでも疫学研究で示されてきたが、そのメカニズムは不明であった。心不全におけるこれら精神行動障害の合併は、有意に予後も悪化させることから、機序の解明とそれをターゲットとして治療法の開発が急務の状況であった。精神行動障害合併に伴う治療へのアドヒアランス低下による治療効果の減少の問題もあるが、研究代表者は、これまで循環器疾患を中枢神経系をターゲットに研究を行ってきたことから、心不全と精神行動障害の両病態に共通する自律神経調節機能障害（交感神経活性化）が予後悪化に結びつくのではないかと推測し、そこに何らかの共通する脳内分子異常が存在すると仮定した。そのようななか、精神科領域で抗うつ作用や抗認知機能効果で注目されていたシグマ受容体が、神経興奮性にもかかわることが報告され、心不全と精神行動障害に共通する脳内分子異常の候補として、シグマ受容体に着目するに至った。

## 2. 研究の目的

心不全における精神行動障害（うつおよび認知機能障害）合併の機序解明、特に脳内シグマ受容体の関わりについて明らかにする。

## 3. 研究の方法

心不全モデルとして一般的に心不全モデルとして用いられる心筋梗塞モデルと慢性圧負荷＋食塩負荷モデルを作成し、うつ状態および認知機能障害を評価した。また、脳内シグマ受容体発現について、自律神経中枢である視床下部に加えて、認知機能に関わる海馬でも検討を行った。また、交感神経活性や心機能についても合わせて評価を行った。

## <心不全モデルの作成>

### (1) 心筋梗塞モデル

マウス左冠動脈結紮による心筋梗塞モデルを作成。1週間後および4週間後における各パラメーターを対照群sham群と比較。

### (2) 圧負荷＋食塩負荷心不全モデル

マウス腹部大動脈bandingによる圧負荷モデルを作成し、4週間経過した後から高食塩食(8% NaCl)を開始し、4週間の食塩負荷を行ったモデルを作成。

本モデルは、既に研究代表者が過去の報告において心不全モデルであることを確認している(Ito K et al. Circ Res 2009)。

## <評価項目>

### (1) 脳内シグマ受容体(sigma-1)発現

視床下部及び海馬組織を用いて検討  
発現レベルは、ウエスタンブロット法にて蛋白レベルの発現を確認した。

### (2) うつ状態評価

尾懸垂試験における無動時間延長および24時間行動量(Actophotometer)での日内変動減少で評価を行った。

### (3) 認知機能評価

Y字迷路試験におけるspontaneous alterationにて評価を行った。

### (4) 交感神経活性評価

24時間蓄尿による尿中カテコラミン排泄量での評価を行った。

### (5) 心機能評価

心エコー検査にて、左室径、左室短縮率(%FS)、左室壁厚の評価を行った。

(6) シグマ受容体アゴニスト (DHEAs) 濃度測定

血清および脳内（視床下部を含む脳室周囲組織中）のDHEAs濃度をELISA法を用いて測定を行った。

(7) 脳内シグマ受容体刺激

シグマ受容体特異的アゴニスト (PRE084) を浸透圧ポンプに充填し、brain infusion kitを用いて、側脳室内に持続投与を行った。

4. 研究成果

<心筋梗塞慢性期（4週後）> :

(1) 視床下部および海馬におけるシグマ受容体発現低下を認めた。

(2) うつ状態指標である尾懸垂試験における無動時間の延長と行動量の日内変動の低下を認めた。

(3) Y字迷路で評価した認知機能の低下を認めた。

(4) 交感神経活性化を伴った心機能低下を認めた。

以上(1)-(4)の変化が、心筋梗塞作成と同時に開始した側脳室内シグマ受容体アゴニスト (PRE084) 投与で改善を認めた。

<心筋梗塞急性期（1週後）> :

(1) 慢性期と異なり、視床下部および海馬におけるシグマ受容体発現の減少は認めなかった。

(2) 上記検討で有意にうつ状態を認め、また認知機能低下も認めた。

(3) 生体内シグマ受容体アゴニストである神

経ステロイド (DHEAs) の血中および脳内濃度の減少を認めた。

(4) 脳室内PRE084投与（1週間）により、心機能改善を認めないにもかかわらず、うつ状態、認知機能の改善を認めた。

<圧負荷モデル> :

圧負荷モデルにおいても、既報のうつ状態に加えて、脳内シグマ受容体減少により、認知機能の低下を認めることを確認した。

以上より、心不全モデルにおいては、脳内シグマ受容体経路機能不全が生じることで、交感神経活性化による心不全悪化、うつ状態、認知機能障害といった精神行動障害を来すことが示唆され、心不全における新たな治療ターゲットとしての可能性を提唱できた。

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2件)

(1) Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K Brain sigma-1 receptor stimulation improves mental disorder and cardiac function in mice with myocardial infarction. *J Cardiovasc Pharmacol.* in press

(2) Ito K, Hirooka Y, Matsukawa R, Nakano M, Sunagawa K Decreased brain sigma-1 receptor contributes to the relationship between heart failure and depression. *Cardiovasc Res.* 2012; 93:33-40.

[学会発表] (計2件)

(1) 伊藤浩司、廣岡良隆、砂川賢二  
Deceased brain sigma-1 receptor

contributes to mood and cognitive disorder in mice with heart failure.

第 29 回国際心臓研究学会 (ISHR) 日本部会  
2012/10/27 福岡

- (2) 伊藤浩司、廣岡良隆、砂川賢二  
心不全における脳内シグマ受容体減少  
は交感神経活性を増強して心不全増悪  
を来すとともにうつ状態を助長する。  
第 12 回 Neurocardiology Workshop  
2011/7/30 東京

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

伊藤浩司 (ITO KOJI)

九州大学・大学院医学研究院・学術研究員  
研究者番号：10452757

### (2) 研究分担者

なし

### (3) 連携研究者

なし