

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 28 日現在

機関番号：14602

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26860165

研究課題名(和文) 睡眠時無呼吸によって引き起こされる高血圧は交感神経活動の過剰亢進が原因か？

研究課題名(英文) Is hypertension due to sleep apnea caused by hyperactivation of sympathetic nervous activity?

研究代表者

吉本 光佐 (YOSHIMOTO, MISA)

奈良女子大学・生活環境科学系・准教授

研究者番号：20418784

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠時無呼吸症候群(Sleep apnea syndrome SAS)は、夜間の睡眠時に見られる呼吸異常であり、交感神経活動の亢進が見られ、高血圧を引き起こすと考えられている。本研究では、SASのモデルとしてIHと気道を閉塞するモデルを用いて、低酸素により交感神経活動の増加が見られ、さらに血圧上昇が引き起こされるかを検討した。

90秒で5%低酸素になるIHを繰り返した結果、動脈圧、腎交感神経活動の繰り返しの増加が見られたものの、ベースラインは増加しなかった。また、90秒間の気管閉塞を繰り返した結果、動脈圧および腎交感神経活動が増加し、さらに腎交感神経活動のみベースラインの増加が見られた。

研究成果の概要(英文)：Sleep apnea syndrome (SAS) is complicated by cardiovascular diseases. Activation of sympathetic nerve activity has been suggested to contribute the cardiovascular diseases, while there has been little direct evidence on sympathetic nerve activity (SNA). We measured directly response of SNA to elucidate causal linkage between hypertension and activation of SNA in response to SAS. To simulate SAS in rats, Intermittent hypoxia (IH) and a balloon implanted in the trachea induction of apnea.

Arterial pressure (AP) and renal SNA (RSNA) increased immediately after the onset of exposed 5% IH every time, but baselines did not change. While, AP and RSNA increased immediately after the onset of the obstruction and baseline of RSNA increase day by day.

研究分野：環境生理

キーワード：睡眠時無呼吸症候群 高血圧 神経性動脈圧調節 腎交感神経活動 ラット

1. 研究開始当初の背景

(1) 睡眠時無呼吸症候群(sleep apnea syndrome SAS)は高血圧の原因疾患である。

SAS 患者では、高率で高血圧が認められる事はこれまでに多数報告されていたが、SAS そのものが高血圧の原因であるかは長年議論が続いていた。2000 年 Peppard らにより、他の高血圧の要因となる要素を除外しても、1 時間に 30 回以上の重症度の SAS では、SAS の無い方に比べ 2.89 倍も高血圧になりやすいという結果が発表された (Peppard PE et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342:1378-1384,2000)。これを含めた大規模研究により、米国では 2003 年、日本でも 2009 年から SAS は 2 次性高血圧の原因の一つとされた。

(2) 血圧と交感神経活動に関する内外の研究動向

高血圧は成人の約 30%が罹患しており、我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、交感神経活動の増大は心臓・血管や腎臓に影響を及ぼし、高血圧発症に大きく関わると考えられている。しかし、これらの従来研究は、血圧と自律神経の関係のある時間断面で捉えたものであり、高血圧の発症過程で血圧上昇と腎交感神経活動の変化がどのような関係にあるのかを連続的な時間軸上で解析していない。また、申請者は、すでに、複数の高血圧モデルを用いて、高血圧発症時に交感神経活動の増加が見られないことを明らかにしている (Yoshimoto M, et al. Chronic angiotensin II infusion causes differential responses in regional sympathetic nerve activity in rats. *Hypertension* 55:644-651, 2010.)。

従来研究からの“高血圧 交感神経活動の亢進”という common knowledge と申請者の研究との相反する結果は、高血圧の発症原因によるものであろうか？薬物投与や食塩感

受性といった高血圧モデルによる特異性であろうか？薬物投与や食塩負荷のようなより直接的に末梢に作用するようなモデルよりは、低酸素暴露のような中枢をより刺激すると考えられるモデルでは交感神経活動が亢進し高血圧を引き起こすのであろうか？

そこで、本研究では睡眠時無呼吸・低呼吸が引き起こす高血圧のモデルとして、間欠的低酸素暴露を用いて、正常血圧状態のラットの血圧が上昇し高血圧が成立するまでの高血圧発症時および高血圧成立後の高血圧時の交感神経活動の動向を、実際に交感神経活動を 1 ヶ月連続して測定することで検討する。

2. 研究の目的

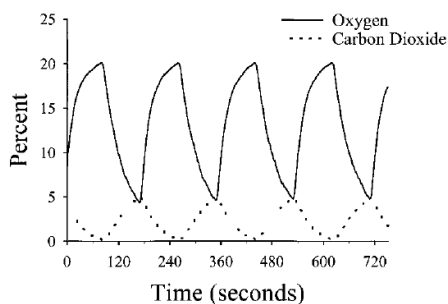
睡眠時無呼吸症候群 (sleep apnea syndrome SAS) は、夜間の睡眠時に見られる呼吸異常である。無呼吸あるいは低酸素呼吸により交感神経活動の亢進が見られるがこの事が高血圧を引き起こす一因と考えられている。しかし、無呼吸あるいは低酸素呼吸時に交感神経活動と動脈圧を同時に数週間にわたり検討した例はない。そのため、無呼吸あるいは低酸素呼吸時に亢進した交感神経がその後どのように動脈圧調節に影響を及ぼし高血圧を発症するかは明らかでない。本研究では、ラットを用いて SAS のモデルである 間欠的低酸素暴露と 直接気管閉塞を行い、SAS で高血圧が発症する時に交感神経活動の動向がどのように血圧調節に影響を及ぼすかを検討する。

3. 研究の方法

睡眠時無呼吸症候群(SAS)によって起こる高血圧発症の神経性機序を解明するために、SAS のモデルである 慢性間欠的低酸素 (IH)暴露と 気道をバルーンで直接閉塞する閉塞性睡眠時無呼吸モデルを用いて、ラットに高血圧を発症させる。

(1) 睡眠時無呼吸症候群(SAS)由来の高血圧をひき起すために、SAS のモ

デルとして間欠的低酸素（IH）暴露をラットの睡眠期である明期に 8 時間連続して行う。IH の回数は、中等症（ $15 < \text{AHI} (\text{無呼吸} \cdot \text{低酸素回数}) < 30$ ）にあたる 20 回/時で繰り返す。（下図参照）IH としては、90 秒ごとに空気（21%酸素, 79%窒素）から低酸素（5%酸素, 95%窒素）を繰り返した。また、SAS で低酸素呼吸だけでなく高炭酸ガス呼吸になっていることを考慮して、より SAS のモデルに近づけるために、IH のみの暴露だけでなく、IH+高炭酸ガス暴露も行った。



より SAS モデルに近づけるために、ラットの気管にバルーンを留置して膨らませることにより気管閉塞を行った。閉塞のプロトコールは、40 秒間の気管閉塞を 10 分おきに 29 回 360 分手動で行った。

- (2) 、それぞれのモデル実験のために、ラットに交感神経活動測定用の電極、血圧測定用のテレメトリーあるいはカテーテル、睡眠状況を判断するための脳波、筋電図電極、脳組織酸素飽和度測定用のプローブを慢性留置し術後回復後に測定を開始した。

4. 研究成果

- (1) 1 回 90 秒間の IH 暴露により、動脈圧、腎交感神経活動、腰部交感神経活動は、酸素濃度の低下に伴い上昇し、さらに酸素濃度の上昇に伴い動脈圧は低下し、腎及び腰部交感神経活動は、激減した。また、繰り返しの IH 暴露により、動脈圧、腎及び腰

部交感神経活動は、「上昇 減少 上昇」を、心拍数は「低下 上昇 低下」を繰り返した。しかし、2 週間の IH 暴露を続けても動脈圧及び交感神経活動のベースラインの増加はみられなかった。このことから、間欠的低酸素暴露では実際の睡眠時無呼吸で見られるような努力呼吸や高炭酸ガス状態になっていないことが考えられる。そのため、高血圧発症には繰り返しの低酸素だけでなく高炭酸ガスが必要であることが示唆された。

- (2) 1 回 40 秒間の気管閉塞により、脳組織酸素飽和度と脳波 パワーの低下横隔膜筋電図と頸部筋電図の上昇が見られた。この時、動脈圧は上昇し、心拍数は低下し、腎及び腰部交感神経活動は増加した。さらに、これらのパラメータには、反応時間の差が生じ、脳波 パワーの低下と腎及び腰部交感神経活動の増加がほぼ同時に最初に見られた。また、繰り返しの気管閉塞により、動脈圧、腎及び交感神経活動では「上昇 低下 上昇」を、心拍数は「低下 上昇 低下」と同じ反応を繰り返した。そして、この 4 日間の繰り返し気管閉塞により、動脈圧、腰部交感神経活動、心拍数のベースレベルの変化は見られなかった。しかし、腎交感神経活動でのみベースラインの増加が見られた。この腎交感神経活動のみ、4 日間で大きく増加した理由として、動脈圧、心拍数、腰部交感神経活動は繰り返しの気管閉塞終了後から翌日の開始前までの間にほとんど元のレベルに戻ったのに対して、腎交感神経活動は、元のレベルに戻らず、高いレベルを維持あるいはそれ以上に活動が大きくなり時間の経過に伴い 4 日間間に段階的に増加し続けたことが挙げられる。これは、上位中枢である室傍核と交感神経のプレモーターニューロン、延髄の呼吸中枢と交感神経のプレモーターニューロンの関与が考えられる。腎交感

神経活動の増加により、末梢血管抵抗の増加、レニン・アンジオテンシン・アルドステロン系の活性化が起こるが、これらはお互にも動脈圧を上昇させる。そのため、腎交感神経活動の増加が高血圧発症の一因担っていることが示唆される。

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 4 件)

Chronic intermittent hypoxia accelerates coronary microcirculatory dysfunction in insulin-resistant Goto-Kakizaki rats. Chen YC, Inagaki T, Fujii Y, Schwenke DO, Tsuchimochi H, Edgley AJ, Umetani K, Zhang Y, Kelly DJ, Yoshimoto M, Nagai H, Evans RG, Kuwahira I, Shirai M, Pearson JT. Am J Physiol Regul Integr. 2016, 311(2): R426-39.

DOI: 10.1152/ajpregu.

Monoamine oxidase-induced hydroxyl radical production and cardiomyocyte injury during myocardial ischemia-reperfusion in rats.

Inagaki T, Akiyama T, Du CK, Zhan DY, Yoshimoto M, Shirai M. Free Radic Res. 2016 50(6): p645-53.

DOI: 10.3109/10715762.2016.

Pulmonary vascular tone is dependent on the central modulation of sympathetic nerve activity following chronic intermittent hypoxia.

Shirai M, Tsuchimochi H, Nagai H, Gray E, Pearson JT, Sonobe T, Yoshimoto M, Inagaki T, Fujii Y, Umetani K, Kuwahira I, Schwenke DO. Basic Res

Cardiol. 2014;109(5):432.

DOI: 10.1007/s00395-014-0432-y

Role of cardiac sympathetic nerves in blood pressure regulation. Wehrwein EA, Yoshimoto M, Guzman P, Shah A, Kreulen DL, Osborn JW. Auton Neurosci. 2014; 183:P.30-5. DOI: 10.1016/j.autneu.

[学会発表](計 5 件)

Sympathetic Nerve Activity During Development of Deoxycorticosterone Acetate-Salt Hypertension in Rat. Misa Yoshimoto, Yuki Shiwa, Siori Setoguchi, Shiho Kawamura, Kenju Miki. Experimental Biology 2017/4/22 ~ 26, Chicago, USA

Role of sympathetic nerve activity in the development of DOCA-salt hypertension in rats. Misa Yoshimoto, Yuki Shiwa, Siori Setoguchi, Shiho Kawamura, Kenju Miki. The 94rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2017/03/28 ~ 30

Chronic intermittent hypoxia accelerates coronary microcirculatory dysfunction in young insulin resistant Goto-Kakizaki rats. Pearson James, Chen Yiching, Inagaki Tadakatsu, Yoshimoto Misa, Tsuchimochi Hirotsugu, Nagai Hisashi, Kuwahira Ichiro, Evans Roger, Shirai Mikiyasu. The 93rd Annual Meeting of the Physiological Society of Japan, 2016/03/22 ~ 24, Sappor

Role of pulmonary stretch receptors in regulating heart rate and sympathetic nerve activity during obstructive sleep apnea in conscious rats.

Yoshimoto Misa, Kataoka Shizuka, Nakamura Hitomi, Miki Kenju The 93rd

Annual Meeting of the Physiological,
2016/03/22 ~ 24, Sappor
Relationship between hippocampal CA1
neuronal and sympathetic nerve
activity during fear conditioning in
rats. Misa Yoshimoto, Misaki Kanayama,
Kenju. MikiExperimental Biology
2015/03/28 ~ 4/1

6 . 研究組織

(1)研究代表者

吉本 光佐 (YOSHIMOTO Misa)
奈良女子大学・生活環境科学系・准教授
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：

(4)研究協力者

なし(————)