

脳内神経グリア連関異常による循環動態恒常性維持機能不全の解明

岸 拓弥

九州大学循環器病未来医療研究センター 未来心血管治療学共同研究部門

【研究の背景】

申請者はこれまで、高血圧や心不全モデル動物の脳でアンジオテンシンIIタイプ1受容体(AT₁R)が産生する酸化ストレスが交感神経を活性化することや、グリア細胞アストロサイト選択的 AT₁R 欠損マウスは心筋梗塞後心不全の予後が改善することを報告した。これらをふまえ、脳内 AT₁R－神経細胞－グリア細胞連関異常こそが循環調節機能不全の根源という着想に至った。

【目的】

循環器疾患を「脳による臓器連関循環恒常性維持システム不全」と捉え、「脳内アンジオテンシンII受容体－神経細胞－グリア細胞連関異常が心臓・腎臓・血管の連関による循環調節機能不全の根源である」ことを明らかにする。

【方法】

- ① 脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット・冠動脈結紮心筋梗塞後心不全ラット・Dahl 食塩感受性高血圧ラットへの食塩負荷での交感神経中枢(RVLM)・神経入力部位(NTS)・液性因子入力部位(PVN)におけるニューロン・アストロサイト・マイクログリア組織および AT₁R 発現の経時的変化
- ② 高血圧・心不全モデルラット RVLN・NTS・PVN 局所のニューロン・アストロサイト・マイクログリア選択的 AT₁R 阻害による組織および循環調節機能の評価
- ③ RVLN・NTS・PVN 局所のニューロン・アストロサイト・マイクログリア選択的 AT₁R 阻害による神経入力・液性因子入力任意制御下での交感神経活動および心臓・腎臓・血管機能評価
- ④ ニューロン・アストロサイト・マイクログリア選択的 AT₁R 欠損マウスの心不全誘発負荷による血行動態および予後評価

【結果】

SHRSP では、3 週齢ですでに RVLM でアストロサイトの AT₁R が増加し、ミクログリアの数の増加も認め、12 週齢ではミクログリアのさらなる増加とアストロサイトの活性化型アストロサイトへの変化を認め、20 週齢ではその傾向が顕著となる変化が RVLM と PVN で認められたが、NTS では認められなかった。冠動脈結紮心筋梗塞後心不全ラットでは、一ヶ月後の RVLM と PVN と NTS でミクログリアの増加とアストロサイトの活性化型への変化・AT₁R のニューロン・アストロサイトでの発言増加を認め、Dahl 食塩感受性高血圧ラットの食塩負荷開始 3 週では PVN で、6 週では PVN と RVLM で同様の変化を認めた。そこで、各変化の時期・細胞に AT₁R の SiRNA 局所遺伝子導入を行い、現時点では SHRSP で 12 週での血圧上昇及び交感神経活動抑制を、冠動脈結紮心筋梗塞後心不全ラットで左室拡張末期圧低下・心拍出量増加を認めており、Dahl 食塩感受性高血圧ラットでの検討を現在進行中である。正常ラットにおいて神経入力を制御すると、頸動脈圧上昇により RVLM において分単位でアストロサイトの AT₁R 発現が増加するが、ミクログリアやニューロンには変化は認められなかった。一方、神経入力固定下では、炎症性サイトカインにより PVN において分単位でミクログリアの増加とアストロサイトの AT₁R 発現増加を認めた。Cre-LoxP システムを用いて作成したアストロサイト選択的 AT₁R 欠損マウスでは、冠動脈

結紮による心筋梗塞・アンジオテンシンⅡ持続静注+食塩負荷・高脂肪食負荷のいずれにおいても予後の改善と交感神経抑制・左室拡張末期圧低下を認めた。ニューロンあるいはミクログリア選択的 AT₁R 欠損マウスは現在作成・表現系確認作業中である。

【考察】

現在得られている結果から、血行動態変化による求心性の神経性入力により脳内アストロサイトにおける AT₁R 発現増加によるアストロサイトの変化が RVLM で起こり(この時点で高血圧になる)、そこに末梢での炎症性サイトカイン増加による PVN でのミクログリア増加が加わることで交感神経調節機能が破綻することで心不全となる可能性が考えられた。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

本研究により、「脳のアストロサイトにおける AT₁R あるいはミクログリアを標的とする心不全根本治療」の可能性が見えてきた。既存の治療法とは一線を画するコンセプトであり、より詳細な機序解明と、具体的な治療手段開発を念頭に置いたトランスレーショナルリサーチが必要である。

【参考・引用文献】

Kishi T. Regulation of the sympathetic nervous system by nitric oxide and oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla. Hypertens Res 36: 845-851, 2013.