

心肥大における心-脳連関による交感神経出力増加の機序解明

篠原啓介

九州大学大学院医学研究院 循環器内科学

【研究の背景】

高血圧性心疾患は心不全の病因として重要であり、圧負荷心肥大はその病態の中心である。交感神経出力の増加は心肥大の進行と大きく関与する。交感神経出力を規定するのは脳であり、特に脳由来神経栄養因子 (BDNF) は心臓からの求心性交感神経入力を受ける延髄孤束核に作用し交感神経出力を増加させることが知られている¹⁾。また、心臓表面に存在する求心性交感神経末端の知覚受容体 transient receptor potential vanilloid 1 (TRPV1) の刺激は求心性交感神経を興奮させる²⁾。これらの脳や心臓での変化が、心肥大における交感神経活性化の機序に関与するかは明らかでない。

【目 的】

心臓求心性交感神経末端の TRPV1 刺激の増強を介した延髄孤束核での BDNF 増加が、心肥大における交感神経活性化の機序に関与するかを明らかにする。

【方法と結果】

10 週齢雄性の C57BL/6J マウス (WT) と TRPV1 ノックアウトマウスを用いて、腹部大動脈狭窄術による圧負荷心肥大モデルを作成し (対照は sham 手術群)、手術 8 週間後に以下の評価を行った。WT において大動脈狭窄術群は sham 群と比較し左室重量が増加し (左室重量/体重 5.73 ± 0.34 vs 4.65 ± 0.21 mg/g, $n=6$, $P<0.05$)、心臓 TRPV1 および孤束核 BDNF の発現が増加した (心臓 TRPV1: 1.44 ± 0.17 vs 0.91 ± 0.04 units; 孤束核 BDNF: 1.35 ± 0.03 vs 0.92 ± 0.02 units; $n=6$, $P<0.05$)。動脈圧波形を用いた心拍変動パワースペクトル解析で評価した交感神経出力の指標 (低周波と高周波のパワーの比率: LF/HF) は、WT の大動脈狭窄術群において sham 群と比し上昇していた (0.53 ± 0.18 vs 0.12 ± 0.03 , $n=5-6$, $P<0.05$ vs sham)。心臓 TRPV1 の刺激により交感神経出力増加を介した昇圧反応が起こることが知られていることから、各群において TRPV1 のリガンドであるカプサイシンを心表面に貼付し血圧の変化を測定した。WT の大動脈狭窄術群において sham 群と比しカプサイシンによる昇圧反応は増強した (34 ± 4 vs 18 ± 2 mmHg, $n=5-7$, $P<0.05$)。WT において腹部大動脈狭窄術により誘導されたこれらの変化は、TRPV1 ノックアウトマウスにおいてすべて抑制された。

【考 察】

圧負荷心肥大における交感神経出力の増加や心肥大には、心臓 TRPV1 を介した心臓求心性交感神経活性化および孤束核 BDNF 増加が関与することが示された。今後は、心臓特異的に TRPV1 のアブレーション (TRPV1 を脱感作させるレシニフェラトキシンを心臓表面に塗布) を行ったマウスを用いて、腹部大動脈狭窄術による変化が TRPV1 ノックアウトマウスと同様に抑制されるかを検討する。

【臨床的意義・臨床への貢献度】

詳細な機序は未だ不明であるが、TRPV1 阻害薬の全身投与により圧負荷肥大モデルマウスにおける心肥大が抑制されることが報告されている³⁾。本研究で示したように、心臓表面の TRPV1 阻害がこの心肥大抑制に関与している可能性がある。したがって、本研究は心肥大に対する TRPV1 阻害薬の臨床応用につながるものとして期待される。

【参考・引用文献】

1. Clark CG, Hasser EM, Kunze DL, Katz DM, Kline DD: Endogenous brain-derived neurotrophic factor in the nucleus tractus solitarius tonically regulates synaptic and autonomic function. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2011, 31(34):12318-12329.
2. Shi Z, Jiang SJ, Wang GH, Xu AL, Guo L: Pro-inflammatory cytokines in paraventricular nucleus mediate the cardiac sympathetic afferent reflex in hypertension. *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 2014, 186:54-61.
3. Horton JS, Buckley CL, Stokes AJ: Successful TRPV1 antagonist treatment for cardiac hypertrophy and heart failure in mice. *Channels (Austin, Tex)* 2013, 7(1):17-22.