

## 周産期心筋症の病態形成に関与する新規の脳－心臓連関機構の解明

大谷健太郎

国立循環器病研究センター 再生医療部

### 【研究の背景】

妊娠女性の体内では胎児の発育に必要な栄養や酸素等を子宮に届けるため、循環血液量増加・心拍出量増加・心拍数増加など様々な血行動態変化が生じる。通常、妊娠中に生じたこれらの生理的変化は出産後速やかに正常化する。しかし、一部の妊産婦では妊娠中あるいは産褥期に“妊娠高血圧症候群”や“周産期心筋症(PPCM)”などの循環器疾患を発症する事が知られている。

心臓で産生・分泌される循環ホルモンである心房性・脳性ナトリウム利尿ペプチド(ANP・BNP)は共通の受容体 guanylyl cyclase-A(GC-A)を介して利尿、ナトリウム利尿、血管拡張などの多彩な生理作用を発揮する。先般、我々はGC-A遺伝子欠損マウス(GC-A-KO)が授乳期にPPCM様の顕著な心臓リモデリングを呈することを明らかにした<sup>1)</sup>。授乳期のGC-A-KOでは①血漿アルドステロン濃度の有意な上昇、②心臓マクロファージ数の増加ならびに③心臓組織における炎症性サイトカインの遺伝子発現亢進を認め、アルドステロン受容体(ミネラルコルチコイド受容体;MR)欠損マウスを用いた検討の結果、GC-A-KOにおけるPPCM様の病態は脳内アルドステロン－MR系の活性化により誘導されることが明らかとなった。

### 【目 的】

先行研究にてGC-A-KOにおけるPPCM様の病態形成に脳内アルドステロン－MR系の過剰な活性化が関与することが示唆された。しかし、脳内アルドステロンシグナルが心臓へのマクロファージ等の炎症細胞誘導および活性化に如何に寄与するかは未だ不明である。そこで、本研究はGC-A-KOの授乳期心臓リモデリングにおける脳－心臓連関機構を明らかにすることを目的とする。

### 【方 法】

脳内アルドステロン－MR系の活性化は酸化ストレスを介した中枢性交感神経活性の亢進に関与することが知られている<sup>2)</sup>。そこで、抗酸化剤(テンポール)あるいはβ遮断薬(メプロロール)投与がGC-A-KOにおける授乳期心臓リモデリングを抑制し得るか検討を行った。雌性GC-A-KOに対し、出産直後からテンポール(1 mM)あるいはメプロロール(330 mg/kg)を飲水投与し、2週間後に心重量の計測を行った。心重量は脛骨長を用いて標準化を行った。

次に、アルドステロンの脳室内投与が心肥大を誘導し得るかを明らかにするため、未妊娠の雌性野生型マウス(9週齢)の側脳室に浸透圧ポンプを用いてアルドステロン(9 µg/mL)を投与した。対照群には溶媒である2%エタノールを同量投与した。アルドステロン投与開始2週間後にtail-cuff法による血圧測定ならびに心重量の測定を行った。心重量は脛骨長を用いて標準化を行った。

### 【結 果】

授乳期のGC-A-KOにテンポールあるいはメプロロールを投与したが、有意な心肥大の抑制効果は認められなかった(対照群: 10.9±0.8 mg/mm vs. テンポール: 11.8±1.2 mg/mm vs. メプロロール: 10.6±1.0 mg/mm)。また、アルドステロン

投与により収縮期血圧の有意な上昇は認められたが(99±3 mmHg vs. 105±4 mmHg、 $P<005$ )、体重および心重量には有意な変化は認められなかった(体重:19.0 g vs. 19.1 g、心重量/脛骨長比:4.4±0.3 mg/mm vs. 4.3±0.3 mg/mm)。

### 【考 察】

本研究の結果、GC-A-KO における授乳期心臓リモデリングは脳内 MR の活性化を介した交感神経非依存的なシグナルにより誘発されることが示唆された。また、未妊娠マウスへのアルドステロンの脳室内投与実験の結果から、脳内アルドステロン-MR 系の活性化に加え、妊娠・出産に伴う母体環境の変化が PPCM を始めとした周産期関連疾患の発症に関与する可能性が示唆された。

### 【臨床的意義・臨床への貢献度】

PPCM は「心疾患既往のない女性が、妊娠期から産褥期にかけて心機能低下を来し心不全発症に至る、母体間接死亡原因の上位疾患」であり、発症機序は未だ特定されていない。また、高齢出産では PPCM の発症頻度が約 2 倍に上昇することが知られており、晩婚化・晩産化が急速に進む本邦において、今後罹患率の上昇が危惧される疾患である。一方、授乳は内分泌・神経・循環システム等が複雑に相互作用することで成立する哺乳類特有の生理現象であり、そのシステムからの逸脱あるいはシステム破綻は周産期関連疾患の病態形成に密接に関与すると考えられる。本研究の結果、授乳期における心臓恒常性維持にナトリウム利尿ペプチド系が重要な役割を担うことが明らかとなった。今後、周産期関連疾患の新規治療法開発への発展が期待される。

### 【参考・引用文献】

- 1) Otani K, Tokudome T, Kamiya CA, Mao Y, Nishimura H, Hasegawa T, Arai Y, Kaneko M, Shioi G, Ishida J, Fukamizu A, Osaki T, Nagai-Okatani C, Minamino N, Ensho T, Hino J, Murata S, Takegami M, Nishimura K, Kishimoto I, Miyazato M, Harada-Shiba M, Yoshimatsu J, Nakao K, Ikeda T, Kangawa K. Deficiency of natriuretic peptide signaling promotes peripartum cardiomyopathy-like remodeling in the mouse heart. *Circulation* 2020; 141: 571-588.
- 2) Zhang ZH, Yu K, Kang YM, Wei SG, Felder RB. Aldosterone acts centrally to increase brain renin-angiotensin system activity and oxidative stress in normal rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008; 294: H1067-H1074.