

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 9 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350909

研究課題名(和文) 鍼刺激療法を用いた心不全に対する新規制御システムの構築

研究課題名(英文) Development of a novel therapeutic system for heart failure using acupuncture stimulation

研究代表者

山本 裕美 (YAMAMOTO, Hiromi)

近畿大学・医学部・講師

研究者番号：10528582

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：様々な心疾患の終末像である心不全に対する新たな治療制御システムとして、鍼刺激療法を導入すべく、心臓交感神経活動を確実に抑制する刺激点の探索を行った結果、耳介への鍼刺激が腎臓交感神経活動だけでなく確実に心臓交感神経活動を抑制することが明らかとなった。また、耳介鍼刺激療法との比較のため、従来の心不全治療薬として使用されてきたカルシウム拮抗薬や遮断薬の降圧作用および交感神経活動への影響を調べた結果、これらの薬剤では中枢性の交感神経抑制効果は認められないことがわかった。これらの結果から、耳介鍼刺激療法は、心不全への新たな治療制御システムとして有望であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We investigated the stimulation point that decreased cardiac sympathetic nerve activity consistently in order to introduce acupuncture stimulation therapy as a novel system for controlling heart failure. As a result, acupuncture stimulation to the auricle always suppressed not only renal sympathetic nerve activity but also cardiac sympathetic nerve activity. As a comparison to the effect of auricular acupuncture stimulation, we investigated the effects of calcium channel blockers or beta blockers on blood pressure and sympathetic nerve activity. As a result, we showed that these agents did not decrease sympathetic nerve activity. In summary, it was suggested that the auricular acupuncture stimulation was promising as a novel system for controlling heart failure.

研究分野：循環器内科学

キーワード：耳介鍼刺激 心臓交感神経活動 降圧作用 心拍数 カルシウム受容体 受容体

1. 研究開始当初の背景

代替医療の1つとして着目されている鍼通電療法は、外部からの低侵襲刺激によって自律神経活動を調節し血行動態に変化をもたらすという報告が散見されている。自律神経に対する効果としては交感神経抑制作用の報告が多く、実際に我々も今までの研究で、ネコの下腿への鍼通電刺激で腎臓交感神経活動が抑制され、血圧低下作用が生じる事を報告している。一方循環器疾患には、高血圧、不整脈、心不全など交感神経活動亢進が病態の増悪因子となる疾患が多くみられる。高血圧は罹患者数も多く、またあらゆる心疾患の終末像である心不全に関しても罹患者数は増加の一途をたどり、難治性心不全症例やリピーター入院患者の増加は医療経済的にも大きな問題となっている。鍼通電刺激によって惹起される前述の生体応答は、これらの循環器疾患にとって、非常に有利な応答であると考えられる。鍼通電刺激療法の循環器疾患への応用は、現在薬物抵抗性症例に行われている高額かつ侵襲の大きな治療に代わる治療法の一つとして、医学的な観点また医療経済的な観点からも非常に有用であると考えられた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、鍼通電刺激について、その自律神経活動および循環調節機能に及ぼす影響を動物実験にて科学的に検証するとともに血行動態に対する有効性を明らかにし、あらゆる心疾患の終末像である心不全の病態に対し、その進行性障害の予防および現在薬物治療に抵抗性の症例に施行されている高額かつ侵襲の大きなデバイス治療に代わる新たな重症心不全へのアプローチの1つとして鍼通電刺激を用いた心不全制御システムを構築、開発することである。

3. 研究の方法

我々が過去に行ったネコの下腿鍼通電刺激の実験では、腎臓交感神経活動は抑制される傾向にあったものの、心臓交感神経活動は活性化される傾向にあった。循環器疾患、特に心不全の病態にとっては、心臓交感神経活動を抑制する事が重要であるため、確実に心臓交感神経活動を抑制する刺激部位を見いだす必要がある。よって、まず、今回の研究では正常ラット(WKY rat)において至適刺激部位の検索を行う。麻酔下のラットにおいて大腿動脈からカテーテルを挿入し、血圧および脈拍数を計測、心臓交感神経に直接電極を設置固定し神経活動を記録しつつ、心臓交感神経を持続的に抑制する刺激点および刺激量を検索する。至適刺激点が見つければ、心不全モデル動物を用い、至適刺激点至適刺激量で鍼刺激を行い、予後および心筋リモデリングについて検討を行う。

また、鍼刺激療法による血行動態や交感神経活動への作用と比較するため、従来心不全

治療等に用いられてきた薬剤であるカルシウム拮抗薬および受容体遮断薬による血行動態および交感神経活動への作用についても検討を行う。頸動脈圧受容器を isolation し同部位に任意の圧負荷をかけることで中枢性の交感神経活動と末梢での血管拡張等の応答を分離して評価することが可能である Open-loop 法を用い、WKY rat に対する薬物投与時の血行動態および中枢性の交感神経活動の応答を検討する。

4. 研究成果

まず、交感神経活動、特に心臓交感神経活動を確実に抑制する鍼刺激点の検索を行った。血圧、脈拍、心臓交感神経活動の同時記録下で、種々の部位に鍼刺激を行った結果、耳介の特定の部位への鍼刺激が、血圧、心拍数の低下とともに確実に心臓交感神経活動を抑制することが分かった(図1)。通電刺激だけでなく徒手刺激も行ったが両者ともに同様の結果が得られた(図2)。

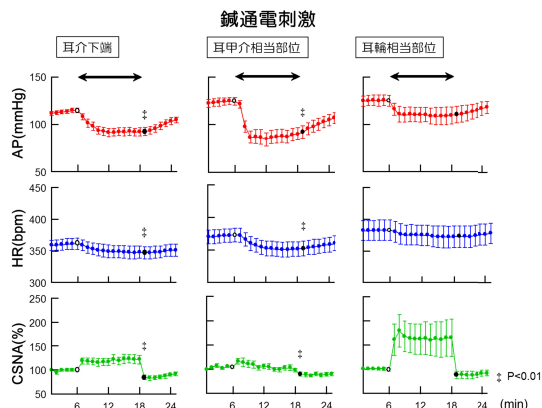


図1

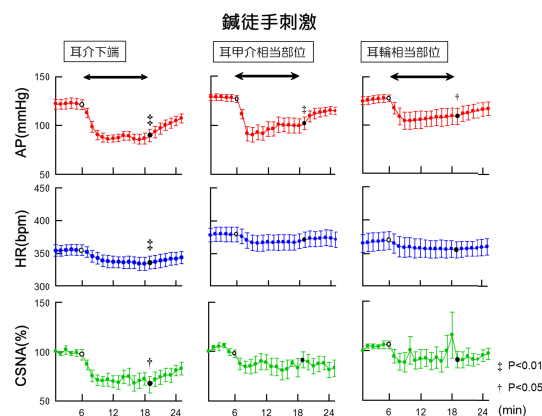


図2

今回、心臓交感神経抑制効果が認められた耳介刺激点の一部は、迷走神経求心路の支配領域でもあることから、心臓交感神経抑制作用の機序として迷走神経遠心路を介した効果である可能性も考えられた。これについて検討するため、引き続き迷走神経遠心路(頸部迷走神経)を切断した状況で刺激を行った。その結果、切断後も切断前と同様の血圧、心拍数低下応答と心臓交感神経活動抑制効果

が確認されたことから、迷走神経求心路の支配領域への鍼刺激に対する応答は、迷走神経遠心路以外のメカニズムによるものが示唆された。

次に、カルシウム受容体遮断および受容体遮断による血行動態および交感神経活動への作用について検討した。

まずカルシウム受容体遮断時の応答を検討した。カルシウム拮抗薬のなかでも交感神経抑制作用を有する事が示唆されている第3世代カルシウム拮抗薬であるアゼルニジピンについて、第1世代であるニフェジピンとの比較検討を行った。この結果、アゼルニジピン、ニフェジピンともに、中枢性の交感神経抑制作用は確認されなかった。しかしながらアゼルニジピンについては、ニフェジピンには認められなかった心拍数抑制作用が確認された(図3、図4)。今回得られた結果から、アゼルニジピンの心拍数抑制作用は交感神経抑制によるものではなく、直接的な洞結節への抑制作用であることが示唆された。

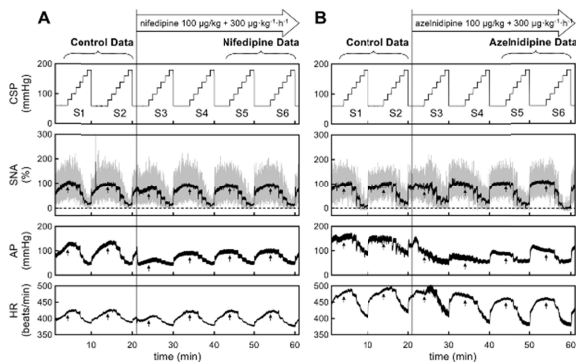


図3 2剤の代表的記録波形

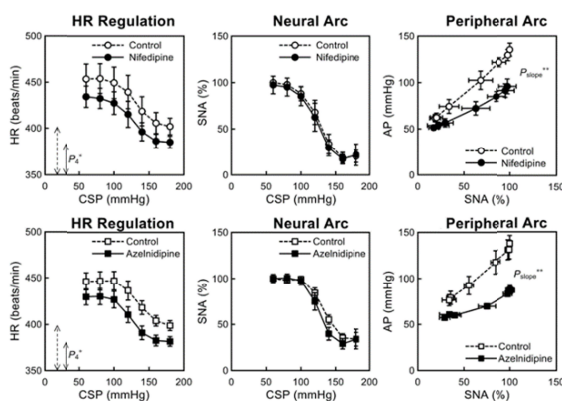


図4 心拍応答、中枢弓、末梢弓について

次に、受容体遮断時の血行動態および交感神経活動の応答について検討した。純粋な受容体遮断薬であるメトプロロールと受容体遮断作用に加え受容体遮断作用も併存しているカルベジロールについて比較検討を行った。その結果、メトプロロールおよびカルベジロールともに中枢性の交感

経活動抑制作用は認められなかった。一方、末梢での血管拡張等による降圧作用については、メトプロロールにおいて投与前と比較しほぼ変化がなかったのに対し、カルベジロールにおいては投与前と比べ大きく降圧していることが明らかとなった(図5)。この結果は、実臨床での心不全治療として、他の遮断薬と比較しカルベジロールにおいてより有効性が高いことの一つの理由として重要と考えられた。

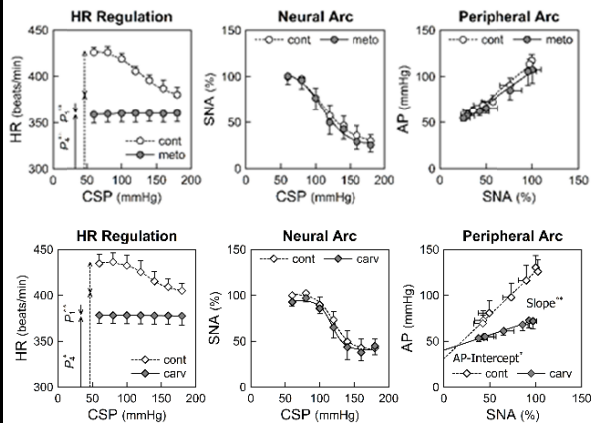


図5 心拍応答、中枢弓、末梢弓について

今回の一連の研究において、新規心不全制御システム開発の一步として耳介への鍼刺激が有望であることが明らかとなった。心不全モデル動物に対する検証については、今回の研究期間内に、他国よりイヌ心不全モデルに対する耳介電気刺激が有効であるとの報告がなされた事から行っていない。ただ、この刺激は鍼刺激ではなく表皮の刺激であることから、実際に刺入した場合の検証は今後行うべきかもしれない。

今回我々は鍼刺激と比較するため、薬物投与時の生体応答も検証したが、耳介への鍼刺激療法が薬物投与では認められなかった交感神経抑制作用を介して血圧、心拍数を抑制するという特異な生体応答を惹起する手段であることを明らかにした意義は大きいと考える。また鍼刺激システムが実現化すると、継続的にコストの生じる薬物治療とは異なり、医療経済的にも非常に有用であると考えられる。

今回の研究結果を進展させ、今後は心不全制御システムとしてのヒト耳介刺激療法を確立すべく、ヒトでの至適刺激量の探索および安全性の確認を行い、刺激デバイスの開発へと発展させていきたいと考える。

<引用文献>

Yamamoto H, Kawada T, Kamiya A, Kita T, Sugimachi M. "Electroacupuncture changes the relationship between cardiac and renal sympathetic nerve activities in anesthetized cats." *Auton Neurosci.* 2008 Dec

15;144(1-2):43-9.

Kawada T, Kamiya A, Li M, Shimizu S, Uemura K, Yamamoto H, et al. "High levels of circulating angiotensin II shift the open-loop baroreflex control of splanchnic sympathetic nerve activity, heart rate and arterial pressure in anesthetized rats." J Physiol Sci. 2009 59(6): 447-455

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 3件)

Nakahara H, Kawada T, Ueda SY, Kawai E, Yamamoto H, Sugimachi M, Miyamoto T. Electroacupuncture most effectively elicits depressor and bradycardic responses at 1 Hz in humans. Clin Auton Res. 2016 Feb;26(1):59-66. doi: 10.1007/s10286-015-0330-x. 査読あり。

Yamamoto H, Kawada T, Shimizu S, Kamiya A, Turner MJ, Miyazaki S, Sugimachi M. Acute effects of intravenous nifedipine or azelnidipine on open-loop baroreflex static characteristics in rats. Life Sci. 2015 Apr 1;126:37-41. doi: 10.1016/j.lfs.2015.01.024. 査読有り。

Kawada T, Li M, Zheng C, Shimizu S, Uemura K, Turner MJ, Yamamoto H, Sugimachi M. Chronic vagal nerve stimulation improves baroreflex neural arc function in heart failure rats. J Appl Physiol (1985). 2014 May 15;116(10):1308-14. doi: 10.1152/jappphysiol.00140.2014. 査読あり。

[学会発表](計 6件)

European Society of Cardiology Congress 2016 (Moderated Poster Presentation, 採択済み)
"Why carvedilol improve the long-term survival in heart failure patients? A difference in baroreceptor-mediated blood pressure regulation between beta and beta/alpha blockers"
Yamamoto H, Kawada T, Miyazaki S, Sugimachi M.

August 28th, 2016, Roma, Italy

第54回日本生体医工学会大会 シンポジウム

"Open-loop analysis を用いたカルシウム拮抗薬の圧受容器反射を介した交感神経調節の検討"

山本 裕美、宮崎 俊一

2015年5月9日、名古屋国際会議場(名古屋市)

第79回日本循環器学会学術集会

"Auricular Acupuncture Suppresses Cardiac Sympathetic Nerve Activity in Anesthetized Rats: Exploration toward an Effective Treatment Option for Cardiovascular Diseases."

Yamamoto H, Kawada T, Kotake H, Miyazaki S, Sugimachi M.

2015年4月25日、大阪国際会議場(大阪市)

International Scientific Acupuncture and Meridian Symposium 2014 (招待講演)

"Application of acupuncture to cardiovascular disease."

Yamamoto H, Kawada T, Miyazaki S, Sugimachi M.

October 3th, 2014, Showa university, Tokyo

計測自動制御学会 ライフエンジニアリング部門シンポジウム 2014

"Toward application of acupuncture to cardiovascular disease."

山本 裕美、宮崎 俊一

2014年9月17日、金沢大学 鶴間キャンパス(金沢市)

第91回日本生理学会大会 シンポジウム

"Ca 拮抗剤の圧受容器反射を介した交感神経調節効果"

山本 裕美、宮崎 俊一

2014年3月17日、鹿児島大学(鹿児島市)

6. 研究組織

(1)研究代表者

山本 裕美 (YAMAMOTO Hiromi)

近畿大学 医学部 講師

研究者番号: 10528582

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

川田 徹 (KAWADA Toru)

国立研究開発法人国立循環器病研究センター
循環動態制御部 室長
研究者番号： 30243752

(4)連携研究者

宮本 忠吉 (MIYAMOTO Tadayoshi)
森ノ宮医療大学 保健医療学部 教授
研究者番号： 40294136