

令和元年6月12日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09465

研究課題名(和文)心腎脳連関におけるバゾプレッシン系と交感神経系のクロストークの解明

研究課題名(英文) the crosstalk between the vasopressin system and the sympathetic nervous system from the viewpoint of the heart-kidney-brain network

研究代表者

岩永 善高 (IWANAGA, Yoshitaka)

近畿大学・医学部・准教授

研究者番号：80360816

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：「バゾプレッシン系と交感神経系のクロストークを心腎脳ネットワークの観点より検討し、その修飾による新規治療の可能性を探ること」を目的とした。心不全モデル動物では、腎臓交感神経切除術、遮断薬のみならず、イブラジンも全身および心臓感神経活動を抑制すること、更にはそれを介しバゾプレッシン系にも作用することを明らかにしクロストークの存在を明らかにした。また敗血症性臓器障害モデルにて、腎臓交感神経切除術は心機能障害の発現および生命予後を改善すること、バゾプレッシン受容体ノックアウトマウスでは、更なる心腎機能改善および生命予後改善がもたらされることを明らかにし、両システム遮断の相乗効果も存在した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

未だ死亡率が高く、交感神経系の過剰な活性化がみられる心不全と敗血症性心筋障害(ショック)という2つの病態において、ともに腎臓交感神経切除術が有用であった。そのことは心腎連関の制御が有用であることを示したのみならず両病態における新規治療の可能性を示唆した。臨床的には、治療抵抗性高血圧に対する腎臓交感神経切除術の成績向上が図られており、適応拡大の際の基盤データとなるものと考えられる。更にはバゾプレッシン系とのクロストークの存在が解明されたが、同時に両者の同時抑制による更なる有効な治療の存在も示唆される結果であった。

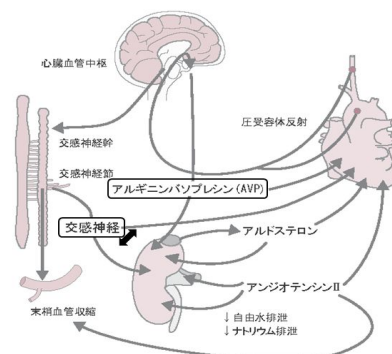
研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to examine the crosstalk between the vasopressin system and the sympathetic nervous system from the viewpoint of the heart-kidney-brain network, and to explore the possibility of new treatment by its modification. In the heart failure model animals, not only renal denervation and β -blocker, but also ivabradine suppressed systemic and cardiac sympathetic activities, and we clarified the presence of crosstalk by the findings that they also acted on vasopressin system through it. Also, in the septic organ failure model, by renal denervation to improve the progression of cardiac dysfunction and prognosis, the vasopressin receptor knockout mice revealed the further improvement of cardiac/renal function and prognosis. The synergistic effect of both systems was also observed. It was not only shown that the control of the cardiorenal interaction was useful, but the possibility of the new treatment in both pathologies was suggested.

研究分野：循環器内科

キーワード：バゾプレッシン 交感神経系 心腎脳連関 心不全

1. 研究開始当初の背景

心不全の病態において、古典的神経体液性因子として交感神経系、レニン-アンジオテンシン-アルドステロン(RAA)系、バゾプレッシン系がその発症・進展に寄与していることが知られている(図1)。これまで心腎連関つまり心腎機能障害進展においては、RAA系に対する基礎研究および臨床応用が最も進んでいるものの、交感神経系およびバゾプレッシン系についてはその寄与が過小評価されてきた。心腎脳連関という観点で考えたとき両系は重要な役割を果たしていると考えられる。



視床下部・下垂体にてバゾプレッシン(AVP)は産生・分泌され、心・腎両者に特異的な受容体を介して作用するとともに、その効果は相互に波及する。交感神経も同時に活性化し両者の病態形成に関与する。

図1 心腎脳ネットワークにおける神経体液性因子活性化

2. 研究の目的

心不全において心腎機能障害の発症・進展におけるバゾプレッシン系と交感神経系のクロストークに着目し、両者の相互連関のメカニズムないしは寄与を明らかにし、それにより心腎脳ネットワークにおける病態解明の手がかりを得て、特異的な修飾による新しい心不全予防・治療法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

- (1) 心不全におけるバゾプレッシン系と交感神経系の相互連関作用：心不全モデル動物において、慢性受容体拮抗・遮断作用を、心筋および腎臓、脳において検討し、その差異および相互連関を明らかにする。
- (2) 敗血症ショックモデルにおけるバゾプレッシン系と交感神経系の役割：同疾患の予後規定因子である心および腎機能障害に対する内因性のバゾプレッシン系の活性化およびその役割を交感神経系活性化の観点から検討する。心、腎の V1a および V2 受容体に加え脳内 V1b 受容体の役割にも着目する。

4. 研究成果

- (1) ダールラット心不全モデル動物を用いて、遮断薬のみならず、洞房結節に直接作用し直接心拍数低下させるイブラジンも全身および心臓交感神経活動を抑制すること、更にはそれを介し心臓局所バゾプレッシン系にも作用することを明らかにした(J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019;24:387-396)。心筋でのクロストークの存在を明らかにした。同モデルに腎臓交感神経切除術を施行したとき、あるいは遮断薬を投与した時と同様の結果であった(Hypertension Research 2016;39:217-226)。そのことが結

果として心機能障害の進展阻止の働いていると考えられた。

(2) マウス敗血症性心腎障害モデルに、腎臓交感神経切除を施行し、心機能障害の発現および生命予後が改善されることが明らかになった。同時に V1a 受容体および V1b 受容体ノックアウトマウスとも敗血症時の心機能障害は抑制され、は改善された。さらにはバゾプレッシン受容体ノックアウトマウスにおける腎臓交感神経切除術の施行は、更なる心腎機能改善および生命予後改善をもたらすこと

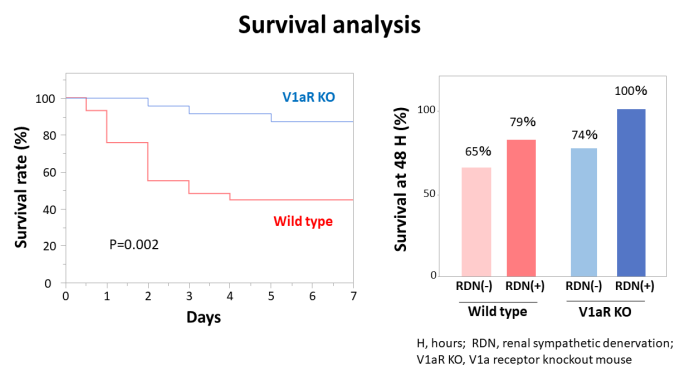


図2 マウス敗血症性心腎障害モデルにおける生命予後

も明らかになり、両システムにおいて独立した制御系が存在する可能性が考えられた(図2)。

制御メカニズムとして、腎臓での局所交感神経制御にはバゾプレッシン系が上流で作用していること、心臓では全身性交感神経過剰反応もまたバゾプレッシン系の制御を受け心臓局所の交感神経障害を軽減し、そのことが心機能障害の改善に関与することが明らかになった(図3)。

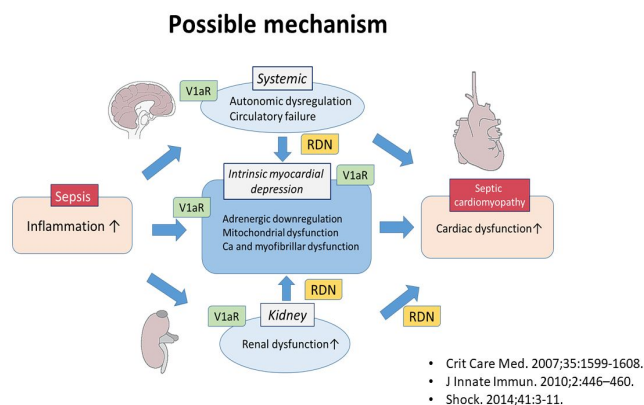


図3 バゾプレッシン系および交感神経系の心腎脳への作用

< 引用文献 >

Watanabe H, Iwanaga Y, Miyaji Y, Yamamoto H, Miyazaki S. Renal denervation mitigates cardiac remodeling and renal damage in dahl rats: a comparison with α -receptor blockade. Hypertens Res. 2016;39:217-226.

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計1件)

1. Kakehi K, Iwanaga Y, Watanabe H, Sonobe T, Akiyama T, Shimizu S, Yamamoto H, Miyazaki S. Modulation of Sympathetic Activity and Innervation With Chronic Ivabradine and β -Blocker Therapies: Analysis of Hypertensive Rats With Heart Failure. J Cardiovasc Pharmacol Ther. 2019;24:387-396.
(査読有)

〔学会発表〕(計3件)

1. Iwanaga Y, Kakehi K, Yamamoto H, Miyazaki S. Vasopressin type 1a receptor deficiency prevents sepsis-induced cardiac dysfunction and improves the survival independently of renal sympathetic denervation. 90th AHA (American Heart Association) Scientific Sessions. 2017 Nov; Anaheim, USA
2. Kakehi K, Iwanaga Y, Watanabe H, Yamamoto H, Miyazaki S. Different modulation of sympathetic activity by chronic ivabradine and beta blocker therapies: analysis in hypertensive heart failure rats. 90th AHA (American Heart Association) Scientific Sessions. 2017 Nov; Anaheim, USA
3. 岩永善高、渡辺平太郎、山本裕美、宮崎俊一 . 腎臓交感神経切除術の心不全治療への応用：基礎研究から臨床応用を考える . 会長特別企画 9「自律神経修飾による循環器疾患治療の可能性」第65回日本心臓病学会学術集会 . 2017年9月;大阪

6 . 研究組織

研究協力者氏名：尾野 亘

ローマ字氏名：ONO koh

研究協力者氏名：山本 裕美

ローマ字氏名：YAMAMOTO hiromi