

脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (stroke-prone spontaneously hypertensive rat: SHRSP) を用いた中枢性循環調節に関する研究

九州大学病院循環器内科 廣岡 良隆

高血圧自然発症ラット (spontaneously hypertensive rat: SHR) 及び脳卒中易発症高血圧自然発症ラット (stroke-prone SHR: SHRSP) は我が国で開発された誇るべき高血圧モデル動物である。このモデルはヒト高血圧の病態モデルとして世界中で多くの研究がなされ今も続いている。特にSHRSPは日本人高血圧症に多い脳卒中を発症するため病態の理解、治療法の開発に大きく貢献している。高血圧は血圧調節異常がその病態の本質であるため神経体液性因子に関する研究が根幹となしている。SHRSPは交感神経系の活性化が認められるためその仕組みの解明を行うのに適している。筆者は高血圧における自律神経異常、特に交感神経系を介した中枢性循環調節異常に関する研究を継続して行ってきた。

交感神経系の活性化は血圧を感知する動脈圧受容器、そこから求心性神経線維を介して延髄孤束核 (nucleus tractus solitarius: NTS) で最初にシナプスを形成し脳が情報を受け、血管運動中枢であり交感神経活動の出力を決定する頭側延髄腹外側野 (rostral ventrolateral medulla: RVLM) の神経活動を変化させることによって生じる。RVLMは大脳皮質や視床下部など上位中枢からも入力を受け日内変動、ストレスに対する応答、体液性因子による影響も受け最終的な出力が決定される。

筆者は脳内の一酸化窒素 (nitric oxide: NO)、酸化ストレスがRVLMの神経活動を介した中枢性交感神経出力を修飾することを見出し、その異常がSHRSPにおける中枢性循環調節異常に深く関わっていることを見出した¹⁻⁴⁾。つまり、NO活性低下、活性酸素産生増加による酸化ストレス増大がSHRSPの脳内RVLMで生じており交感神経活性化による血圧上昇機序につながる (図1)。

特に我々の研究の特徴は脳内局所 (RVLMやNTS) へアデノウイルスをベクターとしてNO合成酵素 (図2) やスーパーオキシドジスムターゼ (SOD) 遺伝子を遺伝子導入し酵素蛋白を発現させ (図3) それらの部位でNO産生・活性を増加させ、或は活性酸素産生を低下させ、同時にテレメトリー法を用いることにより無麻酔覚醒下での血圧・心拍数・交感神経活動の評価を一定期間観察することを可能にした点である¹⁻⁴⁾。その結果、脳内局所でのNOや酸化ストレスの変化が全身血圧を変化させうることがわかり、腎臓主体で考えられてきた高血圧研究に一石を投じたことになった。この成果は世界の他の研究者達からも追試されその重要性は認識され確立したといっても過言ではない。

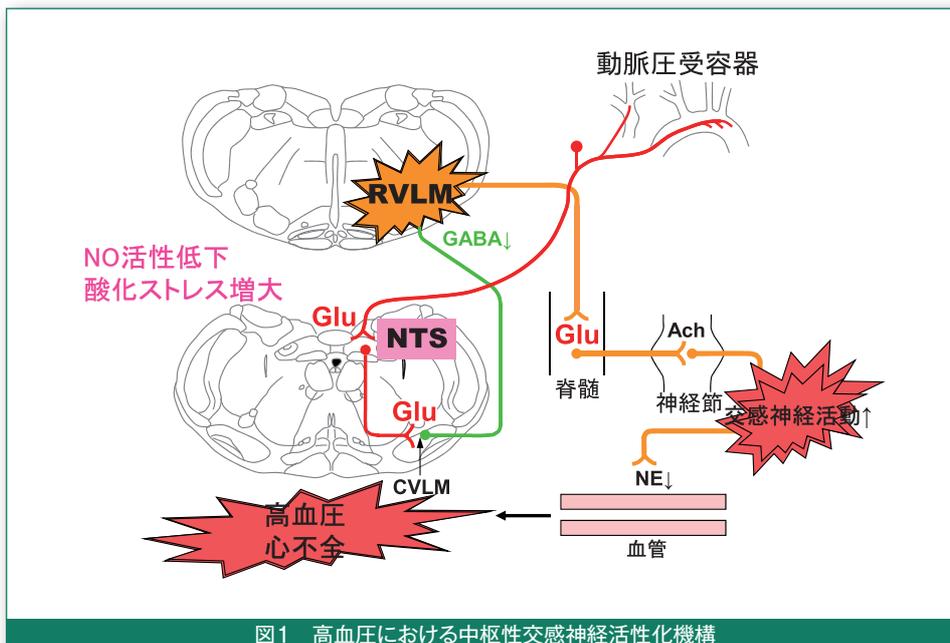


図1 高血圧における中枢性交感神経活性化機構

(注) Glu; グルタミン酸 (興奮性シナプス神経伝達物質)
CVLM: 尾側延髄腹外側野 (心血管中枢であるRVLMの興奮をGABAによって抑制をかける介在ニューロン群)
NE; ノルエピネフリン (交感神経終末から分泌され、血圧や心拍数をあげる物質)

SHRSPのRVLMの神経活動が亢進している機序として抑制性神経伝達物質であるγアミノ酪酸 (GABA) による神経細胞活動興奮を抑制する機能が低下していることがあげられる。NOはその作用を改善させる (図1)。従って、NO活性低下はこの仕組みに関わっていることがわかり、筆者らはGABA-A受容体拮抗薬投与による血圧反応やマイクロダイアリーシスによるGABA測定によってこのことを支持する成績を示した¹⁾。ヒト高血圧者で動脈圧受容器反射機能が低下している

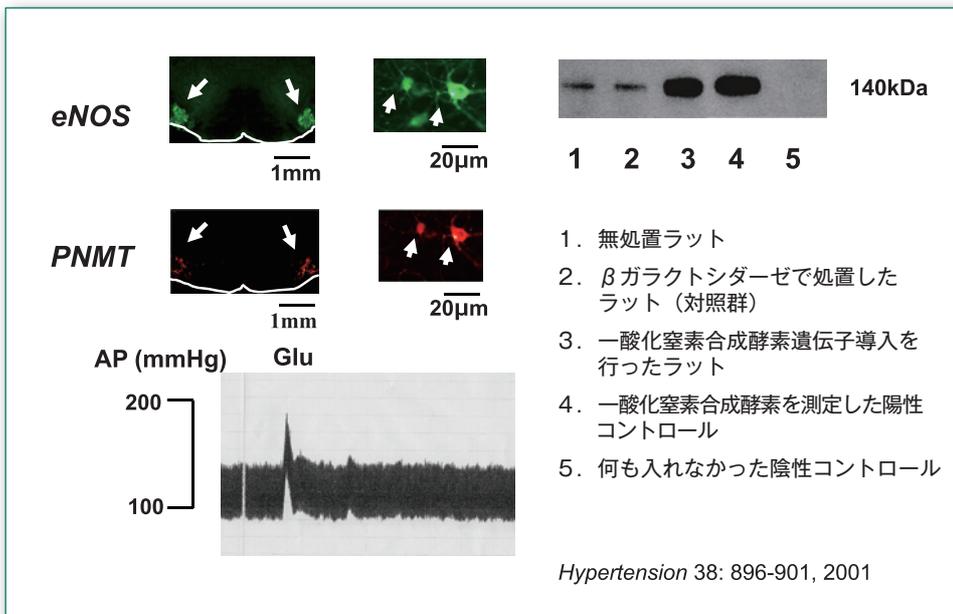


図2 脳内eNOS遺伝子導入と発現の確認 —頭側延髄腹外側野 (RVLM)—

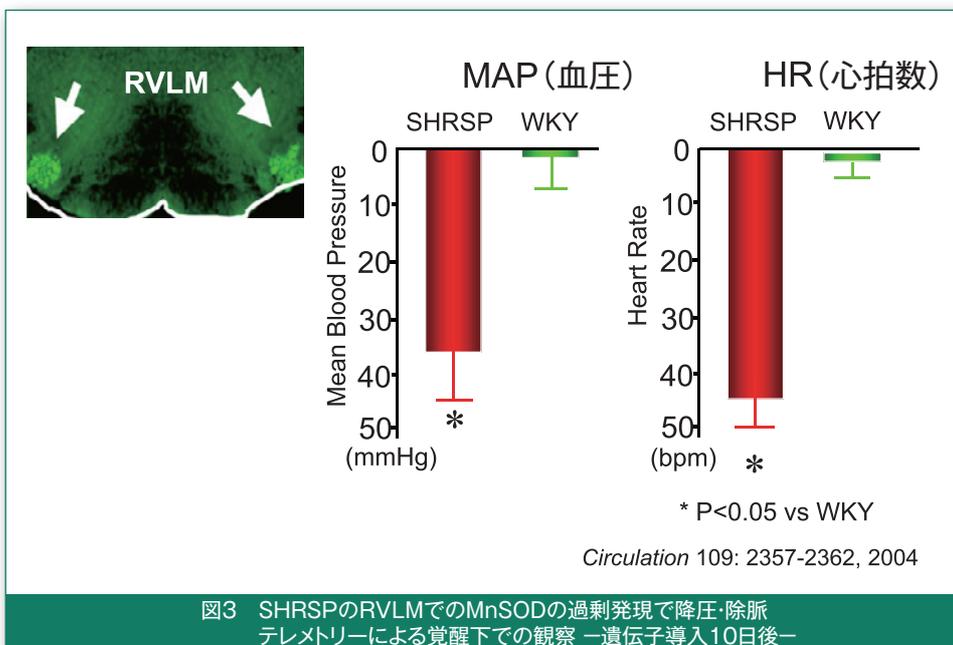


図3 SHRSPのRVLMでのMnSODの過剰発現で降圧・除脈テレメトリーによる覚醒下での観察 —遺伝子導入10日後—

のと同様にSHRSPでもその機能は低下しているがRVLMにおけるNO産生を増加させると改善することも示した²⁾。

高血圧で酸化ストレスがその血管病変形成や臓器障害に関与していることは確立したといえるが、SHRSPを用いて神経性調節機構に関与していることを示したのは筆者らが世界で最初である³⁾。また、一部のカルシウム拮抗薬やスタチンが経口投与した際も脳内自律神経機能核であるRVLMに作用して抗酸化作用によって交感神経活動抑制を生じ、降圧作用機序の一部に関与していることも見出している⁵⁻⁷⁾。

現在、SHRSPあるいはSHRを用いて中枢性循環調節異常を生じる活性酸素がなぜ増えるのか^{8,9)}、その下流のシグナル機序として重要な分子機構は何か^{9,10)}、生体での計測が可能となる方法の開発などの研究を継続している。

参 考 文 献

- 1) Kishi T, Hirooka Y, et al. *Hypertension* 2002; 39: 264-268.
- 2) Kishi T, Hirooka Y, et al. *Hypertension* 2003; 41: 255-260.
- 3) Kishi T, Hirooka Y, et al. *Circulation* 2004; 109: 2357-2362.
- 4) Kimura Y, Hirooka Y, et al. *Circ Res* 2005; 96: 252-260.
- 5) Hirooka Y, et al. *Hypertens Res* 2006; 29: 49-56.
- 6) Konno S, Hirooka Y, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 555-560.
- 7) Kishi T, Hirooka Y, et al. *Clin Exp Hypertens* 2008; 30: 1-9.
- 8) Koga Y, Hirooka Y, et al. *Hypertens Res* 2008; 31: 2075-2083.
- 9) Nozoe M, Hirooka Y, et al. *J Hypertens* 2008; 26: 2176-2184.
- 10) Nozoe M, Hirooka Y, et al. *Hypertension* 2007; 50: 62-68.