

Banyu Foundation Research Grant 2013—生活習慣病領域—

研究成果報告書(最終) <概要>

所 属	九州大学大学院医学研究院 循環器内科学
氏 名	伊藤 浩司
研究テーマ	心不全における新規交感神経活性化機構の解明～神経ステロイド減少と脳内シグマ受容体機能不全

- ・ 研究助成報告として広報資料に掲載される点を留意すること。
- ・ 概要の構成は自由とするが、研究目的、手法、成果など、一般の方にもわかりやすくすること。
- ・ 枚数は1ページにまとめること。(図表、写真などの添付を含む)

【研究目的】

心不全における交感神経活性化機序として、「脳内シグマ受容体活性低下→視床下部神経活動亢進→交感神経活動亢進」の機構を確認し新規心不全治療ターゲットを提唱する。

【研究方法】

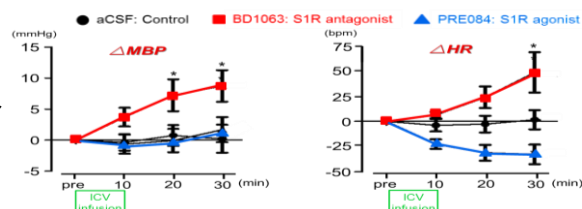
- ① 脳内シグマ受容体(SR)作動薬急性投与実験: SR アンタゴニスト(BD1063)、SR アゴニスト(PRE084)をマイクロシリンジを用いて側脳室内微量投与(10分間)を行い、血圧・心拍数の記録を行った。また、最大血圧上昇時(30分後)に視床下部組織採取し、ウエスタン法、免疫染色法で神経興奮性マーカーである *c-fos* 発現評価を行った。
- ② SR 作動薬慢性投与実験: SR アンタゴニスト(BD1063)を浸透圧ポンプを用いて2週間にわたり側脳室内へ微量投与を行った。自律神経バランス評価のため、心電図電極を皮下に植え込み無麻酔無拘束下で心電図記録を行った。さらに、交感神経活動指標として、24時間蓄尿による尿中カテコラミン排泄量(uNE)測定を行った。慢性投与による脳内視床下部分子機構の変化(交感神経活性化の機序)として、脳内炎症性サイトカイン、アンジオテンシン受容体(AT1R)の発現確認を行った。
- ③ 心不全モデルへのSR刺激薬慢性経口投与実験: 心筋梗塞モデル(冠動脈結紮 day1)より、SR アゴニスト作用を有するフルボキサミンの経口投与を4週間行い、交感神経活動、心機能への影響を検討した。

【研究成果】

① 脳内シグマ受容体作動薬急性効果の検討

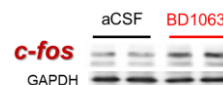
脳室内へのシグマ受容体アンタゴニスト(BD1063)

投与により、平均血圧・心拍数の上昇を認めた(右図赤)。反対に脳室内へのシグマ受容体アゴニスト(PRE084)投与により心拍数の減少を認めた(右図青)。人工脳脊髄液を投与では有意な血圧・心拍数の変化は認めなかった(右図黒)。



また、グルタミン酸受容体拮抗薬脳室内前投与で、BD1063による昇圧反応の減弱傾向を認め、BD1063によりグルタミン酸受容体活性化が生じている可能性が示唆された。

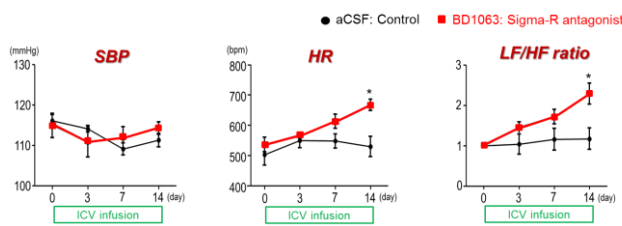
さらに、BD1063投与後血圧上昇時(30分)において視床下部における *c-fos* (神経興奮マーカー) 発現上昇を認め、脳内シグマ受容体阻害が視床下部神経細胞興奮を来すことが確認された。



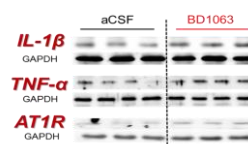
② 脳内シグマ受容体作動薬慢性効果の検討

2週間のシグマ受容体アンタゴニスト(BD1063)の

微量脳室内投与により、心拍数、自律神経バランス(LF/HF比)は有意に増加を認めた(右図赤)。LF/HF比増加は、交感神経>副交感神経活動を示唆する所見であるが、BD1063脳室内投与によりuNEの増加も認め、交感神経活性化が生じた。



さらに、交感神経活性化メカニズムとして、視床下部炎症性サイトカイン増加・AT1R発現の増加も認めた(右図)。



③ 心不全モデルへのフルボキサミン投与効果の検討

心筋梗塞モデルへのフルボキサミンを4週間投与により対照群に比べ、uNEの上昇軽減を認め、心エコーでもLVEFも若干改善傾向を認めた。

⇒先行研究でも心不全モデルにおいては脳内SRアゴニスト(神経ステロイド)減少→視床下部SR減少を確認しており、上記研究成果は心不全における交感神経活性化に視床下部SR機能不全が関わることを強く示唆する結果である。

2. 学会発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 発表年順(新しいものから)に記入すること。ただし、本研究助成金交付後のものに限る。 ・ 発表学会名、発表者名、演題を記入する。 ・ 国内外を問わない。 ・ 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
	発表時期	発表学会名、発表者名、演題
1	2015.4	第79回 日本循環器学会総会 Koji Ito Dysfunction of Neurosteroid-sigma Receptor Signaling in Heart Failure Contribute to the Coexistence of Mental Disorder and Worsening of Heart Failure.
2		
3		
4		
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	未定	未定
2		
3		
4		