

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –

研究成果報告書（最終） <概要>

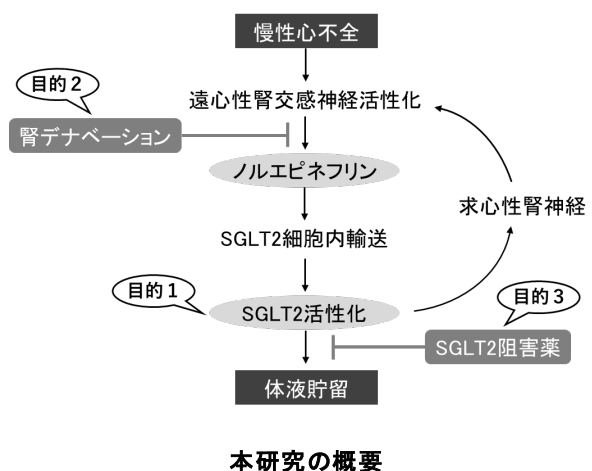
所 属	自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門
氏 名	桂田 健一
研 究 テ ー マ	交感神経-SGLT2 機能連関の解明と生活習慣病治療への応用

- 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、研究手法、研究成果などを、1 ページにまとめること。
(図表、写真などの貼付を含む)

【研究目的】

本研究では交感神経-SGLT2 機能連関を解明するため、心不全モデルラットを使用し、次のことを明らかにする。

- ① 腎臓の SGLT2 活性化が心不全の病態にどの程度寄与しているか
- ② 腎デナベーションは SGLT2 の機能変化を介して心不全を改善させるか
- ③ SGLT2 阻害薬により心不全における交感神経活性化が是正されるか



【研究手法】

冠動脈結紮術により Sprague-Dawley ラットに心不全（HF）を誘導し、対照群は Sham 手技を施行した（Sham 群）。冠動脈結紮術の 4 週間後に外科的腎神経切断による腎デナベーション（RDN）を施行した。4 群のラット（Sham 群、Sham+RDN 群、HF 群、HF+RDN 群）に対して腎臓の SGLT2 発現を評価するために、免疫組織化学およびウエスタンブロットを行った。RDN の 1 週間後（心不全誘導の 5 週間後）に SGLT2 阻害薬ダパグリフロジンを経口投与し、尿量およびナトリウム排泄量、糖排泄量を測定した。また、ヒト腎臓由来培養細胞を用いた In vitro 実験において、ノルエピネフリン刺激後の細胞内画分および細胞膜画分における SGLT2 発現の変化を測定した。

【研究成果】

心不全ラットでは近位尿細管における SGLT2 の発現が増加しており、SGLT2 阻害薬投与による尿量およびナトリウム排泄量、糖排泄量がすべて増加していた。腎デナベーションにより、SGLT2 の発現が減弱するとともに SGLT2 阻害薬投与に対する腎排泄機能も是正された。ヒト腎臓由来培養細胞へのノルエピネフリン刺激により、SGLT2 の細胞質から細胞膜への輸送が促進された。これらの知見より、心不全では過剰な腎交感神経活性化により SGLT2 発現の亢進と細胞膜輸送の促進が惹起され、その結果 SGLT2 の機能が亢進し、ナトリウム・体液貯留が助長されることが示唆された。

研究助成 2020 – 生活習慣病領域 –
研究成果報告書（最終） <発表実績/予定一覧>

所	属	自治医科大学医学部薬理学講座臨床薬理学部門
氏	名	桂田 健一

1. 論文発表実績		
<ul style="list-style-type: none"> ● 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。 ● 掲載年次順（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。 ● 著者名、論文名、掲載誌名、巻、最初と最後の頁、発表年(西暦)、査読の有無について記入する。なお、著者名は省略せず、全てを記入し、自分の名前に<u>下線</u>を引く。 ● 国内外雑誌を問わない。 ● 印刷中は in press と記入、学会のアブストラクトおよび投稿中の論文は含めない。 ● 欄が足りない場合は、増やして記入すること。 		
1		<u>Katsurada K</u> , Kario K. Intrarenal neurohormonal modulation by renal denervation: benefits for chronic kidney disease and heart failure. Hypertens Res 46:518-520,2023.査読有
2		Ikeda S, Shinohara K, Kashihara S, Matsumoto S, Yoshida D, Nakashima R, Ono Y, Nishihara M, <u>Katsurada K</u> , Tsutsui H. Contribution of afferent renal nerve signals to acute and chronic blood pressure regulation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res 46:268-279,2023.査読有
3		Hoshide S, Yamamoto K, <u>Katsurada K</u> , Yano Y, Nishiyama A, Wang JG, Narasingan SN, Verma N, Erwinanto E, Turana Y, Ihm SH, Park S, Hanafi NS, Chia YC, Unurjargal T, Siddique S, Ona DID, Venketasubramanian N, Teo BW, Constantine G, Kao HL, Hung CS, Sukonthasarn A, Kunanon S, Minh HV, Kario K, Node K, Itoh H, Rakugi H. Agreement regarding overcoming hypertension in the Asian Hypertension Society Network 2022. Hypertens Res 46:3-8,2023.査読無
4		Mogi M, Maruhashi T, Higashi Y, Masuda T, Nagata D, Nagai M, Bokuda K, Ichihara A, Nozato Y, Toba A, Narita K, Hoshide S, Tanaka A, Node K, Yoshida Y, Shibata H, Katsurada K, Kuwabara M, Kodama T, Shinohara K, Kario K. Update on Hypertension Research in 2021. Hypertens Res 45:1276-1297,2022.査読無
5		Zheng H, <u>Katsurada K</u> , Nandi S, Li Y, Patel KP. A critical role for the paraventricular nucleus of the hypothalamus in the regulation of the volume reflex in normal and various cardiovascular disease states. Curr Hypertens Rep 24:235-246,2022.査読有
6		Patel KP, <u>Katsurada K</u> , Zheng H. Cardiorenal syndrome: The role of neural connections between the heart and the kidneys. Circ Res 130:1601-1617,2022.査読有
7		<u>Katsurada K</u> , Shinohara K, Aoki J, Nanto S, Kario K. Renal denervation: basic and clinical evidence. Hypertens Res 45:198-209,2022.査読有
8		<u>Katsurada K</u> , Kario K. Neural afferents as potential targets to ameliorate FGF21-mediated sympathoexcitation. Hypertens Res 45:372-375,2022.査読有
9		<u>Katsurada K</u> , Nandi SS, Sharma NM, Patel KP. Enhanced expression and function of renal SGLT2 (sodium-glucose cotransporter 2) in heart failure: Role of renal nerves. Circ Heart Fail 14:e008365,2021.査読有
10		Nandi SS, <u>Katsurada K</u> , Mahata SK, Patel KP. Neurogenic hypertension mediated mitochondrial abnormality leads to cardiomyopathy: Contribution of UPRmt and norepinephrine-miR- 18a-5p-HIF-1α axis. Front Physiol 12:718982,2021.査読有
11		<u>Katsurada K</u> , Ogoyama Y, Imai Y, Patel KP, Kario K. Renal denervation based on experimental rationale. Hypertens Res 44:1385-1394,2021.査読有
12		Elkhatib SK, Moshfegh CM, Watson GF, Schwab AD, <u>Katsurada K</u> , Patel KP, Case AJ. Splenic denervation attenuates repeated social defeat stress-induced T-lymphocyte inflammation. Biol Psychiatry Glob Open Sci 1:190-200,2021.査読有
13		<u>Katsurada K</u> , Kario K. Sympathetic modulation by antihypertensive drugs. J Clin Hypertens (Greenwich) 23:1715-1717,2021.査読有

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	2022年11月2日～5日	33rd International Symposium on the Autonomic Nervous System. Patel KP, Katsurada K, Nandi SS, Liu X, Zheng H. Does Renal Denervation Restore SGLT2 (Sodium-Glucose Cotransporter2) expression and function in Heart Failure?
2	2022年10月27日～28日	第75回日本自律神経学会総会、桂田健一、腎交感神経と血圧・循環調節
3	2022年10月12日～16日	International Society of Hypertension 2022, Katsurada K, Nandi SS, Patel KP, Kario K, Renal denervation improves fluid retention by modulating renal SGLT2 function in rats with heart failure
4	2022年6月18日～19日	第10回臨床高血圧フォーラム、桂田健一、小古山由佳子、清水勇人、星出聡、苅尾七臣、腎デナベーションによる長期的降圧・左室肥大縮小効果の検討
5	2022年3月11日～13日	Asian Pacific Society of Cardiology Congress 2022, Katsurada K (Chairperson), Panel Discussion Young investigators' session for considering Asian hypertension consensus
6	2021年10月23日～24日	第74回日本自律神経学会総会、苅尾七臣、小古山由佳子、桂田健一、心・腎機能の交感神経性制御 腎デナベーション Up-to-Date
7	2021年10月15日～17日	第43回日本高血圧学会総会、桂田健一（パネリスト）、The Unity of Hypertension Societies in Asian Countries and Regions to Overcome Hypertension and Hypertension-related Diseases in Asia.
8	2021年3月26日～28日	第85回日本循環器学会学術総会、桂田健一、Renal nerve mediated regulation of cardio-renal function in heart failure: Role of afferent renal nerve
3. 投稿、発表予定		
	投稿/発表時期	雑誌名、学会名等
1	2023年2月	Katsurada K, Kario K. Emerging topics on renal denervation in hypertension: anatomical and functional aspects of renal nerves. Hypertens Res in submission
2	2023年3月	第87回日本循環器学会学術総会、桂田健一、Interaction between the renal nerves and the nitric oxide system within the paraventricular nucleus of the hypothalamus in regulating the fluid balance in heart failure
3	2023年4月	桂田健一、交感神経—SGLT2 連関の解明と心不全治療への応用（仮）、月刊「細胞」
4	2023年5月	高血圧フォーラム 2023、桂田健一、高血圧の病態解明に向けて：交感神経の活性化機序（仮）