

られた。また心不全の悪化による入院も減少した。植込型除細動器 (ICD) 単独と ICD+CRT 合併施行例ともに有意差を持って心不全入院を減少させた。  
(聖路加国際病院 小柳 仁)

## II

心不全における  $\beta$  blocker の中枢神経系を介した有用性

**Gourine A, Bondar SI, Spyer KM, et al: Beneficial effects of the central nervous system  $\beta$ -adrenoceptor blockade on the failing heart. *Circ Res* 2008; 102: 633-6.**

心不全患者に対して有用性を示す  $\beta$  blocker は脂溶性を示すことから、血液脳関門を通過し中枢神経系に作用している可能性が示唆される。本研究は、脂溶性をもつ  $\beta$  blocker であるメトプロロール (Met) の心不全に対する有益効果が脳を介したものであることを示したものである。

(研究概要) ラット心筋梗塞モデルを作成し、48 時間後から脳室内に Met を投与し 6 週間後の左室容量 (LVv) や左室拡張末期圧 (LVEDP) の評価を行った。梗塞サイズが 30% 未満の群では、Met の脳室内投与で、有意に LVEDP および LVv の減少を認め、梗塞サイズが 30% 以上の群でも、LVEDP の有意な低下を認めた。なお、Met を皮下投与した群では、いずれの効果も認めなかった。また、この研究では、中枢神経系のどの部位に Met が作用するか検討するため、中枢性循環調節に関与するいくつかの神経核に直接 Met を投与し、延髄孤束核がそのターゲットであることを明らかにした。さらに、同部位における  $\beta_1$  receptor の存在を免疫染色で確認した。

心不全において過剰な交感神経活性化がその増悪に大きく関与することが明らかであるが、一部の  $\beta$  blocker に関しては直接中枢神経に作用して交感神経活動抑制効果を示すことを示した本研究は、心不全治療における薬剤選択の重要性や今後の創薬のターゲットとしての脳の重要性を再認識させるものである。

脳内へのアルドステロン合成酵素阻害剤投与によって脳内 Na 濃度上昇によって生じる交感神経活性化と血圧上昇は抑制される

**Hung BS, White RA, Ahmad M, et al: Central infusion of aldosterone synthase inhibitor prevents sympathetic hyperactivity and hypertension by central  $\text{Na}^+$  in Wistar rats. *Am J Physiol* 2008; 295: R166-72.**

正常血圧モデルでも脳脊髄液中 (CSF) の Na 濃度を上昇させると交感神経活性化と血圧上昇を来すことが知られている。この研究論文は、脳脊髄液中の Na 濃度上昇による交感神経活性化と血圧上昇には、視床下部局所でのアルドステロン (Aldo) 合成亢進とそれによる MR の活性化が重要であることを示したものである。

(研究概要) Wistar rat の脳室内に高 NaCSF を 2 週間持続投与すると視床下部における Aldo およびコルチコステロン (Cor) の濃度増加 (海馬や血中では増加は認められない) を生じた。また安静時血圧上昇、air-stress に対する交感神経活性化増強および動脈圧受容器反射の低下を認めた。しかし、脳室内に Aldo 合成酵素阻害剤 (FAD286) を同時投与すると視床下部での Cor 濃度は増加するが、Aldo 濃度増加は抑制され、同時に上記血圧上昇や交感神経活性化、動脈圧受容器反射低下の反応も抑制された。

脳内において MR は Aldo のみならず Cor によっても活性化されることが知られており、通常アルドステロンとコルチコステロンは MR に対して同程度の親和性を有するとされている。しかし、本研究は、CSF 中の Na 濃度上昇によって生じる視床下部での Aldo および Cor 増加のうち、特に Aldo 増加が MR の活性化および交感神経活性化の主要なアゴニストと働いていることを示したものである。

心不全における運動療法は視床下部でのグルタミン酸刺激による過剰な交感神経活性化を正常化する

**Kleiber AC, Zheng H, Schultz HD, et al: Exercise training normalizes enhanced glutamate-mediated sympathetic activation from the PVN in heart failure. *Am J Physiol* 2008; 295: R1863-72.**

心不全における運動療法(Ext)の有用性は明らかであるが、メカニズムは不明である。本研究は、心不全モデルを用いて、Extが自律神経中枢[視床下部(PVN)]の神経活動を抑制し、交感神経活動(SNA)を低下させ、心不全に対する有益性をもたらすことを示したものである。

(研究概要)ラット心筋梗塞心不全モデル(HF)(対照:Sham群)を、3週間のExtを行う群(HF-Ext/Sham-Ext)と行わない群(HF-Sed/Sham-Sed)に群分けし、血中アンジオテンシン(Ang)II濃度、SNAの指標として尿中ノルエピネフリン排泄量(U-NE)の測定を行った。また、PVNへのグルタミン酸(NMDA)を投与した際の腎交感神経活動(RSNA)や、血圧・心拍数の上昇度、PVNにおけるNMDA受容体発現の評価を行った。HF-Sed群では、Sham-Sed群に比べてAngII濃度、U-NEの増加を認めた。また、NMDAに対するRSNA、血圧・心拍数の上昇反応亢進とNMDA受容体発現の増加も認めた。しかし、HF-Ext群では、これらの反応は有意に抑制された(Sham-Ext群は有意な変化なし)。

本研究は、Extによる有益作用の一つの機序を示したものであり、脳血管障害患者や高齢者など身体的Extが困難な心不全患者においても、このような脳内機序を標的にした薬物療法の有効性が期待される。

シンバスタチンはNO合成系を介し心不全における脳内交感神経活動亢進を抑制する

Gao L, Wang W, Zucker IH: Simvastatin inhibits central sympathetic outflow in heart failure by a nitric-oxide synthase mechanism. *JPET* 2008; 326: 278-85.

スタチンは、高コレステロール血症に対して広く用いられるが、動脈硬化性疾患に対してコレステロール低下作用を超えた有用性(低分子量G蛋白Rhoの抑制、NO増加作用など)が確認されている。本研究では、脂溶性スタチンであるシンバスタチン(Sim)を用いて、心不全における過剰な交感神経活性化がSimによって抑制されることを示したものである。

(研究概要)ウサギに数週間高頻度ペーシングを行い、心不全モデルを作成し脳室内にSimを7日

間持続投与を行ったところ、1)腎交感神経活動の有意な低下、2)動脈圧受容器反射機能に改善、3)脳内交感神経中枢であるRVLMでのnNOS発現の増加、を認めた。また、これらのSim投与によって生じた変化は、NO合成阻害剤であるL-NAMEの同時脳室内投与で抑制された。さらに、この研究においては、SimによるnNOS発現増加機序は、血管内皮で報告されているスタチンによるRho抑制を介したeNOS発現増加と同様に、やはりRhoを介した作用であることを確認している。

これまで、スタチンによるコレステロール低下作用を超えた心血管イベントに対する有益性が示されてきたが、本研究結果では、特に脂溶性スタチンの脳を介した交感神経活動抑制効果が明らかになったことから、スタチンの新たに心不全治療薬としての可能性が期待される。

(九州大学大学院医学研究院循環器内科  
伊藤 浩司)

### III

初回抗凝固療法中のワルファリンの反応性に対する遺伝的決定因子

Genetic determinants of response to warfarin during initial anticoagulation. *N Engl J Med* 2008; 358: 999-1008.

ワルファリンの代謝酵素であるシトクロムP450 2C9(CYP2C9)と、ワルファリンの主要な薬理学的標的であるビタミンKエポキシド還元酵素(VKORC1)の遺伝多型により、患者のワルファリンに対する反応性が異なる。従って、初回抗凝固療法においてはこれら多様性により、患者の安全かつ効果的な投与量が不明であるため問題となる。本論文では、ワルファリン療法を開始する297名の患者を対象に、CYP2C9の遺伝子型(CYP2C9\*1,\*2,\*3)、VKORC1のハプロタイプ(Aまたは非A)、臨床的特性、治療に対する反応(INR(international normalized ratio)により判定)、出血性イベントを評価した。試験の転帰は、INRがはじめて治療域内となるまでの時間、INRがはじめて4以上となるまでの時間、INRがはじめて有効治療域を超えるまでの時間、経時的なINR反応性、ワルファリン必要量で評価を行った。