

## 未来へ向けての循環中枢制御研究

廣岡 良隆\*

### はじめに

高血圧の成因から標的臓器障害に至るまで交感神経系の活性化が重要な役割を果たしていることが注目されている<sup>1~3)</sup>。これは、特に最近10年間の基礎動物実験から臨床研究での成績による。従来、高血圧の成因として動脈圧受容器反射など神経性機序は重要ではないという考え方が支配的であった。つまり、血圧の短期的な調節機構としては重要であるが、高血圧のような長期的な異常には腎臓の異常(圧-利尿曲線の異常)による体液量の増加、そして whole body autoregulation が主役をなしているとの考え方が主流であったからである<sup>4)</sup>。この説は、動脈圧受容器を除神経しても血圧変動は生じるが一過性の血圧上昇にとどまり平均血圧は正常となる観察に基づいている。我々は脳内局所の遺伝子発現を変化させ、その部位での一酸化窒素や活性酸素のバランスを是正することにより、無麻酔無拘束の状態でテレメトリー法を用いることにより高血圧モデルラットの全身血圧が交感神経系を抑制することによって慢性的に下がることを観察した<sup>5)</sup>。この事実は、脳が血圧を制御しうることを示した点で世界の他の研究者たちから注目され中枢性循環調節の研究が活発化する導線となった<sup>6)</sup>。高血圧を含めたあらゆる心疾患の終末像である心不全では交感神経系の過剰な活性化がその病態に本質的に関わっている。我々は環境因子を変化させた食塩負荷やメタボリックシンドロームモデルでも中枢性交感神経系の活性化が高血圧の発症や悪化に関わっていることを見出した<sup>3,7)</sup>。脳内レニン・アンジオテンシン系の活性化は、その鍵となる因子である<sup>8,9)</sup>。本稿では、ここに至るま

での我々の研究成果について紹介する。脳内のどの部位がどれだけ重要か、どの細胞か、それを解決するような介入ができるか、など困難な問題は多い。また、これらの研究において全身のノックアウトマウスを用いるだけでは限界が大きい。血圧の長期的な調節異常に交感神経系の活性化が重要であることが他の研究によっても再認識されてきており、今後ホットな研究分野になると確信している。そのためには、血圧・心拍数・自律神経活動・心機能は無麻酔無拘束下で評価するマクロな観察と遺伝子・分子レベルの脳内局所での変化を画像化して捉える方法と組み合わせることによって今後の研究の発展が進むと考える。

### 血圧は脳によって調節される

交感神経活動を規定する最も重要な部位は脳である。脳幹部に最も重要な血管運動中枢(vasomotor center)が存在する<sup>2,3,6,10)</sup>。その部位は頭側(吻側)延髄腹外側野(rostral ventrolateral medulla: RVLM)である。RVLMは血圧、循環血液量、酸素飽和度など様々な情報を末梢から受け、また、上位中枢からの情報を統合し、最終的な交感神経活動を規定する重要な部位である。理解が進んでいる脳内血圧調節回路は動脈圧受容器反射回路であろう。瞬時瞬時の血圧変動は延髄孤束核(nucleus tractus solitarius: NTS)に最初に脳内に入る。最終的にRVLMで統合され交感神経系・副交感神経系出力を心臓・血管・腎臓へ伝える。動脈圧受容器は頸動脈洞や大動脈弓に存在し、その拍動による伸展が神経インパルスとして脳内に伝えられるのである。つまり、血圧の上昇が伸展受容器の神経インパルスとして脳内へ伝えられ、血圧が高いので下げなさいという指令となり交感神経系を抑制し心拍数低下、末梢血管抵抗低下により血圧が下がる

\*九州大学病院循環器内科

のである。逆に、末梢抵抗血管が拡張し血圧が下がると動脈圧受容器の伸展度は下がるので神経インパルスは減り血圧が下がったという情報が脳に伝えられ血圧を上げようという方向へ作用する。この大きな血管での応答と抵抗血管での応答を理解することが困難に感じている方が多いように感じるのでここに説明させていただいた。近年の研究成果により、動脈圧受容器反射を含めた中枢性交感神経系の調節異常による交感神経系の活性化が血圧の長期的な血圧異常、すなわち高血圧の発症・維持に深く関わっていることが解ってきた。特に、脳内分子機序異常として一酸化窒素 (nitric oxide: NO), 活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS), さらに低分子量 G 蛋白である Rho/Rho-kinase 系の異常が高血圧における神経性機序として大きな役割を果たしていることを我々は示してきた。世界の研究者も同様の知見を認めている。さらに、あらゆる心疾患の終末像である心不全では交感神経の活性化はより顕著であり、内科的な治療の主体は神経体液性因子の過剰な活性化を抑制することが主体となっている。ここにも同様の脳内分子機構が関わっていることが解ってきた。今、再び高血圧や心不全における交感神経系の役割が注目されてきており、中枢神経系は間違いなく重要な役割を果たす。

### 交感神経系と高血圧

自律神経系、交感神経系と副交感神経系はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系と並ぶ二大調節系である。高血圧はもともと血圧の調節異常であるから、これらの異常が病態の本質に深く関わることは明らかである<sup>11)</sup>。しかし、高血圧の病態における交感神経系の役割については軽んじられていた<sup>12)</sup>。なぜならば高血圧の成因は Guyton の提唱した腎臓における圧-利尿曲線の変化から体液量貯留を生じ、whole body-autoregulation で示されるモデルで説明されてきたからである<sup>4)</sup>。この考え方に対して生理学者たちは賛否両論があり議論されてきたが、最近ホットな話題になっている<sup>4,13)</sup>。特に、頸動脈洞圧受容器刺激装置(デバイス)や腎動脈アブレーションによる腎動脈を支配する腎交感神経の焼却術の臨床応用が治療抵抗性高血圧患者に有効な可能性が示されたことは今後の

大きな展開につながるものと考えられる<sup>11,13)</sup>。圧受容器刺激装置は、いくつかの重要な動物実験を経て、長期にわたる動脈圧受容器刺激が降圧に有効であることが観察されたため、デバイスの進歩もあり、臨床応用され治療抵抗性高血圧に有効であることが示された<sup>11,13)</sup>。後者は Esler らが開発した方法であり、腎動脈を通じて高周波カテーテルを用いて腎交感神経を焼却することにより治療抵抗性高血圧患者の降圧に有効であることを示した。この際、レニン分泌抑制や他の部位への交感神経活動も抑制され腎臓自律神経の求心路から視床下部に至る反射経路の重要性も考えられる。ヒトにおける交感神経系の直接的な評価法としては侵襲的ではあるが、1) 筋交感神経活動の実記録、2) アイソトープを用いたノルエピネフリンスピルオーバーを各臓器で観察する方法、の二つがある。高血圧患者では交感神経活動、特に腎交感神経活動が亢進していることを観察しており、それ故、この治療法の開発につながったものと推察される。ここで興味深いことに気づく。よくヒトで交感神経活性化を知る指標があまりないため交感神経系の評価や治療が難しいと言われる。しかし、それではアンジオテンシン受容体拮抗薬はどのように使われているであろうか？ アンジオテンシン II の測定を行っているわけでもなく、まして組織のアンジオテンシン II の活性化を確認して使用しているわけではない。

### 交感神経系と心不全

心不全では交感神経系の活性化は顕著である。心不全での交感神経系活性化は血中ノルエピネフリン濃度が重症度や予後と相関する。Esler らのノルエピネフリンスピルオーバーによる観察では心不全では交感神経系の活性化は一様ではなく最も活性化が強いのは心臓であり、通常の 50 倍にも及ぶことが示されている<sup>11)</sup>。これは健常人が最大運動負荷を行った際の増加と同じ程度と言われている。つまり、心不全ではその負荷が常に心臓にかかっているのと似た状態にあると考えられる。また、心不全初期から心臓交感神経活性化は生じており、進行していくと腎交感神経、末梢循環における交感神経活性化も認められるようになってくる。β遮断薬の有効性が明確に示されていること

は、心不全における交感神経系活性化機序についての研究成果に基づく translation であると言える。もうひとつ興味深い点は心臓移植が行われて神経支配から外れた状態でも運動により心拍数は増加するし心収縮力は増加する。新たに神経支配が生じるのであろうか？ 少なくとも血中で増加するカテコラミンに移植心が反応する機序は考えられるが、心移植後の心臓交感神経の意義は現時点では不明である。

なぜ心不全で交感神経系が活性化しているかを単純に考えると低下した心機能を代償するために活性化しているとなる。しかし、心肺圧受容器反射の作用機転では心臓拡大や左室拡張期終末期圧の上昇は交感神経活動を抑制するので一時、その反射機能の低下で交感神経系活性化を説明しようとしていた。現在では、化学受容器反射や心臓交

感神経-交感神経反射なども重要であるが、中枢の役割による交感神経系出力増加が最も重要であると考えられている<sup>3)</sup>。

### 交感神経活動を規定する脳内経路および主要神経伝達物質

動脈圧受容器反射を含む末梢からの情報を如何にして脳が情報を統合して交感神経系・副交感神経系を介して主要臓器である心臓・脳・腎臓、そして抵抗血管へ送っているかを理解したい(図1)。心臓と脳、腎臓と脳の間には神経性連絡が常に送られていることを再認識したい。ここでは基本的理解のため、動脈圧受容器反射の中枢内経路について概説する<sup>2,3,10)</sup>。動脈圧受容器は頸動脈洞と大動脈弓にある伸展受容器である。血圧が上昇すると、その最初の情報は求心性神経を介して NTS に

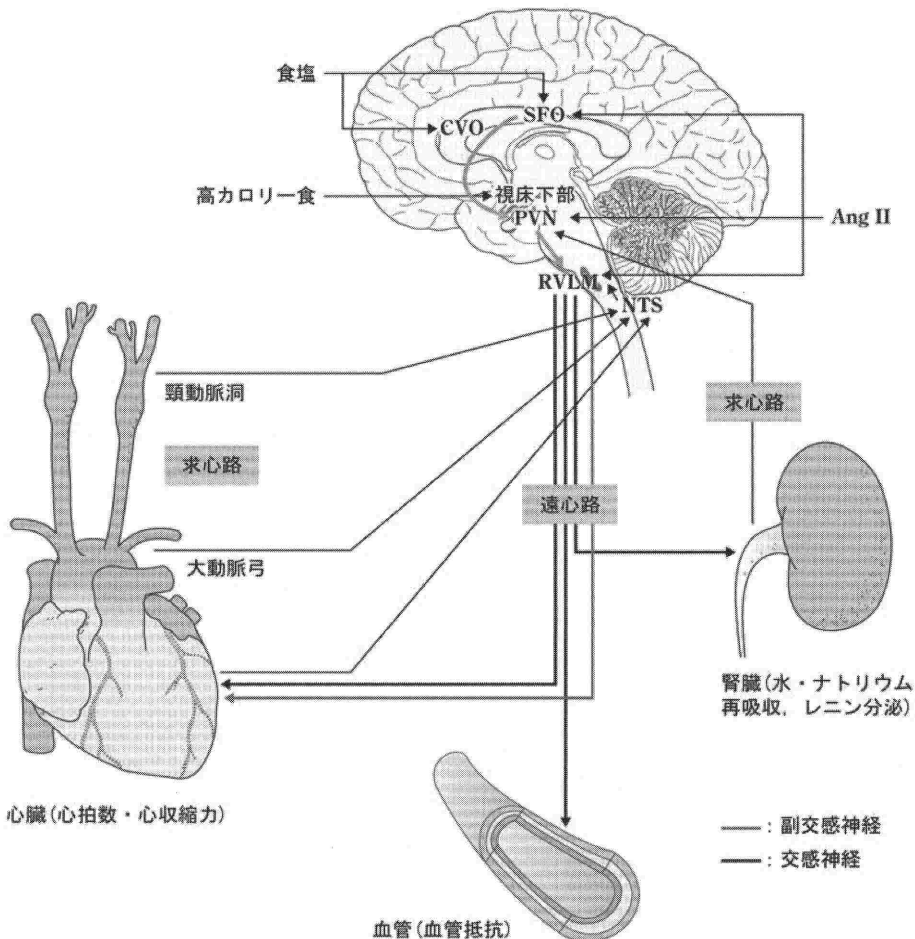


図1 交感神経系、副交感神経系の脳内経路と心臓・腎臓・血管との関係(文献3より許可を得て引用)

伝えられる。そして、重要な中継核である尾側延髄腹外側野 (caudal ventrolateral medulla: CVLM) へ伝えられ、抑制性神経伝達物質である  $\gamma$ -アミノ酪酸 ( $\gamma$ -aminobutyric acid: GABA) が RVLM 神経細胞群に抑制をかけ中枢性交感神経出力を抑制し上昇した血圧を元のレベルへ戻す。動脈圧受容器からの求心路から NTS へ投射した際の神経伝達物質は興奮性神経伝達物質であるグルタミン酸、NTS から CVLM への神経伝達物質もグルタミン酸である。一方、低酸素など化学受容器反射の際は末梢では頸動脈球にある化学受容器からの情報が NTS へ伝えられ、NTS から RVLM へ興奮性の入力が伝わる。重要なことに視床下部や上位中枢から RVLM へ興奮性、抑制性入力が入り最終的な交感神経出力が規定されている。

#### 脳内一酸化窒素 (nitric oxide: NO), 活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の役割

NO は内皮由来血管拡張物質として血管での作用が有名であるが、脳内にも存在しシナプス伝達に関わっている。NO 合成酵素 (NO synthase: NOS) には神経型 NOS (neuronal NOS: nNOS), 誘導型 NOS (inducible NOS: iNOS), 内皮型 NOS (endothelial NOS: eNOS) の三つが知られている。nNOS は多くの神経細胞に存在するが、自律神経機能を担う諸核には比較的豊富に存在する。eNOS は主に血管内皮に存在する。iNOS は炎症が惹起された際に誘導され、マクロファージなどにあり、通常はほとんど存在しない。NO はガス状物質であるため、周囲の細胞への拡散や逆行性に作用するというような通常の神経伝達物質とは異なるユニークな作用機序を有する。NO の中枢性循環調節における役割は、一般的には交感神経系の抑制方向へ作用すると考えられている。我々は当初 NTS や RVLM への NOS 阻害薬の微量注入実験から開始したが、その後、eNOS 遺伝子をアデノウイルスをベクターとして NTS や RVLM 局所で過剰発現させ、無麻酔覚醒下でテレメトリー法を用いて血圧・心拍数・尿中ノルエピネフリン排泄量を測定する実験系を確立した<sup>5)</sup>。その結果、NTS や RVLM における NO は交感神経系抑制により降圧・心拍数低下作用を有することがわかった。その機序としては NO による神経伝達物質遊離促進作用が示

唆された。NO はグルタミン酸、GABA 両者とも遊離促進するが部位によりその両者のバランスに差があると考えざるを得なかった。つまり、NTS ではグルタミン酸、RVLM では GABA の作用増強が明確であった。これはマイクロダイアリースによるアミノ酸測定と受容体拮抗薬投与実験によって確認した。

高血圧ではどのように変化しているかについてであるが、NTS や RVLM で NO 産生を増加させると自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat: SHR) や脳卒中易発症 SHR (stroke-prone SHR: SHRSP) でより大きな降圧反応、交感神経系抑制反応を認めた<sup>2,5)</sup>。SHR で交感神経の活性化が生じる機序として RVLM に対する GABA による抑制が減弱している (脱抑制) ことが示されている。RVLM 神経細胞群の興奮性を抑制する GABA の作用が低下しているため RVLM の興奮性出力が大きくなり交感神経活動亢進による高血圧が生じるという考えである。我々も SHRSP で同様の観察結果を得ており、RVLM に NO を増やすと、この脱抑制が改善することを示した。つまり、SHRSP で低下している NO 活性を回復させると GABA による RVLM 神経細胞群の興奮性を抑制する作用が改善する。また、動脈圧受容器反射による心拍数調節機能を RVLM に eNOS 過剰発現を行ったラットで検討したところ、SHRSP では動脈圧受容器反射機能は著明に減弱しているが RVLM の NO を増やすことにより改善した。この機能改善は  $\beta$  遮断薬投与で明らかな抑制が認められたので心臓交感神経抑制を介する効果と考えられた。この動脈圧受容器反射機能改善効果には RVLM における GABA による抑制機能改善がその機序として考えられる。

NO の作用を考える時に、拮抗する分子機構としてスーパーオキシドなどの活性酸素種 (reactive oxygen species: ROS) の存在を考える。筆者らは SHRSP の RVLM における ROS が交感神経系を活性化し高血圧の神経性機序に関与していることを世界で最初に報告した<sup>14)</sup>。酸化ストレスを評価する方法として脂質過酸化度を総合的に測定する有用な方法であるチオバルビツール酸反応陽性物質 (thiobarbituric acid-reactive substances: TBARS) 測定やスピンプローブを用いた電子スピン共鳴 (electron spin resonance: ESR) 法を用いた。その結

果, SHRSP では RVLM, NTS を含む脳内 ROS 産生が WKY より増加していることを見出した. 血圧との関係については抗酸化薬を RVLM に投与した際の降圧反応が SHRSP でのみ用量依存的に認められた. さらに SHRSP ではスーパーオキシド消去系の遺伝子であるスーパーオキシドジスムターゼ (superoxide dismutase: SOD) の発現が RVLM で低下しており, 過剰発現させて補うことにより大きな降圧反応が認められた. これらの成績は RVLM における ROS 産生増加が SHRSP の高血圧の神経性機序に大きく関わっていることを示唆する.

ROS の産生源としては NAD(P)H oxidase という酵素の活性化によることがいくつかの研究成績から示されている. 最近, ミトコンドリアの役割も注目されている. ミトコンドリア自身あるいは NAD(P)H oxidase との関連で ROS の産生源となりうる<sup>15,16)</sup>. また, NOS のアンカップリングも NO のかわりにスーパーオキシドを産生することが知られており, 炎症により iNOS が発現すると多量の NO が産生され, そのために必要な L-arginine や補酵素が欠乏し, スーパーオキシドが産生され酸化ストレスを生じる可能性が考えられる. 事実, iNOS を脳内で過剰発現させると血圧上昇反応が生じるし, SHR の脳では iNOS 発現が増加している<sup>17,18)</sup>. RVLM における ROS が交感神経活動を亢進させる詳細な機序は不明であるが, アンジオテンシン II 刺激の下流にあるいくつかのシグナル伝達が鍵となっており, 神経細胞のアポトーシスに関与するシグナル経路の活性化が生じていることを観察している<sup>9)</sup>.

脳内, 特に血管運動中枢における NO と ROS のバランスの異常が高血圧の神経性機序にかなり大きく関与している<sup>2,3)</sup>. この異常は心不全における交感神経系の活性化の中枢性機序としても重要である. 現在使われている降圧薬にこの系を是正する作用がある. 特にアンジオテンシン受容体拮抗薬は NAD(P)H oxidase の活性を抑制するため脳内酸化ストレスを減ずる<sup>19)</sup>. また, カルシウム拮抗薬は直接血管平滑筋細胞の L 型カルシウムチャンネルをブロックするので強力な降圧反応を生じるが, 欠点として反射性の交感神経活性化が生じる. しかし, 比較的新しいカルシウム拮抗薬の一部には心拍数を増やさないという特徴があり, その機序

として脳内抗酸化作用が示されている<sup>20)</sup>.

### 脳内低分子量 G 蛋白, Rho/Rho-kinase 系の役割

低分子量 G 蛋白である Rho ファミリーには RhoA, Rac1, cdc42 があるが, Rho その下流の Rho-kinase は血管平滑筋細胞の過収縮における役割で注目されている. この系の活性化は脳内でも認められ, その程度は高血圧モデルや心不全モデルで強いこと, 交感神経系を介した血圧調節機序, 高血圧の神経性機序に関わっていることを示した<sup>21,22)</sup>. Rho/Rho-kinase 系の活性化にも上流にはアンジオテンシン II, ノルエピネフリン, エンドセリン, セロトニンなど多数の生理活性物質がアゴニストとなる.

### おわりに

高血圧は遺伝的素因に加え環境的要因が強く関わっているため, 高血圧を単一遺伝子で説明しようとするのは困難である. 食塩過剰摂取, メタボリックシンドローム, ストレスなど現代社会の環境的要因は高血圧発症・維持, そしてそこから生じる標的臓器障害に交感神経系の活性化, 特に中枢からの出力としての交感神経系が関与していることを示している<sup>1,23)</sup>. 最近, 圧負荷により左室肥大を生じさせると食塩感受性が生じることを見出した<sup>24)</sup>. 高血圧性心肥大患者が, 収縮機能が保たれている時から急性心不全を繰り返し, やがて収縮機能も減弱していく過程に関与する可能性を示唆する. この機序はまだ不明だが中枢性交感神経系活性化が先に生じていることや脳内へのナトリウム取り込み機構の活性化や鈣質コルチコイド受容体の活性化が関与していることを観察しており, その拮抗薬の有用性について認めた<sup>25)</sup>. 心不全における交感神経系の活性化における中枢性の機序は重要であり心臓と脳との関係の解明は今後の重要な研究テーマである. 重要な分子機構を明らかにするとともに, その活性化や神経活動を可視化できれば研究はさらに展開すると考えられる. 以上, 血圧は脳によって調節されているのは明らかであり, 従来の枠組みを超えた診断・治療法の開発が期待される.

## 文 献

- 1) Grassi G: Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension* 2009; 54: 690-7.
- 2) 廣岡良隆, 砂川賢二: 中枢神経, 自律神経による心血管機能調節. *循環器科* 2008; 63: 1-6.
- 3) 廣岡良隆: 中枢における交感神経調節. *Heart View* 2010; 14: 867-73.
- 4) Osborn JW, Averina VA, Fink GD: Current computational models do not reveal the importance of the nervous system in long-term control of arterial pressure. *Exp Physiol* 2009; 94: 389-96.
- 5) Hirooka Y: Localized gene transfer and its application for the study of central cardiovascular control. *Auton Neurosci* 2006; 126-127: 120-9.
- 6) Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 335-46.
- 7) Koga Y, Hirooka Y, Araki S, et al: High salt intake enhances blood pressure increase during development of hypertension via oxidative stress in rostral ventrolateral medulla of spontaneously hypertensive rats. *Hypertens Res* 2008; 31: 2075-83.
- 8) 廣岡良隆: 脳中枢神経系におけるレニン・アンジオテンシン系の役割. *ホルモンと臨床* 2007; 55: 49-56.
- 9) Kishi T, Hirooka Y, Konno S, et al: Angiotensin II type 1 receptor-activated caspase-3 through ras/mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase in the rostral ventrolateral medulla is involved in sympathoexcitation in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2010; 55: 291-7.
- 10) 廣岡良隆: 交感神経系(中枢). 編集 熊谷裕生, 小室一成, 堀内正嗣, 森下竜一, 高血圧ナビゲーター第2版. *メディカルレビュー社*; 2008. p.108-9.
- 11) Esler M: The 2009 Carl Ludwig Lecture: Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases: the transition from mechanisms to medical management. *J Appl Physiol* 2010; 108: 227-37.
- 12) Esler M: Sympathetic nervous activation in essential hypertension: commonly neglected as a therapeutic target, usually ignored as a drug side effect. *Hypertension* 2010; 55: 1090-1.
- 13) 廣岡良隆: 動脈圧受容器刺激治療効果からみた高血圧の成因. *医学の歩み* 2010; 233: 217-20.
- 14) Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, et al: Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2004; 109: 2357-62.
- 15) Nozoe M, Hirooka Y, Koga Y, et al: Inhibition of Rac1-derived reactive oxygen species in nucleus tractus solitarius decreases blood pressure and heart rate in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2007; 50: 62-8.
- 16) Nozoe M, Hirooka Y, Koga Y, et al: Mitochondria-derived reactive oxygen species mediate sympathoexcitation induced by angiotensin II in the rostral ventrolateral medulla. *J Hypertens* 2008; 26: 2176-84.
- 17) Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, et al: Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress. *Circ Res* 2005; 96: 252-60.
- 18) Kimura Y, Hirooka Y, Kishi T, et al: Role of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens* 2009; 31: 281-6.
- 19) Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T, et al: Oxidative stress and central cardiovascular regulation: Pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects. *Circ J* 2010; 74: 827-35.
- 20) Konno S, Hirooka Y, Araki S, et al: Azelnidipine decreases sympathetic nerve activity via antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol* 2008; 52: 555-60.
- 21) Ito K, Hirooka Y, Sakai K, et al: Rho/Rho-kinase pathway in brain stem contributes to blood pressure regulation via sympathetic nervous system: possible involvement in neural mechanisms of hypertension. *Circ Res* 2003; 92: 1337-43.
- 22) Ito K, Kimura Y, Hirooka Y, et al: Activation of Rho-kinase in the brainstem enhances sympathetic drive in mice with heart failure. *Auton Neurosci* 2008; 142: 77-81.
- 23) 廣岡良隆: ストレスと心血管リスクの機序: 交感神経・圧受容器感受性. *循環器科* 2009; 66: 182-8.
- 24) Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. *Circ Res* 2009; 104: 1004-11.
- 25) Ito K, Hirooka Y, Sunagawa K: Blockade of mineralocorticoid receptors improves salt-induced left-ventricular systolic dysfunction through attenuation of enhanced sympathetic drive in mice with pressure overload. *J Hypertens* 2010; 28: 1449-58.