

Moxonidine-induced central sympathoinhibition improves prognosis in rats with hypertensive heart failure

本田, 修浩

<https://hdl.handle.net/2324/1441101>

出版情報：九州大学, 2013, 博士（医学）, 課程博士
バージョン：
権利関係：やむを得ない事由により本文ファイル非公開（2）



KYUSHU UNIVERSITY

氏名：本田 修浩

論文題名：Moxonidine-induced central sympathoinhibition improves prognosis in rats with hypertensive heart failure

(モキソニジンによる中枢性交感神経抑制は高血圧性心不全ラットの生命予後を改善する。)

区分：甲

論文内容の要旨

【目的】交感神経活動亢進は高血圧の成因であり、心不全の増悪因子でもある。過剰な交感神経活動の持続は心不全において生命予後を悪化させることは広く知られている。現在、心不全において β 遮断薬による治療は心機能障害を抑制し心不全患者の生命予後を改善することが報告されている。過剰な中枢性交感神経活動を抑制することは高血圧患者の主要な治療戦略であり、モキソニジンは頭側延髄腹外側野のイミダゾリン-1受容体に作用し、中枢性に交感神経活動を抑制する薬剤である。中枢性交感神経抑制薬は高血圧患者の治療とし確立しているが、高血圧性心不全における心機能・生命予後への効果は明らかではない。そこで我々は Dahl 食塩感受性高血圧ラットに高食塩負荷を行うことで高血圧性心不全モデルを作成し、同モデルにおいてモキソニジンの中枢性交感神経抑制が心機能・リモデリング、更には生命予後を改善するか否かを検討した。

【方法】高血圧性心不全モデルとして Dahl 食塩感受性ラットに 7 週齢より 8% 高食塩食の負荷を行った。このモデルは顕著な血圧上昇と心肥大を 13 週齢頃までに呈し、19 週齢頃より左室拡張末期圧上昇や肺水腫に伴う頻呼吸や湿性ラ音、活動性低下のような心不全症状を発症する。モキソニジン(Mox-ICV)または vehicle(Veh-ICV)の脳室内投与を心不全発症早期の 14 週齢から 20 週齢の心不全進行期にかけて行った。交感神経活性と生命予後を確認し、中枢性交感神経抑制が影響を及ぼすと考えられる機序の解明を行うために、左室機能と左室リモデリング、脳内酸化ストレス、心筋組織学的評価、心筋コラーゲン発現の確認を行った。末梢作用を除外するために脳室内投与法を用いて低用量のモキソニジンを使用した。

【結果】治療後の時点で Veh-ICV 群では交感神経活性の指標としての尿中ノルエピネフリン排泄量の増加と左室拡大、左室短縮率低下、左室線維化を伴う顕性心不全を呈した。21 週齢の時点で Veh-ICV 群では生存率は 23% であったが、Mox-ICV 群では 76% と改善を認めた。Mox-ICV 群では Veh-ICV 群と比較して尿中ノルエピネフリン排泄量の低下を認めた。その結果、肺うっ血、左室肥大、左室線維化の軽減とコラーゲン I / III、脳内酸化ストレスの低下、さらに左室機能障害(左室拡張末期径増大、左室短縮率低下、左室拡張末期圧上昇、dP/dt min 上昇)進展の抑制が認められた。

【考察】モキソニジンの脳室内投与は左室の機能障害やリモデリングの進行を抑制した。それは、ひとつには心臓超音波検査上にて vehicle 群と比較して左室短縮率の低下と左室収縮・拡張末期径増大抑制の両者から言える。モキソニジンの脳室内投与はまた dP/dt min を改善させ、左室肥大、左室間質・血管周囲線維化の減弱し、コラーゲン I / III を低下することを確認した。これらの結果は左室弛緩能と stiffness に関してモキソニジン脳室内投与の良い効果が左室拡張能を改善している可能性を示唆する。過剰な交感神経出力は β_1 受容体を過剰に刺激し、左室弛緩障害を引き起こす。それ故、モキソニジンの慢性脳室内投与は心臓における β_1 受容体をカテコラミン刺激から保護したと考えられる。

モキソニジンの慢性脳室内投与は収縮期血圧を低下させなかった。そのため、非降圧作用が考えられる。Dahl 高血圧性心不全モデルにおいて、心不全進行期に末梢抵抗上昇に伴い心拍出量は低下する。それにより、収縮期血圧は維持される。薬剤介入は心不全初期に行つたため、モキソニジンの脳室内投与は交感神経抑制により末梢抵抗を低下させたはずである。心拍出量を維持するために

1回心拍出量が相対的に保たれしたこと、そして、後負荷軽減が収縮期血圧を維持したと考えられる。モキソニジン脳室内投与は著明に心拍数を減少させ、心拍数減少による有益性は拡張型心不全患者において実証されているがこのモデルにおいて選択的 β_1 受容体遮断薬による心拍数低下は拡張機能を改善させない。それ故、モキソニジンによる左室拡張機能障害の改善は心拍数減少のみでは説明できない。

この研究において心筋におけるコラーゲンの蓄積、コラーゲンフェノタイプシフトが軽減された。ノルエピネフリンは心筋において血行動態非依存性に心臓の β_1 受容体を介してコラーゲンの蓄積をさせるので、モキソニジンの脳室内投与は心臓におけるカテコラミン刺激に対してアドレナリン受容体保護作用を有していると考えられる。

そして、モキソニジン群では脳内酸化ストレスの値が vehicle 群と比較して低下していた。イミダゾリン-1 受容体はモキソニジンにより刺激され、抗酸化作用を有することが報告されている。さらに、この濃度のモキソニジンの慢性脳室内投与は頭側延髄腹外側野における内因性の NO と GABA の放出を増強し、それらは脳内酸化ストレスに影響を与える。それ故、モキソニジンの脳室内投与は脳内イミダゾリン-1 受容体を介して交感神経活性に影響を与える脳内酸化ストレス低下を生じることを示唆する。

本研究では、高血圧性心不全に焦点を当て、モキソニジン脳室内投与が生命予後を改善することを実証した。しかし、その他の原疾患による心不全に対してモキソニジン治療が有効であるか否かは分からぬ。また、動物モデルやヒト大規模臨床試験より心不全における中枢性交感神経抑制薬の適切な使用法・投与量を把握することが重要であることが示唆されている。

本研究においてテレメトリー法による持続的な血圧・心拍数の測定ができていない、治療期間中に心拍出量と末梢血管抵抗の測定ができていない、また長期間のモキソニジンの全身投与がこのモデルの生命予後へ与える影響が分かっていないことが制限となる。さらに、モキソニジン脳室内投与はどのように脳内酸化ストレスを低下させ、これが生命予後にどのように影響するのかは分からぬ。これらの問題を解決するため更なる研究が必要である。

【結論】モキソニジンによる中枢性交感神経抑制は高血圧性心不全モデルにおいて心機能障害の進展を抑制し、生命予後を改善する。このことは、イミダゾリン-1 受容体を介する中枢性交感神経抑制は高血圧性心不全の治療において有益であることを示唆する。