九州大学学術情報リポジトリ
Kyushu University Institutional Repository

高血圧・心不全と交感神経系：病態としての調節異常から新たな治療戦略へ

廣岡, 良隆
九州大学病院循環器内科 | 九州大学大学院医学研究院循環器内科学分野

砂川, 賢二
九州大学病院循環器内科 | 九州大学大学院医学研究院循環器内科学分野

https://doi.org/10.15017/19937

出版情報：福岡醫學雜誌. 101 (9), pp.190-197, 2010-09-25. 福岡医学会
バージョン：
権利関係：

KYUSHU UNIVERSITY

福岡医誌　101（9）：190―197，2010

高血圧・心不全と交感神経系：病態としての調節異常から新たな治療戦略へ

九州大学病院循環器内科
九州大学大学院医学研究院 循環器内科学分野

廣　岡　良　隆，砂　川　賢　二

はじめに

最近，高血圧や心不全といった主要循環器疾患において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再び注目されている[1)~7)]．これは，最近の基礎・臨床研究の成績に加え，特に治療抵抗性高血圧に対する頚動脈洞刺激装置（デバイス）の有効性や腎動脈に高周波カテーテルを挿入し腎動脈外膜を取り囲んでいる腎交感神経のアブレーション（焼却術）の有効性が示された影響が大きい[8)~11)]．高血圧における交感神経系の重要性は，Hypertension や Journal of Hypertension といった高血圧関連の Top Journal における最近の掲載論文数が増加していることはもちろんであるが，今年（平成 22 年）の国際高血圧学会や日本高血圧学会でもトピックとなっていた．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．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が，そのフレームワークに交感神経系の役割が適切に示されていないことから再び注目されているのである[12)]．最近，血圧変動が大きいこと自体が心血管イベントの危険因子となることが示され注目されている[13)14)]．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[4)5)15)]．特に，脳幹部に存在する心臓血管中枢にアプローチして，この部位の分子機構の変化が全身血圧を巧みに調節することを見いだした．この事実は，脳が血圧を制御しうることを示したことになり，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した[15)16)]．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いだした（図１）[4)5)16)]．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[16)~20)]．本稿では，これ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，世界的に fruitful な研究分野となっている．

１．血圧は脳によって調節されている

交感神経活動を規定するもっとも重要な部位は脳である．脳幹部に最も重要な心臓血管中枢（car-

Yoshitaka Hirooka and Kenji Sunagawa
Cardiovascular Clinic, Kyushu University Hospital and Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences
Hypertension, Heart Failure, and the Sympathetic Nervous System: From the Regulatory Abnormality as the Pathophysiology to Novel Therapeutic Aspects

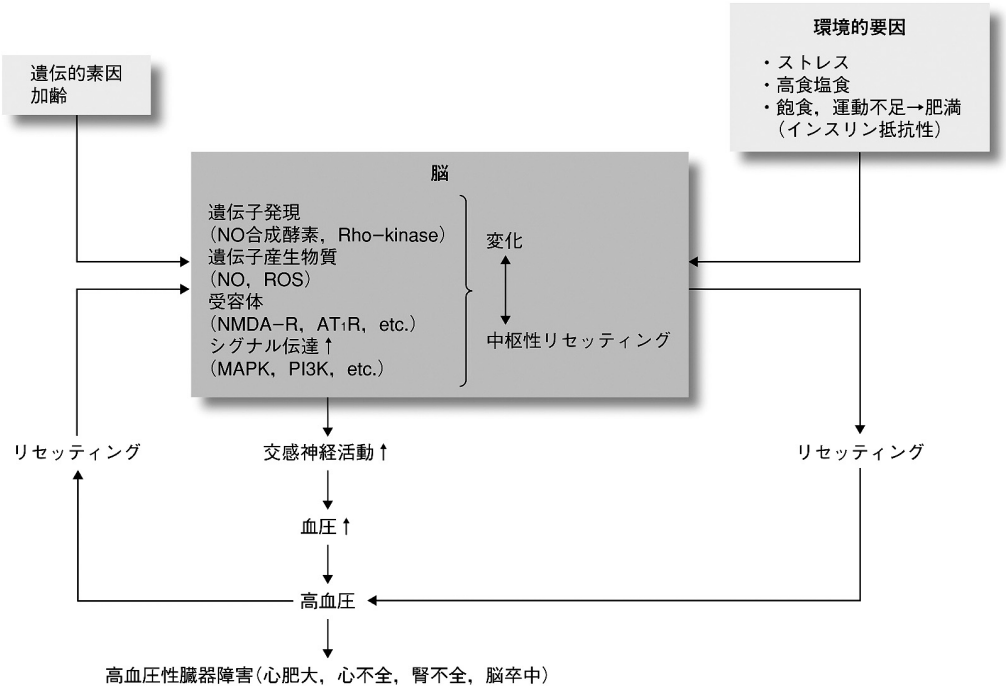

図１　脳内物質の異常から交感神経活性化，そして高血圧，高血圧性臓器障害を生じる仕組み．文献４）より許諾引用．

diovascular center）あるいは血管運動中枢（vasomotor center）と呼ばれる部位が存在する[3)4)16)17)]．その部位は頭側延髄腹外側野（rostral ventrolateral medulla ; RVLM）である．RVLM は血圧，循環血液量，酸素飽和度などさまざま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．この心臓血管中枢である RVLM の生理的役割や重要性については 2009 年改訂第７版の医学部学生用教科書である標準生理学にも記載されている．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．動脈圧受容器は頚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．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さ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．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．つまり，脳内心臓血管中枢で規定される交感神経活動のセットポイントが変化しているのである[12)16)]．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），さらには低分子量 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[3)4)]．世界の研究者も同様の知見を認めている[16)]．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[4)7)21)22)]，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．

２．交感神経系と高血圧

自律神経系つまり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

大循環調節系である．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[1)~7)]．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[6)]．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[12)]．最近この考え方に対して生理学者たちは賛否両論がありホットな議論がなされている[1)2)7)12)]．特に，頚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[8)~11)]．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[8)~10)]．今は，心不全治療においてもその有効性が示唆されている．後者はAustraliaの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により腎交感神経を焼却する方法が長期にわたり治療抵抗性高血圧患者の降圧に有効性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．さらにその効果は少なくとも1年以上長期に持続している．ヒトにおける交感神経系の直接的な評価法としてのゴールドスタンダードは侵襲的ではあるが，筋交感神経活動の実記録，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．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．とは言え，程度の差こそあれ褐色細胞腫の臨床所見を考えるといくつかの身体観察所見があることは理解できるであろう．さて，それではレニン・アンジオテンシン系の活性化は臨床的にはどのような指標で評価されているのであろうか？　そして，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，ましてヒトで組織のアンジオテンシンIIの活性化を確認するマーカーはないのである．

3．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ことは周知の事実である[3)4)21)22)]．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．心不全では心臓は除神経されているという考え方がある．しかし，Eslerはこれに反論して，彼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における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[6)7)]．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いわれている．つまり，心不全ではその位強い交感神経のドライブが常に心臓にかかっていることになる．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．大規模臨床試験により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．さらに興味深い点は心臓移植を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がどのように変化するか，再生するのか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．心肺圧受容器反射により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．したがって，その反射機能の低下で交感神経系活性化を説明されてきた．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[4)16)]．

４．交感神経活動を規定する心臓血管中枢（RVLM）と各臓器との関係

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２）．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[3)~5)16)17)]．動脈圧受容器は頚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γ-アミノ酪酸（γ-aminobutyric acid ; GABA）が心臓血管中枢である 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頚動脈体や大動脈体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．加えて，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．

５．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最もよく知られているが，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

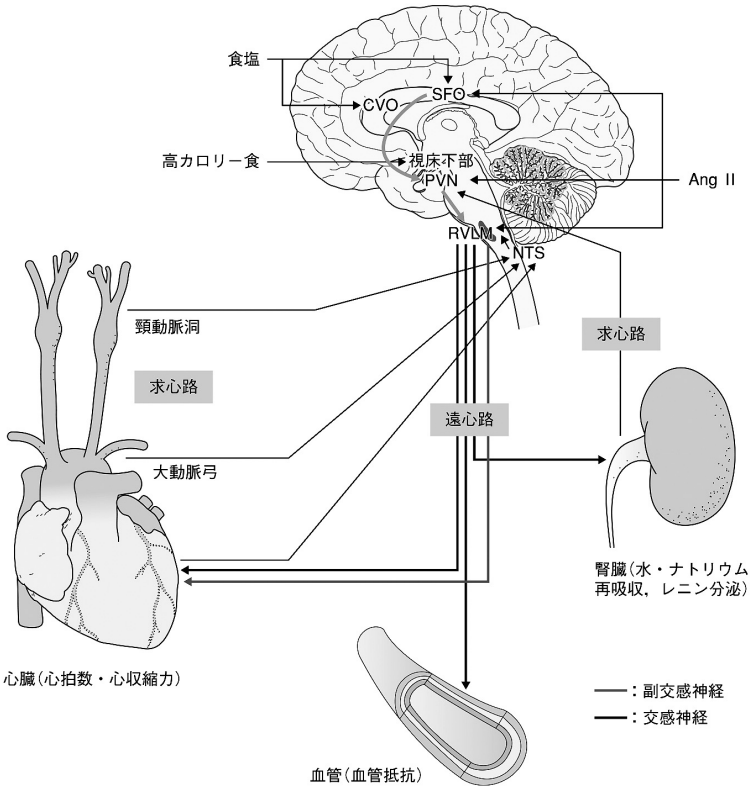

図２　交感神経系，副交感神経系の脳内経路と心臓・腎臓・血管との関係を示す模式図．文献４）より許諾引用．

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，eNOS 遺伝子を 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[15]．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．

高血圧ではどのように変化しているかについては以下のことが解った．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[15]．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仮説である．我々も SHRSP で同様の観察結果を得た．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 β 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）との相互作用を考慮する必要がある．我々は 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[23]．酸化ストレスを評価する方法として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いだした．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，Mn-SOD を RVLM で過剰発現させると SHRSP で顕著な降圧が生じ正常血圧にかなり近づくことを観察した．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がその上流にはアンジオテンシン II の最も主要な受容体で血管収縮反応に関わっているアンジオテンシン 1 型（AT1）受容体がある．また，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も NAD（P）H oxidase との関連で ROS の産生源となりうる[24)25]．さらに，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基質である L-arginine や補酵素である tetrahydrobiopterin が欠乏し，NO 産生からスーパーオキシドの状態とな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[26)27]．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，RVLM における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[20]．現在，その異常を生じる細胞の種類は何か，分子機構は何かを明らかにする研究を進めている．

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大きく関与し

ている[4)5)15)]．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．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[5)20)28)]．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関与していることを示した[29)]．

6．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．Rhoその下流のRho-kinaseは血管平滑筋細胞の過収縮を生じる分子機構として注目されている．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[30)31)]．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

周知のように心血管リスクファクターとして最も頻度が高いのが高血圧である．また，高血圧から最終的に心不全を生じる患者数は超高齢化社会を迎えますます増加している．高血圧は遺伝的素因に加え環境的要因が強く加わっているため，高血圧を単一遺伝子で説明しようとすることを困難である．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[1)2)4)5)7)12)32)]．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いだしたが[33)]，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が考えられる．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鉱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いる[34)]．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．我々は臨床における交感神経機能評価を非侵襲的に行う試みを開始している．そこから，新たな視点からの診断・治療法の開発へ結びつけるべく努力している．

参　考　文　献

1】 Grassi G : Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension : achievements and perspectives. Hypertension 54 : 690-697, 2009.

2） Grassi G : Sympathetic neural activity in hypertension and related diseases. Am J Hypertens 23 : 1052-1060, 2010.

3） 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　63：1-6，2008.

4】 廣岡良隆：中枢における交感神経調節．Heart View　14：867-873，2010.

5】 Hirooka Y, Sagara Y, Kishi T and Sunagawa K : Oxidative stress and central cardiovascular regulation : pathogenesis of hypertension and therapeutic aspects. Circ J 74 : 827-835, 2010.

6） Esler M : Sympathetic nervous activation in essential hypertension : commonly neglected as a therapeutic target, usually ignored as a drug side effect. Hypertension 55 : 1090-1091, 2010.

7】 Esler M : Pathophysiology of the human sympathetic nervous system in cardiovascular diseases : the transition from mechanisms to medical management. J Appl Physiol 108 : 227-237, 2010.

8） Wustmann K, Kucera JP, Scheffers I, Mohaupt M, Kroon AA, de Leeuw PW, Schmidli J, Allemann Y and Delacrétaz E : Effect of chronic baroreceptor stimulation on the autonomic cardiovascular regulation in patienst with drug-resistant arterial hypertension. Hypertension 54 : 530-536, 2009.

9】 Scheffers IJM, Kroon AA, Schmidli J, Jordan J, Tordoir JJM, Mohaupt MG, Luft FC, Haller H, Menne J, Engeli S, Ceral J, Eckert S, Erglis A, Narkiewicz K, Philipp T and de Leeuw PW : Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension : Results of a European Multi-Center feasibility study. J Am Coll Cardiol 56 : 1254-1258, 2010.
10) 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 233：217-220，2010.
11】 Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, Sobotka PA, Sadowski J, Bartus K, Kapelak B, Walton A, Sievert H, Thambar S, Abraham WT and Esler M : Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension : a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. Lancet 373 : 1275-1281, 2009.
12】 Osborn JW, Averina VA and Fink GD : Current computational models do not reveal the importance of the nervous system in long-term control of arterial pressure. Exp Physiol 94 : 389-396, 2009.
13) Rothwell PM : Limitations of the usual blood-pressure hypothesis and importance of variability instability, and episodic hypertension. Lancet 375 : 938-948, 2010.
14) 廣岡良隆：血圧変動性を抑制する降圧治療法はあるか？ 動脈硬化予防 9，2010（印刷中）.
15) Hirooka Y : Localized gene transfer and its application for the study of central cardiovascular control : Auton Neurosci 126-127 : 120-129, 2006.
16】 Guyenet PG : The sympathetic control of blood pressure. Nat Rev Neurosci 7 : 335-346, 2006.
17) 廣岡良隆：交感神経系（中枢）「高血圧ナビゲーター第３版」，熊谷裕生，小室一成，堀内正嗣，森下竜一編集，メディカルレビュー社，2011（印刷中）.
18) Koga Y, Hirooka Y, Araki S, Nozoe M, Kishi T and Sunagawa K : High salt intake enhances blood pressure increase during development of hypertension via oxidative stress in rostral ventrolatreal medulla of spontaneously hypertensive rats. Hypertens Res 31 : 2075-2083, 2008.
19) 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 55：49-56，2007.
20】 Kishi T, Hirooka Y, Konno S, Ogawa K and Sunagawa K : 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 55 : 291-297, 2010.
21) Triposkiadis F, Karayannis G, Giamouzis G, Skoularigis J, Louridas G and Butler J : The sympathetic nervous system in heart failure : Physiology, pathophysiology, and clinical implications. J Am Coll Cardiol 54 : 1747-1762, 2009.
22) Floras JS : Sympathetic nervous system activation in human heart failure : Clinical implications of an update model. J Am Coll Cardiol 54 : 375-385, 2009.
23) Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Ito K, Shimokawa H and Takeshita A : Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Circulation 109 : 2357-2362, 2004.
24) Nozoe M, Hirooka Y, Koga Y, Sagara Y, Kishi T, Engelhardt JF and Sunagawa K : Inhibition of rac1-derived reactive oxygen species in nucleus tractus solitarius decreases blood pressure and heart rate in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. Hypertension 50 : 62-68, 2007.
25) Nozoe M, Hirooka Y, Koga Y, Araki S, Konno S, Kishi T, Ide T and Sunagawa K : Mitochondria-derived reactive oxygen species mediate sympathoexcitation induced by angiotensin II in the rostral ventrolateral medulla. J Hypertens 26 : 2176-2184, 2008.
26) Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Ito K, Kishi T, Shimokawa H, Takeshita A and Sunagawa K : Overexpression of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla causes hypertension and sympathoexcitation via an increase in oxidative stress. Circ Res 96 : 252-260, 2005.
27) Kimura Y, Hirooka Y, Kishi T, Ito K, Sagara Y and Sunagawa K : Role of inducible nitric oxide synthase in rostral ventrolateral medulla in blood pressure regulation in spontaneously hypertensive rats. Clin Exp Hypertens 31 : 281-286, 2009.
28) Araki S, Hirooka Y, Kishi T, Yasukawa K, Utsumi H and Sunagawa K : Olmesartan reduces oxidative stress in the brain of stroke-prone spontaneously hypertensive rats assessed by an in vivo ESR method. Hypertens Res 32 : 1091-1096, 2009.
29) Konno S, Hirooka Y, Araki S, Koga Y, Kishi T and Sunagawa K : Azelnidipine decreases sympathetic nerve activity via antioxidant effect in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. J Cardiovasc Pharmacol 52 : 555-560, 2008.
30) Ito K, Hirooka Y, Sakai K, Kishi T, Kaibuchi K, Shimokawa H and Takeshita A : 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 92 : 1337–1343, 2003.
31） Ito K, Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y and Sunagawa K : Activation of Rho-kinase in the brainstem enhances sympathetic drive in mice with heart failure. Auton Neurosci 142 : 77–81, 2008.
32） 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　66：182–188，2009.
33】 Ito K, Hirooka Y and Sunagawa K : Acquisition of brain Na sensitivity contributes to salt-induced sympathoexcitation and cardiac dysfunction in mice with pressure overload. Circ Res 104 : 1004–1011, 2009.
34） Ito K, Hirooka Y and 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 28, 1449–1458, 2010.

（参考文献のうち，数字がゴシック体で表示されているものについては，著者により重要なものと指定された分です．）