

Brain perivascular macrophages contribute to the development of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats via sympathetic activation

彌永, 武史

<https://hdl.handle.net/2324/4060068>

出版情報 : Kyushu University, 2019, 博士 (医学) , 課程博士

バージョン :

権利関係 : Public access to the fulltext file is restricted for unavoidable reason (2)



氏 名：彌 永 武 史

論 文 名：Brain perivascular macrophages contribute to the development of hypertension
in stroke-prone spontaneously hypertensive rats via sympathetic activation
(脳卒中易発性自然発症高血圧ラットにおいて脳血管周囲マクロファージは
交感神経活動活性化を介して高血圧の進展に寄与する)

区 分：甲

論 文 内 容 の 要 旨

高血圧と全身炎症の関係について多くの報告がなされており、血液中の炎症性サイトカイン濃度は高血圧患者や高血圧モデル動物において上昇している。交感神経活動活性化は高血圧の進展に重要な役割を果たしている。全身炎症と交感神経システムの関連では、インターロイキン 1β (IL- 1β) などの炎症性サイトカインの全身投与は脳へ作用することにより、交感神経活性化、血圧上昇を誘導することが報告されている。循環血液中の炎症性サイトカインの交感神経活性化には脳血管周囲マクロファージの関与が報告されている。脳血管周囲マクロファージは全身を循環するサイトカインに反応して生合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ 2 (COX-2)を介してプロスタグランジン E2 (PGE2)を産生する。PGE2は脳実質へ入り、PGE2 受容体を発現している神経細胞を活性化する。視床下部室傍核 (PVN) と脳幹の延髄側腹外側野 (RVLM) は交感神経を調整する主要な神経核であるが、いずれの核にも PGE2 受容体が多く発現していることが報告されており、これらの神経核の神経細胞活性化を介して交感神経活性化及び血圧上昇が誘発される。よって、私達は脳血管周囲マクロファージが内因性の血液中炎症性サイトカインの作用を受け、交感神経活動活性化を介して高血圧の進展に寄与している、と仮説を立てた。

実験には高血圧モデル動物である脳卒中易発性自然発症高血圧ラット (SHRSP) と正常血圧ラット (WKY) を用いた。4 週齢では SHRSP は正常血圧であったが、8、12 週齢と高血圧が進展した。SHRSP の血漿中 IL- 1β 濃度と脳血管周囲マクロファージは高血圧進展期である 8 週齢、完成期である 12 週齢において WKY と比較して有意に増加した。

脳血管周囲マクロファージの血圧上昇への寄与を検討するため、マクロファージのアポトーシスを誘導するクロドロン酸リポソームを高血圧進展期である 8 週齢のラットの脳室内に投与し、10 週齢においてその効果を評価した。クロドロン酸投与は SHRSP において血圧上昇を有意に抑制した。交感神経活動について、心拍変動解析、神経節遮断薬による血圧低下、腎ノルエピネフリン濃度、交感神経活動を制御する神経核 (PVN、RVLM) の活性化神経細胞数によって評価を行った。いずれも、SHRSP-vehicle 群は WKY-vehicle 群と比較して交感神経活動の指標が上昇しており、クロドロン酸投与を行った SHRSP-CLOD 群

において交感神経活動が抑制された。脳血管周囲マクロファージの下流経路であり交感神経興奮を誘導することができる PGE2 とその生合成酵素である COX-2 について免疫染色で評価を行った。脳血管周囲マクロファージのマーカーである CD163 と PGE2 で共染色される細胞数は SHRSP-vehicle 群において WKY-vehicle 群よりも有意に多く、その細胞数は SHRSP-CLOD 群で SHRSP-vehicle 群と比較して有意に減少した。脳血管周囲マクロファージ数と PGE2 と脳血管周囲マクロファージの共染色細胞数は相関していた。COX-2 染色においても同様の結果を得た。これらの結果より、SHRSP において脳血管周囲マクロファージは交感神経活性化を介して高血圧進展に寄与し、機序として脳血管周囲マクロファージが産生する PGE2 による交感神経調整核の神経興奮が関与することが示唆された。

SHRSP の高血圧進展期において増加していた血液中の IL-1 β が脳血管周囲マクロファージを介して交感神経活性化と共に血圧上昇に寄与するかを観察した。WKY-vehicle 群では IL-1 β の急性静脈内投与により血圧および腎交感神経活動は上昇したが、クロドロン酸投与によりこれらの上昇は抑制された。この結果から血液中 IL-1 β は脳血管周囲マクロファージを介して交感神経活動及び血圧を上昇させることが示唆された。

これらの結果より、SHRSP において脳血管周囲マクロファージは交感神経活性化を介して高血圧の進展に寄与すると結論付けた。また、血中 IL-1 β の上昇が脳血管周囲マクロファージの活性化に関与することが示唆された。