

## **Role of NO and ROS in regulation of the sympathetic nervous system in heart failure**

Chronic heart failure is characterized by enhanced sympathetic drive and this further deteriorates the disease state in patients with heart failure [10]. Decreased NO production within the brain is one of the mechanisms underlying enhanced sympathetic outflow in an animal model of heart failure [50-52]. In fact, *in situ* hybridization and Western blot analysis demonstrate reduced nNOS expression in rats with myocardial infarction [52]. Therefore, we transfected AdeNOS into the NTS to increase local NO production in the NTS of mice with heart failure. Heart failure was induced in the mice by ligating the left coronary artery, thereby producing a myocardial infarction [53]. Western blotting analysis and immunohistochemistry staining for nNOS revealed reduced nNOS expression in the NTS in mice with heart failure. AdeNOS transfection into the NTS in mice with heart failure reduced urinary norepinephrine excretion, suggesting that increased NO production induced by overexpression of eNOS in the NTS attenuates the enhanced sympathetic drive in this model.

nNOS gene transfer with an adenovirus as a vector into the RVLM improves baroreflex control of heart rate and renal sympathetic nerve activity in rats with chronic heart failure [54]. This observation suggests that reduced NO production in the brain stem contributes to impaired baroreflex function in heart failure. Furthermore, intracerebroventricular injection of AdCu/ZnSOD reduces sympathoexcitation in mice with myocardial infarction [55]. In addition, a recent study demonstrates that simvastatin normalizes autonomic function in rabbits with pacing-induced heart failure by inhibiting central superoxide production [56]. NO bioavailability might be influenced by the generation of reactive oxygen species in the brain, thereby modifying sympathetic nerve activity.

## **Conclusions**

In conclusion, the series of our study strongly suggest that NO and ROS in brain stem play an important role in central cardiovascular control. In particular, abnormality of these molecules production in the brain stem contributes to neural mechanism(s) of hypertension and heart failure. Therefore, these molecules in the brain may be new targets for the treatment of such disease status.

## **Acknowledgements**

The author thanks Drs. D. Heistad, B. Davidson, and J. Engelhardt. This work was supported by Grants-in-Aid for Scientific Research from the Japan Society for the Promotion of Science (S18659230, A15200040, C17590745), and by a Grant for Research on the Autonomic Nervous System and Hypertension from Kimura Memorial Heart Foundation/Pfizer Pharmaceuticals, Inc.

## References

1. Patel, K.P., Li, Y.-F., and Hirooka, Y. 2001, *Exp. Biol. Med.*, 226, 814.
2. Talman, W.T. 2006, *Hypertension*, 48, 552.
3. Garthwaite, J. 1991, *Trends Neurosci.*, 14, 60.
4. Hirooka, Y., Kishi, T., Sakai, K., Shimokawa, H., and Takeshita, A. 2003, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 41(Suppl. 1), S119.
5. Waki, H., Murphy, D., Yao, S.T., Kasparov, S., and Paton, J.F.R. 2006, *Hypertension*, 48; 644.
6. Dampney, R.A.L. 1994, *Physiol. Rev.*, 74, 323.
7. Pilowsky, P.M., and Goodchild, A.K. 2002, *J. Hypertens.*, 20, 1675.
8. Chalmers, J.P., Arnolda, L., Kapoor, V., Llewellyn-Smith, I, Minson, J., and Pilowsky, P. 1992, *J. Hypertens.*, 10(Suppl. 7), 10, S27.
9. van Gierbergen, P.L., Palkovits, M., and de Jong, W. 1992, *Physiol. Rev.*, 72, 789.
10. Zucker, I.H. Wang, W., Brandle, M., Schultz, H.D., and Patel, K.P. 1995, *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 37, 397.
11. Hirooka, Y. 2006, *Auton. Neurosci.*, 126-127, 120.
12. Hirooka, Y. 2004, *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 84, 233.
13. Hirooka, Y., Sakai, K., Kishi, T., and Takeshita, A. 2001, *Ann. NY Acad. Sci.*, 940, 197.
14. Hirooka, Y., and Sakai, K. 2004, *Nitric Oxide Protocols*, 2<sup>nd</sup> ed, A. Hassid (Ed.), Humana Press, New Jersey, 187.
15. Harada, S., Tokunaga, S., Momohara, M., Masaki, H., Tagawa, T., Imaizumi, T., and Takeshita, A. 1993, *Circ. Res.*, 72, 511.
16. Tagawa, T., Imaizumi, T., Harada, S., Endo, T., Shiramoto, M., Hirooka, Y., and Takeshita, A. 1994, *Circ. Res.*, 75, 70.
17. Matsuo, I., Hirooka, Y., Hironaga, K., Eshima, K., Shigematsu, H., Shihara, M., Sakai, K., and Takeshita, A. 2001, *Am. J. Physiol. Regulatory Integrative Comp. Physiol.*, 280, R1285.
18. Hironaga, K., Hirooka, Y., Matsuo, I., Shihara, M., Tagawa, T., Harasawa, Y., and Takeshita, A. 1998, *Hypertension*, 31, 27.
19. Eshima, K., Hirooka, Y., Shigematsu, H., Matsuo, I., Koike, G., Sakai, K., and Takeshita, A. 2000, *Hypertension*, 36, 259.
20. Sakai, K., Hirooka, Y., Matsuo, I., Eshima, K., Shigematsu, H., Shimokawa, H., and Takeshita, A. 2000, *Hypertension*, 36, 1023.
21. Kishi, T., Hirooka, Y., Sakai, K., Shigematsu, H., Shimokawa, H., and Takeshita, A. 2001, *Hypertension*, 38, 896.
22. Ooboshi, H., Welsh, M.J., Rios, C.D., Davidson, B.L., and Heistad, D.D. 1997, *Circ. Res.*, 77, 7.
23. Ooboshi, H., Chu, Y., Rios, D., Faraci, F.M., Davidson, B.L., and Heistad, D.D. 1997, *Am. J. Physiol.* 273, H265.
24. Kimura, Y., Hirooka, Y., Sagara, Y., Ito, K., Kishi, T., Shimokawa, H., and Takeshita, A. 2005, *Circ. Res.*, 96, 252.
25. Paton, J.F.R., Deuchars, J., Ahmad, Z., Wong, L.F., and Murphy, D. 2001, *J. Physiol.*, 531, 445.
26. Waki, H., Kasparov, S., Wong, L.-F., Simizu, T., and paton, J.F.R. 2003, *J. Physiol.*, 546, 233.

27. Li, Y.-F., Roy, S.K., Channon, K.M., Zucker, I.H., and Patel, K.P. 2002, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 282, H594.
28. Chan, S.H., Wu, K.L., Wang, L.L., and Chan, J.Y. 2005, *Free Radic. Biol. Med.* 39, 603.
29. Chu, Y. and Heistad, D.D. 2002, *Methods Enzymol.*, 346, 253.
30. Huang, C.-C., Chan, S.H.H., and Hsu, K.-S. 2004, *Mol. Pharmacol.*, 66, 492.
31. Hunag, C.-C., Chan, S.H.H., and Hsu, K.-S. 2003, *Mol. Pharmacol.*, 64, 521.
32. Pontieri, V., Venezuela, M.K., Scavone, C., and Michelini, L.C. 1998, *J. Hypertens.* 20, 1675.
33. Hirooka, Y., Sakai, K., Kishi, T., Ito, K., Shimokawa, H., and Takeshita, A. 2003, *Hypertens. Res.*, 26, 325.
34. Tai, M.-H., Hsiao, M., Chan, J.Y.H., Lo, W.-C., Wang, F.S., Liu, G.-S., Howng, S.-L., and Tseng, C.-J. 2004, *Am. J. Hypertens.*, 17, 63.
35. Kishi, T., Hirooka, Y., Ito, K., Sakai, K., Shimokawa, H., and Takeshita, A. 2002, *Hypertension*, 39, 264.
36. Kishi, T., Hirooka, Y., Kimura, Y., Sakai, K., Ito, K., Shimokawa, H., Takeshita, A. 2003, *Hypertension*, 41, 255.
37. Kishi, T., Hirooka, Y., Mukai, Y., Shimokawa, H., and Takeshita, A. 2003, *J. Hypertens.*, 21, 379.
38. Lassegue, B. and Griendling, K.K. 2004, *Am. J. Hypertens.*, 17, 852.
39. Kishi, T., Hirooka, Y., Kimura, Y., Ito, K., Shimokawa, H., and Takeshita, A. 2004, *Circulation*, 109, 2357.
40. Campese, V.M., Ye, S., Zhong, H., Yanamadala, V., Ye, Z., and Chiu, J. 2003, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 286, H695.
41. Campese, V.M., Shaohua, Y., and Huiquin, Z. 2005, *Hypertension*, 46, 533.
42. Tai, M.-H., Wang, L.-L., Wu, K.L.H., and Chan, J.Y.H., 2005, *Free Radic. Biol. Med.* 38, 450.
43. Zimmerman, M.C., Dunlay, R.P., Lang, J.A., Sinnayah, P., Ahmad, I.M., Spitz, D.R., and Davisson, R. 2002, *Circ. Res.*, 91, 1038.
44. Zimmerman, M.C., Dunlay, R.P., Lazardigues, E., Zhang, Y., Sharma, R.V., Engelhardt, J.F., and Davisson, R.L. 2004, *Circ. Res.*, 95, 532.
45. Chan, S.H.H., Tai, M.-H., Li, C.-Y., and Chan, J.Y.H. 2006, *Free Radic. Biol. Med.*, 40, 2028.
46. Chan, S.H.H., Hsu, K.-S., Huang, C.-C., Wang, L.-L., Ou, C.-C., and Chan, J.Y.H. 2005, *Circ. Res.*, 97, 772.
47. Sun, C., Sellers, K.W., Summers, C., and Raizada, M.K. 2005, *Circ. Res.*, 96, 659.
48. Zimmerman, M.C., Sharma, R.V., and Davisson, R.L. 2005, *Hypertension*, 45, 717.
49. Hirooka, Y., Kimura, Y., Nozoe, M., Sagara, Y., Ito, K., and Sunagawa, K. 2006, *Hypertens. Res.* 29, 49.
50. Patel, K.M., Zang, K., Zucker, I.H., and Kurukoff, T.L. 1996, *Brain Res.*, 734, 109.
51. Zang, K., Zucker, I.H., and Patel, K.M. 1998, *Brain Res.*, 786, 219.
52. Hirooka, Y., Shigematsu, H., Kishi, T., Kimura, Y., Ueta, Y., and Takeshita, A. 2003, *J. Cardiovasc. Pharmacol.*, 42(Suppl. 1), S111.
53. Sakai, K., Hirooka, Y., Shigematsu, H., Kishi, T., Ito, K., Shimokawa, H., Takeshita, A., and Sunagawa, K. 2005, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 289, H2159.

- 
54. Wang, Y., Patel, K.M., Cornish, K.G., Channon, K.M., and Zucker, I.H. 2003, *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, 285, H1660.
  55. Lindley, T.E., Doobay, M.F., Sharma, R.V., and Davisson, R.L. *Circ. Res.* 2004, 94, 402.
  56. Gao, L., Wang, W., Li, Y.-L., Schultz, H.D., Liu, D., Cornish, K.G., and Zucker, I.H. 2005, *Circ. Res.*, 112, 1763.

## 特集

## 循環器疾患と自律神経

中枢神経, 自律神経による  
心血管機能調節\*

廣岡良隆\*\*

砂川賢二\*\*

**Key Words** : blood pressure, heart rate, sympathetic nervous system, brain, reactive oxygen species

## はじめに

心血管機能調節の主役は自律神経系と体液性因子である。前者は交感神経系・副交感神経系、後者はレニン・アンジオテンシン・アルドステロン系がその代表である。中枢神経系は自律神経機能を規定するもっとも重要な部位である。また、体液性因子の分泌も制御する。その破綻がもっとも明らかであるのが高血圧と心不全である。周知のとおり、高血圧はもっとも頻度の高い心血管病発症の危険因子であり、厳格な血圧コントロールが現在の高血圧治療の原則になっている。その多くの場合、原因は明らかではないため本態性高血圧として取り扱われている。しかし、高血圧の多くの様式は交感神経系の活性化によって惹起され維持されることを示す成績が蓄積されてきている<sup>1)2)</sup>。あらゆる心疾患の終末像である心不全においても交感神経系の過剰な亢進が病態の根幹をなすことが知られており<sup>3)</sup>、それをターゲットとした治療が有効である。交感神経系調節における脳内機序は従来不明な点が多かったが、地道な解剖学的、生理学的、薬理学的研究によりそのベールが溶かれてきた<sup>1)2)</sup>。

また、最近10年間の分子生物学的手法の導入により、より詳細な解析が可能となり、脳研究の時代を迎え、中枢神経系に主眼を置いた循環制御の研究分野は大きな飛躍を遂げようとしている<sup>4)</sup>。本稿では、最初に血圧調節機構として脳の重要性を示す基本的事項から始め、脳内一酸化窒素(NO)および活性酸素の役割、そして最後に心不全における自律神経系異常について概説する。

## 血圧を規定する因子と神経性調節

血圧は心拍出量と血管抵抗で規定されるが、その両者は自律神経系によって調節される。心拍出量は拡張末期容量、心筋収縮力、心拍数の3つの要素に依存する。拡張末期容量は心臓が収縮する前の心室腔に送られる容量であり、静脈圧によって規定される。静脈圧は血液量と静脈平滑筋の緊張性によって決まり、交感神経によって調節される。心筋収縮力および心拍数は交感神経系と副交感神経系の両者によって調節されている。このように、循環の根幹が自律神経系による制御を受けていることを循環器内科医は熟知しておく必要がある。

動脈圧受容器反射を主体とする血圧調節機構は短時間の血圧調節機構の主役である<sup>1)2)</sup>(図1)。血圧は大動脈弓および頸動脈洞にある動脈圧受容器から脳幹部へ伝えられ、脳幹部でその情報

\* Role of central nervous system and autonomic nervous system in cardiovascular regulation.

\*\* Yoshitaka HIROOKA, M.D., Ph.D. & Kenji SUNAGAWA, M.D., Ph.D.: 九州大学大学院医学研究院循環器内科学 [〒812-8582 福岡市東区馬出3-1-1]; Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University Graduate School of Medical Sciences, Fukuoka 812-8582, JAPAN

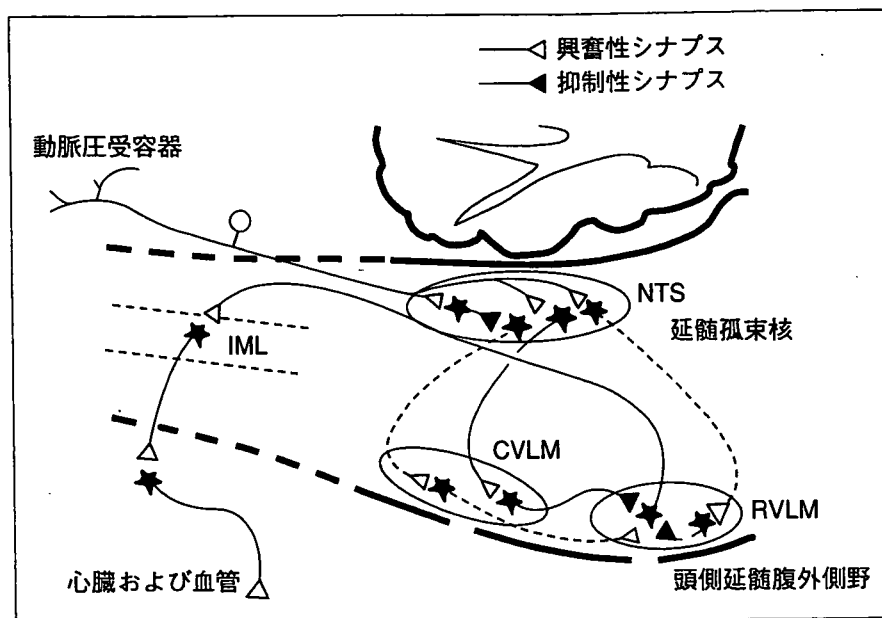


図1 動脈圧受容器反射を示す模式図

から心血管中枢である頭側延髄腹外側野 (rostral ventrolateral medulla : RVLM) の細胞群が交感神経活動を決定し、末梢交感神経へ伝える。動脈圧受容器からの情報はまず延髄孤束核 (nucleus tractus solitarius : NTS) へ伝えられ、そこから尾側延髄腹外側野 (caudal ventrolateral medulla : CVLM) へ投射し、RVLM抑制性入力を送りRVLMの神経活動が反射的に変化するわけである。この単純な経路をまず理解できなければほかの話はまったく理解することはできない。現実はずっと複雑な入出力があり、最終的なRVLMの神経活動が規定される。動脈圧受容器反射のみならず心肺圧受容器反射、化学受容器反射、体性交感神経反射などもある。共通点はNTSが入力を受け、RVLMで交感神経活動が規定される点である。また、RVLMは上位中枢からの入力によっても修飾される。したがって、ストレス反応など刺激による反応も最終的にはここで統合され決定される。主たる神経伝達物質は、動脈圧受容器からNTSへは興奮性アミノ酸であるL-glutamate, NTSからCVLMへはやはりL-glutamate, CVLMからRVLMへは抑制性アミノ酸であるGABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) である。しかし、数多くの神経修飾物質が示されており、それらの異常が病態における交感神経活動亢進につながる。それらの代表で最近注目されているのが、NO, 活性酸素, Rho-kinaseである。

### 高血圧における 心血管中枢NO・活性酸素の役割

内皮由来血管拡張因子として知られるNOは脳内にも存在し、シナプス伝達に影響を与える。筆者らは脳内局所への遺伝子導入法を循環調節研究に用い、NTSやRVLM局所で遺伝子発現を増加させ同部位のNO産生を増加させることにより、交感神経系を介した全身血圧の変化を観察する手法を確立した。無麻酔覚醒下での観察を可能とするため早くからテレメトリー法を用い、この手法に組み合わせた結果、強力なツールとなった<sup>4)</sup>。以後、循環調節研究に携わる多くの研究者達の注目を浴び、同手法を用いた新たな研究分野を開発した。脳卒中易発症性自然発症高血圧ラット (stroke-prone spontaneously hypertensive rats : SHRSP) を用いた実験では、RVLMにおけるeNOS過剰発現はSHRSPで対照である正常血圧ラット (Wistar-Kyoto rats : WKY) より降圧の程度が大きく、交感神経抑制作用も強かった<sup>5)</sup>。また、GABA受容体拮抗薬の効果の改善度から、SHRSPではRVLMへの抑制性入力が低下しており (disinhibition), その機序にNOの作用の減弱が関与していることが示唆された<sup>5)</sup>。さらに、SHRSPにおいて減弱している動脈圧受容器反射を介する心拍数の調節反応もRVLMへのeNOS過剰発現で改善することを示した<sup>6)</sup>。また、自然発

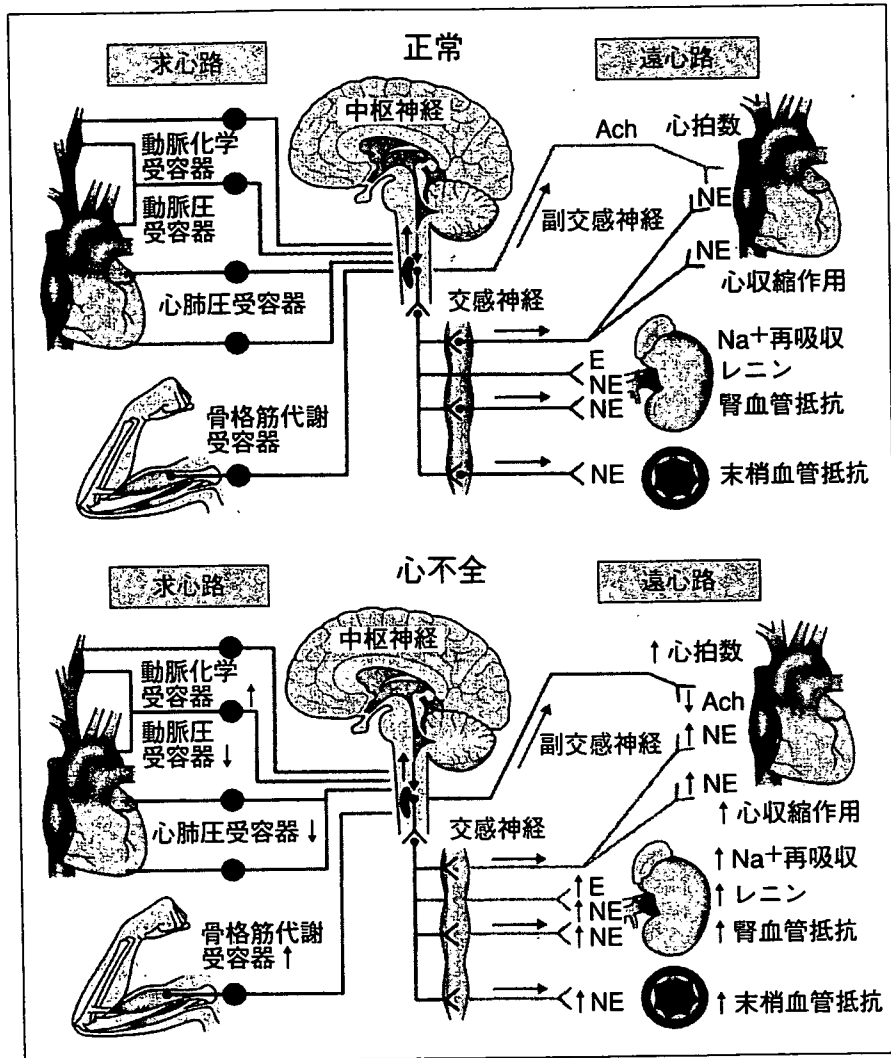


図2 心不全における交感神経活性化機構を示す模式図

症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rats : SHR) を用いてNTSへのeNOS過剰発現を検討したが、やはりSHRではWKYに比べて降圧の程度が大きいことがわかった。したがって、これらの脳幹部循環調節の鍵となる部位におけるNOの重要性を示せたと考える。

NOは活性酸素とのバランスで規定されている。RVLMにおける活性酸素産生増加と高血圧についても研究を行っており、その重要性については、筆者らが世界ではじめて報告した<sup>7)</sup>。誘導型NOS (iNOS)もNOを大量に産生すると酸化ストレス増大に転ずる<sup>8)</sup>。その後、世界の研究者達により脳内活性酸素の重要性を示唆する報告は高血圧、心不全で示されている<sup>9)</sup>。これらの研究成果は、加齢による脳内酸化ストレス増大や血圧上昇機序にかかわる可能性を有しており、今後の研究

発展が期待される分野である。また、昨今注目されているメタボリックシンドロームにおいても、交感神経系の活性化が高血圧・心血管病の発症に重要な役割を果たしていることが知られている。

低分子量G蛋白であるRhoおよびその標的であるRho-kinaseの循環器疾患における役割が注目されている。この経路は主として血管における過剰収縮における役割が研究されているが、脳内にも豊富に存在する。しかし、その機能的な役割については解明されていない。Rho-kinase阻害薬としてY-27632やfasudil、あるいはその代謝産物であるhydroxyfasudilがある。Y-27632やhydroxyfasudilをWKYのNTS内へ微量注入すると、降圧、心拍数減少、腎交感神経活動低下が認められた<sup>10)</sup>。すなわち、NTSの内因性Rho-kinase

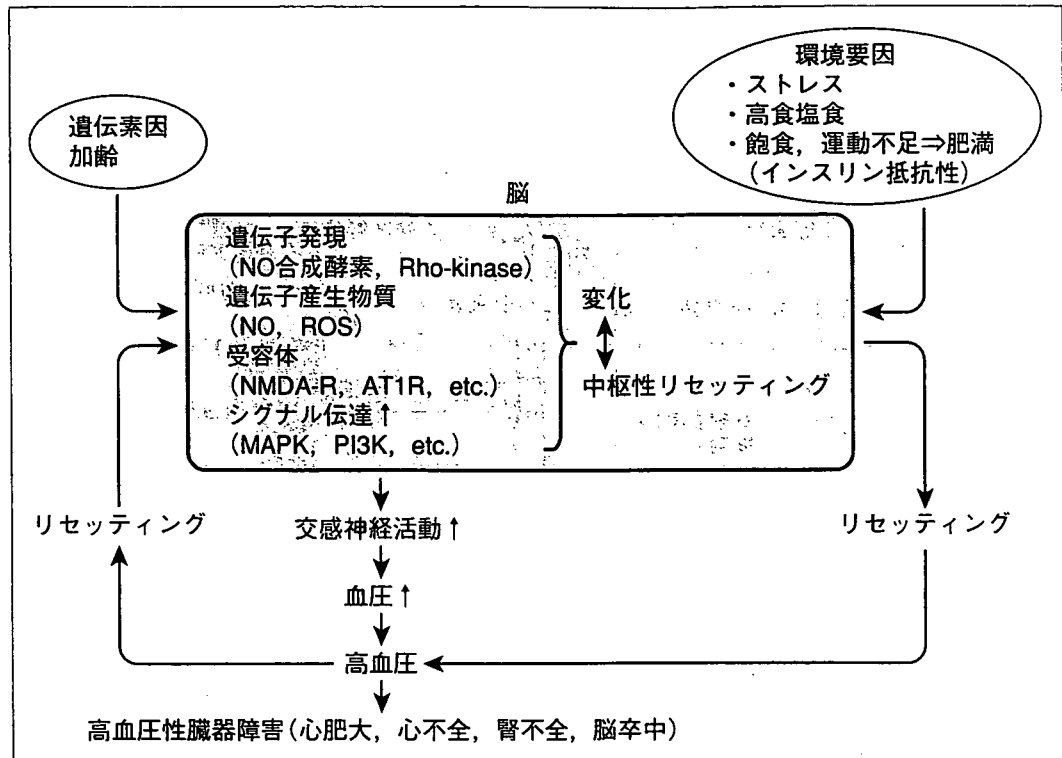


図3 交感神経系を介した高血圧発症・維持に「脳」がかかわるかを示す模式図

は血圧を維持する方向へ作用していることになる。この反応はSHRにおいてWKYより大きかった<sup>10)</sup>。すなわち、SHRのNTSでは内因性Rho-kinase活性が亢進していることが示唆される。さらに、単に薬理実験結果だけではなく、dominant-negative Rho-kinaseをアデノウイルスに組み込んでNTSのRho-kinase活性を抑制する実験を行い、無麻酔覚醒下で同様の現象を確認した<sup>10)</sup>。また、脳幹部Rho-kinaseを抑制すると動脈圧受容器反射による心拍数調節を増強することも観察した<sup>11)</sup>。これは、SHRのみでなくWKYでも生じる。アトロピンやメトプロロールを用いた結果から心臓を支配する交感神経活動を抑制する作用が大きいことが考えられた。

さて、現在用いられている降圧薬などの治療薬が脳内NOや活性酸素を動かすのであろうか？筆者らは高コレステロール血症治療薬であるatorvastatinを30日間経口投与して脳内NOS発現レベルを検討した。興味深いことに、脂溶性が強いatorvastatinはSHRSPの脳、心臓、大動脈のeNOS発現レベルを増加させた<sup>12)</sup>。さらに軽度ではあるが、降圧および交感神経抑制作用も認められた。また、脳内活性酸素産生を低下させること

も観察している<sup>13)</sup>。長時間作用型カルシウム拮抗薬であるazelnidipineも同様の効果を認めた<sup>14)</sup>。これらの成績は、通常日常診療で用いている薬剤の付随効果として脳内NO産生増加作用がある可能性を示唆し興味深い。最近、アンジオテンシン受容体拮抗薬が脳内へ作用し交感神経活動を抑制することも観察している。圧反射機能も含め、臨床研究においても今後のさらなる検討が待たれる。

### 心不全における調節異常

心不全では交感神経活性化は顕著であり、その病態の根幹をなす。心不全における交感神経活性化機構を示すシェーマを示す(図2)。あらゆる部位で交感神経活性化を生じていることを示唆する成績が報告されている。近年におけるβ遮断薬による治療の有用性は交感神経活性化が治療ターゲットであることを如実に物語る。心不全治療薬の第一選択として確立しているレニン・アンジオテンシン系抑制薬も一部交感神経抑制作用を介して有用性を発揮すると考えられる。近年、心不全における交感神経活性化に中枢神経系が非常に重要であることを示す報告が



増えている<sup>3)</sup>。しかし、心臓の傷害がいかにして脳内の交感神経中枢を活性化するかについては明らかになっていない。脳内独自に存在するアンジオテンシン系の活性化が生じて交感神経系を活性化していることを示唆する報告は多い。その修飾因子として脳内NO、活性酸素が注目されている。

心不全における過剰な交感神経活動亢進制御の難しさはβ遮断薬導入時にもみられる。また、ほかの一部の中樞性交感神経抑制薬による心不全治療が成功しなかった報告もあり、適切なレベルを維持するための治療法の困難さがわかる。そのため、最近、デバイスを用いた自律神経制御治療も考慮され始めている。たとえば、頸動脈洞神経刺激によって交感神経活動を抑制しようとする治療<sup>15)</sup>、あるいは迷走神経刺激による治療<sup>16)</sup>などであり、今後、臨床への応用が課題である。適切な血圧レベルを自動制御するための「バイオニックブレイン」を用いた圧受容器反射失調に対する試みはすでに臨床応用が始まっている<sup>17)</sup>。

### おわりに

以上、心血管機能調節における中枢神経系、自律神経系の重要性について概説した。中枢性循環調節機序の解明は非常に魅力的な研究分野であり、新たな手法の導入によりその仕組みを解明し、鍵となる標的分子をターゲットとした治療法の開発が望まれる(図3)。実際、すでに現在使用されている薬剤にもそのような作用機序を有しているものがあると考えられる。これらの視点からの研究も臨床面から重要である。

### 文 献

- 1) Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 2006 ; 7 : 335.
- 2) Pilowsky PM, Goodchild AK. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters : 10 years on. *J Hypertens* 2002 ; 20 : 1675.
- 3) Leenen FHH. Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure. *Circ Res* 2007 ; 101 : 221.
- 4) Hirooka Y. Localized gene transfer and its application for the study of central cardiovascular control. *Auton Neurosci* 2006 ; 126, 127 : 120.
- 5) Kishi T, Hirooka Y, Ito K, Sakai K, Shimokawa H, Takeshita A. Cardiovascular effects of overexpression of endothelial nitric oxide synthase in the rostral ventrolateral medulla in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 2002 ; 39 : 264.
- 6) Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Sakai K, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Overexpression of eNOS in RVLM improves impaired baroreflex control of heart rate in SHRSP. *Hypertension* 2003 ; 41 : 255.
- 7) Kishi T, Hirooka Y, Kimura Y, Ito K, Shimokawa H, Takeshita A. Increased reactive oxygen species in rostral ventrolateral medulla contribute to neural mechanisms of hypertension in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2004 ; 109 : 2357.
- 8) Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Ito K, Kishi T, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. 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.
- 9) Peterson JR, Sharma RV, Davisson RL. Reactive oxygen species in the neuropathogenesis of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2006 ; 8 : 232.
- 10) Ito K, Hirooka Y, Sakai K, Kishi T, Kaibuchi K, Shimokawa H, 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* 2003 ; 92 : 1337.
- 11) Ito K, Hirooka Y, Sagara Y, Kimura Y, Kaibuchi K, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Inhibition of Rho-kinase in the brainstem augments baroreflex control of heart rate in rats. *Hypertension* 2004 ; 44 : 478.
- 12) Kishi T, Hirooka Y, Mukai Y, Shimokawa H, Takeshita A. Atorvastatin causes depressor and sympatho-inhibitory effects with upregulation of nitric oxide synthases in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J Hypertens* 2003 ; 21 : 379.

- 13) Kimura Y, Hirooka Y, Sagara Y, Sunagawa K. Long-acting calcium channel blocker, azelnidipine, increases endothelial nitric oxide synthase in the brain and inhibits sympathetic nerve activity. *Clin Exp Hypertens* 2007 ; 29 : 13.
- 14) Kishi T, Hirooka Y, Shimokawa H, Takeshita A, Sunagawa K. Atorvastatin reduces oxidative stress in the rostral ventrolateral medulla of stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. In press 2008.
- 15) Zucker IH, Hackley JF, Cornish KG, Hiser BA, Anderson NR, Kieval R, Irwin ED, Serdar DJ, Peuler JD, Rossing MA. Chronic baroreceptor activation enhances survival in dogs with pacing-induced heart failure. *Hypertension* 2007 ; 50 : 904.
- 16) Li M, Zheng C, Sato T, Kawada T, Sugimachi M, Sunagawa K. Vagal nerve stimulation markedly improves long-term survival after chronic heart failure in rats. *Circulation* 2004 ; 109 : 120.
- 17) Yamasaki F, Ushida T, Yokoyama T, Ando M, Yamashita K, Sato T. Artificial baroreflex : clinical application of a bionic baroreflex system. *Circulation* 2006 ; 113 : 634.

\* \* \*

## 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

廣岡 良隆\*

### はじめに

脳中枢神経系には末梢あるいは血液中とは独立したレニン-アンジオテンシン系が存在することが知られている<sup>1-4)</sup>。すなわち、脳組織にレニン-アンジオテンシン系の各コンポーネントが血液中とは独立して存在している<sup>1-4)</sup>。特に AT<sub>1</sub> 受容体は心血管系調節に関与する脳内の諸核に多く分布している。脳内レニン-アンジオテンシン系は他にも飲水行動、活動性、その他多くの生理機能と関係があることが知られている。その全てに触れることは困難であるので、本稿では特に交感神経系との関連について述べる。

レニン-アンジオテンシン系と交感神経系の相互作用は古くから知られている<sup>5-7)</sup>。これはアンジオテンシン II が血中ホルモンであるという考えが主流であったころから始まっている。すなわち、アンジオテンシン II は末梢交感神経からのノルエピネフリンの分泌や副腎からのアドレナリン分泌を促進するというものである。一方、ノルエピネフリンはレニン分泌を促進しレニン-アンジオテンシン系を活性化する。組織レニン-アンジオテンシン系の存在が明らかになり、アンジオテンシン受容体が同定されその拮抗薬が開発された

ことによって、レニン-アンジオテンシン系の役割の重要性が再び脚光を浴び、研究の急速な進展が見られた。高血圧・心不全における治療薬としての地位も確立した<sup>1-4)</sup>。

最近、心血管系を制御するもうひとつの重要な柱である交感神経系の研究の進展も見え始めた。心不全における  $\beta$  遮断薬の有用性やアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の交感神経抑制作用が示されてきたからである。交感神経活動を規定するのは脳幹部に存在する頭側延髄腹外側野 (rostral ventrolateral medulla; RVLm) である。そこへは動脈圧受容器からの最初の入力を受ける延髄孤束核 (nucleus tractus solitarius; NTS) から尾側延髄腹外側野 (caudal ventrolateral medulla; CVLM) を介して刻々の血圧値を認識して一定の血圧を維持するよう、動脈圧受容器反射を介する調節機構が存在する (図 1)<sup>5)</sup>。また、ストレス、運動、その他の刺激に対して上位中枢からの入力を受け、交感神経系を介して血圧・心拍数・臓器灌流を調節している。興味深いことに、レニン-アンジオテンシン系の全てのコンポーネントは脳内にも存在する<sup>8,9)</sup>。脳内レニン-アンジオテンシン系は交感神経活動を修飾する。したがって、以下、脳内レニン-アンジオテンシン系と交感神経系との関係、病態における役割<sup>10)</sup> に主眼をおき最近の知見を概説する。

\* 九州大学大学院医学研究院循環器内科 講師  
Yoshitaka Hirooka: Role of the renin-angiotensin system in the central nervous system.  
Department of Cardiovascular Medicine, Kyushu University.

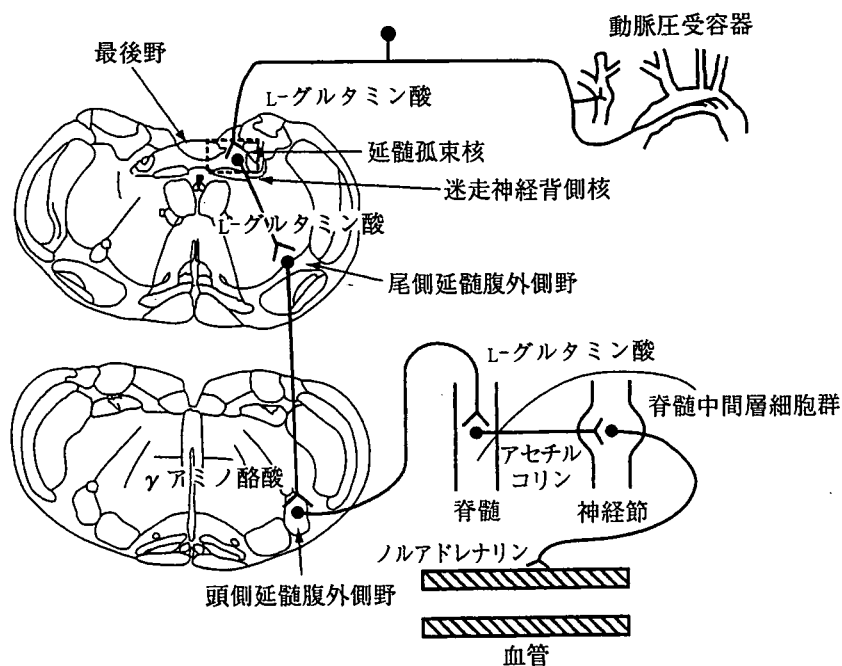


図1 動脈圧受容器反射を示す経路と主要神経伝達物質 (文献2より  
改変引用)

## 1 脳内アンジオテンシン系

アンジオテンシンⅡは脳内で多彩な作用を有するニューロペプチドである。特にアンジオテンシンⅠ型 (AT<sub>1</sub>) 受容体は心血管系や体液量の調節に参与する脳内の諸核に一致して多く存在する (図2)<sup>8)</sup>。

脳内レニン-アンジオテンシン系を考える場合、血液を介して血液脳関門を欠く部位に作用するアンジオテンシンⅡと脳内に内因性に存在するアンジオテンシンⅡと区別して考える必要がある (図3)。前者は血液中にホルモンとして存在するアンジオテンシンⅡが血液脳関門を欠く脳室周囲器官 (circumventricular organs), すなわち, subfornical organ, OVLT (organum vasculosum of the lamina terminalis), 最後野 (area postrema) などに作用して, その情報が脳内へ伝えられることによって心血管反応が生じる作用のことである。一方, 後者は脳内独自に存在するレニン-アンジオテンシン系によって産生されたアンジオテンシンⅡが脳内で情報伝達を行い交感神経系やホルモン分泌などを介して心血管反応, 体液量調節

反応を生じる作用のことである。

脳内アンジオテンシノーゲンはあらゆる部位に存在するが, 特に延髄や視床下部に多い。アンジオテンシノーゲンの産生源はアストロサイトを中心とするグリアが大部分であることが示されている。産生されたアンジオテンシノーゲンは細胞外や脳脊髄液中へ出て行く。レニン, アンジオテンシン変換酵素も脳内に存在することは示されている。また, アンジオテンシンⅡを分解しアンジオテンシンⅢやアンジオテンシンⅣに分解する aminopeptidase A や aminopeptidase N も脳内に存在する (図4)。アンジオテンシンⅠ, アンジオテンシンⅡ, アンジオテンシンⅢ, アンジオテンシンⅠ-7などのいわゆるアンジオテンシンペプチドの存在が脳内で証明されている。量的には前二者が多い。興味深いことに, 神経細胞内のアンジオテンシンⅡの免疫組織化学的検索ではその存在に関して脳内の部位特異性が示されている<sup>11)</sup>。すなわち, 延髄孤束核 (NTS; nucleus of the solitary tract), 視床下部の室傍核 (paraventricular nucleus; PVN), subfornical organ などである。神経終末の免疫組織化学的検索では NTS や他の

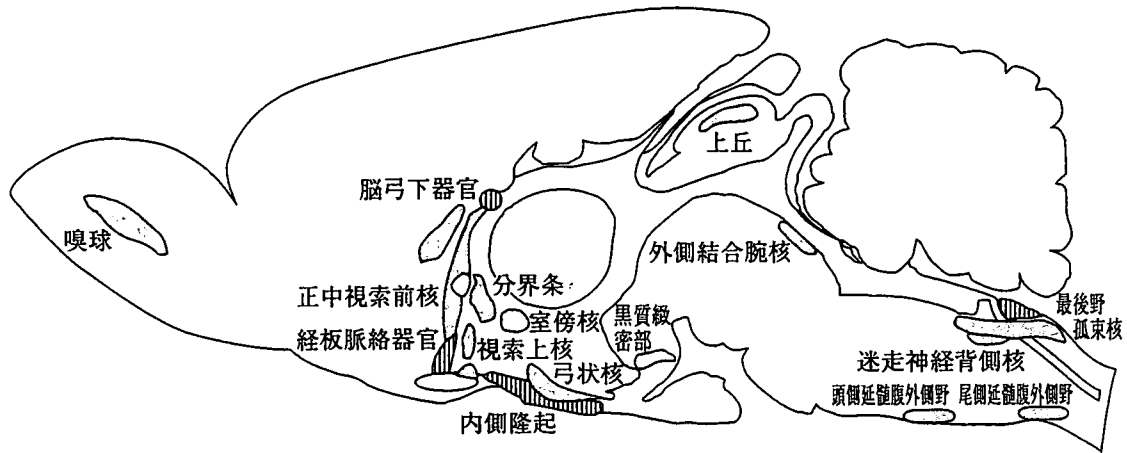


図2 AT<sub>1</sub>受容体の脳内分布 (文献8より改変引用)

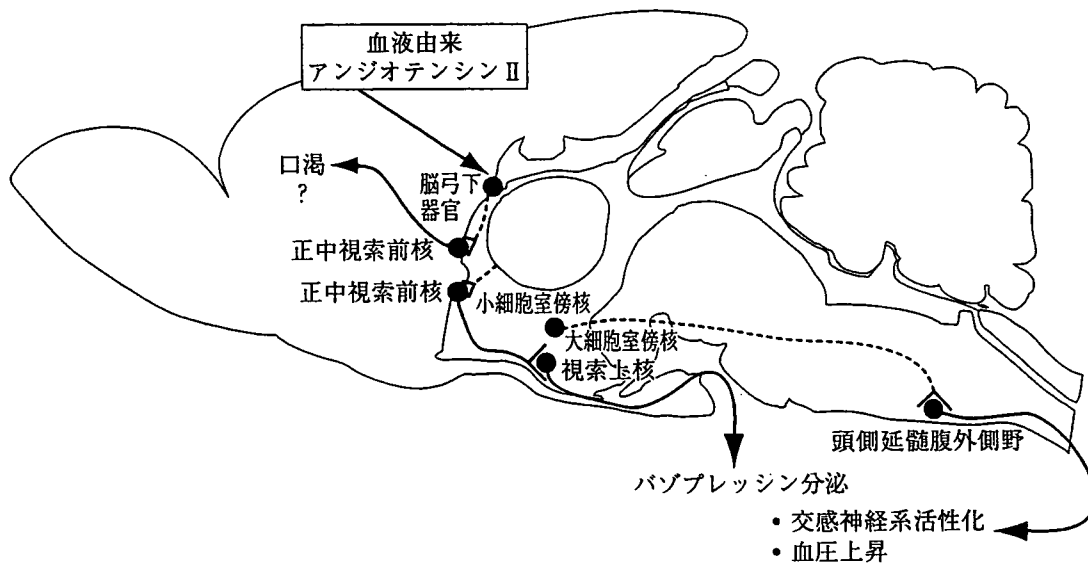


図3 脳内におけるアンジオテンシンIIによる交感神経系活性化, バゾプレッシン分泌の経路 (文献8より改変引用)

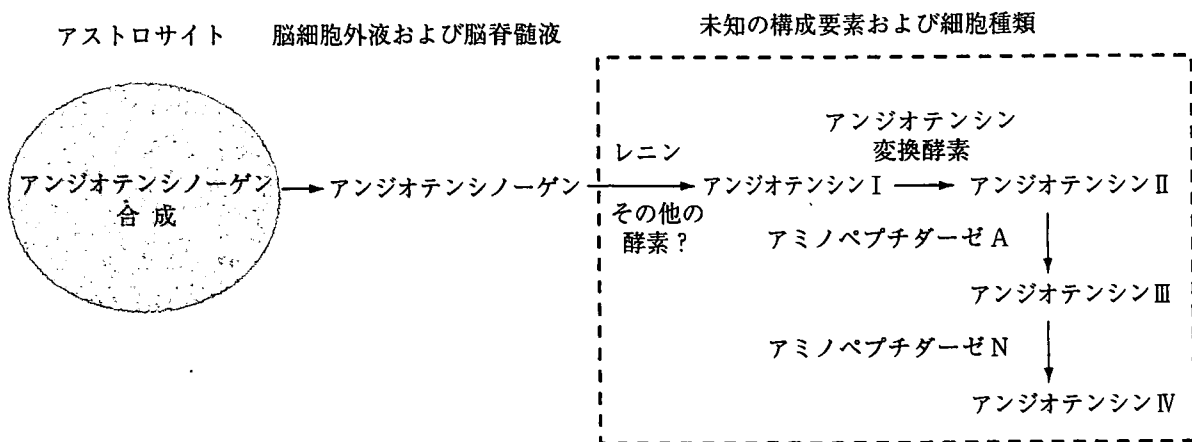


図4 脳内アンジオテンシン産生経路 (文献8より改変引用)

自律神経系に關与する諸核でアンジオテンシン II 様活性が認められる。アンジオテンシン受容体は脳内の多くの特異的部位に発現が認められる。AT<sub>1</sub> (AT<sub>1A</sub>AT<sub>1B</sub>), AT<sub>2</sub>, AT<sub>3</sub>, AT<sub>4</sub> 受容体があるが, in vitro オートラジオグラフィ, in situ hybridization, 免疫組織化学法などの結果からその局在に關して一致した結果を得られて証明されているのは AT<sub>1</sub> 受容体である。AT<sub>1</sub> 受容体が最も多いのは lamina terminalis, PVN, 視索上核 (supraoptic nucleus), NTS, 延髄腹外側野 (ventrolateral medulla; VLM) である。

## 2 血圧調節・高血圧における役割

最初, 麻酔下 in vivo の実験でアンジオテンシン II を NTS に微量注入すると昇圧作用が生じることが報告された。この作用は交感神経系の活性化によると考えられた。しかし, その後の研究によりアンジオテンシン II の投与量や NTS 内の部位によっては昇圧に作用することもあれば, 降圧に作用することもあることが示され, NTS におけるアンジオテンシン II の作用は複雑である<sup>12)</sup>。NTS は動脈圧受容器からの入力のみならず化学受容器や様々な末梢からの入力を受ける部位である。また, シナプス前やシナプス後の受容体に作用することによっても結果としての心血管反応は異なる。一般的に言えることとして, アンジオテンシン II 受容体は NTS ニューロンに多く存在すること, アンジオテンシン II を大槽内投与すると NTS ニューロンが活性化されること<sup>13)</sup>, SHR でその反応が強いことであろう。

高血圧における脳内レニン-アンジオテンシン系の活性化による交感神経系亢進を示唆する報告は動物実験においては数多くなされている。自然発症高血圧ラット (spontaneously hypertensive rat; SHR), 脳卒中易発症性 SHR (stroke-prone SHR; SHRSP), deoxycorticosterone acetate (DOCA) 食塩高血圧ラット, Dahl 食塩感受性高血圧ラット, 2-kidney 1-clip 腎血管性高血圧ラット, 慢性的 NO 合成阻害高血圧 (L-NAME)

ラットなどさまざまなモデルにおいて脳内レニン-アンジオテンシン系の活性化が報告されている。

特に興味深いのは, ARB が使用できるようになる前にアンジオテンシン II 受容体拮抗薬として sarthran を RVLM へ微量注入すると降圧・交感神経活動抑制反応が認められたことである<sup>14, 15)</sup>。すなわち, RVLM の内因性アンジオテンシン II が RVLM 神経活動を制御しており, 交感神経活動の基礎値を決定する因子のひとつであることが示唆されたからである。しかし, その後 ARB を用いた実験ではそのような効果は認められなかった<sup>16)</sup>。この理由は未だ明らかではない。先に述べたように, RVLM に AT<sub>1</sub> 受容体があることは明らかであり, 外因性にアンジオテンシン II を投与すると昇圧および交感神経活動亢進が生じるのは一致した見解である。Ito らによると SHR の RVLM へ valsartan を微量注入すると降圧反応が生じるが, 対照である WKY では変化が認められなかった<sup>17)</sup>。この成績は, SHR において RVLM への内因性アンジオテンシン II 入力が増えているか, AT<sub>1</sub> 受容体がアップレギュレーションしていることを示唆する。Tagawa らによるとこの入力は PVN からきていることが示唆されている<sup>18)</sup>。

著者らは, L-NAME ラットの NTS 内へ ARB であるカンデサルタンを微量注入すると降圧・心拍数低下・交感神経活動抑制が生じること, 脳幹部アンジオテンシン変換酵素 (ACE) の mRNA 発現が増加していることを報告した<sup>19)</sup>。すなわち, L-NAME ラットでは, 末梢血管のみならず脳内レニン-アンジオテンシン系の活性化が中枢性交感神経活動亢進を介する高血圧の機序に關与している。このように脳内 NO は一般的には交感神経活動を中枢性に抑制する作用があり, アンジオテンシン II とのクロストークが考えられる。一方, NO の作用を減弱させる活性酸素産生による酸化ストレス増加は脳内において中枢性交感神経活動を増加させることを最近著者らは報告した<sup>20)</sup>。脳内特に RVLM における活性酸素産生

は SHR で顕著であり、正常血圧ラット (Wistar-Kyoto rat; WKY) ではほとんど認められない。また、この活性酸素産生増加に NAD(P)H oxidase を介する経路の活性化が重要であることを見出した。RVLM で NAD(P)H oxidase 由来のスーパーオキシドが mitogen-activated protein kinase (MAPK) の活性化を介してアンジオテンシン II 刺激による昇圧反応を生じるという報告も最近なされた<sup>21)</sup>。

最近の研究により、脳内レニン-アンジオテンシン系の異常について明らかな進歩が認められた。それはアンチセンス、遺伝子導入法、組織特異的トランスジェニック法などの新しい手法を用いた研究成績から明らかにされてきたことである<sup>22, 23)</sup>。また、アンジオテンシン II 刺激による神経細胞のシグナル伝達機序についても詳細な検討がなされてきている。MAPK 経路と phosphoinositide-3-kinase (PI3K) 経路などの活性化が神経細胞活動増加に関与しているが Raizada らのグループは特に後者の経路の活性化が SHR で増強していることを報告している<sup>24)</sup>。

Leenen らのグループは食塩が脳内ウアバインを介して脳内レニン-アンジオテンシン系を活性化するという。AT<sub>1</sub> 受容体の密度も増加すると報告している。脳内 aldosterone との関係も注目されている<sup>25)</sup>。

また、我々は低分子量 G 蛋白である Rho およびその標的蛋白である Rho-kinase が SHR の脳内で活性化していることを見出した<sup>26)</sup>。その上流の刺激となる物質のひとつとしてアンジオテンシン II があり、事実アンジオテンシン II 刺激により脳幹部 Rho/Rho-kinase 系の活性化が生じること、SHR で ARB によりその活性化が抑制されることを明らかにした<sup>27)</sup>。興味深いことにこの系は雌 SHR で卵巣摘出を行うと活性化されること、その際脳幹部 AT<sub>1</sub> 受容体がアップレギュレートすることを報告した<sup>28)</sup>。これらの機序の詳細は未だ不明であり今後の研究成果が待たれる。

高血圧や動脈硬化性疾患は炎症性疾患であると

いう概念が提唱されている。高血圧モデルでは血液脳関門が脆弱であることも示されている。また、微小血管で AT<sub>1</sub> 受容体のアップレギュレーションが生じているという報告も最近なされた<sup>29)</sup>。さらに、PVN における macrophage migration inhibitory factor がアンジオテンシン II による昇圧反応を減弱させるという報告がごく最近なされ<sup>30)</sup>、今後興味深いテーマであると思われる。

### ③ 心不全における役割

心不全は交感神経系の過剰な亢進がその病態に深く関与していることは周知の事実である (図 5)<sup>31)</sup>。また、レニン-アンジオテンシン系の活性化も血液中・組織中ともに重要な役割を果たしている。最近の大規模臨床試験の結果をうけて、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は心不全治療の基本薬となったし、ARB も有用性が確認されている。また、注目すべきは従来、禁忌と考えられてきた  $\beta$  遮断薬が現在ではステージ A の段階から積極的に使用されるようになってきていることである。近年の研究では、心不全モデルにおける ARB の脳内での交感神経抑制作用が注目されている。その詳細な機序はまだ明らかではないが、心不全では脳内レニン-アンジオテンシン系の活性化が生じており、その抑制によって過剰な交感神経活動の亢進が抑制されることを示唆する多くの報告がなされている。その候補として NO 活性の低下、活性酸素産生増加が考えられている。アンジオテンシン II による NAD(P)H oxidase を介する活性酸素の増加が RVLM や PVN などの自律神経系を制御する諸核に作用して交感神経活動亢進を生じていることが報告された<sup>32, 33)</sup>。脳内 AT<sub>1</sub> 受容体も心不全でアップレギュレーションしている。また、心不全で亢進している心臓交感神経反射もアンジオテンシン II が関与しており、AT<sub>1</sub> 受容体のアンチセンス投与によってその反射は正常化する。

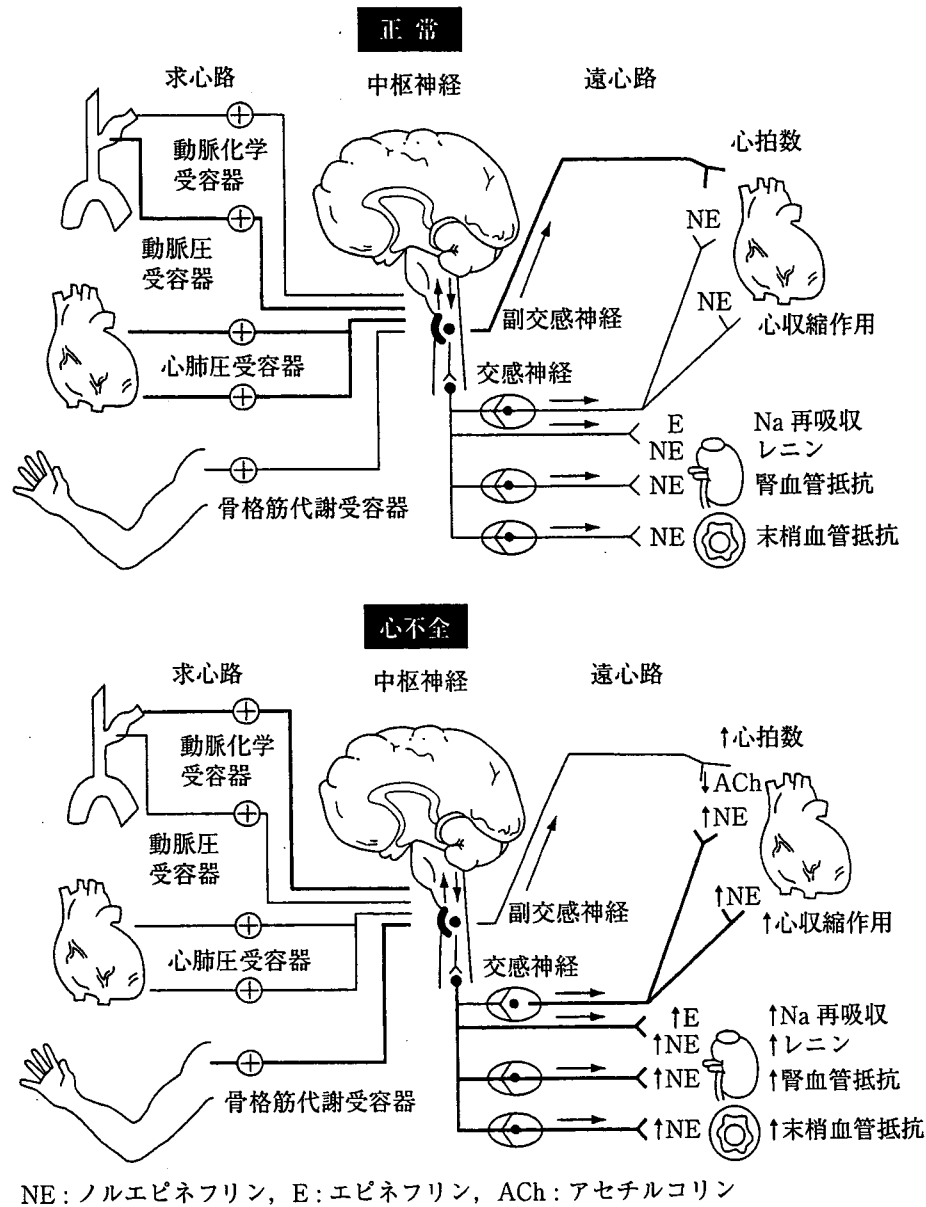


図5 心不全における交感神経系の活性化機構 (文献31より改変引用)

#### 4 メタボリック症候群における役割

メタボリック症候群は肥満から生じるインスリン抵抗性・それを代償する高インスリン血症が病態の基盤である。しかし、そこから高血圧がどうして発症するかの仕組みには交感神経系およびレニン-アンジオテンシン系の活性化が深く関与している。メタボリック症候群は脳内異常が関与しているのは明らかであり、視床下部から脳幹部心血管中枢の活性化により交感神経活動が亢進する。これは高血圧発症前から生じている。いわゆる

高血圧発症前段階である。その持続により確立した高血圧となると考えられる。ただし、脂肪組織でのレニン-アンジオテンシン系が活性化されていることは示されているが脳内レニン-アンジオテンシン系の活性化が生じているか否かは不明である。Markらのグループはレプチン抵抗性という概念を提唱しており、PI3KやMAPKの経路が重要であると報告している<sup>34)</sup>。治療を考える場合、今後、重要な研究テーマとなる可能性がある。



### 5 末梢投与された ARB の脳内への作用

通常は血液脳関門が存在するため、経口投与された ARB は脳内 AT<sub>1</sub> 受容体へは作用しないものと考えられてきた。しかし、近年この概念は変わりつつある。Wang らは末梢投与した ARB である embusartan と losartan の脳内移行性をオートラジオグラフィーで検討した。両者とも血液脳関門のない OVLT や血液脳関門のある PVN への移

行が認められ、特に脂溶性の高い embusartan は脳内への残存時間も長かった<sup>35)</sup>。同様のことは他の ARB でも認められる。したがって、ARB の交感神経抑制作用の機序の一つとして脳への作用が考えられる。バゾプレッシン分泌抑制の機序の一部としても同様のことが考えられる。

### 6 新しい研究方法

レニン-アンジオテンシン系と交感神経系との関係を局所で明らかにして病態における役割を明らかにしていく必要がある(表1)。そのためには、全身のノックアウトマスをを用いた研究では限界がある。様々な代償機構が働く可能性を否定できないからである。最近の分子生物学的手法や遺伝子操作を有効に用いることによって新たなブレークスルーがもたらせるものと考えられる。Cre-Lox P<sup>36)</sup> や RNA 干渉は、最近注目されており今後、応用されるであろう。

表1 遺伝子操作を用いた新しい循環調節研究法

	機能取得	機能消失
一般的	トランスジェニックマウス	ノックアウトマウス
部位特異的	遺伝子導入法 トランスジェニックマウス (臓器特異性プロモーター)	遺伝子導入法 ・アンチセンス ・ドミナントネガティブ変異体 ・デコイオリゴヌクレオチド ・Cre/Lox P ・RNA 干渉

### おわりに

脳中枢神経系は血液中や末梢組織とは独立した全てのレニン-アンジオテンシン系構成要素を有

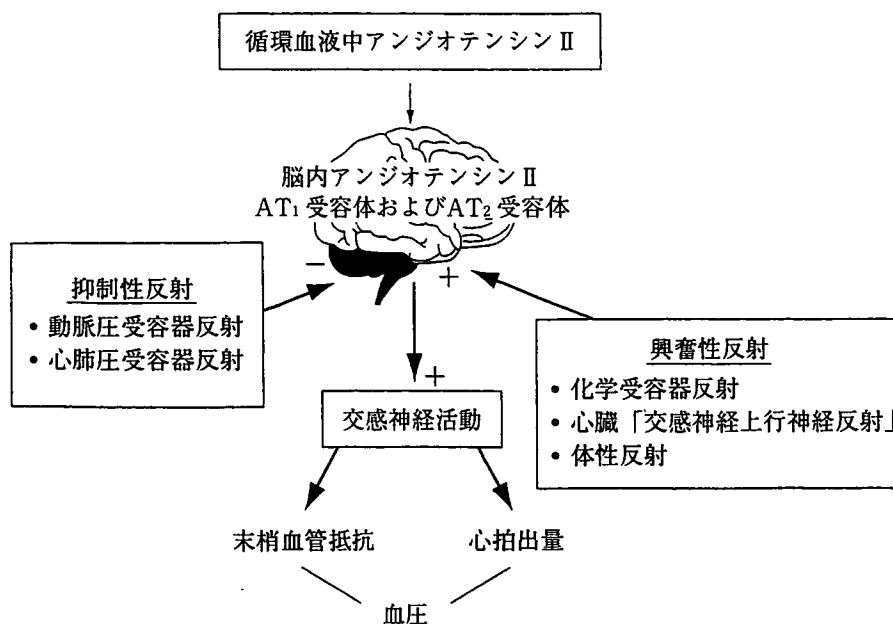


図6 循環血液中アンジオテンシン II および脳内アンジオテンシン II がどのようにして交感神経活動を介して血圧調節に関与するかを示すシエマ (文献 10 より改変引用)

している。それらの分布は主に自律神経系と関係ある諸核に存在する。したがって、自律神経機能に多大な影響を与えている。特に血圧調節に関与しており、高血圧や心不全といった交感神経系の活性化が病態の主体である場合は活性化している。交感神経系とレニン-アンジオテンシン系は密接な関係がある(図6)<sup>10</sup>。両者は循環動態を制御する核となる調節系である。ARBの登場によってレニン-アンジオテンシン系の研究が飛躍的に進み、その理解が深まり臨床における適応が拡大されようとしている。一方、交感神経系は最も重要な調節系であるにもかかわらず“脳”が関係するため循環器研究者に敬遠されがちである。しかし、脳内レニン-アンジオテンシン系の研究が進んできていることもあり、ストレス社会の現代、メタボリックシンドロームも含め、これから交感神経系の研究が進み、至適な調節レベルの決定など臨床への応用が期待される。

#### 文 献

- 1) 廣岡良隆, 竹下 彰: 臨床高血圧, 3 : 159, 1997.
- 2) 廣岡良隆: 分子血管病, 2 : 167, 2001.
- 3) 廣岡良隆: 呼吸と循環, 48 : 333, 2000.
- 4) 廣岡良隆, 竹下 彰: 総合臨牀, 51 : 668, 2002.
- 5) 廣岡良隆, 竹下 彰: 日本臨牀, 59 : 860, 2001.
- 6) 廣岡良隆: 血圧, 12 : 668, 2005.
- 7) 廣岡良隆, 砂川賢二: 日本臨牀, 64 : 487, 2006.
- 8) McKinley, M. J., et al. : Int. J. Biochem. Cell. Biol., 35 : 901, 2003.
- 9) Allen, A. M., et al. : Regul. Pept., 79 : 1, 1999.
- 10) Zucker, I. H. : Circ. Res., 90 : 503, 2002.
- 11) Dampney, R. A. L., et al. : Clin. Exp. Pharmacol. Physiol., 23 : S105, 1996.
- 12) Barnes, K. L., et al. : Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 284 : R1340, 2003.
- 13) Hirooka, Y., et al. : Hypertension, 27 : 287, 1996.
- 14) Sasaki, S., Dampney, R. A. L. : Hypertension, 15 : 274, 1990.
- 15) Hirooka, Y., Dampney, R. A. L. : J. Hypertens., 13 : 747, 1995.
- 16) Hirooka, Y., et al. : Brain Res., 772 : 107, 1997.
- 17) Ito, S., et al. : Hypertension, 40 : 552, 2002.
- 18) Tagawa, T., Dampney, R. A. L. : Hypertension, 34 : 1301, 1999.
- 19) Eshima, K., et al. : Hypertension, 36 : 259, 2000.
- 20) Kishi, T., et al. : Circulation, 109 : 2357, 2004.
- 21) Chan, S. H. H., et al. : Circ. Res., 97 : 772, 2005.
- 22) Sakai, K., Sigmund, C. D. : Curr. Hypertens. Rep., 7 : 135, 2005.
- 23) Davisson, R. L. : Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol., 285 : R498, 2003.
- 24) Veerasingham, S. J., Raizada, M. K. : Br. J. Pharmacol., 139 : 191, 2003.
- 25) Wang, J. M., et al. : Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol., 285 : H1949, 2003.
- 26) Ito, K., et al. : Circ. Res., 92 : 1337, 2003.
- 27) Sagara, Y., et al. : Pressor response induced by central angiotensin II is mediated by activation of Rho/Rho-kinase pathway via AT1 receptors. J. Hypertens. (in press 2007).
- 28) Ito, K., et al. : Hypertension, 48, 2006 (in press).
- 29) Zou, J., et al. : Stroke, 37 : 1271, 2006.
- 30) Li, H., et al. : FASEB J., 20 : E1146, 2006.
- 31) Colucci, W. S., Braunwald, E. : Pathophysiology of heart failure. In Braunwald's Heart Disease : a textbook of cardiovascular medicine, Edited by Zipes, D. P., Libby, P., Bonow, R. O., Braunwald, E., Elsevier, Saunders, 509, 2005.
- 32) Lindley, T. E., et al. : Circ. Res., 94 : 402, 2004.
- 33) Gao, L., et al. : Circ. Res., 95 : 937, 2004.
- 34) Rahmouni, K., et al. : Hypertension, 45 : 9, 2005.
- 35) Wang, J. M., et al. : J. Cardiovasc. Pharmacol., 41 : 593, 2003.
- 36) Nap, A., et al. : Auton. Autacoid Pharmacol., 23 : 285, 2003.
- 37) Phillips, M. I. : Physiol. Genomics, 18 : 1, 2004.

中枢性循環調節機構 (NO および Rho-kinase)

廣岡良隆

## 中枢性循環調節機構 (NO および Rho-kinase)

廣岡良隆

キーワード：血圧，心拍数，交感神経系，一酸化窒素，Rho，活性酸素

blood pressure, heart rate, sympathetic nervous system, nitric oxide, Rho,  
reactive oxygen species

慢性的血圧上昇状態である高血圧は人類最大の危険因子である。その多くの場合、原因は明らかではない。しかし、高血圧の多くの様式は交感神経系の活性化によって惹起され維持されることを示す成績が蓄積されてきている<sup>1)2)</sup>。高血圧の終末像である心不全においても交感神経系の過剰な亢進が病態の根幹をなすことが知られており、それをターゲットとした治療が有効である。交感神経系調節における脳内機序は従来不明な点が多かったが、地道な解剖学的、生理学的、薬理学的研究によりそのベールが明らかにされてきた<sup>1)2)</sup>。また、最近10年間の分子生物学的手法の導入により、より詳細な解析が可能となり、脳研究の時代を迎え、循環制御の研究分野は大きな飛躍を遂げようとしている<sup>3)</sup>。本稿では、交感神経活動を規定する脳幹部に絞って、その重要な修飾分子として注目されている一酸化窒素(NO)及びRho-kinaseの役割について概説する。

### 1. 血圧を規定する因子と神経性調節

血圧は心拍出量と血管抵抗で規定されるがその両者は自律神経系によって調節される。心拍出量は拡張末期容量、心筋収縮力、心拍数の三つの要素に依存する。拡張末期容量は心臓が収縮する前の心室腔に送られる容量であり、静脈圧によって規定される。静脈圧は血液量と静脈平滑筋の緊張性によって決まり交感神経によって調節される。心筋収縮力及び心拍数は交感神経系と副交感神経系の両者によって調節されている。このように、循環の根幹が自律神経系による制御を受けていることを循環器内科医は熟知しておく必要がある

が、そこがおざなりになっている。

動脈圧受容器反射を主体とする血圧調節機構は短時間の血圧調節機構の主役である(図1)<sup>1)2)</sup>。血圧は大動脈弓及び頸動脈洞にある動脈圧受容器から脳幹部へ伝えられ脳幹部でその情報から心血管中枢である頭側延髄腹外側野(RVLM: rostral ventrolateral medulla)の細胞群が交感神経活動を決定し、末梢交感神経へ伝える。動脈圧受容器からの情報はまず延髄孤束核(NTS: nucleus tractus solitarius)へ伝えられ、そこから尾側延髄腹外側野(CVLM: caudal ventrolateral medulla)へ投射しRVLM抑制性入力を送りRVLMの神経活動が反射的に変化するわけである。この単純な経路をまず理解できなければ他の話は全く理解することはできない。現実には、もっと複雑な入出力があり、最終的なRVLMの神経活動が規定されるからである。主たる神経伝達物質は動脈圧受容器からNTSへは興奮性アミノ酸であるL-glutamate, NTSからCVLMへはやはりL-glutamate, CVLMからRVLMへは抑制性アミノ酸であるGABA( $\gamma$ -aminobutyric acid)である。しかし、数多くの神経修飾物質が示されており、それらの異常が病態における交感神経活動亢進につながる。

### 2. 心血管中枢におけるNOの役割

内皮由来血管弛緩因子(EDRF: endothelium-derived relaxing factor)としてNOが発見されたことはノーベル医学生理学賞受賞対象となった画期的な発見であった。その後の莫大な研究により循環生理作用物質としてのNOの重要性は確立された。興味深いことにこのガス状物質であるNOは脳内にも存在し、シナプス伝達に影響を与えることが示唆された。筆者らは、