

40. Takahashi T, Kalka C, Masuda H, et al. Ischemia- and cytokine-induced mobilization of bone marrow-derived endothelial progenitor cells for neovascularization. *Nat Med*. 1999;5(4):434–438.
41. Shi Q, Rafii S, Wu MH, et al. Evidence for circulating bone marrow-derived endothelial cells. *Blood*. 1998;92(2):362–367.
42. Murohara T, Ikeda H, Duan J, et al. Transplanted cord blood-derived endothelial precursor cells augment postnatal neovascularization. *J Clin Invest*. 2000;105(11):1527–1536.
43. Rafii S. Circulating endothelial precursors: mystery, reality, and promise. *J Clin Invest*. 2000;105(1):17–19.
44. Badorff C, Brandes RP, Popp R, et al. Transdifferentiation of blood-derived human adult endothelial progenitor cells into functionally active cardiomyocytes. *Circulation*. 2003;107(7):1024–1032.
45. Koyanagi M, Urbich C, Chavakis E, et al. Differentiation of circulating endothelial progenitor cells to a cardiomyogenic phenotype depends on E-cadherin. *FEBS Lett*. 2005;579(27):6060–6066.
46. Rupp S, Koyanagi M, Iwasaki M, et al. Genetic proof-of-concept for cardiac gene expression in human circulating blood-derived progenitor cells. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(23):2289–2290.
47. Koyanagi M, Bushoven P, Iwasaki M, et al. Notch signaling contributes to the expression of cardiac markers in human circulating progenitor cells. *Circ Res*. 2007;101(11):1139–1145.
48. Murasawa S, Kawamoto A, Horii M, et al. Niche-dependent translineage commitment of endothelial progenitor cells, not cell fusion in general, into myocardial lineage cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(7):1388–1394.
49. Iwasaki H, Kawamoto A, Ishikawa M, et al. Dose-dependent contribution of CD34-positive cell transplantation to concurrent vasculogenesis and cardiomyogenesis for functional regenerative recovery after myocardial infarction. *Circulation*. 2006;113(10):1311–1325.
50. Gruh I, Beilner J, Blomer U, et al. No evidence of transdifferentiation of human endothelial progenitor cells into cardiomyocytes after coculture with neonatal rat cardiomyocytes. *Circulation*. 2006;113(10):1326–1334.
51. Kucia M, Reza R, Campbell FR, et al. A population of very small embryonic-like (VSEL) CXCR4(+)SSEA-1(+)Oct-4+ stem cells identified in adult bone marrow. *Leukemia*. 2006;20(5):857–869.
52. Jiang Y, Jahagirdar BN, Reinhardt RL, et al. Pluripotency of mesenchymal stem cells derived from adult marrow. *Nature*. 2002;418(6893):41–49.
53. Yoon YS, Wecker A, Heyd L, et al. Clonally expanded novel multipotent stem cells from human bone marrow regenerate myocardium after myocardial infarction. *J Clin Invest*. 2005;115(2):326–338.
54. Ratajczak MZ, Kucia M, Reza R, et al. Stem cell plasticity revisited: CXCR4-positive cells expressing mRNA for early muscle, liver and neural cells ‘hide out’ in the bone marrow. *Leukemia*. 2004;18(1):29–40.
55. Kogler G, Sensken S, Airey JA, et al. A new human somatic stem cell from placental cord blood with intrinsic pluripotent differentiation potential. *J Exp Med*. 2004;200(2):123–135.
56. Terada N, Hamazaki T, Oka M, et al. Bone marrow cells adopt the phenotype of other cells by spontaneous cell fusion. *Nature*. 2002;416(6880):542–545.
57. Alvarez-Dolado M, Pardo R, Garcia-Verdugo JM, et al. Fusion of bone-marrow-derived cells with Purkinje neurons, cardiomyocytes and hepatocytes. *Nature*. 2003;425(6961):968–973.
58. Noiseux N, Gnecci M, Lopez-Illasaca M, et al. Mesenchymal stem cells overexpressing Akt dramatically repair infarcted myocardium and improve cardiac function despite infrequent cellular fusion or differentiation. *Mol Ther*. 2006;14(6):840–850.
59. Ye NS, Chen J, Luo GA, et al. Proteomic profiling of rat bone marrow mesenchymal stem cells induced by 5-azacytidine. *Stem Cells Dev*. 2006;15(5):665–676.
60. Burlacu A, Rosca AM, Maniu H, et al. Promoting effect of 5-azacytidine on the myogenic differentiation of bone marrow stromal cells. *Eur J Cell Biol*. 2008;87(3):173–184.
61. Yoon J, Min BG, Kim YH, et al. Differentiation, engraftment and functional effects of pre-treated mesenchymal stem cells in a rat myocardial infarct model. *Acta Cardiol*. 2005;60(3):277–284.

62. Takeuchi JK, Bruneau BG. Directed transdifferentiation of mouse mesoderm to heart tissue by defined factors. *Nature*. 2009;459(7247):708–711.
63. Ge D, Liu X, Li L, et al. Chemical and physical stimuli induce cardiomyocyte differentiation from stem cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2009;381(3):317–321.
64. Lim JY, Kim WH, Kim J, et al. Involvement of TGF-beta1 signaling in cardiomyocyte differentiation from P19CL6 cells. *Mol Cells*. 2007;24(3):431–436.
65. Behfar A, Zingman LV, Hodgson DM, et al. Stem cell differentiation requires a paracrine pathway in the heart. *FASEB J*. 2002;16(12):1558–1566.
66. Arrell DK, Niederlander NJ, Faustino RS, et al. Cardioinductive network guiding stem cell differentiation revealed by proteomic cartography of tumor necrosis factor alpha-primed endodermal secretome. *Stem Cells*. 2008;26(2):387–400.
67. Kofidis T, de Bruin JL, Yamane T, et al. Stimulation of paracrine pathways with growth factors enhances embryonic stem cell engraftment and host-specific differentiation in the heart after ischemic myocardial injury. *Circulation*. 2005;111(19):2486–2493.
68. Popovic ZB, Benejam C, Bian J, et al. Speckle-tracking echocardiography correctly identifies segmental left ventricular dysfunction induced by scarring in a rat model of myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007;292(6):H2809–H2816.
69. Bian J, Kiedrowski M, Mal N, et al. Engineered cell therapy for sustained local myocardial delivery of nonsecreted proteins. *Cell Transplant*. 2006;15(1):67–74.
70. Messina E, De Angelis L, Frati G, et al. Isolation and expansion of adult cardiac stem cells from human and murine heart. *Circ Res*. 2004;95(9):911–921.
71. Smith RR, Barile L, Cho HC, et al. Regenerative potential of cardiosphere-derived cells expanded from percutaneous endomyocardial biopsy specimens. *Circulation*. 2007;115(7):896–908.
72. Urbanek K, Quaini F, Tasca G, et al. Intense myocyte formation from cardiac stem cells in human cardiac hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2003;100(18):10440–10445.
73. Gaustad KG, Boquest AC, Anderson BE, et al. Differentiation of human adipose tissue stem cells using extracts of rat cardiomyocytes. *Biochem Biophys Res Commun*. 2004;314(2):420–427.
74. Rangappa S, Entwistle JW, Wechsler AS, et al. Cardiomyocyte-mediated contact programs human mesenchymal stem cells to express cardiogenic phenotype. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;126(1):124–132.
75. Schimrosczyk K, Song YH, Vykoukal J, et al. Liposome-mediated transfection with extract from neonatal rat cardiomyocytes induces transdifferentiation of human adipose-derived stem cells into cardiomyocytes. *Scand J Clin Lab Invest*. 2008;68(6):464–472.

5. 心不全における自律神経系の適応機構

慶應義塾大学医学部循環器内科 金澤英明
同 教授 福田恵一

key words cardiac sympathetic nerve, heart failure, cholinergic differentiation, rejuvenation, nerve growth factor, leukemia inhibitory factor

動 向

心不全の治療戦略において重要なのは、病態解明の進歩である。心不全における心臓交感神経異常については、これまでも様々な原因、機序が説明されてきたが、その詳細な病態解明や意義については明確な結論が出ていないのが現状である。

近年、心筋細胞と心臓交感神経の間には様々な液性因子を介したクロストークが存在することが明らかとなってきた。さらに、心不全の病態生理に関わる交感神経線維の軸索伸張、除神経、機能変化といった現象も分子生物学的に解明されつつあり、心不全における自律神経系の適応機構に関する新たな概念が展開されている。

本稿では、心不全に関わる心臓交感神経異常の新しい概念と心不全の病態との関連について解説する。

A. 心不全における交感神経異常とその原因、循環調節機構と中枢の関与

心不全では、交感神経活動の亢進が認められる。これは破綻してゆく循環動態を維持するための重要かつもっとも基本的な代償機転であるが、その

一方で心筋に対しての負荷の増大を招き、最終的には心不全の進展を助長することになる。

心不全における交感神経活動亢進のメカニズムとしてこれまでに説明されてきた機序のひとつは、動脈圧受容体や心肺圧受容体の異常である。圧受容体で感知されたシグナルは、求心性神経を介して中枢に伝達され、交感神経活性を抑制すべく中枢から遠心性神経を介して交感神経活動を抑制するものである。しかし、心不全では圧受容体の $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATPase活性が亢進し、受容体膜が過分極に傾き、受容体の感受性が低下しているため、交感神経の抑制が起こらないとされている¹⁾。また、低酸素血症や高炭酸ガス血症を感知する化学受容体反射を介する機序も交感神経活性亢進の一因とされている²⁾。さらには心臓からの交感神経求心路を介して反射性に交感神経活性を亢進するcardiac sympathetic afferent reflexの関与も示唆されている³⁾。しかし、これらの自律神経による循環調節機構だけでは、心不全時の交感神経機能亢進の機序は解明されず、中枢神経系の関与に関する研究も進んできた⁴⁾。特に中枢におけるレニン・アンギオテンシン系の亢進や脳内のNO産生低下が中枢性交感神経活性の亢進に重要な働きをしていることが明らかとなってきた。また、

最近では低分子量G蛋白であるRho/Rho-kinase系の活性化も心不全における交感神経活性化を修飾していることが報告されている⁵⁾。中枢神経と交感神経の関係は密接かつ重要であり、今後の研究の成果が期待される領域である⁶⁾。

B. 心臓交感神経と液性因子のクロストーク

心不全では、レニン・アンジオテンシン系の賦活化、エンドセリン(ET-1)やサイトカインの活性化などが起こり、神経体液性因子のクロストークという複雑な関連により、心臓交感神経活性化とともに心不全の病態を修飾していると考えられている。

交感神経誘導因子として知られている神経成長因子 nerve growth factor (NGF) は、ニューロトロフィンファミリーに属し、神経の分化、生存、シナプス形成に重要な働きをしている⁷⁾。そして、標的臓器におけるNGFの発現が、交感神経密度を規定していると考えられている⁸⁾。心肥大でET-1の発現が亢進することはよく知られているが、心筋細胞ではこのET-1によってNGFが特異的に誘導されることから、ET-1 / NGF pathwayは心臓の発生における心臓交感神経支配に重要であることが示されている⁹⁾。

さらに、ラット右室肥大モデルによる検討では、右室におけるET-1のmRNAの発現亢進にともなってNGFの発現が蛋白レベルでも亢進し、右室の交感神経密度も著明に増加していることが報告され¹⁰⁾、ET-1 / NGF pathwayが心臓の発生のみならず、病的状態においても重要であると考えられている。一方、高濃度ノルエピネフリン norepinephrine (NE) に長期間暴露された重症末期心不全モデルでは、心筋でのNGFの発現は低下し、交感神経密度が減少することが示された¹¹⁾。

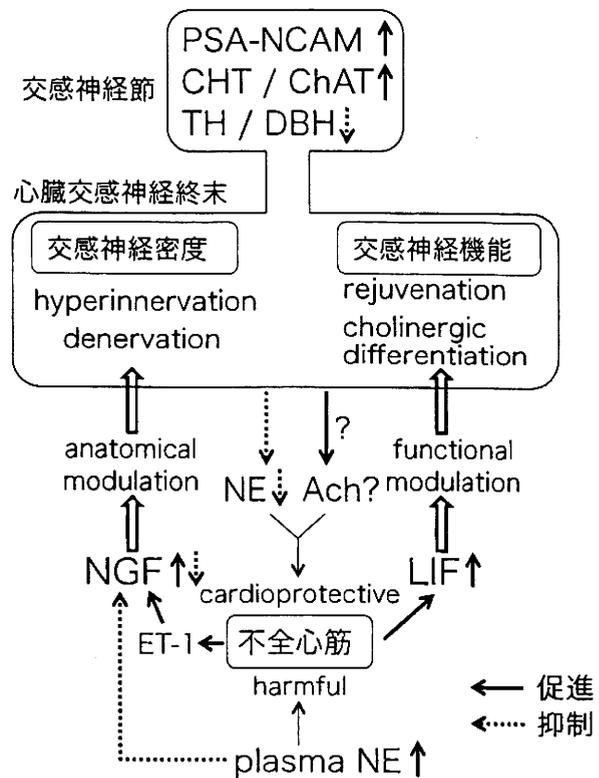


図1 心筋と心臓交感神経の液性因子を介するクロストーク

この心不全におけるNGF発現の調節機構はいまだ不明であるが、最近では心筋細胞に対する機械的伸展刺激および $\alpha 1$ 受容体刺激がCalcineurin-NFAT (nuclear factor of activated t-cells) シグナルを介してNGFの発現を減弱させる可能性が報告されている¹²⁾。

以上より、心臓交感神経密度はET-1の発現およびNE暴露の影響による心臓NGFの発現によって厳格に規定されており、様々な病態下において解剖学的心臓神経支配が変化することが明らかとなった(図1)。

C. 心不全における心臓交感神経の幼若化

心不全病態下では、心筋細胞において β 型ミオシン重鎖、骨格筋型 α -アクチン、ANP、BNPなどの胎児型遺伝子が発現してくることが広く知られている。この現象は、そのアイソフォームを変

化させることにより、何らかの生体防御機構を働かせているものとも考えられている。近年では心臓のみならず、神経系においても細胞障害に対する生体の反応過程として、胎児型遺伝子が発現してくることが知られるようになってきた。

心臓交感神経における胎児性遺伝子の発現に関する研究は、ラットにモノクロタリンを投与することにより肺高血圧を惹起した右室肥大・右心不全モデルの検討により報告された¹⁰⁾。肥大心では心筋由来NGFの発現が亢進し、心臓交感神経が過剰分布 (hyperinnervation) したものの、逆にNE合成酵素であるTH (tyrosine hydroxylase), DBH (dopamine β -hydroxylase) 活性は低下し、NE再吸収などの交感神経機能は低下の方向を示した。さらに、これらの交感神経はPSA-NCAM (highly polysialylated neural cell adhesion molecule) とした幼若神経のマーカーの発現を確認した。以上の結果から、心不全における心臓交感神経は幼若化 (rejuvenation) を惹起し、交感神経機能低下の一因となりうることが明らかとなった (図1)。

D. 心臓交感神経終末の異常と機能転換

心不全病態下では、交感神経終末においても様々な異常が生じ、持続的な交感神経活性の亢進に伴って、心筋におけるNE含有量は減少し枯渇するとされている。これは、交感神経終末においてNEのturnoverが亢進し、過剰放出 (spillover) の亢進) や再吸収障害 (uptake1の障害) などによりNEの保持能力が低下するためとされている¹³⁾。さらに、NEの前駆体であるドーパミン、およびNE律速合成酵素であるTHの発現も低下し、解剖学的交感神経の除神経 (denervation) そのものが原因とされ¹⁴⁾、臨床的にはMIBGの欠損像としてとらえられてきた。

一方では、心不全動物モデルにおいてTHの発

現低下が認められるものの、交感神経線維の量的変化は認められず、機能的な変化がその主体であるとする報告もある¹⁵⁾。

以上のように、これまでのさまざまな研究から心不全における交感神経終末の異常が示されてきたが、交感神経活性の亢進しているにもかかわらず、なぜTHの発現が低下するのかなどの矛盾点も多く、その病態生理は十分に解明されていない。

しかし、最近の研究では心臓交感神経の可塑性の観点から、この機序が解明されつつある¹⁶⁾。Dahl食塩感受性ラットを用いた心不全モデル、および心不全患者の剖検例の検討では、左室、星状神経節のTH陽性神経は減少しているものの、副交感神経マーカーであるCHT (choline transporter), ChAT (choline acetyltransferase) 陽性の神経細胞が多数認められた。さらに、その一部は交感神経マーカーと副交感神経マーカーの両方の性質を有している神経の存在も確認された (図2)。この現象は、心不全の心筋から分泌されたIL-6関連のサイトカインの作用により、心臓交感神経が副交感神経 (コリン作動性神経) に分化転換 (cholinergic transdifferentiation) する現象と考えられた。これまで、*vitro*の研究では培養交感神経細胞に白血病阻止因子 leukemia inhibitory factor (LIF) を添加することによって、アドレナリン作動性神経がコリン作動性神経に転換する (cholinergic differentiation) ことが知られていた^{16,17)} が、心不全などの *vivo*における病態生理学的な意義は不明であった。

さらに、このサイトカインの受容体の共通のサブユニットであるgp130遺伝子を交感神経特異的に破壊した遺伝子改変マウス (*gp130^{DBHCre}* マウス) を用いた解析から、この現象がgp130受容体を介した現象であることが確認された。また、交感神経特異的gp130欠損マウス (*gp130^{DBHCre}* マウス) の低酸素刺激右心不全モデルでは、その生存率が対照マウス (*gp130^{flx/flx}* マウス) に比

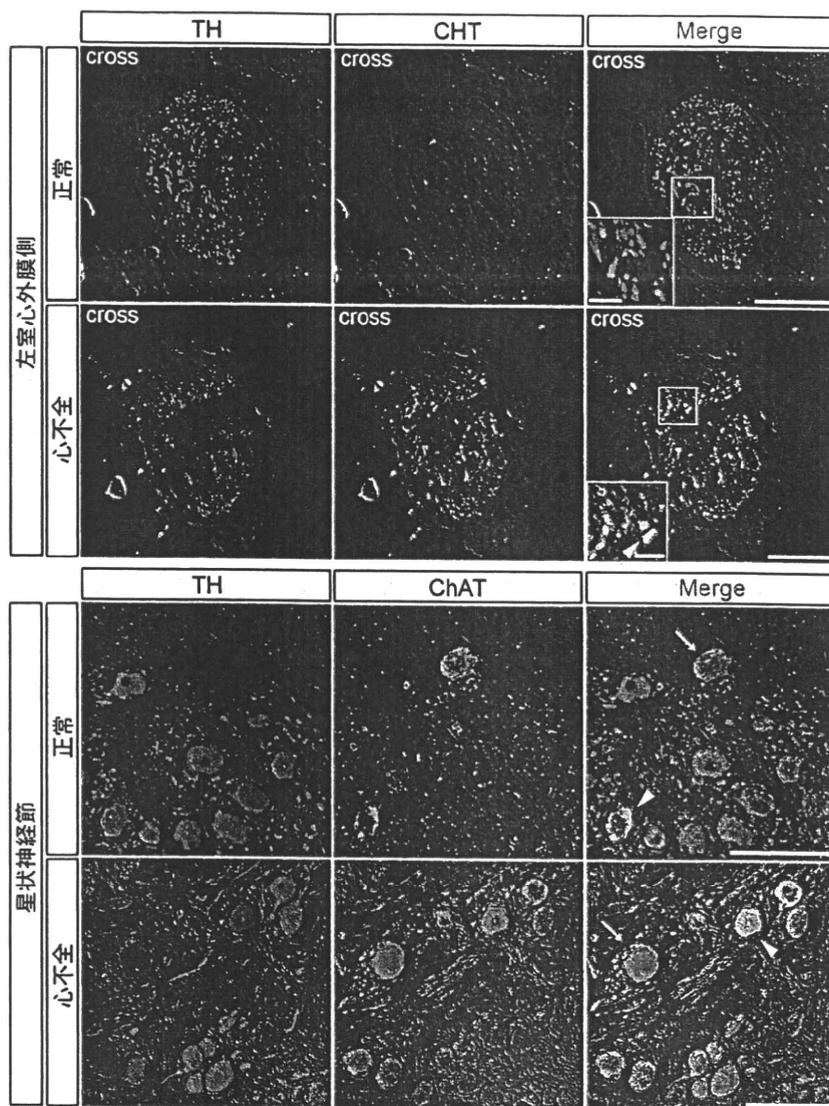


図2 ヒト剖検例における左室および星状神経節の二重蛍光免疫染色¹⁸⁾
 上段: 左室心外膜側, TH (赤: カテコラミン作動性神経), CHT (緑: コリン作動性神経). 心不全ではCHT陽性神経線維が増加し, 一部はTHおよびCHTの共染 (矢印頭) を認める.
 下段: 星状神経節. TH (赤: カテコラミン作動性神経), ChAT (緑: コリン作動性神経). 心不全では, ChAT陽性細胞 (矢印) が数多く認められる. 一部はTHおよびChATの共染 (矢印頭) を認める.

較して有意に低下したことから, この現象が心筋保護的に作用している可能性が示唆された (図3).

以上の結果より, 不全心筋から分泌されるサイトカインのgp130受容体を介した作用によって心臓交感神経の機能的変化が惹起されていることが明らかとなった (図1, 2).

E. 心不全と心臓交感神経の可塑性

心臓交感神経と副交感神経は, 発生学的にその起源は同一で, 神経堤細胞に由来することが知られているが, この心不全時に観察された心臓交感神経の機能的変化はその可塑性に基づく多能性 (脱分化と分化転換) を捉えたものである可能性

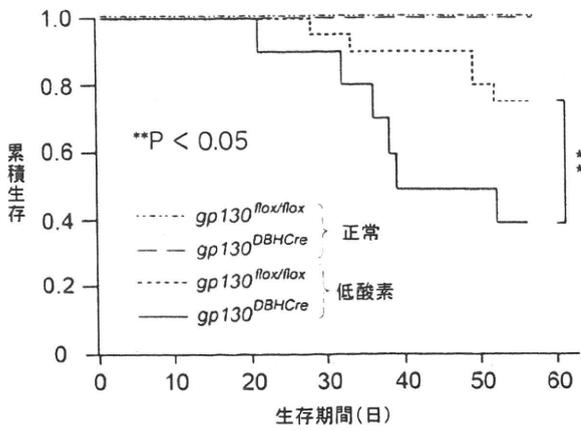


図3 低酸素刺激マウスのKaplan-Meier曲線 (文献18より改変)

が考えられている。さらに、この現象が生体保護的に作用している観点から、心不全における心臓交感神経異常の病態解明に大きく貢献する注目すべき概念でもある。また、心不全や心筋梗塞後の液性因子を介した交感神経密度の解剖学的変化も、病的状態における心臓交感神経の可塑性の一端であると考えられる¹⁹⁾。しかしながら、この心不全における心臓交感神経の機能的・解剖学的変化を一元的に説明することは極めて困難である。心不全では多くの因子により複雑な病態生理が形成されており、その成因、病態の経過、実験動物モデルの違いなどによって様々な現象が経時的、空間的に観察されることが想定され、その機

序と現象の複雑さを示唆しているものと考えられる(表1)。

F. 心不全と副交感神経

心不全では、副交感神経機能がその初期から低下することが報告されている²⁰⁾。副交感神経の機能低下により心拍数は増加し、心不全に対する代償機構として働く。しかし、致死性不整脈の発生に対しては、その閾値を低下させ予後不良の因子となる。結果として、副交感神経の機能低下は心不全の進行を助長し、予後を悪化させる方向に働くこととなる。

これまで、心筋に分布するムスカリン受容体はM2が広く知られていたが、最近になってM3受容体も心筋に存在することが報告され、心不全時にその発現が増加することが示されている²¹⁾。さらに、M3受容体を刺激することによって、抗酸化作用、抗アポトーシス作用、虚血に対する防御機構などのシグナルが心筋保護的に作用することが報告されている²²⁾。また、迷走神経機能を賦活化することによっても、心機能の改善、リモデリングを予防し、心不全や心筋梗塞後の予後を改善することが明らかとなってきた²³⁾。これらの機序として、アセチルコリンが低酸素誘導因子

表1 心不全の進展と心臓交感神経の変化

phase	normal	hypertrophy	heart failure	
			compensated	severe
model	control	MCT, hypoxia, human (RVH)	Dahl, TAC, hypoxia, human	NE infusion, human
sympathetic tone		↑	↑↑	↑↑↑
plasma NE		↑	↑	↑↑
NGF		ET-1 ↑→	→↓	↓↓
nerve density		↑↑ hyperinnervation	→↓	↓↓ anatomical denervation
LIF		↑	↑↑	↑?
rejuvenation	-	+	+	?
cholinergic differentiation	-	+	++	++
TH activity		↓ functional denervation	↓↓ functional denervation	↓↓ functional denervation
tissue NE		↓	↓↓	↓↓
NE synthesis		↓	↓↓	↓↓
NE uptake		↓	↓↓	↓↓

HIF-1 α の発現を誘導し、アポトーシスを抑制することで細胞障害を軽減すること²⁴⁾、connexin 43の機能を改善することにより抗不整脈作用を発揮している可能性などが示されている²⁵⁾。

以上のような研究成果から、心不全に対して直接的、間接的に副交感神経機能を高めることで、様々なメカニズムによる心臓保護作用が発揮されることが示されており、心不全時のムスカリン受容体の発現変化や前述した心臓交感神経のコリン作動性神経への機能的変化も、生体として合目的な変化と考えることが可能かもしれない。すでに海外では、心不全患者の迷走神経を電氣的に刺激する治療法のFirst in-man study²⁶⁾が始まっており、自律神経の循環調節機構や心筋細胞機能改善に介入する治療法が注目されている。

むすび

心不全時に観察される交感神経機能の亢進状態は、原始的かつ重要な代償機転のひとつである。しかし、この代償機転がさらなる心筋傷害、心機能低下を招き、電気生理学的には致死性不整脈の源となり予後不良の因子である^{27,28)}。そのため、生体としては心筋保護的、抗不整脈的な恒常性を保つべく、何らかの代償機構が存在しているはずである。

今回、心不全における心臓交感神経の解剖学的、機能的変化に関する新しい概念と心不全の病態生理との関連について概説した。今後、その分子生物学的なメカニズムのさらなる解明が、心不全の新たな治療戦略への道筋となる可能性を期待したい。

文献

- 1) Wang W, Chen JS, Zucker IH. Carotid sinus baroreceptor sensitivity in experimental heart failure. *Circulation*. 1990; 81: 1959-66.
- 2) Chua TP, Clark AL, Amadi AA, et al. Relation between chemosensitivity and the ventilatory response to exercise in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 1996; 27: 650-7.
- 3) Floras JS. Sympathetic nervous system activation in human heart failure: clinical implications of an updated model. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54: 375-85.
- 4) Leenen FH. Brain mechanisms contributing to sympathetic hyperactivity and heart failure. *Circ Res*. 2007; 101: 221-3.
- 5) 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.
- 6) Hirooka Y. Brain perivascular macrophages and central sympathetic activation after myocardial infarction: heart and brain interaction. *Hypertension*. 2010; 55: 610-1.
- 7) Snider WD. Functions of the neurotrophins during nervous system development: what the knockouts are teaching us. *Cell*. 1994; 77: 627-38.
- 8) Heumann R, Korsching S, Scott J, et al. Relationship between levels of nerve growth factor (NGF) and its messenger RNA in sympathetic ganglia and peripheral target tissues. *EMBO J*. 1984; 3: 3183-9.
- 9) Ieda M, Fukuda K, Hisaka Y, et al. Endothelin-1 regulates cardiac sympathetic innervation in the rodent heart by controlling nerve growth factor expression. *J Clin Invest*. 2004; 113: 876-84.
- 10) Kimura K, Ieda M, Kanazawa H, et al. Cardiac sympathetic rejuvenation: a link between nerve function and cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2007; 100: 1755-64.
- 11) Kimura K, Kanazawa H, Ieda M, et al. Norepinephrine-induced nerve growth factor depletion causes cardiac sympathetic denervation in severe heart failure. *Auton Neurosci*. 2010; 156: 27-35.
- 12) Rana OR, Saygili E, Meyer C, et al. Regulation of nerve growth factor in the heart: the role of the calcineurin-NFAT pathway. *J Mol Cell Cardiol*. 2009; 46: 568-78.
- 13) Chidsey CA, Kaiser GA, Sonnenblick EH, et al. Cardiac norepinephrine stores in experimental heart failure in the dog. *J Clin Invest*. 1964; 43:

- 2386-93.
- 14) Himura Y, Felten SY, Kashiki M, et al. Cardiac noradrenergic nerve terminal abnormalities in dogs with experimental congestive heart failure. *Circulation*. 1993; 88: 1299-1309.
 - 15) Liang CS, Yatani A, Himura Y, et al. Desipramine attenuates loss of cardiac sympathetic neurotransmitters produced by congestive heart failure and NE infusion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003; 284: H1729-36.
 - 16) Patterson PH, Chun LL. The influence of non-neuronal cells on catecholamine and acetylcholine synthesis and accumulation in cultures of dissociated sympathetic neurons. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1974; 71: 3607-10.
 - 17) Yamamori T, Fukada K, Aebersold R, et al. The cholinergic neuronal differentiation factor from heart cells is identical to leukemia inhibitory factor. *Science*. 1989; 246: 1412-6.
 - 18) Kanazawa H, Ieda M, Kimura K, et al. Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130-signaling cytokines in rodents. *J Clin Invest*. 2010; 120: 408-21.
 - 19) Oh YS, Jong AY, Kim DT, et al. Spatial distribution of nerve sprouting after myocardial infarction in mice. *Heart Rhythm*. 2006; 3: 728-36.
 - 20) Ishise H, Asanoi H, Ishizaka S, et al. Time course of sympathovagal imbalance and left ventricular dysfunction in conscious dogs with heart failure. *J Appl Physiol*. 1998; 84: 1234-41.
 - 21) Wang Z, Shi H, Wang H. Functional M3 muscarinic acetylcholine receptors in mammalian hearts. *Br J Pharmacol*. 2004; 142: 395-408.
 - 22) Yang B, Lin H, Xu C, et al. Choline produces cytoprotective effects against ischemic myocardial injuries: evidence for the role of cardiac m3 subtype muscarinic acetylcholine receptors. *Cell Physiol Biochem*. 2005; 16: 163-74.
 - 23) Olshansky B, Sabbah HN, Hauptman PJ, et al. Parasympathetic nervous system and heart failure: pathophysiology and potential implications for therapy. *Circulation*. 2008; 118: 863-71.
 - 24) Kakinuma Y, Ando M, Kuwabara M, et al. Acetylcholine from vagal stimulation protects cardiomyocytes against ischemia and hypoxia involving additive non-hypoxic induction of HIF-1alpha. *FEBS Lett*. 2005; 579: 2111-8.
 - 25) Ando M, Katare RG, Kakinuma Y, et al. Efferent vagal nerve stimulation protects heart against ischemia-induced arrhythmias by preserving connexin43 protein. *Circulation*. 2005; 112: 164-70.
 - 26) Schwartz PJ, De Ferrari GM. Vagal stimulation for heart failure: background and first in-man study. *Heart Rhythm*. 2009; 6: S76-81.
 - 27) Cao JM, Fishbein MC, Han JB, et al. Relationship between regional cardiac hyperinnervation and ventricular arrhythmia. *Circulation*. 2000; 101: 1960-9.
 - 28) Bristow MR, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta-adrenergic neuroeffector abnormalities in the failing human heart are produced by local rather than systemic mechanisms. *J Clin Invest*. 1992; 89: 803-15.

Question

15

心不全は遺伝しますか？

Answer

心不全はさまざまな器質的心疾患を原因とする心機能障害の最終病態であり、「心不全」自体は遺伝しません。しかし、心不全の原因となる器質的心疾患やその危険因子のなかには遺伝性を有するものがあります。したがって、遺伝性疾患がコントロール不良であった場合には、最終的に親も子も心不全を患う状態になることはあります。

解説

心不全は、基本的には遺伝しない。

親子で心不全の家族歴がある場合には、肥大型心筋症、拡張型心筋症など、遺伝性を有する疾患群を念頭に、鑑別診断を進める。

心不全に進展しうるような遺伝性心疾患を有することが明らかな家系においては、患者自身の心不全への進展抑制を試みるとともに、家族に対するスクリーニング検査も意義が大きいと思われる。

さらに、心筋梗塞など危険因子の一部に遺伝性がみられるものは、危険因子を良好にコントロールすることで、心筋梗塞の発症や引き続き生じる心臓リモデリングに伴う心不全の発症を回避できる可能性があるため、積極的なリスクファクターのコントロールに努める。

以下に心不全の原疾患として頻度の高いものをあげて、その遺伝性について述べる。

1 心不全の原疾患とその遺伝性

心不全の原疾患として、頻度の高いものには、心筋症(肥大型心筋症、拡張型心筋症)、弁膜症、冠動脈疾患、高血圧性心筋障害、先天性心疾患、不整脈などがある。

①**肥大型心筋症**：大動脈弁狭窄症や長期にわたる高血圧などが無いにもかかわらず、左室壁の肥厚を認める。無症状で経過する症例も多いが、拡張障害から収縮障害へと進行し、重症心不全に至る例もまれではない。肥大型心筋症の約50%に家族内発症がみられ、常染色体優性遺伝により遺伝する。サルコメア構造蛋白の遺伝子変異が原因となり、現在までに、*β-myosin heavy chain*, *Myosin-binding protein C*, *Troponin T*, *Troponin I* 遺伝子などを含めた12種ほどの遺伝子変異が報告されている。

②**特発性拡張型心筋症**：左室内腔の拡大、収縮能低下を特徴とし、うっ血性心不全、不整脈、血栓塞栓症などをきたす。拡張型心筋症の20～50%は遺伝性を有し、常染色体優性、常染色体劣性、X染色体連鎖などの遺伝形式を示す。常染色体優性遺伝形式により遺伝する拡張型心筋症では、*Lamin-A/C*, *Myosin-7*, *Troponin T*, *Sodium channel protein type 5 subunit alpha* 遺伝子の変異が比較的多く(2～8%)、ほ

かにも20種ほどの遺伝子変異が報告されている。X染色体連鎖型の遺伝形式のものでは、*Dystrophin*, *Tafazzin* 遺伝子変異が原因となる。その他の多くの拡張型心筋症症例は孤発性であり、遺伝性が明らかでないことが多い。

③ **心筋梗塞**：冠動脈疾患の代表である心筋梗塞は、遺伝性脂質異常症のような例を除くと、大多数はメンデル遺伝形式に従う家族歴を有さない。しかしながら、近年、血小板凝集や白血球の血管内皮への侵入に関与するPECAM1分子の遺伝子多型が心筋梗塞と相関を示すという解析結果もあり¹⁾、遺伝的リスクファクターも一部心筋梗塞発症に関与している可能性がある。心筋梗塞に伴う心不全は、閉塞した冠動脈の支配領域、梗塞巣の大きさ、長期的には心臓リモデリングの程度などが、心不全の発症に関与するため、遺伝的要因よりも個人の病態の重症度が重要と考えられる。

④ **高血圧性心筋障害に伴う心不全**：長年の圧負荷に伴う代償機構の破綻により生じる。心不全発症に至るか否かは、個人の血圧コントロールの状態に依存する。

⑤ **弁膜症**：リウマチ熱罹患後に発症するものにおいては、A群β溶連菌感染後に生じるため、遺伝性はない。また、加齢・動脈硬化性の変化によっても弁膜症は生じうる。

⑥ **心筋炎**：心不全に至ることがあるが、ウイルスなどの感染が原因であるため、遺伝性はない。

⑦ **心筋障害をきたしうるその他の疾患**：サルコイドーシス、アミロイドーシス、ミトコンドリア病などがあり、ミトコンドリア心筋症の一部では遺伝性を有する。

⑧ **先天性心疾患**：一部に遺伝性があり、心不全もきたしうる。

⑨ **不整脈を呈する遺伝性疾患**：先天性QT延長症候群、QT短縮症候群、Brugada症候群、カテコラミン誘発性多形性心室頻拍、不整脈源性右室心筋症、家族性心房細動、家族性洞不全症候群などにおいては、突然死が最も重大な問題となることが多く、家族内発症の心不全の原疾患の鑑別としては、まれと考えてよい。

⑩ **胸部大動脈瘤や大動脈解離など**：これらの大動脈疾患のなかには家族性を有するものがあり、大動脈弁や冠動脈を巻き込んだ場合には、心不全も呈しうる。*Transforming growth factor beta receptor type-I, -II, Myosin-11, Aortic smooth muscle actin alpha 2* 遺伝子などの関連性が報告されている。また、Marfan症候群は常染色体優性遺伝により遺伝し、*Fibrillin-1* 遺伝子の変異を原因とすることが報告されている。大動脈弁閉鎖不全症、僧帽弁閉鎖不全症を合併した場合には、心不全に至る可能性がある。

⑪ **その他**：アドレナリン受容体をコードする遺伝子多型(α_{2c} Del322-325, β_1 Arg389)が、黒人集団において心不全の発症リスクに関与するという報告がある²⁾一方で、左室駆出率の低下や左室拡張末期径と明らかな相関はみられなかったという報告もある³⁾ことを追記しておく。

文献

- 1) 木村彰方：多因子性心疾患における遺伝解析 特発性拡張型心筋症および心筋梗塞の解析。J Nippon Med Sch, 66: 332-335, 1999.
- 2) Small KM, Wagoner LE, Levin AM, et al: Synergistic polymorphisms of beta1-, alpha2c- adrenergic receptors and the risk of congestive heart failure. N Engl J Med, 347: 1135-1142, 2002.
- 3) Canham RM, Das SR, Leonard D, et al: Alpha2cDel322-325 and beta1Arg389 adrenergic polymorphisms are not associated with reduced left ventricular ejection fraction or increased left ventricular volume. J Am Coll Cardiol, 49 (2): 274-276, 2007.

[金田るり, 福田恵一]

Question

93

心筋再生療法は どこまで進んでいますか？

Answer

心筋再生療法は研究段階にあり、まだ患者への臨床応用は確立していません。現在は基礎研究として世界中で心筋再生療法の開発に向けてしのぎを削っています。マウスや豚などの動物実験では良い成績を収めているので、いずれ長期的な安全性と効果を確認され、ヒトに臨床応用されていくと思われます。

解説

循環器領域においては、現代の内科的・外科的治療では治療不能な致死的で予後の悪い疾患が数多くある。特に問題となるのは末期心不全である。末期心不全は内科的治療に極めて抵抗性を示し、根本的治療方法は心臓移植しかない。しかしながら、心臓移植には臓器不足や免疫抑制薬を終生内服する必要があることなど多くの問題点があり、満足のいく治療法とはいえない。近年の医学研究の進歩により、治療不能とされてきたさまざまな疾患が再生医療により治療可能となるのではないかと期待されている。しかし再生医療を一般臨床医療として実現するためには、まださまざまな障壁が存在している。

1 幹細胞，体性幹細胞

幹細胞とは、自己増殖能と多分化能を有する細胞と定義される。幹細胞は発生早期に多く存在するが、成体の中でも体性幹細胞として存在し、組織の修復と維持に関与している。幹細胞を分離・選別し、体外で増殖・分化させた後に、病的臓器に移植する再生・細胞移植医療を確立させようとする試みが世界中でなされてきている。元来、成人の心筋細胞は終末分化しており増殖能はないとされていた。一方で近年の研究によりヒトにおいても、低い頻度ではあっても成体心筋細胞が増殖能を示すことが示されてきた。また成体の心臓の中に、自己増殖能と多分化能を有する心筋幹細胞が存在する可能性が示されてきた。このようなことより、これらの心筋幹細胞を体外で増殖させて、病気の心臓に元気な心筋細胞を移植することにより心不全の治療ができるのではないかと考えることができる。これらに関しては日本、米国を含めたさまざまな国で小規模な臨床研究が行われているのが現状である。しかしながら、一方では「心筋幹細胞は増殖能が限られておりヒトの末期心不全を治療し効果を得るために十分な量の心筋細胞を得ることは難しいのではないかと」も考えられている。これらの効果に対する結論を出すのは早急であり、現在もしくは今後行われていく臨床研究の結果が待たれる。

2 ES細胞

前述のように体性幹細胞は成体に存在する幹細胞でありうるのが容易であり、倫理的問題も少ないという利点があるが、存在する割合が低い、増殖能や分化能が低いといった多数の問題点が存在している。そこで胎児由来の幹細胞である胚性幹細胞 embryonic stem cell (ES細胞) が再生医療の細胞ソースとして注目されてきた。初期胚である胚盤胞の内部細胞塊に由来するES細胞は増殖能や多分化能が、成体幹細胞に比べて極めて優れていることが知られている。1998年にヒトES細胞が樹立され、いよいよ再生医療へ応用可能になるのではないかという期待が高まってきた¹⁾。しかしながらES細胞は幹細胞としての性質は非常に秀でていますが他人由来の細胞であるために、問題点としては移植医療に用いた場合には拒絶反応を防ぐために免疫抑制薬を用いる必要がある。またヒトES細胞の樹立には初期胚を破壊する必要があるためにヒトES細胞の樹立および使用に関しては倫理的問題が常に存在している。

3 iPS細胞

しかしながら、そのようなES細胞の問題を打破する研究が報告された。2006年にわが国においてマウスiPS細胞(人工多能性幹細胞 induced pluripotent stem cell)が開発されたのである²⁾。

iPS細胞は、線維芽細胞にES細胞に多く発現する転写因子を導入することにより樹立される幹細胞である。iPS細胞はES細胞とほぼ同様の能力を有しており、成体の線維芽細胞から作製可能であるために自己の細胞由来の幹細胞が作ることが可能となり、世界中に強い衝撃を与えた。翌1997年にはヒトiPS細胞の樹立が報告され、さらにヒト末梢血からの樹立方法の開発などを経てますます臨床応用へ期待されるようになってきた^{3, 4)}。

iPS細胞は心筋細胞に分化しうる、心筋細胞移植医療への魅力的な細胞ソースである。iPS細胞はES細胞とほぼ同等の性質を有することより、心筋細胞分化誘導に関してはES細胞を用いた研究に関する知見を応用することができる。ES細胞の心筋細胞への分化能は、マウスES細胞が初めて樹立された数年後にはすでに報告されている。また、さらに心筋細胞分化誘導効率を高めるために、これまでにさまざまな基礎研究が行われてきた^{5, 6)}。ES細胞は初期胚に由来しており、ES細胞の分化は正常の発生機構を模倣しているといわれている。正常の心臓発生機構を詳細に解明し、ES/iPS細胞から心筋細胞への分化誘導に応用することにより効率的に心筋細胞分化誘導させることができる⁷⁾。これらの技術を使うと、末期心不全の患者から末梢血あるいは線維芽細胞を採取し遺伝子導入することにより、患者特有のiPS細胞を樹立することが可能である。このiPS細胞から心筋細胞へ分化誘導することにより、若くて元気な心筋細胞が大量に得られ、それらを心不全患者の心臓へ移植することにより心機能が改善する可能性がある。これまでの動物実験の結果からは、ESやiPS細胞由来の心筋細胞を心不全モデル動物に移植することにより心機能の改善、生命予後の改善が確認されている。

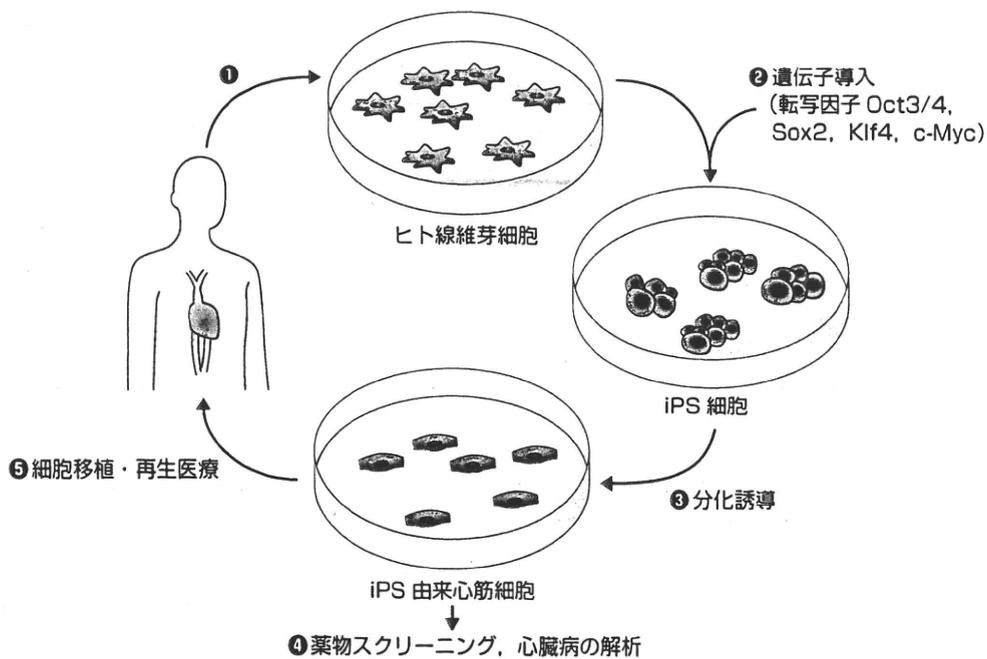


図 93-1 iPS 細胞を用いた心臓再生医療

- ① ヒトの線維芽細胞を患者から採取・樹立する。
- ② ヒト線維芽細胞に遺伝子導入を行い iPS 細胞の樹立を行う。
- ③ iPS 細胞から心筋細胞の分化誘導を行う。
- ④ iPS 由来心筋細胞を用いて、薬物スクリーニングや心臓病の解析を行う。
- ⑤ iPS 細胞由来心筋細胞を病気の心臓に移植することにより細胞移植・再生医療を行う。(文献8)より)

現在は世界中でヒト iPS 細胞からの効率的な心筋細胞分化誘導方法の開発、移植に耐える心筋細胞の性質を有しているかの検討、さらには腫瘍形成などを検討中である。これらの問題が順次解決されていくことにより、将来の再生医療が実現されるものと強く考えられている(図 93-1)⁸⁾。

文献

- 1) Thomson JA, et al: Embryonic stem cell lines derived from human blastocysts. *Science*, 282: 1145-1147, 1998.
- 2) Takahashi K, Yamanaka S: Induction of Pluripotent Stem Cells from Mouse Embryonic and Adult Fibroblast Cultures by Defined Factors. *Cell*, 126: 663-676, 2006.
- 3) Takahashi K, et al: Induction of Pluripotent Stem Cells from Adult Human Fibroblasts by Defined Factors. *Cell*, 131: 861-872, 2007.
- 4) Seki T, et al: Generation of Induced Pluripotent Stem Cells from Human Terminally Differentiated Circulating T Cells. *Cell Stem Cell*, 7: 11-14, 2010.
- 5) Yuasa S, et al: Transient inhibition of BMP signaling by Noggin induces cardiomyocyte differentiation of mouse embryonic stem cells. *Nat Biotech*, 23: 607-611, 2005.
- 6) Shimoji K, et al: G-CSF Promotes the Proliferation of Developing Cardiomyocytes In Vivo and in Derivation from ESCs and iPSCs. *Cell Stem Cell*, 6: 227-237, 2010.
- 7) Fukuda K, Yuasa S: Stem Cells as a Source of Regenerative Cardiomyocytes. *Circ Res*, 98: 1002-1013, 2006.
- 8) Yuasa S, Fukuda K: Recent advances in cardiovascular regenerative medicine: the induced pluripotent stem cell era. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, 6: 803-810, 2008.

[湯浅慎介, 福田恵一]

心不全における心臓交感神経異常

— 交感神経の可塑性と新しい病態生理

Abnormality of cardiac sympathetic nerves in heart failure



金澤英明(写真) 福田恵一

Hideaki KANAZAWA¹ and Keiichi FUKUDA²

慶應義塾大学医学部循環器内科¹, 同再生医学教室²

◎心不全の原因疾患は、高血圧、心臓弁膜症、虚血性心疾患、心筋症など多岐にわたり、その病態生理も複雑である。そのなかでも心臓交感神経の関与がきわめて重要であることは、これまでの研究、臨床で明らかとされているが、心不全における心臓交感神経異常の詳細なメカニズムや意義については明確な結論が出ていないのが現状である。心不全では心筋細胞における胎児型遺伝子の発現が認められるが、著者らは心臓交感神経においても幼若化と称される現象が起こること、さらには心臓から分泌されるサイトカインを介して心臓交感神経の機能転換が生じることを明らかにしてきた。これらの現象は心不全における心臓交感神経異常の病態解明の一端を担うものと考えられ、再生医療を含めた心臓病のあらたな治療の標的となる可能性がある。

Key word : 心不全, 心臓交感神経, サイトカイン, 幼若化, cholinergic differentiation

心不全の治療戦略において重要なのは病態解明の進歩である。心不全における交感神経異常は古くから研究されている領域のひとつであるが、近年、心臓再生医療の分野では体性幹細胞や心筋幹細胞の臨床応用、さらには胚性幹(ES)細胞やiPS細胞といった多能性・可塑性を有する細胞の研究が盛んである。以前より、中枢神経研究の分野では成体においても可塑性を有する神経細胞の存在が広く研究されてきたが、最近、心臓交感神経をはじめとした末梢神経における可塑性に関する研究が注目されている。

本稿では心不全にかかわる心臓交感神経異常の概要と、最近の新しい研究内容について解説する。

心臓自律神経の解剖、機能

心臓には豊富な自律神経の分布があり、さまざまな生理的反応に対する作用をつかさどっている。

交感神経系の中枢は延髄に存在し、そこから脊髄の中間外側核に刺激が達する。その後、交感神経幹の神経節(上頸神経節、星状神経節、上胸部神

経節)で節後神経に乗り換えて心臓に達する。心臓に到達した交感神経は冠動脈に沿って心表面を走行し、その後、心筋内に分布するとされている。一方、副交感神経は延髄にある迷走神経背側核を中枢として神経線維を出し、心房中隔、左房後壁に多く分布する心臓神経節で神経を乗り換え、交感神経とは反対に心筋の内側を走行し、心筋内に分布する(図1)^{1,2)}。

交感神経終末ではチロシンからTH(tyrosine hydroxylase)の作用によってNE(ノルエピネフリン)が合成され、貯蔵顆粒に蓄えられる。上位からの刺激により開口分泌(exocytosis)が起こり、シナプス間隙にNEが放出される。このNEが心筋細胞表面のβアドレナリン受容体に結合し、心筋収縮力を亢進させる。しかし、放出されたNEの95%は交感神経終末にふたたび取り込まれる(uptake 1)、その一部は再利用されることとなる。また、遊離したNEは交感神経終末に存在するα_{2c}受容体を介してNEの放出抑制に働く(図2)。

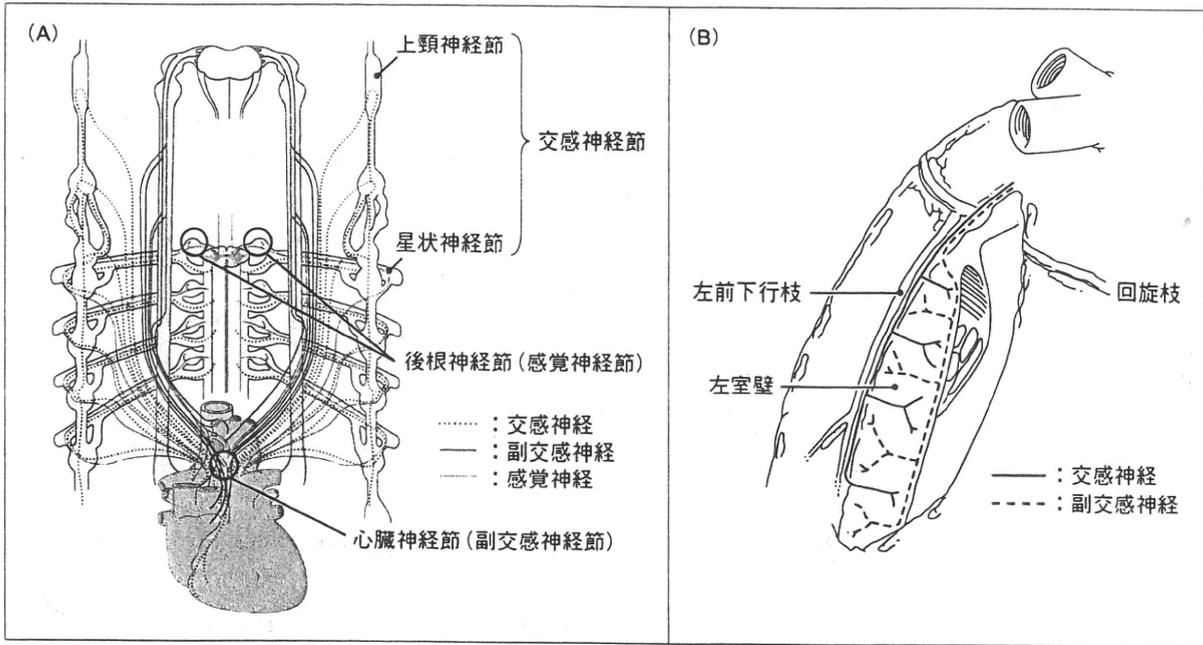


図 1 心臓の神経支配(A)¹⁾と左室の神経走行(B)²⁾

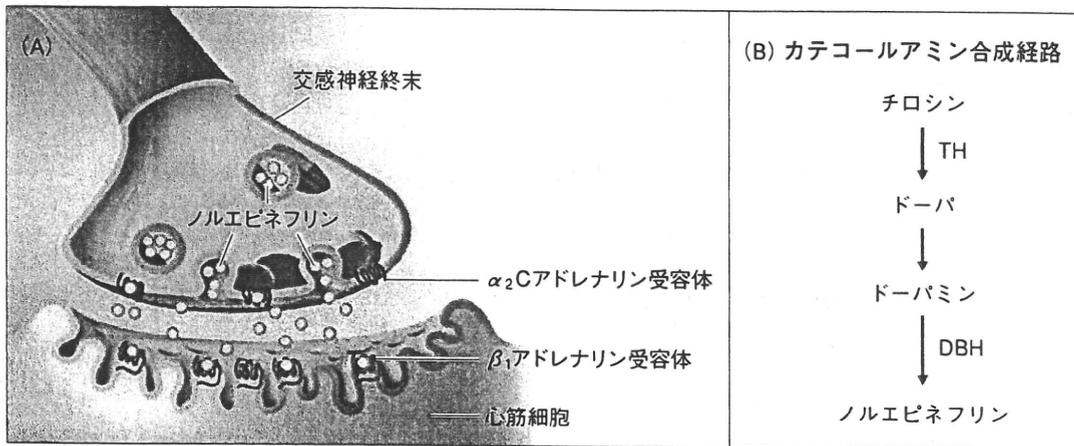


図 2 交感神経終末の模式図(A)とカテコールアミン合成経路(B)³⁾
 TH : tyrosine hydroxylase, DBH : dopamine β hydroxylase.

心不全における交感神経異常とその原因

心不全では交感神経活動の亢進が認められる。これは破綻していく循環動態を維持するための重要なかつもっとも基本的な代償機転であるが、その一方で心筋に対しての負荷の増大を招き、最終的には心不全の進展を助長することになる。

心不全患者では心不全の重症度に比例して血漿 NE 濃度が増加すること、血漿 NE 濃度は生命予後の指標になること⁴⁾が証明されており、心不全患者の予後と交感神経活動亢進の間には密接な関連があるとされている。さらに、β遮断薬が心不全患者の予後を改善することを実証した大規模臨

床試験が数多く報告されるようになった⁵⁾。

ところで、心不全における交感神経活動亢進のメカニズムはどのように説明されているのだろうか。

現在、説明されている機序のひとつとして動脈圧受容体や心肺容量受容体の異常が交感神経活動亢進の要因と考えられている。受容体で感知されたシグナルは求心性神経を介して中枢に伝達され、交感神経活性を抑制すべく中枢から遠心性神経を介して交感神経活動を抑制するものである。しかし、心不全では圧受容体の $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{ATPase}$ 活性が亢進し、受容体膜が過分極に傾き、受容体

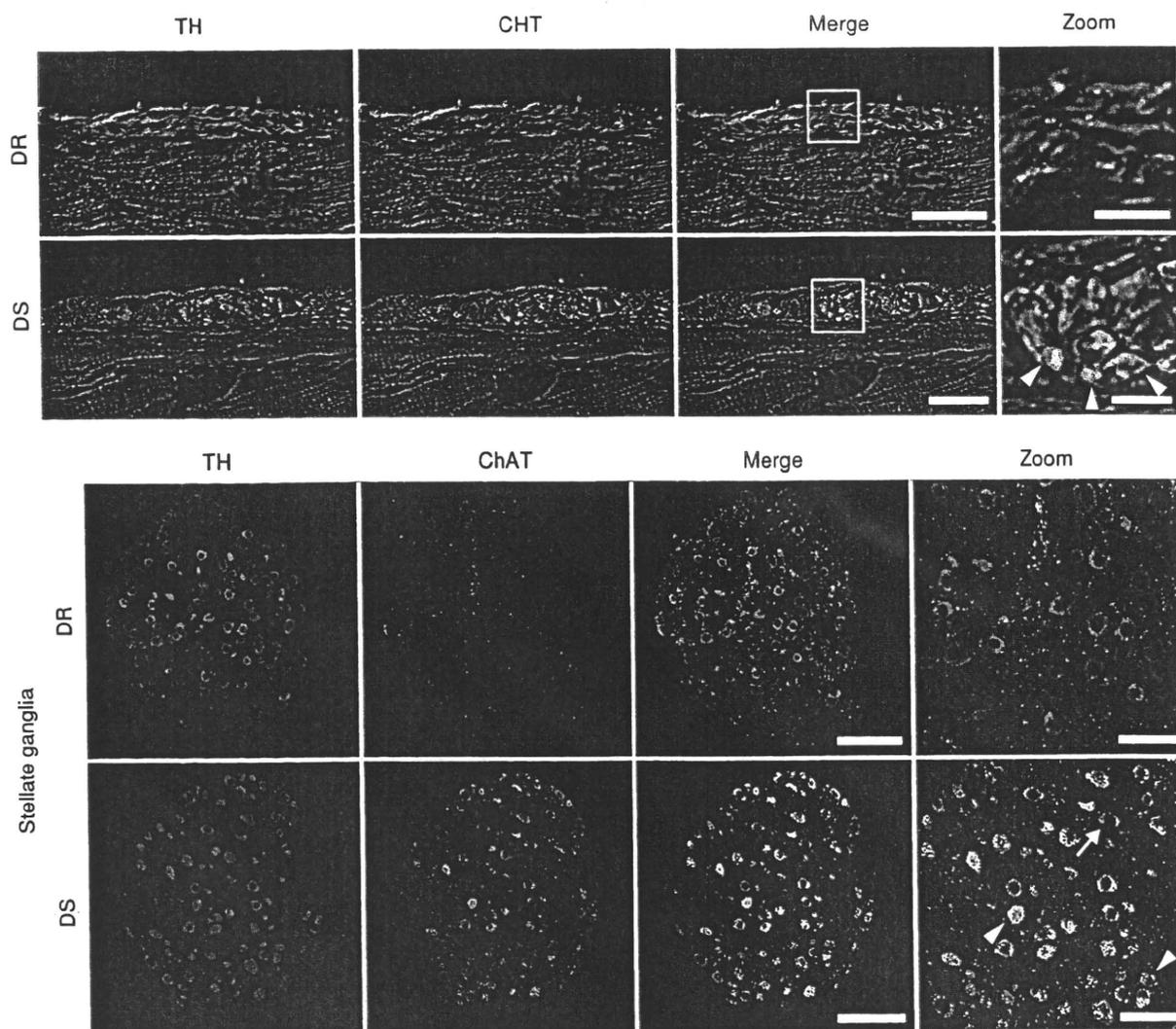


図 3 Dahl食塩感受性ラットにおける左室および星状神経節の蛍光免疫染色

上段：コントロールラット (DR), 心不全ラット (DS)の左室心外膜側における二重蛍光免疫染色. TH(カテコールアミン作動性神経：赤), CHT(コリン作動性神経：緑)を示す. CHT 陽性神経線維(矢尻)が増加し、一部は TH および CHT の共染を認める. スケールバー：20 μ m, 5 μ m(拡大図).

下段：コントロールラット (DR), 心不全ラット (DS)の星状神経節 (stellate ganglia)における二重蛍光免疫染色. TH(カテコールアミン作動性神経：赤), ChAT(コリン作動性神経：緑)を示す. 心不全ラットでは ChAT 陽性細胞 (矢印)が数多く認められる. 一部は TH および ChAT(矢尻)の共染を認める. スケールバー=100 μ m, 50 μ m(拡大図).

の感受性が低下しているため、交感神経の抑制が起こらないとされている⁶⁾.

さらに、心不全病態下では交感神経終末においてもさまざまな異常が生じるとされている。心不全では持続的な交感神経活性の亢進に伴って心筋における NE 含量は減少し枯渇するとされている。これは交感神経終末において、NE の turnover が亢進し、過剰放出や再吸収障害 (uptake 1) などにより NE の保持能力が低下するためとされている⁷⁾。さらに、NE 合成酵素である TH の発現も低下し、解剖学的交感神経の除神経そのものが原因

とされてきた^{8,9)}。一方では心不全動物モデルにおいて TH 発現低下が認められるものの、交感神経線維の量的変化は認められず、機能的な変化がその主体であるとする報告もある¹⁰⁾。

また、心不全ではレニン-アンジオテンシン系の賦活化、エンドセリンやサイトカイン(「サイドメモ 1」参照)の活性化などが起こり、神経体液性因子のクロストークという複雑な関連により、心臓交感神経活性化とともに心不全の病態を修飾していると考えられている。

以上のように、これまでのさまざまな研究から

心不全における交感神経系の異常が示されてきたが、とくにカテコールアミン合成の律速段階である TH の発現がなぜ低下するのかなど、そのメカニズムや意義についてはいまだに明確にされていない。

心不全における交感神経の幼若化

心不全病態下では心筋細胞においてβ型ミオシン重鎖、骨格筋型α-アクチンなどの胎児型遺伝子が発現してくることが広く知られている。近年では心臓のみならず、神経系においても細胞障害に対する生体の反応過程において胎児型遺伝子が発現してくることが知られるようになってきた。

著者らはラットにモノクロタリンを投与し肺高血圧を惹起することにより、右室肥大・右心不全を作製した。心不全心筋では心臓交感神経が過剰分布(hyperinnervation)したものの、逆にその機能は低下の方向を示し、TH、DBH(dopamine β-hydroxylase)活性は低下し、NE含有量、NE再吸収量も低下した。さらに、これらの交感神経はPSA-NCAM(highly polysialylated neural cell adhesion molecule)、GAP43(growth associated protein 43)といった幼若神経のマーカーの発現を確認した。これらの結果から、心不全における心臓交感神経は幼若化(脱分化現象)を惹起することが明らかとなった¹¹⁾。

交感神経と副交感神経は発生学的にその起源は同じ神経堤細胞(neural crest cells)であり、BMP(bone morphogenic protein)シグナルの影響などに

よりさまざまな細胞に分化してくるとされている。胎児型遺伝子の発現が亢進する心不全状態下では、神経可塑性をふたたび獲得する可能性も考えうるのかもしれない。

交感神経異常と交感神経機能転換

最近、著者らの研究室では、心不全における心臓交感神経異常に関する新しいメカニズムを明らかにした¹²⁾。これまでは心不全における心臓交感神経の異常は、その活性が亢進しているものの、交感神経終末における spillover の亢進、uptake 1 の障害による心筋組織中のカテコールアミン含量の低下、MIBG の欠損像としてとらえられてきた。しかし、NEの前駆体であるドパミン、および律速合成酵素である TH の発現増加はなく、逆にその発現が低下し、交感神経の denervation(脱神経)と表現されてきた。

この機序の解明にあたり、まず、Dahl 食塩感受性ラットを用いて心不全モデルを作製し、心臓交感神経の特異的マーカーである TH に対する免疫染色を行った。これまでの報告にあるように、左室の TH 陽性神経線維は減少し、左室心筋組織中の NE 含有量もコントロール群と比較して有意に低下していた。続いて副交感神経マーカーである CHT(choline transporter)に対する免疫染色を施行したところ、左室心外膜の交感神経線維内に CHT 陽性神経線維を多数認めた。さらに、その一部は交感神経マーカーである TH と副交感神経マーカーである CHT の両方の染色性を有してい

サイド
メモ
1

心不全とサイトカイン

近年、心不全の病態にさまざまなサイトカインが関与していることが明らかとなってきた。そのなかでも、IL-6 サイトカインファミリーに属する LIF や CT-1 の心筋での発現が心不全において上昇していることは周知の事実である^{15,16)}。さらに、IL-6 サイトカインファミリーに共通の受容体サブユニットである gp130 を心筋特異的に欠損したマウスは、圧負荷に対する代償性心肥大を形成できずに高い死亡率を呈したことから、これらのサイトカインが心肥大・心不全の病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆された¹⁷⁾。このように、これら

の液性因子は心筋肥大作用を有するサイトカインとして広く知られているが、マウスやラットの心筋梗塞モデル、心不全の心筋に遺伝子導入することで、心機能の改善を認めた報告^{18,19)}もあり、心不全病態下においては心保護的に作用している可能性が考えられている。神経細胞においても細胞障害時にアポトーシスの抑制作用が報告されているが、心筋に対してもアポトーシスの抑制、酸化ストレスの抑制など、肥大シグナルだけではなく、細胞の機能維持にも深くかかわっているものと考えられている。

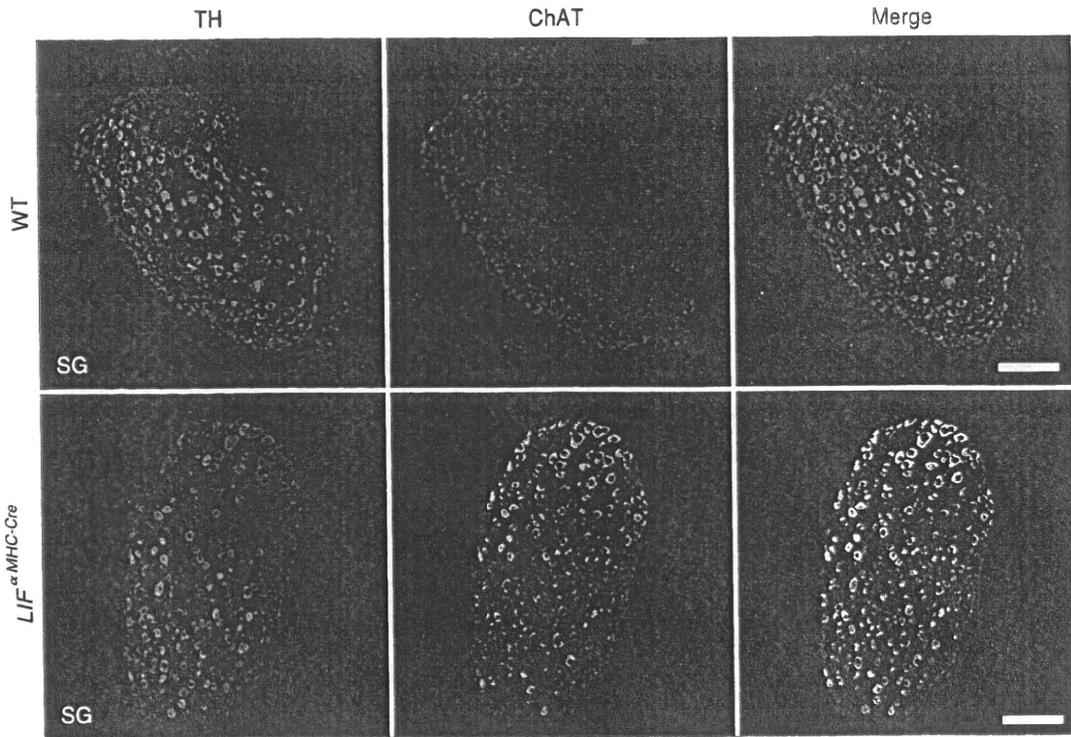


図 4 心臓特異的LIF発現マウスにおける星状神経節の蛍光免疫染色
心臓特異的 LIF 発現マウス ($LIF^{\alpha MHC-Cre}$) では ChAT 陽性細胞が著明に増加している。
TH(カテコールアミン作動性神経：赤), ChAT(コリン作動性神経：緑), TOTO3(核：青)を示す。SG：星状神経節, WT：野生型。スケールバー=100 μ m。

る神経線維の存在が確認された(図 3-上段)。

つぎに、この現象が交感神経終末のみならず、節後線維の中樞である星状神経節でも生じているかどうかを確認するために、Dahl 食塩感受性ラットの心不全モデルの星状神経節の免疫染色を行った。その結果、交感神経終末と同様に副交感神経マーカーである ChAT(choline acetyltransferase) 陽性の神経細胞体を多数認めた(図 3-下段)。

さきに述べた(「サイドメモ 1」参照)ように、不全心筋からは LIF が分泌されており、これが神経機能に何らかの変化を与えている可能性について検討した。

まず、 α MHC(alpha myosin heavy chain)プロモーターにより心筋特異的に Cre 酵素を発現するマウス(α MHC-Cre)と loxP 配列をもつ LIF-flox マウスを交配することによって、心筋特異的に

サイドメモ 2

Cholinergic differentiationとは?

1974年、心筋培養上清を培養交感神経細胞に加えることによってカテコールアミン作動性交感神経をコリン作動性神経に分化誘導する、つまり培養神経細胞においては神経伝達物質をノルエピネフリンからアセチルコリンに転換(switching)する現象が報告された²⁰⁾。この現象は neurotransmitter switching、または cholinergic differentiation とよばれるようになった。さらに 1989年、この分化誘導する物質が白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor: LIF)であることが同定された²¹⁾。その後、この受容体の分子的解明からこの因子が、IL-6 とよばれるサイ

トカインの一種と同じファミリーに属するものであることが明らかにされた。その他、IL-6 ファミリーである CNTF(ciliary neurotrophic factor)、OSM(oncostatin M)、CT-1(cardiotrophin-1)に加え、ニューロトロフィンファミリーである BDNF(brain-derived neurotrophic factor)、NT-3(neurotrophin-3)といった液性因子はコリン作動性分化因子(cholinergic differentiation factor: CDF)といわれており、標的臓器からの逆行性シグナルとして軸索伸張、神経の生存・死、シナプス形成だけではなく、神経伝達物質の機能決定にも影響しているとされている²²⁾。

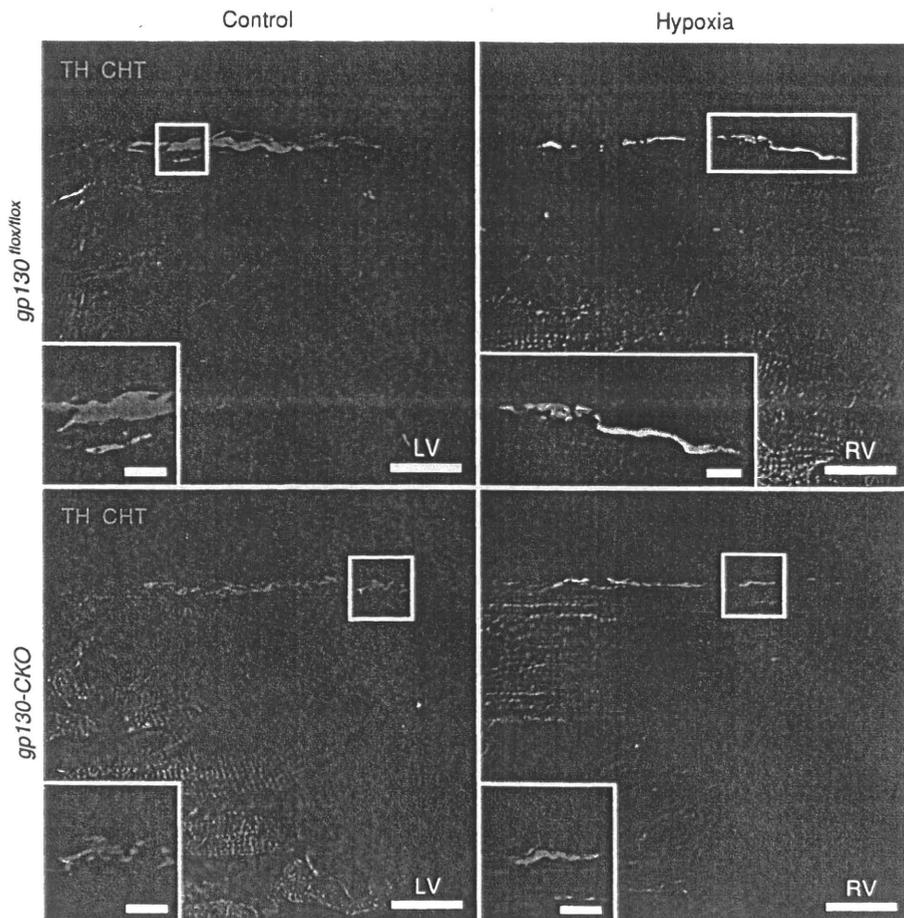


図 5 交感神経特異的gp130受容体ノックアウトマウスにおける心臓交感神経
 交感神経特異的 gp130 受容体ノックアウトマウス(*gp130-CKO*)とコントロールマウス(*gp130^{flox/flox}*)の低酸素曝露による肺高血圧モデルの蛍光免疫染色. 交感神経特異的 gp130 受容体ノックアウトマウスでは, CHT 陽性神経線維が減少している. TH(カテコールアミン作動性神経: 赤), CHT(コリン作動性神経: 緑)を示す. Control: 対照, Hypoxia: 低酸素, LV: 左室, RV: 右室. スケールバー= 20 μ m, 5 μ m(拡大図).

LIF を強発現させたマウスを作製し, 生体内での LIF による心臓交感神経の cholinergic differentiation(「サイドメモ 2, 3」参照)が誘発されるかを検討した. その結果, 心臓交感神経終末および星状神経節において, カテコールアミン作動性マーカーの発現低下とコリン作動性マーカーの発現亢

進を認めた(図 4). 以上の結果から, 生体内においても LIF が cholinergic differentiation において重要な因子であることが確認された.

さらに, DBH プロモーターにより交感神経特異的に Cre 酵素を発現するマウス(DBH-Cre マウス)と loxP 配列をもつ gp130-flox マウスを交配

サイド
メモ
3

汗腺における
cholinergic differentiation

これまで, cholinergic differentiation は *in vitro* で確認されてきた現象であるが, *in vivo*(生体)における cholinergic differentiation の代表的な例としてもっとも研究されてきたのは汗腺である^{23,24}. 汗腺を支配している自律神経は解剖学的に交感神経であり, 生後数日の間は TH といった交感神経マーカーを発現していて, ChAT などの副交感神経マーカーは認められない. しかし, この神経が支配する標的臓器である汗腺が機能的に成熟してくると, 汗腺から分泌される未知の cholinergic differentiation factor が gp130 受容体を介して神経細胞体に逆行輸送

される. そして神経細胞体で cholinergic differentiation が起こり, この神経は一過性にカテコールアミン作動性とコリン作動性の両方の性質を示すようになる. さらに, 最終的にはアセチルコリンを神経伝達物質として作用するコリン作動性の神経支配となる. なぜ, このような例外的な神経支配が必要なのかは明らかではないが, 交感神経緊張状態で発汗が亢進(交感神経支配)するものの, アトロピンにて発汗作用が抑制(コリン作動性)されるのはこのためである.