

報道解禁日時：日本時間平成 22 年 1 月 5 日(火)7 時

この論文は、日本時間平成 22 年 1 月 5 日(火)7 時(米国東部時間：平成 22 年 1 月 4 日 17 時)に科学誌 Journal of Clinical Investigation のオンライン速報版で発表されることになりました。



**慶應義塾大学医学部研究グループによるこれまでの常識をくつがえす成果
心不全によって心臓を制御する交感神経が副交感神経へ分化転換する現象を発見
Journal of Clinical Investigation に掲載**

平成 21 年 12 月 28 日

慶應義塾大学

1. 要旨

心臓は私たちの身体に血液を送り込むための、いわば「ポンプ」としての役割を果たす重要な臓器です。心臓になんらかの異常が起こりポンプの出力が低下すると、全身に十分な量の血液を送り出すことができなくなり、血液の循環が滞り、倦怠感や呼吸困難、運動能力の低下などが現れます。こうした状態を「心不全」といい、種々の心臓病やその他の原因によって引き起こされる症状のことを指しています。

心不全患者の多くは投薬などによって長期間生存することが可能ですが、病状診断後 70% もの人が 10 年以内に死亡するとされています。そのため、心不全という状態は生命に危機をもたらすものであると考えられてきました。

心臓では、交感神経が心拍数の上昇や収縮力を高める刺激を、副交感神経が心拍数の減少と心収縮力を低下させる刺激をつかさどり、両者の刺激のバランスによって体内の血液の循環を適切に保っています。しかし、何らかの心臓疾患が起こり心筋細胞の能力などが低下すると、体内の血液循環を正常に保とうとして、交感神経が興奮し、その情報伝達物質であるノルエピネフリン(NE)を分泌します。しかし、慢性的に心不全になると、交感神経が盛んに興奮していることが確認できるにもかかわらず、交感神経内の働きを示す心筋ノルエピネフリン含有量の減少、ノルエピネフリン合成酵素の発現低下や神経細胞内への再取り込みの低下が観察されます。このことは、心不全時に観察されるパラドックス(矛盾)として広く知られていました。

今回、福田恵一教授、金澤英明助教(慶應義塾大学医学部)らの研究グループは、心不全の状態では、心臓を支配している交感神経が副交感神経に機能転換することにより、高い負荷のかかった心臓を保護し、個体の寿命を延長させているとする、これまでのイメージとはまったく逆の意味をもつことを明らかにしました。この結果は、これまで長く謎とされてきた、心不全時におこる交感神経機能異常のパラドックスがなぜ起こるのかという仕組みを明らかにすることができました。加えて、この現象が過度に心筋へと収縮シグナルを送ることを避けることで疲弊した心筋を保護するための、いわば生体の防御機構の存在を示唆する結果を得ることができました。

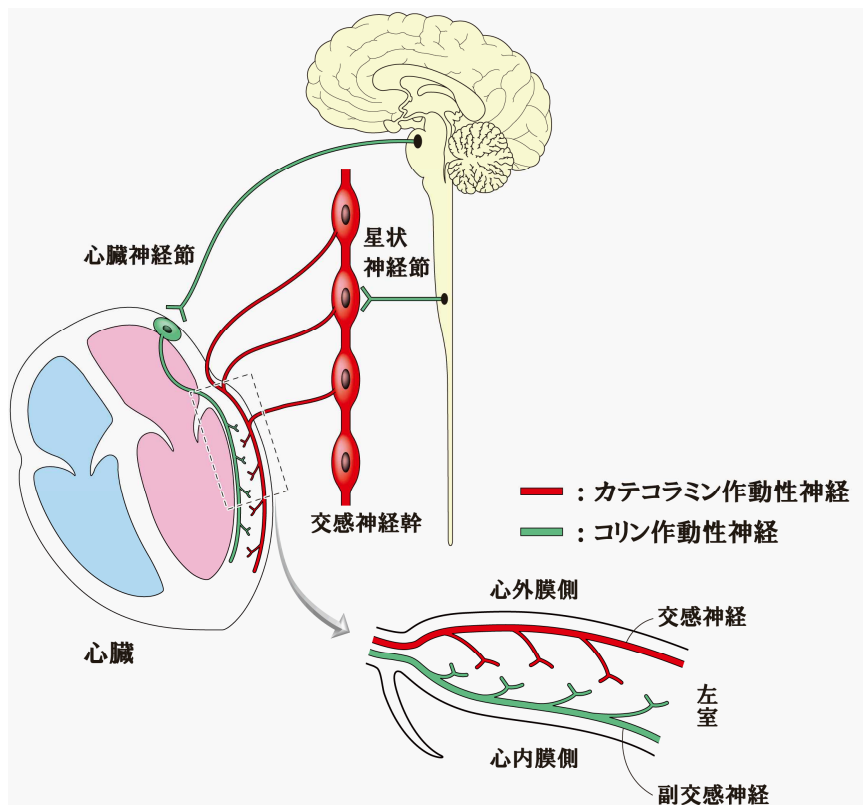
この発表に関する**報道解禁は、新聞については日本時間平成 22 年 1 月 5 日朝刊以降、新聞 Web 版と放送は平成 22 年 1 月 5 日午前 7 時以降**としますので、各関係機関におかれましては、本情報の取り扱いにご留意いただきますようお願いいたします。

2. 研究の背景

心臓は私たちの身体に血液を送り込むための、いわば「ポンプ」としての役割を果たす重要な臓器です。心臓のポンプ機能は交感神経系(SNS)、そして、副交感神経系(PNS)の間のバランスによって制御されています。交感神経系は、ノルエピネフリン(NE)を産生して、心拍数の上昇や収縮力を増加させ、副交感神経系(PNS)はアセチルコリン(Ach)を産生して心拍数の減少と心収縮力を低下させています。

しかし、種々の心臓病やその他の原因によって心筋細胞が障害を受けると、その能力が低下してしまいます。そうした場合、全身に十分な量の血液を送り出すことができなくなり、血液の循環が滞り、倦怠感や呼吸困難、運動能力の低下などが現れます。こうした状態を「心不全」といいます。心筋の能力が低下すると、体内の血液循環を正常に保とうとして、交感神経が興奮してNEを大量に分泌し、収縮力を高めようとします。しかし、心不全になると、交感神経が盛んに興奮していることが確認できるにもかかわらず、交感神経内の働きを示す心筋NE含有量の減少、NE合成酵素の発現低下や神経細胞内への再取り込みが低下していることが知られていました。このことは、心不全時に観察されるパラドックスとして広く知られており、NEが分泌される交感神経終末が失われるためであるなど、さまざまな説明がなされてきましたが、実際はどのような機構によって引き起こされるのかは明らかでなく、大きな謎となっていました。一方、これまでの研究によって、試験管上で培養された交感神経細胞に白血病抑制因子(LIF)やそのファミリーであるIL-6サイトカインファミリーを添加して培養すると、神経細胞から分泌される神経伝達物質がNEからAchへと変化することが報告されていました。LIFは生体外で交感神経の神経伝達物質のNEからAchに切り換えを引き起こすことができますが、その現象にどのような生理的な意味があるのかを確認出来ていませんでした。

正常心臓における交感神経と副交感神経



また、汗を分泌する組織である汗腺に分布する神経は、出生時にはカテコールアミンによって制御される交感神経ですが、成長にともなって徐々にコリン作動性神経へと変化していきます。IL-6 サイトカインファミリーの受容体である gp130 遺伝子を神経特異的に破壊したマウスを用いると、汗腺の交感神経はコリン作動性へと変化を起さなくなることも報告されていました。これらの結果は、LIF が gp130 を介してもたらすシグナルが、交感神経がコリン作動性神経へ変換する時に重要な役割を果たしていることを示しています。

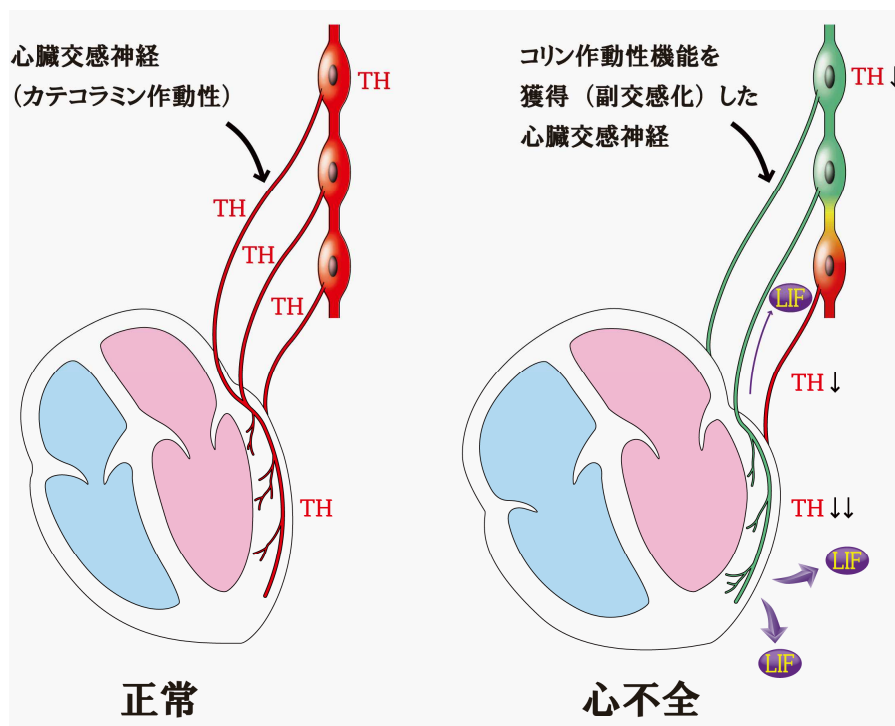
心不全では、心筋細胞からさまざまな増殖因子やサイトカインなどの放出が増大しています。こうしたことから、福田教授らは、心不全時に NE の分泌や再取り込みが減少するというパラドックスの原因が、交感神経がコリン作動性神経へと変化することによるのではないかと仮説のもと研究を開始しました。

3. 研究成果

心筋における交感神経が副交感神経の性質を獲得することを確認

ダール食塩感受性ラットという実験動物は、食塩への感受性が高く、高濃度の食塩を含む食餌を与えることによって顕著な高血圧・心肥大を引き起こし、短期間で心不全状態を作り出すことができます。このようにして心不全を発症させた心筋の交感神経を確認すると、チロシンヒドロキシラーゼ(TH)という酵素のほかに、コリンアセチルトランスフェラーゼ(ChAT)という酵素が同時に存在するようになることが明らかとなりました。TH はノルエピネフリンの合成に必要な酵素であり、交感神経にもともと存在するものですが、ChAT とは副交感神経がアセチルコリンという神経伝達物質を創り出すために必要な酵素であり、交感神経が副交感神経の性質を獲得したことを意味しています。

心不全のためにコリン作動性となった交感神経



LIF1、CT-1 は gp130 を介して交感神経から副交感神経への変換を促進する

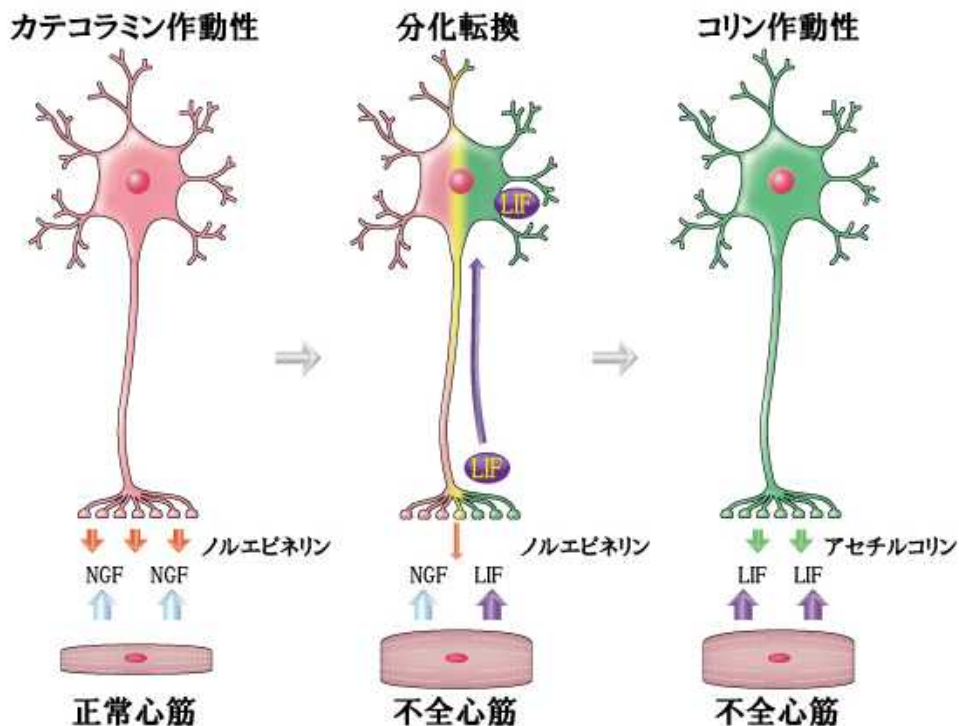
高濃度食塩の接触により心不全を起こしたラットの心筋細胞において、白血球抑制因子(LIF)と cardiotrophin-1(CT-1)という遺伝子の発現が上昇していることを見出しました。培養心筋細胞にアンジオテンシン 2(AngII)や過酸化水素(H₂O₂)などを添加し、心不全時と同じような細胞ストレスを与えたところ、この場合においてもLIFとCT-1両遺伝子の発現が上昇しており、心筋の障害時にはこの2つの遺伝子の発現が亢進し、盛んに分泌されていることがわかります。また、培養神経細胞にLIFを添加して解析を行ったところ、LIFを加えなかった対照群と比較して、副交感神経に特徴的な遺伝子、ChATの発現が2.5倍、小胞アセチルコリントランスポーター(VAChT)の発現が12倍程度まで高まっていたのに対し、交感神経に特徴的なTHの発現が十分の程度に低下していることが見いだされました。

さらに、LIFとCT-1の2遺伝子の発現を抑制した培養心筋細胞にAngIIによってストレスを与え、その培養液を培養交感神経に添加した場合、交感神経でのVAChTの産生は2遺伝子を抑制しなかった細胞と比較して、極めて効率が低いことが確認できました。加えて心筋特異的にLIFを過剰発現する遺伝子改変マウスを作成したところ、心筋にストレスを与えない状態でもTHの産生が低下し、ChATの発現が亢進していることが確認できました。

これまでの報告より、LIFがgp130を介してもたらすシグナルが、交感神経がコリン作動性神経へ変換する時に重要な役割を果たしていることが明らかとなっていました。そこで、交感神経特異的にgp130遺伝子を破壊したマウスを作成し、どのような変化が起こるのかを確認しました。このマウスに大動脈を狭窄させる処置を行ったり、低酸素状態での飼育によって、心筋に障害を与える条件での飼育を行ってやると、遺伝子改変を加えなかったマウスと比較すると副交感神経への変化が抑制されることが見いだされました。

以上の結果から、心臓においては障害された心筋から分泌されたLIF、CT-1がgp130を介して交感神経にシグナルを与え、副交感神経へと機能変換させていることが強く示唆されました。

心不全における交感神経の副交感神経への分化転換



また、ラットやマウスによる疾患モデルと、ヒトにおける実際の症例との比較を行うため、心不全を発症して死亡した患者と、そうでない死亡患者との間での比較を行いました。両者の心臓の神経細胞を比較すると、心不全を起こした患者ではTHの発現が半分程度に低下しているのに比べ、ChATの発現が著しく亢進していることが確認されました。こうしたことから、実際のヒトの心不全においても心臓交感神経が副交感神経へと機能変換されていることが確認されました。

交感神経から副交感神経への変換は障害された心筋を保護する作用をもつ

今回の研究では、心不全という病態において心臓を制御する交感神経が副交感神経へと機能変換されるというこれまでの常識をくつがえす結果に加え、こうした機構が生体内において存在する理由も明らかとなりました。交感神経特異的に gp130 遺伝子を破壊したマウスを低酸素条件下で飼育し、心臓に障害を与えた場合、遺伝子が破壊されていないマウスよりも最大血圧や脈拍数、また心臓の収縮力が高く維持されていました。しかし、生存率という観点で見ると、低酸素条件下で 60 日間飼育した場合、gp130 遺伝子破壊マウスは破壊されていないマウスの半分程度しか生存することはできませんでした。つまり、障害された心筋細胞から分泌された LIF、CT-1 が交感神経を副交感神経に機能転換させることで、過剰な交感神経の刺激を抑制し、弱った心筋を保護する生体防御機構を作動させているとすることができます。かつて、心不全の治療では血中のカテコールアミンを高めて交感神経を活発に活動させることで心臓の機能を高めようとする治療が行われたこともありましたが、その効果は一過性で、むしろその後の生存率の改善に役立つものではありませんでした。今回の結果は、そうした臨床での知見を裏付けるものと思われます。

4 . 今後の展開

今回のこの発見は、本来であれば心臓を刺激して収縮力を上げるために働く交感神経が、心不全に陥った心筋細胞自体が分泌する因子により副交感神経に機能転換してしまうという、極めて予想外の現象が心臓に起こっていることを示しています。慢性心不全の病態および治療法を考える上で、元来の交感神経の意味を再評価するべきことを示しており、今後の心不全治療のありかたについて新しい方法論をもたらすものと期待されます。

5 . 論文名

“Heart failure causes cholinergic transdifferentiation of cardiac sympathetic nerves via gp130 signaling cytokines in rodents”

「心不全は gp130 を介するシグナルによって心臓交感神経を副交感神経に分化転換する」

Hideaki Kanazawa, Masaki Ieda, Kensuke Kimura, Takahide Arai, Haruko Kawaguchi Manabe, Tomohiro Matsuhashi, Jin Endo, Motoaki Sano, Takashi Kawakami, Tokuhiko Kimura, Toshiaki Monkawa, Matsuhiko Hayashi, Akio Iwanami, Hideyuki Okano, Yasunori Okada, Hatsue Ishibashi Ueda, Satoshi Ogawa, and Keiichi Fukuda

6. 本研究への支援

本共同研究は、下記機関より資金的支援を受け実施されました。

独立行政法人医薬基盤研究所 (NIBIO)
文部科学省科学研究費補助金基盤研究A

<用語解説>

- (1) 交感神経 脊椎周辺の交感神経幹に細胞体を有する自律神経の一種。心臓に対しては心拍数上昇、心収縮力上昇、血管収縮、発汗などを司る。神経伝達物質はノルエピネフリン。精神的な緊張等によっても活性化させる。
- (2) 副交感神経 延髄に中枢を持つ自律神経の一種。迷走神経として走行し、交感神経とは逆の作用を持つ。心拍数減少、心収縮力低下、血管拡張などを来す。神経伝達物質はアセチルコリン。
- (3) 心不全 心臓の筋肉が何らかの原因で収縮力を低下させ、心臓のポンプとしての機能が低下した状態。致死率は高く、効率的な治療法の開発が待たれている。
- (4) LIF インターロイキン6 (IL6) 族に属するサイトカインで、種々の生理性を持つことが知られている。心筋に対しては保護的に働くことが示されている。受容体はgp130とLIF受容体。
- (5) コリン作動性神経 アセチルコリンを神経伝達物質として作動する神経。一般的には副交感神経 (迷走神経) を示す。

ご取材の際には、事前に下記までご一報くださいますようお願い申し上げます。

本リリースは文部科学省記者会、科学記者会、厚生労働記者会、日比谷クラブ、各社科学部等に送信させていただいております。

<お問い合わせ先>

今回の研究内容に関しては、以下のお問い合わせ下さい。

慶應義塾大学医学部再生医学教室 福田恵一

Tel : 03-5363-3874 Fax : 03-5363-3875

E-mail : kfukuda@sc.itc.keio.ac.jp