



2017年8月22日

東北大学大学院医学系研究科

世界初「腎-脳-心臓」連関：腎臓から心臓を治療する

－ 冠攣縮性狭心症に対する腎動脈交感神経除神経治療の可能性 －

【研究のポイント】

- 虚血性心疾患^{注1}に対する冠動脈ステント治療後に、治療部近くで冠攣縮が生じることが問題となっている。
- 冠攣縮の動物モデルにおいて、腎動脈交感神経除神経^{注2}治療により冠攣縮反応が改善された。
- 本研究は、「腎 - 脳 - 心臓」の臓器連関を証明した世界初の研究であり、腎動脈交感神経除神経治療が冠攣縮に有効である可能性を示した。

【研究概要】

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学分野の下川 宏明（しもかわ ひろあき）教授の研究グループは、冠動脈ステント治療後に治療部分近くに生じる冠攣縮反応に対して、カテーテルで腎動脈交感神経を除去する治療が有効であることを世界で初めて報告しました。

本研究は、ステント治療後の冠攣縮反応に自律神経の異常が関与していること、さらに、腎動脈交感神経除神経治療が「腎 - 脳 - 心臓」という複数の臓器間の連関を介して心臓へ好影響を与えることを、動物モデルを用いて世界で初めて証明したものであり、冠攣縮の病態解明や新規治療法の確立、さらには「腎 - 脳 - 心臓」の臓器連関のさらなる解明につながることで期待されます。

本研究成果は、2017年8月17日（米国東時間、日本時間8月18日）に、米国心臓協会（American Heart Association, AHA）の学会誌である *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 誌（電子版）に掲載されました。本研究は、文部科学省科学研究費補助金、日本学術振興会科学研究費助成金及び東北大学グローバルCOE 研究助成金の支援を受けて行われました。

【研究内容】

現在、心臓の動脈（冠動脈）の硬化が原因となる狭心症や心筋梗塞といった虚血性心疾患に対して、カテーテルによる冠動脈ステント留置治療^{注3}が標準治療として広く行われています。この治療では治療部位の血管が再び狭くなることを予防するために薬剤溶出性ステント^{注4}が主に使用されていますが、治療後数年経つとステントの両端に冠攣縮が生じることがあり、胸痛や場合によっては突然死に至るといった問題点があります。

かねてより、下川教授の研究グループは動物を用いた基礎実験やヒトでの臨床研究を通して、薬剤溶出性ステント留置後に生じる冠攣縮の病態解明や治療法開発に取り組んできました。本研究では、薬剤溶出性ステント留置後冠攣縮の動物モデルにおいて、腎動脈交感神経除神経を行うことで、冠攣縮反応が抑制されることを世界で初めて示しました（図1）。

本研究では、ブタの冠動脈に薬剤溶出性ステントを留置すると、ヒトと同様にステント留置部の両端に冠攣縮が生じること、さらに同部位で交感神経線維が増加することを示しました。これにより、ステント留置後冠攣縮に自律神経系の異常が関与している可能性が示されました。

次に、全身の自律神経バランスを改善する作用を持つ腎動脈交感神経除神経を行うことで、薬剤溶出性ステント留置後に生じる冠攣縮反応に対する影響を評価しました。

まず、腎動脈交感神経除神経治療により腎動脈局所の交感神経が切断されたことを組織学的に確認し、さらに、次に、冠動脈ステント治療に伴い脳の交感神経が活性化していることを明らかにしました。また、全身の自律神経のバランスが腎動脈交感神経除神経治療により変化したことを血圧や筋電図を用いた神経活性評価でも確認しました。さらに、腎動脈交感神経除神経治療により、ステント留置冠動脈での交感神経線維の増加が抑制されることを示し、最終的に冠攣縮反応が抑制されること（図2）を証明しました。

このように、腎動脈交感神経除神経治療は、「腎 - 脳 - 心臓」という多臓器連関を介して、ステント留置後の冠攣縮に対する治療法となり得ることを世界で初めて示しました（図3）。本研究の結果から、ステント留置後冠攣縮や一般的な冠攣縮の病態解明や新たな治療方法の確立、さらには多臓器連関のさらなる解明が期待されます。

【用語解説】

- 注1. 虚血性心疾患：心臓に血液を供給している冠動脈が、動脈硬化などの原因で狭くなったり閉塞したり、また冠動脈の痙攣（冠攣縮）が生じて心筋に血液が行かなくなることで生じる。狭心症や心筋梗塞が主な疾患。適切に治療が行われないと、致死率が高い。
- 注2. 腎動脈交感神経除神経：ももの付け根（大腿動脈）から挿入したカテーテルによって、腎動脈の血管壁を内側から電気焼灼することで、腎動脈の周囲の神経を切断する。全身の交感神経の活性を低下させ自律神経バランスを改善させることにより、難治性高血圧症の治療となる。現在、難治性高血圧症患者を対象に、主にヨーロッパを中心に世界的に開発が行われている。
- 注3. 冠動脈ステント留置治療：手首（橈骨動脈）や肘（上腕動脈）、ももの付け根（大腿動脈）からカテーテル（細いチューブ）を挿入し、レントゲン透視下で心臓まで進め、冠動脈の狭窄部位や閉塞部位を風船で拡張し、ステント（金属性の金網の筒）を留置する治療法。
- 注4. 薬剤溶出性ステント：留置したステントが慢性期に狭くなる（再狭窄）ことを予防する目的に、金属製のステントの表面に薬剤が塗布されているステント。現在の冠動脈ステント留置治療の大部分で使用されている。

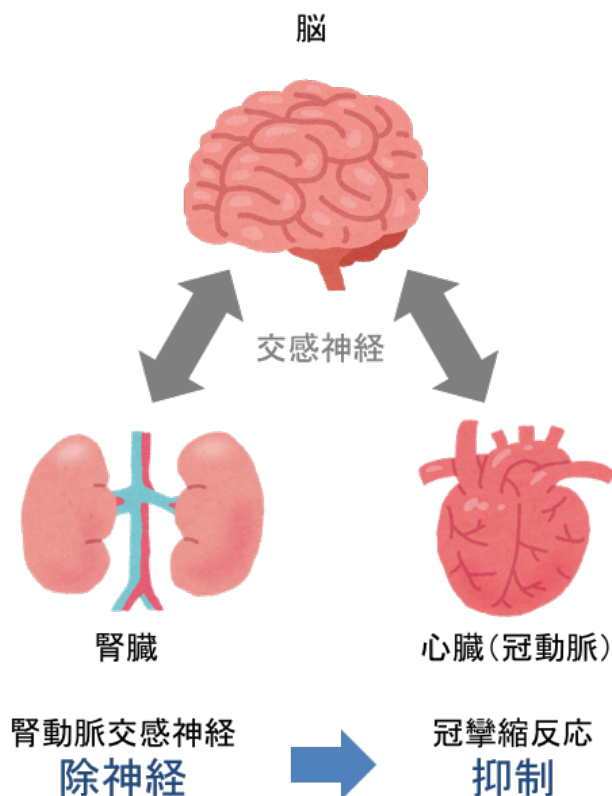


図1. 交感神経を介した「腎-脳-心臓」連関

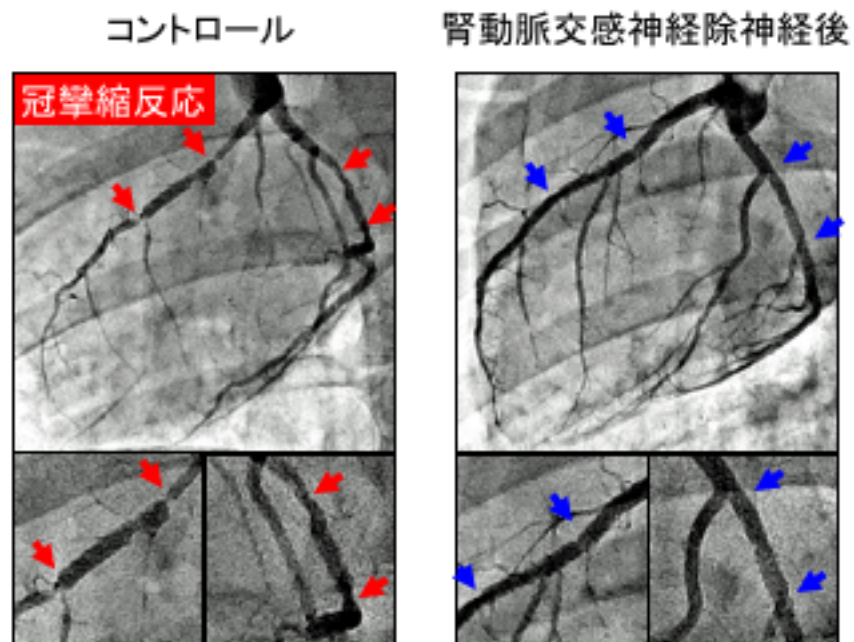


図2. 腎動脈交感神経除神経によるステント留置後冠攣縮反応の抑制効果
 薬剤溶出性ステントを留置するとステント留置部の両端に冠攣縮反応が生じるが
 (コントロール、左図)、腎動脈交感神経除神経治療を加えることで、冠攣縮反応は
 抑制された(腎動脈交感神経除神経後、右図)。

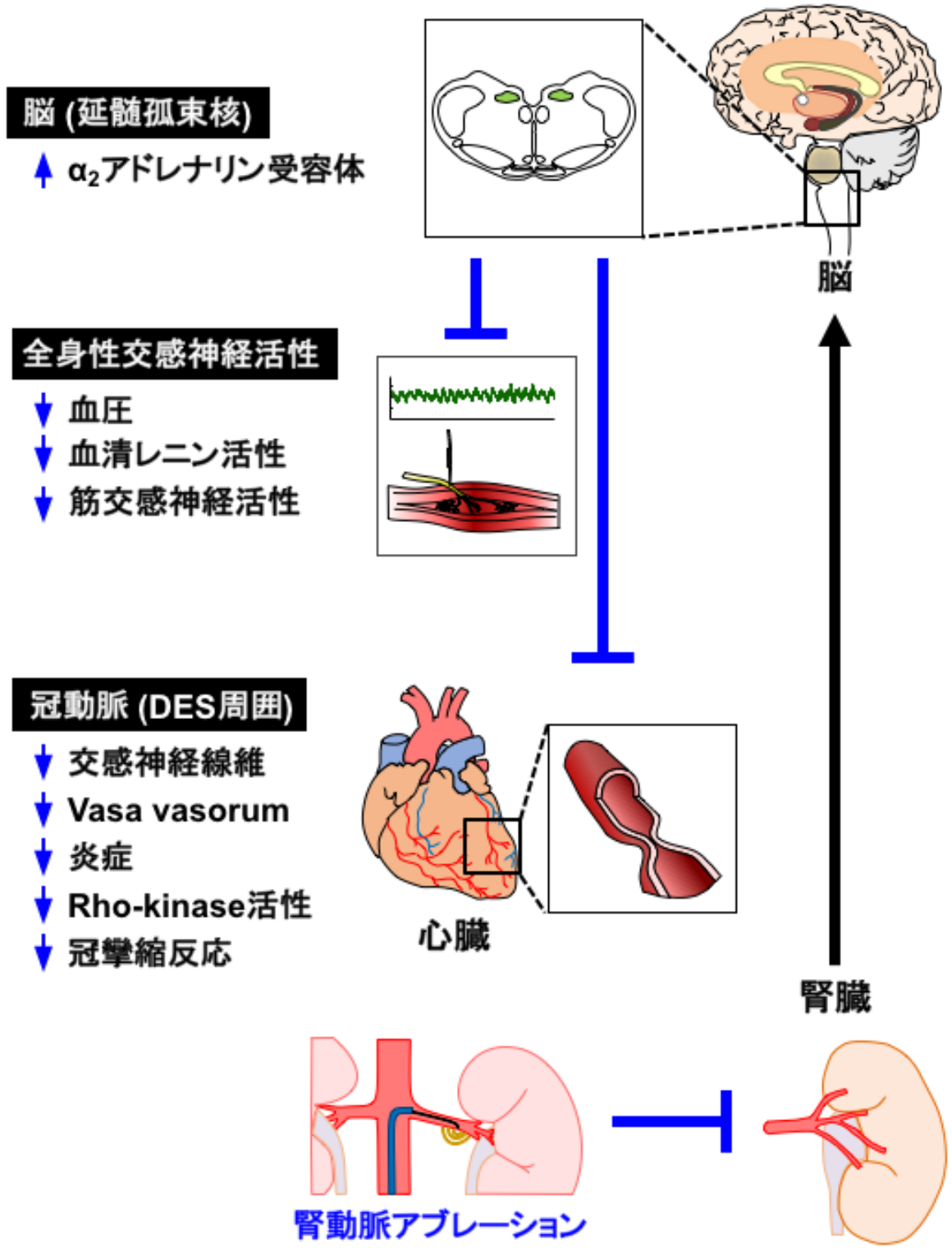


図3. 腎-脳-心臓（冠動脈）の多臓器連関
 薬剤溶出性ステント留置後冠攣縮に対して、腎動脈交感神経除神経は「腎-脳-心臓」連関を介して治療効果を示す。

【論文題目】

(英語)

Title: Renal Denervation Suppresses Coronary Hyperconstricting Responses after Drug-Eluting Stent Implantation in Pigs in Vivo through the Kidney-Brain-Heart Axis

Authors: Hironori Uzuka, Yasuharu Matsumoto, Kensuke Nishimiya, Kazuma Ohyama, Hideaki Suzuki, Hirokazu Amamizu, Susumu Morosawa, Michinori Hirano, Tomohiko Shindo, Yoku Kikuchi, Kiyotaka Hao, Takashi Shiroto, Kenta Ito, Jun Takahashi, Koji Fukuda, Satoshi Miyata, Yoshihito Funaki, Hatsue Ishibashi-Ueda, Satoshi Yasuda, Hiroaki Shimokawa

(日本語)

経カテーテル的腎動脈アブレーションはブタモデルにおける薬剤溶出性ステント留置後冠動脈過収縮反応に対して腎-脳-心臓連関を介して抑制効果を示す

著者名：宇塚 裕紀, 松本 泰治, 西宮 健介, 大山 宗馬, 鈴木 秀明, 天水 宏和, 諸沢 薦, 平野 道基, 進藤 智彦, 菊地 翼, 羽尾 清孝, 白戸 崇, 伊藤 健太, 高橋 潤, 福田 浩二, 宮田 敏, 船木 善仁, 植田 初江, 安田 聡, 下川 宏明

掲載誌名: Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2017 (in press)

【お問い合わせ先】

(研究に関すること)

東北大学大学院医学系研究科循環器内科学
教授 下川 宏明 (しもかわ ひろあき)

電話番号：022-717-7152

Eメール：shimo@cardio.med.tohoku.ac.jp

(報道に関すること)

東北大学大学院医学系研究科・医学部広報室
講師 稲田 仁 (いなだ ひとし)

電話番号：022-717-7891

FAX 番号：022-717-8187

Eメール：pr-office@med.tohoku.ac.jp