

神経性高血圧発症の機序

野田 昌晴

約30年前から高血圧症の原因の一つとして交感神経系の異常な活性化の存在が指摘され、神経(原)性高血圧という言葉で語られてきた。血圧の上昇には食塩の過剰摂取、肥満、精神的ストレス、睡眠時無呼吸など多様な要因が関わる。高血圧はこのように発症機序が多様であるゆえに、長い間、個別の臓器やホルモン作用の研究に焦点が当てられてきた歴史があるが、これらに共通する基盤として中枢神経系の炎症からくる交感神経系の活動亢進が関与していることがわかってきた。

1. はじめに

高血圧は日本人の成人の約4000万人が罹患しており、児童においても年々増加傾向がみられる。高血圧は心血管病の最大の危険因子であり、毎年約10万人が高血圧を原因とする脳卒中や循環器病によって亡くなっていると推定される。

高血圧は食塩の過剰摂取、肥満、精神的ストレス、睡眠時無呼吸等、さまざまな要因で起こることがわかっている。中でも食塩の過剰摂取（日本人では～10g/日）はよく指摘されるところであり、1日に1g以下の塩分しか摂取しない南米のヤノマミインディアンは生涯にわたって高血圧を示さないことから、減塩の重要性には疑う余地がない。

食塩の過剰摂取だけでなくさまざまな要因で起こる高血圧を合理的に説明するため、最近10年あまりの間に、中枢の交感神経制御中枢の恒常的活性化による末梢血管系や心臓・腎臓機能の変調がその根底にあると考えられ始めた（神経性高血圧）。本稿では、交感神経系の恒常的活性化をもたらす原因とそのメカニズムについて最近の知見を概説する。

2. 慢性的な高塩食の過剰摂取による高血圧

食塩の過剰摂取によってなぜ高血圧が生じるかという

機序については、長い間、血液中のナトリウムイオン(Na^+)濃度が上昇するために浸透圧差によって血管外から水が流入し、血液量が増大するためであると説明されてきた。食事に含まれる塩分はまず血液中に取り込まれるが、速やかに体液（血液や脳脊髄液をはじめとする細胞外液の総称）全体に移行するため、血液中の Na^+ 濃度だけが慢性的に高くなるとは考えにくい。また、腎臓機能が正常であれば過剰なNaは尿中に排泄されることから、慢性的な高血圧を説明する機序としては、説得力に欠けるように思われる。一方で、高血圧は腎臓でのNa排泄にとっては有利であり（圧利尿）、高血圧は生体の適応現象ともいえる。

高食塩食によって血圧上昇がみられる“食塩感受性”を示す集団は正常血圧のヒトの約30%にすぎない。通常使われる実験動物においても、水を自由に摂らせるかぎり、高食塩含有餌によって高血圧を示すことはない（後述参照^{1,2)}。一方、高血圧を発症しているヒトの大部分は食塩感受性を示す^{1,2)}。そこで、Dahl-salt-sensitiveラット(DSR)³⁾、自然発症高血圧ラット(SHR)⁴⁾やdeoxycorticosteroneモデル(DOCA-saltモデル)⁵⁾等の動物モデルが食塩による高血圧発症機構の研究対象とされてきた。

1) 脳脊髄液中の Na^+ 濃度

ラットに対して離乳期から8週間にわたって高食塩食(2%含有)を与えても高血圧を示さなかった⁶⁾。ところが最近になり、12週間にわたって与え続けると高血圧を発症することがわかった⁷⁾。この血圧上昇は神経節ブロックによって大きく低下することから交感神経性の血圧上昇である。おもしろいことに、このとき、血中の Na^+ 濃度は対照と同じく生理的レベルであるのに対し、脳脊髄液中の Na^+ 濃度が有意に高くなっていた⁷⁾。これは、高血圧を示すDSRやSHRにおいて、血中ではなく脳脊髄液中の Na^+

東京工業大学科学技術創成研究院生体恒常性研究ユニット
(〒226-8503 神奈川県横浜市緑区長津田町4259, S2-15)

Pathogenic mechanisms of neurogenic hypertension

Masaharu Noda (Homeostatic Mechanism Research Unit, Institute of Innovative Research, Tokyo Institute of Technology, S2-15, 4259 Nagatsuta-cho, Midori-ku, Yokohama, Kanagawa 226-8503, Japan)

DOI: 10.14952/SEIKAGAKU.2020.920487

© 2020 公益社団法人日本生化学会

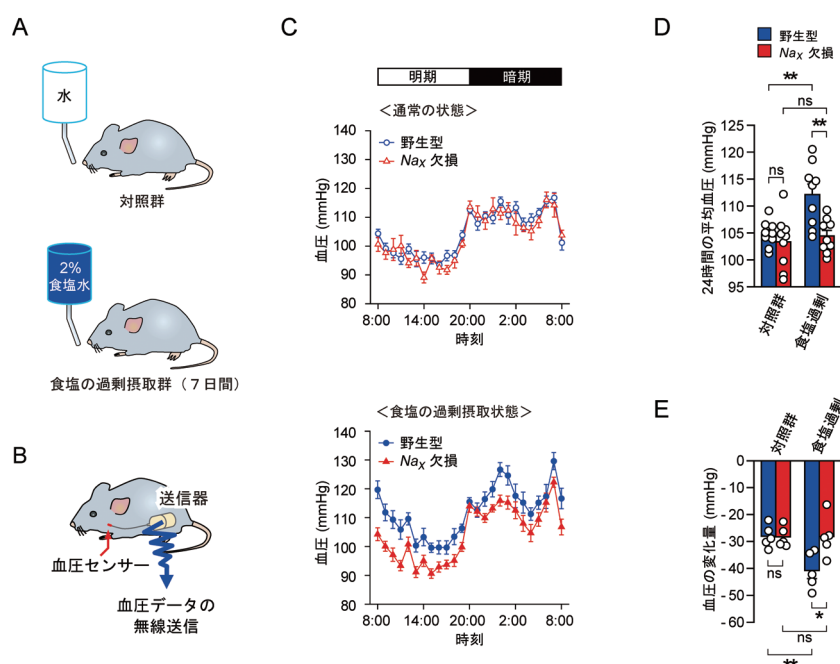


図1 食塩を過剰摂取したときの Na_x 遺伝子欠損マウスと野生型マウスの血圧変化の比較

(A)食塩を大量に摂取させる実験の概要図。食塩含有餌に加えて、飲み水を2%食塩水に交換して7日間飼育する。血液中ならびに脳脊髄液中の Na^+ 濃度は約10 mM上昇する。(B)血圧の無線モニタリング。動脈内への血圧センサーの留置によって血圧を常時測定する。(C)通常の状態と食塩の過剰摂取状態のマウスにおける血圧の日内推移(24時間)。食塩を過剰摂取した野生型マウスは1日を通じて、同条件の Na_x 欠損マウスや、通常状態のマウスよりも高い血圧を示す。(D)24時間の平均血圧。食塩の大量摂取により、野生型マウスでは平均血圧が約7mmHg上昇するが、 Na_x 欠損マウスでは血圧上昇は起こらない。(E)自律神経ブロック投与時の血圧降下。文献41より一部改変。

濃度上昇が、血圧上昇に先行して起こるという知見と一致する⁸⁾。

2) 感作／神経可塑性

遺伝的素因に加えて、幼若期(発達期)に経験した環境要因がエピジェネティックな変化を通して脳・神経系の機能にも影響を及ぼすということがわかってきた。たとえば幼若期の栄養不足は、成人後のさまざまな慢性病のリスク要因となるというDOHaD説(developmental origins of health and disease)が提唱されている^{9,10)}。

幼若期だけでなく、成体においても過去の病因への曝露経験が、その後の脳・神経系のさまざまな刺激に対する反応性に影響を与えることが知られている。オスラットに14~17日間高食塩餌を与えると、そのNaCl量に応じて、後の脳室内へのNaCl溶液の注入による交感神経の活性化と血圧上昇反応に増強効果がみられる¹¹⁾。ラットの脳室内に1週間にわたって血圧に影響しない量のアンジオテンシンII(AngII)を注入し、その後1週空けて、3~4週間にわたってもう一度AngIIを注入すると、AngIIに対して増強された反応が現われる¹²⁾。このAngII誘導性の高血圧発症の感作は、事前のアルドステロン¹³⁾、高脂肪食¹⁴⁾、レプチン¹⁵⁾やTNF- α ¹⁴⁾等への曝露によっても生じる。また、血圧に影響を与えない量のAngIIあるいはアルドステロンによる前処置の効果は、2%食塩水負荷による高血圧誘導に対してもみられる¹⁶⁾。この中枢感作には、レニン-アンジ

オテンシン-アルドステロン系(RAAS)、NMDA受容体、BDNFによるニューロン作用、および転写調節因子の関与などが推定されている¹⁷⁾。

3. 体液中の Na^+ 濃度上昇による血圧上昇

体液中の Na^+ 濃度の上昇は脳内で感知され、その情報は交感神経制御中枢に伝えられると推定されていたが、それがどこでどのように行われているのかについては未解明のままであった。我々は、細胞外液の Na^+ 濃度が生理的濃度である~145 mMを超えると開口を始める Na^+ 濃度感受性チャンネル、 Na_x を同定し、これまでにこれが脳内 Na^+ 濃度センサーであることを証明してきた¹⁸⁻⁴⁰⁾。 Na_x は、脳内で例外的に血液-脳関門(BBB)を欠く脳室周囲器官(CVOs)に属する脳弓下器官(subfornical organ:SFO)や終板脈管器官(organum vasculosum lamina terminalis:OVLT)の特殊なグリア細胞[アストロサイトと上細胞(タニサイト)]に発現している²⁵⁾。CVOsの中でもSFOとOVLTは器官内に神経細胞が存在していることから、最後野(AP)と併せて感覚性(sensory)CVOsと呼ばれる。 Na_x はSFOやOVLTにおいて体液中の Na^+ 濃度の上昇を感知し、その情報は体液状態に応じた水分や塩分の摂取行動の制御に使われる。すなわち、SFOにおける Na_x のシグナルは塩分の摂取抑制に^{18,20,22,29,38)}、OVLTにおける Na_x のシグナルは水分の摂取誘導に利用されている^{35,38,40)}。

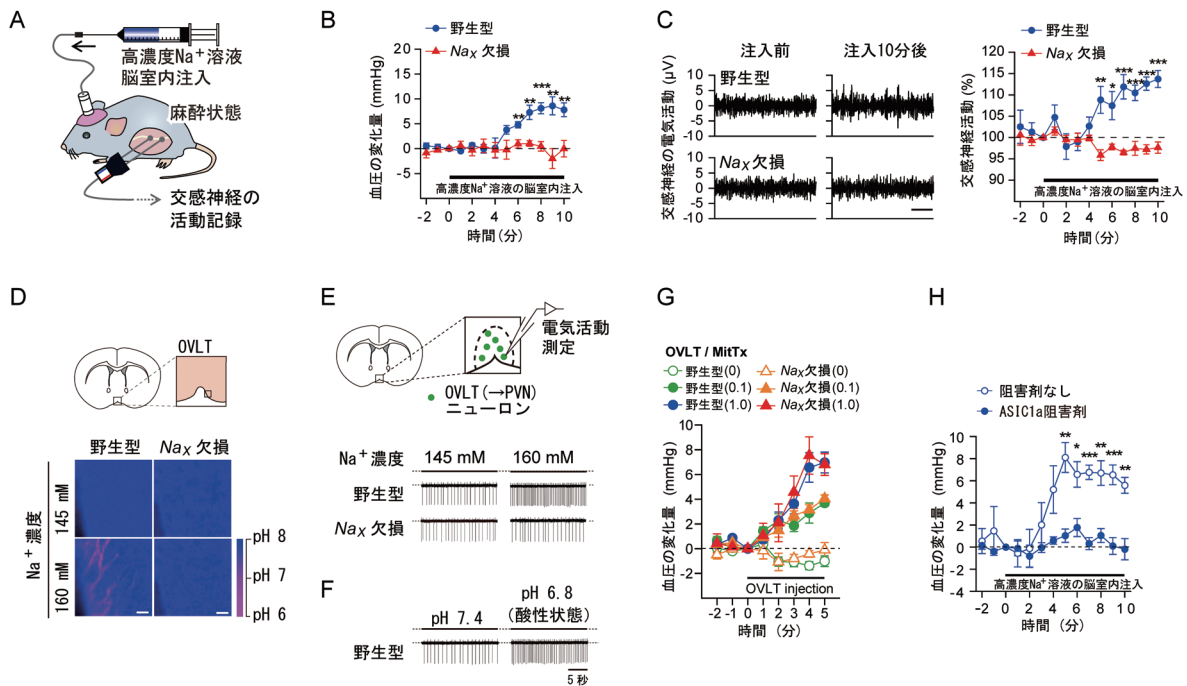


図2 OVLT内での Na_x シグナルの伝達機構と末梢交感神経活動

(A)脳室内への高張 Na^+ 溶液注入の概念図。(B)脳室内への高張 Na^+ 溶液注入による血圧変化。(C)腰部交感神経活動のデータと時間変化。(D)pHの変化に反応する色素によるpH変化の解析。細胞外の Na^+ 濃度を160mMに上昇させると、野生型マウスのOVLTでは細胞外領域の酸性化が起こるが、 Na_x 欠損マウスのOVLTでは起こらない。(E)OVLT (→PVN) ニューロンの電気活動。細胞外の Na^+ 濃度を160mMへ上昇させると、野生型マウスのニューロンの活動は亢進するが、 Na_x 欠損マウスのニューロンの活動は変わらない。(F)細胞外を酸性化すると(pH 7.4→pH 6.8), OVLT (→PVN) ニューロンの活動が亢進する。(G)OVLTにASIC1の特異的活性化剤(MixTx)を注入すると用量依存的に血圧が上昇する。(H)高張 Na^+ 溶液を脳室内に注入したときの血圧の変化。OVLTにASIC1aの特異的阻害剤を注入しておく、 Na^+ 濃度上昇に応答した血圧上昇は起こらない。* $P<0.05$, ** $P<0.01$, *** $P<0.001$ 。文献41より一部改変。

1) Na_x 欠損マウスは体液中の Na^+ 濃度上昇に伴う血圧上昇を示さない

短期間で体液中の Na^+ 濃度を上昇させる実験では、食塩含有餌に加えて、水に代えて高濃度食塩水を飲ませる方法が採用されてきた。野生型マウスと Na_x 欠損マウス($\text{Na}_x\text{-KO}$)に対して、水に代えて2%の食塩水を1週間にわたって与えると(図1A, B), 血液と脳脊髄液中の Na^+ 濃度はそれぞれ約10 mM上昇する⁴¹⁾。この時、野生型マウスでは平均血圧が有意に上昇するが(～7mmHg), $\text{Na}_x\text{-KO}$ マウスでは血圧の上昇はまったくみられない(図1C, D)⁴¹⁾。

自律神経節ブロッカーによって、野生型マウスの方に、より大きな血圧降下がみられることがわかる(図1E; ～41 vs ～28mmHg)。高濃度 Na^+ 溶液を脳室内に投与しても、 $\text{Na}_x\text{-KO}$ マウスでは血圧上昇が誘導されない(図2A, B)⁴¹⁾。これは $\text{Na}_x\text{-KO}$ マウスでは体液中の Na^+ 濃度の上昇を感知できないためであると推定された。このとき、腰部交感神経活性をみても、野生型マウスのみに活性の増大が認められる(図2C)⁴¹⁾。OVLTを選択的に欠失させた野生型マウスではこれらの血圧上昇が消失したことから、OVLTにおける Na_x による体液 Na^+ 濃度上昇の感知が血圧上昇の初発段階であると考えられる⁴¹⁾。

2) Na_x シグナルはOVLT内で H^+ を介してニューロンに伝えられる

それではグリア細胞が感知した Na^+ 濃度上昇の情報はどのようにして、ニューロンに伝達されているのだろうか? Na_x 陽性のグリア細胞では、細胞外 Na^+ 濃度の上昇に反応して、糖の取り込みとその嫌氣的代謝活性が亢進することがわかっている²⁶⁾。嫌氣的解糖系の最終産物である乳酸は、 H^+ とともに乳酸/ H^+ 共輸送体によって細胞外へ放出される(図2D)。OVLT中のニューロンには酸感受性チャンネルASIC1aを発現している興奮性ニューロンが存在する⁴¹⁾。ASIC1aの活性化剤をOVLTに注入すると血圧が上昇する(図2G)が、ASIC1aの阻害剤存在下では高濃度 Na^+ 溶液を脳室内に注入しても血圧は上昇しない(図2H)⁴¹⁾。この血圧上昇は交感神経活動の阻害剤を投与しておく、起こらないことから、交感神経を介したものである⁴¹⁾。このように Na_x のシグナルは H^+ によってニューロンに伝えられているが(後述参照)、同時に分泌される乳酸もASIC1の活性化を助けていることがわかった(図3, 左)⁴¹⁾。

3) Na_x シグナルはOVLTからPVNに送られる

Na^+ 濃度上昇のシグナルは、交感神経制御中枢である

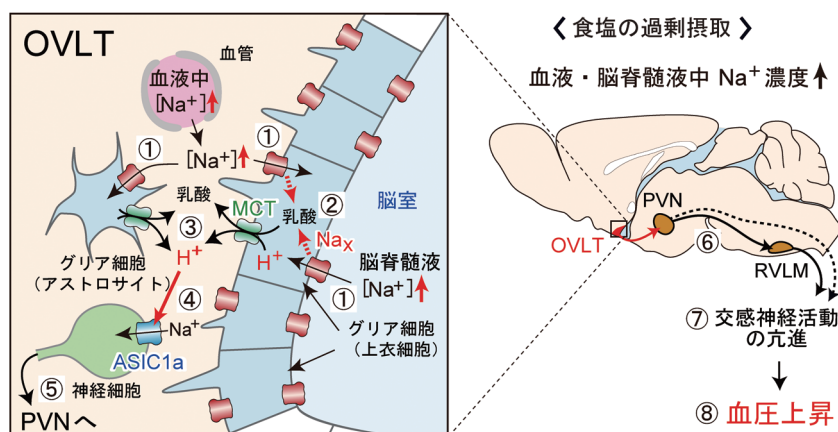


図3 体液中の Na^+ 濃度上昇に応答した血圧上昇を担う脳内機構の模式図

OVLTの特殊なグリア細胞に分布する Na_x が血液中と脳脊髄液中の Na^+ 濃度の生理レベルからの上昇を感知する。そのシグナルは、グリア細胞からMCTを通じた H^+ と乳酸の放出、OVLT内のASIC1a陽性ニューロンの活性化、さらに交感神経制御中枢であるPVN、RVLMの活性化として順次伝えられる。RVLMの活性化は末梢の交感神経の活性化を誘導し、血管の収縮を促すため、血圧は上昇する。MCT：モノカルボン酸輸送体。文献41より一部改変。

室傍核 (paraventricular nucleus: PVN) や頭側延髄腹外側野 (rostral ventrolateral medulla: RVLM) の活性化を通して、末梢の交感神経の活性化につながっていると推定されている。スライスパッチ法で細胞外 Na^+ 濃度を160 mMに上げると野生型マウスではOVLT (→PVN) ニューロン活動の活性化がみられるのに対し、 Na_x 欠損マウスでは変化がみられない (図2E)。OVLT (→PVN) ニューロンに選択的に光感受性陽イオンチャンネルChR2を発現させ光活性化すると、光強度依存的に血圧が上昇する⁴¹⁾。この上昇は交感神経活動の阻害剤により消失する⁴¹⁾。野生型マウスのOVLT (→PVN) ニューロンは細胞外のpHの低下に依存して活性化する (図2F)⁴¹⁾。ASIC1aを阻害すると、 Na^+ 濃度の上昇に依存したOVLT (→PVN) ニューロンの活性化とともに交感神経性の血圧上昇も消失する (図3, 左)⁴¹⁾。 Na_x -KOマウスでは食塩負荷によるPVNやRVLMにおけるFosの発現上昇がみられないことから、 Na_x シグナルはOVLT (→PVN) ニューロンからPVNを経て、下流の交感神経制御中枢であるRVLMへと伝えられている (図3, 右)⁴¹⁾。

4. 肥満

1) 肥満と交感神経活性

肥満に伴う高血圧の発症に交感神経系が関わることはよく知られている⁴²⁾。メスのラットを15日間高カロリー食で飼育するだけで腹部交感神経活動の上昇がみられる⁴³⁾。ウサギにおいても高カロリー食によって腎臓交感神経の活性化が認められる⁴⁴⁾。

肥満における交感神経の活性化はレプチンやインスリンを含む多くの因子の作用によると考えられている⁴²⁾。レプチンやインスリンの遮断薬を脳室内に投与すると、高脂肪食によって肥満したウサギの高血圧を低下させることができる⁴⁵⁾。レプチンやインスリンの交感神経中枢へ

の作用は弓状核 (arcuate nucleus: ARC) を介していると考えられている^{46, 47)}。ARCからレプチン受容体を欠失させた肥満マウスでは、レプチン誘導性の腎臓交感神経の活性化と血圧上昇はみられない⁴⁸⁾。レプチンのこの作用は、POMCニューロンのメラノコルチン経路を通して行われている⁴⁸⁻⁵⁰⁾。

この経路と並行するニューロペプチドY (NPY)/AgRPニューロンによるNPY経路も交感神経活性の制御に関与している。ARCのNPYニューロンを活性化すると、内臓交感神経活性を持続的に抑制することができる⁵¹⁾。また、PVNへNPYを注入すると用量依存的に交感神経活性を抑制する⁵²⁾とともに、ARCを介したインスリンによる交感神経の活性化を抑制する⁵³⁾。

レプチンは、ARC以外にも視床下部の腹内側核 (ventromedial hypothalamic nucleus: VMH)⁵⁴⁾ や脊内側核 (dorsomedial hypothalamus: DMH)⁵⁵⁾、またSFO⁵⁶⁾ を通して、交感神経を活性化しているという報告がある。この内、VMHやDMHは血液-脳関門の内側にあり、通常では血中のレプチンが到達しているとは考えにくい。ただし、脳内に炎症が生じている場合には脳内の血管透過性が亢進していることから、レプチンの到達もありうるかもしれない。一方で、ヒトの肥満に伴う高血圧には、レプチンは関与していないという指摘もある⁵⁷⁾。

2) 肥満と炎症

肥満は軽度ながら慢性的な炎症をひき起こすことが知られている⁵⁸⁾。脂肪組織はトリグリセリドの形でエネルギーを貯蔵する器官であると同時に、内分泌器官として重要な働きをしており、アディポサイトカインと呼ばれる、IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IFN- γ , TNF- α , TGF- β , LIF, MCP-1, MIP-1, レプチン等の一群の分子を生成する⁵⁹⁾。これらの分子の生成は、脂肪組織において細胞死を誘導し慢性的な炎症を起こす⁶⁰⁾と同時に、脳・神経系をはじめとして

他のシステムにも影響を与え、その機能に異常を生じさせる⁶¹⁾。脂肪組織においてはM1マクロファージが活性化するが、同時に脳ではミクログリア細胞の活性化が起こる。これがSFO, PVN, RVLM等の慢性的炎症と神経活動の亢進を促し、交感神経系の恒常的な活性化および血圧の上昇につながっていると考えられている(下記参照)。

5. 睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群のような慢性的に間欠的な低酸素曝露が生じる場合にも高血圧が発症する⁶²⁾。本症候群では、血液中の酸素濃度の低下を検知する頸動脈小体(carotid body: CB)に異常な興奮が認められる⁶³⁾。酸素濃度の低下/再上昇の繰り返しの伴い、反応性酸素分子種(ROS)や反応性窒素分子種(RNS)が生成し、化学受容器をもつ錐体神経に異常な発火が生じると推定されている^{64, 65)}。同時に、血中のTNF- α , IL-1 β , IL-6, C-reactive protein等の炎症性サイトカインの上昇や^{66, 67)}、孤束核(nucleus tractus solitarius: NTS)におけるジャンクション接着分子(JAM-1)の発現上昇がみられる(図4)⁶⁸⁾。

錐体細胞はNTSに投射しており^{69, 70)}、NTSの興奮性ニューロンはPVN, RVLM, SFO等に連絡している⁷¹⁻⁷³⁾(図4参照)。これらの神経核においても活動の慢性的亢進がみられることから、酸化ストレス、炎症、交感神経系の活性化が高血圧発症のメカニズムと考えられる(図4)^{65, 74, 75)}。

6. 精神的ストレス

精神的ストレスが高血圧症の原因となることは疫学的調査から示されている⁷⁶⁾。その経路については内側扁桃体(medial amygdala: MeA)の役割が言われているが⁷⁷⁾、十分には解明されていない。急性のストレス反応として、交感神経-副腎髄質系のカテコールアミンと、視床下部-下垂体-副腎皮質(HPA)系のコルチゾール^{78, 79)}、アルドステロン⁸⁰⁾が知られている。HPA系のCRH-ACTH-コルチゾールのカスケードでは、コルチコトロピン分泌ホルモン

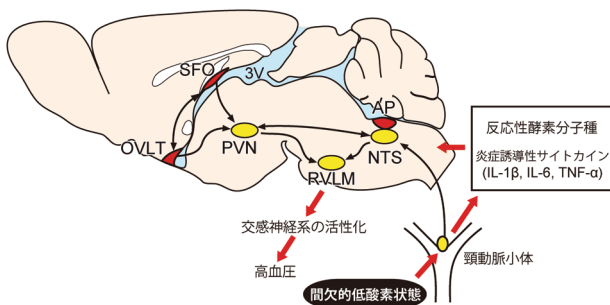


図4 睡眠時無呼吸による高血圧発症の脳内機構の推定図
頸動脈小体で感知された血中の酸素分圧の低下のシグナルはNTSに送られ、最終的に交感神経制御中枢の活性化を引き起こす。詳しくは本文参照。

(CRF)が、下垂体前葉からのACTHの分泌を促し、ACTHは副腎皮質に作用してコルチゾールとアルドステロンの分泌を促す。

レニン-アンジオテンシン-アルドステロン系(RAAS)は精神的ストレスと密接に関係しており、ストレス下では血中のレニンとAngIIのレベルが上昇する^{81, 82)}。薬理的にRAASをブロックすると気分が改善し、不安が減弱することが報告されている^{83, 84)}。

1) アルドステロン

グルココルチコイド(コルチゾール)とミネラルコルチコイドを結合する二つの受容体が知られている: タイプIグルココルチコイド受容体(MR)とタイプIIグルココルチコイド受容体(GR)である。コルチゾールは肝臓でのアンジオテンシノーゲンの生成を活性化することで血圧上昇に関わる⁷⁸⁾。アルドステロンは塩欠乏時に副腎皮質で生成されるホルモンで、塩分欲求を亢進するとともに、腎臓においてNaの再吸収を促進するホルモンとして知られる。MRはコルチゾールとアルドステロンの両方に高親和性を示し、脳内のいくつかの部位に発現が認められる。NTSにはMRとともにコルチゾールを不活性なコルチゾンに変換する酵素11 β -HSD2が発現しているため、NTSではMRはアルドステロンによって活性化されている⁸⁵⁾。NTSからはSFOやPVN, RVLMに連絡があり、NTSでのMRの活性化は塩分の摂取を促すとともに血圧上昇を招く⁸⁶⁾。

2) アンジオテンシンII

AngIIの受容体であるAT1Rは、扁桃体(Am)、分界条床核(BNST)、視床下部前野(anterior hypothalamic area: AHA)、PVN等のストレス反応に関係する脳のさまざまな領域に分布している⁸⁷⁻⁸⁹⁾。これらの部位は脳室周囲器官であるSFOやOVLTに連絡がある(図5参照)。ラットにおいてSFO特異的にAT1Rを阻害すると、拘束ストレスに反応したACTHとコルチコステロンの分泌が低下する⁹⁰⁾。ま

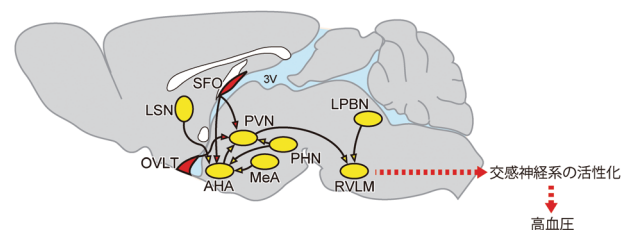


図5 アンジオテンシンIIによる高血圧発症に関与していると推定される神経核と神経路

BBBを欠くSFOのAngII受容体(AT1R)陽性ニューロンは、血中のAngIIを受容している。中継核にもAT1R陽性ニューロンが存在し、グリア細胞あるいはシナプスから遊離される内在性AngIIによって活性化される。炎症発生時には、これらのニューロンでAngII感受性が増大している。PHN: 視床下部後核(posterior hypothalamic nucleus), LSN: 外側中隔核(lateral septal nucleus), LPBN: 結合腕傍核(lateral parabrachial nucleus)。他の脳部位の略称については本文参照。

た、AT1Rを欠損したマウスでは嫌悪ストレスに応じた心臓・血管系の反応が低下している⁹¹⁾。

免疫系がストレスによる高血圧発症に関与していることは、リンパ球を欠くRAG-1欠損マウスではストレスによる血圧上昇が認められないこと、これがT細胞の移植によって回復することから明らかになった⁹²⁾。ストレスによる高血圧の発生と血管へのT細胞の浸潤は、AngIIによって著しく促進される⁹²⁾。また低レベルのAngIIを長期間静注すると、ストレスによる脳室周囲器官におけるFosの発現を増強するとともに、腎臓の交感神経活性を増大させることがわかっている⁹³⁾。

7. 腸内細菌叢

ヒトの大腸内容物1g中には $10^{11} \sim 10^{12}$ 個の細菌が存在しており、その種類は2900以上におよぶ。高塩食を摂ると腸内細菌叢に変化が生じることがわかった^{94, 95)}。また、DSR, SHR, DOCA-saltモデル等の高血圧を示す動物モデルでは腸内細菌叢に変化が起こっている⁹⁶⁻⁹⁹⁾。脂肪分と塩分の多い西洋食を摂るヒトでは、腸内細菌の多様性が減少しバランス失調が起きている^{100, 101)}。同様に、高血圧のヒトとそうでないヒトの間にも、腸内細菌叢に違いがみられる¹⁰²⁻¹⁰⁴⁾。さらに、高血圧を示す動物やヒトの腸内細菌の移植によって、正常圧の動物に高血圧を発症させることができる¹⁰⁵⁾。

腸管には多くの免疫細胞が存在し、Th1やTh17のT細胞サブセットはIFN- γ , TNF α やIL17-A等の炎症性サイトカインを分泌することが知られるが、これらの炎症誘導性T細胞が高血圧のヒトや動物では増加している^{106, 107)}。また、最近、マクロファージ、単球や樹状細胞等の自然免疫系が高血圧の発症に関与していることが言われている¹⁰⁸⁾。

また、食事における食物繊維の重要性が指摘されている。難溶性デンプンは小腸では消化されず、大腸常在細菌によって分解され、それらのエネルギー源となるだけでなく、酢酸、プロピオン酸、酪酸などの短鎖脂肪酸を生成する。短鎖脂肪酸は、Naや水の吸収、消化管上皮細胞の増殖、粘液分泌、免疫細胞の制御等に影響を与えることが知られている。食物繊維や酢酸、酪酸は腸内細菌叢に影響を与え、DOCA-saltマウスモデルにおいて血圧を低下させる^{99, 109)}。酢酸は睡眠時無呼吸に伴う高血圧の発症を抑制する¹¹⁰⁾。またプロピオン酸や酪酸の長期摂取は、制御性T細胞(Treg)の増殖を助け血圧を低下させるとの報告がある^{111, 112)}。

8. 神経系-免疫系の相互作用

末梢の炎症は中枢を介して交感神経活性を上昇させ、神経性高血圧の発症につながる¹¹³⁾。炎症は免疫反応の一つであり、炎症の古典的サインとして、血流の増加、血管透過性の増加、炎症性サイトカインの分泌、白血球の誘

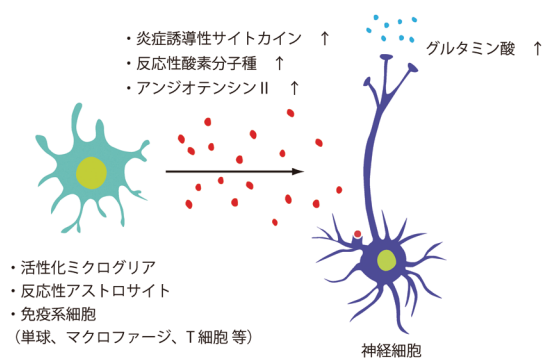


図6 脳内で生じる神経炎症発生の概念図

神経性高血圧の発症には、ミクログリア等の活性化や免疫系細胞の浸潤による交感神経系の制御に関わる神経核、神経路の活性化が関わっている。

導等が挙げられる¹¹⁴⁾。これらのプロセスは転写調節因子NF- κ Bによって制御されており、その下流でTNF- α , IL-1 β , IL-6等の炎症誘導性サイトカインの分泌が活性化される¹¹⁵⁾。

血管内にTNF- α やIL-1 β を注入すると、腎臓交感神経活性、心拍数、動脈圧を増加させる。そして、これらの反応はSFOの欠損によって弱められることから、SFOが脳の炎症性サイトカインの検知部位と考えられる¹¹⁶⁾。TNF- α やIL-1 β のSFOへの注入による効果は、SFOをアンジオテンシン変換酵素(ACE)の阻害剤やAngII受容体遮断薬で前処理すると減弱する¹¹⁷⁾。さらに、TNF- α やIL-1 β をSFOに注入すると、ACE, AngII受容体, PGE2の合成酵素であるシクロオキシゲナーゼ-2等の炎症性シグナル関連分子のmRNAの発現が、SFOだけでなく下流のPVNにおいても増加し、動脈圧の上昇につながる^{118, 119)}。以上まとめると、炎症性サイトカインはレニン-アンジオテンシン系を通してSFO内で働き、下流のPVNへの神経路を活性化して、交感神経活動および血圧を上昇させていると考えられる(図5)。

AngIIの慢性的投与で高血圧を誘導すると、PVN内に活性化ミクログリアが出現し、ミクログリアの活性化を抑えるミノサイクリン処理すると高血圧は大きく改善する¹²⁰⁾。AngIIあるいはLPSを使って*in vitro*で活性化したミクログリア細胞(N9細胞)をマウス脳室内に注入すると、上昇血圧の持続時間が延伸する¹²¹⁾。ミクログリアの活性化をミノサイクリンで抑えておくとこの現象はみられない¹²¹⁾。また、高血圧ラット(SHR)と正常血圧ラット(WKY)間の骨髄移植実験から、骨髄由来の末梢炎症細胞の脳内への侵入が高血圧発症に寄与していることが示された(図6)¹²²⁾。この実験でもミノサイクリンが有効な抑制効果を示す。これらの系でも、中枢の交感神経系の活性が免疫系を介して調節されていると思われる。オメガ3等の多価不飽和脂肪酸は神経炎症を抑制することによって血圧を下げる効果があるといわれている¹²³⁾。

9. おわりに

血圧を含む生体の恒常性は主に神経系と免疫系によって制御されている。脳と末梢組織の間の情報伝達は自律神経と迷走神経によって、また、内分泌系によるホルモンをはじめとする液性因子によって行われている。免疫系が神経系によって制御されていることはよく知られているが、逆に免疫細胞はサイトカイン等の液性因子を通じて、あるいは直接的に脳内に侵入して神経系を制御していることがわかってきた。血圧はさまざまな要因によって複合的に制御されており、その機構も多岐にわたる。それゆえに治療も一筋縄ではいかないといえる。その全体像が解明され、完全に有効な治療法が開発されるには、今後の研究を待たなければならない。

謝辞

本稿を執筆するにあたり、秘書の田中友美さんと小玉明子さんにお世話になりました。また、図の作成では松田隆志特任助教のお世話になりました。ここに感謝申し上げます。

文 献

- Weinberger, M.H. (1996) Salt sensitivity of blood pressure in humans. *Hypertension*, **27**, 481–490.
- Weinberger, M.H. (2006) Pathogenesis of salt sensitivity of blood pressure. *Curr. Hypertens. Rep.*, **8**, 166–170.
- Rapp, J.P. (1982) Dahl salt-susceptible and salt-resistant rats. A review. *Hypertension*, **4**, 753–763.
- Okamoto, K. & Aoki, K. (1963) Development of a strain of spontaneously hypertensive rats. *Jpn. Circ. J.*, **27**, 282–293.
- Yemane, H., Busauskas, M., Burris, S.K., & Knuepfer, M.M. (2010) Neurohumoral mechanisms in deoxycorticosterone acetate (DOCA)-salt hypertension in rats. *Exp. Physiol.*, **95**, 51–55.
- Ufnal, M., Drapala, A., Sikora, M., & Zera, T. (2011) Early high-sodium solid diet does not affect sodium intake, sodium preference, blood volume and blood pressure in adult Wistar-Kyoto rats. *Br. J. Nutr.*, **106**, 292–296.
- Gomes, P.M., Sá, R.W.M., Aguiar, G.L., Paes, M.H.S., Alzamora, A.C., Lima, W.G., de Oliveira, L.B., Stocker, S.D., Antunes, V.R., & Cardoso, L.M. (2017) Chronic high-sodium diet intake after weaning lead to neurogenic hypertension in adult Wistar rats. *Sci. Rep.*, **7**, 5655.
- Huang, B.S., Van Vliet, B.N., & Leenen, F.H. (2004) Increases in CSF [Na⁺] precede the increases in blood pressure in Dahl S rats and SHR on a high-salt diet. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **287**, H1160–H1166.
- Gluckman, P.D. & Hanson, M.A. (2004) Living with the past: evolution, development, and patterns of disease. *Science*, **305**, 1733–1736.
- Wenzel, U., Turner, J.E., Krebs, C., Kurts, C., Harrison, D.G., & Ehmke, H. (2016) Immune Mechanisms in Arterial Hypertension. *J. Am. Soc. Nephrol.*, **27**, 677–686.
- Simmonds, S.S., Lay, J., & Stocker, S.D. (2014) Dietary salt intake exaggerates sympathetic reflexes and increases blood pressure variability in normotensive rats. *Hypertension*, **64**, 583–589.
- Xue, B., Zhang, Z., Johnson, R.F., & Johnson, A.K. (2012) Sensitization of slow pressor angiotensin II (ANG II) initiated hypertension: induction of sensitization by prior AngII treatment. *Hypertension*, **59**, 459–466.
- Xue, B., Zhang, Z., Roncari, C.F., Guo, F., & Johnson, A.K. (2012) Aldosterone acting through the central nervous system sensitizes angiotensin II-Induced hypertension. *Hypertension*, **60**, 1023–1030.
- Xue, B., Thunhorst, R.L., Yu, Y., Guo, F., Beltz, T.G., Felder, R.B., & Johnson, A.K. (2016) Central Renin-Angiotensin System Activation and Inflammation Induced by High-Fat Diet Sensitize Angiotensin II-Elicited Hypertension. *Hypertension*, **67**, 163–170.
- Xue, B., Yu, Y., Zhang, Z., Guo, F., Beltz, T.G., Thunhorst, R.L., Felder, R.B., & Johnson, A.K. (2016) Leptin Mediates High-Fat Diet Sensitization of Angiotensin II-Elicited Hypertension by Upregulating the Brain Renin-Angiotensin System and Inflammation. *Hypertension*, **67**, 970–976.
- Clayton, S.C., Zhang, Z., Beltz, T., Xue, B., & Johnson, A.K. (2014) CNS neuroplasticity and salt-sensitive hypertension induced by prior treatment with subpressor doses of ANG II or aldosterone. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **306**, R908–R917.
- Johnson, A.K., Zhang, Z., Clayton, S.C., Beltz, T.G., Hurley, S.W., Thunhorst, R.L., & Xue, B. (2015) The roles of sensitization and neuroplasticity in the long-term regulation of blood pressure and hypertension. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **309**, R1309–R1325.
- Watanabe, E., Fujikawa, A., Matsunaga, H., Yasoshima, Y., Sako, N., Yamamoto, T., Saegusa, C., & Noda, M. (2000) Na_v2/Na_g channel is involved in control of salt-intake behavior in the CNS. *J. Neurosci.*, **20**, 7743–7751.
- Goldin, A.L., Barchi, R.L., Caldwell, J.H., Hofmann, F., Howe, J.R., Hunter, J.C., Kallen, R.G., Mandel, G., Meisler, M.H., Netter, Y.B., et al. (2000) Nomenclature of voltage-gated sodium channels. *Neuron*, **28**, 365–368.
- Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Ono, K., Inenaga, K., Tamkun, M.M., Yoshida, S., & Noda, M. (2002) Na_x is involved in the sodium level sensing in the CNS. *Nat. Neurosci.*, **5**, 511–512.
- Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Kodama, R., & Noda, M. (2002) Na_x sodium channel is expressed in non-myelinating Schwann cells and alveolar type II cells in mice. *Neurosci. Lett.*, **330**, 109–113.
- Hiyama, T.Y., Watanabe, E., Okado, H., & Noda, M. (2004) The subfornical organ is the primary locus of sodium-level sensing by Na_x sodium channels for the control of salt-intake behavior. *J. Neurosci.*, **24**, 9276–9281.
- Noda, M. & Hiyama, T.Y. (2005) Sodium-level-sensitive sodium channel and salt-intake behavior. *Chem. Senses*, **30**(Suppl. 1), i44–i45.
- Noda, M. (2006) The subfornical organ, a specialized sodium channel, and the sensing of sodium levels in the brain. *Neuroscientist*, **12**, 80–91.
- Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Shimizu, H., Kodama, R., Hayashi, N., Miyata, S., Yanagawa, Y., Obata, K., & Noda, M. (2005) Sodium-level-sensitive sodium channel Na_x is expressed in glial laminate processes in the sensory circumventricular organs. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **290**, R568–R576.
- Shimizu, H., Watanabe, E., Hiyama, T.Y., Nagakura, A., Fujikawa, A., Okado, H., Yanagawa, Y., Obata, K., & Noda, M.

- (2007) Glial Na_x channels control lactate signaling to neurons for brain $[\text{Na}^+]$ sensing. *Neuron*, **54**, 59–72.
- 27) Noda, M. (2007) Hydromineral neuroendocrinology: mechanism of sensing sodium levels in the mammalian brain. *Exp. Physiol.*, **92**, 513–522.
 - 28) Nagakura, A., Hiyama, T.Y., & Noda, M. (2010) Na_x -deficient mice show normal vasopressin response to dehydration. *Neurosci. Lett.*, **472**, 161–165.
 - 29) Hiyama, T.Y., Matsuda, S., Fujikawa, A., Matsumoto, M., Watanabe, E., Kajiura, H., Niimura, F., & Noda, M. (2010) Autoimmunity to the sodium-level sensor in the brain causes essential hypernatremia. *Neuron*, **66**, 508–522.
 - 30) Matsumoto, M., Fujikawa, A., Suzuki, R., Shimizu, H., Kuboyama, K., Hiyama, T.Y., Hall, R.A., & Noda, M. (2012) SAP97 promotes the stability of Na_x channels at the plasma membrane. *FEBS Lett.*, **586**, 3805–3812.
 - 31) Hiyama, T.Y., Yoshida, M., Matsumoto, M., Suzuki, R., Matsuda, T., Watanabe, E., & Noda, M. (2013) Endothelin-3 Expression in the Subfornical Organ Enhances the Sensitivity of Na_x , the Brain Sodium-Level Sensor, to Suppress Salt Intake. *Cell Metab.*, **17**, 507–519.
 - 32) Noda, M. & Sakuta, H. (2013) Central regulation of body-fluid homeostasis. *Trends Neurosci.*, **36**, 661–673.
 - 33) Noda, M. & Hiyama, T.Y. (2015) The Na_x Channel: What It Is and What It Does. *Neuroscientist*, **21**, 399–412.
 - 34) Noda, M. & Hiyama, T.Y. (2015) Sodium sensing in the brain. *Pflügers Arch.*, **467**, 465–474.
 - 35) Sakuta, H., Nishihara, E., Hiyama, T.Y., Lin, C.H., & Noda, M. (2016) Na_x signaling evoked by an increase in $[\text{Na}^+]$ in CSF induces water intake via EET-mediated TRPV4 activation. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **311**, R299–R306.
 - 36) Hiyama, T.Y. & Noda, M. (2016) Sodium sensing in the subfornical organ and body-fluid homeostasis. *Neurosci. Res.*, **113**, 1–11.
 - 37) Hiyama, T.Y., Utsunomiya, A.N., Matsumoto, M., Fujikawa, A., Lin, C.H., Hara, K., Kagawa, R., Okada, S., Kobayashi, M., Anzo, M., et al. (2016) Adipsic hypernatremia without hypothalamic lesions accompanied by autoantibodies to subfornical organ. *Brain Pathol.*, **27**, 323–331.
 - 38) Matsuda, T., Hiyama, T.Y., Niimura, F., Matsusaka, T., Fukamizu, A., Kobayashi, K., Kobayashi, K., & Noda, M. (2017) Distinct neural mechanisms for the control of thirst and salt appetite in the subfornical organ. *Nat. Neurosci.*, **20**, 230–241.
 - 39) Utsunomiya, N.A., Hiyama, T.Y., Okada, S., Noda, M., & Kobayashi, M. (2017) Characteristic clinical features of adipsic hypernatremia patients with subfornical organ-targeting antibody. *Clin. Pediatr. Endocrinol.*, **26**, 197–205.
 - 40) Sakuta, H., Lin, C.-H., Yamada, M., Kita, Y., Tokuoka, S.M., Shimizu, T., & Noda, M. (2019) Na_x -positive glial cells in the organum vasculosum laminae terminalis produce epoxyeicosatrienoic acids to induce water intake in response to increases in $[\text{Na}^+]$ in body fluids. *Neurosci. Res.*, in press.
 - 41) Nomura, K., Hiyama, T.Y., Sakuta, H., Matsuda, T., Lin, C.-H., Kobayashi, K., Kobayashi, K., Kuwaki, T., Takahashi, K., Matsui, S., et al. (2018) $[\text{Na}^+]$ increases in body fluids sensed by central Na_x induce sympathetically mediated blood pressure elevations via H^+ -dependent activation of ASIC1a. *Neuron*, **101**, 60–75.
 - 42) Lim, K., Jackson, K.L., Sata, Y., & Head, G.A. (2017) Factors Responsible for Obesity-Related Hypertension. *Curr. Hypertens. Rep.*, **19**, 53.
 - 43) Muntzel, M.S., Al-Naimi, O.A., Barclay, A., & Ajasin, D. (2012) Cafeteria diet increases fat mass and chronically elevates lumbar sympathetic nerve activity in rats. *Hypertension*, **60**, 1498–1502.
 - 44) Armitage, J.A., Burke, S.L., Prior, L.J., Barzel, B., Eikelis, N., Lim, K., & Head, G.A. (2012) Rapid onset of renal sympathetic nerve activation in rabbits fed a high-fat diet. *Hypertension*, **60**, 163–171.
 - 45) Lim, K., Burke, S.L., & Head, G.A. (2013) Obesity-related hypertension and the role of insulin and leptin in high-fat-fed rabbits. *Hypertension*, **61**, 628–634.
 - 46) Luckett, B.S., Frielle, J.L., Wolfgang, L., & Stocker, S.D. (2013) Arcuate nucleus injection of an anti-insulin antibody prevents the sympathetic response to insulin. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.*, **304**, H1538–H1546.
 - 47) Shi, Z., Li, B., & Brooks, V.L. (2015) Role of the Paraventricular Nucleus of the Hypothalamus in the Sympathoexcitatory Effects of Leptin. *Hypertension*, **66**, 1034–1041.
 - 48) Harlan, S.M., Morgan, D.A., Agassandian, K., Guo, D.F., Cassell, M.D., Sigmund, C.D., Mark, A.L., & Rahmouni, K. (2011) Ablation of the leptin receptor in the hypothalamic arcuate nucleus abrogates leptin-induced sympathetic activation. *Circ. Res.*, **108**, 808–812.
 - 49) Rahmouni, K., Haynes, W.G., Morgan, D.A., & Mark, A.L. (2003) Role of melanocortin-4 receptors in mediating renal sympathoactivation to leptin and insulin. *J. Neurosci.*, **23**, 5998–6004.
 - 50) Ward, K.R., Bardgett, J.F., Wolfgang, L., & Stocker, S.D. (2011) Sympathetic response to insulin is mediated by melanocortin 3/4 receptors in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Hypertension*, **57**, 435–441.
 - 51) Shi, Z., Madden, C.J., & Brooks, V.L. (2017) Arcuate neuropeptide Y inhibits sympathetic nerve activity via multiple neuropathways. *J. Clin. Invest.*, **127**, 2868–2880.
 - 52) Cassaglia, P.A., Shi, Z., Li, B., Reis, W.L., Clute-Reinig, N.M., Stern, J.E., & Brooks, V.L. (2014) Neuropeptide Y acts in the paraventricular nucleus to suppress sympathetic nerve activity and its baroreflex regulation. *J. Physiol.*, **592**, 1655–1675.
 - 53) Cassaglia, P.A., Shi, Z., & Brooks, V.L. (2016) Insulin increases sympathetic nerve activity in part by suppression of tonic inhibitory neuropeptide Y inputs into the paraventricular nucleus in female rats. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **311**, R97–R103.
 - 54) Lim, K., Barzel, B., Burke, S.L., Armitage, J.A., & Head, G.A. (2016) Origin of Aberrant Blood Pressure and Sympathetic Regulation in Diet-Induced Obesity. *Hypertension*, **68**, 491–500.
 - 55) Simonds, S.E., Pryor, J., Ravussin, E., Greenway, F.L., Dileone, R., Allen, A.M., Bassi, J., Elmquist, J.K., Keogh, J.M., Henning, E., et al. (2014) Leptin Mediates the Increase in Blood Pressure Associated with Obesity. *Cell*, **159**, 1404–1416.
 - 56) Young, C.N., Morgan, D.A., Butler, S.D., Mark, A.L., & Davisson, R.L. (2013) The brain subfornical organ mediates leptin-induced increases in renal sympathetic activity but not its metabolic effects. *Hypertension*, **61**, 737–744.
 - 57) Brown, R.J., Meehan, C.A., & Gorden, P. (2015) Leptin Does Not Mediate Hypertension Associated With Human Obesity. *Cell*, **162**, 465–466.
 - 58) Reilly, S.M. & Saltiel, A.R. (2017) Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat. Rev. Endocrinol.*, **13**, 633–643.
 - 59) Frühbeck, G. (2004) The adipose tissue as a source of vasoac-

- tive factors. *Curr. Med. Chem. Cardiovasc. Hematol. Agents*, **2**, 197–208.
- 60) Liu, R. & Nikolajczyk, B.S. (2019) Tissue Immune Cells Fuel Obesity-Associated Inflammation in Adipose Tissue and Beyond. *Front. Immunol.*, **10**, 1587.
 - 61) Skaper, S.D., Facci, L., Zusso, M., & Giusti, P. (2018) An Inflammation-Centric View of Neurological Disease: Beyond the Neuron. *Front. Cell. Neurosci.*, **12**, 72.
 - 62) Sunderram, J. & Androulakis, I.P. (2012) Molecular mechanisms of chronic intermittent hypoxia and hypertension. *Crit. Rev. Biomed. Eng.*, **40**, 265–278.
 - 63) McBryde, F.D., Abdala, A.P., Hendy, E.B., Pijacka, W., Marvar, P., Moraes, D.J., Sobotka, P.A., & Paton, J.F. (2013) The carotid body as a putative therapeutic target for the treatment of neurogenic hypertension. *Nat. Commun.*, **4**, 2395.
 - 64) Del Rio, R., Moya, E.A., & Iturriaga, R. (2010) Carotid body and cardiorespiratory alterations in intermittent hypoxia: the oxidative link. *Eur. Respir. J.*, **36**, 143–150.
 - 65) Peng, Y.J., Yuan, G., Khan, S., Nanduri, J., Makarenko, V.V., Reddy, V.D., Vasavda, C., Kumar, G.K., Semenza, G.L., & Prabhakar, N.R. (2014) Regulation of hypoxia-inducible factor- α isoforms and redox state by carotid body neural activity in rats. *J. Physiol.*, **592**, 3841–3858.
 - 66) Irwin, M.R., Carrillo, C., & Olmstead, R. (2014) Sleep loss activates cellular markers of inflammation: Sex differences. *Brain Behav. Immun.*, **24**, 54–57.
 - 67) Meier-Ewert, H.K., Ridker, P.M., Rifai, N., Regan, M.M., Price, N.J., Dinges, D.F., & Mullington, J.M. (2004) Effect of sleep loss on C-Reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J. Am. Coll. Cardiol.*, **43**, 678–683.
 - 68) Waki, H., Liu, B., Miyake, M., Katahira, K., Murphy, D., Kasparov, S., & Paton, J.F.R. (2007) Junctional adhesion molecule-1 is upregulated in spontaneously hypertensive Rats: evidence for a prohypertensive role within the brain stem. *Hypertension*, **49**, 1321–1327.
 - 69) Berger, A.J. (1980) The distribution of the Cat's carotid sinus nerve afferent and efferent cell bodies using the horseradish peroxidase technique. *Brain Res.*, **190**, 309–320.
 - 70) Finley, J.C.W. & Katz, D.M. (1992) The central organization of carotid body afferent projections to the brainstem of the rat. *Brain Res.*, **572**, 108–116.
 - 71) Knight, W.D., Little, J.T., Carreno, F.R., Toney, G.M., Mifflin, S.W., & Cunningham, J.T. (2011) Chronic intermittent hypoxia increases blood pressure and expression of FosB/DeltaFosB in central autonomic regions. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **301**, R131–R139.
 - 72) Bathina, C.S., Rajulapati, A., Franzke, M., Yamamoto, K., Cunningham, J.T., & Mifflin, S. (2013) Knockdown of tyrosine hydroxylase in the nucleus of the solitary tract reduces elevated blood pressure during chronic intermittent hypoxia. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **305**, R1031–R1039.
 - 73) Sharpe, A.L., Calderon, A.S., Andrade, M.A., Cunningham, J.T., Mifflin, S.W., & Toney, G.M. (2013) Chronic intermittent hypoxia increases sympathetic control of blood pressure: role of neuronal activity in the hypothalamic paraventricular nucleus. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, **305**, H1772–H1780.
 - 74) An, Q. & En-Sheng, Ji. (2014) The nervous mechanism of sympathetic over activity induced by chronic intermittent hypoxia. *J. Pulm. Respir. Med.*, **8**, 451.
 - 75) Daulatzai, M.A. (2012) Pathogenesis of Cognitive Dysfunction in Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Hypothesis with Emphasis on the Nucleus Tractus Solitarius. *Sleep Disord.*, **2012**, 1–18.
 - 76) Esler, M., Eikelis, N., Schlaich, M., Lambert, G., Alvarenga, M., Dawood, T., Kaye, D., Barton, D., Pier, C., Guo, L., et al. (2008) Chronic mental stress is a cause of essential hypertension: presence of biological markers of stress. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **35**, 498–502.
 - 77) Davern, P.J. & Head, G.A. (2011) Role of the medial amygdala in mediating responses to aversive stimuli leading to hypertension. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, **38**, 136–143.
 - 78) Vinson, G.P. (2007) Angiotensin II, corticosteroids, type II diabetes and the metabolic syndrome. *Med. Hypotheses*, **68**, 1200–1207.
 - 79) Matthews, K., Schwartz, J., Cohen, S., & Seeman, T. (2006) Diurnal cortisol decline is related to coronary calcification. *Psychosom. Med.*, **68**, 657–661.
 - 80) Garg, R. & Adler, G.K. (2009) in Textbook of Nephro-Endocrinology (Singh, A. & Williams G. eds), Elsevier, Burlington, MA.
 - 81) Clamage, D.M., Sanford, C.S., Vander, A.J., & Mouw, D.R. (1976) Effects of psychosocial stimuli on plasma renin activity in rats. *Am. J. Physiol.*, **231**, 1290–1294.
 - 82) Carrasco, G.A. & Van de Kar, L.D. (2003) Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.*, **463**, 235–272.
 - 83) Johnson, A.K. & Grippo, A.J. (2006) Sadness and broken hearts: neurohumoral mechanisms and co-morbidity of ischemic heart disease and psychological depression. *J. Physiol. Pharmacol.*, **57**(Suppl 11), 5–29.
 - 84) Hlavacova, N. & Jezova, D. (2008) Chronic treatment with the mineralocorticoid hormone aldosterone results in increased anxiety-like behavior. *Horm. Behav.*, **54**, 90–97.
 - 85) Funder, J.W. (2009) Reconsidering the roles of the mineralocorticoid receptor. *Hypertension*, **53**, 286–290.
 - 86) Geerling, J.C., Engeland, W.C., Kawata, M., & Loewy, A.D. (2006) Aldosterone target neurons in the nucleus tractus solitarius drive sodium appetite. *J. Neurosci.*, **26**, 411–417.
 - 87) Aguilera, G., Kiss, A., Luo, X., & Akbasak, B.S. (1995) The renin angiotensin system and the stress response. *Ann. N. Y. Acad. Sci.*, **771**(1 Stress), 173–186.
 - 88) von Bohlen und Halbach, O. & Albrecht, D. (1998) Mapping of angiotensin AT1 receptors in the rat limbic system. *Regul. Pept.*, **78**, 51–56.
 - 89) Yang, R.-H., Jin, H., Chen, S.J., Wyss, J.M., & Oparil, S. (1992) Blocking hypothalamic AT1 receptors lowers blood pressure in salt-sensitive rats. *Hypertension*, **20**, 755–762.
 - 90) Krause, E.G., de Kloet, A.D., Scott, K.A., Flak, J.N., Jones, K., Smeltzer, M.D., Ulrich-Lai, Y.M., Woods, S.C., Wilson, S.P., Reagan, L.P., et al. (2011) Blood-Borne Angiotensin II Acts in the Brain to Influence Behavioral and Endocrine Responses to Psychogenic Stress. *J. Neurosci.*, **31**, 15009–15015.
 - 91) Davern, P.J., Chen, D., Head, G.A., Chavez, C.A., Walther, T., & Mayorov, D.N. (2009) Role of Angiotensin II Type 1A Receptors in Cardiovascular Reactivity and Neuronal Activation After Aversive Stress in Mice. *Hypertension*, **54**, 1262–1268.
 - 92) Marvar, P.J., Vinh, A., Thabet, S., Lob, H.E., Geem, D., Ressler, K.J., & Harrison, D.G. (2012) T lymphocytes and vascular inflammation contribute to stress-dependent hypertension. *Biol. Psychiatry*, **71**, 774–782.
 - 93) Moretti, J.L., Burke, S.L., Davern, P.J., Evans, R.G., Lambert, G.W., & Head, G.A. (2012) Renal sympathetic activation from long-term low-dose angiotensin II infusion in rabbits. *J. Hypertens.*, **30**, 551–560.

- 94) Wilck, N., Matus, M.G., Kearney, S.M., Olesen, S.W., Forslund, K., Bartolomeus, H., Haase, S., Mähler, A., Balogh, A., Markó, L., et al. (2017) Salt-responsive gut commensal modulates T_H17 axis and disease. *Nature*, **551**, 585–589.
- 95) Ferguson, J.F., Aden, L.A., Barbaro, N.R., Van Beusecum, J.P., Xiao, L., Simmons, A.J., Warden, C., Pasic, L., Himmel, L.E., Washington, M.K., et al. (2019) High dietary salt-induced DC activation underlies microbial dysbiosis-associated hypertension. *JCI Insight*, **4**, e126241.
- 96) Yang, T., Santisteban, M.M., Rodriguez, V., Li, E., Ahmari, N., Carvajal, J.M., Zadeh, M., Gong, M., Qi, Y., Zubcevic, J., et al. (2015) Gut dysbiosis is linked to hypertension. *Hypertension*, **65**, 1331–1340.
- 97) Adnan, S., Nelson, J.W., Ajami, N.J., Venna, V.R., Petrosino, J.F., Bryan, R.M. Jr., & Durgan, D.J. (2017) Alterations in the gut microbiota can elicit hypertension in rats. *Physiol. Genomics*, **49**, 96–104.
- 98) Mell, B., Jala, V.R., Mathew, A.V., Byun, J., Waghulde, H., Zhang, Y., Haribabu, B., Vijay-Kumar, M., Pennathur, S., & Joe, B. (2015) Evidence for a link between gut microbiota and hypertension in the Dahl rat. *Physiol. Genomics*, **47**, 187–197.
- 99) Marques, F.Z., Nelson, E., Chu, P.Y., Horlock, D., Fiedler, A., Ziemann, M., Tan, J.K., Kuruppu, S., Rajapakse, N.W., El-Osta, A., et al. (2017) High-Fiber Diet and Acetate Supplementation Change the Gut Microbiota and Prevent the Development of Hypertension and Heart Failure in Hypertensive Mice. *Circulation*, **135**, 964–977.
- 100) Senghor, B., Sokhna, C., Ruimy, R., & Lagier, J.C. (2018) Gut microbiota diversity according to dietary habits and geographical provenance. *Human Microbiome Journal*, **7-8**, 1–9.
- 101) Jama, H.A., Beale, A., Shihata, W.A., & Marques, F.Z. (2019) The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovasc. Res.*, **115**, 1435–1447.
- 102) Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., Wu, S., Liu, W., Cui, Q., Geng, B., et al. (2017) Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, **5**, 14.
- 103) Yan, Q., Gu, Y., Li, X., Yang, W., Jia, L., Chen, C., Han, X., Huang, Y., Zhao, L., Li, P., et al. (2017) Alterations of the Gut Microbiome in Hypertension. *Front. Cell. Infect. Microbiol.*, **7**, 381.
- 104) Dan, X., Mushi, Z., Baili, W., Han, L., Enqi, W., Huanhu, Z., & Shuchun, L. (2019) Differential Analysis of Hypertension-Associated Intestinal Microbiota. *Int. J. Med. Sci.*, **16**, 872–881.
- 105) Li, J., Zhao, F., Wang, Y., Chen, J., Tao, J., Tian, G., Wu, S., Liu, W., Cui, Q., Geng, B., et al. (2017) Gut microbiota dysbiosis contributes to the development of hypertension. *Microbiome*, **5**, 14.
- 106) Luo, T., Ji, W.J., Yuan, F., Guo, Z.Z., Li, Y.X., Dong, Y., Ma, Y.Q., Zhou, X., & Li, Y.M. (2016) Th17/Treg Imbalance Induced by Dietary Salt Variation Indicates Inflammation of Target Organs in Humans. *Sci. Rep.*, **6**, 26767.
- 107) Wilck, N., Matus, M.G., Kearney, S.M., Olesen, S.W., Forslund, K., Bartolomeus, H., Haase, S., Mähler, A., Balogh, A., Markó, L., et al. (2017) Salt-responsive gut commensal modulates T_H17 axis and disease. *Nature*, **551**, 585–589.
- 108) Jama, H.A., Beale, A., Shihata, W.A., & Marques, F.Z. (2019) The effect of diet on hypertensive pathology: is there a link via gut microbiota-driven immunometabolism? *Cardiovasc. Res.*, **115**, 1435–1447.
- 109) Wang, L., Zhu, Q., Lu, A., Liu, X., Zhang, L., Xu, C., Liu, X., Li, H., & Yang, T. (2017) Sodium butyrate suppresses angiotensin II-induced hypertension by inhibition of renal (pro)renin receptor and intrarenal renin-angiotensin system. *J. Hypertens.*, **35**, 1899–1908.
- 110) Ganesh, B.P., Nelson, J.W., Eskew, J.R., Ganesan, A., Ajami, N.J., Petrosino, J.F., Bryan, R.M. Jr., & Durgan, D.J. (2018) Prebiotics, Probiotics, and Acetate Supplementation Prevent Hypertension in a Model of Obstructive Sleep Apnea. *Hypertension*, **72**, 1141–1150.
- 111) Bartolomeus, H., Balogh, A., Yakoub, M., Homann, S., Markó, L., Höges, S., Tsvetkov, D., Krannich, A., Wundersitz, S., Avery, E.G., et al. (2019) Short-Chain Fatty Acid Propionate Protects From Hypertensive Cardiovascular Damage. *Circulation*, **139**, 1407–1421.
- 112) Kim, S., Goel, R., Kumar, A., Qi, Y., Lobaton, G., Hosaka, K., Mohammed, M., Handberg, E.M., Richards, E.M., Pepine, C.J., et al. (2018) Imbalance of gut microbiome and intestinal epithelial barrier dysfunction in patients with high blood pressure. *Clin. Sci. (Lond.)*, **132**, 701–718.
- 113) Mowry, F.E. & Biancardi, V.C. (2019) Neuroinflammation in hypertension: the renin-angiotensin system versus pro-resolution pathways. *Pharmacol. Res.*, **144**, 279–291.
- 114) Tian, R., Hou, G., Li, D., & Yuan, T.F. (2014) A possible change process of inflammatory cytokines in the prolonged chronic stress and its ultimate implications for health. *ScientificWorldJournal*, **2014**, 780616.
- 115) Shih, R.H., Wang, C.Y., & Yang, C.M. (2015) NF-kappaB Signaling Pathways in Neurological Inflammation: A Mini Review. *Front. Mol. Neurosci.*, **8**, 77.
- 116) Wei, S.G., Zhang, Z.H., Beltz, T.G., Yu, Y., Johnson, A.K., & Felder, R.B. (2013) Subfornical organ mediates sympathetic and hemodynamic responses to blood-borne proinflammatory cytokines. *Hypertension*, **62**, 118–125.
- 117) Wei, S.G., Yu, Y., Zhang, Z.H., & Felder, R.B. (2015) Proinflammatory cytokines upregulate sympathoexcitatory mechanisms in the subfornical organ of the rat. *Hypertension*, **65**, 1126–1133.
- 118) Bardgett, M.E., Holbein, W.W., Herrera-Rosales, M., & Toney, G.M. (2014) Ang II-salt hypertension depends on neuronal activity in the hypothalamic paraventricular nucleus but not on local actions of tumor necrosis factor- α . *Hypertension*, **63**, 527–534.
- 119) Sriramula, S., Cardinale, J.P., & Francis, J. (2013) Inhibition of TNF in the brain reverses alterations in RAS components and attenuates angiotensin II-induced hypertension. *PLoS One*, **8**, e63847.
- 120) Shi, P., Diez-Freire, C., Jun, J.Y., Qi, Y., Katovich, M.J., Li, Q., Sriramula, S., Francis, J., Summers, C., & Raizada, M.K. (2010) Brain microglial cytokines in neurogenic hypertension. *Hypertension*, **56**, 297–303.
- 121) Shen, X.Z., Li, Y., Li, L., Shah, K.H., Bernstein, K.E., Lyden, P., & Shi, P. (2015) Microglia participate in neurogenic regulation of hypertension. *Hypertension*, **66**, 309–316.
- 122) Santisteban, M.M., Ahmari, N., Carvajal, J.M., Zingler, M.B., Qi, Y., Kim, S., Joseph, J., Garcia-Pereira, F., Johnson, R.D., Shenoy, V., et al. (2015) Involvement of bone marrow cells and neuroinflammation in hypertension. *Circ. Res.*, **117**, 178–191.
- 123) Mowry, F.E. & Biancardi, V.C. (2019) Neuroinflammation in hypertension: the renin-angiotensin system versus pro-resolution pathways. *Pharmacol. Res.*, **144**, 279–291.

著者寸描

●野田 昌晴 (のだ まさはる)



東京工業大学科学技術創成研究院特任教授
生体恒常性研究ユニットリーダー、医学博士（京都大学）。

■略歴 1977年京都大学工学部卒業。79年同大学院工学研究科修士課程修了。83年同大学院医学研究科生理系専攻博士課程修了、博士（医学）。同年日本学術振興会奨励研究員。84年京都大学医学部助手（医化学第二講座）。85年京都大学医

学部助教授（分子遺伝学講座）。89年マックス・プランク発生生物学研究所客員研究員。91年基礎生物学研究所教授（総合神経生物学研究部門）。総合研究大学院大学教授（基礎生物学）を経て2019年より現職。

■研究テーマと抱負 高血圧と肥満（脂肪蓄積）の発生メカニズム。基礎研究が社会の役に立てたら望外の喜びです。

■ウェブサイト <http://nodalab.rcb.iir.titech.ac.jp/>

■趣味 というほどのものなし。