

## 「高血圧の病態形成における鉄の関与と新規予防戦略の確立」

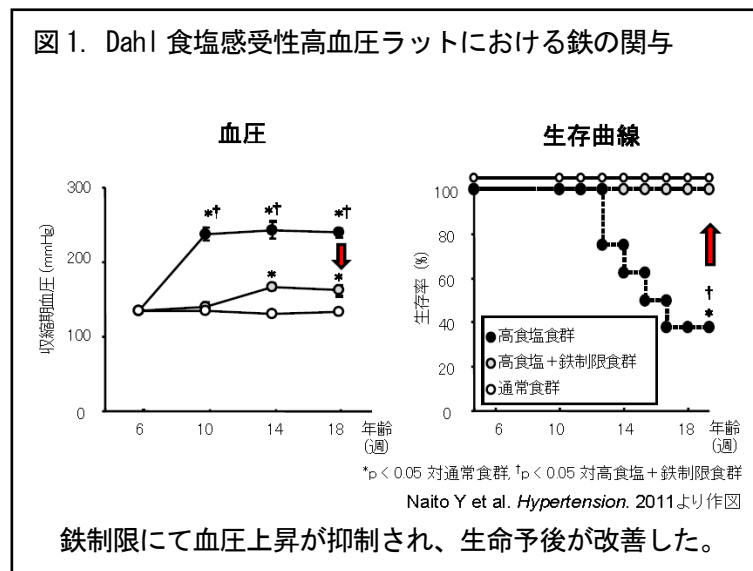
兵庫医科大学 内科学 循環器内科

内藤由朗

### 1. 研究の背景と目的

鉄は生体にとって必須元素であるが、慢性的な鉄過剰状態は酸化ストレス・高血圧・動脈硬化の原因となる。我々は、これまでに病態モデル動物を用い、食塩感受性高血圧、慢性腎臓病 (CKD) の病態形成における鉄の関与を明らかにし、鉄制限による病態抑制効果を示してきた (Naito Y et al. *Hypertension*. 2011、Naito Y et al. *Journal of Hypertension*. 2012、Naito Y et al. *Journal of Hypertension*. 2013)。

具体的には、食塩感受性高血圧モデル動物である Dahl 食塩感受性高血圧ラットを用いて、食塩感受性高血圧の心血管リモデリングにおける鉄の関与を明らかにしている。Dahl 食塩感受性高血圧ラットは高食塩負荷を行うと、血圧が上昇し心不全や CKD、脳卒中を発症する。この高食塩食を負荷した Dahl 食塩感受性高血圧ラット大動脈組織中の鉄含有量が、通常食を与えたラットより多いこと、そして、このラットに高食塩・鉄制限食を与えると、高食塩負荷にもかかわらず血圧上昇が抑制され、生命予後が改善されることを明らかにした (図 1)。



一方、肺高血圧症はいくつかの新薬により治療成績が向上してきているが、その本態は原因不明であり生命予後は未だ不良である。最近、肺高血圧症患者における鉄欠乏の合併、鉄欠乏が肺高血圧症患者の重症度や予後に関係することが欧米より報告されており、肺高血圧症と鉄の関係が注目されている。しかし、肺高血圧症病態形成における鉄の関与を検討した報告は国内外において未だ存在しない。

本研究は、我々が発見した高血圧における鉄の関与・分子機構において未だ解明されていない基礎的な問題を解決し、患者さんに貢献するための研究基盤を確立することが目的である。

### 2. 研究方法・研究内容

本研究は、高血圧の病態形成における鉄の関与を肺高血圧症モデル動物および重度高血圧モデル動物を用いた実験より検討する。

## 2-1. 肺高血圧症モデル動物を用いた検討

10週齢雄性 Sprague-Dawley ラットにモノクロタリン (MCT) という肺動脈に障害を与える薬剤を 60mg/kg 投与(皮下注射)し、肺高血圧症モデルを作成する。このラットに食事性鉄制限をおこない、鉄制限に伴う肺動脈および心機能の生理的変化・生命予後を解析し、肺高血圧症病態形成における鉄の関与および鉄制限の効果を検討する。

## 2-2. 脳卒中易発性高血圧自然発症ラットを用いた検討

次に、脳卒中易発性高血圧自然発症ラット (SHRSP) を用い、重度高血圧の病態形成における鉄の関与を検討する。SHR-SP は遺伝的に高血圧、脳血管障害を発症し、高血圧進展に伴う心血管系疾患の病態モデルとして頻用されており、このラットを用いてこれまでに多くの研究・論文発表がなされている。このラットに食事性鉄制限をおこない、鉄制限に伴う病態変化・生命予後を解析し、重度高血圧病態形成における鉄の関与および鉄制限の効果を検討する。

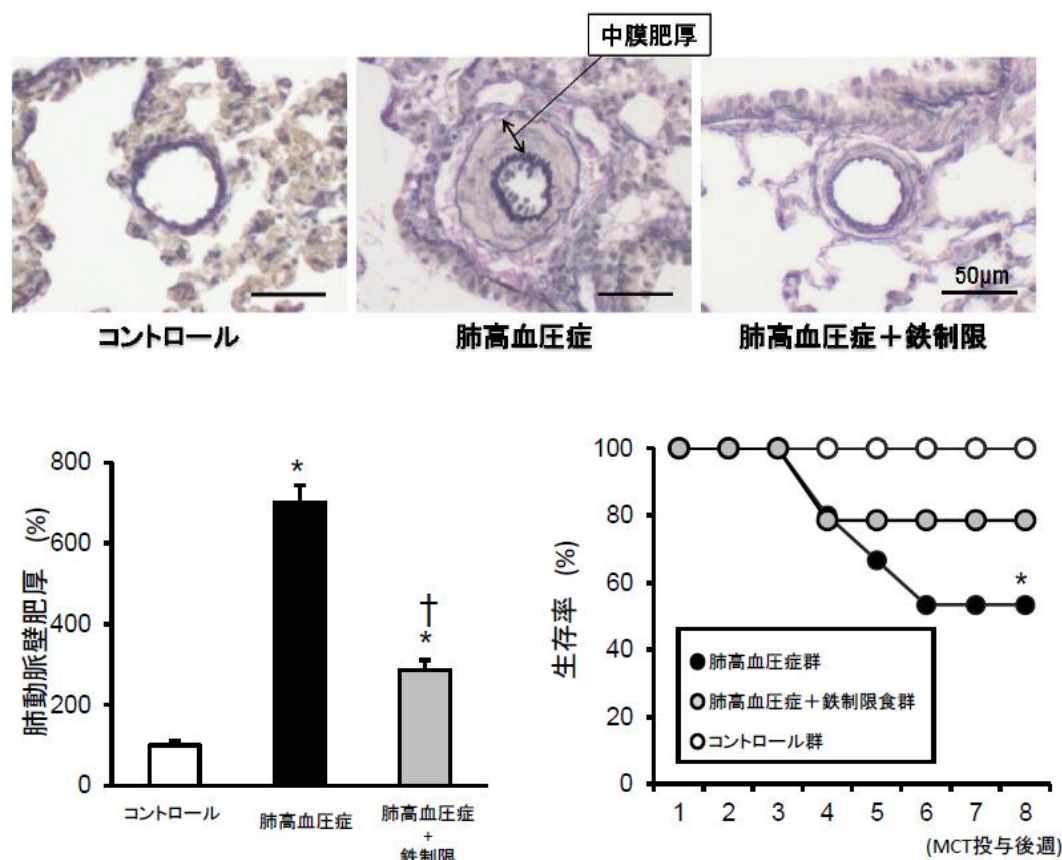
## 3. 研究成果

### 3-1. 肺高血圧症モデル動物を用いた検討

Sprague-Dawley ラットに MCT を投与したところ、4週間後には肺動脈圧・右心室圧が上昇し右心室機能の低下を認めたが、食事性鉄制限をおこなうとそれらが抑制された。組織学的検討では、MCT 投与肺高血圧症群では肺動脈血管平滑筋肥大を認めたが、食事性鉄制限をおこなうとその肥大が抑制された。さらに、MCT 投与 8 週後の生存率解析の結果、肺高血圧症群は右心不全を呈し生存率は 50%に低下したが、鉄制限群では 80%と改善した (図 2)。

次に、肺高血圧症病態形成における鉄の関与を検討するために、細胞内への鉄取り込みに重要な役割を担うトランスフェリン受容体 1 について検討したところ、興味深いことに MCT 投与肺高血圧症モデル肺動脈および右心室におけるトランスフェリン受容体 1 発現は亢進していた。

図2. モノクロタリンによる肺高血圧症モデルラットにおける鉄制限の効果  
(エラスチカファンギーソン染色) と生存曲線



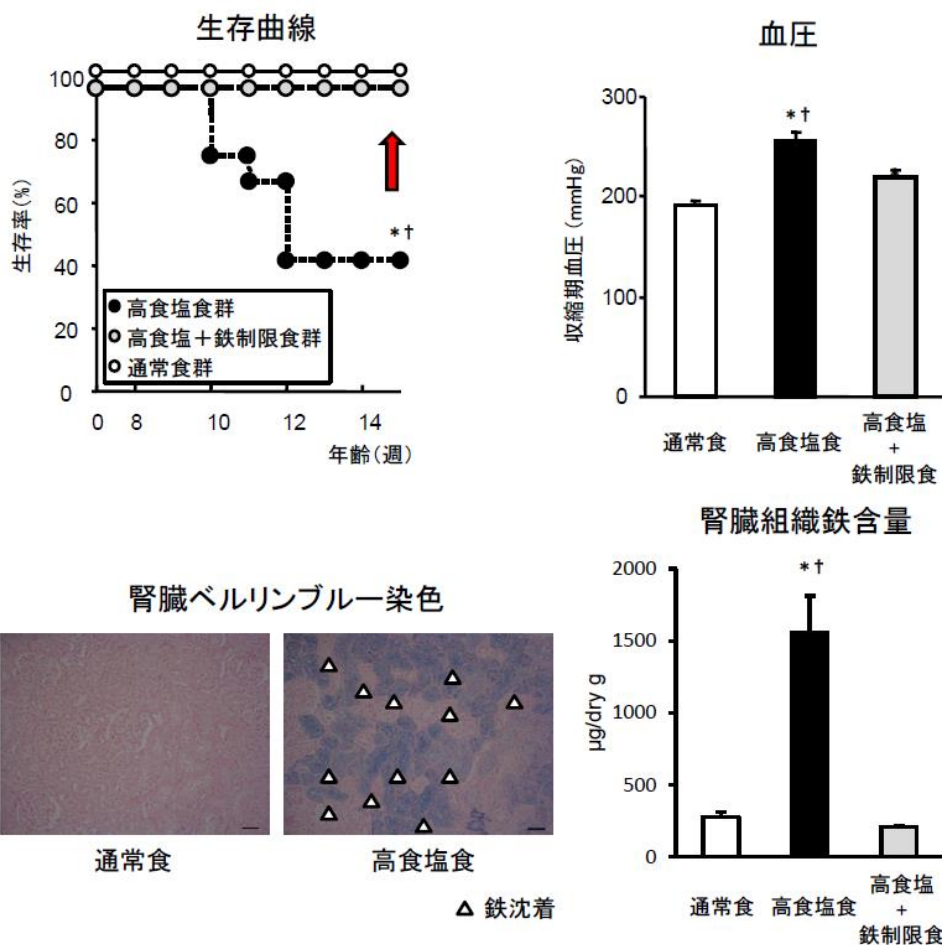
\*p < 0.05 対コントロール群, †p < 0.05 対肺高血圧症群  
Naito Y et al. *BBRC*. 2013より作図

肺動脈中膜肥厚が食事性鉄制限にて抑制され、生存率は改善した。

### 3-2. 脳卒中易発性高血圧自然発症ラットを用いた検討

高食塩食を負荷した SHR-SP は重度高血圧、高血圧性腎硬化症を呈し、8 週間の観察期間で生存率は 40%と低下した。さらに、高食塩食を負荷した SHR-SP 腎臓では鉄取り込みに関与するトランスフェリン受容体 1 および divalent metal transporter 1 発現が亢進し、尿細管では鉄が著明に沈着し、腎臓組織中鉄含有量が増加していた。しかしながら、これらの変化は食事性鉄制限で減弱した。さらに、高食塩+鉄制限食群では血圧上昇および腎硬化所見が抑制され、生存率は 100%に改善した (図 3)。

図3. 脳卒中易発性高血圧自然発症ラットにおける鉄制限の効果および腎臓鉄過剰沈着



\*p < 0.05 対通常食群, †p < 0.05 対高食塩+鉄制限食群

Naito Y et al. *Plos One*. 2013より作図

食事性鉄制限にて生命予後が改善した。

高食塩食を负荷した SHR-SP 腎臓尿細管では、鉄沈着を著明に認めた。

#### 4. 生活や産業への貢献および波及効果

肺高血圧症および重度高血圧モデル動物において、それぞれの病態形成過程における鉄取り込み異常・鉄の関与が示唆された。さらに、これら病態に対する食事性鉄制限の効果が示された。日常臨床において、鉄剤は様々な病態の予防・治療に頻用されている。本研究結果は、鉄が肺高血圧症を含む高血圧の憎悪因子である可能性を示しており、高血圧患者の今後の予防・治療法開発に貢献すると考える。