

総 説

交感神経と腎疾患

大島直紀

防医大誌 (2022) 47 (4) : 201-207

要旨：これまで交感神経と腎疾患の結びつきは多く報告されているが、その関係を実際に明瞭化した報告は少ない。交感神経活動の亢進により、高血圧に加えて尿蛋白増加、腎機能増悪の報告はあるものの、その詳細な機序に関しては依然として不明な点が多い。交感神経活動を抑制する降圧療法として、2009年に腎デナベーション治療が提起されたが、現在、本邦の臨床現場で日常的には用いられていないのが現状である。本稿において交感神経と腎疾患において、筆者らの研究結果を交えて解説したい。

索引用語： 尿毒症物質 / 交感神経中枢 / RVLM / 活動電位
/ 腎デナベーション

緒 言

交感神経と腎疾患の結びつきは以前より多く報告されている。交感神経線維は腎糸球体の輸入・輸出の両細動脈に存在し¹⁾、交感神経活動の亢進により腎機能低下、尿蛋白の増加が生じることが示されている²⁾。また、2009年にKrum, Eslerら^{3,4)}により腎デナベーション治療が提唱され、腎交感神経活動の抑制が著明な降圧効果をもたらすことが報告された。その後同治療法は有効性が認められないとする報告があり⁵⁾、同治療法の施行は一時下火となるも最近になり高血圧治療として有用との報告が散見されるようになった^{6,8)}。また、筆者らはこれまで交感神経中枢ニューロンと腎疾患について研究を行ってきたが、尿酸をはじめとする尿毒素物質の蓄積により交感神経活動が亢進し高血圧発症に直結すること⁹⁾、また、腎臓で産生される抗老化蛋白であるKlotho蛋白は交感神経中枢ニューロンにも存在し、同蛋白は交感神経活動を抑制する¹⁰⁾ことを報告してきた。本稿でこれらの交感神経と腎疾患の関係について解説する。

交感神経と腎

交感神経活動の亢進により高血圧を生じ、高血圧の持続により腎機能は低下する。交感神経活動亢進により腎の傍糸球体細胞からレニンが分泌され、それに伴いアンジオテンシンII (AngII) 産生、さらにはアルドステロン産生へとつながる。AngIIの作用により近位尿細管から、またはアルドステロンの作用により集合管からNa再吸収が生じ、高血圧を生じる機序が考えられている。尿細管にもアドレナリン受容体が存在し、交感神経活動亢進による近位尿細管への直接作用として、Na再吸収が考えられている¹¹⁾。また、交感神経活動の亢進が高血圧以外にも尿蛋白、腎機能低下につながるとの報告がある。Grassiら²⁾により交感神経活動の亢進に伴い尿蛋白量は増加することが報告された。実際、後述する腎デナベーションにより交感神経の活動を抑制したところ尿蛋白の減少を認めたとの報告があり、関連性はあると考えられる¹²⁾。交感神経支配は輸入細動脈と輸出細動脈双方にあり、交感神経活動亢進により糸球体濾過率 (glomerular filtration rate: GFR) の低下が生じることが動物実験で示されている¹⁾。

また、交感神経活動の亢進と腎機能増悪についても関係が認められ、相関性が指摘されている¹³⁾ (図1)。

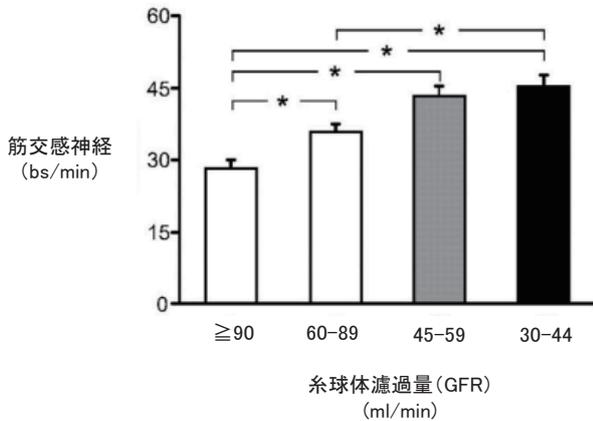


図1. 腎機能と筋交感神経活動の関係

CKD患者では糸球体濾過量(GFR)低下に伴い筋交感神経(腓骨神経)活動の亢進が認められ、各群はGFR ≥ 90 (mL/min)の群に比し筋交感神経活動の有意な増加を認めた。(文献13より改変引用)

腎デナベーション

2009年に高血圧の治療として腎デナベーション治療^{3,4)}(図2A)が提唱された。同治療法は経カテーテル的に腎動脈内腔より除神経を行う方法であり(図2A)、腎動脈壁に存在する求心性知覚神経、遠心性交感神経を同時に焼灼することにより2年間以上の降圧効果が得られるとされる。求心性知覚神経を焼灼することにより脳内の視床下部に存在する室傍核の働きを抑え、引き続いて交感神経中枢である延髄吻側腹外側野(rostral ventrolateral medulla: RVLN)ニューロンの働きを抑える¹⁴⁾。それに加えて遠心性交感神経を焼灼することで確実な降圧効果が得られるとされている。腎デナベーションにより降圧だけでなく、腎症に関しては尿蛋白減少効果も報告されており¹²⁾、腎疾患の改善効果も期待された。新しい降圧治療として注目されたが、効果がないとする報告⁵⁾もあり、本邦では一般的な治療として浸透はしなかった。しかし、最近になり有効性を示す報告

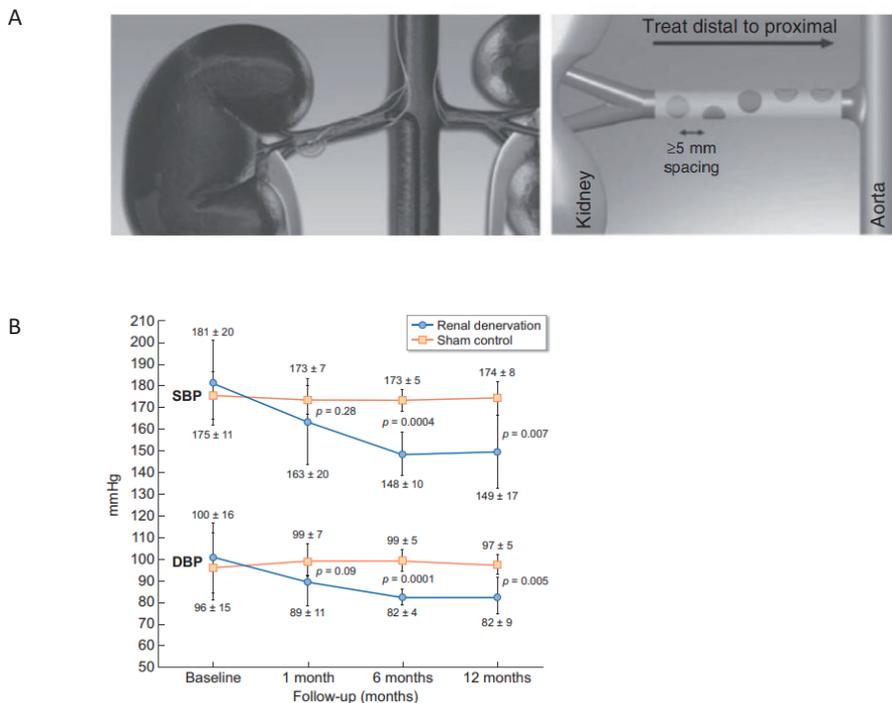


図2A. 腎デナベーション治療。両側の腎動脈壁を一定の間隔で焼灼することにより持続した降圧効果が得られる。焼灼の強さは8 W以下とされる。焼灼時間は一つの箇所2分以内、焼灼箇所は最大で6箇所までとされ、それぞれ5 mm以上の間隔をあげるとされる。(文献3より引用)

2B. 腎デナベーション治療により得られた透析患者における降圧効果。降圧効果は1年間持続した。(文献7より改変引用)

が示され⁸⁾、慢性腎不全患者さらには透析患者にも有効^{6,7)} (図2B)との報告もあり、今後、難治性高血圧の治療法として見直しが進むものと思われる。また、腎デナベーション治療は全身の交感神経活動を抑制することができ、高血圧のみならず心、腎、血管などの臓器保護を有する¹⁵⁾ 治療法としても期待できる。

尿毒症物質とRVLMニューロン

先述したように、腎デナベーションの降圧効果の機序は、腎動脈に入力する遠心性交感神経の活動を焼灼により直接抑制することに加えて、求心性知覚神経も焼灼することで視床下部の室傍核の交感神経活動に関与するニューロンの活動抑制、さらに延髄のRVLMニューロンの活動も抑制できることにあった¹⁴⁾。実際にRVLMニューロンの活動を直接抑制できる方法があれば、確実な降圧効果に加えて心、腎、血管等の臓器保護効果が期待できる。筆者らはこれまで交感神経中枢であるRVLMニューロンについて研究を行ってきた。標本として新生ラットから摘出した「摘出脳幹精髓標本」を使用し、延髄に存在するRVLMニューロンの活動電位の発火パターン¹⁶⁾ から、延髄の交感神経中枢ネットワーク^{17,18)}、RVLMニューロンの

薬剤感受性などを調べてきた(図3)。本項目では、尿毒症物質とRVLMニューロンについて述べてみたい。

慢性腎臓病(chronic kidney disease: CKD)になると多くの患者は高血圧を合併する。「体液貯留」が最も考えられる機序とされているが、実際には体液貯留で高血圧をきたしている患者は15%程度に過ぎないとの報告もある¹⁹⁾。腎機能低下に伴い交感神経活動が亢進するとの報告があり²⁰⁾、腎機能低下に伴う要因が交感神経活動を亢進させ血圧上昇をもたらしている可能性も考えられる。そこで筆者らは腎機能低下に伴い蓄積する尿毒症物質に注目し、尿毒症物質の蓄積自体が交感神経活動を亢進させているかを調べてみた。現在、尿毒症物質は90程度が同定されている²¹⁾が、その中で尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジンを使用した。その結果、尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジンのいずれもがRVLMニューロンに対して活動亢進に働きかけ(図4)、いずれもが腎不全時の脳脊髄液中濃度のレベルにおいても同ニューロンの活動を亢進させることが判明した⁹⁾。次に、亢進したRVLMニューロンの電気活動が、末梢の交感神経線維に伝達されるための中継地にあたる脊髄中間外側核

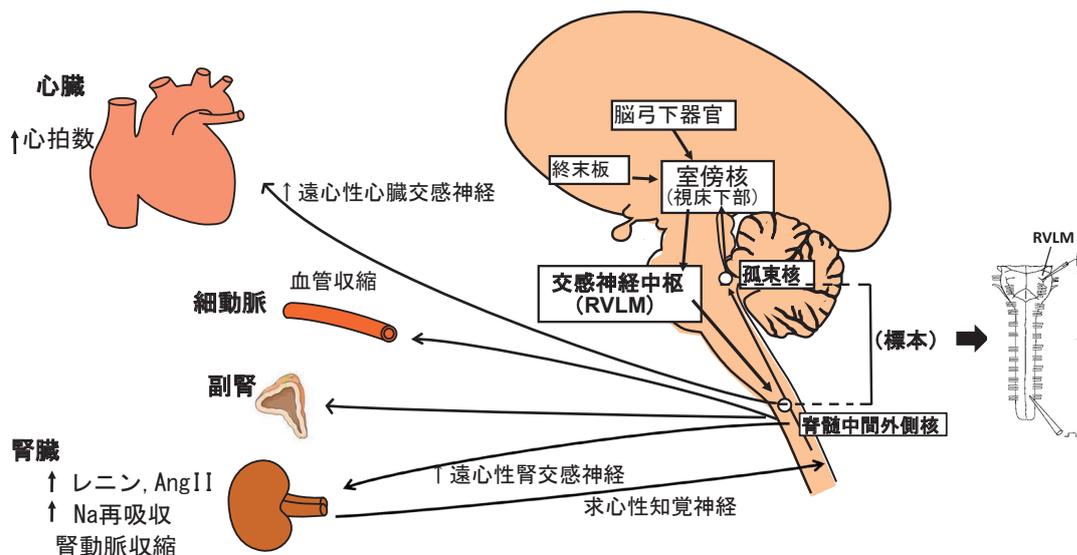


図3. 交感神経ネットワークと摘出脳幹精髓標本

交感神経中枢ニューロンは延髄のRVLM領域に存在し、同ニューロンの活動亢進により細動脈収縮による血圧上昇、心拍増加、腎よりレニン分泌、副腎髄質よりカテコラミン分泌増加が生じる。筆者らの研究において、延髄から脊髄(Th2レベル)までを一塊とする「摘出脳幹精髓標本」を使用した。

(文献29より改変引用)

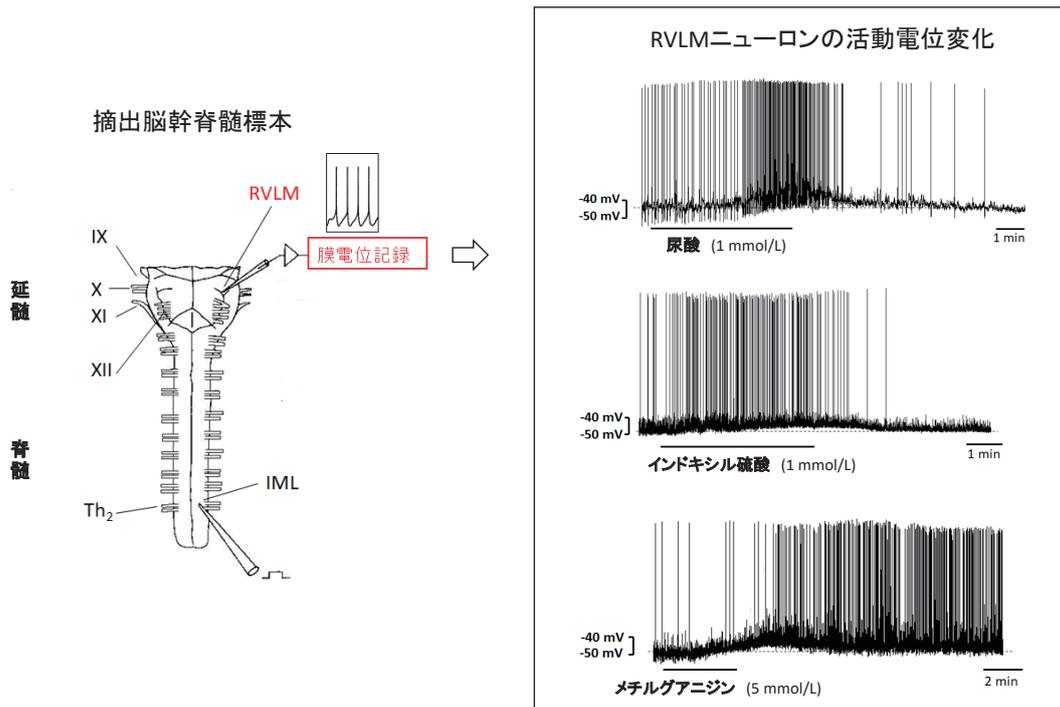


図4. 尿酸，インドキシル硫酸，メチルグアニジンの交感神経中枢ニューロンへの影響
尿酸，インドキシル硫酸，メチルグアニジンはそれぞれ直接に交感神経中枢（RVLM）ニューロンの活動を亢進させた。（文献9より改変引用）

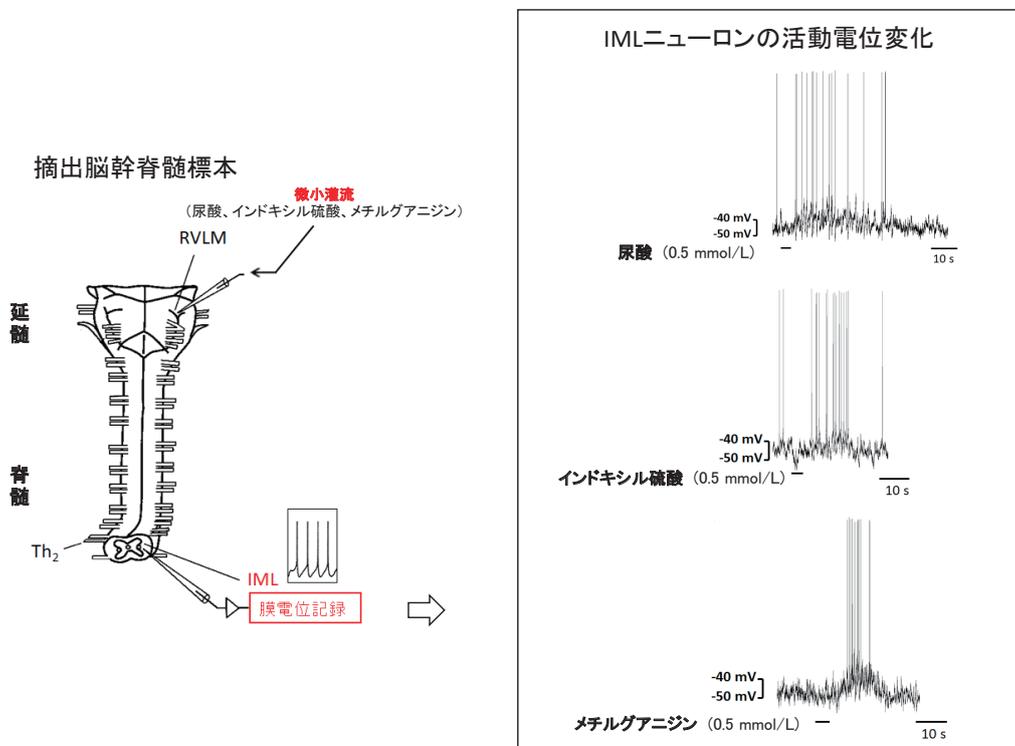


図5. RVLM領域への刺激によってもたらされるIMLニューロンの活動電位の変化
RVLM領域に微小灌流させた尿酸，インドキシル硫酸，メチルグアニジンはRVLMニューロンの活動亢進を介して，脊髓中間外側核（IML）ニューロンの活動を亢進させた。（文献9より改変引用）

(intermediolateral cell column: IML) ニューロンへ伝達されているかを確認した。延髄のRVLM領域に尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジンのそれぞれを微小灌流したところ、IMLニューロンの活動は亢進し(図5)、尿毒症物質で亢進したRVLMニューロンの電気活動がIMLニューロンに伝達されていることが証明された。これらの結果は尿毒症物質がRVLMニューロンの活動亢進に直接働きかけ、全身の交感神経活動を亢進させていることを示すものであり、慢性腎不全患者が高血圧を合併する機序の一つを示すものと考えられる。

高尿酸血症で高血圧合併頻度は高い²²⁾。尿酸は腎の近位尿細管などに存在するURAT(urate transporter) 1という輸送体を介して細胞内に取り込まれるため²³⁾、RVLMニューロンにもURAT1が存在するかを調べた。その結果、同ニューロンにURAT1の存在が認められ(図6)、尿酸はRVLMニューロンにおいてもURAT1

を介して同ニューロンに取り込まれ、その活動を亢進させている可能性が示唆された。これは、慢性腎不全のみならず高尿酸血症の患者においても高血圧を発症する機序を考えるうえで示唆に富む結果と考えられる。同様に近位尿細管に存在するインドキシル硫酸を取り込む輸送体であるOAT (organic anion transporter) 1,3, メチルグアニジンの輸送体であるOCT (organic cation transporter) 3についてもRVLMニューロンに存在するかどうかを調べた。その結果、同ニューロンにOAT1,3, あるいはOCT3が存在することが示され(図6)、これらの輸送体を介してインドキシル硫酸、メチルグアニジンはRVLMニューロンに取り込まれ、同ニューロンの活動を亢進させていることが示唆された。

また、Klotho 蛋白の交感神経活動に与える影響も調べてみた。抗老化蛋白であるKlotho 蛋白は主に腎の遠位尿細管で産生される。CKD

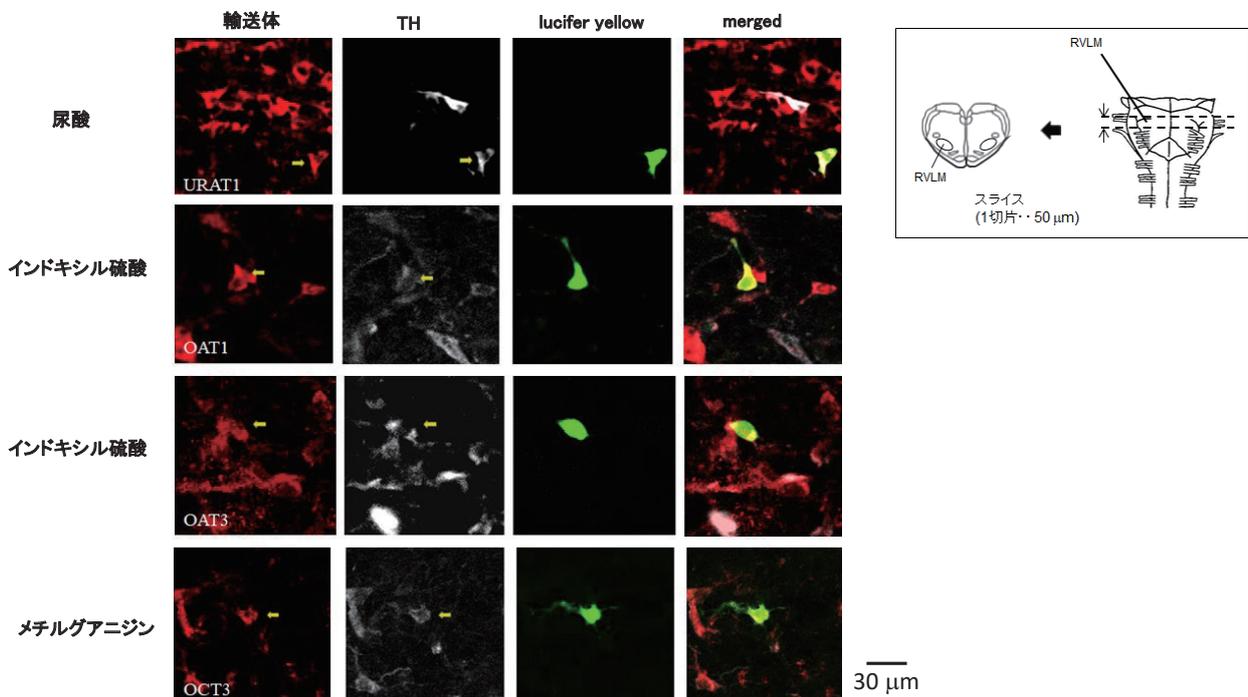


図6. 蛍光抗体法による尿酸トランスポーター (URAT1), 有機アニオントランスポーター (OAT1, OAT3), 有機カチオントランスポーター (OCT3) の染色。尿酸、インドキシル硫酸、メチルグアニジンにより活動亢進を認めたRVLMニューロン (活動電位記録中に lucifer yellow で染色) に各々の輸送体であるURAT1, OAT1,3, OCT3の存在を認めた (50 μ mのスライス標本で観察)。また、lucifer yellow で染色されたニューロンはチロシンヒドロキシラーゼ (tyrosine hydroxylase: TH) 陽性であり、RVLM領域に存在するカテコラミン含有ニューロンであることが示された。矢印は活動電位を記録したRVLMニューロンを示す。(文献9より改変引用)

により Klotho 蛋白は減少し、それに伴い動脈硬化、皮膚や性腺の萎縮、心肥大、血管石灰化、認知症などの老化促進現象を認め、血圧も上昇する。Klotho 蛋白に RVLM ニューロンの活動抑制効果があるかどうかを調べてみた。その結果、Klotho 蛋白は RVLM ニューロンに存在し、RVLM ニューロンの活動を抑制すると結果が得られた¹⁰⁾。Klotho 蛋白が交感神経活動の抑制作用を有することは、同蛋白の抗老化作用を考えるうえで大変興味深い結果と思われる。

これまでの研究結果

最後に筆者らがこれまでに行ってきた研究で得られた結果をいくつか提示する。RVLM ニューロンに直接作用し、同ニューロンの活動を抑制したのものとして、アンジオテンシン受容体拮抗薬、アルドステロン受容体拮抗薬、 β 1-アドレナリン受容体 (AR) 拮抗薬、 β 2-AR 作動薬、GLP-1、GIP^{24/27)} などが挙げられる。また、SGLT2 阻害薬も RVLM ニューロンの活動抑制作用を有し、さらには同ニューロンに SGLT2 が存在することが確認された (unpublished)。最近、SGLT2 阻害薬の血糖改善以外の効果として、降圧効果、腎保護、心保護作用が報告されている²⁸⁾ が、これらの効果は同阻害薬の交感神経活動の抑制効果と考えることもでき、今後のさらなる知見が待たれる。

おわりに

交感神経と腎に関連する最近の報告および筆者らの研究について簡単に解説した。交感神経活動を抑制することは心、腎、血管をはじめとする臓器保護の観点からも極めて重要と考えられる。腎疾患において交感神経活動との結びつきは強く、今後、交感神経活動を抑制する治療法の開発が望まれる。

利益相反

開示すべき利益相反はありません。

文 献

- 1) Denton KM, Luff SE, Shweta A, et al.: Differential neural control of glomerular ultrafiltration. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 31: 380-386, 2004.
- 2) Grassi G, Seravalle G, Ghiadoni L, et al.: Sympathetic

- nerve traffic and asymmetric dimethylarginine in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol.* 6: 2620-2627, 2011.
- 3) Krum H, Schlaich M, Whitbourn R, et al.: Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet.* 373: 1275-1281, 2009.
- 4) Esler MD, Krum H, Sobotka PA, et al.: Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomised controlled trial. *Lancet.* 376: 1903e9, 2010.
- 5) Bhatt DL, Kandzari DE, O'Neill WW, et al.: A controlled trial of renal denervation for resistant hypertension. SYMPPLICITY HTN-3 Investigators. *N Engl J Med.* 370: 1393-1401, 2014.
- 6) Ott C, Schmid A, Ditting T, et al.: Effects of renal denervation on blood pressure in hypertensive patients with end-stage renal disease: a single centre experience. *Clin Exp Nephrol.* 23: 749-755, 2019.
- 7) Scalise F, Sole A, Singh G, et al.: Renal denervation in patients with end-stage renal disease and resistant hypertension on long-term haemodialysis. *J Hypertens.* 38: 936-942, 2020.
- 8) Böhm M, Kario K, Kandzari DE, et al.: Efficacy of catheter-based renal denervation in the absence of antihypertensive medications (SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal): a multicentre, randomised, sham-controlled trial. SPYRAL HTN-OFF MED Pivotal Investigators. *Lancet.* 395(10234): 1444-1451, 2020.
- 9) Oshima N, Onimaru H, Matsubara H, et al.: Uric acid, indoxyl sulfate, and methylguanidine activate bulbospinal neurons in the RVLM via their specific transporters and by producing oxidative stress. *Neuroscience.* 304: 133-145, 2015.
- 10) Oshima N, Onimaru H, Yamagata A, et al.: Rostral ventrolateral medulla neuron activity is suppressed by Klotho and stimulated by FGF23 in newborn Wistar rats. *Auton Neurosci.* 224: 102640, 2020.
- 11) Hering L, Rahman M, Potthoff SA, et al.: Role of α 2-Adrenoceptors in Hypertension: Focus on Renal Sympathetic Neurotransmitter Release, Inflammation, and Sodium Homeostasis. *Front Physiol.* 11: 566871, 2020.
- 12) Mahfoud F, Cremers B, Janker J, et al.: Renal Hemodynamics and Renal Function After Catheter-Based Renal Sympathetic Denervation in Patients With Resistant Hypertension. *Hypertension.* 60: 419-424, 2012.
- 13) Grassi G, Biffi A, Seravalle G, et al.: Sympathetic nerve traffic overactivity in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens.* 39: 408-416, 2021.
- 14) Xu B, Zheng H, Liu X, et al.: Activation of afferent renal nerves modulates RVLM-projecting PVN neurons. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 308: H1103-1011, 2015.
- 15) Sharp TE. 3rd, Lefer DJ.: Renal Denervation to Treat Heart Failure. *Annu Rev Physiol.* 83: 39-58. 2021.
- 16) Oshima N, Kumagai H, Kawai A, et al.: Three types of putative presympathetic neurons in the rostral

- ventrolateral medulla studied with rat brainstem-spinal cord preparation. *Autonomic Neuroscience*. **84**: 40-49, 2000.
- 17) Oshima N, Kumagai H, Onimaru H, et al.: Monosynaptic excitatory connection from the rostral ventrolateral medulla to sympathetic preganglionic neurons revealed by simultaneous recordings. *Hypertens Res*. **31**: 1445-1454, 2008.
 - 18) Oshima N, Kumagai H, Iigaya K, et al.: Baro-excited Neurons in the Caudal Ventrolateral Medulla (CVLM) Recorded Using the Whole-Cell Patch-Clamp Technique. *Hypertension Research*. **35**: 500-506, 2012.
 - 19) Vasavada N, Agarwal R.: Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney International*. **64**: 1772-1779, 2003.
 - 20) Kaur J, Young BE, Fadel PJ.: Sympathetic Overactivity in Chronic Kidney Disease: Consequences and Mechanisms. *Int J Mol Sci*. **18**: 1682, 2017.
 - 21) 渡邊博志: 尿毒症物質により誘発される心腎連関を介した酸化ストレス臓器障害の分子機構. *YAKUGAKU ZASSHI*. **133**: 889-895, 2013.
 - 22) Nagahama K, Inoue T, Kohagura K, et al.: Associations between serum uric acid levels and the incidence of hypertension and metabolic syndrome: a 4-year follow-up study of a large screened cohort in Okinawa, Japan. *Hypertens Res*. **38**: 213-218, 2015.
 - 23) Endou H, Anzai N.: Urate transport across the apical membrane of renal proximal tubules. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids*. **27**: 578-584, 2008.
 - 24) Matsuura T, Kumagai H, Onimaru H, et al.: Electrophysiological properties of rostral ventrolateral medulla neurons in angiotensin II 1a receptor knockout mice. *Hypertension*. **46**: 349-354, 2005.
 - 25) Oshima N, Onimaru H, Takechi H, et al.: Aldosterone is synthesized in and activates bulbospinal neurons through mineralocorticoid receptors and ENaCs in the RVLM. *Hypertens Res*. **36**: 504-512, 2013.
 - 26) Oshima N, Onimaru H, Yamamoto K, et al.: Expression and functions of β 1- and β 2-adrenergic receptors on the bulbospinal neurons in the rostral ventrolateral medulla. *Hypertension Research*. **37**: 976-983, 2014.
 - 27) Oshima N, Onimaru H, Matsubara H, et al.: Direct effects of glucose, insulin, GLP-1, and GIP on bulbospinal neurons in the rostral ventrolateral medulla in neonatal wistar rats. *Neuroscience*. **344**: 74-88, 2017.
 - 28) Salvatore T, Galiero R, Caturano A, et al.: An Overview of the Cardiorenal Protective Mechanisms of SGLT2 Inhibitors. *Int J Mol Sci*. **23**: 3651, 2022.
 - 29) Kumagai H, Oshima N, Matsuura T, et al.: Importance of rostral ventrolateral medulla neurons in determining efferent sympathetic nerve activity and blood pressure. *Hypertension Research*. **35**: 132-141, 2012.

The relation between sympathetic nerve activities and kidney diseases

Naoki OSHIMA

J. Natl. Def. Med. Coll. (2022) **47** (4) : 201 – 207

Abstract: There are many reports which show the relation between sympathetic nerve activities and kidney disease. Increased sympathetic nerve activities lead to hypertension and hypertension exacerbates kidney functions. Furthermore, some reports show that increased sympathetic nerve activities themselves cause high levels of proteinuria or decreased renal functions. However, the detailed mechanisms between sympathetic nerve activities and kidney diseases are still unknown. As an innovative treatment to suppress sympathetic nerve activities, “renal denervation” was introduced to cure hypertension in 2009, but the treatment is not frequently used in Japan so far. In this report we explain the relation between the sympathetic nerve activities and kidney diseases, including the findings of our studies.

Key words: uremic toxins / central sympathetic nervous system /
RVLM / action potentials / renal denervation